(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-515826
(P2024-515826A)
(43)公表日　令和6年4月10日(2024.4.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/00	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/422 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/4025 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4025	
Ａ６１Ｋ	*31/36 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/36	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-566511(P2023-566511)
(86)(22)出願日　令和4年4月29日(2022.4.29)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月26日(2023.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/027048
(87)国際公開番号　WO2022/232588
(87)国際公開日　令和4年11月3日(2022.11.3)
(31)優先権主張番号　63/182,559
(32)優先日　令和3年4月30日(2021.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/287,737
(32)優先日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522170076
パフューズ セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５１８， サンフランシスコ， オーウェンズ ストリート １７００， スイート ５４０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　眼疾患の処置のための薬学的組成物および硝子体内薬物送達システム

(57)【要約】
本開示は、化合物（例えば、エドネンタン）またはその薬学的に受容可能な塩を含む生分解性ポリマーを含む生分解性眼用インプラントに関する。また、上記生分解性眼用インプラントを用いる眼疾患の処置の方法および上記生分解性眼用インプラントの調製法が開示される。消耗性の眼疾患の例としては、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）が挙げられる。これらの眼疾患は、眼への長期間の損傷を種々に引き起こし得、最終的には、失明を引き起こし得る。

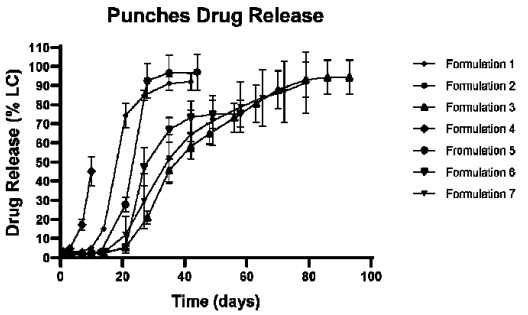
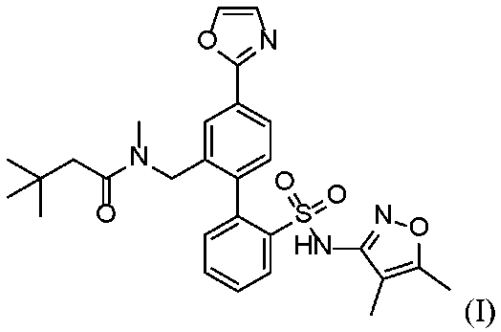


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
生分解性眼用インプラントであって、前記生分解性眼用インプラントは、
生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマー
を含み；ここで前記化合物は、エドネンタン、テゾセンタン、Ａ－１８２０８６、クラゾセンタン、Ｓ１２５５、ＡＣＴ－１３２５７７、エンラセンタン、およびスパルセンタン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、
生分解性眼用インプラント。
【請求項２】
生分解性眼用インプラントであって、前記生分解性眼用インプラントは、
生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマー
を含み；ここで前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化８】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩である、生分解性眼用インプラント。
【請求項３】
前記生分解性ポリマー中の前記化合物の濃度は、約２０％　ｗ／ｗ～約６０％　ｗ／ｗである、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項４】
前記生分解性ポリマー中の前記化合物の濃度は、約４０％　ｗ／ｗ～約５０％　ｗ／ｗである、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項５】
前記生分解性ポリマー中の前記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗである、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項６】
前記化合物は、約１００μｇ～約５００μｇの量において前記生分解性ポリマーに存在する、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項７】
前記化合物は、約２００μｇ～約４００μｇの量において前記生分解性ポリマーに存在する、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項８】
前記化合物は、約１５０μｇ～約２５０μｇの量において前記生分解性ポリマーに存在する、請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項９】
前記生分解性ポリマーの濃度は、約４０％　ｗ／ｗ～約８０％　ｗ／ｗである、請求項１～８のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１０】
前記生分解性ポリマーの濃度は、約６０％　ｗ／ｗである、請求項１～９のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１１】
前記生分解性ポリマーは、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）を含む、請求

項１～１０のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１２】
各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５、ＲＧ７５６、ＲＧ７５７Ｓ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ８５８、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される、請求項１１に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１３】
各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓからなる群より独立して選択される、請求項１１に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１４】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも２種のＰＬＧＡを、約５０％～約７５％：約２５％～約５０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１５】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも２種のＰＬＧＡを、約５０％：約５０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１６】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約５％～約６０％：約５％～約７０％：約１０～約６０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１７】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約５％～約２５％：約３５％～約７０％：約１０～約６０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１８】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項１９】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約２０％：約３０％：約３０％：約２０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２０】
前記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約１０％：約５０％：約３０％：約１０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２１】
前記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２２】
前記生分解性ポリマーは、約３ヶ月～約１２ヶ月で実質的に生分解する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２３】
前記生分解性ポリマーは、約６ヶ月～約１２ヶ月で実質的に生分解する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２４】
前記生分解性ポリマーは、約１２ヶ月～約１８ヶ月で実質的に生分解する、請求項１～２１のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。
【請求項２５】

前記生分解性眼用インプラントは、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）からなる群より選択される疾患を処置するために使用される、請求項１～２４のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項２６】

前記生分解性眼用インプラントは、最初に、少なくとも９５％の前記生分解性ポリマーおよび前記化合物のマトリクスを含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項２７】

４０％未満の前記化合物が、約１ヶ月間でリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）中に置かれる場合に前記生分解性眼用インプラントから放出される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項２８】

前記インプラントは、前記インプラントの移植後に、被験体において約３ヶ月～約１２ヶ月にわたって維持される、請求項１～２７のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項２９】

前記インプラントは、約３００μｍ～約４００μｍの直径および約４ｍｍ～約５ｍｍの長さを有する、請求項１～２８のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項３０】

前記インプラントは、硝子体内投与として投与される、請求項１～２９のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項３１】

前記インプラントは、眼の背部に投与される、請求項１～３０のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項３２】

前記エドネンタンまたは前記式Ｉの化合物は、２θに関して、５．６±０．２°、１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、１９．３±０．２°、２１．１±０．２°、および２１．９±０．２°にあるピークから選択される少なくとも３つの特徴付けピークを含むＸ線粉末回折パターンを有する無水結晶形態（形態４）である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラント。

【請求項３３】

眼疾患を処置する方法であって、前記方法は、被験体の視覚組織と請求項１または２に記載の生分解性眼用インプラントとを接触させる工程を包含し、ここで前記眼疾患は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）からなる群より選択され、前記化合物は、前記眼疾患を処置するために治療上有効な量で存在する、方法。

【請求項３４】

前記眼疾患は、緑内障である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記眼疾患は、糖尿病網膜症（ＤＲ）である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記眼疾患は、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３７】

前記眼疾患は、未熟児網膜症（ＲＯＰ）である、請求項３３に記載の方法。

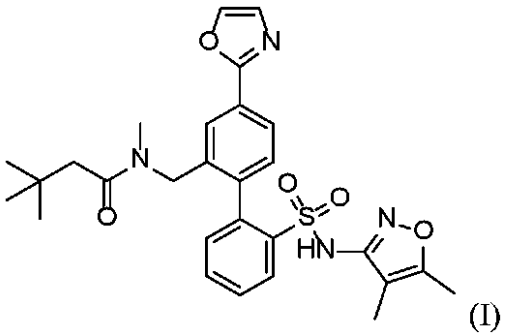
【請求項３８】

前記インプラントは、１４日後に、少なくとも１０％のエドネンタンを放出する、請求項３３～３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

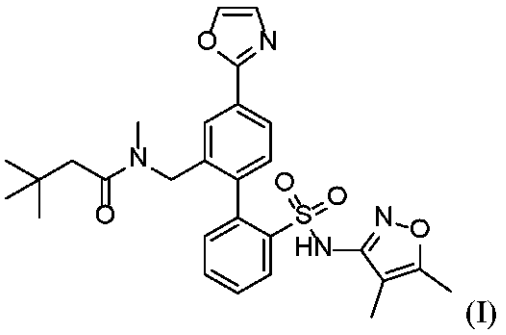
前記インプラントは、２８日後に、少なくとも２５％のエドネンタンを放出する、請求項３３～３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４０】
前記インプラントは、５６日後に、少なくとも４０％のエドネンタンを放出する、請求項３３～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
前記インプラントは、８４日後に、少なくとも９０％のエドネンタンを放出する、請求項３３～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
請求項１～４１のいずれか１項に記載の生分解性眼用インプラントを製造する方法であって、前記方法は、化合物を含む生分解性ポリマーを、ソルベントキャスティング、射出成形、または押し出し成形に供する工程を包含し、ここで前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化９】



(I)

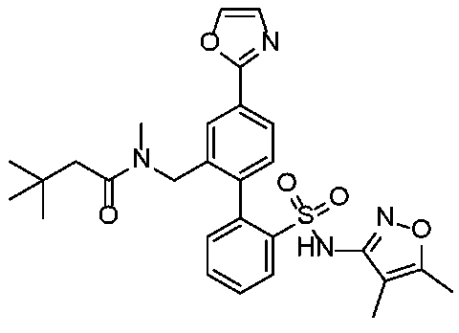
またはその薬学的に受容可能な塩である、方法。
【請求項４３】
前記生分解性ポリマーは、ＰＬＧＡである、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
生分解性眼用インプラントであって、前記生分解性眼用インプラントは、
　生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマー
を含み；ここで前記化合物は、式Ｉの化合物：
【化１０】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで前記生分解性ポリマー中の前記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗであり；前記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む、生分解性眼用インプラント。
【請求項４５】
生分解性眼用インプラントであって、前記生分解性眼用インプラントは、
　生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマー
を含み；ここで前記化合物は、式Ｉの化合物：

【化１１】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで前記生分解性ポリマー中の前記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗであり；前記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約２０％：約２０％：約６０％の比で含む、生分解性眼用インプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２１年４月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／１８２，５５９号および２０２１年１２月９日に出願された同第６３／２８７，７３７号（これらの各々の全内容は、全ての目的のために本明細書に参考として援用される）の優先権を主張する。

【背景技術】

【０００２】

背景

消耗性の眼疾患の例としては、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）が挙げられる。これらの眼疾患は、眼への長期間の損傷を種々に引き起こし得、最終的には、失明を引き起こし得る。新生児、若年者、全ての年齢の成人、および高齢者が罹患するが、ほんの一握りの処置しか存在しない。これらの処置は、眼疾患の部分セットに関するに過ぎず、失明するのを遅らせるが、防止はしない。米国単独での年間の経済的負担は、一千億ドル超である。

【０００３】

眼疾患を処置するための選択肢は、治療有効性を欠いていることに大きく起因して、なおも非常に限られている。眼疾患の処置または改善における副作用を最小限にしながら、薬物治療有効性を増強することに努力が捧げられてきた。１つのこのような努力は、より良好な透過性、処置可能性、および標的部位での制御放出を提供する新規な生分解性眼用インプラントの開発を含む。

【０００４】

エドネンタンは、高度に選択的でありかつ非常に強力なエンドセリンＡレセプターアンタゴニストである。エドネンタンは、最初の臨床候補であるＢＭＳ－１９３８８４（これは、うっ血性心不全（ＣＨＦ）の処置のために開発されていた）の中止後に、第二世代アナログとして開発された。エドネンタンは、２００２年４月までフェーズＩ治験中であったが、その開発は中止された。

【０００５】

緑内障、ＤＲ、ＲＶＯ、およびＲＯＰの発生率をより効果的に低減する、これらを処置するまたは他の点で改善する必要性が未だにある。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】図１は、例示的製剤（各々、エドネンタンを組み込むポリマーマトリクスを含む

）の円板パンチ（ｄｉｓｋ　ｐｕｎｃｈ）におけるエドネンタンの薬物放出プロフィールを示す。エドネンタンの７０％までが、高速液体クラマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によって決定されるように、１００日間以内に大部分の製剤から放出された。インビトロ放出結果は、放出されるエドネンタンの量がポリ乳酸（ＰＬＡ）　対　ポリグリコール酸（ＰＧＡ）の比の増大および上記ポリマーの分子量の増大に伴って減少することを示す。製剤１（５０／５０　ＲＧ５０３／ＲＧ５０３Ｈ）は、製剤２（６５／３５　ＰＬＡ／ＰＧＡ）と比較して、ＰＬＧ　対　ＰＧＡのより低い比に起因して、より迅速な放出を有する。製剤４（５０／５０　５０２／５０２Ｈ）は、製剤１（５０／５０　５０３／５０３Ｈ）と比較して、上記ポリマーのより低い分子量に起因して、より迅速な放出を有する。結果はまた、ＲＧ７５３Ｓが、試験される製剤の中で最も遅い放出プロフィールを有し、ＲＧ７５３Ｓと他のより迅速に放出する製剤との混合物が、より早い時点で十分な薬物放出を維持しながら、長期間の、持続性の薬物放出を提供することを示した。

【０００７】

【図２】図２は、例示的製剤（各々、エドネンタンを組み込むポリマーマトリクスを含む）の円板パンチにおけるエドネンタンの溶離速度プロフィールを示す。インビトロ放出結果は、各ポリマーマトリクスに関して、１０～３５日間でピークエドネンタン放出、続いて、溶離速度の減少とともに、ＨＰＬＣによって決定されるように、いくらかのマトリクスに関しては、持続性の定常状態の放出が存在することを示す。

【０００８】

【図３】図３は、例示的製剤（各々、エドネンタンを組み込むポリマーマトリクスを含む）のインプラントにおけるエドネンタンの薬物放出プロフィールを示す。インビトロ放出結果は、ポリマーマトリクスとエドネンタンとの組み合わせが、ＨＰＬＣによって決定されるように、活性物質の徐放を提供することを示す。

【０００９】

【図４】図４は、例示的製剤（各々、エドネンタンを組み込むポリマーマトリクスを含む）のインプラントにおけるエドネンタンの溶離速度プロフィールを示す。インビトロ放出結果は、上記ポリマーマトリクスが、エドネンタンの初期放出を制御し、ＨＰＬＣによって決定されるように、ピーク放出が１７日目から９２日目の範囲に及ぶことを示す。インビトロ放出結果は、放出されるエドネンタンの量がポリ乳酸（ＰＬＡ）　対　ポリグリコール酸（ＰＧＡ）の比の増大および上記ポリマーの分子量の増大に伴って減少することを示す。ＲＧ７５３Ｓと他のより迅速に放出する製剤との混合物は、より早い時点で十分な薬物放出を維持しながら、長期間の、持続性の薬物放出を提供する。

【００１０】

【図５】図５は、２インプラント群および３インプラント群のＤｕｔｃｈ－ｂｅｌｔｅｄウサギにおける８週間単一用量硝子体内眼毒性試験の間のエドネンタン血漿レベルの時間経過を示す。

【００１１】

【図６】図６は、射出成形製品およびラム押し出し成形製品の２個のインプラントを投与したＤｕｔｃｈ－ｂｅｌｔｅｄウサギにおける１２週間単一用量硝子体内眼薬物動態試験の間のエドネンタン網膜レベルの時間経過を示す。

【００１２】

【図７】図７は、射出成形製品およびラム押し出し成形製品の２個のインプラントを投与したＤｕｔｃｈ－ｂｅｌｔｅｄウサギにおける１２週間単一用量硝子体内眼薬物動態試験の間のエドネンタンＲＰＥ／脈絡膜レベルの時間経過を示す。

【００１３】

【図８】図８は、形態１～４のＸＲＰＤパターンの例示的重ね合わせを示す。

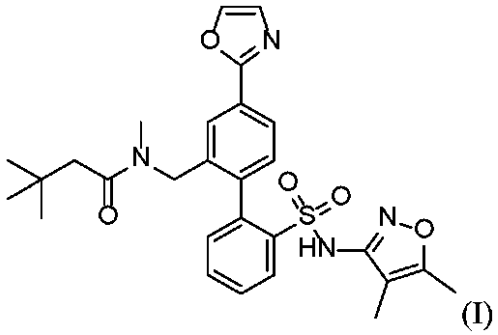
【００１４】

【図９】図９は、形態１の例示的ＸＲＰＤパターンを示す。

【００１５】

【図１０】図１０は、形態２の例示的ＸＲＰＤパターンを示す。

【００１６】
【図１１】図１１は、形態３の例示的ＸＲＰＤパターンを示す。
【００１７】
【図１２】図１２は、形態４の例示的ＸＲＰＤパターンを示す。
【００１８】
【図１３】図１３は、形態１の例示的ＤＳＣ曲線を示す。
【００１９】
【図１４】図１４は、形態２の例示的ＤＳＣ曲線を示す。
【００２０】
【図１５】図１５は、は、形態３の例示的ＤＳＣ曲線を示す。
【００２１】
【図１６】図１６は、は、形態４の例示的ＤＳＣ曲線を示す。
【００２２】
【図１７】図１７は、図１２に示される結晶形態４のＸＲＰＤ特徴的ピークを示す。
【００２３】
【図１８】図１８は、射出成形製品の２個のインプラントを投与した色素沈着したウサギにおいて１２週間単一用量硝子体内眼薬物動態試験の間のエドネンタン網膜レベルの時間経過を示す。
【００２４】
【図１９】図１９は、射出成形製品の２個のインプラントを投与した色素沈着したウサギにおいて１２週間単一用量硝子体内眼薬物動態試験の間のエドネンタンＲＰＥ／脈絡膜レベルの時間経過を示す。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００２５】
要旨
本開示は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）から選択される眼疾患を処置するための生分解性眼用インプラントおよびその使用を提供する。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、エドネンタン、テゾセンタン、Ａ－１８２０８６、クラゾセンタン、Ｓ１２５５、ＡＣＴ－１３２５７７、エンラセンタン、およびスパルセンタン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される化合物を含む生分解性ポリマーを含む。好ましくは、実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、式Ｉの化合物：
【化１】



(I)

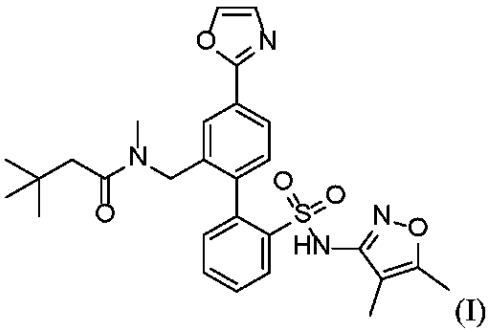
またはその薬学的に受容可能な塩を含む生分解性ポリマーを含む。
【００２６】
本開示はまた、眼疾患を処置する方法であって、上記方法は、被験体の視覚組織と本明細書で記載される生分解性眼用インプラントとを接触させる工程を包含し、ここで上記眼疾患は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）からなる群より選択され、上記化合物は、上記眼疾患を処置するために治療

上有効な量で存在する方法を提供する。

【００２７】

また、眼送達デバイスを製造する方法がまた、本明細書で提供される。上記方法は、生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマーを射出成形に供する工程であって、ここで上記化合物は、式Ｉの化合物：

【化２】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩である工程を包含する。

【００２８】

本開示の１またはこれより多くの実施形態の詳細は、以下の説明に示される。本開示の他の特徴、目的および利点は、以下の図面、説明および特許請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

詳細な説明

本開示は、生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマーを含むある特定の生分解性眼用インプラント（ここで上記化合物は、好ましくは、エドネンタンである）は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）が挙げられるが、これらに限定されない眼疾患の防止、処置、または他の点での改善に適しているという発見から生じる。本開示は、以下でさらに記載される。

【００３０】

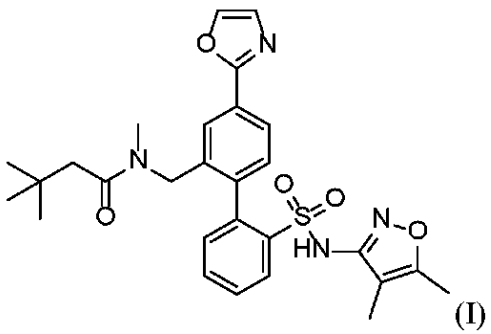
化合物

本明細書で記載される生分解性眼用インプラントおよびその使用方法は、本明細書で記載される化合物（例えば、エドネンタン、テゾセンタン、Ａ－１８２０８６、クラゾセンタン、Ｓ１２５５、ＡＣＴ－１３２５７７、エンラセンタン、およびスパルセンタン、またはこれらの薬学的に受容可能な塩）を含む生分解性ポリマーを含む。本明細書で企図される化合物がエンドセリンレセプターアンタゴニストであることは、認識され得る。

