

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4837861号
(P4837861)

(45) 発行日 平成23年12月14日(2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日(2011.10.7)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/00	(2006.01) A 61 K 9/00
A 61 F 9/007	(2006.01) A 61 F 9/00 550
A 61 K 31/573	(2006.01) A 61 K 31/573
A 61 K 31/445	(2006.01) A 61 K 31/445
A 61 P 27/02	(2006.01) A 61 P 27/02

請求項の数 13 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2001-531069 (P2001-531069)
(86) (22) 出願日	平成12年9月12日 (2000.9.12)
(65) 公表番号	特表2003-515528 (P2003-515528A)
(43) 公表日	平成15年5月7日 (2003.5.7)
(86) 國際出願番号	PCT/US2000/024983
(87) 國際公開番号	W02001/028472
(87) 國際公開日	平成13年4月26日 (2001.4.26)
審査請求日	平成19年9月4日 (2007.9.4)
(31) 優先権主張番号	60/160,673
(32) 優先日	平成11年10月21日 (1999.10.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	501449322 アルコン, インコーゴレイティド スイス国, フネンベルク, ボシュ 69
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(74) 代理人	100081330 弁理士 樋口 外治
(72) 発明者	ヤーコビ, ヨセフ アメリカ合衆国, テキサス 76132, フォートワース, スプリングバレー ウェイ 6805

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドラッグデリバリ製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

本体及び内核を有する眼科用ドラッグデリバリ製剤であつて、前記本体は、彎曲し、かつ概ね矩形である立体的形状を有するとともに、人間の眼の強膜との接触を容易にする曲率半径を備えた強膜状表面と、第2の曲率半径を備えるとともに、基端部の直近にある第1のテープ付表面、及び末端部の直近にある第2のテープ付表面を有する眼窩状表面と、前記強膜状表面に向かた開口部を有する窪みと、を備え、前記内核は、前記窪みに配置されるとともに前記開口部を通過可能な医薬活性剤を有し、

前記本体の立体的形状、前記強膜状表面及び前記眼窩状表面は、前記強膜の外表面上であつて前記眼のテノン鞘の下方へ前記製剤が配置されるように構成されるドラッグデリバリ製剤。

【請求項2】

前記内核が前記眼の黄斑部の直近に配置されるように、前記本体の立体的形状、前記強膜状表面及び前記眼窩状表面が、前記製剤を、前記強膜の外表面上であつて前記眼のテノン鞘の下方へ配置するように構成される請求項1に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項3】

前記内核が前記眼の前記黄斑部の概ね上方に配置されるように、前記本体の立体的形状、前記強膜状表面及び前記眼窩状表面が、前記製剤を、前記強膜の外表面上であつて前記

眼のテノン鞘の下方へ配置するように構成される請求項 2 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 4】

前記内核は錠剤である請求項 1 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 5】

前記本体の少なくとも一部は弾性材料から作製され、前記弾性材料及び前記窪みが協働して前記錠剤を前記窪み内に摩擦により固定する請求項 4 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 6】

前記錠剤は、制御された速度で生体内分解して医薬活性剤を放出するように構成される請求項 4 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。 10

【請求項 7】

前記内核はヒドロゲルである請求項 1 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 8】

前記ヒドロゲルは、制御された速度で生体内分解して医薬活性剤を放出するように構成される請求項 7 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 9】

前記ヒドロゲルは、医薬活性剤を放出しながら制御された速度で生体内分解するように構成される請求項 7 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 10】

前記開口部の直近で前記本体から伸びる保持部材をさらに有し、前記保持部材は前記内核を前記窪み内に保持する請求項 1 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。 20

【請求項 11】

前記保持部材は、前記開口部の周りに配置されるリムを有する請求項 10 に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【請求項 12】

前記医薬活性剤は、4, 9(11)-ブレグナジエン-17, 21-ジオール-3, 20-ジオン及び4, 9(11)-ブレグナジエン-17, 21-ジオール-3, 20-ジオン-21-アセテートからなるグループから選択された化合物を有する請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。 30

【請求項 13】

前記医薬活性剤はエリプロディルを有する請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の眼科用ドラッグデリバリ製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、1999年10月21日に出願された米国仮出願 60/160,673 号の優先権主張を伴うものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、広くは、医薬活性剤を身体組織に限局的に投与するための、生体適合性のある体内埋植物に関する。さらに詳細には、限定的な方法によってではなく、医薬活性剤を眼の後方部分に限局的に投与するための、生体適合性のある体内埋植物に関する。 40

【0003】

関連技術の説明

眼の後方部分のいくつかの疾病及び容態は、視覚を奪う恐れがある。加齢黄斑変性 (ARMD)、脈絡膜血管新生 (CNV)、網膜症 (すなわち糖尿病性網膜症、硝子網膜症)、網膜炎 (すなわち細胞拡大ウイルス (CMV) 性網膜炎)、ブドウ膜炎、黄斑浮腫及び緑内障がいくつかの例である。

【0004】

加齢黄斑変性 (ARMD) は、高齢者の視覚消失の主因である。ARMD は視野の中央部 50

に波及して曇りを生じさせ、読書、眼球移動及び他の細かい動作を困難若しくは不可能にする。毎年約200,000のARMDの新たな症例が合衆国内だけで発生している。現在の推計では、75歳以上の人口の約40%、そして60歳以上の人口の約20%が、ある程度の黄斑変性を患っていることが明らかになっている。視覚消失を最も惹起しやすい種類のARMDは、「湿性」のARMDである。湿性のARMDにおいては、新たに形成された脈絡膜の血管（脈絡膜の血管新生（CNV））が、液体を漏出して、網膜に進行性の障害を発生させる原因となる。

