

(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2018-536484  
(P2018-536484A)

(43) 公表日 平成30年12月13日(2018.12.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 L 31/04 (2006.01)	A 61 L 31/04	4 C 0 7 6
A 61 L 31/16 (2006.01)	A 61 L 31/16	4 C 0 8 1
A 61 L 31/14 (2006.01)	A 61 L 31/14	3 0 0
A 61 L 31/12 (2006.01)	A 61 L 31/12	
A 61 K 9/00 (2006.01)	A 61 L 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-526903 (P2018-526903)	(71) 出願人	512156316 インセプト・リミテッド・ライアビリティ ・カンパニー I N C E P T, L L C アメリカ合衆国O 2 4 2 0 マサチューセッ ツ州レキシントン、ポーター・レイン6番
(86) (22) 出願日	平成28年11月23日 (2016.11.23)	(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 肇人
(85) 翻訳文提出日	平成30年7月13日 (2018.7.13)	(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/063633	(74) 代理人	100176474 弁理士 秋山 信彦
(87) 國際公開番号	W02017/091749		
(87) 國際公開日	平成29年6月1日 (2017.6.1)		
(31) 優先権主張番号	62/319,033		
(32) 優先日	平成28年4月6日 (2016.4.6)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/260,068		
(32) 優先日	平成27年11月25日 (2015.11.25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】形状変化する薬物送達デバイス及び方法

## (57) 【要約】

特に、形状変化薬物送達デバイスと共に、生体作用薬を用いた薬物送達。エクスピボでの細長い状態から薬剤が放出されるインビボでコイルに変化する治療薬送達用デボの実施形態が含まれる。

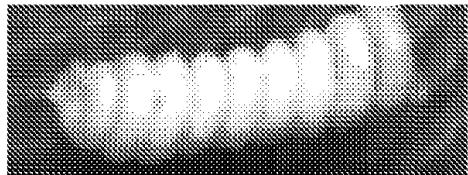


FIG. 18B

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

組織への治療薬の送達のための固体の形状変化ビヒクルを製造するプロセスであって、以下：

第1膨潤係数及び／又は第1伸長係数を有する第1ポリマー材料を、第2膨潤係数及び／又は第2伸長係数を有する第2ポリマー材料と結合させるステップを含み、

前記治療薬は、前記第1材料及び／又は前記第2材料中に配置されており、

前記固体ビヒクルは、水溶液への曝露後に形状を変化させ、前記第1材料及び前記第2材料は、水溶液中での膨潤及び／又は伸長が異なる、プロセス。

**【請求項 2】**

前駆体を架橋することにより、前記第1ポリマー材料を形成し、前記第1ポリマー材料を、架橋されて前記第2ポリマー材料を形成する第2前駆体に曝露することにより、前記第1ポリマー材料を調製するステップを含み、

前記第1ポリマー材料が、前記第1膨潤係数を有し、且つ前記第2ポリマー材料が、前記第2膨潤係数を有し、ここで、前記第2膨潤係数は、前記第1膨潤係数より低く、前記第2ポリマー材料は、水溶液への曝露後に、前記第2ポリマー材料よりも低い程度で長さが変化する、請求項1に記載のプロセス。

**【請求項 3】**

前記第1材料は、水溶液への曝露後に長さが減少する、請求項1又は2に記載のプロセス。

**【請求項 4】**

前記第1材料は、水溶液への曝露後に長さが増加する、請求項1又は2に記載のプロセス。

**【請求項 5】**

水溶液への曝露後に、前記第2材料は、長さが増加するか、又は前記第2材料は、長さが減少する、請求項1～4のいずれか1項に記載のプロセス。

**【請求項 6】**

前記第1ポリマー材料及び前記第2ポリマー材料は、型内で形成され、前記第1ポリマー材料及び前記第2ポリマー材料は、個別又は同時に前記型に導入される、請求項1～5のいずれか1項に記載のプロセス。

**【請求項 7】**

前記第1ポリマー材料及び前記第2ポリマー材料を少なくとも部分的に架橋させた後、結合した前記材料を引っ張るステップをさらに含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のプロセス。

**【請求項 8】**

前記材料が融点を超えて加熱されるか、又は前記材料が溶媒中で膨潤している間に、引っ張りステップを実施する、請求項7に記載のプロセス。

**【請求項 9】**

前記結合した材料の冷却又は乾燥ステップをさらに含む、請求項8に記載のプロセス。

**【請求項 10】**

前記第1材料が、第1前駆体と少なくとも1種の別の前駆体を架橋させることにより形成され、及び／又は前記第2材料が、第2前駆体と少なくとも1種の別の前駆体を架橋させることにより形成される、請求項1～9のいずれか1項に記載のプロセス。

**【請求項 11】**

前記第1材料が、第1前駆体を架橋させることにより形成され、前記第1材料を引っ張るステップをさらに含み、前記第1材料は、半結晶性であり、前記引っ張りステップは、前記第1材料内に晶子を配向させ、及び／又は前記引っ張りステップは、前記第1材料にネットを形成させる、請求項1～10のいずれか1項に記載のプロセス。

**【請求項 12】**

前記第1材料が、第1前駆体を架橋させることにより形成され、(i)前記第1材料を

10

20

30

40

50

引っ張ることにより、前記第1材料にノッチを形成するステップ又は( i i )前記第1材料に機械的にノッチを形成するステップをさらに含む、請求項1～10のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項13】

前記ビヒクルが、垂直断面に対して30～60度の角度で切断される末端を有するロッドである、請求項1～12のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項14】

前記材料が、複数のロッドとして提供され、前記第2材料が、前記第1材料上の1層である、請求項1～13のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項15】

前記ビヒクルが、水溶液への曝露時にコイルを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項16】

前記ビヒクルが、水溶液に曝露されると、ハイドロゲルを形成するキセロゲルである、請求項1～15のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項17】

前記ビヒクル内に配置された治療薬を含む薬物送達用デバイスであって、前記ビヒクルが、生理液に応答して形状を変化させ、前記治療薬の制御された放出をもたらすデバイス。

【請求項18】

前記ビヒクルが、生理溶液中への配置前に、少なくとも1：10のアスペクト比を有するロッドを含み、ここで、前記デバイスは、生理溶液に応答して、曲線形状にカールする、請求項17に記載のデバイス。

【請求項19】

前記ビヒクルが、水溶液に曝露されると、ハイドロゲルを形成するキセロゲルである、請求項17又は18に記載のデバイス。

【請求項20】

前記ビヒクルが、互いに結合した第1及び第2材料を含み、ここで、前記第1材料は、水溶液中で第1伸長係数及び/又は第1膨潤係数を有し、且つ前記第2材料は、水溶液中で第2伸長係数及び/又は第2膨潤係数を有し、第1及び第2係数は異なっている、請求項17～19のいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項21】

水溶液中でコイルを形成する、請求項17～20のいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項22】

前記ビヒクルが、水溶液中への導入から30秒以内にコイルを形成する、請求項21に記載のデバイス。

【請求項23】

治療薬を送達するための請求項17～22のいずれか1項に記載のデバイスの使用であって、前記ビヒクルが、眼内、結膜中、角膜上、強膜上、強膜内、眼の内壁上、眼球内、硝子体内、網膜上、網膜付近だが網膜に接触しない地点、脈絡膜上、脈絡膜内、潜在空隙内、ビヒクルを受けるために人工的に形成された管腔、眼房内、後眼房内、硝子体液と接触して、硝子体管内、硝子体液中、房水中、又は組織に導入される、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年11月25日に出願された米国仮特許出願第62/260,068号明細書及び2016年4月6日に出願された米国仮特許出願第62/319,033号明細書に対する優先権を主張するものであり、これらの特許出願は参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

**【0002】**

技術分野は、生体作用薬を用いた薬物送達に関する。

**【背景技術】****【0003】**

薬物送達は、所望の治療効果を安全に達成する必要に応じて、身体内に治療薬を輸送するための製剤、技術及びシステムを製造及び使用する技術分野である。薬物送達は、多くの科学者及び科学分野が関与する活発な分野である。治療薬を送達するための新規で、より良い方法が現在求められている。

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】**

10

**【0004】**

眼の内部が、体積が制限される異物に対して非常に敏感であり、外科的移植処置による組織の外傷は、重大な後遺症をもたらし得ることから、眼内への薬物送達デバイスの配置及びその好適な使用は困難である。配置を容易にするために細い形状で、配置後に異なるコンパクトな省スペース形状を有するデポが、TKI又は他の治療薬、例えば、タンパク質、抗体、若しくは抗体フラグメントの送達のために本明細書に記載される。薬物デポのビヒクル成分の実施形態は、エクスピリオで細いロッドの形状をした高度に生体適合性の材料であるが、インビボでは、曲線状、コイル状、或いは螺旋状のハイドロゲルに変形する。数カ月もの期間にわたっても、制御された薬剤送達に好適な条件を提供するように、ハイドロゲルマトリックス及びTKI又は他の薬剤を選択することができる。眼に有用であり、しかも一般的に身体にも有用な薬剤送達の材料及び方法が本明細書に記載される。薬剤送達のためのビヒクルとして様々な利点を有する、複雑な形状に曲がるハイドロゲルが本明細書に記載される。

20

**【図面の簡単な説明】****【0005】****【図1】ヒトの眼の斜視図である。**

【図2】部分的に切断されたヒトの眼の透視図であり、薬物送達デバイスの配置のために眼内空隙中に貫通する皮下注射針を描写する。

**【図3】ヒトの眼の断面図である。**

30

【図4】ロッドの形状が、水溶液中で曲線状のデポに変化するのを容易にする複数の切れ目又は脆弱化部分を備えるロッド状デポを示す図である。

【図5】異なるビヒクル材料の2層から製造されたロッド状デポを示す図であり、デポが水溶液への曝露後に形状を変化させるように、ビヒクル材料は、異なる膨潤又は伸長係数を有する。

【図6】一方の材料が別の材料の周りに層を形成して製造されたロッド状デポを示す図であり、デポが水溶液への曝露後に形状を変化させるように、材料は、異なる膨潤又は伸長係数を有する。

**【図7A - 7B】図5又は6のビヒクルを製造するプロセスを示す。****【図8】図6に示すビヒクルを製造するプロセスを説明する。**

40

【図9】実施例1に記載する通りに調製され、第1材料の上に1層として配置された第2材料を含む、乾燥ビヒクルの写真であり；倍率30倍で、直径の測定値を含む。

【図10A - 10C】水性生理緩衝食塩溶液中で初期のロッド形状から螺旋形状への図9のビヒクルの変化を示す3枚の連続した画像を示す。

【図11A - 11C】ヒアルロン酸を含む粘性の水性生理緩衝食塩溶液中で初期のロッド形状から螺旋形状への図9のビヒクルの変化を示す3枚の連続した画像を示す。

【図12A - 12D】ウサギの眼内で、図1に記載の通りに調製されたビヒクルの、初期ロッド形状から螺旋形状への形状の変化を示す4枚の連続した画像を示す。

**【図13A】実施例3Aに従って製造されたビヒクルの写真である。****【図13B】実施例3Bに従って製造されたビヒクルの写真である。****【図13C - 13D】実施例3Bに従って製造された単一コイル状ファイバーの2枚の画**

50

像である。

【図14A - 14B】実施例6に従って製造された、 $t = 30$ 分時点で、水和したコイル状ファイバーの寸法の図である。

【図15A - 15F】実施例10に記載するファイバーデポを製造するプロセスの写真である。

【図16A - 16C】実施例11のプロセスにより製造された、乾燥ファイバーデポ及び水和コイル状ファイバーデポの画像（水和前（16A）又は水和後（16B、16C））である。

【図17A - 17B】側面（17A）及び端面（17B）で、薬物をロードした三日月状のコーティングを含むハイドロゲルデポの画像であり、急速分解ネック形成ファイバーはすでに分解され、ファイバーの長さ方向に沿って空のカラムが残る。

【図18A】27ゲージTWニードル中にロードされた乾燥ファイバーデポ（コーティング及びネック形成ファイバー系）の画像である。

【図18B】指先の上の水和及びコイル状ファイバーデポ（薬剤：アキシチニブ）の画像である。

【図18C - 18D】水和したコイル状ファイバーデポ（薬剤：アキシチニブ）の顕微鏡写真である。

【図19】ウシIgG噴霧乾燥粒子を含有する外側ハイドロゲルにより被覆された複数のファイバーを用いた、実施例13に記載の実験の結果を記載し、コイル形状を形成するのに要した時間を示す。

【図20】ウシIgGを含有するコイル状デポを形成するのに要する時間と相関する様々な直径のビヒクルを用いた、実施例14に記載の実験の結果を示す。

【図21】眼の容積及び動作範囲を考慮して、デポに複数のファイバーを連続的に導入するための実施例15に記載の第1シリーズの実験の結果を示す。

【図22】眼の容積及び動作範囲を考慮して、デポに複数のファイバーを連続的に導入するための実施例16に記載の第2シリーズの実験の結果を示す。

【図23】乾燥ファイバーのためのネック形成メカニズムを示す図である。

【図24】ネック形成プロセスにおける結晶性の役割を示す図である。結晶性領域は、デポが溶媒（例えば、水若しくは体液）中に配置されるか、又は融点を超えて加熱されるまで、デポに寸法安定性を賦与する。

【図25A - 25C】実施例17に記載のネック形成ビヒクルのインビボ薬物送達試験の顕微鏡写真である。

【図26A - 26C】実施例17に記載のコイル状二元ポリマーのインビボ薬物送達試験の顕微鏡写真である。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0006】

眼への薬物送達は、活発な技術分野である。眼病の治療のための薬物の向上によって、制御放出デバイスをはじめとする、患者のための新たな選択肢が生まれた。一部の目薬送達デバイスは、伝統的な薬物送達デバイスと同様であり、例えば膜又は浸透圧ポンピングによりチャンバーから薬物が放出された。しかし、これらは、眼が耐容可能な体積が制限されるなどのいくつかの制限を有する。眼内の持続放出のための別のアプローチは、薬物を分解性粒子中に導入し、これを眼に注射するものであった。しかしながら、場合によつては、網膜上に定着する粒子には問題があり、接触毒性を引き起こすことがあった。この分野の革新者らは、薬物を含浸させて、眼内に挿入する乳酸グリコール酸共重合体（PLA / PGA）の生分解性ロッドである、小型薬物送達デバイスを創出した。それらが腐食するに従つて、薬物はPLA / PGAマトリックスの外部に移動することができ、このようにして、分解が放出速度を制御する。これらのデバイスは、眼内の水溶液によって腐食するにつれて、持続放出を達成する上で有効である。別のアプローチは、米国特許第2009/0252781号明細書、米国特許第2013/0071462号明細書、米国特許第8,961,501号明細書、又は米国特許第2013/0156725号明細書に

10

20

30

40

50

記載されているように、インサイチュで形成される又は様々な制御放出技術を使用する特定のハイドロゲルの使用を含むものであった。しかし、眼用の制御放出デバイスで実施することができる臨床治療の範囲を広げるために用いることができるさらに別の技術がある。以下に論じる図1～3は、眼の解剖学的構造を示す。これらの同じ技術を他の組織にも拡大することができる。

#### 【0007】

図4は、正確な曲線を有するハイドロゲルを製造する1つの技法を描写する。水溶液中にハイドロゲルを形成する膨潤性ハイドロゲル又はキセロゲル100は、複数の脆弱化部分102と共に調製される。キセロゲルという用語は、本明細書で使用されるとき、オルガノゲル又はハイドロゲルのいずれかとして作製されるかには関係なく、水溶液中でハイドロゲルを形成する材料を指す。膨潤性ビヒクル100は、水溶液中で膨潤すると、曲線形状104となる。脆弱化部分は、例えば、切れ目、裂け目、又は開口部であってよい。(集合的に、ノッチと呼ばれる)。ノッチは、意図されるノッチ若しくは他の脆弱化部分の部位に直接適用されるツールによって、又はファイバーを引っ張り、くびれ及び／若しくはノッチを形成することによって間接的に実施することができる。図5には、2つのハイドロゲル110、112が互いに結合して、バイオポリマー・ハイドロゲル又はキセロゲル114を形成する別の技法を描く。水溶液中で、ハイドロゲル110は、ハイドロゲル112よりも長く伸び、材料114は、より複雑な形状、例えば、リング114'又はコイル114''形状を形成する。二元ポリマー技術は、ノッチ形成又は脆弱化と組み合わせてもよい。本明細書の2つのハイドロゲルのペアリングは、二元ポリマーと呼ばれるが、これらは、同じ又は異なる前駆体から形成されてもよく；ハイドロゲルの構造の処理条件及び細部を操作して、異なる特性を付与することができる。さらに、2つのハイドロゲルを使用する以外に、複数のハイドロゲルを用いて、多元ポリマー材料を製造してもよく、二元ポリマーという用語は2つのハイドロゲルに限定されない。

10

20

30

40

#### 【0008】

図6は、埋込バイオポリマー技術を描き、ここで、第1のハイドロゲル122は、別のハイドロゲル124で封入されて、ビヒクル126を形成する。これに関して、封入とは、ハイドロゲルの一方が、他方のハイドロゲルの内部にあることを意味するが、封入ポリマーによって薄く被覆されている部分、又は全く被覆されていない部分があってもよく：封入が、完全である必要はない。実質的に完全に封入されたという用語は、ハイドロゲルの表面積の少なくとも約90%が、封入材料によって被覆されていることを意味する。封入は、2つのハイドロゲル同士の一体化の向上をもたらすことができ、他方のハイドロゲルとの接点で弱い付着又は滑動があれば、封入されたハイドロゲルを放出することはできない。封入ハイドロゲルで1つ又は複数のハイドロゲルを封入することができ、複数の封入ハイドロゲルは、溶液中に導入されると、優れた機械的一体化及び／若しくは高い曲率又は高速のカール形成を達成する。この例では、ハイドロゲル122は、ハイドロゲル124と比して、低い伸長係数を有する。ハイドロゲル124は、キセロゲル、又は生理溶液中のその平衡水和に対して完全な水和状態よりも低いハイドロゲルとして調製され、組織に配置されて、そこで、水性であることが想定される生理溶液を吸収する。内部ハイドロゲル122は、外側ハイドロゲル124ほど長く伸長しないため；膨潤した二元ポリマー・ハイドロゲル126は、曲線形状、例えばコイル126'；又はリング形状126''となる。リングという用語は、広義であり、円の部分、例えば、C型リング、半円、又は完全な円を含む。

50

#### 【0009】

図7Aは、形状変化ハイドロゲル材料を製造する方法を例示するフローチャートである。前駆体(架橋マトリックスを製造する上で必要となり得る、1つ又は複数の前駆体を意味する)を溶液(水性又は有機)中で調製し、型内で反応させる。型は、チューブであってもよいし、他の形状であってもよい。有用な技術である凍結乾燥を用いて、マトリックスを乾燥させる。脆弱性ゾーンは、直接又は間接的に作製される。水和すると、脆弱性ゾーンは、不規則な形状の形成、又は最終目標として特定の形状を有するゾーンの予定され

50

た形状の作製を可能にする。対照的に、脆弱部分なしで製造されるハイドロゲルは、通常、特定の寸法で選択的に膨潤させるように措置を取らない限り、あらゆる方向に膨潤することによって、均一に変化するか、或いは、他の方向では膨潤しながら一部の寸法は収縮することになる。ネッキング点まで引っ張られたファイバーは、マトリックスを湿潤させる水溶液又は溶媒に曝露されると、長さの収縮を呈示する；ネッキングについては以下に詳しく述べる。

#### 【0010】

図7Bは、バイオポリマー材料を製造する方法についてのフローチャートである。前駆体を架橋して、ハイドロゲル又はオルガノゲルマトリックスを形成する。得られたマトリックスを乾燥させる。任意選択的に、脆弱化部分を形成するように、これを処理してもよい。この実施形態では、マトリックス（典型的には、ロッド又はストランド）をその末端で固定して、特に、この実施形態のように、引っ張られている場合には、長さが減少するのを防止する。第2の前駆体を型に導入し、第1マトリックスの周囲で架橋させる。第2前駆体用の溶媒は、一般に、第1マトリックスのマトリックスを湿潤させるものであり、第1マトリックスは、収縮する傾向を有するが、その末端で固定されているために、収縮することができない。内部ハイドロゲルは、型の中心にあるか、又は型の側面と接触していてもよい。異なる膨潤及び／又は収縮特性を有するように、外側マトリックス及び内側マトリックスを選択する。これらが十分に相違すれば、得られた二元ポリマー材料は、水和の際に、複雑な、又は正確に操作された形状を呈することになる。複雑な形状の例は、有効断面積の増加のために、流体、特に、硝子体液中に存在するような粘性流体を通過する移動に対して抵抗が増大する。従って、複雑な形状は、球体又はロッドに対して、1.5～100の係数だけ増加した抵抗係数を有する形状を有し；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：1.5、2、3、5、10、20、25、50、75、90、100のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。当業者は、例えば、複数のロッド又はストランドを製造し、それらを封入マトリックス中に封入することによって、多元ポリマー材料を製造する方法を認識するであろう。

10

20

30

40

#### 【0011】

図8は、二元又は多元ポリマーを製造する様々な実施形態を示す図である。前駆体を架橋して、マトリックス150を形成してもよく、まだ湿潤している間に、これを引っ張る150'。次に、マトリックス150'を、第2マトリックス160を形成する別の前駆体で被覆して、それを被覆する（封入を含む広義の用語）ことにより、二元ポリマービヒクル162を形成することができる。これに代わり、引っ張られたマトリックス150'を乾燥させ、一定の長さに保持するか、或いは、乾燥の間、そうでなければ被っていたであろう収縮よりも少ない収縮に制限して、乾燥した伸長マトリックス150''を形成することができる。次に、マトリックス150''を使用して、二元ポリマービヒクル162を製造することができる。或いは、マトリックス150''を再水和させ、収縮させて、水和マトリックス154を形成してもよく、これをバイオポリマー又は他の目的（示していない）に使用することができる。薬剤は、マトリックス中に直接又は封入された形態のいずれかで、内側及び／若しくは外側ハイドロゲル内にあってよい。

#### 【0012】

実施例1には、水和時にコイル形状となる二元ポリマーファイバーの製造を記載する。第1溶液は、求電子性前駆体（グルタル酸スクシンイミジルで終結するマルチアームポリエチレングリコール）から製造し、第2溶液は、求電子性前駆体（アミンで終結するマルチアームポリエチレングリコール）を用いて製造した。溶液を混合し、チューブ状の型に導入した。前駆体は架橋して、マトリックスを形成し、これをファイバー状に乾燥させた。ファイバーをその元の長さの約4倍まで引っ張ったところ、ネッキングを被ることが観察されたが、これについては本明細書の他所で論じる。ファイバーをその両端を露出させて、長いチューブ状の型に入れ、ぴんと張り、両端を固定した。チューブ状の型を曲面になるように曲げ、ファイバーを型の両端の1つで保持した。求電子性及び求核性前駆体の

50

混合物を型の中に注入し、乾燥したファイバーとの接触で架橋させる。得られた材料を乾燥させて、1 cmの長さに切断したところ、0.12~0.15 mmの直径を有した(図9)。二元ポリマービヒクルは、生理緩衝溶液に曝露して10秒以内にコイルを形成して螺旋状となった(図10A~10C)が、高度に粘性の液体でも同様であった(図11A~11C)。ウサギの眼に注射すると(図12A~12D)、二元ポリマービヒクルは、それが針から発射されて約15秒以内に急速にコイル形成した。実施例3A(図13A)及び3B(図13B~13D)では、二元ポリマービヒクルの製造のさらなる実施例を明らかにする。

#### 【0013】

実施例4~6は、モデル薬剤としてアキシチニブ又はIgGを用いて製造された二元ポリマーであり；薬剤は、バイオポリマーの形状変化特性を含まずに、有効濃度でロードした。実施例6の二元ポリマービヒクル(図13B~13D)は、フルオレセインを含み、その寸法を詳細に測定した(図14A~14B)。

10

#### 【0014】

実施例7では、急速に分解する、ネック形成内部ハイドロゲルを含む二元ポリマービヒクルの製造を記載した。外部ハイドロゲルは、送達しようとする薬剤を含む。内部ハイドロゲルは、分解して、ネック形成部分が溶解すると、露出表面が増加した。ネック形成部分の形状、特に直径が変化すると、利用可能な薬物送達表面積が変化する。実施例8は、別の実施例を示し、実施例9は、沈殿による治療薬の微粒化のプロセスを詳述する。実施例10(図15A~15F)及び11は、二元ポリマービヒクルの様々な製造方法を詳述する。図16A~16B、図17A~17B、及び図18A~18Dは、これらの様々なプロセスによって製造された二元ポリマービヒクルのさらなる画像である。

20

#### 【0015】

実施例12では、実施例3A及び3Bに従って製造した二元ポリマーについての試験の結果を報告する。オルガノゲルから得られたハイドロゲルは、ハイドロゲルから得られたハイドロゲルと比較して、インビボで長い持久性を有することが観察された。この結果から、二元ポリマービヒクルの内部ハイドロゲルと外部ハイドロゲルの両方に同じ前駆体の使用が可能であることが判明した。オルガノゲル由来のハイドロゲルは、無水であった有機溶媒中で達成される高い架橋度のために、より長く持続すると考えられる。従って、二元ポリマービヒクルは、外側ハイドロゲルが完全に分解されるまで、コイル状を維持することができる。内部ハイドロゲルの早期分解によって、外側ハイドロゲルは、低圧縮性の形状に変化する、例えば、コイルを解くことになり、これは、硝子体液などの閉鎖空間では望ましくないため、上記の特徴は有用である。

30

#### 【0016】

実施例13(図19)には、様々な数の封入ハイドロゲルで製造された一連の二元ポリマービヒクルを記載する。内部ハイドロゲルの数が多いほど、コイル形成速度を加速することがわかった。コイル形成が迅速に起これば、低速のコイル形成デポの急速な導入によって起こり得る組織への潜在的損傷を最小限にすることから、眼などの感受性部位への導入には高速のコイル形成が有利である。実施例14(図20)には、ビヒクルの外側寸法は一定に保持しながら、封入ハイドロゲルの寸法を変えて製造した一連の二元ポリマービヒクルを記載する。内側ハイドロゲルが大きいほど、コイル形成が速くなる。コイル形成時間は、30秒未満であったが；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：30、25、20、15、10、5、4、3、2、1秒のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。

40

#### 【0017】

実施例15及び16(図21~22)には、ビヒクルを提供する複数の二元ポリマーの使用を説明する。モノリシック(数がただ1つの)二元ポリマービヒクルを配置するのではなく、複数の二元ポリマーセグメントが提供される。サイズが限定される空隙又は空間への注射を可能にするために、ロッド又は長いファイバーを複数のセグメントに切断することができる。例えば、眼は、約24mmの内径を有する。60mmのファイバーの注射

50

は、もし急速にコイル形成しなければ、恐らく遠位の網膜に衝突して、脆弱な組織に損傷を与えるであろう。セグメントを24mm未満に切断し、アプリケーター管腔（例えば、皮下注射針）内の端から端まで配置することができる。セグメントは、それらがアプリケーターから出るとき互いに平行に滑動するように設計することができ、これにより、セグメントは、もつれのために单一の塊にコイルを形成する。ファイバーは、眼へのアプリケーターの管腔を出るときに、先行セグメントに対して横向きの運動を促進するような角度で切断してもよく、こうして、後続のセグメントは、先行セグメントを押すのを止めて、それと同時に滑動する。従って、等量のデポを安全に投与することができる。注射後にファイバーがもつれる速度、またファイバーの注射距離も、ファイバーセグメントの長さが減少するにつれて減少することが観察された。ファイバーの注射距離の減少は、ファイバーセグメントの互いの押し合い（ファイバー連行(fiber training)と呼ばれる）及び眼の内壁との接触のリスクが低くなり、より安全な注射を実現する。さらに、ある角度でのファイバーの末端の切断を用いて、ファイバー連行を減らすことができることもわかつており、30超～60未満の範囲の角度が有用である（垂直切断は0度である）が；当業者は明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：30、31、35、40、45、50、52.5、55、59、60度のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。いくつかの実施形態は、組織に集団として投与される複数のビヒクルを含み、ビヒクルは、上記のような角度を含み、単回注射又は他の単回投与で一緒に送達される。

