

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-517630

(P2010-517630A)

(43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(51) Int.Cl.

A 6 1 F 9/007 (2006.01)

F I

A 6 1 F 9/00 5 5 0

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2009-548415 (P2009-548415)	(71) 出願人	508185074 アルコン リサーチ, リミテッド アメリカ合衆国 テキサス 76134, フォート ワース, サウス フリーウ エイ 6201
(86) (22) 出願日	平成20年1月30日 (2008.1.30)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月24日 (2009.8.24)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/052439	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02008/094989	(72) 発明者	ロッドストロム, セロン アール. アメリカ合衆国 テキサス 76637, クランフィルズ ギャップ, ピー. オ ー. ボックス 212
(87) 国際公開日	平成20年8月7日 (2008.8.7)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/898,599		
(32) 優先日	平成19年1月31日 (2007.1.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 治療剤を送達する涙点プラグおよびその方法

(57) 【要約】

本発明は、眼への薬剤の持続放出用の移植可能な眼科デバイスと、そのようなデバイスを製造および使用するための方法に関する。一実施形態では、本発明は、(a) プロスタグランジンとシリコーンのマトリックスを備える本体と、(b) 本体の外面上のパリレンコーティングと、(c) パリレンコーティングの外面上から本体の外面に延在する1つまたは複数の細孔とを備えるデバイスを提供する。一局面において、本発明は、緑内障または高眼圧症を患う被験体を処置するための上記デバイスを使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) シリコーンと眼科薬物とのマトリックスを備える本体であって、外面を有し、涙点アパーチャを通して挿入されて、涙点または涙小管内に位置決めされるように構成されている本体と、

(b) 該本体の該外面の一部分の上のパリレンコーティングと、

(c) 該パリレンコーティングにある少なくとも 1 つの細孔とを備える、薬物送達デバイスであって、

該少なくとも 1 つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体のヘッド部分の表面に延在する

薬物送達デバイス。

10

【請求項 2】

前記本体が、

(a) 第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入し、涙点または涙小管内に位置決めするように構成されている、シャフト部分と、

(b) 該シャフト部分の該第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、該涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

(c) 該シャフト部分の該第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを備える、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項 3】

前記眼科薬物が、プロスタグランジン、トリアムシノロン、イコムクレト、またはリメキシロンである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4】

前記眼科薬物が、プロスタグランジンである、請求項 3 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5】

前記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、請求項 4 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 1 % ～ 約 10 % の間である、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

30

【請求項 7】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 3 % ～ 約 7 % の間である、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 8】

前記パリレンコーティングが、約 1 μm ～ 約 20 μm の間の厚さである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 9】

前記パリレンコーティングが、約 5 μm ～ 約 15 μm の間の厚さである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

40

【請求項 10】

前記本体が、さらに、該本体の前記遠位先端部分に取り付けられた小管延在部を備え、該小管延在部が、前記涙点アパーチャおよび前記涙点を通して挿入して前記涙小管内に位置決めするように構成されている、請求項 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 11】

前記小管延在部が長さ L1 を有し、前記本体が長さ L2 を有し、該長さ L1 と該長さ L2 との比が、約 2 : 1 ～ 約 10 : 1 の間である、請求項 10 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 12】

前記小管延在部が、前記涙小管と鼻涙管との両方の中に位置決めするように構成されて

50

いる、請求項 10 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 13】

薬物送達デバイスを製造する方法であって、

(a) シリコンと眼科薬物とのマトリックスを押出成形して、

(i) 第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、

(i i) 主要部分の該第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、該涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

(i i i) 該シャフト部分の該第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する本体を備える薬物送達デバイスを形成するステップと、

(b) 該本体の該表面上にパリレンコーティングを堆積するステップと、

(c) 該本体の該ヘッド部分の表面上の該パリレンコーティングに少なくとも 1 つの細孔をエッチングするステップであって、該少なくとも 1 つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体の該ヘッド部分の該表面に延在するステップとを含む方法。

【請求項 14】

前記パリレンコーティングを堆積する前記ステップが、蒸着を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの細孔が、酸素プラズマエッチングを使用してエッチングされる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記パリレンコーティングが、約 1 μm ～ 約 20 μm の厚さで堆積される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記パリレンコーティングが、約 5 μm ～ 約 15 μm の厚さで堆積される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの細孔が、約 1 μm ～ 約 50 μm の直径を有する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

1 ～ 約 1000 個の細孔がエッチングされる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 20】

被験体の緑内障または高眼圧症を治療する方法であって、

(a) (i) シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスから構成された本体であって、該本体は、第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、主要部分の該第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、該シャフト部分の該第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する、本体と、

(i i) 該本体の該表面上のパリレンコーティングと、

(i i i) 該パリレンコーティングにある少なくとも 1 つの細孔とを備え、該少なくとも 1 つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体の該ヘッド部分の表面に延在する、細孔と

を備える薬物送達デバイスを得るステップと、

(b) 緑内障または高眼圧症を患う被験体の該涙点内に該薬物送達デバイスを移植するステップとを含む方法。

【請求項 21】

前記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロス

10

20

30

40

50

ト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 1 %～約 10 %の間である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 3 %～約 7 %の間である、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、移植可能な眼科デバイス、薬剤学、および眼に薬物送達する方法に関する。より具体的には、本発明は、眼に治療化合物を持続送達するための移植可能な眼科デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

世界中で、緑内障が、失明の主要な原因である。緑内障は、視神経症の最も多い原因である。

【0003】

緑内障を発症させる 1 つの主要なリスク因子は、家族歴である。緑内障のいくつかの異なる遺伝型が挙げられている。原発先天緑内障および小児緑内障は、眼の房水流出系の不適切な発達によって特徴付けられる遺伝性疾患であり、これは、高い眼圧および視神経に対する損傷をもたらす。

【0004】

開放隅角緑内障は、視野欠損および場合によっては失明をもたらす視神経の萎縮によって特徴付けられる一般的な疾患である。開放隅角緑内障は、発症の年齢および臨床所見の相違に基づいて、2 つの主要なグループに分けられている。若年性開放隅角緑内障 (JOAG) は、通常、小児期後期または成人期初期に現れる。成人または高齢原発開放隅角緑内障 (POAG) が、緑内障の最も一般的なタイプである。これは、より軽度であり、JOAG よりもゆっくりと進行し、通常は 40 歳を過ぎてから多様な発症を伴う。POAG は、眼圧のわずかな上昇から中程度の上昇に関連付けられ、定期的に観察される医療処置に十分に応答することが多い。残念ながら、この疾患は、ゆっくりと痛みなく進行するので、視神経に対する回復不能の損傷が既に生じた後でしか検出されないことがある。

【0005】

高眼圧症は、眼圧は上昇するが、視覚機能の明らかな欠損は起こっていない状況である。そのような患者は、緑内障に関連付けられる視覚欠損が進行しうる高い危険があると考えられる。緑内障または高眼圧症が早期に検出されて、上昇された眼圧を効果的に減少させる薬剤で迅速に治療される場合、通常、視覚機能の欠損またはその漸進的な悪化を改善することができる。眼圧の減少のために有用と分かっている薬物治療は、眼房水生成を減少させる作用剤と、流出機能を高める作用剤との両方を含む。そのような治療は、2 つの可能なルート、すなわち局所 (眼への直接投与) または経口の一方によって一般に施される。

【0006】

緑内障を治療するために使用される作用剤の例は、 β 遮断薬 (例えば、チモロール、ベタキソロール、レボベタキソロール、カルテオロール、レボブノロール、プロプラノロール)、炭酸脱水酵素阻害薬 (例えば、ブリンゾラミドおよびドルゾラミド)、 $\alpha 1$ 拮抗薬 (例えば、ニプラドロール)、 $\alpha 2$ 作動薬 (例えば、イオピジンおよびブリモニジン)、縮瞳薬 (例えば、ピロカルピンおよびエピネフリン)、プロスタグランジン類似体 (例えば、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン、および特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、および特許文献 4 に記載された化合物)、「降圧脂質」 (例えば、ビマトプロスト、および特許文献 5 に記載された化合物)、および神経保護薬 (例えば、特許文

10

20

30

40

50

献 6 からの化合物、特に係属中の米国特許出願第 60 / 203, 350 号に記載されるようなエリプロジル (eliprodil) および R エリプロジル、ならびにメマンチンを含めた特許文献 7 からの適切な化合物) を含む。

【0007】

局所治療の限界の 1 つは、眼への治療剤の不適切であり一様でない送達である。例えば、点眼薬が眼に投与されるとき、眼瞼縁から頬への溢れにより、点眼薬のかかなりの部分が失われることがある。

