(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-534194
(P2023-534194A)
(43)公表日　令和5年8月8日(2023.8.8)

(51)国際特許分類　　FI
A61F　9/007(2006.01)　　A61F　9/007　130E
A61F　9/007　170

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全60頁）

(21)出願番号　特願2023-501432(P2023-501432)
(86)(22)出願日　令和3年7月9日(2021.7.9)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月10日(2023.3.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/041189
(87)国際公開番号　WO2022/011321
(87)国際公開日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(31)優先権主張番号　63/050,452
(32)優先日　令和2年7月10日(2020.7.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/219,440
(32)優先日　令和3年7月8日(2021.7.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　591018268
アラーガン、インコーポレイテッド
ＡＬＬＥＲＧＡＮ，ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国９２６１２カリフォルニア州アーヴィン、デュポン・ドライブ２５２５番
(74)代理人　100094569
弁理士　田中 伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100098475
弁理士　倉澤 伊知郎
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　徐放性インプラントのための後眼房送出デバイス

(57)【要約】
送出デバイスとカニューレの管腔内で保持プラグに対して近位に位置決めされた眼内インプラントとを含む、患っている患者の眼内圧を低減するためのシステム。送出デバイスは、オペレータによって保持されるようなサイズのハウジングと、アクチュエータとを有する。送出デバイスは、管腔を定めてハウジングに結合された近位端を有するカニューレを有する。カニューレは、近位端から長手軸線に沿って管腔からの鈍頭非斜角遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁を有する遠位端まで延びる。保持プラグは、カニューレに取り付けられて遠位開口部の近くで管腔に張っている。関連の方法、インプラント、及び送出ツールを提供する。
【選択図】図１Ｈ

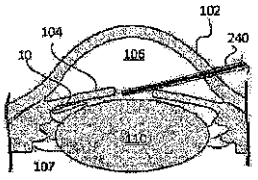


FIG. 1H

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患っている患者の眼内圧を低減するためのシステムであって、
オペレータによって保持されるようなサイズを有し、かつアクチュエータを備えるハウジング、
管腔を定めるかつ前記ハウジングに結合された近位端を有するカニューレであって、該カニューレが、長手軸線に沿って該近位端から遠位端まで延び、該遠位端が、該管腔からの鈍頭非斜角遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁を有する前記カニューレ、及び
前記カニューレに接着されて前記遠位開口部の近くで前記管腔に張っている保持プラグ、
を備える送出デバイスと、
前記保持プラグに対して近位に前記カニューレの前記管腔内に位置決めされた眼内インプラントと、
を備えることを特徴とするシステム。
【請求項２】
前記カニューレは、前記近位端と前記遠位端の間に約１２ｍｍと約１８ｍｍの間である露出作動長さを有することを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項３】
前記カニューレは、自己密封式角膜切開部又は穿刺部を通って延びるようなサイズの外寸を有することを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項４】
前記カニューレは、約２８ゲージよりも大きくないことを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項５】
前記カニューレは、約５０μｍよりも大きくない壁厚を有することを特徴とする請求項４に記載のシステム。
【請求項６】
前記カニューレの外面が、シリコーン処理され、該カニューレの前記管腔は、実質的に非シリコーン処理のものであることを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項７】
前記保持プラグは、前記デバイスの作動の前の前記管腔からの前記インプラントの不用意な放出を防止することを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項８】
前記保持プラグは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）の保持器溶液から形成されることを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項９】
前記保持器溶液は、約６，０００ｃＰと約１３，０００ｃＰの間の粘性を有することを特徴とする請求項８に記載のシステム。
【請求項１０】
前記保持器溶液は、約２．５％よりも高くかつ約４％よりも低い濃度を有することを特徴とする請求項８に記載のシステム。
【請求項１１】
前記保持器溶液は、約１００μｇよりも大きくかつ約３００μｇよりも小さい分注質量として前記カニューレの前記管腔内に分注されることを特徴とする請求項８に記載のシステム。
【請求項１２】
前記保持器溶液は、８，６４０ｃＰ－１２，７６０ｃＰの見かけ粘性を有して１２５μｇ－２００μｇ間の分注質量として２８ゲージである前記カニューレの中に分注される水中の３％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣであることを特徴とする請求項８に記載のシステム。
【請求項１３】

前記インプラントは、約３．０ｍｍよりも大きくない長さと約０．５ｍｍよりも大きくない最大幅とを有することを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項１４】
前記眼内インプラントは、該インプラントの約２０重量％の量で存在するビマトプロスト又はその塩と少なくとも１つの生体分解性ポリマーを備える生体分解性ポリマー母材とを備えることを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項１５】
前記ハウジング上の前記アクチュエータは、前記カニューレの前記管腔を通してプッシュロッドを移動し、リンケージを通じて該管腔から前記インプラントを押し出すことを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項１６】
前記アクチュエータは、前記リンケージを通して前記プッシュロッドに結合され、該プッシュロッドは、該アクチュエータが押し下げられて該リンケージが徐々に平坦になる時に前記長手軸線に沿って移動可能であることを特徴とする請求項１５に記載のシステム。
【請求項１７】
前記プッシュロッドは、前記アクチュエータを用いた前記インプラントの展開時に該プッシュロッドの遠位端が前記カニューレの前記遠位端を越して前進するのに十分な該カニューレの長さに対する長さを有することを特徴とする請求項１６に記載のシステム。
【請求項１８】
患っている患者の眼内圧を低減するためのシステムであって、
オペレータによって保持されるようなサイズを有し、かつアクチュエータを備えるハウジング、
前記アクチュエータにリンクされたプッシュロッド、
前記ハウジングに結合された近位端と遠位端との間で長手軸線に沿って延びる管状壁を備えるカニューレであって、該管状壁が、前記プッシュロッドを摺動可能に受け入れるようなサイズを有する管腔を定め、
前記遠位端が、前記管腔の中への鈍頭非斜角遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁を有し、前記近位端と該遠位端の間の前記管状壁が、長さ約１２ｍｍ及び約１８ｍｍであり、該管状壁が、その外面上でシリコーン処理され、該管腔が、非シリコーン処理のものである、
前記カニューレ、及び
前記遠位開口部の近くで前記管腔内に閉じ込められ、かつそれに張っており、約３％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）保持器溶液の分注質量から形成される保持プラグ、
を備える送出デバイスと、
前記保持プラグに対して近位にかつ前記プッシュロッドに対して遠位に前記カニューレの前記管腔内に位置決めされ、２０重量％ビマトプロスト又はその塩と少なくとも１つの生体分解性ポリマーを備える生体分解性ポリマー母材とを備える眼内インプラントと、
を備えることを特徴とするシステム。
【請求項１９】
それを必要とする患者の眼内圧を低減する際のビマトプロスト含有眼内インプラントの有効性を改善する方法であって、
単一ビマトプロスト含有眼内インプラントを前記患者の眼の後眼房の中に位置決めする段階、
を備え、
前記単一ビマトプロスト含有眼内インプラントは、前記眼の線維柱帯網により近い前記患者の該眼の前眼房の中に位置決めされた同等のビマトプロスト含有眼内インプラントと比較して眼内圧のより大きい低減を引き起こす、
ことを特徴とする方法。
【請求項２０】

前記ビマトプロスト含有眼内インプラントは、約６ヶ月までの期間にわたって溶出する６、１０、１５、又は２０μｇのビマトプロスト又はその塩を備え、
前記インプラントは、約１２ヶ月と約２４ヶ月の間の期間にわたって前記患者の前記眼内圧を低減するのに有効である、
ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記インプラントを閉じ込める管腔を有する鈍頭先端カニューレを瞳孔の少なくとも一部分にわたってかつ虹彩の少なくとも一部分の下を前記前眼房を通して前進させる段階と、
前記インプラントを前記管腔に張るように前記カニューレに取り付けられた保持プラグを越してかつ該カニューレの丸められた内縁及び外縁によって定められた遠位開口部から出るように該カニューレの該管腔を通して押す段階と、
前記インプラントを前記虹彩の背後の前記眼の前記後眼房の領域内に放出する段階と、
を更に備えることを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
この出願は、２０２０年７月１０日出願の米国仮特許出願第６３／０５０，４５２号及び２０２１年７月８日出願の米国仮特許出願第６３／２１９，４４０号に対する優先権の利益を主張するものである。これらの出願の内容全体は、それらの全体的な引用によって組み込まれている。
【背景技術】
【０００２】
緑内障は、一般的に、関連の視野欠損を有する進行性視神経症によって特徴付けられる眼球の進行性疾患である。緑内障は、更に、眼内圧の増大に関連付けられる場合がある。その病因に基づいて、緑内障は、原発性又は続発性として分類されている。成人での原発緑内障は、開放隅角緑内障又は急性又は慢性閉塞隅角緑内障のいずれかであると考えられる。続発性緑内障は、ぶどう膜炎、眼内腫瘍、又は膨化白内障のような既存眼疾患から生じる。
【０００３】
原発性緑内障の根本原因は未だ不明である。危険因子は、高いか又は上昇した眼内圧、高齢、及び家族歴を含む。高いか又は上昇した眼内圧は、房水の流出の閉塞に起因する。原発性開放隅角緑内障では、前眼房及びその解剖学的構造は正常に見えるが、房水の排出が妨げられる。急性又は慢性閉塞隅角緑内障では、前眼房が浅く、濾過隅角が狭く、虹彩がシュレム管の入口で線維柱帯網を閉塞させる場合がある。瞳孔拡張は、虹彩の基部を隅角に対して前方に押圧すると考えられ、瞳孔ブロックを生成し、すなわち、急性発作を引き起こす場合がある。狭い前眼房隅角を有する眼球は、様々な重度の急性閉塞隅角緑内障発作を起こしやすい。
【０００４】
続発性緑内障は、後眼房から前眼房の中へのかつそれに続くシュレム管の中への房水の流れとのいずれかの干渉によって引き起こされる。前眼部の炎症性疾患は、膨隆虹彩内に完全な虹彩後癒着を引き起こすことによって房水の流出を妨げる場合があり、瞳孔を通る房水の移動を阻害して眼内圧の増大を招く場合がある。他の一般的な原因は、眼内腫瘍、膨化白内障、網膜中心静脈閉塞症、眼球の外傷、手術手順、及び眼内出血である。全てのタイプを一緒に考慮すると、緑内障は、４０歳超の全人口の約２％で発症し、自覚可能な周囲視力喪失及びそれに続く中心視力喪失に進行する前の数年にわたって無症状である場合がある。
【０００５】
緑内障は、緑内障治療の臨床目標が、前眼房からの房水流出の閉塞の理由によって増大した眼内圧を低減することだけではなく、眼球の後側での網膜細胞又は視神経細胞（すな

わち、神経節細胞）の障害又は喪失に起因する視力の喪失を防止するか又はその発生を低減すること（すなわち、神経防護作用）でもあるとすることができるので、潜在的に前眼部と後眼部の両方の病状と考えられる。ＩＯＰを低減することは、緑内障の進行を遅延させるのを助けることができ、かつ一貫したＩＯＰ低減は、視神経障害を発症及び進行させるリスクの低減に関連付けられことを臨床治験が示している。

【０００６】

局所療法を遵守しない患者は、緑内障に起因する視力喪失を防止する上での主な課題の１つである。薬を服用しない患者は、緑内障からの視力喪失の最も高いリスクがあるが、彼らの薬を断続的に服用する患者も、ＩＯＰ変動も一部の患者では進行に対する可能なリスク因子として識別されているのでリスクがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】ＵＳ　９，４９２，３１６

【特許文献２】ＷＯ　２０１９／０９４６５２

【特許文献３】ＵＳ　８，５７１，８０２

【特許文献４】ＵＳ　２０１９／０１９２３４１４

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ｌｉｍ他、Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ、２００８年5月、１１５（５）、７９０～７９５．ｅ４．

【非特許文献２】ＵＳＰ２３；ＮＦ１８（１９９５年）１７９０～１７９８ページ

【非特許文献３】Ｌｉｕ及びＤｉｎｇ著「緑内障実験動物モデルの確立：ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用する場合と用いない場合とのマイクロビーズ注射の比較（Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｍｅｎｔ ｏｆ ａｎ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｇｌａｕｃｏｍａ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌ： Ａ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｍｉｃｒｏｂｅａｄ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｏｒ ｗｉｔｈｏｕｔ ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅ）」、Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ及びＴｈｅｒａｐ．Ｍｅｄ．１４、１９５３～１９６０、２０１７年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

以上を踏まえて、特に眼球の後眼房に治療薬を送出するための新しい薬物送出デバイス、システム、及び方法が有益であると考えられる。角膜障害のリスクを軽減しながらＩＯＰの低減の改善を提供することは特に有利であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

態様では、患っている患者の眼内圧を低減するためのシステムを提供する。システムは、オペレータによって保持されるようなサイズのハウジングと、アクチュエータとを有する送出デバイスを含む。送出デバイスは、管腔を定めるかつハウジングに結合された近位端を有するカニューレを含む。カニューレは、長手軸線に沿って近位端から遠位端まで延びる。カニューレの遠位端は、管腔からの鈍頭非斜角遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁を有する。保持プラグは、カニューレに接着して遠位開口部の近くで管腔に張っている。眼内インプラントは、保持プラグに対して近位のカニューレの管腔内に位置決めされる。

【００１１】

カニューレは、約１２ｍｍと約１８ｍｍ間である近位端と遠位端間の露出作動長さを有することができる。カニューレは、自己密封角膜切開部又は穿刺部を通って延びるようなサイズの外寸を有することができる。カニューレは、約２８ゲージよりも大きくないとすることができる。カニューレは、約５０μｍよりも大きくない壁厚を有することができる

。カニューレの外面は、シリコーン処理することができ、カニューレの管腔は、実質的に非シリコーン処理のものとすることができる。保持プラグは、デバイスの作動前に管腔からのインプラントの不用意な放出を防止する。保持プラグは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）の保持器溶液から形成することができる。保持器溶液は、約６，０００ｃＰと約１３，０００ｃＰ間の粘性を有することができる。保持器溶液は、約２．５％よりも高くかつ約４％よりも低い、好ましくは約３％の濃度を有することができる。保持器溶液は、１００μｇよりも大きくかつ３００μｇよりも小さい分注質量としてカニューレの管腔内に分注することができる。保持器溶液は、約８，６４０ｃＰから約１２，７６０ｃＰの見かけ粘性を有して２８ゲージであるカニューレの中に１２５μｇ～２００μｇ間の分注質量として分注された水中の３％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣとすることができる。

【００１２】

インプラントは、３．０ｍｍよりも大きくない長さと、約０．５ｍｍよりも大きくない最大幅とを有することができる。眼内インプラントは、インプラントの約２０重量％の量で存在するビマトプロスト又はその塩と、少なくとも１つの生体分解性ポリマーを備える生体分解性ポリマー母材とを含むことができる。眼内インプラントは、ＤＵＲＹＳＴＡ（登録商標）とすることができる。眼内インプラントは、６μｇ、１０μｇ、１５μｇ、又は２０μｇのいずれかの投与量のＤＵＲＹＳＴＡ（登録商標）とすることができる。

【００１３】

ハウジング上のアクチュエータは、カニューレの管腔を通してプッシュロッドを移動し、リンケージを通じて管腔からインプラントを押し出すことができる。アクチュエータは、リンケージを通してプッシュロッドに結合することができ、プッシュロッドは、アクチュエータが押し下げられる時にリンケージが徐々に平坦になると長手軸線に沿って移動可能である。プッシュロッドは、アクチュエータを使用するインプラントの展開時にプッシュロッドの遠位端がカニューレの遠位端を越して前進するのに十分なカニューレの長さに対する長さを有することができる。

【００１４】

相互関連態様では、オペレータによって保持されるようなサイズのハウジングとアクチュエータとを有する送出デバイスを含む、患っている患者の眼内圧を低減するためのシステムを提供する。送出デバイスは、アクチュエータにリンクされたプッシュロッドと、ハウジングに結合された近位端と遠位端との間で長手軸線に沿って延びる管状壁を有するカニューレとを含む。管状壁は、プッシュロッドを摺動可能に受け入れるようなサイズの管腔を定める。カニューレの遠位端は、管腔の中への鈍頭非斜角遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁を有する。近位端と遠位端間の管状壁は、約１２ｍｍ及び約１８ｍｍ長である。管状壁は、その外面上でシリコーン処理され、管腔は、非シリコーン処理のものである。保持プラグは、遠位開口部の近くで管腔内に閉じ込められ、かつそれに張っている。保持プラグは、３％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）保持器溶液の分注質量から形成される。眼内インプラントは、保持プラグに対して近位かつプッシュロッドに対して遠位のカニューレの管腔内に位置決めされる。インプラントは、２０重量％ビマトプロスト又はその塩と、少なくとも１つの生体分解性ポリマーを有する生体分解性ポリマー母材とを含む。

【００１５】

相互関連態様では、ビマトプロスト含有眼内インプラントのそれを必要とする患者の眼内圧を低減する際の有効性を改善する方法を提供する。本方法は、患者の眼球の後眼房の中に単一ビマトプロスト含有眼内インプラントを置く段階を備える。単一ビマトプロスト含有眼内インプラントは、患者の眼球の前眼房内に眼球の線維柱帯網により近く位置決めされた同等のビマトプロスト含有眼内インプラントと比較して眼内圧のより大きい低減を引き起こす。ビマトプロスト含有眼内インプラントは、約６ヶ月までの期間にわたって溶出する６、１０、１５、又は２０μｇのビマトプロスト又はその塩を含むことができる。インプラントは、約１２ヶ月と約２４ヶ月間又はそれよりも長い期間にわたって患者の眼内圧を低減するのに有効とすることができる。本方法は、インプラントを含有する管腔を

有する鈍頭先端カニューレを前眼房を通して瞳孔の少なくとも一部分にわたってかつ虹彩の少なくとも一部分の下を前進させる段階と、インプラントを管腔に張るようにカニューレに取り付けられた保持プラグを越えてかつカニューレの丸められた内縁及び外縁によって定められた遠位開口部から出るようにカニューレの管腔を通して押す段階と、インプラントを虹彩の背後の眼球の後眼房の領域内に放出する段階とを更に含むことができる。一部の変形では、以下のうちの１又は２以上は、上述の組成物、方法、デバイス、及びシステムにあらゆる実施可能な組合せで任意的に含めることができる。より詳細な組成物、方法、デバイス、及びシステムは、添付図面及び以下の説明に列挙している。他の特徴及び利点は、その説明及び図面から明らかであろう。

【００１６】

ここで、これら及び他の態様を下記の図面を参照して詳細に以下に説明する。一般的に、図は、絶対的な観点又は比較的にも縮尺通りではなく、むしろ例示であるように意図している。同じく、特徴及び要素の相対配置は、例示の明瞭化の目的で修正される場合がある。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１Ａ】哺乳動物の眼球の断面図である。

【図１Ｂ】高精細光干渉断層撮影システム（ＨＤ－ＯＣＴ）によって可視化された哺乳動物の眼を示す図である。

【図１Ｃ】毛様体によって眼球の後眼房から瞳孔を通して前眼房の中に分泌される房水の標準図である。

【図１Ｄ】ＨＤ－ＯＣＴシステムによって可視化された後眼房内に位置決めされたインプラントを有する哺乳動物の眼を示す図である。

【図１Ｅ】先鋭ツールを使用して角膜に切開部を形成する段階を示す図である。

【図１Ｆ】図１Ｅに示す切開部を通じて角膜を通して挿入されているカニューレ内にインプラントを有するアプリケータを示す図である。

【図１Ｇ】後眼房内にインプラントを展開するために瞳孔を通してかつ虹彩の背後に位置決めされているカニューレを示す図である。

【図１Ｈ】アプリケータのカニューレから展開されて毛様溝内に位置決めされたインプラントを示す図である。

【図２Ａ】インプラント送出装置の斜視図である。

【図２Ｂ】インプラント送出装置のハウジング、リンケージ、及び作動レバーの部分分解側面図である。

【図２Ｃ】インプラント送出装置の断面図である。

【図２Ｄ】図２Ａのインプラント送出装置のノーズコーン及びカニューレの拡大側面図である。

【図２Ｅ】図２Ｄのカニューレの拡大図である。

【図２Ｆ】保持プラグの存在を示す図２Ｅのカニューレの断面図である。

【図３】図２Ｃに示すインプラント送出装置のリンケージの拡大斜視図である。

【図４Ａ】図２Ｃに示すインプラント送出装置の作動レバーの拡大斜視図である。

【図４Ｂ】図４Ａの作動レバーの拡大斜視図である。

【図５】リンケージと係合した安全タブの断面部分図である。

【図６】異なる投与量の前眼房インプラントの配置後３ヶ月にわたるビーグル犬でのベースラインからのＩＯＰの平均百分率変化を示す図である。

【図７】１週間後の対照（ハッチング表示バー）と比較したビマトプロストを含有する後眼房インプラント（中塗りバー）によるＩＯＰ低減を示す図である。

【図８】対照（ハッチング表示バー）と比較してビマトプロストを含有するインプラント（中塗りバー）に対する角膜中央内皮細胞数が後眼房インプラントの投与後の１週間後に安定であることを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１８】
図面は、単に例であり、縮尺通りであることを意味しないことを認めなければならない。本明細書に説明するデバイスは、各図に必ずしも描いていない特徴を含む場合があることは理解されるものとする。
【００１９】
本明細書に説明するのは、生体分解性眼内インプラントを眼球の後眼房の中に送出するための新しく改善された方法である。本方法は、高い治療効果、低い視力喪失リスク、低い角膜内皮障害誘起リスク、及び／又は低い角膜内皮細胞密度喪失リスクを含むそのようなインプラントを前眼房の中に投与することに優る卓越した利点を与える。好ましくは、本方法は、眼球病状、特に緑内障及び高眼圧、並びに眼内圧増大のような緑内障に関する病状を治療するのに有効な量のビマトプロストのようなプロスタミドの長期放出を可能にする生体分解性インプラントを送出するのに使用することができる。
【００２０】
同じく本明細書に説明するのは、生体分解性眼内インプラントを眼球の後眼房の中に投与するためのデバイスである。デバイスは、長いカニューレ長を有し、任意的にシリコーン処理されたカニューレ外面を有する丸められた縁部を有する鈍頭先端カニューレを使用し、毛様溝及び／又は毛様小帯の上部又は隣接部を含む後眼房の中にそのようなインプラントを送出することに特化して設計される。カニューレは、後眼房の中への吐出の前にインプラントを管腔の中に保持するためのプラグを含む。デバイスは、虹彩、水晶体包、及び角膜面への有意に低い偶発的外傷リスクしか与えずに他の挿入デバイスと比較して信頼性が高くかつ安全な後眼房の中への各インプラントの送出を可能にする。
【００２１】
インプラントは、眼球の後眼房の中への配置に適するようなサイズであり、かつそのように構成され、後眼房内で緑内障を治療するのに有利なプロスタミドのような治療薬又は他の治療薬を房水の生成及び流出を調整する組織に送出することができる。本明細書に説明する眼内インプラントは、２ヶ月又はそれよりも長くにわたって続く持続期間にわたって眼内圧降下レベルの薬物を患者に与えるように設計される。
【００２２】
プロスタミドは、緑内障、眼内圧増大、並びに術後及びレーザ治療後の高眼圧発作のような数々の様々な高眼圧状態の治療で有利な効能を有する高眼圧剤である。プロスタミドは、引用によって本明細書に組み込まれているＵ．Ｓ．９，４９２，３１６により詳細に議論されているプロスタグランジンＦ$_{2\alpha}$Ｃ－１アミド系に属する。
【００２３】
市販のプロスタミドは、プロスタグランジン（ＰＧ）感度受容体と有意な相互作用を示さないビマトプロストを含む。それにも関わらず、ビマトプロストは、有効な抗高眼圧剤であり、開放隅角緑内障又は高眼圧を有する患者内で増大した眼内圧を低減するのに非常に有効である。一般的に、ビマトプロストは、ＬＵＭＩＧＡＮ（登録商標）という商品名で公知の点眼溶液の形態での患者による使用に向けて調合される。通常の治療過程では、患者は、増大した眼内圧を低減するために毎日１回ＬＵＭＩＧＡＮ（登録商標）溶液の小滴を罹患した眼球の面に適用する。
【００２４】
ビマトプロストは、圧力感度（線維柱帯と推定される）流出経路を拡張すること、又は房水生成率に有意な影響を及ぼすことなく圧力に依存しない（ぶどう膜強膜）流出を増大することのいずれかによって房水流出を増大することによって眼内圧（ＩＯＰ）を低減すると考えられる（Ｌｉｍ他、Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ、２００８年5月、１１５（５）、７９０～７９５．ｅ４．）。
【００２５】
これらのぶどう膜強膜流出経路に直接送出を行うために眼球の前眼房隅角内に適合するようなサイズのインプラントが存在する（各々が引用によって本明細書に組み込まれているＵ．Ｓ．９，４９２，３１６及びＷＯ　２０１９／０９４６５２を参照されたい）。浸

