

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5576018号
(P5576018)

(45) 発行日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)

(24) 登録日 平成26年7月11日 (2014. 7. 11)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/5575 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 K 9/00 (2006. 01)

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 47/34 (2006. 01)

A 6 1 K 47/34

請求項の数 46 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2007-510811 (P2007-510811)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月20日 (2005. 4. 20)
 (65) 公表番号 特表2007-535537 (P2007-535537A)
 (43) 公表日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/013659
 (87) 国際公開番号 W02005/110424
 (87) 国際公開日 平成17年11月24日 (2005. 11. 24)
 審査請求日 平成20年4月18日 (2008. 4. 18)
 審判番号 不服2012-4852 (P2012-4852/J1)
 審判請求日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)
 (31) 優先権主張番号 10/837, 260
 (32) 優先日 平成16年4月30日 (2004. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100104592
 弁理士 森住 憲一
 (74) 代理人 100083356
 弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

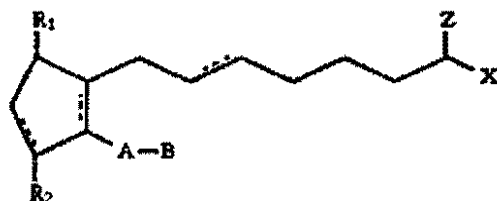
(54) 【発明の名称】 プロスタミド含有生分解性眼内インプラント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロスタミド成分、およびインプラントを眼に配置してから少なくとも1週間、治療有効量のプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で薬剤を放出する生分解性ポリマーマトリックスを含んでなる、押出法により形成されたロッド状モノリシック生分解性眼内インプラントであって、プロスタミド成分は、式 (I) :

【化 1】



[式中、破線は、単結合若しくはシスまたはトランス配置であってよい二重結合を表わす。]

Aは、2～6個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン基であり、該基は、1つ以上のオキシド基により中断されていてよく、また1つ以上のヒドロキシ、オキソ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基（ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。）で置換されていてよい。

Bは、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、または4～10個の炭素原子を有するヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ここで、ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄原子からなる群から選択される。）からなる群から選択されるアリール基である。

Xは、 $-N(R^4)_2$ （ここで、 R^4 は、水素原子、1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基、若しくは式：

【化2】



10

（ここで、 R^5 は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基である。）の基である。）である。

Zは、 $=O$ または2つの水素原子である。

R_1 および R_2 の一方は、 $=O$ 、 $-OH$ または $-O(CO)R_6$ であり、他方は、 $-OH$ または $-O(CO)R_6$ であるか、若しくは R_1 が $=O$ であり、 R_2 が水素原子である（ここで、 R_6 は、1～20個の炭素原子を有する置換または未置換非環式炭化水素基、または $-(CH_2)_mR_7$ （この式中、 m は0または1～10の整数であり、 R_7 は3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基または先に定義したヒドロカルビルアリールまたはヘテロアリール基である。）で示される基である

20

。）。]で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、生分解性眼内インプラント。

【請求項2】

プロスタミド成分が、単一タイプのプロスタミド誘導体を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項3】

プロスタミド成分が、ビマトプロスト、その塩およびそれらの混合物からなる群から選択されるプロスタミド誘導体である請求項1に記載のインプラント。

【請求項4】

プロスタミド成分が、ビマトプロストから本質的になる請求項1に記載のインプラント

30

。

【請求項5】

プロスタミド成分が、2種以上の異なるプロスタミド誘導体を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項6】

プロスタミド成分が、ビマトプロストを含み、インプラントが、さらにラタノプロストを含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項7】

プロスタミド成分が、ビマトプロストを含み、インプラントが、さらにトラバプロストを含む請求項1に記載のインプラント。

40

【請求項8】

プロスタミド成分が、ビマトプロストを含み、インプラントが、さらに β -アドレナリン受容体拮抗剤を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項9】

β -アドレナリン受容体拮抗剤が、チモロールである請求項8に記載のインプラント。

【請求項10】

プロスタミド成分が、ビマトプロストを含み、インプラントが、さらに炭酸脱水素酵素阻害剤を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項11】

炭酸脱水素酵素阻害剤が、ドルゾラミドである請求項10に記載のインプラント。

50

【請求項 12】

プロスタミド成分が、生分解性ポリマーマトリックス中に分散されている請求項1に記載のインプラント。

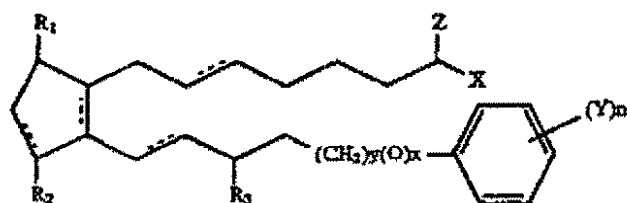
【請求項 13】

プロスタミド成分が、インプラントの0.1～90重量%の量で供給されたピマトプロストを含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項 14】

プロスタミド成分の化合物が、式(II)：

【化3】



10

[式中、yは0または1であり、xは0または1であり、xおよびyは共に1ではない。]

Yは、アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボキシおよびハロ置換アルキル(該アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。)である。

20

nは、0または1～3の整数である。

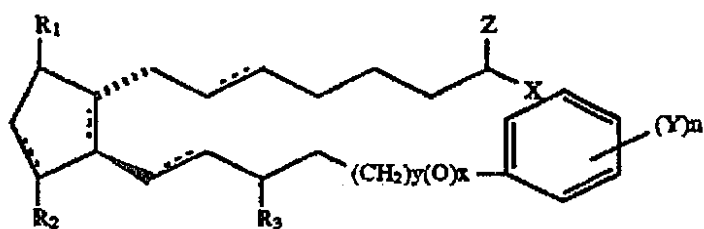
R₃は、=O、-OHまたは-O(CO)R₆である。]

で示される請求項1に記載のインプラント。

【請求項 15】

該化合物が、式(III)：

【化4】



30

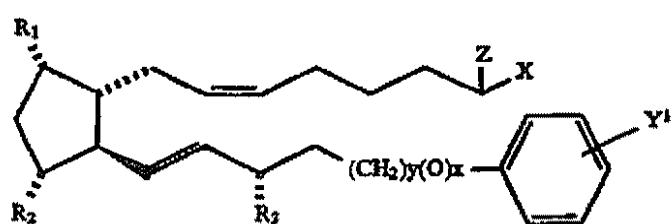
[式中、斜線はα配置を表わし、黒三角はβ配置を表わす。]

で示される請求項14に記載のインプラント。

【請求項 16】

該化合物が、式(IV)：

【化5】



40

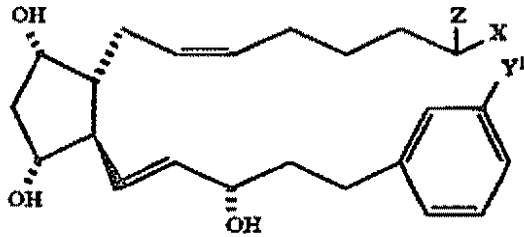
[式中、Y¹は塩素原子またはトリフルオロメチル基である。]

で示される請求項15に記載のインプラント。

【請求項 17】

該化合物が、式(V)：

【化 6】



で示される化合物、およびその9-および/または11-および/または15-エステルである請求項16に記載のインプラント。

10

【請求項 18】

マトリックスが、2種の異なる生分解性ポリマーの混合物を含み、各ポリマーは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリラクチド - コ - グリコリド、それらの誘導体およびそれらの混合物からなる群から選択される請求項1に記載のインプラント。

【請求項 19】

マトリックスが、2種の異なるポリ乳酸の混合物を含む請求項18に記載のインプラント

。

【請求項 20】

マトリックスが、ポリ乳酸とポリラクチド - コ - グリコリドの混合物を含む請求項19に記載のインプラント。

20

【請求項 21】

マトリックスが、それぞれ異なる固有粘度を有する異なる生分解性ポリマーの混合物を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項 22】

マトリックスが、それぞれ異なる分子量を有する異なる生分解性ポリマーの混合物を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項 23】

マトリックスが、インプラントを眼の硝子体に配置した時点から1ヶ月を超える期間、インプラントからのプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で薬剤を放出する請求項1に記載のインプラント。

30

【請求項 24】

プロスタミド成分がピマトプロストであり、マトリックスが、3ヶ月の期間、治療有効量のピマトプロストの放出を持続させるのに有効な速度で薬剤を放出する請求項1に記載のインプラント。

【請求項 25】

プロスタミド成分の治療有効量が、インプラントを配置した眼における房水の流出を刺激するのに有効な量である請求項1に記載のインプラント。

【請求項 26】

さらに、プロスタグランジン類似体を含む請求項1に記載のインプラント。

40

【請求項 27】

プロスタグランジン類似体が、ウノプロストンである請求項26に記載のインプラント。

【請求項 28】

さらに、プロスタミド誘導体以外の眼圧低下剤を含む請求項1に記載のインプラント。

【請求項 29】

インプラントが、眼の硝子体に配置されるように構成されている請求項1に記載のインプラント。

【請求項 30】

プロスタミド成分および生分解性ポリマー成分の混合物を押出して、インプラントを配置した眼へのインプラントからのプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で

50

薬剤を放出する生分解性物質を形成する工程を含んで成り、該プロスタミド成分は、請求項1に記載の式(Ⅰ)で示される化合物を含んでなる、ロッド状モノリシック生分解性眼内インプラントの製造方法。

【請求項31】

プロスタミド成分が、ピマトプロスト、その塩およびそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1種のプロスタミド誘導体である請求項30に記載の方法。

【請求項32】

プロスタミド成分が、ピマトプロストから本質的になる請求項30に記載の方法。

【請求項33】

押出工程の前に、プロスタミド成分をポリマー成分と混合する工程をさらに含んで成る請求項30に記載の方法。

10

【請求項34】

プロスタミド成分およびポリマー成分が、粉末形態である請求項30に記載の方法。

【請求項35】

ポリマー成分が、2種の異なる生分解性ポリマーの混合物を含み、各ポリマーは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリラクチド-コ-グリコリド、それらの誘導体およびそれらの混合物からなる群から選択される請求項30に記載の方法。

