

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4974903号
(P4974903)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/436 (2006. 01) A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 9/52 (2006. 01) A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 47/10 (2006. 01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 27/02 (2006. 01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 47/34 (2006. 01) A 6 1 K 47/34

請求項の数 9 (全 113 頁)

(21) 出願番号	特願2007-555305 (P2007-555305)	(73) 特許権者	000177634
(86) (22) 出願日	平成18年2月9日 (2006. 2. 9)		参天製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2008-530128 (P2008-530128A)		大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
(43) 公表日	平成20年8月7日 (2008. 8. 7)	(74) 代理人	110000338
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/004962		特許業務法人原謙三国際特許事務所
(87) 国際公開番号	W02006/086750	(72) 発明者	ムドンバ, スリーニバス
(87) 国際公開日	平成18年8月17日 (2006. 8. 17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94587, ユニオン シティ, カンタベリー 30731
審査請求日	平成21年1月16日 (2009. 1. 16)	(72) 発明者	ドール, フィリップ ジェイエム
(31) 優先権主張番号	60/651, 790		アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014, クパチーノ, パルボア ロード 22525
(32) 優先日	平成17年2月9日 (2005. 2. 9)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/664, 306		
(32) 優先日	平成17年3月21日 (2005. 3. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患または状態を処置するための液体処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含有する、硝子体内投与用の液体処方物であって、ラパマイシンまたはその塩の含有量が液体処方物の全重量の 0. 628 ~ 5. 233 % であり、ポリエチレングリコールの含有量が液体処方物の全重量の 80 ~ 99 % であり、該液体処方物が硝子体に注入される場合に非分散系の塊を形成する、液体処方物。

【請求項 2】

ラパマイシンまたはその塩の含有量が液体処方物の全重量の 1 ~ 5 % である、請求項 1 記載の液体処方物。

【請求項 3】

ポリエチレングリコールが PEG 300 または PEG 400 である、請求項 1 記載の液体処方物。

【請求項 4】

ポリエチレングリコールが PEG 400 である、請求項 1 記載の液体処方物。

【請求項 5】

ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールのみからなる、硝子体内投与用の液体処方物であって、ラパマイシンまたはその塩の含有量が液体処方物の全重量の 0. 628 ~ 5. 233 % であり、ポリエチレングリコールの含有量が液体処方物の全重量の 80 ~ 99 % であり、該液体処方物が硝子体に注入される場合に非分散系

の塊を形成する、液体処方物。

【請求項6】

ラパマイシンまたはその塩の含有量が液体処方物の全重量の1～5%である、請求項5記載の液体処方物。

【請求項7】

ポリエチレングリコールがPEG300またはPEG400である、請求項5記載の液体処方物。

【請求項8】

ポリエチレングリコールがPEG400である、請求項5記載の液体処方物。

【請求項9】

ラパマイシンまたはその塩、PEG400およびエタノールを含有する、硝子体内投与用の液体処方物であって、ラパマイシンまたはその塩の含有量が液体処方物の全重量の2%であり、PEG400の含有量が液体処方物の全重量の94%であり、エタノールの含有量が液体処方物の全重量の4%であり、該液体処方物が硝子体に注入される場合に非分散系の塊を形成する、液体処方物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）に治療薬剤を送達することによって疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させる液体処方物が本明細書中に記載され、限定されないが、治療薬剤（限定されないが、ラパマイシン（シロリムス）が挙げられる）を含む液体処方物を被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）の眼に送達することによって、加齢黄斑変性症（「AMD」）を処置する液体処方物が本明細書中で記載される。液体処方物の非限定例としては、溶液、懸濁物、および系内でゲル化する処方物が挙げられる。

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国仮出願番号第60/664,040号、名称「Liquid Formulations For Treatment Of Diseases Or Conditions」（2005年3月21日出願）、米国仮出願番号第60/664,306号、名称「In Situ Gelling Formulations And Liquid Formulations For Treatment of Diseases Or Conditions」（2005年3月21日出願）、米国仮出願番号第60/651,790号、名称「Formulations For Ocular Treatment」（2005年2月9日出願）に関連し、これらの出願の優先権を主張する。これらの出願はそれぞれ、あらゆる目的のためにその全体が参考として本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

(背景)

眼の網膜には錐体と桿体とがあり、これらは光を検出する。網膜の中心部には黄斑があり、直径は約1/3～1/2cmである。黄斑、特に中心部（中心窩）は錐体が高密度で存在するため、詳細な視覚をつかさどる。血管、神経節細胞、内顆粒層および細胞、および網状層は全て片側に配置されており（錐体がある側と反対側）、この配置によって錐体を光が直接通ることができる。

【0004】

網膜の下側には脈絡膜と色素上皮があり、脈絡膜には繊維組織に埋め込まれた血管が集合しており、色素上皮は脈絡膜の上にある。脈絡膜の血管は網膜（特に視細胞）に栄養を運ぶ。

10

20

30

40

50

【0005】

現時点で処置方法が存在しないか、または現時点の処置が適切ではない種々の眼の障害が存在する。眼の障害、例えば、ブドウ膜炎（眼球血管膜：虹彩、毛様体、および脈絡膜の炎症）、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）、黄斑変性、黄斑浮腫、増殖性糖尿病網膜症、および網膜剥離は一般的に、従来の治療では処置が困難な眼の障害である。

【0006】

加齢黄斑変性症（AMD）は米国で60歳を越える人々の重篤な失明の主要因である。AMDには萎縮型または滲出型のいずれかがあり、滲出型は萎縮型ほど症例は多くない。萎縮型AMDは「萎縮型（dry）AMD」と呼ばれ、滲出型AMDは「滲出型（wet）AMD」とも呼ばれる。

10

【0007】

滲出型AMDでは、血管が脈絡毛細管枝からブルッフ膜の欠損部分を通して延び、場合によってはその下にある網膜色素上皮に延びることもある。漿液組織または出血組織がこの血管から滲出し、黄斑部で繊維性の血管が傷つき、そばにある網膜細胞が変性し、分離し、網膜色素上皮が裂け、硝子体から出血し、中央部の視力が永久的に失われる。このプロセスは、AMDの被験体で顕著な失明例のうち80%より多い症例に関与している。現時点での処置または将来あり得る処置としては、レーザー光凝固術、光線力学療法、VEGF抗体フラグメントによる処置、ペグ化アプタマーによる処置、および特定の低分子薬剤による処置が挙げられる。

20

【0008】

AMDに関連する初期または再発した血管新生病変の処置にレーザー光凝固術を用いることは、近年いくつかの研究で記載されている（非特許文献1）。残念ながら、中心窩下に病変があるAMD被験体にレーザー処置をすると、3ヶ月後検診では視力が急激に低下してしまう（平均3ライン）。さらに、処置2年後には、処置した眼の視力は処置していない眼よりもわずかによい程度でしかない（それぞれ平均が20/320および20/400）。この技術の別の欠点は、手術後の視力がすぐに悪くなることである。

【0009】

光線力学療法（PDT）は光療法の一形態であり、この用語は光を使用して被験体に有益な反応をもたらすあらゆる処置法を包含する。最適にはPDTは望ましくない組織を破壊し、正常な組織は破壊しない。光増感剤と呼ばれる化合物は、典型的には被験体に投与される。通常は光増感剤単独では被験体にほとんど影響を与えないか、まったく影響を与えない。光増感剤を含有する組織に光（レーザーが多い）をあてると、光増感剤が活性化し、標的組織の破壊が開始される。被験体に照射する光が特定の標的領域に限定されるため、PDTは異常組織を選択的に標的とするために使用することができ、周囲の健康な組織は標的とされない。PDTは、眼の疾患（例えばAMD）を処置するために現在使用されている。PDTは、現時点でAMD被験体の中心窩下の脈絡膜血管新生の主流となる処置法である（非特許文献2）。

30

【0010】

脈絡膜血管新生（CNV）は、ほとんどの場合処置に耐性であることがわかっている。従来のレーザー治療によってCNVを除去することができ、網膜の中央部に存在しない場合には視力を温存することができるが、これは全症例の約10%に過ぎない。残念なことに、従来のレーザー光凝固術が成功した場合であっても、血管新生は眼の約50～70%で再発してしまう（3年で50%を超え、5年では60%を超える）（非特許文献3）。さらに、CNVが進行した多くの被験体では、レーザー治療をするにはCNVが大きくなりすぎているか、またはレーザーをあてる場所を外科医が正確に特定できないため、レーザー治療は適さない。光線力学療法は、中心窩下にあるCNVの新症例の50%までに使用されているが、被験体の自然歴に不十分な効果しかもたらさず、一般的に中心窩下の病変を二次的に減らして視力を高めるといよりは失明までの進行を遅らせるものである。PDTは予防手段でもなければ信頼できる手段でもない。通常はいくつかのPDT治療が

40

50

被験体ごとに必要とされ、加えて、特定のC N V型は他のものよりも効果が低い。

【0011】

それゆえに、脈絡膜血管新生を最適に予防するかまたは顕著に阻害し、滲出型A M Dを予防し、処置するために使用可能な方法、組成物、および処方物が長い間必要とされてきた。

【0012】

脈絡膜血管新生は、予想されるように、眼のヒストプラズマ症、近視性変性、網膜色素線条、特発性中心性漿液性網脈絡膜症、網膜または脈絡膜の炎症状態および眼外傷のようなA M D以外の眼の障害と関連がある。血管新生に関連する血管由来の障害は、糖尿病性網膜症、静脈閉塞、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、網膜剥離、眼の虚血および外傷を含む広範囲の障害で起こる。

10

【0013】

ブドウ膜炎は、既存の治療で処置することが困難であることがわかっている別の目の障害である。ブドウ膜炎は、眼球血管膜の任意成分の炎症を示す一般的な用語である。眼の眼球血管膜は、虹彩、毛様体、および脈絡膜からなる。その下に位置する網膜の炎症（網膜炎と呼ばれる）または視神経の炎症（視神経炎と呼ばれる）は、ブドウ膜炎を伴って、または伴わずに生じることがある。

【0014】

ブドウ膜炎は、一般的に前部、中間部、後部、またはびまん性に分類されることが多い。後部ブドウ膜炎は、多くの網膜炎、脈絡膜炎、または視神経炎の形態のいずれかをとる。びまん性ブドウ膜炎は、眼のあらゆる部分（前部、中間部、および後部構造）の炎症を示す。

20

【0015】

ブドウ膜炎の症状および兆候はわかりにくいことがあるが、これは炎症の部位および重篤度によってかなり変動する。後部ブドウ膜炎に関しては、最も一般的な症状としては、飛蚊症状および視力低下が挙げられる。硝子体液中の細胞、網膜および／またはその下にある脈絡膜の白色または黄白色の病変、滲出性網膜剥離、網膜血管炎、および視神経浮腫が後部ブドウ膜炎の被験体中に存在することもある。

【0016】

ブドウ膜炎の眼の合併症は著しく不可逆に視力を低下させる場合があり、特にブドウ膜炎が認識されていないか適切に処置されていない場合に多い。後部ブドウ膜炎の最も頻繁に起こる合併症としては、網膜剥離；網膜、視神経、または虹彩の血管新生；および類囊胞黄斑浮腫が挙げられる。

30

【0017】

黄斑浮腫（M E）は、背景糖尿病性網膜症（background diabetic retinopathy（B D R））で見られる腫れ、漏出、および硬性白斑が黄斑内で起こった場合に生じ、網膜の中央部5％が視力にとっては非常に重要な部分である。背景糖尿病性網膜症（B D R）は典型的には、眼の微小循環の変化から生じる眼の微小動脈瘤からなる。これらの微小動脈瘤は、通常は、検眼鏡での試験で網膜中の散在する赤い点として見える網膜症の初期の目に見える変化であり、これらは小さな弱い血管が破裂したものである。糖尿病性網膜症が眼で発症すると、綿花様白斑、網膜内出血、網膜毛細血管からの漏出、および網膜内浸出へと進む。血管透過性が増すことは、局所的な成長因子（例えば血管内皮増殖因子）濃度の増加と関連がある。黄斑には錐体が多く存在し、錐体は色を検出し、日中の視界にかかわる神経終末である。網膜毛細血管の透過性が高まると黄斑に影響を与え、視界の中央部または中央部の片側がぼやけ、まるでセロファンを通して見ているような状態になる。数ヶ月後には視力低下が進行することがあり、焦点がはっきりとしなくなるため患者にとっては非常にわずらわしいものである。M Eは重篤な視力障害のよくある原因である。

40

【0018】

C N Vおよび関連する疾患および状態および黄斑浮腫および慢性的な炎症のような他の

50

状態を医薬によって処置する試みが多くなされてきた。例えば、ラパマイシンがC N Vおよび滲出型AMDを阻害することが特許文献1に記載されており、この内容全体は本明細書中に参考として組み込まれる。ラパマイシンを使用して眼の炎症性疾患を処置することが特許文献2、名称「Method of Treating Ocular Inflammation」（発明者はPrassad Kulkarni、University of Louisville Research Foundation）に記載されており、この内容全体は本明細書中に参考として組み込まれる。

【0019】

本明細書に記載のものを含む慢性疾患の場合は特に、例えば、AMD、黄斑浮腫、増殖性網膜症、および慢性的な炎症のような疾患でC N Vを処置するために眼の後部分に治療薬剤を送達するための長期間作用する方法が必要とされている。治療薬剤を遅延送達する処方物があれば、治療薬剤を眼に注射する頻度が減るため、被験体にとって快適であり簡便である。

10

【0020】

全身投与ではなく眼に直接治療薬剤を送達することができれば、被験体の循環系での治療薬剤の濃度よりも作用部位での治療薬剤の濃度が高くなるため有利である。さらに、後部疾患を処置するために全身投与すると、治療薬剤は望ましくない副作用を有する場合がある。このように、局所的な薬物送達は副作用および全身性の毒性を減らしつつ効力を挙げ得るものである。

【特許文献1】米国特許出願公開第10／665，203号明細書

20

【特許文献2】米国特許第5，387，589号明細書

【非特許文献1】Macular Photocoagulation Study Groups (1991)、Arch. Ophthalmol. 109:1220; Arch. Ophthalmol. 109:1232; Arch. Ophthalmol. 109:1242

【非特許文献2】Photodynamic Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age Related Macular Degeneration with Verteporfin (TAP Study Group) Arch Ophthalmol. 1999 117:1329-1345

【非特許文献3】Macular Photocoagulation Study Group, Arch. Ophthalmol. 204:694-701 (1986)

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0021】

(要旨)

本明細書に記載の方法、組成物および液体処方物は、被験体（限定されないがヒト被験体）または被験体の眼に治療薬剤を送達することができる。疾患または状態（限定されないが、眼の疾患または状態）を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用可能な長期間にわたって種々の治療薬剤を送達するための方法、組成物および液体処方物が本明細書中に記載される。液体処方物としては、限定されないが、溶液、懸濁物、および系内でゲル化する処方物が挙げられる。

40

【0022】

滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために有効な量のラパマイシンをヒト被験体に投与するための方法、組成物および液体処方物が本明細書中に記載される。

【0023】

詳細な記載の章でさらに詳細に記載されるように、本方法、組成物および液体処方物は、滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量のラパマイシンを被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）またはヒ

50

ト被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物は滲出型AMDを処置するために使用される。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物は滲出型AMDを予防するために使用される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の方法および処方物は萎縮型AMDから滲出型AMDへと移行するのを防ぐために使用される。本方法、組成物、および液体処方物は、CNVを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量のラパマイシンを被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）または被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、方法、組成物、および液体処方物はCNVを処置するために使用される。本方法、組成物、および液体処方物は、眼の血管新生を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量のラパマイシンを被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）またはヒト被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物は血管新生を処置するために使用される。ラパマイシンを用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な他の疾患および状態は、詳細な記載の疾患および状態の章に記載される。

10

【0024】

詳細な記載の章にさらに詳細に記載されるように、本方法、組成物、および液体処方物は、滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量のラパマイシン以外の治療薬剤を被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）またはヒト被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物は滲出型AMDを処置するために使用される。使用可能な治療薬剤は治療薬剤の章に詳細に記載される。このような治療薬剤としては、限定されないが、イムノフィリンに結合する化合物が挙げられる。使用可能なイムノフィリンに結合する化合物としては、限定されないが、本明細書中の治療薬剤の章にさらに詳細に記載されるリムス（limus）系化合物が挙げられ、例としては、ラパマイシン、SDZ-RAD、タクロリムス、エベロリムス、ピメクロリムス、CCI-779、AP23841、ABT-578、それらの誘導体、アナログ、プロドラッグ、塩およびエステルが挙げられる。本方法、組成物、および液体処方物は、CNVを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量の治療薬剤を被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）またはヒト被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物はCNVを処置するために使用される。本方法、組成物、および液体処方物は、眼の血管新生を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療有効量の治療薬剤を被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）またはヒト被験体の眼に送達するために使用されてもよい。いくつかの変形例では、本方法、組成物、および液体処方物は血管新生を処置するために使用される。ラパマイシン以外の治療薬剤を用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な他の疾患および状態は、詳細な記載の疾患および状態の章に記載される。

20

30

【0025】

本明細書中に記載される1つの液体処方物は、溶媒に溶解した治療薬剤を含有する溶液を含む。一般的に、治療薬剤を溶解し、被験体（限定されないがヒト被験体が挙げられる）または被験体の眼に投与可能な所望の効果を出す任意の溶媒を使用してもよい。一般的に、望ましい効果を出す任意の濃度で治療薬剤を用いることができる。この処方物は、いくつかの変形例では、不飽和、飽和または過飽和の溶液である。この溶媒は単一溶媒であってもよく、または液体溶媒成分の混合物であってもよい。いくつかの変形例では、作成した溶液は系内でゲル化する処方物である。使用可能な溶媒および溶媒の種類はこのような薬物送達技術の当業者に周知である。

40

【0026】

本明細書に記載の液体処方物は、ウサギの眼（限定されないがウサギの眼の硝子体）に配置された場合に非分散系の塊を形成してもよい。いくつかの変形例では、この非分散系

50

の塊はゲルを含む。いくつかの変形例では、この液体処方物は治療薬剤と複数のポリマーを含む。いくつかの変形例では、ポリマーの1つはポリアクリレートまたはポリメタクリレートである。いくつかの変形例では、ポリマーの1つはポリビニルピロリドンである。

【0027】

いくつかの変形例では、非分散系の塊はデポーを含む。いくつかの変形例では、非分散系の塊はデポーからなる。

【0028】

非分散系の塊を形成する液体処方物では、非分散系の塊は一般的に任意の幾何学または形状であってもよい。非分散系の塊を形成する液体処方物は、例えば、硝子体に入れられるときは小型の球形である。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、硝子体に入れられると、入れられる媒体に対してミルク色または白色がかった色の半連続的または半固体の非分散系の塊を形成する。

10

【0029】

本液体処方物は、一般的に望ましい効果を出せる任意の体積で投与されてもよい。1つの方法では、所定の体積の液体処方物が硝子体に投与され、この液体処方物は硝子体の体積の半分以下である。

【0030】

液体処方物を投与するために使用可能な投与経路としては、限定されないが、以下の(1)または(2)が挙げられる。(1)媒体(限定されないが、身体内の水性媒体が挙げられる)に例えば注射(限定されないが、眼球内または眼周囲への注射が挙げられる)によって液体処方物を配置する；または(2)液体処方物を経口投与する。この液体処方物は、全身投与されてもよい。限定されないが、以下の送達経路が挙げられる：直腸投与、膣投与、吸入、筋肉内投与、腹腔内投与、動脈内投与、鞘内投与、気管支内投与、嚢内投与、皮膚投与、皮下投与、皮内投与、経皮投与、静脈投与、頸管内投与、腹内投与、頭蓋内投与、肺内投与、胸郭内投与、気管内投与、経鼻投与、口腔投与、舌下投与、経口投与、非経口投与、または噴霧による投与またはエアロゾル噴射剤を用いたエアロゾルによる投与。いくつかの変形例では、この液体処方物は結膜下投与される。いくつかの変形例では、この液体処方物は硝子体内投与される。

20

【0031】

本明細書に記載の液体処方物は、被験体(限定されないがヒト被験体が挙げられる)の任意の媒体(限定されないが被験体の水性媒体が挙げられる)に送達されてもよい。

30

【0032】

本明細書に記載の1つの液体処方物は、ラパマイシンまたは他の治療薬剤の液体処方物を含む。本液体処方物は、溶液、懸濁物、系内でゲル化する処方物、またはエマルジョンを含んでもよい。エマルジョン中の液滴は一般的には任意のサイズでよく、限定されないが、例えば約5,000nmまでである。

【0033】

本明細書に記載のいくつかの処方物では、この液体処方物は、治療薬剤(限定されないがラパマイシンが挙げられる)と、1つ以上の可溶化剤または溶媒とを含んでもよい。いくつかの変形例では、可溶化剤または溶媒は、グリセリン、DMSO、DMA、N-メチルピロリドン、エタノール、ベンジルアルコール、イソプロピルアルコール、種々の分子量のポリエチレングリコール(限定されないが、PEG300およびPEG400が挙げられる)、またはプロピレングリコールまたはそれらの1つ以上の混合物である。

40

【0034】

本明細書に記載のいくつかの処方物では、液体処方物はヒアルロン酸を含む。

【0035】

本明細書に記載の液体処方物は、治療薬剤または薬剤を長期間にわたって送達してもよい。この種の持続性放出送達系の1つの非限定例は、被験体(限定されないがヒト被験体が挙げられる)の疾患または状態を長期間にわたって処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに十分な有効量の治療薬剤または薬剤を被験体(限定され

50

ないがヒト被験体が挙げられる) または被験体の眼に送達する液体処方物である。いくつかの変形例では、この液体処方物は、被験体(限定されないがヒト被験体が挙げられる)の疾患または状態を処置するために使用される。いくつかの変形例では、この液体処方物は治療薬剤を少なくとも約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、または約12ヶ月送達する。

【0036】

本明細書に記載の液体処方物は、長期間にわたってラパマイシンまたは他の治療薬剤を送達してもよい。この種の持続性放出送達系の1つの非限定例は、滲出型(wet)加齢黄斑変性症を長期間にわたって処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに十分な有効量のラパマイシンを被験体(限定されないがヒト被験体が挙げられる)または被験体の眼に送達する液体処方物である。いくつかの変形例では、この液体処方物は、滲出型(wet)加齢黄斑変性症を長期間にわたって処置するために使用される。いくつかの変形例では、この液体処方物は、滲出型(wet)加齢黄斑変性症を長期間にわたって予防するために使用される。いくつかの変形例では、この液体処方物は、萎縮型AMDから滲出型AMDへと移行するのを長期間にわたって防ぐために使用される。1つの非限定例では、この液体処方物は、滲出型(wet)加齢黄斑変性症を少なくとも約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、または約12ヶ月にわたって処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに十分な有効量のラパマイシンを被験体(限定されないが、ヒト被験体が挙げられる)の硝子体、強膜、網膜、脈絡膜、黄斑、または他の組織にラパマイシンを送達する。いくつかの変形例では、ラパマイシンの濃度はAMDを処置するのに十分な濃度である。いくつかの変形例では、ラパマイシンの濃度は、滲出型AMDの発症を予防するのに十分な濃度である。

【0037】

他の持続性放出の期間については詳細な記載の章で記載する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0038】

(詳細な記述)

治療薬剤を被験体(限定されないが、ヒト被験体が挙げられる)または被験体の眼に送達することに関連する組成物、液体処方物および方法が本明細書中で記載される。この組成物、液体処方物および方法は、眼の疾患および状態、限定されないが後部の疾患または状態、限定されないが脈絡膜血管新生;黄斑変性;加齢黄斑変性症(滲出型AMDおよび萎縮型AMDを含む);網膜血管新生;慢性ブドウ膜炎;および他の網膜増殖性状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに使用されてもよい。いくつかの変形例では、本組成物、液体処方物および方法は、眼の上述の疾患または状態を処置するために使用される。

【0039】

本明細書中に以下の(1)~(6)が記載される。(1)本明細書に記載の組成物、液体処方物および方法を用いて被験体(限定されないが、ヒト被験体が挙げられる)または被験体の眼に送達可能な治療薬剤、(2)治療薬剤を送達することによって処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な疾患および状態、(3)治療薬剤を送達するために使用可能な液体処方物、(4)液体処方物を送達する投与経路、(5)治療薬剤(限定されないがラパマイシンが挙げられる)の持続性送達、および(6)記載の組成物および液体処方物を用いて被験体(限定されないが、ヒト被験体が挙げられる)または被験体の眼に長期間にわたってラパマイシンを被験体に送達することによるCNVおよび滲出型AMDの処置に関する記載。

【0040】

用語「約」は、本明細書中で使用される場合、本明細書に記載の方法(例えば実施例の方法)が使用される場合の精度を指す。しかし、処方物の特定の成分量に「約」が使われる場合、記載の量の90~110%であることを意味する。

【0041】

(治療薬剤)

最も一般的に、本明細書に記載の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに有用であることが現時点で知られているかまたは発見された化合物および組成物は、本明細書に記載の組成物、液体処方物および方法に使用するための治療薬剤であり得る。

【0042】

使用可能な治療薬剤としては、細胞タンパク質のイムノフィリン系に結合することによって作用する化合物が挙げられる。この種の化合物は、「イムノフィリンに結合する化合物」として知られている。「イムノフィリンに結合する化合物」としては、限定されないが、「リムス (limus)」系化合物が挙げられる。使用可能なリムス化合物の例としては、限定されないが、サイクロフィリンおよびFK506結合タンパク質 (FKBP) が挙げられ、例えば、シロリムス (ラパマイシン) およびその水溶性アナログであるSDZ-RAD (Novartis)、TAF A-93 (Isotechnika)、タクロリムス、エベロリムス、RAD-001 (Novartis)、ピメクロリムス、テムシロリムス、CCI-779 (Wyeth)、AP23841 (Ariad)、AP23573 (Ariad)、およびABT-578 (Abbott Laboratories) が挙げられる。使用可能なリムス化合物アナログおよび誘導体としては、限定されないが、米国特許第5, 527, 907号; 第6, 376, 517号; および第6, 329, 386号および米国特許出願番号第09/950, 307号に記載される化合物が挙げられ、これらの出願はそれぞれ、その全体が参考として本明細書中に組み込まれる。治療薬剤は、リムス化合物のアナログ、プロドラッグ、塩およびエステルを含む。

【0043】

ラパマイシン、rapa、およびシロリムスとの用語は互換可能に使用される。

【0044】

使用可能な他のラパマイシン誘導体としては、限定されないが、7-エピーラパマイシン、7-チオメチル-ラパマイシン、7-エピトリメトキシフェニル-ラパマイシン、7-エピチオメチル-ラパマイシン、7-デメトキシ-ラパマイシン、32-デメトキシ-ラパマイシン、2-デスメチル-ラパマイシン、ラパマイシンのモノ-およびジ-エステル誘導体、ラパマイシンの27-オキシム; ラパマイシンの42-オキソアナログ; 二環式ラパマイシン; ラパマイシンダイマー; ラパマイシンのシリルエーテル; ラパマイシンアリアルスルホネートおよびスルファミン酸塩、31位および42位でのモノエステルおよびジエステル、30-デメトキシラパマイシン、およびVezina et al., 「Rapamycin (AY-22, 989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle」 J. Antibiot. (Tokyo) 28:721-726 (1975); Sehgal et al., 「Rapamycin (AY-22, 989), A New Antifungal Antibiotic. II Fermentation, Isolation And Characterization」 J. Antibiot. (Tokyo) 28:727-732 (1975); Sehgal et al., 「Demethoxyrapamycin (AY-24, 668), A New Antifungal Antibiotic」 J. Antibiot. (Tokyo) 36:351-354 (1983); およびPaiva et al., 「Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomyces hygroscopicus」 J Nat Prod 54:167-177 (1991)、WO 92/05179、EP 467606、Caufield et al., 「Hydrogenated Rapamycin Derivatives」 米国特許第5, 023, 262号; Kao et al., 「Bicyclic Rapamycins

」 米国特許第5, 120, 725号; Kao et al., 「Rapamycin Dimers」 米国特許第5, 120, 727号; Failli et al., 「Silyl Ethers Of Rapamycin」 米国特許第5, 120, 842号; Failli et al., 「Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents」 米国特許第5, 177, 203号; Nicolaou et al., 「Total Synthesis Of Rapamycin」 J. Am. Chem. Soc. 115: 4419-4420 (1993); Romo et al., 「Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling」 J. Am. Chem. Soc. 115: 7906-7907 (1993); および Hayward et al., 「Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction」 J. Am. Chem. Soc., 115: 9345-9346 (1993) (これらの文献はそれぞれ、その全体が参考として本明細書中に組み込まれる) に記載の他の誘導体が挙げられる。

10

【0045】

血管新生により媒介される眼の疾患および状態（脈絡膜血管新生を含む）を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために組成物、液体処方物および方法でリムス系化合物が使用されてもよい。AMD（滲出型AMDを含む）を予防し、処置し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるためにリムス系化合物が使用されてもよい。眼の血管新生により媒介される疾患および状態（脈絡膜血管新生を含む）を予防し、処置し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるためにラパマイシンおよびラパマイシン誘導体およびアナログが使用されてもよい。AMD（滲出型AMDを含む）を予防し、処置し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるためにラパマイシンが使用されてもよい。いくつかの変形例では、滲出型AMDまたは血管新生により媒介される眼の疾患および状態（脈絡膜血管新生を含む）を処置するためにリムス系化合物またはラパマイシンが使用されてもよい。

20

【0046】

使用可能な他の治療薬剤としては、以下の特許および刊行物に開示される化合物が挙げられ、これらの文献はそれぞれ、その全体が参考として本明細書中に組み込まれる：PCT国際特許出願 WO 2004/027027（2004年4月1日公開）、名称「Method of inhibiting choroidal neovascularization」Trustees of the University of Pennsylvaniaに譲渡；米国特許第5, 387, 589号（1995年2月7日発行）、名称「Method of Treating Ocular Inflammation」、発明者Prassad Kulkarni、University of Louisville Research Foundationに譲渡；米国特許第6, 376, 517号（2003年4月23日発行）、名称「Pipicolinic acid derivatives for vision and memory disorders」、GPI NIL Holdings, Incに譲渡；PCT国際特許出願 WO 2004/028477（2004年4月8日公開）、名称「Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmacodynamic action at the choroid and retina; related methods for treatment and or prevention of retinal diseases」、Innорx, Incに譲渡；米国特許第6, 416, 777号（2002年7月9日発行）、名称「Ophthalmic drug delivery device」

30

40

50

、Alcon Universal Ltdに譲渡；米国特許第6,713,081号（2004年3月30日発行）、名称「Ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and using such devices」、Department of Health and Human Servicesに譲渡；米国特許第5,100,899号（1992年3月21日発行）、名称「Methods of inhibiting transplant rejection in mammals using rapamycin and derivatives and prodrugs thereof」。

【0047】

使用可能な他の治療薬剤としては、ピロリジン、ジチオカルバメート（NFκB阻害剤）；スクアラミン；TPN470アナログおよびフマギリン；PKC（タンパク質キナーゼC）阻害剤；Tie-1およびTie-2キナーゼ阻害剤；VEGFレセプターキナーゼの阻害剤；プロテアソーム阻害剤、例えば、VelcadeTM（ボルテゾミブ、注射用；ラニブツマブ（ranibuzumab）（LucentisTM）および同じ標的の他の抗体；ペガプタニブ（MacugenTM）；ビトロネクチンレセプターアンタゴニスト、例えば、ビトロネクチンレセプター型インテグリンの環状ペプチドアンタゴニスト；α-v/β-3 インテグリンアンタゴニスト；α-v/β-1 インテグリンアンタゴニスト；チアゾリジンジオン、例えば、ロジグリタゾンまたはトログリタゾン；インターフェロン（γ-インターフェロンまたはデキストランおよび金属配位を用いてCNVを標的化するインターフェロンを含む）；色素上皮由来因子（PEDF）；エンドスタチン；アンギオスタチン；ツミスタチン（tumistatin）；カンスタチン；酢酸アネコルタブ；アセトニド；トリアムシノロン；テトラチオモリブデン酸塩；血管新生因子のRNAサイレンシングまたはRNA干渉（RNAi）（VEGF発現を標的化するリボザイム；AccutaneTM（13-cisレチノイン酸）；ACE阻害剤（限定されないが、キノプリル（quinopril）、カプトプリル、およびペリンドズリル（perindopril）；mTOR阻害剤（ラパマイシンの哺乳動物標的）；3-アミノサリドマイド；ペントキシフィリン；2-メトキシエストラジオール；コルヒチン；AMG-1470；シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ネパフェナク、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、NS398、セレコキシブ、バイオックス、および（E）-2-アルキル-2（4-メタンスルホニルフェニル）-1-フェニルエテン；t-RNAシンターゼ調整剤；メタロプロテアーゼ13阻害剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；カリウムチャネルブロッカー；エンドレペリン；6-チオグアニンのプリンアナログ；環状ペルオキシドANO-2；（組み換え）アルギニンデイミナーゼ；エピガロカテキン-3-ガラート；セリバスタチン；スラミンアナログ；VEGFトラップ分子；アポトーシス阻害剤；VisudyneTM、sNET2および光線力学療法（PDT）に使用可能な他の光増感剤；肝細胞成長因子の阻害剤（この成長因子またはレセプターの抗体、c-metチロシンキナーゼの低分子阻害剤、HGFの切断物（例えばNK4））が挙げられる。

【0048】

使用可能な他の治療薬剤としては、抗炎症薬剤、限定されないが、非ステロイド性抗炎症薬剤およびステロイド性抗炎症薬剤が挙げられる。いくつかの変形例では、液体処方物で使用可能なace-阻害剤である活性薬剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を与える薬剤、内皮細胞の成長に影響を与える薬剤、アドレナリンアゴニストまたはブロッカー、コリンアゴニストまたはブロッカー、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛薬、麻酔薬、抗アレルギー性物質、抗菌剤、降圧剤、昇圧剤、抗原虫薬剤、抗ウイルス薬剤、抗真菌薬剤、抗感染症薬剤、抗腫瘍薬剤、代謝拮抗剤、および血管新生阻害剤が挙げられる。

【0049】

使用可能なステロイド性治療薬剤としては、限定されないが、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アミシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタ

10

20

30

40

50

ゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキサロン、フルアザコルト、フルクロロニド (fluclo nide)、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン (fluperolone acetate)、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン (fluprednisolone)、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール (formocortol)、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン (halometasone)、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート (hydrocortamate)、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、マジプレドン (mazipredone)、メドリソン (medrysone)、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン 25-ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンナトリウムホスフェート、プレドニゾン、プレドニバル (prednival)、プレドニリデン (prednylidene)、リメキサロン、チクソコルトール (tixocortol)、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド、およびこれらの誘導体のいずれかが挙げられる。