【0008】

様々な眼薬送達インプラントが、薬物送達を改良して延長するための努力の中で提示されている。例えば、特許文献 8 は、テフロン (登録商標)、HEMA、親水性ポリマー、メチルメタクリレート、シリコン、ステンレス鋼、または他の不活性金属材料など、組織許容性があり簡単に殺菌可能な材料からなる涙点プラグを開示する。涙点プラグは、眼科薬剤を含浸されることがあり、または眼科薬物のリザーバを含むことがあることが言明されている。

【0009】

特許文献 9 は、全身にわたって薬剤を分布させるためのキャリアまたは媒体として使用することができる小管内インプラントを開示する。特許文献 10 は、加熱された流動性ポリマーをチャンネル内に注入し、冷却および凝固させることによって、涙小管などのチャンネルを閉鎖する方法を開示する。ポリマーは、生物活性物質と組み合わせることがあり、生物活性物質は、中実閉鎖体がチャンネル内に形成された後に中実閉鎖体から浸出することができる。

【0010】

特許文献 11 は、変性 HEMA など、水に可溶でない吸湿材料からなる涙点プラグを開示する。また、涙点プラグが形成される材料に、ヘパリンなどの炎症抑制剤が加えられることもあることが開示されている。

【0011】

特許文献 12 は、緑内障薬剤を含む涙点プラグを開示する。薬剤は、プラグ内部のリザーバ内に含まれる。リザーバは、細孔と流体連絡し、細孔を通して薬剤が眼に放出される。

【0012】

特許文献 13 は、ドライアイおよび緑内障を含めた眼疾患を治療するための生分解性ポリマーカプセルの使用を開示する。カプセルは、任意の生分解性の生体適合性ポリマーからなり、治療剤を含むことがある。

【0013】

特許文献 14 は、ポリマー成分を含まない固体または半固体インプラント組成物を開示する。これらのインプラント組成物は、親油性化合物からなり、涙点または涙小管を含めた眼内の任意の場所に移植されることがある。インプラントは、抗緑内障薬物を含めた任意の眼科薬物を含むことがあることが言明されている。

【0014】

特許文献 15 は、長期にわたって眼に炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) を送達するためのデバイスを開示する。一実施形態では、デバイスは、内側 CAI 含有コアと、外側ポリマー層とを有する。外側層は、薬物に対して透過性、半透過性、または不透過性であってよい。外側層が薬物に対して不透過性である場合、CAI の拡散を可能にするために 1 つまたは複数の開口を有することがある。

【0015】

特許文献 16 は、少なくとも 1 つの表面に活性剤が塗布されている眼科インプラントを開示する。一実施形態では、インプラントは、薬剤で充填された中空コアを含むことがある。別の実施形態では、薬剤は、ポリマー材料の 1 つまたは複数のバンドに塗布されることがある。別法として、多孔性材料または吸収材料を使用してプラグまたはインプラント全体を形成することもでき、これを活性剤で飽和することができる。

【0016】

特許文献17は、ポリマー組成物および治療組成物を含む涙小管挿入体を開示する。ポリマー組成物は、1つまたは複数の非生分解性ポリマー、1つまたは複数の生分解性ポリマー、またはそれらの組合せを含むことがある。挿入体は、ポリマー組成物と治療組成物とのマトリックスを備えることがある。挿入体は、実質的に不透過性のコーティングで被覆されることがある。

【0017】

特許文献18は、緑内障、抗菌、抗炎症、またはドライアイ症候群薬剤などの薬剤のためのリザーバを含む涙管挿入のための眼科用デバイスを開示する。

【0018】

リザーバ薬物送達デバイスは、薬物を格納するための容器またはチャンバを含むデバイスである。リザーバ薬物送達デバイスは、製造が難しく、薬物含有量均一性を実現することが難しく（すなわち、特に小さな眼科デバイスでの、デバイス間の再現性）、穿孔された場合には「投与量放下（dose dump）」の危険を伴うという点で、欠点がある。マトリックス薬物送達デバイスでは、薬物は、ポリマーマトリックス全体にわたって分散されており、マトリックスから溶解または拡散するときに放出される。マトリックスデバイスは、穿孔された場合に投与量放下を受けないという点で、リザーバデバイスに勝る利点を有する。マトリックスデバイスの欠点は、ゼロ次薬物放出速度論を実現することが難しいことがあることである。ゼロ次薬物放出またはほぼゼロ次の薬物放出は、薬物放出の速度が薬物の初期濃度に依存せず、したがって持続した期間にわたって治療レベルで薬物を放出することができるので、望ましい。また、マトリックスデバイスの製造は、薬物およびポリマーが高温および／または高圧で処理されて押出成形されるときに、これが薬物の活性を減少させることがあるので、難点を有することがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】米国特許第5,889,052号明細書

【特許文献2】米国特許第5,296,504号明細書

【特許文献3】米国特許第5,422,368号明細書

【特許文献4】米国特許第5,151,444号明細書

【特許文献5】米国特許第5,352,708号明細書

【特許文献6】米国特許第4,690,931号明細書

【特許文献7】国際公開第94/13275号パンフレット

【特許文献8】米国特許第3,949,750号明細書

【特許文献9】米国特許第5,053,030号明細書

【特許文献10】米国特許第5,469,867号明細書

【特許文献11】国際公開第99/37260号パンフレット

【特許文献12】米国特許第6,196,993号明細書

【特許文献13】米国特許出願公開第2003/0143280号明細書

【特許文献14】米国特許出願公開第2004/0013704号明細書

【特許文献15】国際公開第2004/066980号パンフレット

【特許文献16】米国特許出願公開第2005/0232972号明細書

【特許文献17】国際公開第2006/031658号パンフレット

【特許文献18】米国特許出願公開第2006/0020248号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明のデバイスは、典型的にはリザーバデバイスに関連付けられるゼロ次またはほぼゼロ次の薬物放出速度論を実現し、しかし投与量放下の危険およびリザーバデバイスの製造の難点を伴わずに、マトリックスデバイスを提供することによって、当技術分野でのこ

10

20

30

40

50

これらの不備に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0021】

一実施形態では、本発明は、(a)疎水性の可撓性ポリマーと治療化合物とのマトリックスを備える本体と、(b)第1の部材の外面に位置されたコーティングであって、治療化合物に対して実質的に不透過性である第2の非生分解性ポリマーを備えるコーティングと、(c)コーティングの外表面から本体の外表面に延在する少なくとも1つの細孔とを備える薬物送達デバイスを提供する。本発明のデバイスは、被験体の体内の任意の位置に移植できるように構成されることがある。特定の実施形態では、デバイスは、涙点、涙小管、結膜下空間、前側テノン嚢下空間 (anterior sub-Tenon space) 、または被験体の眼への薬剤の放出に適した任意の他の位置に移植できるように構成される。例えば、眼に治療化合物を送達するために、本発明のデバイスは、涙点プラグ、涙管挿入体、または円蓋デバイスとして構成されることがある。

【0022】

疎水性の可撓性ポリマーは、例えば、シリコーン、ポリアクリレート、ポリウレタン、またはこれらのポリマーの2つ以上の組合せであってよい。シリコーンは、射出成形、圧縮成形、またはトランスファー成形に適した任意の限定されないシリコーンであってよい。本発明のデバイスを形成するのに使用されることがある市販されている限定されないシリコーンの非限定的な例は、MED-4870、MED-4830、MED-4840、MED-4850、MED-4860、またはMED-4880 (NuSil Technology LLC) を含む。ポリアクリレートの非限定的な例は、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA)、メタクリル酸 (MA)、メタクリル酸メチル (MMA) のポリマーを含む。治療化合物は、ポリマーマトリックス (例えば、シリコーンマトリックス) 中で分散可能であり混和可能である限り、任意の治療化合物であってよい。分散は、固体粒子または油のものであってよい。特定の実施形態では、治療化合物は、眼疾患の治療のために適用することができる化合物である。例えば、治療化合物は、緑内障薬剤、抗菌薬剤、抗炎症薬剤、またはドライアイ症候群薬剤、あるいは、糖尿病性網膜症または加齢黄斑変性の治療に適用することができる治療化合物であってよい。プロスタグランジン、トリアムシノロン、15-HEETE (イコムクレト (Icomucret))、およびリメキシロン (rimexolone) などの非常に強力な眼科薬物が、本発明のデバイスを用いた送達に良く適している。プロスタグランジンは、天然または合成プロスタグランジンであってよい。プロスタグランジンの非限定的な例は、クロプロステノール (cloprostenol)、フルプロステノール (fluprostenol)、ラタノプロスト、トラボプロスト (travoprost)、およびウノプロストン (unoprostone) を含む。

