

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/050060 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/06, 9/10, 47/12, 47/34, 47/38, 31/573, A61P 27/02, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015450
- (22) 国際出願日: 2003年12月3日 (03.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-352230 2002年12月4日 (04.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 和人 (YAMADA, Kazuhito) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 桑野 光明 (KUWANO, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG DELIVERY SYSTEM USING SUBCONJUNCTIVAL DEPOT

(54) 発明の名称: 結膜下デポによるドラッグデリバリーシステム

(57) Abstract: A drug delivery system for posterior segment of eyeball in which subconjunctival administration of a pharmaceutical composition comprising a drug and a base is effected so as to attain formation of a depot using a base material and in which sustained release of the drug from the depot is carried out so as to realize maintaining of effective drug concentration. This pharmaceutical composition comprises a base being in the form of a gel under the conjunctiva and a drug suspended in the base.

(57) 要約: 本発明は、薬物と基剤を含む医薬組成物を結膜下に投与して基材によりデポを形成し、デポから薬物を徐放させ薬物の有効濃度の持続を可能にする、後眼部へのドラッグデリバリーシステムを提供する。医薬組成物は、結膜下でゲルの形態をとる基剤と、基剤中に懸濁した薬物とを含んで成る。



WO 2004/050060 A1

明 細 書

結膜下デポによるドラッグデリバリーシステム

5 技術分野

本発明は、網膜、脈絡膜、視神経、硝子体または水晶体等の後眼部へのドラッグデリバリーシステム（以下 DDS と略称する）に関するものである。

10 背景技術

網膜、脈絡膜、視神経、硝子体および水晶体等の後眼部における疾患には難治性疾患が多く、その効果的な薬物治療法の開発が望まれている。眼疾患に対しては、薬物を点眼投与して治療するのがもっとも一般的であるが、網膜、脈絡膜、
15 視神経、硝子体および水晶体等の後眼部へは薬物がほとんど移行しない。また、移行しても組織中の薬物濃度を持続させるのは極めて困難である。

そこで、後眼部疾患に対する薬物の投与方法として、静脈注射、経口投与、硝子体注射が試みられている。静脈注射や
20 経口投与では、ターゲット部位である後眼部への薬物の移行量は極微量であり、且つ、期待しない薬物の全身作用（副作用）が強く現れることもある。

硝子体注射は、眼内に薬物を直接注入するので、後眼部への薬物移行量は静脈注射や経口投与に比べ多い。硝子体注射
25 による後眼部への薬物デリバリーについては、Journal of ocular pharmacology and therapeutics,(2001) 17/4, 393-401 に総説としてまとめられている。しかし、硝子体注

射は高度な技術を必要とする投与方法であり、相当の苦痛を伴うので患者の負担も大きく、複数回の投与は極めて困難である。

これらの投与方法に対し、結膜下注射は、手技は比較的簡便で、硝子体注射に比べ眼組織の障害が少なく、且つ患者への負担も少ない。結膜下注射後の後眼部への薬物の移行性も報告されているが (Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 18(3) 250-255, 1979 参照)、半減期は非常に短く、薬物の後眼部組織中濃度を長期間持続させるのは困難である。そこで、薬物の組織中濃度を持続させるためには頻回投与が必要となるが、頻回投与は患者への負担が大きくなる。

そこで頻回投与を回避するため、薬物の濃度を長時間持続させる必要が生じてくる。

その一つとして、基剤に高分子を用いてゲル化を図り、製剤の粘度を高めることによって薬物濃度を長時間持続させる方法が知られている。このような製剤の粘度を高める高分子としては、汎用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が知られている。これらの高分子の他に、生体側のある因子の変化によってゲル化するものも知られており、温度変化によってゲル化する熱感受性ゲル、イオンによってゲル化するイオン感受性ゲル、pH 変化によってゲル化する pH 感受性ゲル等がある。熱感受性ゲルとしては、体温以下の温度では液体で、体温まで温度を上げるとゲル化するメチルセルロース、クエン酸およびポリエチレングリコールからなる混合物 (特許 272

9859号公報参照)や、体温以上の温度では液体で体温まで温度を下げるとゲル化するポリカプロラクトンとポリエチレングリコールからなる重合体(特開平8-176016公報参照)が知られている。適用し得るゲル化剤はこれらの例
5 示に限定されるものではない。

