

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526094

(P2007-526094A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.

A61F 9/00 (2006.01)

F I

A61F 9/00 550

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2007-502011 (P2007-502011)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月4日(2005.3.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月27日(2006.10.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/007095
 (87) 国際公開番号 W02005/086694
 (87) 国際公開日 平成17年9月22日(2005.9.22)
 (31) 優先権主張番号 60/550, 132
 (32) 優先日 平成16年3月4日(2004.3.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/557, 368
 (32) 優先日 平成16年3月29日(2004.3.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/564, 858
 (32) 優先日 平成16年4月23日(2004.4.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506295492
 クラリティ コーポレーション
 アメリカ合衆国 38133 テネシー州
 メンフィス スイート 110 ウォル
 フ レイク ドライブ 8500
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ウィルソン プリトチャルド
 アメリカ合衆国 38133 テネシー州
 メンフィス スイート 100 ウォル
 フ レイク ドライブ 8500 クラリ
 ティ コーポレーション

最終頁に続く

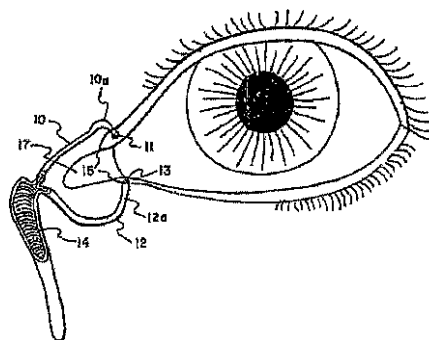
(54) 【発明の名称】 生物医学的閉塞デバイス、涙点プラグ、及びそれらの使用方法

(57) 【要約】

【課題】

【解決手段】 特定の実施態様は、眼の中の涙液の流れを遮断する涙点プラグであって、生理的食塩水によって水和して、第1の直径から該第1の直径よりも少なくとも50%大きい第2の直径へと膨潤できる脱水された材料を含む導入可能部分を有しており、該導入可能部分が、涙液によって膨潤して涙点開口部を閉塞し、該涙点開口部を通る涙液の流れを遮断することができ、該脱水可能材料が、患者の涙点開口部において約7日未満で分解する、涙点プラグを含む。特定の実施態様は、異方性的に膨潤性のある材料で作製された導入可能部分を含む、鼻涙道を閉塞するデバイスを含む。一部の実施態様は、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の多糖類で作製された涙点プラグである。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

眼の中の涙液の流れを遮断する涙点プラグであって：眼の涙点開口部に導入するためにサイズ設定された前記プラグの導入可能部分を含んでおり、前記導入可能部分が、生理的食塩水によって水和して第 1 の直径から前記第 1 の直径よりも少なくとも 50% 大きい第 2 の直径へと膨潤できる脱水された材料を含み、かつ、涙液によって膨潤して涙点開口部を閉塞し、該涙点開口部を通る涙液の流れを遮断することができ、前記脱水可能材料が、患者の涙点開口部において約 7 日未満で分解する、前記涙点プラグ。

【請求項 2】

前記第 2 の直径が前記第 1 の直径の少なくとも 2 倍である、請求項 1 記載のプラグ。

10

【請求項 3】

前記導入可能部分がシャフトである、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 4】

前記シャフトが、隆起部又は圧潰可能部分をさらに含む、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 5】

前記シャフトが、実質的にドームとして形成されたヘッドに連結される、請求項 4 記載のプラグ。

【請求項 6】

前記脱水された材料が、眼の涙点開口部への導入前に部分的に脱水される、請求項 1 記載のプラグ。

20

【請求項 7】

眼の涙点開口部の外側にとどまるようにサイズ設定された部材をさらに含む、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 8】

前記脱水された材料が多糖類を含む、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 9】

前記脱水された材料が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群の 1 つを含む、請求項 8 記載のプラグ。

【請求項 10】

前記脱水された材料が、アルギン酸塩、カードラン、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、ポリ(アクリル酸)、キサンタン、カラギーナン、カルボキシメチルキトサン、ヒドロキシプロピルカルボキシメチルセルロース、ペクチン、アラビアガム、カラヤガム、オオバコ種子ガム、カルボキシメチルグアー、及びメスキートガムから成る群の 1 つを含む、請求項 1 記載のプラグ。

30

【請求項 11】

涙液と接触した後で前記プラグから放出するための治療剤を含む、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 12】

