

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5323720号
(P5323720)

(45) 発行日 平成25年10月23日(2013.10.23)

(24) 登録日 平成25年7月26日(2013.7.26)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 47/32	(2006.01) A 61 K 47/32
A 61 P 9/00	(2006.01) A 61 P 9/00
A 61 P 27/06	(2006.01) A 61 P 27/06
A 61 P 31/00	(2006.01) A 61 P 31/00
A 61 P 29/00	(2006.01) A 61 P 29/00

請求項の数 20 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-542994 (P2009-542994)
(86) (22) 出願日	平成19年11月8日 (2007.11.8)
(65) 公表番号	特表2010-513542 (P2010-513542A)
(43) 公表日	平成22年4月30日 (2010.4.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/084009
(87) 國際公開番号	W02008/076544
(87) 國際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)
審査請求日	平成22年10月21日 (2010.10.21)
(31) 優先権主張番号	60/858,143
(32) 優先日	平成18年12月18日 (2006.12.18)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	508185074 アルコン リサーチ, リミテッド アメリカ合衆国 テキサス 76134, フォートワース, サウス フリーウ エイ 6201
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	アスガリアン, バーラム アメリカ合衆国 テキサス 76016, アーリントン, レイク パウエル 7 009

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼用薬物送達のためのデバイスおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼用薬物送達デバイスであって、該眼用薬物送達デバイスは、

本体であって、該本体は 5 mm ~ 40 mm の長さを有し、近位端および遠位端を備え、被験体の眼の近位部において被験体内に挿入されるように構成され、該本体はスチレンエラストマー・マトリックスを含む本体；および

該デバイスの本体の製造のときに該マトリックス内に分散される薬物を含む、デバイス。

【請求項 2】

前記本体は線形型部分を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 3】

前記本体は、非線形型を有する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記本体は、フランジ型近位端を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記フランジ型近位端は、眼へのデバイスの縫合のための一つ以上の穴を備える、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記本体は、10 mm ~ 30 mm の長さを有する、請求項 5 に記載のデバイス。

【請求項 7】

20

前記本体は、0.1 mm ~ 5 mmの直径を有する、請求項2に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記スチレンエラストマーマトリックスは、スチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマー (SIS)、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SBS)、スチレン - イソプレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SIBS)、スチレン - エチレン - ブチレン - スチレンブロックコポリマー (SEBS)、およびスチレン - エチレン - プロピレン - スチレンブロックコポリマー (SEPS) からなる群より選択されるコポリマーを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記スチレンエラストマーマトリックスは、SIBS である、請求項8に記載のデバイス 10
。

【請求項 10】

前記薬物は、抗血管新生剤、抗線内障剤、抗感染剤、非ステロイド性抗炎症剤、成長因子、増殖因子、免疫抑制剤、および抗アレルギー剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記活性剤が、抗血管新生剤である、請求項10に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記抗血管新生剤が、アネコルタブアセテート、4,9(11)-プレグナジエン-17²⁰,21-ジオール-3,20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブ、またはレセプターチロシンキナーゼインヒビター (RTKi) である、請求項11に記載のデバイス。

【請求項 13】

被験体における眼疾患を処置または予防するためのデバイスであって、該デバイスは該被験体の眼に接触するように構成される眼用薬物送達デバイスを含み、該眼用薬物送達デバイスは、

本体であって、該本体は5 mm ~ 40 mmの長さを有し、近位端および遠位端を備え、眼の近位部において被験体内に挿入されるように構成され、該本体はスチレンエラストマーマトリックスを含む、本体；および

該マトリックスに接触した薬物

を含み、該薬物は該デバイスの本体の製造のときに該マトリックス内に分散され、該薬物は該接触の後に一定の期間にわたり、該デバイスから放出される、デバイス。 30

【請求項 14】

前記スチレンエラストマーマトリックスは、スチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマー (SIS)、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SBS)、スチレン - イソプレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SIBS)、スチレン - エチレン - ブチレン - スチレンブロックコポリマー (SEBS)、およびスチレン - エチレン - プロピレン - スチレンブロックコポリマー (SEPS) からなる群より選択されるコポリマーを含む、請求項13に記載のデバイス。

【請求項 15】

前記被験体がヒトである、請求項13に記載のデバイス。

【請求項 16】

前記眼疾患が、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、慢性線内障、網膜剥離、鎌状赤血球網膜症、網膜血管新生、網膜下血管新生；虹彩ルベオーシス、網膜炎、脈絡膜炎、後部ブドウ膜炎、新生物、網膜芽細胞腫、偽網膜膠腫、血管新生線内障；硝子体切除と水晶体切除術との組み合わせから生じる新血管新生、血管疾患、網膜虚血、脈絡膜血管不全、脈絡膜血栓症、視神経の新血管新生、糖尿病性黄斑浮腫、類囊胞黄斑浮腫、黄斑浮腫、網膜炎色素変性症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、網膜色素線条、網膜動脈閉塞および眼損傷による新血管新生からなる群から選択される、請求項13に記載のデバイス。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記接触が、前記デバイスを前記被験体の結膜下およびテノン囊下の位置に埋め込むことを含む、請求項1_3に記載のデバイス。

【請求項18】

前記疾患が、加齢性黄斑変性症である、請求項1_3に記載のデバイス。

【請求項19】

前記薬物が、アネコルタブアセテート、4，9(11)-プレグナジエン-17^{..}，21-ジオール-3，20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはペガブタニブである、請求項1_3に記載のデバイス。

【請求項20】

製造が、前記薬物をポリマー溶融物中に分散することを含む、請求項1または13に記載のデバイス。10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

A. 発明の分野

本発明は、一般に埋め込み可能な薬物送達デバイスおよび治療剤の送達のための方法の分野に関する。本発明の特定の薬物送達デバイスは、眼用薬物送達デバイスであり、この眼用薬物送達デバイスは、スチレンベースの熱可塑性弾性ポリマーを含む材料からなる。本発明の他の特定の局面は、眼の後部の疾患（例えば、加齢性黄斑変性症に起因する脈絡膜血管新生）の処置に関する。20

【背景技術】

【0002】

B. 発明の背景

眼への薬物の送達は、臨床医に対して多くの課題を示す。眼の疾患の処置のための薬物の全身投与は、網膜色素上皮細胞および血管内皮細胞の強固な結合により作られる血液眼障壁のため、疾患の部位における薬物の限定的な生物学的利用能をもたらす。薬物の全身投与量を増加することは、眼内の生物学的利用能を向上させ得るが、全身毒性の関連リスクがあり、したがって全身薬物の使用を制限する。

【0003】

眼への薬物の局所送達は、角膜および強膜の存在のため、しばしば眼内の薬物の制限的な吸収を生じる。さらに、まばたきの仕組みは、局所的に適用された薬物の実質的な部分の除去、さらに限定的な吸収をもたらす。後部への薬物の送達はいくらか起こり得るが、それはしばしば治療量以下である。30

【0004】

薬物の硝子体内注入は、後部への薬物の効果的な送達をもたらし得る。しかし、繰り返しの注入がしばしば必要とされ、この繰り返しの注入は合併症のリスク（水晶体への損傷および眼内の感染症を含む）をもたらす。

【0005】

眼への治療剤の送達のためを目的とする種々の薬物送達デバイスが記載されている。例えば、特許文献1は、レザバ内に薬物コアを含む薬物の眼内送達のための特定のデバイスを記載する。特許文献2は、薬物を補充し得る管腔を含む非線形本体部分を備える眼内移植植物のためのデバイスを記載する。このようなデバイスが後部への改善された薬剤の生物学的利用能をもたらすかどうかは明らかでない。熱可塑性スチレンエラストマーは、スチレンのコポリマーをベースとする材料である。この材料は、感圧経皮送達システム（例えば、特許文献3）およびパクリタキセル溶出型ステント（Boston ScientificによるTAXUS（登録商標）ExpressTM）の製造において使用されているが、眼用薬物送達デバイスとしては記載されていない。40

