

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6385423号  
(P6385423)

(45) 発行日 平成30年9月5日(2018.9.5)

(24) 登録日 平成30年8月17日(2018.8.17)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 F 9/007 (2006.01) A 6 1 F 9/007 1 7 0

請求項の数 19 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2016-505571 (P2016-505571)	(73) 特許権者	511185494
(86) (22) 出願日	平成26年3月27日(2014.3.27)		フォーサイト・ビジョン フォー・インコ
(65) 公表番号	特表2016-514549 (P2016-514549A)		ーポレーテッド
(43) 公表日	平成28年5月23日(2016.5.23)		アメリカ合衆国・94025・カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/032056		ニア州・メンロ パーク・ジェファーソン
(87) 国際公開番号	W02014/160884		ドライブ・191
(87) 国際公開日	平成26年10月2日(2014.10.2)	(74) 代理人	100064621
審査請求日	平成29年3月27日(2017.3.27)		弁理士 山川 政樹
(31) 優先権主張番号	61/806,267	(74) 代理人	100098394
(32) 優先日	平成25年3月28日(2013.3.28)		弁理士 山川 茂樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	エリクソン, サイン
			アメリカ合衆国・94025・カリフォル
			ニア州・メンロ パーク・ジェファーソン
			ドライブ・191

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療物質送達用の眼移植片

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者を治療するための移植可能な治療デバイスであって、  
 眼の強膜を貫通することにより前記眼の後区内に移植され、近位端部領域を有する中空  
 再充填可能筐体（130）、

前記近位端部領域から外側に突出し、接近部分開口部（180）を含み、狭窄部分と、  
 前記狭窄部分から近位に伸長するフランジ部分と、をさらに備える、近位保持構造（12  
 0）、

前記接近部分開口部内に少なくとも部分的に位置決めされており、繰り返して貫通され  
 るように構成されている貫通可能障壁（140）、

前記筐体（130）の領域内に、前記接近部分開口部から離れて位置決めされている剛  
 性多孔性構造（150）、

軸に沿って前記貫通可能障壁（140）と前記多孔性構造（150）との間に伸長し、  
 治療量の治療剤を長期にわたって前記眼に送達するような大きさの容積を含み、前記接近  
 部分開口部と通じている貯蔵チャンバー（160）、  
 を含み、

前記貫通可能障壁（140）は、

前記フランジ部分に少なくとも部分内に存在し係合するような大きさの上部領域と、

前記近位保持構造（120）の前記狭窄部分の内側表面内に存在し係合するような大  
 きさの中央領域と、および

10

20

貯蔵チャンバー（１６０）の遠位端部領域付近に存在し係合するような大きさの遠位領域と、を有し、前記遠位領域は前記中央領域より大きい直径を有し、

前記貫通可能障壁（１４０）は弾性材料でプレモールドされ、前記貫通可能障壁（１４０）の少なくとも１部は第１の直径を有し、前記貫通可能障壁（１４０）が位置決めされた筐体（１３０）の接近部分開口部（１８０）は第２の直径を有し、前記第１の直径は前記第２の直径より大きい、  
ことを特徴とするデバイス。

【請求項２】

前記筐体（１３０）の前記接近部分開口部（１８０）が前記貫通可能障壁（１４０）の材料より固い材料で形成されるよう、前記貫通可能障壁（１４０）の半径方向の圧縮が提供された、ことを特徴とする請求項１に記載のデバイス。

10

【請求項３】

前記半径方向の圧縮は、前記貫通可能障壁（１４０）からの針の貫通後および除去による再密封を容易にし、前記半径方向の圧縮は、前記筐体（１３０）の前記接近部分開口部（１８０）における前記貫通可能障壁（１４０）を、無接着剤様式で位置決めする、  
ことを特徴とする請求項２に記載のデバイス。

【請求項４】

前記接近部分開口部（１８０）内に位置決めされ、前記貫通可能障壁（１４０）の少なくとも部分と接触するアンカー（２５０）を更に含む、ことを特徴とする請求項１～３に記載のデバイス。

20

【請求項５】

前記アンカー（２５０）の少なくとも部分と接触する前記貫通可能障壁（１４０）は、前記アンカー（２５０）に半径方向圧縮を加えることを特徴とする、請求項４に記載のデバイス。

【請求項６】

前記半径方向の圧縮は、前記貫通可能障壁（１４０）からの針の除去による再密封を容易にする、ことを特徴とする請求項５に記載のデバイス。

【請求項７】

前記アンカー（２５０）は円形であり、前記貫通可能障壁（１４０）の少なくとも部分を取り囲む、ことを特徴とする請求項４～６のいずれかに記載のデバイス。

30

【請求項８】

前記貫通可能障壁（１４０）は、前記貫通可能障壁（１４０）の外側表面とそれに対して当接及び密閉する接近部分開口部（１８０）の対応する表面との間の係合特徴に依存することによって前記デバイスに接続する、ことを特徴とする請求項４～７のいずれかに記載のデバイス。

【請求項９】

前記アンカー（２５０）の外側表面は筐体（１３０）の近位端部にてアンダーカット特徴に係合する、ことを特徴とする請求項４～８のいずれかに記載のデバイス。

【請求項１０】

前記貫通可能障壁（１４０）は、前記アンカー（２５０）に接合され、単一の隔壁構造を生成する、ことを特徴とする請求項４～９のいずれかに記載のデバイス。

40

【請求項１１】

前記弾性材料は、液体射出成形シリコンエラストマーを含む、ことを特徴とする請求項４～１０のいずれかに記載のデバイス。

【請求項１２】

遠位領域は、１つ又は複数のタブ、フレアスカート、フランジ、リブ、又は、前記中央および／又は上部領域と比較して拡大された直径の他の特徴を有する、ことを特徴とする請求項１１に記載のデバイス。

【請求項１３】

前記上部領域の外径は、前記貫通可能障壁（１４０）の中央領域の外径よりも大きくな

50

るように、前記貫通可能障壁（１４０）の上部領域は、傾斜している、ことを特徴とする請求項１１または１２に記載のデバイス。

【請求項１４】

前記アンカー（２５０）の内部表面は前記アンカー（２５０）が取り囲む、前記傾斜した貫通可能障壁（１４０）に一致するよう傾斜している、ことを特徴とする請求項１３に記載のデバイス。

【請求項１５】

前記貯蔵チャンバー（１６０）の近位端部領域内に位置決めされ、前記貫通可能障壁（１４０）に接続されている密閉要素を更に含む、ことを特徴とする請求項１～１４のいずれかに記載のデバイス。

10

【請求項１６】

治療デバイスの眼への移植により、前記フランジ部分は強膜にそって伸長し、前記狭窄部分は強膜を超えて伸長し、そして前記貯蔵チャンバーは眼の硝子体液に位置する、ことを特徴とする請求項１に記載のデバイス。

【請求項１７】

前記狭窄部分は、３．２ｍｍの長さを有する強膜切開部を密封するサイズの外径を有する、ことを特徴とする請求項１６に記載のデバイス。

【請求項１８】

前記狭窄部分は、レンズ状、両凸レンズ形状、長円形、卵形、又は楕円形からなるグループから選択された横断面の形状を有する、ことを特徴とする請求項１６に記載のデバイス。

20

【請求項１９】

前記狭窄部分は、第１の軸に沿った第１の曲線、及び第１の曲線とは異なる第２の軸に沿った第２の曲線を含む横断面の形状を有する、ことを特徴とする請求項１６に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０１３年３月２８日に出願された「Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances」と題する米国特許仮出願第６１／８０６，２６７号の優先権の利益を主張するものである。

30

【背景技術】

【０００２】

視覚に影響を及ぼす疾患は、様々な治療剤で治療することができるが、薬物の眼送達には、依然として難しさがある。治療剤の眼注射は、苦痛であり、感染症、出血、及び網膜剥離のリスクがある程度伴う場合がある。頻度にもよるが、眼内注射は、患者及び医師の両方にとって手間のかかるものであり得る。その結果、少なくとも幾つの場合では、薬物投与は、所定の回数を下回り、最適な治療効果が得られない場合がある。更に、ボラス眼内注入は、理想的な薬物動態及び薬力学を提供しない場合がある。患者の硝子体液への薬物ボラス注入は、所望の治療量よりも数倍高いピーク薬物濃度をもたらし、その後、患者に次の注入を行うことができるようになる前に、治療有効量を遥かに下回る薬物濃度に低下する場合がある。

40

【発明の概要】

【０００３】

１つの態様では、患者を治療するための移植可能な治療デバイスが開示される。デバイスは、眼の強膜を貫通することにより眼後区内に移植される中空再充填可能筐体を含む。筐体は、近位端部領域を有する。近位保持構造は、近位端部領域から外側に突出し、接近部分開口部を有する。貫通可能障壁は、接近部分開口部内の少なくとも一部に配置されており、繰り返し貫通されるように構成されている。剛性多孔性構造は、筐体の領域内に、

50

接近部分開口部から離れて位置決めされている。貯蔵チャンバーは、軸に沿って貫通可能障壁と多孔性構造との間に伸長する。貯蔵チャンバーは、治療量の治療剤を長期にわたって眼に送達するような大きさの容積を含む。接近部分開口部は、貯蔵チャンバーに通じている。カバーは、近位保持構造の少なくとも上部表面に接続されている。

【0004】

幾つかの変法では、下記の1つ又は複数は、上記の方法、装置、デバイス、及びシステムの任意の実現可能な組み合わせに随意に含まれていてもよい。

【0005】

接近部分開口部は、カバーによりオーバーモールドされていてもよい。カバーは、近位保持構造を封入及び接合することができ、貫通可能障壁の上部表面は、接近部分開口部に位置決めすることができる。カバーは、近位保持構造の少なくとも上部表面を封入及び接合することができる。カバーは、近位保持構造の下部表面を封入及び接合することができる。カバーは、貯蔵チャンバー容積の密閉を維持することができる。カバー及び近位保持構造は、同じ形状特徴を有していてもよい。貯蔵チャンバーを充填している間、カバー及び貫通可能障壁を貫通させることができる。カバー及び貫通可能障壁は、貯蔵チャンバーの貫通後、再密閉されるように構成することができる。近位保持構造は、1つ又は複数の貫通穴を含んでいてもよい。貫通可能障壁は、プレモールドされていてもよく、カバーは、オーバーモールドされてもよい。貫通可能障壁は、柔軟で高強度の材料であってもよく、カバーは、高デュロメータ材料であってもよい。カバーは、半透明材料であってもよい。デバイスは、接近部分開口部内に位置決めされている、貫通可能障壁の少なくとも部分と接触しているアンカーを更に含んでいてもよい。貫通可能障壁は、フレア状であり、貯蔵チャンバーの近位端部領域内に位置決めされている遠位領域を更に含んでいてもよい。