これまでに、ゲルを用いた眼科分野のDDSの例として、チモロールを熱感受性ゲルに溶解した製剤を点眼投与すると房水中のチモロール濃度が持続されたという報告や(特許2729859号公報参照)、マイトマイシンCを熱感受性ゲル
10 基剤に溶解した製剤を結膜下に投与したときの強膜、結膜への移行性についての報告がある(British Journal of Ophthalmology 1997;81:72-75参照)。

しかしながら、従来の技術では後眼部組織における薬物濃度を長時間持続させるには十分ではなく、後眼部へ薬物を徐
15 放し薬物の有効濃度が長時間持続可能なDDSの開発が望まれていた。

発明の開示

そこで本発明者らは、先ず、薬物と基剤を含む医薬組成物を結
20 膜下に投与して基剤によりデポを形成することに着目し、デポから薬物を徐放させ薬物の有効濃度の持続を可能にする方法について鋭意研究を行った。

その結果、少なくとも結膜下投与後にゲルの形態をとる基剤に薬物を瞬時に溶解しない状態で含有させることにより、優れた
25 DDSが得られることを見出した。

すなわち、本発明によるDDSは、薬物と基剤を含む医薬組成物を結膜下に投与して基剤によりデポを形成し、該デポが

ら薬物を徐放させ薬物の有効濃度の持続を可能にする、後眼部へのドラッグデリバリーシステムであって、該医薬組成物は、結膜下では（すなわち少なくとも結膜下投与後には）ゲルの形態をとる基剤と、該基剤中に懸濁している薬物とを含んで成るものである。

また、本発明による結膜下注射剤は、結膜下では（すなわち少なくとも結膜下投与後には）ゲルの形態をとる基剤に薬物が懸濁されて成る注射剤であって、注射剤の基剤が結膜下にデポを形成し、該デポから薬物が徐放されることによって後眼部組織中の薬物濃度の持続を可能にするものである。

ここで、「少なくとも結膜下投与後に」とは、医薬組成物の結膜下投与の前（すなわち投与時）にはそうであってもなくてもよいが、投与後には必ずそうである、という意味である。

本発明でいうデポ（depot）とは、医薬組成物が組織中に少なくとも1週間以上の長期間に亘って分散せず、まとまりのある状態で組織中に貯蔵されていること、すなわち、組織中でゲルの形態をとる基剤中に薬物が上記の期間に亘って貯蔵されること、および、組織中でゲルの形態をとる基剤により形成された貯蔵庫であって、これに薬物を上記の期間に亘って貯蔵するものを意味する。

本発明で使用される基剤は、結膜下でゲルの形態をとる基剤である。結膜下でゲルの形態をとることによって、基剤が結膜組織中にとどまり薬物の貯蔵庫（デポ）としての働きをする。

本発明の基剤は投与時にゲルの形態をとっていても良いし、投与時は溶液状で投与後に結膜下においてゲルの形態をとるものでも良い。投与時にゲルの形態をとっている基剤はゲ

ル化された高分子を含有する。ゲル化された高分子としては、
、ハイドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチ
ルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチ
ルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、
5 ポリエチレングリコール等が挙げられる。また、投与時は溶
液状で投与後に結膜下においてゲルの形態をとる基剤は、結
膜下でゲル化する高分子を含有する。結膜下でゲル化する高
分子としては、温度変化によってゲル化する高分子、イオン
によってゲル化する高分子、pH 変化によってゲル化する高
10 分子等が挙げられる。温度変化によってゲル化する高分子と
しては、結膜下の温度（37℃付近）でゲル化する高分子が
好ましい。イオンによってゲル化する高分子としては、結膜
下に存在するイオン、例えばナトリウムイオン、カルシウム
イオン等でゲル化する高分子が好ましい。また、pH 変化に
15 よってゲル化する高分子としては、結膜下の pH（中性付近
）でゲル化する高分子が好ましい。これらの条件を満たす高
分子を用いれば、注入時には溶液状であり結膜下に注入され
た後に高分子がゲル化しデポを形成する。