防腐剤、抗菌剤、防腐剤でもあり抗菌剤でもある剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 記載のプラグ。

40

【請求項 13】

銀を含む、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 14】

不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項 1 記載のプラグ。

【請求項 15】

眼の涙点開口部を閉塞する方法であって：眼の涙点開口部に涙点プラグの導入可能部分を導入する工程を含んでおり、前記導入可能部分が、生理的食塩水によって水和して第 1 の直径から前記第 1 の直径よりも少なくとも 50% 大きい第 2 の直径へと膨潤できる脱水された材料を含み、かつ、涙液によって膨潤して涙点開口部を閉塞し、該涙点開口部を通る

50

涙液の流れを遮断できる、前記方法。

【請求項 16】

前記涙点プラグのヘッドが涙点開口部の外側に該涙点開口部に隣接して位置決めされるまで、前記導入可能部分を涙点開口部に挿入する工程をさらに含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記第 2 の直径が前記第 1 の直径の少なくとも 2 倍である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

前記脱水された材料が、眼の涙点開口部への導入前に部分的に脱水される、請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】

前記脱水された材料が多糖類を含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 20】

前記脱水された材料が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群の 1 つを含む、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記プラグが、涙液と接触した後で前記プラグから放出するための治療剤をさらに含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 22】

前記プラグが、防腐剤、抗菌剤、防腐剤でもあり抗菌剤でもある剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 23】

前記プラグが銀を含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 24】

前記プラグが、不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項 15 記載の方法。

【請求項 25】

鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、前記導入可能部分が、生体外において拘束力を受けていないときに生理的食塩水溶液中で異方性膨潤する異方性的に膨潤性のある材料を含む、デバイス。

【請求項 26】

前記異方性的に膨潤性のある材料が、体積と、第 1 の長さ、と、前記第 1 の長さに垂直な第 2 の長さを含んでおり、生理液にさらされると、前記体積が増大し、前記第 1 の長さが第 1 のパーセンテージ増大を起こし、前記第 2 の長さが、前記第 1 の長さについての前記第 1 のパーセンテージ増大よりも小さい第 2 のパーセンテージ増大を起こす、請求項 25 記載のデバイス。

【請求項 27】

前記第 1 のパーセンテージ増大が少なくとも 100% である、請求項 26 記載のデバイス。

【請求項 28】

前記第 2 のパーセンテージ増大が 0% 未満である、請求項 26 記載のデバイス。

【請求項 29】

前記第 1 の長さが、鼻涙道内に配置されたときに膨潤して鼻涙道の壁に当たるように構築される、請求項 26 記載のデバイス。

【請求項 30】

シャフトと、前記シャフトの近位端のところのヘッドとをさらに含んでおり、前記シャフトが前記導入可能部分を構成する、請求項 25 記載のデバイス。

【請求項 31】

前記異方性的に膨潤性のある材料が、互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理

10

20

30

40

50

されたポリマーを含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 2】

前記異方性的に膨潤性のある材料が多糖類を含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 3】

前記多糖類に結び付いた銅又は鉄をさらに含む、請求項 3 2 記載のデバイス。

【請求項 3 4】

前記異方性的に膨潤性のある材料が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群から選ばれる少なくとも 1 つの多糖類を含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 5】

前記異方性的に膨潤性のある材料が、酸性多糖類の分子量を低減するために解重合された、酸性多糖類又はその塩を含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 6】

分解可能な部分をさらに含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 7】

治療剤をさらに含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 8】

前記プラグが、防腐剤、抗菌剤、防腐剤でもあり抗菌剤でもある剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 3 9】

金属をさらに含んでおり、前記プラグが、酸化剤を使用して金属触媒酸化によって分解可能である、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 4 0】

銀を含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 4 1】

ホウ酸塩を含む、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 4 2】

前記導入可能部分が、不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項 2 5 記載のデバイス。

【請求項 4 3】

鼻涙道を閉塞する方法であって、鼻涙道に閉塞デバイスを導入する工程を含んでおり、前記デバイスが、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、前記導入可能部分が、生体外において拘束力を受けていないときに生理的食塩水溶液中で異方性膨潤する異方性的に膨潤性のある材料を含む、前記方法。