【0006】

相互関連する態様では、眼の強膜を貫通することにより眼後区内に移植される中空再充填可能筐体を有する、患者を治療するための移植可能な治療デバイスが開示される。筐体は、近位端部領域を有する。近位保持構造は、近位端部領域から外側に突出し、接近部分開口部を含む。貫通可能障壁は、接近部分開口部内に少なくとも部分的に位置決めされている。貫通可能障壁は、繰り返して貫通されるように構成されている。剛性多孔性組織は、筐体の領域内に、接近部分開口部から離れて位置決めされている。貯蔵チャンバーは、軸に沿って、貫通可能障壁と多孔性構造との間に伸長する。貯蔵チャンバーは、治療量の治療剤を長期にわたって眼に送達するような大きさの容積を有する。接近部分開口部は、貯蔵チャンバーに通じている。アンカーは、接近部分開口部内に位置決めされ、貫通可能障壁の少なくとも部分と接触している。

【0007】

幾つかの変法では、下記の1つ又は複数は、上記の方法、装置、デバイス、及びシステムの任意の実現可能な組み合わせに随意に含まれていてもよい。

【0008】

貫通可能障壁は、柔軟で高強度の材料でプレモールドすることができる。アンカーは、変形に対して耐性のある高デュロメータ材料で形成することができる。貫通可能障壁は、アンカーと接合し、単一隔壁構造を生成することができる。アンカーは、筐体の近位端部のアンダーカット特徴と係合することができる。貫通可能障壁は、アンカーに対して放射状の圧縮を加えることができる。デバイスは、近位保持構造の上部表面を覆うカバーを更に含んでいてもよい。デバイスは、貯蔵チャンバーの近位端部領域内に位置決めされ、貫通可能障壁に接続されている密閉要素を更に含んでいてもよい。

【0009】

デバイス、システム、及び方法は、添付の図面及び下記の記載により詳しく示されている。他の特徴及び利点は、下記の記載及び添付の図面から明白になるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0010】

10

20

30

40

50

これらの及び他の態様は、これから、以下の図面を参照して詳細に説明されるだろう。概して言えば、図は、絶対的な又は相対的な縮尺で描かれておらず、例示であることが意図されている。また、特徴及び要素の相対的な位置関係は、図をわかりやすくするために改変されている場合がある。

【図 1】ヒト眼の一部分の断面模式図である。

【図 2】治療デバイスの実施形態がそこに移植されているヒト眼の一部分の断面模式図である。

【図 3 A】治療デバイスの実施形態の分解透視図である。

【図 3 B】図 3 A の治療デバイスの分解側面図である。

【図 3 C】図 3 A の治療デバイスの分解側面図である。

10

【図 3 D】それぞれ、図 3 A の治療デバイスの上面図及び底面図である。

【図 3 E】それぞれ、図 3 A の治療デバイスの上面図及び底面図である。

【図 3 F】図 3 A の治療デバイスの側面断面図である。

【図 4 A】それぞれ、治療デバイスの実施形態の透視部分図及び断面部分図である。

【図 4 B】それぞれ、治療デバイスの実施形態の透視部分図及び断面部分図である。

【図 5】治療デバイスの実施形態の側面断面部分図である。

【図 6】治療デバイスの実施形態の側面断面部分図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本明細書には、疾患を治療するための 1 つ又は複数の治療剤の送達に有用な移植可能なデバイス、システム、及び方法が記載されている。本明細書に記載のデバイス及びシステムは、治療剤を、体内の選択した領域及び構造に、様々な期間にわたって送達することができる。

20

【0012】

本明細書に記載のデバイス及びシステムは、反復注入、及び長期治療、及びデバイス移植のための、改良された貫通可能な接近部分を有する。本明細書に記載の貫通可能な接近部分は、以下の文献に記載されているデバイスの 1 つ又は複数を含む、幾つかの種々の異なる移植可能な治療デバイスと共に使用することができることが認識されるべきである：米国特許第 8,399,006 号、米国特許第 8,623,395 号、国際公開第 2012/019136 号、国際公開第 2012/019047 号、及び国際公開第 2012/065006 号。これらの文献の開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0013】

眼解剖学

図 1 は、眼の前眼房、後眼房、及び硝子体を示す、ヒト眼の一部分の断面模式図である。眼 10 は、概して球状であり、強膜 24 により外部が被覆されている。網膜 26 は、眼 10 の内部後区を内張しており、網膜黄斑 32 を含む。網膜 26 は、光を検知し、視神経を介して脳にシグナルを送る。眼 10 の大部分は、硝子体（硝子体液）30、つまりレンズ 22 及び網膜 26 間にある透明なゼリー様物質で満たされており、それにより支持されている。弾性レンズ 22 は、眼 10 の正面付近に位置する。レンズ 22 は、焦点の調節を提供し、レンズ 22 の焦点距離を変更する筋肉を含む毛様体 20 から、水晶体嚢内に吊下されている。レンズ 22 の前にある容積は、レンズ 22 の絞り及び網膜 26 に当たる光の量を制御する虹彩 18 により 2 分割されている。瞳孔とは、虹彩 18 中心にある穴であり、前面から進入する光は、そこを通過する。虹彩 18 とレンズ 22 との間の容積は、後眼房である。虹彩 18 と角膜 12 との間の容積は、前眼房である。両眼房は、房水として知られている透明な液体で満たされている。

40

【0014】

角膜 12 は、強膜 24 に伸長し、眼の縁部 14 と呼ばれる位置で強膜 24 と接続する。眼の結膜 16 は、強膜 24 の上にあり、テノン鞘（非表示）は、結膜 16 と強膜 24 との間に伸長する。また、眼 10 は、強膜 24 の部分と網膜 26 との間にある、脈絡膜 28 と呼ばれる血管組織層を含む。毛様体 20 は、虹彩 18 の基部と連続しており、解剖学的に

50

、毛様体ひだ部 (pars plica)、及び長さがおよそ 4 mm の後部平坦区域である毛様体扁平部に分割される。毛様体扁平部領域 25 は、本明細書に記載のデバイスの配置及び保持に好適な眼の領域の一例である。眼 10 は、眼の強膜 24 を上直筋に接続する上直筋の腱の挿入物を含む場合がある。本明細書に記載のデバイスは、毛様体扁平部領域 25 の多くの位置に位置決めすることができる。例えば、治療デバイスは、上直筋の腱から離れた場所、及び腱の後方、腱の前方、腱の下方、又は鼻側、又は耳側の 1 つ又は複数に配置することができる。

#### 【0015】

図 2 は、毛様体扁平部領域 25 に移植される治療デバイス 100 の実施形態を示す。デバイス 100 は、毛様体扁平部領域 25 から強膜 24 を通って、硝子体 30 を含む後眼部内に伸長し、治療剤を硝子体 30 に放出するように位置決めすることができる。治療デバイス 100 は、強膜 24 に沿って配置するように構成されている、デバイス 100 の近位端部領域の滑らかな凸部等の近位保持構造 120 を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、保持構造 120 は、結膜 16 の下に位置決めすることができ、そのため、結膜 16 は、治療デバイスを覆い、治療デバイス 100 を保護することができる。治療剤をデバイス 100 に挿入又は注入する場合、結膜 16 を持ち上げるか、切開するか、又は針で刺して、治療デバイス 100 に接近することができる。

#### 【0016】

本明細書に記載のデバイス及びシステムは、眼の多くの位置に位置決めすることができ、特に図に示されているように又は本明細書に記載されているように移植する必要はないことが認識されるべきである。本明細書に記載のデバイス及びシステムは、以下の組織：眼内、血管内、関節内、鞘内、心膜、腔内、及び腹腔内の 1 つ又は複数に、治療剤（複数可）を長期にわたって送達するために使用することができる。以下では特に眼治療送達について述べられているが、本明細書に記載のデバイス及びシステムを用いて、眼状態以外の医学的状态を治療することができることも認識されるべきである。例えば、デバイス及びシステムは、炎症、感染症、及び癌性増殖に治療を送達することができる。本明細書に記載デバイス及びシステムのいずれかを使用して、任意の数の複合薬を送達することができる。

#### 【0017】

本明細書に記載のデバイス及びシステムは、本明細書に記載の様々な特徴をいずれも組み込むことができ、本明細書に記載のデバイス及びシステムの 1 つの実施形態の要素又は特徴は、本明細書に記載のデバイス及びシステム別の実施形態の要素又は特徴、並びに以下の文献に記載の種々の移植片又は特徴の代わりに又は組み合わせて、組み込まれていてもよいことが認識されるべきである：米国特許第 8,399,006 号；米国特許第 8,623,395 号；国際公開第 2012/019136 号；国際公開第 2012/019047 号；及び国際公開第 2012/065006 号。例えば、本明細書に記載の隔壁特徴は、デバイス又はシステムの種々の実施形態のいずれと共に使用してもよい。簡潔に説明するために、そうした組み合わせの各々の明示的な記載は省略される場合があるが、本明細書では、種々の組み合わせが考慮されているものとする。加えて、本明細書には、様々なデバイス移植法及び接近法が記載されている。様々な異なる方法に従って、並びに様々な異なるデバイス及びシステムを使用して、種々の移植片を、移植、充填、再充填等することができる。種々のデバイスを移植及び接近することができる方法の幾つかの代表的な説明が提供されるが、簡潔に説明するため、各移植片又はシステムに関する各方法の明示的な説明は省略されている場合がある。

