

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6946324号  
(P6946324)

(45) 発行日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(24) 登録日 令和3年9月17日(2021.9.17)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 F 9/007	(2006.01)	A 61 F 9/007	1 3 O D
A 61 K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00	
A 61 K 47/32	(2006.01)	A 61 K 47/32	
A 61 K 47/38	(2006.01)	A 61 K 47/38	
A 61 K 47/36	(2006.01)	A 61 K 47/36	

請求項の数 37 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-548415 (P2018-548415)  
 (86) (22) 出願日 平成29年3月16日 (2017.3.16)  
 (65) 公表番号 特表2019-515705 (P2019-515705A)  
 (43) 公表日 令和1年6月13日 (2019.6.13)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2017/050730  
 (87) 國際公開番号 WO2017/158365  
 (87) 國際公開日 平成29年9月21日 (2017.9.21)  
 審査請求日 令和2年3月13日 (2020.3.13)  
 (31) 優先権主張番号 62/309,350  
 (32) 優先日 平成28年3月16日 (2016.3.16)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 517094356  
オクラー リミテッド  
イギリス国 OX4 4 GA オックスフ  
ード、ロバート ロビンソン アベニュ  
ー 1、マグダレン センター  
(74) 代理人 110003007  
特許業務法人謝國際特許商標事務所  
(74) 代理人 100153394  
弁理士 謝 阜峰  
(74) 代理人 100145056  
弁理士 當別當 健司  
(74) 代理人 100116311  
弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼科用送達装置および眼科用活性成分含有組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遠位末端に管腔のある針を有する細長状体；  
 針を通って送達されるガス体積のための第一の容器；  
 針を通って送達される活性成分含有組成物の送達のための第二の容器；  
 第一の容器から針管腔へのガス流路；  
 装置の遠位末端と組織表面との接触の前または接触と同時に、  
ガスの第一の容器を加圧するように構成された力要素を備えた第一のプランジャー；  
前記力要素から前記活性成分含有組成物に送達力を与えるように構成された第二のプランジャーまたはプッシュロッド；  
送達力下でのガスの送達から針管腔を密封するように構成された装置の遠位末端に取り付けられた末端要素； および  
一定量のガスおよび活性剤含有組成物の連続送達プロセスを提供するように構成された機構

を備える送達装置であって、

末端要素は、組織接点および末端シールを備え、末端シールは、装置の遠位末端で組織表面に圧力を加えることにより、針の先端により貫通され；

貫通された末端要素は、針を組織内に前進させることができるように針上で摺動可能であるように構成され；

貫通された末端シールは、第一の容器からガス流路を通って針の遠位末端へのガスの流

10

20

入または送達のための経路を開くように構成され；および

第二の容器からの活性成分含有組成物は、ガスの体積の全部または一部が針を通して送達された後、第二のプランジャまたはプッシュロッドおよび力要素によって針を通して送達される。

送達装置。

【請求項 2】

ガス体積を圧縮するために送達力を加える第一の力要素、および活性成分含有組成物に送達力を加える第二の力要素を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

ガス流路が、針管腔、針管腔の一部または別個の管腔を備える、請求項 1 または 2 に記載の装置。

10

【請求項 4】

ガス流路が、針と同軸の筒および筒内の針のシャフトに穴を備える、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

活性成分含有組成物の送達が、少なくとも一部分のガス体積の送達後に、使用者により手動で開始される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 6】

活性成分含有組成物の送達が、少なくとも一部分のガス体積の送達後に、機構により自動で開始される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

20

【請求項 7】

機構が、ガス体積および活性成分含有組成物に連続的に送達力を付与するように構成された、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

機構が、ガス体積の少なくとも一部分が送達されるまで、活性成分含有組成物の送達を阻止するように構成された、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

機構が、ガス体積に作動する第一の力要素と活性成分含有組成物に作動する第二の力要素との間にリンク機構を備える、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 10】

30

機構が、ガス体積に作動するプランジャーと活性成分含有組成物に作動するプランジャーまたはプッシュロッドとの間にリンク機構を備える、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 11】

針が、投用物質を針の長軸から斜めに方向づけるために湾曲した先端を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 12】

針が、投用物質を針の長軸から斜めに方向づけるために、針斜角において針管腔内に内部偏向要素を備える、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 13】

針が、投用物質が針先端から送達される前に、投用物質を断片化するために、針斜角において針管腔内に偏向要素を備える、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 14】

偏向要素が、針内径の 0.20% ~ 50% の幅を有する、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】

偏向要素が、針内径の 0.25% ~ 50% の高さを有する、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 16】

装置本体と、針先端が末端シールを貫通する間に、末端要素に前方に向けられた力を付与するように構成された末端要素との間に、第三の力要素をさらに備える、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 17】

50

組織接点が、10～30ショアA硬度を有するエラストマーを含む、請求項1～6に記載の装置。

【請求項1～8】

前方に向けられた力が、40～82グラム力の範囲にある、請求項1～6に記載の装置。

【請求項1～9】

活性成分含有組成物をさらに備える、請求項1～18のいずれか1項に記載の装置であつて、活性成分含有組成物が固体または半固体である、装置。

【請求項2～10】

容器が、針管腔内である、請求項1～19のいずれか1項に記載の送達装置。

【請求項2～11】

容器が、針管腔内および装置本体への針の伸長部内である、請求項1～20のいずれか1項に記載の送達装置。

【請求項2～12】

装置本体と、末端要素が、送達力によって末端へ移動することを防ぐように構成された末端要素との間に、折り畳み可能要素をさらに備える、請求項1～21のいずれか1項に記載の装置。

【請求項2～13】

折り畳み可能要素が、細長い支柱を備える、請求項2～2に記載の装置。

【請求項2～14】

折り畳み可能要素が、ニチノールまたはポリイミドを含む、請求項2～2または2～3に記載の装置。

【請求項2～15】

装置本体と、針先端が末端シールを貫通する間に、末端要素に前方に向けられた力を付与するように構成された末端要素との間に、折り畳み可能要素をさらに備える、請求項1～2～4のいずれか1項に記載の装置。

【請求項2～16】

折り畳み可能要素が、最初の力の後に一定の力を付与するように構成された、請求項2～5に記載の装置であつて、最初の力が、末端要素が針に沿って近位に最初に0.5mm移動する間に加えられる、装置。

【請求項2～17】

組織接点および末端シールが、管状の末端筐体上に取り付けられた、請求項1～2～6のいずれか1項に記載の装置。

【請求項2～18】

筐体と針との間で圧縮され、筐体を密閉する弾性要素をさらに備える、請求項2～7に記載の装置。

【請求項2～19】

第一の力要素および／または第二の力要素がスプリングである、請求項1～2～8のいずれか1項に記載の送達装置。

【請求項3～10】

第一の力要素が、プランジャーに機械的に連結されたスプリングである、請求項2～9に記載の送達装置。

【請求項3～11】

第一の力要素および／または第二の力要素が加圧ガスである、請求項1～2～8のいずれか1項に記載の送達装置。

【請求項3～12】

装置への活性成分含有組成物の挿入が力要素を作動させ、活性成分含有組成物に送達力を附加する、請求項1～3～1のいずれか1項に記載の送達装置。

【請求項3～13】

装置の外部から第一の力要素および／または第二の力要素を圧縮する機構により、送達力を作動させる、請求項1～3～2のいずれか1項に記載の送達装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 3 4】**

使用前は、第一の力要素および／または第二の力要素が束縛されており、束縛された力要素を機械的に解放することにより、送達力が作動する、請求項 1～33 のいずれか 1 項に記載の送達装置。

**【請求項 3 5】**

針の有効全長が 1～4 mm であり、上脈絡膜腔または上毛様体腔に活性成分含有組成物を投与するための、請求項 1～34 のいずれか 1 項に記載の送達装置。

**【請求項 3 6】**

針の有効全長が 10～15 mm であり、硝子体腔に活性成分含有組成物を投与するための、  
請求項 1～34 のいずれか 1 項に記載の送達装置。 10

**【請求項 3 7】**

針の有効全長が 0.35～2 mm であり、上脈絡膜腔に活性成分含有組成物を投与するための  
、請求項 1～34 のいずれか 1 項に記載の送達装置。

**【発明の詳細な説明】****【発明の詳細な説明】****【0001】****【技術分野】****【0002】**

20

本出願は、他の出願への相互参照として、2016年3月16日に出願された米国仮出願番号62/309350にかかる優先権を主張する。以下の特許出願、すなわちPCT/EP2015/071520およびPCT/EP2015/071522は、参照により本明細書中に組み込まれる。

**【背景技術】****【0003】**

眼の固有の解剖学的形態と生理機能のため、眼組織への薬物の有意な輸送を妨げる複数のバリアが存在する。眼の血管は、眼内液を調節する血液眼関門のため、透過性を制限している。この血液眼関門のため、全身的に投与された薬物は、眼組織で有意な濃度に到達しない。局所滴下により角膜表面に投与された薬物は、大部分は涙により鼻涙管中に洗い流される。涙膜では、薬物が角膜を透過して眼内空間に到達するまでの時間が限られる。いくつかの薬物は、点眼により眼の前側部分に送達され得るが、局所投与法で、眼の後方部分や網膜において有意な治療濃度に到達させることは、一般に実現できない。 30

**【0004】**

視力障害を引き起こす多くの疾患は、色覚および読み取りが生じる後方網膜に関係する。眼の後方部分や後方網膜を治療するためには、通常は眼内に薬物が注射される。結膜下注射は、眼の外層下に薬物徐放性製剤を配置するために用いられる。しかしながら、結膜における非常に高いリンパ液の流れは、眼からの薬物の急速な輸送につながる。結膜下注射は、眼の後方部分における高い薬物濃度を達成することに対して、一般的に効果的ではない。

**【0005】**

40

テノン下注射は、薬物を結膜下およびより後方位置にあるテノン嚢下に配置し、薬物を眼の後方領域に送達するために用いられることがある。テノン下注射は、ステロイドの投与に有用であることが実証されている。しかしながら多くの薬物は、テノン下注射によつても網膜組織において意味のある薬物レベルに到達しない。注射針の先端は、眼の後方殻中に深く配置され、そこでは針の先端を直接観察することができない。眼への物理的な傷害または薬物の誤配置を避けるためには、経験と慎重な技術が要求される。

**【0006】**

硝子体内注射は、硝子体腔に薬物を直接注入するために行われ、テノン下注射と比較して、一般的により少量の薬物で済む。薬物の半減期は、前房に向かって連続的に移動する硝子体内的流体によって律速される。この硝子体流は、時間とともに薬物を洗い流し、薬

50

物を流路内の眼の他の組織と接触させる。ステロイドなどの硝子体内に投与された薬物は、硝子体腔から前方へ流れ、レンズへの薬物暴露に起因する白内障の進行や、線維柱帯網への薬物暴露からの眼圧上昇といった合併症と関連する。

#### 【0007】

脈絡膜と強膜との間の上脈絡膜腔および毛様体と強膜との間の上毛様体腔は、位置を特定することがより困難であるが、薬物の注射に用いることができる。硝子体内注射とは異なり、上脈絡膜腔および上毛様体腔の流体は後方に流れる。この流れは、上脈絡膜腔および上毛様体腔に注入された薬物が、後方組織や網膜後部に到達するのを助ける。小さな薬物粒子サイズは、上脈絡膜腔または上毛様体腔における移動に理想的である。しかしながら、小さな薬物粒子は早い速度で薬物を放出し、それにより、薬物治療の期間が減少する。

10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

強膜下の眼内への薬物注射のすべてに関して、ひとつの潜在的な問題は、眼内に導入された追加的な体積に起因する眼圧(IOP)上昇である。眼圧上昇は、視神経に痛みと潜在的な障害を引き起こす可能性がある。高活性薬物については、少ない注入量で、例えば、抗VEGF薬物の0.05 mLであれば、著しい急性IOPの上昇なく使用することができる。しかしながら、ステロイドの0.1 mLなどのより大きい体積では、IOPの上昇が顕著であり、急性疼痛期および視力喪失の原因となる可能性がある。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

前記の考察に従って、本発明は、細長状体として成形された活性成分を含む固体物質の送達または埋め込み用に設計された装置を提供する。この送達装置は、遠位末端で中空針を有する細長筒を備え、ここで針管腔は、細長状体のための容器としての役割を果たし、また、細長状体に送達力を与えるスプリングまたはガス容器などの力要素を伴うプランジャーまたはプッシュロッドを備える。細長状体は、針管腔の内径以下の直径を有する大きさである。一実施態様において、送達装置は、送達装置の遠位末端に固定された末端シールを有する組織接点を含む末端要素をも備え、それにより、送達力の適用中に針管腔を密封する。末端シールは、送達装置の遠位末端で組織表面に圧力を加えることにより、針の先端により貫通され、貫通された末端要素は針の上を摺動可能となり、針を組織内に前進させる。末端シールの貫通により、針の遠位末端から、投与物質の送達経路が開かれる。力要素を伴う送達装置は、針が末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動し、それにより、細長状体として成形された活性成分含有組成物を眼に投与するための、送達装置の簡便な片手操作を可能にする。一実施態様において、針の遠位末端は湾曲しており、または、針管腔に内部湾曲要素を組み込み、送達中に固体要素を針の長軸から斜めに方向づける。一実施態様において、活性成分含有組成物は、後方において送達中に針の長軸から斜めに方向づけられる。一実施態様において、細長状体として成形された活性成分含有組成物は、送達装置内に予め充填され、それにより送達装置は、使用前に、活性成分含有組成物の貯蔵容器としての役割を果たす。一実施態様において、予め充填された装置は、送達装置内に細長状体を配置し、密閉した後、使用のために滅菌される。

30

#### 【0010】

本発明は、活性成分を含む半固体物質の投与用に設計された装置を提供する。この送達装置は、遠位末端で中空針を有する細長筒、ならびに、細長状本体の中の半固体物質を含む容器および半固体物質に送達力を付与するスプリングまたはガス容器などの力要素を伴うプランジャーまたはプッシュロッドを備える。一実施態様において、半固体物質は、力要素およびプランジャーまたはプッシュロッドにより与えられる吐出圧力下で流れるように作成され、先端針を通って組織中へ流れるようになるが、活性成分含有組成物は、投与中および投与直後には、投与部位に半固体として残る。一実施態様において、半固体は、

40

50

活性成分を含有する粒子または微小粒子を含み、それによって、投与部位で半固体が徐々に溶解し、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの組織間隙内での自然な生理的な流れが、粒子を後方に方向づけるようにする。一実施態様において、送達装置は、送達装置の遠位末端に固定された末端シールを有する組織接点を含む末端要素をも備え、それにより、送達力の適用中に針管腔を密封する。末端シールは、送達装置の遠位末端で組織表面に圧力を加えることにより、針の先端により貫通され、貫通された末端要素は針の上を摺動可能となり、針を組織内に前進させる。末端シールの貫通により、針の遠位末端から、投与物質の送達経路が開かれる。送達装置の力要素は、針が末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動し、それにより、半固体組成物を眼に投与するための、送達装置の簡便な片手操作を可能にする。一実施態様において、針の遠位末端は湾曲しており、または、針管腔に内部偏向要素を組み込み、送達中に半固体要素を針の長軸から斜めに方向づける。一実施態様において、半固体物質は、後方において送達中に針の長軸から斜めに方向づけられる。一実施態様において、半固体物質は、送達装置内に予め充填され、それにより送達装置は、使用前に、活性成分含有組成物の貯蔵容器としての役割を果たす。一実施態様において、半固体物質は、乾燥形態で送達装置内に予め充填され、それにより送達装置は活性成分含有組成物の貯蔵容器としての役割を果たし、半固体物質は、使用前に、送達装置内で水和される。一実施態様において、予め充填された装置は、送達装置内に半固体物質を配置し、密閉した後、使用のために滅菌される。

#### 【0011】

本発明は、活性成分を含有する物質を上脈絡膜腔または上毛様体腔へ投与することを容易にするため、制御された量のガスの送達用に設計された装置を提供する。この送達装置は、ガス容器および容器と針管腔との間の流路を備え、ガスは、末端シールに近接する針管腔に導入される。ガスは、スプリング、圧縮された空気袋または膨張要素などの力要素により加圧される。ガス容器は、針が末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動する。ガスの流路は、針管腔、針管腔の一部または別個の管腔から構成される。一実施態様において、流路は、針と同軸の外筒を備え、針は、同軸の外筒内に針軸に沿って少なくとも一つの穴を有する。ガスは、ガス容器から外筒を通って流れ、それから穴を通って針管腔内に、また針の先端から眼内に流れる。結果として生じるガス流路は、針の近位末端において活性成分含有組成物を避け、針の遠位末端への自由な流路を与える。ガスの送達後に、活性成分含有組成物が、針を通じて上脈絡膜腔または上毛様体腔に投与される。活性成分含有組成物の送達は、ガスの送達後に手動で開始してもよく、または、装置に、ガスのすべてまたは一部分が針を通じて送達された後に、活性成分含有組成物を投与し、ガスと活性成分含有組成物とを連続的に送達するプロセスを与える機構を組み込んでもよい。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器、活性成分含有組成物の送達のための第二の容器およびガスと活性成分含有組成物との両方を送達するための力要素を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器、活性成分含有組成物の送達のための第二の容器、ガスと活性成分含有組成物との両方を送達するための力要素を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための外筒の領域において針軸に少なくとも一つの穴を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器および力要素ならびに活性成分含有組成物の送達のための第二の容器および力要素を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器および力要素、ならびに活性成分含有組成物の送達のための第二の容器および力要素、ならびに針と同軸の外筒を備えるガス送達のための流路および針管腔へのガス流のために外筒の領域において針軸に少なくとも一つの穴を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器および力要素ならびに活性成分含有組成物の送達のための第二の容器および力要素を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第一の容器および力要素、ならびに針と同軸の外筒を備えるガス送達のための流路を有する。一実施態様において、送達装置は、ガスの送達のための第二の容器および力要素、ならびに針の外側にある中空部材を備えるガス送達のための流路を有し、そして針は、針管腔へのガス流のために、外側の中空部材に連通する軸に少なくとも一つの穴を有する。一実施態様において、

