

(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2004-514702

(P2004-514702A)

(43) 公表日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/00	A 6 1 K 9/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/573	A 6 1 K 31/573	4 C O 8 6
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-545755 (P2002-545755)	(71) 出願人	501249320
(86) (22) 出願日	平成13年11月28日 (2001.11.28)		オキュレックス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月28日 (2003.5.28)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94086, サニーベイル, ウェスト カリフォルニア アベニュー 601
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/044481		
(87) 国際公開番号	W02002/043785	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成14年6月6日 (2002.6.6)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/250, 023	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成12年11月29日 (2000.11.29)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	60/298, 253		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成13年6月12日 (2001.6.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 眼における移植拒絶を予防するための眼内インプラント

(57) 【要約】

個体の眼における移植拒絶を低減または予防するための方法が記載されており、この方法は、a) 眼用移植手順を行う工程；ならびに、b) 免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーを含む生体浸食性薬物送達システムを、眼内に移植する工程、を包含する。本発明の別の実施形態は、個体の眼における移植拒絶を減少させるかまたは防止する方法を提供し、ここでこの方法は：a) 眼移植手順を行う工程；およびb) 生体浸食性ポリマー内に捕捉された免疫抑制剤の粒子を含む固形物を眼に移植する工程であり、このポリマーの侵食によって免疫抑制剤が固形物から放出する、工程を包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を包含する、個体の眼における移植拒絶を低減または予防するための方法において使用するための、生体浸食性薬物送達システムの製造における免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーの使用：

a) 個体の眼に対して眼用移植手順を行う工程；ならびに、

b) 免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーを含む生体浸食性薬物送達システムを、眼内に配置する工程。

【請求項 2】

前記眼用移植手順が網膜色素上皮 (R P E) 移植または角膜移植である、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記眼用移植手順が R P E 移植である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記眼用移植手順が角膜移植である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記生体浸食性薬物送達システムが前眼房に配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記生体浸食性薬物送達システムが眼の硝子体腔に配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の方法であって、前記免疫抑制剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン A、アザチオプリン、ブレキナル、グスペリムス、6 - メルカプトプリン、ミゾリピン、ラパマイシン、タクロリムス (F K - 5 0 6)、デノプテリン、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム、プテロプテリン、T o m u d e x (登録商標)、トリメトレキサート、クラドリピン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チアグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル、エノシタピン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、エガフル、フルオシノロン、トリアミノロン、アネコルターベアセテート、フルオロメトロン、メドリゾン、およびプレドニゾロンからなる群より選択される、方法。 20 30

【請求項 8】

前記免疫抑制剤がデキサメタゾンである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 5 0 重量 % のデキサメタゾン、約 1 5 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) および約 3 5 重量 % のポリ乳酸ポリグルコール酸 (P L G A) を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 6 0 重量 % のデキサメタゾンおよび約 4 0 重量 % のポリ乳酸ポリグルコール酸 (P L G A) を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 5 0 重量 % のデキサメタゾンおよび約 5 0 重量 % のポリ乳酸ポリグルコール酸 (P L G A) を含む、請求項 8 に記載の方法。 40

【請求項 1 2】

前記免疫抑制剤がシクロスポリン A である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記生体浸食性ポリマーがポリエステルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記生体浸食性ポリマーがポリ乳酸ポリグルコール酸 (P L G A) 共重合体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記インプラントがヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）をさらに含む、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記個体がヒトである、請求項１に記載の方法。

【請求項１７】

個体の眼における移植拒絶を予防するための方法において使用するための、生体浸食性薬物送達システムの製造における免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーの使用であって、該方法が、以下：

a) 眼用移植手順を行う工程；および、

b) 眼内に固形物を移植する工程、

を包含する方法であり；ここで、

該固形物は、生体浸食性ポリマーに捕捉された免疫抑制剤の粒子を含み；これによって、該免疫抑制剤は、該生体浸食性ポリマーの浸食によって該固形物から放出される、使用。

【請求項１８】

以下を包含する方法において使用するための、生体浸食性薬物送達システムの製造におけるデキサメタゾンおよびシクロスポリンＡおよび生体浸食性ポリマーの使用：

a) 個体の眼に、網膜色素上皮移植または角膜移植を行う工程；および、

b) デキサメタゾンおよびシクロスポリンＡおよび生体浸食性ポリマーを含む生体浸食性薬物送達システムを、眼内に配置する工程。

【請求項１９】

前記生体浸食性薬物送達システムが前眼房に配置される、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記生体浸食性薬物送達システムが眼の硝子体腔に配置される、請求項１８に記載の方法。

【請求項２１】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約５０重量％のデキサメタゾンまたはシクロスポリンＡ、約１５重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、および約３５重量％のポリ乳酸ポリグルコール酸（ＰＬＧＡ）を含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２２】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約６０重量％のデキサメタゾンまたはシクロスポリンＡ、および約４０重量％のポリ乳酸ポリグルコール酸（ＰＬＧＡ）を含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２３】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約５０重量％のデキサメタゾンまたはシクロスポリンＡ、および約５０重量％のポリ乳酸ポリグルコール酸（ＰＬＧＡ）を含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２４】

前記生体浸食性ポリマーがポリエステルである、請求項１８に記載の方法。

【請求項２５】

前記生体浸食性ポリマーがポリ乳酸ポリグルコール酸（ＰＬＧＡ）共重合体である、請求項１８に記載の方法。

【請求項２６】

前記インプラントがヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）をさらに含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記個体がヒトである、請求項１８に記載の方法。

【請求項２８】

個体の眼内に生体浸食性薬物送達システムを配置する工程を包含する方法において使用するための、生体浸食性薬物送達システムの製造における免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーの使用であって；ここで、該生体浸食性薬物送達システムは、免疫抑制剤および生体

10

20

30

40

50

浸食性ポリマーを含み；そして、該個体の眼は、眼用移植手順を受けたかまたは眼用移植手順を受けている、使用。

【請求項 29】

前記眼用移植手順が網膜色素上皮（RPE）移植または角膜移植である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記眼用移植手順が RPE 移植である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記眼用移植手順が角膜移植である、請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記生体浸食性薬物送達システムが、前眼房に配置される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記生体浸食性薬物送達システムが、眼の硝子体腔に配置される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 34】

請求項 28 に記載の方法であって、前記免疫抑制剤が、デキサメタゾン、シクロスポリン A、アザチオプリン、プレキナル、グスペリムス、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、ラバマイシン、タクロリムス（FK-506）、デノブテリン、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム、プテロプテリン、Tomudex（登録商標）、トリメ
20
トレキサート、クラドリビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チアグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル、エノシタピン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、エガフル、フルオシノロン、トリアミノロン、アネコルターベアセテート、フルオロメトロン、メドリゾン、およびプレドニゾロンからなる群より選択される、方法。

20

【請求項 35】

前記免疫抑制剤がデキサメタゾンである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 50 重量%のデキサメタゾン、約 15 重量%のヒ
30
ドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および約 35 重量%のポリ乳酸ポリグル
コール酸（PLGA）を含む、請求項 35 に記載の方法。

30

【請求項 37】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 60 重量%のデキサメタゾンおよび約 40 重量%
のポリ乳酸ポリグルコール酸（PLGA）を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記生体浸食性薬物送達システムが、約 50 重量%のデキサメタゾンおよび約 50 重量%
のポリ乳酸ポリグルコール酸（PLGA）を含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

前記免疫抑制剤がシクロスポリン A である、請求項 34 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記生体浸食性ポリマーがポリエステルである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 41】

前記生体浸食性ポリマーがポリ乳酸ポリグルコール酸（PLGA）共重合体である、請求
項 28 に記載の方法。

【請求項 42】

前記インプラントがヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）をさらに含む、請
求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記個体がヒトである、請求項 28 に記載の方法。

50

【請求項 44】

キットであって、以下：

- a) 免疫抑制剤および生体浸食性ポリマーを含み、眼内に移植されるように設計されている、生体浸食性薬物送達システム；ならびに、
 - b) 使用するための、指示書、
- を備える、キット。

【請求項 45】

前記免疫抑制剤がデキサメタゾンである、請求項 44 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、「Methods for Preventing Transplant Rejection in the Eye and Intraocular Implants for Use Thereof」と題され、2000年11月29日出願された、米国仮出願番号60/250,023、および「Intraocular Dexamethasone Deliver System for Corneal Transplantation in Animal Model」と題され、2001年6月12日出願された、米国仮出願番号60/298,253に対する優先権を主張する。これらの仮出願はともに、本明細書中で参考として援用される。

【0002】

(技術分野)

本発明は、移植（特に眼の成分の移植）および移植拒絶を防止する方法の分野に関する。

【0003】

(背景技術)

眼の特定の状態および疾患（例えば、角膜不全、円錐角膜、角膜ジストロフィー、瘢痕、加齢性黄斑変性（AMD）および色素性網膜炎）は、眼移植手順（例えば、角膜移植および網膜色素上皮（RPE）移植）を用いて処置されている。移植拒絶は、移植手順から生じ得る問題の1つである（Enzmann Vら（1998）、「Immunological problems of transplantation into the subretinal space」Acta Anat（Basel）. 162（2～3）：178～83）。角膜移植の全体的な成功にも関わらず、角膜グラフトの実質的な割合は、少なくとも1つの拒絶発症を経験する（PCT/US97/21393）。

【0004】

現在の免疫抑制剤薬物治療に伴う問題の1つは、適切な眼内薬物濃度を達成し得ないことである。全身性免疫抑制は、眼において治療レベルが達成され得るように、高い血漿濃度への曝露の延長を必要とし得る。眼への全体的な薬物送達、眼内組織への曝露を限定する短い薬物血漿半減期に起因して、不十分であり得る。さらに、全身性免疫抑制は、多くのネガティブな副作用を誘導するようになり得る。

【0005】

眼移植手順後の患者のための、改善された眼内徐放性薬物治療の、継続的な必要性が存在する。

【0006】

本特許に引用される全ての参考文献は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0007】

(発明の開示)

本発明の1つの実施形態は、個体の眼における移植拒絶を減少させるかまたは防止する方法を提供し、ここでこの方法は：a) 眼移植手順を行う工程；ならびにb) 免疫抑制剤および生体侵食性（bioerodible）ポリマーを含む、生体侵食性薬物送達システムを、眼に移植する工程を包含する。

【0008】

本発明の別の実施形態は、個体の眼における移植拒絶を減少させるかまたは防止する方法

10

20

30

40

50

を提供し、ここでこの方法は：a) 眼移植手順を行う工程；およびb) 生体侵食性ポリマー内に捕捉された免疫抑制剤の粒子を含む固形物を眼に移植する工程であり、このポリマーの侵食によって免疫抑制剤が固形物から放出する、工程を包含する。

【0009】

本発明の別の実施形態は、個体の眼に生体侵食性薬物送達システムを配置する工程を包含する方法を提供し、ここでこの生体侵食性薬物送達システムは、免疫抑制剤および生体侵食性ポリマーを含み；そしてこの個体の眼は、眼移植手順を受けたか、または受けている。この手順を使用して、移植拒絶を減少または防止し得る。

【0010】

本発明の別の実施形態は、a) 免疫抑制剤および生体侵食性ポリマーを含む生体侵食性薬物送達システム（この薬物送達システムは、眼に移植されるように設計されている）；ならびにb) 使用のための指示書を含む、キットを提供する。このキットは、移植拒絶を減少させるかまたは防止するために用いられ得る。

10

【0011】

（本発明を実施するための様式）

（定義）

本明細書中で用いられる場合、「眼移植手順」とは、眼において行われる任意の移植手順をいう。眼移植手順の非限定的な例としては、網膜色素上皮（RPE）移植および角膜移植が挙げられるが、これらに限定されない。眼移植手順として、自家移植片移植手順、同種移植片移植手順および異種移植片移植手順が挙げられる。

20

【0012】

「免疫抑制剤」、「薬剤」、「免疫抑制薬物」および「薬物」は、本明細書中で交換可能に用いられ、そして、移植手順後の移植された組織に対する免疫応答を阻害または防止する任意の薬剤をいう。例示的な薬剤としては、デキサメタゾン、シクロスポリンA、アザチオプリン、プレキナル、グスペリムス（gusperimus）、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、ラパマイシン、タクロリムス（FK-506）、葉酸アナログ（例えば、デノプテリン（denopterin）、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム（piritrexim）、プテロプテリン（pteropterin）、Tomudex（登録商標）、トリメトレキサート）、プリンアナログ（例えば、クラドリビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チアグアニジン）、ピリミジンアナログ（例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル（emitefur）、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル）、フルオシノロン、トリアミノロン、アネコルターベアセテート（anecortave acetate）、フルロメトロン、メドリゾン、およびプレドニゾロンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0013】

「インプラント」および「薬剤送達システム」は、本明細書中で交換可能に用いられ、そして、治療レベルの薬物を眼に送達し得る、眼における移植のための、任意の生体侵食性デバイスを含む。

40

【0014】

「移植する」こと、「配置する」ことおよび「挿入する」ことは、本特許において用いられる場合、等価であり、そして、対象を所望の部位に配置しうる任意の手段によって、対象を所望の部位に配置することを意味する。

【0015】

「治療レベル」は、眼における移植拒絶を防止するか、阻害するか、または移植拒絶のレベルを減少させるのに十分な、薬物のレベルを意味する。

【0016】

用語「生体侵食性ポリマー」とは、インビボで分解し、そして、本発明に従う薬物放出動力学を達成するために、長時間にわたるポリマーの侵食が必要とされる、ポリマーをいう

50

。詳細には、メチルセルロースのような、膨潤するポリマーを介して薬物を放出するように作用するヒドロゲルは、用語「生体侵食性ポリマー」から特異的に除外される。用語「生体侵食性」および「生分解性」は等価であり、そして、本特許において交換可能に用いられる。

【0017】

「個体」は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトである。哺乳動物としては、ヒト、げっ歯類、運動動物 (sport animal) およびペット (例えば、ラット、イヌ、およびウマ) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

(移植拒絶を減少させるかまたは防止する方法)

生体侵食性ポリマーマトリクスから作製された、眼内の免疫抑制剤送達システム (これは、計画された種々の期間にわたって、薬物負荷を放出し得る) が提供される。眼に挿入される場合、これらの薬物送達システムは、移植拒絶を減少させるかまたは防止するための、治療レベルの免疫抑制剤を提供する。

【0019】

従って、本発明の1つの実施形態は、以下：眼移植手順を行う工程；ならびに、免疫抑制剤および生体侵食性ポリマーを含む、生体侵食性薬物送達システムを眼に移植する工程、を包含する、個体の眼における移植拒絶を減少させるかまたは防止する方法を提供する。

