

(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2013-523748

(P2013-523748A)

(43) 公表日 平成25年6月17日 (2013.6.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-502716 (P2013-502716)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月29日 (2011.3.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年11月12日 (2012.11.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/030271
 (87) 国際公開番号 W02011/123416
 (87) 国際公開日 平成23年10月6日 (2011.10.6)
 (31) 優先権主張番号 61/318,717
 (32) 優先日 平成22年3月29日 (2010.3.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503024930
 サーモディクス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 55344 ミネソタ州
 エデン プレイリー ウェスト セブン
 テイフオース ストリート 9924
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 スレイガー, ジョラン
 アメリカ合衆国 ミネソタ 55416,
 セント ルイス パーク, ジョッパ
 アベニュー 2701

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注射用薬物送達製剤

(57) 【要約】

本発明は、薬理活性物質と；生体適合性溶媒系と、多糖類などの架橋性ポリマーと；架橋剤とを含む注射用製剤を提供し、本製剤は水を実質的に含まない。本発明はまた注射用製剤から形成される薬物送達デポ剤も提供し、ポリマーは患者の体内で水の存在下にて、または患者に埋め込む前に空気中で架橋する。また、このような製剤および薬物送達システムを使用する治療方法も提供する。本発明はさらに、患者の組織に製剤を注射する工程、または製剤を *ex vivo* でインジェクトし、得られたマトリックスを周囲の湿気と接触させることにより架橋して埋込剤を形成する工程、その後、得られた埋込剤を患者に挿入する工程を含む、対象に薬理活性物質を送達する方法を提供する。

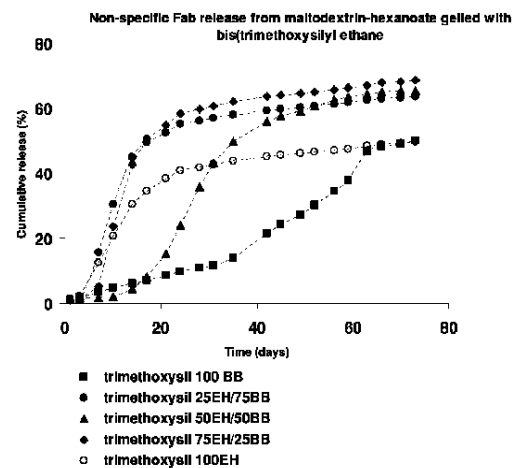


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬理活性物質と；

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系（前記溶媒系は 1 種類以上の溶媒を含み、前記溶媒の少なくとも 1 種類は水と不混和性である）と；

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと；

$X - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - X または $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ （式中、「 n 」は 0 ～ 約 20 であり、 X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリアルコキシシラン基、または $-NCO$ である）を含む複数種類の架橋剤と；

を含む注射用製剤であって、

前記溶媒系が前記架橋剤に対して化学的に不活性であり、製剤が水を実質的に含まない、
注射用製剤。

【請求項 2】

前記ヒドロキシル基を有するポリマーが、多糖類、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有する PEG-PLA ブロック共重合体、ポリグリセロール、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有するエステル化ポリグリセロール、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有するポリ酢酸ビニル（PVA）、星形 PLA、または楕円形 PLA の 1 種類以上を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記ヒドロキシル基を有するポリマーが多糖類を含み、前記多糖類の任意選択により置換された（ $C_2 \sim C_{12}$ ）アルカノエート基による置換度が約 0.25 ～ 約 2 である、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記薬理活性物質が前記製剤の約 0.1 重量％～約 30 重量％を構成し、前記溶媒系が前記製剤の約 10 重量％～約 90 重量％を構成し、前記ヒドロキシル基を有するポリマーが前記製剤の約 5 重量％～約 50 重量％を構成し、前記架橋剤が前記製剤の約 1 重量％～約 50 重量％を構成する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5】

前記ヒドロキシル基を有するポリマーが前記生体適合性溶媒系に可溶であり、前記薬理活性物質が前記非水性生体適合性溶媒系に実質的に不溶である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6】

前記架橋剤の反応基対前記ヒドロキシル基を有するポリマーの遊離ヒドロキシル基のモル比が約 0.1 ～ 約 5 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7】

前記薬理活性物質が、ペプチド、タンパク質、遺伝子、ポリヌクレオチドまたはその類似体もしくは複合体、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または低分子薬物を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 8】

37 の前記生体適合性溶媒系中での前記ポリマーの粘度が少なくとも約 100 cP である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 9】

X がクロロシラン基を含み、前記クロロシラン基が $-Si(Me)_2Cl$ または $-Si(Et)_2Cl$ である； X がトリアルコキシシラン基を含み、前記トリアルコキシシラン基が $-Si(OMe)_3$ または $-Si(OEt)_3$ である；またはこれらの組み合わせである、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 10】

in vivo 生分解性架橋マトリックスであって、

非水性非プロトン性生体適合性溶媒系（前記溶媒系は 1 種類以上の溶媒を含み、前記溶

10

20

30

40

50

媒の少なくとも１種類が水と不混和性である）と；

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーであって、

- (Y)₂Si - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ - 基；

- (Y)₂Si - (CH₂CH₂-O)_n - CH₂CH₂-Si (Y)₂ - 基（式中、n は 0 ~ 約 20 である）；

- C(=O)NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ - 基；

- C(=O)NH - (CH₂CH₂-O)_n - CH₂CH₂-Si (Y)₂ - 基（式中、n は 0 ~ 約 20 である）；

- C(=O)NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - NH - C(=O) - 基；

- C(=O)NH - (CH₂CH₂-O)_n - CH₂CH₂-NH - C(=O) - 基（式中、n は 0 ~ 約 20 である）；またはこれらの組み合わせ；（上式中、Y はそれぞれ独立して - OH、- O - アルキル、またはアルキルである）；

により架橋されている複数種類のポリマーと；

架橋マトリックス全体に溶解または分散される薬理活性物質と；

を含む *in vivo* 生分解性架橋マトリックス。

【請求項 11】

各ポリマーの架橋度が前記ポリマーのモノマー当たり平均約 0.1 ~ 約 2 である、請求項 10 に記載の架橋マトリックス。

【請求項 12】

前記薬理活性物質が前記非水性生体適合性溶媒系に不溶であり、前記薬理活性物質が直径約 1 μm ~ 約 10 μm の均質に分散された粒子を含む、請求項 10 または 11 に記載の架橋マトリックス。

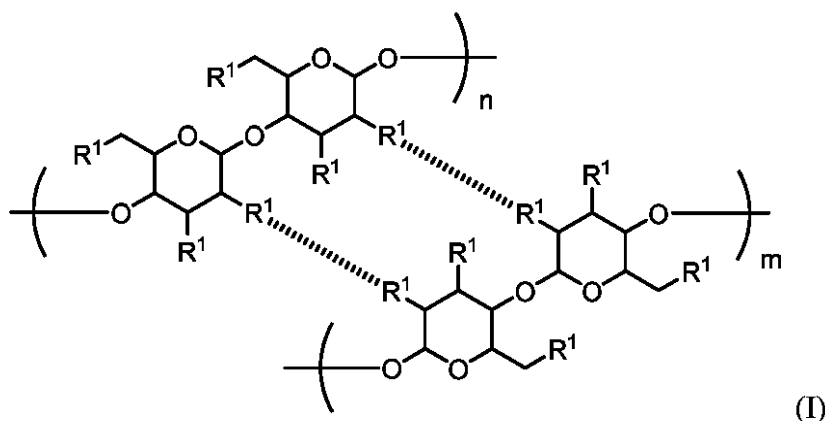
【請求項 13】

対象の体内に貯留して最初の 20 日以内に前記マトリックスから放出される前記薬理活性物質の量が約 20 重量%未満である、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の架橋マトリックス。

【請求項 14】

前記複数種類のポリマーが、式 I：

【化 8】



(I)

{ 式中、

R¹ はそれぞれ独立して OH、- OSi (アルキル)₃、もしくは任意選択により置換された (C₂ ~ C₁₂) アルカノエートであるか、または任意の 2 つの R¹ 基は一緒に架橋部分を形成し、架橋部分がそれぞれ独立して；

- OSi (Y)₂ (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ O - ；

- OSi (Y)₂ - (CH₂CH₂-O)_n - CH₂CH₂-Si (Y)₂ O - （式中、n は 0 ~ 約 20 である）；

- O - C(=O)NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ O - ；

- O - C(=O)NH - (CH₂CH₂-O)_n - CH₂CH₂-Si (Y)₂ O - （

式中、 n は 0 ~ 約 20 である) ;

- O - C (= O) NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - NH - C (= O) O - ; または
 - O - C (= O) NH - (CH₂ CH₂ - O)_n - CH₂ CH₂ - NH - C (= O) O
 - (式中、 n は 0 ~ 約 20 である) ; (上式中、 Y はそれぞれ独立して - OH、- O - アルキル、またはアルキルである) ;

を含み ;

式 I の破線は、任意選択による 2 つの架橋位置を示し ;

n および m は、各ベース多糖類の分子量が約 10 kDa ~ 約 1000 kDa となるように選択される ;

の架橋された置換多糖類を含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の架橋マトリックス。

10

【請求項 15】

前記式 I の架橋された置換多糖類が、第一級 R¹ 基と異なる多糖類の第一級 R¹ 基との間、第一級 R¹ 基と異なる多糖類の第二級 R¹ 基との間、第二級 R¹ 基と異なる多糖類の第二級 R¹ 基との間、または第一級もしくは第二級 R¹ 基と R¹ のヒドロキシル置換基 (R¹ が異なる多糖類の置換 (C₂ ~ C₁₂) アルカノエートである場合) との間の 1 つ以上で架橋されている、請求項 14 に記載の架橋マトリックス。

【請求項 16】

対象に薬理活性物質を送達する方法であって、

薬理活性物質と ;

20

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系 (前記溶媒系が 1 種類以上の溶媒を含み、前記溶媒の少なくとも 1 種類が水と不混和性である) と ;

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと ;

X - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - X または X - (CH₂ CH₂ - O)_n - CH₂ CH₂ - X (式中、 n は 0 ~ 約 20 であり、X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリ (C₁ ~ C₃) トリアルコキシシラン基、または - NCO である) を含む複数種類の架橋剤と ;

を含む製剤をインジェクトする工程 ;

を含み、

前記溶媒系が前記架橋剤に対して化学的に不活性であり、前記製剤が水を実質的に含まず ;

30

前記製剤が前記対象の体内でゲルマトリックスを形成し、前記多糖類および前記架橋剤が前記対象の体内で体液と接触すると前記ゲルマトリックスが架橋され ;

前記マトリックスが数週間にわたり前記対象の身体に前記薬理活性物質を放出し ; それにより前記薬理活性物質が前記対象に送達される方法。

【請求項 17】

前記インジェクトする工程が、前記製剤を前記対象の組織に注射する工程を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記インジェクトする工程が、*ex vivo* でインジェクトする工程、前記得られたマトリックスを周囲の湿気と接触させることにより架橋して埋込剤を形成する工程、その後、前記得られた埋込剤を前記患者に挿入する工程を含む、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記薬理活性物質が前記製剤の約 0 . 1 重量 % ~ 約 30 重量 % を構成し、前記溶媒系が前記製剤の約 10 重量 % ~ 約 90 重量 % を構成し、前記ポリマーが前記製剤の約 5 重量 % ~ 約 50 重量 % を構成し、前記架橋剤が前記製剤の約 1 重量 % ~ 約 50 重量 % を構成する、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記製剤が前記対象の目の硝子体液に注射される、前記製剤が前記対象の皮下部位に注射される、または前記製剤が前記対象に筋肉内注射される、請求項 16 ~ 17 および 19

50

のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記薬理活性物質がペプチド、タンパク質、遺伝子、ポリヌクレオチドまたはその類似体もしくは複合体、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または低分子薬物を含む、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記方法が、乾性角結膜炎 (K C S) またはドライアイ症候群、無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部または後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症 (増殖性糖尿病性網膜症を含む)、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田 (V K H) 症候群；ぶどう膜拡散；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症または緑内障を治療するのに有効な量の前記薬理活性物質を含む、請求項 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

【請求項 2 3】

注射後最初の 1 0 日以内に前記マトリックスから前記対象に送達される前記薬理活性物質の量が初期質量の約 1 5 重量 % 未満である、請求項 1 6 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記薬理活性物質が、注射後最初の 1 週間の後、1 週間当たり前記薬理活性物質の初期質量の約 1 0 重量 % 以下の速度で前記マトリックスから前記対象に送達される、請求項 1 6 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記方法が有効量の前記薬理活性物質を徐放プロファイルで、請求項 2 2 に記載の疾患または症状を治療するのに有効な量で送達する、請求項 1 6 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 6】

疾患を治療するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 2 7】

以下の疾患または障害：乾性角結膜炎 (K C S) またはドライアイ症候群、無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部または後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症 (増殖性糖尿病性網膜症を含む)、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田 (V K H) 症候群；ぶどう膜拡散；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症および緑内障の少なくとも 1 つを治療するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の

40

50

製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2010年3月29日に出願された米国特許出願第61/318,717号明細書の優先権を主張し、参照によりその内容全体を本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

薬物送達の領域で、患者や医師は幾つかの問題に直面する。困難な薬物送達領域の例としては、眼薬物送達 (ocular drug delivery)、皮下薬物送達、および送達される薬物の徐放が挙げられる。現在の療法の多くは、1日に複数回注射すること、複数回局所適用すること、または一連の点眼を複数回行うことなどの反復処置を必要とする。局所適用薬剤などの他の薬物送達システムは、最大効果 (peak effect) が数時間以内の場合がある。そのため、これらの送達システムでも反復処置が必要となる。これらの処置は反復して行う必要があるため、患者のコンプライアンスが悪く、効果が低くなることが多い。患者のコンプライアンスの欠如や反復処置に伴う経済的費用のため所期の治療効果が達成されず、他の合併症や患者の健康状態の悪化を招くおそれがある。埋込剤またはデポ剤から薬物が尚早に無くなるおよび/または放出されることにより望ましくない初期バーストが起こり、その後、治療期間の一部は、送達される薬物が不十分になるおそれがある。従って、前述の現在市販されている薬物送達システムの欠点の1つ以上を克服する、改善された薬物デポ剤または埋込剤などの改善された薬物送達システムが必要とされている。

10

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、薬理活性物質と；生体適合性溶媒系と、2個以上のヒドロキシル基を有するものなどの架橋可能なポリマーと；架橋剤とを含む注射用製剤を提供し、本製剤は水を実質的に含まない。本発明はまた、注射用製剤から形成される薬物送達デポ剤も提供し、ポリマーは患者の体内で水の存在下にて架橋する。また、このような製剤および薬物送達システムを使用する治療方法も提供する。

30

【0004】

従って、一実施形態では、本発明は、

薬理活性物質と；

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系（溶媒系は1種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも1種類は水と不混和性である）と；

複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと；

$X - (C_{1 \sim 6}) \text{アルキル} - X$ または $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ （式中、「 n 」は0～約20であり、 X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリアルコキシシラン基、または $-NCO$ である）を含む複数種類の架橋剤と；
を含む注射用製剤を提供する。

40

【0005】

溶媒系は架橋剤に対して化学的に不活性であってもよく、製剤は水を実質的に含まなくてもよい。

【0006】

本発明は、また、*in vivo* または *ex vivo* 生分解性架橋マトリックスであって、

非水性非プロトン性生体適合性溶媒系（溶媒系は1種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも1種類は水と不混和性である）と；

複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーであって、

50

- (Y)₂Si - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ - 基 ;
 - (Y)₂Si - (CH₂CH₂ - O)_n - CH₂CH₂ - Si (Y)₂ - 基 (式中、n は 0 ~ 約 20 である) ;
 - C(=O)NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - Si (Y)₂ - 基 ;
 - C(=O)NH - (CH₂CH₂ - O)_n - CH₂CH₂ - Si (Y)₂ - 基 (式中、n は 0 ~ 約 20 である) ;
 - C(=O)NH - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - NH - C(=O) - 基 ;
 - C(=O)NH - (CH₂CH₂ - O)_n - CH₂CH₂ - NH - C(=O) - 基 (式中、n は 0 ~ 約 20 である) ; または、これらの組み合わせ (上式中、Y はそれぞれ独立して - OH、- O - アルキル、またはアルキルである)

10

により架橋されている複数種類のポリマーと ;

架橋マトリックス全体に溶解または分散される薬理活性物質と ;

を含む *in vivo* または *ex vivo* 生分解性架橋マトリックスを提供する。

【0007】

複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーは、任意選択により置換された多糖類であってもよい。多糖類の基本分子量は約 10 kDa ~ 約 500 kDa であってもよく、多糖類の置換度は約 0.25 ~ 約 2 であってもよい。多糖類の置換基は、任意選択により置換された (C₂ ~ C₁₂) アルカノエート基を含んでもよく、多糖類は、多糖類の遊離ヒドロキシル基の位置で、および / またはアルカノエート基の置換基であるヒドロキシル基 (存在する場合) で架橋されていてもよい。

20

【0008】

本発明はさらに、患者の組織に製剤を注射する工程、または製剤を *ex vivo* でインジェクトし、得られたマトリックスを周囲の湿気と接触させることにより架橋して埋込剤を形成する工程、その後、得られた埋込剤を患者に挿入する工程を含む、対象に薬理活性物質を送達する方法を提供する。製剤は、

薬理活性物質と ;

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系 (溶媒系は 1 種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも 1 種類は水と不混和性である) と ;

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと ;

X - (C₁ ~ C₁₆) アルキル - X または X - (CH₂CH₂ - O)_n - CH₂CH₂ - X (式中、「n」は 0 ~ 約 20 であり、X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリ (C₁ ~ C₃) トリアルコキシシラン基、または - NCO である) を含む複数種類の架橋剤と ;

30

を含んでもよく、

溶媒系は架橋剤に対して化学的に不活性であり、製剤は水を実質的に含まず ;

製剤は対象の体内でゲルマトリックスを形成し、ヒドロキシル置換ポリマーと架橋剤が対象の体内で体液とまたは周囲の湿気と接触するとゲルマトリックスは架橋され ;

