

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7628675号**  
**(P7628675)**

(45)発行日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(24)登録日 令和7年2月3日(2025.2.3)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	47/34 (2017.01)	F I	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/52 (2006.01)		A 6 1 K	9/52
A 6 1 K	31/4709(2006.01)		A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	45/00 (2006.01)		A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)		A 6 1 P	27/02

請求項の数 12 (全26頁)

(21)出願番号	特願2018-541673(P2018-541673)
(86)(22)出願日	平成29年2月10日(2017.2.10)
(65)公表番号	特表2019-504855(P2019-504855)
	A)
(43)公表日	平成31年2月21日(2019.2.21)
(86)国際出願番号	PCT/IB2017/050731
(87)国際公開番号	WO2017/137934
(87)国際公開日	平成29年8月17日(2017.8.17)
審査請求日	令和2年1月9日(2020.1.9)
審判番号	不服2023-243(P2023-243/J1)
審判請求日	令和5年1月6日(2023.1.6)
(31)優先権主張番号	109154
(32)優先日	平成28年2月12日(2016.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関	ポルトガル(PT)

(73)特許権者	507158709 ウニベルシダデ デ コインブラ ポルトガル国, ペー - 3 0 0 4 - 5 3 1 コインブラ, パソ ダス エスコラス
(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74)代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(74)代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74)代理人	100114018 弁理士 南山 知広
(74)代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人	100108903

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 非侵襲性眼内薬物送達技法

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

眼の上部又は下部円蓋結膜への非侵襲性挿入用に構成された薬物送達のためのポリマー・ベースの眼内挿入体であって、当該眼内挿入体は、長時間に渡り眼の上部又は下部円蓋結膜中に安定して維持されるように構成され、また当該眼内挿入体から薬物を送達するように構成され、当該眼内挿入体は、少なくとも1つのポリマー層により取り囲まれた薬物コアを備え、球状又は球状ドーム形状を有し、そして眼の上部又は下部円蓋結膜中に挿入されるように構成され、当該薬物コア及びそれを取り囲むポリマー層はそれぞれ当該眼内挿入体の各形状を有し、

当該ポリマー層が、PEGの含有率が10%～30%の範囲である、ポリカプロラクトン(PCL)及びポリエチレンゴリコール(PEG)のコポリマーを含み、

当該薬物コアが第一の薬物を含有し、第一の放出速度で当該第一の薬物を放出するように構成され、当該少なくとも1つのポリマー層が第二の薬物を含有し、第二の放出速度で当該第二の薬物を放出するように構成され、当該薬物コア及び少なくとも1つのポリマー層が、それぞれ当該第一の放出速度及び第二の放出速度が異なるように当該第一の薬物及び第二の薬物を完全に放出するように構成され、当該第一の放出速度及び第二の放出速度が線形又は「Fickian」であることにより、最大で300日間の放出時間で当該第一及び第二の薬物を持続放出することを可能とする、眼内挿入体。

**【請求項2】**

前記PCLの分子量が500～30,000の範囲であり、そして前記PEGの分子量

が 200 ~ 400,000 の範囲であることを特徴とする、請求項 1 に記載の眼内挿入体。

**【請求項 3】**

前記ポリマー層がさらに、架橋剤又は可塑剤、又は溶媒を含むことを特徴とする、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の眼内挿入体。

**【請求項 4】**

前記架橋剤がアクリレート又はシアネットであり、前記可塑剤がアジペート、フタレート、ポリマー又は溶媒である、請求項 3 に記載の眼内挿入体。

**【請求項 5】**

2 mm ~ 8 mm の長さ及び 0.5 mm ~ 8 mm の幅を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の眼内挿入体。 10

**【請求項 6】**

直径 8.0 mm の球体であることを特徴とする、請求項 5 に記載の眼内挿入体。

**【請求項 7】**

2.0 mm の直径及び 0.5 mm の高さを有する球状ドーム形状であることを特徴とする、請求項 5 に記載の眼内挿入体。

**【請求項 8】**

前記薬物放出機構が、拡散、浸透、生体浸食又はそれらの任意の組合せであることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の眼内挿入体。

**【請求項 9】**

前記少なくとも 1 つの薬物が、抗生物質、抗菌剤、抗ウイルス薬、抗アレルギー薬、抗炎症剤、鬱血除去薬、縮瞳薬及び抗コリンエステラーゼ、散瞳薬、交感神経刺激薬、免疫学的薬剤、ホルモン剤、アドレナリン遮断薬、成長因子、炭酸脱水酵素阻害剤、及び他の薬物、及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の眼内挿入体。 20

**【請求項 10】**

前記抗生物質が、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、カナマイシン、リファンビシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン及びフルオロキノロンのいずれかであり、前記抗菌剤が、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファアセトアミド、スルファメチアゾール及びスルフスオキサゾール、ニトロフラゾン及びプロピオン酸ナトリウムのいずれかであり、前記抗ウイルス薬が、イドクスウリジン、トリフルオロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル及びインターフェロンのいずれかであり、前記抗アレルギー薬が、クロモグリク酸ナトリウム、アンタゾリン、メタピリリン、クロルフェニラミン、セチリジン及びプロピンピリダジンのいずれかであり、前記抗炎症剤が、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン 21-リン酸、フルオシノロン、メドリゾン、酢酸ブレドニゾロン、フルオロメタロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルルビプロフェン及び他の非ステロイド性抗炎症剤のいずれかであり、前記鬱血除去薬が、フェニレフリン、ナファゾリン及びテトラヒドロゾリンのいずれかであり、前記縮瞳薬及び抗コリンエステラーゼが、ピロカルピン、塩化アセチルコリン、フィゾスチグミン、エセリン、カルバコール、フルオロリン酸ジ-イソプロピル、ヨウ化ホスホリン、及び臭化デカカリウムのいずれかであり、前記散瞳薬が、硫酸アトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ユーカロピン、及びヒドロキサンフェタミンのいずれかであり、前記交感神経刺激薬がエピネフリンであり、前記免疫学的薬剤が、ワクチン及び免疫刺激薬のいずれかであり、前記ホルモン剤が、エストロゲン、エストラジオール、プログesteron、プロゲステロン、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン及びペプチド、パソブレッシン、視床下部放出因子のいずれかであり、前記アドレナリン遮断薬が、マレイン酸チモロール、レボブノロール HCl およびベタキソロール HCl のいずれかであり、前記成長因子が、表皮成長因子およびフィブロネクチンのいずれかであり、前記炭酸脱水酵素阻害剤が、ジクロロフェナミド、アセタゾラミド及びメタゾラミドのいずれかであり、他の薬 40

10

20

30

40

50

物が、プロスタグランジン、アンチプロスタグランジン、及びプロスタグランジン前駆体又は類似体のいずれかであることを特徴とする、請求項9に記載の眼内挿入体。

【請求項11】

薬物濃度、ポリマー層、各層の厚さ、及び眼内挿入体全体の厚さを規定することによって所望する放出速度をカスタマイズすることを特徴とする、請求項1～10の何れか1項に記載の眼内挿入体の製造方法。

【請求項12】

下記工程：

I) 以下：

- a - 薬物を単独で又は小量のポリマー又は凝集剤と共に圧縮してミニ錠剤を形成し；
  - b - 溶融したポリマー及び薬物の混合物により眼内挿入体の前の（内側の）層を被覆することにより各層を形成し；この混合物は所望する放出プロフィールに従って調節され；層の厚さが前記混合物の量及び既に形成された眼内挿入体の半径により限定され；
  - c - 薬物又は複数の薬物を溶融されたポリマーと攪拌により混合し、そして均質な固体又はゲル状化合物が得られるまで、前記混合物の冷却及び攪拌を制御する；
- ことにより、ポリマー層に取り囲まれた少なくとも1つの薬物コアを得る工程、又は
- II) 少なくとも1つの薬物が成形又はホットメルト押し出しにより分散されるモノリシックポリマーベースのマトリックスを得る工程；又は
- III) 工程I及びIIを組み合わせる工程；

をさらに含むことにより特徴付けられる、請求項11に記載の方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、異なる眼病変の治療に適用される「インビボ」特続薬物放出のために企画されたポリマー組成物を有する生体適合性眼内挿入体に関する。

【背景技術】

【0002】

眼科の分野においては、従来の滴下局所適用法は、薬物溶液の反復投与を含み、そして薬物濃度プロフィールは、過度の濃度段階、続く短期間の正確な投与及び長い期間の投与不足を伴っての極端な変動により特徴付けられる。さらに、眼内治療レベルを確保するためには、涙フィルムの排水及び高投与量の使用を必要とする小角膜透過性を考慮する必要がある。薬物の1～3%のみが角膜に浸透し[1, 2]、そして残りは全身経路により吸収されるので、高い濃度が全身レベルで毒性の副作用を引起す可能性がある。それらの障害を克服するために、多くのポリマーが、眼科用製剤及び固体薬物送達システムの両方で実施されて来た。

30

【0003】

薬物送達は、薬物の濃度及び物理化学的特性、生物学的システムとの接触時間、薬物担体の機械的、物理的、化学的及び生物学的特徴を含む多くの要因に依存するので、特定の位置で及び長期間、予測可能で且つ再現性のある薬物を放出するシステムの調製が大きな利点を有する。理想的には、薬物送達システムは、所望する治療効果のために、必要とされる場合及び場所でのみ、適切な濃度内で薬物を提供する。従って、薬物濃度を、最小有効濃度(MEC)以上且つ最小毒性濃度(MTC)以下に維持するために、薬理学的剤の放出を制御することが望ましい。この濃度間隔は、治療範囲として知られている。

40

【0004】

眼の制御された薬物到達システム(CDDS)は、所望する濃度で長期間、治療剤的眼内への利用を可能にする。さらに、従来の点眼処置と比較した場合、以下の利点も考慮されるべきである：

- より低い量の薬物が、点眼処置と比較して使用され、そしてまた、この処置形が、より長い時間、留まる場所の眼を標的とする事実により、より低い全身性毒性；

- 薬物投与頻度が有意に低められるので、慢性疾患、例えば緑内障の治療についての改

50

善された患者コンプライアンス；

- 正確な投与が達成されるので、改善された安全性；
- 薬物が乾燥された状態で存在するので、より良好な製品安定性；
- 炎症反応を引起す可能性がある保存剤の必要性のなし。

#### 【0005】

C D D S の正しい配置を保証するために、外科手術又は注射（侵襲性適用）のような医学的処置が必要とされる場合、インプラントとして、又は投与形が非侵襲性であり、そしてその適用が患者自身により行われる場合、挿入体として、固体 C D D S は容易に分類され得る。

#### 【0006】

- インプラント：それらの C D D S は、関連する危険性及び費用を伴って、手術、又は訓練された人による少なくとも医療処置を必要とする。さらに、患者は必然的に装置だけでなく、医療従事者及び施設にもアクセスする必要があります。このタイプの C D D S は、長期間薬物を放出することができ（いくつかの研究は、ほぼ 2 年間の薬物放出プロファイルを明らかにしている）、そしていくつかは、充填された薬物のすべてを放出した後、除去される必要があるかも知れない。

