

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-148605

(P2017-148605A)

(43) 公開日 平成29年8月31日(2017.8.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/007 1 5 0	
	A 6 1 F 9/007 1 7 0	

審査請求 有 請求項の数 36 O L (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2017-94500 (P2017-94500)
 (22) 出願日 平成29年5月11日 (2017. 5. 11)
 (62) 分割の表示 特願2013-228144 (P2013-228144) の分割
 原出願日 平成19年4月2日 (2007. 4. 2)
 (31) 優先権主張番号 60/787, 775
 (32) 優先日 平成18年3月31日 (2006. 3. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/871, 864
 (32) 優先日 平成18年12月26日 (2006. 12. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516019091
 マティ セラピューティクス, インク.
 アメリカ合衆国, テキサス州 7 8 7 4 6
 , オースティン, ダンニング レーン 4
 3 1 7
 (74) 代理人 100074099
 弁理士 大菅 義之
 (74) 代理人 110000132
 大菅内外国特許事務所特許業務法人
 (72) 発明者 デ ジュアン, ジュニア. ユージーン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4
 1 1 7, サン フランシスコ, エッジウッ
 ド アヴェニュー 2 7 6

最終頁に続く

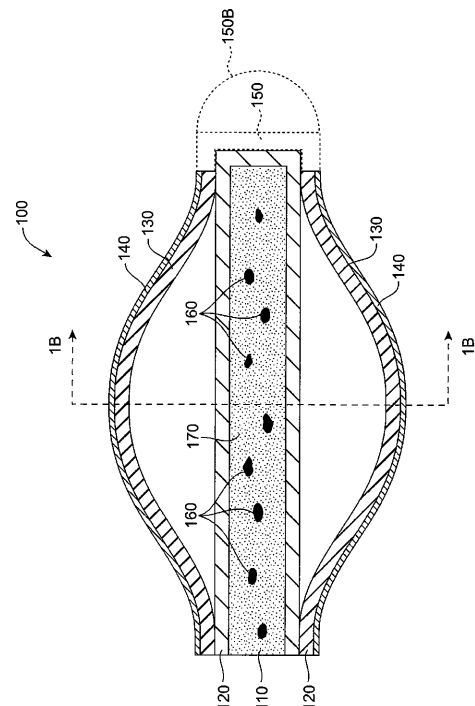
(54) 【発明の名称】 薬物治療用鼻涙排液系インプラント

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 患者の涙点に挿入し持続期間にわたって治療薬を送達できるように眼の中に確実に保持できるインプラント装置を提供する。

【解決手段】 インプラント装置 1 0 0 は、薬物芯 1 1 0 と、薬物芯を覆って配置される鞘体 1 2 0 を随意に含む。薬物芯は眼の中に送達可能な治療薬 1 6 0 を含み、鞘は薬物芯の少なくとも一つの暴露面を画定する。薬物芯の暴露面 (群) は涙液もしくは涙液膜と接触し、インプラントが使用のために埋め込まれる際に持続期間にわたって治療レベルで治療薬を放出し得る。インプラントは薬物芯と鞘体を涙点付近に保持する保持部材 1 3 0 を含んでもよく、弾性的に拡張可能な形状記憶合金を随意に含む。涙小管内腔を通る涙液の流れを少なくとも部分的に閉塞するために、閉塞部材 1 4 0 が保持部材に取り付けられてもよい。

【選択図】 図 1 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療剤と生分解性ヒドロゲルマトリクスを含む治療薬供給部を備える涙点プラグであって、

前記涙点プラグが患者の涙小管内に挿入された場合、前記治療薬供給部の暴露面が涙液と直接接触して、眼の前記涙液中に前記治療剤を拡散させることを可能にする、ことを特徴とする涙点プラグ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は鼻涙排液系もしくはその付近で使用するためのインプラントに関し、実施形態は涙小管インプラント、涙嚢インプラント、涙点プラグ、薬物送達機能を持つ涙点プラグを提供する。

【背景技術】

【0002】

眼薬送達の分野において、患者と医師は様々な課題に直面している。特に、治療の反復性（1日当たり複数の点眼薬群を複数回注入、点眼すること）、関連費用、ならびに患者のコンプライアンス（服薬順守）の欠如は、得られる治療効果に著しく影響することがあり、視力の低下や、多くの場合失明につながる。

20

【0003】

例えば点眼薬の点眼などの薬剤服用における患者のコンプライアンスは不規則になる可能性があり、ある場合においては、患者が指示された治療計画に従わないこともある。コンプライアンスの欠如とは、点眼薬の点眼の失敗、無効な方法（必要量未満の点眼）、点眼薬の過剰使用（全身性副作用につながる）、非処方点眼薬の使用、もしくは複数種の点眼薬を必要とする治療計画に従わないこと、を含み得る。薬物の多くは、患者が1日に4回まで点眼することを必要とし得る。

【0004】

コンプライアンスに加えて、少なくともいくつかの点眼薬の費用は増大しており、限られた所得の患者は、必要最小限の必需品を買うか、もしくはその代わりに処方薬を調合してもらおうかという選択に直面している。多くの場合、保険は処方される点眼薬の総費用を補償せず、もしくは時として、点眼薬は複数の異なる薬物を含む。

30

【0005】

さらに、多くの場合、局所投与薬物は約2時間以内に眼の効果がピークに達し、その後治療効果を維持するために追加の薬物投与が実施されなくてはならない。加えて、自己投与もしくは自己摂取の投薬計画における一貫性の無さは、次善の治療に終わる可能性がある。参照により全容が本明細書に組み込まれるPCT Publication WO 06/014434 (Lazar) は、点眼薬に関連するこれらのおよび/または他の問題に関連し得る。

【0006】

眼薬送達の有望な方法の一つは、眼の付近の組織に薬物を放出するインプラントを配置することである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2006 / 0020248 号明細書

【特許文献 2】特開平 7 - 178130 号公報

【特許文献 3】特表平 11 - 505159 号公報

【特許文献 4】米国特許出願公開第 2004 / 0144392 号明細書

【特許文献 5】国際公開第 2006 / 014434 号

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】**【0008】**

この方法は点眼薬にいくらかの改良をもたらすことができるが、この方法の考えられるいくつかの問題点は、所望の組織位置にインプラントを埋め込むこと、所望の組織位置にインプラントを保持すること、持続期間にわたって所望の治療レベルで薬物を徐放することを含み得る。例えば緑内障治療の場合、インプラントが気付かれずに早く紛失してしまった場合、薬物が全く送達されない可能性があり、患者は視力低下、ことによると失明にさえ陥る可能性がある。

【0009】

上記をふまえて、上述の欠点の少なくともいくつかを克服する改良された薬物送達インプラントを提供することが好ましい。

【課題を解決するための手段】**【0010】**

本発明は、患者の涙点に挿入するための改良されたインプラント装置、システムおよび方法を提供する。多くの実施形態では、インプラント装置が持続期間にわたって治療薬を送達できるように眼の中に確実に保持できる。

【0011】

第一の態様では、本発明の実施形態は患者の涙点に挿入するためのインプラントを提供する。インプラントは遠位末端と近位末端を持つ薬物芯を含む。薬物芯の遠位末端は涙点を通して挿入するのに適した断面を持つ。薬物芯は眼の中に送達可能な治療薬を含む。薬物芯の少なくとも一つの暴露面を画定するように、薬物芯の一部を覆って鞘が配置される。薬物芯の少なくとも一つの暴露面は、涙液もしくは涙液膜に接触するように近位末端付近に位置付けることができ、使用のためにインプラントが埋め込まれる際に持続期間にわたって治療レベルで治療薬を放出する。

【0012】

多くの実施形態では、薬物芯を涙点の付近および/または中に保持するために、保持構造が薬物芯に取り付けられる。保持構造は鞘を介して薬物芯に取り付けられてもよい。保持構造は、涙点に配置される際に拡張するように構成されたヒドロゲルを含むことができる。保持構造は軸方向に配向した表面を持つ付属部材を含むことができる。ヒドロゲルの拡張は、ヒドロゲルが水和されている間、ヒドロゲルを保持するように、軸方向に配向した表面に対して付勢(urge)することができる。付属部材は、突起、フランジ、リム、もしくは保持構造の一部を通る開口部の内の少なくとも一つを含むことができる。

【0013】

多くの実施形態では、涙点付近の表面に保持するために、保持構造は少なくとも一つの暴露面付近にフランジを含む。保持構造は涙小管内腔内に少なくとも部分的に適合するのに適したサイズを持ち得る。保持構造は、挿入に適した小さな寸法の形状と、内腔内に保持構造を固定するための大きな寸法の形状との間で拡張可能であり、保持構造は薬物芯の遠位末端付近に取り付けることができる。特定の実施形態では、保持構造は小さな寸法の形状から大きな寸法の形状へ拡張する際、近位末端付近で薬物芯に沿ってスライドすることができる。薬物芯に沿った保持構造の長さは、大きな寸法の形状において小さな寸法の形状よりも短くなることができる。

【0014】

いくつかの実施形態では、保持構造は弾性的に拡張可能である。小さな寸法は約0.2 mm以下の断面を持ち得、大きな寸法は約2.0 mm以下の断面を持ち得る。保持構造は溝によって隔てられるアームを持つ管状体を含んでもよい。涙液の流れを遮るために、閉塞部材を保持構造に取り付けることができ、閉塞部材は保持構造と共に拡張できる。保持構造は少なくとも部分的に薬物芯を覆って配置され得る。閉塞部材は内腔を通る涙液の流れを阻止ことができ、また閉塞部材は、保持構造から内腔を保護するために、保持構造の少なくとも一部分を被覆し得る。

【0015】

10

20

30

40

50

多くの実施形態では、鞘体は薬物芯を覆って配置される層を含んでもよく、この層を通る治療薬の放出を阻止する。薬物芯は暴露面を通して治療薬を放出できる。薬物芯は、インプラントが埋め込まれる際に、表面を涙液もしくは涙液膜に暴露して、少なくとも一週間の期間を通して治療レベルで治療薬を放出し得る。薬物芯は薬剤の含有物を含むことができ、薬剤は薬物芯に溶解し、薬物芯が埋め込まれる際にほぼ一定の放出速度をもたらす。

【0016】

いくつかの実施形態では、閉塞部材は涙小管内腔を通る涙液の流れを阻止し得る。例えば、閉塞部材は涙小管内腔を通る涙液の流れを遮断するような形状となり得る。

多くの実施形態では、患者の涙点に挿入するためのインプラントが提供される。インプラントは治療薬と治療薬を保持する材料を含む。保持構造は材料の少なくとも一部分を覆って配置され、保持構造は涙点付近で材料を保持するために材料から拡張可能である。

【0017】

多くの実施形態では、材料は容器もしくはマトリクスの少なくとも一つの中に治療薬を保持する。閉塞部材は保持構造によって支持され得る。保持構造は、挿入に適した小さな寸法の形状と、内腔内に保持構造を固定するための大きな寸法の形状との間で拡張可能であってもよく、閉塞部材が保持構造と共に拡張してもよい。

【0018】

別の態様では、本発明の実施形態は治療薬で眼を処置する方法を提供する。この方法は、保持構造と、インプラントの薬物芯の遠位末端とを涙点中に挿入するステップを含む。治療薬は薬物芯から眼に送達される。薬物芯の暴露面は、鞘を持つ薬物芯の近位末端付近に限られる。薬物芯が保持構造によって涙点付近に保持される間、持続期間にわたって治療薬が暴露面から眼に移行するように、暴露面は涙液もしくは涙液膜に接触し得る。

【0019】

多くの実施形態では、治療薬で眼を処置する方法が提供される。この方法は、薬物芯が涙点付近に保持されるように、保持構造と薬物芯の遠位末端とを涙点を通して挿入するステップを含む。薬物芯は眼に送達可能な治療薬を含み、薬物芯の暴露面は薬物芯の近位末端付近に位置する。暴露面は涙液もしくは涙液膜に接触し、薬物芯が涙点付近に保持される間、持続期間にわたって治療薬が暴露面から眼に移行する。

【0020】

多くの実施形態では、保持構造は狭い寸法の形状から広い寸法の形状に拡張する。保持構造は涙点を通して挿入されると水和し、狭い寸法の形状から広い寸法の形状に拡張する。

【0021】

多くの実施形態では、治療薬で眼を処置する方法が提供され、この方法は、薬物芯が保持構造で内腔に固定されて、眼の涙液もしくは涙液膜に有効量の治療薬を放出するように、涙点を通して涙小管内腔内に保持構造を挿入するステップを含む。保持構造が内腔に固定されたまま、薬物芯が保持構造から取り外される。保持構造が内腔に固定されたまま、交換薬物芯が保持構造に取り付けられる。交換薬物芯の少なくとも一つの暴露面は、持続期間にわたって治療レベルで治療薬を放出する。

【0022】

多くの実施形態では、眼を処置するための方法が提供される。この方法は涙点内にインプラントの遠位末端を挿入するステップを含む。インプラントの排出を防ぐために、インプラントの保持構造が拡張される。インプラントの拡張は、涙点を通る涙液の流れを閉塞するのを助ける。治療薬はインプラントの近位末端から眼の付近の涙液に送達される。治療薬の送達は近位末端の遠位で阻止される。

【0023】

多くの実施形態では、涙液への治療薬の送達は、涙液に暴露される部分を持つ鞘で阻止される。特定の実施形態では、保持構造は超弾性もしくは形状記憶合金を含んでもよい。保持構造はヒドロゲルを含み、薬物芯の遠位にのびる。

10

20

30

40

50

【0024】

別の態様では、本発明の多くの実施形態は眼を処置するためのインプラントを提供する。眼は涙液と涙点を持つ。インプラントは、近位末端、遠位末端、涙点への挿入に適した断面を持つ薬物芯を含む。鞘が薬物芯を覆って近位末端の遠位に配置される。膨潤性の材料が近位末端の遠位に配置される。膨潤性の材料は涙点への挿入後に膨らむように構成され、薬物芯を保持し、薬物芯と流体連通する (in fluid communication) 涙液を閉塞する。

【0025】

多くの実施形態では、薬物芯の近位末端付近で鞘に羽が接続される。羽は薬物芯の近位末端を涙点付近に保持するように、涙点の外側にとどまるようなサイズをとり得る。

10

多くの実施形態では、眼を処置するためのインプラントが提供される。眼は涙液と涙点を持つ。インプラントは、近位末端、遠位末端、涙点への挿入に適した断面を持つ薬物芯を含む。薬物芯を覆って、少なくとも近位末端の遠位にスリーブが配置される。膨潤性の材料が近位末端の遠位に配置され、スリーブによって少なくとも部分的に覆われる。膨潤性の材料は涙点への挿入後に膨らむように構成され、薬物芯を保持し、薬物芯と流体連通する涙液を閉塞する。

【0026】

多くの実施形態では、スリーブは膨潤性の材料の拡張の際に涙点プラグを保持するタブを含む。

多くの実施形態では、眼を処置するための涙点プラグが提供される。眼は涙液と涙点を持つ。プラグはプラグ本体と、プラグ本体の内側の薬物芯とを含む。薬物芯は治療薬とマトリクスの混合物を含む。芯の表面は眼を処置するために涙液に暴露される。

20

【0027】

特定の実施形態では、薬物芯は、プラグが眼の涙点に挿入される間、その中に挿入される針に適合するように弾性拡張することができる。

多くの実施形態では、眼を処置するための涙点プラグが提供される。眼は涙液と涙点を持つ。プラグは眼の中に配置される際に拡張して涙点に係合するように、拡張可能な保持部材を含む。本体は拡張可能な保持部材に接続され、涙点から保持部材を取り外すための突起を含む。

30

【0028】

多くの実施形態では、拡張可能な保持部材が膨潤性の材料を含み、本体が取り外される間に膨潤性の材料を保持するように本体が構成される。特定の実施形態では、膨潤性の材料はヒドロゲルを含んでもよい。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1-1】本発明の実施形態に従う、インプラントとの使用に適した眼の解剖学的組織構造を示す。

【図1-2】本発明の実施形態に従う、インプラントとの使用に適した眼の解剖学的組織構造を示す。

【図1A】本発明の実施形態に従う、眼の視覚欠損を処置するための徐放インプラントの上面断面図を示す。

40

【図1B】図1Aの徐放インプラントの側面断面図を示す。

【図1C】本発明の実施形態に従う、コイル保持構造を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図1D】本発明の実施形態に従う、支柱を含む保持構造を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図1E】本発明の実施形態に従う、ケージ保持構造を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図1F】本発明の実施形態に従う、芯と鞘を含む徐放インプラントの透視図を示す。