食性ポリマーからの薬物の放出は、いくつかの機構の結果又は機構の組合せの結果である。これらの機構のうちの一部は、インプラント面からの脱離、溶解、水和ポリマーの多孔性チャネルを通る拡散、及び浸食を含む。生体分解性ポリマー母材を含む眼内インプラントからの治療薬剤の放出は、初期バースト放出に続く放出治療薬剤量の漸次増加を含む場合があり、又は治療薬剤放出の初期遅延に続く放出増加を含む場合がある。フィックの拡散の第二法則は、非定常状態の拡散挙動、すなわち、経時的に変化する拡散を説明する。フィックの第二法則は、引用によって本明細書に組み込まれているＵ．Ｓ．８，５７１，８０２に議論されているように、薬物の拡散と薬物を含有するインプラントの最適な埋め込み部位とを予想するのに有用である。インプラントに最も近い眼球組織内の薬物濃度が最も高く、インプラントから離れた場所の薬物濃度と比較してより治療効果が高いと考えられる。従って、前眼房からの房水のぶどう膜強膜流出を改善するための既存拡散に基づくインプラントは、フィックの第二法則に基づくと理想的なインプラント位置が治療されている流出経路（すなわち、線維柱帯網）に最も近いので、好ましくは前眼房内に位置決めされていた。従来、フィックの第二法則は、緑内障を治療するためのインプラントがより前眼部（すなわち、前眼房内）に位置決めされる理由、及び黄斑疾患を治療するためのインプラントがより後眼部（すなわち、硝子質内）に位置決めされる理由に関する根拠を与えるものである。しかし、本明細書の他の箇所で説明するように、インプラントを後眼房の中に位置決めすることは、従来の前眼部配置に優るいくつかの利点を有する。

【００２６】

図１Ａ～図１Ｄは、眼球１００の断面図を例示している。眼球１００の特定の領域は、角膜１０２と、虹彩１０４と、毛様体１０７と、毛様溝１１１とを含む。角膜１０２及び虹彩１０４は、前眼房１０６を取り囲む。前眼房内に前眼房隅角１１２と線維柱帯網１１４とが存在する。更に、角膜上皮１１８と、強膜１１６と、硝子体１１９と、毛様小帯１２０と、毛様突起１２１とが示されている。眼球の硝子体腔は、眼球の背後３分の２であり（水晶体１１０の背後にある）、硝子体１１９と、網膜と、視神経とを含む。虹彩１０４の背後に、後眼房１０８と水晶体１１０がある。

【００２７】

毛様体１０７は、血管からの分泌によって後眼房１０８内に房水を絶えず形成する。房水は、水晶体１１０及び虹彩１０４の周りから前眼房１０６の中に流入し、虹彩角膜角１１２に位置する線維柱帯網１１４を通って眼球１０から流出する（図１Ｃの矢印を参照されたい）。房水の一部は、虹彩基部の近くにある線維柱帯網１１４を通ってシュレム管１１３の中に滲み出し、この小さいチャネルは、眼静脈の中に排出する。少なめの分量が毛様体１０７を通り、最後に強膜１１６を通った後に静脈循環に再合流する（ぶどう膜強膜流出路）。

【００２８】

後眼房１０８は、眼球１００の内側で前眼房１０６の背後にかつ硝子体腔１１９の前にある狭い体液充満空間を意味する。後眼房１０８は、前部チン小帯１２０と、水晶体前嚢と、前部毛様体１０７と、虹彩１０４の背部とによって境界が定められる。後眼房１０８は、虹彩１０４の周囲部の後部かつチン小帯１２０の前部にある空間を含み、更に毛様溝１１１を含む。毛様溝１１１の体積は、患者毎に異なる場合があるが、一般的に、虹彩１０４の後面と毛様体１０７の前面の間である後眼房１０８の空間を含む。毛様溝１１１の最も深い部分は、虹彩基部１２３の後面と毛様体１０７の前面との接合部、及びこの深い場所から離れるように毛様突起１２１の先端に向けて延びる毛様溝１１１の浅い領域に近い。

【００２９】

前眼房インプラントは、典型的には、先鋭斜角カニューレを使用して角膜１０２を通して挿入され、前眼房１０６内で、例えば、虹彩１０４と最も内側の角膜面である角膜内皮との間に吐出される。前眼房インプラントは、虹彩角膜角１１２とも呼ぶ（図１Ａを参照されたい）前眼房１０６の隅角（虹彩１０４の前面と角膜１０２の裏面の間の接合部）の中に下方に定着する。角膜１０２の外面は、角膜上皮１１８によって覆われ、角膜１０２

の内面は、薄く壊れやすい内皮細胞層によって覆われる。前眼房１０６の虹彩角膜角１１２内の線維柱帯網１１４及び毛様筋先端前側は、ＩＯＰを降下させるための主な房水流出経路であるので、前眼房インプラントは、これらとの接触状態になるように選択的に位置決めされる。しかし、この場所に位置決めされたインプラントは、角膜内皮を損傷し、視力を阻害する可能性を有する。角膜内皮細胞への接触は、正常では透明な角膜の混濁を招く角膜水腫に寄与する可能性があり、それが角膜中央部まで延びた場合は視力喪失をもたらす場合がある。後眼房の中へのインプラントの配置は、これらの制約を解消する。更に、後眼房の中へのインプラントの配置は、緑内障を治療するのに有用な治療薬を送出する実現可能な代替モードをそのような治療薬が従来の前眼房の場所に位置決めされることに対して特に過敏である可能性がある患者に対して提供し、インプラントを後眼房の中に送出することの改善した安全性プロファイルに起因して複数のインプラントを同時又は順次のいずれかで送出することを潜在的に可能にするという更に別の利益を治療に当たる医師に更に提供する。

【００３０】

前房内インプラントを前眼房内に吐出するインプラント送出装置は、針が眼から引き抜かれる時に内皮細胞に障害を与えて角膜の水腫及び炎症を誘起する可能性がある針へのインプラントの付着が起こらないようにインプラントを針の先端から離すように駆動するほど十分な力でインプラントを送出しなければならない。その一方で過度に力強く吐出されたインプラントは、虹彩又は前眼房の他の側に当たる場合があり、それによって出血をもたらし、更に内皮に障害を与える場合がある。更に、前眼房に位置決めされたインプラントは、薬物送出の所要時間にわたるインプラントと角膜の間の接触に起因して内皮に障害を与える恐れもある。

【００３１】

本明細書に説明するインプラントは、チン小帯の上部又は毛様溝１１１の深めの領域内を含む後眼房内に位置決めされ、前眼房内に位置決めされる既存生体分解性眼内インプラントと比較して追加の改善を提供する。図１Ｃ及び図１Ｄは、眼球のＨＤ－ＯＣＴ画像である。図１Ｄは、後眼房内に位置決めされたインプラント１０を例示している。図１Ｅ～図１Ｈは、インプラント１０を後眼房の中に、例えば、毛様溝１１１の中に展開する例示的方法を概略図に示している。眼球の後眼房の中へのインプラントの配置は、治療有効量のビマトプロストを放出して高眼圧からの長期で非一時的な解放を角膜内皮の損傷も回避しながら患者に提供する。驚くべきことに、後眼房インプラントは、ＩＯＰを低減するのに前眼房内で房水流出経路の近くに位置決めされた同等のインプラントよりも有効である。フィックの第二法則は、ターゲット流出経路（すなわち、線維柱帯網１１４）から離れて距離を置いて位置決めされた後眼房１０８の中に決定されたインプラントは、ＩＯＰを低減するのにターゲット流出経路の近くに埋め込まれたインプラントと比較してターゲット組織での薬物濃度の低減に起因してそれほど有効ではないと考えられると予想するであろう。例えば、後眼房１０８内に位置決めされたインプラントは、前眼房１０６内に位置決めされたインプラントよりも線維柱帯網１１４から約３ｍｍから５ｍｍの距離だけ遠く離れている。下記でより詳細に議論するように、フィックの第二法則を使用して計算されるターゲット組織内の薬物濃度は、後眼房インプラントでは前眼房インプラントと比較して低減する。しかし、これらの予想にも関わらず、後眼房の中へのインプラントの投与は、同じインプラントの前眼房投与の後のＩＯＰと比較した時に、驚くべきことに、より低い眼内圧（ＩＯＰ）への低減をもたらしている。単一ビマトプロスト含有眼内インプラントは、眼球の前眼房内で眼球の線維柱帯網の近くに位置決めされた同等のビマトプロスト含有眼内インプラントと比較してより有意なＩＯＰの低減をもたらした。

【００３２】

定義

以下の定義は、本発明の主題を理解する目的及び特許請求の範囲を構成するために含めたものである。本明細書に使用する略語は、化学及び生物技術内の従来の意味を有する。

【００３３】

「眼内インプラント」は、例えば、前眼房を含む眼球の眼球領域に位置決めされるようなサイズであり、かつそのように構成された固体又は半固体の薬物送出のシステム又は要素を意味する。眼内インプラントをその中に配置することができる眼球の他の眼球領域は、硝子体、結膜下空間、及びテノン嚢下空間を含む。眼内インプラントは、眼球の視力をそれほど妨害することなく眼球に配置することができる。眼内インプラントの例は、ホットメルト押出成形工程によって生成され、生体分解性ポリマー母材と、このポリマー母材と会合した医薬品的に活性な薬剤とを含み、眼の中への配置に適する長さに切断されたロッド形インプラントのような押出成形生体分解性フィラメントを含む。眼内インプラントは、眼球の生理学的状態と生体適合し、眼内で有害反応を引き起こさない。本発明のある一定の形態では、眼内インプラントは、眼球の前眼房、後眼房、結膜下空間、又は硝子体の中への配置に適するように構成することができる。眼内インプラントは、生体分解性を有することができ、押出成形工程によって生成された円筒形又は非円筒形のロッドの形態に構成することができる。一部の実施形態により、眼内インプラントは、眼球の病態を治療するのに有効な活性薬剤を備えることができる。

【００３４】

「前房内」インプラントは、眼球の前眼房の中への配置に適するようなサイズであり、かつそのように構成された眼内インプラントである。前眼房は、眼球の内側で虹彩と最も内側の角膜面（内皮）の間である空間を意味する。前房内インプラントは、角膜内皮に接触することなく、従って、角膜の外傷、炎症、又は水腫、又は虹彩チャフィングをもたらすことなく眼球の前眼房隅角（虹彩角膜角）内に適合することができる眼内インプラントでもある。前房内インプラントの一例は、生体分解性ポリマー母材と、このポリマー母材と会合した活性薬剤とを含み又はそれらを成分とし、哺乳動物の眼（例えば、ヒトの眼）の前眼房の中への配置に適する長さに切断されたホットメルト押出成形生体分解性ロッド形フィラメントである。ロッド形前房内インプラントは、長さが０．５ｍｍから３ｍｍ、直径又は非円筒形ロッドの場合は最大幅が０．０５ｍｍから０．５ｍｍとすることができる。通常、前房内インプラントは、全重量が２０μｇと１５０μｇの間であり、角膜内皮に接触することなく、従って、角膜の外傷、炎症、又は水腫、又は虹彩の擦傷をもたらすことなく眼球の前眼房隅角（虹彩角膜角）内に適合することができる。例えば、本発明の装置を使用してヒトの眼球のような哺乳動物の眼球の前眼房内に送出される前房内インプラントは、長さが０．５ｍｍから２．５ｍｍ、直径が０．１５から０．３ｍｍ、全重量が２０μｇから１２０μｇとすることができる。眼内インプラントは、ＤＵＲＹＳＴＡ（登録商標）とすることができる。好ましくは、眼内インプラントは、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、又は３０ゲージのシャフトを通して送出可能である。シャフトの内径は、シャフトが標準の針又は超極薄（極薄）壁の針のいずれであるかに依存して異なる場合がある。インプラントの直径、幅、又は断面積は、インプラントが針の管腔を通って摺動可能に平行移動することができるように針の管腔内に受け入れ可能なものでなければならない。

【００３５】

「後眼房」インプラントは、眼球の後眼房に位置決めされるように構造化、サイズ決定、又は他に構成された眼内インプラントである。眼球の後眼房は、眼球の内側で前眼房の背後かつ硝子体腔の前にある狭い体液充満空間を意味する。後眼房は、虹彩の周囲部の背後かつ水晶体のチン小帯の前にある空間を含み、更に毛様溝を含む。後眼房インプラントは、毛様溝領域内、チン小帯、毛様突起、及び毛様筋の中又は周囲に配置することができる。好ましくは、後眼房インプラントは、長さが約３ｍｍよりも大きくなく、直径又は最大幅が約０．５ｍｍよりも大きくない。通常、後眼房インプラントは、全重量が約３００μｇよりも軽く、眼球の毛様溝内に適合することができる。後眼房インプラントは、隣接組織に対して張力又は有意な力を印加することなく眼球の毛様溝内に適合することができる。後眼房インプラントは、後眼房の自然なサイズ又は形状に影響を及ぼすことなく後眼房の中に存在する。好ましくは、後眼房インプラントは、後眼房内で組織をそれほど変形させず、代わりに薬物を送出するために後眼房内に受動的に存在する。後眼房インプラン

トは、ＤＵＲＹＳＴＡ（登録商標）とすることができる。好ましくは、後眼房インプラントは、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、又は３０ゲージのシャフトを通して送出可能である。シャフトの内径は、シャフトが標準の針又は超極薄（極薄）壁の針のいずれであるかに依存して異なる場合がある。インプラントの直径、幅、又は断面積は、インプラントがシャフトの管腔を通って摺動可能に平行移動することができるようにこの管腔内に受け入れ可能なものでなければならない。

【００３６】

「眼内圧」（ＩＯＰ）は、眼球内の体液圧を意味し、房水の分泌速度と流出速度との差によって決定される。分泌される房水の約９０％は、前眼房内の線維柱帯網を通って流出する。流出に対する抵抗は、眼内圧の増大を招く場合がある。正常張力（すなわち、正常眼圧）緑内障を有する患者群の一部の個体群は、約１１ｍｍＨｇから２１ｍｍＨｇのＩＯＰを有する場合がある。増大した眼内圧又は高眼圧を有する一部の患者群又は患者は、眼圧計を使用して測定された２０ｍｍＨｇよりも高い又は２１ｍｍＨｇのＩＯＰを有する場合がある。本発明の開示のインプラントは、正常眼圧と高眼圧の両方の緑内障患者で眼内圧を低減する機能を有することが予想される。

【００３７】

「眼球病状」という用語と「眼の医療状態」という用語とは同義であり、本明細書ではこれらの用語を交換可能に用い、これらの用語は、眼球の前眼球領域又は後眼球領域を含む眼球又はその部分又は領域のうちの１つに影響を及ぼす又は関与する疾患、病気、又は状態を意味する。眼は、視界に対する感知器官である。広い意味では、眼は、眼球、並びにそれを含む組織及び体液と、眼周囲筋（斜筋及び直筋のような）と、眼球の中又はそれに隣接する視神経の部分とを含む。本発明の開示での眼球の病態（すなわち、眼球病状）の非限定例は、高眼圧（又は眼内圧増大）、緑内障、ドライアイ、及び年齢関連の黄斑変性を含む。患者の緑内障は、開放隅角緑内障又は閉塞隅角緑内障として更に分類することができる。１つの可能な方法では、本発明の開示による装置を使用して薬物含有インプラントを受け入れる患者は、原発性開放隅角緑内障を有するか又は有すると特定的に診断することができる。開放隅角緑内障を有する所与の患者は、低い、正常、又は増大した眼内圧を有する場合がある。本発明の開示の範囲の他の形態の緑内障は、偽落屑緑内障、発育性緑内障、及び色素性緑内障を含む。

【００３８】

「生体分解性ポリマー母材と会合した」は、それと混合した、その中に溶解及び／又は分散した、それによってカプセル化された、それによって囲まれた及び／又は覆われた、又はそれに結合されたことを意味する。

【００３９】

「生体分解性ポリマー」又は「生体分解性インプラント」の場合の「生体分解性」という用語は、生体内で分解する要素、インプラント、又は１又は２以上のポリマーを意味し、この場合に、経時的なインプラント又は１又は２以上のポリマーの分解は、治療薬剤の放出と同時に又はそれに続いて発生する。生体分解性ポリマーは、ホモポリマー、コポリマー、又は２よりも多い異なる構造反復単位を含むポリマーとすることができる。生体分解性という用語と生体浸食性という用語とは同義であり、本明細書ではこれらの用語を交換可能に使用する。

【００４０】

本明細書では、投与される患者（治療を必要とするヒト又は非ヒト哺乳動物）に治療効果をもたらし、眼球の病態を治療するのに有効な化学化合物、分子、又は物質を意味するのに「活性薬剤」と、「薬物」と、「治療薬剤」と、「治療活性薬剤」と、「薬学活性薬剤とを交換可能に使用する。

【００４１】

「患者」という用語は、眼球の病態の治療を必要とするヒト又は非ヒト哺乳動物を意味することができる。

【００４２】

本明細書に使用する「治療する」、「治療している」、又は「治療」という用語は、眼球病状、眼球損傷、又は眼球障害の低減、解決、又は予防、又は損傷又は障害のある眼球組織の治癒を容易にすることを意味する。通常、治療は、眼球病状の少なくとも１つの兆候又は症状又は眼球病状に関するリスク因子を低減するのに有効である。

【００４３】

本明細書に使用する時に、眼内インプラントを眼球の中に送出する「自己密封」方法は、針穿孔部位で縫合又は他の類似の閉鎖手段を必要とせずに針を通して患者の眼球の望ましい場所の中にインプラントを導入する方法を意味する。そのような「自己密封」方法は、穿孔部位（針が眼球に貫入する場所）が針の引き抜きの直後に完全に密封することを必要とせず、代わりに外科医又は別の同等の術者が的確な臨床決定で穿孔部位を縫合する場合があるか又はそこに他の類似の閉鎖手段を施さない場合があると考えられるようにいずれかの初期漏液が最小限であり、即座に散逸することを必要とする。一般的に、この状況では約２５ゲージよりも大きくなく、約２６ゲージ、約２７ゲージ、約２８ゲージ、約２９ゲージ、又は約３０ゲージの又はそれよりも小さい挿入デバイスが自己密封と見なされる。一般的に、２５ゲージよりも大きい挿入デバイスは、漏液を最小にするように作用する治療薬剤又は他の薬剤、例えば、ゲル化剤又は充填剤が併用されない限り自己密封のものではない。

【００４４】

「約」という言葉は、当業者が合理的に指定値と同様であると見なすと考えられる指定値を含む値範囲を意味する。実施形態では、約は、当業技術で一般的に受け入れ可能な測定を用いた場合の標準偏差内にあることを意味する。実施形態では、約は、指定値の±１０％の範囲を意味する。実施形態では、約は、指定値を含む。

【００４５】

本発明の開示に使用する場合に、移行句又は請求項の要部のいずれでのものであるかに関わらず、「備える」及び「備えている」という用語は、非限定的な意味を有するものとして解釈しなければならない。すなわち、これらの用語は、「少なくとも有する」又は「少なくとも含む」という句と同義に解釈しなければならない。工程の状況に使用する場合に「備えている」という用語は、当該工程が少なくとも列挙する段階を備えるが、追加の段階を備えることができることを意味する。分子、化合物、又は組成物の状況に使用する場合に「備えている」という用語は、化合物又は組成物が少なくとも列挙する特徴又は成分を含むが、追加の特徴又は成分を含むことができることを意味する。

【００４６】

本明細書に説明する実施形態の理解を容易にするために、好ましい実施形態に言及し、それらを説明するのに特定の文言を使用する。本明細書に使用する用語法は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、本発明の範囲を限定するように意図したものではない。状況が他に明確に定めない限り、本発明の開示を通して使用する「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、単数及び複数の指示物を含む。従って、例えば、「組成物」への言及は、複数のそのような組成物、並びに単一組成物を含み、「治療薬剤」への言及は、１又は２以上の治療薬剤及び／又は医薬薬剤、並びに当業者に公知の均等物への言及であり、その他同様である。本明細書に使用する全ての百分率及び比は、他に示さない限り、重量によるものである。

【００４７】

本発明の開示に使用する「より多く」という用語は、無限数の可能性を含まない。本発明の開示に使用する「より多く」という用語は、それを使用する状況で当業者が理解すると考えられるものとして使用される。例えば、「３６ヶ月よりも多く」は、インサート内の治療薬剤の効力を失うことなく３７ヶ月か、又は３６ヶ月よりも長い月数にわたって受療者が眼インサートを使用することができるか又は使用することを示唆するものと当業者によって理解されるであろう。同様に、例えば、「２４ヶ月よりも多く」は、インサート内の治療薬剤の効力を失うことなく２５ヶ月か、又は３６ヶ月よりも長い月数にわたって受療者が眼インサートを使用することができるか又は使用することを示唆するものと当業

者によって理解されるであろう。

【００４８】

他に定めない限り、本明細書に使用する全ての科学技術用語は、本発明が属する技術の当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。矛盾する場合に、本明細書が優先することになり、本明細書では、状況が他に明確に定めない限り、単数形は、複数形を含む。本発明の実施又は試験では、本明細書に説明するものと同様又は均等な方法及び材料を使用することができるが、下記では適切な方法及び材料を説明する。本明細書で言及する全ての公開文献、特許出願、特許、及び他の参考文献は、引用によって組み込まれている。本明細書で引用のする参考文献は、主張する本発明に対する従来技術であることを容認したものではない。矛盾する場合に、定義を含む本明細書が優先することになる。これに加えて、材料、方法、及び例は、例示的ものに過ぎず、限定的であるように意図したものではない。

【００４９】

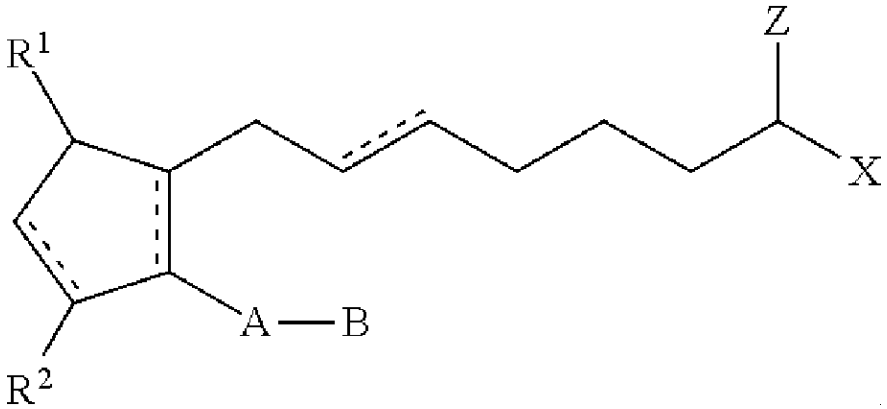
本発明の開示の眼内インプラントは、眼内圧の増大に関連付けられた眼球病状を含む患者の眼での眼球病状を治療するのに、より具体的には緑内障の少なくとも１つの兆候又は症状又は緑内障に対するリスク因子を低減するのに有効とすることができる。一般的に、本方法は、眼球病状に罹患した患者の眼球の眼球領域内に生体分解性眼内インプラントを置く段階を備える。一実施形態は、患者の眼球の中にプロスタミド含有生体分解性眼内インプラントを配置し、それによって眼内で眼内圧を低減する段階を備える眼内圧増大、高眼圧、又は緑内障を患う患者での眼内圧を低減する方法である。本明細書に説明する眼内プロスタミド含有インプラントのうちの１又は２以上の使用による眼球へのビマトプロストのようなプロスタミドの制御式非一時的投与は、緑内障又は高眼圧を患う患者での眼の中へのインプラントの配置後の４ヶ月、５ヶ月、又は６ヶ月、又はそれよりも長い長期間にわたって眼内圧を低減することによって緑内障治療を改善することができる。患者の眼の中への本発明の開示の１つ又は２つのインプラントの埋め込みは、かつては毎日であった眼球へのビマトプロストの局所投与と比較して眼球内の眼内圧の日間変化を潜在的に約２ヶ月又はそれよりも長く低減することができる。

【００５０】

一部の実施では、本明細書に説明する眼内インプラントのうちの１又は２以上の使用による眼球へのビマトプロストの制御式非一時的投与は、ＩＯＰ低減効果が発生するよりも短い期間にわたって行われる。例えば、ビマトプロストは、インプラント（例えば、約６μｇ、１０μｇ、１５μｇ、又は２０μｇのビマトプロストを含有するインプラント）から眼球に１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、又は約６ヶ月までにわたって投与することができ、それに対してビマトプロストのＩＯＰ低減効果は、少なくとも１２ヶ月、１８ヶ月、２４ヶ月、又はそれよりも長くにわたって存在する。ビマトプロストのＩＯＰ低減効果は、ビマトプロストがインプラントから溶出するよりも長く持続することができる。

