

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-526572

(P2013-526572A)

(43) 公表日 平成25年6月24日 (2013.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 9/70 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/70	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 K 31/5575 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5575	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-511293 (P2013-511293)	(71) 出願人	509195515
(86) (22) 出願日	平成23年5月17日 (2011.5.17)		アエリエ・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月11日 (2013.1.11)		アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27709, リサーチ・トライアングル・パーク, キット・クリーク・ロード 7020, ビー・オー・ボックス 12320, スイート 270
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/036806	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02011/146483		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成23年11月24日 (2011.11.24)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	61/345,547		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成22年5月17日 (2010.5.17)	(74) 代理人	100096013
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼治療薬の送達のための薬物送達装置

## (57) 【要約】

活性剤を含む組成物を担持するように構成された非生体吸収性高分子構造体を含む薬物送達装置。本装置は、互いに融着された複数の部分と、本組成物を担持するように構成された凹部とを含む。上記部分の少なくとも1つは、不透性高分子化合物を含み、少なくとも1つの他の部分は、律速透水性高分子化合物を含む。律速透水性高分子化合物により、活性剤を本装置の外側に運ぶことができる。

【選択図】 図 1



FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

眼に挿入するための装置であって、  
 活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、  
 該第 1 の部分に融着され、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、  
 を含んでなる、装置。

## 【請求項 2】

眼に挿入するための装置であって、  
 活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、  
 該第 1 の部分に融着され、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、  
 該第 2 の部分に融着されたフランジと、  
 を含んでなる、装置。

## 【請求項 3】

眼に挿入するための装置であって、  
 活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、  
 該第 1 の部分に融着され、基部および該基部に一体化したフランジを含み、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、  
 を含んでなる、装置。

## 【請求項 4】

眼に挿入するための装置であって、  
 律速透水性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、  
 該第 1 の部分に融着され、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、  
 該第 2 の部分に融着され、かつ律速透水性高分子化合物を含む第 3 の部分と、を含み、  
 該律速透水性高分子化合物により該活性剤を該装置の外側に運ぶことができる、装置。

## 【請求項 5】

眼に挿入するための装置であって、  
 律速透水性高分子化合物を含んでなる非生体吸収性高分子構造体と、  
 該非生体吸収性高分子構造体の囲いの中に担持され、かつ活性剤を含む組成物と、を含み、  
 該非生体吸収性高分子構造体が、約 200  $\mu\text{m}$  ~ 約 800  $\mu\text{m}$  の範囲の厚さを有し、該厚さが、該律速透水性高分子化合物からの該活性剤の溶出速度を制御するように構成されている、装置。

## 【請求項 6】

該律速透水性高分子化合物が、約 26 重量% ~ 約 80 重量% の酢酸ビニル含有量を有するエチレン - 酢酸ビニル (EVA - 26 - 80) および約 40 重量% ~ 約 80 重量% のビニルアルコール含有量を有するエチレンビニルアルコール (EVOH - 40 - 80) からなる群から選択される、請求項 5 に記載の装置。

## 【請求項 7】

該律速透水性高分子化合物が、疎水性単量体および親水性単量体の両方を有する共重合体である、請求項 5 に記載の装置。

## 【請求項 8】

該活性剤が、7 - ( ( 1R , 2R , 3R , 5S ) - 2 - ( ( R ) - 3 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 , 5 - ジヒドロキシシクロペン

10

20

30

40

50

チル)ヘプタン酸3-ヒドロキシ-2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピル(AR-102)、7-((1R,2R,3R,5S)-2-((R)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル)ヘプタン酸(AR-102遊離酸)、ドルゾラミド、エタクリン酸、ラタノプロスト、ラタノプロスト遊離酸、トラボプロスト、トラボプロスト遊離酸、ビマトプロスト、ビマトプロスト遊離酸、タフルプロスト、タフルプロスト遊離酸、デキサメタゾン、プリモニジン、チモロールまたはそれらの塩からなる群から選択される、請求項5に記載の装置。

【請求項9】

請求項5～8のいずれか1項に記載の装置を眼の結膜に縫合することを含んでなる眼の病気の治療方法。

10

【請求項10】

該装置を眼の上または下円蓋部に挿入する、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

活性剤を含んでなる薬物送達装置を強膜または上結膜に埋め込むことを含み、該活性剤が約0.0001～約200マイクログラム/時間の速度で放出される、眼の病気の治療方法。

【請求項12】

該活性剤が約0.0001～約30マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

該活性剤が約0.001マイクログラム/時間～約30マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

20

【請求項14】

該活性剤が約0.001マイクログラム/時間～約10マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

該活性剤がプロスタグランジン活性剤を含み、強膜に埋め込まれ、かつ約0.00025～約0.0075マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

。

【請求項16】

該活性剤が、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、それらそれぞれの遊離酸または塩を含む、請求項15に記載の方法。

30

【請求項17】

該活性剤が、プロスタグランジン活性剤を含み、上結膜に埋め込まれ、かつ約0.0005～約0.015マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

。

【請求項18】

該活性剤が、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、それらそれぞれの遊離酸または塩を含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

該活性剤がRhoキナーゼ活性剤を含み、強膜に埋め込まれ、かつ約0.02～約0.6マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

40

【請求項20】

該活性剤がY-39983塩を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

該活性剤がRhoキナーゼ活性剤を含み、上結膜に埋め込まれ、かつ約0.04～約1.2マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

【請求項22】

該活性剤がY-39983塩を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

50

該活性剤が非プロスタグランジンおよび非R h oキナーゼ活性剤であり、強膜に埋め込まれ、かつ約0.25～約7.5マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

【請求項24】

該活性剤がチモロールまたはその塩を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

該活性剤が、非プロスタグランジンおよび非R h oキナーゼ活性剤であり、上結膜に埋め込まれ、かつ約0.5～約15マイクログラム/時間の速度で放出される、請求項11に記載の方法。

【請求項26】

該活性剤がチモロールまたはその塩を含む、請求項25に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2010年5月17日に出願された仮特許出願第61/345,547号の優先権を主張する特許出願であり、その開示内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、治療薬の標的組織への徐放のための薬物送達装置に関する。特に、本発明は、様々な疾患および病気を治療するための非生分解性かつ薬物溶出性の取り出し可能な装置に関する。より詳細には、限定されるものではないが、本装置は、緑内障および高眼圧症の治療のための医薬品の強膜または上結膜送達に非常に適している。

【背景技術】

【0003】

治療薬および医薬品の送達は、1つの普遍的な解決法のない複雑な問題である。多くの慢性の疾患および病気は、経口薬によって効果的に治療することができるが、副作用、患者の薬の飲み忘れや他の要因により、高い確率で勧められた治療を順守できないことが多い。そのような場合、投薬計画を単純化する徐放製剤（例えば、子宮内膜症のためのLupron Depot（登録商標））を用いて、患者の予後を改善することができる。

【0004】

可能であれば、単一の臓器または局所組織のみに影響を与える疾患および病気は、局所塗布によって治療することが好ましい。これにより、比較的高濃度の治療薬を治療薬が最も必要とされる部位に塗布し、全身曝露を最少に抑えることができる。しかし、直接アクセス可能な組織は比較的少なく、皮膚、毛包、口腔、鼻腔および泌尿生殖器腔および眼が治療薬の直接塗布の候補である。治療薬の内臓への直接塗布はより難しいが、いくつかの種類の腫瘍の治療に有用となっている。

【0005】

特に眼の病気の治療では、現時点では、多くの薬が点眼薬として眼に局所送達される。眼の疾患および病気の治療における点眼薬の成功にも関わらず、局所点眼薬を用いる治療には数多くの欠点がある。

【0006】

点眼薬の顕著な欠点は、その医薬品が、治療的に有効な濃度で等張緩衝液に可溶でなければならない、かつ18ヶ月以上の間、溶液中で化学的に安定でなければならないことである。しかし、有用な治療薬の水性製剤への溶解度は、有効な治療に必要な濃度をはるかに下回ることが多い。時には、各種賦形剤の添加によって溶解度を調整することができるが、これにより、製剤の複雑性が増し、また点眼薬の認容性が低下することが多い。

【0007】

点眼薬の第2の限界は、眼の表面からの鼻涙排液による治療薬の急速なクリアランスである。これにより、化合物の大部分が、それが必要とされない場所であって実際には高濃度の薬剤が有害作用を与え得る鼻の内部に送達されてしまう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

点眼薬の使用に対する第3の限界は、眼に局所投与された場合に、多くの治療的に有益な薬剤により局所刺激が引き起こされることが観察される点である。眼の角膜は、化学薬剤の塗布に対して非常に敏感である。刺激性がなければ有益な多くの治療薬の使用が、この刺激性により著しく制限される。

## 【 0 0 0 9 】

経口、舌下、経鼻または直腸内送達経路によって服用される全身薬にも当てはまる点眼薬の第4の限界は、治療薬を定期的に繰り返し点眼しなければならない点である。点眼薬では、1日4回の頻度での繰り返し点眼が必要となることがあり、最良の薬剤でさえ毎日の繰り返し点眼を必要とする。多くの個人、特に高齢者では、この頻回投与は負担となり、投与計画への順守を難しくし、その処置の治療価値を低下させる。

10

## 【 0 0 1 0 】

点眼薬送達のこれらの欠点に対処するために、研究者らは、より長期間にわたる局所送達を提供することを目的とした様々な装置を提案してきた。Wongに付与された米国特許第5,824,072号は、不透水性高分子マトリックスをから標的組織の中に拡散する医薬品を含有する非生分解性埋め込み物を開示している。上記埋め込み物は、涙液膜または外科的に誘発される無血管領域内に、あるいは硝子体に直接連通して配置される。

## 【 0 0 1 1 】

Gwonらに付与された米国特許第5,476,511号は、眼の結膜の下に配置するための高分子埋め込み物を開示している。上記埋め込み物は、加齢性黄斑変性症(AMD)の治療用の血管新生阻害剤の送達に有用であると主張されている。ここでも、医薬品は、埋め込み物の不透水性高分子マトリックスから拡散する。

20

## 【 0 0 1 2 】

Astonらに付与された米国特許第5,773,019号は、ブドウ膜炎の治療用のステロイドおよびシクロスポリンなどの免疫抑制薬を送達するための非生分解性埋め込み物を開示しており、ここでも、薬物は埋め込み物の不透水性高分子マトリックスから拡散する。

## 【 0 0 1 3 】

Zaffaroniに付与された米国特許第3,854,480号は、薬物の通過に対して透過性である外側高分子膜によって封入された薬物の固体粒子を含有する固体の内部マトリックス製剤を有する薬物送達システムを開示している。内部マトリックスおよび外壁の両方が薬物の通過に対して透過性であることが主張されているが、上記特許では、外側膜の拡散速度が内側マトリックスの速度の10%以下であることを必要とする。

30

## 【 0 0 1 4 】

Shellらに付与された米国特許第4,281,654号およびGaleらに付与された米国特許第4,190,642号はどちらも、遮断薬またはエピネフリンおよびピロカルピンの組み合わせのいずれか一方を眼に送達して緑内障を治療するように設計されたマトリックス高分子系を開示している。Galeらは、それらの薬を100ミクロン以下の粒径まで微粒子化した後、これらを、薬物を含有する明らかな空洞も薬物を含有しない外層も有さない高分子マトリックス全体に分散させた。さらに、ShellおよびGaleはどちらも、浸透圧によって形成される破裂によって薬物を放出させるために、これらの小型のデポ剤を包囲する壁を浸透圧の力で破裂しなければならない。

40

## 【 0 0 1 5 】

上で参照した特許および刊行物の全てが参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 6 】

一側面では、本発明は、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第1の部分と、該第1の部分に融着され、かつ該活性剤を装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第2の部分とを含んでなる埋め込み型装置を提供する。

50

## 【 0 0 1 7 】

一態様では、本発明は、眼の中に挿入するための装置を含む。該装置は、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、該第 1 の部分に融着され、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分とを含む。

## 【 0 0 1 8 】

別の態様では、本発明は、眼の中に挿入するための装置を含む。該装置は、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、該第 1 の部分に融着され、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、該第 2 の部分に融着されたフランジとを含む。

10

## 【 0 0 1 9 】

さらなる態様では、本発明は、眼の中に挿入するための装置を含む。該装置は、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ不透性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、該第 1 の部分に融着され、基部および該基部に一体化したフランジを含み、かつ該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分とを含む。

## 【 0 0 2 0 】

さらに別の態様では、本発明は、眼の中に挿入するための装置を含む。該装置は、律速透水性高分子化合物を含んでなる第 1 の部分と、該第 1 の部分に融着され、活性剤を含んでなる組成物を担持するように構成された凹部を含み、かつ律速透水性高分子化合物を含む第 2 の部分と、該第 2 の部分に融着され、かつ律速透水性高分子化合物を含む第 3 の部分とを含む。該律速透水性高分子化合物は、該活性剤を該装置の外側まで輸送することができる。

20

## 【 0 0 2 1 】

別の態様では、本発明は、本明細書に開示されている該装置のうちの 1 つの一態様を眼の結膜に縫合することを含んでなる眼の病気の治療方法を含む。

## 【 0 0 2 2 】

さらなる態様では、本発明は、活性剤を含んでなる薬物送達装置を強膜または上結膜に埋め込むことを含んでなる眼の病気の治療方法であって、該活性剤が約 0 . 0 0 0 1 ~ 約 2 0 0 マイクログラム / 時間の速度で放出される方法を含む。

30

## 【 0 0 2 3 】

本発明の他の側面は、発明を実施するための形態および添付の図面を考察することにより明らかになるであろう。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 4 】

【 図 1 】 図 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置を示す。

【 図 2 】 図 2 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置を示す。

【 図 3 】 図 3 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置が眼に挿入された状態の眼の断面図である。

40

【 図 4 】 図 4 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【 図 5 】 図 5 は、図 4 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【 図 6 】 図 6 は、図 4 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【 図 7 】 図 7 は、図 4 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【 図 8 】 図 8 は、図 4 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【 図 9 】 図 9 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、図 9 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、図 9 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

50

【図 1 2】図 1 2 は、図 9 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 1 3】図 1 3 は、図 9 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 1 4】図 1 4 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 1 5】図 1 5 は、図 1 4 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 1 6】図 1 6 は、図 1 4 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 1 7】図 1 7 は、図 1 4 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 1 8】図 1 8 は、図 1 4 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 1 9】図 1 9 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 2 0】図 2 0 は、図 1 9 に示されている薬物送達装置の分解図である。

10

【図 2 1】図 2 1 は、図 1 9 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 2 2】図 2 2 は、図 1 9 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 2 3】図 2 3 は、図 1 9 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 2 4】図 2 4 は、図 1 9 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 2 5】図 2 5 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 2 6】図 2 6 は、図 2 5 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 2 7】図 2 7 は、図 2 5 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 2 8】図 2 8 は、図 2 5 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

20

【図 2 9】図 2 9 は、図 2 5 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 3 0】図 3 0 は、図 2 5 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 3 1】図 3 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 3 2】図 3 2 は、図 3 1 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 3 3】図 3 3 は、図 3 1 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 3 4】図 3 4 は、図 3 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 3 5】図 3 5 は、図 3 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 3 6】図 3 6 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 3 7】図 3 7 は、図 3 6 に示されている薬物送達装置の分解図である。

30

【図 3 8】図 3 8 は、図 3 6 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 3 9】図 3 9 は、図 3 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 4 0】図 4 0 は、図 3 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 4 1】図 4 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 4 2】図 4 2 は、図 4 1 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 4 3】図 4 3 は、図 4 1 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 4 4】図 4 4 は、図 4 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 4 5】図 4 5 は、図 4 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

40

【図 4 6】図 4 6 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 4 7】図 4 7 は、図 4 6 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 4 8】図 4 8 は、図 4 6 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 4 9】図 4 9 は、図 4 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 5 0】図 5 0 は、図 4 5 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 5 1】図 5 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 5 2】図 5 2 は、図 5 1 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 5 3】図 5 3 は、図 5 1 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

50

【図 5 4】図 5 4 は、図 5 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 5 5】図 5 5 は、図 5 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 5 6】図 5 6 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 5 7】図 5 7 は、図 5 6 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 5 8】図 5 8 は、図 5 6 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 5 9】図 5 9 は、図 5 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 6 0】図 6 0 は、図 5 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 6 1】図 6 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 6 2】図 6 2 は、図 6 1 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 6 3】図 6 3 は、図 6 1 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 6 4】図 6 4 は、図 6 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 6 5】図 6 5 は、図 6 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 6 6】図 6 6 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 6 7】図 6 7 は、図 6 6 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 6 8】図 6 8 は、図 6 6 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 6 9】図 6 9 は、図 6 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 7 0】図 7 0 は、図 6 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 7 1】図 7 1 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 7 2】図 7 2 は、図 7 1 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 7 3】図 7 3 は、図 7 1 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 7 4】図 7 4 は、図 7 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 7 5】図 7 5 は、図 7 1 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 7 6】図 7 6 は、本発明の一態様に係る薬物送達装置のいくつかの図である。

【図 7 7】図 7 7 は、図 7 6 に示されている薬物送達装置の分解図である。

【図 7 8】図 7 8 は、図 7 6 に示されている薬物送達装置によって担持される組成物のいくつかの図である。

【図 7 9】図 7 9 は、図 7 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 8 0】図 8 0 は、図 7 6 に示されている薬物送達装置の一部のいくつかの図である。

【図 8 1】図 8 1 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 8 2】図 8 2 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 8 3】図 8 3 は、本発明に係る薬物送達装置の眼圧 (IOP) 降下作用を示す。

【図 8 4】図 8 4 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 8 5】図 8 5 は、本発明に係る薬物送達装置の IOP 降下作用を示す。

【図 8 6】図 8 6 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 8 7】図 8 7 は、本発明に係る薬物送達装置の IOP 降下作用を示す。

【図 8 8】図 8 8 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 8 9】図 8 9 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 9 0】図 9 0 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 9 1】図 9 1 は、本発明に係る薬物送達装置の IOP 降下作用を示す。

【図 9 2】図 9 2 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 9 3】図 9 3 は、本発明に係る薬物送達装置の放出プロファイルを示す。

【図 9 4】図 9 4 は、本発明に係る薬物送達装置の IOP 降下作用を示す。

【図 9 5】図 9 5 は、薬物送達装置を設計するためのフローチャートを示す。

【図 9 6】図 9 6 は、薬物送達装置を設計するためのフローチャートを示す。

【図 9 7】図 9 7 は、様々な活性剤の溶解度特性を示す。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 5 】

本発明のあらゆる態様を詳細に説明する前に、本発明を適用する場合、構成の詳細および以下の説明に記載されているか添付の図面に図示されている構成要素の配置に限定されないことを理解されたい。本発明は、他の態様が可能であり、様々な方法で実施または実行することができる。また、当然のことながら、本明細書に使用されている語句および用語は説明のためのものであり、限定するものとしてみなされるべきではない。本明細書での「含む ( i n c l u d i n g ) 」 「含む ( c o m p r i s i n g ) 」または「有する」という言葉およびその変形形態の使用は、その後に列記されている項目およびそれらの均等物ならびにさらなる項目を含むことが意図されている。特に明記または限定しない限り、「取り付けられた」「接続された」「担持された」および「結合された」という用語およびそれらの変形形態は、広く使用されるものであり、直接的および間接的な取り付け、接続、担持および結合の両方を包含する。

10

## 【 0 0 2 6 】

図面を説明する際に、本明細書に上、下、下方、上方、後方、底、前、後ろなどの方向について言及しているが、これらの言及は、便宜のために、(通常に見た)図面に対してなされている。これらの方向は、文字通りに受け取るべきではなく、決して本発明を限定するものではない。さらに、「第1」「第2」および「第3」などの用語は、説明のために本明細書に使用されており、相対的重要性または有意性を示したり暗示したりするものではない。

## 【 0 0 2 7 】

20

図1は、本発明の一態様に係る薬物送達装置10を示す。薬物送達装置10は、活性剤を含む組成物18を封入する非生体吸収性高分子構造体14を含む。本薬物送達装置が体内の所望の部分に埋め込まれると、活性剤が高分子構造体から放出される。

## 【 0 0 2 8 】

非生体吸収性高分子構造体14は、図1に示されている一態様では、水溶性高分子化合物および非水溶性高分子化合物を含む混合物を含み、ここでは、混合物の約0重量%~約50重量%または約10重量%~約30重量%が水溶性高分子化合物である。好適には、水溶性高分子化合物が溶解し、そこから活性剤が放出される多孔性非生体吸収性高分子構造体を残すように、薬物送達装置10は、体内に埋め込まれている場合、少なくとも部分的に生体侵食される(bioerode)。高分子構造体14は、好適には、装置10の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約20マイクロメートル~約800マイクロメートルまたは約40マイクロメートル~約500マイクロメートルまたは約50マイクロメートル~約250マイクロメートルの厚さを有する。

30

## 【 0 0 2 9 】

非水溶性高分子化合物は、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、シリコンゴム高分子化合物、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリウレタン(PU)、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリオレフィン、ポリエチレン(PE)、低密度ポリエチレン(LDPE)、ポリプロピレン(PP)、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、ポリスルホン(PSF)、ポリフェニルスルホン、ポリアセタール、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化ポリエチレンテレフタレート、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ケイ素-炭素共重合体、天然ゴム、可塑化軟質ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)またはこれらの組み合わせから選択してもよい。好適には、非水溶性高分子化合物はEVAである。酢酸ビニル含有量は、約9重量%~約50重量%(EVA-9-50)であってもよい。一態様では、酢酸ビニル含有量は、約40重量%(EVA-40)である。他の好適な非水溶性高分子化合物は当業者に知られている。

40

## 【 0 0 3 0 】

水溶性高分子化合物は、デキストラン、シクロデキストリン、ポリ-(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(炭酸トリメチレン)、ポリジオキサノンまたはこれらの組み合わせから選択してもよい。

50

他の好適な水溶性高分子化合物は当業者に知られている。

【0031】

あるいは、図2に示されている一態様では、非生体吸収性高分子構造体14は、不透性高分子化合物22および部分生体侵食性膜26を含む。好適には、約0重量%～約50重量%の高分子構造体14が部分生体侵食性膜26であるか、あるいは約10重量%～約30重量%が部分生体侵食性膜26である。不透性高分子化合物22は、活性剤を透過させず、装置10に機械的強度を与える。不透性高分子化合物22は、好適には、装置10の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約50マイクロメートル～約800マイクロメートルまたは約100マイクロメートル～約250マイクロメートルの厚さを有する。部分生体侵食性膜26は、好適には、装置10の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約20マイクロメートル～約800マイクロメートルまたは約40マイクロメートル～約500マイクロメートルの厚さを有する。

10

【0032】

好適な不透性高分子化合物22としては、EVA-9-50、シリコンゴム高分子化合物、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリウレタン(PU)、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリオレフィン、ポリエチレン(PE)、低密度ポリエチレン(LDPE)、ポリプロピレン(PP)、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、ポリスルホン(PSF)、ポリフェニルスルホン、ポリアセタール、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化ポリエチレンテレフタレート、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ケイ素-炭素共重合体、天然ゴム、可塑化軟質ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な不透性高分子化合物22は当業者に知られている。

20

【0033】

いくつかの態様では、部分生体侵食性膜26は、不透性高分子化合物および生体侵食性高分子化合物を含む。好適には、部分生体侵食性膜26は、約0重量%～約50重量%の生体侵食性高分子化合物を含有する。好適な生体侵食性高分子化合物としては、デキストラン、シクロデキストリン、ポリ-(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(炭酸トリメチレン)、ポリジオキサノンまたはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な生体侵食性高分子化合物は当業者に知られている。

30

【0034】

また図2に含まれている別の態様では、非生体吸収性高分子構造体14は、不透性高分子化合物22および律速透水性高分子化合物30を含む。好適には、上記高分子構造体は、約0重量%～約50重量%の律速透水性高分子化合物または約10重量%～約30重量%の律速透水性高分子化合物を含有する。不透性高分子化合物22は、活性剤を透過させず、装置10に機械的強度を与える。不透性高分子化合物22は、好適には、装置10の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約50マイクロメートル～約800マイクロメートルまたは約100マイクロメートル～約250マイクロメートルの厚さを有する。

【0035】

好適な不透性高分子化合物22としては、EVA-9-50、シリコンゴム高分子化合物、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリウレタン(PU)、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリオレフィン、ポリエチレン(PE)、低密度ポリエチレン(LDPE)、ポリプロピレン(PP)、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、ポリスルホン(PSF)、ポリフェニルスルホン、ポリアセタール、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化ポリエチレンテレフタレート、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ケイ素-炭素共重合体、天然ゴム、可塑化軟質ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な不透性高分子化合物22は当業者に知られている。

40

【0036】

律速透水性高分子化合物30は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合

50

物である。上記高分子化合物の組成および／または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。透水性高分子化合物 30 は、非常に遅い速度で薬物コア 18 の中に水のみを透過させる限られた透水性を有する。水が高分子化合物 30 を通り抜けて封入された薬物コア 18 内に入ると、水は、活性剤をその溶解限度まで溶解する溶媒として機能する。従って、活性剤は、低いまたは適度な溶解度を有するのが好ましい。一態様では、クリアランス速度がその環境において十分である限り、高分子化合物全体の濃度勾配が実質的に一定のままになるように、活性剤の大部分は固体の圧縮形態のままであり、溶解した水性部分の濃度はその溶解限度のままである。理論に縛られたくはないが、一態様では、上記機構により、上記高分子化合物は、少なくとも約 70%～最大約 95%の活性剤が本薬物送達装置から放出されるまで活性剤を実質的に一定の速度で放出させることができる律速段階を提供することができる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 10 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