【請求項 4 4】

ドライアイ、季節性アレルギー、及び外科的矯正が原因で生じた外傷から成る群から選ばれる少なくとも 1 つの状態を有する患者の、少なくとも一方の眼を処置するために前記デバイスを使用する工程をさらに含む、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

複数のポリマーで作製されたポリマー材料を含む鼻涙閉塞デバイスの製造方法であって、前記ポリマー材料の複数のポリマーを互いに対して主に平行な配向で整列させる工程を含む、前記方法。

【請求項 4 6】

前記ポリマーを整列させる工程が、スピンコーティング、スプレーコーティング、延伸、一方向凍結、液晶溶液からの成形し、規則的対流、及び成形物の延伸プラス乾燥から成る群から選ばれる少なくとも 1 つの技術を含む、請求項 4 5 記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ポリマーを整列させる工程が、前記材料を延伸させるステップを含む、請求項 4 5 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 48】

前記ポリマー材料を延伸させる前に、鉱酸、有機酸、又は1価の陽イオンの塩を含む流体に前記ポリマー材料を浸漬するステップをさらに含む、請求項 47 記載の方法。

【請求項 49】

前記ポリマー材料が、ジェランガム及びその塩、カルボキシメチルセルロース及びその塩、並びにアルギン酸及びその塩から成る群の少なくとも1つを含む、請求項 45 記載の方法。

【請求項 50】

前記ポリマーを整列させる工程が、有機溶媒への溶解前にアニオン性ポリマーの酸性化を含む、請求項 45 記載の方法。

10

【請求項 51】

前記デバイスが銀又はホウ酸塩を含む、請求項 45 記載の方法。

【請求項 52】

前記導入可能部分が、不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項 45 記載の方法。

【請求項 53】

鼻涙道を閉塞するデバイスであって：鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するための構造を有する、鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、前記導入可能部分の少なくとも一部が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の少なくとも1つの多糖類を含む、デバイス。

20

【請求項 54】

シャフトと、前記シャフトの近位端のところのヘッドとをさらに含んでおり、前記シャフトが前記導入可能部分を構成する、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 55】

前記多糖類が、酸性多糖類の分子量を低減するために解重合された、酸性多糖類又はその塩を含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 56】

前記多糖類に結び付いた銅又は鉄をさらに含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 57】

前記多糖類が、互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理されたポリマーを含む、請求項 53 記載のデバイス。

30

【請求項 58】

治療剤をさらに含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 59】

防腐剤、抗菌剤、防腐剤でもあり抗菌剤でもある剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 60】

ホウ酸エステルをさらに含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 61】

前記デバイスが、生体外において37 に保たれた生理的食塩水溶液中で、約7日未満で本質的に完全に分解可能である、請求項 53 記載のデバイス。

40

【請求項 62】

前記導入可能部分が前記デバイス全体である、請求項 61 記載のデバイス。

【請求項 63】

銀を含む、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 64】

前記導入可能部分が、不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項 53 記載のデバイス。

【請求項 65】

眼の涙点開口部を閉塞する方法であって：眼の涙点開口部に涙点プラグの導入可能部分

50

を導入する工程を含んでおり、前記導入可能部分の少なくとも一部が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の少なくとも1つの多糖類を含む、前記方法。

【請求項66】

前記デバイスが、シャフトと、前記シャフトの近位端のところのヘッドとをさらに含んでおり、前記シャフトが前記導入可能部分を構成する、請求項65記載の方法。

【請求項67】

前記多糖類が、酸性多糖類の分子量を低減するために解重合された、酸性多糖類又はその塩を含む、請求項65記載の方法。

【請求項68】

前記多糖類に結び付いた銅又は鉄をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項69】

前記多糖類が、互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理されたポリマーを含む、請求項65記載の方法。

【請求項70】

前記プラグが治療剤をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項71】

前記プラグが、防腐剤、抗菌剤、防腐剤でもあり抗菌剤でもある剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項72】

前記プラグが、金属をさらに含み、酸化剤を使用して金属触媒酸化によって分解可能である、請求項65記載の方法。

【請求項73】

高張溶液にさらすことによって前記プラグを収縮させる工程をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項74】

前記プラグがホウ酸塩をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項75】

前記デバイスが、生体外において37℃に保たれた生理的食塩水溶液中で、約7日未満で本質的に完全に分解可能である、請求項65記載の方法。

【請求項76】

前記導入可能部分が前記デバイス全体である、請求項65記載の方法。

【請求項77】

ドライアイ、季節性アレルギー、及び外科的矯正が原因で生じた外傷から成る群から選ばれる少なくとも1つの状態を有する患者の、少なくとも一方の眼の処置のために前記デバイスを使用する工程をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項78】

