

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6234430号
(P6234430)

(45) 発行日 平成29年11月22日 (2017.11.22)

(24) 登録日 平成29年11月2日 (2017.11.2)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/007 1 7 0
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00

請求項の数 14 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2015-503321 (P2015-503321)	(73) 特許権者	512241254
(86) (22) 出願日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)		デューク・ユニバーシティ
(65) 公表番号	特表2015-516837 (P2015-516837A)		アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・2
(43) 公表日	平成27年6月18日 (2015. 6. 18)		7705、ダーラム、アーウィン・ロード
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/031870		・2812、スイート・306、ボックス
(87) 国際公開番号	W02013/148301		・90083
(87) 国際公開日	平成25年10月3日 (2013. 10. 3)	(74) 代理人	110000741
審査請求日	平成28年3月14日 (2016. 3. 14)		特許業務法人小田島特許事務所
(31) 優先権主張番号	61/616, 039	(72) 発明者	エプスタイン、デイビッド・エル
(32) 優先日	平成24年3月27日 (2012. 3. 27)		アメリカ合衆国ノースカロライナ州275
(33) 優先権主張国	米国 (US)		03パハマ・サウスローエルロード912
			3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼科薬物送達装置および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

弾性材料が、

(a) 内径を有する中央開口部；および

(b) 最低 1 mm の外径

を含んでなる、被験体の眼の上強膜静脈内の静脈血流の閉塞のための弾性材料であって、該弾性材料が眼の上に配置される時に、内径部分は眼の赤道の周囲に適合するよう伸長され、そして、収縮に際して、眼の上強膜静脈内の静脈血流が閉塞される、上記材料。

【請求項 2】

材料の平面形状が円形、矩形または正方形よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の弾性材料。

【請求項 3】

材料が 2 mm ないし 4.0 mm の間の外径を含んでなる、請求項 1 に記載の弾性材料。

【請求項 4】

可撓性素材の内径が 2 mm ないし 2.0 mm である、請求項 1 に記載の弾性材料。

【請求項 5】

弾性材料がシリコン伸縮材料を含んでなる、請求項 1 に記載の弾性材料。

【請求項 6】

(a) 弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること；

(b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および
 (c) 眼から該弾性材料を除去すること
 を含んでなる、緑内障に苦しんでいる被験体の眼の水性体液流出の増加に用いるための、
請求項 1～5 のいずれかに記載の弾性材料。

【請求項 7】

(a) 弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞
 すること；
 (b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および
 (c) 眼から該弾性材料を除去すること
 を含んでなる、水性流出系への眼科的剤の送達に用いるための、請求項 1～5 のいずれかに
記載の弾性材料。

10

【請求項 8】

(a) 弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞
 すること；
 (b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および
 (c) 眼から該弾性材料を除去すること
 を含んでなる、前眼房への眼科的剤の送達に用いるための、請求項 1～5 のいずれかに記
載の弾性材料。

【請求項 9】

(a) 弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞
 すること；
 (b) 有効な量の眼科的剤および粘弾性剤を上強膜静脈を介して投与すること；
 (c) 眼から該弾性材料を除去すること
 を含んでなる、被験体における緑内障様の状態の処置に用いるための、請求項 1～5 のい
ずれかに記載の弾性材料。

20

【請求項 10】

緑内障様の状態が、増大された眼内圧および／若しくは視神経損傷を含む、請求項 9 に
記載の弾性材料。

【請求項 11】

眼科的剤が、流出増加剤、ステロイド、 α 受容体刺激薬、 β 受容体拮抗薬、炭酸脱水酵
 素阻害剤、アドレナリン作用薬、生理学的に活性のペプチドおよび／若しくはタンパク質
 、抗悪性腫瘍薬、抗生物質、鎮痛薬、抗炎症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗潰瘍薬、抗
 アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、降圧薬、抗糖尿病薬、抗高脂血症薬、
 抗凝固薬、溶血薬、抗結核薬、ホルモン、麻薬拮抗薬、骨破壊抑制薬、骨形成促進薬、血
 管形成抑制薬、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、グルココルチコイド若
 しくは他の抗炎症性コルチコステロイド、オピオイド鎮痛薬のようなアルカロイド鎮痛薬
 、ヌクレオシド抗ウイルス薬若しくは非ヌクレオシド抗ウイルス薬のような抗ウイルス薬
 、抗良性前立腺過形成 (BPH) 薬、抗真菌化合物、抗増殖性化合物、抗緑内障化合物、
 免疫調節化合物、細胞輸送／移動妨害薬、サイトカインペグ化剤、 α 遮断薬、抗アンドロ
 ゲン、抗コリン薬、プリン作用薬、ドーパミン作用薬、局所麻酔薬、バニロイド、亜酸化
 窒素阻害剤、抗アポトーシス薬、マクロファージ活性化阻害剤、代謝拮抗薬、神経保護物
 質、カルシウムチャネル拮抗薬、 γ アミノ酪酸 (GABA) 拮抗薬、 α アゴニスト、抗精
 神病薬、チロシンキナーゼ阻害剤、ヌクレオシド化合物ならびにヌクレオチド化合物、な
 らびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、
 コドラッグおよび保護された形態、ならびにそれらの組合せよりなる群から選択される、
請求項 6～10 の 1 つに記載の弾性材料。

30

40

【請求項 12】

流出増加剤がエタクリン酸またはそのいずれかのアナログ若しくは誘導体を含んでなる
請求項 11 に記載の弾性材料。

【請求項 13】

50

眼科的剤が粘弾性剤とともに投与される、請求項 6 ～ 10 のいずれか 1 に記載の弾性材料。

【請求項 14】

粘弾性剤に対する眼科的剤の比が 3 : 1 である、請求項 13 に記載の弾性材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の交差引用

本出願は、2012 年 3 月 27 日に出願された米国仮出願第 61/616,039 号明細書（そっくりそのまま本明細書に引用することにより組み込まれる）の利益を主張する。

10

【0002】

連邦に支援される研究に関する声明

本発明は、部分的に、「線維柱帯網の代謝 (Metabolism of the Trabecular Meshwork)」と題された NIH/NEI 助成金番号 5 ROIEY001894-33 および「NEI に指導される臨床科学者開発賞 (NEI Mentored Clinical Scientist Development Award)」と題された NIH/NEI 助成金番号 5 K08 EY019726-02 のもとで連邦政府からの助成金を使用して生じられた。従って、連邦政府は本発明に対するある種の権利を有する。

20

【背景技術】

【0003】

開示の分野

本開示は、被験体の眼への眼科的剤の送達のための方法および材料に関する。

【0004】

関連技術の記述

緑内障は、線維柱帯網を通る水性体液の減少された流出から少なくとも部分的に生じる眼内圧を特徴とする。緑内障の処置のための多くの現在の治療法は、点眼薬を介する眼への医薬品の局所投与を必要とする。しかしながら局所投与は多くの欠点を有する。該医薬品の多くは、角膜を浸透することにおいて不十分であり、かつ／若しくは外的刺激および発赤のような望ましくない副作用もまた有しうるからである。さらに、患者が局所医薬品（例えば点眼薬）を投与することの大きな困難を有し、そして結果として局所緑内障医薬品で患者による不十分なコンプライアンスおよびアドヒアランスが存在することを示す、いくつかの文書化された研究が存在する。

30

【0005】

患者および医療スタッフの双方が好むとみられ、かつ、現在の局所投与を上回る年に 3 ～ 4 回投与され得る緑内障のためのその眼の注入を示唆する証拠が存在する。

【発明の概要】

【0006】

[発明の要約]