【0020】

本発明の別の実施形態において、以下：眼移植手順を行う工程；および、眼に固形物 (この固形物は、生体侵食性ポリマー内に捕捉された免疫抑制剤の粒子を含有する) を移植する工程であり、それによって免疫抑制剤が、ポリマーの侵食によって、固形物から放出される、工程、を包含する、個体の眼における拒絶移植を減少させるかまたは防止する方法を提供する。

【0021】

本発明の方法とともに用いられ得る眼移植手順としては、角膜移植およびRPE移植が挙げられるが、これらに限定されない。これらの移植手順を行う方法は、当該分野において周知である。RPE移植を行う方法は、例えば、米国特許第5,962,027号、同第6,045,791号、および同第5,941,250号、ならびに、Eye Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997年3月; 235 (3): 149~58; Biochem Biophys Res Commun 2000年2月24日; 268 (3): 842-6; Ophthalmic Surg 1991年2月; 22 (2): 102~8に記載される。角膜移植を行う方法は、例えば、米国特許第5,755,785号、ならびに、Eye 1995; 9 (Pt 6 Su): 6~12; Curr Opin Ophthalmol 1992年8月; 3 (4): 473~81; Ophthalmic Surg Lasers 1998年4月; 29 (4): 305~8; Ophthalmology 2000年4月; 107 (4): 719~24; およびJpn J Ophthalmol 1999年11月~12月; 43 (6): 502~8に記載される。動物モデルにおける角膜移植およびRPE移植のための例示的な方法を、以下の実施例1、実施例4および実施例5に記載する。好ましい実施形態において、この眼移植手順は、角膜移植である。別の好ましい実施形態において、この眼移植手順は、RPE手順である。

【0022】

この薬物送達システムは、インプラントのサイズ、形状および処方、移植手順の型などに依存して、眼内の種々の部位にて移植され得る。適切な部位としては、前眼房、前眼部、後眼房、後眼部、硝子体腔、脈絡膜上腔 (suprachoroidal space)、結膜下、強膜上、眼内、眼上、および強膜が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、この薬剤送達システムは、前眼房に配置される。別の好ましい実施形態において、この薬物送達システムは、硝子体腔に配置される。

【0023】

10

20

30

40

50

インプラントは、強膜における切開（例えば、2～3 mmの切開）または他の適切な部位における切開を行う前に、ピンセットまたはトロカールによる配置を包含する、種々の方法によって、眼に挿入され得る。いくつかの場合において、このインプラントは、個別の切開を行わないが、その代わりに、トロカールで眼に直接的に穿孔することによって、トロカールによって配置され得る。配置の方法は、薬物放出動力学に影響し得る。例えば、トロカールを用いて硝子質にデバイスを移植することは、ピンセットによる配置よりも、より深く硝子質内にデバイスを配置することができ、このことにより、インプラントは硝子質の端に近接し得る。移植されたデバイスの位置は、このデバイスの周囲の薬物の濃度勾配に影響し得、従って、それらの放出速度に影響し得る（例えば、硝子質の端に近接して配置されたデバイスは、より遅い放出速度を生じ得る）。

10

【0024】

米国特許第5,869,079号は、眼内インプラントのための位置および挿入のための方法を、さらに記載する（特に欄6～欄7を参照のこと）。

【0025】

1つの実施形態において、インプラントは、少なくとも約5日間、免疫抑制剤を送達する。他の実施形態において、インプラントは、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、および少なくとも約12週間、免疫抑制剤を送達する。薬の放出の好ましい持続期間は、インプラントの型、患者の病歴などによって、決定され得る。1つの実施形態において、薬物の放出は、6ヶ月、または1年、またはそれ以上まで起こり得る。1つの実施形態において、1つより多いインプラントは、より長い期間でも、薬物の濃度を維持するために、硝子体へ経時的に移植され得る。1つの実施形態において、1つより多いインプラントは、より長い期間、治療薬の濃度を維持するために、眼に経時的に移植され得る。Wongらに対する共有する米国特許出願連続番号09/693,008、題「Method For Treating Inflammation-Mediated Conditions of the Eye」（2000年10月20日提出）は、その全体が本明細書中に参考として明白に援用され、さらに、計画された期間、特定の薬剤濃度を達成そして維持し得るインプラントおよびそのインプラントを作製するための方法を、記載する。

20

30

【0026】

本発明の方法は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて、好ましく実施される。哺乳動物としてはヒト、げっ歯類、運動動物およびペット（例えば、ラット、イヌおよびウマ）が挙げられるが、それらに限定されない。

【0027】

（インプラント）

本発明における使用のためのインプラントの処方は、以下に従って異なり得る：好ましい薬の放出プロファイル、使用した特定の免疫抑制剤、移植手順、患者の病歴および処方に影響する他の因子。

【0028】

本発明のインプラントは、生体浸食性ポリマーマトリクスに会合される免疫抑制剤の粒子を用いて、処方される。好ましい実施形態において、免疫抑制剤は、生体浸食性ポリマーマトリクス内に捕捉される。理論によって拘束されることなく、本発明者らは、薬剤の放出がポリマーの浸食、続いて、眼に対する以前に捕捉された薬剤粒子の曝露、ならびに引き続く薬剤の溶解および薬剤の放出によって達成される、ということを仮定する。この薬剤放出の形態によって達成される放出動力学は、ポリマーの膨張（例えば、メチルセルロースのようなハイドロゲルを用いて）を介して薬物を放出する処方により達成される動力学とは、異なる。その場合、薬物は、ポリマーの浸食を介してではなく、ポリマーの膨張を介して放出され、このポリマーの浸食は、曝露された経路を介して液体が拡散するとき、薬物を放出する。放出動力学を決定し得るパラメーターとしては、薬物粒子の大きさ、

40

50

薬物の水溶性、薬物とポリマーの比率、製造方法、曝露される表面領域およびポリマーの浸食率が、挙げられる。

【 0 0 2 9 】

好ましい実施形態において、免疫抑制剤は、以下からなる群から選択される：デキサメタゾン、シクロスポリン A、アザチオプリン、ブレキナル、グスペリムス、6 - メルカプトプリン、ミゾリピン、ラパマイシン、タクロリムス (F K - 5 0 6)、葉酸アナログ (例えば、デノブテリン、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム、プテロブテリン、T o m u d e x (商標登録)、トリメトレキサート)、プリンアナログ (例えば、クラドリピン、フルダラピン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チアグアニン)、ピリミジンアナログ (例えば、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラピン、ドキシフルリジン、エミテフル、エノシタピン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、テガフル)、フルオシノロン、トリアミノロン、アネコルターベプアセテート、フルオロメトロン、メドリゾン、およびプレドニゾロン。好ましい実施形態において、免疫抑制剤はデキサメタゾンである。別の好ましい実施形態において、免疫抑制剤はシクロスポリン A である。別の実施形態において、生体浸食性インプラントは、1 つより多くの免疫抑制剤を含む。

10

【 0 0 3 0 】

インプラントは、1 つ以上のさらなる治療薬 (例えば、抗生物質、抗炎症剤) をさらに含み得る。特定の抗生物質としては以下のものが挙げられるが、これに限定されない：

(抗菌抗生物質：)

20

アミノグリコシド (例えば、アミカシン、アブラマイシン、アルベカシン、バムベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン (単数または複数)、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、マイクロノマイシン、ネオマイシン、ネオマイシンウンデシレネート、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン)、アムフェニコール (例えば、アジドアムフェニコール、クロロアムフェニコール、フロルフエニコール、チアンフェニコール)、アンサマイシン (例えば、リファミド、リファンピン、リファマイシン s v、リファペンチン、リファキシミン)、 - ラクタム (例えば、カルバセフェム (例えば、ロラカルベフ)、カルバペネム (例えば、ピアペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム)、セファロスポリン (例えば、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフカペンピボキシル、セフクリジン (c e f c l i d i n)、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメト、セフェキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セロゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピローム、セフボドキシムプロクセチル (p r o x e t i l)、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリルナトリウム (c e p h a c e t r i l e s o d i u m)、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファロチン、セファピリンナトリウム、セフラジン、ピブセファレキシン (p i v c e f a l e x i n))、セファマイシン (例えば、セフブペラゾン、セフメタゾール、セフミノックス、セフォテタン、セフォキシチン)、モノバクタム (例えば、アズトレオナム、カルモナム、チゲモナム)、オキサセフェム、フロモキセフ、モキサラクタム)、ペニシリン (例えば、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アモキシリン、アンピシリン、アパルシリン、アスポキシシリン、アジドシリン、アズロシリン、バカンピシリン、ベンジルペニシリン酸、ベンジルペニシリンナトリウム、カルベニシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フェンペニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メタンピシリン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、ナフシリンナトリウム、オキサシリン、ペナメシリン、ペネタメートハイオリオダイド (p e n e t h a m a t e h y d r i o

30

40

50

dide)、ペニシリン g ベネタミン、ペニシリン g ベンザチン、ペニシリン g ベンズヒドリルアミン、ペニシリン g カルシウム、ペニシリン g ヒドラバミン、ペニシリン g カリウム、ペニシリン g プロカイン、ペニシリン n、ペニシリン o、ペニシリン v、ペニシリン v ベンザチン、ペニシリン v ヒドラバミン、ペニメピサイクリン、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピバンピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、テモシリン、チカルシリン)、その他(例えば、リチペネム(ritipenem)、リンコサミド(例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン)、マクロライド(例えば、アジスロマイシン、カルボマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストラート、エリスロマイシンエストレート、グルコヘプタン酸エリスロマイシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン(miokamycin)、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラミシン、ロキシスロマイシン、スピラマイシン、トロレアンドマイシン)、ポリペプチド(例えば、アンホマイシン、バシトラシン、カブレオマイシン、コリスチン、エンドウラシジン(enduracidin)、エンピオマイシン、フサフンギン、グラミシジン s、クラミシジン(s)、ミカマイシン、ポリミキシン、プリスチナマイシン、リストセチン、テイコブラニン、チオストレプトン、ツベラクチノマイシン、チロシジン、チロスリシン、バンコマイシン、バイオマイシン、バージニアマイシン、亜鉛バシトラシン)、テトラサイクリン(例えば、アピサイクリン、クロロテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ピパサイクリン、ロリテトラサイクリン、サンサイクリン、テトラサイクリン)、および他のもの(例えば、シクロセリン、ムピロシン、ツベリン)。

10

20

30

40

50

【0031】

(合成抗菌物質：)

2, 4 - ジアミノピリミジン(例えば、プロジモプリム、テトロキソプリム、トリメトプリム)、ニトロフラン(例えば、フラルタドン、塩化フラゾリウム、ニフラデン、ニフラテル、ニフルフォリン、ニフルピリノール、ニフルブラジン、ニフルトイノール、ニトロフアントイン)、キノロン類およびアナログ(例えば、シノキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン(clinafloxacin)、ジフロキサシン、エノキサシン、フレフロキサシン、フルメキン、グレパフロキサシン(grepafloxacin)、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナジフロキサシン(nadifloxacin)、ナリジクス酸、ノルフフロキサシン、オフフロキサシン、オキソリン酸、パズフロキサシン(pazufloxacin)、ペフルキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ロソキサシン、ルフフロキサシン、スパルフフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン(trovafloxacin)、スルホンアミド(例えば、アセチルスルファメトキシピラジン、ベンジルスルファミド、クロラミン - b、クロロミン - t、ジクロラミン t、 n^2 - ホルミルスルフィソミジン、 n^4 - d - グルコシルスルファニルアミド、マフェナイド、4' - (メチルスルファモイル)スルファニルアニリド(4' - (methylsulfamoyl)sulfanililide)、ノプリルスルファミド(noprylsulfamide)、フタリルスルファセタアミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンザミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシ、スルファドキシ、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアニール、スルファレン、スルファロクス酸、スルファメラジン、スルファメータ、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン(sulfamidochrysoidine)、スルファモキソール、スルファニルアミド、4 - スルファニルア

ミドサリチル酸、 n^4 - スルファニリルスルファニルアミド、スルファニリルウレア、 n - スルファニリル - 3, 4 - キシルアミド、スルファニトラン、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオウレア、スルファトラミド、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール)、スルホン(例えば、アセダブソン、アセジアスルホン、アセトスルホンナトリウム、ダブソン、ジアチモスルホン、グルコスルホンナトリウム、ソラスルホン、スクシスルホン、スルファニル酸、 p - スルファニルベンジルアミン、スルホキソンナトリウム、チアゾールスルホン)、および他のもの(例えば、クロフォクトール、ヘキセジン、メテナミン、メテナミンアンヒドロメチレン - クエン酸塩、馬尿酸メテナミン、マンデル酸メテナミン、スルホサリチル酸塩メテナミン、ニトロキソリン、タウロリジン、キシボルノール)。

10

【0032】

(抗真菌抗生物質)

ポリエン(例えば、アンホテリシンb、カンジシジン、デルモスタチン(dermostatin)、フィリピン、ファンギクロミン(fungichromin)、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン(perimycin))、他のもの(例えば、アザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ネオマイシン、ウンデシレネート、ピロルニトリン、シッカニン、ツベルチジン(tubercidin)、ビリジン(viridin))。

20

【0033】

(合成抗真菌薬)

アリルアミン(例えば、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン)、イミダゾール(例えば、ピフォナゾール、プトコナゾール、クロダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール(cloconazole)、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール(lanocconazole)、ミコナゾール、オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール)、チオカルバメート(例えば、トルシクラート、トリンダート、トルナフテート)、トリアゾール(例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール(terconazole))、その他(例えば、アクリソルシン、アモロルフィン、ビフェナミン(biphenamine)、ブromoサリチルクロラリニド(bromosalicylchloranilide)、ブクロサミド、プロピオン酸カルシウム、クロルフエネシン、シクロピロックス、クロキシキン(cloxyquin)、コパラフィネート、ジアムタゾールジヒドロクロライド、エキサラミド、フルシトシン、ハレタゾール(halethazole)、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン(pyriithione)、サリチルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウジヨチオン(ujothion)、ウンデシレン酸、プロピオン酸亜鉛)。

30

【0034】

(抗腫瘍薬)：

抗生物質およびアナログ(例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン f_1 、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルビン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン(peplomycin)、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ジノスタチン、ゾルピシン)、代謝拮抗剤(例えば、葉酸アナログ(例えば、デノプテリン(denopterin)、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム(piritrexim)、テロプテリン、Tomudex(登録商標)、トリメトレキサ