#### 【0007】

- 挿入体；Qcuser (登録商標) が米国で市販された 1975 年以降、挿入体の形で使用されている眼用 C D D S が存在する。それ以来、異なる形状、デザイン、ポリマー及び薬物固定化技法が使用されて来た。それらの装置は、眼の前部、すなわち強膜上又は角膜表面上の下又は上まぶたの後ろの円蓋結膜に、患者により配置される。しかしながら、それらのほとんどは市場に到達しておらず、そして F D A のマーケティング認証を受けたそれらの少数について、以下のいくつかの欠点が見出され - 点眼薬に比較してより高い費用；偶然の追放；患者の不快感及び取扱いの難しさ - 患者及び医師の両者にとって治療の第二選択となっている。眼内レンズ (I O L) の薬物負荷に類似する探求されたアプローチが、通常のコンタクトレンズに適用された。視力矯正機能に加えて、薬物の滞留時間を有意に改善するために、親水性コンタクトレンズが種々の薬物溶液に予備浸漬され得たことを、いくつかの研究が報告しており - しかしながら、この改善は 2 時間以下であった。

#### 【0008】

眼内インプラントの開発は、涙液排液システムによって排除されることなく、意図された部位に薬物を直接的に送達する機会によって引起された。さらに、薬物の眼内利用可能性に対する角膜により提示される物理的及び化学的障壁が克服される。

#### 【0009】

それらの C D D S は、局所点眼投与に比較して、いくつかの利点を提供する。作用局所での制御された送達速度により、治療を完結するためにはより少ない薬物が必要とされ、これは、少ない副作用又は全身毒性、及び治療に関連する低められた費用を意味する。

#### 【0010】

作用部位に依存して、それらの C D D S は、網膜の下、硝子体腔、強膜、カプセル、後房、結膜又は涙点にインプラントされ得る。各目的のためには、ロッド、プラグ、フィラメント、ディスク、ペレット等の異なる形状が開発されて来た。延長され且つ制御された薬物放出を有する第 1 のインプラントは、非生体分解性ポリマー（ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレン - ビニルアセテート）又はポリスルホンのような）により製造された。それらのインプラントが使用される場合、空のシェルを除くための第 2 の医学的介入が必要とされる。ポリ（乳酸）(P L A)；ポリ（グリコール酸）(P C L)；ポリ無水物及びポリ（オルトエステル）のような長期可溶性ポリマーからなる新規装置の出現により、第 2 の手術はもはや必要でなかった。しかしながら、眼用インプラントの劣化は、通常、制御不可能であり、すなわち、プロセスの最終段階で、予測できない薬物放出に導き、結果的に、最終破裂が観察される。いくつかの技法及び戦略が分解動力学を改良するために記載されており、そして以下を含む：異なるポリマー比率；同じポリマーの異なる分子量；及び調節された架橋。

10

20

30

40

50

**【 0 0 1 1 】**

従って、ポリマーの選択は、薬物特徴及びその放出の予測期間に基かれるべきである。急性疾患治療（又は術後期間における予防）のためには、薬物放出は、1回のみの移植が必要であるので、剤形の分解より速い場合がある。それらの場合、拡散が薬物放出に影響を与える主要因子である。慢性病理の治療のためには、装置の分解は、さらなる移植を可能にするために薬物放出に続くべきであり、これは、ポリマーの溶解性が薬物放出にとつて重要な工程であることを意味する。

**【 0 0 1 2 】**

Ozurdex（登録商標）：

Ozurdex（登録商標）は、0.7mgのデキサメタゾンを含む、小さな棒状の生物分解性インプラント（直径0.45mm、長さ6.5mm）である。それは、2009年にFDAにより承認され、大人の黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞の治療及び、2010年のブドウ膜炎の治療に使用された。それは、薬物送達技法であるNovadur（登録商標）に基づく22ゲージの針を備えた特別に設計されたインジェクターを介して、硝子体腔に注入される最初の生体分解性インプラントであった。このCDDSは、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）（PLGA）から製造される。

10

**【 0 0 1 3 】**

眼内圧上昇、白内障及び硝子体剥離が、この装置の移植後、副作用として報告されている。

**【 0 0 1 4 】**

光受容体のアポトーシスを防ぐためにブリモニジンを放出するように設計された類似する戦略が現在、臨床試験中である。

20

**【 0 0 1 5 】**

Surodex（登録商標）：

Surodex（登録商標）は、PLGAコポリマーマトリックス中に60gの微小分解したデキサメタゾンを含む円筒状のペレット（直径0.5mm、長さ1.0mm）である。Surodexは、白内障手術又は角膜移植片拒絶における術後炎症を防ぐために、前房に埋め込まれる。また、ブドウ膜炎の治療のために、頭蓋内及び肩甲骨内への適用が考慮され得る。Oculex（登録商標）として市販されているこの生体分解性装置は、7日間に渡って持続的なデキサメタゾン放出を可能にする。しかしながら、従来の0.1%デキサメタゾン点眼薬よりも高い眼内薬物レベルの達成にもかかわらず、この技法の使用により有意な利点は観察されなかったことを、研究は示した。他の研究は、少なくとも20ヶ月間、眼内圧の良好な制御を示したが、ところがインプラントからのコルチコステロイドの全放出は、移植後、2週間以内に達成された。この装置は、何れの細胞損傷を引起さないで、約2年間で分解する。

30

**【 0 0 1 6 】**

Durasert（登録商標）：

Durasert（登録商標）は、眼内CDDSの開発のために、Bausch & Lombにより特許を取得された送達技法システムである。基本的に、薬物コアは異なるポリマーの層により被覆され、そしてポリ（酢酸ビニル）（PVA）により製造された縫合タブが、インプラントを縫合穴を通して「扁平部（pars plana）」に固定するために使用される。Vitraser（登録商標）は、FDAにより承認されたDurasert（登録商標）デザインに基づく最初のインプラントである。それは、直径2.5mm×厚さ1mmの錠剤に圧縮された4.5mgのガンシクロビルを包含する、非侵食性ポリマーベースの徐放性送達システムである。錠剤は、PVA、及びエチレンビニルアセテート（EVA）の不連続フィルムにより完全に被覆されている。薬物は、半透性層の不連続性により制御される。

40

**【 0 0 1 7 】**

このCDDSは、サイトメガロウィルス（CMV）網膜炎、すなわち後天性免疫不全症候群の患者の局所治療に使用され、抗ウィルス剤を少なくとも3ヶ月、持続的に放出している。臨床研究は、CMV網膜炎の進行が6～8ヶ月間（平均）、停止されることを実証

50

した。

**【 0 0 1 8 】**

眼内インプラントに関連する一般的に観察される合併症（眼の損傷；感染；インプラントの移植又は拒絶；及び手術後の創傷合併症を含む）に加えて、眼内 C M V 感染の高められた危険性が存在する。

**【 0 0 1 9 】**

同じDurasert（登録商標）を用いて、Bausch & Lombは、合成コルチコステロイドであるフルオシノロンアセトニドの眼の後部への送達のためのRetisert（登録商標）を開発した。このシステムには、非感染性後部ブドウ膜炎のためにF D Aにより承認された。このインプラントにおいては、0 . 5 9 m g の薬物が直径1 . 5 m m の錠剤中へ圧縮され、次に、放出オリフェイスを含むシリコーンエラストマーカップに封入される。オリフィス近くのP V A層が、カップに入る水により可溶化される薬物の拡散障壁として働く。放出孔のサイズ及びP V A層の透過性を変えることにより、異なる放出速度を有するC D D Sが得られる。

10

**【 0 0 2 0 】**

0 . 6 μ g / 日の放出速度から開始して、最初の1ヶ月間、0 . 3 - 0 . 4 μ g / 日に低下し、そして約30ヶ月間、この速度で維持する。

**【 0 0 2 1 】**

Vitrasert（登録商標）及びRetisert（登録商標）の両者は、装置からの薬物の枯渇後に除去されるべきである。

20

**【 0 0 2 2 】**

涙点プラグ：

涙点プラグは最初に、点眼剤により投与される薬物の滞留時間を高めるために、涙点を閉塞するよう開発された。それらは最初、コラーゲン（一時的）、P C L（延長された持続時間）又はシリコーン（永続的）により製造された。しかしながら、抗緑内障薬を用いて実施された研究は、この装置により涙管フィルムの廃液を妨げることから何れの有意な臨床学的利点も示さなかった。その後、2つの会社が、種々の用量及び放出速度を有する異なるプロスタグラジン（抗緑内障薬）を含む涙点プラグを開発した。しかしながら、長期滞留時間の他に、有意な眼内圧低下が観察されなかった。それらの初期試験の臨床的失敗にもかかわらず、それらの装置は、容易に移植され、そして外植される利点を有し、これがコストを低め、そして眼内インプラントに関連する眼の後部分における合併症を回避する。眼用インプラントの使用の主な欠点は、患者及び医師の両者によるこの治療戦略を受け入れにくくするコスト及び関連リスクを含む外科的移植の必要性である。眼内移植の後部分に最も通常に観察される合併症は、炎症、硝子体出血、白内障、網膜剥離、囊胞性黄斑浮腫及び強い網膜の形成である[ 3 ]。

30

**【 0 0 2 3 】**

涙点プラグ、結膜下又は上皮内インプラントは、それらの副作用を低め、そして移植は局所麻酔で行われ、患者のコンプライアンスを改善する。

**【 0 0 2 4 】**

眼内挿入体：

眼内挿入体は、そのサイズ及び形状が眼科用に特に企画された、固体又は半固体のコンシスティンシーを有する調製物として定義される。それらの挿入体は、下咽頭結膜に配置され、そしてより低い頻度では、上部円蓋結膜に、及び角膜上に配置される。それらは通常、薬物を含むポリマー性ビークルから構成され、そして主に、局所療法に使用される。

40

**【 0 0 2 5 】**

物理化学的性質及び官能基は薬物ごとに異なり、そしてそれぞれ所望する濃度であるので、薬物に基く全ての眼科治療に適した普遍的に適用できるポリマーを得ることは不可能である。従って、ポリマーの性質の知識及びそれらの性質を変化される方法の作成は、眼内挿入体の開発のためには必須である。

**【 0 0 2 6 】**

50

使用されるポリマーの性質に基いて、それらのシステムは可溶性又は不溶性に分類され得る。可溶性システムの明白な利点は、機能的期間の後、除去される必要がないことである。さらに、分解生成物が炎症反応を引起さない限り、可溶性システムの分解は、不溶性システムよりも患者をより快適にする。しかしながら、分解速度は、加水分解又は酸素分解であろうと、涙液の生成速度及び除去速度、又は患者ごとに異なる酵素の濃度に依存して変化する。結果として、可溶性システムは、不溶性システムよりも薬物放出の動力学における変動の影響を受けやすい。不溶性システムにおいては、放出動力学は主に、眼の生理学的条件においてよりもむしろ、ポリマーと薬物との間の相互作用に依存し、従って動力学はそれらの相互作用を操作することにより容易に変更され得る。不溶性挿入体の別の利点は、追放が常に C D D S の消失の理由であるという事実である。他方では、患者ごとに観察される可溶性 C D D S の分解変動性は、放出又は急速な分解が剤形の消出の原因であるかどうかの結論を可能にしない。最終的に、眼におけるそれらの C D D S (可溶性又は不溶性) の何れかの配置は、外科手術を必要とせず、結果的に、それらの除去はいずれの場合も容易である。