#### 【0037】

好適な律速透水性高分子化合物 30 を、約 26 重量%～約 80 重量%の酢酸ビニル含有量を有するエチレン-酢酸ビニル(EVA-26-80)または約 40 重量%～約 80 重量%のビニルアルコール含有量を有するエチレン-ビニルアルコール(EVOH-40-80)から選択してもよい。好適な律速透水性高分子化合物 30 は、親水性部分が水または組織液を透過させ、疎水性部分が律速障壁を提供するためにその透水性を制限する、疎水性および親水性の両単量体を有する共重合体であってもよい。他の好適な律速透水性高分子化合物は当業者に知られている。

#### 【0038】

いくつかの態様では、薬物送達装置 10 は円筒状構造を有する。好適には、円筒状構造は、円筒状の壁、上部および底部を含む。上部と底部は円筒状の壁の両側に結合されている。いくつかの態様では、円筒状の壁および上部は、不透性高分子化合物 22 を含み、底部は、部分生体侵食性膜 26 または律速透水性高分子化合物 30 を含む。他の態様では、薬物送達装置 10 は、球状、管状、ロッド状などであってもよい。

#### 【0039】

図 3 は、眼の中に挿入されるか埋め込まれる薬物送達装置 10 の一態様を示す。強膜に埋め込むために、眼の上側頭強膜領域の縁近傍の結膜内に小さな切り込み(約 3 mm)を入れ、本発明の一態様に係る薬物送達装置 10 を切り込みからテノン嚢下(sub-Tenon's space)に導入する。縫合系による結膜の切り込みの縫合は任意である。上結膜に配置するために、本発明の一態様に係る薬物送達装置 10 を眼の上または下円蓋部の中に優しく挿入する。大きさ／形状および所望の使用期間に応じて、薬物送達装置 10 を結膜に縫合して、そのような装置を固定してもよい。

#### 【0040】

図 3 は、眼の中に挿入された薬物送達装置 10 の一態様を示しているが、本明細書に開示されている薬物送達装置のいずれか 1 つを、上述のように眼の中に埋め込むか挿入することができる。

#### 【0041】

図 4～図 8 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 34 を示す。薬物送達装置 34 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 38 および第 2 の部分 42 を含む。第 1 の部分 38 は、底面 46 と、上面 50 と、底面 46 と上面 50 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 54 とを含む。第 1 の部分 38 は、内側壁 62 および底面 66 によって画定された凹部 58 を含む。底面 66 は底面 46 から所定の距離をおいて配置されている。

#### 【0042】

凹部 54 は、(上述のような)活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。凹部 58 の寸法は、組成物 18 (その未溶解状態または挿入前状態)が凹部 58 内を自由に移動できないように、組成物 18 の寸法に類似している。内側壁 62 は、外側面 5

10

20

30

40

50

4 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 5 4 から離間している。外側面 5 4 は第 1 の寸法 7 0 を含み、内側壁 6 2 は第 2 の寸法 7 4 を含む。第 1 の寸法 7 0 は第 2 の寸法 7 4 よりも一般に大きい。

【0043】

第 2 の部分 4 2 は、底面 7 8 と、上面 8 2 と、底面 7 8 と上面 8 2 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 8 6 とを含む。第 2 の部分 4 2 の底面 7 8 は、第 1 の部分 3 8 の上面 5 0 に接続して、組成物 1 8 を凹部 5 8 内に封入する。

【0044】

第 1 の部分 3 8 は、上述のような不透性高分子化合物 2 2 を含む。不透性高分子化合物 2 2 は、活性剤を透過させず、装置 3 4 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 2 2 は、好適には、装置 3 4 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 5 0 マイクロメートル～約 8 0 0 マイクロメートルまたは約 1 0 0 マイクロメートル～約 2 5 0 マイクロメートルの厚さを有する。

10

【0045】

第 2 の部分 4 2 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 3 4 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル～約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

【0046】

20

図 9 ～ 図 1 3 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 9 0 を示す。薬物送達装置 9 0 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 9 4 および第 2 の部分 9 8 を含む。第 1 の部分 9 4 は、底面 1 0 2 と、上面 1 0 6 と、底面 1 0 2 と上面 1 0 6 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 1 1 0 とを含む。第 1 の部分 9 4 は、内側壁 1 1 8 および底面 1 2 2 によって画定された凹部 1 1 4 を含む。底面 1 2 2 は、底面 1 0 2 から所定の距離をおいては配置されている。

【0047】

凹部 1 1 4 は、(上述のような)活性剤を含む組成物 1 8 を担持するように構成されている。凹部 1 1 4 は、底面 1 2 2 と上面 1 0 6 との間に延在する軸を含む。凹部 1 1 4 の寸法は、組成物 1 8 の寸法に類似しているが、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態)が凹部 1 1 4 内の軸に沿って移動できるように、上面 1 0 6 と組成物 1 8 との間および/または底面 1 2 2 と組成物 1 8 との間に余分な空間が存在する。内側壁 1 1 8 は外側面 1 1 0 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 1 1 0 から離間している。外側面 1 1 0 は第 1 の寸法 1 2 6 を含み、内側壁 1 1 8 は第 2 の寸法 1 3 0 を含む。第 1 の寸法 1 2 6 は第 2 の寸法 1 3 0 よりも一般に大きい。

30

【0048】

第 2 の部分 9 8 は、底面 1 3 4 と、上面 1 3 8 と、底面 1 3 4 と上面 1 3 8 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 1 4 2 とを含む。第 2 の部分 9 8 の底面 1 3 4 は、第 1 の部分 9 4 の上面 1 0 6 に接続して、組成物 1 8 を凹部 1 1 4 内に封入する。

40

【0049】

第 1 の部分 9 4 は、上述のような不透性高分子化合物 2 2 を含む。不透性高分子化合物 2 2 は、活性剤を透過させず、装置 9 0 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 2 2 は、好適には、装置 9 0 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 5 0 マイクロメートル～約 8 0 0 マイクロメートルまたは約 1 0 0 マイクロメートル～約 2 5 0 マイクロメートルの厚さを有する。

【0050】

第 2 の部分 9 8 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。

50

律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 90 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0051】

図 14～図 18 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 146 を示す。薬物送達装置 146 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 150 および第 2 の部分 154 を含む。第 1 の部分 150 は、底面 158 と、上面 162 と、底面 158 と上面 162 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 166 とを含む。第 1 の部分 150 は、内側壁 174 および底面 178 によって画定された凹部 170 を含む。底面 178 は、底面 158 から所定の距離をおいて配置されている。

【0052】

凹部 170 は、(上述のような) 活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。凹部 170 の寸法は、組成物 18 (その未溶解状態または挿入前状態) が凹部 170 内を自由に移動できないように、組成物 18 の寸法に類似している。内側壁 174 は外側面 166 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 166 から離間されている。外側面 166 は第 1 の寸法 182 を含み、内側壁 174 は第 2 の寸法 186 を含む。第 1 の寸法 182 は第 2 の寸法 186 よりも一般に大きい。

【0053】

第 2 の部分 154 は、底面 190 と、上面 194 と、底面 190 と上面 194 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 198 とを含む。第 2 の部分 154 の底面 190 は、第 1 の部分 150 の上面 162 に接続して、組成物 18 を凹部 170 内に封入する。

【0054】

第 1 の部分 150 は、上述のような不透性高分子化合物 22 を含む。不透性高分子化合物 22 は、活性剤を透過させず、装置 146 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 22 は、好適には、装置 146 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 50 マイクロメートル～約 800 マイクロメートルまたは約 100 マイクロメートル～約 250 マイクロメートルの厚さを有する。

【0055】

第 2 の部分 154 は、上述のような律速透水性高分子化合物 30 を含む。律速透水性高分子化合物 30 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 146 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0056】

図 19～図 24 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 202 を示す。薬物送達装置 202 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 206 および第 2 の部分 210 を含む。第 1 の部分 206 は、底面 214 と、上面 218 と、底面 214 と上面 218 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 222 とを含む。第 1 の部分 206 は、内側壁 230 および底面 234 によって画定された凹部 226 を含む。底面 234 は、底面 214 から所定の距離をおいて配置されている。

【0057】

凹部 226 は、(上述のような) 活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。組成物 18 (その未溶解状態または挿入前状態) が凹部 226 内を自由に移動できないように、凹部 226 の寸法は組成物 18 の寸法に類似している。内側壁 230 は外側面 222 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 222 から離間されている。外側面 222 は第 1 の寸法 234 を含み、内側壁 230 は第 2 の寸法 238 を含む。第 1 の寸法 234 は第 2 の寸法 238 よりも一般に大きい。

【0058】

第 2 の部分 210 は、底面 242 と、上面 246 と、底面 242 と上面 246 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 250 とを含む。第 2 の部分 210 の底

10

20

30

40

50

面 2 4 2 は、第 1 の部分 2 0 6 の上面 2 4 6 に接続して、組成物 1 8 を凹部 2 2 6 内に封入する。

【 0 0 5 9 】

装置 2 0 2 は、外科用縫合系によって上記装置を固定点に固定するように構成された外科用縫合系タブなどのフランジ 2 5 4 も含む。フランジ 2 5 4 は、第 2 の部分 2 1 0 に接続され、そこから延在している。フランジ 2 5 4 は、基部 2 5 8 と、基部 2 5 8 から延在する第 1 のアーム 2 6 2 と、基部 2 5 8 から延在する第 2 のアーム 2 6 6 とを含む。基部 2 5 8 と第 1 および第 2 のアーム 2 6 2 、2 6 6 は一体的に成形され、第 2 の部分 2 1 0 の少なくとも一部を受け入れるように構成された凹部 2 7 0 を形成している。一構成では、凹部 2 7 0 は、側面 2 5 0 の外周の約 2 分の 1 を受け入れるように構成されている。他の構成では、凹部 2 7 0 は、側面 2 5 0 の外周の 2 分の 1 よりも多いまたは少ない部分を受け入れるように構成することができる。基部 2 5 8 は、外科用縫合系を受け入れるように構成された 1 つ以上の開口部 2 7 4 を含むことができる。但し、外科用縫合針をフランジ 2 5 4 に貫通させて装置 2 0 2 を好適な位置に固定することができるため、開口部 2 7 4 は必須ではない。加熱によりフランジ 2 5 4 を側面 2 5 0 に融着させる熱プロセスで、フランジ 2 5 4 の凹部 2 7 0 を第 2 の部分 2 1 0 の側面 2 5 0 に接続させる。フランジ 2 5 4 を側面 2 5 0 に融着させるのに適した加熱は、約 9 0 ~ 約 1 0 2 の範囲である。

【 0 0 6 0 】

第 1 の部分 2 0 6 は、上述のような不透性高分子化合物 2 2 を含む。不透性高分子化合物 2 2 は、活性剤を透過させず、装置 2 0 2 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 2 2 は、好適には、装置 2 0 2 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 5 0 マイクロメートル~約 8 0 0 マイクロメートルまたは約 1 0 0 マイクロメートル~約 2 5 0 マイクロメートルの厚さを有する。

【 0 0 6 1 】

第 2 の部分 2 1 0 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 2 0 2 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル~約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

【 0 0 6 2 】

図 2 5 ~ 図 3 0 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 2 7 8 を示す。薬物送達装置 2 7 8 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 2 8 2 および第 2 の部分 2 8 6 を含む。第 1 の部分 2 8 2 は、底面 2 9 0 と、上面 2 9 4 と、底面 2 9 0 と上面 2 9 4 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 2 9 8 とを含む。第 1 の部分 2 8 2 は、内側壁 3 0 6 および底面 3 1 0 によって画定された凹部 3 0 2 を含む。底面 3 1 0 は、底面 2 9 0 から所定の距離をおいて配置されている。

【 0 0 6 3 】

凹部 3 0 2 は、( 上述のような ) 活性剤を含む組成物 1 8 を担持するように構成されている。凹部 3 0 2 の寸法は、組成物 1 8 ( その未溶解状態または挿入前状態 ) が凹部 3 0 2 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。内側壁 3 0 6 は外側面 2 9 8 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 2 9 8 から離間されている。外側面 2 9 8 は第 1 の寸法 3 1 4 を含み、内側壁 3 0 6 は、第 2 の寸法 3 1 8 を含む。第 1 の寸法 3 1 4 は第 2 の寸法 3 1 8 よりも一般に大きい。

【 0 0 6 4 】

第 2 の部分 2 8 6 は、底面 3 2 2 と、上面 3 2 6 と、底面 3 2 2 と上面 3 2 6 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 3 3 0 とを含む。第 2 の部分 2 8 6 の底面 3 2 2 は、第 1 の部分 2 8 4 の上面 2 9 4 に接続して、組成物 1 8 を凹部 3 0 2 内に封入する。

【 0 0 6 5 】

装置 2 7 8 は、外科用縫合系によって上記装置を固定点に固定するように構成された外

10

20

30

40

50

科用縫合系タブなどのフランジ 3 3 4 も含む。フランジ 3 3 4 は、第 2 の部分 2 8 6 に接続され、そこから延在している。フランジ 3 3 4 は、基部 3 3 8 と、基部 3 3 8 から延在する第 1 のアーム 3 4 2 と、基部 3 3 8 から延在する第 2 のアーム 3 4 6 とを含む。基部 3 3 8 と第 1 および第 2 のアーム 3 4 2、3 4 6 は一体的に成形され、第 2 の部分 2 8 6 の少なくとも一部を受け入れるように構成された凹部 3 5 0 を形成している。一構成では、凹部 3 5 0 は、側面 3 3 0 の外周の約 2 分の 1 を受け入れるように構成されている。他の構成では、凹部 3 5 0 は、側面 3 3 0 の外周の 2 分の 1 よりも多いまたは少ない部分を受け入れるように構成することができる。基部 3 3 8 は、外科用縫合系を受け入れるように構成された 1 つ以上の開口部 3 5 4 を含むことができる。但し、外科用縫合針をフランジ 3 3 4 に貫通させて装置 2 7 8 を好適な位置に固定することができるため、開口部 3 5 4 は必須ではない。加熱によりフランジ 3 3 4 を側面 3 3 0 に融着させる熱プロセスで、フランジ 3 3 4 の凹部 3 5 0 を第 2 の部分 2 8 6 の側面 3 3 0 に接続させる。フランジ 3 3 4 を側面 3 3 0 に融着させるのに適した加熱は、約 90 ~ 約 102 の範囲である。

【0066】

第 1 の部分 2 8 2 は、上述のような不透性高分子化合物 2 2 を含む。不透性高分子化合物 2 2 は、活性剤を透過させず、装置 2 7 8 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 2 2 は、好適には、装置 2 7 8 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 50 マイクロメートル~約 800 マイクロメートルまたは約 100 マイクロメートル~約 250 マイクロメートルの厚さを有する。

【0067】

第 2 の部分 2 8 6 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 2 7 8 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル~約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0068】

図 3 1 ~ 図 3 5 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 3 5 8 を示す。薬物送達装置 3 5 8 は、概して円筒状であり、第 1 の部分 3 6 2 および第 2 の部分 3 6 6 を含む。第 1 の部分 3 6 2 は、底面 3 7 0 と、上面 3 7 4 と、底面 3 7 0 と上面 3 7 4 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面 3 7 8 とを含む。第 1 の部分 3 6 2 は、内側壁 3 8 6 および底面 3 9 0 によって画定された凹部 3 8 2 を含む。底面 3 9 0 は、底面 3 7 0 から所定の距離をおいて配置されている。

【0069】

凹部 3 8 2 は、(上述のような)活性剤を含む組成物 1 8 を担持するように構成されている。凹部 3 8 2 の寸法は、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態)が凹部 3 8 2 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。内側壁 3 8 6 は、外側面 3 7 8 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面 3 7 8 から離間されている。外側面 3 7 8 は第 1 の寸法 3 9 4 を含み、内側壁 3 8 6 は第 2 の寸法 3 9 8 を含む。第 1 の寸法 3 9 4 は、第 2 の寸法 3 9 8 よりも一般に大きい。

【0070】

第 2 の部分 3 6 6 は、底面 4 0 2 と、上面 4 0 6 と、底面 4 0 2 と上面 4 0 6 の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面 4 1 0 とを含む。第 2 の部分 3 6 6 の底面 4 0 2 は、第 1 の部分 3 6 2 の上面 3 7 4 に接続して、組成物 1 8 を凹部 3 8 2 内に封入する。第 2 の部分 3 6 6 は、基部 4 1 4 と、基部 4 1 4 から延在する部分 4 1 8 とを含む。また、部分 4 1 8 は、少なくとも部分的に側面 3 7 8 の外側に延在している。部分 4 1 8 は、外科用縫合系を受け入れるように構成された 1 つ以上の開口部 4 2 2 を含むことができる。但し、外科用縫合針を部分 4 1 8 に貫通させて装置 3 5 8 を好適な位置に固定することができるため、開口部 4 2 2 は必須ではない。加熱により底面 4 0 2 を上面 3 7 4 に融着させる熱プロセスで、第 2 の部分 3 6 6 の底面 4 0 2 を第 1 の部分 3 6 2 の上面 3 7 4 に接続させる。底面 4 0 2 を上面 3 7 4 に融着させるのに適した加熱は、約 90

10

20

30

40

50

～約 102 の範囲である。

【0071】

第1の部分362は、上述のような不透性高分子化合物22を含む。不透性高分子化合物22は、活性剤を透過させず、装置358に機械的強度を与える。不透性高分子化合物22は、好適には、装置358の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約50マイクロメートル～約800マイクロメートルまたは約100マイクロメートル～約250マイクロメートルの厚さを有する。

【0072】

第2の部分366（部分418を含む）は、上述のような律速透水性高分子化合物30を含む。律速透水性高分子化合物30は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物30は、好適には、装置358の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約20マイクロメートル～約500マイクロメートルの厚さを有する。

10

【0073】

図36～図40は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置426を示す。薬物送達装置426は、概して円筒状であり、第1の部分430および第2の部分434を含む。第1の部分430は、底面438と、上面442と、底面438と上面442の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する外側面446とを含む。第1の部分430は、内側壁454および底面458によって画定された凹部450を含む。底面458は、底面438から所定の距離をおいて配置されている。

20

【0074】

凹部450は、（上述のような）活性剤を含む組成物18を担持するように構成されている。凹部450の寸法は、組成物18（その未溶解状態または挿入前状態）が凹部450内を自由に移動できないように、組成物18の寸法に類似している。内側壁454は外側面446とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側面446から離間されている。外側面446は第1の寸法462を含み、内側壁454は第2の寸法466を含む。第1の寸法462は、第2の寸法466よりも一般に大きい。

【0075】

第2の部分434は、底面470と、上面474と、底面470と上面474の間に配置され、かつそれらの周囲の周りに延在する側面478とを含む。第2の部分434の底面470は、第1の部分430の上面442に接続して、組成物18を凹部450内に封入する。第2の部分434は、基部482と、基部482から延在する部分486とを含む。また、部分486は、少なくとも部分的に側面446の外側に延在している。部分486は、外科用縫合糸を受け入れるように構成された1つ以上の開口部490を含むことができる。但し、外科用縫合針を部分486に貫通させて装置426を好適な位置に固定することができるため、開口部490は必須ではない。加熱により底面470を上面442に融着させる熱プロセスで、第2の部分434の底面470を第1の部分430の上面442に接続させる。底面470を上面442に融着させるのに適した加熱は、約90～約102 の範囲である。

30

40

【0076】

第1の部分430は、上述のような不透性高分子化合物22を含む。不透性高分子化合物22は、活性剤を透過させず、装置426に機械的強度を与える。不透性高分子化合物22は、好適には、装置426の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約50マイクロメートル～約800マイクロメートルまたは約100マイクロメートル～約250マイクロメートルの厚さを有する。

【0077】

第2の部分434（部分486を含む）は、上述のような律速透水性高分子化合物30を含む。律速透水性高分子化合物30は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置が

50

らの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 426 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0078】

図 41～図 45 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 494 を示す。薬物送達装置 494 は、概して円筒状であり、基底部 498、中間部 502 および上部 506 を含む。基底部 498 は、底面 510 と、上面 514 と、底面 510 と上面 514 の間に配置され、かつ底面 510 および上面 514 の周囲の周りに延在する側壁 518 とを含む。側壁 518 は、第 1 の寸法 522 を含む。

【0079】

中間部 502 は、底壁 526 と、上壁 528 と、第 1 の寸法 522 と実質的に同じ第 2 の寸法 534 を有する外側壁 530 と、第 2 の寸法 534 よりも小さい第 3 の直径 542 を有する内側壁 538 とを含む。内側壁 538 は外側壁 530 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側壁 530 から離間されている。底壁 526 は、基底部 498 の上面 514 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 502 は、底壁 526 および上壁 528 内に開口部 546 を含み、内側壁 538 に包囲されている。開口部 546（および上面 514）は、（上述のような）活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。

【0080】

上部 506 は、底面 550 と、上面 554 と、底面 550 と上面 554 の間に配置され、かつ底面 550 および上面 554 の周囲の周りに延在する側壁 558 とを含む。組成物 18 が、上面 514、内側壁 538、および底面 550 の少なくとも一部によって画定された囲い 562 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 550 は、中間部 502 の上に存在するかそれに接触している。側壁 558 は、第 1 の寸法 522 と実質的に同じ第 4 の直径 566 を含む。囲い 562 の寸法は、組成物 18（その未溶解状態または挿入前状態）が囲い 562 内を自由に移動できないように、組成物 18 の寸法に類似している。

【0081】

基底部 498、中間部 502 および上部 506 は、上述のような律速透水性高分子化合物 30 を含む。律速透水性高分子化合物 30 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 494 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0082】

図 46～図 50 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 570 を示す。薬物送達装置 570 は、概して円筒状であり、基底部 574、中間部 578 および上部 582 を含む。基底部 574 は、底面 586 と、上面 590 と、底面 586 と上面 590 の間に配置され、かつ底面 586 および上面 590 の周囲の周りに延在する側壁 594 とを含む。側壁 594 は、第 1 の寸法 598 を含む。

【0083】

中間部 578 は、底壁 602 と、上壁 604 と、第 1 の寸法 598 と実質的に同じ第 2 の寸法 610 を有する外側壁 606 と、第 2 の寸法 610 よりも小さい第 3 の直径 618 を有する内側壁 614 とを含む。内側壁 614 は外側壁 606 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側壁 606 から離間されている。底壁 602 は、基底部 574 の上面 590 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 578 は、底壁 602 および上壁 604 内に開口部 622 を含み、内側壁 614 に包囲されている。開口部 622（および上面 590）は、（上述のような）活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。

【0084】

上部 5 8 2 は、底面 6 2 6 と、上面 6 3 0 と、底面 6 2 6 と上面 6 3 0 の間に配置され、かつ底面 6 2 6 および上面 6 3 0 の周囲の周りに延在する側壁 6 3 4 とを含む。組成物 1 8 が、上面 5 9 0、内側壁 6 1 4、および底面 6 2 6 の少なくとも一部によって画定された囲い 6 3 8 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 6 2 6 は、中間部 5 7 8 の上に位置するかそれに接触している。側壁 6 3 4 は、第 1 の寸法 5 9 8 と実質的に同じ第 4 の直径 6 4 2 を含む。囲い 6 3 8 の寸法は、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態) が囲い 6 3 8 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。

#### 【0085】

基底部 5 7 4、中間部 5 7 8 および上部 5 8 2 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 5 7 0 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル～約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

#### 【0086】

図 5 1 ～図 5 5 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 6 4 6 を示す。薬物送達装置 6 4 6 は、概して円筒状であり、基底部 6 5 0、中間部 6 5 4 および上部 6 5 8 を含む。基底部 6 5 0 は、底面 6 6 2 と、上面 6 7 0 と、底面 6 6 2 と上面 6 7 0 の間に配置され、かつ底面 6 6 2 および上面 6 7 0 の周囲の周りに延在する側壁 6 7 4 とを含む。側壁 6 7 4 は、第 1 の寸法 6 7 8 を含む。

#### 【0087】

中間部 6 5 4 は、底壁 6 8 2 と、上壁 6 8 4 と、第 1 の寸法 6 7 8 と実質的に同じ第 2 の寸法 6 9 0 を有する外側壁 6 8 6 と、第 2 の寸法 6 9 0 よりも小さい第 3 の直径 6 9 8 を有する内側壁 6 9 4 とを含む。内側壁 6 9 4 は外側壁 6 8 6 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側壁 6 8 6 から離間されている。底壁 6 8 2 は、基底部 6 5 0 の上面 6 7 0 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 6 5 4 は、底壁 6 8 2 および上壁 6 8 4 内に開口部 7 0 2 を含み、内側壁 6 9 4 に包囲されている。開口部 7 0 2 (および上面 6 7 0) は、(上述のような) 活性剤を含む組成物 1 8 を担持するように構成されている。

#### 【0088】

上部 6 5 8 は、底面 7 0 6 と、上面 7 1 0 と、底面 7 0 6 と上面 7 1 0 の間に配置され、かつ底面 7 0 6 および上面 7 1 0 の周囲の周りに延在する側壁 7 1 4 とを含む。組成物 1 8 が、上面 6 7 0、内側壁 6 9 4、および底面 7 0 6 の少なくとも一部によって画定された囲い 7 1 8 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 7 0 6 は、中間部 6 5 4 の上に位置するかそれに接触している。側壁 7 1 4 は、第 1 の寸法 6 7 8 と実質的に同じ第 4 の直径 7 2 2 を含む。囲い 7 1 8 の寸法は、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態) が囲い 7 1 8 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。