40

50

ート)、プリンアナログ(例えば、クラドリビン(c l a d r i b i n e)、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン)、ピリミジンアナログ(例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル(e m i t e f u r)、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、タガフル(t a g a f u r))。

【0035】

特定の抗炎症薬としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：

(ステロイド性抗炎症剤)

21-アセトキシプレグネノロン(a c e t o x y p r e g n e n o l o n e)、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、アザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコルト、フルクロロンアセトニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルドロキシコルチド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール(h a l o b e t a s o l p r o p i o n a t e)、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノルエタボネート(l o t e p r e d n o l e t a b o n a t e)、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルバート、プレドニゾロン、プレドニゾロン 25-ジエチルアミノ-アセテート、プレニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル(p r e d n i v a l)、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、およびトリアムシノロンヘキサセトニド。

【0036】

(非ステロイド性抗炎症剤)

アミノアリールカルボン酸誘導体(例えば、エンフェナム酸、エトフェナマート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、タルニフルマート、テロフェナマート、トルフェナム酸)、アリール酢酸誘導体(例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アムフェナク、アントルメチングアシル(a m t o l m e t i n g u a c i l)、プロムフェナク、ブフェキサマック、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルピナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イブフェナック、インドメタシン、イソフェゾラク、イソキセパック、ロナゾラク(l o n a z o l a c)、メチアジン酸、モフェゾラク(m o f e z o l a c)、オキサメタシン、ピラゾラク、プルグルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、トロペシン(t r o p e s i n)、ゾメピラク)、アリール酪酸誘導体(例えば、ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、キセンブシン)、アリールカルボン酸(例えば、クリダナク、ケトロラク、チノリジン)、アリールプロピオン酸誘導体(例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブクロス酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン(l o x o p r o f e n)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロレン(p i k e t o p r o l e n)、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェン酸、キシモプロフェン、ザルトプロフェン(z a l t o p r o f e n)、ピラゾール(例えば、ジフェナミゾール、エピリゾール)、ピラズロン(例えば、アザプロパゾン、ベンズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン、チアゾリノブタゾン)、サリチル酸誘導体(例えば、アセトアミ

10

20

30

40

50

ノザロール、アスピリン、ベノリラート、ブロモサリゲニン (bromosaligenin)、アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサラート、フェンドーサル、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リジン、メサラジン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸 1 - ナフチル、オルサラジン、バルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド、サリチルアミド o - 酢酸 (salicylamide o - acetic acid)、サリチルスルホン酸、サルサラート、フルファサラジン)、チアジンカルボキサミド (例えば、アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム)、 - アセトアミドカプロン酸、s - アデノシルメチオニン、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、 - ビスアボロール (bisabolol)、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、フェブラジノール、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセプロール、パラニリン (paranyline)、ペリソキサール、プロカゾン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニダブ、およびジロイトン。

10

【0037】

その免疫抑制剤は、好ましくは、インプラントの約 10 ~ 90 重量%である。より好ましくは、その薬剤は、インプラントの約 50 ~ 約 80 重量%である。好ましい実施形態において、その薬剤は、インプラントの約 50 重量%を構成する。好ましい実施形態において、その薬剤は、インプラントの約 70 重量%を構成する。

【0038】

そのインプラントは、好ましくはモノリシック (すなわち、ポリマーマトリックスを介して、均一に分散する免疫抑制剤を有する) である。本特許において、発明者らは、均一に分散されることによって、ポリマーマトリックス内の免疫抑制剤の不均一な分散に起因して、免疫抑制剤の放出の速度における有害な変動が生じないのに十分なほど、この免疫抑制剤が均一に分散されることを意味する。使用される重合体の組成の選択は、所望の放出動力学、インプラントの位置、患者の耐性、移植手順の性質などによって変わる。ポリマーの特徴としては、移植の部位における生分解性、目的の薬剤との適合性、封入の容易さ、水難溶性などが挙げられる。好ましくは、重合体マトリックスは、薬物負荷が放出されるまで完全には分解されない。そのポリマーは、通常、インプラントの少なくとも約 10 重量%、さらに通常、少なくとも約 20 重量%を構成する。1つの実施形態において、そのインプラントは、1より多いポリマーを含む。

20

30

【0039】

使用され得る生分解性ポリマー組成物は、有機エステルまたは有機エーテルであり得、これは分解される時、モノマーを含む生理学的に受容可能な分解産物を生じる。無水物、アミド、オルトエステルなどは、それ自体で、または他のモノマーとの組合せで使用を見出す。そのポリマーは、縮合ポリマーであり得る。そのポリマーは、架橋され得るかまたは架橋され得ず、通常、わずかだけ (一般的に 5 % 未満、通常 1 % 未満) 架橋される。その大部分は、炭素および水素に加えて、ポリマーは酸素および窒素、特に酸素を含む。その酸素はオキシ (例えば、ヒドロキシ、またはエーテル)、カルボニル (例えば、カルボン酸エステルのような非オキソカルボニル) などとして存在し得る。その窒素は、アミド、シアノ、およびアミノとして存在し得る。生分解性ポリマー (CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 第 1 巻 CRC Press, Boca Raton, FL (1987) の Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery に示される) が、使用され得る。

40

【0040】

特に興味を持たれるのは、ヒドロキシ脂肪族カルボン酸のポリマー、ホモポリマーまたはコポリマーのいずれか、およびポリサッカライドである。目的のポリエステルの間に含まれるのは、D - 乳酸、L - 乳酸、ラセミ乳酸、グリコール酸、ポリカプロラクトン、およびそれらの組合せである。L - ラクテート、または D - ラクテートを使用することで、ゆ

50

ゆっくりと生分解するポリマーがゆっくりと達成される一方、分解は、ラセミ化合物で実質的に促進される。生分解の速度がグリコール酸対乳酸の比率によって制御される場合、グリコール酸および乳酸のコポリマーが、特に興味深い。ポリ乳酸ポリグリコール酸 (PLGA) コポリマー中のポリ乳酸の%は、0 ~ 100%、好ましくは約15 ~ 85%、より好ましくは約35 ~ 65%であり得る。特に好ましい実施形態において、50 / 50 PLGA コポリマーが使用される。最も迅速に分解されるコポリマーは、どちらかのホモポリマーが分解に対してより抵抗性である場合、ほぼ等しい量のグリコール酸および乳酸を有する。グリコール酸対乳酸の比率はまた、インプラントの脆性に影響を及ぼし、ここで、より可撓性のあるインプラントが、大きな形状のために望まれる。ポリマー粒子の大きさは、好ましくは、直径約1 ~ 100 μm であり、より好ましくは直径5 ~ 50 μm であり、より好ましくは直径約9 ~ 12 μm であり、さらになおより好ましくは直径約10 μm である。

10

【0041】

目的のポリサッカライドの中で、アルギン酸カルシウム、および官能化されたセルロース、特にカルボキシメチルセルロースエステルの間は、生分解性、水難溶性、約5 kD ~ 500 kDの分子量などで特徴付けられる。1つの実施形態において、そのインプラントは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含む。

【0042】

さらに、米国特許第5,869,079号に記載されるような放出モジュレーター (release modulator) が、インプラント中に含まれ得る。使用される放出モジュレーターの量は、所望の放出特性、そのモジュレーターの活性に依存し、そしてモジュレーターの非存在下における免疫抑制剤の放出特性に依存する。

20

【0043】

他の薬剤が、様々な目的で処方物に使用され得る。例えば、緩衝剤および防腐剤が使用され得る。使用され得る水溶性の防腐剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化ベンザコニウム、クロロブタノール、チオメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、およびフェニルエチルアルコールが挙げられる。これらの薬剤は、個々の量が、約0.001重量% ~ 約5重量%、および好ましくは、約0.01重量% ~ 約2重量%で存在し得る。使用され得る適切な水溶性の緩衝剤は、所望の投与経路についてFDAによって認可されるような、炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムなどがである。これらの薬剤は、その系のpHを2 ~ 9の間、および好ましくは4 ~ 8の間に維持するために十分な量で存在し得る。そのように、緩衝剤は、組成物全体の重量基準で、5%ほどであり得る。塩化ナトリウムおよび塩化カリウムのような電解質がまた、処方物に含まれ得る。緩衝剤またはエンハンサーが親水性である場合、それはまた、放出促進剤として作用し得る。親水性添加剤は、薬剤粒子を包む物質のより早い溶解を通して放出速度を増加するように作用し、それは、曝される薬剤の表面積を増加し、それにより、薬剤の生侵食速度を増加する。同様に、親水性緩衝剤またはエンハンサーは、よりゆっくりと溶解し、薬物粒子の曝露を遅らせ、それにより薬物の生侵食速度を遅らせる。

30

40

【0044】

免疫抑制剤、ポリマー、およびそ任意の他の変更因子の比率は、多様な比率を用いて様々なインプラントを処方することによって、経験的に決定され得る。分解試験または放出試験のためのUSP承認方法が、放出の速度を測定するために用いられ得る (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790 - 1798)。例えば、無限吸い込み方法 (infinite sink method) を用いて、薬剤送達システムの秤量されたサンプルが、測定された容積の溶液 (水中に0.9% NaClを含む) に加えられ、ここでこの溶液の容積は、放出後の薬剤濃度が飽和の5%未満である。この混合物は、懸濁液中にインプラントを維持するために37°Cで保たれ、そしてゆっくりと攪拌される。吸光度が一定になるまでか、または90%よりも多くの薬剤が放出されるまで、時間の関数とし

50

ての溶解された薬剤の出現は、当該分野における公知の種々の方法（例えば、分光光度法、HPLC、質量分析法など）に従い得る。

【0045】

本発明の薬剤送達システムの放出動力学は、インプラントの表面積に部分的に依存する。より大きい表面積は、眼により多くのポリマーを曝露し、このポリマーによって包括される薬剤粒子のより速い侵食および分解を引き起こす。インプラントのサイズおよび形態は、放出の速度、処置の期間、および移植の部位での薬剤濃度を制御するために用いられ得る。より大きいインプラントは、比較的大きい用量を送達するが、質量比に対する表面に依存しており、より遅い放出速度を有し得る。このインプラントは、粒子、シート、パッチ、ブランク、フィルム、ディスク、繊維、マイクロカプセルなどであり得、そしてインプラントが所望される放出速度を有する限り、挿入物の選択された部位と適合性のある任意のサイズまたは形態のインプラントであり得る。好ましくは、挿入されるインプラントは、単一の粒子として処方される。好ましくは、インプラントは、移植後に挿入部位から移動しない。インプラントサイズについての上限は、因子（例えば、所望される放出動力学、眼におけるインプラントの位置、インプラントに対する耐性、挿入におけるサイズ制限、取り扱いの容易さなど）によって決定される。例えば、硝子体腔は、1～3 mmの直径を有する多様な形状の比較的大きいインプラントに適応し得る。好ましい実施形態において、このインプラントは、約2 mm直径×0.75 mm直径の面積を有する円筒状のペレット（例えば、棒）である。別の好ましい実施形態において、インプラントは、約1 mm直径×380 μm直径の面積を有する円筒状のペレット（例えば、棒）である。このインプラントはまた、眼におけるインプラントの挿入およびインプラントの適応の両方を容易にするために少なくとも多少可撓性であることが好ましい。インプラントの総重量は、好ましくは約50～5000 μg、より好ましくは約100～1000 μgである。1つの実施形態において、インプラントは、約500 μgである。特に好ましい実施形態において、インプラントは約1000 μgである。別の特に好ましい実施形態において、インプラントは約120 μgである。米国特許第5,869,079は、さらに眼の特定の領域に関する好ましいインプラントサイズ、および特定のインプラントの形状に関する好ましいサイズを記載する。

10

20

【0046】

好ましい実施形態において、眼における移植拒絶の減少または予防のための固体の生体侵食性インプラントが提供され、これは、約50重量%のデキサメタゾン、約15重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および約35重量%のポリ乳酸ポリグリコール酸（PLGA）を含む。

30

【0047】

別の好ましい実施形態において、眼における移植拒絶の減少または予防のための固体の生体侵食性インプラントが提供され、これは約70重量%のデキサメタゾンおよび約30重量%のポリ乳酸ポリグリコール酸（PLGA）を含む。

【0048】

別の好ましい実施形態において、眼における移植拒絶の減少または予防のための固体の生体侵食性インプラントが提供され、これは約50重量%のデキサメタゾンおよび約50重量%のポリ乳酸ポリグリコール酸（PLGA）を含む。

40

【0049】

PLGAの好ましい供給元は、Boehringer Ingelheimであり、そして好ましいPLGA産物は、Resomer RG 502およびResomer RG 502 Hである。

【0050】

好ましい実施形態において、固体の生体侵食性インプラントは、約50重量%のデキサメタゾン、約15重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）および約35重量%のResomer RG 502 H PLGAを含む。

【0051】

50

好ましい実施形態において、固体の生体侵食性インプラントは、約 60 重量 % のデキサメタゾン、約 30 重量 % の Resomer RG 502H PLGA、および約 10 重量 % の Resomer RG 502 PLGA を含む。

【0052】

(インプラントを製造するための方法)

種々の技術が、インプラントを作製するために用いられ得る。有用な技術としては、相分離法、界面法、押出法、圧縮法、成形法、射出成形法、熱間プレス法などが挙げられる。

【0053】

インプラントを作製するために用いられる技術および技術パラメーターの操作の選択は、薬剤の放出速度に影響し得る。室温圧縮法は、分離した薬剤の微粒子および分散されたポリマーを有するインプラントを生じる。押出法は、生成温度が増加される場合、累進的に、ポリマー内の薬剤のより均質な分散性を有するインプラントを生じる。押出法を用いる場合、ポリマーおよび薬剤は、製造のために必要な温度（通常、少なくとも約 85 °C）で安定であるように選択される。押出法は、約 25 °C ~ 約 150 °C の温度、より好ましくは約 65 °C ~ 約 130 °C の温度を使用する。一般的に、圧縮法は、押出法よりも速い放出速度を有するインプラントを産生し、そしてより高い温度は、より遅い放出速度を有するインプラントを産生する。

10

【0054】

好ましい実施形態において、圧縮法が、本発明のインプラントを生成するために用いられる。好ましくは、圧縮法は、50 ~ 150 psi、より好ましくは約 70 ~ 80 psi、なおより好ましくは約 76 psi の圧力を使用し、そして約 0 °C ~ 約 115 °C、より好ましくは約 25 °C の温度を使用する。別の好ましい実施形態において、押出法が使用される。好ましくは、押出法によって生成されるインプラントは、薬剤/ポリマー混合のために約 60 °C ~ 約 150 °C、好ましくは約 85 °C、好ましくは約 130 °C の温度範囲に、約 0 ~ 1 時間、0 ~ 30 分間、5 ~ 15 分間、好ましくは約 10 分間、好ましくは約 0 ~ 5 分間、好ましくは約 1 時間加熱される。次いで、好ましくは、インプラントは、約 60 °C ~ 約 130 °C、好ましくは約 95 °C、好ましくは約 85 °C、好ましくは約 75 °C の温度で押出される。