#### 【0018】

##### 移植片

第 1 の実施形態では、図 3A ~ 3F に示されているように、デバイス 100 は、筐体 130、貫通可能障壁 140、及び多孔性構造 150 を含んでいてもよい。筐体 130 は、眼の強膜を貫通することにより眼後区等の眼の内部室内に移植される剛性の中空再充填可能筐体を含んでいてもよい。筐体 130 は、近位端部領域及び遠位端部領域を有していて

10

20

30

40

50

もよい。筐体 130 は、治療物質又は治療剤（複数可）を保持するための貯蔵チャンバー 160 を少なくとも部分的に規定する内側表面を有していてもよい（図 3 F を参照）。貫通可能障壁 140 は、デバイスの貯蔵チャンバー 160 に通じるデバイスの接近部分にある開口部 180 内等、筐体 130 の近位端部領域内に位置決めされていてもよい。多孔性構造 150 は、デバイスの貯蔵チャンバー 160 から外部に通じる開口部 152 内等、貫通可能障壁 140 から遠方の、筐体 130 の別の領域内に位置決めされていてもよい。例えば、多孔性構造 150 は、より近位の貫通可能障壁 140 の位置の反対側にある筐体 130 の遠位端部領域付近に位置決めされていてもよい。貯蔵チャンバー 160 は、治療量の治療剤を長期にわたって眼に送達するような大きさの容積を有していてもよく、多孔性構造 150 は、貯蔵チャンバー 160 内に含有されている治療剤を長期にわたって放出するように構成されていてもよい。筐体 130 は、筐体 130 の近位端部領域から外側に突出していてもよい保持構造 120 を含んでいてもよい。接近部分開口部 180 は、貯蔵チャンバー 160 に伸長する、デバイス 100 の開口部であってもよい。貫通可能障壁 140 は、それが筐体 130 の近位端部領域との密閉を形成するように、少なくとも部分的に接近部分開口部 180 内に位置決めされていてもよい。下記でより詳細に記載されるように、本明細書に記載のデバイスは、保持構造 120 等の、デバイスの少なくとも一領域と接続されているカバー 110 を含んでいてもよい。カバー 110 は、少なくともデバイスの貫通可能障壁 140 を覆う、被覆する、蓋をする、封入する、接合する、又はそうでなければ接続することができる。カバー 110 は、貫通可能障壁 140 の完全性、並びに反復注入及び長期移植用の接近部分開口部 180 内でのその密閉係合を向上させるように構成することができる。

#### 【0019】

また、図 3 A ~ 3 F に関して、及び上記に言及されているように、筐体 130 の遠位端部領域は、例えば、筐体 130 外部から貯蔵チャンバー 160 内部に伸長し、貯蔵チャンバー 160 への近位接近部分開口部 180 の反対側にある別の開口部 152 を含んでいてもよい。多孔性構造 150 は、少なくとも部分的に、開口部 152 内に接続又は位置決めされていてもよい。多孔性構造 150 は、筐体 130 の遠位端部領域の他に、他の領域内に接続又は位置決めされていてもよいことが認識されるべきである。多孔性構造 150 は、例えば、接着剤又は他の物質（複数可）を用いて、筐体 130 の遠位端部の開口部 152 内に固定することができる。その代わりに又は組み合わせで、筐体 130 の遠位端部は、多孔性構造 150 を受容するような大きさの内径を備えていてもよく、筐体 130 は、貯蔵チャンバー 160 の所定の大きさを規定するように、多孔性構造 150 を遠位端部の所定の位置に位置決めするための止め具を備えていてもよい。

#### 【0020】

更に、図 3 A ~ 3 F に関して、デバイス 100 の筐体 130 内にある貯蔵チャンバー 160 は、軸 100 A に沿って、接近部分開口部 180 内の近位に位置決めされている貫通可能障壁 140 と、多孔性構造 150 の位置との間に伸長していてもよい。デバイス 100 に注入された治療用製剤は、貯蔵チャンバー 160 の容積及び多孔性構造 150 の放出特徴又は放出速度指標に従って、貯蔵チャンバー 160 から放出させることができる。貯蔵チャンバー 160 の容積は、治療量の治療剤を長期にわたって眼に送達するような大きさであってもよい。貯蔵チャンバー 160 の容積は、近位の貫通可能障壁 140 と多孔性構造 150 との間の距離等、筐体 130 の内部断面積により実質的に決定することができる。放出速度指標（RR I）を使用して、デバイス 100 からの治療剤の放出を決定することができる。RR I は、 $(PA/FL)$  を包含する。式中、P は多孔度を含み、A は有効面積を含み、F は、有効長に対応する曲線フィッティングパラメータを含み、L は、多孔性構造 150 の長さ又は厚さを含む。本明細書に記載の種々のデバイスで 사용할ことができる多孔性構造 150 の放出特徴に関する更なる詳細は、例えば、国際公開第 2012/065006 号に見出すことができる。この文献は、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0021】

筐体 130 は、一般的に、その長さが、その幅又は直径を超える寸法を有していてもよい。筐体 130 は、例えば、少なくとも約 0.5 mm から少なくとも約 4 mm までの、少なくとも約 1 mm から少なくとも約 3 mm までの範囲内の大きさの直径を有していてもよい。幾つかの実施形態では、例えば、筐体 130 の直径は、その最も広い地点で約 2 mm である。筐体 130 は、軸 100A に沿って結膜 16 から硝子体 30 まで伸長し、治療剤を硝子体 30 内へと放出するような大きさの長さを有していてもよい。筐体 130 は、例えば、少なくとも約 2 mm から少なくとも約 14 mm までの、少なくとも約 4 mm から少なくとも約 10 mm までの範囲内の大きさの直径を有していてもよい。幾つかの実施形態では、例えば、筐体 130 の長さは、約 7 mm である。上記の寸法は、寸法の例として提供されており、限定するものではないことが意図されている。本明細書では、様々な寸法及び組み合わせが考慮されることになることが認識されるべきである。

10

#### 【0022】

筐体 130 及び貯蔵チャンバー 160 は各々（必ずしも両方というわけではないが）、例えば、楕円形又は卵形の断面形状を有する。例えば、楕円の長軸は、実質的に眼の角膜 12 周辺に伸長する眼の毛様体扁平部領域 25 の周囲と実質的にアラインし、楕円の短軸は、瞳孔からの患者の視線に対応する眼の光軸に向かって伸長するため、視野との干渉を減少させるように眼と半径方向にアラインすることができるため、デバイスがこのように一方向に沿って横長であることにより、貯蔵チャンバー 160 内の薬物を増加させつつ、視野との干渉を減少させることが可能になり得る。楕円形又は卵形の断面が言及されているが、円形、正方形、又は短辺が眼の瞳孔に向かって伸長し、長辺が眼の毛様体扁平部に沿って伸長する矩形等の多くの断面サイズ及び形状を使用することができる。

20

#### 【0023】

本明細書に記載のデバイスの筐体 130 の 1 つ又は複数の領域は、実質的に剛性で生体適合性の材料で形成することができる。幾つかの実施形態では、少なくとも近位保持構造 120 を含み、その下方に多孔性構造 150 を含む筐体 130 の壁面は、実質的に剛性であり、そのため、貯蔵チャンバー 160 は、治療剤がデバイスから放出される際に、例えば患者が動いても、安定した放出速度特徴を維持するように、実質的に一定の容積を有する。貯蔵チャンバー 160 は、実質的に剛性を維持し、デバイス、例えば既に眼に移植されているデバイスに治療剤を注入している間でさえ、実質的に一定の容積を有することができる。

30

#### 【0024】

筐体 130 の 1 つ又は複数の領域、保持構造 120 の 1 つ又は複数の領域、並びに本明細書に記載のデバイスの他の部分は、単独であろうと又は組み合わせであろうと、これらに限定されないが、以下の材料を含む多くの生体適合性材料の 1 つ又は複数で形成することができる：アクリラート、ポリメチルメタクリラート、シロキサン、金属、チタンステンレス鋼、ポリカルボナート、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタラート（PET）、ポリイミド、ポリアミド-イミド、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリフッ化ビニリデン、ポリフェニレンポリフェニルスルホン又は PTFE、及びその他。その代わりに又は組み合わせで、筐体 130 等の、本明細書に記載のデバイスの 1 つ又は複数の部分は、少なくとも部分的に光透過性材料で形成することができ、筐体 130 は、半透明であってもよく又は透明であってもよく、デバイス 100 が治療剤で負荷されている場合、貯蔵チャンバー 160 は、移植前に、例えば、医院にて移植前に治療剤の製剤を注入する際に、患者の外部で視認することができる。貯蔵チャンバー 160 のこの視認性は、貯蔵チャンバー 160 は治療剤で適切に充填されていることを、処置医師又は助手が移植前に確認するのに有用であり得る。例えば、透明であることにより、移植されたデバイスの貯蔵チャンバー 160 の内容物を、例えば倒像検眼鏡を使用して視認することが可能になり、デバイスに空気が閉じ込められていないこと、及び/又はデバイス内容物が清澄であることを確認することが可能になる。例えば、外見的な白濁は、ある度合いの汚染又は微生物等が生じていることを示す場合がある。生体適合性であり、光透過性の材料には、以下のものの 1 つ又は複数が含まれ得る：ア

40

50



クリラート、ポリアクリラート、メトリメタクライラート (methlymethacraylate)、ポリメトリメタクライラート (polymethlymethacrylate) (P M M A)、ポリアカルボナート (polyacarbonate)、ガラス、又はシロキサン。

【 0 0 2 5 】

多孔性構造 1 5 0 は、以下のものの 1 つ又は複数を含んでもよい：放出制御要素、放出制御機序、透過膜、半透過膜、少なくとも 1 つの穴がそこに配置されている材料、剛性材料で形成されたチャネル、直線チャネル、ナノチャネル、剛性材料にエッチングされたナノチャネル、レーザ穿孔穴、レーザエッチングナノチャネル、毛細管チャネル、複数の毛細管チャネル、1 つ又は複数の屈曲チャネル、焼結材料、焼結剛性材料、焼結ガラス、焼結セラミック、焼結金属、焼結チタン、屈曲マイクロチャネル、焼結ナノ粒子、連続気泡発泡体、又は連続気泡ヒドロゲル等のヒドロゲル。本明細書で考慮されている多孔性構造は、以下の文献に記載されている：米国特許第 8 , 3 9 9 , 0 0 6 号；米国特許第 8 , 6 2 3 , 3 9 5 号、国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 1 3 6 号、国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 0 4 7 号、及び国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 5 0 0 6 号。それらの開示全体は、それらを参照することにより本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 6 】