10

【0050】

20

いくつかの変形例では、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、およびトリアムシノロン、またはその誘導体を使用してもよい。この液体処方物は 2 つ以上のステロイド性治療薬剤の組み合わせを含んでもよい。

【0051】

1 つの非限定例では、ステロイド性治療薬剤は、液体処方物の約 0.05 重量%～約 50 重量%である。別の非限定例では、ステロイド性治療薬剤は、液体処方物の約 0.05 重量%～約 10 重量%、約 10 重量%～約 20 重量%、約 30 重量%～約 40 重量%、または約 40 重量%～約 50 重量%である。

【0052】

30

使用可能な他の治療薬剤の他の非限定例としては、限定されないが、麻酔薬、鎮痛薬、細胞輸送／移動切迫剤 (cell transport/mobility impending agent)、例えば、コルヒチン、ピンクリスチン、サイトカラシン B および関連化合物；カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、例えば、アセタゾールアミド、メタゾラミド、ジクロフェンアミド、ダイアモックスおよび神経保護剤、例えば、ニモジピンおよび関連化合物；抗生物質、例えば、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、セファレキシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、リファンピシン、シプロフロキサシン、アミノシド (aminoside)、ゲンタマイシン、エリスロマイシンおよびペニシリン、キノロン、セフトジジム、バンコマイシンイミペネム；抗真菌剤、例えば、アムホテリシン B、フルコナゾール、ケトコナゾールおよびミコナゾール；抗菌剤、例えば、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファセタミド、スルファメチゾールおよびスルフィソキサゾール、ニトロフラゾンおよびプロピオン酸ナトリウム；抗ウイルス剤、例えば、イドクスウリジン、トリフルオロチミジン、トリフルオロウリジン、アシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、インターフェロン、DDI、AZT、フォスカメト (foscamet)、ビダラビン、イルバビリン (irbavirin)、プロテアーゼ阻害剤および抗サイトメガロウィルス剤；抗アレルギー剤、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、アンタゾリン、メタピリリン (methapyrilin)、クロルフェニラミン、セチリジン、ピリラミンおよびプロフェンピリダミン (propenpyridamine)；合成グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドおよびコレステロール代謝物から誘

40

50

導体化された一般的なホルモン（DHEA、プロゲステロン、エストロゲン）；非ステロ
 イド性抗炎症薬剤、例えば、サリチル酸塩、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフ
 ェナク、フルルビプロフェン、ピロキシカムおよびCOX2阻害剤；抗新生物薬、例えば
 、カルマスチン、シスプラチン、フルオロウラシル；アドリアマイシン、アスパラギナ
 ーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルボプラチン
 、カルマスチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン
 、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エストラムスチ
 ン、エトポシド、エトレチナート、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン
 、フルオロウラシル、フロールオキシメステロン（floroxymesterone）、
 フルタミド、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、ロイプロリド、レバミゾ
 ール、リムスチン（limustine）、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、
 メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ペントスタチン、ピ
 ポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、サルグラモスチン（sargramos
 tin）、ストレプトゾシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、チオグアニン
 、ウラシルマスタード、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシン；免疫薬物、
 例えば、ワクチンおよび免疫刺激剤；インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモンおよ
 びペプチドおよびバソプレシン視床下部放出因子； β アドレナリンブロッカー、例えば、
 チモロール、レボブノロールおよびベタキソロール；サイトカイン、インターロイキンお
 よび成長因子、上皮成長因子、線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、形質転換成長
 因子 β 、絨毛神経栄養因子、グリア由来神経栄養因子、NGF、EPO、PLGF、脳神
 経成長因子（BNGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）およびこのような成長因子に対
 するモノクローナル抗体またはそのフラグメント；抗炎症薬剤、例えば、ヒドロコルチゾ
 ン、デキサメタゾン、フルオシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニ
 ゾロン、フルオロメトロン、ベタメタゾンおよびトリアムシノロン；充血除去剤、例えば
 、フェニレフリン、ナファゾリンおよびテトラヒドラゾリン；縮瞳薬および抗コリンエス
 テラーゼ、例えば、ピロカルピン、カルバコール、ジーイソプロピルフルオロリン酸塩、
 ヨウ化ホスホリンおよび臭化デメカリウム；散瞳薬、例えば、硫酸アトロピン、シクロペ
 ントレート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ユーカトロピン；交感神経興
 奮剤、例えば、エピネフリンおよび血管収縮剤および血管拡張剤、抗凝固剤、例えば、ヘ
 パリン、抗フィブリノーゲン、フィブリノリジン、抗凝固アクチベース（anti clot
 tting activase）、抗糖尿病薬剤、例えば、アセトヘキサミド、クロルブ
 ロパミド、グリピザイド、グリブリド、トラザミド、トルブタミド、インスリンおよびア
 ルドースレダクターゼ阻害剤、ホルモン、ペプチド、核酸、単糖類、脂質、糖脂質、糖タ
 ンパク質および他の高分子、例えば、内分泌性ホルモン、例えば、下垂体インスリン、イン
 スリン関連成長因子、甲状腺成長ホルモン；熱ショックタンパク質；免疫応答調整剤、
 例えば、ムラミールジペプチド、シクロスポリン、インターフェロン（ α 、 β および
 γ インターフェロンを含む）、インターロイキン-2、サイトカイン、FK506（エ
 ポキシエピリド-オキサアザシクロトリコシン-テトロン、タクロリムスとしても知られ
 る）、腫瘍壊死因子、ペントスタチン、チモペンチン、形質転換因子 β 2、エリスロポエ
 チン；抗新生タンパク質（例えば、抗VEGF、インターフェロン）、抗体（モノクロー
 ナル、ポリクローナル、ヒト化など）または抗体フラグメント、オリゴヌクレオチド、アプ
 タマーおよび遺伝子フラグメント（オリゴヌクレオチド、プラスミド、リボザイム、低分
 子干渉RNA（siRNA）、核酸フラグメント、ペプチド、免疫賦活剤、例えば、エン
 ドキサン、サリドマイド、タモキシフェン；抗血栓溶解剤および血管拡張剤、例えば、r
 tPA、ウロキナーゼ、プラスミン；一酸化窒素ドナー、核酸、デキサメタゾン、シクロ
 スポリンA、アザチオプリン、ブレキナル、グスペリムス、6-メルカプトプリン、ミゾ
 リビン、ラパマイシン、タクロリムス（FK-506）、（例えば、デノプテリン（de
 nopterin）、エダトトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム（piri
 trexim）、プテロプテリン（pteropterin）、TomudexTM、トリ
 メトトレキセート）、プリンアナログ（例えば、クラドリビン、フルダラビン、6-メル

10

20

30

40

50

カプトプリン、チアミプリン、チアグアニジン）、ピリミジンアナログ（例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル（emitefur）、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル）、フルオシノロン、トリアミノロン、アネコルターベアセテート（anecortave acetate）、フルロメトロン、メドリゾン、およびプレドニゾロンが挙げられる。いくつかの変形例では、免疫抑制剤はデキサメタゾンである。いくつかの変形例では、免疫抑制剤はシクロスポリンAである。

【0053】

いくつかの変形例では、この処方物は1つ以上の治療薬剤の組み合わせを含む。

【0054】

本明細書に記載の処方物に使用可能な治療薬剤の他の非限定例としては、抗菌剤抗生物質、アミノグリコシド（例えば、アミカシン、アブラマイシン、アルベカシン、バムベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、マイクロノマイシン、ネオマイシン、ネオマイシンウンデシレネート、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン）、アムフェニコール（例えば、アジドアムフェニコール、クロロアムフェニコール、フロルフエニコール、チアンフェニコール）、アンサマイシン（例えば、リファミド、リファンピン、リファマイシンsv、リファペンチン、リファキシミン）、P-ラクタム（例えば、カルバセフェム（例えば、ロラカルベフ）、カルバペネム（例えば、ピアペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム）、セファロスポリン（例えば、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフカペンピボキシル、セフクリジン（cefclidin）、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフェキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セロゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピローム、セフボドキシムプロクセチル（proxetil）、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリルナトリウム（cephacetriple sodium）、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファロチン、セファピリンナトリウム、セフラジン、ピブセファレキシン（pivcefalexin））、セファマイシン（例えば、セフペラゾン、セフメタゾール、セフミノックス、セフォテタン、セフォキシチン）、モノバクタム（例えば、アズトレオナム、カルモナム、チゲモナム）、オキサセフェム、フロモキシフ、モキサラクタム）、ペニシリン（例えば、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アモキシリン、アンピシリン、アパルシリン、アスポキシシリン、アジドシリン、アズロシリン、バカンピシリン、ベンジルペニシリン酸、ベンジルペニシリンナトリウム、カルペニシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フェンペニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メタンピシリン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、ナフシリンナトリウム、オキサシリン、ペナメシリン、ペネタメートハイドリオダイド（penethamate hydriodide）、ペニシリン g ペネタミン、ペニシリン g ベンザチン、ペニシリン g ベンズヒドリルアミン、ペニシリン g カルシウム、ペニシリン g ヒドラバミン、ペニシリン g カリウム、ペニシリン g プロカイン、ペニシリン n、ペニシリン o、ペニシリン v、ペニシリン v ベンザチン、ペニシリン v ヒドラバミン、ペニメピサイクリン、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピバンピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、テモシリン、チカルシリン）、リチペネム（ritipenem）、リンコサミド（例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン）、マクロライド（例えば、アジスロマイシン、カルボマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストラート、エリスロマイシンエストレート、グルコヘプ

10

20

30

40

50

タン酸エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン (m i o k a m y c i n)、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラミシン、ロキシスロマイシン、スピラマイシン、トロレアンドマイシン)、ポリペプチド (例えば、アンホマイシン、バシトラシン、カプレオマイシン、コリスチン、エンドウラシジン (e n d u r a c i d i n)、エンビオマイシン、フサフンギン、グラミシジン s、クラミシジン (s)、ミカマイシン、ポリミキシン、プリスチナマイシン、リストセチン、テイコプラニン、チオストレプトン、ツベラクチノマイシン、チロシジン、チロスリシン、バンコマイシン、バイオマイシン、バージニアマイシン、亜鉛バシトラシン)、テトラサイクリン (例えば、アピサイクリン、クロロテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ピパサイクリン、ロリテトラサイクリン、サンサイクリン、テトラサイクリン)、およびその他 (例えば、シクロセリン、ムピロシン、ツベリン) ; 合成抗菌剤、2, 4-ジアミノピリミジン (例えば、ブロジモプリム、テトロキソプリム、トリメトプリム)、ニトロフラン (例えば、フラルタドン、塩化フラゾリウム、ニフラデン、ニフラテル、ニフルフォリン、ニフルピリノール、ニフルブラジン、ニフルトイノール、ニトロフランドイン)、キノロン類およびアナログ (例えば、シノキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン (c l i n a f l o x a c i n)、ジフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、フルメキン、グレパフロキサシン (g r e p a f l o x a c i n)、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナジフロキサシン (n a d i f l o x a c i n)、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキソリン酸、パズフロキサシン (p a z u f l o x a c i n)、ペフルキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ロソキサシン、ルフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン (t r o v a f l o x a c i n))、スルホンアミド (例えば、アセチルスルファメトキシピラジン、ベンジルスルファミド、クロラミン-b、クロロミン-t、ジクロラミン t、n2-ホルミルスルフィソミジン、n4-β-d-グルコシルスルファニルアミド、マフェナイド、4'- (メチルスルファモイル) スルファニルアニリド (4'- (m e t h y l s u l f a m o y l) s u l f a n i l a n i l i d e)、ノプリルスルファミド (n o p r y l s u l f a m i d e)、フタリルスルファセタ

アミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンザミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシシン、スルファドキシシン、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアノール、スルファレン、スルファロクス酸、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン (s u l f a m i d o c h r y s o i d i n e)、スルファモキソール、スルファニルアミド、4-スルファニルアミドサリチル酸、n4-スルファニルシルスルファニルアミド、スルファニルルウレア、n-スルファニルル-3, 4-キシルアミド、スルファニトラン、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオウレア、スルファトラミド、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール)、スルホン (例えば、アセダプソン、アセジスルホン、アセトスルホンナトリウム、ダプソン、ジアチモスルホン、グルコスルホンナトリウム、ソラスルホン、スクシスルホン、スルファニル酸、p-スルファニルベンジルアミン、スルホキソンナトリウム、チアゾールスルホン)、および他のもの (例えば、クロフォクトール、ヘキセジン、メテナミン、メテナミンアンヒドロメチレン-クエン酸塩、馬尿酸メテナミン、マンデル酸メテナミン、スルホサリチル酸塩メテナミン、ニトロキソリン、タウロリジン、キシボルノール)、抗真菌抗生物質、ポリエン (例えば、アンホテリシン b、カンジシジン、デルモスタチン (d e r m o s t

10

20

30

40

50

atin)、フィリピン、ファンギクロミン(fungichromin)、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン(perimycin)、アザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ネオマイシン、ウンデシレネート、ピロルニトリン、シッカニン、ツベルチジン(tubercidin)、ビリジン(viridin)、合成抗真菌薬剤、アリルアミン(例えば、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン)、イミダゾール(例えば、ビフォナゾール、ブトコナゾール、クロダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール(cloconazole)、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール(lanconazole)、ミコナゾール、オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、セルタコナゾールスルコナゾール、チオコナゾール)、チオカルバメート(例えば、トルシクラート、トリンダート、トルナフテート)、トリアゾール(例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール(terconazole))、アクリソルシン、アモロルフィン、ビフェナミン(biphenamine)、ブロモサリチルクロラリニド(bromosalicylchloranilide)、ブクロサミド、プロピオン酸カルシウム、クロルフェネシン、シクロピロックス、クロキシキン(cloxyquin)、コパラフィネート、ジラムタゾールジヒドロクロライド、エキサラミド、フルシトシン、ハレタゾール(halethazole)、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン(pyrrithione)、サリチルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウジョチオン(ujothion)、ウンデシレン酸、プロピオン酸亜鉛、抗新生物薬、抗生物質およびアナログ(例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシンf1、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン(peplomycin)、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ジノスタチン、ゾルピシン)、代謝拮抗剤(例えば、葉酸アナログ(例えば、デノプテリン(denopterin)、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム(piritrexim)、テロプテリン、TomudexTM、トリメトレキサート)、プリンアナログ(例えば、クラドリビン(cladribine)、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン)、ピリミジンアナログ(例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル(emitefur)、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、タガフル(tagafur))、抗炎症薬剤、ステロイド性抗炎症薬剤、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、

10

20

30

クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、アザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコルト、フルクロロンアセトニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルドロキシコルチド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール(halobetasol propionate)、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノルエタボネート(loteprednol etabonate)、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルバート

40

50

、プレドニゾロン、プレドニゾロン 25-ジエチルアミノ-アセテート、プレニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル (prednival)、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンベネトニド、およびトリウムシノロンヘキサセトニド、非ステロイド性抗炎症薬、アミノアリールカルボン酸誘導体 (例えば、エンフェナム酸、エトフェナマート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、タルニフルマート、テロフェナマート、トルフェナム酸)、アリール酢酸誘導体 (例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アムフェナク、アントルメチングアシル (amtolmetinguacil)、プロムフェナク、ブフェキサマック、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルビナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イブフェナック、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキセパック、ロナゾラク (lonazolac)、メチアジン酸、モフェゾラク (mofezolac)、オキサメタシン、ピラゾラク、プルグルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、トロペシン (tropesin)、ゾメピラク)、アリール酪酸誘導体 (例えば、ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、キセンブシン)、アリールカルボン酸 (例えば、クリダナク、ケトロラク、チノリジン)、アリールプロピオン酸誘導体 (例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブクロス酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン (loxoprofen)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロレン (piketoprolen)、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェン酸、キシモプロフェン、ザルトプロフェン (zaltoprofen))、ピラゾール (例えば、ジフェナミゾール、エピリゾール)、ピラズロン (例えば、アザプロパゾン、ベンズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン、チアゾリノブタゾン)、サリチル酸誘導体 (例えば、アセトアミノザロール、アスピリン、ベノリラート、ブromoサリゲニン (bromosaligenin)、アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサラート、フェンドーサル、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リジン、メサラジン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸1-ナフチル、オルサラジン、パルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド、サリチルアミド-酢酸 (salicylamide-o-acetic acid)、サリチルスルホン酸、サルサラート、フルファサラジン)、チアジンカルボキサミド (例えば、アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム)、ε-アセトアミドカプロン酸、s-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、a-ビスアボロール (bisabolol)、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、フェブラジノール、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセプロール、パラニリン (paranyline)、ペリソキサール、プロカゾン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニダブ、およびジロイトンが挙げられる。

【0055】

この治療薬は、他の治療薬および治療と組み合わせて使用してもよく、他の治療薬および治療としては、限定されないが、血管形成または血管新生 (特にCNV) を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために有用な薬および治療が挙げられる。いくつかの変形例では、血管形成または血管新生 (特にCNV) を処置するためにさらなる薬および治療を使用してもよい。このようなさらなる薬および治療の非限定例としては、ピロリジン、ジチオカルバメート (NFκB阻害剤) ; スクアラミン ; TPN470アナログおよびフマギリン ; PKC (タンパク質キナーゼC) 阻害剤 ; Tie-1およびTie-2キナーゼ阻害剤 ; VEGFレセプターキナーゼ阻害剤 ; プロテアソーム阻害剤、例えば、VelcadeTM (ボルテゾミブ、注射用 ; ラニブツマブ

10

20

30

40

50

(ranibuzumab) (LucentisTM) および同じ標的の他の抗体；ペガ
 プタニブ (MacugenTM)；ビトロネクチンレセプターアンタゴニスト、例えば、
 ビトロネクチンレセプター型インテグリンの環状ペプチドアンタゴニスト； α -v/ β -
 3 インテグリンアンタゴニスト； α -v/ β -1 インテグリンアンタゴニスト；チアゾ
 リジンジオン、例えば、ロジグリタゾンまたはトログリタゾン；インターフェロン (γ -
 インターフェロンまたはデキストランおよび金属配位を用いてCNVを標的化するインタ
 ーフェロンを含む)；色素上皮由来因子 (PEDF)；エンドスタチン；アンギオスタチ
 ン；ツミスタチン (tumistatin)；カンスタチン；酢酸アネコルタブ；アセト
 ニド；トリウムシノロン；テトラチオモリブデン酸塩；血管新生因子のRNAサイレンシ
 ングまたはRNA干渉 (RNAi) (VEGF発現を標的化するリボザイム；Accut
 aneTM (13-cisレチノイン酸)；ACE阻害剤 (限定されないが、キノプリル
 (quinopril)、カプトプリル、およびペリンドズリル (perindozril)；mTOR阻害剤 (ラパマイシンの哺乳動物標的)；3-アミノサリドマイド；ペン
 トキシフィリン；2-メトキシエストラジオール；コルヒチン；AMG-1470；シク
 ロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ネパフェナク、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、ロ
 フェコキシブ、NS398、セレコキシブ、バイオックス、および (E)-2-アルキル
 -2 (4-メタンスルホニルフェニル)-1-フェニルエテン；t-RNAシンターゼ調
 整剤；メタロプロテアーゼ13阻害剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；カリウムチ
 ャネルブロッカー；エンドレペリン；6-チオグアニンのプリンアナログ；環状ペルオキ
 シドANO-2；(組み換え)アルギニンデイミナーゼ；エピガロカテキン-3-ガラー
 ト；セリバスタチン；スラミンアナログ；VEGFトラップ分子；肝細胞成長因子の阻害
 剤 (この成長因子またはレセプターの抗体、c-metチロシンキナーゼの低分子阻害剤
 、HGFの切断物 (例えばNK4))；アポトーシス阻害剤；VisudyneTM、s
 nET2および光線力学療法 (PDT) に使用可能な他の光増感剤；およびレーザー光凝
 固術が挙げられる。

10

20

【0056】

(処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な疾患お
 よび状態)

本明細書に記載の治療薬剤および処方物、液体処方物および方法を用いて処置し、予防
 し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な疾患および状態について
 本明細書中に記載される。いくつかの変形例では、この疾患および状態は、本明細書に記
 載の治療薬剤および処方物、液体処方物および方法を用いて処置される。本文中で他に言
 及されない限り、あらゆる処置方法が行われる被験体としては、限定されないがヒト被験
 体を含むと考える。

30

【0057】

一般的に、処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させると考えられ
 る眼の疾患または状態を本明細書に記載の治療薬剤および処方物、液体処方物および方法
 を用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることができる。
 眼の疾患または状態の例としては、限定されないが、血管新生に関連する疾患または状態
 (網膜および/または脈絡膜の血管新生を含む) が挙げられる。

40

【0058】

本明細書に記載の治療薬剤および処方物、液体処方物および方法を用いて処置し、予防
 し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることができる網膜および/または脈絡
 膜の血管新生に関連する疾患または状態としては、限定されないが、糖尿病性網膜症、黄
 斑変性、滲出型AMDおよび萎縮型AMD、未熟児網膜症 (水晶体後線維増殖症)、網膜
 炎または脈絡膜炎を生じる炎症、推定眼ヒストプラズマ症、近視性変性、網膜色素線条、
 および眼外傷が挙げられる。本明細書に記載の治療薬剤および処方物、液体処方物および
 方法を用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることができ
 る眼の疾患および状態の他の非限定例としては、限定されないが、弾性線維性仮性黄色腫
 、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞疾患、鎌状赤血球貧血、イールズ病、近視、慢性網膜

50

剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷、ポリープ状脈絡膜血管症、レーザー後合併症（post-laser complication）、特発性中心性漿液性網脈絡膜症の合併症、脈絡膜炎状態の合併症、ルベオーシス、ルベオーシスに関連する疾患（隅角の血管新生）、血管新生緑内障、ブドウ膜炎および慢性ブドウ膜炎、黄斑浮腫、増殖性網膜症、および線維血管組織または繊維組織の異常増殖によって生じる疾患または状態（増殖性硝子体網膜症のあらゆる形態を含む（術後増殖性硝子体網膜症を含む））が挙げられ、これらは糖尿病に関連しているものと関連していないものがある。

【0059】

いくつかの変形例では、眼の疾患または状態のリスクが高い被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の眼の疾患または状態を予防するかまたは発症を遅らせるために本明細書に記載の処方物および薬学的処方物を使用する。疾患または状態の進行リスクが高い被験体は、疾患または状態がその被験体で進行すると考えられる1つ以上の示唆がある被験体である。いくつかの変形例では、滲出型AMDが進行するリスクが高い被験体は、少なくとも一方の眼が萎縮型AMDである被験体である。いくつかの変形例では、僚眼で滲出型AMDが進行するリスクが高い被験体は、他の眼が萎縮型AMDである被験体である。いくつかの変形例では、CNVが進行するリスクが高い被験体のCNVを予防するかまたは発症を遅らせるために（限定されないが、一方の眼がAMDである被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の僚眼でCNVを予防するかまたは発症を遅らせるために）本明細書に記載の処方物および薬学的処方物を使用する。いくつかの変形例では、一方の眼がAMDである被験体の僚眼でCNVを予防するかまたは発症を遅らせるために）本明細書に記載の処方物および薬学的処方物を使用する。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物はリムス化合物（限定されないが、ラパマイシンが挙げられる）を含む。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれよりよい視力を有するヒト被験体の眼周囲（限定されないが結膜下）に投与される。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物は、処方物が投与された眼で20/40またはそれよりよい視力を有するヒト被験体の眼周囲（限定されないが結膜下）に投与される。

【0060】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、AMDを処置し、予防し、または発症を遅らせるために使用される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、滲出型AMDを処置し、予防し、または発症を遅らせるために使用される。いくつかの変形例では、非中心性ジオグラフィックアτροφイーの被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）は、中心性ジオグラフィックアτροφイーを処置し、予防し、または発症を遅らせるために本明細書に記載の処方物および薬学的処方物が投与される。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物はリムス化合物（限定されないが、ラパマイシンが挙げられる）を含む。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれよりよい視力を有するヒト被験体の眼周囲（限定されないが結膜下）に投与される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物が投与され、被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）はこの疾患または障害を処置するための二次治療とともに処置される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、滲出型AMDまたは萎縮型AMDを処置し、予防し、または発症を遅らせるために使用され、被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）は、本明細書に記載の処方物または薬学的処方物で処置する前、処置と同時、または処置後に、レーザー治療（例えばレーザー光治療）で処置される。

【0061】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、黄斑浮腫、緑内障またはドライアイのうち1つ以上を処置するために使用される。

【0062】

10

20

30

40

50

いくつかの変形例では、処方物または薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、ドライアイを処置し、予防し、または発症を遅らせるために投与される。いくつかの変形例では、処方物または薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、アレルギー性結膜炎を処置し、予防し、または発症を遅らせるために投与される。

【0063】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は緑内障を処置するために使用される。いくつかの変形例では、緑内障を処置するための本明細書に記載の処方物および薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、外科的合併症を予防し、減らし、または遅らせる外科的アジュバントとして使用される。いくつかの変形例では、緑内障を処置するための本明細書に記載の処方物および薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、外科的インプラントの成功率を高めるか、または長持ちさせるために使用される。いくつかの変形例では、緑内障を処置するための本明細書に記載の処方物および薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、アルゴンレーザー線維柱帯切除術または他の緑内障関連手技の成功率を高めるか、または長持ちさせるために使用される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、神経保護的效果を有し、緑内障を処置するために使用される。

10

【0064】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、網膜色素変性を処置するために使用される。いくつかの変形例では、緑内障を処置するための本明細書に記載の処方物および薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、網膜色素変性を処置し、予防し、または発症を遅らせるために使用される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、神経保護的效果を有し、網膜色素変性を処置するために使用される。

20

【0065】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は、網膜中心静脈閉塞症（C R V O）、網膜静脈分枝閉塞症（B R V O）、網膜血管疾患および状態、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、虹彩血管新生、糖尿病性網膜症、または角膜移植拒絶のうち1つ以上を処置するために使用される。いくつかの変形例では、処方物または薬学的処方物はリムス化合物（例えばラパマイシン）を含み、これらの疾患または状態の1つ以上を処置し、予防し、または発症を遅らせるために投与される。いくつかの変形例では、この処方物および薬学的処方物は20／40またはそれよりよい視力を有する眼に結膜下投与される。

30

【0066】

ブドウ膜炎を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用される場合、本明細書に記載の処方物および薬学的処方物は当該技術分野で公知の種々の経路で投与されてもよく、投与経路としては限定されないが、眼球投与または経口投与が挙げられる。他の投与経路も知られており、当該技術分野で普通に使用される。いくつかの変形例では、本明細書中で記載の処方物はラパマイシンを含み、ブドウ膜炎を処置するために使用される。

40

【0067】

本明細書に記載の処方物、液体処方物および方法を用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが可能な1つの疾患は滲出型AMDである。いくつかの変形例では、滲出型AMDは本明細書に記載の処方物、液体処方物および方法を用いて処置される。滲出型AMDは、脈絡膜中の正常な位置から網膜下の望ましくない位置への血管成長によって特徴付けられる。新生血管からの漏出および出血により視力が失われ、失明することもある。

【0068】

萎縮型AMDから滲出型AMDへと移行する（網膜色素上皮またはRPEが変性し、光レセプター細胞が死に、網膜ドルーゼと呼ばれる黄色沈着が起こる）のを予防するか、ま

50

たは遅らせるために本明細書に記載の処方物、液体処方物および方法を使用してもよい。

【0069】

「黄斑変性」は、黄斑および網膜に繊維性沈着物が過剰に堆積し、網膜色素上皮が萎縮することによって特徴付けられる。本明細書中で使用される場合、黄斑変性を「発症した」眼は、黄斑変性の疾患に関連する少なくとも1つの検出可能な物理的特長を示す眼を意味すると理解される。ラパマイシンの投与は、例えば、処置しなければ生じてしまう加齢黄斑変性症（AMD）の脈絡膜の血管形成を制限し、退縮させると考えられる。本明細書中で使用される場合、用語「血管形成」は、新しい血管が組織または臓器に生成すること（「血管新生」）を意味する。眼または網膜の「血管新生により媒介される疾患または状態」は、眼または網膜で新しい血管が病的に生成し、視力の低下または失明または他の問題、例えばAMDに関連する脈絡膜血管新生が起こる疾患または状態である。

10

【0070】

種々の免疫関連疾患および状態（限定されないが、宿主の臓器移植拒絶、移植対宿主の疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、過剰増殖性血管障害、固体腫瘍、および真菌感染が挙げられる）を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために本明細書中で記載の処方物および液体処方物（限定されないがラパマイシンを含有する処方物および液体処方物が挙げられる）を使用してもよい。いくつかの変形例では、種々の免疫に関連する疾患および状態（限定されないが、宿主の臓器移植拒絶、移植対宿主の疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、過剰増殖性血管障害、固体腫瘍、および真菌感染が挙げられる）を処置するために本明細書中で記載の処方物および液体処方物（限定されないがラパマイシンを含有する処方物および液体処方物が挙げられる）を使用してもよい。本明細書中で記載の処方物および液体処方物（限定されないがラパマイシンを含有する処方物および液体処方物が挙げられる）を免疫抑制剤として使用してもよい。移植した臓器または組織（限定されないが、移植した心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、小腸、膵臓、および骨髄が挙げられる）を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために本明細書中で記載の処方物および液体処方物（限定されないがラパマイシンを含有する処方物および液体処方物が挙げられる）を使用してもよい。いくつかの変形例では、移植した臓器または組織（限定されないが、移植した心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、小腸、膵臓、および骨髄が挙げられる）の拒絶発症を処置するために本明細書中で記載の処方物および液体処方物が使用される。免疫関連疾患（限定されないが移植拒絶が挙げられる）を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用される場合、本明細書中で記載の処方物および液体処方物は、当該技術分野で既知の種々の経路で投与されてもよく、投与経路としては限定されないが経口投与が挙げられる。

20

30

【0071】

全身投与が液体処方物の経口投与によって達成されてもよい。他の全身投与経路が知られており、当該技術分野で普通の経路である。これらのいくつかの例が詳細な記載の章に列挙される。

【0072】

本明細書中で使用される場合、治療薬剤を投与することによって疾患または状態を「阻害する」とは、疾患または状態の少なくとも1つの検出可能な物理的特長または症状が、治療薬剤を投与しない場合の疾患または状態の進行と比較して、治療薬剤を投与した後に進行が遅くなったかまたは停止していることを意味する。

40

【0073】

本明細書中で使用される場合、治療薬剤を投与することによって疾患または状態を「予防する」とは、疾患または状態の検出可能な物理的特長または症状が治療薬剤を投与した後に進行しないことを意味する。

【0074】

本明細書中で使用される場合、治療薬剤を投与することによって疾患または状態の「発症を遅らせる」とは、疾患または状態の少なくとも1つの検出可能な物理的特長または症状が、治療薬剤を投与しない場合の疾患または状態の進行と比較して、治療薬剤を投与し

50

た後に進行が遅くなっていることを意味する。

【0075】

本明細書中で使用される場合、治療薬剤を投与することによって疾患または状態を「処置する」とは、疾患または状態の少なくとも1つの検出可能な物理的特長または症状が、治療薬剤を投与しない場合の疾患または状態の進行と比較して、治療薬剤を投与した後に進行が遅くなるか、停止するか、または逆行していることを意味する。

【0076】

本明細書中で使用される場合、治療薬剤を投与することによって疾患または状態を「退縮させる」とは、疾患または状態の少なくとも1つの検出可能な物理的特長または症状が、治療薬剤を投与しない場合の疾患または状態の進行と比較して、治療薬剤を投与した後にいくらか逆行していることを意味する。

10

【0077】

素因を有するかまたは予防が必要な被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）は、本明細書中の教示が与えられる分野の確立された方法および基準を用いて当業者によって同定されてもよい。当業者は、本明細書中の教示が与えられる血管形成および／または血管新生を同定する分野で確立された基準に基づいて阻害または処置が必要な個体を容易に診断することができる。

【0078】

本明細書中で使用される場合、「被験体」は、一般的に、本明細書中の治療薬剤の投与が有益である任意の動物である。いくつかの変形例では、治療薬剤は哺乳動物被験体に投与される。いくつかの変形例では、治療薬剤はヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、治療薬剤はヒト以外の動物被験体に投与されてもよい。いくつかの変形例では、治療薬剤は、モデル実験動物被験体に投与されてもよい。

20

【0079】

本明細書に記載の方法を用いて処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させることが他の疾患および状態としては、以下の特許および刊行物に開示されるものが挙げられ、これらの内容はそれぞれ、あらゆる目的のためにその全体が参考として本明細書中に組み込まれる：以下の特許および刊行物に開示される化合物が挙げられ、これらの文献はそれぞれ、その全体が参考として本明細書中に組み込まれる：PCT国際特許出願 WO 2004/027027（2004年4月1日公開）、名称「Method of inhibiting choroidal neovascularization」Trustees of the University of Pennsylvaniaに譲渡；米国特許第5,387,589号（1995年2月7日発行）、名称「Method of Treating Ocular Inflammation」、発明者Prasad Kulkarni、University of Louisville Research Foundationに譲渡；米国特許第6,376,517号（2003年4月23日発行）、名称「Pipicolinic acid derivatives for vision and memory disorders」、GPI NIL Holdings, Incに譲渡；PCT国際特許出願 WO 2004/028477（2004年4月8日公開）、名称「Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmacodynamic action at the choroid and retina; related methods for treatment and or prevention of retinal diseases」、Innорx, Incに譲渡；米国特許第6,416,777号（2002年7月9日発行）、名称「Ophthalmic drug delivery device」、Alcon Universal Ltdに譲渡；米国特許第6,713,081号（2004年3月30日発行）、名称「Ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and u

30

40

50

sing such devices」、Department of Health and Human Servicesに譲渡；および米国特許第5,536,729号（1996年7月16日発行）、名称「Rapamycin Formulations for Oral Administration」、American Home Products Corp. に譲渡、および米国特許出願番号第60/503,840号および第10/945,682号。

【0080】

（液体処方物）

本明細書に記載の液体処方物は治療薬剤を含有し、一般的に任意の液体処方物であってもよく、限定されないが、溶液、懸濁物、およびエマルジョンであってもよい。いくつかの変形例では、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に入れられると、周囲の媒体に対して非分散系の塊を形成する。

10

【0081】

所定量の液体処方物が投与される場合、この液体処方物を投与するために使用可能な種々のデバイスの精度はある程度不正確であることが理解される。ある量が特定される場合、この量は目標とする体積であることが理解される。しかし、あるデバイス（例えばインスリンシリンジ）の誤差は10%を超え、ある場合には20%またはそれ以上を超えることがある。Hamilton HPLC型シリンジは一般的には誤差が10%未満であると考えられており、注入される体積が10 μ L未満である場合に推奨される。