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 6 】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0219181号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2004/0133155号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2004/0219198号明細書

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【 0 0 0 7 】****発明の要旨**

本発明は、スチレンベースの熱可塑性弹性ポリマーと活性剤とからなる薬物送達デバイスであって、被験体におけるある部位への活性剤の制御放出を提供する薬物送達デバイスを提供する。本発明の薬物送達デバイスは、生体侵食性(bio-erosion)副産物(例えば、酸およびアルコール)からの毒性影響または炎症性影響なしでより長い期間にわたる薬物放出を提供することにより、生体侵食性(bloerodab1e)デバイスよりも利点を有する。一般に、本発明のデバイスは、純粋な形態で利用可能な、かつ非常に安価である市販の材料を使用することにより容易に製造され得る。さらに、スチレンベースの熱可塑性弹性ポリマーは、医療用デバイスとしての使用に安全であり、かつ受容可能であることが知られている。

【 0 0 0 8 】

本発明の一つの実施形態は、活性剤(例えば、薬物)の被験体におけるある部位への送達において適用され得る医療用デバイスに関する。例えば、特定の実施形態において、上記医療用デバイスは、被験体の眼の近位において被験体内に挿入されるように構成される本体を備え、上記本体は、スチレンエラストマーマトリックスとこのマトリックスに接触した薬物を含む。送達は、任意の眼の部位へとなされ得るが、特定の実施形態において、薬物は眼の後部に送達される。眼の「後部」は、網膜、脈絡膜、網膜色素上皮および硝子体を含むように定義される。

【 0 0 0 9 】

「スチレンエラストマーマトリックス」は、スチレンと組み合わされたコポリマーマトリックスである。用語「マトリックス」は、本発明のポリマーの物理的構造を示し、以下により詳細に記載される。上記スチレンエラストマーマトリックスは、スチレンイソブレン-スチレンプロックコポリマー(SIS)、スチレン-ブタジエン-スチレンプロックコポリマー(SBS)、スチレン-イソブレン-ブタジエン-スチレンプロックコポリマー(SIBS)、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンプロックコポリマー(SEBS)、およびスチレン-エチレン-プロピレン-スチレンプロックコポリマー(SEPS)からなる群より選択される一つ以上のコポリマーを含み得る。特定の実施形態において、上記スチレンエラストマーマトリックスは、SEBSである。ある特定の実施形態において、薬物または活性剤は、医療用デバイスの製造の間に上記ポリマーマトリックスと組み合わされる。

【 0 0 1 0 】

活性剤は、当業者に公知の任意の活性剤であり得る。例えば、上記活性剤は、抗血管新生剤、抗線内障剤、抗感染剤、抗炎症剤、成長因子、増殖因子、免疫抑制剤、および抗アレルギー剤からなる群から選択される薬物であり得る。特定の実施形態において、上記活性剤は、脈絡膜の、網膜下のもしくは網膜の任意の原因の血管新生の処置において適用され得る抗血管新生剤である。例えば、上記抗血管新生剤は、アネコルタブアセテート、4,9(11)-プレグナジエン-17,21-ジオール-3,20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブ、またはレセプターチロシンキナーゼインヒビター(RTKi)であり得る。抗血管新生剤は、血管新生(例えば、加齢性黄斑変性症に関連する脈絡膜血管新生)の処置において適用され得る治療剤である。

【 0 0 1 1 】

本発明はまた一般に、被験体における疾患を処置または予防する方法に関し、上記方法は被験体と薬物送達デバイスを接触させる工程を含み、上記薬物送達デバイスは、所望の

位置において被験体に挿入されるように構成される本体を備え、上記本体は、スチレンエラストマーマトリックスとこのマトリックスに接触した薬物を含み、ここで上記薬物は接触させる工程の後の期間にわたって上記デバイスより放出される。特定の実施形態において、上記方法は、被験体における眼の疾患を処置または予防する方法であり、上記方法は、上記被験体の眼を眼用薬物送達デバイスに接触させる工程を含み、上記眼用薬物送達デバイスは、眼の近位において被験体へ挿入されるように構成される本体を備え、上記本体は、スチレンエラストマーマトリックスとこのマトリックスに接触した薬物を含み、ここで上記薬物は接触させる工程の後の期間にわたって上記デバイスより放出される。

【0012】

スチレンエラストマーマトリックスは、当業者に公知の任意のスチレンエラストマーマトリックスであり得る。例えば、スチレンエラストマーマトリックスは、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマー (SIS) 、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SBS) 、スチレン - イソブレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー (SIBS) 、スチレン - エチレン - ブチレン - スチレンブロックコポリマー (SEBS) 、およびスチレン - エチレン - プロピレン - スチレンブロックコポリマー (SEPS) からなる群から選択されるコポリマーからなり得る。特定の実施形態において、上記スチレンエラストマーマトリックスは、SIBS である。

【0013】

用語「被験体」は、ヒトまたはヒト以外（例えば、霊長類、哺乳動物、および脊椎動物）のいずれかを示す。特定の実施形態において、上記被験体はヒトである。処置または予防されるべき眼の疾患は、任意の眼の疾患を含み、以下に限定されないが、例えば、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、慢性緑内障、網膜剥離、鎌状赤血球網膜症、網膜血管新生、網膜下血管新生；虹彩ルベオーシス、網膜炎、脈絡膜炎、後部ブドウ膜炎、新生物、網膜芽細胞腫、偽網膜膠腫、血管新生緑内障；硝子体切除術と水晶体切除術との組み合わせの後に生じる血管新生、血管疾患、網膜虚血、脈絡膜血管不全、脈絡膜血栓症、視神経の血管新生、糖尿病性黄斑浮腫、類囊胞黄斑浮腫、黄斑浮腫、網膜炎色素変性症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、網膜色素線条、網膜動脈閉塞、ならびに眼外傷による血管新生が挙げられる。特定の実施形態において、上記眼の疾患は加齢性黄斑変性症であり、そして上記薬物はアネコルタブアセテート、4,9(11)-プレグナジエン-17,21-ジオール-3,20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはペガブタニブである。

【0014】

医療用デバイスを被験体の眼と接触させる工程は、当業者に公知の任意の方法による工程であり得る。例えば、眼用デバイスは強膜近傍 (juxtaocular) 位、結膜下、およびテノン囊下の位置に埋め込まれ得る。

【0015】

用語「約」または「およそ」は、当業者によって理解されるように「ごく近く」であるよう定義され、そして一つの非限定的な実施形態において、上記用語は、10%以内、好ましくは5%以内、より好ましくは1%以内、および最も好ましくは0.5%以内であると定義される。

【0016】

単語「a」または「an」の使用は、添付の特許請求の範囲および / または明細書において、用語「～を含む」と組み合わせて使用される場合、「一つ」を意味し得るが、この使用はまた、「一つ以上」、「少なくとも一つ」、および「一つまたはそれより多く」の意味と一致する。

【0017】

用語「～を含む (comprising)」（ならびに、「～を含む (comprise)」および「～を有する (having)」（ならびに、「～を有する (have)」および「～を有する (has)」）、「～を