ここでも、図 3 A ~ 3 F に関して、及び上記で言及したように、保持構造 1 2 0 は、筐体 1 3 0 の近位端部領域から外側に突出していてもよい。保存構造 1 2 0 の少なくとも第 1 の表面は、強膜 2 4 と接触するように構成することができ、幾つかの実施形態では、保存構造 1 2 0 の少なくとも第 2 の表面で結膜 1 6 と接触するように構成することができる。例えば、保存構造 1 2 0 の下側の少なくとも部分は、強膜 2 4 と接触することができ、保存構造 1 2 0 の上側の少なくとも部分は、結膜 1 6 と接触することができる。幾つかの実施形態では、保持構造 1 2 0 は、強膜 2 4 と接触し、保持構造 1 2 0 は、強膜 2 4 の厚さ内に少なくとも部分的に埋め込まれるように構成してもよく、必ずしも強膜又は結膜の上部表面上にある必要はない。

【 0 0 2 7 】

保存構造 1 2 0 は、狭窄部分 1 2 1、及び狭窄部分 1 2 1 から近位に伸長する、より幅広いフランジ部分 1 2 2 を含んでもよい。狭窄部分 1 2 1 は、毛様体扁平部領域 2 5 を貫通する横長切開部又は穿孔に、切開部のいずれの端部付近の組織にも隙間を開けずに嵌合するような大きさの断面を有していてもよい。例えば、切開部は、直線状の平坦な刃、例えば 3 . 2 mm 刃を有するデバイスを用いて切開することができる。そのような刃を用いた強膜の貫通は、閉じる必要があり得る露出した強膜組織をもたらす場合がある（例えば 6 . 4 mm 又は 2 × 3 . 2 mm）。例えば、6 . 4 mm の周囲長及び約 2 mm の直径を有する強膜の切断領域内に位置決めされる移植片の断面領域は、傷口を開く場合があり、そのため、デバイスのいずれかの側に比較的大きな空隙、例えば、デバイスのいずれかの側と露出した強膜の最も遠い側面との間に約 2 . 2 mm の空隙が存在することになるだろう。これらの空隙は、露出したままで閉じられていない強膜の切断部分をもたらす場合がある。本明細書に記載のデバイスの狭窄部分 1 2 1 の形状は、露出した及び / 又は閉じられていない切断強膜組織を最小限に抑えるように設計されていてもよい。

【 0 0 2 8 】

狭窄部分 1 2 1 は、第 1 の断面横切距離又は第 1 の寸法幅、及び第 2 の断面横断距離又は第 2 の寸法幅を有していてもよく、第 1 の断面横断距離は、第 2 の断面横断距離よりも大きく、狭窄部分 1 2 1 に横長断面特徴を提供する。狭窄部分 1 2 1 の横長断面は、多くの様式で、切開部に嵌合するような大きさであってもよい。横長断面は、第 2 の寸法よりも長い第 1 の寸法を有していてもよく、膨張スリット、膨張スロット、レンズ状、長円形、卵形、又は楕円形等の多数の形状の 1 つ又は複数を有していてもよい。また、所望の場合、狭窄部分 1 2 1 は、他の断面形状、例えば円形を有していてもよいことが認識されるべきである。膨張スリット形状及び膨張スロット形状は、切断し広げた際に強膜組織が取る形状に対応することができる。レンズ状の形状は、両凸レンズ形状に対応することができる。狭窄部分 1 2 1 の横長断面は、第 1 の軸に沿った第 1 の曲線、及び第 1 の曲線とは

異なる第2の軸に沿った第2の曲線を含んでもよい。狭窄部分121は、フランジ部分122が、強膜24と結膜16との間に位置決めされ、筐体130の遠位端部が、硝子体30内に伸長する場合、眼10に移植する際に強膜24を受容するような大きさであり、そのように構成されていてもよい。

#### 【0029】

保持構造120のフランジ部分122は、第1の横断距離及び第2の横断距離を含んでもよい。第1の横断距離は、第2の横断距離よりも大きいてもよい（例えば、図3B及び3Cを参照）。第1の横断距離は、筐体130の最大直径よりも大きな直径を有するフランジ部分122をもたらすことができるが（例えば、図3Bを参照）、第2の横断直径は、筐体130の最大直径以下の直径を有するフランジ部分122をもたらすことができる（例えば、図3Cを参照）。フランジ部分122は、矩形、正方形、卵形、楕円形、円形、涙型、多角形、又は他の形状等の様々な形状を有していてもよい。フランジ部分122は、強膜24の部分に沿って配置するように構成された滑らかな凸部として形成することができる。幾つかの実施形態では、フランジ部分122は、結膜16の下に位置決めされ、結膜16は、治療デバイスを覆い、治療デバイス100を保護する。フランジ部分122は、半透明材料で形成することができ、そのため医師は、フランジ部分122の下にある組織を視認して患者を評価し、移植した際にデバイス100が目立たないようにすることができる。

#### 【0030】

上記で言及したように、貫通可能障壁140は、少なくとも部分的に接近部分開口部180内に位置決めされ、デバイス100の近位端部領域で貯蔵チャンバー160を密閉することができる。貫通可能障壁140は、貯蔵チャンバー160内に治療剤を注入するための針等の鋭利な物体を受容し、繰り返し貫通されるように構成された隔壁であってもよい。貫通可能障壁140は、鋭利な物体が取り出される際に、再密閉されるように構成することができる。貫通可能障壁140は、プレモールドされた柔軟で高強度の材料であってもよい。幾つかの実施形態では、貫通可能障壁140は、シロキサン、ゴム、又はNUSIL MED-4810（NUSIL Silicone Technology社、カーピンテリア、カリフォルニア州）等の、別の液体射出成形シリコンエラストマー等の1つ又は複数の弾性材料で形成することができる。幾つかの実施形態では、貫通可能障壁140は、処置医師が視認できるように、不透明材料及び/又は有色材料を含んでもよい。

#### 【0031】

デバイス100の反復注入並びに長期移植は、貫通可能障壁140の完全性に影響を及ぼす場合がある。例えば、貫通可能障壁140を介した反復注入は、少なくとも部分的にデバイスに損傷を与える場合があり、筐体130の内側表面と、保持構造120と、貫通可能障壁140の外側表面との間の密閉に負の影響を及ぼす場合がある。更に、貫通可能障壁140は、移植後経時的に、筐体130に対して緩む場合がある。本明細書には、貫通可能障壁140の完全性を向上させるための特徴、筐体130の接近部分開口部180及び/又は保持構造120とのその密閉係合、並びに本明細書に記載の再充填可能なデバイスの反復注入及び長期移植用の接近領域の有効性が記載されている。

#### 【0032】

上述のように、及び図3A～3Fに最も良く示されているように、貫通可能障壁140は、筐体130の近位端部領域内の接近部分180の開口部内に少なくとも部分的に位置決めされていてもよい。そのため、貫通可能障壁140の外部表面の全体的な形状は、概して、貫通可能障壁140が接触して係合及び密閉する接近部分開口部180付近の表面（複数可）の形状に対応することができる。貫通可能障壁140と筐体130との間の接触地点は、様々であってもよいことが認識されるべきである。貫通可能障壁140は、貯蔵チャンバーの上部端、筐体130、保持構造120、狭窄部分121、フランジ部分122、接近部分開口部180、及び/又はそれらの組み合わせの少なくとも1つ又は複数の表面又は領域と接触、例えば密閉接触することができる。

## 【 0 0 3 3 】

図 3 B ~ 3 C に最も良く示されているように、貫通可能障壁 1 4 0 は、上部領域 1 4 4、中央領域 1 4 1、及び遠位領域 1 4 2 を有していてもよい。上部領域 1 4 4 は、フランジ部分 1 2 2 の少なくとも部分内に存在し、係合するような大きさであってもよい。上部領域 1 4 4 は、デバイスの接近領域開口部 1 8 0 から利用可能な貫通可能障壁 1 4 0 の上部表面を形成することができる。幾つかの実施形態では、上部領域 1 4 4 の外側表面は、斜めになっていてもよく、これも斜めになっていてもよい保持構造 1 2 0 の内側表面の形状に対応し、内側表面との至適係合を提供することができる（図 3 F を参照）。上部領域 1 4 4 と接近部分開口部 1 8 0 との係合は、密封を形成し、貫通可能障壁 1 4 0 を接近部分開口部 1 8 0 内に保持することを支援する。中央領域 1 4 1 は、保持構造 1 2 0 の狭窄部分 1 2 1 の内側表面内に存在し、係合するような大きさであってもよい。そのため、中央領域 1 4 1 は、直径が低減された領域であってもよく、又は貫通可能障壁 1 4 0 の「腰部」を形成してもよい。その代わりに、中央領域 1 4 1 は、比較的円形であってもよく、接近領域 1 8 0 の開口部を形成する対応する平坦表面と接触するように構成された概して平坦な外側表面を有していてもよい。