【0082】

20

いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、その投与量は約500 μ L未満、約400 μ L未満、約300 μ L未満、約200 μ L未満、約100 μ L未満、約90 μ L未満、約80 μ L未満、約70 μ L未満、約60 μ L未満、約50 μ L未満、約40 μ L未満、約30 μ L未満、約20 μ L未満、約10 μ L未満、約5 μ L未満、約3 μ L未満、または約1 μ Lである。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、投与量は約20 μ L未満である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物が硝子体に投与され、投与量は約10 μ L未満である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、投与量は、約0.1 μ L～約200 μ L、約50 μ L～約200 μ L、約50 μ L～約150 μ L、約0.1 μ L～約100 μ L、約0.1 μ L～約50 μ L、約1 μ L～約40 μ L、約1 μ L～約30 μ L、約1 μ L～約20 μ L、約1 μ L～約10 μ L、または約1 μ L～約5 μ Lである。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、投与量は約1 μ L～約10 μ Lである。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、投与量は約1 μ L～約5 μ Lである。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、投与量は約1 μ L～約5 μ Lである。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）の硝子体に投与され、投与量は約0.1 μ L～約200 μ Lである。

30

40

【0083】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物の全量がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は、約1000 μ L未満、約900 μ L未満、約800 μ L未満、約700 μ L未満、約600 μ L未満、約500 μ L未満、約400 μ L未満、約300 μ L未満、約200 μ L未満、約100 μ L未満、約90 μ L未満、約80 μ L未満、約70 μ L未満、約60 μ L未満、約50 μ L未満、約40 μ L未満、約30 μ L未満、約20 μ L未満、約10 μ L未満、約5 μ L未

50

満、約 3 μL 未満、または約 1 μL である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 20 μL 未満である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 10 μL 未満である。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物の全量がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は、約 0.1 μL ～約 200 μL 、約 50 μL ～約 200 μL 、約 200 μL ～約 300 μL 、約 300 μL ～約 400 μL 、約 400 μL ～約 500 μL 、約 600 μL ～約 700 μL 、約 700 μL ～約 800 μL 、約 800 μL ～約 900 μL 、約 900 μL ～約 1000 μL 、約 50 μL ～約 150 μL 、約 0.1 μL ～約 100 μL 、約 0.1 μL ～約 50 μL 、約 1 μL ～約 40 μL 、約 1 μL ～約 30 μL 、約 1 μL ～約 20 μL 、約 1 μL ～約 10 μL 、または約 1 μL ～約 5 μL である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 1 μL ～約 10 μL である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 1 μL ～約 5 μL である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 1 μL ～約 5 μL である。いくつかの変形例では、所定体積の本明細書に記載の液体処方物がウサギの眼または被験体の眼（限定されないがヒト被験体の眼）に結膜下投与され、投与量は約 0.1 μL ～約 200 μL である。

【0084】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、結膜下の複数の位置に所定時間内（限定されないが間隔は 1 時間以内）に投与される。理論に束縛されないが、眼の局所組織が吸収できる最大体積に限界があるため、このような複数回投与（例えば複数回注射）により単回投与の場合より多くの量を結膜下投与することができると考えられる。

【0085】

本明細書に記載の 1 つの液体処方物は系内でゲル化する処方物である。系内でゲル化する処方物は本明細書中に記載されるように、治療薬剤と、水性媒体（限定されないが眼の水性媒体が挙げられる）に入れられるとゲルまたはゲル様基質を形成する処方物を与える複数のポリマーを含む。

【0086】

本明細書に記載の液体処方物のいくつかの変形例では、治療薬剤は液体媒体中のラバマイシンの溶液または懸濁物である。液体媒体としては、例えば溶媒が挙げられ、限定されないが治療薬剤の可溶化の章に記載されるものが挙げられる。

【0087】

本明細書に記載の液体処方物は可溶化剤成分を含んでもよい。いくつかの変形例では、可溶化剤成分は界面活性剤である。溶媒と可溶化剤の成分はいくつか重複していてもよく、同じ成分が溶媒または可溶化剤として同じ系に存在してもよい。治療薬剤と、溶媒または可溶化剤または界面活性剤のいずれかとみなされる成分とを含む液体処方物では、この成分が溶媒の役割をはたす場合には溶媒とみなされ、この成分が溶媒の役割をはたさない場合には、可溶化剤または界面活性剤とみなされてもよい。

【0088】

液体処方物は場合により、安定化剤、臍形剤、ゲル化剤、アジュバント、酸化防止剤、および／または本明細書に記載の他の成分をさらに含んでもよい。

【0089】

いくつかの変形例では、液体処方物の治療薬剤以外のあらゆる成分は室温で液体である。

【0090】

いくつかの変形例では、液体処方物は放出調整剤を含む。いくつかの変形例では、放出

10

20

30

40

50

調整剤はフィルムを形成するポリマー成分である。フィルムを形成するポリマー成分は、1つ以上のフィルムを形成するポリマーを含んでいてもよい。任意のフィルムを形成するポリマーが臍形剤成分として使用されてもよい。いくつかの変形例では、フィルムを形成するポリマー成分は水不溶性のフィルム形成ポリマーを含む。いくつかの変形例では、放出調整剤成分は、アクリルポリマーを含み、アクリルポリマーとして限定されないがポリメタクリレートが挙げられ、限定されないがEudragit RLが挙げられる。

【0091】

治療薬剤の章に記載される治療薬剤を送達するための組成物および液体処方物が本明細書中に記載される。本明細書に記載の組成物および液体処方物を用いた治療薬剤の送達は、疾患および状態の章に記載の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用してもよい。本明細書に記載の組成物および液体処方物は、治療薬剤の章に記載の任意の治療薬剤（限定されないが、ラパマイシンが挙げられる）を含んでもよい。本明細書に記載の組成物および液体処方物は、1つ以上の治療薬剤を含んでもよい。本明細書中に明示的に記載されるもの以外に他の組成物および液体処方物を使用してもよい。

10

【0092】

治療薬剤がラパマイシンである場合、この組成物および液体処方物は、滲出型AMDを処置するのに有効な量のラパマイシンを硝子体内に維持するために使用されてもよい。1つの非限定例では、滲出型AMDを処置するために長期間にわたって硝子体のラパマイシン濃度を約10 pg/mL～約2 μg/mLに維持するようにラパマイシンを送達する液体処方物を使用してもよいと考えられる。非分散系の塊を形成する液体処方物中にラパマイシンが含まれる場合、記載されるラパマイシン濃度は眼の疾患または状態を効果的に処置する量であり、非分散系の塊の形態で存在する量ではない。別の非限定例では、滲出型AMDを処置するために長期間にわたって脈絡膜組織のラパマイシン濃度を約0.01 pg/mL～約10 ng/mLに維持するようにラパマイシンを送達する送達系を使用してもよいと考えられる。治療薬剤の他の治療的に有効な量も可能であり、本明細書中の教示で与えられる当業者によって容易に決定することができる。

20

【0093】

治療薬剤がラパマイシンである場合、所定投薬量のラパマイシンを被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）または被験体の眼に送達するために本明細書に記載の組成物および液体処方物を使用してもよい。1つの非限定例では、滲出型AMDを処置するために約20 μg～約4 mgの投薬量を含む液体処方物を使用してもよいと考えられる。

30

【0094】

いくつかの変形例では、液体処方物中に含まれる治療薬剤は、組成物の全重量の約0.01～約30%；約0.05～約15%；約0.1～約10%；約1～約5%；または約5～約15%；約8～約10%；約0.01～約1%；約0.05～約5%；約0.1～約0.2%；約0.2～約0.3%；約0.3～約0.4%；約0.4～約0.5%；約0.5～約0.6%；約0.6～約0.7%；約0.7～約1%；約1～約5%；約5～約10%；約15～約30%、約20～約30%；または約25～約30%である。

40

【0095】

当業者は本明細書中の教示に基づいて、例えば、疾患モデル系に種々の量または濃度で例えばインビボまたはインビボモデル系で治療薬剤を投与し、種々の量または濃度のラパマイシンの結果とこのモデル系の結果とを比較して所与の治療薬剤の量または濃度がラパマイシンの量または濃度と等価であるように決定することができる。当業者は本明細書中の教示に基づいて、ラパマイシンと他の治療薬剤とを比較した実験を記載した科学文献を見ることによって所与の治療薬剤の量または濃度がラパマイシンの量または濃度と等価であるように決定することもできる。同じ治療薬剤であっても、例えば、異なる疾患または障害が評価されるか、または使用される処方物の種類が異なる場合には、ラパマイシンと等価レベルの濃度は異なってもよい。眼の疾患に対してラパマイシンと他の治療薬剤の比

50

較試験を記載した科学参考文献の非限定例は、Ohia et al., Effects of steroids and immunosuppressive drug on endotoxin-uveitis in rabbits, J. Ocul. Pharmacol. 8 (4) : 295-307 (1992); Kulkarni, Steroidal and nonsteroidal drugs in endotoxin-induced uveitis, J. Ocul. Pharmacol. 10 (1) : 329-34 (1994); Hafizi et al., Differential effects of rapamycin, cyclosporine A, and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling, Vasc. Pharmacol. 41 (4-5) : 167-76 (2004); および US 2005/0187241 である。

10

【0096】

例えば、滲出型AMDでは、滲出型AMDの処置に使用するラパマイシンと比べて治療薬剤がほぼ10分の1の効力であることがわかっている場合、治療薬剤10 ng/mLはラパマイシン1 ng/mLと等価である。すなわち、滲出型AMDの処置に使用するラパマイシンと比べて治療薬剤がほぼ10分の1の効力であることがわかっている場合、ラパマイシンの10倍量の治療薬剤がラパマイシンと等価な量になる。

【0097】

20

溶媒成分の含有量は、例えば、組成物の全重量の約0.01～約99.9%；約0.1～約99%；約25～約55%；約30～約50%；または約35～約45%；約0.1～約10%；約10～約20%；約20～約30%；約30～約40%；約40～約45%；約40～約45%；約45～約50%；約50～約60%；約50～約70%；約70～約80%；約80～約90%；または約90～約100%であってもよい。

【0098】

可溶化剤成分の含有量は、例えば、組成物の全重量の約0.01～約30%；約0.1～約20%；約2.5～約15%；約10～約15%；または約5～約10%；約8～約12%；約10～約20%；約20～約30%である。

【0099】

30

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、40%～120%センチポアズの粘度を有する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、60%～80%センチポアズの粘度を有する。

【0100】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、治療薬剤と溶媒成分とを含む。溶媒成分は、単一溶媒または溶媒の組み合わせを含んでもよい。治療薬剤成分は、単一の治療薬剤または治療薬剤の組み合わせを含んでもよい。いくつかの変形例では、溶媒は、グリセリン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルホルムアミド、グリセロールホルマル、エトキシジグリコール、トリエチレングリコールジメチルエーテル、トリアセチン、ジアセチン、トウモロコシ油、クエン酸アセチルトリエチル (ATE)、乳酸エチル、ポリグリコール化カプリルグリセリド、γ-ブチロラクトン、ジメチルイソソルビド、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロピルアルコール、種々の分子量のポリエチレングリコール (限定されないが、PEG 300 および PEG 400 が挙げられる)、またはプロピレングリコールまたはそれらの1つ以上の混合物である。

40

【0101】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は液体であり、治療薬剤と溶媒成分とを含む。いくつかの変形例では、溶媒成分はエタノールを含む。いくつかの変形例では、溶媒成分はエタノールとポリエチレングリコール (限定されないが、液体ポリエチレングリコール、例えばPEG 300 および PEG 400 のうち1つ以上が挙げられる) と

50

を含む。

【0102】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は約250 μ L以下のポリエチレングリコールを含有する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、約250 μ L以下、約200 μ L、約150 μ L、約125 μ L、約100 μ L、約75 μ L、約50 μ L、約25 μ L、約20 μ L、約15 μ L、約10 μ L、約7.5 μ L、約5 μ L、約2.5 μ L、約1.0 μ L、または約0.5 μ Lのポリエチレングリコールを含有する。ポリエチレングリコールを含有する処方物は、例えば、PEG300またはPEG400を含有してもよい。

【0103】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は懸濁物であり、治療薬剤と希釈成分とを含む。いくつかの変形例では、希釈成分は、溶媒または可溶化剤として本明細書中に列挙される1つ以上の成分を含み、得られた混合物は懸濁物である。

【0104】

いくつかの変形例では、液体処方物は部分的に溶液であり、部分的に懸濁物である。

【0105】

いくつかの変形例では、液体処方物は系内でゲル化する処方物であり、治療薬剤とポリマー成分とを含み、ポリマー成分は複数のポリマーを含んでもよい。いくつかの変形例では、液体処方物はポリメタクリレートポリマーを含む。いくつかの変形例では、液体処方物はポリビニルピロリドンポリマーを含む。

【0106】

液体処方物のいくつかの変形例は、全重量の約0.01重量%～約20重量%の1つ以上の治療薬剤（例えば、限定されないがラパマイシン）と、全重量の約5重量%～約15重量%の溶媒と、全重量の約5重量%～約15重量%の可溶化剤（限定されないが界面活性剤が挙げられる）と、主要な残り成分として水を含む。いくつかの変形例では、処方物は安定化剤、臍形剤、アジュバント、または酸化防止剤をさらに全重量の約0～約40重量%含む。

【0107】

いくつかの変形例では、液体処方物は、全重量の約5%までの治療薬剤（限定されないがラパマイシンが挙げられる）と、全重量の約99.9%までの溶媒成分とを含む。いくつかの変形例では、液体処方物は、全重量の約5%までの治療薬剤（限定されないがラパマイシンが挙げられる）と、全重量の約99.9%までの希釈成分とを含む。

【0108】

いくつかの変形例では、液体処方物は、全重量の約5%までの治療薬剤（限定されないがラパマイシンが挙げられる）と、全重量の約10%までの溶媒と、全重量の約85%までの可溶化成分を含んでもよい。いくつかの変形例では、可溶化成分は界面活性剤の水溶液である。

【0109】

複数のポリマー成分の含有量は、例えば、組成物の全重量の約0.01～約30%；約0.1～約20%；約2.5～約15%；約10～約15%；約3～約5%；約5～約10%；約8～約12%；約10～約20%；または約20～約30%であってもよい。

【0110】

液体処方物のいくつかの変形例は、全重量の約0.01重量%～約20重量%の1つ以上の治療薬剤（例えば、限定されないがラパマイシン）と、全重量の約60重量%～約98重量%の溶媒成分と、複数のポリマーとを含み、ポリマーの混合割合は全重量の約0.1重量%～約15重量%である。いくつかの変形例では、この処方物は安定化剤、臍形剤、アジュバント、または酸化防止剤をさらに全重量の約0～約40重量%含む。

【0111】

いくつかの変形例では、液体処方物は、全重量の約4%の治療薬剤（限定されないがラパマイシンが挙げられる）と、全重量の約91%までの溶媒と、全重量の約5%のポリマ

10

20

30

40

50

一成分とを含んでもよい。

【0112】

本明細書に記載のいくつかの例および変形例を調製し、表1に列挙した。その種類によって、列挙された処方物には、溶液（「S」）、懸濁物（「SP」）、エマルション（「E」）または系内でゲル化するもの（「ISG」）のうち1つ以上が記されている。懸濁物のいくつかには粒径の中央値が列挙されている。本明細書中に記載されるように、いくつかの液体処方物は、例えば、水性環境（例えば眼の硝子体）に注入した後に非分散系の塊を形成する。ウサギの眼の硝子体に注入された処方物について、表1の一番右の列に、所定体積の処方物がウサギの眼の硝子体に注入された後に非分散系の塊（NDM）が形成するか否かを記してある。

10

【0113】

以下の参考文献（これらはそれぞれその全体が本明細書中に参考として組み込まれる）は、1つ以上の処方物（限定されないがラパマイシン処方物が挙げられる）を示し、種々の疾患または状態を処置するために種々の投薬量でラパマイシンおよび他の治療薬剤を使用することを記載している。：US 60/651, 790（2005年2月9日出願）、名称「FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT」、代理人整理番号57796-30002.00；US 60/664, 040（2005年2月9日出願）、代理人整理番号57796-30004.00、名称「LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS」；US 60/664, 119（2005年3月21日出願）、代理人整理番号57796-30005.00、名称「DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS」；US 60/664, 306（2005年3月21日出願）、代理人整理番号57796-30006.00、名称「IN SITU GELLING FORMULATIONS AND LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS」；US ____/____（2006年2月9日出願）、名称「FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT」、代理人整理番号57796-20002.00；____/____（2006年2月9日出願）、代理人整理番号57796-20004.00、名称「LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS」；US 2005/0187241、およびUS 2005/0064010。

20

30

【0114】

（非分散系の塊を形成する液体処方物）

本明細書に記載の液体処方物の1つの種類は、水性媒体に入れられると非分散系の塊を形成する。本明細書中で使用される場合、「非分散系の塊」とは、入れられる環境に対して液体処方物が入れられると形成される構造または予想された形状を指す。一般的に、液体処方物の非分散系の塊は、周囲の媒体中で液体処方物が均一に分布するのではない何らかの状態である。非分散系の塊は、例えば、投与した液体処方物を眼で確認でき、周囲媒体に対してその外観が特徴的なものであってもよい。

40

【0115】

いくつかの変形例では、水性媒体は水である。いくつかの変形例では、水は、脱イオン水、蒸留水、滅菌水、または水道水であり、限定されないが、カリフォルニアの Macu Sight in Union City のビジネス街で入手可能な水道水が挙げられる。

【0116】

いくつかの変形例では、水性媒体は被験体の水性媒体である。いくつかの変形例では、水性媒体は、被験体の眼の水性媒体であり、限定されないが、被験体の眼の硝子体が挙げられる。いくつかの変形例では、被験体はヒト被験体である。いくつかの変形例では、被験体はウサギである。

50

【0117】

いくつかの変形例では、液体処方物は、特定の温度または温度範囲にさらされると非分散系の塊を形成し、この特定の温度または温度範囲としては限定されないが、室温付近、周囲温度付近、約30℃、約37℃、または被験体の水性媒体の温度付近である。

【0118】

いくつかの変形例では、液体処方物は、特定のpHまたはpH範囲にさらされると非分散系の塊を形成し、この特定のpHまたはpH範囲としては限定されないが、約6～約8である。

【0119】

いくつかの変形例では、非分散系の塊はゲルまたはゲル様基質を含む。

10

【0120】

いくつかの変形例では、非分散系の塊はポリマーマトリックスを含む。いくつかの変形例では、非分散系の塊は治療薬剤が分散するポリマーマトリックスを含む。

【0121】

本明細書に記載の液体処方物は、一般的に被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）または被験体の眼に投与された後に任意の幾何学または形状であってもよい。いくつかの変形例では、非分散系の塊は約0.1～約5mmである。いくつかの変形例では、非分散系の塊は約1～約3mmである。非分散系の塊を形成する液体処方物は、例えば、硝子体に投与されると小型の球状の塊であってもよい。いくつかの例では、液体処方物は、周囲媒体に対して非分散系の塊であってもよく、この非分散系の塊は輪郭がはっきりしないものであってもよく、その幾何学は球状ではなく非定型である。

20

【0122】

本明細書に記載の非分散系の塊を形成する液体処方物は、媒体中に入れられるとすぐに非分散系の塊を形成してもよく、または非分散系の塊は液体処方物が配置された後いくらかたってから形成されてもよい。いくつかの変形例では、非分散系の塊は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、または約7日かけて形成される。いくつかの変形例では、非分散系の塊は約1週間、約2週間、または約3週間かけて形成される。

【0123】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の非分散系の塊を形成する液体処方物は、入れられる媒体に対してミルク色または白色がかった色の半連続的または半固体の非分散系の塊を形成すると考えられる。

30

【0124】

本明細書に記載の1つの液体処方物は、この処方物が水、ウサギの眼の硝子体、またはウサギの眼の強膜と結膜との間のいずれかまたは全部に注入されると固体デポの形態を有する非分散系の塊を形成する。本明細書に記載の1つの液体処方物は、この処方物が水、ウサギの眼の硝子体、またはウサギの眼の強膜と結膜との間のいずれかまたは全部に注入されると半固体の形態を有する非分散系の塊を形成する。本明細書に記載の1つの液体処方物は、この処方物が水、ウサギの眼の硝子体、またはウサギの眼の強膜と結膜との間のいずれかまたは全部に注入されるとポリマーマトリックスの形態を有する非分散系の塊を形成する。本明細書に記載の1つの液体処方物は、この処方物が水、ウサギの眼の硝子体、またはウサギの眼の強膜と結膜との間のいずれかまたは全部に注入されるとゲル、ヒドロゲルまたはゲル様基質の形態を有する非分散系の塊を形成する。

40

【0125】

本明細書に記載のいくつかの変形例では、液体処方物は周囲媒体が水性であると周囲媒体に対して非分散系の塊を形成する。「水性媒体」または「水性環境」は、少なくとも水を約50%含有する状態である。水性媒体の例としては、限定されないが、水、硝子体、細胞外液、結膜、強膜、強膜と結膜との間、房水、胃液、および少なくとも水を約50%含有する任意の組織または体液が挙げられる。水性媒体としては、限定されないが、ゲル構造（例えば結膜と強膜との間）が挙げられる。

【0126】

50

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、試験体積の液体処方物がウサギの眼の硝子体に入れられると非分散系の塊を形成する。いくつかの変形例では、この試験体積がウサギの眼に投与され、この試験体積は、被験体（限定されないがヒト被験体の眼が挙げられる）に投与される液体処方物の体積と等しい。

【0127】

いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は、スケール因子によって複数回にわけて被験体の眼に投与される体積と等しく、このスケール因子は、ウサギの眼の平均体積を被験体の眼の平均体積で割ったものである。眼の「平均体積」は、本明細書中で使用される場合、特定の個体の目の平均体積ではなく、一般的には同じ種の多くの同年齢の個体の眼の平均体積を差す。

10

【0128】

いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は約10 μ L～約50 μ Lである。いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は約1 μ L～約30 μ Lである。いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は約50 μ L～約100 μ Lである。いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は約25 μ L～約75 μ Lである。いくつかの変形例では、ウサギの眼に投与される試験体積は約30 μ Lである。

【0129】

いくつかの変形例では、媒体に入れられると非分散系の塊を形成する液体処方物は、全重量の約0.01%～約10%の治療薬剤と、全重量の約10%～約99%の溶媒とを含んでもよい。いくつかの変形例では、この処方物は可溶化剤（限定されないが界面活性剤が挙げられる）をさらに含む。いくつかの変形例では、この液体処方物は安定化剤、膽形剤、アジュバント、または酸化防止剤などをさらに全重量の約0～約40重量%含む。いくつかの変形例では、この治療薬剤は全重量の約5%であり、溶媒成分は全重量の約95%である。

20

【0130】

液体処方物が被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）または被験体の眼に存在するときに周囲媒体に対して非分散系の塊になるか否かは、例えば、治療薬剤と溶媒とを混合し、被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の眼の硝子体に投与し、周囲媒体と液体処方物とを比較することで決定してもよい。

30

【0131】

被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに使用可能な1つの液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に入れられると非分散系の塊を形成する液体処方物である。被験体の疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに使用される場合、この液体処方物は被験体に投与される。この液体処方物は、被験体中で非分散系の塊を形成してもしなくてもよい。本明細書に記載の1つの液体処方物は被験体に投与されると非分散系の塊を形成し、ウサギの眼に投与されると非分散系の塊を形成する。

【0132】

理論に束縛されないが、硝子体中でラパマイシンの溶解度が低いことにより、本明細書に記載のいくつかのラパマイシンを含有する液体処方物によって非分散系の塊が形成すると考えられる。硝子体はほぼ水で（99%まで）構成される透明ゲルである。理論に束縛されないが、注入された処方物中のラパマイシンが硝子体に接触すると、ラパマイシンが析出すると考えられる。

40

【0133】

理論に束縛されないが、非分散系の塊の形成および幾何学に影響を与えると考えられる因子は処方物中のラパマイシン濃度、処方物の粘度、処方物のエタノール含量、および注射体積である。処方物を注射した後に局所的なラパマイシン濃度が高く維持されるほど非分散系の塊が形成しやすく、反対に処方物を注射した後に局所的なラパマイシン濃度が低

50

いと非分散系の塊が形成しにくいと考えられる。所与の投薬量に対して体積が増加すると、非分散系の塊は形成しにくくなることがある。ラパマイシン濃度が高くなり、および／または粘度が上昇するにつれて非分散系の塊は形成しやすくなると考えられる。エタノール含量は処方物中のラパマイシン溶解度と処方物の粘度の両方に影響を与える。

【0134】

1つの比較として、ラパマイシン0.4%、エタノール4.0%、およびPEG40095.6%の溶液100 μ L（投薬量400 μ g）はウサギの眼に注入した後に非分散系の塊を形成しなかった。対照的に、ラパマイシン2.00%、エタノール4.0%、およびPEG40094%の溶液20 μ L（これも投薬量400 μ g）はウサギの眼に注入した後に小型の球状の非分散系の塊を形成した。

10

【0135】

理論により束縛されないが、後者の例では、図1A～1Cに示され、以下に記載されるように非分散系の塊が形成したと仮定する。注入すると、液体処方物の粘度に起因して、液体処方物は硝子体110内に小球100を形成する。次いで、エタノールがこの小球から拡散し、小球内に局在化したラパマイシンの析出物120を生じる。最後に、ポリエチレングリコールも小球から拡散して固形分が残り、ラパマイシンの非分散系の塊130が形成する。

【0136】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の非分散系の塊は、ウサギの眼の硝子体に注入されると、治療薬剤は全体積の少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%を構成する。

20

【0137】

いくつかの変形例では、ラパマイシンを含む非分散系の塊が形成すると、例えば、長期間にわたってほぼ一定速度で連続して薬物を送達する。理論に束縛されないが、硝子体中で非分散系の塊からのラパマイシンの送達は硝子体にラパマイシンが溶解しないことに依存しており、硝子体から他の組織への薬物のクリアランスに依存すると考えられる。理論に束縛されないが、この放出プロセスにより硝子体中で一定のラパマイシン濃度が維持されると考えられる。

【0138】

いくつかの変形例では、非分散系の塊が形成することにより、非分散系の塊を形成しないで同量の投薬量を投与する場合と比較して注入された液体処方物の毒性を下げる。硝子体に注入された液体処方物が非分散系の塊を形成しない変形例では、薬物（例えばラパマイシン）は硝子体に分散すると考えられる。いくつかの変形例では、これにより視界がさえぎられることがある。

30

【0139】

いくつかの変形例では、液体処方物は注入すると非分散系の塊を形成する懸濁物である。懸濁物の粒子径が大きくなるにつれて注入された懸濁物から非分散系の塊が形成しやすい傾向がある。

【0140】

いくつかの変形例では、液体処方物を被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）に注入すると眼に見える非分散系の塊を形成すると考えられる。

40

【0141】

いくつかの変形例では、液体処方物は、結膜下に注入すると非分散系の塊を形成すると考えられる。いくつかの変形例では、液体処方物は、結膜下に注入すると強膜でデポーを形成すると考えられる。つまり、治療薬剤は注入部位に隣接した強膜に吸収され、強膜中で薬物濃度が局所的に高まる。

【0142】

（系内でゲル化する処方物）

水性媒体に入れられるとゲルまたはゲル様基質を形成する非分散系の塊を形成する液体

50

処方物が本明細書中に記載される。いくつかの変形例では、非分散系の塊はゲルを含む。いくつかの変形例では、ゲルはヒドロゲルである。

【0143】

「系内でゲル化する処方物」は、本明細書中で使用される場合、液体処方物が水性媒体（限定されないが、水、ウサギの眼の硝子体、ウサギの眼の強膜と結膜との間）に入れられるとゲル様の非分散系の塊を形成する液体処方物を指す。いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は水道水に入れられるとゲル様の非分散系の塊を形成する。

【0144】

いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は水性媒体に入れる前は懸濁物であり、水性媒体に入れられると系内でゲルを形成する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は水性媒体に入れる前は溶液であり、水性媒体に入れられると系内でゲルを形成する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は水性媒体に入れる前はエマルションであり、水性媒体に入れられると系内でゲルを形成する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物が水性媒体（限定されないが、水、ウサギの眼の硝子体、ウサギの眼の強膜と結膜との間のうちいずれかまたは全部）に入れられるとゲル様の非分散系の塊が形成する。いくつかの変形例では、系内のゲルはポリマーマトリックスで形成される。いくつかの変形例では、治療薬剤はポリマーマトリックス中に分散する。

【0145】

被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用可能な系内でゲル化する処方物が本明細書中に記載される。被験体の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用される場合、系内でゲル化する処方物は被験体に投与される。本明細書に記載の1つの液体処方物は、被験体に投与されると非分散系の塊を形成し、ウサギの眼に投与されると非分散系の塊を形成する系内でゲル化する処方物を含む。

【0146】

いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は1つ以上のポリマーを含む。種々のポリマー、例えば、溶媒であるポリマー、可溶化剤であるポリマー、放出調整剤であるポリマー、安定化剤であるポリマーなどが本明細書中に記載される。いくつかの変形例では、治療薬剤と混合して水性媒体（限定されないが、水、ウサギの眼の硝子体、ウサギの眼の強膜と結膜との間のうちいずれかまたは全部）に入れると一部または全部が非分散系の塊、ゲル、ヒドロゲル、またはポリマーマトリックスを形成する任意のポリマーの組み合わせが使用される。

【0147】

いくつかの変形例では、系内でゲル化する処方物は被験体に投与されると被験体に治療薬剤を持続的に放出して送達する。

【0148】

いくつかの変形例では、液体処方物は治療薬剤と複数のポリマーとを含み、ポリマーの1つはポリメタクリレートである。ポリメタクリレートは種々の名称で知られており、種々の調製物が入手でき、例えば、限定されないが、ポリマーメタクリレート、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（1：1）、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（1：1）30%分散物、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（1：1）、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（1：2）、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー1：1、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー1：1の30%分散物、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー1：1、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー1：2、USPNF：メタクリル酸アンモニウムコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸コポリマー分散物が挙げられる。

【0149】

いくつかの変形例では、ポリマーの1つはポリビニルピロリドンである。ポリビニルピロリドンは種々の名称で知られており、種々の調製物が入手でき、例えば、限定されない

10

20

30

40

50

が、ポビドン、ポビドナム (povidonum)、コリドン；プラスドン；ポリ〔1－(2－オキソ－1－ピロリジニル)エチレン〕；ポリビドン；PVP；1－ビニル－2－ピロリジノンポリマー、および1－エチニル－2－ピロリジノンホモポリマーが挙げられる。

【0150】

本明細書に記載の1つの液体処方物は治療薬剤と溶媒成分とを含む。溶媒成分は単一溶媒または溶媒の組み合わせを含んでもよい。

【0151】

いくつかの変形例では、溶媒は、グリセリン、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、エタノール、イソプロピルアルコール、種々の分子量のポリエチレングリコール（限定されないが、PEG300およびPEG400が挙げられる）、またはプロピレングリコールまたはそれらの1つ以上の混合物である。

10

【0152】

いくつかの変形例では、溶媒はポリエチレングリコールである。ポリエチレングリコールは種々の名称で知られており、種々の調製物が入手でき、例えば、限定されないが、マクロゲル類、マクロゲル400、マクロゲル1500、マクロゲル4000、マクロゲル6000、マクロゲル20000、マクロゴラ、プレオックスPEG；カルボワックス；カルボワックスセントリー；Hodag PEG；Lipo；Lipoxol；Lutrol E；PEG；Pluriol E；リオキシエチレングリコール、およびα－ヒドロω－ヒドロキシーポリ（オキシ－1，2－エタンジイル）が挙げられる。

20

【0153】

（治療薬剤を送達するための組成物および液体処方物）

本明細書に記載の組成物および液体処方物は、疾患および状態の章に記載の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために所定量の治療薬剤を送達するために使用してもよい。いくつかの変形例では、本明細書に記載の組成物および液体処方物は、長期間にわたって1つ以上の治療薬剤を送達する。

【0154】

「有効量」は、本明細書中に記載されるように投与する「治療有効量の」治療薬剤として参照される場合、被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）に投与された場合に治療効果をもたらす治療薬剤の量を指す。異なる治療効果の達成は、異なる有効量の治療薬剤を必要とする場合がある。例えば、疾患または状態を予防するために使用される治療薬剤の治療有効量は、疾患または状態を処置し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療的な有効量とは異なることがある。さらに、治療的な有効量は、疾患または状態に対処する当業者はよく知っているように、被験体の年齢、体重、および他の健康状態に依存することがある。そのために、治療的な有効量は治療薬剤が投与される被験体ごとに同じであっても異なってもよい。

30

【0155】

疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるための治療薬剤の有効量は、本明細書中ではその疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに有効な治療薬剤の量を指す。

40

【0156】

ある治療薬剤の濃度が疾患および状態の章に記載の疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために「治療有効量の」治療薬剤であるか否かを決定するために、液体処方物を目的の疾患または状態の動物モデルに投与し、効果を観察してもよい。さらに、治療薬剤の治療有効量を決めるためにヒト臨床試験の投薬量に範囲をもたせて行ってもよい。

【0157】

一般的に、治療薬剤は、被験体または被験体の眼に治療有効量の治療薬剤を必要な送達期間で送達可能な任意の組成物または液体処方物に処方化されてもよい。組成物は液体処方物を含む。

50

【0158】

(治療薬剤の可溶化)

使用可能な1つの組成物または液体処方物は、治療薬剤が溶媒成分に溶解する組成物または液体処方物である。一般的に、治療薬剤を溶解する所望の効果をもたらす任意の溶媒を使用してもよい。いくつかの変形例では、溶媒は水性溶媒である。いくつかの変形例では、溶媒は非水性溶媒である。「水性溶媒」は、水を少なくとも約50%含有する溶媒である。

【0159】

一般的に、所望の効果をもたらす任意の濃度の可溶化した治療薬剤を使用することができる。溶媒成分は単一溶媒であっても溶媒の混合物であってもよい。溶媒成分は単一溶媒であっても溶媒の混合物であってもよい。溶媒および溶液の種類はこの種の薬物送達技術分野の当業者には周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (2000年12月15日); Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Eighth Edition, Lippincott Williams & Wilkins (2004年8月); Handbook Of Pharmaceutical Excipients 2003, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, USA and Pharmaceutical Press, London, UK; and Strickley, solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 2, 2004年2月を参照。