#### 【0089】

中間部 6 5 4 は、上述のような不透性高分子化合物 2 2 を含む。不透性高分子化合物 2 2 は、活性剤を透過させず、装置 6 4 6 に機械的強度を与える。不透性高分子化合物 2 2 は、好適には、装置 6 4 6 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 5 0 マイクロメートル～約 8 0 0 マイクロメートルまたは約 1 0 0 マイクロメートル～約 2 5 0 マイクロメートルの厚さを有する。

#### 【0090】

基底部 6 5 0、中間部 6 5 4 および上部 6 5 8 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 6 4 6 の

外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0091】

図 56～図 60 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 726 を示す。薬物送達装置 726 は、概して円筒状であり、基底部 730、中間部 734 および上部 738 を含む。基底部 730 は、底面 742 と、上面 746 と、底面 742 と上面 746 の間に配置され、かつ底面 742 および上面 746 の周囲の周りに延在する側壁 750 とを含む。側壁 750 は、第 1 の寸法 754 を含む。

【0092】

中間部 734 は、底壁 758 と、上壁 760 と、第 1 の寸法 754 と実質的に同じ第 2 の寸法 766 を有する外側壁 762 と、第 2 の寸法 766 よりも小さい第 3 の直径 774 を有する内側壁 770 とを含む。内側壁 770 は、外側壁 762 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側壁 762 から離間されている。底壁 758 は、基底部 730 の上面 746 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 734 は、底壁 758 および上壁 760 内に開口部 778 を含み、内側壁 770 に包囲されている。開口部 778（および上面 746）は、（上述のような）活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。

【0093】

上部 738 は、底面 782 と、上面 786 と、底面 782 と上面 786 の間に配置され、かつ底面 782 および上面 786 の周囲の周りに延在する側壁 790 とを含む。組成物 18 が、上面 746、内側壁 770、および底面 782 の少なくとも一部によって画定された囲い 794 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 782 は、中間部 734 の上に位置するかそれに接触している。側壁 790 は、第 1 の寸法 754 と実質的に同じ第 4 の直径 798 を含む。囲い 794 の寸法は、組成物 18（その未溶解状態または挿入前状態）が囲い 794 内を自由に移動できないように、組成物 18 の寸法に類似している。

【0094】

基底部 730、中間部 734 および上部 738 は、上述のような律速透水性高分子化合物 30 を含む。律速透水性高分子化合物 30 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 726 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500 マイクロメートルの厚さを有する。

【0095】

図 61～図 65 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 802 を示す。薬物送達装置 802 は、概して円筒状であり、基底部 806、中間部 810 および上部 814 を含む。基底部 806 は、底面 818 と、上面 822 と、底面 818 と上面 822 の間に配置され、かつ底面 818 および上面 822 の周囲の周りに延在する側壁 826 とを含む。側壁 826 は、第 1 の寸法 830 を含む。

【0096】

中間部 810 は、底壁 834 と、上壁 836 と、第 1 の寸法 830 と実質的に同じ第 2 の寸法 842 を有する外側壁 838 と、第 2 の寸法 842 よりも小さい第 3 の直径 850 を有する内側壁 846 とを含む。内側壁 846 は、外側壁 838 とほぼ同心であり、その周囲全体の周りで外側壁 838 から離間されている。底壁 834 は、基底部 806 の上面 822 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 810 は、底壁 834 および上壁 836 内に開口部 854 を含み、内側壁 846 に包囲されている。開口部 854（および上面 822）は、（上述のような）活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。

【0097】

上部 814 は、底面 858 と、上面 862 と、底面 858 と上面 862 との間に配置さ

10

20

30

40

50

れ、かつ底面 8 5 8 および上面 8 6 2 の周囲の周りに延在する側壁 8 6 6 とを含む。組成物 1 8 が、上面 8 2 2、内側壁 8 4 6、および底面 8 5 8 の少なくとも一部によって画定された囲い 8 7 0 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 8 5 8 は、中間部 8 1 0 の上に位置するかそれに接触している。側壁 8 6 6 は、第 1 の寸法 8 3 0 と実質的に同じ第 4 の直径 8 7 4 を含む。囲い 8 7 0 の寸法は、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態) が囲い 8 7 0 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。

#### 【0098】

基底部 8 0 6、中間部 8 1 0 および上部 8 1 4 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 8 0 2 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル～約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

10

#### 【0099】

図 6 6～図 7 0 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 8 8 0 を示す。薬物送達装置 8 8 0 は、概して楕円形であり、眼の曲面に一致するように構成されている。薬物送達装置 8 8 0 の材料は、装置 8 8 0 を撓曲させて眼の曲面または形状に一致させることができる柔軟性を与える好適な特性を有する。薬物送達装置 8 8 0 は、基底部 8 8 4、中間部 8 8 8 および上部 8 9 2 を含む。基底部 8 8 4 は、底面 8 9 6 と、上面 9 0 0 と、底面 8 9 6 と上面 9 0 0 の間に配置され、かつ底面 8 9 6 および上面 9 0 0 の周囲の周りに延在する側壁 9 0 4 とを含む。

20

#### 【0100】

中間部 8 8 8 は、底壁 9 0 8、上壁 9 1 0、外側壁 9 1 2 および内側壁 9 1 6 を含む。内側壁 9 1 6 は、外側壁 9 1 2 から離間されている。底壁 9 0 8 は、基底部 8 8 4 の上面 9 0 0 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 8 8 8 は、底壁 9 0 8 および上壁 9 1 0 内に開口部 9 2 0 を含み、内側壁 9 1 6 に包囲されている。開口部 9 2 0 (および上面 9 0 0) は、(上述のような) 活性剤を含む組成物 1 8 を担持するように構成されている。図示のように、開口部 9 2 0 は、概して円形であるが、開口部 9 2 0 は、組成物 1 8 の形状に対応するように異なるが好適な形状を有していてもよい。例えば、開口部 9 2 0 は、外側壁 9 1 2 に類似する楕円形であってもよい。開口部 9 2 0 は、外側壁 9 1 2 と同心であっても同心でなくてもよい。

30

#### 【0101】

上部 8 9 2 は、底面 9 2 4 と、上面 9 2 8 と、底面 9 2 4 と上面 9 2 8 の間に配置され、かつ底面 9 2 4 および上面 9 2 8 の周囲の周りに延在する側壁 9 3 2 とを含む。組成物 1 8 が、上面 9 0 0、内側壁 9 1 6、および底面 9 2 4 の少なくとも一部によって画定された囲い 9 3 6 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 9 2 4 は、中間部 8 8 8 の上に位置するかそれに接触している。囲い 9 3 6 の寸法は、組成物 1 8 (その未溶解状態または挿入前状態) が囲い 9 3 6 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。

40

#### 【0102】

基底部 8 8 4、中間部 8 8 8 および上部 8 9 2 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 8 8 0 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル～約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

#### 【0103】

図 7 1～図 7 5 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 9 5 0 を示す。薬物送達装置 9 5 0 は、概して楕円形であり、眼の曲面に一致するように構成されている。薬物送達装

50

置 9 5 0 の材料は、装置 9 5 0 を撓曲させて眼の曲面または形状に一致させることができる柔軟性を与える好適な特性を含む。薬物送達装置 9 5 0 は、基底部 9 5 4、中間部 9 5 8 および上部 9 6 2 を含む。基底部 9 5 4 は、底面 9 6 6 と、上面 9 7 0 と、底面 9 6 6 と上面 9 7 0 の間に配置され、かつ底面 9 6 6 および上面 9 7 0 の周囲の周りに延在する側壁 9 7 4 とを含む。

【 0 1 0 4 】

中間部 9 5 8 は、底壁 9 7 8、上壁 9 8 0、外側壁 9 8 2、第 1 の内側壁 9 8 6 および第 2 の内側壁 9 9 0 を含む。第 1 および第 2 の内側壁 9 8 6、9 9 0 は、外側壁 9 8 2 から離間されている。底壁 9 7 8 は、基底部 9 5 4 の上面 9 7 0 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 9 5 8 は、底壁 9 7 8 および上壁 9 8 0 内に第 1 の開口部 9 9 4 および第 2 の開口部 9 9 8 を含み、それぞれが第 1 の内側壁 9 8 6 および第 2 の内側壁 9 9 0 に包囲されている。開口部 9 9 4、9 9 8 ( および上面 9 7 0 ) は、( 上述のような ) 活性剤を含む 1 種以上の組成物 1 8 を担持するように構成されている。組成物 1 8 はそれぞれ、同じ薬剤または異なる薬剤、あるいは 1 種以上の組成物 1 8 を含む他の種類の要素を含むことができる。図示のように、開口部 9 9 4、9 9 8 は、概して円形であるが、1 つ以上の開口部 9 9 4、9 9 8 は、1 種以上の組成物 1 8 の形状に対応する異なるが好適な形状を有していてもよい。例えば、開口部 9 9 4、9 9 8 の 1 つまたは両方は、外側壁 9 8 2 に類似した楕円形であってもよい。開口部 9 9 4、9 9 8 の 1 つまたは両方は、外側壁 9 8 2 と同心であっても同心でなくてもよい。

【 0 1 0 5 】

上部 9 6 2 は、底面 1 0 0 2 と、上面 1 0 0 6 と、底面 1 0 0 2 と上面 1 0 0 6 との間に配置され、かつ底面 1 0 0 2 および上面 1 0 0 6 の周囲の周りに延在する側壁 1 0 1 0 とを含む。組成物 1 8 が、上面 9 7 0、内側壁 9 8 6、9 9 0、および底面 1 0 0 2 の少なくとも一部によって画定された第 1 の囲い 1 0 1 4 および第 2 の囲い 1 0 1 8 内に少なくとも部分的に收容されるように、底面 1 0 0 2 は、中間部 9 5 8 の上に位置するかそれに接触している。囲い 1 0 1 4、1 0 1 8 の寸法は、組成物 1 8 ( その未溶解状態または挿入前状態 ) が囲い 1 0 1 4、1 0 1 8 内を自由に移動できないように、組成物 1 8 の寸法に類似している。

【 0 1 0 6 】

基底部 9 5 4、中間部 9 5 8 および上部 9 6 2 は、上述のような律速透水性高分子化合物 3 0 を含む。律速透水性高分子化合物 3 0 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および / または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 3 0 は、好適には、装置 9 5 0 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 2 0 マイクロメートル ~ 約 5 0 0 マイクロメートルの厚さを有する。

【 0 1 0 7 】

図 7 6 ~ 図 8 0 は、本発明の別の態様に係る薬物送達装置 1 0 3 0 を示す。薬物送達装置 1 0 3 0 は、概して楕円形であり、眼の曲面に一致するように構成されている。この構成では、装置 1 0 3 0 の端部は、上記 ( および図 6 6 ~ 図 7 0 に図示されている ) 装置 8 8 0 に比べて丸くなっている。薬物送達装置 1 0 3 0 の材料は、装置 1 0 3 0 を撓曲させて眼の曲面または形状に一致させることができる柔軟性を与える好適な特性を含む。薬物送達装置 1 0 3 0 は、基底部 1 0 3 4、中間部 1 0 3 8 および上部 1 0 4 2 を含む。基底部 1 0 3 4 は、底面 1 0 4 6 と、上面 1 0 5 0 と、底面 1 0 4 6 と上面 1 0 5 0 との間に配置され、かつ底面 1 0 4 6 および上面 1 0 5 0 の周囲の周りに延在する側壁 1 0 5 4 とを含む。

【 0 1 0 8 】

中間部 1 0 3 8 は、底壁 1 0 5 8、上壁 1 0 6 2、外側壁 1 0 6 6 および内側壁 1 0 7 0 を含む。内側壁 1 0 7 0 は、外側壁 1 0 6 6 から離間されている。底壁 1 0 5 8 は、基底部 1 0 3 4 の上面 1 0 5 0 の上に位置しているかそれに接触している。中間部 1 0 3 8 は、底壁 1 0 5 8 および上壁 1 0 6 2 内に開口部 1 0 7 4 を含み、内側壁 1 0 7 0 に包囲

されている。開口部 1074 (および上面 1050) は、(上述のような) 活性剤を含む組成物 18 を担持するように構成されている。図示のように、開口部 1074 は、概して円形であるが、開口部 1074 は、組成物 18 の形状に対応するように異なるが好適な形状を有していてもよい。例えば、開口部 1074 は、外側壁 1066 に類似した楕円形であってもよい。開口部 1074 は、外側壁 1066 と同心であっても同心でなくてもよい。

#### 【0109】

上部 1042 は、底面 1078 と、上面 1082 と、底面 1078 と上面 1082 の間に配置され、かつ底面 1078 および上面 1082 の周囲の周りに延在する側壁 1086 とを含む。組成物 18 が、上面 1050、内側壁 1070、および底面 1078 の少なくとも一部によって画定された囲い 1090 内に少なくとも部分的に収容されるように、底面 1078 は、中間部 1038 の上に位置するかそれに接触している。囲い 1090 の寸法は、組成物 18 (その未溶解状態または挿入前状態) が囲い 1090 内を自由に移動できないように、組成物 18 の寸法に類似している。

10

#### 【0110】

基底部 1034、中間部 1038 および上部 1042 は、上述のような律速透水性高分子化合物 30 を含む。律速透水性高分子化合物 30 は、活性剤および水または組織液を透過させる高分子化合物である。上記高分子化合物の組成および/または厚さにより、本薬物送達装置からの放出速度が決まる。律速透水性高分子化合物 30 は、好適には、装置 1030 の外形寸法および必要な機械的強度に応じて、約 20 マイクロメートル～約 500

20

#### 【0111】

いくつかの態様では、非生体吸収性高分子構造体は顔料を含有する。上記顔料は、必要に応じて不透性高分子化合物の中に入れられる。好適な顔料としては、無機顔料、有機レーキ顔料、真珠光沢顔料、フルオレセインおよびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明に有用な無機顔料としては、カラーインデックスに参照番号 C I 77, 891 としてコード化されているルチル型またはアナターゼ型二酸化チタン、参照番号 C I 77, 499、77, 492 および 77, 491 としてコード化されている黒色、黄色、赤褐色酸化鉄、マンガンバイオレット (C I 77, 742)、群青 (C I 77, 007)、酸化クロム (C I 77, 288)、水酸化クロム (C I 77, 289)、フェ

30

#### 【0112】

本発明に有用な有機顔料およびレーキとしては、D & C 赤色 19 号 (C I 45, 170)、D & C 赤色 9 号 (C I 15, 585)、D & C 赤色 21 号 (C I 45, 380)、D & C 橙色 4 号 (C I 15, 510)、D & C 橙色 5 号 (C I 45, 370)、D & C 赤色 27 号 (C I 45, 410)、D & C 赤色 13 号 (C I 15, 630)、D & C 赤色 7 号 (C I 15, 850)、D & C 赤色 6 号 (C I 15, 850)、D & C 黄色 5 号 (C I 19, 140)、D & C 赤色 36 号 (C I 12, 085)、D & C 橙色 10 号 (C I 45, 425)、D & C 黄色 6 号 (C I 15, 985)、D & C 赤色 30 号 (C I 73, 360)、D & C 赤色 3 号 (C I 45, 430)、コチニールカルミン (Cochineal Carmine) (C I 75, 570) をベースとする染料またはレーキおよびこれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

40

#### 【0113】

本発明に有用な真珠光沢顔料としては、酸化チタンまたはオキシ塩化ビスマスで被覆された雲母などの白色真珠光沢顔料、酸化鉄で被覆されたチタン雲母、フェリックブルーまたは酸化クロムなどで被覆されたチタン雲母、上記種類の有機顔料で被覆されたチタン雲母などの有色真珠光沢顔料ならびにオキシ塩化ビスマスをベースとするものおよびこれらの混合物からなる群から選択されるものが挙げられる。

#### 【0114】

50

さらなる態様では、本薬物送達装置は、不透性膜および透過性膜によって少なくとも部分的に包囲された活性剤を含む組成物を含み、ここでは、透過性膜は、長い時間をかけて強膜からの活性剤の放出を制御する。

【0115】

活性剤の約70%～約90%が、約30日～約5年の期間をかけて本薬物送達装置から放出されることが好ましい。あるいは、活性剤の約70%～約90%が、約30日～約2年、約30日～約1年、約30日～約90日、約1年～約5年または約1年～約2年の期間をかけて放出される。

【0116】

いくつかの態様では、活性剤は、約0.0003マイクログラム/時間、約0.0001マイクログラム/時間～約200マイクログラム/時間、約0.0001マイクログラム/時間～約30マイクログラム/時間、約0.001マイクログラム/時間～約30マイクログラム/時間または約0.001マイクログラム/時間～約10マイクログラム/時間の速度で本薬物送達装置から放出される。

10

【0117】

好適には、活性剤の放出速度は、活性剤の少なくとも約70%～最大で約95%が本薬物送達装置から放出されるまで、線形性から実質的に逸脱しない（すなわち、約5%を超えて線形性から逸脱しない）。

【0118】

あるいは、活性剤の約2%～約90%が本薬物送達装置から放出され、その際、線形回帰の決定係数（ $R$ の2乗すなわち $R^2$ ）は、少なくとも約0.95である。

20

【0119】

投与量は、所望の効果を達成するために、使用されている活性剤、治療されている患者、治療されている病気、治療されている病気の重症度、投与経路など応じて異なってもよい。

【0120】

本発明の薬物送達装置を使用して、眼の病気（緑内障、高眼圧症、眼の炎症、ブドウ膜炎、黄斑変性症、網膜変性症、眼腫瘍、眼のアレルギーおよびドライアイなど）、局所性真菌感染症、局所性細菌感染症、皮膚炎、末梢神経障害、アレルギー性および他の皮疹ならびにT細胞リンパ腫の局所発疹を含む様々な病気を治療することができる。本発明の薬物送達装置のいくつかは、眼圧降下にも有用である。眼の病気の治療だけでなく、本発明は、肺、脾臓、肝臓、腎臓、結腸および脳の腫瘍などの各種固形腫瘍に治療薬を局所送達するために使用することができる。

30

【0121】

本装置を、避妊薬ならびに心疾患、代謝障害、免疫不全および神経障害を治療するための薬剤の送達を含む治療薬の全身送達のために、皮下、筋肉内または腹腔内に埋め込むこともできる。本薬物送達装置を、当該病気によって影響を受ける組織またはその近くに埋め込んでもよい。本発明の薬物送達装置を眼組織に埋め込むことが好ましい。いくつかの態様では、高分子構造体の透過性部分が強膜に面した状態で、本薬物送達装置を強膜に埋め込む（結膜と強膜の間に挿入する）。本発明の薬物送達装置を上結膜への挿入物として使用してもよい。いくつかの態様では、本薬物送達装置を、結膜円蓋部の近くの眼球結膜の上に配置する。縫合糸を使用して上記挿入物を固定してもよい。

40

【0122】

いくつかの態様では、本発明は、活性剤を含む組成物を含有する薬物送達装置の強膜または上結膜への配置を含む眼の病気の治療方法であり、ここでは、活性剤は、以下の速度：

$$Q = 0.001 \times L \times N \times C$$

（式中、 $C$ は、活性剤の最適かつ局所的に有効な濃度（単位：マイクログラム/mL）であり、 $L$ は、配置定数であり、 $N$ は、組成物定数（単位：mL/時間）である）で放出される。 $L$ は、本薬物送達装置が強膜または上結膜に配置されている場合、それぞれ1また

50

は2である。それらのエステル、アミド、遊離酸または塩形態のプロスタグランジンでは  $N = 0.005 \sim 0.15$  であり、それらの塩または遊離塩基形態の  $Rh$  キナーゼ阻害剤では  $N = 0.02 \sim 0.6$  であり、任意の他の活性剤では  $N = 0.05 \sim 1.5$  である。上記方程式を用いて、 $0.05$  ミリグラム / mL の局所的有効濃度を有するプロスタグランジン活性剤（例えば、ラタノプロスト）を、本薬物送達装置が強膜または上結膜に配置されている場合に、それぞれ約  $0.00025 \sim 0.0075$  マイクログラム / 時間または約  $0.0005 \sim 0.015$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。同様の手法を用いて、 $1$  ミリグラム / mL の局所的有効濃度を有する  $Rh$  キナーゼ活性剤（例えば、 $Y-39983$  塩）を、本薬物送達装置が強膜または上結膜に配置されている場合に、それぞれ約  $0.02 \sim 0.6$  マイクログラム / 時間または約  $0.04 \sim 1.2$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。また、同様の手法を用いて、 $5$  ミリグラム / mL の局所的有効濃度を有する非プロスタグランジン、非  $Rh$  キナーゼ活性剤（例えば、チモロール塩）を、本薬物送達装置が強膜または上結膜に配置されている場合に、それぞれ約  $0.25 \sim 7.5$  マイクログラム / 時間または約  $0.5 \sim 15$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0123】

ブリモニジンまたはその塩を、約  $0.05 \sim 60$  マイクログラム / 時間、約  $0.75 \sim 7.5$  マイクログラム / 時間、約  $0.05 \sim 10$  マイクログラム / 時間、約  $0.05 \sim 5$  マイクログラム / 時間、約  $0.05 \sim 4$  マイクログラム / 時間、約  $0.3 \sim 60$  マイクログラム / 時間、 $0.1 \sim 10$  マイクログラム / 時間または  $0.7 \sim 2.5$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。ブリモニジン遊離塩基を、約  $0.05 \sim 4$  マイクログラム / 時間、 $0.7 \sim 2.5$  マイクログラム / 時間または  $0.7 \sim 2.5$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。酒石酸ブリモニジンを、約  $0.3 \sim 60$  マイクログラム / 時間または  $0.1 \sim 10$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

#### 【0124】

チモロールまたはその塩を、約  $0.1 \sim 50$  マイクログラム / 時間、約  $1 \sim 50$  マイクログラム / 時間、約  $2.5 \sim 20$  マイクログラム / 時間、約  $0.1 \sim 20$  マイクログラム / 時間、約  $0.5 \sim 5$  マイクログラム / 時間または約  $12 \sim 18$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。マレイン酸チモロールを、約  $1 \sim 50$  マイクログラム / 時間、約  $0.5 \sim 5$  マイクログラム / 時間または約  $12 \sim 18$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

#### 【0125】

ラタノプロスト、ラタノプロスト遊離酸またはその塩を、約  $0.0001 \sim 5$  マイクログラム / 時間、約  $0.0005 \sim 0.025$  マイクログラム / 時間、約  $0.04 \sim 5$  マイクログラム / 時間、約  $0.0001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間、約  $0.001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間または約  $0.04 \sim 5$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。ラタノプロストのアルギニン塩を、約  $0.04 \sim 5$  マイクログラム / 時間または約  $0.0001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。ラタノプロスト（ラタノプロスト遊離酸のイソプロピルエステル）を、約  $0.001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

#### 【0126】

トラボプロスト、トラボプロスト遊離酸またはその塩を、約  $0.0001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間、約  $0.0004 \sim 0.02$  マイクログラム / 時間、約  $0.0001 \sim 0.05$  マイクログラム / 時間または約  $0.001 \sim 0.02$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。トラボプロスト（トラボプロスト遊離酸のイソプロピルエステル）を、約  $0.001 \sim 0.02$  マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

## 【 0 1 2 7 】

ドルゾラミドまたはその塩を、約 0.1 ~ 約 2 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

## 【 0 1 2 8 】

エタクリン酸またはその塩を、約 5 ~ 約 50 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

## 【 0 1 2 9 】

AR - 102、AR - 102 遊離酸またはその塩を、約 0.0005 ~ 約 0.7 マイクログラム / 時間、約 0.04 ~ 約 0.7 マイクログラム / 時間または約 0.0005 ~ 約 0.1 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。AR - 102 遊離酸を、約 0.04 ~ 約 0.7 マイクログラム / 時間または約 0.0005 ~ 約 0.1 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

10

## 【 0 1 3 0 】

デキサメタゾンまたはその塩を、約 0.1 ~ 約 200 マイクログラム / 時間、約 0.1 ~ 約 3 マイクログラム / 時間、約 0.1 ~ 約 5 マイクログラム / 時間または約 2 ~ 約 200 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。リン酸デキサメタゾンナトリウムを、約 2 ~ 約 200 マイクログラム / 時間または約 0.1 ~ 約 5 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

## 【 0 1 3 1 】

ビマトプロスト、ビマトプロスト遊離酸またはその塩を、約 0.0005 ~ 約 0.1 マイクログラム / 時間または約 0.002 ~ 約 0.1 マイクログラム / 時間の速度で放出されるように設計してもよい。

20

## 【 0 1 3 2 】

活性剤は、所望の病気を治療するのに適した任意の活性剤であればよい。様々な態様では、活性剤は、低溶解度、適度な溶解度または高溶解度のいずれかを有するものであればよい。「低溶解度」とは、 $pH = 7.2 \sim 7.4$  のリン酸緩衝食塩水 (PBS) に 300 マイクログラム / mL 以下の溶解度を意味する。例としては、シクロスポリン A、ロバスタチン、アトルバスタチン、デキサメタゾンおよびトラボプロストイソプロピルエステル、ラタノプロストイソプロピルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。「適度な溶解度」とは、 $pH = 7.2 \sim 7.4$  の PBS に 300 マイクログラム / mL を超えるが 1000 マイクログラム / mL 未満の溶解度を意味する。例としては、ラタノプロスト遊離酸 (PBS に 0.8 mg / mL)、酒石酸プリモニジン ( $pH 7.7$  の水に 0.6 mg / mL) およびプリモニジン遊離塩基 (PBS に 0.36 mg / mL) が挙げられるが、これらに限定されない。「高溶解度」とは、 $pH = 7.2 \sim 7.4$  の PBS に 1000 マイクログラム / mL 以上の溶解度を意味する。例としては、アセタゾラミド、ドルゾラミド塩酸塩、マレイン酸チモロールおよびエタクリン酸ナトリウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 1 3 3 】