【0023】

本発明の特定の態様では、マトリックス中のプロスタグランジンの濃度は、重量で、約0.5%~約15%の間、約1%~約10%の間、約1%~約9%の間、約1%~約8%の間、約1%~約7%の間、約3%~約7%の間、約1%~約6%の間、約1%~約5%の間、約5%~約10%の間、または約2.5%~約7.5%の間である。

【0024】

デバイスの本体の外表面に位置されたコーティングは、第2の非生分解性ポリマーを備え、このポリマーは、治療化合物に対して実質的に不透過性であり、または少なくとも、治療化合物が第1の非生分解性ポリマーに対するよりも、治療化合物に対する透過性が小さい。一実施形態では、コーティングは、約0.5ナノメートル (nm) ~約100マイクロメートル (μm) の間、約100nm~約50 μm の間、約1 μm ~約20 μm の間、約5 μm ~約15 μm の間、または約1 μm ~約10 μm の間の厚さを有する。本発明の特定の態様では、コーティングは、パリレンコーティングである。

【0025】

マトリックスからの治療化合物の放出を可能にするために、1つまたは複数の細孔が、

コーティングにエッチングされる。細孔サイズおよび／または細孔の数は、マトリックス中の特定の治療剤に関する所望の放出速度を実現するように調節されることがある。本発明の特定の実施形態では、細孔は、コーティングの外面で測定されるとき、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $100\text{ }\mu\text{m}$ の間、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{m}$ の間、または約 $5\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $50\text{ }\mu\text{m}$ の間の直径を有する。いくつかの実施形態では、細孔の数は、1個～約100,000個の間、1個～約20,000個の間、1個～約10,000個の間、1個～約2,000個の間、1個～約1,000個の間、1個～約100個の間、1個～約50個の間、1個～約10個の間、1個～約8個の間、1個～約5個の間、約5個～約100個の間、約5個～約10個の間、約10個～約100,000個の間、約10個～約10,000個の間、約10個～約2,000個の間、約10個～約1,000個の間、約10個～約100個の間、約100個～約100,000個の間、約100個～約10,000個の間、約100個～約2,000個の間、または約100個～約1,000個の間である。いくつかの態様では、細孔は、治療化合物が眼に一方方向で放出されるように、眼に隣接するデバイス表面上にのみ位置される。例えば、デバイスが涙点プラグである場合、1つまたは複数の細孔が、眼の前面に最も近く、涙にさらされる涙点プラグの端部にのみ位置される。

【0026】

特定の態様では、本発明のデバイスは、約20日、約30日、約60日、約90日、約120日、約180日、約240日、約300日、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、または約8年、または導き出せる任意の範囲にわたって、治療化合物の治療有効投与量を被験体に送達する。特定の実施形態では、本発明のデバイスは、少なくとも90日にわたる治療化合物の治療有効投与量を送達する。

【0027】

特定の実施形態では、本発明は、シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスから構成された本体であって、第1の端部と第2の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、主要部分の第1の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、シャフト部分の第2の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する本体と、本体の表面上のパリレンコーティングと、パリレンコーティングにある少なくとも1つの細孔とを備え、少なくとも1つの細孔が、パリレンコーティングの外表面から本体のヘッド部分の表面に延在する薬物送達デバイスを提供する。

【0028】

いくつかの実施形態では、本体は、さらに、遠位先端部分に取り付けられた小管延在部を備え、小管延在部は、涙点アパーチャおよび涙点を通して挿入して涙小管内に位置決めできるように構成される。小管延在部は、(1)プラグの保定を改善する、および(2)追加の治療化合物源として働くという少なくとも2つの目的に適うことがある。本発明のいくつかの実施形態では、小管延在部が、鼻涙管内に延在し、涙小管と鼻涙管との両方に位置決めされる。本発明のいくつかの態様では、小管延在部が長さ L_1 を有し、本体が長さ L_2 を有する。長さ L_1 と長さ L_2 との比は、約0.5:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、50:1、または100:1、または導き出せる任意の範囲であってよい。いくつかの実施形態では、小管延在部の長さが、約1ミリメートル(mm)～30mmの間、1.5mm～20mmの間、2mm～15mmの間、2mm～10mmの間、2mm～5mmの間、5mm～15mmの間、または5mm～10mmの間である。3つの好ましい実施形態では、小管延在部の長さは、それぞれ8mm、15mm、および30mmである。いくつかの実施形態では、小管延在部は、さらに、一体型スタイラスを備える。一体型スタイラスは、小管延在部に高い剛性を提供する任意の生体適合性材料からなることがある。例えば、一体型スタイラスは、ステンレス鋼またはPEEK(オキシ-

10

20

30

40

50

1, 4-フェニレンオキシ-1, 4-フェニレン-カルボニル-1, 4-フェニレン) ポリマーからなることがある。

【0029】

特定の実施形態では、本体は、さらに、シャフト、遠位先端、および／または小管延在部の全てまたは一部分の上にある生体膨張性ポリマーのバンドまたはコーティングを備える。生体膨張性ポリマーのバンドまたはコーティングは、移植されるデバイスの保定を助ける。

【0030】

別の実施形態では、本発明は、移植可能な眼科デバイスを製造する方法であって、(a) 涙点、涙小管、結膜下空間、または前側テノン嚢下空間内に移植できるように構成されている本体を形成するために、シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスを押出成形するステップと、(b) 本体の外面にパリレンコーティングを堆積するステップと、(c) パリレンコーティングに少なくとも1つの細孔をエッチングするステップとを含み、細孔が、パリレンコーティングを通して本体の外面に延在する方法を提供する。いくつかの態様では、マトリックスが、涙点プラグまたは円蓋デバイスを形成するために押出成形される。

【0031】

一実施形態では、本発明は、薬物送達デバイスを製造する方法であって、(a) シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスを押出成形して、(i) 第1の端部と第2の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、(ii) シャフト部分の第1の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、(iii) シャフト部分の第2の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する本体を備える薬物送達デバイスを形成するステップと、(b) 本体の表面上にパリレンコーティングを堆積するステップと、(c) 本体のヘッド部分の表面上のパリレンコーティングに少なくとも1つの細孔をエッチングするステップであって、少なくとも1つの細孔が、パリレンコーティングの外表面から本体のヘッド部分の表面に延在するステップとを含む方法を提供する。

【0032】

本発明の特定の態様では、パリレンコーティングは、蒸着を使用して堆積される。特定の実施形態では、細孔は、酸素プラズマエッチングまたは集束イオンビームエッチング (focused ion beam etching) を使用してエッチングされる。特定の実施形態では、パリレンコーティングは、約0.5ナノメートル (nm) ～約100マイクロメートル (μm) の間、約100nm～約50μmの間、または約1μm～約10μmの間の厚さで堆積される。1つまたは複数の細孔が、例えば酸素プラズマエッチングまたは集束イオンビームエッチングを使用して、パリレンコーティングにエッチングされることがある。本発明の特定の態様では、細孔の開口が、実質的に円形である。パリレンにエッチングされる細孔の数および細孔のサイズは、プロスタグランジンに関する所望の放出速度を実現するために調節されることがある。特定の態様では、細孔は、デバイスが移植された後に眼に隣接するデバイス表面にのみエッチングされる。特定の実施形態では、細孔は、コーティングの外表面で測定されたときに、約1μm～約100μmの間、約1μm～約50μmの間、または約5μm～約50μmの間の直径を有する。いくつかの実施形態では、1個～約100,000個、1個～約10,000個、1個～約1,000個、1個～約100個、1個～約50個、1個～約10個、1個～約8個、1個～約5個、約5個～約100個、約5個～約10個、約10個～約100,000個、約10個～約10,000個、約10～約1,000個、または約10個～約100個がエッチングされる。

【0033】

一実施形態では、本発明は、被験体の眼疾患を治療する方法であって、(a) 眼への薬剤の持続放出用の移植可能な眼科デバイスを得るステップであって、デバイスが、(i)

治療剤とシリコーンとのマトリックスを備える本体と、(i i) 本体の外面上のパリレンコーティングと、(i i i) パリレンコーティングの外表面から本体の外表面に延在する1つまたは複数の細孔とを備えるステップと、(b) 被験体の涙点、涙小管、結膜下空間、または前側テノン嚢下空間内にデバイスを移植するステップとを含む方法を提供する。移植可能な眼科用デバイスは、例えば、涙点プラグ、涙小管挿入体、または円蓋デバイスであってよい。