【００３１】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、式Ｉの化合物：

【化３】



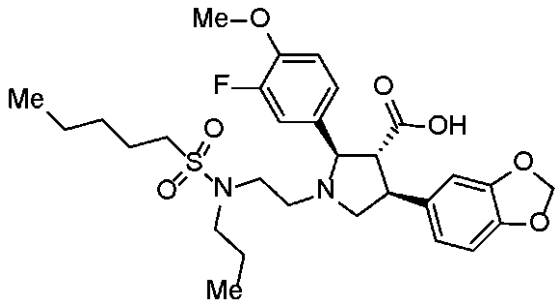
(I)

またはその薬学的に受容可能な塩である。式Ｉの化合物は、エドネンタンとしても公知である。エドネンタンは、化学名　Ｎ－［［２’－［［（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾリル）アミノ］スルホニル］－４－（２－オキサゾリル）［１，１’－ビフェニル］－２－イル］メチル］－Ｎ，３，３－トリメチルブタンアミド（分子量　５３６．６ｇ／ｍｏｌ）を有する。エドネンタンを調製する方法は、当業者に周知である。適切な方法は、例えば、米国特許第６，０４３，２６５号に開示される。

【００３２】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、Ａ－１８２０８６（これは、構造：

【化４】



を有する）またはその薬学的に受容可能な塩である。

【００３３】

Ａ－１８２０８６は、化学名　（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－（２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－１－［２－（Ｎ－プロピルペンタン－１－スルホンアミド）エチル］ピロリジン－３－カルボン酸（分子量　５７８．７ｇ／ｍｏｌ）を有する。Ａ－１８２０８６を調製する方法は、当業者に周知である。適切な方法は、例えば、米国特許第６，１６２，９２７号に開示される。

【００３４】

種々の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の濃度は、約５％　ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ（例えば、約１０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約１５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約４５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約５０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約５５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約６０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約６５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約７０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約７５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約８０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約８５％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約９０％ｗ／ｗ～約９５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約１０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約１５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約２０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約３５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約４０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約４５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約５０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約５５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約６５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約７０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約７５％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約８０％ｗ／ｗ、約５％ｗ／ｗ～約８５％ｗ／ｗおよび約５％ｗ／ｗ～約９０％ｗ／ｗ）である。ある特定の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物の濃度は、約２０％　ｗ／ｗ～約６０％　ｗ／ｗ（例えば、約２０％ｗ／ｗ～約５５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約５０％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約４５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約４０％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約３５％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約３０％ｗ／ｗ、約２０％ｗ／ｗ～約２５％ｗ／ｗ、約２５％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約３０％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約３５％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約４０％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約４５％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約５０％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ、約５５％ｗ／ｗ～約６０％ｗ／ｗ)である。ある特定の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント

中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物の濃度は、約２５％　ｗ／ｗ～約４５％　ｗ／ｗである。ある特定の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物の濃度は、約４０％　ｗ／ｗ～約５０％　ｗ／ｗ（例えば、約４０％　ｗ／ｗ～約４５％　ｗ／ｗ、約４５％　ｗ／ｗ～約５０％　ｗ／ｗ）である。種々の実施形態において、上記化合物の濃度は、約５％　ｗ／ｗ、約１０％　ｗ／ｗ、約１５％　ｗ／ｗ、約２０％　ｗ／ｗ、約２５％　ｗ／ｗ、約３０％　ｗ／ｗ、約３５％　ｗ／ｗ、約４０％　ｗ／ｗ、約４５％　ｗ／ｗ、または約５０％　ｗ／ｗである。種々の実施形態において、上記化合物の濃度は、約３０％　ｗ／ｗである。種々の実施形態において、上記化合物の濃度は、約４０％　ｗ／ｗである。種々の実施形態において、上記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗである。種々の実施形態において、上記化合物の濃度は、約５０％　ｗ／ｗである。

【００３５】

実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の量は、約１μｇ～約５００μｇ（例えば、約１０μｇ～約５００μｇ、約２０μｇ～約５００μｇ、約３０μｇ～約５００μｇ、約４０μｇ～約５００μｇ、約５０μｇ～約５００μｇ、約６０μｇ～約５００μｇ、約７０μｇ～約５００μｇ、約８０μｇ～約５００μｇ、約９０μｇ～約５００μｇ、約１００μｇ～約５００μｇ、約１００μｇ～約５００μｇ、約１２５μｇ～約５００μｇ、約１５０μｇ～約５００μｇ、約１７５μｇ～約５００μｇ、約２００μｇ～約５００μｇ、約２２５μｇ～約５００μｇ、約２５０μｇ～約５００μｇ、約２７５μｇ～約５００μｇ、約３００μｇ～約５００μｇ、約３２５μｇ～約５００μｇ、約３５０μｇ～約５００μｇ、約３７５μｇ～約５００μｇ、約４００μｇ～約５００μｇ、約４２５μｇ～約５００μｇ、約４５０μｇ～約５００μｇおよび約４７５μｇ～約５００μｇ）である。種々の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の量は、約７０μｇ～約２３０μｇ（例えば、約７０μｇ、約７５μｇ、約８０μｇ、約８５μｇ、約９０μｇ、約９５μｇ、約１００μｇ、約１０５μｇ、約１１０μｇ、約１１５μｇ、約１２０μｇ、約１２５μｇ、約１３０μｇ、約１３５μｇ、約１４０μｇ、約１４５μｇ、約１５０μｇ、約１５５μｇ、約１６０μｇ、約１６５μｇ、約１７０μｇ、約１７５μｇ、約１８０μｇ、約１８５μｇ、約１９０μｇ、約１９５μｇ、約２００μｇ、約２０５μｇ、約２１０μｇ、約２１５μｇ、約２２０μｇ、約２２５μｇ、および約２３０μｇ）である。種々の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の量は、約１６５μｇ～約２２０μｇ（例えば、約１６５μｇ、約１７０μｇ、約１７５μｇ、約１８０μｇ、約１８５μｇ、約１９０μｇ、約１９５μｇ、約２００μｇ、約２０５μｇ、約２１０μｇ、約２１５μｇ、および約２２０μｇ）である。種々の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の量は、約１５０μｇ～約２５０μｇ、約３００μｇ～約５５０μｇ、または約３００μｇ～約６００μｇである。種々の実施形態において、上記生分解性眼用インプラント中の、上記生分解性ポリマー中に存在する化合物（例えば、式Ｉの化合物、Ａ－１８２０８６）の量は、約３３０μｇ～約５００μｇ（例えば、約３３０μｇ、約３３５μｇ、約３４０μｇ、約３４５μｇ、約３５０μｇ、約３５５μｇ、約３６０μｇ、約３６５μｇ、約３７０μｇ、約３７５μｇ、約３８０μｇ、約３８５μｇ、約３９０μｇ、約３９５μｇ、約４００μｇ、約４０５μｇ、約４１０μｇ、約４１５μｇ、約４２０μｇ、約４２５μｇ、約４３０μｇ、約４３５μｇ、約４４０μｇ、約４４５μｇ、約４５０μｇ、約４５５μｇ、約４６０μｇ、約４６５μｇ、約４７０μｇ、約４７５μｇ、約４８０μｇ、約４８５μｇ、約４９０μｇ、約４９５μｇ、および約５００μｇ）である。

【００３６】

生分解性ポリマー

本明細書で記載されるインプラントにおける使用のための適切なポリマー物質または組成物は、眼の機能または生理機能との実質的な干渉を引き起こさないように、眼と適合性、すなわち、生体適合性である物質を含む。このようなポリマー物質は、生分解性、生物侵食性（bioerodible）または生分解性かつ生物侵食性の両方であり得る。

【００３７】

用語「生分解する（ｂｉｏｄｅｇｒａｄｅ）」または「生分解性（ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ）」とは、本明細書で使用される場合、上記インプラントを構成するポリマーが生物学的環境（例えば、被験体の身体内）で受ける、生物学的に補助される分解プロセスに概して言及する。生分解は、その範囲内で、吸収、溶解、分解（ｂｒｅａｋｉｎｇ ｄｏｗｎ）、分解（ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ）、同化、またはさもなければ身体（生物学的環境）からの上記インプラントの除去のプロセスを包含することが理解される。

【００３８】

用語「ポリマー」とは、本明細書で使用される場合、ホモポリマー（ただ１タイプの反復ユニットを有するポリマー）およびコポリマー（１より多くのタイプの反復ユニットを有するポリマー）の両方を包含する。

【００３９】

用語「生分解性ポリマー」とは、本明細書で使用される場合、インビボで、生理学的条件下で分解するポリマーに言及する。治療剤の放出は、生分解性ポリマーの分解と同時に、または分解に引き続いて経時的に起こる。

【００４０】

好ましい実施形態において、上記生分解性ポリマーは、ＰＬＧＡ（ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸））である。ＰＬＧＡポリマーは、骨格加水分解（バルク侵食）を介して分解することが公知であり、最終分解生成物は、乳酸およびグリコール酸であり、これらは、非毒性であり、天然の代謝性化合物と考えられる。乳酸およびグリコール酸は、クレブス回路を介して、二酸化炭素および水への変換によって安全に排除される。

【００４１】

ＰＬＧＡは、グリコール酸および乳酸の環状ダイマーのランダム開環共重合を介して合成される。グリコール酸または乳酸の連続モノマーユニットは、エステル連結によって一緒に連結される。ラクチド　対　グリコリドの比は変化し得、生成物の生分解特徴を変化させる。上記比を変化させることによって、上記ポリマー分解時間を調整することが可能である。重要なことには、薬物放出特徴は、生分解の速度、分子量、および薬物放出システムの結晶性の程度によって影響を及ぼされる。上記生分解性ポリマーマトリクスを変更し、カスタマイズすることによって、薬物送達プロフイールが変化させられ得る。

【００４２】

ＰＬＧＡは、周囲の組織中の水の存在下で、上記ポリマーマトリクス全体にわたるそのエステル連結の酵素によらない加水分解によって主に切断される。ＰＬＧＡポリマーは、生体適合性である。なぜならそれらは、元のモノマー、乳酸および／またはグリコール酸を生成するために、身体の中で加水分解を受けるからである。乳酸およびグリコール酸は、非毒性であり、クレブス回路を介して、二酸化炭素および水への変換によって安全に排除される。ＰＬＧＡポリマーの生体適合性は、動物およびヒトの眼でない組織および眼の組織の両方においてさらに試験されている。この所見は、上記ポリマーが十分に寛容されることを示す。

【００４３】

本開示の実施形態において利用され得るＰＬＧＡポリマーの例としては、ＥｖｏｎｉｋＩｎｄｕｓｔｒｉｅｓのＲＥＳＯＭＥＲ（登録商標）製品ライン（ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、ＲＧ７５７Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓとして特定されるが、これらに限定されない）が挙げられる。

【００４４】

このようなＰＬＧＡポリマーは、２５℃のＣＨＣｌ３中、０．１％　ｗ／ｖにおいてＵｂｂｅｌｈｏｄｅ　ｓｉｚｅ　０ｃガラスキャピラリー粘度計で測定した場合に、およそ０．１４からおよそ１．７ｄＬ／ｇの範囲に及ぶ固有粘度を有する酸およびエステルの両方が末端にあるポリマーを含む。本開示の種々の実施形態において使用される例示的ポリマーとしては、Ｄ，Ｌ－ラクチド　対　グリコリドのモル比がおよそ５０：５０からおよそ８５：１５までのバリエーション（５０：５０、６５：３５、７５：２５、および８５：１５が挙げられるが、これらに限定されない）を含み得る。

【００４５】

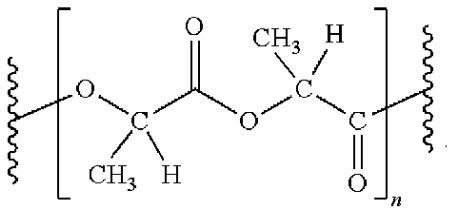
本開示の実施形態において利用され得るＰＬＧＡポリマーの他の例としては、Ｌａｋｅｓｈｏｒｅ　Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓによって生成されるもの（ＤＬＧ　１Ａ、ＤＬＧ３Ａ、またはＤＬＧ　４Ａとして特定されるが、これらに限定されない）を含む。このようなＤＬＧポリマーは、２５℃のＣＨＣｌ３中、０．１％　ｗ／ｖにおいてＵｂｂｅｌｈｏｄｅ　ｓｉｚｅ　０ｃガラスキャピラリー粘度計で測定した場合に、およそ０．０．５からおよそ１．０ｄＬ／ｇまでの範囲に及ぶ固有粘度を有する酸（Ａ）およびエステル（Ｅ）の両方が末端にあるポリマーを含む。本開示の種々の実施形態において使用される例示的ポリマーとしては、Ｄ，Ｌ－ラクチド　対　グリコリドのモル比がおよそ１：９９からおよそ９９：１までのバリエーション（５０：５０、６５：３５、７５：２５、および８５：１５が挙げられるが、これらに限定されない）を含み得る。

【００４６】

製品名において「ＲＧ」または「ＤＬＧ」によって特定されるＲＥＳＯＭＥＲＳ（登録商標）（例えば、ＲＧ７５２Ｓ）は、一般構造（Ｖ）：

【化５】

(V)



を有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）またはＰＬＧＡである。

【００４７】

種々のＤ，Ｌ－ラクチド－グリコリド比を有する種々の分子量のＤＬＧの合成は可能である。１つの実施形態において、およそ０．０５からおよそ０．１５ｄＬ／ｇの固有粘度を有するＤＬＧ（例えば、１Ａ）が、使用され得る。別の実施形態において、およそ０．１５からおよそ０．２５ｄＬ／ｇの固有粘度を有するＤＬＧ（例えば、２Ａ）が、使用され得る。［０１６８］ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）またはＰＬＧＡコポリマーは、ラクチド　対　グリコリドの種々の比（例えば、ラクチド：グリコリド比　７５：２５）において合成され得る。これらのコポリマーは、製品名において末尾の「Ｓ」によって特定されるように、エステルが末端にあるＰＬＧＡコポリマーであり得るか、または製品名において末尾の「Ｈ」によって特定されるように、酸が末端にあるＰＬＧＡコポリマーであり得る。

【００４８】

いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも１個のＰＬＧＡを含み、ここで各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｓ、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ５０６、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６、ＲＧ７５６Ｓ、ＲＧ７５７Ｓ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ８５８、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）を含み、ここで上記ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｓ、

ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）を含み、ここで上記ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、１種のＰＬＧＡを含む。いくつかの実施形態において、上記ＰＬＧＡは、約６５：３５のＰＬＡおよびＰＬＧの比を有する。

【００４９】

いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも２種のＰＬＧＡを含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡ（例えば、３～６種のＰＬＧＡ、３種のＰＬＧＡ、４種のＰＬＧＡ、５種のＰＬＧＡ）を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも２種のＰＬＧＡを含み、ここで各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、ＲＧ７５７Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも２種のＰＬＧＡを、約９９％：約１％（例えば、約９８％：約２％、約９７％：約３％、約９６％：約４％、約９５％：約５％、約９４％：約６％、約９５％：約５％、約９４％：約６％、約９３％：約７％、約９２％：約８％、約９１％：約９％、約９０％：約１０％、約９０％：約１０％、約８９％：約１１％、約８８％：約１２％、約８７％：約１３％、約８７％：約１３％、約８６％：約１４％、約８５％：約１５％、約８４％：約１６％、約８３％：約１７％、約８２％：約１８％、約８１％：約１９％、約８０％：約２０％、約７９％：約２１％、約７８％：約２２％、約７７％：約２３％、約７６％：約２４％、約７５％：約２５％、約７４％：約２６％、約７３％：約２７％、約７２％：約２８％、約７１％：約２９％、約７０％：約３０％、約６９％：約３１％、約６８％：約３２％、約６７％：約３３％、約６６％：約３４％、約６５％：約３５％、約６４％：約３６％、約６３％：約３７％、約６２％：約３８％、約６１％：約３９％、約６０％：約４０％、約５９％：約４１％、約５８％：約４２％、約５７％：約４３％、約５６％：約４４％、約５５％：約４５％、約５４％：約４６％、約５３％：約４７％、約５２％：約４８％、約５１％：約４９％、約５０％：約５０％、約４９％：約５１％、約４８％：約５２％、約４７％：約５３％、約４６％：約５４％、約４５％：約５５％、約４４％：約５６％、約４３％：約５７％、約４２％：約５８％、約４１％：約５９％、約４０％：約６０％、約３９％：約６１％、約３８％：約６２％、約３７％：約６３％、約３６％：約６４％、約３５％：約６５％、約３４％：約６６％、約３３％：約６７％、約３２％：約６８％、約３１％：約６９％、約３０％：約７０％、約２９％：約７１％、約２８％：約７２％、約２７％：約７３％、約２６％：約７４％、約２５％：約７５％、約２４％：約７６％、約２３％：約７７％、約２２％：約７８％、約２１％：約７９％、約２０％：約８０％、約１９％：約８１％、約１８％：約８２％、約１７％：約８３％、約１６％：約８４％、約１５％：約８５％、約１４％：約８６％、約１３％：約８７％、約１２％：約８８％、約１１％：約８９％、約１０％、約９０％、約９％：約９１％、約８％：約９２％、約７％：約９３％、約６％：約９４％、約５％：約９５％、約４％：約９６％、約３％：約９７％、約２％：約９８％、および約１％：約９９％）の比において含む。いくつかの実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも２種のＰＬＧＡを、約５０％～約７５％：約２５％～約５０％（例えば、約５０％～約７０％：約３０％～約５０％、約５０％～約６５％：約３５％～約５０％、約５０％～約６０％：約４０％～約５０％、および約５５％：約４５％）の比において含む。ある特定の実施形態において、本開示の生分解性眼用インプラントは、少なくとも２種のＰＬＧＡを、約５０％：約５０％の比で含む。実施

形態において、上記２種のＰＬＧＡは、ＲＧ５０３およびＲＧ５０３Ｈである。実施形態において、上記２種のＰＬＧＡは、ＲＧ５０２およびＲＧ５０２Ｈである。実施形態において、上記２種のＰＬＧＡは、ＲＧ５０４およびＲＧ５０４Ｈである。

【００５１】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種の種々の生分解性ポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを含み、ここで各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、ＲＧ７５７Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）：約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）：約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）の比で含む。

【００５２】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約４０％：約４０％：約２０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約１０％：約５０％：約４０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約４０％：約４０％：約２０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約１０％：約５０％：約４０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約２０％：約６０％：約２０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約２０％：約５０％：約３０％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約１５％：約５０％：約３５％の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも３種のＰＬＧＡを、約１５％：約４５％：約４０％の比で含む。実施形態において、各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３ＨおよびＲＧ７５３Ｓからなる群より独立して選択される。実施形態において、各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、およびＲＧ７５３Ｓからなる群より独立して選択される。実施形態において、各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、およびＲＧ７５２Ｓからなる群より独立して選択される。ある特定の実施形態において、各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、およびＲＧ７５５Ｓからなる群より独立して選択される。ある特定の実施形態において、各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、およびＲＧ７５６Ｓからなる群より独立して選択される。

【００５３】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種の種々の生分解性ポリマーを含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを含み、ここで各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０２Ｈ、ＲＧ５０３、ＲＧ５０３Ｈ、ＲＧ５０４、ＲＧ５０４Ｈ、ＲＧ５０５、ＲＧ６５３Ｈ、ＲＧ７５０Ｓ、ＲＧ７５２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｈ、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、ＲＧ７５７Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。特定の実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを含み、ここで各

ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６ＳおよびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。特定の実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを含み、ここで各ＰＬＧＡは、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５３ＳおよびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択される。

【００５４】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）：約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）：約１％～約９５％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、および約９５％）の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約１０％～約３０％（例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、および約３０％）：約２０％～約４０％（例えば、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％）：約２０％～約４０％（例えば、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％）：約１０％～約３０％（例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、および約３０％）の比で含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約１％～約２０％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％）：約４０％～約６０％（例えば、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％）：約２０％～約４０％（例えば、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％）：約１％～約２０％（例えば、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％）の比で含む。

【００５５】

ある特定の実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約２０％：約３０％：約３０％：約２０％の比で含む。ある特定の実施形態において、上記生分解性ポリマーは、少なくとも４種のＰＬＧＡを、約１０％：約５０％：約３０％：約１０％の比で含む。上記生分解性ポリマー中の４種のＰＬＧＡの各々は、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５３Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、ＲＧ７５６Ｓ、およびＲＧ８５８Ｓからなる群より独立して選択され得る。いくつかの実施形態において、各ＰＬＧＡは、独立して、ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５３Ｓ、またはＲＧ８５８Ｓである。