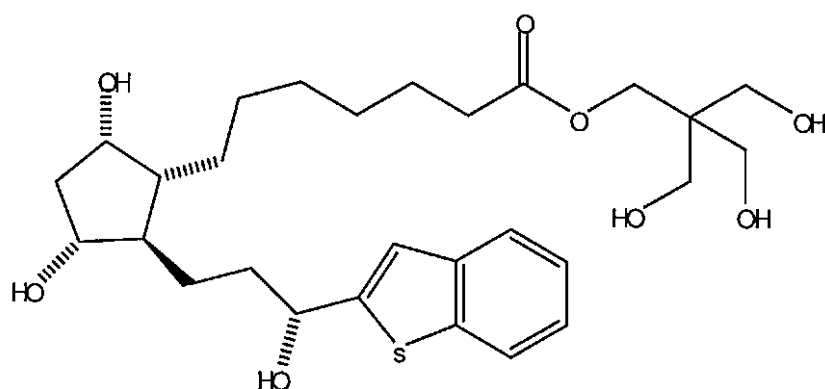
眼の病気に対して、活性剤は、7 - ((1R, 2R, 3R, 5S) - 2 - ((R) - 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 5 - ジヒドロキシシクロペンチル) ヘプタン酸 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ビス (ヒドロキシメチル) プロピル (AR - 102)、7 - ((1R, 2R, 3R, 5S) - 2 - ((R) - 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 5 - ジヒドロキシシクロペンチル) ヘプタン酸 (AR - 102 遊離酸)、ドルゾラミド、エタクリン酸、ラタノプロスト、ラタノプロスト遊離酸、トラボプロスト、トラボプロスト遊離酸、ビマトプロスト、ビマトプロスト遊離酸、タフルプロスト、タフルプロスト遊離酸、デキサメタゾン、プリモニジン、チモロールまたはそれらの塩であることが好ましい。他のプロスタグランジンおよび他の G タンパク質共役受容体リガンド、抗真菌薬、抗生物質、キナーゼ阻害剤などの酵素阻害剤、チャンネル遮断薬、再取り込み阻害剤および輸送体阻害剤などの他の好適な眼の活性剤は当業者に知られている。

40

50

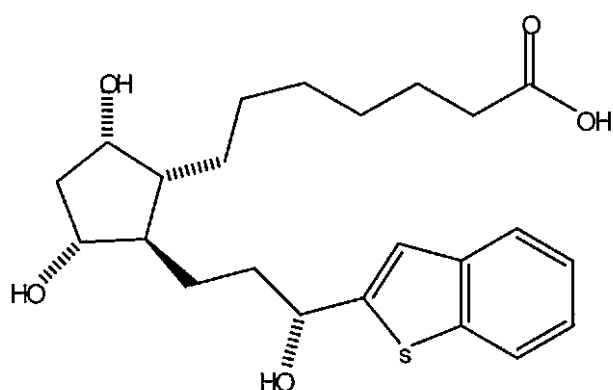
【 0 1 3 4 】

【 化 1 】



AR-102

10



AR-102 遊離酸

20

【 0 1 3 5 】

いくつかの態様では、本組成物は本質的に活性剤からなる。他の態様では、本組成物は、担体および以下に述べる他の成分などの賦形剤も含む。本組成物は単一の圧縮ペレットの形態であってもよい。別の態様では、本組成物は、活性剤および非水溶性高分子化合物のマトリックスの形態であってもよい。

30

【 0 1 3 6 】

本発明の方法に有用な剤形を製造するための技術および組成については、以下の参考文献：Modern Pharmaceuticals (現代の薬剤学), Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, ed s. (1979)、Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (医薬剤形：錠剤) (1981)およびAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (医薬剤形入門), 2nd Ed., (1976)に記載されている。医薬的に許容される担体および賦形剤の例は、例えば、Remington Pharmaceutical Science (レミントンの製薬科学), 16th Edに記載されている。

40

【 0 1 3 7 】

好適な担体としては、リン酸緩衝食塩水 (PBS)、等張水、脱イオン水、単官能アルコール、対称性アルコール、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンAおよびE油、鉱油、プロピレングリコール、PPG-2プロピオン酸ミリスチル、ジメチルイソソルビド、ヒマシ油およびこれらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 3 8 】

また、本組成物は、a) 希釈剤、b) 結合剤、c) 酸化防止剤、d) 溶媒、e) 湿潤剤、f) 界面活性剤、g) 軟化剤、h) 保湿剤、i) 増粘剤、j) 粉末、k) デキストラン (特にデキストラン70) などの糖または糖アルコール、l) セルロースまたはその誘導体、m) 塩、n) EDTA二ナトリウム (エデト酸二ナトリウム)、およびo) 非水溶性

50

高分子化合物のうちの１種以上を含有していてもよい。

【０１３９】

成分 a ) は希釈剤である。固体剤形に適した希釈剤としては、グルコース、ラクトース、デキストロースおよびスクロースなどの糖、プロピレングリコールなどのジオール、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グリセリンなどの糖アルコール、マンニトールおよびソルビトールが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の希釈剤の量は、典型的に約 0 ~ 約 90 % である。

【０１４０】

成分 b ) は結合剤である。固体剤形に適した結合剤としては、ポリエチレンオキシド ( P E O )、ポリビニルピロリドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トウモロコシ澱粉およびジャガイモ澱粉などの澱粉、ゼラチン、トラガカント、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースおよびその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の結合剤の量は、典型的に約 0 ~ 約 25 % である。

10

【０１４１】

成分 c ) は、ブチルヒドロキシアニソール (「 B H A 」)、ブチルヒドロキシトルエン (「 B H T 」)、ビタミン C およびビタミン E などの酸化防止剤である。本組成物中の酸化防止剤の量は、典型的に約 0 ~ 約 15 % である。

【０１４２】

成分 d ) は、水、エチルアルコール、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドおよびこれらの組み合わせなどの溶媒である。本組成物中の成分 d ) の量は、典型的に約 0 % ~ 約 95 % である。溶媒を使用してもよいが、本発明の発見の 1 つは、活性剤の実質的に線形の送達を保証するのに溶媒を一般に必要としないことである。

20

【０１４３】

成分 e ) は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ドクサートナトリウム、第四級アンモニウム化合物、脂肪酸の糖エステルおよび脂肪酸のグリセリドなどの湿潤剤である。

30

【０１４４】

成分 f ) は、レシチン、ポリソルベート 80 およびラウリル硫酸ナトリウム、ならびにデラウェア州ウィルミントンの Atlas Powder 社製のトウィーン ( T W E E N S ) ( 登録商標 ) などの界面活性剤である。好適な界面活性剤としては、C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook ( C T F A 化粧品成分ハンドブック ) , 1992, pp. 587-592、Remington's Pharmaceutical Sciences ( レミントンの製薬科学 ) , 15th Ed. 1975, pp. 335-337 および McCutcheon's Volume 1 ( マカッチャンの第 1 巻 ) , Emulsifiers & Detergents ( 乳化剤および洗剤 ) , 1994, North American Edition, pp. 236-239 に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の界面活性剤の量は、典型的に約 0 % ~ 約 5 % である。

40

【０１４５】

成分 g ) は軟化剤である。好適な軟化剤としては、ステアリルアルコール、モノリシノール酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、プロパン - 1 , 2 - ジオール、ブタン - 1 , 3 - ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン - 2 - オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジ - n - ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、

50

ヤシ油、落花生油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチルおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の軟化剤の量は、典型的に約 0 % ~ 約 5 0 % である。

【 0 1 4 6 】

成分 h ) は保湿剤である。好適な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチンおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の保湿剤の量は、典型的に約 0 % ~ 約 5 0 % である。

10

【 0 1 4 7 】

成分 i ) は増粘剤である。本組成物中の増粘剤の量は、典型的に約 0 % ~ 約 5 0 % である。

【 0 1 4 8 】

成分 j ) は粉末である。好適な粉末としては、チョーク、タルク、フーラー土、カオリン、澱粉、ガム、コロイド状二酸化ケイ素、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリアルアンモニウムスメクタイト、化学修飾したケイ酸アルミニウムマグネシウム、有機修飾したモンモリロナイト粘土、水和ケイ酸アルミニウム、乾式シリカ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、モノステアリン酸エチレングリコールおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の粉末の量は、典型的に約 0 % ~ 約 5 0 % である。

20

【 0 1 4 9 】

成分 k ) は、糖または糖アルコールである。好適な糖または糖アルコールとしては、デキストラン、デキストラン 7 0、 $\alpha$ -シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピルシクロデキストリンが挙げられるが、これらに限定されない。本組成物中の糖または糖アルコールの量は、典型的に約 0 % ~ 約 6 0 % である。

【 0 1 5 0 】

成分 l ) はセルロース誘導体である。好適なセルロース誘導体としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 1 5 1 】

成分 m ) は塩である。好適な塩としては、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 2 】

成分 n ) は E D T A 二ナトリウム (エデト酸二ナトリウム) である。本組成物中の E D T A 二ナトリウムの量は、典型的に約 0 % ~ 約 1 % である。

【 0 1 5 3 】

成分 o ) は非水溶性高分子化合物である。非水溶性高分子化合物は、エチレン - 酢酸ビニル ( E V A )、シリコンゴム高分子化合物、ポリジメチルシロキサン ( P D M S )、ポリウレタン ( P U )、ポリエステルウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリオレフィン、ポリエチレン ( P E )、低密度ポリエチレン ( L D P E )、ポリプロピレン ( P P )、ポリエーテルエーテルケトン ( P E E K )、ポリスルホン ( P S F )、ポリフェニルスルホン、ポリアセタール、ポリメタクリル酸メチル ( P M M A )、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化ポリエチレンテレフタレート、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ケイ素 - 炭素共重合体、天然ゴム、可塑化軟質ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン ( P T F E ) またはこれらの組み合わせから選択してもよい。好適には、非水溶性高分子化合物は E V A である。酢酸ビニル含有量は、約 9 重量 % ~ 約 5 0 重量 % ( E V A - 9 - 5 0 ) であってもよい。一態様では、酢酸ビニル含有量は約 4 0 重量 % ( E V A - 4 0 ) である。他の好

40

50

適な非水溶性高分子化合物は当業者に知られている。

【0154】

本発明の薬物送達装置は、キットに含まれていてもよく、本キットは、本薬物送達装置および、哺乳類（特にヒト）の病状を治療するキットの使用のための情報もしくは説明書またはその両方を含む。情報および説明書は、言葉、画像またはその両方の形態などであってもよい。

【0155】

本発明を説明する文脈における「1つの(a)」および「1つの(an)」および「その(the)」という用語および類似の指示対象の使用は、本明細書に特に指示がない限り、あるいは文脈と明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を含むように解釈されるものとする。「含む(comprising)」「有する(having)」「含む(including)」および「含有する(containing)」という用語は、特に断りがない限り、非制限的な用語として（すなわち、「例として～が挙げられるが、これらに限定されない」という意味で）解釈されるものとする。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書に特に指示がない限り、単に、その範囲に含まれる別個の値のそれぞれについて個々に述べるのを省略する方法としての役割を果たすためのものであり、別個の値はそれぞれ、本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれている。本明細書に記載されているすべての方法は、本明細書に特に指示がない限り、あるいは文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順番で実施することができる。本明細書に提供されているあらゆる例または例示的な言葉（例えば、「～など」）の使用は、単に本発明をより明確にするためのものであって、特に特許請求がなされていない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書におけるいずれの言葉も、特許請求されていない要素が本発明の実施に必須であることを示しているものとして解釈されるべきでない。

【0156】

本発明者らに知られている本発明を実施するための最良の形態を含む本発明の好ましい態様が本明細書に記載されている。これらの好ましい態様の変形形態は、上記説明を読めば当業者には明らかとなるであろう。本発明者らは、当業者が必要に応じてそのような変形形態を用いることを予期しており、本発明者らは、本発明が本明細書に具体的に記載されているものとは別の方法で実施されることを意図している。従って、本発明は、準拠法によって認められるものとして、本明細書に添付されている特許請求の範囲に記載されている主題のすべての修正形態および均等物を含む。さらに、そのすべての可能な変形形態における上に記載した要素のあらゆる組み合わせが、本明細書に特に指示がない限り、あるいは文脈と明らかに矛盾しない限り、本発明に包含されている。

【実施例】

【0157】

非限定的な以下の例示的な実施例によって、本発明をさらに説明する。

【0158】

本薬物送達装置の調製のための手順は、以下の実施例に記載されている。すべての温度は摂氏である。試薬は、商業的供給源（カッコに記載）から購入したか、あるいは以下の文献の手順に従って調製した。

【0159】

実施例1：ドルゾラミド塩酸塩（高溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

透過性EVAフィルムの厚さ：40～250マイクロメートル

溶出速度：0.1～2マイクログラム/時間

30mgのドルゾラミド塩酸塩（高溶解度を有する）を1000psiで圧縮して、直径が5mmで厚さが1mmの圧縮薬物ペレットを形成した。次いで、15mgのEVA-25（酢酸ビニル含有量25%、ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100℃まで1分間加熱した。この高分子化合物を100psiで圧

縮し、放置して室温まで冷却した。このように調製した場合、このEVA-25高分子膜は不透水性である。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

【0160】

EVA-40 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)を、150マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機 (International Crystal Laboratory社) に充填し、75 まで4分間加熱した。この高分子化合物を1500 psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。150マイクロメートルの厚さを有するこのように作製した高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性である。円盤状の透過性膜を、EVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

10

【0161】

要約すると、この薬物送達装置は、30 mgのドルゾラミド塩酸塩のコアからなり、上部および側面は不透性EVA-25高分子膜からなり、この薬物送達装置の底部は、EVA-40からなる150マイクロメートルの律速透水性膜であった。この特定の設計での平均溶出速度は、 $0.66 \pm 0.05$  マイクログラム/時間であった ( $R^2 = 0.9999$ ) (図81)。

【0162】

実施例2：エタクリン酸ナトリウム塩 (高溶解性薬物) を含有する薬物送達装置  
試験したパラメータ

20

EVAフィルムの厚さ：100～500マイクロメートル

溶出速度：5～50マイクログラム/時間

30 mgのエタクリン酸ナトリウム塩 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社) (高溶解度を有する) を1000 psiで圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mgのEVA-25 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社) を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。このように調製した場合、この高分子膜は不透水性であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

30

【0163】

EVA-40 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社) を25マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機 (International Crystal Laboratory社) に充填し、75 まで4分間加熱した。この高分子化合物を200 psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。このように作製した75マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。円盤状の透過性膜を、EVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

40

【0164】

要約すると、この薬物送達装置は、30 mgのエタクリン酸ナトリウム塩のコアからなり、上部および側面は、不透性EVA-25高分子膜からなり、この薬物送達装置の底部は、EVA-40からなる75マイクロメートルの律速透水性膜であった。この特定の設計での溶出速度は、27マイクログラム/時間であり、含有されている薬剤の最大90%までゼロ次放出プロファイルを有していた ( $R^2 = 0.9997$ ) (図82)。

【0165】

約20マイクログラム/時間の溶出速度を有する上記パラメータに含まれるエタクリン酸ナトリウム塩薬物送達装置をダッチベルテッド種ウサギの右眼の強膜に挿入し、反対側の眼を未処置の対照として使用した。眼圧を定期的に測定した。図83に示すように、この装置により、90%超の薬剤の溶出が達成され、約30日間の持続的なIOP降下作用

50

が得られた。

【0166】

実施例3：AR-102遊離酸（適度な溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

EVAフィルムの厚さ：120～250マイクロメートル

溶出速度：0.04～0.7マイクログラム/時間

4mgのAR-102遊離酸（適度な溶解度を有する）を1000psiで圧縮して、直径が3mmで厚さが1mmの圧縮薬物ペレットを形成した。8mgのEVA-25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不溶性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

10

【0167】

EVA-40（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を、200マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory社）に充填し、75 まで4分間加熱した。この高分子化合物を200psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。250マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。円盤状の透過性膜を、EVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

20

【0168】

要約すると、この装置は、4mgのAR-102遊離酸のコアからなっていた。不溶性高分子化合物はEVA-25であった。律速透水性高分子化合物はEVA-40であり、透水性膜の厚さは250マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、0.16マイクログラム/時間であった（ $R^2 = 0.9998$ ）（図84）。

【0169】

約0.03マイクログラム/時間の溶出速度を有する上記パラメータに含まれるAR-102遊離酸薬物送達装置をダッチベルテッド種ウサギの右眼の強膜に挿入し、反対側の眼を未処置の対照として使用した。眼圧を定期的に測定した。図85に示すように、この装置により、生体内での理論上の持続期間が約7年である持続的なIOP降下作用が得られた。

30

【0170】

実施例4：ラタノプロストのアルギニン塩（適度な溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

EVAフィルムの厚さ：40～300マイクロメートル

溶出速度：0.04～5マイクログラム/時間

4mgのラタノプロストのアルギニン塩（適度な溶解度を有する）を1000psiで圧縮して、直径が3mmで厚さが1mmの圧縮薬物ペレットを形成した。8mgのEVA-25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不溶性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

40

【0171】

EVA-40（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を、150マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory社）に充填し、75 まで4分間加熱した。この高分子化合物を400psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。160マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように

50

調製した場合、この高分子膜は透水性であった。円盤状の透過性膜を、EVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

#### 【0172】

要約すると、この装置は、4mgのラタノプロストのアルギニン塩のコアからなっていた。不透性高分子化合物はEVA-25であった。律速透水性高分子化合物はEVA-40であり、透水性膜の厚さは160マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、約0.01マイクログラム/時間であった( $R^2 = 0.9977$ ) (図86)。

#### 【0173】

約0.01マイクログラム/時間の溶出速度を有する上記パラメータに含まれるラタノプロスト遊離酸のアルギニン塩薬物送達装置をダッチベルテッド種ウサギの右眼の強膜に挿入し、反対側の眼を未処置の対照として使用した。眼圧を定期的に測定した。図87に示すように、この装置は生体内での理論上の持続期間が約30年である約30日間の持続的なIOP降下作用が得られた。

10

#### 【0174】

実施例5：デキサメタゾン（低溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

EVAフィルムの厚さ：40～150マイクロメートル

溶出速度：0.1～3マイクログラム/時間

30mgのデキサメタゾン（低溶解度を有する）を1000psiで圧縮して、直径が5mmで厚さが1mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15mgのEVA-25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100℃まで1分間加熱した。この高分子化合物を100psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不透性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

20

#### 【0175】

EVA-40（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を、50マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory社）に充填し、75℃まで4分間加熱した。この高分子化合物を200psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。75マイクロメートル厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性である。円盤状の透過性膜を薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

30

#### 【0176】

要約すると、この装置は、30mgのデキサメタゾンのコアからなっていた。不透性高分子化合物はEVA-25であった。律速透水性高分子化合物はEVA-40であり、透水性膜の厚さは75マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、0.25マイクログラム/時間であった( $R^2 = 0.9999$ ) (図88)。

#### 【0177】

40

実施例6：エチレン-酢酸ビニル/デキストランフィルム

EVA/デキストランフィルムの標準的な作製方法

5,000～670,000ダルトンの平均分子量を有するデキストラン（Fluka社）を一晩真空乾燥して、過剰な水分を除去した。0～40%の選択した酢酸ビニル比を有するEVAペレットを細かく粉碎して、表面積を増加させた。次いで、デキストランおよびEVA-0-40を、選択した重量比で密封したガラス製瓶に秤量した。ジクロロメタンをデキストラン/EVA混合物に少しずつ添加し、デキストランの凝集を防止するために、この混合物を激しく振盪した。次いで、この混合物を50℃まで穏やかに加熱し、EVA-25の溶解を支援するために素早く振盪した。次いで、この混合物を超音波浴に2分間入れた。この混合物を、放置して室温まで冷却し、望ましくない気泡の形成を調べ

50

た。

【0178】

ガラス板またはシリコンウェーハを、フィルムの消失模型鑄造のための鑄造基板として使用した。この混合物を、蓋を空けて素早く基板に移した。典型的な乾燥時間は、吸湿性デキストランによる吸湿を制限するための低湿度条件下で少なくとも4時間であった。次いで、無延伸フィルムを陰圧仕様のフラスコに入れ、その雰囲気を高純度のアルゴンガスで洗浄した。次いで、空気を高真空下で一晩除去した。乾燥したフィルムを粉碎して微粉末にし、フィルム作製機内の熱圧縮によって、所望の厚さを有するデキストラン/ EVA フィルムを作製した。デジタルマイクロメーターを使用して、最終的なフィルムの厚さを確認した。

10

【0179】

実施例7：リン酸デキサメタゾンナトリウム（高溶解性薬物）を含有する薬物送達装置試験したパラメータ

デキストラン分子量：5 ~ 12 kDa

デキストラン/ EVA フィルムの重量比：1 : 20 ~ 1 : 4

デキストラン/ EVA フィルムの厚さ：40 ~ 150 マイクロメートル

溶出速度：2 ~ 200 マイクログラム / 時間

30 mg のリン酸デキサメタゾンナトリウム（高溶解度を有する）を1000 psi で圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mg の EVA - 25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 psi で圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不透性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

20

【0180】

EVA - 25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）と平均分子量が5 kDa のデキストランの混合物を、100 マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory社）に充填し、100 まで4分間加熱した。デキストラン/ EVA フィルムの重量比は1 : 19であった。この高分子化合物を200 psi で1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。120 マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。これは部分生体侵食性膜であった。円盤状の部分生体侵食性膜を EVA - 25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

30

【0181】

要約すると、この装置は、30 mg のリン酸デキサメタゾンナトリウムのコアからなっていた。不透性高分子化合物は EVA - 25 であった。部分生体侵食性膜は、1 : 19 の重量比で平均分子量が5 kDa のデキストランおよび EVA - 25 であり、部分生体侵食性膜の厚さは120 マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、約14 マイクログラム / 時間であった ( $R^2 = 0.9954$ ) (図89)。

40

【0182】

実施例8：プリモニジン遊離塩基（低溶解性薬物）を含有する薬物送達装置試験したパラメータ

デキストラン分子量：12 ~ 670 kDa

デキストラン/ EVA フィルムの重量比：1 : 4 ~ 1 : 3

デキストラン/ EVA フィルムの厚さ：40 ~ 150 マイクロメートル

溶出速度：0.05 ~ 4 マイクログラム / 時間

20 mg のプリモニジン遊離塩基（低溶解度を有する）を1000 psi で圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mg の EVA - 25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 psi で圧縮し、放置して室温まで冷却した

50

。これは不透性高分子化合物であった。この成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

【0183】

EVA-25 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)と平均分子量が270 kDaのデキストランの混合物を、50マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機 (International Crystal Laboratory社) に充填し、75 まで4分間加熱した。デキストラン/EVAフィルムの重量比は1:4であった。この高分子化合物を400 psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。65マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。これは部分生体侵食性膜であった。円盤状の部分生体侵食性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

10

【0184】

要約すると、この装置は、20 mgのプリモニジン遊離塩基のコアからなっていた。不透性高分子化合物はEVA-25であった。部分生体侵食性膜は、1:4の重量比で平均分子量が270 kDaのデキストランおよびEVA-25を用いて合成し、部分生体侵食性膜の厚さは65マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は0.7マイクログラム/時間であった ( $R^2 = 0.9997$ ) (図90)。

【0185】

0.7~2.5マイクログラム/時間の溶出速度を有する同様の設計を用いた上記パラメータに含まれるプリモニジン遊離塩基薬物送達装置を、ダッチベルテッド種ウサギの右眼の強膜の下に挿入し、反対側の眼を未処置の対照として使用した。眼圧を定期的に測定した。図91に示すように、この装置は生体内での予測される持続期間が少なくとも7ヶ月である約38日間の持続的なIOP降下作用が得られた。

20

【0186】

実施例9: D-酒石酸プリモニジン塩 (高溶解性薬物) を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

デキストラン分子量: 5~270 kDa

デキストラン/EVAフィルムの重量比: 1:20~1:4

デキストラン/EVAフィルムの厚さ: 95~150マイクロメートル

30

溶出速度: 0.3~60マイクログラム/時間

30 mgのD-酒石酸プリモニジン塩 (高溶解度を有する) を1000 psiで圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mgのEVA-25 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社) を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不透性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

【0187】

EVA-25 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)と平均分子量が270 kDaのデキストランの混合物を、100マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機 (International Crystal Laboratory社) に充填し、100 まで4分間加熱した。デキストラン/EVAフィルムの重量比は1:4であった。この高分子化合物を200 psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。125マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。これは部分生体侵食性膜であった。円盤状の部分生体侵食性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

40

【0188】

要約すると、この装置は、30 mgのD-酒石酸プリモニジン塩のコアからなっていた。不透性高分子化合物はEVA-25であった。部分生体侵食性膜は、1:4の重量比で

50

平均分子量が270 kDaのデキストランおよびEVA-25であり、部分生体侵食性膜の厚さは125マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は約34マイクログラム/時間であり、最大95%までゼロ次放出プロファイルを有していた( $R^2 = 0.9948$ ) (図92)。