前記デバイスが銀を含む、請求項65記載の方法。

【請求項79】

前記導入可能部分が、不溶性金属塩によって架橋されたアニオン性ポリマーから構成される、請求項65記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2004年3月4日出願の米国特許出願第60.550132号、2004年3月29日出願の同第60.557368号、2004年4月23日出願の同第60.564858号、及び2004年12月20日出願の同第60/637569号に対する優先権を主張するものであり、これら各特許出願を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

10

20

30

40

50

(使用分野)

使用分野は、閉塞デバイスに係し、涙管の涙点開口部内に設置される涙小管プラグなどの鼻涙閉塞デバイスの開示を含む。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

(背景)

様々な眼の問題が、眼の表面上の涙の量が不十分であることに関係している。最も多く見られるのは、乾性角結膜炎であり、ドライアイとしても知られる。また、コンタクトレンズの問題も、しばしば涙の量の不足によって引き起こされる。涙の量が不十分である一般的な原因は、涙液が涙管の涙点開口部を通して鼻道へと排出され、それによって眼の表面で涙液が必要とされる場所から涙液が除去されることである。さらに、涙液が涙管を通して鼻道へと排出されることは、後鼻漏、副鼻腔炎、アレルギー、頭痛、いびきなど、他のいくつかの問題の原因である、又はそれらの問題に関連すると考えられている。

【 0 0 0 4 】

涙が涙管を通して排出されるのを防ぐために、縫合、レーザシーリング、及びプラグ挿入を含め、涙点開口部を閉じるいくつかの方法が使用されてきた。涙点プラグ (punctum plug) や涙液プラグ (lacrimal plug) などの涙小管プラグ (canalicular plug) によるプラグ挿入は、比較的費用がかからず、実施される頻度が高まっている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

(要約)

当該技術分野における大きな進展にもかかわらず、制御された速度で分解 (degrade) する、容易に除去される、かつ / 又は、特に患者間で涙小管のサイズ分布が非常に多様であるという事実に鑑みて、より快適かつしっかりと嵌合する鼻涙デバイスが、引き続き必要とされている。以上及び他の必要は、本明細書では、膨潤可能な、異方性的に膨潤性のある、耐キレート性の、制御分解可能な、トリガー分解可能な (triggerably degradable) 、生理液によってゲル化可能な、又は発泡体で作製された、鼻涙デバイスを含む、発明の諸実施態様によって対処される。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

一部の実施態様は、眼の中の涙液の流れを遮断する涙点プラグなどの閉塞デバイスに係した材料及び方法である。これらの実施態様は、眼の涙点開口部に導入するためにサイズ設定された該プラグの導入可能部分を含むことができ、該導入可能部分が、生理的食塩水によって水和して第 1 の直径から該第 1 の直径よりも少なくとも 50 % 大きい第 2 の直径へと膨潤できる脱水された材料を含み、かつ、涙液によって膨潤して涙点開口部を閉塞し、該涙点開口部を通る涙液の流れを遮断することができ、該脱水可能材料が、患者の涙点開口部において約 7 日未満で分解する。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施態様は、鼻涙道を閉塞する材料及び方法である。かかる実施態様は、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含むデバイスを含むことができ、該導入可能部分が、生体外 (in vitro) において拘束力を受けていないときに生理的食塩水溶液中で異方性膨潤する異方性的に膨潤性のある材料を含む。他のいくつかの実施態様では、該導入可能部分の少なくとも一部が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の少なくとも 1 つの多糖類を含む。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施態様は、膨潤可能な材料で作製された鼻涙閉塞デバイスである。制御された膨潤量は、インプラントを適所に設置するのに有用な可能性があるが、過剰な膨潤は、周囲組織に害を及ぼす恐れがある。組織は、患者の身体の固体部分又は部分的に固体の

部分である。体内に既に存在する又は作り出された空間を取り囲む組織は、その空間を画定しており、例えば、動脈壁は、動脈腔を画定し、筋肉に注入された物質のボーラスの周りの組織は、それによって作り出された空間を画定する。状況によっては、インプラントが患者の開口部内に堅固に設置されなければならないので、比較的高い膨潤度が望ましいが、高い膨潤度は、インプラントを開口部から押し出す傾向にあり、その結果、インプラントが不安定になる。したがって、後述するように、制御膨潤可能な材料を使用することができる。