【図1G】本発明の実施形態に従う、流れ制御保持部材、芯、および鞘を含む徐放インプ

50

ラントを概略的に図解する。

【図 2 A】本発明の実施形態に従う、拡大暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの断面図を示す。

【図 2 B】本発明の実施形態に従う、拡大暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの断面図を示す。

【図 2 C】本発明の実施形態に従う、縮小暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図 2 D】本発明の実施形態に従う、縮小暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの断面図を示す。

【図 2 E】本発明の実施形態に従う、くぼみおよびキャストレーションを持つ拡大暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの断面図を示す。

【図 2 F】本発明の実施形態に従う、ひだを持つ芯を含む徐放インプラントの透視図を示す。

【図 2 G】本発明の実施形態に従う、内部多孔質表面を持つチャンネルを含む芯を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図 2 H】本発明の実施形態に従う、薬物移行を増加させる多孔質チャンネルを含む芯を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図 2 I】本発明の実施形態に従う、凸面の暴露薬物芯表面を持つ徐放インプラントの透視図を示す。

【図 2 J】本発明の実施形態に従う、複数の柔らかいブラシ状部材がそこからのびている暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラントの側面図を示す。

【図 2 K】本発明の実施形態に従う、凸面暴露面と保持構造を含む薬物芯を持つ徐放インプラントの側面図を示す。

【図 2 L】本発明の実施形態に従う、芯の暴露表面積を増加させるように凹面にへこんだ表面を含む薬物芯を持つ徐放インプラントの側面図を示す。

【図 2 M】本発明の実施形態に従う、芯の暴露表面積を増加させるようにチャンネルを中に形成した凹面を含む薬物芯を持つ徐放インプラントの側面図を示す。

【図 3 A】本発明の実施形態に従う、鞘体と芯を保持部材に取り付ける延長部を持つ鞘体を持つインプラントを示す。

【図 3 B】本発明の実施形態に従う、鞘体と芯を保持する延長部を持つ保持部材を持つインプラントを示す。

【図 4 A】本発明の実施形態に従う、小さな断面寸法の形状よりも大きな断面寸法の形状において長さが短い保持構造を持つインプラントの断面図を示す。

【図 4 B】本発明の実施形態に従う、小さな断面寸法の形状よりも大きな断面寸法の形状において長さが短い保持構造を持つインプラントの断面図を示す。

【図 5 A】本発明の実施形態に従う、押圧できるプランジャーで涙点にインプラントを挿入するための挿入ツールを示す。

【図 5 B】本発明の実施形態に従う、スライドできるプランジャーで涙点にインプラントを挿入するための挿入ツールを示す。

【図 6】本発明の実施形態に従う、近位に牽引する鞘で涙点にインプラントを挿入するための挿入ツールを示す。

【図 7 A】本発明の実施形態に従う、薬物芯と鞘体の交換を概略的に図解する。

【図 7 B】本発明の実施形態に従う、薬物芯と鞘体の交換を概略的に図解する。

【図 7 C】本発明の実施形態に従う、薬物芯と鞘体の交換を概略的に図解する。

【図 8 A】本発明の実施形態に従う、徐放インプラントの配置を示す。

【図 8 B】本発明の実施形態に従う、徐放インプラントの配置を示す。

【図 8 C】本発明の実施形態に従う、徐放インプラントの配置を示す。

【図 9 A】本発明の実施形態に従う、薬物芯を保持するスリーブとヒドロゲル保持部材を持つ薬物送達システムを示す。

【図 9 B】本発明の実施形態に従う、水和ヒドロゲル保持部材を持つ図 9 A の薬物送達シ

10

20

30

40

50

ステムを示す。

【図9C】本発明の実施形態に従う、涙点の外側にあるためのシリコンカラーを含むスリーブを持つ図9Aの薬物送達システムを示す。

【図9D】本発明の実施形態に従う、涙点の外側にあるためのフランジと、涙点への挿入を助けるためのスリーブの遠位管状末端におけるテーパートを持つ薬物送達システムのスリーブを示す。

【図9E】本発明の実施形態に従う、スリーブ内にヒドロゲル保持部材を保持するためのスリーブの遠位管状末端における制限を持つ薬物送達システムのスリーブを示す。

【図9F】本発明の実施形態に従う、涙小管内腔への挿入の間における、ヒドロゲル保持部材を持つ薬物送達システムを示す。

【図9G】本発明の実施形態に従う、涙小管内腔への挿入後の、拡張したヒドロゲル保持部材を持つ図9Fの薬物送達システムを示す。

【図10A】本発明の実施形態に従う、涙点プラグとの使用のための薬物芯挿入部を示す。

【図10B】本発明の実施形態に従う、円筒形の内部空洞を含む涙点プラグを示す。

【図10C】本発明の実施形態に従う、図10Aの薬物芯がその中に挿入された図10Bの涙点プラグを示す。

【図11】本発明の実施形態に従う、その上に羽が形成されたスリーブを含む保持構造と薬物芯を含む、涙点プラグ薬物送達システムを示す。

【図12A】本発明の実施形態に従う、タブを持つスリーブとヒドロゲルを含む保持構造を示す。

【図12B】本発明の実施形態に従う、ヒドロゲル材料の水和に応じてタブが半径方向外側に付勢された図12Aの保持構造を示す。

【図12C】本発明の実施形態に従う、タブを持つスリーブと環状ヒドロゲル拡張部材を含む保持構造を示す。

【図12D】本発明の実施形態に従う、タブを持つスリーブと環状ヒドロゲル拡張部材を含む図12Cの保持構造を示す。

【図13】本発明の実施形態に従う、ヒドロゲルの拡張の際にヒドロゲルを適所に保つためのロックタブおよび/またはフランジと、クロスホールを持つスリーブ、を含むヒドロゲル保持構造を持つ薬物送達装置を示す。

【図14A】本発明の実施形態に従う、薬物芯と保持フィンを持つ涙点プラグを示す。

【図14B】プラグが涙小管内腔に挿入される間、プラグを保持するために保持フィンが折り返される、図14Aの涙点プラグを示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本出願は35 USC 119(e)の下に2006年3月31日出願の米国仮出願No. 60/787,775および2006年12月26日出願の米国仮出願No. 60/871,864の利益を主張し、その全開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0031】

図1-1と図1-2は、本発明の実施形態に従うインプラントでの処置に適した眼2の解剖学的組織構造を示す。眼2は角膜4と虹彩6を含む。強膜8は角膜4と虹彩6を囲み、白く見える。結膜9はほぼ透明で強膜8を覆って配置される。水晶体5は眼の内部に位置する。網膜7は眼2の眼底付近に位置し、通常は感光性である。網膜7は高視力と色覚をもたらす中心窩7Fを含む。角膜4と水晶体5は光を屈折させて中心窩7Fと網膜7上に像を形成する。角膜4と水晶体5の屈折力が中心窩7Fと網膜7上の像の形成に寄与する。角膜4、水晶体5、および中心窩7Fの相対位置も像の質にとって重要である。例えば、眼2の角膜4から網膜7までの眼軸長が大きい場合、眼2は近視となり得る。また、調節中、水晶体5が角膜4の方へ動いて、眼の近位にある対象物の良好な近見視力をもたらす。

【0032】

図1-1に示される解剖学的組織構造は涙器系も含み、これは上涙小管10および下涙小

10

20

30

40

50

管12(合わせて涙小管(canaliculae))と、鼻涙管もしくは鼻涙嚢14を含む。上涙小管および下涙小管は上涙点11および下涙点13(涙点開口部(punctal apertures)とも称する)に終結する。涙点開口部は内眼角17付近の涙嚢部および毛様体の接合部15にある眼瞼縁の内側端の小隆起上にある。涙点開口部は組織の結合リングによって囲まれた円形もしくはわずかに卵形の開口部である。涙点開口部11、13の各々は、水平に曲がって涙嚢14の入口にある他の涙小管とつながる前に、それぞれの涙小管の垂直部分10a、12aに入る。涙小管は管状で、涙小管の拡張を可能にする弾性組織によって囲まれた重層扁平上皮によって内側が覆われている。

【0033】

図1Aは、本発明の実施形態に従う、眼の視覚欠損を処置する徐放インプラント100の上面断面図を示す。インプラント100は薬物芯110を含む。薬物芯110は治療薬を保持する埋め込み型構造である。薬物芯110は治療薬の含有物160を含むマトリクス170を含む。含有物160は濃縮された形の治療薬(例えば治療薬の結晶形)をしばしば含み、治療薬は時間と共に薬物芯110のマトリクス170に溶解し得る。マトリクス170はシリコンマトリクスなどを含むことができ、マトリクス170内の治療薬の混合物は不均質であってもよい。多くの実施形態では、不均質な混合物は、治療薬で飽和されたシリコンマトリクス部分と、治療薬の含有物を含む含有物部分とを含み、不均質な混合物が不均質な多相混合物を含むようになっている。いくつかの実施形態では、含有物160は例えばラタノプロストオイルなどの治療薬の油滴を含む。いくつかの実施形態では、含有物160は例えば結晶形の固形ビマトプロスト粒子などの治療薬の粒子を含んでもよい。多くの実施形態では、マトリクス170は含有物160を封入し、含有物160は約1 μ mから約100 μ mの寸法の微粒子を含んでもよい。封入された含有物は、微粒子を封入する例えばシリコンなどの周囲の固形マトリクスに溶解し、治療薬が芯から放出される間、マトリクス170が治療薬で実質的に飽和されるようになっている。

【0034】

薬物芯110は鞘体120に囲まれている。鞘体120は治療薬に対して実質的に不浸透性となり得、鞘体120で覆われていない薬物芯110の末端の暴露面からしばしば治療薬が放出されるようになっている。保持構造130が薬物芯110と鞘体120に結合している。保持構造130は、例えば上述の涙小管の涙点などの中空組織構造にインプラントを保持するような形になっている。

【0035】

閉塞部材140は保持構造130の周囲に接して配置される。閉塞部材140は涙液に対し不浸透性で、中空組織構造を閉塞し、より良質な組織の係合面を提供することによって保持構造130から組織構造の組織を保護する働きもする。鞘体120は、鞘体120と薬物芯110を保持するように保持構造130に接続する鞘体部分150を含む。鞘体部分150は、鞘体120と薬物芯110の運動を制限する止め具を含むことができる。多くの実施形態では、鞘体部分150は球状先端150Bを伴って形成できる。球状先端150Bは、涙小管への挿入の際に組織を傷つけずに入るようにする、凸面の丸い外側部分を含むことができる。多くの実施形態では、鞘体部分150Bは閉塞部材140と一体となり得る。

【0036】

図1Bは図1Aの徐放インプラントの側面断面図を示す。薬物芯110は円筒形で、円形の断面で示される。鞘体120は薬物芯110に接して配置される環状部分を含む。保持構造130は複数の縦支柱を含む。縦支柱131は保持構造の末端付近でつながれる。縦支柱を示すが、円周支柱も使用できる。閉塞部材140は保持構造130の縦支柱131によって支持され、且つそれを覆って配置され、半径方向に拡張可能な膜などを含んでもよい。

【0037】

図1Cは、本発明の実施形態に従う、コイル保持構造132を持つ徐放インプラント102の透視図を示す。保持構造132はコイルを含み、薬物芯112を保持する。例えばチャンネル112Cなどの内腔は、治療薬の鼻および全身の使用のために、内腔を通る涙液の流れが治療薬を送達できるように、薬物芯112を貫通してもよい。チャンネル112Cに加えて、もしくはチャ

10

20

30

40

50

ネル112Cと併用して、保持構造132と芯112は、保持部材が涙小管の組織を薬物芯から離しながら、薬物芯と鞘体の周囲に涙液が流れるようにするようなサイズとなり得る。薬物芯112は部分的に覆われてもよい。鞘体は薬物芯112の第一末端を覆う第一部材122Aと、薬物芯の第二末端を覆う第二部材122Bを含む。閉塞部材は保持構造を覆って配置でき、および/または保持構造は上述の通り浸漬被覆することができる。

【0038】

図1Dは、本発明の実施形態に従う、支柱を含む保持構造134を持つ徐放インプラント104の透視図を示す。保持構造134は縦支柱を含み、薬物芯114を保持する。薬物芯114はその大部分を鞘体124で覆われる。薬物芯は暴露末端を通して治療薬を放出し、鞘体124は上述の通り薬物芯の大部分にわたって環状になっている。閉塞部材は保持構造を覆って配置でき、保持構造は上述の通り浸漬被覆することができる。例えばフック、ループ、縫合材、もしくはリングなどの、器具と係合できる突起124Rを鞘体124から拡張することができる。保持構造を涙小管に埋め込んだままで鞘体と薬物芯の交換を容易にできるように、薬物芯と鞘体を一緒に取り外すことを可能にする。いくつかの実施形態では、フック、ループ、縫合材、もしくはリングを含む、器具と係合できる突起を保持構造134から拡張することができる。突起、薬物芯、鞘体を持つ保持構造を取り外すことによって徐放インプラントの取り外しを可能にする。

10

【0039】

図1Eは、本発明の実施形態に従う、ケージ保持構造136を持つ徐放インプラント106の透視図を示す。保持構造136は複数の連結した金属鎖を含み、薬物芯116を保持する。薬物芯116はその大部分を鞘体126で覆われる。薬物芯は暴露末端を通して治療薬を放出し、鞘体126は上述の通り薬物芯の大部分にわたって環状になっている。閉塞部材は保持構造を覆って配置でき、もしくは保持構造は上述の通り浸漬被覆できる。

20

【0040】

図1Fは、本発明の実施形態に従う、芯と鞘を含む徐放インプラントの透視図を示す。薬物芯118はその大部分を鞘体128で覆われる。薬物芯は暴露末端を通して治療薬を放出し、鞘体128は上述の通り薬物芯の大部分にわたって環状になっている。治療薬の放出速度は、暴露される薬物芯の表面積と、薬物芯118内に含まれる材料によって制御される。多くの実施形態では、治療薬の溶出速度は薬物芯の暴露表面積に実質的に強く関連し、薬物芯中の含有物中に置かれる薬物の濃度には弱く依存する。円形の暴露面では、溶出速度は暴露面の直径（例えば円筒形の薬物芯の末端付近の暴露される薬物芯表面の直径）に強く依存する。こうしたインプラントは眼組織の中に埋め込むことができ、例えば図1Fに示すように眼の結膜組織層9の下か強膜組織層8の上のいずれか、あるいは強膜組織を貫通しないように強膜組織層内に部分的にのみ埋め込むことができる。薬物芯118は本明細書に記載の保持構造と閉塞部材のいずれとも併用可能であることに注目すべきである。

30

【0041】

一実施形態では、薬物芯は強膜8と結膜9の間に鞘体128無しで埋め込まれる。鞘体無しこの実施形態では、例えば本明細書に記載の薬物芯マトリクス中に溶解した治療薬の濃度を減少させることにより、薬物芯の増加した暴露面を補うように薬物芯の物理的特性を調整することができる。

40

【0042】

図1Gは、本発明の実施形態に従う、流れ制御保持構造186、芯182、鞘184を含む徐放インプラント180を概略的に図解する。鞘184は少なくとも部分的に薬物芯182を覆うことができる。薬物芯182はその中に治療薬の粒子を含んでもよく、治療薬の徐放をもたらす。薬物芯182は暴露される凸面の表面領域182Aを含むことができる。暴露される凸面の表面領域182Aは治療薬を放出するために増加した表面積をもたらす得る。閉塞部材188は涙小管を通る涙液の流れを遮断するために保持構造186を覆って配置され得る。多くの実施形態では、保持構造と一体化した閉塞部材を提供するために、保持構造186は閉塞構造188内に配置され得る。流れ制御保持構造186と閉塞部材188は、涙小管を通る涙液の流れを遮断するようなサイズにすることができる。

50

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載の芯と鞘体は、いくつかの方法で様々な組織に埋め込むことができる。本明細書に記載の芯と鞘の多く、特に図 2 A から 2 J を参照して記載される構造は、涙点プラグとして単独で埋め込むことができる。あるいは、本明細書に記載の芯と鞘の多くは、本明細書に記載の保持構造と閉塞部材と共に埋め込まれるように、薬物芯、鞘体、および/または同類のものを含むことができる。

【 0 0 4 4 】

図 2 A は、本発明の実施形態に従う、拡大暴露表面領域を含む芯を持つ徐放インプラント 200 の断面図を示す。薬物芯 210 は鞘体 220 で覆われる。鞘体 220 は開口部 220A を含む。開口部 220A は薬物芯 210 の最大断面直径に近い直径を持つ。薬物芯 210 は、活性表面とも称する暴露面 210E を含む。暴露面 210E は、環状面 210A、柱面 210B、端面 210C という三つの表面を含む。環状面 210A は芯 210 の最大断面直径に近い外径と、柱面 210B の外径に近い内径を持つ。端面 210C は柱面 210B の直径に一致する直径を持つ。暴露面 210E の表面積は、環状面 210A、柱面 210B、端面 210C の面積の合計である。表面積は芯 210 の軸に沿って縦方向にのびる柱面 210B の表面積の大きさによって増加し得る。