【0005】

ARMDにおけるCNVという特殊な例の場合は、現今は（a）光凝固法及び（b）抗血管新生剤の使用という2つの主な治療方法が開発されている。しかし光凝固法は、網膜に有害となる場合があり、CNVが中心窩に近いときは実用的でない。さらに光凝固法は、しばしば長期に渡る再発性CNVに至る。また、経口又は非経口（眼に対してではない）の抗血管新生化合物の投与もARMDの全身性治療として試験されている。しかしながら、全身性治療は薬物特有の代謝性による制限があるため、通常は眼に対してやや低い治療薬物濃度が与えられる。従って眼球内の効果的な薬物濃度を得るためにには、受容不可能なほど多量の投与又は通常量の反復的な投与が必要である。これらの化合物を眼周囲へ注入すると、すぐに流出して、眼球の血管系及び軟組織を経由して全身へ循環し、眼から枯渇してしまうことがしばしばある。眼球内への反復的な注入は、網膜剥離や内眼球炎のような深刻な合併症に至らしめることがあり、しばしば視覚消失させる。

【0006】

上述の治疗方法に関する合併症を防止し、かつ眼のよりよい治療方法を提供するため、研究者らは、抗血管新生化合物を眼に限局的に投与することを目的とした種々の体内埋植物を提案してきた。Wongの米国特許5,824,072号において、医薬活性剤を内部に具備した非生分解性ポリマーの体内埋植物が開示されている。医薬活性剤は、体内埋植物が有するポリマー製の本体を通じて、目標の組織へ拡散する。医薬活性剤は、黄斑変性及び糖尿病性網膜症を治療するための薬物を含むことができる。体内埋植物は、実質的に涙液の中に、無血管領域を覆うように眼の外表面上に配置されるとともに、無血管領域を覆うように強膜性被膜の上又は内部に、毛様体扁平部又は外科的に作られた無血管部分のような無血管領域を覆うように脈絡膜上の間隙の内部に、又は硝子体と直接接触するように、結膜又は強膜内に固定されることもできる。

【0007】

Gwon等の米国特許5,476,511号において、眼の結膜の下に位置するポリマー製の体内埋植物が開示されている。その体内埋植物は、ARMDを治療するための抗血管新生剤及び網膜症、網膜炎及びCMV網膜炎の治療薬の投与に使用することができる。医薬活性剤は、体内埋植物が有するポリマー製の本体を通じて拡散する。

【0008】

Ashtron等の米国特許5,773,019号において、抗血管新生ステロイド剤及びシクロスボリンのようなブドウ膜炎の治療薬を含むいくつかの薬物を投与するための、非生分解性ポリマー製の体内埋植物が開示されている。また、医薬活性剤は、体内埋植物が有するポリマー製の本体を通じて拡散する。

【0009】

上述した全ての体内埋植物は、医薬活性剤がポリマー製の本体（成形製剤）又はポリマー製の膜（貯蔵製剤）を通じて治療を必要とする部位に制御されながら拡散するように、慎重な設計及び作製を必要とする。これらの製剤からの薬物の放出は、成形品又は膜それぞれの空隙率及び拡散特性に依存する。これらのパラメーターは、それらの製剤に使用される各薬物成分に正確に適合したものでなければならない。その結果、通常はこれらの要求はそのような体内埋植物の複雑性と費用を高めることになる。

【0010】

Peymanの米国特許5,824,073号において、眼の中に配置するための、窪みを付与するインデンターが開示されている。このインデンターは、眼の黄斑領域を覆う強

10

20

30

40

50

膜に対して、窪みを付与又は押圧する隆起部分を有している。この特許は、そのような圧力が、脈絡膜の充血及び網膜下血管新生膜を通る血液の流れを低減し、出血及び網膜下液の蓄積を低減することを開示している。

【0011】

従って、生体適合性のある体内埋植物の分野において、安全に、効果的に、速度制御しながら、広範な種類の医薬活性剤を全身の組織に限局的に投与できる、外科的に体内埋植可能なドラッグデリバリ製剤が必要とされる。そのような製剤を埋植する外科的処置は、安全で、簡単で、迅速かつ外来患者への埋植が実行可能であるべきである。理想的には、そのような製剤は、作製に関して容易かつ経済的であるべきである。さらに、そのような体内埋植物は、広範な種類の医薬活性剤を投与できるその融通性と能力により、疾患者や実験動物の特異な身体的容態を創出する様々な治療薬を投与する臨床研究に使用することができるべきである。眼病用薬物投与という特殊な分野では、医薬活性剤を眼の後方部分に限局的に投与して A R M D 、 C N V 、網膜症、網膜炎、ブドウ膜炎、黄斑浮腫及び緑内障と闘うために、そのような体内埋植可能なドラッグデリバリ製剤が特に必要とされる。10

【0012】

発明の概要

本発明の一つの態様は、目標組織の直近に位置するための内表面と、その内表面に向けた開口部を有する窪みとを有する本体を具備するドラッグデリバリ製剤を含む。医薬活性剤を有する内核は、前記窪みに配置される。

【0013】

他の態様において、本発明は、医薬活性剤を体内の目標組織に投与する方法を有する。ドラッグデリバリ製剤が提供される。ドラッグデリバリ製剤は、内表面及びその内表面に向けた開口部を有する窪みを備える本体と、その窪みに配置されて医薬活性剤を有する内核とを具備する。製剤は身体内部に配置されるため、医薬活性剤は、開口部を通じて目標組織と連通する。20

【0014】

さらなる態様において、本発明は、強膜の直近に置かれる強膜状表面と、その強膜状表面に向けた開口部を有する窪み又は空洞とを有する本体を具備する眼病用ドラッグデリバリ製剤を有する。医薬活性剤を収納する内核は、前記窪みに配置される。

【0015】

さらなる態様において、本発明は、医薬活性剤を、強膜を有する眼に投与する方法を有する。ドラッグデリバリ製剤が提供される。ドラッグデリバリ製剤は、強膜状表面及びその強膜状表面に向けた開口部を有する窪みを備えた本体と、その窪みに配置されて医薬活性剤を有する内核とを具備する。製剤は眼の内部に配置されるため、医薬活性剤は、開口部を通じて強膜と連通する。30