10

20

30

40

50

送達装置は、ガスの送達のための第一の容器および力要素および活性成分含有組成物の送達のための第二の容器および力要素、ならびに針と同軸の外筒を備えるガス送達のための流路を有し、そして針は、針管腔へのガス流のために外筒の領域において軸に少なくとも一つの穴を有する。一実施態様において、装置は、ガス容器、ガスの送達のための流路、活性成分含有組成物のための第二の容器および内部偏向要素を有する針を通して活性成分含有組成物の送達のための力要素を備える。

#### 【0012】

本発明は、上脈絡膜腔、上毛様体腔または硝子体腔、結膜下腔、テノン下腔および網膜下腔などの眼の他の組織空間に送達するための活性成分含有組成物を提供する。活性成分含有組成物は半固体物質の形態にあり、物質は装置内において加圧下で流れるが、針の末端に存在すると半固体へと固まり、投与部位に留まる。一実施態様において、活性成分含有組成物は、複数の薬物含有粒子および少なくとも一つの賦形剤を含み、薬物粒子は半固体に形成される。一実施態様において、活性成分含有組成物は、複数の薬物含有粒子および少なくとも一つの賦形剤を含み、薬物粒子はスラリーまたは懸濁液に形成される。一実施態様において、賦形剤は、送達後に組織空間の生理的条件で溶解する材料を含み、薬物含有粒子が組織空間で分散し、移動できるようにする。一実施態様において、活性成分含有組成物は乾燥形態にあり、投与前に再水和される。

10

#### 【0013】

一実施態様において、薬物含有粒子は薬物結晶の形態にある。一実施態様において、薬物含有粒子は微小球の形態にある。微小球は被膜を有してもよく、および／または、薬物放出速度を変更するため、生分解性もしくは生体内分解性ポリマー成分で作成されてもよい。同様に、賦形剤材料は、薬物放出速度を制御するために選ぶことができる。

20

#### 【0014】

本発明のこれらおよび他の態様は、添付図を伴う以下の詳細な説明の考察から明白となる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0015】

【図1】固体物質送達装置の一実施態様を示す図である。

【図2】固体物質送達装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図3】半固体物質送達装置の一実施態様を示す図である。

30

【図4】半固体物質送達装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図5】折り畳み可能要素を備えた送達装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図6】折り畳み可能要素を備えた送達装置の先端の一実施態様の拡大詳細を示す図である。

【図7】折り畳まれない状態にある送達装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図8】折り畳まれた状態にある送達装置の一実施態様を示す図である。

【図9】送達物質を針の長軸から斜めに方向づけるための湾曲した先端を有する送達装置針の一実施態様を示す図である。

【図10】送達物質を針の長軸から斜めに方向づけるため、先端で針管腔に内部偏向要素を有する送達装置針の一実施態様を示す図である。

40

【図11】針を通して送達される固体要素を断片化する、先端で針管腔に突起を有する送達装置針の一実施態様を示す図である。

【図12】複数の薬物含有粒子を含む半固体投与用物質を放出する送達装置を示す図である。

#### 【図13A】および

【図13B】複数の薬物含有粒子を含む、形成された固体投与用物質を示す図である。

【図14】組織接点の最小密閉力の試験結果の図である。

【図15A】ガス容器、ガスを加圧する力要素および針管腔へのガス流路を備えるガス送達機構を有する送達装置の一実施態様を示す図である。

【図15B】さらに、同軸の外筒およびガス容器から針管腔内にガスが流れるようにする

50

、外筒内の針軸に沿った穴のある針を備える図15Aの実施態様を示す図である。

【図16】活性成分を含有する固体組成物用の、手動で開始される送達機構を備えるガス送達機構を有する送達装置の一実施態様を示す図である。

【図17A】～

【図17F】連続的なガスの送達および活性成分含有組成物の送達をもたらす機構を有し、活性成分含有組成物用の、プッシュロッドと同軸のガス容器を備える送達装置の一実施態様を示す図である。

【図18A】～

【図18E】ガス容器、ガス容器の力要素、活性成分含有組成物用の容器、ならびに連続的なガスの送達および活性成分含有組成物の送達をもたらす機構を有し、活性成分含有組成物用の力要素を備える送達装置の一実施態様を示す図である。

【図19】放出穴を組み込んだガス送達機構を備える送達装置の一実施態様を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

眼の組織空間内に投与するための活性成分含有組成物を収納するため、組成物は装置内に収納する。本願において送達の用語は、本発明による様々な物質を、眼の様々な組織に投与または埋め込みすることを表す。装置は、遠位末端に中空針、近位末端に摺動可能なプランジャーまたはプッシュロッド、および針の先端とプランジャーまたはプッシュロッドとの間にある注入される物質のための容器を伴う細長状本体を備える。本願において、プランジャーの用語は、容器の内表面との締り嵌めを与えるシールを有する細長い機械要素を示すために使用される。投与のための固体または十分に粘着性のある半固体物質などのいくつかの投与用物質については、シールは投与用物質の送達には必要ではなく、投与用物質に対して送達力を加えるためには、シールのないプランジャーまたはプッシュロッドのいずれかを使用することができる。容器は、針管腔を通して送達される投与用物質を受け入れるように構成される。具体的には、投与用物質は、半固体または固体の活性成分含有組成物である。活性成分は、眼の治療のための治療的または診断的効果を与える物質である。活性成分は、薬物、診断薬、遺伝子治療剤、治療用細胞または身体組織修復のための手段を含んでもよい。

【0017】

プランジャーまたはプッシュロッドは、針を通して所望の組織位置に投与用物質を推し進めるように働く。力要素を伴うプランジャーまたはプッシュロッドは、投与用物質に送達力を付与するように構成される。力要素は、プランジャーまたはプッシュロッドに機械的に連結されたスプリングを備えることができる。力要素は、装置の細長状本体の中に少なくとも部分的に配置することができる。プランジャーまたはプッシュロッドは、スプリングまたは加圧ガス容器などの力源に機械的に連結され、投与用物質が容器内に配置された後、かつ、眼内に投与用物質を送達するために針の遠位末端を眼組織に挿入する前に、装置内で送達力が投与用物質に加えられる。末端シールを備える末端要素は針の遠位末端に固定され、組織接点としても役割を果たす。末端要素は、針の先端に移動可能に固定され、針の先端を閉鎖して、針先からの投与用物質の経路を閉鎖または封鎖するように作用する。ある実施態様において、末端要素は、針の外径に適合する管腔を有する。ある実施態様において、末端要素は、他の手段を介して針の先端に固定される。末端要素の末端シールは針の先端または管腔より遠位であり、装置の先端が眼の表面上に置かれ、使用者により針が眼内に進められると、針によって貫通されるように構成される。針は末端シールを貫通し、眼組織に挿入され、それによって、針を通して容器から眼内への投与用物質の送達流路または送達経路が開く。結果として生じる自己作動型送達機構は、針が組織内に配置された場合、針挿入の方向および速度に関わらず、直ちに投与用物質の送達経路の開通を確実にする。

【0018】

一実施態様において、末端要素は、管状の末端筐体上に取り付けられた組織接点および

10

20

30

40

50

末端シールを備える。管状の末端筐体は、針の外側に適合し、針の全長に沿つたいくつの点で、針の表面に封着することができる。一実施態様において、筐体は、筐体と針との間で圧縮される弹性要素によって密閉してもよい。したがって、弹性要素は環状であってもよい。一実施態様において、弹性要素は、装置の筐体と本体との間で圧縮される。弹性要素は、筐体の近位末端に、またはその近傍に存在し得る。一実施態様において、弹性要素は、筐体と針との間のシールとして役立つ。一実施態様において、弹性要素は、近位方向における筐体移動を制限する摩擦要素または構成要素としての機能を果たし、それによつて、針が組織を貫通するときに、組織接点により組織表面に対して力を加える。ある実施態様において、末端要素は、組織接点および末端シールを備え、末端筐体のない針の外側に摺動可能に取り付けられる。

10

#### 【0019】

末端シールと一体になった組織接点または末端シールおよび取り付けられた筐体と一緒にになった組織接点を備える末端要素は、針の先端に取り付けられるが、閉鎖された末端シールによって、針の端部から近位方向には自由に移動可能または摺動可能ではない。投与用物質が装置に充填され、装置が使用のために作動した後、物質は、力源からの圧力を受けて進むが、末端シールを通して移動することができない。組織接点は眼の表面に配置され、装置は手動で前進させる。それによって、末端シールを通じて針を押し進め、次に、眼の外面を通して下層組織に押し込む。末端シールを貫通後、末端要素は針の末端から近位方向に摺動可能となり、針の組織への前進中に、組織接点を眼表面上に保持する。針の先端が末端シールを貫通するとき、力源は、直ちに、針先から組織内への投与用物質の絞り出しを可能にする。

20

#### 【0020】

一実施態様において、組織接点および末端シールは、針の周囲に配置された筐体に固定される。筐体は、筐体の近位末端で、装置本体の遠位末端に固定された円筒状要素を備えることができる。筐体は、折り畳み可能要素、屈曲可能要素または変形可能要素を含むことができるが、これらは筐体の遠位末端が針に沿つて摺動可能に後退することを可能にし、一方で、針の先端が末端シールを貫通することを可能にする。ある実施態様において、末端要素は、他の手段を介して針の先端に固定される。

#### 【0021】

一実施態様において、装置は、遠位末端で中空針と、また近位末端で摺動可能なプランジャーまたはプッシュロッドと一体になった細長い筒を備える。針管腔は、針の管腔内部以下の直径を有する細長状体として成形された投与用物質の容器として役立つ。プランジャーまたはプッシュロッドを押し、装置の先端が組織空間に到達したときに、投与用物質を組織空間内に押し出すために、プランジャーまたはプッシュロッドを手動で、またはスプリングもしくは加圧ガス源などの力要素を用いて作動させることができる。

30

#### 【0022】

一実施態様において、装置は、遠位末端で中空針、近位末端で摺動可能なプランジャーまたはプッシュロッド、および針とプランジャーまたはプッシュロッドとの間にある、投与される物質の容器と一緒にになった細長い筒を備える。装置の容器は、投与用物質として液体または半固体組成物を含む。プランジャーまたはプッシュロッドを押し、装置の先端が組織空間に到達したときに、投与用物質を組織空間内に押し出すために、プランジャーまたはプッシュロッドを手動で、またはスプリングもしくは加圧ガス源などの力要素を用いて作動させることができる。

40

#### 【0023】

装置機構の動作は、標的組織内への針の進入の直前に起こる末端シールの貫通がなされ次第直ちに、投与用物質が針の先端から移動する経路を開く。投与用物質は、針の先端によって末端シールが貫通される前または貫通されると同時に加圧されるため、送達は、組織接点を介する針の配置とそれに続く前進だけで引き起こされる。これにより、標的組織に進入する針先のみによる送達動作のタイミングを、正確かつ自動的に制御することができる。結果として得られた自己作動型機構は、例えば、送達装置の本体上の弁または引き

50

金などの別個の制御機構を必要としない。したがって、指の特別な位置調整または助手の使用を必要とすることなく、投与用物質の投与が可能となる。その結果、装置は、片手で実行する投与を可能にし、医師が他方の手で眼を安定させることや、投与を容易にする他の動作を行うことを可能にする。また、自己作動型注射機構は、使用者が投与の開始時を決定する必要性を取り除き、標的組織空間が、上脈絡膜腔または上毛様体腔など、標的サイズが小さい、視覚化ができない、および解剖学的な可変性のために探し出すことが困難である場合、特に有用である。

#### 【0024】

装置は、使用者による針の位置の正確な制御を可能にする。針は装置の本体に固定され、装置が身体に保持されたときに、針の先端の直接的な制御を可能にする。送達力は力要素によって付与されるため、装置のプランジャーまたはプッシュロッドを、装置を保持する手によって保持し、始動し、または作動させる必要はなく、装置を、筆記具または外科用メスなどと共に、自然に、高度に制御可能な位置に保持し、また使用することが可能である。一般に、針は、装置の細長状本体または筒に沿って配置される。

10

#### 【0025】

末端シールを貫通し、眼に挿入されることにより、針の遠位末端から流路が開かれると、投与用物質は、針の遠位末端が投与用物質を受け入れる空間に到達するまで、眼内に流入または移動することができない。特に、強膜組織は非常に弾力性があり、上脈絡膜腔または上毛様体腔への針先の通過中に、針先を効果的に密封する。そのため、強膜の特有の性質は、投与用物質が強膜に入らないようにしている。針先が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの下層空間に到達すると、投与用物質は針から流出または移動することができ、空間に送達される。この機構により、投与用物質は、針の先端で投与用物質を受け入れることができる位置に向けられる。投与用物質の送達は、組織接点によりさらに管理することができる。組織接点は、任意に眼表面に力を加えることができ、眼表面で針の経路を密閉するのを補助する。適切な針の長さおよび方向で装置を使用しながら、装置を、結膜下腔、テノント下腔、上脈絡膜腔、上毛様体腔、網膜下腔、硝子体腔または前房に送達するために用いることができる。

20

#### 【0026】

一実施態様において、投与用物質は、固体物質または半固体物質である。投与用物質は、針管腔の遠位末端内に充填することができる。針は、装置の本体内で近位方向に伸びて、投与用物質に対して伸長された長さを与えることができる。プランジャーまたはプッシュロッドは、針の近位末端内に挿入し、プランジャーまたはプッシュロッドの遠位末端は、投与用物質の近位末端に当接させる。プランジャーまたはプッシュロッドを配置した後、プランジャーまたはプッシュロッドに作用する圧縮スプリングなどの力要素は、装置が眼表面と接触するより前またはそれと同時に、物質に送達力を付与する。一実施態様において、力要素は、装置に内蔵されているか、または装置の本体上に一体化されている。一実施態様において、投与用物質は、加圧下で流動する液体または半固体物質である。投与用物質は、製造時に装置内に予め充填される。投与用物質は、容器に流体接続されたコネクタ、弁または隔壁を介して、シリンジと同様の方法で、使用者により装置の容器部分に配置される。装置内の投与用物質の配置に際し、装置は、プランジャーまたはプッシュロッドに作用し、容器内の投与用物質に送達力を付与する圧縮スプリングなどの力要素を予荷重するように構成することができる。送達力を作動または用意するために、他の機構を備えてもよい。例えば、装置の外部から力要素を圧縮する機構によって、送達力を作動させてもよい。別の方法では、使用する前に、束縛された力要素またはガスを機械的に解放することにより、送達力を作動させてもよい。装置の起動のための引き金、ラッチまたは他の制御手段は、装置の様々な位置に設置することができる。

30

#### 【0027】

容器、針およびプランジャーまたはプッシュロッドの大きさは、送達される投与用物質の量に対して適切に形成される。固体または半固体の本発明の投与用物質について、針または装置本体への針の潜在的な伸長部は、容器としての役割を果たす。針、容器およびブ

40

50

ランジャーまたはプッシュロッドは、例えば0.1マイクロリットルから100マイクロリットルの範囲の固体または半固体の送達量に対する大きさでよい。

#### 【0028】

針は、投与用物質が針の管腔を通過することを可能にする直径を有する剛性材料を含み、通常は、20ゲージから40ゲージの範囲（例えば、外径0.91 mm未満／内径0.6 mm）にある。針の長さは、目的とする組織に到達し、かつ投与する組成物の所望用量に対して十分な容積を与えるのに適するものである。針は、装置の本体または筒に固定され、組織を貫通する間に針の深さを正確に制御するために、身体に対して通常は摺動または移動しない。針は、送達装置の本体内で近位方向に伸びて、投与用物質に対して十分な容積を与えることができる。半固体活性成分含有組成物の送達のために追加の容積が必要である場合、針の近位末端は、送達力要素により加圧された、装置本体内の小容器と連結することができる。10

#### 【0029】

針の先端は、貫通を補助するために斜角をつけてもよく、または鋭利にしてもよい。斜角度は、特定の組織への進入を容易にするように設計することができる。例えば、18度の斜角度という低い斜角は、結膜下腔またはテノン下腔などの狭い空間に送達するために使用することができる。15度の斜角度の中斜角針は、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの空間に送達するために使用することができる。12度の斜角度などの高い斜角は、前房または後房に送達するために使用することができる。20

#### 【0030】

一実施態様において、末端要素は、末端要素の管腔中で相補的な斜角を持つように設計され、針の斜角に密接に並置する末端シールを与える。針の斜角は、末端要素の管腔の斜角と一直線になっている。末端要素の大部分の末端部は、ある送達標的への到達を助けるために、組織貫通中に針の方向付けを補助するように、平坦であるか、または斜角が付いていてもよい。例えば、末端要素の斜角または角度が付いた組織接触表面は、結膜下腔およびテノン下腔などの深部にない組織標的内および上脈絡膜腔領域を標的とする投与を補助する。末端要素の組織接触表面の角度は、垂直な挿入のために、末端要素の軸より90度から軸より45度までの範囲にある。30

#### 【0031】

本発明の応用において、針の先端は、針の長軸から斜めに投与用物質に向けられるのが好ましい。このような設計は、毛様体または脈絡膜などの下層組織上の投与用物質の力を減じ、網膜の黄斑部付近の上脈絡膜腔の後方領域に向けるなど、投与用物質を所望の方向に向けるためにも用いることができる。一実施態様において、針の先端は、投与用物質に向けて、5から60度の範囲で曲げることができる。一実施態様において、針の先端は、針の斜角領域の針管腔内において、内部偏向要素を有することができる。内部偏向要素は、突起、傾斜表面または傾斜路であり、投与用物質が針の長軸から離れるように方向付けることができる。内部偏向要素は、針斜角の全長に沿って、または別々の位置に置いてもよい。一実施態様において、内部偏向要素は、斜角の近位末端から、針斜角の長さの20%～80%、針斜角の長さの25%～75%または針斜角の長さの30%～60%の距離という特定の距離に位置する。内部偏向要素は、針の内径と同一、内径の75%～50%または内径の50%～20%の幅を持つことができる。内部偏向要素は、内径の75%～50%、内径の50%～25%または内径の25%未満の高さを持つことができる。内部偏向要素は、針壁部位の機械的または熱的な変形により形成することができる。内部偏向要素は、針管腔内の成形要素の挿入または結合により形成することができる。一実施態様において、内部偏向要素は、針の先端で固体投与用物質を断片化するように作動する突起であってもよく、上毛様体腔または上脈絡膜腔などの組織空間における固体投与用物質の分布を促進する。40

