



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 14 229 T2** 2006.07.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 339 438 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 14 229.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/44481**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 986 027.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/043785**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **06.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/54** (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

250023 P **29.11.2000** **US**

298253 P **12.06.2001** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

Allergan, Inc., Irvine, Calif., US

(72) Erfinder:

WONG, G., Vernon, Menlo Park, US

(74) Vertreter:

**Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,
80538 München**

(54) Bezeichnung: **VERHINDERUNG VON TRANSPLANTATABSTOSSUNG IM AUGE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft das Gebiet der Transplantation, insbesondere der Transplantation von Bestandteilen des Auges, und die Verhinderung von Transplantat-Abstoßung.

Technischer Hintergrund

[0002] Bestimmte Leiden und Krankheiten des Auges, wie Hornhauterkrankung, Keratoconus, Hornhautdystrophien, Vernarbung, altersbedingte Makula-Degeneration (AMD) und Retinitis pigmentosa sind unter Anwendung von Augentransplantationsverfahren behandelt worden, wie Hornhaut- und retinales-Pigment-Epithel-(RPE)-Transplantaten. Transplantatabstoßung ist eines der Probleme, welches aus Transplantationsverfahren entstehen kann (Enzmann, V., et al. (1998) "Immunological problems of transplantation into the subretinal space." Acta Anat. (Basel). 162 (2 – 3): 178 – 83). Trotz des Gesamterfolgs mit Hornhauttransplantaten erfährt ein wesentlicher Prozentsatz an Hornhauttransplantaten mindestens eine Abstoßungsepisode (PCT/US97/21393).

[0003] Eines der Probleme mit der gegenwärtigen immunsuppressiven Arzneimitteltherapie ist das Unvermögen, angemessene intraokulare Arzneistoffkonzentrationen zu erzielen. Eine systemische Immunsuppression kann eine längere Exposition an hohe Plasmakonzentrationen erfordern, so dass therapeutische Spiegel im Auge erreicht werden können. Die Gesamt-Arzneistoffzuführung an das Auge kann aufgrund der kurzen Arzneimittel-Plasmahalbwertszeit, welche die Exposition in intraokulare Gewebe einschränkt, gering sein. Darüber hinaus kann dies seinerseits zu zahlreichen negativen Nebenwirkungen führen.

[0004] Es besteht ein fortgesetzter Bedarf nach verbesserten intraokulären Arzneimitteltherapien mit verzögerter Freisetzung für Patienten im Anschluss an Augentransplantationsverfahren.

[0005] Apel et al. Current Eye Research 14(8), 659 – 667 (1995), beschreiben ein subkonjunktivales abbaubares Implantat für die Cyclosporin-Zuführung bei Hornhauttransplantat-Therapie.

Offenbarung der Erfindung

[0006] Ein Verfahren zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung im Auge eines Individuums umfasst: a) Durchführen eines Augentransplantations-Verfahrens; und b) Implantieren eines bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesystems in das Auge, welches ein immunsuppressives Mittel und ein bioerosionsfähiges Polymer umfasst.

[0007] Ein Verfahren zum Verringern oder Verhindern von Transplantatabstoßung im Auge eines Individuums umfasst: a) Durchführen eines Augentransplantationsverfahrens; und b) Implantieren eines festen Körpers in das Auge, wobei der Körper Teilchen eines immunsuppressiven Mittels, die innerhalb eines bioerosionsfähigen Polymeren eingeschlossen sind, umfasst, wodurch das Mittel aus dem Körper durch Erosion des Polymeren freigesetzt wird.

[0008] Es wird ein Verfahren beschrieben, welches das Einbringen eines bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesystems in ein Auge eines Individuums einschließt, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem ein immunsuppressives Mittel und ein bioerosionsfähiges Polymer einschließt; und wobei das Auge des Individuums einem Augentransplantationsverfahren unterzogen wurde oder diesem unterzogen wird. Dieses Verfahren kann angewandt werden, um Transplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern.

[0009] Ein Kit, welcher verwendet werden kann, um Transplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern, umfasst: a) ein bioerosionsfähiges Arzneistoffabgabesystem, umfassend ein immunsuppressives Mittel und ein bioerosionsfähiges Polymer, wobei das Arzneistoffabgabesystem entworfen ist, um in das Auge eingepflanzt zu werden; und b) Gebrauchsanweisungen.

[0010] Die vorliegende Erfindung sieht ein intraokulares bioerosionsfähiges Arzneistoffabgabesystem vor, das Teilchen eines Arzneistoffs, welcher bei Freisetzung in ein Auge eines Individuums, das sich einem Augentransplantationsverfahren unterzogen hat oder sich diesem unterzieht, wirksam ist, um die Augentransplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern, und ein bioerosionsfähiges Polymer umfasst und kein zugesetztes freigesetztes Modifizierungsmittel beinhaltet, und wobei der Arzneistoff ein immunsuppressives

Mittel ist, bei dem es sich um Dexamethason, Cyclosporin A, Azathioprin, Brequinar, Gusperimus, 6-Mercaptopurin, Mizoribin, Rapamycin, Tacrolimus (FK-506), Denopterin, Edatrexat, Methotrexat, Piritrexim, Pteropterin, Raltitrexed, Trimetrexat, Cladribin, Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin, Thiaguanin, Ancitabin, Azacitidin, 6-Azaauridin, Carmofur, Cytarabin, Doxifluridin, Emitefur, Enocitabin, Floxuridin, Gemcitabin, Tegafur, Fluocinolon, Triaminolon, Anecortavacetat, Fluormetholon, Medryson oder Prednisolon handelt. Die vorliegende Erfindung sieht ebenfalls die Verwendung in der Herstellung eines bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesystems aus einem bioerosionsfähigen Polymer und einem Arzneistoff, welcher bei Freisetzung in ein Auge eines Individuums, das sich einem Augentransplantationsverfahren unterzogen hat oder sich diesem unterzieht, wirksam ist, um die Augentransplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern, vor, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem wie oben stehend definiert für die Verringerung oder Verhinderung von Augentransplantatabstoßung bei Einbringung in das Auge des Individuums beschaffen ist.

Arten zur Ausführung der Erfindung

Definitionen

[0011] Ein "Augentransplantationsverfahren", wie hierin verwendet, bezieht sich auf jedwedes Transplantationsverfahren, welches im Auge durchgeführt wird. Nichteinschränkende Beispiele von Augentransplantationsverfahren schließen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, retinales-Pigment-Epithel-(RPE)-Transplantation und Hornhauttransplantation ein. Es schließt Autotransplantat-, Allotransplantat- und Xenotransplantat-Transplantationsverfahren ein.

[0012] "Immunsuppressives Mittel", "Mittel", "immunsuppressiver Arzneistoff" und "Arzneistoff" werden hierin austauschbar verwendet und beziehen sich auf ein beliebiges Mittel, welches eine Immunantwort gegen das transplantierte Gewebe im Anschluss an ein Transplantationsverfahren inhibiert oder verhindert.

[0013] Die Mittel sind Dexamethason, Cyclosporin A, Azathioprin, Brequinar, Gusperimus, 6-Mercaptopurin, Mizoribin, Rapamycin, Tacrolimus (FK-506), Folsäure-Analoga (z. B. Denopterin, Edatrexat, Methotrexat, Piritrexim, Pteropterin, Tomudex®, Trimetrexat), Purinanaloga (z. B. Cladribin, Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin, Thiaguanin), Pyrimidinanaloga (z. B. Ancitabin, Azacitidin, 6-Azaauridin, Carmofur, Cytarabin, Doxifluridin, Emitefur, Enocitabin, Floxuridin, Gemcitabin, Tegafur), Fluocinolon, Triaminolon, Anecortavacetat, Fluormetholon, Medryson und Prednisolon.

[0014] Ein "Implantat" und ein "Arzneistoffabgabesystem" werden hierin austauschbar verwendet und beinhalten eine beliebige bioerosionsfähige Vorrichtung zur Implantation in das Auge, welche zur Abgabe eines therapeutischen Spiegels an Arzneistoff an das Auge in der Lage ist.