【0034】

特定の実施形態では、本発明は、被験体の緑内障または高眼圧症を治療する方法であって、(a) (i) シリコーンとプロスタグランジンとのマトリックスから構成された本体であって、第1の端部と第2の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、シャフト部分の第1の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、シャフト部分の第2の端部に取り付けられた遠先端部分とを有する本体と、(i i) 本体の表面上のパリレンコーティングと、(i i i) パリレンコーティングにある少なくとも1つの細孔とを備え、少なくとも1つの細孔が、パリレンコーティングの外表面から本体のヘッド部分の表面に延在する、薬物送達デバイスを得るステップと、(b) 緑内障または高眼圧症を患う被験体の涙点内に薬物送達デバイスを移植するステップとを含む方法を提供する。

【0035】

いくつかの実施形態では、初めに薬物の生分解性マイクロスフェアが形成され、次いで、シリコーンに組み込まれて、マトリックスを形成する。マイクロスフェア、マイクロカプセル、およびナノスフェア（総称して「マイクロスフェア」）は、一般に、約50nm～1000マイクロメートルの範囲の直径を有する球状粒子として認められる。それらは、いくつかの既知の方法によってポリマー材料内に組み込まれた、またはポリマー材料によってカプセル化された医薬活性剤を有する、多孔性、中空、被覆、または非被覆形態を含むが、それらに限定されない様々な異なる形態でのリザーバデバイスである。そのような既知の方法としては、噴霧乾燥、回転ディスク (spinning disk)、および乳化方法が挙げられるが、これらに限定されない。マイクロスフェアは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸グリコール酸、ポリカプロラクトン、トリグリセリド、ポリエチレングリコール、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリエステル、セルロース誘導体 (cellulose)、およびそれらの組合せから選択される、しかしそれらに限定されない多数のポリマー材料から形成されることがある。マイクロスフェア内に組み込まれる、またはカプセル化される薬物の量は、一般に、約0.001%～約50%である。この実施形態では、事前形成されたマイクロスフェアが、薬物送達デバイス本体に組み込まれ、したがって本体が、シリコーンと薬物担持マイクロスフェアとのマトリックスを備える。薬物送達デバイス本体に組み込まれるマイクロスフェア含有量は、一般に1%～50%の間である。

【0036】

代案のみを表すこと、または各代案が相互に排他的であることを特に明示しない限り、特許請求の範囲における用語「または」の使用は、「および／または」を意味するものとして使用される。

【0037】

本出願を通じて、用語「約」は、値が、値を求めるために採用されるデバイスまたは方法に関する誤差の標準偏差を含むことを示すために使用される。

【0038】

長年にわたる特許法に従って、語「1つの」は、特許請求の範囲または明細書において語「備える」と関連付けて使用されるとき、特に明記されない限り、1つまたは複数を表す。

【0039】

(特許請求の範囲を含めた) 本文献において、用語「備える」(および「備える」の任

10

20

30

40

50

意の形態)、「有する」(および「有する」の任意の形態)、および「含む」(および「含む」の任意の形態)は、制約のない連結動詞である。

【0040】

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、この詳細な説明から、本発明の精神および範囲内での様々な変更および修正が当業者に明らかになるので、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の特定の実施形態を示すが、単に例示としてのみ与えられることを理解すべきである。

【0041】

以下の図面は、本明細書の一部をなし、以下に表される例示実施形態の詳細な説明と組み合わせて本発明のいくつかの態様をさらに例証するために含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】涙点プラグの前面図である。

【図2】涙点プラグの断面図である。

【図3】涙点プラグの上面図である。

【図4】小管延在部を有する涙点プラグの図である。

【図5】哺乳類の眼の涙管系の図である。

【図6】哺乳類の眼の涙管系内に位置決めされた本発明の医療デバイスの1つの図である。

。

【図7】小管延在部を有する涙点プラグの部分断面図である。

【図8】37℃でのPBS中のシリコンデバイスからのAL-6598放出に対する表面積の影響を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0043】

シリコンと治療化合物とのマトリックスが、薬物送達システムとして有用となりうる様々な形状のデバイスに成形されて硬化されることがある。そのようなデバイスは、被験体の体内の本質的に任意の位置に移植できるように構成されている形状に成形することができる。特定の実施形態では、シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスが、緑内障の治療のための眼薬送達用のデバイスに成形される。一実施形態では、デバイスは、押出成形によって成形され、その際、薬物/シリコン混合物が熱を伴ってダイを通して押し出され、硬化後の形状がダイの輪郭を取る。

【0044】

生体外および生体内での研究により、シリコンモノリシックデバイスからのプロスタグランジンの放出は、放出プロファイルへのわずかな薬物濃度寄与が存在するものの、環境にさらされるデバイスの表面積によって制御されることが実証された。また、生体内での研究により、シリコンモノリシックデバイスからのプロスタグランジンの放出は、生体外での結果から予測されるよりも数倍速いこと、およびそのようなデバイスの有効性の期間は、薬物放出速度の大幅な修正を実現することができない限り、臨床で実用するには短すぎることが実証された。移植可能な眼科デバイスとして実用的である薬物放出プロファイルを治療化合物/シリコンマトリックスに提供するために、本発明は、治療化合物とシリコンとのマトリックスを備える第1の部材と、第1の部材の外面上のパリレンコーティングと、パリレンコーティングの外面上から第1の部材の外面上に延在する1つまたは複数の細孔とを備えるデバイスを提供すること、細孔サイズおよび/または細孔の数を増大させることは、マトリックスの露出表面積を増加し、したがって治療化合物が放出される速度を高める。マトリックスは、任意選択で、マトリックスからの薬物放出速度の追加の制御を提供するために、該薬物を含む生分解性マイクロスフェアを含む。

【0045】

好ましくは、本発明のデバイスは、ゼロ次またはほぼゼロ次の薬物放出プロファイルを生み出す。ゼロ次反応では、反応の速度が一定である。限定反応物質が完全に消費されると、反応は突然止まる(微分速度法則(differential rate law))

10

20

30

40

50

： $r = k$ ；速度定数 k は、 $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ の単位を有する）。これは、1 次反応および 2 次反応とは区別される。1 次反応は、反応の速度が、ただ 1 つの反応物質の濃度に正比例し、その反応物質が反応中に消費されるにつれて濃度が低下し、それにより反応の速度が低下する反応である（微分速度法則： $r = k [A]$ ；速度定数 k は、 s^{-1} の単位を有する）。2 次反応は、反応の速度が、1 つの反応物質の濃度の平方に（または 2 つの 1 次反応物質の濃度に）正比例し、その反応物質の濃度が低下するにつれて急速に（線形よりも速く）低下する反応である（微分速度法則： $r = k [A]^2$ または $r = k [A] [B]$ ；速度定数 k は、 $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ の単位を有する）。ほぼゼロ次は、反応がより複雑な反応速度論に従って現れる初期の短期間が存在することがあり、しかし次いで、薬物放出の持続時間の大部分に関してゼロ次に戻る状況を表す。これは通常、薬物の初期バーストを伴うデバイスを用いた場合であり、すなわち、反応が、変化して現れる初期速度を有するが、その後、放出の大部分に関しては一定の速度を保つ。

【0046】

一実施形態では、本発明のデバイスおよびシステムは、眼の涙点および／または涙小管に挿入するためのプラグとして構成された移植可能な眼科デバイスを備える。図 5 は、哺乳類の眼 9 の涙管系を例示する。涙管系は、下側涙小管 13 につながる下側涙点 11 と、上側涙小管 12 につながる上側涙点 10 とを含む。小管 12 および 13 は、涙囊 14 と、鼻涙管 15 とにつながる。涙腺 16 は、涙管 17 を介して眼 9 につながる。一般に、涙は、涙腺 16 によって生成され、涙管 17 を通って眼 9 に提供され、眼 9 から、涙点 10 および小管 12 と、涙点 11 および小管 13 と、鼻涙管 15 とを通して排出される。

【0047】

涙点 10 および 11、および／または小管 12 および 13 に挿入するための様々なプラグが、当業者に知られている。涙点プラグは、例えば、米国特許第 3,949,750 号、第 5,283,063 号、第 4,915,684 号、第 4,959,048 号、第 5,723,005 号、第 6,149,684 号、第 6,290,684 号、第 5,417,651 号、第 5,423,777 号、第 5,741,292 号、第 6,027,470 号、第 5,830,171 号、第 6,016,806 号、第 6,041,785 号、第 6,234,175 号、第 6,306,114 号、および第 6,344,047 号に記載され、各特許文献は参考として援用される。