#### 【0032】

針は、金属、セラミック、高弾性高分子またはガラスで構成することができる。組織内の針の長さは、投与標的位置および解剖学的な可変性による標的位置の変化に合うように選択される。針の実質全長は、末端要素が完全な近位移動を達成した場合、針の先端から50

組織接点の末端面までの長さである。末端要素は、針の前進中に針上を摺動可能に移動し、組織への前進中に、末端要素を通って突き出る針の長さの漸進的な増加を可能にする。投与用物質は、針が、針の実質全長未満の適切な位置に到達した時点で、自動的に送達される。投与のための力の解放とそれによる時間は、投与用物質の特性やプランジャー要素からの力の量に応じて、約0.1~2秒で、迅速に生じる。また投与のための時間は、プランジャーまたはプッシュロッドの前進と対になり、プランジャーの速度を制限する制動または摩擦機構により制御することができる。力要素からの力の解放は、可視および触覚フィードバックの両方により、針のさらなる前進を必要としないということを医師に伝える。素早い送達の成り行きは、医師に、針の前進を停止させるのに十分な時間を与え、組織厚における患者間差に対応する可変有効針長を結果として与える。可変針長および自己作動投与は、結膜下腔、テノン下腔、上脈絡膜腔および上毛様体腔などの、通常は開いていない空間への投与に特に有用である。結膜下腔およびテノン下腔に対して、針の有効全長は、針の挿入角度に応じて、0.35 mm~2 mmの範囲にある。上脈絡膜腔および上毛様体腔に対して、針の有効全長は、針の挿入角度に応じて、1 mm~4 mmの範囲にある。硝子体腔に対して、針の有効全長は、10 mm~15 mmの範囲にある。例えば、有効な針全長は、0.3 mm~3 mm、0.35 mm~2 mm、1 mm~4 mmまたは10 mm~15 mmとすることができます。

#### 【0033】

一実施態様において、末端要素は、末端に向けられた密閉力を組織表面に加え、眼表面での密閉を維持する。密閉力は、組織への針の挿入中に、針の刺入経路からの投与用物質の流れを密閉するのに十分なように設計される。投与部位において、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの通常は閉じた空間またはほぼ閉じた空間の組織の圧迫を回避するため、密閉力は最小限であり、空間内への送達または空間内への投与用物質の送達を制限する眼圧の上昇を防ぐ。一実施態様において、末端要素は、組織表面との接触を維持するが、末端に向けられた密閉力を組織表面に加えずに、眼表面での密閉を維持する。一実施態様において、末端要素は、針の先端が末端要素の末端シールを貫通中に眼表面と接触するが、針が末端シールを通って眼組織に貫通後は、眼表面との接触を維持しない。組織接点および末端シールは、軟質高分子、ゴムまたは他の材料を含むことができ、これらは材料をくり抜くことなく針の貫通を可能にする。組織接点および末端シール材料は、眼組織への針の挿入中に眼表面を密閉するための、また、針が末端シールを通って前進するまで、針からの送達経路を密閉するための物理的柔軟性を与えるように選択される。針が末端シールを貫通すると、針は眼組織の外側を通って前進し、所望の投与部位に到達する。組織接点および末端シールは眼の表面に残る。末端シールは十分に弾力性があり、末端シールを通って針が前進する前に、圧力下にある投与用物質による破裂を防止する。針の経路における末端シール部分も十分に薄く、過度の力の適用なしに針の貫通を可能にする。末端シールは、通常は、針が貫通する領域において厚さが250~1500ミクロンの範囲にある。

#### 【0034】

一実施態様において、密閉力は、装置の本体と末端要素の近位末端または末端筐体との間の圧縮可能要素または折り畳み可能要素により付与される。一実施態様において、組織接点は、組織接点または末端要素における彈性的に圧縮可能な要素の圧縮により密閉力を付与する。一実施態様において、末端要素は、針の前進中に長さの彈性的な減少を可能にして、密閉力を付加するように構成される。一実施態様において、末端要素内またはその周囲に配置された摩擦要素は、末端要素を近位に移動させるのに必要な力を増加させ、それによって、組織接点と眼表面との接触を促進し、針の前進中に眼表面に対する密閉を維持する。針に対する末端要素の摩擦は、針の前進中に、末端要素の近位移動との関連で調整される。摩擦の増加は、末端要素と針の外部表面との間の接触もしくは表面精粗の増大により、または針長に沿った組織接点の近位移動中に組織接点により加えられる力の量を調整するための末端要素のデュロメータの減少によって、得ることができる。摩擦は、針に沿った末端要素の移動経路に沿って変動させることができる。高い摩擦は、末端要素の移動経路の最初で与えられ、眼組織への針の最初の挿入中に、組織接点と眼表面との接触を促進することができる。摩擦は、針斜角の長さに対応した針の長さが眼組織に挿入され

10

20

30

40

50

た後に減少する。高摩擦領域の影響下における末端要素の移動長は、0.3 mm～2 mmの範囲である。

#### 【0035】

一実施態様において、末端要素は、1つ以上の折り畳み可能要素により装置の本体に取り付けられる。折り畳み可能要素は、末端シールの貫通前に投与用物質に加えられる送達力によって、末端シールが針の先端からずれるのを防止するために、長さの増大を許容しないように構成される。折り畳み可能要素は長さの減少を可能にし、それによって、組織中への針の前進中に末端要素の近位移動を可能にする。一実施態様において、折り畳み可能要素は、末端要素の近位移動中に、針から離れて変形、屈曲または折り曲げができる1つ以上の細長い支柱を備える。一実施態様において、折り畳み可能要素は、折り畳み可能な支柱を形成するための管の軸長に沿って開口を形成するように切断された、針と同心の管部分を備える。折り畳み可能な支柱の形状および構成は、折り畳み可能な支柱の所望の力・変位特性を与えるように調整することができる。力対変位は、線形でもよく、または非線形でもよい。一実施態様において、投与用物質は、ガス、液体または半固体であり、折り畳み可能要素は、単位変位当たりの増加するスプリング様の力から、変位に無関係である一定の力に移行する密閉力を与え、眼内への針のさらなる前進を伴う力を過度に加えることなく、組織接点および末端シールを眼の表面に密閉接触した状態に保つ。80～100グラム力を超える力の適用は、投与用物質が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの閉じた空間へ入る力を制限する。一実施態様において、組織接点は、40～80グラム力の範囲の密閉力を加える。一定の力への移行は、針の斜面長が眼組織に挿入された後に生じるよう設計され、これは、折り畳み可能要素の0.3 mm～2 mmの圧縮または崩壊に相当する。一実施態様において、投与用物質は固体であり、折り畳み可能要素は、眼組織への針の最初の挿入中に、組織接点を眼表面へ接触させるが、針斜面が組織内に完全に挿入された後、針に沿って末端要素が近位に動くことに対する抵抗がほとんどないか、まったくないようにつぶれる。折り畳み可能要素は、管状構造の構成要素から組み立てられてもよく、または、レーザー加工されたニッケルチタン合金（例えば、ニチノール）管のような管部分から切り取ってもよい。折り畳み可能要素は、例えば筒と末端要素の筐体（ある場合）との間などの、細長い本体と末端要素との間に配置することができる。折り畳み可能要素は、末端要素は針上を近位方向に摺動可能であるが、最初の位置から遠位方向に移動しないようにして、送達力下であっても末端シールの位置を維持するように、装置の本体および末端要素に固定してもよい。

#### 【0036】

一実施態様において、組織接点は密閉機能を備える。組織接点により付与される密閉力は、針の経路の密閉をもたらす範囲内にあるが、組織空間を閉じ、投与用物質が空間に移動するのを妨げるほどの力には満たない。0.45～5.07 mm<sup>2</sup>の範囲にある組織接点表面積を有する組織接点は、針の経路の密閉に適している。組織接点および末端シールに好適な材料には、天然ゴム、シリコーンゴムおよびポリウレタンなどの熱可塑性エラストマーが含まれるが、これらに限定されない。ゴムまたはエラストマーの剛性は、組織表面への適合性と針の遠位末端管腔の密閉性の適切な組み合わせを与えるように選択することができる。組織接点の材料の選択も、投与用物質が組織空間に移動するのを妨げる密閉力を最小化する。またゴムまたはエラストマーは、投与用物質の放出を引き起こすために、針の先端により貫通可能でなければならない。ショアAデュロメータが10～75、10～50または10～30のゴムまたはエラストマーが、密閉要素としての使用に適している。末端筐体に好適な材料には、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルエーテルケトン、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリスチレン、ポリアミドおよびポリウレタンが含まれるが、これらに限定されない。末端の折り畳み可能要素に好適な材料には、ステンレス鋼、スプリング調質鋼、超弾性ニッケルチタン合金、コバルトクロム合金、オイル強化クロムシリコーン、ポリイミドおよびポリエーテルイミドが含まれるが、これらに限定されない。一実施態様において、装置の筒は容器を備え、また使用中に装置を保持するための外部表面を与える。容器は、針の近位末端に向けて遠位末

10

20

30

40

50

端に取り付けられた管状のシリンダーを、管状の本体の管腔内に摺動可能に配置されたプランジャーとともに備えることができる。また、容器は、投与用物質を含むカートリッジの挿入に備えるが、ここで、装置のプランジャーまたはブッシュロッドは、カートリッジの近位末端において摺動可能なシールを動かし、投与用物質を送達する。本体は、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエチレン、環状ポリオレフィン、ポリスチレンおよびポリメチルメタアクリル酸塩などの、医療用途に適した様々な熱可塑性材料から製造することができる。本体は、使用者が、より人間工学的に装置を把持し、使用することを可能にするため、肌目または指のくぼみのような外部機構を組み込むことができる。本体は、送達される物質量の指標を与えるため、または投与が終了したことを示すため、指標または測定マーキングを組み込むことができる。本体は、容器内の投与用物質、または投与事象を視覚的に示すためのプランジャーまたはブッシュロッドの動作の可視化を可能にするため、透明材料または透明材料の一部を組み込むことができる。プランジャーまたはブッシュロッドは、容器の充填および投与用物質の放出の可視化を補助するためのマーキングを有することができる。本体は、使用者が、送達の向きを方向付けることができるよう、例えば、針斜角の方向付けや、偏向要素が、投与用物質を偏向させる方向の表示である、標識または指標を組み込むことができる。10

#### 【0037】

本発明の実施態様において、装置は、送達力を与える手段を備える。本明細書で説明される該手段は、例えば、投与用物質の送達をもたらすための、使用者によって（直接的または間接的に）「押し込む」または圧縮することができる圧縮可能な容器を備えたシリンジである。または、好ましい実施態様において、該手段は、付勢手段または力要素（圧縮スプリングまたは加圧ガスなど）を有するプランジャーまたはブッシュロッドである。20

#### 【0038】

装置は、使い捨ておよび／または単回使用である。または、装置は、再使用することができる。

#### 【0039】

送達装置の一実施態様において、装置は、上脈絡膜腔および上毛様体腔への最初の投与用物質として制御された量のガスを送達し、次の活性成分含有組成物の投与を容易にする。少量のガスは、針先端の近くで通常は閉じた空間が開くのを助けるが、ガスの圧縮可能な性質は、可能性のある外傷と疼痛を最小限にすることが分かった。送達装置は、ガス容器および容器と針管腔との間の流路を備え、ガスは、末端シールの近位にある針管腔に導入される。ガスは、スプリング、圧縮された空気袋または膨張要素などの力要素により加圧される。ガス容器は、活性成分含有組成物の送達のための容器から分離されており、ガスが活性成分含有組成物と混ざるのを防ぎ、独立した送達特性を与える。ガス容器は、活性成分含有組成物の送達のために使用されるものと同じ力要素を使用してもよく、または別個の独立した力要素を持つこともできる。ガスは、空気、窒素、二酸化炭素、アルゴンまたはフッ化炭素を含んでもよい。ガスは、生理環境下での溶解性によって選び、ガスの滞留時間を調整することができる。通常、空気、窒素または二酸化炭素などの速く溶解するガスは、眼に対する物理的動搖を最小限にするために使用される。ガス容器およびガス流路は、標準温度および標準圧力でのガス10～200マイクロリットル、20～150マイクロリットル、30～100マイクロリットルまたは40～75マイクロリットルのガス体積を送達するように構成される。ガスは、0.1～2.0パール、0.15～1.6パールまたは0.2～1.0パールゲージ圧の範囲で加圧してもよい。ガスの体積と圧力、およびガス流路の流れ抵抗は、ガス送達タイミングが0.1～2秒、0.2～1.5秒、0.3～1秒または0.5～0.75秒になるように調節することができる。3040

#### 【0040】

ガス容器は、針が末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動する。ガス容器は、ガス体積に作用するプランジャーへの力要素の作用により、ガス容器内のガス体積の圧縮によって作動する。力要素は、スプリングまたは膨張するガスでよい。ガスの流路は、針管腔、針管腔の一部または別個の管腔から構成される。一実50

施設様において、流路は、針の外側に中空部材を備え、針は、外側の中空部材に連通する針軸に沿って少なくとも一つの穴を有し、中空部材から針管腔へガスが流れるようにする。一実施態様において、流路は、針と同軸の外筒を備え、針は、同軸の外筒内に針軸に沿って少なくとも一つの穴を有する。ガスは、ガス容器から外筒を通って流れ、それから穴または複数の穴を通って針管腔内に流れ、そして針の先端から流れ出る。針にある穴は、針の先端から約4~10 mmの位置にある。各穴は、円形、多角形または長方形を含む様々な形状を持つことができる。各穴の有効断面面積は、0.05~2.0 mm<sup>2</sup>である。同軸の外筒は、ステンレス鋼などの金属またはポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエーテルエーテルケトン、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリスチレン、ポリアミドおよびポリウレタンなどの樹脂で構成される。同軸の外筒は、筒の内部表面と針の外部表面との間に、ガス流のための間隙を与える大きさである。間隙は、0.1~2.5 mmの範囲にある。同軸の外筒の長さは、装置の有効針長に適合するように構成され、2~20 mmの範囲にある。穴または複数の穴は、針に、レーザー加工、研削または打ち抜きにより作られる。

#### 【0041】

結果として生じる同軸の外筒を通って針穴に入るガス流路は、針の近位末端において活性成分含有組成物を迂回し、針の遠位末端への自由なガス流路を与える。活性成分含有組成物の送達に対して説明されるように、末端シール、組織接点および末端要素は送達装置上に構成され、活性成分含有組成物の送達前に、ガスの自己作動型の送達を容易にすることができます。ガスの送達後に、活性成分含有組成物が、針を通じて上脈絡膜腔または上毛様体腔に投与される。一実施態様において、活性成分含有組成物のためのプランジャーまたはプッシュロッドは、ガス圧縮のためのプランジャー内に組み込まれる。一実施態様において、活性成分含有組成物のためのプランジャーまたはプッシュロッドは、ガス圧縮のためのプランジャーと分離している。活性成分含有組成物の送達は、ガスの送達後に手動で開始してもよく、または、装置に、ガスのすべてまたは一部分が針を通じて送達された後に、活性成分含有組成物を投与する機構を組み込んでもよい。該機構は、活性成分含有組成物のための送達機構を、準備状態または作動状態にある装置内のガス圧により、遮断または不活化する手段を備えてもよく、ガス送達によるガス圧の解放は、活性成分含有組成物のための送達機構を動けるようにする。該機構は、ガス圧縮のための力要素機構から活性成分含有組成物の送達のための力要素機構への機械的リンク機構、ガス圧縮プランジャーから活性成分含有組成物の送達のための力要素機構へのリンク機構、またはガス圧縮プランジャーから活性成分含有組成物の送達のためのプランジャーまたはプッシュロッドへのリンク機構を備えてよい。

#### 【0042】

末端シールは、末端シールが針によって貫通される前に、装置が送達力の起動により準備されるとき、針または容器から、ガスであろうと活性成分含有組成物であろうと投与用物質が漏れ出るのを防ぐ役割を果たす。これは、針管腔と装置の外側との間のシールによって達成される。この密閉は、針先端と直接接触しているシールによって達成されるか、または、針先端に配置されたときに、針軸の周囲に液密および気密シールを与えるように適切に形成された末端要素筐体の使用により達成される。例えば、針の外径は、密閉するために筐体の内径と相補的であってもよい。固体物質の送達の一実施態様において、シールは、シールが近位に移動し、それによって管腔の穴が露出するまで物質が吐き出されないように、針管腔を十分に閉鎖するだけでよい。

#### 【0043】

当業者は、流動性、半固体および固体の投与用物質の間の相違を理解する。任意の投与用物質が、例えば、この物質の運動力学的粘度が20 で約0.002 m<sup>2</sup> / 秒未満であれば、流動性として表現してもよい。投与用物質が、例えば、この物質の運動力学的粘度が20 で約0.002 m<sup>2</sup> / 秒より大きい場合は、半固体として表現してもよい。

#### 【0044】

一般的に言えば、また上記のように、末端シールが針により貫通され、針が、眼内の所

10

20

30

40

50

望の送達部位（上脈絡膜腔または上毛様体腔など）に到達したら投与用物質が自動的に放出されるように、圧力または力が、ガスであろうと活性成分含有組成物であろうと投与用物質にかけられた場合、装置は、準備または作動される。装置は、末端シールの貫通前または貫通と同時に準備される。このように、装置は、片手で操作することができる。使用者により適用される必要がある唯一の力は、針を、末端シール、次に眼組織を突き抜けさせる貫通力である。針長は、眼内の特定の深さにある特定の投与部位を標的にするように、適切に設計することができる。ある実施態様において、装置は、装置が準備されると、直ちに末端要素を針上に保持するための保持手段を備えることができる。