[0015] "Implantieren", "Einbringen" und "Einführen" werden in diesem Patent gleichwertig verwendet und bedeuten, ein Objekt an der gewünschten Stelle durch eine beliebige Methode einzubringen, welche fähig ist, das Objekt an dieser Stelle einzubringen.

[0016] Mit "therapeutischer Spiegel" ist ein Spiegel an Arzneistoff gemeint, welcher ausreichend ist, um das Ausmaß der Transplantatabstoßung in dem Auge zu verhindern, zu inhibieren oder zu verringern.

[0017] Der Begriff "bioerosionsfähiges Polymer" bezieht sich auf Polymere, welche sich in vivo zersetzen, wobei die Erosion des Polymeren über die Zeit erforderlich ist, um die Abgabekinetik des Mittels gemäß der Erfindung zu erzielen. Genauer gesagt sind Hydrogele, wie Methylzellulose, welche dahingehend wirken, das Arzneimittel durch Polymerquellung abzugeben, spezifisch von dem Begriff "bioerosionsfähiges Polymer" ausgenommen. Die Begriffe "bioerosionsfähig" und "bioabbaubar" sind gleichwertig und werden in diesem Patent austauschbar verwendet.

[0018] Ein "Individuum" ist ein Wirbeltier, vorzugsweise ein Säuger, weiter bevorzugt ein Mensch. Säuger schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Menschen, Nagetiere, Sporttiere und Haustiere, wie Ratten, Hunde und Pferde ein.

Verfahren zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung

[0019] Intraokulare immunsuppressive Arzneistoffabgabesysteme, welche aus einer bioerosionsfähigen Polymermatrix hergestellt sind, werden vorgesehen, welche Arzneistoffbeladungen über verschiedene programmierte Zeitdauern abgeben können. Bei Einführung in das Auge stellen diese Arzneistoffabgabesysteme the-

rapeutische Spiegel an immunosuppressivem Mittel zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung bereit.

[0020] Ein Verfahren zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung in dem Auge eines Individuums wird beschrieben, welches Folgendes umfasst: Durchführen eines Augentransplantationsverfahrens; und Implantieren eines bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesystems in das Auge, welches ein immunosuppressives Mittel und ein bioerosionsfähiges Polymer umfasst.

[0021] Es wird ein Verfahren zum Verringern oder Verhindern von Transplantatabstoßung im Auge eines Individuums beschrieben, umfassend: Durchführen eines Augentransplantationsverfahrens; und Implantieren eines festen Körpers in das Auge, wobei der Körper Teilchen eines immunosuppressiven Mittels, eingeschlossen innerhalb eines bioerosionsfähigen Polymers, umfasst, wodurch das Mittel aus dem Körper durch Erosion des Polymers abgegeben wird.

[0022] Augentransplantationsverfahren, welche mit diesen Verfahren angewandt werden können, schließen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, Hornhauttransplantation und RPE-Transplantation ein. Verfahren zur Ausführung dieser Transplantationsverfahren sind im Fachgebiet gut bekannt. Verfahren zur Ausführung von RPE-Transplantaten sind beispielsweise beschrieben in den U.S.-Patenten Nr. 5 962 027, 6 045 791 und 5 941 250 und in Eye Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. März 1997; 235(3): 149 – 58; Biochem. Biophys. Res. Commun., 24. Februar 2000; 268(3): 842 – 6; Ophthalmic Surg., Feb. 1991; 22(2): 102 – 8. Verfahren zur Ausführung von Hornhauttransplantationen sind beispielsweise beschrieben in U.S.-Patent Nr. 5 755 785, und in Eye 1995; 9 (Pt 6 Su): 6 – 12; Curr. Opin. Ophthalmol., August 1992; 3 (4): 473 – 81; Ophthalmic Surg. Lasers, April 1998; 29(4): 305 – 8; Ophthalmology, April 2000; 107 (4): 719 – 24; und Jpn. J. Ophthalmol., Nov. – Dez. 1999; 43 (6): 502 – 8. Beispielhafte Verfahren für Hornhaut- und RPE-Transplantation in Tiermodellen werden nachstehend in den Beispielen 1, 4 und 5 beschrieben. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Augentransplantationsverfahren eine Hornhauttransplantation. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist das Augentransplantationsverfahren ein RPE-Vorgehen.

[0023] Das Arzneistoffabgabesystem kann an verschiedenen Stellen im Auge, abhängig von der Größe, Gestalt und Formulierung des Implantats, dem Typ des Transplantationsverfahrens, etc. implantiert werden. Geeignete Stellen schließen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, die anteriore Kammer, das anteriore Segment, die posteriore Kammer, das posteriore Segment, die Glaskörperhöhle, den suprachoroidalen Raum, die Subkonjunktiva, episkleral, intrakorneal, epikorneal und die Sklera ein. Das Arzneistoffabgabesystem wird vorzugsweise in die anteriore Kammer des Auges eingebracht. Das Arzneistoffabgabesystem wird vorzugsweise in der Glaskörperhöhle eingebracht.

[0024] Die Implantate können durch eine Vielzahl von Verfahren in das Auge eingeführt werden, einschließlich Einbringung mittels Pinzette oder mittels Trokar im Anschluss an das Vornehmen eines Einschnitts in die Sklera (beispielsweise eines Einschnitts von 2 – 3 mm) oder eine andere geeignete Stelle. In manchen Fällen kann das Implantat in der Lage sein, mittels Trokar ohne Vornehmen eines separaten Einschnitts, jedoch anstatt dessen durch Einstanzen eines Loches direkt in das Auge mit dem Trokar eingebracht zu werden. Das Einbringungsverfahren kann die Arzneistoffabgabekinetik beeinflussen. Beispielsweise kann das Implantieren der Vorrichtung in den Glaskörper mit einem Trokar zur tieferen Einbringung der Vorrichtung innerhalb des Glaskörpers als eine Einbringung mittels Pinzette führen, was dazu führen kann, dass das Implantat näher am Rand des Glaskörpers liegt. Die Lokalisierung der implantierten Vorrichtung kann die Konzentrationsgradienten an Arzneistoff, welche die Vorrichtung umgeben, beeinflussen und somit die Abgabegeschwindigkeiten beeinflussen (z. B. kann eine Vorrichtung, welche näher am Rand des Glaskörpers eingebracht ist, zu einer langsameren Abgaberate führen).

[0025] Das U.S.-Patent Nr. 5 869 079 beschreibt weiterhin Stellen für intraokulare Implantate und Verfahren zur Einführung (siehe insbesondere Spalten 6 – 7).

[0026] Das Implantat kann das immunosuppressive Mittel mindestens etwa 5 Tage lang abgeben. Das Implantat kann das immunosuppressive Mittel während mindestens etwa einer Woche, mindestens etwa 2 Wochen, mindestens etwa 3 Wochen, mindestens etwa vier Wochen, mindestens etwa fünf Wochen, mindestens etwa sechs Wochen, mindestens etwa sieben Wochen, mindestens etwa acht Wochen, mindestens etwa neun Wochen, mindestens etwa 10 Wochen, mindestens etwa 11 Wochen oder mindestens etwa 12 Wochen, abgeben. Die bevorzugte Dauer der Arzneistoffabgabe kann durch den Typ des Transplantats, die medizinische Vorgeschichte des Patienten etc. bestimmt werden. Eine Arzneistoffabgabe kann bis zu 6 Monate lang oder ein Jahr oder länger erfolgen. Mehr als ein Implantat kann aufeinander folgend in den Glaskörper implantiert

werden, um Arzneistoffkonzentrationen während noch längerer Dauern aufrechtzuerhalten. Mehr als ein Implantat kann aufeinander folgend in das Auge implantiert werden, um therapeutische Arzneistoffkonzentrationen während längerer Zeitdauern aufrechtzuerhalten. Die gleichzeitig in unserem Besitz stehende U.S.-Patentanmeldung Serien-Nr. 09/693 008 mit dem Titel "Methods For Treating Inflammation-Mediated Conditions of the Eye", von Wong et al., welches am 20. Oktober 2000 eingereicht wurde, beschreibt ferner Implantate und Verfahren zur Herstellung der Implantate, welche besondere Arzneistoffkonzentrationen für programmierte verlängerte Zeitdauern erzielen und aufrechterhalten können.

