

(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2009-529538

(P2009-529538A)

(43) 公表日 平成21年8月20日(2009.8.20)

| (51) Int.Cl.            | F 1           | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 61 K 31/05 (2006.01)  | A 61 K 31/05  | 4 C 06 2    |
| A 61 K 31/353 (2006.01) | A 61 K 31/353 | 4 C 07 6    |
| A 61 K 31/121 (2006.01) | A 61 K 31/121 | 4 C 08 6    |
| A 61 K 47/34 (2006.01)  | A 61 K 47/34  | 4 C 20 6    |
| A 61 P 25/28 (2006.01)  | A 61 P 25/28  |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く

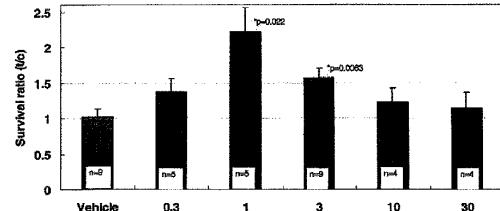
|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2008-558515 (P2008-558515) | (71) 出願人 | 591018268<br>アーラガン、インコーポレイテッド<br>A L L E R G A N, I N C O R P O R A T<br>E D<br>アメリカ合衆国92612カリフォルニア<br>州アーヴィン、デュポン・ドライブ252<br>5番 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年3月7日 (2007.3.7)         | (74) 代理人 | 100081422<br>弁理士 田中 光雄   |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年10月23日 (2008.10.23)     | (74) 代理人 | 100101454<br>弁理士 山田 車二   |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2007/063454            | (74) 代理人 | 100068526<br>弁理士 田村 恒生   |
| (87) 國際公開番号   | W02007/103960                | (74) 代理人 | 100104592<br>弁理士 森住 憲一   |
| (87) 國際公開日    | 平成19年9月13日 (2007.9.13)       |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 11/371,117                   |          |  |
| (32) 優先日      | 平成18年3月8日 (2006.3.8)         |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サーチュイン活性化剤を用いる眼処置

## (57) 【要約】

眼科処置用組成物、例えばポリマー ドラッグデリバリー システムが、哺乳動物の後眼部に送達されると眼状態を処置するサーチュイン活性化剤（例えばレスベラトロール）を含む処置成分を含有する。該組成物の製造方法および使用方法も開示する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

サーチュイン活性化剤；および

インプラントを眼に配置後少なくとも約1週間にわたってインプラントからある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有効な速度でサーチュイン活性化剤を放出する、生体内分解性ポリマーマトリックス  
を含んで成る眼内インプラント。

**【請求項 2】**

サーチュイン活性化剤を、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン、アントシアニジン、それらの類似体およびそれらの誘導体から成る群から選択する請求項1に記載のインプラント。 10

**【請求項 3】**

サーチュイン活性化剤を、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3,6,3',4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン、それらの類似体およびそれらの誘導体から成る群から選択する請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 4】**

生体内分解性ポリマーマトリックスを、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ポリマー(P L G A)、ポリ乳酸(P L A)、ポリグリコール酸(P G A)、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ホスファジン)、ポリ(ホスフェートエステル)、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリエステル、ポリカプロラクトン、ゼラチン、およびコラーゲン、並びにそれらの誘導体および組み合わせから成る群から選択する請求項1に記載のインプラント。 20

**【請求項 5】**

眼科学的に許容しうる更なる処置剤をも含有する請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 6】**

サーチュイン活性化剤が生体内分解性ポリマーマトリックス中に分散している請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 7】**

生体内分解性ポリマーマトリックスがポリ(ラクチド-コ-グリコリド)を含む請求項1に記載のインプラント。 30

**【請求項 8】**

生体内分解性ポリマーマトリックスがポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)を含む請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 9】**

生体内分解性ポリマーマトリックスが、インプラントを眼の硝子体に配置した時点から1ヶ月間を越える期間にわたってインプラントからある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有効な速度でサーチュイン活性化剤を放出する請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 10】**

サーチュイン活性化剤がレスベラトロールであり、マトリックスが、約2~6ヶ月間の期間にわたって処置有効量のレスベラトロールを徐放するのに有効な速度でレスベラトロールを放出する請求項1に記載のインプラント。 40

**【請求項 11】**

眼の硝子体に配置される構造を有する請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 12】**

サーチュイン活性化剤がインプラントの約40~70重量%の量を占めるレスベラトロールであり、生分解性ポリマーマトリックスがインプラントの約30~60重量%の量のポリ(ラクチド-コ-グリコリド)を含む請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 13】**

ロッド、ウエハまたは粒子として形成した請求項1に記載のインプラント。 50

**【請求項 1 4】**

押出法により形成した請求項 1 に記載のインプラント。

**【請求項 1 5】**

サーチュイン活性化剤が、固体形態のレスベラトロールを含有する粒子を含む請求項 1 に記載のインプラント。

**【請求項 1 6】**

眼内インプラントの製法であって、

サーチュイン活性化剤および生体内分解性ポリマー成分の混合物を押出して、インプラントを眼に配置後少なくとも約 1 週間にわたってインプラントからある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有効な速度で崩壊する生体内分解性材料を形成することを含んで成る方法。 10

**【請求項 1 7】**

混合物が実質的にレスベラトロールおよび生体内分解性ポリマーから成る請求項 1 6 に記載の方法。

**【請求項 1 8】**

押出工程の前にサーチュイン活性化剤とポリマー成分を混合する工程をも含んで成る請求項 1 6 に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

ポリマー成分が、ポリラクチド、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)およびそれらの組み合わせから成る群から選択するポリマーを含む請求項 1 6 に記載の方法。 20

**【請求項 2 0】**

眼状態の処置方法であって、

生体内分解性眼内インプラントを個体の眼に配置することを含んで成り、インプラントはサーチュイン活性化剤および生体内分解性ポリマーマトリックスを含み、インプラントは、個体の眼状態を処置するのに有効な量のサーチュイン活性化剤をインプラントから徐放するのに有効な速度で崩壊する方法。 20

**【請求項 2 1】**

網膜眼状態を処置するのに有効な請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 2】**

眼状態が神経変性性眼障害である請求項 2 0 に記載の方法。 30

**【請求項 2 3】**

眼状態を、緑内障、黄斑変性症および網膜症から成る群から選択する請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 4】**

インプラントを後眼部に配置する請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 5】**

患者にサーチュイン活性化剤に加えて他の処置剤を投与することをも含む請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 6】**

サーチュイン活性化剤が、レスベラトロール、その誘導体およびその混合物の少なくとも 1 つである請求項 2 0 に記載の方法。 40

**【請求項 2 7】**

サーチュイン活性化剤を、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン、アントシアニジン、それらの類似体およびそれらの誘導体から成る群から選択する請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 8】**

サーチュイン活性化剤を、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3,6,3',4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン、それらの類似体およびそれらの誘導体から成る群から選択する請求項 2 0 に記載の方法。 50

**【請求項 29】**

インプラントを眼の硝子体に配置する請求項 20 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、処置に有効な眼用組成物、並びに該組成物の製造方法および使用方法に関する。本発明はとりわけ、哺乳動物のさまざまな眼状態を処置するための1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤（例えばレスベラトロール）の使用に関する。

**【背景技術】****【0002】**

哺乳動物の眼は複雑な器官で、外層を有するが、これは強膜（眼の外側の丈夫な白色部分）および角膜（瞳孔および虹彩を覆う透明な外側部分）を含む。中央断面では、前方から後方に向かって、眼は下記のものを含む構造を有する（それに限定されないが）：角膜、前房（前方で角膜に、後方では水晶体に接し、房水と称される透明な水様液体で満たされた中空構造）、虹彩（周囲の光に応答して開閉しうるカーテン様構造）、水晶体、後房（硝子体液と称される粘性液体で満たされている）、網膜（眼底の最も内側にある膜で、光感受性ニューロンを有する）、脈絡膜（眼の細胞に血管を供給する中間層）、および強膜。後房は眼内容積の約3分の2を占め、前房およびその付随構造（水晶体、虹彩など）は眼内容積の約3分の1を占める。

10

**【0003】**

眼処置は通例、組成物（例えば点眼剤）を眼の外表面に局所投与することによって行われる。しかし、眼内もしくは眼底、または角膜の内側部分に処置剤を送達するのは難しい。後眼部の疾患（後部強膜、眼球血管膜（虹彩、毛様体および脈絡膜を構成する、眼の血管中間層に位置する）、硝子体、脈絡膜、網膜、および視神経乳頭（ONH）の障害を包含する）を処置するのに使用しうる薬物が存在する。

20

**【0004】**

しかし、そのような剤の効果的使用の主要な制限因子は、障害組織への剤の送達である。そのような方法の開発が急務であることは、視覚障害および失明の主因が眼の後区に関連する状態であるという事実によって示される。前記状態には、加齢性眼変性疾患、例えば加齢性黄斑変性（AMD）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜の眼病態、網膜損傷、糖尿病性黄斑浮腫（DMO）、および眼内炎が含まれるが、それらに限定されない。緑内障はしばしば房水の流れ（そしてそれによって眼圧（IOP））に影響を及ぼす前房の病態と考えられているが、後区の要素も持っている。実際、ある種の緑内障は高IOPを特徴とせず、主として網膜変性のみを特徴とする。

30

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

眼状態を処置するために神経保護剤を患者に投与するための新しいデリバリー方法およびシステムが依然必要とされている。

40

**【課題を解決するための手段】****【0006】****（概要）**

本発明は、眼または眼科学的状態または疾患の処置に関し、特に、患者の眼に1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤を眼投与することによる眼状態の処置に関する。サーチュイン活性化剤の眼投与により、網膜神経節細胞および他の種類の眼細胞に保護作用を提供することができる。本明細書中に記載するように、そのような剤の投与により、神経変性および他の細胞変性状態に関連する眼状態の1種またはそれ以上を有効に処置することができる。

**【0007】**

すなわち、本発明は、1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤を含有する、眼科学

50

的に適合または許容しうる組成物を包含する。そのような組成物は、眼投与に適當などのような形態であってもよい。例えば、組成物は眼内投与に適當でありうる。そのような眼内組成物は、眼の性質、例えば眼の視覚的性質または生理学的性質に負の影響を及ぼすことなく眼に投与しうる。ある種の態様においては、組成物は硝子体内組成物、すなわち硝子体内投与に適當な組成物である。組成物は、本明細書中に説明するように、液体、半固体、または固体の組成物でありうる。本発明は、そのような組成物の製造方法および使用方法をも包含する。例えば、本発明は、サーチュイン活性化剤含有組成物を患者の眼に投与することによって眼状態を処置する方法、または1種もしくはそれ以上の眼状態の処置における本発明組成物の使用を包含する。本発明は更に、本明細書中に説明するように、眼状態処置用の医薬（例えば本発明組成物）の製造におけるサーチュイン活性化剤の使用を包含する。

10

#### 【0008】

少なくとも一つの態様において、本発明の組成物はインプラントである。本発明のインプラントは、眼状態の処置に有効な量のサーチュイン活性化剤を含有する。インプラントは処置を要する患者の眼に配置後、サーチュイン活性化剤を処置有効量で（例えば神経保護量で）、長期間、例えば少なくとも1週間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、または少なくとも1年間にわたって放出しうる。一態様において、インプラントはレスベラトロール、その塩またはその混合物を有効量で含有する。すなわち、眼内インプラントはサーチュイン活性化剤、例えばSirtuin活性化剤、およびサーチュイン活性化剤を放出する（インプラントを眼に配置後少なくとも約1週間にわたってある量のサーチュイン活性化剤をインプラントから徐放するのに有効な速度で放出する）生体内分解（侵食）性ポリマー・マトリックスを含有しうる。

20

#### 【0009】

一態様においては、眼内インプラントの製造方法は、サーチュイン活性化剤および生体内分解性ポリマー成分の混合物を押出して、生体内分解性材料を形成することを含んで成る。該材料は、インプラントを眼に配置してから少なくとも約1週間にわたり、インプラントからある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有効な速度で生分解または生体内分解を受ける。

30

#### 【0010】

一態様においては、眼状態を処置する方法は、生体内分解性の眼内インプラントを個体の眼に配置することを含んで成り、該インプラントはサーチュイン活性化剤および生体内分解性ポリマー・マトリックスを含有し、個体の眼状態を処置するのに有効な該インプラントからある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有効な速度で分解または侵食を受ける。

#### 【0011】

他の態様は、1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤を含有する非固体組成物を含む。例えば、硝子体内投与に適當な粘性組成物がサーチュイン活性化剤を含有しうる。一態様は、ヒアルロン酸およびサーチュイン活性化剤（例えばレスベラトロール）を含有する組成物でありうる。他の態様は液体組成物を含み得、更に別の態様は、眼に配置されると凝固する組成物を含みうる。そのような組成物の製造方法および使用方法も本発明に包含される。