10

【 0 0 4 5 】

図 2 B は、本発明の実施形態に従う拡大暴露表面領域 212A を含む芯 212 を持つ徐放インプラント 202 の断面図を示す。鞘体 222 は芯 212 に広がる。治療薬は上述の通り芯から放出され得る。暴露表面領域 212A はほぼ円錐形で、楕円形もしくは球形であってもよく、薬物芯 212 の暴露表面積を増加させるように鞘体から外側に広がる。

20

【 0 0 4 6 】

図 2 C と 2 D は、本発明の実施形態に従う、縮小暴露表面領域 214A を含む薬物芯 214 を持つ徐放インプラント 204 の透視図と断面図をそれぞれ示す。薬物芯 214 は鞘体 224 内に封入される。鞘体 224 は、薬物芯 214 が貫通する開口部を画定する環状端部 224A を含む。薬物芯 214 は治療薬を放出する暴露面 214A を含む。暴露面 214A は、例えば薬物芯 214 を横切る最大直径などの最大寸法未満の直径 214D を有する。

【 0 0 4 7 】

図 2 E は、本発明の実施形態に従う、拡大暴露表面領域 216A とそこからのびるキャストレーション (castellation) を含む薬物芯 216 を持つ徐放インプラント 206 の断面図を示す。キャストレーションは複数の間隔の空いた指部 (finger) 216F を含み、暴露面 216A の表面積を増加させる。キャストレーションによってもたらされる増加した表面積に加えて、薬物芯 216 はくぼみ 216I も含み得る。くぼみ 216I は逆円錐型の形状をとり得る。芯 216 は鞘体 226 で覆われる。鞘体 226 は一端で開いており、薬物芯 216 上に暴露面 216A をもたらず。鞘体 226 は指部も含み、芯 216 に一致するキャストレーションパターンを有する。

30

【 0 0 4 8 】

図 2 F は、本発明の実施形態に従う、襞を持つ芯を含む徐放インプラント 250 の透視図を示す。インプラント 250 は芯 260 と鞘体 270 を含む。芯 260 は、周囲の涙液もしくは涙液膜への薬物移行を可能にする暴露面 260A を芯の末端に持つ。芯 260 は襞 260F も含む。襞 260F は周囲の涙液もしくは涙液膜に暴露される芯の表面積を増加させる。この暴露表面積の増加により、襞 260F は芯 260 から涙液もしくは涙液膜および標的治療部位への治療薬の移行を増加させる。襞 260F はチャンネル 260C が芯 260 内に形成されるように形成される。チャンネル 260C は芯の末端と暴露面 260A 中の開口部とに接続し、治療薬の移行をもたらず。従って、芯 260 の総暴露表面積は、涙液もしくは涙液膜に直接暴露される暴露面 260A、ならびに、暴露面 260A および涙液もしくは涙液膜とのチャンネル 260C の接続を介して涙液もしくは涙液膜に暴露される襞 260F の表面を含む。

40

【 0 0 4 9 】

図 2 G は、本発明の実施形態に従う、内部多孔質表面を持つチャンネルを含む芯を持つ徐放インプラントの透視図を示す。インプラント 252 は芯 262 と鞘体 272 を含む。芯 262 は、周囲の涙液もしくは涙液膜への薬物移行を可能にする暴露面 262A を芯の末端に持つ。芯 262 はチャンネル 262C も含む。チャンネル 262C は、芯に対してチャンネルの内側に形成される多孔質

50

内面262Pでチャネルの表面積を増加させる。チャネル262Cは芯の暴露面262A付近の芯の末端にまで及ぶ。周囲の涙液もしくは涙液膜に暴露される芯の表面積は、チャネル262Cに暴露される芯262の内側を含み得る。この暴露表面積の増加により、芯262から涙液もしくは涙液膜および標的治療部位への治療薬の移行を増加できる。従って、芯262の総表面積は、涙液もしくは涙液膜に直接暴露される暴露面260A、ならびに、暴露面262Aおよび涙液もしくは涙液膜とのチャネル262Cの接続を介して涙液もしくは涙液膜に暴露される多孔質内面262Pを含み得る。

【 0 0 5 0 】

図 2 H は、本発明の実施形態に従う、薬物移行を増すためのチャネルを含む芯264を持つ徐放インプラント254の透視図を示す。インプラント254は芯264と鞘体274を含む。暴露面は他の位置に位置付けることができるが、暴露面264Aは芯264の末端に位置する。暴露面264Aは周囲の涙液もしくは涙液膜への薬物移行を可能にする。芯264はチャネル264Cも含む。チャネル264Cは暴露面264にまで及ぶ。チャネル264Cは十分に大きいので、涙液もしくは涙液膜がチャネルに入ることができ、それによって涙液もしくは涙液膜に接触する芯264の表面積を増加させる。周囲の涙液もしくは涙液膜に暴露される芯の表面積は、チャネル264Cを画定する芯262の内面264Pを含む。この暴露表面積の増加により、チャネル264Cは芯264から涙液もしくは涙液膜および標的治療部位への治療薬の移行を増加させる。従って、芯264の総暴露表面積は、涙液もしくは涙液膜に直接暴露される暴露面264A、ならびに、暴露面264Aおよび涙液もしくは涙液膜とのチャネル262Cの接続を介して涙液もしくは涙液膜に暴露される内面264Pを含む。

【 0 0 5 1 】

図 2 I は、本発明の実施形態に従う、凸面暴露面266Aを含む薬物芯266を持つ徐放インプラント256の透視図を示す。薬物芯266は、凸面暴露面266Aを画定するように少なくとも部分的に薬物芯266に及ぶ鞘体276で部分的に覆われる。鞘体276は軸部分276Sを含む。凸面暴露面266Aは鞘体の上に増加した暴露表面積をもたらす。凸面暴露面266Aの断面積は、鞘体276の軸部分276Sの断面積よりも大きい。大きな断面積に加えて、凸面暴露面266Aは芯から外側に広がる凸形状のために、より大きな表面積を持つ。鞘体276は、鞘体中で薬物芯266を支持し、鞘体276中で薬物芯266を適所に保つように薬物芯を支える、複数の指部276Fを含む。指部276Fは、指部の間で芯から涙液もしくは涙液膜への薬物移行を可能にするように間隔があいている。突起276Pが鞘体276において外側に広がる。突起276Pは鞘体276から薬物芯266を押し出すように内側へ押すことができる。薬物芯266は適当な時間の後、例えば薬物芯266が治療薬のほとんどを放出した後、別の薬物芯と交換できる。

【 0 0 5 2 】

図 2 J は、本発明の実施形態に従う、複数の柔らかいブラシ状部材268Fを持つ暴露表面積を含む芯268を持つ徐放インプラント258の側面図を示す。薬物芯268は、暴露面268Aを画定するように薬物芯268に少なくとも部分的に及ぶ鞘体278で部分的に覆われる。鞘体278は軸部分278Sを含む。柔らかいブラシ状部材268Fは薬物芯268から外側に広がり、薬物芯268に増加した暴露表面積をもたらす。柔らかいブラシ状部材268Fはまた、しなやかで弾力性があり、これらの部材が周辺組織に刺激をもたらさないように容易に偏向させられる。薬物芯268は上述の多くの材料で作ることができるが、柔らかいブラシ状部材268Fを含む薬物芯268の製造に適切な材料はシリコンである。薬物芯268の暴露面268Aは、暴露面268Aの少なくとも一部分が凹面になるようにくぼみ268Iも含む。

【 0 0 5 3 】

図 2 K は、本発明の実施形態に従う、凸面暴露面269Aを含む薬物芯269を持つ徐放インプラント259の側面図を示す。薬物芯269は、凸面暴露面269Aを画定するように薬物芯269に少なくとも部分的に及ぶ鞘体279で部分的に覆われる。鞘体279は軸部分279Sを含む。凸面暴露面269Aは鞘体の上に増加した暴露表面積をもたらす。凸面暴露面269Aの断面積は、鞘体279の軸部分279Sの断面積よりも大きい。大きな断面積に加えて、凸面暴露面269Aは、芯において外側へ広がる凸形状のために、より大きな表面積を持つ。保持構造289を鞘体279に取り付けることができる。保持構造289は本明細書に記載の保持構造のいずれも含

むことができる（例えばNitinol™などの超弾性形状記憶合金からなるコイル）。保持構造289を生体適合性にするために、保持構造289を浸漬被覆することができる。

【0054】

図2Lは、本発明の実施形態に従う、芯の暴露表面積を増加させるために凹面のへこんだ表面232Aを含む薬物芯232を持つ徐放インプラント230の側面図を示す。鞘体234は少なくとも部分的に薬物芯232に及ぶ。凹面のへこんだ表面232Aは、薬物芯の暴露表面積を増加させるように薬物芯232の暴露末端に形成される。

【0055】

図2Mは、本発明の実施形態に従う、芯の暴露表面積を増すためにチャンネル242Cをその中に形成した凹状表面242Aを含む薬物芯242を持つ徐放インプラント240の側面図を示す。鞘体244は少なくとも部分的に薬物芯242に及ぶ。凹面のへこんだ表面242Aは、薬物芯の暴露表面積を増加させるために薬物芯232の暴露末端に形成される。薬物芯の暴露表面積を増加させるためにチャンネル242Cが薬物芯242中に形成される。チャンネル242Cが涙液もしくは涙液膜に暴露される芯の表面積を増加させるように、チャンネル242Cは凹面のへこんだ表面242Aにまで及び得る。

10

【0056】

図3Aは、本発明の実施形態に従う、延長部322を持つ鞘体320を含むインプラント310を示す。延長部322は、芯を涙点付近に保持するために保持部材に鞘体320を取り付ける。鞘体320は芯330の暴露面332を画定するように芯330に広がる。延長部322は弾性的であってもよく、芯を涙点付近に保持するために保持部材に鞘体芯を取り付けるように、保持部材および/または閉塞部材と係合し得る。

20

【0057】

図3Bは、本発明の実施形態に従う、延長部382を持つ保持部材380を含むインプラント350を示す。延長部382は鞘体360と芯370を保持する。鞘体360は芯370の暴露面372を画定するように芯370に広がる。暴露面372は芯370の近位末端付近に配置される。延長部382は芯370と鞘体360を保持するように下方へのびる。

【0058】

図4Aと図4Bは、本発明の実施形態に従う、小さな断面寸法の形状よりも大きな断面寸法の形状において長さが短い保持構造430を持つインプラント400の断面図を示す。インプラント400は遠位末端402と近位末端404を含む。インプラント400は薬物芯410と鞘体420を含む。鞘体420は少なくとも部分的に薬物芯410を覆い、薬物芯410の暴露面412を画定する。閉塞部材440は保持構造430に取り付けることができ、保持構造430によって支持され得る。閉塞部材440は、例えば保持部材430が小さな寸法の形状から大きな寸法の形状に拡張する際に、保持構造430と共に動くことができる。多くの実施形態では、保持構造と閉塞部材は涙小管の直径に対応するようなサイズであり、例えば涙小管の直径に一致するようなサイズ、もしくは涙小管直径よりもわずかに大きいサイズであり、前記涙小管を通る流体の流れを妨げる、かつ/あるいは前記涙小管内に固定されている。

30

【0059】

図4Aに示すように、保持構造430と閉塞部材440は小さな寸法の形状である。そのような小さな寸法の形状は、閉塞部材と保持構造が挿入ツールの先端に置かれ、配置用に覆われている間に生じ得る。保持構造430と閉塞部材440は鞘体420と薬物芯410の長さ全長に沿って及ぶ。保持部材430は遠位末端402付近で鞘体420に取り付けられる。多くの実施形態では、保持構造430と閉塞部材440は、小さな寸法の形状の間に涙小管内でスライドし内側に適合するようなサイズの直径を持ち、また保持構造と閉塞部材は、第二の大きな寸法の形状の間は涙小管内で固定するようなサイズとなり得る。

40

【0060】

図4Bに示すように、保持構造430と閉塞部材440は大きな寸法の形状である。そのような大きな寸法の形状は、閉塞部材と保持構造が涙小管内にある際に生じ得る。大きな寸法の形状では、閉塞部材440と保持構造430の長さは、小さな寸法の形状における長さよりも距離450だけ短い。保持構造430と閉塞部材440の近位末端は、鞘体と保持構造が大きな寸

50

法の形状をとる際、鞘体420にわたってスライドでき、薬物芯410と鞘体420の近位末端が保持構造と閉塞部材からのびるようになっている。いくつかの実施形態では、鞘体は薬物芯410よりも距離450だけ短く、保持構造と閉塞部材が小さな寸法の形状にある間に暴露されるよりも、保持構造と閉塞部材が大きな寸法の形状にある間の方が、薬物芯のより多くが暴露されるようになっている。そのような実施形態では、保持構造と閉塞部材は薬物芯を暴露するように収縮する。

【0061】

図5Aから6は本明細書に記載のインプラントの多くを挿入するために使用できるツールの実施形態を示す。

図5Aは、本発明の実施形態に従う、押圧可能なプランジャー530を持つ、涙点にインプラントを挿入するための挿入ツール500を示す。挿入ツール500は、インプラントの挿入前に涙点を予め拡張（pre-dilate）するために涙点に挿入できる拡張器510を含む。インプラント520は涙点の拡張の前にツール500に予め組み込む（pre-load）ことができる。内部ワイヤ540はインプラントを保持するためにインプラント520に接続できる。拡張器510で涙点を予め拡張した後、インプラント520を涙点に挿入するためにツール500を使用できる。インプラント520が涙点に位置する間に、プランジャー530を押圧してワイヤ540を動かし、ツール500からインプラント520を放出することができる。いくつかの実施形態では、ワイヤ540はインプラント520を貫通する鋭利な針先を含んでもよい。インプラント520は、針が除去される際に薬物芯材料が収縮するような、例えばシリコンなどの弾性材料を持つ薬物芯を含んでもよい。

【0062】

図5Bは、本発明の実施形態に従う、スライド可能なプランジャーを持つ、インプラント570を涙点に挿入するための挿入ツール550を示す。挿入ツール550は涙点を拡張するための円錐部分を持つ拡張器560を含む。挿入ツール550はインプラント570を内腔中に進ませるように遠位にスライド可能なプランジャー580を含む。プランジャー580が遠位に進められる際にインプラント570を遠位へ進ませるように、軸590がプランジャー580に接続される。涙点が拡張器560で拡張されている間に、プランジャー580は遠位へ進むことができ、インプラント570は涙点付近の涙小管内腔中に配置される。多くの実施形態では、ボタンを押してインプラントを内腔中に遠位へ進ませることができ、例えばボタンは介在装置で軸590に接続される。

【0063】

図6は、本発明の実施形態に従う、涙小管内腔にインプラントを位置付けるように引っ込められる鞘610を持つ、涙点にインプラントを挿入するための挿入ツール600を示す。鞘610の少なくとも一部分は、涙点を拡張するような形状をとる。鞘610はインプラント620を小さな寸法の形状に保つような形状をとる。挿入ツール600は挿入ツール600の本体605の一部分から成り得る環状構造615を含む。鞘610と環状構造615は涙点を拡張するような形状をとり、しばしば涙点を拡張するために近位方向に傾斜した（proximally inclined）面を含む。インプラント620、鞘610、環状構造615は、インプラントを涙小管内腔に位置付けるために、少なくとも部分的に涙点に挿入され得る。鞘610が環状構造615の下で引き込まれてスライドできるように、管状構造615は鞘610を覆って配置される。鞘610がインプラント620を暴露するように近位に引き込まれる間、涙小管内腔内で所望の深さにインプラント620を保持するために、止め具625を本体605に接続することができる。

【0064】

インプラント620が涙点に関して所望の深さで涙小管内腔に置かれると、鞘610が引き込まれてインプラント620を涙小管内腔で所望の位置に暴露する。プランジャー630は鞘610を引き込むのに使用できる。軸640は鞘610をプランジャー630に機械的に連結する。従って、プランジャー630の近位方向の引き込みにより、鞘610を近位方向に引き込むことができ、インプラント620を涙小管内腔において所望の位置に暴露させることができる。インプラント620は本明細書に記載のインプラントのいずれであってもよい。しばしば、インプラント620は、鞘610が引き込まれる際に大きな寸法の形状に拡張する弾性部材を含む。

多くの実施形態では、挿入ツール600はインプラントの挿入前に涙点を拡張する拡張器を含むことができ、拡張器は、本明細書で上述したように、インプラントを装填する末端と反対の、挿入ツールの末端に配置できる。