マトリックスは数週間にわたり対象の身体に薬理活性物質を放出し ; それにより対象に薬理活性物質が送達される。

【0009】

40

従って、本発明は新規なポリマーおよびその組成物、ならびにこのようなポリマーおよび組成物を合成するための中間体、ならびにポリマーおよび組成物の製造方法を提供する。本発明はまた、他の有用なポリマーおよび組成物を合成するための中間体として有用なポリマーおよび組成物も提供する。本発明は、さらに、哺乳動物の様々な症状または疾患を治療するためのポリマーおよび組成物の使用も提供する。疾患または症状としては、目の疾患または症状、心血管疾患、癌腫瘍などの腫瘍を挙げることができ、および / または製剤は疼痛管理に使用することができ、製剤はこのような疾患を治療する対応する薬理活性物質を含むことができる。

【0010】

本発明はまた、疾患を治療するための本明細書に記載の製剤および / または組成物も提

50

供する。より詳細には、本発明はまた、以下の疾患または障害：乾性角結膜炎（KCS）またはドライアイ症候群；無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視；急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫（DME）などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部（posterior ocular site）または後眼部位（posterior ocular location）の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田（VKH）症候群；ぶどう膜拡散（uveal diffusion）；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症（epiretinal membrane disorders）、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症、および緑内障の少なくとも1つを治療するための、本明細書に記載の製剤および/または組成物も提供する。

10

【0011】

以下の図面は、本明細書の一部を構成し、本発明の特定の実施形態または様々な態様をさらに実証するために記載されている。幾つかの場合、本発明の実施形態は、本明細書に示す詳細な説明と組み合わせて添付の図面を参照することにより、最もよく理解することができる。詳細な説明および添付の図面は、本発明の特定の具体的な実施例または特定の態様を強調している場合があるが、当業者には、その実施例または態様の一部を本発明の他の実施例または態様と組み合わせて使用できることが分かるであろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】クロロシランから誘導された架橋部分から形成された様々な架橋オルガノゲルからの20重量% Fabの放出を70日より長く監視した、放出制御実験のグラフである。

【図2】トリメトキシシランから誘導された架橋部分から形成された様々なオルガノゲルからの20重量% Fabの放出を70日より長く監視した、放出制御実験のグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、薬物送達、特に注射による薬物送達が直面する課題の多くを克服するのに役立つポリマー、組成物、および方法を提供する。一方法は、本明細書に記載の組成物を注射により対象に投与する工程を含み、注射後、組成物は、長期間にわたり対象に薬理活性物質を提供するオルガノゲル埋込剤（または「薬物デポ剤」）を形成する。注射は、例えば、眼注射、皮下注射、または筋肉内注射であってもよい。オルガノゲル埋込剤は、ある期間にわたり *in vivo* で架橋するため、埋込剤の粘度、硬度、および/または安定性が増加し、それにより埋込剤の薬物放出特性が改善される。薬理活性物質を対象に局所送達または全身送達することができ、対象は哺乳動物、例えば、ヒトであってもよい。

40

【0014】

本明細書に記載の症状または疾患などの疾患または障害を効果的に治療するために、本製剤を約1週間に1回～約6ヶ月に1回、対象に投与することができる。疾患または症状としては、眼の疾患または症状、心血管疾患、癌腫瘍などの腫瘍を挙げることができる、および/または製剤は疼痛管理に使用することができる。製剤は、このような症状を治療する対応する薬理活性物質を含むことができる。 *in vivo* で形成される生分解性オルガノゲル埋込剤は、数ヶ月～約1年以内に分解することができる。最終的に、埋込剤は実質的にまたは完全に生分解することができ、それにより薬理活性物質の最終量が埋込剤

50

から患者に送達される。

【0015】

従って、一実施形態では、本発明は、薬理活性物質と；非水性非プロトン性生体適合性溶媒系と、それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと；架橋剤とを含む注射用製剤を提供する。溶媒系は架橋剤に対して化学的に不活性であってもよく、製剤は水、酸、塩基、またはプロトン性溶媒を含まなくてもまたは実質的に含まなくてもよい。幾つかの実施形態では、架橋を促進するために、水、酸、塩基、および/またはプロトン性溶媒を製剤に添加してもよい。別の実施形態では、ヒドロキシル置換ポリマーの代わりに、別の適した架橋性ポリマー、例えば、各モノマーにもしくはモノマーのペンダント基に1個以上のヒドロキシル基を有する、または架橋に使用できるヒドロキシル基を有する1つ以上のブロックを有するポリマーを製剤に使用することができる。一実施形態では、ポリマーは、任意選択により置換された多糖類であってもよい。幾つかの実施形態では、ポリマーは、薬物送達マトリックスを形成するポリマーの架橋に使用できる2個以上のヒドロキシル基を有するポリマーである。

10

【0016】

従って、一実施形態では、本発明は、薬理活性物質と；非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系（溶媒系は1種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも1種類は水と不混和性である）と；複数の任意選択により置換された多糖類と； $X - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル-Xまたは $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ （式中、「n」は0～約20であり、Xはそれぞれ独立してクロロシラン基、トリアルコキシシラン基、または-NC Oである）を含む複数種類の架橋剤とを含む注射用製剤を提供する。溶媒系は架橋剤に対して化学的に不活性であってもよく、製剤は水を実質的に含まなくてもよい。幾つかの実施形態では、多糖類の基本分子量は約10kDa～約500kDaであってもよい。幾つかの実施形態では、任意選択により置換された $(C_2 \sim C_{12})$ アルカノエート基による多糖類の置換度は約0.25～約2であってもよい。

20

【0017】

薬理活性物質は製剤の約0.1重量%～約30重量%で存在してもよく、溶媒系は製剤の約10重量%～約90重量%で存在してもよく、ポリマーは製剤の約5重量%～約50重量%で存在してもよく、架橋剤は製剤の約0.5重量%～約50重量%で存在してもよい。当業者には容易に分かるように、各成分の重量パーセンテージは、上記の範囲内で、記載の範囲全体にわたり0.5重量%、1重量%、または5重量%刻みで調節することができる。

30

【0018】

架橋剤は、得られる架橋オルガノゲルの粘度、安定性、弾性、および/または薬物放出制御を著しく向上させる。架橋剤は、製剤の約0.5重量%～約50重量%で存在してもよい。他の実施形態では、架橋剤は、製剤の約0.5重量%～約50重量%、約1重量%～約40重量%、約2重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、約7.5重量%～約20重量%、または約10重量%～約20重量%で存在してもよい。幾つかの実施形態では、架橋剤は、製剤の約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約5重量%、約7.5重量%、約10重量%、約12.5重量%、約15重量%、約20重量%、または約30重量%で存在する。

40

【0019】

一実施形態では、溶媒系の量は、製剤のヒドロキシル置換ポリマー濃度が約50mg/mL～約500mg/mL、または約100mg/mL、約200mg/mL、約250mg/mL、約300mg/mL、約350mg/mL、約400mg/mL、または約500mg/mLとなるように選択される。

【0020】

一実施形態では、ポリマーは生体適合性溶媒系に可溶であってもよく、薬理活性物質は非水性生体適合性溶媒系に実質的に不溶であってもよい。組成物は、薬理活性物質が組成物全体に均質に分散されている（例えば、溶解されていない、可溶化されていない、およ

50

び／または懸濁されている)、均質な懸濁液であってもよい。製剤は*in vivo*などの水分の存在下に置かれると埋込剤を形成することができ、薬理活性物質は埋込剤全体に均質に懸濁されることができる。幾つかの実施形態では、得られる固体生分解性埋込剤はモノリシック型である。

【0021】

架橋剤の反応基対ポリマーの遊離ヒドロキシル基のモル比は、約0.1(遊離ヒドロキシル基当たりの平均架橋剤反応基数)~約5であってもよい。約0.5、約0.75、約1、約1.3、約1.5、約1.75、約2、約2.5、約3、約4、または約4.5などの他のモル比を使用してもよい。

【0022】

薬理活性物質は、架橋性製剤を使用して患者に送達することができる任意の適した薬剤であってもよい。薬理活性物質の例としては、ロイプロリドおよびソマトスタチンなどのペプチド;治療用抗体、抗体の分画(Fab)、エリスロポイエチン、およびインスリンなどのタンパク質;遺伝子、ポリヌクレオチド(miRNA、siRNAおよびDNA、またはその類似体もしくは複合体など)、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または低分子薬物(トリアムシノロンアセトニド、テモゾロミド、ラパマイシン、デキサメタゾン、およびパクリタキセルなど)、ならびにペグ化タンパク質、ペグ化アプタマー、酵素、血液凝固因子、成長因子、サイトカイン、ホルモン、またはワクチンが挙げられる。

【0023】

本明細書に記載の製剤の投与は注射に限定されない。幾つかの実施形態では、製剤は対象または患者に注射されて埋込剤を形成する。他の実施形態では、埋込剤は*ex vivo*で形成された後、手術中などに患者の体内に配置される。従って、埋込剤は留置物として投与され、手術完了後に存在する体腔(body cavity)に挿入されてもよい。あるいは、それは、流動性ゲルとして残存組織または骨にゲルをはけ塗りすることにより投与されてもよい。本明細書に記載の製剤を使用すると、溶解パラメータにより制限される現在公知の注射用組成物に通常存在する濃度よりも高濃度で、ゲル中に薬理活性物質を添加することが可能となる。

【0024】

薬理活性物質は、粒子の形態で製剤に配合することができる。幾つかの実施形態では、粒子を製剤中に懸濁させ、それにより懸濁液を形成することができる。粒子の平均粒径は、約0.1~約100 μm、約1~約25 μm、約1~約20 μm、約0.1~約10 μm、約2~約10 μmであってもよい。幾つかの実施形態では、粒子の平均粒径は少なくとも約0.1または約1 μmであり、且つ約25、20、15、または10 μm未満であってもよい。例えば、平均粒径約5 μmの粒子は、ショ糖50%とリゾチーム50%(乾燥重量に基づく)とを含有する水性混合物、およびhGH(例えば、5~30%または10~20%)と酢酸亜鉛(例えば、10~40 mMまたは15~30 mM)との混合物を噴霧乾燥または凍結乾燥することにより製造された。他の粒子は、Fabタンパク質70%とトレハロース30%とを含有する水性混合物を噴霧乾燥または凍結乾燥することにより製造することができる。このような粒子は、後述の実施例と組み合わせて使用することができる。従来の凍結乾燥法を使用し、適切な凍結および乾燥サイクルを使用して様々なサイズを有する有益な薬剤の粒子を形成することができる。このようなものとして、薬理活性物質は、FabまたはIgGなどの噴霧乾燥されたタンパク質の形態であってもよい。

【0025】

架橋性組成物中に薬理活性物質の粒子が懸濁した懸濁液を形成するために、AKI25TもしくはSilver son(商標)ミキサー、またはRossダブルプラネタリーミキサーなどの従来の任意の低剪断装置を、例えば周囲条件で使用するすることができる。このようにして、薬理活性物質を実質的に分解することなく、薬理活性物質の効率的な分配を達成することができる。

【0026】

架橋前、生体適合性溶媒系中の製剤の粘度は、37 で少なくとも約100 cP、または室温で約100 cP～約1000 cP、および約50,000 cP以下であってもよい。組成物は、粘性であるが、注射可能な送達システムとして、例えば、針を通して投与されるように製剤化することができる。送達システムは、注射可能な眼送達システム、注射可能な皮下送達システム、または注射可能な非経口送達システムであってもよい。このようなものとして、組成物は流動可能であってもよく、針を通して注射されるように製剤化されてもよい。幾つかの実施形態では、針は、25ゲージの針、またはゲージがより大きい針（例えば、30ゲージの針）などの直径の小さい針であってもよい。筋肉内注射用などの他の実施形態では、針は、14ゲージの針または18ゲージの針などの直径が比較的大きい針であってもよい。幾つかの実施形態では、送達システムの容量は、患者に注射するのに適した容量である。例えば、適した注射量は、約10 μL～約100 μL、または約0.01 mL～約2.0 mLであってもよい。従って、注射可能な送達システムは、*in vivo*で埋込剤（例えば、放出制御埋込剤）を形成するのに適している。

【0027】

例えば、体液に暴露されたとき、架橋剤が、ポリマーの対応する反応基、例えば、多糖類など（但し、これに限定されるものではない）のヒドロキシル置換ポリマーのヒドロキシル基と反応することによって2つのポリマーを互いに結合することができるように、架橋剤は2つの反応基を有する任意の適した架橋剤であってもよい。幾つかの実施形態では、架橋剤は、 $X - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - X または $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ （式中、「 n 」は0～約20である）であってもよい。 X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリアルコキシシラン基、またはイソシアネート基（ $-NCO$ ）であってもよい。クロロシラン基は、例えば、 $-Si(Me)_2Cl$ 、 $-Si(Et)_2Cl$ 、または $-Si(Ph)_2Cl$ であってもよい。トリアルコキシシラン基は、例えば、 $-Si(OMe)_3$ または $-Si(OEt)_3$ などのトリ（ $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシシラン基であってもよい。また、 X 基はイソシアネート基であってもよく、または X はそれぞれ独立して前述の基のいずれかであってもよい。

【0028】

時限放出型薬物送達埋込剤またはデポ剤を提供するために、注射用製剤を患者に注射して、その結果、オルガノゲル埋込剤を形成することができる。体液と接触すると、架橋剤はオルガノゲルを架橋し始め、より安定なマトリックスを形成するが、このマトリックスは患者への薬理活性物質の漏出を調節し、それにより薬理活性物質が長期間にわたり放出される。従って、生分解性架橋マトリックスが非水性非プロトン性生体適合性溶媒系（溶媒系は1種類以上の溶媒を含むことができ、溶媒の少なくとも1種類は水と不混和性である）と複数の架橋ポリマーを含む、*in vivo*生分解性架橋マトリックスが形成される。一実施形態では、ポリマーは、基本分子量が約10 kDa～約500 kDaであり、置換度が約0.25～約2の置換多糖類であってもよく、多糖類の置換基は、任意選択により置換された（ $C_2 \sim C_{12}$ ）アルカノエート基を含む。ポリマーは、

- $(Y)_2Si - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - $Si(Y)_2$ - 基；
 - $(Y)_2Si - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - Si(Y)_2$ - 基（式中、 n は0～約20である）；
 - $C(=O)NH - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - $Si(Y)_2$ - 基；
 - $C(=O)NH - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - Si(Y)_2$ - 基（式中、 n は0～約20である）；
 - $C(=O)NH - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - $NH - C(=O)$ - 基；
 - $C(=O)NH - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - NH - C(=O)$ - 基（式中、 n は0～約20である）；またはこれらの組み合わせ（上式中、 Y はそれぞれ独立して $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、またはアルキルである）

で架橋することができる。製剤は、架橋マトリックス全体に溶解または分散される薬理活性物質をさらに含むことができる。

【0029】

10

20

30

40

50

各ポリマーの架橋度は、平均で、ポリマー鎖当たり約 2 ～ 各ポリマーのモノマー当たり約 2 であってもよい。例えば、ポリマーが多糖類である場合、各多糖類の架橋度は、多糖類のモノマー当たり平均約 0.1 ～ 約 2 であってもよい。通常、対象の体内に貯留して最初の 20 日でマトリックスから放出される薬理活性物質の量は 20 重量%未満である。他の実施形態では、薬理活性物質および埋込剤に設計された (engineered) 架橋度に応じ、対象の体内に貯留して最初の 40 日、最初の 7 日、5 日、または 72 時間以内にマトリックスから放出される薬理活性物質の量は 20 重量%未満となる。

【0030】

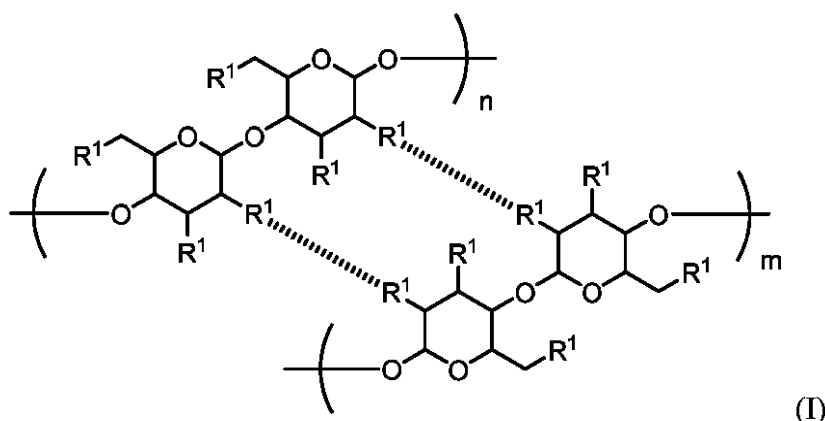
製剤を患者に注射した後、マトリックス中の非水性生体適合性溶媒系は、得られる埋込剤の中に薬理活性物質を維持する。マトリックス中の非水性生体適合性溶媒系の量が経時的に減少し、マトリックスが患者の体内で自然分解プロセスにより経時的に生分解するため、薬理活性物質は患者の体内に放出される。

10

【0031】

一実施形態では、製剤のヒドロキシル置換ポリマーは、式 I :

【化 1】



20

(I)

{ 式中、

R^1 はそれぞれ独立して OH、 $-OSi(\text{アルキル})_3$ 、もしくは任意選択により置換された ($C_2 \sim C_{12}$) アルカノエートであるか、または任意の 2 つの R^1 基と一緒に架橋部分を形成し、架橋部分がそれぞれ独立して :

30

$-OSi(Y)_2 - (C_1 \sim C_{16}) \text{アルキル} - Si(Y)_2 O -$;

$-OSi(Y)_2 - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - Si(Y)_2 O -$ (式中、 n は 0 ～ 約 20 である) ;

$-O - C(=O)NH - (C_1 \sim C_{16}) \text{アルキル} - Si(Y)_2 O -$;

$-O - C(=O)NH - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - Si(Y)_2 O -$ (式中、 n は 0 ～ 約 20 である) ;

$-O - C(=O)NH - (C_1 \sim C_{16}) \text{アルキル} - NH - C(=O)O -$; または

$-O - C(=O)NH - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - NH - C(=O)O -$ (式中、 n は 0 ～ 約 20 である) ; (上式中、 Y はそれぞれ独立して $-OH$ 、 $-O$ - アルキル、またはアルキルである)