10

20

30

40

**【0018】**

図23は、ネッキングを示し、これは、ハイドロゲル／キセロゲル／オルガノゲルが引っ張られたとき、それらの塑性変形を表す用語である。ファイバーが引っ張られると、それは伸長し始め、細くなっていく。マトリックスは架橋されるため、これを長さ方向に引っ張ると、直径の崩壊（又は非円形物体の別の幅）を引き起こす。細くなった部分は、マトリックスの配向を被る。いくつかの実施例は、ネッキングを引き起こすように軸方向に引っ張られた半結晶性材料の架橋ハイドロゲル／キセロゲル／オルガノゲルマトリックスを含む。半結晶性という用語は、ポリマーの技術分野では公知である。図24は、半結晶性マトリックスの配向を描く。形成されたとき、マトリックスは、ランダムなコイル構造をしたポリマーの架橋である。引っ張られると、マトリックスは、引っ張り軸に沿って配向する。所望であれば、マトリックスは、マトリックス中の微小ドメインの結合、特にポリマー間に形成される結晶のために、この形状を維持する。例えば、引っ張られたときに結晶化するか、又は結晶化を増大したポリマー材料は、結晶性を減少させるように条件を変更すると、長さが縮小する。ビヒクル（ハイドロゲル又はオルガノゲル）を引っ張り、乾燥させて、水和の際、結晶化ドメインが減少するにつれて、ビヒクルが収縮するように、寸法が安定した構造である半結晶性に結晶化させることができる。これに代わり、ハイドロゲル又はオルガノゲルを含むビヒクルをキセロゲルに乾燥させ、結晶化させた後、引っ張って（任意選択で加熱により）、半結晶性の、寸法が安定したロッドにすることができ、水和すると、ビヒクルは、結晶化ドメインの減少と共に収縮する。或いは、架橋したハイドロゲル又はオルガノゲルを、湿潤している間に、特定の長さまで引っ張り、溶媒が蒸発して、半結晶性の配向ファイバーから出るまでその長さを維持することができる。これ以外にも、架橋ハイドロゲル又はオルガノゲルを乾燥させて、半結晶性である非配向ファイバー又はロッドを得ることもできる。延伸時に、ファイバーは、架橋同士の分子量に左右される特有の延伸比までネッキングすることになる。治療薬又は他の材料の添加は、特有のネッキング延伸比に影響を与え、いくつかの実施例は、ネッキング構造の不適当な破断なしに有効量の薬剤を収容することができることを示した。

**【0019】**

実施例17は、ネック形成ロッド（図25A～25C）又はコイル形成二元ポリマー（図26A～26C）からの治療薬の送達についてのインビボ試験を記載する。ビヒクルは、硝子体内への配置後急速に水和し、有効量の4000×超を6ヵ月間送達した。有効濃度の薬剤の送達を長くするために、マトリックスの持続性を増大することによって、送達

50

時間を容易に調節することができる。これらの試験のための臨床関連モデルとしてアキシチニブを選択した。送達された量は非毒性である。

### 【0020】

#### 形状変化デバイス

エクスピボで第1形状を有し、インビボで第2形状に変化する薬物送達デボを作製することができる。初めの細長い形状は、標的組織への配置の外傷を最小限にすることから、配置に有用である。第2形状は、よりコンパクトな形状又は標的空間にとって有利な形状といった利点を提供する。例えば、耳腔内に配置後の形状変化は、保持に役立ち、或いは副鼻腔内に配置後の形状変化は、薬物の保持及び送達に役立ち得る。眼に関しては、コンパクトな形状は、デバイスが視覚路から外れ、時間経過による移動を阻止することを可能にする。いくつかの実施例は、ビヒクルの形状及び/又は体積変化をもたらすことを含み、これによって、形状変化前のビヒクルの形状及び寸法を有する物体と比較して、ビヒクルが最初に組織又は組織液中に配置された部位から移動する傾向が低減する。従って、真っ直ぐではない、丸くない、任意に非線形に折り畳まれている、又はコイル状である物体は、有効横断面が増加して、流体、特に硝子体液などの粘性流体を通過する移動に対してそれをより抵抗性にすることから、より容易に移動を阻止することができる。さらに、形状変化ビヒクルを用いて、開口部を介したビヒクルの通過、組織への配置が可能になり、その際、ビヒクルの形状変化及び体積変化は、開口部からのビヒクルの排出を防止する。例えば、開口部は、穿孔、針で設けた穿孔、刺入創、又は既存の経路であつてよい。経路という用語は、自然の細孔、外傷又は疾患により生じた経路、自然又は人工の管腔若しくは空隙を含む広義の用語である。

### 【0021】

本発明の一実施形態は、展開後に別のアスペクト比（展開時又は配置時）に変化する初期アスペクト比を有するビヒクル又はプロテーゼである。ビヒクルのアスペクト比は、その最も短い辺とその最も長い辺（最大長さ）の比例関係を表す。これは、一般に、1:25のように、コロンを挟んだ2つの数値によって表される。いくつかの実施形態は、1:1~1:100,000から独立に選択される、配置前及び配置後のアスペクト比を有するものを含む。当業者であれば、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：1:2、1:4、1:10、1:25、1:50、1:100、1:200、1:500、1:1000、1:2000、1:3000、1:5000、1:10000、1:50000、1:80000、1:90000のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。従って、いくつかの実施形態は、例えば、初期アスペクト比1:100及び配置後のアスペクト比1:50を含む。

### 【0022】

ビヒクル、デボ、及びプロテーゼという用語は、本明細書で互換的に使用される。ビヒクルは、薬剤の投与のための嵩を付与する媒体として使用される、通常は治療作用のない物質を指す。放出される薬物を含有するハイドロゲルは、ビヒクルである。プロテーゼという用語も同様に、医療補助として用いられるデバイスを指す。デボという用語は、ビヒクル又はプロテーゼと活性医薬剤を含む薬物送達構築物である。

### 【0023】

本発明の一実施形態は、配置後に曲線形状にカールする細いロッドの形状をしたビヒクルを含むデボ又はプロテーゼである。カールしたという用語は、曲線形状を指す広義の用語であり、曲線形状は、より特殊な形状、例えば、コイル、渦巻き、螺旋、ロールシート、円柱、又は捩じリシート、並びに不規則な曲線形状、例えば、ランダムに湾曲した構造に変化する真っ直ぐなロッドなども含む広義の用語である。いくつかの実施形態は、配置前若しくは配置後に又はその組合せで、以下：ロッド、シート、カールしたシート、ロールシート、円柱、角柱（長方形、立方体、三角形、八角形など）、球体（完全、橢円形など）、円錐、カール、コイル、曲面などの初期形状をしたビヒクルを含む。ロッドという用語は、広義であり、ファイバー又はリボンなど、その幅より長い物体を指し；この用語は、円柱に限定されないため、横断面の形状は変化し得る。コイル状ビヒクルに関して、

コイル状という用語は、連続したループを指し、方向を変えるループを含む。例えば、コイル状電話コードは、連続したループを有し、時として左巻きから右巻き螺旋へのように方向を逆転させるループを形成し得る。

#### 【0024】

本発明の一実施形態は、生理液に応答して形状を変化させた後、より大きな有効ゲージに変化する第1有効ゲージを有するビヒクルを含むデボ又はプロテーゼである。デボ又はプロテーゼの有効ゲージは、デボ又はプロテーゼが変形せずに通過することができる、少なくとも5mm長の最小直径経路を指す用語である。注射針(ニードル)は、一般に、ゲージに従って格付けされ、ゲージは、針を通過することができる物体の最大寸法の尺度である。注射針は、公称内径及び公差を有するため、公称注射針ゲージ定格が、必ずしも注射針の真の有効ゲージであるわけではない。注射針ゲージは、針の外径が減少するにつれて増加する数値である。注射針の内径は、注射針ゲージ及び肉厚(様々な製造業者により、往々にして、通常肉、薄肉、極薄肉及び超薄肉と呼ばれる)に応じて変動する。さらに、肉厚は、典型的に、デボ又はプロテーゼの直径が、針の内径の交差範囲の最小直径以下となるように、公差まで制御される。いくつかの実施形態は、0.001mm~10mmから独立に選択される、展開前の第1有効ゲージ及び展開後(水溶液に対する曝露後)の第2有効ゲージを有するデボ又はプロテーゼを含み;当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下:0.005、0.002、0.003、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.07、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.5、0.6、0.8、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5mmのいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。一般に、第1有効ゲージは、展開後の有効ゲージより小さいが、その逆方向に変化するビヒクルを製造し、使用してもよい。いくつかの実施形態は、24、25、26、26s、27、28、29、30、31、32、33、又は34のゲージ(慣習的注射針サイズと呼ばれる)を有する注射針から導入することができるデボ又はプロテーゼも含む。明らかなように、ビヒクルは、配置前又は配置後に、形状、アスペクト比、有効ゲージ、若しくはサイジングの任意の組み合わせを有するように選択してよく、こうした組み合わせは、自由に混合してよく、操作可能な実施形態を製造する必要に応じて組み合わせる。水溶液への曝露後に長さが縮小し、幅が増大する長いロッド形状は、多くの状況に有用である。

#### 【0025】

本発明の実施形態は、生理溶液中で第1伸長係数を有する第1材料と、生理溶液中で第2伸長係数を有する第2材料とを含むビヒクルであり、ここで、第1及び第2伸長係数は異なる。第1材料及び第2材料という用語は、任意であり、組成及び/又は特性の異なる材料を意味する。材料の伸長係数という用語は、乾燥状態の材料が水溶液中に配置されたときの長さの変化を指す。長さは、物品の最も長い寸法を指す。1未満の係数は、水に曝露されたとき、材料が短くなることを意味し;1を超える係数は、材料が長くなることを意味する。本発明の実施形態は、生理溶液中で第1膨潤係数を有する第1材料および生理溶液中で第2膨潤係数を有する第2材料を含むビヒクルであり、ここで、第1及び第2膨潤係数は異なる。材料の膨潤係数という用語は、乾燥状態の材料が水溶液中に配置されたときの体積の変化を指す。1未満の係数は、水に曝露されたとき、材料の体積が小さくなることを意味し;1を超える係数は、材料の体積が大きくなることを意味する。引っ張られた架橋半結晶性材料は、1未満の伸長係数を有してよいが、1超の膨潤係数を有してもよい。係数は、生理的温度で評価される。

#### 【0026】

本明細書に記載される実施例は、複数の実施形態を提供する。形状変化ビヒクルを製造する一実施形態は、第1の引っ張られた材料の周りに第2材料の層を形成するものである。第1材料は、生理溶液に曝露されると短くなるように選択して、引っ張る。層という用語は、広義であり、1つの材料の別の材料による完全な封入、材料の部分的な重なり、材料同士の連続的な接触区間、又は全域にわたり重なって若しくは全域では重ならずに互い

10

20

30

40

50

に接触するか、又はそうでなければ接触している関係にいくつかの不連続なゾーンを有する材料の結合を指す。

#### 【0027】

第1及び第2材料は、例えば、以下：ハイドロゲル、オルガノゲル、キセロゲル、ポリ乳酸（P L A）、ポリグリコール酸（P G A）、P L AとP G Aのコポリマー（P L G A）、本明細書に記載される前駆体材料、天然、合成、又は生合成ポリマーから独立に選択してよい。天然ポリマーとしては、グリコサミノグリカン、多糖、及びタンパク質が挙げられる。グリコサミノグリカンのいくつかの例として、以下のものが挙げられる：デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、キチン、ヘパリン、ケラタン硫酸、ケラト硫酸、及びそれらの誘導体、他の天然多糖類、例えば、カルボキシメチルセルロース若しくは酸化再生セルロース、天然ゴム、塞天、アガロース、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、フコイダン、フルセララン、ラミナラン、イバラノリ属（*hypnea*）、キンサイ属（*euchema*）、アラビアガム、ガムガッチ（*gum ghatti*）、カラヤガム、トラガカントガム、ローカストビーンガム、アルビノグラクタン、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチン、親水性コロイド、例えば、プロピレングリコール、ポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）、ポリ（高分子電解質複合体）などのポリオールで架橋したカルボキシメチルセルロースガム又はアルギネットガム、加水分解性若しくは分解性結合で架橋したポリ（酢酸ビニル）、並びに水膨潤性N-ビニルラクタム。他のハイドロゲルとしては、以下のものが挙げられる：C A R B O P O L（登録商標）として知られる親水性ハイドロゲル、酸性カルボキシポリマー（Carboomer樹脂は、高分子量、アリルペンタエリスリトール架橋したアクリル酸ベースのポリマーであり、アクリル酸C10～C30アルキルで修飾されている）、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、デンプングラフトコポリマー、アクリル酸ポリマー、エステル架橋ポリグルカン、ポリエーテル、例えば、ポリエチレングリコール（P E G）、ポリエチレンオキシド（P E O）、ポリエチレンオキシド-コ-ポリプロピレンオキシド（P P O）、コ-ポリエチレンオキシドブロック若しくはランダムコポリマーなどのポリアルキレンオキシド、並びにポリビニルアルコール（P V A）、ポリ（ビニルピロリジノン）（P V P）、ポリ（アミノ酸、デキストラン、又はタンパク質。高分子、架橋性、-生分解性、水溶性マクロマー、天然タンパク質若しくは多糖類をこれらの方法での使用のために適合させてもよく、そうしたものとして、例えば、コラーゲン、フィブリン（フィブリノーゲン）、アルブミン、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、及びヘパリン、ポリエチレングリコール含有前駆体などがある。ハイドロゲル、オルガノゲル、及びキセロゲルは、以下に示すように1つ又は複数の前駆体を含んでもよい。一実施形態は、P L Aファイバー、P G Aファイバー、又はハイドロゲルで被覆されたP L G Aファイバーである。

#### 【0028】

いくつかの実施形態は、これらの構造が、切れ目、裂け目、開口部、又は本明細書に記載される他の脆弱化部分などの多数の小さな欠損により特徴付けられるまで、ポリマー材料を引っ張るステップを含む。本明細書に記載されるネッキングという用語は、こうした引っ張りプロセスに関する。一般に、大きな係数、例えば、少なくとも2、又は2～10の係数で引っ張るために材料を選択するのが有用であることが判明した：当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。ネッキングプロセスの代替法は、材料を必ずしも引っ張ることなく、機械的に又は他の方法で、材料、特にロッドに脆弱化部分を導入するものである。材料は、水溶液に曝露すると、膨潤し、収縮し、又はそうでなければ形状を変化させるように、選択及び/又は処理する。脆弱化部分は、合力を所望の形状、例えば、曲線、コイル状を形成する、又はそうでなければ本明細書に詳述するように向ける。

#### 【0029】

形状変化材料を製造するための方法の一実施形態は、第1ポリマー材料を引っ張り、材

10

20

30

40

50

料を張力下で維持するか、又はそうでなければ引っ張られた形状に維持しながら、引っ張られた材料を接触させる第2材料の層を作製する。組み合わせた二元ポリマー材料を乾燥させることができる。第1材料及び第2材料は、独立に、例えば、ハイドロゲル又はオルガノゲルであるように選択してもよく、その場合、乾燥させる物質はキセロゲルを含み得る。第1ポリマー材料は、例えば、成型、架橋、共有結合、重合の開始、若しくは前駆体の混合による、その形成中、又は形成された後に、引っ張ることができる。引っ張りは、材料が湿潤又は乾燥している間に行ってよい。例えば、第1材料(材料1)を製造後、材料1を引っ張り後、第2材料(材料2)を形成後、又は複合二元材料を形成後、1つ又は複数の乾燥ステップを実施してよい。このプロセスは、複数種、すなわち2種以上、例えば、2、3、4、5種などのポリマーを含むように改変してもよい。形成、架橋、引っ張り、乾燥などは、本明細書に概説した原理に従い、任意の順で実施することができる。二元ポリマー材料という用語は、2種の材料に限定するような別の指定がない限り、少なくとも2種のポリマー材料を意味する。

10

### 【0030】

材料2層は、材料1(ロッド形状の場合は、ファイバーとも呼ばれる)の中心上(同心円)又は中心外(偏心)のいずれにあってもよく、これは、インビボでの最終形状に影響を与える。例えば、ファイバー(材料1)は、周囲層(材料2)中の同心円であっても、偏心であっても、又は材料2と接触しない部分を有してもよい。層という用語は広義であり、連続的又は部分的コーティングを含む。

20

### 【0031】

形状変化ビヒクルの別の実施形態は、異なる膨潤係数及び/又は伸長係数を有する、互いに結合した複数の材料を含む薬物送達デボである。例えば、複数のハイドロゲル層(オルガノゲル/ハイドロゲル/キセロゲル)層は、互いに接触していてもよく、これらは、異なる膨潤性で製造され、及び/又は異なる変化係数(伸長若しくは膨潤)をもたらすようにネッキング若しくは他の方法で異なる程度まで引っ張られる。使用の際、ビヒクルは、意図される部位に配置され、そこで、ビヒクルは生理溶液を吸収し、結合材料の伸長若しくは膨潤係数の不一致が、曲線及び/又はその他の形状変化を生み出す。さらに、PLGAファイバー、脆弱化部分を含むファイバー又はファイバーセグメントを低伸長要素として用いてもよく、これに、それより高い、若しくは低い伸長係数の材料を結合させると、得られる複合材料は、流体に応答して形状を変化させる。

30

### 【0032】

デバイスは、水溶液に曝露されたときの膨潤性が異なる、互いに結合された2種の材料を含んでもよい。水に曝露されると、膨潤性の差によってこれらは曲がるか、又は他の形状、例えば、曲線状若しくはコイル状に形状を変化させる。例えば、親水性材料を含む膨潤性ハイドロゲルは、疎水性材料を含むか、又はより低い割合で親水性材料を含むために、膨潤性が低いハイドロゲル又は他の材料と結合させてもよい。より具体的には、これらは、例えば、疎水性ポリマー(PLURONIC又は本明細書に記載される他の疎水性材料)を含む第2マトリックスに結合した親水性ポリマー(ポリエチレングリコール又は本明細書に記載される他の親水性材料)の第1マトリックスであってよい。架橋度及びマトリックス配向などの他の要因が同等であれば、相対的に親水性の材料の方がより大きく膨潤するため、デバイスは、材料同士の界面に生じた力によって曲がることになる。

40

### 【0033】

互いに結合された第1及び第2材料を含むビヒクルは、異なる速度で、インビボで分解する材料で製造してもよい。内部材料、例えば、ロッド、及び内部材料と接触する層を含む実施形態は、他方の前に一方が分解するように選択してもよい。残った材料は、インビボで表面積が増大するため、薬物送達の速度に影響を与える。例えば、ビヒクルを形成するために水中で収縮する内部材料を用いる実施形態は、螺旋若しくはよりコンパクトな形状、或いは、別の形状が、内部材料に対して急速に分解する材料を使用することができると想定している。従って、残りの材料(送達しようとする薬物又は他の薬剤を含む材料であってもよい)は、例えば、1.5~3の係数で増加する表面積を有し得る。分解の相対

50

速度の例は、1～10であり、例えば、ある材料は、他方の材料の速度の2倍又は5倍の速度で分解する。

#### 【0034】

ビヒクルは、固体として有用である。固体という用語は、形状が堅固且つ安定しており；液体若しくは流体ではないことを意味し；変形することなく平面上でそれ自体の重量を支持するが、弾力的に変形可能であってもよく、つまり、変形応力が除去されると、その元の形状に戻る。

#### 【0035】

形状を変化させるビヒクルは、眼への薬物送達、組織若しくは器官への薬物送達、又は他の部位への薬物送達のための治療薬のデボとして用いることができる。治療薬（薬物、さらには医薬剤（API）を含む用語は、材料の形成前、形成中、又は形成後に材料に添加してもよい。薬剤は、固体若しくは懸濁液若しくは溶質若しくはコロイドなどとして直接添加してもよいし、又は例えば、分解性粒子などの薬物ビヒクル中に包埋してもよい。例えば、本明細書でアキシチニブを用いる実施例のように、微粒子化した薬剤が多くの状況において有用である。いくつかの実施形態は、0.01～100ミクロンの最大寸法を有する粒子、又は粒子状の薬剤を含み；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、0.6、1、2、4、5、6、7、8、9、10、20、50、80、90、100ミクロンのいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。粒子という用語は、広義であり、球体、ドロップ、ウィスカー、及び不規則な形状を包含する。小さなサイズの粒子は、破損箇所を有するか、又は容易に破断される細い材料の製造を回避する上で役立つ。

10

20

30

#### 【0036】

ビヒクルの導入は、例えば、カテーテル、注射により、接着剤と共に、最小侵襲性手術プロセスで、直視下手術中などで、配置及び使用部位に対して適宜実施することができる。1つの方法は、ブッシャー付き注射針を介してデボ又はプロテーゼを推進させるステップを含む。例えば、針の中を通るサイズの平滑末端を有する細いワイヤーを、小さな直径の内側容器を備えた注射器に使用することができ、これによって、細いワイヤーは、プランジャーが典型的な注射器で果たす役割を果たす。ブッシャーという用語は、広義であり、注射針から細いデボ又はプロテーゼを押し出すためのロッド、シリンダー、ワイヤー、金属、粒子又は他の様々なツール若しくは材料を指す。

#### 【0037】

従って、第1材料及び第2材料、複数の材料、又は材料1及び材料2に言及する実施形態は、独立に、前述した材料の詳細なリスト、又は以下に記載する前駆体材料のリストから選択することができる。

#### 【0038】

##### 眼の解剖学

薬物送達のためのビヒクル、デボ又はプロテーゼを配置する1つの部位は、眼の上、眼の中、又は眼の付近である。哺乳類の眼の構造は、3つの主要な層又は被膜：線維膜、血管膜、及び神経膜に分けることができる。線維膜、別名眼球強膜は、角膜及び強膜からなる眼球の外層である。強膜は、眼球の支持膜であり、眼にその白色の大部分を付与する。これは、角膜（眼の透明な前面部分）から眼底の視神経に延びている。強膜は、密に充填されたコラーゲン繊維から構成される、約70%含水率の繊維質で弹性がある保護組織である。

40

#### 【0039】

線維膜の上に結膜がある。結膜は、強膜（眼の白い部分）を覆う膜であり、瞼の内面を覆っている。結膜は、強膜を効果的に取り囲み、覆い、且つ強膜に付着する。それは、細胞組織及び結合組織を有し、幾分弹性があり、除いたり、細かく裂いたり、他の方法で取り除いて、強膜の表面部分を露出させることができる。血管膜、別名眼球血管膜は、虹彩、毛様体、及び脈絡膜を含む中間の血管付きの層である。脈絡膜は、網膜細胞に酸素を提

50

供し、呼吸の老廃物を除去する血管を含む。

【0040】

神経膜、別名眼球神経膜は、網膜を含む内部感覚器官 (inner sensory) である。網膜は、感光性の桿体及び錐体細胞並びに関連するニューロンを含む。網膜は、比較的滑らかな（しかし、湾曲した）層である。それは、異なる2つの点；中心窩及び視神経乳頭を有する。中心窩は、レンズのまさに反対側にある網膜のくぼみであり、錐体細胞が密に詰まっている。中心窩は黄斑の一部である。中心窩は、主としてヒトの色覚を担い、読むのに必要な高い視力を可能にする。視神経乳頭は、視神経が網膜を突き抜け、その内側で神経細胞と結合している網膜上の点である。

【0041】

哺乳類の眼は、2つの主なセグメント：前部及び後部にも分けることができる。前部は、前眼房及び後眼房からなる。前眼房は、虹彩の前で、角膜内皮の後ろに位置し、瞳孔、虹彩、毛様体及び房水を含む。後眼房は、虹彩の後ろで、硝子体表面の前に位置し、そこで、水晶レンズ及び小帯線維が水性環境中の水晶体前囊と水晶体後囊との間に位置している。

10

【0042】

光は目に入り、角膜を通って、2つの体液のうちの第1体液、すなわち房水へと入る。眼の屈折力全体のおよそ2/3は、一定の曲率を有する角膜に由来する。房水は、角膜を眼のレンズと結び付ける透明な塊であり、角膜の凸形状を維持するのに役立ち（レンズでの光の集中に必要である）、角膜内皮に栄養を提供する。

20

【0043】

後部は、水晶体の後ろで、網膜の前に位置する。それは、前部硝子体膜と、硝子体液、網膜、及び視神経を含むその後ろの全構造とを含む眼の約2/3を占める。レンズの反対側に、第2体液である硝子体液があり、これは、あらゆる方向でレンズ、毛様体、提勒帶及び網膜により拘束されている。それは、屈折なしで光を通し、眼の形状を維持する上で役立ち、脆弱なレンズを浮遊させている。

【0044】

図1は、強膜12、虹彩14、瞳孔16、及び瞼18を有する眼10を描写する。図2は、眼10の斜視図を描写し、レンズ20、下斜筋21、内側直筋23、及び視神経25を描写する部分的断面図を含む。図3は、眼10の断面であり、光学的に透明で、光を虹彩14に通し、レンズ20を通過させる角膜22を描写している。前眼房24は、角膜22の下にあり、後眼房26は、虹彩14とレンズ20との間にある。毛様体28はレンズ20に接続している。図3は、強膜12の上にある結膜30の一部を描写する。硝子体32は、ゼリー状の硝子体液を含み、硝子体管34がその中にいる。中心窩36は黄斑中にあり、網膜38は、脈絡膜37上に重なり、小帯隙が42に示されている。

30

【0045】

薬物送達ビヒクルの配置及び使用の部位

ビヒクルは、眼の中、眼の上、又は眼の付近の様々な地点に導入することができる。1つの箇所は、局所的である。別の箇所は、硝子体内である。使用の際、例えば、注射器（シリソジ）、カテーテル又は他のデバイスを用い、任意選択で、注射針からビヒクルを眼に送達する。薬物又は他の治療薬は、ビヒクルから眼内腔に放出される。導入部位として、以下：眼球周囲、細管、涙点、涙管、結膜上、角膜上、強膜上、強膜内、眼の内壁上、眼球内、硝子体内、網膜上、網膜付近だが網膜に接触しない地点、網膜から1~2000ミクロンの地点、脈絡膜上、脈絡膜内、潜在空隙内、デボ若しくはプロテーゼを受けるために人工的に（ユーザにより、ツールを用いて）形成された管腔、眼房内、後眼房内、硝子体液と接触して、硝子体管内、又はこれらの組み合わせが挙げられる。意図される送達部位に応じて、ビヒクル、デボ又はプロテーゼを送達するように適切なデバイスを選択することができる。いくつかの利用可能なデバイスとしては、注射器、カテーテル、カニューレ又はトロカールが挙げられ、これらは、例えば、内径が27ゲージ以下の注射針若しくはマイクロニードルを有していてもよい。注射針（ニードル）という用語は、長い、短

40

50

い、マイクロレンジス、角針、又は平滑末端針を指し、これは、金属、プラスチック、及び注射器、カテーテル、カニューレ、トロカールなどに使用され得る他の材料を含む広義の用語である。一部の配置法では、瞼を押さえるために牽引子が用いられ、ユーザは、下方ノ鼻側縁から約5～6mmの地点で結膜に小さなボタン穴をあけ、結膜をテノン鞘まで下方に切開して；強膜を露出させる。次に、平滑末端カニューレ（例えば、長さ15mm）を開口部から挿入し、ビヒクル、デポ又はプロテーゼを配置する。カニューレを取り出し、焼灼デバイスによって結膜を閉じる。

#### 【0046】

ビヒクルは、組織である部位に配置してもよい。組織という用語は、広義であり、液体若しくはガスで充填された身体空隙である器官、潜在空隙、組織コンパートメント、例えば、眼、耳又はその他の体腔を含む。様々な形状、サイズ、有効ゲージ、アスペクト比、並びに本明細書に記載されるそれ以外の形状変化薬物送達ビヒクルは、例えば、小さな既存の開口部又は小さな針孔を通して薬物送達デポを充填する空隙を形成する最小侵襲性適用又は処置により、患者の身体内又は身体上の様々な部位に配置することができる。部位の例としては、以下のものがある：硝子体液若しくは房水、小管及び膨大部、副鼻腔、関節包（例えば、膝、股関節など）、腫瘍摘出部位、生検部位、腫瘍コア、外耳道、膣、膀胱、食道、気管支、膿瘍、例えば、歯科、AV奇形部位、血管脈瘤若しくは切開部位、潜在空隙、人工的に形成された空隙若しくは潜在空隙、ペッサリー、口腔、肛門、尿道、鼻、乳房、医原性、癌、臓器、管腔、自然の管腔、血管、動脈瘤。

#### 【0047】

ビヒクル、デポ又はプロテーゼは、例えば、それらが配置される部位の一部又は全部を占めるようにサイズ決定してもよい。従って、洞部位を部分的に占めることができる。洞、気管支、又は曲がりくねった通路を介して進入することができる他の部位の場合に、形状の変化は、通路を介した配置又は通過を実現可能にする上で有用であり、形状の変化は、実際の部位での適切な配置及び被覆を可能にする。例えば、螺旋又はコイルへの形状の変化は、それが導入される開口部を通過するのに横断面が大きすぎるデポを製造することにより、空隙又は器官又は他の配置部位内にデポを固定する手段を提供する。さらに、前記コイル又は螺旋内の開放空間は、流体又は気流の経路を提供し、これによって、正常な流体又はガスの移動を、妨害されないか、又は最小限にしか妨害されないまま維持する。従って、デポを用いて、それが配置される空隙若しくは器官又は他の部位に送達するか、或いは、組織の下流まで治療薬を送達することができ、そこで、デポと接触する流体又はガスが、デポから放出された治療薬を運搬する。