10

20

30

40

50

有する (including)」(ならびに、含有する (including) の任意の形 (例えば、「含有する (includes)」および「含有する (include)」))、または「含む (containing)」(ならびに、含む (containing) の任意の形 (例えば、「含む (contains)」および「含む (contain)」))は、包括的であり、または制約がなく (open-ended)、そしてさらなる引用されていない要素または方法の工程を除外しない。

【0018】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明より明らかになる。しかし、以下の詳細な記載および実施例は、本発明の具体的な実施形態を示すが、例示のためにのみ与えられるということを理解すべきである。さらに、本発明の趣旨および範囲内の変化および改変は、以下の詳細な説明より当業者にとって明らかになる、ということが企図される。

10

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

被験体の眼の近位部において被験体内に挿入されるように構成される本体を備える眼用薬物送達デバイスであって、該本体はスチレンエラストマーマトリックス；および該マトリックスに接触した薬物を含む、デバイス。

(項目2)

前記本体は線形型部分を含む、項目1に記載のデバイス。

20

(項目3)

前記本体は、非線形型を有する、項目1に記載のデバイス。

(項目4)

前記本体は、フランジ型近位端を備える、項目1に記載のデバイス。

(項目5)

前記フランジ型近位端は、眼へのデバイスの縫合のための一つ以上の穴を備える、項目4に記載のデバイス。

(項目6)

前記本体は、約5mm～約40mmの長さを有する、項目1に記載のデバイス。

(項目7)

前記本体は、約10mm～約30mmの長さを有する、項目5に記載のデバイス。

30

(項目8)

前記本体は、約0.1mm～約5mmの半径を有する、項目6に記載のデバイス。

(項目9)

前記スチレンエラストマーマトリックスは、スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマー (SIS)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー (SBS)、スチレン-イソブレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー (SIBS)、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロックコポリマー (SEBS)、およびスチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロックコポリマー (SEPS) からなる群より選択されるコポリマーを含む、項目1に記載のデバイス。

(項目10)

40

前記スチレンエラストマーマトリックスは、SIBS である、項目9に記載のデバイス。

(項目11)

前記薬物は、抗血管新生剤、抗線内障剤、抗感染剤、非ステロイド性抗炎症剤、成長因子、増殖因子、免疫抑制剤、および抗アレルギー剤からなる群から選択される、項目1に記載のデバイス。

(項目12)

活性剤が、抗血管新生剤である、項目11に記載のデバイス。

(項目13)

前記抗血管新生剤が、アネコルタブアセテート、4,9(11)-プレグナジエン-17,21-ジオール-3,20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、ペガブタニブ、

50

またはレセプターチロシンキナーゼインヒビター(R T K i)である、項目12に記載のデバイス。

(項目14)

被験体における眼疾患を処置または予防する方法であって、該方法は該被験体の眼に眼用薬物送達デバイスを接触させる工程を含み、該眼用薬物送達デバイスは、眼の近位部において被験体内に挿入されるように構成される本体であって、該本体はスチレンエラストマーマトリックスを含む、本体；および該マトリックスに接触した薬物

を含み、該薬物は接触の後に一定の期間にわたり、該デバイスから放出される、方法。

(項目15)

前記スチレンエラストマーマトリックスは、スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマー(S I S)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー(S B S)、スチレン-イソブレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー(S I B S)、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロックコポリマー(S E B S)、およびスチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロックコポリマー(S E P S)からなる群より選択されるコポリマーを含む、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記被験体がヒトである、項目14に記載の方法。

(項目17)

前記眼疾患が、加齢性網状変性症、糖尿病性網膜症、慢性緑内障、網膜剥離、鎌状赤血球網膜症、網膜下血管新生；虹彩ルベオーシス、網膜炎、脈絡膜炎、後部ブドウ膜炎、新生物、網膜芽細胞腫、偽網膜膠腫、血管新生緑内障；硝子体切除と水晶体切除術との組み合わせから生じる新血管新生、血管疾患、網膜虚血、脈絡膜血管不全、脈絡膜血栓症、視神経の新血管新生、糖尿病性黄斑浮腫、類囊胞黄斑浮腫、黄斑浮腫、網膜炎色素変性症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、網膜色素線条、網膜動脈閉塞および眼損傷による新血管新生からなる群から選択される、項目14に記載の方法。

(項目18)

前記接触させる工程が、前記デバイスを前記被験体の結膜下およびテノン嚢下の位置に埋め込む工程を含む、項目14に記載の方法。

(項目19)

前記疾患が、加齢性黄斑変性症である、項目14に記載の方法。

(項目20)

前記薬物が、アネコルタブアセテート、4，9(11)-プレグナジエン-17 . , 21-ジオール-3,20ジオン、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはペガブタニブである、項目14に記載の方法。

【0019】

以下の図面は、本明細書の一部を作製し、そしてさらに本発明のある特定の非限定的な局面を説明することが含まれる。本発明は、これらの図面の一つ以上と以下に示される例示の実施形態の説明とを組み合わせて参照することにより、よりよく理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、眼の断面図を示す。

【図2】図2Aおよび図2Bはスチレンのブロックコポリマーを示す。図2A - 一般的構造；図2B - エラストマー中間ブロック(m i d - b l o c k)のタイプ。

【図3】図3は、スチレンのブロックコポリマーの形態を示す。

【図4】図4は、本発明の医療用デバイスのうちの一つの斜視図を示す。

【図5】図5は、近位端にフランジを有する本発明の医療用デバイスのうちの一つの斜視図を示す。

【図6】図6は、強膜近傍位における配置の後の、図5の医療用デバイスの配置を示した眼の断面図である。

【発明を実施するための形態】**【0021】**

(例示的な実施形態の説明)

そうでないと示さない限り、パーセントとして示されるすべての成分の量は、用語 重量 / 重量パーセント（重量%）においてである。

【0022】

眼の後部の疾患は、米国において失明の重大な原因である。眼の後部へ影響を与える哺乳動物の眼の視力を脅かす病気または疾患が非常に多くある。眼の断面は、図1において図示されている。結膜10、角膜11、虹彩12、水晶体13、網膜 / 脈絡膜 / 網膜色素の上皮層14、強膜15、テノン嚢下空間16、視神経17、および瞳孔18が示される。視力を脅かす疾患は、網膜、網膜色素上皮および脈絡膜に影響を与え得、そして例えば、眼の血管新生、眼の炎症および網膜変性（例えば、加齢性黄斑変性）を含み得る。後部への薬物の局所的徐放は、これらの疾患の管理において極めて重要である。眼の後部への治療剤の現在の送達方法は、眼の血液障壁の存在、持続性治療効果の欠損、および特定の送達モダリティによる副作用のリスクによって限定されている。薬物送達デバイスに関する限り、現在のデバイスは、送達マトリックスポリマーまたは分解産物による毒性および/または炎症性によって限定されている。

10

【0023】

本発明は、最小限の毒性または炎症性を有し、長い期間にわたる薬物の徐放を提供するという利点を有する、生物医学的デバイスおよび材料により、当該分野におけるこれらの欠陥を克服する。

20

【0024】**A . スチレンエラストマー**

本発明で使用されるスチレンエラストマーは、硬質のブロック（スチレン）ポリマーおよび軟質のブロック（ブタジエン、プロピレン、ブチレン、および/またはこれらの水素化生成物）ポリマーからなるコポリマーである。図2Aは、本発明のスチレンエラストマーの一般的な構造を示し、そして図2Bは、本発明のスチレンエラストマー中に含まれ得るエラストマー中間ブロックの例を示す。図3は、スチレンのブロックコポリマーのマトリックスの形態を示す。