【0189】

実施例10：マレイン酸チモロール塩（高溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

デキストラン分子量：5～670 kDa

デキストラン/EVAフィルムの重量比：1：20～1：3

デキストラン/EVAフィルムの厚さ：40～150マイクロメートル

溶出速度：1～50マイクログラム/時間

30 mgのマレイン酸チモロール（高溶解度を有する）を1000 psiで圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mgのEVA-25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 psiで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不溶性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

【0190】

EVA-25（ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社）と平均分子量が5 kDaのデキストランの混合物を、100マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory社）に充填し、75 まで4分間加熱した。デキストラン/EVAフィルムの重量比は1：9であった。この高分子化合物を1500 psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。100マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6 mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。これは部分生体侵食性膜であった。円盤状の部分生体侵食性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

【0191】

要約すると、この装置は、30 mgのマレイン酸チモロール塩のコアからなっていた。不溶性高分子化合物はEVA-25であった。部分生体侵食性膜は、1：9の重量比で平均分子量が5 kDaのデキストランおよびEVA-25であり、部分生体侵食性膜の厚さは100マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、約15マイクログラム/時間であり、封入された薬剤の最大90%までゼロ次放出プロファイルを有していた( $R^2 = 0.9986$ ) (図93)。

【0192】

約12～18マイクログラム/時間の溶出速度を有する上記パラメータに含まれるマレイン酸チモロール塩薬物送達装置をダッチベルテッド種ウサギの右眼の強膜の下に挿入し、反対側の眼を末処置の対照として使用した。眼圧を定期的に測定した。図94に示すように、この装置により、完全な溶出が達成され、約90日間の持続的なIOP降下作用が得られた。

【0193】

実施例11：アルブミン（高分子量の高溶解性化合物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

デキストラン分子量：270～670 kDa

デキストラン/EVAフィルムの重量比：1：20～1：3

デキストラン/EVAフィルムの厚さ：40～150マイクロメートル

イソチオシアン酸フルオレセイン（BSA-FITC、Fluka社）で標識した30 mgのアルブミン（平均分子量：約67 kDa）（高溶解度を有する）を、1：9の重量比で非標識のアルブミンと混合し、1000 psiで圧縮して、直径が5 mmで厚さが1 mmの圧縮薬物ペレットを形成した。15 mgのEVA-25（ミズーリ州セントルイス

のSigma Chemical社)を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱した。この高分子化合物を100 p s iで圧縮し、放置して室温まで冷却した。これは不透性高分子化合物であった。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填した。

【0194】

EVA-25(ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)と平均分子量が670 kDaのデキストランの混合物を、50マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機(International Crystal Laboratory社)に充填し、100 まで4分間加熱した。デキストラン/EVAフィルムの重量比は1:4であった。この高分子化合物を150 p s iで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。85マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて6mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。これは部分生体侵食性膜であった。円盤状の部分生体侵食性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

10

【0195】

要約すると、この装置は、10%がFITC標識アルブミンからなる30mgのアルブミンのコアからなっていた。不透性高分子化合物はEVA-25であった。部分生体侵食性膜は、1:4の重量比で平均分子量が670 kDaのデキストランおよびEVA-25であり、部分生体侵食性膜の厚さは85マイクロメートルであった。データから、アルブミンが制御された速度で透過性高分子化合物から放出されたことが分かった。

20

【0196】

実施例12:生体外溶出速度の一般的な測定方法

目的の公知の活性剤を含有する薬物送達装置を、PTFE製のネジ蓋を有する20mLクラスA透明ホウケイ酸ガラス瓶に入れる。次いで、この瓶に、カルシウムおよびマグネシウム塩を含まない無菌の1×リン酸緩衝食塩水(PBS)(Mediatech社)10mLを添加する。20mLガラス瓶を、嵌合する高分子化合物製ラック上に配置した。次いで、高分子化合物製ラックを、37 のインキュベータ内に60Hzに設定された無限持続性の調節可能な回転振盪機上に配置する。所定の時点でインキュベートした溶液1~2mLをその瓶からサンプリング瓶に移し、残りの溶液を吸引する。所定の時間間隔は通常48時間または72時間であり、目標溶出速度および活性剤のPBSへの最大溶解度によって変更される場合もある。10mLの新しいPBSを20mL瓶に添加し、この瓶をインキュベータに戻す。一般に、活性剤の濃度は、シンク条件の近くになるように、そのPBSへの最大溶解度の10%未満に維持される。

30

【0197】

サンプリング瓶中のこの溶液の濃度は、いくつかの(通常8種類よりも多い)異なる公知の濃度の同じ活性剤から得られる検量線を用いて測定される。溶出される活性剤の総量はインキュベーション溶液の最初の体積から測定され、溶出速度はインキュベーション時間に基づいて算出される。

【0198】

実施例13:ビマトプロスト(低溶解性薬物)を含有する薬物送達装置

40

提案されるパラメータ

EVAフィルムの厚さ:40~500マイクロメートル

溶出速度:0.005~0.3マイクログラム/時間

好ましい溶出速度:0.002~0.1マイクログラム/時間

4mgのビマトプロスト(低溶解度を有する)を1000 p s iで圧縮して、直径が3mmで厚さが1mmの圧縮薬物ペレットを形成する。8mgのEVA-25(Sigma社)を特注の押し型機に充填し、100 まで1分間加熱する。この高分子化合物を100 p s iで圧縮し、放置して室温まで冷却する。これは不透性高分子化合物である。成形高分子カップを押し型機から取り出し、圧縮薬物ペレットを上面が開放されたカップに充填する。

50

## 【0199】

EVA-40を好適なスパーサーを有するフィルム作製機に充填し、75℃まで4分間加熱する。この高分子化合物を一定の圧力で1分間圧縮し、放置して室温まで冷却する。40～500マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断する。このように調製した場合、この高分子膜は透水性である。円盤状の透過性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却する。

## 【0200】

要約すると、この装置は、4mgのピマトプロストのコアからなる。上部および側面は、不透性EVA-25高分子膜からなり、薬物送達装置の底部は、EVA-40からなる40～500マイクロメートルの透過性膜である。この設計での溶出速度は、透過性高分子化合物の厚さを変更することによって所望の溶出速度に調節することができる。

10

## 【0201】

実施例14：ラタノプロストイソプロピルエステル（低溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

提案されるパラメータ

EVAフィルムの厚さ：300～1000マイクロメートル

溶出速度：0.005～0.3マイクログラム/時間

好ましい溶出速度：0.001～0.05マイクログラム/時間

20

8mgのEVA-25を特注の押し型機に充填し、100℃まで1分間加熱する。この高分子化合物を100psiで圧縮し、放置して室温まで冷却する。これは不透性高分子化合物である。成形高分子カップを押し型機から取り出し、4mgのラタノプロストイソプロピルエステル（低溶解度を有する）をEVA-25カップに充填する。

## 【0202】

EVA-40を好適なスパーサーを有するフィルム作製機に充填し、75℃まで4分間加熱する。この高分子化合物を一定の圧力で1分間圧縮し、放置して室温まで冷却する。300～800マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断する。このように調製した場合、この高分子膜は透水性である。円盤状の透過性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却する。

30

## 【0203】

要約すると、この装置は4mgのラタノプロストイソプロピルエステルのコアからなる。上部および側面は不透性EVA-25高分子膜からなり、薬物送達装置の底部は、EVA-40からなる40～500マイクロメートルの透過性膜である。この設計での溶出速度は、透過性高分子化合物の厚さを変更することによって所望の溶出速度に調節することができる。

## 【0204】

実施例15：トラボプロストイソプロピルエステル（低溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

40

提案されるパラメータ

EVAフィルムの厚さ：300～750マイクロメートル

溶出速度：0.001～0.04マイクログラム/時間

好ましい溶出速度：0.001～0.02マイクログラム/時間

8mgのEVA-25を特注の押し型機に充填し、100℃まで1分間加熱する。この高分子化合物を100psiで圧縮し、放置して室温まで冷却する。これは不透性高分子化合物である。成形高分子カップを押し型機から取り出し、4mgのトラボプロストイソプロピルエステル（低溶解度を有する）をEVA-25カップに充填する。

## 【0205】

50

EVA-40を好適なスペーサーを有するフィルム作製機(International Crystal Laboratory社)に充填し、75℃まで4分間加熱する。この高分子化合物を一定の圧力で1分間圧縮し、放置して室温まで冷却する。300~800マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断する。このように調製した場合、この高分子膜は透水性である。円盤状の透過性膜をEVA-25「カップ」に接触させて薬物ペレットの露出側に配置し、この2種類の高分子化合物を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却する。

#### 【0206】

要約すると、この装置は4mgのトラボプロストイソプロピルエステルのコアからなる。上部および側面は不透性EVA-25高分子膜からなり、薬物送達装置の底部は、EVA-40からなる40~500マイクロメートルの透過性膜である。

10

#### 【0207】

実施例16：非ステロイド性抗炎症薬を含有する薬物送達装置

本発明の薬物送達装置は、図95~図97のフローチャートおよび表を用いて、選択した活性剤を所定の速度で放出するように設計することができる。好適には、透水性膜としてEVA-40および不透水性膜としてEVA-25を用いて、あるいは活性剤を所定の速度で放出できない場合には部分生体侵食性膜を用いて開始する。当業者であれば、膜の組成および厚さを上に示した同様の実験手順を用いて容易に特定することができる。

#### 【0208】

実施例17：ラタノプロストのアルギニン塩(適度な溶解性薬物)を含有する薬物送達装置

20

試験したパラメータ

EVAフィルムの厚さ：40~300マイクロメートル

溶出速度：0.00025~0.025マイクログラム/時間

好ましい溶出速度：0.00025~0.0075マイクログラム/時間

当該薬物コアフィルムを、溶液流延法を用いて調製した。50mgのラタノプロストのアルギニン塩および200mgのEVA-40(ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)を3mLのジクロロメタン(DCM)に溶解した。この高分子溶液を特注のポリジメチルシロキサン(PDMS)基板上に流延し、無延伸フィルムを、ドラフト中、周囲温度で2日間乾燥した。100~125マイクロメートルの厚さを有する薬物コアフィルムをベースから取り出し、生検パンチを用いて2mmの直径を有する円盤状の断片に切断した。

30

#### 【0209】

EVA-25(ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)を100マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機(International Crystal Laboratory社)に充填し、95℃まで4分間加熱した。この高分子化合物を400psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。125マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。次いで、これらの4mmの膜のいくつかを、4mmの外側直径および2mmの内側直径を有するドーナツ型のリングに製造した。この高分子膜は「スペーサーリング」(図46~図65)である。次いで、ラタノプロストのアルギニン塩およびEVA-40を含有する2mmの薬物コアフィルムをスペーサーリングの空洞に挿入し、複合フィルムの両側を4mmのEVA-25フィルム(透過性膜)で覆った。次いで、4つの部分からなる組立体(2つのEVA-25透過性膜、1つのスペーサーリングおよび1つの薬物コアフィルム)を特注の押し型機を用いて90℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

40

#### 【0210】

要約すると、この装置は、20%のラタノプロストのアルギニン塩および80%のEVA-40の薬物コアフィルムからなっていた。律速透水性高分子化合物はEVA-25であり、透水性膜の厚さは125マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度

50

は、約 0.005 マイクログラム / 時間であった。

【0211】

実施例 18：ビマトプロスト（低溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

提案されるパラメータ

EVA フィルムの厚さ：40 ~ 300 マイクロメートル

溶出速度：0.003 ~ 0.3 マイクログラム / 時間

好ましい溶出速度：0.002 ~ 0.1 マイクログラム / 時間

当該薬物コアフィルムを、溶液流延法を用いて調製した。50 mg のビマトプロストおよび 200 mg の EVA - 40（ミズーリ州セントルイスの Sigma Chemical 社）を 3 mL のジクロロメタン（DCM）に溶解した。この高分子溶液を特注のポリジメチルシロキサン（PDMS）基板上に流延し、無延伸フィルムを、ドラフト中、周囲温度で 2 日間乾燥した。100 ~ 125 マイクロメートルの厚さを有する薬物コアフィルムをベースから取り出し、生検パンチを用いて 2 mm の直径を有する円盤状の断片に切断した。

10

【0212】

EVA - 25（ミズーリ州セントルイスの Sigma Chemical 社）を 100 マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機（International Crystal Laboratory 社）に充填し、95 °C まで 4 分間加熱した。この高分子化合物を 400 psi で 1 分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。125 マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて 4 mm の直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。次いで、これらの 4 mm の膜のいくつかを、4 mm の外側直径および 2 mm の内側直径を有するドーナツ型のリングに製造した。この高分子膜は「スペーサーリング」（図 46 ~ 図 65）であった。次いで、ビマトプロストおよび EVA - 40 を含有する 2 mm の薬物コアフィルムをスペーサーリングの空洞に挿入し、複合フィルムの両側を 4 mm の EVA - 25 フィルム（透過性膜）で覆った。次いで、この 4 つの部分からなる組立体（2 つの EVA - 25 透過性膜、1 つのスペーサーリングおよび 1 つの薬物コアフィルム）を特注の押し型機を用いて 90 °C で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

20

【0213】

要約すると、この装置は、20 % のビマトプロストおよび 80 % の EVA - 40 の薬物コアフィルムからなっていた。律速透水性高分子化合物は EVA - 25 であり、透水性膜の厚さは 125 マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、約 0.015 ~ 0.020 マイクログラム / 時間であった。

30

【0214】

実施例 19：Y - 39983 遊離塩基（適度な溶解性薬物）を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

EVA フィルムの厚さ：40 ~ 300 マイクロメートル

溶出速度：0.01 ~ 1.0 マイクログラム / 時間

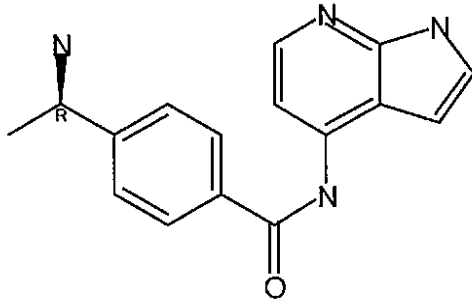
好ましい溶出速度：0.04 ~ 0.6 マイクログラム / 時間

当該薬物コアフィルムを、溶液流延法を用いて調製した。100 mg の Y - 39983 遊離塩基および 100 mg の EVA - 40（ミズーリ州セントルイスの Sigma Chemical 社）を 3 mL のジクロロメタン（DCM）に溶解した。この高分子溶液を、特注のポリジメチルシロキサン（PDMS）基板上に流延し、無延伸フィルムを、ドラフト中、周囲温度で 2 日間乾燥した。75 ~ 90 マイクロメートルの厚さを有する薬物コアフィルムをベースから取り出し、生検パンチを用いて 2.5 mm の直径を有する円盤状の断片に切断した。

40

【0215】

## 【化 2】



Y-39983

## 【0216】

EVA-40 (ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社) を50マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機 (International Crystal Laboratory社) に充填し、75℃まで4分間加熱した。この高分子化合物を300psiで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。90マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて4mmの直径を有する円盤状の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。次いで、これらの4mmの膜のいくつかを4mmの外側直径および2.5mmの内側直径を有するドーナツ型のリングに製造した。この高分子膜は「スペーサーリング」(図46~図65)であった。次いで、Y-39983遊離塩基およびEVA-40を含有する2.5mmの薬物コアフィルムを、スペーサーリングの空洞に挿入し、複合フィルムの両側を4mmのEVA-40膜(透過性膜)で覆った。次いで、4つの部分からなる組立体(2つのEVA-40透過性膜、1つのスペーサーリングおよび1つの薬物コアフィルム)を特注の押し型機を用いて75℃で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

## 【0217】

要約すると、この装置は、50%のY-39983遊離塩基および50%のEVA-40の薬物コアフィルムからなっていた。律速透水性高分子化合物はEVA-40であり、透水性膜の厚さは90マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は、約0.015~0.020マイクログラム/時間であった。

## 【0218】

実施例20: ラタノプロストのアルギニン塩(適度な溶解性薬物)を含有する薬物送達装置

試験したパラメータ

EVAフィルムの厚さ: 40~300マイクロメートル

溶出速度: 0.0005~0.03マイクログラム/時間

好ましい溶出速度: 0.0005~0.015マイクログラム/時間

当該薬物コアフィルムを、溶液流延法を用いて調製した。50mgのラタノプロストのアルギニン塩および200mgのEVA-40(ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)を3mLのジクロロメタン(DCM)に溶解した。この高分子溶液を、特注のポリジメチルシロキサン(PDMS)基板上に流延し、無延伸フィルムを、ドラフト中、周囲温度で2日間乾燥した。90~100マイクロメートルの厚さを有する薬物コアフィルムをベースから取り出し、生検パンチを用いて2mmの直径を有する円盤状の断片に切断した。

## 【0219】

EVA-40(ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical社)を50マイクロメートルのスペーサーを有するフィルム作製機(International Crystal Laboratory社)に充填し、

75 まで4分間加熱する。この高分子化合物を300 p s iで1分間圧縮し、放置して室温まで冷却した。100マイクロメートルの厚さを有する高分子膜をベースから取り出し、生検パンチを用いて7.5 mm×3 mmの縦横比を有する卵形の膜に切断した。このように調製した場合、この高分子膜は透水性であった。次いで、これらの7.5 mm×3 mmの卵形の膜のいくつかを、膜の中央に2 mmの空洞を有する眼の形のリングに製造した。この高分子膜は「スペーサーリング」(図66～図75)である。次いで、ラタノプロストのアルギニン塩およびEVA-40を含有する2 mmの薬物コアフィルムをスペーサーリングの空洞に挿入し、複合フィルムの両側を7.5 mm×3 mmのEVA-40フィルム(透過性膜)で覆った。次いで、4つの部分からなる組立体(2つのEVA-40透過性膜、1つのスペーサーリングおよび1つの薬物コアフィルム)を特注の押し型機を用いて75 で加熱密封し、放置して室温まで冷却した。

10

【0220】

要約すると、この装置は、20%のラタノプロストのアルギニン塩および80%のEVA-40の薬物コアフィルムからなっていた。律速透水性高分子化合物はEVA-40であり、透水性膜の厚さは100マイクロメートルであった。この特定の設計での溶出速度は約0.012マイクログラム/時間であった。

【0221】

本発明の様々な特徴および利点は、以下の特許請求の範囲に記載されている。

【図1】

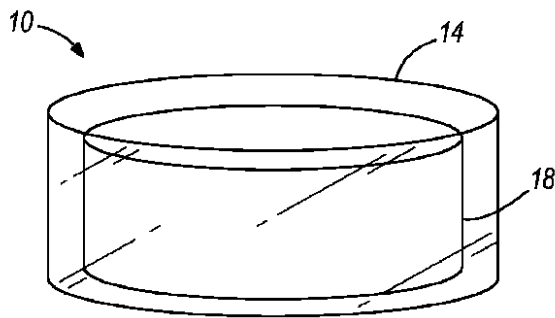


FIG. 1

【図2】

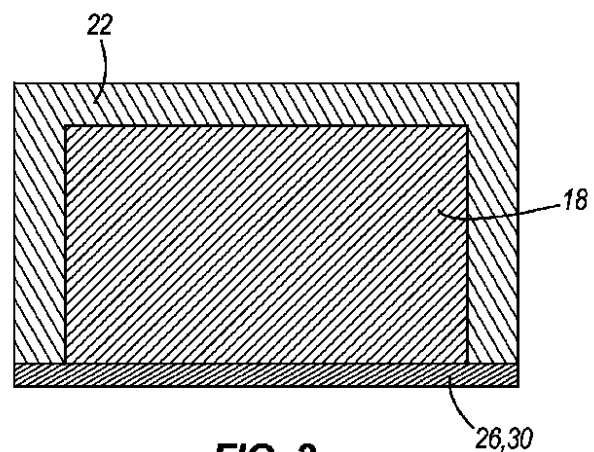
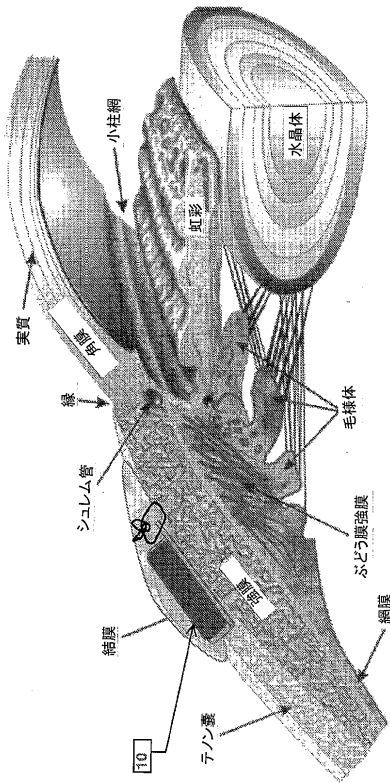


FIG. 2

【図 3】



【図 4】

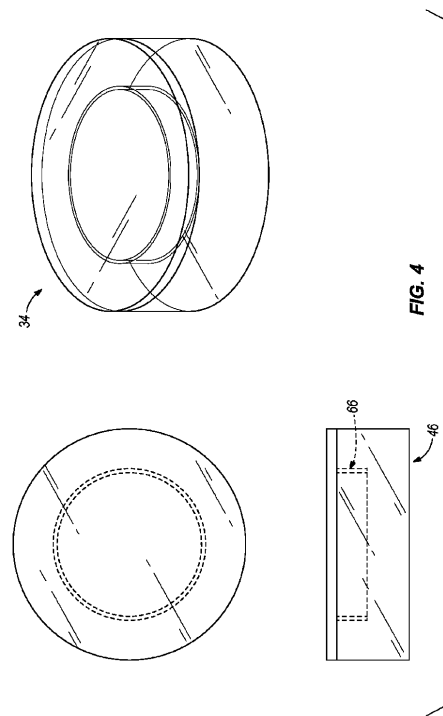


FIG. 4

【図 5】

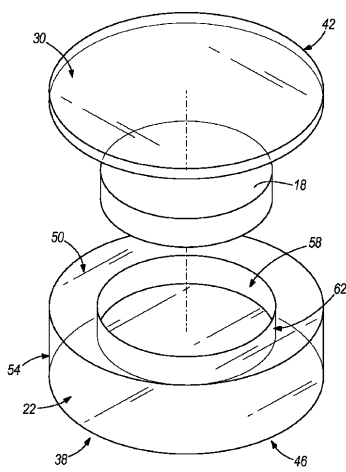


FIG. 5

【図 6】

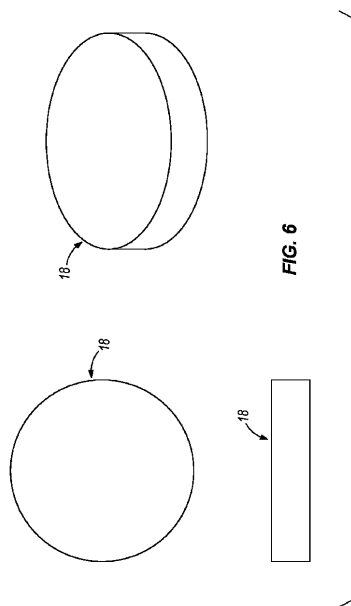
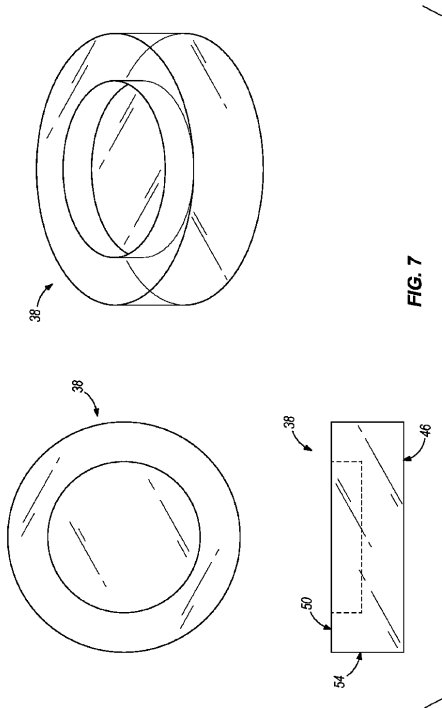
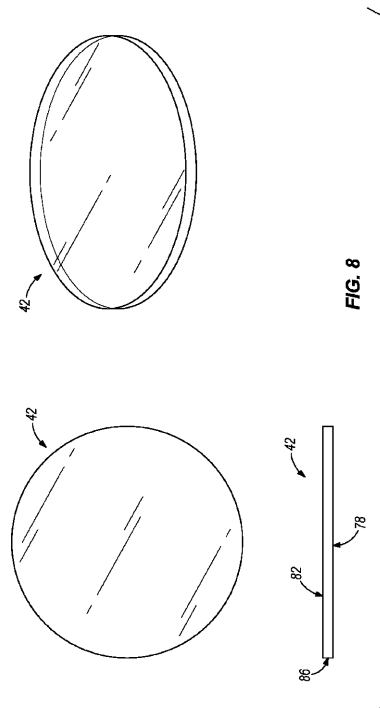