#### 【0048】

本明細書に記載される材料を用いて、薬物又は他の治療薬（例えば、イメージング剤若しくはマーカ）を眼又はその付近の組織に送達することができる。疾患状態のいくつかは、眼底疾患である。眼底疾患という用語は、これらの分野の当業者には認識され、一般に、網膜、黄斑若しくは脈絡膜の血管及び完全性に影響を及ぼして、視力障害、失明又は盲目を招く後区のあらゆる眼病を指す。後区の疾患状態は、加齢、外傷、外科的介入、及び遺伝的要因に起因し得る。いくつかの眼底疾患として、加齢黄斑変性（AMD）、囊胞黄斑浮腫（CME）、糖尿病黄斑浮腫（DME）、後部ぶどう膜炎、及び糖尿病網膜症がある。一部の眼底疾患は、黄斑変性又は糖尿病網膜症などの望ましくない血管新生又は血管増殖に起因する。これらの及び他の病状のための薬物治療選択肢については本明細書の他所でさらに論じる。

#### 【0049】

下流送達の例は、脳脊髄液（CSF）への治療薬の送達のための脳室中へのデポの配置であり、これは、CSF循環を妨害することなく、治療薬を脳及び脊髄組織に分布させる。別の例は、空気循環を遮断することなく、遠位肺組織まで治療薬を分布させるための肺内の気管支系への配置である。別の例は、血流を妨害することなく、腎臓に治療薬を送達するための腎動脈内、腎動脈、若しくはその付近への配置である。別の例は、胃又は腸部位への送達のための胃内への配置である。他の例は、膀胱内の配置後に形成を変化させる

10

20

30

40

50

材料を用いた膀胱及び／又は尿管の内部に送達するための膀胱内；粘液の流れにより鼻／副鼻腔区域を介した送達及び分布のための副鼻腔内である。

### 【0050】

#### 前駆体材料

ビヒクルの材料は、オルガノゲル、ハイドロゲル、又は水溶液に曝露されると、ハイドロゲルとなるキセロゲルであってもよい。ハイドロゲルは、水溶液中で製造され、オルガノゲルは、有機溶媒中で製造される。キセロゲルは、乾燥したオルガノゲル又はハイドロゲルである。従って、ハイドロゲル及びオルガノゲルは、多くの類似点を有する方法によって製造される。ハイドロゲル及びオルガノゲルは、前駆体から製造される。前駆体は、得られるオルガノゲル又はハイドロゲルについて要望される特性を考慮して選択する。これらの製造に使用される多種の好適な前駆体がある。前駆体という用語は、架橋して、ハイドロゲル又はオルガノゲルマトリックスを形成する分子を指す。治療薬又は充填剤などの他の材料がハイドロゲル中に存在してもよいが、これらは前駆体ではない。マトリックスという用語は、オルガノゲル、キセロゲル、及びハイドロゲルに適用可能である。こうしたマトリックスは、水和可能であり、約20%w/wを超える水分を有するマトリックスを含む；当業者であれば、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：20%、99%、80%、95%、少なくとも50%などのいずれも使用可能であり、ここで、パーセンテージはw/wであり、溶媒は、ハイドロゲル用の水であることを直ちに認識するであろう。マトリックスは、水溶性分子を架橋し、ほぼ無限分子量のネットワークを形成することによって形成され得る。高含水量のハイドロゲルは、典型的には、柔らかく柔軟な材料である。米国特許出願公開第2009/0017097号明細書、米国特許出願公開第2011/0142936号明細書、及び米国特許出願公開第2012/0071865号明細書に記載されるハイドロゲル及び薬物送達系は、本明細書に提供される指針に従うことにより、本明細書の材料及び方法と共に使用するために改変でき、これらの引用文献は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれ、矛盾のある場合には本明細書が優先する。

10

20

20

30

30

### 【0051】

マトリックスは、天然、合成、又は生合成ポリマーから形成され得る。天然ポリマーは、グリコシミノグリカン(glycosaminoglycans)、多糖類、及びタンパク質を含み得る。グリコサミノグリカンのいくつかの例には、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、硫酸コンドロイチン、キチン、ヘパリン、ケラタン硫酸、ケラト硫酸、及びその誘導体がある。一般に、グリコサミノグリカンは、天然源から抽出され、精製され、誘導体化される。しかし、それらは、合成により製造されることも、細菌などの修飾された微生物により合成されることもある。これらの材料は、自然には可溶性の状態から、部分的に可溶性若しくは水膨潤性、又はハイドロゲル状態に合成により修飾できる。この修飾は、連結又はカルボキシル及び／若しくはヒドロキシル若しくはアミン基などのイオン化可能若しくは水素結合可能な官能基の、より疎水性の他の基による置換などの種々の周知の技法により達成できる。

### 【0052】

例えば、ヒアルロン酸上のカルボキシル基は、アルコールによりエステル化されて、ヒアルロン酸の溶解度を低下させる。そのようなプロセスは、ヒアルロン酸製品の種々の製造業者により利用されて、ハイドロゲルを形成するヒアルロン酸系のシート、纖維、及び布地が形成される。他の天然の多糖類、例えば、カルボキシメチルセルロース又は酸化再生セルロース、天然ゴム、寒天、アグロース(agrose)、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、フコイダン、ファーセレラン、ラミナラン、イバラノリ、キリンサイ、アラビアゴム、ガッヂゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、ローカストビーンゴム、アルビノグラクタン(arabinogalactan)、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチン、プロピレングリコールなどのポリオールと架橋されたカルボキシメチルセルロースガム又はアルギネートガムなどの親水コロイドなども、水性の環境と接触するとハイドロゲルを形成する。

40

50

## 【0053】

マトリックスは、生体安定性又は生分解性であってもよい。生物学的安定な親水性ポリマー性材料の例は、ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリラート)、ポリ(電解質錯体)、加水分解性又は他の方法で分解可能な結合と架橋されたポリ(酢酸ビニル)、及び水膨張性N-ビニルラクタムである。他のハイドロゲルには、カーボポール(登録商標)として知られる親水性ハイドロゲル、酸性カルボキシポリマー(カルボマー樹脂は、C10-C30アルキルアクリラートにより変性された、高分子量、アリルペンタエリスリトール架橋されたアクリル酸系ポリマーである)、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、スタチグラフトコポリマー、アクリラートポリマー、エステル架橋ポリグルカンがある。そのようなハイドロゲルは、例えば、Etesの米国特許第3,640,741号明細書、Hartopの米国特許第3,865,108号明細書、Denzingerらの米国特許第3,992,562号明細書、Manningらの米国特許第4,002,173号明細書、Arnoldの米国特許第4,014,335号明細書、及びMichaelsの米国特許第4,207,893号明細書に記載されており、全て参照により本明細書に組み込まれるが、矛盾のある場合には本明細書が優先する。

10

## 【0054】

マトリックスは、前駆体から製造してもよい。前駆体は、互いに架橋する。架橋は、共有結合によっても、物理的結合によっても形成できる。物理的結合の例は、イオン結合、前駆体分子セグメントの疎水性会合、及び前駆体分子セグメントの結晶化である。前駆体を反応するように誘発して、架橋されたハイドロゲルを形成できる。前駆体は重合性のことがあり、常にではない多くの場合に重合性の前駆体である架橋剤を含む。そのため、重合性前駆体は、互いに反応してマトリックス及び/又は反復単位からできたポリマーを形成する官能基を有する前駆体である。前駆体はポリマーであり得る。

20

## 【0055】

前駆体の一部は、例えば、付加重合とも称される連鎖成長重合により反応し、二重又は三重化学結合を組み込んでいるモノマーの連結を含む。これらの不飽和モノマーは、分解し他のモノマーと結合して反復鎖を形成できる余分な内部結合を有する。モノマーは、他の基と反応してポリマーを形成する少なくとも1つの基を有する重合性分子である。マクロモノマー(又はマクロマー)は、それがモノマーとして作用することを可能とする少なくとも1つの反応性基を多くの場合に末端に有するポリマー又はオリゴマーである。各マクロモノマー分子は、反応性基の反応によりポリマーに結合する。従って、2つ以上のモノマー又は他の官能基を有するマクロモノマーは、共有結合性の架橋を形成する傾向がある。付加重合は、例えば、ポリプロピレン又はポリ塩化ビニルの製造に関与している。付加重合の1タイプがリビング重合である。

30

## 【0056】

前駆体の一部は、例えば、モノマーが縮合反応により結合する場合に起こる縮合重合により反応する。典型的には、これらの反応は、アルコール、アミン又はカルボン酸(又は他のカルボキシル誘導体)官能基を組み込んでいる分子を反応させることにより達成できる。アミンがカルボン酸と反応すると、アミド又はペプチド結合が形成され、水が放出される。縮合反応の一部は、例えば、本明細書に明確に開示されている内容と矛盾しない範囲で参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許第6,958,212号明細書にある通り、求核アシル置換に従う。前駆体の一部は、連鎖成長機構により反応する。連鎖成長ポリマーは、反応中心を有するモノマー又はマクロモノマーの反応により形成されるポリマーであると定義される。反応中心は、化学化合物が関与する反応の開始剤であるその化合物内の特定の位置である。連鎖成長ポリマー化学作用において、これは成長鎖の成長点である。反応中心は、通常、本質的にアニオン性又はカチオン性であるラジカルであるが、他の形態もとり得る。連鎖成長系にはフリーラジカル重合があり、開始、成長、及び停止のプロセスを含む。開始は、ラジカル開始剤、例えば、有機ペルオキシド分子から作られる、成長に必要なフリーラジカルの生成である。停止は、ラジカルがさらなる成長を妨げるように反応するときに起こる。最も通常の停止の方法は、2つのラジカル種

40

50

が互いに反応して单一の分子を形成するカップリングによるものである。前駆体の一部は、逐次成長機構により反応し、モノマーの官能基間の逐次反応により形成されたポリマーである。ほとんどの逐次成長ポリマーは、縮合ポリマーと分類されるが、全ての逐次成長ポリマーが縮合物を放出するわけではない。モノマーは、ポリマーでも小分子でもよい。ポリマーは、多くの小分子（モノマー）を規則的なパターンで合わせることにより形成された高分子量分子である。オリゴマーは、約20未満のモノマー性反復単位を有するポリマーである。小分子は、一般に、約2000ダルトン未満の分子を指す。このように、前駆体は、アクリル酸又はビニルカプロラクタムなどの小分子であることも、アクリラートによりキャップされたポリエチレングリコール（PEG-ジアクリラート）などの重合性基を含むより大きい分子であることも、本明細書に明確に開示されている内容と矛盾しない範囲で参照により全体として本明細書にそれぞれ組み込まれるDunnらの米国特許第4,938,763号明細書、Cohnらの米国特許第5,100,992号明細書及び米国特許第4,826,945号明細書、又はDeLuciaらの米国特許第4,741,872号明細書及び米国特許第5,160,745号明細書のものなど、エチレン型不飽和基を含む他のポリマーでもあり得る。

10

## 【0057】

共有結合的に架橋されたマトリックスを形成するために、前駆体を互いに共有結合的に架橋させなければならない。一般に、ポリマー性前駆体は、2点以上で他のポリマー性前駆体と接続するポリマーであり、各点は、同じ又は異なるポリマーへの連結である。少なくとも2つの反応中心（例えば、フリーラジカル重合において）を有する前駆体は、各反応基が異なる成長ポリマー鎖の形成に関係し得るため、架橋剤として作用できる。反応中心を有さない官能基の場合、とりわけ、架橋には、前駆体タイプの少なくとも1つの上に3つ以上のそのような官能基が必要である。例えば、多くの求電子求核反応は、求電子官能基及び求核官能基を消費するため、前駆体が架橋を形成するには第3の官能基が必要である。そのため、そのような前駆体は、3つ以上の官能基を有することがあり、2つ以上の官能基を有する前駆体により架橋され得る。架橋された分子は、イオン結合又は共有結合によっても、物理的な力によっても、他の引力によっても架橋され得る。しかし、共有結合の架橋は、典型的には、反応物生成物設計において安定性及び予測可能性を与える。

20

## 【0058】

いくつかの実施形態において各前駆体は多官能性であり、それは、1つの前駆体にある求核官能基が別の前駆体にある求電子官能基と反応して共有結合を形成できるように、それが2つ以上の求電子官能基又は求核官能基を含むことを意味する。前駆体の少なくとも1種は、3つ以上の官能基を含むため、求電子求核反応の結果として、前駆体は結合して、架橋されたポリマー性生成物を形成する。

30

## 【0059】

前駆体は、生物学的に不活性で親水性の部分、例えばコアを有し得る。分岐鎖ポリマーの場合、コアは、コアから伸びるアームに結合する分子の隣接部分を指し、アームは官能基を有し、それは多くの場合に分岐の末端にある。親水性分子、例えば前駆体又は前駆体部分は、水溶液に少なくとも1g/100mLの溶解度を有する。親水性部分は、例えば、ポリエーテル、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリエチレンオキシド-コ-ポリプロピレンオキシド（PPO）、コ-ポリエチレンオキシドブロック又はランダムコポリマーなどのポリアルキレンオキシド、及びポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（ビニルピロリジノン）（PVP）、ポリ（アミノ酸、デキストラン、又はタンパク質）であり得る。前駆体は、ポリアルキレングリコール部分を有することがあり、ポリエチレングリコール系であり得、ポリマーの少なくとも約80重量%又は90重量%はポリエチレンオキシド反復を含む。ポリエーテル及びより詳細にはポリ（オキシアルキレン）又はポリ（エチレングリコール）又はポリエチレングリコールは一般的に親水性である。当技術分野で通常である通り、PEGという用語は、ヒドロキシル末端基の有無にかかわらずPEOを指すように使用される。

40

## 【0060】

50

前駆体は、高分子（又はマクロマー）でもあり得、これは千～数百万の範囲の分子量を有する分子である。ハイドロゲルは、約1000Da以下（或いは2000Da以下）の小分子としての前駆体の少なくとも1種により製造され得る。高分子は、小分子（約1000Da以下／200Da以下の）と組み合わせて反応する場合、好ましくは小分子より分子量で少なくとも5～50倍であり、好ましくは約60,000Da未満である。当業者は、明示された範囲内の全ての範囲及び値が企図されることを直ちに認識するであろう。より好ましい範囲は、架橋剤よりも分子量で約7～約30倍の高分子であり、最も好ましい範囲は、重量で約10～20倍の差である。さらに、5,000～50,000の分子量又は10,000～20,000の分子量も同様である。反応の完了のための拡散率など、小分子を有することに特定の利点がある。

10

## 【0061】

特定のマクロマー性前駆体は、明確に開示されている内容と矛盾しない範囲で参照により本明細書に全体として組み込まれるHubbelらの米国特許第5,410,016号明細書に記載された架橋性、生分解性、水溶性マクロマーである。これらのマクロマーは、少なくとも1つの分解性領域により分離している少なくとも2つの重合性基を有するという特徴がある。

## 【0062】

合成前駆体が使用できる。合成は、天然ではなく、通常、ヒトにもない分子を指す。いくつかの合成前駆体は、アミノ酸を含まず、天然にあるアミノ酸配列を含まない。いくつかの合成前駆体は、天然ではなく、通常、ヒトの体内にないポリペプチド、例えば、ジ-、トリ-、又はテトラ-リジンである。いくつかの合成分子はアミノ酸残基を有するが、連続する1、2、又は3個を有するのみであり、アミノ酸又はそのクラスターは、非天然のポリマー又は基により分離している。そのため、多糖類又はそれらの誘導体は合成ではない。

20

## 【0063】

或いは、天然のタンパク質又は多糖類、例えば、コラーゲン、フィブリリン（フィブリノーゲン）、アルブミン、アルギナート、ヒアルロン酸、及びヘパリンは、これらの方針による使用のために改変され得る。これらの天然分子は、化学的デリビティゼーション（derivation）、例えば、合成ポリマー装飾をさらに含み得る。天然分子は、その自然の求核剤によつても、例えば、本明細書に明確に開示される内容と矛盾しない範囲で参照により本明細書にそれぞれ組み込まれる米国特許第5,304,595号明細書、米国特許第5,324,775号明細書、米国特許第6,371,975号明細書、及び米国特許第7,129,210号明細書にある通り、それが官能基により誘導体化された後でも架橋できる。天然は、天然にみられる分子を指す。天然ポリマー、例えばタンパク質又はグリコサミノグリカン、例えば、コラーゲン、フィブリノーゲン、アルブミン、及びフィブリリンは、求電子官能基を有する反応性前駆体種を使用して架橋できる。通常、体内に見られる天然のポリマーは、体内に存在するプロテアーゼによりタンパク質分解的に分解する。そのようなポリマーは、そのアミノ酸上にあるアミン、チオール、又はカルボキシルなどの官能基により反応することも、誘導体化されて活性化可能な官能基を有することもある。天然のポリマーがハイドロゲルに使用され得るが、そのゲル化時間及び最終的な機械的性質は、追加の官能基の適切な導入及び好適な反応条件、例えばpHの選択により制御されなければならない。

30

## 【0064】

前駆体は、生じるハイドロゲルが、必要な量の水、例えば、少なくとも約20%を保持する場合に疎水性部分と共に製造され得る。いくつかの場合、前駆体は、親水性部分も有するためにそれでもなお水溶性である。他の場合、前駆体は水に分散する（懸濁液）が、それでもなお反応可能であり架橋された材料を形成する。いくつかの疎水性部分は、複数のアルキル、ポリプロピレン、アルキル鎖、又は他の基を含み得る。疎水性部分を有する一部の前駆体は、商品名PLURONIC F68、JEFFAMINE、又はTETR

40

50

ONICで販売されている。疎水性分子又はコポリマーなどの疎水性部分は、その分子(例えば、ポリマー又はコポリマー)を凝集させて、ミセル若しくは疎水性領域が水性連続相中にあるミクロ相を形成するほど十分に疎水性なもの、又はそれのみで試験される場合、pHが約7～約7.5で温度が摂氏約30～約50度の水の水溶液から沈殿するか、若しくはその中で他の方法で相を変えるほど十分に疎水性であるものである。本発明のいくつかの実施形態は、難溶性薬剤を選択するステップと、疎水性及び親水性部分を含む前駆体を選択するステップとを含む。疎水性/親水性前駆体は、1つ又は複数の官能基：求核基又は求電子基を含んでもよい。こうした官能基を受けるために、親水性部分、疎水性部分、又はその両方を選択してもよい。こうした薬剤の例として、一般に、TKIがある。難溶性は、200μg/ml以下の水溶性であることを意味し、ここで、水は純水であり、薬物はほぼ純粋であるか、又は塩である。当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、以下：200、150、100、50、25、20、例えば、100μg/ml未満若しくは50μg/ml未満の水溶性のいずれも、上限又は下限として使用可能であることを直ちに認識するであろう。

10

## 【0065】

前駆体の一部がデンドリマー又は他の高度に分岐された材料であり得ることを念頭に置くと、前駆体は、例えば2～100個のアームを有することがあり、各アームは末端を有する。ハイドロゲル前駆体上のアームは、架橋性官能基をポリマーコアに接続する直鎖の化学基を指す。いくつかの実施形態は、3～300個のアームを有する前駆体である。当業者は、明示された範囲内の全ての範囲及び値、例えば4～16、8～100、又は少なくとも6アームが企図されることを直ちに認識するであろう。

20

## 【0066】

従って、例えば、マトリックスは、例えば、第1組の官能基を有するマルチアームの前駆体及び第2組の官能基を有する低分子量前駆体から製造できる。例えば、6アーム又は8アームの前駆体は、親水性アーム、例えば、末端が一級アミンになっているポリエチレングリコールを有し得、アームの分子量は約1,000～約40,000である。当業者は、明示された範囲内の全範囲及び値が企図されることを直ちに認識するであろう。そのような前駆体は、比較的小さい前駆体、例えば、少なくとも約3つの官能基、又は約3～約16個の官能基を有する、約100～約5000、又は約800、1000、2000、又は5000以下の分子量を有する分子と混合され得る。当業者は、これらの明確に示された値の間の全範囲及び値が企図されることを直ちに認識するであろう。そのような小さい分子は、ポリマーでも非ポリマーでもよく、天然でも合成でもよい。

30

## 【0067】

デンドリマーでない前駆体を使用できる。樹枝状分子は、原子が中心コアから放射状に広がる多くのアーム及びサブアーム中に配置されている、高度に分岐した放射対称ポリマーである。デンドリマーは、対称性と多分散性との両方の評価に基づいたその構造完全性の程度という特徴があり、合成に特別な化学プロセスが必要である。従って、当業者は、デンドリマー前駆体を非デンドリマー前駆体から容易に区別できる。デンドリマーは、典型的には所与の環境中でのその成分ポリマーの溶解度に依存し、その周囲の溶媒又は溶質、例えば、温度、pH、又はイオン量の変化によって大幅に変わり得る形状を有する。

40

## 【0068】

前駆体は、例えば、米国特許出願公開第2004/0086479号明細書及び米国特許出願公開第2004/0131582号明細書、並びにPCT公報国際公開第07005249号パンフレット、国際公開第07001926号パンフレット、及び国際公開第06031358号パンフレット、又はその米国対応特許にあるようにデンドリマーであり得る。デンドリマーは、例えば、米国特許出願公開第2004/0131582号明細書及び米国特許出願公開第2004/0086479号明細書並びにPCT公報国際公開第06031388号パンフレット及び国際公開第06031388号パンフレットにあるように多官能性前駆体として有用であり、US及びPCT出願のそれぞれは、本明細書に明確に開示されている内容と矛盾しない範囲で参照により本明細書に全体として組み込

50

まれる。デンドリマーは高秩序で、高い表面積対体積比を有し、起こり得る官能化のための多くの末端基を示す。実施形態は、デンドリマーでない多官能性前駆体を含む。

#### 【0069】

いくつかの実施形態は、5残基以下のオリゴペプチド配列、例えば、少なくとも1つのアミン、チオール、カルボキシル、又はヒドロキシル側鎖を含むアミノ酸から実質的になる前駆体を含む。残基は、天然又はその誘導体化されたアミノ酸である。そのようなオリゴペプチドの骨格は、天然でも合成でもよい。いくつかの実施形態において、2つ以上のアミノ酸のペプチドは合成の骨格と合わせられて前駆体を作る。そのような前駆体の特定の実施形態は、約100～約10,000又は約300～約500の範囲の分子量を有する。当業者は、これらの明確に示された範囲の間の全範囲及び値が企図されることを直ちに認識するであろう。

10

#### 【0070】

前駆体は、メタロプロテイナーゼ及び/又はコラゲナーゼによる付着を受けやすい配列を含まないことを含む、導入の部位に存在する酵素により切断可能なアミノ酸配列を含まないように調製され得る。さらに、前駆体は、全アミノ酸を含まないようにも、約50、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2、若しくは又は1を超えるアミノ酸のアミノ酸配列を含まないようにも製造できる。前駆体は非タンパク質でよく、それは、それらが天然のタンパク質でなく、天然のタンパク質を切断することにより製造できず、合成材料をタンパク質に加えることにより製造できないことを意味する。前駆体は、非コラーゲン、非フィブリン、非フィブリノーゲン、及び非アルブミンでよく、それは、それらがこれらのタンパク質の1つでなく、これらのタンパク質の1つの化学的誘導体でないことを意味する。非タンパク質前駆体の使用及びアミノ酸配列の制限された使用は、免疫反応を回避するため、望まれない細胞認識を回避するため、及び天然源から誘導されたタンパク質の使用に関連する危険を回避するために有用になり得る。前駆体は、非糖類（糖類を含まない）でも実質的に非糖類でもよい（w/wで前駆体分子量の約5%を超える糖類を含まない）。そのため、前駆体は、例えば、ヒアルロン酸、ヘパリン、又はゲランを除外し得る。前駆体は、非タンパク質と非糖類との両方にもなり得る。

20

#### 【0071】

ペプチドは前駆体として使用され得る。一般に、より大きい配列（例えば、タンパク質）が使用され得るが、約10残基未満のペプチドが好ましい。当業者は、これらの明確な範囲内の全ての範囲及び値、例えば1～10、2～9、3～10、1、2、3、4、5、6、又は7が含まれることを直ちに認識するであろう。アミノ酸の一部は、求核基（例えば、一級アミン又はチオール）又は必要に応じて求核基若しくは求電子基（例えば、カルボキシル又はヒドロキシル）を組み込むように誘導体化できる基を有する。合成により製造されたポリアミノ酸ポリマーは、通常、それらが天然に存在せず、天然の生体分子と同一とならないように操作されている場合、合成であると考えられる。

30

#### 【0072】

一部のマトリックスは、ポリエチレングリコール含有前駆体で製造される。ポリエチレングリコール（PEG、高分子量で存在するポリエチレンオキシドとも呼ばれる）は、反復基（ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ）<sub>n</sub>を有するポリマーを指し、nは少なくとも3である。従って、ポリエチレングリコールを有するポリマー前駆体は、互いに線状に連続して連結された少なくとも3つのこれら反復基を有する。ポリマー又はアームのポリエチレングリコール含量は、ポリエチレングリコール基間に他の基がある場合でも、ポリマー又はアーム上のポリエチレングリコール基の全てを合計することにより計算される。そのため、少なくとも1000MWのポリエチレングリコールを有するアームは、少なくとも1000MWの合計に十分な $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 基を有する。当技術分野における通常の術語である通り、ポリエチレングリコールポリマーは、必ずしも末端がヒドロキシル基である分子を指さない。分子量は、記号kを使用して、1000を単位に略記され、例えば15Kは15,000分子量、すなわち15,000ダルトンを意味する。NH2は、アミン末端を指す。SGは、グルタル酸スクシンイミジルを指す。SSは、コハク酸スクシンイミジルを指す。S

40

50

A P は、アジピン酸スクシンイミジルを指す。S A Z は、アゼライン酸スクシンイミジルを指す。S S 、S G 、S A P 及びS A Z は、水中で加水分解により分解するエステル基を有するスクシンイミジルエステルである。このように、加水分解性又は水分解性は、水が過多にあると、分解を媒介する酵素又は細胞が全く存在しなくてもインピトロで自然に分解する材料を指す。分解の時間は、肉眼により判断して材料の事実上の消失を指す。トリリジン（L L Lとも略される）は合成トリペプチドである。P E G 及びノ又はハイドロゲル、並びにそれを含む組成物は、薬学的に許容できる形態で提供でき、それは高度に精製され、混在物、例えばバイロジエンを含まないことを意味する。

#### 【0073】

##### ハイドロゲル構造

ハイドロゲルの構造及びハイドロゲルの前駆体の物質組成は、その性質を決める。前駆体因子には、生体適合性、水溶性、親水性、分子量、アーム長さ、アーム数、官能基、架橋間距離、分解性などの性質がある。反応条件の選択（ハイドロゲル又はオルガノゲル、緩衝剤、p H、前駆体などの選択）も、ハイドロゲルの構造及び特性に影響を及ぼし、こうしたものとして、溶媒、反応スキーム、反応体濃度、固形分などの選択が挙げられる。特定の性質又は性質の組み合わせを達成するための種々の方法があり得る。他方で、性質の一部は互いに拮抗し、例えば、もろさは、架橋間距離又は固形分が増加するにつれて増加し得る。強さは、架橋数の増加により増加し得るが、膨潤はそれにより減少し得る。特定の性質の達成を、関与する前駆体の一般的な種類に基づいて仮定すべきではないよう、同じ材料を使用して、非常に異なる機械的性質及び性能を有する幅広い範囲の構造を有するマトリックスを製造できることを当業者は認識するであろう。

#### 【0074】

ハイドロゲルの分子ストランド間の空間（マトリックス）は、分子の拡散速度を含む、いくつかのハイドロゲルの性質に影響する。架橋密度は、架橋剤として使用される前駆体及び他の前駆体の全体の分子量の選択、並びに1前駆体分子あたりに利用可能な官能基の数により制御できる。200などのより低い架橋間分子量は、500,000などのより高い架橋間分子量に比べてはるかに高い架橋密度を与える。当業者は、この範囲内の全範囲及び値、例えば200～250,000、500～400,000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000などが企図及び支持されることを直ちに認識するであろう。架橋密度は、架橋剤及び官能性ポリマーの溶液の全体の固形分パーセントによっても制御できる。架橋密度を制御するさらに別の方法は、求電子官能基に対する求核官能基の化学量論を調整することによる。1対1の比率は、最高の架橋密度をもたらす。架橋可能な部位間の距離がより長い前駆体は、一般的により柔らかく、しなやかで、弾力性のあるゲルを形成する。そのため、ポリエチレンギリコールなどの水溶性セグメントの長さが増加すると、弾力性が増加して望ましい物性をもたらす傾向がある。そのため、特定の実施形態は、2,000～100,000の範囲の分子量を有する水溶性セグメントを有する前駆体を対象とする。当業者は、明示された範囲内の全ての範囲及び値、例えば5,000～35,000が企図されることを直ちに認識するであろう。ハイドロゲルの固形分は、その機械的性質及び生体適合性に影響することがあり、競合する要件間のバランスを反映している。比較的低い固形分、例えば、その間の全範囲及び値、例えば、約2.5%～約10%、約5%～約15%、又は約15%未満を含む、約2.5%～約20%が有用である。