【0025】

30

本発明で好ましくは使用され得るスチレンエラストマーの例としては、SIS（スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマー）、SBS（スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー）、SIBS（スチレン-イソブレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー）、SEBS（スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロックコポリマー）およびSEPS（スチレン-エチレン-プロピレン-スチレンブロックコポリマー）が挙げられる。

【0026】

スチレンエラストマーは生物分解性ではないが、これらは生体適合性および生体安定性（biostable）であり、そして長い期間にわたって0次の放出を有することが示されている（Sipos et al., 2005）。

40

【0027】

スチレンエラストマーの修飾体または誘導体は、本発明の方法およびデバイスで有用であるように企図される。誘導体は、調製され得、そしてこれらの誘導体は、当業者に公知である任意の方法によって所望の性質を調べるために分析され得る。

【0028】

ある特定の局面において、「誘導体」は、化学的修飾の前の化合物の所望の効果をなお維持する化学的に修飾された化合物を示す。このような誘導体は、親分子上の一つ以上の化学部分の付加、除去または置換を有し得る。本明細書を通して開示される化合物および構造になされ得る修飾のタイプの非限定的な例は、低級アルカン（メチル、エチル、プロピル）または置換低級アルカン（ヒドロキシメチル基もしくはアミノメチル基）；カルボ

50

キシリ基およびカルボニル基；ヒドロキシリ；ニトロ基、アミノ基、アミド基、およびアゾ基；スルフェート基、スルホネート基、スルホノ基、スルホヒドリル基、スルホニル基、スルホキシド基、ホスフェート基、ホスホノ基、ホスホリル基およびハライド置換基の付加または除去を含む。さらなる修飾としては、スチレンエラストマーへのハライド部分の付加が挙げられる。さらなる修飾は、原子骨格への一つ以上の付加または削除を含み得る。

【0029】

本発明に使用されるスチレンエラストマーは、当業者に公知の任意の方法により合成され得る。代わりに、スチレンエラストマーは、当業者に公知の任意の多数の商業的な供給源から得られ得る。このようなタイプの市販のスチレンエラストマーの例としては、Krayton(RTM)、Califlex(RTM; Shell Chemical)、Tufprene(RTM)、Tuftek(RTM; Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)、Aron AR(Aron Chemical Industry Co., Ltd.)、Rabalon(RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)、JSR-TR、JSR-SI S、Dynalon(Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.)およびSepton(Kuraray Co., Ltd.)が挙げられる。10

【0030】

B. 医療用デバイス

本発明の医療用デバイスの実施形態は、一つ以上のスチレンエラストマーおよび一つ以上の活性剤を含む材料からなる。20

【0031】

本発明の医療用デバイス材料は、一般に、少なくとも50%、好ましくは、少なくとも70%、およびより好ましくは、少なくとも80%の量で、スチレンエラストマーを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも85%の量でスチレンエラストマーを含む。他の実施形態において、本発明の組成物は、少なくとも95%の量でスチレンエラストマーを含む。なお別の実施形態において、組成物は、少なくとも99%の量でスチレンエラストマーを含む。

【0032】

活性剤は、以下に限定されないが、所望される効果をもたらすために使用され得る任意の成分、化合物、または低分子を含む。本発明の所望される効果の非限定的な例は、診断効果および治療効果を含む。例えば、所望される効果は、疾患または状態の診断、治療、緩和、処置、または予防を含み得る。活性剤はまた、被験体における体の部分または器官の構造または機能に影響し得る。ある特定の実施形態において、活性剤は、薬物、例えば疎水性薬物である。以下の明細書中でさらに詳細に記載される活性剤は、任意の多数の供給源から商業的に得られ得るか、化学的に合成され得るか、天然の供給源より得られ得る。30

【0033】

スチレンエラストマーは、熱可塑性であり、そして熱溶融ゲル状態において所望の形状に作られ得る。特定の実施形態において、活性剤は、ポリマー溶融物中に分散され、次いで所望の形状へ押し出し成形される。活性剤は、スチレンのブロックコポリマーのマトリックス(図3を参照)内に分散される。特定の実施形態において、活性剤はスチレンエラストマーに非共有的に結合される。ある特定の実施形態において、上記形状は、当業者に公知の存在する眼用薬物送達デバイスに一致する(例えば、米国特許第6,413,540号および米国特許第6,416,777号(これら特許は、その全体を参考として援用される)に記載のデバイスを参照のこと)。さらなる例は、以下でさらに詳細に議論される。

【0034】

特定の実施形態において、上記ポリマーおよび活性剤は、溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサン、キシレン、トルエン、もしくは類似の有機溶媒)または有機溶媒の組40

み合わせ中に溶解される。いくつかの実施形態において、溶媒は、溶融押し出し成形の前に蒸発される。

【0035】

さらなる実施形態において、活性剤はポリマーと混合され、そして薬物とポリマーとの混合物は、前形成デバイス骨格上にコートされる。前形成デバイス骨格は、当業者に公知の任意のデバイス骨格であり得、そして本明細書中のほかの場所に記載される例を含み得る。前形成デバイス骨格は、当業者に公知のポリマーまたは他の成分（例えば、以下で議論されるさらなる成分）の作製であり得る。前形成デバイスは、スチレンエラストマーから構成されても、されなくてもよい。

【0036】

さらなる材料（例えば他のエラストマー）、トリグリセリド油、または形状記憶材料は、デバイスの所望の剛性／柔軟性またはデバイスからの薬物放出の速度を最適化するために、熱溶融ゲル状態に加えられ得る。具体的には、組成物は、薬学的に許容される油（例えば、ひまし油）または油の混合物の30%までを含有し得る。

【0037】

例えば、いくつかの実施形態において、医療用デバイスは、一つ以上のさらなるエラストマー（例えば、オレフィンエラストマー）を含む。オレフィンエラストマーは、エチレンとプロピレンとのコポリマー、またはさらに第三の - オレフィンまたはジエンのコモノマーを含むコポリマーを含み得る。市販のこのタイプのオレフィンエラストマーの例としては、Milastomer、Tafmer (RTM; Mitsui Petrochemical Industries Co., Ltd.)、Sumitomo TPE (Sumitomo Chemical Industries Co., Ltd.) およびThermorun (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.) が挙げられる。

【0038】

形状記憶材料の例としては、形状記憶ポリウレタン、架橋トランス - ポリオクチレンゴム、ポリノルボルネンポリマー、ニチノール、ポリエチレン、PMMA、ポリウレタン、架橋ポリエチレン、架橋ポリイソブレン、ポリシクロオクテン、ポリカプロラクトン、（オリゴ）カブロラクトンのコポリマー、PLLA、PL/DLAコポリマー、PLLA PG Aコポリマーおよび当業者に周知の他の形状記憶材料が挙げられる。

【0039】

医療用デバイスの作製におけるスチレンエラストマーの使用は、別のメリットを有し、完成したデバイスが所望の外形内にさらに形作られ得る。例えば、テノン囊下の位置内への埋め込みのための医療用デバイスは、例えば、手術の前すぐに、および目の検査の後すぐに、再加熱され得、そして所望の外形内に曲げられ得る。いくつかの実施形態において、デバイスは、熱により、または、照射に暴露された際に薬物が安定である場合、滅菌により滅菌される。

【0040】

本医療用デバイスの一つが、図4に示される。医療用デバイス25は、本体30、本体の近位端32、および本体の遠位端34を含む。特定の実施形態において、本体は、ストランドから構成される。本体は、本体30を有するように、非線形に形作られ得る。他の実施形態において、本体は、線形に形作られ得る。