40

であり ; 式 I 中の破線は、任意選択による 2 つの架橋位置を示す }

の架橋された置換多糖類であってもよい。しかし、第一級炭素の R^1 基は、架橋前、通常多糖類に存在するペンダント基に対する反応性が僅かに高いため、式 I 中の 2 つの破線の位置は共通の架橋基の位置となる。架橋は、式 I に示すような 2 つの任意選択による R^1 基の間で起こる可能性があるが、架橋は、通常、所与のポリマーまたはポリマーの基全体にわたり幾つかの異なる R^1 位置でも起こる。従って、架橋は鎖内と鎖間の両方であってもよく、これらは両方とも、得られる架橋された製剤の粘度を増加させる。

【0032】

Y 基は、製剤に使用される具体的な 1 種類または複数種類の架橋剤に応じて、 $-OH$ 、

50

- O - アルキル、またはアルキル、またはこれらの組み合わせであってもよい。例えば、クロロシラン基を有する架橋基は、メチル、エチルおよびプロピルを含む ($C_1 \sim C_3$) アルキル基などのアルキル基である Y 基を提供し、トリアルコキシシラン基を有する架橋基は、- OH または - O - アルキル基またはこれらの組み合わせである Y 基を提供し、ここで、- O - アルキル基は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはイソプロポキシであってもよい。

【0033】

架橋反応の性質は実質的にランダムであるため、架橋はまた、同じポリマー鎖のヒドロキシル基間、ならびに同じモノマーの2つのヒドロキシル基間でも起こる可能性があるが、異なるポリマー鎖間での架橋が顕著に起こるため、オルガノゲルマトリックスはより粘性が高くなり、多くの時限放出型埋込剤のバースト効果が起こり難くなる。従って、式 I の架橋された置換多糖類は、第一級 R^1 基と異なる多糖類の第一級 R^1 基との間、第一級 R^1 基と異なる多糖類の第二級 R^1 基との間、第二級 R^1 基と異なる多糖類の第二級 R^1 基との間、または第一級もしくは第二級 R^1 基と R^1 のヒドロキシル置換基との間 (R^1 が異なる多糖類の置換 ($C_2 \sim C_{12}$) アルカノエートである場合) の1つ以上の間で架橋される可能性がある。

10

【0034】

基「n」および「m」は、式 I の各ベース多糖類の分子量が約 10 kDa ~ 約 1000 kDa、または約 100 kDa ~ 約 1000 kDa、または前記範囲内の 100 kDa 刻みの任意の値となり得るような数である。「ベース多糖類」という用語は、ペンダント基を「未官能化」多糖類に結合する前の多糖類を指し、これは、通常、マルトデキストリンポリマーである。多糖類の分子量については、下記の生分解性ポリマーについて説明する項でより詳細に論じる。

20

【0035】

- OSi (アルキル)₃ 基は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリプロピルシリル、ジメチルデシルシリルなどの任意の適したシリル保護基、または当業者に公知のケイ素から誘導された他の任意の保護基で保護されたヒドロキシル基である (T. W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, Third Edition, 1999、およびそれに引用されている参考文献を参照)。

30

【0036】

本発明はさらに、対象に薬理活性物質を送達する方法を提供し、本方法は、前述の製剤、例えば、薬理活性物質と；非水性非プロトン性生体適合性溶媒系（溶媒系は1種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも1種類は水と不混和性である）と；任意選択により基本分子量が約 10 kDa ~ 約 500 kDa であってもよく、任意選択により置換度が約 0.25 ~ 約 2 であってもよく、置換基が任意選択により置換された ($C_2 \sim C_{12}$) アルカノエート基を含んでもよい複数種類のヒドロキシル含有ポリマーと； $X - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - X または $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ (式中、「n」は 0 ~ 約 20 であり、X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリ ($C_1 \sim C_3$) トリアルコキシシラン基、または - NCO である) を含む複数種類の架橋剤と；を含む製剤をインジェクトする工程を含む。溶媒系は架橋剤に対して化学的に不活性であってもよく、製剤は水またはプロトン性溶媒を実質的に含まなくてもよい。製剤は対象の体内でゲルマトリックスを形成することができ、ゲルマトリックスは、ポリマーおよび架橋剤が対象の体内で体液と接触すると架橋される。その後、マトリックスは数週間にわたり対象の身体に薬理活性物質を放出し、それにより対象に薬理活性物質が送達される。

40

【0037】

製剤は、心血管疾患、癌腫瘍などの腫瘍、眼の疾患または症状などの様々な症状または疾患の治療に使用することができ、および/または製剤は疼痛管理に使用することができ、製剤はこのような疾患を治療する対応する薬理活性物質を含むことができる。従って、製剤は、患者の所望の部位に注射することができる。例えば、眼の症状を治療するために

50

、製剤を眼領域に注射してもよい。あるいは、他の様々な障害、疾患または症状を治療するために、製剤を対象の皮下部位に注射してもよく、または製剤を対象に筋肉内注射してもよい。

【0038】

幾つかの実施形態では、注射後最初の10日間以内にマトリックスから対象に送達される薬理活性物質の量は、初期質量の約20重量%未満、約15重量%未満、または10重量%未満である。注射後最初の1週間の後、1週間当たり薬理活性物質の初期質量の約10重量%以下の速度で薬理活性物質をマトリックスから対象に送達することができる。本方法により、本明細書に記載の症状または疾患などの所望の症状を治療するのに有効な量で、持続的且つ実質的に連続的な放出プロフィールで有効量の薬理活性物質が送達される。

10

【0039】

定義

以下の定義および説明を考慮すると、本発明を最もよく理解することができる。

【0040】

本明細書で使用する場合、記載する用語は以下の意味を有する。本明細書で使用する他の用語および語句は全て、当業者が理解するであろう通常の意味を有する。このような通常の意味は、Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14th Edition, by R. J. Lewis, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 2001などの技術用語辞典を参照することにより得ることができる。

20

【0041】

本明細書で「一実施形態(one embodiment)」、「一実施形態(an embodiment)」などに言及する場合、これは、記載される実施形態が特定の態様、特徴、構造、部分、または特性を含み得るが、全ての実施形態が必ずしもその態様、特徴、構造、部分、または特性を含むとは限らないことを示す。さらに、このような語句は、本明細書の他の部分で言及するのと同じ実施形態を指す場合もあるが、必ずしもそうではない。さらに、明記されているか否かにかかわらず、特定の態様、特徴、構造、部分、または特性が一実施形態に関して記載されている場合、このような態様、特徴、構造、部分、または特性に他の実施形態の影響を及ぼすこと、またはそれらを他の実施形態と結び付けることを当業者は認識することができる。

30

【0042】

単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、特記しない限り複数の指示対象を含む。従って、例えば、「1種類の化合物」に言及する場合、これは複数種類のこのような化合物を含み、そのため1種類の化合物Xは、複数種類の化合物Xを含む。さらに、クレームは任意選択による構成要素を排除して書かれる場合があることを述べておく。このようなものとして、この記述は、クレームの構成要素の記載に関する「単に(solely)」、および「だけ(only)」などの排他的用語を使用する場合または「消極的」限定を使用する場合の先行詞(antecedent basis)の役割を果たすことが意図されている。

40

【0043】

「および/または」という用語は、この用語が関連するもののいずれか1つ、このようなもののいずれかの組み合わせ、またはこのようなもの全てを意味する。「1以上」という語句は、1、あるいは、この用語が使用される文脈の実用性の範囲内で1より大きい任意の整数を意味する。当業者はこの語句を、特にそれが使用されている文脈を読めば、容易に理解することができる。通常、1以上とは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10またはこれらの部分集合を指す。例えば、ペンダント基の1個以上の置換基とは、通常、1~5個、または1~4個、1~3個、または1個もしくは2個の置換基を指す。

【0044】

50

「約」という用語は、明記された値の $\pm 5\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、または $\pm 25\%$ のばらつきを指すことができる。例えば、「約50」%は、幾つかの実施形態では、45～55%のばらつきを有してもよい。整数範囲では、「約」という用語は、記載されている整数より大きいおよび/または小さい1つまたは2つの整数を含んでもよい。特記しない限り、「約」という用語は、個々の成分、組成物、または実施形態の機能に関して同等の、記載される範囲に最も近い値（例えば、重量パーセント）を含むことが意図されている。

【0045】

当業者に理解されるように、成分、特性（分子量など）、および反応条件などの量を表すものを含む数字は全て近似値であり、どの場合も、「約」という用語で任意選択により加減されるものと理解される。これらの値は、本明細書の詳細な説明の教示を使用して当業者が得ようとする所望の特性に応じて変わり得る。また、このような値は、それらの各試験測定値に見られる標準偏差から必然的に生じる変動性を本質的に含有することも理解される。

10

【0046】

当業者に理解されるように、あらゆる目的で、特に書面による説明に関して、本明細書に記載の範囲は全て、あらゆる可能な部分範囲、およびこれらの部分範囲の組み合わせ、ならびに範囲を構成する個々の値、特に整数の値も包含する。記載する範囲（例えば、重量パーセントまたは炭素基）は、範囲内のそれぞれの具体的な値、整数、小数、または識別（identity）を含む。列記する任意の範囲は、その同じ範囲が少なくとも二等分、三等分、四等分、五等分、または十等分されることを十分に記載し、可能にするものと容易に認識することができる。非限定例として、本明細書に記載の各範囲を下3分の1、中3分の1、および上3分の1などに容易に分割することができる。また当業者に理解されるように、「以下」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」、「より多い」、および「以上」などの用語は全て、記載されている数字を含み、このような用語は、後で前述の部分範囲に分割することができる範囲を指す。同様に、本明細書に記載の比も全て、より広い比の範囲に入る部分比を全て含む。従って、基、置換基、および範囲に関して記載される具体的な値は説明を目的とするに過ぎず、それらは、基および置換基に関して定義された他の値、または定義された範囲内の他の値を排除するものではない。

20

【0047】

当業者には、要素が一般的な方法で、例えばマーカッシュ群（Markush group）などにまとめられる場合、本発明は、記載される群全体だけでなく、群の各要素も個々に、および主群の全ての可能な部分群も包含することが容易に分かるであろう。さらに、あらゆる目的で、本発明は、主群だけでなく、群の要素の1つ以上を含まない主群も包含する。従って、本発明は、記載する群の要素の任意の1つ以上の明示的な排除を想定する。従って、条件は、開示されるカテゴリまたは実施形態のいずれかに適用される場合があり、それにより、例えば、明示的な消極的限定に使用されるように、記載される構成要素、種、または実施形態のいずれか1つ以上がこのようなカテゴリまたは実施形態から排除される場合がある。

30

【0048】

「接触する」という用語は、例えば、溶液中、反応混合物中、*in vitro*または*in vivo*で、例えば、生理学的反応、化学反応、または物理的变化が起こるように、細胞または分子レベルなどで、触れる、接する、または密接もしくは近接させる行為を指す。

40

【0049】

「有効量」とは、疾患、障害、および/または症状を治療する、または記載の効果を引き起こすのに有効な量を指す。例えば、有効量は、治療される症状または症候の進行または重症度を低減するのに有効な量であってもよい。治療有効量の決定は、当業者であれば十分可能である。例えば、有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらの*in vitro*活性と*in vivo*活性を比較することにより決定することができる。マウスおよび

50

他の動物における有効投与量をヒトに外挿する方法は当該技術分野で公知であり；例えば、米国特許第4,938,949号明細書(Borchらに付与)を参照されたい。治療に使用するのに必要な、薬理活性物質、またはその薬理活性を持つ塩もしくは誘導体の量は、選択される特定の薬剤または塩だけでなく、投与経路、治療される症状の性質、ならびに患者の年齢および症状に応じて変わり、最終的には、主治医または臨床医の裁量による。「有効量」という用語は、例えば、宿主の疾患もしくは障害を治療もしくは予防するのに有効な、または疾患もしくは障害の症候を治療するのに有効な、本明細書に記載の薬理活性物質もしくは製剤、または製剤中の薬理活性物質の組み合わせの量を含むものとする。従って、「有効量」とは、一般に、所望の効果を提供する量を意味する。

【0050】

10

「治療すること(treating)」、「治療する(treat)」および「治療(treatment)」という用語は、(i)疾患、病的または医学的症状の発生を防止すること(例えば、予防)；(ii)疾患、病的もしくは医学的症状の抑制、またはその進行の阻止；(iii)疾患、病的または医学的症状の緩和；および/または(iv)疾患、病的または医学的症状に伴う症候の減少を含む。従って、「治療する」、「治療」および「治療すること」という用語は予防まで拡大され、治療される症状または症候の進行または重症度を防止する、防止、防止すること、低下させること、停止させることまたは転換させることを含む。このようなものとして、「治療」という用語は、適宜、医学的、治療的および/または予防的投与の両方を含む。

【0051】

20

「抑制する」、「抑制すること」および「抑制」という用語は、疾患、感染、症状、または細胞群の成長または進行を緩徐化、停止、または転換させることを指す。抑制は、例えば、治療または接触を行わない場合に起こる成長または進行と比較して、約20%、40%、60%、80%、90%、95%、または99%より大きい可能性がある。

【0052】

「実質的に可溶」という用語は、液体材料に完全にまたはほとんど完全に溶解する(例えば、溶媒10,000部当たり溶質少なくとも1,000部)物質の性質を指す。例えば、組織または生物に著しい損傷を引き起こすことなく、ポリマーを溶媒に溶解したポリマー溶液を生物の生組織に注射できるように、生分解性ポリマーは生体適合性溶媒に実質的に可溶であってもよい。具体的な実施形態では、物質の少なくとも約98重量%が室温で液体材料に完全に溶解する。別の具体的な実施形態では、物質の少なくとも約99重量%が液体材料に完全に溶解する。

30

【0053】

「実質的に不溶」という用語は、液体材料にあまり溶解しない(例えば、溶媒10,000部以上に対して溶質1部)物質を指す。例えば、薬理活性物質は、生分解性ポリマーが実質的に可溶である生体適合性溶媒に実質的に不溶であってもよい。薬理活性物質は、溶液中に、例えば、マイクロ粒子またはナノ粒子の形態で懸濁することができる。幾つかの実施形態では、室温で液体材料に完全に溶解する物質(例えば、薬理活性物質)の量が約5重量%未満である。別の具体的な実施形態では、液体材料に完全に溶解する物質の量が約1重量%未満である。別の具体的な実施形態では、液体材料に完全に溶解する物質の量が約0.1重量%未満である。

40

【0054】

「高分子」という用語は、分子量が約1000ダルトンより大きいまたは約1200ダルトンより大きい有機分子を指す。この用語は、ペプチド(LHRHなど)、タンパク質、多糖類、および核酸などの天然ポリマーを指すこともでき、またはポリエステルなどの合成ポリマーを指すこともできる。

【0055】

「ヌクレオチド」という用語は、核酸塩基、糖部分、およびリン酸基、またはその類似体から構成される分子成分(entity)を指す。例としては、DNAヌクレオチド、即ちアデニン、グアニン、シトシン、およびチミジン、またはRNAヌクレオチドである

50

ウラシル、またはこれらの合成類似体が挙げられる。核酸塩基が共有結合する糖部分の例としては、リボースおよびデオキシリボースが挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば、ハロデオキシリボース類似体などの糖の類似体が存在してもよい。

【0056】

「生物製剤 (biological agent)」という用語は、生物、細胞株、または単離組織などの生物源に由来する医薬用生理活性物質を指す。

【0057】

「低分子薬物」という用語は、医薬活性を有するポリマー以外の分子成分（有機物または有機金属であることが多い）を指す。分子量は約 2 kDa 未満であることが多く、通常、約 1 kDa 未満である。この用語は、タンパク質または核酸以外の「薬物」と称されるほとんどの医薬化合物を包含するが、低分子ペプチドまたは核酸類似体は低分子薬物と見なすことができる。例としては、抗癌剤、抗生物質、抗炎症剤、および他の治療物質が挙げられる。低分子は、合成由来、半合成由来（即ち、天然の前駆体から製造される）または生物由来のものであってもよい。

【0058】

「錯体 / 複合体 (complex)」という用語は、2つの分子成分または原子成分間の分子会合体（非共有結合によるものであってもよい）を指す。例えば、特定の金属は有機基と結合し、錯体と称される（抗癌剤のシスプラチンなど）。または、特定の高分子（タンパク質など）は、低分子リガンドと結合することができ、この生成物も複合体と称される。複合体は、DNAヌクレオチドの相補的対合、およびヌクレオチドの相補的対合によるDNAとRNAとの会合体におけるように、核酸分子間でも生成することができる。ヌクレオチドの相補的対合の別の例としては、DNAまたはメッセンジャーRNAと低分子干渉RNA (siRNA) との間で形成される複合体がある。

【0059】

「噴霧乾燥されたタンパク質」とは、溶液（水溶液であってもよい）から乾燥プロセスを経たタンパク質であり、乾燥プロセスでは、溶液の比較的微細な噴霧を、任意選択により1種類以上の安定剤の存在下で、液体（例えば、水）を除去し微粉の形態のタンパク質を得るのに適した条件にさらす。

【0060】

溶媒は全て、少なくとも分子レベルでは、極少量は水に可溶である（即ち、水と混和性である）ため、「水非混和性」という用語は、水とどの割合でも混合するわけではない液体を指す。水非混和性液体は水にある程度溶解することができるが、水と液体のある相対的割合では相分離が起こる。具体的な実施形態では、水非混和性溶媒は、水に可溶なまたは水と混和する溶媒の量が約 10 重量%以下である。別の具体的な実施形態では、水非混和性溶媒は、水に可溶なまたは水と混和する溶媒の量が約 5 重量%以下である。別の具体的な実施形態では、水非混和性溶媒は、水に可溶なまたは水と混和する溶媒の量が約 1 重量%以下である。本開示の目的では、溶媒の水に対する溶解度値は、20 で測定されるものと考えられている。一般に、報告される溶解度値は常に同じ条件で行われるとは限らないと認識されるため、水と混和するまたは水に可溶な重量パーセントとして本明細書に記載されている溶解限度は、範囲の一部または上限として絶対的ではない場合がある。

【0061】

「水性媒体または体液に混和性～分散性」という用語は、物質または混合物の溶解性が体液に対して完全（混和性）または部分的に可溶性（分散性）となるように、水性媒体（即ち、水を含む液体）と、または体液（例えば、血液もしくは細胞間質液など）と相互作用する物質または混合物を指す。