温度変化によってゲル化する高分子の具体的な例としては
20 、特許 2729859 号に記載のゲル、登録商標「プルロニ
ック」（旭電化工業製）、登録商標「ReGel」（Macro
Med 社製）等が挙げられる。例えば、特許 2729859
号に記載のゲルは 1.4 重量%メチルセルロース、3.5 重
量%クエン酸および 2 重量%ポリエチレングリコールの混合
25 物で、32℃以上でゲル化する。

イオンによってゲル化する高分子の具体的な例としては、
ジェランガム、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。ジェ

ランガムは、ナトリウムイオン等の陽イオン、アルギン酸ナトリウムはカルシウムイオン等の2価以上の陽イオンが存在するとゲル化する。通常、ジェランガムにはトロメタモールやマンニトールが併用される。

- 5 pH変化によってゲル化する高分子の例としては、ポリアクリル酸とヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物等が挙げられる。これらの高分子はpH4.0では低粘度溶液であるがpH7.4でゲル化する（J Pharm Sci 1995 Mar; 84(3):344-8）。

- 10 なお、上記の高分子を複数組み合わせることも可能である。

- 本発明は、少なくとも結膜下投与後ゲルの形態をとる基剤に薬物を瞬時に溶解しない状態で含有させることにより、優れた薬物の徐放効果および有効濃度持続効果が得られるものである。
- 15 薬物が難水溶性である場合には、薬物を基剤に懸濁した状態で含有させる。薬物が比較的水に溶解しやすい場合は、これをエステル等の難水溶性プロドラッグに誘導して用いることもできる。また、薬物をマイクロスフェア化した形で基剤に含有させることによっても、ゲルの形態をとる基剤に薬物
- 20 が瞬時に溶解しないようにすることができる。

 本発明のDDSは、注射剤として結膜下に投与するのが好ましい。

 本発明でいう後眼部とは、目の内部組織、即ち網膜、脈絡膜、視神経、硝子体または水晶体を示す。

- 25 従来技術の欄でも説明したように、網膜、脈絡膜および視神経等の後眼部へは薬物がほとんど移行しない。また、移行しても組織中の薬物濃度を持続させるのは極めて困難であ

る。

そこで、後眼部疾患に対する薬物の投与方法として、静脈注射、経口投与、硝子体注射が試みられている。しかし、静脈注射や経口投与では、ターゲット部位である後眼部への薬物の移行量は極微量であり、且つ、期待しない薬物の全身作用（副作用）が強く現れることもある。

硝子体注射は、眼内に薬物を直接注入するので、後眼部への薬物移行量は静脈注射や経口投与に比べ多い。しかし、硝子体注射は高度な技術を必要とする投与方法であり、相当の苦痛を伴うので患者の負担も大きく、複数回の投与は極めて困難である。

これらの投与方法に対し、本発明の DDS は医薬組成物を結膜下注射により投与するので、手技は比較的簡便で、硝子体注射に比べ眼組織の障害が少なく、且つ患者への負担も少ない。

本発明の DDS がターゲットとする後眼部疾患としては、種々の原因による炎症、ウイルスや細菌の感染症、網膜脈絡膜の血管新生、血管透過性亢進に起因する疾患、緑内障に起因する視神経障害が挙げられる。さらに具体的に述べると、ぶどう膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、網膜色素変性症、緑内障に伴う視野狭窄、視野欠損等が挙げられる。

本発明に用いられる薬物は、上述の後眼部疾患の治療または予防に有効なものであればよく、特に制限はないが、以下に具体例を挙げる。

ベタメサゾン、デキサメサゾン、トリアムシノロン、プレ

ドニゾロン、フルオロメトロン、ハイドロコルチゾン、プロゲステロン等のステロイド剤；プロモフェナック、ジクロフェナック等の抗炎症剤；TNF- α 阻害剤、PDE-IV阻害剤、ICE阻害剤等のサイトカイン抑制剤；シクロスポリン、タクロリムス等の免疫抑制剤；ガンシクロビル、アシクロビル、インターフェロン β 等の抗ウイルス剤；オフロキサシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン等の抗菌剤；フルオロウラシル、メトトレキサート、MMP阻害剤等の抗癌剤；エンドスタチン、VEGF阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、PKC阻害剤、接着因子阻害剤、血管静止性ステロイド等の血管新生阻害剤；MK-801、チモロール、クレアチン、タウリン、BDNF等の神経保護剤・神経栄養因子等が挙げられる。