【0160】

上に記載したように、いくつかの溶媒は可溶化剤として作用してもよい。

【0161】

使用可能な溶媒としては、限定されないが、DMSO、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール；ヒマシ油、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、トリアセチン、ジアセチン、トウモロコシ油、クエン酸アセチルトリエチル(ATC)、乳酸エチル、グリセロールホルマル、エトキシジグリコール(Transcutol, Gattefosse)、トリエチレングリコールジメチルエーテル(Triglyme)、ジメチルイソソルビド(DMI)、 γ -ブチロラクトン、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、種々の分子量のポリエチレングリコール(限定されないが、PEG300およびPEG400が挙げられる)、およびポリグリコール化カプリルグリセリド(Labrasol, Gattefosse)、上述の1つ以上の組み合わせ、または上述の1つ以上のアナログまたは誘導体が挙げられる。

【0162】

いくつかの変形例では、溶媒はポリエチレングリコールである。ポリエチレングリコールは種々の名称で知られており、種々の調製物が入手でき、例えば、限定されないが、マクロゲル類、マクロゲル400、マクロゲル1500、マクロゲル4000、マクロゲル6000、マクロゲル20000、マクロゴラ、ブレオックスPEG；カルボワックス；カルボワックスセントリー；Hodag PEG；Lipo；Lipoxol；Lutrol E；PEG；Pluriol E；リオキシエチレングリコール、および α -ヒドロ- ω -ヒドロキシーポリ(オキシ-1, 2-エタンジイル)が挙げられる。

【0163】

いくつかの変形例では、ポリエチレングリコールは液体PEGであり、PEG300およびPEG400のうち1つ以上である。

【0164】

他の溶媒としては、治療薬剤を可溶化するのに十分な所定量のC₆～C₂₄脂肪酸である。

【0165】

リン脂質溶媒を使用してもよく、リン脂質としては、例えば、レシチン、ホスファチジルコリン、またはリン酸のコリンエステルが結合したステアリン酸、パルミチン酸、およびオレイン酸の種々のジグリセリドの混合物；水素化大豆ホスファチジルコリン（HSPC）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）、L-α-ジミリスティルホスファチジルコリン（DMPC）、L-α-ジミリスティルホスファチジルグリセロール（DMPG）が挙げられる。

10

【0166】

溶媒のさらなる例としては、例えば、アルコール、プロピレングリコール、種々の分子量のポリエチレングリコール、プロピレングリコールエステル、脂肪酸（例えば、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、リノレイン酸など）でエステル化されたプロピレングリコール；中鎖モノー、ジ-、またはトリグリセリド、長鎖脂肪酸、天然油、およびそれらの混合物のような成分が挙げられる。溶媒系の油性成分としては、市販の油および天然油が挙げられる。油は、植物油または鉱物油であってもよい。油は、表面活性のない油であることを特徴とし、典型的には親水性-親油性バランス値を持たない油である。中鎖トリグリセリドを含む市販の基質としては、限定されないが、Captex 100、Captex 300、Captex 355、Miglyol 810、Miglyol 812、Miglyol 818、Miglyol 829、およびDynacerin 660が挙げられる。市販のプロピレングリコールエステル組成物はCaptex 200およびMiglyol 840などを包含する。市販の製品であるCapmul MCMは、モノグリセリドおよびジグリセリドを含む多くの中鎖混合物のうち1つを含む。

20

【0167】

他の溶媒としては、天然油、例えば、ペパーミント油および種油が挙げられる。例示的な天然油としては、オレイン酸、ヒマシ油、ベニバナ種油、大豆油、オリーブ油、ヒマワリ種油、ゴマ油、およびピーナッツ油が挙げられる。大豆脂肪酸を使用してもよい。完全飽和の非水性溶媒の例としては、限定されないが、中鎖脂肪酸エステル（例えば、炭素数約6～24の鎖長の脂肪酸トリグリセリド）が挙げられる。水素化大豆油および他の植物油を使用してもよい。脂肪酸の混合物を天然油（例えば、ヤシ油、パーム核油、ババス油など）から分離して精製してもよい。いくつかの実施形態では、中鎖（炭素数約8～12）トリグリセリド、例えば、ヤシ油またはパーム核油から誘導されるカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを使用してもよい。中鎖モノーおよびジ-グリセリドを使用してもよい。完全飽和の非水性溶媒の例としては、限定されないが、飽和ヤシ油（典型的には、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、カプリン酸およびカプロン酸の混合物を含む）が挙げられ、MiglyolTMの商標名で番号810、812、829および840が付いたものがHulsから販売される）。NeoBeeTM製品はDrew Chemicalsから販売されている。非水性溶媒としては、ミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。合成油の例としては、6～24個の炭素原子を有する飽和または不飽和の脂肪酸（例えば、ヘキサン酸、オクタン（カプリル酸）、ノナン酸（ペラルゴン酸）、デカン酸（カプリン酸）、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸（ミリスチン酸）、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸（パルミチン酸）、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸（ステアリン酸）、ノナデカン酸、ヘプタデカン酸、エイコサン酸、ヘンエイコサン酸、ドコサン酸、およびリグノセリン酸など）のトリグリセリドおよびプロピレングリコールが挙げられる。不飽和カルボン酸の例としては、オレイン酸、リノール酸およびリノレン酸などが挙げられる。非水性溶媒は、脂肪酸のモノー、ジ-、およびトリ-グリセリドまたは混合グリセリドおよびプロピレングリコールモノーまたはジ-エステルを含むことができ、グリセロールの少なくとも1つの分子は種々の炭素原子長の脂肪酸でエステル

30

40

50

化されている。溶媒として有用な「油ではない」ものの非限定例はポリエチレングリコールである。

【0168】

例示的な植物油としては、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、大豆油、オリーブ油、フラクション化したヤシ油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、アーモンド油、アボガド油、パーム油、パーム核油、パバス油、ビーチナッツ油 (beechnut oil)、アマニ油、菜種油などが挙げられる。植物油 (限定されないがトウモロコシ油) のモノー、ジー、およびトリグリセリドを使用してもよい。

【0169】

架橋または非架橋のポリビニルピロリドン (PVP) を溶媒として使用してもよい。さらなる溶媒としては、限定されないが、 $C_6 \sim C_{24}$ 脂肪酸、オレイン酸、Imwitor 742、Capmul、F68、F68 (Lutrol)、PLURONICS、限定されないが、PLURONICS F108、F127、およびF68、ポロキサマー、Jeffamine) Tetronic、F127；シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン (Captisol)；CMC、ポリソルビタン20、Cavitron、種々の分子量のポリエチレングリコール (限定されないが、PEG300およびPEG400が挙げられる) が挙げられる。

【0170】

ミツロウおよびd- α -トコフェロール (Vitamin E) を溶媒として使用してもよい。

【0171】

液体処方物中で使用するための溶媒は、当該技術分野で既知の種々の方法で決定することができ、限定されないが、以下の (1) および (2) の方法が挙げられる。(1) 当該技術分野の標準的な式を用いてその溶解度パラメーター値を理論的に概算し、治療薬剤と適合するものを選択する；および (2) その溶媒中での治療薬剤の飽和溶解度を実験的に決定し、所望の溶解度を示すものを選択する。

【0172】

(ラパマイシンの可溶化)

治療薬剤がラパマイシンである場合、ラパマイシンの溶液または懸濁物を作成するのに使用可能な溶媒としては、限定されないが、本明細書に記載の任意の溶媒が挙げられ、例えば、限定されないが、DMSO、グリセリン、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール；ヒマシ油、プロピレングリコール、ポリビニルプロピレン、グリセリン、ポリソルベート80、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、グリセロールホルマル、エトキシジグリコール (Transcutol, Gattefosse)、トリエチレングリコールジメチルエーテル、(Triglyme)、ジメチルイソソルビド (DMI)、 γ -ブチロラクトン、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、種々の分子量のポリエチレングリコール (限定されないが、PEG300およびPEG400が挙げられる)、およびポリグリコール化カプリルグリセリド (Labrasol, Gattefosse) のうち任意の1つ以上が挙げられる。

【0173】

さらなる溶媒としては、限定されないが、 $C_6 \sim C_{24}$ 脂肪酸、オレイン酸、Imwitor 742、Capmul、F68、F68 (Lutrol)、PLURONICS、限定されないが、PLURONICS F108、F127、およびF68、ポロキサマー、Jeffamine) Tetronic、F127； β -シクロデキストリン；CMC、ポリソルビタン20、Cavitron、ソフチゲン (softigen) 767、カプチソール (captisol)、およびゴマ油が挙げられる。

【0174】

ラパマイシンを溶解するのに使用可能な他の方法は、Solubilization

10

20

30

40

50

of Rapamycin, P. Simamora et al. Int'l J. Pharma 213 (2001) 25-29に記載され、この内容はその全体が参考として本明細書中に組み込まれる。

【0175】

1つの非限定例として、ラパマイシンは、緩衝塩溶液中の5% DMSOまたはメタノールに溶解することができる。ラパマイシン溶液は、ラパマイシンの不飽和溶液、飽和溶液または懸濁溶液であることができる。ラパマイシン溶液は固体ラパマイシンと接触状態であってもよい。1つの非限定例では、ラパマイシンは約400 mg/mLまでの濃度で溶解することができる。ラパマイシンは、例えば、脂肪酸（例えばオレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、リノレン酸など）でエステル化したプロピレングリコールに溶解することもできる。

10

【0176】

多くの他の溶媒も可能である。当業者は本明細書中に与えられる教示に従ってラパマイシン用の溶媒を通常の方法で同定することができることがわかる。

【0177】

（可溶化剤）

一般的に、任意の可溶化剤または可溶化剤の組み合わせを本明細書に記載の液体処方物で使用してもよい。

【0178】

いくつかの変形例では、可溶化剤は界面活性剤または界面活性剤の組み合わせである。多くの界面活性剤が可能である。界面活性剤の組み合わせ（異なる種類の界面活性剤の組み合わせを含む）を使用してもよい。例えば、非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤（すなわち、石鹼、スルホネート）、カチオン性界面活性剤（すなわちCTAB）または双性界面活性剤、高分子界面活性剤または両性界面活性剤を使用してもよい。

20

【0179】

使用可能な界面活性剤は、目的の治療薬剤と適合すると予想される溶媒および界面活性剤とを混合し、媒体にさらした後に処方物の特性を観察することによって決定してもよい。

【0180】

界面活性剤の例としては、限定されないが、脂肪酸エステルまたはアミドまたはエーテルアナログ、またはその親水性誘導体；モノエステルまたはジエステル、またはその親水性誘導体；またはその混合物；そのモノグリセリドまたはジグリセリド、またはその親水性誘導体；またはその混合物；モノおよび／またはジグリセリドを豊富に含む混合物、またはその親水性誘導体；親水性部分で部分的に誘導体化された界面活性剤；他のアルコールのモノエステルまたはジエステルまたは多価エステル、ポリオール、単糖類またはオリゴ糖類または多糖類、オキシアルキレンオリゴマーまたはポリマーまたはブロックポリマー、またはその親水性誘導体、またはそのアミドアナログ；アミン、ポリアミン、ポリイミン、アミノアルコール、アミノ糖、ヒドロキシアルキルアミン、ヒドロキシポリイミン、ペプチド、ポリペプチドの脂肪酸誘導体、またはそのエーテルアナログが挙げられる。

30

40

【0181】

親水性－親油性バランス（「HLB」）は、水および油（または考慮されるエマルション系の2層）に対する界面活性剤の相対的な同時引力を示す表現である。

【0182】

界面活性剤は、その分子の親水性部分および親油性部分のバランスに従って特徴付けられる。親水性－親油性バランス（HLB）数は、1～40の任意の範囲で分子の極性を示し、最も一般的に使用される乳化剤は1～20の値を有する。HLBは親水性が高まるにつれて大きくなる。

【0183】

使用可能な界面活性剤としては、限定されないが、10を超え、11を超え、12を超

50

え、13を超え、または14を超えるHLBのものが挙げられる。界面活性剤の例としては、水素化植物油のポリオキシエチレン製品、ポリエトキシ化ヒマシ油またはポリエトキシ化水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体などが挙げられ、例えば、Nikkol HCO-50、Nikkol HCO-35、Nikkol HCO-40、Nikkol HCO-60 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) ; Cremophor (BASF)、例えば、Cremophor RH40、Cremophor RH60、Cremophor EL、TWEEN (ICI Chemicals)、例えば、TWEEN 20、TWEEN 21、TWEEN 40、TWEEN 60、TWEEN 80、TWEEN 81、Cremophor RH 410、Cremophor RH 455などが挙げられる。

10

【0184】

界面活性剤成分は、少なくとも約1~100エチレンオキシド単位および少なくとも約12~22個の炭素原子を有する少なくとも1つの脂肪酸アルコールから形成される少なくとも1つのエーテルを有する化合物；少なくとも約1~100エチレンオキシド単位および少なくとも約12~22個の炭素原子を有する少なくとも1つの脂肪酸アルコールから形成される少なくとも1つのエステルを有する化合物；少なくとも1~100エチレンオキシド単位および少なくとも1つのビタミンまたはビタミン誘導体から形成される少なくとも1つのエーテル、エステルまたはアミドを有する化合物；および2つ以下の界面活性剤からなるこれらの組み合わせから選択されてもよい。

20

【0185】

界面活性剤の他の例としては、Lumulse GRH-40、TGPS、ポリソルベート-80 (TWEEN-80)、ポリソルベート-20 (TWEEN-20)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート)、グリセリルグリコールエステル、ポリエチレングリコールエステル、ポリグリコール化グリセリドなど、またはこれらの混合物；ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセロールエステル、例えば、Tagat TO、Tagat L、Tagat I、Tagat I2およびTagat O (Goldschmidt Chemical Co., Essen, Germanyから市販)；エチレングリコールエステル、例えば、ステアリン酸グリコールおよびジステアリン酸グリコール；プロピレングリコールエステル、例えば、ミリスチン酸プロピレングリコール；脂肪酸のグリセリルエステル、例えば、ステアリン酸グリセリルおよびモノステアレート；ソルビタンエステル、例えば、スパンおよびTWEEN；ポリグリセリルエステル、例えば、ポリグリセリル 4-オレエート；脂肪酸エトキシレート、例えば、Brj型乳化剤；エトキシ化プロポキシ化ブロックコポリマー、例えば、ポロキサマー；脂肪酸のポリエチレングリコールエステル、例えば、PEG 300リノレン酸グリセリドまたはLabrafil 2125 CS、PEG 300オレイン酸グリセリドまたはLabrafil M 1944 CS、PEG 400カプリル酸／カプリン酸グリセリドまたはLabrasol、およびPEG 300カプリル酸／カプリン酸グリセリドまたはSoftigen 767；クレモフォル (cremophor)、例えば、Cremophor E、ポリオキシ 35 ヒマシ油またはCremophor EL、Cremophor EL-P、Cremophor RH 4OP、ポリオキシ 40 水素化ヒマシ油、Cremophor RH40；ポリオキシ 60 水素化ヒマシ油またはCremophor RH 60、グリセロールモノカプリル酸／カプリン酸、例えば、Campul CM 10；ポリオキシエチル化脂肪酸 (PEG-ステアレート、PEG-ラウレート、Brj (R))、脂肪酸のポリオキシ化グリセリド、ポリオキシ化グリセロール脂肪酸エステル、すなわち、Solutol HS-15；PEG-エーテル (Mirj (R))、ソルビタン誘導体 (TWEEN)、ソルビタンモノオレエートまたはSpan 20、芳香族化合物 (Tritons (R))、PEG-グリセリド (PECEOLTM)、PEG-PPG (ポリプロピレングリコール) コポリマー (PLURONICS、限定されないが、PLUR

30

40

50

ONICS F108、F127、およびF68、ポロキサマー、Jeffamine)、Tetronic、ポリグリセリン、PEG-コフェロール、PEG-LICOL 6-オレート; プロピレングリコール誘導体、糖および多糖類アルキルおよびアシル誘導体(オクチルスクロース、スクロースステアレート、ラウオイルデキストランなど)および/またはそれらの混合物; エチレンオキシドでコポリマー化したポリアルコールコポリマーのオレイン酸またはラウリン酸エステルに基づく界面活性剤; Labrasol Gelucire 44/14; ステアリン酸ポリオキシエチレン; 飽和ポリグリコール化グリセリド; またはポロキサマーが挙げられ、これらはすべて市販されている。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート類を挙げることができ、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、およびポリソルベート80を挙げることができる。ステアリン酸ポリオキシエチレンとしては、ポリオキシシル6ステアレート、ポリオキシシル8ステアレート、ポリオキシシル12ステアレートおよびポリオキシシル20ステアレートを挙げることができる。飽和ポリグリコール化グリセリドは、例えば、GELUCIRE 44/14またはGELUCIRETM 50/13 (Gattafosse, Westwood, N.J., U.S.A.)がある。本明細書中で使用されるポロキサマーとしては、ポロキサマー124およびポロキサマー188が挙げられる。

10

【0186】

界面活性剤としては、d- α -コフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(TPGS)、ポリオキシシル8ステアレート(PEG400モノステアレート)、ポリオキシシル40ステアレート(PEG1750モノステアレート)およびペパーミント油が挙げられる。

20

【0187】

いくつかの変形例では、10未満のHLBを有する界面活性剤が使用される。このような界面活性剤は、場合により共界面活性剤として他の界面活性剤を組み合わせ使用されてもよい。10以下のHLBを有するいくつかの界面活性剤、混合物、および他の等価の組成物の例は、プロピレングリコール、グリセリル脂肪酸、グリセリル脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールエステル、グリセリルグリコールエステル、ポリグリコール化グリセリドおよびポリオキシエチルステアリルエーテルである。プロピレングリコールエステルまたは部分エステルは市販の生成物、例えば、Lauroglycol FCCを形成し、これはラウリン酸プロピレングリコールを含有する。市販の腑形剤Maisine 35-1は長鎖脂肪酸、例えば、グリセリルリノレート含む。Acconon Eのような製品(ポリオキシエチレンステアリルエーテルを含む)を使用してもよい。Labrafil M 1944 CSは界面活性剤の一例であり、この組成物はグリセリルグリコールエステルおよびポリエチレングリコールエステルの混合物を含有する。

30

【0188】

(ラパマイシンの可溶化剤)

多くの可溶化剤をラパマイシンのために使用してもよく、限定されないが、上の可溶化剤の章に記載のものが挙げられる。

【0189】

いくつかの変形例では、可溶化剤は界面活性剤である。ラパマイシンのために使用可能な界面活性剤の非限定例としては、限定されないが、10を超え、11を超え、12を超え、13を超え、または14を超えるHLBのものが挙げられる。1つの非限定例はCremophor ELである。いくつかの変形例では、界面活性剤は、限定されないが、PLURONICS F108、F127、およびF68、およびTetronicを含むポリマー界面活性剤であってもよい。本明細書中に示されるように、溶媒のうちいくつかは界面活性剤として作用してもよい。本明細書中の教示からラパマイシンのために使用可能な可溶化剤および界面活性剤を普通に同定することが当業者にはわかる。

40

【0190】

(粘度調整剤)

50

本明細書に記載の液体処方物は粘度調整剤とともに投与されてもよく、または粘度調整剤をさらに含んでもよい。

【0191】

使用可能な粘度調整剤の1つの例はヒアルロン酸である。ヒアルロン酸はグリコサミノグリカンである。グリコサミノグリカンはグルクロン酸およびグルコサミンの繰り返し配列で構成されている。ヒアルロン酸は体内の多くの組織および臓器中に存在し、この組織および臓器の粘度および整合性をもたらしている。ヒアルロン酸は眼（眼の硝子体を含む）の中に存在し、コラーゲンとともに粘度をもたらしている。本明細書に記載の液体処方物は、ヒアルロン酸をさらに含んでもよい、またはヒアルロン酸とともに投与されてもよい。

10

【0192】

粘度調整剤の他の非限定例としては、ポリアルキレンオキシド、グリセロール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キトサン、デキストラン、硫酸デキストランおよびコラーゲンが挙げられる。これらの粘度調整剤は化学修飾することができる。

【0193】

使用可能な他の粘度調整剤としては、限定されないが、カラギナン、セルロースゲル、コロイド状二酸化ケイ素、ゼラチン、プロピレンカルボネート、炭酸、アルギン酸、寒天、カルボキシビニルポリマーまたはカルボマーおよびポリアクリルアミド、アカシア、エステルガム、グアーガム、アラビアガム、ガティ、カラヤガム、トラガカント、テラ（terra）、ペクチン、タマリンド種、カラマツアラビノガラクトン、アルギネート、イナゴマメ、キサンタンガム、デンプン、ビーガム、トラガカント、ポリビニルアルコール、ゲランガム、ヒドロコロイドブレンド、およびポビドンが挙げられる。当該技術分野で既知の他の粘度調整剤を使用してもよく、限定されないが、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、アルギン、カラギナン、ガラクトマンナン、ヒドロプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチルキチン、ナトリウムカルボキシメチルデキストラン、ナトリウムカルボキシメチルデンプン、キサンタンガム、およびゼインが挙げられる。

20

【0194】

（液体処方物の他の成分）

本明細書に記載の処方物は、種々の他の成分、例えば、安定化剤をさらに含んでもよい。本明細書に記載の処方物中で使用可能な安定化剤としては、限定されないが、以下の（1）～（3）の性質をもつ薬剤が挙げられる。（1）カプセル化材料（例えばゼラチン）と腑形剤との相溶性を高め、（2）治療薬剤（例えばラパマイシンおよび／またはラパマイシン誘導体）の安定性を高め（例えば、治療薬剤（例えばラパマイシン）の結晶成長を防ぎ）、および／または（3）処方物安定性を高める。安定化剤である成分と、溶媒、可溶化剤または界面活性剤である成分とは一部重複しており、同じ成分が1つ以上の役割をはたすことができる。

30

【0195】

安定化剤は、脂肪酸、脂肪酸アルコール、アルコール、長鎖脂肪酸エステル、長鎖エーテル、脂肪酸の親水性誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、炭化水素、疎水性ポリマー、水分吸収ポリマー、およびこれらの組み合わせから選択されてもよい。上述の安定化剤のアミドアナログを使用することもできる。選択された安定化剤は、処方物の疎水性を変えてもよく（例えば、オレイン酸、ワックス）、または処方物中の種々の生物の混合性を高めてもよく（例えばエタノール）、処方物の水分量を制御してもよく（例えばPVP）、相移動性を制御してもよく（室温よりも高い融点をもつ基質、例えば、長鎖脂肪酸、アルコール、エステル、エーテル、アミドなどまたはそれらの組み合わせ；ワックス）、および／または処方物とカプセル化材料との相溶性を高めてもよい（例えばオレイン酸またはワックス）。これらの安定化剤のいくつかを溶媒／共溶媒として使用してもよい（例えばエタノール）。安定化剤は、治療薬剤（例えばラパマイシン）の結晶化を阻害するのに十分な量で存在してもよい。

40

50

【0196】

安定化剤の例としては、限定されないが、飽和の、モノエノール性の、ポリエノール性の、分枝の、環を含有する、アセチレン性の、ジカルボン酸および官能基を含有する脂肪酸（例えば、オレイン酸、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、リノレイン酸、リノレン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、DHA；脂肪酸アルコール、例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、セテアリルアルコール；他のアルコール、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール；長鎖脂肪酸エステル、エーテルまたはアミド、例えば、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸セチル、オレイルエーテル、ステアリルエーテル、セチルエーテル、オレイルアミド、ステアリルアミド；脂肪酸の親水性誘導体、例えば、ポリグリセリル脂肪酸、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール（PVA）、ワックス、ドコサヘキサエン酸およびデヒドロアビエチン酸などが挙げられる。

10

【0197】

記載される処方物は、ゲルの形成によって最終処方物の触感を変えるゲル化剤をさらに含有してもよい。

【0198】

本明細書に記載のように使用される治療薬剤（例えばラパマイシン）は、従来の薬学的操作（例えば滅菌）がほどこされ、治療薬剤を含有する組成物は従来のアジュバント、例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、バッファーなどを含有してもよい。治療薬剤は、薬学的組成物を作る臨床的使用のために薬学的に受容可能な臍形剤とともに処方化されてもよい。眼球投与のための処方物は、溶液、懸濁物、固体物質の粒子、固体物質の別個の塊として存在してもよく、ポリマーマトリックスに組み込まれたり、眼球投与のための液体処方物または他の形態に組み込まれてもよい。本明細書に記載の状態のいずれかを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるための医薬を調製するために治療薬剤を使用してもよい。いくつかの変形例では、本明細書に記載の状態のいずれかを処置するための医薬を調製するために治療薬剤を使用してもよい。

20

【0199】

治療薬剤（例えばラパマイシン）を含有する組成物は、所定の投与経路に適した1つ以上のアジュバントを含有してもよい。治療薬剤と混合可能なアジュバントとしては、限定されないが、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジン、および／またはポリビニルアルコールが挙げられる。可溶化した処方物が必要な場合、治療薬剤は溶媒中に存在させてもよく、溶媒としては限定されないが、種々の分子量のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースコロイド溶液、メタノール、エタノール、DMSO、トウモロコシ油、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、トラガカントガム、および／または種々のバッファーが挙げられる。他のアジュバントおよび投与形態は薬学的分野で周知であり、本明細書に記載の本方法、組成物、および液体処方物の実施に使用されてもよい。キャリアまたは希釈剤は、持続放出物質、例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート単独、またはワックスまたは当該技術分野で周知の他の材料を含んでもよい。本明細書に記載のように使用するための処方物としては、ゲル処方物、食用および非食用ポリマー、微細球およびリポソームが挙げられる。

30

40

【0200】

使用可能な他のアジュバントおよび臍形剤としては、限定されないが、 $C_8 \sim C_{10}$ 脂肪酸エステル、例えば、ソフチゲン767、ポリソルベート80、PLURONIC、Tetronic、Miglyol、およびTranscutolが挙げられる。

【0201】

薬学分野で通常使用される添加剤および希釈剤を本薬学的組成物および液体処方物に場

50

合により添加することができる。これらのものとしては、増粘剤、顆粒化剤、分散剤、香味剤、甘味剤、着色剤、および安定化剤（pH安定化剤を含む）、他の腑形剤、酸化防止剤（例えば、トコフェロール、BHA、BHT、TBHQ、酢酸トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸プロピルガレートなど）、防腐剤（例えばパラベン）などが挙げられる。例示的な防腐剤としては、限定されないが、ベンジルアルコール、エチルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クロロブタノールなどが挙げられる。いくつかの有用な酸化防止剤は、処方物の酸素防止剤またはペルオキシド防止剤となり、限定されないが、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、プロピルガレート、アスコルビン酸パルミテート、 α -トコフェロールなどが挙げられる。増粘剤、例えば、レシチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸アルミニウムなどを用いて処方物の触感を向上させることができる。

10

【0202】

いくつかの変形例では、治療薬剤はラパマイシンであり、ラパマイシンは固体形態または液体形態でラパミューンとして処方化される。いくつかの変形例では、ラパミューンは経口投薬用に処方化される。

【0203】

さらに、懸濁物を局在化させ、配置およびハンドリングを容易にするために粘性ポリマーを懸濁物に添加してもよい。液体処方物のいくつかの用途では、強膜のくぼみを手術により作成してそこに液体処方物を注入してもよい。強膜のヒドロゲル構造は速度制御膜として作用することができる。懸濁物を作成するための治療薬剤基質の粒子は、既知の方法によって製造することができ、この方法としては、限定されないが、例えばセラミックビーズを用いたボールミル粉碎によるものが挙げられる。例えば、Cole Partner ボールミル、例えば、Labmill 8000をTosoh or Norstone Inc製の0.8mm YTZセラミックビーズとともに用いてもよい。

20

【0204】

この処方物は従来の単位投薬形態であってもよく、従来の薬学的技術によって調製されてもよい。この技術は、治療薬剤と薬学的キャリアまたは腑形剤とを混合する工程を含む。この処方物は、均一に調製されてもよく、活性成分と液体キャリアとを混合するか、または最終的に分割する固体キャリアと混合し、またはその両方の操作をして、必要ならば成形して製品を製造してもよい。

30

【0205】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物は、1つ以上の単位投薬形態で与えられ、この単位投薬形態は、投与されると疾患または状態を処置または予防するのに有効な量の本明細書に記載の液体処方物を含有する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物は、1つ以上の単位投薬形態で与えられ、この単位投薬形態は、投与されると疾患または状態を処置または予防するのに有効な量の本明細書に記載の液体ラパマイシン処方物を含有する。

【0206】

いくつかの実施形態では、この単位投薬形態は、投与される濃度で調製される。いくつかの変形例では、この単位投薬形態は、被験体に投与する前に希釈される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、被験体に投与する前に水性媒体で希釈される。いくつかの変形例では、水性媒体は等張性媒体である。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、被験体に投与する前に非水性媒体で希釈される。

40

【0207】

さらなる態様では、本明細書に記載の1つ以上の単位投薬形態を含むキットが提供される。いくつかの実施形態では、このキットは、1つ以上の疾患または状態を処置するのに使用するための包装および指示のうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、このキットは、処方物または薬学的処方物と物理的に接触しない希釈剤を含む。いくつかの実施形態では、このキットは、1つ以上の密閉容器中に本明細書に記載の1つ以上の単位投薬形態のうちいずれかを含む。いくつかの実施形態では、このキットは、1つ以上の滅菌単

50

位投薬形態のいずれかを含む。

【0208】

いくつかの変形例では、単位投薬形態は容器内に入れられており、この容器としては、限定されないが滅菌密閉容器が挙げられる。いくつかの変形例では、この容器はバイアル、アンプル、または低用量アプリケーション（限定されないが、シリンジが挙げられる）である。いくつかの変形例では、低用量アプリケーションは、眼の疾患または状態を処置するためにラパマイシンであらかじめ満たされており、限定されないが、加齢黄斑変性症を処置するためのリムス化合物であらかじめ満たされている。治療薬剤（限定されないがラパマイシン）を含有する処方物であらかじめ満たされた低用量アプリケーションが本明細書に記載される。いくつかの変形例では、低用量アプリケーションは治療薬剤を含む処方物（限定されないがラパマイシンおよびポリエチレングリコール）であらかじめ満たされており、1つ以上の添加成分、例えば、限定されないが、エタノールを場合により含む。いくつかの変形例では、あらかじめ満たされた低用量アプリケーションは、約2%のラパマイシン、約94%のPEG-400、約4%のエタノールを含む溶液であらかじめ満たされている。

10

【0209】

1つ以上の容器を含むキットが本明細書に記載される。いくつかの変形例では、キットは、1つ以上の低用量アプリケーションを含み、この低用量アプリケーションは、治療薬剤を含む本明細書に記載の処方物であらかじめ満たされており、この処方物としては、限定されないが、ラパマイシンを含む処方物、ラパマイシンおよびポリエチレングリコールを含み、1つ以上の添加成分、例えば、限定されないが、エタノールを場合により含む処方物、および約2%のラパマイシン、約94%のPEG-400、約4%のエタノールを含む液体形態の処方物が挙げられる。いくつかの変形例では、このキットは1つ以上の容器を含み、この容器は限定されないがあらかじめ満たされた低用量アプリケーションが挙げられ、さらに使用指示が付与されている。さらなる変形例では、キットは、ラパマイシンであらかじめ満たされた1つ以上の低用量アプリケーションと、眼の疾患または状態を処置するのに使用するための指示とを含む。いくつかの変形例では、本明細書に記載の容器は第2の包装に包まれている。

20

【0210】

（投与経路）

30

本明細書に記載の組成物、方法、および液体処方物は1つ以上の治療薬剤を被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）に送達する。

【0211】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の組成物、方法、および液体処方物はヒト被験体の水性媒体に1つ以上の治療薬剤を送達する。

【0212】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の組成物、方法、および液体処方物は、疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために疾患領域またはその領域付近に水性媒体に1つ以上の治療薬剤を送達する。

40

【0213】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の組成物、方法、および液体処方物は、被験体の眼（限定されないが、黄斑および網膜脈絡膜組織が挙げられる）に疾患および状態の章に記載の疾患および状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに効果的な量および期間で1つ以上の治療薬剤を送達する。

【0214】

「網膜脈絡膜組織」および「網膜脈絡膜組織」は、本明細書で使用される場合には同意語であり、眼の網膜および脈絡膜組織をあわせたものを指す。

【0215】

非限定例として、本明細書に記載の組成物、液体処方物および方法は、CNVおよび滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに効果的

50

な量および期間で硝子体、房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、または被験体の眼の他の領域または隣接領域に直接投与されるか、または眼周囲の組織に直接投与されてもよい。効果的な量および期間は、C N Vおよび滲出型A M Dを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させる場合それぞれについて異なってもよく、異なる送達経路ごとに異なってもよい。

【0216】

硝子体内投与は他の眼球への手技よりも侵襲的である。副作用の潜在的なリスクがあるため、硝子体内投与は比較的健康な眼には適した処置ではないことがある。対照的に、眼周囲への投与、例えば、結膜下投与は硝子体内投与よりも侵襲的ではない。治療薬剤が眼周囲への経路で送達される場合、硝子体内投与で処置可能である眼よりも健康な眼の患者を処置することが可能である。いくつかの変形例では、結膜下注射は、20/40またはそれよりよい視力を有する眼の疾患または状態を予防し、または発症を遅らせるために使用される。

10

【0217】

「結膜下」への配置または注射は、本明細書で使用される場合、強膜と結膜との間への配置または注射を指す。結膜下投与は「s u b - c o n j」投与と記載されることもある。

【0218】

液体処方物を投与するのに使用可能な投与経路としては、限定されないが、例えば注入によって被験体の水性媒体に液体処方物を入れることが挙げられ、限定されないが、被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）の眼に配置（限定されないが注入）することが挙げられる。この液体処方物は、全身投与されてもよい。限定されないが、以下の送達経路が挙げられる：直腸投与、膣投与、吸入、筋肉内投与、腹腔内投与、動脈内投与、鞘内投与、気管支内投与、嚢内投与、皮膚投与、皮下投与、皮内投与、経皮投与、静脈投与、頸管内投与、腹内投与、頭蓋内投与、肺内投与、胸郭内投与、気管内投与、経鼻投与、口腔投与、舌下投与、経口投与、非経口投与、または噴霧による投与またはエアロゾル噴射剤を用いたエアロゾルによる投与。

20

【0219】

治療薬剤を含む組成物および液体処方物は、種々の手技を用いて眼に直接投与することができ、限定されないが、以下の（１）～（３）の手技が挙げられる。（１）治療薬剤をシリンジおよび皮下注射針を用いた注射によって投与する。（２）特別に設計されたデバイスを用いて治療薬剤を注入する。（３）治療薬剤を注入する前に、強膜内にくぼみを外科的に作成しておき、ここに治療薬剤または治療薬剤組成物を入れる。例えば、１回の投与手順で、外科医が強膜内にくぼみを作成し、そのくぼみに治療薬剤を含む溶液または液体処方物を注入する。