[0027] Die Verfahren werden vorzugsweise an Wirbeltieren, vorzugsweise Säugern, stärker bevorzugt einem Menschen ausgeführt. Säuger schließen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, Menschen, Nagetiere, Sporttiere und Haustiere, wie Ratten, Hunde und Pferde, ein.

Implantate

[0028] Die Formulierung der Implantate zur Verwendung in der Erfindung kann gemäß des bevorzugten Arzneistoffabgabeprofils, des verwendeten jeweiligen immunosuppressiven Mittels, des Transplantationsverfahrens, der medizinischen Vorgeschichte des Patienten und anderer Faktoren, welche die Formulierung betreffen, variieren.

[0029] Die Implantate der Erfindung werden mit Teilchen des immunosuppressiven Mittels, welches mit der bioerosionsfähigen Polymermatrix assoziiert ist, formuliert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das immunosuppressive Mittel innerhalb der bioerosionsfähigen Polymermatrix eingeschlossen. Ohne durch eine Theorie gebunden zu sein, stellen wir die Hypothese auf, dass die Abgabe des Mittels durch Erosion des Polymeren, gefolgt von Exposition von zuvor eingeschlossenen Mittel-Teilchen an das Auge und anschließende Auflösung und Abgabe des Mittels erreicht wird. Die durch diese Form von Arzneistoffabgabe erzielte Abgabekinetik ist unterschiedlich von jener, welche durch Formulierungen erzielt wird, welche Arzneistoff durch Polymerquellung abgeben, wie bei Hydrogelen wie Methylzellulose. In jenem Fall wird der Arzneistoff nicht durch Polymererosion abgegeben, sondern durch Polymerquellung, wobei Arzneistoff abgegeben wird, wenn Flüssigkeit durch die exponierten Wege diffundiert. Die Parameter, welche die Abgabekinetik bestimmen können, schließen die Größe der Arzneistoffteilchen, die Wasserlöslichkeit des Arzneistoffs, das Verhältnis von Arzneistoff zu Polymer, das Herstellungsverfahren, den exponierten Oberflächenbereich und die Erosionsrate des Polymeren ein.

[0030] Das immunosuppressive Mittel wird aus der Gruppe gewählt, bestehend aus Dexamethason, Cyclosporin A, Azathioprin, Brequinar, Gusperimus, 6-Mercaptopurin, Mizoribin, Rapamycin, Tacrolimus (FK-506), Folsäureanalogen (z. B. Denopterin, Edatrexat, Methotrexat, Piritrexim, Pteropterin, Tomudex®, Trimetrexat), Purinanalogen (z. B. Cladribin, Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin, Thiaguanin), Pyrimidinanalogen (z. B. Ancitabin, Azacitidin, 6-Azauridin, Carmofur, Cytarabin, Doxifluridin, Emitefur, Enocitabin, Floxuridin, Gemcitabin, Tegafur), Fluocinolon, Triaminolon, Anecortavacetat, Fluormetholon, Medryson und Prednisolon. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das immunosuppressive Mittel Dexamethason. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem immunosuppressiven Mittel um Cyclosporin A. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das bioerosionsfähige Implantat mehr als ein immunosuppressives Mittel.

[0031] Die Implantate können ferner ein oder mehrere zusätzliche therapeutische Mittel, wie Antibiotika oder Antientzündungsmittel, umfassen. Spezifische Antibiotika beinhalten, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein:

Antibakterielle Antibiotika:

[0032] Aminoglycoside (z. B. Amikacin, Apramycin, Arbekacin, Bambermycine, Butirosin, Dibekacin, Dihydrostreptomycin, Fortimicin(e), Gentamicin, Isepamicin, Kanamycin, Micronomicin, Neomycin, Neomycinundecylenat, Netilmicin, Paromomycin, Ribostamycin, Sisomicin, Spectinomycin, Streptomycin, Tobramycin, Trospectomycin), Amphenicole (z. B. Azidamfenicol, Chloramphenicol, Florfenicol, Thiamphenicol), Ansamycine (z. B. Rifamid, Rifampin, Rifamycin sv, Rifapentin, Rifaximin), β -Lactame (z. B. Carbacepheme (z. B. Loracarbef), Carbapeneme (z. B. Biapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem), Cephalosporine (z. B. Cefaclor, Cefadroxil, Cefamandol, Cefatrizin, Cefazedon, Cefazolin, Cefcapen-Pivoxil, Cefclidin, Cefdinir, Cefditoren, Cefepim, Cefetamet, Cefixim, Cefmenoxim, Cefodizim, Cefonicid, Cefoperazon, Ceforanid, Cefotaxim, Cefotiam, Cefozopran, Cefpimizol, Cefpiramid, Cefpirom, Cepodoxim-Proxetil, Cefprozil, Cefroxadin, Cefsulodin, Ceftazidim, Cefteteram, Ceftazol, Ceftibuten, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefuzonam, Cephacetril-Natrium, Cephalalexin, Cephaloglycin, Cephaloridin, Cephalosporin, Cephalothin, Cephapirin-Natrium, Cephradin,

Pivcefalexin), Cephamycine (z. B. Cefbuperazon, Cefmetazol, Cefminox, Cefotetan, Cefoxitin), Monobactame (z. B. Aztreonam, Carumonam, Tigemonam), Oxacepheme, Flomoxef, Moxalactam), Penicilline (z. B. Amdinocillin, Amdinocillin-Pivoxil, Amoxicillin, Ampicillin, Apalcillin, Aspoxicillin, Azidocillin, Azlocillin, Bacampicillin, Benzylpenicillinsäure, Benzylpenicillin-Natrium, Carbenicillin, Carindacillin, Clometocillin, Cloxacillin, Cyclacillin, Dicloxacillin, Epicillin, Fenbenicillin, Floxacillin, Hetacillin, Lenampicillin, Metampicillin, Methicillin-Natrium, Mezlocillin, Nafcillin-Natrium, Oxacillin, Penamecillin, Penethamathydroiodid, Penicillin-g-benethamin, Penicillin-g-benzathin, Penicillin-g-benzhydrylamin, Penicillin-g-Calcium, Penicillin-g-Hydrabamin, Penicillin-g-Kalium, Penicillin-g-Procain, Penicillin n, Penicillin o, Penicillin v, Penicillin-v-Benzathin, Penicillin-v-Hydrabamin, Penimepicyclin, Phenethicillin-Kalium, Piperacillin, Pivampicillin, Propicillin, Quinacillin, Sulbenicillin, Sultamicillin, Talampicillin, Temocillin, Ticarcillin), andere (z. B. Ritipenem), Lincosamide (z. B. Clindamycin, Lincomycin), Macrolide (z. B. Azithromycin, Carbomycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, Erythromycin-Acistrat, Erythromycinestolat, Erythromynglucoheptonat, Erythromycinlactobionat, Erythromycinpropionat, Erythromycinstearat, Josamycin, Leucomycine, Midecamycine, Miokamycin, Oleandomycin, Primycin, Rokitamycin, Rosaramicin, Roxithromycin, Spiramycin, Troleandomycin), Polypeptide (z. B. Amphomycin, Bacitracin, Capreomycin, Colistin, Enduracidin, Enviomycin, Fusafungin, Gramicidin s, Gramicidin(e), Mikamycin, Polymyxin, Pristinamycin, Ristocetin, Teicoplanin, Thiostrepton, Tuberactinomycin, Tyrocidin, Tyrothricin, Vancomycin, Viomycin, Virginiamycin, Zink-Bacitracin), Tetracycline (z. B. Apicyclin, Chlortetracyclin, Clomocyclin, Demeclocyclin, Doxycyclin, Guamecyclin, Lyme cyclin, Meclocyclin, Methacyclin, Minocyclin, Oxytetracyclin, Penimepicyclin, Pipacyclin, Rolitetracyclin, Sancyclin, Tetracyclin), und Andere (z. B. Cycloserin, Mupirocin, Tuberin).