#### 【0045】

活性成分含有組成物またはガスの送達前に、末端要素は、一般に、細長い本体または筒と直接物理的に接触しない。実際に、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の距離（および、存在する可能性のある圧縮可能要素または折り畳み可能要素の設計）は、針の貫通最大深度を決定するように配置することができる。例えば、装置の操作中に、末端シールが眼に対して押し付けられると、末端要素と細長い本体または筒とは、互いに向かって移動する。これが、針先端を、末端シール／組織接点に向かわせ、通過して、そして患者の眼内に前進させる動きである。末端要素の近位末端が、細長い本体または筒の遠位末端に当接すると（または、圧縮可能要素または折り畳み可能要素がさらなる動作を許さない時点で）、針の継続的な前進が阻まれる。そのため、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の距離は、針貫通の最大深度と等しい。有用性は、針先端と末端シール／組織接点との間の距離、および／または圧縮可能要素の使用に対して考慮される必要がある。特に、針貫通の最大深度は、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の距離によって決定され、針先端と末端シール／組織接点との間の距離より小さい。このようにして、末端要素である針の位置と大きさ、および針先端と末端シール／組織接点（もしあれば）との間の距離が、最大針貫通深度を決定するように構成することができる。当業者であれば、本開示に基づいて装置を適切に設計することができる。

#### 【0046】

このようにして、装置は、眼内への針の貫通深度を制御するための最大針貫通深度を決定する手段を備えることができる。該手段は、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の設定距離（末端要素の相対的な大きさ、針、末端シール／組織接点からの針先端の距離、および存在する圧縮可能要素または折り畳み可能要素の形状および構成によって決定される）とすることができます。あるいは、針は、操作中に、針に沿う末端要素の前進を停止させる別個の要素（末端要素と細長い本体または筒との間に配置された針上に存在する要素、例えば、環状隆条またはクランプなど）を備えることができる。ある実施態様において、操作中に、針に沿う末端要素のさらなる前進を防ぐこの要素は、使用者が最大針貫通深度を決定できるように移動可能であってもよい。そのような実施態様では、針は、使用者が適切な最大針貫通深度を選択することを可能にするマーキングを備えることができる。別の実施態様では、針貫通の最大深度は、圧縮可能要素により決定することができる。例えば、圧縮可能要素は、要素が圧縮されるときに剛性を増大させることにより、または、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の圧縮可能要素の捕捉などの他の機械的手段により、所望の針貫通深度のみを許容することができる。したがって、本発明は、目的の組織空間を標的化するのに適した、固定された最大針貫通深度を有する装置を提供する。固定された最大針貫通深度を実現するのに適した設計は、本開示に基づくと、当業者には明らかである。もちろん、針貫通の最大深度は、ある許容範囲内にある。最大針貫通深度は、本明細書において有効針長とも呼ばれる。

#### 【0047】

一実施態様において、活性成分含有組成物は、送達装置内に予め充填され、それにより送達装置は、使用前に、組成物の貯蔵容器としての役割を果たす。一実施態様において、予め充填された装置は、送達装置内に活性成分含有組成物を配置し、密閉した後、使用のために滅菌される。滅菌は、熱または電離放射線などの既存の滅菌方法により行うことが

10

20

30

40

50

できる。一実施態様において、活性成分含有組成物は、乾燥物質として装置内に予め充填される。該乾燥物質は、液体によって再構成され、使用前に装置内に導入される。送達装置は、装置容器に液体連通するポートまたはコネクタを備え、送達装置内で活性成分含有組成物の再構成を容易にする。

#### 【0048】

一実施態様において、装置は投与用物質を送達するように構成されており、該投与用物質は、針の管腔内の細長い固体物質、半固体物質またはインプラントである。図1に示される装置および図2の装置の先端細部を参照すると、装置は、近位筒端キャップ2を有する中空筒1を備える。プランジャー3は、摺動可能に該筒端キャップ2を貫通している。プランジャーは、密閉された近位端4を有する。プッシュロッドガイド管6は、プランジャー3の管腔内に摺動可能に配置され、プッシュロッド7を支持し、送達時にプッシュロッド7が座屈するのを防止する。プランジャー圧縮スプリング5は、プランジャー3およびプッシュロッド7に遠位方向の力を与える。斜角針8は筒1の遠位末端に取り付け固定されて、筒1の位置を操作する場合に、針8の先端の位置を直接的に制御するため、針8が筒1に対して動かないようにしている。プッシュロッド7の遠位末端は針8の管腔内に位置し、組織接点および末端シール11が針8の先端によって開かれたときに、遠位に移動する。針8の末端要素は、針8の遠位末端を取り囲む管状の末端筐体10を備える。組織接点および末端シール11は、末端筐体10の遠位末端に取り付けられる。折り畳み可能要素は、末端筐体スプリング9を備え、筒の遠位末端と末端筐体10の近位末端との間に配置され、末端筐体10に遠位方向に向けられた力を与え、それにより、組織表面上に組織接点および末端シール11を押圧する。10

#### 【0049】

針8が前進し、組織接点および末端シール11を貫通すると、末端筐体10は、針8が組織内に前進すると同時に、筒1に向かって近位方向に移動する。末端筐体スプリング9は、針8が組織内に前進する際に、組織接点および末端シール11の圧力を維持するよう作用する。針8の先端が眼の外側の組織を通過している間、針8の管腔内の投与用物質12は、圧縮スプリング5から圧力を受けており、針8の先端からの経路が開かれている。しかし、針先から送達されるべき投与用物質12に対する組織空間はない。針の先端が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの所望の空間に到達すると、投与用物質12は針から出て、空間内に放出される。図1および2は、非圧縮状態にある装置の先端部分を示す。組織接点および末端シール11ならびに末端筐体10は、非圧縮末端スプリング9の末端に配置される。末端スプリング9は筒1に固定される。装置が配置されると、装置の末端部分は圧縮された状態に移行する。装置を組織内に前進させる力は、末端スプリング9を圧縮し、末端筐体11ならびに末端シールおよび接点11が針8に沿って近位方向に摺動することを可能にする。針8の先端は組織接点および末端シール11を貫通する。30

#### 【0050】

一実施態様において、装置は、液体または流動性半固体物質である投与用物質を送達するように構成される。図3に示された装置および図4に示された装置の先端細部に関して、装置は、近位筒端キャップ14を有する中空筒13を備える。プランジャー3は、摺動可能に筒端キャップを貫通しており、筒13の中にプランジャーシール19を有する。プランジャーシール19は、プランジャー3と筒13の内壁との間での投与用物質の漏出を防止する。プランジャー3の遠位末端は、容器24の近位末端を形成する。プランジャーシャフト3は、遠位末端からプランジャーシール19を通り、容器24への流路を有している。流路の近位末端は、雌ルアー取付具17に接続されている。一方向逆止弁16は、雌ルアー取付具17とプランジャーシャフト3の流路の近位末端との間に配置される。斜角針8は、筒13の遠位末端に取り付けて固定し、筒13の位置を操作する場合に針8の先端の位置を直接的に制御するため、針8が筒13に対して動かないようにする。プランジャー3は、組織接点および末端シール11が針8の先端によって開かれたときに、遠位に移動する。装置の末端要素は、針8の遠位末端を取り囲む管状筐体22を備える。末端筐体22の遠位末端には、組織接点および末端シール11が取り付けられる。筐体22の近位末端には、管20の形状の摩擦要素が配置されて、4050

針8の外側と接触し、組織接点および末端シール11に対して、投与部位を密閉するための手段を与える。装置を使用するため、送達される液体または流動性物質は、雌ルアー取付具17を介して容器24へと装置内に注入される。液体または流動性半固体物質が容器24に配置されると、プランジャーは圧縮スプリング18を圧縮しながら近位に移動する。プランジャー圧縮スプリング18は、容器24を加圧しながら、液体または流動性半固体物質に遠位方向に向けられた力を与える。逆止弁16は、プランジャーシャフト3の中の流路に近位シールを与え、雌ルアー取付具17の流出を防ぐ。針8が前進し、組織接点および末端シール11を貫通すると、末端筐体22は、筒13に向かって近位方向に移動する。組織接点および末端シール11は眼の表面上に配置され、装置は眼に向かって前進する。組織接点および末端シール11は眼の表面上で圧縮され、針21の遠位末端は末端シールを通って前進する。針8の先端が眼の外側の組織を通過している間、容器24中の加圧された投与用物質には、針先端を出るための組織空間はない。針の先端が標的に到達すると、物質が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの組織空間に流入することが可能になり、物質は、針8の先端から出ることができ、容器24から空間または空洞内に放出される。

#### 【0051】

一実施態様において、装置の先端は、折り畳み可能要素を備える。図5に示された装置および図6に示された拡大された装置の先端細部に関して、先端は、遠位部分、中央の折り畳み可能部分および近位部分を備える。組織接点および末端シール11は、遠位管状シャフト26の周囲に配置される。遠位管状シャフト26の内腔には、管状の先端シャフト25と斜角針8との間の空間を密閉する内部シール25が設けられている。中央部分は、使用中に組織表面に対して力を与えることができる折り畳み可能要素として機能する1つ以上の部分27を含む。折り畳み可能要素27は、遠位管状シャフト26および近位管状シャフト28に取り付けられるか、または一体化される。近位管状シャフト28は、折り畳み可能要素のためのアンカーポイントを与え、組織接点および末端シール11の遠位移動を防止する装置の筒13に接続される。図7は、つぶれていない状態にある装置の遠位部分を示す。組織接点および末端シール11ならびに遠位管状シャフト26は、折り畳み可能要素27の端部に配置される。近位管状シャフト28は、筒13に固定される。図8は、つぶれた状態にある装置の遠位部分を示す。装置を組織内に前進させる力は、折り畳み可能要素27を変形させ、遠位管状シャフト26ならびに組織接点および末端シール11を、針8に沿って近位方向に摺動させることを可能にする。針8の先端は、組織接点および末端シール11を貫通している。

#### 【0052】

ある実施態様において、針の先端は、投与用物質を針の長軸から斜めに方向づけるように構成される。図9に示された針の先端に関して、針の先端29は、投与用物質を方向づけるように湾曲していくてもよい。図10に示された針の先端に関して、針30の先端は、針斜角領域において針管腔内に内部偏向要素31を持つことができる。図11に示された針の先端に関して、内部偏向要素は、針先端33で固体投与用物質を断片化するように作動する突起32であってもよく、上毛様体腔または上脈絡膜腔などの組織空間における固体投与用物質の分布を促進する。

#### 【0053】

ある実施態様において、送達装置は、活性成分を含有する物質を上脈絡膜腔または上毛様体腔へ投与することを容易にするため、制御された量のガスの送達用に設計される。この送達装置は、ガス容器および容器と針管腔との間の流路を備え、ガスは、末端シールに近接する針管腔に導入される。

#### 【0054】

図15Aおよび15Bに示された装置の一実施態様において、針アセンブリ、プランジャー要素を伴うガス容器、およびプッシュロッド要素を伴う力要素は、同軸上に構成される。図15Aは、末端シール11を伴う針8を構成する末端部分を有し、装置本体50に取り付けられ、ガス容器51に連通する装置の概略図を示す。固体投与用物質52は、針8の管腔内に位置する。本体50は、ガス容器機構および力要素機構53を備える。ガス容器機構は、摺動するガスプランジャー55が中にある管状筒部分54を備える。プランジャー55は、管状

10

20

30

40

50

筒54の内部表面周囲を密閉されており、中心軸上に、プッシュロッド7についてガス密封できる大きさの貫通穴56を持つ。プランジャー55が遠位に移動する場合、密封されたプランジャーは、筒54の管腔内のガスを圧縮する役割を果たし、それによって、ガスを送達する装置を加圧する。遠位係止ピン57は、プランジャー55を所定の位置に保持する役割を果たし、装置の準備および使用中に加圧状態を維持する。

#### 【0055】

力要素機構53は、管状筒部分54の中に位置し、筒54の中のガス容器51内で自由な移動が可能な大きさである。力要素53の遠位末端は、ガス容器プランジャー55の近位末端に取り付けられる。力要素53は、近位末端で、摺動するプランジャー3に取り付けられたプッシュロッド7に機械的に連結する。プッシュロッド7は、ガス容器プランジャー55を通過し、遠位に伸びて、針8の管腔と一直線になる。圧縮スプリング18は、摺動プランジャー3上に置かれ、プッシュロッド7に駆動力を与えて、投与用物質52を吐出する。近位係止ピン58は手動レバー59に取り付けられ、使用のための装置の準備中に、力要素スプリング18を圧縮状態に保持する役割を果たす。

#### 【0056】

図15Bは、針軸8の外側に沿ってガスが流れるようにする外筒60またはジャケットをさらに備える、図15Aに記載の装置の遠位末端を示す。針8は、針の外側の壁に1つ以上の穴61を備え、針8の先端近くの針管腔にガスが入るようにする。筒の内側表面と針の外側表面との間に、間隙62がある。この間隙は、針の穴へのガス流が妨げられないようになるのに十分なものである。筒60は、遠位末端63では針8を密閉しており、近位末端64ではガス容器51に開放連通する。

#### 【0057】

図16に示された一実施態様において、装置は、先端針8および外筒60、ガス容器51ならびに力要素機構53で構成される。針、外筒およびガス容器は、図15Aおよび15Bに示される通りである。投与用物質を送達する力要素に関する機構は、管状筒54内に、プランジャー3に取り付けたプッシュロッド7を備える。プランジャー3は、筒54の内面に対して摺動可能に密閉される。筒54の近位末端は、プランジャー駆動シリジン容器66に接続された管65の取り付けを可能にするように構成される。シリジン容器66、管65および力要素筒53の近位末端は、水またはオイル67などの非圧縮性の液体で満たされる。ガス容器51中のガスは、圧縮され、針8の管腔を通って送達される。続いて、シリジン容器66のプランジャーが作動し、水圧機構は力要素プランジャー3を前進させる目的を果たし、そのためプッシュロッド7は、針8の先端から投与用物質を吐出する役割を果たす。シリジン容器66は、投与用物質の送達を始めるため、フットスイッチ69のボタンによって手動で作動させるシリジンポンプ68に取り付けられてもよい。力要素プランジャー3およびプッシュロッド7を水圧により前進させる速度は、針8の先端から投与用物質を送達する速度を与えるように調節される。

#### 【0058】

図17A～および17Fに示された装置の一実施態様において、ガス送達用の容器51は、針8の中の活性成分含有組成物12に力を加えるプッシュロッド7と同軸である。装置のガス送達部分は、末端シール11とプランジャーシール19との間のガス容器51の中のガス体積を圧縮するように移動するプランジャーシール19を備える。図17Aは、作動前の待機状態にある装置を示すが、ここでは、プランジャーロッド3は、加えられる力をまだ持っていないか、または、活性成分含有組成物12に向かうプッシュロッドの軸方向運動を防ぐための、加えられた力に抵抗するプランジャー止め機構15を有する。この実施態様において、使用者は、プランジャー止め機構15を取り外し、圧縮スプリング5が伸びるようにしてプランジャーシール19を移動させることができる。プランジャーシール19の移動は、プランジャーシール19と末端シール11との間のガス容器51の中に封入されたガス体積を、プランジャーのプランジャーシール19が、図17Bに示されるように平衡位置に達するまで圧縮する。プランジャーシール19は、圧縮ガスの圧力が、圧縮スプリング5により加えられた力から摩擦を差し引いたものに等しい力を与えると（すなわち、力が釣り合うと）、平

10

20

30

40

50

衡位置で停止する。装置は、針8の先端が末端シール11を貫通すると、直ちにガスの送達を自己作動するように作動する。

#### 【0059】

使用のためには、装置の末端シール11は、眼70の外層表面に接触して、投与位置に配置される。眼に向けて装置を前進させることにより、針8は、末端シールを貫通し、それから少なくとも部分的に眼70の外層を貫通して、図17Cに示される段階に達する。上脈絡膜または上毛様体投与については、外側の層70は、結膜および強膜を表し、第二の層71は、脈絡膜または毛様体を表す。図17Cの段階では、封入された体積の中のガスは、圧力が上昇したままであり、また外層70および/または末端シール11により密封されたままである。針をさらに眼内に進めることにより、密封されたガス容器51の中の加圧ガスが針8を通り抜け、また組織層70と71との間の空間を膨らませるまで、針8はより深く外層70を突き抜ける。このガスの膨張は、ガス容器51中の圧力が、スプリング5が伸びるようにしながら減少するにつれて、プランジャーシール19が前進することを可能にする。装置は、針止め面21を組み込み、使用者が針を外層70にさらに突き刺すことを防ぐ。図17Dは、ガスの一部が、組織層70および71を分離するために送達される段階を示す。プランジャーシール19は、ガスバイパス機構23を越えて移動し、密封されたガス容器51をもはや密封せず、活性成分含有組成物の投与のためのプランジャーおよびプッシュロッドの長い移動が、連続的なガス送達なしに起こるようにする前に、少量のガスが送達されるようになる。またこれは、残りの移動のために、プランジャーシール摩擦を取り除く。あるいは、バイパス機構23なしでのプランジャーシール19の移動の間中ずっと、ほとんど一定の横断面を維持すること（したがって密閉すること）は、大量のガスが送達されることを可能にし、また、活性成分含有組成物が送達される間、連続的なガスの送達を可能にする。10

#### 【0060】

活性成分含有組成物12が送達されるガス送達の間または後の時間は、活性成分含有固体または半固体の細長状体48およびプッシュロッド7の長さと位置決めとにより制御することができる。図17Eは、活性成分含有組成物12の近位末端と接触しているプッシュロッド7を示す。図17Fは、プッシュロッド7が針8の穴をさらに押し下げ、活性成分含有組成物12の全部を、外層70と第二の層71との間に送達することを示す。20

#### 【0061】

一実施態様において、装置のガス送達部分は、活性成分含有組成物のためのプッシュロッドおよび送達機構から独立した構成である。図18Aは、待機形状にある装置を示す。ここでは、ガス送達のためのプランジャーシール19は、活性成分含有組成物の送達のためのプッシュロッド7から切り離されている。この実施例において、ガス圧縮スプリング59は、作動ラッチ35により圧縮状態に保持されている。活性成分含有組成物を送達するための駆動スプリング5は、プランジャーシール19および/またはガスプランジャーロッド55の移動に依存した位置にある湾曲した金属ワイヤとして示されるように、機械的連結により圧縮状態に保持されている。ワイヤは、プッシュロッド7から離れて付勢されるが、図18Aにおいて、ガスプランジャーロッド55に巻きつく円形構造により、最初はこの位置に保持されているのが示される。ワイヤ69は、プランジャーシール19が移動し、駆動スプリング5の伸長の妨げが解除されるまで、基本的に駆動スプリング5の伸長を妨げる機構である。作動ラッチ35を取り外すことによるガス圧縮スプリング59の解放は、封入体積を圧縮し、図18Bに示される平衡位置に達する。ここでは、プランジャーシール19に作用するガス圧からの力と摩擦は、ガス圧縮スプリング59からの力に等しい。加圧されたガス容器51の体積は、末端シール11、プランジャーシール19、およびプッシュロッド7と針管腔の近位末端との間の封を形成するプッシュロッドシール34により封入される。30