本発明は、薬物が基剤に懸濁した状態で含有されていることを特徴とする。薬物が基剤に懸濁できるかどうかは薬物の水溶性及び濃度によって決まる。薬物が難水溶性であれば、含有させる濃度が低い場合を除き、基剤に懸濁することができる。例えば、後述の実施例で示すが、ベタメサゾン

15 量を1重量%含有させるときは懸濁した状態とすることができる。

薬物の水溶性が高いか、難水溶性のものでも濃度が低くそのままでは懸濁状態とすることができない場合は、薬物をプロドラッグ化により難水溶性にするか、またはナノスフェア一化またはマイクロスフェア一化することにより、基剤に懸濁することができる。

プロドラッグ化により難水溶性とする具体例を挙げると、インスリンをインスリン亜鉛とすることによって難水溶性としたり、ペニシリンの親水性基を化学的に修飾して難水溶性化したプロカインペニシリンに導いたりする方法がある。

薬物のナノスフェア一化またはマイクロスフェア一化には、特別な方法は必要なく、汎用される方法を用いることができ、ミルを用いた粉碎法、相分離法（コアセルベーション法）、スプレードライイング法、超臨界流体法、界面沈着法、界面反応法等がある。より具体的には、界面沈着法である液中乾燥法（*J. Control. Release*, 2, 343-352, (1985)）、界面反応法である界面重合法（*Int. J. Pharm.*, 28, 125-132 (1986)）、自己乳化溶媒拡散法（*J. Control. Release*, 25, 89-98 (1993)）等が挙げられる。これらの製造法から、微粒子の粒子径や含有する薬物の種類、性質や含有量などを考慮し、適当な製造法を適宜選択すればよい。

本発明の DDS は注射剤の形で結膜下に投与するのが好ましく、汎用されている注射剤の製剤化技術を用いて調製できるが、その製造法の一例を以下に簡単に説明する。

15 先ず、ゲル化された高分子または結膜下でゲル化する高分子を溶媒に加えて基剤とする。溶媒としては生理的に受け入れられる溶媒なら問題はなく、好ましくは注射用蒸留水である。これらの高分子の濃度は、投与前は注射するのに困難でない粘度であり且つ投与後はデポを形成するに十分な粘度を発揮するような濃度が好ましい。具体的には、高分子の種類によって異なるが、0.5～30重量%である。

この基剤に難水溶性薬物を加え、均一に分散・懸濁させて注射剤を調製する。薬物を基剤に懸濁させるには、特別な方法は必要なく、汎用される方法を用いることができる。例えば、ベタメサゾンの場合、これを基剤に加え乳鉢で十分粉碎し、基剤に均一に分散させればよい。同様に、マイクロスフェア一化した薬物も、基剤に加えて均一に分散・懸濁させて

注射剤とすればよい。また、液状の薬物は懸濁に代えて乳化すればよい。乳化方法としては、汎用される方法を用いることができ、界面化学的乳化方法、機械的乳化方法、膜乳化方法等が挙げられる。

- 5 本発明の基剤には、一般的に注射剤の用いられる添加剤が用いられ、例えば塩化ナトリウム等の浸透圧調整剤、リン酸ナトリウム等の緩衝剤等の添加剤を加えることができる。

本発明のドラッグデリバリーシステムは、後眼部、すなわち網膜、脈絡膜、視神経、硝子体および水晶体の疾患の治療
10 または予防のために用いられる。具体的な疾患例としては、種々の原因による炎症、ウイルスや細菌の感染症、網膜脈絡膜の血管新生、血管透過性亢進に起因する疾患、緑内障に起因する視神経障害が挙げられる。さらに具体的に述べると、ぶどう膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、加齢性黄斑変性
15 症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、網膜剥離、網膜色素変性症、緑内障に伴う視野狭窄、視野欠損等が挙げられる。

本発明の効果は後述の網脈絡膜薬物濃度測定試験の項で詳細に説明するが、薬物の例としてベタメサゾンを用い、ベタ
20 メサゾンを各種ゲル基剤に懸濁させた製剤を結膜下に投与して網脈絡膜中の薬物濃度を測定したところ、網脈絡膜中の薬物濃度が持続されることが認められた。