Synthetische Antibakterien-Mittel:

[0033] 2,4-Diaminopyrimidine (z. B. Brodimoprim, Tetroxoprim, Trimethoprim), Nitrofurane (z. B. Furaltadon, Furazolumchlorid, Nifuraden, Nifuratel, Nifurfolin, Nifurpirinol, Nifurprazin, Nifurtinol, Nitrofurantoin), Chinolone und Analoge (z. B. Cinoxacin, Ciprofloxacin, Clinafloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Flumechin, Grepafloxacin, Iomefloxacin, Miloxacin, Nadifloxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Oxolinsäure, Pazufloxacin, Pefloxacin, Pipemidinsäure, Piromidinsäure, Rosoxacin, Rufloxacin, Sparfloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Trovafloxacin), Sulfonamide (z. B. Acetylsulfamethoxy-pyrazin, Benzylsulfamid, Chloramin-b, Chloramin-t, Dichloramin-t, n²-Formylsulfisomidin, n⁴-β-d-Glucosylsulfanilamide, Mafenid, 4'-(Methylsulfamoyl)sulfanilamid, Noprylsulfamid, Phthalylsulfacetamid, Phthalylsulfathiazol, Salazosulfadimidin, Succinylsulfathiazol, Sulfabenzamid, Sulfacetamid, Sulfachlorpyridazin, Sulfachrysoidin, Sulfacytin, Sulfadiazin, Sulfadicramid, Sulfadimethoxin, Sulfadoxin, Sulfaethidol, Sulfaguanidin, Sulfaguanol, Sulfalen, Sulfaloxinsäure, Sulfamerazin, Sulfameter, Sulfamethazin, Sulfamethizol, Sulfamethomidin, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxy-pyridazin, Sulfametrol, Sulfamidochrysoidin, Sulfamoxol, Sulfanilamid, 4-Sulfanilamidosalicylsäure, n⁴-Sulfanilylsulfanilamid, Sulfanilylharnstoff, n-Sulfanilyl-3,4-xylamid, Sulfanitran, Sulfaperin, Sulfaphenazol, Sulfaproxylin, Sulfapyrazin, Sulfapyridin, Sulfasomizol, Sulfasymazin, Sulfathiazol, Sulfathioharnstoff, Sulfatolamid, Sulfisomidin, Sulfisoxazol), Sulfone (z. B. Acedapson, Acediasulfon, Acetosulfon-Natrium, Dapson, Diathymosulfon, Glucosulfon-Natrium, Solasulfon, Succisulfon, Sulfanilinsäure, p-Sulfanilylbenzylamin, Sulfoxon-Natrium, Thiazolsulfon) und andere (z. B. Clofoctol, Hexedin, Methenamin, Methenamin-anhydromethylen-citrat, Methenaminhippurat, Methenaminmandelat, Methenaminsulfosalicylat, Nitroxolin, Taurolidin, Xibornol).

Antipilz-Antibiotika:

[0034] Polyene (z. B. Amphotericin b, Candicidin, Dermostatin, Filipin, Fungichromin, Hachimycin, Hamycin, Lucensomycin, Mepartricin, Natamycin, Nystatin, Pecilocin, Perimycin), Andere (z. B. Azaserin, Griseofulvin, Oligomycine, Neomycin-Undecylenat, Pyrrolnitrin, Siccanin, Tubercidin, Viridin).

Synthetische Antipilzmittel:

[0035] Allylamine (z. B. Butenafin, Naftifin, Terbinafin), Imidazole (z. B. Bifonazol, Butoconazol, Chlordantoin, Chlormidazol, Cloconazol, Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Fenticonazol, Flutrimazol, Isoconazol, Ketconazol, Ianoconazol, Miconazol, Omoconazol, Oxiconazolnitrat, Sertaconazol, Sulconazole, Tioconazol), Thio-carbamate (z. B. Tolciclat, Tolindat, Tolnaftat), Triazole (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Saperconazol, Terconazol), Andere (z. B. Acrisorcin, Amorolfen, Biphenamin, Bromsalicylchloranilid, Buclosamid, Calciumpropionat, Chlorphenesin, Ciclopirox, Cloxychin, Coparaffinat, Diamthazoldihydrochlorid, Exalamid, Flucytosin, Halethazol, Hexetid, Ioflucarban, Nifuratel, Kaliumjodid, Propionsäure, Pyrithion, Salicylanilid, Natriumpropionat, Sulfbentin, Tenonitrozol, Triacetin, Ujotion, Undecylensäure, Zinkpropionat).

des Transplantationsverfahrens und dergleichen variieren. Charakteristika der Polymere werden Bioabbaubarkeit an der Stelle der Implantation, Kompatibilität mit dem Mittel von Interesse, Leichtigkeit der Einkapselung, Wasserunlöslichkeit und dergleichen beinhalten. Vorzugsweise wird die polymere Matrix nicht vollständig abgebaut werden, bis die Arzneistofflast abgegeben worden ist. Das Polymer wird üblicherweise mindestens etwa 10, noch üblicher mindestens etwa 20 Gewichtsprozent des Implantats ausmachen. In einer Ausführungsform umfasst das Implantat mehr als ein Polymer.

[0041] Bioabbaubare polymere Zusammensetzungen, welche verwendet werden können, können organische Ester oder Ether sein, welche beim Abbau zu physiologisch annehmbaren Abbauprodukten, einschließlich der Monomere, führen. Anhydride, Amide, Orthoester oder dergleichen können, an sich oder in Kombination mit anderen Monomeren, Anwendung finden. Bei den Polymeren kann es sich um Kondensationspolymere handeln. Die Polymere können vernetzt oder nicht-vernetzt, üblicherweise nicht mehr als geringfügig vernetzt, im Allgemeinen zu weniger als 5 %, üblicherweise weniger als 1 % vernetzt sein. Großteils werden die Polymere, neben Kohlenstoff und Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff, insbesondere Sauerstoff einschließen. Der Sauerstoff kann als Oxy, z. B. Hydroxy oder Ether, Carbonyl, z. B. Nicht-Oxo-Carbonyl, wie Carbonsäureester, und dergleichen vorhanden sein. Der Stickstoff kann als Amid, Cyan und Amino vorhanden sein. Die bioabbaubaren Polymere, welche in Heller, 'Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery' in: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Band 1, CRC Press, Boca Raton, FL (1987), dargestellt sind, können verwendet werden.

[0042] Von besonderem Interesse sind Polymere von hydroxylaliphatischen Carbonsäuren, entweder Homo- oder Copolymere, und Polysaccharide. Unter den Polyestern von Interesse eingeschlossen sind Polymere von D-Milchsäure, L-Milchsäure, racemischer Milchsäure, Glycolsäure, Polycaprolacton und Kombinationen hiervon. Durch Verwendung des L-Lactats oder D-Lactats wird ein Polymer mit langsamem Bioabbau erreicht, wohingegen der Abbau bei dem Racemat wesentlich beschleunigt wird. Copolymere von Glycol- und Milchsäure sind von besonderem Interesse, wo die Rate des biologischen Abbaus durch das Verhältnis von Glycol- zu Milchsäure reguliert wird. Der Prozentgehalt an Polymilchsäure in dem Polymilchsäure-Polyglycolsäure(PLGA)-Copolymer kann 0 – 100 %, vorzugsweise etwa 15 – 85 %, stärker bevorzugt etwa 35 – 65 % betragen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird ein 50/50-PLGA-Copolymer verwendet. Das am schnellsten abgebaute Copolymer besitzt ungefähr gleiche Mengen an Glycol- und Milchsäure, wobei jedes der beiden Homopolymere resistenter gegen den Abbau ist. Das Verhältnis von Glycolsäure zu Milchsäure wird auch die Sprödigkeit des Implantats beeinflussen, wobei ein flexibleres Implantat für größere Geometrien wünschenswert ist. Die Größe der Polymerteilchen beläuft sich vorzugsweise auf einen Durchmesser von etwa 1 – 100 µm, stärker bevorzugt etwa 5 – 50 µm Durchmesser, stärker bevorzugt etwa 9 – 12 µm Durchmesser, noch stärker bevorzugt etwa 10 µm Durchmesser.