【0062】

「水性媒体または体液に非混和性～不溶性」という用語は、水性媒体または体液にあまり溶解しない物質または混合物を指す。

【0063】

「周囲温度および生理学的温度」という用語は、約 15 ～ 約 40 の温度範囲（例え

10

20

30

40

50

ば、正常な比較的健康なヒトでは 33.2 ~ 38.2) を指す。

【0064】

「水性媒体または体液に混和性～分散性」という用語は、水性媒体または体液全体に完全に溶解するまたは均一に分配される物質または混合物を指す。

【0065】

「水性媒体または体液に非混和性～非分散性」という用語は、水性媒体または体液全体に完全に溶解しないまたは均一に分配されない物質または混合物を指す。

【0066】

「身体組織内に配置すると体液中に消散する」という用語は、ある一定量を身体組織内に定置する (e m p l a c e) と、溶解または分散して元の定置部位から消失する物質を指す。

【0067】

「身体組織内に配置すると体液中に拡散する」という用語は、ある一定量を身体組織内に定置すると体液中に溶解または分散し、体液により元の定置部位から輸送される物質を指す。

【0068】

「身体組織内に配置すると体液中に吸収される」という用語は、ある一定量を身体組織内に定置すると体液に吸収されて、体液により元の定置部位から輸送される物質を指す。

【0069】

「身体組織内に配置すると体液中で分解する」という用語は、ある一定量を身体組織内に定置すると体液中で化学的に分解されて、その化学的性質が変化する物質を指す。

【0070】

「非水性」という用語は、水が存在しないことを指す。例えば、非水性液体は水を実質的に含まない、例えば、含まれる水の量が約 1 重量 % 未満の液体である。

【0071】

「生分解性」という用語は、酵素などの生組織内の作用物質の作用を受けて化学的性質が変化する物質を指す。例えば、生分解性ポリマーは、組織酵素によりモノマーフラグメントなどの低分子量の成分に分解され得る。

【0072】

「疎水性」という用語は、水により溶解しないまたは水により濡れない物質、分子、または分子の物質のドメインを指す。疎水性物質、分子、またはドメイン間の高エネルギー (e n e r g e t i c) 相互作用は好ましくない。例としては、水と混合されると相分離する炭化水素およびエステルなどの溶媒が挙げられる。

【0073】

「生体適合性溶媒系に実質的に不溶」という用語は、前述の生体適合性の溶媒または溶媒混合物にあまり溶解しない物質または混合物を指す。具体的な実施形態では、生体適合性溶媒系に完全に溶解する物質または混合物 (例えば、薬理活性物質) の量が約 5 重量 % 未満である。別の具体的な実施形態では、生体適合性溶媒系に完全に溶解する物質または混合物の量が約 1 重量 % 未満である。別の具体的な実施形態では、生体適合性溶媒系に完全に溶解する物質または混合物の量が約 0.1 重量 % 未満である。

【0074】

「水または体液に実質的に不溶」という用語は、水または体液 (血液、または細胞間質液など) にあまり溶解しない物質または混合物を指す。具体的な実施形態では、水または体液に完全に溶解する物質または混合物 (例えば、薬理活性物質) の量が約 5 重量 % 未満である。別の具体的な実施形態では、水または体液に完全に溶解する物質または混合物の量が約 1 重量 % 未満である。別の具体的な実施形態では、水または体液に完全に溶解する物質または混合物の量が約 0.1 重量 % 未満である。

【0075】

「ペンダント基」という用語は、ポリマー主鎖に共有結合しているが、それ自体は主鎖または連続分子鎖の一部ではない化学的部分または基を指す。

10

20

30

40

50

【0076】

「グルコピラノース単位」という用語は、ポリマー構造内に含まれるグルコピラノース部分を指す。具体的な実施形態では、グルコピラノース単位は (1 4) グリコシド結合により結合していてもよい。他の具体的な実施形態では、幾つかのグルコピラノース単位は (1 6) グリコシド結合により結合していてもよい。

【0077】

「多糖類」という用語は、単糖類単位からなるポリマーを指す。例としては、デンプン、アミラーゼ、マルトデキストリン、およびこれらの誘導体が挙げられる。

【0078】

「置換される」という用語は、「置換される」を使用する表現に示される原子に結合した1個以上の水素原子が、示される(1つ以上の)基から選択されるもので置き換えられることを示すものであるが、但し、示される原子の通常の原子価を超えず、置換の結果、安定な化合物が得られることを条件とする。ペンダント基は、示される様々な基の1つ以上(例えば1~6)で任意選択により置換されていてもよい。示される適切な基としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキリデニル、アルケニリデニル(alkenylidenyl)、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、アルカノイル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、イミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、シリルエーテル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボシキ、カルボシキアルキル、ケト、チオキソ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、アセトアミド、アセトキシ、アセチル、ベンズアミド、ベンゼンスルフィニル、ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニルアミノ、ベンゾイル、ベンゾイルアミノ、ベンゾイルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルチオ、カルバモイル、カルバメート、イソシアナト、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、チオスルホ、NR_xR_yおよび/またはCOOR_x(式中、R_xとR_yはそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはヒドロキシである)が挙げられる。置換基がケト(即ち、=O)基またはチオキソ(即ち、=S)基である場合、置換される原子に結合した2個の水素が置換される。

【0079】

「置換度」という用語は、ベースポリマーのモノマー単位当たりの置換基またはペンダント基の数の数平均を指す。

【0080】

「懸濁液」または「分散体」という用語は、液体中に固体粒子が分散している混合物を指し、粒子は分散相であり、懸濁媒体は連続相である。懸濁液は、液体中に微細な非沈殿固体粒子が分散している混合物であってもよい。懸濁液では、粒子は通常、液体全体に分配されている。懸濁液では、粒子は通常、あまり溶解していない(即ち、不溶である、または可溶化されていない)。粒子はマイクロ粒子またはナノ粒子の形態であってもよい。さらに、懸濁液は均質な懸濁液であってもよい。

【0081】

「均質な懸濁液」または「均質な分散体」という用語は、粒子が液体または固体全体に、例えば、巨視的なレベルで均一にまたは本質的に均一に分配されている懸濁液または分散体を指す。

【0082】

「平均粒径」という用語は、粒子集団で、集団の平均直径または平均最大寸法(major dimension)を示す数値を指すか、または平均粒径とは、粒子の50%の直径が粒子集団の最大分画の直径に等しいかもしくはそれより小さくなるサイズ(即ち、D₅₀値)を指すことができる。

【0083】

「不活性」および「化学的相互作用がほとんどまたは全くない」という用語は、少なく

10

20

30

40

50

とも2つの分子成分が密接するが、それらの間に適切な速度では反応が進行しない状況を指す。

【0084】

「哺乳動物」という用語は、ヒト、霊長類、および霊長類以外のもの（イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、有袋類、および単孔類など）を含む哺乳類目（the order Mammalia）の生物を指す。

【0085】

「局所送達される」という用語は、埋め込まれた構造体またはデポ剤から、主として生物体内の埋込剤近傍の組織への医薬物質の送達方式を指す。医薬物質は対象の局部には送達されるが、対象の血漿中に生物学的にかなりのレベルで検出することはできない。

10

【0086】

「全身送達される」という用語は、埋め込まれた構造体またはデポ剤から生物の全身の組織への医薬物質の送達方式を指す。医薬物質は対象の血漿中に生物学的にかなりのレベルで検出することができる。

【0087】

「バースト」という用語は、初期放出速度が均一ではなく、埋込剤を患者の組織に定置した直後の初期にかなり大きくなる、埋込剤からの薬理活性物質の経時的放出速度を指す。

【0088】

本明細書に記載の架橋性製剤は、眼症状を治療するために時限放出方式で薬理活性物質を眼領域（ocular region）または眼部に送達するのに特に適している可能性がある。

20

【0089】

「眼領域」または「眼部」とは、一般に、目の前部セグメントまたは後部セグメントを含む任意の眼球部を指し、これには一般に、眼球中に見られる任意の機能的（例えば、視覚のための）組織もしくは構造的組織、または眼球の内部もしくは外部を部分的にもしくは完全に覆う組織もしくは細胞層が含まれるが、これらに限定されるものではない。眼領域の眼球部の具体例としては、前眼房、後眼房、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔（suprachoroidal space）、網膜下腔（subretinal space）、結膜、結膜下腔（subconjunctival space）、強膜外隙（episcleral space）、角膜内隙（intracorneal space）、角膜外隙（epicorneal space）、強膜、毛様体扁平部、手術により誘発された無血管野、黄斑、および網膜が挙げられる。

30

【0090】

「眼症状」とは、目、または目の部分もしくは領域の1つのまたはそれに関わる疾患、病気、または症状である。大まかに言えば、目には、眼球および眼球を構成する組織および体液、眼周囲の筋肉（斜紋筋および直筋など）、ならびに眼球内または眼球に隣接する視神経の部分が含まれる。

【0091】

前眼部症状とは、眼周囲の筋肉、目瞼、または水晶体囊の後壁もしくは毛様体筋の前方に位置する眼球組織もしくは体液などの、前（即ち、目の前部にある）眼領域または前眼部のまたはそれに関わる疾患、病気、または症状である。従って、前眼部症状とは、主として、結膜、角膜、前眼房、虹彩；後眼房（虹彩の後方で、水晶体囊の後壁の前方にある）、水晶体または水晶体囊、ならびに前眼領域または前眼部に血管新生するまたはそれを神経支配する血管および神経のまたはそれに関わる症状である。

40

【0092】

従って、前眼部症状としては、例えば、無水晶体症；偽水晶体眼；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；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常；および斜視などの疾患、病気、または症状を挙げることができる。緑内障治療の臨床目標は、目の前眼房内の房水の過度の圧力を低下

50

させる（即ち、眼内圧を低下させる）ことである場合があるため、緑内障は前眼部症状と考えることもできる。

【0093】

後眼部症状とは、主として、脈絡膜または強膜（水晶体囊の後壁を通る平面の後方の位置にある）、硝子体、硝子体腔、網膜、網膜色素上皮、ブルック膜、視神経（即ち、視神経乳頭）、ならびに、後眼領域または後眼部に血管新生するまたはそれを神経支配する血管および神経などの後眼領域または後眼部のまたはそれに関わる疾患、病気、または症状である。

【0094】

従って、後眼部症状としては、例えば、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性、および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、および糖尿病性黄斑浮腫などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部または後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田（VKH）症候群；ぶどう膜拡張；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症、および緑内障などの疾患、病気、または症状を挙げることができる。緑内障は、治療の目的が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または損失による視力の喪失を防止することまたはその喪失の発生を低減すること（即ち、神経保護）であるため、後眼部症状と考えることができる。

【0095】

生体適合性溶媒系

「生体適合性溶媒」という用語は、組織または生物に著しい損傷を引き起こすことなく生物の生組織内に定置することができる液体材料を指す。生体適合性溶媒系は単一の溶媒であってもよく、または、それは2種類以上の（例えば、2、3または4種類の）溶媒を含んでもよい。溶媒系は、生分解性ポリマー、例えば、ペンダント基を含むマルトデキストリンを可溶化または溶解するのに使用される。任意の適した溶媒系を使用することができるが、但し、生分解性ポリマーが溶媒系の少なくとも1種類の溶媒に実質的に可溶であり、溶媒系が非水性且つ非プロトン性であり、溶媒系が製剤の架橋剤と反応しない（例えば、溶媒系が架橋剤に対して化学的に不活性である）ことを条件とする。幾つかの実施形態では、製剤の生分解性ポリマーは溶媒系に可溶であるが、薬理活性物質は実質的に不溶である。幾つかの実施形態では、溶媒系の少なくとも1つの成分は水混和性ではない。

【0096】

「非プロトン性溶媒」という用語は、交換可能なプロトンを含まない液体を指す。交換可能なプロトンにはヒドロキシル基が含まれ、従って、非プロトン性溶媒は、水、アルコールまたはカルボン酸を含まない。非プロトン性溶媒の例としては、炭化水素、アミド（ジメチルホルムアミドなど）、エステル（酢酸エチルなど）、およびスルホキシド（ジメチルスルホキシドなど）等が挙げられる。

【0097】

溶媒系全体は、通常、水と非混和性となる。水混和性は、以下のように実験的に求めることができる：水（1～5 g）を制御された温度で（例えば、約20℃で）風袋を測定した透明容器に入れる。容器と水の重量を測定した後、候補の溶媒を滴下する。溶液を攪拌し、相分離が起こった場合、それを観察する。相分離の観察により判定されるように、飽和点に達したと思われる場合、溶液を終夜放置し、翌日、再確認する。相分離の観察により判定されるように、溶液が依然として飽和状態である場合、添加した溶媒のパーセント（w/w）を求める。飽和していない場合、さらに溶媒を添加し、このプロセスを繰り返す。添加した溶媒の全重量を溶媒/水混合物の最終重量で除することにより、溶解度また

10

20

30

40

50

は混和度が求められる。例えば、トリアセチン 20%と安息香酸ベンジル 80%などの溶媒混合物を使用する場合、それらは水に添加される前に予め混合される。

【0098】

溶媒系は、水性媒体または体液に混和性～分散性の少なくとも1種類の有機溶媒を含んでもよい。あるいは、溶媒系は、水性媒体または体液に非混和性～不溶性の少なくとも1種類の有機溶媒を含んでもよい。あるいは、溶媒系は、水性媒体または体液に混和性～分散性の少なくとも1種類の有機溶媒と、水性媒体または体液に非混和性～不溶性の少なくとも1種類の有機溶媒との組み合わせを含んでもよい。あるいは、溶媒系は、水性媒体または体液に混和性～分散性の少なくとも1種類の有機溶媒と、水性媒体または体液に非混和性～不溶性の少なくとも1種類の有機溶媒との組み合わせを含んでもよく、ポリマーは、非混和性～不溶性の溶媒と比較して、混和性～分散性の溶媒に対する溶解度の方が高い。

10

【0099】

溶媒系に使用するのに適した溶媒の種類としては、例えば、アルキルエステル、アリールエステル、ジエステル、トリエステル、またはこれらの組み合わせが挙げられる。具体的な適した溶媒としては、例えば、ヘプタン酸エチル、オクタン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリセロールトリアセテート（トリアセチン）、グリセロールトリブチレート、グリセロールトリオクタノエート、ジメチルイソソルビド、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAC）、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0100】

一実施形態では、溶媒系は少なくとも1種類の脂肪族エステルを含む。幾つかの実施形態では、溶媒系は、グリセリルトリアセテート、グリセリルトリブチレート、または（C₂～C₁₂）アルカン酸（C₁～C₄）アルキル（例えば、ヘプタン酸エチルまたはヘキサン酸ブチル）などの1種類以上の脂肪族エステルを含んでもよい。溶媒系は、安息香酸ベンジルなどの1種類以上の芳香族エステルを含んでもよい。溶媒系は、これらの溶媒のいずれかの約1:10～約10:1の比およびその間の任意の整数比などでの組み合わせを含んでもよい。溶媒系に使用されるその他の生体適合性非プロトン性溶媒は、Sigma-Aldrichから市販されている（The Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, WI. (2009)を参照）。注射される製剤がin vivoで効果的に凝固および/またはゲル化するように、生体適合性溶媒系は、それが体液中に拡散することができるように選択することができる。

30

【0101】

溶媒系は任意の適した有効な量で存在してもよいが、但し、生分解性ポリマーが溶媒系に実質的に可溶であることを条件とする。溶媒の種類と量は、放出制御埋込剤から薬理活性物質が放出される時間の長さに影響を及ぼす可能性があるため、製剤中に存在する溶媒の種類と量は放出制御埋込剤の所望の特性に依存し得る。

【0102】

溶媒系は、通常、製剤の約10重量%～約90重量%である。一実施形態では、溶媒系は製剤の約10重量%～約40重量%で存在する。別の実施形態では、溶媒系は製剤の約40重量%～約90重量%で存在する。別の実施形態では、溶媒系は製剤の約30重量%～約80重量%で存在する。幾つかの実施形態では、溶媒系は、製剤の約30～40重量%、約40～50重量%、約50～60重量%、約60～70重量%、または約70～80重量%で存在する。

40

【0103】

生分解性ポリマー

「生分解性ポリマー」という用語は、当該技術分野で周知のように、生物の生組織内に配置されるまたは埋め込まれると、化学的に分解されるポリマー材料を指す。本明細書に記載の製剤に使用される生分解性ポリマーとしては、2個以上のヒドロキシル基で置換さ

50

れている任意の生分解性ポリマーを挙げることができる。幾つかの実施形態では、生分解性ポリマーは2～約200個の全ヒドロキシル基を有してもよく、他の実施形態では、生分解性ポリマーはモノマー当たり1～約4個のヒドロキシル基を有してもよい。幾つかの実施形態では、生分解性ポリマーはモノマー当たり1～3個のヒドロキシル基を有してもよい。適した生分解性ポリマーの例としては、多糖類、ポリグリセロール、エステル化ポリグリセロール、櫛形PLA、星形PLA、および/またはPEG/PLA、PEG-PLAブロック共重合体、またはポリ酢酸ビニル(PVA)が挙げられ、架橋時に製剤の粘度が増加するように、これらのポリマーは十分量のヒドロキシル基(例えば、2個以上)を含む。

【0104】

本明細書に記載の製剤の生分解性ポリマーは1種類のポリマーを含んでもよく、または2種類以上の生分解性ポリマーを含んでもよい。これらのポリマーはゲル化剤の役割を果たし、in vivoで埋込剤を形成するのに役立つ。ポリマーは、通常、生体適合性溶媒系に実質的に可溶である。例えば、生分解性ポリマーは、生体適合性溶媒系に対する溶解度が少なくとも約50g/L(例えば、25 および1atmで)であってもよい。

【0105】

適した生分解性ポリマーの例としては、多糖類、および多糖類を含む共重合体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ポリマーが架橋され、対応する非架橋製剤と比較して製剤の粘度を増加させることができるように、ポリマーは十分量の遊離ヒドロキシル基を有する任意のポリマーであってもよい。一実施形態は、生分解性ポリマーは多糖類を含む。別の実施形態では、生分解性ポリマーは置換多糖類を含んでもよい。

【0106】

一実施形態では、最適な溶媒系に溶解した場合、生分解性ポリマーの粘度は、37 で少なくとも約100cPである。他の実施形態では、生分解性ポリマーの粘度は、37 で約1,000cP～約30,000cP、37 で約5,000cP～約25,000cP、または37 で約10,000cP～約20,000cPである。

【0107】

一実施形態では、生分解性ポリマーは、製剤の約2重量%～約50重量%で存在する。別の実施形態では、生分解性ポリマーは、製剤の約5重量%～約50重量%、約10重量%～約40重量%、約2重量%～約30重量%、約20重量%～約30重量%、約2重量%～約10重量%、または製剤の約2重量%、約3重量%、約5重量%、約7重量%、約10重量%、約12重量%、約15重量%、もしくは約20重量%で存在する。