#### 【 0 0 2 7 】

可溶性システムは通常、マトリックス全体に分散されたか又は溶解された薬物を有するモノリシック構造体である。2つの主な機構は、C D D S 崩壊 - 溶解 (ポリマー膨潤の後) 及び腐食 (加水分解工程に対応する) を担当する。対照的に、不溶性システムは、いくつかのポリマー層から構成され、結果的に、広範囲の放出プロフィールを示す。

#### 【 0 0 2 8 】

結論として、眼内挿入体の合成の間、固定化された薬物との可能な相互作用を考慮して、崩壊の長所と短所が検討されるべきである。

#### 【 0 0 2 9 】

不溶性 C D D S :

コンタクトレンズ :

視力矯正の機能に加えて、種々のソフトコンタクトレンズ (親水性) が眼内挿入体として使用されて来た。固定化は、薬物を含む溶液に、レンズ (予備浸漬されたレンズ) を配置することにより達成される。緑内障の薬物及び抗生物質は、このアプローチにおいて最も広く使用されて来た。レンズが眼内に配置される場合、放出は、その対応する水溶液に比較して、より遅い速度で生じる。しかしながら、薬物の全量は、30分以下で放出される [4]。放出の短い期間に加えて、薬物を含む溶液にレンズを浸漬する必要性が、レンズの無菌性の損失及び溶液に存在する汚染物質の吸収をもたらす。従って、薬物の溶液に浸漬されたコンタクトレンズの使用は、レンズ中の薬物及びその濃度を選択する利点が短い放出期間に重なる特定の場合に限定される。他方では、薬物は、モノマーの溶液に薬物を添加することにより、レンズに固定化され得る。次に、重合は薬物の存在下で行われる。この方法は、薬物が重合反応及びレンズの最終特性、特にそれらの光学特性に影響を及ぼさない場合のみ適用され得る。それらの条件下で、放出速度は遅く、最大 180 時間に達する [5, 6, 7]。Alvarez-Lorenzo など [8] は、アクリレートソフトコンタクトレンズにおけるノルフロキサシン負荷及び放出時間を高めるために分子インプリンティング技法を成功して試験した。それらの著者は、機能的にインプリントされた空洞を形成するために官能性モノマー (鋳型分子) としてアクリル酸を使用し、そして薬物の存在下で重合を行い、それらの相互作用能力に従って薬物分子の周りにモノマーを配置させた。重合はマトリックス構造を維持し、そして鋳型分子の除去の後、薬物に対して形状及び機能性 (すなわち、特異的受容体) において相補的な認識空洞が得られる。

#### 【 0 0 3 0 】

超臨界溶媒含浸 (S S I) 技法は、2つの抗緑内障薬をコンタクトレンズに負荷するのに都合よく使用された [9]。エタノール又は水を含浸共溶媒として使用して、コンタクトレンズの酸素透過性及び熱機械的特性が維持された。S S I 技法は、重合反応が薬物の分解を引起することが知られている場合 (例えば、高温又は酸性条件のために)、卓越した負荷戦略である。

**【 0 0 3 1 】**

何人かの著者は、急激な初期放出（一般的には、バースト効果と呼ばれる）を低め、そして眼における薬物滞留時間を延長するために、ヒドロキシエチルメタクリレートから構成されるソフトコンタクトレンズの重合反応の間、異なる薬物に負荷されたシリコーン粒子を固定化した [ 1 0 、 1 1 ]。

**【 0 0 3 2 】**

この薬物放出戦略の主な欠点は、試料矯正を必要とする患者のためにのみ適切であるので、その低められた適用性である。また、治療の継続は、薬物の完全な放出の後、コンタクトレンズの除去及び結果的に、その置換を必要とする。

**【 0 0 3 3 】**

10

Ocusert (登録商標) :

Ocusert (登録商標) は、緑内障の慢性的治療のために製造されたピロカルピン送達システムである。それは以下の 3 層から成る - 酢酸エチルから構成される 2 つの外部層、及びアルギネットに固定されたピロカルピンを含む内部層 [ 1 2 ]。

**【 0 0 3 4 】**

20

内部層の周りには、その配置の間、システムの可視化を可能にするために、二酸化チタンを含浸された酢酸エチルを有するリングがある。放出速度は、ポリマー組成、外層の厚さ、ピロカルピンの溶解性及び添加物の存在により制御される。ピロカルピンの放出の動力学は、両性特性を提供し、疎水性の外層及び水性の涙液の両方において可能性である薬物の溶解性に一部よるものである。水は、疎水性膜により送達システムの外に保持される。

**【 0 0 3 5 】**

Ocusert (登録商標) は、市販されている 2 種類の製剤、すなわち Pilo-20 及び Pilo-40 があり、それらはそれぞれ、1 週間、20 及び 40 μg / 時の放出速度を有する。Pilo-40 のより早い速度は、放出を制御する外側の膜の厚さを低め、そしてそれらの膜に可塑剤のジエチルヘキシルフタレートを添加することにより達成される。何人かの研究者による研究 [ 1 3 , 1 4 , 1 5 ] は、このシステムが良好な臨床効果を有し、そして視力障害を引起さないことを実証している。しかしながら、他の薬物の送達のためへのその使用は、拡散膜の制御の結果としての低減を伴って、ポリマーにおける有意な改変を必要とする。他の問題は、高コスト、取扱いの困難性、偶発的な排除及び異物感を包含する。

**【 0 0 3 6 】**

30

Ocufit (登録商標) :

Ocufit (登録商標) は、ヒト麻酔結膜の形状及びサイズに適合するよう企画された、シリコーンエラストマーから製造された、テトラサイクリン負荷の棒状装置（直径 1.9 mm 及び長さ 25 - 30 mm）である。Katz 及び Blackman [ 1 6 ] は、円筒形の挿入体が、橢円形の平らな挿入体のそれよりも、より良好に許容され、そして排除が著しく少ないことを報告している。上部円蓋結膜に配置される場合、装置は症例の 70 % で 2 週間又はそれ以上、保持され、最初の日、最初のバーストで薬物の 45 % を放出し、続いて、残りの時間に渡って一定速度で保持された。さらに、活性疾患（例えば、細菌性、アレルギー性及びアデノウイルス性結膜炎、トラコーマ、上強膜炎、前部ブドウ膜炎、角膜潰瘍又は瘢痕）は、挿入体を保持する患者の能力に明白に影響を与えたかった。

**【 0 0 3 7 】**

40

Mydriaserter (登録商標) :

Mydriaserter (登録商標) は、フェニレフリン及びトロピカミドを含むレトロ眼瞼不溶性マトリックスシステムであり、そして白内障手術の前、散瞳を誘発するための点眼剤の可能性ある代替物である。それは、白色～黄白色の長方形 (4.3 mm × 2.3 mm) の錠剤であり、そしてその組成は、アンモニオメタクリレートコポリマー、ポリアクリレート及びエチルセルロースの組合せに基かれる。それは、手術の 2 時間前に配置される必要がある。2 時間以上保持すると、刺痛、視力のぼけ及び視覚的不快感などの局所的な副作用が観察された。

**【 0 0 3 8 】**

50

### Minidisc

この C D D S はまだ市場に出回っていないが、しかし形状、サイズ及びデザインが常にその考え方の中で考慮されていた方法は、Minidiscを非常に興味深いシステムにしている。その開発を通して、形状及びサイズは、患者からの最も高い許容を伴って、良好で快適な眼内挿入体を得るために必須基準と考えられていた。多くの試験の後、最適企画が、コンタクトレンズの形状に基いて達成されたが、それはより小さな寸法であった。この形状は、患者の視覚、酸素透過性及び快適性に影響を及ぼさないで、挿入体を蓋の後部に容易に配置することを可能にする。Minidiscは蓋の任意の場所に配置され得、そしてその円形状のために、Lacrisert（登録商標）（円筒状）及びS O D I（楕円形のディスク）のように軸に合わせる必要はない。癌瞼内のシステムの快適性を改善し、そして移動を低めるために、薬物を含まないMinidiscを用いての臨床試験の後、前部及び後部湾曲が最適化された。解剖学的特長に加えて、Minidisc（登録商標）の開発は、異なる薬物の眼生理学及び薬物動態に基かれており、異なる薬物のための調整された特性を有する異なるポリマーからなるシステムを生成した：架橋されたメタクリレートポリマーが疎水性薬物を送達するために合成される一方では、Bawaなど [ 17 ] は、親水性薬物の捕捉のために柔軟なジメチルシロキサンミニディスクを使用した。初期ミニディスクの不溶性の性質にもかかわらず、同じ企画が生体分解性ポリマーヒドロキシプロピルセルロースで既に試験されており、そして結果は、同じ生体分解性ポリマーから調製されているにもかかわらず、眼における配置がLocriSet（登録商標）よりも実質的に容易であることを示した。

### 【 0 0 3 9 】

その幾何学的特性の利点にもかかわらず、ポリマー / 薬物相互作用（溶解性、非共有結合）及び得られる放出動力学は常に、新しいMinidisc（登録商標）の成功を指示する。

### 【 0 0 4 0 】

#### 可溶性 D D S :

##### Lacrisert（登録商標）:

それは、ドライアイ症候群の治療に使用される薬物送達システムである。それは、小円筒の形状（長さ 3 . 5 mm）を有し、そしてヒドロキシプロピルセルロースから構成される。最初の研究 [ 18 , 19 ] は、人工涙よりもLacrisert（登録商標）の利点を示しているが、後の研究[ 20 ]は、その使用が視力のぼけ、眼の刺激、さらにまぶたの結合を引起す可能性があることを示している。確認された刺激は、一部、配置手順のためであり、これは、特に患者により行われる場合、非常に複雑で困難である。この理由のために、このシステムは、人工涙液での治療が十分でない状況下でのみ使用される。

### 【 0 0 4 1 】

S O D I（可溶性眼用薬物挿入体）は、その組成が薬物含有ポリ（アクリルアミド）からなる小さな楕円形の眼用挿入体である。薬物放出の速度は、コモノマーとしてエチルアクリレート及びビニルピロリドンを用いて、12 ~ 24 時間まで変化させ得る。このシステムは、ピロカルピン及びいくつかの抗生物質を放出するために適用されており、点眼剤による従来の投与システムより明らかな利点を示している。

### 【 0 0 4 2 】

#### コラーゲン角膜シールド :

最初に、Fyodorov（旧ソ連の科学者）[ 21 ] により開発され、米国の会社により市販されているBiocor-12、Biocor-24及びBiocor-72は、コラーゲンの溶解時間（時）に依存するが、薬物の時間放出には依存しない。ブタ強膜コラーゲンから構成されるこれらの眼内挿入体は、直径 14 . 5 mm × 厚さ 0 . 1 mm である。異なる溶解速度が、コラーゲンを紫外線により架橋することにより達成される。予備浸漬されたコンタクトレンズとして、それらのシールドが、それを吸収し、保持するために、薬物を含む溶液に配置される。結果的に、薬物は、コラーゲンの溶解よりもはるかに早い速度で、急速に放出される（数時間以内に）。その後、いくつかの研究グループは、コラーゲンシールドの調製の間、ゲンタマイシンを組込んだが [ 22 , 23 , 24 ] 、コンタクトレンズでは確認されたものとは異なり、この組込みの実際の効果は最小限であった。