30

【0220】

他の投与手順としては、限定されないが、以下の（１）～（６）が挙げられる。（１）治療薬剤の処方物を特別に設計されたカーブをもつカニューレで注入し、眼の部位に直接治療薬剤を入れる。（２）治療薬剤の圧縮形態を眼の部分に直接入れる。（３）特別に設計されたインジェクターまたはインサーターを用いて治療薬剤を強膜に挿入する。（４）治療薬剤を含む液体処方物をポリマー内に組み込む。（５）外科医は結膜下に小さな切開部を作り、そこに任意の治療薬剤送達構造を入れ、強膜に隣接する位置にその構造を縫合する。（６）針を使用して眼の硝子体に直接注入するか、または任意の記載部位に注入する。

40

【0221】

本明細書に記載の液体処方物は、局所投与用エリキシルとして例えば注入によって直接使用してもよく、処方物の形態としては限定されないが、点眼薬、または硬質ゼラチンまたは軟質ゼラチンまたはデンプンカプセルが挙げられる。漏れを敷設ためにカプセルに入れてもよい。

【0222】

50

(注入による送達)

本明細書に記載の組成物および液体処方物を送達するのに使用可能な1つの方法は注入による送達である。この方法では、組成物および液体処方物は被験体（限定されないが、ヒト被験体が挙げられる）に注入されてもよく、または被験体または被験体の眼に送達するために被験体の眼または眼付近に注入されてもよい。注入としては、限定されないが、眼球内注入および眼周囲への注射が挙げられる。被験体の眼または眼の周囲の位置の非限定例は以下のとおりである。

【0223】

治療薬剤を硝子体に注入すると、硝子体および網膜に治療薬剤を局所的に高濃度で与えることができる。さらに、硝子体では薬物のクリアランス半減期は分子量が大きくなるにつれて長くなることがわかっている。

10

【0224】

囊内注入、または眼の前房への注入を用いてもよい。一例では、約100 μ Lまでを囊内注入してもよい。

【0225】

眼周囲への送達経路により、硝子体内送達のリスクのいくらかを防ぎつつ治療薬剤を網膜に送達してもよい。眼周囲への経路としては、限定されないが、結膜下投与、テノン囊下投与、眼球後方投与、球周囲および強膜近傍後部送達が挙げられる。「眼周囲」への投与経路は、眼の近傍または周囲への配置を意味する。網膜へ薬物送達するための眼周囲への経路の例示的な記載は、Periocular routes or retinal drug delivery, Raghava et al. (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114を参照（この内容全体が本明細書に参考として組み込まれる）。

20

【0226】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は眼球内投与される。眼球内投与は、眼（硝子体を含む）に配置または注入することを含む。

【0227】

結膜下注入は、結膜の下に治療薬剤を注入するか、または強膜と結膜との間に注入することによってであってもよい。一例では、約500 μ Lまでの量で結膜下に注入されてもよい。1つの非限定例として、約25～約30ゲージ針および約30mm長の針を使用してもよい。治療薬剤を結膜下部位に投与するために局所圧をかけ、脈絡膜の局所的な圧を下げることによって後部セグメントへの治療薬剤の送達を高めてもよい。

30

【0228】

テノン囊下注入は、眼の上部周囲のテノン囊および上直筋の「腹(belly)」に薬剤を注入することによってであってもよい。一例では、約4 μ Lまでの量でテノン囊下に注入されてもよい。1つの非限定例として、約2.5cm長さの先端を丸くしたカニューレを使用してもよい。

【0229】

眼球後方外側注入は、眼の眼球の後ろにある4つの直筋およびその筋肉間の隔膜の円錐形の空間に注入することを指す。一例では、約5mLまでの量で眼球後方に注入されてもよい。1つの非限定例として、約25ゲージまたは約27ゲージの先が丸い針を使用してもよい。

40

【0230】

球周囲注入は、4つの直筋およびその筋肉内の隔膜の境界に対して外側の位置、すなわち、筋肉錐の外側に注入してもよい。例えば、約10mLまでの量で球周囲に注入されてもよい。1つの非限定例として、約1.25インチ長および約25ゲージの先端を丸くしたカニューレを使用してもよい。

【0231】

強膜近傍後部送達は、眼球を穿刺せずに強膜の外側表面と直接接触する黄斑の近くおよび上側に治療薬剤を入れることを指す。一例では、約500mLまでの量で強膜近傍後部

50

に注入されてもよい。1つの限定例として、先端を丸くしてカーブさせた（特に56°に設計された）カニューレを使用して強膜の切開部に治療薬剤を入れる。

【0232】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は眼球内に注入される。眼球内注入は、眼に注入することを含む。

【0233】

組成物および液体処方物を投与可能な部位としては、限定されないが、硝子体、房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、または被験体の眼の他の領域または隣接領域が挙げられる。組成物および液体処方物を入れるために使用可能な方法としては、限定されないが注入が挙げられる。

10

【0234】

使用可能な1つの方法では、この治療薬剤を溶媒または溶媒混合物に溶解し、上述の手順のいずれかに従って硝子体、房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、またはそれらの隣接領域、または被験体の眼の他の領域または隣接領域、または被験体の他の媒体に注入する。使用可能な1つのこのような方法では、治療薬剤は液体処方物中のラパマイシンである。

【0235】

治療薬剤がラパマイシンである場合、この組成物および液体処方物は、眼の組織（限定されないが、網膜、脈絡膜、または硝子体が挙げられる）にAMDを処置するのに有効な量のラパマイシンを送達または維持するために使用してもよい。1つの非限定例では、硝子体に約0.1 pg/mL～約2 μg/mLのラパマイシン濃度で提供可能な量でラパマイシンを送達する液体処方物を滲出型AMDの処置に使用してもよいと考えられる。いくつかの非限定例では、網膜脈絡膜組織に約0.1 pg/mL～約1 μg/mLのラパマイシン濃度で提供可能な量でラパマイシンを送達する液体処方物を滲出型AMDの処置に使用してもよいと考えられる。他の有効な濃度は、本明細書に記載の教示に基づいて当業者によって容易に追及される。

20

【0236】

（液体処方物を調製する方法）

本明細書に記載の液体処方物を調製するために使用可能な1つの非限定的な方法としては、限定されないが、ラパマイシンを含む液体処方物を溶媒と混合し、溶液または懸濁物が得られるまで、場合により超音波を使用しながら室温または室温よりもわずかに高い温度で治療薬剤とともに混合し、処方物を冷却する方法が挙げられる。上述のものに限定されない他の成分を処方物とともに混合してもよい。使用可能な他の調製方法は、実施例を含めて本明細書に記載され、当業者は本明細書の教示に基づいて他の調製方法を選択することができる。

30

【0237】

（治療薬剤の持続性送達）

以下の特徴の1つ以上を有するインビボ送達またはクリアランスプロファイルを示す組成物および液体処方物が本明細書に記載される。この送達またはクリアランスプロファイルは、ウサギの眼の結膜下または硝子体にこの組成物または液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤のクリアランスに関するものである。いくつかの変形例では、この送達またはクリアランスプロファイルは、ウサギの眼の結膜下または硝子体内にこの組成物または液体処方物を注入した後のインビボでのラパマイシンのクリアランスに関するものである。ウサギの硝子体の体積は、ヒトの硝子体の体積の約30～40%である。治療薬剤の量は、実施例2に記載の技術を用いて測定されるが、実施例2に記載の処方物および治療薬剤に限定されない。

40

【0238】

いくつかの変形例では、本明細書に記載のインビボ送達またはクリアランスプロファイルを有する治療薬剤としては、限定されないが、治療薬剤の章に記載されるものが挙げられる。いくつかの変形例では、治療薬剤はラパマイシンである。いくつかの変形例では、

50

本明細書に記載の液体処方物を使用してラパマイシンと等価な濃度で治療薬剤を送達する。本明細書に記載の液体処方物は、ラパマイシンと等価な濃度（限定されないが、実施例を含む本明細書に記載の濃度が挙げられる）で任意の治療薬剤（限定されないが、治療薬剤の章に記載のもの）を含んでもよい。

【0239】

濃度の「インビボでの平均割合」は、複数のウサギの眼で所与の時間点で得られる治療薬剤の平均濃度を得て、ある時間点での治療薬剤の平均濃度を別の時間点での治療薬剤の平均濃度で割ったものである。インビボでの濃度の平均割合のいくつかの変形例では、治療薬剤はラパマイシンである。

【0240】

治療薬剤を含有する処方物をウサギの眼組織に投与した所定時間後の治療薬剤の平均濃度は、以下の方法によって測定してもよい。注入される体積が10 μ L未満である場合、Hamiltonシリンジを使用する。

【0241】

液体処方物を使用するまでは2～8℃の温度で保存する。

【0242】

実験動物は特定の病原体を含まない（SPF）New Zealand Whiteウサギである。オス約50%、メス約50%の混合群を使用する。ウサギは、投薬時に少なくとも12週齢であり、通常は少なくとも14週齢である。ウサギの体重は、投薬時にそれぞれ少なくとも2.2kgであり、通常は少なくとも2.5kgである。試験前に、この動物を少なくとも1週間隔離し、一般的な健康パラメーターについて試験しておく。不健康な動物はこの試験に使用しない。所与の時間点で少なくとも6個の眼を測定し、平均を取った。

【0243】

産業上使用される標準的な手順に従って居住管理と衛生管理を行う。動物にはTeklad Certified Hi-Fiberのウサギの餌を約150g毎日与え、水は無制限に与える。水には汚染物質が混入していないことがわかっており、局所的な水域によって行われる分析以外には分析を行っていない。環境条件を計測する。

【0244】

それぞれの動物には処置前に有資格の獣眼科医によって眼の試験を行う（スリットランプおよび検眼鏡による検査）。Dermatotoxicology, F. N. Marzulli and H. I. Maibach, 1977 「Eye Irritation」, T. O. McDonald and J. A. Shadduck (p. 579–582)に記載のMcDonald and Shadduckスコアリングシステムに従って眼の所見をスコアリングする。標準化されたデータ収集シートを用いて観察結果を記録する。試験適格のための合格基準は以下のとおりである：結膜充血および腫れのスコア1以下；他のすべての観察変数のスコア0。

【0245】

投薬日（1日目）および投薬の次の日（2日目）に投薬前に各動物にゲンタマイシン点眼薬を1日に2回両眼に点眼する。2段階で投薬を行い、1段階目と2段階目とは別の動物群を含む。盲検状態で動物を別個にランダム化し、改変されたLatin二乗法に従って各段階で投薬する。注入前少なくとも8時間は動物を絶食させる。絶食開始時間と注入時間とを記録する。

【0246】

動物の体重を計量し、ケタミン／キシラジンカクテル（ケタミン87mg/mL、キシラジン13mg/mL）を0.1～0.2mL/kg体重で静脈注入して麻酔する。注入のためにそれぞれの動物の両眼を以下のように準備する：注入約5分前に、眼用ベタジン溶液で眼を湿らせる。5分後に、眼のベタジンを滅菌食塩水で洗い流す。塩酸プロパラカイン0.5%（1～2滴）を両眼に入れる。硝子体内注入した眼に、それぞれ1%トロピカミド（1滴）を入れる。

【0247】

1日目に、各動物の両眼に試験物質またはコントロール物品を入れる。選択された群の動物に90±1日目に2回目の投薬を行う。投薬は結膜下または硝子体内に行う。実際の処置、注入位置、および投薬体積は試験中は隠されており、試験終了時にならないとわからない。

【0248】

結膜下注入はインスリンシリンジおよび30ゲージ×1/2インチ針を用いて行う。鉗子を用いて背面側頭部の4分円(dorsotemporal quadrant)で眼球結膜を評価する。試験物品を結膜下の空間に注入する。

【0249】

硝子体内注入はインスリンシリンジおよび30ゲージ×1/2インチ針を用いて行う。注入ごとに、眼の腹側－鼻側の4分円(ventral-nasal quadrant)を通して縁の約2～3mm後ろ側に針を入れ、針の角度は硝子体を避けるように後方下側に傾ける。試験物品を網膜付近の硝子体に1回ボラス注入する。

【0250】

1日に2回、死亡率／有病率について動物を観察する。瀕死状態であると確認された動物は市販の安楽死用溶液を静脈注入して安楽死させる。両眼を取り出し、将来の評価のために－70℃で保存する。死後硬直前に動物が死んでいることを発見した場合には、両眼を取り出し、将来の評価のために－70℃で保存する。死後硬直後に発見された動物は解剖しない。

【0251】

動物の体重を1日目の投薬前および安楽死前にランダムに計量する。

【0252】

5±1日目、30±1日目、60±1日目、90±1日目およびいくつかの変形例ではその後の日にも全動物について眼の試験(スリットランプおよび検眼鏡による検査)を行う。この眼の試験は有資格の獣眼科医によって行う。90±1日目に投薬する動物について、投薬前に眼を観察する。Dermatotoxicology, F. N. Marzulli and H. I. Maibach, 1977「Eye Irritation」, T. O. McDonald and J. A. Shadduck (p. 579-582)に記載のMcDonald and Shadduckスコアリングシステムに従って眼の所見をスコアリングし、標準化されたデータ収集シートを用いて観察結果を記録する。

【0253】

解剖前に採決管(EDTAを含有するvacutainer管)で全血サンプル(各サンプル1～3mL)を各動物から採取する。それぞれの管を少なくとも3分の2まで満たし、少なくとも30秒間十分に混合する。乾燥氷で運搬するまで管を凍結保存する。

【0254】

動物を市販の安楽死用溶液を静脈注入して安楽死させる。安楽死は当該産業で使用される標準的な手順を用いて行う。

【0255】

プラセボで硝子体内投薬または結膜下投与した処置群について、各群のそれぞれから採取した全ての眼をDavidsons溶液に約24時間入れる。24時間後、眼を70%エタノールに入れ、有資格の獣眼科医によって盲検病理組織評価を行う。眼をDavidsons溶液に入れた時間と取り出した時間を記録する。

【0256】

試験物品を硝子体内投薬または結膜下投与した処置群について、それぞれの群からいくつか眼を取り出し－70℃で凍結させ、薬物動態分析を行う。それぞれの群の残りの眼をDavidsons溶液に約24時間入れる。24時間後、眼を70%エタノールに入れ、有資格の獣眼科医によって盲検病理組織評価を行う。眼をDavidsons溶液に入れた時間と取り出した時間を記録する。

【0257】

薬物動態分析用に凍結させたサンプルを使い捨て装置で解剖した。1個の眼について1セットの装置を使用し、使用後に捨てる。サンプルを室温で1～2分間解凍し、組織についた霜を取る。強膜を4分円に切り分け、硝子体を取り出す。非分散系の塊（NDM）が硝子体内に明らかに見える場合、硝子体を2つに分ける。NDMのある部分は硝子体の約3分の2である。NDMのない部分は、NDMから最も離れた硝子体部分である。房水、水晶体、虹彩、および角膜を分ける。網膜脈絡膜組織を鉗子で取り出し、分析用に集める。結膜を強膜から分離する。

【0258】

種々の組織を別個のあらかじめ計量したバイアルに集め、蓋をして計量する。組織の入ったバイアルを分析するまで－80℃で保存する。

10

【0259】

網膜脈絡膜組織、強膜、硝子体液、および凝固防止処理した全血のシロリムス含量を32－O－デスメトキシラパマイシンを内部標準に用いて高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計（HPLC／MS／MS）で決定する。NDMが硝子体内に観察された場合、NDMのある硝子体部分とNDMのない硝子体部分を別個に分析する。

【0260】

長期にわたる治療薬剤の平均濃度は、ある期間のうち代表的な時間点での平均濃度を意味する。例えば、期間が30日である場合、平均濃度は5日間隔で測定されてもよく、5日目の平均濃度は、5日目の多くの濃度測定値の平均値であり、10日目の平均濃度は、10日目の多くの濃度測定値の平均値である。

20

【0261】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する硝子体へのインビボ送達プロファイルを有していてもよく、ここで、送達プロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロファイルである。硝子体へのインビボ送達プロファイルの1つの非限定的な変化量を図2に示す。

【0262】

注入40日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約70％～約100％であってもよく、さらに通常は約80％～約90％であってもよい。注入40日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約70％を超え、さらに通常は約80％を超えてもよい。

30

【0263】

注入67日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約75％～約115％であってもよく、さらに通常は約85％～約105％であってもよい。注入67日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約75％を超え、さらに通常は約85％を超えてもよい。

【0264】

注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約20％～約50％であってもよく、さらに通常は約30％～約40％であってもよい。注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約20％を超え、さらに通常は約30％を超えてもよい。

40

【0265】

いくつかの変形例では、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入40日後に約100％未満；注入67日後に約115％未満；注入90日後に約50％未満。

【0266】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約

50

0.01 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.1 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約1 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。

【0267】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する網膜脈絡膜組織へのインビボ送達プロファイルを持有していてもよく、ここで、送達プロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロファイルである。

10

【0268】

注入40日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約350%～約410%であってもよく、さらに通常は約360%～約400%であってもよい。注入40日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約350%を超え、さらに通常は約360%を超えてもよい。

【0269】

注入67日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約125%～約165%であってもよく、さらに通常は約135%～約155%であってもよい。注入67日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約125%を超え、さらに通常は約135%を超えてもよい。

20

【0270】

注入90日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約10%～約50%であってもよく、さらに通常は約20%～約40%であってもよい。注入90日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約10%を超え、さらに通常は約20%を超えてもよい。

【0271】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入40日後に約410%未満；注入67日後に約165%未満；注入90日後に約50%未満。

30

【0272】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.001 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。

40

【0273】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の濃度は最初に増加し、ピーク値に達し、その後減少する。そのピークは、例えば、注入約40日後に生じることがある。

【0274】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する強膜からのインビボクリアランスプロファイルを持有していてもよく、ここで、クリアランスプロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤のクリアランスプロファイルである。強膜と結膜との間に注入した場合、強膜で

50

の濃度は注入した液体処方物を含む濃度であると考えられる。

【0275】

注入40日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約150%～約230%であってもよく、さらに通常は約170%～約210%であってもよい。注入40日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約150%を超え、さらに通常は約170%を超えてもよい。

【0276】

注入67日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約30%～約70%であってもよく、さらに通常は約40%～約60%であってもよい。注入67日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約30%を超え、さらに通常は約40%を超えてもよい。

10

【0277】

注入90日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約110%～約160%であってもよく、さらに通常は約125%～約145%であってもよい。注入90日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度の約110%を超え、さらに通常は約125%を超えてもよい。

【0278】

いくつかの変形例では、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入20日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入40日後に約230%未満；注入67日後に約70%未満；注入90日後に約160%未満。

20

【0279】

いくつかの変形例では、強膜に存在する治療薬剤の濃度は最初に増加し、ピーク値に達し、その後減少する。そのピークは、例えば、注入約40日後に生じることがある。

【0280】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する硝子体へのインビボ送達プロフィールを有していてもよく、ここで、送達プロフィールはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロフィールである。

【0281】

注入14日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約1350%～約1650%であってもよく、さらに通常は約1450%～約1550%であってもよい。注入14日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約1350%を超え、さらに通常は約1450%を超えてもよい。

30

【0282】

注入35日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約200%～約300%であってもよく、さらに通常は約225%～約275%であってもよい。注入35日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約200%を超え、さらに通常は約225%を超えてもよい。

【0283】

注入62日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約100%～約160%であってもよく、さらに通常は約115%～約145%であってもよい。注入62日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約100%を超え、さらに通常は約115%を超えてもよい。

40

【0284】

注入85日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約5%～約30%であってもよく、さらに通常は約10%～約25%であってもよい。注入85日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃度の約5%を超え、さらに通常は約10%を超えてもよい。

【0285】

いくつかの変形例では、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入2日後に存在した濃

50

度に対して以下の特徴を有する：注入14日後に約1600%未満；注入35日後に約300%未満；注入62日後に約160%未満；注入85日後に約30%未満。

【0286】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約85日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約85日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.1 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約85日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約1 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。

10

【0287】

いくつかの変形例では、硝子体に存在する治療薬剤の濃度は最初に増加し、ピーク値に達し、その後減少する。そのピークは、例えば、注入約14日後に生じることがある。

【0288】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する網膜脈絡膜組織へのインビボ送達プロファイルを有していてもよく、ここで、送達プロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロファイルである。

20

【0289】

注入35日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約320%～約400%であってもよく、さらに通常は約340%～約380%であってもよい。注入35日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約320%を超え、さらに通常は約340%を超えてもよい。

【0290】

注入62日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約3%～約25%であってもよく、さらに通常は約6%～約20%であってもよい。注入62日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約3%を超え、さらに通常は約6%を超えてもよい。

30

【0291】

注入85日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%～約6%であってもよく、さらに通常は約0.5%～約4%であってもよい。注入85日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%を超え、さらに通常は約0.5%を超えてもよい。

【0292】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入35日後に約400%未満；注入62日後に約25%未満；注入85日後に約6%未満。

40

【0293】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約85日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.001 ng/mgになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約85日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mgになるように治療薬剤を送達する。

50

【0294】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する強膜からのインビボクリアランスプロファイルを有していてもよく、ここで、クリアランスプロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤のクリアランスプロファイルである。強膜と結膜との間に注入した場合、強膜での濃度は注入した液体処方物を含む濃度であると考えられる。

【0295】

注入35日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%~約0.7%であってもよく、さらに通常は約0.2%~約0.6%であってもよい。注入35日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%を超え、さらに通常は約0.2%を超えてもよい。

10

【0296】

注入62日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.05%~約0.35%であってもよく、さらに通常は約0.07%~約0.3%であってもよい。注入62日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.05%を超え、さらに通常は約0.07%を超えてもよい。

【0297】

注入85日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%~約0.9%であってもよく、さらに通常は約0.3%~約0.7%であってもよい。注入85日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%を超え、さらに通常は約0.3%を超えてもよい。

20

【0298】

いくつかの変形例では、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入35日後に約0.7%未満；注入62日後に約0.35%未満；注入85日後に約0.9%未満。

【0299】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する硝子体へのインビボクリアランスプロファイルを有していてもよく、ここで、クリアランスプロファイルはウサギの眼の硝子体に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤のクリアランスプロファイルである。硝子体に注入した場合、硝子体での濃度は注入した液体処方物を含む濃度であると考えられる。

30

【0300】

注入35日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%~約40%であってもよく、さらに通常は約1%~約10%であってもよい。注入35日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%を超えてもよい。

【0301】

注入62日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%~約40%であってもよく、さらに通常は約5%~約25%であってもよい。注入62日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%を超え、さらに通常は約5%を超えてもよい。

40

【0302】

注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%~約40%であってもよく、さらに通常は約10%~約30%であってもよい。注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1%を超え、さらに通常は約10%を超えてもよい。

【0303】

いくつかの変形例では、硝子体に存在する治療薬剤の濃度は最初に増加し、ピーク値に達し、その後減少する。そのピークは、例えば、注入約14日後に生じることがある。

【0304】

50

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する網膜脈絡膜組織へのインビボ送達プロフィールを有していてもよく、ここで、送達プロフィールはウサギの眼の硝子体に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロフィールである。

【0305】

注入35日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約3400%～約5100%であってもよく、さらに通常は約3750%～約4750%であってもよい。注入35日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約3400%を超え、さらに通常は約3750%を超えてもよい。

10

【0306】

注入62日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%～約5%であってもよく、さらに通常は約1%～約3%であってもよい。注入62日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約0.1%を超え、さらに通常は約1%を超えてもよい。

【0307】

注入90日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約10%～約50%であってもよく、さらに通常は約20%～約40%であってもよい。注入90日後に、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約10%を超え、さらに通常は約20%を超えてもよい。

20

【0308】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入35日後に約5100%未満；注入62日後に約5%未満；注入90日後に約50%未満。

【0309】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物は、以下に記載の特徴を有する強膜からのインビボ送達プロフィールを有していてもよく、ここで、送達プロフィールはウサギの眼の硝子体に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロフィールである。

【0310】

注入35日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1700%～約2600%であってもよく、さらに通常は約1900%～約2400%であってもよい。注入35日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約1700%を超え、さらに通常は約1900%を超えてもよい。

30

【0311】

注入62日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約120%～約180%であってもよく、さらに通常は約140%～約160%であってもよい。注入62日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約120%を超え、さらに通常は約140%を超えてもよい。

【0312】

注入90日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約95%～約155%であってもよく、さらに通常は約115%～約135%であってもよい。注入90日後に、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度の約95%を超え、さらに通常は約115%を超えてもよい。

40

【0313】

いくつかの変形例では、強膜でのインビボ平均濃度割合は、注入14日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入35日後に約2600%未満；注入62日後に約180%未満；注入90日後に約155%未満。

【0314】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの

50

眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.001 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.001 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。

10

【0315】

いくつかの変形例では、硝子体に存在する治療薬剤の濃度は最初に増加し、ピーク値に達し、その後減少する。そのピークは、例えば、注入約35日後に生じることがある。

【0316】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の系内でゲル化する液体処方物は、以下に記載の特徴を有する硝子体へのインビボ送達プロファイルを有していてもよく、ここで、送達プロファイルはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロファイルである。

【0317】

注入32日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約25%～約85%であってもよく、さらに通常は約45%～約65%であってもよい。注入40日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約25%を超え、さらに通常は約45%を超えてもよい。

20

【0318】

注入45日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約2%～約50%であってもよく、さらに通常は約8%～約20%であってもよい。注入67日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約2%を超え、さらに通常は約5%を超えてもよい。

【0319】

注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約40%～約100%であってもよく、さらに通常は約60%～約80%であってもよい。注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約40%を超え、さらに通常は約60%を超えてもよい。

30

【0320】

いくつかの変形例では、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入32日後に約80%未満；注入45日後に約30%未満；注入90日後に約100%未満。

【0321】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.1 pg/mL の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に

40

50

【 0 3 2 2 】

20

30

40

50

も90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が50未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が10未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が5未満の治療薬剤を送達する。

10

【0326】

「ほぼ一定」とは、本明細書で使用される場合、所定期間にわたって平均濃度が2桁以上変動しないことを意味する。すなわち、関連する期間内の時間で平均濃度を測定した場合に最大平均濃度と最少平均濃度との差が10倍未満であることを意味する。

【0327】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.001 ng/mL を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.01 ng/mL を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.1 ng/mL を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が 1.0 ng/mL を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。

20

30

【0328】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも 0.001 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも 0.005 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも 0.01 ng/mg になるように治療薬剤を送達する。

40

【0329】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が $0.001\text{ ng/mg} \sim 1.0\text{ ng/mg}$ になるように治療薬剤

50

10

20

30

40

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が100未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が50未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が10未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が5未満の治療薬剤を送達する。

10

【0333】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.001 ng/mg を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.005 ng/mg を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が 0.01 ng/mg を超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。

20

30

【0334】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも 100 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも 1000 ng/mL になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも $10,000\text{ ng/mL}$ になるように治療薬剤を送達する。

40

【0335】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が $100\text{ ng/mL} \sim 100,000\text{ ng/mL}$ になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に

50

液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が100 ng/mL～50,000 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。

【0336】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が1000 ng/mL～100,000 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が1000 ng/mL～50,000 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。

10

【0337】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が100未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が50未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が10未満の治療薬剤を送達する。

20

【0338】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が100 ng/mLを超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が1000 ng/mLを超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の平均濃度が10,000 ng/mLを超えるほぼ一定の値である治療薬剤を送達する。

30

【0339】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも0.001 ng/mgになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも0.01 ng/mgになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なく

40

50

【 0 3 4 0 】

10

20

30

40

50

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも9

0日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が $0.10\text{ ng/mg} \sim 10.00\text{ ng/mg}$ になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が $0.10\text{ ng/mg} \sim 5.00\text{ ng/mg}$ になるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が $0.10\text{ ng/mg} \sim 1.00\text{ ng/mg}$ になるように治療薬剤を送達する。

10

【0344】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が100未満の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の硝子体に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与してから少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、または少なくとも120日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度の最少平均に対する最大平均の比が50未満の治療薬剤を送達する。

20

【0345】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の系内でゲル化する液体処方物は、以下に記載の特徴を有する網膜脈絡膜組織へのインビボ送達プロフィールを有していてもよく、ここで、送達プロフィールはウサギの眼の強膜と結膜との間に液体処方物を注入した後のインビボでの治療薬剤の送達プロフィールである。

【0346】

注入32日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約20%～約80%であってもよく、さらに通常は約40%～約60%であってもよい。注入40日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約20%を超え、さらに通常は約40%を超えてもよい。

30

【0347】

注入45日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約15%～約55%であってもよく、さらに通常は約25%～約45%であってもよい。注入67日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約15%を超え、さらに通常は約25%を超えてもよい。

【0348】

注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約60%～約100%であってもよく、さらに通常は約70%～約90%であってもよい。注入90日後に、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度の約60%を超え、さらに通常は約70%を超えてもよい。

40

【0349】

いくつかの変形例では、硝子体でのインビボ平均濃度割合は、注入7日後に存在した濃度に対して以下の特徴を有する：注入32日後に約80%未満；注入45日後に約60%未満；注入90日後に約100%未満。

【0350】

いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約 0.1 pg/mL の治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与

50

して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.01 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約0.1 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。いくつかの変形例では、液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織に存在する治療薬剤の平均濃度が少なくとも約1 ng/mLになるように治療薬剤を送達する。

10

【0351】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織、強膜、および硝子体のうち2つ以上での治療薬剤の平均濃度の常用対数の比は、眼の中または眼周囲に系内でゲル化する処方物を入れた後に長期間にわたってほぼ一定である。いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織、強膜、および硝子体のうち2つ以上での治療薬剤の平均濃度の常用対数の比は、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に長期間にわたってほぼ一定である。いくつかの変形例では、硝子体および強膜での治療薬剤の平均濃度の常用対数の比は、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に長期間にわたってほぼ一定である。

【0352】

20

いくつかの変形例では、硝子体および網膜脈絡膜組織での治療薬剤の平均濃度の常用対数の比は長期間にわたってほぼ一定である。言い換えれば、常用対数で考えた場合、硝子体の治療薬剤濃度が上がるにつれて、網膜脈絡膜組織の治療薬剤濃度が同程度に上がる。その逆も成り立つ。

【0353】

いくつかの変形例では、硝子体 対 網膜脈絡膜組織での治療薬剤の平均濃度の常用対数の比は、約7日間、約30日間、約60日間、または約90日間の長期間にわたってほぼ一定である。いくつかの変形例では、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に、硝子体の治療薬剤の平均濃度：網膜脈絡膜組織の治療薬剤の平均濃度の比は、7日目で約37：1、32日目で約40：1、45日目で約10：1、および90日目で約34：1で一定である。

30

【0354】

いくつかの変形例では、硝子体の治療薬剤の平均濃度：網膜脈絡膜組織の治療薬剤の平均濃度の比は、約7日、約32日、約45日、または約90日の期間にわたって約40：1でほぼ一定である。

【0355】

いくつかの変形例では、網膜脈絡膜組織、強膜、および硝子体のうち任意のものまたはすべてのものの治療薬剤の平均濃度は、眼の中または眼周囲に系内でゲル化する処方物を入れた後に長期間にわたってほぼ一定である。

【0356】

40

いくつかの変形例では、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に、硝子体の治療薬剤の平均濃度は約8.1 ng/mLでほぼ一定である。いくつかの変形例では、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に、網膜脈絡膜組織の治療薬剤の平均濃度は約0.25 ng/mgでほぼ一定である。いくつかの変形例では、眼の強膜と結膜との間に系内でゲル化する処方物を入れた後に、強膜の治療薬剤の平均濃度は約1930 ng/mgでほぼ一定である。

【0357】

いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の硝子体に存在する治療薬剤の

50

20

30

40

50

も約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約0.1 pg/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約0.001 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約0.01 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約0.1 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約1 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約10 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約100 ng/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約1 µg/mgのほぼ一定の値に維持する。いくつかの変形例では、系内でゲル化する液体処方物がウサギの眼の強膜と結膜との間に注入される場合、ウサギの眼に液体処方物を投与して少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、または少なくとも約90日間、ウサギの眼の強膜に存在する治療薬剤の平均濃度を約10 µg/mgのほぼ一定の値に維持する。

【0360】

疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために、長期間にわたって治療有効量の治療薬剤を継続して送達することが望ましいことがある。長期間にわたって処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させる疾患または状態に依存して、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、または少なくとも約1年であってもよい。しかし、一般的に任意の期間が可能である。長期間にわたって治療有効量の薬剤を送達するのに十分な液体処方物または組成物を被験体または眼の被験体で維持するために治療有効量の薬剤を長期間にわたって送達してもよい。

【0361】

治療有効量の治療薬剤を長期間にわたって送達することは、1つの組成物または液体処方物を配置するか、または2つ以上の投薬量の組成物または液体処方物を適用することによって達成されてもよい。このような複数回適用の非限定例として、滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために治療量のラパマイシンを3ヶ月維持することは、治療量のラパマイシンを3ヶ月送達する液体処方物または組成物を適用することによって、または複数の液体処方物または組成物を順次適用することによって達成されてもよい。最適投薬方針は、送達されることが必要な治療量の治療薬剤、および送達されることが必要な期間に依存する。持続性治療薬剤送達の投薬に関する当業

者は、本明細書に与えられる教示に基づいて使用可能な投薬方針の同定方法を理解する。

【0362】

特定の治療薬剤または特定の疾患を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるための薬剤を用いる場合、眼の領域に液体処方物または組成物をすぐに配置を始めずに、いくらか送れて配置が始まる治療薬剤を送達することが望ましいことがある。例えば、限定されないが、この治療薬剤が傷を治癒するのを阻害するかまたは遅らせ、放出を遅らすことで液体処方物または組成物を配置すると任意の傷を治癒することが可能であることが好ましい場合に持続性放出が有用である場合がある。送達される治療薬剤および／または処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させる疾患および状態に依存して、治療薬剤が送達されるまでの所定の期間遅延は、約1時間、約6時間、約12時間、約18時間、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約21日、約28日、約35日、または約42日であってもよい。他の送達期間も可能である。使用可能な持続性放出处方物は当業者に既知である。

10

【0363】

(AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるためのラパマイシンの硝子体内送達および結膜下送達)

本明細書に記載の1つの方法では、ラパマイシンを含む液体処方物が眼の結膜下または硝子体に送達され、眼の血管新生を予防し、処置し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させる(限定されないが、例えばAMDで観察されるようなCNVを処置する)。いくつかの変形例では、この液体処方物を使用して眼の血管新生を処置する(限定されないが、例えばAMDで観察されるようなCNVを処置する)。ラパマイシンは、米国特許出願第10/665,203号(その内容全体が本明細書に参考として組み込まれる)に記載されるようにラットモデルおよびマウスモデルでCNVを阻害することが示されている。ラパマイシンは、全身投与または網膜下投与されるとMatrigelTMおよびレーザーにより誘発されるCNVを阻害することが観察されている。さらに、ラパマイシンを眼周囲に注入するとレーザーにより誘発されるCNVを阻害する。