【0041】

図4に示される実施形態において、ストランドは、中実である。他のある特定の実施形態において、本体は、本体30の長さを通るチャンネルを含み、このチャンネルは、医療用デバイス25の所望の位置への配置または一つ以上のさらなる活性剤を含む組成物の挿入を容易にするガイドワイヤの通過を可能にする。

【0042】

デバイス25の本体の近位端32および本体の遠位端34は先細りではない。他の実施形態において、本体は先細りである。本体30の近位端32および遠位端34は、丸形ま

10

20

30

40

50

たは先端が丸くあり得る。いくつかの実施形態において、近位端および遠位端は異なる。例えば、遠位端は、幅広くあり得、そして身体のある部位への活性剤の送達の増加を可能にするように平らな外形を含み得る。

【0043】

断面(示されていない)において、本体30は円形である。他の実施形態において、本体は、任意の断面外観(例えば、橢円または長方形)のものであり得る。例えば、本体30は、配置の後にデバイスの本体を下にある強膜により接触させることを可能にするよう平らであり得る。

【0044】

デバイス25の本体30は、非線形の形状、または曲線ものであり得る。他の実施形態において、医療用デバイスの本体は直線状である。医療用デバイスは、製造の後、例えば、手術時に、一度外科医が埋め込み直前に患者を評価すると、デバイスを加熱し、そして適合させることにより、所望の形状または配置に形作られ得る。

【0045】

図5に示される実施形態において、デバイス40の本体42は、フランジ形状の近位端45を備える。いくつかの実施形態において、フランジ形状の近位端は、デバイスを保持するため、または適切な配置を可能にするために安定化するためのハンドルとして供される。他の実施形態において、本体の近位端に付着したフランジは、デバイスを組織に縫合するための一つ以上の穴を備え、被験体の特定の位置にデバイスを固定する。例えば、医療用デバイスの本体は、近位端におけるフランジを備えるストランドであり得、デバイスの適切な配置および/または特定の位置にデバイスを固定するための縫合糸の通過を可能にする。

【0046】

特定の実施形態において、医療用デバイスの本体は、約5mm～約40mmの長さを有する。より具体的な実施形態において、医療用デバイスの本体は、約10mm～約30mmの長さを有する。いくつかの実施形態において、デバイスは、被験体への埋め込みの前に切り取られるように設計される。

【0047】

医療用デバイスの本体の直径は、約0.025mm～約5mmであり得る。特定の実施形態において、医療用デバイスの直径は、約0.025mm～約1.5mmである。

【0048】

C. 疾患の処置または予防の方法

本発明のある特定の実施形態は、被験体における疾患(例えば、眼の疾患)の処置または予防の方法に関し、上記方法は、被験体の眼を本発明のデバイスの一つに接触させる工程を含み、ここで、薬物は接触の後、眼から放出される。

【0049】

上記デバイスを被験体の眼に接触させる工程は、当業者に公知の任意の方法による工程であり得る。

【0050】

図6は、眼に医療用デバイス40を配置した後の医療用デバイス40の位置を示した断面図である。眼にデバイス40を接触させ、配置させる工程は、当業者に公知の任意の方法による工程であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、小さな結膜フラップが、結膜10に生成され、そして医療用デバイスはフラップの下に、およびテノン囊下の空間16中に挿入され、その結果、デバイス40の遠位端43は、網膜/脈絡膜/網膜色素の上皮14、特に疾患の部位の領域への活性剤の十分な送達を可能にするのに十分に後方である、強膜近傍の位置に横たわる。強膜近傍のフラップは、再吸収可能な縫合糸で閉じられ得る。本方法のいくつかの実施形態において、強膜近傍のフラップは必要とされない(例えば、デバイスが十分に小さな直径であり、その結果、結膜を通って、および適切な位置に直接通される)。

【0051】

10

20

30

40

50

上記で注記したとおり、本発明の医療用デバイスは、実質的に非生分解性であり、かつ不活性である。したがって、本発明の医療用デバイスは、実施的な期間（例えば、数日間、数週間、または数月間）にわたって、ある場所に置かれ得る。デバイスは、当業者によって決定されるような十分な期間の後に除かれ得る。

【0052】

本明細書中で記載される方法のいくつかにおいて、一つ以上のさらなるデバイスの繰り返しの挿入が、治療計画の一部として実施される。デバイスの繰り返しの挿入の必要性を決定するのに考慮される要素は、疾患、薬物、およびデバイスの構造を含む。

【0053】

いくつかの実施形態において、本明細書中で記載される方法は、治療または予防の一つ以上の第二の形態を含み得る。例えば、加齢性黄斑変性症に関すると、第二の治療の形態（例えば、レーザー光凝固術）による処置は、本発明の医療用デバイス（例えば、抗血管新生剤である活性剤を含む医療用デバイス）の埋め込みの前または後であり得る。

【0054】

D. 活性剤

本発明の薬物送達デバイスは、スチレンエラストマーマトリックスと接触した一つ以上の活性剤を含む。活性剤は、以下に限定されないが、所望の効果をもたらすために使用され得る任意の成分、化合物、または低分子を含む。本発明の所望の効果の非限定的な例は、診断効果および治療効果を含む。例えば、所望の効果は、疾患または状態の診断、治療、緩和、処置、または予防を含み得る。活性剤はまた、被験体における体の部分または器官の構造または機能に影響し得る。

【0055】

ある特定の実施形態において、活性剤は、疎水性薬物である。疎水性の活性剤は、水性媒体にゆるやかに溶解する（例えば、水性組成物中に投与される場合の濃度において媒体に完全に溶解しない）薬剤を含む。したがって、使用または濃度に依存して、活性剤はある状況においては水不溶性であると考えられ得るが、別の状況においては水不溶性ではない。しかし、活性剤は、本発明の内容において疎水性薬物である必要はないことを当業者は認識する。代表的に、薬物放出は、デバイスの薬物含有量が増加するにつれて増加する。薬物放出はまた、薬物の疎水性に依存する。

【0056】

1. 眼用薬物

活性剤の好ましいクラスは、眼用薬物を含む。特定の実施形態において、薬物は、後部の病気の処置のために使用される。より具体的な実施形態において、後部の病気の処置のための薬物は、疎水性薬物である。例えば、薬物は、アネコルタブアセテートであり得る。

【0057】

活性剤の好ましいクラスは、眼用薬物を含む。非限定的な例としては、抗緑内障剤、抗血管新生剤、抗感染剤、抗炎症剤、成長因子、増殖因子、免疫抑制剤、および抗アレルギー剤が挙げられる。抗緑内障剤としては、-遮断剤（例えば、チモロール、ベータキソロール、レボベータキソロール、およびカルテオロール）；縮瞳薬（例えば、ピロカルビン）；炭酸脱水酵素インヒビター（例えば、プリンゾールアミドおよびドルゾールアミド）；プロスタグラニン（例えば、トラボプロスト、ビマトプロストおよびラタノプロスト）；セレトネルジクス（seretone ergics）；ムスカリニクス（muscarinics）；ドーパミン作動薬；およびアドレナリン作動薬（例えば、アプラクロニジンおよびブリモニジン）が挙げられる。抗血管新生剤としては、アネコルタブアセテート（Fort Worth, Tex. の RETAANETM、AlconTM Laboratories, Inc.）およびレセプターチロシンキナーゼインヒビターが挙げられる。抗感染剤としては、キノロン（例えば、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン、およびガチフロキサシン）ならびにアミノグリコシド（例えば、トプラマイシンおよびゲンタマイシン）が挙げられる。抗炎症剤としては、非ステロイド性およびステロイド性