【請求項36】

ポリマー成分が、それぞれ異なる固有粘度を有する2種の異なる生分解性ポリマーの混合物を含む請求項30に記載の方法。

20

【請求項37】

生分解性眼内インプラントを患者の眼に配置することによって、眼症状を治療するための押出法により形成されたロッド状モノリシック生分解性眼内インプラントであって、該インプラントは、プロスタミド成分、および眼症状を防止または軽減するのに有効なプロスタミド成分を供給するためにインプラントからのプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で薬剤を放出する生分解性ポリマーマトリックスを含んでなり、該プロスタミド成分は、請求項1に記載の式(Ⅰ)で示される化合物を含んでなる、薬剤。

【請求項38】

緑内障を治療するのに有効である請求項37に記載の薬剤。

【請求項39】

インプラントの眼への配置が眼における眼圧の低下に有効である請求項37に記載の薬剤。

30

【請求項40】

インプラントを眼の後部に配置する請求項37に記載の薬剤。

【請求項41】

トロカールを使用してインプラントを眼に配置する請求項37に記載の薬剤。

【請求項42】

注射器を使用してインプラントを眼に配置する請求項37に記載の薬剤。

【請求項43】

プロスタミド成分に加えて、治療薬を患者に投与する請求項37に記載の薬剤。

40

【請求項44】

プロスタミド成分が、ピマトプロスト、その誘導体、その塩およびそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1種のプロスタミドである請求項37に記載の薬剤。

【請求項45】

眼へのインプラントの配置が房水の流出を増加するのに有効である請求項37に記載の薬剤。

【請求項46】

プロスタミド成分の放出が、眼への配置後少なくとも2週間有効である請求項45に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、患者の眼を治療する器具および方法に関し、特に、眼圧を低下または少なくとも維持することにより高眼圧症を治療するために、インプラントを配置した眼に治療薬の長時間放出を与える眼内インプラント、ならびに、そのようなインプラントの製造法および使用法に関する。

【背景技術】

【0002】

眼圧降下剤は、多様な高眼圧症状、例えば術後およびレーザートラベクトミー後の高眼圧や、緑内障の処置において、並びに術前の補助薬として有用である。

10

【0003】

緑内障は、眼圧の上昇により特徴付けられる眼疾患である。緑内障は、その病因により、原発性または続発性として分類されている。例えば、成人の原発性緑内障(先天性緑内障)は、開放隅角緑内障であるか、または急性もしくは慢性の閉塞隅角緑内障であり得る。続発性緑内障は、ブドウ膜炎、眼内腫瘍または拡大した白内障のような既存の眼疾患から生じる。

【0004】

原発性緑内障の原因は、未だ解明されていない。その眼圧上昇は、房水流出遮断による。慢性開放隅角緑内障においては、前房およびその解剖学的構造は正常に見えるが、房水の排出は妨げられる。急性または慢性の閉塞隅角緑内障においては、前房が浅く、透過角が狭く、虹彩がシュレム管の入口の小柱網を閉塞し得る。瞳孔の拡張により、虹彩根部が隅角に対して前方に押され、および瞳孔ブロックを起こして、病状を急進し得る。前房隅角の狭い眼は、種々の重篤度の急性閉塞隅角緑内障に患る素因を有する。

20

【0005】

続発性緑内障は、後房から前房、次いでシュレム管への房水の流れのいかなる妨害によっても起こる。前房の炎症性疾患は、膨隆虹彩における完全な虹彩後癒着を起こすことにより房水排出を妨げ得、排液路を滲出物で閉塞し得る。他の通常の原因は、眼内腫瘍、拡大した白内障、網膜中心静脈閉塞、眼の外傷、手術操作および眼内出血である。

【0006】

すべての種類を考慮すると、緑内障は、40歳を超えるすべての人の約2%に起こり、視力が急速に損なわれるまで何年間も無症候性であり得る。手術が指示されない場合、局所用 β -アドレナリン受容体拮抗剤が、従来、緑内障処置薬物として選択されている。

30

【0007】

プロスタグランジンはかつて、有効な眼圧上昇剤であると見なされていた；しかし、過去20年間に蓄積された証拠によると、いくつかのプロスタグランジンは非常に有効な眼圧降下剤であり、緑内障の長期処置に好適であることがわかった(例えば、Starr, M. S. Exp. Eye Res. 1971, 11, 170-177頁; Bito, L. Z., Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M. M. 編, Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, 231-252頁; 並びにBito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, Drance, S. M. およびNeufeld, A. H., New York, Grune & Stratton, 1984, 477-505頁参照)。そのようなプロスタグランジンは、 $\text{PGF}_2\alpha$ 、 $\text{PGF}_1\alpha$ 、 PGE_2 、およびそれらの脂溶性エステル(例えば、1-イソプロピルエステルのような C_1 - C_2 アルキルエステル)を包含する。

40

【0008】

米国特許第4599353号では、ある種のプロスタグランジン、特に PGE_2 および $\text{PGF}_2\alpha$ 、並びに後者化合物の C_1 - C_5 アルキルエステルは、眼圧降下活性を有していると報告されており、緑内障の管理に使用することが推奨されている。

【0009】

プロスタグランジンによる眼圧降下の詳しいメカニズムは未だわかっていないが、実験結果により、ブドウ膜強膜流出の増加によるものであることが示された[Nilssonら, Inv

50

est. Ophthalmol. Vis. Sci. (suppl), 284(1987)]。

【 0 0 1 0 】

PGF_{2α} のイソプロピルエステルは、親化合物よりもはるかに大きい降圧活性を有することがわかっている。これは、角膜透過性がより高いことによると考えられる。1987年にこの化合物は、「かつて報告されたうちで最も強力な眼圧降下剤」とであると文献に記載された [例えば、Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol., 105, 1036 (1987)、およびSieboldら, Prodrug 5, 3(1989) 参照]。

【 0 0 1 1 】

プロスタグランジンは顕著な眼内副作用を持たないと考えられるが、眼表面(結膜)充血および異物感、ヒトの眼に対するそのような化合物(とりわけPGF_{2α} およびそのプロドラッグ、例えば1-イソプロピルエステル)の局所適用に伴って必ず起こる。高眼圧を伴う症状(例えば緑内障)の処置におけるプロスタグランジンの臨床的使用可能性は、上記のような副作用の故に非常に制限されている。

10

【 0 0 1 2 】

ある種のプロスタグランジン並びにその類似体および誘導体、例えば商標Xalatan™として販売されているPGF_{2α} 誘導体ラタノプロストが、高眼圧および緑内障の治療に有用な化合物であることは、確立されている。しかしながら、この適応について米国食品医薬品局により最初に承認されたプロスタグランジンであるラタノプロストは、ヒトの眼の5~15%の虹彩において褐色色素を増加させるという望ましくない副作用を有するプロスタグランジン誘導体である。色の変化は、虹彩メラニン細胞内のメラノソーム(色素顆粒)の数の増加により生じる。例えば、Watsonら, Ophthalmology 103:126(1996) 参照。この効果が臨床上の付加的影響を及ぼすか否かは今のところ明らかでないが、美容の観点のみから、そのような副作用は望ましくない。

20

【 0 0 1 3 】

ある種のフェニルおよびフェノキシモノ - 、トリ - およびテトラプロスタグランジン並びにそれらの1-エステルが、緑内障または高眼圧の治療において有効であると、欧州特許出願0 364 417 号に開示されている。

【 0 0 1 4 】

Allergan, Inc, に譲渡された一連の同時係属米国特許出願において、眼圧降下活性が高く、副作用は無い、または実質的に副作用の無いプロスタグランジンエステルが開示されている。米国特許出願第386835号(1989年7月27日出願)は、ある種の11-アシル-プロスタグランジン、例えば、11-ピバロイル、11-アセチル、11-イソブチリル、11-バレリルおよび11-イソバレリルPGF_{2α} に関する。眼圧を低下する15-アシルプロスタグランジンが、米国特許出願第357394号(1989年5月25日出願)に開示されている。同様に、プロスタグランジンの11,15 - 、9,15 - および9,11 - ジエステル、例えば11,15 - ジピバロイルPGF_{2α} も、眼圧降下活性を有することが知られている。米国特許出願第385645号(1990年7月27日出願、米国特許第4994274号に対応)、同第584370号(米国特許出願第386312号からの継続出願)、および同第585284号(1989年7月27日出願の米国特許出願第386824号からの継続出願、米国特許第5034413号に対応)参照。

30

【 0 0 1 5 】

米国特許第5688819号および第6403649号(Woodwardら)は、ある種のシクロペンタンヘプタン酸、2-シクロアルキルまたはアリールアルキル化合物を眼圧降下剤として開示している。眼圧降下脂質として適切に特徴付けられているこれら化合物は、高眼圧を治療するのに効果的である。

40

【 0 0 1 6 】

1つの例として、プロスタミド類似体であるピマトプロストは、おそらく眼の房水流出を増すことにより眼圧を低下するのに効果的であることが見出されている(Woodwardら、AGN 192024 (Lumigan™): A Synthetic Prostanamide Analog that Lowers Primate Intraocular Pressure by Virtue of Its Inherent Pharmacological Activity, ARVO 2002; (CD-ROM):POS; Chenら、(Lumigan™: A Novel Drug for Glaucoma Therapy, Optom In Prac

50

t., 3:95-102 (2002); Colemanら、A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN) versus Combined Timolol and Dorzolamide (Cosopt) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension, Ophthalmology 110(12):2362-8 (2003); Brubaker, Mechanism of Action of Bimatoprost (LumiganTM), Surv Ophthalmol 45 (Suppl 4):S347-S351 (2001); およびWoodwardら、The Pharmacology of Bimatoprost (LumiganTM), Surv Ophthalmol 45 (Suppl 4):S337-S345 (2001))。

【 0 0 1 7 】

ビマトプロストは、天然プロスタミドの類似体（例えば、構造誘導体）である。ビマトプロストの化学名は、(Z) - 7 - [(1R,2R,3R,5S - 3,5 - ジヒドロキシ - 2 - [1E,3S] - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテニル] シクロペンチル] - 5 - N - エチルヘブテンアミドであり、415.58の分子量を有する。その分子式は $C_{25}H_{37}NO_4$ である。ビマトプロストは、LumiganTMの商品名（Allergan, Inc.）で、局所点眼剤として入手可能である。溶液1mlあたり、活性成分として0.3mgのビマトプロスト、防腐剤として0.05mgの塩化ベンザルコニウム、および不活性成分として、塩化ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、クエン酸、および精製水を含む。