本発明のドラッグデリバリーシステムにおける製剤は結膜下へ投与される。結膜下への投与方法は、通常行われている
25 結膜下注射を用いればよい。従来技術の項で述べたように、結膜下注射は、手技は比較的簡便で、且つ患者への負担も少ない。

さらに、本発明のシステムを用いると、ターゲット部位である網膜、脈絡膜または視神経等の後眼部に効率よく薬物を送達できるので、薬物の投与量を低減でき、副作用の軽減効果も期待できる。

5

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の DDS に用いられる製剤の調製例および本発明の DDS による薬物動態試験の結果を示す。

1. 製剤の調製

10 本発明のドラッグデリバリーシステムに使用できる製剤の具体例を以下に示す。

製剤例 1. ベタメサゾン-熱感受性ゲル懸濁剤

クエン酸 3 ナトリウム 2 水和物 (1.75 g) およびポリエチレングリコール 400 (1.0 g) を約 70℃ に加熱した超純水 (50 mL) に溶解する。溶解後、攪拌しながらメチルセルロース (0.7 g) を少量ずつ加え、均一に分散させる。得られた分散液を氷冷水浴内で無色透明になるまで攪拌する。その後、これを室温に戻し 1 N の塩酸を少量加え pH 6.5 に調整する。こうして熱感受性ゲル懸濁剤を調製する。

この熱感受性ゲル懸濁剤 (10 mL) にベタメサゾン (0.1 g) を加え、乳鉢で十分粉碎し均一に分散させる。

製剤例 2. ベタメサゾン-イオン感受性ゲル懸濁剤

トロメタモール (0.091 g) および D-(-)-マンニトール (4.5 g) を約 70℃ に加熱した超純水 (約 80 mL) に溶解する。得られた溶液に攪拌下にジェランガム (0.6 g) を少量ずつ加え溶解する。ついでこれに超純水を

加え全量を 100 mL とする。こうしてイオン感受性ゲル懸濁剤を調製する。

このイオン感受性ゲル懸濁剤 (10 mL) にベタメサゾン (0.1 g) を加え、乳鉢で十分粉碎後、ハイブリッドミキ
5 サーを用いて均一に分散させる。

製剤例 3. ベタメサゾン-メチルセルロースゲル懸濁剤

50 mL の超純水を約 70 °C に加熱し、これに攪拌下にメチルセルロース 0.7 g を少量ずつ加え均一に分散させる。得られた分散液を氷水浴内で無色透明になるまで攪拌する。
10 こうしてメチルセルロースゲル懸濁剤を調製する。

このメチルセルロースゲル懸濁剤 (10 mL) にベタメサゾン 100 mg を加え、乳鉢で十分粉碎し均一に分散させる。

製剤例 4. マイクロスフェア-化フルオロウラシル-熱感受性ゲル懸濁剤

15 フルオロウラシル (0.5 g) および重量平均分子量 20000 のポリ乳酸 (4.5 g) を酢酸 (200 mL) に溶解する。凍結乾燥により酢酸を除去して、フルオロウラシルとポリ乳酸の均一な混合物を得る。これを約 100 °C で溶融し、溶融物を針状に成形する。得られた針状物をミル粉碎し、
20 微粒子を生成する。生成した微粒子をふるいにかけることにより、粒径 10 ~ 75 μm 以下のフルオロウラシル含有マイクロスフェアを得る。

製剤例 1 に従って調製した熱感受性ゲル懸濁剤 (10 mL) に上記フルオロウラシル含有マイクロスフェア (0.1
25 g) を加え、乳鉢で十分粉碎し均一に分散させる。

2. 網脈絡内薬物濃度測定試験

上記製剤例 1 ~ 3 のベタメサゾン-ゲル懸濁剤を用い、以

5 下の方法に従ってベタメサゾンの網脈絡膜内濃度を測定した。
。対照としてベタメサゾン懸濁剤を用い、ベタメサゾンの網
脈絡膜内濃度をベタメサゾン—ゲル懸濁剤投与群とベタメサ
ゾン懸濁剤投与群で比較した。ベタメサゾン懸濁剤は、ベタ
メサゾン濃度が1重量%になるように、ベタメサゾンを溶媒
（0.4重量%ポリソルベート80 / 2.6重量%グリセリン溶液）に懸濁させたものである。上記製剤例1～3の生体
10 感受性高分子含有ベタメサゾン懸濁剤は、ベタメサゾン濃度
がベタメサゾン懸濁剤と同じ1重量%になるように調製して
ある。