【0048】

本発明の薬物送達デバイスの 1 つが、図 1～3 に示される。薬物送達デバイスは、シリコーンとプロスタグランジンとのマトリックスを備える本体 1 であって、外面を有し、涙点アパーチャを通して挿入されて、涙点 10 または 11 あるいは涙小管 12 または 13 内に位置決めされるように構成されている本体 1 と、(b) 本体 1 の外面の一部分の上のパリレンコーティング 5 と、(c) パリレンコーティング 5 にある少なくとも 1 つの細孔 6 とを備え、細孔 6 は、パリレンコーティング 5 の外面から本体 1 の外面に延在する。

【0049】

一実施形態では、マトリックスが、シリコーンと薬物担持生分解性マイクロスフェアとを備える。

【0050】

涙点プラグは、典型的には、近位ヘッド部分 2 と、遠位先端部分 4 と、近位ヘッド部分 2 と遠位先端部分 4 とを接続するシャフト部分 3 とを有する本体 1 を含む。シャフト部分 3 は、近位ヘッド部分 2 と、遠位先端部分 4 の最も広い部分とに比べて断面サイズが小さいことが多い。涙点プラグは、通常、最初に遠位先端から涙点アパーチャ内に挿入され、遠位方向へ涙点 10 または 11 内に進められ、最終的に、近位ヘッド部分 2 が涙点開口に位置される。涙点プラグは、様々な断面サイズの解剖学的涙点および小管に対応する様々なサイズで利用可能にされることがある。近位ヘッド部分 2 は、通常は涙点アパーチャよりも大きく、したがって近位ヘッド部分 2 は、涙点開口を通過せず、眼 9 で露出されたままである。遠位先端部分 4 は、典型的には、涙点 10 または 11 を塞ぐような、かつ涙点プラグ 1 を定位置に固定するような断面サイズを有する。涙点プラグ 1 によって提供され

る閉塞は、涙点開口および対応する小管状管を通して眼 9 から涙の流れが排出するのを阻止する。涙点プラグ 1 は、涙点 10 または 11 を部分的に、または完全に閉塞することがある。涙点プラグは、典型的には、挿入ツール（例えば、カニューレ）を使用して眼に移植され、したがって、涙点プラグは、移植を容易にする、または案内するために挿入ツールを解放可能に係合するための軸方向通路 7 を有することがある。

【0051】

また、本発明の薬物送達デバイスは、小管内インプラントとして形成されることもある。眼で露出または突出しないように小管状管内に完全に配設される小管内インプラントが、例えば、米国特許第 4, 660, 546 号、第 5, 049, 142 号、および第 5, 053, 030 号、第 5, 163, 959 号、および第 5, 171, 270 号に記載されており、各特許文献は参考として援用される。

【0052】

また、本発明による涙点プラグまたは小管内インプラントは、小管延在部 8 を備えることもあり、小管延在部 8 は、小管 12 または 13 内に延在する。小管延在部の長さは、それが鼻涙管 15 内にも延在するようなものであってよい。小管延在部は、デバイス内のマトリックスの体積、およびそれにより治療化合物の量を増加する。また、小管延在部 8 は、移植されたデバイスの保定を向上させる働きもする。さらに、小管延在部を有するデバイスの増加されたサイズは、デバイスが涙点から外れた場合に患者が気付く可能性を高める。小管延在部を含む薬物送達デバイスの 1 つが、図 4 に示される。図 6 は、涙管系内に位置決めされた小管延在部を有する薬物送達を示す。いくつかの実施形態では、小管延在部は、図 7 での部分断面図で示されるように、一体型スタイラス 19 を備える。

【0053】

本発明の移植可能な眼科デバイスは、例えば、緑内障薬剤、高眼圧症薬剤、抗菌薬剤、抗炎症薬剤、またはドライアイ症候群薬剤を含めた眼薬剤の局所送達のために使用されることがある。一実施形態では、治療化合物は、プロスタグランジンである。プロスタグランジンは、天然または合成プロスタグランジンであってよい。プロスタグランジンは、アラキドン酸の代謝物誘導体である。体内でのアラキドン酸は、プロスタグランジン G_2 に変換され、これがその後、プロスタグランジン H_2 に変換される。他の天然に存在するプロスタグランジンは、プロスタグランジン H_2 の誘導体である。A、B、C、D、E、F、G、I、および J 系列 (series) のプロスタグランジンを含めて、いくつかの異なるタイプのプロスタグランジンが当技術分野で知られている (EP 0561073 A1)。プロスタグランジンの非限定的な例は、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、およびウノプロストンを含む。

【0054】

本発明のデバイスは、マトリックスの露出表面積を減少させるために非生分解性ポリマー 5 で被覆される。本発明のいくつかの実施形態では、コーティングは、パリレンである。パリレンは、可撓性であり、疎水性であり、プロスタグランジンに対して実質的に不透過性であり、化学物質に対する高い耐性を有し、蒸着によって高い適合性および一貫性で表面に塗布することができる。また、パリレンは、FDA クラス VI 要件にも適合し、ペースメーカーやシャントのようなインプラントを覆うために医療デバイス用途で使用されている。パリレンは、固有のポリマー類のメンバーに関する総称である。パリレン N と呼ばれるこの類の基本要素は、ポリパラキシリレンであり、これは、直鎖状の高い結晶性の材料である。この類の他の要素は、パリレン C、パリレン D、およびパリレン F を含む。

【0055】

シリコーンにパリレンコーティングを堆積するための方法が、当技術分野で知られている。例えば、パリレンコーティングは、真空蒸着チャンバ内にデバイスを配置し、チャンバ内に約 0.1 トールまで真空を引くことによって、本発明のシリコーンデバイスに蒸着されることがある。パリレンダイマー (ジパラキシリレン) が、約 150 °C で蒸発される。次いで、モノマー (パラキシリレン) の熱分解が、約 680 °C および 0.5 トールで行われる。次いで、モノマーが、ほぼ室温 (約 25 °C) で蒸着チャンバに入り、シリコーン

デバイス上に吸着されて重合する。得られるコーティングは、共形であり、全ての露出表面を一様に覆う。

【0056】

パリレンコーティングは、約0.5ナノメートルから数ミリメートルまでの小さい厚さを有する層として堆積されることがある。移植可能な眼科デバイスにコーティングが塗布されると、コーティングに1つまたは複数の細孔がエッチングされることがあり、治療化合物が通過して拡散することができる開口をコーティングに提供することによって、マトリックスからの治療化合物の放出を可能にする。別法として、細孔は、これらの細孔が望まれる位置でデバイスの表面をマスクすることによって、パリレン堆積プロセス中に形成されることがある。細孔サイズおよび／または細孔の数は、マトリックス中の特定の治療剤に関する所望の放出速度を実現するように調節されることがある。上述したように、シリコンマトリックスからの治療化合物の放出は、マトリックスの露出表面積によって制御された。したがって、細孔サイズおよび／または細孔の数を増加することが、マトリックスの露出表面積を増加し、したがって治療化合物がマトリックスから放出される速度を高める。さらに、細孔は、治療化合物が眼に一方向で放出されるようにデバイス上で位置決めされることがある。例えば、デバイスが涙点プラグである場合、1つまたは複数の細孔が、涙にさらされる涙点プラグのヘッド部分に位置される。

【0057】

細孔は、例えば集束イオンビーム(FIB)または酸素プラズマエッチングプロセスを使用して、デバイスのコーティングにエッチングされることがある(例えば、参照として組み込むMengおよびTai、2005年参照)。デバイスの実質的に平坦な表面に細孔をエッチングすることが、エッチングプロセスをより一貫性のあるものにするので好ましい。FIBは、エッチングされる材料の表面から原子をスパッタするために、ガリウムイオンの集束ビームを使用する。パリレンは導電性でないので、衝突するガリウムイオンが、時間と共にパリレン層を「充電(charge up)」する傾向があり、これは、場合によってはフライス加工を妨げることがある。この充電効果を克服するために、パリレン表面が、導電材料(例えば、金属または炭素)の薄層で被覆される、または導電材料への一過的な接点を設けられることがある。集束イオンビームは、ガウスプロファイルを有する。その結果、フライス加工された穴は、傾斜側部を有する(すなわち、穴は、深くに進むにつれて小さくなる)。シリコンダイ上に堆積された5 μ mのパリレン層を通したFIBエッチングの研究に基づいて、パリレン層を通して完全に延在する細孔を形成するためには、約5:1未満のアスペクト比(例えば、パリレンコーティングの外面で測定されるとき、厚さ5 μ mのパリレン層を通る直径1 μ mの細孔)が必要とされることが確認された。