FIG. 6

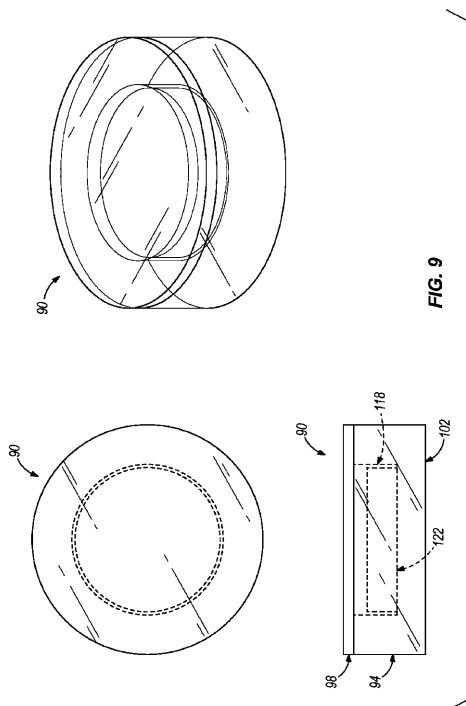
【図 7】



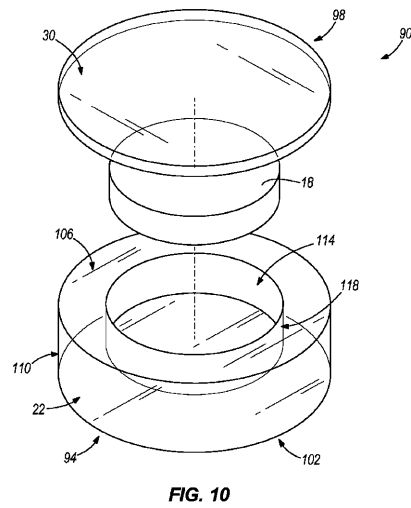
【図 8】



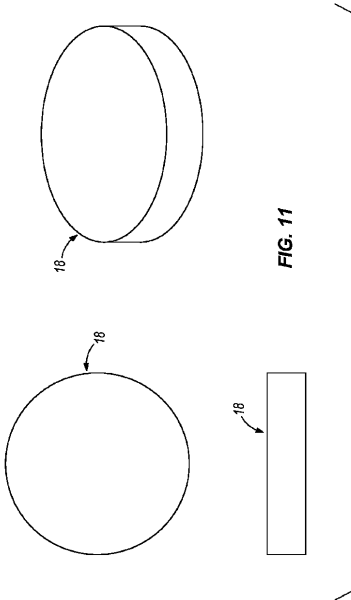
【図 9】



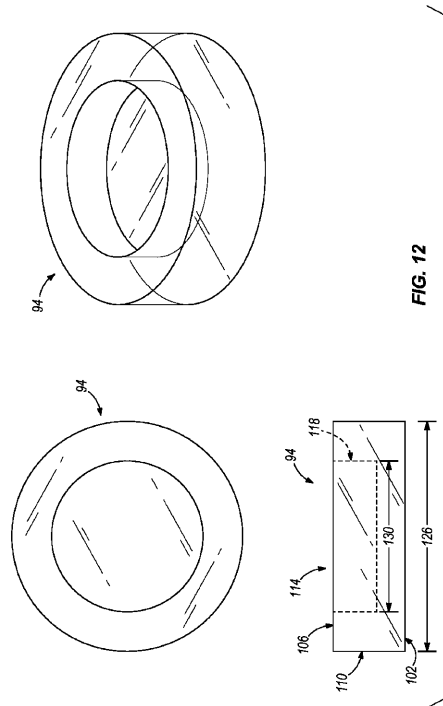
【図 10】



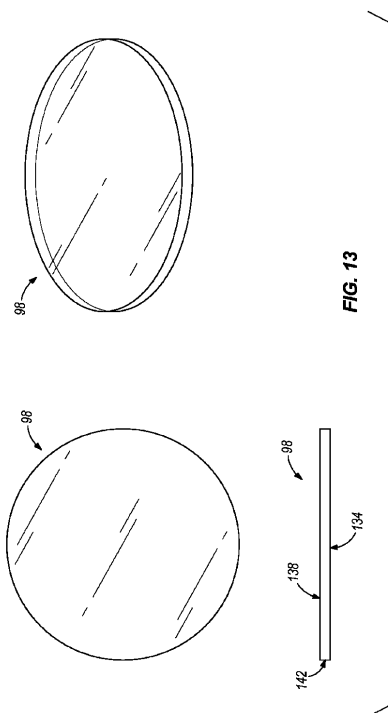
【図 1 1】



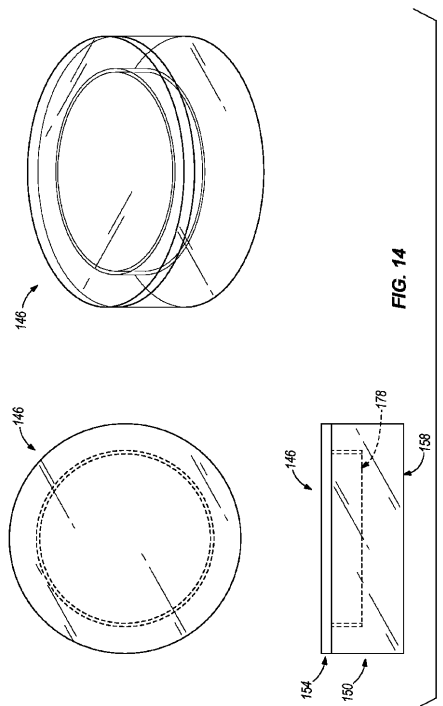
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



【図 15】

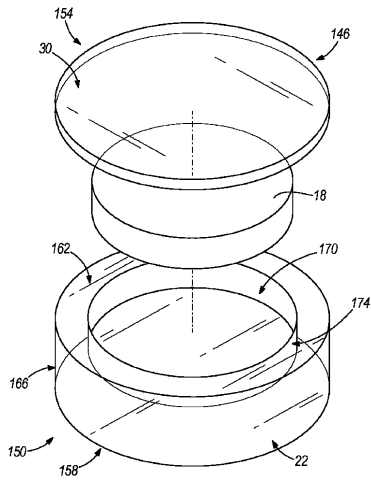


FIG. 15

【図 16】

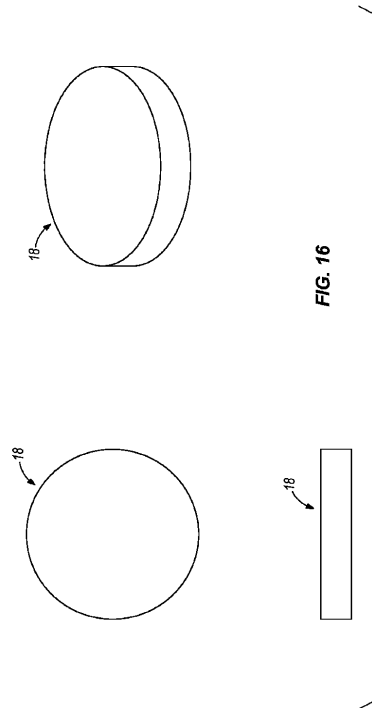


FIG. 16

【図 17】

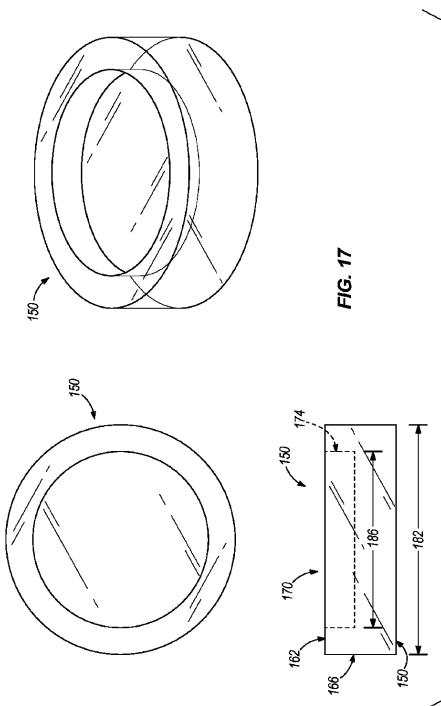


FIG. 17

【図 18】

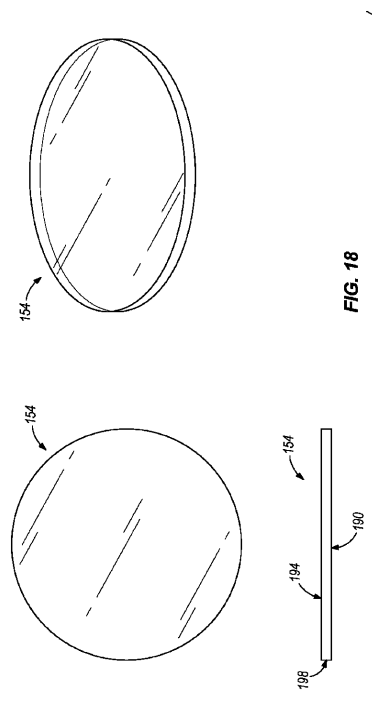
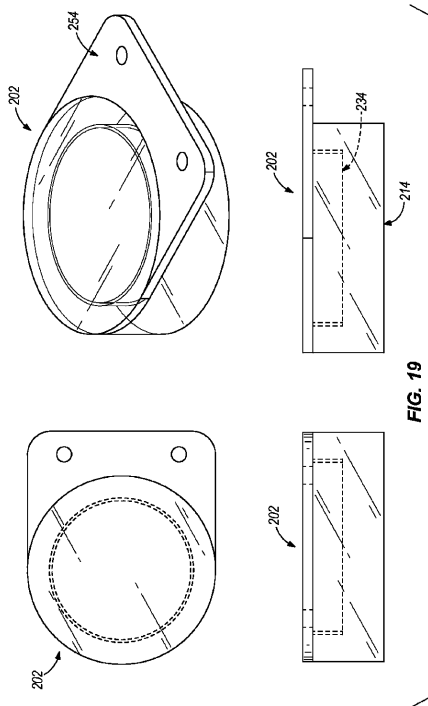
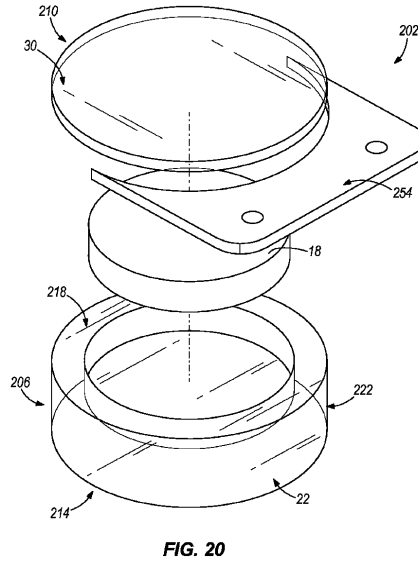


FIG. 18

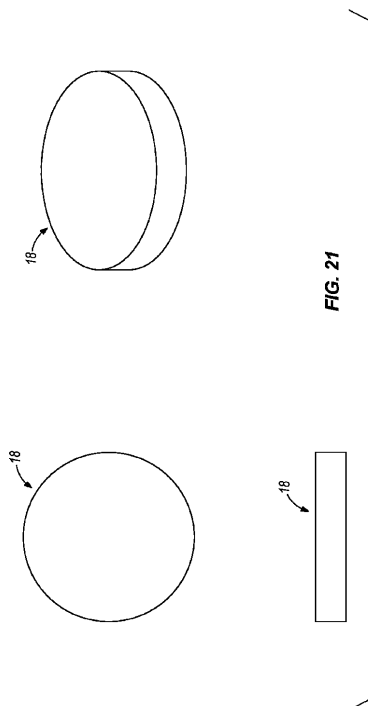
【図 19】



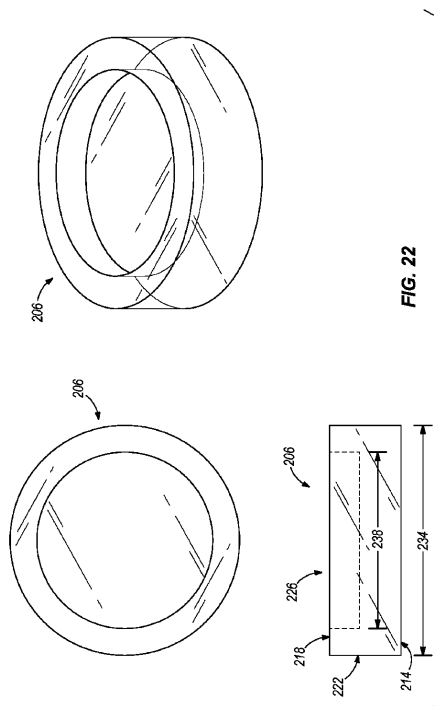
【図 20】



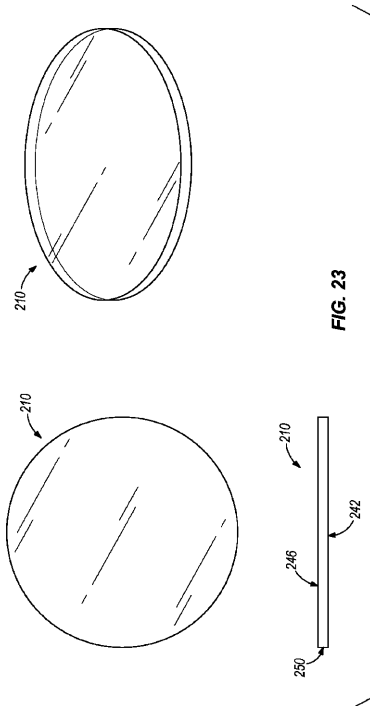
【図 21】



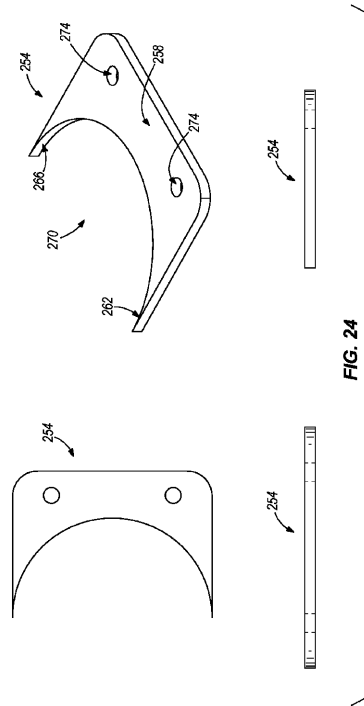
【図 22】



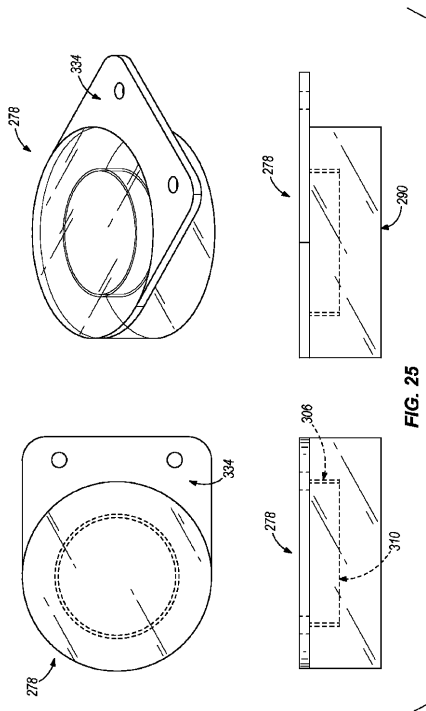
【図 23】



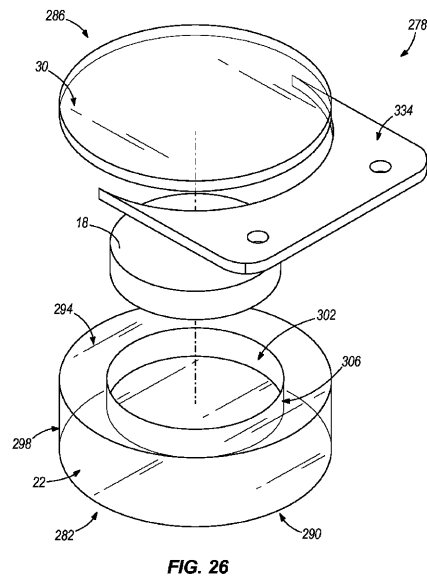
【図 24】



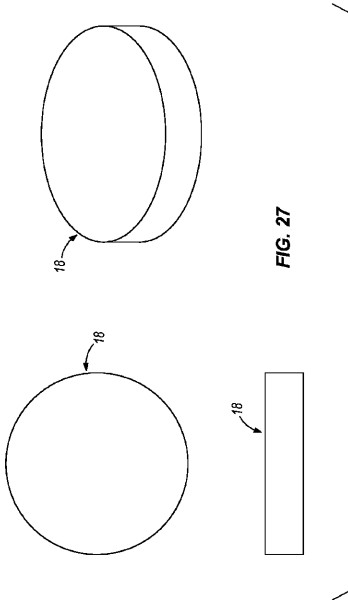
【図 25】



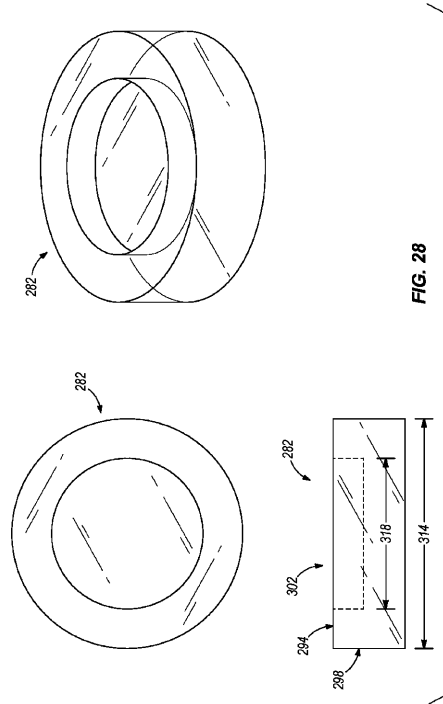
【図 26】



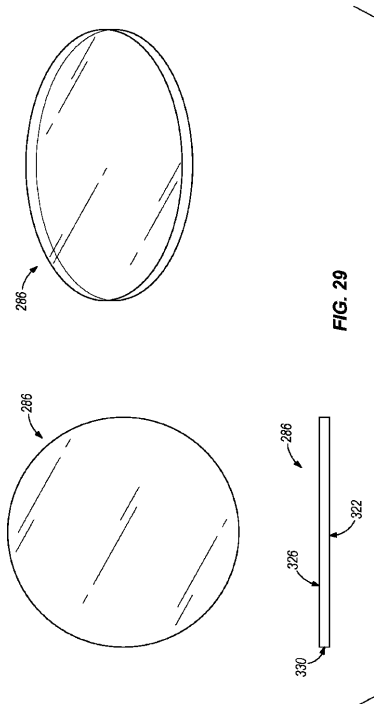
【図 27】



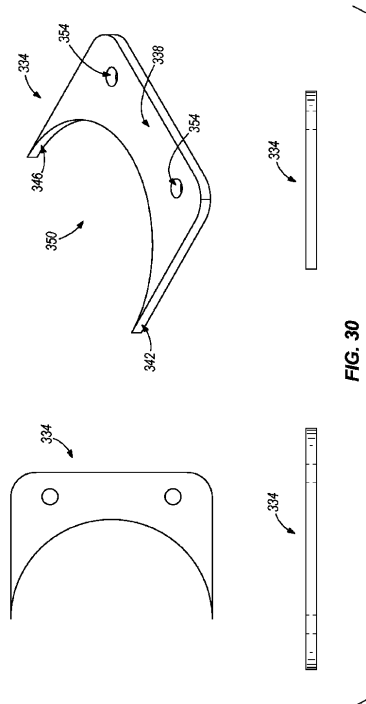
【図 28】



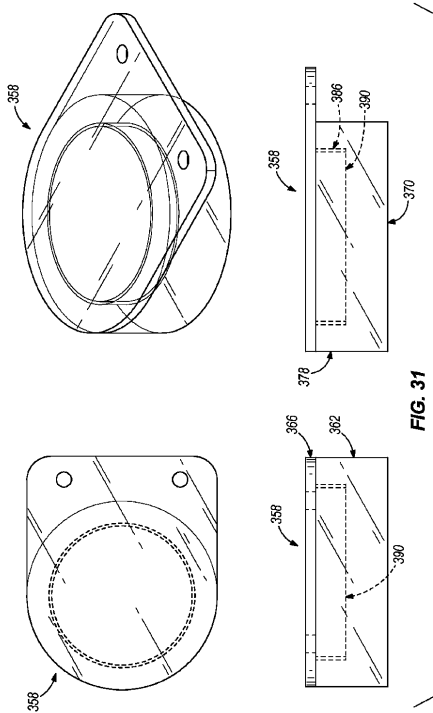
【図 29】



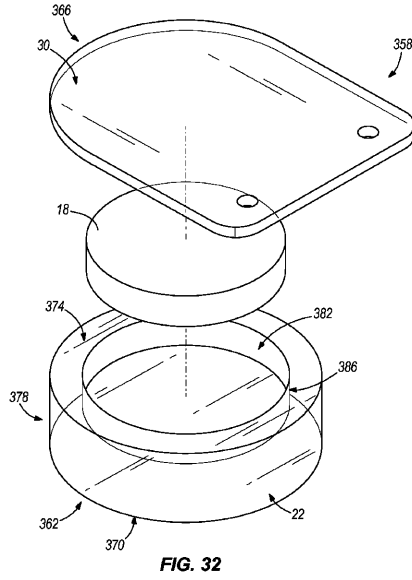
【図 30】



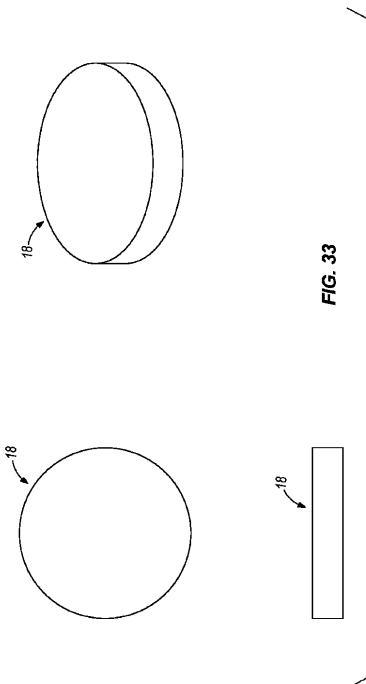
【図 3 1】



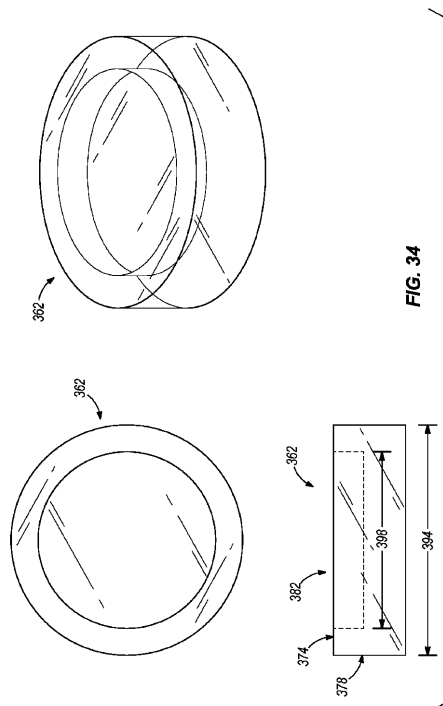
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