【００５６】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約４０～約６０％：約５～約２０％：約３０～約５０％の比で含む。ある特定の実施形態において、上記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む。

【００５７】

いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１ヶ月～約２４ヶ月（例えば、約２ヶ月～約２４ヶ月、約５ヶ月～約２４ヶ月、約７ヶ月～約１０ヶ月、約１０ヶ月～約２４ヶ月、約１２ヶ月～約２４ヶ月、約１５ヶ月～約２４ヶ月、約１７ヶ月～約２４ヶ月、約２０ヶ月～約２４ヶ月、および約２２ヶ月～約２４ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月～約１２ヶ月（例えば、約４ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約６ヶ月～約１２ヶ月、約７ヶ月～約１２ヶ月、約８ヶ月～約１２ヶ月、約９ヶ月～約１２ヶ月、約１０ヶ月～約１２ヶ月および約１１ヶ月～約

１２ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１２ヶ月～約１８ヶ月（例えば、約１３ヶ月～約１８ヶ月、約１４ヶ月～約１８ヶ月、約１５ヶ月～約１８ヶ月、約１６ヶ月～約１８ヶ月および約１７ヶ月～約１８ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月または約１２ヶ月で実質的に生分解する。

【００５８】

生分解性眼用インプラント

本明細書で記載される生分解性眼用インプラントは、生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマーを含む。好ましい実施形態において、上記化合物は、式Ｉの化合物である。本開示の生分解性眼用インプラントは、眼疾患を処置し得、被験体の視覚組織と上記生分解性眼用インプラントとを接触させることを含み、ここで上記眼疾患は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）からなる群より選択され、上記化合物は、上記眼疾患を処置するために治療上有効な量で存在する。

【００５９】

種々の実施形態において、上記インプラントは、約３００μｍ～約４００μｍ（例えば、約３００μｍ、約３２５μｍ、約３５０μｍ、約３７５μｍ、および約４００μｍ）の直径および約４ｍｍ～約５ｍｍ（例えば、約４．１ｍｍ、約４．２ｍｍ、約４．３ｍｍ、約４．４ｍｍ、約４．５ｍｍ、約４．６ｍｍ、約４．７ｍｍ、約４．８ｍｍ、約４．９ｍｍ、および約５ｍｍ）の長さを有する。ある特定の実施形態において、上記インプラントは、約３００μｍの直径および約４ｍｍの長さを有する。ある特定の実施形態において、上記インプラントは、約３４０μｍの直径および約４ｍｍの長さを有する。

【００６０】

種々の実施形態において、上記インプラントは、約２５０μｇ～約４５０μｇ（例えば、約２５０μｇ、約２７０μｇ、約２９０μｇ、約３１０μｇ、約３３０μｇ、約３５０μｇ、約３７０μｇ、約３９０μｇ、約４１０μｇ、約４３０μｇ、および約４５０μｇ）の総重量を有する。種々の実施形態において、上記インプラントは、約３００μｇ～約４５０μｇの総重量を有する。種々の実施形態において、上記インプラントは、約３５０μｇ～約４５０μｇの総重量を有する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、約３８０μｇの総重量を有する。

【００６１】

いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、最初に、少なくとも約９５％～約９９％（例えば、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、および約９９％）の上記生分解性ポリマーおよび上記化合物のマトリクスを含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、最初に、少なくとも９５％の上記生分解性ポリマーおよび上記化合物のマトリクスを含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、最初に、少なくとも約８０％～約９５％（例えば、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、および約９５％）の上記生分解性ポリマーおよび上記化合物のマトリクスを含む。

【００６２】

ある特定の実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、約　を含む。

【００６３】

硝子体内インプラントまたは粒子懸濁物（例えば、本開示の生分解性眼用インプラント）からの治療剤（例えば、式Ｉの化合物）放出の速度は、上記インプラントの表面積、治療剤含有量、および上記治療剤の水溶解度、ならびにポリマー分解の速度が挙げられるが、これらに限定されないいくつかの要因に依存し得る。

【００６４】

いくつかの実施形態において、４０％未満（例えば、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％、約２０％、約１５％、約１０％、および約５％）の上記化合物が、約１ヶ月でリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）中に置かれる場合に上記生分解性眼用インプラントから放出される。いくつかの実施形態において、９０％未満（例えば、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％、約２０％、約１５％、約１０％、および約５％）の上記化合物が、約１ヶ月～約１２ヶ月（約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１２ヶ月）でリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）中に置かれる場合に上記生分解性眼用インプラントから放出される。

【００６５】

種々の実施形態において、上記インプラントは、硝子体内投与として投与される。硝子体内投与とは、眼の硝子体液への薬物投与をいう。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、眼の背部に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、針およびアプリケーターを使用して、硝子体内空間へと注射される。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、約１μｇ～約１ｍｇの範囲（例えば、約１μｇ、約１０μｇ、約２５μｇ、約５０μｇ、約７５μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２２５μｇ、約２５０μｇ、約２７５μｇ、約３００μｇ、約３２５μｇ、約３５０μｇ、約３７５μｇ、約４００μｇ、約４２５μｇ、約４５０μｇ、約４７５μｇ、約５００μｇ、約５２５μｇ、約５５０μｇ、約５７５μｇ、約６００μｇ、約６２５μｇ、約６５０μｇ、約６７５μｇ、約７００μｇ、約７２５μｇ、約７５０μｇ、約７７５μｇ、約８００μｇ、約８２５μｇ、約８５０μｇ、約８７５μｇ、約９００μｇ、約９２５μｇ、約９５０μｇ、および約９７５μｇ）の用量の上記化合物（例えば、式Ｉの化合物）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、約１０μｇ～約１００μｇの範囲の用量の上記化合物（例えば、式Ｉの化合物）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、約５００μｇ～約４ｍｇの範囲（例えば、約１ｍｇ、約１．５ｍｇ、約２ｍｇ、約２．５ｍｇ、約３ｍｇ、および約３．５ｍｇ）の用量の上記化合物（例えば、式Ｉの化合物）を含む。いくつかの実施形態において、上記用量は、約１５０μｇ～約２５０μｇである。ある特定の実施形態において、上記用量は、約１６５μｇ～約２２０μｇ（例えば、約１６５μｇ、約１７０μｇ、約１７５μｇ、約１８０μｇ、約１８５μｇ、約１９０μｇ、約１９５μｇ、約２００μｇ、約２０５μｇ、約２１０μｇ、約２１５μｇ、および約２２０μｇ）である。いくつかの実施形態において、上記用量は、約３００μｇ～約５００μｇである。いくつかの実施形態において、上記用量は、約３００μｇ～約５５０μｇである。いくつかの実施形態において、上記用量は、約３００μｇ～約６００μｇである。ある特定の実施形態において、上記用量は、約３３０μｇ～約５００μｇ（例えば、約３３０μｇ、約３３５μｇ、約３４０μｇ、約３４５μｇ、約３５０μｇ、約３５５μｇ、約３６０μｇ、約３６５μｇ、約３７０μｇ、約３７５μｇ、約３８０μｇ、約３８５μｇ、約３９０μｇ、約３９５μｇ、約４００μｇ、約４０５μｇ、約４１０μｇ、約４１５μｇ、約４２０μｇ、約４２５μｇ、約４３０μｇ、約４３５μｇ、約４４０μｇ、約４４５μｇ、約４５０μｇ、約４５５μｇ、約４６０μｇ、約４６５μｇ、約４７０μｇ、約４７５μｇ、約４８０μｇ、約４８５μｇ、約４９０μｇ、約４９５μｇ、および約５００μｇ）である。いくつかの実施形態において、上記用量は、約２００μｇ～約４００μｇ（例えば、約２００μｇ、約２１０μｇ、約２２０μｇ、約２３０μｇ、約２４０μｇ、約２５０μｇ、約２６０μｇ、約２７０μｇ、約２８０μｇ、約２９０μｇ、約３００μｇ、約３１０μｇ、約３２０μｇ、約３３０μｇ、約３４０μｇ、約３５０μｇ、約３６０μｇ、約３７０μｇ、約３８０μｇ、約３９０μｇ、約４００μｇ）である。いくつかの実施形態において、上記用量は、約１７５μｇである。

【００６６】

いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、無菌生分解性眼用インプラントである。本明細書で使用される場合、「無菌」とは、医薬品規制当局（例えば、英国ではＭＣＡまたは米国ではＦＤＡ）によって施行される無菌性の要件を満たす組成物に言及する。試験は、概要（例えば、英国薬局方および米国薬局方）の現行バージョンの中に含まれる。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、実質的に純粋な生分解性眼用インプラントである。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、医療グレードの生分解性眼用インプラントである。いくつかの実施形態において、上記生分解性眼用インプラントは、３～１２ヶ月ごとに硝子体内空間に投与される。

【００６７】

いくつかの実施形態において、生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマーを含む生分解性眼用インプラントが本明細書で提供され：ここで上記化合物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで上記生分解性ポリマー中の上記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗであり；上記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約５０％：約１０％：約４０％の比で含む。

【００６８】

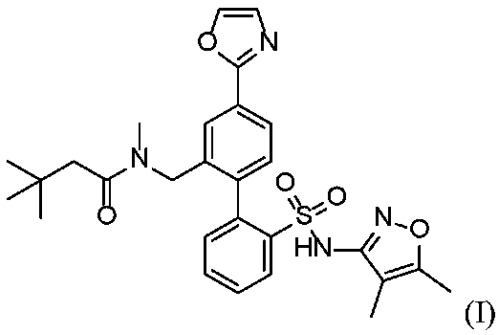
ある特定の実施形態において、生分解性ポリマーであって、その中に組み込まれた化合物を含む生分解性ポリマーを含む生分解性眼用インプラントが本明細書で提供され：ここで上記上記化合物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで上記生分解性ポリマー中の上記化合物の濃度は、約４５％　ｗ／ｗであり；上記生分解性ポリマーは、ＲＧ５０３、ＲＧ５０２およびＲＧ７５３Ｓを、約２０％：約２０％：約６０％の比で含む。

【００６９】

作製方法

本明細書で記載される生分解性眼用インプラントを作製する方法は、化合物を含む生分解性ポリマーを、ソルベントキャスティング（ｓｏｌｖｅｎｔ　ｃａｓｔｉｎｇ）、射出成形、または押し出し成形に供する工程であって、ここで上記化合物は、式Ｉの化合物：

【化６】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩である工程を包含する。

【００７０】

インプラント製作の前に、上記ポリマーマトリクスおよび治療剤のブレンドが溶解され得、上記インプラントの本体を通じて均質に分散される治療剤を生じるために、溶媒と混合され得る。調製されたブレンドは各々、種々の比の複数の、例えば、３種の異なるＰＬＧＡポリマーを含み得る。本発明の薬学的組成物を生成するために使用される上記ＰＬＧＡポリマーとしては、ＲＥＳＯＭＥＲ（登録商標）　ＲＧ５０２、ＲＧ５０３、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５３Ｓ、および６５／３５　ＰＬＡ／ＰＬＧ（これらは全て市販されている）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００７１】

以下は、本発明の組成物を調製するために使用される例示的手順である：　例えば、上

記ポリマーを、特定の比で、有機溶媒（例えば、塩化メチレン）中に溶解する。次いで、上記治療剤（例えば、エドネンタン）を、上記ポリマー溶液に添加し、溶解する。次いで、上記塩化メチレンを、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）ディッシュの中で室温においてエバポレートする。上記塩化メチレンをエバポレートした後、均質な物質の薄いフィルムが残る。一実施形態において、上記薄いフィルムは、２００μｍ～３００μｍの厚みの範囲に及ぶ。

【００７２】

次いで、その残っている均質なフィルムを、低温ミル（ｃｒｙｏｇｅｎｉｃ ｍｉｌｌ）を使用して粉末へと粉砕する。そのフィルムの小部分を、２～３個の適切なサイズにされた粉砕ボールを入れたステンレス鋼低温ミル容器へと添加し、２～３分間、５Ｈｚにおいて、液体窒素を使用して予め冷却する。次いで、上記物質を、２０Ｈｚ～２５Ｈｚにおいて１分間粉砕し、５Ｈｚにおいて１分間休止する。この粉砕／休止サイクルを、２～５回反復する。その得られた物質は、均質な物質の粗い粉末から微細粉末である。

【００７３】

本発明のインプラントは、一実施形態において、上記の均質な物質を使用して調製され得る。一実施形態において、上記インプラントは、射出成形によって形成される。射出成形は、例えば、適切な射出成形機（例えば、改造されたＨａａｋｅ ＭｉｎｉＪｅｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ））によって行われ得る。以下は、本発明のインプラントを調製するために使用される例示的手順である。

【００７４】

上記均質な粉末を装填し、適切なサイズ（例えば、３００μｍ×１２ｍｍ）のチャネルからなる型へと射出する。上記粉末を、上記型へと至るバレルに装填し、上記型を真空下に置く。上記型の温度を、１５℃～７５℃に保持する。上記粉末を装填したバレルの周りのシリンダーを、１４５℃～２２０℃で１０～１５分間保持して、上記粉末ブレンドを融解する。２２０バール～３３０バールの射出圧力を使用して、２～１０分間保持して射出を行う。射出後圧力を、５０バールにおいて２～１０分間保持する。次いで、上記型を１５～２３℃へと冷却し、その後、上記型を射出成形機から外す。次いで、成形されたファイバーを上記型から外し、次いで、目標重量および長さを有するインプラントへと切断する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、長さ４ｍｍであり、約１６５μｇ～約２２０μｇの活性成分（例えば、エドネンタン）を含む。

【００７５】

本発明のインプラントは、一実施形態において、上記の均質な物質を使用して調製され得る。一実施形態において、上記インプラントは、押し出し成形、例えば、ホットメルト押し出し成形によって形成される。ホットメルト押し出し成形は、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｐｈａｒｍａ ｍｉｎｉ ＨＭＥ Ｍｉｃｒｏ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｅｒ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ＦＰ－Ｐｈａｒｍａ－１１－Ｔｗｉｎ－２３０ｘ１００、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｐｈａｒｍａ １１ Ｔｗｉｎ－Ｓｃｒｅｗ Ｅｘｔｒｕｄｅｒ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ＦＰ－Ｐｈａｒｍａ－１６－２３０ｘ１００、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｐｈａｒｍａ １６ Ｔｗｉｎ－Ｓｃｒｅｗ Ｅｘｔｒｕｄｅｒ、またはＢａｒｒｅｌｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｍｉｃｒｏ Ｓｙｒｉｎｇｅ Ｔｙｐｅ Ｅｘｔｒｕｄｅｒを使用して行われ得る。

【００７６】

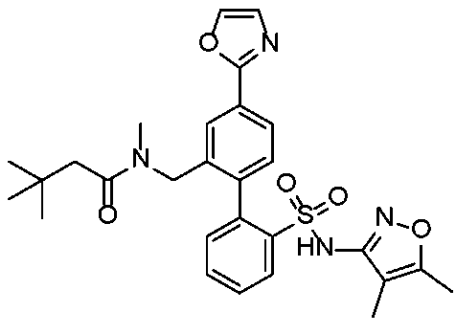
結晶形態

別の局面において、本明細書で記載される生分解性眼用インプラントおよびその使用方法は、式Ｉの化合物の固体形態を含む生分解性ポリマーを含む。

【００７７】

ある特定の実施形態において、式Ｉの化合物：

【化７】



(I)

の固体形態は、２θに関して、５．６±０．２°、１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、１９．３±０．２°、２１．１±０．２°、および２１．９±０．２°にあるピークから選択される少なくとも３つの特徴付けピークを含むＸ線粉末回折パターンを有する無水結晶形態（形態４）である。

【００７８】

上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、回折角（２θ）に関して表される以下のＸ線粉末回折パターン：５．６±０．２°、１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、１９．３±０．２°、および２１．９±０．２°を有する。上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、回折角（２θ）に関して表される以下のＸ線粉末回折パターン：１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、および１９．３±０．２°を有する。上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、ＤＳＣ分析によって約１６３℃のT_mを示す。上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、回折角（２θ）に関して表される以下のＸ線粉末回折パターン：５．６±０．２°、１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、１９．３±０．２°、および２１．９±０．２°を有する。上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、回折角（２θ）に関して表される以下のＸ線粉末回折パターン：１１．４±０．２°、１７．７±０．２°、および１９．３±０．２°を有する。上記固体形態のいくつかの実施形態において、上記無水結晶形態４は、ＤＳＣ分析によって約１６３℃のT_mを示す。

【００７９】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９０重量％またはこれより多い。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９５重量％またはこれより多い。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９６重量％またはこれより多い。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９７重量％またはこれより多い。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９８重量％またはこれより多い。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態４において９９重量％またはこれより多い。

【００８０】

ある特定の実施形態において、式Ｉの化合物は、無水結晶形態（形態１）であり、ここで上記無水結晶形態１は、２θに関して、６．３±０．２°、７．５±０．２°、１１．７±０．２°、１５．１±０．２°、および１７．３±０．２°にあるピークから選択される少なくとも３つの特徴付けピークを含むＸ線粉末回折パターンを有する；上記化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態１において９０重量％またはこれより多い。

【００８１】

ある特定の実施形態において、式Ｉの化合物は、一水和物結晶形態（形態２）であり、ここで上記一水和物結晶形態２は、２θに関して、９．６±０．２°、１０．４±０．２°、１９．６±０．２°、１９．７±０．２°、２２．０±０．２°、２２．９±０．２°、および２３．７±０．２°にあるピークから選択される少なくとも３つの特徴付けピークを含むＸ線粉末回折パターンを有する；上記化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態２において９０重量％またはこれより多い。

【００８２】

ある特定の実施形態において、式Ｉの化合物は、無水結晶（形態３）であり、ここで上記無水結晶形態３は、２θに関して、７．８±０．２°、９．０±０．２°、１１．６±０．２°、１５．８±０．２°、および１９．１±０．２°にあるピークから選択される少なくとも３つの特徴付けピークを含むＸ線粉末回折パターンを有する；上記化合物は、上記組成物中に存在する化合物の総重量に基づいて結晶形態３において９０重量％またはこれより多い。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序度を有しない固体物質に言及する。非晶質固体は、概して、分子がランダム様式で配置され、その結果、十分に規定された配置（例えば、分子パッキング）も長距離秩序度もない過冷却された液体である。非晶質固体は、概して等方性である、すなわち、全ての方向において類似の特性を示し、明確な融点を有しない。例えば、非晶質物質は、そのＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンにおいて鋭い特徴的な結晶ピークを有しない（すなわち、ＸＲＰＤによって決定される結晶ではない）固体物質である。代わりに、１つのまたはいくつかの広いピーク（例えば、ハロー）が、そのＸＲＰＤパターンにおいて現れる。

【００８４】

結晶性エドネンタンの水和物形態が企図される（例えば、エドネンタン・（H_2O）$_m$（ここでｍは、約０～約４（両端を含む）の間の分数または整数である））。例えば、結晶性エドネンタンの無水物形態または一水和物形態が、本明細書で企図される。一実施形態において、エドネンタンの開示される結晶形態は、約１～１０重量％（例えば、３～９重量％または５～８重量％）の水レベルを有し得る。

【００８５】

眼疾患

本開示の方法は、緑内障、糖尿病網膜症（ＤＲ）、網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）、および未熟児網膜症（ＲＯＰ）（これらは、以下に記載される）から選択される眼疾患の処置および改善における上記のエドネンタンを含む生分解性眼用インプラントの使用を含む。