10

## 【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態では、遠位領域 1 4 2 は、遠位領域 1 4 2 が、接近領域 1 8 0 からの貫通可能障壁 1 4 0 の離脱防止を支援するように、保持構造 1 2 0 の狭窄部分 1 2 1 と同じか又はより大きな直径を有していてもよい。例えば、遠位領域 1 4 2 は、中央及び / 又は上部領域 1 4 1、1 4 4 と比較して直径が拡大された 1 つ又は複数のタブ、フレアスカート、フランジ、リブ、又は他の特徴を有していてもよく、狭窄部分 1 2 1 の遠位に位置する保持構造 1 2 0 の少なくとも部分、及び / 又は筐体 1 3 0 の内壁等の貯蔵チャンバー 1 6 0 の上部領域内に存在し、係合するような大きさであってもよい。幾つかの実施形態では、フランジは、接近部分の開口部 1 8 0 を取り囲む、貯蔵チャンバー 1 6 0 の上部端付近の内壁表面と接触するように構成されている上部表面を有していてもよい。また、1 つ又は複数のタブ等の、中央又は上部領域 1 4 4、1 4 1 と比較して拡大されている直径を有する遠位領域 1 4 2 の特徴は、密閉を形成し、貫通可能障壁 1 4 0 を接近部分開口部 1 8 0 内に保持することを支援することができる。例えば、図 3 C に最も良く示されているように、貫通可能障壁 1 4 0 の遠位領域 1 4 2 は、貫通可能障壁 1 4 0 の第 1 の領域に位置決めされている第 1 のタブ 1 4 2 a、及び第 1 の領域の反対側又は第 1 の領域から離れた距離等にある、貫通可能障壁 1 4 0 の第 2 の領域に位置決めされている第 2 のタブ 1 4 2 b を含んでいてもよい。タブ 1 4 2 a、1 4 2 b は、縦軸 1 0 0 A から突出し、少なくとも 1 つの方向が中央領域 1 4 1 の断面直径よりも大きな、貫通可能障壁 1 4 0 の断面直径を提供してもよい。中央領域 1 4 1 に対して遠位にある貫通可能障壁 1 4 0 の断面直径は、少なくとも第 1 の方向が、上部領域 1 4 4 の断面直径と等しくともよく、断面直径を超えていてもよく、又は断面直径未満であってもよい。遠位領域 1 4 2 が、貫通可能障壁 1 4 0 の壁周辺に離間されている 1、2、3、又は 4 つ以上のタブを有していてもよいことが認識されるべきである。また、貫通可能障壁 1 4 0 の遠位領域 1 4 2 全体は、図 4 B に示されるように、貫通可能障壁 1 4 0 の縦軸 1 0 0 A から離れてフレア状であり、接近領域 1 8 0 付近の筐体 1 3 0 の上部領域と良好に係合することができることが理解されるべきである。更なる実施形態では、貫通可能障壁 1 4 0 の遠位領域 1 4 2 は、直径が拡大されたフランジを含んでいてもよい。遠位領域 1 4 2 並びに貫通可能障壁 1 4 0 全体それ自体は、貯蔵チャンバー 1 6 0 の上部端内での保持を向上させるように作用する様々な形状及び特徴を有していてもよいことが理解されるべきである。貫通可能障壁 1 4 0 の 1 つの実施形態の特徴は、本明細書に記載のデバイスの 1 つ又は複数の実施形態と組み合わせて、又はそれらに代わりに使用することができる。

20

30

40

## 【 0 0 3 5 】

貫通可能障壁 1 4 0 は、デバイス 1 0 0 内に、例えば保持構造 1 2 0 の接近部分開口部 1 8 0 の少なくとも部分に接着することができる。その代わりに、貫通可能障壁 1 4 0 は、デバイス 1 0 0 の近位領域に無接着剤様式で位置決めされ、貫通可能障壁 1 4 0 の外部

50

表面と、貫通可能障壁 140 がそれに対して当接及び密閉する接近部分開口部 180 の対応する表面との間の係合特徴に依存していてもよい。

【0036】

上記で言及したように、本明細書に記載のデバイスは、貫通可能障壁 140 の完全性及び、反復注入及び長期移植用の接近部分開口部 180 内でのその密封係合を向上させるように構成することができるカバー 110 が接続されていてもよい。これは、本明細書に記載のもの等の、長期移植及び移植中に再充填しようとするデバイスに利点を提供する。カバー 110 は、本明細書に記載デバイスの 1 つ又は複数の部品に蓋をするか、被覆するか、接合するか、封入するか、覆うか、又はそうでなければ接続することができる。例えば、デバイス 100 の近位端部領域の少なくとも部分は、接近部分 180 の開口部内に位置決めされている貫通可能障壁 140 の上部表面、フランジ部分 122 を含む近位保持構成 120 の上部表面、フランジ部分 122 を含む近位保持構成 120 の下部表面、保持構成 120 の狭窄部分 121、及び近位端部領域付近の筐体 130 の外側表面の少なくとも部分の 1 つ又は複数の組み合わせを含む。

【0037】

図 4A ~ 4B は、接近部分開口部 180、貫通可能障壁 140、及び保持構造 120 は、カバー 110 によりオーバーモールドされていてもよく、カバー 110 は、接近部分開口部 180、及び接近部分開口部 180 内に位置決めされた貫通可能障壁 140 の上部表面を封入及び接合することができるデバイスの実施形態を示す。カバー 110 は、近位保存構造 120 の少なくとも上部表面、並びに近位保存構造 120 の下部表面を封入及び接合することができる（例えば、図 4B を参照）。また、カバー 110 は、フランジ部分 122 を封入することができ、そのため、カバー 110 は、少なくとも上部表面に接合することができ、フランジ部分 122 の下部表面にも接合することができる。貫通可能障壁 140 は、近位端部領域に露出していてもよく、又は接近可能であってもよい。カバー 110 は、デバイス 100 の近位端部領域全体にわたって伸長し、フランジ部分 122 に、及びそこに位置決めされている貫通可能障壁 140 の近位端部領域に接合する。そのため、カバー 110 は、貫通可能障壁 140 と、フランジ領域 120 内等の接近部分開口部 180 付近のデバイスの内側表面と、筐体 130 の近位端部領域の内側表面との間の接合を補完することができる。カバー 110 は、貯蔵チャンバー容積の密閉を維持又は維持を支援することができる。幾つかの実施形態では、カバー 110 は、接近部分開口部 180 内での貫通可能障壁 140 の密閉を維持し、そのため、貯蔵チャンバー 160 の密閉は、筐体 130 の表面と貫通可能障壁 140 の表面との間の接合に依存する必要がない。幾つかの実施形態では、カバー 110 は、筐体 130 と貫通可能障壁 140 との間の接合の必要性を一切排除する。また、例えば、これらに限定されないが、NUSIL MED 161 等の接合下塗り剤又は、接合しようとする表面のプラズマ処理等の他の表面活性化技法を含む、ある表面処理を、本明細書に記載のデバイスの製造中に使用して、種々の部品間の接合を増強することができる。

【0038】

カバー 110 及び近位保持構造 120（又はフランジ部分 122 等の、カバー 110 に接続される任意の他の領域）は、対応する形状特徴を有することができる。オーバーモールドされたカバー 110 の厚さは、およそ 0.007" からおよそ 0.025" までの範囲であってもよい。図 4A 及び 4B に最も良く示されているように、カバー 110 は、フランジ部分 122 の外径を越えて伸長してもよい。また、カバー 110 は、フランジ部分 122 の上部表面から上方に伸長し、結膜の下にある接近部分に、わずかにより厚く、わずかにより高い特徴を提供することができる。治療剤を貯蔵チャンバー 160 に注入している間、針は、障壁 140 を貫通するため、カバー 110 を通って伸長することができる。カバー 110 は、貫通可能障壁 140 のように、針又は他の鋭利な物体を引き抜くと再密閉するように構成することができる。

【0039】

近位保持構造 120 は、1 つ又は複数の貫通穴、開口穴、窪み、又は他の特徴を含むこ

10

20

30

40

50

とができる。ここでも、図4A～4Bに関して、フランジ部分122は、それを通して伸長する1つ又は複数の開口穴125を含むことができる。カバー110を適用する際、開口穴125は、フランジ部分122の1つ又は複数の領域を通して伸長する、オーバーモールドされたカバー材料の機械的支柱を生成することができる。オーバーモールドされたカバー材料の機械的支柱は、ある程度の係留支持を提供し、並びにオーバーモールドの良好な充填を容易にすることができる。また、開口穴125は、オーバーモールド中に、オーバーモールド材料の薄く均一な層が、フランジ部分122の下側又は保持構造の他の別の領域に形成されることを可能にする。しかしながら、オーバーモールド材料の機械的支柱は、オーバーモールド材料を、フランジ部分122の開口穴を通して部分的にだけ伸長させることにより形成することができることが認識されるべきである。更に、フランジ部分122は、開口穴125の代わりに、部分的な厚さの穴又は窪みのみをフランジ部分122に含んでいてもよい。窪みは、フランジ部分122の上部表面及び/又は下部表面等の、フランジ部分122の外部表面にあってもよい。また、フランジ部分122の外部表面は、カバー110のオーバーモールド材料が、フランジ部分122の更なる窪み領域を貫通及び満たし、フランジ部分122とカバー110の材料との間に良好な接続を提供することができるような質感を有していてもよい。

10

#### 【0040】

カバー110は、MED-4880又はMED-4860(NuSil Silicone Technology社、カーピンテリア、カリフォルニア州)のような半透明液体シリコンゴム等のオーバーモールドされた高デュロメータ材料であってもよい。筐体130の近位端部領域内に位置決めされた貫通可能障壁140は、MED-4810(NuSil Silicone Technology社、カーピンテリア、カリフォルニア州)等の液体射出形成シリコンエラストマー等のプレモールドされた柔軟で高強度の材料であってもよい。

20

#### 【0041】

図5は、カバー110の代わりに又はカバー110と組み合わせて、隔壁構造を筐体130の接近部分内の固定するアンカー250を含んでいてもよいデバイスの別の実施形態を例示する。アンカー250は、貫通可能障壁140に更なる支持を提供することができ、並びにデバイスを再充填するために障壁140を繰り返して貫通する間に有用である周囲密閉及び更なる物理的完全性を提供する。幾つかの実施形態では、アンカー250は、貫通可能障壁140の少なくとも部分を取り囲む円形要素であってもよい。アンカー250の内側表面は、貫通可能障壁140の外側表面の少なくとも部分と接触及び取り囲むことができる。幾つかの実施形態では、アンカー250は、上部領域144、中央領域141、遠位領域142、又は貫通可能障壁140の上部領域、中央領域、及び遠位領域の1つ又は複数の組み合わせを取り囲む。貫通可能障壁140の上部領域144は、上部領域144の外径は、貫通可能障壁140の中央領域141の外径よりも大きくなるように、傾斜していてもよい。同様に、アンカー250の内部表面の形状は、貫通可能障壁140の外側表面の形状と一致するように傾斜していてもよい。同様に、アンカー250の内側表面は、貫通可能障壁140の遠位領域142の外側表面と一致するように形作ることができ、それは、直線又はフレア状であってもよく、又は上述のような1つ又は複数のタブ又はフランジ領域を有していてもよい。更に、アンカー250の外側表面は、接近部分において、筐体130の形状の少なくとも部分と一致する形状を有することができる。例えば、250の外側表面は、筐体130の近位端部にてアンダーカット特徴252と係合することができる。アンカー250は、円形又はリング状の形状であってもよいが、必ずしもそうである必要はないことが認識されるべきである。アンカー250は、様々な形状のいずれであってもよく、貫通可能障壁の少なくとも一領域と接合することができる1つ又は複数の特徴を含んでいてもよい。アンカー250の外側表面は、これらに限定されないが、図5に示されているような丸い形状、卵形、円形、又は楕円形等の曲線形、並びに三角形、矩形、又は他の角形等の角張った形状を含む、様々な形状のいずれを有していてもよい。アンカー250は、機械的なインターフェースを、貫通可能障壁の区域にある剛性