【図 35】

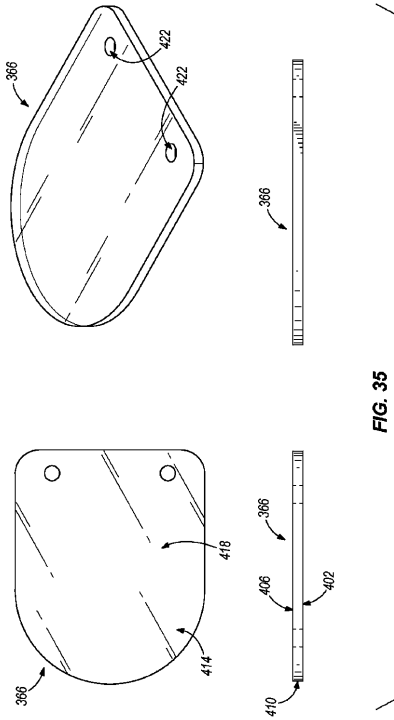


FIG. 35

【図 36】

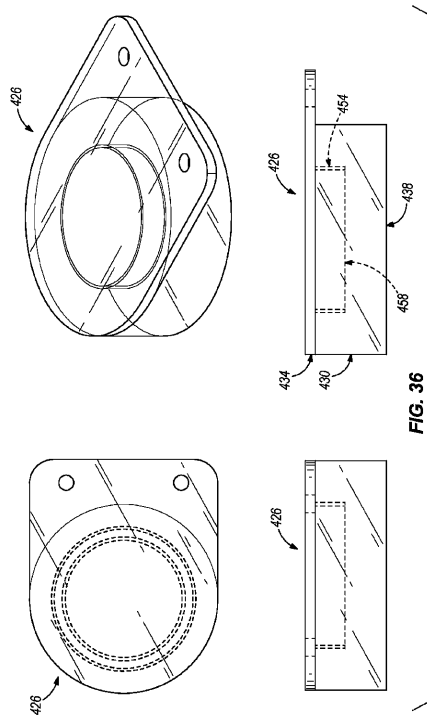


FIG. 36

【図 37】

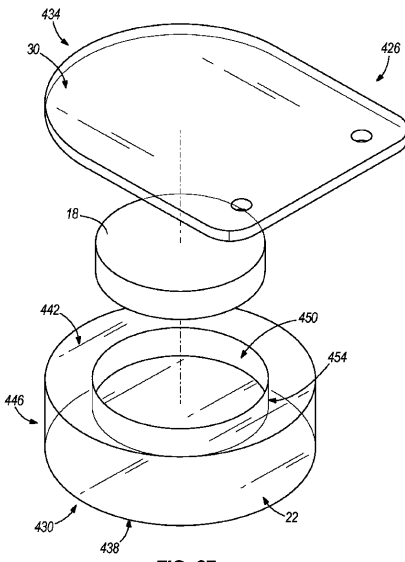


FIG. 37

【図 38】

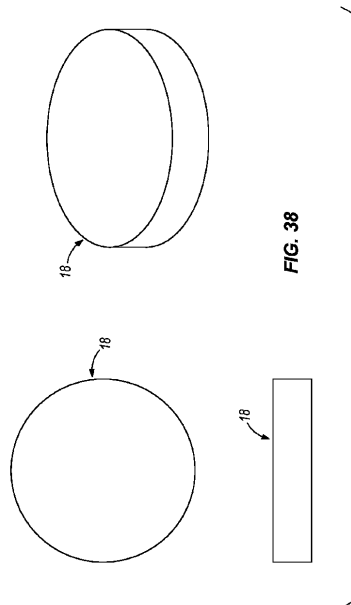
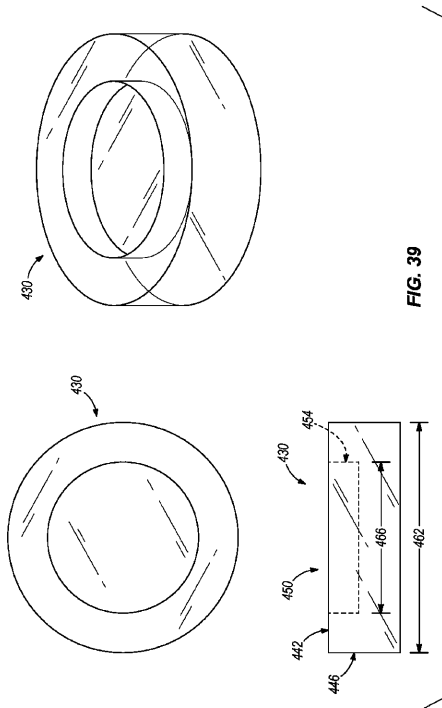
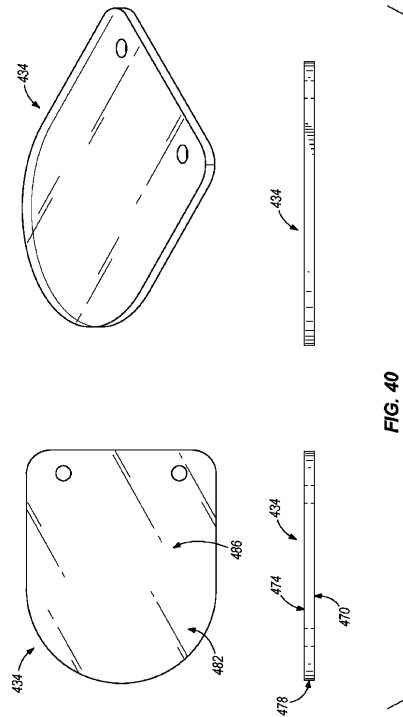


FIG. 38

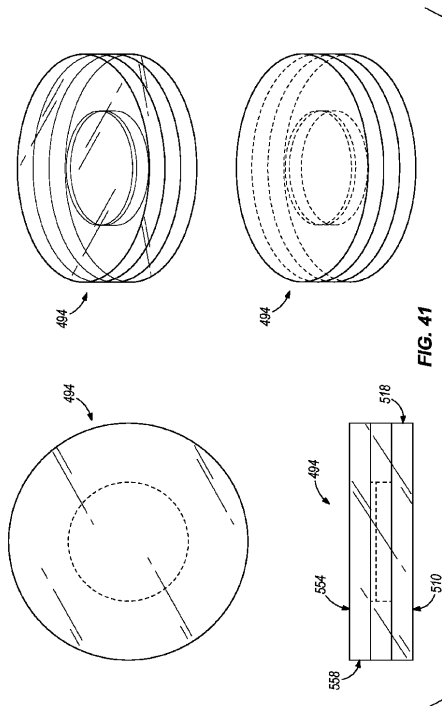
【図 39】



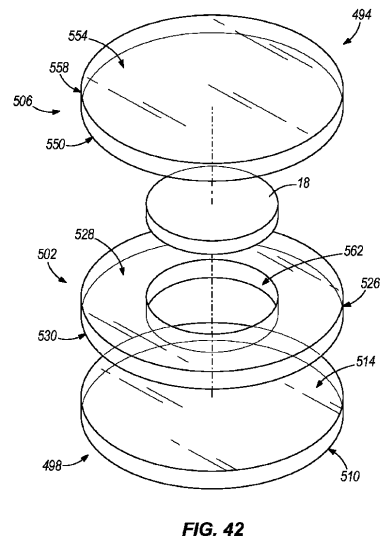
【図 40】



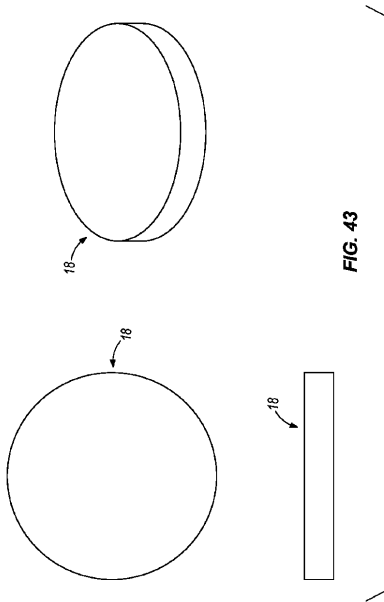
【図 41】



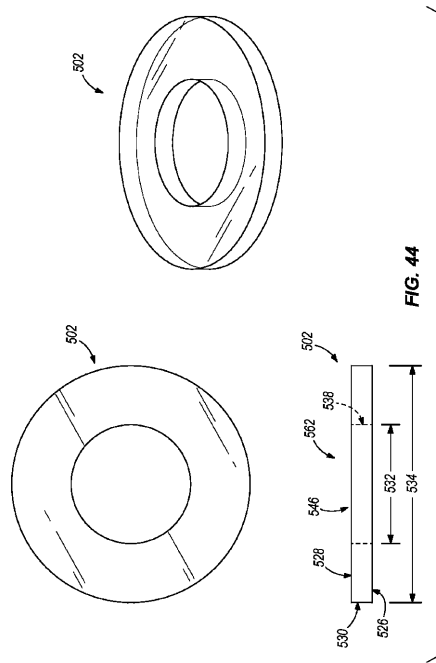
【図 42】



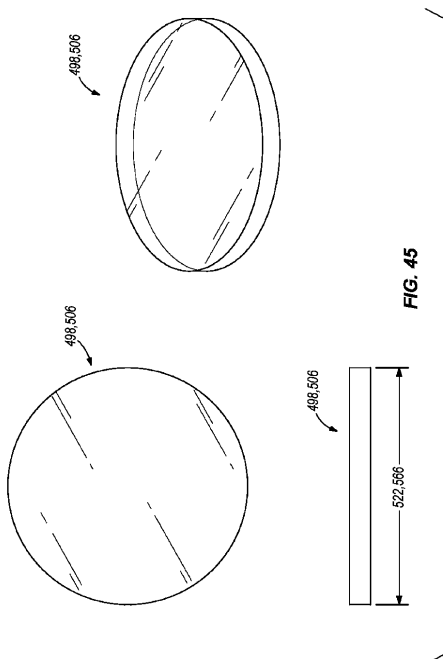
【図 4 3】



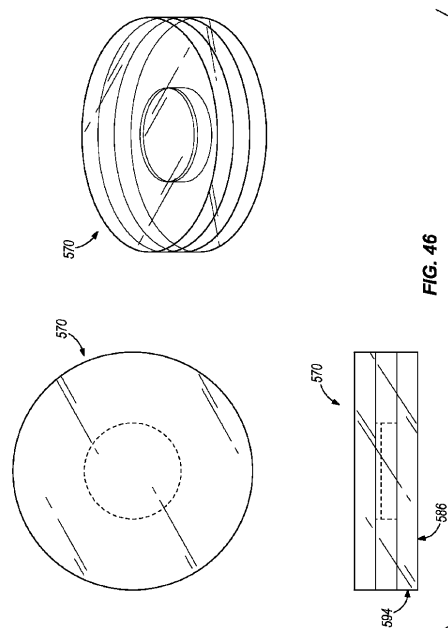
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



【 図 4 7 】

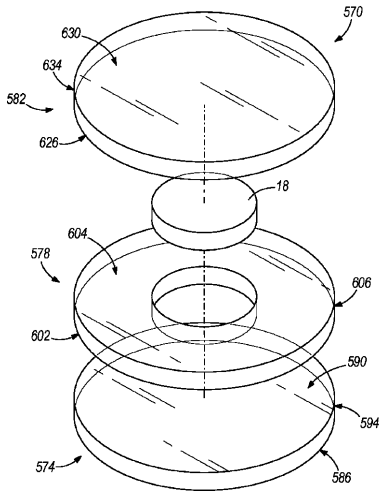


FIG. 47

【 図 4 8 】

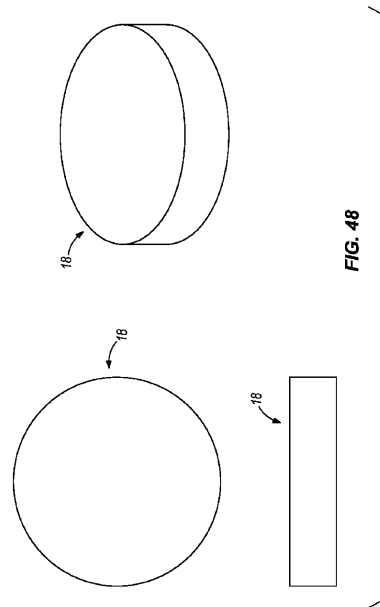


FIG. 48

【 図 4 9 】

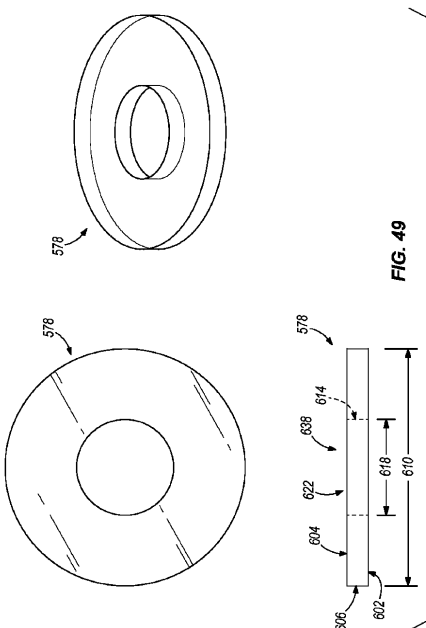


FIG. 49

【 図 5 0 】

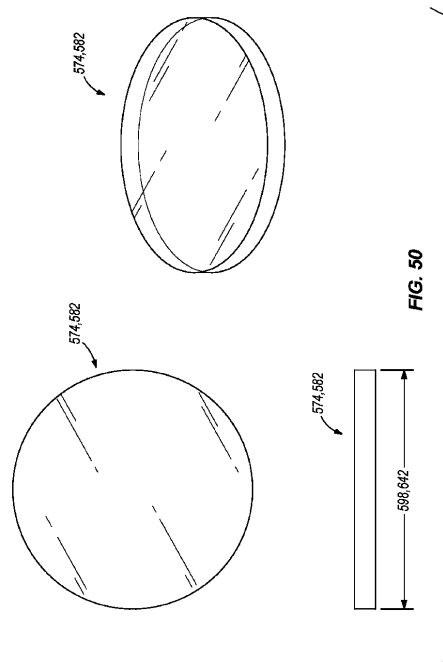
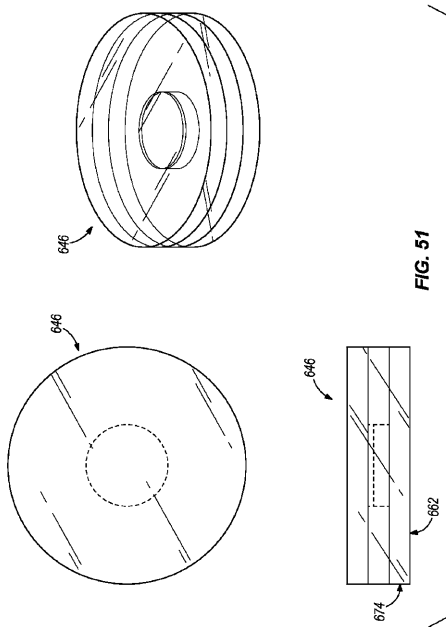
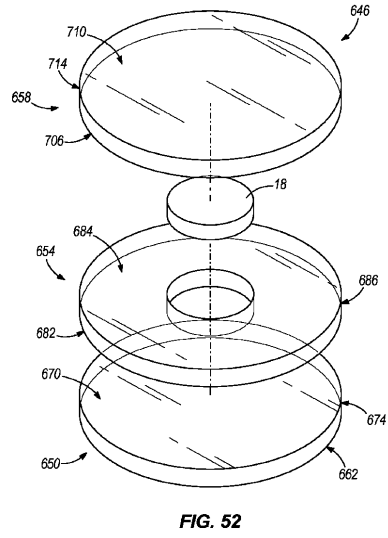


FIG. 50

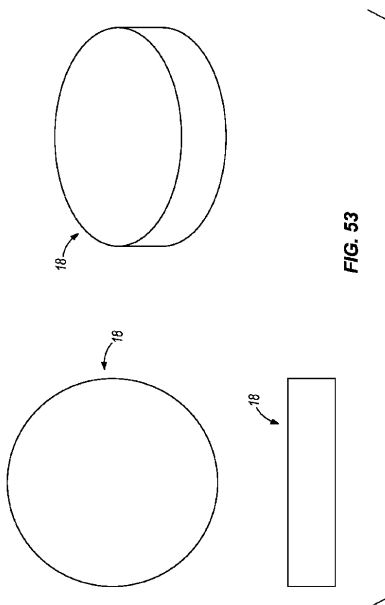
【図 5 1】



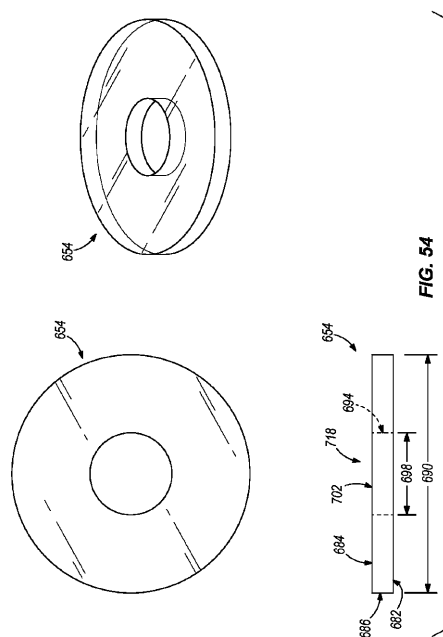
【図 5 2】



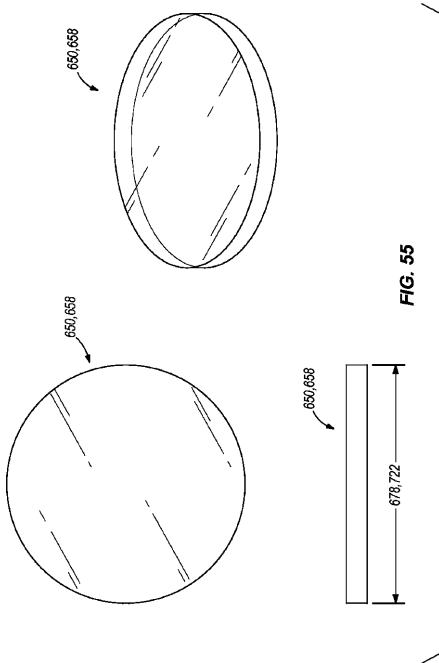
【図 5 3】



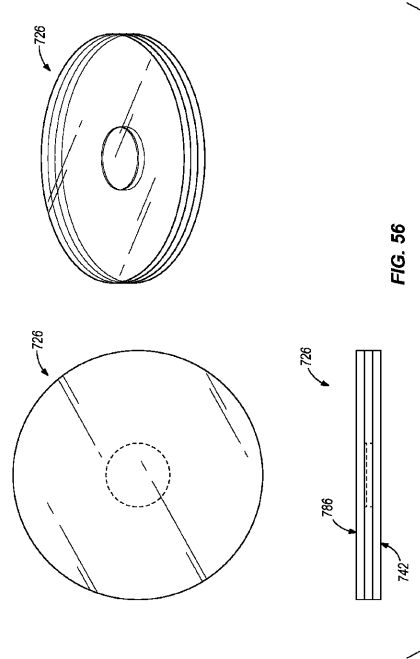
【図 5 4】



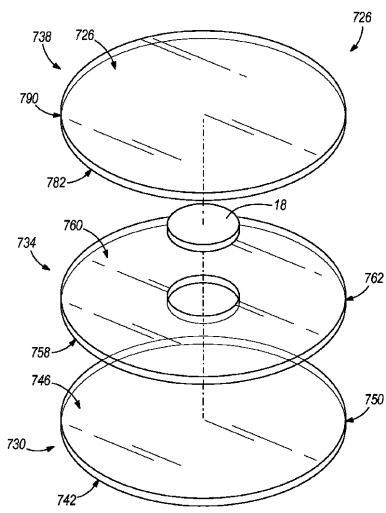
【図 55】



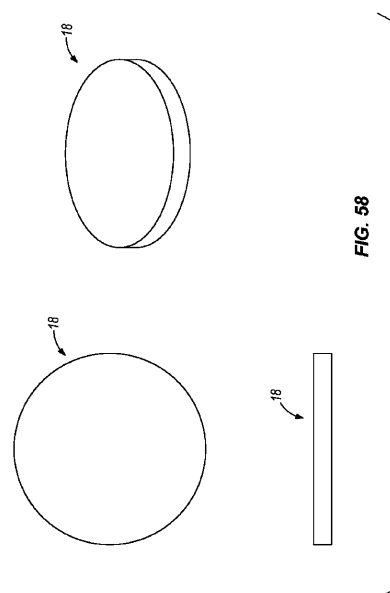
【図 56】



【図 57】



【図 58】



【図 59】

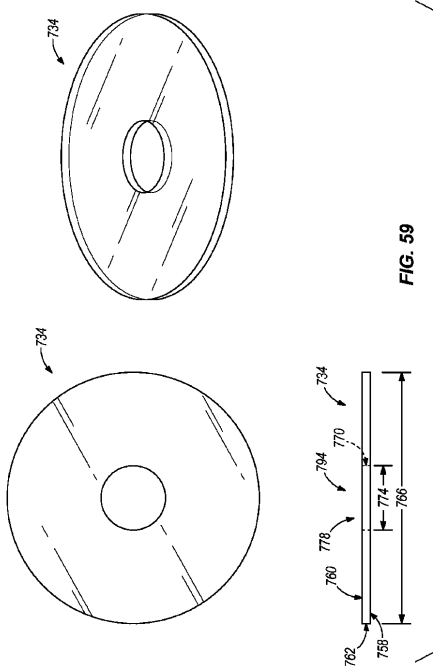


FIG. 59

【図 60】

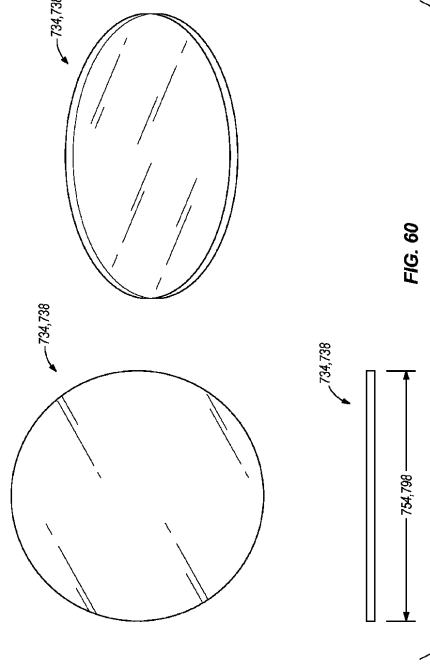


FIG. 60

【図 61】

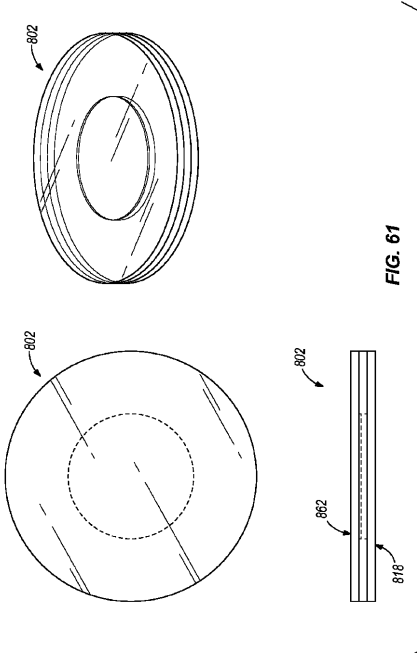


FIG. 61

【図 62】

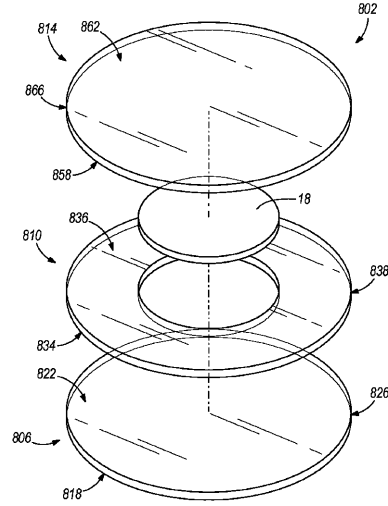
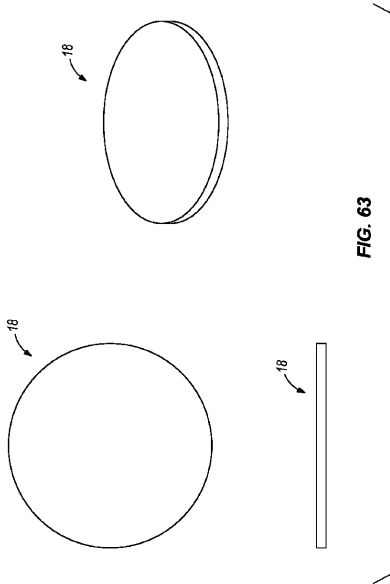
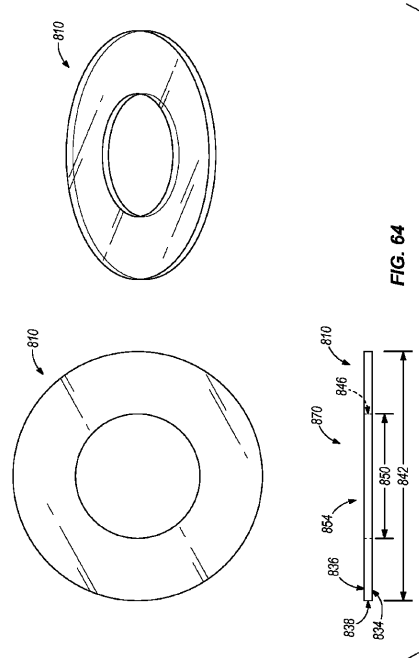