20

【0364】

眼の血管新生(例えばCNV)を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために眼(特に眼の硝子体)に送達可能な他の治療薬剤は、ラパマイシン以外のリムス系化合物であり、限定されないが、エベロリムスおよびタクロリムス(FK-506)が挙げられる。

30

【0365】

本明細書に記載されるように、治療薬剤の投薬量は対処される状態(その状態が処置されるのか、予防されるのか、阻害されるのか、発症を遅らせるのか、または退縮させるのか)、特定の治療薬剤、および他の臨床因子(例えば、被験体の体重および状態および治療薬剤の投与経路)に依存する。本明細書に記載の方法、液体処方物、および組成物がヒトへの適用および獣医学での適用、および他の可能な動物への適用を有することが理解される。本明細書に記載されるように、体積あたりの単位塊中に発現する治療薬剤の組織濃度は、一般的に、例えば硝子体のように主成分が水分である組織の濃度を指す。体積あたりの単位塊中に発現する治療薬剤の組織濃度は、一般的に、例えば強膜または網膜脈絡膜組織のような他の組織の濃度を指す。

40

【0366】

本明細書に記載の方法で使用可能なラパマイシンの1つの濃度は、組織濃度で約0.01 pg/mL以上または約0.01 pg/mg以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約0.1 pg/mL以上または約0.1 pg/mg以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約1 pg/mL以上または約1 pg/mg以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約0.01 ng/mL以上または約0.01 ng/mg以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃

50

度は、組織濃度で約 0.1 ng/mL 以上または約 0.1 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 0.5 ng/mL 以上または約 0.5 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 1 ng/mL 以上または約 1 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 2 ng/mL 以上または約 2 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 3 ng/mL 以上または約 3 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 5 ng/mL 以上または約 5 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 10 ng/mL 以上または約 10 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 15 ng/mL 以上または約 15 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 20 ng/mL 以上または約 20 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 30 ng/mL 以上または約 30 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。使用可能な別の濃度は、組織濃度で約 50 ng/mL 以上または約 50 ng/mg 以上のラパマイシン濃度を与えるような濃度である。当業者は、本明細書の教示から、利用される投与経路および投与期間に基づいて適切な濃度を定める方法を知ることができる。

10

【0367】

一般的に、液体処方物で投与されるラパマイシンの量は、必要な期間、眼の疾患または状態を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるのに十分な量である。いくつかの変形例では、液体処方物で投与されるラパマイシンの量は、必要な期間、眼の疾患または状態を処置するのに十分な量である。

20

【0368】

いくつかの変形例では、全量で約 5 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 5.0 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 4.5 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 4.0 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 3.5 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 3.0 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 2.5 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 2 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 1.2 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 1.0 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 0.8 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 0.6 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、全量で約 0.4 mg 未満のラパマイシンが結膜下投与される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の量のラパマイシンを含有する所定体積の処方物が投与される。

30

【0369】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約 $0.1 \mu\text{L}$ ～約 $200 \mu\text{L}$ 投与することによって、全量で約 0.5% ～約 6% の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約 $1 \mu\text{L}$ ～約 $50 \mu\text{L}$ 投与することによって、全量で約 0.5% ～約 4% の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約 $1 \mu\text{L}$ ～約 $15 \mu\text{L}$ 投与することによって、全量で約 1.5% ～約 3.5% の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約 $1 \mu\text{L}$ ～約 $15 \mu\text{L}$ 投与することによって、全量で約 2% の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。

40

【0370】

50

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約0.1 μL～約200 μL投与することによって、全量で約0.2 μg～約4 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約0.1 μL～約100 μL投与することによって、全量で約20 μg～約2 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約50 μL投与することによって、全量で約20 μg～約1 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約25 μL投与することによって、全量で約20 μg～約500 μgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約15 μL投与することによって、全量で約20 μg～約300 μgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に結膜下投与する。

10

【0371】

いくつかの変形例では、全量で約200 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約200 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約300 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約400 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約500 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約600 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約800 μg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約1 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約2 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約2.5 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約3 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約3.5 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、全量で約4 mg未満のラパマイシンが硝子体内投与される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の量のラパマイシンを含有する所定体積の処方物が投与される。

20

【0372】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約0.1 μL～約200 μL投与することによって、全量で約0.5%～約6%の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約50 μL投与することによって、全量で約0.5%～約4%の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約15 μL投与することによって、全量で約1.5%～約3.5%の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約15 μL投与することによって、全量で約2%の濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。

30

【0373】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約0.1 μL～約200 μL投与することによって、全量で約0.2 μg～約4 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約100 μL投与することによって、全量で約20 μg～約2 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約50 μL投与することによって、全量で約20 μg～約1 mgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本明細書に記載の液体処方物を約1 μL～約25 μL投与することによって、全量で約20 μg～約500 μgの濃度のラパマイシンを含有する液体処方物をヒト被験体に硝子体内投与する。いくつかの変形例では、本

40

50

【 0 3 7 4 】

20

【 0 3 7 5 】

40

【 0 3 7 6 】

50

変形例では、約20 μ g～約4mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約20 μ g～約1.2mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約10 μ g～約0.5mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約10 μ g～約90 μ gの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約60 μ g～約120 μ gの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約100 μ g～約400 μ gの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約400 μ g～約1mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1mg～約5mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約3mg～約7mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約5mg～約10mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。

10

【0377】

20

いくつかの変形例では、約1 μ g～約5mgの量でラパマイシンを含有する本明細書に記載の液体処方物が血管新生（限定されないが、脈絡膜血管新生が挙げられる）を処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約20 μ g～約4mg、約20 μ g～約1.2mg、約10 μ g～約0.5mgの量のラパマイシンが滲出型AMDを処置するためにヒト被験体に投与され、約10 μ g～約90 μ g、約60 μ g～約120 μ gがヒト被験体に投与され、約100 μ g～約400 μ g、約400 μ g～約1mgがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1mg～約5mgの量のラパマイシンがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約3mg～約7mgの量のラパマイシンがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約5mg～約10mgの量のラパマイシンが血管新生（限定されないが、脈絡膜血管新生が挙げられる）を処置するためにヒト被験体に投与される。

30

【0378】

1つの方法では、本明細書に記載の液体処方物はラパマイシンの量と等価の量の治療薬剤を含有する。

【0379】

1つの方法では、約1 μ g～約5mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤を含有する本明細書に記載の液体処方物が滲出型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1 μ g～約5mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与され、約20 μ g～約1.2mg、約10 μ g～約0.5mgが滲出型AMDを処置するためにヒト被験体に投与され、約10 μ g～約90 μ g、約60 μ g～約120 μ gがヒト被験体に投与され、約100 μ g～約400 μ g、約400 μ g～約1mgがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1mg～約5mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約3mg～約7mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約5mg～約10mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。

40

【0380】

いくつかの変形例では、約1 μ g～約5mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤を含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約20 μ g～約4mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤

50

剤を含有する本明細書に記載の液体処方物がヒト被験体に投与され、約20 µg～約1.2 mg、約10 µg～約0.5 mgが萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与され、約10 µg～約90 µg、約60 µg～約120 µgがヒト被験体に投与され、約100 µg～約400 µg、約400 µg～約1 mgがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約400 µg～約1 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1 mg～約5 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約3 mg～約7 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約5 mg～約10 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤が萎縮型AMDを処置するためにヒト被験体に投与される。

10

【0381】

いくつかの変形例では、約1 µg～約5 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤を含有する本明細書に記載の液体処方物が萎縮型AMDを予防するためにヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約20 µg～約4 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤を含有する本明細書に記載の液体処方物がヒト被験体に投与され、約20 µg～約1.2 mg、約10 µg～約0.5 mgが萎縮型AMDを予防するためにヒト被験体に投与され、約10 µg～約90 µg、約60 µg～約120 µgがヒト被験体に投与され、約100 µg～約400 µg、約400 µg～約1 mgがヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約400 µg～約1 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約1 mg～約5 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約3 mg～約7 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤がヒト被験体に投与される。いくつかの変形例では、約5 mg～約10 mgのラパマイシン量と等価量の治療薬剤が萎縮型AMDを予防するためにヒト被験体に投与される。

20

【0382】

いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物のうち任意の1つ以上は、脈絡膜血管新生、滲出型AMD、萎縮型AMDの1つ以上を処置し、滲出型AMDを予防し、または萎縮型AMDから滲出型AMDへの進行を防ぐために3ヶ月以上おきに、6ヶ月以上おきに、9ヶ月以上おきに、または12ヶ月以上おきに、またはそれ以上の期間で硝子体内投与される。いくつかの変形例では、本明細書に記載の処方物のうち任意の1つ以上は、脈絡膜血管新生、滲出型AMD、萎縮型AMDの1つ以上を処置し、滲出型AMDを予防するために3ヶ月以上おきに、6ヶ月以上おきに、9ヶ月以上おきに、または12ヶ月以上おきに、またはそれ以上の期間で結膜下投与される。

30

【0383】

いくつかの変形例では、本明細書に記載のラパマイシン処方物のうち任意の1つ以上は、脈絡膜血管新生、滲出型AMD、萎縮型AMDの1つ以上を処置し、滲出型AMDを予防し、または萎縮型AMDから滲出型AMDへの進行を防ぐために3ヶ月以上おきに、6ヶ月以上おきに、9ヶ月以上おきに、または12ヶ月以上おきに、またはそれ以上の期間で硝子体内投与される。いくつかの変形例では、本明細書に記載のラパマイシン処方物のうち任意の1つ以上は、脈絡膜血管新生、滲出型AMD、萎縮型AMDの1つ以上を処置し、滲出型AMDを予防するために3ヶ月以上おきに、6ヶ月以上おきに、9ヶ月以上おきに、または12ヶ月以上おきに、またはそれ以上の期間で結膜下投与される。いくつかの変形例では、ラパマイシンの効果は眼組織に存在する期間を超えても残る。

40

【0384】

本明細書に記載の治療薬剤は、投与経路および投与期間に依存して、例えば、約1 ng/日～約100 µg/日、またはこの範囲より多い量または少ない量で送達されてもよい。本明細書に記載の方法で使用される液体処方物または組成物のいくつかの変形例では、治療薬剤は約0.1 ng/日～約10 µg/日の投薬範囲で送達される。本明細書に記載の方法で使用される液体処方物または組成物のいくつかの変形例では、治療薬剤は約1 ng/日～約5 µg/日の投薬範囲で送達される。本明細書に記載の疾患および状態を処置

50

し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるための種々の治療薬剤の投薬量は臨床試験によって詳細に決めることができる。

【0385】

本明細書に記載の液体処方物（限定されないが、溶液、懸濁物、エマルションおよび系内でゲル化する処方物）および組成物を使用して、C N Vを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために長期間にわたって治療有効量のラパマイシンを限定されないが例えば眼または眼周囲に投与することによって眼に送達し、滲出型AMDを処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させ、または萎縮型AMDから滲出型AMDへの移行を処置し、予防し、阻害し、発症を遅らせるか、または退縮させるために使用してもよい。本明細書に記載の液体処方物の特定の特徴（限定されないが液体処方物の成分、液体処方物を送達する眼の位置（限定されないが結膜下または硝子体内への配置が挙げられる））を変更することによって、液体処方物を使用して治療有効量のラパマイシンを異なる期間、限定されないが、約1週間超、約2週間超、約3週間超、約1ヶ月超、約3ヶ月超、約6ヶ月超、約9ヶ月超、約1年超にわたって眼に送達してもよいと考えられる。

10

【0386】

治療有効量のラパマイシンが滲出型AMDの被験体に投与される場合、ラパマイシンは、滲出型AMDを処置し、阻害し、または退縮させることができる。処置し、阻害し、または退縮させるのにそれぞれ治療的に有効な量が異なってもよい。滲出型AMDの被験体はC N V病変を有していることがあり、治療有効量のラパマイシンを投与することで種々の効果（限定されないが、C N V病変を退縮させ、C N V病変を安定化させ、活性C N V病変の進行を抑えることが挙げられる）が得られると考えられる。

20

【0387】

治療有効量のラパマイシンが萎縮型AMDの被験体に投与される場合、ラパマイシンは、萎縮型AMDを予防するか、または萎縮型AMDから滲出型AMDへの進行を遅らせることができる。

【実施例】

【0388】

本文で他に言及されない限り、図中の誤差を示す線は標準偏差を示す。エタノールが使用される場合、このエタノールはGold Shield Distributors (Hayward, CA)製の200 proof エタノールである。ラパマイシンが使用される場合、このラパマイシンはLC laboratories (Woburn, MA)製またはChunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., LTD (CCSB) (Taipei Hsien, Taiwan, ROC)製である。PEG400が使用される場合、このPEG400はThe Dow Chemical Company (New Milford, CT)製である。グラフ中で「uL」または「ug」という表現を使用していることがあるが、これはそれぞれμLまたはμgを指す。投与体積が10 μL以下の場合、Hamilton HPLCシリンジを使用した。

30

【0389】

（実施例1ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定）

ラパマイシン1.256%（全重量に対する割合）をエタノール9.676%（全重量に対する割合）に溶解した。連続して攪拌しながら15% F127 (Lutrol)の滅菌水溶液をゆっくりと添加した。最終濃度は滅菌水が約78.57%（全重量に対する割合）およびF127が約10.50% (Lutrol)（全重量に対する割合）であった。この溶液は表1の処方物番号32に列挙されている。この溶液を使用するまで2℃で保存した。

40

【0390】

（実施例2ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入）

実施例1に記載の溶液50 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜と

50

の間に注入した。

【0391】

図2は、注入20日後、40日後、67日後、および90日後のラパマイシンの平均濃度を対数目盛りで示す図である（硝子体： ng/mL 、網膜脈絡膜および強膜： ng/mg ）。

【0392】

内部標準を用いて液体クロマトグラフィー質量分析計（LCMS）で分析した。

【0393】

各時間点で、それぞれのウサギの眼から得られたラパマイシン濃度を加え、分析した眼の全数で割ってラパマイシンの平均濃度を計算した。この実験では、各時間点で2匹のウサギの2個の眼の平均（各時間点で4個の眼）または各時間点で1匹のウサギの2個の眼の平均（各時間点で2個の眼）で表した。

10

【0394】

硝子体全体を均質化し、分析した。硝子体の平均濃度は、測定したラパマイシンの量を分析した硝子体の体積で割ることによって計算した。このサンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は溶液を介して硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。

【0395】

結膜下注入の20日後、40日後、67日後、および90日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約4.425 ng/mL 、約3.800 ng/mL 、約4.100 ng/mL 、および約1.500 ng/mL であった。

20

【0396】

網膜脈絡膜全体を均質化し、分析した。網膜脈絡膜の平均濃度は、測定したラパマイシンの量を分析した網膜脈絡膜の量で割ることによって計算した。このサンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は溶液を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。

【0397】

結膜下注入の20日後、40日後、67日後、および90日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.055 ng/mg 、約0.209 ng/mg 、約0.080 ng/mg 、および約0.017 ng/mg であった。

30

【0398】

強膜を網膜脈絡膜と同じ様式で分析した。強膜サンプルには投与部位が含まれているため、この測定値は強膜からのラパマイシンのクリアランスを示している。

【0399】

結膜下注入の20日後、40日後、67日後、および90日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.141 ng/mg 、約0.271 ng/mg 、約0.067 ng/mg 、および約0.192 ng/mg であった。

【0400】

（実施例3ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定）

40

ラパマイシン5.233%（全成分を添加した後の全処方物重量に対する）をEtOH 0.4177 gに溶解し、EtOH量を強制エバポレーション（熱）によって0.1296 g（6.344%（w/w））になるまで減らした。連続して攪拌しながらPEG400を加えた。全重量に対する割合として最終濃度は以下ようになった：ラパマイシン5.233%、エタノール6.344%、およびPEG400 88.424%。硝子体と接触すると、この処方物は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。この溶液は表1の処方物番号34に列挙されている。

【0401】

（実施例4ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入）

実施例3に記載の溶液25 μL をNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜と

50

の間に注入した。

【0402】

図3は、注入14日後、35日後、62日後、および85日後のラパマイシンの平均濃度を対数目盛りで示す図である（硝子体： ng/mL 、網膜脈絡膜および強膜： ng/mg ）。注入2日後の硝子体のラパマイシン濃度（ ng/mL ）も図3に示す。

【0403】

硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。ただし、3匹のウサギの片方の眼のみを2日目に分析し、14日目に2匹のウサギの両眼を分析し、35日目に1匹のウサギの両眼を分析し、62日目に1匹のウサギの両眼を分析し、85日目に1匹のウサギの片眼と別のウサギの両眼とを分析した。

10

【0404】

硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は溶液を介して硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。

【0405】

結膜下注入の2日後、14日後、35日後、62日後、および85日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約3.57 ng/mL 、約53.65 ng/mL 、約9.00 ng/mL 、約4.700 ng/mL 、および約0.600 ng/mL であった。

【0406】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。2日目の分析は行わなかった。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は溶液を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の14日後、35日後、62日後、および85日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.4815 ng/mg 、約1.725 ng/mg 、約0.057 ng/mg 、および約0.009 ng/mg であった。

20

【0407】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に網膜脈絡膜の場合について記載される日にサンプルを分析した。この強膜サンプルには投与部位が含まれているため、この測定値は強膜からのラパマイシンのクリアランスを示している。結膜下注入の14日後、35日後、62日後、および85日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約34.5815 ng/mg 、約0.135 ng/mg 、約0.042 ng/mg 、および約0.163666667 ng/mg であった。

30

【0408】

（実施例5ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入）

実施例3に記載の溶液25 μL をNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。図4は、注入14日後、35日後、62日後、および90日後のラパマイシンの平均濃度を対数目盛りで示す図である（硝子体： ng/mL 、網膜脈絡膜および強膜： ng/mg ）。注入2日後の硝子体のラパマイシン濃度（ ng/mL ）も図4に示す。

40

【0409】

硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。ただし、2日目に3匹のウサギの片眼を約1 μL 分析、14日目に2匹のウサギの両眼を分析し、35日目に1匹のウサギの両眼を分析し、62日目に1匹のウサギの両眼を分析し、90日目に2匹の両眼を分析した。

【0410】

2日目のサンプルを除き、硝子体サンプルには投与部位は含まれている。可能な限り投与された溶液を除く努力をした。しかし、ラパマイシンの測定濃度の精度は、投与された溶液が不注意により含まれてしまうことによるサンプリング誤差によって強く影響を受け

50

た。

【0411】

硝子体内注入の2日後、14日後、35日後、62日後、および90日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約11.4 ng/mL、約136538 ng/mL、約2850.3 ng/mL、約21820.35 ng/mL、および約27142.75 ng/mLであった。

【0412】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。2日目の分析は行わなかった。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は溶液を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、35日後、62日後、および90日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約5.78975 ng/mg、約244.485 ng/mg、約0.105 ng/mg、および約1.782 ng/mgであった。

10

【0413】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に網膜脈絡膜の場合について記載される日にサンプルを分析した。この強膜サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は強膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、35日後、62日後、および90日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.5695 ng/mg、約12.34 ng/mg、約0.8505 ng/mg、および約0.71175 ng/mgであった。

20

【0414】

(実施例6ーラパマイシン含有懸濁物の調製および特性決定)

ラパマイシン6% (全重量に対する割合) PEG400 94% (全重量に対する割合) に懸濁させた。この懸濁物は表1の処方物番号55に列挙されている。

【0415】

(実施例7ーラパマイシン含有懸濁物の硝子体内注入)

実施例6で調製した溶液をNew Zealand白ウサギの眼の硝子体内に注入した。図5は、6%のラパマイシンをPEG400で懸濁させた懸濁物を10 μL (図5A)、20 μL (図5B)、および40 μL (図5C) 硝子体内注入した8日後のウサギの眼の画像を示す図である。注入した投薬量は約0.6 mg、約1.2 mg、および約2.4 mgである。この画像は投与された懸濁物に焦点をあてたものである。この画像から、懸濁物が周囲の硝子体媒体に対して非分散系の塊を形成していることがわかる。

30

【0416】

(実施例8ーラパマイシンを含有する系内でゲル化する処方物の調製および特性決定)

ラパマイシン4.2% (LCラボラトリー (Woburn, MA) およびChungwa Chemical Synthesis & BioTech. Co, Ltd (Taiwan) 製)、エタノール4.3% (Gold Shield Chemical (Hayward, CA) 製)、PVP K90 2.2% (BASF製)、PEG400 87.1% (DOW Chemical製)、およびEudragit RL100 2.2% (Rohm Pharma Polymers製)の液体処方物。全割合は全重量に対するものである。

40

【0417】

Eudragit RL100をエタノールに溶解した。超音波および熱を必要とする場合もある。エタノールーEudragitをPEG400に添加した。PVPをEudragitーエタノールーPEG溶液にゆっくりと添加し、均一に混合した溶液を得た。この工程で激しく攪拌することが必要な場合もある。

【0418】

50

ラパマイシンをこれに添加し、Eudragit-エタノール-PEG-PVP混合物に溶解した。熱および超音波を使用してもよい。処方物を十分に（ボルテックスまたはミキサーによって）混合して均一にした。この処方物は表1の番号37に列挙されている。

【0419】

脱イオン水または水道水に入れると、この液体処方物は非分散系の塊を形成した。非分散系の塊の外観はゲル状基質であった。

【0420】

（実施例9-ラパマイシンを含有する非分散系の塊を形成する処方物の結膜下注入）

実施例8に記載の溶液50 μ LをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。

【0421】

図6は、系内でゲル化する処方物を注入した7日後、32日後、45日後、および90日後のラパマイシンの平均濃度を対数目盛りで示す図である（硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜および強膜：ng/mg）。

【0422】

LCMS（液体クロマトグラフィー-質量分析計）で分析した。

【0423】

2個以上の目を分析する場合、それぞれのウサギのそれぞれの眼から得られたラパマイシン濃度を加え、分析した眼の全数で割ってラパマイシンの平均濃度を計算した。本実験では、硝子体は7日目、強膜は7日目、32日目、および45日目に平均濃度ではなく1個の眼の分析値であらわした。それ以外の7日目、32日目、および45日目は1匹のウサギの両眼の平均値であらわし、90日目は2匹のウサギの両眼（全部で4個の眼）の平均値であらわす。

【0424】

硝子体全体を均質化し、分析した。硝子体の平均濃度は、測定したラパマイシンの量を分析した硝子体の体積で割ることによって計算した。このサンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は系内でゲル化する処方物を介して硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。

【0425】

結膜下注入の7日目、32日目、45日目、および90日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約13.9 ng/mL、約7.4 ng/mL、約1.35 ng/mL、および約9.9 ng/mLであった。

【0426】

網膜脈絡膜全体を均質化し、分析した。網膜脈絡膜の平均濃度は、測定したラパマイシンの量を分析した網膜脈絡膜の量で割ることによって計算した。このサンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は系内でゲル化する処方物を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。

【0427】

結膜下注入の7日目、32日目、45日目、および90日後の網膜脈絡膜組織のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.376 ng/mg、約0.1875 ng/mg、約0.136 ng/mg、および約0.29 ng/mgであった。

【0428】

強膜を網膜脈絡膜と同じ様式で分析した。強膜サンプルには投与部位が含まれているため、この測定値は強膜からのラパマイシンのクリアランスを示している。

【0429】

結膜下注入の7日目、32日目、45日目、および90日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2033 ng/mg、約1653 ng/mg、約3626 ng/mg、および約420.5 ng/mgであった。

【0430】

(実施例10ーラパマイシン含有懸濁物の調製および特性決定)

ラパマイシン150.5mg (3.004重量%)をPEG400 4860.3mg (96.996重量%)に分散させてラパマイシン含有懸濁物を作成した。この処方物は表1の番号49に列挙されている。ラパマイシン150.5mg (3.004重量%)およびPEG400 4860.3mg (96.996重量%)を琥珀色バイアルに入れた。直径3mmのHigh Wear Resistant Zirconia Grinding Media (ビーズ)を全体積の4分の3まで加えた。バイアルを密閉し、Cole-Parmer混合装置に入れて48時間混合した。ラパマイシンの粒子径の中央値は2.8386mmであり、平均値は3.1275mmであった。この処方物を使用するまで4℃で保存した。20μLおよび40μLの体積のものをそれぞれウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊が生成した。

10

【0431】

(実施例11ーラパマイシン含有懸濁物の結膜下注入)

実施例10に記載の懸濁物40μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図7は、注入14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である(硝子体:ng/mL、網膜脈絡膜および強膜:ng/mg)。

【0432】

硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。ただし、91日目には、1匹のウサギの両眼を分析した。硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約4.031ng/mL、約23.11ng/mL、約53.27ng/mL、および約13.94ng/mLであった。

20

【0433】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.1577ng/mg、約4.965ng/mg、約0.385ng/mg、および約0.05ng/mgであった。

30

【0434】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。この強膜サンプルには投与部位が含まれている。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1283ng/mg、約476.3ng/mg、約854.2ng/mg、および約168.5ng/mgであった。

【0435】

(実施例12ーラパマイシン含有懸濁物の硝子体内注入)

実施例10に記載の懸濁物20μLをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した懸濁物は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図8は、14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度、および注入63日後および91日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。硝子体:ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜:ng/mg。

40

【0436】

硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体には投与部位が含まれている。硝子体内注入の63日後および91日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約381,600ng/mLおよび約150,400ng/mLであった。

50

【0437】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。この網膜脈絡膜には投与部位が含まれていないため、この測定値は溶液を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2.588 ng/mg、約4.249 ng/mg、約21.42 ng/mg、および約0.922 ng/mgであった。

【0438】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に網膜脈絡膜の場合について記載される日にサンプルを分析した。この強膜には投与部位が含まれていないため、この測定値は強膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.7327 ng/mg、約6.053 ng/mg、約1.373 ng/mg、および約17.49 ng/mgであった。

10

【0439】

(実施例13ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

ラパマイシン116.6 mgをエタノールに入れ、混合物を4℃で6時間保存することによってラパマイシン含有溶液を作成した。この溶液とPEG400 4647.5 mgとを混合し、最終濃度がラパマイシン2.29%、エタノール6.05%、およびPEG400 91.66%の溶液を得た。この溶液は表1の処方物番号51に列挙される。体積30 μLのものをウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊が形成した。

20

【0440】

(実施例14ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例13に記載の溶液40 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図9は、注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度を均等目盛りで示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

30

【0441】

硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。ただし、91日目には、1匹のウサギの両眼を分析した。硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.804 ng/mL、約1.854 ng/mL、約1.785 ng/mL、および約1.255 ng/mLであった。

【0442】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.221 ng/mg、約4.697 ng/mg、約0.1075 ng/mg、および約0.02 ng/mgであった。

40

【0443】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。この強膜サンプルには投与部位が含まれている。結膜下注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.987 ng/mg、約1.884 ng/mg、約0.56 ng/mg、および約10.84 ng/mgであった。

50

【0444】

(実施例15ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例13に記載の懸濁物30 μ LをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した懸濁物は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図10は、注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度を均等目盛りで示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

【0445】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。この網膜脈絡膜には投与部位が含まれていないため、この測定値は溶液を介して網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約5.515 ng/mg、約5.388 ng/mg、約0.3833 ng/mg、および約11.52 ng/mgであった。

10

【0446】

強膜サンプルを実施例2に記載されるように均質化し、上に網膜脈絡膜の場合について記載される日にサンプルを分析した。この強膜には投与部位が含まれていないため、この測定値は強膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の14日後、42日後、63日後、および91日後の強膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.077 ng/mg、約0.9239 ng/mg、約0.0975 ng/mg、および約2.0825 ng/mgであった。

20

【0447】

図11は、注入した63日後、および91日後の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mL) を均等目盛りで示す図である。硝子体全体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の63日後および91日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約299, 900 ng/mLおよび約196, 600 ng/mLであった。

30

【0448】

(実施例16ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

エタノール約320 gにN₂を10分間パージし、シロリムス約40 gをこのエタノールに加えた。混合物を超音波に約20分間かけ、終了時にはシロリムスが全て消えており、シロリムスストック溶液が得られた。PEG400 約1880 gに約60分間超音波をかけ、窒素を約10分間パージすることによって希釈溶媒を調製した。

【0449】

シロリムスストック溶液およびPEG400をほぼ室温でロータリーエバポレーターを用いて約10分間回転させ、ストック溶液と希釈溶媒とを混合した。混合した後、この溶液を約10分間窒素パージし、窒素で約5分間覆った。溶媒をパージした後に窒素で満たし、過剰のエタノール約240 gを溶液から長時間かけて40℃を超えない温度まで溶液温度を上げながら蒸発させ、この溶液を約2.5時間回転させた。

40

【0450】

得られた溶液は、シロリムス約40 g (約2重量%)、エタノール約80 g (約4重量%)、およびPEG400 約1880 g (約94重量%)を含んでいた。この溶液に約10分間窒素パージし、窒素で約5分間覆った。この溶液を0.2ミクロンのフィルターでろ過した。HPLCバイアルをろ液2 mLずつで満たし、それぞれの容器に約400 μ Lのヘッドスペースを残した。このヘッドスペースを窒素ガスで満たし、蓋をした。

【0451】

(実施例17ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

50

最終濃度がラパマイシン約2.00%、エタノール約4.00%、およびPEG400約94.00%になるようにラパマイシン、エタノールおよびPEG400を容器に入れた。この混合物に蓋をし、1～2時間超音波にかけた。超音波により熱が発生し、温度が約40度または約50℃以下になるようにした。この溶液は表1の処方物番号100に列挙される。体積1μL、3μL、20μL、および40μLのものをウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊が形成した。

【0452】

(実施例18ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例17に記載の懸濁物20μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図12は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図13は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。比較のために、図12および図13は同じ試験で40μLおよび60μLを注入した結果を示し、この試験は以下の実施例19および実施例20に記載される。

10

【0453】

本実施例および以下の実施例で議論される図12～図15では、いくつかの外れ値は除外されている。同じ試験の同じ時間点での個々のデータ点を互いに比較した。データ点の対数平均がその標準偏差よりも小さい場合、その桁よりも大きいかまたは小さいデータ点は外れ値であるとみなされた。

20

【0454】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。2匹～5匹のウサギの眼を各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.81ng/mL、約0.45ng/mL、約0.39ng/mL、約1.85ng/mL、および約1.49ng/mLであった。

【0455】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.14ng/mg、約0.03ng/mg、約0.02ng/mg、約0.02ng/mg、および約0.01ng/mgであった。

30

【0456】

(実施例19ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例17に記載の懸濁物40μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図12は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図13は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

40

【0457】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で2～5匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体には投与部位が含まれている。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2.39ng/mL、約0.65ng/mL、約0.54ng/mL、約2.07ng/mL、および約1.92ng/mLであった。

【0458】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載さ

50

れるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.47 ng/mg、約0.04 ng/mg、約0.01 ng/mg、約0.05 ng/mg、および約0.0 ng/mgであった。

【0459】

(実施例20ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例17に記載の懸濁物60 μLをNew Zealand白ウサギの眼の結膜と強膜との間に注入した。図12は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図13は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

10

【0460】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。2匹～5匹のウサギの眼を各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約8.65 ng/mL、約0.29 ng/mL、約0.18 ng/mL、約2.00 ng/mL、約1.41 ng/mLであった。

【0461】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.63 ng/mg、約0.02 ng/mg、約0.02 ng/mg、約0.06 ng/mg、および約0.01 ng/mgであった。

20

【0462】

(実施例21ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例17に記載の懸濁物20 μLをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図14は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図15は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。比較のために、図14および図15は以下の実施例22および実施例24に記載される他の試験の結果を示す。

30

【0463】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。2匹～5匹のウサギの眼を各時間点で分析した。この硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約162, 100 ng/mL、約18, 780 ng/mL、約57, 830 ng/mL、約94, 040 ng/mL、および約13, 150 ng/mLであった。

40

【0464】

網膜脈絡膜全体を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2.84 ng/mg、約2.26 ng/mg、約0.17 ng/mg、約0.22 ng/mg、および約0.05 ng/mgであった。

50

【0465】

(実施例22ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例17に記載の懸濁物40 μ LをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図14は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図15は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

【0466】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。2匹～5匹のウサギの眼を各時間点で分析した。この硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約415, 600 ng/mL、約4, 830 ng/mL、約74, 510 ng/mL、約301, 300 ng/mL、および約7, 854 ng/mLであった。

10

【0467】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約5.36 ng/mg、約0.23 ng/mg、約1.27 ng/mg、約1.08 ng/mg、および約0.08 ng/mgであった。

20

【0468】

(実施例23ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

最終濃度がラパマイシン約0.4%、エタノール約4.0%、およびPEG400 約95.6%になるようにラパマイシン、エタノールおよびPEG400を容器に入れた。この混合物に1～2時間超音波をかけた。超音波により熱が発生し、温度が約40度または約50℃以下になるようにした。この溶液は表1の処方物番号99に列挙される。

【0469】

(実施例24ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例23に記載の懸濁物100 μ LをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成しなかった。図14は、注入5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図15は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

30

【0470】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。2匹～5匹のウサギの眼を各時間点で分析した。この硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、および90日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約151, 000 ng/mL、約14, 890 ng/mL、約4, 743 ng/mL、および約1620 ng/mLであった。

40

【0471】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の5日後、30日後、60日後、90日後、および120日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.21 ng/mg、約1.84 ng/mg、約0.04 ng/mg、約0.71 ng/mg、および約0.0 ng/mgであった。

50

【0472】

(実施例25ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

ラパマイシン102.4mgをエタノールに入れ、PEG400 4719.3mgを加え、回転させることによりラパマイシン含有溶液を作成した。得られた溶液の最終濃度は、ラパマイシン2.036重量%、エタノール4.154重量%、およびPEG400 93.81重量%であった。この溶液は表1の処方物番号139に列挙されている。

【0473】

(実施例26ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例25に記載の懸濁物10μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図16は、注入5日後および14日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図17は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。比較のために、図16および図17は以下の実施例27～29に記載される他の試験の結果も示す。

10

【0474】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。4匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2.45ng/mLおよび約20.13ng/mLであった。

20

【0475】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.13ng/mgおよび約0.19ng/mgであった。

【0476】

(実施例27ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例25に記載の懸濁物60μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図16は、注入5日後および14日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図17は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

30

【0477】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で4匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約17.98ng/mLおよび約87.03ng/mLであった。

【0478】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.27ng/mgおよび約0.21ng/mgであった。

40

【0479】

(実施例28ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例25に記載の懸濁物60μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間2ヶ所に30μL×2の投薬量で注入した。図16は、注入5日後および14日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図17は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

50

【0480】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で4匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約502.2 ng/mLおよび約31.80 ng/mLであった。