10

20

30

40

50

抗炎症剤（例えば、スプロフェン、ジクロフェナック、ケトロラック、ネパフェナック、リメキソロン、およびテトラヒドロコルチゾール）が挙げられる。成長因子および増殖因子としては、EGFが挙げられる。抗アレルギー剤としては、オロパタジンおよびエピナスチンが挙げられる。眼用薬物は、薬学的に許容される塩の形態で、例えば、チモロールマレイン酸塩、ブリモニジン酒石酸塩またはジクロフェナックナトリウム塩として存在し得る。

【0058】

特定の実施形態において、薬物は、レセプターチロシンキナーゼ（RTK）インヒビターであり、上記に記載の任意のこれらの特定のRTKインヒビターを含む。RTKインヒビターに関する詳細な情報は公知であり、そして例えば、米国特許出願公開第20060189608号に見出され得る（本明細書中に特に参考として援用される）。 10

【0059】

他の特定の実施形態において、薬物は、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン類似体である。例えば、プロスタグランジン類似体は、ラタノプラス、ビマトプラス、またはトラボプラスであり得る。

【0060】

特定の実施形態において、薬物はステロイドである。例えば、ステロイドは、グルココルチコイド、プロゲスチン、ミネラロコルチコイド、またはコルチコステロイドであり得る。例示のコルチコステロイドとしては、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、フルオロメタロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ベータメタゾン、ロテプレドノール、フルオシノロン、フルメタゾン、またはモメタゾンが挙げられる。ステロイドの他の例としては、アンドロゲン（例えば、テストステロン、メチルテストステロン、またはダナゾール）が挙げられる。しばしばステロイドは、エステル、アセタールまたはケタールのプロドラッグとして投与され、これらの多くは水不溶性である。これらのプロドラッグはまた、本発明の内容においてステロイドであると考えられる。 20

【0061】

特定の実施形態において、薬物はアネコルタブアセテートである。アネコルタブアセテートは、コルチゾールアセテートの類似体であり；ステロイドの修飾において、11-ヒドロキシル基の除去と21-アセテート基の付加がある。これらの修飾の結果、アネコルタブアセテートはグルココルチコイドの代表的な抗炎症性質および免疫抑制性質を欠く。アネコルタブアセテートは、抗血管新生剤として機能し、細胞外でのプロテアーゼ発現の減少と内皮細胞遊走の阻害による血管成長を阻害する。これは、加齢性黄斑変性症に起因する血管新生の処置に使用される。 30

【0062】

2. さらなる活性剤

眼用薬物は、本発明の好ましい活性剤であるが、発明者らは、他の活性剤も使用され得ることを企図する。以下は、これらの他の活性剤の例を含み、そしてこれら活性剤のいくつかは、上記に認識される眼用薬物に対して一般的または同じであり得ることが認識される。この理由は、いくつかの眼用薬物は他の疾患または状態を処置または予防するのに使用され得るからである。さらに、上記セクション中で認識されない以下の活性剤のいくつかは、眼の疾患または状態を処置するために使用され得ることもまた可能である。 40

【0063】

活性剤、例えば、核酸、タンパク質、およびペプチド、ホルモンおよびステロイド、化学治療剤、NSAID、ワクチン成分、鎮痛薬、抗生素質、抗鬱薬などは、本発明の内容において有用であると考えられる。使用される核酸の非限定的な例としては、DNA、cDNA、RNA、iRNA、siRNA、アンチセンス核酸、ペプチド-核酸、オリゴヌクレオチドまたは安定性を改善するように改変された核酸（例えば、ホスホロチオエート、アミノホスホネート、またはメチルホスホネート）が挙げられる。

【0064】

10

20

30

40

50

本発明で使用され得るタンパク質およびペプチドとしては、以下に限定されないが、ヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、血管内皮成長因子、血管内皮増殖因子、纖維芽細胞成長因子、纖維芽細胞増殖因子、骨形態発生タンパク質、癌壞死因子、エリスロポエチン、トロンボポエチン、組織プロスミノゲン活性化因子および誘導体、インスリン、モノクロナール抗体（例えば、抗ヒト上皮成長因子レセプター2（ヘルセブチン）、抗-CD20（リツキシマブ）、抗-CD18、抗血管上皮成長因子、抗-IgE、抗-CD11a、およびそれらの誘導体、一本鎖抗体フラグメント、ヒトデオキシリボヌクレアーゼI（ドマーズアルファ（domase alfa）、パルモザイム）、I型インターフェロン、顆粒球コロニー刺激因子、黄体形成ホルモン放出ホルモンインヒビターペプチド、ロイプロリドニアセテート、エンドスタチン、アンギオスタチン、ブタ因子VII凝固因子、インターフェロンアルファコン-1、およびパンクレリバーゼ（胰臍酵素）が挙げられる。10

【0065】

使用され得るホルモンおよびステロイドの非限定的な例としては、ノルエチンドロンアセテート、エチニルエストラジオール、プロステロン、エストロゲン、テストステロン、プレドニゾンなどが挙げられる。ステロイドの他の例としては、グルココルチコイド、プロゲスチン、ミネラロコルチコイド、およびコルチコステロイドが挙げられる。例示的なコルチコステロイドとしては、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、フルオロメタロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ベータメドリゾン、ロテプレドノール、フルオシノロン、フルメタゾンまたはモメタゾンが挙げられる。ステロイドの他の例としては、アンドロゲン、例えば、テストステロン、メチルテストステロン、またはドナゾールが挙げられる。しばしばステロイドは、エステル、アセタール、またはケタールの薬物前駆体として投与され、これらの多くが水不溶性である。これらのプロドラッグはまた、本発明の内容においてステロイドであると考えられる。20

【0066】

使用され得る化学治療剤は、以下に限定されないが、タキソール（パクリタキセル）、ビンプラスチン、シスプラチニン、カルボプラチニン、タモキシフェンなどが挙げられる。

【0067】

NASIDの非限定的な例としては、ピロキシカム、アスピリン、サルサレート（アミゲシック）、ジフルニザール（ドロビッド）、イブプロフェン（モトリン）、ケトプロフェン（オルディス）、ナブメトン（レラフェン）、ピロキシカム（フェルデン）、ナブロキセン（アレーブ、ナプロシン）、ジクロフェナク（ボルタレン）、インドメタシン（インドシン）、スリンダック（クリノリール）、トルメチン（トレクチン）、エトドラック（ロジン）、ケトロラック（トラドール）、オキサプロジン（デイプロ）およびセレコキシブ（セレブレックス）が挙げられる。30

【0068】

抗生物質としては、以下に限定されないが、アモキシシリン、ペニシリン、スルファ薬、エリスロマイシン、ストレプマイシン、テトラサイクリン、クラリスロマイシン、トブラマイシン、シプロフロキサシン、テルコナゾール、アジスロマイシンなどが挙げられる。40

【0069】

さらなる活性成分の非限定的な例は、Physician's Desk Reference 2000, 54th Edition, ISBN: 1563633302、A HFS 99 Drug InformationおよびAmer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917（これらは参考として援用される）に見出され得る。

【0070】

本方法のいくつかの実施形態において、本発明のデバイスは、強膜近傍適用のために設計される。他の実施形態において、デバイスは、結膜下の位置、眼周囲の位置、テノン囊50

下の位置、硝子体内の位置、眼内の位置、または網膜下の位置に置かれる。

【0071】

E. 処置されるべき疾患

「疾患」または「健康関連状態」は、被験体の体の部分、臓器または全身の任意の病気による状態であり得る。ある特定の例において、状態は、任意の原因の結果（例えば感染、遺伝子的欠陥、および／または環境ストレスを含む）であり得る。原因は知られていても、いなくてもよい。