[0043] Unter die Polysaccharide von Interesse zählen Calciumalginat und funktionalisierte Zellulosen, insbesondere Carboxymethylzelluloseester, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie bioabbaubar und wasserunlöslich sind und ein Molekulargewicht von etwa 5 kD bis 500 kD aufweisen, etc. In einer Ausführungsform umfasst das Implantat Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC).

[0044] Zusätzliche Freisetzungsmulatoren, wie diejenigen, welche im U.S.-Patent Nr. 5 869 079 beschrieben werden, sind nicht in den Implantaten eingeschlossen.

[0045] Andere Mittel können in der Formulierung für eine Vielzahl von Zwecken angewandt werden. Zum Beispiel können Puffermittel und Konservierungsstoffe eingesetzt werden. Wasserlösliche Konservierungsstoffe, welche verwendet werden können, schließen Natriumbisulfit, Natriumbisulfat, Natriumthiosulfat, Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal, Phenylquecksilber(II)-acetat, Phenylquecksilber(II)-nitrat, Methylparaben, Polyvinylalkohol und Phenylethylalkohol ein. Diese Mittel können in individuellen Mengen von etwa 0,001 bis etwa 5 Gew.-% und vorzugsweise etwa 0,01 bis etwa 2 Gew.-% vorhanden sein. Geeignete wasserlösliche Puffermittel, welche angewandt werden können, sind Natriumcarbonat, Natriumborat, Natriumphosphat, Natriumacetat, Natriumbicarbonat etc., wie sie von der FDA für den gewünschten Verabreichungsweg zugelassen sind. Diese Mittel können in ausreichenden Mengen vorhanden sein, um einen pH-Wert des Systems zwischen 2 und 9 und vorzugsweise von 4 bis 8 aufrecht zu halten. Als solches, kann das Puffermittel soviel wie 5 %, bezogen auf Gewicht-zu-Gewicht, der Gesamtzusammensetzung ausmachen. Elektrolyte, wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid, können ebenfalls in der Formulierung eingeschlossen sein. Wo das Puffermittel oder der Enhancer hydrophil ist, kann er auch als ein Abgabebesleuniger wirken. Hydrophile Additive wirken, um die Abgaberate durch raschere Auflösung des die Arzneistoffteilchen umgebenden Materials zu erhöhen, was den Oberflächenbereich des exponierten Arzneistoffs erhöht, wodurch die Rate der Arzneistoff-Bioerosion erhöht wird. In ähnlicher Weise löst sich ein hydrophobes Pufferungsmittel oder Enhancer langsamer auf, wo-

durch die Exposition von Arzneistoffteilchen verlangsamt wird, und wodurch die Rate der Arzneistoff-Bioerosion verlangsamt wird.

[0046] Die Anteile an immunsuppressiven Mittel, Polymer und jeglichen anderen Modifizierern können empirisch durch Formulieren mehrerer Implantate mit variierenden Anteilen bestimmt werden. Ein USP-zugelassenes Verfahren für einen Auflösungs- oder Abgabetest kann angewandt werden, um die Rate der Abgabe zu messen (USP 23; NF 18 (1995) S. 1790 – 1798). Unter Anwendung des "Infinite-Sink-Verfahrens" bzw. Verfahrens mit unbegrenztem Abfluss wird beispielsweise eine abgewogene Probe des Arzneistoffabgabesystems zu einem abgemessenen Volumen einer Lösung, welche 0,9 % NaCl in Wasser enthält, zugegeben, wobei das Lösungsvolumen ein derartiges sein wird, dass die Arzneistoffkonzentration nach der Freisetzung bei weniger als 5 % Sättigung liegt. Die Mischung wird bei 37°C gehalten und langsam gerührt, um die Implantate in Suspension zu halten. Das Auftreten des gelösten Arzneistoffs als Funktion der Zeit kann durch verschiedene im Fachgebiet bekannte Verfahren verfolgt werden, wie z. B. spektrophotometrisch, durch HPLC, Massenspektroskopie etc., bis die Absorption konstant wird oder bis mehr als 90 % des Arzneistoffs abgegeben worden sind.

[0047] Die Abgabekinetiken der Arzneistoffabgabesysteme der Erfindung hängen teilweise von dem Oberflächenbereich der Implantate ab. Ein größerer Oberflächenbereich exponiert mehr Polymer an das Auge, wodurch eine raschere Erosion und Auflösung der Arzneistoffteilchen, welche von dem Polymer eingeschlossen sind, verursacht werden. Die Größe und die Form des Implantats können verwendet werden, um die Rate der Freisetzung, die Dauer der Behandlung und die Arzneistoffkonzentration an der Stelle der Implantation zu regulieren. Größere Implantate werden eine proportional größere Dosis abgeben, können jedoch, abhängig von dem Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis, eine langsamere Abgabegeschwindigkeit aufweisen. Die Implantate können Teilchen, Blätter, Pflaster, Plättchen, Filme, Scheiben, Fasern, Mikrokapseln und dergleichen sein und können von jeglicher Größe und Gestalt sein, welche mit der ausgewählten Einbringungsstelle verträglich ist, solange die Implantate die gewünschte Abgabekinetik aufweisen. Vorzugsweise wird das einzubringende Implantat als ein Einzelteilchen formuliert. Vorzugsweise wird das Implantat im Anschluss an die Implantation nicht von der Einbringungsstelle hinwegwandern. Die obere Grenze für die Implantatgröße wird durch solche Faktoren bestimmt, wie den gewünschten Abgabekinetiken, der Lokalisation des Implantats im Auge, der Toleranz hinsichtlich des Implantats, den Größenbeschränkungen bei der Insertion, der Leichtigkeit der Handhabung etc. Zum Beispiel ist die Glaskörperkammer in der Lage, relativ große Implantate von variierenden Geometrien mit Durchmessern von 1 bis 3 mm aufzunehmen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Implantat ein zylindrisches Pellet (z. B. Stäbchen) mit Abmessungen von etwa 2 mm × 0,75 mm Durchmesser. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist das Implantat ein zylindrisches Pellet (z. B. Stäbchen) mit Abmessungen von etwa 1 mm × 380 µm Durchmesser. Die Implantate werden auch vorzugsweise wenigstens etwas flexibel sein, sodass sowohl die Insertion des Implantats in das Auge als auch die Aufnahme des Implantats erleichtert werden. Das Gesamtgewicht des Implantats beträgt vorzugsweise etwa 50 – 5000 µg, weiter bevorzugt etwa 100 – 1000 µg. In einer Ausführungsform beläuft sich das Implantat auf etwa 500 µg. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt das Implantat etwa 1000 µg. In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform beläuft sich das Implantat auf etwa 120 µg. Das U.S.-Patent Nr. 5 869 079 beschreibt weiter bevorzugte Implantatgrößen für besondere Regionen des Auges sowie bevorzugte Größen für besondere Implantatformen.

[0048] In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein festes bioerosionsfähiges Implantat zur Verringerung oder Verhinderung einer Transplantatabstoßung im Auge vorgesehen, welches etwa 50 Gew.-% Dexamethason, etwa 15 Gew.-% Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC) und etwa 35 Gew.-% Polymilchsäure-Polyglykolsäure (PLGA) umfasst.

[0049] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird ein festes bioerosionsfähiges Implantat zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung im Auge vorgesehen, welches etwa 70 Gew.-% Dexamethason und etwa 30 Gew.-% Polymilchsäure-Polyglykolsäure (PLGA) umfasst.