20

【0055】

米国特許第 4,997,652 号は、さらに本発明のインプラントを製造するための適切な方法を記載し、そして本明細書中でその全体を参考として援用される。

30

【0056】

(インプラントの投与のためのキット)

本発明の別の局面において、眼における移植拒絶を処置または予防するためのキットが提供され、これは、免疫抑制剤および生体侵食性ポリマーを含む生体侵食性薬剤送達システムを含み、ここで、薬剤送達システムは、眼に移植されるように設計される。このキットはまた、使用のための指示書を含み得る。

【0057】

本明細書中に記載される生体侵食性薬剤送達システムは、本発明のキットにおける使用に適切である。好ましい実施形態において、この免疫抑制剤は、デキサメタゾンである。

40

【0058】

本発明は、さらに以下の非制限的な実施例によって記載される。

【0059】

(実施例)

(実施例 1 . 動物の全層角膜移植モデルにおけるデキサメタゾンインプラントの効果)

この研究の目的は、角膜移植手術の終わりにラットの眼の前眼房に移植された眼球内のデキサメタゾンの持続放出の効果を決定し、そしてそれを局所的な点眼治療と比較することであった。約 120 µg のデキサメタゾンインプラントを、約 15 % HPMC、35 % PLGA、および 50 % デキサメタゾンを含み、そして特に本明細書中でその全体を参考として援用される、米国特許第 5,869,079 号（実施例 1 を参照のこと）に記載され

50

るように、インビトロで調製および試験した。

【0060】

角膜拒絶の非常に高い危険性を作り出すために、異種移植モデルが選択された。いずれかの性別の12匹のマウス由来のマウス角膜を、ラットのためのドナー組織として使用した。

【0061】

いずれかの性別の18匹のラットを、本研究において使用した。これらは、3つの群に分類された。#1～6群の動物は、デキサメタゾンインプラントを用いる処置を受け、#2群は、局所ステロイドを用いる処置を受け、そして#3群は、コントロール群（処置なし）であった。動物を、8週まで経過観察した。安楽死後、眼を組織病理学試験にまわした。

【0062】

【表1】

表1. 試験設定

動物 #	群 #	眼	処理
1	1	角膜	Dex インプラント
2	1	"	"
3	1	"	"
4	1	"	"
5	1	"	"
6	1	"	"
7	2	"	Dex 点滴
8	2	"	"
9	2	"	"
10	2	"	"
11	2	"	"
12	2	"	"
13	3	"	コントロール（未処理）
14	3	"	"
15	3	"	"
16	3	"	"
17	3	"	"
18	3	"	"

20

30

供給品：0.5%オフセイリン溶液、ユサゾール（euthasol）溶液、塩酸ケタミン、キシラジン

（動物の準備および外科的手順）

ドナー角膜の確保：各マウスを計量し、麻酔した。麻酔下で、眼科医がトレフィンを用いてマウスからすべてのドナー角膜ボタン（button）を採取した。この手順の後に、ユサゾールの致死量によりマウスを安楽死させた。

【0063】

全層角膜移植（PKP）：各ラットを計量し、麻酔した。2.5mmトレフィンを用いて角膜の中央に最初の切開をおこなった。角膜鋏（corneal scissors）を用いて切開を終了した。前眼房（AC）を平衡塩類溶液（BSS）を用いて保持した。ドナー角膜ボタンを宿主角膜に11-0ナイロンで8針の結束縫合で取り付けた。前眼房を閉じる前に、はじめの6匹のACにデキサメサゾンインプラントを移植した。

【0064】

18匹のラットは本手順を持ちこたえた。すべての眼を眼科医により細隙灯で試験し、角膜の拒絶の全兆候（新血管形成、浮腫など）を記録した。

【0065】

#2群で、拒絶反応が起こるまで、すべての動物にデキサメサゾン点眼剤を毎日2滴投与

50

した。

【 0 0 6 6 】

臨床的観察に基づいて、# 3 群（コントロール）において、術後、はじめの数日で角膜の拒絶が起こり、そして1週でドナーの角膜の80%が拒絶され、2週で100%拒絶された。角膜は、はじめの数日で重度の新血管形成を、続いて角膜浮腫および全体の拒絶反応を示していた。# 2 群（局所的なデキサメサゾン点眼剤）は、いくらかの遅れで# 3 群で観察されたものと類似した兆候を有した。2週で20%の角膜拒絶反応、3週で50%の角膜拒絶反応、そして6週で80%の角膜拒絶反応が起こった。安楽死の時点では（8週）20%のみが完全には拒絶されなかった。

【 0 0 6 7 】

しかし、デキサメサゾンインプラントで処理した# 1 群では、角膜は拒絶反応のいずれの兆候も示さなかった（新血管形成、浮腫）。すべての眼において角膜はきれいな状態だった。試験終了まで（8週）、移植生存率は100%だった。

【 0 0 6 8 】

組織病理学試験で臨床的観察を確認した。# 3 群において、AC内、角膜内皮、また、支質内、およびいくらかは上皮内で重度の炎症が認められた。角膜もまた、破壊された内皮細胞によって浮腫がみられた。

【 0 0 6 9 】

2 群で、類似所見が観察された。

【 0 0 7 0 】

1 群で、デキサメサゾンインプラントにより炎症をすべて抑制した。

【 0 0 7 1 】

本研究において、すべての臨床的および組織学的所見により、眼内の徐放デキサメサゾンが、ハイリスクな異種移植モデルにおいて角膜拒絶反応を抑制することができることを明白に提示した。

【 0 0 7 2 】

（実施例2：生体侵食性Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System（DEX PS DDS（登録商標））の製造およびインビトロ試験）

デキサメサゾン粉末（Upjohn）2100mg（粒子サイズ直径10μm未満）を50/50 ポリ乳酸ポリグリコール酸（PLGA）（粒子サイズ直径約9~12μm）900mgと大気温度にて混合した。小さなTeflon（登録商標）チューブに上記混合物900~1100μgを満たし、ダイキャピティ上に直接設置した。ステンレス鋼線でチューブからダイキャピティへ粉末を押し出し、チューブおよび鋼線をダイから除去した。錠剤プレス（約76psi）を用いて粉末を圧縮し、インジェクタースイッチで押し出し、ピンセットで外した。この生じたペレットは約2mm×0.75mmであった。

【 0 0 7 3 】

DEX PS DDS（登録商標）システムからのデキサメサゾンの放出を測定した。レセプター媒体（水中0.9%NaCl）を満たしたガラスバイアルに1つのDDSを設置した。「無限のシンク（sink）」状態を与えるために、レセプター培地容量を、濃度が飽和の5%を超えないように選択した。二次的な輸送現象を（例えば、停滞境界層中での濃度分極）最小化するために、ガラスバイアルを37℃にて振盪する水浴中に置いた。HPLC分析のために、規定した時点でバイアルからサンプルを採取した。HPLC法は、USP23（1995）pp. 1791-1798に記載される通りであった。表2に示すように累積放出データを計算するために、濃度値を使用した。

【 0 0 7 4 】

【表2】

10

20

30

40

表 2. **DEX PS DDS®** インビトロ放出

日数	放出合計 %
1	10.1
2	16.4
7	39.4
14	55.5
21	69.3
28	80.7
35	88.1

10

表 2 は、1 ヶ月間のインビトロでのデキサメサゾンのほぼ直線状の放出を示す。

【 0 0 7 5 】

(実施例 3 : ウサギにおける D E X P S D D S (登録商標) のインビボ試験)

1 つの眼あたり 1 つの D E X P S D D S (登録商標) をピンセットで 4 匹のウサギの硝子体に移植した。これらの 4 つの眼の各々における、インビボでのデキサメサゾンの硝子体濃度を、ガラス体サンプリングより観察した。例えば、2 日目における測定した濃度は、 $0.03 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.33 \mu\text{g/ml}$ 、および $0.19 \mu\text{g/ml}$ であった。4 つの眼の各々の濃度を 2 日目、7 日目、21 日目、28 日目、および 35 日目に測定した；平均結果を表 3 に要約する。ウサギの眼の体積はヒトの眼の 60 ~ 70 % である。

20

【 0 0 7 6 】

【 表 3 】

表 3. インビボでのデキサメサゾン濃度 (ピンセットで D D S を配置した)

日数	$\mu\text{g/ml}$
2	0.16 ± 0.13
7	0.15 ± 0.16
21	0.08 ± 0.07
28	0.005 ± 0.01
35	0.037 ± 0.03

30

ウサギにおいてインビボで同様の D D S を試験し、ここで、D D S をトロカールで硝子体中に深さ約 5 ~ 10 mm に配置した。硝子体中でのデキサメサゾンのレベルを表 4 に示す。

40

【 0 0 7 7 】

(表 4 . インビボでのデキサメサゾン濃度 (トロカールで D D S を配置した))

【 0 0 7 8 】

【 表 4 】

サンプル ID	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Avg	SD
時間	サンプル、濃度、 $\mu\text{g}/\text{ml}$									
2	0.56	3.07							1.82	1.77
4			5.48	6.95					6.22	1.04
6					2.08	5.15			3.62	2.17
24							2.33	2.69	2.51	0.25

10

動物# \ 日	DDS重量	Dex重量	D e x $\mu\text{g}/\text{ml}$					
	μg	μg	2	7	14	21	28	35
21427-D	990	693	2.29					
21427-S	1023	715.1	1.56					
21433-D	804	562.8	1.2					
21433-S	1057	739.9	0.77					
21428-D	1003	702.1		9.26				
21428-S	1025	717.5		0.35				
21434-D	863	604.1		3.31				

20

21434-S	1106	774.2	0.84						
21429-D	1013	709.1	n / a						
21429-S	927	648.9	0.19						
21435-D	1104	772.8	0.43						
21435-S	941	658.7	0.11						
21432-D	860	692		0.43					
21432-S	941	685.7		1.72					
21436-D	1010	707		0.31					10
21436-S	1054	737.8		0.13					
21431-D	996	697.2			0.52				
21431-S	918	642.6			1.15				
21437-D	1049	732.9			0.19				
21437-D	1075	752.5			0.48				
21430-D	994	695.8				0.06			
21430-S	1086	760.2				0.18			20
21438-D	974	681.8				0.03			
21438-S	831	581.7				8.35			
平均	985.17	694.43	1.46	3.44	0.24	0.65	0.59	2.16	

* 不十分なサンプルに起因して特定できない。

【 0 0 7 9 】

本データは、DEX PS DDS（登録商標）が、延長された期間において、硝子体に対し、 $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ を越えた濃度でデキサメサゾンを放出することを示す。さらに、本データは、トロカールでのデバイスの配置は、ピンセットでの配置よりずっと高いレベルの薬剤放出を生じ、それは、おそらく硝子体内でのデバイスの配置がより深いからであるということを示す。表4で2、4、6、および24時間におけるデータは、薬剤放出の初期スパイクを示す。

30

【 0 0 8 0 】

（実施例4：50/50 デキサメサゾン/PLGA Posterior Segment Drug Delivery Systemの製造およびインビトロ試験）
PLGA（粒子サイズ直径約9~12 μm ）2.5gを混合容器に設置した。容器をオープン内（130）に10分間放置した。デキサメサゾン2.5g（粒子サイズ直径約10 μm 未満）を容器に添加し、容器をオープン内に10分間戻した。PLGA/デキサメサゾン混合物をよく混合し、その混合物をバレル内に充填し、直径650~790 μm のフィラメントを押し出した。生じたフィラメントをそれぞれ、500 μg および1000 μg の処方物のために、約0.94mmおよび1.87mmの長さに切断した。

40

【 0 0 8 1 】

50/50デキサメサゾン/PLGA DDS処方物からのデキサメサゾンの放出を、測定した。1つのDDSを、レセプター培地（水中で0.9%NaCl）で満たしたガラスバイアルに配置した。「無限シンク（infinite sink）」状態にするために、レセプター培地容積を、濃度が飽和の5%を決して超えないように選んだ。第2の輸送現象を最小化するため（例えば、流れのない境界層での濃度分極）、ガラスバイアルを、37の振盪ウォータバス中に配置した。サンプルを、規定した時間点でバイアルからHPLC分析に供した。HPLC方法は、米国薬局方23（1995）1791-1798

50

項に記載されている。濃度の値を、使用して表5および表6に示されるように、累積的な放出データを計算した。

【0082】

【表5】

表5. 50%Dex-PS (0.5mg処方物) インビトロ放出
50%DexPS 0.5mg系複製物1

日	Dex μ g 放出/日	全放出の%
1	3.00	1.41
7	1.99	7.93
13	0.90	13.43
20	1.79	30.21
27	1.54	49.77
34	1.93	80.52
41	0.24	85.05
48	0.24	90.38
55	0.10	93.00
62	0.15	97.44
69	0.07	99.84
76	0.07	102.25

10

20

(表 5 続き)

50%DexPS 0.5mg系複製物2

日	Dex μ g 放出/日	全放出の%
1	6.00	2.17
7	1.66	6.38
13	0.99	11.05
20	1.21	19.82
27	2.29	42.23
34	2.34	71.05
41	0.44	77.54
48	0.29	82.61
55	0.14	85.34
62	0.20	89.80
69	0.10	92.21
76	0.06	84.38

10

50%DexPS 0.5mg系複製物3

日	Dex μ g 放出/日	全放出の%
1	5.70	3.27
7	1.11	7.71
13	0.83	13.83
20	0.05	14.47
27	1.63	39.63
34	1.52	69.26
41	0.21	74.10
48	0.19	79.23
55	0.08	81.69
62	0.14	86.58
69	0.07	89.46
76	0.06	92.26

20

30

【 0 0 8 3 】

【 表 6 】

40

表6. 50%Dex-PS (1mg 処方物) のインビトロ放出
50%DexPS1mg 系複製物1

日	Dex μ g 放出/日	全放出の%
1	6.90	1.28
7	3.48	5.78
13	1.93	10.43
20	3.46	23.22
27	3.74	41.89
34	3.94	66.83
41	1.79	80.17
48	1.28	91.49
55	0.21	93.59
62	0.24	96.39
69	0.11	97.85
76	0.09	99.11