【0065】

図7Aから7Cは、本発明の実施形態に従う、薬物芯710及び鞘体720の交換を概略的に図解する。インプラント700は薬物芯710、鞘体720、保持構造730を含む。インプラント700は、保持構造730によって支持され、保持構造730と共に移動可能な閉塞部材を含むことができる。しばしば保持構造730は、埋め込み前に第一の小さな寸法の形状をとることができ、埋め込まれている間は第二の大きな寸法の形状をとることができる。保持構造730は大きな寸法の形状で示され、涙小管内腔に埋め込まれる。鞘体720は、鞘体と薬物芯を保持構造730に取り付けるための拡張部725Aと拡張部725Bを含み、鞘体と薬物芯が保持構造730によって保持されるようになっている。薬物芯710と鞘体720は、矢印740によって示されるように薬物芯710を近位に引くことによって一緒に取り外せる。図7Bに示すように、薬物芯710と鞘体720が取り外された後、保持構造730は涙小管組織に埋め込まれたままとなり得る。交換芯760と交換鞘体770を図7Cに示すように一緒に挿入できる。こうした交換は、薬物芯710が有効量の治療薬を放出し、薬物芯中の治療薬の供給が弱まり、放出される治療薬の速度が最小有効レベル近くになった後が好ましい。交換鞘体770は延長部775Aと延長部775Bを含む。交換薬物芯760と交換鞘体770は、矢印790で示すように遠位に進められ、交換薬物芯760と交換鞘体770を保持構造730に挿入できる。保持構造730は、交換薬物芯760と交換鞘体770が弾性部材730に挿入される間、ほぼ同じ位置にとどまる。

10

20

【0066】

図8Aから8Cは、本発明の実施形態に従う、徐放インプラントの配置を示す。図8Aに示すように、配置器具810が涙点800Aを通して涙小管800に挿入される。徐放インプラント820は配置器具810の先端に組み込まれ、鞘体812が徐放インプラントを覆う。保持構造830は鞘812が保持構造830の上に位置する間、小さな寸法の形状をとる。図8Bに示すように、配置器具810の外側の鞘812が引き抜かれて、徐放インプラント820の保持構造830を暴露する。保持部材830の暴露部分は、大きな寸法の形状をとる。図8Cに示すように、配置器具810は除去され、徐放インプラント820が涙小管800に埋め込まれる。薬物芯840は保持構造830に付属し、涙小管内に保持される。外側の鞘体850は薬物芯840の少なくとも一部分を覆い、薬物芯840は治療薬を涙小管800の涙点800A付近で涙液もしくは涙液膜860に放出する。

30

【0067】

図9Aは、本発明の実施形態に従う、薬物芯920とヒドロゲル保持部材910を保持するスリーブ930を持つ薬物送達システム900を示す。多くの実施形態では、カラーはシリコーンを含む。薬物芯は治療薬を含むマトリクスを含み、上述の鞘を持つことができる。ヒドロゲル保持部材910はスリーブ930の内側に配置でき、涙点に置かれる際、ヒドロゲル保持部材910は流体を吸収して拡張（膨張）する。保持部材は膨潤する多くの材料を含むことができる。スリーブの動作は、薬物芯挿入部とヒドロゲルのロッドを一緒に保持し、ヒドロゲル部材が組立薬物送達システムから除去されてしまうのを防ぐ。ヒドロゲルが拡張するにつれ、シリコーンカラーはわずかに拡張することができ、同時に、スリーブの外にあるヒドロゲルの動きを防ぐためにヒドロゲル部材の周囲に厳しい制限を加える。図9Aでは、ヒドロゲル保持部材が挿入前の形状で、涙点を通して涙小管に挿入するための細長い外形をとっている薬物送達システムが示される。ヒドロゲルは狭い寸法の形状では実質的に水和されておらず、約10%未満（例えば1%）の水分含量を有する。

40

【0068】

図9Bは、本発明の実施形態に従う、ヒドロゲル保持部材910が水和した図9Aの薬物送達システム900を示す。挿入される形状では、ヒドロゲルは涙小管内で水和し拡張する。この拡張は、ヒドロゲルの広い拡張範囲のために、患者の様々なサイズにしっかりと適合できる。多くの実施形態では、シリコーンスリーブは涙点での位置調整を助けるような追加の形状をとることができる。拡張した形状では、ヒドロゲルは水の平衡濃度（例えば

50

約50%から95%の水)をとることができる。

【0069】

図9Cは、本発明の実施形態に従う、スリーブ954が、涙点の外側で止まるためのシリコーンカラー952を含む図9Aの薬物送達システム950を示す。カラーは、装置が涙点に深く係合し過ぎないようにサイズをとり得る。例えば、カラーは涙点の外側で止まることができる。

【0070】

図9Dは、本発明の実施形態に従う、涙点への挿入を助けるためのスリーブの遠位管状末端にあるテーパ962と、涙点の外側で止まるためのフランジ964を持つ薬物送達システム960のスリーブ966を示す。スリーブは、涙点の外側で止まるようなサイズをとり得る多くのフランジ(例えば2フランジ、4フランジ、8フランジ、もしくは16フランジ)を含むことができる。

10

【0071】

図9Eは、本発明の実施形態に従う、ヒドロゲル保持部材をスリーブに保持するための、スリーブの遠位管状末端にある制限972を持つ薬物送達システム970のスリーブ974を示す。制限972はヒドロゲルが拡張する際にヒドロゲルと係合するフランジを含む。また制限972は、ヒドロゲルがヒドロゲル保持部材の軸から外側へ半径方向に付勢する際にヒドロゲルと係合する、タブ、スパイク、およびその他の突起を伴って形成することもできる。

【0072】

図9Fは、本発明の実施形態に従う、涙小管内腔984への挿入の間における、ヒドロゲル保持部材982を持つ薬物送達システム980を示す。保持部材は狭い寸法の形状で涙点開口部986を通して挿入される。保持部材は狭い寸法の形状では実質的に乾燥したヒドロゲルを含む。多くの実施形態では、薬物送達システムは、上述のように保持部材と反対のスリーブの末端にフランジを含み、保持部材が涙小管内腔で拡張する間、フランジが涙点の外側で止まるようになっている。

20

【0073】

図9Gは、本発明の実施形態に従う、涙小管内腔への挿入後の、ヒドロゲル保持部材982が拡張した図9Fの薬物送達システム980を示す。ヒドロゲル保持部材はスリーブと係合するように拡張し、弾性シリコーンスリーブのわずかな弾性変形を生じさせている。ヒドロゲル保持部材は、涙小管内腔984の壁のわずかな変形を生じさせるのに十分な力で外側へ付勢する。

30

【0074】

多くの実施形態では、薬物送達システムは薬物挿入部を含むモジュラーシステムと、薬物挿入部に適合できる市販の涙点プラグとを含む。薬物挿入部は涙点プラグの穴に配置されるように構成でき、薬物挿入部の外径とシリコーンプラグ穴の内径との間でしまりばめ(interference fit)を介して適所に保つことができる。組立システムは包装、滅菌され、この構成で医者に配達され得る。

【0075】

多くの実施形態では、ドライアイを処置するための涙点プラグは、薬物芯無しにスリーブ体に接続される膨潤性材料(例えば図9Aから9Gに記載される膨潤性の材料とスリーブ体の多く)を含む。いくつかの実施形態では、ドライアイは本明細書に記載の涙点プラグの多くを用いて処置でき、それらにおいて芯はそれらに含まれる治療薬を含まない。多くの実施形態では、管状体はドライアイを処置するために涙点を閉塞するようなサイズである。いくつかの実施形態では、膨潤したヒドロゲルが涙点を閉塞できるように、本体が涙点より小さくてもよい。ヒドロゲル保持部材が膨潤する間、涙点からのプラグ本体と保持構造の取り外しを容易にするために、本体は、本体は涙点に位置したままで涙点の外側に残るようなサイズのフランジ、リム、羽、もしくは同種のものを含む突起を含むことができる。本発明に関する研究は、ヒドロゲルを含む現在の涙点プラグが、ヒドロゲルが破れてしまうかもしれないので取り外すことが難しいことがあるということ、そして本体と

40

50

共にヒドロゲルを保持する本明細書に記載の構造は、膨潤したヒドロゲル保持部材の取り外しを容易にできるということを示唆する。

【0076】

図10Aは、本発明の実施形態に従う、涙点プラグと共に使用するための薬物芯挿入部1010を示す。薬物芯挿入部は、上述のように治療薬に実質的に不浸透性のポリイミドおよび/または多くの材料を含む薬物鞘1014を含むことができる。薬物芯は上述の形状の多く（例えば円柱ロッド）を含む。シアノアクリレート膜が薬物芯挿入部の一端に適合され得る。薬物芯挿入部の反対の末端は、上述のように眼の涙液に治療薬を拡散させるために暴露される。特定の実施形態では、薬物芯挿入部は、例えば約0.3 mmの直径の断面寸法を含む。薬物芯挿入部の長さは約0.9 mmである。

10

【0077】

薬物挿入部は、薬物送達のマトリクスとしてはたらく医療グレードの固体シリコンである、Nusil 6385 (MAF 970) 中に分散したラタノプロストを含む薬物芯を持つ、薄壁ポリイミド管を含んでもよい。薬物挿入部の遠位末端は、固体Loctite 4305医療グレード接着剤の硬化塗膜で密封され得る。薬物挿入部は涙点プラグの穴内に位置し得るので、Loctite 4305接着剤は組織もしくは涙液膜のいずれにも接触しない可能性がある。薬物挿入部の内径は0.32 mmとなり得、長さは0.95 mmとなり得る。三つの実施形態において、ラタノプロスト濃度が臨床的に試験され得る（3.5、7、もしくは14 µgのラタノプロストを含む薬物芯）。多くの実施形態では、全体の溶出速度はおよそ100 ng/dayとなり得、薬物が～120日間送達され得るように、薬物芯は14 µgのラタノプロストを含み得る。ラタノプロストを含む薬物芯の総重量はおよそ70 µgとなり得る。ポリイミドスリーブを含む薬物挿入部の重量はおよそ100 µgとなり得る。

20

【0078】

薬物挿入部の構成に現在使用されている全ての材料は、一連の安全/毒性試験に合格した医療グレードの材料である。

多くの実施形態では、薬物芯はシリコンを含むことができる。ラタノプロストは所望の濃度で未硬化Nusil 6385シリコンに分散でき、ポリイミドスリーブに注入され、室温で硬化する。この方法は所望の濃度のラタノプロストを含む固体シリコンマトリクスをもたらすことができる。

【0079】

多くの実施形態では、スリーブはポリイミドを含むことができる。ポリイミドスリーブは、構造支柱と横方向の薬物拡散の障壁をもたらすために薬物芯を格納できる。スリーブの内径は0.32 mmとなり得、壁厚は0.013 mmとなり得る。

30

【0080】

図10Bは、本発明の実施形態に従う、円筒形の内部空洞1022を含む涙点プラグ1020を示す。空洞1022は摩擦ばめ(friction fit)で薬物芯挿入部1010を受容するサイズである。涙点プラグ1020は多くの市販の涙点プラグを含むことができ、例えばMedtronic Tear Pool Punctal Plug、Odyssey of Memphis, TNから購入可能な“Parasol Punctal Occluder System”、および/またはEagle Vision of Memphis, TNから購入可能なthe Eagle Vision Plugを含む。いくつかの実施形態では、涙点プラグはカスタム涙点プラグを含み、例えば患者の測定結果に応じて選択されるカスタムサイズのプラグを含む。多くの実施形態では、涙点プラグは約2 mmの長さで約1 mmの幅を持つ。

40

【0081】

図10Cは、本発明の実施形態に従う、図10Aの薬物芯がその中に挿入された、図10Bの涙点プラグを示す。多くの実施形態では、薬物送達システムの挿入と除去は、他の市販の涙点プラグと同様の方法で実現できる。プラグは鉗子もしくは挿入ツール（例えば芯への挿入用のサイズの針を持つ上述のツール）を用いて涙点に挿入できる。眼の上涙点（もしくは下涙点）に配置されると、薬物芯の近位末端が涙液に暴露される。涙液が薬物芯の暴露近位表面に接触すると、治療薬（例えばラタノプロスト）がゆっくりと溶出される。薬物送達システムは鉗子を用いて除去され得る。

50

【 0 0 8 2 】

図 1 1 は、本発明の実施形態に従う、薬物芯1140と、その上に形成された羽1112を持つスリーブ1110を含む保持構造とを含む、涙点プラグ薬物送達システム1100を示す。多くの実施形態では、保持構造はヒドロゲル保持部材1120も含む。羽1112は、装置がヒドロゲル保持部材1120で涙小管内腔に保持されながら、羽は涙点の外側で止まるように、涙点への装置の貫通を制限できる。多くの実施形態では、羽1112はプラグの近位末端が涙小管内腔中で遠位に移行するのを防ぐ。羽1112は装置の取り外しに役立ち得る。ヒドロゲルの遠位拡張を制限するために、キャップ1150が装置の遠位末端付近に含まれ得る。薬物芯とヒドロゲル保持部材をスリーブ1110内部に保持するために、縫合1130が近位末端から遠位末端へのびることができる。

10

【 0 0 8 3 】

図 1 2 A は、本発明の実施形態に従う、タブ1212とヒドロゲル1220を持つスリーブ1210を含む保持構造1200を示す。保持構造1200は上述の薬物芯の多くと組み合わせることができる。スリーブ1210はヒドロゲル1220を覆う環状殻を含む。ヒドロゲル1220はスリーブ1210の内部に適合するような円筒形状を持つことができる。ヒドロゲル1220が乾燥している間、保持構造1200は狭い寸法の形状のままである。タブ1212は、スリーブが涙点に挿入される際に水がヒドロゲル1220に入ることを可能にする、スリーブ1210の開口部を画定する。いくつかの実施形態では、スリーブは、スリーブが保持力を増すように拡張もするように、スリーブのシリコーンに加えらるるヒドロゲル構成要素も含んでもよい。

20

【 0 0 8 4 】

図 1 2 B は、本発明の実施形態に従う、ヒドロゲル材料の水和に応じて、半径方向外側にタブ1212が付勢されている図 1 2 A の保持構造1200を示す。水がスリーブ1210の開口部に入ると、ヒドロゲル1220が拡張してタブ1212を半径方向外側に付勢する。保持構造は涙小管に薬物溶出装置を保持するため、内腔壁に係合することができる。ヒドロゲルが外側に付勢すると、ヒドロゲルがスリーブ内に保持されるように、タブ付近の開口部にヒドロゲルが進出する。

【 0 0 8 5 】

図 1 2 C は、本発明の実施形態に従う、タブ1262と環状ヒドロゲル拡張部材1270を持つスリーブ1260を含む保持構造1250を示す。構造1250が乾燥したままの間は、構造は狭い寸法の形状を保持する。薬物芯は上述の通り環状スリーブ内に含まれ得る。

30

【 0 0 8 6 】

図 1 2 D は、本発明の実施形態に従う、タブと環状ヒドロゲル拡張部材を持つスリーブを含む図 1 2 C の保持構造を示す。環状ヒドロゲル拡張部材1270が水和すると、環状ヒドロゲル拡張部材はタブ1262に対して外側に付勢し、タブを内腔壁に対して外側へ押す。

【 0 0 8 7 】

図 1 3 は、本発明の実施形態に従う、ヒドロゲル保持部材1330、中にクロスホール (cross holes) 1322を持つスリーブ1320、ヒドロゲルの拡張の際にヒドロゲルを適所に保つためのロックタブ1334および/またはフランジ、を含む保持構造を持つ薬物送達システム1300を示す。薬物送達装置1300は上述のように薬物芯挿入部1310を含む。クロスホール1322は水を通過させ、ヒドロゲル保持部材1330を水和させる。ヒドロゲル保持部材1330の拡張は、ヒドロゲルのいくらかをスリーブ1320に対して付勢させ、クロスホール1322を通し、ヒドロゲルの拡張に応じてヒドロゲル保持部材がスリーブ1320に固定されるようになっている。ロックタブ1334は保持部材が拡張する際にヒドロゲル保持部材1330と係合し、ヒドロゲル保持部材の拡張に応じてヒドロゲル保持部材1330をスリーブ1320に固定する。

40

【 0 0 8 8 】

図 1 4 A は、本発明の実施形態に従う、薬物芯1410と保持フィン1420を持つ涙点プラグ1400を示す。保持フィン1420は例えばシリコーンなどの弾性材料を含むことができる。薬物芯1410は上述の薬物芯の多くを含むことができ、上述の鞘が、上述の通り暴露領域を画定するように薬物芯を覆って配置され得る。