【００５１】

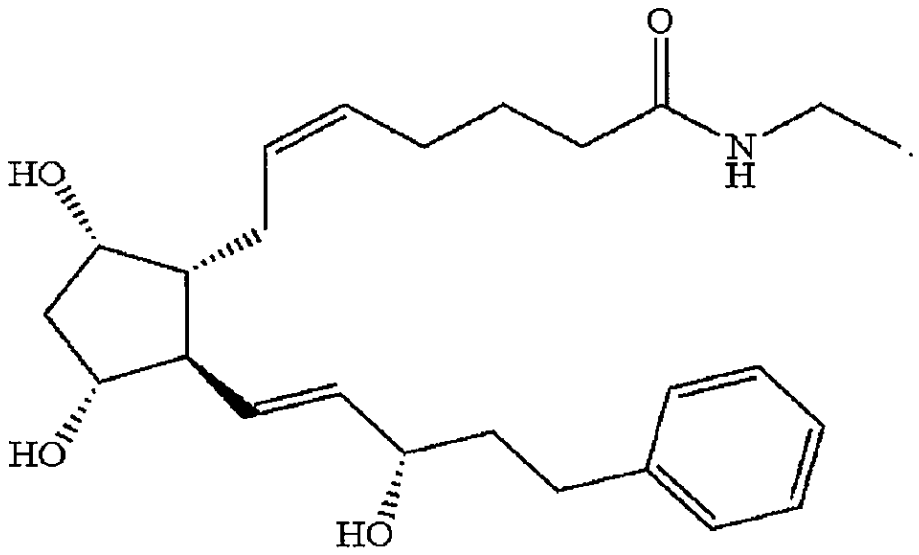
上述のように、インプラントは、プロスタミドと、それを長期間にわたって、例えば、６０日間又はそれよりも長く放出するように調合された生体分解性ポリマー母材とを備える又はそれらから構成される。インプラント内にＰＥＧ　３３５０のようなポリエチレングリコールを任意的に含めることができる。プロスタミドは、化学式Ｉを有する化合物を備えることができる。



ここで、破線の結合は、シス構成又はトランス構成にあるとすることができる単結合又は二重結合を表し、Ａは、２個から６個の炭素原子を有し、１又は２以上のオキシドラジカルによって隔てることができ、かつ１又は２以上のヒドロキシ基、オキソ基、１個から６個の炭素原子を含むアルキルラジカルであるアルキルオキシ基又はアルキルカルボキシ基によって置換することができるアルキレンラジカル又はアルケニレンラジカルであり、Ｂは、３つから７つの炭素原子を有するシクロアルキルラジカル、又は４個から１０個の炭素原子を有するヒドロカルビルアリールラジカル及びヘテロアリールラジカルであって、ヘテロ原子が窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から構成される群から選択されたヘテロアリールラジカルから構成される群から選択された上記アリールラジカルであり、Ｘは、R^4が１個から６個の炭素原子を有する低級アルキルラジカルから構成される群から独立に選択される－Ｎ（R^4）$_2$であり、Ｚは＝Ｏであり、R^1及びR^2の一方は、－Ｏ基、－ＯＨ基、又は－Ｏ（ＣＯ）R^6基であり、他方のものは、－ＯＨ又はＯ（ＣＯ）R^6であり、又はR^1は、＝Ｏであり、R^2は、Ｈであり、この場合のR^6は、１個から約２０個の炭素原子を有する飽和又は不飽和の非環状炭化水素基、又はｍが０又は１から１０の整数であり、R^7が３個から７個の炭素原子を有するシクロアルキルラジカル又は上記で定めたヒドロカルビルアリール又はヘテロアリールラジカルである－（ＣＨ２）ｍR_7である。

【００５２】

より具体的な実施形態では、インプラントによって閉じ込められるプロスタミドは、次式の化学構造を有するビマトプロストである。



ビマトプロスト
CAS 登録番号 155206-00-1

【００５３】
他の実施形態では、後眼房及び／又は毛様溝の中への送出に適する眼内インプラントは、本明細書に説明する緑内障の治療に適するプロスタグランジン又はプロスタグランジン類似物を含有することができる。プロスタグランジン類似物は、例えば、ラタノプロスト（ＸＡＬＡＴＡＮ（登録商標））、ビマトプロスト（ＬＵＭＩＧＡＮ（登録商標）又はＬＡＴＩＳＳＥ（登録商標））、カルボプロスト、ウノプロストン、プロスタミド、トラバタン、トラボプロスト、又はタフルプロスト、及び抗緑内障薬を含むプロスタグランジン前駆体のような他の治療薬剤のうちの１又は２以上を含むことができる。抗緑内障薬は、チモロール、ベタキソロール、レボベタキソロール、及びカルテオロールのようなβ遮断薬、ピロカルピンのような縮瞳薬、ブリンゾラミド及びドルゾラミドのような炭酸脱水酵素阻害薬、セロトニン作用薬、ムスカリン作用薬、ドーパミン作用薬、並びにアプラクロニジン及びブリモニジンのようなアドレナリン作用薬を含む。

【００５４】
眼内インプラントは、治療有効量のプロスタミドを眼球の眼球領域、好ましくは、後眼房の中に２～４ヶ月又はそれよりも長く、例えば、１２ヶ月、１８ヶ月、２４ヶ月、又はそれよりも長く供給するように意図している。従って、インプラントの１回の投与により、治療有効量のプロスタミドがそれを必要とする部位の近くで利用可能になり、この治療効果は、患者に度重なる注射を課すことなく又は自己投与点眼液の場合は毎日の投与の負担を課すことなく長期間にわたって維持されることになる。

【００５５】
インプラントは、モノリシックであり、すなわち、ポリマー母材を通して均一に分散された活性薬剤（例えば、ビマトプロスト）を有することができる。これに代えて、活性薬剤は、ポリマー母材内に非均一パターンで分散させることができる。例えば、インプラントは、その第２の部分と比較して高い濃度のプロスタミドを有する部分を含むことができる。

【００５６】
インプラントは、眼球内の眼内圧を低いレベル（眼球内の眼内圧に関して前眼房に位置決めされたインプラントと比較して）に少なくとも２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、約２４ヶ月までにわたって、かつ一部の場合はそれよりも長く維持するのに有効とすることができる。インプラントを後眼房内に受け入れた後のベースラインにわたるＩＯ

Ｐのパーセント相対低減は、インプラントのサイズ（従って、薬物充填量）と患者とに依存して異なる可能性があるが、ベースラインからの少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、約６０％までとすることができる。この低減は、ベースラインＩＯＰ（インプラントを受け入れる前の眼球内の眼内圧）を１０～２０％、２０～３０％、又は１０～５０％下回ることができ、一部の事例では単一インプラントの埋め込み後にベースラインＩＯＰを２０～３０％下回ったまま少なくとも２ヶ月、２～３ヶ月、４～６ヶ月又はそれよりも長く、かつ一部の事例では２４ヶ月又はそれよりも長くまで留まることができる。

【００５７】

一般的に、眼内インプラントは、活性薬剤としてビマトプロストと、生体分解性ポリマー母材とを含み、任意的にポリエチレングリコールを含むことができる。ビマトプロスト（又は他のプロスタミド）は、インプラントの５重量％から９０重量％、インプラントの５重量％から３０重量％、又はインプラントの１８～２２重量％とすることができるが、好ましくは、インプラントの２０重量％である。一般的に、生体分解性ポリマー母材は、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）ポリマー及びポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）ポリマーから構成される群から独立に選択された少なくとも３つの異なる生体分解性ポリマーの混合物である。例えば、生体分解性ポリマー母材は、反復単位、固有粘性、又は末端基、又はこれらのあらゆる組合せによって互いに異なる第１、第２、及び第３の生体分解性ポリマーを備えることができる。一部の事例では、本発明の開示による生体分解性ポリマー母材は、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）ポリマー及びポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）ポリマーから構成される群から独立に選択された第１、第２、第３、及び第４の生体分解性ポリマーを備えることができ、この場合に、第１、第２、第３、及び第４のポリマーは、反復単位、固有粘性、又は末端基、又はこれらのあらゆる組合せによって互いに異なる。ポリマーの合成中に使用される連鎖停止剤に依存してＰＬＡポリマー又はＰＬＧＡポリマーは、遊離カルボン酸末端基又は遊離アルキルエステル末端基を有することができ、本明細書ではこれらのポリマーをそれぞれ酸末端又はエステル末端（又はエステル末端密封）のＰＬＡポリマー又はＰＬＧＡポリマーと呼ぶ。

【００５８】

眼内インプラント（すなわち、薬物送出システム）の一例は、眼球の後眼房の中への埋め込みに適するようにサイズが決定され、１８％から２２％（例えば、２０％）（ｗ／ｗ）のビマトプロストと、３．５％から６．５％（例えば、５％）のＰＥＧ　３３５０と、０．２５～０．３５ｄｌ／ｇの固有粘性を有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）ポリマーである１８％から２２％（例えば、２０％）のＲ２０３Ｓと、０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性を有する酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）ポリマーである１３．５％から１６．５％（例えば、１５％）のＲ２０２Ｈと、約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比と０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性とを有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）ポリマーである３６％から４４％（例えば、４０％）のＲＧ７５２Ｓとを備える又はそれらで構成される押出成形生体分解性眼内インプラントであり、この場合に、各ポリマーの固有粘性は、２５℃で０．１％ｗ／ｖクロロホルム溶液に対して測定したものである。インプラントは、眼の中への治療有効量のビマトプロストの放出を２ヶ月又はそれよりも長く持続することができる。下記の表１は、例示的な調合を例示している。

【００５９】

表１

材料	機能	調合 (% w/w)	平均 (%)	40ｸﾞﾗﾑﾊﾞｯﾁ内の量 (g)
ビマトプロスト	薬物物質	20[a]	5	8.51
Resomer® RG752S (PLGA)	賦形剤	40	0	16
Resomer® R203S (PLA)	賦形剤	20	0	8
Resomer® R202H (PLA)	賦形剤	15	0	6
PEG 3350	賦形剤	5	0	2

【００６０】
一部の実施形態では、眼内インプラントは、眼球の後眼房の中への配置に適するようにサイズ決定及び調合される。眼球の後眼房の中への配置に適するようにサイズが決定され、本発明の開示に従って長期間にわたって哺乳動物の眼球に治療有効量のビマトプロストを送出する機能を有するインプラントは、一般的に、全重量が２０μｇから２００μｇであり、長さが０．５ｍｍから約３．０ｍｍであり、直径（又は非円筒形インプラントに適切とすることができる他の最小寸法）が０．１ｍｍから０．５ｍｍである。一部の実施形態では、後眼房の中への配置に適するようなサイズのインプラント（後眼房インプラント）は、約３０μｇから約１５０μｍの重量があり（従って、そのような全重量を有し）、約６μｇから約３０μｇのビマトプロスト又は他のプロスタミドを含有することができる。好ましい実施形態では、後眼房インプラントは、３０μｇから１５０μｇの全重量を有し、直径が１５０μｍから３００μｍであり、長さが０．５ｍｍから２．５ｍｍである。より好ましい実施形態では、本発明の開示による生体分解性後眼房インプラントは、３０μｇから１００μｇの全重量を有し、直径が約１５０μｍから約３００μｍであり、長さが０．５ｍｍから２．５ｍｍである。一部の実施形態では、インプラントは、直径又は幅が約１５０μｍから約３００μｍであり、長さが約１．０ｍｍから約２．５ｍｍであり、全重量が約３０μｇから約１００μｇである。一部の実施形態では、インプラントは、直径又は幅が１５０μｍから約３００μｍであり、長さが１．０ｍｍから２．５ｍｍであり、全重量が３０μｇから７５μｇ又は３０μｇから９０μｇである。インプラントは、押出成形インプラントとすることができる（すなわち、インプラントは、押出成形工程によって生成することができる）。一部の実施形態では、インプラントは、押出成形工程によって形成することができ、直径又は幅が１５０μｍから３００μｍであり、長さが０．５０ｍｍから２．５ｍｍであり、全重量が３０μｇから１００μｇである。
【００６１】
すなわち、本発明の開示による後眼房インプラントは、約２０～１２０μｇ、３０～１００μｇ、３０～９０μｇ、３０～７５μｇ、又は３０～５０μｇの全重量を有することができる。非限定例は、それぞれ、約６μｇ、１０μｇ、１５μｇ、又は２０μｇ（±５％）のビマトプロストを含有し、約３０μｇ、５０μｇ、７５μｇ、又は１００μｇ（±５％）の全重量を有する押出成形インプラントを含む。ある一定の形態では、押出成形インプラントは、約２００μｍ又は２５０μｍ（±５％）の直径を有し（眼球の中又は他の液体環境又は体液環境の中への配置の前に）、約２．３ｍｍ、１．５ｍｍ、又は１．０ｍｍ（±５％）の長さを有することができる。一実施形態では、後眼房インプラントは、直径が約２００μｍから約３００μｍであり、長さが約１．０ｍｍから約２．３ｍｍである。本発明の開示及び上述の実施形態のうちのいずれかによる眼球の後眼房での配置に適するようなサイズのインプラントは、２０％（ｗ／ｗ）のｂｉｍａｔｏｐｒｏｓｔと、２０％（ｗ／ｗ）の８２０３５と、１５％（ｗ／ｗ）のＲ２０２Ｈと、４０％（ｗ／ｗ）のＲＧ７５２Ｓと、５％（ｗ／ｗ）のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）３３５０とを備えることができる。
【００６２】
本明細書に説明するインプラントは、虹彩の背後への配置に起因して角膜内皮との接触

を回避し、それによって前眼房内に位置決めされたインプラントと比較して角膜内皮細胞の損失のリスクを低減するという利点を有する。特定のサイズの例えば３．０ｍｍ長よりも大きくなく、０．５ｍｍ最大幅よりも大きくないインプラントは、虹彩との有意な接触又は虹彩の擦傷なく眼球の後眼房内に適合するという追加の利点を有することができる。

【００６３】

一実施形態は、眼球の後眼房の中への配置に適するようなサイズの本発明の開示による押出成形生体分解性眼内インプラントであり、従って、このインプラントは、直径が１５０μｍから３００μｍであり、長さが０．５０ｍｍから３ｍｍであり、全重量が２５μｇから１００μｇである。別の実施形態は、眼球の後眼房の中への配置に適するようなサイズの本発明の開示による押出成形生体分解性眼内インプラントであり、従って、このインプラントは、直径が１５０から２５０μｍ（±５％）であり、長さが０．７５から２ｍｍであり、全重量が５０から７５μｇである。いずれの実施形態によるインプラントも、通常は、ｉ）エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、ｉｉ）酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、ｉｉｉ）約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリド比と２５℃で０．１％当該ポリマーのクロロホルム溶液で測定した０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性とを有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）とを備える又はそれらで構成される生体分解性ポリマー母材との会合状態にある活性薬剤として２０重量％ビマトプロストを備えることになる。より具体的な実施形態では、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）は、０．２５～０．３５ｄｌ／ｇの固有粘性を有し、酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）は、０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性を有する。

【００６４】

インプラントのサイズ及び幾何学形状を使用して、埋め込みの部位での放出速度、治療期間、及び薬物濃度を制御することができる。より大きいインプラントは、それに比例してより大きい投与量を送出することになるが、面対質量比に依存してより低い放出速度を有する場合がある。インプラントの特定のサイズ及び形状は、埋め込み部位に適合するように選択され、インプラントを眼球の中に位置決めするのに使用される針のサイズとも整合させることができる。

【００６５】

インプラントは、ロッド、シート、フィルム、ウェーハ、又は圧縮タブレットとしてのものを含む様々な形状で生成することができるが、好ましくは、押出成形ロッドの形態にある。押出成形ロッドは、形状が円筒形又は非円筒形とすることができる。インプラントは、モノリシックであり、すなわち、ポリマー母材を通して均一に分散された１又は複数の活性薬剤を有することができる。

【００６６】

本発明の開示によるインプラントは、望ましくは、その寿命にわたってインプラントからの実質的に一定のプロスタミド放出速度を与えることができる。例えば、薬物充填量の８０～１００％が放出されるまで毎日０．０１μｇと２μｇの間の量のプロスタミドを放出することが望ましい場合がある。しかし、放出速度は、生体分解性ポリマー母材の配合に依存して増大又は低下のいずれかであるように変更することができる。これに加えて、プロスタミド成分の放出プロファイルは、１又は２以上の線形部分を含む場合がある。

【００６７】

患者の眼球内の眼内圧を低減するためのビマトプロストの治療有効量は、約５０ｎｇ／日から５００ｎｇ／日の眼球内のビマトプロスト放出速度に対応することができる。

【００６８】

生体分解性ポリマー母材からのプロスタミドの放出は、ポリマーからの拡散、ポリマーの分解、及び／又はポリマーの浸食又は分解を含むいくつかの過程の関数とすることができる。インプラントからの活性薬剤の放出動態に影響を及ぼす一部の因子は、インプラントのサイズ及び形状、活性薬剤粒子のサイズ、活性薬剤の溶解度、ポリマーに対する活性薬剤の比、製造方法、露出面積、及びポリマーの浸食速度を含むことができる。例えば、ポリマーは、加水分解（他の機構の中でも取りわけ）によって分解することができ、従っ

て、インプラントによる水の吸収を容易にするインプラントのいずれの組成変化も加水分解速度を増大させ、それによってポリマーの分解及び浸食の速度を増大させ、従って、活性薬剤の放出速度を増大させる可能性が高くなる。ポリマーの生体分解を制御し、従って、インプラントの長期放出プロファイルを制御するのと同等に重要なことは、インプラント内で使用されるポリマー組成物の相対平均分子重量である。放出プロファイルを調節するために、様々な分子重量の同じか又は異なるポリマーをインプラント内に含めることができる。

【００６９】

本明細書に説明するインプラントの放出動態は、部分的にインプラントの面積に依存する可能性がある。より大きい面積は、より多くのポリマー及び活性薬剤を眼液に露出させることができ、より高速のポリマー母材の浸食及び体液中への活性薬剤粒子の溶解をもたらすことができる。従って、インプラントのサイズ及び形状を使用して、埋め込み部位での放出速度、治療期間、及び活性薬剤濃度を制御することができる。本明細書に説明するように、眼内インプラントの母材は、眼の中への埋め込み後に２ヶ月にわたってある量のビマトプロスト又は他のプロスタミドの放出を持続するのに有効な量で分解することができる。

【００７０】

インプラントからのビマトプロストのような活性薬剤の放出速度は、様々な方法を使用して経験的に決定することができる。放出速度を測定するために、溶解試験又は放出試験のためのＵＳＰ認可の方法（ＵＳＰ２３；ＮＦ１８（１９９５年）１７９０～１７９８ページ）を使用することができる。例えば、無限沈下法を使用して、薬物送出システム（例えば、インプラント）の計量されたサンプルは、０．９％のＮａＣｌを含有する測定された体積の水（又はリン酸緩衝生理食塩水のような他の適切な放出媒体）溶液に添加され、この場合に、溶液体積は、放出後の薬物濃度が飽和の２０％よりも低く、好ましくは、５％よりも低いようなものになる。この混合物は３７℃に維持され、薬物放出を保証するためにゆっくりと撹拌される。媒体中に放出される薬物の時間の関数として量は、例えば、分光測定法、ＨＰＬＣ、質量分光測定のような当業技術で公知の様々な方法によって定量化することができる。

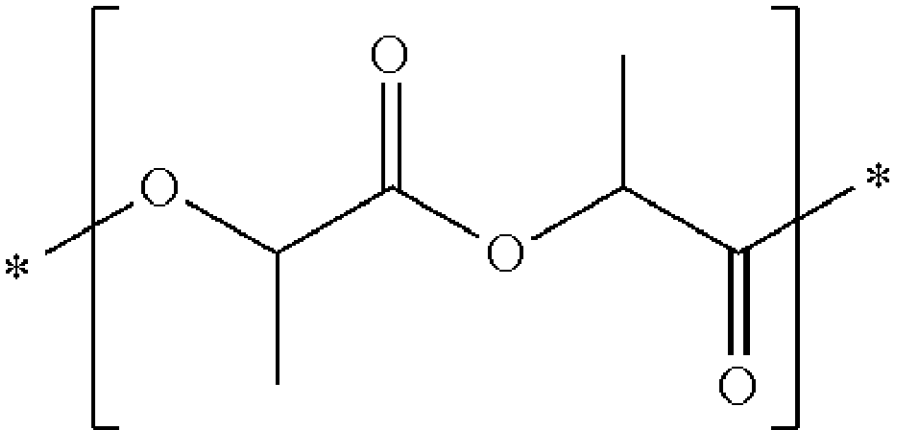
【００７１】

本明細書に説明する眼内インプラントは、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）ポリマー及びポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）ポリマーから構成される群から選択された少なくとも３つの異なる生体分解性ポリマーの混合物を含む。これら３つのポリマーの間の違いは、末端基、固有粘性、又は反復単位、又はこれらのあらゆる組合せに関する場合がある。

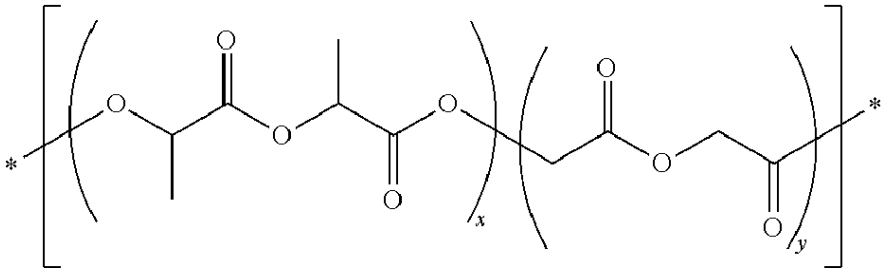
【００７２】

ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）又はＰＬＡは、ＣＡＳ番号２６６８０－１０－４によって識別することができ、次の化学式によって表すことができる。

【００７３】



【００７４】
ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）又はＰＬＧＡは、ＣＡＳ番号２６７８０－５０－７によって識別することができ、次の化学式によって表すことができる。
【００７５】



【００７６】
すなわち、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）は、Ｄ，Ｌ－ラクチド反復単位（ｘ）の１又は２以上のブロックと、グリコリド反復単位（ｙ）の１又は２以上のブロックとを含み、この場合に、それぞれのブロックのサイズ及び個数は異なるとすることができる。ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）内の各反復単位のモルパーセントは、独立に０～１００％、５０～５０％、約１５～８５％、約２５～７５％、又は約３５～６５％とすることができる。一部の実施形態では、Ｄ，Ｌ－ラクチドは、モル基準でＰＬＧＡポリマーの約５０％から約８５％とすることができる。ポリマーの均衡は、基本的にグリコリド反復単位数とすることができる。例えば、グリコリドは、モル基準でＰＬＧＡポリマーの約１５％から約５０％とすることができる。
【００７７】
より具体的には、本発明の開示による眼内インプラント内に含まれる少なくとも３つの異なる生体分解性ポリマーは、以下から構成される群から独立に選択される：
【００７８】
ａ）酸末端基と２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（例えば、Ｒ２０２Ｈのような）、
【００７９】
ｂ）エステル末端基と２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された０．２５～０．３５ｄｌ／ｇの固有粘性とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（例えば、Ｒ２０３Ｓのような）、
【００８０】
ｃ）酸末端基と０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性（２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された）と約５０：５０のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（例えば、ＲＧ５０２Ｈのような）、
【００８１】
ｄ）エステル末端基と０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性（２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された）と約５０：５０のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（例えば、ＲＧ５０２のような）、
【００８２】
ｅ）エステル末端基と０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性（２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された）と約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（例えば、ＲＧ７５２Ｓのような）、
【００８３】
ｆ）エステル末端基と０．５０～０．７０ｄｌ／ｇの固有粘性（２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された）と約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（例えば、ＲＧ７５５Ｓのような）、及び

【００８４】
ｇ）エステル末端基と１．３～１．７ｄｌ／ｇの固有粘性（２５℃で０．１％クロロホルム溶液で測定された）と約８５：１５のＤ，Ｌ－ラクチド：グリコリドモル比とを有するポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）（例えば、ＲＧ８５８Ｓのような）。
【００８５】
他に指定しない限り、本発明の開示で言及するＰＬＡポリマー及びＰＬＧＡポリマーの固有粘性は、２５℃で０．１％（ｗ／ｖ）ポリマーのクロロホルム（ＣＨＣｌ３）溶液で決定されるものである。
【００８６】
ＲＥＳＯＭＥＲ（登録商標）生体分解性ポリマーＲ２０３Ｓ、Ｒ２０２Ｈ、ＲＧ７５２Ｓ、ＲＧ７５５Ｓ、及びＲＧ８５８Ｓのような生体分解性のＰＬＡポリマー及びＰＬＧＡポリマーは、ドイツのＥｖｏｎｉｋ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，ＡＧ（Ｅｖｏｎｉｋ Ｒｏｈｍ Ｐｈａｒｍａ ＧｍｂＨ）及びＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈのような供給元から市販で入手可能である。
【００８７】
ビマトプロスト及び少なくとも３つの異なる生体分解性ポリマーに加えて、本発明の開示による一部のインプラントは、３００Ｄａから２０，０００Ｄａの分子重量を有するポリエチレングリコールを更に含む。例えば、インプラントは、ポリエチレングリコール３３５０（ＰＥＧ ３３５０）又はこれに代えてポリエチレングリコール２０，０００（ＰＥＧ ２０Ｋ）を含むことができる。
【００８８】
インプラントのプロスタミド成分は、微粒子又は粉末の形態にあるとすることができ、生体分解性ポリマー母材によって封入する、その中に埋め込む、又はそれを通して均一又は不均一に分散させることができる。本発明の開示のインプラントでは、通常は、プロスタミドは、重量対重量（ｗ／ｗ）基準でインプラントの約２０％を備えることになる。言い換えれば、プロスタミドは、インプラントの約２０重量％を占めることになる。より一般的には、プロスタミドは、インプラントの１８重量％及び２２重量％を備える（すなわち、その量で存在するか又はこれらの重量％を占める）ことができる。
【００８９】
ビマトプロスト又は他のプロスタミドに加えて、本明細書に開示する眼内インプラント及び他の薬物送出システム（例えば、マイクロスフェア）は、１又は２以上の緩衝剤、保存料、抗酸化剤、又は他の賦形剤、又はその組合せを任意的に含むことができる。適切な水溶性緩衝剤は、アルカリ及びアルカリ土類の炭酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、クエン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、コハク酸塩など、例えば、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウムなどを含む。これらの薬剤は、有利なことに、システムのｐＨを２から９の間、より好ましくは、４から８の間に維持するほど十分な量で存在する。適切な水溶性保存剤は、重亜硫酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、パラベン、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール、及びフェニルエタノールなど、及びこれらの混合物を含む。これらの緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、及び他の賦形剤は、インプラントの０．００１重量％から１０重量％の量で存在することができる。
【００９０】
抗酸化剤の例は、アスコルビン酸塩、アスコルビン酸、αトコフェロール、マンニトール、還元型グルタチオン、様々なカロチノイド、システイン、尿酸、タウリン、チロシン、スーパーオキシド、ジスムターゼ、ルテイン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、アスタキサンチン、リコピン、Ｎ－アセチル－システイン、カルノシン、γグルタミルシステイン、クェルセチン、ラクトフェリン、ジヒドロリポ酸、クエン酸、ビタミンＥ又はそのエステル、及びパルミチン酸レチニルを含む。