10

50%DexPS1mg 系複製物2

20

日	Dex μ g 放出/日	全放出の%
1	3.90	0.71
7	2.26	3.62
13	1.66	7.57
20	3.14	19.09
27	4.32	40.48
34	4.06	65.77
41	1.61	77.90
48	1.34	89.70
55	0.19	91.60
62	0.23	94.18
69	0.10	95.50
76	0.09	96.78

30

10

日	Dex μ g 放出／日	全放出の%
1	4.50	0.91
7	2.16	3.98
13	1.69	8.42
20	1.25	13.48
27	3.88	34.67
34	3.53	58.97
41	1.85	74.28
48	0.88	82.85
55	0.19	84.94
62	0.26	88.15
69	0.11	89.75
76	0.10	91.26

20

1つの50/50デキサメサゾン/PLGA 1mg処方物DDS/目を、トロカールを用いて6匹のウサギの硝子体に移植した。DDSを、トロカールに装填し、強膜を通して穴を開け、この穴を通してトロカールを挿入し、そしてトロカールのプランジャーを押して、DDSを硝子体に挿入した。インビトロにおけるデキサメサゾンのガラス質濃度を表7に示すようにモニターした。

【 0 0 8 4 】

【表 7】

表7. インビトロでの硝子体のデキサメサゾンの濃度

サンプル ID	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	平均	SD
時間	サンプル濃度、 $\mu\text{g}/\text{ml}$									
2	1.38	1.69							1.54	0.22

30

(表 7 続き)

4			2.16	0.96					0.47	0.37
6					0.73	0.21			0.47	0.37
24							0.57	0.74	0.66	0.12

動物 #\日	Dex $\mu\text{g/mL}$				
	7	21	35	49	63
2953-D	0.5			0.58	
2953-S	0.11			0.69	
2952-D	0.13			1.2	
2952-S	0.12			0.55	
2946-D		0.19			2.55
2946-S		* 3			0.14
2949-D		* 5.44			0.28
2949-S		0.0248			0.01
2982-D			1.087		
2982-S			0.058		
2983-D			0.018		
2983-S			0.045		
Ave.	0.22	2.16	0.30	0.76	0.75

* 高レベルは、外科的な人為的結果に起因した。

50 / 50 デキサメサゾン / PLGA DDS は、長期間デキサメサゾンを硝子体に 0 . 01 $\mu\text{g/mL}$ より高い濃度で放出する。表 7 において 2 時間、4 時間、6 時間および 24 時間のデータは、送達系によってカプセル化されない薬物に起因して、薬物放出の開始スパイク (initial spike) を示す。 30

【0085】

本発明を行うための上記に記載の様式の改変（外科、製薬、または関連分野の当業者に明らかである）は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/43785 A2

- (51) International Patent Classification: **A61L 27/00**
- (21) International Application Number: PCT/US01/44481
- (22) International Filing Date:
28 November 2001 (28.11.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/250,023 29 November 2000 (29.11.2000) US
60/298,253 12 June 2001 (12.06.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **OCULEX PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 601 W. California Street, Sunnyvale, CA 94086 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **WONG, Vernon, G.** [US/US]; 180 Sand Hill Circle, Menlo Park, CA 94025 (US).
- (74) Agents: **REILLY, Philip, D.** et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/43785 A2

(54) Title: METHODS FOR REDUCING OR PREVENTING TRANSPLANT REJECTION IN THE EYE AND INTRAOCULAR IMPLANTS FOR USE THEREFOR

(57) Abstract: Methods for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual are described, comprising: a) performing an ocular transplant procedure; and b) implanting in the eye a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

**METHODS FOR REDUCING OR PREVENTING TRANSPLANT REJECTION IN
THE EYE AND INTRAOCULAR IMPLANTS FOR USE THEREFOR
INVENTOR: VERNON G. WONG**

[00001] This application claims priority to U.S. Provisional Application serial No. 60/250,023, filed November 29, 2000, titled "Methods for Preventing Transplant Rejection in the Eye and Intraocular Implants for Use Thereof" and U.S. Provisional Application Serial No. 60/298,253, filed June 12, 2001, titled "Intraocular Dexamethasone Deliver System for Corneal Transplantation in Animal Model." Both of these Provisional applications are incorporated herein by reference.

TECHNICAL FIELD

[00002] This invention relates to the field of transplantation, in particular transplantation of components of the eye, and methods for preventing transplant rejection.

BACKGROUND ART

[00003] Certain conditions and diseases of the eye, such as corneal failure, keratoconus, corneal dystrophies, scarring, age related macular degeneration (AMD) and retinitis pigmentosa, have been treated using ocular transplant procedures such as corneal and retinal pigment epithelial (RPE) transplants. Transplant rejection is one of the problems which may arise from transplant procedures (Enzmann V et al. (1998). "Immunological problems of transplantation into the subretinal space." *Acta Anat (Basel)*. 162(2-3): 178-83). In spite of the overall success with corneal transplants, a substantial percentage of corneal grafts experience at least one rejection episode (PCT/US97/21393).

[00004] One of the problems with present immunosuppressive drug therapy is the inability to achieve adequate intraocular drug concentrations. Systemic immunosuppression may require prolonged exposure to high plasma concentrations so that therapeutic levels can be achieved in the eye. Overall drug delivery to the eye may be poor due to the short drug plasma half-life limiting exposure into intraocular tissues. In addition, this may turn lead to numerous negative side effects.

[00005] There is a continued need for improved intraocular sustained release drug therapies for patients following ocular transplant procedures.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

[00006] All references cited in this patent are incorporated herein by reference in their entirety.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[00007] One embodiment of the present invention provides a method for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual, where the method comprises: a) performing an ocular transplant procedure; and b) implanting in the eye a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer.

[00008] Another embodiment of the invention provides a method for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual, where the method comprises: a) performing an ocular transplant procedure; and b) implanting a solid body into the eye, said body comprising particles of an immunosuppressive agent entrapped within a bioerodible polymer, whereby said agent is released from the body by erosion of the polymer.

[00009] Another embodiment of the invention provides a method which includes placing in an eye of an individual a bioerodible drug delivery system, where the bioerodible drug delivery system includes an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer; and where the eye of the individual has undergone or is undergoing an ocular transplant procedure. This method may be used to reduce or prevent transplant rejection.

[00010] Another embodiment of the invention provides a kit comprising: a) a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer, wherein the drug delivery system is designed to be implanted in the eye; and b) instructions for use. This kit may be used to reduce or prevent transplant rejection.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Definitions

[00011] An "ocular transplant procedure," as used herein, refers to any transplant procedure performed in the eye. Non-limiting examples of ocular transplant procedures include, but are not limited to, retinal pigment epithelium (RPE) transplant and cornea transplant. It includes autograft, allograft and xenograft transplant procedures.

[00012] "Immunosuppressive agent," "agent," "immunosuppressive drug," and "drug," are used interchangeably herein, and refer to any agent which inhibits or prevents an immune response against the transplanted tissue following a transplant procedure.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Exemplary agents include, but are not limited to, dexamethasone, cyclosporin A, azathioprine, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurine, mizoribine, rapamycin, tacrolimus (FK-506), folic acid analogs (*e.g.*, denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex®, trimetrexate), purine analogs (*e.g.*, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine), pyrimidine analogs (*e.g.*, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, tegafur), fluocinolone, triaminolone, anecortave acetate, fluormetholone, medrysone, and prednisolone.

[00013] An "implant" and a "drug delivery system," are used interchangeably herein, and include any bioerodible device for implantation in the eye which is capable of delivering a therapeutic level of drug to the eye.

[00014] To "implant" to "place" and to "insert" are equivalent as used in this patent and mean to place an object in the desired site by any means capable of placing the object at that site.

[00015] By "therapeutic level" is meant a level of drug sufficient to prevent, inhibit, or reduce the level of transplant rejection in the eye.

[00016] The term "bioerodible polymer" refers to polymers which degrade *in vivo*, and wherein erosion of the polymer over time is required to achieve the agent release kinetics according to the invention. Specifically, hydrogels such as methylcellulose which act to release drug through polymer swelling are specifically excluded from the term "bioerodible polymer". The terms "bioerodible" and "biodegradable" are equivalent and are used interchangeably in this patent.

[00017] An "individual" is a vertebrate, preferably mammal, more preferably a human. Mammals include, but are not limited to, humans, rodents, sport animals and pets, such as rats, dogs, and horses.

Methods for Reducing or Preventing Transplant Rejection

[00018] Intraocular immunosuppressive drug delivery systems made of a biodegradable polymer matrix are provided which can release drug loads over various programmed time periods. When inserted into the eye these drug delivery systems provide therapeutic levels of immunosuppressive agent for reducing or preventing transplant rejection.

[00019] Accordingly, one embodiment of the present invention provides a method

WO 02/43785

PCT/US01/44481

for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual, comprising: performing an ocular transplant procedure; and implanting in the eye a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer.

[00020] In another embodiment of the invention, a method for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual is provided, comprising: performing an ocular transplant procedure; and implanting a solid body into the eye, said body comprising particles of an immunosuppressive agent entrapped within a bioerodible polymer, whereby said agent is released from the body by erosion of the polymer.

[00021] Ocular transplant procedures which may be used with the methods of the invention include, but are not limited to, cornea transplant and RPE transplant. Methods for performing these transplant procedures are well known in the art. Methods for performing RPE transplants are described in, for example, U.S. Pat. Nos. 5,962,027, 6,045,791, and 5,941,250 and in *Eye Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997 Mar; 235(3):149-58; *Biochem Biophys Res Commun* 2000 Feb 24; 268(3): 842-6; *Ophthalmic Surg* 1991 Feb; 22(2): 102-8. Methods for performing corneal transplants are described in, for example, U.S. Pat. No. 5,755,785, and in *Eye* 1995; 9 (Pt 6 Su):6-12; *Curr Opin Ophthalmol* 1992 Aug; 3 (4): 473-81; *Ophthalmic Surg Lasers* 1998 Apr; 29 (4): 305-8; *Ophthalmology* 2000 Apr; 107 (4): 719-24; and *Jpn J Ophthalmol* 1999 Nov-Dec; 43(6): 502-8. Exemplary methods for corneal and RPE transplantation in animal models are described in Examples 1, 4 and 5 below. In a preferred embodiment, the ocular transplant procedure is a cornea transplant. In another preferred embodiment, the ocular transplant procedure is an RPE procedure.

[00022] The drug delivery system may be implanted at various sites in the eye, depending on the size, shape and formulation of the implant, the type of transplant procedure, etc. Suitable sites include but are not limited to the anterior chamber, anterior segment, posterior chamber, posterior segment, vitreous cavity, suprachoroidal space, subconjunctiva, episcleral, intracorneal, epicorneal and sclera. In a preferred embodiment, the drug delivery system is placed in the anterior chamber of the eye. In another preferred embodiment, the drug delivery system is placed in the vitreous cavity.

[00023] The implants may be inserted into the eye by a variety of methods, including placement by forceps or by trocar following making an incision in the sclera (for example, a 2-3 mm incision) or other suitable site. In some cases, the implant may be able to be placed by trocar without making a separate incision, but instead by punching a hole directly

WO 02/43785

PCT/US01/44481

into the eye with the trocar. The method of placement may influence the drug release kinetics. For example, implanting the device into the vitreous with a trocar may result in placement of the device deeper within the vitreous than placement by forceps, which may result in the implant being closer to the edge of the vitreous. The location of the implanted device may influence the concentration gradients of drug surrounding the device, and thus influence the release rates (*e.g.*, a device placed closer to the edge of the vitreous may result in a slower release rate).

[00024] U.S. Pat. No. 5,869,079 further describes locations for intraocular implants and methods for insertion (see in particular col. 6-7).

[00025] In one embodiment, the implant delivers the immunosuppressive agent for at least about 5 days. In other embodiments, the implant delivers the immunosuppressive agent for at least about one week, at least about 2 weeks, at least about 3 weeks, at least about four weeks, at least about five weeks, at least about six weeks, at least about seven weeks, at least about eight weeks, at least about nine weeks, at least about 10 weeks, and at least about 12 weeks. The preferred duration of drug release may be determined by the type of transplant, the medical history of the patient, etc. In one embodiment, drug release may occur for up to 6 months, or one year, or longer. In one embodiment, more than one implant may be sequentially implanted into the vitreous in order to maintain drug concentrations for even longer periods. In one embodiment, more than one implant may be sequentially implanted into the eye in order to maintain therapeutic drug concentrations for longer periods. Co-owned U.S. Pat. Appl. Serial No. 09/693,008, titled "Methods For Treating Inflammation-Mediated Conditions of the Eye," to Wong *et al.* filed October 20, 2000, which is expressly incorporated herein by reference in its entirety, further describes implants and methods for making the implants which can achieve and maintain particular drug concentrations for programmed extended periods of time.

[00026] The methods of the invention are preferably performed on vertebrates, preferably mammal, more preferably a human. Mammals include, but are not limited to, humans, rodents, sport animals and pets, such as rats, dogs and horses.

Implants

[00027] The formulation of the implants for use in the invention may vary according to the preferred drug release profile, the particular immunosuppressive agent used, the transplant procedure, the medical history of the patient and other factors affecting the

WO 02/43785

PCT/US01/44481

formulation.

[00028] The implants of the invention are formulated with particles of the immunosuppressive agent associated with the bioerodible polymer matrix. In a preferred embodiment the immunosuppressive agent is entrapped within the bioerodible polymer matrix. Without being bound by theory, we hypothesize that release of the agent is achieved by erosion of the polymer followed by exposure of previously entrapped agent particles to the eye, and subsequent dissolution and release of agent. The release kinetics achieved by this form of drug release are different than that achieved through formulations which release drug through polymer swelling, such as with hydrogels such as methylcellulose. In that case, the drug is not released through polymer erosion, but through polymer swelling, which release drug as liquid diffuses through the pathways exposed. The parameters which may determine the release kinetics include the size of the drug particles, the water solubility of the drug, the ratio of drug to polymer, the method of manufacture, the surface area exposed, and the erosion rate of the polymer.

[00029] In a preferred embodiment the immunosuppressive agent is selected from the group consisting of dexamethasone, cyclosporin A, azathioprine, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurine, mizoribine, rapamycin, tacrolimus (FK-506), folic acid analogs (*e.g.*, denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex®, trimetrexate), purine analogs (*e.g.*, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thiaguanine), pyrimidine analogs (*e.g.*, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, tegafur), fluocinolone, triaminolone, anecortave acetate, fluorometholone, medrysone, and prednisolone. In a preferred embodiment, the immunosuppressive agent is dexamethasone. In another preferred embodiment, the immunosuppressive agent is cyclosporin A. In another embodiment, the bioerodible implant comprises more than one immunosuppressive agent.