#### 【0075】

反応速度は、一般に、外部開始剤又は連鎖移動剤が必要とされない限り、具体的な官能基を考慮して制御されるが、外部開始剤又は連鎖移動剤が必要な場合、開始剤のトリガー又は移動剤の操作が制御ステップとなり得る。いくつかの実施形態では、前駆体の分子量を用いて反応時間に影響を与える。低分子量の前駆体は反応を加速する傾向があるため、いくつかの実施形態は、分子量が少なくとも5,000～50,000又は150,000ダルトンの少なくとも1つの前駆体を有する。約2～約10分又は約30分以内に、

10

20

30

40

50

ゲル化を招く架橋反応が起ることが好ましく；当業者は、明示される範囲内のあらゆる範囲及び値、例えば、少なくとも120秒、又は180～600秒が企図されることを直ちに認識するであろう。ゲル化時間は、前駆体を平面に適用し、平面を約60度の角度（すなわち、直角に近い急勾配）で傾斜させて、表面上での下方への流動が実質的になくなる時間を決定することによって測定される。

#### 【0076】

マトリックスは、低膨潤性であってもよく、これは、形成時のハイドロゲルの重量と比較して、生理溶液に24時間曝露した後、約0%～約10%又は約50%以下の重量増加を有するハイドロゲルによって測定可能である。膨潤を低減する一実施形態では、架橋の数を増加するが、その際、架橋が剛性又は脆性を高め得ることに留意されたい。別の実施形態では、架橋間の平均鎖距離を縮小する。別の実施形態では、以下に説明するように、多数のアームを有する前駆体を使用する。膨潤を低減する別の実施形態では、膨潤し難い低親水性材料を用いて親水性の程度を調節し；例えば、PEOなどの高度に親水性材料をPPOなどの低親水性材料、又はアルキルなどの疎水基と組み合わせることができる。

10

#### 【0077】

膨潤を低減又は制御するための別の実施形態は、架橋時に高い溶媒和度を有するが、後に溶媒和されにくくなり、事実上縮小する溶媒和半径を有する前駆体を選択するものである；言い換えれば、前駆体は、架橋されると溶液中に広がるが、後に収縮する。pH、温度、固体物濃度、及び溶媒環境への変化がそうした変化を引き起こすことができ；さらに、分岐の数の増加（他の因子は実質的に一定に保持される）もこの作用を有する傾向がある。アーム数は、互いに立体障害して、架橋前に広がると考えられるが、これらの立体作用は、重合後、他の因子によって相殺される。いくつかの実施形態では、前駆体は、これらの作用を達成するように、複数の類似電荷、例えば、陰電荷を有する複数の官能基、陽電荷を有する複数のアームを有するか、又は各アームが架橋若しくは他の反応前に類似の電荷の官能基を有する。

20

#### 【0078】

本明細書に記載するハイドロゲルは、配置後、最小限に膨潤するハイドロゲルを含み得る。このような医療用低膨潤性ハイドロゲルは、生理液への曝露時に、例えば、約50重量%、約10重量%、約5重量%、約0重量%以下だけ増加するか、又は例えば少なくとも約5%、少なくとも約10%、若しくはそれを超えて縮小（重量及び体積が減少）する重量を有し得る。当業者は、明示される範囲内、又はそうでなければそうした範囲に関連するあらゆる範囲及び値が本明細書に開示されることを直ちに認識するであろう。別に記載のない限り、ハイドロゲルの膨潤は、架橋が実質的に完了したその形成時点から、24時間にわたって非制約状態で生理液中にインピトロで配置された後の時点（この時点でその平衡膨潤状態に達したことが合理的に想定され得る）までの体積（又は重量）の変化に関連する。 $\% \text{ 膨潤} = [ (\text{平衡膨潤時の重量} - \text{初期形成時の重量}) / \text{初期形成時の重量} ] * 100$ 。ハイドロゲルの重量は、ハイドロゲル中の溶液の重量を含む。

30

#### 【0079】

##### 官能基

共有結合性の架橋の前駆体は、患者の外側又はインサイチュで互いに反応して共有結合により材料を形成する官能基を有する。官能基は、一般的に、フリーラジカル、付加、及び縮合重合を包含する広い分類である重合性であり、並びに求電子求核反応の基もある。重合反応の種々の態様が本明細書の前駆体の項で議論される。

40

#### 【0080】

そのため、いくつかの実施形態において、前駆体は、重合分野で使用される光開始若しくはレドックス系により活性化される重合性基又は求電子官能基、例えば、本明細書に明確に開示されている内容と矛盾しない範囲でそれぞれ参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許第5,410,016号明細書若しくは米国特許第6,149,931号明細書にあるカルボジイミダゾール、塩化スルホニル、クロロカーボネート、n-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、スクシンイミジルエステル、又はスルファスクシン

50

イミジルエステルを有する。求核官能基は、例えば、アミン、ヒドロキシル、カルボキシル、及びチオールであり得る。別のクラスの求電子剤は、例えば米国特許第6,958,212号明細書にある通りのアシルであり、それは、とりわけポリマーを反応させるマイケル付加のスキームを記載している。

#### 【0081】

アルコール又はカルボン酸などの特定の官能基は、生理的条件（例えば、pH 7.2 ~ 11.0、37°C）下でアミンなどの他の官能基と通常反応しない。しかし、そのような官能基は、N-ヒドロキシスクシンイミドなどの活性化基を使用することにより、反応性を高めることができる。特定の活性化基には、カルボニルジイミダゾール、塩化スルホニル、アリールハライド、スルホスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、スクシンイミジルエステル、エポキシド、アルデヒド、マレイミド、イミドエステルなどがある。N-ヒドロキシスクシンイミドエステル又はN-ヒドロキシスルホスクシンイミド（NHS）基は、タンパク質又はアミン含有ポリマー、例えば、アミノ末端ポリエチレングリコールの架橋に有用な基である。NHS-アミン反応の利点は、反応速度が好都合であることであるが、ゲル化速度はpH又は濃度により調整できる。NHS-アミン架橋反応は、副生成物としてN-ヒドロキシスクシンイミドの形成をもたらす。N-ヒドロキシスクシンイミドのスルホン化又はエトキシ化形態は、比較的高い水への溶解度を有し、そのため、身体からの迅速なクリアランスを有する。NHS-アミン架橋反応は、水溶液中、及び緩衝液、例えば、リン酸緩衝液（pH 5.0 ~ 7.5）、トリエタノールアミン緩衝液（pH 7.5 ~ 9.0）、又はホウ酸緩衝液（pH 9.0 ~ 12.0）、又は炭酸水素ナトリウム緩衝液（pH 9.0 ~ 10.0）の存在下で実施できる。NHS系架橋剤及び官能性ポリマーの水溶液は、NHS基と水との反応のため、好ましくは架橋反応の直前に作られる。これらの基の反応速度は、これらの溶液をより低いpH（pH 4 ~ 7）に保つことにより遅くさせることができる。緩衝液はまた、体内に導入されるハイドロゲルに含めてよい。

#### 【0082】

いくつかの実施形態において、求核前駆体と求電子前駆体との両方が架橋反応に使用される限り、各前駆体は、求核官能基のみ又は求電子官能基のみを含む。そのため、例えば、架橋剤がアミンなどの求核官能基を有する場合、官能性ポリマーは、N-ヒドロキシスクシンイミドなどの求電子官能基を有し得る。他方で、架橋剤がスルホスクシンイミドなどの求電子官能基を有する場合、官能性ポリマーは、アミン又はチオールなどの求核官能基を有し得る。例えば、タンパク質、ポリ（アリルアミン）、又はアミン末端二官能性若しくは多官能性のポリ（エチレングリコール）などの官能性ポリマーを使用できる。

#### 【0083】

一実施形態は、それぞれ2 ~ 16個の求核官能基を有する反応性前駆体種及びそれぞれ2 ~ 16個の求電子官能基を有する反応性前駆体種を有する。当業者は、明示された範囲内の全ての範囲及び値、例えば2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16個の基が企図されることを直ちに認識するであろう。

#### 【0084】

官能基は、例えば、求核剤と反応可能な求電子剤、特定の求核剤、例えば一級アミンと反応可能な基、生体液中で材料とアミド結合を形成する基、カルボキシルとアミド結合を形成する基、活性化された酸官能基、又はこれらの組み合わせでよい。官能基は、例えば、強い求電子官能基であり得、これは、pH 9.0の室温室圧の水溶液中で一級アミンと共有結合を有效地に形成する求電子官能基及び/又はマイケルタイプ反応により反応する求電子基を意味する。強い求電子剤は、マイケルズ（Michaelis）タイプ反応に関与しないタイプのことも、マイケルズタイプ反応に関与するタイプのこともある。

#### 【0085】

マイケルタイプ反応は、求核剤の共役不飽和系に対する1,4付加反応を指す。付加機構は純粋に極性であり得るか、ラジカル様中間体状態により進行し得る。ルイス酸又は適切に設計された水素結合種が触媒として作用し得る。コンジュゲーションという用語は、

10

20

30

40

50

炭素 - 炭素、炭素 - ヘテロ原子、若しくはヘテロ原子 - ヘテロ原子の多重結合と単結合とが交互にあることと、合成ポリマー若しくはタンパク質などの高分子への官能基の連結との両方を指し得る。マイケルタイプ反応は、本明細書に明確に開示されている内容と矛盾しない範囲であらゆる目的のために参照により全体として本明細書に組み込まれる米国特許第6,958,212号明細書において詳細に議論されている。

#### 【0086】

マイケルズタイプ反応に関与しない強い求電子剤の例は、スクシンイミド、スクシンイミジルエステル、又はNHS-エステルである。マイケルタイプ求電子剤の例は、アクリラート、メタクリラート、メチルメタクリラート、及び他の不飽和重合性基である。

#### 【0087】

##### 開始系

前駆体の一部は開始剤を使用して反応する。開始剤基は、フリーラジカル重合反応を開始することができる化学基である。例えば、それは別の成分としても、前駆体上のペンドント基としても存在し得る。開始剤基には、熱開始剤、光活性化可能な開始剤、及び酸化還元(レドックス)系がある。長波UV及び可視光活性化可能な開始剤には、例えば、エチルエオシン基、2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン基、他のアセトフェノン誘導体、チオキサントン基、ベンゾフェノン基、及びカンファキノン基がある。熱反応性開始剤の例には、4,4'アゾビス(4-シアノペンタン酸)基、及びベンゾイルペルオキシド基の類似物がある。Wako Chemicals USA, Inc., Richmon, Vaから利用可能なV-044などのいくつかの市販の低温フリーラジカル開始剤を使用して、体温でフリーラジカル架橋反応を開始して、ハイドロゲルコーティングを上述のモノマーと共に形成できる。

#### 【0088】

金属イオンをレドックス開始系における酸化剤又は還元体として使用できる。例えば、二価の鉄イオンをペルオキシド又はヒドロペルオキシドと組み合わせて使用して重合を開始することも、重合系の一部として使用することもできる。この場合、二価の鉄イオンは還元体として作用するであろう。或いは、金属イオンは、酸化体として作用し得る。例えば、セリウムイオン(セリウムの4+原子価状態)は、カルボン酸及びウレタンを含む種々の有機基と相互作用して、電子を金属イオンへと除去し、開始ラジカルを有機基上に残す。そのような系では、金属イオンは酸化剤として作用する。いずれの役割でも潜在的に好適な金属イオンは、遷移金属イオン、ランタニド、及びアクチニドのいずれでもあり、それらは少なくとも2つの容易に利用可能な酸化状態を有する。特に有用な金属イオンは、1つのみの電荷の違いにより別れている少なくとも2つの状態を有する。これらのうち、最も普通に使用されるのは、三価鉄/二価鉄；二価銅/一価銅；四価セリウム/三価セリウム；三価コバルト/二価コバルト；バナジデートV対IV；ペルマンガナート；及び三価マンガン/二価マンガンである。過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、t-ブチルペルオキシド、ベンゾイルペルオキシド、クミルペルオキシドを含むペルオキシド及びヒドロペルオキシドなどの過酸素(Peroxogen)含有化合物を使用できる。

#### 【0089】

開始剤系の例は、ある溶液中の過酸素化合物と別の溶液中の遷移金属などの反応性イオンとの組み合わせである。この場合、重合の外部開始剤は全く必要なく、重合は、2つの相補的な反応性官能基含有部分が利用部位で相互作用すると、自然に、外部エネルギーを加えたり外部エネルギー源を使用したりせずに進行する。

#### 【0090】

##### 視覚化剤

キセロゲル/オルガノゲル/ハイドロゲル中に視覚化剤を用いてもよい；これは、ハイドロゲルを適用するユーザが、有効量の薬剤を含有するときに物体を観察することができるように、ヒトの眼で検知可能な波長で光を反射又は放射する。イメージングのために機械支援を必要とする薬剤は、本明細書でイメージング剤と呼ばれ、例として、X線不透過造影剤及び超音波造影剤が挙げられる。いくつかの生体適合性視覚化剤は、FD&C B

10

20

30

40

50

L U E 1、F D & C B L U E # 2、及びメチレンブルーである。これらの薬剤は、使用される場合、好ましくは最終求電子・求核反応性前駆体種ミックス中に0.05 mg / m l 超の濃度で、好ましくは少なくとも0.1 ~ 約1.2 mg / m l の濃度で、より好ましくは0.1 ~ 4.0 mg / m l の範囲の濃度で存在するが、視覚化剤の溶解限度までの、より高い濃度を用いることも可能である。視覚化剤は、キセロゲル／ハイドロゲルの分子ネットワークに共有結合させてもよく、このようにして、患者への適用後にハイドロゲルが溶解して加水分解するまで視覚化を維持する。視覚化剤は、F D & C B L U E 色素3及び6、エオシン、メチレンブルー、インドシアニングリーンなどの医療用の埋込可能な医療デバイスで使用するのに好適な多種の非毒性有色物質、又は合成外科縫合糸に通常見出される有色色素のいずれから選択してもよい。N H S - フルオレセインなどの反応性視覚化剤を用いて、視覚化剤をキセロゲル／ハイドロゲルの分子ネットワーク中に組み込むことができる。可視化剤は、いずれの反応性前駆体種、例えば、架橋剤又は官能性ポリマー溶液と共に存在してもよい。好ましい着色物質は、ハイドロゲルに化学結合することも化学結合しないこともある。

10

20

30

40

50

## 【0091】

## 生分解

ハイドロゲルは、生理溶液中で水和すると、ハイドロゲルがその機械的強度を失って最終的には過剰な水中で水分解性基の加水分解によりインピトロで消散することにより、測定可能な水分解性のハイドロゲルが形成されるように形成できる。この試験は、細胞又はプロテアーゼにより推進される分解とは対照的なプロセスである、加水分解により推進されるインピボの溶解を予想するものである。しかし、重要なことに、ポリ無水物又は分解して酸性成分になる従来使用される他の分解性の材料は、組織に炎症を起こす傾向がある。しかしながら、ハイドロゲルは、そのような材料を排除できることから、ポリ無水物、無水物結合、及び／又は分解して酸又は二酸になる前駆体、及び／又はP L A、P L G A、P L A / P L G A を含有しなくてよい。

## 【0092】

例えば、S G (グルタル酸N - ヒドロキシスクシンイミジル)、S S (コハク酸N - ヒドロキシスクシンイミジル)、S C (炭酸N - ヒドロキシスクシンイミジル)、S A P (アジピン酸N - ヒドロキシスクシンイミジル)又はS A Z (アゼライン酸N - ヒドロキシスクシンイミジル)などの求電子基を使用でき、加水分解的に不安定なエステル結合を有する。ピメリン酸エステル、スペリン酸エステル、アゼライン酸エステル、又はセバシン酸エステル結合などのより直線的な疎水性結合も使用でき、これらの結合は、コハク酸エステル、グルタル酸エステル、又はアジピン酸エステル結合よりも分解性が低い。分岐鎖の、環式の、又は他の疎水性結合も使用できる。ポリエチレングリコール及び他の前駆体は、これらの基と共に調製され得る。架橋されたハイドロゲル分解は、水分解性材料が使用される場合、生分解性セグメントの水により推進される加水分解により進行し得る。エステル結合を含むポリマーは、所望の分解速度を与えるように含まれてよく、分解速度を増加又は減少させるためにエステルの近くで基が追加又は引き去られる。このように、分解性セグメントを使用して、数日～数か月の所望の分解プロファイルを有するハイドロゲルを構築することが可能である。ポリグリコラートが生分解性セグメントとして使用される場合、例えば、架橋されたポリマーは、ネットワークの架橋密度次第で、約1～約30日で分解するように製造できる。同様に、ポリカプロラクトン系の架橋されたネットワークは、約1～約8か月で分解するように製造できる。分解時間は、一般的に、使用される分解性セグメントの種類により様々であり、以下の順序：ポリグリコラート < ポリラクタート < ポリトリメチレンカーボナート < ポリカプロラクトンである。このように、分解性セグメントを使用して、数日～数か月の所望の分解プロファイルを有するハイドロゲルを構築することが可能である。いくつかの実施形態は、隣接するエステル基を含まず、且つ／又は前駆体の1つ以上に1アームあたりにわずか1つのエステル基のみを有する前駆体を含む。エステルの数及び位置の制御は、ハイドロゲルの均一な分解を支援し得る。

## 【0093】

オルガノゲル及び／又はキセロゲル及び／又はハイドロゲル及び／又は前駆体中の生分解性結合は、水分解性でも酵素的に分解性でもよい。例示的な水分解性生分解性結合には、グリコリド、d 1 - ラクチド、1 - ラクチド、ジオキサン、エステル、カーボナート、及びトリメチレンカーボナートのポリマー、コポリマー及びオリゴマーがある。例示的な酵素的に生分解性の結合には、メタロプロテイナーゼ及びコラゲナーゼにより切断可能なペプチド結合がある。生分解性結合の例には、ポリ(ヒドロキシ酸)、ポリ(オルト炭酸エステル)、ポリ(無水物)、ポリ(ラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(炭酸エステル)、及びポリ(ホスホン酸エステル)のポリマー及びコポリマーがある。

#### 【0094】

生体適合性架橋マトリックスが生分解性又は吸収性であることが望まれる場合、官能基間に生分解性結合(又は1つのみの生分解性結合、例えばエステル)が存在する1種以上の前駆体を使用できる。生分解性結合は、任意選択で、マトリックスの製造に使用される1種以上の前駆体の水溶性コアとしても作用し得る。各手法で、生分解性結合は、生じた生分解性生体適合性架橋ポリマーが所望の期間で分解又は吸収されるように選択され得る。

#### 【0095】

二元ポリマービヒクルは、異なる分解速度を有するハイドロゲルから選択してもよい。これらの材料は、層になった複数のハイドロゲル、例えば、1つ又は複数の内側ハイドロゲルとそれらの上の外側ハイドロゲルの層を有する。例えば、ハイドロゲル層の内部に、1つ又は複数のロッドが、平行に、又はストランド(捩じり、編み込み)として配置される。異なる分解速度を有するように、様々なハイドロゲルを選択することができる。内部ハイドロゲルの分解は、薬物の表面積を増大するために、別の内側ハイドロゲル又は外側ハイドロゲルに対して、加速するのが有利となり得るが、但し、その分解によって、他の層が、感受性組織を損傷しないために望ましい曲線形状を消失しないようにする。他のハイドロゲルと比して内側ハイドロゲルの分解を遅らせることは、他の層の一部若しくは全部が分解するまで、曲線形状を維持する、例えば、眼内ビヒクルをコイル状又はコンパクトな形状に保持する上で有利となり得る。従って、内側ハイドロゲルの1つ又は複数は、独立に、他のハイドロゲル及び／若しくは最も外側のハイドロゲル層より高い、又は低い分解を有するように選択することができる。従って、1つ又は複数の異なる分解速度は、ビヒクルが、1～365日の期間(1、2、7、14、21、30日、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月の全ての範囲が考慮される)にわたって初期形状(例えば、コイル状)を維持することを可能にする。この特性は、形状が、分解過程の進行段階まで維持されることを可能にする。また、異なる分解速度を用いて、分解過程の特定の段階で、コイル又は他のコンパクトな形状を広げる能力を決定することもできる。さらに、複数のハイドロゲル／ロッド／ストランドが、第2材料によって取り囲まれている場合、生理液への曝露時の複雑な形状の変化を操作することを可能にする、伸長若しくは膨潤係数の範囲を有するように、これらを独立に選択することができる。様々な速度を加水分解及び／又は酵素的分解により制御して、分解過程中的形状変化を制御することができる。

#### 【0096】

送達のための薬物又は他の治療薬

様々な目的のための治療薬が知られている。これらは、例えば、炎症又は血管の異常、網膜静脈閉塞、地図状萎縮、網膜色素変性、網膜芽細胞腫などに起因し得る病状を治療する薬剤を含む。癌の場合、薬剤は、例えば、抗癌剤、抗VEGF剤、又は癌治療に使用される薬物であってよい。

#### 【0097】

治療薬は、例えば、以下のものであってよい：抗血管新生薬、抗VEGF剤、抗VEGFタンパク質、抗VEGFアブタマー、抗VEGF抗体、抗VEGF抗体フラグメント、抗VEGF単鎖抗体フラグメント、VEGFR1遮断剤、VEGFR2遮断剤、VEGFR3遮断剤、抗PDGF剤、抗PDGFタンパク質、抗PDGFアブタマー、抗PDGF

10

20

30

40

50

抗体、抗 P D G F 抗体フラグメント、抗 P D G F 単鎖抗体フラグメント、抗 a n g 2 、抗 a n g 2 タンパク質、抗 a n g 2 アプタマー、抗 a n g 2 抗体、抗 a n g 2 抗体フラグメント、抗 a n g 2 単鎖抗体フラグメント、抗血管新生剤、スニチニブ、E 7 0 8 0 、T a k e d a - 6 d 、チボザニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、バタラニブ、モテサニブ、マクロライド、シロリムス、エベロリムス、チロシンキナーゼ阻害剤（ T K I ）、イマチニブ（ G L E E V A C ）、ゲフィニチブ（ I R E S S A ）、トセラニブ（ P A L L A D I A ）、エルロチニブ（ T A R C E V A ）、ラパチニブ（ T Y K E R B ）、ニロチニブ、ボスチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バタラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、トセラニブ、バンデタニブ。

10

## 【 0 0 9 8 】

治療薬は、高分子、例えば、抗体、単鎖抗体フラグメント、又は他の抗体フラグメントを含んでもよい。治療用の高分子は、 V E G F 阻害剤、例えばラニビズマブ、市販のルセンティス（商標）中の有効成分を含み得る。 V E G F （血管内皮細胞成長因子）阻害剤は、眼の硝子体液中に放出されると、異常な血管の退縮及び視力の改善を起こすことができる。 V E G F 阻害剤の例には、ルセンティス（商標）（ラニビズマブ）、アバスチン（商標）（ベバシズマブ）、マクジェン（商標）（ペガブタニブ）がある。血小板由来成長因子（ P D G F ）阻害剤、例えば、フォビスタ（商標）、抗 P G D F アプタマーも送達できる。

20

## 【 0 0 9 9 】

治療薬剤は、ステロイド又はコルチコステロイド及びそのアナログなどの小分子も含み得る。例えば、治療用コルチコステロイドは、トリマシナロン（ t r i m a c i n a l o n e ）、トリマシナロンアセトニド、デキサメタゾン、デキサメタゾン酢酸エステル、フルオシノロン、フルオシノロン酢酸エステル、エタボン酸ロテプレドノール、又はそのアナログの 1 つ以上を含み得る。或いは又は組み合わせで、治療薬剤の小分子は、チロシンキナーゼ阻害剤を含み得る。

## 【 0 1 0 0 】

治療薬は、抗血管新生剤又は抗 V E G F 治療薬を含んでもよい。抗 V E G F 剤の療法及び薬剤を特定の癌の治療において及び加齢黄斑変性において使用できる。本明細書に記載される実施形態による使用に好適な抗 V E G F 治療薬剤の例には、ベバシズマブ（アバスチン（商標））などのモノクローナル抗体若しくはラニビズマブ（ルセンティス（商標））などの抗体誘導体、又はラパチニブ（タイケルブ（商標））、スニチニブ（ステント（商標））、ソラフェニブ（ネクサバール（商標））、アキシチニブ、若しくはパゾパニブなど、 V E G F により刺激されるチロシンキナーゼを阻害する小分子の 1 つ以上がある。

30

## 【 0 1 0 1 】

治療薬剤は、シロリムス（商標）（ラパマイシン）、コパキソン（商標）（グラチラマ－酢酸塩）、オセラ（ O t h e r a ）（商標）、補体 C 5 a R ブロッカー、毛様体神経栄養因子、フェンレチニド又はレオフェレシス（ R h e o p h e r e s i s ）の 1 つ以上など、ドライ型 A M D の治療に好適な治療薬剤を含み得る。

40

## 【 0 1 0 2 】

治療薬剤は、 R E D D 1 4 N P （クォーク（ Q u a r k ））、シロリムス（商標）（ラパマイシン）、A T G 0 0 3 ；リジエネロン（商標）（ V E G F ）又は補体阻害剤（ P O T - 4 ）の 1 つ以上など、ウェット型 A M D の治療に好適な治療薬剤を含み得る。

## 【 0 1 0 3 】

治療薬は、以下：ベバシズマブ（モノクローナル抗体）、B I B W 2 9 9 2 （ E G F R / E r b 2 をターゲティングする小分子）、セツキシマブ（モノクローナル抗体）、イマチニブ（小分子）、トラツズマブ（モノクローナル抗体）、ゲフィチニブ（小分子）、ラニビズマブ（モノクローナル抗体）、ペガブタニブ（小分子）、ソラフェニブ（小分子）

50

、ダサチニブ（小分子）、スニチニブ（小分子）、エルロチニブ（小分子）、ニロチニブ（小分子）、ラパチニブ（小分子）、パニツムマブ（モノクローナル抗体）、バンデタニブ（小分子）又はE 7080（VEGFR2 / VEGFR2をターゲティングする、エーザイ株式会社から市販の小分子）のうちの1つ又は複数などのキナーゼ阻害剤を含んでもよい。

#### 【0104】

治療薬剤は、種々のクラスの薬物を含み得る。薬物には、例えば、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）、抗癌薬、抗生物質、抗炎症薬（例えば、ジクロフェナク）、鎮痛剤（例えば、ブピバカイン）、カルシウムチャネル遮断剤（例えば、ニフェジピン）、抗生物質（例えば、シプロフロキサシン）、細胞周期阻害剤（例えば、シンバスタチン）、タンパク質（例えば、インスリン）がある。治療薬剤は、例えば、ステロイド、NSAIDS、抗生物質、鎮痛剤、血管内皮細胞成長因子（VEGF）の阻害剤、化学療法剤、抗ウイルス薬を含む複数のクラスの薬物を含み得る。NSAIDSの例は、イブプロフェン、メクロフェナム酸ナトリウム、メファナム酸（mefanamic acid）、サルサレート、スリンダク、トルメチンナトリウム、ケトプロフェン、ジフルニサル、ピロキシカム、ナプロキセン、エトドラク、フルルビプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、インドメタシン、セロキシブ（celoxib）、ケトロラック、及びネパフェナクである。薬物自体は、小分子、タンパク質、RNA断片、タンパク質、グリコサミノグリカン、炭水化物、核酸、無機及び有機の生物活性のある化合物であり得、具体的な生物活性薬剤には、酵素、抗生物質、抗新生物剤、局所麻酔、ホルモン、血管新生剤、抗血管新生剤、成長因子、抗体、神経伝達物質、向精神薬、抗癌薬、化学療法薬、生殖器に影響する薬物、遺伝子、及びオリゴヌクレオチド、又は他の構成があるが、これらに限定されない。

10

20

30

#### 【0105】

治療薬剤は、タンパク質又は他の水溶性生物製剤を含み得る。これらには、ペプチド及びタンパク質がある。本明細書で使用されるペプチドという用語は、例えば、少なくとも1000Da分子量、又は100～200,000分子量の、あらゆるサイズのペプチドを指し；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：100、200、300、400、500、1000、5,000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、80,000、100,000、150,000、200,000のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。ペプチドには、治療用のタンパク質及びペプチド、抗体、抗体断片、短鎖可変断片（scFv）、成長因子、血管新生因子、及びインスリンがある。他の水溶性生物製剤は、炭水化物、多糖類、核酸、アンチセンス核酸、RNA、DNA、低分子干渉RNA（siRNA）、及びアプタマーである。