【0481】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.80 ng/mgおよび約0.15 ng/mgであった。

10

【0482】

(実施例29ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例25に記載の懸濁物90 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間3ヶ所に30 μL×3の投薬量で注入した。図16は、注入5日後および14日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図17は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

【0483】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。各時間点で4匹のウサギの両眼を分析した。この硝子体サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約39.05 ng/mLおよび約13.63 ng/mLであった。

20

【0484】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後および14日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.83 ng/mgおよび約0.10 ng/mgであった。

30

【0485】

(実施例30ーラパマイシン含有懸濁物の調製および特性決定)

ラパマイシン201.6 mg (3.000重量%)をPEG400 6518.8 mg (97.000重量%)に入れ、回転させることによってラパマイシン含有懸濁物を作成した。得られた粒子径は定量していないが、大きく、約10 μmであると概算されている。この懸濁物は表1の処方物番号147に列挙されている。

【0486】

(実施例31ーラパマイシン含有懸濁物の結膜下注入)

実施例30に記載の懸濁物10 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に1回注入した。図18は、注入5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図19は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。比較のために、図18および図19は以下の実施例32および実施例33に記載される他の試験の結果も示す。

40

【0487】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。4匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約2.68 ng/mL、約0.90 ng/mL、および約5.43 ng/mLであった。

【0488】

50

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.20 ng/mg、約0.06 ng/mg、および約1.23 ng/mgであった。

【0489】

(実施例32ーラパマイシン懸濁物の結膜下注入)

実施例30に記載の懸濁物30 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に1回注入した。図18は、注入5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図19は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラ

10

【0490】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。4匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約84.55 ng/mL、約11.23 ng/mL、および約66.35 ng/mLであった。

【0491】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約1.09 ng/mg、約0.19 ng/mg、および約1.02 ng/mgであった。

20

【0492】

(実施例33ーラパマイシン含有懸濁物の結膜下注入)

実施例30に記載の懸濁物90 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間の3ヶ所に30 μL×3回注入した。図18は、注入5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図19は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

30

【0493】

硝子体を実施例2に記載されるように均質化し、分析した。4匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていないため、この測定値は硝子体に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約29.95 ng/mL、約15.30 ng/mL、および約49.20 ng/mLであった。

【0494】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の5日後、14日後、および30日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約0.55 ng/mg、約1.31 ng/mg、および約5.74 ng/mgであった。

40

【0495】

(実施例34ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

ラパマイシン10.3 mgをエタノールに入れ、PEG400 4995.8 mgを加え、混合物を回転させて最終濃度がラパマイシン0.205重量%、エタノール0.544重量%、およびPEG400 99.251重量%の溶液を得た。この溶液は表1の処方物番号140に列挙される。この溶液10 μLのものをウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊が形成した。

【0496】

50

(実施例 35ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例 34 に記載の懸濁物 10 μ L を New Zealand 白ウサギの眼の硝子体に注入した。この注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図 20 は、注入 5 日後および 30 日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図 21 は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。比較のために、図 20 および図 21 は以下の実施例 37 および実施例 39 に記載される他の試験の結果も示す。

【0497】

硝子体を実施例 2 に記載されるように均質化し、分析した。5 匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の 5 日後および 30 日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 12.02 ng/mL および約 0.92 ng/mL であった。

10

【0498】

網膜脈絡膜を実施例 2 に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の 5 日後および 30 日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 0.08 ng/mg および約 0.02 ng/mg であった。

20

【0499】

(実施例 36ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

ラパマイシン 31.5 mg をエタノールに入れ、PEG 400 4918.9 mg を加え、溶液を回転させた。最終濃度は、ラパマイシン 0.628%、エタノール 1.337%、および PEG 400 98.035% であった。この溶液は表 1 の処方物番号 142 に列挙されている。この処方物を使用するまで 4℃で保存した。この溶液 10 μ L の体積のものをウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊を形成した。

【0500】

(実施例 37ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例 36 に記載の溶液 10 μ L を New Zealand 白ウサギの眼の硝子体に注入した。この注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図 20 は、注入 5 日後および 30 日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図 21 は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

30

【0501】

硝子体を実施例 2 に記載されるように均質化し、分析した。5 匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の 5 日後および 30 日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 87.46 ng/mL、および約 44.34 ng/mL であった。

40

【0502】

網膜脈絡膜を実施例 2 に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の 5 日後および 30 日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 1.40 ng/mg および約 0.01 ng/mg であった。

【0503】

(実施例 38ーラパマイシン含有溶液の調製および特性決定)

ラパマイシン 103.5 mg をエタノールに入れ、PEG 400 4720.8 mg を

50

加え、混合物を回転させて、最終濃度がラパマイシン 2.057%、エタノール 4.116%、および PEG 400 93.827% の溶液を得た。この溶液は表 1 の処方物番号 144 に列挙されている。この溶液 10 μ L の体積のものをウサギの眼の硝子体に入れると非分散系の塊を形成した。

【0504】

(実施例 39－ラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例 38 に記載の溶液 10 μ L を New Zealand 白ウサギの眼の硝子体に注入した。この注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。図 20 は、注入 5 日後、30 日後および 90 日後の硝子体のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。図 21 は、同じ時間点で網膜脈絡膜のラパマイシン濃度を対数目盛りで示す図である。

10

【0505】

硝子体を実施例 2 に記載されるように均質化し、分析した。4 匹のウサギを各時間点で分析した。硝子体サンプルには投与部位が含まれていることがある。硝子体内注入の 5 日後、30 日後および 90 日後の硝子体のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 120, 500 ng/mL、約 55, 160 ng/mL、および約 0.55 ng/mL であった。

【0506】

網膜脈絡膜を実施例 2 に記載されるように均質化し、5 日後および 30 日後時点で分析した 5 匹のウサギの眼を除き、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。硝子体内注入の 5 日後、30 日後および 90 日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 4.75 ng/mg、および約 0.17 ng/mg、および約 0.01 ng/mg であった。

20

【0507】

(実施例 40－ラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例 17 に記載の溶液 40 μ L を New Zealand 白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。図 22 は、ウサギの眼の房水に注入した 1 日後、4 日後、7 日後、11 日後、14 日後、21 日後、28 日後、35 日後、54 日後、および 56 日後のラパマイシン濃度 (ng/mL)、および角膜および網膜脈絡膜組織に 2% ラパマイシンをエタノールおよび PEG 400 に溶解した溶液 40 μ L を結膜下注入した 4 日後、14 日後、21 日後、35 日後のラパマイシン濃度 (ng/mg) を対数目盛りで示す図である。網膜脈絡膜の濃度は図 22 で「R/Choroid」と示されている。

30

【0508】

房水を均質化し、液体クロマトグラフィーおよび質量分析計で分析した。4 匹のウサギを各時間点で分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の 1 日後、4 日後、7 日後、11 日後、14 日後、21 日後、28 日後、35 日後、54 日後、および 56 日後の房水のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 0.875 ng/mL、約 1.0 ng/mL、約 7.0 ng/mL、約 0.725 ng/mL、約 0.5 ng/mL、約 0.525 ng/mL、約 0.0 ng/mL、約 0.125 ng/mL、約 0.014 ng/mL、および約 0.0485 ng/mL であった。

40

【0509】

角膜を均質化し、液体クロマトグラフィーおよび質量分析計で分析した。4 匹のウサギを各時間点で分析した。角膜には投与部位が含まれていないため、この測定値は角膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。4 匹のウサギを各時間点で分析した。注入の 4 日後、14 日後、21 日後、35 日後の角膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約 0.3225 ng/mg、約 0.1 ng/mg、約 0.0275 ng/mg、および約 0.

50

0.125 ng/mgであった。

【0510】

網膜脈絡膜を実施例2に記載されるように均質化し、上に硝子体の場合について記載されるようにサンプルを分析した。網膜脈絡膜サンプルには投与部位は含まれていないため、この測定値は網膜脈絡膜に送達されたラパマイシンの濃度を示している。結膜下注入の4日後、14日後、21日後、35日後の網膜脈絡膜のラパマイシンの平均濃度はそれぞれ約11.61 ng/mg、約0.2 ng/mg、約0.0275 ng/mg、および約2.655 ng/mgであった。

【0511】

(実施例41ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

10

実施例17に記載の溶液1.0 μLをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。表2は、注入1日後の房水のラパマイシンの平均濃度を報告したものである。表2は、以下の実施例42～45に記載の試験結果を報告したものである。

【0512】

房水を実施例40に記載されるように均質化し、分析した。2匹のウサギを分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の1日後の房水のラパマイシンの平均濃度は約0.438 ng/mLであった(標準偏差は約0.141 ng/mL)。

【0513】

20

(実施例42ーラパマイシン含有溶液の硝子体内注入)

実施例17に記載の溶液3.0 μLをNew Zealand白ウサギの眼の硝子体に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。表2は、注入1日後の房水のラパマイシンの平均濃度を報告したものである。

【0514】

房水を実施例40に記載されるように均質化し、分析した。2匹のウサギを分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の1日後の房水のラパマイシンの平均濃度は約0.355 ng/mLであった(標準偏差は約0.234 ng/mL)。

【0515】

30

(実施例43ーラパマイシン含有溶液の結膜下注入)

実施例17に記載の溶液3.0 μLをNew Zealand白ウサギの眼の強膜と結膜との間に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。表2は、注入1日後の房水のラパマイシンの平均濃度を報告したものである。

【0516】

房水を実施例40に記載されるように均質化し、分析した。2匹のウサギを分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の1日後の房水のラパマイシンの平均濃度は0.338 ng/mLであった(標準偏差は約0.122 ng/mL)。

40

【0517】

(実施例44ーラパマイシン含有溶液の前房投与)

実施例17に記載の溶液5.0 μLをNew Zealand白ウサギの眼の前側の前房に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。房水をシリンジを用いて引き抜いた。表2は、注入14日後の房水のラパマイシンの平均濃度を報告したものである。

【0518】

房水を実施例40に記載されるように均質化し、分析した。2匹のウサギを分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の14日後の房水のラパマイシンの平均濃度は約0.166 ng

50

／mLであった（標準偏差は約0.183 ng/mL）。

【0519】

（実施例45－ラパマイシン含有溶液の前房投与）

実施例17に記載の溶液10 µLをNew Zealand白ウサギの眼の前側の前房に注入した。注入した溶液は周囲媒体に対して非分散系の塊を形成した。表2は、注入14日後の房水のラパマイシンの平均濃度を報告したものである。

【0520】

房水を実施例40に記載されるように均質化し、分析した。2匹のウサギを分析した。房水には投与部位が含まれていないため、この測定値は房水に送達されたラパマイシンの濃度を示している。注入の14日後の房水のラパマイシンの平均濃度は約0.004 ng/mLであった（標準偏差は約0.006 ng/mL）。

【0521】

本明細書に引用されるあらゆる参考文献（特許、特許出願明細書、および刊行物を含む）は、以前に特定の組み込まれているか否かに関わらず、その全体が本明細書に参考として組み込まれる。

【0522】

【表1】

表1 液体処方物

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
1	DMSO = 2000mg (20%) 水 = 8000mg (80%)	S		
2	F68 = 1000mg (10%) 水 = 9000mg (90%)	S		
3	F68 = 3000mg (30%) 水 = 7000mg (70%)	S		
4	F127 = 1000mg (10%) 水 = 9000mg (90%)	S		
5	F127 = 1500mg (15%) 水 = 8500mg (85%)	S		
6	β-シクロデキストリン = 250mg (2.5%) 水 = 9750mg (97.5%)	S		
7	Rapa = 10.2mg (0.101%) Pluronic, F68 = 1010mg (9.99%) 水 = 9090mg (89.909%)	S		なし, 50 µL
8	Rapa = 10.2mg (0.102%) Pluronic, F68 = 3000mg (29.969%) 水 = 7000mg (69.929%)	S		なし, 50 µL
9	Rapa = 10.5mg (0.104%) Pluronic, F127 = 1010mg (9.99%) 水 = 9090mg (89.907%)	S		なし, 50 µL
10	Rapa = 10.5mg (0.105%) Pluronic, F127 = 1500mg (14.984%) 水 = 8925mg (84.9%)	S		なし, 50 µL

【0523】

【表 2】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
11	Rapa = 10.7mg (0.105%) β-シクロデキストリン = 255mg (2.497%) 水 = 9945mg (97.398%)	S		なし, 50 μL
12	Rapa = 6.4mg (0.0999%) CMC = 48mg (0.7493%) ポリソルビタン20 = 2.56mg (0.04%) 水 = 6349.44mg (99.111%)	SP		
13	Rapa = 6.5mg (0.0999%) DMSO = 325mg (4.995%) 水 = 6175mg (94.905%)	S		
14	Rapa = 13.5mg (0.0999%) CMC = 101.25mg (0.7493%) ポリソルビタン20 = 5.4mg (0.04%) 水 = 13393.35mg (99.112%)	SP		
15	Rapa = 11.0mg (0.2%) EtOH = 5500mg (99.8%)	S		
16	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 1054.6mg (15.933%) F127 = 833.64mg (12.595%) 水 = 4723.96mg (71.372%)	S		
17	Rapa = 5 mg (0.1%) Cavitron = 0.25 g (5%) エタノール, 95% = 57 mg (1.1%) 滅菌水 = 4.753 g (93.8%)	S		
18	Rapa = 5 mg (0.1%) エタノール, 95% = 150 mg (2.9%) PEG400 = 1.0 g (19.4%) 滅菌水 = 4.01 g (77.6%)	S		
19	Rapa = 5 mg (0.1%) エタノール, 95% = 152 mg (3.2%) PEG400 = 1.5227 g (30.2%) 滅菌水 = 3.3592 g (66.67%)	S		あり, 50 μL
20	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 505.1mg (7.618%) F127 = 917.8mg (13.843%) 水 = 5200.6mg (78.44%)	S		
21	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 536mg (7.5%) Pluronic, F127 = 983.75mg (14.0%) 水 = 5574.56mg (78.4%)	S		なし, 50 μL
22	Rapa = 5.2mg (0.1023%) EtOH = 56.6mg (1.127%) Captisol = 2008.9mg (39.5%) 水 = 3013.3mg (59.3%)	S		
23	Rapa = 6.9mg (0.201%) EtOH = 3418.0mg (99.799%)	S		
24	Rapa = 9.1mg (0.491%) EtOH = 90.9mg (4.908%) F127 = 262.8mg (14.191%) 水 = 1489.1mg (80.409%)	S		
25	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 310.2mg (5.144%) F127 = 858.1mg (14.228%) 水 = 4862.6mg (80.628%)	S		
26	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 613.1mg (10.19%) F127 = 810.6mg (13.471%) 水 = 4593.6mg (76.339%)	S		

【 0 5 2 4 】

【表 3】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
27	Rapa = 53.5mg (1.095%) EtOH = 414.8mg (8.488%) F127 = 662.8mg (13.563%) 水 = 3755.7mg (76.854%)	S		あり, 50 μ L
28	Rapa = 0.3 g (10%) PVP K90 = 0.35 g (12%) Eudragit RS30D = 2.35 g (78%)	ISG, SP		
29	Rapa = 0.2154 g (7.31%) PVP K90 = 0.25 g (8.5%) Eudragit RS30D = 2.48 g (84.19%)	ISG, SP		
30	Rapa = 53.9mg (1.103%) EtOH = 413.6mg (8.463%) 滅菌水 = 3843.5mg (78.647%) F127 (Lutrol) = 576.0mg (11.786%)	S		なし, 50 μ L
31	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 411.9mg (8.513%) 滅菌水 = 3849.3mg (79.554%) F127(Lutrol) = 577.4mg (11.933%)	S		
32	Rapa = 54.1mg (1.256%) EtOH = 416.8mg (9.676%) 滅菌水 = 3836.3mg (78.569%) F127(Lutrol) = 577.5mg (10.499%)	S		
33	Rapa = 80.7g (1.964%) EtOH = 65.0mg (0.158%) PEG400 = 4021.8mg (97.878%)	S		
34	Rapa = 106.9g (5.233%) EtOH = 129.8mg (6.344%) PEG400 = 1806.5mg (88.424%)	S		あり, 25 μ L
35	Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0.204 g (2.3%) エタノール, 100% = 0.4 g (4.5%) Eudragit RL100 = 0.201g (2.3%) PEG 400 = 8.00 g (90.9%)	ISG, SP		
36	Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0.2 g (2.2%) エタノール, 100% = 0.4 g (4.4%) PVAP = 0.4 g (4.4%) PEG 400 = 8.00 g (88.9%)	ISG, SP		
37	Rapa = 106.1 mg (4.2%) PVP K90 = 55.2 mg (2.2%) エタノール, 100% = 108 mg (4.3%) Eudragit RL100 = 55 mg (2.2%) PEG 400 = 2.2 g (87.1%)	ISG, SP		
38	Rapa = 399.6mg (9.965%) F68(Lutrol) = 40.6mg (1.012%) 滅菌水 = 3569.7mg (89.022%)	S		あり, 20 μ L
39	Rapa = 53.8mg (1.1%) EtOH = 415.2mg (8.489%) 滅菌水 = 3844.2mg (78.594%) F127 = 578.0mg (11.817%)	S		
40	Rapa = 208.1mg (3.148%) PEG400 = 6403.4mg (96.852%)	S		あり, 20 μ L
41	Rapa = 200.4mg (5.148%) F68(Lutrol) = 20.8mg (0.534%) PEG400 = 3569.3mg (91.697%) EtOH (95%) = 102mg (2.62%)	SP		

10

20

30

【 0 5 2 5 】

【表 4】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
42	Rapa = 200.4g (5.259%) PEG400 = 3551.4mg (93.46%) Tween 80 = 48.8mg(1.281%)	SP		
43	Rapa = 30.9 mg (1.03%) PEG 400 = 2.9624 g (98.97%)	S		なし, 50 μ L
44	Rapa = 61 mg (1.96%) エタノール, 100% = 0.1860 g (6%) PEG 400 = 2.8588 g (92.04%)	S		あり, 50 μ L
45	Rapa = 90.7 mg (3.02%) エタノール, 100% = 0.2722 g (9.06%) PEG 400 = 2.8423 g (87.94%)	S		あり, 50 μ L
46	Rapa = 101.6mg (4.997%) EtOH = 331.6mg (16.308%) PEG400 = 1600.1mg (78.695%)	S		
47	Rapa = 120.9g (3.189%) F68(Lutrol) = 42.4mg (1.118%) 滅菌水 = 3627.7mg (95.692%)	SP		
48	Rapa = 100.1g (1.999%) EtOH = 305.1mg (6.092%) PEG400 = 4602.9mg (91.909%)	S		
49	Rapa = 150.5mg (3.004%) PEG400 = 4860.3mg (96.996%)	SP		あり, 20 μ L, 40 μ L
50	Rapa = 153.4mg (3.055%) F68(Pluronic) = 50.6mg (1.008%) 滅菌水 = 4816.6mg (95.937%)	SP		なし, 20 μ L
51	Rapa = 116.6mg (2.29%) EtOH = 306.6mg (6.05%) PEG400 = 4647.5mg (91.66%)	S		あり, 30 μ L
52	Rapa = 150.4 mg (2.994%) F68 Lutrol = 15.4 mg (0.306%) 滅菌水 = 4859.1 mg (96.7%)	SP		
53	Rapa = 306.5 mg (6.088%) PEG 400 = 4727.7 mg (93.912%)	SP		
54	Rapa = 309.3 mg (6.146%) PEG 400 = 4723.3 mg (93.854%)	SP		
55	Rapa = 303.3 mg (6.061%) PEG 400 = 4700.6 mg (93.939%)	SP		
56	Rapa = 305.4 mg (6.088%) PEG 400 = 4711.0 mg (93.912%)	SP		
57	Rapa = 306.9 mg (6.098%) PEG 400 = 4725.5 mg (93.902%)	SP		
58	Rapa = 302.5 mg (6.021%) PEG 400 = 4721.6 mg (93.979%)	SP		
59	Rapa = 304.5 mg (6.053%) PEG 400 = 4726.4 mg (93.947%)	SP		
60	デキサメタゾン = 251.4 mg (5.011%) PEG 400 = 4765.2 mg (94.989%)	SP		
61	デキサメタゾン = 252.4 mg (5%) PEG 400 = 4600 mg (92%) EtOH = 150 mg (3%)	SP		
62	Rapa = 32.2 mg (0.641%) PEG 400 = 4677.9 mg (93.096%) EtOH = 314.7 mg (6.263%)	S		
63	Rapa = 32.3 mg (0.6%) PEG 400 = 5516.3 mg (93.1%) EtOH = 314.7 mg (6.263%)	S		

10

20

30

40

【表 5】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
64	Rapa = 54.4 mg (1.007%) PEG 400 = 4638.9 mg (92.702%) EtOH = 314.8 mg (6.291%)	S		
65	Rapa = 50.8 mg (1.013%) PEG 400 = 4963.2 mg (98.987%)	S		
66	Rapa = 52.1 mg (1.035%) PEG 400 = 4868.6 mg (96.718%) EtOH = 113.1 mg (2.247%)	S		
67	Rapa = 50.5 mg (1.009%) PEG 400 = 4752.8 mg (94.953%) EtOH = 202.1 mg (4.038%)	S		あり, 20 µL なし, 40 µL, 100 µL
68	Rapa = 101.8 mg (2.030%) PEG 400 = 4712.4 mg (93.970%) EtOH = 200.6 mg (4.000%)	S		
69	Rapa = 102.1 mg (2.036%) PEG 400 = 4605.5mg (91.847%) EtOH = 306.7 mg (6.117%)	S		
70	Rapa = 101.6 mg (2.025%) PEG 400 = 4510.6 mg (89.892%) EtOH = 405.6 mg (8.083%)	S		
71	Rapa = 75.9 mg (3.019%) PEG 400 = 2438.4 mg (96.981%)	SP		
72	Rapa = 50.9 mg (2.034%) PEG 400 = 2350.1 mg (93.914%) EtOH = 101.4mg (4.052%)	S		
73	Rapa = 12.5 mg (0.620%) PEG 400 = 2004.8 mg (99.380%)	SP		
74	Rapa = 1.20949 g (2.0152%) EtOH = 2.401 g (4.000%) PEG 400 = 56.407 g (93.9848%)	S		
75	Rapa = 16.0 mg g (0.795%) EtOH = 80.0 mg (3.976%) PEG 400 = 1916.0 mg (95.2298%)	S		なし, 50 µL
76	Rapa = 8.1 mg (0.400%) PEG 400 = 2014.5 mg (99.600%)	SP		
77	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 2002.5 mg (99.572%)	S		
78	Rapa = 8.2 mg (0.410%) PEG 400 = 1992.0 mg (99.590%)	S		
79	Rapa = 8.7 mg (0.433%) PEG 400 = 1998.8 mg (99.567%)	S		
80	Rapa = 8.6 mg (0.427%) PEG 400 = 2003.2 mg (99.573%)	S		
81	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 1999.3 mg (99.572%)	S		
82	Rapa = 9.0 mg (0.448%) PEG 400 = 2000.8 mg (99.552%)	S		
83	Rapa = 8.0 mg (0.397%) PEG 400 = 2008.8 mg (99.603%)	S		
84	Rapa = 8.5 mg (0.422%) PEG 400 = 2006.8 mg (99.578%)	S		
85	Rapa = 8.0 mg (0.399%) PEG 400 = 1998.2 mg (99.601%)	S		
86	Rapa = 8.5 mg (0.422%) PEG 400 = 2004.3 mg (99.578%)	S		
87	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 2002.5 mg (99.572%)	S		

10

20

30

40

【 0 5 2 7 】

【表 6】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
88	Rapa = 0.7 g (1.983%) EtOH = 1.4 g (3.966%) PEG 400 = 33.2 g (94.051%)	S		
89	Rapa = 0 g (0%) EtOH = 0.574 g (1.995%) PEG 400 = 28.2 g (98.005%)	S		
90	Rapa = 1.95 g (1.950%) EtOH = 4.05 g (4.050%) PEG 400 = 94.00 g (94.000%)	S		
91	Rapa = 0.0107 g (0.534%) EtOH = 0.0805 g (4.019%) PEG 400 = 1.912 g (95.447%)	S		なし, 80 μ L
92	Rapa = 0.0081 g (0.403%) EtOH = 0.0804 g (4.003%) PEG 400 = 1.920 g (95.594%)	S		なし, 100 μ L
93	Rapa = 1.992 g (2%) EtOH = 3.9419 (4%) PEG 400 = 93.95 g (94%)	S		
94	Rapa = 0.405 g (0.4%) EtOH = 4.24 g (4%) PEG 400 = 95.6 (95.6%)	S		
95	PEG 400 = 96 g (96%) EtOH = 3.9027 (4%)	S		
96	Rapa = 0.4020 g (0.402%) EtOH = 3.970 g (3.971%) PEG 400 = 95.600 g (95.627%)	S		
97	Rapa = 2.000 g (1.990%) EtOH = 4.000 g (3.980%) PEG 400 = 94.500 g (94.030%)	S		
98	PEG 400 = 96 g (96%) EtOH = 3.92 g (4%)	S		
99	Rapa = 0.4036 g (0.4%) EtOH = 3.9054 g (4%) PEG 400 = 95.6 (95.6%)	S		なし, 100 μ L
100	Rapa = 2.0025 g (2%) EtOH = 3.98 g (4%) PEG 400 = 94.00 g (94%)	S		あり, 1 μ L, 3 μ L, 20 μ L, 40 μ L
101	Rapa = 9.5 mg (0.472%) EtOH = 90.3 mg (4.485%) PEG 600 = 1913.5 mg (95.043%)	S		
102	Rapa = 44.6 mg (2.21%) EtOH = 86.1.0 mg (4.26%) PEG 600 = 1891.1 mg (93.53%)	S		
103	Rapa = 1.97 g (2%) EtOH = 4.10 g (4%) PEG 400 = 94.15 g (94%)	S		
104	Rapa = 1.95 g (2%) EtOH = 4.00 g (4%) PEG 400 = 94.0 g (94%)	S		
105	Rapa = 8.00 g (2%) PEG 400 = 376.0 g EtOH = 16.0 g (4%)	S		
106	Rapa = 6.00 g (2%) PEG 400 = 282.0 g (94%) EtOH = 12.0 g (4%)	S		
107	Rapa = 8.9 mg (0.4434%) EtOH = 80.3 mg (4.0006%) PEG 300 = 1918.0 mg (95.556%)	S		

【 0 5 2 8 】

【表 7】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
108	Rapa = 40.8 mg (2.00886%) EtOH = 110.0mg (5.41605%) PEG 300 = 1880.2 mg (92.57509%)	S		
109	Rapa = 9.9 mg (0.488%) EtOH = 86.7mg (4.277%) PEG 400/300(50/50) = 1930.3 mg (95.235%)	S		
110	デキサメタゾン = 142.5 mg (4.994%) PEG 400 = 2710.7 mg (95.006%)	SP	0.3305 μ m	あり, 30 μ L
111	デキサメタゾン = 134.3 mg (4.891%) PEG 400 = 2611.4 mg (95.109%)	SP	>10 μ m	
112	トリアムシノロン = 139.2 mg (5.087%) PEG 400 = 2597.4 mg (94.913%)	SP	3.98 μ m	あり, 30 μ L
113	トリアムシノロン = 135.3 mg (5.089%) PEG 400 = 2523.5 mg (94.911%)	SP	>10 μ m	
114	EtOH = 206.4 mg (4.121%) PEG 400 = 4801.6 mg (95.879%)	S		なし, 30 μ L
115	Rapa = 43.0 mg (2.144%) PEG 400 = 1962.3mg (97.8567%)	SP	61.4390 μ m	
116	Rapa = 40.0 mg (2.001%) PEG 400 = 1959.1mg (97.999%)	SP	3.7128 μ m	
117	Rapa = 42.9 mg (2.142%) PEG 400 = 1959.7mg (97.858%)	SP	2.7313 μ m	
118	Rapa = 100.8 mg (2.013%) PEG 400 = 4906.0 mg (97.987%)	SP	4.1063 μ m	
119	Rapa = 20.9 mg (0.42%) EtOH = 209.1mg (4.17%) PEG 400 = 4784.9 mg (95.41%)	S		
120	Rapa = 20.6 mg (0.41%) EtOH = 211.5mg (4.22%) 塩化ベンジル = 19.1 mg (0.38%) PEG 400 = 4762.0 mg (94.99%)	S		
121	Rapa = 20.1 mg (0.40%) EtOH = 211.5mg (4.22%) 塩化ベンジル = 2.3 mg (0.05%) PEG 400 = 4782.3 mg (95.34%)	S		
122	Rapa = 8.0 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376.0 g (94%)	S		
123	Rapa = 351.3 mg (2.006%) EtOH = 2353.1mg (4.093%) PEG 400 = 16448.2 mg (93.901%)	S		
124	Rapa = 2.2035 g (2%) EtOH = 4.45 g (4%) PEG 400 = 103.7 g (94%)	S		
125	Rapa = 515.5 mg (2.021%) PEG 400 = 24,993.8 mg (97.979%)	SP	18.1453 μ m	
126	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.0002 (0.002%)	S		
127	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.00037 (0.004%)	S		

【 0 5 2 9 】

【表 8】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
128	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.0081 (0.05%)	S		
129	Rapa = 243.2 mg (1.869%) EtOH = 4.88.4 mg (3.753%) PEG 400 = 12283.3 mg (94.378%)	S		
130	Rapa = 0.404 g (2%) EtOH = 0.8 g (4%) PEG 400 = 18.8 g (94%) BHT = 0.00051 (0.002%)	S		
131	Rapa = 0.6024 g (2%) EtOH = 1.2 g (4%) PEG 400 = 28.25 g (94%)	S		
132	Rapa = 2.001 g (2%) EtOH = 4.05 g (4%) PEG 400 = 94.45 g (94%)	S		
133	Rapa = 0.5155 g (2.057%) EtOH = 1.0198 g (4.070%) PEG 400 = 23.5225 g (93.873%)	S		
134	PEG 400 = 9.6 g (96%) EtOH = 0.4 g (4%)	S		
135	Rapa = 0.610 g (2%) EtOH = 1.2 g (4%) PEG 400 = 28.2 g (94%)	S		
136	Rapa = 24.6 mg (1.193%) EtOH = 91.1mg (4.418%) チロキサポール = 219.6 mg (10.649%) BSS = 1726.8 mg (83.740%)	S		
137	Rapa = 100.0 mg (1.993%) PEG 400 = 4916.9 mg (98.007%)	SP		
138	Rapa = 201.6 mg (4.005%) PEG 400 = 4831.5 mg (95.995%)	SP		
139	Rapa = 102.4 mg (2.036%) EtOH = 209.0 mg (4.154%) PEG 400 = 4719.3 mg (93.810%)	S		
140	Rapa = 10.3 mg (0.205%) EtOH = 27.4 mg (0.544%) PEG 400 = 4995.8 mg (99.251%)	S		あり, 10 μ L
141	Rapa = 10.6 mg (0.211%) EtOH = 208.4 mg (4.150%) PEG 400 = 4802.3 mg (95.639%)	S		なし, 10 μ L
142	Rapa = 31.5 mg (0.628%) EtOH = 67.1 mg (1.337%) PEG 400 = 4918.9mg (98.035%)	S		あり, 10 μ L
143	Rapa = 30.8 mg (0.613%) EtOH = 204.5 mg (4.073%) PEG 400 = 4786.1 mg (95.314%)	S		なし, 10 μ L, 100 μ L
144	Rapa = 103.5 mg (2.057%) EtOH = 207.1 mg (4.116%) PEG 400 = 4720.8 mg (93.827%)	S		あり, 10 μ L
145	Rapa = 283.0 mg (2.020%) EtOH = 566.1 mg (4.041%) PEG 400 = 13,160.8 mg (93.939%)	S		
146	Rapa = 280.1 mg (1.998%) EtOH = 565.2 mg (4.033%) PEG 400 = 13,171.7 mg (93.969%)	S		

【 0 5 3 0 】

【表 9】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
147	Rapa = 201.6 mg (3.000%) PEG 400 = 6518.8 mg (97.000%)	SP		
148	Rapa = 31.9 mg (1.019%) ベンジルアルコール = 1021.9 mg (20.070%) ゴマ油 = 4017.9 mg (78.911%)	S		
149	Rapa = 51.5 mg (1.03%) ベンジルアルコール = 259.9 mg (5.19%) ゴマ油 = 4694.3 mg (93.78%)	S		
150	Rapa = 5.96 g (2%) EtOH = 12.0 g (4%) PEG 400 = 282.0 g (94%)	S		
151	Rapa = 54.5 mg (1.07%) ベンジルアルコール = 1014.3 mg (19.95%) オリーブ油 = 4014.8 mg (78.98%)	S		
152	Rapa = 0 mg (0.00%) ベンジルアルコール = 269.4 mg (5.421%) チロキサポール = 608.2 mg (12.238%) ゴマ油 = 4092.2 mg (82.341%)	S		
153	Rapa = 76.3 mg (1.75%) ベンジルアルコール = 307.0 mg (7.06%) チロキサポール = 607.8 mg (13.97%) ゴマ油 = 3000.5 mg (68.97%) Span 80 = 63.1 mg (1.45%) EtOH = 295.5 mg (6.79%)	S		
154	形態番号 150 = 200 g (99.998%) BHT = 0.004 g (0.002%)	S		
155	Rapa = 51.0 mg (0.87%) EtOH = 642.3 mg (10.93%) ベンジルアルコール = 431.8 mg (7.34%) ゴマ油 = 4753.7 mg (80.86%)	S		
156	Rapa = 51.4 mg (1.03%) ベンジルアルコール = 518.4 mg (10.34%) オリーブ油 = 4444.7 mg (88.64%)	S		
157	Rapa = 8.1 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376.0 g (94%)	S		
158	形態番号 157 = 225.00 g (99.998%) BHT = 0.0045 g (0.002%)	S		
159	Rapa = 8.1 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376 g (94%)	S		
160	形態番号 159 = 112.0 g (99.998%) BHT = 0.00224 g (0.002%)	S		
161	形態番号 159 = 112.0 g (99.998%) BHT = 0.0019 g (0.002%)	S		
162	Rapa = 55.4 mg (1.10%) EtOH = 112.7 mg (2.25%) ベンジルアルコール = 157.8 mg (3.15%) 綿実油 = 4688.0 mg (93.50%)	S		
163	Rapa = 5.005 g (1%) EtOH = 10.0 g (2%) PEG 400 = 485.5 g (97%)	S		
164	PEG-400 = 9.82 g (98%) EtOH = 0.235 g (2%)	S		
165	形態番号 163 = 100.25 g (99.998%) BHT = 0.0026 g (0.002%)	S		