【００９１】
インプラントは、単独の活性薬剤としてプロスタミド化合物（例えば、ビマトプロスト）、プロスタグランジン類似物（例えば、トラボプロスト、ラタノプロスト）、いずれかの一酸化窒素供与プロスタグランジン類似物又は一酸化窒素供与プロスタミドを含むことができ、又は１又は２以上のプロスタミド又はプロスタグランジン類似物を含むことができる。
【００９２】
生体分解性インプラントは、ガンマビーム又は電子ビームの放射によって滅菌され、眼球の眼球領域内にインプラントを吐出する機能を有する針装備送出デバイスを含む様々な方法及びデバイスによって眼球の前眼房又は硝子体の中に挿入又は配置することができる。滅菌のための放射線の有効な放射量は、約２０～３０ｋＧｙとすることができる。
【００９３】
本発明の開示によるインプラントは、長期間（例えば、６０日間又はそれよりも長い３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、約６ヶ月までを含む期間）にわたって治療有効量のビマトプロストを放出する機能に起因して、少なくとも薬物送出が発生するのと同程度の長さの期間にわたって局所療法で必要であると考えられる頻繁な眼内注射又は眼面への定期的な点眼液の点眼を必要とせずに患者での眼内圧を低減する機能を有することが予想される。従って、一部の形態では、本明細書に説明するインプラントは、患者での眼内圧を低減し、それによって本明細書に説明する眼球病状を治療する単独治療として使用される（すなわち、補助的な降圧点眼液を使用することなくＩＯＰを制御するために単独に使用される）。それにも関わらず、本発明の開示によるインプラントは、必要に応じて、局所適用される同じか又は異なる治療薬剤と併用する併用療法に使用することができる。
【００９４】
インプラントは、好ましくは、治療的有効投与量のプロスタミドを眼の中への配置後少なくとも２ヶ月にわたって眼球に送出することになり、眼球病状、少なくとも１つの兆候又は症状、又は眼球病状に関連付けられたリスク因子を眼球の後眼房の中へのインプラントの配置に続いて好ましくは少なくとも６ヶ月、１２ヶ月、２４ヶ月、又はそれよりも長くにわたって低減することになる。必要に応じて、１よりも多いインプラントを眼球の中に位置決めすることができる。例えば、多めの投与量のプロスタミドを送出するために、２つのインプラントを眼球の後眼房に配置することができる。例えば、１つの方法では、単一２０μｇインプラントを使用する代わりに２つの１０μｇインプラント（各々が２０重量％のビマトプロストを含有する）を眼球の後眼房内に同時に配置することによって眼球に２０μｇのビマトプロストを投与することができる。別の例では、異なる方法で単一１２μｇインプラントを使用する代わりに２つの６μｇインプラント（各々が２０重量％のビマトプロストを含有する）を眼球の後眼房内に同時に配置することによって眼球に１２μｇのビマトプロストを投与することができる。２つのより小さいインプラントを使用することにより、潜在的に眼球内のインプラントに対する耐容力を改善することができる。一部の実施形態は、例えば、眼球の後眼房、前眼房、及び／又は硝子体のような眼球の眼球領域内に２つのインプラントを置く段階を備える。針の管腔内のインプラントの全体サイズに依存して、複数のインプラントの存在を受け入れるように送出装置の配置を調節することができる。
【００９５】
一実施形態は、本発明の開示による生体分解性眼内インプラントを哺乳動物の眼球の中に配置し、それによってインプラントが眼球内の眼内圧を低減するのに有効な量のプロスタミドを眼球に供給する段階を備える哺乳動物の眼球内の眼内圧を低減する方法である。この方法の一部の形態では、哺乳動物は、眼内圧増大、高眼圧、又は緑内障を有するヒト患者であり、インプラントは、患者の罹患した眼球の後眼房に位置決めされる。一部の実施形態により、本方法は、開放隅角緑内障又は高眼圧を有する患者での眼内圧（ＩＯＰ）を降下させるのに有効である。他の実施形態では、本方法は、開放隅角緑内障を有する患者でのＩＯＰの降下に有効である。一部の実施形態では、本方法は、開放隅角緑内障又は

高眼圧を有し、局所ＩＯＰ降下薬を使用して不十分にしか管理されなかった（例えば、不耐容又は非遵守に起因して）又は局所療法に適さない患者でのＩＯＰの降下に治療的に有効である。一部の実施形態では、本方法は、開放隅角緑内障を有し、局所ＩＯＰ降下薬を使用して不十分にしか管理されなかった（例えば、不耐容又は非遵守に起因して）又は局所療法に適さない患者でのＩＯＰの降下に治療的に有効である。インプラントは、眼球の後眼房の中への配置後少なくとも２ヶ月にわたって眼球内の眼内圧を低減するのに有効とすることができる。一部の事例では、インプラントは、眼の中へのインプラントの配置後１２ヶ月よりも長く眼球内の眼内圧を低減することができる。一部の実施形態では、単一インプラントは、１２ヶ月と２４ヶ月の間にわたって眼内圧を低減することができる（例えば、２０１８年１１月８日出願のＵＳ ２０１９／０１９２３４１４を参照されたい）。

【００９６】

インプラントの前眼房送出は、内皮細胞の壊れやすい層によって覆われた角膜の内面との接触のリスクを課す場合がある。角膜内皮との接触は、角膜内皮細胞密度を低減し、眼内で角膜水腫を発症させる場合がある。本明細書に説明するインプラントは、虹彩の背後の眼球の後眼房の中への配置に適するようにサイズが決定され、それによってインプラントと角膜内皮の間の接触によって引き起こされる問題が軽減される。驚くべきことに、インプラントの後眼房配置は、薬物治療によって達成されるＩＯＰ低減も前眼房の中への同等のインプラントの配置と比較して改善した。ＩＯＰ低減の改善は、薬物放出が房水流出経路から遠く離れた場所で発生し、ターゲット組織で薬物濃度が低減する場合であっても発生した。従って、ビマトプロストインプラントの後眼房配置は、ビマトプロストインプラントの従来の前眼房配置と比較してより安全かつより有効なＩＯＰ低減をもたらす。

【００９７】

本発明の開示はまた、患者の眼球の中に生体分解性眼内インプラントを配置し、それによって眼球内の眼内圧を例えば少なくとも１ヶ月、２ヶ月、又は少なくとも４ヶ月のような長期間にわたって低減する段階を備える患者での眼内圧を低減又は降下させる方法を提供する。一部の事例では、患者は、開放隅角緑内障、又はより具体的には原発性開放隅角緑内障、及び／又は高眼圧を有する場合がある。本方法によって使用されるインプラントは、本明細書に説明するプロスタミド含有インプラントのうちのいずれかとすることができる。好ましい実施形態では、本方法は、ビマトプロストを含む押出成形眼内インプラントを患者の眼球の中に位置決めする段階を備える。インプラントは、眼球の後眼房内、例えば、眼球の毛様溝内、チン小帯の上部等に配置することができる。

【００９８】

開放隅角緑内障又は高眼圧を有する患者を治療するための本明細書に説明する眼内インプラントの他の投与計画の場合にも、ＩＯＰ降下効果の長い持続期間を観察することができる。例えば、患者は、単一インプラントが３ヶ月（約１２週間）、４ヶ月（約１６週間）、５ヶ月（約２０週間）、６（約２４週間）、７ヶ月（約２８週間）、８ヶ月（約３２週間）、９ヶ月（約３６週間）、１０ヶ月（約４０週間）、１１ヶ月（約４４週間）、又は１２ヶ月（約４８週間）置きに１回、患者の後眼房の中に注入される合計で１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、又は８個のインプラントを治療所要期間にわたって受け入れ、ＩＯＰの低減のための救急薬（例えば、プロスタグランジン類似物、又はラタノプロスト、トラボプロスト、又はビマトプロストのようなプロスタミド含有点眼液）を必要とすることなくＩＯＰ降下効果及び／又は時間量の延長を体験することができる。そのような投与計画後の救急薬を必要としないＩＯＰ降下効果の持続期間又は時間量は、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１３ヶ月、１４ヶ月、１５ヶ月、１６ヶ月、１７ヶ月、１８ヶ月、１９ヶ月、２０ヶ月、２１ヶ月、２２ヶ月、２３ヶ月、２４ヶ月、又は２４ヶ月よりも長いとすることができる。一部の実施形態では、そのような投与計画後の救急薬を必要としないＩＯＰ降下効果の持続期間又は時間量は、１２ヶ月から２４ヶ月以内であり、１２ヶ月から１５ヶ月、１３ヶ月から２４ヶ月、１２ヶ月から２４ヶ月、１２ヶ月から１６ヶ月、１２ヶ月から２０ヶ月，１６ヶ月から２４ヶ月にわたるとすることができる。一部の実施形態では、そのような投与計画後の

救急薬を必要としないＩＯＰ降下効果の持続期間又は時間量は、１２ヶ月から２４ヶ月以内であり、１２ヶ月から１５ヶ月、１３ヶ月から２４ヶ月、１２ヶ月から２４ヶ月、１２ヶ月から１６ヶ月、１２ヶ月から２０ヶ月、１６ヶ月から２４ヶ月にわたるとすることができる。

【００９９】

送出デバイス

【０１００】

本明細書では、後眼房の中、好ましくは、毛様溝の中にアクセスし、そこにインプラントを送出するように特別に設計されたインプラント送出装置を説明する。一般的に、送出装置は、眼球の外傷を最小にするように適切にサイズが決定されたシャフト（２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、又は３０ゲージのシャフト）を含む。一部の実施形態では、手持ち式アプリケータは、２５ゲージから３０ゲージのステンレス鋼カニューレと、レバーと、アクチュエータと、デバイスから眼の中へのインプラントの吐出を推進するためのプッシュロッドとを含む。

【０１０１】

図２Ａ～図２Ｆは、そのようなインプラント送出装置２００の実施を示している。送出装置２００は、ハウジング２２０の遠位端領域に取り付けられてそこから延びるノーズコーン２３０を有するハウジング２２０を含むことができる。ハウジング２２０は、オペレータによって片手で保持されるようにサイズが決定される。ハウジング２２０は、カニューレ２４０の中に装填されたインプラントを吐出するように構成された吐出ボタン２５０のようなアクチュエータを含むことができる。カニューレ２４０は、ノーズコーン２３０から遠位方向に延び、インプラントを含むようなサイズの内側管腔を有することができる。好ましくは、カニューレ２４０は、そこからのインプラントの不用意な予定前の放出を防止するために、例えば、遠位開口部の近くでカニューレ２４０の内側の管腔に張るようにカニューレに取り付けられた保持プラグ２８０を組み込む（図２Ｆを参照されたい）。眼内インプラントは、保持プラグ２８０の近位でカニューレの管腔の中に位置決めすることができる。カニューレ２４０は、自己密封する角膜切開部又は角膜穿刺部を通じた患者の眼球の後眼房の中へのインプラントの内部からの展開に適するように特別にサイズが決定された外寸と、この展開に適するような特別の露出作動長さとを有する。一部の事例では、カニューレ２４０は、２８ゲージよりも大きくない。カニューレ２４０は、その近位端から遠位端の間で長手軸線に沿って延びることができる。遠位端は、カニューレ２４０の管腔２２５からの鈍頭非斜角の遠位開口部を定める内縁及び外縁２３８、２３９が丸められることに起因して鈍頭先端２４１を形成する。丸められた縁部２３８、２３９を有する鈍頭先端カニューレ２４０は、虹彩及び水晶体包の偶発的な外傷のリスクを低減することによって後眼房の中への各インプラント１０の安全な送出を可能にする。ノーズコーン２３０よりも大きいカニューレ２４０の露出作動長さは、他の送出デバイスと比較して長く、カニューレ２４０の遠位端領域が虹彩の後側に到達する機能を有するように前眼房を通じたより深い挿入を可能にする。カニューレ２４０は、その遠位端の約１ｍｍから２ｍｍをインプラントの展開に向けて虹彩辺縁の背後に配置することを可能にするようにサイズが決定される。

【０１０２】

カニューレ２４０は、ノーズコーン２３０から遠位先端２４１の間で装置２００の長手軸線Ａに沿って曲げ又は湾曲なく実質的に一直線とすることができる。カニューレ２４０は、好ましくは、０．３６２ｍｍの公称外径を有する２８ゲージまで（カニューレの壁厚に依存する）と約０．１８４ｍｍの公称内径とで実質的に剛性の材料から形成することができる。カニューレ２４０は、その管腔の中に含まれる薬物製品と相互作用しないステンレス鋼又は他の医療級材料とすることができる。ゲージは、カニューレ管腔２２５又は孔の内径が、選択されるインプラントをカニューレ管腔２２５の中に受け入れて、その後にそこから吐出することができるほど十分な許容範囲を使用してこのインプラントの外径に対応するか又は受け入れるように選択される。カニューレ２４０は、ハウジング２２０の

端部上に設けられた対応するルアー継ぎ合わせ要素に受け入れて固定することができる標準の手術のためのルアーロック継ぎ合わせ要素をカニューレのハブ上に組み込むことができる。好ましくは、カニューレ２４０は、先鋭針ではなく、代わりに管腔２２５からの遠位開口部で終端する鈍頭非外傷性先端２４１を有する。図２Ｄ～図２Ｆは、カニューレ２４０の管腔２２５からの遠位開口部を定める丸められた内縁及び外縁２３８、２３９を示すカニューレ２４０の先端２４１を示す（図２Ｆを参照されたい）。丸められた縁部２３８、２３９は、前嚢の中に突き刺さる又は虹彩の後面を擦傷することなくカニューレ２４０を後眼房に挿入することを可能にする。虹彩は、特に直角縁部との接触によって脱落しがちなかなり緩い色素含有層である。丸められた縁部２３８、２３９は、前眼房を通って進入する時に角膜間質上でのかぎ裂きも低減する。

【０１０３】

カニューレは、後眼房の前進中にカニューレ２４０が屈曲することを防止する座屈強度を有する実質的に剛性かつ非可撓性とすることができる。カニューレ２４０の外面は、後眼房に向う前進中に角膜間質又は水晶体包のような眼球組織に引っ掛かるか又はそれをかぎ裂きすることがない滑らかで非外傷性の仕上げに向けてタンブリング研磨、電解研磨、又はその均等物を行うことができる。組織を通る摺動を改善するために、従来の皮下針は、シリコーン油のような疎水性材料で被覆することができる。カニューレ２４０の外面は、シリコーン油コーティング等で被覆することができる。この「シリコーン処理された」外面は、眼の中へのカニューレ挿入点（例えば、角膜）での不慮の外傷のリスクを低減する潤滑性及び非常に低い摩擦係数をカニューレ２４０の面に与える。この外面は、カニューレ先端の丸められた縁部との組合せで後眼房へのインプラント送出の安全性を有意に改善する。カニューレ２４０は、その外面が選択的にシリコーン処理され、内面（すなわち、管腔）が実質的に非シリコーン処理のものであるか又は管腔の中への開口部に近い領域内のみ微量にシリコーン処理されるようにシリコーン油でスプレー被覆又は電気スプレー被覆することによってシリコーン処理することができる。スプレー被覆でシリコーン処理されたカニューレは、遠位先端から移動して管腔に進入する少量のシリコーンを含むが、保持プラグを配置することができる管腔面をシリコーンが被覆するほどには含まない。シリコーンを用いた浸漬被覆は、カニューレの外面を被覆するのみならず、シリコーンが毛管力によってカニューレのボアに進入してカニューレの内面を被覆することを許す場合があり、従って、一般的には、シリコーンが管腔に進入することを防止する十分な手法が行われない限り、シリコーンを付加するのに推奨的な方法ではない。この内面コーティングは、より大きい針サイズ（例えば、２２Ｇ）で特に問題になる場合がある。カニューレ２４０の管腔２２５のシリコーン処理は、カニューレ２４０内の保持プラグ２８０のロバスト性に悪影響を及ぼし、プラグ不良の可能性又は作動させる前にインプラント１０を管腔２２５の中に保持し損ねる可能性を高める場合がある。スプレー被覆は、孔を実質的にシリコーン処理することを回避し、シリコーンと保持プラグ２８０とが互いに実質的に接触状態になることのないようにシリコーンを外面に集中させる。保持プラグ２８０は、シリコーンで被覆された面と比較してカニューレボア２２５の非シリコーン処理面への優れた接着性を有する。下記では、インプラント保持プラグ２８０をより詳細に説明する。

【０１０４】

シリコーンは、カニューレ２４０の近位端がカニューレ２４０の遠位先端２４１にノーズコーン２３０の外側に延び出る場所の近くでカニューレ２４０の露出作動長さ全体を覆うことができる。例えば、シリコーンは、カニューレの露出外面全体（例えば、約１２ｍｍから約１８ｍｍ）を覆うことができる。シリコーンは、カニューレ２４０の全体の露出外面よりも短い露出カニューレ長を覆うことができる。例えば、シリコーンは、カニューレ２４０の最遠位端から約１．０ｍｍ～約５ｍｍ離れた場所までを含む長さに沿って遠位端領域を覆うことができる。シリコーンは、開口部を定める丸められた外縁２３９と丸められた内縁２３８とを含むカニューレに対して遠位に向く面（図２Ｄを参照されたい）を被覆することができる。眼球組織との接触状態になるカニューレ２４０の面の完全なカバレージは、この組織を通じたカニューレの挿入を改善することができ、例えば、鈍頭先端

は、かぎ裂きなく角膜内の開口部を通る。一部の実施では、カニューレ２４０に対して遠位に向く面及び丸められた外縁２３９はシリコーンで被覆されるが、丸められた内縁２３８は、シリコーンで被覆されないか、又はごく僅かと見なされた又はインプラントを管腔の中に保持する保持プラグの機能を妨げないことが示されたレベルのシリコーンを有するかのいずれかである。更に、シリコーンコーティングは、内縁２３８と外縁２３９の両方、並びにカニューレ２４０に対して遠位に向く面を除外することができ、従って、コーティングは、カニューレ２４０の最遠位端から短い距離だけ近位の場所で始まる。本明細書に説明するカニューレ２４０は、内面上又は外面上のいずれであるかに関わらず、いずれのシリコーンコーティングも不在とすることができることも理解しなければならない。

【０１０５】

必要というわけではないが、寸法が２１ゲージ又は２２ゲージ又はそれよりも小さいシャフトに対応するカニューレ２４０を使用することが望ましい。カニューレ２４０は、２８Ｇまで、好ましくは、２７Ｇと２８Ｇの間のゲージを有することができる。小さいカニューレサイズ（例えば、２７ｇ、２８ｇ、３０ｇ）は、本明細書に説明する技術により、自己密封する穿刺部又は切開部を通じて受け入れて、虹彩との有意な接触又はその擦傷なく眼球の後眼房の中に前進させることができるという重要な利点を有する。本発明の用途では、これは、眼の中へのインプラント送出をより大きいゲージを使用する場合に必要と考えられる穿刺部位の縫合を必要とすることなく達成することができる点で有利になる。２１ゲージ又は２２ゲージ又はそれよりも小さく、好ましくは、２７ゲージ又はそれよりも小さいカニューレを使用することにより、眼球内の正常体液圧にも関わらず、眼からの余分な体液漏出なくインプラントを配置し、カニューレ２４０を配置することができ、穿刺部位を縫い閉じることを回避することができる。マイクロインプラントは、カニューレを容易に押すほど十分な許容範囲を使用して針カニューレの中に受け入れられるような外径を有するように寸法決めされる。例えば、０．０１８インチの直径を有するマイクロインプラントは、２２ゲージの薄壁針を通して容易に送出することができ、０．０１５インチの直径を有するマイクロインプラントは、２３ゲージの薄壁針を通して容易に送出可能であるが、そのように限定されない。０．００７インチの直径を有するマイクロインプラントは、５０ミクロンの壁を有する２８ゲージのカニューレを通して容易に送出可能である。

【０１０６】

カニューレ２４０の壁厚は、約５０μｍまでの約３８μｍとすることができる。一部の実施では、カニューレ２４０は、ほぼ５０μｍよりも大きくない壁厚を有する。鈍頭先端カニューレ２４０は、一般的に、眼球の中に事前生成された開口部を通して挿入され、従って、座屈なく眼球の領域を突き抜けるように設計されたツールほどには座屈強度を持たない場合がある。従って、カニューレ２４０は、座屈のリスクなく薄め（すなわち、約３８μｍ）の壁を組み込むことができる。約５０μｍの壁厚を有する２８ゲージのカニューレ２４０は、曲げのない後眼房への接近に十分な座屈強度を与える。

【０１０７】

ハウジング２２０のノーズコーン２３０と遠位先端２４１の間のカニューレ２４０の露出長さは変化することが可能である。カニューレ２４０は、後眼房内でカニューレ２４０の最遠位先端からカニューレが最初に眼球に貫入する角膜面までで測定して約１２ｍｍから約１５ｍｍの間である望ましい深さまで挿入することができる。貫入深さは変化することができ、少なくとも約１０ｍｍ、少なくとも約１１ｍｍ、少なくとも約１２ｍｍ、少なくとも約１３ｍｍ、少なくとも約１８ｍｍまでとすることができる。一部の実施では、近位端と遠位端の間のカニューレ２４０の露出作動長さは、約１２ｍｍから１８ｍｍとすることができる。一部の実施では、カニューレ２４０の長さは、約０．５０（１２．７ｍｍ）である。他の実施では、カニューレ２４０の長さは、約０．６６（１６．７ｍｍ）又はそれよりも長く、約１８ｍｍまでである。インプラント送出のための他のデバイスと比較したカニューレ２４０の延長長さは、丸められた遠位縁部及びカニューレ２４０の外面のシリコーン処理との組合せで、後眼房へのインプラントのより安全でより信頼性の高い埋

め込みを可能にする。

【０１０８】

カニューレ２４０の遠位開口部は、インプラントを後眼房の中、好ましくは、虹彩基部の近くにある毛様溝の深い部分の中に送出することを可能にするようにノーズコーン２３０の遠位端から離される。カニューレ２４０の長さは、角膜縁の近くの角膜外面から虹彩を覆う前眼房を横断し、瞳孔を通って後眼房の中に、好ましくは、毛様溝の中に延びるのに十分である。一般的に、カニューレ２４０からの遠位開口部は、ユーザがインプラントを展開しようと望む場所の近くに位置決めされる。カニューレ２４０からの遠位開口部は、虹彩辺縁のそばを越えたばかりの（例えば、約１ｍｍから２ｍｍ通り過ぎた）場所に配置することができる。インプラントは、開口部の遠位開口部をある距離、すなわち、少なくとも約５ｍｍかつ約１５ｍｍを超えない距離だけ通り過ぎるように吐出することができる。従って、カニューレ２４０の遠位端は、インプラントを毛様溝の中に展開するために、好ましくは、虹彩の少なくとも一部分の背後でターゲット展開場所から約１５ｍｍを超えては離れない場所までしか眼を通って延びる必要はない。カニューレの遠位端は、カニューレの外にインプラントを付勢する時にインプラントがチン小帯の上方又は毛様溝の中まで辿り着くことができるように、眼球の６時の位置の近くで虹彩のそばを越えたばかりの場所へ摺動することができる。インプラントが毛様溝の中に定着するようにカニューレの遠位端を毛様溝の中に位置決めする必要はない。

【０１０９】

再度図２Ａ～図２Ｂに関して、装置２００は、容易な保持及び操作に適するように人間工学的に構成され、従来のペン又は他の筆記用具と類似の全般的な形状を有することができる。一般的に、装置は、ユーザによって親指と中指の間に保持されることになり、保持及びユーザの快適さを改善するための１又は２以上の特徴を組み込むことができる。例えば、ハウジング２２０は、ユーザの親指及び中指が装置と接触状態になる吐出ボタン２５０の周りのような選択区域内により確実な保持及び感覚をユーザに与える触覚リッジ２２７を含むことができる。吐出ボタン２５０自体には、中指（又は好みに応じて親指）が一般的にボタンに接触するボタン面上に触覚溝２５３を設け、同じくより確実な保持及び感覚をユーザに与えることができる。リッジ２２７は、快適さに関して更に滑り止め面を設け、それによってデバイスを剛的に把持及び保持するためにゴム引きすることができる。好ましくは、吐出ボタン２５０は、カニューレの遠位開口部からインプラントが延びる速度及び距離をユーザが完全に制御することができるように格納エネルギを組み込まない。吐出ボタン２５０をゆっくりと押下するほど、インプラントは低速に前進し、カニューレからのインプラントの吐出がより的確に制御される。