【0108】

疎水性多糖類

本明細書に記載の製剤に使用することができる生分解性ポリマーとしては、天然の生分解性多糖類から誘導される様々な疎水性多糖類が挙げられる。「天然の生分解性多糖類の疎水性誘導体」という用語は、通常は天然多糖類の遊離ヒドロキシル基を介して多糖類に結合している1つ以上の疎水性ペンダント基を有する天然の生分解性多糖類を指す。多くの場合、疎水性誘導体は、多糖類に結合している炭化水素セグメントを含む複数の基を含む。炭化水素セグメントなどの複数の基が多糖類に結合している場合、ペンダントの炭化水素セグメントは集合的に疎水性誘導体の「疎水性部分」と称される。従って、疎水性誘導体は、疎水性部分と多糖類(主鎖)部分とを含む。

【0109】

多糖類部分は、植物または動物などの天然の供給源から得られる多糖類および/または多糖類誘導体を含む、天然の生分解性多糖類であってもよい。天然の生分解性多糖類には、天然の生分解性多糖類から加工または変性された任意の多糖類(例えば、デンプンから加工されたマルトデキストリン)が含まれる。生分解性多糖類の例としては、マルトデキストリン、アミロース、シクロデキストリン、ポリアルジトール、ヒアルロン酸、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、デキストラン、デキストラン硫酸、ペントサンポリサルフェート、およびキトサンが挙

10

20

30

40

50

げられる。幾つかの具体的な多糖類としては、デンプン製剤から誘導されるおよび／またはデンプン製剤中に見出されるもの（例えば、マルトデキストリン、アミロース、およびシクロデキストリン）などの分岐をほとんどまたは全く有していない低分子量ポリマーが挙げられる。従って、天然の生分解性多糖類は、実質的に非分岐のまたは完全に非分岐のポリ（グルコピラノース）ポリマーであってもよい。

【0110】

「アミロース」とは、 α -1,4結合により結合している繰り返しグルコピラノース単位を有する線状ポリマーを指す。幾つかのアミロースポリマーは、 α -1,6結合による少量の分岐（通常、約0.5%未満）を有してもよいが、依然として直鎖（非分岐）アミロースポリマーと同じ物理的特性を示す。植物源由来のアミロースポリマーの分子量は、通常、約 1×10^6 Da以下である。それに対して、アミロペクチンは、 α -1,4結合により結合して直鎖部分を形成している繰り返しグルコピラノース単位を有する分岐ポリマーであり、幾つかの直鎖部分は α -1,6結合により結合している。分岐点結合は、一般に全結合の1%より大きく、通常、全結合の4%～5%である。一般に、植物源由来のアミロペクチンの分子量は 1×10^7 Da以上である。

10

【0111】

本発明の幾つかの実施形態では、デンプンをアミロースの疎水性誘導体の製造に使用することができる。デンプンは、精製アミロース、合成により製造されたアミロース、強化アミロース製剤、または高アミロース含有量を有する製剤であってもよい。アミロースは多くのデンプン源中に、分岐多糖類アミロペクチンと共に存在する。アミロースと比較的高分子量の前駆体との混合物を使用する場合（アミロペクチンなど）、アミロースは、組成物中に比較的高分子量の前駆体よりも多量に存在してもよい。例えば、高アミロース含有量を有するデンプン製剤、精製アミロース、合成により製造されたアミロース、または強化アミロース製剤を使用して、アミロースポリマーの疎水性誘導体を製造することができる。

20

【0112】

幾つかの実施形態では、組成物は、アミロースを含む多糖類の混合物を含み、多糖類混合物中のアミロース含有量は50重量%以上、60重量%以上、70重量%以上、80重量%以上、または85重量%以上である。他の実施形態では、組成物は、アミロースとアミロペクチンを含む多糖類の混合物を含み、多糖類の混合物中のアミロペクチン含有量は30%以下、15%以下、または10%以下である。デンプン中に存在するアミロペクチンの量は、アミロペクチン分解酵素（amylpectinase）でデンプン进行处理することにより減少させることができるが、それによりアミロペクチン α -1,6結合が切断されて、アミロペクチンの枝切り（debranching）が起こり、アミロースが得られる。

30

【0113】

特定の分子量を有するアミロースは市販のものを入手してもよく、または製造してもよい。例えば、平均分子質量70 kDa、110 kDa、および320 kDaの合成アミロースは、株式会社中埜酢店（Nakano Vinegar Co., Ltd.）（日本、愛知県）から得ることができる。特定のサイズ範囲のアミロースの選択は、組成物の所望の物理的特性（例えば、粘度）、埋込剤の所望の分解速度、ならびに薬理活性物質の性質および量などの要因に依存する場合がある。精製または強化アミロース製剤は市販のものを入手してもよく、またはクロマトグラフィーなどの標準的な生化学的方法を使用して製造してもよい。高アミロースコーンスターチを使用して疎水性誘導体を製造してもよい。

40

【0114】

マルトデキストリンは、通常、所望の加水分解度に達するまでデンプンスラリーを熱安定性 α -アミラーゼで約85～90℃にて加水分解した後、第2の熱処理により α -アミラーゼを不活性化することにより生成される。マルトデキストリンは、ろ過することにより精製した後、噴霧乾燥して最終生成物にすることができる。マルトデキストリンは、通

50

常、デキストロース当量 (DE) 値により特徴付けられるが、これは加水分解度に関連し、次のように定義される: $DE = \text{デキストロースの MW} / \text{デンプン加水分解物の数平均 MW} \times 100$ 。マルトデキストリンはアミロースより分子量が小さいと考えられる。

【0115】

デキストロース (グルコース) に完全に加水分解されたデンプン製剤の DE は 100 であり、デンプンの DE は約 0 である。デンプン加水分解物の平均分子量は 0 より大きく 100 未満の DE によって特徴付けられ、マルトデキストリンの DE は 20 未満であると考えられる。約 500 Da ~ 5000 Da の範囲のものを含む様々な分子量のマルトデキストリンが市販されている (例えば、CarboMer, San Diego CA)。

【0116】

本製剤に使用される多糖類は、天然の生分解性非還元性多糖類であってもよい。非還元性多糖類は不活性なマトリックスを形成し、それによりタンパク質および酵素などの薬理活性物質の安定性を改善することができる。非還元性多糖類とは、トレハロース (D - グルコピラノシル - D - グルコピラノシド) および / またはショ糖 (D - フルクトフラノシル - D - グルコピラノシド) などの非還元性二糖類 (2 つの単糖類がアノマー中心を介して結合しているもの) のポリマーを指す。非還元性多糖類の 1 つには、GPC (Muscatine, Iowa) から入手可能なポリアルジトールがある。多糖類はまた、繰り返し (1 - 3) O - D - グルコピラノシル単位を含むポリマーなどのグルコピラノシルポリマーであってもよい。

【0117】

デキストランは、デキストランバイオポリマーの主鎖単位に 1 - 3 結合した側鎖を有する D - 1, 6 - グルコース - 結合グルカンである。デキストランは、グルコピラノースモノマー単位の 2 位、3 位および 4 位にヒドロキシル基を含む。デキストランは、ショ糖含有媒体をロイコノストック・メセンテロイデス (Leuconostoc mesenteroides) B512F で発酵させることにより得ることができる。デキストランは、低分子量製剤として得ることができる。ペニシリウム属 (Penicillium) およびバーティシリウム属 (Verticillium) などのカビから得られる酵素 (デキストラナーゼ) は、デキストランを分解することが分かっている。また多くの細菌もデキストランを低分子量の糖類に分解する細胞外デキストラナーゼを生産することができる。

【0118】

幾つかの実施形態では、本製剤の多糖類は、コンドロイチン硫酸 (D - ガラクトサミンと D - グルクロン酸の二糖類単位が繰り返している) またはヒアルロン酸 (D - 1, 4 - グルクロン酸単位と D - 1, 3 - N - アセチル - D - グルコサミン単位が交互に連結している) を含んでもよい。

【0119】

本製剤の多糖類がペンダント基、例えば、ヘキサノエート基で DS 約 1.6 に置換されると、疎水性誘導体は水に不溶性となる。不溶性とは、溶媒 10,000 部以上に対して溶質 1 部を指す標準的な専門用語である (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed. (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Md を参照)。

【0120】

天然の生分解性多糖類の疎水性誘導体の平均分子量は、約 1,000,000 Da 以下、約 300,000 Da 以下、または約 100,000 Da 以下であってもよい。これらの分子量の誘導体を使用することにより、望ましい物理的特性および薬物放出特性を有する埋込剤を得ることができる。幾つかの態様では、疎水性誘導体の分子量は、約 500,000 Da 以下、約 250,000 Da 以下、約 100,000 Da 以下、約 50,000 Da 以下、または 25,000 Da 以下である。幾つかの具体的な多糖類のサイズ範囲としては、約 2,000 Da ~ 約 500,000 Da、約 40,000 Da ~ 約 160,000 Da、

10

20

30

40

50

0 0 0 D a、約 2 , 0 0 0 D a ~ 約 2 0 , 0 0 0 D a、または約 4 , 0 0 0 D a ~ 約 1 0 , 0 0 0 D a が挙げられる。

【 0 1 2 1 】

ポリマーの分子量は、より正確には「重量平均分子量」または M_w と定義することができる。 M_w は分子量を測定する絶対的な方法であり、ポリマー（製剤）の分子量の測定に特に有用である。ポリマー製剤に通常含まれるポリマーには、個々に分子量の小さいばらつきがある。ポリマーは分子量が比較的高く、このような小さいばらつきはポリマー製剤の全体的特性に影響を及ぼさない。 M_w は、光散乱または超遠心法などの一般的方法を使用して測定することができる。ポリマー製剤の分子量の定義に使用される M_w および他の用語は、Allcock and Lampe, Contemporary Polymer Chemistry (1990) ; 271 頁に記載されている。

10

【 0 1 2 2 】

ポリマーに疎水性ペンダント基を付加することにより、多糖類の分子量は、その誘導体化されていない (undervitizied) (基本) 出発分子量から増加する。幾つかの態様では、疎水性部分の付加により、多糖類の分子量は、多糖類の基本形態と比較して約 2 0 % 以上、約 5 0 % 以上、約 7 5 % 以上、約 1 0 0 % 以上、または約 1 2 5 % 以上増加する。

【 0 1 2 3 】

一例として、エステル結合により多糖類に結合したペンダントのヘキサノエート基が得られ、置換度 (DS) が約 2 . 5 となるように、出発重量約 3 0 0 0 D a のマルトデキストリンを誘導体化することができる。これにより理論分子量約 8 4 0 0 D a の疎水性多糖類が得られ、それは約 2 8 0 % の増加に相当する。

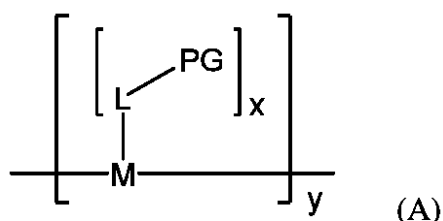
20

【 0 1 2 4 】

多糖類の疎水性誘導体を形成する際、炭化水素セグメントを有する化合物を多糖類の 1 つ以上の部分、例えば、モノマー単位の遊離ヒドロキシル基に共有結合させることができる。これにより 1 個以上のペンダント基を有する多糖類誘導体を得られる。各ペンダント基は炭化水素セグメントを含み、これはペンダントの化学基の全部を構成しても、またはペンダント基の一部のみを構成してもよい。幾つかの実施形態では、疎水性多糖類は、式 A :

【 化 2 】

30



{ 式中、M はそれぞれ独立して単糖類単位であり、L はそれぞれ独立して結合基または直接結合であり、PG はそれぞれ独立してペンダント基であり、x はそれぞれ独立して 0 ~ 約 3 である } を含んでもよい。x が 0 である場合、L と M との結合は存在しない。変数 y は約 3 以上である。

40

【 0 1 2 5 】

式 A の化合物では、単糖類単位 (M) は、例えば、D - グルコピラノース (例えば、- D - グルコピラノース) であってもよい。さらに、単糖類単位 (M) は、ポリ - (1 4) グルコピラノース、ポリ - (1 6) グルコピラノース、またはポリ - (1 4) グルコピラノースとポリ - (1 6) グルコピラノースの両方の混合物または組み合わせを含んでもよい。例えば、単糖類単位 (M) は、少なくとも約 9 0 % が (1 4) グリコシド結合により結合するグルコピラノース単位を含んでもよい。多糖類は、約 5 , 0 0 0 以下の単糖類単位を含んでもよい (即ち、式 A 中の y は 5 , 0 0 0 以下であって

50

もよい。幾つかの実施形態では、式 A 中の変数 y は、約 3 ~ 約 5 , 0 0 0、約 3 ~ 約 4 , 0 0 0、または約 1 0 0 ~ 約 4 , 0 0 0 であってもよい。

【0126】

「ペンダント基」(PG)とは、式 $(CH_n)_m$ (式中、 m は 2 以上であり、 n は独立して 2 または 1 であり、末端炭素が置換されていない場合、末端炭素では n は 3 である) を有する共有結合した炭素原子の基を指す。炭化水素セグメントは飽和炭化水素基を含んでも、または不飽和炭化水素基を含んでもよい。例としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、芳香族炭化水素基およびアリアルキル基 (例えば、ベンジル基またはフェネチル基) が挙げられる。ペンダント基としては、線状、直鎖、または分岐鎖 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、アミン末端炭化水素、またはヒドロキシル末端炭化水素を挙げることができる。

10

【0127】

ペンダント基をベース多糖類に結合するのに使用することができる結合基(L)としては、カルボン酸エステル、カーボネート、ボレート、シリルエーテル、ジスルフィド基、およびヒドラゾン基が挙げられる。幾つかの場合、ヒドロキシル基はイソシアネートおよびエポキシなどの基と反応して、ベース多糖類のペンダント基を形成することができる。

【0128】

多糖類誘導体の合成は、ベース多糖類主鎖に所望の数のペンダント基を形成するように行うことができる。ペンダント基の数および/または密度は、例えば、多糖類の使用可能な反応基 (例えば、ヒドロキシル基) に対する、炭化水素セグメントを含む化合物の相対的濃度を調整することにより、調整することができる。

20

【0129】

多糖類からペンダントする炭化水素セグメントを有する基の種類と量は、疎水性多糖類を水に不溶性にするのに十分なものとする。これを達成するために、一般的な手法として、多糖類主鎖からペンダントする炭化水素セグメントを有する基が重量で 0.25 (ペンダント基) : 1 (多糖類モノマー) の範囲の量となっている疎水性多糖類を得るまたは製造する。

【0130】

グルコピラノース単位対ペンダント基の重量比は変わり得るが、通常、約 1 : 1 ~ 約 1 0 0 : 1 となる。特に、重量比は、約 1 : 1 ~ 約 7 5 : 1、または約 1 : 1 ~ 約 5 0 : 1 とすることができる。さらに、ペンダント基の性質と量により、多糖類に適切な置換度を付与することができる。通常、置換度は約 0.1 ~ 3 または約 0.5 ~ 2 の範囲となる。幾つかの実施形態では、多糖類の置換度は、約 0.25 ~ 約 2、約 0.5 ~ 約 2 ; 約 0.5 ~ 約 1.5、または約 0.2 ~ 約 2.7 となる。多くの実施形態では、DS が 0.5 未満の多糖類は、本製剤に通常使用される多くの溶媒系に可溶ではない。

30

【0131】

幾つかの実施形態では、非常に低分子量 (10,000 Da 未満) のグルコピラノースポリマーは、炭化水素セグメントを有する化合物と反応して、低分子量の疎水性グルコピラノースポリマーを生成する。一実施形態では、マルトデキストリン (10 g、m.w. 3000 ~ 5000 Da ; 約 3 mmol) を DMSO、テトラヒドロフラン、またはこれらの組み合わせなどの適切な溶媒に溶解させる。次いで、無水酪酸 (18 g、0.11 mol) をマルトデキストリン溶液に添加する。反応を進行させて、マルトデキストリンのピラノース環にペンダントのブチレート基を効果的に形成する。この結果、ブチレート基によるマルトデキストリンの置換度 (DS) は約 1 となる。

40

【0132】

マルトデキストリンおよびモノマー単位当たり平均 3 個のヒドロキシル基を含むことができる他の多糖類では、グリコピラノースモノマー単位当たり 3 個のヒドロキシル基の 1 つが、通常、ブチレート基またはヘキサノエート基などのペンダント基で置換される。このレベルの置換を有するマルトデキストリンポリマーは、本明細書では、マルトデキストリン-ブチレート DS 1 または MD-Bu DS 1 と称される。DS は、モノマー単位当

50

たりの、ペンダント基で置換されている反応基（ヒドロキシルおよび他の反応基を含む）の平均数を指す。

【0133】

D S の増加は、ペンダント基を提供する化合物の量を漸増することにより達成することができる。例えば、マルトデキストリン 10 g (m . w . 3 0 0 0 ~ 5 0 0 0 D a ; 約 3 m m o l) を無水酪酸 0 . 3 2 m o l と反応させることにより、D S が 2 . 5 のブチリル化マルトデキストリンを製造することができる。

【0134】

高 D S の多糖類は一般に比較的疎水性が高く、従って、体内での耐分解性が高い可能性がある。例えば、マルトデキストリン - ブチレート D S 1 から形成される埋込剤は、マルトデキストリン - ブチレート D S 2 から形成される埋込剤よりも分解速度が速い。ペンダント基中に存在する炭化水素セグメントの種類もまた、ポリマーの疎水性に影響を及ぼす可能性がある。マルトデキストリンとバルプロ酸 / 無水バルプロ酸とマルトデキストリンとの反応 (M D - v a l) により疎水性ポリマーを製造することができる。0 . 5 ~ 1 . 5 の範囲などの比較的低いヒドロキシル基置換度が得られるが、M D - B u D S 1 と同じ疎水性の品質が維持されるように反応を行うことができる。これらの多糖類の置換度は比較的低い、鎖長の短い分岐鎖アルキル基によってかなりの疎水性が多糖類に付与される。