40

本開示は、被験体の眼中への眼科的剤の直接投与のための眼科薬物送達装置を提供することにより、眼科的剤での処置についての満たされていないニーズに対処する。

【0007】

本開示の一局面は、

(a) その中に内径をもつ中央開口部；および

(b) 最低 1 mm の外径

を含んでなる、よりなる、若しくはより本質的になる、被験体の眼の上強膜静脈内の静脈血流の閉塞のための弾性材料を提供し、

ここで、該弾性材料が眼の上に配置される時に、内径部分は眼の赤道の周囲に適合するよう伸長され、そして、収縮に際して、眼の上強膜静脈内の静脈血流が閉塞される。

50

【0008】

一態様において、該弾性材料は、円形、卵形、楕円形、矩形および正方形よりなる群から選択される形状を含んでなる。

【0009】

別の態様において、該弾性材料は約2mmないし約40mmの間の外径を含んでなる。

【0010】

他の態様において、可撓性素材の内径は約2mmないし約20mmである。

【0011】

別の態様において、該弾性材料はシリラスティック (s i l a s t i c) 素材を含んでなる。

10

【0012】

本開示の別の局面は、

(a) 本開示の弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること；

(b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および

(c) 該弾性材料を眼から除去すること

を含んでなる、よりなる、若しくはより本質的になる、緑内障に苦しんでいる被験体の眼中の水性体液流出の増加方法を提供する。

【0013】

なお別の局面において、本開示は、

20

(a) 本開示の弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること；

(b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および

(c) 該弾性材料を眼から除去すること

を含んでなる、よりなる、若しくはより本質的になる、水性流出系への眼科的剤の送達方法を提供する。

【0014】

本開示の別の局面は、

(a) 本開示の弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること；

30

(b) 治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること；および

(c) 該弾性材料を眼から除去すること

を含んでなる、よりなる、若しくはより本質的になる、前眼房への眼科的剤の送達方法を提供する。

【0015】

本開示の別の局面は、

(a) 本開示の弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること；

(b) 有効な量の眼科的剤および粘弾性剤を上強膜静脈を介して投与すること；

(c) 該弾性材料を眼から除去すること

40

を含んでなる、よりなる、若しくはより本質的になる、被験体における緑内障様の状態の誘発方法を提供する。

【0016】

一態様において、眼科的剤は、流出増加剤、ステロイド、 α 受容体刺激薬、 β 受容体拮抗薬、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン作用薬、生理学的に活性のペプチドおよび／若しくはタンパク質、抗悪性腫瘍薬、抗生物質、鎮痛薬、抗炎症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗潰瘍薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、降圧薬、抗糖尿病薬、抗高脂血症薬、抗凝固薬、溶血薬、抗結核薬、ホルモン、麻薬拮抗薬、骨破壊抑制薬、骨形成促進薬、血管形成抑制薬、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、グルココルチコイド若しくは他の抗炎症性コルチコステロイド、オピオイド鎮痛薬のようなア

50

ルカロイド鎮痛薬、ヌクレオシド抗ウイルス薬若しくは非ヌクレオシド抗ウイルス薬のような抗ウイルス薬、抗良性前立腺過形成（BPH）薬、抗真菌化合物、抗増殖性化合物、抗緑内障化合物、免疫調節化合物、細胞輸送／移動妨害薬、サイトカインペグ化剤、 α 遮断薬、抗アンドロゲン、抗コリン薬、プリン作用薬、ドーパミン作用薬、局所麻酔薬、パニロイド、亜酸化窒素阻害剤、抗アポトーシス薬、マクロファージ活性化阻害剤、代謝拮抗薬、神経保護物質、カルシウムチャネル拮抗薬、 γ アミノ酪酸（GABA）拮抗薬、 α アゴニスト、抗精神病薬、チロシンキナーゼ阻害剤、ヌクレオシド化合物ならびにヌクレオチド化合物、ならびにそれらのアナログ、誘導體、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグ（codrug）および保護された形態、ならびにそれらの組合せを含んでなる。

10

【0017】

ある態様において、流出増加剤はエタクリン酸またはそのいずれかのアナログ若しくは誘導體を含んでなる。

【0018】

他の態様において、眼科的剤は粘弾性剤とともに投与される。ある態様において、粘弾性剤は、Healon^(R)（Abbott Laboratories Inc.、米国イリノイ州アボットパーク）、Healon^(R)OVD、Healon5^(R)OVD、HealonGV^(R)、ProVisc^(R)（Alcon Laboratories, Inc.、米国テキサス州フォートワース）、およびそれらの組合せよりなる群から選択される。他の態様において、粘弾性剤に対する眼科的剤の比は3：1である。

20

【0019】

別の局面は、本明細書に記述されかつ具体的に説明される全部を提供する。

【図面の簡単な説明】**【0020】**

本発明の前述の局面および他の特徴は、付随する図面とともに考慮される以下の記述で説明され、ここで、

【図1】本開示の弾性材料の一態様の平面図および断面図である。

【図2a】本開示の一態様による眼の上の弾性材料の最初の配置を示す。

【図2b】本開示の一態様による眼の上の弾性材料の伸長を示す。

【図2c】本開示の一態様による被験体の眼への弾性材料の適用状況を示す側面図を提供する。

30

【図3】本開示の一態様を使用する上強膜静脈中へのECA注入の効果を示すグラフおよび関連データである。

【図4】本開示の一態様を使用する上強膜静脈中へのECA注入の効果を示すグラフおよび関連データである。

【図5】エタクリン酸の添加が対照より大きく眼内圧（IOP）を低下させることを示すグラフである。

【図6】ECAおよびHealonの混合物を注入されたマウスが、BSS（対照[con]）を注入された若しくは注入なしのマウスより低い平均IOPレベルを有したことを示すグラフである。

40

【図7】エタクリスト（ethacrist）ナノ粒子の上強膜注入後のマウスにおけるIOPの結果を示すグラフである。（a）エタクリスト（ethacrist）ナノ粒子（Healonなし）でのマウスの上強膜注入；（b）エタクリスト（ethacrist）ナノ粒子およびHealon（3：1の比）；ならびに（c）BSS（対照）。

【図8】（a）高濃度のナノ粒子（10 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ）若しくは（b）低濃度（1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ）のナノ粒子を含んでなるエタクリスト（ethacrist）ナノ粒子の前房内注入後のマウスにおけるIOPの結果を示すグラフである。

【図9】（a）高濃度（1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ）若しくは（b）低濃度（0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ）のナノ粒子を含んでなるエタクリスト（ethacrist）ナノ粒子の結膜下注入後のマウスにおけるIOPの結果を示すグラフである。

50

【図10】マウスにおける、3：1でヒアロン（h e a l o n）と組合せられたエタクリスト（e t h a c r i s t）ナノ粒子の上強膜静脈注入の効果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

[発明の詳細な記述]

本開示の原則の理解を促進するという目的上、言及が今や好ましい態様になされることができ、そして、特殊な言語がそれを記述するための使用されることができ、にもかかわらず、本開示の範囲のいかなる制限もそれにより意図されないことが理解されることができ、本明細書に具体的に説明されるところの開示のこうした変更およびさらなる改変は、本開示が関する技術分野の当業者に通常思いつくとみられるように企図している。

10

【0022】

定義

別の方法で定義されない限り、本明細書で使用される全部の技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者により普遍的に理解されるところを有する。ある種の用語が、本開示の態様の装置、方法など、ならびにそれらをどのように作成若しくは使用するかの記述において、当業者に付加的な手引きを提供するため本明細書で論考される。同一のことが1つ以上の方法で言われることができることが認識されるであろう。結果、代替の言語および同義語を、本明細書で論考される用語のいずれか1種若しくはそれ以上について使用し得る。ある用語が本明細書で詳しく述べられる若しくは論考されるかどうかにより意義が置かれるべきでない。いくつかの同義語若しくは置換可能な方法、材料などが提供される。1種若しくはいくつかの同義語若しくは同等物の列挙は、それが明確に述べられない限り、他の同義語若しくは同等物の使用を排除しない。

20

【0023】

冠詞「a」および「an」（ある）は、該冠詞の文法上の目的語の1つ若しくは1つ以上（すなわち最低1つ）を指すのに本明細書で使用する。例として、「an element（ある要素）」は最低1つの要素を意味しておりかつ1つ以上の要素を包含し得る。

【0024】

本明細書で使用されるところの「患者」若しくは「被験体」という用語は、ヒトおよびヒト以外の動物を包含することを意図している。例示的ヒト被験体は、眼の障害例えば緑内障を有するヒト患者を包含する。「ヒト以外の動物」という用語は全部の脊椎動物、例えば哺乳動物以外（ニワトリ、両生類、は虫類のような）、ならびにヒト以外の霊長類、家畜化されかつ／若しくは農業で有用な動物（ヒツジ、イヌ、ネコ、乳牛、ブタなどのような）およびげっ歯類（マウス、ラット、ハムスター、モルモットなどのような）のような哺乳動物を包含する。

30

【0025】

本明細書で使用されるところの「治療上有効な」若しくは「有効な量」という用語は、所望の効果を導き出すのに有効な化合物（例えば眼科的剤、流出増加剤など）の投薬量を指す。本明細書で使用されるところのこの用語は、眼内圧、炎症などを低下させることのような、動物、哺乳動物若しくはヒトで所望の in vivo 効果をもたらすことにおいて有効な量もまた指すことができる。活性化合物は、広範な投薬量範囲にわたり有効であることができ、そして一般に製薬学的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、処置されるべき状態、選ばれた投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、重量および反応、患者の症状の重症度などを包含する関連する状況に従って医師により決定されることができ、ことが理解されるであろう。