【０１１０】

ハウジング２２０は、２つの半セクション２２１及び２２２で形成することができる。これらのセクションは、好ましくは、互いにスナップ留めされるように構成されるが、例えば、接着、溶接、溶融などを含む２つの半体を互いに取り付ける他の公知の方法が考えられている。これに代えて、ハウジングは、一体モールド成形することができると考えられる。同じくハウジング上にスナップ留め又はそれに他に固定することができるラベルプレート２２３を設けることができる。

【０１１１】

遠位ノーズコーン２３０は、ハウジング２２０と一体とするか又はハウジング２２０に固定された個別の部品とすることができる。具体的には、ノーズコーン２３０は、ハウジング２２０のカラー２２４に固定することができる。ノーズコーン２３０は、カニューレ２４０とカニューレハブ２４４とを含むカニューレアセンブリを受け入れることができる。ハブ２４４は、ノーズコーン２３０内にノーズコーン孔２３２を通って延びるカニューレ２４０を受け入れること及びそれとの固定に適するように構成される。インプラントをハブ２４４の内部通路に通し、カニューレ管腔２２５の中に装填することができるように、カニューレ管腔２２５は、ハブの内部通路と連通している。インプラント１０は管腔２２５の中に事前に位置決めされるので、装置２００を使用してインプラント１０を展開す

るために移送段階は必要ではない。カニューレ管腔２２５は、プランジャ２４６の少なくとも一部分を受け入れるようにサイズ決定することができる。プランジャ２４６は、リンケージ２６０に対して遠位に延びるプッシュロッド２４８を含むことができる。プッシュロッド２４８は、カニューレ管腔２２５の中への摺動可能な受け入れに適するように構成され、カニューレ管腔２２５を使用して保持される装填されたインプラントを変位させ、それをカニューレ先端２４１から吐出するほど十分な長さのものである。カニューレ２４０は、それがノーズコーンの外側に延びるようにハウジングに結合された近位端と遠位端との間で長手軸線に沿って延びる管状壁を有することができる。カニューレの管状壁は、プッシュロッド２４８を摺動可能に受け入れるようなサイズの管腔を定める。ハウジング上のアクチュエータは、リンケージを通じてインプラントを管腔から押し出すためにカニューレの管腔を通してプッシュロッドを移動することができる。アクチュエータは、リンケージを通じてプッシュロッドに結合され、プッシュロッドは、アクチュエータが押下される時にリンケージが徐々に平坦になると長手軸線に沿って移動可能である。プッシュロッドは、カニューレの長さに対して、アクチュエータを用いたインプラントの展開時にプッシュロッドの遠位端がカニューレの遠位端を越えて前進するほど十分な長さを有することができる。一部の実施では、プッシュロッド２４８は、インプラントを鈍頭遠位先端２４１から展開することを助けるために遠位先端２４１を超えて突出することができる。プッシュロッド２４８の遠位端は、遠位先端２４１を約０．５ｍｍから約１．０ｍｍ超えて突出することができる。例えば、プッシュロッド２４８は、デバイスの作動及びシャフトを通るプッシュロッド２４８の最大延伸時にプッシュロッド２４８のうちの少なくとも０．５ｍｍがカニューレ２４０の最遠位先端に対して遠位に延びるように２７．６４ｍｍとすることができる。プッシュロッド２４８の長さは変化することができ、かつインプラントを展開するのに遠位先端２４１を超えて突出しない場合がある。一部の実施では、プッシュロッド２４８は、インプラントの吐出速度を遅くするために短縮され、これに関して下記でより詳細に説明する。

【０１１２】

図２Ｂ～図２Ｃは、ハウジング２２０の中に保持することができる作動レバー２５２及びリンケージ２６０を示している。作動レバー２５２は、一端で延びる１又は２以上のピン２５５と、他端から延びる１又は２以上の吐出ボタン２５０とを有する細長部材２５４を含むことができる。ピン２５５は、カニューレ２４０の長手軸線Ａに対して直角な軸Ａ’に沿って延びることができる。ピン２５５は、組み立てられた時にレバー２５２がハウジング２２０内で制限された運動範囲でピン２５５の周りにピボット回転することができるように、ハウジングセクション２２１、２２２の対応するピボット孔（見ることができない）内に受け入れることができる。

【０１１３】

図２Ｃ並びに図３は、リンケージ２６０が前部ブロック及び後部ブロック２６１及び２６２をこれらの間を延びる複数の接合セクション２６３と共に含むことができることを示している。これらのセクション２６３は、互いに順番に接合される。可撓性接合部２６４は、セクション２６３を互いに接続し、更に前部ブロック及び後部ブロック２６１、２６２に接続する。リンケージ２６０は、可撓性を有するが弾力性を有し、好ましくは、連続するモールド成形可能なプラスチック片で形成することができる。比較的薄い材料断面積を有するリンケージ２６０の部分が可撓性接合部２６４を形成し、厚めで可撓性の低いセクション２６３間に位置決めされる。これは、リンケージ２６０に力が印加された時に接合場所でのリンケージ２６０の撓みを可能にする。得られるリンケージがその長さに対して直角又は垂直な力が印加された時に長さ方向の延伸の機能を有する限り、例えば、形状記憶合金を含む他の公知の材料もリンケージ２６０に適切である。組み立てられた時に、後部ブロック２６２は、ハウジング２２０の中に固く固定される。前部ブロック２６１から案内ピン２６５、２６６が延び、ハウジング２２０の案内軌道の中に受け入れることができる。カニューレ２４０の管腔２２５からのインプラントの高速の放出を回避するために、リンケージ２６０は、ユーザがボタン２５０をゆっくりと押下し、それによってカニ

ューレ２４０の長手軸線に沿うプッシュロッドの前進がボタン２５０の押下に合わせて漸変し、それによってリンケージ２６０がゆっくりと平坦になることを可能にする方式でボタン２５０と相互作用する。

【０１１４】

作動レバー２５２のボタン２５０の下面は、リンケージ２６０との接触状態にすることができる（図２Ｃを参照されたい）。作動時に、ユーザによるボタン２５０の押下は、リンケージ２６０に対する力を装置の長手軸線Ａに対してほぼ直角な方向にボタン２５０の下面を通して伝達する。この力は、リンケージ２６０を通して伝達され、リンケージ接合部の撓みによって装置２００の長手軸線Ａに沿う長手方向の力に変換される。リンケージ２６０の後部ブロック端２６２は、ハウジング２２０に固定されたままに留まるので、この作用は、リンケージ２６０の固定後部ブロック２６２から離れる方向のリンケージ２６０の自由な前部ブロック端２６１の平行運動をもたらす。次に、リンケージ２６０の前部ブロック２６１のこの平行移動は、カニューレ２４０の管腔２２５を通してプッシュロッド２４８を押す。インプラントがカニューレ管腔２２５の中に装填されて保持される場合に、次に、プッシュロッド２４８の運動は、インプラントをカニューレ先端２４１から吐出する。

【０１１５】

図４Ａ～図４Ｂは、ボタン２５０がその下面の平面の下方に延びるタブ２５７を更に含むことができることを例示している。タブ２５７は、ハウジング２２０のタブスロット（図示せず）に係合することができる。タブ２５７とタブスロットの間の係合は、インプラント１０の展開後に作動レバー２５２をロックされた押下状態に保持することができる。タブ２５７は、スロット内に係合した時に可聴クリック音を提供することになり、インプラントが装置２００から展開されたことをユーザに合図する。他の実施では、ボタン２５０の作動は、インプラントの展開中に患者による不用意な移動を引き起こすことを回避するために患者に対して聴取不能な又はある程度しか聴取可能ではないいずれかの触覚フィードバックをユーザに与える。タブ２５７の下面の形状は、丸いとすることができ、タブ２５７は、それが下方にハウジングを通ってタブスロットの背部に移動する時に屈曲するように移動可能とすることができる。タブ２５７がタブスロットをある距離だけ通り過ぎると、タブは、その自然な位置に戻り、タブスロットに係合することができる。タブ２５７の形状及びタブスロットに対する運動は、プッシュロッド２４８がカニューレ２４０に対する完全展開構成にあるという少なくともある程度聴取可能な触覚フィードバックを驚かせるほどのスナップ音なく与えるように弱められる。

【０１１６】

送出装置２００のアクチュエータ２５０は、インプラントを眼球の中に展開させるように構成されたプランジャ、スライダー、プッシュボタン、レバー、又は他のアクチュエータを含む様々なものであることが可能である。アクチュエータ２５０は、図２Ｃに示すように、カニューレ２４０内でプランジャ、プッシュロッド２４８、又は他の適切な手段を前方に駆動するレバーを作用させることができるプッシュボタンとすることができる。プッシュロッド２４８は、前方に移動する時にカニューレ２４０の管腔２２５からインプラントをターゲット区域の中に押し出すことができる。他の実施では、送出装置２００は、予め決められた位置に留まることができるストッパを含むことができ、カニューレ２４０は、管腔２２５の外にインプラントを展開するためにストッパに対して引き抜かれる。更に別の実施では、送出装置２００は、外側のカニューレ２４０と内側ストッパの両方が互いに対して移動可能であるプッシュプル構成を組み込むことができる。

【０１１７】

インプラントを位置決めするのに使用される埋め込みの方法及びデバイスは、患者が有水晶体眼患者又は偽水晶体患者のいずれであるかに依存して異なる可能性がある。例えば、偽水晶体眼球は、先鋭針先端を有するアプリケータを使用する埋め込みを受けることができ、それに対して必要というわけではないが、生来の水晶体の不用意な障害を回避するために有水晶体眼患者に対しては鈍頭カニューレ先端を使用することが好ましい。

【０１１８】
本明細書に説明する装置への装填及びそこからの吐出に適合するインプラントは、相分離法、界面法、押出成形法、圧縮法、モールド成形法、射出モールド成形法、熱プレス法、及び類似の方法を含むいくつかの公知の方法によって形成することができる。望ましいインプラントサイズ及び薬物放出特性に基づいて、使用される特定の方法を選択すること及び技術パラメータを変更することができる。２２ゲージ又はそれよりも小さいシャフトに対応するカニューレを通して送出することができる本明細書に説明するマイクロインプラントでは、押出成形法が特に有利である。押出成形法、並びに射出モールド成形法、圧縮モールド成形法、及びタブレット成形法は、全てマイクロインプラントに必要とされる小さい断面直径又は断面積を達成することができる。押出成形法は、マイクロインプラントの小さい寸法を考えると重要である場合があるポリマー内の薬物のより均一な分散をもたらすことができる。

【０１１９】
装置２００は、カニューレ２４０の上を延びてハウジング２２０に固定される安全キャップ２０５を含むようにパッケージ化することができる（図２Ｂを参照されたい）。安全キャップ２０５は、装置２００の取り扱い中に安全対策を提供することになる。装置２００のボタン２５０又は他の押下機構は、安全キャップ２０５のリムを受け入れるノッチ又はスロット２５８を含むことができる。この場合に、この構成では、安全キャップ２０５は、ボタン２５０又は他の押下機構の意図しない押下及びインプラント１０の吐出を防ぐように作動することにもなる。

【０１２０】
装置２００は、ボタン２５０の不用意な作動を防止するように構成された安全タブ２９０を組み込むことができる（図５を参照されたい）。安全タブ２９０は、外部把持部分２９２と内部ポスト２９４とを含むことができる。内部ポスト２９４は、ボタン２５０によるリンケージ２６０の作動を防止するように構成される。実施では、ポスト２９４は、前部ブロック２６１の領域に係合することができる。ポスト２９４が前部ブロック２６１と係合されると、前部ブロック２６１の平行移動が防止される。注入の前に、ユーザは、外部部分２９２を把持し、それをハウジング２２０から外向きに引っ張ってポスト２９４をブロック２６１から切断することができる。次に、ブロック２６１は、ボタン２５０の作動時に平行移動することができる。安全タブ２９０は、その存在、及びそれをボタン２５０の作動の前に取り外さなければならないことをユーザに警告する認知可能な色又はマーキングを有することができる。例えば、タブ２９０は、第１の色を有することができ、ハウジング２２０は、第２の異なる色を有することができる。タブ２９０には、それをハウジング２２０から引き離さなければならない方向にユーザを案内する言葉又は矢印のような記号でラベル付けすることができる。

【０１２１】
装置がインプラントと共に組み立てられる時に、インプラントは、カニューレ先端にある開口部のすぐ近位に位置決めされる。このようにして、インプラントがカニューレ管腔の中に深めに位置付けられ、カニューレ先端とインプラントの間に気泡又は空気溜りが存在したままになり、インプラントの吐出が気泡又は空気溜りを眼球の中に押進することになる場合に他に発生する可能性があると考えられるインプラントが吐出される時の眼の中への空気の導入を回避することができる。この回避をもたらすための１つの方法は、インプラントをカニューレ２４０の中に遠位方向に装填し、それにプランジャ２４６を続け、プッシュロッド２４８の長さを望ましい作動前位置にインプラントを押すように設計することである。その後に、カニューレアセンブリがハウジング２２０上に設けられる時に、プッシュロッド２４８、従って、インプラントが望ましい位置まで前進する。プッシュロッド２４８は、インプラント１０をカニューレ２４０から駆動するためにカニューレ２４０を通って延び、インプラント１０と接触するほど十分な長さを有することができる。一部の実施では、プッシュロッド２４８は、インプラント１０が孔から完全に吐出されてカニューレ２４０から離れるように作動中にカニューレ２４０の遠位先端を少なくとも部分

的に超えて延びるほど十分な長さを有することができる。プッシュロッド２４８は、その最遠位端がカニューレ２４０の最遠位端を超えて突出するように開口部の外に延びることができる。これは、プッシュロッド２４８がインプラント１０をカニューレ２４０の先端２４１から十分に距離を置いて眼球の体液充満媒質（例えば、後眼房、前眼房、又は硝子体）の中に駆動することを可能にし、インプラント１０がカニューレ２４０の端部に付着する可能性は低く、それによってシャフトが取り出される時にインプラントが眼から引きずり出されるか又は組織（例えば、角膜又は脈絡膜）内に滞留することになる可能性は低い。角膜内皮の中へのインプラントの付着は、例えば、有害な弊害をもたらす場合がある。好ましくは、インプラントは、吐出の直後に先端２４１から分離する。プッシュロッド２４８は、カニューレの管腔を通してインプラントを駆動することができるだけでなく、カニューレ先端から離れるようにインプラントを駆動することができるので、デバイスは、そこからのインプラントの明確な分離を可能にすることができる。

【０１２２】

保持プラグ２８０は、インプラントを展開するのに吐出力をそれほど高めることなく、更にカニューレ２４０の外寸を変化させることもなくカニューレ２４０の中にインプラントを実質的に保持することができる。カニューレ２４０の外径を最小にすることは、眼の中への開口部も最小にされることを意味する。保持プラグ２８０は、デバイスの通常の取り扱い中にカニューレ２４０の中にインプラントを保持するほど十分にロバストであるが、依然としてインプラントに障害を与えることなくインプラントをデバイスから吐出することを可能にすることができる。保持プラグ２８０は、それがカニューレ先端２４１にある開口部のすぐ近位に位置決めされ、インプラントがプラグ２８０のすぐ近位に位置決めされるように形成することができる。上記で議論したように、これは、プラグ２８０の遠位端とカニューレの先端の間の空気溜りの存在が防止される。保持プラグ２８０は、吐出の前に予定前のインプラント吐出の低いリスクしか伴わずにインプラントを保持する。

【０１２３】

保持プラグ２８０を組み込んだカニューレ内のプッシュロッド２４８の長さは、プラグの存在を受け入れるために短縮することができる。保持プラグ２８０は、カニューレ２４０からの開口部のすぐ近位に位置付けることができ、従って、プラグ２８０は、開口部の背後で完全に孔の内側にあり、インプラント１０をプラグ２８０に対して近位に位置付けることができる。プッシュロッド２４８が孔を通って延びる距離は、例えば、約１ｍｍ～２ｍｍの間であるプラグ２８０の長さだけ短縮することができる。一部の実施では、インプラント１０は、長さが約７ｍｍとすることができ、プッシュロッド２４８は、インプラント１０の近位端に接触してそれを孔からの開口部の外に駆動するほど十分に長くすることができる。他の実施では、プラグ２８０は、長さが約１ｍｍとすることができ、プッシュロッド２４８は、約２７ｍｍとすることができ、プラグ２８０のための追加の空間を与える。本明細書に使用する時に、「短縮」プッシュロッドは、孔内のプラグの存在を受け入れるために標準長さのプッシュロッドよりも短い長さを有し、同時に標準長さのプッシュロッドを有するアプリケータの場合と同じくインプラントとプッシュロッドとの相対位置も維持するプッシュロッドである。従って、短縮プッシュロッドは、カニューレの管腔に張るプラグの軸線方向長さだけ長さが短い。プッシュロッドが短縮される程度は、孔の中に分注される保持器溶液の質量と、その得られる孔内のプラグの軸線方向長さとに関する。保持プラグ２８０を組み込んだアプリケータ内の短縮プッシュロッドは、保持プラグ２８０のない標準アプリケータのプッシュロッドよりも約１ｍｍから２ｍｍ未満まで短くすることができる。

【０１２４】

インプラント吐出の力及び速度を制御し、それによって潜在的な組織障害を最小にするために、カニューレ２４０に対するプッシュロッド２４８の相対長さを変更することができる。一部の実施では、プッシュロッド２４８は、インプラントの展開時にプッシュロッド２４８の遠位端がカニューレ２４０の丸められた内縁及び外縁を越えた場所に位置決めされるようにカニューレ２４０の遠位端の外に延びるように構成された長さを有する。他

の実施では、プッシュロッド２４８は、インプラントの展開時にカニューレ２４０の遠位端の近くまで延びるが、カニューレ２４０の遠位縁部を越えては延びないように構成された長さを有する。一部の実施でのプッシュロッド２４８は、完全作動時にカニューレ２４０の最遠位先端を越えるように延びる。他の実施では、プッシュロッド２４８は、完全作動時にカニューレ２４０の最遠位先端の前で止まり、カニューレ２４０の最遠位先端を越えては延びない。例えば、プッシュロッド２４８は、孔内の保持プラグ２８０の存在を受け入れる短縮（約２ｍｍ未満から約１ｍｍだけ標準プッシュロッドよりも短い）プッシュロッド２４８とすることができる。この実施では、プッシュロッド２４８は、その完全作動時に最遠位先端の前で止まることができる。展開の前に、プッシュロッド２４８は、孔に位置決めされたインプラント１０からある距離だけ離れるように分離することができる。プッシュロッド２４８の遠位端は、インプラントの近位端から約１ｍｍだけ約２ｍｍまで分離することができる。より短いプッシュロッド２４８、プッシュロッド２４８とインプラント１０の間のより長い距離、及びプラグ２８０の存在は、より長いプッシュロッド２４８を組み込み、かつプラグ２８０を組み込んでいないアプリケータと比較してインプラント吐出性能を改善することができる。プッシュロッド２４８の長さ及び／又はプラグ２８０の存在は、眼の中へのインプラントの信頼性の高い安全な展開を可能にするほど十分な眼内吐出距離を維持しながらインプラントの吐出速度を遅くすることができる。プッシュロッドは、デバイスからの作動時に壊れやすい組織に当たることを回避するためにインプラントの吐出速度が遅くなるように短縮してプラグ２８０を受け入れることができる。

【０１２５】

保持プラグ２８０は、単一ポリマー又は２又は３以上のポリマーの混合物で形成することができる。保持プラグ２８０は、水溶性ポリマーを含有する保持器溶液から形成することができる。水溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース「ＨＰＭＣ」のようなセルロースエーテルとすることができる。ＨＰＭＣは、例えば、ＭＥＴＨＯＣＥＬ（登録商標）及びＷＡＬＯＣＥＬ（登録商標）という商標名の下にＤｕＰｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａから、更にＢＥＮＥＣＥＬ（登録商標）という商標名の下にＡｓｈｌａｎｄから市販で入手可能である。ＨＰＭＣは、公称上のメトキシ置換体及びヒドロキシプロポキシル置換体に基づいて異なる粘性を有する様々な等級で利用可能である。ＨＰＭＣは、４，０００ｍＰａの粘性等級と、２７．０％～３０．０％（例えば、２９．０％）のメトキシル置換体と、４．０％～７．５％（例えば、６．０％）のヒドロキシプロポキシル置換体とを有するＦ４Ｍ等級ＨＰＭＣとすることができる。Ｆ４Ｍ級ＨＰＭＣは、約２０℃の２％水溶液中で２，６６３ｃＰ～４，９７０ｃＰの粘性を有することができる。ＨＰＭＣは、４，０００ｃＰの粘性等級と２８．０％～３０．０％のメトキシル置換体とを有するＥ４Ｍ等級とすることができる。Ｅ４Ｍ等級ＨＰＭＣは、約２０℃の２％水溶液中で２，６６３～４，９７０ｃＰの間の見かけ粘性を有することができる。ＨＰＭＣの他の適切な等級は、Ａシリーズ、Ｅシリーズ、Ｆシリーズ、Ｋシリーズ、及びＪシリーズ内の他の等級のうちのいずれかを含むＡ４Ｍ、Ｅ４Ｍ、Ｆ４Ｍ、Ｋ４Ｍ、及びＪ４Ｍを含む。保持プラグのポリマーは、上述したＨＰＭＣ、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリビドン又はポビドン、ヒプロメロース酢酸コハク酸塩（ＨＰＭＣＡＳ）、コポビドン、クロスポビドン、メチルセルロース（ＭＣ）、メチルヒドロキシエチルセルロース（ＭＨＥＣ）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－ｙ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、未変性シクロデキストリン、Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）、ヒアルロン酸、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、キトサン、アガロース、ポリペプチド、フィコール、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド（ＨＰＭＡ）、ポリオキサゾリン、ポリリン酸塩、ポリホスファゼン、キサンタンガム、ペクチン、デキストラン、天然アルブミナー、及び合成蛋白質を含む様々な水溶性ポリマーのうちのいずれかから形成することができる。保持プラグ２８

０を形成するためのポリマー含有保持器溶液は、好ましくは、約６，０００ｃＰと約１３，０００ｃＰの間の見かけ粘性を有し、非シリコーン処理材料に対する適度の接着性を有し、水溶性であり、有害事象をもたらすことなく眼での使用に適する生体適合性を有する粘性溶液を形成することができる。これらのポリマーの仕様書、データシート、及び試験データの全内容は、引用によって本明細書に組み込まれている。

【０１２６】

保持プラグは、カニューレに付与される前にポリマー保持器溶液又はポリマー保持ゲルに調合することができる。ポリマー保持器溶液又はポリマー保持ゲルは、ポリマー、並びに適切な目的の追加の賦形剤を含有することができる。一部の実施形態では、ポリマー保持ゲル又はポリマー保持器溶液をインプラント投与デバイスに容易に付加することができるようにこれらの溶液又はゲルの粘性を修正するために、ある一定の賦形剤をこれらのゲル又は溶液に添加することができる。実施形態により、イソプロピルアルコール、水、及び／又は緩衝液を含む、それで本質的に構成される、又はそれで構成される賦形剤をポリマーに添加してポリマー保持器溶液又はポリマー保持ゲルを形成することができる。使用される時に、１又は２以上の賦形剤は、溶液又はゲルの全重量に基づいて溶液又はゲルの０．２重量％から１０重量％の範囲、好ましくは約３％の量でこれらの溶液又はゲル中に存在することができる。

【０１２７】

プラグが針ボア内に形成されるか否かは、ＨＰＭＣ溶液の濃度の関数とすることができる。一部の実施では、ポリマー保持器溶液は、２％ｗ／ｗと４％ｗ／ｗの間又は２．５％ｗ／ｗと３．５％ｗ／ｗの間であるか又は好ましくは３％ｗ／ｗ前後の様々な液体濃度のＨＰＭＣ溶液を生成するＨＰＭＣの注入のための水溶液（ＷＦＩ）である。１％程度の低い濃度の溶液は、カニューレ内の管腔を完全に閉鎖し損ね、それに対して高濃度（例えば、６％）溶液の粘性は、好ましい分注時間、分注圧、及び分注針ゲージパラメータ内での分注を妨げる。好ましくは、ポリマー保持器溶液は、２．５％よりも高くかつ約４％よりも低い濃度を有するＨＰＭＣ（例えば、Ｅ４Ｍ又はＦ４Ｍ）の溶液である。