#### 【0062】

平衡状態にある装置について、末端シール11は、眼の表面の投与部位に配置される。眼内に装置を前進させると、針8は、末端シール11および眼の外層70を貫通する。図18Cに示された位置において、眼の外層70および末端シール11は、密封されたガス容器51の体積の密閉性を維持する。針8を、末端シール11および外層70をさらに通って前進させると4050

、密封されたガス容器51の中の加圧ガスは、膨張し、針8を流下し、そして図18Dに示されるように、層70と71との間の空間を膨らませる。ガスの膨張は、ガス容器51のガス圧を低下させ、プランジャーシール19を進めながら、またガス体積をさらに送達しながら、ガススプリング59を伸長させる。ガスプランジャーロッド55は、プランジャーシール19に取り付けられ、これが動くと、アンラッチ点に到達する。そこでは、機械的連結69の付勢された機構は通路の外に屈曲し、その結果、活性成分含有組成物を送達するためのプッシュロッド7に取り付けられたプランジャー3の移動をもはや妨げない。この機構は複数の方法で実現することができるが、重要な側面は、プランジャーシール19の移動は、駆動スプリング5の伸長を妨げている妨害物を取り除くということである。図18Eは、プランジャーシール19がその移動の終点に到達し、ガス送達が終わることを示す。プッシュロッド7は、活性成分含有組成物12を針8の外に押し出し、層70と71との間の空間に置く。  
10

#### 【0063】

図19に示される装置の一実施態様において、ガス容器は、ガスプランジャーシールバイパスの形態として、放出穴を備える。放出穴36は、ガス容器51から大気までを開放しており、装置の内部を、製造と使用との間で大気圧にしておき、輸送中の圧力変化などの問題を軽減することができる。放出穴36は、容器51中のガスが圧縮され始めるときの開始位置を設定することにも用いられる。これは、プランジャーシール19が待機状態の位置から移動することを可能にし、圧縮された後で投与部位に送達されるガス体積は、プランジャーシール19が放出穴36を通過し、ガス容器51の密閉が完了するまで圧縮されない。プランジャーシール19は、待機状態位置と平衡位置との間の放出穴36を通過しなければならない。  
20

放出穴36には、ガス容器51内の無菌状態を維持するため、任意にフィルターを組み込むことができる。

#### 【0064】

装置について説明された実施態様は、液体、固体または半固体を送達するために、組み合わせて用いることができる。装置の遠位部分の構成は、針の遠位末端上に組織接点および末端シールとして機能する末端要素を備える。遠位圧縮スプリング、摩擦要素、折り畳み可能要素またはそのような要素の組み合わせを末端要素と共に用い、物質が、ガス、液体、半固体、固体またはインプラントである投与用物質を送達するために使用することができる。

#### 【0065】

装置の使用に対して、送達を補助するために潤滑剤を使用してもよい。潤滑剤は、投与用物質または針管腔を被覆するために使用することができる。潤滑剤を末端要素の管腔に配置し、投与用物質の先端および針の外面を、組織内へ通過させながら被覆することもできる。適切な潤滑剤には、油、ワックス、脂質、脂肪酸および低分子量ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。低分子量ポリマーとしては、ポリエチレングリコールおよびポリシリコサンが挙げられるが、これらに限定されない。  
30

#### 【0066】

投与用物質は、上脈絡膜腔、上毛様体腔または硝子体腔、結膜下腔、テノン下腔および網膜下腔などの眼の他の空間に送達するために、活性成分の液体、固体または半固体組成物であってもよい。活性成分は、液体、半固体または固体中に溶解してもよく、または粒子のままで組成物中に分布させてもよい。一実施態様において、組成物は、図12に図式的に示されるように、投与用物質として、半固体組成物46に形成された複数の薬物含有粒子45を含む。上脈絡膜腔または上毛様体腔への半固体組成物の送達のためには、組成物は、針を通して眼の外面から眼内に配置し、投与部位付近の上脈絡膜腔または上毛様体腔に物質を選択的に配置させる。上脈絡膜腔または上毛様体腔に配置後、半固体組成物は、空間を移動することができる個々の薬物含有粒子に変換、分解または溶解する。半固体の薬物粒子の質量は、非常に少ない体積にある投与されるべき大量の薬物が、液体に懸濁された同量の薬物の投与によって生じるような眼圧の急性的な上昇を防ぐことを可能にする。半固体製剤は、有効量の薬物が、5~100マイクロリットル、10~75マイクロリットルまたは20~50マイクロリットルの範囲で送達されることを可能にする。  
40  
50

## 【0067】

一実施態様において、投与用物質は、図13Aおよび図13Bに図式的に示されるように、固体または半固体の細長状体48に整形された、複数の薬物含有粒子47を含む。複数の薬物含有粒子47を含む整形された固体または半固体の細長状体48は、栓、管または円筒などの細長状体の形であってもよい。細長状体は、投与用物質から型に入れて作製してもよく、機械加工してもよく、押しつけてもよく、または押し出し成形してもよい。一実施態様において、整形された細長い固体は、組織空間において整形された固体の配置に使用される針の内径に近似する直径を有する細長状体である。この直径は、20ゲージ針に相当する0.06 mmから、30ゲージ針に相当する0.159 mmまで変動する。整形された固体は、薬物の投与量および粒子の薬物含量に応じて、1 mm～50 mmの範囲の長さを持つ（例えば、1 m 10 m～25 mm）。整形された固体組成物は、上脈絡膜腔または上毛様体腔内に配置後、空間において移動する薬物含有、個々の薬物含有粒子に変換、分解または溶解する。薬物含有粒子の整形された固体の質量は、非常に少ない体積にある投与されるべき大量の薬物が、液体に懸濁された同量の薬物の投与によって生じるような眼圧の急性的な上昇を防ぐことを可能にする。整形された細長い固体が送達される体積は、0.1マイクロリットル～10マイクロリットル（例えば、0.1～5マイクロリットル）の範囲である。

## 【0068】

薬物含有粒子は、薬物結晶の選択された範囲の大きさの形態でよい。薬物含有粒子は、薬物を球状粒子の形に製造することによる、または、薬物をポリマーなどの賦形剤とともに製剤化することによる、および、組み合わせからの微粒子を製造することによる微粒子の形態でよい。薬物を含む微粒子は、噴霧乾燥、コアセルベーションまたは乳化プロセスなどによる、微粒子の製造についての既知の方法により製造することができる。薬物を微粒子内に保持するために、非毒性ポリマーを使用することは、ポリマー組成、薬物含量および微粒子の大きさによる薬物放出速度の調整を可能にする。10～90重量%の薬物含量の微粒子は、適切な薬物放出をもたらす。選ばれた溶解性を持つポリマーの使用は、水可溶性および水不溶性の両方の薬物が、微粒子に組み込まれることを可能にする。適切なポリマーとしては、非毒性水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドなど、生分解性ポリマーとしてポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体およびポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体など、また生体高分子としてゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0069】

あるいは、おおよそ球状または他の均一形状の薬物含有粒子は、大きな薬物粒子を製粉することにより、または制御された結晶化により製造することができる。薬物粒子および薬物含有粒子は、高分子層により個別に被覆し、外面コーティングまたは保護コーティングされた薬物粒子を形成してもよい。コーティングは、非毒性水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドなど、生分解性ポリマーとしてポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、酸終止ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体、ポリ乳酸-ポリエチレングリコール共重合体、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体およびポリカプロラクトン-ポリエチレングリコール共重合体など、また生体物質としてゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチン、脂質、脂肪酸およびステロールなどを含んでもよいが、これらに限定されない。

## 【0070】

10

20

30

40

50

一実施態様において、複数の薬物含有粒子は、賦形剤とともに固体または半固体に整形する。適切な賦形剤としては、非毒性水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドなど、生分解性ポリマーとしてポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体およびポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体など、また生体物質としてゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。固体または半固体組成物は、異なる賦形剤の混合物を用いて製剤化することができる。薬物含有粒子は、賦形剤を溶解するか、賦形剤と分散系を形成するのに適しているが、粒子から薬物を抽出せず、または粒子を溶解しない溶媒中で賦形剤と混合することができる。一実施態様において、半固体組成物は、溶媒と混合、分離または懸濁することができる。一実施態様において、固体または半固体組成物は、型に入れて整形するか、または押し出し成形し、乾燥させて、送達するための所望の大きさの固体を形成する。形成された固体または半固体組成物を送達するための典型は、20ゲージまたはこれより細い針で、直径0.60 mmまたはこれより細い針に相当する小ゲージの針の管腔内に適合する大きさの外径を持つ細長い形状である。一実施態様において、形成された固体または半固体組成物は、25ゲージまたはこれより細い針で、直径0.26 mmまたはこれより細い針に相当する針の管腔内に適合する大きさの外径を有する。

10

20

#### 【0071】

一実施態様において、半固体組成物は、送達前の再水和のために、凍結乾燥、臨界点乾燥または空気乾燥などにより乾燥させる。半固体組成物は、再構成を補助するため、塩類、糖類、水溶性ポリマーおよび界面活性剤などの賦形剤を含むことができる。

#### 【0072】

一実施態様において、薬物含有粒子は、形成された固体または半固体の中で送達用の針の内径より小さい大きさであり、薬物含有粒子の最密充填を可能にして力学的性質を高める。かかる薬物含有粒子は、4~100ミクロン、例えば4~25ミクロンの範囲の平均直径を有し、最密充填を容易にするため、直径についての混合物を含む。粒子の直径の平均値または中央値は、2~100ミクロンの範囲にあり、例えば、2~50ミクロン、2~40ミクロン、2~30ミクロンまたは2~20ミクロンの範囲にある。

30

#### 【0073】

薬物含有粒子の分散および移動は、眼における粒子の均一な分布を促進するのに望ましい。賦形剤の崩壊およびその結果の薬物含有粒子の放出は、例えば、環境のイオン環境または温度により、組織空間から液体が吸収によって引き起こされる。一実施態様において、賦形剤は、融解温度が室温と眼組織空間の温度との間にある脂質または脂肪酸を含む。かかる融解温度は、約37（例えば、21~37の間、25~37の間、または30~35の間にある融解温度）である。固体または半固体組成物からの個々の薬物含有粒子の放出速度は、固体または半固体組成物の賦形剤の溶解速度を上げる親水性または両親媒性の薬剤の添加により調整することができる。薬物含有粒子の放出は、投与用物質の量および組成に応じて、数時間、数日間または数週間にわたって生じる。例えば、最大（または、製剤によつては最低）50%の薬物含有粒子が、1時間、6時間、12時間、1日、3日または1週間後に放出される。

40

#### 【0074】

固体または半固体組成物は、組織空間のイオン環境により作動し、崩壊するが、これは、アルギン酸塩などのように、イオンで架橋することによりもたらされる。固体または半固体組成物は、約20の室温を上回り、眼組織空間内の温度である約37以下の融解遷移温度を持つ脂質や脂肪酸などを用いると、組織空間において温度により崩壊が始まる。かかる脂質や脂肪酸としては、カプリン酸、エルカ酸、1,2-ジネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンおよび1,2-ジペンタデ

50

カノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0075】

薬物含有粒子サイズが小さいため、粒子からの薬物放出は迅速であり、眼に投与後の徐放性薬物効果を与えることはできない。本発明の目的は、持続性放出動態を持つ薬物含有粒子（すなわち、放出制御製剤）を提供することである。一実施態様において、薬物は、ポリマーマトリックス中に組み込まれ、薬物が拡散しにくい経路が作られる。それによつて、ポリマーマトリックスを伴わない薬物と比べて、薬物放出性が示される。一実施態様において、薬物含有粒子は、ポリマーまたはその他の化合物などの保護膜により被覆される。保護材料は、通常、薬物とは異なる化学的性質を有する。その結果、薬物は、容易には保護コーティングを介して溶解せず、保護コーティングを伴わない薬物粒子と比べて、薬物放出性が示される。保護コーティングを選択する一つの方法は、薬物とは相違する分配係数または $\log P$ を持ち、薬物放出に対して増大する障壁を与えるように、増大する相違を有する材料である。一実施態様において、薬物の個々の粒子は、薬物と比較して増大する水溶性または減少する $\log P$ の保護コーティングにより被覆され、各粒子上に保護コーティングが形成される。保護材料として、酸終止ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体、ポリ乳酸 - ポリエチレングリコール共重合体、ポリカプロラクトン - ポリエチレングリコール共重合体、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、アルギン酸塩、ゼラチン、キチンおよびグリコサミノグリカンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、薬物の個々の粒子は、薬物と比較して減少する水溶性または増大する $\log P$ の保護コーティングにより被覆され、各粒子上に保護コーティングが形成される。この保護コーティングは、疎水性ポリマー、脂質、脂肪酸またはステロールを含むが、これらに限定されない。薬物粒子は、粒子コーティングのための既知の方法、例えば、噴霧乾燥、静電噴霧または化学的析出のいずれかによって被覆してもよい。一実施態様において、図13Aおよび図13Bに図式的に示されるように、整形された固体または半固体物質48は、薬物放出特性および/または機械的特性を改変するために、可溶性ポリマーまたはその他のコーティング材などの保護材料49で封入または被覆された、複数の薬物含有粒子47を含む。

#### 【0076】

薬物組成物は、主に複数の粒子を含むが、ある薬物は、賦形剤中で製剤化してもよい。賦形剤中の薬物は、製造中または保管中に、粒子から薬物が抽出または拡散するのを防ぐ役割を果たす。賦形剤中の薬物は、治療効果を維持するために、粒子中の薬物に徐放性を与えるが、薬物の治療効果を発現するために、迅速に薬物を放出する構成要素を薬物製剤に与える役割も果たす。

#### 【0077】

一実施態様において、活性成分含有組成物は、薬物および生分解性または生体内分解性の物質からなる賦形剤を含む。生分解性または生体内分解性の物質には、例えば、ポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカブロラクトン共重合体、ポリカプロラクトン - ポリエチレングリコール共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体、酸終止ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体、またはポリ乳酸 - グリコール酸 - エチレンオキシド共重合体、ゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチン、化学修飾キチン、脂質、脂肪酸もしくはステロールが含まれるが、これらに限定されない。薬物は、無定形の固体分散体として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させることができる。薬物は、複数の薬物結晶として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させることができる。薬物は、無定形の固体分散体および薬物結晶の両方として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させることができる。活性成分含有組成物は、眼組織空間内に送達するための固体細長状体として成形される。細長状体からの薬物の放出は、薬物が眼組織中に拡散するようにし、また組織空間内の液体の流れは、その助けとなる。薬物が、無定形の固体分散体の形態にある場合、生分解性ま

10

20

30

40

50

たは生体内分解性の物質は、所望の薬物充填特性および薬物放出特性を与えるように選ばれる。薬物が、分散した薬物結晶の形態にある場合、薬物量、生分解性または生体内分解性物質の特性および薬物の結晶形は、所望の薬物充填特性および薬物放出特性を与えるように選ばれる。また、薬物結晶は、賦形剤で被覆し、活性成分含有組成物の薬物放出速度を減少させることができる。一実施態様において、組成物は、活性成分または薬物の徐放性を有することができる。組成物からの薬物溶出は、14～180日、21～90日または30～45日の範囲の半減期である。

#### 【0078】

本発明により、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障および浮腫を含む眼の疾患および症状の治療のために、様々な活性成分および薬物を、眼に送達することができる。有用な薬物には、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質、VEGF阻害剤、PDGF阻害剤、抗TNF 剤、mTOR阻害剤、細胞治療剤、神経保護薬、抗高血圧薬、抗ヒスタミン薬、アミノステロール類および核酸に基づく治療薬が含まれるが、これらに限定されない。活性成分および薬物は、可溶性溶液、懸濁液、ゲル、半固体、微小球、整形された固体またはインプラントの形態にある。

#### 【0079】

一実施態様において、投与用物質は、使用の前に、製造時に装置内に予め充填される。投与用物質に送達力を付与する力源は、使用直前に作動させることができる。一実施態様において、作動は、プランジャーに取り付けられた可動近接ハンドルなどにより、装置の外部からスプリングを圧縮するなど、力要素に予め負荷をかける機構により達成される。一実施態様において、力源は、薬物が装置内に配置される製造時に前負荷され、前負荷された力は、停止機構によって安定化される。使用前に停止機構を解除し、それにより、眼との接触の前または接触と同時に投与用物質に力を加え、発明の先の実施態様と同様に、組織接点および末端シールを通る針の前進により、送達が開始される。一実施態様において、投与用物質は、活性成分含有組成物の送達前に、ガス体積を含む。活性成分含有組成物に対する送達機構の作動は、活性成分含有組成物の送達の直前に、装置内のガス容器からのガスの送達により引き起こされる。

#### 【0080】

上記のように、本発明により、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障および浮腫を含む種々の眼の疾患および症状の治療のために、様々な活性成分および薬物を、眼に送達することができる。有用な薬物として、デキサメタゾン、フルオシノロン、ロテブレドノール、ジフルブレドナート、フルオロメトロン、ブレドニゾロン、メドリゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびリメキソロンを含む副腎皮質ステロイドなどのステロイド；プロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラクトロメタミンおよびネパフェナクを含むサリチル酸-、インドール酢酸-、アリール酢酸-、アリールプロピオン酸-およびエノール酸誘導体などの非ステロイド性抗炎症薬；アジスロマイシン、バシトラシン、ベシフロキサシン、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、スルファセタミドおよびトブラマイシンを含む抗生物質；チロシンキナーゼ阻害剤、VEGFに対する抗体、VEGFに対する抗体フラグメント、VEGF結合融合タンパク質などのVEGF阻害剤；PDGFに対する抗体、PDGFに対する抗体フラグメント、PDGF結合融合タンパク質などのPDGF阻害剤；インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブおよびゴリムマブを含むTNF に対する抗体、TNF に対する抗体フラグメントおよびTNF結合融合タンパク質などの抗TNF 剤；シロリムス、シロリムス類似体、エベロリムス、テムシロリムスおよびmTORキナーゼ阻害剤などのmTOR阻害剤；間葉系細胞または治療化合物を産生するように遺伝子導入された細胞などの細胞治療剤；抗酸化剤、カルシニューリン阻害剤、NOS阻害剤、シグマ - 1 修飾因子、AMPA拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬およびヒストン脱アセチル化酵素阻害薬などの神經保護薬；プロスタグラジン類似体、遮断薬、刺激薬および炭酸脱水酵素阻害剤などの降圧薬；スクアラミンなどのアミノステロール；H1受容体拮抗薬およびヒスタミンH2受容体拮抗薬などの抗ヒ