#### 【0106】

治療薬剤は、示された病態を治療する方法又は示された病態を治療するための組成物を製造する方法の一部として使用できる。例えば、AZOPT（プリンゾラミド眼科用懸濁剤）を高眼圧又は開放隅角縫内障の患者の眼内圧亢進の治療の治療に使用できる。ポビドン・ヨウ素眼科用液剤中のベタジンを眼球周囲領域の準備をすること（prepping）及び眼表面の洗浄に使用できる。ベトブティック（ベタキソロールHC1）を、眼内圧を下げるために又は慢性開放隅角縫内障及び／若しくは高眼圧に使用できる。シロクサン（シプロフロキサシンHC1眼科用液剤）を使用して、感受性のある微生物の株により起こる感染症を治療できる。ナタシン（ナタマイシン眼科用懸濁剤）を真菌性眼瞼炎、結膜炎、及び角膜炎の治療に使用できる。ネバナック（ネパンフェナック（Nepanfene）眼科用懸濁剤）を白内障手術に関連する疼痛及び炎症の治療に使用できる。トラバタン（トラボプロスト眼科用液剤）を、眼内圧亢進を下げるために使用できる - 開放隅角縫内障又は高眼圧。FML FORTÉ（フルオロメトロン眼科用懸濁剤）を眼瞼及び眼球結膜、角膜及び眼球前部のコルチコステロイド反応性炎症の治療に使用できる。ルミガン（ビマトプロスト眼科用液剤）を、眼内圧亢進を下げるために使用できる -

40

50

開放隅角緑内障又は高眼圧。プレド・フォルテ（酢酸プレドニゾロン）を眼瞼及び眼球結膜、角膜及び眼球前部のステロイド反応性炎症の治療に使用できる。プロピン（ジビベフリン塩酸塩）を慢性開放隅角緑内障における眼内圧の制御に使用できる。レスタシス（シクロスボリン眼科用乳剤）を使用して、患者、例えば、乾性角結膜炎と関連する眼炎症を有する患者の涙液産生を増加させることができる。アルレックス（A L R E X）（エタボン酸口テプレドノール眼科用懸濁剤）を季節性アレルギー性結膜炎の一時的な緩和に使用できる。ロテマックス（エタボン酸口テプレドノール眼科用懸濁剤）を眼瞼及び眼球結膜、角膜及び眼球前部のステロイド反応性炎症の治療に使用できる。マクジェン（ペガブタニブナトリウム注射液）を血管新生（ウェット型）加齢黄斑変性の治療に使用できる。オプティバール（アゼラスチン塩酸塩）をアレルギー性結膜炎と関連する眼の痒みの治療に使用できる。キサラタン（ラタノプロスト眼科用液剤）を使用して、例えば、開放隅角緑内障又は高眼圧を有する患者の眼内圧亢進を低下させることができる。ベチモール（チモロール眼科用液剤）を、高眼圧又は開放隅角緑内障を有する患者の眼内圧亢進の治療に使用できる。ラタノプロストは、遊離酸形態のプロドラッグであり、プロスタノイド選択性受容体作動剤である。ラタノプロストは、緑内障患者の眼内圧を下げ、副作用がほとんどない。ラタノプロストは、水溶液に対して溶解度が比較的低いが、溶媒蒸発を利用して典型的にミクロスフィアの製造に利用される有機溶媒には容易に溶ける。

10

## 【0107】

送達のための治療薬剤のさらなる実施形態には、標的ペプチドとインビボで特異的に結合して、標的ペプチドと天然の受容体又は他のリガンドとの相互作用を防ぐものがある。例えば、アバスチンは、VEGFと結合する抗体である。また、VEGFを捕捉するためにVEGF受容体の少なくとも一部を含む融合タンパク質も知られている。IL-1受容体の細胞外ドメインを利用するIL-1トラップも公知である。トラップは、IL-1が細胞表面の受容体に結合し活性化させるのを阻止する。送達のための薬剤の実施形態には、核酸、例えば、アブタマーがある。ペガブタニブ（マクジェン）は、例えば、ペグ化された抗VEGFアブタマーである。粒子とハイドロゲルの送達プロセスの利点は、アブタマーが放出されるまでインビボ環境から保護されることである。送達のための薬剤のさらなる実施形態には高分子薬物があり、これは、古典的な小分子薬物よりも著しく大きい薬物を指す用語であり、すなわちオリゴヌクレオチド（アブタマー、アンチセンス、RNAi）、リボザイム、遺伝子治療核酸、組換え型ペプチド、及び抗体などの薬物である。

20

## 【0108】

一実施形態は、アレルギー性結膜炎のための医薬品の延長放出を含む。例えば、ケトチフェン、抗ヒスタミン剤及び肥満細胞安定剤は、粒子中に与えられて、アレルギー性結膜炎を治療する有効量で本明細書に記載される通り眼に放出され得る。季節性アレルギー性結膜炎（SAC）及び通常性アレルギー性結膜炎（PAC）はアレルギー性結膜疾患である。症状には、痒み及びピンクから赤色の眼がある。これらの2つの眼の状態は肥満細胞により媒介される。症状を改善する非特異的な処置には、従来、冷湿布、代用涙液による洗眼、及びアレルゲンの回避がある。治療は、従来、抗ヒスタミン肥満細胞安定剤、二重機構抗アレルゲン剤、又は局所抗ヒスタミン剤からなる。コルチコステロイドは有効であり得るが、副作用のため、春季角結膜炎（VKC）及びアトピー性角結膜炎（AKC）などのより重症な形態のアレルギー性結膜炎のために控えられている。

30

## 【0109】

オキシフロキサシン（Oxifloxacin）は、ベガモックス中の有効成分であり、眼の細菌感染の治療又は予防に使用するために認可されたフルオロキノロンである。用量は、典型的には0.5%液剤の一滴であり、1週間以上の期間で1日3回投与される。V р C及びA K Cは、好酸球、結膜線維芽細胞、上皮細胞、肥満細胞、及びノ又はTH2リンパ球が結膜の生化学的特徴及び組織構造を悪化させる慢性アレルギー性疾患である。V р C及びA K Cは、アレルギー性結膜炎を抑制するために使用される医薬により治療できる。浸透剤は作用物質であり、やはり本明細書に記載されるゲル、ハイドロゲル、オルガノゲル、キセロゲル、及び生体材料に含めることができる。これらは、意図される組織

40

50

への薬物の浸透を支援する作用物質である。浸透剤は、組織に対して必要に応じて選択でき、例えば、皮膚用の浸透剤、鼓膜用の浸透剤、及び眼用の浸透剤である。

#### 【0110】

##### 制御放出

TKI、タンパク質、及び他の薬剤は、制御可能に放出することができる。第1の技術は、ハイドロゲルを用いて、放出速度を制御するものであり、その際、薬剤は、ハイドロゲルが腐食するまで、ハイドロゲル中に閉じ込められている。第2の技術は、放出速度を制御する粒子中に薬剤を導入する。粒子は、薬剤を放出するために腐食されなければならないか、又は粒子からの薬剤の拡散を制限する材料から製造されるか、或いは、粒子は、放出速度剤を含み、この物質は、粒子から薬剤の放出を減速にするために選択される。第3の技術は、ハイドロゲル内部の固体剤又は濃縮液体剤を使用し；ハイドロゲルマトリックスは、流体の拡散を制限するように製造することができ、これによって、薬剤に隣接する流体のターンオーバーが遅いために薬剤がゆっくりと溶液に進入するようになる。第4の技術は、放出速度を制御する速度制限バリアとしてハイドロゲルを使用し；ハイドロゲルは、放出を起こすために必ずしも腐食する必要はなく、ハイドロゲルから薬剤の拡散を可能にする。これらの、及び他の技術を適用して、薬剤を制御可能に放出することができる。薬剤のサイズ及び溶解度、その電荷、融点、疎水性又は親水性、並びにその他の物理的特性は、技術の選択に影響を与える。これらの技術は、一緒に用いてもよく、例えば、拡散速度を制限するハイドロゲルと放出を制御する粒子とを組み合わせてもよい。

#### 【0111】

いくつかの実施形態は、0.01～100ミクロンの最大寸法を有する粒子、又は粒子状の薬剤を含み；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：0.01、0.02、0.05、0.1、0.5、0.6、1、2、4、5、6、7、8、9、10、20、50、80、90、100ミクロンのいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。粒子という用語は、広義であり、球体、ドロップ、ウィスカー、及び不規則な形状を包含する。粒子は、水溶液中で不溶性であるか、又は難水溶性である（20で約0.001～約0.5mg/mlの範囲の水溶性を意味する）薬剤の粉末又はドロップを含む。本明細書に記載のアキシチニブを用いる実施例のように、微粒子化される薬剤は、多くの状況で有用である。一部の実施形態では、分子量が約2000以下の難水溶性親油性材料と一緒に粒子を製造する。この系の一実施形態は、治療薬を含有する分散親油性分子を含む親水性ハイドロゲルを含む。粒子は、疎水性及び/又は親水性物質が使用され得る分子と一緒に粒子を製造してもよい。

#### 【0112】

本発明のいくつかの実施形態は、ハイドロゲルを用いて比較的低分子量の治療薬種の放出を制御するための組成物及び方法を提供することによって達成される。治療薬をまず、1種又は複数種の比較的疎水性の速度調節剤に分散若しくは溶解させて、混合物を形成する。混合物を粒子又は微粒子中に形成し、次に、これらを生体吸収性ハイドロゲルマトリックス内に閉じ込めてことによって、制御された様式で水溶性治療薬を放出する。或いは、ハイドロゲルの架橋中に、微粒子をインサイチュで形成してもよい。

#### 【0113】

別の方法では、第2の非混和相への重合相の分散により、重合性マクロマー又はモノマーからハイドロゲルミクロスフェアを形成し、ここで、重合相は、架橋を引き起こす重合を開始するために必要な少なくとも1つの化合物を含有し、非混和バルク相は、相間移動剤と一緒に、架橋の開始に必要な別の成分を含有する。水溶性治療薬を含有するため形成された微粒子を重合相に分散させるか、又はインサイチュで形成して、エマルジョンを形成することができる。適切にサイズ決定したミクロスフェア中に重合相を分散させ、これにより微粒子をハイドロゲルミクロスフェアに閉じ込めた後、エマルジョン及び非混和相の重合及び架橋を制御された様式で開始する。例えば、ミクロスフェア、微粒子、及び/又はミクロ液滴に視覚化剤を含有させてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0114】

本発明のいくつかの実施形態は、閉じ込めた治療化合物を有する複合ハイドロゲルベースマトリックス及びミクロスフェアを形成するための組成物及び方法を含む。一実施形態では、閉じ込めた薬剤の漏出を遅らせるために、疎水性を有する微粒子（疎水性ミクロドメインとも呼ばれる）中に生物活性剤を閉じ込める。一部の事例では、複合材料は、2つの相分散液を有し、いずれの相も吸収性であるが、混和性ではない。例えば、連続相は、親水性ネットワーク（例えば、ハイドロゲルなど、架橋していても、していないてもよい）であってよく、分散相は、疎水性（例えば、油、脂肪、脂肪酸、フルオロカーボン、又は他の合成若しくは天然の不水溶相、総称的に本明細書では「油」又は「疎水」相と呼ぶ）であってよい。油相は、薬剤を閉じ込めて、ハイドロゲル中への薬物の緩徐な分配により、放出に対する障壁を賦与する。次に、ハイドロゲル相は、リバーゼなどの酵素による消化、並びに天然の脂質及び界面活性剤による溶解から油を保護する。後者は、例えば、疎水性、分子量、立体構造、拡散抵抗などにより、ハイドロゲル中への透過は限定的でしかないことが予想される。ハイドロゲルマトリックス中での溶解度が限定的な疎水性薬物の場合には、粒子形状の薬物も放出速度調節剤として役立ち得る。例えば、ゲルマトリックス又はミクロドメイン中に視覚化剤を含有させてよい。

10

## 【0115】

一実施形態では、疎水相と、タンパク質、ペプチド若しくは他の水溶性化学物質などの水溶性分子化合物の水溶液のマイクロエマルジョンを調製する。エマルジョンは、「水中油」型（水が連続相である）とは対照的に「油中水」型（連続相として油を含む）である。薬物送達の他の態様は、米国特許第6,632,457号明細書；同第6,379,373号明細書；及び同第6,514,534号明細書に見出され、これらは、参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0116】

薬物送達速度の制御はまた、架橋ハイドロゲルネットワークへの薬剤の分解可能な共有結合により得てもよい。共有結合の性質を制御して、数時間から数週間又は数年の放出速度の制御を可能にすることができる。広範な加水分解時間と有する結合から作製された複合材料を使用することによって、制御された放出プロフィールをさらに長時間持続させることができる。エステル結合を含むポリマーを含有させて、所望の分解速度のハイドロゲル、粒子、又は付着結合を達成することもでき、その際、分解速度を増減するためにエステル付近にいくつかの基を加えるか、若しくは取り除く。従って、分解性セグメントを用いて、数日から数ヶ月の所望の分解プロフィールを有するハイドロゲルを構築することができる。例えば、生分解性セグメントとしてポリグリコール酸塩を用いる場合、ネットワークの架橋密度に応じて、架橋ポリマーを約1～約30日で分解させることもできる。同様に、ポリカプロラクトンベースの架橋ネットワークは、約1～約8カ月で分解させることができる。分解時間は、一般に、使用される分解性セグメントのタイプに応じて、次の順：ポリグリコール酸塩<ポリ乳酸塩<ポリ炭酸トリメチレン<ポリカプロラクトンに変動する。従って、分解性セグメントを用いて、数日から数ヶ月の所望の分解プロフィールを有するハイドロゲルを構築することができる。

30

## 【0117】

本発明の実施形態は、1日～5年の期間にわたり所定量の薬剤を制御可能に放出するプロテーゼを含み；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24ヶ月、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5年の中のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。この期間で放出される薬剤の量は、例えば、10%～100%w/wの間で変動し得るが；当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、100%w/wの放出薬剤のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。例えば、これらの値を適用して、時間に対する

40

50

薬剤の蓄積放出のプロットを用いて、1～24カ月内の時間；例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24カ月で達する50%又は80%w/wの薬剤の放出を示すことができる。放出時間の間、放出された濃度を、有効量、少なくともIC50の有効性（阻害剤の阻害、活性剤の活性化）で、組織、例えば、眼又は網膜に供給することができる。

#### 【0118】

##### キット又は系

本明細書に記載の1つ又は複数の成分を含むキットを作製することができる。例えば、キットは、アプリケーター又は形状変化ビヒクルを有し得る。キットは、医学的に許容される条件を用いて製造され、薬学的に許容できる無菌状態、純度及び調製を有する成分を含む。溶媒/溶液若しくは希釈剤は、キット内又は別々に提供されてもよい。キットは、混合及び/又は送達用のシリンジ及び/又はニードルを含み得る。本明細書に記載の1つ又は複数の方法を実施するための指示書が提供されてもよい。

10

#### 【実施例】

#### 【0119】

前駆体の一部は、 $n$  a x x K p p p f f f の命名法により呼ばれる、ここで、 $n$  はアームの数であり、x x は分子量 (MW) であり、p p p はポリマーであり、f f f は官能性末端基である。例えば、8 a 1 5 K P E G S A P は、 $15,000 \text{ g/mol} = 15 \text{ K P E G}$  の MW を有する 8 アームのポリエチレングリコール (PEG) を指す。アジピン酸スクシンイミジルは SAP である。グルタル酸スクシンイミジルは SG である。アゼライン酸スクシンイミジルは SAZ である。

20

#### 【0120】

##### 実施例 - コイル形成二元ポリマーファイバー

##### 実施例 1 - コイル形成ハイドロゲル二元ポリマーファイバー

##### ファイバー形成：

緩衝剤 1：二塩基性リン酸ナトリウム (240 mg) を脱イオン (DI) 水中に溶解させて、10 mL (24 mg/mL) まで製造した。

30

#### 【0121】

緩衝剤 2：一塩基性リン酸ナトリウム (462.4 mg) を脱イオン (DI) 水中に溶解させて、50 mL (9.25 mg/mL) まで製造した。

30

#### 【0122】

シリンジ 1：ポリエチレングリコール (PEG)、MW = 20 kDa、4 アーム (ペニタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、グルタル酸スクシンイミジルでキャップされている) (4 a 2 0 k P E G S G、16.7 mg) を 1 mL のポリエチレン (PE) シリンジ (BD) に計量して導入し、108.4 mg の緩衝剤 2 に溶解させた。

40

#### 【0123】

シリンジ 2：ポリエチレングリコール (PEG)、MW = 20 kDa、8 アーム (ヘキサグリセロールで開始) (各アーム末端は、アミンでキャップされている) (8 a 2 0 k P E G N H<sub>2</sub>、8.3 mg) を 1 mL の PE シリンジ (BD) に計量して導入し、116.7 mg の緩衝剤 1 に溶解させた。

40

#### 【0124】

シリンジ 1 及びシリンジ 2 の内容物を混合し、21G ニードル (BD) を用いて、内径約 0.51 mm を有するシリコーンチューブ (Dow Corning Silastic, カタログ 508-002) の各々長さ約 25 cm の 4 つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の 37 チャンバー (Binder Oven, モデル # ED-115 UL) 内に移し、約 9 日間乾燥させた。

50

#### 【0125】

乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことにより穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比

は、元の長さの約4倍であった。ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブ( Intramedical , カタログ# 427411 )に引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出しており、ぴんと張ったファイバーの各末端を1リットルガラス製ビーカーの側面に、実験用テープで貼り付けた。ビーカーの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

#### 【0126】

第2層

シリンジ3：2.5mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を計量して1mLのPEシリンジに導入し、122.5mgの緩衝剤1及び視覚化のための微量のリサミン・グリーン(Lissamine Green)B中に溶解させた。10

#### 【0127】

シリンジ4：ポリエチレングリコール(PEG)、MW=40kDa、4アーム(ペニタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP、10mg)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、115mgの緩衝剤2に溶解させた。

#### 【0128】

シリンジ3及び4の内容物を混合し、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に、25G BDニードルを用いて注射し、ファイバーを引っ張った状態で管腔を充填してファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだビーカーに付着しているサンプルを、窒素スイープ下で、37チャンバー(Binder Oven, モデル# E D - 115 U L)中に移し、そこでサンプルを約3.5日維持した。チューブを約1cmのセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆されたファイバーの直径を測定すると、0.12mm~0.14mmであった。20

#### 【0129】

PBS及びHA/PBS溶液中の水和及びコイル形成

少量のリン酸緩衝食塩水(PBS)溶液をホットプレート上のプラスチック製計量ポート内で約37に加熱した。被覆されたファイバーセグメントを、次に第2の計量ポート内に配置した。3mLのトランスファーピペットを用いて、数滴のPBSをファイバーに添加した。15秒足らずでファイバーは急速に均一な螺旋のコイルに収縮した。この水和は、ビデオ記録し、デジタル写真化した。図10A~10Cを参照されたい。30

#### 【0130】

小型のプラスチック製計量ポートをホットプレートの上に載せ、数滴の2.0%ヒアルロン酸ナトリウム(MW=850kDa)(HA)PBS溶液を計量ポートに添加した。HA/PBS溶液の粘度は、ウサギ硝子体液をシミュレートすることを意図した。溶液を約37に加熱した。被覆されたファイバーセグメントを37の粘性溶液中に配置すると、15秒足らずで均一の螺旋状に再度コイル形成し、これは、粘度の増加がコイルの形成を有意に遅らせなかったことを示している。この水和は、ビデオ記録し、デジタル写真化した。図11A~11Cを参照されたい。40

#### 【0131】

実施例2-フルオレセイン結合ハイドロゲル二元ポリマーコイル実施例

別の2つのハイドロゲル製剤を用いて、二元ポリマーファイバーのコイルを形成した。

#### 【0132】

緩衝剤1：一塩基性リン酸ナトリウム(904.4mg)を脱イオン(DI)水に溶解させて、100mL(9mg/mL)まで製造した。

#### 【0133】

緩衝剤2：二塩基性リン酸ナトリウム(2.4301g)を脱イオン(DI)水に溶解させて、100mL(24.3mg/mL)まで製造した。

#### 【0134】

10

20

30

40

50

アミン溶液：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、8アーム（ヘキサグリセロールで開始）（各アーム末端は、アミンでキャップされている）（8a20kPEG-NH<sub>2</sub>、715.9mg）とNHS-フルオレセイン（15.0mg）を緩衝剤2に溶解させて、10mLまで製造した。得られた溶液を一晩保持したが、その際、光曝露を最小限にするために、容器をホイルで包んだ。

#### 【0135】

##### 実施例2A

###### ファイバー形成：

シリング1A：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、4アーム（ペンタエリストールで開始）（各アーム末端は、グルタル酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a20kPEG-SG、166.2mg）を1.157mLの緩衝剤1に溶解させた。得られた溶液（125μL）を1mLのポリエチレン（PE）シリング（BD）に移した。

10

#### 【0136】

シリング2A：アミン溶液を1mLのPEシリング（BD）に移した（125μL）。

#### 【0137】

シリング1A及びシリング2Aの内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51mmを有するDow Corning Silasticシリコーンチューブ（カタログ#508-002）の各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37℃チャンバー（Binder Oven, モデル#ED-115UL）内に移し、約3日間乾燥させた。

20

#### 【0138】

乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことにより穏やかに引っ張り、ネックингを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、元の長さの約4倍であった。ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブ（カタログ#427411）に引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端をアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

30

#### 【0139】

##### 第2層

シリング3A：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 40 kDa、4アーム（ペンタエリストールで開始）（各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a40kPEG-SAP、101.3mg）を1.15mLの緩衝剤1に溶解させた。得られた溶液を1mLのポリエチレン（PE）シリング（BD）に移した（125μL）。

#### 【0140】

シリング4A：緩衝剤2を用いてアミン溶液（5mL）を希釈して、10mLまで製造した。得られた溶液を1mLのPEシリング（BD）に移した（125μL）。

40

#### 【0141】

シリング3A及び4Aの内容物を混合し、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーを引っ張った状態で管腔を充填してファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下で、37℃チャンバー中に移し、そこでサンプルを約7日間維持した。

#### 【0142】

乾燥後、被覆されたストランドを計量ポートから切り離した。ポリエチレンチューブを長さ約12mmのセグメントに切断し、得られた被覆ファイバーのセグメントをチューブから取り出した。被覆ファイバーセグメントをバイアル内に配置し、保存のためにキャップ

50

ました。

**【0143】**

**実施例2B**

シリンジ1B：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a20k PEG SAP、1.774mg）を1.157mLの緩衝剤1に溶解させた。得られた溶液（125μL）を1mLのポリエチレン（PE）シリンジ（BD）に移した。

**【0144】**

シリンジ2B：アミン溶液を1mLのPEシリンジ（BD）に移した（125μL）。 10

**【0145】**

シリンジ1B及びシリンジ2Bの内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー内に移し、約3日間乾燥させた。

**【0146】**

乾燥させたストランドの両端を手でゆっくりと引くことにより穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、元の長さの約4倍であった。ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端をアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。 20

**【0147】**

シリンジ3B：計量した4a40k PEG SAP（20.1mg）を1mLのPEシリンジ（BD）に移し、105μLの緩衝剤1に溶解させた。

**【0148】**

シリンジ4B：アミン溶液（125μL）を1mLのPEシリンジ（BD）に移した。 30

**【0149】**

シリンジ3B及び4Bの内容物を混合し、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーを引っ張った状態で管腔を充填してファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下で、37チャンバー中に移し、そこでサンプルを約7日間維持した。

**【0150】**

乾燥後、被覆されたストランドを計量ポートから切り離した。ポリエチレンチューブを長さ約12mmのセグメントに切断し、得られた被覆ファイバーのセグメントをチューブから取り出した。被覆ファイバーセグメントをバイアル内に配置し、保存のためにキャップした。 40

**【0151】**

**実施例3 - フルオレセイン結合オルガノゲル二元ポリマーコイル実施例**

**実施例3A**

**ファイバー形成：**

シリンジ1A：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、グルタル酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a20k PEG SG、202.4mg）を10mLバイアル内の1.39mLの炭酸ジメチル（DMC）に溶解させた。直ちにバイアルに栓をして密封した。得られた溶液を1mLのポリエチレン（PE）シリンジ（BD）に移した（125μL）。 50

## 【0152】

シリング2A：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、8アーム（ヘキサグリセロールで開始）（各アーム末端は、アミンでキャップされている）（8a20 k PEG NH<sub>2</sub>、159.7 mg）とNHS-フルオレセイン（3.4 mg）を10 mLバイアル内のDMC（2.08 mL）に溶解させた。直ちにバイアルに栓をして密封した。得られた溶液を一晩保持した後、1mLのPEシリング（BD）に移した（125 μL）。

## 【0153】

シリング1A及びシリング2Aの内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51 mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25 cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、一晩乾燥させた。

10

## 【0154】

乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことにより穏やかに引っ張り、ネックングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、元の長さの約4倍であった。ネック形成ファイバーを、内径約0.58 mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3 cm短い長さに切断した。1.5 cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端をアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

20

## 【0155】

## 第2層

シリング3A：計量したポリエチレングリコール（PEG）、MW = 40 kDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a40 k PEG SAP、201.8 mg）を10 mLバイアル内の2.3 mLのDMCに溶解させた。直ちにバイアルに栓をして密封した。得られた溶液を1mLのPEシリング（BD）に移した（125 μL）。

30

## 【0156】

シリング4A：シリング2で用いた同じ溶液（62.5 μL）を1mLのPEシリング（BD）に移した。DMC（62.5 μL）をシリングに添加して希釈した。

## 【0157】

シリング3A及び4Aの内容物を混合し、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーを引っ張った状態で管腔を充填してファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを一晩維持した。

## 【0158】

乾燥後、被覆されたストランドを計量ポートから切り離した。ポリエチレンチューブを長さ約12 mmのセグメントに切断し、得られた被覆ファイバーのセグメントをチューブから取り出した。被覆ファイバーセグメントを10 mLバイアル内に配置し、保存のためにキャップした。セグメントの直径を測定すると、0.16 mm ~ 0.18 mmであった。乾燥ファイバーの画像を図13Aに示す。

40

## 【0159】

## 実施例3B

## ファイバー形成：

シリング1B：ポリエチレングリコール（PEG）、MW = 20 kDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a20 k PEG SAP、203.4 mg）を10 mLバイアル内の1.4 mLの炭酸ジメチル（DMC）に溶解させた。直ちにバイアルに栓をして密封した。得られた溶液を1mLのポリエチレン（PE）シリング（BD）に移した（125 μL）。

50

)。

**【0160】**

シリンジ2B：ポリエチレンクリコール（PEG）、MW = 20 kDa、8アーム（ヘキサグリセロールで開始）（各アーム末端は、アミンでキャップされている）（8a20k PEG NH<sub>2</sub>、200mg）とNHS-フルオレセイン（4.1mg）を10mLバイアル内のDMC（2.6mL）に溶解させた。直ちにバイアルに栓をして密封した。得られた溶液を一晩保持した後、1mLのPEシリンジ（BD）に移した（125μL）。

**【0161】**

シリンジ1B及びシリンジ2Bの内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、一晩乾燥させた。

**【0162】**

乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことにより穏やかに引っ張り、ネックングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、元の長さの約4倍であった。ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端をアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

**【0163】**

第2層：

シリンジ3B：シリンジ1Bで用いた同じ溶液（125μL）を1mLのPEシリンジ（BD）に移した。

**【0164】**

シリンジ4B：シリンジ2Bで用いた同じ溶液（125μL）を1mLのPEシリンジ（BD）に移した。

**【0165】**

シリンジ3B及び4Bの内容物を混合し、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーを引っ張った状態で管腔を充填してファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを一晩維持した。

**【0166】**

乾燥後、被覆されたストランドを計量ポートから切り離した。ポリエチレンチューブを長さ約12mmのセグメントに切断し、得られた被覆ファイバーのセグメントをチューブから取り出した。被覆ファイバーセグメントを10mLバイアル内に配置し、保存のためにキャップした。セグメントの直径を測定すると、0.21mm～0.24mmであった。乾燥ファイバーの画像を図13Bに示す。

**【0167】**

水和及びコイル形成：

小型のプラスチック製計量ポートをホットプレートの上に載せ、数滴の2.0%ヒアルロン酸ナトリウム（MW = 850 kDa）（HA）のPBS溶液を計量ポートに添加した。HA/PBS溶液の粘度は、ウサギ硝子体液をシミュレートすることを意図した。溶液を約37に加熱した。実施例3Aからの被覆ファイバーセグメントを37の粘性溶液中に配置すると、15秒足らずで螺旋状にコイル形成した。

**【0168】**

同様に、数滴の2.0% HAのPBS溶液を第2の計量ポートに添加し、約37に加熱した後、実施例3Bからの被覆ファイバーセグメントを溶液中に配置した。このサンプ

10

20

30

40

50

ルも、15秒足らずでコイル形成した。図13C及び13Dは、異なる角度から撮影したファイバーの写真である。

#### 【0169】

実施例4 - アキシチニブを含有するコイル形成ハイドロゲルファイバーファイバー形成：

緩衝剤1：二塩基性リン酸ナトリウム(240mg)を脱イオン(DI)水に溶解させて、10mL(24mg/mL)まで製造した。

#### 【0170】

緩衝剤2：一塩基性リン酸ナトリウム(462.4mg)を脱イオン(DI)水に溶解させて、50mL(9.25mg/mL)まで製造した。

10

#### 【0171】

シリンジ1：ポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP、16.7mg)を1mLのポリエチレン(PE)シリンジ(BD)に計量して導入し、108.4mgの緩衝剤2に溶解させた。