【０１２８】

異なる濃度のＨＰＭＣ溶液は、異なる見かけ粘性を有する可能性がある。溶液の見かけ粘性は、Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＤＶ－ＩＩ＋　Ｐｒｏ　Ｅｘｔｒａ粘度計と、ＳＣ４－１３ＲＰサンプルチャンバを有するＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄスピンドル＃７－ＲＶとを用いた回転粘性測定によって決定することができる。２５．０±０．１℃に制御された温度で１００ｒｐｍで測定値を取得することができる。試験前に平衡化するために堅く閉蓋したサンプル及び標準体（１５ｍＬ）を水浴又は恒温器／インキュベータ内に入れてこの温度で少なくとも3時間安定させることができる。実施では、２．５８％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液は、６，７８０センチポアズ（ｃＰ）の見かけ粘性を有し、２．８％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液は、７，８８０ｃＰの見かけ粘性を有し、３％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液は、１０，６８０ｃＰの見かけ粘性を有し、３．１５％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液は、１２，７８０ｃＰの見かけ粘性を有する。ＨＰＭＣ溶液は、カニューレへの付加の前に約６，２４０ｃＰよりも高く又はそれに等しくかつ約１２，８７０ｃＰよりも低いか又はそれに等しい、約６，７８０ｃＰよりも高く又はそれに等しくかつ約１２，７６０ｃＰよりも低いか又はそれに等しい、約８，６４０ｃＰよりも高く又はそれに等しくかつ１０，０８０ｃＰよりも低いか又はそれに等しい見かけ粘性を有することができる。一部の実施では、保持器溶液の粘性は、約７，０００ｃＰと約１３，０００ｃＰの間である。一部の実施では、保持器溶液は、８，６４０ｃＰ～１２，７６０ｃＰの見かけ粘性を有する３％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液であり、２８ゲージカニューレの中に１２５μｇ～２００μｇの間の分注質量として分注される。

【０１２９】

ＨＰＭＣ溶液は、２２ゲージ、２５ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、又は３０ゲージを含む異なるゲージを有するカニューレに付加することができる。一般的に、ボアが大きくなるほど、ボア内に閉じ込められて広がるプラグを形成するのに大きいＨＰＭＣ質量が

分注される。２８Ｇのカニューレは、１００～３００μｇ、好ましくは約１２５～２７５μｇの分注質量を受け入れることができ、それに対してより大きいカニューレ（例えば、２２Ｇ）は、３００～１０００μｇ、好ましくは約４５０～８５０μｇのより大きい分注質量を受け入れることができる。本明細書では、保持プラグを形成するためのポリマー保持器溶液のために他の水溶性生体適合ポリマーを考えていることを認めなければならない。ポリマー保持器溶液の濃度は、本明細書に説明する範囲にある見かけ粘性を有するように選択され、その溶液を特定のカニューレゲージに適するものとして本明細書に説明する分注質量範囲でボア内に分注することができる。

【０１３０】

カニューレからのインプラントの展開を達成するためにアクチュエータボタンを押下するのにどれほどの力を必要とするかを決定するように作動力を測定することができる。アプリケータの作動力は、アプリケータを固定具によって力測定機器のプローブの下にボタンが上に向く状態で水平位置に配置することによって評価することができる。固定具は、ボタンに対する作動力が正確に測定されるように試験中にアプリケータを変形から守る。機器プローブは、力ゲージに接続することができ、従って、アプリケータのボタンを押下する。ボタンを下方にアプリケータのハウジングの中に移動するのに必要とされる力は、ポンド（ｌｂｆ）を単位として機器が記録することができる。カニューレ内にプラグを形成するための保持器溶液に関して上述した粘性範囲は、インプラントを吐出するための０．９ｌｂｆと１．５ｌｂｆの間の同等の作動力をもたらす。一般的に、５．０ポンドの力よりも小さい作動力が好ましい。

【０１３１】

ポリマー保持器は、カニューレ先端を溶液の中に浸漬すること又はカニューレの先端へのポリマー保持器の直接付加のいずれかによってカニューレに溶液、ゲル、又はホットメルトとして付加することができる。ポリマー保持器がカニューレ先端に溶液又はゲルとして付加される実施形態では、ポリマー保持器を含むカニューレが患者の中に挿入される前に溶液又はゲル溶媒を除去することができる。ポリマー保持器がホットメルトとして付加される実施形態では、カニューレへの付加後であるがポリマー保持器を含むカニューレが患者の中に挿入される前にこのメルトを冷却することができる。

【０１３２】

好ましくは、カニューレは、ポリマー保持器溶液で浸漬によって被覆されず、代わりに分注質量を達成するように制御される分注システムの分注先端によってある量の溶液がカニューレボア内に分注される。制御式分注システムは、例えば、ＥＦＤ　Ｕｌｔｒａ　２４００　Ｆｌｕｉｄ　Ｄｉｓｐｅｎｓｅｒとすることができる。分注先端ＩＤ範囲は、約０．００３５０’’と０．００５０’’の間とすることができる。一般的に、分注先端は、閉栓されるカニューレのゲージよりも小さいゲージを有する。例えば、閉栓されるカニューレは、２８ゲージとすることができ、分注先端は、３２ゲージとすることができる。閉栓されるカニューレは、２２ゲージとすることができ、分注先端は２７ゲージとすることができる。

【０１３３】

保持器溶液の分注質量は、カニューレのボアを完全に閉栓する保持プラグを達成するのに適する望ましい分注質量を達成するために例えばポリマー濃度、保持器溶液粘性、分注針ゲージ、アプリケータゲージ、分注時間、分注角度、分注圧のようなパラメータに従って分注針を用いてカニューレの遠位端の中に直接に堆積させることができる。保持器溶液の分注質量は、保持器溶液の濃度及び見かけ粘性、並びに閉栓されるカニューレゲージに依存して変化することが可能である。一部の実施では、８，６４０ｃＰ～１２，７６０ｃＰの間の見かけ粘性を有する２８ゲージのカニューレを閉栓するための保持器溶液の分注質量は、１００μｇよりも大きくかつ３００μｇよりも小さく、好ましくは約１２５～２７５μｇの範囲にある質量とすることができる。約１０，０８０ｃＰの見かけ粘性を有する２２ゲージのカニューレを閉栓するための保持器溶液の分注質量は、３００μｇよりも大きくかつ１，０００μｇよりも小さく、好ましくは約４５０μｇと８５０μｇの範囲に

ある質量とすることができる。

【０１３４】

分注パラメータは、閉栓されるカニューレゲージと分注される溶液とに依存して変化することが可能である。質量を送出するのに使用される分注圧は、３０ｐｓｉと７５ｐｓｉの間、好ましくは約５０と５５ｐｓｉの間である圧力とすることができる。分注時間は、１．０秒と３．０秒の間、好ましくは約１．４と２．８秒の間である時間とすることができる。分注角度は、約５度と約４５度の間である角度とすることができる。鈍頭先端カニューレでは、分注角度を比較的浅く（例えば、水平から約１０度よりも小さく）することができ、それに対して斜角を有する針は、より大きい分注角度（例えば、約３０度）を有することができる。実施では、２８ゲージのカニューレ内への１２５～２７５μｇの間の分注質量を達成するために、６，７８０ｃＰ～７，８８０ｃＰの間の保持器溶液粘性範囲及び９０～１００μｍの分注先端ＩＤ範囲に対して圧力範囲は、４７～５１ｐｓｉの間である範囲とすることができる。

【０１３５】

分注後の溶液は、ボア内にプラグが形成されるまで放置して乾燥させることができる（例えば、室温で）。一般的に、プラグは、遠位開口部の近位で完全にボアの内側に形成される。閉栓パラメータは、単に壁を被覆するのではなくカニューレのボアを完全に張る完全なプラグが形成されることを保証するように選択される。好ましくは、カニューレは、シリコーンが、外面を被覆して本明細書の他の箇所で議論するように保持プラグが接着又は付着するカニューレの内面をシリコーン処理することを回避するように、電気スプレー被覆シリコーン油でシリコーン処理される。保持プラグは、非シリコーン処理面により十分に付着する。しかし、保持プラグは、過度に十分に付着してアプリケータの機能に悪影響を及ぼす場合がある（例えば、インプラントを展開するための作動力を増大させる）。従って、シリコーン処理工程は、少量のシリコーン油が毛管力によって開口部内に移動することを許す。スプレー被覆は、カニューレの外面を完全にシリコーン処理し、僅かに少量のシリコーン油しか管腔の開口部上に定着しない。スプレー被覆されたカニューレ内の管腔の中に開口部から移動するシリコーン油の量は、浸漬被覆カニューレ内で移動するシリコーン油の量よりも少なく、それによって浸漬被覆カニューレよりも良い壁へのポリマー保持プラグの接着を提供するが、完全な非シリコーン処理針のようなデバイスの有用性に影響を及ぼすほど強くは接着しない。本明細書の他の箇所で説明するように、シリコーンコーティングは、カニューレの露出長さ全体（外面に沿って約６ｍｍ）、又はカニューレの露出長さよりも短い長さを覆うことができる。

【０１３６】

インプラントをカニューレの内側に保持する保持プラグは、作動力に対するその効果が変化する場合がある。アプリケータのための保持システムとして保持プラグの適合性に影響を及ぼす場合があり、ポリマーの分子重量、保持器溶液の濃度、及び粘性と、使用される制御式分注システムの内寸、分注圧、及び分注時間に依存して異なる可能性がある付着保持器溶液の分注質量とを含む関連パラメータ及びカニューレからの作動力に対するこれらのパラメータの影響は変化する場合がある。分注質量は、保持器溶液の濃度及び／又は粘性による影響を受ける場合がある。例えば、より高い濃度の保持器溶液は、同じサイズのカニューレ内でより低い濃度の保持器溶液の同じ分注質量を達成するのに分注圧、分注時間、及び／又は分注針の内寸を修正する必要がある可能性がある粘性を有する場合がある。一部の保持器溶液は、特定のカニューレサイズに対して過度に高い粘性を有し、過度に硬質であり、インプラントを展開するのに必要とされる作動力を高め、それによってデバイスが適切に使用可能ではなくなるプラグを形成する場合がある。他の保持器溶液は、使用されるカニューレサイズに対して十分な粘性を持たず、カニューレの内壁を被覆するだけに留まって開口部が少なくとも部分的に開いたままになる及び／又は搬送及び取り扱い中にインプラントが脱落することを防止し損ねるプラグを形成する。保持器溶液の粘性は、閉栓されるカニューレのサイズに依存して選択することができる様々な機能特性を得られるプラグに与えるように調節することができる。保持器溶液の粘性は、より小さいゲ

ージのカニューレに対しては低めであるが、作動力に影響を及ぼすことなくインプラントを適切に保持するように開口部を閉栓するのに依然として十分である場合はあるが、同じ粘性の保持器溶液は、より大きいゲージのカニューレの開口部を閉栓するには十分ではなく、カニューレの内壁を被覆するだけに留まるか又はインプラントを保持し損ねる場合がある。追加のＨＰＭＣ溶液は、カニューレの開口部を完全に閉じるほど十分な粘性を有するが、プラグを通してインプラントを押すのに必要とされる作動力が過度に大きいような過度に高い剛性のプラグが形成されるほど粘性が高い場合がある。

【０１３７】

保持器溶液の粘性は、保持器溶液の濃度及び／又はポリマーの分子重量を変更することによって調節することができる。例えば、かなり高い粘性を有し、より大きいサイズのカニューレに適するＨＰＭＣ溶液を生成するために、より高い分子重量を有するＨＰＭＣ出発原料を選択することができるが、このＨＰＭＣ溶液は、より小さいサイズのカニューレに対しては粘性が高すぎる場合がある。同じ濃度の保持器溶液がより小さいサイズのカニューレに適切であるようにするために、より低い分子重量のＨＰＭＣを選択することによって保持器溶液の粘性を低くすることができるが、この保持器溶液は、より大きいカニューレサイズには適さない場合がある。過度に低い粘性は、プラグが例えば搬送及び取り扱い中にカニューレの中にインプラントを実質的に保持することを妨げる。プラグは、インプラントがカニューレから吐出されて眼球に進入する時にインプラントを十分に減速し損ねる可能性もある。カニューレから過度に急激に放出されるインプラントは、眼球の中に過度に深く入り込み、組織障害をもたらす場合がある。従って、好ましくは、プラグは、取り扱い中にインプラントを保持するように特定のカニューレサイズに適する粘性を有し、更にインプラントがカニューレから吐出される時にインプラント及び眼球に障害を与えることを回避するために同じ吐出力の下でもインプラントを減速することを可能にする保持器溶液から形成される。インプラントを閉じ込めるためにカニューレを実質的に閉栓するが、カニューレからインプラントを吐出するのに必要な作動力の量を依然として有利に最小にするのに適切な量のポリマー保持器を使用することができる。本明細書に説明するポリマー保持プラグは、適切な保持及びボアとの接着を可能にすることができるが、インプラントをカニューレから展開するのに必要とされる作動力を有意には高めない。カニューレからインプラントを展開するためのボタンに対する作動力は、プラグがボアに存在しない時にインプラントを展開するためのボタンに対する作動力と類似の約０．５重量ポンドから２．０重量ポンドの範囲、又は約１．０重量ポンドから約１．５重量ポンドの範囲にある力とすることができる。

【０１３８】

患者での頻繁な眼内注射の必要性は、投与するのにこれらの注射が容易で簡単でなければならないことを意味する。この目標は、時として注射を安全で無痛にする必要性と相反する。ボア内のプラグは、インプラントが埋め込みの前にボアから滑落する恐れなくアプリケータを手軽に取り扱うことができるようにアプリケータをより使いやすくする。しかし、ボア内のプラグは、インプラントがボアから滑落することを防止するのに過度に有効である場合がある。プラグの保持器溶液は、インプラントがカニューレから不用意に脱落することを防止するために、形成されるプラグが単に壁を被覆するのではなくボアを完全に張り、同時に作動及び眼の中への展開時にインプラントがボアを通過することができるほど十分な易壊性を依然として有するように、カニューレのボアサイズに対して較正することができる。

【０１３９】

ＨＰＭＣは、緑内障のマウスモデルでより大きいＩＯＰ増大を達成するためにポリスチレンマイクロビーズとの組合せで使用されてきた（Ｌｉｕ及びＤｉｎｇ著「緑内障実験動物モデルの確立：ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用する場合と用いない場合とのマイクロビーズ注射の比較（Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｍｅｎｔ ｏｆ ａｎ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｇｌａｕｃｏｍａ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌ： Ａ ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｍｉｃｒｏｂｅａｄ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｏｒ ｗｉｔｈｏｕｔ

ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅ）」、Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ及びＴｈｅｒａｐ．Ｍｅｄ．１４、１９５３～１９６０、２０１７年）。喜ばしいことに、Ｂｉｍａｔｏｐｒｏｓｔ ＳＲインプラントとＯｚｕｒｄｅｘインプラントとを保持するために３％Ｆ４Ｍ－ＨＰＭＣ溶液で形成された保持プラグは、この目的に使用される時にいずれの検出可能な有害事象も引き起こさなかった。

【０１４０】

埋め込みの方法

【０１４１】

本明細書に説明する送出デバイスは、角膜の有害事象、特に内皮細胞の喪失の低いリスクしか伴わずに複数回の投与を可能にするインプラントを眼球内の場所に展開することを可能にする。インプラントを虹彩の背後の後眼房の中に、好ましくは、毛様溝の中に位置決めすることにより、下記でより詳細に説明するように角膜の有害事象の発生を低減し、前房内配置と比較してより有効な薬物送出を可能にすることができる。インプラントを位置決めする埋め込み方法は、患者が有水晶体眼患者又は偽水晶体眼患者のいずれであるかに依存して異なる場合がある。例えば、偽水晶体眼球は、先鋭である従来の斜角針を使用して埋め込みを受けることができ、それに対して必要というわけではないが、有水晶体眼患者での生来の水晶体への不用意な障害を回避するために鈍頭先端を有するカニューレを使用することが好ましい。このカニューレは、後眼房、好ましくは、毛様溝への内部からのアクセスを可能にする丸められた内縁及び外縁、並びに全体的な可撓性を有する鈍頭の非外傷性遠位先端に起因してインプラントを患者の眼球の後眼房の中に展開するように特別に設計することができる。この場所の中に展開されるインプラントは、緑内障を患う患者に眼内圧の長期低減を施しながら角膜内皮細胞の破壊のより低いリスクという際立った利点を有する。

【０１４２】

この埋め込み方法は、送出装置２００を使用して眼球領域内のターゲット区域にアクセスする段階を備えることができる。図１Ｅ～図１Ｈは、インプラントを内部から毛様溝に送出する方法を概略で例示している。それを通して鈍頭先端カニューレを挿入する開口部を眼内に生成するために、角膜に貫入するように構成された遠位端を有する先鋭ツールを使用することができる。実施では、皮下針（約３５ゲージから２８ゲージまで）、ナイフ先端デバイス、手術用メス、又はダイヤモンドナイフのような個別の第１のツール３０５を使用して最初に前眼房１０６に進入するための穿刺部又は刺切創を角膜１０２内に形成し（図１Ｅを参照されたい）、その後にこの開口部を通してカニューレ２４０を挿入することができる（図１Ｆ）。開口部は、約１ｍｍ幅とすることができる。開口部は、自己密封角膜切開部、例えば、サイズが約１ｍｍであり、約２．８５ｍｍよりも大きくない切開部とすることができる。前眼房１０６の中への開口部は、上鼻四分の一象限内で手術用顕微鏡を使用して眼内で角膜１０２の角膜縁のレベルでのように生成することができる。角膜開口部は、上側又は耳側に生成することができる。このアクセス部位は、反対側の後眼房１０８の中へのカニューレ２４０の挿入に適切な角度を与える。インプラント１０は、眼球の下側半球の中に、好ましくは、６時の位置に配置することができる。インプラントを下側に配置する時は、カニューレ２４０を瞳孔１０５が大きく拡張した状態で耳側接近から毛様溝１１１に向けてタンジェンシャルに挿入することができる。カニューレ２４０は、角膜開口部を通して前眼房１０６の中に挿入され、更に瞳孔１０５を通して虹彩１０４の少なくとも一部分の下に挿入することができる。瞳孔１０５は、トロピカミド０．５％から１％のような散瞳薬を使用して拡張させることができる。これに加えて、フェニレフリン２．５％、並びにアトロピン、シクロペントラート、ホマトロピンを含む瞳孔を拡張させる公知の他の薬剤を使用することができる。瞳孔を拡張させることにより、毛様溝領域へのアクセスを改善することができる。粘弾剤を使用して前眼房１０６、並びに後眼房１０８、特に虹彩１０４の裏面と水晶体１１１の前面の間の空間を深くし、アクセスを改善することができる。

【０１４３】

カニューレ２４０の遠位先端を前眼房１０６を通して少なくとも部分的に後眼房１０８の中に前進させて（図１Ｇを参照されたい）、プッシュロッド２４８を使用してインプラント１０をカニューレ２４０から毛様溝１１１の中又はその近くに展開することができる（図１Ｈを参照されたい）。管腔からのインプラントの吐出の前に、カニューレ２４０の先端は、虹彩辺縁のそばを約１～２ｍｍ通過させて後眼房の中に誘導することができる。他の実施では、カニューレ２４０の先端は、後眼房１０８の中に深く毛様溝１１１の中まで誘導することができる。他の実施では、カニューレ２４０は、そこから抜け出たインプラント１０がチン小帯の上又は中又は虹彩１０４の背後にある後眼房１０８の別の場所にも収まるように十分に前進させることができる。カニューレ２４０は、インプラント１０を後眼房１０８の中に直接展開する必要はない。例えば、カニューレ２４０の遠位先端は、眼球の水晶体１１０を覆う場所まで前進させて水晶体１１０上に放出することができる。その後に、虹彩へら又は長刃のＫｅｌｍａｎ　ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ鉗子のような鉗子を使用して虹彩１０４の背後の後眼房１０８内の望ましい場所にインプラント１０を手動で配置することを助けることができる。

【０１４４】

上記で詳細に議論したように、カニューレ２４０の遠位端は、特に、デバイスを有水晶体眼患者の後眼房１０８の中に埋め込み、カニューレ２４０が瞳孔１０５を通して水晶体１１０の前面を覆う場所まで挿入される時に水晶体包に不用意に貫入することを回避するために丸められた縁部を有する鈍頭とすることができる。カニューレ２４０の遠位開口部が虹彩１０４の背後の後眼房１０８の中に、例えば、毛様溝１１１の近くに又は中に位置決めされると、アクチュエータ２５０を作動させてカニューレ２４０の管腔２２５から後眼房１０８の毛様溝１１１の中にインプラントを展開することができる。アクチュエータ２５０は、ユーザがアクチュエータ２５０を押下する時に徐々に押し下げることができるリンケージ２６０に係合する。この徐々の押し下げは、インプラント１０を遠位開口部に向けて遠位方向に前進させるためにユーザがカニューレ２４０の管腔２２５を通してプッシュロッド２４８をゆっくりと前進させることを可能にする。インプラント１０は、プラグ２８０とインプラント１０とが一緒に眼球の中に放出されるように保持プラグ２８０を越えるように押圧される。

【０１４５】

インプラント１０の配置及び眼からのカニューレ２４０の引き抜きの後に、ピロカルピン又は前房内Ｍｉｏｃｈｏｌ（アセチルコラミン）又はＭｉｏｓｔａｔ（カルバコール）のような局所又は前房内のムスカリン作用薬を使用して瞳孔１０５を小さくする（収縮させる）ことができる。これは、インプラントを後眼房１０８の中に固定させ又は「捕捉」し、インプラントが虹彩１０４の前及び毛様溝１１１の領域の外に移動する可能性を低減することを助ける。更に、若干下向き方向の眼球の回転又は頭が顎と共に下向きに傾斜された状態は、手術直後の期間でのインプラントの下側配置も改善する。

【０１４６】

前眼房１０６が房水を失う場合又は深さが浅い場合に、粘弾性物質又はＯＶＤ（眼科用ビスコ手術デバイス）を使用して前眼房深さを深くし又は維持し、後眼房１０８へのより確実なアクセスを達成することができる。凝集性粘弾剤は、容易に除去することができることで好ましい。角膜切開に続き、前眼房１０６の深さを維持するためにカニューレ２４０が挿入される前に、ＢＳＳを注射して眼房を深くすることができる。

【０１４７】

何個のインプラントがカニューレ２４０内に最初に位置決めされたかに依存して複数のインプラントを１つのカニューレ２４０を通して配置することができる。手順の終了時に、ＩＯＰスパイクを防止するために、後眼房インプラントを変位させないように注意しながら洗浄／吸引手順を使用して眼から粘弾性物質を除去することができる。切開部位は、必要に応じて縫合によって又はＢＳＳによる間質水和を使用して閉じることができる。

【０１４８】

実験

【実施例】
【０１４９】
実施例１：前眼房インプラントを用いた眼内圧（ＩＯＰ）の低減での投与量応答
【０１５０】
１ｍｍ／８μｇ、１．５ｍｍ／１５μｇ、１ｍｍ／３０μｇ、及び２ｍｍ／６０μｇのインプラント／投与量という異なるインプラントサイズ及びビマトプロスト投与量を使用して埋め込みが行われた６匹の雄の正常圧のビーグル犬を評価した。これらのインプラントを２５ゲージアプリケータデバイスを使用して投与した。動物の右眼球は、８μｇ、１５μｇ、３０μｇ、及び６０μｇの投与量で１回のインプラント投与を受けた。未治療左眼を使用して治療眼と他の眼球の間の動物個体内差を評価した。両方の眼を投与量投与の前に点眼麻酔薬（１滴又は２滴の０．５％プロパラカイン）を約５分間適用することによって前房内インプラント投与のために与えた。眼を希薄ヨウ素溶液を使用して２分から３分間濯ぎ洗浄し、眼窩周囲領域を綿先端アプリケータを使用して清浄化した。次に、眼を生理食塩水で洗浄し、局所点眼麻酔薬を各眼球に点眼した。無菌事前装填アプリケータを使用してインプラントを前眼房内に配置し、広ゾーンスペクトル抗生物質を眼球に局所適用した。
【０１５１】
治療眼と未治療眼でＩＯＰ測定値を取得した。ベースライン（未治療左眼に対して補正された）からの治療右眼での平均ＩＯＰ変化に関する投与量依存ＩＯＰ降下効果は、インプラントの投与に明らかに追従し、全ての投与量強度が、投与後少なくとも９０日間を通してＩＯＰを低減した。右眼及び左眼球に関する平均ベースラインＩＯＰ値（調査５日目の値と検査７日目の値とを組み合わせた平均ＩＯＰ値）は、それぞれ、１４．８ｍｍＨｇ及び１４．３ｍｍＨｇ（８μｇ）、１４．０ｍｍＨｇ及び１３．６ｍｍＨｇ（１５μｇ）、１４．９ｍｍＨｇ及び１４．６ｍｍＨｇ（３０μｇ）、及び１３．０ｍｍＨｇ及び１２．３ｍｍＨｇ（６０μｇ）であり、２つの眼球の間のベースラインでの同等のＩＯＰ値を例証した。
【０１５２】
図６は、ビーグル犬でのインプラントの前房内投与後３ヶ月にわたる治療右眼球内の眼内圧（ＩＯＰ）の平均百分率変化を例示している。誤差バーは、平均値の標準誤差を例示している。ＩＯＰは、前眼房インプラントの配置に続いて降下し、明らかな投与量応答が有意に現れた。ベースラインからのＩＯＰの平均百分率低減は、約１０％（８μｇ）、１９％（１５μｇ）、２４％（３０μｇ）、及び３０％（６０μｇ）であった。
【０１５３】
細隙灯生物顕微鏡を使用して眼科検査が行われた。ぶどう膜炎命名法標準化採点システムを使用して前眼房細胞、前眼房フレア、及び結膜充血を評価した。角膜厚測定（パキメトリー）値をＡｃｃｕＰａｃｈ　Ｖ（米国ペンシルベニア州モルバーンのＡｃｃｕｔｏｍｅ）を使用して取得した。両眼で角膜内皮を評価するために、非接触スペキュラーマイクロスコープ（日本国東京のＴｏｐｃｏｎ　ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎのＴＯＰＣＯＮ　ＳＰ－３００）検査が行われた。ビマトプロストインプラントの前房内配置は、全ての投与量で十分に耐容されている。一般的に、埋め込み部位の所見は僅かであり、投与後８日目又は９日目までに解消されている。ビマトプロスト治療眼では、軽度から中度の結膜充血（＋１から＋２まで）が投与量依存傾向を使用して有意に現れた。全ての群では第１週中に房水フレアが間欠的に及び稀に見られ、全ての群では８日目又は９日目までに解消されている。角膜厚測定値には、左眼と右眼球の間に明らかで堅実な差又は臨床的に有意な異常はなかった。瞳孔径測定値が、ビマトプロスト治療眼内に投与量に関する縮瞳を示し、この縮瞳は、調査の途中で低減した。ビマトプロストインプラントは、埋め込み後４ヶ月又は６ヶ月では評価して４ヶ月での６０μｇビマトプロストインプラント治療眼及び６ヶ月での別の治療眼では、ビマトプロストではなくインプラントに関するものと考えられる角膜内皮の僅かな衰弱以外には巨視的又は微視的な所見に影響を及ぼさなかった。
【０１５４】