[0050] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird ein festes bioerosionsfähiges Implantat zur Verringerung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung im Auge vorgesehen, welches etwa 50 Gew.-% Dexamethason und etwa 50 Gew.-% Polymilchsäure-Polyglykolsäure (PLGA) umfasst.

[0051] Der bevorzugte Hersteller von PLGA ist Boehringer Ingelheim, und die bevorzugten PLGA-Produkte sind Resomer RG 502 und Resomer RG 502H.

[0052] In einer bevorzugten Ausführungsform schließt das feste bioerosionsfähige Implantat etwa 50 Gew.-%

Dexamethason, etwa 15 Gew.-% Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC) und etwa 35 Gew.-% Resomer RG 502H-PLGA ein.

[0053] In einer bevorzugten Ausführungsform schließt das feste bioerosionsfähige Implantat etwa 60 Gew.-% Dexamethason, etwa 30 Gew.-% Resomer RG 502H-PLGA und etwa 10 Gew.-% Resomer RG 502-PLGA ein.

Verfahren zur Herstellung der Implantate

[0054] Es können verschiedene Techniken zur Herstellung der Implantate angewandt werden. Nützliche Techniken schließen Phasentrennungsverfahren, Grenzflächenverfahren, Extrusionsverfahren, Kompressionsverfahren, Formungsverfahren, Spitzgussverfahren, Heißpressverfahren und dergleichen ein.

[0055] Die Auswahl der Technik und die Manipulierung der zur Herstellung der Implantate eingesetzten Technik-Parameter können die Abgaberaten des Arzneistoffs beeinflussen. Raumtemperatur-Kompressionsverfahren führen zu einem Implantat mit vermischten diskreten Mikroteilchen von Arzneistoff und Polymer. Extrusionsverfahren führen zu Implantaten mit einer zunehmend homogeneren Verteilung des Arzneistoffs innerhalb des Polymeren, wenn die Produktionstemperatur erhöht wird. Bei Anwendung von Extrusionsverfahren werden das Polymer und der Arzneistoff so gewählt, dass sie bei den Temperaturen stabil sind, welche für die Herstellung erfordert werden, üblicherweise mindestens etwa 85 °C. Extrusionsverfahren verwenden Temperaturen von etwa 25 °C bis etwa 150 °C, weiter bevorzugt etwa 65 °C bis etwa 130 °C. Im Allgemeinen ergeben Kompressionsverfahren Implantate mit schnelleren Abgaberaten als Extrusionsverfahren, und höhere Temperaturen ergeben Implantate mit langsameren Abgaberaten.

[0056] In einer bevorzugten Ausführungsform werden Kompressionsverfahren angewandt, um die Implantate der Erfindung herzustellen. Vorzugsweise verwenden Kompressionsverfahren Drücke von 50 – 150 psi, stärker bevorzugt etwa 70 – 80 psi, noch stärker bevorzugt etwa 76 psi, und verwenden Temperaturen von etwa 0 °C bis etwa 115 °C, stärker bevorzugt etwa 25 °C. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform werden Extrusionsverfahren angewandt. Vorzugsweise werden durch Extrusionsverfahren hergestellte Implantate für das Arzneistoff/Polymer-Mischen auf einen Temperaturbereich von etwa 60 °C bis etwa 150 °C, vorzugsweise etwa 85 °C, vorzugsweise etwa 130 °C, während einer Zeitdauer von etwa 0 bis 1 Stunde, 0 bis 30 Minuten, 5 – 15 Minuten, vorzugsweise etwa 10 Minuten, vorzugsweise etwa 0 bis 5 Minuten, vorzugsweise etwa 1 Stunde, erwärmt. Bevorzugtermaßen werden die Implantate dann bei einer Temperatur von etwa 60 °C bis etwa 130 °C, vorzugsweise etwa 95 °C, bevorzugt etwa 85 °C, bevorzugtermaßen etwa 75 °C, extrudiert.

[0057] Das U.S.-Patent Nr. 4 997 652 beschreibt weiterhin geeignete Verfahren zur Herstellung der Implantate der Erfindung.

Kit für die Verabreichung der Implantate

[0058] Ein Kit zur Behandlung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung im Auge umfasst ein bioerosionsfähiges Arzneistoffabgabesystem, umfassend ein immunosuppressives Mittel und ein bioerosionsfähiges Polymer, wobei das Arzneistoffabgabesystem für die Implantation in das Auge ausgelegt ist. Der Kit kann auch Gebrauchsanweisungen einschließen.

[0059] Die bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesysteme, wie hierin beschrieben, sind geeignet zur Verwendung in den Kits. Vorzugsweise handelt es sich bei dem immunosuppressiven Mittel um Dexamethason.

[0060] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele beschrieben.

Beispiele

Beispiel 1. Effekt eines Dexamethason-Implantats in einem Tiermodell der penetrierenden Keratoplastie

[0061] Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, die Wirksamkeit von intraokularem Dexamethason mit verzögerter Freisetzung, welches in die anteriore Kammer des Rattenauges am Ende einer Hornhaut-Transplantationschirurgie implantiert worden war, zu bestimmen und sie mit der örtlichen Augentropfentherapie zu vergleichen. Das ungefähr 120 µg schwere Dexamethasonimplantat enthielt 15 % HPMC, 35 % PLGA und 50 % Dexamethason und wurde hergestellt und in vitro getestet, wie im U.S.-Patent Nr. 5 869 079 (siehe Beispiel 1) beschrieben, welches hierin als Bezugssteile in seiner Gesamtheit spezifisch einbezogen wird.

[0062] Um ein sehr hohes Risiko einer Hornhautabstoßung zu erzeugen, wurde ein Xenotransplantat-Modell gewählt. Maus-Hornhaut aus 12 Mäusen beiderlei Geschlechts wurde als Donorgewebe für Ratten verwendet.

[0063] Achtzehn Ratten beiderlei Geschlechts wurden in der Untersuchung verwendet. Sie wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Die 6 Tiere der Gruppe #1 erhielten eine Behandlung mit dem Dexamethason-Implantat, Gruppe #2 erhielt eine Behandlung mit örtlichem Steroid und Gruppe #3 war die Kontrollgruppe (ohne irgendeine Behandlung). Die Tiere wurden bis zu 8 Wochen lang überwacht. Nach der Tötung wurden die Augen zur histopathologischen Inspektion weitergeleitet.

Tabelle 1. Untersuchungs-Auslegung

Tier #	Gruppe #	Auge	Behandlung
1	1	OD	Dex.-Implantat
2	1	"	"
3	1	"	"
4	1	"	"
5	1	"	"
6	1	"	"
7	2	"	Dex.-Augentropfen
8	2	"	"
9	2	"	"
10	2	"	"
11	2	"	"
12	2	"	"
13	3	"	Kontrolle (keine Behandlung)
14	3	"	"
15	3	"	"
16	3	"	"
17	3	"	"
18	3	"	"

[0064] Vorratslösungen: 0,5 % Ophthain-Lösung, Euthasol-Lösung, Ketamin-HCl, Xylazin

TIER-PRÄPARATION UND CHIRURGISCHES VORGEHEN

[0065] Erhalten von Spender-Hornhäuten: Jede Maus wurde gewogen und betäubt. Während der Betäubung sammelte der Ophthalmologe alle Spender-Hornhaut-Knöpfe aus den Mäusen mit Hilfe einer Trephine. Nach dem Vorgehen wurden die Mäuse durch eine letale Dosis an Euthasol getötet.

[0066] Penetrierende Keratoplastie (PKP): Jede Ratte wurde gewogen und betäubt. Unter Verwendung einer 2,5-mm-Trephine wurde ein anfänglicher Einschnitt in der Mitte der Hornhaut vorgenommen. Der Einschnitt wurde unter Verwendung von Hornhautschere fertig gestellt. Die anteriore Kammer (AC) wurde unter Verwendung von balancierter Salzlösung (BSS) aufrecht erhalten. Der Spender-Hornhautknopf wurde an die Wirtshornhaut mit 8 unterbrochenen Nähten mit 11-0-Nylon angebracht. Vor dem Schließen der anterioren Kammer wurde das Dexamethason-Implantat in die AC der ersten 6 Tiere eingepflanzt.