【0058】

酸素プラズマエッチングは、酸素ラジカルが生成される酸素プラズマ環境内で行われるドライエッチングプロセスである。酸素プラズマエッチングのための典型的な条件は、約10~約500ミリトールの酸素圧力と、約100~約200ワットのRFパワーとを含む。デバイスのコーティングに細孔をエッチングするための別の方法は、走査電子顕微鏡プローブを用いるものである。

【0059】

以下の実施例が、本発明の好ましい実施形態を例証するために含まれる。以下の実施例に開示される技法は、本発明の実施の際に良好に機能することが本発明者によって発見された技法を表し、したがって、本発明の実施のための好ましい様式を構成するために考慮することができることを当業者は理解すべきである。しかし、当業者は、本発明の開示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態に多くの変更を施すことができ、それでも同じまたは同様の結果を得ることができることを理解すべきである。

【実施例】

【0060】

(実施例 1)

(シリコンマトリックスからのプロスタグランジンの放出が、環境に露出されるマトリックスの表面積によって制御される)

シリコンマトリックスからのプロスタグランジンの放出に対する表面積の影響を研究するために、3つの異なるサイズのシリコンダイからのプロスタグランジン放出が測定された。最大のシリコンダイは、10 mm×10 mm×1 mmの寸法であった。また、1/2サイズのデバイス(10 mm×5 mm×1 mm)および1/4サイズのデバイス(5 mm×5 mm×1 mm)も、この研究で使用された。各シリコンダイは、DPクラスプロスタグランジン類似体である10%AL-6598を含んでいた。シリコンダイは、37℃でリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に配置され、放出されたAL-6598の量が測定された。図8に示されるように、AL-6598の放出は、シリコンダイのサイズに依存し、より大きな表面積が、より迅速な薬物放出をもたらした。

10

【0061】

(実施例 2)

(パリレンコーティングおよびエッチング)

2つのシリコンダイ(10 mm×10 mm×1 mm)が、蒸着プロセスを使用して5 μmのパリレンで被覆された。シリコンダイを被覆するために、ダイが、真空蒸着チャンバ内に配置され、チャンバ内に約0.1 トールまで真空が引かれた。パリレンダイマー(ダイパラキシリレン)が、約150℃で蒸発された。次いで、モノマー(パラキシリレン)の熱分解が、約680℃および0.5 トールで行われた。次いで、モノマーが、ほぼ室温(約25℃)で蒸着チャンバに入り、シリコンダイ上に吸着されて重合された。

20

【0062】

次いで、パリレンで被覆されたシリコンダイが、FIBを使用してフライス加工された。シリコンダイの一方に、1 μmおよび1.5 μmの細孔が、厚さ5 μmのパリレン層を通してフライス加工された。各細孔は、30秒以内でフライス加工された。FIBエッチングプロセス中の衝突するガリウムイオンによるパリレン層の「充電」を防止するために、1000オングストロームの金属がパリレンの表面上に堆積された。集束イオンビームは、ガウスプロファイルを有する。その結果、細孔は、傾斜側壁を有する。パリレンを通してエッチングすることができる最小フィーチャサイズを求めるために、0.5 μm、1 μm、1.5 μm、3 μm、および5 μmの直径を有する複数の細孔が、他方のシリコンダイの5 μmパリレン層にフライス加工された。0.5 μmの細孔は、傾斜側壁により、パリレン層を通して完全には延在せず、一方、1 μm以上の細孔は、パリレン層を通して完全に延在した。この研究から、FIBプロセスを使用して、5:1未満のアスペクト比を有する細孔を、パリレン層を通してフライス加工することができることが分かる。

30

【0063】

(実施例 3)

(マイクロスフェアを含む涙点プラグ)

トラボプロストが、100 nm~1 μmの平均サイズを有するポリ乳酸マイクロスフェアとして準備される。マイクロスフェアは、重量で10%のトラボプロストを含む。10 gの薬物担持マイクロスフェアが、第1のSemcoプレス管(press tube)内で45 gのシリコンパートAに追加され、Flack Tek混合機で、30秒にわたって1500 RPMで混合される。45 gのシリコンパートBが、第2のSemcoプレス管に追加される。両方のプレス管が、事前測定されたシリコンプレスの注入アセンブリに配置され、鋼鑄型に注入されて、所望の涙点プラグ形状および寸法を有するシリコンダイを形成する。硬化後、シリコンデバイスは、パリレンで被覆され、実施例2に記載した手順に従ってエッチングされる。

40

【0064】

本願に開示されて特許請求される組成および方法は全て、本発明の開示に照らして、過度の実験を伴わずに作成および実行することができる。本発明のデバイスおよび方法を特

50

定の実施形態に関して説明してきたが、本発明の概念、精神、および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載したデバイスおよび方法ならびに方法のステップまたはステップの順序に変更を加えることもできることが当業者には明らかであろう。より具体的には、化学的にも生理学的にも関係のあるいくつかの作用剤が、本明細書で説明される作用剤の代わりとされることもあり、それでも同じまたは同様の結果が実現されることが明らかである。当業者に明らかな全てのそのような同様の代替形態および修正形態は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神、範囲、および概念に含まれるものと考えられる。添付の特許請求の範囲は、それぞれ（1つまたは複数の）語句「ための手段」および／または「ためのステップ」を使用して所与の請求項において限定が明示されていない限り、機能手段（means-plus-function）の限定を含むものと解釈されるべきでない。

10

【0065】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に示される手順または他の詳細を補足する例示的な手順または他の詳細を提供する程度まで、参考として本明細書に具体的に援用される。

【0066】

【化 1】

U.S. Patent 3,949,750	
U.S. Patent 3,949,750	
U.S. Patent 4,660,546	
U.S. Patent 4,690,931	
U.S. Patent 4,915,684	
U.S. Patent 4,959,048	10
U.S. Patent 5,049,142;	
U.S. Patent 5,053,030	
U.S. Patent 5,053,030	
U.S. Patent 5,151,444	
U.S. Patent 5,163,959	
U.S. Patent 5,171,270	
U.S. Patent 5,283,063	20
U.S. Patent 5,296,504	
U.S. Patent 5,352,708	
U.S. Patent 5,417,651	
U.S. Patent 5,422,368	
U.S. Patent 5,423,777	
U.S. Patent 5,469,867	
U.S. Patent 5,723,005	
U.S. Patent 5,741,292	30
U.S. Patent 5,830,171	
U.S. Patent 5,889,052	
U.S. Patent 6,016,806	
U.S. Patent 6,027,470	
U.S. Patent 6,041,785	
U.S. Patent 6,149,684	
U.S. Patent 6,196,993	40

【 0 0 6 7 】

【化 2 】

U.S. Patent 6,234,175

U.S. Patent 6,290,684

U.S. Patent 6,306,114

U.S. Patent 6,344,047

U.S. Patent 60/203,350

U.S. Patent Publn. 2003/0143280

10

U.S. Patent Publn. 2004/0013704

U.S. Patent Publn. 2005/0232972

U.S. Patent Publn. 2006/0020248

PCT Appln. WO 2004/066980

PCT Appln. WO 2006/031658

PCT Appln. WO 94/13275

PCT Appln. WO 99/37260

20

EP 0 561 073 A1

Meng and Tai, "Parylene Etching Techniques for Microfluidics and BioMEMS,"