【0009】

前述した特徴の一部もしくはすべての組み合わせを有する、又は従来技術の改良に寄与する他の様々な利点もしくは特徴を有する、他の諸実施態様が提供される。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(詳細な説明)

改良型の鼻涙閉塞デバイスを製造する様々な材料及び方法について、本明細書で説明する。特定の実施態様は、膨潤可能な、異方性的に膨潤性のある、耐キレート性の、制御分解可能な、トリガー分解可能な、また生理液によってゲル化可能な、鼻涙デバイスを対象とする。諸実施態様には、涙液に反応して体積が膨張する、膨潤可能なデバイスが含まれる。また、他の諸実施態様は、涙小管内で膨潤して径方向には膨張できるが長手方向には膨張せず、それにより、長手方向の膨張によって押し出されることなくしっかりと嵌合する、異方性的に膨潤性のあるデバイスである。また、本明細書に記載の特定のデバイスは、それらの構造に組み込まれる材料のおかげで、所定の速度で分解可能である。また、分解を引き起こすトリガー物質にさらされると分解可能になる材料で作製されたデバイスも開示される。また、膨張性発泡体から作製されるプラグ、及び生理液にさらされるとゲル化する組成物から作製されるプラグを含め、他のデバイス及び材料も開示される。

20

【0011】

耐キレート性は、一部の眼科溶液、例えば、コンタクトレンズ溶液で一般的に見られるキレート剤にさらされる鼻涙閉塞デバイスに有利なことがある。したがって、一部の実施態様は、短期間にわたって分解可能な材料、長期間にわたって分解可能な材料、又は事実上非分解性の材料を含めて、耐キレート性の埋込み可能材料について記載する。

【0012】

一部の条件は、永久的又は非分解性プラグによって最もうまく処理されるが、状況によっては、一時的プラグの使用が有益な可能性がある。例えば、一時的な涙点又は涙小管閉塞を診断補助として使用して、永久閉塞の潜在的効果を決定することができる。一時閉塞は、また、ドライアイ症候群の処置、並びに、角膜潰瘍、結膜炎、翼状片、眼瞼炎、角膜炎、眼瞼縁の発赤、再発性霰粒腫、再発性角膜びらん、糸状角膜炎、後天性異常、他の外眼部疾患など、様々な眼表面疾患のドライアイ要素の処置にも使用することができる。一時閉塞は、また、涙小管の閉塞によって緩和できる、発赤、熱傷、反射による涙、痒み、異物感などの症状を経験している患者に有益なこともある。さらに、一時閉塞は、コンタクトレンズ不耐症を軽減する際に、コンタクトレンズ使用による眼の乾燥の処置を評価するため、眼の上の眼用医薬品もしくは潤滑剤の保持向上/機能強化のため、眼の細菌叢、涙点狭窄の維持のため、並びに外科手術後の治癒及び快適さの向上のために有用なこともある。

30

40

【0013】

ドライアイ状態の処置における涙点プラグの使用は、水性の涙の量が慢性的に著しく減少する状態に関係することがある。そのような状態では、眼瞼の内側縁部と角膜表面との間の水性潤滑が不十分であるので、眼瞼の運動は、引っ掛かりのある、又は痛みを伴うものになる；露出した角膜細胞は、水分を大気中へと失い、乾燥状態になる（付随した痛み及び細胞の損傷を伴う）。細胞の傷害又は死は、ローズベンガルやフルオレセインなど、特定の染料を用いて検出することができる。重症の場合、ドライアイが処置されないと、感染し、潰瘍を生じ、又は失明する恐れがある。

50

【 0 0 1 4 】

水性の涙の減少は、加齢、疾病の状態、涙腺組織への傷害、並びに特定の薬物使用の副作用など、様々な因子に起因する可能性がある。前述のように、表面の涙の量のかなりの部分は、涙点開口部と水圧接触している上側及び下側のメニスカスに含まれる。伝えられるところによれば、まばたきの間に、涙器系を通じた涙の流出がある。これらの涙点の一方もしくは両方の閉塞は、この経路による流体の喪失を減少又は停止させ、水分不足が原因で病変した眼に有益となるはずである。