[00030] The implants may further comprise one or more additional therapeutic agents, such as antibiotics or antiinflammatory agents. Specific antibiotics include, but are not limited to:

Antibacterial antibiotics:

[00031] Aminoglycosides (*e.g.*, amikacin, apramycin, arbekacin, bambermycins, butirosin, dibekacin, dihydrostreptomycin, fortimicin(s), gentamicin, isepamicin, kanamycin, micronomicin, neomycin, neomycin undecylenate, netilmicin, paromomycin,

ribostamycin, sisomicin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, tobramycin, tobramycin, trospectinomycin), amphenicols (*e.g.*, azidamfenicol, chloramphenicol, florfenicol, thiamphenicol), ansamycins (*e.g.*, rifamide, rifampin, rifamycin sv, rifapentine, rifaximin), β -lactams (*e.g.*, carbacephem (*e.g.*, loracarbef), carbapenems (*e.g.*, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cephalosporins (*e.g.*, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefazedone, cefazolin, cefcapene pivoxil, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefodizime, cefonidic, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime, cefotiam, cefozopran, cefpimizole, cefpiramide, cefpirome, cefpodoxime proxetil, ceftrozi, cefroxadine, cefsulodin, cefazidime, cefteraf, ceftazole, cefibuten, ceftiozime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephradate sodium, cephalacin, cephaloglycin, cephaloridine, cephalosporin, cephalothin, cephapirin sodium, cephradine, pivcefalexin), cephamycins (*e.g.*, cefbuperazone, cefmetazole, cefminox, cefotetan, cefoxitin), monobactams (*e.g.*, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacephems, flomoxef, moxalactam), penicillins (*e.g.*, aminocillin, amdinocillin pivoxil, amoxicillin, ampicillin, apalcillin, aspoxicillin, azidoicillin, azlocillin, bacampicillin, benzylpenicillin acid, benzylpenicillin sodium, carbenicillin, carindacillin, clometocillin, cloxacillin, cyclacillin, dicloxacillin, epicillin, fenbenicillin, floxacillin, hetacillin, lenampicillin, metampicillin, methicillin sodium, mezlocillin, nafcillin sodium, oxacillin, penamecillin, penethamide hydrochloride, penicillin g benethamine, penicillin g benzathine, penicillin g benzhydrylamine, penicillin g calcium, penicillin g hydrabamine, penicillin g potassium, penicillin g procaine, penicillin n, penicillin o, penicillin v, penicillin v benzathine, penicillin v hydrabamine, penimipicycline, phenethicillin potassium, piperacillin, pivampicillin, propicillin, quinacillin, sulbenicillin, sultamicillin, talampicillin, temocillin, ticarcillin), other (*e.g.*, ritupenem), lincosamides (*e.g.*, clindamycin, lincomycin), macrolides (*e.g.*, azithromycin, carbomycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, erythromycin acistrate, erythromycin estolate, erythromycin glucoheptonate, erythromycin lactobionate, erythromycin propionate, erythromycin stearate, josamycin, leucomycins, midecamycins, miokamycin, oleandomycin, primycin, rokitamycin, rosaramicin, roxitromycin, spiramycin, troleandomycin), polypeptides (*e.g.*, amphomycin, bacitracin, capreomycin, colistin, enduracidin, enviomycin, fusafungine, gramicidin s, gramicidin(s), mikamycin, polymyxin, pristinamycin, ristocetin, teicoplanin, thiostrepton, tuberactinomycin, tyrocidine, tyrothricin, vancomycin, viomycin, virginiamycin, zinc bacitracin), tetracyclines (*e.g.*, apicycline, chlortetracycline, clomocycline, demeclocycline,

PCT/US01/44481

Synthetic antibacterials:

Antifungal antibiotics:

[00033] Polyenes (*e.g.*, amphotericin b, candicidin, demostatin, filipin, fungichromin, hachimycin, hamycin, lucensomycin, mepartricin, natamycin, nystatin, pecilocin, perimycin), others (*e.g.*, azaserine, griseofulvin, oligomycins, neomycin undecylenate, pyrrolnitrin, siccanin, tubercidin, viridin).

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Synthetic antifungals:

[00034] Allylamines (*e.g.*, butenafine, naftifine, terbinafine), imidazoles (*e.g.*, bifonazole, butoconazole, chlordanol, chlormidazole, cloconazole, clotrimazole, econazole, enilconazole, fenticonazole, flutrimazole, isoconazole, ketoconazole, lanconazole, miconazole, omoconazole, oxiconazole nitrate, sertaconazole, sulconazole, tioconazole), thiocarbamates (*e.g.*, tolclate, tolindate, tolafate), triazoles (*e.g.*, fluconazole, itraconazole, saperconazole, terconazole) others (*e.g.*, acrisorcin, amorolfine, biphenamine, bromosalicylchloranilide, buclosamide, calcium propionate, chlorphenesin, ciclopirox, cloxyquin, coparaffinate, diamthazole dihydrochloride, exalamide, flucytosine, halethazole, hexetidine, loflucarban, nifuratel, potassium iodide, propionic acid, pyriithione, salicylanilide, sodium propionate, sulbentine, tenonitroazole, triacetin, ujothion, undecylenic acid, zinc propionate).

Antineoplastic:

[00035] Antibiotics and analogs (*e.g.*, aclacinomycins, actinomycin f₁, anthramycin, azaserine, bleomycins, cactinomycin, carubicin, carzinophilin, chromomycins, dactinomycin, daunorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycins, mycophenolic acid, nogalamycin, olivomycines, peplomycin, pirarubicin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, zinostatin, zorubicin), antimetabolites (*e.g.* folic acid analogs (*e.g.*, denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex[®], trimetrexate), purine analogs (*e.g.*, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine), pyrimidine analogs (*e.g.*, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, tagafur).

Specific antiinflammatory agents include, but are not limited to:Steroid antiinflammatory agents:

[00036] 21-acetoxypregnenolone, alclometasone, algestone, amcinonide, beclomethasone, betamethasone, budesonide, chloroprednisone, clobetasol, clobetasone, clocortolone, cloprednol, corticosterone, cortisone, cortivazol, deflazacort, desonide, desoximetasone, dexamethasone, diflorasone, diflucortolone, difluprednate, enoxolone, fluzacort, flucoronide, flumethasone, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluocortolone, fluorometholone, fluperolone acetate, fluprednidene acetate, fluprednisolone, flurandrenolide, fluticasone propionate, formocortal, halcinonide, halobetasol propionate, halometasone, halopredone acetate, hydrocortamate,

WO 02/43785

PCT/US01/44481

hydrocortisone, loteprednol etabonate, mazipredone, medrysone, meprednisone, methylprednisolone, mometasone furoate, paramethasone, prednicarbate, prednisolone, prednisolone 25-diethylamino-acetate, prednisolone sodium phosphate, prednisone, prednival, prednylidene, rimexolone, tixocortol, triamcinolone, triamcinolone acetonide, triamcinolone benetonide, and triamcinolone hexacetonide.

Non-steroidal antiinflammatory agents:

[00037] Aminoarylcarboxylic acid derivatives (e.g., enfenamic acid, etofenamate, flufenamic acid, isonixin, meclofenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid, talniflumate, terofenamate, tolfenamic acid), arylacetic acid derivatives (e.g., aceclofenac, acemetacin, alclofenac, amfenac, amtolmetin guacil, bromfenac, bufexamac, cinmetacin, clopirac, diclofenac sodium, etodolac, felbinac, fenclozic acid, fentiazac, glucametacin, ibufenac, indomethacin, isofezolac, isoxepac, lonazolac, metiazinic acid, mofezolac, oxametacine, pirazolac, proglumetacin, sulindac, tiaramide, tolmetin, tropesin, zomepirac), arylbutyric acid derivatives (e.g., bumadizon, butibufen, fenbufen, xenbucin), arylcarboxylic acids (e.g., clidanac, ketorolac, tinoridine), arylpropionic acid derivatives (e.g., alminoprofen, benoxaprofen, bermoprofen, bucloxic acid, carprofen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproxam, indoprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen, oxaprozin, piketoprolen, pirprofen, pranoprofen, protizinic acid, suprofen, tiaprofenic acid, ximoprofen, zaltoprofen), pyrazoles (e.g., difenamizole, epirizole), pyrazolones (e.g., apazone, benzpiperylon, feprazone, mofebutazone, morazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone, pipebuzone, propyphenazone, ramifenazone, suxibuzone, thiazolinobutazone), salicylic acid derivatives (e.g., acetaminosalol, aspirin, benorylate, bromosaligenin, calcium acetylsalicylate, diflunisal, etersalate, fendosal, gentisic acid, glycol salicylate, imidazole salicylate, lysine acetylsalicylate, mesalamine, morpholine salicylate, 1-naphthyl salicylate, olsalazine, parsalimide, phenyl acetylsalicylate, phenyl salicylate, salacetamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, sulfasalazine), thiazinecarboxamides (e.g., ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), *e*-acetamidocaproic acid, *s*-adenosylmethionine, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, amixetrine, bendazac, benzydamine, α -bisabolol, bucolome, difenpiramide, ditazol, emorfazone, fepradinol, guaiazulene, nabumetone, nimesulide, oxaceprol, paranyline, perisoxal, proquazone, superoxide dismutase, tenidap, and zileuton.

[00038] The immunosuppressive agent is preferably from about 10 to 90% by weight

WO 02/43785

PCT/US01/44481

of the implant. More preferably, the agent is from about 50 to about 80% by weight of the implant. In a preferred embodiment, the agent comprises about 50% by weight of the implant. In a preferred embodiment, the agent comprises about 70% by weight of the implant.

[00039] The implants are preferably monolithic, *i.e.* having the immunosuppressive agent homogeneously distributed through the polymeric matrix. In this patent, by homogeneously distributed we mean that the immunosuppressive agent is distributed evenly enough that no detrimental fluctuations in rate of immunosuppressive agent release occur because of uneven distribution of the immunosuppressive agent in the polymer matrix. The selection of the polymeric composition to be employed will vary with the desired release kinetics, the location of the implant, patient tolerance, the nature of the transplant procedure and the like. Characteristics of the polymers will include biodegradability at the site of implantation, compatibility with the agent of interest, ease of encapsulation, water insolubility, and the like. Preferably, the polymeric matrix will not be fully degraded until the drug load has been released. The polymer will usually comprise at least about 10, more usually at least about 20 weight percent of the implant. In one embodiment, the implant comprises more than one polymer.

[00040] Biodegradable polymeric compositions which may be employed may be organic esters or ethers, which when degraded result in physiologically acceptable degradation products, including the monomers. Anhydrides, amides, orthoesters or the like, by themselves or in combination with other monomers, may find use. The polymers may be condensation polymers. The polymers may be cross-linked or non-cross-linked, usually not more than lightly cross-linked, generally less than 5%, usually less than 1% cross-linked. For the most part, besides carbon and hydrogen, the polymers will include oxygen and nitrogen, particularly oxygen. The oxygen may be present as oxy, *e.g.*, hydroxy or ether, carbonyl, *e.g.*, non-oxo-carbonyl, such as carboxylic acid ester, and the like. The nitrogen may be present as amide, cyano and amino. The biodegradable polymers set forth in Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, in: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, FL (1987), may be used.

[00041] Of particular interest are polymers of hydroxyaliphatic carboxylic acids, either homo- or copolymers, and polysaccharides. Included among the polyesters of interest are polymers of D-lactic acid, L-lactic acid, racemic lactic acid, glycolic acid,

WO 02/43785

PCT/US01/44481

polycaprolactone, and combinations thereof. By employing the L-lactate or D-lactate, a slowly biodegrading polymer is achieved, while degradation is substantially enhanced with the racemate. Copolymers of glycolic and lactic acid are of particular interest, where the rate of biodegradation is controlled by the ratio of glycolic to lactic acid. The % of polylactic acid in the polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer can be 0-100%, preferably about 15-85%, more preferably about 35-65%. In a particularly preferred embodiment, a 50/50 PLGA copolymer is used. The most rapidly degraded copolymer has roughly equal amounts of glycolic and lactic acid, where either homopolymer is more resistant to degradation. The ratio of glycolic acid to lactic acid will also affect the brittleness of in the implant, where a more flexible implant is desirable for larger geometries. The size of the polymer particles is preferably about 1-100 μm in diameter, more preferably about 5-50 μm in diameter, more preferably about 9-12 μm in diameter, still more preferably about 10 μm in diameter.

[00042] Among the polysaccharides of interest are calcium alginate, and functionalized celluloses, particularly carboxymethylcellulose esters characterized by being biodegradable, water insoluble, a molecular weight of about 5 kD to 500 kD, etc. In one embodiment, the implant comprises hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).

[00043] Additionally, release modulators such as those described in U.S. Patent No. 5,869,079 may be included in the implants. The amount of release modulator employed will be dependent on the desired release profile, the activity of the modulator, and on the release profile of the immunosuppressive agent in the absence of modulator.

[00044] Other agents may be employed in the formulation for a variety of purposes. For example, buffering agents and preservatives may be employed. Water soluble preservatives which may be employed include sodium bisulfite, sodium bisulfate, sodium thiosulfate, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate, phenylmercuric nitrate, methylparaben, polyvinyl alcohol and phenylethyl alcohol. These agents may be present in individual amounts of from about 0.001 to about 5% by weight and preferably about 0.01 to about 2%. Suitable water soluble buffering agents that may be employed are sodium carbonate, sodium borate, sodium phosphate, sodium acetate, sodium bicarbonate, etc., as approved by the FDA for the desired route of administration. These agents may be present in amounts sufficient to maintain a pH of the system of between 2 to 9 and preferably 4 to 8. As such the buffering agent may be as much as 5% on a weight to

WO 02/43785

PCT/US01/44481

weight basis of the total composition. Electrolytes such as sodium chloride and potassium chloride may also be included in the formulation. Where the buffering agent or enhancer is hydrophilic, it may also act as a release accelerator. Hydrophilic additives act to increase the release rates through faster dissolution of the material surrounding the drug particles, which increases the surface area of the drug exposed, thereby increasing the rate of drug bioerosion. Similarly, a hydrophobic buffering agent or enhancer dissolve more slowly, slowing the exposure of drug particles, and thereby slowing the rate of drug bioerosion.

[00045] The proportions of immunosuppressive agent, polymer, and any other modifiers may be empirically determined by formulating several implants with varying proportions. A USP approved method for dissolution or release test can be used to measure the rate of release (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). For example, using the infinite sink method, a weighed sample of the drug delivery system is added to a measured volume of a solution containing 0.9% NaCl in water, where the solution volume will be such that the drug concentration is after release is less than 5% of saturation. The mixture is maintained at 37°C and stirred slowly to maintain the implants in suspension. The appearance of the dissolved drug as a function of time may be followed by various methods known in the art, such as spectrophotometrically, HPLC, mass spectroscopy, etc. until the absorbance becomes constant or until greater than 90% of the drug has been released.