【 0 0 1 8 】

眼への配置用の生体適合性インプラントは、下記のような多くの特許に開示されている：米国特許第4521210号、第4853224号、第4997652号、第5164188号、第5443505号、第5501856号、第5766242号、第5824072号、第5869079号、第6074661号、第6331313号、第6369116号および第6699493号。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 9 】

長期間にわたって、かつ負の副作用をほとんどまたは全く生じずに、例えば眼圧降下剤のような治療薬を持続的または制御的速度で放出することができる眼内移植可能な薬物送達システム、例えば眼内インプラント、およびそのようなシステムを使用する方法を提供することが好都合である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 0 】

本発明は、例えば1つまたはそれ以上の所望の治療効果を得るための、眼への長期間または持続的薬物放出用の新規薬物送達システム、ならびにそのようなシステムの製造法および使用法を提供する。該薬物送達システムは、眼に配置しうるインプラントまたはインプラント要素の形態である。本発明のシステムおよび方法は、好都合にも、1つまたはそれ以上の治療薬の長い放出時間を与える。従って、眼にインプラントを配置された患者は、薬剤の付加的投与を必要とせずに、長期間または延長された期間にわたって、治療量の薬剤を受ける。例えば、患者は、比較的長い期間にわたって、例えば、インプラントを配置されてから、少なくとも約1週間程度、例えば約2ヶ月～約6ヶ月間にわたって、実質的に一貫したレベルの治療的活性剤を、一貫した眼の治療のために得ることができる。そのような長い放出時間は、優れた治療効果を得ることを促進する。

【 0 0 2 1 】

本明細書の開示による眼内インプラントは、治療成分、および該治療成分に付随した薬剤放出持続成分を含んで成る。本発明によれば、治療成分は、高眼圧症の眼において眼圧を低下する、または低下した眼圧を維持するのに有効な、プロスタミド成分、例えばプロスタミド誘導体を含んで成るか、またはそれから本質的に成るか、またはそれのみから成る。薬剤放出持続成分は、治療成分に付随して、インプラントが配置された眼への所定量のプロスタミド成分の放出を持続させる。所定量のプロスタミド成分は、眼にインプラントが配置されてから約1週間より長い期間にわたって眼に放出され、眼の症状の少なくとも1つの治療または軽減に有効である。有利には、本発明の眼内インプラントは、眼圧を低下することにより、または眼圧を低下したレベルに維持することにより、高眼圧症の眼を緩和するのに有効であり得る。

【0022】

1つの態様において、眼内インプラントは、プロスタミド成分および生分解性ポリマーマトリックスを含んで成る。プロスタミド成分は、眼疾患を治療するのに有効な量のプロスタミド成分を持続的にインプラントから放出させるのに有効な速度で薬剤を放出する生分解性ポリマーマトリックスに付随する。眼内インプラントは、生分解性または生体内分解性であり、長期間にわたって、例えば1週間より長い期間、例えば約3ヶ月またはそれ以上～約6ヶ月またはそれ以上にわたって、眼へのプロスタミド成分の持続放出を与える。

【0023】

上記インプラントの生分解性ポリマー成分は、少なくとも1種の生分解性ポリマーが64キロダルトン(kD)未満の分子量を有するポリ乳酸ポリマーである生分解性ポリマーの混合物であってよい。加えてまたは代えて、上記インプラントは、ポリ乳酸の第一生分解性ポリマーと、異なるポリ乳酸の第二生分解性ポリマーとの混合物を含んでもよい。更に、上記インプラントは、各生分解性ポリマーが約0.2dl/g～約1.0dl/gの範囲の固有粘度を有する異なる生分解性ポリマーの混合物を含んでもよい。

【0024】

本発明のインプラントのプロスタミド成分は、眼症状を治療するのに有効である、プロスタミド誘導体、たとえばプロスタミド類似体を包含する。適当なプロスタミド成分の例は、ピマトプロストまたはその塩である。加えて、本発明のインプラントの治療成分は、眼症状を治療するのに有効であり得る付加的な異なる1種以上の治療剤を含み得る。

【0025】

本発明のインプラントの製造法は、プロスタミド成分と、1つまたはそれ以上の生分解性ポリマーとを組み合わせるかまたは混合することを含む。次に、該混合物を押し出すかまたは圧縮して、単一組成物を形成しうる。次に、単一組成物を処理して、患者の眼に配置するのに好適な個々のインプラントを形成しうる。

【0026】

インプラントは、種々の眼症状を治療するために、眼の領域に配置し得る。例えば、インプラントは、高眼圧を低下させるのに有効であり、それにより、高まった眼圧に関連する眼の症状の少なくとも1つを軽減するのに有効であり得る。

【0027】

本発明のキットは、1つまたはそれ以上の本発明のインプラント、およびインプラントの使用説明書を含んで成ってよい。例えば、使用説明書は、患者へのインプラントの投与の仕方、およびインプラントで治療しうる症状のタイプを説明しうる。

【0028】

本明細書に記載する個々のおよび全ての特徴、ならびにそのような特徴の2つまたはそれ以上の個々のおよび全ての組合せは、そのような組合せに含まれる特徴が互いに矛盾しないことを条件として、本発明の範囲に含まれる。さらに、任意の特徴または特徴の組合せは、本発明の任意の態様から特に除外しうる。

【0029】

本発明の付加的局面および利点は、特に添付の図面に関連して考慮する場合に、以下の説明および請求の範囲に示されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

本明細書に記載するように、1つまたはそれ以上の眼内インプラントの使用による治療薬の制御および持続投与は、望ましくない眼症状の治療を向上させることができる。インプラントは、医薬的に許容されるポリマー組成物を含んで成り、1つまたはそれ以上の医薬的に活性な薬剤、例えば、プロスタミド、プロスタミド誘導体、例えばプロスタミド類似体、または他の眼圧低下剤を、長期間にわたって放出するように配合される。インプラントは、1つまたはそれ以上の望ましくない眼症状を、治療または予防するために、眼の領域に直接的に、治療有効量の1つまたはそれ以上の薬剤を与えるのに有効である。従って、患者を、繰り返しの注入、または局所点眼剤の繰り返し投与に付すのではなく、単一

10

20

30

40

50

投与によって、治療薬が、それらを必要とする部位で使用され、しかも長期間にわたって維持される。

【0031】

本明細書の開示による眼内インプラントは、治療成分、および治療成分に付随する薬剤放出持続成分を含んで成る。本発明によれば、治療成分は、プロスタミド成分を含んで成るか、またはそれから本質的に成るか、またはそれのみから成る。薬剤放出持続成分は、インプラントを配置した眼への有効量のプロスタミド成分の放出を持続させるために、治療成分に付随している。有効量のプロスタミド成分は、インプラントを眼に配置してから約1週間より長い期間にわたって放出され、眼疾患の症状を治療または減少させるのに有効である。

10

【0032】

定義

本発明の説明のために、用語の文脈が異なる意味を示す場合を除いて、このセクションで定義されるように以下の用語を使用する。

【0033】

本明細書において使用する場合、「眼内インプラント」は、眼に配置されるように構成され、サイズ設定され、またはその他の設計を施された器具または要素を意味する。眼内インプラントは、一般に、眼の生理学的条件に生体適合性であり、不利な副作用を生じない。眼内インプラントは、視覚を損なわずに眼に配置しうる。

【0034】

本明細書において使用する場合、「治療成分」は、眼の医学的症状を治療するのに使用される1つまたはそれ以上の治療薬または物質を含んで成る眼内インプラントの部分の意味する。治療成分は、眼内インプラントの個別の領域であってもよく、またはインプラント全体に均一に分布させてもよい。治療成分の治療薬は、一般に、眼科的に許容され、インプラントを眼に配置した際に不利な反応を生じない形態で使用される。

20

【0035】

本明細書において使用する場合、「プロスタミド成分」は、1つ以上のプロスタミド、1つ以上のプロスタミド誘導体、例えばプロスタミド類似体、それらの塩およびそれらの混合物を含む眼内インプラントの部分の意味する。プロスタミド誘導体は、治療効果を提供するために誘導するためのプロスタミドの本質的要素を含む化合物である。プロスタミド誘導体には、プロスタミド類似体が含まれ、プロスタミドの有効性を評価するための当業者に知られている通常の方法を用いて、確認することができる。例えば、治療有効性のプロスタミド誘導体は、眼圧が高い眼にプロスタミド誘導体を投与し、投与後に眼圧が低下したか否かを評価することにより、確認することができる。プロスタミド成分は、1種以上のプロスタグランジン類似体を含んでいてもよい。

30

【0036】

本明細書において使用する場合、「薬剤放出持続成分」は、インプラントの治療薬の持続放出を与えるのに有効な、眼内インプラントの部分の意味する。薬剤放出持続成分は、生分解性ポリマーマトリックスであってもよく、または治療成分を含んで成るインプラントのコア領域を覆う被覆物であってもよい。

40

【0037】

本明細書において使用する場合、「付随する」は、混合するか、分散するか、結合するか、覆うか、または包囲することを意味する。

【0038】

本明細書において使用する場合、「眼の領域」または「眼の部位」は、眼の前区および後区を含む眼球の任意領域を一般に意味し、かつ、眼球に見出される任意の機能的（例えば、視覚用）または構造的組織、または眼球の内部または外部に部分的にまたは完全に並んだ組織または細胞層を一般に包含するが、それらに限定されない。眼領域における眼球領域の特定の例は、前眼房、後眼房、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外隙、角膜内隙、角膜上隙、強膜、毛様体輪、外科的誘導無血管領域、網膜黄斑およ

50

び網膜である。

【0039】

本明細書において使用する場合、「眼の症状」は、眼、または眼の部分または領域の1つを冒しているか、またはそれに関係している疾患、不快または症状である。一般的に言えば、眼は、眼球、および眼球を構成している組織および流体（体液）、眼周囲筋（例えば、斜筋および直筋）、ならびに眼球の中かまたは眼球に近接した視神経の部分を含む。