FIG. 62

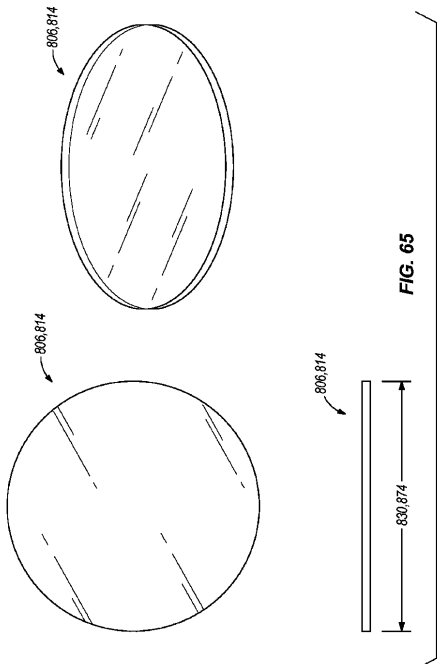
【図 6 3】



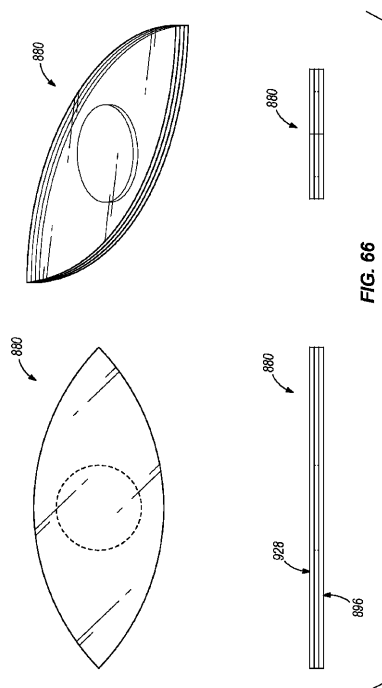
【図 6 4】



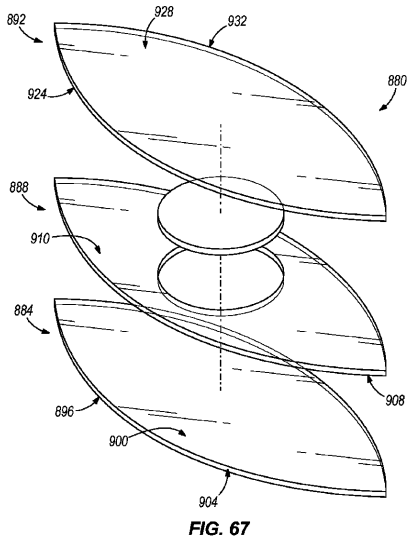
【図 6 5】



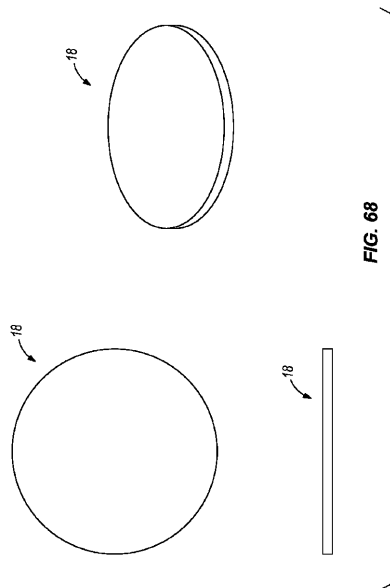
【図 6 6】



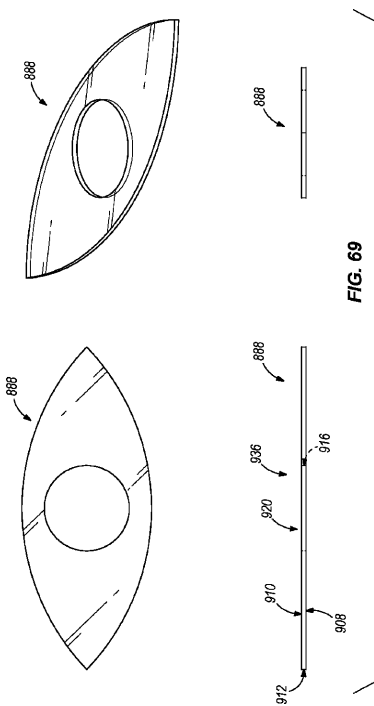
【 図 6 7 】



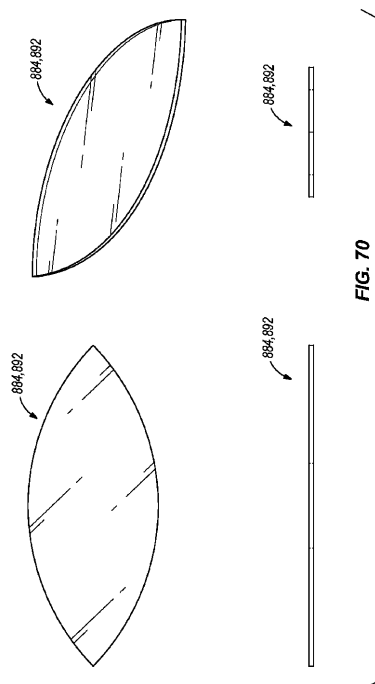
【 図 6 8 】



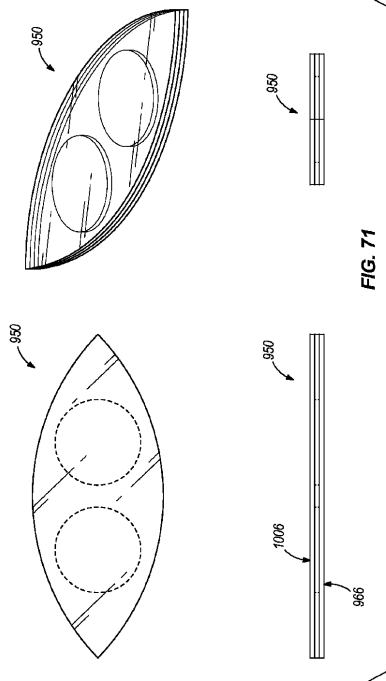
【 図 6 9 】



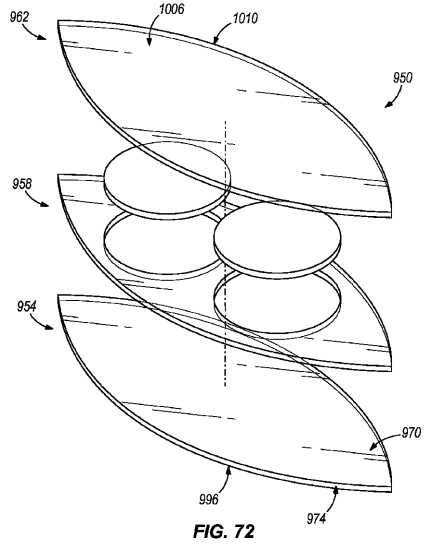
【 図 7 0 】



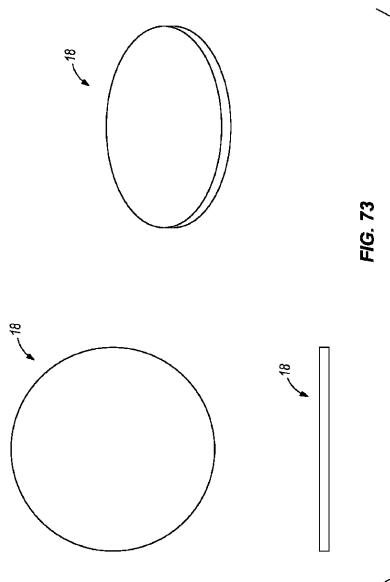
【図 7 1】



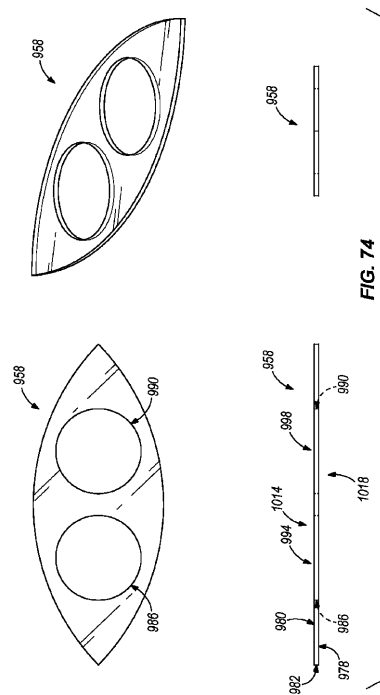
【図 7 2】



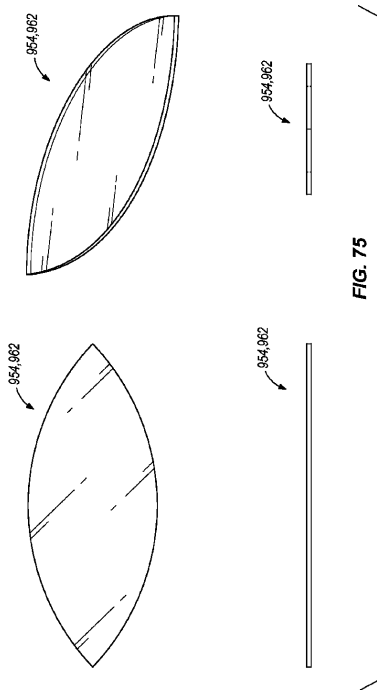
【図 7 3】



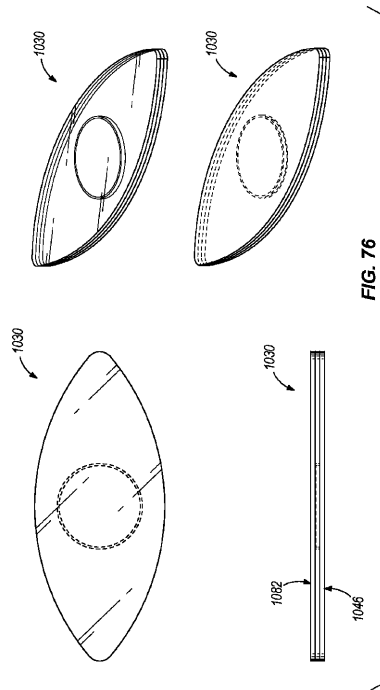
【図 7 4】



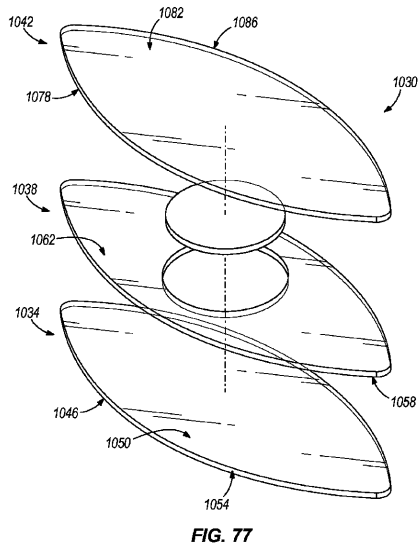
【図 75】



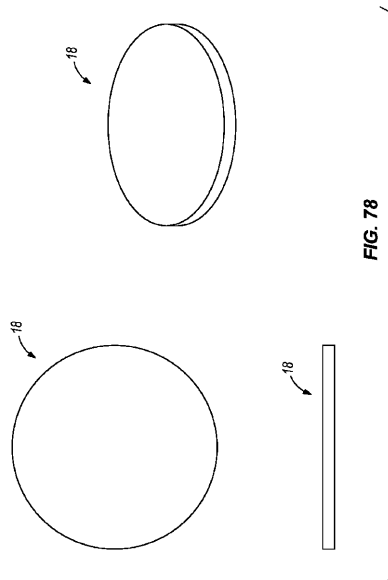
【図 76】



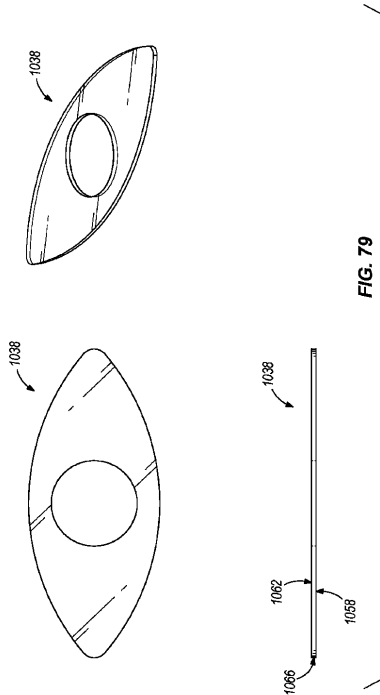
【図 77】



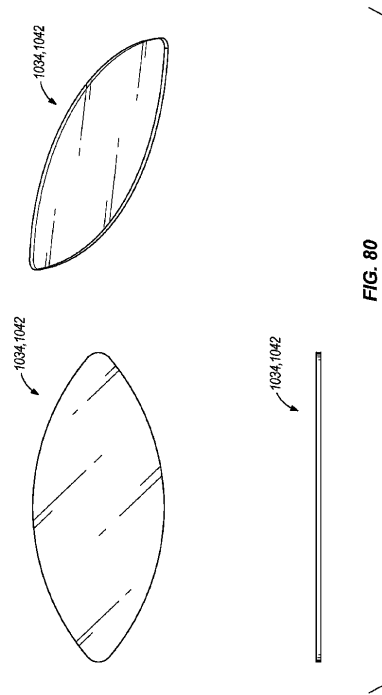
【図 78】



【図 79】



【図 80】



【図 81】

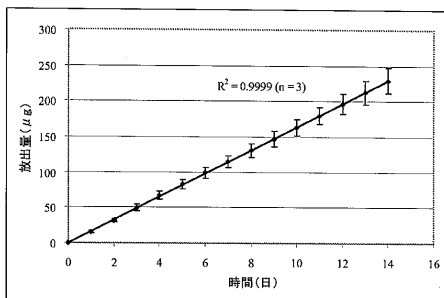


図81

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の30mgジルソラミド塩酸塩  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 82】

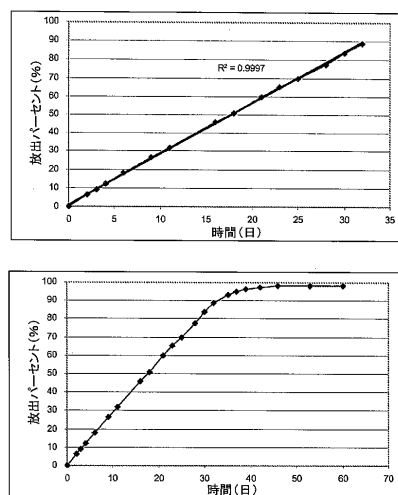


図82

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の30mgエタクリン酸ナトリウム塩  
薬物送達装置の溶出プロファイル

【図 83】

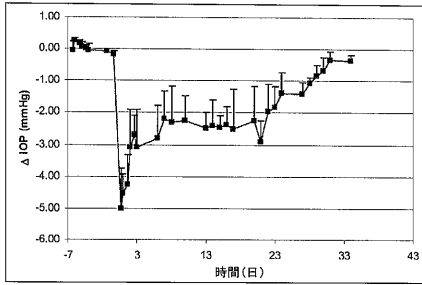


図83

30mgエタクリン酸ナトリウム塩薬物送達装置の  
IOP降下作用 (n=4)

【図 85】

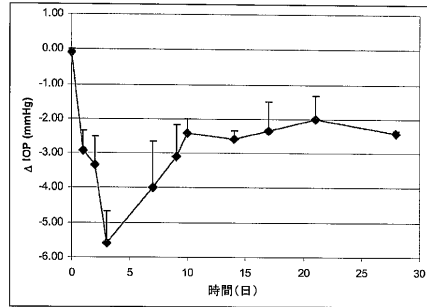


図85

30mgAR-102遊離酸薬物送達装置の  
IOP降下作用 (n=2)

【図 84】

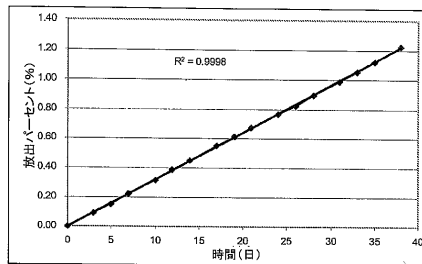


図84

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の4mgAR-102遊離酸  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 86】

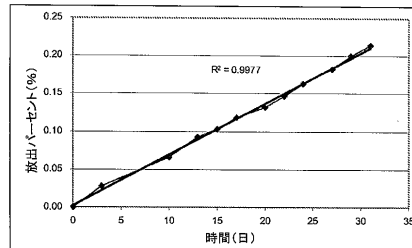


図86

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の5mgラタノプロスタルギン塩  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 87】

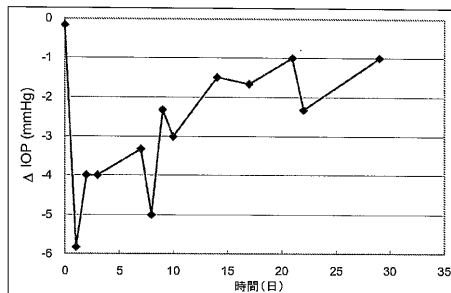


図87

4mgラタノプロスト薬物送達装置のIOP降下作用 (n=1)

【図 89】

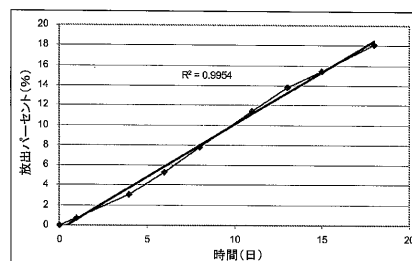


図89

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の30mgリン酸デキサメタゾンナトリウム  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 88】

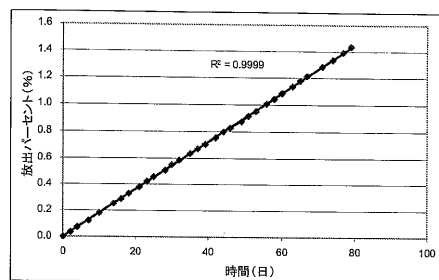


図88

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の30mgデキサメタゾン  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 90】

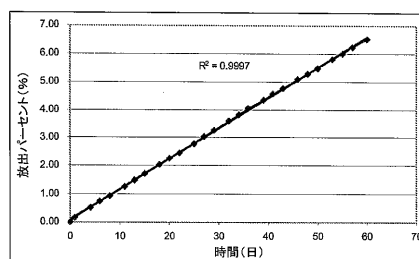


図90

37°Cの緩衝液中 (pH=7.4) の20mgブロモクリプチン遊離塩基  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 9 1】

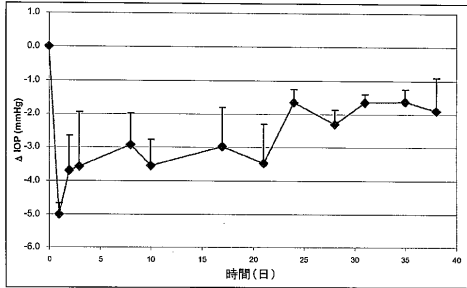


図91  
20mgプリモジン遊離塩基薬物送達装置の  
IOP降下作用(n=5)

【図 9 2】

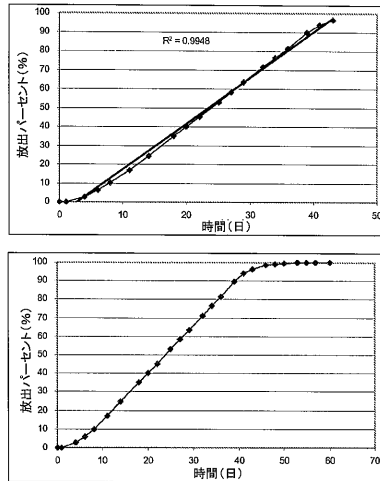


図92  
37℃の緩衝液中(pH=7.4)の30mgD-リジン塩  
薬物送達装置の放出プロファイル

【図 9 3】

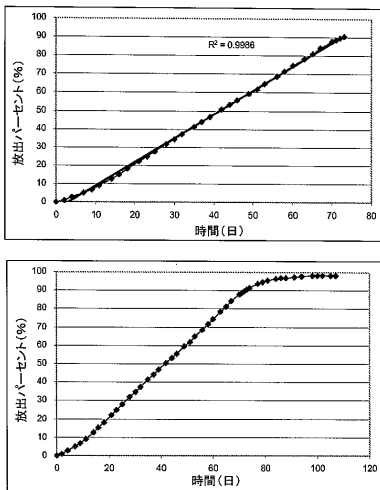


図93  
37℃の緩衝液中(pH=7.4)の30mgマレイン酸チモロール  
埋め込み物の放出プロファイル

【図 9 4】

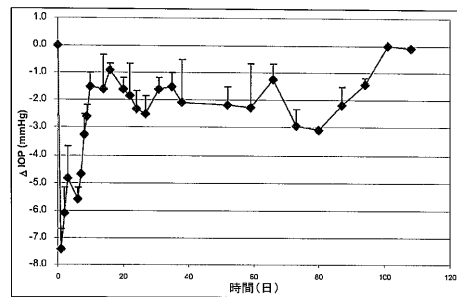
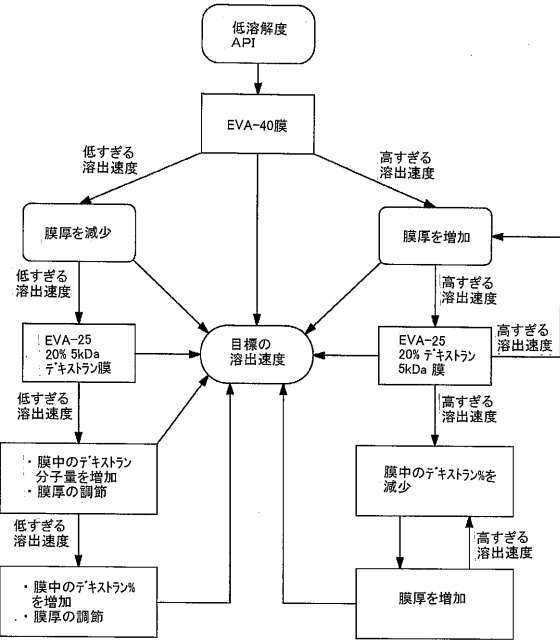
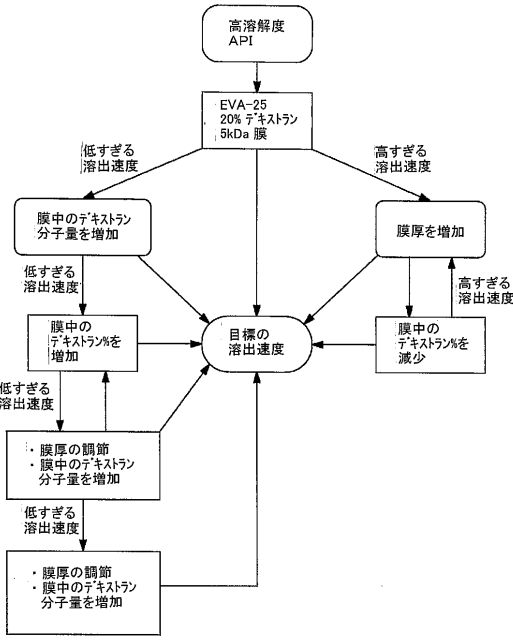


図94  
マレイン酸チモロール塩薬物送達装置の  
ダッチベルテッド種ウサギにおける持続的なIOP降下作用(n=2)

【 図 9 5 】



【 図 9 6 】



【 図 9 7 】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の溶解度分類		
化合物	pH7.4 における溶解度 (mg/ml)	溶解度分類
ジクロフェナク	15.9	高
エトドラク	4.5	高
インドメタシン	1.3	高
ケトロラク	>1.3	高
スリンダク	>1.3	高
トルメチン	>10	高
フェノプロフェン	>3.1	高
フルビプロフェン	2.6	高
イブプロフェン	2.3	高
ケトプロフェン	>1.4	高
ナプロキセン	>2.5	高
オキサプロジン	1.7	高
メフェナム酸	0.1	低
アセチルサリチル酸	6.4	高
ジフルニサル	2.4	高
サリチル酸	>8	高
メロキシカム	0.46	中
ピロキシカム	0.26	低
セレコキシブ	0.005	低
ロフェコキシブ	0.0009	低

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/036806

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 47/32 (2011.01) USPC - 424/426 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61F 2/00; A61F2/00; A61K 9/00, 47/32, 47/34, 47/36 (2011.01) USPC - 424/426 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,196,993 B1 (COHAN et al) 06 March 2001 (06.03.2001) entire document	1-3
A	US 2009/0155338 A1 (CONWAY et al) 18 June 2009 (18.06.2009) entire document	1-3
A	US 3,854,480 A (ZAFFARONI) 17 December 1974 (17.12.1974) entire document	1-3
A	US 5,824,072 A (WONG) 20 October 1998 (20.10.1998) entire document	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 September 2011		Date of mailing of the international search report 11 OCT 2011
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. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenhaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/036806

**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.:  
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:

See extra 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.:  
1-3

**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/US2011/036806

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 examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I, claims 1-3 are drawn to a device for insert in the eye comprising a first portion including a recess.

Group II, claim 4 is drawn to a device for insert into the eye comprising a third portion.

Group III, claims 5-10 are drawn to a device for insert into the eye comprising a non-bioabsorbable polymer structure.

Group IV, claims 11-26 are drawn to a method of treating an ocular condition.

The inventions listed in Groups I-IV 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:

The special technical features of Group I, a device for insert into the eye comprising a first portion including a recess to support a composition comprising an active agent, the first portion comprising an impermeable polymer, are not present in Groups II-IV; the special technical features of Group II, a device for insert in the eye comprising a first portion comprising a rate-limiting water-permeable polymer, and a third portion comprising a rate-limiting water-permeable polymer, are not present in Groups I, III-IV; the special technical features of Group III, a device for insert into the eye comprising a non-bioabsorbable polymer structure, wherein the non-bioabsorbable polymer structure includes a thickness configured to control an elution rate of the active agent, are not present in Groups I-II, IV; and the special technical features of Group IV, a method of treating an ocular condition comprising implanting a drug delivery device comprising an active agent, wherein the active agent is released at a rate of about 0.0001 to about 200 micrograms/hr, are not present in Groups I-III.

Since none of the special technical features of the Groups I-IV inventions are found in more than one of the inventions, unity is lacking.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100092967

弁理士 星野 修

(74)代理人 100133765

弁理士 中田 尚志

(72)発明者 コブチンスキー, ケーシー

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州 2 7 5 1 6 , チャペル・ヒル, グレンヘブン・ドライブ 1 0 6

(72)発明者 リン, チェン - ウェン

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州 2 7 7 1 3 , ダラム, サウスポイント・クロッシング・ドライブ 1 3 2 6

(72)発明者 ステイ, クリス

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州 2 7 6 1 3 , ローリー, ゴールデン・ランターン・コート 6 5 1 1 , ナンバー 3 0 3

F ターム(参考) 4C076 AA71 BB24 BB32 CC10 EE03 EE06 EE07 FF02

4C084 AA20 MA67 NA05 NA10 ZA33 ZC20

4C086 AA01 AA02 BC73 CB05 DA02 GA01 GA10 GA12 MA58 MA67

NA05 NA10 ZA33 ZC20