Micro Electro Mechanical Systems, 30:568-571, 2005

【図 1】

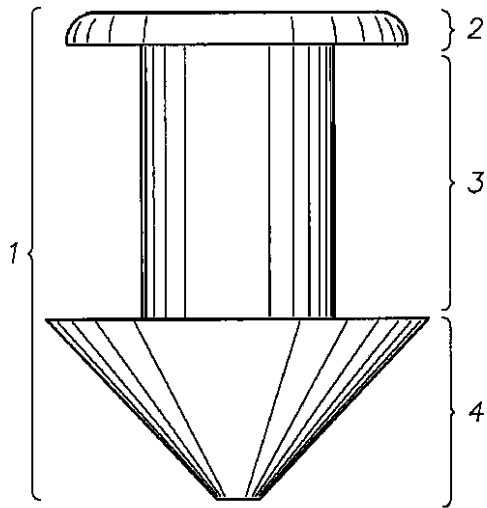


Fig. 1

【図 2】

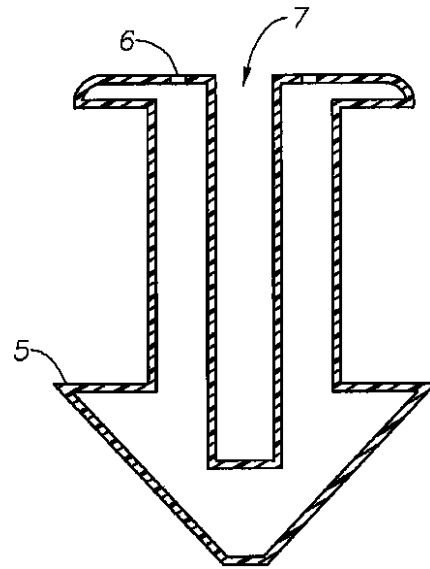


Fig. 2

【図 3 A】

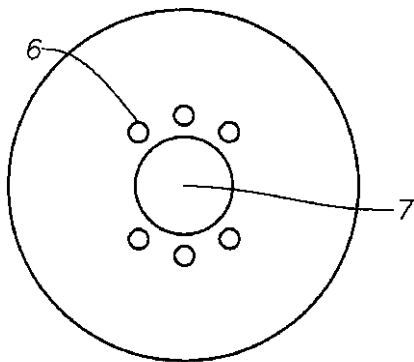


Fig. 3A

【図 3 B】

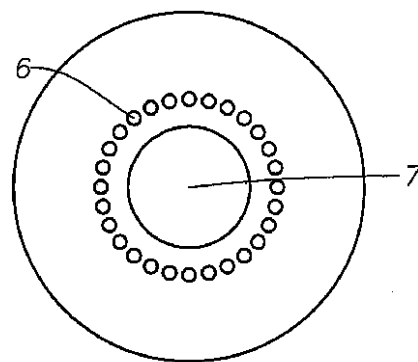


Fig. 3B

【図 4】

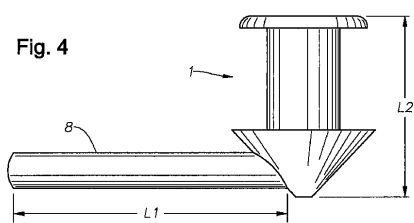


Fig. 4

【図 5】

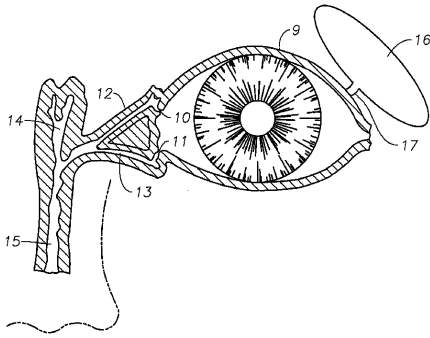


Fig. 5

【図 6】

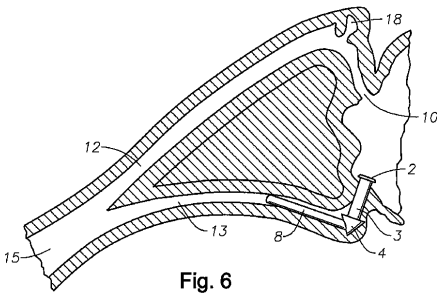
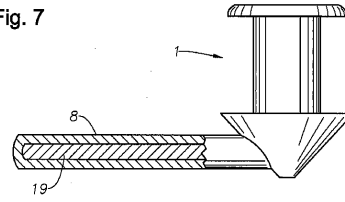


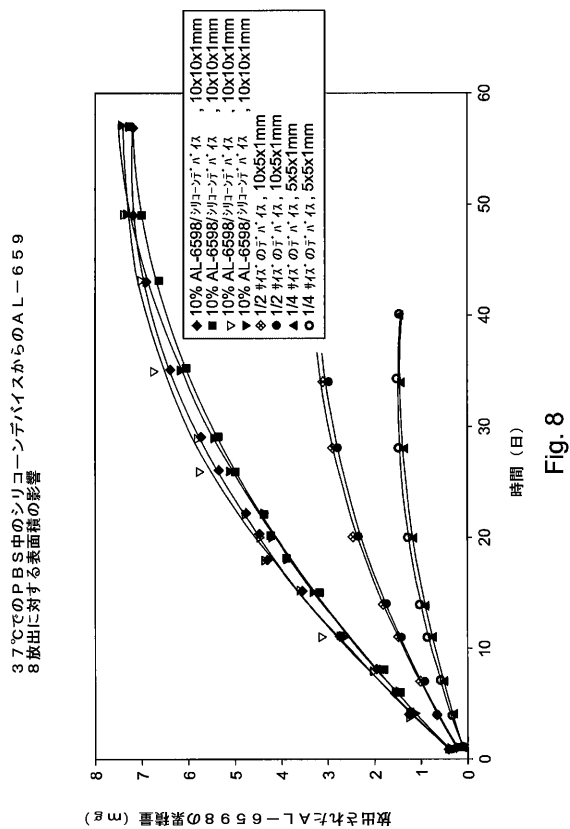
Fig. 6

【図 7】

Fig. 7



【図 8】



【手続補正書】

【提出日】平成21年9月30日(2009.9.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

いくつかの実施形態では、初めに薬物の生分解性マイクロスフェアが形成され、次いで、シリコーンに組み込まれて、マトリックスを形成する。マイクロスフェア、マイクロカプセル、およびナノスフェア（総称して「マイクロスフェア」）は、一般に、約50nm～1000マイクロメートルの範囲の直径を有する球状粒子として認められる。それらは、いくつかの既知の方法によってポリマー材料内に組み込まれた、またはポリマー材料によってカプセル化された医薬活性剤を有する、多孔性、中空、被覆、または非被覆形態を含むが、それらに限定されない様々な異なる形態でのリザーバデバイスである。そのような既知の方法としては、噴霧乾燥、回転ディスク（spinning disk）、および乳化方法が挙げられるが、これらに限定されない。マイクロスフェアは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸グリコール酸、ポリカプロラクトン、トリグリセリド、ポリエチレングリコール、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリエステル、セルロース誘導体（cellulose）、およびそれらの組合せから選択される、しかしそれらに限定されない多数のポリマー材料から形成されることがある。マイクロスフェア内に組み込まれる、またはカプセル化される薬物の量は、一般に、約0.001%～約50%である。この実施形態では、事前形成されたマイクロスフェアが、薬物送達デバイス本体に組み込まれ、したがって本体が、シリコーンと薬物担持マイクロスフェアとのマトリックスを備える。薬物送達デバイス本体に組み込まれるマイクロスフェア含有量は、一般に1%～50%の間である。

したがって、本発明は、以下の項目を提供する：

（項目1）

（a）シリコーンと眼科薬物とのマトリックスを備える本体であって、外面を有し、涙点アパーチャを通して挿入されて、涙点または涙小管内に位置決めされるように構成されている本体と、

（b）この本体のこの外面の一部分の上のパリレンコーティングと、

（c）このパリレンコーティングにある少なくとも1つの細孔とを備える、薬物送達デバイスであって、

この少なくとも1つの細孔が、このパリレンコーティングの外面からこの本体のヘッド部分の表面に延在する

薬物送達デバイス。

（項目2）

上記本体が、

（a）第1の端部と第2の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入し、涙点または涙小管内に位置決めするように構成されている、シャフト部分と、

（b）このシャフト部分のこの第1の端部に取り付けられたヘッド部分であって、この涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

（c）このシャフト部分のこの第2の端部に取り付けられた遠位先端部分とを備える、項目1に記載の薬物送達デバイス。

（項目3）

上記眼科薬物が、プロスタグランジン、トリアムシノロン、イコムクレト、またはリメキシロンである、項目1に記載の薬物送達デバイス。

（項目4）

上記眼科薬物が、プロスタグランジンである、項目 3 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 5)

上記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、項目 4 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 6)

上記マトリックス中の上記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 1 %～約 10 %の間である、項目 1 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 7)

上記マトリックス中の上記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 3 %～約 7 %の間である、項目 1 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 8)

上記パリレンコーティングが、約 1 μm ～約 20 μm の間の厚さである、項目 1 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 9)

上記パリレンコーティングが、約 5 μm ～約 15 μm の間の厚さである、項目 1 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 10)

上記本体が、さらに、この本体の上記遠位先端部分に取り付けられた小管延在部を備え、この小管延在部が、上記涙点アパーチャおよび上記涙点を通して挿入して上記涙小管内に位置決めするように構成されている、項目 2 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 11)