#### 【0172】

シリンジ2：ポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>、8.3mg)を1mLのPEシリンジ(BD)に計量して導入し、116.7mgの緩衝剤1に溶解させた。

20

#### 【0173】

シリンジ1及びシリンジ2の内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、約9日間乾燥させた。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、4.5であった。

#### 【0174】

ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、びんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

30

#### 【0175】

薬物を含む第2層：

シリンジ3：9.0mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を計量して1mLのPEシリンジに導入し、126mgの緩衝剤1に溶解させた。

#### 【0176】

シリンジ4：18.0mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、117mgの緩衝剤2に溶解させた。

40

#### 【0177】

シリンジ5：30mgの微粒子化アキシチニブを計量して、キャップされたシリンジに導入した。

#### 【0178】

ルアー-ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及びシリンジ5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、5分間音波処理して、全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物

50

をシリング 4 と混合した後、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の 37 チャンバー中に移し、そこでサンプルを約 3.5 日間維持した。チューブを約 1 cm のセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径を測定すると、0.12 mm ~ 0.14 mm であった。

#### 【0179】

実施例 5 - ウシ IgG を含有するコイル形成オレガノゲルファイバーファイバー形成 :

緩衝剤 1 : 二塩基性リン酸ナトリウム (240 mg) を脱イオン (DI) 水に溶解させて、10 mL (24 mg / mL) まで製造した。

#### 【0180】

緩衝剤 2 : 一塩基性リン酸ナトリウム (462.4 mg) を脱イオン (DI) 水に溶解させて、50 mL (9.25 mg / mL) まで製造した。

#### 【0181】

シリング 1 : ポリエチレングリコール (PEG) 、 MW = 20 kDa 、 4 アーム (ペニタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている) (4a20k PEG SAP、16.7 mg) を 1 mL のポリエチレン (PE) シリング (BD) に計量して導入し、108.4 mg の緩衝剤 2 に溶解させた。

#### 【0182】

シリング 2 : ポリエチレングリコール (PEG) 、 MW = 20 kDa 、 8 アーム (ヘキサグリセロールで開始) (各アーム末端は、アミンでキャップされている) (8a20k PEG NH<sub>2</sub>、8.3 mg) を 1 mL の PE シリング (BD) に計量して導入し、116.7 mg の緩衝剤 1 に溶解させた。

#### 【0183】

シリング 1 及びシリング 2 の内容物を混合し、21 G ニードルを用いて、内径約 0.51 mm を有するシリコーンチューブの各々長さ約 25 cm の 4 つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の 37 チャンバー中に移し、約 9 日間乾燥させた。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、4.5 であった。

#### 【0184】

ネック形成ファイバーを、内径約 0.58 mm を有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約 3 cm 短い長さに切断した。1.5 cm のセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端を 140 mm アルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

#### 【0185】

薬物を含む第 2 層 :

シリング 3 : 9.0 mg の 8a20k PEG NH<sub>2</sub> を計量して 1 mL の PE シリングに導入し、126 mg の炭酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0186】

シリング 4 : 18.0 mg のポリエチレングリコール (PEG) 、 MW = 20 kDa 、 4 アーム (ペニタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている) (4a20k PEG SAP) を 1 mL の PE シリングに計量して導入し、117 mg の炭酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0187】

シリング 5 : 30 mg の微粒子化アキシチニブ (沈殿によるアキシチニブの微粒子化を

10

20

30

40

50

参照されたい)を計量して、キャップされたシリンジに導入した。

#### 【0188】

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及び5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、5分間音波処理して、全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを一晩維持した。チューブを約1cmのセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径を測定すると、0.12mm～0.14mmであった。

10

#### 【0189】

実施例6 - ウシIgGを含有するコイル形成二元ポリマーファイバーの寸法及び持久性

サンプルは各々、ポリエチレングリコール(PEG)、MW=15kDa、8アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(8a15kPEG SAP、4%)、ポリエチレングリコール(PEG)、MW=20kDa、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20kPEG NH<sub>2</sub>、5.9%)、及びNHS-フルオレセイン(0.1%)のネック形成ストランドと、8a15kPEG SAP(4%)、8a20kPEG NH<sub>2</sub>(5.9%)、NHS-フルオレセイン(0.1%)及びウシIgG(10%)のコーティングとを含むコイル形成ファイバーから構成された。上記の詳細は繰り返されない。

20

#### 【0190】

ファイバーを約10mmの長さに切断した。ファイバーの直径を測定すると、0.25mm～0.30mmであった。数滴のリン酸緩衝食塩水(PBS)溶液(pH7.4)を4つの小型計量ポート中に添加し、ホットプレート上で約37に加熱した。各ファイバーサンプルをPBS溶液の計量ポート中で約30分間水和した。水和すると、サンプルは急速に螺旋状にコイル形成した。30分後、各サンプルを測定して、水和コイル寸法を特性決定した。図14A～14Bは、寸法測定を描き、測定値を以下の表に示す：

30

#### 【0191】

#### 【表1】

t=30分の時点で、水和した各コイルについて測定された寸法(W及びDは、同じであることに注意)。

L	$\Theta$	d	D
1.8mm～2.1mm	0.57mm 0.70mm	- 0.34mm 0.65mm	1.5mm～2.2mm

40

#### 【0192】

寸法測定後、トリス緩衝食塩水(TBS)溶液(pH8.51)を充填した10mLバイアル中に各コイルを配置し、これを37チャンバー内に移した。37で保存中に周期的にコイルが観察され、7～8日にわたってコイル形状が維持され、その後コイルは解け始めた。これらのコイルの残部は、37のTBS pH8.51中で8～9日保存すると、分解し始めた。

#### 【0193】

実施例7 - 急速分解ネック形成ファイバーを含むコイル形成ハイドロゲルファイバー

急速分解ネック形成ファイバーを用いることにより、一旦ネック形成部分が溶解すると、露出表面積が増加する。ネック形成部分の形状、特に直径の変化は、一旦ネック形成フ

50

アイバーが分解すると、増加した露出表面積の量に直接影響を与えることになる。

【0194】

ファイバー形成：

緩衝剤1：二塩基性リン酸ナトリウム（240mg）を脱イオン（D.I.）水に溶解させて、10mL（24mg/mL）まで製造した。

【0195】

緩衝剤2：一塩基性リン酸ナトリウム（462.4mg）を脱イオン（D.I.）水に溶解させて、50mL（9.25mg/mL）まで製造した。

【0196】

シリング1：ポリエチレングリコール（PEG）、MW=20KDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、スクシン酸スクシンイミジルでキャップされている）（8a15k PEG SS、5.4mg）を1mLのポリエチレン（PE）シリング（BD）に計量して導入し、119.6mgの緩衝剤2に溶解させた。 10

【0197】

シリング2：ポリエチレングリコール（PEG）、MW=20KDa、8アーム（ヘキサグリセロールで開始）（各アーム末端は、アミンでキャップされている）（8a20k PEG NH<sub>2</sub>、7.1mg）を1mLのPEシリング（BD）に計量して導入し、117.9mgの緩衝剤1に溶解させた。

【0198】

シリング1及びシリング2の内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.5mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37℃チャンバー中に移し、約9日間乾燥させた。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、4.5であった。 20

【0199】

ネック形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、びんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。 30

【0200】

薬物を含む第2層：

シリング3：9.0mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を計量して1mLのPEシリングに導入し、126mgの緩衝剤1に溶解させた。

【0201】

シリング4：18.0mgのポリエチレングリコール（PEG）、MW=20KDa、4アーム（ペンタエリスリトールで開始）（各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている）（4a20k PEG SAP）を1mLのPEシリングに計量して導入し、117mgの緩衝剤2に溶解させた。 40

【0202】

シリング5：30mgの微粒子化アキシチニブ（沈殿によるアキシチニブの微粒子化を参照されたい）を計量して、キャップされたシリングに導入した。

【0203】

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリング3及びシリング5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリングの内容物を定量的に1つのシリングに移し、キャップをしてから、5分間音波処理して、全ての凝集体を分散させた。次に、このシリングの内容物をシリング4と混合した後、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コー

10

20

30

40

50

ティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを一晩維持した。チューブを約1cmのセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径を測定すると、0.12mm～0.14mmであった。

#### 【0204】

実施例8 - 急速分解ネット形成ファイバーを含むコイル形成オルガノゲルファイバーファイバー形成 :

緩衝剤1：二塩基性リン酸ナトリウム(240mg)を脱イオン(DI)水に溶解させて、10mL(24mg/mL)まで製造した。

#### 【0205】

緩衝剤2：一塩基性リン酸ナトリウム(462.4mg)を脱イオン(DI)水に溶解させて、50mL(9.25mg/mL)まで製造した。

#### 【0206】

シリジ1：ポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペニタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、スクシン酸スクシンイミジルでキャップされている)(8a15k PEG SS、5.4mg)を1mLのポリエチレン(PE)シリジ(BD)に計量して導入し、119.6mgの緩衝剤2に溶解させた。

#### 【0207】

シリジ2：ポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>、7.1mg)を1mLのPEシリジ(BD)に計量して導入し、117.9mgの緩衝剤1に溶解させた。

#### 【0208】

シリジ1及びシリジ2の内容物を混合し、21Gニードルを用いて、内径約0.51mmを有するシリコーンチューブの各々長さ約25cmの4つのセグメントに注射した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、約9日間乾燥させた。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、4.5であった。

#### 【0209】

ネット形成ファイバーを、内径約0.58mmを有する所定長さのポリエチレンチューブに引き入れた後、チューブをファイバーより約3cm短い長さに切断した。1.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、びんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

#### 【0210】

薬物を含む第2層：

シリジ3：9.0mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を計量して1mLのPEシリジに導入し、126mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0211】

シリジ4：18.0mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペニタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP)を1mLのPEシリジに計量して導入し、117mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0212】

シリジ5：30mgの微粒子化アキシチニブ(沈殿による)を計量して、キャップされたシリジに導入した。

#### 【0213】

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリジ3及びシリジ5の内容物を激しく混合

10

20

30

40

50

した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、5分間音波処理して、全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリエチレンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37℃チャンバー中に移し、そこでサンプルを一晩維持した。チューブを約1cmのセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径を測定すると、0.12mm～0.14mmであった。

## 【0214】

実施例9 - 沈殿によるアキシチニブの微粒子化

## アキシチニブ微粒子化

195mgのアキシチニブ(LGM Pharma製、GMPグレード)を、ガラス血清バイアル内の110mLのエタノール(Sigma Aldrich)に溶解させ、キャップ及び圧着した(1.77mgのアキシチニブ/mLエタノール)。次に、このバイアルをアルミホイルに包んで溶液を光から保護し、完全に溶解するまで20分間音波処理した。次に、溶液を吸引して、アルミホイルに包んだ2つの60mLのポリエチレン(PE)ルアー・ロックシリンジ(BD)に導入した。

## 【0215】

## アキシチニブ沈殿 :

1800mLの滅菌注射用蒸留水(WFI)を2Lビーカーに計量して導入し、スターバーにより600RPMで攪拌するスターブレート上に載せて、ビーカーの中心に大きなWFIボルテックスを形成した。エタノール中にアキシチニブを含有する1つの60mLのBDシリンジを、WFIビーカー上方に固定しておいたシリンジポンプに配置した。皮下注射針(21G、BD)をシリンジに接続し、アキシチニブ溶液の調合のためにボルテックスの中心に直接向けた。次に、シリンジポンプを7.5mL/分で作動せることにより、アキシチニブ溶液をWFIに滴下して、微粒子化アキシチニブを沈殿させた。

## 【0216】

## アキシチニブ懸濁過及び収集 :

微粒子化の後、5.7%エタノール/94.3%WFIに懸濁させたアキシチニブを0.2μm真空フィルター(Thermo Scientific)で濾過した後、100mLのWFIで3回すすいだ。濾過後、へらを用いてフィルターからアキシチニブ粉末を収集し、10mL血清バイアル内で一晩真空乾燥させて、全ての余剰の溶媒を除去した。

## 【0217】

## 粒度分析 :

Beckman Coulter LS 120 Particle Size Analyzerを用いて、粒度を分析した。分析の前に、サンプルを脱イオン水中で15分間音波処理した。平均して、粒度分布は、次の通りである: d<sub>10</sub> = 0.773μm、d<sub>50</sub> = 2.605μm、d<sub>90</sub> = 6.535μm。

## 【0218】

実施例10 - コイル形成二元ポリマーファイバーを製造するために使用される方法の例示的説明

1. PEG溶液(水性又は有機)を調製し、シリンジ(1つのシリンジにはPEGエステル溶液(図15B)、別のシリンジにはPEGアミン溶液)に移す。また、第3のシリンジ又はPEGシリンジの一方若しくは両方のいずれかに活性医薬剤(API)を含有させてよい。

2. 各シリンジの内容物を一緒に混合し、小さなIDチューブ(この実施例では、0.51mmID)に注射する。

3. 架橋させた後、チューブ内部を乾燥させて(熱、無機ガススイープ、真空、又はこれらのいずれかの組み合わせを用いてもよい)、ファイバーを形成する。図15Aを参照。

10

20

30

40

50

4. チューブから乾燥ファイバーを取り出す。図15Bを参照。

5. 乾燥ファイバーを引っ張り／ネック形成する。ファイバーは、より細く、長い形状を保持し（図15C～15E）、図15Fに伸ばしたファイバーを示す。

6. 小さな内径のポリエチレンチューブの中にファイバーを通し、ファイバーの両端は、チューブの外側に露出させる。

7. 曲面の周りでチューブ及びファイバーを包む。ファイバーがチューブの曲面の内側面の周りでぴんと張った状態を保持するように、ファイバーの両端を固定する。

8. ハイドロゲル前駆体溶液を調製し、混合する（ステップ1及び2と同じ方法）。引き伸ばしたファイバーを含むポリエチレンチューブにハイドロゲルを注入する。

9. 架橋させて、チューブの内部を乾燥させる（ステップ3と同じ方法）。

10. 乾燥したら、チューブから取り出し、所望の長さに切断する。

#### 【0219】

実施例11 - コイル形成二元ポリマーファイバーのネック形成、被覆及び乾燥の代替方法

1. 以前開示されているように、又は類似の方法で、ハイドロゲル又はオルガノゲルを注入し、乾燥させる。注入されるストランドの最大長さは、架橋速度（ゲル化時間）とチューブ長さ及び内径の比に応じて変動し得る。

2. 真っ直ぐに保持するために、チューブを固定又は留める。これは、チューブ長さと同じか、それより長く、その長さに沿ってチューブの周りにぴったりと嵌合する半円形の溝が設けられたブロック、又は別の同様の方法を用いて実施してもよい。チューブの末端を切除し、乾燥ストランドを捉える。

3. ファイバーの末端をチューブから引き出し、露出させる。ファイバーの末端を紐、ワイヤー、又は他の類似デバイスのループ／鉤状末端から通す。このデバイスを用いて、ファイバーを引っ張りながら、ファイバーをダイ若しくは他のツールに通して、直径を縮小させる。

a. ファイバーを引き裂くのに十分な抵抗を引き起こすに足りる、摩擦による引っ張りを賦与することなく、ファイバーにネックが均一に形成するように、ツールを設計する。次第に細くして、滑らかな表面をファイバーと接触させる。

4. コーティングゲルを注入するのに用いるチューブの中に、ネック形成ファイバーを通し続ける。

a. チューブは、連続した長さであっても、又は一連の短いセグメントであってもよい。個別の長さのチューブの各々にゲルを注入するが、セグメントの長さは、コーティングゲルのゲル化時間によって決定され得る。

5. 紐／ワイヤーデバイスを除去し、ネック形成ファイバーを大型円柱ドラムとつなげる。ドラムを回転させて、チューブ及びネック形成ファイバーをドラムの表面上に巻き付ける。ドラムの周りに完全に巻き付けたら、自由端をドラムにつなげて、堅固に且つぴたりと巻き付けられた状態でファイバーを保持する。

a. チューブのさらなる支持を要する場合もあり、ドラムの表面に形成された溝、ドラムにチューブを接触させて留める／保持する特徴、又はその他の手段を使用することができる。

6. ゲルをチューブセグメントに注入する。ドラムにぴったりと保持したまま乾燥させる。

#### 【0220】

実施例12：オルガノゲルから形成されるファイバー要素

オルガノゲルから形成される二元ポリマーファイバー（実施例3A又は3B）を分解についてさらに試験すると、水溶液中に製造された同じ組成物と比較して、完全な分解まで、より長期間インビボで持続することが判明した。持続性の差は、オルガノゲルから得られたハイドロゲルがまだ持続している間に、水性ポリマーの実質的に完全な溶解を達成する上で十分であった。

#### 【0221】

実施例13：複数のファイバーの使用は、より速いコイル形成速度をもたらす

10

20

30

40

50

**ファイバー形成 :**

シリンジ1：対象とする40mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KD<sub>a</sub>、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAZ)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、360mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

**【0222】**

シリンジ2：対象とする20mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KD<sub>a</sub>、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、380mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

10

**【0223】**

シリンジ1及びシリンジ2の内容物を混合し、31Gカニューレを用いて、内径約0.20mmを有する各々長さ約5mのポリウレタンチューブに注入した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37℃チャンバー中に移し、約1日間乾燥させた。長さ約10cmの乾燥させた各ストランドセグメントの両端を手でゆっくりと引くことによりセグメントを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、5であった。

**【0224】**

ネック形成ファイバー(1、2、3、5、7、又は9本のファイバーで実施)の各々を、内径約0.508mmを有する所定長さのポリウレタンチューブに引き入れた後、チューブを25cmの長さに切断した。各ファイバーの2.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

20

**【0225】**

**薬物を含む第2層：**

シリンジ3：対象とする16.8mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を計量して1mLのPEシリンジに導入し、130.25mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

**【0226】**

シリンジ4：対象とする8.0mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=15KD<sub>a</sub>、8アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(8a15k PEG SAP)と7.1mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW=20KD<sub>a</sub>、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP)を各々同じ1mLのPEシリンジに計量して導入し、131.9mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

30

**【0227】**

噴霧乾燥粉末：Buchi B290粉末乾燥器を用い、ウシIgG(Sigma-Aldrich)を噴霧乾燥して、中位径約7.5ミクロンの粒子を形成した。噴霧乾燥粉末の組成は、約70%のIgG、28%のスクロース及び2%の緩衝塩であった。

40

**【0228】**

シリンジ5：対象とする106mgの噴霧乾燥ウシIgGを計量して、キャップされたシリンジに導入した。

**【0229】**

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及び5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、15分間音波処理して、低温条件下(8~15℃)全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリウレタンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポート

50

に付着しているサンプルを、窒素スイープ下の 37 チャンバー中に移し、そこでサンプルを 5 日間維持した。チューブを約 2.54 cm のセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径を測定すると、0.31 mm ~ 0.35 mm であった。

#### 【0230】

37 の 2.0% ヒアルロン酸ナトリウム (MW = 850 KDa) (HA) の PBS 溶液中に 2.54 cm のセグメントを 2 秒間注射することにより、コイル形成速度を決定し、セグメントがコイル形状を達成するのにかかった時間を記録した。結果を図 19 に示す。

#### 【0231】

実施例 14：より大きなファイバーの使用は、より速いコイル形成速度をもたらす  
ファイバー形成：

シリング 1：対象とする 40 mg のポリエチレングリコール (PEG)、MW = 20 KDa、4 アーム (ペンタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている) (4a20k PEG SAZ) を 1 mL の PE シリンジに計量して導入し、360 mg の炭酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0232】

シリング 2：対象とする 20 mg のポリエチレングリコール (PEG)、MW = 20 KDa、8 アーム (ヘキサグリセロールで開始) (各アーム末端は、アミンでキャップされている) (8a20k PEG NH<sub>2</sub>) を 1 mL の PE シリンジに計量して導入し、380 mg の炭酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0233】

シリング 1 及びシリング 2 の内容物を混合し、適切なサイズのカニューレを用いて、各々 0.203、0.35、及び 0.508 mm の内径を有する、体積に適した長さのポリウレタンチューブに注入した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の 37 チャンバー中に移し、約 2 日間乾燥させた。長さ約 10 cm の乾燥させた各ストランドセグメントの両端を手でゆっくりと引くことによりセグメントを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、5 であった。

#### 【0234】

ネック形成ファイバーを、内径約 0.508 mm を有する所定長さのポリウレタンチューブに引き入れた後、チューブを 25 cm の長さに切断した。各ファイバーの 2.5 cm のセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、びんと張ったファイバーの各末端を 140 mm アルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

#### 【0235】

薬物を含む第 2 層：

シリング 3：対象とする 16.0 mg の 8a20k PEG NH<sub>2</sub> を 1 mL の PE シリンジに計量して導入し、149.5 mg のカルボン酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0236】

シリング 4：対象とする 9.0 mg のポリエチレングリコール (PEG)、MW = 15 KDa、8 アーム (ペンタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている) (8a15k PEG SAP) と 8.0 mg のポリエチレングリコール (PEG)、MW = 20 KDa、4 アーム (ペンタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている) (4a20k PEG SAP) を各々同じ 1 mL の PE シリンジに計量して導入し、148.5 mg のカルボン酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0237】

シリング 5：対象とする 119 mg の噴霧乾燥ウシ IgG を、キャップされたシリング

10

20

30

40

50

に計量して導入した。

【0238】

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及びシリンジ5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、15分間音波処理して、低温条件下(8~15)で全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリウレタンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを4日間維持した。チューブを約2.54cmセグメントに切断し、ファイバーを各セグメントから注意深く取り出した。被覆ファイバーの直径は、0.33mmであった。

10

【0239】

37の2.0%ヒアルロン酸ナトリウム(MW=850KDa)(HA)のPBS溶液中に2.54cmセグメントを2秒間注入することにより、セグメントがコイル形状を達成するのにかかった時間を記録した。結果を図20に示す。

【0240】

実施例15：水和時にもつれる複数のセグメントは、コイル形成を誘導したファイバー形成：

シリンジ1：対象とする45mgのポリエチレンギリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAZ)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、405mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

20

【0241】

シリンジ2：対象とする22.5mgのポリエチレンギリコール(PEG)、MW=20KDa、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、427.5mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

【0242】

シリンジ1及びシリンジ2の内容物を混合し、27Gカニューレを用いて、内径約0.35mmを有する各々長さ約5mのポリウレタンチューブに注入した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、約2日間乾燥させた。長さ約15cmの乾燥させた各ストランドセグメントの両端を手でゆっくりと引くことによりセグメントを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、5であった。

30

【0243】

2つのネック形成ファイバーを、内径約0.508mmを有する所定長さのポリウレタンチューブに引き入れた後、チューブを25cmの長さに切断した。各ファイバーの2.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

40

【0244】

薬物を含む第2層：

シリンジ3：対象とする14.25mgの8a20k PEG NH<sub>2</sub>を1mLのPEシリンジに計量して導入し、132.8mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

【0245】

シリンジ4：対象とする8.0mgのポリエチレンギリコール(PEG)、MW=15KDa、8アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(8a15k PEG SAP)と7.1mgのポリ

50

エチレングリコール(PEG)、MW = 20 KDa、4アーム(ペントエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP)を各々同じ1mLのPEシリンジに計量して導入し、131.9mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0246】

シリンジ5：対象とする106mgの噴霧乾燥ウシIgG、キャップされたシリンジに計量して導入した。

#### 【0247】

ルアー・ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及びシリンジ5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、15分間音波処理して、低温条件下(8~15)で全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリウレタンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを4日間維持した。角度30、45、52.5、若しくは60°(角度0°は、チューブに対して直角の切断である)で、チューブを15又は12mmセグメントのいずれかに切断した。被覆ファイバーの直径は、0.33mm~0.35mmであった。

10

#### 【0248】

37の2.0%ヒアルロン酸ナトリウム(MW = 850 KDa)(HA)のPBS溶液中に、ニードル中に平行にロードされた計60mmの様々な数及び長さのセグメントを注射し、ビデオを記録することにより、ファイバー注射距離、すなわち、ファイバーが、注射中に到達し得る最大距離を評価した。一部の注射の視覚化の補助として、ヒトの眼のODを近似させるために、ワイヤーの輪を用いた。結果を図21に示す。

20

#### 【0249】

実施例16：複数のセグメントの角度切断

ファイバー形成：

シリンジ1：対象とする45mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW = 20 KDa、4アーム(ペントエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAP)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、405mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

30

#### 【0250】

シリンジ2：対象とする22.5mgのポリエチレングリコール(PEG)、MW = 20 KDa、8アーム(ヘキサグリセロールで開始)(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)を1mLのPEシリンジに計量して導入し、427.5mgの炭酸ジメチルに溶解させた。

#### 【0251】

シリンジ1及びシリンジ2の内容物を混合し、27Gカニューレを用いて、内径約0.35mmを有する各々長さ約5mのポリウレタンチューブに注入した。ゲル化を確認した後、各チューブを窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、約2日間乾燥させた。長さ約15cmの乾燥させた各ストランドセグメントの両端を手でゆっくりと引くことによりセグメントを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、5であった。

40

#### 【0252】

2つのネック形成ファイバーを内径約0.508mmを有する所定長さのポリウレタンチューブに引き入れた後、チューブを25cmの長さに切断した。各ファイバーの2.5cmのセグメントは、チューブ末端の各々で外部に露出したままにし、ぴんと張ったファイバーの各末端を140mmアルミニウム製計量ポートの側面に、実験用テープで貼り付けた。計量ポートの曲面を利用して、ファイバーがチューブの内壁にぴったり接触した状態を維持した。

50

## 【0253】

薬物を含む第2層：

シリンジ3：対象とする16.0mgの8a20kPEG-NH<sub>2</sub>を1mLのPEシリンジに計量して導入し、149.5mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

## 【0254】

シリンジ4：対象とする9.0mgのポリエチレンギリコール(PEG)、MW=15KDa、8アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(8a15kPEG-SAP)と8.0mgのポリエチレンギリコール(PEG)、MW=20KDa、4アーム(ペンタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アジピン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20kPEG-SAP)を各々同じ1mLのPEシリンジに計量して導入し、148.5mgのカルボン酸ジメチルに溶解させた。

10

## 【0255】

シリンジ5：対象とする119mgの噴霧乾燥ウシIgGを、キャップされたシリンジに計量して導入した。

## 【0256】

ルアー-ルアーコネクターを用いて、シリンジ3及びシリンジ5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリンジの内容物を定量的に1つのシリンジに移し、キャップをしてから、15分間音波処理して、低温条件下(8~15)で全ての凝集体を分散させた。次に、このシリンジの内容物をシリンジ4と混合した後、ファイバーを含むポリウレタンチューブの一端に注入し、ファイバーが引っ張られている状態で管腔を充填することによりファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた。コーティングのゲル化後、まだ計量ポートに付着しているサンプルを、窒素スイープ下の37チャンバー中に移し、そこでサンプルを5日間維持した。角度30、45、52.5、若しくは60°(角度0°は、チューブに対して直角の切断である)で、チューブを15又は12mmセグメントのいずれかに切断した。被覆ファイバーの直径は、0.33mm~0.35mmであった。

20

## 【0257】

37の2.0%ヒアルロン酸ナトリウム(MW=850KDa)(HA)のPBS溶液中に、ニードル中に平行にロードされた様々な長さのセグメントを注射し、ビデオを記録することによって、ファイバー連行、すなわち、注射の間、1つのセグメントがその先行セグメントを押して、注射針の先端からファイバーが移動する最大距離を増大する現象を評価した。視覚化の補助として、ヒトの眼のODを近似させるために、ワイヤーの輪を用いた。結果を図22に示す。

30

## 【0258】

実施例17

実施例：ネック形成及びコイル状ファイバー-アキシチニブの製剤化及びインビボ送達

製剤1：ネック形成ファイバーの調製

緩衝剤の調製：

緩衝剤1：600.0mgの二塩基性リン酸ナトリウムを25mL容積のフラスコに計量して導入し、脱イオン水を用いて容積まで到達させた。続いて、二塩基性リン酸ナトリウムが完全に溶解したと思われるまで調製物を攪拌した。これによって、24mg/mLの二塩基性溶液が得られた。

40

## 【0259】

緩衝剤2：225.0mgの一塩基性リン酸ナトリウムを25mL容積のフラスコに計量して導入し、脱イオン水を用いて容積まで到達させた。続いて、一塩基性リン酸ナトリウムが完全に溶解したと思われるまで調製物を攪拌した。これによって、9mg/mLの一塩基性溶液が得られた。

## 【0260】

薬物をロードしたハイドロゲルを用いたファイバーの成型

シリンジ3：ポリエチレンギリコール(PEG)、MW=20KDa、8アーム(各ア

50

ーム末端は、アミンでキャップされている) (8 a 2 0 k P E G N H<sub>2</sub>、1 2 . 0 m g) を 1 m L ガラス製シリング (C a d e n c e) に計量して導入し、2 2 8 . 0 μ L の緩衝剤 1 に溶解させた。