【0016】

さらなる態様において、本発明は、医薬活性剤を、強膜、テノン鞘及び黄斑部を有する眼に投与する方法を有する。医薬活性剤を内部に配置する本体を具備するドラッグデリバリ製剤が提供される。製剤は、強膜の外表面上で、テノン鞘の下方かつ黄斑部の直近に配置される。40

【0017】

本発明のより完全な理解のため、さらにその目的と長所について、関連する添付図面を参照して以下の説明を行う。

【0018】

好適な実施形態の詳細な説明

異なる図面間の同一及び対応する部分には同一符号を使用して、図1～図7の図面を参照することにより、本発明の好適な実施形態及びその長所が最もよく理解されるであろう。

【0019】

図1は、本発明の好適な実施形態によるドラッグデリバリ製剤10の概要を示している。製剤10は、医薬活性剤の身体組織への限局的な投与が要求される全ての場合に使用でき50

る。例えば製剤 10 は、眼、耳、鼻、咽頭、皮膚、皮下組織又は硬骨の医学的障害の治療に使用できる。製剤 10 は、人間又は動物に使用可能である。

【 0 0 2 0 】

通常、製剤 10 は、内表面 14 及び外表面 16 を有する本体 12 を具備する。図 1 に示すように、本体 12 は、基端部 18 と末端部 20 とを備えた概ね矩形の立体的形状を有する。本体 12 は、患者の体内の目標組織の直近に配置されるために、内表面 14 を備える他のいかなる形状をも有することができる。例として、本体 12 は円筒形、卵形、正方形又は他の多角形の立体的形状を有することができる。

【 0 0 2 1 】

本体 12 は、内表面 14 に向けた開口部 24 を有する窪み又は空洞 22 を備える。内核 26 は、窪み 22 に配置されることが好ましい。内核 26 は、1 以上の医薬活性剤を含む錠剤であることが好ましい。内核 26 は、1 以上の医薬活性剤を内部に含む一般的なヒドロゲルを選択的に有してもよい。保持部材 28 は、開口部 24 の直近に位置することができる。保持部材 28 は、内核 26 が窪み 22 の外部へ落下することを防止する。内核 26 が円筒形の錠剤である場合は、保持部材 28 は、錠剤 26 の直径より僅かに小さい直径を有する開口部 24 の円周を取囲むように配置される連続的なリム又はリップであることが好ましい。保持部材 28 は、本体 12 から開口部 24 の内部へ伸びる 1 以上の部材を選択的に有してもよい。図 1 には示されていないが、内核 26 は、1 以上の医薬活性剤を含む懸濁剤、溶剤、粉剤又はそれらの合剤を選択的に有することができる。この具体例においては、内表面 14 は開口部 24 が無い形状に形成されており、懸濁剤、溶剤、粉剤又は合剤は、内核 26 の下方にある内表面 14 の比較的薄い部分を通じて拡散する。さらに選択的に、製剤 10 は窪み 22 又は内核 26 が無い形状に形成することもでき、懸濁剤、溶剤、粉剤又は合剤の形態の医薬活性剤が製剤 10 の本体 12 を通じて分散する。この具体例においては、医薬活性剤は、本体 12 を通じて目標組織内部へ拡散する。

【 0 0 2 2 】

製剤 10 の形状により、内核 26 が有する医薬活性剤と内表面 14 の下にある組織との間の物質移動は最大限に増加する。内表面 14 は、目標の組織に物理的に接觸することができる。例として、目標組織が概ね平坦な表面を有する場合は、製剤 10 は医薬活性剤の投与に適するであろう。もう一つの例として、目標組織が概ね凸形の表面を有する場合は、そのような目標表面と係合するよう設計された概ね凹形の内表面 14 a を有する、図 2 に示すような製剤 10 a が利用できる。基端部 18 a の角部 30 及び末端部 20 a の角部 32 は、面取り及び丸め加工の少なくとも一方がなされており、製剤 10 a の外科的配置を容易にして患者の快適さを最大限に高める。保持部材 28 は、内核 26 の表面 26 a を目標組織に極めて直近に配置するために、内核 26 の保持に必要とされる最小の厚さに設計されることが好ましい。図 1 又は図 2 には示されていないが、内核 26 は、表面 26 a が目標組織に物理的に接觸するように形成することができる。

【 0 0 2 3 】

製剤 10 又は 10 a は、患者の体内に選択的に位置することができるため、内表面 14 又は 14 a は目標組織の直近に配置されることがある。この場合、内表面 14 又は 14 a は、内表面 14 又は 14 a と目標組織との間に位置する中間の組織に物理的に接觸する。内核 26 が有する医薬活性剤は、開口部 24 及びその中間組織を通じて目標組織と連通される。

【 0 0 2 4 】

再び図 1 を参照すると、本体 12 は、生体適合性及び非生分解性を備える材料を有することが好ましい。さらに好ましくは、本体 12 は生体適合性及び非生分解性を備える重合組成物を有する。前記重合組成物は、ホモポリマー、コポリマー、直鎖型、枝分れ型、架橋型又はブレンド型が使用可能である。前記重合組成物に使用できるポリマーの例としては、シリコン、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアセテート、ポリ乳酸、ナイロン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、セルロース、酢酸セルロース、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - グリコール酸重合体、セルロースエステル、ポリエーテルスルホン、ポリアク