【0040】

前眼症状は、水晶体包の後壁または毛様体筋の前方に位置する、前眼（即ち、眼の前方）領域または部位、例えば、眼周囲筋、眼瞼または眼球組織または流体を冒しているか、またはそれに関係している疾患、不快または症状である。従って、前眼症状は、結膜、角膜、前眼房、虹彩、後眼房（網膜の後ろであるが、水晶体包の後壁の前）、水晶体または水晶体包、および前眼領域または部位を血管新生化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたはそれに関係している。

10

【0041】

従って、前眼症状は、下記のような疾患、不快または症状を含む：無水晶体；偽水晶体；乱視；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼乾燥症候群；眼瞼疾患；涙器疾患；涙管閉塞；近視；老眼；瞳孔障害；屈折障害および斜視。緑内障も前眼症状と考えられるが、その理由は、緑内障治療の臨床目的が、前眼房における水性液の高压を減少させる（即ち、眼内圧を減少させる）ことでありうるからである。

20

【0042】

後眼症状は、後眼領域または部位、例えば、脈絡膜または強膜（水晶体包の後壁全体にわたる平面の後方位置）、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経（即ち、視神経円板）、ならびに後眼領域または部位を血管新生化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたはそれに関係している疾患、不快または症状である。

【0043】

従って、後眼症状は、下記のような疾患、不快または症状を含む：急性斑状視神経網膜疾患；ベッチェット病；脈絡膜新生血管形成；糖尿病性ブドウ膜炎；ヒストプラスマ症；感染症、例えば、真菌またはウイルスによる感染症；黄斑変性、例えば、急性黄斑変性、非滲出性老化関連黄斑変性および滲出性老化関連黄斑変性；浮腫、例えば、黄斑浮腫、類嚢胞黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部位または領域を冒す眼の外傷；眼腫瘍；網膜障害、例えば、網膜中心静脈閉鎖、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉鎖性疾患、網膜剥離、ブドウ膜炎網膜疾患；交感性眼炎；フォクト - コヤナギ - ハラダ（VKH）症候群；ブドウ膜拡張；眼のレーザー治療によって生じたかまたは影響を受けた後眼症状；光ダイナミック療法によって生じたかまたは影響を受けた後眼症状；光凝固、放射線網膜症、網膜上膜疾患、網膜枝静脈閉鎖、前虚血性視神経症（anterior ischemic optic neuropathy）、非網膜症糖尿病性網膜機能不全、色素性網膜炎および緑内障。緑内障は、その治療目標が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または欠損による視力低下を予防するか、または視力低下の発生を減少させること（即ち、神経保護）であるので、後眼症状と考えることができる。

30

40

【0044】

「生分解性ポリマー」という用語は、生体内で分解する1つまたはそれ以上のポリマーを意味し、1つまたはそれ以上のポリマーの侵食は、治療薬の放出と同時にまたはそれに続いて、経時的に起こる。厳密に言えば、ポリマーの膨潤によって薬剤を放出する作用をするメチルセルロースのようなヒドロゲルは、「生分解性ポリマー」という用語から特に除外される。「生分解性」および「生体内分解性」という用語は、同意義であり、本明細書において互換的に使用される。生分解性ポリマーは、ホモポリマー、コポリマー、または3種類以上のポリマー単位を有するポリマーであってよい。

【0045】

50

本明細書において使用する場合、「治療する」、「治療すること」または「治療」という用語は、眼症状、眼の傷害または損傷の減少または回復または予防、または傷害または損傷を受けた眼組織の治癒を促進することを意味する。治療は、通常、眼症状、眼の傷害または損傷の少なくとも1つの症状を軽減するのに有効である。

【0046】

本明細書において使用する場合、「治療有効量」という用語は、眼または眼領域に有意な負のまたは不利な副作用を生じずに、眼症状を治療するか、眼傷害または損傷を減少させるかまたは予防するのに必要とされる薬剤のレベルまたは量を意味する。上記に照らして、治療薬、例えばプロスタミドまたはその誘導体の治療有効量は、眼の状態の少なくとも1つの症状を軽減するのに有効な量である。

10

【0047】

様々な期間にわたって薬剤装入量を放出することができる眼内インプラントが開発されている。これらのインプラントは、眼、例えば眼の硝子体に挿入された場合に、治療レベルのプロスタミド成分を、長期間にわたって（例えば、約1週間またはそれ以上）与える。開示されたインプラントは、眼症状、例えば高くなった眼圧に伴う眼症状を治療する、特に、緑内障の少なくとも1つの症状を軽減するのに有効である。

【0048】

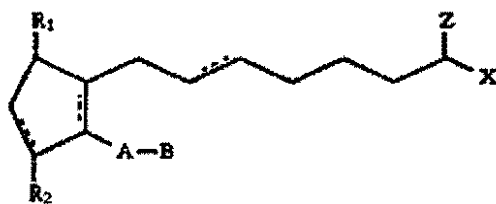
本発明の1つの態様において、眼内インプラントは、生分解性ポリマーマトリックスを含んで成る。生分解性ポリマーマトリックスは、薬剤放出持続成分の1つのタイプである。生分解性ポリマーマトリックスは、生分解性眼内インプラントを形成するのに有効である。生分解性眼内インプラントは、生分解性ポリマーマトリックスを伴うプロスタミド成分を含んで成る。マトリックスは、インプラントを眼の領域または眼の部位、例えば眼の硝子体に配置してから約1週間より長い期間にわたって、所定量のプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で分解する。

20

【0049】

インプラントのプロスタミド成分は、プロスタミド、プロスタミド誘導体、それらの塩およびそれらの混合物の1種以上を含む。あるインプラントにおいて、プロスタミド成分は、式(I)：

【化1】



30

[式中、破線は、単結合若しくはシスまたはトランス配置であってよい二重結合を表わす。]

Aは、2～6個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン基であり、該基は、1つ以上のオキシド基により中断されていてよく、また1つ以上のヒドロキシ、オキソ、アルキルオキシまたはアルキルカルボキシ基（ここで、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。）で置換されていてよい。

40

Bは、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、または4～10個の炭素原子を有するヒドロカルビルアリールおよびヘテロアリール基（ここで、ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄原子からなる群から選択される。）からなる群から選択されるアリール基である。

Xは、 $-N(R^4)_2$ （ここで、 R^4 は、水素原子、1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基、若しくは式：

【化2】



(ここで、 R^5 は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキル基である。)の基である。)

Zは、=Oまたは2つの水素原子である。

R_1 および R_2 の一方は、=O、-Oまたは-O(CO) R_6 であり、他方は、-OHまたは-O(CO) R_6 であるか、若しくは R_1 が=Oであり、 R_2 が水素原子である(ここで、 R_6 は、1～約20個の炭素原子を有する置換または未置換非環式炭化水素基、または-(CH₂)_m R_7 (この式中、mは0または1～10の整数であり、 R_7 は3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基または先に定義したヒドロカルビルアリールまたはヘテロアリール基である。)で示される基である。)]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を含む。

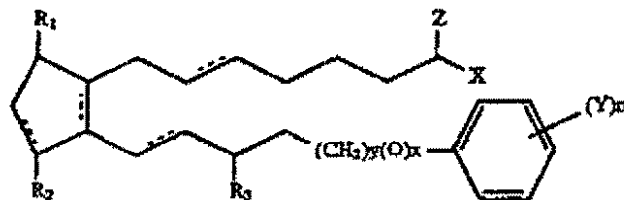
【0050】

本発明化合物の医薬的に許容される酸付加塩は、医薬的に許容される陰イオンを含有する非毒性付加塩を形成する酸から形成される酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩または二硫酸塩、磷酸塩または酸性磷酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩である。

【0051】

より特定のインプラントにおいて、プロスタミド成分の化合物は、式(II)：

【化3】



[式中、yは0または1であり、xは0または1であり、x+yは共に1ではない。]

Yは、アルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、チオール、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルキルカルボキシおよびハロ置換アルキル(該アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。)である。

nは、0または1～3の整数である。

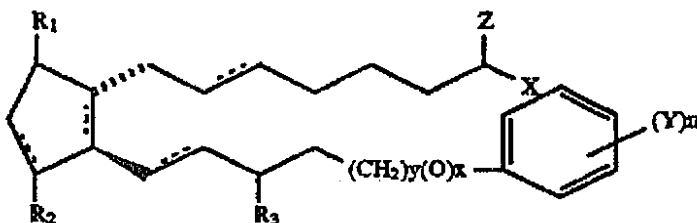
R_3 は、=O、-OHまたは-O(CO) R_6 である。]

で示される。

【0052】

更なるインプラントにおいて、プロスタミド成分の化合物は、式(III)：

【化4】



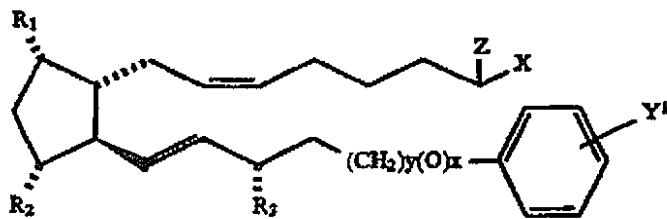
[式中、斜線はα配置を表わし、黒三角はβ配置を表わす。]

で示される。

【 0 0 5 3 】

あるインプラントにおいて、プロスタミド成分の化合物は、式 (IV) :

【 化 5 】

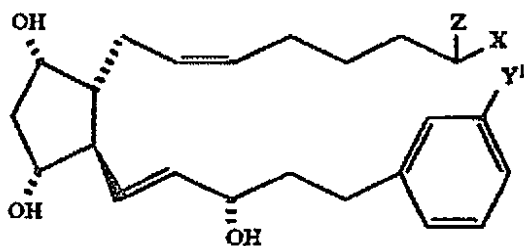


10

[式中、Y¹は塩素原子またはトリフルオロメチル基である。]

で示され、その例は、式 (V) :