【００８６】

緑内障

本明細書で記載されるエドネンタンを含む組成物を使用する緑内障の処置において、「治療上有効な量」は、標準ケア（眼内圧（ＩＯＰ）の低下）によって達成され得るものを超える網膜血流（ＲＢＦ）の改善を評価することによって決定され得る。緑内障適応症に関しては、健常ウサギ眼モデルにおける血流の改善は、ヒトにおける薬力学的応答（ＰＤ）の予測として使用され得る。ウサギは、ウサギおよびヒトの眼の解剖学的および機能的類似性に起因して、ヒトの眼疾患を標的とする化合物に関する眼のＰＫ／ＰＤ関係性を評価するために一般に使用される。以前に、ウサギの眼へのＥＴ－１の硝子体内投与は、顕著な血管収縮および視神経損傷を誘導することが示されている（Ｓａｓａｏｋａ　Ｍ．ら，　Ｅｘｐ　Ｅｙｅ　Ｒｅｓ　２００６；　Ｓｕｇｉｙａｍａ　Ｔ．ら，　Ａｒｃｈ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２００９）。このモデルにおける有効性は、ヒト緑内障患者の血漿および眼房水において観察されるレベルに等しい濃度において硝子体内ＥＴ－１投与によって誘導される灌流障害の逆転の基準にされる（Ｌｉ　Ｓ．ら，　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１６）。

【００８７】

関連する動物の緑内障モデルの他の例は、急激に上昇するＩＯＰのＭｏｒｒｉｓｏｎの

ラットモデルおよびレーザー誘導性非ヒト霊長類（ＮＨＰ）緑内障モデルである。Ｍｏｒｒｉｓｏｎのラットモデルにおける緑内障は、強膜上静脈を介する高張性塩類溶液投与によるＩＯＰの持続する上昇によって誘導される。レーザー誘導性ＮＨＰ緑内障モデルでは、ＩＯＰの持続性の上昇後に、視神経乳頭血流が低減されることが示されている（Ｗａｎｇ Ｌ．ら，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ２０１２）。さらに、視神経乳頭血流の低減は、視神経における長期の構造変化と相関することが示されている（Ｃｕｌｌ Ｇ．ら，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ２０１３）。

【００８８】

上記の緑内障モデルにおける有効性は、ＩＯＰの低減、ベースラインからの視神経乳頭または網膜血流における改善、構造的な神経変性的変化（例えば、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）またはフラットマウント（ｆｌａｔ ｍｏｕｎｔ）での網膜神経節細胞数によって測定される場合の網膜神経線維層の厚み）、ならびに機能的変化（エドネンタンでの処置後の網膜電図記録法（ＥＲＧ）またはコントラスト感度）の進行の防止または緩徐化として定義される。

【００８９】

網膜血流に対するエドネンタンを含む組成物の効果は、ボアズイユの法則において血管半径（ｒ）によって評価され得ると考えられる。エンドセリンアンタゴニストによる（ｒ）の増大は、ＩＯＰ低減を経る灌流圧の増大によって達成され得るものよりも、血流のより顕著な増大を誘導する：

$$血流 = （灌流圧 \times \pi r^4）／（8 \eta l）$$

ここで

ｌ：　血管長

ｒ：　血管半径

η：　血液粘度

灌流圧：　平均動脈圧－ＩＯＰ

さらに、エドネンタンを含む組成物は、網膜／視神経乳頭組織灌流における改善とは無関係の機序を通じて、ＩＯＰを低減し得る、および／またはＲＧＣ死滅を防止し得る。よって、ある特定の特異的エドネンタンを使用することによって、上記パラメーターのうちの１つ（ｒ）またはこれより多くのもの（ＩＯＰ）が、ＲＢＦを改善するために変更され、それによって、緑内障を処置するにあたって治療上の有効性を達成することができる。

【００９０】

いくつかの実施形態において、上記緑内障患者は、彼らが診断されると直ぐに処置を開始される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物（エドネンタン）を含む生分解性眼用インプラントは、眼の背部に（例えば、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して）、３～１２ヶ月ごと（例えば、４～１２ヶ月ごと、５～１２ヶ月ごと、６～１２ヶ月ごと、７～１２ヶ月ごと、８～１２ヶ月ごと、９～１２ヶ月ごと、１０～１２ヶ月ごと、１１～１２ヶ月ごと、３～４ヶ月ごと、３～５ヶ月ごと、３～６ヶ月ごと、３～７ヶ月ごと、３～８ヶ月ごと、３～９ヶ月ごと、３～１０ヶ月ごと、または３～１１ヶ月ごと）の頻度で局所的に投与される。

【００９１】

いくつかの実施形態において、必要性のある被験体において緑内障を処置するための上記生分解性眼用インプラントは、約１ヶ月～約２４ヶ月（例えば、約２ヶ月～約２４ヶ月、約５ヶ月～２４ヶ月、約７ヶ月～約１０ヶ月、約１０ヶ月～約２４ヶ月、約１２ヶ月～約２４ヶ月、約１５ヶ月～約２４ヶ月、約１７ヶ月～約２４ヶ月、約２０ヶ月～約２４ヶ月、および約２２ヶ月～約２４ヶ月）で実質的に生分解する生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月～約１２ヶ月（例えば、約４ヶ月～約１２ヶ月、５ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約６ヶ月～約１２ヶ月、約７ヶ月～約１２ヶ月、約８ヶ月～約１２ヶ月、約９ヶ月～約１２ヶ月、約１０ヶ月～約１２ヶ月、および約１１ヶ月～約１２

ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１２ヶ月～約１８ヶ月（例えば、約１３ヶ月～約１８ヶ月、約１４ヶ月～約１８ヶ月、約１５ヶ月～約１８ヶ月、約１６ヶ月～約１８ヶ月、約１７ヶ月～約１８ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、または１２ヶ月で実質的に生分解する。

【００９２】

糖尿病網膜症（ＤＲ）

糖尿病は、微小血管障害性（網膜症、ニューロパチー、および糖尿病性腎症）および大血管障害性（心血管疾患）として分類される重篤な後期合併症を引き起こし得る。糖尿病網膜症は、網膜の小血管およびニューロンへの損傷の結果である。糖尿病網膜症をもたらす最も早期の変化としては、網膜血流の低減と関連する網膜動脈の狭小化；網膜内層（ｉｎｎｅｒ　ｒｅｔｉｎａ）のニューロンの機能障害、続いて、網膜外層（ｏｕｔｅｒ　ｒｅｔｉｎａ）の機能の変化（視覚機能における微妙な変化と関連する）による後の段階；血液網膜関門（これは、血中の多くの物質（毒素および免疫細胞が挙げられる）から網膜を保護する）の機能障害（網膜神経網（ｒｅｔｉｎａｌ　ｎｅｕｒｏｐｉｌｅ）への血液構成要素の漏出をもたらす）が挙げられる。後に、網膜血管の基底膜が厚くなり、毛細管が変性し、細胞、特に、周皮細胞および血管平滑筋細胞を失う。これは、血流の喪失および進行性の虚血、および毛細管壁から突出しているバルーン様の構造として出現する微視的な動脈瘤（これは、炎症性の細胞を動員する）をもたらし；網膜のニューロンおよびグリア細胞の機能障害および変性の進行をもたらす。

【００９３】

ＤＲにおいて観察される虚血およびオキシダント傷害は、血流を損ない、本発明者らが発見した組織虚血は、エドネンタンを含む組成物によって逆転され得る。ＤＲ適応症に関しては、網膜灌流における改善は、種々の増殖性の変化、新生血管形成および／または黄斑浮腫合併症を遅らせるという得られる利益に伴って、低酸素症を低減し、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）アップレギュレーションを抑制することが予想される。

【００９４】

ＤＲにおいて観察される虚血性網膜症変化に関する代理モデルとして、未熟児網膜症（ＲＯＰ）の前臨床マウスモデルが使用され得る。マウスにおける酸素誘導性網膜症は、ＲＯＰ、およびＤＲを含む他の血管病理において網膜の新生血管形成に関する病因および治療介入を試験するために適した、再現性がありかつ定量可能な増殖性網膜新生血管形成モデルである。上記モデルは、以前に記載されるように（Ｓｍｉｔｈ　ＬＥＨら，　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　１９９４）、１週齢のＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスを７５％　酸素に５日間、次いで、室内気に曝すことによって誘導される。ＲＯＰのこの前臨床モデルの有効性を、網膜低酸素症および新生血管形成を試験することによって評価し得る。ＤＲにおける現行の標準ケアは、抗ＶＥＧＦ治療を含むが、これは、疾患の進行した血管の合併症に対処するに過ぎない。

【００９５】

いくつかの実施形態において、ＤＲを有する患者は、上記疾患の非増殖段階の間にこの処置を開始される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物（エドネンタン）を含む生分解性眼用インプラントは、眼の背部に（例えば、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して）、３～１２ヶ月ごと（例えば、４～１２ヶ月ごと、５～１２ヶ月ごと、６～１２ヶ月ごと、７～１２ヶ月ごと、８～１２ヶ月ごと、９～１２ヶ月ごと、１０～１２ヶ月ごと、１１～１２ヶ月ごと、３～４ヶ月ごと、３～５ヶ月ごと、３～６ヶ月ごと、３～７ヶ月ごと、３～８ヶ月ごと、３～９ヶ月ごと、３～１０ヶ月ごと、または３～１１ヶ月ごと）の頻度で局所的に投与される。

【００９６】

いくつかの実施形態において、必要性のある被験体においてＤＲを処置するための上記生分解性眼用インプラントは、約１ヶ月～約２４ヶ月（例えば、約２ヶ月～約２４ヶ月、

約５ヶ月～２４ヶ月、約７ヶ月～約１０ヶ月、約１０ヶ月～約２４ヶ月、約１２ヶ月～約２４ヶ月、約１５ヶ月～約２４ヶ月、約１７ヶ月～約２４ヶ月、約２０ヶ月～約２４ヶ月、および約２２ヶ月～約２４ヶ月）で実質的に生分解する生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月～約１２ヶ月（例えば、約４ヶ月～約１２ヶ月、５ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約６ヶ月～約１２ヶ月、約７ヶ月～約１２ヶ月、約８ヶ月～約１２ヶ月、約９ヶ月～約１２ヶ月、約１０ヶ月～約１２ヶ月、および約１１ヶ月～約１２ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１２ヶ月～約１８ヶ月（例えば、約１３ヶ月～約１８ヶ月、約１４ヶ月～約１８ヶ月、約１５ヶ月～約１８ヶ月、約１６ヶ月～約１８ヶ月、約１７ヶ月～約１８ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月または１２ヶ月で実質的に生分解する。

【００９７】

網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）

網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）（網膜の血管障害）は、黄斑浮腫を引き起こす増殖因子を阻害する抗ＶＥＧＦ薬物および浮腫をもたらす炎症性構成要素と戦うコルチコステロイドの硝子体内注射で現在処置されている。全身性の免疫抑制の不要な効果および／またはステロイドの局所的有害作用を回避しながら、組織灌流を改善し、炎症を低減することによって、ＲＶＯを処置するために、エドネンタンを含む組成物を使用することは非常に望ましい。

【００９８】

ＲＶＯは、現在、硝子体内ステロイドおよび抗ＶＥＧＦ薬剤で処置される。本発明者らは、既存の血管の灌流を改善することが黄斑浮腫の程度およびＶＥＧＦアップレギュレーション、ならびにＲＶＯとして現れる下流の不適応変化（ｍａｌａｄａｐｔｉｖｅ ｃｈａｎｇｅ）を低減すると仮説を立てている。有効性を試験するために、虚血性網膜症の前臨床マウスモデルが使用され得る。マウスにおける酸素誘導性網膜症は、ＲＶＯを含む多くの虚血性網膜症において網膜新生血管形成に関する病因および治療介入を試験するために適した、再現性がありかつ定量可能な増殖性網膜新生血管形成モデルである。上記モデルは、以前に記載されるように（Ｓｍｉｔｈ ＬＥＨら，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ １９９４）、１週齢のＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスを７５％ 酸素に５日間、次いで、室内気に曝すことによって誘導される。虚血性網膜症のこの前臨床モデルの有効性を、網膜低酸素症および新生血管形成を試験することによって評価し得る。本明細書で記載されるエドネンタンを含む組成物の「治療上有効な量」は、組織灌流を改善し、局所的ステロイドの不要な効果を回避しながらＥＴ－１によって媒介される炎症を低減することによって、現行の標準ケアに対して付加的なものであり得る。ＲＶＯの処置のいくつかの実施形態において、上記式Ｉの化合物（エドネンタン）を含む生分解性眼用インプラントは、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して眼の背部に局所的に投与される。投与の頻度は、患者の疾患の経過および治療への応答に基づいて変動する。

【００９９】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物（エドネンタン）を含む生分解性眼用インプラントは、３～１２ヶ月ごと（例えば、４～１２ヶ月ごと、５～１２ヶ月ごと、６～１２ヶ月ごと、７～１２ヶ月ごと、８～１２ヶ月ごと、９～１２ヶ月ごと、１０～１２ヶ月ごと、１１～１２ヶ月ごと、３～４ヶ月ごと、３～５ヶ月ごと、３～６ヶ月ごと、３～７ヶ月ごと、３～８ヶ月ごと、３～９ヶ月ごと、３～１０ヶ月ごと、または３～１１ヶ月ごと）の頻度で、眼の背部に（例えば、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して）局所的に投与される。

【０１００】

いくつかの実施形態において、必要性のある被験体においてＲＶＯを処置するための上記生分解性眼用インプラントは、約１ヶ月～約２４ヶ月（例えば、約２ヶ月～約２４ヶ月

、約５ヶ月～２４ヶ月、約７ヶ月～約１０ヶ月、約１０ヶ月～約２４ヶ月、約１２ヶ月～約２４ヶ月、約１５ヶ月～約２４ヶ月、約１７ヶ月～約２４ヶ月、約２０ヶ月～約２４ヶ月、および約２２ヶ月～約２４ヶ月）で実質的に生分解する生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月～約１２ヶ月（例えば、約４ヶ月～約１２ヶ月、５ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約６ヶ月～約１２ヶ月、約７ヶ月～約１２ヶ月、約８ヶ月～約１２ヶ月、約９ヶ月～約１２ヶ月、約１０ヶ月～約１２ヶ月、および約１１ヶ月～約１２ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１２ヶ月～約１８ヶ月（例えば、約１３ヶ月～約１８ヶ月、約１４ヶ月～約１８ヶ月、約１５ヶ月～約１８ヶ月、約１６ヶ月～約１８ヶ月、約１７ヶ月～約１８ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月または１２ヶ月で実質的に生分解する。

【０１０１】

未熟児網膜症（ＲＯＰ）

未熟児網膜症（ＲＯＰ）は、早産児に影響を及ぼす網膜血管増殖性疾患である。ＲＯＰは、全世界で失明および視覚障害の主要な防止可能な原因であり続けている。周産期ケアの改善、中等度早産児（ｍｏｄｅｒａｔｅｌｙ　ｐｒｅｔｅｒｍ　ｉｎｆａｎｔ）の生存の改善、および酸素送達およびモニタリングに関する資源の制限に伴って、発展途上国では、より成熟した早産児が、重篤なＲＯＰを発生している。

【０１０２】

ＲＯＰの病態生理は、２段階によって特徴づけられる。段階ＩのＲＯＰは、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）およびインスリン様増殖因子－１（ＩＧＦ－１）の顕著な減少に続発する出生直後に始まる血管消滅（ｖａｓｏ－ｏｂｌｉｔｅｒａｔｉｏｎ）に起因する。段階ＩＩは、およそ３３週の月経後年齢（ｐｏｓｔｍｅｎｓｔｒｕａｌ　ａｇｅ）（ＰＭＡ）で開始する。この段階の間に、ＶＥＧＦレベルは、特に、網膜代謝および酸素需要が増大し、異常な血管増殖に至るとともに、網膜低酸素症が存在する場合に、増大する。ＲＯＰの進行した段階に関しては、無血管網膜のレーザーアブレーション、ＲＯＰ早期処置（ＥＴＲＯＰ）プロトコール、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）の硝子体内注射および硝子体切除術は、中心視を保護し、網膜剥離を防止するために使用される。長期の合併症（例えば、屈折異常（ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ　ｅｒｒｏｒ）、ＲＯＰの再発および網膜剥離のリスク）は、思春期および以降も眼科医による継続的な経過観察を要する。

【０１０３】

ＲＯＰは、早産に続発する網膜血管の過少発育に起因する重篤な虚血によって誘導される。従って、本開示の一局面として、本発明者らは、エドネンタンを含む組成物で既存の血管の灌流を改善することが、虚血の程度およびＶＥＧＦアップレギュレーション、ならびにＲＯＰとして現れる下流の不適応変化を低減すると考える。有効性を試験するために、ＲＯＰの前臨床マウスモデルが使用され得る。マウスにおける酸素誘導性網膜症は、ＲＯＰにおける網膜新生血管形成に関する病因および治療介入を試験するために適した、再現性がありかつ定量可能な増殖性網膜新生血管形成モデルである。上記モデルは、以前に記載されるように（Ｓｍｉｔｈ　ＬＥＨら，　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　１９９４）、１週齢のＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスを７５％　酸素に５日間、次いで、室内気に曝すことによって誘導される。ＲＯＰのこの前臨床モデルの有効性を、網膜低酸素症および新生血管形成を試験することによって評価し得る。本明細書で記載されるエドネンタンを含む組成物の「治療上有効な量」は、組織灌流を改善し、ＶＥＧＦによって誘導される病的な新生血管形成を低減することによって、現行の標準ケアに対して付加的なものである。いくつかの実施形態において、上記薬物療法は、患者の疾患の経過および治療への応答に基づいて、必要な場合に、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して、眼の背部に、４～６週間ごとの頻度で局所的に投与される。例えば、上記硝子体内生分解性眼用インプラントは、患者の疾患の経過および治療への応答に基づいて、必要

な場合に、硝子体内注射を使用して、眼の背部に、５週間ごとの頻度で局所的に投与される。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、ＲＯＰを有する患者は、上記疾患の非増殖段階の間にこの処置を開始される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物（エドネンタン）を含む生分解性眼用インプラントは、眼の背部に（例えば、硝子体内生分解性眼用インプラントを使用して）、３～１２ヶ月ごと（例えば、４～１２ヶ月ごと、５～１２ヶ月ごと、６～１２ヶ月ごと、７～１２ヶ月ごと、８～１２ヶ月ごと、９～１２ヶ月ごと、１０～１２ヶ月ごと、１１～１２ヶ月ごと、３～４ヶ月ごと、３～５ヶ月ごと、３～６ヶ月ごと、３～７ヶ月ごと、３～８ヶ月ごと、３～９ヶ月ごと、３～１０ヶ月ごと、または３～１１ヶ月ごと）の頻度で局所的に投与される。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、必要性のある被験体においてＲＯＰを処置するための上記生分解性眼用インプラントは、約１ヶ月～約２４ヶ月（例えば、約２ヶ月～約２４ヶ月、約５ヶ月～２４ヶ月、約７ヶ月～約１０ヶ月、約１０ヶ月～約２４ヶ月、約１２ヶ月～約２４ヶ月、約１５ヶ月～約２４ヶ月、約１７ヶ月～約２４ヶ月、約２０ヶ月～約２４ヶ月、および約２２ヶ月～約２４ヶ月）で実質的に生分解する生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）を含む。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月～約１２ヶ月（例えば、約４ヶ月～約１２ヶ月、５ヶ月～約１２ヶ月、約５ヶ月～約１２ヶ月、約６ヶ月～約１２ヶ月、約７ヶ月～約１２ヶ月、約８ヶ月～約１２ヶ月、約９ヶ月～約１２ヶ月、約１０ヶ月～約１２ヶ月、および約１１ヶ月～約１２ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約１２ヶ月～約１８ヶ月（例えば、約１３ヶ月～約１８ヶ月、約１４ヶ月～約１８ヶ月、約１５ヶ月～約１８ヶ月、約１６ヶ月～約１８ヶ月、約１７ヶ月～約１８ヶ月）で実質的に生分解する。いくつかの実施形態において、上記生分解性ポリマー（例えば、ＰＬＧＡ）は、約３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月または１２ヶ月で実質的に生分解する。

【０１０６】

種々の実施形態において、本明細書で記載される眼疾患を処置するための上記生分解性眼用インプラントは、１４日後に少なくとも１０％のエドネンタンを放出する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、１４日後に約１６％のエドネンタンを放出する。種々の実施形態において、本明細書で記載される眼疾患を処置するための上記生分解性眼用インプラントは、２８日後に少なくとも２５％のエドネンタンを放出する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、２８日後に約３０％のエドネンタンを放出する。種々の実施形態において、本明細書で記載される眼疾患を処置するための上記生分解性眼用インプラントは、５６日後に少なくとも４０％のエドネンタンを放出する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、５６日後に約４８％のエドネンタンを放出する。種々の実施形態において、本明細書で記載される眼疾患を処置するための上記生分解性眼用インプラントは、８４日後に少なくとも９０％のエドネンタンを放出する。いくつかの実施形態において、上記インプラントは、８４日後に約１００％のエドネンタンを放出する。