10

20

30

40

50

リレート、これらの誘導体及びそれらの組合せがある。使用に適した軟質のポリアクリレートの例が、ここに全体を引用する米国特許 5,403,901 号にさらに十分に開示されている。前記の重合組成物は、シリコンを含むことが最も好ましい。もちろん、前記の重合組成物は、空隙率、屈曲性、浸透性、剛性、硬度及び平滑性を含む物理的性質に対して、影響を与えるが制限はしない他の一般的な材料も含むことができる。これらの物理的性質のいずれかに影響を与える典型的な材料は、一般的な可塑剤、充填剤及び潤滑剤を含む。前記の重合組成物は、毒性、疎水性及び本体 12 と内核 26 との相互作用を含む化学的性質に対して、影響を与えるが制限はしない他の一般的な材料も含むことができる。本体 12 は、内核 26 が有する医薬活性剤に対し非浸透性であることが好ましい。本体 12 が一般的な弾性のある重合組成物から作製されているときは、窪み 22 の直径は内核 26 の直径より僅かに小さくできる。この摩擦による嵌合により、窪み 22 内部に内核 26 が固定される。この具体例において本体 12 は、もし要求があれば、保持部材 28 が無い形状に形成できる。

【 0025 】

内核 26 は、目標組織への限局的な投与に適する医薬活性剤を有することができる。例えば、内核 26 に適した医薬活性剤は、抗生物質、抗ウイルス剤及び抗真菌剤を非限定的に含む抗感染薬と、抗アレルギー剤及び肥満細胞安定剤と、ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症剤と、抗感染薬と抗炎症剤の合剤と、充血除去剤と、アドレナリン作動薬、 - アドレナリン遮断薬、 - アドレナリン作動薬、副交感神経作動薬、コリンエステラーゼ阻害剤、炭酸脱水酵素阻害剤及びプロスタグランジンを非限定的に含む抗緑内障薬と、抗緑内障薬の合剤と、抗酸化剤と、栄養補給剤と、非ステロイド系抗炎症剤を非限定的に含む囊胞状黄斑浮腫治療薬と、血管新生阻害剤及び栄養補給剤を非限定的に含む A R M D 治療薬と、ヘルペス感染症及び C M V 眼球感染症の治療薬と、抗代謝剤及び血栓溶解剤を非限定的に含む増殖性硝子網膜症治療薬と、増殖因子を非限定的に含む創傷調整剤と、抗代謝剤と、エリプロディルを非限定的に含む神経保護薬と、A R M D 、C N V 、網膜症、網膜炎、ブドウ膜炎、黄斑浮腫及び緑内障を非限定的に含む眼の後方部分の疾病又は容態の治療薬である抗血管新生ステロイド剤とがある。そのような抗血管新生ステロイド剤は、ここに全体を引用する米国特許 5,679,666 号及び 5,770,592 号にさらに十分に開示されている。そのような抗血管新生ステロイド剤の好適例の 1 つは、4,9(11) - プレグナジエン - 17 , 21 - ジオール - 3 , 20 - ジオン及び 4,9(11) - プレグナジエン - 17 , 21 - ジオール - 3 , 20 - ジオン - 21 - アセテートを含む。内核 26 はまた、活性剤又は薬物中心部が有する安定性、溶解性、浸透性等の性質を増強するために、一般的な不活性の賦形剤を有することができる。

【 0026 】

内核 26 が錠剤である場合は、内核 26 は、充填剤及び平滑剤のような、錠剤に必要な一般的な賦形剤をさらに有することができる。そのような錠剤は、一般的な錠剤製造方法により生産できる。医薬活性剤は、錠剤全体に均一に分布していることが好ましい。一般的な錠剤に加えて、内核 26 は、医薬活性剤を放出しながら、制御された速度で生体内分解する特殊な錠剤を有することができる。例として、そのような生体内分解は、加水分解又は酵素的分解によって発生する。内核 26 がヒドロゲルである場合は、そのヒドロゲルが医薬活性剤を放出しながら、制御された速度で生体内分解する。選択的に、非生分解性であるが医薬活性剤が拡散できるヒドロゲルであってもよい。

【 0027 】

製剤 10 は、射出成形、押出成形、圧送成形及び圧縮成形を非限定的に含む、一般的なポリマー製造方法により作製される。製剤 10 は、通常の射出成形方法を用いて成形されることが好ましい。内核 26 は、製剤 10 の本体 12 の成形後に窪み 22 に配置されることが好ましい。内核 26 を、開口部 24 を通して挿入して図 1 に示す位置に戻すために、保持部材 28 が十分な弾力性を有することが好ましい。

【 0028 】

製剤 10 は、目標組織の直近に外科的に配置されることが好ましい。外科医は先ず、目標

10

20

30

40

50

組織の直近を切開する。次に、外科医は目標組織と同一又は近い面まで鈍的剥離を行う。目標組織が特定されたら、外科医は、内表面 14 が目標組織に面しあつ末端部 20 が外科医からみて遠ざかる状態になるように、鉗子を用いて製剤 10 を固定する。次に外科医は、製剤 10 を剥離腔内に導入し、内表面 14 が目標組織に面する位置に製剤 10 を配置する。ここで、製剤 10 を下方の組織に固定するために、特定された組織に応じて、外科医が縫合糸を使用できる場合とできない場合がある。配置完了後、外科医は、開口部を縫合し、外科的創傷の上に抗生物質軟膏を有するストリップを取付ける。

【 0 0 2 9 】

内表面 14、窪み 22、開口部 24 及び保持部材 28 の形状を含む本体 12 の物理的形状により、薬学的に有効な量の医薬活性剤を、内核 26 から目標組織へ一方向に投与することが容易になる。特に、内核 26 とその下方の組織との間にポリマー層又は膜が存在しないことにより、有効な治療薬の目標組織への投与が大いに増進かつ単純化される。

10

【 0 0 3 0 】

製剤 10 は、使用される医薬活性剤が有する特殊な物理化学的性質次第では、薬学的に有効な量の医薬活性剤を目標組織に何年間も投与するために使用することができる。重要な物理化学的性質には、疎水性、溶解性、溶解速度、拡散係数及び組織親和性が含まれる。内核 26 が有効な治療薬をもはや有さなくなった後は、外科医が製剤 10 を容易に除去できる。さらに「形成済」の腔により、古い製剤 10 を新しい製剤 10 に交換することが容易である。