10

【0135】

幾つかの実施形態では、ペンダント基は、直鎖、分岐鎖、または環状の C₂ ~ C₁₈ 基である炭化水素セグメントであってもよい。他の実施形態では、炭化水素セグメントは、C₂ ~ C₁₀ または C₄ ~ C₈ の直鎖基、分岐鎖基、または環状基であってもよい。炭化水素セグメントは、それぞれ、飽和であってもまたは不飽和であってもよく、アルキル基を含んでもまたは芳香族基を含んでもよい。炭化水素セグメントは加水分解性結合または非加水分解性結合により多糖類鎖に結合していてもよく、ペンダント基は本製剤の架橋基との反応に関与し得る 1 個以上のヒドロキシル基またはアミノ基で置換されていてもよい。

20

【0136】

ペンダント基の形成に使用できる化合物の例としては、脂肪酸およびその誘導体（脂肪酸無水物および脂肪酸ハロゲン化物など）が挙げられる。例示的な脂肪酸および脂肪酸無水物としては、それぞれ、酢酸および無水酢酸、プロピオン酸および無水プロピオン酸、酪酸および無水酪酸、イソ酪酸および無水イソ酪酸、吉草酸および無水吉草酸、カプロン酸および無水カプロン酸、カプリル酸および無水カプリル酸、カプリン酸および無水カプリン酸、ならびにラウリン酸および無水ラウリン酸が挙げられる。多糖類のヒドロキシル基は脂肪酸または脂肪酸無水物と反応し、エステル基で化合物の炭化水素セグメントを多糖類に結合することができる。多糖類のヒドロキシル基はまたラク톤の開環も引き起こし、ペンダントの開鎖ヒドロキシエステルを形成することができる。多糖類と反応することができる例示的なラクトンとしては、カプロラクトンおよびグリコシドが挙げられる。

30

【0137】

一般に、大きい炭化水素セグメントを有する化合物を疎水性誘導体の合成に使用する場合、その合成に必要な化合物の量は比較的少ない可能性がある。例えば、一般に、アルキル鎖長が C_x の炭化水素セグメントを有する化合物を使用して、D S が 1 の疎水性誘導体を製造する場合、アルキル鎖長が C_(x × 2) の炭化水素セグメントを有する化合物を、D S が 0 . 5 の疎水性誘導体を得られる量で反応させる。

40

【0138】

ペンダント基と 2 つ以上の異なる炭化水素セグメントとの組み合わせを有する、生分解性多糖類の疎水性誘導体も合成することができる。例えば、アルキル鎖長の異なる炭化水素セグメントを有する化合物を使用して、疎水性誘導体を合成することができる。一実施形態では、多糖類を 2 種類以上の脂肪酸（またはこれらの誘導体）の混合物と反応させる。疎水性誘導体を生成するために、脂肪酸は、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉

50

草酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、およびラウリン酸またはそれらのそれぞれの酸無水物の１種類以上であってもよい。

【０１３９】

幾つかの実施形態では、生体適合性溶媒系に対する置換多糖類の溶解度は、少なくとも約 10 mg / mL である。他の実施形態では、生体適合性溶媒系に対する置換多糖類の溶解度は、少なくとも約 15 mg / mL、少なくとも約 20 mg / mL、少なくとも約 25 mg / mL、少なくとも約 50 mg / mL、または少なくとも約 100 mg / mL である。

【０１４０】

生分解性多糖類の他の特徴および説明は、米国特許出願公開第 2007 / 021810 2 号明細書、米国特許出願公開第 2007 / 0260054 号明細書、および米国特許出願公開第 2007 / 0224247 号明細書、ならびにそれらに引用されている参考文献に記載されている。

10

【０１４１】

結合基

ペンダント基 (PG) は、任意選択によりリンカーまたは結合基 (L) を介して単糖類単位 (M) に結合してもよい。ペンダント基は、独立して、ポリマーの単糖類単位 (M) のそれぞれに存在しなくてもまたは存在してもよい。多糖類などのポリマーに 2 個以上のペンダント基が存在する場合、ペンダント基はそれぞれ同じであっても、またはポリマーの他のペンダント基と異なってもよい。

20

【０１４２】

ペンダント基および単糖類単位 (M) に存在する反応性官能基は、必要な官能基が結合基 (L) に存在するように影響を及ぼすことができる。結合基の性質は重要ではないが、但し、使用されるペンダント基が、選択される治療用途に許容される機械的特性および放出速度論を有することを条件とする。結合基 (L) は、通常、分子量約 25 ダルトン ~ 約 400 ダルトンの 2 価の有機基である。より詳細には、結合基の分子量は約 40 ダルトン ~ 約 200 ダルトンであってもよい。ポリマーのヒドロキシル基とペンダント基の出發材料を組み合わせることにより、形成される結合は、エステル、アミド、チオエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、カーボネート、ボレート、またはシリルエーテルとなる可能性がある。

30

【０１４３】

幾つかの実施形態では、結合基 (L) は、炭素数 1 ~ 約 20 の 2 価の分岐鎖または非分岐鎖、飽和または不飽和の炭化水素鎖であってもよく、ここで、炭素原子の 1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、または 4 個) が任意選択により 1 個以上のオキシ基 (-O-)、チオ基 (-S-)、イミノ基 (-N(H)-)、メチレンジオキシ基 (-OCH₂O-)、カルボニル基 (-C(=O)-)、カルボキシ基 (-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ基 (-O-C(=O)O-)、オキシカルボニル基 (-OC(=O)-)、イミン基 (-C=NH-)、スルフィニル基 (-SO-)、スルホニル基 (-SO₂-) または (-NR-) 基 (式中、R は H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルである) で中断されている。

40

【０１４４】

結合基 (L) は、ポリマーのヒドロキシル基と、ペンダント基になる基の反応基との反応により形成することができる。ヒドロキシル - 反応基の例としては、アセタール、カルボキシル、酸無水物、および酸ハロゲン化物等が挙げられる。これらの基を使用して、例えば、疎水性基および / またはシリルエーテル基と多糖類主鎖のグルコピラノース単位との間に、加水分解により切断可能な共有結合を形成することができる。幾つかの実施形態では、ペンダント基で置換された疎水性多糖類は、酵素により切断可能な化学結合 (例えば、ポリマー主鎖中) と酵素以外で加水分解により切断可能な化学結合 (例えば、ペンダントの疎水性基および / またはペンダントのシリルエーテル基のどちらかまたは両方の間の結合) の両方を含むことができる。

50

【0145】

結合基(L)の炭化水素鎖は、任意選択により、炭素がアルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボシキ、カルボシキアルキル、ケト、シアノ、アセトアミド、アセトキシ、アセチル、ベンゾイル、ベンゾイルアミノ、ベンゾイルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、イソシアナト、 NR^xR^y および/または COOR^x (式中、 R^x と R^y はそれぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはヒドロキシである) から選択される1個以上(例えば、1個、2個、3個または4個)の置換基で置換されていてもよい。

10

【0146】

薬理活性物質および疾患

「医薬活性成分(API)」および「薬理活性物質」という用語は、ヒトなどの生きている生物の病気(mal condition)を医学的に治療するために投与するのに適した、「薬物」または「薬剤」と一般に称されているものなどの治療用薬物を指す。薬理活性物質は、架橋性製剤を使用して患者に送達することができる任意の治療剤であってもよい。薬理活性物質の例としては、高分子、タンパク質、ペプチド、遺伝子、ポリヌクレオチドまたはその類似体もしくは錯体/複合体、ヌクレオチド、生物製剤、および低分子薬物、ならびにペグ化タンパク質、ペグ化アプタマー、酵素、血液凝固因子、成長因子、サイトカイン、ホルモン、およびワクチンが挙げられる。

20

【0147】

薬理活性物質は任意の適した適切な量で製剤中に存在してもよいが、但し、製剤を投与した場合、安全且つ治療に有効な量の薬理活性物質が送達されることを条件とする。従って、薬理活性物質は、製剤の約0.1重量%~約30重量%で、または製剤の約1重量%~約10重量%で製剤中に存在してもよい。従って、薬理活性物質は、約0.1重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約5重量%、約7.5重量%、約10重量%、約12重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、または約30重量%で製剤中に存在してもよい。

30

【0148】

幾つかの実施形態では、薬理活性物質は、噴霧乾燥されたタンパク質の形態である。薬理活性物質組成物は、噴霧乾燥されたタンパク質の場合は単糖類、二糖類(例えば、トレハロース)、もしくは三糖類、またはヌクレオチドの場合は多糖類などの可溶化因子を含んでもよい。

【0149】

医薬活性成分(API)または「薬理活性物質」は、生体適合性溶媒系に可溶であってもよく、または溶媒系に実質的にまたは完全に不溶であってもよい。不溶である場合、薬理活性物質は製剤中に溶解されない、可溶化されない、および/または懸濁される。従って、幾つかの実施形態では、薬理活性物質は溶媒系に溶解し、他の実施形態では、薬理活性物質は、例えば、噴霧乾燥されたタンパク質の場合、例えば、好ましくは直径約0.5~100 μm 、または直径約1~約20 μm の粒子として溶媒系に分散される。例えば、薬理活性物質が製剤中に分散される場合、薬理活性物質は平均粒径約20 μm 未満の粒子の形態であってもよい。

40

【0150】

幾つかの実施形態では、薬理活性物質の生体適合性溶媒系に対する溶解度は、25、1atmで約10g/L未満であってもよい。薬理活性物質の生体適合性溶媒系に対する溶解度は、25、1atmで約1g/L未満、約500mg/L未満、約250mg/L未満、約100mg/L未満、約50mg/L未満、または約10mg/L未満であってもよい。

【0151】

50

薬理活性物質の水に対する溶解度を測定することもできる。例えば、薬理活性物質の水に対する溶解度は、25、1 atmで約500 mg/Lより高くても、約1 g/Lより高くても、約5 g/Lより高くても、約10 g/Lより高くても、約20 g/Lより高くても、約25 g/Lより高くても、約50 g/Lより高くても、約100 g/Lより高くても、または約250 g/Lより高くてもよい。幾つかの実施形態では、薬理活性物質は親水性であり、従って、水に対する溶解性が非常に高い。

【0152】

具体的な適した薬理活性物質としては、例えば、下記の表Aに記載の薬理活性物質が挙げられる。他の適した薬理活性物質としては、例えば、Physician's Desk Reference, 64th Edition (2010)に記載の薬理活性物質が挙げられる。下記の表Aに薬理活性物質として商標名(proprietary name)が記載されている場合、具体的な薬理活性物質は記載されている製剤に含有されている薬物であることを製薬化学分野の当業者は理解することが分かる。

10

【0153】

【表A - 1】

表 A. 眼疾患適応症および薬理活性物質

疾患の種類	具体的な適応症	薬理活性物質
眼科用製剤	レジオネラ症	エチルコハク酸 エリスロマイシン
	新生血管(滲出型)加齢性黄斑変性	ラニビズマブ
	加齢性黄斑変性、病的近視または推定 眼ヒストプラズマ症による中心窩下脈絡 膜新生血管	ベルテポルフィン
抗ヒスタミン剤と肥満細 安定剤の配合剤	アレルギー性結膜炎に伴う掻痒の予防	塩酸エピナスチン

20

【0154】

30

【表 A - 2】

	アレルギー性結膜炎に伴う目の掻痒	塩酸オロパタジン
抗ヒスタミン剤および配合剤	目の掻痒感	ケトチフェン
抗炎症剤	細菌性結膜炎	アジスロマイシン
	細菌性結膜炎	ベシフロキサシン
	細菌によって起こる角膜潰瘍	レボフロキサシン
	細菌性結膜炎	レボフロキサシン
	細菌性結膜炎	塩酸モキシフロキサシン
人工涙液/潤滑剤および配合剤	涙液産生の増加	シクロスポリン
β -アドレナリン遮断薬および配合剤	高眼圧症または開放隅角緑内障の患者の高い眼内圧	チモロール
	緑内障または高眼圧症の患者の高い眼内圧の低下	酒石酸プリモニジンおよびマレイン酸チモロール
炭酸脱水酵素阻害薬および配合剤	高眼圧症または開放隅角緑内障の患者の高い眼内圧	塩酸ドルゾラミド
肥満細胞安定剤	アレルギー性結膜炎による目の掻痒の予防	ベミロラストカリウム
プロスタグランジン	開放隅角緑内障または高眼圧症の患者の高い眼内圧の低下	ビマトプロスト
	開放隅角緑内障または高眼圧症の患者の高い眼内圧の低下	トラボプロスト
交感神経作動薬および配合剤	開放隅角緑内障または高眼圧症の患者の高い眼内圧の低下	酒石酸プリモニジン

10

20

30

40

50

【0155】

表 A に記載の薬理活性物質の他に、他の適した薬理活性物質としては、抗体、抗体フラグメント（例えば、ミニ抗体、Fab、および抗原結合ドメイン抗ウサギ IgG 抗体）、アドネクチン（adnectins）、インスリン、インターロイキン、コロニー刺激因子、ホルモン（例えば、成長ホルモン、パソプレシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン）、エリスロポイエチン、インターフェロン、アプタマー（例えば、ペグ化アプタマー）、siRNA、アンチセンス RNA、ヌクレオチド（および / または修飾ヌクレオチド）、ペグ化タンパク質、酵素、血液凝固因子、サイトカイン、成長因子、ワクチン剤（例えば、微生物またはその成分、トキソイド）、低分子薬物、またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。薬理活性物質は、天然、合成、または一部合成物であってもよい。一実施形態では、薬理活性物質は、組み換えタンパク質である。別の実施形態では、薬理活性物質は合成オリゴヌクレオチドである。

【0156】

本発明の実施形態に使用される核酸としては、治療効果を与える機能を果たすことができる様々な種類の核酸を挙げることができる。例示的な核酸の種類としては、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、低分子干渉 RNA（siRNA）、マイクロ RNA（miRNA）、piwi-相互作用 RNA（piRNA）、低分子ヘアピン RNA（shRNA）、アンチセンス核酸、アプタマー、リボゾーム、ロックド核酸（locked nucleic acids）および触媒 DNA を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0157】

従って、一実施形態では、薬理活性物質は、*siRNA*などの遺伝子サイレンシング剤であってもよい。「遺伝子サイレンシング」という語句は、特定の遺伝子産物の発現を減じるまたは弱めるプロセスを指す。遺伝子サイレンシングは、様々な経路で行うことができる。本明細書で使用する場合、特記しない限り、遺伝子サイレンシングとは、キャラクタリゼーションが行われているのは一部であるが明らかになった経路であるRNA干渉(RNAi)によって起こる遺伝子産物の発現の減少を指し、それにより低分子干渉RNA(*siRNA*)は宿主タンパク質と協調して作用し(例えば、RNA誘導サイレンシング複合体、RISC)、配列依存的な方法でメッセンジャーRNA(mRNA)を分解する。遺伝子サイレンシングのレベルは、ノーザンブロット解析、B-DNA法、転写感受性レポーター構成体(transcription-sensitive reporter constructs)、発現プロファイリング(例えば、DNAチップ)、および関連する方法による転写レベルの測定を含む様々な手段で測定することができるが、これらに限定されるものではない。あるいは、サイレンシングのレベルは、特定の遺伝子によってコードされたタンパク質のレベルを評価することにより測定することもできる。これは、例えば、蛍光特性(例えば、GFP)もしくは酵素活性(例えば、アルカリホスファターゼ)を有するレポータータンパク質の発現レベルを測定するウエスタン解析、または他の幾つかの方法を含む多くの試験を行うことにより達成することができる。

10

【0158】

「*siRNA*」という用語は、RNA干渉(RNAi)経路を誘導する低分子干渉RNA二重鎖を指す。これらの分子は、長さが様々であってもよく(一般に、18~30塩基対)、アンチセンス鎖中の標的mRNAに対する相補性の程度が様々であってもよい。全部ではないが、幾つかの*siRNA*は、センス鎖および/またはアンチセンス鎖の5'または3'末端に突出した不對合塩基を有する。「*siRNA*」という用語には、2つの別々の鎖からなる二重鎖、ならびに二重領域を含むヘアピン構造を形成することができる一重鎖が含まれる。

20

【0159】

他の適した薬理活性物質としては、ラパマイシン、デキサメタゾン、パクリタキセル、トリアムシノロン、ベパシズマブ、トラスツズマブ、およびリツキシマブ、ならびにPhysician's Desk Reference, 64th Edition(2010)に記載の他の薬理活性物質が挙げられる。

30

【0160】

本明細書に記載の製剤は、適した薬理活性物質を注射用製剤に使用することにより、様々な症状の治療に使用することができる。このような症状または疾患としては、網膜疾患、前眼部疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、またはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書に記載の製剤を使用して治療できる特定の具体的な症状としては、乾性角結膜炎(KCS)またはドライアイ症候群、無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫(DME)などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部または後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症(増殖性糖尿病性網膜症を含む)、増殖性硝子体網膜症(PVR)、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォクト・小柳・原田(VKH)症候群；ぶどう膜拡散；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症、および緑内障が挙げられる。前述の症状のいずれかの組み合わせの治療も本開示の意図する実施形態である。幾つかの適した疾患、障害および/または症状は上記表Aにも記載されて

40

50

いる。

【0161】

注射用医薬製剤および得られる埋込剤

組成物を注射により投与する場合、*in vivo*で体液と接触すると埋込剤が形成される。組成物を埋込剤として投与する場合、埋込剤を予め形成した後、患者の体内に導入することができる。どちらの場合も、固体埋込剤が患者の体内で生分解するため、拡散、腐食、吸収、分解またはこれらの組み合わせにより、有効量の薬理活性物質を放出することができる。

【0162】

溶媒、ポリマー、架橋剤、および薬理活性物質の性質および量は、所望の投与持続時間が達成されるように選択することができる。例えば、製剤は、適切な期間にわたり有効量の薬理活性物質を放出するように、例えば、約1週間に1回～約12ヶ月に1回、約1週間に1回～約6ヶ月に1回、約1週間に1回～約3ヶ月に1回、または約1週間に1回～約1ヶ月に1回、投与することができる。

10

【0163】

溶媒、ポリマー、架橋剤、および薬理活性物質の性質と量は、所望の組成物または製剤が許容される化学的および/または物理的安定性を有するように選択することができる。このような安定性は、例えば、約1ヶ月から約6ヶ月以下、約1年間以下、約2年間以下であってもよい。

