

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-529455(P2019-529455A)

【公表日】令和1年10月17日(2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-042

【出願番号】特願2019-515849(P2019-515849)

【国際特許分類】

A 6 1 K	9/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/26
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/34
A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/12
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/5575

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月23日(2020.9.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

加水分解により分解可能な粒子が埋め込まれたキセロゲルを含むデボ組成物であって、前記キセロゲルは、眼内液への曝露後に生分解性ハイドロゲルであり、前記ハイドロゲルは、加水分解により分解可能であり、前記加水分解により分解可能な粒子は、治療薬剤を含み、且つ生理液中で加水分解により分解して、眼疾患の治療に使用するための前記治療薬剤の制御放出を提供する、デボ組成物。

【請求項2】

前記眼疾患は、緑内障、高眼圧、前房出血、黄斑変性、囊胞様黄斑浮腫(CME)、糖尿病性黄斑浮腫(DME)、後部ぶどう膜炎、糖尿病性網膜症、老眼、白内障、網膜静脈閉塞症、又はぶどう膜炎を含む、請求項1に記載の使用のためのデボ組成物。

【請求項3】

前記治療薬剤は、トラボプロスト、プロスタグランдин類似体、難溶性プロスタグランдин類似体、抗血管新生薬、眼内圧降下剤、抗炎症薬、抗感染症薬、散瞳薬、抗癌薬、抗

V E G F 剤、V E G F R 1 遮断剤、V E G F R 2 遮断剤、V E G F R 3 遮断剤、抗 P D G F 剤、抗 P D G F - R 剤、P D G F R 遮断剤、抗血管新生剤、スニチニブ、E 7 0 8 0 、t a k e d a - 6 d 、チボザニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、バタラニブ、モテサニブ、マクロライド、シロリムス、エベロリムス、チロシンキナーゼ阻害剤、イマチニブ、ゲフィチニブ、トセラニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バタラニブ、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生素質、鎮痛薬、デキサメタゾン、モキシフロキサン、ネパフェナク、マクロライド、ラバマイシン、シロリムス、タクロリムス、リポ酸及び誘導体、又はステロール、オキシステロール及び関連する化合物を含む、請求項 1 又は 2 に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 4】

前記キセロゲルのマトリックスは、前記キセロゲルマトリックスの乾燥重量と、前記埋め込まれた加水分解により分解可能な粒子の乾燥重量との和の少なくとも 2 0 % である乾燥重量を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 5】

前記ハイドロゲルのマトリックスは、複数のアームの各々において加水分解により分解可能な結合を含む 1 つ又は複数のマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体を共有結合的に架橋することによって形成され、それにより、前記ハイドロゲルの加水分解産物は、非毒性であり、及び前記ポリエチレングリコール前駆体から形成される前記マトリックスは、加水分解により分解されて、ヒドロキシル又はカルボキシル末端基で終端するアームを備えたマルチアーム型ポリエチレングリコール分子となる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 6】

前記マルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体の少なくとも 1 つは、5 0 k D a (M n ) 以下である分子量を有し、及び前記複数のアームの数は、少なくとも 4 である、請求項 5 に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 7】

前記キセロゲル及び / 又は前記少なくとも 1 つのマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体は、照射によって殺菌される、請求項 6 に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 8】

前記加水分解により分解可能な粒子及び / 又はデボ組成物は、照射によって殺菌される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 9】

2 5 ゲージ以下のニードルを用いて前眼房内に配置するためのサイズを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 10】

前記治療薬剤の制御放出は、1 0 日 ~ 2 年の期間で起こる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 11】

前記ハイドロゲルは、共有結合的に架橋されて前記ハイドロゲルを形成する少なくとも 1 つの親水性前駆体によって形成される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 12】

前記親水性前駆体は、それぞれ 5 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 ダルトン (M n ) である複数のアームを含む、請求項 1 1 に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 13】

前記加水分解により分解可能な粒子は、前記治療薬剤と、加水分解により分解可能な材料とを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の使用のためのデボ組成物。

#### 【請求項 14】

前記加水分解により分解可能な材料は、ポリ乳酸 (P L A ) 、ポリグリコール酸 (P G

A)、及びPLAとPGAとのコポリマーの1つ又は複数を含む、請求項13に記載の使用のためのデポ組成物。

【請求項15】

0.1~1000μlの容積を有する、請求項1~14のいずれか一項に記載の使用のためのデポ組成物。

【請求項16】

ロッドである、請求項1~15のいずれか一項に記載の使用のためのデポ組成物。

【請求項17】

加水分解により分解可能な粒子が埋め込まれたキセロゲルを含む複合デポであって、前記キセロゲルは、眼内液への曝露後に生分解性ハイドロゲルであり、前記ハイドロゲルは、加水分解により分解可能であり、前記加水分解により分解可能な粒子は、治療薬剤を含み、且つ生理液中で加水分解により分解して、前記治療薬剤の制御放出を提供する、複合デポ。

【請求項18】

前記キセロゲルのマトリックスは、前記キセロゲルマトリックスの乾燥重量と、前記埋め込まれた加水分解により分解可能な粒子の乾燥重量との和の少なくとも20%である乾燥重量を有する、請求項17に記載の複合デポ。