【 0 0 3 1 】

20

図 3 ~ 図 6 B は、本発明の好適な実施形態による眼病用ドラッグデリバリ製剤 50 の概要を示している。製剤 50 は、医薬活性剤を眼に対して限局的に投与することが要求される全ての場合に使用可能である。製剤 50 は、医薬活性剤を眼の後方部分に対して限局的に投与するときに特に有効である。製剤 50 の好ましい使用方法は、A R M D、脈絡膜血管新生 (C N V)、網膜症、網膜炎、ブドウ膜炎、黄斑浮腫及び緑内障を治療するために、医薬活性剤を黄斑部に直近の網膜に対して投与することである。もちろん製剤 50 は、必要があれば、医薬活性剤を、眼以外の身体組織に対して限局的に投与することもできる。

【 0 0 3 2 】

先ず図 3 を参照すると、人間の眼 52 の概要が示されている。眼 52 は、角膜 54、水晶体 56、強膜 58、脈絡膜 60、網膜 62 及び視神経 64 を有する。眼 52 の前方部分 66 は、直線 67 の前方にある眼 52 の部分を通常は含む。眼 52 の後方部分 68 は、直線 67 の後方にある眼 52 の部分を通常は含む。網膜 62 は、毛様体扁平部 70 の直近に、脈絡膜 60 を覆うように脈絡膜 60 と物理的に接している。網膜 62 は、視神経円板の少し側方に位置する黄斑部 72 を有する。眼科技術分野においてよく知られているように、黄斑部 72 は、主として網膜錐体に含まれ、網膜 62 の中で視覚的に最も鋭敏な場所である。テノン鞘又はテノン膜 74 は、強膜 58 上に位置する。結膜 76 は、角膜輪部 77 (眼球結膜) 後方にある眼球 52 の小さい部分を覆い、また上方へ折り重なったり (上部盲囊) 下方へ折り重なったり (下部盲囊) することで、上眼瞼 78 及び下眼瞼 79 の内側をそれぞれ覆う。結膜 76 は、テノン鞘 74 の上部に位置する。図 3 及び図 4 に示すとともに以下にさらなる詳細を記述するように、製剤 50 は、後方部分の疾病又は容態を治療するために、強膜 58 の外表面上かつテノン鞘 74 の下方に直接配置されることが好ましい。さらに、人間の A R M D を治療するために、製剤 50 は、強膜 58 の外表面上で、テノン鞘 74 の下方かつ製剤 50 の内核が黄斑部 72 の直近に、直接配置されることが好ましい。

30

【 0 0 3 3 】

図 5、図 6 A 及び図 6 B は、ドラッグデリバリ製剤 50 をより詳細に図解したものを見ている。製剤 50 は、強膜状表面 82 及び眼窩状表面 84 を有する本体 80 を通常は具備する。強膜状表面 82 は、強膜 58 との直接的な接触を容易にする曲率半径にて設計されていることが好ましい。眼窩状表面 84 は、テノン鞘 74 の下方への埋植を容易にする曲率半径にて設計されていることが好ましい。本体 80 は、丸みを有する側面 86、88、

40

50

基端部 9 0 及び末端部 9 2 を備えるとともに、彎曲し、かつ概ね矩形である立体的形状であることが好ましい。図 6 A の側断面図に最もよく示されるように、眼窩状表面 8 4 は、基端部 9 0 及び末端部 9 2 それぞれの直近にあって、製剤 5 0 のテノン鞘下方への埋植を容易にして患者の快適さを高めるような、テーパ付表面 9 4 及びテーパ付表面 9 6 を有することが好ましい。本体 8 0 は、図 2 に示すような製剤 1 0 a に似た形状を選択的に有してもよい。本体 8 0 はさらに、強膜 5 8 に接触する彎曲した強膜状表面 8 2 を備える他の全ての形状を有することができる。例として、本体 8 0 は円筒形、卵形、正方形又は他の多角形の立体的形状を有することができる。

【 0 0 3 4 】

本体 8 0 は、強膜状表面 8 2 に向けた開口部 1 0 4 を有する窪み又は空洞 1 0 2 を備える。内核 1 0 6 は、窪み 1 0 2 に配置されることが好ましい。内核 1 0 6 は、1 以上の医薬活性剤を含む錠剤であることが好ましい。内核 1 0 6 は、1 以上の医薬活性剤を内部に含む一般的なヒドロゲルを選択的に有してもよい。保持部材 1 0 8 は、開口部 1 0 4 の直近に位置することが好ましい。保持部材 1 0 8 は、内核 1 0 6 が窪み 1 0 2 の外部へ落下することを防止する。内核 1 0 6 が円筒形の錠剤である場合は、保持部材 1 0 8 は、錠剤 1 0 6 の直径より僅かに小さい直径を有する開口部 1 0 4 の円周を取囲むように配置される連続的なリム又はリップであることが好ましい。保持部材 1 0 8 は、本体 8 0 から開口部 1 0 4 の内部へ伸びる 1 以上の部材を選択的に有してもよい。図 6 A には示されていないが、内核 1 0 6 は、1 以上の医薬活性剤を含む懸濁剤、溶剤、粉剤又はそれらの合剤を選択的に有することができる。この具体例においては、強膜状表面 8 2 は開口部 1 0 4 が無い形状に形成されており、懸濁剤、溶剤、粉剤又は合剤は、内核 1 0 6 の下方にある強膜状表面 8 2 の比較的薄い部分を通って拡散する。さらに選択的に、製剤 5 0 は窪み 1 0 2 又は内核 1 0 6 が無い形状に形成することもでき、懸濁剤、溶剤、粉剤又は合剤の形態の医薬活性剤が製剤 5 0 の本体 8 0 を通って分散する。この具体例においては、医薬活性剤は、本体 8 0 を通って目標の組織内部へ拡散する。