#### 【0 2 6 1】

シリング 4 : ポリエチレングリコール (P E G) 、M W = 2 0 K D a 、4 アーム (ペンタエリスリトールで開始) (各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている) (4 a 2 0 k P E G S A Z、2 4 . 0 m g) を 1 m L ガラス製シリングに計量して導入し、2 1 6 . 0 μ L の緩衝剤 2 に溶解させた。

#### 【0 2 6 2】

シリング 5 : 5 3 . 3 m g の S h i l p a 製アキシチニブを、キャップされた 1 m L ガラス製シリングに計量して導入した。 10

#### 【0 2 6 3】

ルアー - ルアーコネクターを用いて、シリング 3 及びシリング 5 の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリングの内容物を定量的に 1 つのシリングに移し、キャップをしてから、5 分間音波処理して、全ての凝集体を分散させた。次に、このシリングの内容物をシリング 4 と混合した後、2 1 G 1 . 5 " ニードル (B e c t o n D i c k i n s o n) を用いて、内径 0 . 7 6 m m の 4 f t セグメントポリエチレンチューブの一端に注入した。ゲル化時間は約 2 . 5 分であった。次に、セグメントを飽和水性環境に移し、約 6 0 分間硬化させた。硬化後、セグメントを 1 2 インチに切断し、室温で窒素スイープ下に配置し、約 4 8 時間乾燥させた。乾燥したら、ファイバーをチューブから取り出した。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長に沿って配向されたファイバーを形成した (初期長さ 2 5 4 m m 、最終長さ 7 6 2 m m )。最終延伸比は、3 . 0 であった。 20

#### 【0 2 6 4】

製剤 2 : コイル状ファイバーの調製

緩衝剤の調製 :

プレバッファー 1 : 6 0 0 . 0 m g の二塩基性リン酸ナトリウムを 2 5 m L の脱イオン水に溶解させた。 25

#### 【0 2 6 5】

プレバッファー 2 : 2 2 5 . 0 m g の一塩基性リン酸ナトリウムを 2 5 m L の脱イオン水に溶解させた。 30

#### 【0 2 6 6】

ファイバー要素 1 (E 1) ; ファイバーバックボーンとして使用するためのネック形成ファイバーの形成

シリング 1 : 実施例 1 からの前駆体ポリマー (4 a 5 0 k P E G A Z A、3 0 . 0 m g) を 1 m L のポリエチレン (P E) シリング (B D) に計量して導入し、1 4 5 . 1 μ L の炭酸ジメチル (D M C) に溶解させた。

#### 【0 2 6 7】

シリング 2 : ポリエチレングリコール (P E G) 、M W = 2 0 K D a 、4 アーム (各アーム末端は、炭酸スクシンイミジルでキャップされている) (4 a 2 0 k P E G S C、1 2 . 0 m g) を 1 m L の P E シリング (B D) に計量して導入し、1 6 3 . 1 μ L の D M C に溶解させた。 40

#### 【0 2 6 8】

シリング 1 及びシリング 2 の内容物を混合し、3 0 G ニードルを用いて、内径約 0 . 2 0 m m を有する長さ 4 6 c m のポリウレタンチューブ (8 0 A デュロメータ) に注射した。ゲル化を確認した (約 1 5 秒) 後、ゲルを含むチューブを 1 0 1 m m セグメントに切断した後、各セグメントを、約 1 5 分にわたり飽和塩化ジメチル (D M C) 環境を保持するチャンバー中に移した。セグメントを窒素スイープ下の 3 7 チャンバー中に移し、約 2 4 時間かけて乾燥させた。乾燥させた各ストランドの両端を手でゆっくりと引くことによりストランドを穏やかに引っ張り、ネッキングを生じさせて、その全長 (初期長さ 2 6 m 50

m、最終長さ 164 mm)に沿って配向されたファイバーを形成した。最終延伸比は、6.3であった。

#### 【0269】

熱を用いて PEG 結晶性領域を溶解して、ネック形成ファイバーを縮小させることにより、有効延伸比を減少させた。このステップを実施するために、内径約 0.802 mm 及び長さ 150 mm を有する所定長さの PTFE チューブの中に 164 mm ネック形成ファイバーを挿入し、アルミニウム製計量ボートの外側曲面に付着させて、ファイバーの両端を 164 mm の長さでしっかりと固定し、チューブの両側の固定点の間で乾燥ネック形成ファイバーは緩いままにした。計量ボート全体を窒素スイープ下の 40 チャンバー中に配置し、熱を用いてネック形成ファイバーを収縮させ、164 mm の予定長さに戻した。ファイバーが、164 mm の長さでぴんと張つたら(一晩)、次のステップのために計量ボートをオープンから取り出した。  
10

#### 【0270】

ファイバー要素(E2)：薬物をロードしたハイドロゲルによるコーティング：

シリング3：ポリエチレンギリコール(PEG)、MW = 20 KDa、8アーム(各アーム末端は、アミンでキャップされている)(8a20k PEG NH<sub>2</sub>、12.0 mg)を1mLのガラス製シリング(Cadence)に計量して導入し、228.0 μLのプレバッファー1に溶解させた。

#### 【0271】

シリング4：ポリエチレンギリコール(PEG)、MW = 20 KDa、4アーム(ペニタエリスリトールで開始)(各アーム末端は、アゼライン酸スクシンイミジルでキャップされている)(4a20k PEG SAZ、24.0 mg)を1mLのガラス製シリングに計量して導入し、216.0 μLのプレバッファー2に溶解させた。  
20

#### 【0272】

シリング5：53.3 mg のアキシチニブを、キャップされた 1 mL のガラス製シリングに計量して導入した。

#### 【0273】

ルアー - ルアーコネクターを用いて、シリング3及びシリング5の内容物を激しく混合した。次に、これらのシリングの内容物を1つのシリングに移し、キャップをしてから、5分間音波浴に配置して、凝集粒子を分散させた。次に、このシリングの内容物をシリング4と混合した後、ファイバーを含む PTFE チューブに注入し、ファイバーがまだ引っ張られている間に管腔を充填することにより E1 ファイバーを被覆し、コーティングをゲル化させた(ゲル化時間約 2.5 分)。ゲル化後、まだ計量ボートに付着しているサンプルを、飽和水環境を保持するチャンバー中に約 70 分間移した。次に、まだ計量ボートに付着したままのサンプルを、窒素スイープ下の 37 チャンバー中に移し、約 7 日かけて乾燥させた。  
30

#### 【0274】

ファイバー注射：

ファイバーを 20 mm 長さに切断し、27G UTW1 "ニードル(JBP)にロードした。次に、バレル内に 0.010 " 径のプッシュロッド(2.0 " 長)を備えた 50 μL ハミルトン(Hamilton)ガラス製シリングに、ニードルをルアーロックした。このプッシュロッドは、シリングのバレル内でプランジャーが押し下げられると、ファイバーを好適に配置させる。次に、ファイバーは、水和時にコイル形成する(コイル状ファイバー製剤2)か、又は収縮して、平らになる(ネック形成ファイバー製剤1)かのいずれかである。  
40

#### 【0275】

試験デザイン：

実施例1及び2から得られた製剤の忍容性、薬物動態、及び薬力学をダッヂベルテッドウサギで6カ月にわたり評価した。ネック形成ファイバー又はコイル状ファイバーのいずれかを、ナイープダッヂベルテッドウサギ(n=66)の112の眼に両側から投与し、  
50

1、3及び6カ月後に犠牲にして、生体適合性又は薬物動態について試験した。

【0276】

インビボ薬物放出：

インビボでの時間経過によるファイバーからの薬物放出は、2つの異なる方法によって経時的に特性決定した。第1の方法は、事実上定性的なものであった。硝子体内のコイル状ファイバーを画像化する目的で、赤外線眼底画像を6カ月にわたり隔週毎に収集した。時間が経過するにつれ、ファイバーは、一層半透明及び多孔性になり、これは、薬物が、ハイドロゲルマトリックスから溶け出し、標的組織に送達されていることを示す。さらに、ハイドロゲルが分解して、薬物を放出するにつれて、ハイドロゲルデポ自体が収縮し始める。LC-MS/MS（二重質量分析を含む液体クロマトグラフィー）によって、終了時点（1、3及び6カ月）で経時的な薬物放出を解析することにより、さらに定量的な方法でも特性決定した。これらの結果は、試験全体を通して、経時的なデポ中の薬物量の減少を示す。

【0277】

インビボ薬物送達：

6カ月にわたるいくつかの時点（1、3及び6カ月）で組織濃度分析を実施することにより、経時的な組織への薬物送達を定量的に取得した。各時点で眼球を摘出し、液体窒素を用いて急速冷凍した。冷凍中に、眼を解剖し；硝子体液を採取し、収集した後、網膜及び脈絡膜をこの順に収集した。次に、硝子体液を解凍させ、ファイバーデポをサンプルから取り出した。次いで、全ての組織を均質化し、メタノール媒体を用いて薬物を抽出した。ストックアキシチニブを用いて、LC-MS/MSにより、ストック標準曲線に対してサンプルを試験した。この分析は、6カ月の試験期間にわたり、これらの標的組織中のアキシチニブの濃度増加（全ての時点で、 $> 313 \text{ ng 薬物/g 標的組織}$ ）を示した。アキシチニブの半減期及びクリアランス速度によれば、これらの組織濃度は、送達デバイスからの一定且つ持続的送達によって初めて可能となり得る。

【0278】

【表2】

表17-1; 1、3、及び6カ月の時点で両製剤からのLC-MS/MSによる外植デポ中に残留する薬物（時間経過によるデポからの薬物放出の進行を示す）

	1カ月	3カ月	6カ月
ネック形成デポに残留するアキシチニブ(μg)	238	67	55
コイル形成デポに残留するアキシチニブ(μg)	290	120	110

【0279】

表17-2は、OTX-TKIネック形成ファイバー（製剤1）についてのアキシチニブng/g組織及び収集薬物動態（PK）データの後の計算値を示す。これらの経時的データは、組織中のアキシチニブの濃度増加を示しており、従って、6カ月の期間にわたるファイバーデポからの薬物の連続した放出を証明するものである。アキシチニブの量（組織g当たりのng）は、脈絡膜、網膜、硝子体液（VH）、ビヒクル（デポ）内残量、房水（AH）、及び血漿の各々について示す。網膜中の濃度はまた、有効性についての複数のIC<sub>50</sub>（最大有効性の半分）、例えば、4週間時点では $6934 \times \text{要求 IC}_{50}$ としても列記し；このデータは、標準偏差と共に10gフォーマットでも表す。

【0280】

10

20

30

40

【表3】

ng/g						
週	脈絡膜	網膜	VH	デボ	AH	血漿
4	313	536	476	238	3.66125	<LOQ
12	1003	676	1003	66.83	<LOQ	<LOQ
26	1657	832	1657	55	<LOQ	<LOQ
nm						
週	脈絡膜	網膜	VH	デボ	AH	血漿
4	809	1387	1233	63.4	9	<LOQ
12	2744	1181	1512	173	<LOQ	<LOQ
26	4833	2150	11924	143	<LOQ	<LOQ
$\times IC_{50}$						
週	網膜					
4	6934					
12	5904					
26	107533					
$\log \times IC_{50}$						
週	網膜					
4	3.8					
12	3.5					
26	5.0					
$\log \times IC_{50}$ 標準偏差						
週	網膜					
4	0.29					
12	0.26					
26	0.38					

## 【0281】

表17-3は、OTX-TKIコイル状ファイバー(製剤2)についてのアキシチニブng/g組織及び収集PKデータの後の計算値を示す。これらの経時的データは、組織中のアキシチニブの濃度増加を示しており、従って、6ヶ月の期間にわたるファイバーデボからの薬物の連続した放出を証明するものである。略語は前述の通りである。

## 【0282】

10

20

30

【表4】

週	ng/g					
	脈絡膜	網膜	VH	デボ	AH	血漿
4	5.91	356	513	350	0.064233	<LOQ
12	34.36	2293	4573	137.6	<LOQ	<LOQ
26	44.63	5244	3937	3.60	<LOQ	<LOQ

週	nM					
	脈絡膜	網膜	VH	デボ	AH	血漿
4	1529	921	1323	754	0	<LOQ
12	8656	5513	4112	312	<LOQ	<LOQ
26	13125	14215	25632	284	<LOQ	<LOQ

週	$\times C_{\infty}$					
	網膜					
4	4605					
12	29664					
26	73678					

週	LOG $\times C_{\infty}$					
	網膜					
4	3.7					
12	4.9					
26	4.9					

週	LOG $\times C_{\infty}$ 標準偏差					
	網膜					
4	0.381949					
12	0.702382					
26	0.376977					

## 【0283】

多数の実施形態を本明細書に記載した。一般に、実施形態の構成要素は、機能性実施形態を製造する必要性のための指針に従って、互いに混合及び組み合わせができる。例えば、アスペクト比、ゲージサイズ、直径、コイル形成時間、前駆体、官能基、ハイドロゲル構造、分解時間、相対分解時間、膨潤及び伸長係数、治療薬、薬剤ロードプロセス、脆弱化技術、ネット形成技術、二元ポリマー及びマルチポリマービヒクル設計、送達部位、送達方法、並びに本明細書に記載の他の特徴は、本明細書に記載の実施形態を製造及び使用するために、本出願による指針に従って、及び当業者の技能により、独立に選択してよい。本明細書に記載される特許出願、特許、雑誌論文、及び刊行物は、参照により本明細書に組み込まれ；矛盾のある場合には、本明細書が優先する。

## 【0284】

## さらなる開示

1. 薬剤を含有する固体の形状変化ビヒクルを組織中に導入するステップを含む薬剤送達方法であって、ビヒクルが、組織の生理液に応答して形状を変化させ、治療薬の制御された放出を達成する方法。

2. ビヒクルが、組織の生理液に応答して体積も変化させる、1に記載の方法。ビヒクルが、第1の有効ゲージを有し、これは、生理液に応答して形状変化した後、より大きい有

10

20

30

40

50

効ゲージに変化する、1に記載の方法。

3. 生理液に応答して、ビヒクルは、長さが減少し、幅が増加し、体積が増加する、1又は2に記載の方法。

4. ビヒクルが、開口部を通過して、組織に配置され、その際、ビヒクルの形状変化及び体積変化は、開口部からのビヒクルの排出を防止する、1～3のいずれかに記載の方法。

5. 開口部が、穿孔、針で設けた穿孔、刺入創、又は既存の経路である、4に記載の方法。

6. ビヒクルの形状／体積変化は、形状変化前のビヒクルの形状及び寸法と比較して、初めに配置された部位からビヒクルが移動する傾向を低減する、1～5のいずれかに記載の方法。

7. 組織への導入前に、ビヒクルは、少なくとも1：10のアスペクト比を有するロッドである、1～6のいずれかに記載の方法。

8. 組織への導入前に、ロッドが真っ直ぐである、7に記載の方法。

9. ビヒクルが、流体に応答して、曲線形状にカールする、1～8のいずれかに記載の方法。

10 10. ビヒクルが、流体に応答して、コイルを形成する1～5のいずれかに記載の方法。

11. ビヒクルが、導入前に、少なくとも5mmの長さの皮下注射針（例えば、27ゲージ）を通過可能である、1～6のいずれかに記載の方法。

12. ビヒクルが、生分解性である、1～11のいずれかに記載の方法。

13. ビヒクルが、生理液への曝露時に水不安定性結合の自然の加水分解によって生分解性である、12に記載の方法。

14. ビヒクルが、水不安定性結合を持たず、移植部位での局所細胞及び／又は酵素活性に応答して生分解性である、12に記載の方法。

15. ビヒクルが、生理液に曝露されると、ハイドロゲルを形成するキセロゲルである、1～14のいずれかに記載の方法。

16. ビヒクルが、流体に曝露されると、ビヒクルが湾曲するのを可能にする脆弱化部分を含む、1～15のいずれかに記載の方法。

17. 脆弱化部分が、引っ張りプロセスによって生じた、又は脆弱化部分を生成する材料の切断若しくは除去のためのツールを用いて形成されたノッチを含む、16に記載の方法。

18. ビヒクルが、互いに結合した第1及び第2材料を含む、1～17のいずれかに記載の方法。

19. 第1材料が、生理溶液中での第1の伸長係数を有し、第2材料が、生理溶液中での第2の伸長係数を有し、第1及び第2伸長係数が異なる、14に記載の方法。

20. 第1材料が、生理溶液中での第1の膨潤係数を有し、第2材料が、生理溶液中での第2の膨潤係数を有し、第1及び第2膨潤係数が異なる、19に記載の方法。

21. ビヒクルが、第1材料の上に第2材料の1層を含む、19又は20に記載の方法。

22. ビヒクルが、第1材料の周りに第2材料の1層を含む、19又は20に記載の方法。

23. 第1材料が、少なくとも1つのロッド又は少なくとも1つのストランドを含み、ロッド又はストランドが、第1材料に取り囲まれている、22に記載の方法。

24. 少なくとも1つのロッド又は少なくとも1つのストランドが、上記の伸長係数と同じではない伸長係数を有する、23に記載の方法。その結果、生理液への曝露時に、複雑な形状変化をはじめとする形状変化が起こる。伸長係数は、ロッド又はストランドの各々について独立に選択することができる。

25. 第2材料に取り囲まれる少なくとも1つのロッド又は少なくとも1つのストランドが、第2材料の分解速度と同じではない分解速度を有する、24に記載の方法。結果として、分解プロセス中にさらなる形状変化が起こり得る。

26. 第1材料が、第1材料によって封入されるロッドである、18～25のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

27. 第1係数（伸長又は膨潤）及び第2係数（伸長又は膨潤）が、1未満又は1超となるように独立に選択される、19～25のいずれかに記載の方法。

28. 第1材料又は第2材料が、さらに、薬物を封入するか、又は保持する18～27のいずれかに記載の方法。

29. 第1材料及び／又は第2材料が、0.05～0.5の範囲の伸長係数及び／又は膨潤係数を有する、18～28のいずれかに記載の方法。

30. 第1係数（伸長又は膨潤）及び第2係数（伸長又は膨潤）が、0.01～100の範囲で独立に選択される、18～28のいずれかに記載の方法。

31. 第1材料及び第2材料が、異なる速度で分解するか、又は材料の一方が、非分解性であり、第2材料が分解性である、18～28のいずれかに記載の方法。 10

32. 第1材料及び第2材料が、2日～5年から独立に選択される速度で分解するように選択される、31に記載の方法。当業者は、明示される境界の間のあらゆる範囲及びあらゆる値が企図され、例えば、上限又は下限として以下：3、4、5、6、7日、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、52週間、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5年のいずれも使用可能であることを直ちに認識するであろう。

33. 第1材料が、第2材料よりも1.5倍～10倍速い速度で分解するか、又はその逆である、31に記載の方法。

34. 分解速度の差によって、2～365日（全ての範囲が企図される）の期間にわたりビヒクルが初期形状（例えば、コイル形状）を維持することが可能になる、請求項31～33のいずれかに記載の方法。この特性は、分解プロセスの進行段階まで形状を維持することを可能にする。 20

35. 分解速度の差が、分解プロセスの特定の段階でコイル又は他のコンパクトな形状を広げる能力を決定する、31～33のいずれかに記載の方法。

36. 第1材料が、第2材料に取り囲まれる複数のハイドロゲル（例えば、ロッド、ストランド）を含む、請求項33に記載の方法。

37. 第2材料に取り囲まれる複数のストランドが、生理液への曝露時の複雑な形状変化を操作できるような範囲の伸長係数を有する、請求項36に記載の方法。

38. 第2材料に取り囲まれる複数のストランドが、分解プロセスの間、形状変化を制御するような範囲の加水分解又は酵素的分解時間有する、請求項36に記載の方法。 30

39. 治療薬が、ミリリットル当たり10マイクログラム以下の水溶液溶解度を有する、1～38のいずれかに記載の方法。

40. 治療薬が、1000Daを超えるMWを有するタンパク質である、1～38のいずれかに記載の方法。

41. 治療薬が、微粒子に封入されている、1～38のいずれかに記載の方法。

42. 治療薬が、抗血管新生薬又は本明細書に記載される他の薬剤を含む、1～41のいずれかに記載の方法。

43. 治療薬が、チロシンキナーゼ阻害剤を含む、1～41のいずれかに記載の方法。

44. 治療薬が、抗VEGFタンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、1～41のいずれかに記載の方法。 40

45. 治療薬が、抗PDGFタンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、1～41のいずれかに記載の方法。

46. 治療薬が、抗Ang2タンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、1～41のいずれかに記載の方法。

47. 組織が、自然の、又はビヒクルの配置のために設けられた潜在空隙である、1～46のいずれかに記載の方法。

48. ビヒクルが、眼、その中若しくはその付近、結膜中、角膜上、強膜上、強膜内、眼の内壁上、眼球内、硝子体内、網膜上、網膜付近だが網膜に接触しない地点、網膜から1～2000ミクロンの地点、脈絡膜上、脈絡膜内、潜在空隙内、ビヒクルを受けるために人工的に（ユーザにより、ツールを用いて）形成された管腔、眼房内、後眼房内、硝子体 50

液と接触して、硝子体管内、又はこれらの組み合わせに導入される、1～46のいずれかに記載の方法。

49. ビヒクルが、硝子体液又は房水、小管、膨大部、副鼻腔、関節包（例えば、膝、股関節など）、腫瘍摘出部位、生検部位、腫瘍コア、外耳道、膣、膀胱、食道、気管支、膿瘍、例えば、歯科、AV奇形部位、血管脈瘤若しくは切開部位、潜在空隙、人工的に形成された空隙又は潜在空隙、ペッサリー、口腔、肛門、尿道、鼻、乳房、医原性、癌、臓器、管腔、自然の管腔、血管、動脈瘤、それらの中若しくはそれらの付近に導入される、1～46のいずれかに記載の方法。

50. ビヒクルが、垂直断面に対して30～60度の角度で切断された末端を有するロッドである、1～49のいずれかに記載の方法。 10

51. 単一のニードル又はカテーテルを介して複数のビヒクルを導入するステップをさらに含む、50に記載の方法。

52. ビヒクルが、単一のニードル又はカテーテル内で互いに接触し、上記の部位に放出されて、そこで、独立に形状を変化させる、例えば、コイルを形成するか、又は螺旋を形成する、51に記載の方法。

53. 生理液に応答して形状を変化させ、治療薬の制御された放出をもたらす、ビヒクルに配置された治療薬を含む薬物送達のためのデバイス。

54. ビヒクルが、少なくとも1：10のアスペクト比のロッドを含む、53に記載のデバイス。

55. ビヒクルが、第1の有効ゲージを有し、これは、生理液に応答して形状変化した後、より大きい有効ゲージに変化する、53又は54に記載のデバイス。 20

56. 生理液に応答して、ビヒクルは、長さが減少し、幅が増加する、50～55のいずれかに記載のデバイス。

57. デバイスが、眼への導入前に、少なくとも1：10のアスペクト比を有するロッドである、50～56のいずれかに記載のデバイス。

58. ビヒクルが、流体に応答して、曲線形状にカールする、50～33のいずれかに記載のデバイス。

59. ビヒクルが、流体に応答して、コイルを形成するロッドである、50～34のいずれかに記載のデバイス。

60. ビヒクルが、導入前に、少なくとも5mmの長さの27ゲージの肉薄ニードルを通過可能である、50～35のいずれかに記載のデバイス。 30

61. ビヒクルが、生分解性である、50～36のいずれかに記載のデバイス。

62. ビヒクルが、生理液への曝露時に水不安定性結合の自然の加水分解によって生分解性である、61に記載のデバイス。

63. ビヒクルが、水不安定性結合を持たず、移植部位での局所細胞及び/又は酵素活性に応答して生分解性である、61に記載のデバイス。

64. ビヒクルが、生理液に曝露されると、ハイドロゲルを形成するキセロゲルである、50～63のいずれかに記載のデバイス。

65. ビヒクルが、流体に曝露されると、ビヒクルが湾曲するのを可能にする脆弱化部分を含む、50～64のいずれかに記載のデバイス。

66. 脆弱化部分が、その引っ張りプロセスによって生じたもの、又は脆弱化部分を生成する材料の切断若しくは除去のためのツールを用いて形成された、切れ目、ノッチ、若しくは裂け目を含む、65に記載のデバイス。 40

67. ビヒクルが、互いに結合した第1及び第2材料を含む、50～66のいずれかに記載のデバイス。

68. 第1材料が、生理溶液中での第1の伸長係数を有し、第2材料が、生理溶液中での第2の伸長係数を有し、第1及び第2伸長係数が異なる、67に記載のデバイス。

69. 第1材料が、生理溶液中での第1の膨潤係数を有し、第2材料が、生理溶液中での第2の膨潤係数を有し、第1及び第2膨潤係数が異なる、67に記載のデバイス。

70. ビヒクルが、第2材料の上に第1材料の1層を含む、68又は69に記載のデバイ

50

ス。

7 1 . ビヒクルが、第 1 材料の周りに第 2 材料の 1 層を含む、6 8 又は 6 9 に記載のデバイス。

7 2 . 第 1 材料が、第 1 材料に封入されるロッドである、7 1 に記載のデバイス。

7 3 . 第 1 係数（伸長又は膨潤）及び第 2 係数（伸長又は膨潤）が、1 未満又は 2 超となるように独立に選択される、6 8 ~ 7 2 のいずれかに記載のデバイス。

7 4 . 第 1 材料及び／又は第 2 材料が、0 . 0 5 ~ 0 . 5 の範囲の変化係数を有する、6 8 ~ 7 2 のいずれかに記載のデバイス。

7 5 . 第 1 係数（伸長又は膨潤）及び第 2 係数（伸長又は膨潤）が、0 . 0 1 ~ 1 0 0 の範囲で独立に選択される、6 8 ~ 7 2 のいずれかに記載のデバイス。 10

7 6 . 第 1 材料が、第 2 材料に取り囲まれる複数のストランドを含む、6 8 ~ 7 5 のいずれかに記載のデバイス。

7 7 . 第 2 材料に取り囲まれる複数のストランドが、生理液への曝露時の複雑な形状変化を操作できるような範囲の伸長係数を有する、6 8 ~ 7 5 のいずれかに記載のデバイス。

7 8 . 第 2 材料に取り囲まれる複数のストランドが、分解プロセスの間、形状変化を制御するような範囲の加水分解又は酵素的分解時間を有する、6 8 ~ 7 5 のいずれかに記載のデバイス。

7 9 . 治療薬が、ミリリットル当たり 1 0 マイクログラム以下の水溶液溶解度を有する、5 0 ~ 7 5 のいずれかに記載のデバイス。

8 0 . 治療薬が、1 0 0 0 D a を超える MW を有するタンパク質である、5 0 ~ 7 9 のいずれかに記載の方法。 20

8 1 . 治療薬が、微粒子に封入されている、5 0 ~ 8 0 のいずれかに記載の方法。

8 2 . 治療薬が、抗血管新生薬又は本明細書に記載される他の薬剤を含む、5 0 ~ 7 9 のいずれかに記載のデバイス。

8 3 . 治療薬が、チロシンキナーゼ阻害剤を含む、5 0 ~ 8 2 のいずれかに記載のデバイス。

8 4 . 治療薬が、抗 V E G F タンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、5 0 ~ 5 3 のいずれかに記載のデバイス。

8 5 . 治療薬が、抗 P D G F タンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、5 0 ~ 5 3 のいずれかに記載のデバイス。 30

8 6 . 治療薬が、抗 A n g 2 タンパク質又は抗体若しくはアブタマーを含む、5 0 ~ 5 3 のいずれかに記載のデバイス。

8 7 . ビヒクルが、眼、その中若しくはその付近、結膜中、角膜上、強膜上、強膜内、眼の内壁上、眼球内、硝子体内、網膜上、網膜付近だが網膜に接触しない地点、網膜から 1 ~ 2 0 0 0 ミクロンの地点、脈絡膜上、脈絡膜内、潜在空隙内、ビヒクルを受けるために人工的に（ユーザにより、ツールを用いて）形成された管腔、眼房内、後眼房内、硝子体液と接触して、硝子体管内、又はこれらの組み合わせに導入される、5 0 ~ 8 6 のいずれかに記載のデバイス。

8 8 . ビヒクルが、硝子体液又は房水、小管、膨大部、副鼻腔、関節包（例えば、膝、股関節など）、腫瘍摘出部位、生検部位、腫瘍コア、外耳道、膣、膀胱、食道、気管支、膿瘍、例えば、歯科、A V 奇形部位、血管脈瘤若しくは切開部位、潜在空隙、人工的に形成された空隙又は潜在空隙、ペッサリー、口腔、肛門、尿道、鼻、乳房、医原性、癌、臓器、管腔、自然の管腔、血管、動脈瘤、それらの中若しくはそれらの付近に導入される、5 0 ~ 8 6 のいずれかに記載のデバイス。 40