40

【0026】

本明細書で使用されるところの「投与」若しくは「投与すること」という用語は、所望の効果を達成するためのいずれかの適切な経路による眼科的剤若しくは流出増加剤などのような化合物を提供すること、接触させることおよび／若しくはその送達を指す。これらの化合物は、限定されるものでないが、経口、舌下、非経口（例えば静脈内、皮下、皮内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、くも膜下腔内、病変内若しくは頭蓋内注入

50

)、経皮、局所、頬側、直腸、膣、鼻、眼、吸入を介して、および埋込物を挙げることができる多数の方法で被験体に投与しうる。いくつかの態様において、化合物は非経口投与される。ある態様において、化合物は静脈内投与される。

【0027】

「製薬学的に許容できる」は、連邦若しくは州政府の規制当局により承認された若しくは承認可能な、または、動物およびより具体的にはヒトでの使用について米国薬局方若しくは他の一般に認識されている薬局方で列挙されるを意味している。それは、生物学的に若しくは別の方法で望ましくないわけでない物質であり得る。すなわち、該物質は、いかなる望ましくない生物学的効果も引き起こす、若しくはそれが含有される組成物の成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく、個体に投与し得る。

10

【0028】

化合物の「製薬学的に許容できる塩」という用語は、製薬学的に許容できかつ親化合物の所望の薬理学的活性を所有する塩を意味している。こうした塩は、例えば酸付加塩および塩基付加塩を包含する。

【0029】

「アゴニスト」という用語は、受容体と結合して分子および細胞活性を生じる若しくは増大させることができる化合物を指す。アゴニストは受容体に直接結合するリガンドでありうる。あるいは、アゴニストは、例えば (a) 受容体に直接結合する別の分子若しくはタンパク質と複合体を形成することにより受容体と間接的に結合しうるか、または (b) そうでなければ、他の化合物が受容体に直接結合するように別の化合物の修飾をもたらす。

20

【0030】

「アンタゴニスト」という用語は、受容体と結合して分子および細胞活性を低下させる若しくは阻害することができる化合物を指す。アンタゴニストは受容体に直接結合するリガンドでありうる。あるいは、アンタゴニストは、例えば (a) 受容体に直接結合する別の分子若しくはタンパク質と複合体を形成することにより受容体と間接的に結合しうるか、または (b) そうでなければ、他の化合物が受容体に直接結合するように別の化合物の修飾をもたらす。

【0031】

本明細書で使用されるところの、限定されるものでないが「ペプチド」若しくは「タンパク質」を挙げることができる用語、「または2個若しくはそれ以上のアミノ酸の鎖(1個若しくは複数)を指すのに使用されるいずれかの他の用語。該用語は、翻訳後修飾、例えばグリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護(protecting)/保護(blocking)基による誘導体化、タンパク質分解性切断、若しくは天然に存在しないアミノ酸による修飾を受けたペプチドをさらに包含する。

30

【0032】

本開示は好ましい態様を指すことにより以下に説明される。

【0033】

本開示の弾性材料は、被験体の眼の上強膜静脈内の静脈血流の閉塞を提供し、そして主としてそれがその中に内径をもつ中央開口部および最低1mmの外径を有することを特徴とし、ここで、弾性材料が眼の上に配置される場合、内径部分が眼の赤道の周囲に適合するよう伸長され、そして、収縮に際して、眼の上強膜静脈内の静脈血流が閉塞される。

40

【0034】

弾性材料の形状および大きさ

図1は、本開示の弾性材料の一態様の平面図および断面図である。図中で10として示される本開示の弾性材料は、内径2をもつ中央開口部1および外径3を有する弾性材料のシートを含んでなるか、よりなるか、若しくはより本質的になる。

【0035】

該材料の平面形状(すなわち弾性材料の外周の輪郭)は特に制限されず、そして、限定されるものでないが円形、卵形、楕円形、矩形、正方形などを挙げることができる多くの

50

異なる形状の形態をとることができる。ある態様において、該材料の形状は正方形である。他の態様において、該形状は実質的に円形である。本明細書で使用されるところの「実質的に円形」という用語は、ほぼ真円に制限されないがしかし楕円形および伸長された楕円形を包含する。ある態様において、該材料の形状は真円である。

【0036】

本開示の弾性材料の大きさもまた、それが眼の上に配置され得かつ介護者により容易に操作され（すなわち眼の上に容易に配置される、伸長されるなど）得る限りはとくに制限されない。ある態様において、該材料は全般的に図1に示されるところの形状を含んでなる。こうした態様において、外径3は、中央開口部1を伸長するために該材料を握ることにおいて介護者を容易にするように、約1mmないし約20mm、2mmないし約20mm、3mmないし約20mm、4mmないし約20mm、5mmないし約20mm、6mmないし約20mm、7mmないし約20mm、8mmないし約20mm、9mmないし約20mm、10mmないし約20mm、11mmないし約20mm、12mmないし約20mm、13mmないし約20mm、14mmないし約20mm、15mmないし約20mm、16mmないし約20mm、17mmないし約20mm、18mmないし約20mm、19mmないし約20mm、約1mmないし約30mm、1mmないし約40mm、5mmないし約30mm、5mmないし約40mm、8mmないし約30mm、8mmないし約40mm、10mmないし約30mm、10mmないし約40mm、15mmないし約30mm、15mmないし約40mm、20mmないし約30mm、20mmないし約40mm、22mmないし約30mm、22mmないし約40mm、25mmないし約30mm、25mmないし約40mm、30mmないし約40mm、および35mmないし約40mmである。他の態様において、内径2は伸長される場合にそれが眼の赤道の周囲に適合することが可能であり、そしてその弛緩された状態に解放される場合に上強膜静脈内の静脈血流が閉塞されるような収縮する十分な大きさのものである。ある態様において、内径2は、約1mmないし約10mm、2mmないし約10mm、3mmないし約10mm、4mmないし約10mm、5mmないし約10mm、6mmないし約10mm、7mmないし約10mm、8mmないし約10mm、9mmないし約10mm、1mmないし約20mm、2mmないし約20mm、3mmないし約20mm、4mmないし約20mm、5mmないし約20mm、6mmないし約20mm、7mmないし約20mm、8mmないし約20mm、9mmないし約20mm、10mmないし約20mm、11mmないし約20mm、12mmないし約20mm、13mmないし約20mm、14mmないし約20mm、15mmないし約20mm、16mmないし約20mm、17mmないし約20mm、18mmないし約20mm、19mmないし約20mmである。

【0037】

本明細書で、内縁部分1aは、中央開口部の内周に沿って走る弾性材料の部分を指す。内縁部分1aは一般に約0.3mmより大きくない厚さを含んでなる。ある態様において、内縁部分は0.05~0.3mm、0.1~0.3mm若しくは0.13~0.23mmの範囲内の厚さを含んでなる。同様に、外縁部分4は一般に約0.3mmより大きくないように設定される。いくつかの態様において、外縁部分4は0.05~0.3mm、0.15~0.3mmおよび0.17~0.3mmの範囲内にある。内縁部分および外縁部分の双方が実質的に均一な厚さを有するよう成形しうる。いくつかの態様において、内縁部分は内縁から外縁部分まで減少する厚さを有するよう成形することができ、その結果内縁部分は外縁部分より厚い。外径部分3aの厚さは一般に約0.4mmより大きくないように設定される。ある態様において、外径部分3aは約0.08~0.4mm、0.2~0.4mmおよび0.33~0.38mmの範囲内の厚さを含んでなる。いくつかの態様において、外径部分は、0.03mm以上、若しくは外縁部分および内縁部分の双方の最大の厚さ以上の厚さを含んでなる。