10

20

30

40

50

**【 0 0 4 3 】**

コラーゲンシールドが、不快感を引起し、そして視力を低下されることが報告されている。コラーゲンの分解はまた、免疫応答及び炎症を誘発することができる [ 25 ]。患者から患者への変動の低下を考慮すると、コラーゲンシールドは、コンタクトレンズよりも放出動力学においてより大きな変動を有する。薬物送達システムとしてのその機能に加えて、コラーゲンシールドは、角膜の治癒を促進し、そして眼球を潤滑にすることが示されている [ 26 ]。

**【 0 0 4 4 】**

世界的に、製薬会社（新生の会社及び市場リーダー）、研究グループ及び眼科医は、新しいポリマーの合成、新規デザインの発明又は眼内 C D D S を挿入するより効率的な部位の発見のいずれかにより、眼の薬物放出を改善するために協力している。

10

**【 0 0 4 5 】**

細菌、多くの研究者が、新しい眼内挿入体の開発に焦点をあてており、何人かは彼らの研究を特許にし [ 27、28 ]、他は異なるポリマーを用いて比較研究を進めている [ 29、30 ]。米国特許第 4,438,123 号 [ 27 ] は、眼内圧上昇の治療への局所適用のための炭酸脱水酵素阻害剤を含む眼科用組成物の調製を記載しているが、欧州特許第 1972344 A1 号 [ 28 ] は、いくつかの眼の状態の予防及び治療のための点眼剤を言及している。両方の場合において、発明者は、眼科用挿入体を用いて薬物投与の可能性を主張している事実にもかかわらず、適切な薬物送達プロフィールを達成するために挿入体を用いる仮説を支持する実験結果は、何れの場合においても、本発明の実施形態とは異なり、提供されていない。また、類似するか又は異なるプロフィール下で複数の薬物の同時放出は、それらの特許のいずれにおいても扱われていない。

20

**【 0 0 4 6 】**

新しい眼科用挿入体の開発分野における研究は、まだ依然として何人かの著者の焦点の下にあり、そして最近、他の出版物は、いくつかの眼科疾患の治療に適用されるように企画された装置の調製を報告している。Gevariyaなど [ 31 ] は、ポリエチレンオキシド、ヒドロキシプロピルセルロース及びエチルセルロースの異なる混合物に基づく挿入体の調製を報告する研究を公開した。それらのシステムは、レポフロキサシンを含み、そして「インピトロ」研究は、薬物放出プロフィールが最大 24 時間、保持され、そして調製された挿入体は 1 日挿入体として使用するのに適していることを示した。Khurana など [ 32 ] は、ガチフロキサシンセスキ水和物の持続的送達のための眼内挿入体の調製及び評価を報告している。挿入体は 5.5 mm と測定され、そして塩化カルシウムにより架橋された、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール及びグリセリンから構成されていた。研究者により得られた結果は、このシステムが持続的手段で、薬物を最大 11 時間まで送達することができたことを示した。Jethava 及び共同研究者のような他の著者「 33 」は、季節性アレルギー性結膜炎の治療のために企画されたケトロラクトロメタシン（非ステロイド性抗炎症薬）を含む装置を開発した。この装置は、生体接着性「現場」ゲル化眼内挿入体であり、そしてそれらの若者により試験された全ての製剤は、12 時間の最後で約 90 ~ 90 % の薬物放出を示した。それらの結果は、調製されたシステムの何れも、慢性患者により必要とされる治療のように長い治療のために薬物を組込むのに適切ではなく、そして本発明を具体化する眼内挿入体により実験的に達成され、そして実証された。2016 年、de Souza 及び共同研究者 [ 34 ] は、キトサンから調製され、そして酒石酸ブリモニジンを含む新しい挿入体を開発した。それらのシステムは、生体適合性であることを示し、そして組込まれた薬物の 30 日間の制御された放出を提供した。しかしながら、著者は、本発明を具体化する眼内挿入体とは異なり、挿入体構造及び / 又は形状を変えることにより、薬物放出を、より長い期間、延長することも、又は異なる放出プロフィールを得ることもできなかった。

30

**【 0 0 4 7 】**

簡単に言えば、眼内挿入体の開発分野における報告された研究にもかかわらず、これまでに得られた薬物送達プロフィールは短く、そして緑内障などの慢性疾患のためには適切

40

50

でないことは明白である。抗線内障薬、抗炎症薬、抗生物質、抗増殖阻害剤、酵素、ホルモンなどの多くの薬物を固定化するために、シリコーン、ポリ(アクリレート)、ポリ(ビニルアセテート)、セルロース、ポリオール、ポリペプチド、キチンなどの多くのポリマーが使用されてきた。しかしながら、調製されたシステムは、多様性を欠いており、そして本発明を具体化する眼内挿入体とは異なって、いくつかの薬物及び病理に調整することができない。

#### 【0048】

関連する材料(ポリマー及び薬物)の特性の知識は、新薬物送達システムの開発のために必須である。新しいポリマーの開発への努力にもかかわらず、研究者はまだ、タンパク質などの生物活性高分子の固定化を含む、多くの障害に直面している。しかしながら、所望の機能に従って容易にその特性を形状化できるポリマーにより証明された可能性は、それらの材料が制御された薬物放出のためのシステムの開発において重要な役割を果たし続けるであろうことを示唆している。

#### 【0049】

現在の眼内CDDSは、複数の薬物の同時負荷、及び異なる速度及びプロフィールで、異なる時間、それらの放出を成し遂げることができないいくつかの欠点がある。本発明を具体化する眼内挿入体は、異物感覚を低め、そして眼におけるその配置を促進することにより、異なる治療薬への患者のコンプライアンスを改善すると共に、それらのギャップを埋めようとする。

#### 【0050】

##### 参考文献:

- [1] Patton TF, Robinson JL, "Quantitative precorneal disposition of topically applied pilocarpine nitrate in rabbit eyes", *J. Pharm. Sci.*, vol. 65, pp. 1295-301, 1976.
- [2] Wood RW, Li VHK, Kreuter L, Robinson JR, "Ocular disposition of poly-hexyl-2-cyano [3-14C] acrylate nanoparticles in the albino rabbit", *Int. J. Pharm.*, vol. 23, pp. 175-183, 1985.
- [3] Lim JI, Wolitz RA, Dowling AH, Bloom HR, Irvine AR, Schwartz DM, "Visual and anatomic outcomes associated with posterior segment complications after ganciclovir implant procedures in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis", *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 127, n.° 3, pp. 288-293, 1999.
- [4] Shell JW, Baker R., "Diffusional systems for controlled release of drugs to the eye", *Ann. Ophthalmol.*, vol. 6, n.° 10, pp. 1037-44, 1974.
- [5] Bawa R, "Sustained-release formulation containing an amino acid polymer", 米国特許第4,668,506号, 26 May 1987.
- [6] Bawa R, Deichert WG, "Sustained-release formulation containing an amino acid polymer with a lower alkyl (C1-C4) polar solvent", 米国特許第4,713,244号, 12 Dec 1987.
- [7] Bawa R, Ruscio D, "Sustained release formulation containing an ion-exchange resin", 米国特許第4,931,279号, 5 Jun 1990.
- [8] Alvarez-Lorenzo C, Yanez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A, "Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems", *J. Control. Release*, vol. 113, n.° 3, pp. 236-244, 2006.
- [9] Costa VP, Braga MEM, Duarte CMM, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Gil MH, de Sousa HC, "Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation", *J. Supercrit. Fluids*, vol. 53, n.° 1-3, pp. 165-173, 2010.
- [10] Ferreira JA, Oliveira P, Silva PM, Carreira A, Gil MH, J.N. Murta, "Sustained Drug Release from Contact Lenses", *CMES*, vol. 60, n.° 2, pp. 151-179, 2010.

10

20

30

40

50

- [11] Gulsen D, Chauhan A, "Ophthalmic Drug Delivery through Contact Lens es", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., vol. 45, n.º 7, pp. 2342-2347, 2004.
- [12] Urquhart J., "Development of the Ocusert pilocarpine ocular therapeutic systems case history in ophthalmic product development", in Ophthalmic Drug Delivery Systems (J. R. Robinson, ed), Washington, D.C., American Pharmaceutical Association, 1980.
- [13] Armali MF, Rao KR, "The Effect of Pilocarpine Ocusert (登録商標) with Different Release Rates on Ocular Pressure", Invest. Ophthalmol., vol. 12, n.º 7, pp. 491-496, 1973.
- [14] Place VA, Fisher M, Herbst S, Gordon L, Merrill R, "Comparative Pharmacological Effects of Pilocarpine Administered to Normal Subjects by Eyedrops or by Ocular Therapeutic Systems", Am. J. Ophthalmol., vol. 80, n.º 4, pp. 706-712, 1975. 10
- [15] Brown HS, Meltzer G, Merrill RC, Fisher M, Ferre C, Place VA, "Visual Effects of Pilocarpine in Glaucoma. Comparative Study of Administration by Eyedrops or by Ocular Therapeutic Systems", Arch. Ophthalmol., vol. 94, n.º 10, pp. 1716-22, 1976.
- [16] Wentworth JS, Paterson CA, Wells JT, Tilki N, Gray RS, McCartney MD, "Collagen shields exacerbate ulceration of alkali- burned rabbit corneas", Arch. Ophthalmol., vol. III, n.º 3, pp. 389-92, 1993. 20
- [17] Mitra AK, Ophthalmic Drug Delivery Systems, New York: Marcel Dekker, Inc, 1992.
- [18] Katz JL, Kaufman HE, Breslin C, Katz IM, "Slow-release artificial tears and the treatment of keratitis sicca", Ophthalmology, vol. 85, n.º 8, pp. 787-99, 1978.
- [19] Lamberts DW, Langston D, Chu W, "A clinical study of slow-releasing artificial tears", Ophthalmology, vol. 85, n.º 8, pp. 794-800, 1978.
- [20] LaMotte L, Grossman E, Hersch J, "The efficacy of cellulosic ophthalmic inserts for treatment of dry eye", J. Am. Optom. Assoc., vol. 56, n.º 4, pp. 198-205, 1985. 30
- [21] Marmer RH, "Therapeutic and protective properties of the corneal collagen shield", J. Cataract Refract. Surg., vol. 14, n.º 5, pp. 496-509, 1988.
- [22] Bloomfield SE, Miyata T, Dunn MW, Bueser N, Stenzel KH, Rubin AL., "Soluble gentamicin ophthalmic inserts as drug delivery system", Arch. Ophthalmol., vol. 96, n.º 5, pp. 885-93, 1978.
- [23] Slatter DH, Costa ND, Edwards ME, "Ocular inserts for application of drugs to bovine eye - in vivo and in vitro studies on the release of gentamicin from collagen inserts", Aust. Vet. J., vol. 59, n.º 1, pp. 4-6, 1982.
- [24] Punch PL, Slatter DH, Costa ND, Edwards ME, "Ocular inserts for application of drugs to bovine eyes - in vitro studies on gentamicin release from collagen inserts", Aust. Vet. J., vol. 62, n.º 3, pp. 79-84, 1985. 40
- [25] Peiffer RL, Safrit HD, White E, Eifrig DE, "Intraocular response to cotton, collagen and cellulose in the rabbit", Ophthalmic Surg., vol. 14, n.º 7, pp. 582-7, 1983.
- [26] Aquavella JV, Ruffini JL, LoCascio JA, "Use of collagen shields as a Surgical adjunct", J. Cataract Refract. Surg., vol. 14, n.º 5, pp. 492-9, 1988.
- [27] Smith RL, "Ophthalmic compositions of carbonic anhydrase inhibitors for topical application in the treatment of elevated intraocular pressure", 米国特許第4438123号, 20 Mar 1984.
- [28] Bhushan R, "Ophthalmic formulation for the prevention and treatment 50

of ocular conditions", 欧州特許第 1972344 A1号, 24 Sep 2008.