30

40

50

本体デバイスの内部特徴に固定するように移動させるのに十分な物理的強固さを有する。

【0042】

貫通可能障壁140は、MED-4810 (NuSil Silicone Technology社、カーピンテリア、カリフォルニア州)等の液体射出形成シリコンエラストマー等の柔軟で高強度の材料でプレモールドされていてもよい。アンカー250は、MED-4880 (NuSil Silicone Technology社、カーピンテリア、カリフォルニア州)のような半透明液体シリコンゴム等の高デュロメータ材料で形成されていてもよい。プレモールド貫通可能障壁140は、円形アンカー250と接合し、筐体130の近位端部内に挿入するための単一隔壁構造を生成することができる。プレモールド貫通可能障壁140及びアンカー250は、筐体130内で共に接合されていてもよく、又はデバイスの外側に接合され、単一隔壁構造が形成されてから適所に配置されてもよい。アンカー250がより高デュロメータであることにより、変形に対して耐性であり、隔壁の位置を筐体130に固定する機械的な係止を生成することができる。プレモールド貫通可能障壁140は、隔壁密閉性能を維持するために、外側アンカー250及び筐体130に半径方向圧縮を加えることができる。貫通可能障壁140の半径方向圧縮は、貯蔵チャンバーを充満又は再充満した後の、貫通後の再密閉を、例えば、針を取り除く際の針跡の再密閉を容易にすることができる。貫通可能障壁140の半径方向圧縮は、プレモールド貫通可能障壁140の寸法を、それが位置決めされている筐体130の接近部分よりも大きくし、筐体130の接近部分を、より柔軟なプレモールド貫通可能障壁140よりも剛性の材料で形成することにより提供することができる。

【0043】

図6は、カバー110の代わりに又はカバー110と組み合わせて、アンカー250を含んでもよいデバイスの相互関連実施形態を例示する。上述のように、アンカー250は、隔壁構造を、筐体130の接近部分開口部180内に固定することができる。アンカー250は、貫通可能障壁140に更なる支持を提供することができ、並びに周囲密閉及び更なる物理的完全性を提供することができる。本明細書に記載の他の実施形態では、アンカー250は、貫通可能障壁140の少なくとも部分を取り囲む円形要素であってもよい。アンカー250の内側表面は、貫通可能障壁140の外側表面の少なくとも部分と接触及び取り囲むことができる。アンカー250の内側表面は、貫通可能障壁140の外側表面に対応する形状を有していてもよく、アンカー250の外側表面は、例えば、筐体130の近位端部のアンダーカット特徴252と係合するように、筐体130の接近部分開口部180の内側表面に対応する形状を有していてもよい。アンカー250は、上述のように、貫通可能障壁140に更なる支持を提供し、並びに周囲密閉及び更なる物理的完全性を提供する高デュロメータ材料で形成されていてもよい。貫通可能障壁140は、これも上述されているように、プレモールドされた低デュロメータ材料であってもよい。更に、貫通可能障壁140は、貫通可能障壁140が、上述のようにアンカー250に半径方向圧縮を提供して、針跡密閉の向上を提供するように過大な大きさであってもよい。

【0044】

上述のように、貫通可能障壁140は、貫通可能障壁140の中央領域141及び/又は上部領域144と比較して、フレア状の、フランジ状の、又はそうでなければ拡大された直径を有する遠位領域142を含んでもよい。拡大された遠位領域142は、接近部分開口部180内に位置決めされていてもよく、例えば、接近部分開口部180は、貯蔵チャンバー160の近位端部領域で貯蔵チャンバー160に通じている。図6に示されているように、また、貫通可能障壁140は、フレア状であり、及び/又は貯蔵チャンバー160の近位端部領域内に「スカート」を生成する密閉要素254をその遠位端部領域付近に含んでもよい。密閉要素254は、第2の密閉を提供し、貫通可能障壁140が近位方向に離脱するのを防止するように、筐体130の貯蔵チャンバー160の近位端部に位置決めされていてもよい。密閉要素254は、貫通可能障壁140に、例えば、貫通可能障壁140の遠位領域142に接続される個別の要素であってもよいことが理解されるべきである。その代わりに、密閉要素254は、図4Bに示されているフレア状の遠

位端部領域 1 4 2 等、貫通可能障壁 1 4 0 と一体化されていてもよい。そのため、密閉要素 2 5 4 は、貫通可能障壁 1 4 0 の材料と同じ又は異なる低デュロメータ材料であってもよい。また、カバー 1 1 0 等の上述の変異は、図 6 に示されている実施形態に組み込まれていてもよいことが理解されるべきである。本明細書に記載の部品の 1 つ又は複数は、本明細書に記載の種々の実施形態との任意の実現可能な組み合わせで随意に含まれていてもよいことが理解されるべきである。

#### 【 0 0 4 5 】

筐体 1 3 0 を 1 片の材料から機械加工するか又は射出形成して、保持構造 1 2 0、フランジ 1 2 2、及び / 又は狭窄部分 1 2 1 を形成することができる。上述のように、貫通可能障壁 1 4 0 は、プレモールドされていてもよく、カバー 1 1 0 は、オーバーモールドされていてもよい。その代わりに、カバー 1 1 0 をプレモールドし、プレモールドされた貫通可能障壁 1 4 0 と接合してもよい。貫通可能障壁 1 4 0 及びカバー 1 1 0 は、同じ材料であってもよく、一段階射出成形法を使用して、フランジ 1 2 2 の周りにオーバーモールドしてもよい。その代わりに、貫通可能障壁 1 4 0 又はカバー 1 1 0 は、2 つの異なる材料であってもよく、2 つの独立した工程で、フランジの周りにオーバーモールドし、硬化させてもよい。更に、アンカー 2 5 0 及び / 又は密閉要素 2 5 4 をプレモールドし、プレモールド貫通可能障壁 1 4 0 と接合させてもよい。アンカー 2 5 0 及び / 又は密閉要素 2 5 4 は、筐体に鋳込みしてもよく、プレ貫通可能障壁 1 4 0 を、筐体内に圧縮し、アンカー 2 5 0 及び / 又は密閉要素 2 5 4 と接合してもよい。その代わりに、密閉要素 2 5 4 は、プレモールド貫通可能障壁 1 4 0 の遠位フレア部分により形成してもよい。

#### 【 0 0 4 6 】

##### 治療剤

1 つ又は複数の治療剤でのデバイス 1 0 0 の初期充填は、患者の眼に挿入する前に行ってもよく、又は挿入した後で行ってもよい。貫通可能障壁 1 4 0 並びにカバー 1 1 0 は、存在する場合、治療剤を含有する注射器又は注入デバイスに取り付けられた針又は接近デバイスで貫通することができる。貯蔵チャンバー 1 6 0 を充填及び / 又は再充填している間、カバー 1 1 0 及び貫通可能障壁 1 4 0 を貫通することができる。針又は接近デバイスは、針の遠位開口部が貯蔵チャンバー 1 6 0 に進入するまで、貫通可能障壁 1 4 0 から挿入することができる。注射器又は注入デバイスの内容物を貯蔵チャンバー 1 6 0 に注入することができ、針又は接近デバイスは、貫通可能障壁 1 4 0 から取り除くことができる。カバー 1 1 0 及び貫通可能障壁 1 4 0 は、貯蔵チャンバー 1 6 0 を充填及び / 又は再充填中に貫通した後、再密閉するように構成することができる。貫通可能障壁 1 4 0 は、取り除く際に針又は接近デバイスにより生成される経路周辺を再密閉することができる。また、デバイス 1 0 0 は、必要に応じて外科的に配置した後、移植したデバイス 1 0 0 に接近することより、デバイスを取り出す必要なく治療剤を定期的に再充填することができる。結膜 1 6 は、持ち上げるか又は切開することができる。その代わりに、結膜、カバー 1 1 0 (存在する場合)、及び貫通可能障壁 1 4 0 の各々の単回貫通が実施されるように、デバイス 1 0 0 を充填するために使用される針又は接近デバイスで、結膜を突刺することができる。貯蔵チャンバー 1 6 0 内の適切な深さに針又は接近デバイスを挿入及び位置させたら、新しい治療剤溶液を注入してもよく、又は既存の貯蔵内容物を新しい治療剤溶液と交換してもよい。

#### 【 0 0 4 7 】

本明細書に記載の治療デバイスは、患者に有用及び有益である限り、眼に移植して眼を治療することができる。例えば、デバイスは、少なくとも約 1 年間、2 年間、3 年間、4 年間、5 年間、及び患者が生きている間は永久に移植されていてもよい。その代わりに又は組み合わせで、デバイスは、患者の治療にはもはや有用でないか又は有益でない場合、取り出すことができる。他の実施形態では、デバイスは、少なくとも約 4 年間 ~ 10 年間、例えば、糖尿病性黄斑浮腫又は加齢黄斑変性等の慢性疾患の治療期間中、移植されていてもよい。デバイスは、疾患進行に応じて、医院にて定期的に新しい治療剤を再充填することができる。加齢黄斑変性等の疾患の場合、デバイスは、以下の頻度で再充填すること