【0038】

弾性材料の組成

本開示の弾性材料は、中央開口部の伸長を約1%と50%、5%と40%および10%

と40%の間だけ可能にする弾性様材料を含んでなり、ここで該弾性様材料はその元の形状に戻るためのバイアスを有する。実務において、および図2aに示されるとおり、材料10は、中央開口部が眼の赤道40の上に配置されるような眼30上に配置される。材料20はその後、中央開口部1が眼の赤道より大きくなるような伸長される(図2b)。材料20がその後弛緩され、ここでその弛緩された状態で、中央開口部は、上強膜静脈50内の静脈血流が閉塞される眼の赤道40の周囲で収縮される(図2c)。この閉塞は静脈が膨張されたようになることを引き起こし、介護者による上強膜静脈の容易な接近および可視化を可能にする。適する弾性様材料は、好ましくは生物学的に不活性であるものであり、そして、限定されるものでないが、ポリウレタン、ポリエチレン、シリコン伸縮材料(例えばSilasticTMシリコン素材)のようなエラストマー(弾性ポリマー)材料、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレン(SEBS)、スチレン-エチレン/プロピレン-スチレン(SEPS)エチレン-プロピレンコポリマー/ポリプロピレン(EPDM-PP)、ポリエーテルブロックアミド(PEBAX)、ポリウレタンのような熱可塑性エラストマー、若しくはさらにシリコンゴム、ラテックス、ポリブタジエン、フッ化エラストマー、ポリクロロプレン、ポリイソプレン、材料などのような加硫可能なエラストマーを挙げることができる。ある態様において、弾性材料はSilasticTMシリコンを含んでなる。

10

【0039】

使用方法

本明細書に記述される弾性材料は、被験体の眼のシュレム管および線維柱帯網の流出への眼科的剤の眼送達を可能にし、これらの剤の眼に対する効果を大きく高める。例えば、直接シュレム管および線維柱帯網中へのある種の緑内障薬の送達は、多くの週ないし多くの月の間の該剤の持続的効果を見込むことができ、また、現在使用されている緑内障薬の局所投与(例えば点眼薬)に対する代替となり得る。本明細書に記述される方法を使用して薬物デポを開発することができ、そして、重要なことに、医師の診察室でのこれらの剤の容易な送達を見込みかつ反復して行い得る。

20

【0040】

本開示の一局面は、本明細書に記述されるところの弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること、治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること、および該弾性材料を眼から除去することを含んでなる、被験体の眼の水性流出系への眼科的剤の送達方法を提供する。

30

【0041】

本開示の別の局面は、本明細書に記述されるところの弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること、眼科的剤が前眼房に送達されるような治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること、および該弾性材料を眼から除去することを含んでなる、前眼房への眼科的剤の送達方法を提供する。

【0042】

本開示のなお別の局面は、本明細書に記述されるところの弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること、治療上有効な量の眼科的剤を上強膜静脈を介して投与すること、および該弾性材料を眼から除去することを含んでなる、緑内障に苦しんでいる被験体の眼の水性体液流出の増加方法を提供する。

40

【0043】

それが本明細書で使用されるところの「眼科的剤」という用語は、以下の記述で示されるいずれかの特殊な薬物、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を制限なしに包含する、哺乳動物に投与される場合に局所若しくは全身の生理学的若しくは薬理学的効果を提供する全部の剤を包含することを意図している。ある態様において、薬物は1000amu未満の分子量を有する小分子である。例えば、薬物は、約750amu、500amu、450amu、400amu、350amu未満若しくはそれに等しい、または約300amu未満若しくはそれに等しい分子量を有する小分子でありうる。

50

【0044】

多くの多様な眼科的剤を本明細書に記述される装置に組み込むことができる。例えば、適する剤は、流出増加剤、ステロイド、 α 受容体刺激薬、 β 受容体拮抗薬、炭酸脱水酵素阻害剤、アドレナリン作用薬、生理学的に活性のペプチドおよび／若しくはタンパク質、抗悪性腫瘍薬、抗生物質、鎮痛薬、抗炎症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗潰瘍薬、抗アレルギー薬、強心薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、降圧薬、抗糖尿病薬、抗高脂血症薬、抗凝固薬、溶血薬、抗結核薬、ホルモン、麻薬拮抗薬、骨破壊抑制薬、骨形成促進薬、血管形成抑制薬、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、グルココルチコイド若しくは他の抗炎症性コルチコステロイド、オピオイド鎮痛薬のようなアルカロイド鎮痛薬、ヌクレオシド抗ウイルス薬若しくは非ヌクレオシド抗ウイルス薬のような抗ウイルス薬、抗良性前立腺過形成（BPH）薬、抗真菌化合物、抗増殖性化合物、抗緑内障化合物、免疫調節化合物、細胞輸送／移動妨害薬、サイトカインペグ化剤、 α 遮断薬、抗アンドロゲン、抗コリン薬、プリン作用薬、ドーパミン作用薬、局所麻酔薬、バニロイド、亜酸化窒素阻害剤、抗アポトーシス薬、マクロファージ活性化阻害剤、代謝拮抗薬、神経保護物質、カルシウムチャンネル拮抗薬、 γ アミノ酪酸（GABA）拮抗薬、 α アゴニスト、抗精神病薬、チロシンキナーゼ阻害剤、ヌクレオシド化合物ならびにヌクレオチド化合物、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態、ならびに、レンチウイルスなどを挙げることができるがそれらに制限されない遺伝子送達剤を包含する。

10

【0045】

適するNSAIDは、ジクロフェナク、エトドラク、フェノプロフェン、フロクタフェニン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、モラゾン、ナプロキセン、ペリソキサール、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、スキシブゾン、トロペシン（tropesin）、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ジロートンおよびゾメピラック、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

20

【0046】

適する炭酸脱水酵素阻害剤は、プリンゾラミド、アセタゾラミド、メタゾラミド、ジクロフェナミド、エトキシゾラミドおよびドルゾラミド、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

30

【0047】

適するアドレナリン作用薬は、ブリモニジン、アプラクロニジン、ブナゾシン、レボベタキソロール、レボブナロール（levobunolol）、カルテオロール、イソプレナリン、フェノテロール、メチプラノロールおよびクレンブテロール、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0048】

適する α 受容体刺激薬は、ブリモニジン、ならびにそのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

40

【0049】

適する β 受容体拮抗薬は、ベタキソロールおよびチモロール、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0050】

適する抗ウイルス薬は、ネビリピン（nevirapine）、ならびにそのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0051】

50

適するアルカロイド鎮痛薬は、デスモルヒネ (desmorphine)、デゾシン、ジヒドロモルヒネ、エプタゾシン、エチルモルヒネ、グラフェニン、ヒドロモルホン、イソラドール (isoladol)、ケトベニドン (ketobenidone)、p-ラクトフェチド (lactophetide)、レボルファノール、モプタジノール (moptazinol)、メタゾシン (metazocin)、メトボン、モルヒネ、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ノルレボルファノール、ノルモルヒネ、オクスモルホン (oxmorphone)、ペンタゾシン、フェンペリジン (phenperidine)、フェニルラミドール (phenylramidol)、トラマドールおよびビミノール、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

10

【0052】

適するグルココルチコイドは、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アナコルタブ (anacortave) 酢酸エステル、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフプレドネート (difupredonate)、エノキサロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン酢酸エステル、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾンプロピオン酸塩、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾロン21-ジエチルアミノアセタート、フルプレドニデンアセタート、ホルモコータル、ロテプレドノールエタボン酸エステル、メドリゾン、モメタゾンフロ酸エステル、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセタート (prednisolone 25-diethylaminoacetate)、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニドおよびトリアムシノロンヘキサセトニド、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

20

30

【0053】

他の適するステロイドは、ハルシノニド、ハルベタゾール (halbetasol) プロピオン酸エステル、ハロメタゾン、ハロプレドン酢酸エステル、イソフルプレドン、ロテプレドノールエタボン酸エステル、マジプレドン、リメキサロンおよびチキサコルトール、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0054】

適するBPH薬は、フィナステリドおよびオサテロン、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

40

【0055】

適する抗菌化合物は、カプレオマイシンIA、カプレオマイシンIB、カプレオマイシンIIAおよびカプレオマイシンIIBを包含するカプレオマイシン類；カルボマイシンAを包含するカルボマイシン類；カルモナム；セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフペラゾン、セフカペンピボキシル、セフクリジン、セフジニル、セフジトレン、セフィム (cefime)、セフタメット、セフメノキシム、セフメトゾール (cefmetzole)、セフミノクス、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフプロジル、セフロキサジン、セフスロジン、セフタジジム、セフテラム、セフテ