[29] Saettone MF, Giannaccini B, Chetoni P, Galli G, Chiellini E, "Vehicle Effects in Ophthalmic Bioavailability: An Evaluation of Polymeric Inserts Containing Pilocarpine", J. Pharm. Pharmacol., vol. 36, n.º 4, pp. 229-42, 1984.

[30] Chiellini E, Saettone MF, "Polymer Drug Delivery System in Ophthalmic Applications", J. Bioact. Compact. Polym., vol. 3, n.º 1, pp. 86-93, 1988.

[31] Gevariya H, Dharamsi A, Girhepunje K, Pal R, "Once a day ocular inserts for sustained delivery of levofloxacin : Design, formulation and evaluation", Asian J Pharmaceutics, pp. 314-318, October-December 2009.

[32] Khurana G, Arora S, Pawar PK, "Ocular insert for sustained delivery of gatifloxacin sesquihydrate : Preparation and evaluations", Int. J. Pharm. Investig., Vol. 2, n.º 2, pp. 70-77, 2012.

[33] Jethava JK, Jethava GK, "Design, formulation, and evaluation of novel sustain release bioadhesive in-situ gelling ocular inserts of ketorolac tromethamine", Int. J. Pharm. Investig., vol. 4, n.º 4, pp. 226-232, 2014.

[34] De Souza JF, Maia KN, Patrício PSO, Fernandes-Cunha GM, Da Silva MG, Jensen CEM, Silva GR, "Ocular inserts based on chitosan and brimonidine tartrate: Development, characterization and biocompatibility", J. Drug Deliv. Sci. Technol., vol. 32, pp. 21-30, 2016.

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0051】

本発明は、異なる眼病変の治療に適用される「インビボ」特続薬物放出のために企画されたポリマー組成物を有する生体適合性眼内挿入体に関する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0052】

眼内薬物送達のための現在利用可能な技法は、以下に列挙される少なくとも1つを含むいくつかの制限を提示する；

- 眼内の薬物の短い滞留時間；
- 薬物濃度の変動（すなわち、点眼薬における）；
- 治療薬に対する患者の低いコンプライアンス；
- 短い放出時間（1～7日）；
- 挿入体の脱落；
- 挿入体調製に伴う高コスト；
- 「フィック（Fickian）」薬物送達システム（最初の期間、登録された高い放出速度、続く放出速度の著しい低下）；
- 利用可能システムは1つの薬物のみを含み、そして従って、単一の病理に向かわれる。

#### 【0053】

本発明は、異なる眼の病状の治療に適用される種々の薬物及び他の化合物に適用できる、ポリマーベースの組成物を有する新規の制御された薬物送達システム（CDDS）に関する。このシステムは、適切な期間、適切な濃度レベル下でのそれらの薬物の放出を可能にする。装置は、非侵襲的手段で、下部又は上部円蓋結膜に挿入され得（図1）、これは、患者が医薬専門スタッフの介入なしに、装置を自分で配置できることを意味する。この理由から、ポリマー材料は特定の物理化学的特性を有し、そして装置サイズ及び形状は、異物感を最小化するだけでなく、排除又は破壊を回避するよう企画された。

#### 【0054】

本発明の装置、意図された目的／病状に従って、「フィック」又は線形プロフィールのいずれかにより、6ヶ月までの期間薬物放出を可能にする制御された速度で薬物を放出する。

#### 【0055】

10

20

30

40

50

挿入体は、異なる形状（球状又は半球状）及び／又は構造（モノリシック／薬物コアの有無にかかわらず積層化された）で調製され得、異なる速度で放出され得る少なくとも1つの薬物の組込みを可能にする。挿入体のサイズ、形状及びデザインは、薬物送達プロファイルを調整し、そして置換又は排除のリスクを制御するために調整される。

**【0056】**

本発明の眼内挿入体のさらなる特徴及び利点は、添付図面を参考にして、非制限的な実施例としてなされたいいくつかの実施形態の以下の説明からより明らかになるであろう。

**【図面の簡単な説明】**

**【0057】**

**【図1】**図1は、上部又は下部円蓋結膜における眼の矢状断面及び挿入体の可能性ある適用部位の概略図を示す。

10

**【0058】**

**【図2】**図2は、本発明を具体化する眼内挿入体装置の異なる形状の前面（5）、上面（6）及び回転図（7）を図式的に示す。

20

**【0059】**

**【図3】**図3は、中心コアに少なくとも1つの薬物を含み、そして／又は1又は2以上の層に分散された本発明を具体化する眼内挿入体装置の概略断面図を示す。

**【0060】**

**【図4 - 1】**図4は、200日までの間、本発明を具体化する眼内挿入体からの種々の薬物の異なる放出プロフィール、及び対応する毎日の投与量を示す。それらのプロフィールを得るために、本発明を具体化する装置の異なる構造、形状、サイズ及び異なる化学組成が使用された。

20

**【0061】**

**【図4 - 2】**図4は、200日までの間、本発明を具体化する眼内挿入体からの種々の薬物の異なる放出プロフィール、及び対応する毎日の投与量を示す。それらのプロフィールを得るために、本発明を具体化する装置の異なる構造、形状、サイズ及び異なる化学組成が使用された。

**【0062】**

図中の見出し：

1 - 本発明を具体化する眼内挿入体、

30

2 - 上眼瞼。

3 - 下眼瞼。

4 - 結膜炎。

5 - 本発明を具体化する眼内挿入体の異なる形状の正面図。

6 - 本発明を具体化する眼内挿入体の異なる形状の上面図。

7 - 本発明を具体化する眼内挿入体の異なる形状の回転図。

8 - 本発明を具体化する眼内挿入体に組込まれる薬物又は薬物類を含む中心コア。

9 - 本発明を具体化する眼内挿入体の中心コアを含むポリマーベースの層。

10 - 薬物又は薬物類がポリマーベースのマトリックス上に均等に分散されている、本発明を具体化する眼内挿入体のモノリシクデザイン。

40

11 - 本発明を具体化する眼内挿入体を構成する分散薬物を含むか又は含まないポリマーベースの層。

**【0063】**

図面の詳細な記載：

図1は、眼の矢状断面の概略図を示す。本発明を具体化する眼内挿入体はまた、以下の両可能性ある適用部位においても提供される：上部円蓋結膜又は下部円蓋結膜。何れの場合でも、その配置は、侵襲的手順ではないので、患者自身により行われ得る。

**【0064】**

図2は、本発明を具体化する眼内挿入体が有する可能な形状の範囲を示す。完全な球形（A）から半球（C）間での直径×は、2，0mmから8.0mmまで変化する。形状は

50

、非対称( B )であり得、0.5 mmから4.0 mmまでの大きな半径y、及び0.0 mmから4.0 mmまでの小さな変形y<sub>1</sub>を有する。個々の眼内挿入体について、y<sub>1</sub>の値はyの値を決して越えず、そしてyの値はxの半分を決して越えず、そしてxの値は8.0 mmを決して超えず、式y<sub>1</sub>=y; y<sub>1</sub>=x/2及びx=8.0 mmにより表され得る。従って、本発明を具体化する大きな眼内挿入体は、直径8.0 mmの形状であり、そして最も小さなものは、直径2.0 mmのドーム形状の半球であり、高さ5.0 mmである。

#### 【0065】

図3は、本発明を具体化する眼内挿入体が製造され得る、可能性あるデザイン、構造及び構成を示す。図Dは、ポリマーベースの層(9)により囲まれた薬物又は薬物類を含む中心コア(8)を有する、本発明を具体化する眼内挿入体を示す。図Eは、薬物又は薬物類がポリマーベースのマトリックス(10)上に均等に分散されているモノリシックデザインを有する、本発明を具体化する眼内挿入体を示す。図Fは、本発明を具体化する眼内挿入体が中心コア(8)に薬物を有し、そして異なる層(11)に分散されている、先の図の組合せを示す。図Gは、薬物が異なる層に分散されている、本発明を具体化する眼内挿入体を示す。図F及びGに示される各層は、異なるポリマー又はポリマーの組合せから製造され得、そして異なる薬物及び/又は異なる濃度の同じ薬物を含むことができる。ポリマー層及び固定された薬物の数、各薬物の量及び固定化技法は、治療用途、すなわち意図された薬物放出プロファイルに依存する。

#### 【0066】

図4は、異なる構造的特徴及び異なる組成により構築された、本発明を具体化する眼内挿入体から得られた種々の薬物の放出プロファイルを示す。実施例1からの放出プロファイルは、最初の3日間、劇的に低下する毎日の投与量を伴って、7日間の薬物の「フィック」放出プロファイルを示す。実施例2の放出プロファイルは、実施例1と同じ放出機構を有するが、異なる薬物について、及びわずかにより長い期間にわたってである。実施例6においては、実施例1及び2よりも長い、本発明を具体化する眼内挿入体を用いては、放出は110日まで延長される。実施例3からの放出プロファイルは、21日間、直線的な薬物放出を、ほぼ一定の毎日の容量の薬物を伴って、示す。長いが、依然として一定である放出は、挿入体のサイズ及び中心コア中の薬物の量を変えることにより得られ、実施例7におけるようにほぼ200日に達する。本発明を具体化する眼内挿入体の構成、形状及び構造を変更し、テーラーメイドモードで得られる薬物放出プロファイルに関して、本発明の多様性及び新規性を実証するために他の実施例が示される。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0067】

本発明は、球状又は球状ドーム形状を有し、薬物コアを有するか又は有さない少なくとも1つのポリマー層を含み、そして300日までの放出時間、少なくとも1つの薬物の持続放出を可能にすることを特徴とする、眼の上部又は下部円蓋結膜への非侵襲性挿入による薬物送達のためのポリマーベースの眼内挿入体に関する。

#### 【0068】

発明の好ましい実施形態によれば、前記ポリマー組成物は、ポリエステル、例えばポリカプロラクトン、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)又はそれらのコポリマー、及びポリオール、例えばポリエチレングリコール、ひまし油又はポリ(ビニルアルコール)を含み、最終混合物中のポリオール含有率が0%~50%の範囲である。