10

20

30

40

50

スタミン薬；遺伝子ベクター、プラスミドおよびsiRNAなどの核酸に基づく治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0081】

本発明の一実施態様において、医薬用途のために、具体的には、眼の医薬用途のために、本発明の活性成分含有組成物が提供される。本発明のさらなる一実施態様において、眼の疾患または症状の治療における使用のために、本発明の活性成分含有組成物が提供される。眼の疾患または症状は、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障および浮腫である。活性成分含有組成物は、通常、本発明の送達装置を介して送達することにより投与される。

【0082】

10

一実施態様において、本発明の活性成分含有組成物を眼に、例えば、上脈絡膜腔または上毛様体腔に投与することによる、眼の疾患または症状を治療する方法が提供される。活性成分含有組成物は、投与部位（例えば、上脈絡膜腔または上毛様体腔）から移動する複数の球状の薬物含有粒子中に、溶解または変換することができる。活性成分含有組成物は、針を通して投与することができる。一実施態様において、活性成分含有組成物は、本明細書に記載された装置を用いて投与することができる。眼の疾患または症状は、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障および浮腫である。

【0083】

一態様には、眼の疾患または症状の治療における活性成分の使用が含まれる。したがって、かかる使用には、眼の疾患または症状の治療用の薬剤の製造における活性成分の使用も含まれる。

20

【0084】

一実施態様において、本発明の活性成分含有組成物の眼への、例えば、上脈絡膜腔または上毛様体腔への投与の直前に、制御された量のガスを投与することによる眼の疾患または症状の治疗方法が提供される。

【0085】

本発明の他の実施態様において、本明細書で説明される送達装置および本発明の活性成分含有組成物を含む部品のキットが提供される。活性成分含有組成物は、送達装置内に予め充填されて提供される。あるいは、活性成分含有組成物は、送達装置内への挿入に適した複数の個別剤形として提供される。したがって、キットは、送達装置とともに、複数の個別剤形の形態にある本発明の活性成分含有組成物をも提供する。

30

【0086】

本発明の第二の実施態様以降の好ましい特徴は、第一の実施態様に必要な変更を加えたものに関する。

【0087】

本発明は、多くの実施例を参照して説明されるが、これらの実施例は理解を助けることを目的としており、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきものではない。

【実施例1】

【0088】

〔内部偏向要素を有する固体物質送達装置〕

40

本発明の一実施態様に係る装置は、固体または半固体物質を眼の上脈絡膜腔内または上毛様体腔内に投与するように作製した。筒要素は、0.5 mLインスリンシリンジの近位末端を30 mmの筒長まで切断することにより作製した。一体化された針を筒から取り外し、標準的なルアーハブ針の取り付けを可能にした。筒の先端は、ルアーハブ針を確実に保持することができるルアーテーパーの残存部分を残して切断した。筒端キャップは、4.5 mmのねじ長を有するナイロン10-32穴付きねじから作製した。直径1.86 mmの貫通穴を、筒端キャップを通して穿穴し、プランジャーが筒端キャップを自由に摺動できるようにした。プランジャー・シャフトは、外径1.8 mmおよび内径0.8 mmならびに長さ43 mmの筒状のテフロンコーティングしたステンレス鋼ロッドから作製した。シャフトの遠位末端は、直径1.74 mmへと細くし、外径4.1 mmおよび内径1.70 mmならびに厚さ0.5 mmのステンレス鋼製ワッ

50

シャーをロッドに圧入して、プランジャースプリングのための末端止め具を与えた。ロッドの近位末端は、直径1.55 mmまで穿穴した。

#### 【0089】

直径0.25 mmおよび長さ80 mmのポリエーテルエーテルケトン(PEEK)モノフィラメントを、送達物質を装置から吐出するためのプッシュロッド要素として使用した。外径1.57 mm、内径0.25 mmおよび長さ2.25 mmのPEEK毛細管チューブの一部を、PEEKプッシュロッドの固定具として作製した。PEEK固定管の管腔は、プッシュロッドに対して十分に締まったものであり、通常の使用下でしっかりと保持するが、プッシュロッドを摺動可能に調節することができる。プッシュロッドは、PEEK固定管を通して挿入し、次に、アセンブリを、プランジャーロッドの管腔を通って遠位に伸びるプッシュロッドを有するプランジャーシャフトの穿穴された近位末端に圧入した。内径0.30 mmおよび外径0.61 mmのステンレス鋼皮下支持管を、配置する間のプッシュ要素の捻じれを避けるために、プッシュロッドの上に配置した。支持管は、プランジャーシャフトの内径の内部に摺動可能に配置した。外径3.1 mmおよび線径0.18 mmならびに長さ31.8 mmの圧縮スプリングをプランジャーシャフト上に配置し、次に、筒端キャップを、スプリングに近接したプランジャーシャフト上に摺動させた。プランジャーおよびプッシュロッドアセンブリは、筒の先端を通して伸びるプッシュロッドを有する筒筐体内に配置した。端末キャップは、筒内でプランジャーアセンブリを固定する筒近位末端内に圧入した。10

#### 【0090】

プランジャースプリング力によるプランジャーの早過ぎる起動を防止するため、安全機構を装置内に組み込んだ。プランジャー内に先端から19 mmの距離で、180度離れて、かつプランジャーの軸線に対して垂直な二つの浅い溝を作成した。溝面間の距離は1.5 mmであった。固定クリップは、幅6.3 mmおよび長さ18 mmの真鍮シートから作製した。幅1.6 mmおよび長さ8.8 mmのスロットを固定クリップに機械加工した。スロットは、固定クリップの短辺の中心で切断し、長軸方向に横断した。20

#### 【0091】

針は、個体要素を、針管腔の軸から斜めに送達するように作製した。針は、内径0.29 mmおよび外径0.41 mmの27ゲージ超薄壁の皮下管から作製した。針は、標準の雌ルアー針ハブ内に接着結合させた。内部偏向要素は、内径0.26 mmおよび外径0.28 mmのポリイミド管に挿入することにより、針内に作製した。針の斜角端から外に伸びるポリイミド管部分は、針管腔の軸に直角に曲げてから、所定の位置に接着結合した。接着が硬化した後、ポリイミド管を、針斜角面に沿って削った。残ったポリイミド管の湾曲した先端は、固体物質が、針軸から約20度の角度で管から出るようにした。30

#### 【0092】

成形された円筒形の組織接点および末端密閉要素は、70ショアAデュロメータのシリコーンゴムから作製した。末端要素は、長さ3.7 mmおよび直径1.75 mmであった。末端要素の管腔は、長さ2.7 mmおよび直径0.38 mmであった。末端要素の管腔の遠位末端は、27ゲージ針の遠位末端の斜角に一致する斜角形状で構成した。末端要素は、針斜角が管腔斜角と接触し、針の先端を密閉するように針の先端に取り付けた。管腔の非斜角部分は、針の軸上で摺動可能なシールの機能を果たし、厚さ1 mmの末端シールを通って針が前進する間、眼表面に対して先端を保持するのに十分な摩擦力を針軸に付与する。40

#### 【0093】

使用のためにプランジャーを後退させ、それにより、プランジャー溝が筒端キャップの近くにむき出しになるまでプランジャーばねを圧縮した。固定クリップは、固定クリップ上のスロットがプランジャーシャフト上の溝と係合するように、プランジャー上に配置した。次に、固定クリップを、スプリング力により筒端キャップの近位末端表面に対して保持し、プランジャーの移動を防止した。針アセンブリを取り外すと、固体物質は、ポリイミド挿入管の近位末端中に挿入された。プッシュロッドは挿入管中で一直線になり、固体物質を針の遠位末端に向けて押しながら前進した。針および筒アセンブリは対とし、装置を使える状態にした。50

**【実施例 2】****【0094】**

〔内部偏向要素を有する固体材料送達装置の使用〕

実施例 1 に係る装置を作製した。送達する個体要素は、担体物質中に薬物を充填した微小球を含むスラリーを押し出すことにより製造した。薬物を充填した微小球は、直径10~20ミクロンの範囲のポリ乳酸 - グリコール酸共重合体の球状粒子を含んだ。微小球には、コルチコステロイドであるフルオシノロンアセトニドを25重量%で充填した。押し出し用のスラリーは、85重量%の微小球と15重量%の結合剤とを用いて製剤化した。結合剤には、92重量%の高分子量K90ポリビニルピロリドンおよび8重量%の低分子量K12ポリビニルピロリドンが処方され、脱イオン水で25重量%濃度の溶液とした。スラリーは、内径0.25 mmの先端針を有する0.3 mLシリンジを用いて50マイクロリットル/分のポンプ速度で分注し、シリンジポンプを使用して、分注針偏向要素の内径に対して同様の直径のフィラメントを押し出した。フィラメントは、さらに処理する前に、環境条件で乾燥させた。微小球含有フィラメントは10 mmの長さに切断し、実施例 1 に記載した通りに、送達装置内に充填した。

**【0095】**

ブタ死体眼を、約20 mmHgの圧力まで後房を膨張させることにより調製した。投与のため、眼縁の5 mm後部の標的位置を選択した。固定クリップを、プランジャーシャフトから取り外した。組織接点および末端シールを強膜表面に対して配置した後、針先端を、針斜角を眼の後部に向けて、末端シールを通って組織内に前進させた。針管腔が上脈絡膜腔に到達すると、切片化された固体要素は針から自由に出ることができ、プランジャースプリング力の下で、プッシュロッドにより放出された。固体要素の送達は、強膜中の皮弁を手で切除し、上脈絡膜腔を露出させることによって確認した。上脈絡膜腔内の液体試料を取り出し、顕微鏡スライド上に置いた。顕微鏡下のスライドを100×倍率で検査することにより、上脈絡膜腔内に投与された固体要素から放出された多数の微小球が明らかとなった。

**【実施例 3】****【0096】**

固体の活性成分含有組成物は、送達のために、細長状体またはフィラメントの形態で作製した。二つの結合剤物質、すなわち2.5%の濃度で脱イオン水に分散させた平均分子量700万ダルトンのポリエチレンオキシド(PolyOx(登録商標)、WSR-301)、および40%の濃度で脱イオン水に溶解した平均分子量360,000ダルトンのK90ポリビニルピロリドンを調製した。結合剤は、66%のポリエチレンオキシドおよび33%のポリビニルピロリドンの割合で混合した。平均直径15ミクロンの微小球は、93.7重量%の濃度で結合剤製剤の中に混合させた。微小球は、50重量%のデキサメタゾンおよび50重量%のポリ乳酸 - グリコール酸共重合体を含有した。組成物は、改良した先端を持つ0.3 mLシリンジに充填した。先端は、管腔内径0.24 mmのポリイミド管を備えた。シリンジは、シリンジポンプ上に配置し、組成物は、フィラメントとして押し出された。フィラメントは、環境条件で乾燥させた後、所望の長さに切断した。コーティング物質は、平均分子量40,000ダルトンのK12ポリビニルピロリドンを、25重量%でエタノールに溶解することにより調製した。フィラメントの全長を、コーティング分散液に浸漬し、ゆっくり取り除いた後、乾燥させた。フィラメントは、乾燥させた後、送達装置に充填するのに適した20 mmの最終的な長さに切断した。

**【0097】**

装置は、先端針アセンブリ、ガス容器部分および力要素を備えながら作製された。

**【0098】**

末端針アセンブリは、針管腔の反対側の針壁に作られた偏向機構を有する27ゲージ薄壁針を備えた。偏向機構は、針先端の約0.6 mm近位に設置し、管腔の直径の約1/2または0.1 mm伸ばした。偏向機構は、フィラメントを針軸からの軸を外して配置し、また、フィラメントが機構を横断するように折れるように構成した。針は、標準的な三斜角皮下注射針

10

20

30

40

50

構成の15°斜角を有した。二つの長さ0.5 mmおよび幅0.18 mmの卵型の側穴を、針先端から約7 mm近位に配置した。穴は、針管の壁を通してレーザー切断し、また180°離れて置いた。外筒は、内径1.1 mmおよび外径1.3 mmのナイロン管から作製した。外筒は、側穴に遠位で、針の約3 mmが筒を越えて伸びるように針に接合させた。筒と針との間の隙間は、容器から針の側穴へ、次に針先端に、ガスが自由に流れるようにした。このアセンブリは、ジャケット内径を受容するように修正した雌ルアーハブ内に接合させた。長さ3 mmおよび直径0.75 mmのショア50Aデュロメータ固体シリコーンロッド部分からなる末端シールおよび組織接点を、針の先端上に配置した。シールはガス気密であり、加圧時に、ガス容器内のガスの早過ぎる放出を防止した。フィラメントの全長は、針管腔の近位末端内に挿入した。

10

#### 【 0 0 9 9 】

装置の本体は、ガス容器として6 mLポリカーボネートシリンジ本体および力要素ための筐体として1 mLポリカーボネートシリンジを備えた。シリンジの遠位末端は、雄ルアーロック連結部を備えた。6 mLシリンジゴムプランジャー先端をプランジャーシャフトから取り外し、遠位末端上のプランジャー先端を保持し、近位末端上の1 mLシリンジの遠位末端を受容するように構成した機械加工プラスチック本体上に取り付けた。このようにして、1 mLシリンジを、6 mLガス容器シリンジ内に同軸上に取り付けた。

#### 【 0 1 0 0 】

1 mLシリンジは、装置の力要素部分として構成した。直径0.23 mmのステンレス鋼ワイヤを、プッシュロッドとしてプランジャーロッドの先端に取り付けた。プランジャーロッドは、外径1.8 mmのポリテトラフルオロエチレン被覆ステンレス鋼管で構成した。フランジは、末端スプリング止め具として、プランジャーロッドの遠位末端に固定した。フィラメントの配置のための原動力として作動する圧縮スプリングは、プランジャーロッドの近位末端上に配置した。スプリング直径2.6 mm、自由長80 mmおよび圧縮長18 mmのスプリングは、直径0.24 mmのステンレス鋼ワイヤから作製した。キャップは、1 mLシリンジの近位末端に取り付け、近位スプリング止め具を与えた。キャップの貫通穴は、使用に備えてスプリングを圧縮するために、後方に引っ張るようにプランジャーロッドを近位に伸ばた。

20

#### 【 0 1 0 1 】

指で制御する外部レバーは、シリンジ本体に取り付けた。レバーは、遠位部分、近位部分および中心軸部分を備えた。レバーの近位部分は、始動ピンの作動機構としての役割を果たした。始動ピンは、使用に備えてスプリングを圧縮しながら、力要素プランジャーを保持した。スプリングを圧縮するためにプランジャーロッドが後方に引っ張られた場合、始動ピンは、自由に所定位置に收まり、それによって、プランジャーロッドを動きから固定した。レバーの遠位部分は貫通穴を備え、それを通してガス容器係止ピンが置かれ、穴の内部を自由に摺動した。容器係止ピンは、ガス容器プランジャーが遠位に完全に押され、それによってシステムが加圧された場合、所定位置に收まった。レバーの遠位末端を押すことにより始動ピンが上がり、力要素を作動させ、また装置がフィラメントを配置するようにした。

30

#### 【 0 1 0 2 】

装置は、100～150マイクロリットルの空気がガス容器に入るまで、ガス容器プランジャーを遠位に引くことにより、作動した。その後、プランジャーロッドの先は、スプリングを圧縮しながら後方に引っ張られ、次に、始動ピンを挿入し、スプリングを圧縮したままにした。フィラメントとともに装着された末端針アセンブリは、装置本体の遠位末端上にしっかりと取り付けた。次に、プランジャーアセンブリは、本体中を、空気を圧縮しながら遠位に前進させ、容器係止ピンは、圧力を維持するため、所定位置に押し進めた。

40

#### 【 0 1 0 3 】

ブタ眼を、実施例2に記載された通りに調製した。装置の先端を眼の表面に押し付け、前進させた。針先端は末端シールを貫通し、強膜組織に入りながら密閉したままにした。針管腔の先端が上脈絡膜腔に入ると、空気は、加圧されたガス容器から腔内に放出された

50

。ガス送達は、眼の表面に置かれている指により、眼内の色調変化によって確認された。空気送達が確認されると直ちにレバーは押し下げられ、それによって始動ピを引き、スプリング力要素を作動させ、そしてフィラメントを腔内に配置した。次に、装置をその部位から取り外した。強膜皮弁は投与部位上に作られ、強膜は、上脈絡膜腔が露出するようにならなかった。フィラメントが観察されたが、長さ約0.5 mmの部分に常に折った。

#### 【実施例4】

##### 【0104】

###### 〔低密閉力組織接点〕

組織接点は、実施例1および実施例3に記載されたものと同様にして作製した。外径が1.75mmおよび2.50 mmと異なる、2種の組織接点を作製した。それぞれの直径の組織接点のサンプルは、ショア10A、30A、50Aおよび70Aの4種の異なるデュロメータの液体シリコーンエラストマーを用いて作製した。

##### 【0105】

種々の組織接点サンプルの密閉力を測定する試験方法を準備した。長さ8.3 mmのPEEK管チューブの一部を、組織シールが試験中に近位に移動しないようにする止め具としての役目を果たす27ゲージ×13 mmの薄壁皮下注射針の上に取り付けた。次に、試験される組織シールを、針先端上に取り付けた。PEEK管の長さは、針斜角部分の約2分の1が、組織接点の末端面を通って突き出るようにした。試験表面は、ショア50Aのデュロメータおよび厚さ3.2 mmのシリコーンエラストマーパッドからなるものを使用した。針は、T字形接続具に取り付けた。次に、この接続具は、電動試験台に取り付けた、250N能力のあるデジタル力計シャフトに取り付けられた。T字形接続具の側脚は、長い管に取り付け、次に、ルアー取付具および三方弁に取り付けた。水で満たした10 ccシリングを弁に取り付けた。シリングは、リングスタンドを用いて垂直に保持した。試験は、それぞれ1030グラムおよび1656グラムの固定重量をシリングプランジャーの指フランジに加えて生成させた、二つの異なる一定圧力を用いて実施した。シリングの内部は、断面部分が $1.64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ であり、これは、それぞれ $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$ および $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$ の流圧に相当する。