50

ゾール、セフトリブテン、セフチオフル、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファレキシン、セファロジシン (cephlaogycin)、セファロリジン、セファロスポリンC、セファロチン、セファピリン、セファマイシンCのようなセファマイシン類、セフラジン、クロルテトラサイクリン；クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロメトシリン、クロモサイクリン、クロキサシリン、シクラシリン、ダノフロキサシン、デメクロサイクリン、DESTマイシンA、ジクロキサシリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エピシリン、エリスロマイシンA、エタンブトール、フェンペニシリン、フロモキシセフ、フロルフェニコール、フロキサシリン、フルメキン、フォーチミシンA、フォーチミシンB、ホルホマイシン (forfomycin)、フォラルタドン (foraltadone)、フシジン酸、ゲンタマイシン、グリコニアジド、グアメシクリン、ヘタシリン、イダルピシン、イミペネム、イセパマイシン、ジョサマイシン、カナマイシン、リユーマイシン (leumycin) A. sub. 1のようなリユーマイシン類、リンコマイシン、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、リメサイクリン、メロペナム (meropenam)、メタンピシリン、メタサイクリン、メシチリン、メズロシリン、ミクロナオマイシン (micronaomicin)、ミデカマイシンA. sub. 1のようなミデカマイシン類、ミカマイシン、ミノサイクリン、マイトマイシンCのようなマイトマイシン類、モキサラクタム、ムピロシン、ナフシリン、ネチリシン (netilicin)、ノルカルジアナAのようなノルカルジアナ類、オレアンドマイシン、オキシテトラサイクリン、パニペナム (panipenam)、パズフロキサシン、ペナメシリン、ペニシリンG、ペニシリンNおよびペニシリンOのようなペニシリン類、ペニル酸 (penillic acid)、ベンチルペニシリン、ペプロマイシン、フェネチシリン、ピパシクリン、ピペラシリン、ピルリマイシン、ピバンピシリン、ピブセファレキシン、ポルフルロマイシン (porflromycin)、プロピアリリン (propiallin)、キナシリン、リボスタマイシン、リファブチン、リファミド、リファンピン、リファマイシンSV、リファペンチン、リファキシミン、リチベネム、レキタマイシン (rekitamycin)、ロリテトラサイクリン、ロサラミシン、ロキシスロマイシン、サンサイクリン、シソマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、ストレプトゾシン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、テイコプラニン、テモシリン、テトラサイクリン、トストレプトン (thostrepton)、チアムリン、チカルシリン、チゲモナム、チルミコシン、トブラマイシン、トロボスペクトロマイシン (tropospectromycin)、トロバフロキサシン、タイロシンおよびバンコマイシン、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0056】

抗増殖／有糸分裂阻害薬およびプロドラッグは、ピンカアルカロイド類（例えばビンブラスチン、ピンクリスチンおよびビノレルビン）のような天然産物、パクリタキセル、エピジポドフィロトキシン (epidipodophyllotoxin) 類（例えばエトポシド、テニポシド）、抗生物質（例えばアクチノマイシン類、ダウノルビシン、ドキシソルビシンおよびイダルピシン）、アントラサイクリン類、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）およびマイトマイシン、酵素（例えばL-アスパラギナーゼ）；抗血小板プロドラッグ；ナイトロジェンマスタード類（メクロレタミン、シクロホスファミドおよびアナログ、メルファラン、クロラムブシル）のような抗増殖／有糸分裂阻害アルキル化プロドラッグ、エチレンイミン類およびメチルメラミン類（ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、アルキルスルホネート・ブスルファン、ニトロソ尿素（カルムスチン (BCNU) およびアナログ、ストレプトゾシン）、トリアゼン類、ダカルバジン (DTIC)；葉酸アナログ（メトトレキサート）、ピリミジンアナログ（フルオロウラシル、フロクスウリジンおよびシタラビン）、プリンアナログおよび関連阻害剤（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシアデノシン (クラドリビン)）のような抗増殖／有糸分裂阻害代謝拮抗薬；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグル

10

20

30

40

50

テチミド；ホルモン（例えばエストロゲン、プロゲステロン）；抗凝固薬（例えばヘパリン、合成ヘパリン塩およびトロンビンの他の阻害剤）；組織プラスミノゲンアクチベーター、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブのような線維素溶解性プロドラッグ；抗遊走薬（antimigratory）；分泌抑制薬（ブレベルジン（brevelin））；コルチコステロイド（コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン、フルシノロン（flucinolone）、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびデキサメサゾン）、NSAID（サリチル酸および誘導体、アスピリン、アセトアミノフェン、インドールおよびインデン酢酸（インドメタシン、スリダクおよびエトダラク（etodolac））、ヘテロアリール酢酸（トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラク）、アリールプロピオン酸（例えばイブプロフェンおよび誘導体）、アントラニル酸（メフェナム酸およびメクロフェナム酸）、エノール酸（ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾンおよびオキシフェンタトラゾン（oxyphenbutazone））、ナブメトン、金化合物（オーラノフィン、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム）のような抗炎症薬；免疫抑制薬（例えばシクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリンおよびミコフェノール酸モフェチル）；血管内皮増殖因子（VEGF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）のような血管形成薬；アンジオテンシン受容体阻害薬；一酸化窒素ドナー；アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびそれらの組合せ；細胞周期阻害剤、mTOR阻害剤、増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、血管形成阻害剤、ならびにアポトーシス阻害剤、ならびにそれらのアナログ、誘導体、製薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグおよび保護された形態を包含する。

【0057】

ある態様において、眼科的剤は流出剤を含んでなる。本明細書に記述されるところの「流出増加剤」という用語は、眼中の水性体液流出を増加させることが可能でありそれにより眼中の眼内圧を解放する剤を指す。

【0058】

ある態様において、流出増加剤は、エタクリン酸（[2, 3-ジクロロ-4-(2-メチレン-1-オキソブチル)フェノキシ]酢酸である）またはそのいかなるアナログ、塩若しくは誘導体も含んでなる。エタクリン酸ならびにその塩、誘導体およびアナログは、これら化合物の好ましい投与方法と一緒に、米国特許第3, 255, 241号、同第4, 757, 089号、同第5, 306, 731号、同第5, 458, 883号、同第5, 863, 948号、同第6, 126, 957号および同第6, 534, 082号明細書（その内容はそっくりそのまま引用することによりここに組み込まれる）に詳細に記述されている。

【0059】

ある態様において、増加剤は、スルフヒドリル反応性部分を含んでも若しくは含まなくてもよいエタクリン酸誘導体およびアナログを含んでなる。例示的剤は、限定されるものでないが2-[2, 3-ジクロロ-4-[(Z)-2-メチルブト-2-エノイル]フェノキシ]酢酸、2-[2, 3-ジクロロ-4-(3-メチルブト-2-エノイル)フェノキシ]酢酸、2-[2, 3-ジクロロ-4-(2-メチリデンブタノイル)フェノキシ]-2-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)酢酸、[(2S, 3R, 4R)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンタン-2-イル]-2-[2, 3-ジクロロ-4-(2-メチリデンブタノイル)フェノキシ]アセテート、2-[2, 3-ジクロロ-4-(2, 3-ジメチルブタノイル)フェノキシ]酢酸などを挙げるができる。

【0060】

ある態様において、増加剤は、スルフヒドリル反応性部分を含んでなるエタクリン酸誘導体およびアナログを含んでなる。ある態様において、増加剤はエタクリン酸チオール付加物を含んでなる。例は、限定されるものでないが、エタクリン酸-L-システイン（すなわちS-[2-[4-(カルボキシメトキシ)-2, 3-ジクロロベンゾイル]ブチル

〕－L－システイン）、エタクリン酸－システアミン（すなわち2－（4－（2－（（2－アミノエチルチオ）メチル）ブタノイル）－2，3－ジクロロフェノキシ）酢酸）、エタクリン酸－グルタチオン（すなわち2－アミノ－5－（3－（2－（4－（カルボキシメトキシ）－2，3－ジクロロベンゾイル）ブチルチオ）－1－（カルボキシメチルアミノ）－1－オキソプロパン－2－イルアミノ）－5－オキソペンタン酸）、エタクリン酸－チオサリチル酸（2－（2－（4－（カルボキシメトキシ）－2，3－ジクロロベンゾイル）ブチルチオ）安息香酸）、エタクリン酸－N－アセチルシステイン（2－アセトアミド－3－（2－（4－（カルボキシメトキシ）－2，3－ジクロロベンゾイル）ブチルチオ）プロパン酸）、エタクリン酸－N－アセチルシステアミン（すなわち2－（4－（2－（（2－アセトアミドエチルチオ）メチル）ブタノイル）－2，3－ジクロロフェノキシ）酢酸）、若しくはそれらのいかなる塩も挙げることができる。

10

【0061】

他の態様において、増加剤はエタクリン酸－L－システイン（すなわちS－〔2－〔4－（カルボキシメトキシ）－2，3－ジクロロベンゾイル〕ブチル〕－L－システイン）若しくはそのいずれかの塩である。