【 0 0 8 9 】

50

図14Bは、プラグが涙小管内腔1450に挿入されている間、プラグ1400を保持するように保持フィン1420が折り返されている、図14Aの涙点プラグ1400を示す。保持フィン1420は涙点の方へ近位に傾斜する。このフィン1420の折り返しにより、移動を防ぐように装置を内腔内に押し込めることができる。いくつかの実施形態では、プラグは上述のように羽を持つスリーブを含むことができる。

【0090】

[鞘体]

鞘体は薬物芯からの治療薬の移行を制御するために適切な形状と材料からなる。鞘体は芯を格納し、芯に対してぴったりと適合し得る。治療薬の移行速度が、鞘体によって覆われない薬物芯の暴露表面積によって十分に制御され得るように、鞘体は治療薬に対してほぼ不浸透性の材料で作られる。多くの実施形態では、鞘体を通る治療薬の移行は、薬物芯の暴露面を通る治療薬の移行の約1/10以下となり得、しばしば1/100以下となることがある。言い換えれば、鞘体を通る治療薬の移行は、薬物芯の暴露面を通る治療薬の移行よりも、少なくとも約一桁小さい。適切な鞘体材料は、ポリイミド、ポリエチレンテレフタレート（以下“PET”）を含む。鞘体は、芯付近の鞘表面から、芯から離れた反対の鞘表面までと規定される、約0.00025"から約0.0015"の厚みを持つ。芯に及ぶ鞘の総直径は、約0.2 mmから約1.2 mmの範囲である。芯は鞘材料内に芯を浸漬被覆することによって形成され得る。別の方法として、もしくは組み合わせで、鞘体は、例えば鞘体管にスライド、挿入、および/または押出することができる液体もしくは固体として、鞘に導入される管および芯を含むことができる。鞘体は芯の周囲に浸漬被覆させることもできる（例えば前もって作られた芯の周囲に浸漬被覆する）。

【0091】

鞘体はインプラントの臨床的な使用を容易にする追加の特徴を備えることができる。例えば鞘体は、保持構造と鞘体が患者に埋め込まれたままで交換可能な薬物芯を受容してもよい。鞘体はしばしば上述のように保持構造に堅く取り付けられ、保持構造が鞘体を保持しながら芯を交換することができる。特定の実施形態では、鞘体は、圧迫される際に鞘体に力を加え、鞘体から芯を押し出す外部の突起を備えることができる。その後別の薬物芯を鞘体に配置することができる。多くの実施形態では、鞘体および/または保持構造の涙小管もしくは他の体組織構造における位置を患者が容易に検出できるように、鞘体および/または保持構造は、位置を示す際立った特徴（例えば特徴的な色）を持ってよい。保持部材および/または鞘体を少なくとも一つのマークに基づいて涙小管内の所望の深さに位置付けることができるように、保持部材および/または鞘体は涙小管内の位置の深さを示す少なくとも一つのマークを含んでもよい。

【0092】

[保持構造]

保持構造は、インプラントを所望の組織位置（例えば涙小管）に容易に位置付けることができるようなサイズと形状の適切な材料からなる。保持構造は機械的に配置可能で、通常は所望の断面形状に拡張し、例えば保持構造はNitinol™などの超弾性形状記憶合金からなる。所望の拡張をもたらすために、Nitinol™に加え他の材料、例えば弾性金属もしくはポリマー、塑性的に変形可能な金属もしくはポリマー、形状記憶ポリマーなどが使用できる。いくつかの実施形態では、Biogeneral, Inc. of San Diego, Californiaから購入できる成形可能（shapeable）なポリマーおよび被覆繊維を用いてもよい。ステンレス鋼などの多くの金属および非形状記憶合金を使用でき、所望の拡張を与える。この拡張能力は、例えば0.3 mmから1.2 mmの範囲の涙小管など、様々なサイズの中空組織構造にインプラントが適合することを可能にする（すなわちフリーサイズ）。直径0.3から1.2 mmの涙小管に適合するようにただ一つの保持構造を作ることができるが、必要に応じてこの範囲に適合するように、複数のその代わりに選択可能な保持構造（例えば0.3から約0.9 mmの涙小管用の第一の保持構造と、約0.9から1.2 mmの涙小管用の第二の保持構造）を使用することができる。保持構造は、保持構造が結合する解剖学的構造に適切な長さを持ち、例えば涙小管の涙点付近に配置される保持構造は約3 mmの長さである。別の解剖学的構造

では、長さは適当な保持力を提供するのに適切なもの（例えば必要に応じて1 mmから15 mm）となり得る。

【0093】

鞘体と薬物芯は上述のように保持構造の一端に取り付けられるが、多くの実施形態では保持構造の他方の末端は薬物芯と鞘体に取り付けられず、保持構造が拡張する間、鞘体と薬物芯にわたってスライドできるようになっている。この一端でのスライド能力は、保持構造が所望の断面幅をとるように幅を拡張させるにつれ、保持構造が長さを収縮させ得る場合に好ましい。しかしながら、多くの実施形態は芯に対してスライドしない鞘体を採用し得ることに注意すべきである。

【0094】

多くの実施形態では、保持構造は組織から回収できる。例えばフック、ループ、もしくはリングなどの突起が、保持構造の取り外しを容易にするように保持構造からのびることができる。

【0095】

多くの実施形態では、鞘と保持構造は二つの部分を含むことができる。

[閉塞部材]

閉塞部材は、インプラントが中空組織構造を通る流体の流れ（例えば涙小管を通る涙液）を少なくとも部分的に阻止、さらに遮断することができるようなサイズと形状の適切な材料からなる。示される閉塞材料は、保持構造と共に拡張、収縮が可能な、例えばシリコーンなどの生体適合性材料の薄壁膜である。閉塞部材は、保持構造の末端にわたってスライドされ、上述のように保持構造の一端に固定される材料の独立した薄管として形成される。別の方法として、閉塞部材は、例えばシリコーンポリマーなどの生体適合性ポリマーに保持構造を浸漬被覆することによって形成することができる。閉塞部材の厚みは約0.01 mmから約0.15 mmの範囲となり得、しばしば約0.5 mmから0.1 mmとなる。

【0096】

[治療薬]

“治療薬”とは、以下のいずれかもしくはその均等物、誘導体もしくはアナログとなり得る薬物を含むことができ、抗緑内障薬（例えばアドレナリン作動薬、アドレナリン拮抗薬（ブロッカー）、炭酸脱水素酵素阻害薬（CAI、全身および局所）、副交感神経作用薬、プロスタグランジン、降圧性脂質（hypotensive lipids）、およびそれらの組み合わせ）、抗微生物薬（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬、駆虫（antiparasitic）薬、抗真菌薬など）、コルチコステロイドもしくは他の抗炎症薬（例えばNSAID）、充血除去剤（例えば血管収縮剤）、アレルギー性反応の修正を防ぐ薬（例えば抗ヒスタミン、サイトカイン阻害剤、ロイコトリエン阻害剤、IgE阻害剤、免疫調節剤）、マスト細胞安定剤、毛様筋調節薬などを含む。治療薬（群）で処置され得る症状の例としては、緑内障、術前および術後の処置、ドライアイおよびアレルギーを含むが限定はされない。いくつかの実施形態では、治療薬は潤滑剤もしくは界面活性剤（例えばドライアイを処置する潤滑剤）であってもよい。

【0097】

例示的な治療薬は、トロンピン阻害剤；抗血栓薬；血栓溶解剤；線維素溶解薬；血管痙攣阻害剤；血管拡張剤；血圧降下薬；抗生物質（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、パシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、セファレキシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、リファンピシン、シプロフロキサシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、ニトロフラゾン、プロピオン酸ナトリウムなど）、抗真菌剤（アンフォテリシンBおよびミコナゾールなど）、および抗ウイルス剤（イドクスウリジン、トリフルオロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロンなど）といった抗微生物剤；表面糖タンパク質受容体の阻害剤；抗血小板薬；抗有糸分裂薬；微小管阻害剤；抗分泌薬；活性阻害剤；リモデリング阻害剤；アンチセンスヌクレオチド；代謝拮抗剤；抗増殖剤（抗血管新生

10

20

30

40

50

薬を含む)；抗癌化学療法剤；抗炎症薬(ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン21-リン酸、フルオシノロン、メドリゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン21-リン酸、酢酸プレドニゾロン、フルオロメタロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドなど)；非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(サリチル酸塩、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ピロキシカムインドメタシン、イブプロフェン、ナキソpren(naxopren)、ピロキシカムおよびナブメトンなど)を含むが限定はされない。本発明の方法で使用するために意図されたこうした抗炎症ステロイドは、トリアムシノロンアセトニド(一般名)、およびコルチコステロイド(例えば、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、フルメトロン、およびそれらの誘導体を含む)；抗アレルギー薬(クロモグリク酸ナトリウム、アンタゾリン、メタピリリン(methapyrilin)、クロルフェニラミン、セトリジン(cetirizine)、ピラミン、プロフェンピリダミンなど)；抗増殖剤(1,3-シスレチノイン酸、5-フルオロウラシル、タキソール、ラパマイシン、マイトマイシンCおよびシスプラチンなど)；充血除去剤(フェニレフリン、ナファゾリン、テトラヒドラゾリン(tetrahydrazoline)など)；縮瞳薬および抗コリンエステラーゼ(ピロカルピン、サリチル酸塩、カルパコール、塩化アセチルコリン、フィゾスチグミン、エゼリン、ジイソプロピルフルオロリン酸、ホスホリンヨウ素(phospholine iodine)、臭化デメカリウムなど)；抗新生物薬(カルムスチン、シスプラチン、フルオロウラシル3など)；免疫薬(ワクチンおよび免疫刺激剤など)；ホルモン薬(エストロゲン、エストラジオール、黄体ホルモン、プロゲステロン、インシュリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ペプチドおよびバソプレッシン視床下部放出因子など)；免疫抑制剤、成長ホルモン拮抗薬、増殖因子(上皮細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、形質転換増殖因子)、ソマトトラピン(somatotropin)、フィブロネクチンなど)；血管新生阻害剤(アンジオスタチン、酢酸アネコルタブ、トロンボスポンジン、抗VEGF抗体など)；ドーパミン作動薬；放射線治療薬；ペプチド；タンパク質；酵素；細胞外マトリクス；成分(components)；ACE阻害剤；フリーラジカルスカベンジャー；キレート剤；抗酸化物質；抗ポリメラーゼ；光線力学療法薬；遺伝子治療薬；ならびに、プロスタグランジン、抗プロスタグランジン、プロスタグランジン前駆体などのその他の治療薬(チモロール、ベタキソロール、レボブノロール、アテノロールなどのブロッカーと、ピマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロストなどのプロスタグランジンアナログとを含む抗緑内障薬を含む)；アセタゾラミド、ドルゾラミド、プリンゾラミド、メタゾラミド、ジクロルフェナミド、ダイアモックスなどの炭酸脱水素酵素阻害剤；ルベゾール(lubezole)、ニモジピン、および関連化合物などの神経保護剤；ならびに、ピロカルピン、カルパコール、フィゾスチグミンなどの副交感神経作用薬を含む。

10

20

30

40

50

【0098】

薬物送達装置に関連する薬物の量は、特定の薬剤、所望の治療効果、および装置が治療をもたらすことが意図される時間に依りて異なってよい。本発明の装置は様々な形状、サイズ、および送達メカニズムを提示するので、装置に関連する薬物の量は、処置される特定の疾患もしくは症状、ならびに治療効果を得るために望まれる投与量と投与期間に依存することになる。一般に薬物の量とは、少なくとも、装置から放出される際に、所望の生理学的もしくは薬理的な、局所性もしくは全身性の効果を得るのに効果的な薬物の量である。

【0099】

本発明の薬物送達装置の実施形態は、広い安全幅で広い治療域を提供するために、治療効果のある滴剤治療を実質的に下回る、1日あたりの速度で薬物を送達するように構成できる。例えば、多くの実施形態は毎日の滴下量の5もしくは10%未満である治療レベルで持続期間にわたって眼を処置する。従って、約1~3日間の初期のポアスもしくは洗浄期間の間、インプラントは徐放レベルよりも実質的に高い、かつ毎日の滴剤投与量をはるかに下回る速度で治療薬を溶出できる。例えば、1日あたり100 ngの平均徐放レベルで、1日あたり1000から1500 ngの初期放出速度では、初期放出される薬物の量は、眼に送達される

薬物の一滴に存在し得る薬物の2500 ngに満たない。こうして、毎日投与される一滴および/または複数滴の薬物の量を実質的に下回る徐放レベルを使用することで、目的の場所もしくは領域に不適当な量もしくは過剰量の薬物をもたらすことを避けながら、広い安全幅で所望の治療効果を得るように、装置が治療効果のある量の薬物を放出することが可能になる。

【0100】

持続期間とは、例えば数分もしくは数時間（麻酔薬を使用する場合など）、数日もしくは数週にわたる（術前もしくは術後の抗生物質、ステロイド、もしくはNSAIDなどを使用する場合など）、比較的短い時間か、あるいはもっと長い期間（緑内障治療の場合など）、例えば数ヶ月もしくは数年（装置の繰り返し使用を原則として）、を意味し得る。

10

【0101】

例えば、マレイン酸チモロール、1および2（非選択性）アドレナリン受容体遮断薬などの薬物は、3ヶ月などの持続期間にわたって放出する装置に使用できる。3ヶ月は、緑内障薬で局所滴下治療を受けている緑内障患者への医師の診察の間の比較的典型的な経過時間であるが、装置はもっと長い期間もしくはもっと短い期間にわたって治療をもたらすことができる。3ヶ月の例では、0.25%濃度のチモロールは、2.5から5 mg/1000 μ Lと言い換えられ、通常は2.5 mg/1000 μ Lである。局所使用のためのチモロールの一滴は、通常40-60 μ Lの範囲であり、典型的には50 μ Lである。従って、一滴には0.08-0.15 mg、典型的には0.125 mgのチモロールが含まれ得る。5分後でも、眼の中にはその一滴のおよそ8%（随意に6-10%）が残り得るので、約10 μ gの薬物はその時利用可能である。チモロールは30-50%の生体利用効率を持ち得る。これは、1.5から7.5 μ g、例えば4 μ gの薬物を眼に利用できるということを意味する。チモロールは一般的に1日2回投与されるので、毎日8（もしくは3-15） μ gが眼に利用可能である。従って、送達装置は270から1350 μ g、例えば720 μ gの薬物を90日間、もしくは3ヶ月の徐放にわたって含み得る。薬物は装置内に包含され、ポリマーもしくは薬物/ヒドロゲル濃度に基づいて溶出される。塩酸オロパタジン（Patanol^R）およびその他の薬物では、薬物は、チモロールと同様のやり方で、同様に装置に包含され、溶出され得る。

20

【0102】

マレイン酸チモロールの市販溶液は、0.25%および0.5%の製剤で入手でき、初期投与量は0.25%溶液一滴を1日あたり2回となり得る。0.25%濃度のチモロールは1000 μ Lあたり2.5 mgに相当する。薬物芯から毎日放出されるチモロールの徐放量は、毎日約3から15 μ gとなり得る。装置から毎日送達される徐放量は様々であってよいが、1日あたり約8 μ gの徐放送達は、0.25%溶液二滴で投与される0.250 mgのチモロールの約3.2%に相当する。

30

【0103】

例えば、プロスタグランジンF2 アナログであるラタノプロスト（Xalatan）の場合、この緑内障薬はチモロールの約1/10の濃度を有する。従って、埋め込み可能装置における薬物の量は、生体利用効率に応じて、ラタノプロストおよび他のプロスタグランジンアナログの場合、著しく少なくなる（およそ20-135 μ gおよび典型的には50-100 μ g）。これはまた、ブロッカー送達に必要な装置よりも小さくなり得るか、もしくはより長い放出期間にわたってより多くの薬物を格納できるかのいずれかである装置とも言い換えられる。

40

【0104】

一滴のXalatanは、一滴の体積を50 μ Lと仮定すると、約2.5 μ gのラタノプロストを含む。従って、2.5 μ gの約8%が滴下5分後に存在すると仮定すると、たった約200 ngの薬物しか眼には残らない。ラタノプロストの臨床試験に基づき、この量は少なくとも24時間IOP（眼圧）を下げるのに効果的である。Pfizer/PharmaciaはXalatanのNDA（新薬申請）の支援として、いくつかの用量反応実験を行った。用量は12.5 μ g/mLから115 μ g/mLのラタノプロストに及んだ。ラタノプロストの現行の用量である、1日あたり1回投与の50 μ g/mLが最適であると示された。しかしながら、最低用量の12.5 μ g/mL QDもしくは15 μ g/mL BIDでも、50 μ g/mL QD用量のIOP低下の約60-75%を常にもたらした。上述の仮定に基づくと、12.5- μ g/mLの濃度は50 μ Lの一滴中に0.625 μ gのラタノプロストを供給し、これは5分後