40

#### 【0012】

本発明の組成物および方法は、哺乳動物の後眼部の状態、例えば下記のものから成る群から選択する状態を処置するために実施しうる：

黄斑浮腫、非滲出型および滲出型黄斑変性症、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性網膜症、Acute Macular Neuroretinopathy、中心性漿液性脈絡網膜症、類囊胞黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫；

#### 【0013】

ブドウ膜炎、網膜炎、脈絡膜炎、急性多発性斑状網膜色素上皮症、ベーチェット病、Birdshot Retinochoroidopathy、梅毒、ライム病、結核、トキソプラスマ症、中間部ブドウ

50

膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWDS）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症およびブドウ膜炎症候群、および原田症候群；

【0014】

網膜動脈閉塞性疾患、前部ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーズ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、Frosted Branch Angitis、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、およびイールズ病；

【0015】

外傷性／外科性状態、例えば交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、光凝固、手術時血流低下、放射線性網膜症、および骨髄移植性網膜症；

増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、および増殖性糖尿病性網膜症；

【0016】

感染性疾患、例えば眼ヒストラスマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストラスマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソラスマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、および蠅蛆病；

【0017】

遺伝性疾患、例えば網膜色素変性症、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、Sorsby眼底ジストロフィー、良性同心性黄斑症、Bietti's Crystalline Dystrophy、および弾性線維性仮性黄色腫；

網膜裂傷／裂孔、例えば網膜剥離、黃斑円孔、および巨大網膜裂傷；

【0018】

腫瘍、例えば腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、および眼内リンパ腫；

【0019】

Punctate Inner Choroidopathy、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、加齢性黄斑変性症（ARMD）、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜剥離、網膜裂傷、ブドウ膜炎、サイトメガウイルス性網膜炎および緑内障。

【0020】

処置は、眼科学的に有効な賦形剤中にSIRT1活性化剤を含有する組成物を後眼部に投与することを含んで成る。本発明の組成物および方法によって処置する状態は、眼の変性に関連する眼状態、例えば網膜神経節細胞の神経変性でありうる。

【0021】

組成物は任意の適当な方法で眼に投与する。例えば、組成物を眼内に注射するか、または外科的に眼に配置することができる。例えば、トロカールまたは同様の器具を用いてインプラントを眼に配置しうる。組成物は処置有効量のサーチュイン活性化剤を長期間間にわたって送達する。処置効果は、眼状態に関連する1種またはそれ以上の症状の緩和または軽減を包含する。

【0022】

本明細書中に記載する特徴、またそのような特徴2種またはそれ以上の組み合わせはいずれも、本発明の範囲に含まれる（但し、組み合わせの場合、組み合わせを構成する特徴が相互に矛盾しない限りにおいて）。また、何らかの特徴または特徴組み合わせを本発明の何らかの態様から特に除外することがある。

本発明の更なる態様および利点を、以下の記載、図面および特許請求の範囲において説明する。

10

20

30

40

50

**【 0 0 2 3 】**

( 説明 )

新規な処置用組成物および方法を発明した。本発明の組成物および方法は、1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤を処置有効量で患者の眼に提供する。組成物は、所望の処置効果を提供するように、サーチュイン活性化剤を処置有効量で（例えば神経保護量で）長期間にわたって眼に放出または送達しうる。好ましくは、特に網膜神経節細胞に保護作用を提供するように、眼の網膜にサーチュイン活性化剤を送達する。すなわち、本発明の組成物は網膜細胞、例えば網膜神経節細胞の変性を軽減し、それによって1種またはそれ以上の眼状態を処置することができる。

**【 0 0 2 4 】**

本発明の組成物は、生分解性成分、非生分解性成分およびそれらの組み合わせを含有しいうる眼内インプラント、並びに液体および半固体組成物を包含する。

**【 0 0 2 5 】**

一態様においては、眼内インプラントは生分解性ポリマーマトリックスを含有する。生分解性ポリマーマトリックスは、薬物徐放用成分の1種である。生分解性ポリマーマトリックスは、生分解性眼内インプラントの形成に有用である。生分解性眼内インプラントは、生分解性ポリマーマトリックスと共にサーチュイン活性化剤を含有する。サーチュイン活性化剤を生分解性ポリマーマトリックス内に分散させうる。インプラントを眼の部位または眼の部分（例えば眼の硝子体）に配置した時点から約1週間以上（もしくは1ヶ月または他の適当な期間の間）にわたって、ある量のサーチュイン活性化剤を徐放するのに有效な速度でマトリックスが分解する。例えば、サーチュイン活性化剤がレスベラトロールである場合、約2～6ヶ月間にわたって処置有効量のレスベラトロールを徐放するのに有效な速度で、マトリックスはレスベラトロールを放出しうる。

**【 0 0 2 6 】**

サーチュイン様タンパク質は、単細胞生物から植物ないし哺乳動物に至るまで殆んど全ての生物が産生する酵素の一群に属する。サーチュイン（silent information regulatorタンパク質）はしばしば、ストレスがある時（例えば飢餓のとき）に産生される。サーチュインは、細胞を保護し、細胞生存力を増強するように保護酵素として機能する。サーチュインは、元になった酵母タンパク質の名称であり、該タンパク質は、酵母においては唯一のものであるが、哺乳動物においては少なくとも6つの相同タンパク質が存在する。酵母に見られるサーチュインSIR2は、ストレス下に活性化される。SIR2はデオキシリボ核酸（DNA）安定性を高め、細胞修復を加速する。SIR2はまた、細胞の全寿命を延長する。ヒトにおける相同体SIRT6は、腫瘍増殖の抑制および細胞死（アポトーシス）の刺激に通常関与するp53酵素系を抑制する。p53活性を抑制することによって、SIRT6は（およびおそらくSIRT1も）、細胞DNAが損傷またはストレスを受けたときに通常引き起こされる早期の老化およびアポトーシスを防止して、細胞に損傷を修復するに充分な時間を与え、不必要的細胞死を回避することができる。

**【 0 0 2 7 】**

本発明は、後眼部組織を指向する能力を有するように選択的に設計されているか、または後眼部に投与されたときに後眼部に優先的に浸透し、取り込まれ、留まる能力を有する（前眼部との比較として）、サーチュイン活性化剤またはサーチュイン活性化化合物（STAC）の使用に関する。本発明はとりわけ、投与を受ける後眼部（または後眼部の組織）にサーチュイン活性化剤の徐放を提供する眼用組成物およびドラッグデリバリーシステムに関し、また、そのような組成物およびシステムの製造方法および使用方法に関する（例えば患者の視力を改善または維持するように眼状態の1種またはそれ以上の症状を処置または軽減するため）。

**【 0 0 2 8 】**

いくつかの植物代謝産物がサーチュイン活性化化合物（STAC）として機能する。様々なポリフェノール、例えばレスベラトロール、ケルセチン（3,5,7,3',4'-ペンタヒドロキシフラボン）、ブテイン（3,4,2',4'-テトラヒドロキカルコン）、ピセ

10

20

30

40

50

アタンノール（3,5,3',4'-テトラヒドロキシ-トランス-スチルベン）、イソリキリチゲニン（4,2,4'-トリヒドロキシカルコン）、フィセチン（3,7,3',4'-テトラヒドロキシフラボン）、他のフラボン類、スチルベン類、イソフラボン類、カテキン類およびタンニン類が、S T A Cを活性化する。

## 【0029】

レスベラトロールは、若い未熟な赤ブドウの皮に見られる。レスベラトロールは、ユーカリ、ピーナツ、ブルーベリー、幾種かのマツ（例えばスコットパインおよびイースタンホワイトパイン）、イタドリ（中国名hu zhang）、オオイタドリおよび他のいくつかの植物中にも存在する。レスベラトロールは天然には、二つの関連する形態または異性体であるトランス-レスベラトロール（3,5,4'-トリヒドロキシ-トランス-スチルベン）およびシス-レスベラトロールとして存在する。

10

## 【0030】

レスベラトロールは、市販されているか（通例トランス異性体として、例えば米国ミズーリ州セントルイスのSigma Chemical Companyから）、または植物源（例えばワインまたはブドウの皮）から分離しうるか、または化学的に合成しうる。合成は通例、Moreno-Manasら（1985）Anal. Quim. 81:157-61に記載され、後に他者によって改良されたように（Jeandetら（1991）Am. J. Enol. Vilic. 42:41-46; Goldbergら（1994）Anal. Chem. 66:3959-63）、2つの置換フェノールをスチレン二重結合で連結するヴィッティッヒ反応によって行う。

20

## 【0031】

本発明の一態様は、後眼部組織を特に標的としてサーチュイン活性化剤（レスベラトロールを包含する）を投与することによって、下記のものを包含する（それらに限定されない）様々な後眼部状態を処置する方法に関する：囊胞性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、および滲出型黄斑変性。本発明の他の態様には、前記のようなサーチュイン活性化剤を含有するインプラント、およびサーチュイン活性化剤の投与方法に関する。

## 【0032】

一態様においては、サーチュイン活性化剤含有システムを、例えば注入または外科的切開によって、後眼部に直接投与する。他の態様においては、サーチュイン活性化剤を含有する結晶または非晶質粒子の流動性溶液または懸濁液の形態のシステムを、硝子体液中に直接注入する。他の一態様においては、システムは硝子体内インプラントであるか、それを含むか、それから実質的に成るか、またはそれのみから成る。サーチュイン活性化剤は、そのようなインプラントのレザバーに供給することができるか、生分解性インプラントマトリックス中にマトリックスの分解につれて放出されるような様式で組み込むことができるか、または生分解性ポリマー・マトリックスと物理的にブレンドもしくは混合することができるが、それらに限定されない。

30

## 【0033】

また、本発明のサーチュイン活性化剤は、後眼部に間接的に、例えば（限定するわけではないが）眼局所投与、結膜下または強膜下注射によって投与することもできる。そのような技法には場合により、所望量のサーチュイン活性化剤を眼の後眼部に提供するために更なる剤または方法ステップが必要でありうる。

40

## 【0034】

本発明のサーチュイン活性化剤はいずれも、本発明に従つてある種の性質を有する。第一に、サーチュイン活性化剤は脳虚血モデルにおいて神経保護活性を示すものでなければならない。第二に、サーチュイン活性化剤は、サーチュインの活性化（おそらくサーチュインのアロステリック調節）により細胞寿命を延長しなければならない。最後に、サーチュイン活性化剤は、マウスD R G 培養モデルにおいてS I R T 1活性化により軸索変性を防止するものでなければならない。そのような性質を分析する任意のアッセイによって、そのような剤の特定を行うことができる。

## 【0035】

50

最も好ましいサーチュイン活性化剤は前記性質を全て有するが、サーチュイン活性化剤は、硝子体内に送達されたときに後眼部において依然処置活性を有していさえすれば、前記性質の一部を有するものであってもよい。

#### 【0036】

本発明の組成物および方法においてサーチュイン活性化剤として使用しうる例示化合物は、フラボン、スチルベン、フラバノン、イソフラボン、カテキン、カルコン、タンニン、アントシアニジン並びにそれらの類似体および誘導体から成る群から選択する。例示態様においては、レスベラトロール、ブテイン、ピセアタンノール、イソリキリチゲニン、フィセチン、ルテオリン、3,6,3',4'-テトラヒドロキシフラボン、ケルセチン並びにそれらの類似体および誘導体から成る群から化合物を選択する。更に、剤はそのような化合物のシスまたはトランス異性体、およびそれらの組み合わせを包含しうる。例えば、剤はそのような化合物のシスおよびトランス異性体をほぼ等量含有しうるか、またはシス異性体もしくはトランス異性体を主に含有しうる。少なくとも一つの特定の態様においては、剤はレスベラトロールのトランス異性体である。ある種の態様において、サーチュイン活性化化合物が天然に生成する化合物である場合、天然に生成する形態でなくてもよい。

10

#### 【0037】

本明細書に記載するように、一つまたはそれ以上の眼内インプラントの使用による処置剤の調節的および持続的投与は、望ましくない眼状態の処置を改善しうる。インプラントは薬学的に許容しうるポリマー組成物を含有し、1種またはそれ以上の薬学的活性剤、例えばサーチュイン活性化剤または神経保護剤（レスベラトロールを包含する）を長期間にわたって放出するように製剤化する。サーチュイン活性化剤は、レスベラトロール、その誘導体、その塩、その異性体およびそれらの混合物、または後に記載する他の化合物の少なくとも一つを含有しうる。インプラントは、1種またはそれ以上の望ましくない眼状態の1種またはそれ以上の症状を治療、予防および／または軽減するように、眼の部位に処置有効用量の剤（1種またはそれ以上）を直接提供するのに有効である。すなわち、単回投与によって、処置剤は、それが必要とされる部位で利用可能となり得、長期間維持される。

20

#### 【0038】

本発明の眼内インプラントは、処置成分、および処置成分に伴う薬物徐放用成分を含有する。本発明によると、処置成分は、サーチュイン活性化剤または神経保護剤（例えばレスベラトロールまたはレスベラトロールのトランス異性体）を含むか、それから実質的に成るか、またはそれから成る。薬物徐放用成分は、インプラントを配置した眼に有効量の処置成分を徐放するように処置成分に付随する。その量の処置成分は、インプラントを眼に配置後約1週間以上の期間にわたって眼に放出され、例えば緑内障、糖尿病性網膜症、黄斑変性症などのような1種またはそれ以上の変性性または神経変性性眼状態の少なくとも1種の症状を処置および／または軽減するのに有効である。

30

#### 【0039】

##### 定義

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

40

本明細書において使用される「眼内インプラント」は、眼に配置されるように、構成され、サイズ設定され、またはその他の設計を施された装置または要素を意味する。眼内インプラントは、一般に、眼の生理学的条件と生体適合性であり、許容できない不利な副作用を生じない。眼内インプラントは、視力を損なわずに眼に配置しうる。

#### 【0040】

本明細書において使用される「処置成分」は、眼の医学的症状を処置するのに使用される1つまたはそれ以上の処置薬または物質を含んで成る眼内インプラントまたは他の眼用組成物の一部を意味する。処置成分は、眼内インプラントの個別の領域であってもよく、またはインプラント全体に均一に分布させてもよい。処置成分の処置薬は、一般に、眼科

50

的に許容され、インプラントまたは組成物を眼に配置した際に不利な反応を生じない形態で使用される。

【0041】

本明細書において使用される「薬剤徐放（または持続放出）用成分」は、インプラントの処置薬の持続放出を与えるのに有効な、眼内インプラントまたは組成物の一部を意味する。薬剤徐放用成分は、生分解性ポリマーマトリックスであってもよく、または処置成分を含んで成るインプラントのコア領域を覆う被覆物であってもよい。

【0042】

本明細書において使用される「付随する（または組み合わされた）」は、混合されているか、分散されているか、結合しているか、覆っているか、または取り囲んでいることを意味する。

10

【0043】

本明細書において使用される「眼の部分」または「眼の部位」は、眼の前眼部および後眼部を含む眼球の任意領域を一般に意味し、かつ、眼球に見出される任意の機能的（例えば、視覚用）または構造的組織、または眼球の内部または外部を部分的にまたは全体に覆う組織または細胞層を一般に包含するが、それらに限定されない。眼の部分における眼球域の特定の例は、前眼房、後眼房、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外隙、角膜内隙、角膜上隙、強膜、毛様体扁平部、外科的誘導無血管領域、網膜黄斑および網膜を包含する。

20

【0044】

本明細書において使用される「眼の状態」は、眼、または眼の部分または部位の1つを冒しているか、またはそれに関係している疾患、不具合または状態である。一般的に言えば、眼は、眼球、および眼球を構成している組織および液体、眼周囲筋（例えば、斜筋および直筋）、ならびに眼球の中にあるかまたは眼球に近接した視神経の部分を包含する。

30

【0045】

「前眼部状態」は、水晶体包の後壁または毛様体筋の前方に位置する、前眼部（即ち、眼の前方）領域または部位、例えば、眼周囲筋、眼瞼、または眼球組織または液体を冒しているか、またはそれに関係している疾患、不具合または状態である。従って、前眼部状態は、結膜、角膜、前眼房、虹彩、後眼房（虹彩の後ろであるが、水晶体包の後壁の前）、水晶体または水晶体包、および前眼領域または部位を血管化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたはそれに関係している。

30

【0046】

従って、前眼部状態は、例えば下記のような疾患、不具合または状態を包含しうる：無水晶体；偽水晶体；乱視；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼乾燥症候群；眼瞼疾患；涙器疾患；涙管閉塞；近视；老眼；瞳孔障害；屈折障害および斜視。緑内障も前眼部状態と考えることができ、その理由は、緑内障治療の臨床目的が、前眼房における水性液の高圧を減少させる（即ち、眼内圧（IOP）を低下させる）ことでありうるからである。

【0047】

「後眼部状態」は、後眼部領域または部位、例えば、脈絡膜または強膜（水晶体包の後壁全体にわたる平面の後方位置）、硝子体、硝子体腔、網膜、網膜色素上皮、Bruch膜、視神経（即ち、視神経円板）、ならびに後眼部領域または部位を血管化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたはそれに関係している疾患、不具合または状態である。

40

【0048】

従って、後眼部状態は、例えば下記のような疾患、不具合または状態を包含しうる：acute macular neuroretinopathy；ベーチェット病；脈絡膜新生血管形成；糖尿病性ブドウ膜炎；ヒストプラスマ症；感染症、例えば、真菌またはウイルスによる感染症；黄斑変性、例えば、急性黄斑変性、非滲出性加齢性黄斑変性症および滲出性加齢性黄斑変性症；浮腫、例えば、黄斑浮腫、類嚢胞黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後

50

眼部位または領域を冒す眼の外傷；眼腫瘍；網膜障害、例えば、網膜中心静脈閉塞、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ブドウ膜炎網膜疾患；交感性眼炎；原田（VKH）症候群；ブドウ膜浸出；眼のレーザー治療によって生じたかまたは影響を受けた後眼部状態；光線力学的療法、光凝固によって生じたかまたは影響を受けた後眼部状態；放射線網膜症、網膜上膜疾患、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、非網膜症糖尿病性網膜機能不全、網膜色素変性症および緑内障。緑内障は、その治療目標が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または欠損による視力低下を防止するか、または減少させること（即ち、神経保護）であるので、後眼部状態と考えることができる。

## 【0049】

10

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

## 【0050】

20

本明細書において使用される「処置する」、「処置すること」または「処置」（または「治療」）という用語は、眼状態、眼の傷害または損傷の減少または回復または予防、または傷害または損傷を受けた眼組織の治癒を促進することを意味する。

## 【0051】

本明細書において使用される「処置有効量」または「処置有効濃度」という用語は、眼または眼部に有意な負のまたは不利な副作用を生じずに、眼状態を処置するか、眼傷害または損傷を減少させるかまたは予防するか、あるいは眼を冒す疾患、状態または障害の少なくとも1つの症状を改善する（未処置眼との比較において）のに必要とされる薬剤のレベル、量または濃度を意味する。本明細書中に記載するように、ある種の態様において、処置有効量はサーチュイン活性化剤の神経保護量でありうる。

## 【0052】

30

本明細書において、「眼周囲投与」とは、眼球後方部位、結膜下部位、テノン囊下部位、脈絡膜上部位もしくは腔、および／または強膜内部位もしくは腔へ処置成分を送達することを意味する。例えば、後眼部を標的とするサーチュイン活性化剤を、水、塩類液、ポリマー液もしくは半固体担体、リン酸緩衝液、または他の眼科学的に許容しうる液体担体と組み合わせうる。本発明の液体含有組成物は、好ましくは注射可能な形態である。換言すれば、本発明の組成物は、シリンジおよび針または他の同様の装置を使用して、例えば硝子体内注射によって、眼内投与しうるか（例えば、引用によりその全体を本発明の一部とする米国特許出願公開第2003/0060763号参照）、あるいは本発明の組成物は注射装置を用いて眼周囲投与しうる。

## 【0053】

40

本発明の一態様は、後眼部の処置方法に関する。後眼部は、ブドウ膜、硝子体、網膜、脈絡膜、視神経および網膜色素上皮（RPE）を含むが、これらに限定されない。本発明に関する疾患または状態は、後眼部に対するサーチュイン活性化剤（しばしばレスベラトロールで、レスベラトロールとケルセチンなどの組み合わせを包含する）の作用によって防止または処置しうる任意の疾患または状態を含みうる。

## 【0054】

本発明の範囲の制限を意図するものではないが、本発明によって後眼部への活性薬物の作用により防止または処置することができる疾患または状態の例は下記を包含する：

黄斑症／網膜変性、例えば黄斑浮腫、前部ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞、非滲出型加齢性黄斑変性症、滲出型加齢性黄斑変性症（ARMD）、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性網膜症、Acute Macular Neuroretinopathy、中心性漿液性脈絡網膜症、類囊胞黄斑浮腫、および糖

50

尿病性黄斑浮腫；

【0055】

ブドウ膜炎 / 網膜炎 / 脈絡膜炎、例えば急性多発性斑状網膜色素上皮症、ベーチェット病、Birdshot Retinochoroidopathy、感染症（梅毒、ライム病、結核、トキソプラスマ症）、中間部ブドウ膜炎（扁平部炎）、多病巣性脈絡膜炎、多発性消失性白点症候群（MEWD S）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、匍匐性脈絡膜炎、網膜下線維症およびブドウ膜炎症候群、および原田症候群；

【0056】

血管疾患 / 渗出性疾患、例えば網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞、播種性血管内凝固、網膜静脈分枝閉塞、高血圧眼底変化、虚血性眼症候群、網膜動脈毛細血管瘤、コーソ病、傍中心窓毛細血管拡張症、半網膜静脈閉塞、乳頭静脈炎、網膜中心動脈閉塞、網膜動脈分枝閉塞、頸動脈疾患（CAD）、Frosted Branch Angitis、鎌状赤血球網膜症および他の異常血色素症、網膜色素線条症、家族性滲出型硝子体網膜症、およびイールズ病；

10

【0057】

外傷性 / 外科性状態、例えば交感性眼炎、ブドウ膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、レーザーによって引き起こされた状態、光線力学的療法、光凝固によって引き起こされた状態、手術時血流低下、放射線性網膜症、および骨髄移植性網膜症；

増殖性疾患、例えば増殖性硝子体網膜症および網膜上膜、および増殖性糖尿病性網膜症；

20

【0058】

感染性疾患、例えば眼ヒストラスマ症、眼トキソカリア症、推定眼ヒストラスマ症候群（POHS）、眼内炎、トキソラスマ症、HIV感染関連網膜疾患、HIV感染関連脈絡膜疾患、HIV感染関連ブドウ膜炎疾患、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、進行性網膜外層壊死、真菌性網膜疾患、眼梅毒、眼結核、広汎性片眼性亜急性神経網膜炎、および蠅蛆病；

【0059】

遺伝性疾患、例えば網膜色素変性症、網膜ジストロフィーを伴う全身性疾患、先天性固定夜盲症、錐体ジストロフィー、スタルガルト病および黄色斑眼底、ベスト病、網膜色素上皮のパターンジストロフィー、X連鎖網膜分離、Sorsby眼底ジストロフィー、良性同心性黄斑症、Bietti's Crystalline Dystrophy、および弾性線維性仮性黄色腫；

30

網膜裂傷 / 裂孔、例えば網膜剥離、黄斑円孔、および巨大網膜裂傷；

【0060】

腫瘍、例えば腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮の先天性肥大、後部ブドウ膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜および網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、および眼内リンパ腫；並びに

40

後眼部を冒すさまざまな他の状態、例えばPunctate Inner Choroidopathy、急性後部多発性斑状網膜色素上皮症、近視性網膜変性、および急性網膜色素上皮炎。

【0061】

好ましくは、疾患または状態は、網膜色素変性症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、加齢性黄斑変性症（ARMD）、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜剥離、網膜裂傷、ブドウ膜炎、またはサイトメガウイルス性網膜炎である。網膜障害も、その治療目標が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または欠損による視力低下を防止するか、または減少させること（即ち、神経保護）であるので、後眼部状態を考えることができる。

【0062】

前記のような状態は、眼科学的に有効な賦形剤、例えばポリマー（例えば生体内分解性ポリマー）中にサーチュイン活性化剤（例えばレスベラトロール粒子の懸濁剤）を含有する組成物を後眼部に投与することによって処置しうる。例えば組成物は、硝子体内投与されるポリマー成分（例えばヒアルロン酸を含有する）を含有しうる。組成物は、サーチュイン活性化剤および生体適合性ポリマーを含有する硝子体内インプラントを含みうる。

【0063】

ある種の本発明インプラントの生体内分解性ポリマーは、ポリ（ラクチド-コ-グリコ

50

リド)ポリマー(PLGA)、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ホスファジン)、ポリ(ホスフェートエステル)、ポリカプロラクトン、ゼラチン、コラーゲン並びにそれらの誘導体および組み合わせから成る群から選択しうる。

#### 【0064】

本発明の組成物は、とりわけ、液体含有組成物(例えば調製物)およびポリマードラッグデリバリーシステムを包含する。本発明組成物は、眼科学的処置に使用する溶液、懸濁液、エマルジョン、およびその他(例えば他の液体含有組成物)を包含すると理解される。ポリマードラッグデリバリーシステムはポリマー成分を含有し、生分解性インプラント、非生分解性インプラント、生分解性微粒子、例えば生分解性ミクロスフェアなどを包含すると理解しうる。本発明のドラッグデリバリーシステムはまた、タブレット、ウェハ、ロッド、シート、フィラメント、球、粒子などの形態の要素を包含すると理解しうる。ポリマードラッグデリバリーシステムは、固形、半固形または粘弾性でありうる。

10

#### 【0065】

粒子は通例、本発明が開示するインプラントよりも小さく、形状が異なりうる。例えば本発明のある種の態様は、実質的に球形の粒子を使用する。そのような粒子はミクロスフェアであると理解しうる。他の態様ではランダムな形状の粒子、例えば平らまたは平面状の面を一つまたはそれ以上有する粒子を使用しうる。ドラッグデリバリーシステムは、予め決定したサイズ分布を有する複数のそのような粒子を含有しうる。例えば、大部分の粒子が所望の直径を有するものでありうる。他の一例においては、サーチュイン活性化剤が固体形態の粒子(例えばレスベラトロール含有粒子)を含有しうる。

20

#### 【0066】

本発明の方法および系のサーチュイン活性化剤(例えばレスベラトロールまたはそのトランヌ異性体)は、インプラントの約40~70重量%を占めうる。生分解性ポリマーマトリックスは、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)をインプラントの約30~60重量%の量で含有しうる。マトリックスは、ポリラクチド、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、それらの誘導体およびそれらの混合物から成る群から選択する少なくとも1種のポリマーを含有しうる。マトリックスは実質的にポリビニルアルコール不含有であり得、換言するとポリビニルアルコールを含まない。

30

#### 【0067】

硝子体内投与配合物には、他の組成物と比較して、同量またはそれ以上の処置成分を後眼部に提供するために後眼部に配置または注入する配合物量が少なくてすむように、比較的高濃度のサーチュイン活性化剤(例えば結晶または粒子の形態のもの)を提供することが有益でありうる。

#### 【0068】

ある種の態様においては、材料はさらに、サーチュイン活性化剤および賦形剤成分を含有する。賦形剤成分は、可溶化剤、増粘剤、緩衝剤、浸透圧調節剤、保存剤などを包含すると理解される。

#### 【0069】

本発明のいくつかの態様においては、可溶化剤がシクロデキストリンでありうる。換言すれば、本発明材料はシクロデキストリン成分を組成物の約0.1~5%(w/v)の量で含有しうる。他の態様においては、シクロデキストリンは約10%(w/v)までの、本明細書中に記載するようある種のシクロデキストリンである。他の態様においては、シクロデキストリンは約60%(w/v)までの、本明細書中に記載するようある種のシクロデキストリンである。本発明組成物の賦形剤成分は、1種またはそれ以上の種類のシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、例えば-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリンおよびそれらの誘導体を含有しうる。当業者に理解されるように、シクロデキストリン誘導体は、シクロデキストリン特有の化学構造を有する任意の置換または修飾化合物であって、シクロデキストリンとして機能する、例えば処置剤の溶解性および/または安定性を向上し、および/または処置剤の望ま

40

50

しくない副作用を軽減し、および／または処置剤と包接化合物を形成するのに充分なものを意味する。

#### 【0070】

本発明における増粘剤は、組成物中に処置成分を安定化するのに有効なポリマーを包含するが、それに限定されない。増粘成分は、組成物の粘度を高めるのに有効な量で存在する。好ましくは、増粘成分は、組成物の粘度を実質的に高めるのに有効な量で存在する。本発明組成物の増粘により、本発明組成物がサーチュイン活性化剤（サーチュイン活性化剤含有粒子を包含する）を組成物中に実質的に均一な懸濁状態に、長期間にわたって、例えば少なくとも約1週間にわたって、再懸濁処理を要することなく維持する能力を高めることができる。

10

#### 【0071】

ある種の本発明組成物が比較的高い粘度であることは、さらなる利益をもたらしうる。この利益は少なくとも、多い量または濃度の本明細書中に記載するサーチュイン活性化剤を、例えば実質的に均一な懸濁を長期間維持しながら含有する組成物の能力を補助するというものである。

#### 【0072】

本発明の一部として記載するサーチュイン活性化剤を含む処置用組成物は、比較的高い粘度、例えば硝子体液に近い粘度を有する粘性製剤中に懸濁しうる。そのような粘性製剤は、増粘成分を含有する。本発明の処置剤は、限定するわけではないが水性の注射剤、懸濁剤、エマルジョン、溶液剤、ゲルとして硝子体内投与するか、または生分解性もしくは非生分解性の徐放性もしくは持続放出性インプラントに組み込んで挿入することができる。

20

#### 【0073】

増粘成分は好ましくは、ポリマー成分および／または少なくとも1種の粘弹性剤、例えば眼科外科的処置に有用なそのような材料を含む。有用な増粘成分の例は、ヒアルロン酸、カルボマー、ポリアクリル酸、セルロース誘導体、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、デキストリン、多糖、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、それらの誘導体および混合物を包含するが、それらに限定されない。

#### 【0074】

増粘成分の分子量は約200万ダルトンまで、例えば約10000ダルトンまたはそれ以下ないし約200万ダルトンまたはそれ以上の範囲にありうる。特に有用な態様においては、増粘成分の分子量は、約100000ダルトンまたは約200000ダルトンないし約100万ダルトンまたは約150万ダルトンの範囲にありうる。

30

#### 【0075】

非常に有用な一態様においては、増粘成分はヒアルロネートポリマー成分、例えば金属ヒアルロネート成分、好ましくはアルカリ金属ヒアルロネート、アルカリ土類金属ヒアルロネートおよびそれらの混合物から選択するもの、より好ましくはヒアルロン酸ナトリウムおよびその混合物から選択するものである。そのようなヒアルロネート成分の分子量は好ましくは、約50000ダルトンまたは約100000ダルトンないし約130万ダルトンまたは約200万ダルトンの範囲でありうる。

40

#### 【0076】

一態様においては、本発明のサーチュイン活性化剤を約0.01～0.5% (w/v) またはそれ以上の範囲の量でヒアルロネートポリマー成分中に配合しうる。さらに有用な態様においては、ヒアルロネート成分は組成物の約1～4% (w/v) の範囲の量で存在する。この後者の場合、非常に高いポリマー粘度の故にゲルが形成され、任意の懸濁薬物の沈降速度が低下し、注入されたサーチュイン活性化剤のブーリングが防止される。

#### 【0077】

本発明のサーチュイン活性化剤は、本明細書中で特定するものを包含する処置有効サーチュイン活性化剤の塩、プロドラッグ、コンジュゲート、類似体、誘導体、異性体または前駆体のいずれをも包含しうる。

50

## 【0078】

ある種の態様においては、本発明の組成物は眼科学的に許容しうる処置剤を複数種含有し得、ここで、処置剤の少なくとも1種は、眼状態の処置に重要なものとして本明細書中に記載する1種またはそれ以上の性質を有するサーチュイン活性化剤である。換言すれば、本発明の処置用組成物は、どのように投与されるものであれ、少なくとも1種の処置剤がサーチュイン活性化剤である限り、第1の処置剤および1種もしくはそれ以上の眼科学的に許容しうる更なる処置剤、または処置剤の組み合わせを含有しうる。

## 【0079】

眼科学的に許容しうる処置剤のいくつかの特定の例は、アマンタジン誘導体、その塩、およびそれらの組み合わせを包含する。例えば、アマンタジン誘導体はメマンチン、アマンタジンおよびリマンタジンでありうる。他の抗興奮毒性剤は、ニトログリセリン、デキストルファン、デキストロメトルファン、およびCGS-19755を包含しうる。レスベラトロールと組み合わせる眼科学的に許容しうる処置剤はとりわけ、ケルセチンである。そのような組成物の処置剤の1種またはそれ以上は、粒子または結晶として調製または存在しうる。

10

## 【0080】

前記のような本発明の態様において、増粘成分は、組成物の粘度を高める（好ましくは実質的に高める）のに有効な量で存在する。本発明を特定の作用理論で制限するものではないが、組成物の粘度を水の粘度よりも充分高い値、例えば剪断速度0.1/sで少なくとも約100センチポイズ(cps)とすることによって、ヒトまたは動物の後眼部に配置（例えば注入）するのに非常に有効な組成物が得られると考えられる。そのような本発明のサーチュイン活性化剤含有組成物は、比較的高粘度であることで、後眼部への配置または注入に有利であると共に、処置成分（例えばサーチュイン活性化剤含有粒子を含む）を組成物中に実質的に均一な懸濁状態に長期間維持する能力が向上し、組成物の貯蔵安定性に寄与しうると考えられる。

20

## 【0081】

前記態様の本発明組成物は、剪断速度0.1/sで、好ましくは少なくとも約10cpsまたは少なくとも約100cpsまたは少なくとも約1000cps、より好ましくは少なくとも約10000cps、より一層好ましくは少なくとも約70000cpsまたはそれ以上、例えば約200000cpsまたは約250000cps、または約300000cpsまたはそれ以上の粘度を有しうる。ある種の態様においては、本発明の組成物は前記のような比較的高い粘度を有すると共に、例えば27ゲージ針または30ゲージ針による、ヒトまたは動物の後眼部への有効な配置（例えば注入）が可能であるか、または可能であるように構成もしくは調製される。

30

## 【0082】

増粘成分は好ましくは、粘性製剤が、例えば小径（例えば27ゲージ針）を通過するか、またはそれを通して後眼部に注入できるように、shear thinningな成分である。そのような通過の際、高剪断条件下に組成物の粘度は実質的に低下する。そのような通過の後、組成物は実質的に注入前の粘度を回復し、眼においてサーチュイン活性化剤含有粒子を懸濁状態に維持する。

40

## 【0083】

本発明においてサーチュイン活性化剤に応じて任意の眼科学的に許容しうる増粘成分を使用しうる。そのような数多くの増粘成分が提案され、および/または眼もしくは眼内に使用する眼用組成物中に用いられている。増粘成分は、組成物に所望の粘性を付与するのに有効な量で存在する。増粘成分は好ましくは、組成物の約0.5%または約1.0%ないし約5%または約10%または約20%(w/v)の範囲の量で存在する。増粘成分の特定の使用量は、例えば使用する増粘成分の種類、使用する増粘成分の分子量、調製および/または使用するサーチュイン活性化剤含有組成物の所望の粘性、および同様の因子（それらに限定されない）を包含する多くの因子に応じて変更する。

## 【0084】

50

本発明の他の一態様においては、処置剤（少なくとも1種のサーチュイン活性化剤を含む）を、サーチュイン活性化剤を含む処置成分と、後眼部への投与に適当な生体適合性ポリマーとを含有するか、それから実質的に成るか、またはそれから成る組成物として、眼内に送達しうる。組成物は例えば、眼内インプラントまたは液体もしくは半固体ポリマーを含むが、それらに限定されない。他の一例においては、インプラントを後眼部に配置する（例えばインプラントをトロカールまたはシリンジで後眼部に配置する）。いくつかの眼内インプラントが、米国特許第6726918号、第6699493号、第6369116号、第6331313号、第5869079号、第5824072号、第5766242号、第5632984号、および第5443505号を含む文献に記載されており、該文献およびここで引用または言及された他の文献全てを、特に断らない限り、引用により本発明の一部とする。それらは特に好みしいインプラントの例に過ぎず、当業者は他のインプラントも利用可能である。

10

## 【0085】

サーチュイン活性化剤含有処置剤と組み合わせるポリマーは、ポリマー成分であると理解しうる。いくつかの態様において、粒子はD,L-ポリラクチド（PLA）またはラテックス（カルボキシレート変性ポリスチレンビーズ）を含みうる。他の態様においては、粒子はD,L-ポリラクチド（PLA）またはラテックス（カルボキシレート変性ポリスチレンビーズ）以外の材料を含みうる。ある種の態様においては、ポリマー成分は多糖を含みうる。例えば多糖成分はムコ多糖を含みうる。少なくとも一つの特別な態様においては、ポリマー成分はヒアルロン酸である。

20

## 【0086】

しかし更なる態様においてはサーチュイン活性化剤の投与方法にかかわらず、ポリマー成分は、哺乳動物の身体において有用な、天然物由来または合成物の任意のポリマー材料を含みうる。本発明の目的のために有用なポリマー材料の更なる例は、次のものを包含する：炭水化物系ポリマー、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、デキストリン、シクロデキストリン、アルギメント、ヒアルロン酸およびキトサン、タンパク質系ポリマー、例えばゼラチン、コラーゲンおよびグリコールタンパク質、並びにヒドロキシ酸ポリエステル、例えば生体内分解性ポリラクチド-コ-グリコリド（PLGA）、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコリド、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリホスファゼンおよびポリオルトエステル。ポリマーは本発明において、架橋し、またはブレンドし、またはコポリマーとして用いてもよい。他のポリマー担体は、アルブミン、ポリ無水物、ポリエチレングリコール、ポリビニルポリヒドロキシアルキルメタクリレート、ビロリドンおよびポリビニルアルコールを包含する。

30

## 【0087】

非分解性ポリマーの例は、シリコーン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリスルホン、ポリ酢酸ビニル、ポリウレタン、エチルビニルアセテート誘導体、アクリル樹脂、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋ポリビニルピロリドン、ポリスチレン並びにセルロースアセテート誘導体を包含する。

40

## 【0088】

そのような更なるポリマー材料は、本明細書中に開示する処置に有用なサーチュイン活性化剤を含有する組成物中において有用でありうるか、または硝子体内投与を伴う方法を包含する任意の方法に使用するのに有用でありうる。限定するわけではないが、例えばPLAまたはPLGAを、本発明における懸濁液中の粒子としての使用、インプラントの一部としての使用、または他の任意の眼科学的に適当な使用のために、サーチュイン活性化剤と結合または組み合わせうる。そのような不溶性コンジュゲートは長期間にわたってゆっくりと分解し得、それによってサーチュイン活性化剤を連続的に放出しうる。

## 【0089】

1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤を含有する本発明の処置用組成物は、投与

50

様式または形態（例えば溶液、懸濁液であるか、局所用剤、注射剤またはインプラント剤としてであるか）を問わず、薬学的に許容しうる賦形剤成分中のものとして投与しうる。また、組成物の調製において、処置剤を薬学的に許容しうる賦形剤成分と組み合わせうる。換言すれば、本発明の組成物は、処置成分および有効量の薬学的に許容しうる賦形剤成分を含有しうる。少なくとも一つの態様においては、賦形剤成分は水性である。例えば、組成物は水を含有しうる。

#### 【0090】

ある種の態様において、サーチュイン活性化剤を含む処置剤は、賦形剤成分中のものとして投与し、増粘成分、再懸濁成分、保存成分、浸透圧調節成分および緩衝成分の少なくとも1種も有効量で含有しうる。いくつかの態様においては、本発明の組成物は、添加された保存成分を含有しない。他の態様においては、組成物は場合により、添加された保存成分を含有しうる。さらに、組成物は再懸濁成分不含有でありうる。

10

#### 【0091】

サーチュイン活性化剤を含む処置成分を局所または眼内投与するための製剤（そのような剤を含有するインプラントまたは粒子を包含するが、それらに限定されない）は、（例えば緩衝成分用に）多量の液体の水を含有しうる。そのような組成物は、例えば眼において使用する前に、滅菌形態に調製することが好ましい。上記緩衝成分が眼内製剤中に存在する場合、組成物のpH調節に有効な量で存在する。製剤は、緩衝成分に加えて、またはその代わりに、少なくとも1種の浸透圧調節成分を、組成物の浸透圧またはオスモル濃度を調節するのに有効な量で含有しうる。1つの成分が緩衝成分と浸透圧調節成分の両方の機能を有しうる。より好ましくは、本発明の組成物は緩衝成分と浸透圧調節成分の両方を含有する。

20

#### 【0092】

緩衝成分および/または浸透圧調節成分が存在する場合、眼科分野で従来用いられているものおよびよく知られているものから選択しうる。そのような緩衝成分の例は、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤など、およびそれらの混合物を包含するが、それらに限定されない。リン酸緩衝剤が特に有用である。有用な浸透圧調節成分は、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、任意の他の適当な眼科学的に許容しうる浸透圧調節成分およびそれらの混合物を包含するが、それらに限定されない。非イオン性浸透圧調節成分は、糖から誘導されるポリオール、例えばキシリトール、ソルビトール、マンニトール、グリセロールなどを包含しうる。

30

#### 【0093】

使用する緩衝成分の量は、本発明組成物を好ましくはpH約6～8の範囲、より好ましくはpH約7～7.5の範囲に維持するのに充分である。使用する浸透圧調節成分の量は、本発明組成物のオスモル濃度を好ましくは約200～400mOsmol/kgの範囲、より好ましくは約250～350mOsmol/kgの範囲とするのに充分である。

#### 【0094】

本発明の組成物または本発明において使用する組成物は、1種またはそれ以上の更なる成分を、組成物に1種またはそれ以上の有用な性質および/または利益をもたらすのに有効な量で含有しうる。例えば、本発明組成物は実質的に、加えられた保存成分を含有しないことがあるが、他の態様においては、本発明組成物は、保存成分、好ましくはベンジルアルコールと比較して組成物を入れる後眼部の組織との適合性または非刺激性がより良好な保存成分を有効量で含有する。そのような保存成分の例は、第四級アンモニウム保存剤、例えば塩化ベンザルコニウム（「BAC」または「BAK」）、およびポロキサマー；ビグアニド保存剤、例えばポリヘキサメチレンビグアニド（PHMB）；メチルおよびエチルパラベン；ヘキセチジン；クロライト成分、例えば安定化二酸化塩素、亜塩素酸金属など；他の眼科学的に許容しうる保存剤など；並びにそれらの混合物を包含するが、それらに限定されない。本発明組成物中に保存成分が存在する場合、その濃度は、組成物の保存に有効な濃度であり、（使用する保存剤の種類に応じて）通常、組成物の約0.0001%（w/v）ないし約0.05%（w/v）または約0.1%（w/v）の範囲であ

40

50

る。

#### 【0095】

本発明の他の態様は、1回の投与後に長期間にわたって持続的な薬物送達を提供することができるポリマードラッグデリバリーシステムの形態である。例えば、本発明のドラッグデリバリーシステムは、サーチュイン活性化剤を少なくとも約1週間、または約1ヶ月間、または約3ヶ月間、または約6ヶ月間、または約1年間、または約5年間またはそれ以上にわたって放しうる。すなわち、そのような本発明の態様は、硝子体内投与および眼周囲投与の少なくとも1種によって患者に投与するのに適当なポリマードラッグデリバリーシステムの形態に、処置成分と共にポリマー成分を含有し得る。

#### 【0096】

本明細書中に記載するように、本発明のドラッグデリバリーシステムのポリマー成分は、生分解性ポリマー、非生分解性ポリマー、生分解性コポリマー、非生分解性コポリマー、およびそれらの組み合わせから成る群から選択するポリマーを含有し得る。ある種の態様においては、ポリマー成分はポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ポリマー(PLGA)を含有する。他の態様においては、ポリマー成分は、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)ポリマー(PLGA)、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリエステル、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ホスファジン)、ポリ(リン酸エステル)、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリエステル、ポリカプロラクトン、ゼラチン、およびコラーゲン、並びにそれらの誘導体および組み合わせから成る群から選択するポリマー(例えば生体内分解性ポリマーマトリックス)を含有する。ポリマー成分を処置成分と組み合わせて、固体インプラント、半固体インプラントおよび粘弾性インプラントから成る群から選択するインプラントを形成し得る。

#### 【0097】

サーチュイン活性化剤は、粒子または粉末形態で、生分解性ポリマーマトリックスに取り込ませてよい。眼内インプラント中のサーチュイン活性化剤粒子は通常、約3000ナノメートル未満の有効平均粒度を有する。しかし、他の態様においては、粒子は、約3000ナノメートルを越える平均最大粒度を有し得る。特定インプラントにおいて、粒子は、約3000ナノメートル未満のオーダーの有効平均粒度を有し得る。例えば、粒子は、約500ナノメートル未満の有効平均粒度を有し得る。他のインプラントにおいて、粒子は、約400ナノメートル未満の有効平均粒度、さらに他の態様においては、約200ナノメートル未満の粒度を有し得る。さらに、そのような粒子をポリマー成分と組み合わせて、得られた眼内ポリマー粒子を、所望の処置効果をもたらすために使用し得る。

#### 【0098】

インプラントまたは他のドラッグデリバリーシステムの一部として配合される場合、サーチュイン活性化剤は、好ましくは、ドラッグデリバリーシステムの約1~90wt%を占める。より好ましくは、サーチュイン活性化剤は、ドラッグデリバリーシステムの約20~80wt%を占める。好ましい態様において、サーチュイン活性化剤は、ドラッグデリバリーシステムの約40wt%(例えば30~50%)を占める。他の態様において、サーチュイン活性化剤は、ドラッグデリバリーシステムの約60wt%を占める。

#### 【0099】

有用なポリマー材料の例は、前記のものに加えて、有機エステルおよび有機エーテルから誘導され、かつ/またはそれらを含有する材料であって、分解した際に、生理学的に許容される分解生成物(モノマーを包含する)を生じる物質であるが、それらに限定されない。さらに、無水物、アミド、オルトエスエル等から単独かまたは他のモノマーと組み合わせて誘導され、かつ/またはそれらを含有するポリマー材料を使用してもよい。ポリマー材料は、付加または縮合重合体、好都合には縮合重合体であってよい。ポリマー材料は、架橋または非架橋、例えば軽度架橋以下であってよく、例えば、ポリマー材料の約5%未満または約1%未満が架橋されていてよい。

#### 【0100】

通常、炭素および水素の他に、ポリマーは、酸素および窒素の少なくとも1つ、好都合

10

20

30

40

50

には酸素を含有しうる。酸素は、オキシ、例えばヒドロキシまたはエーテル、カルボニル（例えば非オキソ・カルボニル）、例えばカルボン酸エステル等として存在しうる。窒素は、アミド、シアノおよびアミノとして存在しうる。制御薬物送達のための被包形成を記載しているHeller、Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery : CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems、第1巻、CRC Press, Boca Raton, FL 1987、p.39-90に示されているポリマーを、本発明のドラッグデリバリーシステムに使用しうる。

#### 【0101】

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

10

#### 【0102】

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

20

#### 【0103】

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

#### 【0104】

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

20

#### 【0105】

マトリックスを形成するように含まれている生分解性ポリマー材料は、酵素的または加水分解的不安定に付されることが望ましい。水溶性ポリマーを、加水分解的または生分解的不安定架橋で架橋して、有用な水不溶性ポリマーが得られる。安定性の程度は、モノマーの選択、ホモポリマーまたはコポリマーを使用するか、ポリマー混合物の使用、およびポリマーが末端酸基を有するか、に依存して広く変化させることができる。

30

#### 【0106】

本発明システムに使用するポリマー組成物の相対平均分子量も、ポリマーの生分解性、従ってドラッグデリバリーシステムの持続放出プロフィールを調節するのに同じく重要である。種々の分子量の同じかまたは異なるポリマーの組成物をシステムに含有させて、放出プロフィールを調節しうる。特定のシステムにおいて、ポリマーの相対平均分子量は、約9~64kD、通例約10~54kD、特に約12~45kDである。

40

#### 【0107】

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

#### 【0108】

50

本発明システムの生分解性ポリマーマトリックスは、2つまたはそれ以上の生分解性ポリマーの混合物を含有しうる。例えば、システムは、第一生分解性ポリマーおよび異なる第二生分解性ポリマーの混合物を含有しうる。1つまたはそれ以上の生分解性ポリマーは、末端酸基を有してよい。

#### 【0109】

生体内分解性ポリマーからの薬物の放出は、いくつかのメカニズム、またはメカニズムの組合せの結果である。これらのメカニズムのいくつかは、インプラント表面からの脱着、溶解、水和ポリマーの多孔流路からの拡散、および侵食である。侵食は、本体的または表面的、またはその両方の組み合わせであることができる。拡散、侵食、溶解および浸透の1つまたはそれ以上によって処置成分が眼に放出されるように、本発明システムのポリマー成分を処置成分と組み合わせると理解しうる。本明細書に記載するように、眼内ドラッグデリバリーシステムのマトリックスは、眼への埋め込みから1週間より長い期間にわたってある量のサーチュイン活性化剤の放出を持続させるのに有効な速度で、薬剤を放出しうる。特定のシステムにおいて、1ヶ月より長い期間にわたって、あるいは約12ヶ月またはそれ以上にわたって、処置量のサーチュイン活性化剤が放出される。例えば、システムを眼内に配置してから約90日間ないし約1年間にわたって処置成分が眼に放出されうる。

10

#### 【0110】

生分解性ポリマーマトリックスを含んで成るドラッグデリバリーシステムからのサーチュイン活性化剤の放出は、初期放出バースト、次に、放出されるサーチュイン活性化剤の量の漸増を含む場合があり、または該放出は、サーチュイン活性化剤の放出の初期遅延、次に、放出の増加を含む場合もある。システムが実質的に完全に分解した場合、放出されたサーチュイン活性化剤のパーセントは、約100である。

20

#### 【0111】

ドラッグデリバリーシステムの寿命にわたって、システムからの処置剤の比較的定速の放出を与えることが望ましい場合がある。例えば、サーチュイン活性化剤が、システムの寿命にわたって、1日当たり約 $0.01\sim 2\mu\text{g}$ （マイクログラム）の量で放出されることが望ましい場合がある。しかし、放出速度は、生分解性ポリマーマトリックスの配合に依存して変化して、増加するかまたは減少する場合もある。さらに、サーチュイン活性化剤の放出プロフィールは、1つまたはそれ以上の直線部分および／または1つまたはそれ以上の非直線部分を含みうる。一旦、システムが分解または侵食はじめたら、放出速度はゼロより大きいことが好ましい。

30

#### 【0112】

ドラッグデリバリーシステム、例えば眼内インプラントは、モノリシックでありうる（即ち、1つまたはそれ以上の活性剤がポリマーマトリックス全体に均一に分散されている）か、または被包され、その場合、活性剤のレザバーがポリマーマトリックスによって被包されている。製造容易性により、モノリシックインプラントが、被包形態より通常好ましい。しかし、被包されたレザバー型インプラントによって得られるより優れた調節は、サーチュイン活性化剤の処置レベルが狭い枠内にあるいくつかの状況において有利な場合もある。さらに、本明細書中に記載する処置剤を包含する処置成分を、マトリックス中に不均質に分散させてもよい。例えば、ドラッグデリバリーシステムは、システムの第二部分に比してより高い濃度のサーチュイン活性化剤を有する第一部分を含有してよい。

40

#### 【0113】

本発明のポリマーインプラントは、針での投与用に、約 $5\mu\text{m}$ （マイクロメートル）～約 $2\text{mm}$ （ミリメートル）、または約 $10\mu\text{m}$ （マイクロメートル）～約 $1\text{mm}$ （ミリメートル）の大きさ、外科的埋め込みによる投与用に、 $1\text{mm}$ （ミリメートル）より大、または $2\text{mm}$ （ミリメートル）より大、例えば $3\text{mm}$ （ミリメートル）、または $10\text{mm}$ （ミリメートル）までの大きさであってよい。ヒトの硝子体腔は、例えば $1\sim 10\text{mm}$ （ミリメートル）の長さを有する種々の形状の比較的大きいインプラントを収容することができる。インプラントは、約 $2\text{mm}$ （ミリメートル）× $0.75\text{mm}$ （ミリメートル）直径の寸法を有する円筒形ペレット（例え

50

ばロッド)であってよい。または、インプラントは、長さ約7~10mm(ミリメートル)、直径約0.75~1.5mm(ミリメートル)の円筒形ペレットであってもよい。

#### 【0114】

インプラントは、眼、例えば硝子体へのインプラントの挿入、およびインプラントの眼内収容の両方を容易にするように、少なくとも幾分柔軟性であってもよい。インプラントの総重量は、通例約250~5000μg(マイクログラム)、より好ましくは約500~1000μg(マイクログラム)である。例えば、インプラントは約500μg(マイクログラム)、または約1000μg(マイクログラム)であってよい。しかし、より大きいインプラントを形成して、眼への投与前にさらに加工してもよい。さらに、比較的多量のサーチュイン活性化剤をインプラントに配合する場合には、より大きいインプラントが望ましいことがある。非ヒト個体に関しては、インプラントの寸法および総重量は、個体の種類に依存してより大きいかまたはより小さくてよい。例えば、硝子体体積はヒトでは約3.8mL(ミリリットル)であるのに対し、ウマは約30mLおよびゾウは約60~100mLである。ヒトに使用される大きさのインプラントを、他の動物に応じて大きくするかまたは小さくし、例えばウマ用のインプラントは約8倍大きくし、または、例えばゾウ用のインプラントは26倍大きくしうる。

10

#### 【0115】

例えば、中心部が1つの材料で形成され、表面が、同じかまたは異なる組成物の1つまたはそれ以上の層を有し、層が架橋しているか、または異なる分子量、異なる密度または多孔率等であるドラッグデリバリーシステムを製造することができる。例えば、サーチュイン活性化剤の初期ボーラスを急速に放出することが望ましい場合、中心部が、ポリラクテート-ポリグリコレートコポリマーで被覆されたポリラクテートであってよく、それによって初期分解速度を向上しうる。または、中心部が、ポリラクテートで被覆されたポリビニルアルコールであってもよく、それによって、外側のポリラクテートの分解時に、中心部が溶解し、眼から急速に流れ出るようしうる。

20

#### 【0116】

ドラッグデリバリーシステムは、纖維、シート、フィルム、小球体、球体、円板、ブラーク等を包含する任意の形状であってよい。システムの大きさの上限は、システムに関する許容性、挿入時の大きさ制限、取扱い容易性等のような要因によって決定される。シートまたはフィルムを使用する場合、シートまたはフィルムは、取扱い容易性のために、少なくとも約0.5mm×0.5mm、通例約3~10mm×5~10mm、厚さ約0.1~1.0mmである。纖維を使用する場合、纖維の直径は、通例約0.05~3mmであり、纖維の長さは通例約0.5~10mmである。球体は、直径約0.5μm(マイクロメートル)~4mmであり、他の形状の粒子に匹敵する体積を有しうる。

30

#### 【0117】

システムの大きさおよび形は、放出速度、処置期間、および埋め込み部位における薬剤濃度を調節するために利用することもできる。例えば、より大きいインプラントは、比例的により高い投与量を送達するが、表面積/重量比に依存して、より遅い放出速度を有する場合もある。埋め込み部位に適合させるために、システムの特定の大きさおよび形状を選択する。

40

#### 【0118】

処置剤、ポリマーおよび任意の他の調節剤の比率は、例えばそのような成分を異なる比率で使用していくつかのインプラントを調製することによって経験的に決定しうる。USP承認の溶解または放出試験方法を使用して、放出速度を測定することができる(USP 23; NF 18 (1995), p.1790-1798)。例えば、infinite sink法を使用して、秤量したインプラント試料を、測定した体積の0.9%NaCl水溶液に添加する。該溶液体積は、放出後の薬剤濃度が飽和の5%未満であるようしうる。混合物を37℃に維持し、ゆっくり攪拌して、インプラントを懸濁状態に維持する。時間の関数としての溶解薬剤の出現を、当分野で既知の種々の方法、例えば、分光光度法、HPLC、質量分析等によって、吸収が一定になるまでか、または90%を超える薬剤が放出されるまで、追跡しうる。

50

## 【0119】

本発明のポリマードラッグデリバリーシステムは、本発明の組成物と同様に、サーチュイン活性化剤含有処置成分に加えて、賦形剤成分を含有しうる。賦形剤成分は、安定剤、増粘剤、緩衝剤、浸透圧調節剤、保存剤などを包含すると理解しうる。

## 【0120】

さらに、米国特許第5869079号に記載されているような放出調節剤もドラッグデリバリーシステムに含有させてよい。使用される放出調節剤の量は、所望の放出プロフィール、調節剤の活性、および調節剤の不存在下の処置剤の放出プロフィールに依存しうる。電解質、例えば塩化ナトリウムおよび塩化カリウムも、システムに含有させてよい。緩衝剤または促進剤が親水性である場合、それは放出促進剤としても作用しうる。親水性添加剤は、薬剤粒子を囲んでいる物質のより速い溶解（これは、薬剤の露出表面積を増加させ、それによって薬剤の生体内分解速度を増加させる）によって、放出速度を増加させる作用をする。同様に、疎水性緩衝剤または促進剤は、よりゆっくり溶解し、薬剤粒子の露出を遅くし、それによって薬剤の生体内分解速度を遅くする。

10

## 【0121】

種々の方法を使用して、ドラッグデリバリーシステムを製造しうる。有用な方法は、溶媒蒸発法、相分離法、界面法、成形法、射出成形法、押出法、同時押出法、カーバープレス（carver press）法、打抜き法、熱圧縮法、それらの組合せ等であるが、必ずしもそれらに限定されない。

20

## 【0122】

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

20

## 【0123】

所望により、押出工程の前にサーチュイン活性化剤（例えばレスベラトロール）とポリマー成分との混合を行いうる。さらに、サーチュイン活性化剤およびポリマー成分は、混合前には粉末状でありうる。

30

## 【0124】

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

## 【0125】

圧縮法を使用してドラッグデリバリーシステムを製造してもよく、圧縮法は、一般に、押出法より速い放出速度のシステムを生じる。圧縮法は、約50～150psi（約0.345～1034kPa）、より好ましくは約70～80psi（約482～551.6kPa）、さらに好ましくは約76psi（約524kPa）の圧力を使用し、約0～115℃、より好ましくは約25℃の温度を使用する。

40

## 【0126】

本発明のある種の態様においては、徐放性眼内ドラッグデリバリーシステムの製法は、個体の眼に配置するのに適当なドラッグデリバリーシステムを形成するように、サーチュイン活性化剤とポリマー材料を組み合わせることを含んで成る。得られたドラッグデリバリーシステムは、サーチュイン活性化剤を長期間にわたって眼に放出するのに有効である。製法は、サーチュイン活性化剤とポリマー材料の粒子状混合物を押出して、押出組成物、例えばフィラメント、シートなどを形成する工程を含みうる。

## 【0127】

ポリマー粒子を所望の場合、製法は、本明細書中に記載するように、押出組成物を複数のポリマー粒子または複数のインプラントに加工することを含みうる。そのような方法は

50

、押出組成物を切斷する、押出組成物を磨碎するなどの1つまたはそれ以上の工程を含みうる。

#### 【0128】

本明細書中に記載するように、ポリマー材料は、生分解性ポリマー、非生分解性ポリマー、またはそれらの組み合わせを含みうる。ポリマーの例は、前記ポリマーおよび剤のいずれをも包含する。

#### 【0129】

他の一態様は、サーチュイン活性化剤を含有する眼科学的処置材料の製法に関する。広義の態様においては、製法は、眼に投与するのに適当な材料を形成するように、サーチュイン活性化剤を選択する工程、および選択したサーチュイン活性化剤を液体担体成分および／またはポリマー成分と組み合わせる工程を含んで成る。換言すれば、該材料の製法は、房水／硝子体液濃度比が小さく硝子体内半減期の長いサーチュイン活性化剤を選択する工程を含みうる。

10

#### 【0130】

製法は、サーチュイン活性化剤の選択に通例用いられる下記工程の1つまたはそれ以上をさらに含みうる：サーチュイン活性化剤を被投与体の眼に投与し、硝子体液および房水の少なくとも1つにおけるサーチュイン活性化剤濃度を時間の関数として測定する工程；およびサーチュイン活性化剤を被投与体の眼に投与し、サーチュイン活性化剤の硝子体内半減期および後房からのクリアランスの少なくとも1つを測定する工程。

20

#### 【0131】

本発明組成物のサーチュイン活性化剤は好ましくは、サーチュイン活性化剤の結晶もしくは粒子の溶液、懸濁液もしくは他の担持手段の投与を包含する手段によって、または硝子体内インプラントの一部として、例えば切開または注入によって、眼の硝子体腔に直接投与する。

30

#### 【0132】

後眼部に含まれる硝子体液は、粘性の水性物質である。従って、実質的に粘度のより低い液体または懸濁液を後眼部に注入すると、眼の中で密度の異なる2つの相または層が生じ得、それによりサーチュイン活性化剤粒子の「ブーリング」または低密度の液の浮き上がりが起こりうる。更に、硝子体と、注入または挿入されたサーチュイン活性化剤組成物の実質的な屈折率の相異は視覚を損ないうる。注入または挿入された材料が固体形態の（例えば結晶、粒子、または非接合インプラント、またはレザバーとしての）薬物を含有する場合、固体材料が眼の底部に沈み、溶解するまでそこに留まりうる。

#### 【0133】

処置剤の硝子体内送達は、液体含有組成物を硝子体に注入することによって、またはポリマードラッグデリバリーシステム（例えばインプラント、およびミクロスフェアのような微粒子）を硝子体内に配置することによって達成しうる。眼に配置する生体適合性インプラントの例は、多くの特許、例えば米国特許第4521210号、第4853224号、第4997652号、第5164188号、第5443505号、第5501856号、第5766242号、第5824072号、第5869079号、第6074661号、第6331313号、第6369116号および第6699493号に開示されている。

40

#### 【0134】

本発明のサーチュイン活性化剤含有処置剤を眼内に投与するための他の経路は、薬物の患者に対する眼周囲投与を包含しうる。後眼部への薬物の直接の浸透は、血液網膜閥門により制限される。血液網膜閥門は、解剖学的に内側および外側の血液閥門に分けられる。眼周囲部分から眼内構造への溶質または薬物の移動は、外側血液網膜閥門である網膜色素上皮（RPE）によって制限される。この構造の細胞は、閉鎖帯細胞間結合によって結合されている。RPEは密なイオン輸送閥門であり、RPEを介する溶質の傍細胞輸送を制限する。血液網膜閥門を介する多くの化合物の浸透性は非常に低い。しかし、親油性化合物、例えばクロラムフェニコールおよびベンジルペニシリンは、全身的投与後に血液網膜閥門を通過して硝子体液中に高い濃度をもたらしうる。化合物の親油性はその浸透速度に相関し、受動細胞拡散に一致する。しかし、血液網膜閥門は、輸送メカニズムの不存在下には極性

50

または荷電化合物を透過させない。

【0135】

本発明の更なる態様は、患者の視力を改善もしくは維持するか、または少なくとも視力の更なる低下もしくは悪化を防止する方法に関する。通例、本発明の方法は、本発明の眼科学的処置材料を、それを必要とする個体の眼に投与するステップを含んで成る。本発明材料の投与、例えば硝子体内投与または眼周囲投与（または好ましさ劣るが局所投与）は、前房に顕著な影響を及ぼさずに後眼部の状態を処置するのに有効でありうる。本発明の材料は、網膜の炎症および浮腫の処置に特に有用でありうる。本発明材料の投与は、ブドウ膜、硝子体、網膜、脈絡膜、網膜色素上皮を包含する後眼部構造の1つまたはそれ以上に、サーチュイン活性化剤を送達するのに有効である。

10

【0136】

本発明材料の投与にシリンジ装置を使用する場合、該装置は適当なサイズの針、例えば27ゲージ針または30ゲージ針を有しうる。そのような装置を、ヒトまたは動物の後眼部または眼周囲部に材料を注射（注入）するのに有効に使用しうる。針は、針を抜いた後に開口が自然に閉じるように充分細いものであります。

【0137】

本発明の方法は、後眼部への単回注射を含んで成りうるか、または反復注射を含んで成り得、その期間は例えば約1週間または約1ヶ月または約3ヶ月ないし約6ヶ月または約1年または約5年またはそれ以上にわたりうる。

20

【0138】

本発明材料は好ましくは無菌形態で患者に投与する。例えば、本発明材料は貯蔵中に無菌であります。本発明材料を滅菌するのに、任意のルーチンな適当な滅菌方法を採用しうる。例えば、本発明材料を照射により滅菌しうる。好ましくは、滅菌方法は、本発明系の処置剤の活性または生物学的もしくは処置活性を減弱しない。

【0139】

照射によって材料を滅菌しうる。例えば2.5~4.0mradの 照射によってドラッグデリバリーシステムを滅菌しうる。ドラッグデリバリーシステムの滅菌は、投与デバイス（例えばシリンジアプリケータ）を含む最終一次包装システム中で最終的に行いうる。あるいは、ドラッグデリバリーシステムを単独で滅菌した後、無菌的にアプリケータシステム中に包装することもできる。

30

【0140】

この場合、 照射、エチレンオキシド（ETO）、熱または他の手段でアプリケータシステムを滅菌しうる。安定性を改善するよう低温で、または酸素を排除するようアルゴン雰囲気、窒素雰囲気もしくは他の手段の下に、 照射によってドラッグデリバリーシステムを滅菌しうる。インプラントを滅菌するのに、 照射または電子線、またはUV照射を利用してよい。線源からの照射線量は、ドラッグデリバリーシステムの初期微生物量に応じて低減しうるので、2.5~4.0mradよりもかなり低下しうる。無菌成分を原料として無菌条件下にドラッグデリバリーシステムを製造しうる。原料成分は、熱、照射（ 、 、 UV）、ETOまたは滅菌濾過によって滅菌しうる。半固体ポリマーまたはポリマー溶液の滅菌は、ドラッグデリバリーシステムの形成およびサーチュイン活性化剤の配合に先立って、滅菌濾過または熱によって行いうる。その後、滅菌したポリマーを用いて、無菌ドラッグデリバリーシステムを無菌的に製造しうる。

40

【0141】

本発明組成物は、投与することができ、更なる細胞損失または細胞変性を防止することができる。例えば、本発明組成物の投与（例えば硝子体内投与）により、細胞損失速度の低下をもたらし、それにより眼状態の1種またはそれ以上の症状を緩和することができる。本発明組成物は、例えば網膜神経節細胞変性のような、細胞損失を伴う眼状態の何らかの症状を患者が経験してから投与しうる。例えば、患者は、網膜神経節細胞の一部の損失を既に経験し、したがって該損失または機能低下に伴う視力低下または他の症状を訴えていてよい。本発明組成物の投与により、残っている網膜神経節細胞の更なる損失または変

50

性を防止することができる。更に、本発明組成物は、損傷されているかまたは死滅しつつある網膜神経節細胞の更なる変性を防止または軽減しうる。通例、本発明組成物の投与により、投与時の眼の機能が維持される。しかし、投与により、生存網膜神経節細胞がその機能を向上し、変性網膜神経節細胞を補うのを可能にすることによって、視力を改善することも可能である。例えば、生存網膜神経節細胞が、高められた軸索または樹状突起成長を受けて、過去には損傷または死滅神経節細胞から提供されていた生理学的活性を提供しうる。ある種の態様においては、本発明組成物は、少なくとも10%の網膜神経節細胞損失が起こる前に、または20%の網膜神経節細胞損失が起こる前に、または40%の網膜神経節細胞損失が起こる前に、または80%の網膜神経節細胞の損失が起こる前に、患者に投与する。

10

#### 【0142】

本発明組成物の投与により、眼状態の1種またはそれ以上の症状を軽減または処置する。例えば、本発明組成物は、症状を少なくとも10%、例えば少なくとも20%、または少なくとも40%、または少なくとも80%軽減しうる。軽減は、標準的な評価基準を用いて患者自身の症状知覚により主観的に評価しうるか、または症状の変化を測定および定量化しうる医師もしくは他の診断者によって客観的に評価しうる。例えば、20%の視野欠損を経験している患者を本発明組成物で処置しうる。視力低下が安定を保っているか、改善されているか、悪化を続けているかを、医師が評価しうる。本発明組成物の投与により、更なる視力低下を軽減するか、または視力低下の程度を改善（例えば減少）することができる。すなわち、本発明の組成物および方法によって達成される処置効果は、従来の方法および他の方法で容易に評価することができる。

20

#### 【0143】

本発明の他の一態様においては、a)本明細書中に記載するようにサーチュイン活性化剤を含む容器、例えばシリンジまたは他のアプリケータ；およびb)使用説明書を含んで成る、眼状態処置用キットを提供する。この説明書は、該材料の扱い方、眼部への該材料の挿入方法、および該材料の使用により期待されることからを含みうる。容器は単回用量のサーチュイン活性化剤を含みうる。

30

#### 【0144】

本書に開示するように、本発明の一態様は生分解性の眼内インプラントであると理解される。生分解性の眼内インプラントは、レスベラトロールまたは他のサーチュイン活性化剤および生分解性ポリマー（例えばPLGA）を含有する押出物である。インプラントは眼の硝子体に配置されると分解して、神経保護量のレスベラトロールを放出して網膜神経節細胞の神経変性または死を軽減し、それによって処置する眼状態の1種またはそれ以上の症状を緩和または軽減する。変性状態、例えば緑内障、黄斑変性および糖尿病性網膜症を処置するために、インプラントを眼に配置する。インプラントは、全身的曝露を最小限にしつフレスベラトロールまたは他のサーチュイン活性化剤の局所的送達をもたらし、標的部位にレスベラトロールの連続的かつ高レベルの暴露を提供し、望ましくない薬物・薬物相互作用を低減する（眼投与と全身的投与と同じ患者に行う場合）。

40

#### 【0145】

更なる態様においては、前記押出インプラントに、他のサーチュイン活性化剤（サーチュインを活性化するポリフェノール化合物を包含する）を配合しうる。

#### 【実施例1】

#### 【0146】

##### サーチュイン活性化剤インプラント

生分解性ドラッグデリバリーシステムを製造するのに、サーチュイン活性化剤を生分解性ポリマー組成物とステンレス鋼製乳鉢中で組み合せうる。次いで、その組み合わせを96RPMに設定したTurbula搅拌器を使用して15分間混合しうる。粉末混合物をステンレス鋼乳鉢の壁からこすり落とし、次いで、更に15分間混合する。混合した粉末混合物を、特定の温度で計30分間、半溶融状態に加熱し、ポリマー／薬物メルトを形成しうる。

50

#### 【0147】

ロッドを形成するのに、このポリマー／薬物メルトを、9-ゲージポリテトラフルオロエチレン（PTFE）チューブを用いてペレット化し、次いでペレットをバarelに入れ、特定のコア押出温度でフィラメントに押出しうる。次いで、フィラメントを切断して、約1mgのサイズのインプラントまたはドラッグデリバリーシステムとしうる。このロッドは、長さ約2mm、直径約0.72mmの寸法を有しうる。このロッドインプラントの重さは、約900～1100 μg（マイクログラム）でありうる。

#### 【0148】

ポリマーメルトをCarverプレスを用いて特定の温度で平面化し、平面化した材料を約1mgのウエハに切断することによって、ウエハを形成しうる。このウエハは、直径約2.5mm、厚さ約0.13mmの寸法を有しうる。このウエハイインプラントの重さは、約900～1100 μg（マイクログラム）でありうる。10

#### 【0149】

各ロットのインプラント（ロッド、ウエハまたは他の形態）に対して、インビトロ放出試験を行いうる。各インプラントを、37 ℃でリン酸緩衝生理食塩液10mLと共に24mLスクリューキャップ付バイアルに入れ、1日目、4日目、7日目、14日目、28日目、およびその後は2週間毎に、1mLのサンプルを採り、等体積の新たな媒体で置き換えうる。

#### 【0150】

薬物アッセイを、Waters 2690 Separation Module（または2696）とWaters 2996 Photoiodide Array DetectorとからなるHPLCで行いうる。分離のために、Ultrasphere、C-18(2) , 5 μm（マイクロメートル）；4.6×150mmカラムを30 ℃に加熱して使用し得、検出器は264 nmに設定しうる。移動相は、(10 : 90) MeOH-緩衝移動相で、流速は1mL / 分、合計分析時間はサンプル毎に12分としうる。緩衝移動相は、(68 : 0.75 : 0.25 : 31) 13mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム塩 - 氷酢酸 - トリエチルアミン - メタノールを含有しうる。放出速度は、時間とともに所定の体積の媒体中に放出された薬物の量を μg（マイクログラム）/ 日で計算することにより求めうる。20

#### 【0151】

インプラント用に選択するポリマーは、例えばBoehringer IngelheimまたはPurac Americaから入手しうる。ポリマーの例は、次のものを包含する：RG502、RG752、R202H、R203およびR206並びにPurac PDLG (50/50)。RG502は(50:50)ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)であり、RG752は(75:25)ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)であり、R202は100%ポリ(D,L-ラクチド)であり、酸末端基または末端酸基を有し、R203およびR206はいずれも100%ポリ(D,L-ラクチド)である。Purac PDLG(50/50)は(50:50)ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)である。RG502、RG752、R202H、R203、R206およびPurac PDLGの固有粘度は、それぞれ、0.2、0.2、0.2、0.3、1.0および0.2dL/gである。RG502、RG752、R202H、R203、R206およびPurac PDLGの平均分子量は、それぞれ、11700、11200、6500、14000、63300および9700ダルトンである。30

#### 【実施例2】

#### 【0152】

##### 二重押出サーチュイン活性化剤インプラントの製造

二重押出法を用いてサーチュイン活性化剤インプラントを製造しうる。そのようなインプラントは、下記のようにして、また米国特許出願公開第20050048099号（引用により本発明の一部とする）に記載されるように製造しうる。40

#### 【0153】

例えば、生分解性ポリマー（例えばPLGAポリマー）または本明細書中に記載の任意のポリマーを、振動フィーダおよび粉碎ノズルを用いて粉碎して、生分解性ポリマーの粒子を形成しうる。所定のサイズ、例えば直径約20 μmの粒子群が得られるように、粒子を分別または形成しうる。

#### 【0154】

1種またはそれ以上のサーチュイン活性化剤の粒子を生分解性ポリマー粒子と組み合わせて、ブレンドした混合物を形成しうる。次いで、ブレンドした混合物を押出装置（例え50

ばHaake 2軸押出機)を用いて押出して、押出組成物または生成物(例えば押出フィラメント)を形成しうる。その押出物を次いでペレット化しうる。その後、ペレット化した押出物を第2の押出工程に付して、生分解性ポリマーおよび少なくとも1種のサーチュイン活性化剤を含有する2重押出物を形成しうる。2重押出物は、眼内インプラントの形態でありますか、またはより大きい生成物(例えばフィラメント)の形態であり得、それを、患者の眼内(例えば眼の硝子体内)に配置できる大きさのインプラントに加工しうる。

#### 【実施例3】

##### 【0155】

###### レスベラトロールインプラントによる黄斑浮腫の処置

58歳男性が膿胞性黄斑浮腫と診断されうる。この患者を、生分解性ドラッグデリバリー・システムを各眼に投与することにより処置する。PLGA約1000μg(マイクログラム)およびレスベラトロール(トランス異性体)約1000μg(マイクログラム)を含有する2mgの硝子体内インプラントを、患者の左眼の、視野を損なわない位置に配置する。同様の、またはより小さいインプラントを、患者の右眼に結膜下投与する。インプラントの位置およびレスベラトロールの活性の故に、網膜厚さの減少が右眼においてより急速に起こりうる。手術から約3ヶ月後に、正常な外観の網膜、および視神経変性の軽減が、レスベラトロールインプラントによる処置の成功を示す。インプラント投与の1週間後、眼圧は眼へのインプラント配置前の眼圧と同程度であったが、このことは、インプラントが関与する明らかな副作用のないことを反映しうる。

#### 【実施例4】

##### 【0156】

###### サーチュイン活性化剤組成物によるARMDの処置

浸出型加齢性黄斑変性症の62歳女性を、レスベラトロール(トランス異性体)結晶約100μg(マイクログラム)を懸濁状態で含有するヒアルロン酸液100μl(マイクロリットル)の硝子体内注入によって処置しうる。投与から1ヶ月以内に、患者は、血管新生速度および関連する炎症の許容しうる軽減を示しうる。患者は生活の質の全般的改善を報告しうる。

#### 【実施例5】

##### 【0157】

###### 網膜神経節細胞に対するサーチュイン活性化剤の神経保護作用

既知のラット視神経圧搾モデルを用いて、網膜神経節細胞に損傷をもたらすことができる。視神経損傷したラットに、サーチュイン活性化剤を1回またはそれ以上投与する。例えばインプラントまたは他のサーチュイン活性化剤含有組成物を眼の硝子体内に配置することによって、剤を眼内投与しうる。所望の時間後、例えば少なくとも1週間後、眼を探り、組織学的に処理しうる。染色した組織切片において網膜神経節細胞のカウントを行いうる。サーチュイン活性化剤を投与した動物の細胞カウントが、賦形剤で処置した対照(例えば生理食塩液または他の薬物不含有組成物を投与した動物)と比較して多いことは、網膜神経節細胞に対しサーチュイン活性化剤が保護効果を持つことを示す。生存網膜神経節細胞数とサーチュイン活性化剤用量との相関は、該剤の神経保護効果が用量依存的応答であることを示す。

#### 【実施例6】

##### 【0158】

###### 網膜神経節細胞に対するポリフェノールサーチュイン活性化剤の神経保護作用

ポリフェノールサーチュイン活性化剤を用いて実施例5を繰り返すことができる。例えば、実施例1または実施例2の方法に従って製造した生分解性眼内インプラントに、式I:

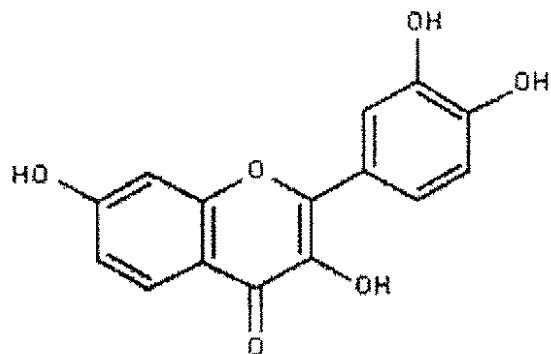
10

20

30

40

【化1】



10

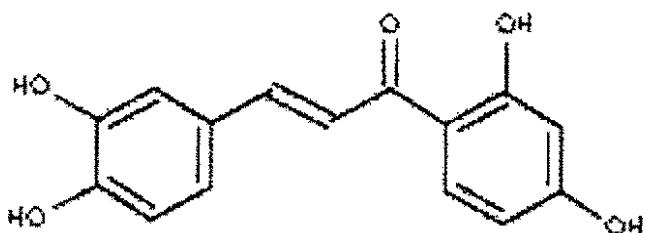
で示されるポリフェノールサーチュイン活性化剤を配合しうる。

式Iはフィセチンの式である。

【0159】

あるいはインプラントは式II:

【化2】



20

で示されるポリフェノールサーチュイン活性化剤を含有してもよい。

式IIはブテインの式である。

【実施例7】

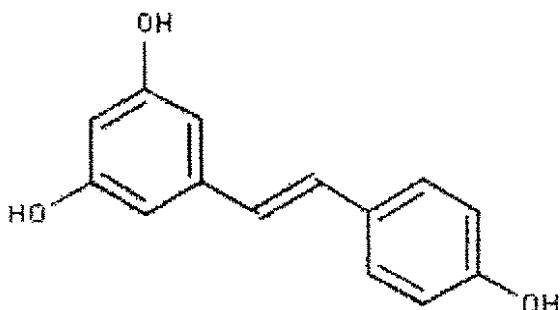
【0160】

網膜神経節細胞に対するレスベラトロールの神経保護作用

神経保護剤としてレスベラトロールのトランス異性体を用いて実施例5を繰り返すことができる。例えば、インプラントは式III:

30

【化3】



40

で示されるポリフェノールサーチュイン活性化剤を含有しうる。

式IIIはレスベラトロールの式である。

【実施例8】

【0161】

レスベラトロール投与後の網膜神経節細胞の生存

体重300~350gのSprague Dawleyラットを、ケタミン(50mg/kg)およびキシラジン(0.5mg/kg)の混合物で麻酔した。右眼に外眼角切開を行った；直筋に隣接する上結膜において切開を行った。その後、視神経が暴露されるまで鈍的切開を行った。網膜血液供給を回避して眼球から3~4mm遠位で、較正交差鉗子を用いて視神経に30秒間、部分圧搾を加えた。視神経損傷直後に、レスベラトロール(トランス異性体)を様々な用量で腹腔内注射

50

によって一度に投与した。対照動物にはリン酸緩衝生理食塩液（PBS）賦形剤を投与した。12日後に実験を終了した。

#### 【0162】

12日後に、デキストランテトラメチルローダミン（DTMR、分子量3000）の逆行輸送によって網膜神経節細胞をラベルした。眼球の約2～3mm近位で視神経を完全に切断し、暴露された視神経に色素を適用した。24時間後、ラットを安樂死させ、眼球を取り、4%パラホルムアルデヒドで固定した。次いで、網膜を取り、ホールマウントした。ホールマウント網膜の四象限における8～16の部分で、蛍光ラベルした神経節細胞をカウントした。視神経損傷して賦形剤処置した網膜における細胞カウントを1と標準化し、賦形剤（対照）処置群に相対的に、薬物（処置）による生存細胞の増加を算出した。

10

#### 【0163】

試験結果を図1に示す。図1は、網膜神経節細胞生存比（処置／対照；t/c）をレスベラトロール用量（mg/kg）の関数として示すグラフである。本試験においてレスベラトロールは、損傷直後および損傷の5時間後に腹腔内投与した。図1からわかるように、腹腔内用量1mg/kgおよび3mg/kgのレスベラトロールは、網膜神経節細胞生存比を有意に高めた。0.3mg/kg、10mg/kgおよび30mg/kgでも比の向上が見られた。このような結果は、レスベラトロールが眼の細胞に望ましい神経保護効果をもたらしうることを示している。

#### 【0164】

本明細書中に引用した文献、記事、刊行物並びに特許および特許出願はいずれも、その全体を引用により本発明の一部とする。

20

いくつかの特定の例および態様に関して本発明を説明したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、特許請求の範囲内で変更して実施しうるものと理解される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0165】

【図1】網膜神経節細胞生存比（処置／対照）を、視神経損傷動物に投与したレスベラトロール用量の関数として示すグラフである。

【図1】

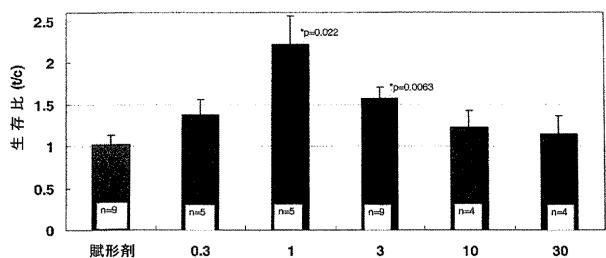


FIG. 1

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/063454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/16 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)  
A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | WO 2005/077176 A (UNIV COLUMBIA [US]; SPARROW JANET R [US]; NAKANISHI KOJI [US]; YOUNG J) 25 August 2005 (2005-08-25)<br>paragraph [0124] - paragraph [0125]<br>paragraph [0002] - paragraph [0003]<br>paragraph [0074]<br>page 20, line 9<br>paragraph [0070]<br>claims 17,22,25 | 1-11,13,<br>20-29     |
| Y         | WO 2005/107708 A (ALLERGAN INC [US]; EDELMAN JEFFREY L [US]; HUGHES PATRICK M [US]; MALO) 17 November 2005 (2005-11-17)<br>examples<br>page 47, line 21 - line 32   | 12,14-19              |
| Y         |   | 12,14-19              |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

18 July 2007

27/07/2007

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGEKRAUT, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2007/063454 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.     |
| X  | WO 98/26784 A (UNIV SYDNEY [AU]; CHAMBERLAIN CORAL GWENDA [AU]; MCAVOY JOHNSTON WILLI) 25 June 1998 (1998-06-25)<br>claims 1,13,14                               | 1,2,5-9,<br>11,13,14      |
| A  | US 2006/002914 A1 (MILBRANDT JEFFREY [US] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05)<br>paragraph [0051]<br>paragraph [0063]<br>claims 1,20,21,57-59                     |                           |
| P,X  | WO 2006/127987 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US]; WESTPHAL CHRIS) 30 November 2006 (2006-11-30)<br>page 180, line 22 – page 181, line 14 | 1,4-9,<br>11-14,<br>20-25 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

|  |  |
|--|--|
|  | International application No.<br>PCT/US2007/063454 |
|--|--|

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 20–29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2007/063454 |
|---|

| Patent document cited in search report |    | Publication date |                                  | Patent family member(s)  |  | Publication date |
|--|----|------------------|----------------------------------|--|--|------------------|
| WO 2005077176                          | A  | 25-08-2005       | NONE                             |  |  |                  |
| WO 2005107708                          | A  | 17-11-2005       | AR<br>CA<br>US                   | 048646 A1<br>2565221 A1<br>2005244475 A1   | 10-05-2006<br>17-11-2005<br>03-11-2005   |                  |
| WO 9826784                             | A  | 25-06-1998       | AT<br>DE<br>DE<br>EP<br>JP<br>US | 309842 T<br>69734677 D1<br>69734677 T2<br>1003522 A1<br>2001506638 T<br>6258856 B1 | 15-12-2005<br>22-12-2005<br>10-08-2006<br>31-05-2000<br>22-05-2001<br>10-07-2001 |                  |
| US 2006002914                          | A1 | 05-01-2006       | NONE                             |  |  |                  |
| WO 2006127987                          | A  | 30-11-2006       | NONE                             |  |  |                  |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.             | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 27/06 (2006.01)  | A 6 1 P 27/06  |            |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P 27/02  |            |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P 9/10   |            |
| C 0 7 D 311/62 (2006.01) | C 0 7 D 311/62 |            |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(74) 代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72) 発明者 ジョン・イー・ドネロ

アメリカ合衆国 9 2 6 2 9 カリフォルニア州ダナ・ポイント、ペキート・ドライブ 3 4 0 4 1 番

(72) 発明者 ロン・ヤン

アメリカ合衆国 9 2 6 9 1 カリフォルニア州ミッション・ビエホ、ビア・ポテス 2 3 7 3 2 番

(72) 発明者 エリザベス・ウォルド・ムッシー

アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州ラグナ・ニゲル、ガルウイング・アベニュー 4 0 番

(72) 発明者 ファビアン・ジ・シュウェゴフェ

フランス、エフ-9 4 1 2 0 ヴアル-ドゥ-マルヌ、フォントネ-ス-ボワ、リュ・デュ・コマンダン・ジャン・ドゥアル 1 1 番

F ターム(参考) 4C062 FF56

4C076 AA22 BB24 CC10 EE24A FF31 FF68

4C086 AA10 BA08 MA02 MA05 MA23 MA58 NA10 NA12 ZA33 ZA39

4C206 AA10 CA19 CB14 MA02 MA05 MA78 NA10 NA12 ZA33 ZA39