#### 【0069】

より好ましい実施形態によれば、前記ポリマー組成物はポリカプロラクトン(PCL)及びポリエチレングリコール(PEG)又はそれらのコポリマーを含み、前記PCLの分子量が500~30,000の範囲であり、そして前記PEGの分子量が200~40,000の範囲である。

#### 【0070】

さらにより好ましい実施形態によれば、前記ポリマー組成物は、PEGの含有率が10%~30%の範囲であるPCL-PEGのコポリマーを含む。

10

20

30

40

50

**【0071】**

別の好ましい実施形態によれば、前記ポリマー組成物はさらに、架橋剤、例えばアクリレート又はシアネット、及び可塑剤、例えばアジペート、フタレート、ポリマー又は溶媒を含む。

**【0072】**

別の好ましい実施形態によれば、前記挿入体は、少なくとも1つの薬物が分散されているポリマーベースのマトリックスの少なくとも1つの層、ポリマー層により取り囲まれた少なくとも1つの薬物の中心コア、又はそれらの組合せを含む。

**【0073】**

別の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1つの薬物が好ましくは、線形又は「Fickian」拡散速度で7～200日間、放出される。これは、本発明が、7日後、全薬物を放出する挿入体として調製されるか、又は200日後、又は7～200日の期間、同じ薬物又は他の薬物を完全に放出する挿入体として調製され得ることを意味する。10

**【0074】**

さらにより好ましい実施形態によれば、挿入体は、同じか又は異なる速度で、少なくとも2つの薬物の完全な放出を可能にする。

**【0075】**

別の好ましい実施形態によれば、眼内挿入体は、2mm～8mmの長さ及び0.5mm～8mmの幅を有する。

**【0076】**

より好ましい実施形態によれば、眼内挿入体は、直径8.0mmの球体である。20

**【0077】**

別により好ましい実施形態によれば、眼内挿入体は、2.0mmの直径及び0.5mmの高さを有するドーム形状の半球状のものである。

**【0078】**

別の好ましい実施形態によれば、前記薬物放出機構は、拡散、浸透、生体浸食又はそれらの工程の任意の組合せである。

**【0079】**

別の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1つの薬物は、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、カナマイシン、リファンピシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン及びフルオロキノロン；抗菌剤、例えば、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファアセトアミド、スルファメチアゾール及びスルフスオキサゾール、ニトロフラゾン及びプロピオン酸ナトリウム；抗ウイルス薬、例えばイドクスウリジン、トリフルオロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル及びインターフェロン；抗アレルギー薬、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、クロルフェニラミン、セチリジン及びプロピンピリダジン；抗炎症剤、例えばヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン21-リン酸、フルオシノロン、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、フルオロメタロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルルビプロフェン及び他の非ステロイド性抗炎症剤；鬱血除去薬、例えばフェニレフリン、ナファゾリン及びテトラヒドロゾリン；縮瞳薬及び抗コリンエステラーゼ、例えばピロカルピン、塩化アセチルコリン、フィゾスチグミン、エセリン、カルバコール、フルオロリン酸ジ-イソプロピル、ヨウ化ホスホリン、及び臭化デカカリウム；散瞳薬、例えば硫酸アトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ユーカロピン、及びヒドロキシアレンフェタミン；交感神経刺激薬、例えばエビネフリン；免疫学的薬剤、例えばワクチン及び免疫刺激薬；ホルモン剤、例えばエストロゲン、エストラジオール、プロゲステロン、プロゲステロン、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン及びペプチド、パソプレッシン、視床下部放出因子；アドレナリン遮断薬、例えばマレイン酸チモロール、レボブノロールHClおよびベタキソロールHCl；成長因子、例えば表皮成長因子およびフィプロ30

40

50

ネクチン；炭酸脱水酵素阻害剤、例えばジクロロフェナミド、アセタゾラミド及びメタゾラミド、及び他の薬物、例えばプロスタグランジン、アンチプロスタグランジン、及びプロスタグランジン前駆体又は類似体、及びそれらの混合物から選択される。

#### 【0080】

本発明はまた、薬物濃度、ポリマー組成、各層の厚さ、及び装置全体の厚さを規定することによって所望する放出速度をカスタマイズすることにより、眼内挿入体を製造する方法にも関する。

#### 【0081】

好ましい実施形態によれば、本発明の方法はさらに、下記工程：

I) a - 単独で、又は小量のポリマー又は凝集剤と共に薬物を圧縮し、ミニ錠剤を形成し；

b - 溶離されたポリマー及び薬物の混合物により挿入体の前の（内側の）層を被覆することにより各層を形成し；この混合物は所望する放出プロフィールに従って調節され；層の厚さが前記混合物の量及び既に形成された挿入体の半径により限定され；

c - 攪拌により薬物又は複数の薬物を溶融されたポリマーとを混合し、そして均質な固体又はゲル状化合物が得られるまで、前記混合物の冷却及び攪拌を制御することにより、ポリマー層に取り囲まれる少なくとも1つの薬物の中心コアを得る工程、又は

II) 少なくとも1つの薬物が成形又はホットメルト押し出しにより分散されるモノリシックポリマーベースのマトリックスを得る工程；又は

III) 工程I及びIIを組合す工程をさらに含む。

#### 【0082】

眼科の分野においては、従来の滴下局所適用は、薬物溶液の反復投与を含み、そして薬物濃度プロフィールは、過度の濃度段階、続く短期間の正確な容量、及び長い投薬期間で終了する極端な変動により特徴づけられる。さらに、眼内治療レベルを確保するためには、涙管の排液、及び高用量の薬物の使用を必要とする小さな角膜透過性を考慮する必要がある。薬物の1～3%のみが角膜に浸透し、残りは全身経路により吸収されるので、高濃度は、全身レベルで毒性関連副作用をもたらす可能性がある。それらの障害を克服するためには、多くのポリマーが、眼用調製物、及び固体薬物送達システムの両方に使用されてきた。

#### 【0083】

薬物送達は、薬物の濃度及び物理化学的特性、生物学的システムとの接触時間、薬物担体の機械的、物理的、化学的及び生物学的特徴を含む多くの要因に依存するので、特定の位置で及び長期間、予測可能で且つ再現性のある薬物を放出するシステムの調製が大きな利点を有する。理想的には、薬物送達システムは、所望する治療効果のために、必要とされる場合及び場所でのみ、適切な濃度内で薬物を提供する。従って、薬物濃度を、最小有効濃度（M E C）以上且つ最小毒性濃度（M T C）以下に維持するために、薬理学的剤の放出を制御することが望ましい。この濃度間隔は、治療範囲として知られている。

#### 【0084】

眼内CDDSは、所望する濃度で長期間、治療剤の眼内への利用を可能にする。さらに、従来の点眼処置と比較した場合、以下の利点も考慮されるべきである：

- より低い量の薬物が、点眼処置と比較して使用され、そしてまた、この処置形が、より長い時間、留まる場所の眼を標的とする事実により、より低い全身性毒性；

- 薬物投与頻度が有意に低められるので、慢性疾患、例えば緑内障の治療についての改善された患者コンプライアンス；

- 正確な投与が達成されるので、改善された安全性；

- 薬物が乾燥された状態で存在するので、より良好な製品安定性；

- 炎症反応を引起す可能性がある保存剤の必要性のなし。

#### 【0085】

それらの利点にもかかわらず、現在入手可能な眼内挿入体は、いくつかの以下の制限を提供する：

10

20

30

40

50

- 剤形の適用に対する困難性のために、治療剤に対する患者の低いコンプライアンス；
- 短い放出時間（1～7日）；
- 挿入体の脱落；
- 挿入体調製に伴う高コスト；
- 「フィック（Fickian）」薬物送達システム（最初の期間、登録された高い放出速度、続く放出速度の著しい低下）；
- 利用可能システムは1つの薬物のみを含み、そして従って、単一の病理に向けられる。

**【0086】**

本発明は、異なる眼の病状の治療に適用される種々の薬物及び他の化合物に適用できる、ポリマーベースの新規の制御された薬物送達システム（CDDS）に関する。このシステムは、適切な期間、適切な濃度レベル下でのそれらの薬物の放出を可能にする。本発明を具体化する装置は、適切な長期間、制御された濃度レベルで複数の薬物の放出を可能にする。これは、意図された目的／病状に応じて「フィック」又は線形プロフィールのいずれかにより、及び1つの装置のみを用いることにより、異なる薬物の1週～6ヶ月間の同時投与を可能にする。

**【0087】**

装置は、非侵襲的手順により配置され、そして下部又は上部円蓋結膜に挿入され得、これは、専門の医療スタッフの介入なしに自分で挿入外を配置できることを意味する。従って、ポリマー材料は、特定の物理化学的特性を有し、そして装置サイズ及び形状は、移動、排除又は破壊を回避し、そして異物感を最小にするよう企画される。挿入体の可能な形状の範囲は、図2に示されており、そして球形（A）から半球（C）まで変化することができる。直径xを考慮すると、その値は2.0mmから8.0mmまで変化し得る。形状はまた、非対称（B）であり、0.5mmから4.0mmまで変化する大きな半径y、及び0.0mmから4.0mmまで変化する小さな半径y<sub>1</sub>を有する。個々の眼内挿入体に関して、y<sub>1</sub>の値はyの値を決して越えず、そしてy<sub>1</sub>の値はx値の半分を決して超えず、そしてxの値は8.0mmを決して超えない。それらの特徴は、式 $y = y_1 + x/2$ 及び $x = 8.0\text{ mm}$ により表され得る。従って、本発明を具体化する大きな眼内挿入体装置は、直径8.0mmの球であり、そして最小のものは、直径2.0mm×高さ0.5mmのドーム形状の半球である。複数の薬物の同時且つカスタマイズされた放出プロフィールは、異なる形状（球状又は半球状）及び／又は構造（薬物コアを有するか又は有さないモノリシック／層状構造）を用いることにより得られる。本発明を具体化する眼内挿入体装置に固定された薬物の量は、治療の期間、及び各薬物の推薦される毎日の用量に基いて設定される。期間及び毎日の用量の両方は、各特定の疾患治療の最新技術から集められる。従って、本発明を具体化する眼内挿入体中に負荷される各薬物の量は、数μgから数mgまで変化する。本発明を具体化する眼内挿入体の最大薬物負荷用量は、溶融されたポリマーにおける薬物溶解性、装置のサイズ、及び意図される放出プロフィールに依存する。短期間放出は、長期間放出装置よりも少ない薬物量を必要とする。一定の線形放出が、薬物が、図3Aに示されるように、多量の薬物の小錠剤中への圧縮を可能にする中心コアに閉じ込められる場合に得られる。この構造が、図3J、4K、4L、4N及び4Qに示される放出プロフィールを得るために使用された。

**【0088】**

他方では、「フィック」放出企画（図4H、4I、4K、4M、4O、4P及び4Rに提供されているもののような）に関しては、薬物は、図3Bに示されるようなモノリシック装置中に均等に分散されるべきである。ここで、分散される薬物の量は、溶融されたポリマーにおける薬物溶解性により、及び装置の特性及び完全性が多量の薬物の存在及び続く放出により損なわれるべきではない薬物／ポリマー比率により制限される。より複雑な薬物放出プロフィールは、図3C及び3Dに表されるように、中心コアを有するか又は有さない多層システムを生成することにより得られる。異なる企画及び構造のために、本発明を具体化する眼内挿入体装置を製造するための別の製造方法が存在する：