【0072】

「処置」および「処置する」は、疾患または健康関連状態の治療的利益を得る目的のための、被験体への治療剤の投与もしくは適用または被験体への手順もしくはモダリティーの実施を示す。10

【0073】

本出願にわたって使用される用語「治療的利益」または「治療上効果的」は、被験体の状態の医学的処置に関して、被験体の健康（well-being）を促進または高める任意のものを示す。これは、以下に限定されないが、疾患のサインもしくは兆候の頻繁性または重篤性の低下を含む。

【0074】

「予防」および「予防する」は、通常かつ平易な意味に従って使用され、「前もって効く」またはそのような作用を意味する。特定の疾患または健康関連状態の内容において、これらの用語は、被験体へ薬剤、薬物もしくは療法の投与または適用、または疾患または健康関連状態の開始を遮断する目的のための被験体における手順またはモダリティの実施を示す。20

【0075】

哺乳動物の眼の視力を脅かす病気または疾患が多くあり、以下に限定されないが、網膜、網膜色素上皮（RPE）および脈絡膜の疾患が挙げられる。このような視力を脅かす疾患としては、例えば、眼の血管新生、眼の炎症および網膜変性が挙げられる。これらの疾患状態の具体的な例としては、糖尿病性網膜症、慢性緑内障、網膜剥離、黄斑浮腫、鎌状赤血球網膜症、加齢性黄斑変性症、網膜血管新生、網膜下血管新生、脈絡膜血管新生、虹彩ルベオーシス、炎症疾患、慢性後部ブドウ膜炎および慢性全ブドウ膜炎、新生物、網膜芽細胞腫、偽網膜膠腫、血管新生緑内障；硝子体切除術と水晶体切除術との組み合わせの後に生じる血管新生、血管疾患、網膜虚血、脈絡膜血管不全、脈絡膜血栓症、視神経の血管新生、糖尿病性黄斑浮腫、類囊胞黄斑浮腫、黄斑浮腫、網膜炎色素変性症、網膜静脈閉塞、増殖性硝子体網膜症、網膜色素線条、および網膜動脈閉塞、ならびに眼貫通（penetratation）または眼外傷による血管新生が挙げられる。30

【0076】

本発明のデバイスおよび方法は、眼の他の部分に影響を与える疾患（例えば、ドライアイ、マイボーム腺炎、緑内障、結膜炎（例えば、アレルギー性結膜炎、春期カタル、巨大乳頭結膜炎、萎縮性角結膜炎）および虹彩炎）の処置に適用され得ることが企図される。

【0077】

本発明のさらなる実施形態において、上記方法は、処置を必要とする患者を認識することを含む。例えば、患者は、患者としての病歴を取り上げることに基づいて、または臨床研究における所見に基づいて、認識され得る。40

【0078】

本明細書中に記載される医療用デバイスのうちの一つによる処置の効果を向上させるために、これらの組成物を特定の疾患または状態の処置において効果的な他の療法と組み合わせることが望まれ得る。本発明のデバイスを使用する処置は、例えば、数分から数週間の範囲の間隔で、他の薬剤の処置の前もしくは後に行われ得る。上記は、両方のモダリティでそれぞれが約12～24時間以内に、そしてより好ましくは、それぞれが約6～12時間以内に投与され得ることが企図される。いくつかの状況において、実質的な処置のための期間を延長することが望まれ得、この場合、それぞれの処置の間に数日間（2、3、50

4、5、6もしくは7日間)、数週間(1、2、3、4、5、6、7もしくは8週間)または数か月間(1、2、3、4、5、6か月間以上)でさえ経過する。

【0079】

F. 活性剤の濃度

本発明の一つの実施形態は、被験体の眼に影響を与える疾患または健康関連状態の処置または予防方法を含み、上記方法は、被験体の眼を本発明の眼用薬物送達デバイスに接触させる工程を含み、ここで上記デバイスは、スチレンエラストマー・マトリックスおよび上記マトリックスに接触した薬物からなり、上記デバイスからの薬物の放出は、デバイスの被験体の眼への接触の後の時間にわたって起こる。

【0080】

10

本発明のデバイスの作製においてスチレンエラストマーと組み合わせられる活性剤の濃度は、多くの要素(デバイスのサイズ、形状および薬物の性質が挙げられる)に依存する。任意のこのような濃度は、本発明のデバイスの製造において考えられる。本明細書中で使用される場合、「活性剤の濃度」は、本明細書中で記載される医療用デバイスの作製において使用されるすべての成分(スチレンエラストマーおよび任意のさらなる成分を含む)の重量に対する活性剤の重量パーセントを示す。

【0081】

例えば、本発明のデバイスは、活性成分の少なくとも約0.001重量%を含み得る。他の実施形態において、活性成分は、組成物の約0.002重量%と約50重量%との間、およびその内の任意の望ましい範囲を含み得る。なお他の実施形態において、活性成分は、組成物の約0.5重量%と約5重量%との間を含み得る。さらなる実施形態において、活性剤の濃度は、約5重量%～約30重量%である。なおさらなる実施形態において、上記デバイス中の活性剤の濃度は、約10重量%～約20重量%である。

20

【0082】

「治療上効果的な量」は、受容者に有益な結果を与えるのに効果的な量である。このような量は、公開されている文献を再検討することにより、*in vitro*試験を実施することにより、または健康な実験動物における代謝研究を実施することにより初めに決定され得る。臨床環境において使用する前に、動物モデル、好ましくは、処置されるべき特定の疾患の、幅広く受容される動物モデルにおける、確認研究を実施することが有益であり得る。ある特定の実施形態において使用するのに好ましい動物モデルは、げっ歯類モデルであり、これらは使用するのに経済的であるため、そして特に、得られる結果が臨床的価値の予測において幅広く受け入れられるため、好ましい。

30

【0083】

本発明のデバイスによる活性剤(例えば、薬物)の実際の投与量は、物理的および生理学的要素(例えば、体重、状態の重篤性、処置される疾患のタイプ、以前のもしくは同時の治療的介在、患者の特発性疾患および投与経路)によって決定され得る。投与に責任をもつ実施者は、任意の事象において、組成物における活性成分の濃度および個々の被験体における適切な投与量を決定する。

【0084】

40

上記デバイスは、製造および貯蔵の状態下で安定であるべきである。作製後の滅菌は、当業者に公知の任意の方法によってなされ得る。例えば、いくつかの実施形態において、滅菌は、照射による。選択される方法は、一般に種々の特性、例えば、コポリマーマトリックス内に組み合わされる任意の活性剤または薬剤の性質に依存する。

【0085】

G. 制御放出

本発明のある特定の実施形態において、医療用デバイスは、標的部位へ活性剤を制御的に放出する、または徐放するように設計される。語句「制御放出」、「徐放」および同様の用語および語句は、活性剤送達のモデルを記載し、上記活性剤送達は、活性剤が、適用または注入後すぐに分散されるのではなく、活性剤が送達デバイスからある期間にわたって確かめられ得る、かつ制御され得る速度で放出される場合、起こる。

50

【 0 0 8 6 】

制御放出または徐放は、数時間、数日間、数か月間、または数年間に延長され得、そして非常に多くの要素の関数により変わり得る。例えば、放出の速度は、マトリックス中のスチレンポリマーのタイプ、および医療用デバイスの構造に依存し得る。

【 0 0 8 7 】**H . キット**

本発明のさらなる実施形態において、提供されるキットがある。キットは、非限定的な局面において、適切な容器内の本発明の医療用デバイス、および挿入／配置のための指示書を含み得る。キットの容器は、パッケージまたはコンパートメントを含み得る。容器は、その表面上にしるしを含み得る。しるしは、例えば、単語、語句、略語、図または記号であり得る。10