【 0 0 1 5 】

ドライアイ症候群、及び様々な眼表面疾患のドライアイ要素の処置のための涙点の閉塞には、長い臨床歴がある。それは、30年以上前に初めて記載された。これらの非外科的処置で使用されるデバイスは、一般に、動物由来のコラーゲン、吸収性ポリグリコネート縫合材料、感熱性の疎水性アクリルポリマー、及びシリコンから作製された。生体適合性があり、かつ眼で使用するのに特に安全であると特徴付けられた新素材を除き、過去10年にわたって重大な設計変更は行われなかった。本明細書では、患者の利益のためにこれら従来技術を改善する、様々な諸実施態様について説明する。

10

【 0 0 1 6 】

鼻涙閉塞デバイス

涙点プラグ閉塞デバイスには、涙点開口部の下に挿入されることが意図されたものがあり、また、涙点開口部の上に配置されることが意図されたリムを有するものもある。両方のカテゴリのデバイスを、ヒドロゲル及び本明細書に記載の他の材料を使用して製作することができる。

20

【 0 0 1 7 】

涙点開口部の下に挿入されるデバイスを、本明細書では涙点下デバイス (subpunctal devices) と呼ぶ。このタイプのデバイスの利点には、挿入の容易さ及び低コストが含まれる。涙点下デバイスは、例えば、長さ約1.5～約2mm、直径約0.3～約0.4mmの寸法の、又は患者に適した他のサイズの円筒状材料片であるので、設計が単純である。特定の涙点下デバイスの欠点は、プラグがもはや必要とされない場合に、潜在的に除去困難なことである。

【 0 0 1 8 】

涙点開口部の上に置かれるリムを備えて作製されたデバイスは、それらデバイスを容易に視覚化でき、また除去が単純であるという、いくつかの利点をもたらす。ヒドロゲルを組み込むリム付きプラグは、鉗子による除去を可能にする耐切削性又は切削強度を有するべきである。涙点の外側の部分は、長時間にわたって、また使用時に通常遭遇する変化に反応して、一定又はほぼ一定の寸法を維持するべきである。リム付き涙点プラグの除去は、普通、リムの下方でプラグを鉗子によって掴んで引くことによって達成される。通常はヒドロゲル材料の切削強度が低く、したがって鉗子などの硬質の物体がヒドロゲルを切り裂くことになるので、この除去方法は、ヒドロゲル材料の課題を提示する。この問題に対処するために、プラグの最上部をヒドロゲル以外の材料から作製することができる。

30

【 0 0 1 9 】

物理的除去、涙器系の洗い流し (flushing)、タイミング調節された溶解/分解、及び化学物質への曝露によって引き起こされるトリガー崩壊を含め、リム付きデバイス又は涙点下デバイスの除去には、様々な戦略を使用することができる。物理的又は外科的除去は、例えば、鉗子を用いたものでよいが、これは涙点下デバイスの特定の課題となる可能性がある。涙器系の洗い流しは、特に、その洗い流しで使用される溶液が閉塞材料を可溶化できる、又は該閉塞材料の寸法を縮小できる場合、有効であるかもしれない。タイミング調節された溶解は、一時閉塞に役立つが、再吸収が起こる前に材料を除去する必要がある場合、代替的な除去方法を使用することができる。

40

【 0 0 2 0 】

化学的にトリガー可能な崩壊は、除去を達成するのに最小限の時間及び労力を必要とすべきである。様々な頻度で患者に適用される多くの眼用医薬品は、キレート剤を含有して

50

おり、したがって、キレートの影響を受けやすい材料から作製された閉塞デバイスは、最善とはいえない。

【0021】

様々な鼻涙閉塞デバイスを使用して、鼻涙道を少なくとも部分的に埋め、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止することができる。そのような構造のいくつかの態様についての概要を、本明細書で提供する。特定の寸法及び手順は、例示的な目的で提供されるものであって、本発明の範囲又は精神を制限しようとするものではない。