実施例２：後眼房インプラントを用いた眼内圧（ＩＯＰ）の低減の前眼房インプラントとの比較

【０１５５】

緑内障を有する患者を表１に提示した配合の１０μｇビマトプロスト（２０重量％）インプラントを使用して治療した。患者のベースライン眼内圧は２４．５ｍｍＨｇであった。最初に、左眼球の前眼房内にインプラントを配置し、虹彩角膜角の中に定着させた。ＩＯＰを両眼で０時では測定し、埋め込み後４週目、６週目、８週目、１２週目、及び１６週目では測定した。ＩＯＰは、４週目で１７ｍｍＨｇであった。前眼房インプラントでは、４週目、６週目、及び８週目での平均ＩＯＰが１５ｍｍＨｇであり、この値は、ベースラインからの３８．８％のＩＯＰ低減であった。このインプラントを８週目と１２週目の間に前眼房から後眼房に移した。ＩＯＰは、１２週目では１５ｍｍＨｇであり、１６週目では１１．５ｍｍＨｇであった。後眼房インプラントは、１２週目及び１６週目で１３．３ｍｍＨｇ又はベースラインからの４５．７％ＩＯＰ低減を有した。後眼房インプラントは、前眼房インプラントと比較して有意なＩＯＰ低減をもたらした。

【０１５６】

患者は、局所緑内障薬療法を開始した１８ヶ月時点まで後眼房インプラントを使用してＩＯＰ制御を受け続けた。前眼房インプラントは、平均で９ヶ月にわたってのみＩＯＰを低減した。上述のように、後眼房インプラントは、ベースラインからの有意なＩＯＰ低減を前眼房インプラントと比較して長い期間にわたって有した。

【０１５７】

インプラントの後眼房配置は、前眼房配置と比較して薬物供給源とターゲット組織の間の距離を増大させた。フィックの拡散第二法則により、薬物供給源とターゲット組織の間の３～５ｍｍの距離は、ターゲット組織内の薬物濃度の約５％（又は７．５％から１２．５％まで）の低減を招いたはずである。ターゲット組織から遠く離れた後眼房インプラント及びより低い理論薬物濃度が、ターゲット組織の近くに位置決めされた前眼房インプラント及びより高い理論薬物濃度と比較して高いＩＯＰ低減効果を有することは、誰もが予想しなかったと考えられる。後眼房インプラントが前眼房インプラントと比較して長い期間にわたってＩＯＰを低減することも誰も予想しなかったと考えられる。

後眼房インプラントによる眼内圧（ＩＯＰ）の低減

【０１５８】

徐放性ビマトプロストインプラントの後眼房配置の効果及びこの配置に対する眼耐容力を調査した。後眼房内に３０μｇビマトプロストインプラントを埋め込んだ３匹の正常圧ビーグル犬ではＩＯＰを測定した。３０μｇインプラントは、２０％ｗ／ｗビマトプロストｔ、４５％ｗ／ｗＰＬＡ（Ｒｅｓｏｍｅｒ　Ｒ２０３Ｓ）、２０％ｗ／ｗ　ＰＬＧＡ（Ｒｅｓｏｍｅｒ　ＲＧ７５２Ｓ）、１０％ｗ／ｗＰＬＡ（Ｒｅｓｏｍｅｒ　Ｒ０２Ｈ）、５％ｗ／ｗＰＥＧ－３５０を含むものであった。インプラントは、長さが２．３ｍｍであり、直径が２５０μｍであった。２５ゲージあアプリケータデバイスを使用してインプラントを投与した。動物の右眼球は、インプラントの１回投与を受け、反対側の眼球は、治療を受けず、治療眼と他眼球の間の動物個体内差を評価するために用いた。

【０１５９】

これらのイヌにアトロピン（０．０２２ｍｇ／ｋｇ、米国カリフォルニア州ポモナのＭｅｄ－Ｐｈａｒｍｅｘ　Ｉｎｃ．）を麻酔前皮下注射によって投与し、次に、ケタミン（６．２５ｍｇ／ｋｇ、米国メイン州ポートランドのＰｕｔｎｅｙ）と、キシラジン（０．６２５ｍｇ／ｋｇ、米国イリノイ州ディケーターのＡｋｏｒｎ、Ｉｎｃ，）と、アセプロマジン（０．１２５ｍｇ／ｋｇ、米国メリーランド州のＰｈｏｅｎｉｘ、Ｓｔ．Ｊｏｓｅｐｈ）との静脈内カクテルを使用して麻酔をかけた。瞼及び眼周囲の部位を５％のポビドン／ヨウ素溶液で３分間術前与え、次に、平衡塩類溶液（ＢＳＳ）の潅注によって洗い流した。虹彩の背後へのインプラントの配置に向けてより大きいアクセス部位を設けるために、瞳孔を開くための散瞳薬を点眼した。アプリケータは、上鼻四分の一象限内で手術用顕微鏡を使用して透明な角膜を通して部分的に挿入した。インプラントを前眼房内に投与

し、水晶体の上に配置した。虹彩へらを使用してインプラントを虹彩の背後で後眼房の中に配置した。この手順の後にＺｙｍａｘｉｄ（登録商標）（ガチフロキサシン点眼溶液、米国カリフォルニア州アーバインのＡｌｌｅｒｇａｎ）を局所適用した。

【０１６０】

眼内圧は、イヌ設定値を用いた手持ち式リバウンド眼圧計（フィンランド国ヘルシンキのＩＣａｒｅのＴｏｎｏＶｅｔ）によって測定した。測定値は、午前中に同時に取得した。眼毎に２つの測定値を取得した（各測定値に対して６つの値を平均した）。瞳孔径は、瞳孔ゲージを有するＭｅｄｉｍｅｔｅｒルーラー（米国カリフォルニア州ノースリッジのＰｒｅｓｔｉｇｅ　Ｍｅｄｉｃａｌ）によって測定した。両眼では角膜内皮を評価し、角膜中央部内皮細胞密度を測定するために非接触スペキュラーマイクロスコープ検査が行われた。

【０１６１】

埋め込み前かつ投与後１週目に治療眼及び未治療眼でＩＯＰ測定値を取得した。調査眼及び非調査眼での平均ベースラインＩＯＰは、それぞれ１５．２ｍｍＨｇ及び１６．２ｍｍＨｇであった。３０μｇｂビマトプロストインプラントを用いた投与後１週目に、ＩＯＰは、他眼と比較して３０％だけ低下した（図７）。前眼部炎症を含む有害事象の痕跡はなく、内皮細胞密度の変化はなかった。図８は、調査眼及び非調査眼では投与後１週目に角膜中央部内皮細胞密度が２３７７細胞数／mm^2及び２２９９細胞数／mm^2であったことを例示している。同様に、色素分散も見受けられなかった。

【０１６２】

上述のように前眼房内に投与した３０μｇビマトプロストインプラントは、投与後１週目に有害事象（すなわち、有害な耐容力所見）を伴わずにＩＯＰを２６％だけ低減した。後眼房の中に投与した３０μｇビマトプロストインプラントは、投与後１週目に有害事象を伴わずにＩＯＰを３０％だけ低減した。後眼房に配置した３０μｇビマトプロストインプラントを用いたＩＯＰ降下は、前眼房に配置した３０μｇビマトプロストインプラントと比較して大幅であった。

【０１６３】

様々な実施では、図を参照して説明した。しかし、ある一定の実施は、これらの具体的な詳細のうちの１又は２以上を用いずに又は他の公知の方法及び構成との組合せを使用して実施することができる。説明では、これらの実施の完全な理解をもたらすために具体的な構成、寸法、及び工程のような数々の具体的詳細を陳述した。他の事例では、説明を不要に不明瞭にしないために公知の工程及び製造技術を特に詳細には説明しなかった。本明細書を通じて「一実施形態」、「実施形態」、「一実施」、又は「実施」などへの言及は、説明する特定の特徴、構造、構成、又は特性が少なくとも１つの実施形態又は実施内に含まれることを意味する。従って、本明細書にわたる様々な箇所での「一実施形態」、「実施形態」、「一実施」、又は「実施」などの句の出現は、必ずしも同じ実施形態又は実施に言及しているとは限らない。更に、これらの特定の特徴、構造、構成、又は特性は、１又は２以上の実施であらゆる適切な方式で組み合わせることができる。

【０１６４】

本明細書は多くの具体的内容を含むが、それらは、主張するもの又は主張することができるものの範囲に対する限定としてではなく、特定の実施形態に独特の特徴の説明として解釈しなければならない。本明細書で個別の実施形態の状況で説明するある一定の特徴は、単一実施形態での組合せで実施することができる。それとは逆に、単一実施形態の状況で説明する様々な特徴は、実施形態で個別に又はあらゆる適切な部分結合で実施することができる。更に、上記では、特徴は、ある一定の組合せで機能するものと説明することができ、最初にそのように主張する場合さえあるが、一部の場合に、主張する組合せからの１又は２以上の特徴は、このような組合せから削除され、主張する組合せを部分結合又はその変形に向けることができる。同様に、図面に作動を特定の順序で示すが、これを望ましい結果を達成するためにそのような作動を示す特定の順序で又は順序通りに実施すること又は図示する全ての作動を実施することを必要とすると理解すべきではい。一部の例及

び実施のみを開示している。説明する例及び実施及び他の実施への変更、修正、及び改善は、開示するものに基づいて加えることができる。

【０１６５】

以上の説明及び特許請求の範囲では、「のうちの少なくとも１つ」又は「のうちの１又は２以上」のような句は、接続詞で結ばれた複数の要素又は特徴の列挙の後に出現する場合がある。「及び／又は」という用語が、２又は３以上の要素又は特徴の列挙中に出現する場合もある。これらの用語を使用する状況が他に示唆的又は明示的に矛盾しない限り、そのような句は、列挙する要素又は特徴のうちのいずれか個々のもの又は列挙する要素又は特徴のうちのいずれかと列挙する他の要素又は特徴のうちのいずれかとの組合せを意味するように意図している。例えば、「Ａ及びＢのうちの少なくとも一方」、「Ａ及びＢのうちの１又は２以上」、及び「Ａ及び／又はＢ」という句の各々は、「Ａのみ、Ｂのみ、又はＡとＢとを併せたもの」を意味するように意図している。３又は４以上の項目を含む列挙に対しても類似の解釈を意図している。例えば、「Ａ、Ｂ、及びＣのうちの少なくとも１つ」、「Ａ、Ｂ、及びＣのうちの１又は２以上」、及び「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」という句の各々は、「Ａのみ、Ｂのみ、Ｃのみ、ＡとＢとを併せたもの、ＡとＣとを併せたもの、ＢとＣとを併せたもの、又はＡとＢとＣとを併せたもの」を意味するように意図している。

【０１６６】

上記及び特許請求の範囲での「に基づいて」という用語の使用は、列挙しない特徴又は要素も許容されるように「に少なくとも部分的に基づいて」を意味するように意図している。

【０１６７】

本明細書に説明する全ての方法は、本明細書で他に示さない限り又は状況が他に明確に矛盾しない限り、あらゆる適切な順序で実施することができる。本明細書に提供するあらゆる全ての例又は例示的文言（例えば、「のような」）の使用は、本発明をより良くするように意図したものに過ぎず、いずれの特許請求の範囲に対しても制限を課さない。本明細書でのいずれの文言も、本発明の実施に不可欠ないずれかの非請求要素を示すものと解釈すべきではない。

【０１６８】

本明細書に開示する代替要素、実施形態、又は実施のグループ分けは、限定として解釈すべきではない。各群構成要素は、個々に又は本明細書に見出される群の他の構成要素又は他の要素とのあらゆる組合せで言及する又は主張することができる。群の１又は２以上の構成要素は、便宜上及び／又は特許性の理由から群の中に含めるか又はそこから削除することができると予想されている。いずれかのそのような包含又は削除が発生する時に、本明細書は、修正される群を含み、従って、特許請求の範囲に使用される全てのマーカッシュ群の明細を満足すると見なされる。

【０１６９】

好ましい実施形態

【０１７０】

好ましい実施形態１．眼内圧を低減するのへのプロスタミド含有インプラントの効果を改善する方法であって、プロスタミド含有眼内インプラントを患っている患者の眼球の後眼房の中にインプラントを置く段階を含み、プロスタミド含有インプラントが、眼内圧の低減を必要とする患者の眼球の前眼房内に位置決めされた同じプロスタミド含有インプラントと比較してより有意な患者の眼内圧低減をもたらすことを特徴とする方法。

【０１７１】

好ましい実施形態２．患者が、緑内障又は高眼圧を有することを特徴とする好ましい実施形態１の方法。

【０１７２】

好ましい実施形態３．プロスタミド含有眼内インプラントが、後眼房の中に存在して少なくとも約１２週間、約２４ヶ月までの期間にわたってプロスタミドを放出することを特

徴とする好ましい実施形態１又は２の方法。
【０１７３】
好ましい実施形態４．プロスタミド含有眼内インプラントが、その約２０重量％の量で存在するビマトプロスト又はその塩を含むことを特徴とする好ましい実施形態１－３のいずれか１つの方法。
【０１７４】
好ましい実施形態５．プロスタミド含有眼内インプラントが、６μｇ、１０μｇ、１５μｇ、又は２０μｇのビマトプロスト又はその塩を含むことを特徴とする好ましい実施形態１－４のいずれか１つの方法。
【０１７５】
好ましい実施形態６．プロスタミド含有眼内インプラントが、少なくとも１つの生体分解性ポリマーを備える生体分解性ポリマー母材を含むことを特徴とする好ましい実施形態１－５のいずれか１つの方法。
【０１７６】
好ましい実施形態７．プロスタミド含有眼内インプラントが、生体分解性ポリマー母材と、ポリエチレングリコール３３５０と、活性薬剤としてプロスタミドとを含み、プロスタミド及びポリエチレングリコール３３５０が、
【０１７７】
ａ）エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、
【０１７８】
ｂ）酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、
【０１７９】
ｃ）約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド対グリコリドモル比を有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）と、
を含む生体分解性ポリマー母材と会合し、
【０１８０】
ビマトプロスト又はその塩が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１３．５重量％から１６．５重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）が、インプラントの３５重量％から４５重量％を構成し、ポリエチレングリコール３３５０が、インプラントの３．５重量％から６．５重量％を構成する、
ことを特徴とする好ましい実施形態１－６のいずれか１つの方法。
【０１８１】
好ましい実施形態８．プロスタミド含有眼内インプラントが、生体分解性ポリマー母材と、ポリエチレングリコール３３５０と、活性薬剤としてプロスタミドとを含み、プロスタミド及びポリエチレングリコール３３５０が、
【０１８２】
ａ）０．２５～０．３５ｄｌ／ｇの固有粘性を有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、
【０１８３】
ｂ）０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性を有する酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）と、
【０１８４】
ｃ）０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性と、約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド対グリコリドモル比とを有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）と、
を含む生体分解性ポリマー母材と会合し、
【０１８５】
ビマトプロスト又はその塩が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構

成し、酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１３．５重量％から１６．５重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）が、インプラントの３６重量％から４４重量％を構成し、ポリエチレングリコール３３５０が、インプラントの３．５重量％から６．５重量％を構成し、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）ポリマー及びポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）ポリマーの各々の固有粘性が、２５℃で０．１％ポリマーのクロロホルム溶液で決定される、
ことを特徴とする好ましい実施形態１－７のいずれか１つの方法。
【０１８６】
好ましい実施形態９．インプラントが、眼内に眼内送出装置を使用して配置され、装置が、細長ハウジングと、ハウジングから長手方向に延びるカニューレとを含み、カニューレが、近位端と遠位鈍頭端部とを有し、更に近位端から遠位端まで延びる管腔を有し、管腔が、インプラントを受け入れるほど十分な内径を有し、管腔を通って眼球の中に入るインプラントの平行移動を可能にすることを特徴とする好ましい実施形態１－８のいずれか１つの方法。
【０１８７】
好ましい実施形態１０．インプラントが、約１５０μｍから３００μｍの直径と、約０．５ｍｍから２．５ｍｍの長さとを有するロッド形状を含むことを特徴とする好ましい実施形態１－９のいずれか１つの方法。
【０１８８】
好ましい実施形態１１．カニューレが、２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、３０ゲージ、及び３２ゲージから構成される群から選択されたゲージサイズを有することを特徴とする好ましい実施形態１－１０のいずれか１つの方法。
【０１８９】
好ましい実施形態１２．カニューレの遠位鈍頭端部が、眼球の瞳孔を通して挿入されて毛様溝の近くに位置決めされることを特徴とする好ましい実施形態１－１１のいずれか１つの方法。
【０１９０】
好ましい実施形態１３．眼内圧（ＩＯＰ）の低減を患っている患者での眼内圧（ＩＯＰ）を低減する方法であって、
【０１９１】
１又は２以上のプロスタミド含有眼内インプラントを患っている患者の眼球の後眼房の中にインプラントを位置決めする段階、
を備え、
【０１９２】
１又は２以上のプロスタミド含有眼内インプラントが、ＩＯＰの低減を必要とする患者の前眼房内に位置決めされた同じ１又は２以上の眼内インプラントと比較して患者のＩＯＰを低減するより有意な効果をある期間にわたって有する、
ことを特徴とする方法。
【０１９３】
好ましい実施形態１４．眼球病状の治療を患っている患者での眼球病状を治療する方法であって、
【０１９４】
ビマトプロストと生体分解性ポリマーとを備え、患者の少なくとも一方の眼球の後眼房の中に投与される眼内インプラントを患者に投与する段階、
を備え、
【０１９５】
眼内インプラントが、患者の眼球の前眼房に投与される同じ眼内インプラントよりも有意に患者の眼内圧を低減する、
ことを特徴とする方法。
【０１９６】

好ましい実施形態１５．眼内圧（ＩＯＰ）を低減するのへのプロスタミド含有インプラントの効果を改善する方法であって、
【０１９７】
プロスタミド含有眼内インプラントを患っている患者の眼球の後眼房の中にインプラントを埋め込む段階、
を備え、
【０１９８】
プロスタミド含有インプラントが、患者の前眼房の中へのプロスタミド含有インプラントの埋め込みと比較した時に患者での１又は２以上の有害事象の低減を引き起こす、
ことを特徴とする方法。
【０１９９】
好ましい実施形態１６．１又は２以上の有害事象が、前眼部炎症、角膜内皮細胞密度変化、又は色素分散を備えることを特徴とする好ましい実施形態１５の方法。
【０２００】
好ましい実施形態１７．眼球病状を治療するために眼内インプラントをそれを必要とする患者に埋め込む方法であって、
【０２０１】
患者の眼球の角膜内に開口部を形成する段階、
【０２０２】
管腔と遠位先端とを有するアプリケータのカニューレを開口部に通す段階、
【０２０３】
カニューレの遠位先端を前眼房を通して瞳孔に向けて前進させる段階、
【０２０４】
眼内インプラントをカニューレの管腔を通して埋め込む段階、及び
【０２０５】
眼内インプラントを虹彩の背後の眼球の後眼房の領域内に位置決めする段階、
を備える方法。
【０２０６】
好ましい実施形態１８．患者が、有水晶体眼患者であることを特徴とする好ましい実施形態１７の方法。
【０２０７】
好ましい実施形態１９．カニューレの遠位先端が、鈍頭であることを特徴とする好ましい実施形態１７又は１８の方法。
【０２０８】
好ましい実施形態２０．患者が、偽水晶体眼患者であることを特徴とする好ましい実施形態１７－１９のいずれか１つの方法。
【０２０９】
好ましい実施形態２１．カニューレの遠位先端が、先鋭であることを特徴とする好ましい実施形態１７－２０のいずれか１つの方法。
【０２１０】
好ましい実施形態２２．カニューレの遠位先端が、２７ゲージと３２ゲージの間であり、カニューレが、１２ｍｍと１８ｍｍの間の作動長さを有することを特徴とする好ましい実施形態１７－２１のいずれか１つの方法。
【０２１１】
好ましい実施形態２３．開口が、針又は手術用メスを使用して形成されることを特徴とする好ましい実施形態１７－２２のいずれか１つの方法。
【０２１２】
好ましい実施形態２４．開口が、角膜の下側半球の中に形成されることを特徴とする好ましい実施形態１７－２３のいずれか１つの方法。
【０２１３】

好ましい実施形態２５．開口が、上側又は耳側に作られることを特徴とする好ましい実施形態１７－２４のいずれか１つの方法。

【０２１４】

好ましい実施形態２６．患者に１又は２以上の散瞳薬を投与することによって眼球の瞳孔を拡張させる段階を更に備える好ましい実施形態１７－２５のいずれか１つの方法。

【０２１５】

好ましい実施形態２７．１又は２以上の散瞳薬が、トロピカミド及びフェニレフリンから構成される群から選択されることを特徴とする好ましい実施形態１７－２６のいずれか１つの方法。

【０２１６】

好ましい実施形態２８．インプラントが、眼球の後眼房内の毛様溝内に位置決めされることを特徴とする好ましい実施形態１７－２７のいずれか１つの方法。

【０２１７】

好ましい実施形態２９．インプラントが、眼球の後眼房内の毛様小帯の上又は中に位置決めされることを特徴とする好ましい実施形態１７－２８のいずれか１つの方法。

【０２１８】

好ましい実施形態３０．ムスカリン作用薬を投与することによって瞳孔を収縮させる段階を更に備える好ましい実施形態１７－２９のいずれか１つの方法。

【０２１９】

好ましい実施形態３１．ムスカリン作用薬が、ピロカルピン、アセチルコラミン、及びカルバコールから構成される群から選択されることを特徴とする好ましい実施形態１７－３０のいずれか１つの方法。

【０２２０】

好ましい実施形態３２．開口を形成した後かつカニューレを挿入する前に粘弾性物質又は生理食塩水を注射することによって前眼房の深さを深くするか又は維持する段階を更に備える好ましい実施形態１７－３１のいずれか１つの方法。

【０２２１】

好ましい実施形態３３．眼内インプラントが、眼内圧の低減をもたらすプロスタミド含有インプラントであることを特徴とする好ましい実施形態１７－３２のいずれか１つの方法。

【０２２２】

好ましい実施形態３４．眼内圧の低減が、同じプロスタミド含有インプラントが患者の前眼房内に位置決めされる時よりも大幅であることを特徴とする好ましい実施形態１７－３３のいずれか１つの方法。