【請求項19】

前記ハイドロゲルのマトリックスは、複数のアームの各々において加水分解により分解可能な結合を含む1つ又は複数のマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体を共有結合的に架橋することによって形成され、それにより、前記ハイドロゲルの加水分解産物は、非毒性であり、及び前記1つ又は複数のマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体は、ヒドロキシル又はカルボキシル末端基で終端するアームを備えたマルチアーム型ポリエチレングリコール分子となるように加水分解により分解可能である、請求項17又は18に記載の複合デポ。

【請求項20】

前記マルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体の少なくとも1つは、50kDa(Mn)以下である分子量を有し、及び前記マルチアームの数は、少なくとも4である、請求項19に記載の複合デポ。

【請求項21】

前記薬剤の前記制御放出は、10日~2年の期間で起こる、請求項17~20のいずれか一項に記載の複合デポ。

【請求項22】

前記ハイドロゲルは、共有結合的に架橋されて前記ハイドロゲルを形成する少なくとも1つの親水性前駆体によって形成される、請求項17~21のいずれか一項に記載の複合デポ。

【請求項23】

前記加水分解により分解可能な粒子は、前記治療薬剤と、加水分解により分解可能な材料とを含む、請求項17~22のいずれか一項に記載の複合デポ。

【請求項24】

前記加水分解により分解可能な材料は、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、及びPLAとPGAとのコポリマーの1つ又は複数を含む、請求項23に記載の複合デポ。

【請求項25】

前記治療薬剤は、トラボプロスト、プロスタグラニン類似体、難溶性プロスタグラニン類似体、抗血管新生薬、眼内圧降下剤、抗炎症薬、抗感染症薬、散瞳薬、抗癌薬、抗VEGF剤、VEGFR1遮断剤、VEGFR2遮断剤、VEGFR3遮断剤、抗PDGF剤、抗PDGF-R剤、PDGFR遮断剤、抗血管新生剤、スニチニブ、E7080、takeeda-6d、チボザニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、バゾパニブ、アキチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、バタラニブ、モテサニブ、マクロライド、シロリ

ムス、エベロリムス、チロシンキナーゼ阻害剤、イマチニブ、ゲフィチニブ、トセラニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バタラニブ、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質、鎮痛薬、デキサメタゾン、モキシフロキサシン、ネパフェナク、マクロライド、ラパマイシン、シロリムス、タクロリムス、リポ酸及び誘導体、又はステロール、オキシステロール及び関連する化合物を含む、請求項 17 ~ 24 のいずれか一項に記載の複合デポ。

#### 【請求項 26】

眼疾患の治療に使用するための、請求項 17 ~ 25 のいずれか一項に記載の複合デポ。

#### 【請求項 27】

前記眼疾患は、緑内障、高眼圧、前房出血、黄斑変性、囊胞様黄斑浮腫（CME）、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、後部ぶどう膜炎、糖尿病性網膜症、老眼、白内障、網膜静脈閉塞症、又はぶどう膜炎を含む、請求項 26 に記載の複合デポ。

#### 【請求項 28】

前記治療薬剤は、トラボプロスト、プロスタグランジン類似体、難溶性プロスタグランジン類似体、抗血管新生薬、眼内圧降下剤、抗炎症薬、抗感染症薬、散瞳薬、抗癌薬、抗 VEGF 剤、VEGFR 1 遮断剤、VEGFR 2 遮断剤、VEGFR 3 遮断剤、抗 PDGF 剤、抗 PDGF - R 剤、PDGFR 遮断剤、抗血管新生剤、スニチニブ、E7080、takeda-6d、チボザニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、バタラニブ、モテサニブ、マクロライド、シロリムス、エベロリムス、チロシンキナーゼ阻害剤、イマチニブ、ゲフィチニブ、トセラニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バタラニブ、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質、鎮痛薬、デキサメタゾン、モキシフロキサシン、ネパフェナク、マクロライド、ラパマイシン、シロリムス、タクロリムス、リポ酸及び誘導体、又はステロール、オキシステロール及び関連する化合物を含む、請求項 27 に記載の複合デポ。

#### 【請求項 29】

加水分解により分解可能な粒子が埋め込まれたキセロゲルを含む複合デポであって、前記キセロゲルは、眼内液への曝露後に生分解性ハイドロゲルであり、前記ハイドロゲルは、加水分解により分解可能であり、前記加水分解により分解可能な粒子は、治療薬剤を含み、前記デポ組成物は、眼疾患の治療に使用するための前記治療薬剤の制御放出を提供するために前眼房内で配置するのに適しており、デポ残留物保持指数（IRR）は、0.5 ~ 2.0 であり、IRR は、前記デポの完全溶解までの時間を前記治療薬剤の 100 % の放出までの時間で割ったものである、複合デポ。