【 0 5 3 1 】

【表 10】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
166	Rapa = 203.1 mg (2.025%) F68 = 30.3 mg (0.303%) 滅菌水 = 9792.6 mg (97.672%)	SP	2.8651 μm	
167	Rapa = 201.4 mg (2.0005%) Tween 20 = 43.9 mg (0.436%) 滅菌水 = 9822.8 mg (97.564%)	SP	1.0984 μm	
168	EtOH = 0.8301 g (4.144%) PEG 400 = 19.2014 g (95.856%)	S		
169	形態番号 168 = 300 μl	S		
170	形態番号 168 = 250 μl 形態番号 154 = 50 μl	S		
171	形態番号 168 = 200 μl 形態番号 154 = 100 μl	S		
172	形態番号 168 = 150 μl 形態番号 154 = 150 μl	S		
173	形態番号 154 = 300 μl	S		
174	Rapa = 102.2 mg (2.041%) F68 = 16.0 mg (0.32%) 滅菌水 = 4889.0 mg (97.639%)	SP	0.4165 μm	
175	Rapa = 101.1 mg (2.010%) Tween 20 = 27.7 mg (0.551%) 滅菌水 = 4901.0 mg (97.439%)	SP	0.5294 μm	
176	BSS+ = 0 μl 滅菌水 = 0 μl 形態番号 154 = 1000 μl	S		
177	BSS+ = 200 μl 滅菌水 = 0 μl 形態番号 154 = 800 μl	SP		
178	BSS+ = 400 μl 形態番号 154 = 600 μl	SP		
179	BSS+ = 500 μl 形態番号 154 = 500 μl	SP		
180	BSS+ = 600 μl 形態番号 154 = 400 μl	SP		
181	BSS+ = 800 μl 形態番号 154 = 200 μl	SP		
182	滅菌水 = 200 μl 形態番号 154 = 800 μl	SP		
183	滅菌水 = 400 μl 形態番号 154 = 600 μl	SP		
184	滅菌水 = 500 μl 形態番号 154 = 500 μl	SP		
185	滅菌水 = 600 μl 形態番号 154 = 400 μl	SP		
186	滅菌水 = 800 μl 形態番号 154 = 200 μl	SP		
187	BSS+ = 2536.9 mg (49.98%) 形態番号 154 = 2538.7 mg (50.02%)	SP	60.2075 μm	
188	滅菌水 = 2515.6 mg (49.84%) 形態番号 154 = 2532.2 mg (50.16%)	SP	617.5157 μm	
189	F68 = 12.6 mg (0.25%) 滅菌水 = 2524.7 mg (49.79%) 形態番号 154 = 2533.1 mg (49.96%)	SP	70.6089 μm	

【0532】

【表 1 1】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
190	Rapa = 2.0225 g (2%) EtOH = 3.65 g (4%) PEG 400 = 94.0 g (94%) BHT = 0.002 g (0.002%)	S		
191	F68 = 12.1 mg 滅菌水 = 2558.9 mg 形態番号 154 = 2556.4 mg	SP		
192	F68 = 19.8 mg 滅菌水 = 2564.1 mg 形態番号 154 = 2557.5 mg	SP		
193	F68 = 25.3 mg 滅菌水 = 2575.1 mg 形態番号 154 = 2572.9 mg	SP		
194	F68 = 32.4 mg 滅菌水 = 2572.1 mg 形態番号 154 = 2562.1 mg	SP		
195	F68 = 38.3 mg 滅菌水 = 2563.2 mg 形態番号 154 = 2573.5 mg	SP		
196	F68 = 43.6 mg 滅菌水 = 2541.1 mg 形態番号 154 = 2556.0 mg	SP		
197	F68 = 51.2 mg 滅菌水 = 2594.5 mg 形態番号 154 = 2594.1 mg	SP		
198	PEG 400 = 1920 g (96%) EtOH = 80 g (4%)	S		
199	形態番号 168 = 1000 μ l	S		
200	形態番号 168 = 200 μ l 形態番号 154 = 800 μ l	S		
201	形態番号 168 = 400 μ l 形態番号 154 = 600 μ l	S		
202	形態番号 168 = 500 μ l 形態番号 154 = 500 μ l	S		
203	形態番号 168 = 600 μ l 形態番号 154 = 400 μ l	S		
204	形態番号 168 = 800 μ l 形態番号 154 = 200 μ l	S		
205	PEG 400 = 200 μ l 形態番号 154 = 800 μ l	S		
206	PEG 400 = 400 μ l 形態番号 154 = 600 μ l	S		
207	PEG 400 = 500 μ l 形態番号 154 = 500 μ l	S		
208	PEG 400 = 600 μ l 形態番号 154 = 400 μ l	S		
209	PEG 400 = 800 μ l 形態番号 154 = 200 μ l	S		
210	Phosal 50PG = 6735.0 mg (99.002%) Tween 80 = 67.9 mg (0.998%)	S		
211	Rapa = 2.0047 g (2%) EtOH = 4.00 g (4%) PEG 400 = 94.05 g (94%)	S		
212	Phosal 50PG = 20.0662 g (98.999%) Tween 80 = 0.2029 g (1.001%)	S		

【 0 5 3 3 】

【表 1 2】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
213	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
214	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
215	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
216	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
217	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
218	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
219	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
220	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
221	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
222	形態番号 154 = 1000 μ l	S		
223	形態番号 154 = 1000 μ l	S		
224	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
225	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
226	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		
227	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
228	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
229	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		
230	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
231	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
232	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		
233	形態番号 154 = 200 μ l 形態番号 168 = 800 μ l	S		
234	形態番号 154 = 200 μ l 形態番号 168 = 800 μ l	S		
235	形態番号 154 = 200 μ l 形態番号 168 = 800 μ l	S		
236	形態番号 154 = 200 μ l 形態番号 168 = 800 μ l	S		
237	形態番号 154 = 200 μ l PEG 400 = 800 μ l	S		
238	形態番号 154 = 200 μ l PEG 400 = 800 μ l	S		
239	形態番号 154 = 200 μ l BSS+ = 800 μ l	SP		
240	形態番号 154 = 200 μ l BSS+ = 800 μ l	SP		

【 0 5 3 4 】

【表 13】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
241	形態番号 154 = 200 μ l BSS+ = 800 μ l	SP		
242	形態番号 154 = 100 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		なし, 10 μ L
243	形態番号 154 = 100 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		あり, 10 μ L
244	形態番号 154 = 100 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		あり, 10 μ L
245	形態番号 154 = 100 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
246	形態番号 154 = 400 μ l 形態番号 168 = 900 μ l	S		なし, 10 μ L
247	形態番号 154 = 400 μ l PEG 400 = 900 μ l	S		あり, 10 μ L
248	形態番号 154 = 400 μ l BSS+ = 900 μ l	SP		あり, 10 μ L
249	形態番号 154 = 400 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
250	形態番号 154 = 100 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
251	形態番号 154 = 100 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
252	形態番号 154 = 100 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
253	形態番号 154 = 200 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 800 μ l	SP		
254	形態番号 154 = 200 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 800 μ l	SP		
255	形態番号 154 = 200 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 800 μ l	SP		
256	形態番号 154 = 400 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
257	形態番号 154 = 400 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
258	形態番号 154 = 400 μ l BSS+/CMC(0.5%) = 900 μ l	SP		
259	EtOH = 17.1 mg (0.57%) PEG 400 = 2997.3 mg (99.43%)	S		
260	EtOH = 40.8 mg (1.35%) PEG 400 = 2980.2 mg (98.65%)	S		
261	EtOH = 47.1 mg (1.57%) PEG 400 = 2950.1 mg (98.43%)	S		
262	Rapa = 2.0032 g (2%) EtOH = 3.92 g (4%) PEG 400 = 94.00 g (94%)	S		
263	トリアムシノロンアセトミド = 80.8 mg (4.04%) PEG 400 = 1920.8 mg (95.96%)	SP		
264	グローブボックス中で充填された NFF-0007	S		
265	PEG 400 = 9.598 g (96%) EtOH = 0.4052 (4%)	S		
266	トリアムシノロンアセトミド = 42.2 mg (4.123%) PEG 400 = 981.3 mg (95.877%)	SP		

【0535】

【表 1 4】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
267	Phosal 50PG = 20.0783 g (99.00835%) Tween 80 = 0.2011 g (0.99165%)	S		
268	PEG 400 = 96.1 g (96%) EtOH = 4.00 g (4%)	S		
269	Rapa = 0.4001 g (2%) EtOH = 0.80 g (4%) PEG 400 = 18.8 g (94%)	S		
270	滅菌水 = 9955.8 mg (99.27%) 高粘性 CMC = 47.8 mg (0.48%) Tween 80 = 25.4 mg (0.25%)	S		
271	滅菌水 = 9947.5 mg (99.00%) 中粘性 CMC = 75 mg (0.75%) Tween 80 = 25.1 mg (0.25%)	S		
272	Rapa = 41 mg (2.01%) 形態番号 270 = 2000 mg (97.99%)	SP		
273	Rapa = 40.2 mg (1.97%) MSF-03-172-07E = 2000 mg (98.03%)	SP		
274	NMP (Pharmasolve [®]) = 1280.5 mg (65.89%) PLGA 75/25 = 662.9 mg (34.11%)	S		
275	NMP (Pharmasolve [®]) = 1573.3 mg (80.50%) PLGA 75/25 = 381.0 mg (19.50%)	S		
276	NMP (Pharmasolve [®]) = 1009.7 mg (49.8%) PLGA 75/25 = 1001.6 mg (50.20%)	S		あり, 10 µL
277	滅菌水 = 14934.0 mg (99.25%) 中粘性 CMC = 112.4 mg (0.75%)	S		
278	プロピレングリコール = 1893.7 mg (93.85%) EtOH = 83.8 mg (4.16%) Rapa = 40.2 mg (1.99%)	S		あり, 10 µL
279	プロピレングリコール = 1946.2 mg (95.68%) ベンジルアルコール = 47.1 mg (2.31%) Rapa = 40.8 mg (2.01%)	S		あり, 10 µL
280	PEG 300 = 1894.1 mg (93.74%) EtOH = 40.1 mg (1.98%) Rapa = 86.4 mg (4.28%)	S		あり, 10 µL
281	PEG 300 = 1925.5 mg (95.88%) EtOH = 39.8 mg (1.98%) Rapa = 43.0 mg (2.14%)	S		あり, 10 µL, 30 µL
282	Rapa = 100.6 mg (2.01%) MSF-03-176-02 = 4910.8 mg (97.99%)	SP		あり, 10 µL, 30 µL
283	Rapa = 11.5 mg (0.57%) PEG 300 = 2012.5 mg (99.43%)	S		
284	Rapa = 10.3 mg (0.51%) PEG 400 = 2017.2 mg (99.49%)	S		
285	Rapa = 9.8 mg (0.486%) PEG 600 = 2005.9 mg (99.51%)	S		
286	タクロリムス = 42.7 mg (2.11%) EtOH = 46.0 mg (2.27%) PG = 1938.7 mg (95.62%)	S		

10

20

30

40

【 0 5 3 6 】

【表 15】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
287	タクロリムス = 40.7 mg (2.01%) EtOH = 43.0 mg (2.12%) PEG 300 = 1942.1 mg (95.87%)	S		
288	タクロリムス = 40.3 mg (1.99%) EtOH = 43.8 mg (2.16%) PEG 400 = 1942.3 mg (95.85%)	S		
289	タクロリムス = 40.8 mg (2.03%) EtOH = 44.5 mg (2.21%) PEG 600 = 1924.0mg (95.76%)	S		
290	Rapa = 61.0 mg (3.17%) NMP = 1226.54 mg (63.80%) PLGA 75/25 = 634.96 mg (33.03%)	S		
291	Rapa = 100.2 mg (5.13%) NMP = 1492.95 mg (76.37%) PLGA 75/25 = 361.65 mg (18.50%)	S		
292	Rapa = 62.9 mg (3.04%) NMP = 1103.8g mg (53.40%) PLGA 75/25 = 900.2 mg (43.56%)	S		
293	Rapa = 62.4 mg (3.00%) NMP = 1205.1 mg (58.11%) PLGA 75/25 = 806.4 mg (38.89%)	S		
294	滅菌水 +1% 中粘性 CMC = 4909.1 mg (97.99%) Rapa = 100.5 mg (2.01%)	SP		
295	滅菌水 +1% 高粘性 CMC = 4903.8 mg (97.96%) Rapa = 101.9 mg (2.04%)	SP		
296	Rapa = 40.5 mg (2.03%) NMP = 1958.7 mg (97.97%)	S		
297	Rapa = 20.5mg (2.0%) DMA = 41.4mg (4.0%) PVP = 35.0mg (3.4%) H2O = 934.7mg (90.6%)	SP		
298	Rapa = 10.6mg (2.0%) DMA = 10.6mg (2.0%) PEG 400 = 506.1mg (96%)	S		
299	Rapa = 5.2mg (2.0%) PEG 400 中 1% DMA = 257.4 mg (98%)	SP		
300	Rapa = 20.0mg (2.0%) DMA = 7.8mg (0.8%) PEG 400 = 974mg (97.2%)	S		
301	Rapa = 20.1mg (1.3%) DMA = 19.5mg (1.3%) PEG 400 = 1449.6mg (97.3%)	S		
302	Rapa = 20.0mg (2.0%) PVP = 10.8mg (1.1%) PEG 400 = 994.5mg (97.0%)	SP		
303	Rapa = 20.4mg (2.0%) PVP = 24.5mg (2.4%) PEG 400 = 990.7mg (95.7%)	SP		
304	Rapa = 25.5mg (2.4%) PVP = 51.9mg (4.8%) PEG 400 = 1000.6mg (92.8%)	SP		
305	Rapa = 22.5mg (2.3%) BA = 27.5mg (2.7%) PEG 400 = 950.7mg (95.0%)	S		

10

20

30

40

【表 16】

形態番号	組成物 (mg), % (w/w)	処方物の種類	粒子径の中央値	NDMの形成、 注入体積
306	Rapa = 30.2mg (2.3%) PVP = 240.9mg (18.6%) PEG 400 = 1021.2mg (79.0%)	SP		
307	Rapa = 8.7mg (3.1%) H ₂ O 中 1% PVP = 273 mg (96.9%)	SP		
308	Rapa = 12.6mg (2.53%) H ₂ O 中 5% PVP = 501.6 mg (97.5%)	SP		
309	Rapa = 20.3mg (3.8%) H ₂ O 中 10% PVP = 513.9 mg (96.2%)	SP		
310	Rapa = 100.5mg (2.0%) DMA = 67.8mg (1.4%) PEG 400 = 4838.3mg (96.6%)	S		あり, 10 μ L
311	Rapa = 96.8mg (1.9%) BA = 157.5mg (3.2%) PEG 400 = 4748.7mg (94.9%)	S		あり, 10 μ L
312	Rapa = 105.8mg (2.1%) DMA = 5.63mg (0.1%) PEG 400 = 4888.9mg (97.8%)	S		
313	Rapa = 20.2mg (2.0%) PVP = 99.2mg (9.9%) H ₂ O = 882.3mg (88.1%)	SP		
314	Rapa = 100.3mg (2.0%) PVP = 251.4mg (5.0%) H ₂ O = 4662.8mg (93.0%)	SP		
315	Rapa = 20.3mg (2.0%) DMA = 983.9mg (98%)	S		
316	トリアムシノロン = 22.8mg (2.0%) DMA = 12.0mg (1.1%) PEG 400 = 1104.5mg (96.9%)	S		あり, 10 μ L
317	トリアムシノロン = 1.0mg (0.1%) EtOH = 49.30mg (4.0%) PEG 400 = 1191.9mg (96.0%)	S		
318	トリアムシノロン = 18.7mg (0.9%) PEG 400 = 959.8mg (99.1%)	S		
319	トリアムシノロン = 25.5mg (1.3%) EtOH = 83.0mg (4.1%) PEG 400 = 1905.6mg (94.6%)	S		
320	デキサメタゾン = 20.4mg (1.2%) EtOH = 71.7mg (4.1%) PEG 400 = 1737.6mg (98.8%)	S		
321	デキサメタゾン = 27.5mg (2.0%) DMA = 5.6mg (0.4%) PEG 400 = 1347.3mg (97.6%)	S		あり, 10 μ L
322	Rapa = 9.1mg (0.152%) EtOH = 90.9mg (1.514%) F127 = 262.8mg (4.378%) 水 = 1489.1mg (24.804%) ゴマ油 = 4151.5mg (69.152%)	E		
323	Rapa = 24.4mg (0.625%) Phosal 50PG = 203.1mg (5.201%) EtOH = 166.8mg (4.272%) Labrafac CC = 1502.8mg (38.486%) ゴマ油 = 2007.7mg (51.416%)	E		
324	形態番号 174 と 2mm ピーズ	SP	0.4929 μ m	
325	形態番号 175 と 2mm ピーズ	-SP	0.4804 μ m	

【0538】

【表 17】

表2 房水のラパマイシン濃度

2% Rapamycin-PEG-EtOH H溶液の注入	ラパマイシンの平均濃度 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)
1.0 μ L硝子体内	0.438 (注入1日後)	0.141
3.0 μ L硝子体内	0.355 (注入1日後)	0.234
3.0 μ L 結膜下	0.338 (注入1日後)	0.122
5.0 μ L前房内	0.167 (注入14日後)	0.183
10.0 μ L前房内	0.004 (注入14日後)	0.006

10

【図面の簡単な説明】

【0539】

【図1】図1A～図1Cは、液体処方物を眼の硝子体に注入した後の非分散系の塊の生成を模式的に示した図であり、いくつかの変形例もあると考えられる。

【図2】図2は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に1.256%ラパマイシンを水、エタノールおよびF127 (Lutrol) に溶解した溶液を結膜下注入した20日後、40日後、67日後、および90日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜および強膜：ng/mg。

【図3】図3は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に5%ラパマイシンをPEG400およびエタノールに溶解した溶液を結膜下注入した14日後、35日後、62日後、および85日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。硝子体中に存在するラパマイシンの濃度 (ng/mL) は注入2日後も示している。

20

【図4】図4は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に5%ラパマイシンをPEG400およびエタノールに溶解した溶液を硝子体内注入した14日後、35日後、62日後、および90日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。硝子体中に存在するラパマイシンの濃度 (ng/mL) は注入2日後も示している。

【図5】図5は、6%のラパマイシンをPEG400で懸濁させた懸濁物を10 μ L (図4A)、20 μ L (図4B)、および40 μ L (図4C) 硝子体内注入した8日後のウサギの眼の画像を示す図である。

30

【図6】図6は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に4.2%ラパマイシンをエタノール、PVP K90、PEG 400、およびEudragit RL 100に溶解した溶液を結膜下注入した7日後、32日後、45日後、および90日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

【図7】図7は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に3%ラパマイシンをPEG400で懸濁させた懸濁物を結膜下注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

40

【図8】図8は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に3%ラパマイシンをPEG400で懸濁させた懸濁物を硝子体内注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度、および注入63日後および91日後の硝子体のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

【図9】図9は、ウサギの眼の硝子体、網膜脈絡膜組織、および強膜に2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を結膜下注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度を示す図である。硝子体：ng/mL、網膜脈絡膜組織および強膜：ng/mg。

50

【図10】図10は、ウサギの眼の網膜脈絡膜組織、および強膜に2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を硝子体内注入した14日後、42日後、63日後、および91日後のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

【図11】図11は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を硝子体内注入した63日後および91日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

【図12】図12は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を20μL、40μL、および60μLの投薬量で結膜下注入した5日後、30日後、60日後、90日後および120日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

10

【図13】図13は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を20μL、40μL、および60μLの投薬量で結膜下注入した5日後、30日後、60日後、90日後および120日後のウサギの眼の網膜脈絡膜組織のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

【図14】図14は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を20μLおよび40μLの投薬量で、および0.4%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を100μLの投薬量で結膜下注入した5日後、30日後、60日後、90日後および120日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mL) を示す図である。

【図15】図15は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を20μLおよび40μLの投薬量で、および0.4%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を100μLの投薬量で結膜下注入した5日後、30日後、60日後、90日後および120日後のウサギの眼の網膜脈絡膜組織のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

20

【図16】図16は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で1回、60μLの投薬量で1回、30μLの投薬量で2回、および30μLの投薬量で3回結膜下注入した5日後および14日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mL) を示す図である。

【図17】図17は、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で1回、60μLの投薬量で1回、30μLの投薬量で2回、および30μLの投薬量で3回結膜下注入した5日後および14日後のウサギの眼の網膜脈絡膜組織のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

30

【図18】図18は、3%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で1回、30μLの投薬量で1回、および30μLの投薬量で3回結膜下注入した5日後、14日後および30日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mL) を示す図である。

【図19】図19は、3%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で1回、30μLの投薬量で1回、および30μLの投薬量で3回結膜下注入した5日後、14日後および30日後のウサギの眼の網膜脈絡膜組織のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

40

【図20】図20は、0.2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で、0.6%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で硝子体内注入した5日後、30日後および90日後のウサギの眼の網膜脈絡膜組織のラパマイシン濃度 (ng/mg) を示す図である。

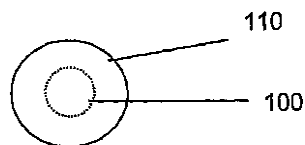
【図21】図21は、0.2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で、0.6%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で、2%ラパマイシンをエタノールおよびPEG400で溶解させた溶液を10μLの投薬量で硝子体内注入した5日後、30日後および90日後のウサギの眼の硝子体のラパマイシン濃度 (ng/mL) を示す図である。

50

【図 2 2】図 2 2 は、ウサギの眼の房水、角膜、および網膜脈絡膜組織に 2 % ラパマイシンをエタノールおよび P E G 4 0 0 に溶解した溶液 4 0 μ L を結膜下注入した 1 日後、4 日後、7 日後、1 1 日後、1 4 日後、2 1 日後、2 8 日後、3 5 日後、5 4 日後、および 5 6 日後のラパマイシン濃度を示す図である。房水：n g / m L、角膜および網膜脈絡膜組織：n g / m g。

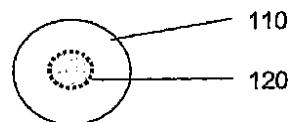
【図 1 A】

Figure 1A



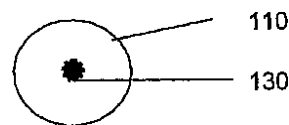
【図 1 B】

Figure 1B



【図 1 C】

Figure 1C



【図 2】

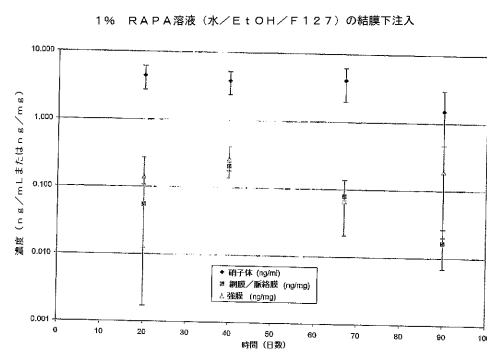


Figure 2

【図 3】

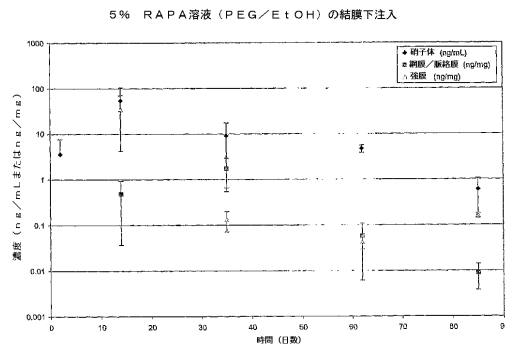


Figure 3

【図 4】

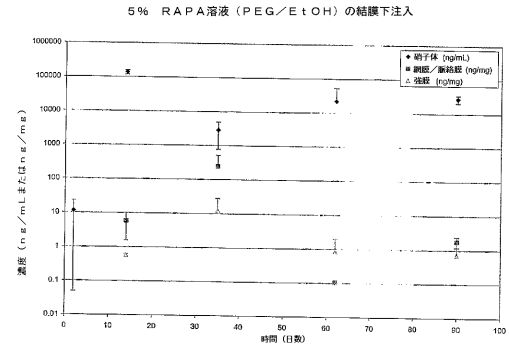
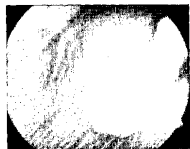
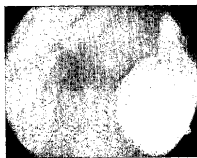


Figure 4

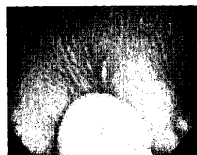
【図 5】



A.



B.



C.

Figure 5

【図 6】

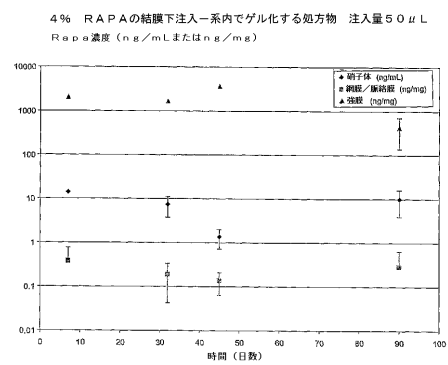


Figure 6

【図 7】

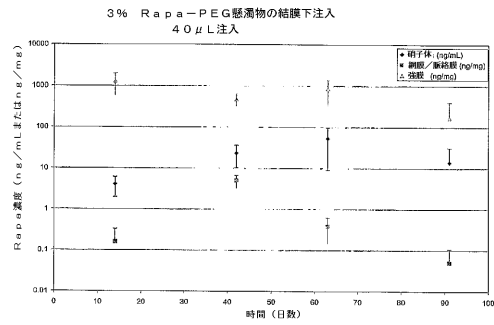


Figure 7

【図 8】

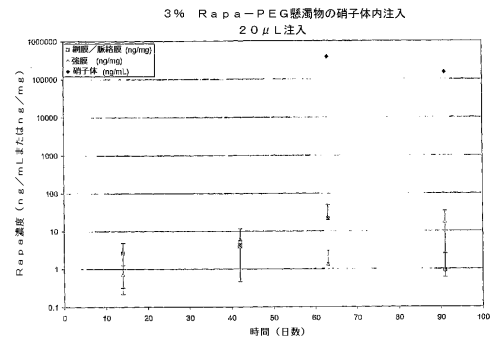


Figure 8

【図 9】

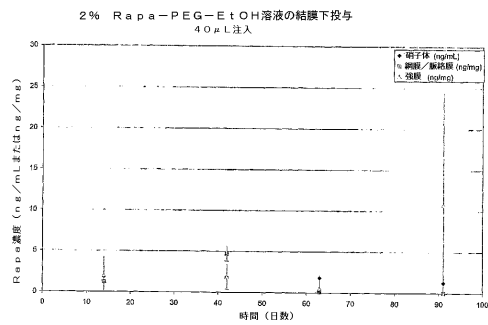


Figure 9

【図 10】

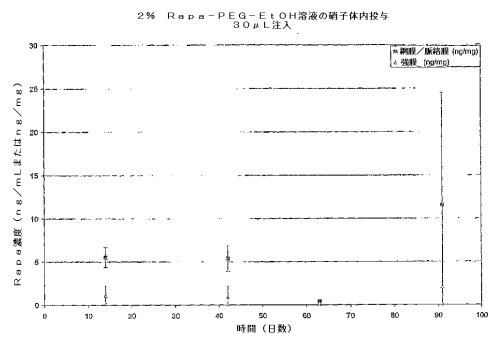


Figure 10

【図 1 1】

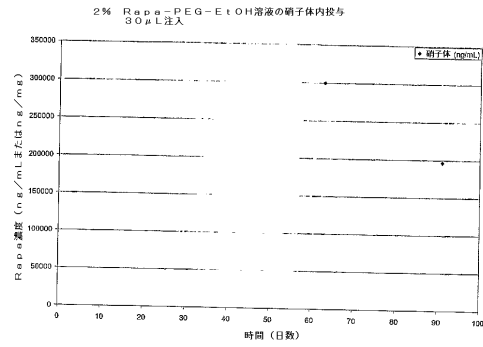


Figure 11

【図 1 3】

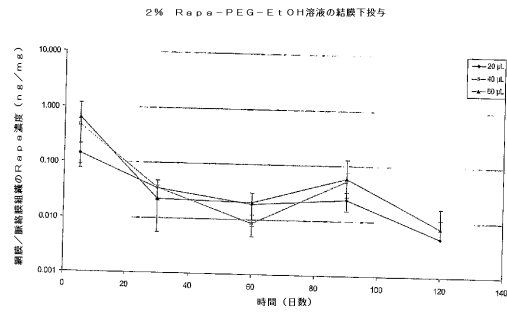


Figure 13

【図 1 2】

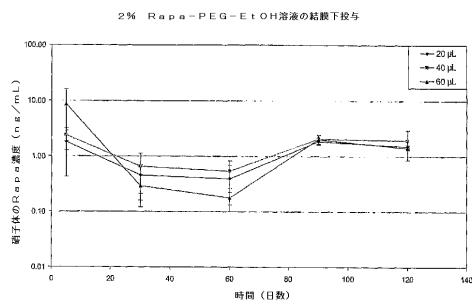


Figure 12

【図 1 4】

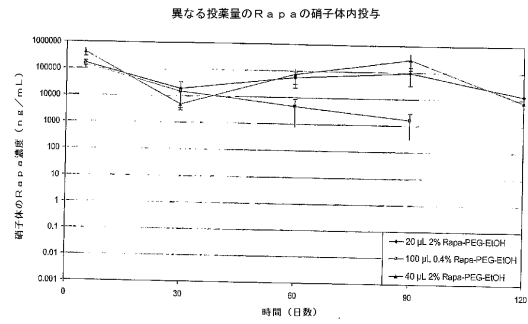


Figure 14

【図 1 5】

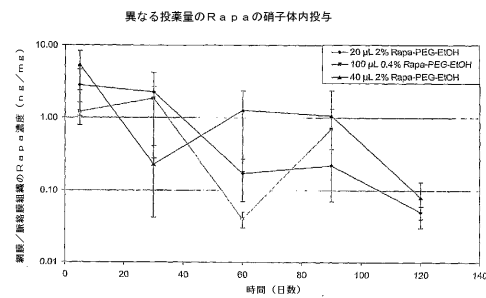


Figure 15

【図 1 7】

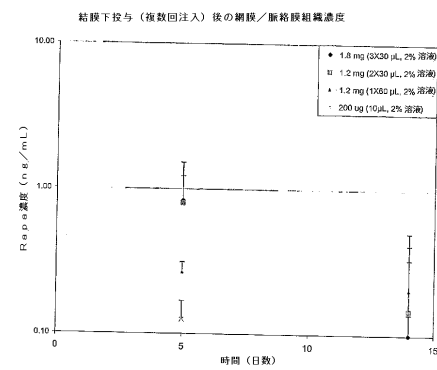


Figure 17

【図 1 6】

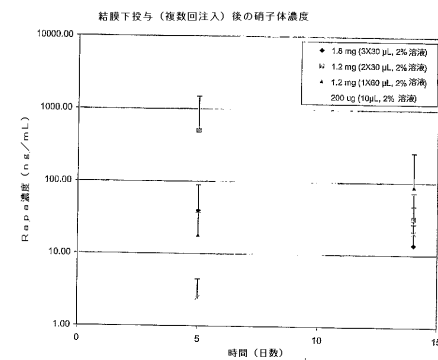


Figure 16

【図 18】

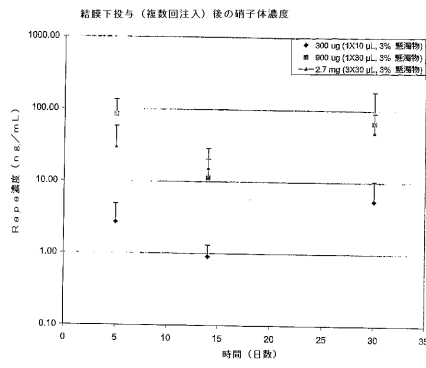


Figure 18

【図 19】

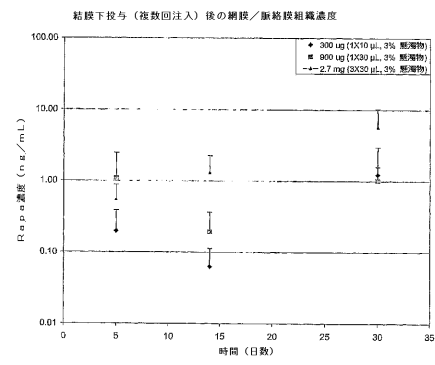


Figure 19

【図 20】

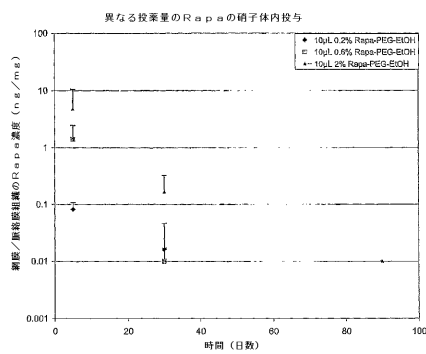


Figure 20

【図 21】

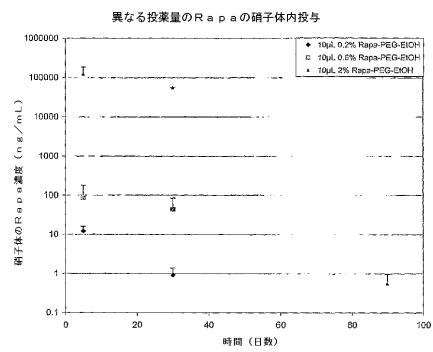


Figure 21

【図 22】

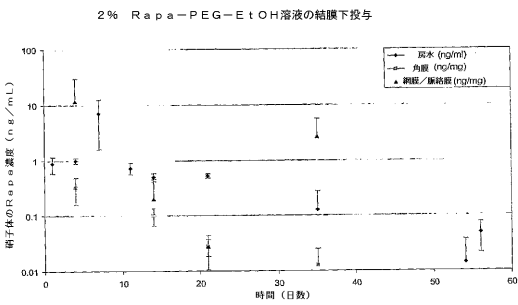


Figure 22

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/664,040

(32)優先日 平成17年3月21日(2005.3.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 ニバギオリ, ティエリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94027, アサートン, ルピン レーン 99

(72)発明者 ウェーバー, デイビッド エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア, ダンビル, ブラックホーク ドライブ 5427

(72)発明者 ファルーク, シディク モハメッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94560, ニューアーク, アマリリス プレイス 38
390

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 国際公開第2004/027027 (WO, A1)

国際公開第2005/002625 (WO, A1)

国際公開第2003/075885 (WO, A1)

国際公開第2003/097009 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 31/00-33/44

A61K 38/00-49/22

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)