【 化 6 】



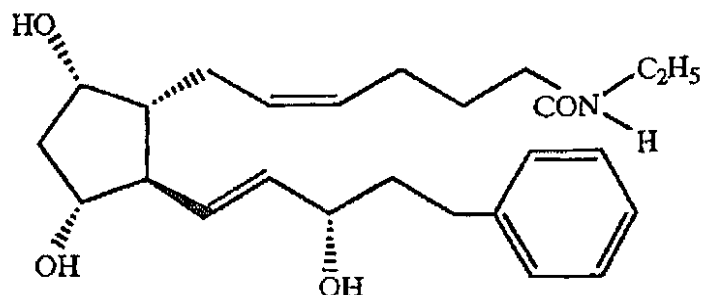
20

で示される化合物、およびその9-および/または11-および/または15-エステルである。

【 0 0 5 4 】

眼内インプラントの少なくとも1種において、プロスタミド成分は、下記式 (VI) :

【 化 7 】



30

で示される化合物を含む。

【 0 0 5 5 】

式 (IV) を有する化合物は、ピマトプロストとしても知られており、商品名Lumigan™ (Allergan, Inc., カリフォルニア州在) で、局所点眼剤として市販されている。

【 0 0 5 6 】

従って、インプラントは、ピマトプロスト、その塩またはそれらの混合物を含んでなる、またはから本質的に成るか、またはのみから成る治療成分を含み得る。

【 0 0 5 7 】

プロスタミド成分は、粒状または粉末形態であってよく、生分解性ポリマーマトリックスに閉じ込めうる。一般に、プロスタミド粒子は、約3000ナノメートル未満の有効平均粒度を有する。あるインプラントにおいて、粒子は、約3000ナノメートル未満のオーダーの有効平均粒度を有しうる。例えば、粒子は、約500ナノメートル未満の有効平均粒度を有しうる。他のインプラントにおいて、粒子は、約400ナノメートル未満の有効平均粒度、さらに他の態様においては、約200ナノメートル未満の粒度を有しうる。

【 0 0 5 8 】

50

インプラントのプロスタミド成分は、好ましくは、インプラントの重量に対して約10% ~ 90%である。より好ましくは、プロスタミド成分は、インプラントの重量に対して約20% ~ 約80%である。好ましい態様において、プロスタミド成分は、インプラントの重量の約20% (例えば、15% ~ 25%) を占める。他の態様において、プロスタミド成分は、インプラントの重量の約50%を占める。

【0059】

インプラントに使用される好適なポリマー材料または組成物は、眼に適合性、即ち生体適合性であり、それによって、眼の機能または生理機能に実質的障害を生じない材料を包含する。そのような材料は、好ましくは少なくとも部分的に、より好ましくは実質的に完全に生分解性または生体内分解性である。

10

【0060】

有用なポリマー材料の例は、有機エステルおよび有機エーテルから誘導され、かつ/またはそれらを含有する材料であって、分解した際に、生理学的に許容される分解生成物を生じる材料(モノマーを含む)であるが、それらに限定されない。無水物、アミド、オルトエステル等から誘導され、かつ/またはそれらを含有するポリマー材料を、単独で、または他のモノマーと組み合わせて、使用してもよい。ポリマー材料は、付加または縮合重合体、好都合には縮合重合体であってよい。ポリマー材料は、架橋または非架橋、例えば軽架橋以下であってよく、例えば、ポリマー材料の約5%未満または約1%未満が架橋されている。多くの場合、炭素および水素の他に、ポリマーは、酸素および窒素の少なくとも1つ、好都合には酸素を含有する。酸素は、オキシ、例えばヒドロキシまたはエーテル、カルボニル、例えば非オキシ-カルボニル、例えばカルボン酸エステル等として存在しうる。窒素は、アミド、シアノおよびアミノとして存在しうる。制御薬物送達のための被包形成を記載しているHeller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 第1巻, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, p.39-90に示されているポリマーを、本発明のインプラントに使用しうる。

20

【0061】

他に関心がもたれるものは、ヒドロキシ脂肪族カルボン酸のポリマー(ホモポリマーまたはコポリマー)、および多糖類である。関心がもたれるポリエステルは、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ乳酸、グリコール酸、ポリカプロラクトンおよびそれらの組合せのポリマーを包含する。一般に、L-ラクテートまたはD-ラクテートを使用することによって、ゆっくり侵食されるポリマーまたはポリマー材料が得られ、一方、ラクテートラセミ体を使用することによって、侵食が実質的に促進される。

30

【0062】

有用な多糖類の例は、アルギン酸カルシウム、および官能化セルロース、特に、水不溶性であることを特徴とし、分子量が例えば約5kD ~ 500kDの、カルボキシメチルセルロースエステルであるが、それらに限定されない。

【0063】

関心がもたれる他のポリマーは、生体適合性であり、かつ生分解性および/または生体内分解性の場合もある、ポリビニルアルコール、ポリエステル、ポリエーテルおよびそれらの組合せであるが、それらに限定されない。

40

【0064】

本発明に使用されるポリマーまたはポリマー材料のいくつかの好ましい特徴は、生体適合性、治療成分との適合性、本発明の薬物送達システムの製造におけるポリマーの使い易さ、少なくとも約6時間の、好ましくは約1日より長い、生理環境における半減期、硝子体の粘度を有意に増加させないこと、および水不溶性を包含しうる。

【0065】

マトリックスの形成のために含有される生分解性ポリマー材料は、酵素的または加水分解的に不安定になりやすいことが望ましい。水溶性ポリマーを、加水分解的または生分解的に不安定な架橋で架橋させて、有用な水不溶性ポリマーが得られる。安定性の程度は、

50

モノマーの選択、ホモポリマーまたはコポリマーを使用するか、ポリマー混合物の使用、ポリマーが末端酸根を有するか、に依存して広く変化させることができる。

【0066】

インプラントに使用されるポリマー組成物の相対平均分子量も、ポリマーの生分解性、従ってインプラントの長時間放出プロフィールを調節するのに同じく重要である。種々の分子量の同じかまたは異なるポリマーの組成物を、インプラントに含有させて、放出プロフィールを調節しうる。特定のインプラントにおいて、ポリマーの相対平均分子量は、約9～約64kD、一般に約10～約54kD、より一般的には約12～約45kDである。

【0067】

いくつかのインプラントにおいて、グリコール酸と乳酸のコポリマーを使用し、生分解速度をグリコール酸/乳酸の比率によって調節する。最も急速に分解されるコポリマーは、ほぼ同量のグリコール酸および乳酸を含有する。ホモポリマー、または等しくない比率を有するコポリマーは、分解に対してより抵抗性である。グリコール酸/乳酸の比率は、インプラントの脆性にも影響を与え、より大きい形状には、より柔軟性のインプラントが望ましい。ポリ乳酸ポリグリコール酸 (PLGA) コポリマーにおけるポリ乳酸のパーセントは、0～100%、好ましくは約15～85%、より好ましくは約35～65%にすることができる。いくつかのインプラントにおいて、50/50 PLGAコポリマーが使用される。

【0068】

眼内インプラントの生分解性ポリマーマトリックスは、2つまたはそれ以上の生分解性ポリマーの混合物を含有しうる。例えば、インプラントは、第一生分解性ポリマーおよび異なる第二生分解性ポリマーの混合物を含有しうる。1つまたはそれ以上の生分解性ポリマーは、末端酸根を有してよい。

【0069】

分解性ポリマーからの薬剤放出は、いくつかのメカニズム、またはメカニズムの組合せの結果である。これらのメカニズムのいくつかは、インプラント表面からの脱離、溶解、水和ポリマーの多孔流路からの拡散、および侵食である。侵食は、本体または表面、またはその両方の組合せであることができる。本明細書に記載するように、眼内インプラントのマトリックスは、眼への移植から1週間より長い期間にわたって、所定量のプロスタミド成分の放出を持続させるのに有効な速度で、薬剤を放出しうる。あるインプラントでは、治療有効量のプロスタミド成分が、移植後約30～35日を越えない期間、放出される。例えば、インプラントは、ビマトプロストを含んでなり、インプラントのマトリックスは、眼に配置された後、約1ヶ月間、治療有効量のビマトプロストの放出を維持するのに有効な速度で分解する。他の例として、インプラントは、ビマトプロストを含んでなり、マトリックスは、40日を越える期間、例えば約6ヶ月間、治療有効量のビマトプロストの放出を維持するのに有効な速度で薬剤を放出する。

【0070】

生分解性眼内インプラントの一例は、異なる生分解性ポリマーの混合物からなる生分解性ポリマーマトリックスに付随したプロスタミド成分を含む。生分解性ポリマーの少なくとも1種は、約63.3kDの分子量を有するポリラクチドである。第二生分解性ポリマーは、約14kDの分子量を有するポリラクチドである。そのような混合物は、インプラントが眼に配置された時点から約1ヶ月を越える期間、治療有効量のプロスタミド成分の放出を維持するのに効果的である。

【0071】

生分解性眼内インプラントの別の例は、各生分解性ポリマーが約0.16dI/g～約1.0kDの固有粘度を有する異なる生分解性ポリマーの混合物からなる生分解性ポリマーマトリックスに付随したプロスタミド成分を含む。例えば、生分解性ポリマーの1つは、約0.3dI/gの固有粘度を有し得る。第二生分解性ポリマーは、約1.0dI/gの固有粘度を有し得る。他のインプラントは、約0.2～0.5dI/gの固有粘度を有する生分解性ポリマーを含み得る。上記の固有粘度は、25℃において、0.1%クロロホルム溶液で測定することができる。

【0072】

10

20

30

40

50

1つの特有のインプラントは、2種の異なるポリラクチドポリマーの組み合わせに付随したピマトプロストを含む。ピマトプロストは、インプラントの約20重量%の量で存在する。1つのポリラクチドポリマーは約14kDの分子量と約0.3dl/gの固有粘度を有し、他方のポリラクチドポリマーは約63.3kDの分子量と約1.0dl/gの固有粘度を有する。2種のポリラクチドポリマーは、1:1の比でインプラント中に存在する。そのようなインプラントは、本明細書に記載されているように、インビトロで2ヶ月を超える期間、プリモニジンを放出することができる。インプラントは、押出法で製造されたロッドまたはフィラメントの形状で供給される。