8 9 . 水溶液に対する曝露時に形状を変化させる医療用ビヒクルを製造するプロセスであつて、以下：

ポリマー材料を引っ張り、引き伸ばされた配置でこれを乾燥させるステップと、異なる伸長係数を有する 2 つの材料を結合させるか、又は異なる係数の膨潤係数を有する 2 つの材料を結合させるステップとを含むプロセス。 50

90. 材料が湿潤している間にこれを引っ張り、引き伸ばされた位置で材料を乾燥させることによって、ビヒクルを調製するステップを含む、89に記載のプロセス。

91. 水溶液に曝露されると形状を変化させる固体医療用ビヒクルの製造プロセスであって、以下：

第1ポリマー材料を架橋させるステップと、

第1ポリマー材料を引き伸ばされた配置まで引っ張り、材料を張力下で維持するか、又はそうでなければ引き伸ばされた配置に維持したまま、引っ張られた材料と接触する第2の架橋材料の1層を製造するステップと

を含み、

ここで、第1材料は、それが引っ張られた配置にある間に、水溶液に曝露されると長さが減少するように選択されるプロセス。 10

92. 第1ポリマー材料を形成するステップと、材料を引っ張る前及び／又はその間及び／又はその後に材料を乾燥させるステップをさらに含む、91に記載のプロセス。

93. 層を形成した後、複合材料を乾燥させるステップをさらに含む、91又は92に記載のプロセス。

94. 第1材料及び第2材料が、ハイドロゲル又はオルガノゲルであるように独立に選択される、91～93のいずれかに記載のプロセス。

95. 材料が、2～10の係数で引っ張られる、91～94のいずれかに記載のプロセス。 11

96. 材料を引っ張るステップが、生理溶液への曝露時にビヒクルのコイル形成をもたらす材料の脆弱化ゾーンを形成するステップを含む、91～95のいずれかに記載のプロセス。 20

97. 水溶液への曝露時に形状を変化させる固体の医療用ビヒクルを製造するプロセスであって、以下：

第1膨潤係数を有する第1ポリマー材料を架橋させるステップと、

第1材料と接触する第2ポリマー材料の1層を架橋させるステップであって、第2ポリマー材料は、第1膨潤係数より低い第2膨潤係数を有するステップと  
を含み、

ここで、第1材料は、水溶液への曝露後に、第2材料よりも小さな程度で長さが変化するプロセス。 30

98. 第1材料は、水溶液への曝露後に長さが増加する、97に記載のプロセス。

99. 第1材料は、水溶液への曝露後に長さが減少する、97に記載のプロセス。

100. 第2材料は、長さが増加するか；或いは、第2材料は、長さが減少する、97～99のいずれかに記載のプロセス。

101. 層が、型、例えば、チューブ状の型内で形成され、第1ポリマー材料及び第2ポリマー材料が、型に個別に導入される、97～100のいずれかに記載のプロセス。

102. 層が、型、例えば、チューブ状の型内で形成され、第1ポリマー材料及び第2ポリマー材料が、型に同時に導入される、97～101のいずれかに記載のプロセス。

103. 第1ポリマー材料と第2ポリマー材料との混合を最小限にするために、層流を使用して、導入が実施される、102に記載のプロセス。 40

104. 型が、複雑な形状を有する、101～103のいずれかに記載のプロセス。

105. 型内での少なくとも一部の架橋後、又は架橋後に、架橋ビヒクルが、引っ張りによりさらに造形される、101～104のいずれかに記載のプロセス。

106. 材料が融解している間、又は材料が溶媒中で膨潤している間に、造形が実施される、105に記載のプロセス。

107. 材料を冷却又は乾燥させて、最終形状、例えば、ファイバーを取得する、106に記載のプロセス。

【図 1】

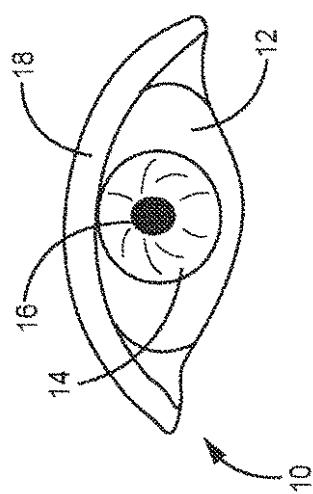


図 1

【図 2】

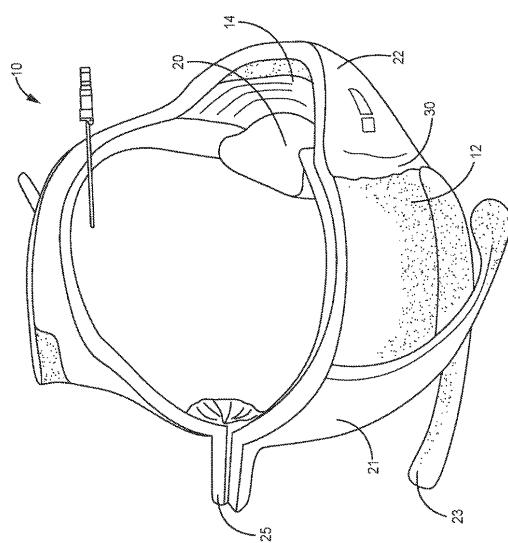


図 2

【図 3】

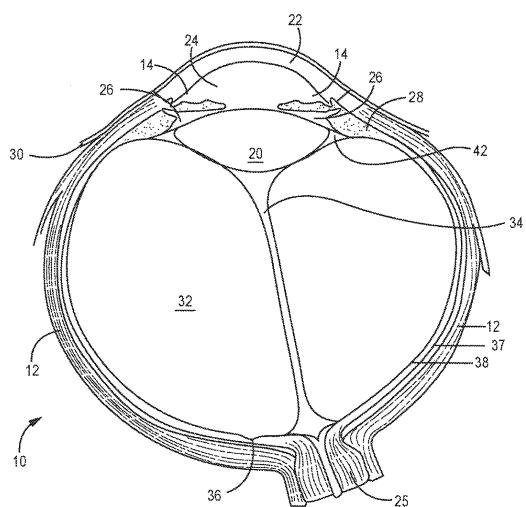


図 3

【図 4】

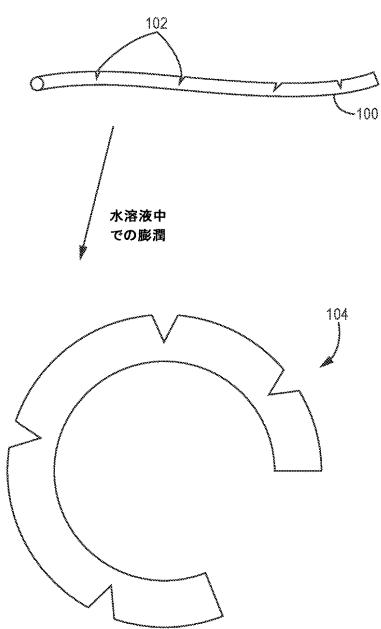


図 4

【図5】

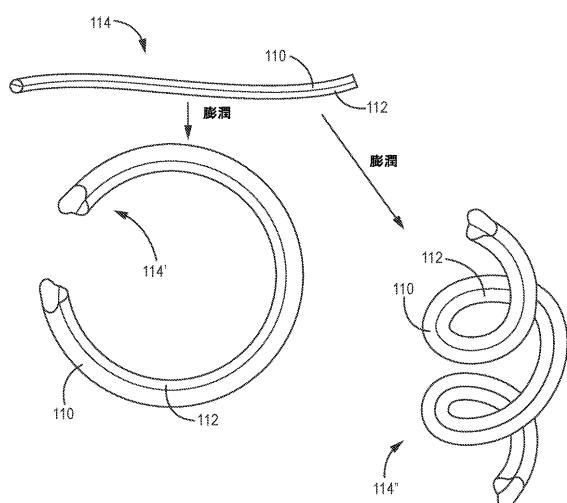


図5

【図6】

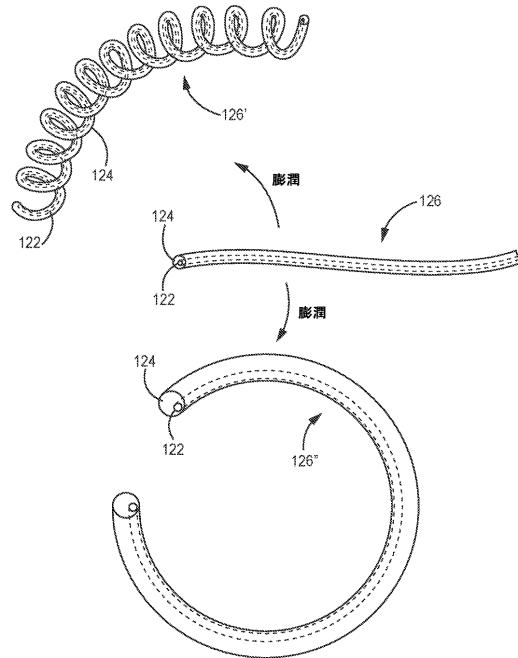
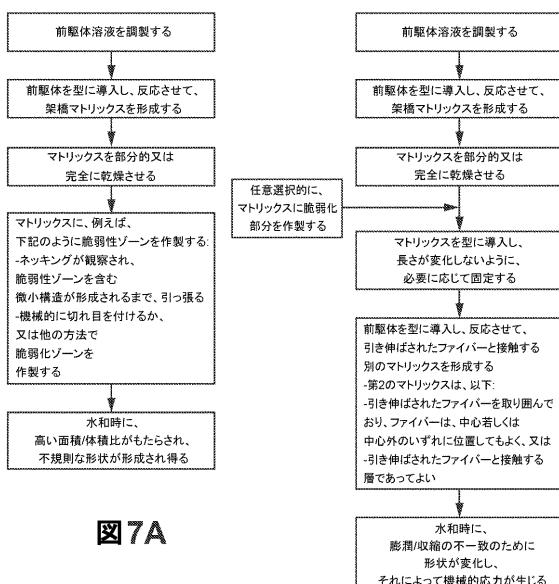


図6

【図7A - 7B】



【図8】

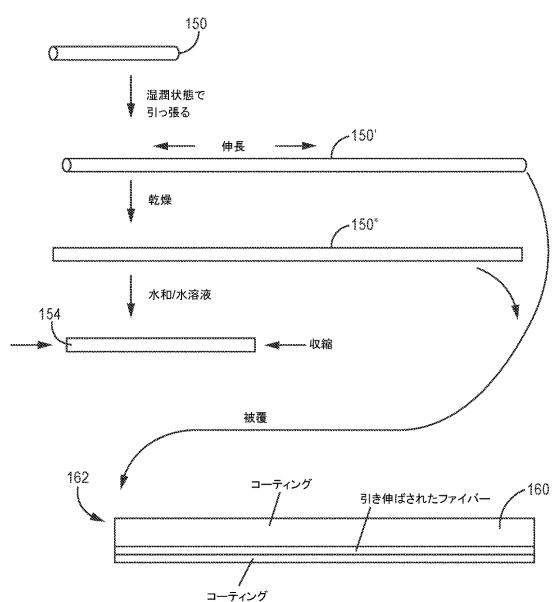


図8

【図9】

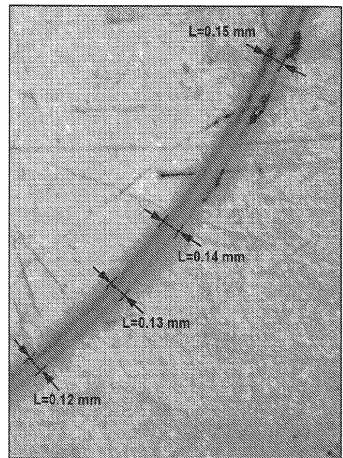


図9

【図10A - 10C】

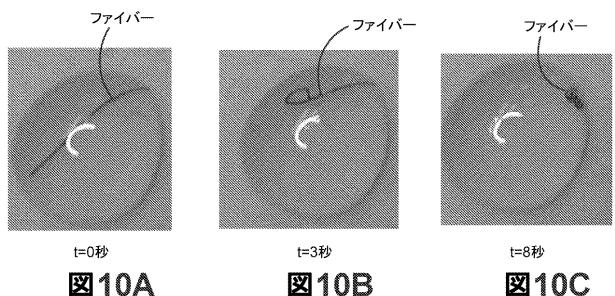


図10A

図10B

図10C

【図11A - 11C】

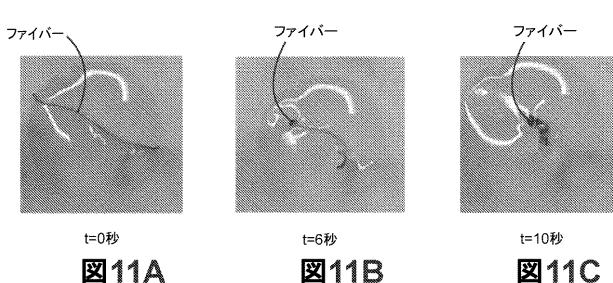


図11A

図11B

図11C

【図12A - 12D】

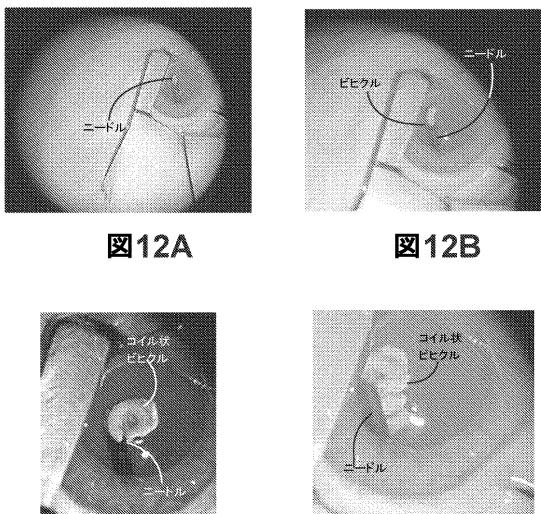


図12A

図12B

図12C

図12D

【図 13A - 13B】

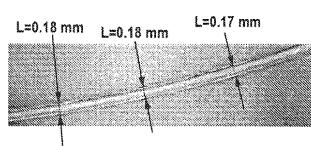


図 13A

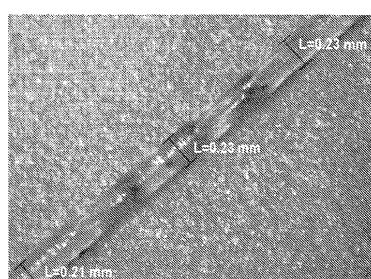


図 13B

【図 13C - 13D】

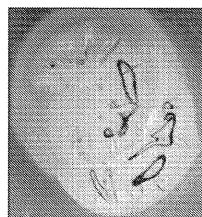


図 13C

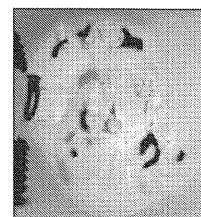


図 13D

【図 14A - 14B】

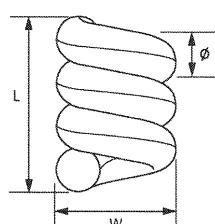


図 14A

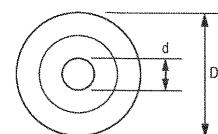


図 14B

【図 15A - 15F】

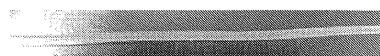


図 15A



図 15B

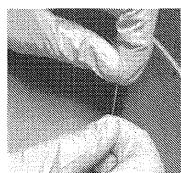


図 15C

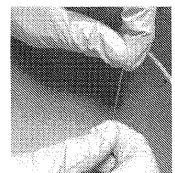


図 15D



図 15E



図 15F

【図 16A - 16C】

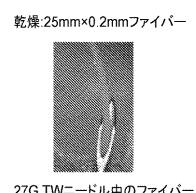


図 16A

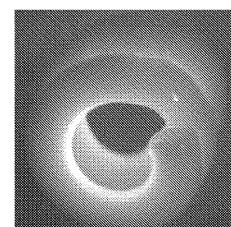


図 16B

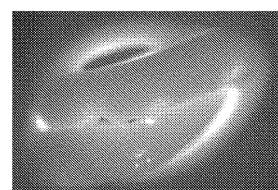


図 16C

【図 17A - 17B】

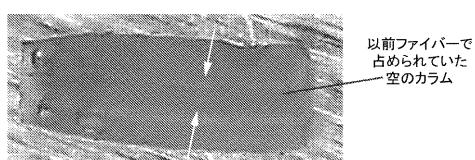


図17A

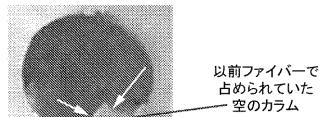


図17B

【図 18C - 18D】

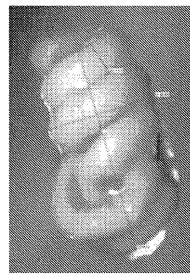


図 18C

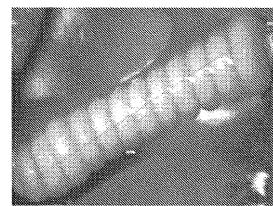


図 18D

【図 18A - 18B】



図 18A



図 18B

【図 19】

ロット番号	ファイバーの数	平均直径(mm)	コイルが解ける平均時間(s)
TP-245-100-A	1	0.32	20.3
TP-245-100-B	3	0.33	10.0
TP-245-100-C	5	0.31	8.3
TP-245-108-A	7	0.35	4.5
TP-245-108-B	9	0.34	4

【図 20】

ロット番号	ファイバーのチューブID(mm)	平均直径(mm)	コイルが解ける平均時間(s)
MD-300-038-A	0.203	0.33	14.2
MD-300-038-B1	0.350	0.33	10.1
MD-300-038-C	0.508	0.33	7.1

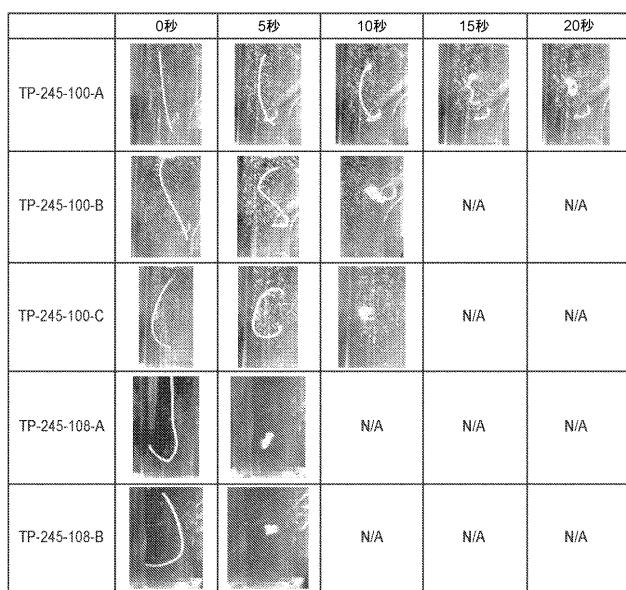


図19

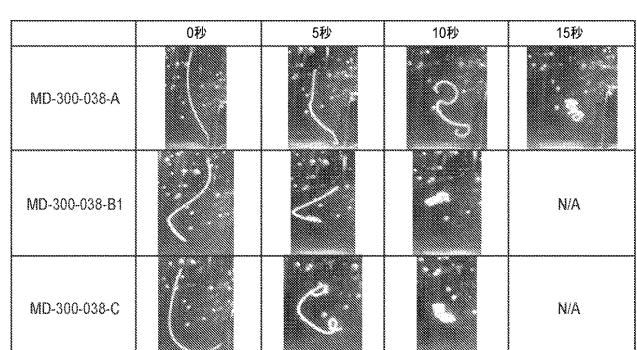


図20

【図21】

ロット番号	セグメント形状	展開画像	ファイバー距離に関する記録
MD-300-018	1 x 60 mm		ファイバー注射距離 評価チャンバーの長さより長い
MD-300-018	2 x 30 mm		これも、ファイバー注射距離 評価チャンバーの長さより長い
TP-245-157-(1-3)	4 x 15 mm		ヒトの眼のODを表す ワイヤーの輪にほぼ達した(80%)
Tp-245-157-(6-9)	5 x 12 mm		ヒトの眼のODを表す ワイヤーの輪の境界に達する リスクはなかった(60%)
TP-245-157-(12-16)	6 x 10 mm		ワイヤーの環と一緒に示さないが、ニードルから最も短い距離に達した

図21

【図22】

ロット番号	セグメント形状	ファイバー切断角度	注射可能(Y/N)	展開画像	ファイバー進行の観察の割合
TP-245-157-(1-3)	4 x 15 mm	45°	Y		若干から中度
TP-245-157-4	4 x 15 mm	30°	Y		中度から過度
TP-245-157-11	4 x 15 mm	60°	N	N/A	N/A
Tp-245-157-(6-9)	5 x 12 mm	45°	Y		若干
TP-245-157-(12-16)	5 x 12 mm	52.5°	Y		ゼロから若干

図22

【図23】

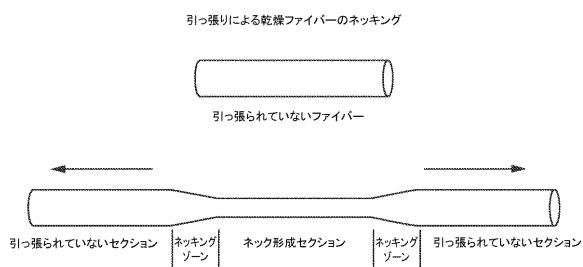


図23

【図24】

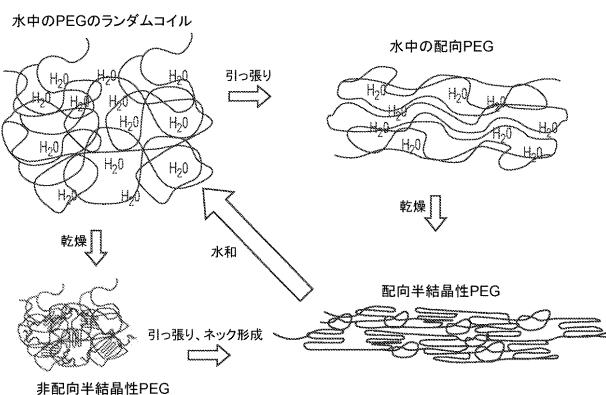


図24

【図 25A - 25C】

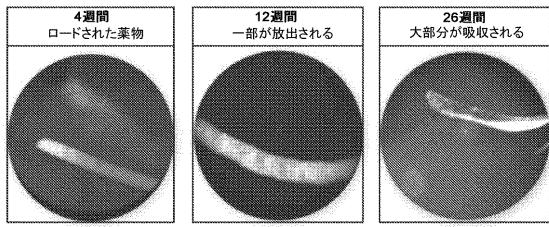


図25A

図25B

図25C

【図 26A - 26C】

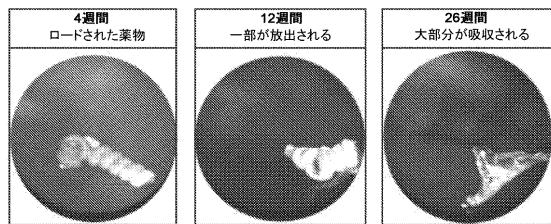


図26A

図26B

図26C

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2016/063633
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K31/00 A61P27/02 ADD.		
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 A61L		
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 practicable, search terms used)  EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<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	FUSCO STEFANO ET AL: "Self-folding mobile microrobots for biomedical applications", 2014 IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON ROBOTICS AND AUTOMATION (ICRA), IEEE, 31 May 2014 (2014-05-31), pages 3777-3782, XP032650925, DOI: 10.1109/ICRA.2014.6907406 [retrieved on 2014-09-22] Materials and methods; page 3780 - "Drug delivery test"; figures 2-4, 9-10	1-7,10, 13-22
Y	----- US 2014/179802 A1 (FRANKEN ASTRID [NL] ET AL) 26 June 2014 (2014-06-26) paragraphs 7, 40, 53-67; figure 5	8,9,11, 12
X	-----	17-19, 21-23
Y	-----	1,8,9, 11,12
-/--		
<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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
16 February 2017	24/02/2017	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Frelichowska, J	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/063633
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 199541 Thomson Scientific, London, GB; AN 1995-317555 XP002767325, -& JP H07 216101 A (TERUMO CORP) 15 August 1995 (1995-08-15) abstract ----- TINGTING ZHAO ET AL: "Reactive macromolecular micelle crosslinked highly elastic hydrogel with water-triggered shape-memory behaviour", POLYMER CHEMISTRY, vol. 5, no. 17, 1 January 2014 (2014-01-01), page 4965, XP55346399, GB ISSN: 1759-9954, DOI: 10.1039/C4PY00554F page 4972 "Water-triggered shape-memory behaviour" ----- ZHENFANG ZHANG ET AL: "Synthesis of Poly(ethylene glycol)-based Hydrogels via Amine-Michael Type Addition with Tunable Stiffness and Postgelation Chemical Functionality", CHEMISTRY OF MATERIALS, vol. 26, no. 12, 24 June 2014 (2014-06-24) , pages 3624-3630, XP55346252, US ISSN: 0897-4756, DOI: 10.1021/cm500203j table 1, fig. 3 ----- US 2008/220047 A1 (SAWHNEY AMARPREET S [US] ET AL) 11 September 2008 (2008-09-11) example 1 ----- US 2008/287633 A1 (DRUMHELLER PAUL D [US]) 20 November 2008 (2008-11-20) examples 1-40 ----- US 2002/026176 A1 (VARNER SIGNE ERICKSON [US] ET AL) 28 February 2002 (2002-02-28) paragraph [0064]; claim 1 -----	1,8,9, 11,12 1,8,9, 11,12 1-23 1-23 1-23 1-23 1-23
2		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/063633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014179802 A1	26-06-2014	EP 2705182 A1 JP 2014517881 A US 2014179802 A1 US 2016102176 A1 WO 2012150265 A1	12-03-2014 24-07-2014 26-06-2014 14-04-2016 08-11-2012
JP H07216101 A	15-08-1995	JP 3165734 B2 JP H07216101 A	14-05-2001 15-08-1995
US 2008220047 A1	11-09-2008	AU 2008200808 A1 CA 2619158 A1 CN 101524560 A EP 1967220 A2 EP 2397164 A1 ES 2536229 T3 JP 2008212683 A US 2008220047 A1	25-09-2008 05-09-2008 09-09-2009 10-09-2008 21-12-2011 21-05-2015 18-09-2008 11-09-2008
US 2008287633 A1	20-11-2008	AU 2008254954 A1 CA 2686920 A1 EP 2162155 A2 JP 2010528125 A US 2008287633 A1 WO 2008143957 A2	27-11-2008 27-11-2008 17-03-2010 19-08-2010 20-11-2008 27-11-2008
US 2002026176 A1	28-02-2002	AT 404140 T AT 547080 T AU 7141701 A AU 2001271417 B2 AU 2007200057 A1 CA 2420038 A1 DK 1313415 T3 EP 1313415 A2 EP 1992317 A2 ES 2312456 T3 JP 4471568 B2 JP 2004524866 A PT 1313415 E US 2002026176 A1 US 2004133155 A1 US 2005059956 A1 WO 0217831 A2	15-08-2008 15-03-2012 13-03-2002 05-10-2006 25-01-2007 07-03-2002 13-10-2008 28-05-2003 19-11-2008 01-03-2009 02-06-2010 19-08-2004 25-11-2008 28-02-2002 08-07-2004 17-03-2005 07-03-2002

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 K 47/30	
	A 6 1 F 9/007	1 7 0

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA

(72) 発明者 ピーター・ジャレット  
アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州レキシントン、メリアム・ストリート 10 番

(72) 発明者 マイケル・ジェイ・マクグラス  
アメリカ合衆国 0 1 5 6 8 マサチューセッツ州アプトン、オールド・グラフトン・ロード 21 番

(72) 発明者 ティモシー・エス・ジャレット  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ホリス・ストリート 17 番、アパートメント 2

(72) 発明者 ラミ・エル・ハイエク  
アメリカ合衆国 0 2 0 6 2 マサチューセッツ州ノーウッド、コンコード・アベニュー 42 番

(72) 発明者 アンドリュー・シー・バンスレット  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、コグスウェル・アベニュー 44 番、アパートメント 2 エフ

(72) 発明者 コートニー・エイ・ロザレス  
アメリカ合衆国 0 1 9 3 8 マサチューセッツ州イップスウィッチ、セントラル・ストリート 79 番

(72) 発明者 チャールズ・ディ・ブリザード  
アメリカ合衆国 0 3 0 6 4 ニューハンプシャー州ナシュア、ダンベリー・ロード 6 番

(72) 発明者 アマルプリート・エス・ソーニー  
アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ州レキシントン、ポーター・レイン 6 番

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA51 AA94 BB24 CC10 EE01A FF31 FF68 GG01  
4C081 AC06 BB06 CA181 CE02 DA01 DA12 DC01 EA03 EA04