【０１０７】

薬学的組成物

本明細書で記載されるいくつかの実施形態は、エドネンタン（本明細書で記載される）、またはその薬学的に受容可能な塩の治療上有効な量、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤、添加剤またはこれらの組み合わせを含み得る薬学的組成物に関する。

【０１０８】

用語「薬学的組成物」とは、本明細書で開示される一方または両方の化合物と、他の化学的構成要素（例えば、希釈剤またはキャリア）との混合物に言及する。上記薬学的組成物は、生物への上記化合物の投与を容易にする。薬学的組成物は一般に、特定の意図した

投与経路に合わせて作られる。

【０１０９】

いくつかの薬学的組成物は、薬学的に受容可能な塩を調製することを含む。薬学的に受容可能な塩は、本開示の化合物に存在する酸性基または塩基性基の塩を含む。薬学的に受容可能な酸付加塩としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩（ａｃｉｄ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩（ｇｅｎｔｉｓｉｎａｔｅ）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩（ｇｌｕｃａｒｏｎａｔｅ）、サッカリン酸塩（ｓａｃｃｈａｒａｔｅ）、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））。本開示のある特定の化合物は、種々のアミノ酸と薬学的に受容可能な塩を形成し得る。適切な塩基塩としては、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、およびジエタノールアミン塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な塩に対する総説に関しては、Ｂｅｒｇｅら，　６６　Ｊ．　ＰＨＡＲＭ．　ＳＣＩ．，　１－１９　（１９７７）を参照のこと。

【０１１０】

用語「薬学的に受容可能な」は、その意図した使用にとって安全かつ有効であるキャリア、希釈剤、添加剤、塩または組成物を定義し、所望の生物学的および薬理学的活性を有する。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「キャリア（ｃａｒｒｉｅｒ）」とは、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する化合物をいう。例えば、限定なしに、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）は、被験体の細胞または組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する一般に利用されるキャリアである。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」とは、薬理学的活性を欠くが、薬学的に必要であるかまたは所望され得る、薬学的組成物中の成分をいう。例えば、希釈剤は、製造および／または投与のためには質量が小さすぎる強力な薬物のかさを増大させるために使用され得る。それはまた、注射、摂取または吸入によって投与されるべき薬物の溶解のための液体でもあり得る。当該分野の希釈剤の一般的形態は、緩衝化水性溶液（例えば、ヒト血液の組成を模倣するリン酸緩衝化食塩水が挙げられるが、これらに限定されない）である。

【０１１３】

本明細書で使用される場合、「添加剤（ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ）」とは、限定なしに、かさ、コンシステンシー、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力、溶解の遅れなどを組成物に提供するために薬学的組成物に添加される不活性物質をいう。「希釈剤」は、添加剤の１タイプである。

【０１１４】

定義

本明細書で使用される場合、「約」は、当業者によって理解され、これが使用される文脈に応じてある程度変動する。これが使用される文脈が与えられる場合、当業者に明らかでない上記用語の使用が存在するのであれば、「約」は、その特定の用語の±１０％までを意味する。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、有益なまたは所望の結果をもたらすために十分な化合物の量をいう。有効量は、１回またはこれより多くの投与、適用または投与量において投与され得、特定の製剤または投与経路に限定されないことが意図さ

れる。本明細書で使用される場合、「処置する」という用語は、上記状態、疾患、障害などの改善を生じる任意の効果、例えば、上記状態、疾患、障害などを減少させる、低減する、調節する、改善するまたは排除する、またはその症状を改善することを含む。

【０１１６】

「個体」、「患者」または「被験体（ｓｕｂｊｅｃｔ）」は、交換可能に使用され、任意の動物（哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトが挙げられる）を含む。本開示の化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与され得るが、他の哺乳動物（例えば、獣医学的処置の必要性のある動物、例えば、飼い慣らされた動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど））にも投与され得る。「調節」は、アンタゴニズム（例えば、阻害）、アゴニズム、部分的アンタゴニズムおよび／または部分的アゴニズムを含む。

【０１１７】

「薬学的に受容可能な塩」という用語は、本明細書で使用される場合、上記組成物中で使用される化合物に存在し得る酸性のまたは塩基性の基の塩をいう。性質が塩基性である本発明の組成物に含まれる化合物は、種々の無機酸および有機酸と、広く種々の塩を形成し得る。このような塩基性化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性の酸付加塩（すなわち、薬学的に受容可能なアニオンを含む塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩（ｇｅｎｔｉｓｉｎａｔｅ）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩（ｇｌｕｃａｒｏｎａｔｅ）、サッカリン酸塩（ｓａｃｃｈａｒａｔｅ）、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート）が挙げられる）を形成するものである。性質が酸性である本発明の組成物に含まれる化合物は、種々の薬理学的に受容可能なカチオンとの塩基塩を形成し得る。このような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、および鉄塩が挙げられる。塩基性部分または酸性部分を含む本発明の組成物に含まれる化合物はまた、種々のアミノ酸と薬学的に受容可能な塩を形成し得る。本開示の化合物は、酸性および塩基性両方の基；例えば、１個のアミノ基および１個のカルボン酸基を含み得る。このような場合に、上記化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在し得る。

【０１１８】

「治療上有効な量」は、所望の状態または障害を処置するために、単独でまたは組み合わせて投与される場合に有効である本開示の化合物の量を含む。「治療上有効な量」は、所望の状態または障害を処置するために有効である特許請求される化合物の組み合わせの量を含む。化合物の組み合わせは、相加的組み合わせであり得、好ましくは、相乗的組み合わせであり得る。相乗効果は、例えば、Ｃｈｏｕ ａｎｄ Ｔａｌａｌａｙ，Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇｕｌ．１９８４，２２：２７－５５によって記載されるように、組み合わせて投与される場合の上記化合物の効果が、単一薬剤として単独で投与される場合の上記化合物の相加的効果より大きい場合に起こる。一般に、相乗効果は、上記化合物の最適未満の濃度において最も明らかに示される。相乗効果は、個々の構成要素と比較して、上記組み合わせの有害な副作用および／または毒性の低い発生率、増大した有効性、またはいくつかの他の有益な効果に関し得る。

【０１１９】

本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、行為、特徴、特性、状態、構造、または結果の完全なまたはほぼ完全な範囲または程度に言及する。例えば、「実質的

に」生分解されるポリマーは、物体が完全に生分解されるかまたはほぼ完全に生分解されるかのいずれかであることを意味する。

【実施例】

【０１２０】

実施例

本明細書で記載される開示がより十分に理解され得るように、以下の実施例が示される。本出願に記載される合成実施例および生物学的実施例は、本明細書で記載される化合物、薬学的組成物、および方法を例証するために提供され、それらの範囲を限定するとは決して解釈されるべきではない。

【０１２１】

略語： ｗ／ｗ：重量／重量； ＨＰＬＣ：高速液体クラマトグラフィー； ＰＢＳ：リン酸緩衝化生理食塩水； ｒｐｍ：回転／分； ＤＢ：Ｄｕｔｃｈ－ｂｅｌｔｅｄ； ＤＭＥ：糖尿病黄斑浮腫； ＤＲ：糖尿病網膜症； ＥＲＧ：網膜電図； ＧＬＰ：優良試験所基準； ＩＯＰ：眼内圧； ＩＶＴ：硝子体内； ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフ質量分析計； ＭＳ：質量分析計； ＮＰＤＲ：非増殖性糖尿病網膜症； ＯＣＴ：光干渉断層撮影； ＰＤＲ：増殖性糖尿病網膜症； ＰＬＧＡ：ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）； ＲＰＥ：網膜色素上皮； ＴＫ：チミジンキナーゼ； ＵＰＬＣ：超高速液体クロマトグラフィー。

【０１２２】

実施例１．例示的製剤パンチ円板の調製および試験

エドネンタンを組み込むポリマーマトリクスの小さな円板を、溶離速度評価のために調製した。表１に示されるように、特定の重量比（例えば、５０％ ＲＧ５０３および５０％ ＲＧ５０３Ｈ（５０／５０ ＲＧ５０３／ＲＧ５０３Ｈ）のポリマーを、塩化メチレン中に溶解した。次いで、エドネンタン（上記ポリマーおよびエドネンタンの総重量に対して３０％ ｗ／ｗにある）を、上記ポリマー溶液に添加し、溶解した。次いで、上記塩化メチレン溶液を、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）ディッシュの中で室温において７２～１２０時間、エバポレートした。上記塩化メチレンを除去した後、ポリマーおよびエドネンタンの均質な混合物の薄いフィルムが残った。各フィルムから直径２ｍｍの円板を切り出し、９００μｇから１５００μｇまでの重量の円板を生じる（１枚の円板あたり２７０μｇから４５０μｇまでの薬物負荷を生じる）ように、生検パンチを使用することによって円板を調製した。

【０１２３】

インビトロ薬物放出試験のために、各製剤あたり３枚のフィルム円板をフィルムから切り出し、３７℃および５０ｒｐｍに設定した振盪インキュベーターの中で、３ｍＬのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中でインキュベートした。薬物放出を、指定した時点でサンプル採取し、時間の関数として放出されたエドネンタン含有量を、図１に示されるように、ＨＰＬＣアッセイによって分析した。時間の関数としての円板からのエドネンタンの相当する溶離速度を、図２に提供する。薬物放出サンプルを、４０℃のＡｇｉｌｅｎｔ Ｐｏｌａｒｉｓ Ａｍｉｄｅ－Ｃ１８カラム、ならびにトリフルオロ酢酸で改変した水およびアセトニトリルからなる移動相を使用する逆相クロマトグラフィーによって分析した。２７５ｎｍでの検出を用いて外部標準を使用して定量を行った。放出媒体を、各サンプル採取時点の間に新鮮な媒体で完全に置き換えた。

【表１】
表1. 例示的製剤

フィルム円板の生成のためのエドネンタン含有持続性送達製剤(1～7)										
製剤番号	エドネンタン% w/w	ポリマー % w/w								
		RG502	RG502H	RG503	RG503H	RG504	RG504H	RG753H	RG753S	65/35 PLA/PLG
1	30			50	50					
2	30									100
3	30							100		
4	30	50	50							
5	30					50	50			
6	30			40	40				20	
7	30			50	10				40	

【０１２４】
実施例２．例示的インプラントの調製および試験
実施例１における均質なフィルムを生成する手順を使用して、種々のポリマーおよび薬物比を含むさらなる製剤を、表２に示す。上記製剤は、実施例１に記載されるように、室温において７２～１２０時間エバポレートするか、または２５℃および２０ｍｂａｒの真空下で２４時間乾燥させるかのいずれかであった。次いで、上記フィルムを、低温ミル（ｃｒｙｏｇｅｎｉｃ　ｍｉｌｌ）を使用して粉末へと粉砕した。そのフィルムの小部分を、２～３個の適切なサイズにされた粉砕ボールを入れたステンレス鋼低温ミル容器へと添加し、２～３分間、５Ｈｚにおいて、液体窒素を使用して予め冷却した。次いで、上記物質を、２０Ｈｚ～２５Ｈｚにおいて１分間粉砕し、５Ｈｚにおいて１分間休止した。この粉砕／休止サイクルを、２～５回反復した。その得られた物質は、均質な物質の粗い粉末から微細粉末であった。
【０１２５】
インプラントを、改造されたＨａａｋｅ　ＭｉｎｉＪｅｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）での射出成形によって形成した。上記均質な粉末を装填し、適切なサイズ（例えば、３００μｍ×１２ｍｍまたは３２５μｍ×１２ｍｍ）のチャネルからなる型へと射出した。上記粉末を、上記型へと至るバレルに装填し、上記型を真空下に置いた。上記型の温度を、１５℃～２５℃に保持した。上記粉末を装填したバレルの周りのシリンダーを、１４５℃～１６５℃で１２～１５分間保持して、上記粉末ブレンドを融解した。２３０バール～３２０バールの射出圧力を使用して、２～５分間保持して射出を行った。射出後圧力を、５０バールにおいて２～５分間保持した。次いで、上記型を１５～２３℃へと冷却し、その後、上記型を射出成形機から外した。次いで、成形されたファイバーを上記型から外し、次いで、それらを、インプラント１個あたり１６５μｇ～２２０μｇのエドネンタンを含む４ｍｍのインプラントへと切断した。
【０１２６】
選択された製剤のインプラントをまた、改造されたＢａｒｒｅｌｌ　Ｍｉｃｒｏ　Ｅｘ

ｔｒｕｄｅｒ（Ｂａｒｒｅｌｌ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ）を使用してラム押し出し成形によって形成した。上記均質な粉末を３ｍｍのバレルへと装填し、６８℃～８０℃の温度を維持する０．３０μｍ　ダイを経て５μＬ／分～６μｌ／分の流量で押し出した。次いで、押し出したフィラメントを、インプラント１個あたり１６５μｇ～２２０μｇのエドネンタンを含む４ｍｍのインプラントへと切断した。得られたインプラントは、射出成形で生成したものと類似の性能特徴を有する。

【０１２７】

インビトロ薬物放出試験のために、各製剤あたり３個のインプラントを、線維ツリー（ｆｉｂｅｒ　ｔｒｅｅｓ）から無作為に切り出し、３７℃および５０ｒｐｍに設定した振盪インキュベーターの中で、３ｍＬのＰＢＳ（ｐＨ７．４）中でインキュベートした。上記インプラントの薬物放出プロフィールを、指定した時点でサンプル採取し、放出されたエドネンタン含有量を、図３に示されるように、ＨＰＬＣアッセイによって分析した。時間の関数としての上記インプラントからのエドネンタンの相当する溶離速度を、図４に提供する。放出媒体を、各サンプル採取時点の間に新鮮な媒体で完全に置き換えた。

【表２】

表2. 例示的製剤

インプラントの生成のためのエドネンタン含有持続性送達製剤(8～16)										
製剤番号	エドネンタン % w/w	ポリマー% w/w								
		RG502	RG503H	RG503	RG752S	RG753S	RG755S	RG756S	RG858S	R203S
8	30		10	50		40				
9	45	10		50		40				
10	45	20		40		40				
11	45	10		50	40					
12	45	20		60		20				
13	45	20	20	40		20				
14	45		10	50		40				
15	45	10	10	30		50				
16	45	20	20	20		40				
17	45	20		20		60				
18	45	10		50			40			
19	45	10		50				40		
20	45	20		30		30			20	
21	45	10		50		30			10	
22	45	20		30		30				20

【０１２８】

実施例３．薬物動態試験：　ウサギにおけるエドネンタン硝子体内インプラントの１２週間眼および全身薬物動態

ＤＢウサギの非ＧＬＰ　１２週間眼および全身薬物動態試験において、１個のエドネンタン硝子体内インプラント（全インプラント重量　３８４μｇ／インプラント；　１７３μｇ　エドネンタン／インプラント）を、ＤＢウサギにおいて１回の両側ＩＶＴ注射（１時点あたり２匹の動物および４個の眼）として投与した。上記インプラントは、５０％　ＲＧ５０３、１０％　ＲＧ５０２、および４０％　ＲＧ７５２Ｓを含むＲｅｓｏｍｅｒ（登録商標）のブレンド中、４５％　エドネンタンを含んだ。ウサギを、２週目、４週目、８週目、および１２週目に安楽死させ、眼房水、水晶体、硝子体液、網膜、ＲＰＥ／脈絡膜および血漿中の薬物濃度を決定した。

【０１２９】

眼組織および血漿のサンプルを、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析によって、薬物含有量に関して分析した。Ｚｏｒｂａｘ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｐｌｕｓ　Ｃ１８　Ｒａｐｉｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎカラム、ならびに０．１％　ギ酸で改変した水およびアセトニトリルの移動相を使用する逆相分離を利用した。Ａｇｉｌｅｎｔ　６４３０トリプル四重極質量分析計に連結したＡｇｉｌｅｎｔ　１２９０　ＵＰＬＣを、分析のために使用した（定量のために５３７．２１→４３９．４Ｄａの質量遷移（ｍａｓｓ　ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ）が捕捉される）。１～２００ｎｇ／ｍＬのエドネンタンの濃度範囲とともに、１０．６ｎｇ／ｍＬの固定濃度における重水素化エドネンタン内部標準を使用した。眼組織を、タンパク質沈殿および液－液抽出による分析のために調製した。

【０１３０】

このＰＬＧＡインプラント中の４５％　エドネンタンのＩＶＴ徐放送達は、試験の継続期間にわたってエドネンタンの持続可能な治療標的組織レベルの達成を明らかに示した（表３）。結果は、インプラントが、２週間、４週間、８週間、および１２週間においてそれぞれ１６％、３０％、４８％、および１００％　エドネンタンの累積合計を放出することを示した。

【表３】

表3. DBウサギのエドネンタン硝子体内インプラント試験の12週間眼および全身薬物動態の間の種々の時点での標的眼組織および血漿における平均エドネンタン濃度

	エドネンタン平均濃度(ng/g)			
組織	14日目	28日目	56日目	84日目
眼房水	0.00	0.00	1.97	0.00
水晶体	93.33	131.00	193.06	489.73
硝子体液	59.75	35.80	206.25	0.00
網膜	148.50	101.80	485.10	0.00
RPE/脈絡膜	182.99	126.60	334.90	107.13
血漿	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
残留インプラント(μg)	145	121	90	0
% 放出	16	30	48	100

BLQ: 定量限界未満

LLOQ = 1 ng/mL

【０１３１】

実施例４．分布試験

エドネンタンのインビトロメラニン結合を、合成メラニンでのインビトロアッセイにおいて評価した。２００μＭ エドネンタンの濃度を、メラニン（１ｍｇ／ｍＬ）ありまたはなしの２つの別個の作業溶液へと添加した。２００μＭ クロロキンの濃度を、陽性コントロールとして使用した。このアッセイでは、エドネンタンは、メラニンへの低い（６．１％ 結合）結合を示した。コントロールに関しては、メラニンに結合したクロロキンのパーセンテージ（９９．５％）は、文献値（Ｒｉｍｐｅｌａ ２０１６）に匹敵した（２ｍｇ／ｍＬ メラニン溶液中、ｐＨ７．４において９２～９９．６％が結合）。

【０１３２】

実施例５．毒性試験：ウサギにおける２ヶ月単一用量硝子体内眼毒性試験

ＤＢウサギ （５匹の雄性／群）における非ＧＬＰ ２ヶ月単一用量ＩＶＴ眼用量範囲毒性試験において、２個または３個のエドネンタン硝子体内インプラント（１８０μｇ エドネンタン／インプラント； ３６０μｇおよび５４０μｇ／眼 合計）または２個のプラシーボインプラントを、５６日間の評価期間で投与した：合計インプラント質量は、３６５μｇ（およそ３００μｍの直径および４ｍｍの長さ）であり、上記インプラントは、５０％ ＲＧ５０３および５０％ ＲＧ５０３Ｈを含むＲｅｓｏｍｅｒ（登録商標）のブレンド中に、４５％ エドネンタンを含んだ。

【０１３３】

評価したパラメーターは、眼科検査、眼の観察（改訂Ｈａｃｋｅｔｔ ａｎｄ ＭｃＤｏｎａｌｄ）、眼圧測定、インプラントの網膜画像化、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）、ＥＲＧ、および毒物動態を含んだ。動物を、５６日目に安楽死させ、一方の眼を薬物動態のために収集し、他方の眼を潜在的組織病理学のために収集した。

【０１３４】

眼科的所見は、２７日目に２個または３個のエドネンタン硝子体内インプラント（それぞれ、３６０μｇまたは５４０μｇ／眼）を投与した１０個の眼のうちの１個において一過性の眼の変化（結膜発赤、房水フレア、硝子体細胞）を含んだ。これらの変化は、５６日目の試験の終了までに完全に消散した。ＩＯＰ、ＥＲＧ、またはＯＣＴにおける変化は観察されなかった。

【０１３５】

眼組織および血漿のサンプルを、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって、薬物含有量に関して分析した。Ｚｏｒｂａｘ Ｅｃｌｉｐｓｅ Ｐｌｕｓ Ｃ１８ Ｒａｐｉｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎカラム、ならびに０．１％ ギ酸で改変した水およびアセトニトリルの移動相を使用する逆相分離を利用した。Ａｇｉｌｅｎｔ ６４３０トリプル四重極質量分析計に連結したＡｇｉｌｅｎｔ １２９０ ＵＰＬＣを、分析のために使用した（定量のために５３７．２１→４３９．４Ｄａの質量遷移が捕捉される）。０．９～２００ｎｇ／ｍＬのエドネンタンの濃度範囲とともに、１０．６ｎｇ／ｍＬの固定濃度における重水素化エドネンタン内部標準を使用した。眼組織を、タンパク質沈殿および液－液抽出による分析のために調製した。