ができる：毎週、隔週、毎月、隔月、3 か月毎、4 ～ 6 か月毎、3 ～ 9 か月毎、1 2 か月毎、又は疾患の治療に有効な任意の他の期間。

【 0 0 4 8 】

以下のもの等の様々な疾患及び／又は状態は、本明細書に記載のデバイス及びシステムで治療することができることが理解されるべきである：例えば：緑内障、黄斑変性症、網膜疾患、増殖性硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、角膜炎、サイトメガロウイルス性網膜炎、類嚢胞黄斑浮腫、ウイルス性単純ヘルペス、及びアデノウイルス感染症、及び他の眼疾患、眼感染症（これらに限定されないが、皮膚、眼瞼、結膜、及び／又は涙排出系の感染症を含む）、眼窩蜂巣炎、涙腺炎、麦粒腫、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、角膜浸潤、潰瘍、眼内炎、全眼球炎、ウイルス性角膜炎、真菌角膜炎 眼部帯状ヘルペス（*herpes zoster ophthalmicus*）、ウイルス性結膜炎、ウイルス性網膜炎、ブドウ膜炎、斜視、網膜壊死、網膜疾患、硝子体網膜症、糖尿病性網膜症、サイトメガロウイルス性網膜炎、嚢腫状組織黄斑浮腫、ウイルス性単純ヘルペス、及びアデノウイルス注射（*adenoviral injections*）、強膜炎、ムコール症、涙小管炎、アカントアメーバ角膜炎、トキソプラズマ症、ランブル鞭毛虫症、リーシュマニア症（*leishmaniasis*）、マラリア、蠕虫感染症等。本明細書に記載のデバイス及びシステムを用いて、眼状態以外の医学的状态を治療することができることも認識されるべきである。例えば、デバイスは、炎症、感染症、及び癌性増殖を治療するための薬物を送達することができる。本明細書に記載デバイス及びシステムのいずれかを使用して、任意の数の複合薬を送達することも理解されるべきである。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載のデバイスは、本質的にあらゆる物質の送達に使用することができる。本明細書で使用される場合、「物質」、「薬物」、又は「治療剤」は、例えば、低分子薬、タンパク質、核酸、ポリサッカライド、及び生物製剤、又はそれらの組み合わせを含む、疾患若しくは障害の症状を改善するか又は疾患若しくは障害を改善する1つ又は複数の作用剤である。治療剤、治療化合物、治療計画、又は化学療法剤は、ワクチンを含む従来の薬物及び薬物療法を含み、それらは、当業者に公知である。治療剤には、これらに限定されないが、細胞増殖を阻害するか若しくは細胞死を促進する部分、細胞増殖を阻害するか若しくは細胞死を促進するように活性化することができる部分、又は細胞増殖を阻害するか若しくは細胞死を促進する別の作用剤を活性化することができる部分が含まれる。治療剤は、随意に、本明細書に別記されているように、造影剤としての使用を可能にする特性等の、更なる特性を示す又は呈示することができる。例示的な治療剤には、例えば、サイトカイン、増殖因子、タンパク質、ペプチド又はペプチド模倣剤、生物活性剤、光感作剤、放射性核種、毒素、抗代謝産物、シグナル伝達修飾因子、抗癌抗生物質、抗癌抗体、血管形成阻害剤、放射線療法、化学療法化合物、又はそれらの組み合わせが含まれる。薬物は、治療利益を提供することが可能なあらゆる作用剤であり得る。一実施形態では、薬物は、眼の疾患及び障害の治療に有効な公知の薬物又は複合薬である。非限定的な例示の実施形態では、薬物は、抗感染症剤（例えば、抗生物質又は抗真菌剤）、麻酔剤、抗 V E G F 作用剤、抗炎症剤、生物学的作用剤（RNA 等）、眼圧低下剤（つまり、緑内障薬）、又はそれらの組み合わせである。薬物の非限定的な例は、下記に提供されている。

【 0 0 5 0 】

治療剤は、巨大分子、例えば、抗体又は抗体断片を含むことができる。治療用巨大分子は、V E G F 阻害剤、例えば、市販のルセンチス（商標）を含むことができる。V E G F（血管内皮増殖因子）阻害剤は、眼の硝子体液中に放出されると、異常な血管の退縮及び視覚の改善を引き起こすことができる。V E G F 阻害剤の例には、ルセンチス（商標）、アバスタ（商標）、マクジェン（商標）、及び V E G F トラップが含まれる。治療剤は、コルチコステロイド及びその類似体等の低分子を含むことができる。例えば、治療用コルチコステロイドは、トリマシナロン（*trimacinalone*）、トリマシナロン（*trimacinalone*）アセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、フルオシノロン、酢酸フルオシノロン、又はそれらの類似体の1つ又は複数を含むことができる。その代わりに又は組



み合わせで、治療剤の低分子には、以下のものが含まれ得る：例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、スニチニブ、トセラニブ、バンデタニブ、又はバタラニブの1つ又は複数を含むチロシンキナーゼ阻害剤。治療剤は、抗VEGF治療剤を含むことができる。抗VEGF治療剤及び作用剤は、あるガンの治療及び加齢黄斑変性に使用することができる。本明細書に記載の実施形態による使用に好適な抗VEGF治療剤の例には、以下のものが含まれる：ベバシズマブ（アバスチン（商標））等のモノクローナル抗体又はラニビズマブ（ルセンティス（商標））等の抗体誘導体、又はラパチニブ（タイケルブ（商標））、スニチニブ（スーテント（商標））、ソラフェニブ（ネクサバル（商標））、アキシチニブ、又はパゾパニブ等のVEGFにより刺激されるチロシンキナーゼを阻害する低分子の1つ又は複数。治療剤は、シロリムス（商標）（ラパマイシン）、Copaxone（商標）（酢酸グラチラマー）、Othera（商標）、補体C5aR遮断薬、毛様体神経栄養因子、フェンレチニド、又はレオフェレーシス（Rheopheresis）の1つ又は複数等の、萎縮型AMDの治療に好適な治療剤を含むことができる。治療剤は、REDD14NP（Quark社）、シロリムス（商標）（ラパマイシン）、ATG003；リジェネロン（商標）（VEGFトラップ）、又は補体阻害剤（POT-4）の1つ又は複数等の、滲出型AMDの治療に好適な治療剤を含むことができる。治療剤は、以下のものの1つ又は複数等のキナーゼ阻害剤を含むことができる：ベバシズマブ（モノクローナル抗体）、BIBW2992（EGFR/Erbb2を標的とする低分子）、セツキシマブ（モノクローナル抗体）、イマチニブ（低分子）、トラスツズマブ（モノクローナル抗体）、ゲフィチニブ（低分子）、ラニビズマブ（モノクローナル抗体）、ペガブタニブ（低分子）、ソラフェニブ（低分子）、ダサチニブ（低分子）、スニチニブ（低分子）、エルロチニブ（低分子）、ニロチニブ（低分子）、ラパチニブ（低分子）、パニツムマブ（モノクローナル抗体）、バンデタニブ（低分子）、又はE7080（EGFR2/VEGF2を標的とする。Esaic社から市販されている低分子）。

#### 【0051】

本明細書に記載の薬物送達移植片を使用して、以下のものを含む様々な治療剤を送達することができる：麻酔剤、鎮痛剤；コルヒチン、ピンクリスチン、サイトカラシンB、及び関連化合物等の細胞輸送/移動切迫剤（cell transport/mobility impeding agent）；チモロール、ベタキソロール、アテノロール、及びプロスタグランジン等の遮断薬、ピマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロスト、ウノプロストン等の脂質受容体アゴニスト又はプロスタグランジン類似体を含む抗緑内障薬；アルファ-アドレナリンアゴニスト、プリモニジン、又はジピベフリン；アセタゾラミド、メタゾラミド、ジクロルフェナミド、ダイアモックス等の炭酸脱水酵素阻害剤、及びニモジピン及び関連化合物等の神経保護剤。

#### 【0052】

更なる例には、以下のものが含まれる：テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン、及びエリスロマイシン等の抗生物質；スルホンアミド、スルファセタミド、スルファメチゾール、及びスルフィソキサゾール等の抗菌剤；フルコナゾール、ニトロフラゾン、アムホテリシンB、ケトコナゾール、及び関連化合物等の抗真菌剤；トリフルオロサイミジン、アシクロビル、ガンシクロビル、DDI、AZT、ホスカメット、ピダラビン、トリフルオロウリジン、イドクスウリジン、リバビリ、プロテアーゼ阻害剤、及び抗サイトメガロウイルス剤等の抗ウイルス剤；メタピリリン（methapyriline）等の抗アレルギー剤；クロルフェニラミン、ピリラミン、及びプロフェンピリダミン；ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、フルオロメトロン、ベータメタゾン、及びトリアムシノロン等の抗炎症剤；フェニレフリ、ナファゾリン、及びテトラヒドラゾリン等のうっ血除去剤；ピロカルピン、カルバコール、ジイソプロピルフルオロリン酸塩、ホ

スホリンヨウ素、及び臭化デメカリウム等の縮瞳剤、ムスカリン様作用剤、及び抗コリンエステラーゼ；アトロピン硫酸塩、シクロペントラート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、オイカトロピン等の散瞳剤；エピネフリン及び血管収縮剤及び血管拡張剤等の交感神経興奮剤；ラニビズマブ、ベバシザマブ（Bevacizumab）、及びトリアムシロン。

#### 【 0 0 5 3 】

また、以下のもの等の、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）等の抗炎症剤を送達することができる：シクロオキシゲナーゼ - 1（COX - 1）阻害剤（例えば、アセチルサリチル酸、例えば、Bayer AG社、レパークーゼン、ドイツのアスピリン；イブプロフェン、例えば、Wyeth社、カレッジビル、ペンシルベニア州のアドビル；インドメタシン；メフェナム酸）、プロドラッグネパフェナクを含むCOX - 2阻害剤（Pharmacia Corp.社、ピーバック、ニュージャージー州のセレブレックス；COX - 1阻害剤）；免疫抑制剤、例えば、シロリムス（Wyeth社、カレッジビル、ペンシルベニア州のラパミュン）、又は炎症応答の経路内で初期に作用するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤（例えば、テトラサイクリン及びテトラサイクリン誘導体）。また、ヘパリン、抗フィブリノゲン、フィブリノリシン、抗凝血性アクチパーゼ等の抗凝血剤を送達することができる。