- 中心コアを得るために、薬物は、単独で、又は小量のポリマー又は凝集剤と共に圧

10

20

30

40

50

縮され、ミニ錠剤が形成されるべきであり；

- 各層は、創造される装置の前の（内側の）層を、溶融されたポリマー及び薬物の混合物により被覆することにより生成される。この混合物は、薬物及びポリマーの量、ポリマー組成及び薬物／ポリマーの割合が各層に対して特異的である、必要とされる放出プロファイルに従って調整される。層の厚さは、混合物の量及び既に形成された装置の半径により定義される；

- 薬物又は薬物類は、攪拌により溶融ポリマーと共に混合される。薬物の可溶化が可能でない（物理的及び化学的性質、又は薬物／ポリマーの割合のいずれかのために）場合、懸濁液の均質性は、均質な固体又はゲル様化合物が得られるまで、混合物の冷却及び攪拌を制御することにより得られる；

- 1つの層から製造された、本発明を具体化する眼内挿入体、すなわちモノリシックシステムにおいては、製造工程はより単純であり、そして成形又はホットメルト押出しなどの技法を含む。

#### 【0089】

使用されるポリマーは好ましくは、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリエチレングリコール（PEG）、コポリマーPEG-PCL、及び何れかの割合での上記の何れかの混合物である。PCLの分子量は、500～30,000であり、そしてPEGの分子量は、200～40,000である。

#### 【0090】

本発明の具体化する眼内挿入体の化学的物理的及び機械的特性のさらなる調整のためには、異なるか架橋剤、例えば中でもアクリレート、シアネット、及び可塑剤、例えば中でもアジペート、フタレート、ポリマー、溶媒が使用され得る。

#### 【実施例】

#### 【0091】

##### 実施例1：

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤1を、次のようにして調製した：この製剤に使用されるコポリマーは、75/25の比での低分子量ポリカプロラクトン／ポリエチレングリコール（PCL/PEG：質量／質量）であった。薬物モキシフロキサンを、ビーカー内でコポリマーと共に、70で数分間、磁気攪拌下で混合した。全混合物の重量に対する薬物の割合（%）は、2%（質量／質量）であった。

#### 【0092】

次に、本発明を具体化する眼内挿入体を、図2のスキームBに示されるような非対称形状を有する薬物／ポリマー混合物から調製した。大きな直径の平均長さは5.8mmであり、小さな直径は2.7mmであった。製剤Aの眼内挿入体の平均重量は、約50mgであり、ポリマーマトリックスに分散された約1mgの薬物を有する。

#### 【0093】

製剤1の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水（PBS）に配置した。溶解されたモキシフロキサンを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、薬物の薬50%が最初の12時間で放出され、そして挿入された薬物のほとんどすべてが、溶解研究の3日目で溶解された「フィック」放出を示した（図4H）。

#### 【0094】

##### 実施例2：

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤2は、製剤1に類似するが、但しポリマーマトリックスに封入される薬物は、モキシフロキサンの代わりにフルルビプロフェンであった。

#### 【0095】

構造、サイズ及び形状は製剤2に適用されるものと同じである。従って、製剤2の眼内挿入体の平均重量は、約50mgであり、ポリマーマトリックスに分散された約1mgの薬物を有する。製剤2の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37で

10

20

30

40

50

リン酸緩衝食塩水（P B S）に配置した。溶解されたフルルビプロフェンを、U V - V i s 分光光度法により定量化し、そして結果は、薬物の約50%が最初の124時間で放出され、そして封入された薬物のほとんどすべてが、溶解研究の5日目で溶解された「フィック」放出を示した（図4I）。

#### 【0096】

##### 実施例3：

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤3を、次のようにして調製した：この製剤に使用されるコポリマーは、75/25の比での低分子量ポリカプロラクトン／ポリエチレングリコール（P C L / P E G：質量／質量）であった。100m gのモキシフロキサシンを、300m b a r下で1/2分間、わずかに圧縮し、3m gの小部分が得られる錠剤を形成した。次に、それらの小錠剤の個々を、溶融されたコポリマーにより被覆し、本発明を具体化する最終眼内挿入体を形成した。

10

#### 【0097】

製剤3における本発明を具体化するそれらの眼内挿入体は、図2のスキームBに示されるような非対称形状のものであった。大きな直径の平均長さは5.8m mであり、小さな直径は2.7m mであった。製剤3の眼内挿入体の平均重量は、約50m gであり、中心コアに分散された約3m gの薬物を有する。

#### 【0098】

製剤3の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水（P B S）に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、U V - V i s 分光光度法により定量化し、そして結果は、90%以上のモキシフロキサシンが既に溶解されている場合、21日までの間、一定の薬物放出を示した（図4J）。この放出速度は、涙管のターンオーバーを考慮して、120～160μ gの薬物で変化する毎日の眼内投与量に対応する。

20

#### 【0099】

##### 実施例4：

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤4を、中心コア中にモキシフロキサシン及びポリマーマトリックス中にフルルビプロフェンを分散された、2つの異なる手段での2つの異なる薬物の閉じ込めを可能にする製剤2及び3の方法を組合すことにより調製した。

30

#### 【0100】

製剤4における本発明を具体化するそれらの眼内挿入体は、図2のスキームBに示されるような非対称形状のものであった。大きな直径の平均長さは5.8m mであり、小さな直径は2.7m mであった。製剤4の眼内挿入体の平均重量は、約50m gであり、中心コアに分散された約3m gのモキシフロキサシン及びポリマーマトリックスに分散された1m gのフルルビプロフェンを有する。

#### 【0101】

製剤4の各挿入体を、両薬物が水性媒体にすべて放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水（P B S）に配置した。溶解された両薬物の量を、U V - V i s 分光光度法により定量化し、そして、結果は、90%以上が既に溶解されている場合、21日までの間、一定のモキシフロキサシン放出を示し、そして薬物の約50%が最初の124時間で放出され、そして封入されたフルルビプロフェンのほとんどすべてが、溶解研究の5日目で溶解された「フィック」放出を示した（図4K）。

40

#### 【0102】

##### 実施例5：

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤5を、次のようにして調製した：この製剤に使用されるコポリマーは、80/20の比での低分子量ポリカプロラクトン／ポリエチレングリコール（P C L / P E G：質量／質量）であった。100m gのモキシフロキサシンを、300m b a r下で30秒間、わずかに圧縮し、4m gの小部分が得られる錠剤を形成した。次に、それらの小錠剤の個々を、溶融されたコポリマーにより被覆

50

し、本発明を具体化する最終眼内挿入体を形成した。

**【0103】**

製剤5における本発明を具体化するそれらの眼内挿入体は、図2のスキームAに示されるような、約7mmの平均直径を有する球形状のものであった。製剤5の眼内挿入体の平均重量は、約150mgであり、中心コアに約4mgの薬物を有する。

**【0104】**

製剤5の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水(PBS)に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、90%以上のモキシフロキサシンが既に溶解されている場合、190日までの間、一定の薬物放出を示した(図4L)。この放出速度は、涙管のターンオーバーを考慮して、15~25μgの薬物で変化する毎日の眼内投与量に対応する。

10

**【0105】**

**実施例6:**

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤6を、次のようにして調製した:この製剤に使用されるコポリマーは、80/20の比での低分子量ポリカプロラクトン/ポリエチレングリコール(PCL/PEG:質量/質量)であった。モキシフロキサシンを、70で数分間、磁気攪拌下でビーカー内でコポリマーと共に混合した。全混合物重量に関する薬物割合は、1.3%(質量/質量)であった。

**【0106】**

20

次に、本発明を具体化する眼内挿入体を、6.4mmの平均直径を有する、図2のスキームAに表されるような球形の薬物/ポリマー混合物から調製した。製剤Mの眼内挿入体の平均重量は、約150mgであり、ポリマーマトリックス中に2mgの薬物が分散されている。

**【0107】**

製剤6の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水(PBS)に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、薬物の約50%が最初の15日間で放出され、そして封入された薬物のほとんどが、溶解研究の60日目で溶解された「フィック」放出を示した(図4M)。

30

**【0108】**

**実施例7:**

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤7を、次のようにして調製した:この製剤に使用されるコポリマーは、80/20の比での低分子量ポリカプロラクトン/ポリエチレングリコール(PCL/PEG:質量/質量)であった。100mgのモキシフロキサシンを、300mbar下で30秒間、わずかに圧縮し、2mgの小部分が得られる錠剤を形成した。次に、それらの小錠剤の個々を、溶融されたコポリマーにより被覆し、本発明を具体化する最終眼内挿入体を形成した。

**【0109】**

40

製剤7における本発明を具体化するそれらの眼内挿入体は、図2のスキームAに示されるような、約5.7mmの平均直径を有する球形状のものであった。製剤7の眼内挿入体の平均重量は、約100mgであり、中心コアに約2mgの薬物を有する。

**【0110】**

製剤7の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水(PBS)に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、90%以上のモキシフロキサシンが既に溶解されている場合、130日までの間、一定の薬物放出を示した(図4N)。この放出速度は、涙管のターンオーバーを考慮して、約15μgの薬物の毎日の投与量に対応する。

**【0111】**

**実施例8:**

50

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤 8 を、次のようにして調製した：この製剤に使用されるコポリマーは、70 / 30 の比での低分子量ポリカプロラクトン / ポリエチレングリコール (PCL / PEG : 質量 / 質量) であった。次に、このコポリマーを、5 % (m / m) のヘキサメチレンジイソシアネートにより架橋した。モキシフロキサシンを、70 で数分間、磁気攪拌下でビーカー中でコポリマーと共に混合した。全混合物重量に関する薬物割合は、1 % (質量 / 質量) であった。

#### 【0112】

次に、本発明を具体化する眼内挿入体を、5.7 mm の平均直径を有する、図 2 のスキーム A に表されるような非対称形状の薬物 / ポリマー混合物から調製した。製剤 8 の眼内挿入体の平均重量は、約 100 mg であり、ポリマーマトリックス中に 1 mg の薬物が分散されている。  
10

#### 【0113】

製剤 8 の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37 でリン酸緩衝食塩水 (PBS) に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、UV - Vis 分光光度法により定量化し、そして結果は、薬物の約 50 % が最初の 3 日間で放出され、そして封入された薬物のほとんどが、溶解研究の 21 日目で溶解された「フィック」放出を示した (図 4O)。

#### 【0114】

##### 実施例 9 :

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤 9 を、次の通りにして調製した：コポリマーを、低分子量ポリカプロラクトン及び高分子量ポリエチレングリコール (35,000 g / モル) で用いて、90 / 10 (PCL / PEG ; 質量 / 質量) の比率で調製した。次に、このコポリマーを、5 % (m / m) のヘキサメチレンジイソシアネートにより架橋した。モキシフロキサシンを、80 で数分間、磁気攪拌下でビーカー中でコポリマーと共に混合した。全混合物重量に関する薬物割合は、1 % (質量 / 質量) であった。  
20