- 1) 日本白色ウサギの両眼に塩酸オキシブプロカイン（0.5重量%）点眼液を点眼し眼表面を麻酔した。
- 2) 27G針の注射器を用い、高分子含有1重量%ベタメサゾン懸濁剤を上部結膜下に一眼当たり50 μ L投与した。ベ
15 タメサゾンの投与量は約500 μ gとなる。対照群には、27G針の注射器を用い、1重量%ベタメサゾン懸濁剤を上部
結膜下に一眼当たり50 μ L投与した。
- 3) ウサギを一部は投与後2日目に残りは7日目に屠殺し、
それぞれ眼球摘出後、網脈絡膜を回収し、網脈絡膜内のベタ
20 メサゾン濃度を高速液体クロマトグラフで測定した。

薬物の経時的濃度推移の結果を表1に示す（表1の値は4
眼の平均値である）。表1から明らかなように、ベタメサゾン
懸濁剤では、網脈絡膜内ベタメサゾン濃度は2日後には約0
.72 μ g / g組織であったが、7日後には検出限界以下で
25 あった。これに対し、ベタメサゾン—熱感受性ゲル懸濁剤で
は網脈絡膜内ベタメサゾン濃度は7日後でも約10.55 μ
g / g組織、ベタメサゾン—イオン感受性ゲル懸濁剤では網

脈絡膜内ベタメサゾン濃度は7日後でも約 $1.02 \mu\text{g}/\text{g}$ 組織であり、両懸濁剤ともに有効な網脈絡膜中薬物濃度が維持されていた。また、ベタメサゾン-メチルセルロースゲル懸濁剤でも7日後で約 $1.30 \mu\text{g}/\text{g}$ 組織であり、有効な網

5 脈絡膜中薬物濃度が維持されていた。

表 1

網脈絡膜中のベタメサゾン濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 組織)

	2日後	7日後
対照群 (ベタメサゾン懸濁剤)	0.72	検出限界 以下
ベタメサゾン-熱感受性ゲル懸濁剤	3.78	10.55
ベタメサゾン-イオン感受性ゲル懸濁剤	0.82	1.02
ベタメサゾン-メチルセルロースゲル 懸濁剤	6.14	1.30

表中の数値は3~4眼の平均値である。検出限界は約 $0.05 \mu\text{g}/\text{g}$ 組織。

10

産業上の利用可能性

本発明により、結膜下投与による後眼部への優れたDDSを提供することができる。

請求の範囲

1. 薬物と基剤を含む医薬組成物を結膜下に投与して基剤によりデポを形成し、該デポから薬物を徐放させ薬物の有効濃度の持続を可能にする、後眼部へのドラッグデリバリーシステムであって、該医薬組成物は、結膜下でゲルの形態をとる基剤と、該基剤中に懸濁している薬物とを含んで成る、ドラッグデリバリーシステム。
2. 医薬組成物の投与剤形が注射剤である請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステム。
3. 基剤が、投与時にゲル化している基剤、または投与時は溶液状であって投与後結膜下においてゲル化する基剤である、請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステム。
4. 基剤が、熱感受性ゲル、イオン感受性ゲルまたは pH 感受性ゲルである、請求項 3 のドラッグデリバリーシステム。
5. 薬物が難水溶性薬物である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。
6. 難水溶性薬物が、基剤に溶解しない脂溶性を有し、基剤に懸濁可能な薬物である、請求項 5 記載のドラッグデリバリーシステム。
7. 難水溶性薬物が、水溶性薬物をプロドラッグ化により難水溶性とした薬物である、請求項 5 記載のドラッグデリバリーシステム。
8. 薬物が水溶性薬物であって、該薬物をナノスフェアー化またはマイクロスフェアー化した後、結膜下でゲルの形態をとる基剤に懸濁させて成る医薬組成物を結膜下に