【０１３６】

結果は、エドネンタンレベルが、５６日目に水晶体において最高であることを示した（表４）。上記インプラントは、２個および３個のエドネンタン硝子体内インプラントに関して、それぞれ、３．４ｎｇ／ｍＬおよび５．４ｎｇ／ｍＬの検出可能な血漿レベルで、５６日目にほぼ完全な放出を有した。経時的な血漿レベルを図５に示す。

【表４】

表4. ivt投与後57日目での種々の眼組織および血漿におけるエドネンタンのレベル

組織(濃度)	2個のエドネンタン 硝子体内インプラント	3個のエドネンタン 硝子体内インプラント
眼房水(ng/mL)	3.1	49.8
角膜(ng/g)	0.0	1.8
ICB (ng/g)	0.1	28.8
水晶体(ng/g)	787.0	1045.6
硝子体液/インプラント (ng/g)	21.1	26.5
網膜 (ng/g)	0.0	7.2
RPE/脈絡膜(ng/g)	0.0	0.0
視神経乳頭(ng/g)	0.2	14.1
血漿(ng/mL)	3.4	5.4

【０１３７】

組織学検査のために収集した眼を、処理した（ｎ＝２　動物／群）。わずかな硝子体細胞および偶発的な網膜ひだ（これらは、おそらく切片化の人工産物である）以外は、組織学的異常は、上記群の眼のいずれにおいても注記されなかった。組織学に関するこれらの眼の検査に基づいて、プラシーボインプラントおよび３６０μｇまたは５４０μｇのエドネンタンを含むインプラントは、十分に許容されているようであった。

【０１３８】

実施例６．毒性試験：ウサギにおける３ヶ月間単一用量硝子体内眼毒性試験

ＤＢウサギにおける１ヶ月間回復を伴うＧＬＰ　３ヶ月間単一用量ＩＶＴ眼毒性試験において、エドネンタン硝子体内インプラント（合計インプラント質量　４４０μｇ；　３４０μｍの直径および４ｍｍの長さを伴う２００μｇ　エドネンタン）の製剤を評価する。上記インプラントは、５０％　ＲＧ５０３，　１０％　ＲＧ５０２、および４０％　ＲＧ７５３Ｓを含むＲｅｓｏｍｅｒ（登録商標）のブレンド中で４５％　エドネンタンを含む。

【０１３９】

群１は、左眼に３個のプラシーボインプラント（０μｇ／眼）を、および右眼に偽注射をして右眼に２個のプラシーボインプラント（０μｇ／眼）を与える。群２は、左眼に２個のエドネンタン硝子体内インプラント（４００μｇ／眼）を与え、右眼は、処置しない。群３は、右眼に偽注射をして左眼に３個のエドネンタン硝子体内インプラント（６００μｇ／眼）を与える。試験デザインを、以下の表５に示す。

【表５】

表5. ウサギにおける3ヶ月単一用量硝子体内眼毒性試験の試験デザイン

群	OD	OS エドネンタン硝子体内インプラント用量(μg)	主要期 3ヶ月目 M/F	回復期 4ヶ月目 M/F
1	2個のプラシーボインプラント (0μg)	3個のプラシーボインプラント (0μg)	4/4	2/2
2	処置していない コントロール	2個のエドネンタン硝子体内インプラント (400μg)	4/4	2/2
3	偽注射	3個のエドネンタン硝子体内インプラント(600μg)	4/4	2/2

OD＝右眼； OS＝左眼

【０１４０】

１２週間主要期評価（４匹のウサギ／性別／群）を、ウサギにおける眼の薬物動態試験に基づく12週間での標的（ＲＰＥ／脈絡膜）および非標的（水晶体）組織に存在するエドネンタンの検出可能な薬物濃度の観察に基づいて選択した。１ヶ月回復期を、４ヶ月の時点で予想される低いまたは存在しない組織濃度に基づいて選択する。

【０１４１】

３個のエドネンタン硝子体内インプラントの高用量は、２個のエドネンタン硝子体内インプラントの計画される最高臨床用量と比較して、インプラント数に関して１．５倍の眼の安全域（ｓａｆｅｔｙ　ｍａｒｇｉｎ）を表す。３個のエドネンタン硝子体内インプラント（６００μｇ／眼）の高用量はまた、ウサギにおいて１．４ｍＬ（Ｓｔｒｕｂｌｅ　２０１４）およびヒトにおいて４．６ｍＬ（Ｃａｒｕｓｏ　２０２０，　Ａｚｈｄａｍ　２０２０）という硝子体容積の種の差異に基づいて、２個のエドネンタンインプラント（４００μｇ／眼）の計画される最高臨床用量と比較して、５倍の眼用量の安全域を表す。この試験に関する評価のパラメーターおよび頻度は、表６に列挙される。

【表６】

表6. ウサギにおける3ヶ月硝子体内眼毒性試験のパラメーター

パラメーター	頻度
生存性/健康モニタリング	１日に2回
臨床検査(ケージサイド観察)	予備試験および毎日
詳細な臨床観察	予備試験および毎週
体重	予備試験および毎週
食物評価	毎週定性的
眼科検査 (スリットランプ生体顕微鏡検査法、 間接検眼鏡検査)	予備試験および3日目、8日目、15日目、29日目、57日目、 84日目、112日目
眼内圧測定	眼科検査と同時
広角眼底画像化/眼底撮影	眼科検査と同時
網膜電図	予備試験および剖検の前
臨床病理学 (血液学、凝固、臨床化学)	予備試験および剖検の前
毒物動態分析のための 毒物動態血液収集	群1: 2日目 群2および3: 2日目、29日目、57日目、84日目、112日目
剖検 (完全)	終末期剖検: 3ヶ月目　回復剖検: 4ヶ月目
器官重量	標準リスト
組織収集	完全（眼、付属の視神経および外眼組織(上眼瞼および下眼瞼、涙腺、ハーダー腺、瞬膜、肉眼的病変)を含む）
眼の組織学/組織病理学	全ての群:付属の視神経、眼瞼、涙腺、瞬膜、肉眼的病変を含む眼 群1および3: 完全組織リスト 群2: 全身標的器官
病理学査読	あり

【０１４２】

眼の組織病理は、眼組織の完全な範囲の評価を含む。各眼の少なくとも３個の矢状切片を、１またはいくつかの切片における錐体密集網膜（ｃｏｎｅ　ｄｅｎｓｅ　ｒｅｔｉｎａ）（視覚線条（ｖｉｓｕａｌ　ｓｔｒｅａｋ））の完全評価を含め、調製する。眼の切片化および評価に関する生存中毒性（ｉｎ－ｌｉｆｅ　ｔｏｘｉｃｉｔｙ）の考慮が含まれる。試験病理学者は、錐体密集視覚線条が適切に評価されたことを確認する。

【０１４３】

実施例７．毒性試験：　サルにおける６ヶ月単一用量硝子体内眼毒性試験

カニクイザルにおけるＧＬＰ　６ヶ月単一用量ＩＶＴ眼毒性試験のエドネンタン硝子体

内インプラント製剤および用量選択は、ウサギにおけるＧＬＰ　３ヶ月ＩＶＴ眼毒性試験に関して上記で記載されるものに類似である。３個のエドネンタンインプラントの高用量は、２個のエドネンタンインプラントの計画される最高臨床用量と比較して、インプラント数の１．５倍の眼の安全域を表す。３個のエドネンタンインプラント（６００μｇ／眼）の高用量はまた、サル（２．０ｍＬ）とヒト（４．６ｍＬ）との間の硝子体容積の種の差異（Ｃａｒｕｓｏ　２０２０，　Ａｚｈｄａｍ　２０２０）に基づいて、２個のエドネンタンインプラント（４００μｇ／眼）の計画される最高臨床用量と比較して、３．５倍の眼用量の安全域を表す。試験の詳細を、表７に示す。この試験の評価のパラメーターおよび頻度を、表８に列挙する。

【表７】

表7. サルにおける6ヶ月単一用量GLP眼毒性試験の試験デザイン

群	OD	OS エドネンタン 硝子体内インプラント 用量 (μg)	主要期 6ヶ月目 M/F	回復期 7ヶ月目 M/F
1	2個のプラシーボ インプラント (0μg)	3個のプラシーボ インプラント (0μg)	4/4	2/2
2	処置していないコント ロール	2個のエドネンタン 硝子体内インプラント (400μg)	4/4	2/2
3	偽注射	3個のエドネンタン 硝子体内インプラント (600μg)	4/4	2/2

【表８】

表8. サルにおける6ヶ月眼毒性試験の評価のパラメーターおよび頻度

パラメーター	頻度
生存性/健康モニタリング	１日に2回
臨床検査(ケージサイド観察)	予備試験および毎日
詳細な臨床観察	予備試験および毎週
体重	予備試験および毎週
食物評価	毎週定性的
眼科検査 (スリットランプ生体顕微鏡検査法、 間接検眼鏡検査)	予備試験および3日目、8日目、15日目、ならびに剖検前に 毎月
眼内圧測定	眼科検査と同時
広角眼底画像化/眼底撮影	眼科検査と同時
網膜電図	予備試験および剖検の前
臨床病理学 (血液学、凝固、 臨床化学、尿分析)	予備試験および剖検の前
心血管機能および呼吸機能の 安全性薬理学パラメーター	予備試験、3週間目、および3ヶ月目、6ヶ月目 (6ヶ月目の 剖検の前)および7ヶ月目の間
毒物動態分析のための 毒物動態血液収集	群1: 2日目 群2および3: 2日目、29日目、57日目、85日目、113日目、 141日目、169日目
剖検 (完全)	終末期剖検: 6ヶ月目　回復剖検: 7ヶ月目
器官重量	標準リスト
組織収集	完全（眼、付属の視神経および外眼組織(上眼瞼および下眼瞼、 涙腺、ハーダー腺、瞬膜、肉眼的病変)を含む）
眼の組織学/組織病理学	全ての群:付属の視神経、眼瞼、涙腺、瞬膜、肉眼的病変を含む 眼 群1および3: 完全組織リスト 群2: 全身標的器官
病理学査読	あり

【０１４４】

眼の組織病理学は、眼組織の全範囲の評価を含む。１個または数個の切片において錐体密集網膜（黄斑）の完全な評価を含め、各眼の少なくとも３個の水平（横断）切片を調製する。眼の切片化および評価に関する生存中毒性の考慮が含まれる。試験病理学者は、錐体密集黄斑が適切に評価されたことを確認する。

【０１４５】

実施例８．毒性試験：ラットにおけるＧＬＰ　１ヶ月経口毒性試験

エドネンタンの全身毒性を評価するために、ラットにおけるＧＬＰ　１ヶ月経口毒性試験を行う。Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおけるこの１ヶ月経口毒性試験は、１

ヶ月間の主要期および２週間の回復期からなる。この試験において選択される最高用量は、５ｍｇ／ｋｇ／日であり、１．５および０．５ｍｇ／ｋｇ／日のより低い用量は、用量－応答関係性を評価するために選択される。この試験に関する５ｍｇ／ｋｇ／日の高用量選択は、ＢＭＳ－１９３８８４文献データとＢＭＳ－２０７９４０文献データとの間の比較、ならびに高用量選択に関するＩＣＨ　Ｍ３（Ｒ２）ガイドラインに基づいて、以前に試験した０．８３ｍｇ／ｋｇ　ヒト用量（高用量選択に関する概算）と一致する。試験デザインを、以下の表９に列挙する。評価のパラメーターおよび頻度を、以下の表１０に列挙する。中枢神経系機能の安全性薬理学評価は、０．４時間の経口T_{max}に基づく（Ｍｕｒｕｇｅｓａｎ　２００３）。

【表９】

表9. ラットにおけるGLP　1ヶ月経口毒性試験の試験デザイン

群	用量容積 (mL/kg)	用量濃度 (mg/mL)	用量 (mg/kg/日)		動物数	
1	10	0	0	主要 29日目	回復 43日目	TK サテライト
2	10	0.05	0.5			
3	10	0.15	1.5			
4	10	0.5	5.0			

【表１０】

表10. ラットにおけるGLP　1ヶ月経口毒性試験の評価のパラメーターおよび頻度

パラメーター	頻度
生存性	１日に2回
臨床観察	予備試験および毎日
体重	予備試験および毎週
食物評価	予備試験および毎週

【０１４６】

実施例９．遺伝子毒性試験

インビトロ遺伝子毒性群（ヒトチミジンキナーゼヘテロ接合（ＴＫ６）細胞におけるＡｍｅｓアッセイおよびインビトロ小核アッセイ）およびラットにおけるインビボ経口小核試験を行う。

【０１４７】

実施例１０．エドネンタン硝子体内インプラントの安全性、耐容性、薬力学および薬物動態の試験

糖尿病網膜症を有する患者および緑内障を有する患者におけるエドネンタン硝子体内インプラントの安全性、耐容性、薬力学および薬物動態の試験を、表１１に記載する。

【表１１－１】

表11．エドネンタン硝子体内インプラントの試験

試験集団	糖尿病網膜症を有するが、活性中心が関わるおよび/または臨床上重大な糖尿病黄斑浮腫(DME)がない患者、ならびに緑内障を有する患者
サンプルサイズ	およそ57名までの患者
試験継続期間	6ヶ月間の処置期間＋1ヶ月間の長期安全性追跡
試験目的	糖尿病網膜症を有する患者および緑内障を有する患者においてエドネンタン硝子体内インプラントの安全性、耐容性、薬力学および薬物動態を調査すること
試験デザイン	単一上昇用量(SAD)/活動証明デザイン（proof of activity design）。第1の試験は、オープンラベルおよび単一上昇用量デザインである。患者は、エドネンタン硝子体内インプラント(200μgおよび400μg)の2つの用量強度のうちの一方の1回の投与を受ける。第2の試験は、オープンラベルおよび活動証明デザインであり、その試験は、第1の試験から決定された最大耐量を評価する。

【表１１－２】

組み入れ基準	被験体は、以下の基準を満たす: 1. インフォームド・コンセントを提供することができる 2. 18歳以上 3. １型または２型糖尿病に続発するDRの診断 4. 試験1: 重篤な虚血および/または視覚を脅かす合併症に起因して視覚低下がある患者; 5. 試験2: a) DRコホート: DR重篤NPDRから軽度～中程度PDR (DRSSの範囲は53～65) および/または b) 緑内障コホート: 安定, 進行した原発性開放隅角緑内障
排除基準	被験体は、以下のうちのいずれも有しない: 1. 試験薬のうちのいずれかまたは類似の化学クラスの薬物に対する過敏症の病歴 2. 任意の活性中心が関わるおよび/または臨床上重大な DMEの存在 3. 試験眼における活動的な網膜剥離またはその病歴 4. 妊娠中、授乳中もしくは妊娠を計画しているか、または妊娠の可能性があり、試験中、禁欲を継続するかまたは避妊をする意思のない女性 5. 禁欲を続けるか、またはコンドームを使用する意思のない男性
試験評価	安全性および耐容性は、以下によって評価される: 1. 有害事象 2. バイタルサイン 3. 安全性実験室評価

【０１４８】

実施例１１．薬物動態試験：ウサギにおけるエドネンタン硝子体内インプラントの１２週間の眼および全身薬物動態

ＤＢウサギにおける非ＧＬＰ　１２週間の眼および全身薬物動態試験において、射出成形（ＩＭ）またはラム押し出し成形（ＲＥ）製造プロセスのいずれかからの２個のエドネンタン硝子体内インプラント（合計インプラント重量　ＩＭ　４２３μｇ／インプラント；　３８０μｇ　エドネンタン／２　インプラント、ＲＥ　４６１μｇ／インプラント、４１５μｇ　エドネンタン／２　インプラント）を、ＤＢウサギにおいて１回の両側ＩＶＴ注射（１時点あたり２匹の動物および４個の眼）として投与した。上記インプラントは、５０％　ＲＧ５０３、１０％　ＲＧ５０２、および４０％　ＲＧ７５３Ｓを含むＲｅｓｏｍｅｒ（登録商標）のブレンド中、４５％　エドネンタンを含んだ。ウサギを、４週目、８週目、１０週目、１１週目および１２週目に安楽死させ、眼房水、水晶体、硝子体液、網膜、ＲＰＥ／脈絡膜および血漿中の薬物濃度を決定した。

【０１４９】

眼の組織および血漿を、タンパク質沈殿および液－液抽出、続いて、逆相ＬＣ－ＭＳ／

ＭＳ分析に基づく分析法を使用して、エドネンタン含有量に関して分析した。Ａｇｉｌｅｎｔ ６４３０ トリプル四重極質量分析計に連結したＡｇｉｌｅｎｔ １２９０ ＵＰＬＣを分析のために使用した。エドネンタンの定量範囲は、１～２５０ｎｇ／ｍＬであった。組織および血漿サンプルを均質化し、およそ１０ｎｇ／ｍＬにおいて重水素化エドネンタンを添加したアセトニトリル中０．１％ ギ酸で抽出した。その抽出物を、逆相液体クロマトグラフィー分離と、エドネンタンに関しては定量的トランジション ｍ／ｚ ５３７．２～４３９．１および重水素化エドネンタンに関してはｍ／ｚ ５４０．２～４４２．１に従うポジティブイオンモードでタンデム質量分析検出とを使用して分析した。

【０１５０】

このＰＬＧＡインプラント中の４５％ エドネンタンのＩＶＴ徐放送達は、試験の継続期間にわたってエドネンタンの持続可能な治療標的組織レベルの達成を明らかに示した（図６、図７）。インプラントから放出されたエドネンタンの累積合計は、８週間で１００％であった（表１２）。

【表１２】

表12. ウサギ試験におけるエドネンタン硝子体内インプラントの12週間眼および全身薬物動態の間にインプラントから放出された累積エドネンタン

時点	% 放出	
	射出成形された エドネンタンインプラント	ラム押し出し成形された エドネンタンインプラント
28日目	30.3	27.7
54日目	83.9	68.7
60日目	96.1	NT
70日目	96.0	94.5
82日目	NT	99.9
NT: 試験していない		

【０１５１】

実施例１５．エドネンタンの結晶形態

結晶形態１を調製する例示的方法

非晶質エドネンタン（８４０ｍｇ）を、１２ｍＬのＩＰＡに溶解した。その得られた溶液を濾過し、そのフィルターをさらに２．５ｍＬのＩＰＡで洗浄した。その濾過物を乾燥するまで濃縮し、１１．８ｍＬのＩＰＡ中に溶解し、６０℃へと撹拌しながら加熱した。次いで、１８ｍＬの温水を、激しく撹拌しながら６０℃において滴下添加し、その溶液を６０℃において１時間撹拌した。その溶液を、２５℃へとゆっくりと冷却し、濾過し、２５℃において真空下で乾燥させて、６６０ｍｇの結晶形態１を得た（ＸＲＰＤおよびＤＳＣは、それぞれ、図９および図１３にある）。

【０１５２】

結晶形態２の例示的調製法

非晶質エドネンタン（２５０ｍｇ）を、３．５ｍＬのＩＰＡ中に溶解した。その得られた溶液を濾過し、そのフィルターを、さらに０．２５ｍＬのＩＰＡで洗浄した。次いで、その溶液を６０℃へと加熱し、その際に、７．５ｍＬの温水を、激しく撹拌しながら６０℃において滴下添加し、次いで、６０℃において１時間撹拌した。２５℃へとゆっくりと冷却した後、その混合物を濾過して、結晶形態２を得た（ＸＲＰＤおよびＤＳＣは、それぞれ、図３および図７にある）。あるいは、結晶形態２の好ましい調製法は、以下のとおりである。非晶質エドネンタン（１ｇ）を、２５℃において１５時間、２０ｍＬの水中で