【0062】

別の態様において、増加剤は2－〔2，3－ジクロロ－4－〔2－（メチル－スルファニルメチル）ブタノイル〕フェノキシ〕酢酸である。

【0063】

別の態様において、増加剤は、フェノキシ酢酸、2，3－ジクロロフェノキシ酢酸、2，4－ジクロロフェノキシ酢酸、またはそれらのいずれかのアナログ若しくは誘導体である。一態様において、増加剤は、フェノキシ酢酸、2，3－ジクロロフェノキシ酢酸、若しくはSH反応性でない2，4－ジクロロフェノキシ酢酸誘導体である。ある態様において、SH反応性でないフェノキシ酢酸誘導体は、インダクリノン（すなわち6，7－ジクロロ－2－メチル－1－オキソ－2－フェニル－5－インダニルオキシ酢酸）、チクリナフェン（すなわち2－（2，3－ジクロロ－4－（チオフェン－2－カルボニル）フェノキシ）酢酸、若しくはそれらのいずれかの塩を含んでなる。

20

【0064】

本開示のなお別の局面は、本明細書に記述されるところの弾性材料を眼の赤道の周囲に配置してそれにより上強膜静脈内の静脈血流を閉塞すること、有効量の眼科的剤および粘弾性剤を上強膜静脈を介して投与すること、ならびに該弾性材料を眼から除去することを含んでなる、被験体における緑内障様の状態の誘発方法を提供する。

30

【0065】

本明細書で使用されるところの「緑内障様の状態」という用語は、増大された眼内圧および／若しくは視神経損傷のような緑内障に伴う症状および／若しくは状態を提示するいかなる状態も指す。緑内障外科手術後のような低眼圧の状況若しくはぶどう膜炎に関する状況における上昇された眼内圧のような状態もまたこの定義に包含される。

【0066】

他の態様において、眼科的剤は粘弾性剤とともに投与される。本明細書で使用されるところの「粘弾性剤」という用語は、付加的な化合物および／若しくは外科的機器の送達を可能にするように前眼房を伸長することができないいかなる剤も指す。適する粘弾性剤は、限定されるものでないがHealon^(R)OVD、Healon5^(R)OVD、HealonGV^(R)、Provic^(R)などを挙げることができる。ある態様において、粘弾性剤に対する眼科的剤の比は3：1である。

40

【0067】

いくつかの態様において、粘弾性剤は眼科的剤の前に投与される。他の態様において、粘弾性剤は眼科的剤と同時に投与される。なお他の態様において、粘弾性剤は眼科的剤の後に投与される。

【0068】

本開示はさらに、本明細書に記述される眼科的剤、場合によっては粘弾性剤、および製

50

薬学的に許容できる担体を含んでなる製薬学的組成物を提供する。本明細書で使用されるところの「製薬学的組成物」という用語は、*in vivo*、*in vitro*若しくは*ex vivo*での診断的若しくは治療的使用にとりわけ適する組成物を作成する不活性若しくは活性の担体との本明細書に記述されるところの最低1種の眼科的剤の組合せを指す。ある態様において、製薬学的組成物は1種の眼科的剤および1種の粘弾性剤を含んでなる。「製薬学的に許容できる担体」は、リン酸緩衝生理食塩水、水、乳剤（例えば油／水若しくは水／油乳剤のような）、多様な種類の湿潤化剤、希釈剤および賦形剤のような標準的製薬学的担体のいずれも指す。該組成物は安定化剤および保存剤もまた包含し得る。担体、安定化剤および補助物質の例について。（例えばMartin、Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州イーストン（1975）を参照されたい）。

10

【0069】

該製薬学的組成物は、典型的には、水性製薬学的組成物を形成するために、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水若しくは他の生理学的に耐えられる希釈剤などのような耐えられる（許容できる）希釈剤中の溶液として製造される。

【0070】

投与経路は、所望の応答を導き出すことをもたらす、静脈内（*I. V.*）、筋肉内（*I. M.*）、皮下（*S. C.*）、皮内（*I. D.*）、腹腔内（*I. P.*）、腫瘍内などでありうる。付加的な投与方法は、局所投与（点眼薬）、結膜下、前房内、眼周囲若しくは硝子体内注入、または結膜囊中に外科的に配置されるバルーンカテーテル若しくは眼科的挿入物による導入を包含し得る。好ましい態様において、投与経路は上強膜静脈中への注入を介する。

20

【0071】

組成物の治療的投薬量は、例えば、化合物の投与様式、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従って変動し得る。製薬学的組成物中の本明細書に記述される眼科的剤の比率すなわち濃度は、投薬量、化学的特徴（例えば疎水性）および投与経路を包含する多数の因子に依存して変動し得る。例えば、本明細書に記述される眼科的剤は、約0.1ないし約10% w/vの該剤を含有する水性生理学的緩衝溶液中で提供し得る。いくつかの典型的な用量範囲は1日あたり約1 μg/kgから約1 g/kg体重までである。該投薬量は、疾患若しくは障害の種類および進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択される化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の処方、ならびにその投与経路のような変数に依存することがありそうである。有効用量は、*in vitro*若しくは動物モデル試験系由来の用量反応曲線から外挿し得る。一態様において、用量は最低1回投与される。その後の用量は指定されたとおり投与しうる。

30

【実施例】

【0072】

本開示の方法および材料は以下の実施例によりさらに具体的に説明され、それらは本開示を範囲において制限すると解釈されるべきでなく、また、具体的説明の目的で提供される。

【実施例1】

40

【0073】

上強膜静脈を介するヒアロン（*healon*）を伴うおよび伴わないエタクリン酸（*ECA*）の直接注入の効果。

ベースライン眼内圧を、*TonoLab*装置を使用してマウスの両眼で測定した。ラテックス製手袋の一片をマウス眼の赤道の上に配置した。最初に、ガラス製微小カニュレを使用して、（a）エタクリン酸単独の溶液若しくは（b）生理食塩水いずれかを各マウスの右目の縁で上強膜静脈に注入した。該溶液若しくは生理食塩水は、白化が縁の周囲で360度観察されるまで注入した。ラテックスの片をその後眼から除去した。眼内圧をその後、全マウスの両眼で毎日およびその後週1回測定した。エタクリン酸注入単独は第2日にその最も顕著な効果を生じたが；しかしながら、若干の効果が第7日まで維持された

50

。上のプロトコルの結果を表 1 に提供し、そしてまた図 4 にも示す。ここでエタクリン酸は E C A（四角）として示され、生理食塩水対照は B S S（三角）であり、そして未処置対照は対照（菱形）である。

【 0 0 7 4 】

【表 1】

表 1

表示	0hr OD base	0hr OS CON	1日 OD BSS	1日 OS CON	2日 OD BSS	2日 OS CON	5日 OD BSS	5日 OS CON	6日 OD BSS	6日 OS CON	1週 OD BSS	1週 OS CON
CON1	15	18	18	17	30	15	25	17	25	22	21	18
CON2	15	16										
CON3	13	12	14	17	18	14	14	16	15	14	16	12
CON4	12	13	14	21	18	20	12	19	12	16	14	17
CON5	11	14	14	16	18	11	13	17	15	18	15	17
平均	13.2	14.6	15	17.75	21	15	16	17.25	16.75	17.5	16.5	16
ECA1	13	12	14	18	12	15	13	16	10	9	16	16
ECA2	16	18	13	15	19	16	8	7	9	12	12	15
ECA4	18	14	9	16	12	20	17	20	7	12	14	17
ECA5	20	18	13	17	19	17	14	18	10	13	18	21
ECA6	16		-		22		16		20		死亡	
平均	16.6	15.5	12.25	16.5	16.8	17	13.6	15.25	11.2	11.5	15	17.25

【 0 0 7 5 】

次に、エタクリン酸をヒアロン（h e a l o n）と 3：1 の比で組合せた。再度、ガラス製微小カニューレを使用して、エタクリン酸／ヒアロン（h e a l o n）溶液若しくは対照としての B S S いずれかを注入した。エタクリン酸／ヒアロン（h e a l o n）溶液は 2 週でその最も顕著な効果を生じたが、しかし 3 週持続した。結果を表 2 に提供しかつまた図 3 にも示す。ここで、エタクリン酸／ヒアロン（h e a l o n）は四角で、B S S は菱形として、および注入されない対照は三角として明示する。

【 0 0 7 6 】

【表 2 - 1】

表 2.