投与する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。

5 9. 結膜下でゲルの形態をとる基剤に薬物が懸濁されて成る注射剤であって、注射剤の基剤が結膜下にデポを形成し、該デポから薬物が徐放されることによって後眼部組織中の薬物濃度の持続を可能にする結膜下注射剤。

10 10. 後眼部が網膜、脈絡膜、視神経、硝子体または水晶体である請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステムまたは請求項 9 記載の結膜下注射剤。

11. 薬物が網膜、脈絡膜、視神経、硝子体もしくは水晶体疾患の治療または予防のための薬物である請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステムまたは請求項 9 記載の結膜下注射剤。

15 12. 薬物が抗炎症剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、血管新生抑制剤、視神経保護剤、抗菌剤または抗真菌剤である請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステムまたは請求項 9 記載の結膜下注射剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15450

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ A61K9/06, 9/10, 47/12, 47/34, 47/38, 31/573, A61P27/02, 43/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																													
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ A61K9/06, 9/10, 47/12, 47/34, 47/38, 31/573, A61P27/02, 43/00</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <table border="0"> <tr> <td>Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1940-1992</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-1996</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-1992</td> <td>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td>1996-2003</td> </tr> </table> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>			Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996	Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003																			
Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996																										
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003																										
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 8-176016 A (University of Miami), 09 July, 1996 (09.07.96), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0020], [0025] (Family: none)</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 537559 A1 (ATRIX LABORATORIES, INC.), 21 April, 1993 (21.04.93), Claim 1; page 3, lines 36 to 43; page 8, lines 5 to 31 & JP 5-286850 A & US 5702716 A</td> <td>1-3, 5-6, 9-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Date of the actual completion of the international search 12 February, 2004 (12.02.04)</td> <td>Date of mailing of the international search report 24 February, 2004 (24.02.04)</td> </tr> <tr> <td>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</td> <td>Authorized officer</td> </tr> <tr> <td>Facsimile No.</td> <td>Telephone No.</td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 8-176016 A (University of Miami), 09 July, 1996 (09.07.96), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0020], [0025] (Family: none)	1-12	X	EP 537559 A1 (ATRIX LABORATORIES, INC.), 21 April, 1993 (21.04.93), Claim 1; page 3, lines 36 to 43; page 8, lines 5 to 31 & JP 5-286850 A & US 5702716 A	1-3, 5-6, 9-12	* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		Date of the actual completion of the international search 12 February, 2004 (12.02.04)	Date of mailing of the international search report 24 February, 2004 (24.02.04)	Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	Facsimile No.	Telephone No.
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																											
X	JP 8-176016 A (University of Miami), 09 July, 1996 (09.07.96), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0020], [0025] (Family: none)	1-12																											
X	EP 537559 A1 (ATRIX LABORATORIES, INC.), 21 April, 1993 (21.04.93), Claim 1; page 3, lines 36 to 43; page 8, lines 5 to 31 & JP 5-286850 A & US 5702716 A	1-3, 5-6, 9-12																											
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																												
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																												
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																												
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family																												
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																													
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																													
Date of the actual completion of the international search 12 February, 2004 (12.02.04)	Date of mailing of the international search report 24 February, 2004 (24.02.04)																												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer																												
Facsimile No.	Telephone No.																												

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K9/06, 9/10, 47/12, 47/34, 47/38, 31/573 A61P27/02, 43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K9/06, 9/10, 47/12, 47/34, 47/38, 31/573 A61P27/02, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1940-1992年 日本国公開実用新案公報 1971-1992年 日本国登録実用新案公報 1994-1996年 日本国実用新案登録公報 1996-2003年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 8-176016 A (ユニバーシティ オブ マイアミ) 1996.07.09, 請求項1-5, 【0020】, 【0025】 (ファミリーなし)	1-12
X	E P 537559 A1 (ATRIX LABORATORIES, INC.) 1993.04.21, 請求項1, 第3頁第36~43行, 第8頁 第5~31行 & J P 5-286850 A & US 57 02716 A	1-3, 5-6, 9-12
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	12.02.2004	国際調査報告の発送日
		24.2.2004
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 3229
日本国特許庁 (ISA/J P)	伊藤 幸司	
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3452
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		