##### 【0106】

試験を行うために、針先端を、組織接点がシリコーン試験パッドにほとんど接触するまで、通過させた。試験台モーターは、約30グラムの圧力が組織接点に加えられるまで、下方にゆっくり動かした。三方弁を開放すると、組織接点の表面に水の漏出が観察された。弁を開じると、針は、約35グラムの圧力が加えられるまで、下方に移動した。弁を開くと、組織接点で漏出が観察された。試験パッド上の組織接点圧は、漏出が観察されなくなるまで、例えば、密閉が達成され、その力が記録されるまで、5グラムの圧増加で増加させた。試験は、第二のシリング圧重量を用いて繰り返した。試験は、2種の異なる直径の組織接点および4種の異なるデュロメータについて実施した（表1および図14）。各組織接点の二つのサンプルについて各3回試験し、各試験条件について、合計6データ点を得た。シリコーン試験パッドは、各針貫通が新たな部位で行われるように、各試験後に移動させた。図14は、デュロメータの関数として、直径および流圧により分類した、組織接点の最小密閉力のグラフを示す。表1は、デュロメータの関数として、組織接点直径および流圧により分類した、組織接点試験サンプルについてのグラム力における最小密閉力（平均および標準偏差）を示す。

##### 【0107】

###### 【表1】

デュロメータ	直径 1.8 mm $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$	直径 1.8 mm $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$	直径 2.5 mm $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$	直径 2.5 mm $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$
10	$43.3 \pm 5.2$	$77.5 \pm 2.7$	$66.7 \pm 4.1$	$81.7 \pm 4.1$
30	$40.8 \pm 5.8$	$58.3 \pm 5.2$	$66.7 \pm 5.2$	$110.0 \pm 4.5$
50	$50.8 \pm 7.4$	$64.2 \pm 4.9$	$78.3 \pm 2.6$	$97.5 \pm 2.7$
70	$53.3 \pm 6.1$	$63.3 \pm 6.1$	$69.2 \pm 10.7$	$89.2 \pm 10.2$

10

20

30

40

50

## 【実施例 5】

## 【0108】

## 〔半固体活性成分含有組成物〕

半固体活性成分含有組成物を製造した。平均分子量700万ダルトンのポリエチレンオキシド(PolyOx(登録商標)、WSR-301)を、1.5重量%で脱イオン水に分散させた。平均直径15ミクロンの微小球を、ポリエチレンオキシド分散液中に2.5重量%の濃度で混合した。微小球は、50重量%のデキサメタゾンおよび50重量%のポリ乳酸・グリコール酸共重合体を含有した。半固体組成物は、観察するため、フルオレセインナトリウムにより染色した。

## 【0109】

本発明の一実施態様による送達装置は、半固体物質を、眼の上脈絡膜腔に投与するよう作製した。本体および付属する針は、12.7 mm長27ゲージの針が一体化された1.0 mLインスリンシリンジの近位末端を、32 mmの筒長まで切断することにより作製した。シリンジ筒の近位開放末端は、10~32のねじ山に取り付けた。筒端キャップは、プランジャーシャフトに適合する大きさの貫通穴と、10~32の雄ねじとを有するプラスチックから作製した。プランジャーは、外径2.4 mmおよび内径0.4 mmの金属管から作製した。プランジャーの遠位末端は、端部に1.3 mmの隙間をもって溶接された二つのフランジを備えた。シリコーンO-リングシールは、フランジ間に配置した。外径4.6 mmおよび線径0.4 mmの、スプリング力が0.98 N/mmの圧縮スプリングは、プランジャーシャフト上に配置し、次に、筒端キャップを、スプリングに近接したプランジャーシャフト上に摺動させた。プランジャーの近位末端は、プランジャースプリングおよび筒端キャップを組み立てた後、プランジャーシャフトに溶接されたゴム製ダックビル型逆止弁の挿入を可能にする大きさの、より大きな直径の管を備えた。弁はより大きな管に挿入し、雌ルアーロック取付具を、管と弁の上に取り付けた。

## 【0110】

外径1.5 mmおよび内径0.35 mmであり、長さ9.5 mmの筐体は、筐体の近位末端に配置された密閉要素を有し、ポリカーボネート製の管から作製した。筐体長は、組み立てられたとき、針の先端を2 mm越えて伸びる筐体の先端があるというものであった。成形された組織接点と、外径1.9 mmおよび内径0.9 mmであり、長さ3.5 mmの末端シールとを、50ショアAデュロメータのシリコーンから作製した。組織接点および末端シールは、筐体の遠位末端上に配置した。外径1.5 mmおよび線径0.1 mmで、スプリング力が0.08 N/mmの筐体圧縮スプリングは、組織に対して密閉力を付与するため、針上に配置した。筐体圧縮スプリングの自由長は4.8 mmであり、圧縮長は0.8 mmであった。スプリングを針上に配置し、次に、筐体ならびに組織接点および末端シールを針上に配置した。スプリングは、一端で筐体の近位末端に、また他端で注射筒に接着結合された。

## 【0111】

100マイクロリットルの半固体活性成分含有組成物を、雌ルアーロック取付具を介して送達装置内に配置し、それによって、組成物への送達圧力をかけた。眼球除去したブタ眼を、20 mm Hgに注入することにより調製した。装置の先端は、眼の毛様体扁平部領域上に配置し、眼内に前進させた。針の先端が、上脈絡膜腔に組成物を送達するのに適切な深さに到達すると、物質の送達が起こることが観察された。送達後、間接眼底検査を行い、組成物が硝子体腔にないことが示された。投与部位を覆っている強膜を切開することにより、上脈絡膜腔内の半固体組成物は、投与部位から約4 mmに伸びていることが示された。第二のブタ眼を投与用に調整した。投与後の間接眼底検査により、組成物が硝子体腔にないことが示された。眼を、30ゲージ針を通して、20 mm Hgの圧力で、リン酸緩衝食塩水を用いて灌流した。18時間後、灌流を中断し、眼の後極で強膜を切開し、上脈絡膜腔を暴露した。投与部位の9 mm後方の上脈絡膜腔で拭き取りを行い、ガラスライドに塗擦し、100×および200×倍率で顕微鏡検査を行った。顕微鏡検査では、複数の微粒子が、上脈絡膜腔の後方領域から回収されたことが示された。

## 【実施例 6】

10

20

30

40

50

**【 0 1 1 2 】**

本発明の一実施態様による送達装置を作製した。装置は、末端アセンブリ、ガス容器部分および投与用物質の送達のための力要素から構成された。

**【 0 1 1 3 】**

末端アセンブリは、先端斜角15度の27ゲージ薄壁皮下注射針を備えた。偏向機構は、丸パンチを用いて斜角の反対側の管壁を機械的に変形させて、針壁に作成した。偏向機構は、先端から0.63 mmに位置し、針管腔の内側で0.11 mmの高さであった。2個の、幅0.18mmおよび長さ0.5 mmの卵型の側穴は、針管の壁を通してレーザーで切断した。穴は、180°離れて置き、針先端から5.5 mmに配置した。針に対する外側ジャケットは、内径0.95 mmおよび外径2.0 mmのPET管から作製した。ジャケット要素は、針側穴の遠位で針に接合させた。内径におけるジャケット要素間の隙間は、レーザー切断側穴を通って、ガス容器から針管腔へガスを通過させた。末端シールおよび組織接点は、50Aデュロメータのシリコーンエラストマーから成形した。シールは、長さ3.0 mmであり、外径0.76 mmおよび直径0.30 mmの内側管腔を有した。シールの遠位末端は固体であり、装置の作動後、ガスおよび投与用物質の通過に対して密閉性を与えることができた。針 / ジャケットアセンブリは、装置本体への取り付けのため、雌ルアーロック取付具に接合させた。開放通路は、ルアー取付具を通じて針ジャケットのIDへとあり、ガスが、ガス容器から、針側穴を通じて針管腔へ流れるようにした。10

**【 0 1 1 4 】**

装着のガス容器部分は、ポリプロピレン3 mLシリンジ筒から作製した。保管のためのゴムのシリングプランジャー先端は、保管プランジャーから取り除き、機械加工した長さ10 mmのプランジャーの遠位末端に取り付けた。機械加工したプランジャーは、プッシュロッドに摺動可能に適合する大きさの、直径0.38 mmの貫通穴を備えた。機械加工したプランジャーの近位末端は、装置の力要素の遠位末端に適合する大きさであった。3 mLシリンジ本体の係止タブは、シリングのプラスチックに、3面矩形を切ることにより作成した。係止タブは、ガス容器部分のプランジャーが筒端に前進する場合、タブの遠位末端は押し下げられ、それによって、プランジャーを所定位置に保持するように配置した。このようにして、プランジャーは、容器の充填ガスを加圧するのに用いられ、係止タブは、使用するために圧力を維持することに用いられた。筒の遠位末端には、装置の遠位アセンブリの取り付けのため、雄ルアーロック構造を組み込んだ。20

**【 0 1 1 5 】**

装置の力要素部分は、ポリプロピレン1 mLシリンジ筒から作製した。シリンジ筒は、装置に逆配置で、すなわち、筒の近位末端を装置の遠位末端に向けて取り付けた。筒の近位末端は、ガス容器において機械加工したプランジャーに摩擦適合するようにして、それにより、力要素部分の遠位末端になるように改善した。筒の遠位末端は、力機構の取り付けのために雄ルアーロック構造を保持し、それによって、その部分の近位末端になるようにした。シリングプランジャーシャフトは、3 mmの長さに切断することにより修正した。長さ60 mmおよび直径0.23 mmのプッシュロッドは、遠位に伸びるプランジャーに取り付けた。プッシュロッドは、ガス容器を通じて、機械加工したプランジャーとプランジャー先端とに挿入し、針管腔の近位末端に十分に係合するように伸ばした。プランジャー止め具は、力発生機構のための液体容器として用いられるシリンジ筒の近位部分に、末端シールを与えた。30

**【 0 1 1 6 】**

水圧機構は、装置の力要素において、プッシュロッドを前進させる力を生み出すように構成した。水圧機構は、プッシュロッドの作動速度を変化させるために使用した。水圧機構は、シリングポンプ、シリングおよび力要素の遠位末端にルアーロックを取り付けるように構成された管で構成した。6 mLシリンジ液体容器は、プログラムで制御できるシリングポンプに取り付けた。各端にルアー取付具を有するある長さのPTFE管は、液体容器および三方ルアー活栓に取り付けた。ルアー活栓は、力要素シリンジ上の近位ルアー連結部に取り付けた。液体容器は、水で満たした。活栓位置は、側方流通口を開くように調節し、40

シリンジポンプは、管および活栓を水で満たすように作動した。力要素部分の近位管腔は、液体容器シリンジと力要素プランジャーとの間の導管に気泡がないように、手動で水により満たした。このようにして、力要素を、シリンジポンプの作動により前進させることができた。フットペダル制御装置は、シリンジポンプに取り付け、薬物組成物の配置の手動での起動を可能にした。ガス容器部分および力要素部分は一緒に組み立て、それによって、装置の本体として一体化したアセンブリを作成した。

#### 【0117】

使用前に、ガス（空気）がガス容器に貯まるまで、ガス容器プランジャーシャフトを近位に摺動しながら、力要素部分を後方に引いた。100～150マイクロリットルの範囲の体積の空気が用いられるが、システムの死容積に起因して、75～100マイクロリットルの範囲にある体積の空気が、実際の送達に求められた。結合剤製剤中の微粒子からなる固体投与用物質のフィラメントは、針管腔の近位末端内に挿入した。次に、投与用物質を含む末端針、ジャケットおよびルアーハブを、本体に取り付け、プッシュロッドの遠位末端を針管腔が一直線になるようにした。次に、力要素部分を前方に押して、ガス容器プランジャーを、該プランジャーが止まるまで動かし、また、係止タブを下向きに押し、それによって、ガス容器プランジャーの位置を維持した。このようにして、装置の遠位末端内の空気を針先端上の末端シールにより加圧し、空気の早過ぎる放出を防いだ。

10

#### 【0118】

装置の先端は、眼表面の法線ベクトルから45度の角度で、ブタ死体眼の毛様体扁平部領域に押しつけた。装置は、針先端が末端シールを通って眼の組織内に貫通するようになしながら、前進させた。針先端が上脈絡膜腔に到達したときに、加圧された空気が腔内に放出され、それによって腔を広げ、薬物組成物の送達を可能にした。装置を配置し、前進させる間、使用者は、眼に対して指を保持し、安定性を維持した。空気送達は、安定化させる指の下の眼における色調変化により確認した。空気送達の確認がされたら直ちに、プッシュロッドを前進させるための、またフィラメントを上脈絡膜腔内に送達するための水圧機構を起動させるシリンジフットペダルを作動させた。装置は、作動後に取り外した。強膜皮弁を、上脈絡膜腔が露出するように眼内に切り込むと、薬物組成物の微粒子が腔内に観察された。

20

#### 【実施例7】

#### 【0119】

30

#### 〔ガスおよび固体物質連続自動送達装置〕

本発明の実施態様による装置を作製し、ガスおよび薬物を、眼の上脈絡膜腔中または上毛様体腔中に連続的にうまく送達することができるかどうかについて試験を行った。装置は、装置のガス送達部分が、プッシュロッドおよび活性成分含有組成物の送達機構から独立するように構成した。

#### 【0120】

プラスチック遠位筐体を、アクリル系ポリマー混合物（Objet社、VeroWhite）から三次元印刷によりにより作製した。遠位筐体は、互いに平行の2本の1 mLルアーポリカーボネートシリングを、軸と軸が12.5 mm離れ、また揃った方向で保持するように構成した。

40

#### 【0121】

第一のシリンジはガス容器を形成し、1 mLポリカーボネートシリングの近位末端を切断し、28.5 mmの内部筒長および4.7 mmの内部筒直径を有する遠位ルアー末端は保持するようにして作製した。直径1.5 mmの穴を、止め具シールがこの穴の遠位端を通り越すと、シールがシリンジ筒を空気から密閉し、110マイクロリットルの限度容量を持つような位置で、ガス容器の側面に対して半径方向に穿設した。

#### 【0122】

ガス容器の近位末端の内部表面は、5 mmの軸長に対してメートル法によるM5ねじ山を取り付けた。プランジャーロッドは、ステンレス鋼から変更し、直径は実質的に1.6 mmであった。1 mLシリングの元のプランジャーロッドから取り外した改良弾性止め具（ここでは、一つの密閉面を、止め具の摩擦を低減するために取り除いた）は、曲げたステンレス鋼

50

プランジャー ロッドの遠位末端で、保持されている機構に押し嵌めた。遠位周囲シールが残っている止め具は、軸長が約0.5 mmであった。このプランジャーおよび止め具のアセンブリは、ガス容器内に配置した。0.032 N/mmのスプリング定数、31.75 mmの自由長および3.18 mmの外径を持つ圧縮スプリングは、曲げたプランジャー ロッド上に配置した。直径1.8 mmの穴を、M5×5.5 mmの皿穴付きねじの全長に沿って、軸方向に穿設した。このねじは、プランジャー ロッドの近位末端に配置した後、ガス容器の近位末端にねじ込み、それによってスプリングを圧縮し、プランジャー ロッドおよび止め具をシリング筒の遠位末端に向けて付勢した。作動ラッチは、1 mm幅の中央スロットを持つ0.5 mm厚の板金の、「U」の形をした部分を切断することにより作製した。ステンレス鋼プランジャー ロッドには、ロッドの近位末端から5 mmのところで、1 mmの切り込みで直径0.9 mmのくぼみを付けた。作動ラッチのスロットは、プランジャー ロッドのくぼみに取り付け、切断シリングの近位末端で作動ラッチを皿ねじに入れ込み、10 mmの圧縮高で、圧縮スプリングを保持した。  
10

#### 【 0 1 2 3 】

駆動シリングと呼ばれる第二の1 mLルアーシリングは、装置針と同軸構成で、遠位筐体に取り付けた。スロットは、シリングの片側に縦に切った。スロットは、幅3 mm、長さ15 mmであり、シリング筒の内部遠位端から27.5 mm近位の位置より近位方向に、軸方向に伸びた。駆動シリングのスロットは、ガス容器に向けて、面に直接向かった。

#### 【 0 1 2 4 】

片持ちスプリングは、直径0.8 mmのスプリング鋼ワイヤを曲げることにより作製した。この形状は、片持ちスプリングが、遠位筐体の直径0.8 mmのめくら穴内に取り付けられ、ステンレス鋼ガスプランジャー ロッドの露出した近位末端の周囲に曲げられ、駆動シリングのスロットを通して入るようなものであった。この位置において、片持ちスプリングは、曲げられたガスプランジャー上に、1.4 Nの力を発揮するように構成され、駆動シリングから付勢された。  
20

#### 【 0 1 2 5 】

プラスチックプッシュロッド保持器は、実質的な直径2.7 mmおよび全長97 mmで作製した。プッシュロッド保持器の遠位末端は、軸長1.5 mmおよび直径4.45 mmであった。プッシュロッド保持器の遠位末端面の中心には、直径0.5 mmおよび深さ 5mmの穴を穿設した。プッシュロッドとして直径0.2 mmの真っ直ぐなタンクステンワイヤを、ワイヤが、プッシュロッド保持器の遠位末端面を越えて52 mm伸びるように、この穴の同軸上に接着した。このプッシュロッドおよびプッシュロッド保持器のアセンブリは、プッシュロッドが、シリングルアーテーパーの末端に伸びるように、この駆動シリング中に挿入した。圧縮スプリング（駆動スプリング）は、プッシュロッド保持器上に配置した。このスプリングは、定数0.02 N/mm、自由長180 mmおよび外径4.1 mmであった。駆動シリング内壁の内側に向けて放射状に伸びた片持ちスプリングは、プッシュロッドアセンブリの遠位移動を妨げた。  
30