表示	0hr OD base	0hr OS CON	1日 OD BSS	1日 OS CON	2日 OD BSS	2日 OS CON	5日 OD BSS	5日 OS CON	7日 OD BSS	7日 OS CON	14日 OD BSS	14日 OS CON
CON1	15	18	18	17	30	15	25	17	25	22	21	18
CON2	15	16										
CON3	13	12	14	17	18	14	14	16	15	14	16	12
CON4	12	13	14	21	18	20	12	19	12	16	14	17
CON5	11	14	14	16	18	11	13	17	15	18	15	17
平均	13.2	14.6	15	17.75	21	15	16	17.25	16.75	17.5	16.5	16
ECA1	13	12	14	18	12	15	13	16	10	9	16	16
ECA2	16	18	13	15	19	16	8	7	9	12	12	15
ECA4	18	14	9	16	12	20	17	20	7	12	14	17
ECA5	20	18	13	17	19	17	14	18	10	13	18	21
ECA6	16		-		22		16		20		死亡	
平均	16.6	15.5	12.25	16.5	16.8	17	13.6	15.25	11.2	11.5	15	17.25
ECA3	20	22	9	11	16	20	10	17	10	16	18	16

【 0 0 7 7 】

【表 2 - 2】

表 2 続き.

21日 OD base	21日 OS CON	35日 OD BSS	35日 OS CON	42日 OD BSS	42日 OS CON	56日 OD BSS	56日 OS CON	64日 OD BSS	64日 OS CON	74日 OD BSS	74日 OS CON	74日 OD BSS	74日 OS CON
12	19	8	12	12	16	18	19	14	13	17	16	15	17
								16	12	18	17	17	18
19	19	9	13	19	16	13	13						
15	17	7	8	15	19	13	17	17	18	18	19	16	18
10	11	16	20	18	19	21	20	11	13	16	17	19	18
14	16.5	10	13.25	16	17.5	16.25	17.25	14.5	14	17.25	17.25	16.75	17.75
16	18	11	9	15	18	13	20	16	13	19	19	17	17
7	13	8	11	12	16	10	22	12	9	14	15	11	12
14	14	15	21	8	14	7	14	9	11	17	17	16	15
14	11	17	18	12	14	10	19	15	15	18	15	16	18
12.75	14	12.75	13.92	14.11	16.61	13.47	17.92	13.83	13.11	17	17	19	21
8	10	14	17	11	12	17	19	14	14				

【実施例 2】

【 0 0 7 8 】

眼内圧 (IOP) に対するエタクリスト (ethacrist) (エタクリン酸 + L-システイン) 徐放 (sustained-release) ナノ粒子の徐放 (sustained delivery) の影響

【 0 0 7 9 】

実施例 2. 1: 上強膜静脈中に注入されたエタクリン酸 (ECA) ナノ粒子 (ヒアロン (healon) を伴わない) の徐放が、緑内障に苦しんでいる患者について眼内圧を長期間低下させ得るかどうかを試験するため、8匹の C57B16 マウスの右眼に、エタク

10

20

30

40

50

リスト (ethacrist) ナノ粒子 (ヒアロン (healon) を伴わない) (4マウス) 若しくは平衡塩類溶液 (BSS) (4マウス) いずれかを角膜縁の上強膜静脈中に注入した。ベースライン IOP を注入前およびその後毎週げっ歯類 TonoLabTM 装置を用いて測定した。スリットランプ検査を実施して、結膜の発赤、前眼房の炎症および角膜の濁りを評価した。

【0080】

図 7a に示されるとおり、全 4 マウス (「シリーズ 1、2、3 および 4」と表示される) は、4 週でベースラインへの最終的戻りを伴い、3 週で IOP の顕著な下落を示した。

【0081】

実施例 2. 2: 粘弾性のヒアロン (healon) 若しくは類似化合物がエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子の IOP 低下効果を延長するかどうかを試験するため、6 匹の C57B16 マウスの右眼に、3:1 の比のエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子およびヒアロン (healon) (3 マウス) 若しくは BSS (3 マウス) いずれかを注入した。ベースライン IOP は、注入前およびそれからその後毎週げっ歯類 TonoLabTM 装置を用いて測定した。スリットランプ検査を実施して、結膜の赤発、前眼房の炎症および角膜の濁りを評価した。

【0082】

図 10 中のグラフは、3:1 の比でヒアロン (healon) と組合せられたエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子の上強膜静脈注入を伴うマウスが、3 週で IOP の顕著な下落を有し、それが 8 週まで延長したことを示す。

【0083】

実施例 2. 3: 他のエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子送達方法を試験した。結膜下送達を図 9a および 9b (高および低濃度のエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子) に示し、また、前房内送達を図 8a および 8b (高および低濃度のエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子) に示す。ベースライン IOP は、注入前およびそれからその後毎週げっ歯類 TonoLabTM 装置を用いて測定した。スリットランプ検査を実施して、結膜の発赤、前眼房の炎症および角膜の濁りを評価した。

【0084】

図 7~9 のグラフは以下の結果を示す。すなわち、図 7a はエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子 (Healon なし) でのマウスの上強膜注入を示し、図 7b はエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子および Healon (3:1 の比) の上強膜注入を示し、ならびに図 7c は BSS (対照) の上強膜注入を示し; 図 8a は高濃度のナノ粒子 (10 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) いずれかを含んでなるエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子の前房内注入を示し、および図 8b は低濃度 (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) のナノ粒子の前房内注入を示し; ならびに図 9a~b は 9a 高濃度 (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) (図 9a) 若しくは低濃度 (0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) のナノ粒子 (図 9b) いずれかを含んでなるエタクリスト (ethacrist) ナノ粒子の結膜下注入を示す。これらの図の全部で、各個々の「シリーズ」は個々のマウスを表す。

【0085】

上の結果は、Ethacrist ナノ粒子の上強膜注入が、IOP を低下させることについて前房内注入および結膜下注入より優れているようにであることを示唆する。加えて、(3:1 の比で) ヒアロン (healon) と混合された Ethacrist ナノ粒子の上強膜注入は、IOP の低下においてナノ粒子単独より良好であるようである。

【0086】

本明細で挙げられるいかなる特許若しくは刊行物も本発明が関する技術分野の当業者の水準を暗示している。これら特許および刊行物は、各個々の刊行物が引用することにより組み込まれることをとりわけかつ個々に示された場合と同一の程度まで、引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0087】

当業者は、本発明が、目的を実行しかつ挙げられた目標および利点ならびにその中の固

10

20

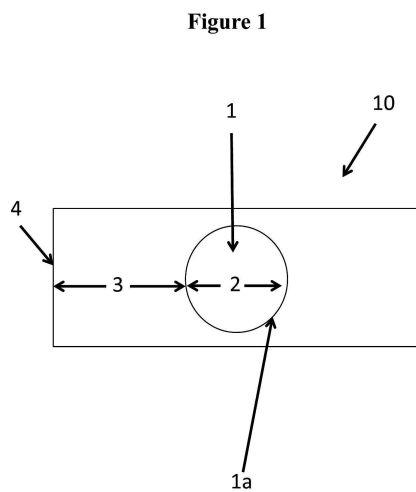
30

40

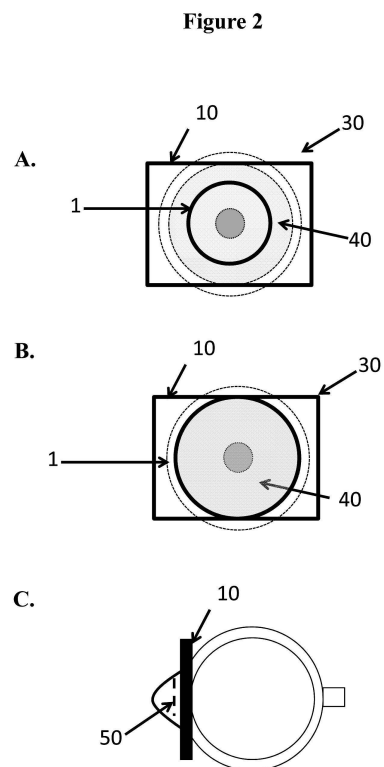
50

有のものを得るように十分に適合されることを容易に認識するであろう。本実施例は、本明細書に記述される方法と一緒に、好ましい態様を必然的に代表し、例示的であり、そして本発明の範囲に対する制限として意図していない。請求の範囲の範囲により定義されるところの本発明の技術思想内に包含されるその中の変更および他の用途は、当業者に思いつくことができるであろう。