【0164】

溶媒を適切に選択することにより、埋込剤の周囲の水性環境から水が移動することが制限され、且つ薬理活性物質がある期間にわたり対象に放出されるため、薬理活性物質のバーストが制御され、即ち初期バーストがほとんどまたは全く起こらず、その後、徐放されるように薬理活性物質の送達が行われる。形成された埋込剤は生体内で腐食するため、薬理活性物質が埋込剤から無くなった後、埋込剤を外科的に除去する必要がない。

20

【0165】

溶媒が水に実質的に非混和性である場合、ポリマー溶媒比を使用して、ポリマー埋込剤の中に水が移動する速度を制御することにより水の吸収およびバーストを制御し、最終的に薬理活性物質のバーストおよび薬理活性物質の持続的送達を制御することができる。一般に、組成物は、哺乳動物組織などの水性環境に暴露されると埋込剤を形成する。さらに、オルガノゲル埋込剤は水性環境に曝されるとゆっくり硬化するが、硬化した埋込剤は、ガラス転移温度が約37℃以下であるため、弾性（非硬質）の品質を維持することができる。幾つかの実施形態では、インジェクトおよび架橋の前、製剤の粘度は約100cP～約1000cPとなる。

30

【0166】

担体

標的組織および細胞への薬理活性物質の送達を改善するために、担体を薬理活性物質と組み合わせて投与することができる。担体は薬理活性物質を損傷しないようにまたは尚早に分解しないように保護することもできる。

【0167】

様々な実施形態では、核酸を薬理活性物質として使用することができ、担体を核酸に結合させて、核酸複合体を形成することができる。本発明の実施形態に使用される担体物質としては、製造および送達プロセス中、核酸の活性を維持するために核酸と複合体を形成することができる化合物を挙げることができる。通常、核酸/担体複合体は、例えば、水溶液中で、互いに接触すると自己組織化する。例えば、複合体は、負電荷を帯びた核酸と正電荷を帯びた担体物質との間の電荷-電荷相互作用により形成することができる。幾つかの場合、薬理活性物質は担体物質と相互作用すると、粒子（例えば、ミセル、リボプレックスまたはリボソーム）を形成することができる。適した担体物質の例示的な種類としては、カチオン性化合物および電荷中性化合物を挙げることができる。

40

【0168】

50

担体物質としては、静電的相互作用による自己組織化により、「ポリプレックス」と称されるナノ粒子中に薬理活性物質を効率的に濃縮することができるカチオン性ポリマーを挙げることができる。カチオン性ポリマーは1つ以上の官能基を含む場合があり、官能基は細胞標的分子などのリガンドで修飾されていてもよい。カチオン性ポリマーの例としては、シクロデキストリン、ヒストン、カチオン化ヒト血漿アルブミン、アミノ多糖類（キトサンなど）、ペプチド（ポリ-L-リシン、ポリ-L-オルニチン、およびポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステルなど）、ならびにポリアミン（ポリエチレンジアミン（PEI）、ポリプロピレンジアミン、ポリアミドアミンデンドリマー、およびポリ（-アミノエステル）など）を含むポリカチオンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0169】

別の種類の担体としてはカチオン性脂質が挙げられる。カチオン性脂質担体は市販されており、それらには1, 2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン（DOTAP）、N-メチル-4-（ジオレイル）メチルピリジニウム（SAINT-2）、3-[N-（N', N'-ジメチルアミノエタン）-カルバモイル]コレステロール（DC-Chol）、またはGS1（糖類をベースにするジェミニ型界面活性剤）などのジェミニ型界面活性剤（例えば、2つの従来の界面活性剤分子がスパーサーにより化学的に結合した界面活性剤）、ならびに中性脂質ジオレオイルフォスファチジルエタノールアミン（DOPE）およびコレステロールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ポリアニオン性核酸をカチオン性脂質またはリポソームの混合物に添加することにより、「リポプレックス」と称される粒子の自己組織化が起こる。他の担体物質としては、固体核酸脂質ナノ粒子（SNALP）、およびリポソーム等を挙げることができる。一実施形態では、特定の種類の細胞を標的にする1つ以上の分子に担体をコンジュゲートさせることができる。標的剤の例としては、特定の細胞表面分子を認識し、それに結合する抗体およびペプチドが挙げられる。

20

【0170】

幾つかの実施形態では、担体は、目的の細胞への薬理活性物質の送達を促進するペプチドを含んでもよい。例えば、例示的なペプチドは核酸と会合し、細胞の細胞質への核酸の送達を促進することができる。「ペプチド」という用語には、1つのアミノ酸（残基）のカルボキシル基と次のアミノ酸のアミノ基から形成される（1つ以上の）アミド結合により結合した2つ以上のアミノ酸残基を含有する任意の化合物が含まれる。このようなものとして、ペプチドはオリゴペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質を含んでもよい。

30

【0171】

幾つかの実施形態では、担体は、細胞透過ドメインおよび核酸結合ドメインなどの少なくとも2つのドメインを有するペプチドを含んでもよい。「細胞透過ドメイン」という用語は、分子が細胞の中に入ることを促進する機能を果たすペプチド分子の領域を指し、「核酸結合ドメイン」は、核酸と結合する機能を果たすペプチド分子の領域を指す。

【0172】

本明細書では薬理活性物質（例えば、核酸）を標的部位に送達するための多くの様々なペプチドが想到される。MPGとして知られる1つの例示的なペプチドは、27個のアミノ酸からなり2つの部分に分かれている両親媒性ペプチドであり、これはHIV-1 gp41タンパク質に由来する疎水性ドメインと、SV40ラージT抗原由来の核移行シグナル配列（nuclear localization sequence）（NLS）（GALFLGLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV）の塩基性ドメインとから構成されており、N-TER Nanoparticle siRNA Transfection System（Sigma-Aldrich（St. Louis, MO）製）として市販されている。MPG^{NLS}として知られる別の例示的なペプチドも、27個のアミノ酸からなり2つの部分に分かれている両親媒性ペプチド（GALFLGLGAAGSTMGAWSQPKSKRKV）である。他の例示的なペプチドとしては、ポリアルギニン融合ペプチドを挙げることができる。さらに他の例示的なペプチドとしては、

40

50

P T D - D R B D タンパク質などの二本鎖 R N A 結合ドメインと結合したタンパク質導入ドメインを有するものが挙げられる。

【 0 1 7 3 】

本発明は以下の実施形態を提供するが、これらは上記発明を説明するものであり、その範囲を狭めるものと解釈すべきではない。

【 0 1 7 4 】

実施形態

[1] 本発明は、

薬理活性物質と；

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系（溶媒系は 1 種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも 1 種類は水と不混和性である）と；

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと；

$X - (C_1 \sim C_{16})$ アルキル - X または $X - (CH_2CH_2 - O)_n - CH_2CH_2 - X$ （式中、「 n 」は 0 ～ 約 20 であり、X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリアルコキシシラン基、または - N C O である）を含む複数種類の架橋剤と；

を含む注射用製剤であって、

溶媒系が架橋剤に対して化学的に不活性であり、製剤が水を実質的に含まない、注射用製剤を提供する。

【 0 1 7 5 】

[2] 本発明はまた、ヒドロキシル基を有するポリマーが、多糖類、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有する P E G - P L A ブロック共重合体、ポリグリセロール、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有するエステル化ポリグリセロール、2 個以上の遊離ヒドロキシル基を有するポリ酢酸ビニル（P V A）、星形 P L A、または楕円形 P L A の 1 種類以上を含む、実施形態 [1] の製剤も提供する。

【 0 1 7 6 】

[3] 本発明はまた、ヒドロキシル基を有するポリマーが多糖類を含み、この多糖類の任意選択により置換された（ $C_2 \sim C_{12}$ ）アルカノエート基による置換度が約 0.25 ～ 約 2 である、実施形態 [1] または [2] の製剤も提供する。

【 0 1 7 7 】

[4] 本発明はまた、薬理活性物質が製剤の約 0.1 重量% ～ 約 30 重量% を構成し、溶媒系が製剤の約 10 重量% ～ 約 90 重量% を構成し、ヒドロキシル基を有するポリマーが製剤の約 5 重量% ～ 約 50 重量% を構成し、架橋剤が製剤の約 1 重量% ～ 約 50 重量% を構成する、実施形態 [1] ～ [3] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 7 8 】

[5] 本発明はまた、ヒドロキシル基を有するポリマーが生体適合性溶媒系に可溶であり、薬理活性物質が非水性生体適合性溶媒系に実質的に不溶である、実施形態 [1] ～ [4] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 7 9 】

[6] 本発明はまた、架橋剤の反応基対ヒドロキシル基を有するポリマーの遊離ヒドロキシル基のモル比が約 0.1 ～ 約 5 である、実施形態 [1] ～ [5] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 8 0 】

[7] 本発明はまた、薬理活性物質が、ペプチド、タンパク質、遺伝子、ポリヌクレオチドまたはその類似体もしくは複合体、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または低分子薬物を含む、実施形態 [1] ～ [6] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 8 1 】

[8] 本発明はまた、37 の生体適合性溶媒系中でのポリマーの粘度が少なくとも約 100 c P である、実施形態 [1] ～ [7] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 8 2 】

[9] 本発明はまた、X がクロロシラン基を含み、クロロシラン基が - S i (M e)₂ C

10

20

30

40

50

l または $-\text{Si}(\text{Et})_2\text{Cl}$ である；X がトリアルコキシシラン基を含み、トリアルコキシシラン基が $-\text{Si}(\text{OMe})_3$ または $-\text{Si}(\text{OEt})_3$ である；またはこれらの組み合わせである、実施形態 [1] ~ [8] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 8 3 】

[1 0] 本発明はまた、*in vivo* 生分解性架橋マトリックスであって、
非水性非プロトン性生体適合性溶媒系（溶媒系は 1 種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも 1 種類が水と不混和性である）と；

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーであって、

- $(\text{Y})_2\text{Si}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{16})$ アルキル - $\text{Si}(\text{Y})_2$ - 基；

- $(\text{Y})_2\text{Si}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{Y})_2$ - 基（式中、
n は 0 ~ 約 20 である）；

- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{16})$ アルキル - $\text{Si}(\text{Y})_2$ - 基；

- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{Y})_2$ - 基（式中、
n は 0 ~ 約 20 である）；

- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{16})$ アルキル - $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ - 基；

- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ - 基（
式中、n は 0 ~ 約 20 である）；またはこれらの組み合わせ（上式中、Y はそれぞれ独立して - OH、- O - アルキル、またはアルキルである）；

により架橋されている複数種類のポリマーと；

架橋マトリックス全体に溶解または分散される薬理活性物質と；

を含む *in vivo* 生分解性架橋マトリックスも提供する。

【 0 1 8 4 】

[1 1] 本発明はまた、各ポリマーの架橋度がポリマーのモノマー当たり平均約 0 . 1 ~ 約 2 である、実施形態 [1 0] の製剤も提供する。

【 0 1 8 5 】

[1 2] 本発明はまた、薬理活性物質が非水性生体適合性溶媒系に不溶であり、薬理活性物質が直径約 $1\ \mu\text{m}$ ~ 約 $10\ \mu\text{m}$ の均質に分散された粒子を含む、実施形態 [1 0] または [1 1] の製剤も提供する。

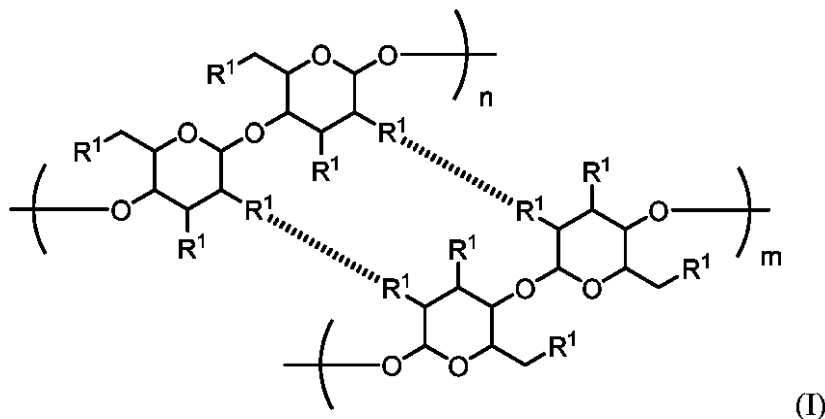
【 0 1 8 6 】

[1 3] 本発明はまた、対象の体内に貯留して最初の 20 日以内にマトリックスから放出される薬理活性物質の量が約 20 重量 % 未満である、実施形態 [1 0] ~ [1 2] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

【 0 1 8 7 】

[1 4] 本発明はまた、複数種類のポリマーが、式 I：

【化 3】



{ 式中、

R^1 はそれぞれ独立して OH、- OSi (アルキル)₃、もしくは任意選択により置換された $(\text{C}_2 \sim \text{C}_{12})$ アルカノエートであるか、または任意の 2 つの R^1 基が一緒に架

橋部分を形成し、架橋部分がそれぞれ独立して：

- $\text{OSi}(\text{Y})_2(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル-Si}(\text{Y})_2\text{O}-$ ；
 - $\text{OSi}(\text{Y})_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{Y})_2\text{O}-$ （式中、 n は0～約20である）；
 - $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル-Si}(\text{Y})_2\text{O}-$ ；
 - $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{Y})_2\text{O}-$ （式中、 n は0～約20である）；
 - $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル-NH-C}(=\text{O})\text{O}-$ ；または
 - $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH-C}(=\text{O})\text{O}-$ （式中、 n は0～約20である）；（上式中、 Y はそれぞれ独立して $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、または アルキル である）；
- を含み；

式Iの破線は、任意選択による2つの架橋位置を示し；

n および m は、各ベース多糖類の分子量が約10kDa～約1000kDaとなるように選択される；

の架橋された置換多糖類を含む、実施形態[10]～[13]のいずれか1つの製剤も提供する。

【0188】

[15] 本発明はまた、式Iの架橋された置換多糖類が、第一級 R^1 基と異なる多糖類の第一級 R^1 基との間、第一級 R^1 基と異なる多糖類の第二級 R^1 基との間、第二級 R^1 基と異なる多糖類の第二級 R^1 基との間、または第一級もしくは第二級 R^1 基と R^1 のヒドロキシル置換基（ R^1 が異なる多糖類の置換（ $\text{C}_{2\sim 12}$ ）アルカノエートである場合）との間の1つ以上で架橋されている、実施形態[14]の製剤も提供する。

【0189】

[16] 本発明はまた、対象に薬理活性物質を送達する方法であって、
薬理活性物質と；

非水性、非プロトン性、生体適合性溶媒系（溶媒系が1種類以上の溶媒を含み、溶媒の少なくとも1種類が水と不混和性である）と；

それぞれが複数のヒドロキシル基を含む複数種類のポリマーと；

$\text{X}-(\text{C}_{1\sim 6})\text{アルキル-X}$ または $\text{X}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}$ （式中、「 n 」が0～約20であり、 X はそれぞれ独立してクロロシラン基、トリ（ $\text{C}_{1\sim 3}$ ）トリアルコキシシラン基、または $-\text{NCO}$ である）を含む複数種類の架橋剤と；

を含む製剤をインジェクトする工程；

を含み、

溶媒系が架橋剤に対して化学的に不活性であり、製剤が水を実質的に含まず；

製剤が対象の体内でゲルマトリックスを形成し、多糖類および架橋剤が対象の体内で体液と接触するとゲルマトリックスが架橋され；

マトリックスが数週間にわたり対象の身体に薬理活性物質を放出し；それにより薬理活性物質が対象に送達される方法も提供する。

【0190】

[17] 本発明はまた、インジェクトする工程が、製剤を対象の組織に注射する工程を含む、実施形態[16]の方法も提供する。

【0191】

[18] 本発明はまた、インジェクトする工程が、*ex vivo*でインジェクトする工程、得られたマトリックスを周囲の湿気と接触させることにより架橋して埋込剤を形成する工程、その後、得られた埋込剤を患者に挿入する工程を含む、実施形態[16]の方法も提供する。

【0192】

[19] 本発明はまた、薬理活性物質が製剤の約0.1重量%～約30重量%を構成し、

溶媒系が製剤の約 10 重量% ~ 約 90 重量%を構成し、ポリマーが製剤の約 5 重量% ~ 約 50 重量%を構成し、架橋剤が製剤の約 1 重量% ~ 約 50 重量%を構成する、実施形態 [16] ~ [18] のいずれか 1 つの方法も提供する。

【 0193 】

[20] 本発明はまた、製剤が対象の目の硝子体液に注射される、製剤が対象の皮下部位に注射される、または製剤が対象に筋肉内注射される、実施形態 [16] ~ [17] および [19] のいずれか 1 つの方法も提供する。

【 0194 】

[21] 本発明はまた、薬理活性物質がペプチド、タンパク質、遺伝子、ポリヌクレオチドまたはその類似体もしくは複合体、ヌクレオチド、ヌクレオシド、または低分子薬物を含む、実施形態 [16] ~ [20] のいずれか 1 つの方法も提供する。

10

【 0195 】

[22] 本発明はまた、方法が、乾性角結膜炎 (K C S) またはドライアイ症候群、無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部または後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症 (増殖性糖尿病性網膜症を含む)、増殖性硝子体網膜症 (P V R)、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田 (V K H) 症候群；ぶどう膜拡散；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症または緑内障を治療するのに有効な量の薬理活性物質を含む、実施形態 [16] ~ [21] のいずれか 1 つの方法も提供する。

20

【 0196 】

[23] 本発明はまた、注射後最初の 10 日以内にマトリックスから対象に送達される薬理活性物質の量が初期質量の約 15 重量%未満である、実施形態 [16] ~ [22] のいずれか 1 つの方法も提供する。

30

【 0197 】

[24] 本発明はまた、薬理活性物質が、注射後最初の 1 週間の後、1 週間当たり薬理活性物質の初期質量の約 10 重量%以下の速度でマトリックスから対象に送達される、実施形態 [16] ~ [23] のいずれか 1 つの方法も提供する。

【 0198 】

[25] 本発明はまた、方法が有効量の薬理活性物質を徐放プロファイルで、実施形態 [22] に記載の疾患または症状を治療するのに有効な量で送達する、実施形態 [16] ~ [24] のいずれか 1 つの方法も提供する。