[0067] Alle achtzehn Ratten überlebten das Vorgehen. Alle Augen wurden von einem Ophthalmologen mittels

Schlitzlampe untersucht, und alle Anzeichen einer Hornhautabstoßung (Neovaskularisierung, Ödem etc.) wurden aufgezeichnet.

[0068] In der Gruppe #2 erhielten alle Tiere jeden Tag 2 Tropfen Dexamethason-Augentropfen, bis die Abstoßung stattfand.

[0069] Basierend auf der klinischen Beobachtung fand eine Abstoßung von Hornhaut in der Gruppe #3 (Kontrolle) in den ersten wenigen Tagen nach dem chirurgischen Eingriff statt, und nach der ersten Woche waren 80 % der Spenderhornhäute abgestoßen, nach der zweiten Woche 100 %. Die Hornhäute zeigten eine starke Neovaskularisierung in den ersten wenigen Tagen, gefolgt von Hornhautödem und vollständiger Abstoßung. Die Gruppe #2 (örtliche Dexamethason-Augentropfen) wies ähnliche Anzeichen, wie in jener Gruppe beobachtet, mit einer gewissen Verzögerung auf. 20 % Hornhautabstoßung fand in der zweiten Woche statt, 50 % in der dritten Woche und 80 % in der sechsten Woche. Zur Zeit der Tötung (Woche 8) waren nur 20 % nicht vollständig abgestoßen.

[0070] Jedoch zeigten in der Gruppe #1, welche mit dem Dexamethason-Implantat behandelt worden war, die Hornhäute keinerlei Anzeichen von Abstoßung (Neovaskularisierung, Ödem). In allen Augen blieben die Hornhäute durchsichtig. Zum Ende der Untersuchung (Woche 8) belief sich das Transplantatüberleben auf 100 %.

[0071] Eine Histopathologie-Untersuchung bestätigte die klinischen Beobachtungen. In der Gruppe #3 wurde eine schwere Entzündung in der AC, dem Hornhaut-Endothel, des Weiteren im Stroma und in gewissem Maß im Epithel beobachtet. Die Hornhäute zeigten auch Ödeme aufgrund von zerstörten Endothelzellen.

[0072] In der Gruppe #2 wurden ähnliche Befunde beobachtet.

[0073] In der Gruppe #1 war die Entzündung durch das Dexamethason-Implantat vollkommen unterdrückt.

[0074] Der gesamte klinische und histologische Befund in dieser Untersuchung zeigte deutlich, dass intraokulares Dexamethason mit verzögerter Freisetzung eine Hornhautabstoßung in einem Hoch-Risiko-Xenotransplantat-Modell verhindern kann.

Beispiel 2: Herstellung und in vitro-Testen von bioerosionsfähigem 'Dexamethason-Posteriores-Segment'-Arzneistoffabgabesystem (DEX PS DDS®)

[0075] 2100 mg Dexamethason-Pulver (Upjohn) (Teilchengrößen geringer als 10 µm Durchmesser) wurden mit 900 mg 50/50 Polymilchsäure-Polyglycolsäure (PLGA) (Teilchengrößen ungefähr 9 – 12 µm Durchmesser) bei Umgebungstemperatur gemischt. Ein kleiner Teflon®-Schlauch wurde mit 900 – 1100 µg der oben stehenden Mischung gefüllt und direkt auf die Gießform-Höhlung eingebracht. Das Pulver wurde aus dem Schlauch in die Gießformhöhlung mit einem Draht aus nichtrostendem Stahl heraus gestoßen, und der Schlauch und der Draht wurden aus der Gießform entfernt. Das Pulver wurde unter Verwendung einer Tablettenpresse (ungefähr 76 psi) gepresst, mit dem Auswurf-Schalter ausgeworfen und mit einer Pinzette entnommen. Das resultierende Pellet war ungefähr 2 mm × 0,75 mm groß.

[0076] Die Abgabe von Dexamethason aus dem DEX PS DDS®-System wurde gemessen. Ein DDS bzw. Arzneistoffabgabesystem wurde in ein Glasgefäß eingebracht, welches mit Rezeptormedium gefüllt war (0,9 % NaCl in Wasser). Um „Infinite-Sink“-Bedingungen zu ermöglichen, wurde das Rezeptormediumvolumen so gewählt, dass die Konzentration nie über 5 % Sättigung hinausgehen würde. Um das Sekundärtransport-Phänomen zu minimieren, z. B. Konzentrationspolarisierung in der stehenden Grenzschicht, wurde das Glasgefäß in ein Schüttelwasserbad bei 37°C eingebracht.

[0077] Proben wurden für eine HPLC-Analyse aus dem Gefäß an definierten Zeitpunkten entnommen. Das HPLC-Verfahren war wie in USP 23(1995), S. 1791 – 1798, beschrieben beschaffen. Die Konzentrationswerte wurden verwendet, um die kumulativen Freisetzungsdaten zu berechnen, wie gezeigt in der Tabelle 2.

Tabelle 2. In vitro-Freisetzung von DEX PS DDS®

Tag	% Gesamtabgabe
1	10,1
2	16,4
7	39,4
14	55,5
21	69,3
28	80,7
35	88,1

[0078] Die Tabelle 2 zeigt eine fast lineare in vitro-Abgabe von Dexamethason über eine Zeitdauer von einem Monat hinweg.

Beispiel 3: In vivo-Testen von DEX PS DDS® in Kaninchen

[0079] Ein DEX PS DDS® pro Auge wurde in die Glaskörper von vier Kaninchen mit Pinzetten implantiert. Die in vivo-Dexamethasonkonzentrationen der Glaskörper in jedem der vier Augen wurden durch Glaskörper-Probenentnahme überwacht. Zum Beispiel betrugen am Tag 2 die gemessenen Konzentrationen 0,03 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,33 µg/ml und 0,19 µg/ml. Die Konzentrationen in jedem der vier Augen wurden an den Tagen 2, 7, 21, 28 und 35 gemessen; die durchschnittlichen Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Das Volumen von Kaninchenaugen beträgt ungefähr 60 – 70 % von demjenigen von menschlichen Augen.

Tabelle 3. In vivo-Konzentrationen von Dexamethason (mit Pinzette eingebrachtes DDS)

Tag	µg/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

[0080] Das gleiche DDS wurde in vivo in Kaninchen getestet, wobei das DDS mit einem Trokar in einer Tiefe von etwa 5 – 10 mm in den Glaskörper eingebracht wurde. Die Spiegel an Dexamethason in dem Glaskörper sind in der Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4. In vivo-Konzentrationen von Dexamethason (mit Trokar eingebrachtes DDS)

Probe ID	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Durchschnitt	Std.-Abw.
Stunden	Proben-Konz., µg/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

Tier#Tag	DDS-Gew.	Dex-Gew.	DEX µg/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				
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
Durchschnitt	985.17	694,43	1,46	3,44	0,24	0,65	0,59	2,16

*Konnte wegen ungenügender Probe nicht bestimmt werden

[0081] Die Daten zeigen, dass das DEX PS DDS® Dexamethason an den Glaskörper in Konzentrationen über 0,01 µg/ml während einer verlängerten Zeitdauer abgibt. Ferner zeigen die Daten, dass die Einbringung der Vorrichtung mittels Trokar zu viel höheren Spiegeln der Arzneistoffabgabe als bei Einbringung mit einer Pinzette führt, am wahrscheinlichsten aufgrund der tieferen Einbringung der Vorrichtung innerhalb des Glaskörpers. Die Daten bei zwei, vier, sechs und 24 Stunden in der Tabelle 4 zeigen einen anfänglichen Gipfel der Arzneistoffabgabe.