【図 1】

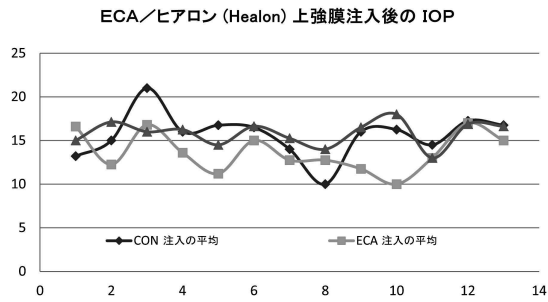


【図 2】



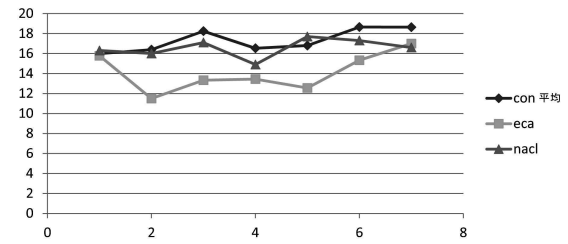
【図 3】

Figure 3



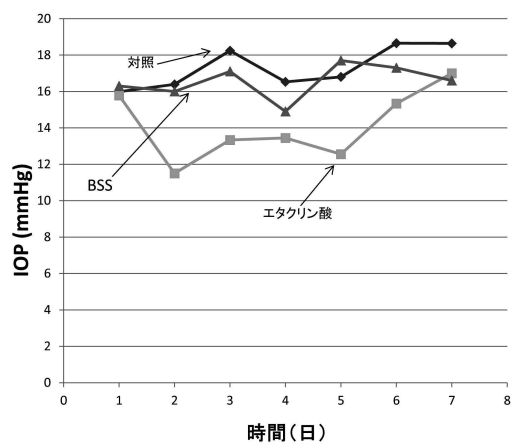
【図 4】

Figure 4



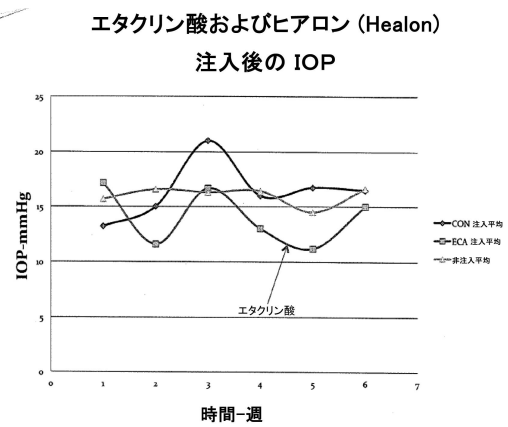
【図 5】

Figure 5

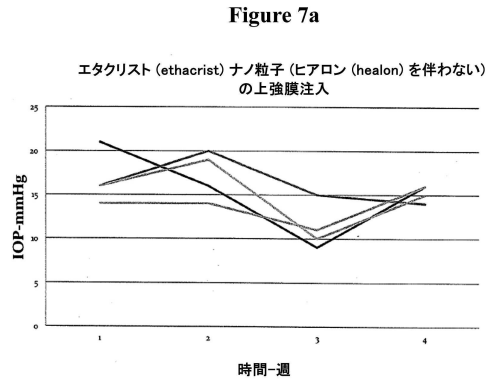


【図 6】

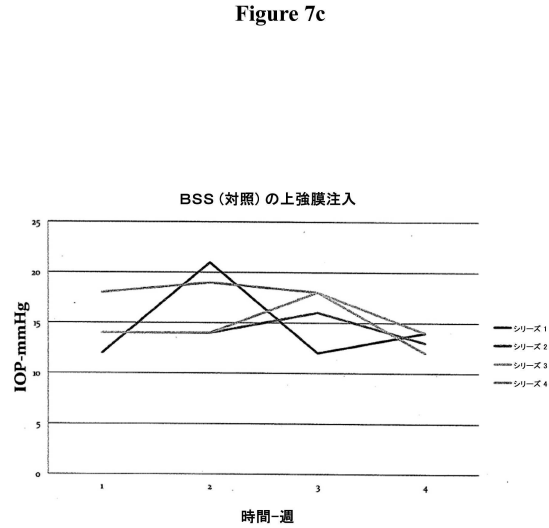
Figure 6



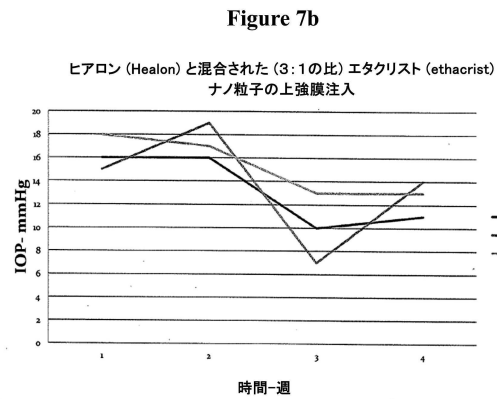
【図 7 a】



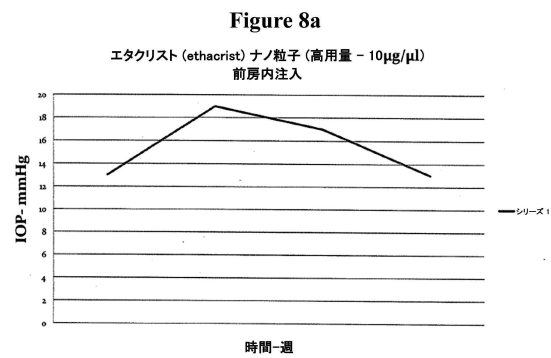
【図 7 c】



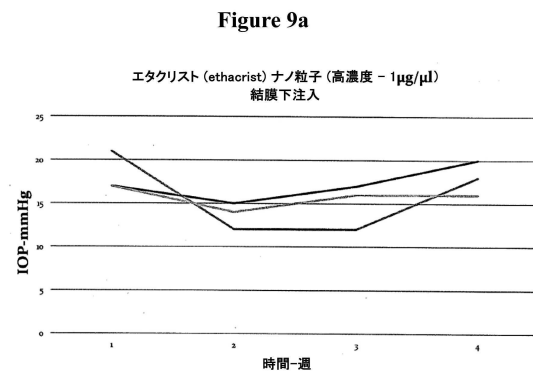
【図 7 b】



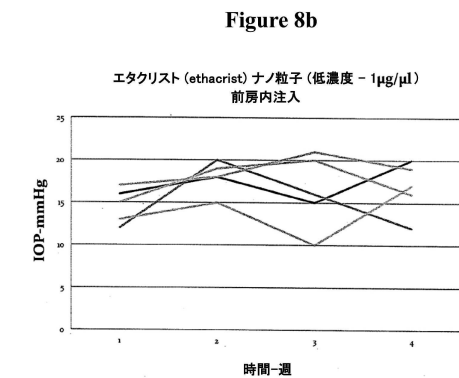
【図 8 a】



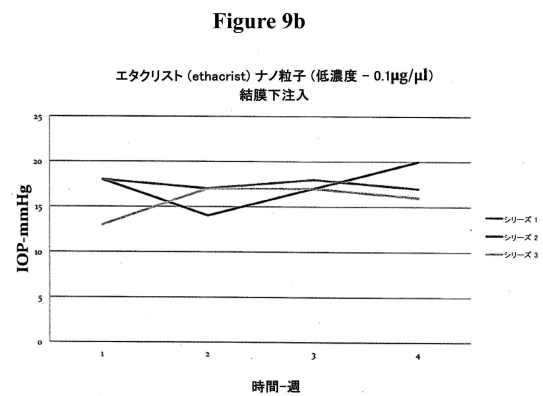
【図 9 a】



【図 8 b】

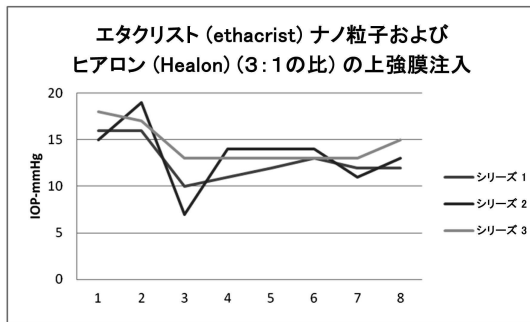


【図 9 b】



【図 10】

Figure 10



フロントページの続き

(72)発明者 マキノン, スチュアート

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27710ダーラム・タビストツクドライブ2911

(72)発明者 ウオルシュ, モリー

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27517チャペルヒル・パインハーストドライブ1125

審査官 石川 薫

(56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0177383 (US, A1)

国際公開第2010/141729 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 9/007

A61L 27/00

A61P 27/06