【 0 0 3 5 】

製剤 5 0 の形状及び寸法により、内核 1 0 6 が有する医薬活性剤と強膜状表面 8 2 の下にある組織との間の物質移動は最大限に増加する。強膜状表面 8 2 は、強膜 5 8 の外表面に物理的に接觸することが好ましい。図 6 A 又は図 6 B には示されていないが、内核 1 0 6 は、表面 1 0 6 a が強膜 5 8 の外表面に物理的に接觸するように形成することができる。強膜状表面 8 2 は、強膜 5 8 の外表面の直近に選択的に配置されてもよい。例として、製剤 5 0 は、強膜 5 8 の外表面のちょうど上又は強膜 5 8 内に内層状態にて存在する、眼周囲組織の内部に配置される。

【 0 0 3 6 】

本体 8 0 は、生体適合性及び非生分解性を備える材料を有することができる。さらに好ましくは、本体 8 0 は生体適合性及び非生分解性を備える重合組成物を有する。本体 8 0 を構成する重合組成物、及び本体 8 0 を構成する重合組成物への使用に適したポリマーには、製剤 1 0 の本体 1 2 について先に記載したような、全ての組成物及びポリマーを使用できる。本体 8 0 は、シリコンを含む重合組成物から作製されることが最も好ましい。本体 8 0 は、内核 1 0 6 が有する医薬活性剤に対し非浸透性であることが好ましい。本体 8 0 が一般的な弾性のある重合組成物から作製されているときは、窪み 1 0 2 の直径は内核 1 0 6 の直径より僅かに小さくできる。この摩擦による嵌合により、窪み 1 0 2 内部に内核 1 6 が固定される。この具体例において本体 8 0 は、もし要求があれば、保持部材 1 0 8 が無い形状に形成できる。

【 0 0 3 7 】

内核 1 0 6 は、目標組織への限局的な投与に適する、眼科的に受容可能である医薬活性剤を有することができる。典型的な医薬活性剤は、製剤 1 0 の内核 2 6 について先に列記したような医薬活性剤を含む。内核 1 0 6 はまた、有効な治療薬が有する安定性、溶解性、浸透性等の性質を増強するために、一般的な不活性の賦形剤を有することができる。

【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50

内核 106 が錠剤である場合は、内核 106 は、充填剤及び平滑剤のような、錠剤に必要な一般的賦形剤をさらに有することができる。そのような錠剤は、一般的な錠剤製造方法により生産できる。医薬活性剤は、錠剤全体に均一に分布していることが好ましい。通常の錠剤に加えて、内核 106 は、医薬活性剤を放出しながら、制御された速度で生体内分解する特殊な錠剤を有することができる。例として、そのような生体内分解は、加水分解又は酵素的分解によって発生する。内核 106 がヒドロゲルである場合は、そのヒドロゲルが医薬活性剤を放出しながら、制御された速度で生体内分解する。選択的に、非生分解性であるが医薬活性剤が拡散できるヒドロゲルであってもよい。

【0039】

製剤 50 は、射出成形、押出成形、圧送成形及び圧縮成形を非限定的に含む、一般的なポリマー製造方法により作製される。製剤 50 は、製剤 10 について先に記載したように、通常の射出成形方法を用いて成形されることが好ましい。

10

【0040】

製剤 50 は、外来患者への埋植を実行可能にする単純な外科的手法を用いて、強膜 58 の外表面上かつテノン鞘 74 の下方に外科的に直接配置されることが好ましい。外科医はまず、眼 52 の四分円の 1 つに周囲切開を行う。外科医は、四分円の下側方において、眼 52 の角膜輪部 77 の約 3 mm 後方に周囲切開を行うことが好ましい。切開がなされたら、外科医はテノン鞘 74 を強膜 58 から分離する鈍的剥離を行い、前後方向の腔を形成する。腔が形成されたら、外科医は、強膜状表面 82 が強膜 58 に面しあつ末端部 92 が外科医からみて遠ざかる状態になるように、鉗子を用いて製剤 50 を固定する。次に外科医は、一般的な円を描くような動作により製剤 50 を腔内に導入し、製剤 50 の内核 106 を、網膜 62 の必要な場所の概ね上方に配置する。次に外科医は、テノン鞘 74 及び結膜 76 を強膜 58 に縫合することにより周辺切開部を閉じる。切開部を閉じた後、外科医は、外科的創傷の上に抗生物質軟膏を有するストリップを取付ける。選択的に、外科医は、腔を閉じる前に製剤 50 の基端部 90 を強膜 58 に縫合し、製剤 50 を要求される位置に固定することができる。

20

【0041】

人間の眼における A R M D の場合、外科医は、上述の手法を利用して、製剤 50 の内核 106 を眼 52 の四分円の下側方内にある 2 つの好ましい位置の 1 つに配置する。第 1 の好ましい位置は、内核 106 を、黄斑部 72 に対して直近ではあるが直接は配置しない状態で、強膜 58 の外表面上かつテノン鞘 74 の下方に直接配置することである。外科医は、製剤 50 の末端部 92 を、外側直筋に概ね平行な方向で下斜筋の下方に移動することにより、製剤 50 の内核 106 をその位置に配置できる。第 2 の好ましい位置は、内核 106 を黄斑部 72 上に直接配置した状態で、強膜 58 の外表面上かつテノン鞘 74 の下方に直接配置することである。外科医は、製剤 50 の末端部 92 を、外側直筋と下直筋との概ね間にある下斜筋の下方の通路に沿って、黄斑部 72 に向けて移動することにより、製剤 50 の内核 106 をその位置に配置できる。A R M D については、内核 106 が有する医薬活性剤は、米国特許 5,679,666 号及び 5,770,592 号に開示されている抗血管新生ステロイド剤の 1 つが好ましい。

30

【0042】

強膜状表面 82、窪み 102、開口部 104 及び保持部材 108 の形状を含む、製剤 50 の本体 80 の物理的形状により、薬学的に有効な量の医薬活性剤を、内核 106 から強膜 58 及び脈絡膜 60 を通して網膜 62 内へ一方向に投与することが容易になる。特に、内核 106 と強膜 58 との間にポリマー層又は膜が存在しないことにより、有効な治療薬の目標組織への投与が大いに増進かつ単純化される。