【0073】

生分解性ポリマーマトリックスを含有する眼内インプラントからのプロスタミド成分の放出は、初期放出バースト、次に、放出されるプロスタミド成分の量の漸増を含む場合があり、または該放出は、プロスタミド成分の初期放出遅延、次に、放出増加を含む場合もある。インプラントが実質的に完全に分解した場合、放出されたプロスタミド成分のパーセントは、約100である。既存のインプラントと比較して、本明細書に開示するインプラントは、眼に配置してから約1週間後までは、プロスタミド成分を完全には放出しないか、または約100%を放出しない。

【0074】

インプラントの寿命にわたって、インプラントからのプロスタミド成分の比較的定速の放出を与えることが望ましい場合がある。例えば、プロスタミド成分が、インプラントの寿命にわたって、1日当たり約0.01 μ g～約2 μ gの量で放出されることが望ましい場合がある。しかし、放出速度は、生分解性ポリマーマトリックスの配合に依存して変化して、増加するかまたは減少する場合もある。さらに、プロスタミド成分の放出プロファイルは、1つまたはそれ以上の直線部分および/または1つまたはそれ以上の非直線部分を含みうる。一旦、インプラントが分解または侵食しはじめたら、放出速度はゼロより大きいことが好ましい。

【0075】

インプラントは、モノリシックである（即ち、1つまたはそれ以上の活性剤がポリマーマトリックス全体に均一に分散されている）か、または被包され、その場合、活性剤の貯留部がポリマーマトリックスによって被包されている。製造容易性により、モノリシックインプラントが、被包形態より一般に好ましい。しかし、被包された貯留部型インプラントによって得られるより優れた調節は、薬剤の治療レベルが狭い幅内にあるいくつかの状況において有利な場合もある。さらに、プロスタミド成分を含有する治療成分を、マトリックス中に不均質に分散させてもよい。例えば、インプラントは、インプラントの第二部分に対してより高い濃度のプロスタミド成分を有する部分を含有してよい。

【0076】

本明細書に開示する眼内インプラントは、針での投与用に、約5 μ m～約10mm、または約10 μ m～約1mmの大きさ、外科的移植による投与用に、1mmより大、または2mmより大、例えば3mm～10mmの大きさであってよい。針注入インプラントの場合、インプラントの直径がインプラントの針内での移動を可能にするかぎり、インプラントは適当な長さを有してよい。例えば、約6mm～約7mmの長さを有するインプラントを眼に挿入できる。針を用いて投与できるインプラントは、針の内径より小さい直径を持たなければならない。あるインプラントでは、直径は約500 μ m未満である。ヒトの硝子体腔は、例えば1～10mmの長さを有する種々の形状の比較的大きいインプラントを収容することができる。インプラントは約2mm $\times$ 0.75mm直径の寸法を有する円筒形ペレット（例えばロッド）であってよい。または、インプラントは、長さ約7mm～約10mm、直径約0.75mm～約1.5mmの円筒形ペレットであってよい。

【0077】

インプラントは、眼、例えば硝子体へのインプラントの挿入、およびインプラントの収容の両方を容易にするように、少なくとも幾分柔軟性であってよい。インプラントの全重量は、一般に約250～5000 μ g、より好ましくは約500～1000 μ gである。例えば、インブ

10

20

30

40

50

ラントは約500 μg 、または約1000 μg であってよい。非ヒト個体に関しては、インプラントの寸法および全重量は、個体の種類に依存してより大きいかまたはより小さくてよい。例えば、ウマの約30mLおよびゾウの約60～100mLと比較して、ヒトは約3.8mLの硝子体容量を有する。ヒトに使用される大きさのインプラントを、他の動物に応じて大きくするかまたは小さくし、例えばウマ用のインプラントは約8倍大きくし、または、例えばゾウ用のインプラントは26倍大きくしうる。

【0078】

例えば、中心が1つの材料で形成され、表面が同じかまたは異なる組成物の1つまたはそれ以上の層を有し、層が架橋しているか、または異なる分子量、異なる密度または多孔率等であるインプラントを製造することができる。例えば、薬剤の初期ボラスを急速に放出することが望ましい場合、中心が、ポリラクテート-ポリグリコレートコポリマーで被覆されたポリラクテートであってよく、それによって初期分解速度を増加しうる。または、中心が、ポリラクテートで被覆されたポリビニルアルコールであってよく、それによって、外側のポリラクテートの分解時に、中心が溶解し、眼から急速に流れ出るようにしうる。

【0079】

インプラントは、繊維、シート、フィルム、微小球、球体、円板、ブラク等を包含する任意の形状であってよい。インプラントの大きさの上限は、インプラントに関する許容性 (toleration for the implant)、挿入時の大きさ制限、取扱い容易性等のような要因によって決定される。シートまたはフィルムを使用する場合、シートまたはフィルムは、取扱い容易性のために、少なくとも約0.5mm×0.5mm、一般に約3～10mm×5～10mm、厚さ約0.1～1.0mmである。繊維を使用する場合、繊維の直径は、一般に約0.05～3mmであり、繊維の長さは一般に約0.5～10mmである。球体は、直径約0.5 μm ～4mmであり、他の形状の粒子に匹敵する容量を有しうる。

【0080】

インプラントの大きさおよび形は、放出速度、治療期間、および移植部位における薬剤濃度を調節するために使用することもできる。より大きいインプラントは、比例的により高い投与量を送達するが、表面積/質量比に依存して、より遅い放出速度を有する場合もある。移植部位に適合させるために、インプラントの特定の大きさおよび形状を選択する。

【0081】

プロスタミド成分、ポリマーおよび任意の他の調節剤の比率は、変化する比率においていくつかのインプラントを処方することによって経験的に決定しうる。USP承認の溶解または放出試験方法を使用して、放出速度を測定することができる (USP 23; NF 18 (1995), p.1790-1798)。例えば、無限沈下法 (infinite sink method) を使用して、秤量したインプラント試料を、水中に0.9% NaClを含有する測定容量の溶液に添加すると、該溶液容量は、放出後の薬剤濃度が飽和の5%未満であるような容量になる。混合物を37 に維持し、ゆっくり攪拌して、インプラントを懸濁状態に維持する。時間の関数としての溶解薬剤の外観を、当分野で既知の種々方法、例えば、分光光度的に、HPLC、質量分析等によって、吸収が一定になるまでか、または90%を超える薬剤が放出されるまで、追跡しうる。

【0082】

本明細書に開示される眼内インプラントに含有されるプロスタミドまたはプロスタミド誘導体に加えて、眼内インプラントは、1つまたはそれ以上の付加的な眼科的に許容される治療剤も含有しうる。例えば、インプラントは、1つまたはそれ以上の抗ヒスタミン薬、1つまたはそれ以上の抗生物質、1つまたはそれ以上の β 遮断薬、1つまたはそれ以上のステロイド、1つまたはそれ以上の抗新生物薬、1つまたはそれ以上の免疫抑制薬、1つまたはそれ以上の抗ウイルス薬、1つまたはそれ以上の酸化防止剤、およびそれらの混合物を含有しうる。

【0083】

10

20

30

40

50

本発明のシステムに使用しうる薬理学的または治療的薬剤は、米国特許第4474451号第4～6欄、および同第4327725号第7～8欄に開示されている薬剤を包含するが、それらに限定されない。

【0084】

抗ヒスタミン薬の例は、ロラダチン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ブロムフェニルアミン、シプロヘプタジン、テルフェナジン、クレマスチン、トリプロリジン、カルピノキサミン、ジフェニルピラリン、フェニндаミン、アザタジン、トリペレナミン、デクスクロルフェニラミン、デクスブロムフェニラミン、メトジラジン、およびトリメプラジン、ドキシラミン、フェニラミン、ピリラミン、キオルシクリジン、トンジラミン、ならびにそれらの誘導体であるが、それらに限定されない。

10

【0085】

抗生物質の例は、セファゾリン、セフラジン、セファクロール、セファピリン、セフチゾキシム、セフォペラゾン、セフォテタン、セフトキシム (cefutoxime)、セフォタキシム、セファドロキシル、セフタジジム、セファレキシン、セファロチン、セファマンドール、セフォキシチン、セフォニシド、セフォラニド、セフトリアキソン、セファドロキシル、セフラジン、セフロキシム、アンピシリン、アモキシリン、シクラシリン、アンピリシン、ペニシリンG、ペニシリンVカリウム、ピペラシリン、オキサシリン、バカンピシリン、クロキサシリン、チカルシリン、アズロシリン、カルベニシリン、メチシリン、ナフシリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、アズトレオナム、クロラムフェニコール、塩酸シプロフロキサシン、クリンダマイシン、メ

20

トロニダゾール、ゲンタマイシン、リンコマイシン、トブラマイシン、バンコマイシン、硫酸ポリミキシンB、コリスチメテート、コリスチン、アジスロマイシン、オーグメンチン、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、およびそれらの誘導体であるがそれらに限定されない。

【0086】

β遮断薬の例は、アセブトロール、アテノロール、ラベタロール、メトプロロール、プロプラノロール、チモロール、およびそれらの誘導体である。

【0087】

ステロイドの例は、コルチコステロイド、例えば、コルチゾン、プレドニゾロン、フルオロメトロン、デキサメタゾン、メドリゾン、ロテプレドノール (loteprednol)、フル

30

【0088】

アザコート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、リアムシノロンヘキサカトニド、酢酸パラメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノニド、フルオシノロン、トリアムシノロン、それらの誘導体、ならびにそれらの混合物である。

40

【0089】

抗新生物薬の例は、アドリアマイシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ジュアノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、マイトマイシン、メトトレキサート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン (BCNU)、メチル - CC

【0090】

NU、シスプラチン、エトポシド、インターフェロン、カンプトテシンおよびその誘導体、フェネスチリン、タキソールおよびその誘導体、タキソテルおよびその誘導体、ビンブラスチン、ピンクリスチン、タモキシフェン、エトポシド、ピボスルファン、シクロホスファミド、およびフルタミド、ならびにそれらの誘導体である。

【0091】

50

酸化防止剤の例は、アスコルベート、 α -トコフェロール、マンニトール、還元型グルタチオン、種々のカロテノイド、システイン、尿酸、タウリン、チロシン、スーパーオキシドジスムターゼ、ルテイン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、アスタザンチン (astaxanthin)、リコペン、N-アセチル-システイン、カルノシン、 γ -グルタミルシステイン、ケルセチン、ラクトフェリン、ジヒドロリボ酸、シトレート、イチョウエキス、茶カテキン、ビルベリーエキス、ビタミンEまたはビタミンEのエステル、レチニルパルミテート、およびそれらの誘導体である。