Beispiel 4: Herstellung und in vitro-Testen von 50/50-Dexamethason/PLGA-'Posterior-Segment'-Arzneistoff-abgabesystem

[0082] 2,5 g PLGA (Teilchengrößen ungefähr 9 – 12 µm Durchmesser) wurden in ein Mischgefäß eingebracht. Das Gefäß wurde zehn Minuten lang in den Ofen (130°C) gestellt. 2,5 g Dexamethason (Teilchengrößen geringer als ungefähr 10 µm Durchmesser) wurden in das Gefäß zugegeben, und das Gefäß wurde 10 Minuten lang in den Ofen zurückgestellt. Die PLGA/Dexamethason-Mischung wurde gut vermischt, das Gemisch wurde in einen Zylinder geladen, und Filamente mit einem Durchmesser von 650 – 790 µm wurden extrudiert. Die resultierenden Filamente wurden zu Längen von ungefähr 0,94 bzw. 1,87 mm für die 500-µg- bzw. 1000-µg-Formulierungen geschnitten.

[0083] Die Freisetzung von Dexamethason aus den 50/50-Dexamethason/PLGA-DDS-Formulierungen wurde gemessen. Ein DDS wurde in ein Glasgefäß gebracht, welches mit Rezeptormedium gefüllt war (0,9 % NaCl in Wasser). Um „Infinite-Sink“-Bedingungen zu ermöglichen, wurde das Rezeptormediumvolumen so gewählt, dass die Konzentration nie über 5 % Sättigung hinausgehen würde. Um Sekundärtransportphänomene zu minimieren, z. B. Konzentrationspolarisierung in der stehenden Grenzschicht, wurde das Glasgefäß in ein Schüttelwasserbad bei 37 °C eingebracht. Proben wurden für eine HPLC-Analyse aus dem Gefäß an definierten Zeitpunkten entnommen. Das HPLC-Verfahren war beschaffen, wie beschrieben in USP 23(1995), S. 1791 – 1798. Die Konzentrationswerte wurden verwendet, um die kumulativen Freisetzungsdaten zu berechnen, wie gezeigt in den Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5. In vitro-Abgabe von 50 % Dex-PS (0,5-mg-Formulierung)

50 %-Dex-PS-0,5-mg-System Wiederholungsansatz 1

Tag	Dex µg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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

50 %-Dex-PS-0,5-mg-System Wiederholungsansatz 2

Tag	Dex μg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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 Wiederholungsansatz 3

Tag	Dex μg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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

Tabelle 6. In vitro-Abgabe von 50 % Dex-PS (1-mg-Formulierung)

50 %-Dex-PS-1-mg-System Wiederholungsansatz 1

Tag	Dex μg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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 Wiederholungsansatz 2

Tag	Dex μg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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

Tag	Dex μg Abgabe/Tag	% Gesamtabgabe
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

Beispiel 5: In vivo-Testen von 1-mg-Formulierungen von 50/50 Dexamethason/PLGA in Kaninchen

[0084] Ein 1-mg-Formulierungs-DDS mit 50/50 Dexamethason/PLGA pro Auge wurde in den Glaskörper von 6 Kaninchen unter Verwendung eines Trokars eingepflanzt. Das DDS wurde in den Trokar geladen, ein Loch wurde durch die Sklera gestanzt, der Trokar wurde durch das Loch eingeführt, und der Trokar-Kolben wurde niedergedrückt, um das DDS in den Glaskörper einzubringen. Die in vivo-Dexamethasonkonzentrationen der Glaskörper wurden überwacht, wie gezeigt in der Tabelle 7.

Tabelle 7. In vivo-Dexamethasonkonzentration von Glaskörpern

Probe ID	5293-D	5295=D	5293-S	5295-S	5304-D	5306-D	5304-S	5306-S	Durchschnitt	Std.-Abw.
Stunden	Proben-Konz., µg/ml									
2	1,38	1,69							1,54	0,22
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

Tier #\Tag	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		
Durchschnitt	0,22	2,16	0,30	0,76	0,75

* Der hohe Spiegel beruhte auf einem chirurgischen Artefakt.

[0085] Die Daten zeigen, dass das 50/50-Dexamethason/PLGA-DSS Dexamethason in den Glaskörper in Konzentrationen über 0,01 µg/ml während einer verlängerten Zeitdauer abgibt. Die Daten bei zwei, vier, sechs und 24 Stunden in der Tabelle 7 zeigen eine anfängliche Spitze der Arzneistoffabgabe, und zwar aufgrund von Arzneistoff, welcher uneingekapselt von dem Abgabesystem vorliegt.

Patentansprüche

1. Verwendung bei der Herstellung eines bioerosionsfähigen Arzneistoffabgabesystems eines bioerosionsfähigen Polymers und eines Arzneistoffs, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem Teilchen des Arzneistoffs, welcher bei Freisetzung in ein Auge eines Individuums wirksam ist, das sich einem Augentransplantationsverfahren unterzogen hat oder sich diesem unterzieht, um die Augentransplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern, und ein bioerosionsfähiges Polymer umfasst und kein zugesetztes freigesetztes Modifizierungsmittel beinhaltet, wobei der Arzneistoff homogen über die Polymermatrix verteilt ist und ein immunosuppressives Mittel ist, bei dem es sich um Dexamethason, Cyclosporin A, Azathioprin, Brequinar, Gusperimus, 6-Mercaptopurin, Mizoribin, Rapamycin, Tacrolimus (FK-506), Denopterin, Edatrexat, Methotrexat, Piritrexim, Pteropterin, Raltitrexed, Trimetrexat, Cladribin, Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin, Thiaguanin, Ancitabin, Azacitidin, 6-Azauridin, Carmofur, Cyctarabin, Doxifluridin, Emitefur, Enocitabin, Floxuridin, Gemcitabin, Tegafur, Fluocinolol, Triaminolon, Anecortaveacetat, Fluormetholon, Medryson oder Prednisolon handelt, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem zur Verringerung oder Verhinderung der Augentransplantatabstoßung dient, wenn es in das Auge eines Individuums eingesetzt wird.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneistoff-Abgabesystem wirksam ist, wenn es in ein Auge

eines Individuums implantiert wird, das sich einem Augentransplantationsverfahren unterzogen hat oder sich diesem unterzieht, um den Arzneistoff im Auge über einen Zeitraum von mindestens etwa 3 Wochen in einer Menge freizusetzen, um die Augentransplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das immunsuppressive Mittel Dexamethason ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das immunsuppressive Mittel Cyclosporin A ist.
5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneistoffabgabesystem wirksam ist, wenn es in der Glaskörperhöhle des Auges eines Individuums eingepflanzt wird, das sich einem Augentransplantationsverfahren unterzogen hat oder sich diesem unterzieht, um die Augentransplantatabstoßung zu verringern oder zu verhindern.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Arzneistoff in dem Arzneistoffabgabesystem in einer Menge im Bereich von 10 bis 90 Gew.-% vorliegt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Arzneistoff in dem Arzneistoffabgabesystem in einer Menge im Bereich von 50 bis 80 Gew.-% vorliegt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das bioerosionsfähige Polymer ein Polyester ist.
9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das bioerosionsfähige Polymer ein Polymilchsäure-Polyglykolsäure-(PLGA)-Copolymer ist.
10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem im Wesentlichen aus Dexamethason und einem bioerosionsfähigen 50/50-PLGA-Polymer besteht, wobei das Dexamethason in einer Menge von 50 bis 70 Gew.-% vorliegt.
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das System 50 Gew.-% Dexamethason und 50 Gew.-% PLGA umfasst.
12. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das System 70 Gew.-% Dexamethason und 30 Gew.-% PLGA umfasst.
13. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei es sich bei dem Augentransplantationsverfahren um ein retinales-Pigment-Epithel-(RPE)-Transplantat oder um ein Hornhauttransplantat handelt.
14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem Augentransplantationsverfahren um ein RPE-Transplantat handelt.
15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei das Augentransplantat ein Hornhauttransplantat ist.
16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das bioerosionsfähige Arzneistoffabgabesystem für die Einsetzung in der Glaskörperhöhle des Auges angepasst ist.
17. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Individuum ein Mensch ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen