

(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2015-508104

(P2015-508104A)

(43) 公表日 平成27年3月16日(2015.3.16)

(51) Int.Cl.

**A61K 47/42** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

F 1

A 6 1 K 47/42  
A 6 1 K 9/22  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 43/00

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 0 8 4  
4 C 0 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2014-558897 (P2014-558897)

(86) (22) 出願日

平成25年2月22日 (2013.2.22)

(85) 翻訳文提出日

平成26年10月16日 (2014.10.16)

(86) 國際出願番号

PCT/US2013/027465

(87) 國際公開番号

W02013/126799

(87) 國際公開日

平成25年8月29日 (2013.8.29)

(31) 優先権主張番号

61/601, 924

(32) 優先日

平成24年2月22日 (2012.2.22)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人

500356887  
トラスティーズ オブ タフツ カレッジ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O  
2 1 1 1 ボストン ハリソン アウェニ  
ュー 1 3 6

(74) 代理人

100078282

(74) 代理人

弁理士 山本 秀策

(74) 代理人

100113413

(74) 代理人

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者

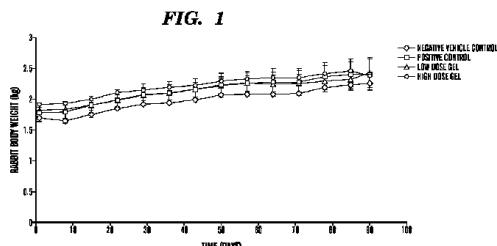
カプラン, デイビッド エル.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1  
7 4 2, コンコード, ポンド ストリ  
ート 4 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療薬の眼への送達のための組成物および方法

## (57) 【要約】

本明細書に記載する様々な態様の実施形態は、少なくとも 1 つの活性薬剤、例えば少なくとも 1 つの治療薬の眼への送達のための絹系組成物、およびその使用方法に関する。一部の実施形態において、絹系組成物は、眼の少なくとも一部分への少なくとも 1 つの治療薬の持続放出をもたらすことができる。したがって、一部の実施形態の絹系組成物は、眼病態、例えば加齢性黄斑変性の処置に使用することができる。絹マトリックスに封入された治療薬を含む眼への投与用の組成物であって、前記絹マトリックスに封入されたある量の治療薬が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらす、組成物。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

絹マトリックスに封入された治療薬を含む眼への投与用の組成物であって、前記絹マトリックスに封入されたある量の治療薬が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらす、組成物。

**【請求項 2】**

前記治療効果が、眼病態の処置のための治療効果を含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記眼病態の処置のための治療効果が、前記眼病態に随伴する少なくとも 1 つの症状を少なくとも約 10 % 低減すること含む、請求項 2 に記載の組成物。 10

**【請求項 4】**

前記期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1 週間長い、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、または少なくとも約 6 ヶ月長い、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A 、 s h R N A 、アプタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。 20

**【請求項 7】**

前記治療薬が、眼病態の処置のための薬剤である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプラニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシン B 、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。 30

**【請求項 9】**

前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記血管新生阻害剤が、 V E G F 阻害剤を含む、請求項 9 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプラニブ、チボザニブ、 3 - ( 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - [ 3 - ( 4 - ピロリジン 1 - イル - ブチル ) - ウレイド ] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、 N - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、 V E G F - R 2 および V E G F - R 1 の阻害剤、アキシチニブ、 N , 2 - ジメチル - 6 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキサミド、 R E T / P T C 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、 N - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、パン - V E G F - R - キナーゼ阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体 ( H E R ) 1 / 2 および血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 1 / 2 受容体ファミリー - チロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム、 V E G F R 2 選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、 s i 40

R N A 系 V E G F R 1 阻害剤、フマギリンおよびその類似体、前記 V E G F 受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5 - ((7 - ベンジルオキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 10 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせである、請求項 10 または 11 に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記治療薬または前記 V E G F 阻害剤が、約 0 . 0 1 m g から約 5 0 m g の量で存在する 10 、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記治療薬または V E G F 阻害剤が、約 1 . 5 m g から約 1 0 m g 、または約 5 m g から約 1 0 m g の量で存在する、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 0 . 1 % ( w / v ) から約 5 0 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 16】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 0 . 5 % ( w / v ) から約 3 0 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の組成物。 20

**【請求項 17】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 1 % ( w / v ) から約 1 5 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 18】**

前記絹マトリックスが、生体適合性ポリマーをさらに含む、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 19】**

前記生体適合性ポリマーが、ポリ乳酸 ( P L A ) 、ポリグリコール酸 ( P G A ) 、ポリラクチド - コ - グリコリド ( P L 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 ) 、ポリカプロラクトン、ゼラチン、コラーゲン、セルロース、ヒアルロナン、ポリ ( エチレングリコール ) ( P E G ) 、トリプロックコポリマー、ポリリジンおよびこれらの任意の誘導体から成る群より選択される、請求項 18 に記載の組成物。 30

**【請求項 20】**

前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 21】**

前記絹マトリックスが、ヒドロゲルを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の組成物。 40

**【請求項 22】**

前記絹マトリックスが、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 23】**

前記治療薬を封入している前記マイクロ粒子、前記ナノ粒子、または前記ゲル様もしくはゲル粒子が、固体基材に埋め込まれる、請求項 22 に記載の組成物。

**【請求項 24】**

前記固体基材が、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、纖維、眼への送達デバイス、インプラント、チューブ、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 23 に記載の組成物。 50

**【請求項 2 5】**

前記固体基材が、ヒドロゲルを含む、請求項 2 3 または 2 4 に記載の組成物。

**【請求項 2 6】**

前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、請求項 2 5 に記載の組成物。

**【請求項 2 7】**

注射可能に適合される、請求項 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 2 8】**

注射器に予め充填される、請求項 2 7 に記載の組成物。

**【請求項 2 9】**

前記注射器が、注射針にさらに取り付けられる、請求項 2 8 に記載の組成物。

10

**【請求項 3 0】**

前記眼への投与が、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される眼の少なくとも一部分への前記組成物の投与である、請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 1】**

前記眼への投与が、硝子体内投与である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 3 2】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の組成物を含む眼への送達デバイス。

20

**【請求項 3 3】**

前記組成物が、前記眼への送達デバイスに予め充填される、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 3 4】**

注射針を有するかまたは有さない注射器である、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 3 5】**

前記注射針が、2 5 から 3 4 ゲージ針である、請求項 3 4 に記載の眼への送達デバイス。

30

**【請求項 3 6】**

前記注射針が、2 7 から 3 0 ゲージ針である、請求項 3 4 または 3 5 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 3 7】**

コンタクトレンズを含む、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 3 8】**

点眼器を含む、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 3 9】**

マイクロニードルを含む、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 4 0】**

前記マイクロニードルが、絹マイクロニードルである、請求項 3 9 に記載の眼への送達デバイス。

**【請求項 4 1】**

インプラントである、請求項 3 2 に記載の眼への送達デバイス。

40

**【請求項 4 2】**

請求項 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の組成物を含む容器、または請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれかに記載の眼への送達デバイスを含む、キット。

**【請求項 4 3】**

少なくとも 1 本の注射器および 1 本の注射針をさらに含む、請求項 4 2 に記載のキット。

**【請求項 4 4】**

前記注射針が、2 5 から 3 4 ゲージ針である、請求項 4 3 に記載のキット。

**【請求項 4 5】**

前記注射針が、2 7 から 3 0 ゲージ針である、請求項 4 3 または 4 4 に記載のキット。

**【請求項 4 6】**

50

麻酔薬をさらに含む、請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれかに記載のキット。

【請求項 4 7】

消毒薬をさらに含む、請求項 4 2 ~ 4 6 のいずれかに記載のキット。

【請求項 4 8】

前記眼への送達デバイスに前記組成物が予め充填される、請求項 4 2 ~ 4 7 のいずれかに記載のキット。

【請求項 4 9】

前記眼への送達デバイスが、注射針を有するかまたは有さない注射器である、請求項 4 8 に記載のキット。

【請求項 5 0】

眼の標的部位に治療薬を送達する方法であって、絹マトリックスに封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、前記絹マトリックスに封入されたある量の治療薬が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらす、方法。

10

【請求項 5 1】

被験体における眼病態を処置する方法であって、請求項 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の組成物を被験体の眼の標的部位に投与し、それにより前記眼の前記標的部位への前記治療薬の持続放出で前記眼病態を処置することを含む、方法。

20

【請求項 5 2】

眼病態が、前記眼の後区の病態である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

眼病態が、加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性黄斑浮腫、急性および慢性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、黄斑浮腫、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット脈絡網膜炎、後部ブドウ膜炎、後部強膜炎、匍匐性脈絡膜炎、網膜下線維症、ブドウ膜炎症候群、フォークト - 小柳 - 原田症候群、網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固障害、網膜分枝静脈閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半側網膜静脈閉塞症、乳頭血管炎、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症、イールズ病、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮（R P E）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混合性過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、眼内リンパ系腫瘍、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎、緑内障、眼内炎、サイトメガロウイルス網膜炎、網膜癌およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 5 1 または 5 2 に記載の方法。

30

【請求項 5 4】

前記眼病態が、加齢性黄斑変性である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記治療薬が、V E G F 阻害剤を含む、請求項 5 3 に記載の方法。

40

【請求項 5 6】

前記V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

治療薬を、それを必要とする被験体の眼の標的部位に投与する方法であって、請求項 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の組成物を被験体の眼の標的部位に、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少ない投与頻度で投与することを含む、方法。

【請求項 5 8】

前記投与頻度が、1 / 2 倍低減される、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

眼に投与する治療薬の有効量を増加させる方法であって、絹マトリックスに封入された治

50

療薬を眼の標的部位に投与することを含み、投与すると、前記標的部位からの前記治療薬の漏出が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときと比較して低減され、それにより、前記眼の前記標的部位に投与される前記治療薬の有効量が増加される、方法。

**【請求項 6 0】**

前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の前区に投与される、請求項 5 0 ~ 5 9 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6 1】**

前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の後区に投与される、請求項 5 0 ~ 6 0 のいずれかに記載の方法。 10

**【請求項 6 2】**

前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される前記眼の少なくとも一部分に投与される、請求項 5 0 ~ 6 1 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6 3】**

前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の硝子体液に投与される、請求項 5 0 ~ 6 2 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6 4】**

前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、注射によって前記眼に投与される、請求項 5 0 ~ 6 3 のいずれかに記載の方法。 20

**【請求項 6 5】**

前記注射が、約 2 5 から約 3 4 のゲージを有する針で行われる、請求項 6 4 に記載の方法。 。

**【請求項 6 6】**

前記注射が、約 2 7 から約 3 0 のゲージを有する針で行われる、請求項 6 4 または 6 5 に記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記投与が、月 1 回以下行われる、請求項 5 0 ~ 6 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6 8】**

前記投与が、2 ヶ月ごとに 1 回以下行われる、請求項 5 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の方法。 30

**【請求項 6 9】**

前記投与が、3 ヶ月ごとに 1 回以下、4 ヶ月ごとに 1 回以下、または 6 ヶ月ごとに 1 回以下行われる、請求項 5 0 ~ 6 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 0】**

前記治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A 、s h R N A 、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 5 0 ~ 6 9 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 1】**

前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシン B 、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 5 0 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。 40

**【請求項 7 2】**

前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、請求項 5 0 ~ 7 1 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 3】**

前記血管新生阻害剤が、V E G F 阻害剤を含む、請求項 5 0 ~ 7 2 のいずれかに記載の方法。 50

**【請求項 7 4】**

前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプタニブ、チボザニブ、3 - ( 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - [ 3 - ( 4 - ピロリジン 1 - イル - プチル ) - ウレイド ] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、V E G F - R 2 および V E G F - R 1 の阻害剤、アキシチニブ、N , 2 - ジメチル - 6 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキサミド、R E T / P T C 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、パン - V E G F - R - キナーゼ阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体 ( H E R ) 1 / 2 および血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 1 / 2 受容体ファミリー - チロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム、V E G F R 2 選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、s i R N A 系 V E G F R 1 阻害剤、フマギリンおよびその類似体、V E G F 受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5 - ( ( 7 - ベンジルオキシキナゾリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 7 3 に記載の方法。

**【請求項 7 5】**

前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 7 4 に記載の方法。

**【請求項 7 6】**

前記治療薬または前記 V E G F 阻害剤が、約 0 . 0 1 m g から約 5 0 m g の量で存在する、請求項 5 0 ~ 7 5 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 7】**

前記治療薬または前記 V E G F 阻害剤が、約 1 . 5 m g から約 1 0 m g 、または約 5 m g から約 1 0 m g の量で存在する、請求項 5 0 ~ 7 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 8】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 0 . 1 % ( w / v ) から約 5 0 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 5 0 ~ 7 7 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7 9】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 0 . 5 % ( w / v ) から約 3 0 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 5 0 ~ 7 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8 0】**

前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約 1 % ( w / v ) から約 1 5 % ( w / v ) の濃度で含む、請求項 5 0 ~ 7 9 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8 1】**

前記絹マトリックスが、生体適合性ポリマーをさらに含む、請求項 5 0 ~ 8 0 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8 2】**

前記生体適合性ポリマーが、ポリ乳酸 ( P L A ) 、ポリグリコール酸 ( P G A ) 、ポリラクチド - コ - グリコリド ( P L 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 ) 、ポリカプロラクトン、ゼラチン、コラーゲン、セルロース、ヒアルロナン、ポリ ( エチレングリコール ) ( P E G ) 、トリプロックコポリマー、ポリリジンおよびこれらの任意の誘導体から成る群より選択される、請求項 8 1 に記載の方法。

**【請求項 8 3】**

前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、繊維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様

10

20

30

40

50

またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 50～82 のいずれかに記載の方法。

【請求項 84】

前記絹マトリックスが、ヒドロゲルを含む、請求項 50～83 のいずれかに記載の方法。

【請求項 85】

前記絹マトリックスが、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を含む、請求項 50～84 のいずれかに記載の方法。

【請求項 86】

前記治療薬を封入している前記マイクロ粒子、前記ナノ粒子、または前記ゲル様もしくはゲル粒子が、固体基材に埋め込まれている、請求項 85 に記載の方法。 10

【請求項 87】

前記固体基材が、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、繊維、眼への送達デバイス、インプラント、チューブ、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

前記固体基材が、ヒドロゲルを含む、請求項 86 または 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約 20 % を少なくとも約 3 ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、請求項 50～89 のいずれかに記載の方法。 20

【請求項 91】

前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約 40 % が少なくとも約 3 ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、請求項 50～90 のいずれかに記載の方法。

【請求項 92】

前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約 60 % が少なくとも約 3 ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、請求項 50～91 のいずれかに記載の方法。 30

【請求項 93】

前記治療薬が、前記絹マトリックスから約 1 ng / 日から約 15 mg / 日の速度で放出される、請求項 50～92 のいずれかに記載の方法。

【請求項 94】

前記治療薬が、前記絹マトリックスから約 1 μg / 日から約 1 mg / 日の速度で放出される、請求項 50～93 のいずれかに記載の方法。

【請求項 95】

前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる治療効果が、眼病態の処置のための治療効果を含む、請求項 50～94 のいずれかに記載の方法。

【請求項 96】

前記眼病態の処置のための治療効果が、前記眼病態に随伴する少なくとも 1 つの症状を少なくとも約 10 % 低減することを含む、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1 週間長い、請求項 50～96 のいずれかに記載の方法。

【請求項 98】

前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1 ヶ月長い、請求項 50～97 のいずれかに記載の方法。 50

**【請求項 9 9】**

前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約3ヶ月長い、請求項50～98のいずれかに記載の方法。

**【請求項 100】**

前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約6ヶ月長い、請求項50～99のいずれかに記載の方法。

**【請求項 101】**

眼への投与のための制御放出絹系組成物を生成する方法であって、水蒸気と絹系マトリックスを接触させる工程を含み、前記絹系マトリックスが、その中に封入された少なくとも1つの治療薬を含む、方法。 10

**【請求項 102】**

前記水蒸気と接触されることになる前記絹系マトリックスが、非架橋絹系マトリックスである、請求項101に記載の方法。

**【請求項 103】**

前記絹系マトリックスと前記水蒸気との接触が、絹フィブロインにおけるベータシート構造の形成を誘導する、請求項101または102に記載の方法。

**【請求項 104】**

前記絹系マトリックスと前記水蒸気との接触が、前記絹系マトリックスからの前記少なくとも1つの治療薬の放出動態を調節する、請求項101～103のいずれかに記載の方法。 20

**【請求項 105】**

前記少なくとも1つの治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A、s h R N A、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項101～104のいずれかに記載の方法。

**【請求項 106】**

前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプラニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフトジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項101～105のいずれかに記載の方法。 30

**【請求項 107】**

前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、請求項101～106のいずれかに記載の方法。

**【請求項 108】**

前記血管新生阻害剤が、V E G F 阻害剤を含む、請求項107に記載の方法。

**【請求項 109】**

前記V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプラニブ、チボザニブ、3 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 5 - [3 - (4 - ピロリジン 1 - イル - ブチル) - ウレイド] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [ (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、V E G F - R 2 およびV E G F - R 1 の阻害剤、アキシチニブ、N , 2 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ) ベンゾ [b ] チオフェン - 3 - カルボキサミド、R E T / P T C 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [ (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、パン - V E G F - R - キナーゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体 (H E R ) 1 / 2 および血管内皮増殖因子受容体 (V E G F R ) 1 / 2 受 40

容体ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニトリウム、VEGFR2選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、siRNA系VEGFR1阻害剤、フマギリンおよびその類似体、VEGF受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5-(7-ベンジルオキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-4-フルオロ-2-メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項108に記載の方法。

#### 【請求項110】

前記VEGF阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含む、請求項108に記載の方法。

#### 【請求項111】

前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、請求項101~110のいずれかに記載の方法。

10

#### 【請求項112】

前記少なくとも1つの治療薬が、絹ヒドロゲルに封入される、請求項101~111のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項113】

前記少なくとも1つの治療薬が、前記絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせに封入される、請求項101~112のいずれかに記載の方法。

20

#### 【請求項114】

前記少なくとも1つの治療薬を封入している絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様またはゲル粒子が、ヒドロゲルにさらに埋め込まれる、請求項113に記載の方法。

#### 【請求項115】

前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、請求項114に記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

###### 関連出願の引用

30

本願は、2012年2月22日に出願した米国仮出願第61/601,924号の米国特許法第119条(e)項の下での利益を主張する。米国仮出願第61/601,924号の内容は、その全体が本明細書に参考として援用される。

##### 【0002】

本明細書に記載する様々な態様の実施形態は、標的領域への少なくとも1つの活性薬剤、例えば治療薬の持続送達のための絹系組成物、ならびにそれらの使用方法に関する。一部の実施形態において、本明細書に記載する絹系組成物および方法は、例えば、眼疾患または障害、例えば加齢性黄斑変性を処置するための活性薬剤の眼への送達に用いることができる。

40

##### 【背景技術】

##### 【0003】

中心視力の喪失を特徴とする変性疾患である加齢性黄斑変性(AMD)は、60歳より高齢の人々の間で最も一般的な失明原因である。世界中でおよそ1400万人が、AMDの結果として盲目であるか、または重度の視覚障害を有する。AMDには2つの型がある:「萎縮(dry)」型は、色素分解とドルーゼンと呼ばれる小さい帯黄色の沈着物とを特徴とし;その一方で「滲出(wet)」型は、異常血管形成に起因する眼の後方における流体/血液の存在を特徴とする。母集団が高齢化するにつれて、この疾患の罹患者数は、より効率的かつ有効な治療法が開発されない限り、増え続けることになるであろう(Gehrsら、Annals of Medicine 38(2006), 450)。

##### 【0004】

50

現行の治療アプローチは時間がかかり、それ故、患者にとって不便である。例えば、ベルテポルフィン（V I S U D Y N E（登録商標）、Novartis）での光線力学的治療法は、薬物を静脈内注入し、その後、眼におけるレーザー処置を用いてそのベルテポルフィンを活性化させる治療法であり、局所内皮への損傷および血管閉塞が生ずる結果となる。この治療法は、典型的に、（3ヶ月ごとに繰り返される）数回の処置を要し、および患者が処置後5日間、光への曝露を避けることを必要とする。同様に、抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法は、（例えば、6週間ごとにペガブタニブ（MACUGEN（登録商標）、EyeTech）で；毎月ラニビズマブ（LUCENTIS（登録商標）、Genentech）で；毎月ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）で、または4週間ごとに投与する最初の3回分の後、8週間ごとにアフリベルセフト（EYLEA（登録商標）（VEGF Trap-EYE）、Regeneron）で）反復硝子体内注射を要する。眼科適応症における持続治療送達の他の選択肢としては、ポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）（PLGA）系ポリマーシステムに基づく、強膜に固定して放出を制御するSurmodics I-VATION（商標）硝子体内インプランツシステムが挙げられる。しかし、PLGAの加工には一般に有機溶媒および高温が使用され、PLGAの加水分解副生成物は一般に酸であり、この酸が炎症および活性成分の分解の原因になり得る。それ故、より大きい患者快適性およびしたがってより大きい患者コンプライアンスを有する治療薬（単数または複数）、例えば抗血管新生薬（単数または複数）の持続送達をもたらすことができる眼への投与および／または治療的介入のための改善された医薬組成物が必要とされている。

10

20

30

40

50

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0005】

【非特許文献1】Gehrsら、Annals of Medicine 38(2006)、450

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

本明細書において提供する様々な実施形態は、1つ以上の治療薬の持続送達のための絹系組成物、送達デバイス、キットおよび方法、ならびにそれらの使用に関する。一部の実施形態の絹系組成物は、完全水系溶媒中で加工することができ、したがって、その中に充填される任意の治療薬（単数または複数）に関する生体適合性問題を提起し得る有機溶媒または任意の強い化学薬品の使用を回避することまたは最小限にすることができる。一般に、本明細書に記載する絹系組成物は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を含む。一部の実施形態において、絹系組成物、送達デバイスおよびキットは、眼への投与用に製剤化され、その後、少なくとも1つの治療薬の眼への送達および／または眼病態の処置のために使用することができる。

#### 【0007】

詳細には、本発明者らは、眼の少なくとも一部分への抗血管内皮増殖因子（VEGF）治療薬（例えば、AVASTIN（登録商標）、Genentech）の3ヶ月より長い持続放出のためのかかる絹系組成物の使用を実証した。より重要なこととして、本発明者らは驚くべきことに、かかる絹系組成物が、標的部位（例えば、眼の硝子体液）に送達されたある量の抗VEGF治療薬（例えば、AVASTIN（登録商標）、Genentech）を、現行の標準的非絹溶液組成物によって送達される同量の治療薬と比較した場合よりも少なくとも約1ヶ月長い間、治療有効レベル以上で維持することができることを発見した。したがって、絹マトリックスに分散または封入された抗VEGF治療薬（例えば、AVASTIN（登録商標）、Genentech）は、現行の標準的非絹溶液組成物において送達される同量の治療薬と比較した場合よりも少なくとも約1ヶ月長い期間にわたって被験体にて治療効果を延長することができ、それ故、かかる抗VEGF治療薬で現在処置されている患者に対する投薬頻度を有意に低減させることができる。

## 【0008】

本明細書において提供する1つの態様は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を含む眼への投与用の組成物であって、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬が、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる、組成物に関する。一部の実施形態において、治療効果を、眼病態の処置、例えば、その眼病態に随伴する少なくとも1つの症状を少なくとも約10%低減することと関連付けることができる。

## 【0009】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1週間長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる。10

## 【0010】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、または少なくとも約6ヶ月長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる。

## 【0011】

一般に、任意の治療薬を絹マトリックスに封入または分散させることができる。絹マトリックスに封入または分散させることができる治療薬の例示的タイプとしては、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、siRNA、shRNA、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。20

## 【0012】

一部の実施形態において、治療薬は、眼病態の処置用の薬剤、例えば、限定ではないが、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせであり得る。

## 【0013】

1つの実施形態において、治療薬、例えば、血管新生により誘導される病態、例えば眼におけるかかる病態の処置のための治療薬は、血管新生阻害剤、例えば、VEGF阻害剤であり得る。VEGF阻害剤の非限定的な例としては、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、3-(4-プロモ-2,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、VEGF-R2およびVEGF-R1の阻害剤、アキシチニブ、N,2-ジメチル-6-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド、RET/PTC発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、パン-VEGF-R-キナーゼ阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体(HER)1/2および血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1/2受容体ファミリー-チロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム(glufanide disodium)、VEGFR2選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム(angiozyme)、siRNA系VEGFR1阻害剤、フマギリンおよびその類似体、VEGF受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5-((7-ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル)アミノ)-4-フルオロ-2-メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。304050

## 【0014】

1つの実施形態において、VEGF阻害剤、例えば、血管新生により誘導される病態、例えば眼におけるかかる病態の処置のためのVEGF阻害剤としては、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを挙げることができる。

## 【0015】

絹マトリックスに分散または封入された治療薬またはVEGF阻害剤の量は、多数の因子、例えば、治療薬またはVEGF阻害剤の望ましい放出プロファイル、特性および/または作用強度、処置されることになる病態の重症度、ならびに投与スケジュールに依存して、ナノグラムからミリグラムの範囲であり得る。一部の実施形態において、治療薬、例えばVEGF阻害剤は、絹マトリックス中に約1ngから約100mg、約0.01mgから約50mg、または約5mgから約10mgの量で存在することができる。10

## 【0016】

一部の実施形態において、治療薬、例えば、VEGF阻害剤は、投与時に眼の少なくとも一部分に送達されたその治療有効量を、1ヶ月より長い、2カ月より長い、3ヶ月より長い、6ヶ月以上長い期間にわたって維持するのに十分な量で、存在することができる。したがって、一部の実施形態において、組成物は、少なくとも毎月、少なくとも2ヶ月ごと、少なくとも3ヶ月ごと、少なくとも6ヶ月以上ごとの投与用に製剤化される。絹マトリックスに分散または封入された治療薬、例えば、VEGF阻害剤のかかる量は、本質的に同じ治療効果を生じさせるために要する非絹マトリックスに分散または封入された治療薬またはVEGF阻害剤の量より一般に少なく、例えば、少なくとも約10%少なくてよい。20

## 【0017】

1つの実施形態において、組成物は、絹マトリックスに封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含み、絹マトリックスに封入された約0.5mgから約1.5mg（例えば、約1.25mg）のベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせは、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月以上の間、治療効果をもたらす。20

## 【0018】

1つの実施形態において、組成物は、絹マトリックスに封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含み、絹マトリックスに封入された約1.5mgから約10mgのベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせは、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月以上の間、治療効果をもたらすことができる。一部の実施形態において、絹マトリックスに封入された約3mgから約10mg（例えば、約5mg）のベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせは、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月以上の間、治療効果をもたらすことができる。30

## 【0019】

絹マトリックスの所望の状態または構成、例えばヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント（reservoir implant）、同種インプラント、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせに依存して、異なる濃度の絹フィブロインを、本明細書に記載する組成物の絹マトリックスに含めることができる。一部の実施形態において、絹マトリックスは、約0.1%（w/v）から約50%（w/v）、約0.5%（w/v）から約30%（w/v）、または約1%（w/v）から約15%（w/v）の濃度で絹フィブロインを含むことができる。一部の実施形態では、絹フィブロインを含む絹マトリックスを、約0.1%（w/v）から約30%（w/v）、約0.5%（w/v）から約15%（w/v）、または約1%（w/v）から約8%（w/v）の濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成することができる。40

10

20

30

40

50

## 【0020】

1つの実施形態では、絹フィブロインを含む絹マトリックス、例えばヒドロゲルを、約1% (w/v)、約2% (w/v)、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v)または約30% (w/v)以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成することができる。より高濃度、例えば、少なくとも約8% (w/v)、少なくとも約10% (w/v)、少なくとも約12% (w/v)、少なくとも約15% (w/v)、少なくとも約20% (w/v)、少なくとも約25% (w/v)、少なくとも約30% (w/v)以上の絹フィブロインを使用する一部の実施形態では、絹ヒドロゲルをゲル様またはゲル粒子に小さくすることができる。ゲル様またはゲル粒子は、0.01 μmから約1000 μmの範囲のサイズを有することができる。10

## 【0021】

1つの実施形態では、絹フィブロインを含む絹マトリックス、例えばマイクロ粒子またはナノ粒子を、約1% (w/v)、約2% (w/v)、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v)または約30% (w/v)以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成することができる。

## 【0022】

1つの実施形態では、約1% (w/v)、約2% (w/v)、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v)または約30% (w/v)以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成された、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子を、固体基材および/または生物材料（例えば、生体適合性材料）にさらに埋め込むことができる。固体基材の非限定的な例としては、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、纖維、眼への送達デバイス、インプラント、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子を、絹フィブロインを含む固体マトリックス、例えば、絹ヒドロゲルなどの絹マトリックス（約0.25% (w/v)から約2% (w/v)もしくは約0.5% (w/v)から約1% (w/v)の絹濃度を有するもの）、生体適合性ポリマー、またはこれらの組み合わせに、さらに埋め込むことができる。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子を封入する固体基材および/または生物材料に、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子に封入された治療薬と同じかまたは異なる少なくとも1つの治療薬を充填することができる。2030

## 【0023】

一部の実施形態において、絹マトリックスは、生体適合性ポリマーをさらに含むことができる。絹マトリックスは、生体適合性ポリマーとブレンドされている絹（例えば、絹フィブロインを含むもの）、または生体適合性ポリマーにコンジュゲートされている絹を含有することができる。例示的生体適合性ポリマーとしては、ポリ乳酸 (P L A)、ポリグリコール酸 (P G A)、ポリラクチド - コ - グリコリド (P L 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)、ポリカプロラクトン、ゼラチン、コラーゲン、セルロース、ヒアルロン、ポリ(エチレングリコール) (P E G)、トリブロックコポリマー、ポリリジンおよびこれらの任意の誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。40

## 【0024】

本明細書に記載する眼への投与用の組成物は、眼の中の様々な標的投与部位、例えば水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液用に製剤化することができる。一部の実施形態では、組成物を注射可能な組成物に、例えば硝子体内投与用に製剤化することができる。

## 【0025】

1020304050

本明細書に記載する組成物の異なる実施形態を用いて、眼に少なくとも1つの治療薬を送達することおよび／または眼病態を処置することができる。したがって、本明細書において提供するもう1つの態様は、眼に治療薬を送達する方法であって、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬が、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる方法に関する。

#### 【0026】

本明細書に記載するさらなる態様は、被験体における眼病態を処置する方法であって、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を被験体の眼の標的部位に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態において、組成物は、眼の標的部位（例えば、標的部位の極めて近くの領域を含む）への治療薬の持続放出をもたらし、それによって被験体における眼病態を処置することができる。10

#### 【0027】

眼病態は、眼の任意の部分に関連した任意の疾患または障害であり得る。一部の実施形態において、眼病態としては、眼の後区の病態を挙げることができる。例えば、眼病態には、加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性黄斑浮腫、急性および慢性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、黄斑浮腫、急性多発性小板状色素上皮症、ベーチェット病、散弾状網脈絡膜症、後部ブドウ膜炎、後部強膜炎、匍匐性脈絡膜炎（*s e r p i g n o u s c h o r o i d i t i s*）、網膜下線維症、ブドウ膜炎症候群、フォークト-小柳-原田症候群、網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固障害、網膜分枝靜脈閉塞症、高圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病（*C o a t ' s d i s e a s e*）、傍中心窩毛細血管拡張症、半側網膜静脈閉塞症、乳頭血管炎、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症、イールズ病、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮（R P E）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混合性過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、眼内リンパ系腫瘍、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎、緑内障、眼内炎、サイトメガロウイルス網膜炎、網膜癌およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができると、それらに限定されない。20

#### 【0028】

1つの実施形態において、処置されることになる眼病態は、加齢性黄斑変性であり得る。かかる実施形態において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬としては、血管新生阻害剤、例えばV E G F阻害剤を挙げることができる。例示的V E G F阻害剤は、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせを含み得る。30

#### 【0029】

眼の標的部位に投与する治療薬の有効量を増加させる方法も本明細書において提供する。一部の実施形態において、本方法は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、絹マトリックスは、投与されると標的投与部位からの治療薬の漏出を低減するように製剤化され、それにより、眼に投与される治療薬の有効量は増加される。一部の実施形態では、標的投与部位からの治療薬の漏出を、少なくとも約5%以上（例えば、少なくとも約10%以上、少なくとも約20%以上を含む）低減させることができる。40

#### 【0030】

本明細書に記載する様々な態様において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬は、意外にも、同じ量の治療薬が絹マトリックスなしで分散または封入されたときより長い期間にわたって治療効果をもたらす。それ故、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を被験体に投与する場合、組成物の投与頻度は、絹マトリックスなしで同じ量の治療薬が投与される被験体と比較して、低減され得る。したがって、本明細書において提供するさらにもう1つの態様は、治療薬を、それを必要とする被験体の眼の標的部位に投与する方法であって、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を被験体の眼の50

標的部位に、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときの投与頻度より少ない投与頻度で投与することを含む方法に関する。一部の実施形態では、投与頻度を1/2倍低減させることができる。

#### 【0031】

一部の実施形態において、本明細書に記載する方法の任意の態様によって生ずる治療効果は、眼病態の処置、例えば、眼病態に随伴する少なくとも1つの症状を少なくとも約10%低減することと関連付けることができる。一部の実施形態において、本明細書に記載する方法の任意の態様によって生ずる治療効果は、絹マトリックスなしで投与される同じ量の治療薬によって生ずる治療効果の継続期間より少なくとも約1週間長い期間、持続することができる。一部の実施形態において、本明細書に記載する方法の任意の態様によって生ずる治療効果は、絹マトリックスなしで投与される同じ量の治療薬によって生ずる治療効果の継続期間より少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月または少なくとも約6ヶ月長い期間、持続することができる。10

#### 【0032】

本明細書に記載する方法の任意の態様では、本明細書に記載する絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬または組成物を、眼の任意の部分、例えば眼の前区または眼の後区に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬または組成物を、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される眼の少なくとも一部分に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬または組成物を、眼の硝子体液に投与することができる。20

#### 【0033】

本明細書に記載する方法の任意の態様では、本明細書に記載する絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬または組成物を、当該技術分野において公知の任意の方法、例えば注射または体内移植によって眼に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬または組成物を、眼の標的部位に注射、例えば硝子体内注射によって投与することができる。注射を、眼への注射に適する注射針、例えば、約25から約34、または約27から約30のゲージを有する注射針で行うことができる。30

#### 【0034】

本明細書に記載する方法の任意の態様の一部の実施形態では、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物の例えば眼の標的部位への投与を、月1回以下、2ヶ月ごとに1回以下、3ヶ月ごとに1回以下、4ヶ月ごとに1回以下、5ヶ月ごとに1回以下もしくは6ヶ月ごとに1回以下(no more once)、またはそれより低い頻度で行うことができる。

#### 【0035】

本明細書に記載する方法の任意の態様では、絹マトリックスに分散または封入された治療薬は、眼病態の処置に使用される任意のタイプの薬剤、例えば、限定されないが、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A 、 s h R N A 、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせであり得る。例示的治療薬としては、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、フルオシロロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシロロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。40

#### 【0036】

本明細書に記載する方法の任意の態様の一部の実施形態において、治療薬としては、血管新生阻害剤、例えば、本明細書に記載するV E G F 阻害剤を挙げることができる。ある特定の実施形態において、V E G F 阻害剤としては、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを挙げることができる。本明細書に記載する方法のこれらの特定の実50

施形態を、加齢性黄斑変性の処置に使用することができる。

#### 【0037】

本明細書に記載する方法の任意の態様において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬の量は、治療薬の望ましい投与スケジュールおよび／または放出プロファイルによって様々であり得る。例えば、治療薬は、投与時に眼の少なくとも一部分に送達されたその治療有効量を、例えば2ヶ月より長い、3ヶ月より長い、4ヶ月より長い、5ヶ月より長い、6ヶ月以上長い期間を含めて、1ヶ月より長い期間にわたって維持するのに十分な量で絹マトリックス中に存在することができる。一般に、標的部位への治療薬の持続放出が長いほど、実施を必要とする投与の頻度は低い。一部の実施形態において、治療薬またはVEGF阻害剤は、約0.01mgから約50mg、または約5mgから約10mgの量で絹マトリックス中に存在することができる。10

#### 【0038】

異なる投与方法、例えば注射もしくは体内移植、および／または投与部位に依存して、本明細書に記載する方法の異なる態様において異なる種類の絹マトリックスを使用することができます。例えば、絹マトリックスは、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせの形態であり得る。一部の実施形態において、絹マトリックスは、非侵襲的方法、例えば注射によって投与することができる、ヒドロゲル、マイクロ粒子またはナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子またはこれらの任意の組み合わせであり得る。20

#### 【0039】

一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を、生物材料および／または固体基材、例えば、限定されるものではないが、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、纖維、眼への送達デバイス、インプラント、コーティングおよびこれらの任意の組み合わせに、さらに埋め込むことができる。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を、固体基材および／または生物材料、例えば、絹ヒドロゲルまたは生体適合性ポリマーなどの絹マトリックスにさらに埋め込んで、例えば、治療薬の放出プロファイルを延長することができる。一部の実施形態において、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子は、少なくとも1つの治療薬を高濃度／充填量で含むことができ、固体基材および／または生物材料にさらに埋め込むことができる。30

#### 【0040】

異なる濃度の絹フィブロインを使用して、本明細書に記載する任意の実施形態において使用する異なる種類の絹マトリックスを実現することができる。一部の実施形態において、本明細書に記載する方法の一部の実施形態において使用する絹マトリックスは、約0.1% (w/v) から約50% (w/v)、約0.5% (w/v) から約30% (w/v)、または約1% (w/v) から約15% (w/v) の濃度で絹フィブロインを含むことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する方法の一部の実施形態において使用する絹マトリックスを、約0.1% (w/v) から約30% (w/v)、約0.5% (w/v) から約15% (w/v)、または約1% (w/v) から約8% (w/v) の濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成することができる。40

#### 【0041】

1つの実施形態では、方法において使用する絹マトリックス、例えばヒドロゲルは、約1% (w/v)、約2% (w/v)、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v) または約30% (w/v) 以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成される絹フィブロインを含むことができる。より高濃度、例えば、少なくとも約8% (w/v)、少なくとも約10% (w/v)、少なくとも約12% (w/v)、少なくとも約15% (w/v)、少なくとも約20% (w/v)、少なくとも約25% (w/v)、少なくとも約30% (w/v) 以上の絹フィブロイン50

を使用する一部の実施形態では、絹ヒドロゲルをゲル様またはゲル粒子に小さくすることができます。ゲル様またはゲル粒子は、0.01 μmから約1000 μmの範囲のサイズを有することができる。

#### 【0042】

1つの実施形態では、方法において使用する絹マトリックス、例えばマイクロ粒子またはナノ粒子は、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v) または約30% (w/v) 以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成された絹フィブロインを含むことができる。

#### 【0043】

1つの実施形態では、約4% (w/v)、約6% (w/v)、約8% (w/v)、約10% (w/v)、約12% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約25% (w/v) または約30% (w/v) 以上の絹フィブロイン濃度で絹フィブロインを含有する絹溶液から生成された、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子を、生物材料、例えば、絹ヒドロゲルなどの絹マトリックス (約0.25% (w/v) から約2% (w/v) もしくは約0.5% (w/v) から約1% (w/v) の絹濃度を有するもの)、生体適合性ポリマー、またはこれらの組み合わせに、さらに埋め込むことができる。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子を封入する固体基材および/または生物材料、例えば絹マトリックスに、絹マイクロ粒子、ナノ粒子またはゲル様もしくはゲル粒子に封入された治療薬と同じであるかまたは異なる治療薬を充填することができる。

#### 【0044】

本明細書に記載する方法の任意の態様の一部の実施形態において、絹マトリックスは、前述の生体適合性ポリマーをさらに含むことができる。絹マトリックスは、生体適合性ポリマーとブレンドされている絹 (例えば、絹フィブロインを含むもの)、または生体適合性ポリマーにコンジュゲートされている絹を含有することができる。

#### 【0045】

投与されると、絹マトリックスから任意の速度で治療薬を放出することができ、例えば絹マトリックスの濃度および/または材料状態を変えることによって速度を調整することができる。一部の実施形態では、絹マトリックスに最初に封入された治療薬の例えば少なくとも約40%または少なくとも約60%を含めて、少なくとも約20%を少なくとも約3ヶ月以上の期間にわたって放出することができるような速度で、治療薬を絹マトリックスから放出することができる。他の実施形態では、治療薬を絹マトリックスから約1ng / 日から約15mg / 日、または約1μg / 日から約1mg / 日の速度で放出することができる。

#### 【0046】

例えば本明細書に記載する任意の実施形態の組成物の投与および/本明細書に記載する任意の実施形態の方法を助長するための眼への送達デバイスおよびキットも、本明細書において提供する。一部の実施形態において、眼への送達デバイスは、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を含むことができる。眼への送達デバイスは、任意の形態で存在することができ、例えば、一部の実施形態において、デバイスは、例えば約25から約34または約27から約30のゲージを有する注射針を有する注射器を含むことができる。本明細書に記載する組成物の投与のためにおよび/または本明細書に記載する方法において使用することができる眼への送達デバイスの他の例としては、コンタクトレンズ、点眼器、マイクロニードル (例えば、絹マイクロニードル)、インプラント、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。

#### 【0047】

本明細書において提供するキットは、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を含む少なくとも1つの容器、および/または本明細書に記載する任意の実施形態による少なくとも1つの眼への送達デバイスを一般に含むことができる。一部の実施形態では、

10

20

30

40

50

組成物を、キットに備えられる少なくとも1つの眼への送達デバイスに予め充填することができる。例えば、1つの実施形態では、本明細書に記載する組成物を注射器に予め充填することができ、該注射器に場合により注射針を取り付けることができる。例えば、組成物が送達デバイスに備えられていないか、または予め充填もされていない一部の実施形態では、キットは、例えば、注射器および注射針をさらに含むことができる。一部の実施形態において、キットは、麻酔薬、例えば、眼への投与中に一般に用いられる麻酔薬をさらに含むことができる。一部の実施形態において、キットは、例えば投与部位を滅菌するために、消毒薬をさらに含むことができる。一部の実施形態において、キットは、投与部位に消毒薬を塗布するための1つ以上のスワブをさらに含むことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

10

#### 【0048】

【図1】図1は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹）、陽性対照（すなわち、溶解状態の約2.5%ベバシズマブ）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の注射後90日の期間にわたってのウサギ体重のグラフである。

【図2】図2は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹）、陽性対照（すなわち、溶解状態の約2.5%ベバシズマブ）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の注射後90日の期間にわたってウサギから採集した硝子体液において検出されたベバシズマブ濃度を図示するものである。点線は、陽性対照処置に付したウサギにおけるベバシズマブの推定第0日および第30日濃度を表す。陽性対照処置は、患者に月1回投与される現行処置を模倣するために用いる。月に1回の注射という現行投薬頻度に基づき、ベバシズマブの代表治療範囲を決定することができる。

20

【図3】図3は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹）、陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の注射後90日の期間にわたってウサギから採集した房水において検出されたベバシズマブ濃度を図示するものである。点線は、陽性対照処置に付したウサギにおけるベバシズマブの推定第0日および第30日濃度を表す。陽性対照処置は、患者に月1回投与される現行処置を模倣するために用いる。月に1回の注射という現行投薬頻度に基づき、ベバシズマブの代表治療範囲を決定することができる。

30

【図4】図4は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹）、陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の注射後90日の期間にわたってウサギから採集した血漿において検出されたベバシズマブ濃度を図示するものである。

40

【図5A】図5A～5Bは、異なる製剤を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真である。図5Aは、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹））または陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真を図示するものである。詳細には、対照（左）眼および被験（右）眼の写真を提供し、陰性ビヒクル対照についての挿入画は、残存ヒドロゲル物品の画像である。図5Bは、「低用量」ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真

50

を図示するものである。詳細には、対照（左）眼および被験（右）眼の写真を提供し、「高用量」ヒドロゲルについての挿入図は、残存ヒドロゲル物品の画像である。場合によつては、「低用量」ヒドロゲル物品が視神経円板を遮断している。図5A～5Bは、陰性および陽性対照と比較して、ベバシズマブを充填した絹ヒドロゲルで処置したウサギにおける処置後第90日の時点での低減された網膜血管成長を示す。

【図5B】図5A～5Bは、異なる製剤を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真である。図5Aは、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹））または陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真を図示するものである。詳細には、対照（左）眼および被験（右）眼の写真を提供し、陰性ビヒクル対照についての挿入画は、残存ヒドロゲル物品の画像である。図5Bは、「低用量」ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）を注射したウサギについて第90日に撮影した代表的な最終眼底写真を図示するものである。詳細には、対照（左）眼および被験（右）眼の写真を提供し、「高用量」ヒドロゲルについての挿入図は、残存ヒドロゲル物品の画像である。場合によつては、「低用量」ヒドロゲル物品が視神経円板を遮断している。図5A～5Bは、陰性および陽性対照と比較して、ベバシズマブを充填した絹ヒドロゲルで処置したウサギにおける処置後第90日の時点での低減された網膜血管成長を示す。

【図6】図6は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹））、陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の注射後90日の期間にわたってウサギの眼科検査中に目視で採点した、種々の製剤の分解を例証するグラフである。

【図7】図7は、陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（約2%絹））、陽性対照（すなわち、約2.5%ベバシズマブ溶液）、「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約2.5%ベバシズマブ、この図中では「低用量ゲル」と呼ぶ）または「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、約2%絹／約10%ベバシズマブ、この図中では「高用量ゲル」と呼ぶ）の（約0.02%アジ化ナトリウムを有する）PBS中の注射後90日の期間にわたってのin vitroベバシズマブ濃度を図示するグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0049】

より大きい患者快適性およびしたがってより大きい患者コンプライアンスを有する治療薬（単数または複数）、例えば抗血管新生薬（単数または複数）の持続送達をもたらすことができる眼への投与および／または治療的介入のための改善された医薬組成物が必要とされている。本明細書に記載する様々な態様の実施形態は、眼の少なくとも一部分への治療薬の持続送達のため、および／または眼病態、例えば、加齢性黄斑変性などの血管新生により誘導される眼疾患または障害の処置のための組成物、眼への送達デバイス、キットおよび方法に関する。本明細書に記載する組成物は、絹マトリックス、例えば、限定されるものではないがヒドロゲルに分散または封入された治療薬、例えば、VEGF阻害剤をはじめとする血管新生阻害剤を一般に含む。

##### 【0050】

本発明者らは、一部の実施形態において、絹マトリックス、例えば絹ヒドロゲルに分散または封入された治療薬、例えばAVASTIN（登録商標）などのVEGF阻害剤を、少なくとも約3ヶ月以上の持続放出用に製剤化することができる。本明細書に記載する新規の絹系組成物は、一部の実施形態では、ある量の治療薬、例えばVEGF阻害剤の安全な投与を可能とし、該量は、現行の非絹投与を用いる1用量での投与に許容される同じ治療薬の量より少なくとも約30%以上高いものである（約4倍高い場合を含む）。さらに

10

20

30

40

50

驚くべきことに、一部の実施形態では、絹系組成物が、現行の非絹組成物の1投薬量に含有される量と同じ量の治療薬（例えば、AVASTIN（登録商標）などのVEGF阻害剤）を含有するときでさえ、絹系組成物は、現行の非絹組成物での投与と比較して長い期間、例えば、少なくとも約1週間長い、またはさらには少なくとも約1ヶ月長い間、少なくとも治療有効量以上のレベルでの治療薬の持続放出をもたらすことができる。一部の実施形態において、絹系組成物は、現行の非絹組成物での投与と比較して長い期間、例えば、少なくとも約1週間長い、またはさらには少なくとも約1ヶ月も長い間、治療効果をもたらすことができる。したがって、本明細書に記載する組成物の一部の実施形態を用いて、抗VEGF剤で現在処置されている患者についての投薬頻度を低減させることができる。さらに、一部の実施形態において、治療薬を封入する絹マトリックスは、投与されると、時間をかけて、例えば約3ヶ月以上後に、in vivoで生体適合性アミノ酸に分解することができる。それ故、絹系組成物は、新たな投与の前に以前に投与した絹マトリックスを抜き取ることを懸念せずに、必要に応じて、繰り返し投与することができる。

10

#### 【0051】

1つの態様において、本明細書に記載することは、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を含む眼への投与用の組成物であって、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬が、本質的に同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる組成物に関する。

20

#### 【0052】

一部の実施形態では、治療効果を、眼病態、例えば、血管新生により誘導される眼病態、例えば加齢性黄斑変性の処置と関連付けることができる。一部の実施形態では、眼病態に随伴する少なくとも1つの症状の低減であって、対照基準値、例えば、治療薬を投与しないとき、または同じ治療薬を絹マトリックスなしで投与したときと比較して少なくとも約10%以上の低減を検出することによって、治療効果を判定することができる。本明細書において用いる場合、用語「治療効果」は、以下でさらに詳細に論ずる。

20

#### 【0053】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより長い任意の期間、治療効果をもたらすことができる。一部の実施形態において、該期間は、数日、数週間から数ヶ月の範囲であり得る。例えば、一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、または少なくとも約7日以上長い期間、治療効果をもたらすことができる。他の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月以上長い期間、治療効果をもたらすことができる。

30

#### 【0054】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1ヶ月長い間、治療効果をもたらすことができる。一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約3ヶ月長い間、治療効果をもたらすことができる。一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約6ヶ月長い間、治療効果をもたらすことができる。一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約12ヶ月長い間、治療効果をもたらすことができる。

40

50

## 【0055】

本明細書において用いる場合、「治療薬を絹マトリックスなしで投与する」という句は、一般に、非絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬、または非絹マトリックスと併用で投与される治療薬を指す。絹マトリックスなしでの治療薬を、本明細書に記載する組成物を投与するために用いるものと同じ方法またはそれとは異なる方法を用いて、投与することができる。絹マトリックスなしで投与される治療薬を、本明細書に記載する組成物が製剤化される形式または状態と同じかまたはそれとは異なる形式または状態に、製剤化することができる。一部の実施形態において、非絹マトリックスは、本質的に絹を含まないか、または絹フィブロインを含まない溶液、例えば緩衝溶液の形態であり得る。一部の実施形態において、非絹マトリックスは、本質的に絹を含まないか、または絹フィブロインを含まないゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルムまたはインプランツの形態であり得る。一部の実施形態において、非絹マトリックスは、生体適合性非絹ポリマー、例えば、ポリラクチド-コ-グリコリド(PLGA)を含むことができる。

10

## 【0056】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、本質的に同じ量の治療薬を非絹緩衝溶液で投与したときより、例えば、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約12ヶ月以上長い間を含めて、少なくとも約1週間長い間、治療効果をもたらすことができる。

20

## 【0057】

## 絹マトリックス中の治療薬の量

一般に、任意の量の治療薬を絹マトリックスに、その治療薬の望ましい放出プロファイル(例えば、放出速度および/または継続期間)、特性(例えば、半減期および/または分子サイズ)および/または作用強度、処置されることになる被験体の眼病態の重症度、望ましい投与スケジュール、絹マトリックスの充填能力、処置されることになる被験体の健康状態ならびにこれらの組み合わせを含むが、それらに限定されない多数の因子に依存して、分散または封入させることができる。例えば、一部の実施形態において、治療薬は、絹マトリックス中に、約1ngから約100mg、約500ngから約90mg、約1 $\mu$ gから約75mg、約0.01mgから約50mg、約0.1mgから約50mg、約1mgから約40mg、約5mgから約25mgの量で存在することができる。一部の実施形態において、治療薬は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積(すなわち、絹マトリックスと治療薬の合計体積)の約0.01%(w/v)から約90%(w/v)の量、例えば、全絹マトリックス体積の約0.05%(w/v)から約75%(w/v)、約0.1%(w/v)から約50%(w/v)、約1%(w/v)から約40%(w/v)、約5%(w/v)から約25%(w/v)、または約7.5%(w/v)から約20%(w/v)を含む量で存在することができる。一部の実施形態において、治療薬は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積の約0.5%(w/v)から約50%(w/v)の量で存在することができる。一部の実施形態において、治療薬は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積の約3%(w/v)から約50%(w/v)の量で存在することができる。1つの実施形態において、治療薬(例えば、AVASTIN(登録商標)またはLUCENTIS(登録商標)などの抗VEGF阻害剤)は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積の約0.1%(w/v)から約20%(w/v)、または約0.5%(w/v)から約10%(w/v)、または約0.5%(w/v)から約3%(w/v)の量で存在することができる。1つの実施形態において、治療薬(例えば、AVASTIN(登録商標)またはLUCENTIS(登録商標)などの抗VEGF阻害剤)は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積の約3%(w/v)から約20%(w/v)の量で存在することができる。1つの実施形態において、治療薬(例えば、AVASTIN(登録商標)またはLUCENTIS(登録商標)などの抗VEGF阻害剤)は、絹マトリックス中に、全絹マトリックス体積の約5%(w/v)から約10%(w/v)の量で存在することができる。

30

## 【0058】

40

50

理論により拘束されることを望まないが、処置されることになる（例えば、眼の中の）標的部位に対する治療効果の継続期間は、一般に、その標的部位に送達された治療薬量を治療有効量で維持することができる長さと相関する。それ故、一部の実施形態において、眼への投与用の組成物は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬であって、投与時の絹マトリックスから眼の標的部位またはその近接への治療薬の放出を、ある特定の期間にわたって、例えば1ヶ月より長くにわたって、治療有効量で維持するのに十分な量で存在する治療薬を含む。

#### 【0059】

本明細書において用いる場合、用語「治療有効量」は、被験体内の細胞の少なくともサブ集団において任意の医学的処置に適用できる妥当な損益比で、有益または所望の臨床結果を生じさせるために有効である治療薬の量を指す。例えば、標的部位またはその近接、例えば、眼の少なくとも一部分（例えば、硝子体液）および／または眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、本明細書に定義されるように統計学的に有意な測定可能治療効果を、直接または間接的に生じさせるのに十分である。単に例として、処置されることになる眼病態が、血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）であるとき、眼の少なくとも一部分（例えば、硝子体液）および／または眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、その血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）に随伴する少なくとも1つの症状またはマーカーを、治療薬不在と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%以上（しかし100%を含まない）低減させるのに十分である。一部の実施形態において、眼の少なくとも一部分（例えば、硝子体液）および／または眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）に随伴する少なくとも1つの症状またはマーカーを、治療薬不在と比較して、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%以上（しかし100%を含まない）低減させるのに十分である。一部の実施形態において、眼の少なくとも一部分（例えば、硝子体液）および／または眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）に随伴する少なくとも1つの症状またはマーカーを、治療薬不在と比較して、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%以上（しかし100%を含まない）低減させるのに十分である。一部の実施形態において、眼の少なくとも一部分（例えば、硝子体液）および／または眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）に随伴する少なくとも1つの症状またはマーカーを、治療薬不在と比較して、100%低減させるのに十分である。

#### 【0060】

本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物および／または方法で処置することができる、血管新生により誘導される眼疾患または障害（例えば、加齢性黄斑変性）の例示的症状としては、眼の網膜内の異常血管の増殖、および視力低下を挙げができるが、これらに限定されない。加齢性黄斑変性（AMD）が処置されることになる一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%以上（しかし100%を含まない）、網膜内の異常血管の退縮を誘導および／または該血管の増殖を阻害するのに十分である。一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%以上（しかし100%を含まない）、網膜内の異常血管の退縮を誘導および／または該血管の増殖を阻害するのに十分である。一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効

10

20

30

40

50

量は、治療薬不在と比較して少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%以上（しかし100%を含まない）、網膜内の異常血管の退縮を誘導および／または該血管の増殖を阻害するのに十分である。1つの実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して100%、網膜内の異常血管の退縮を誘導および／または該血管の増殖を阻害するのに十分である。

#### 【0061】

加齢性黄斑変性（AMD）が処置されることになる一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%以上（しかし100%を含まない）、視力を向上させる（例えば、限定されるものではないが、中心視力のかすみ低減、視覚的歪みおよび／または幻覚低減）のに十分である。一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%以上（しかし100%を含まない）、視力を向上させる（例えば、限定されるものではないが、中心視力のかすみ低減、視覚的歪みおよび／または幻覚低減）のに十分である。一部の実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%以上（しかし100%を含まない）、視力を向上させる（例えば、限定されるものではないが、中心視力のかすみ低減、視覚的歪みおよび／または幻覚低減）のに十分である。1つの実施形態において、AMDと診断された眼の硝子体液および／またはその眼細胞（例えば、網膜細胞）に送達される治療有効量は、治療薬不在と比較して100%視力を向上させる（例えば、限定されるものではないが、中心視力のかすみ低減、視覚的歪みおよび／または幻覚低減）のに十分である。

#### 【0062】

治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は、例えば、被験体の病歴、年齢、状態、性別、ならびに被験体の医学的状態の重症度およびタイプ、および／または他の医薬活性薬剤の投与によっても変わり得る。さらに、治療有効量は、当業者には認識されるように、処置される具体的な疾患、投与経路、選択される賦形剤、ならびに併用療法、例えばレーザー凝固および／または外科手術、の可能性に依存して変わり得る。一部の実施形態において、治療有効量は、ED50とLD50（治療薬を摂取している被験体の約50%が死ぬ、治療薬の用量）の間の範囲であり得る。一部の実施形態において、治療有効量は、ED50（治療薬を摂取している被験体の少なくとも約50%において治療効果が検出される、治療薬の用量）とTD50（症例の約50%において毒性が発生する用量）の間の範囲であり得る。代替実施形態において、治療有効量は、非絹マトリックスで投与される同じ治療薬の現行の投薬レジメンに基づいて決定される量であり得る。例えば、治療有効量の上限は、非絹マトリックス中の治療薬の現行投薬量での投与日に、眼の少なくとも一部分、例えば硝子体液に送達される治療薬の濃度または量によって決めることができ；その一方で、治療有効量の下限は、非絹マトリックス中の治療薬の新たな投薬量が必要とされる日に、眼の少なくとも一部分、例えば硝子体液に送達される治療薬の濃度または量によって決めることができる。

#### 【0063】

本明細書において用いる場合、用語「維持する」は、眼の標的部位に送達される治療薬の濃度または量を少なくとも治療有効量以上である特定の期間にわたって持続させることに関して用いる。一部の実施形態において、本明細書において用いる場合、用語「維持する」は、治療薬の濃度または量をある特定の期間にわたって本質的に一定の値で保つことを指し得る。一部の実施形態において、本明細書において用いる場合、用語「維持する」は、治療薬の濃度または量をある特定の期間にわたってある範囲内に保つことを指し得る

10

20

30

40

50

。例えば、眼の標的部位に送達される治療薬の濃度または量を、ある特定の期間にわたって、約 E D 5 0 と約 L D 5 0 の間、または約 E D 5 0 と約 T D 5 0 の間の範囲内で維持することができる。かかる実施形態において、眼の標的部位に送達される治療薬の濃度または量は、時間に伴って変わり得るが、ある特定の期間の少なくとも 9 0 % ( 例えば、ある特定の期間の少なくとも約 9 5 %、約 9 8 %、約 9 9 %、1 0 0 % を含めて 1 0 0 % まで ) について、治療有効量範囲内に保たれる。

#### 【 0 0 6 4 】

一部の実施形態において、治療薬は、投与時の絹マトリックスから眼の標的部位またはその近接への治療薬の放出または送達を、ある特定の期間にわたって、例えば、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 1 2 ヶ月以上を含めて、1 ヶ月より長い期間にわたって治療有効量で維持するのに十分な量で存在する。絹マトリックスに分散または封入された治療薬のかかる量は、一般に、本質的に同じ治療効果を生じさせるために要する処置レジメンの現行 ( すなわち、絹マトリックスなしの ) 投薬量中に存在する治療薬の量より少なく、例えば、少なくとも約 1 0 % 少なくあり得る。実際、本発明者らは、絹マトリックスに封入された治療薬によって、その治療薬についての治療効果の継続期間を増加させることができることを発見した。別の言い方をすれば、本発明者らは、絹マトリックスへの治療薬の封入によってその治療効力を増加させ得ること、すなわち、特定の適応症、例えば、血管新生により誘導される眼病態 ( 例えば、加齢性黄斑変性 ) などの眼病態、のために投与される典型的な 1 投薬量中に存在する量と比較して、絹マトリックスに封入された少ない量の治療薬が、本質的に同じ治療効果を達成できることを発見した。したがって、絹マトリックスは、治療薬を、その治療薬の 1 投薬量について慣例的に推奨されている量より少ない量だが本質的に同じ治療効果を達成する量で含むことができる。例えば、治療薬の慣例的に推奨されている投薬量が、 X 量である場合には、絹マトリックスは、約 0 . 9 X 、約 0 . 8 X 、約 0 . 7 X 、約 0 . 6 X 、約 0 . 5 X 、約 0 . 4 X 、約 0 . 3 X 、約 0 . 2 X 、約 0 . 1 X 以下の量の治療薬を含むことができる。理論により拘束されることを望まないが、これは、絹マトリックス中の治療薬のより低い投薬量を投与することで、より多い投薬量を絹マトリックスなしで投与したときと同様である治療効果を得ることを可能にすることができる。治療薬の低投薬量投与は、もしあれば治療薬の副作用を低減させることができ、および / またはある期間の投与後の治療薬に対する被験体の耐性の可能性を低減させることができる。

#### 【 0 0 6 5 】

一部の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬の量は、特定の適応症、例えば、血管新生により誘導される眼病態 ( 例えば、加齢性黄斑変性 ) などの眼病態、のために投与される同じ治療薬の 1 投薬量について一般に推奨される量より多くあり得る。単なる例として、約 0 . 5 m g から約 1 . 2 5 m g のベバシズマブが、一般に、被験体の眼に、例えば加齢性黄斑変性の処置のために、溶液として硝子体内投与されている。溶解状態の治療薬 ( 例えば、ベバシズマブ ) の投与では、一般に、制御および持続放出が可能でない。それ故、溶解状態の治療薬の放出速度は、一般に、絹マトリックスに充填された同じ量の治療薬の放出速度より高度な初期バーストおよび / または全般的に速い放出動態を生じさせ得る。溶液送達で観察されるそのようなより高度な初期バーストのため、被験体の眼に投与される現行の単回投薬量は、例えば初期バースト濃度が毒性レベルを超えないことを確実にするために、一般に、限定量のベバシズマブを溶解状態で含有する。そのため、( 例えば、加齢性黄斑変性の処置のための ) 処置レジメンの現行投薬量は、治療効果を維持するために、少なくとも 1 ヶ月に 1 回の溶解状態のベバシズマブの投与を要する。このために、本発明者らは、一部の実施形態において、絹マトリックスへのベバシズマブの封入が治療効果を少なくとも 1 ヶ月延長することができることを実証したばかりでなく、絹マトリックスが、デポーとして作用できるので、絹マトリックスに充填される治療薬の全量が同じ治療薬の 1 投薬量について一般に推奨される量より多くあることができ ( 例えば、現行の溶液投与での 1 . 2 5 m g ベバシズマブと比較して絹マトリックスでは 5 m g ベバシズマブ ) 、それ故、より長い治療効果をより低い投与頻度でもたらす

10

20

30

40

50

ことができるることも証明した。したがって、治療薬の推奨投薬量が、X量である場合には、絹マトリックスは、約1.25X、約1.5X、約1.75X、約2X、約2.5X、約3X、約4X、約5X、約6X、約7X、約8X、約9X、約10X以上の量の治療薬を封入することができる。理論により拘束されることを望まないが、これらの実施形態において、眼の標的部位に投与される絹マトリックスに封入された治療薬は、絹マトリックスなしでの治療薬の多回投与で得られる同様の治療効果をもたらすことができる。

#### 【0066】

治療薬を絹マトリックスに高濃度で充填する一部の実施形態では、治療薬を、先ず、絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせに封入することができ、その後、さらに本明細書に記載する固体基材および／または生物材料に埋め込む。1つの実施形態において、治療薬を封入する絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様および／またはゲル粒子を、例えば絹ヒドロゲルを含むヒドロゲルにさらに埋め込むことができる。

10

#### 【0067】

一部の実施形態において、絹マトリックスに封入された治療薬の量は、治療薬の1投薬量について一般に推奨されている量と、本質的に同じであり得るが、より長い治療効果をもたらすことができる。例えば、治療薬の一般推奨投薬量がX量である場合には、絹系組成物は、約X量の治療薬を含むことができる。理論により拘束されることを望まないが、これらの実施形態において、絹マトリックスに封入された治療薬は、既存処置レジメンより少ない治療薬投与を可能にすることができます。絹系組成物は、絹マトリックスなしの治療薬より長期間にわたって治療効果をもたらすことができるからである。

20

#### 【0068】

本明細書において用いる場合、用語「持続送達」は、投与後ある期間にわたっての治療薬のin vivoまたはin vitroでの継続的送達を指す。例えば、持続放出は、少なくとも約3日間、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。一部の実施形態において、持続放出は、1ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。一部の実施形態において、持続放出は、少なくとも約3ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。一部の実施形態において、持続放出は、少なくとも約6ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。一部の実施形態において、持続放出は、少なくとも約9ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。一部の実施形態において、持続放出は、少なくとも約12ヶ月以上の期間にわたって生ずることができる。

30

#### 【0069】

治療薬のin vivoでの持続送達を、例えば、治療薬の継続治療効果（例えば、眼病態、例えば加齢性黄斑変性に随伴する少なくとも1つの症状の低減）によって継時的に実証することができる。あるいは、治療薬の持続送達を、in vivoでの治療薬の存在またはレベルを継時的に検出することによって実証することができる。単なる例として、硝子体内投与時の治療薬の持続送達を、被験体の房水、硝子体液および／または血清中に存在する治療薬の量を測定することによって検出することができる。治療薬の放出速度および／または放出プロファイルを、多数の因子、例えば、絹マトリックス組成および／もしくは濃度、絹マトリックスの多孔性（例えば、孔径および／もしくは多孔度）、絹マトリックスに充填される治療薬の量および／もしくは分子サイズ、絹マトリックス中のシート構造の含有量、ならびに／または治療薬と絹マトリックスの相互作用（例えば、治療薬の絹マトリックスに対する結合親和性）、ならびにこれらに任意の組み合わせによって、調整することができる。例えば、治療薬が絹マトリックスとのより高い親和性を有する場合、放出速度は、絹マトリックスとのより低い親和性を有するものより通常は遅い。加えて、絹マトリックスがより大きい細孔を有するとき、封入された治療薬は、一般に、

40

50

より小さい細孔を有する絹マトリックスからよりも、より大きい細孔を有する絹マトリックスから速く放出される。

#### 【0070】

一部の実施形態では、治療薬を、先ず、絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせに封入することができ、その後、例えば、眼の標的部位への治療薬の放出を制御するために、本明細書に記載する固体基材および/または生物材料にさらに埋め込む。1つの実施形態では、治療薬を封入する絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様および/またはゲル粒子を、例えば絹ヒドロゲルを含むヒドロゲルにさらに埋め込むことができる。

#### 【0071】

一部の実施形態では、高濃度/充填量の治療薬を絹マトリックスに封入して、例えば、持続放出を促進することができる。例えば、一部の実施形態では、高濃度/充填量の治療薬を、先ず、絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせに封入することができ、その後、本明細書に記載する固体基材および/または生物材料にさらに埋め込む。1つの実施形態では、高濃度/充填量の治療薬を封入する絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様および/またはゲル粒子を、例えば絹ヒドロゲルを含むヒドロゲルにさらに埋め込むことができる。

10

#### 【0072】

一部の実施形態では、治療薬を、投与時に眼の標的部位（例えば、硝子体液）への治療有効量範囲内の治療薬の持続放出をもたらすのに十分な量で、絹マトリックスに充填することができる。一部の実施形態では、治療薬を、その治療薬の放出速度をある期間にわたって約0.01ng/日から約1000mg/日、少なくとも約0.1ng/日から約500mg/日、または約1ng/日から約250mg/日で維持するのに十分な量で、絹マトリックスに充填することができる。

20

#### 【0073】

一部の実施形態では、絹マトリックスに封入または分散された治療薬または本明細書に記載する組成物を投与すると、標的部位に送達された治療薬の量の初期スパイクがあつてもよく、その後、絹マトリックスからの治療薬の放出速度は、ある期間にわたって減少し続け得る。それ故、治療薬は、最初はmg/日の高い速度で放出され得、そしてその後、より遅い速度で、例えば $\mu\text{g}/\text{日}$ または $\text{ng}/\text{日}$ で放出され得る。したがって、一部の実施形態では、投与すると、例えば、投与の少なくとも約1日（例えば、投与の少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約7日、少なくとも約2週間以上後を含む）に、約0.01mg/日から約1000mg/日、約0.1mg/日から約500mg/日、または約1mg/日から約250mg/日の初期放出速度を生じさせることができるものとし、治療薬を絹マトリックスに充填することができる。一部の実施形態では、投与すると、例えば投与の少なくとも約1週間後（例えば、投与の少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月以上後を含む）に、約0.01ng/日から約10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、約0.1ng/日から約1 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、約1ng/日から約500ng/日、約5ng/日から約250ng/日、または約10ng/日から約200ng/日の放出速度を生じさせることができるものとし、治療薬を絹マトリックスに充填することができる。一部の実施形態では、かかる期間中に治療薬をより低速ででも、例えばpg/日レベルででも放出させることができる。

30

#### 【0074】

別の言い方をすると、治療薬を、絹マトリックスから、絹マトリックスに最初に封入された治療薬の例えば少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上を含めて、少なくとも約20%が、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約11ヶ月、約12ヶ月以上

40

50

の期間にわたって放出させることができるような速度で、放出させることができる。

#### 【0075】

少なくとも1つの治療薬を絹マトリックスに分散または封入することができる。一部の実施形態では、少なくとも2つ以上の治療薬を絹マトリックスに分散または封入することができる。治療薬は、封入および/または分散に用いるための特定の方法に適する任意の形態で存在することができる。例えば、治療薬は、固体、液体またはゲルの形態であり得る。一部の実施形態において、治療薬は、粉末またはペレットの形態であり得る。一部の実施形態では、治療薬を、絹マトリックスを形成する前に絹溶液または絹マトリックスに分散または封入することができる。一部の実施形態では、治療薬を、絹マトリックスを形成した後に絹溶液または絹マトリックスに分散または封入することができる。例えば、治療薬を、例えば、米国特許出願第61/545,786号明細書、国際公開第2011/109691号パンフレットおよび米国特許第8,178,656号明細書に記載されているように、例えば絹フィブロイン溶液の前充填もしくは後充填により、絹マトリックス内に均質にもしくは不均質に分散させることができるか、または、例えば米国特許出願公開第2007/0212730号明細書に記載されているカルボジイミド媒介修飾方法を用いて、勾配で分散させることができる。一部の実施形態では、治療薬を絹マトリックスの表面に、例えばジアゾニウムカップリング反応(例えば、米国特許出願公開第2009/0232963号明細書を参照されたい)および/またはアビジン-ビオチン相互作用(例えば、国際公開第2011/011347号パンフレットを参照されたい)によって、コーティングすることができる。一部の実施形態では、例えば、所望の材料状態、例えばヒドロゲルまたはマイクロ球体またはナノ球体に加工する前に治療薬を絹溶液にブレンドすることによって、治療薬を絹マトリックスに封入することができる。例えば、米国特許第8,187,616号明細書、ならびに米国特許出願公開第2008/0085272号、同第2010/0028451号、同第2012/0052124号、同第2012/0070427号および同第2012/0187591号明細書を参照されたい(これらの内容は参考により本明細書に援用されている)。一部の実施形態において、治療薬は、例えばその治療薬を含む融合タンパク質を生成するように絹を遺伝子操作することにより、絹タンパク質との融合タンパク質の形態で存在することができる。

#### 【0076】

一部の実施形態では、治療薬を、絹マトリックスを形成した後にその絹マトリックスに分散または封入することができ、例えば、その形成された絹マトリックスを治療薬溶液に入れ、治療薬を絹マトリックスにある期間にわたって分散させることにより、例えば、米国特許出願第61/545,786号明細書および国際公開第2011/109691号パンフレット(これらの内容は参考により本明細書に援用されている)に記載されている、絹フィブロイン溶液の後充填により、治療薬を絹マトリックスに分散させることによってできる。一部の実施形態では、治療薬を充填する前に、絹マトリックスを場合により水和し得る。例えば、絹マトリックスを脱イオン水中で、完全に水和するまでインキュベートし得る。

#### 【0077】

##### 絹マトリックスまたは絹系組成物

本明細書において用いる場合、「絹マトリックス」または「絹系組成物」という句は、一般に、絹を含むマトリックスまたは組成物を指す。一部の実施形態において、絹は、セリシンを除外し得る。一部の実施形態において、絹は、絹フィブロイン、絹セリシンまたはこれらの組み合わせを含み得る。「絹マトリックス」または「絹系組成物」という句は、絹(または絹フィブロイン)が全絹マトリックス組成物の少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、100%を含めて100%まで、または約30%から約100%の任意の百分率を含む、全絹マトリックス組成物の少なくとも約30%を構成するマトリックスまたは組成物を指す。ある特定の実施形態において、絹マトリックスは、実質的に絹または絹フィブロインからなり得る。様々な実施形態において、絹マトリ

10

20

30

40

50

ックスは、少なくとも 1 つの治療薬を含む絹または絹フィブロインから実質的になり得る。

#### 【 0 0 7 8 】

本明細書において用いる場合、用語「絹フィブロイン」は、蚕フィブロインおよび昆虫またはクモの絹タンパク質を含む。例えば、Lucasら、13 Ad v . P r o t e i n C h e m . 1 0 7 ( 1 9 5 8 ) を参照されたい。任意のタイプの絹フィブロインを、本明細書に記載する様々な態様の異なる実施形態において使用することができる。蚕、例えば Bombyx mori によって生産される絹フィブロインは、最も一般的であり、地球に優しい再生可能資源の代表である。例えば、絹フィブロイン繊維において使用される絹フィブロインは、B. mori の繭からセリシンを抽出することによって得ることができる。有機生産の蚕繭も市販されている。しかし、使用することができる多くの異なる絹があり、それらには、クモの絹（例えば、Nephila clavipes から得られるもの）、トランスジェニック絹、遺伝子工学絹、例えば細菌、酵母、哺乳動物細胞、トランスジェニック動物またはトランスジェニック植物由来の絹（例えば、国際公開第 97 / 08315 号パンフレット；米国特許第 5,245,012 号明細書を参照されたい）、およびこれらのバリエントが挙げられる。一部の実施形態において、絹フィブロインは、クモ、他の蚕、蜂、および生物工学によるそのバリエントなどの他の供給源に由来し得る。一部の実施形態では、絹フィブロインを蚕またはトランスジェニック蚕の分泌物から抽出することができる（例えば、国際公開第 2007 / 098951 号パンフレットを参照されたい）。

10

20

30

#### 【 0 0 7 9 】

絹フィブロイン溶液は、当業者に公知の任意の従来の方法によって調製することができる。例えば、1つの実施形態では、B. mori 繭を約 10 分から約 60 分（例えば 30 分）間、水溶液中で煮沸する。1つの実施形態において、水溶液は、約 0.02 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を含み得る。それらの繭を例えば水ですすいで、セリシンタンパク質を抽出し、抽出された絹を塩水溶液に溶解する。このために有用な塩としては、臭化リチウム、チオシアニ酸リチウム、硝酸カルシウム、または絹を可溶化することができる他の化学物質が挙げられる。一部の実施形態では、抽出された絹を約 8 M ~ 12 M LiBr 溶液に溶解する。結果として、例えば透析を用いて、その塩を除去する。

#### 【 0 0 8 0 】

必要に応じて、その後、例えば、吸湿性ポリマー、例えば PEG、ポリエチレンオキシド、アミロースまたはセリシンに対する透析を用いて、溶液を濃縮することができる。一部の実施形態において、PEG は、8,000 ~ 10,000 g/mol の分子量のものであり、10% ~ 50% の濃度を有する。スライド - A - ライザー透析カセット（Pierce、MW CO 3500）を使用することができる。しかし、任意の透析システムを使用してよい。約 10% ~ 約 30% の絹水溶液の最終濃度をもたらすために十分な時間、透析を行うことができる。ほとんどの場合に、2 ~ 24 時間の透析で十分である。例えば、国際公開第 2005 / 012606 号パンフレットを参照されたい（この内容は参考により本明細書に援用されている）。

40

#### 【 0 0 8 1 】

あるいは、有機溶媒を使用して絹フィブロイン溶液を生成することができる。かかる方法は、例えば、Li, M. ら、J. Appl. Polym. Sci. 2001, 79, 2192 - 2199; Min, S. ら、Sen' I Gakkaiishi 1997, 54, 85 - 92; Nazarov, R. ら、Biomacromolecules 2004 May - Jun; 5 (3) : 718 - 26 に記載されている。例えば、絹溶液を生成するために使用することができる例示的有機溶媒としては、ヘキサフルオロイソプロパノールが挙げられるが、それに限定されない。例えば、国際公開第 2004 / 000915 号パンフレットを参照されたい（この内容は参考により本明細書に援用されている）。

#### 【 0 0 8 2 】

絹マトリックスの所望の機械的特性、および / または絹マトリックスからの治療薬の放

50

出プロファイルに依存して、異なる材料状態または形態の絹マトリックスを生成することができる。例えば、絹マトリックスをヒドロゲル、マイクロニードル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせの形態で生成することができる。したがって、異なる濃度の絹フィブロインを絹マトリックスに含めて、異なる材料状態または形態を得ることができる。異なる形態の絹マトリックスおよびそれらの製造方法に関するさらなる情報は、例えば、米国特許第8,187,616号明細書、国際公開第2005/012606号パンフレット、米国特許出願第12/672,521号、同第12/442,595号、同第13/320,036号、同第13/254,629号、同第12/442,595号、同第12/974,796号、同第13/382,967号および同第13/496,227号明細書、PCT特許出願第PCT/US2010/050565号、同第PCT/US2011/027153号、同第PCT/US2011/056856号、同第PCT/US2012/064139号、同第PCT/US2012/064372号、同第PCT/US2012/064471号パンフレットならびに米国特許仮出願第61/621,209号、同第61/623,970号、同第61/613,185号明細書において見つけることができ、これらの内容は参照により本明細書に援用されている。一部の実施形態では、絹フィブロインを約0.1% (w/v) から約30% (w/v)、約0.5% (w/v) から約15% (w/v)、約1% (w/v) から約8% (w/v) または約1.5% (w/v) から約5% (w/v) の濃度で含有する絹溶液から、絹フィブロインを含む絹マトリックスを生成することができる。一部の実施形態では、絹フィブロインを約5% (w/v) から約30% (w/v)、約10% (w/v) から約25% (w/v) または約15% (w/v) から約20% (w/v) の濃度で含有する絹溶液から、絹フィブロインを含む絹マトリックスを生成することができる。  
10  
20

#### 【0083】

一部の実施形態において、治療薬を封入する絹マトリックスは、ヒドロゲルの形態であり得る。絹ヒドロゲルまたは絹フィブロインヒドロゲルの様々な生成方法が当該技術分野において公知である。一部の実施形態では、治療薬および絹または絹フィブロインを約0.25% (w/v) から約30% (w/v)、約0.5% (w/v) から約20% (w/v) または約1% (w/v) から約15% (w/v) の濃度で含有する絹溶液を音波処理することによって、絹ヒドロゲルを生成することができる。一部の実施形態において、絹溶液は、治療薬および絹または絹フィブロインを、注射用の粘稠すぎない濃度、例えば、約0.5% (w/v) から約10% (w/v) の絹濃度で含有し得る。1つの実施形態において、絹ヒドロゲルは、絹フィブロインを約1% (w/v) から約10% (w/v)、または約1.5% (w/v) から約3% (w/v) の濃度で含み得る。1つの実施形態において、絹ヒドロゲルは、絹フィブロインを約2% (w/v) 絹フィブロイン濃度で含み得る。音波処理を用いる絹フィブロインゲル化方法については、例えば米国特許出願公開第2010/0178304号明細書および国際公開第2008/150861号パンフレットを参照されたい（これらの内容は参照により本明細書に援用されている）。

#### 【0084】

代替実施形態では、治療薬および絹を約0.25% (w/v) から約15% (w/v) の濃度で含む絹溶液に剪断応力を印加することにより、絹ヒドロゲルを生成することができる。封入および送達のためにボルテックス誘導絹フィブロインゲル化を生じさせる方法については、例えば国際公開第2011/005381号パンフレットを参照されたい（この内容は、参照により本明細書に援用されている）。注射可能な絹フィブロイン粒子に剪断応力を印加する方法の例については、例えばPCT出願第PCT/US2012/064372号パンフレットを参照されたい（この内容は参照により本明細書に援用されている）。

#### 【0085】

他の実施形態では、治療薬、絹または絹フィブロインを約0.25% (w/v) から約

10

20

30

40

50

15% (w/v) の濃度で含む絹溶液のpHを調節することにより、絹ヒドロゲルを生成することができる。絹溶液のpHは、絹溶液を電場に付すこと、および/または絹溶液のpHを酸で低下させることによって、変えることができる。pH誘導絹ゲルの生成方法に関する詳細については、例えば米国特許出願公開第2011/0171239号明細書を参考されたい（この内容は参考により本明細書に援用されている）。

#### 【0086】

絹ヒドロゲルが、高い絹濃度、例えば、小ゲージ針（例えば、約27～約30G）による注射には高すぎる濃度、例えば、少なくとも約8% (w/v)、少なくとも約10% (w/v)、少なくとも約15% (w/v)、少なくとも約20% (w/v)、少なくとも約30% (w/v)以上の絹または絹フィブロイン濃度を有し得る一部の実施形態では、絹ヒドロゲルを任意の形状、例えば球形、ロッド、楕円形、円柱形、カプセルまたは円板、のゲル様またはゲル粒子に小さくすることができる。当該技術分野における任意の公知の方法、例えば、摩碎、切断および/または破碎によって、絹ヒドロゲルをゲル様またはゲル粒子に小さくすることができる。一部の実施形態において、ゲル様またはゲル粒子は、注射に適する任意のサイズ、例えば、約0.5μmから約2mm、約1μmから約1mm、約10μmから約0.5mm、または約50μmから約0.1mmのサイズのものであり得る。一部の実施形態において、ゲル様またはゲル粒子は、約0.01μmから約1000μm、約0.05μmから約500μm、約0.1μmから約250μm、約0.25μmから約200μm、または約0.5μmから約100μmの範囲のサイズを有することができる。10

#### 【0087】

他の実施形態において、治療薬を封入する絹マトリックスは、マイクロ粒子またはナノ粒子の形態であり得る。本明細書に記載するマイクロ粒子またはナノ粒子は、任意の形状、例えば球形、ロッド、楕円形、円柱形、カプセルまたは円板、のものであり得る。絹マイクロ粒子およびナノ粒子の生成方法の例については、例えば米国特許出願第12/442,595号、同第13/496,227号および同第13/582,903号明細書、米国特許仮出願第61/623,970号明細書を参考されたい（これらの内容は、参考により本明細書に援用されている）。本明細書において用いる場合、用語「マイクロ粒子」は、約0.01μmから約100μm、約0.05μmから約50μm、約0.1μmから約50μm、約0.25μmから約25μm、または約0.5μmから約15μmの粒径を有する粒子を指す。1つの実施形態において、マイクロ粒子は、約0.5μmから約15μmの粒径を有する。本明細書において用いる場合、用語「ナノ粒子」は、約0.5nmから約500nm、約1nmから約400nm、約10nmから約200nm、約25nmから約150nm、または約50nmから約100nmの粒径を有する粒子を指す。マイクロ粒子またはナノ粒子が、示した「サイズ」付近の粒径分布を、通常呈示することは、当業者には理解されたい。別段の声明がない限り、本明細書において用いる場合、用語「サイズ」は、マイクロ粒子またはナノ粒子のサイズ分布の最頻値、すなわち、サイズ分布の中で最も高頻度に現れる値を指す。マイクロ粒子またはナノ粒子サイズを測定する方法は、例えば、動的光散乱（例えば、光相関分光法、レーザー回折、低角レーザー光散乱（LALLS）および中角レーザー光散乱（MALLS））、光オブスキュレーション法（例えば、コールター分析法）、または他の技法（例えば、レオロジー、および光学もしくは電子顕微鏡法）により、当業者に公知である。30

#### 【0088】

絹マイクロ粒子またはナノ粒子の様々な生成方法が、当該技術分野において公知である。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子またはナノ粒子を、例えば、絹マイクロ粒子および/またはナノ粒子を生じさせるポリビニルアルコール（PVA）法について国際公開第2011/041395号パンフレット（この内容は、参考により本明細書に援用されている）に記載されているようなPVA相分離法によって生成することができる。例えば、米国特許出願公開第2010/0028451号明細書および国際公開第2008/118133号パンフレット（絹マイクロ球体またはナノ球体を作製するためのテンプレート40

10

20

30

40

50

として脂質を使用する)、米国特許出願第13/582,903号明細書(正電荷および負電荷を有する絹フィブロインを使用して、アイオノマー組成物、例えば粒子を形成する)およびWenkら、J Control Release 2008; 132: 26-34(噴霧法を用いて絹マイクロ球体またはナノ球体を生成する)に記載されている、絹マイクロ粒子またはナノ粒子の他の生成方法は、参照により本明細書に援用されており、治療薬を封入する絹マイクロ粒子またはナノ粒子を作製する目的でそれらの方法を用いることができる。

#### 【0089】

一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を固体基材および/または生物材料にさらに埋め込んで、例えば、ある期間にわたって標的部位への治療薬の放出を延長および/または局在化することができる。絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を埋め込むことができる固体基材の例としては、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、纖維、眼への送達デバイス、インプラント、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。絹ヒドロゲルへのマイクロ粒子の例示的組み込み方法については、例えば米国特許出願第13/254,629号明細書を参照されたい(この内容は、参照により本明細書に援用されている)。一部の実施形態では、絹マイクロ粒子を、例えば米国特許出願第11/407,373号明細書(この内容は参照により本明細書に援用されている)に記載されているような当該技術分野において公知のコンジュゲーション法、例えば共有結合により、絹ヒドロゲルに組み込むことができる。

10

20

#### 【0090】

一部の実施形態では、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を生物材料またはバイオポリマー、例えば生体適合性ヒドロゲルにさらに埋め込むことができる。一部の実施形態において、バイオポリマーは、例えば治療薬が充填された絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を封入するために使用される、絹ヒドロゲルを含み得る。例えば、抗生物質送達のための絹フィブロイン足場の生成方法については、国際公開第2010/141133号パンフレットを参照されたい。

30

#### 【0091】

様々な実施形態において、任意の形態の絹マトリックスを凍結乾燥または冷凍乾燥させることができる。一部の実施形態において、凍結乾燥または冷凍乾燥プロセスは、例えば、米国特許第7,842,780号および同第8,361,617号明細書(これらの内容は参照により本明細書に援用されている)に記載されているように、絹マトリックス内の細孔情報を誘導することができる。

#### 【0092】

場合により、絹マトリックス中の絹フィブロインの高次構造を絹マトリックスの形成後に変えることができる。理論により拘束されることを望まないが、誘導高次構造変化は、絹マトリックス中の絹フィブロインの結晶化度、例えば、絹IIシート結晶化度を変えることができる。これは、絹マトリックスからの治療薬の放出速度を変えることができる。高次構造変化を当該技術分野において公知の任意の方法によって誘導することができ、それらの方法としては、制御低速乾燥(Luら、10 Biomacromolecules 1032(2009))、水なまし(Jinら、Water-Stable Silk Films with Reduced -Sheet Content, 15 Adv. Funct. Mats. 1241(2005); Huら、Regulation of Silk Material Structure by Temperature-Controlled Water Vapor Annealing, 12 Biomacromolecules 1686(2011))、延伸(DemuraおよびAsakura、Immobilization of glucose oxidase with Bombyx mori silk fibroin by only stretching treatment and its application to glucose sensor, 33 Biotech & Bioen

40

50

gin. 598 (1989)）、圧縮、ならびにメタノール(Hofmannら、Silk fibroin as an organic polymer for controlled drug delivery、111 J Control Release. 219 (2006))、エタノール(Miyairiら、Properties of b-glucosidase immobilized in sericin membrane、56 J. Ferment. Tech. 303 (1978))、グルタルアルデヒド(Acharyaら、Performance evaluation of a silk protein-based matrix for the enzymatic conversion of tyrosine to L-DOPA、3 Biotechnol J. 226 (2008))および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)(Bayraktarら、Silk fibroin as a novel coating material for controlled release of theophylline、60 Eur J Pharm Biopharm. 373 (2005))を含む、溶剤浸漬；pH調整、例えば、pH滴定および/または絹マトリックスの電場への曝露(例えば、米国特許出願公開第2011/0171239号明細書(この内容は、参照により本明細書に援用されている)を参照されたい)、熱処理、剪断応力(例えば、国際公開第2011/005381号パンフレット(この内容は参照により本明細書に援用されている)を参照されたい)、超音波、例えば、音波処理(例えば、米国特許出願公開第2010/0178304号明細書および国際公開第2008/150861号パンフレット(これらの内容は参照により本明細書に援用されている)を参照されたい)、ならびにこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。一部の実施形態において、絹マトリックスは、少なくとも約5%の絹II シート結晶化度含量、例えば、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%、しかし100%でない(すなわち、すべての絹が絹II シート高次構造で存在する場合はない)、絹II シート結晶化度含量を含むことができる。一部の実施形態において、絹マトリックス中の絹は、完全に絹II シート高次構造で存在する。

## 【0093】

一部の実施形態では、絹マトリックス中の絹フィブロインの高次構造を、例えば水なましによって、変えることができる。例えば、少なくとも1つの治療薬を含む非架橋絹マトリックスを水なましに付して、例えば絹フィブロイン内でのシート形成を誘導することができる。

## 【0094】

様々な実施形態において、絹フィブロインを異なる用途のために、および/または所望の機械的もしくは化学的特性のために(例えば、絹フィブロインマトリックス中の治療薬の勾配の形成を助長するために)修飾することができる。当業者は、例えば、絹フィブロインの側基、絹フィブロインの所望の反応性および/または絹フィブロインに対する所望の電荷密度に依存して、適切な方法を選択して絹フィブロインを修飾することができる。1つの実施形態において、絹フィブロインの修飾には、アミノ酸側鎖化学、例えば、共有結合による化学修飾、または電荷-電荷相互作用による修飾を用い得る。例示的化学修飾方法としては、カルボジイミドカップリング反応(例えば、米国特許出願公開第2007/0212730号明細書を参照されたい)、ジアゾニウムカップリング反応(米国特許出願公開第2009/0232963号明細書を参照されたい)、アビシン-ビオチン相互作用(例えば、国際公開第2011/011347号パンフレットを参照されたい)、およびPEGポリマーの化学的活性または活性化誘導体でのPEG化(例えば、国際公開第2010/057142号パンフレットを参照されたい)が挙げられるが、それらに限定されない。絹フィブロインを遺伝子修飾によって修飾して、絹タンパク質の機能性をえることもできる(例えば、国際公開第2011/006133号パンフレットを参照さ

10

20

30

40

50

れたい）。例えば、絹フィブロインを遺伝子修飾することができ、そうすることで、有機-無機複合材を形成するために使用することができる、纖維状タンパク質ドメインと鉱化ドメインを含む融合タンパク質を含めることなど、絹のさらなる修飾を提供することができる。例えば、国際公開第2006/076711号パンフレットを参照されたい。一部の実施形態では、絹フィブロインを遺伝子修飾して、タンパク質、例えば治療用タンパク質と融合させることができる。加えて、絹フィブロインマトリックスを、例えば、マトリックスの可撓性および/または溶解度に影響を及ぼす化学物質、例えばグリセロールと併用することができる。例えば、国際公開第2010/042798号パンフレットModifield Silk films Containing Glycerolを参照されたい。

10

#### 【0095】

一部の実施形態において、絹マトリックスの少なくとも一部分は、さらに少なくとも2つの生体適合性ポリマー、少なくとも3つの生体適合性ポリマーまたはそれより多くのものを含めて、少なくとも1つの生体適合性ポリマーを含むことができる。例えば、絹マトリックスは、1つ以上の生体適合性ポリマーを、全絹マトリックスの約0.5重量%から約70重量%、約5重量%から約60重量%、約10重量%から約50重量%、約15重量%から約45重量%、または約20重量%から約40重量%の合計量で含むことができる。一部の実施形態では、生体適合性ポリマー（単数または複数）を、絹マトリックスの大部分と均質または不均質に一体化させることができる。他の実施形態では、生体適合性ポリマー（単数または複数）を絹マトリックスの表面にコーティングすることができる。いずれの実施形態においても、生体適合性ポリマー（単数または複数）を絹マトリックス中の絹に共有結合または非共有結合により連結させることができる。一部の実施形態では、生体適合性ポリマー（単数または複数）を絹マトリックス中の絹とブレンドすることができる。例示的生体適合性ポリマーとしては、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、ポリラクチド-コ-グリコリド（PLGA）、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、フィブロネクチン、ケラチン、ポリアスパラギン酸、アルジネート、セルロース、キトサン、キチン、ヒアルロン酸、ペクチン、ポリヒドロキシアルカノエート、デキストラン、およびポリ無水物、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリ（エチレンギリコール）（PEG）、トリプロックコポリマー、ポリリジン、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。

20

#### 【0096】

本明細書に記載する組成物の一部の実施形態での使用に適する他の添加剤としては、生物活性化合物または医薬活性化合物が挙げられる。生物活性化合物の例としては、細胞接着媒介因子、例えば、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン、もしくは公知インテグリン結合ドメイン、例えば「RGD」インテグリン結合配列を含有するペプチド、または細胞接着に影響を及ぼすことが公知であるこれらの改変物（Schaffner P & Dard 2003 Cell Mol Life Sci. Jan; 60(1): 119-32; Hersel U.ら、2003 Biomaterials. Nov; 24(24): 4385-415）；生物活性リガンド；ならびに特定の種類の細胞または組織内部成長を高めるかまたは排除する物質が挙げられるが、それらに限定されない。増殖または分化を高める添加剤の他の例には、骨形態形成タンパク質（BMP）などの骨誘導物質；サイトカイン、上皮成長因子（EGF）などの成長因子、血小板由来成長因子（PDGF）、インスリン様成長因子（IGF-IおよびII）TGF-1が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において用いる場合、用語添加剤はまた、抗体、DNA、RNA、修飾RNA/タンパク質複合材、グリコーゲンまたは他の糖、およびアルコールも包含する。

30

#### 【0097】

加えて、本明細書に記載する絹マトリックス（例えば、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子）および/または組成物はまた、標的指向性リガンドも含む

40

50

ことができる。本明細書において用いる場合、用語「標的指向性リガンド」は、*in vitro* および / または *in vivo* で絹マトリックスまたは組成物の組織および / または受容体への標的指向化を促進することができる任意の材料または物質を指す。標的指向性リガンドは、合成、半合成、または天然起源であり得る。標的指向性リガンドとすることができる材料または物質としては、例えば、タンパク質（抗体、抗体断片、ホルモン、ホルモン類似体、糖タンパク質およびレクチンを含む）、ペプチド、ポリペプチド、アミノ酸、糖、糖類（单糖類および多糖類を含む）、炭水化物、ビタミン、ステロイド、ステロイド類似体、ホルモン、補因子、および遺伝物質（ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド酸構築物、ペプチド核酸（PNA）、アブタマーおよびポリヌクレオチドを含む）が挙げられる。本明細書に記載する組成物の一部の実施形態に使用することができる他の標的指向性リガンドとしては、細胞接着分子（CAM）を挙げることができ、細胞接着分子には、例えば、サイトカイン、インテグリン、カドヘリン、免疫グロブリンおよびセレクチンなどがある。絹マトリックスまたは絹系組成物（例えば、絹マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子）はまた、前駆体標的指向性リガンドも包含し得る。標的指向性リガンドに対する前駆体は、標的指向性リガンドに転化され得る任意の材料または物質を指す。かかる転化には、例えば、標的指向性リガンドへの前駆体の固着を含み得る。例示的標的指向性前駆体部分としては、マレイミド基、オルト-ピリジルジスルフィドなどのジスルフィド基、ビニルスルホン基、およびアジド基が挙げられる。標的指向性リガンドを絹マトリックスまたは絹系組成物に共有結合（例えば、架橋）、または非共有結合により連結させることができる。例えば、標的指向性リガンドを、絹マトリックスを作製するために使用される絹フィブロイン二共有結合により連結させることができる。10

#### 【0098】

一部の実施形態において、絹マトリックス、例えば、マイクロ粒子、ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子またはインプラントは、多孔質であり得、ここで絹マトリックスは、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上の多孔度を有することができる。多孔度が高すぎると、機械的特性はより低いが、しかし治療薬の放出がより速い絹マトリックスを生じさせ得る。しかしながら、多孔度が低すぎると、治療薬の放出を減少させ得る。したがって、当業者は、多数の因子、例えば、限定されるものではないが、治療薬の所望の放出速度、分子サイズおよび / もしくは拡散係数、ならびに / または絹マトリックス中の絹フィブロインの濃度および / もしくは量に基づき、多孔度を調整することができる。本明細書において用いる場合、用語「多孔度」は、材料、例えば絹フィブロインなどのマトリックスにおける空隙の尺度であり、0%から100%の百分率（すなわち0と1の間）のような、全体積に対する空隙の体積の比率である。マトリックス多孔度の判定は、例えば、水銀ボロシメトリーおよび気体吸着、例えば窒素吸着などの標準的技法を用いて当業者に周知である。20

#### 【0099】

多孔質絹マトリックスは、任意の孔径を有することができる。一部の実施形態において、絹マトリックスの細孔は、約50nmから約1000μm、約250nmから約500μm、約500nmから約250μm、約1μmから約200μm、約10μmから約150μm、または約50μmから約100μmの範囲のサイズ分布を有することができる。本明細書において用いる場合、用語「孔径」は、細孔の断面の直径または有孔直径を指す。用語「孔径」はまた、複数の細孔の測定値の基づく、細孔の断面の平均直径または平均有効直径を指し得る。円形でない断面の有効直径は、非円形断面と同じ断面積を有する円形断面の直径に等しい。一部の実施形態において、絹フィブロインは、絹フィブロイン足場が水和されたとき膨潤可能であり得る。細孔のサイズは、絹フィブロイン中の含水量に依存して変化し得る。細孔は、水などの流体、または空気で満たされ得る。30

#### 【0100】

絹マトリックス中に細孔を形成する方法は、当該技術分野において公知であり、例えば

10

20

30

40

50

、ポロゲン浸出法、冷凍乾燥法、および／または気体発生法である。かかる方法は、例えば、米国特許出願公開第2010/0279112号、同第2010/0279112号および米国特許第7842780号明細書に記載されており、これらの内容は参照により本明細書に援用されている。

#### 【0101】

したがって、絹マトリックスからの治療薬の任意の望ましい放出速度または放出プロファイルを、絹加工法、例えば、絹マトリックス中の絹の濃度、絹マトリックス中の絹フィブロイン構造および／またはシート高次構造の量、絹マトリックスの多孔度および／または孔径、ならびにこれらの任意の組み合わせを変えることにより、少なくとも部分的に調整することができる。

10

#### 【0102】

加えて、絹マトリックスは、ある特定の条件下、例えばin vivo生理条件下での治療薬の生物活性を安定させることができる。例えば、活性薬剤の組成および活性薬剤の安定化方法に関するさらなる詳細については、国際公開第2012/145739号パンフレットを参照されたい（この内容は、参照により本明細書に援用されている）。したがって、一部の実施形態において、絹マトリックスへの治療薬の封入は、治療薬のin vivo半減期を増加させることができる。例えば、絹マトリックスに分散または封入された治療薬のin vivo半減期を、非絹マトリックス中に存在する治療薬に対して少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約90%、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍増加させることができる。理論により拘束されることを望まないが、絹マトリックスに分散または封入された治療薬のin vivo半減期の増加によって、より長い治療効果を得ることができる。別の言い方をすると、絹マトリックスに分散または封入された治療薬のin vivo半減期の増加は、より少量の治療薬の充填で同じ治療効果の継続期間を可能とする。

20

#### 【0103】

##### 例示的治療薬

一般に、任意の治療薬を絹マトリックスに封入することができる。本明細書において用いる場合、用語「治療薬」は、一般に、診断、治療、予防、医学的または獣医学的目的で生物に投与される分子、分子群、複合体または物質を意味する。本明細書において用いる場合、用語「治療薬」は、「薬物」または「ワクチン」を含む。この用語は、臨床的および獣医学的スクリーニング、予防、予防法、治癒、ウェルネス、検出、イメージング、診断、治療、外科手術、モニタリング、化粧品、補綴、法医学などにおいて有用な調製物を含む、外部または内部投与される局部、限局および全身性ヒトおよび動物用医薬、処置剤、治療剤、機能性食品、薬用化粧品、生物学的製剤、デバイス、診断薬および避妊薬を含む。この用語はまた、細胞受容体、膜受容体、ホルモン受容体、治療用受容体、微生物、ウイルスまたは選択された標的（植物、動物および／もしくはヒトを含むもの、または植物、動物および／もしくはヒトと接触させることができるもの）を認識することが可能な選択された分子または選択された核酸配列を含む、農業医薬用（agricutical）、職場用、軍事用、工業用および環境用治療薬または治療剤に関して用いることができる。この用語はまた、具体的には、生物活性効果を生じさせる核酸、例えば、デオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）またはこれらの混合物もしくは組み合わせ（例えば、DNAナノプレックスを含む）を含む核酸、および該核酸を含む化合物も含むことができる。

30

#### 【0104】

用語「治療薬」はまた、治療薬が適用される生物システムにおいて局所または全身性生物学的、生理学的または治療効果をもたらすことが可能である薬剤も含む。例えば、治療薬は、他の機能の中でも、感染症または炎症を制御するように作用することができ、細胞成長および組織再生を高めることができ、腫瘍成長を制御することができ、鎮痛薬として作用することができ、抗細胞接着を促進することができ、および骨成長を高めることができ

40

50

きる。一部の実施形態において、治療薬は、異常血管の増殖を阻害および／または異常血管の退縮を誘導するように作用することができる。他の適した治療薬としては、抗ウイルス薬、ホルモン、抗体または治療用タンパク質を挙げることができる。他の治療薬としては、プロドラッグが挙げられ、プロドラッグは、投与時には生物活性でないが、被験体に投与すると代謝または何らかの他の機序によって生物活性薬剤に転化される薬剤である。加えて、絹系組成物は、2つ以上の治療薬の組み合わせを含有することができる。

#### 【0105】

一部の実施形態において、絹マトリックスに封入または分散することができる治療薬の種々のタイプとしては、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、siRNA、shRNA、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。

10

#### 【0106】

例示的治療薬としては、Harrison's Principles of Internal Medicine、第13版、編集T.R.Harrisonら、McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians Desk Reference、第50版、1997、Oradell New Jersey、Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Goodman and Gilman、1990; 米国薬局方、国民医薬品集、USP XII NF XVI、1990の中で見つけられるものが挙げられるが、それらに限定されず、これらの全ての全部の内容が参照により本明細書に援用されている。

20

#### 【0107】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬の例としては、抗炎症薬、抗感染薬（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬を含む）、抗アレルギー薬、抗増殖薬、抗血管新生薬、抗酸化物質、神経保護薬、細胞受容体作動薬、細胞受容体拮抗薬、免疫修飾薬、免疫抑制薬、眼内圧（IOP）低下薬（抗緑内障）、アドレナリン受容体作動薬、2アドレナリン受容体作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、コリン作動薬、プロスタグランジンおよびプロスタグランジン受容体作動薬、AMP A受容体拮抗薬、NMDA拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、ソマトスタチン作動薬、肥満細胞脱顆粒阻害剤、2アドレナリン受容体拮抗薬、トロンボキサンA2模倣薬、プロテインキナーゼ阻害剤、プロスタグランジンF誘導体、プロスタグランジン-2拮抗薬およびムスカリニン性薬剤を挙げることができるが、これらに限定されない。

30

#### 【0108】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬としては、後区疾患または障害を含む（しかしこれに限定されない）眼病態の処置のための薬剤を挙げることができるが、これに限定されない。加えて、下で述べる任意の眼病態の処置のための任意の薬剤を、眼への投与のために絹マトリックスに分散もしくは封入することができ、および／または本明細書に記載する方法において使用することができる。眼病態の処置のための治療薬の例としては、限定ではないが、ベバシズマブ（例えば、AVASTIN（登録商標）、Genentech）、ラニビズマブ（LUCENTIS（登録商標）、Genentech）、アフリベルセプト（EYLEA（商標）、Regeneron Pharmaceuticals）、ベガブタニブ（MACUGEN（登録商標）、Eyetech, Inc.）、チボザニブ（例えば、AV-951、AVEO Pharmaceuticals）、ベルテポルフィン（VISUDYNE（登録商標））、フルオシノロンアセトニド（RETISEERT（登録商標）、Bausch & Lomb Incorporated）、ガンシクロビル（例えば、VITRASSERT（登録商標）、Bausch & Lomb Incorporated）、トリアムシノロンアセトニド（例えば、硝子体内用TRIVARIS（登録商標））ま

40

50

たは K E N A L O G (登録商標) )、ホスカルネット(例えば、F O S C A V I R (登録商標) )、ダピプラゾール(例えば、R E V - E Y E S (登録商標) )、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。

#### 【0109】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬としては、緑内障の処置のための薬剤、例えば、限定ではないが、トラボプロスト、ドルゾラミド、チモロール、ビマトプロスト、ラタノプロスト、ブリモニジン、レボブノロール、レボベタキソロール、ベタキソロール、カルバコール、エピネフリン、ピロカルピン、フィゾスチグミン、臭化デメカリウム、アプラクロニド(a p r a c l o n i d e)、ピロカルピン、アセチルコリン、カルテオロール、メチプラノロール、ヨウ化エコチオパート、ジビベフリン、ウノプロストン、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。  
10

#### 【0110】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬としては、サイトメガロウイルス(C M V)網膜炎の処置のための薬剤、例えば、限定ではないが、バルガンシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビル、ホミビルセン、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。

#### 【0111】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬としては、例えば加齢性黄斑変性を含む黄斑変性の処置のための薬剤を挙げることができる。かかる治療薬の例としては、ベバシズマブ(例えば、A V A S T I N(登録商標)；Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ)；ラニビズマブ(例えば、L U C E N T I S(登録商標)；Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ)；アフリベルセプト(例えば、E Y L E A(商標)；Regeneron Pharmaceuticals、ニューヨーク州タリータウン)；ペガブタニブ(例えば、M A C U G E N(登録商標)；Eyetech, Inc.)；チボザニブ(例えば、A V - 9 5 1、A V E O P h a r m a c e u t i c a l s、マサチューセッツ州ケンブリッジ)；ベルテポルフィン(例えば、V I S U D Y N E(登録商標)；Novartis AG、スイス国バーゼル)、および当該技術分野において公知の任意の抗血管新生薬を挙げることができるが、これらに限定されない。  
20

#### 【0112】

抗血管新生薬の例としては、V E G F 阻害剤を挙げることができるが、これに限定されない。V E G F 阻害剤の非限定的な例としては、ベバシズマブ(例えば、A V A S T I N(登録商標)；Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ)；ラニビズマブ(例えば、L U C E N T I S(登録商標)；Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ)；アフリベルセプト(例えば、E Y L E A(商標)；Regeneron Pharmaceuticals、ニューヨーク州タリータウン)；ペガブタニブ(例えば、M A C U G E N(登録商標)；Eyetech, Inc.)；チボザニブ(例えば、A V - 9 5 1、A V E O P h a r m a c e u t i c a l s、マサチューセッツ州ケンブリッジ)；ベルテポルフィン(例えば、V I S U D Y N E(登録商標)；Novartis AG、スイス国バーゼル)；3 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 5 - [3 - (4 - ピロリジン 1 - イル - ブチル) - ウレイド] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩(例えば、C P - 5 4 7 , 6 3 2 ; P f i z e r I n c . 、ニューヨーク州ニューヨーク)；アキシチニブ(例えば、A G 1 3 7 3 6 ; P f i z e r I n c . 、ニューヨーク州ニューヨーク)；N , 2 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)チエノ[3 , 2 - b ]ピリジン - 7 - イルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 3 - カルボキサミド(例えば、A G 2 8 2 6 2 ; P f i z e r I n c . 、ニューヨーク州ニューヨーク)；  
30  
40

10

20

30

40

50

N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [ (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ] キナゾリン - 4 - アミン(例えば、ZD - 6474、AstraZeneca) ; VEGF - R2 および VEGF - R1 の阻害剤(例えば、ZD - 4190; AstraZeneca) ; RET / PTC 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、SU5416、SU11248 および SU6668; かつては Sugen Inc.、今は Pfizer Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク) ; パン - VEGF - R - キナーゼ阻害剤(例えば、CEP - 7055; Cephalon Inc.、ペンシルバニア州フレーザー) ; プロテインキナーゼ阻害剤(例えば、PKC412; Novartis AG、スイス国バーゼル) ; マルチターゲット型ヒト表皮受容体(HER)1/2 および 血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1/2 受容体ファミリー - チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、AEE788; Novartis AG、スイス国バーゼル) ; セジラニブ(例えば、AstraZeneca)、ソラフェニブ(例えば、NEXAVAR(登録商標)、BAY 43 - 9006; Bayer AG、ドイツ国バー - メン; および Onyx Pharmaceuticals、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ) ; バタラニブ(例えば、PTK - 787、ZK - 222584; Novartis AG、スイス国バーゼル; および Bayer Schering、ドイツ国ベルリン - ウェディング) ; 抗 VEGF RNA アプタマー(例えば、EYE - 001; Pfizer Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク; Gilead、カリフォルニア州フォスター - シティー; および EyeTech Inc.) 、グルファニドニナトリウム(例えば、IM862; ワシントン州カーカランドの Cytran Inc.) ; VEGFR2 選択的モノクローナル抗体(例えば、DC101; Imclone Systems, Inc.、ニュージャージー州イーストプリッジウォーター) ; アンギオザイム、siRNA 系 VEGFR1 阻害剤、フマギリンおよびその類似体(例えば、CAPLOSTATIN(商標)) ; VEGF 受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体(例えば、NEOVASTAT(商標); Aeterna Zentaris Inc.、カナダ国ケベックシティー) ; 5 - ((7 - ベンジルオキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノール塩酸塩(例えば、ZM323881; CalBiochem から供給されている) 、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。

## 【0113】

1つの実施形態において、例えば、加齢性黄斑変性などの血管新生により誘導される眼の疾患または障害の処置のための絹マトリックスに分散または封入することができる VEGF 阻害剤は、ベバシズマブ(例えば、AVASTIN(登録商標); Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ) ; ラニビズマブ(例えば、LUCENTIS(登録商標); Genentech, Inc.、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ) 、またはこれらの組み合わせを含み得る。

## 【0114】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬は、例えば、外科手術後の炎症によって引き起こされるかまたは損傷に起因する眼における炎症の処置のための薬剤を含み得る。かかる治療薬の例としては、ネパフェナク、ケトロラック、シクロスボリン、プロムフェナク、フルルビプロフェン、スプロフェン、ジクロフェナク、デキサメタゾン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ジフルプレドナート、プレドニゾロン、ロテプレドノール、メドリゾン、リメキソロン、トリアムシノロン、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。

## 【0115】

一部の実施形態において、眼への投与のための絹マトリックスに分散または封入することができる治療薬は、眼科細菌感染症の処置のための薬剤、例えば、限定ではないが、バシトラシン、ポリミキシン、レボフロキサシン、ネオマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、トプラマイシン、モキシフロキサシン、アジスロマイシン、トリメトブリ

10

20

30

40

50

ム、ガチフロキサシン、ベシフロキサシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、グラミシジン、イドクスウリジン、ナタマイシン、ノルフロキサシン、オキシテトラサイクリン、フェニルエフリン、硝酸銀、スルファセタミドナトリウム、スルフィソキサゾール、トリフルリジン、ビダラビン、およびこれらの任意の組み合わせを含み得る。

#### 【0116】

##### 眼への投与のための組成物

本明細書に記載する眼への投与のための組成物を、眼の中の様々な投与標的部位、例えば、限定されるものではないが、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液用に製剤化することができる。一部の実施形態では、例えば硝子体内投与のために、組成物を注射可能な組成物に製剤化することができる。10

#### 【0117】

一部の実施形態では、本明細書に記載する組成物を、1つ以上の水溶性または眼科的に許容され得る担体または賦形剤を含むように製剤化することができる。例示的水溶性または眼科的に許容され得る担体または賦形剤としては、一般に、糖、糖類、多糖類、界面活性剤、緩衝溶液、粘性剤、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。賦形剤の非限定的な例は、2-(ヒドロキシメチル)-6-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラン-2-イル]オキシ-テトラヒドロピラン-3,4,5-トリオール、「トレハロース」である。一部の実施形態において、本明細書に記載する組成物は、出発組成物中のトレハロースの重量に基づき、約1重量%から約50重量%のトレハロース、または約5重量%から約35重量%のトレハロースを含むことができる。20

#### 【0118】

一部の実施形態において、賦形剤は、1つ以上の界面活性剤を含み得、例えば、限定ではないが、ポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの組み合わせが挙げられる。例えば、組成物は、出発組成物中のポリソルベート20の重量に基づき、約0.01重量%から約5重量%のポリソルベート20、または約0.05重量%から約0.25重量%を含むことができる。

#### 【0119】

一部の実施形態において、賦形剤は、1つ以上の粘性剤を含み得、例えば、限定ではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒアルロン酸などが挙げられる。30

#### 【0120】

一部の実施形態において、粘度調節成分は、組成物の粘度の調節に有効な量で存在することができる。一部の実施形態において、水の粘度(1センチポワズ)を超える値に組成物の粘度を増加させることで、眼の後区への組成物のより有効な配置、例えば注射が可能である。他の実施形態において、粘度調節成分としては、剪断減粘性成分を挙げることができ、これは、組成物中に存在すると、組成物が狭い空間、例えば27ゲージ針を通過して眼の後区に注射されるので、高剪断条件下での組成物の粘度を低下させることができが、組成物は、注射針を通過した後、注射前の粘度を回復することができる。40

#### 【0121】

任意の適する粘度調節成分、例えば、眼科的に許容され得る粘度調節成分を、本明細書に記載する組成物の一部の実施形態において用いることができる。粘度調節成分の例としては、ヒアルロン酸(例えば、高分子ヒアルロン酸)、カルボマー、ポリアクリル酸、セルロース系誘導体、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、多糖類、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、それらの誘導体ならびにそれらの混合物およびコポリマーを挙げることができるが、それらに限定されない。組成物において用いられる粘度調節成分の具体的な量は、例えば、限定ではないが、用いられる具体的な粘度調節成分、用いられる粘度調節成分の分子量、組成物に望まれる粘度、組成物の剪断減粘性、生体適合性および/または生体分解性を含む、多数の因子

10

20

30

40

50

に依存し得る。一部の実施形態において、粘度調節成分は、組成物の約 0.5 % または約 1.0 % から約 5 % または約 10 % または約 20 % (w/v) の範囲の量で存在することができる。

#### 【0122】

一部の実施形態において、組成物は、少なくとも 1 つの緩衝成分を、組成物の pH を制御および / または維持するのに有効な量で含むことができる。一部の実施形態において、用いられる緩衝成分の量は、組成物の pH を約 6 から約 8 、または約 7 から約 7.5 の範囲で維持するのに十分であり得る。緩衝成分は、眼科技術分野において公知であるものから選択することができる。かかる緩衝成分の例としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液およびこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。一部の実施形態において、緩衝成分は、リン酸緩衝液を含み得る。

10

#### 【0123】

一部の実施形態において、組成物は、少なくとも 1 つの張性成分を、組成物の張性または重量オスモル濃度を制御するのに有効な量で含むことができる。一部の実施形態において、用いられる張性成分の量は、本明細書に記載する組成物に約 200 から約 400 mOsmol/kg 、または約 250 から約 350 mOsmol/kg の範囲の重量オスモル濃度をそれぞれもたらすのに十分であり得る。1 つの実施形態では、組成物の張性および / または重量オスモル濃度を、硝子体液と実質的に等張性になるように調整する。張性成分は、眼科技術分野において公知であるものから選択することができる。適する張性成分としては、塩、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよび他の糖アルコール、ならびに他の適する眼科的に許容され得る (ophthalmically acceptable) 張性成分、およびこれらの混合物を挙げることができるが、それらに限定されない。

20

#### 【0124】

本明細書に記載する組成物を、従来の滅菌プロセス、例えば、放射線ベースの滅菌（すなわち、ガンマ線）、化学ベースの滅菌（エチレンオキシド）、オートクレーブ処理、または他の適切な手順を用いて滅菌することができる。一部の実施形態において、滅菌プロセスは、約 52 から約 55 の温度で 8 時間以下の時間、エチレンオキシドを用いて行うことができる。滅菌後、組成物を保管および / または輸送のために適切な滅菌防湿パッケージに包装することができる。

30

#### 【0125】

本明細書に記載する 1 つ以上の実施形態の組成物を使用する方法（例えば、処置方法を含む）

本明細書に記載する異なる実施形態の組成物、眼への送達デバイスおよび / またはキットを眼への治療薬の送達のために使用して、例えば、眼病態、例えば、加齢性黄斑変性などの血管新生により誘導される眼疾患または障害を処置することができる。したがって、本明細書において提供するもう 1 つの態様は、被験体の眼への治療薬の送達方法に関する。本方法は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、絹マトリックスに分散または封入されたある量の治療薬は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる。

40

#### 【0126】

本発明者らは、絹マトリックスに分散または封入された治療薬が、絹マトリックスなしで投与される同じ治療薬と比較して、眼の標的投与部位からの治療薬漏出の可能性を低減させることを実証した。したがって、本明細書において眼の標的部位に投与される治療薬の有効量を増加させる方法をさらに提供する。かかる方法は、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を被験体の眼の標的部位に投与することを含み、絹マトリックスを、標的投与部位からの治療薬の漏出を低減させるように製剤化し、それにより、眼の標的部位および / またはその近接に送達される治療薬の実際の量は増加される。かくして、本明細書に記載する 1 つ以上の実施形態の組成物および / または方法を使用して

50

眼の標的部位に送達される治療薬の有効量および／または実際の量を、絹マトリックスなしで投与される同じ治療薬と比較して少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%以上、増加させることができる。

#### 【0127】

本明細書において用いる場合、用語「有効量」は、所望の効果を生じさせるように眼の標的部位の少なくとも1つの細胞に送達される治療薬の実際の量を指す。例えば、治療薬が、投与時に注射針を抜き取った後、注射針からまたは注射部位から漏出し得る場合、所望の効果のために眼の標的部位の少なくとも1つの細胞に送達することができる治療薬の実際の量は、最初の所定投与量より少なくとも約1%少なくなり得、例えば、最初の所定の投与量より、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%以上少なくなり得る。

10

#### 【0128】

本明細書において用いる場合、用語「投与する」または「投与すること」は、所望の効果を生じさせるように所望の部位に組成物を少なくとも部分的に局在化させる結果となる方法または経路による、組成物の被験体への配置を指す。本明細書に記載する方法に適する投与経路は、局所投与と全身投与の両方を含み得る。一般に、局所投与は、被験体の全身と比較して特定の位置に治療薬の大部分が送達される結果となり、これに対して、全身投与は、治療薬が被験体の本質的に全身へ送達される結果となる。特定の実施形態において、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに封入された治療薬の投与は、被験体の眼の標的部位または被験体の眼の少なくとも一部分、例えば、限定されるものではないが、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、硝子体液またはこれらの任意の組み合わせへの組成物または絹マトリックスに封入された治療薬の配置を包含し得る。1つの実施形態において、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに封入された治療薬の投与は、被験体の眼の硝子体液への組成物または絹マトリックスに封入された治療薬の配置を包含し得る。1つの実施形態では、眼（例えば、眼の硝子体液）への本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに封入された治療薬の投与を注射によって行うことができる。

20

#### 【0129】

30

処置方法：前に述べたように、本発明者らは、絹マトリックスに分散または封入された治療薬が、意外にも、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときの治療効果の継続期間より長い期間にわたって、例えば、少なくとも1週間長く、または少なくとも1ヶ月長く治療効果をもたらすことができるこことを発見した。それ故、本明細書に記載する組成物の1つ以上の実施形態を被験体に投与すると、本明細書に記載する組成物の被験体への投与頻度を、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで被験体に投与するのと比較して、低減させることができる。

#### 【0130】

40

したがって、本明細書において提供するさらにもう1つの態様は、治療薬を、それを必要とする被験体の眼の標的部位に投与する方法であって、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を被験体の眼の標的部分に、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与するときの投与頻度より少ない頻度で投与することを含む方法に関する。一部の実施形態では、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を使用する投与の頻度（F）を  $F = (Y_2 - Y_1) / Y_2$  (式中、Y<sub>1</sub>は、特定の適応症について推奨されている絹マトリックスなしでの現行投薬量の治療薬によって生ずる治療効果の継続期間であり、Y<sub>2</sub>は、本明細書に記載する絹マトリックス中に存在する同じ量の治療薬によって生ずる治療効果の継続期間である) 倍低減させることができる。例えば、AMDの処置のための現行の推奨投薬量の治療薬、例えば、非絹溶液中のAVASTIN（登録商標）によって生ずる治療効果の継続期間は、約1ヶ月であるが、同じ量の治療薬、例えばAVASTIN（登録商標）を絹マトリックス中で投与した場合、治療効果の継続期間を約2ヶ月に延長する

50

ことができる。したがって、投薬頻度を  $(2 - 1) / 2 = 1 / 2$  倍低減させることができる。すなわち、現行の投与プロトコルでの月1回のAVASTIN（登録商標）の投与を受ける代わりに、本明細書に記載する方法および／または組成物によって投与頻度が2ヶ月ごとに約1回（すなわち、1注射／月 \* (1 - F)）に低減され得る。同様に、投与頻度を  $2 / 3$ （例えば、 $Y_2 = 3$ ヶ月、および  $Y_1 = 1$ ヶ月）倍低減させる場合、本明細書に記載する方法および／または組成物によって投与頻度は3ヶ月ごとに約1回に低減され得る。

#### 【0131】

一部の実施形態では、治療薬の投与頻度を少なくとも約  $1 / 5$ 、少なくとも約  $1 / 4$ 、少なくとも約  $1 / 3$ 、少なくとも約  $1 / 2$  倍以上低減させることができる。一部の実施形態では、VEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ）の投与頻度を少なくとも約  $1 / 5$ 、少なくとも約  $1 / 4$ 、少なくとも約  $1 / 3$ 、少なくとも約  $1 / 2$  倍以上低減させることができる。

10

#### 【0132】

さらなる態様では、被験体における眼病態を処置する方法であって、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を被験体の眼の標的部位に投与することを含む方法を、明細書において提供する。一部の実施形態において、組成物は、眼の標的部位および／またはその近接への治療薬の持続放出をもたらし、それによって被験体における眼病態を処置することができる。

20

#### 【0133】

本明細書において用いる場合、用語「治療効果」は、処置の成果であって、その結果が望ましく有益であると判断される成果を指す。一部の実施形態において、治療効果は、眼病態の処置と関連付けられる。疾患の処置に関して本明細書において用いる場合、用語「処置」および「処置すること」は、疾患の進行を予防すること、または障害の経過を変えること（例えば、限定されるものではないが、障害の進行を遅くすること）、または障害の症状を逆転させること、または被験体における1つ以上の症状および／もしくは1つ以上の生化学マーカーを低減させること、1つ以上の症状の悪化もしくは進行を予防すること、回復を促進すること、または予後を向上させることを意味する。例えば、血管新生により誘導される眼病態、例えば加齢性黄斑変性などの眼病態の処置の場合、治療的処置は、本明細書に記載する組成物の投与後の異常血管の退縮および／または視力の向上を指す。もう1つの実施形態において、治療的処置は、血管新生により誘導される眼病態、例えば加齢性黄斑変性などの眼病態に随伴する少なくとも1つの症状の軽減を指す。測定可能な減少としては、処置後の測定可能な症状の何らかの統計学的に有意な減退、例えば、異常血管の成長低減および／または視力向上が挙げられる。1つの実施形態では、血管新生により誘導される眼病態、例えば加齢性黄斑変性などの眼病態の少なくとも1つの症状を少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%軽減する。もう1つの実施形態では、少なくとも1つの症状を、対照（例えば、本明細書に記載する組成物の不在下）と比較して50%より大きく、例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%以上（しかし100%を含まない）軽減する。1つの実施形態では、少なくとも1つの症状を、対照（例えば、本明細書に記載する組成物の不在下）と比較して少なくとも約80%、少なくとも約90%以上（しかし100%を含まない）軽減する。したがって、一部の実施形態では、対照（例えば、本明細書に記載する組成物の不在下）と比較して少なくとも10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%（しかし100%を含まない）の眼病態に随伴する少なくとも1つの症状の低減、例えば、視力向上または異常血管の退縮によって、治療効果を判定することができる。もう1つの実施形態では、少なくとも1つの症状を、対照（例えば、本明細書に記載する組成物の不在下）と比較して50%より大きく、例えば、少なくとも約60%、少なくとも約70%（しかし100%を含まない）軽減する。1つの実施形態では、少なくとも1つの症状を、対照（例えば、本明細書に記載する組成物の不在下）と比較し

30

40

50

て少なくとも約 80%、少なくとも約 90%以上（しかし 100%を含まない）軽減する。一部の実施形態において、本明細書に記載する方法の任意の態様によって生ずる治療効果は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1週間長い期間にわたって持続することができる。一部の実施形態において、例えば、少なくとも約 10%の眼病態に随伴する少なくとも 1つの症状の低減、例えば、視力向上または異常血管の退縮によって判定される、本明細書に記載する方法の任意の態様によって生ずる治療効果は、同じ量の治療薬を絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約 1ヶ月、少なくとも約 2ヶ月、少なくとも約 3ヶ月、少なくとも約 4ヶ月、少なくとも約 5ヶ月、少なくとも約 6ヶ月、少なくとも約 7ヶ月、少なくとも約 8ヶ月、少なくとも約 9ヶ月、少なくとも約 10ヶ月、少なくとも約 11ヶ月、少なくとも約 12ヶ月以上長い期間にわたって持続することができる。

10

#### 【0134】

1つの実施形態において、処置されることになる眼病態は、加齢性黄斑変性であり得る。かかる実施形態において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬は、血管新生阻害剤、例えば、VEGF 阻害剤を含み得る。例示的 VEGF 阻害剤としては、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。一部の実施形態では、被験体における加齢性黄斑変性を処置する方法を提供し、本方法は、絹マトリックスに分散または封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含む組成物を被験体の眼の標的部位（例えば、眼の硝子体液）に投与することを含む。かかる実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせの量は、非絹溶液製剤中の現行の推奨投薬量、例えば、AMD の処置については約 0.5 mg から約 1.5 mg（例えば、約 1.25 mg）と実質的に同じ量であり得るが、絹系組成物は、推奨投薬量の既存の非絹溶液製剤によってもたらされるものより少なくとも約 1週間、少なくとも約 1ヶ月、少なくとも約 2ヶ月、少なくとも約 3ヶ月、少なくとも約 4ヶ月、少なくとも約 5ヶ月、少なくとも約 6ヶ月長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる。もう 1つの実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせの量は、AMD の処置について（非絹溶液製剤での）現行の推奨投薬量において許容されるものより多い（例えば、少なくとも約 10%多い、少なくとも約 20%多い、少なくとも約 30%多い、少なくとも約 40%多い、少なくとも約 50%多い、少なくとも約 60%多い、少なくとも約 70%多い、少なくとも約 80%多い、少なくとも約 90%多い、少なくとも約 1 倍多い、少なくとも約 2 倍多い、少なくとも約 3 倍多い、少なくとも約 4 倍多い、少なくとも約 5 倍多い、少なくとも約 6 倍多い、少なくとも約 7 倍多い、少なくとも約 8 倍多い、少なくとも約 9 倍多い、または少なくとも約 10 倍多い）量であり得る。この実施形態は、推奨投薬量の既存の非絹溶液製剤によってもたらされるものより少なくとも約 2ヶ月、少なくとも約 3ヶ月、少なくとも約 6ヶ月、少なくとも約 9ヶ月、少なくとも約 12ヶ月長い期間にわたって治療効果をもたらすことができる。代替実施形態において、絹マトリックスに分散または封入されたベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせの量は、AMD の処置について（非絹溶液製剤での）現行の推奨投薬量より少ない（例えば、少なくとも約 5%少ない、少なくとも約 10%少ない、少なくとも約 20%少ない、少なくとも約 30%少ない、少なくとも約 40%少ない、または少なくとも約 50%少ない）量であり得る。かかる実施形態は、推奨投薬量の既存の非絹溶液製剤によってもたらされるものと実質的に同じ期間にわたって、またはさらにそれより長い期間にわたって、例えば、少なくとも約 1週間長く（例えば、少なくとも約 2週間、少なくとも約 3週間、少なくとも約 1ヶ月、少なくとも約 2ヶ月、少なくとも約 3ヶ月、少なくとも約 4ヶ月、少なくとも約 5ヶ月、少なくとも約 6ヶ月長くを含む）治療効果をもたらすことができる。

20

30

40

#### 【0135】

組成物の異なる実施形態によって生ずる治療効果の継続期間に依存して、被験体の眼への組成物の投与頻度は変わり得る。一般に、標的部位への治療薬の持続放出が長いほど、

50

実施を必要とする投与の頻度は低い。一部の実施形態では、組成物を被験体の眼の標的部位に少なくとも毎月、少なくとも2ヶ月ごとに、少なくとも3ヶ月ごとに、少なくとも4ヶ月ごとに、少なくとも5ヶ月ごとに、少なくとも6ヶ月ごとに、少なくとも7ヶ月ごとに、少なくとも8ヶ月ごとに、少なくとも9ヶ月ごとに、少なくとも10ヶ月ごとに、少なくとも11ヶ月ごとに、少なくとも12ヶ月ごとに、またはより低頻度で投与することができる。別の言い方をすると、本明細書に記載する方法の任意の態様の一部の実施形態では、月1回以下、2ヶ月ごとに1回以下、3ヶ月ごとに1回以下、4ヶ月ごとに1回以下、5ヶ月ごとに1回以下、もしくは6ヶ月ごとに1回以下、またはより低頻度で投与を行うことができる。

## 【0136】

10

本明細書に記載する方法の任意の態様では、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬を、眼の任意の部分、例えば、眼の前区、または眼の後区に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬を、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される眼の少なくとも一部分に投与することができる。1つの実施形態では、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬を、眼の硝子体液に投与することができる。

## 【0137】

20

本明細書に記載する方法の任意の態様では、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬を、当該技術分野において公知の任意の方法、例えば、注射、局部的（例えば、点眼器を使用するか、または送達デバイスとしてのコンタクトレンズを使用する）、体内移植によって、眼に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する組成物または絹マトリックスに分散もしくは封入された治療薬を、注射、例えば硝子体内注射によって眼に投与することができる。1つの実施形態では、例えば、絹ヒドロゲル、マイクロ粒子もしくはナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子またはこれらの任意の組み合わせに分散または封入された治療薬を、非侵襲的方法、例えば注射によって投与することができる。その注射を、眼への注射に適する注射針、例えば、約25から約34、または約27から約30のゲージを有する注射針で行うことができる。当該技術分野において公知の他の眼への送達デバイス、例えば硝子体内注射デバイス、例えば、限定されるものではないが、米国特許出願公開第2010/0152646号、同第2010/0100054号、同第2010/0305514号、同第2006/0259008号および米国特許第7678078号明細書（これらの内容は参照により本明細書に援用されている）に記載されているものもまた、本明細書に記載する組成物の投与に使用することもできる。

30

## 【0138】

眼病態、例えば、加齢性黄斑変性などの血管新生により誘導される眼病態の診断および/またはモニタリングは、当業者には公知である。単なる例として、加齢性黄斑変性（AMD）を検出するために、眼科医療従事者は、視力検査、散瞳検査および/または眼圧測定を含む、眼の検査を行うことができる。視力検査は、被験体が様々な距離でいかによく見ることができるかを測定するための視力検査表テストである。散瞳検査では、眼科医療従事者は、点眼剤を使用して被験体の瞳孔を散大、すなわち拡大させることができ、その後、特殊拡大鏡を使用して被験体の網膜および視神経をAMDおよび他の眼の問題の徴候について検査することができる。眼圧測定は、眼の内部の圧力を測定する測定法である。

40

## 【0139】

場合によっては、眼科医療従事者は、アムスラー格子（チェックカードに似ている模様）を見るように被験体に頼むことができる。被験体は、片眼を覆い、その格子の中央の黒い点を凝視する。その点を凝視しながら、被験体が、その模様の中の直線が波打って見えることまたは線の一部が見えないことに気付いたら、それは、被験体がAMDを有することまたはAMDを有する危険性があることを示すものであり得る。

## 【0140】

50

眼科医療従事者はまた、眼底写真撮影および血管造影、光干渉断層撮影、ならびに／または超音波検査および超音波生体顕微鏡検査を利用して、A M D もしくは他の眼病態の診断および／または処置の進行のモニタリングを助長することができる。

#### 【 0 1 4 1 】

患者の網膜および黄斑の外観の任意の変化を継時的に検査するために、デジタル眼底写真撮影を用いて、任意の異常を写真撮影することができる。血管造影図は、眼科医療従事者が、被験体の眼球後方における血管ならびに関連した異常、例えばA M D における視力喪失の最も一般的な原因である異常新生血管成長（新生血管形成）をより明瞭に見ることを可能にするタイプの写真である。例えば、血管造影図は、フルオレセインと呼ばれる食用色素を一般には患者の腕または手の末梢静脈へ注射した後に、黄斑および網膜の写真を撮ることによって行うことができる。色素は、眼を含む血管を通って循環することができ、数日にわたって尿により身体から排泄され得る。場合によっては、インドシアニングリーン（I C G）血管造影により標準的なフルオレセイン血管造影（F A）が補足され得る。

10

#### 【 0 1 4 2 】

光干渉断層撮影（O C T）は、患者の眼の構造の詳細な検査を可能にする、コンピューター断層撮影（「C A T」または「C Tスキャン」）によって生成される画像に似た、患者の眼球前方または後方の断面画像を生成するために、眼科医療従事者によって一般に用いられる。O C Tイメージングは、一般に、網膜の写真を有する経験に似た、迅速な非侵襲的試験であり、したがって、臨床の場で行うことができる。O C Tを新生血管A M D の継時的診断およびモニタリングに用いることができる。処置の進行を追跡するために、眼科医療従事者は、処置中に反復測定を行うことができる。

20

#### 【 0 1 4 3 】

眼科超音波は、一般に非侵襲的試験であり、および一般に、腫瘍を含む眼の病状を診断するために、特に内部構造の可視化が媒体混濁のため不良であるとき、使用される。眼科超音波および超音波生体顕微鏡検査（U B M）は、従来の超音波（3 0 0 から 6 0 0 マイクロメートル）と比較して非常に高い分解能（2 から 6 0 マイクロメートル）を有し、それにより、眼科従事者があたかも低倍率の顕微鏡によって病理組織標本を見ているかのように前眼部構造の研究を可能にする。

30

#### 【 0 1 4 4 】

##### 処置のための被験体の選択

一部の実施形態では、本明細書に記載する組成物、眼への送達デバイスもしくはキットを投与する前に、または本明細書に記載する方法を用いる前に、被験体を処置のために選択する。一部の実施形態において、被験体は、本明細書に記載する組成物、眼への送達デバイスもしくはキットを投与する前に、または本明細書に記載する方法を用いる前に、眼病態を有する、または有する危険性があると診断され得る。

#### 【 0 1 4 5 】

一部の実施形態において、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物、眼への送達デバイス、キットおよび／または方法での処置のために選択される被験体は、投与前に、眼病態に随伴する1つ以上の症状を有すると判定され得る。眼病態に随伴する症状の例としては、例えば、限定されるものではないが、ドルーゼンの存在；色素変調；滲出変化（例えば、眼の出血、硬性白斑、網膜下／R P E 下／網膜内液）；視力大幅低下（例えば、2 0 / 2 0 から 2 0 / 8 0 などの2レベル以上）；優先的超高感度視野測定変化（p r e f e r e n t i a l h y p e r a c u i t y p e r i m e t r y c h a n g e s）；霧視；中心暗転（例えば、視野の影または欠けた領域）；変視症の形態の乱視、例えば、直線の格子が波打ったように見え、その格子の複数の部分が空白に見えることがある乱視；色識別困難（特に、暗い色どうしおよび明るい色どうしの識別困難）；明るい光への曝露後の遅い視機能回復；コントラスト感度低下によるぼやけ；ならびにこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。

40

#### 【 0 1 4 6 】

50

一部の実施形態において、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物、眼への送達デバイス、キットおよび／または方法での処置のために選択される被験体は、投与前に、加齢性黄斑変性（A M D）を有する、または有する危険性があると診断され得る。

#### 【0147】

一部の実施形態では、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物、眼への送達デバイス、キットおよび／または方法での処置のために選択される被験体は、投与前に、異常成長血管の増殖および／または眼内圧の増加を有する、または有する危険性があると診断され得る。

#### 【0148】

一部の実施形態では、本明細書に記載する方法のために選択される被験体は、本明細書に記載する眼病態（例えば、限定されないが、A M D）から前もって回復し得、眼病態の再発があると診断され得る。 10

#### 【0149】

他の実施形態において、本明細書に記載する方法のために選択される被験体は、眼病態についての少なくとも1つの他の処置を受けたことがあり得るか、または受けている。例えば、加齢性黄斑変性と診断され、絹マトリックスなしで抗V E G F阻害剤（例えば、A V A S T I N（登録商標）および／またはL U C E N T I S（登録商標））の投与を受けている被験体を、本明細書に記載する方法のために選択することができる。他の処置としては、例えば異常血管を破壊するためのレーザー療法、および／またはベルテポルフィンが身体全体を移動して、眼の新生血管を含む新生血管の表面に優先的に結合するように、末梢静脈にベルテポルフィンを注射する光線力学的治療法を挙げることができる。その後、ベルテポルフィンは、光活性化されて新生血管を破壊することができる。 20

#### 【0150】

本明細書において用いる場合、「被験体」は、ヒトまたは動物を意味することができる。被験体の例としては、靈長類（例えば、ヒトおよびサル）が挙げられる。通常、動物は脊椎動物、例えば、靈長類、げっ歯動物、家畜または狩猟動物である。靈長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、およびマカク、例えばアカゲザルが挙げられる。げっ歯動物としては、マウス、ラット、マーモット、ケナガイタチ、ウサギおよびハムスターが挙げられる。家畜および狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、水牛、ネコ科の種、例えば家猫、およびイヌ科の種、例えばイヌ、キツネ、オオカミが挙げられる。患者または被験体は、上述、例えば、上記のすべての任意のサブセットを含むか、または、1つ以上の群または種、例えばヒト、靈長類もしくはげっ歯動物を含む。本明細書に記載する態様のある特定の実施形態において、被験体は、哺乳動物、例えば靈長類、例えばヒトである。用語「患者」および「被験体」を本明細書では交換可能に用いている。被験体は、雄であってもよいし、または雌であってもよい。一部の実施形態において、被験体は、乳児を含めて、いずれの年齢のものであり得る。 30

#### 【0151】

1つの実施形態において、被験体は、哺乳動物である。哺乳動物は、ヒト、非ヒト靈長類、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、ネコ、ウマまたはウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物を、眼病態の処置の動物モデルを代表する被験体として有利に使用することができる。加えて、本明細書に記載する方法および組成物を、家畜化動物および／またはペットに用いることができる。 40

#### 【0152】

「眼病態」とは、一般に、眼または眼の少なくとも一部分もしくは領域に影響を与えるか、または関与し得る疾患、アリメント（a l i m e n t）または病態、例えば網膜疾患を意味する。眼は、眼球ならびに（眼球を構成する）組織および流体、眼周囲の筋肉（例えば、斜筋および直筋）、ならびに眼球内または眼球近くにある視神経の部分を含む。眼病態は、眼の任意の部分に関連した任意の疾患または障害であり得る。例えば、眼病態には、加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性黄斑浮腫、急性および慢性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、黄斑浮腫、急性多発性小板状色素上皮症、ベーチ

10

20

30

40

50

エット病、散弾状網脈絡膜症、後部ブドウ膜炎、後部強膜炎、匍行性脈絡膜炎、網膜下線維症、ブドウ膜炎症候群、フォークト - 小柳 - 原田症候群、網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固障害、網膜分枝靜脈閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーシ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半側網膜静脈閉塞症、乳頭血管炎、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症、イールズ病、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮（R P E）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混合性過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、眼内リンパ系腫瘍、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎、緑内障、眼内炎、サイトメガロウイルス網膜炎、網膜癌およびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。

10

#### 【0153】

一部の実施形態において、眼病態は、眼の後区、例えば脈絡膜または強膜（水晶体囊の後壁を通る面より後ろの位置で）、硝子体液、硝子体眼房、網膜、視神経（視神經円板を含む）、ならびに後眼領域もしくは部位に血管を形成するかまたは後眼領域もしくは部位を神経支配する血管および神経に関与する、後眼部病態を含み得る。後眼部病態の例としては、黄斑変性（例えば、非滲出性加齢性黄斑変性および滲出性加齢性黄斑変性）；黄斑円孔；後眼組織への光、放射線または熱損傷；脈絡膜新生血管形成；急性黄斑視神經網膜症；黄斑浮腫（例えば、類囊胞黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫）；ベーチェット病、網膜障害、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）；網膜動脈閉塞性疾患；網膜中心静脈閉塞症；ブドウ膜炎性網膜疾患；網膜剥離；後眼部位に影響する眼外傷；眼のレーザー処置に起因または眼のレーザー処置による影響を受ける後眼部病態；光線力学的治療に起因または光線力学的治療による影響を受ける後眼部病態；光凝固；放射線網膜症；網膜上膜障害；網膜分枝靜脈閉塞症；前部虚血性視神經障害；非網膜症（non-retinalopathy）糖尿病性網膜機能不全、色素性網膜炎および緑内障を挙げができるが、それらに限定されない。緑内障は、治療目標が網膜細胞または網膜神経節細胞の損傷または喪失に起因する視力喪失の予防または視力喪失の発生低減（すなわち、神経保護）であるため、後眼部病態と考えることができる。一部の実施形態において、処置されることとなる眼病態は、加齢性黄斑変性である。

20

#### 【0154】

他の実施形態において、眼病態は、眼の前区、例えば、眼周囲の筋肉、瞼、または水晶体囊もしくは毛様体筋の後壁より前に位置する眼球組織もしくは液に關与する前眼部病態を含み得る。したがって、前眼部病態は、主として、結膜、角膜、結膜、前眼房、虹彩、後眼房（虹彩の後ろだが、水晶体囊の後壁の前）、水晶体または水晶体囊、ならびに前眼領域もしくは部位に血管を形成するかまたは前眼領域もしくは部位を神経支配する血管および神経に影響を与えるかまたは関与し得る。前眼部病態の例としては、無水晶体症；偽水晶体症；乱視；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；ドライアイ症候群；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞；近視；老眼；遠視；瞳孔障害；屈折障害および斜視を挙げができるが、これらに限定されない。緑内障処置の臨床的目標は、眼の前眼房での高い水液圧を低下させる（すなわち、眼内圧を低下させる）ことであるため、緑内障も前眼部病態と考えることができる。

30

#### 【0155】

##### 眼への送達デバイスおよびキット

例えば本明細書に記載する任意の実施形態の組成物の投与および／方法を助長するための眼への送達デバイスおよびキットも、本明細書において提供する。一部の実施形態において、眼への送達デバイスは、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を含むことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を眼への送達デバイスに予め充填することができる。眼への送達デバイスは、任意の形態で存在することができ、例えば、一部の実施形態では、デバイスは、注射針を有する注射器であり得、注射針は、例えば、約25から約34または約27から約30のゲージを有する

40

50

。本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物の投与に使用することができる、および／または本明細書に記載する1つ以上の実施形態の方法において使用することができる眼への送達デバイスの他の例としては、コンタクトレンズ、点眼器、マイクロニードル（例えば、絹マイクロニードル）、インプラントおよびこれらの任意の組み合わせを挙げることができるが、それらに限定されない。本明細書に記載する一部の実施形態の組成物を送達するために使用することができる、および／または本明細書に記載する方法において使用することができるさらなる眼への送達デバイスとしては、米国特許出願公開第2010/0152646号、同第2010/0100054号、同第2010/0305514号、同第2006/0259008号、同第2006/0204548号および米国特許第7678078号明細書（これらの内容は参照により本明細書に援用されている）に記載されているものを挙げることができるが、これらに限定されない。

10

#### 【0156】

1つの実施形態では、絹マトリックスに分散または封入された治療薬を含む1つ以上の実施形態の組成物を、注射針に場合により取り付けられている注射器に、予め充填することができる。抗VEGF阻害剤、例えばベバシズマブが、注射のために注射器に充填する前に現場での医師による溶液での再構成を要する現行の実施とは対照的に、絹マトリックスに分散または封入された治療薬は、例えば室温であっても、その生物活性を維持することができ、それ故「市販品」用に、注射針に場合により取り付けられている注射器に予め充填することができる。

20

#### 【0157】

眼への送達デバイスの任意の実施形態において、絹マトリックスに分散または封入された治療薬は、その治療薬の所望の投与スケジュールおよび／または放出プロファイルによって様々であり得る。例えば、治療薬は、投与時に眼の少なくとも一部分に送達された治療有効量の治療薬を、例えば2ヶ月より長い、3ヶ月より長い、4ヶ月より長い、5ヶ月より長い、6ヶ月より長い、9ヶ月より長い、12ヶ月以上長い期間を含めて、1ヶ月より長い期間にわたって維持するのに十分な量で、絹マトリックス中に存在することができる。一般に、標的部位への治療薬の持続放出が長いほど、実施を必要とする投与の頻度は低い。一部の実施形態において、治療薬またはVEGF阻害剤は、約0.01mgから約50mg、または約5mgから約10mgの量で、絹マトリックス中に存在することができる。本明細書に記載する組成物の任意の実施形態において記載されるように、絹マトリックスに封入または分散された治療薬の量または投薬量は、本明細書に記載する任意の実施形態の眼への送達デバイスに適用可能であり得る。

30

#### 【0158】

1つの実施形態において、眼への送達デバイスは、絹マトリックスに封入されたVEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせ）を含み、絹マトリックスに封入された約0.5mgから約1.5mg（例えば、約1.25mg）のVEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせ）は、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月以上の間、治療効果をもたらす。

40

#### 【0159】

1つの実施形態において、眼への送達デバイスは、絹マトリックスに封入されたVEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせ）を含み、絹マトリックスに封入された約1.5mgから約10mgのVEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせ）は、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月以上の間、治療効果をもたらす。1つの実施形態において、絹マトリックスに封入された約3mgから約10mg（例えば、約5mg）のVEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせ）は、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約24ヶ月以上の間、治療効果をもたらすことができる。

50

## 【0160】

本明細書において提供するキットは、一般に、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を含む少なくとも1つの容器、および／または本明細書に記載する1つ以上の実施形態による少なくとも1つの眼への送達デバイスを含むことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載する組成物を、本明細書に記載する少なくとも1つの眼への送達デバイスに予め充填することができる。例えば、1つの実施形態では、本明細書に記載する1つ以上の実施形態の組成物を注射器に予め充填することができる。一部の実施形態では、予め充填された注射器をさらに注射針に予め取り付けることができる。他の実施形態では、予め充填された注射器を、使用時にその予め充填された注射器に取り付けら得る注射針から外すことができる。一部の実施形態において、例えば、組成物が眼への送達デバイスに提供されても、予め充填されてもいない場合、キットは、例えば使用前に充填するための注射器および注射針をさらに含むことができる。一部の実施形態において、キットは、麻酔薬、例えば眼への投与中に一般に使用される麻酔薬をさらに含むことができる。一部の実施形態において、キットは、例えば標的投与部位を滅菌するために消毒薬をさらに含む（can further an anti-septic agent）ことができる。一部の実施形態において、キットは、例えば投与前、投与中および／または投与後に、標的投与部位に消毒薬を塗布するための1つ以上のスワブをさらに含むことができる。

10

## 【0161】

限定ではないが、本明細書に記載する持続送達方法は、比較的高頻度の投与を要する医薬活性薬剤（または治療薬）の被験体または被験体の標的部位（例えば、任意の組織または器官、創傷、感染部位）への投与に適用可能であり得る。例えば、3ヶ月ごとに少なくとも1回、2ヶ月ごとに少なくとも1回、1週間ごとに少なくとも1回、少なくとも1日1回、ある期間、例えば少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも2年以上の期間にわたって投与を要する医薬活性薬剤を、持続放出製剤用の本明細書に記載する絹マトリックスに分散または封入することができる。

20

## 【0162】

本明細書中に記載される種々の態様の実施形態は、以下の番号の段落によって例示され得る：

30

段落1。絹マトリックスに封入された治療薬を含む眼への投与用の組成物であって、前記絹マトリックスに封入されたある量の治療薬が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらす、組成物。

段落2。前記治療効果が、眼病態の処置のための治療効果を含む、段落1に記載の組成物。

段落3。前記眼病態の処置のための治療効果が、前記眼病態に随伴する少なくとも1つの症状を少なくとも約10%低減すること含む、段落2に記載の組成物。

段落4。前記期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1週間長い、段落1～3のいずれかに記載の組成物。

40

段落5。前記期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1ヶ月、少なくとも約3ヶ月、または少なくとも約6ヶ月長い、段落1～4のいずれかに記載の組成物。

段落6。前記治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、siRNA、shRNA、アプタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落1～5のいずれかに記載の組成物。

段落7。前記治療薬が、眼病態の処置のための薬剤である、段落1～6のいずれかに記載の組成物。

段落8。前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガブタニブ、チボザニブ、フルオシロロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセト

50

ニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落1～7のいずれかに記載の組成物。

段落9。前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、段落1～8のいずれかに記載の組成物。

段落10。前記血管新生阻害剤が、VEGF阻害剤を含む、段落9に記載の組成物。

段落11。前記VEGF阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガブタニブ、チボザニブ、3-(4-プロモ-2,6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、VEGF-R2およびVEGF-R1の阻害剤、アキシチニブ、N,2-ジメチル-6-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド、RET/PTC発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、パン-VEGF-R-キナーゼ阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体(HER)1/2および血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1/2受容体ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム、VEGFR2選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、siRNA系VEGFR1阻害剤、フマギリンおよびその類似体、前記VEGF受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5-((7-ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル)アミノ)-4-フルオロ-2-メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落10に記載の組成物。

段落12。前記VEGF阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせである、段落10または11に記載の組成物。

段落13。前記治療薬または前記VEGF阻害剤が、約0.01mgから約50mgの量で存在する、段落1～12のいずれかに記載の組成物。

段落14。前記治療薬またはVEGF阻害剤が、約1.5mgから約10mg、または約5mgから約10mgの量で存在する、段落1～13のいずれかに記載の組成物。

段落15。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約0.1%(w/v)から約50%(w/v)の濃度で含む、段落1～14のいずれかに記載の組成物。

段落16。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約0.5%(w/v)から約30%(w/v)の濃度で含む、段落1～15のいずれかに記載の組成物。

段落17。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約1%(w/v)から約15%(w/v)の濃度で含む、段落1～16のいずれかに記載の組成物。

段落18。前記絹マトリックスが、生体適合性ポリマーをさらに含む、段落1～17のいずれかに記載の組成物。

段落19。前記生体適合性ポリマーが、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリラクチド-コ-グリコリド(PLGA)、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、セルロース、ヒアルロナン、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、トリブロックコポリマー、ポリリジンおよびこれらの任意の誘導体から成る群より選択される、段落18に記載の組成物。

段落20。前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落1～19のいずれかに記載の組成物。

段落21。前記絹マトリックスが、ヒドロゲルを含む、段落1～20のいずれかに記載

10

20

30

40

50

の組成物。

段落 22。前記絹マトリックスが、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を含む、段落 1～20 のいずれかに記載の組成物。

段落 23。前記治療薬を封入している前記マイクロ粒子、前記ナノ粒子、または前記ゲル様もしくはゲル粒子が、固体基材に埋め込まれる、段落 22 に記載の組成物。

段落 24。前記固体基材が、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、繊維、眼への送達デバイス、インプラント、チューブ、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 23 に記載の組成物。

段落 25。前記固体基材が、ヒドロゲルを含む、段落 23 または 24 に記載の組成物。

段落 26。前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、段落 25 に記載の組成物。

段落 27。注射可能に適合される、段落 1～26 のいずれかに記載の組成物。

段落 28。注射器に予め充填される、段落 27 に記載の組成物。

段落 29。前記注射器が、注射針にさらに取り付けられる、段落 28 に記載の組成物。

段落 30。前記眼への投与が、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される眼の少なくとも一部分への前記組成物の投与である、段落 1～29 のいずれかに記載の組成物。

段落 31。前記眼への投与が、硝子体内投与である、段落 1～30 のいずれかに記載の組成物。

段落 32。段落 1～31 のいずれかに記載の組成物を含む眼への送達デバイス。

段落 33。前記組成物が、前記眼への送達デバイスに予め充填される、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 34。注射針を有するかまたは有さない注射器である、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 35。前記注射針が、25 から 34 ゲージ針である、段落 34 に記載の眼への送達デバイス。

段落 36。前記注射針が、27 から 30 ゲージ針である、段落 34 または 35 に記載の眼への送達デバイス。

段落 37。コンタクトレンズを含む、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 38。点眼器を含む、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 39。マイクロニードルを含む、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 40。前記マイクロニードルが、絹マイクロニードルである、段落 39 に記載の眼への送達デバイス。

段落 41。インプラントである、段落 32 に記載の眼への送達デバイス。

段落 42。段落 1～31 のいずれかに記載の組成物を含む容器、または段落 32～41 のいずれかに記載の眼への送達デバイスを含む、キット。

段落 43。少なくとも 1 本の注射器および 1 本の注射針をさらに含む、段落 42 に記載のキット。

段落 44。前記注射針が、25 から 34 ゲージ針である、段落 43 に記載のキット。

段落 45。前記注射針が、27 から 30 ゲージ針である、段落 43 または 44 に記載のキット。

段落 46。麻酔薬をさらに含む、段落 42～45 のいずれかに記載のキット。

段落 47。消毒薬をさらに含む、段落 42～46 のいずれかに記載のキット。

段落 48。前記眼への送達デバイスに前記組成物が予め充填される、段落 42～47 のいずれかに記載のキット。

段落 49。前記眼への送達デバイスが、注射針を有するかまたは有さない注射器である、段落 48 に記載のキット。

段落 50。眼の標的部位に治療薬を送達する方法であって、絹マトリックスに封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、前記絹マトリックスに封入されたある量の治療薬が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより長い期間にわたって治療効果をもたらす、方法。

10

20

30

40

50

段落 5 1。被験体における眼病態を処置する方法であって、段落 1 ~ 2 9 のいずれかに記載の組成物を被験体の眼の標的部位に投与し、それにより前記眼の前記標的部位への前記治療薬の持続放出で前記眼病態を処置することを含む、方法。

段落 5 2。眼病態が、前記眼の後区の病態である、段落 5 1 に記載の方法。

段落 5 3。眼病態が、加齢性黄斑変性、脈絡膜新生血管形成、糖尿病性黄斑浮腫、急性および慢性黄斑視神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、黄斑浮腫、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット脈絡網膜炎、後部ブドウ膜炎、後部強膜炎、匍匐性脈絡膜炎、網膜下線維症、ブドウ膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群、網膜動脈閉塞性疾患、網膜中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固障害、網膜分枝静脈閉塞症、高血圧性眼底変化、眼虚血症候群、網膜動脈微細動脈瘤、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、半側網膜静脈閉塞症、乳頭血管炎、頸動脈疾患（C A D）、樹氷状血管炎、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症、イールズ病、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、腫瘍に関連した網膜疾患、網膜色素上皮（R P E）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混合性過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星状細胞腫、眼内リンパ系腫瘍、近視性網膜変性、急性網膜色素上皮炎、緑内障、眼内炎、サイトメガロウイルス網膜炎、網膜癌およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 5 1 または 5 2 に記載の方法。

10

段落 5 4。前記眼病態が、加齢性黄斑変性である、段落 5 3 に記載の方法。

20

段落 5 5。前記治療薬が、V E G F 阻害剤を含む、段落 5 3 に記載の方法。

段落 5 6。前記V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、またはこれらの組み合わせを含む、段落 5 5 に記載の方法。

段落 5 7。治療薬を、それを必要とする被験体の眼の標的部位に投与する方法であって、段落 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の組成物を被験体の眼の標的部位に、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少ない投与頻度で投与することを含む、方法。

段落 5 8。前記投与頻度が、1 / 2 倍低減される、段落 5 7 に記載の方法。

30

段落 5 9。眼に投与する治療薬の有効量を増加させる方法であって、絹マトリックスに封入された治療薬を眼の標的部位に投与することを含み、投与すると、前記標的部位からの前記治療薬の漏出が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときと比較して低減され、それにより、前記眼の前記標的部位に投与される前記治療薬の有効量が増加される、方法。

段落 6 0。前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の前区に投与される、段落 5 0 ~ 5 9 のいずれかに記載の方法。

段落 6 1。前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の後区に投与される、段落 5 0 ~ 6 0 のいずれかに記載の方法。

段落 6 2。前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、水晶体、強膜、結膜、房水、毛様体筋、および硝子体液から成る群より選択される前記眼の少なくとも一部分に投与される、段落 5 0 ~ 6 1 のいずれかに記載の方法。

段落 6 3。前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、前記眼の硝子体液に投与される、段落 5 0 ~ 6 2 のいずれかに記載の方法。

40

段落 6 4。前記組成物または絹マトリックスに封入された前記治療薬が、注射によって前記眼に投与される、段落 5 0 ~ 6 3 のいずれかに記載の方法。

段落 6 5。前記注射が、約 2 5 から約 3 4 のゲージを有する針で行われる、段落 6 4 に記載の方法。

段落 6 6。前記注射が、約 2 7 から約 3 0 のゲージを有する針で行われる、段落 6 4 または 6 5 に記載の方法。

段落 6 7。前記投与が、月 1 回以下行われる、段落 5 0 ~ 6 6 のいずれかに記載の方法。

段落 6 8。前記投与が、2 ヶ月ごとに 1 回以下行われる、段落 5 0 ~ 6 7 のいずれかに記載の方法。

50

記載の方法。

段落 69。前記投与が、3ヶ月ごとに1回以下、4ヶ月ごとに1回以下、または6ヶ月ごとに1回以下行われる、段落50～68のいずれかに記載の方法。

段落70。前記治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A、s h R N A、アプタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落50～69のいずれかに記載の方法。

段落71。前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガブタニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落50～70のいずれかに記載の方法。  
10

段落72。前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、段落50～71のいずれかに記載の方法。

段落73。前記血管新生阻害剤が、V E G F 阻害剤を含む、段落50～72のいずれかに記載の方法。

段落74。前記V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガブタニブ、チボザニブ、3 - ( 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - [ 3 - ( 4 - ピロリジン 1 - イル - プチル ) - ウレイド ] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、V E G F - R 2 およびV E G F - R 1 の阻害剤、アキシチニブ、N , 2 - ジメチル - 6 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキサミド、R E T / P T C 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、パン - V E G F - R - キナーゼ阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体 ( H E R ) 1 / 2 および血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 1 / 2 受容体ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム、V E G F R 2 選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、s i R N A 系 V E G F R 1 阻害剤、スマギリンおよびその類似体、V E G F 受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5 - ( ( 7 - ベンジルオキシキナゾリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落73に記載の方法。  
20

段落75。前記V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含む、段落74に記載の方法。

段落76。前記治療薬または前記V E G F 阻害剤が、約0 . 0 1 m g から約5 0 m g の量で存在する、段落50～75のいずれかに記載の方法。

段落77。前記治療薬または前記V E G F 阻害剤が、約1 . 5 m g から約1 0 m g 、または約5 m g から約1 0 m g の量で存在する、段落50～76のいずれかに記載の方法。  
40

段落78。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約0 . 1 % ( w / v ) から約5 0 % ( w / v ) の濃度で含む、段落50～77のいずれかに記載の方法。

段落79。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約0 . 5 % ( w / v ) から約3 0 % ( w / v ) の濃度で含む、段落50～78のいずれかに記載の方法。

段落80。前記絹マトリックスが、絹フィブロインを約1 % ( w / v ) から約1 5 % ( w / v ) の濃度で含む、段落50～79のいずれかに記載の方法。

段落81。前記絹マトリックスが、生体適合性ポリマーをさらに含む、段落50～80のいずれかに記載の方法。

段落82。前記生体適合性ポリマーが、ポリ乳酸 ( P L A ) 、ポリグリコール酸 ( P G )  
50

A)、ポリラクチド-コ-グリコリド(PLGA)、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、セルロース、ヒアルロナン、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、トリブロックコポリマー、ポリリジンおよびこれらの任意の誘導体から成る群より選択される、段落81に記載の方法。

段落83。前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落50～82のいずれかに記載の方法。

段落84。前記絹マトリックスが、ヒドロゲルを含む、段落50～83のいずれかに記載の方法。

段落85。前記絹マトリックスが、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはゲル様もしくはゲル粒子を含む、段落50～84のいずれかに記載の方法。

段落86。前記治療薬を封入している前記マイクロ粒子、前記ナノ粒子、または前記ゲル様もしくはゲル粒子が、固体基材に埋め込まれている、段落85に記載の方法。

段落87。前記固体基材が、錠剤、カプセル、マイクロチップ、ヒドロゲル、マット、フィルム、纖維、眼への送達デバイス、インプラント、チューブ、コーティング、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落86に記載の方法。

段落88。前記固体基材が、ヒドロゲルを含む、段落86または87に記載の方法。

段落89。前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、段落88に記載の方法。

段落90。前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約20%を少なくとも約3ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、段落50～89のいずれかに記載の方法。

段落91。前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約40%を少なくとも約3ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、段落50～90のいずれかに記載の方法。

段落92。前記絹マトリックスに最初に封入された前記治療薬の少なくとも約60%を少なくとも約3ヶ月の期間にわたって放出されるような速度で、前記治療薬が前記絹マトリックスから放出される、段落50～91のいずれかに記載の方法。

段落93。前記治療薬が、前記絹マトリックスから約1ng/日から約15mg/日の速度で放出される、段落50～92のいずれかに記載の方法。

段落94。前記治療薬が、前記絹マトリックスから約1μg/日から約1mg/日の速度で放出される、段落50～93のいずれかに記載の方法。

段落95。前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる治療効果が、眼病態の処置のための治療効果を含む、段落50～94のいずれかに記載の方法。

段落96。前記眼病態の処置のための治療効果が、前記眼病態に随伴する少なくとも1つの症状を少なくとも約10%低減することを含む、段落95に記載の方法。

段落97。前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1週間長い、段落50～96のいずれかに記載の方法。

段落98。前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約1ヶ月長い、段落50～97のいずれかに記載の方法。

段落99。前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約3ヶ月長い、段落50～98のいずれかに記載の方法。

段落100。前記絹マトリックスに封入された前記量の前記治療薬によってもたらされる前記治療効果の期間が、同じ量の前記治療薬を前記絹マトリックスなしで投与したときより少なくとも約6ヶ月長い、段落50～99のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

段落 101。眼への投与のための制御放出絹系組成物を生成する方法であって、水蒸気と絹系マトリックスを接触させる工程を含み、前記絹系マトリックスが、その中に封入された少なくとも1つの治療薬を含む、方法。

段落 102。前記水蒸気と接触されることになる前記絹系マトリックスが、非架橋絹系マトリックスである、段落 101 に記載の方法。

段落 103。前記絹系マトリックスと前記水蒸気との接触が、絹フィブロインにおけるベータシート構造の形成を誘導する、段落 101 または 102 に記載の方法。

段落 104。前記絹系マトリックスと前記水蒸気との接触が、前記絹系マトリックスからの前記少なくとも1つの治療薬の放出動態を調節する、段落 101 ~ 103 のいずれかに記載の方法。  
10

段落 105。前記少なくとも1つの治療薬が、タンパク質、ペプチド、抗原、免疫原、ワクチン、抗体またはその一部分、抗体様分子、酵素、核酸、s i R N A、s h R N A、アブタマー、小分子、抗生物質、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 101 ~ 104 のいずれかに記載の方法。

段落 106。前記治療薬が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、フルオシノロンアセトニド、ガンシクロビル、トリアムシノロンアセトニド、ホスカルネット、バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン、アムホテリシンB、デキサメタゾン、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 101 ~ 105 のいずれかに記載の方法。

段落 107。前記治療薬が、血管新生阻害剤を含む、段落 101 ~ 106 のいずれかに記載の方法。  
20

段落 108。前記血管新生阻害剤が、V E G F 阻害剤を含む、段落 107 に記載の方法。  
。

段落 109。前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ペガプロタニブ、チボザニブ、3 - [ 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - [ 3 - ( 4 - ピロリジン 1 - イル - ブチル ) - ウレイド ] - イソチアゾール - 4 - カルボン酸アミド塩酸塩、アキシチニブ、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、V E G F - R 2 および V E G F - R 1 の阻害剤、アキシチニブ、N , 2 - ジメチル - 6 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - カルボキサミド、R E T / P T C 発癌性キナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤、N - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ] キナゾリン - 4 - アミン、パン - V E G F - R - キナーゼ阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、マルチターゲット型ヒト表皮受容体 ( H E R ) 1 / 2 および血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 1 / 2 受容体ファミリー - チロシンキナーゼ阻害剤、セジラニブ、ソラフェニブ、バタラニブ、グルファニドニナトリウム、V E G F R 2 選択的モノクローナル抗体、アンギオザイム、s i R N A 系 V E G F R 1 阻害剤、スマギリンおよびその類似体、V E G F 受容体の可溶性外部ドメイン、サメ軟骨およびその誘導体、5 - ( ( 7 - ベンジルオキシキナゾリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノール塩酸塩、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 108 に記載の方法。  
30

段落 110。前記 V E G F 阻害剤が、ベバシズマブ、ラニビズマブまたはこれらの組み合わせを含む、段落 108 に記載の方法。

段落 111。前記絹マトリックスが、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、纖維、フィルム、凍結乾燥粉末、凍結乾燥ゲル、リザーバーインプラント、同種インプラント、チューブ、ゲル様またはゲル粒子、およびこれらの任意の組み合わせから成る群より選択される、段落 101 ~ 110 のいずれかに記載の方法。

段落 112。前記少なくとも1つの治療薬が、絹ヒドロゲルに封入される、段落 101 ~ 111 のいずれかに記載の方法。  
40

段落 113。前記少なくとも 1 つの治療薬が、前記絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様もしくはゲル粒子、またはこれらの任意の組み合わせに封入される、段落 101～112 のいずれかに記載の方法。

段落 114。前記少なくとも 1 つの治療薬を封入している絹マイクロ粒子、絹ナノ粒子、ゲル様またはゲル粒子が、ヒドロゲルにさらに埋め込まれる、段落 113 に記載の方法。

段落 115。前記ヒドロゲルが、絹ヒドロゲルを含む、段落 114 に記載の方法。

#### 【0163】

##### 一部の選択した定義

別段の言明が無い限り、または文脈から暗に示されるものがない限り、以下の用語および句は、下に与える意味を含む。別段の明示的言明がない限り、または文脈から明白でない限り、下の用語および句は、その用語または句が関係する技術分野において得た意味を除外しない。これらの定義は、特定の実施形態の説明を助けるために与えるものであり、特許請求の範囲に記載の発明を限定することを意図したものではない。なぜなら、本発明の範囲は、特許請求の範囲によってのみ限定されるからである。さらに、文脈による別段の要求がない限り、単数形の用語は、複数を含み、複数形の用語は、単数形を含むものとする。

10

#### 【0164】

本明細書において用いる場合、用語「含むこと (comprising)」または「含む (comprise)」は、本発明の本質である組成物、方法およびそれらのそれぞれの成分（単数または複数）に関して用いるが、本質的であろうとなかろうと、明記されていない要素を含む余地がある。

20

#### 【0165】

単数形の用語「1つの (a)」、「1つの (an)」および「その (the)」は、文脈による別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。同様に、「または」という語は、文脈による別段の明確な指示がない限り、「および」を含むことを意図したものである。

30

#### 【0166】

操作例におけるもの以外、または別段の指示のある場合以外、本明細書において用いる成分または反応条件の量を表すすべての数字は、すべての場合、用語「約」によって修飾されていると解するべきである。百分率に関連して用いるとき、用語「約」は、言及されている値の平均 ± 5 % を意味し得る。例えば、約 100 は、95 から 105 を意味する。

#### 【0167】

本明細書に記載するものと同様または等価の方法および材料を本開示の実施または試験の際に用いることができるが、適する方法および材料を以下に記載する。用語「含む (comprise)」は、「含む (include)」という意味である。略語「例えば (e.g.)」は、ラテン語の例えば (exempli gratia) に由来し、本明細書では非限定的な例を示すために用いている。したがって、略語「例えば (e.g.)」は、用語「例えば (for example)」と同義である。

#### 【0168】

本明細書において用いる場合、用語「タンパク質」および「ペプチド」は、隣接する残基の - アミノ基とカルボキシ基間のペプチド結合によって他のものに接続されている一連のアミノ酸残基を示すために本明細書では交換可能に用いている。本明細書において交換可能に用いている用語「タンパク質」および「ペプチド」は、そのサイズまたは機能にかかわらず、修飾アミノ酸（例えば、リン酸化されたもの、糖化されたものなど）およびアミノ酸アナログを含む、タンパク質アミノ酸のポリマーを指す。「タンパク質」は、比較的大きなポリペプチドに関して用いられることが多いが、当該技術分野におけるこれらの用語の使用法は、部分的に重なっており、様々である。本明細書において用いる場合、用語「ペプチド」は、別段の記載がない限り、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、およびタンパク質の

40

50

断片を指す。遺伝子産物およびその断片を指すときには、用語「タンパク質」および「ペプチド」を本明細書では交換可能に用いている。したがって、例示的ペプチドまたはタンパク質には、遺伝子産物、天然起源のタンパク質、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片および他の等価物、前述のバリエント、断片およびアナログが含まれる。

#### 【0169】

本明細書において用いる場合、用語「核酸」は、ポリヌクレオチド、例えばデオキシリボ核酸（DNA）および、適切な場合には、リボ核酸（RNA）、それらの一本鎖または二本鎖いずれかの形態のポリマーを指す。特別な限定がない限り、この用語は、参照核酸と同様の結合特性を有し、かつ天然起源のヌクレオチドと同様の様式で代謝される、天然ヌクレオチドの公知アナログを含有する核酸を包含する。別段の指示がない限り、特定の核酸配列はまた、その保存修飾変異体（例えば、縮重コドン置換）および相補配列、ならびに明確に示されている配列も暗に包含する。具体的には、1つ以上の選択された（またはすべての）コドンの第三の位置が混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することにより、縮重コドン置換を達成することができる（Batzlerら、Nucleic Acid Res. 19: 5081 (1991)；Ohtsukarら、J. Biol. Chem. 260: 2605-2608 (1985)、およびRossoliniら、Mol. Cell. Probes 8: 91-98 (1994)）。用語「核酸」は、ヌクレオチドアナログから作製されたRNAまたはDNAいずれかの誘導体、バリエントおよびアナログ、ならびに一本鎖（センスまたはアンチセンス）および二本鎖ポリヌクレオチドを等価物として含む。

10

20

30

40

#### 【0170】

また本明細書では「低分子干渉RNA」ともいう用語「短鎖干渉RNA」（siRNA）は、標的遺伝子の発現を例えればRNAiによって阻害するように機能する作用因子と定義する。siRNAを化学合成することができ、in vitro転写によって产生することができ、または宿主細胞内で产生することができる。siRNA分子を二本鎖RNAの切断によって生成することもでき、この場合、一方の鎖は、不活性化されるメッセージと同一である。用語「siRNA」は、RNA干渉（RNAi）経路を誘導する小分子阻害性RNAデュプレックスを指す。これらの分子は、長さが様々であり得（一般には18～30塩基対）、アンチセンス鎖内のそれらの標的mRNAに対する様々な相補度を有する。すべてではないが一部のsiRNAは、センス60鎖および／またはアンチセンス鎖の5'または3'末端に非対合オーバーハング塩基を有する。用語「siRNA」は、2つの別々の鎖のデュプレックス、およびデュプレックス領域を含むヘアピン構造を形成することができる一本鎖も含む。

#### 【0171】

本明細書において用いる場合、用語「shRNA」は短鎖ヘアピンRNAであって、RNAiおよび／またはsiRNA種のように機能するが、shRNA種が安定性向上のために二本鎖ヘアピン構造である点が異なるものを指す。本明細書において用いる場合、用語「RNAi」は、干渉RNAを指し、すなわちRNA干渉分子は、核酸分子もしくはこれらの類似体、例えば、遺伝子発現を阻害するRNA系分子である。RNAiは、選択的転写後遺伝子サイレンシングの手段を指す。RNAiは、特異的mRNAの破壊をもたらし得、すなわちmRNAなどのRNAのプロセッシングもしくは翻訳を防止する。

#### 【0172】

本明細書において用いる場合、用語「酵素」は、他の物質の化学反応を、その反応の完了時にその物質が破壊されているかまたは実質的に変えられていることなく触媒するタンパク質分子を指す。この用語は、天然起源の酵素および生物工学で作られた酵素またはそれらの混合物を含むことができる。酵素ファミリーの例としては、キナーゼ、デヒドロゲナーゼ、オキシドレダクターゼ、GTPアーゼ、カルボキシルトランスフェラーゼ、アシルトランスフェラーゼ、デカルボキシラーゼ、トランスアミナーゼ、ラセマーゼ、メチルトランスフェラーゼ、ホルミルトランスフェラーゼ、および-ケトデカルボキシラーゼが挙げられる。

50

## 【0173】

本明細書において用いる場合、用語「ワクチン」は、被験体の体内に導入されたときに免疫系の活性化を生じさせること、抗体形成、ならびに／またはT細胞および／もしくはB細胞応答を生じさせることによって特定の疾患に対して免疫を生じさせる、死滅した生物、生きている弱毒化された生物、サブユニット抗原、トキソイド抗原、コンジュゲート抗原または他のタイプの抗原性分子を指す。一般に、微生物に対するワクチンは、ウイルス、細菌、寄生虫、マイコプラズマまたは他の感染因子の少なくとも一部に向けたものである。

## 【0174】

本明細書において用いる場合、用語「アプタマー」は、選択された非オリゴヌクレオチド分子または分子群を特異的に認識することが可能な、一本鎖、部分一本鎖、部分二本鎖または二本鎖ヌクレオチド配列を意味する。一部の実施形態において、アプタマーは、ワトソン・クリック塩基対合またはトリプレックス形成以外の機序によって非オリゴヌクレオチド分子または分子群を認識する。アプタマーは、限定ではないが、ヌクレオチド、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、修飾ヌクレオチド、ならびに主鎖修飾、分岐点および非ヌクレオチド残基、基もしくは架橋を含むヌクレオチドを含む、定義された配列セグメントおよび配列を含むことができる。分子への結合についてアプタマーを選択する方法は、当該技術分野において広く知られており、当業者には容易に利用できる。

10

## 【0175】

本明細書において用いる場合、用語「抗体」（単数または複数）は、インタクト免疫グロブリンを指すか、またはFc（結晶化可能断片）領域もしくはFc領域のFcRn結合断片を有するモノクローナルもしくはポリクローナル抗原結合断片を指す。用語「抗体」はまた、抗体の断片などの「抗体様分子」、例えば抗原結合断片も含む。抗原結合断片は、組換えDNA法によって、またはインタクト抗体の酵素的もしくは化学的切断によって生成することができる。「抗原結合断片」は、特にFab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、dAb、および相補性決定領域（CDR）断片、一本鎖抗体（scFv）、シングルドメイン抗体、キメラ抗体、ダイアボディ、およびポリペプチドであって、そのポリペプチドに特異的抗原結合を付与するのに十分である免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドを含む。線状抗体もまた、本明細書に記載する目的のために含まれる。用語Fab、Fc、pFc'、F(ab')<sub>2</sub>およびFvは、標準的な免疫学的意味で用いている（Klein, Immunology (John Wiley, New York, N.Y., 1982); Clark, W.R. (1986) The Experimental Foundations of Modern Immunology (Wiley & Sons, Inc., New York); およびRoitt, I. (1991) Essential Immunology, 第7版、(Blackwell Scientific Publications, Oxford)）。様々な抗原に対して特異的な抗体または抗原結合断片は、供給業者、例えば、R&D Systems、BD Biosciences、e-BiosciencesおよびMiltenyiから市販されており、または当業者に公知の方法によってこれらの細胞表面マーカーに對して產生させることができる。

20

30

## 【0176】

本明細書において用いる場合、用語「相補性決定領域」（CDR；すなわち、CDR1、CDR2およびCDR3）は、存在が抗原結合のために必要である抗体可変ドメインのアミノ酸残基を指す。各可変ドメインは、典型的には、CDR1、CDR2およびCDR3として識別される3つのCDR領域を有する。各相補性決定領域は、Kabatにより定義されたような「相補性決定領域」からのアミノ酸残基（すなわち、軽鎖可変ドメインにおける約24-34（L1）、50-56（L2）および89-97（L3）残基ならびに重鎖可変ドメインにおける約31-35（H1）、50-65（H2）および95-102（H3）残基；Kabatら、Sequences of Proteins o

40

50

f Immunological Interest、第5版、Public Health Service, National Institutes of Health、Bethesda、Md. (1991))および／または「超可変ループ」からのそれらの残基(すなわち、軽鎖可変ドメインにおける約26-32(L1)、50-52(L2)および91-96(L3)残基ならびに重鎖可変ドメインにおける約26-32(H1)、53-55(H2)および96-101(H3)残基；ChothiaおよびLesk、J. Mol. Biol. 196: 901-917(1987))を含むことができる。場合によっては、相補性決定領域は、Kabatに従って定義されたCDR領域と超可変ループ両方からのアミノ酸を含み得る。

## 【0177】

10

「線状抗体」という表現は、Zapataら、Protein Eng.、8(10): 1057-1062(1995)に記載されている抗体を指す。簡単に言うと、これらの抗体は、相補的軽鎖ポリペプチドと一緒に1対の抗原結合領域を形成する、1対のタンデムFdセグメント(VH-CH1-VH-CH1)を含む。線状抗体は、二重特異性、または単一特異性であり得る。

## 【0178】

20

「一本鎖Fv」または「scFv」抗体断片という表現は、本明細書において用いる場合、抗体のVHおよびVLドメインを含む抗体断片であって、これらのドメインが単一ポリペプチド鎖内に存在する抗体断片を意味することを意図したものである。好ましくは、Fvポリペプチドは、VHドメインとVLドメインの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、それにより、scFvによる抗原結合のための望ましい構造の形成が可能になる。(The Pharmacology of Monoclonal Antibodies、第113巻、RosenburgおよびMoore編、Springer-Verlag、New York、269-315頁(1994))。

## 【0179】

30

本明細書において用いる場合、用語「ダイアボディ」は、2つの抗原結合部位を有する小さい抗体断片であって、同じポリペプチド鎖内に軽鎖可変ドメイン(VL)に接続された重鎖可変ドメイン(VH)(VH-VL)を含む断片を指す。短すぎて同じ鎖上の2つのドメイン間の対合ができるないリンカーを使用することにより、ドメインを別の鎖の相補ドメインと対合するようにさせ、2つの抗原結合部位を作る。(欧洲特許第404,097号明細書；国際公開第93/11161号パンフレット；Hollingerら、Proc. Natl. Acad. USA, P0: 6444-6448(1993))。

## 【0180】

40

本明細書において用いる場合、用語「小分子」は、ペプチド、ペプチド模倣物、アミノ酸、アミノ酸アナログ、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドアナログ、アブタマー、ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、1モルあたり約10,000グラム未満の分子量を有する有機または無機化合物(すなわち、ヘテロ有機化合物および有機金属化合物を含む)、1モルあたり約5,000グラム未満の分子量を有する有機または無機化合物、1モルあたり約1,000グラム未満の分子量を有する有機または無機化合物、1モルあたり約500グラム未満の分子量を有する有機または無機化合物、ならびにかかる化合物の塩、エステルおよび他の医薬的に許容され得る形態を含む(しかしこれらに限定されない)、天然または合成分子を指す。

## 【0181】

50

用語「抗生物質」は、微生物の生存率を低下または微生物の成長もしくは再生を阻害する化合物または組成物を記述するために本明細書では用いている。本開示において用いる場合、抗生物質は、抗菌剤、静菌剤または殺菌剤を含むことをさらに意図したものである。例示的抗生物質としては、ペニシリン、セファロスポリン、ペネム、カルバペネム、モノバクタム、アミノグリコシド、スルホンアミド、マクロライド、テトラサイクリン、リンコシド、キノロン、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、イソニアジド、スペクチノマイシン、トリメトプリム、スルファメトキサゾ-

ルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0182】

本明細書において用いる場合、用語「抗原」は、選択的結合剤、例えば抗体によって結合されることが可能であり、加えてその抗原のエピトープに結合することが可能な抗体の产生を惹起する動物において使用されることが可能な、分子または分子の一部分を指す。抗原は、1つ以上のエピトープを有し得る。用語「抗原」はまた、抗体またはMHC分子によって提示される場合にはT細胞受容体(TCR)により結合されることが可能な分子を指すこともある。用語「抗原」は、本明細書において用いる場合、T細胞エピトープも包含する。加えて、抗原は、免疫系によって認識されることが可能であり、ならびに/またはBおよび/もしくはTリンパ球の活性化につながる体液免疫応答および/もしくは細胞免疫応答を誘導することが可能である。しかし、これは少なくともある特定の場合、抗原がTh細胞エピトープを含有するか、またはTh細胞エピトープに連結しており、およびアジュバントに供給されることを必要とし得る。抗原は、1つ以上のエピトープ(BおよびTエピトープ)を有し得る。上で言及した特異的反応は、抗原がその対応する抗体またはTCRと、典型的には高選択的様式で、好ましくは反応することになり、他の抗原によって誘発され得る数多くの他の抗体またはTCRとは反応することにならないことを示すことを意図したものである。本明細書において用いる場合、抗原はまた、幾つかの個々の抗原の混合物もあり得る。

10

【0183】

用語「免疫原」は、生物において免疫応答を惹起することが可能な任意の物質、例えばワクチンを指す。「免疫原」は、被験体に投与すると、それ自体に対して免疫応答を誘導することが可能である。免疫応答に関して本明細書において用いる場合、用語「免疫(学的)」は、レシピエント被験体における免疫原に対して受けられた体液(抗体媒介)および/または細胞(抗原特異的T細胞もしくはそれらの分泌産物によって媒介される)応答の発生を指す。かかる応答は、免疫原もしくは免疫原ペプチドの被験体への投与によって誘導される能動的応答、または抗体もしくは免疫原に向けられる初回抗原刺激を受けたT細胞の投与によって誘導される受動的応答であり得る。細胞免疫応答は、クラスIまたはクラスII MHC分子に関連してポリペプチドエピトープの提示により惹起されて、抗原特異的CD4+Tヘルパー細胞および/またはCD8+細胞傷害性T細胞を活性化する。かかる応答はまた、単球、マクロファージ、NK細胞、好塩基球、樹状細胞、星状細胞、小神経膠細胞、好酸球または他の先天性免疫成分の活性化にも関与し得る。

20

【0184】

用語「減少する」、「低減された」、「低減」、「減少」はすべて、一般に、統計的に有意な量の減少を意味するように本明細書では用いている。しかし、誤解を避けるために、「低減された」、「低減」または「減少」は、参照レベルと比較して少なくとも10%減少、例えば参照レベルと比較して少なくとも約20%、もしくは少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%、もしくは少なくとも約50%、もしくは少なくとも約60%、もしくは少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%、もしくは少なくとも約90%、もしくは100%を含めて100%まで(例えば、参照試料と比較して不在レベル)の減少、または10~100%の間の任意の減少を意味する。

30

【0185】

用語「増加した」および「増加」はすべて、一般に、統計的に有意な量の増加を意味するように本明細書では用いている;誤解を避けるために、用語「増加した」および「増加」は、参照レベルと比較して少なくとも10%増加、例えば参照レベルと比較して少なくとも約20%、もしくは少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%、もしくは少なくとも約50%、もしくは少なくとも約60%、もしくは少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%、もしくは少なくとも約90%、もしくは100%を含めて100%までの増加、または10~100%の間の任意の増加、あるいは参照レベルと比較して少なくとも約2倍、もしくは少なくとも約3倍、もしくは少なくとも約4倍、もしくは少なくとも約5倍、もしくは少なくとも約10倍増加、または2倍から10倍もしくはそれ

40

50

より大きい増加を意味する。

**【0186】**

用語「統計学的に有意な」または「有意に」は、統計学的有意性を指し、一般に、参照レベルから少なくとも2標準偏差(2SD)隔たっていることを意味する。この用語は、差があるという統計学的証拠を指す。それは、帰無仮説が実際に真であるとき帰無仮説を拒絶する決定を下す確率と定義される。

**【0187】**

本明細書において交換可能に用いる場合、用語「本質的に」および「実質的に」は、少なくとも約60%、もしくは好ましくは少なくとも約70%もしくは少なくとも約80%、もしくは少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%もしくは少なくとも約99%以上、または70%から100%の任意の整数の割合を意味する。一部の実施形態において、用語「本質的に」は、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%以上、または90%から100%の任意の整数の割合を意味する。一部の実施形態において、用語「本質的に」は、100%を含むことができる。

10

**【0188】**

好ましい実施形態を本明細書において描写し、かつ詳細に説明してきたが、本発明の精神を逸脱することなく様々な修飾、付加、置換などを行うことができること、したがって、これらは以下の特許請求の範囲にて定義するとおりの本発明の範囲内であると考えられることは、関連技術分野の当業者には明らかであるだろう。さらに、既に指示されていない限り、本明細書に記載され例証されている様々な実施形態のいずれか1つをさらに修飾して、本明細書に開示されている他の実施形態のいずれかに示されている特徴を組み込むことは、当業者には理解されたい。

20

**【0189】**

本開示を以下の実施例によってさらに例証するが、以下の実施例を限定と解釈すべきではない。これらの実施例は例証となるものにすぎず、本明細書に記載するいずれの態様をいかなる様式でも限定することを意図したものではない。以下の実施例は、いかなる点においても本発明を限定しない。

**【実施例】**

**【0190】**

30

以下の実施例1～3において用いる材料および方法の例

無菌・低エンドトキシン絹フィブロイン水溶液の調製。無菌操作を用いて、絹フィブロイン水溶液(6～8%(w/v))を練絹纖維(Suhao Biomaterials Co. (中国、蘇州)から購入)から調製した。簡単に言うと、練絹纖維をガラス器具の中のエンドトキシンフリーの70%エタノールに浸漬し、そのエタノール溶液を2時間ごとに取り換えながら6時間、音波処理した。層流フードの中で一晩乾燥させた後、絹纖維を9.3M臭化リチウムに溶解し、48時間、脱イオン水に対して透析した。得られた絹溶液を、必要に応じて、ポリ(エチレングリコール)(PEG)に対する透析によって濃縮して、20～30%(w/v)絹フィブロイン溶液を生成した。すべての絹フィブロイン溶液を、ヒドロゲル製剤を作製に使用するまで、4で保管した。

40

**【0191】**

濃縮ベバシズマブの調製。無菌操作を用いて、25mg/mL(2.5%(w/v))ベバシズマブ(Genentechから商用名AVASTIN(登録商標)で入手可能)を20～25%(w/v)ベバシズマブまで濃縮した。簡単に言うと、AMICON(登録商標)Ultra-15遠心フィルターユニット(10,000MWCO, Millipore)を、そのフィルターに70%エタノールを添加し、部分的にスピンドウンしてそのフィルターを滅菌し、その後一晩インキュベートすることによって滅菌した。過剰なエタノールをフィルターの上面からピペットで除去し、その後、発熱性物質を除去した水を添加してすすいだ。水をスピンドウンしてフィルターをすすぎ、新たな水で5回繰り返してすべての微量エタノールを除去した。その後、AVASTIN(登録商標)溶液(2

50

.5%）を滅菌フィルターの上面に添加し、所望のベバシズマブ濃度（20%から25%（w/v））に達するまで遠心分離した。

#### 【0192】

ベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲル製剤の調製。縫合（0.5から25%（w/v））とベバシズマブ（2.5から25%（w/v））溶液を、ヒドロゲル製剤中の縫合およびベバシズマブの所望の最終濃度を達成するように混合することによって、ベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲル製剤を調製した。例えば、等体積の無菌4%縫合と濃縮ベバシズマブ（5%）を、それぞれ2%および2.5%の最終濃度を達成するように混合することにより、「低用量」ヒドロゲルを調製した。同様に、等体積の無菌4%縫合と濃縮ベバシズマブ（20%）を、それぞれ2%および10%の最終濃度を達成するように混合することにより、「高用量」ヒドロゲルを調製した。ゲル化を誘導するために、デジタルソニファイア（Branson）を使用して無菌条件下で混合溶液を音波処理した。音波処理後、16G～18G針を使用して1mL注射器の中に取り、その注射器から空気を抜き、その針を注射に適する27G～30G針と交換することによって、得られた溶液を注射用に準備した。注射器を一晩、37℃でインキュベートし、その後、注射前の保管のために4℃に切り替えた。各製剤の試料を、滅菌およびエンドトキシンフリーについて、それぞれUSP<71>およびUSP<85>ガイドラインに従って試験した。  
10

#### 【0193】

ベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲル製剤の眼薬物動態評価。ベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲルの薬物動態特性を、ダッチベルテッド種ウサギにおいて硝子体内注射後90日間にわたって評価した。血液、房水および硝子体液中のベバシズマブのレベルをその90日間にわたって異なる時点で評価した。並行in vitro研究を行って、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中での放出動態を90日にわたって判定した。簡単に言うと、0.02%（w/v）アジ化ナトリウムを含む4mLのPBSにベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲルを注入（50μL/注入）し、放出培地をおおよそ3～4日ごとに試料採取し（3.6mL/試料）、交換した。  
20

#### 【0194】

ベバシズマブレベルの分析。記載のトランケート型組換えヒトVEGFとは対照的に組換えヒト血管内皮増殖因子165（VEGF165）を使用するという変更を加えて、Hsiehら、Pharmaceutical Research, 19:1753 (2002)に記載されているように、酵素結合免疫吸着法（ELISA）をin vitroおよびin vivo試料におけるベバシズマブ濃度の判定に用いた。簡単に言うと、VEGF165をベバシズマブ用捕捉ペプチドとして使用し、サンドイッチアッセイでの検出のためにホースラディッシュペルオキシダーゼにコンジュゲートさせたヒトIgGに対するヤギ抗体を使用した。このELISAアッセイの検出限界は、血漿、房水および硝子体液についておおよそ1ng/mLであり、in vitro PBS試料についてはおおよそ0.1ng/mLであった。初期in vitro時点については、放出培地中の高濃度のベバシズマブにより、ELISAアッセイが、その比較的低い検出限界のため適用不能になり得た。したがって、溶媒としてPBSを使用し、Agilent Bio-SEC-3カラム（4.6mm×300mm、3μm粒径、300孔径）を使用して、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）法を利用した。0.4mL/分から0.5mL/分の溶媒流量を用い、注入容量は5μL/試料であった。試料検出は、280nmでの多波長検出器によるものであった。GPC法の検出限界は、おおよそ1μg/mL（0.4mL/分の流量について、保持時間約8.0分）であった。  
30  
40

#### 【実施例1】

#### 【0195】

ベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲル製剤のin vivo薬物動態評価

#### 【0196】

in vivo研究には、ダッチベルテッド種ウサギにおけるベバシズマブ充填縫合用ヒドロゲルの硝子体内注射、その後、90日間にわたっての血液、房水および硝子体液の試料  
50

採取ならびに最終屠殺時に撮影する眼底写真を要した。簡単に言うと、ウサギ（処置あたり $n = 9$ ）の一方の眼（右）に、 $50 \mu\text{L}$ の4つの被験製剤：（i）陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（2%絹））、（ii）陽性対照（すなわち、2.5%ベバシズマブ溶液（1.25 mgベバシズマブ））、（iii）「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、2%絹ヒドロゲル中の2.5%（w/v）ベバシズマブ（1.25 mgベバシズマブ））、および（iv）「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、2%絹ヒドロゲル中の10%（w/v）ベバシズマブ（5 mgベバシズマブ））のうちの1つを注射した。一方の眼（右）を被験製剤の評価に使用した一方で、他方の眼（左）を対照（すなわち、一切注射なし）として使用した。陽性対照は、 $50 \mu\text{L}$ の2.5%ベバシズマブ溶液（1.25 mgベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech））の月1回の注射という現行利用投薬レジメンに基づく。眼科検査を定期的に行って、継時的にウサギの眼の健康全般を評定するとともにヒドロゲルの任意の分解をモニターした。

10

## 【0197】

ダッチベルテッド種ウサギにおけるベバシズマブ充填絹ヒドロゲルの90日の眼の評価について、例示的投薬設計を表1に示す。

【表1】

表1  
投薬設計

群	動物の数	注射した眼の数	化合物	用量 (mg/眼)	投薬容量
1	9	1	陰性ビヒクル対照	0 mg/眼	1つの眼につき $50 \mu\text{L}$
2			陽性対照	1.25 mg/眼	
3			低用量ゲル	1.25 mg/眼	
4			高用量ゲル	5.0 mg/眼	

20

## 【0198】

被験製剤の注射の際、陽性溶液対照と比較して絹ヒドロゲル製剤でのほうが注射部位からの漏出が少ないことが判明した。したがって、絹ヒドロゲル製剤は、一部の実施形態では栓として作用して、溶液注射と比較してより一貫性がありかつより高度に有効な投薬をもたらすことができる。

30

## 【0199】

ウサギの体重を90日間にわたって毎週モニターした。図1に示すように、ウサギは、90日の間に体重を増やし続けた。これは、手順に対するか、または絹ヒドロゲル製剤に対する著しい有害反応がなかったことを示した。

30

## 【0200】

ベバシズマブの薬物動態を、注射後90日間にわたってウサギから採取した血漿、房水および硝子体液に基づいて判定した。詳細には、投薬前、および投薬後第2、4、8日に、その後、第90日まで週1回、ウサギから血液を採取して、分析用の血漿を得た。加えて、眼の健康全般に依存して、投薬後第8、30、59および90日にウサギから房水を採取した。加えて、投薬後第8、30および90日の屠殺時にウサギから硝子体液を採取した（1処置につき $n = 3$ ウサギを各時点で屠殺した）。

40

## 【0201】

ダッチベルテッド種ウサギにおけるベバシズマブ充填絹ヒドロゲルの90日の眼の評価について、例示的試料採取スケジュールを表2に示す。

## 【表2】

表2  
薬物動態学的血漿および水様液採取

群	血液時点	水様液時点*	動物の数 第1～8日	動物の数 第30日	動物の数 >第30から90日まで
1	投薬前、投薬後 第2、4および8日、 そして90日まで週1回	投薬後第2、8、30、 60日、そして90日まで	♀	♂	3
2			♀	♂	3
3			♀	♂	3
4			♀	♂	3

\*採取頻度は、眼の健康全般に依存することになる。最終試料を各動物から採取することになる。

10

## 【0202】

血漿、房水および硝子体液から採取した試料を、ELISA法を用いて分析した。硝子体液と房水の両方に關して、「低用量」絹ヒドロゲルと「高用量」絹ヒドロゲル製剤の両方についての90日の時点でベバシズマブの濃度は、単に30日後の陽性対照中に存在するベバシズマブの濃度（すなわち、硝子体液中約1～3μg/mL；それぞれ図2および3を参照されたい）とほぼ等価であった。さらに、陽性対照についてのベバシズマブ濃度は、第90日の定量レベルより低かった。したがって、「低用量」および「高用量」絹ヒドロゲル製剤は、陽性対照より少なくとも3倍長い間ベバシズマブの治療レベルを提供した。

20

## 【0203】

異なる被験製剤中の異なる試料採取部位を比較すると、硝子体液濃度と房水濃度間の比はおよそ20倍であり、それ故、その比を予測指標として、例えば房水中の対応する濃度を代わりに測定することにより硝子体液に送達される治療薬の濃度を決定するために使用することができる。

20

## 【0204】

硝子体液および房水とは異なり、「低用量」絹ヒドロゲル製剤の血漿中のベバシズマブの濃度は、30日後に定量レベルより下であった（図2および3と比較して図4を参照されたい）。この発見は、陽性対照に相対して、一部の実施形態のヒドロゲル製剤はベバシズマブの全身曝露を制限し得ることを示す。

30

## 【0205】

ウサギの各群の最終屠殺時に、対照（すなわち、注射なし）または被験製剤（陰性対照、陽性対照、「低用量」ゲルおよび「高用量」ゲル）に関連した任意の異常について網膜、視神経円板および視神経を90日間にわたって評価するために、一連の眼底写真を撮影した。90日間にわたって撮影した眼底写真に基づき、ウサギの処置に関連した異常は、網膜、視神経円板、または視神経で検出されなかった（図5A～5Bを参照されたい）。加えて、絹ヒドロゲルの分解を90日間にわたって目視評価した。投薬後第8日まで、絹ヒドロゲルの分解は、ほとんどまたはまったく検出されなかつた（例えば、原絹ヒドロゲルサイズの少なくとも2/3以上が残存した）。より後の時点で（例えば、投薬後第30日以降に）生体内分解が検出されたが、残存絹ヒドロゲルは、投薬後第90日でさえなお原絹ヒドロゲルサイズの1/3より大きかつた（例えば、原絹ヒドロゲルサイズの1/3から2/3の間）（図6を参照されたい）。より後の時点（例えば、投薬後第30日）でのほうが硝子体液からの絹ヒドロゲルの抽出が難しいので、屠殺時にこの目視評価をさらに確認した。

40

## 【実施例2】

## 【0206】

ベバシズマブ充填絹ヒドロゲル製剤のin vitro薬物動態評価

## 【0207】

動物研究と並行して、ウサギに注射するために使用した同じ被験製剤を使用してin

50

v i t r o 放出研究を行った。すなわち、 $50 \mu\text{L}$  の 4 つの被験製剤：( i ) 陰性ビヒクル対照（すなわち、治療薬なしの絹ヒドロゲル（2%絹））、( i i ) 陽性対照（すなわち、2.5%ベバシズマブ溶液（1.25 mg ベバシズマブ））、( i i i ) 「低用量」絹ヒドロゲル（すなわち、2%絹ヒドロゲル中の2.5%（w/v）ベバシズマブ（1.25 mg ベバシズマブ））、および( i v ) 「高用量」絹ヒドロゲル（すなわち、2%絹ヒドロゲル中の10%（w/v）ベバシズマブ（5 mg ベバシズマブ））のうちの 1 つを、0.02%（w/v）アジ化ナトリウムを含む $4\text{mL}$  の P B S に注入し、おおよそ 3 ~ 4 日ごとに放出培地を試料採取し（ $3.6\text{mL}$  / 試料）、交換した。91日の間、上で説明したように試料を採取して分析した。ウサギ研究における硝子体液試料と同様に、陽性対照、「低用量」絹ヒドロゲルおよび「高用量」絹ヒドロゲルにおいて初期バーストが検出されたが、持続放出は、絹ヒドロゲル製剤でしか達成されなかつた（図 7 を参照されたい）。陽性対照は、30日の放出後、検出限界より下であったのに対して、「低用量」ヒドロゲルと「高用量」ヒドロゲルの両方が、第 91 日においてそれぞれおおよそ  $10\text{ng}/\text{mL}$  および  $100\text{ng}/\text{mL}$  のベバシズマブ濃度を呈示した（図 7 を参照されたい）。in v i t r o 実験を第 91 日に停止したが、「低用量」絹ヒドロゲルと「高用量」絹ヒドロゲルは両方とも、それらの初期ベバシズマブ充填量のそれぞれおおよそ 40% および 62% しか放出していなかつた。したがつて、これら両方の絹ヒドロゲル製剤を用いて 3ヶ月より長い間、持続放出を達成することができる。

#### 【0208】

「低用量」および「高用量」絹ヒドロゲルに関して、第 90 日の時点での硝子体液中のベバシズマブの濃度は、陽性溶液対照についての 1ヶ月でのレベル（約  $2\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と等価であった。特定の実施形態では、少なくとも 3ヶ月以上にわたる持続放出のために絹ヒドロゲルを使用して抗 V E G F 剤、例えばベバシズマブを封入することができる。ラニビズマブ（L U C E N T I S（登録商標）、G e n e n t e c h）、アフリベルセプト（V E G F - T r a p、R e g e n e r o n）およびペガプロタニブ（M A C U G E N（登録商標）、E y e t e c h）を含むがこれらに限定されないベバシズマブ以外の他の抗 V E G F 治療薬もまた、本明細書に記載する一部の実施形態の絹ヒドロゲル組成物および/または方法に使用することができる。本明細書に記載する一部の実施形態の組成物および/または方法は、抗体、ペプチド、小分子および/または R N A i 治療薬への広い利用性を有することができ、それ故、加齢性黄斑変性などの眼疾患または眼障害を超えて広範な疾患の処置に使用することができる。これらの実施形態では、異なる組成パラメーター、例えば、低分子量絹、異なる絹濃度、および/または異なる絹対薬物比を、異なる疾患または障害の異なる治療および/または処置に適する放出動態に調整することができる。

#### 【実施例 3】

#### 【0209】

例示的代替実施形態

#### 【0210】

抗 V E G F 剤充填絹ヒドロゲル：異なる絹濃度 / 分子量のゲル、添加剤（例えば、P E G、B S A、T w e e n - 2 0 ）を含有するゲル、および凍結乾燥ゲルを含む、ある範囲の抗 V E G F 剤充填絹ヒドロゲル製剤（例えば、ベバシズマブ充填絹ヒドロゲル製剤）を評定した。絹ゲル濃度は、0.5 から 4%（w/v）の範囲であり、抗 V E G F 剤（例えばベバシズマブ）濃度は、0.4 から 16.7%（w/v）の範囲であった。異なる絹および薬物溶液（例えば、ベバシズマブ溶液）を様々な濃度および比率で混合した後、音波処理してゲル化を誘導することにより、薬物充填絹ヒドロゲルを生成した。一部の実施形態では、絹ゲル中の抗 V E G F 剤（例えば、ベバシズマブ）のより低い充填濃度（< 1%）によって、ゲル製剤中の絹の濃度に依存して、in v i t r o で充填薬物の不完全な放出（例えば、4%絹 / 0.4%ベバシズマブゲルから 23%放出）が生ずる結果となり得た。代替実施形態では、2%絹ゲル中のより高い充填濃度（10%）によって、in v i t r o でより大きい全放出が生じて、最初の 10 日にわたって 70 ~ 80% が放出され、および継時的により長い持続放出（第 30 日から第 60 日まで 約  $100\text{ng}/\text{日}$  10

10

20

30

40

50

) が生ずる結果となり得た。90日に近づくと、放出速度はng / 日レベルに降下した。製剤条件に依存して、初期バースト放出は、3から63%の範囲であり、およそ30日のin vitro放出での放出速度は、0から80ng / 日の範囲であった。

### 【0211】

**抗VEGF剤充填絹マイクロ / ナノ球体**：異なる絹マイクロ / ナノ球体を当該技術分野において公知の任意の方法によって生成することができる。1つの実施形態では、ポリビニルアルコール(PVA)相分離を用いて、抗VEGF剤充填絹マイクロ / ナノ球体を生成した。簡単に言うと、(a) 絹水溶液をPVA水溶液と混合する工程；(b) 溶液混合物を乾燥させて、例えばフィルムを形成する工程；(c) 乾燥固体状態の絹 / PVAブレンドを水に溶解する工程；および(d) 例えば遠心分離により残留PVAを除去することによりPVAの少なくとも一部分を除去する工程によって、抗VEGF剤充填絹マイクロ / ナノ球体を生成することができる。絹マイクロ球体の生成のためのPVA相分離方法のさらなる詳細については、例えば国際公開第2011/041395号パンフレットを参照されたい(この内容は参照により本明細書に援用されている)。抗VEGF剤の前充填(球体形成前の絹と抗VEGF剤、例えばベバシズマブの混合)から抗VEGF剤の後充填(形成後の抗VEGF剤、例えばベバシズマブの球体への充填)まで、異なる抗VEGF剤(例えば、ベバシズマブ)充填条件を利用した。例えば、球体を所望の体積の抗VEGF剤(例えば、ベバシズマブ)溶液(約0.1から約25%)に懸濁させ、その後、直接凍結乾燥させて最終充填とすることによって、球体を後充填した。一部の実施形態では、球体を抗VEGF溶液中で(例えば、約0.5～約2時間)インキュベートした後、抗VEGF溶液および球体を、例えば遠心濾過ユニットを使用して濃縮し、再び(例えば、約0.5～約2時間)インキュベートし、記載したとおりこのプロセスを反復した後、凍結乾燥させて最終球体製剤を生じさせることによって、球体を後充填した。前充填法と後充填法を併用して、球体を調製することもできる。単なる例として、例えばストックベバシズマブ(25mg / mL)または濃縮ベバシズマブ(約200mg / mL)のいずれかを使用して、0.014mgベバシズマブ / mg絹から0.553mgベバシズマブ / mg絹の範囲の最終充填量で、ベバシズマブ充填を行った。球体製剤は、一般に、3～4日以内に薬物の60～100%を放出する、バースト放出動態を呈示した。絹 / PVAブレンド比は、約1/6から約1/2の範囲であり得た。1つの実施形態において、絹 / PVAブレンド比は、典型的に約1/4であり、成分濃度は、典型的に、約5%絹および約5%PVAであった。絹 / PVAブレンド比を1/2まで増加させると、絹マイクロ球体のあまり均質でないサイズ分布が生ずる結果となり得るが、かかる絹 / PVAブレンド比は、薬物放出動態に対して有意な影響を及ぼさなかった。バースト放出動態を、例えば絹溶液のPVA溶液に対する比を変えることによって調整することができる。一部の実施形態では、濃縮抗VEGF剤(例えば、ベバシズマブ)を使用して、前、後および前 / 後充填絹球体を製剤化した。これらの実施形態において、ベバシズマブ充填絹球体は、最初の3日間におよそ1.4mg / 日 / 10mgの球体のin vitro放出および10～14日間に(3～5μg / 日)の濃度と3～4週までに全放出を呈示した。抗VEGF剤の製剤条件および/または分子サイズに依存して、例えばベバシズマブの初期バースト放出は6～100%の範囲であり、放出速度は、およそ30日のin vitro放出期間にわたって、約0から約1000μg / 日、または約0から約100μg / 日、または約0から約400ng / 日の範囲であった。

### 【0212】

**絹ゲル中の抗VEGF剤充填絹マイクロ / ナノ球体**：抗VEGF剤(例えば、ベバシズマブ)を充填したPVAナノ球体を絹ヒドロゲルに混入した。絹足場に埋め込まれた抗生物質充填絹マイクロ球体の生成に関するさらなる詳細については、例えば国際公開第2010/141133号パンフレット(この内容は参照により本明細書に援用されている)を参照されたい。ナノ球体製剤は、ベバシズマブが前、後、および前 / 後充填されたものを含んだが、絹ヒドロゲルは、例えば1または0.5%絹のいずれかであり、それぞれ2%または2.3%抗VEGF剤(例えば、ベバシズマブ)が充填されていた。ベバシズマ

10

20

30

40

50

10 プ充填マイクロ球体を、絹（例えば、約 6 ~ 約 8 %）およびベバシズマブ（例えば、約 2 . 5 %）から、おおよそ 1 / 4 ( w / w ) ベバシズマブ / 絹比で調製した後、絹ヒドロゲル（例えば、約 1 または約 0 . 5 % 絹）に埋め込んだ。理論により拘束されることを望まないが、一般に、高濃度絹ゲルのほう（例えば、1 % 対 0 . 5 % 絹）全放出率を低減させた（例えば、第 3 2 日にて、約 5 0 ~ 8 0 % ( 1 % 絹 ) 対約 6 0 ~ 1 0 0 % ( 0 . 5 % 絹 ) ）が、例えば、マイクロ球体形成前に抗 V E G F 剤を絹溶液に混入し、マイクロ球体形成後に形成されたマクロ粒子に抗 V E G F 剤をさらに充填することによる、より大量の抗 V E G F 剤（例えば、ベバシズマブ）が充填された絹マイクロ球体（本明細書では「前 / 後充填球体」と命名する）の添加によって全放出が増進された。一部の実施形態において、ベバシズマブ充填絹ヒドロゲル中のベバシズマブ充填マイクロ球体（例えば、2 . 5 % ベバシズマブと、1 / 4 の比率で P V A とブレンドされた 6 ~ 8 % 絹とから調製された、約 5 % ベバシズマブ / 絹および 5 % P V A の成分濃度を有する、おおよそ 1 / 4 比 ( w / w ) ベバシズマブ / 絹）（例えば、1 % 絹ヒドロゲル中の約 1 % ベバシズマブ）は、最初の 7 日間におおよそ 2 0 0 ~ 4 5 0  $\mu\text{g}$  / 日 / 1 0 0  $\mu\text{L}$  の in vitro 放出、1 4 日までの間に 1 0 ~ 2 0  $\mu\text{g}$  / 日の濃度を呈示し、および 1 % 絹 / 3 % ベバシズマブ製剤（ベバシズマブ充填ゲル + 前 / 後充填球体）については 1 ヶ月までに全放出を呈示した。抗 V E G F 剤の製剤条件および / または分子サイズに依存して、例えばベバシズマブの初期バースト放出は 2 1 ~ 5 0 % の範囲であり、放出速度は、おおよそ 3 0 日の in vitro 放出期間にわたって、約 0 から約 1 0 0 0  $\mu\text{g}$  / 日、または約 0 から約 1 0 0  $\mu\text{g}$  / 日、または約 0 から約 1 0 0 n g / 日の範囲であった。

#### 【 0 2 1 3 】

治療薬充填ゲルまたはゲル様粒子：一部の実施形態では、治療薬充填ゲルまたはゲル様粒子を絹ヒドロゲルから生成することができる。絹ヒドロゲルを当該技術分野において公知の任意の方法によって生成することができる。1つの実施形態では、絹ヒドロゲルを調製するために、おおよそ 8 重量 % からおおよそ 3 0 重量 % の絹濃度で絹フィブロインの再生水溶液を、治療薬を含有する水溶液または水性分散液と混合して、0 . 1 から 1 0 0 0 の間の絹対治療薬質量比を得た。絹 - 治療薬混合物を、絹 - 薬物溶液濃度および溶液体積に依存する音波処理力および継続期間で Branson Sonifier ( Branson Ultrasonics Corp. 、コネチカット州ダンベリー ) を使用して音波処理した。例えば、X . , Wang 、 J . , Kluge 、 G . , Leisk 、 D . L . , Kaplan . Sonication control of silk gelation for cell delivery systems . Biomaterials , 2 0 0 8 ; 2 9 : 1 0 5 4 - 1 0 6 4 および国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 0 8 6 1 号パンフレットにおける、絹ヒドロゲル調製に関するさらなる詳細を参照されたい。音波処理済み絹 - 薬物溶液（またはゾル）をヒドロゲル化が完了するまで所望の継続期間（数時間から数週間） 3 7 でインキュベートした。

#### 【 0 2 1 4 】

当該技術分野において公知の任意の方法、例えば切断または破碎を用いて、音波処理済み絹 - 治療薬ヒドロゲルをマイクロメートルサイズのヒドロゲル粒子、またはマイクロゲルに調製した。1つの実施形態では、所望の孔径を有する目盛付きの一連の金属ふるい（ステンレス鋼不織ワイヤークロス、McMaster - Carr 、 3 0  $\mu\text{m}$  から数ミリメートルの範囲の孔径）を使用して、音波処理済み絹 - 治療薬ヒドロゲルをマイクロメートルサイズのヒドロゲル粒子に調製した。スパチュラを使用して、ヒドロゲルをこの一連の金属ふるいに押し通してプラスチックペトリ皿へ入れ、マイクロゲルを形成した。必要に応じて、ヒドロゲルを、所望のマイクロゲルサイズ分布が得られるまで、より細かいメッシュサイズを有する金属ふるいに繰り返し押し通した。

#### 【 0 2 1 5 】

本明細書および実施例において特定したすべての特許および他の出版物は、あらゆる目的のために参照により本明細書に明確に援用されている。これらの出版物は、本願の出願日より前のそれらの開示について単に提供したものである。この点に関して、先行発明の

ためまたは任意の他の理由でかかる開示に先行する権利が本発明者らにはないと認めるものと解釈すべきものは何もない。これらの文書の日付についての声明または内容についての表示はすべて、本出願人に入手可能な情報に基づくものであり、これらの文書の日付または内容の正確さについてのいかなる承認を構成するものではない。

【図 1】

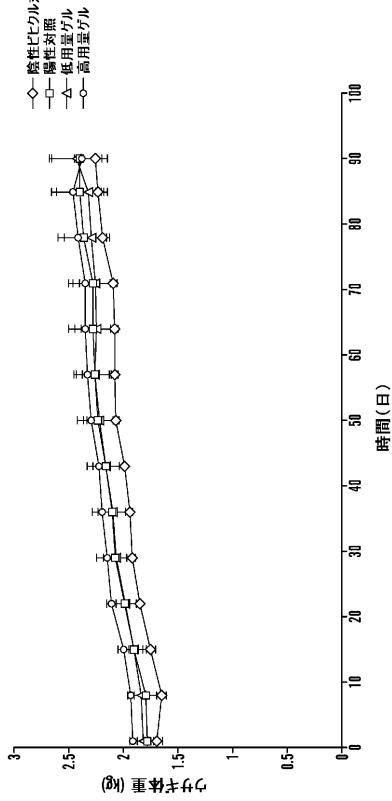


FIG. 1

【図 2】

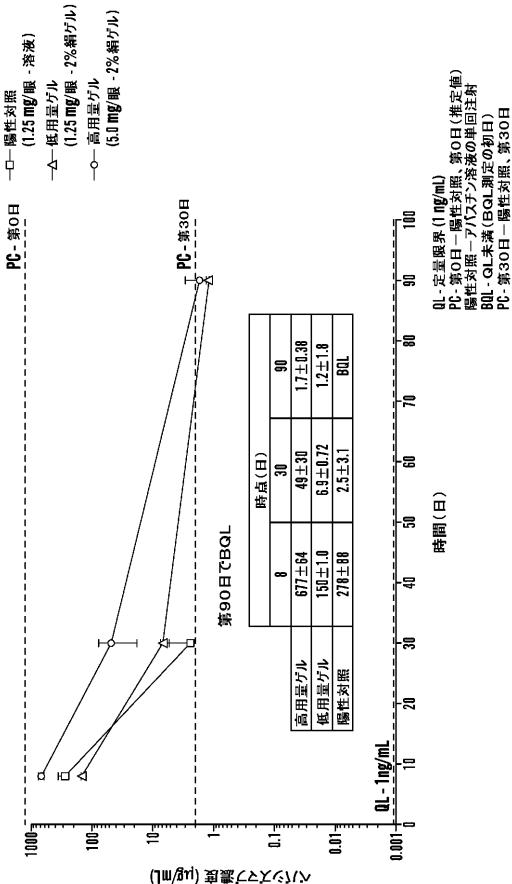
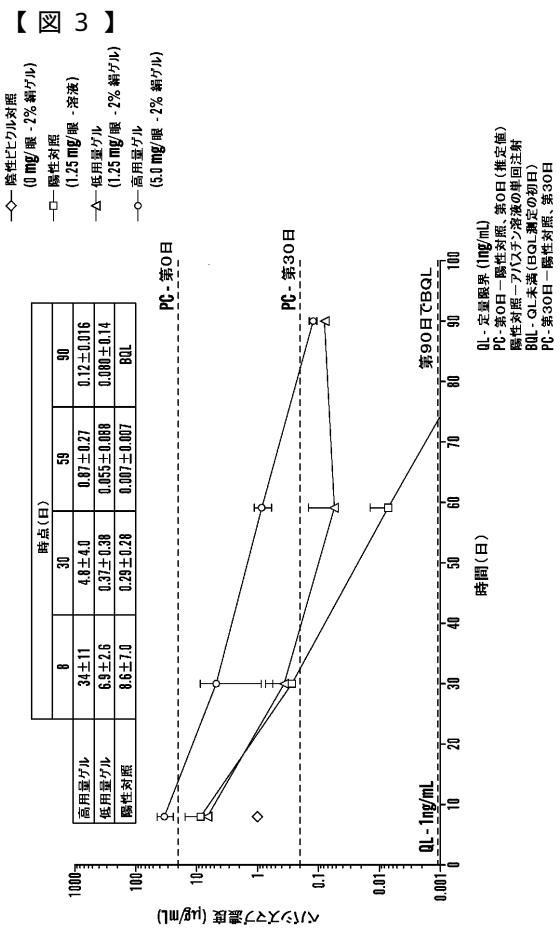
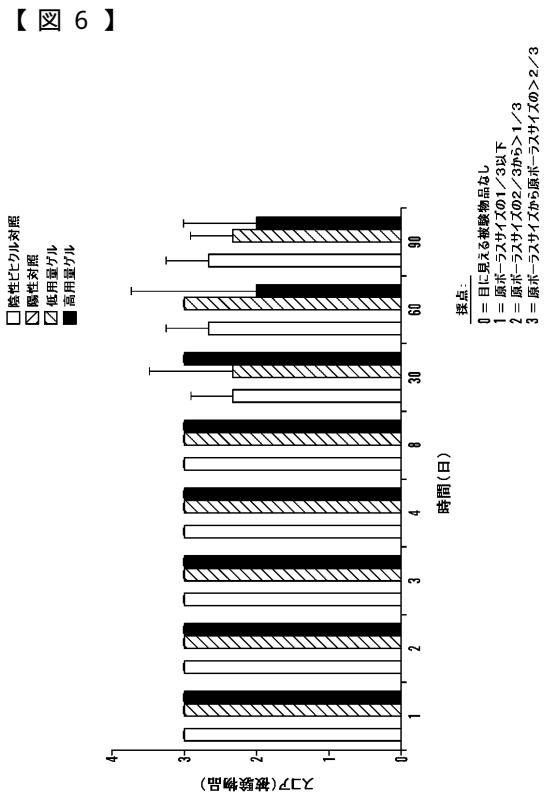
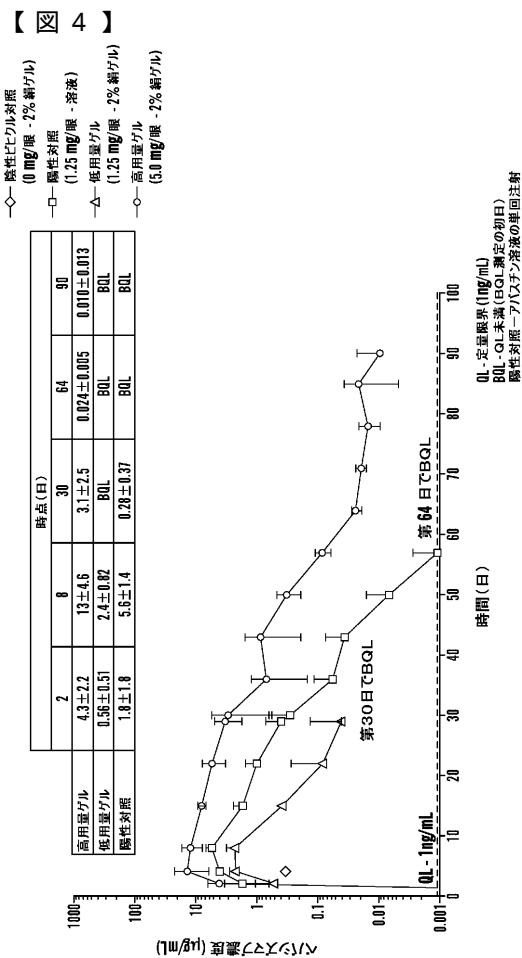
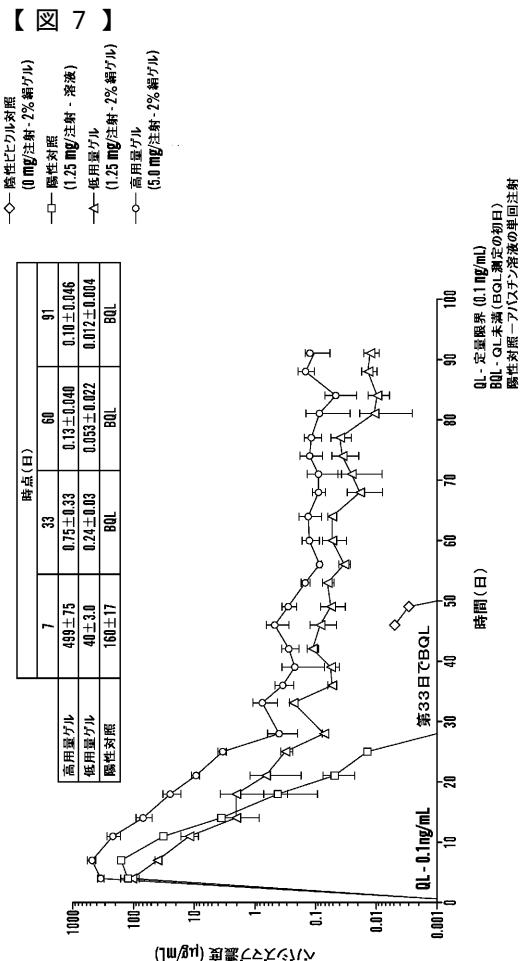
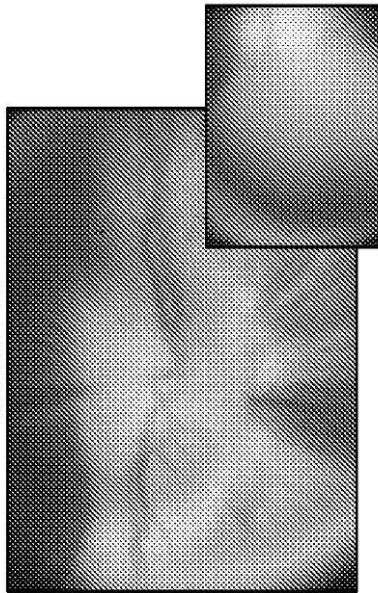


FIG. 2

**FIG. 3****FIG. 6****FIG. 4****FIG. 7**

【図 5 A】

陰性ビクル対照：  
被験眼(右)  
対照眼(左)



陽性対照：  
被験眼(右)  
対照眼(左)

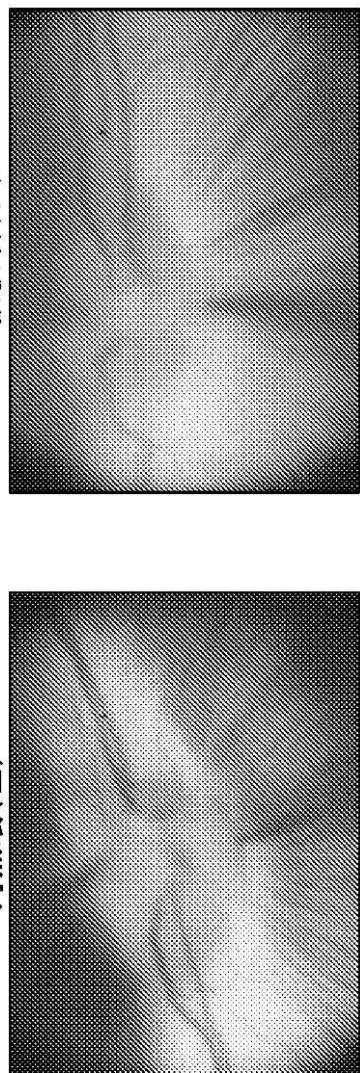
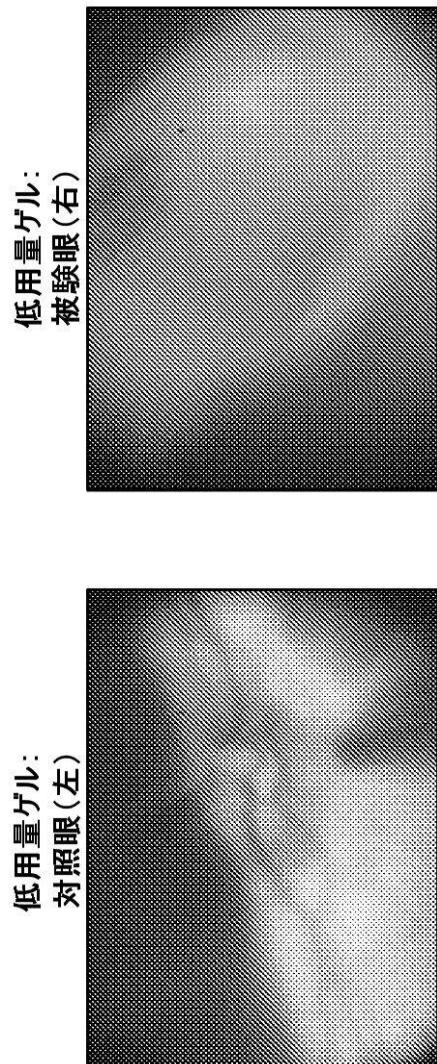
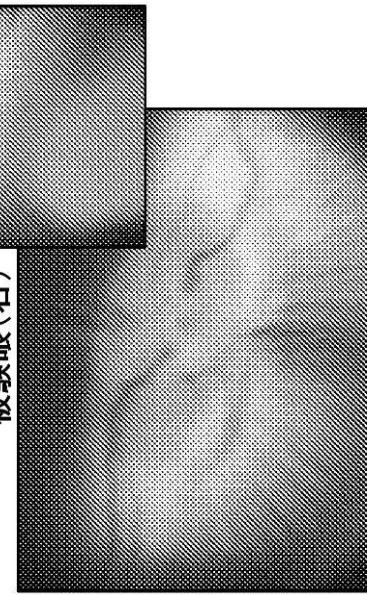


FIG. 5A

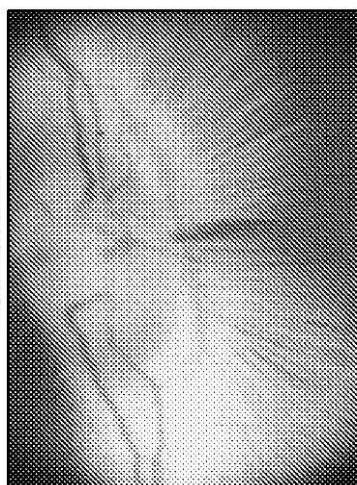
【図 5 B】



高用量ゲル:  
被験眼(右)



高用量ゲル:  
対照眼(左)



**FIG. 5B**

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2013/027465
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (see extra sheet)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC <b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61K 47/42, 45/00, 9/14, 9/52, 9/64, 31/00, 31/192-31/56, 39/395, A61L 31/16, A61M 31/00, 5/00, G02C 7/04, A61P 27/02, A61F 9/00, 2/00, B82B 1/00, 3/00</b> Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO internal), USPTO, PAJ, Esp@cenet, Information Retrieval System of FIPS ( <a href="http://www.fips.ru">http://www.fips.ru</a> )		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0111031 A1 (GUANG-LIANG JIANG et al.) 12.05.2011, [0006], [0015]-[0016], [0020], [0034], [0160]-[0164], [0196]-[0198], [0200], [0204]-[0205], [0210], [0212], [0215]-[0217], claims 16-19	1-2, 4-7, 15-29, 32-35, 41, 50-53, 57-65, 67, 70, 78-89, 97-99 8-14, 30-31, 42-49, 54-56, 66, 68-69, 71- 77, 90-96, 100 101-115
Y		
A		
X	SU 1505542 A1 (A. I. IGOLKIN) 07.09.1989, abstract, fig.1	32, 38
X	US 2003/0060763 A1 (PHILIP LESLIE PENFOLD et al.) 27.03.2003, abstract, [0039]	32-36
Y	abstract, [0037], [0039], [0041], claims 8-9, 14-15	45, 66
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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		
Date of the actual completion of the international search  24 April 2013 (24.04.2013)	Date of mailing of the international search report  06 June 2013 (06.06.2013)	
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1  Facsimile No. +7 (499) 243-33-37	Authorized officer  I. Agapitova  Telephone No. (499) 240-25-91	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2013/027465
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012/0039980 A1 (ANGIODEVICE INTERNATIONAL GMBH) 16.02.2012, [0002], [0026], [0282]-[0285], [0287], [0297]-[0298], [0550], [0566]-[0567], [0558], [0603]	8-14, 55-56, 71-77
A		101-115
Y	US 2004/0127472 A1 (JANICE A. JERDAN et al.) 01.07.2004, fig. 3, 5, abstract, [0002], [0033], claims 1-13	3, 30-31, 54, 68-69, 96, 100
Y	LAI TY et al. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Retina, 2009, Jun;29(6):750-6, [online] [retrieved on 2013-04-23]. Retrieved from the PubMed, PMID: 19357555, abstract	8-12, 54-56, 59, 90-92, 98-99
Y	US 2011/0206773 A1 (YALE UNIVERSITY et al) 25.08.2011, claims 28-31	42-49
Y	US 2007/0026043 A1 (ANGIOTECH INTERNATIONAL AG) 01.02.2007, [0010], [0165], [0222]	47
X	Kim Thurier. Silk Microneedles Deliver Controlled-Release Drugs Painlessly. K Tsioris et al, Adv. Funct. Mater., 21 December 2011 [online] [retrieved on 2013-04-28]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://www.now.tufts.edu/news-releases/silk-microneedles-deliver-drugs-painlessly">http://www.now.tufts.edu/news-releases/silk-microneedles-deliver-drugs-painlessly</a> >	39-40
X	WO 2011129461 A1 (R-TECH UENO, LTD.) 20.10.2011, abstract [online] [retrieved on 2013-05-06]. Retrieved from: DWPI	32, 37, 41

<p><b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b> Classification of subject matter</p> <p><i>A61K 47/42 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01) A61K 9/52 (2006.01) A61K 9/64 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01) A61M 31/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01) A61F 9/00 (2006.01) G02C 7/04 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61M 5/00 (2006.01) B82B 1/00 (2006.01)</i></p>	<p>International application No.</p> <p>PCT/US 2013/027465</p>
---	--

## 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 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72) 発明者 ラベット, マイケル エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01960, ピーボディー, ポール アベニュー 5

(72) 発明者 ワン, シャオチン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチエスター, ジョージ ロード 6  
3

(72) 発明者 ユセル, トゥナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, ゴーラム ロード 23

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA31 AA71 AA94 BB24 BB32 CC10 EE23 EE24 EE31

EE41 FF31 FF32

4C084 AA19 MA02 MA28 MA32 MA43 MA44 MA58 MA67 NA12 ZA33

ZC75

4C085 AA14 EE01 EE03 GG10