50

に約50 ng (8%) の薬物しか眼に残らないことになる。

【0105】

多くの実施形態では、ラタノプロストの濃度はチモロールの約1/100、すなわち1%であり、特定の実施形態では、ラタノプロストの濃度はチモロールの約1/50、すなわち2%となり得る。例えば、ラタノプロストの市販の溶液製剤は、0.005%の濃度で入手でき、1日あたり一滴で送達されることが多い。多くの実施形態では、1日あたりに装置から放出される薬物の治療効果のある濃度は、チモロールと同様の涙洗浄と生体利用効率を仮定すると、チモロールの約1/100、1日あたり約30から150 ng、例えば約80 ngとなり得る。例えば、埋め込み可能装置における薬物の量は、ラタノプロストおよび他のプロスタグランジンアナログでは著しく少なくなり得る（チモロールのおよそ1%から2%、例えば2.7から13.5 μg 、また約3から20 μg ともなり得る）。毎日放出されるラタノプロストの徐放量は様々となり得るが、1日あたり80 ngの徐放は0.005%溶液一滴で投与される2.5 μg のラタノプロストの約3.2%に相当する。

10

【0106】

例えば、合成プロスタマイド (prostamide) プロスタグランジンアナログであるピマトプロスト (Lumigan) の場合、緑内障薬はチモロールの1/20以下の濃度を取り得る。従って、3から6ヶ月の徐放用の徐放装置に装填される薬物の量は、生体利用効率に応じて、ピマトプロストおよびそのアナログおよび誘導体では著しく少なくなり得る（およそ5-30 μg 、典型的には10-20 μg ）。多くの実施形態では、インプラントはより長い徐放期間にわたってより多くの薬物を格納でき、例えばピマトプロストとその誘導体では、6から12ヶ月の徐放期間にわたって20-40 μg である。この薬物濃度の減少は、ブロッカー送達に必要な装置よりも小さくなり得る装置とも言い換えることができる。

20

【0107】

ピマトプロストの市販溶液濃度は重量で0.03%であり、1日あたり1回送達されることが多い。毎日放出されるピマトプロストの徐放量は様々となり得るが、1日あたり300 ngの徐放は、0.03%溶液一滴で投与される15 μg のピマトプロストの約2%に相当する。本発明に関連する研究は、より少ないピマトプロストの徐放用量でも眼圧の少なくともいくらかの減少をもたらすことができることを示唆している（例えば20から200 ngのピマトプロスト、および毎日の滴下量の0.2から2%の毎日の徐放用量）。

【0108】

例えば、プロスタグランジンF₂ アナログであるトラボプロスト (Travatan) の場合、この緑内障薬はチモロールの2%以下の濃度を取り得る。例えば、市販溶液濃度は0.004%であり、1日あたり1回送達されることが多い。多くの実施形態では、1日あたりに装置から放出される薬物の治療効果のある濃度は、チモロールと同様の涙液洗浄と生体利用効率を仮定すると、約65 ngとなり得る。従って、埋め込み可能装置における薬物の量は、生体利用効率に応じて著しく少なくなる。これは、ブロッカー送達に必要な装置よりも小さくなり得るか、もしくはより長い放出期間により多くの薬物を格納できるかのいずれかの装置とも言い換えられる。例えば、埋め込み可能装置における薬物の量は、トラボプロスト、ラタノプロスト、およびその他のプロスタグランジンF₂ アナログでは、著しく少なくなり得る（チモロールのおよそ1/100、例えば2.7から13.5 μg 、典型的には約3から20 μg ）。毎日放出されるラタノプロストの徐放量は様々となり得るが、1日あたり65 ngの徐放は、0.004%溶液一滴で投与される2.0 μg のトラボプロストの約3.2%に相当する。

30

40

【0109】

いくつかの実施形態では、治療薬は、例えばフルオシノロンアセトニドなどの、標的眼組織を処置するコルチコステロイドを含んでもよい。特定の実施形態では、フルオシノロンアセトニドは糖尿病性黄斑浮腫 (DME) の治療剤として、涙小管から放出されて網膜に送達され得る。

【0110】

高い放出速度、低い放出速度、ポーラス放出、バースト放出、もしくはそれらの組み合わせを実現するように装置を修正もしくは調整することも、本発明の範囲内にある。薬物

50

のポーラスは、涙液もしくは涙液膜に素早く溶解される浸食性 (erodable) ポリマーキャップの形成によって放出されてもよい。ポリマーキャップが涙液もしくは涙液膜と接触すると、ポリマーの溶解特性によってキャップが浸食され、薬物を一度に全て放出できる。薬物のバースト放出は、ポリマーの溶解度に基づいて涙液もしくは涙液膜にも浸食するポリマーを用いて実施できる。この実施例では、外側のポリマー層が溶解すると薬物が直ちに放出されるように、薬物とポリマーが装置の長さに沿って層になってもよい。薬物の高いもしくは低い放出速度は、薬物層が素早くもしくはゆっくりと放出されるように、浸食性ポリマー層の溶解度を変えることによって実現できる。薬物を放出するその他の方法は、薬物分子のサイズに応じて、多孔質膜、溶解性ゲル (典型的な点眼薬のものなど)、薬物の微粒子カプセル化、もしくはナノ粒子カプセル化を通して実現できる。

10

【0111】

[薬物芯]

薬物芯は治療薬の徐放をもたらす材料と治療薬を含む。治療薬は薬物芯から標的組織 (例えば眼の毛様筋) に移行する。少量の治療薬がマトリクスに溶解し、薬物芯110の表面からの放出に利用可能であるように、治療薬は随意にマトリクスにわずかしが溶けないものとなり得る。治療薬は芯の暴露面から涙液もしくは涙液膜に拡散するので、芯から涙液もしくは涙液膜への移行速度は、マトリクスに溶解する治療薬の濃度に関係し得る。加えて、もしくは相まって、芯から涙液もしくは涙液膜への治療薬の移行速度は、治療薬が溶解するマトリクスの性質に関連し得る。特定の実施形態では、薬物芯から涙液もしくは涙液膜への移行速度は、シリコン製剤に基づき得る。いくつかの実施形態では、薬物に溶解する治療薬の濃度は、治療薬の所望の放出速度をもたらすように制御され得る。芯に含まれる治療薬は、液体、固体、固体ゲル、固体単結晶、固体非晶質、固体粒子、および/または治療薬の溶解した形を含むことができる。好ましい実施形態では、薬物芯は治療薬を含むシリコンマトリクスを含む。治療薬は、液体もしくは固体の含有物を含んでもよく、例えばそれぞれシリコンマトリクスに分散される、液体ラタノプロスト液滴もしくは固体ビマトプロスト粒子を含んでもよい。

20

【0112】

薬物芯は治療薬の徐放をもたらすことができる一つ以上の生体適合性材料を含むことができる。薬物芯については、シリコンマトリクスが実質的に非生分解性で、溶解する薬物の含有物がその中に存在するマトリクスを含む実施形態に関して上述されるが、薬物芯は治療薬の徐放をもたらす構造を含むことができ、例えば生分解性マトリクス、多孔質薬物芯、液体薬物芯、および固体薬物芯を含むことができる。治療薬を含むマトリクスは、生分解性ポリマーもしくは非生分解性ポリマーのいずれから形成できる。非生分解性薬物芯は、シリコン、アクリル酸塩、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリウレタン、ヒドロゲル、ポリエステル (例えばE. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DEのDACRON[®])、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、発泡PTFE (ePTFE)、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK)、ナイロン、押出コラーゲン (extruded collagen)、ポリマー発泡体、シリコンゴム、ポリエチレンテレフタレート、超高分子量ポリエチレン、ポリカーボネートウレタン、ポリウレタン、ポリイミド、ステンレス鋼、ニッケルチタン合金 (例えばNitinol)、チタン、ステンレス鋼、コバルトクロム合金 (例えばElgin Specialty Metals, Elgin, ILのELGILLOY[®]、Carpenter Metals Corp., Wyomissing, PAのCONICHRON[®]) を含むことができる。生分解性の薬物芯は、タンパク質、ヒドロゲル、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリ (L-乳酸) (PLLA)、ポリ (L-グリコール酸) (PLGA)、ポリグリコリド (polyglycolide)、ポリL-ラクチド、ポリD-ラクチド、ポリ (アミノ酸)、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、ポリグルコン酸、ポリ乳酸-ポリエチレンオキサイド共重合体、改質セルロース、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリアンヒドライド (polyanhydride)、ポリリン酸エステル、ポリ (-ヒドロキシ酸)、およびそれらの組み合わせなどの、一つ以上の生分解性ポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬物芯はヒドロゲルポリマーの少なくとも一つを含むことができる。

30

40

50

【0113】

[有効レベルでの治療薬の放出]

治療薬の放出速度は、薬物芯に溶解する治療薬の濃度に関係し得る。多くの実施形態では、薬物芯は、薬物芯中で治療薬の所望の溶解度をもたらすように選択される、非治療薬を含む。薬物芯の非治療薬は上述のポリマーと添加剤を含むことができる。芯のポリマーは、マトリクス中で治療薬の所望の溶解度をもたらすように選択できる。例えば、芯は親水性の治療薬の溶解度を促進し得るヒドロゲルを含むことができる。いくつかの実施形態では、マトリクス中で治療薬の所望の溶解度をもたらすために、官能基をポリマーに加えることができる。例えば、官能基をシリコンポリマーに結合させることができる。

【0114】

いくつかの実施形態では、治療薬の放出動態 (release kinetics) を制御するために添加物が使用されてもよい。例えば添加剤は、治療薬の放出動態を制御するために、薬物芯中での治療薬の溶解度を増加もしくは減少させることによって治療薬の濃度を制御するために使用されてもよい。溶解度は、マトリクスに溶解した形の治療薬の溶解度を増加および/または減少させる適切な分子および/または物質を提供することによって制御され得る。治療薬から溶解した溶解度は、マトリクスと治療薬の疎水性および/または親水性の性質に関連し得る。例えば、界面活性剤、tinuvin、塩および水をマトリクスに加えることができ、マトリクス中の親水性治療薬の溶解度を増加し得る。加えて、油および疎水性の分子をマトリクスに加えることができ、マトリクス中の疎水性治療薬の溶解度を増加し得る。

【0115】

マトリクスに溶解する治療薬の濃度に基づいて移行速度を制御する代わりに、もしくはそれに加えて、薬物芯の表面積も、芯から標的部位への所望の薬物移行速度を得るために制御できる。例えば、芯の大きな暴露表面積は、薬物芯から標的部位への治療薬の移行速度を増加させ、薬物芯の小さな暴露表面積は、薬物芯から標的部位への治療薬の移行速度を減少させる。薬物芯の暴露表面積はあらゆる方法で増加させることができ、例えば、暴露面のキャストレーション、涙液もしくは涙液膜に接続された暴露チャネルを持つ多孔質面、暴露面のくぼみ、暴露面の突起のいずれかによって増加させることができる。暴露面は、溶解する塩の添加によって多孔質にすることができ、塩が一旦溶解すると、多孔性の空洞を残す。ヒドロゲルも使用されてもよく、より大きな暴露表面積をもたらすようにサイズを膨張させることができる。そのようなヒドロゲルは、治療薬の移行速度をさらに増加させるために多孔質にすることもできる。

【0116】

さらに、US Patent No. 4281654 (Shell) に開示される構造のような、二つ以上の薬物を一緒に放出する能力を含むインプラントが使用されてもよい。例えば、緑内障治療の場合、複数のプロスタグランジン、もしくは一つのプロスタグランジン、およびコリン作動薬、もしくはAlphagan^Rなどのアドレナリン拮抗薬 (ブロッカー)、もしくはプロスタグランジン、および炭酸脱水素酵素阻害剤で患者を処置することが好ましいことがある。

【0117】

加えて、US Patent Publication No. 2002/0055701 に開示されているものや、もしくはUS Patent Publication No. 2005/0129731 に記載されている生体安定性 (biostable) ポリマーの層などの薬物含浸メッシュが使用されてもよい。本発明の装置内に薬物を組み込むために特定のポリマー処理法が使用されてもよく、例えば、いわゆる “自己送達薬 (self-delivering drugs)” もしくはPolymerDrugs (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ) が、治療上役立つ化合物と生理学的に不活性なリンカー分子にのみ分解するように構成される。これはUS Patent Publication No. 2005/0048121 (East) に、より詳細に記載され、引用により全容が本明細書に組み込まれる。そのような送達ポリマーは、ポリマーの溶出と分解の速度に等しくかつ治療過程を通して一定の放出速度をもたらすために、本発明の装置で利用されてもよい。そのような送達ポリマーは、デポ注射剤 (drug depot injectable、本発明の容器など) のための、装置の皮膜として、もしくは微小球の形で使

10

20

30

40

50

用されてもよい。US Patent Publication No. 2004/0170685 (Carpenter)に記載のものや、Medivas (San Diego, CA)から利用可能な技術などの、さらなるポリマー送達技術も本発明の装置に適用されてもよい。

【0118】

特定の実施形態では、薬物芯マトリクスは、薬物の含有物を封入する例えばシリコーンなどの固体材料を含む。薬物は水に非常に溶けにくく、かつ封入薬物芯マトリクスにわずかに溶解する分子を含む。薬物芯に封入される含有物は、直径約1 μ mから約100 μ mの寸法を持つ微小粒子であってもよい。薬物含有物は、例えばピマトプロスト結晶などの結晶、および/またはラタノプロストオイルなどの油滴を含むことができる。薬物含有物は、固体薬物芯マトリクスに溶解することができ、薬物芯マトリクスを薬物で実質的に飽和させる（例えば固体薬物芯マトリクスへのラタノプロストオイルの溶解）。薬物芯マトリクスに溶解した薬物は、しばしば拡散によって、薬物芯の暴露面から涙液膜中に輸送される。薬物芯は実質的に薬物で飽和するので、多くの実施形態では、薬物送達の律速段階は、涙液膜に暴露される薬物芯マトリクスの表面からの薬物の輸送である。薬物芯マトリクスは実質的に薬物で飽和するので、マトリクス内の薬物濃度の勾配はわずかであり、薬物送達の速度に有意に寄与しない。涙液膜に暴露される薬物芯の表面積はほぼ一定なので、薬物芯から涙液膜への薬物の輸送速度はほぼ一定となり得る。本発明に関連する研究は、治療薬の水への溶解度と薬物の分子量が固体マトリクスから涙液への薬物の輸送をもたらし得ることを示唆する。多くの実施形態では、治療薬は水にほとんど不溶で、重量で約0.03%から0.002%の水への溶解度を持ち、約400 g/molから約1200 g/molの分子量を持つ。

10

20

【0119】

多くの実施形態では、治療薬は非常に低い水への溶解度（例えば重量で約0.03%から重量で約0.002%）と、約400 g/molから約1200 g/molの分子量を持ち、有機溶媒に容易に溶解する。シクロスポリンA (CsA) は、25 $^{\circ}$ Cで27.67 μ g/mLもしくは重量で約0.0027%の水溶解度と、1202.6 g/molの分子量 (M.W.) を持つ固体である。ラタノプロスト (Xalatan) はプロスタグランジンF₂ アナログであり、室温で液体油で、25 $^{\circ}$ Cの水で50 μ g/mLもしくは重量で約0.005%の水溶解度と、432.6 g/molのM.W.を持つ。ピマトプロスト (Lumigan) は合成プロスタマイドアナログであり、室温で固体で、25 $^{\circ}$ Cの水で300 μ g/mLもしくは重量で0.03%の水溶解度を持ち、415.6 g/molのM.W.を持つ。

【0120】

本発明に関連する研究は、涙液膜中に自然に分泌される界面活性剤（例えばサーファクタントDおよびリン脂質）が、固体マトリクスに溶解した薬物の芯から涙液膜への輸送をもたらし得ることを示唆する。薬物芯は、治療レベルで涙液膜中に薬物の徐放をもたらすために、涙液膜中の界面活性剤に応じて適合させることができる。例えば、実験データを患者集団から作成することができ、例えば10患者の涙液を回収して、界面活性剤含有量を分析する。水に難溶性の薬物（例えばシクロスポリン）に対する、回収した涙液の溶出特性も測定でき、バッファーおよび界面活性剤中での溶出特性と比較し、涙液の界面活性剤のin vitroモデルが作られる。この実験データに基づく界面活性剤を含むin vitro溶液は、涙液膜の界面活性剤に応じて薬物芯を調整するために使用できる。