#### 【請求項 30】

前記ハイドロゲルは、少なくとも 2 の増加した送達時間の係数を提供し、前記係数は、リン酸緩衝食塩水中で前記加水分解により分解可能な粒子を懸濁させるのに十分な攪拌条件下においてインビトロで測定され、且つ前記ハイドロゲルの存在下における前記薬剤の 100 % 放出のための時間を、前記ハイドロゲルの非存在下における前記粒子からの前記薬剤の 100 % 放出のための時間で割ったものである、請求項 29 に記載の複合デポ。

#### 【請求項 31】

前記キセロゲルのマトリックスは、前記キセロゲルマトリックスの乾燥重量と、前記埋め込まれた加水分解により分解可能な粒子の乾燥重量との和の少なくとも 20 % である乾燥重量を有する、請求項 29 又は 30 に記載の複合デポ。

#### 【請求項 32】

前記ハイドロゲルのマトリックスは、複数のアームの各々において加水分解により分解可能な結合を含む 1 つ又は複数のマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体を共有結合的に架橋することによって形成され、それにより、前記ハイドロゲルの加水分解産物は、非毒性であり、及び前記ポリエチレングリコール前駆体から形成される前記マトリックスは、加水分解により分解されて、ヒドロキシル又はカルボキシル末端基で終端するアームを備えたマルチアーム型ポリエチレングリコール分子となる、請求項 29 ~ 31 のいず

れか一項に記載の複合デボ。

【請求項 3 3】

前記マルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体の少なくとも1つは、50kDa(Mn)以下である分子量を有し、及び前記複数のアームの数は、少なくとも4である、請求項32に記載の複合デボ。

【請求項 3 4】

前記キセロゲル及び／又は前記少なくとも1つのマルチアーム型ポリエチレングリコール前駆体は、照射によって殺菌される、請求項33に記載の複合デボ。

【請求項 3 5】

前記加水分解により分解可能な粒子は、照射によって殺菌される、請求項29～34のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 3 6】

前記複合デボは、照射によって殺菌される、請求項29～35のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 3 7】

前記複合デボは、25ゲージ以下のニードルを用いて前記前眼房内に配置される、請求項29～36のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 3 8】

前記治療薬剤の前記制御放出は、10日～2年の期間で起こる、請求項29～34のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 3 9】

前記ハイドロゲルは、共有結合的に架橋されて前記ハイドロゲルを形成する少なくとも1つの親水性前駆体によって形成される、請求項29～38のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 4 0】

前記親水性前駆体は、それぞれ500～10,000ダルトン(Mn)である複数のアームを含む、請求項39に記載の複合デボ。

【請求項 4 1】

前記加水分解により分解可能な粒子は、前記治療薬剤と、加水分解により分解可能な材料とを含む、請求項29～40のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 4 2】

前記加水分解により分解可能な材料は、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、及びPLAとPGAとのコポリマーの1つ又は複数を含む、請求項41に記載の複合デボ。

【請求項 4 3】

前記眼症状は、緑内障、高眼圧、前房出血、黄斑変性、囊胞様黄斑浮腫(CME)、糖尿病性黄斑浮腫(DME)、後部ぶどう膜炎、糖尿病性網膜症、老眼、白内障、網膜静脈閉塞症、又はぶどう膜炎を含む、請求項29～42のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 4 4】

前記治療薬剤は、トラボプロスト、プロスタグランジン類似体、難溶性プロスタグランジン類似体、抗血管新生薬、眼内圧降下剤、抗炎症薬、抗感染症薬、散瞳薬、抗癌薬、抗VEGF剤、VEGFR1遮断剤、VEGFR2遮断剤、VEGFR3遮断剤、抗PDGF剤、抗PDGF-R剤、PDGFR遮断剤、抗血管新生剤、スニチニブ、E7080、takeda-6d、チボザニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、セジラニブ、バタラニブ、モテサニブ、マクロライド、シロリムス、エベロリムス、チロシンキナーゼ阻害剤、イマチニブ、ゲフィチニブ、トセラニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バタラニブ、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生素質、鎮痛薬、デキサメタゾン、モキシフルキサシン、ネパフェナク、マクロライド、ラパマイシン、シロリムス、タクロリムス、リポ酸及び誘導体、又はステロール、オキシステロール及び関連する化合物を含む

、請求項 29～43のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 45】

前記複合デボは、0.1～1000 μlの容積を有する、請求項 29～44のいずれか一項に記載の複合デボ。

【請求項 46】

前記複合デボは、ロッドである、請求項 29～45のいずれか一項に記載の複合デボ。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0183

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0183】

【表 20】

C. フルオレセイン染色:

0	フルオレセイン染色は存在しない。
1	小病巣に限定される若干のフルオレセイン染色。拡散照明を用いて、下層構造は容易に見ることができる。 <u>瞳孔辺縁</u> の輪郭は、まるでフルオレセイン染色がなかったかのようである。
2	小病巣に限定される中度のフルオレセイン染色。拡散照明を用いて、下層構造は明瞭に見ることができるが、細部に幾分の喪失がある。
3	著しいフルオレセイン染色。染色は、角膜のより大きな部分に及ぶ可能性がある。拡散照明を用いて、下層構造は辛うじて見えるが、完全には消失していない。
4	極度のフルオレセイン染色。拡散照明を用いて、下層構造を観察することができない。