40

【0043】

製剤 50 は、使用される医薬活性剤が有する特殊な物理化学的性質次第では、薬学的に有効な量の医薬活性剤を網膜 62 に何年間も投与するために使用することができると考えられる。重要な物理化学的性質には、疎水性、溶解性、溶解速度、拡散係数及び組織親和性が含まれる。内核 106 が有効な治療薬をもはや有さなくなった後は、外科医が製剤 50

50

を容易に除去できる。さらに「形成済」の腔により、古い製剤 50 を新しい製剤 50 に交換することが容易である。

【0044】

以下の実施例は、ウサギの網膜に対する効果的な薬物投与を、本発明の好適な実施形態及び外科的手法を用いて示しているが、決して限定するものではない。

【0045】

実施例

製剤 50 を眼 52 の強膜 58 上へ埋植する上述の方法と同様の方法を用いて、20 匹のニュージーランド白ウサギの右眼の外側直筋の下縁に概ね沿うように、製剤 50 を強膜の外表面上かつテノン鞘の下方に埋植した。製剤 50 は図 5 ~ 図 6B に示すように構成され、以下の寸法を有する。本体 80 は、約 15 mm の長さ 110、約 7.0 mm の幅 112 及び約 1.8 mm の最大厚み 114 を有する。保持部材 108 は、約 0.15 mm の厚み 116 を有する。強膜状表面 82 は、約 8.5 mm の曲率半径及び約 18 mm の弧長を有する。内核 106 は、約 5.0 mm の直径及び約 1.5 mm の厚みを有する円筒状の錠剤である。開口部 104 は、約 3.8 mm の直径を有する。窪み 102 は、約 4.4 mm の直径を有する。錠剤 106 内の医薬活性剤は、ニューハンプシャー州のウイルトンにある S t e r a l o i d s 社が販売している抗血管新生ステロイド剤である 4, 9(11)-ブレグナジエン - 17, 21-ジオール - 3, 20-ジオンであり、米国特許 5, 770, 592 号及び 5, 679, 666 号にさらに十分に開示されている。製剤された錠剤 106 は、99.75 重量 % の 4, 9(11)-ブレグナジエン - 17, 21-ジオール - 3, 20-ジオンと 0.25 重量 % のステアリン酸マグネシウムとから成る。

【0046】

埋植から 1 週間後、4 匹のウサギを安樂死させ、その右眼を摘出した。製剤 50 を眼から除去し、錠剤 106 の位置を強膜上に標示した。各眼の前部及び硝子体を除去してそこに形成された眼杯を反転させた後、強膜上の錠剤 106 の位置に対し同心かつ下方にある、直径 10 mm の円形状の網膜組織（「目標部位」）を採取した。また、目標部位から離れかつ視神経が有するもう一方の側面上にある第 2 部位からも、直径 10 mm の円形状の網膜組織を採取した。さらに、第 2 部位と目標部位との間に位置する第 3 部位からも、直径 10 mm の円形状の網膜組織を採取した。同様に 10 mm の円形状の脈絡膜組織も、目標部位、第 2 部位及び第 3 部位から採取した。これら全ての組織を別々に均質化し、高性能の液体クロマトグラフィ及び質量分析による解析 (LC - MS / MS) を用いた眼科的薬物動態研究により、各組織の抗血管新生ステロイド剤濃度を正確に測定した。この処置は、埋植から 3、6、9 及び 12 週間後に繰返し行った。

【0047】

図 7 は、網膜及び脈絡膜内の目標部位における 4, 9(11)-ブレグナジエン - 17, 21-ジオール - 3, 20-ジオンの平均濃度を時間の関数で示したものである。各データ点を囲む「エラーバー」は、標準偏差を表している。図 7 に示すように、製剤 50 は、薬学的に有効かつ概ね一定量の 4, 9(11)-ブレグナジエン - 17, 21-ジオール - 3, 20-ジオンを、目標部位の網膜及び脈絡膜に対して 12 週間投与した。対照的に、第 2 及び第 3 部位における網膜及び脈絡膜内の 4, 9(11)-ブレグナジエン - 17, 21-ジオール - 3, 20-ジオンの濃度レベルはほぼゼロである。故に、製剤 50 はまた、目標部位の網膜及び脈絡膜に対して限局的な薬量の抗血管新生ステロイド剤を投与したことになる。

【0048】

上記より、本発明が、安全に、効果的に、速度制御しながら、種々の医薬活性剤を全身の組織に限局的に投与できる改良された製剤及び方法を提供したことが認められるであろう。このような製剤を埋植する外科的処置は、安全で、簡単で、迅速かつ外来患者への埋植が実行可能である。このような製剤は、作製に関して容易かつ経済的である。さらに、このような体内埋植物は、広範な種類の医薬活性剤を投与できる融通性と能力により、疾患者や実験動物の特異な身体的容態を創出する様々な治療薬を投与する臨床研究に使用する

10

20

30

40

50

ことができる。眼病用薬物投与という特殊な分野では、医薬活性剤を眼の後方部分に限局的に投与して A R M D 、 C N V 、網膜症、網膜炎、ブドウ膜炎、黄斑浮腫及び緑内障と闘うために、このような製剤が特に有効である。

【 0 0 4 9 】

本発明の操作及び構成は、上述の説明から明らかになると確信する。上記に図示または説明された製剤及び方法が好適例として特徴付けられているが、それにより本発明の精神及び特許請求の範囲に明記した本発明の範囲から逸脱せずに、様々な変形や修正を行うことが可能である。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明の好適な実施形態による、ドラッグデリバリ製剤の側断面図である。 10