30

【0121】

薬物芯は、送達される分子のサイズに応じて、ナノ粒子もしくは微小粒子などの担体媒体 (carrier vehicles) を利用するように修正されてもよく、それらの媒体は、例えば複合材料用の潜在反応性 (latent-reactive) のナノ繊維組成物およびナノ加工 (nanotextured) 表面 (Innovative Surface Technologies, LLC, St. Paul, MN)、BioSilicon^Rとして知られるナノ構造 (nanostructured) 多孔質シリコーンなどであって、ミクロンサイズの粒子、膜、織り繊維、もしくは微小インプラント装置 (pSividia, Limited, UK) および薬物を送達するのに選択的細胞を標的とするタンパク質ナノケージシステム (Chimeracore) を含む。

40

【0122】

多くの実施形態では、薬物挿入部は、Nusil 6385 (MAF 970)に分散したラタノプロスト

50

を含む薬物芯と、薬物送達のためのマトリクスとして機能する医療グレードの固体シリコンを有する薄壁ポリイミド管の鞘で構成される。薬物挿入部の遠位末端は固体Loctite 4305医療グレード接着剤の硬化塗膜で密封される。薬物挿入部は涙点プラグの穴内に配置されてもよく、Loctite 4305接着剤は組織もしくは涙液膜のいずれにも接触しない。薬物挿入部の内径は0.32 mmとなり得、長さは0.95 mmとなり得る。薬物の最終製品において三通りのラタノプロスト濃度が臨床試験され得る。すなわち、薬物芯はそれぞれ5、10、および20%の重量%濃度で、3.5、7、もしくは14 μg のラタノプロストを含み得る。およそ100 ng/dayの総溶出速度と仮定すると、14 μg のラタノプロストを含む薬物芯は少なくともおよそ100日間、例えば120日間、薬物を送達するように構成される。ラタノプロストを含む薬物芯の総重量は $\sim 70 \mu\text{g}$ となり得る。ポリイミドスリーブを含む薬物挿入部の重量は、

10

【0123】

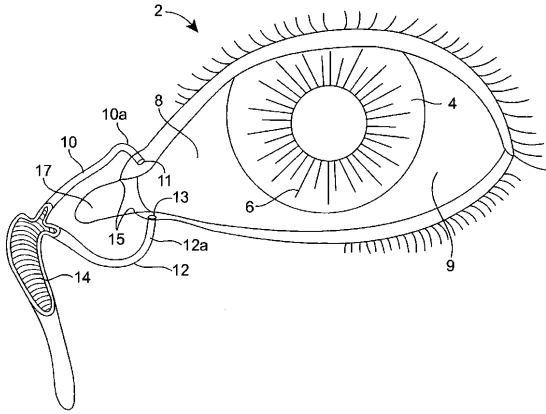
多くの実施形態では、薬物芯は初期に高いレベルの治療薬を溶出し、その後ほぼ一定の治療薬を溶出し得る。多くの例では、芯から毎日放出される治療薬の量は、治療レベルを下回ってもよく、それでもやはり患者に利益をもたらす。高レベルの治療薬の溶出は、余剰量の治療薬をもたらす、および/または、患者に症状の緩和をもたらす治療域以下 (sub-therapeutic) の量の治療薬に伴う、治療薬の残留効果をもたらす可能性がある。治療レベルが約80 ng/dayである実施形態では、装置は初期送達期間に約100 ng/dayを送達し得る。1日あたりに送達される余分な20 ngは、治療薬が治療レベルを下回るレベル (例えば60 ng/day) で放出される際に有益な効果を有する可能性がある。送達される薬物の量

20

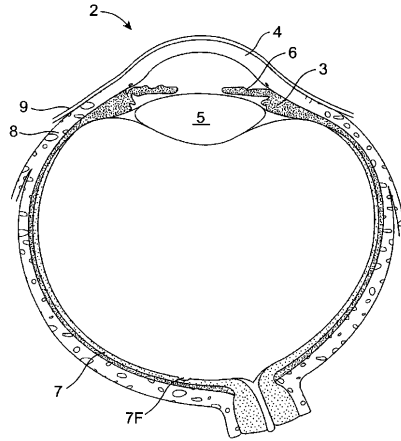
【0124】

一例として、また理解を明確にするために、例示的な実施形態が多少詳細に記載されているが、当業者は様々な修正、調整、変更が利用されてもよいことがわかるだろう。従って、本発明の範囲は添付の請求項によってのみ限定されるべきである。