【 0199 】

[26] 本発明はまた、疾患を治療するための、実施形態 [1] ~ [14] のいずれか 1 つの製剤も提供する。

40

【 0200 】

[27] 本発明はまた、以下の疾患または障害：乾性角結膜炎 (K C S) またはドライアイ症候群、無水晶体症；偽水晶体眼；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼瞼疾患；涙器疾患；涙道閉塞症；近視；老眼；瞳孔障害；屈折異常および斜視、急性黄斑部網膜神経疾患；ベーチェット病；脈絡膜新生血管；糖尿病性ぶどう膜炎；ヒストプラズマ症；真菌またはウイルスによって起こる感染症などの感染症；急性黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性および滲出型加齢黄斑変性などの黄斑変性；黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) などの浮腫；多病巣性脈絡膜炎；後眼部また

50

は後眼部位の眼外傷；眼腫瘍；網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉塞症、網膜剥離、網膜ぶどう膜炎などの網膜疾患；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田（VKH）症候群；ぶどう膜拡散；眼のレーザー治療によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状；光線力学的治療、光凝固によって起こるまたはその影響を受ける後眼部症状、放射線網膜症、網膜上膜形成症、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、網膜症以外の糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症および緑内障の少なくとも1つを治療するための、実施形態[1]～[14]のいずれか1つの製剤も提供する。

【0201】

以下の実施形態は上記発明を説明するものであり、その範囲を狭めるものと解釈すべきではない。当業者には、実施例が本発明を実施できる他の多くの方法を示唆していることが容易に分かるであろう。多くの変形および変更がなされる得るが、それらは依然として本発明の範囲内にあることを理解すべきである。

【実施例】

【0202】

表3は、以下の実施例に使用される具体的なポリマーの識別を記載する。略語「Glu2」、「Glu6D」、および「MO40」は、表に示す概略の分子量を有するマルトデキストリンポリマーを指す。略語「Hex」および「Pro」は、マルトデキストリンポリマーのヘキサノエートペンダント基およびプロパノエートペンダント基を指す。「Hex」および「Pro」の後ろの数字は、ポリマーの置換度を指す。

【0203】

【表1】

表1. 架橋できる疎水性ポリマーの例

名称	マルトデキストリン M_w	ペンダントの疎水性基
Glu2-Hex-x	330 kDa	Hex=ヘキサノエート
Glu2-Pro-x	330 kDa	Pro=プロパノエート
Glu6D-Hex-x	150 kDa	Hex=ヘキサノエート
MO40-Hex-x	50 kDa	Hex=ヘキサノエート

X = 置換度(DS);ポリマーの最終 MW は DS に依存する

【0204】

実施例1．架橋オルガノゲル製剤

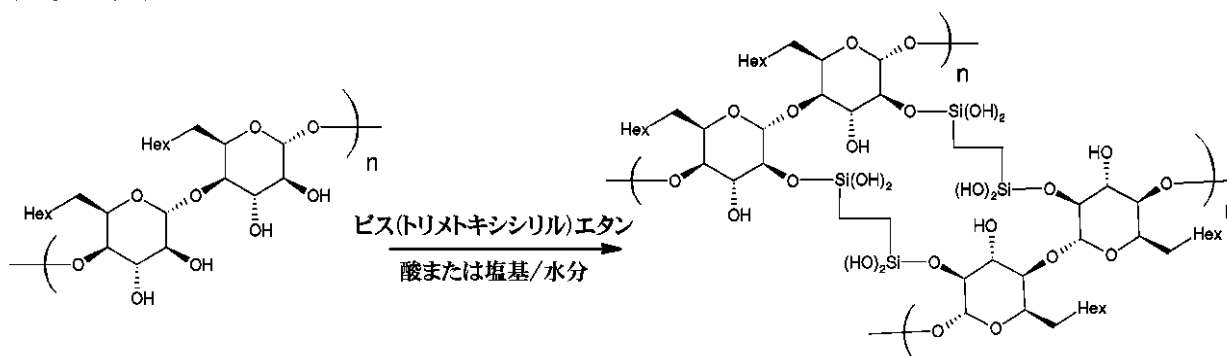
表1に示すマルトデキストリン誘導体などの様々なポリマーから架橋オルガノゲルを形成した。概念の証明として、且つ得られた架橋ポリマーを分析するために、ビスクロロシラン基を有する架橋剤を使用した。生理学的条件を再現するために、ビストリアルコキシシリルエーテル架橋剤を使用したオルガノゲルの形成は水分（例えば、水）の存在下で行った。この方法で適したハイドロゲルも形成した。

【0205】

スキーム1は、ビスシラン架橋剤を使用して有機溶媒中で疎水性ポリマー（表1参照）のゲルを形成することを示す。架橋を促進するために、触媒量の酸（酢酸など）または塩基（トリエチルアミンなど）が有用であった。

【化 4】

スキーム 1.



10

ここで、「Hex」は、ヘキサノエート「ペンダント」基を示す。表 1 に示すような、1 個以上のヒドロキシ基またはアミノ基で任意選択により置換された任意の ($C_2 \sim C_{12}$) アルカノエート基を含む他のペンダント基を使用してもよい。架橋部分の説明で前述したような、任意の適した架橋基を使用してもよい。

【0206】

方法．G2-Hex-1.6 を安息香酸ベンジルまたはヘプタン酸エチルに約 60 で 300 mg/mL の濃度で溶解した。デュープリケートで、冷却したばかりの溶液を安息香酸ベンジル／ヘプタン酸エチル比 100：0、75：25、50：50、25：75 および 0：100 で合計 33 μ L (ポリマー 10 mg) となるように等分した。噴霧乾燥された Fab 粒子 (2.9 mg；タンパク質 70%、トレハロース 30%) を溶液に混合した。噴霧乾燥された Fab 粒子の代わりに、上記明細書に記載の任意の適した薬理活性物質を使用してもよい。

20

【0207】

1 シリーズに、トリエチルアミン 5 μ L およびビス(ジメチルクロロシリル)オクタン 5 μ L を添加した。この高反応性架橋剤を使用してゲルを直ぐに形成した。第 2 のシリーズに、氷酢酸 2 μ L およびビス(トリメトキシシリル)エタン 5 μ L を添加した。サンプルに蓋をせずに放置し、室温で約 1～3 日間反応させた。次いで、ゲルを使用して放出制御実験を行った。

30

【0208】

結果．各実験でゲルを得た。クロロシラン架橋ゲルは迅速に形成し、白色のオルガノゲルとなった。トリメトキシシラン架橋オルガノゲルは比較的ゆっくりゲルを形成し、ヘプタン酸エチル中で形成したゲルと同様に最初は透明なままであった。放出制御実験でタンパク質の放出中、ゲルはそれぞれ経時的に白色またはより不透明になった。

【0209】

図 1 は、クロロシランから誘導された架橋部分から形成された様々なオルガノゲルからの 20 重量% Fab の放出を 70 日より長く監視した、放出制御実験を示す。

【0210】

図 2 は、トリメトキシシラン含有架橋部分から形成された様々なオルガノゲルからの 20 重量% Fab の放出を 70 日より長く監視した、放出制御実験を示す。

40

【0211】

これらの結果から、架橋オルガノゲルは、バースト効果がほとんどまたは全く起こることなく、数日間、数週間、または数ヶ月間にわたり薬理活性物質を徐放する組成物を提供することが分かる。

【0212】

実施例 2．二官能性架橋剤

疎水性ポリマー「Glu2-Hex-1.6」(200 mg) を安息香酸ベンジル 660 μ L に溶解し、300 mg/mL 溶液を得た。この溶液にトリエチルアミン (20 μ L) を添加した後、混合物をボルテックスミキサーで撹拌した。この溶液 33 μ L (ポリマ

50

一、想定 10 mg) をピペットで 9 本のマイクロ遠心管に移した。

【0213】

DS1.6 でヘキサノエートによりグラフトされているマルトデキストリンポリマーの糖単位当たりの分子量 (m.w.) は 162.14 Da であった。ヘキサノエート基の m.w. は 100.16 Da であり、従って、 $1.6 \times 100.16 + 162.14 = 322.4 \text{ mol/g}$ (DS1.6 の置換マルトデキストリンモノマーの平均 m.w.) となる。従って、Gluc2-Hex-1.6、1 グラム = 置換単位 3.1 mmol である。糖単位当たり合計 3 個のヒドロキシル基を置換に使用することができ、従って、Gluc2-Hex-1.6 中に平均 1.4 個のヒドロキシル基が残っている。従って、ポリマー 1 グラム当たり遊離ヒドロキシル基 4.3 mmol、または 10 mg 当たり遊離ヒドロキシル基 43 μmol を架橋に使用することができる。

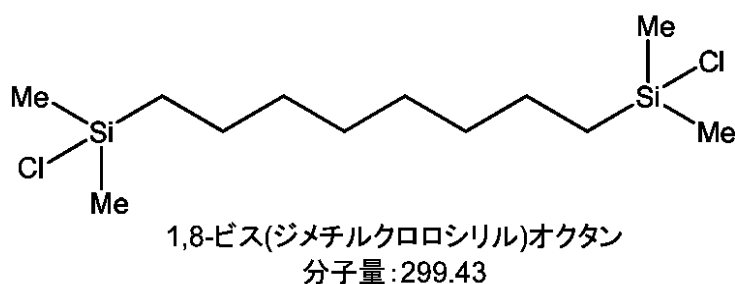
10

【0214】

バイアルに以下の架橋剤を 5、10 または 20 μL 添加した：

A. バイアル 1、2 および 3 に：1, 8 - ビス (ジメチルクロロシリル) オクタンを添加した：

【化 5】



20

$d = 0.946 \text{ g/mL}$ 。

5 μL 16.6 μmol 33 μmol の架橋基 = 遊離 - OH 基対架橋基の比 1 : 0.77 ;

10 μL 0.033 μmol 66 μmol の架橋基 = 比 1 : 1.5 ;

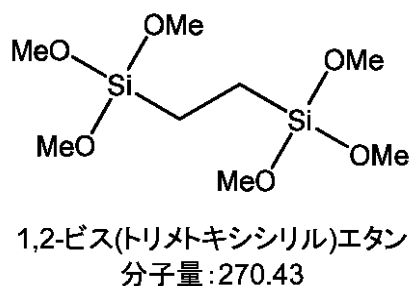
20 μL 0.066 μmol 133 μmol の架橋基 = 比 1 : 3.1 。

30

【0215】

B. バイアル 4、5 および 6 に：1, 2 - ビス (トリメトキシシリル) エタンを添加した：

【化 6】



40

$d = 0.957 \text{ g/mL}$ 。

5 μL 18.0 μmol 36 μmol の架橋基 = 比 1 : 0.84 ;

10 μL 0.036 μmol 72 μmol の架橋基 = 比 1 : 1.67 ;

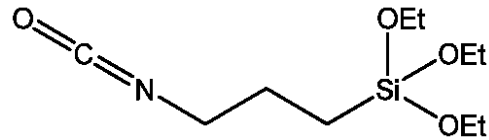
20 μL 0.072 μmol 144 μmol の架橋基 = 比 1 : 3.3 。

【0216】

C. バイアル 7、8 および 9 に：トリエトキシ (3 - イソシアナトプロピル) シランを添加した：

50

【化 7】



トリエトキシ(3-イソシアナトプロピル)シラン
分子量:247.36

$d = 0.95 \text{ g/mL}$ 。

$5 \mu\text{L}$ $19.2 \mu\text{mol}$ $38 \mu\text{mol}$ の架橋基 = 比 1 : 0.88 ;

$10 \mu\text{L}$ $0.038 \mu\text{mol}$ $77 \mu\text{mol}$ の架橋基 = 比 1 : 1.76 ;

$20 \mu\text{L}$ $0.077 \mu\text{mol}$ $154 \mu\text{mol}$ の架橋基 = 比 1 : 3.5。

【0217】

バイアル 1、2 および 3 に TEA をさらに $10 \mu\text{L}$ 添加し、それによりバイアル 1 では速くゲル化し、白色沈殿が生じた。バイアル 2 および 3 も同様にゲル化したが、比較的遅く、生じた沈殿の量も比較的少なかった。

【0218】

バイアル 4 および 7 は室温 (約 23°C) で約 2.5 日間放置するとゲル化し、ハードゲルとなった。バイアル 4 は硬質のゲルを形成し、バイアル 7 は脆性のゲルを形成した。他のバイアルもそれぞれゲル化したが、そのゲルはあまり硬質ではなかった。

【0219】

開示される実施形態および実施例を参照して具体的な実施形態について説明してきたが、このような実施形態は、説明のためのものであるに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。当該技術分野における通常の技術により、以下の特許請求の範囲に記載の本発明のより広い態様において本発明から逸脱することなく変更および修正を行うことができる。

【0220】

出版物、特許、および特許文献は全て、参照により個々に援用されるかのごとく、参照により本明細書に援用される。様々な具体的および好ましい実施形態および方法を参照して、本発明を説明してきた。しかし、多くの変更および修正を行うことができるが、それらは依然として本発明の精神および範囲内にあることを理解すべきである。

10

20

30

【 図 1 】

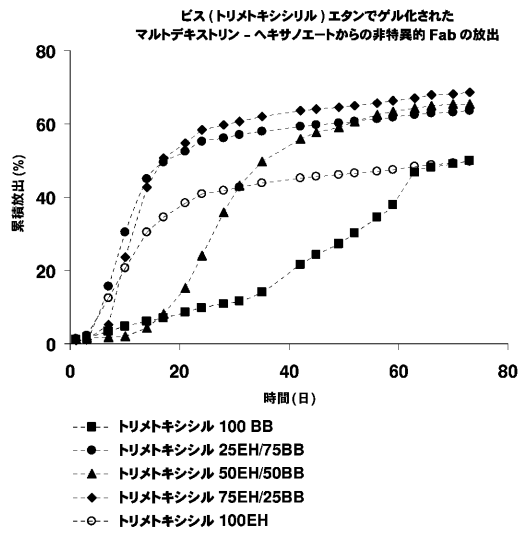


図 1

【 図 2 】

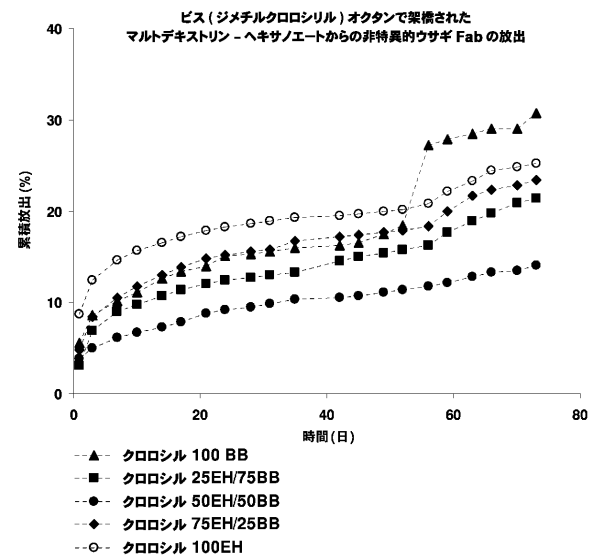


図 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/030271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C08B31/00 C08F283/00 A61L26/00 A61K9/00 A61F9/00 A61K47/36 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C08B C08F A61L A61K A61F Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/218102 A1 (CHUDZIK STEPHEN J [US] ET AL) 20 September 2007 (2007-09-20) paragraphs [0011], [0012], [0135], [0139]; claims 1,25 -----	1-27
X	WO 2009/134344 A1 (SURMODICS INC [US]; ROLFES EMILY R [US]; ROSS JEFF J [US]; MCGONIGLE J) 5 November 2009 (2009-11-05) claim 15; examples 5,6 -----	1-27
X	WO 2009/005718 A1 (SURMODICS INC [US]; SLAGER JORAM [US]; NEW MICHAEL D [US]; WALL JOHN V) 8 January 2009 (2009-01-08) claims 1,5,6 ----- -/-	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 July 2011		Date of mailing of the international search report 26/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/030271

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/060359 A2 (SURMODICS INC [US]; BURKSTRAND MICHAEL J [US]; ERICKSON SIGNE R [US];) 22 May 2008 (2008-05-22) claims 1-5,12 -----	1-27
X	WO 2007/035886 A1 (SURMODICS INC [US]; CHUDZIK STEPHEN J [US]; BURKSTRAND MICHAEL J [US];) 29 March 2007 (2007-03-29) claims; example 46 -----	1-27
X,P	WO 2010/141553 A1 (SURMODICS INC [US]; KURDYUMOV ALEKSEY V [US]; LOCKWOOD NATHAN A [US];) 9 December 2010 (2010-12-09) claim 24 -----	1-15,26, 27
A	WO 2009/038783 A1 (SURMODICS INC [US]; REED PAMELA J [US]; ROLFES EMILY R [US]) 26 March 2009 (2009-03-26) claims 1-5 -----	1-27
A,P	WO 2010/047799 A1 (SURMODICS INC [US]; ROLFES MEYERING EMILY R [US]; REED PAMELA J [US]) 29 April 2010 (2010-04-29) claim 21 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/030271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007218102 A1	20-09-2007	NONE	
WO 2009134344 A1	05-11-2009	CA 2722425 A1 EP 2310423 A1 US 2009269407 A1	05-11-2009 20-04-2011 29-10-2009
WO 2009005718 A1	08-01-2009	US 2009022805 A1	22-01-2009
WO 2008060359 A2	22-05-2008	CA 2664879 A1 EP 2068828 A2 JP 2010504822 A US 2008089923 A1	22-05-2008 17-06-2009 18-02-2010 17-04-2008
WO 2007035886 A1	29-03-2007	CA 2621595 A1 CA 2622401 A1 CN 101309709 A CN 101300036 A CN 101316619 A EP 1926509 A1 EP 1937327 A1 JP 2009508626 A JP 2009508658 A US 2010226960 A1 WO 2007040557 A1	12-04-2007 29-03-2007 19-11-2008 05-11-2008 03-12-2008 04-06-2008 02-07-2008 05-03-2009 05-03-2009 09-09-2010 12-04-2007
WO 2010141553 A1	09-12-2010	NONE	
WO 2009038783 A1	26-03-2009	CA 2699868 A1 EP 2185637 A1 JP 2010538791 A US 2009093550 A1	26-03-2009 19-05-2010 16-12-2010 09-04-2009
WO 2010047799 A1	29-04-2010	CA 2741415 A1 EP 2344556 A1	29-04-2010 20-07-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)		A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)		A 6 1 P 7/10	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)		A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,RS,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,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,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA16 AA94 BB24 BB32 CC29 CC31 EE07 EE23 EE24
 EE30 EE45 EE48
 4C084 AA17 MA05 MA58 MA67 NA10 NA12 ZA331 ZA841 ZB321