#### 【0115】

次に、本発明を具体化する眼内挿入体を、5.7 mm の平均直径を有する、図 2 のスキーム A に表されるような非対称形状の薬物 / ポリマー混合物から調製した。製剤 9 の眼内挿入体の平均重量は、約 100 mg であり、ポリマーマトリックス中に 1 mg の薬物が分散されている。  
30

#### 【0116】

製剤 9 の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37 でリン酸緩衝食塩水 (PBS) に配置した。溶解されたモキシフロキサシンを、UV - Vis 分光光度法により定量化し、そして結果は、薬物の約 50 % が最初の 12 日間で放出され、そして封入された薬物のほとんどが、溶解研究の 80 日目で溶解された「フィック」放出を示した (図 4P)。

#### 【0117】

##### 実施例 10 :

本発明を具体化する眼内挿入体の製剤、すなわち製剤 10 を、次のようにして調製した：この製剤に使用されるコポリマーは、80 / 20 の比での低分子量ポリカプロラクトン / ポリエチレングリコール (PCL / PEG : 質量 / 質量) であった。100 mg のクロラムフェニコールを、300 mbarr 下で 30 秒間、わずかに圧縮し、約 1.2 mg の小部分が得られる錠剤を形成した。次に、それらの小錠剤の個々を、溶融されたコポリマーにより被覆し、本発明を具体化する最終眼内挿入体を形成した。  
40

#### 【0118】

製剤 10 における本発明を具体化するそれらの眼内挿入体は、図 2 のスキーム B に示されるような、非対称形状のものであった。大きな直径の平均長さは 8 mm であり、小さな直径は 4 mm であった。製剤 10 の眼内挿入体の平均重量は、約 150 mg であり、中心コアに約 1.2 mg の薬物を有する。

#### 【0119】

製剤 10 の各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水（PBS）に配置した。溶解されたクロラムフェニコールを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、90%以上のクロラムフェニコールが既に溶解されている場合、7日までの間、一定の薬物放出を示した（図4Q）。この放出速度は、涙管のターンオーバーを考慮して、約1.7mgの薬物の毎日の投与量に対応する。

#### 【0120】

##### 実施例11：

この実施例においては、本発明を具体化する眼内挿入体の3つの異なる製剤（11, 12及び13）を、クロラムレニコール放出に関して比較する。低分子量ポリカプロラクトン及び3種の異なる分子量（製剤11について600g/mol、製剤12について6,000g/mol及び製剤13について35,000g/mol）を有するポリエチレングリコールを用いて、80/20（PCL/PEG；質量/質量）の比率でコポリマーを調製した。クロラムフェニコールを、70で数分間、ビーカー内で磁気攪拌によりコポリマーと共に混合した。全混合物重量に対する薬物の割合は、14%（質量/質量）であった。

10

#### 【0121】

次に、本発明を具体化する眼内挿入体を、図2のスキームBに表されるような非対称形状の薬物/ポリマー混合物から調製した。大きな直径の平均長さは5.8mmであり、小さな直径は2.7mmであった。製剤Kの眼内挿入体の平均重量は、約500mgであり、中心コアに約7mgの薬物を有する。

20

#### 【0122】

製剤Iの各挿入体を、全ての薬物が水性媒体に放出されるまで、37でリン酸緩衝食塩水（PBS）に配置した。溶解されたクロラムフェニコールを、UV-Viss分光光度法により定量化し、そして結果は、すべての挿入体について、「フィック」放出を示した。放出速度は、組成物に使用されるPEGの分子量に依存し、薬物の約50%が、PEG35000を有する挿入体から最初の12時間前に放出されるのに対して、PEG6000を有する挿入体は、36時間後、薬物の50%しか放出しなかった。

30

#### 【0123】

それらの実施例は、本発明を具体化する眼内挿入体の組成、形状及び構造を変えることにより、達成され、そして適合され得る薬物放出プロファイルに関する本発明の多様性及び新規性を明確に示す。

#### 【0124】

製薬企業などの製造業者にとって、点眼液からDDSへの移行は、製品ライフサイクルの延長などの経済的利点を有し、そして製品の差別化及び革新的技法に基くマーケティングの機会を提示する。さらに、薬物の量（任意の剤形のための最も高価な原料）が、点眼薬と比較して、低められ、製造コストに直接的影響を及ぼす。

30

#### 【0125】

本発明の工業用バッチは、多層化技法、ポリマーマトリックスにおける薬物分布の均質性を改善するホットメルト押し出し、及び成形などを含む圧縮による錠剤化などの十分に確立された製造方法により製造され得る。さらに、3Dプリントがまだ、本発明を具体化する眼内挿入体のさらなる詳細なカスタマイズのために適用され得る。

40

50

【図面】

【図 1】

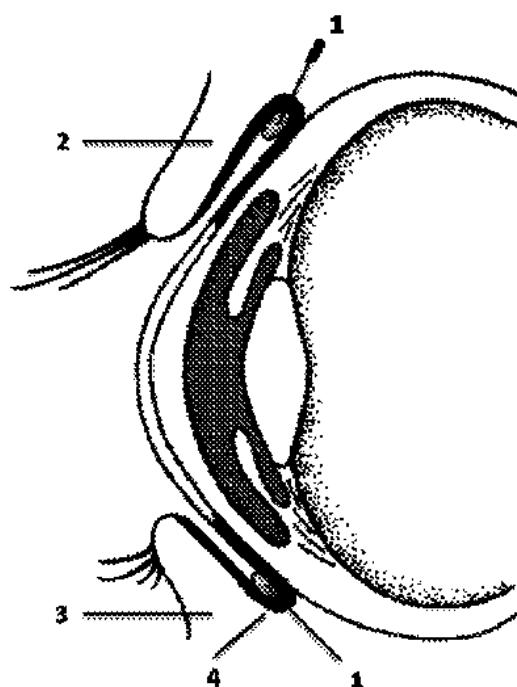


Figure 1

【図 2】

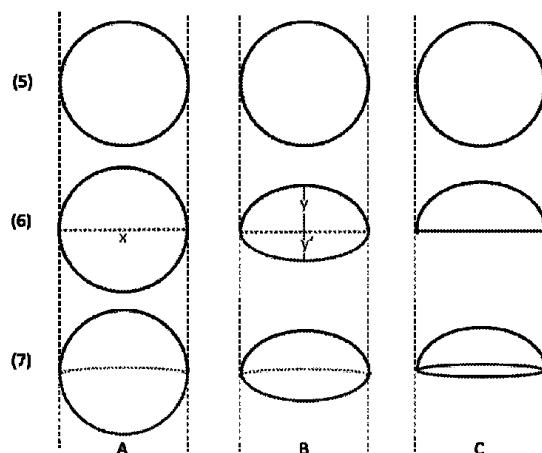


Figure 2

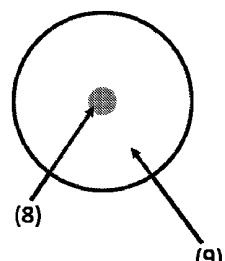
10

20

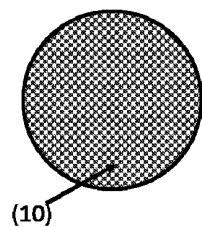
30

40

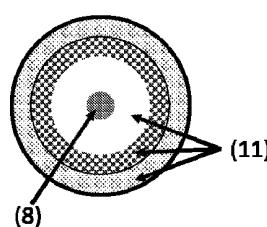
【図 3】



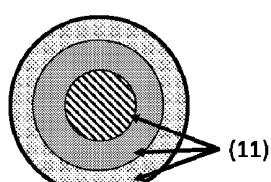
D



E



F



G

【図 4 - 1】

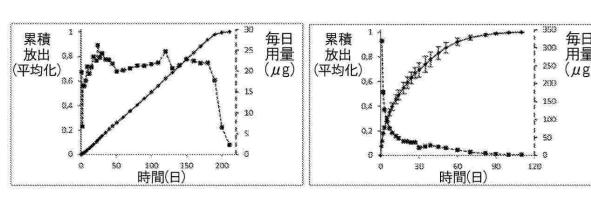
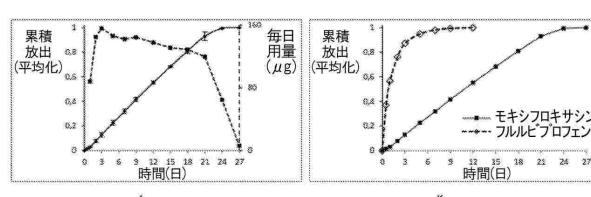
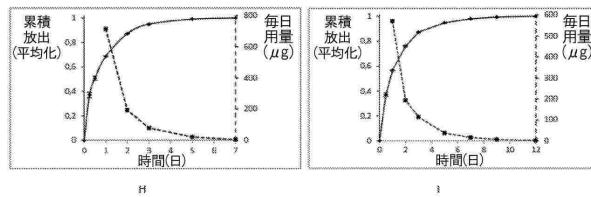


Figure 4

Figure 3

50

【図 4 - 2】

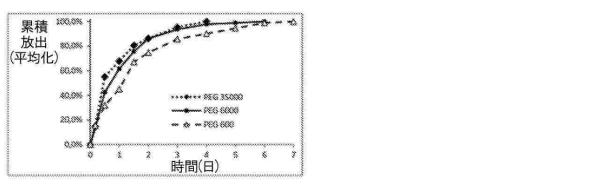
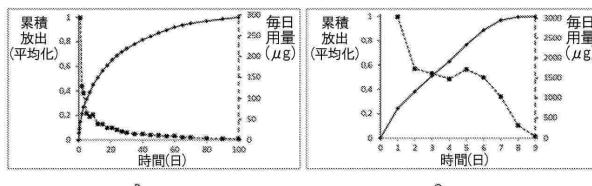
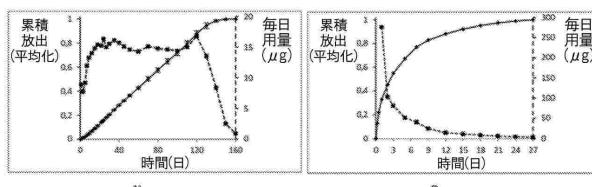


Figure 4 (cont.)

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

弁理士 中村 和広

(72)発明者 マルコス ジョアン モタ レイテ マチャド マリス  
ポルトガル国, 3040 - 241 コインブラ, サンタ クラーラ, フア アントニオ ゴンサル  
ベス, エリ/セー アー キンタ ダ バールゼア ヌメロ 95

(72)発明者 パウラ クリストイナ ヌネス フェレイラ カルビニョ  
ポルトガル国, 3150 - 230 コンディイシャ - ア - ノーバ, コンディイシャ - ア - ベーリャ, ウ  
ルバニサカンウ ノーバ コニンブリガ, ヌメロ 16

(72)発明者 マリア エレナ メンデス ジル  
ポルトガル国, 3000 - 135 コインブラ, フア ディアス ダ シルバ, エリ/セー デート  
ヌメロ 108

(72)発明者 ジョアキン カルロス ネト ムルタ  
ポルトガル国, 3000 - 135 コインブラ, フア ディアス ダ シルバ, ヌメロ 88

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 岩下 直人

審判官 田中 耕一郎

(56)参考文献 米国特許第5137728(US, A)  
特開2007-56015(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K9

A61K47