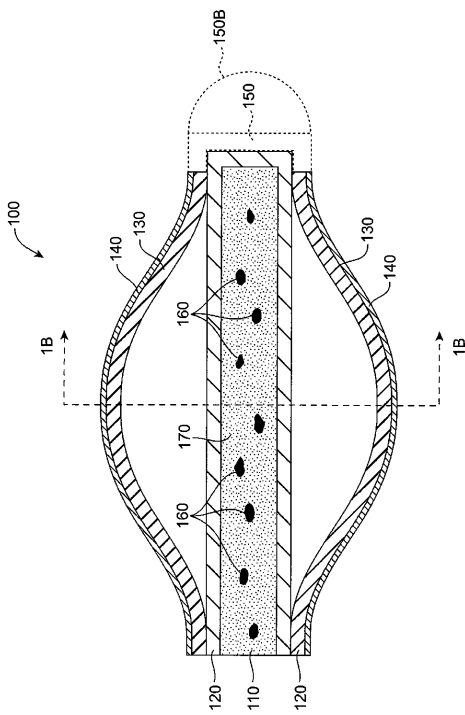
【 図 1 - 1 】



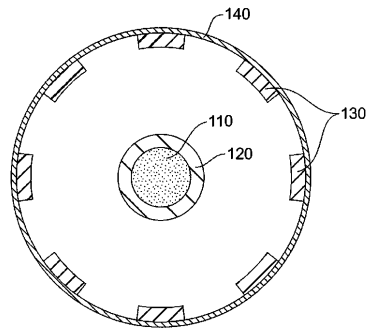
【 図 1 - 2 】



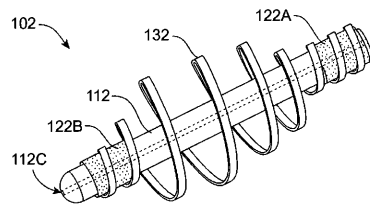
【 図 1 A 】



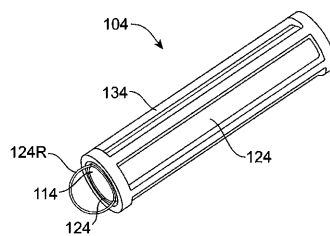
【 図 1 B 】



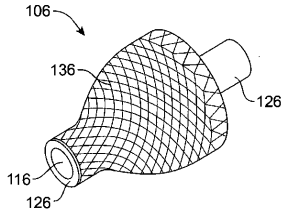
【 図 1 C 】



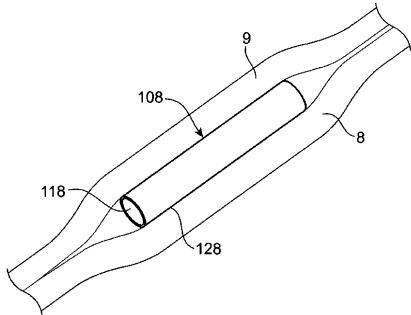
【 図 1 D 】



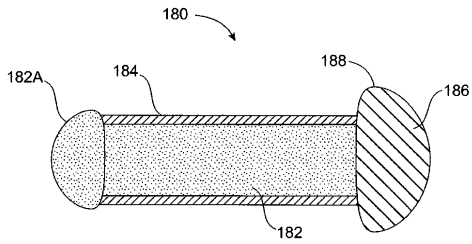
【 図 1 E 】



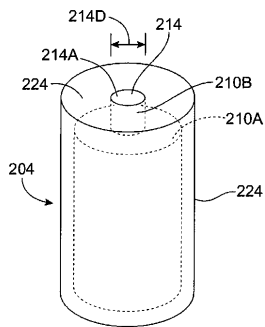
【 図 1 F 】



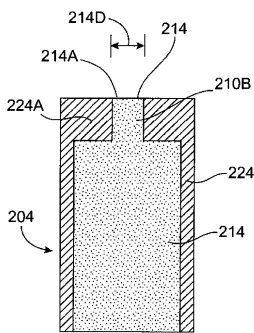
【 図 1 G 】



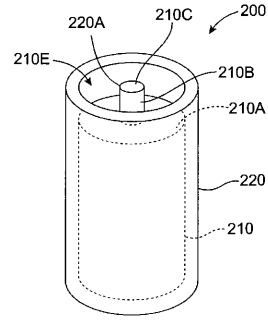
【 図 2 C 】



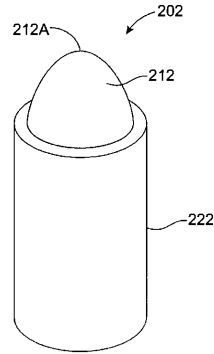
【 図 2 D 】



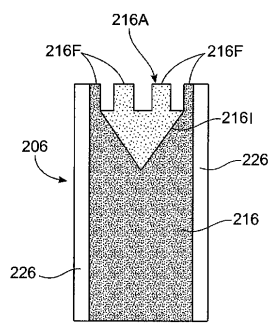
【 図 2 A 】



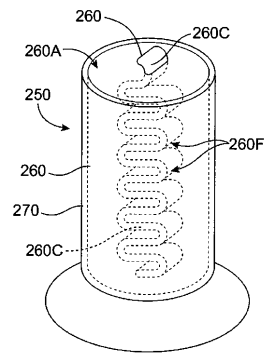
【 図 2 B 】



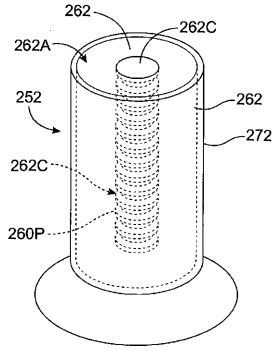
【 図 2 E 】



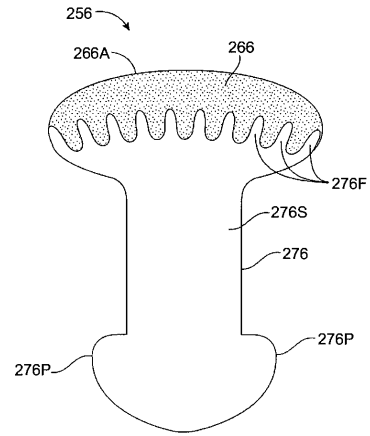
【 図 2 F 】



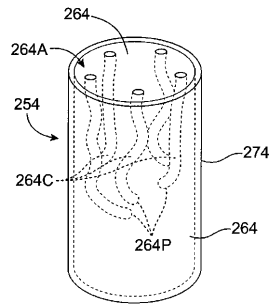
【 図 2 G 】



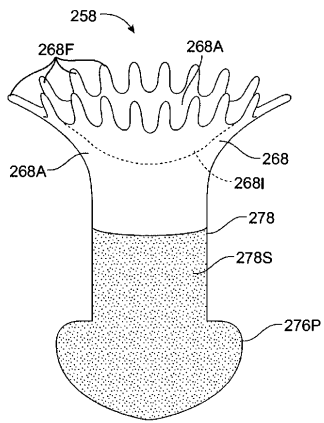
【 図 2 I 】



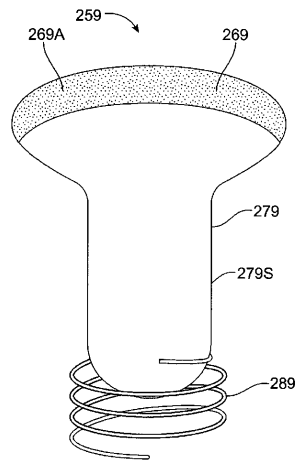
【 図 2 H 】



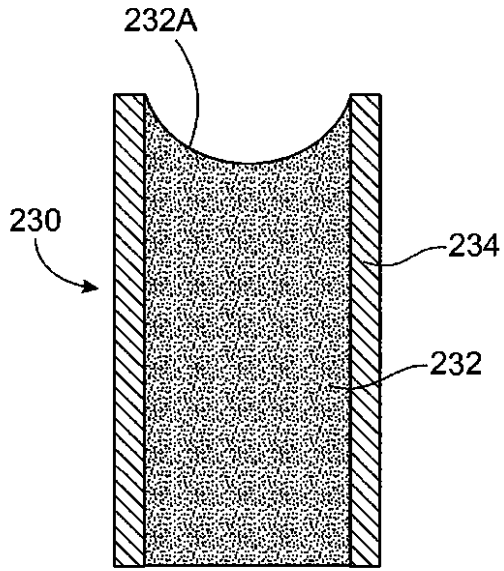
【 図 2 J 】



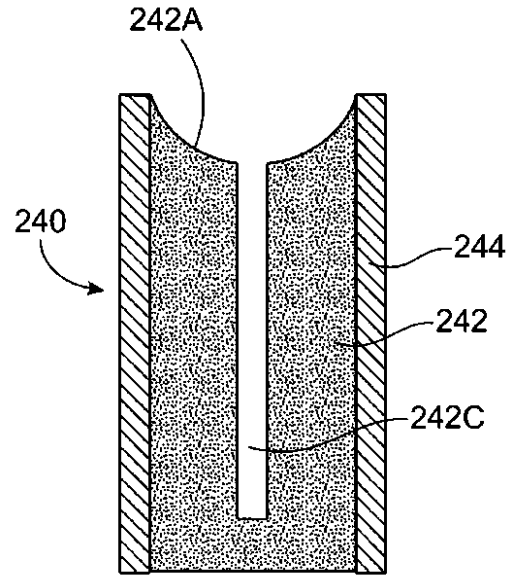
【 図 2 K 】



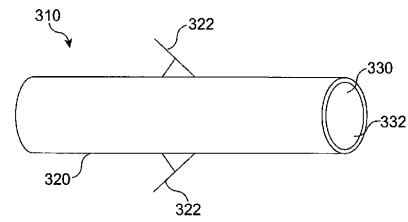
【 図 2 L 】



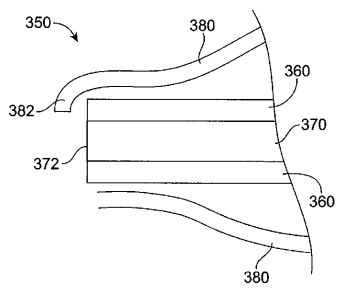
【 図 2 M 】



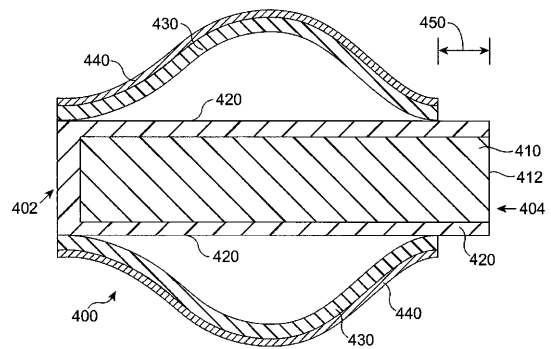
【 図 3 A 】



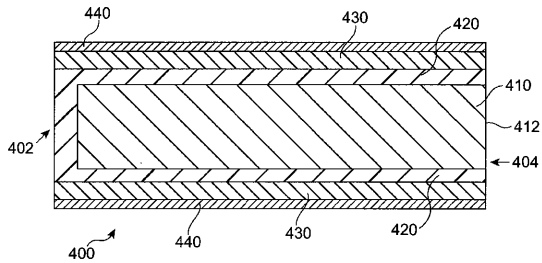
【 図 3 B 】



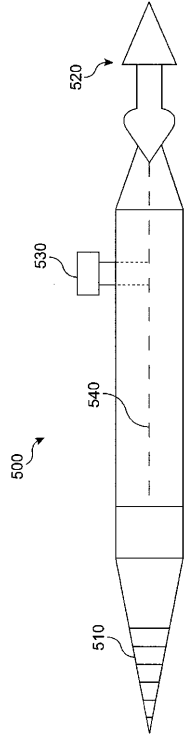
【 図 4 B 】



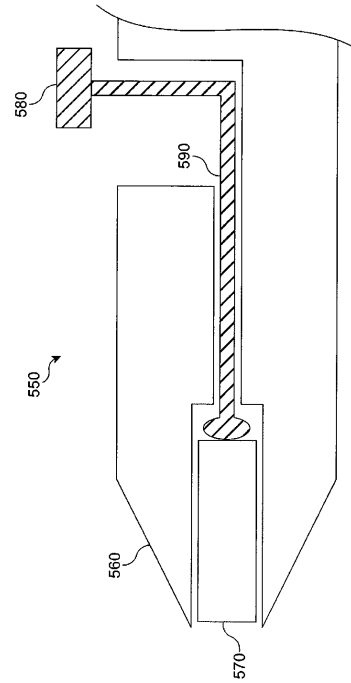
【 図 4 A 】



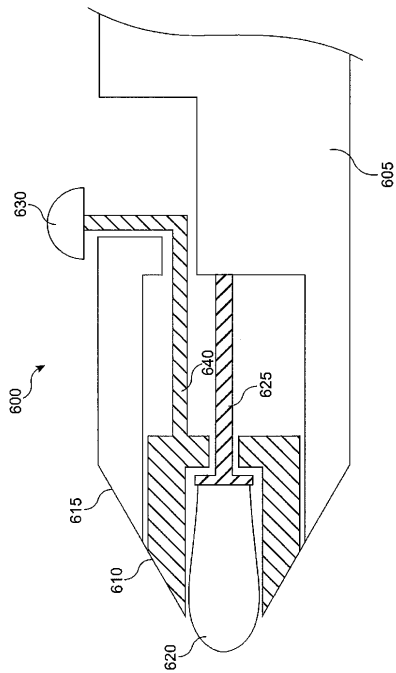
【 図 5 A 】



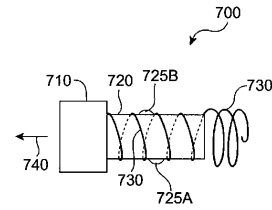
【 図 5 B 】



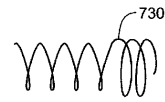
【 図 6 】



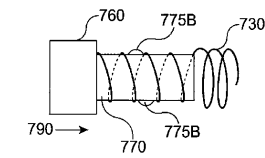
【 図 7 A 】



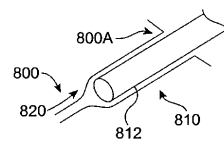
【 図 7 B 】



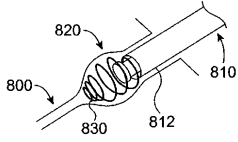
【 図 7 C 】



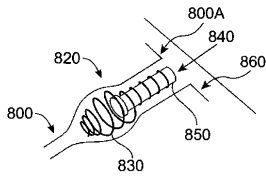
【 図 8 A 】



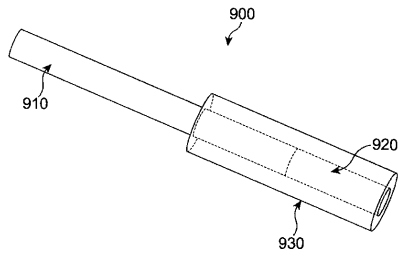
【 図 8 B 】



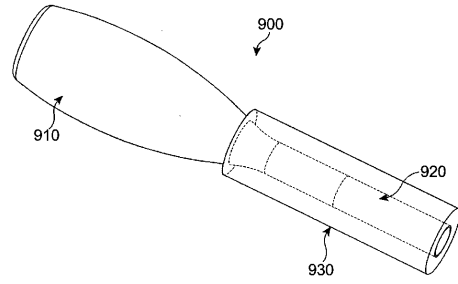
【 図 8 C 】



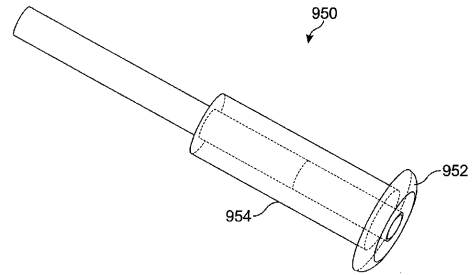
【 図 9 A 】



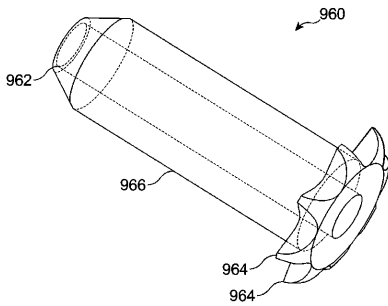
【 図 9 B 】



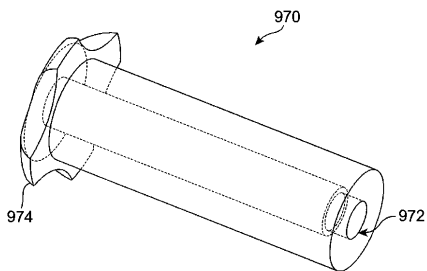
【 図 9 C 】



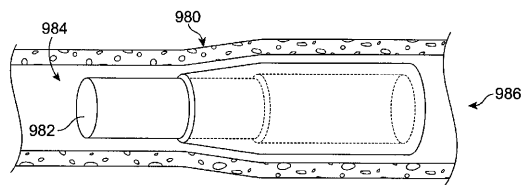
【 図 9 D 】



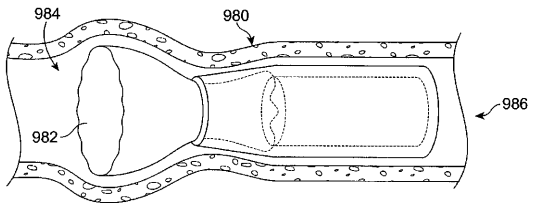
【 図 9 E 】



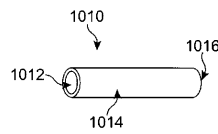
【 図 9 F 】



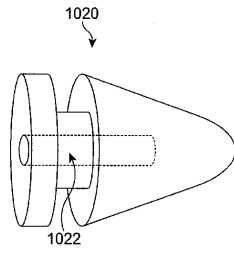
【 図 9 G 】



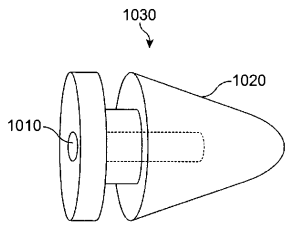
【 図 10 A 】



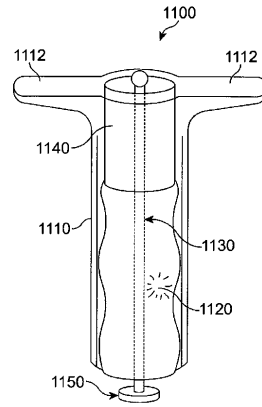
【図 10 B】



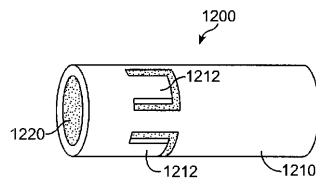
【図 10 C】



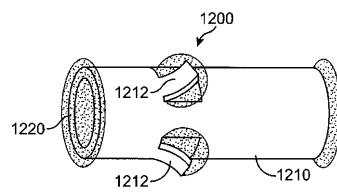
【図 11】



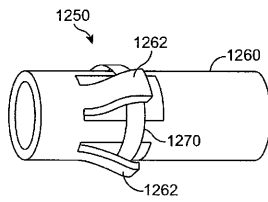
【図 12 A】



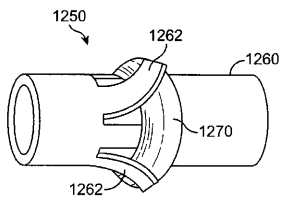
【図 12 B】



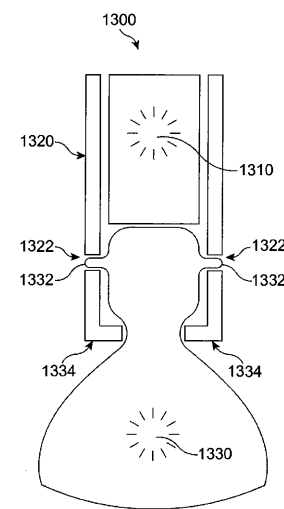
【図 12 C】



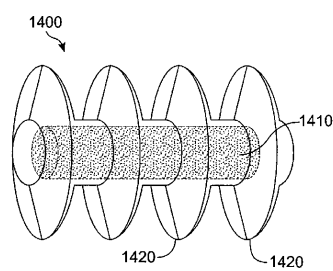
【図 12 D】



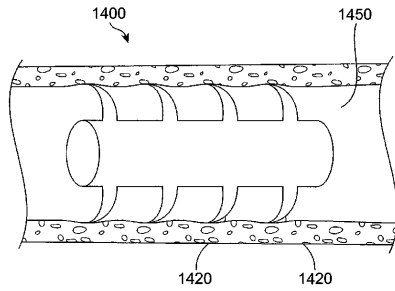
【図 13】



【図 14 A】



【図 1 4 B】



【手続補正書】

【提出日】平成29年6月9日(2017.6.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の涙小管内に挿入するための薬物送達システムであって、治療薬と、該治療薬を保持するための材料体とを備え、前記材料体はヒドロゲルポリマーを含み、前記材料体は円柱ロッドである、薬物送達システム。

【請求項 2】

前記薬物送達システムは鞘体を含まない、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 3】

前記治療薬は、抗緑内障薬、コルチコステロイド、抗微生物薬、抗アレルギー薬、又は非ステロイド性抗炎症薬の中から選択される、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 4】

前記薬物送達システムは、緑内障の治療、術前及び術後の処置、ドライアイの治療、又はアレルギーの治療に使用される、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 5】

前記治療薬はデキサメタゾンである、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 6】

前記治療薬は抗生物質又は抗真菌薬である、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 7】

前記治療薬は、プロスタグランジン、プロスタグランジン前駆体、ベータブロッカー、又はプロスタグランジンアナログである、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 8】

前記治療薬はトラボプロストである、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 9】

前記ヒドロゲルポリマーは官能基を含む、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 10】

前記薬物送達システムが患者の前記涙小管内に挿入されると、前記ヒドロゲルポリマーが膨張する、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 11】

前記薬物送達システムが前記患者の前記涙小管内に配置されていることを示すための識別色を更に備える、請求項 1 記載の薬物送達システム。

【請求項 12】

患者の涙小管内に挿入するための薬物送達システムであって、
本質的に、治療薬と、該治療薬を保持するためのヒドロゲル材料体と、前記薬物送達システムが前記患者の前記涙小管内に配置されていることを示すための識別色とからなり、前記ヒドロゲル材料体は、円柱ロッドであり、かつ、前記患者の前記涙小管内に配置されると膨張する、薬物送達システム。

【請求項 13】

前記治療薬は、抗緑内障薬、コルチコステロイド、抗微生物薬、抗アレルギー薬、又は非ステロイド性抗炎症薬の中から選択される、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 14】

前記薬物送達システムは、緑内障の治療、術前及び術後の処置、ドライアイの治療、又はアレルギーの治療に使用される、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 15】

前記治療薬はデキサメタゾンである、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 16】

前記治療薬は抗生物質又は抗真菌薬である、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 17】

前記治療薬は、プロスタグランジン、プロスタグランジン前駆体、ベータブロッカー、又はプロスタグランジンアナログである、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 18】

前記治療薬はトラボプロストである、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 19】

前記薬物送達システムが患者の前記涙小管内に挿入されると、前記ヒドロゲル材料体が膨張する、請求項 1 2 記載の薬物送達システム。

【請求項 20】

患者の涙小管内に挿入するための薬物送達システムであって、
抗緑内障薬、コルチコステロイド、抗微生物薬、抗アレルギー薬、又は非ステロイド性抗炎症薬の中から選択された治療薬と、
前記治療薬を保持するための材料体であって、前記材料体はヒドロゲルポリマーを含み、前記材料体は円柱ロッドである、材料体と、
を備える薬物送達システム。

【請求項 21】

前記薬物送達システムは、緑内障の治療、術前及び術後の処置、ドライアイの治療、又はアレルギーの治療に使用される、請求項 20 記載の薬物送達システム。

【請求項 22】

前記治療薬はデキサメタゾンである、請求項 20 記載の薬物送達システム。

【請求項 23】

前記治療薬はトラボプロストである、請求項 20 記載の薬物送達システム。

- 【請求項 24】
前記ヒドロゲルポリマーは官能基を含む、請求項 20 記載の薬物送達システム。
- 【請求項 25】
前記薬物送達システムが患者の前記涙小管内に挿入されると、前記ヒドロゲルポリマーが膨張する、請求項 20 記載の薬物送達システム。
- 【請求項 26】
前記薬物送達システムが前記患者の前記涙小管内に配置されていることを示すための識別色を更に含む、請求項 20 記載の薬物送達システム。
- 【請求項 27】
治療薬を眼へ送達するための方法であって、
インプラントを、患者の前記眼の強膜組織層と結膜組織層との間に配置することを含み
、
前記インプラントは、
治療薬と、
前記治療薬を保持する材料体と、
前記眼の前記強膜組織層と前記結膜組織層との間に前記材料体を保持するように構成された保持構造と、
を備える、方法。
- 【請求項 28】
前記材料体は、前記治療薬を容器及び / 又はマトリクスの中に保持する、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 29】
前記材料体は、タンパク質、ヒドロゲル、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリ (L-乳酸) (PLLA)、ポリ (L-グリコール酸) (PLGA)、ポリグリコリド、ポリL-ラクチド、ポリD-ラクチド、ポリ (アミノ酸)、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、ポリグルコン酸、ポリ乳酸-ポリエチレンオキサイド共重合体、改質セルロース、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリアンヒドライド、ポリリン酸エステル、ポリ (-ヒドロキシ酸)、及びそれらの組み合わせの中から選択されたポリマーを含むマトリクスである、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 30】
前記マトリクスはヒドロゲルを含む、請求項 29 記載の方法。
- 【請求項 31】
前記治療薬はプロスタグランジンアナログを含む、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 32】
前記プロスタグランジンアナログは、ラタノプロスト、ピマトプロスト、及びトラボプロストからなるグループの中から選択される、請求項 31 記載の方法。
- 【請求項 33】
前記治療薬は、トロンビン阻害剤、線維素溶解薬、血管痙攣阻害剤、血管拡張剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗癌化学療法剤、抗炎症薬、非ステロイド性抗炎症薬、ホルモン剤、免疫抑制剤、成長ホルモン拮抗薬、増殖因子、血管新生阻害剤、ペプチド、タンパク質、又は酵素である、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 34】
前記材料体は、非生分解性ポリマーを含むマトリクスである、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 35】
前記材料体は、シリコーン又はウレタンを含むマトリクスである、請求項 27 記載の方法。
- 【請求項 36】
前記インプラントは、前記治療薬を保持する前記材料体の一部分上を覆って配設された鞘を更に含む、請求項 27 記載の方法。
- 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

いくつかの実施形態では、閉塞部材は涙小管内腔を通る涙液の流れを阻止し得る。例えば、閉塞部材は涙小管内腔を通る涙液の流れを遮断するような形状となり得る。

多くの実施形態では、患者の涙点に挿入するためのインプラントが提供される。インプラントは治療薬と治療薬を保持する材料（材料体）を含む。保持構造は材料の少なくとも一部分を覆って配置され、保持構造は涙点付近で材料を保持するために材料から拡張可能である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

鞘体はインプラントの臨床的な使用を容易にする追加の特徴を備えることができる。例えば鞘体は、保持構造と鞘体が患者に埋め込まれたままで交換可能な薬物芯を受容してもよい。鞘体はしばしば上述のように保持構造に堅く取り付けられ、保持構造が鞘体を保持しながら芯を交換することができる。特定の実施形態では、鞘体は、圧迫される際に鞘体に力を加え、鞘体から芯を押し出す外部の突起を備えることができる。その後別の薬物芯を鞘体に配置することができる。多くの実施形態では、鞘体および/または保持構造の涙小管もしくは他の体組織構造における位置を患者が容易に検出できるように、鞘体および/または保持構造は、位置を示す際立った特徴（例えば特徴的な色（識別色））を持ってよい。保持部材および/または鞘体を少なくとも一つのマークに基づいて涙小管内の所望の深さに位置付けることができるように、保持部材および/または鞘体は涙小管内の位置の深さを示す少なくとも一つのマークを含んでもよい。

フロントページの続き

- (72)発明者 ボイド, ステファン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 5 6 2 , ムリエータ, ヘイズ アヴェニュー 2 3 8 0
9
- (72)発明者 ライック, キャリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 5 0 3 2 , ロス ガトース, アヤラ コート 1 1 4
- (72)発明者 パラッキ, アラン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 2 5 , レッドウッド シティ, ヘイスティングス ア
ヴェニュー 2 7 2 5
- (72)発明者 ギフォード, ハンソン エス.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 6 2 , ウッドサイド, ウッドサイド ロード 3 1 8
0
- (72)発明者 ディーム, マーク
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 4 1 , マウンテン ビュー, シエラ アヴェニュー
6 8 5