[00046] The release kinetics of the drug delivery systems of the invention are dependent in part on the surface area of the implants. Larger surface area exposes more polymer to the eye, causing faster erosion and dissolution of the drug particles entrapped by the polymer. The size and form of the implant can be used to control the rate of release, period of treatment, and drug concentration at the site of implantation. Larger implants will deliver a proportionately larger dose, but depending on the surface to mass ratio, may have a slower release rate. The implants may be particles, sheets, patches, plaques, films, discs, fibers, microcapsules and the like and may be of any size or shape compatible with the selected site of insertion, as long as the implants have the desired release kinetics. Preferably, the implant to be inserted is formulated as a single particle. Preferably, the implant will not migrate from the insertion site following implantation. The upper limit for the implant size will be determined by factors such as the desired release kinetics, location of the implant in the eye, toleration for the implant, size limitations on insertion, ease of handling, etc. For example, the vitreous chamber is able to accommodate relatively large implants of varying geometries, having diameters of 1 to 3 mm. In a preferred

WO 02/43785

PCT/US01/44481

embodiment, the implant is a cylindrical pellet (e.g., rod) with dimensions of about 2mm x 0.75mm diameter. In another preferred embodiment, the implant is a cylindrical pellet (e.g., rod) with dimensions of about 1 mm x 380 µm diameter. The implants will also preferably be at least somewhat flexible so as to facilitate both insertion of the implant in the eye and accommodation of the implant. The total weight of the implant is preferably about 50-5000 µg, more preferably about 100-1000 µg. In one embodiment, the implant is about 500 µg. In a particularly preferred embodiment, the implant is about 1000 µg. In another particularly preferred embodiment, the implant is about 120 µg. U.S. Pat. No. 5,869,079 further describes preferred implant sizes for particular regions of the eye, as well as preferred sizes for particular implant shapes.

[00047] In a preferred embodiment, a solid bioerodible implant for reducing or preventing transplant rejection in the eye is provided, comprising about 50% by weight of dexamethasone, about 15% by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and about 35% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

[00048] In another preferred embodiment, a solid bioerodible implant for reducing or preventing transplant rejection in the eye is provided, comprising about 70% by weight of dexamethasone and about 30% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

[00049] In another preferred embodiment, a solid bioerodible implant for reducing or preventing transplant rejection in the eye is provided, comprising about 50% by weight of dexamethasone and about 50% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

[00050] The preferred supplier of PLGA is Boehringer Ingelheim and the preferred PLGA products are Resomer RG 502 and Resomer RG 502H.

[00051] In a preferred embodiment, the solid bioerodible implant includes about 50% by weight of dexamethasone, about 15% by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and about 35% by weight of Resomer RG 502H PLGA.

[00052] In a preferred embodiment, the solid bioerodible implant includes about 60% by weight of dexamethasone, about 30% by weight of Resomer RG 502H PLGA, and about 10% by weight of Resomer RG 502 PLGA.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Methods for making the implants

[00053] Various techniques may be employed to produce the implants. Useful techniques include phase separation methods, interfacial methods, extrusion methods, compression methods, molding methods, injection molding methods, heat press methods and the like.

[00054] Choice of the technique and manipulation of the technique parameters employed to produce the implants can influence the release rates of the drug. Room temperature compression methods result in an implant with discrete microparticles of drug and polymer interspersed. Extrusion methods result in implants with a progressively more homogenous dispersion of the drug within the polymer, as the production temperature is increased. When using extrusion methods, the polymer and drug are chosen to as to be stable at the temperatures required for manufacturing, usually at least about 85°C. Extrusion methods use temperatures of about 25°C to about 150°C, more preferably about 65°C to about 130°C. Generally, compression methods yield implants with faster release rates than extrusion methods, and higher temperatures yield implants with slower release rates.

[00055] In a preferred embodiment, compression methods are used to produce the implants of the invention. Preferably, compression methods use pressures of 50-150 psi, more preferably about 70-80 psi, even more preferably about 76 psi, and use temperatures of about 0°C to about 115°C, more preferably about 25°C. In another preferred embodiment, extrusion methods are used. Preferably, implants produced by extrusion methods are heated to a temperature range of about 60°C to about 150°C for drug/polymer mixing, preferably about 85°C, preferably about 130°C, for a time period of about 0 to 1 hour, 0 to 30 minutes, 5-15 minutes, preferably about 10 minutes, preferably about 0 to 5 min, preferably about 1 hour. Preferably, the implants are then extruded at a temperature of about 60°C to about 130°C, preferably about 95°C, preferably about 85°C, preferably about 75°C.

[00056] U.S. Pat. No. 4,997,652 further describes suitable methods for making the implants of the invention, and is herein incorporated by reference in its entirety.

Kit for the administration of the implants

[00057] In another aspect of the invention, a kit for treating or preventing transplant

WO 02/43785

PCT/US01/44481

rejection in the eye is provided, comprising a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer, wherein the drug delivery system is designed to be implanted in the eye. The kit may also include instructions for use.

[00058] The bioerodible drug delivery systems as described herein are suitable for use in the kits of the invention. In a preferred embodiment, the immunosuppressive agent is dexamethasone.

[00059] The invention is further described by the following nonlimiting examples.

EXAMPLES

Example 1. Effect of dexamethasone implant in animal penetrating keratoplasty model.

[00060] The objective of this study was to determine the efficacy of sustained release intraocular dexamethasone implanted in the anterior chamber of the rat eye at the end of cornea transplant surgery and compare it with local eye drop therapy. The approximately 120 µg dexamethasone implant contained about 15% HPMC, 35% PLGA and 50% dexamethasone, and was prepared and tested *in vitro* as described in U.S. Patent No. 5,869,079 (See Example 1), which is specifically incorporated herein by reference in its entirety.

[00061] In order to create a very high risk of cornea rejection, a xenograft model was chosen. Mouse cornea from 12 mice of either sex were used as donor tissues for rat.

[00062] Eighteen rats of either sex were used in the study. They were divided into 3 groups. Group #1 - 6 animals received treatment with the dexamethasone implant, Group #2 - received treatment with topical steroid and Group #3 - control group (without any treatment). Animals were followed up to 8 weeks. After euthanasia eyes were sent for histopathology examination.

[00063] Table 1. Study design

Animal #	Group #	Eye	Treatment
1	1	OD	Dex implant
2	1	"	"
3	1	"	"

WO 02/43785

PCT/US01/44481

4	1	"	"
5	1	"	"
6	1	"	"
7	2	"	Dex eye drops
8	2	"	"
9	2	"	"
10	2	"	"
11	2	"	"
12	2	"	"
13	3	"	Control (no treatment)
14	3	"	"
15	3	"	"
16	3	"	"
17	3	"	"
18	3	"	"

[00064] Supplies: 0.5% Ophthaine Solution, euthasol solution, ketamine HCl, xylazine

ANIMAL PREPARATION AND SURGICAL PROCEDURE

[00065] Obtaining donor corneas: Each mouse was weighed and anesthetized. While under anesthesia, the ophthalmologist collected all donor cornea buttons from mice using trephine. After the procedure mice were euthanized by a lethal dose of Euthasol.

[00066] Penetrating keratoplasty (PKP): Each rat was weighed and anesthetized. Using 2.5 mm trephine an initial incision was made in the middle of cornea. The incision was finished using corneal scissors. The anterior chamber (AC) was held using balanced salt solution (BSS). The donor cornea button was attached to the host cornea with 8 interrupted sutures with 11-0 nylon. Before closing the anterior chamber, the dexamethasone implant was implanted into the AC of the first 6 animals.

[00067] All eighteen rats survived the procedure. All eyes were examined by an ophthalmologist by slit lamp and all signs of cornea rejection (neovascularization, edema, etc.) were recorded.

[00068] In group #2, all animals received 2 drops of Dexamethasone eye drops every

WO 02/43785

PCT/US01/44481

day, until the rejection occurred.

[00069] Based on clinical observation, rejection of cornea in Group #3 (control) occurred in the first few days after surgery, and by week one 80% of donors' cornea were rejected, by week two 100%. Corneas were showing heavy neovascularization in the first few days followed by corneal edema and total rejection. Group #2 (topical Dexamethasone eye drops) had similar signs observed in this group with some delay. 20% of cornea rejection occurred by week two, 50% by week three, and 80% by week six. At the time of euthanasia (week 8) only 20% were not completely rejected.

[00070] However, in group #1, treated with the dexamethasone implant, the corneas did not show any signs of rejection (neovascularization, edema). In all eyes the corneas stayed clear. By the end of the study (week eight) the graft survival was 100%.

[00071] Histopathology examination confirmed the clinical observations. In Group #3 heavy inflammation was observed in AC, cornea endothelium, also in the stroma, and some in the epithelium. Corneas also showed edema due to destroyed endothelial cells.

[00072] In Group #2 similar findings were observed.

[00073] In Group #1, inflammation was totally suppressed by the dexamethasone implant.

[00074] The entire clinical and histological finding in this study clearly demonstrated that intraocular sustained release Dexamethasone can prevent corneal rejection in a high-risk xenograft model.

**Example 2: Manufacture And *In vitro* Testing Of Bioerodible Dexamethasone
Posterior Segment Drug Delivery System (DEX PS DDS®)**

[00075] 2100 mg of dexamethasone powder (Upjohn) (particle sizes less than 10 µm in diameter) were mixed with 900 mg of 50/50 polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) (particle sizes approximately 9-12 µm in diameter) at ambient temperature. A small Teflon® tube was filled with 900-1100 µg of the above mixture, and placed directly on the die cavity. The powder was pushed out of the tubing into the die cavity with a stainless steel wire and the tube and wire were removed from the die. The powder was pressed using a tablet press (approximately 76 psi), ejected with the ejector switch, and removed with tweezers. The resulting pellet was approximately 2mm x 0.75mm.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

[00076] Release of dexamethasone from the DEX PS DDS® system was measured. One DDS was placed in a glass vial filled with receptor medium (0.9% NaCl in water). To allow for "infinite sink" conditions, the receptor medium volume was chosen so that the concentration would never exceed 5% of saturation. To minimize secondary transport phenomena, *e.g.* concentration polarization in the stagnant boundary layer, the glass vial was placed into a shaking water bath at 37°C. Samples were taken for HPLC analysis from the vial at defined time points. The HPLC method was as described in USP 23(1995) pp.1791-1798. The concentration values were used to calculate the cumulative release data, as shown in Table 2.

Table 2. DEX PS DDS® In vitro Release

Day	% Total Release
1	10.1
2	16.4
7	39.4
14	55.5
21	69.3
28	80.7
35	88.1

[00077] Table 2 shows an almost linear *in vitro* release of dexamethasone over a one month period of time.

Example 3: In vivo Testing Of DEX PS DDS® In Rabbits

[00078] One DEX PS DDS® per eye was implanted into the vitreous of four rabbits with forceps. The *in vivo* vitreous concentrations of dexamethasone in each of the four eyes were monitored by vitreous sampling. For example, at day 2 the concentrations measured were 0.03 µg/ml, 0.1 µg/ml, 0.33 µg/ml and 0.19 µg/ml. The concentrations in each of the four eyes were measured on days 2, 7, 21, 28 and 35; the average results are summarized in Table 3. The volume of rabbit eyes is approximately 60-70% percent that of human eyes.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Table 3. In vivo concentrations of dexamethasone (DDS placed with forceps)

Day	$\mu\text{g/ml}$
2	0.16 ± 0.13
7	0.15 ± 0.16
21	0.08 ± 0.07
28	0.005 ± 0.01
35	0.037 ± 0.03

[00079] The same DDS was tested *in vivo* in rabbits, wherein the DDS was placed to a depth of about 5-10 mm in the vitreous with trocar. The levels of dexamethasone in the vitreous are shown in Table 4.

Table 4. In vivo concentrations of dexamethasone (DDS placed with trocar)

Sample ID	5293-D	5295-D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Avg	SD
Hours	Sample Conc., $\mu\text{g/ml}$									
2	0.56	3.07							1.82	1.77
4			5.48	6.95					6.22	1.04
6					2.08	5.15			3.62	2.17
24							2.33	2.69	2.51	0.25

Animal#/day	DDS wt.		Dex $\mu\text{g/mL}$						
	μg	μg	2	7	14	21	28	35	
21427-D	990	693	2.29						
21427-S	1023	715.1	1.56						
21433-D	804	562.8	1.2						
21433-S	1057	739.9	0.77						
21428-D	1003	702.1		9.26					
21428-S	1025	717.5		0.35					
21434-D	863	604.1		3.31					

WO 02/43785

PCT/US01/44481

21434-S	1106	774.2	0.84					
21429-D	1013	709.1	n/a					
21429-S	927	648.9	0.19					
21435-D	1104	772.8	0.43					
21435-S	941	658.7	0.11					
21432-D	860	692	0.43					
21432-S	941	685.7	1.72					
21436-D	1010	707	0.31					
21436-S	1054	737.8	0.13					
21431-D	996	697.2	0.52					
21431-S	918	642.6	1.15					
21437-D	1049	732.9	0.19					
21437-S	1075	752.5	0.48					
21430-D	994	695.8	0.06					
21430-S	1086	760.2	0.18					
21438-D	974	681.8	0.03					
21438-S	831	581.7	8.35					
Ave.	985.17	694.43	1.46	3.44	0.24	0.65	0.59	2.16

* Unable to determine due to insufficient sample

[00080] The data indicate that the DEX PS DDS® releases dexamethasone to the vitreous in concentrations above 0.01 µg/ml for an extended period of time. Further, the data indicate that placement of the device with trocar results in much higher levels of drug release than with placement with forceps, most likely due to placement of the device deeper within the vitreous. The data at two, four, six, and 24 hours in Table 4 shows an initial spike of drug release.

Example 4: Manufacture And *In vitro* Testing Of 50/50 Dexamethasone/PLGA

Posterior Segment Drug Delivery System

[00081] 2.5 g of PLGA (particle sizes approximately 9-12 µm in diameter) were placed in a mixing vessel. The vessel was placed in the oven (130°C) for ten minutes.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

2.5 g of dexamethasone (particle sizes less than approximately 10 μm in diameter) were added to the vessel, and the vessel was returned to the oven for 10 minutes. The PLGA/dexamethasone mixture was mixed well, the blend loaded into a barrel, and 650-790 μm diameter filaments extruded. The resulting filaments were cut into lengths of approximately 0.94 and 1.87 mm for the 500 μg and 1000 μg formulations, respectively.