【０２２３】

好ましい実施形態３５．患者が、緑内障又は高眼圧を有することを特徴とする好ましい実施形態１７－３４のいずれか１つの方法。

【０２２４】

好ましい実施形態３６．プロスタミド含有眼内インプラントが、ビマトプロスト又はその塩を備えることを特徴とする好ましい実施形態１７－３５のいずれか１つの方法。

【０２２５】

好ましい実施形態３７．ビマトプロストが、インプラントの約２０重量％の量で存在することを特徴とする好ましい実施形態１７－３６のいずれか１つの方法。

【０２２６】

好ましい実施形態３８．眼内圧（ＩＯＰ）を低減するのへのインプラントの効果を改善する方法であって、

【０２２７】

患者の前眼房内に位置決めされた同じインプラントと比較して患者の有意なＩＯＰ低減をもたらすインプラントをそれを必要とする患者の眼球の後眼房の中に位置決めする段階、

を備える方法。
【０２２８】
好ましい実施形態３９．インプラントが、プロスタミド又はプロスタグランジン類似物を眼球に送出することを特徴とする好ましい実施形態３８の方法。
【０２２９】
好ましい実施形態４０．インプラントが、ビマトプロスト、ラタノプロスト、又はトラボプロストから構成される群から選択された化合物を眼球に送出することを特徴とする好ましい実施形態３８又は３９の方法。
【０２３０】
好ましい実施形態４１．それを必要とする患者内の眼内圧の低減に使用するためのプロスタミド含有インプラントであって、
【０２３１】
インプラントが、それを必要とする患者の眼球の後眼房に位置決めされるように構成され、
【０２３２】
インプラントが、患者の眼球の前眼房に位置決めされた同じインプラントよりも有意な眼内圧低減をもたらす、
ことを特徴とするプロスタミド含有インプラント。
【０２３３】
好ましい実施形態４２．プロスタミド含有眼内インプラントが、ビマトプロスト又はその塩を備えることを特徴とする好ましい実施形態４１のインプラント。
【０２３４】
好ましい実施形態４３．プロスタミド含有眼内インプラントが、その約２０重量％の量で存在するビマトプロスト又はその塩を備えることを特徴とする好ましい実施形態４１又は４２のインプラント。
【０２３５】
好ましい実施形態４４．プロスタミド含有眼内インプラントが、６μｇ、１０μｇ、１５μｇ、又は２０μｇのビマトプロスト又はその塩を備えることを特徴とする好ましい実施形態４１－４３のいずれか１つのインプラント。
【０２３６】
好ましい実施形態４５．プロスタミド含有眼内インプラントが、生体分解性ポリマー母材と、ポリエチレングリコール３３５０と、活性薬剤としてプロスタミドとを備え、プロスタミド及びポリエチレングリコール３３５０が、
【０２３７】
ａ）エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、
【０２３８】
ｂ）酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、及び
【０２３９】
ｃ）約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド対グリコリドモル比を有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）、
を備える生体分解性ポリマー母材と会合し、
【０２４０】
ビマトプロスト又はその塩が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１３．５重量％から１６．５重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）が、インプラントの３５重量％から４５重量％を構成し、ポリエチレングリコール３３５０が、インプラントの３．５重量％から６．５重量％を構成する、
ことを特徴とする好ましい実施形態４１－４４のいずれか１つのインプラント。
【０２４１】

好ましい実施形態４６．プロスタミド含有眼内インプラントが、生体分解性ポリマー母材と、ポリエチレングリコール３３５０と、活性薬剤としてプロスタミドとを備え、プロスタミド及びポリエチレングリコール３３５０が、

【０２４２】

ａ）０．２５～０．３５ｄｌ／ｇの固有粘性を有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、

【０２４３】

ｂ）０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性を有する酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）、及び

【０２４４】

ｃ）０．１６～０．２４ｄｌ／ｇの固有粘性と約７５：２５のＤ，Ｌ－ラクチド対グリコリドモル比とを有するエステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）、

を備える生体分解性ポリマー母材と会合し、

【０２４５】

ビマトプロスト又はその塩が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１８重量％から２２重量％を構成し、酸末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）が、インプラントの１３．５重量％から１６．５重量％を構成し、エステル末端ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）が、インプラントの３６重量％から４４重量％を構成し、ポリエチレングリコール３３５０が、インプラントの３．５重量％から６．５重量％を構成し、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）ポリマー及びポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）ポリマーの各々の固有粘性が、２５℃で０．１％ポリマーのクロロホルム溶液に対して決定される、

ことを特徴とする好ましい実施形態４１－４５のいずれか１つのインプラント。

【０２４６】

好ましい実施形態４７．実質的に本明細書に説明するようなインプラント。

【０２４７】

好ましい実施形態４８．実質的に本明細書に説明するような方法。

【図面】

【図１Ａ】

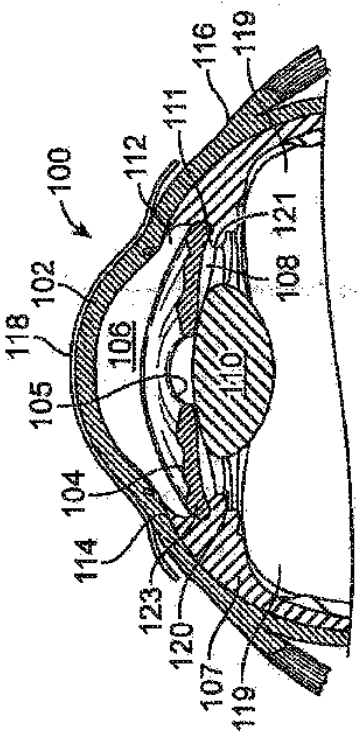


FIG. 1A

【図１Ｂ】

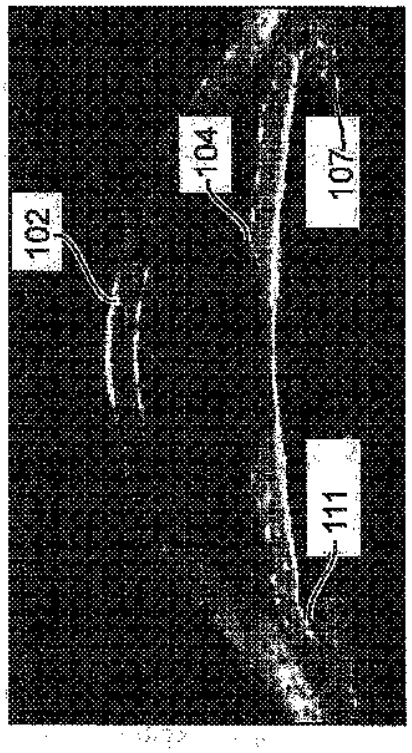


FIG. 1B

【図１Ｃ】

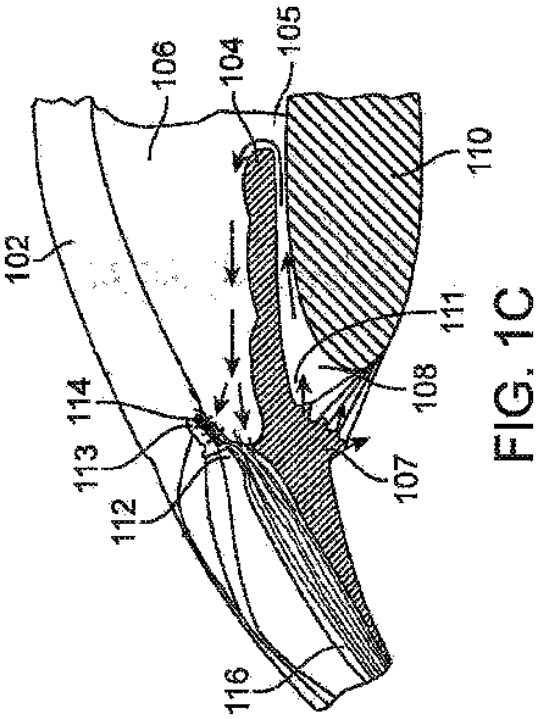


FIG. 1C

【図１Ｄ】

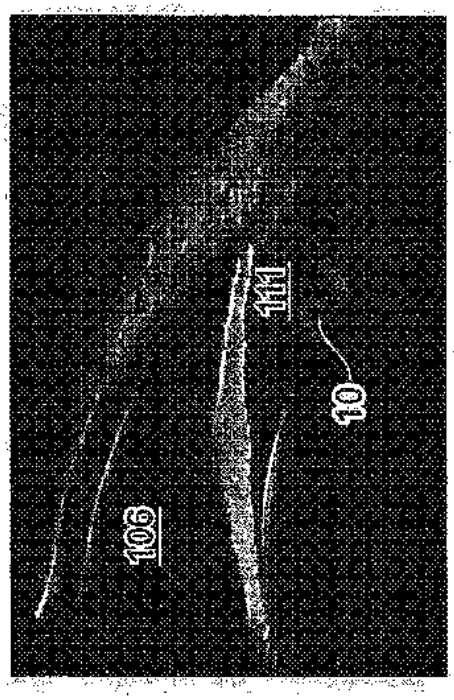


FIG. 1D

【図１Ｅ】

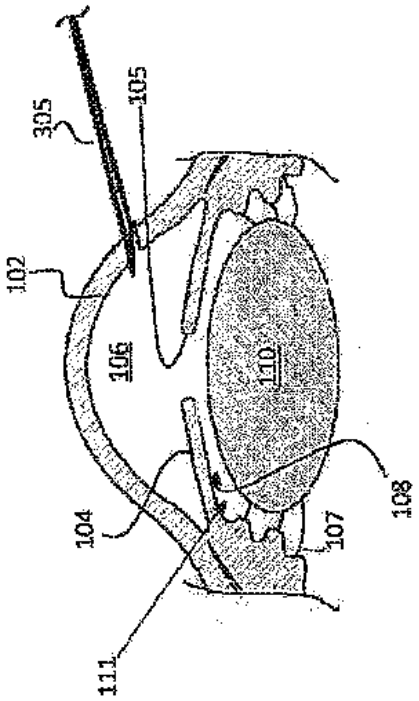


FIG. 1E

【図１Ｆ】

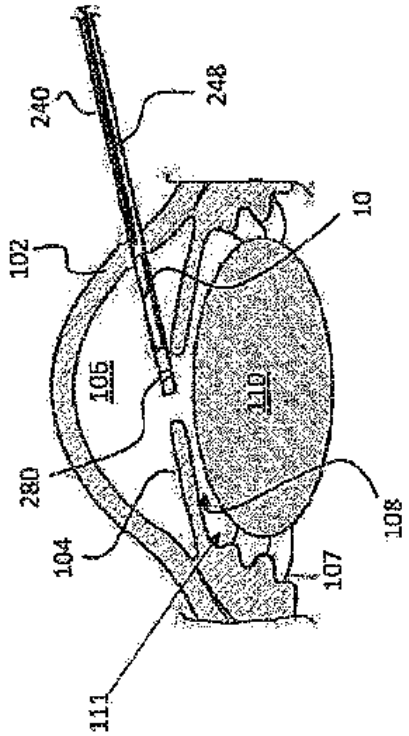


FIG. 1F

【図１Ｇ】

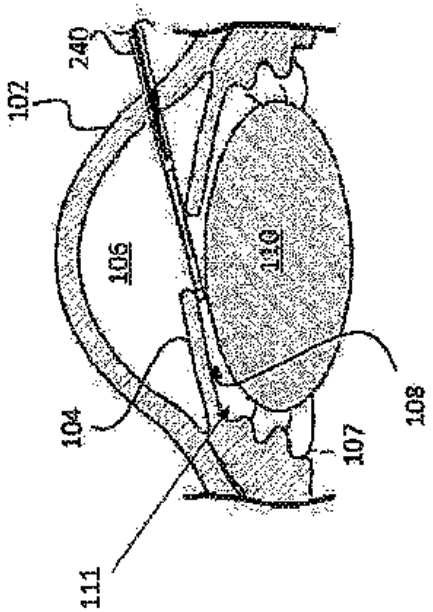


FIG. 1G

【図１Ｈ】

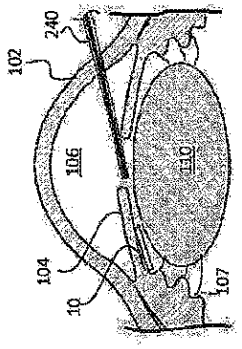


FIG. 1H

【図２Ａ】

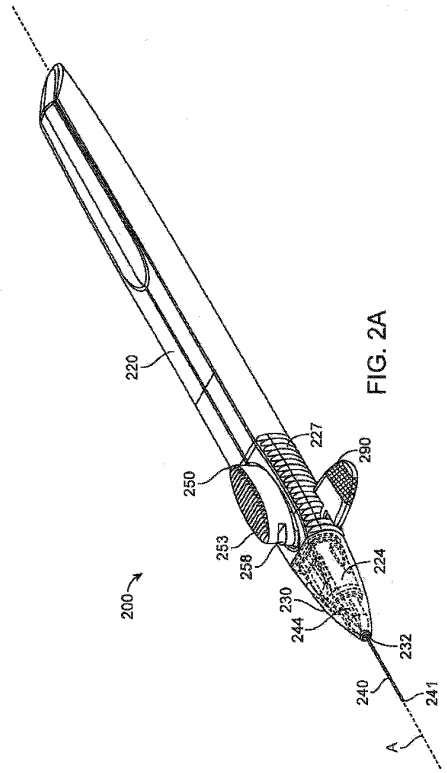


FIG. 2A

【図２Ｂ】

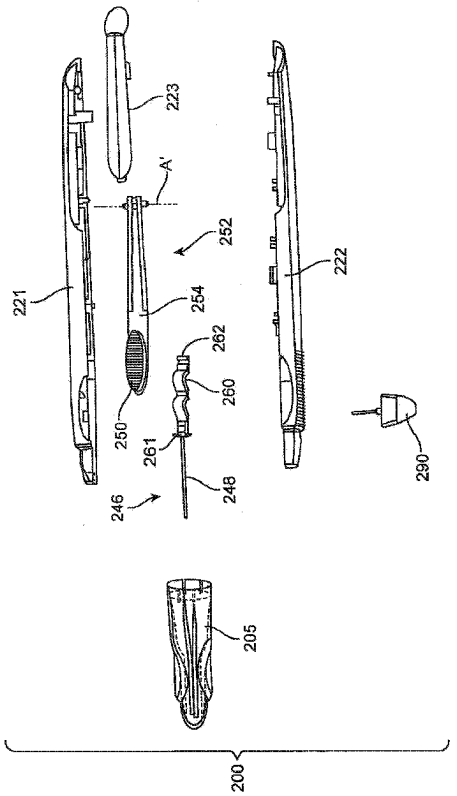


FIG. 2B

【図２Ｃ】

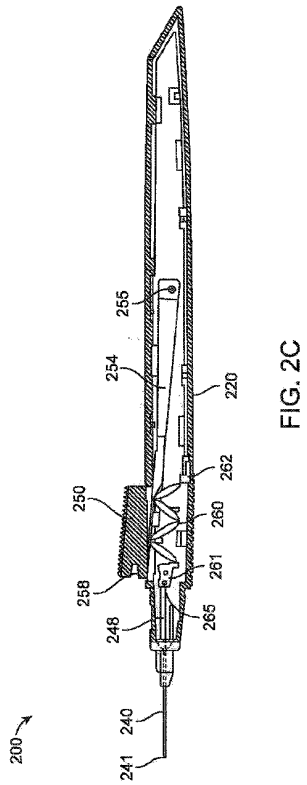


FIG. 2C

【図２Ｄ】

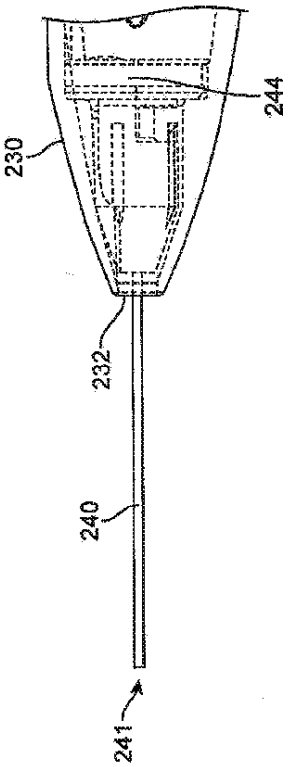


FIG. 2D

【図２Ｅ】

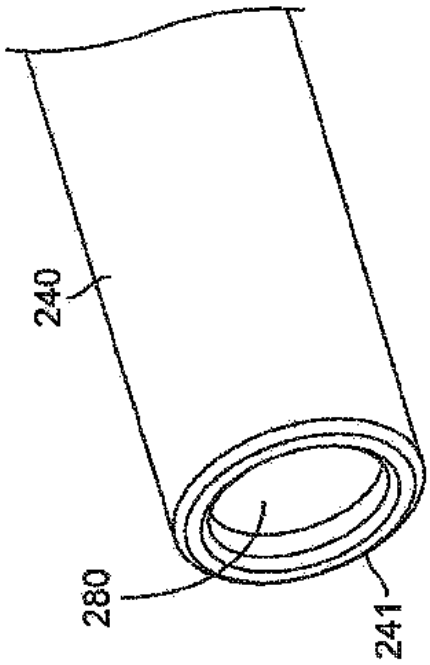


FIG. 2E

【図２Ｆ】

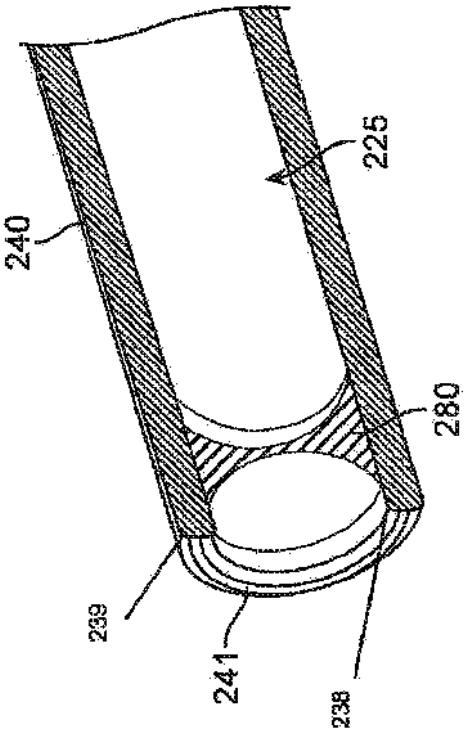


FIG. 2F

【図３】

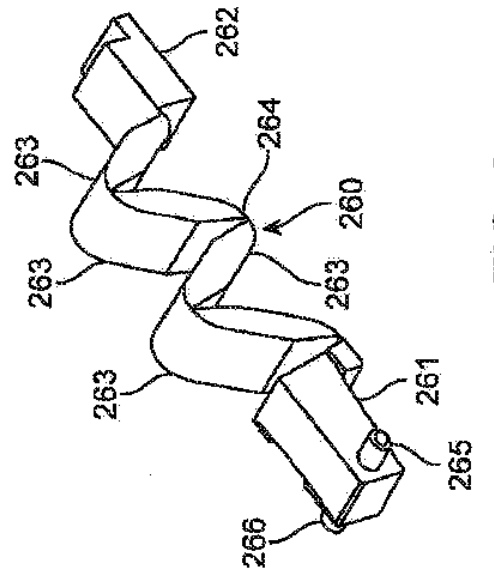


FIG. 3

【図４Ａ】

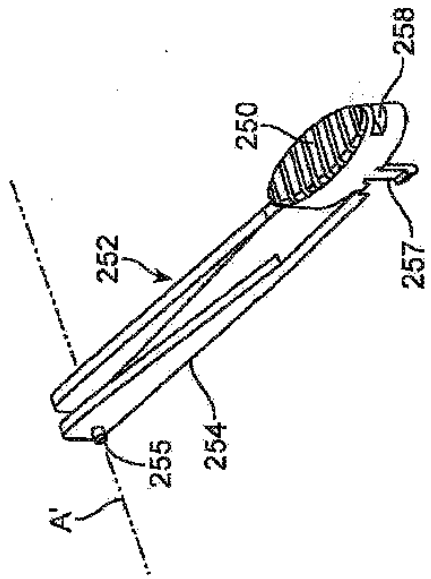


FIG. 4A

【図４Ｂ】

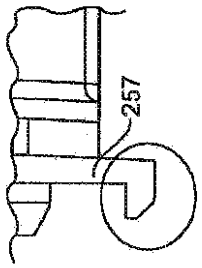


FIG. 4B

【図５】

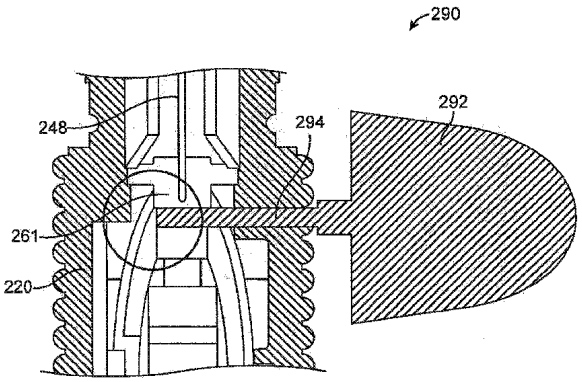


FIG. 5

【図６】

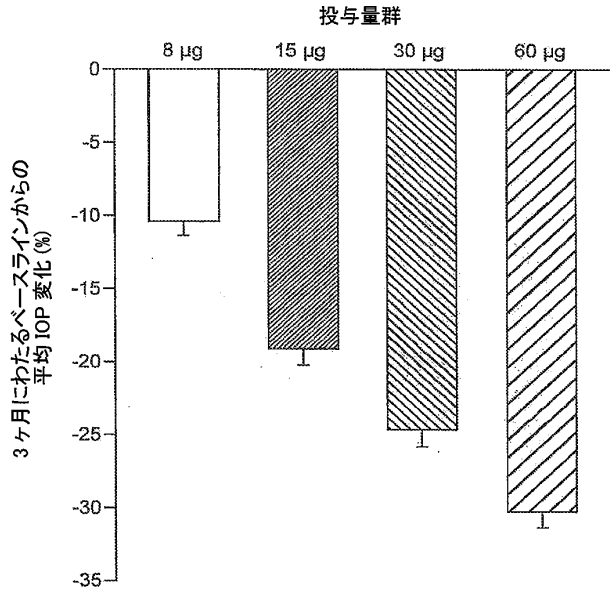


FIG. 6

【図７】

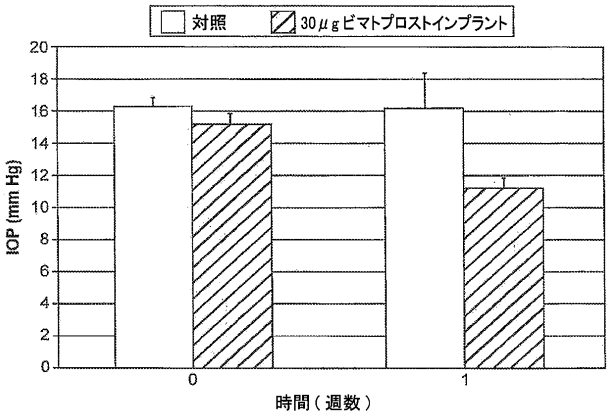


FIG. 7

【図８】

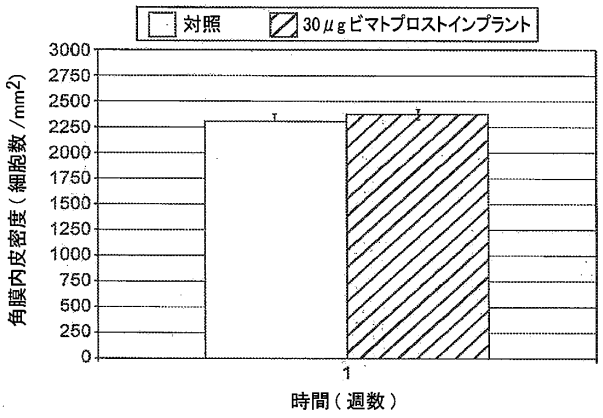

対照
30μgビマトプロストインプラント
角膜内皮密度（細胞数/mm2）
3000
2750
2500
2250
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
1
時間（週数）

FIG. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/041189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61F9/00 A61F9/007 A61K9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61F A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 8 535 333 B2 (DE JUAN JR EUGENE [US]; JOHN STEVEN [US] ET AL.) 17 September 2013 (2013-09-17)	1
Y	line 6, paragraph 3 - line 7, paragraph 3; figures 3,4a line 6, paragraph 7 - line 11, paragraph 7 Facsimile page 4	2-18

X	WO 2015/130945 A1 (ALLERGAN INC [US]) 3 September 2015 (2015-09-03)	1
Y	paragraph [0161]; figures 1-4 paragraph [0178]	2-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 September 2021	05/10/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Farizon, Pascal

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/041189

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2021/ 041189

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 19-21

The subject-matter of claim 19 (and of the dependent claims 20,21), discloses a method for improving the efficacy of an implant . The method comprises the step of "positioning an implant into the posterior chamber of an eye of a patient" . The International preliminary searching authority is not required to establish an opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability on methods for treatment of the human body by surgery (Rule 39.1(iv) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/041189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 8535333 B2	17-09-2013	US 2011112546 A1	12-05-2011
		US 2014012279 A1	09-01-2014
WO 2015130945 A1	03-09-2015	AU 2015223010 A1	15-09-2016
		AU 2019261694 A1	28-11-2019
		CA 2939651 A1	03-09-2015
		CL 2016002153 A1	03-02-2017
		CN 106029019 A	12-10-2016
		CN 112263384 A	26-01-2021
		EP 3110375 A1	04-01-2017
		IL 247177 A	30-06-2021
		JP 6550393 B2	24-07-2019
		JP 2017506545 A	09-03-2017
		JP 2019181238 A	24-10-2019
		KR 20160125456 A	31-10-2016
		RU 2016137618 A	29-03-2018
		SG 11201607021V A	29-09-2016
		UA 119055 C2	25-04-2019
		US 2015238687 A1	27-08-2015
		US 2021138150 A1	13-05-2021
		WO 2015130945 A1	03-09-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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

(74)代理人　100130937
弁理士　山本 泰史
(74)代理人　100144451
弁理士　鈴木 博子
(72)発明者　ロビンソン マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６０６ ハンティントン ビーチ パシフィック コースト ハイウェイ ２００ ＃１４７
(72)発明者　ゲブレメスケル アラサール
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６１２ アーヴァイン ウォーターマーク プレイス ２４５９
(72)発明者　ノヴァコヴィク ゾーラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６１４ アーヴァイン ヘヴンウッド ３
(72)発明者　オーブション デヴィッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６９２ ミッション ヴィエホ カーレ クレスタ ２６１８２
(72)発明者　ヴァンデン ドリース ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６７３ サン クレメンテ カミノ デル プラド １９