【 0 0 8 8 】

キットはまた、キットの内容物を使用するための指示書を含み得る。指示書は、実施され得るバリエーションを含み得る。例えば、指示書は、医療用デバイスの配置および位置決めに関する情報、ならびに活性剤に関する情報を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、一つより多くの医療用デバイスを含む。さらなる実施形態において、キットは、医療用デバイスの強膜近傍位内での適切な位置決めを容易にするためのガイドワイヤーを含む。

【 実施例 】**【 0 0 8 9 】**

以下の実施例は、本発明のある特定の非限定的な局面を示すことが含まれる。以下の実施例において開示される技術は、本発明の実行においてよく機能することが発明者により見い出されている技術を表す、ということが当業者により認識されるべきである。しかし、

当業者は、本開示に関して、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、多くの変化が、開示される特定の実施形態においてなされ得、そしてなお同様のもしくは類似の結果を与える、ということを認識すべきである。

【 0 0 9 0 】**(実施例 1)****医療用デバイスの処理**

熱可塑性コポリマーは、当業者に公知の標準の処理技術によって処理され得る。このような技術の例としては、注入成形、プロー成形、紡績、真空形成、管への押し出し成形、棒への押し出し成形、纖維への押し出し成形、および／またはシートへの押し出し成形が挙げられる。デバイスは、溶媒ベースの技術を使用してなされ得、ここでポリマーは溶媒中に溶解され、次いで薬物が添加され（薬物もまた溶媒に可溶であると仮定される）、そして溶媒の除去により所望の形状に成型される。薬物マトリックスが、デバイスのコーティングである溶媒ベースのシステムが特に好ましい。本発明のデバイスは、従来の方法（例えば、滅菌、熱滅菌、またはポリマー溶融物の滅菌ろ過）によって滅菌され得る。30

【 0 0 9 1 】

本発明の医療用デバイスの方法は、開示に関して必要以上の実験なしになされ得、使用され得、および実施され得る。上記に記載の医療用デバイスは、正確な開示形態でなされる、または添付の請求項およびその均等物の範囲内にある正確な開示構造と組み合わされ得る必要はない。代わりに、添付の請求項およびその均等物により規定されるそれらの範囲から逸脱することなく、上記に開示の特徴の置換、改変、付加および／または再編を行うことが可能である。例えば、医療用デバイス 40 のフランジ 45 は、本発明のデバイスの一つを所望の位置に固定するために、縫合の配置を提供する一つ以上の縫合穴を含み得る。40

【 0 0 9 2 】

添付の請求項は、用語「～のための手段」および／または「～のための工程」をそれぞれ使用する所定の請求項において以下の限定が明確に示されていない限り、ミーンズ・ブ

10

20

30

40

50

ラス・ファンクション(means plus function)限定を含むように解釈されるべきではない。

【0093】

参考文献

以下の文献は、本明細書中に記載された文献に対して補足的な、例示的手順または他の詳細をある程度提供し、特に参考として援用される。

【0094】

米国特許第6,413,540号

米国特許第6,416,777号

米国特許第6,995,186号

米国特許出願公開第2003/0055102号

10

米国特許出願公開第2004/0133155号

米国特許出願公開第2004/0219181号

米国特許出願公開第2004/0219198号

米国特許出願公開第2005/0158387号

米国特許出願公開第2006/0189608号

A H F S 99 Drug Information

Amer. Soc. of Health System, ISBN: 18799

07917

20

Physician's Desk Reference, 54th Ed., ISBN:
: 1563633302, 2000.

Sipos et al., Biomacromolecules, 6(5):257
0-2582, 2005.

【図1】

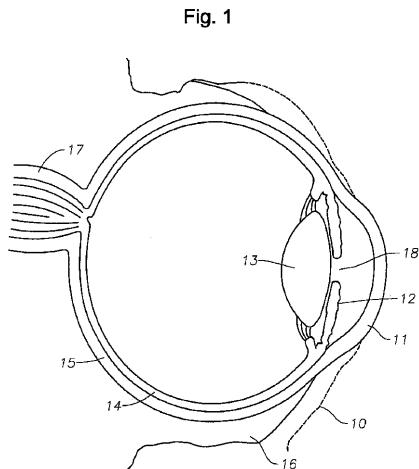


Fig. 1

【図2】

Fig. 2A

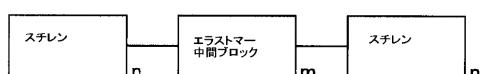
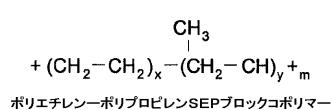
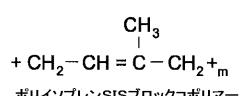
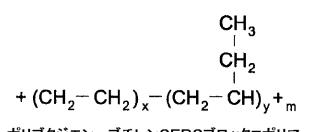
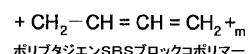
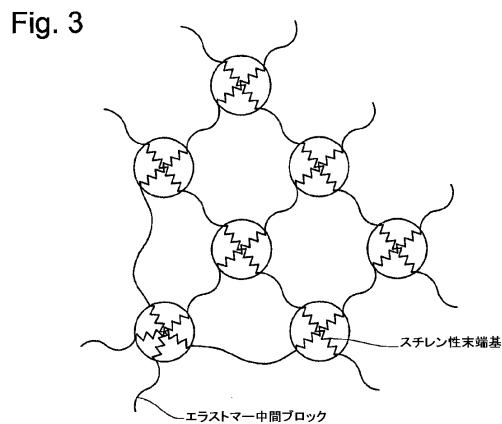


Fig. 2B



【図3】



【図5】

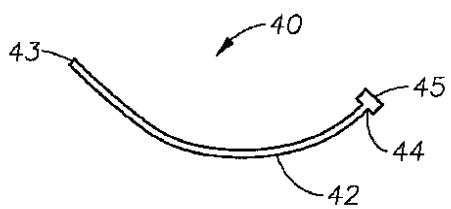


Fig. 5

【図4】

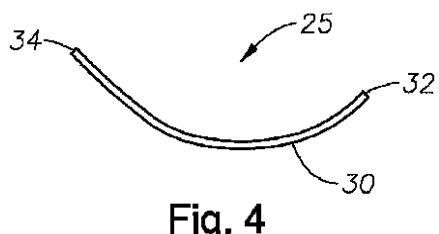
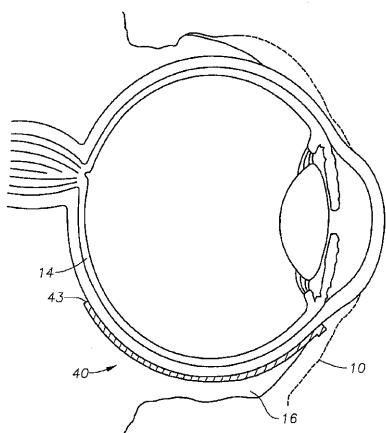


Fig. 4

【図6】

Fig. 6



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00

(72)発明者 チョワン , マスード エー .

アメリカ合衆国 テキサス 76016 , アーリントン , レイク タホエ ドライブ 352
1

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 国際公開第2005 / 057272 (WO , A1)

国際公開第2005 / 097228 (WO , A1)

特表2003 - 515528 (JP , A)

特表2000 - 507854 (JP , A)

米国特許第05476511 (US , A)

米国特許出願公開第2005 / 0181015 (US , A1)

Sasaki et al. , Drug release from an ophthalmic insert of a beta-blocker as an ocular drug delivery system , Journal of Controlled Release , 1993年 , Vol. 27, No. 2 , pp127-137

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8