【0092】

他の治療薬は、スクアラミン、炭酸脱水酵素阻害薬、 α -2 アドレナリン受容体アゴニスト、駆虫薬、抗真菌薬、およびそれらの誘導体を包含する。

10

【0093】

個々にまたは組み合わせてインプラントに使用される1つまたはそれ以上の活性剤の量は、必要とされる有効投与量、およびインプラントからの所望放出速度に依存して広く変化する。通常、薬剤は、インプラントの少なくとも約1wt%、より一般的には少なくとも約10wt%であり、かつ、一般に約80wt%以下、より一般的には約40wt%以下である。

【0094】

本発明のインプラントのいくつかは、2種以上の異なるプロスタミド誘導体の組み合わせを含むプロスタミド成分を含んでいてよい。1つのインプラントは、ビマトプロストおよびラタノプロストの組み合わせを含み得る。別のインプラントは、ビマトプロストおよびトラボプロストの組み合わせを含み得る。

20

【0095】

本明細書で説明するように、本発明のインプラントは、付加的な治療薬を含み得る。例えば、1つのインプラントは、ビマトプロストと β -アドレナリン受容体拮抗剤の組み合わせを含み得る。とりわけ、インプラントは、ビマトプロストとチモロール (TimololTM) の組み合わせを含み得る。あるいは、インプラントは、ビマトプロストと炭酸脱水酵素阻害剤の組み合わせを含み得る。例えば、インプラントは、ビマトプロストとドルゾラミド (TrusoptTM) の組み合わせを含み得る。

【0096】

本明細書に開示する眼内インプラントは、治療成分に加えて、有効量の緩衝剤、防腐剤等も含有しうる。好適な水溶性緩衝剤は、アルカリおよびアルカリ土類炭酸塩、燐酸塩、炭酸水素塩、クエン酸塩、硼酸塩、酢酸塩、琥珀酸塩等、例えば、燐酸、クエン酸、硼酸、酢酸、炭酸水素、炭酸等を包含するが、それらに限定されない。これらの緩衝剤は、システムのpHを約2~約9、より好ましくは約4~約8に維持するのに十分な量で存在するのが好都合である。従って、緩衝剤は、全インプラントの約5wt%もの量で存在する場合もある。好適な水溶性防腐剤は、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルベート、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硼酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、パラベン、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール等、およびそれらの混合物を包含する。これらの防腐剤は、0.001~約5wt%、好ましくは0.01~約2wt%の量で存在しうる。本発明のインプラントの少なくとも1つにおいて、プロスタミド成分がビマトプロストから本質的に成る場合などでは、ベンジルアルコニウムクロリド防腐剤をインプラントに供給する。

30

40

【0097】

ある場合には、同じかまたは異なる薬理学的物質を使用して、インプラントの混合物を使用しうる。この場合、単一投与によって二相または三相放出を与える放出プロファイルの組み合わせが得られ、放出のパターンがかなり変化する。

【0098】

さらに、米国特許第5869079号に記載されているような放出調節剤もインプラントに含有させてよい。使用される放出調節剤の量は、所望の放出プロファイル、調節剤の活性、および調節剤の不存在下のプロスタミド成分の放出プロファイルに依存する。電解質、例

50

例えば塩化ナトリウムおよび塩化カリウムも、インプラントに含有させてよい。緩衝剤または促進剤が親水性である場合、それは放出促進剤としても作用しうる。親水性添加剤は、薬剤粒子を囲んでいる材料のより速い溶解（これは、露出した薬剤の表面積を増加させ、それによって薬剤の生体内分解速度を増加させる）によって、放出速度を増加させる作用をする。同様に、疎水性緩衝剤または促進剤は、よりゆっくり溶解し、薬剤粒子の露出を遅くし、それによって薬剤の生体内分解速度を遅くする。

【0099】

あるインプラントでは、ビマトプロストおよび生分解性ポリマーマトリックスを含むインプラントは、眼へのインプラントの移植後、約3～6ヶ月にわたり、約0.1mg～約0.5mgの間の量のビマトプロストを放出または送達することができる。インプラントは、ロッドまたはウエハの形状にされる。ロッド状インプラントは、720 μ mのノズルから押し出したフィラメントを1mgに切断して、得ることができる。ウエハ状インプラントは、約2.5mmの直径、約0.127mmの厚さおよび約1mgの重さを有する円板であってよい。

【0100】

種々の方法を使用して、本明細書に開示するインプラントを製造しうる。有用な方法は、溶媒蒸発法、相分離法、界面法、成形法、射出成形法、押出法、同時押出法、カーブプレス（carver press）法、ダイ打抜き法、熱圧縮法、それらの組合せ等であるが、必ずしもそれらに限定されない。

【0101】

特定の方法及び、米国特許第4997652号に記載されている。押出法を使用して、製造における溶媒の必要性を回避しうる。押出法を使用する場合、ポリマーおよび薬剤は、製造に必要とされる温度（一般に、低くとも約85 $^{\circ}$ C）において安定であるように選択される。押出法は、約25 $^{\circ}$ C～約150 $^{\circ}$ C、より好ましくは約65 $^{\circ}$ C～約130 $^{\circ}$ Cの温度を使用する。インプラントは、薬剤/ポリマー混合のために、約0～1時間、0～30分間、または5～15分間にわたって、温度を約60 $^{\circ}$ C～約150 $^{\circ}$ C、例えば約130 $^{\circ}$ Cにすることによって製造しうる。例えば、時間は、約10分間、好ましくは約0～5分間であってよい。次に、インプラントを、約60 $^{\circ}$ C～約130 $^{\circ}$ C、例えば約75 $^{\circ}$ Cの温度で押し出す。

【0102】

さらに、インプラントを同時押出してもよく、それによってインプラントの製造の間に、コア領域に被膜を形成しうる。

【0103】

圧縮法を使用してインプラントを製造してもよく、圧縮法は、一般に、押出法より速い放出速度のインプラントを生じる。圧縮法は、約50～150psi、より好ましくは約70～80psi、さらに好ましくは約76psiの圧力を使用し、約0 $^{\circ}$ C～約115 $^{\circ}$ C、より好ましくは約25 $^{\circ}$ Cの温度を使用する。

【0104】

本発明のインプラントは、2～3mmの強膜切開後の鉗子またはトロカールによる配置を包含する種々の方法によって、眼、例えば眼の硝子体腔に挿入しうる。インプラントを眼に挿入するのに使用しうる器具の1つの例は、米国特許出願公開第2004/0054374号に開示されている。配置方法は、治療成分または薬剤放出速度論に影響を与えうる。例えば、トロカールでのインプラントの送達は、鉗子による配置より、硝子体内に深くインプラントを配置し、それによって、インプラントを硝子体の縁により近づけうる。インプラントの位置は、要素の周囲の治療成分または薬剤の濃度勾配に影響を与える場合があり、従って、放出速度に影響を与えうる（例えば、硝子体の縁の近くに配置するほど、より遅い放出速度を生じうる）。

【0105】

本発明のインプラントは、眼の症状を、例えば眼の症状の少なくとも1つを軽減することにより治療するために、所定量のプロスタミド成分を放出するように構成される。特に、インプラントは、例えば、開放隅角緑内障、高眼圧、慢性閉塞隅角緑内障、開存虹彩切開を伴う（緑内障）、擬剥離性緑内障および色素性緑内障のような緑内障の治療法におい

10

20

30

40

50

て、使用することができる。プロスタミド成分含有インプラントを眼の硝子体に移植することにより、プロスタミド成分が、房水の流れを増し、それにより眼圧を低下させるのに効果を発揮すると考えられる。

【0106】

本明細書に開示するインプラントは、下記のような疾患または症状を予防または治療するために、前記のプロスタミド成分または他の治療薬を放出するように構成してもよい。

【0107】

黄斑症／網膜変性：

非滲出性老化関連黄斑変性（ARMD）、滲出性老化関連黄斑変性（ARMD）、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性網膜症、急性斑状視神経網膜疾患、中心性漿液性脈絡網膜症、類嚢胞黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫。

10

【0108】

ブドウ膜炎／網膜炎／脈絡膜炎：

急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット（Birdshot）網膜脈絡膜症、感染症（梅毒、ライム病、結核、トキソプラズマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性一過性白点症候群（Multiple Evanescent White Dot Syndrome）（MEWDS）、眼類肉腫症、後強膜炎、ほ行性脈絡膜炎、網膜下線維症およびブドウ膜炎症候群、フォークト - コヤナギ - ハラダ（VKH）症候群。

【0109】

血管疾患／滲出性疾患：

20

コーツ病、傍中心窩（parafoveal）毛細管拡張症、乳頭静脈炎、霜状分岐血管炎、鎌状赤血球網膜症および他の異常ヘモグロビン症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症。

【0110】

外傷性／外科性：

交感神経性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザー、PDT、光凝固、手術時低灌流、放射線性網膜症、骨髄移植性網膜症。

【0111】

増殖性疾患：

増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、増殖性糖尿病性網膜症。

30

【0112】

感染性疾患：

眼ヒストプラスマ症候群、眼トキソカラ症、推定眼ヒストプラスマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソプラスマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性外網膜壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片側性亜急性視神経網膜炎、ハエウジ病。

【0113】

遺伝性疾患：

網膜ジストロフィー関連全身性疾患、先天性停在夜盲症、錐体ジストロフィー、黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー（Pattern Dystrophy of the Retinal Pigmented Epithelium）、X染色体性網膜分離、ソーズビー眼底ジストロフィー、良性同心性黄斑症、ピエッティ結晶性ジストロフィー（Bietti's Crystalline Dystrophy）、弾性線維性仮性黄色腫。