#### 【 0 1 2 6 】

遠位筐体は、装置の近位末端で固定されたプラスチック三次元印刷部品として作製した。遠位筐体は、駆動シリング中の長さ180 mmの駆動スプリングに対する末端止め具を与える機能を持ち、回転ダンパーを組み込む機構を与えた。遠位筐体は、12 mm穴付きねじおよびM5ナットを単位とするシングルM5を用いて、三次元印刷筐体の近位末端面に取り付けた。連動機構は、三次元印刷部品の相対回転を防止した。近位筐体および遠位筐体を連結することにより、駆動スプリングは、長さ44 mmに圧縮された。0.20 N·cmの制動トルクを有する回転ダンパーは、ボルトを介して近位筐体に取り付けた。ダンパーは、固定部および外径7.2 mmの10歯の歯車（モジュール0.6）を備えた。回転ダンパーの歯車に適合する長さ80 mmの歯付きモジュール0.6プラスチックラックは、回転ダンパーの歯とかみ合い、プッシュロッドの軸方向移動が回転ダンパーの回転により抑えられるように、プッシュロッド保持器の近位末端に取り付けた。  
40

#### 【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

針アセンブリは、27ゲージ薄壁の15°斜角を持つ長さ32 mmの針を収納する、三次元印刷した針ハブを用いて作製した。針は、ハブから針を3 mm伸ばして、遠位末端でハブ内に接着した。接着剤は、ガス密封性を形成した。針は、針管の壁を通してレーザーで切断した幅0.18mmおよび長さ0.5 mmの卵型の側穴2個を備えた。穴は、180°離れて置き、針先端から5.5 mmに配置した。長さ24 mm、内径0.020および外径1/16の微小口径管は針の上に挿入し、針シャフトと三次元印刷した針ハブとの間の空間を埋め、針とハブとの同軸性が保持されるのを補助した。微小口径管は、針側面を通るレーザー切断穴を遮らないように配置した。針ハブの壁を通って、25ゲージステンレス鋼皮下管を長さ6 mmに伸ばし、長さ50 mmの柔軟な微小口径管により、0.19 mmの内径に連結した。微小口径管は、反対の末端で25ゲージルアー針に取り付け、ガスシリンジ流路を、針側面のレーザー切断穴を通って針管腔へ接続した。ルアー針には、ルアー末端内に挿入O-リングがあり、アセンブリの死容積を減じた。

#### 【0128】

長さが15 mmで直径が約0.2 mmの細長状体またはフィラメントの形態にある活性成分含有組成物を、針側面のレーザー切断穴を詰まらせないように近位末端から針管腔に充填した。フィラメントは、24.5重量%のジフルプレドナートを含有する9ミクロンのPLGA微小球を、85.6重量%を含んだ。ジフルプレドナートとPLGA微小球とは、13.2重量%のポリビニルピロリドンK90および1.2重量%のポリビニルピロリドンK12により固着させた。厚さ1 mmおよび直径部分4.5 mmの60ショアAシリコーンを、針の近位末端に対して配置し、針ハブの後面とお12 mmで切断およそ同一平面上になるようにした。針ハブの外面は、直径6.3 mmであり、近位末端から12 mmの1/4-28 UNFねじ山切りを有した。このねじ山は、アダプター上で嵌め合わせねじ山（雌ルアー・アダプターへの雌ネジ山）と係合し、シリコーンシールを圧縮し、針ハブに環状のガス密閉物を形成した。ルアー・アダプターは、針ハブから抜ける圧力の損失を防ぐブッシュロッドの周囲に、ガス密閉性を形成するように、シリコーンシールを突き通したブッシュロッドとともに駆動シリングに取り付けた。装置の遠位末端の針は、先端斜角15度の27ゲージ薄壁皮下注射針とした。偏向機構は、丸パンチを用いて斜角の反対側の管壁を機械的に変形させて、針壁に作成した。偏向機構は、先端から0.63 mmに位置し、針管腔の内側で0.11 mmの高さであった。末端シールおよび組織接点は、50Aデュロメータのシリコーンエラストマーから成形した。シールは、長さ3.0 mmであり、外径0.76 mmおよび直径0.30 mmの内側管腔を有した。シールの遠位末端は固体であり、装置の作動後、ガスおよび投与用物質の通過に対して密閉性を与えることができた。末端シールは、針の遠位末端上に配置し、ガス流路の密閉を完成させた。全ガス容器および流路の死容積は、ガスシリンジの容積に加えて、約20 μLであった。

#### 【0129】

ブタ死体眼を、約20 mmHgの圧力まで後房を膨張させることにより調製した。眼縁の5 mm後部の標的投与位置を、投与のために選択した。作動ラッチは、圧縮した内部空気が平衡位置、すなわち、プランジャーシールにかかるガス圧から付与される力とシール摩擦とが、ガススプリングの力と等しくなる位置に達するまで、ガススプリングが伸びるようにするガスプランジャーロッドから取り外した。末端シールを強膜表面に対して配置した後、針先端を、針斜角を眼の後部に向けて、末端シールを通して組織内に前進させた。針管腔が末端シールおよび外部眼組織を貫通すると、圧縮空気が針管腔を経由して上脈絡膜腔に入り、空気体積の膨張は、空気圧力の低下を引き起こし、ガスプランジャーロッドを前進させた。ガスプランジャーロッドの移動は、片持ちスプリングをブッシュロッドから離れて伸びるようにした。片持ちスプリングがもはやブッシュロッド保持器を妨げないようになれば、駆動スプリングは、回転ダンパーにより速度を落として伸びることができ、固体活性成分含有組成物を約一秒間にわたって送達することができた。この機能性は、薬物の固体要素が押し出される前に、十分な量の圧縮空気が眼に入ることを確実にした。固体要素の送達は、強膜中の皮弁を手で切除し、上脈絡膜腔を露出させることによって確認した。上脈絡膜腔内の液体試料を取り出し、顕微鏡スライド上に置いた。顕微鏡下のスライドを100×倍率で検査することにより、上脈絡膜腔内に投与されたフィラメントから放出

10

20

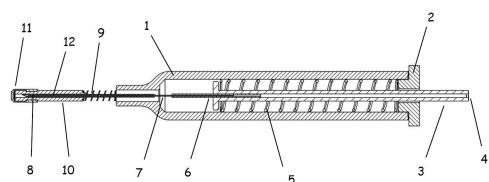
30

40

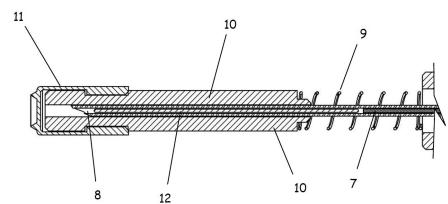
50

された多数の微小球が明らかとなった。

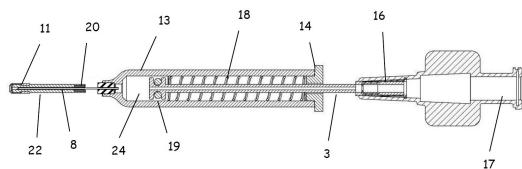
【図1】



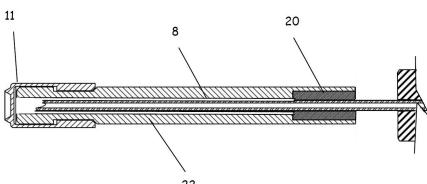
【図2】



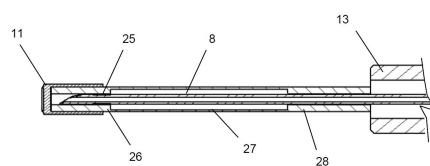
【図3】



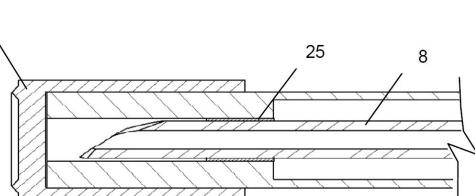
【図4】



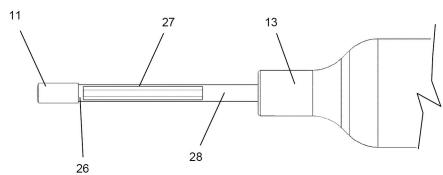
【図5】



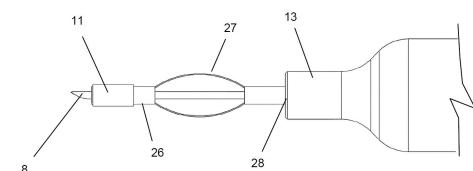
【図6】



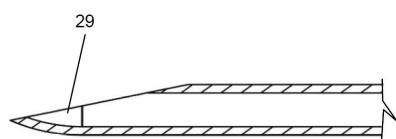
【図7】



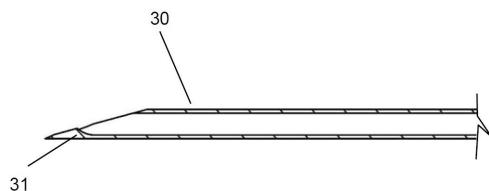
【図8】



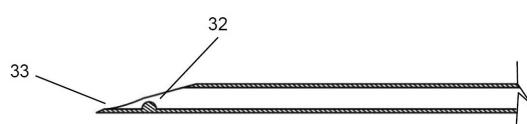
【図9】



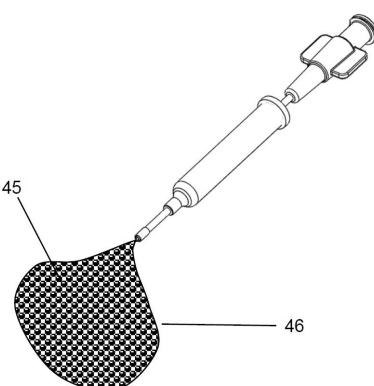
【図10】



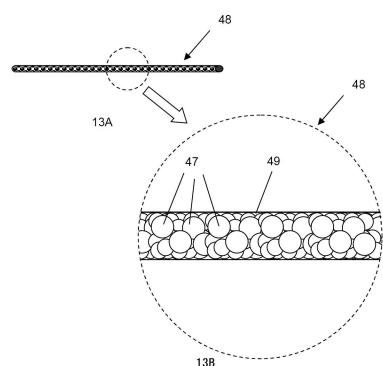
【図11】



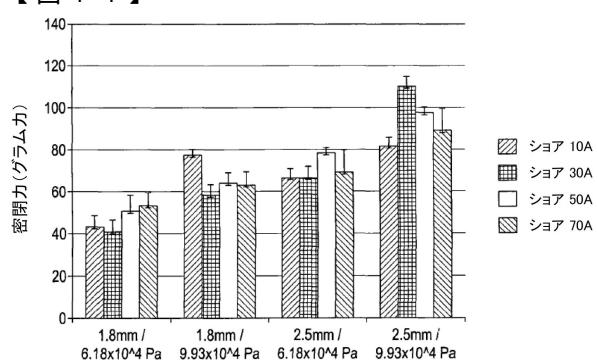
【図12】



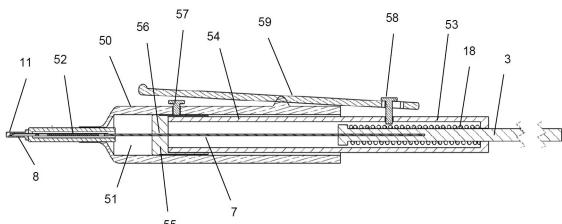
【図13】



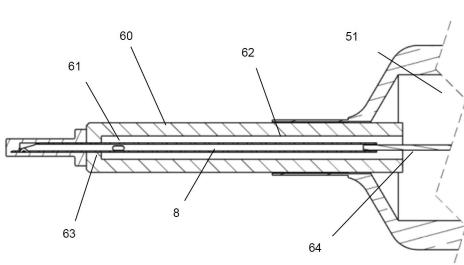
【図14】



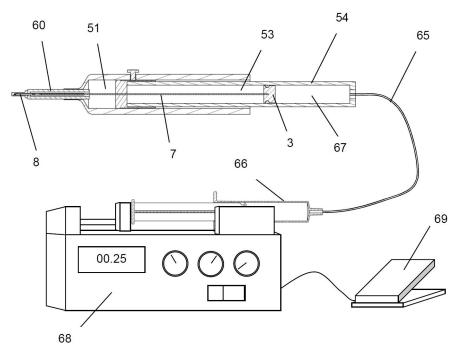
【図15A】



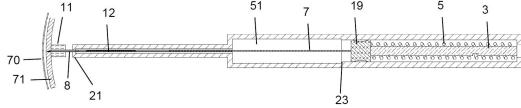
【図15B】



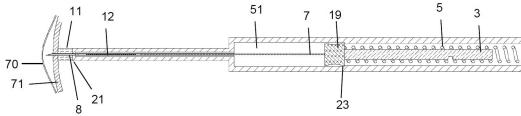
【図16】



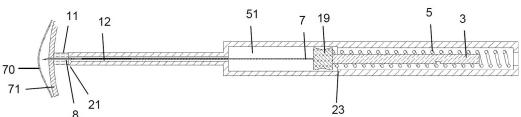
【図17C】



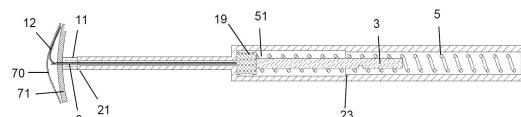
【図17D】



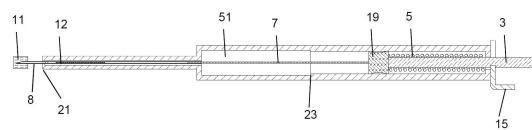
【図17E】



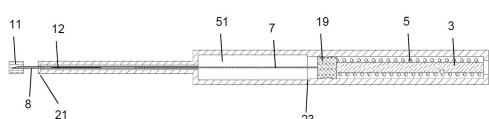
【図17F】



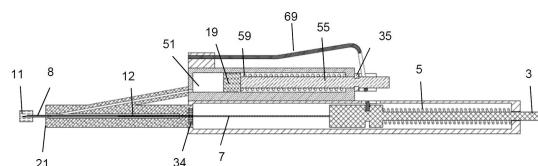
【図17A】



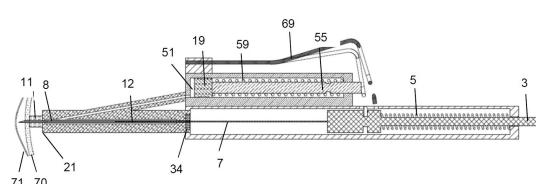
【図17B】



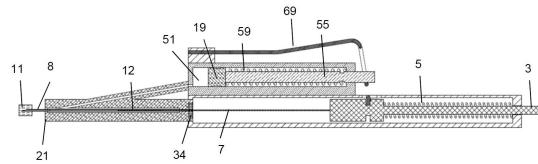
【図18A】



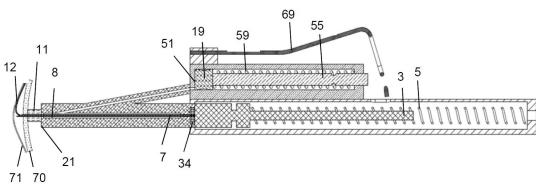
【図18E】



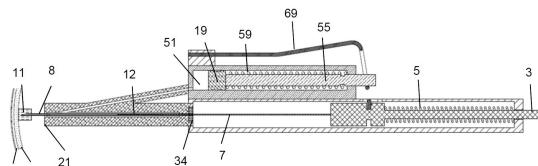
【図18B】



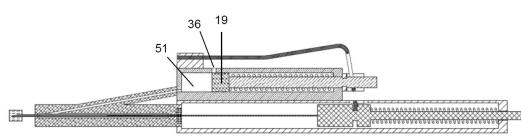
【図18F】



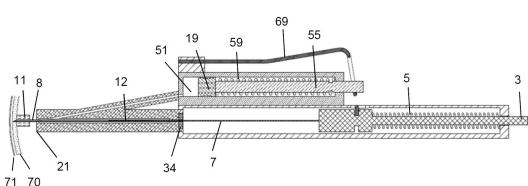
【図18C】



【図19】



【図18D】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 47/10 (2006.01)	A 61K 47/10
A 61K 47/34 (2017.01)	A 61K 47/34
A 61K 47/42 (2017.01)	A 61K 47/42
A 61K 9/14 (2006.01)	A 61K 9/14
A 61K 47/12 (2006.01)	A 61K 47/12
A 61K 47/24 (2006.01)	A 61K 47/24
A 61P 27/02 (2006.01)	A 61P 27/02
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00
A 61P 31/00 (2006.01)	A 61P 31/00
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 9/12 (2006.01)	A 61P 43/00 113
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 43/00 105 A 61P 9/12 A 61P 25/00

(72)発明者 ブレイ、ロバート スティーヴン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025、メンロー パーク、ヒルサイド アベニュー  
158

(72)発明者 コンストン、スタンレイ アール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94070、サン カルロス、ロジャーズ アベニュー 1  
48

(72)発明者 グエン、ティエン ティー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94014、デイリー シティ、アーデンデール ドライブ  
242

(72)発明者 ヤマモト、ロナルド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94117、サンフランシスコ、ウォーラー ストリート  
1321

(72)発明者 ハワース、ブラッド マイケル

イギリス国 ロンドンN1 0GL、コペンハーゲン ストリート 170、キングス クオータ  
ー 40

(72)発明者 ストップス、アダム ジョナサン フレデリック

イギリス国 ケンブリッジ CB4 1RL、グリーン エンド ロード 206b

(72)発明者 バーネット、リッキー

イギリス国 ハートフォードシャー AL4 9UR、セント オールバンズ、ブルームリーズ  
6

審査官 土谷 秀人

(56)参考文献 特表2013-543418 (JP, A)

特表平8-507239 (JP, A)

米国特許第5295972 (US, A)

米国特許第6409706 (US, B1)

米国特許出願公開第2015/0351958 (US, A1)

特表2009-531298 (JP, A)

特表平10-507935 (JP, A)

国際公開第2013/028936 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 F 9 / 007

A 61 M 5 / 20