スラリーにした。次いで、その溶液を濾過して、結晶形態２を得た（ＸＲＰＤおよびＤＳＣは、それぞれ、図１０および図１４にある）。

【０１５３】

結晶形態３の例示的調製法

非晶質エドネンタン（２５０ｍｇ）を、０．５ｍＬの酢酸エチルに溶解した。その得られた溶液を濾過し、６０℃へと加熱し、１．５ｍＬのヘキサンを６０℃において激しく撹拌しながら滴下添加した。その得られたわずかに濁った溶液に、０．１ｍＬの酢酸エチルを添加したところ、透明な溶液を生じた。次いで、これを、６０℃において１時間撹拌した。その溶液を２５℃へとゆっくりと冷却し、その得られた沈殿を濾過して、結晶形態３を得た（ＸＲＰＤおよびＤＳＣは、それぞれ、図１１および図１５にある）。

【０１５４】

結晶形態４の例示的調製法

非晶質エドネンタン（１００ｍｇ）を、０．２ｍＬのテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）を含む２ｍＬの水に添加した。その得られた混合物を、５０℃において２４時間撹拌し、冷却し、濾過して形態４を得たところ、これは、ＸＲＰＤ（図１６）およびＤＳＣ（図２０）によって、形態１、２および３とは異なることが確認された。

【０１５５】

代替の方法では、１０７ｍｇの非晶質エドネンタンを、１ｍＬの水に添加し、続いて、１ｍＬの水中の当量のＫＯＨを添加した。その得られた溶液を、６０℃へと２０分間加熱し、温めて濾過し、１ｍＬの０．２Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。その得られた混合物を、５時間にわたって６０℃で撹拌し、冷却し、濾過して、形態４を得た。これを、ＸＲＰＤによって確認した。

【０１５６】

代替の方法では、１５０ｍｇのエドネンタン（形態３）を、イソプロパノールおよび水（それぞれ、１ｍＬおよび２ｍＬ）の混合物に添加した。その得られたスラリーを、１５℃で４８時間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。そのサンプルは、ＸＲＰＤ分析によって形態４であることが確認された。これは、これらの条件下では、形態４が形態３より熱力学的に安定であることを明らかに示す。

【０１５７】

代替の方法では、２００ｍｇのエドネンタン（形態１）を、イソプロパノールおよび水（それぞれ、１．３ｍＬおよび２．６ｍＬ）の混合物に添加した。その得られた溶液を、８０℃へと加熱し、２４時間にわたって撹拌し、次いで、冷却し、濾過した。そのようにして得たサンプルは、ＸＲＰＤ分析によって形態４であることが確認された。これは、これらの条件下では、形態４が形態１より熱力学的に安定であることを明らかに示す。

【０１５８】

代替の方法では、１００ｍｇのエドネンタン（非晶質）を、１０ｍＬの水中で撹拌し、１００℃へと４０時間にわたって加熱した。その得られた溶液を周囲温度へと冷却し、濾過して、形態４を得た。代替の方法では、非晶質（粗製）エドネンタンを、６０℃において８容積のイソプロパノールに溶解する。その得られた溶液を、５７℃へと冷却し、次いで、結晶形態４の小さな結晶を添加する。２時間後、その溶液を５℃へと冷却し、１５時間保持し、濾過して、結晶形態４を得る。

【０１５９】

結晶形態のＸＲＰＤパターン

結晶形態１～４のＸＲＰＤパターンを、図８～１２に示す。本明細書で記載される結晶形態のＸＲＰＤパターンを、Ｐｏｌｙｃｒｙｓｔａｌｌｉｎｅ　Ｘ線回折装置（Ｂｒｕｋｅｒ，　Ｄ８　ＡＤＶＡＮＣＥ）を使用して記録した。ＣｕＫａ放射を、４０ｋｖの電圧および４０ｍＡの電流において、１．０ｍｍの透過スリットおよび０．４°の斜張りスリット（ｃａｂｌｅ－ｓｔａｙｅｄ　ｓｌｉｔ）で操作した。サンプルを、サンプルホルダー溝の中心に置き、サンプルホルダーの表面をサンプルホルダーの表面と同じ高さにした。ｌｙｎｘｅｙｅ検出器を使用して０．０２°のステップサイズおよび８°／分の速度で

の連続スキャンで、データを集めた。

【０１６０】

以下の表１３～１６は、それぞれ、結晶形態１－４に関するある特定のＸＲＰＤ特徴的ピークを列挙する。

【表１３】

表13. 結晶形態1の例示的XRPDパターン

2θ	強度 (計数)
6.3	1250
7.5	2750
11.7	1400
15.1	2200
17.3	900

【表１４】

表14. 結晶形態2の例示的XRPDパターン

角度 [2θ]	強度 (計数)
9.6	2250
10.4	1500
11.1	600
12.3	750
14.6	1000
15.1	800
17.2	1000
19.6	3000
19.7	3000
22.0	1500
22.9	1500
23.7	2000

【表１５】

表15. 結晶形態3の例示的XRPDパターン

2θ	強度 (計数)
7.8	2000
9.0	2750
11.6	750
15.8	2500
19.1	900

【表１６】

表16. 結晶形態4の例示的XRPDパターン

角度 [2θ]	強度 (計数)
5.6	1800
11.4	12600
14.4	1400
15.7	1200
16.8	1400
17.7	4800
19.3	6700
21.1	2900
21.9	2400
23.9	2400
24.6	1900

【０１６１】

結晶形態の物理化学的特性

結晶形態の例示的物理化学的特性が、本明細書で提供される、本明細書で記載される融点は、以下の手順を使用して測定され得る：

【０１６２】

ｉ．融点プロトコール

各結晶形態の最大融点ピーク（T_m）を、ＤＳＣを使用して決定した。本明細書で記載される結晶形態のＤＳＣを、ＴＡ機器ＤＳＣ　Ｑ２０００を使用して測定した。サンプル（１．３０１０ｍｇ）をアルミニウム坩堝に入れて秤量し、３０℃から３００℃へと１０℃／分の加熱速度で加熱した。結晶融解ピークスタート（ｃｒｙｓｔａｌｌｉｎｅ　ｍｅｌｔｉｎｇ　ｐｅａｋ　ｓｔａｒｔ）、ピークオンセット（ｐｅａｋ　ｏｎｓｅｔ）、ピーク最大、およびピークエンド（ｐｅａｋ　ｅｎｄ）の温度を収集した。

【０１６３】

本明細書で記載される溶解度は、以下の手順を使用して測定され得る：

ｉｉ．　溶解度分析プロトコール

１．　２．０ｍｇ以上のサンプルを、ｗｈａｔｍａｎミニユニプレップバイアル（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）の下側のチャンバに秤量した。４５０μＬの緩衝液を、各チャンバに添加した。

２．　ミニユニプレップバイアルのフィルターピストンを配置し、液の高さの位置へと押し込んで、インキュベーション中の緩衝液および化合物とフィルターとの接触を可能にする。

３．　上記サンプルを２分間ボルテックスにかけ、続いて、室温において（約２５±２℃）２４時間、５００ｒｐｍで振盪しながらインキュベートする。

４．　ミニユニプレップを押し込んで、ＨＰＬＣシステムへの注入用の濾液を調製する。全てのバイアルを、濾過前に目に見える溶解しなかった物質、および濾過後の漏出に関して検査する。

５．　上清を緩衝液で１００倍希釈して、ＨＰＬＣで分析する希釈液を作製する。

【０１６４】

結晶形態１～４の例示的な物理化学的特性が、以下の表１７に提供される。その物理化学的特性は、上記の方法を使用して得られ得る。

【表１７】

表17. 結晶形態1～4の例示的な物理化学的特性

多形	溶媒和	T_m (℃)	溶解度 pH 7.0 リン酸緩衝液 (μg/mL)
形態 1	無水物	151	264
形態 2	一水和物	122	35
形態 3	無水物	162	251
形態 4	無水物	163	138

【０１６５】

均等物および範囲

特許請求の範囲において、「ａ（１つの、ある）」、「ａｎ（１つの、ある）」および「ｔｈｅ（上記、この、その）」のような冠詞は、逆に示されなければ、または文脈から別段明らかでなければ、１または１より多い、を意味し得る。群の１またはこれより多くのメンバーの間に「または（ｏｒ）」を含む特許請求の範囲または詳細な説明は、上記群のうちの１つ、１より多くのもの、または全てが、逆に示されなければ、または文脈から別段明らかでなければ、所定の生成物またはプロセスに存在するか、その中で使用されるか、または別の点で関連する場合に満たされると考えられる。本開示は、上記群の正確に１つのメンバーが所定の生成物またはプロセスに存在するか、その中で使用されるか、または別の点で関連する実施形態を含む。本開示は、上記群のメンバーのうちの１より多くのもの、または全てが所定の生成物またはプロセスに存在するか、その中で使用されるか、または別の点で関連する実施形態を含む。

【０１６６】

さらに、本開示は、列挙された請求項のうちの１またはこれより多くのものからの１またはこれより多くの限定、要素、文節、および記述用語が、別の請求項に組み込まれる全てのバリエーション、組み合わせ、および並べ替え（ｐｅｒｍｕｔａｔｉｏｎ）を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項の中で見出される１またはこれより多くの限定を含むように改変され得る。要素がリストとして、例えば、マーカッシュグループ形式において示される場合、その要素の各サブグループも開示され、任意の要素は、そのグループから除去され得る。一般に、本開示または本開示の局面が特定の要素および／または特徴を含むとして言及される場合、本開示のある特定の実施形態または本開示の局面は、このような要素および／または特徴からなるかまたはから本質的になることは、理解されるべきである。単純さの目的のために、それらの実施形態は、本明細書においてこのとおりの言葉で具体的に示されていない。「含む、包含する（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含む、含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は、制限がないことが意図され、さらなる要素または工程の包含を許容することが注記される。範囲が示される場合、端点は包含される。さらに、別段示されなければ、または文脈および当業者の理解から別段明らかでなければ、範囲として表される値は、文脈が別段明らかに特定しなければ本開示の異なる実施形態において述べられる範囲内の任意の具体的値または部分範囲を、上記範囲の下限の単位の１／１０まで想定し得る。

【０１６７】

本出願は、種々の発行された特許、公開特許出願、雑誌論文、および他の刊行物に言及し、これらは全て、本明細書に参考として援用される。その援用される文献のうちのいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が優先するものとする。さらに、先行技術内に入る本開示の任意の特定の実施形態は、請求項のうちのいずれか１つまたはこれより多くのものから明確に排除され得る。このような実施形態は当業者に公知である

とみなされることから、それらは、その排除が本明細書中に明確に示されていないとしても、排除され得る。本開示の任意の特定の実施形態は、任意の請求項から、何らかの理由で、先行技術の存在に関連しようがしまいが、排除され得る。

【０１６８】

当業者は、本明細書で記載される具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または慣用的な実験のみを使用して確認する。本明細書で記載される本発明の実施形態の範囲は、上記の詳細な説明に限定されるとは意図されるのではなく、むしろ添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。当業者は、この説明に対する種々の変更および改変が、以下の特許請求の範囲の中で規定される本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく行われ得ることを理解する。