40

【0114】

網膜断裂／円孔：

網膜剥離、斑状円孔、巨大網膜断裂。

【0115】

腫瘍：

腫瘍、RPEの先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜

50

星状細胞腫、眼内リンパ系腫瘍。

【0116】

その他：

点状内脈絡膜症、急性後多発性斑状色素上皮症、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎等。

【0117】

1つの態様において、インプラント、例えば、本明細書に開示するインプラントを、ヒトまたは動物患者、好ましくは生体ヒトまたは動物の、眼の後区に投与する。少なくとも1つの態様において、眼の網膜下腔に接近せずに、インプラントを投与する。例えば、患者の治療法は、後眼房に直接的にインプラントを配置することを含みうる。他の態様において、患者の治療法は、硝子体内注入、結膜下注入、テノン下注入、眼球後注入および脈絡膜上注入の少なくとも1つによって、患者にインプラントを投与することを含みうる。

10

【0118】

少なくとも1つの態様において、患者の眼の眼圧を低下させる方法は、本明細書で説明する、1つ以上のプロスタミド成分含有インプラントを、硝子体内注射、結膜下注射、テノン嚢下注射、球後注射および脈絡膜上注射の少なくとも1つにより、投与することを含む。適切な太さの針、例えば、22ゲージ針、27ゲージ針または30ゲージ針を含む注入器具を効果的に使用して、ヒトまたは動物の眼の後区に組成物を注入することができる。インプラントからのプロスタミド成分の長期間放出により、繰り返しの注入が必要でない場合が多い。

20

【0119】

加えて、眼症状を治療する併用療法のために、該方法は、例えば、とりわけチモロール、ドルゾラミドおよびラトプロストを含む組成物を局所的に投与することにより、眼に付加的な治療剤を投与する付加的な工程を含む。

【0120】

本発明の他の局面において、下記を含んで成る眼疾患治療用キットを提供する：a) プロスタミド成分、例えばビマトプロスト (Lumigan) を含有する治療成分および薬剤放出持続成分を含んで成る長期間放出インプラントを含有する容器、およびb) 使用説明書。使用説明書は、インプラントの取扱い方法、眼領域へのインプラントの挿入方法、およびインプラントの使用により予期される事柄を含みうる。

30

【0121】

あるインプラントでは、インプラントは、ビマトプロスト、その塩およびそれらの混合物から本質的になる治療成分、および生分解性ポリマーマトリックスを含んで成る。生分解性ポリマーマトリックスは、PLA、PLGAまたはこれらの組み合わせから本質的に成っていてよい。眼に配置された場合、インプラントは、ビマトプロストの約40～約50%を放出して、眼に配置された後約1日以内に負荷投薬量のビマトプロストを供給する。その後、インプラントは、1日あたり約1～約2%のビマトプロストを放出して、持続した治療効果を提供する。そのようなインプラントは、数ヶ月、可能な場合には1～2年間、低下した眼圧、例えば約15mmHg以下を実現し、維持する。

【0122】

本明細書に開示された別のインプラントは、眼に配置されて2日以内にインプラントから放出されるプロスタミド成分の量がインプラント内のプロスタミド成分全量の約95%未満であるように、構成され得る。あるインプラントでは、プロスタミド成分の95%が、眼に配置されてから約1週間後まで、放出されない。また、あるインプラントでは、プロスタミド成分の約50%が、眼に配置されて約1日以内に放出され、約2%が、眼に配置された後約1ヶ月間で放出される。他のインプラントでは、プロスタミド成分の約50%が、眼に配置されて約1日以内に放出され、約1%が、眼に配置された後約2ヶ月間で放出される。

40

【実施例1】

【0123】

ビマトプロストおよび生分解性ポリマーマトリックスを含むインプラントの製造および

50

試験

生分解性インプラントは、ビマトプロストを生分解性ポリマー組成物と組み合わせることにより製造した。800mgのポリ乳酸（PLA）を、200mgのビマトプロストと組み合わせた。組み合わせ物を25mLのジクロロメタンに溶解した。混合物を、45℃で減圧下に一夜置き、ジクロロメタンを蒸発させた。生成した混合物は、キャストシート形状であった。キャストシートを切り出し、ドライアイスを用いた高切断グラインダーにより、粒子が約125 μmの孔径を有する篩を通過することができるまで、粉碎した。微粒子中に存在するビマトプロストの割合は、高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いて分析した。微粒子からのビマトプロストの放出割合は、透析を使用して記録した。回収した粒子中に残存しているビマトプロストの割合は、HPLCにより分析した。

10

【0124】

放出プロフィールを表1に記載する。

【表1】

時点	経過期間（日）	放出%	放出%/日
開始時	0	—	—
1	1.03	47.51	47.51
2	2.03	47.92	0.41
3	3.03	49.99	2.07
4	4.03	50.09	0.10
5	7.04	50.90	0.82

20

【0125】

ビマトプロスト負荷割合は14.93%であった。回収した放出粒子中に残存していたビマトプロストの割合は4.94%であった。

【実施例2】

【0126】

ビマトプロスト含有生分解性眼内インプラントの押出製造方法および圧縮製造方法

ビマトプロストを、乳鉢中で、生分解性ポリマー組成物と組み合わせる。その組み合わせ物を、96RPMに設定したシェーカーで15分間混合する。粉末ブレンドを、乳鉢の壁からこすり取り、次に、さらに15分間再混合する。混合した粉末ブレンドを、所定の温度で合計30分間にわたって半熔融状態に加熱し、ポリマー/薬剤メルトを形成する。

30

【0127】

9ゲージのポリテトラフルオロエチレン（PTFE）管を使用してポリマー/薬剤メルトをペレット化し、ペレットをパレルに装填し、材料を所定コア押出温度でフィラメントに押し出すことによって、ロッドを製造する。次に、フィラメントを、約1mgサイズのインプラントまたは薬物送達システムに切る。ロッドは、約2mm長さ×0.72mm直径の寸法を有してよい。ロッドインプラントは、約900 μg～1100 μgの重さである。

【0128】

所定温度においてCarverプレスでポリマーメルトを平板化し、該平板材料を、それぞれ約1mgのウエハに切ることによって、ウエハを形成する。ウエハは、直径約2.5mm、厚さ約0.13mmである。ウエハインプラントは、約900 μg～約1100 μgの重さである。

40

【0129】

生体外放出試験を、各インプラントを、37℃において、燐酸緩衝生理食塩水10mLと共に、24mLのネジ蓋バイアルに配置することによって行う。第1、4、7、14、28日およびその後2週間ごとに、1mLアリコートを取り、等容量の新しい媒質と交換する。

【0130】

薬剤アッセイは、HPLC（Waters 2690 Separation Module（または2696）、およびWaters 2996 Photodiode Array Detectorから成る）によって行う。30℃に加熱したUltrasphere, C-18（2）、5 μm；4.6×150mmカラムを分離に使用し、検出器は約264nmに設定する。移動相は、流速1mL/分および合計実行時間12分/試料の（10：90）MeOH緩衝移動相である

50

。緩衝移動相は、(68:0.75:0.25:31) 13mM 1-ヘプタンスルホン酸、ナトリウム塩 - 氷酢酸 - トリエチルアミン - メタノールを含んで成ってよい。放出速度は、時間の経過に伴って、所定容量の媒質に放出された薬剤量 ($\mu\text{g}/\text{日}$) を算出することによって求める。

【0131】

インプラント用に使用してよいポリマーは、Boehringer Ingelheimから得ることができる。ポリマーの例は、RG502、RG752、R202H、R203およびR206、ならびにPurac PDLG (50/50) である。RG502は、(50:50) ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド) であり、RG752は、(75:25) ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド) であり、R202Hは、酸末端基または末端酸根を有する100%ポリ(D,L-ラクチド) であり、R203およびR206は両方とも100%ポリ(D,L-ラクチド) である。Purac PDLG (50/50) は、(50:50) ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド) である。RG502、RG752、R202H、R203およびR206、ならびにPurac PDLGの固有粘度は、それぞれ、0.2、0.2、0.2、0.3、1.0および0.2dL/gである。RG502、RG752、R202H、R203、R206およびPurac PDLGの平均分子量は、それぞれ、11700、11200、6500、14000、63300および9700ダルトンである。

10

【実施例3】

【0132】

緑内障治療のためのビマトプロスト/PLA/PLGA 眼内インプラント

両眼に緑内障を患っている72歳の女性のそれぞれの眼に、ビマトプロストおよびPLA/PLGAの組み合わせを含む眼内インプラントを入れる。インプラントは、約1mgであり、500mgのビマトプロストを含む。1つのインプラントを、注射器により、それぞれの眼の硝子体に配置する。約2日後、患者は、眼の状態が実質的に改善されたことを報告する。検査によれば、眼圧が低下し、午前8時00分に測定した平均眼圧は、28mmHgから14.3mmHgに低下している。患者を、約6ヶ月にわたり毎月観察する。眼圧水準は、6ヶ月間、15mmHg未満に維持され、患者は、眼の不快感が少なくなったと報告する。

20

【実施例4】

【0133】

高眼圧低下のためのビマトプロスト/PLA 眼内インプラント

62歳の男性は、左眼の眼圧が33mmHgである。左眼の硝子体に、400mgのビマトプロストおよび600mgのPLAを含むインプラントを、トロカールにより挿入する。患者の眼圧を、1週間にわたり毎日、その後は毎月、観察する。移植から1日後、眼圧は18mmHgに低下する。移植から7日目まで、眼圧は、14mmHgで比較的安定している。患者は、2年間、眼圧上昇の徴候を経験しない。

30

【0134】

本明細書に引用されている全ての文献、論文、刊行物、特許および特許出願は、参照により全体として本明細書に組み入れられる。

【0135】

本発明を、種々の特定の実施例および態様に関して記載したが、本発明はそれらに限定されず、特許請求の範囲内において様々に実施しうるものと理解される。

フロントページの続き

(72)発明者 パトリック・エム・ヒューズ

アメリカ合衆国 9 2 6 5 6 カリフォルニア州アリソ・ピエホ、サマーセット・ドライブ 2 番

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 大宅 郁治

審判官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第 0 3 / 0 2 4 4 2 0 (W O , A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 1 2 4 1 7 (J P , A)

特開昭 6 3 - 2 2 5 1 6 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 1 0 7 3 3 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 3 5 2 (W O , A 2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61F9/00-9/08, A61K9/00-9/72, 31/33-31/80, 47/00-47/48