【 図 2 】 本発明の好適な実施形態による、第 2 のドラッグデリバリ製剤の側断面図である。

【 図 3 】 人間の眼を概略的に示した側断面図である。

【 図 4 】 図 3 に示す眼において、 4 - 4 断面を示した詳細断面図である。

【 図 5 】 本発明の好適な実施形態による、眼病用ドラッグデリバリ製剤を示す斜視図である。

【 図 6 A 】 図 5 に示す眼病用ドラッグデリバリ製剤の側断面図である。

【 図 6 B 】 図 6 A に示す眼病用ドラッグデリバリ製剤において、 6 B - 6 B 断面を示した拡大断面図である。

【 図 7 】 図 5 から図 6 B までに示した眼病用ドラッグデリバリ製剤を体内埋植されたニュージーランド白ウサギに関する薬物動態研究の結果について、ウサギの網膜及び脈絡膜内の目標部位における医薬活性剤の平均濃度を時間の関数で表示したグラフである。 20

【 図 1 】

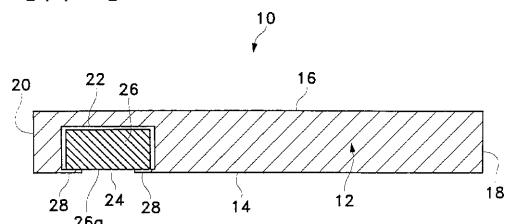


FIG. 1

【 図 2 】

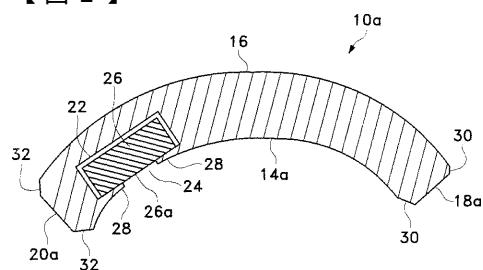


FIG. 2

【 図 3 】

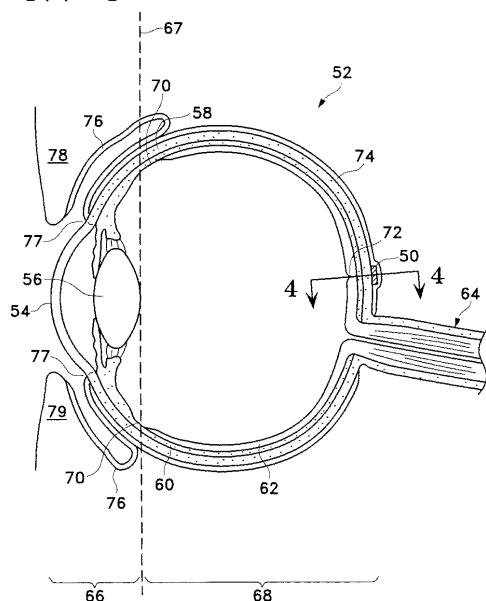


FIG. 3

【図 4】

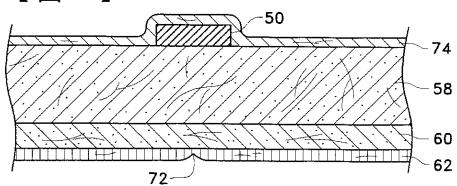


FIG. 4

【図 5】

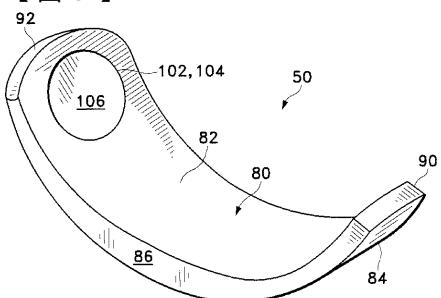


FIG. 5

【図 6A】

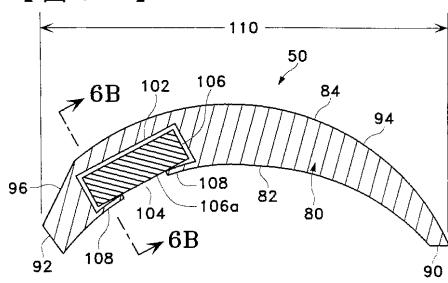


FIG. 6A

【図 6B】

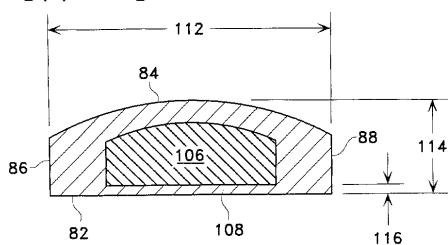


FIG. 6B

【図 7】

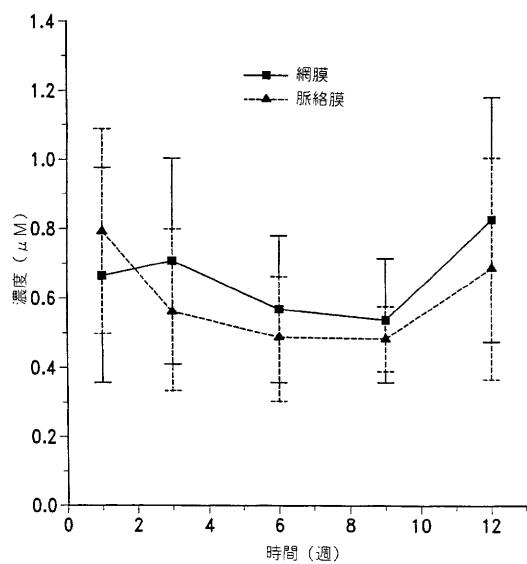


FIG. 7

フロントページの続き

審査官 中村 浩

(56)参考文献 国際公開第97/034586 (WO, A1)

米国特許第04759746 (US, A)

特表2003-517425 (JP, A)

特表平06-505274 (JP, A)

特表2001-518880 (JP, A)

特表平11-512711 (JP, A)

Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2000年 4月, Vol.41, No.5, p.961-964

Biomaterials, 2000年, Vol.21, p.649-665

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K6/00-135/00

A61F9/00- 9/08