[00082] Release of dexamethasone from the 50/50 dexamethasone/PLGA DDS formulations were measured. One DDS was placed in a glass vial filled with receptor medium (0.9% NaCl in water). To allow for "infinite sink" conditions, the receptor medium volume was chosen so that the concentration would never exceed 5% of saturation. To minimize secondary transport phenomena, *e.g.* concentration polarization in the stagnant boundary layer, the glass vial was placed into a shaking water bath at 37°C. Samples were taken for HPLC analysis from the vial at defined time points. The HPLC method was as described in USP 23(1995) pp.1791-1798. The concentration values were used to calculate the cumulative release data, as shown in Tables 5 and 6.

Table 5. In vitro release of 50% Dex-PS (0.5 mg formulation)

50% Dex PS 0.5 mg system replicate 1

Day	Dex μg Release/day	% Total release
1	3.00	1.41
7	1.99	7.93
13	0.90	13.43
20	1.79	30.21
27	1.54	49.77
34	1.93	80.52
41	0.24	85.05
48	0.24	90.38
55	0.10	93.00
62	0.15	97.44
69	0.07	99.84
76	0.07	102.25

WO 02/43785

PCT/US01/44481

50% Dex PS 0.5 mg system replicate 2

Day	Dex µg Release/day	% Total release
1	6.00	2.17
7	1.66	6.38
13	0.99	11.05
20	1.21	19.82
27	2.29	42.23
34	2.34	71.05
41	0.44	77.54
48	0.29	82.61
55	0.14	85.34
62	0.20	89.80
69	0.10	92.21
76	0.06	84.38

50% Dex PS 0.5 mg system replicate 3

Day	Dex µg Release/day	% Total release
1	5.70	3.27
7	1.11	7.71
13	0.83	13.83
20	0.05	14.47
27	1.63	39.63
34	1.52	69.26
41	0.21	74.10
48	0.19	79.23
55	0.08	81.69
62	0.14	86.58
69	0.07	89.46
76	0.06	92.26

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Table 6. In vitro release of 50% Dex-PS (1 mg formulation)

50% Dex PS 1 mg system replicate 1

Day	Dex µg Release/day	% Total release
1	6.90	1.28
7	3.48	5.78
13	1.93	10.43
20	3.46	23.22
27	3.74	41.89
34	3.94	66.83
41	1.79	80.17
48	1.28	91.49
55	0.21	93.59
62	0.24	96.39
69	0.11	97.85
76	0.09	99.11

50% Dex PS 1 mg system replicate 2

Day	Dex µg Release/day	% Total release
1	3.90	0.71
7	2.26	3.62
13	1.66	7.57
20	3.14	19.09
27	4.32	40.48
34	4.06	65.77
41	1.61	77.90
48	1.34	89.70
55	0.19	91.60
62	0.23	94.18
69	0.10	95.50
76	0.09	96.78

WO 02/43785

PCT/US01/44481

50% Dex PS 1 mg system replicate 3

Day	Dex µg Release/day	% Total release
1	4.50	0.91
7	2.16	3.98
13	1.69	8.42
20	1.25	13.48
27	3.88	34.67
34	3.53	58.97
41	1.85	74.28
48	0.88	82.85
55	0.19	84.94
62	0.26	88.15
69	0.11	89.75
76	0.10	91.26

Example 5: *In vivo* Testing Of 50/50 Dexamethasone/PLGA 1 mg Formulations**In Rabbits**

[00083] One 50/50 dexamethasone/PLGA 1 mg formulation DDS per eye was implanted into the vitreous of 6 rabbits using a trocar. The DDS was loaded into the trocar, a hole was punched through the sclera, the trocar inserted through the hole, and the trocar plunger depressed to insert the DDS into the vitreous. *In vivo* vitreous concentrations of dexamethasone were monitored, as shown in Table 7.

Table 7. *In vivo* vitreous concentrations of dexamethasone

Sample ID	5293-D	5295-D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Avg	SD
Hours	Sample Conc., µg/ml									
2	1.38	1.69							1.54	0.22

WO 02/43785

PCT/US01/44481

4			2.16	0.96					0.47	0.37
6					0.73	0.21			0.47	0.37
24							0.57	0.74	0.66	0.12

Animal#day	Dex µg/mL				
	7	21	35	49	63
2953-D	0.5			0.58	
2953-S	0.11			0.69	
2952-D	0.13			1.2	
2952-S	0.12			0.55	
2946-D		0.19			2.55
2946-S		* 3			0.14
2949-D		* 5.44			0.28
2949-S		0.0248			0.01
2982-D			1.087		
2982-S			0.058		
2983-D			0.018		
2983-S			0.045		
Ave.	0.22	2.16	0.30	0.76	0.75

* High level was due to the surgical artifact

[00084] The data indicate that the 50/50 dexamethasone/PLGA DDS releases dexamethasone to the vitreous in concentrations above 0.01 µg/ml for an extended period of time. The data at two, four, six, and 24 hours in Table 7 shows an initial spike of drug release, due to drug which is unencapsulated by the delivery system.

[00085] Modifications of the above described modes for carrying out the invention that are obvious to those of ordinary skill in the surgical, pharmaceutical, or related arts are intended to be within the scope of the following claims.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

Claims

1. The use of an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer in the manufacture of a bioerodible drug delivery system for use in a method for reducing or preventing transplant rejection in an eye of an individual, wherein the method comprises

a) performing an ocular transplant procedure on an eye of an individual; and
b) placing in the eye a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer.

2. The method of claim 1, wherein the ocular transplant procedure is a retinal pigment epithelium (RPE) transplant or a cornea transplant.

3. The method of claim 2, wherein the ocular transplant procedure is an RPE transplant.

4. The method of claim 2, wherein the ocular transplant procedure is a cornea transplant.

5. The method of claim 1, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in the anterior chamber of the eye.

6. The method of claim 1, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in the vitreous cavity of the eye.

7. The method of claim 1, wherein the immunosuppressive agent is selected from the group consisting of dexamethasone, cyclosporin A, azathioprine, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurine, mizoribine, rapamycin, tacrolimus (FK-506), denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex®, trimetrexate, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine, ancitabine, azacitidine, 6-

WO 02/43785

PCT/US01/44481

azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, egafur, fluocinolone, triaminolone, anecortave acetate, fluorometholone, medrysone, and prednisolone.

8. The method of claim 7, wherein the immunosuppressive agent is dexamethasone.

9. The method of claim 8, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone, about 15% by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and about 35% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

10. The method of claim 8, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 60% by weight of dexamethasone and about 40% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

11. The method of claim 8, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone and about 50% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

12. The method of claim 7, wherein the immunosuppressive agent is cyclosporin A.

13. The method of claim 1, wherein the bioerodible polymer is a polyester.

14. The method of claim 1, wherein the bioerodible polymer is a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.

15. The method of claim 14, wherein the implant further comprises hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC).

16. The method of claim 1, wherein the individual is a human.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

17. The use of an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer in the manufacture of a bioerodible drug delivery system for use in a method for preventing transplant rejection in the eye of an individual, wherein the method comprises:

- a) performing an ocular transplant procedure; and
- b) implanting a solid body into the eye; wherein the solid body comprises particles of an immunosuppressive agent entrapped within a bioerodible polymer; and whereby the immunosuppressive agent is released from the solid body by erosion of the bioerodible polymer.

18. The use of dexamethasone or cyclosporin A and a bioerodible polymer in the manufacture of a bioerodible drug delivery system for use in a method comprising

- a) performing a retinal pigment epithelium transplant or a cornea transplant on an eye of an individual; and
- b) placing in the eye a bioerodible drug delivery system comprising dexamethasone or cyclosporin A and a bioerodible polymer.

19. The method of claim 18, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in an anterior chamber of the eye.

20. The method of claim 18, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in a vitreous cavity of the eye.

21. The method of claim 18, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone or cyclosporin A, about 15% by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and about 35% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

22. The method of claim 18, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 60% by weight of dexamethasone or cyclosporin A and about 40% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

WO 02/43785

PCT/US01/44481

23. The method of claim 18, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone or cyclosporin A and about 50% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).
24. The method of claim 18, wherein the bioerodible polymer is a polyester.
25. The method of claim 18, wherein the bioerodible polymer is a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
26. The method of claim 25, wherein the implant further comprises hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC).
27. The method of claim 18, wherein the individual is a human.
28. The use of an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer in the manufacture of a bioerodible drug delivery system for use in a method comprising placing in an eye of an individual a bioerodible drug delivery system; wherein the bioerodible drug delivery system includes an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer; and wherein the eye of the individual has undergone or is undergoing an ocular transplant procedure.
29. The method of claim 28, wherein the ocular transplant procedure is a retinal pigment epithelium (RPE) transplant or a cornea transplant.
30. The method of claim 29, wherein the ocular transplant procedure is an RPE transplant.
31. The method of claim 29, wherein the ocular transplant procedure is a cornea transplant.
32. The method of claim 28, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in the anterior chamber of the eye.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

33. The method of claim 28, wherein the bioerodible drug delivery system is placed in the vitreous cavity of the eye.

34. The method of claim 28, wherein the immunosuppressive agent is selected from the group consisting of dexamethasone, cyclosporin A, azathioprine, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurine, mizoribine, rapamycin, tacrolimus (FK-506), denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex®, trimetrexate, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofer, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, egafur, fluocinolone, triaminolone, anecortave acetate, fluorometholone, medrysone, and prednisolone.

35. The method of claim 34, wherein the immunosuppressive agent is dexamethasone.

36. The method of claim 35, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone, about 15% by weight of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and about 35% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

37. The method of claim 35, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 60% by weight of dexamethasone and about 40% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

38. The method of claim 35, wherein the bioerodible drug delivery system comprises about 50% by weight of dexamethasone and about 50% by weight of polylactic polyglycolic acid (PLGA).

39. The method of claim 34, wherein the immunosuppressive agent is cyclosporin A.

40. The method of claim 28, wherein the bioerodible polymer is a polyester.

WO 02/43785

PCT/US01/44481

41. The method of claim 28, wherein the bioerodible polymer is a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.

42. The method of claim 41, wherein the implant further comprises hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC).

43. The method of claim 28, wherein the individual is a human.

44. A kit, comprising:

a) a bioerodible drug delivery system comprising an immunosuppressive agent and a bioerodible polymer, wherein the drug delivery system is designed to be implanted in the eye; and

b) instructions for use.

45. The kit of claim 44, wherein the immunosuppressive agent is dexamethasone.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/043785 A3

- (51) International Patent Classification: **A61L 27/54**,
A61K 9/00, 31/573, 38/13, A61P 37/06, 27/02
- (21) International Application Number: PCT/US01/44481
- (22) International Filing Date:
28 November 2001 (28.11.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/250,023 29 November 2000 (29.11.2000) US
60/298,253 12 June 2001 (12.06.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **OCULEX
PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 601 W. California
Street, Sunnyvale, CA 94086 (US).
- (72) Inventor: and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **WONG, Vernon, G.**
[US/US]; 180 Sand Hill Circle, Menlo Park, CA 94025
(US).
- (74) Agents: **REILLY, Philip, D.** et al.; Morrison & Foerster
LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
21 November 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/043785 A3

(54) Title: INTRAOCULAR IMPLANTS FOR PREVENTING TRANSPLANT REJECTION IN THE EYE

(57) Abstract: Methods for reducing or preventing transplant rejection in the eye of an individual are described, comprising: a) performing an ocular transplant procedure; and b) implanting in the eye a bioerodible drug delivery system comprising an immuno-suppressive agent and a bioerodible polymer.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat. Application No. PCT/US 01/44481
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/54 A61K9/00 A61K31/573 A61K38/13 A61P37/06 A61P27/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P A61L		
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 practical, search terms used) MEDLINE, EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	APEL A ET AL: "A subconjunctival degradable implant for cyclosporine delivery in corneal transplant therapy." CURRENT EYE RESEARCH. ENGLAND AUG 1995, vol. 14, no. 8, August 1995 (1995-08), pages 659-667, XP001083691 ISSN: 0271-3683 abstract "Polymer devices" on page 660 final paragraph of the discussion ---	1-45
X	WO 00 37056 A (WONG VERNON ; PENG LIN (US); OCULEX PHARM INC (US)) 29 June 2000 (2000-06-29) examples 1-7 --- -/--	44,45
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 June 2002		15/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-2046		Authorized officer Pilling, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/US 01/44481

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAN DONALD T H ET AL: "Randomized clinical trial of a new dexamethasone delivery system (Surodex) for treatment of post-cataract surgery inflammation." OPTHALMOLOGY, vol. 106, no. 2, February 1999 (1999-02), pages 223-231, XP001083687 ISSN: 0161-6420 abstract page 223, column 1, line 1 -page 224, column 1, line 19	44,45
X	MORITA YASUSHI ET AL: "Intravitreal delivery of dexamethasone sodium m-sulfobenzoate from poly(DL-lactic acid) implants." BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 21, no. 2, February 1998 (1998-02), pages 188-190, XP001084085 ISSN: 0918-6158 abstract "Preparation of ocular implants" on page 188	44,45
X	GOULD L ET AL: "Fifty:fifty poly (DL glycolic acid-lactic acid) copolymer as a drug delivery system for 5-fluorouracil: a histopathological evaluation." CANADIAN JOURNAL OF OPTHALMOLOGY. JOURNAL CANADIEN D'OPHTALMOLOGIE. CANADA AUG 1994, vol. 29, no. 4, August 1994 (1994-08), pages 168-171, XP001083692 ISSN: 0008-4182 "Methods" on page 169 abstract	44,45
X	DAVIS, P. A. ET AL: "Intraocular implant for controlled 5-Fluorouracil release" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER., 19TH (1992), 339-40. EDITOR(S): KOPECEK, JINDRICH. PUBLISHER: CONTROLLED RELEASE SOC., DEERFIELD, ILL., XP001084532 Introduction, Experimental Methods and Conclusions	44,45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No
PCT/US 01/44481

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0037056	A	29-06-2000	US	6369116 B1		09-04-2002
			AU	2593900 A		12-07-2000
			WO	0037056 A2		29-06-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 41/00	
A 6 1 P 41/00	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ウォン, パーノン ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロ パーク, サンド ヒル サークル
180

Fターム(参考) 4C076 AA51 AA95 BB24 BB32 CC07 EE24A EE24M EE32A EE32M FF32
4C084 AA02 AA17 BA44 DA11 MA02 MA36 MA58 MA67 NA10 NA12
ZB082 ZC082
4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA03 MA05 MA07 MA36 MA58 MA67
NA10 NA12 ZB08