【図面】

【図１】

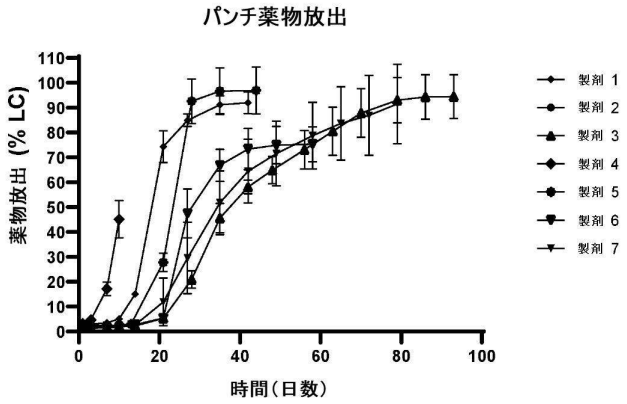


FIG. 1

【図２】

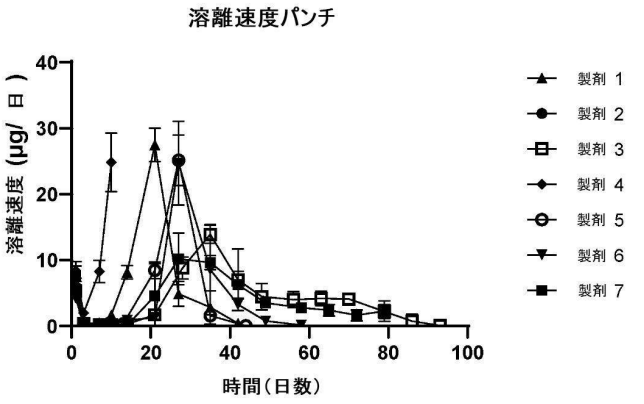


FIG. 2

【図３】

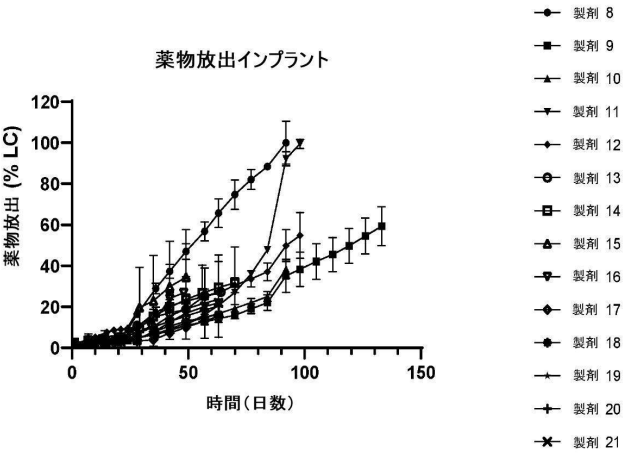


FIG. 3

【図４】

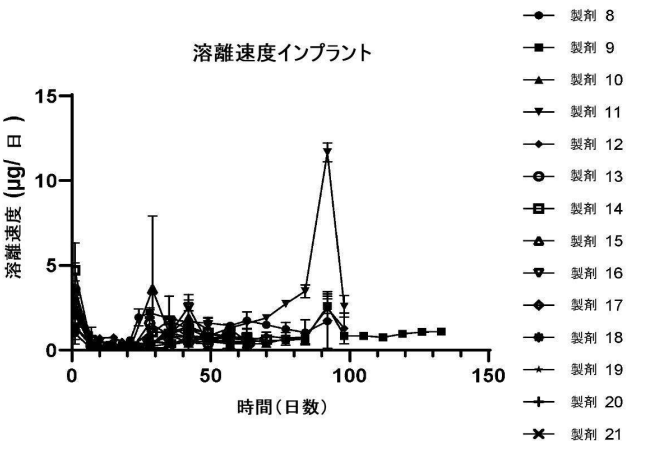


FIG. 4

【図５】

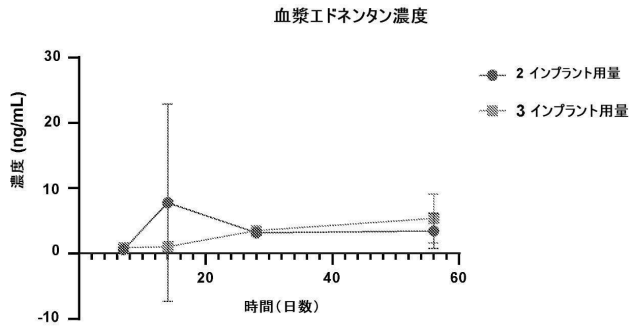


FIG. 5

【図６】

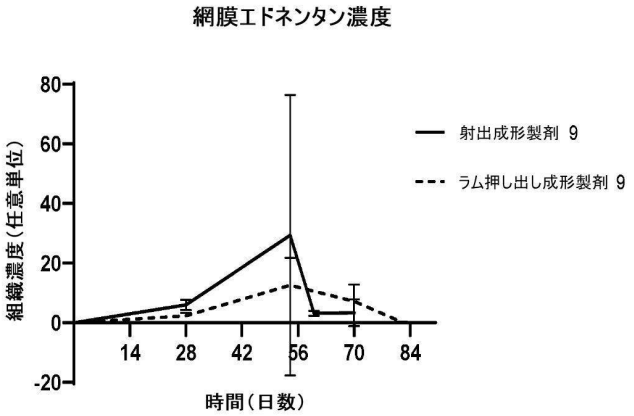


FIG. 6

【図７】

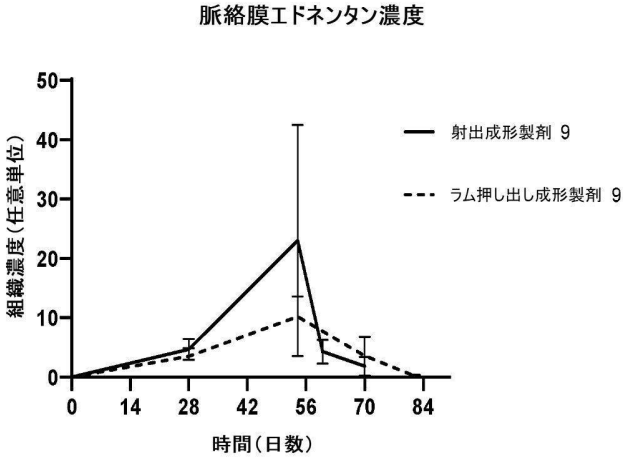


FIG. 7

【図８】

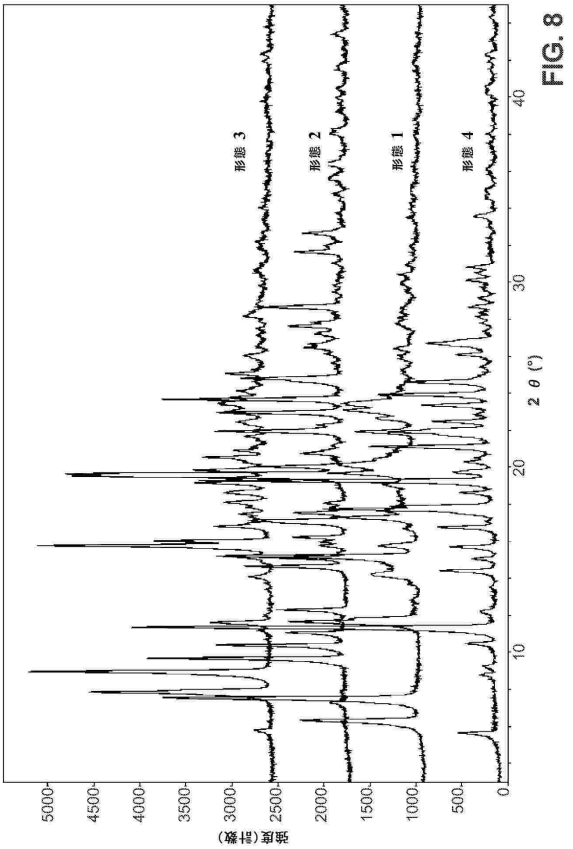


FIG. 8

【図９】

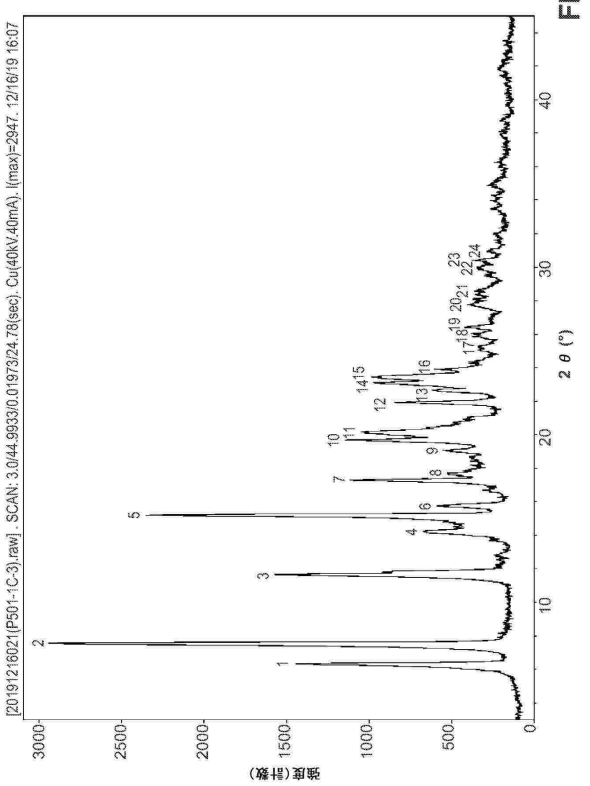


FIG. 9

【図１０】

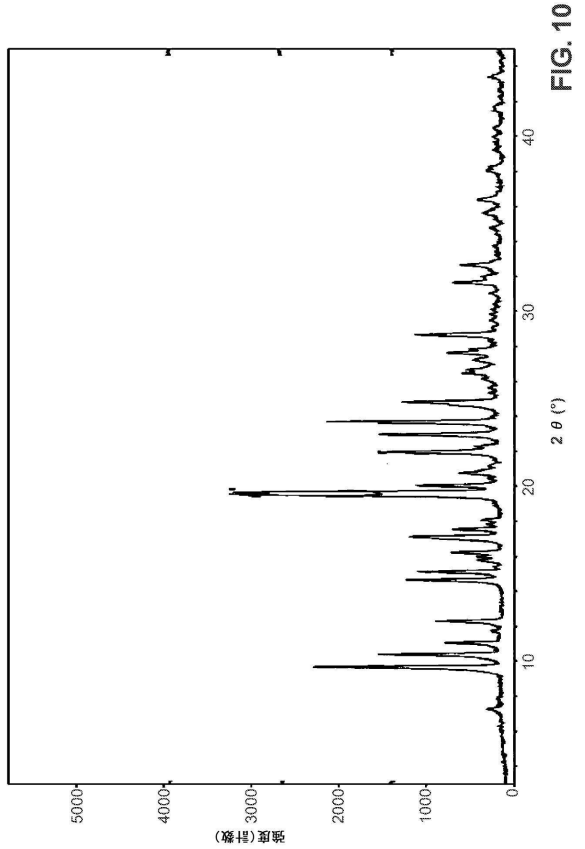


FIG. 10

【図１１】

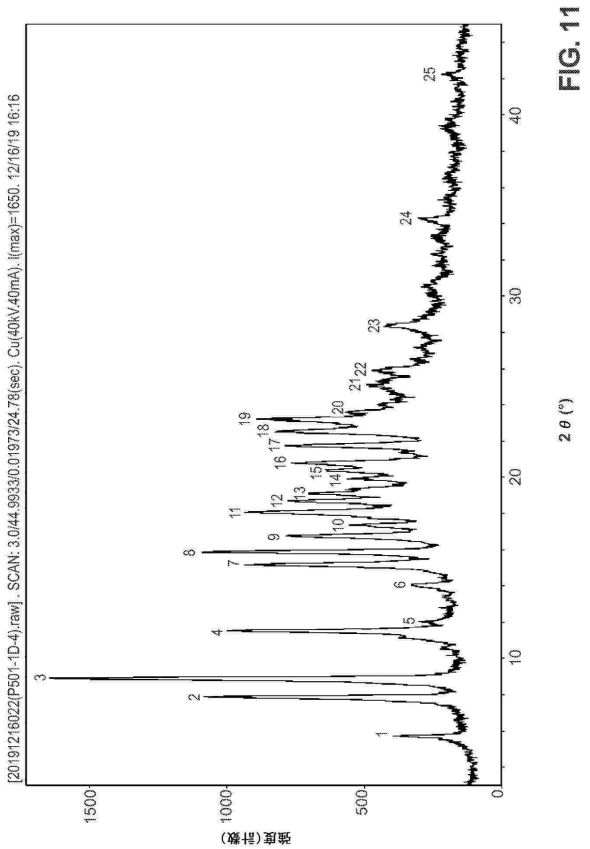


FIG. 11

【図１２】

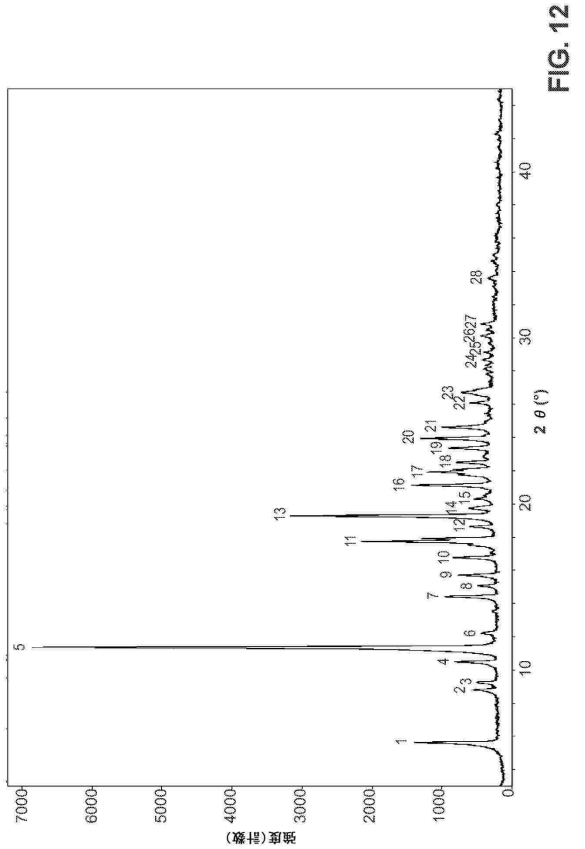


FIG. 12

【図１３】

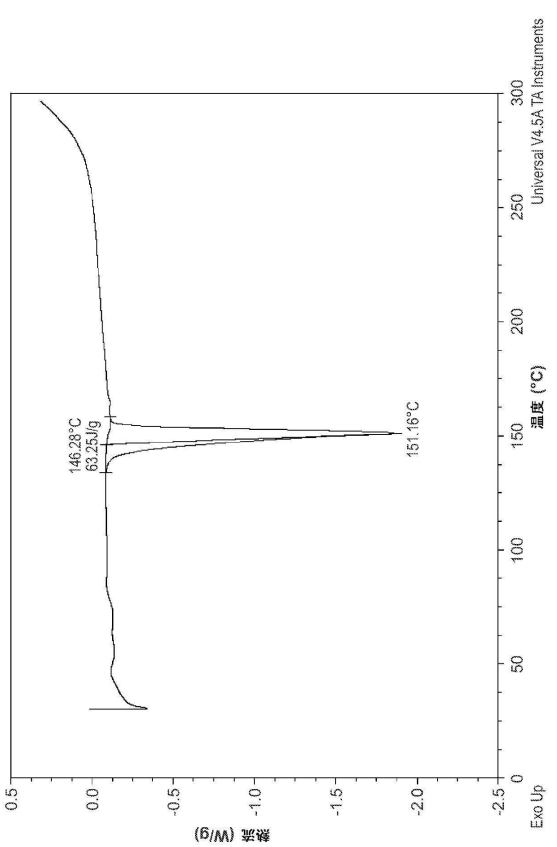


FIG. 13

【図１４】

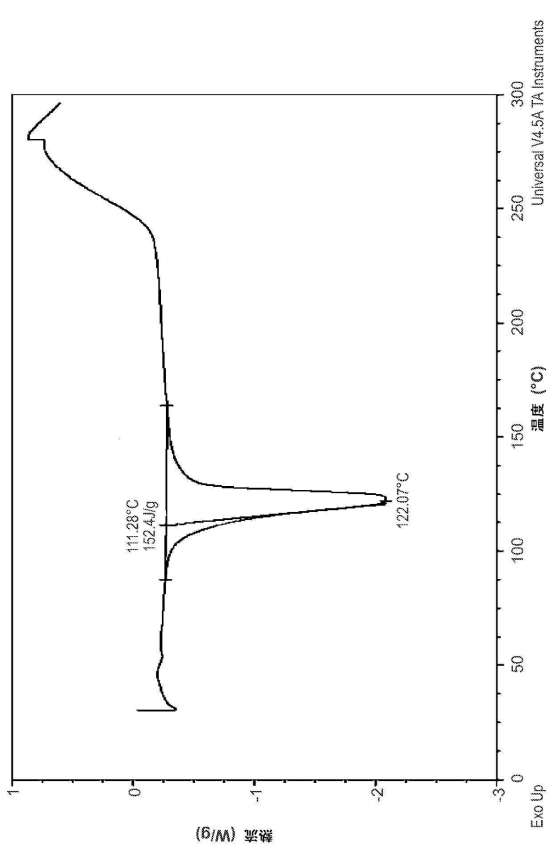


FIG. 14

【図１５】

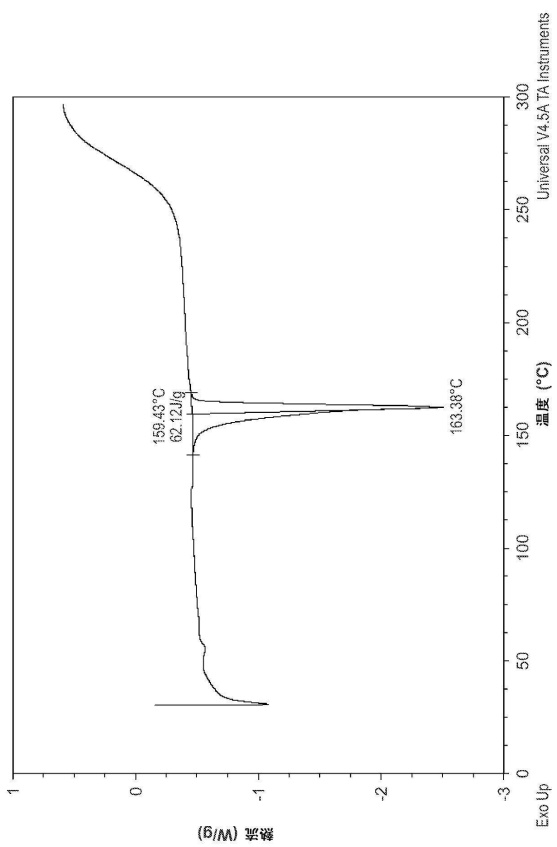


FIG. 15

【図１６】

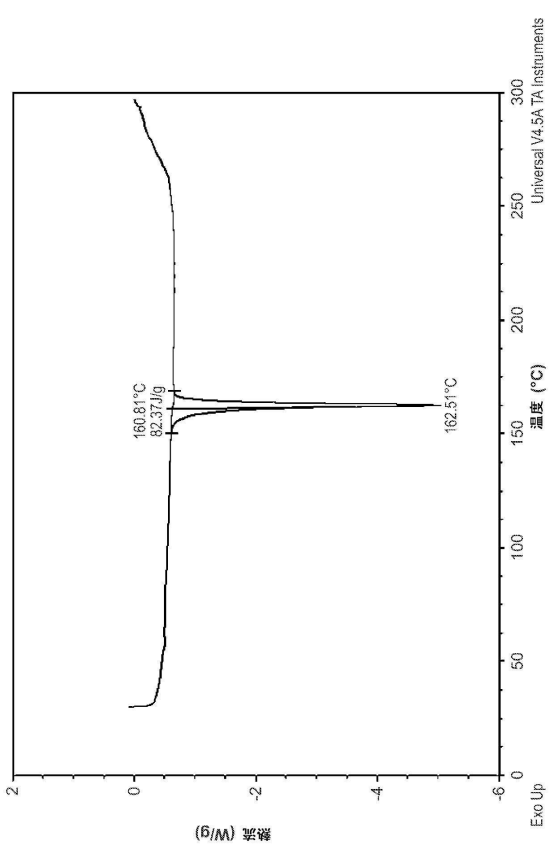


FIG. 16

【図１７】

スキャン: 3.0/44.9933/0.01973/24.78(秒), Cu(40kV,40mA), I(最大)=6860, 04/10/20 10:20

ピーク : 35-pts/パラボリックフィルター, 閾値 =3.0,カットオフ=0.1%, BG=3/1.0,ピークトップ= 頂点

注: 強度 = 計数 , 2T(0)=0.0(°), d間隔を計算するための波長 = 1.54056A(Cu/K-alpha1)

#	2 θ	d(A)	高さ	I%	面積	I%	FWHM
1	5.641	15.6528	1393	20.3	13553	24.5	0.187
2	8.803	10.0363	563	8.2	3809	6.9	0.180
3	9.256	9.5470	504	7.3	2976	5.4	0.169
4	10.494	8.4231	818	11.9	4742	8.6	0.134
5	11.367	7.7780	6860	100.0	55374	100.0	0.140
6	12.198	7.2497	434	6.3	1350	2.4	0.117
7	14.408	6.1424	951	13.9	6234	11.3	0.141
8	15.072	5.8734	484	7.1	1747	3.2	0.110
9	15.710	5.6362	764	11.1	4042	7.3	0.124
10	16.773	5.2814	839	12.2	3958	7.1	0.113
11	17.739	4.9959	2150	31.3	20631	37.3	0.183
12	18.629	4.7591	595	8.7	1999	3.6	0.109
13	19.280	4.5999	3173	46.3	23625	42.7	0.137
14	19.733	4.4952	608	8.9	3384	6.1	0.180
15	20.295	4.3721	536	7.8	2106	3.8	0.151
16	21.132	4.2006	1439	21.0	8311	15.0	0.124
17	21.907	4.0538	1206	17.6	11523	20.8	0.222
18	22.495	3.9493	795	11.6	3003	5.4	0.112
19	23.365	3.8041	903	13.2	4778	8.6	0.141
20	23.938	3.7143	1304	19.0	7676	13.9	0.133
21	24.624	3.6123	995	14.5	7730	14.0	0.189
22	26.073	3.4148	595	8.7	2572	4.6	0.146
23	26.718	3.3338	722	10.5	7595	13.7	0.294
24	28.674	3.1107	412	6.0	1069	1.9	0.142
25	29.141	3.0619	398	5.8	754	1.4	0.098
26	30.115	2.9650	440	6.4	3479	6.3	0.309
27	30.841	2.8969	437	6.4	1605	2.9	0.152
28	33.588	2.6660	345	5.0	2082	3.8	0.259

FIG. 17

【図１８】

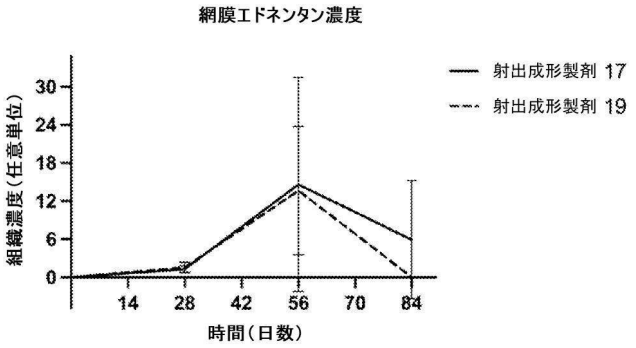


FIG. 18

【図１９】

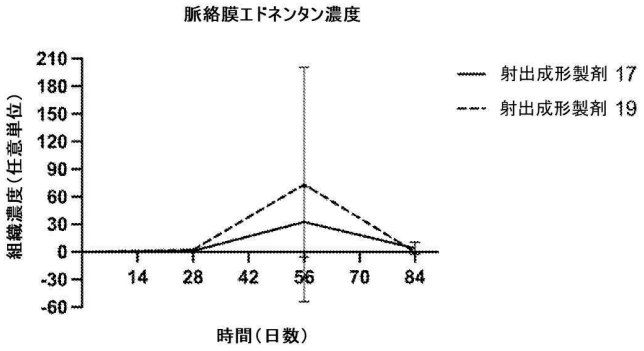


FIG. 19

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/422, C07D 413/10, C07D 413/12, A61K 9/16; ADD. A61P 27/02 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/422, C07D 413/10, C07D 413/12, A61K 9/1647; ADD. A61P 27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0260203 A1 (DONELLO et al.) 08 November 2007 (08.11.2007) para [0038], [0039], [0048]	1-8, 44-45
Y	US 2019/0015521 A1 (MACREGEN, INC.) 17 January 2019 (17.01.2019) edonentan, AMD para [0640], [0672]	1-8, 44-45
A	PUBCHEM-SID:376333874 Deposit Date:30 November 2018 (30.11.2018) pages 1-6; pg 2	1-8, 44-45
A	US 2016/0346224 A1 (EDGE THERAPEUTICS, INC.) 01 December 2016 (01.12.2016) Entire Document	1-8, 44-45
A	US 2018/0110728 A1 (RETINSET S.L.) 26 April 2018 (26.04.2018) Entire Document	1-8, 44-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2022	SEP 14 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27048

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9-32 and 38-43
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--Please see attached sheet---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:
1-8 and 44-45

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27048

Attachment to Box No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-8 and 44-45 directed to a biodegradable ocular implant comprising: a biodegradable polymer containing a compound selected from Edonentan, Tezosentan, A182086, Clazosentan, S1255, ACT-132577, Enrasentan, and Sparsentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, incorporated therein; and to a biodegradable ocular implant comprising a biodegradable polymer containing a compound of Formula I (Edonentan), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, incorporated therein.

Group II: Claims 33-37, directed to a method of treating an ocular disease, comprising contacting an optical tissue in a subject with a biodegradable ocular implant comprising: a biodegradable polymer containing a compound selected from Edonentan, Tezosentan, A182086, Clazosentan, S1255, ACT-132577, Enrasentan, and Sparsentan, or a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, incorporated therein, wherein the ocular disease is selected from the group consisting of glaucoma, diabetic retinopathy (DR), retinal vein occlusion (RVO), and retinopathy of prematurity (ROP), and the compound is present in an amount therapeutically effective for treating the ocular disease.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group II includes the technical feature of a method of treating an ocular disease in a subject in need thereof, not required by Group I.

Common technical features:

Groups I-II share the technical features of a biodegradable ocular implant comprising: a biodegradable polymer containing a compound selected from Edonentan, Tezosentan, A182086, Clazosentan, S1255, ACT-132577, Enrasentan, and Sparsentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, incorporated therein; and a biodegradable ocular implant comprising a biodegradable polymer containing a compound of Formula I (Edonentan), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, incorporated therein.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 2007/0260203 A1 to Donello et al. (hereinafter Donello) in view of US 2019/0015521 A1 to Macregen, Inc. (hereinafter Macregen).

Donello discloses a biodegradable ocular implant (para [0038], intraocular implant) comprising: a biodegradable polymer (para [0038]-[0039]) containing a selective endothelin receptor A antagonist compound (para [0038], [0056], [0059], sitaxsentan) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (para [0059], sitaxsentan sodium), incorporated therein (para [0038], [0052]), useful in the treatment of an ocular disease (para [0048], treating glaucoma).
Donello does not specifically teach an implant containing a compound selected from Edonentan, Tezosentan, A182086, Clazosentan, S1255, ACT-132577, Enrasentan, and Sparsentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
However, Macregen teaches use of the selective endothelin receptor A antagonist, edonentan [the compound of Formula I; see Pubchem-SID:376333874 [Deposit Date: 30 November 2018] for structure] (para [0640]), in the treatment of ocular disease (para [0642], eye disorder), wherein edonentan can be delivered by means of an ocular implant (para [0672], intravitreal injection or implant). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Donello and Macregen, as both are directed to intraocular delivery of a selective endothelin receptor A antagonist for treating an ocular disease, to design a biodegradable ocular implant containing a biodegradable polymer and edonentan incorporated therein, in order to effectively deliver edonentan intraocularly to the subject with reduced side effects (Macregen, para [0673]), thereby enhancing the efficacy of treating an ocular disorder to said subject (Macregen, para [0642]).

As said biodegradable ocular implant was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Groups I-II.

The inventions of Groups I-II, thus, lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 44 and 45 include the terms 'RG503, RG502 and RG753S', but do not include a description of these terms. For the purposes of the above analysis, "RG503, RG502 and RG753S", have been treated as commercially available PLGA polymers [see para [0043] of the instant specification].

Note reg. item 4: Claims 9-32 and 38-43 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/34*	*(2017.01)*	A61K	47/34	
A61P	*27/06*	*(2006.01)*	A61P	27/06	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	

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

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 リン， チェン－ウェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５１８， サンフランシスコ， オーウェンズ ストリート １７００， スイート ５４０， パフューズ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 グレンデニング， アンジェラ ドーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５１８， サンフランシスコ， オーウェンズ ストリート １７００， スイート ５４０， パフューズ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ギュルカン， セヴギ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５１８， サンフランシスコ， オーウェンズ ストリート １７００， スイート ５４０， パフューズ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考） 4C076 AA51 AA94 AA95 BB24 BB32 EE24A GG11
4C086 AA01 AA10 BA13 BC07 BC42 BC62 BC67 BC69 GA02 GA07
GA08 GA09 GA15 MA02 MA05 MA34 MA58 MA67 NA10 NA12 NA13
ZA33