#### 【 0 0 5 4 】

本開示の移植片を使用して送達することができる抗糖尿病剤には、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブライド、トラザミド、トルブタミド、インスリン、アルドースレダクターゼ阻害剤等が含まれる。抗癌剤の幾つかの例には、以下のものが含まれる：5 - フルオロウラシル、アドリアマイシン、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エストラムスチン、エトポシド、エトレチナート、フィルグラスチン（filgrastin）、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトマイシン、ミトタン、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、サルグラモスチン（sargramostin）、ストレプトゾシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、チオグアニン、ウラシルマスタード、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビンデシン。

#### 【 0 0 5 5 】

本移植片を使用して、ホルモン、ペプチド、ステロイド、核酸、サッカライド、脂質、糖脂質、糖タンパク質、及び他の巨大分子を送達することができる。例には、以下のものが含まれる：下垂体剤、インスリン、インスリン関連増殖因子、甲状腺剤、成長ホルモン等の内分泌性ホルモン；ヒートショックタンパク質；ムラミルジペプチド、シクロスポリン、インターフェロン（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、及び $\gamma$ ）（インターフェロンを含む）、インターロイキン - 2、サイトカイン、FK506（エポキシ - ピリド - オキサアズシクロトリコシン - テトラオン、タクロリムスとしても知られている）、腫瘍壊死因子、ペントスタチン、チモペンチン、形質転換因子ベータ2、エリスロポエチン等の免疫応答修飾因子；中でも抗ネオゲネシスタンパク質（例えば、抗VEGF、インターフェロン）、及び抗凝血性アクチパーゼを含む抗凝血剤。送達することができる巨大分子の更なる例には、モノクローナル抗体、脳神経成長因子（BNGF）、毛様体神経増殖因子（CNGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）、及びそのような増殖因子に対するモノクローナル抗体が含まれる。免疫調節剤の更なる例には、サリドマイド等の腫瘍壊死因子阻害剤が含まれる。

#### 【 0 0 5 6 】

加えて、核酸も送達することができる。核酸を発現させて、様々な薬理学的活性、生理学的活性、又は免疫学的活性を示すことができるタンパク質を産生させることができる。

したがって、上記の薬物リストは、網羅的であることが意図されていない。多種多様な薬物又は作用剤は、分子量等の制限を受けずに、本発明で使用する事ができる。

【0057】

他の作用剤には、以下のものが含まれる：抗凝血剤、抗増殖剤、イミダゾール抗増殖剤、キノキサリン、フソホニルメトキシアルキル(phosphonyl methoxyalkyl)ヌクレオチド類似体、カリウムチャネル遮断剤、及び/又は合成オリゴヌクレオチド、5-[1-ヒドロキシ-2-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]エチル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド、メチレンブルー、ブチル化ヒドロキシアニソール、及び/又はN-メチルヒドロキシルアミン等のグアニル酸シクラーゼ阻害剤、2-(4-メチルアミノプロキシ)ジフェニルメタン、アブラクロニジン、クロプロステノール類似体、又はフルプロステノール類似体、架橋カルボキシ含有ポリマー、糖、及び水、非角質毒性(corneo toxic)セリン-トレオニンキナーゼ阻害剤、非ステロイド性グルココルチコイドアンタゴニスト、縮瞳薬(例えば、ピロカルピン、カルバコール、及びアセチルコリンエステラーゼ阻害剤)、交感神経興奮剤(例えば、エピネフリン及びジピバリルエピネフキシン(dipivalylepinephrine)、-遮断剤(例えば、ベタキソロール、レボブノロール、及びチモロール)、炭酸脱水酵素阻害剤(例えば、アセタゾラミド、メタゾラミド、及びエトキシゾラミド)、及びプロスタグランジン(例えば、アラキドン酸の代謝産物誘導体、又はそれらの任意の組み合わせ。

10

【0058】

使用することができる有益な薬物、及び治療又は予防しようとする特定の状態の更なる例は、以下の文献に開示されている：Remington、上記；The Pharmacological Basis of Therapeutics、Goodman及びGilman著、第19版、MacMillan Company社出版、ロンドン；及びThe Merck Index、第13版、1998年、Merck & Co.社出版、ローウェー、ニュージャージー州。

20

【0059】

本明細書には、多くの詳細が含まれているが、それらは、特許請求されているもの又は特許請求することができるものの範囲を限定するものであると解釈されるべきではなく、むしろ、特定の実施形態に特有な特徴の説明として解釈されるべきである。また、別々の実施形態の状況で本明細書に記載されているある特徴は、単一の実施形態において組み合わせ実施することができる。反対に、単一の実施形態の状況で記載されている種々の特徴は、複数の実施形態において、別々に又は任意の好適な下位組み合わせで実施することもできる。更に、特徴は、上記ではある組み合わせで作用するように記載されている場合があり、初期にはそのように特許請求されている場合さえあるが、特許請求された組み合わせの1つ又は複数の特徴は、幾つかの場合には、その組み合わせから除外されてもよく、特許請求された組み合わせは、下位組み合わせ又は下位組み合わせの変異に向けられてもよい。同様に、処置は、図中では特定の順序で示されているが、これは、望ましい結果を達成するためには、そのような処置を、示されている特定の順序で又は連続した順序で実施すること、又は図示されている処置を全て実施することが必要であると理解されるべきではない。ごく少数の例及び実施形態が開示されている。本開示に基づいて、記載されている例及び実施形態並びに他の実施形態に対する変更、改変、及び増強をなすことができる。

30

40

【0060】

上記の説明及び特許請求の範囲では、要素又は特徴の接続リスト(conjunctive list)の後に、「~の少なくとも1つ」又は「~の1つ又は複数」という語句が続く場合がある。また、2つ以上の要素又は特徴のリストには、「及び/又は」という用語が使用されている場合がある。それが使用される状況により暗示的に又は明示的にそうではないと矛盾しない限り、そのような語句は、リストされている要素又は特徴のいずれかを個々に意味するか、又は列挙されている他の要素又は特徴のいずれかと組み合わせ、列挙されている要素又は特徴のいずれかを意味する。例えば、語句「A及びBの少なくとも1つ」、「

50

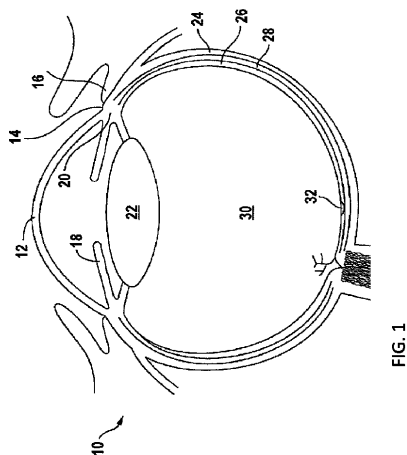
A 及び B の 1 つ又は複数」、及び「A 及び / 又は B」は各々、「A のみ、B のみ、又は A 及び B の両方」を意味することが意図されている。3 つ以上の品目を含むリストでも同様の解釈が意図されている。例えば、語句「A、B、及び C の少なくとも 1 つ」、「A、B、及び C の 1 つ又は複数」、及び「A、B、及び / 又は C」は各々、「A のみ、B のみ、C のみ、A 及び B の両方、A 及び C の両方、B 及び C の両方、又は A 及び B 及び C 全て」を意味することが意図されている。

【 0 0 6 1 】

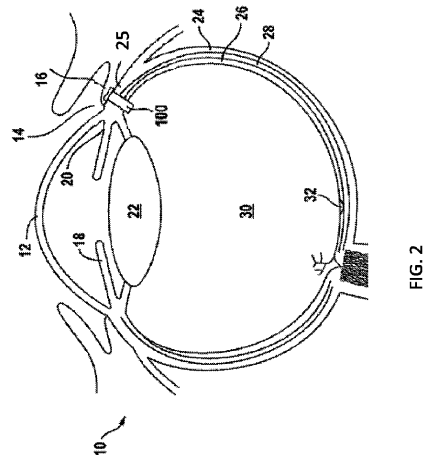
上記及び特許請求の範囲における「～に基づく」という用語の使用は、「～に少なくとも部分的に基づく」を意味し、列挙されていない特徴又は元素も許容することができると意図されている。

10

【 図 1 】



【 図 2 】





【図 5】

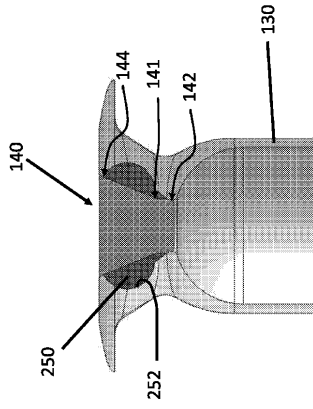


FIG. 5

【図 6】

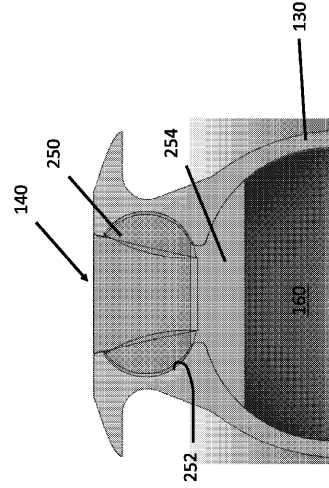


FIG. 6

---

フロントページの続き

(72)発明者 キャンベル, ランドルフ・イー  
アメリカ合衆国・94025・カリフォルニア州・メンロ パーク・ジェファーソン ドライブ・  
191

(72)発明者 ダド, ダレン  
アメリカ合衆国・94025・カリフォルニア州・メンロ パーク・ジェファーソン ドライブ・  
191

審査官 宮崎 敏長

(56)参考文献 特表2012-516224(JP, A)  
米国特許第04781680(US, A)  
米国特許出願公開第2006/0020253(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F	9/00	-	A61F	9/007
A61M	11/00			
A61M	37/00			
A61M	39/02	-	A61M	39/04