上記小管延在部が長さ L 1 を有し、上記本体が長さ L 2 を有し、この長さ L 1 とこの長さ L 2 との比が、約 2 : 1～約 10 : 1の間である、項目 10 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 12)

上記小管延在部が、上記涙小管と鼻涙管との両方の中に位置決めするように構成されている、項目 10 に記載の薬物送達デバイス。

(項目 13)

薬物送達デバイスを製造する方法であって、

(a) シリコンと眼科薬物とのマトリックスを押出成形して、

(i) 第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、

(i i) 主要部分のこの第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、この涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

(i i i) このシャフト部分のこの第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する本体を備える薬物送達デバイスを形成するステップと、

(b) この本体のこの表面上にパリレンコーティングを堆積するステップと、

(c) この本体のこのヘッド部分の表面上のこのパリレンコーティングに少なくとも 1 つの細孔をエッチングするステップであって、この少なくとも 1 つの細孔が、このパリレンコーティングの外面からこの本体のこのヘッド部分のこの表面に延在するステップとを含む方法。

(項目 14)

上記パリレンコーティングを堆積する上記ステップが、蒸着を含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

上記少なくとも 1 つの細孔が、酸素プラズマエッチングを使用してエッチングされる、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

上記パリレンコーティングが、約 1 μm ～約 20 μm の厚さで堆積される、項目 13 に記載の方法。

(項目 1 7)

上記パリレンコーティングが、約 5 μm ～約 15 μm の厚さで堆積される、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 8)

上記少なくとも 1 つの細孔が、約 1 μm ～約 50 μm の直径を有する、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 9)

1～約 1000 個の細孔がエッチングされる、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 2 0)

被験体の緑内障または高眼圧症を治療する方法であって、

(a) (i) シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスから構成された本体であって、この本体は、第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、主要部分のこの第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、このシャフト部分のこの第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する、本体と、

(i i) この本体のこの表面上のパリレンコーティングと、

(i i i) このパリレンコーティングにある少なくとも 1 つの細孔とを備え、この少なくとも 1 つの細孔が、このパリレンコーティングの外面からこの本体のこのヘッド部分の表面に延在する、細孔と

を備える薬物送達デバイスを得るステップと、

(b) 緑内障または高眼圧症を患う被験体のこの涙点内にこの薬物送達デバイスを移植するステップと

を含む方法。

(項目 2 1)

上記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

上記マトリックス中の上記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 1 %～約 10 %の間である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

上記マトリックス中の上記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 3 %～約 7 %の間である、項目 2 0 に記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

(a) シリコンと眼科薬物とのマトリックスを備える本体であって、外面を有し、涙点アパーチャを通して挿入されて、涙点または涙小管内に位置決めされるように構成されている本体と、

(b) 該本体の該外面の一部分の上のパリレンコーティングと、

(c) 該パリレンコーティングにある少なくとも 1 つの細孔とを備える、薬物送達デバイスであって、

該少なくとも 1 つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体のヘッド部分の表面に延在する薬物送達デバイス。

【請求項 2】

前記本体が、

(a) 第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入し、涙点または涙小管内に位置決めするように構成されている、シャフト部分と、

(b) 該シャフト部分の該第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、該涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

(c) 該シャフト部分の該第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを備える、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 3】

前記眼科薬物が、プロスタグランジン、トリアムシロン、イコムクレト、またはリメキシロンである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4】

前記眼科薬物が、プロスタグランジンである、請求項 3 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5】

前記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、請求項 4 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 1 %～約 10 %の間である、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 7】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約 3 %～約 7 %の間である、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 8】

前記バリレンコーティングが、約 1 μm ～約 20 μm の間の厚さである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 9】

前記バリレンコーティングが、約 5 μm ～約 15 μm の間の厚さである、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 10】

前記本体が、さらに、該本体の前記遠位先端部分に取り付けられた小管延在部を備え、該小管延在部が、前記涙点アパーチャおよび前記涙点を通して挿入して前記涙小管内に位置決めするように構成されている、請求項 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 11】

前記小管延在部が長さ L1 を有し、前記本体が長さ L2 を有し、該長さ L1 と該長さ L2 との比が、約 2 : 1～約 10 : 1 の間である、請求項 10 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 12】

前記小管延在部が、前記涙小管と鼻涙管との両方の中に位置決めするように構成されている、請求項 10 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 13】

薬物送達デバイスを製造する方法であって、

(a) シリコンと眼科薬物とのマトリックスを押出成形して、

(i) 第 1 の端部と第 2 の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、

(i i) 主要部分の該第 1 の端部に取り付けられたヘッド部分であって、該涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、

(i i i) 該シャフト部分の該第 2 の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する本体を備える薬物送達デバイスを形成するステップと、

(b) 該本体の該表面上にバリレンコーティングを堆積するステップと、

(c) 該本体の該ヘッド部分の表面上の該パリレンコーティングに少なくとも1つの細孔をエッチングするステップであって、該少なくとも1つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体の該ヘッド部分の該表面に延在するステップとを含む方法。

【請求項14】

前記パリレンコーティングを堆積する前記ステップが、蒸着を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記少なくとも1つの細孔が、酸素プラズマエッチングを使用してエッチングされる、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記パリレンコーティングが、約1 μm ～約20 μm の厚さで堆積される、請求項13に記載の方法。

【請求項17】

前記パリレンコーティングが、約5 μm ～約15 μm の厚さで堆積される、請求項13に記載の方法。

【請求項18】

前記少なくとも1つの細孔が、約1 μm ～約50 μm の直径を有する、請求項13に記載の方法。

【請求項19】

1～約1000個の細孔がエッチングされる、請求項13に記載の方法。

【請求項20】

被験体の緑内障または高眼圧症を治療するための薬物送達デバイスであって、該薬物送達デバイスは、

(i) シリコンとプロスタグランジンとのマトリックスから構成された本体であって、該本体は、第1の端部と第2の端部とを有するシャフト部分であって、涙点アパーチャを通して挿入して涙点または涙小管内に位置決めするように構成されているシャフト部分と、主要部分の該第1の端部に取り付けられたヘッド部分であって、涙点の外部に静止するように構成されているヘッド部分と、該シャフト部分の該第2の端部に取り付けられた遠位先端部分とを有する、本体と、

(i i) 該本体の該表面上のパリレンコーティングと、

(i i i) 該パリレンコーティングにある少なくとも1つの細孔とを備え、該少なくとも1つの細孔が、該パリレンコーティングの外面から該本体の該ヘッド部分の表面に延在する、細孔と

を備え、該薬物送達デバイスは、緑内障または高眼圧症を患う被験体の該涙点内に移植されるように構成される、薬物送達デバイス。

【請求項21】

前記プロスタグランジンが、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、またはウノプロストンである、請求項20に記載のデバイス。

【請求項22】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約1%～約10%の間である、請求項20に記載のデバイス。

【請求項23】

前記マトリックス中の前記プロスタグランジンの濃度が、重量で約3%～約7%の間である、請求項20に記載のデバイス。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/052439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/031658 A (ALLERGAN INC [US]; CHANG CHIN-MING [US]; SCHIFFMAN RHETT [US]; CHANG J) 23 March 2006 (2006-03-23) page 1, lines 10,11 page 2, line 35 - page 3, line 20 page 5, lines 32-38 page 6, lines 3-12 page 12, lines 37,38 figure 3 examples 1,4,61-90	1-23
Y	US 6 196 993 B1 (COHAN BRUCE E [US] ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) column 1, lines 10-14 column 2, lines 23-45 column 4, lines 24-48 column 5, lines 15-20 column 5, lines 40-46 figures 3,5,7	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2009

Date of mailing of the international search report

12/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schwald, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/052439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006031658 A	23-03-2006	US 2008038317 A1	14-02-2008
US 6196993 B1	06-03-2001	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 スミス, ラリー ザ セカンド
アメリカ合衆国 テキサス 76043, グレン ローズ, カウンティ ロード 302 ボックス 2119

(72)発明者 ティアン, ユーキン
アメリカ合衆国 テキサス 76034, コリービル, ポプラー コート 5605

(72)発明者 マーシュ, デービッド アレン
アメリカ合衆国 テキサス 76179, フォート ワース, スカイレーク ドライブ 7856

(72)発明者 ウェイナー, アラン エル.
アメリカ合衆国 テキサス 76001, アーリントン, リバーブルック コート 7211

(72)発明者 バクシ, シバリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02130, ボストン, エス. ハンティントン アベニュー 70, アpartment 22