【0022】

図1を参照すると、ヒトの眼の解剖学的構造、及び関連した涙排出系の図が示されている。本議論の目的には、涙小管としてよく知られる上涙管10及び下涙管12と、涙嚢又は涙液嚢14とから成る、後者の涙排出系に焦点を絞れば十分である。上涙小管10及び下涙小管12は、それぞれ、内眼角17から約6mmにある睫毛部分と涙点部分との接合部15で、眼瞼縁の内側端でわずかに隆起したところに位置する、小さい涙点孔11及び13のところで終わる。涙点孔は、きわめて高密度で比較的血管のない深さ約1mmの組織の連結輪(connective ring)によって取り囲まれた、サイズ約0.3mmの円形又はわずかに卵形の開口部である。各涙点開口部11、13は、各涙小管の長さ約2.5~3.5mmの垂直部分10a、12aへと達した後、約8mmにわたる水平方向に向きを変え、涙嚢14の入口のところで他方の涙小管に接合する。涙小管10、12は、直径約0.5mmの管状であり、該涙小管を容易に標準サイズの3倍に拡張させることのできる弾性組織によって取り囲まれた層状の扁平上皮によって内側を覆われている。

10

20

【0023】

眼からの涙液及び/もしくは医薬品の排出を防ぐ、又は低減することが望ましい、乾性角結膜炎及び他の眼科の病気の処置では、上眼瞼及び下眼瞼のいずれか一方又は両方で、涙点孔を取外し可能なプラグ部材20によって塞ぐことができ、該プラグ部材の2つの実施態様がそれぞれ図2A及び図2Bに示されている。はじめに図2Aの実施態様を参照すると、涙点プラグ20は、軸方向長さ約3.2mmを有し、3つの部分、すなわち；突出した先端又はバンプ部分22と、該先端よりもいくらか直径の小さい中央のネック又はウエスト部分24と、比較的直径の大きい滑らかなディスク状ヘッド部分26とから成る。図2Bのプラグの実施態様20'は、始めに記載した実施態様と概ね同様の寸法であり、いくらか丸みをもった先端又はバンプ部分22'と、ほぼ同一寸法の円筒状の中央部分24'と、図2Aの実施態様の対応部分よりいくらか直径が小さいドーム形のヘッド部分26'とを備える。両方の実施態様のヘッド部分26、26'には、該ヘッド部分を鉗子で把持することに代わる代替手段として望ましいのであれば、挿入のためにプラグが操作されるときに該プラグ上に解放可能な把持部をもたらしように、挿入器具の突出した先端を受けるように適合された中央のボア開口部28、28'を設けることもできる。

30

【0024】

涙点プラグの各実施態様の突出した先端もしくはバンプ部分22、22'は、涙点開口部をさらに拡張させるため、また涙点開口部への挿入を容易にするために、テーパ先端22a又は半テーパ先端22a'を備えて設計される。先端部分22、22'は、いくらか大きい、通常は直径1.2~1.4mmの基部22b、22b'へと後方に広がり、次いで、いくらか小さい直径、通常0.7~0.8mmのウエスト又はネック部分24、24'へと狭まる。広がった垂直涙小管12a及び涙点括約筋輪13a(図3A)は、それぞれプラグの先端部分及びウエスト部分を締め付けて、プラグが不慮に押し出されないように該プラグを堅固に固定する。各プラグの実施態様のヘッド部分26、26'は、該プラグが涙点開口部上に置かれたときに該プラグが涙小管へと下降するのを防ぐために十分に大きく、直径約1.5~2.0mmである。プラグヘッドは、非常に滑らかで、かつディスク又はドーム形であるので、結果的な炎症をほとんど起こすことなく、該プラグヘッドを結膜及び角膜に当てて涙湖内に置くことができる。

40

【0025】

本発明の特定の実施態様では、プラグ20、20'、特にヘッド部分28、28'を、HEMA親水性ポリマーなど、医薬品を含浸可能な多孔質材料製にすることができ、あるいは、毛細管な

50

どと同様に、眼科薬を貯蔵し、かつ涙液によって浸出させられるときに該眼科薬を眼にゆっくり分配するように適合させることもできる。

【0026】

ここで、プラグを涙点孔及び関連涙小管に挿入する例示的な技術について記載する。初めに、患眼にProperacaineなどの局所麻酔薬で麻酔をかけ、次いで、短くされた綿棒を同一又は類似の局所麻酔薬に浸漬し、上眼瞼と下眼瞼との接合点のところの内眼角部に5~10分間入れる。次に、図4に示したようにテーパした錐状の可撓性先端部分32で終端するテフロンポリテトラフルオロエチレン材料の細長いロッドの形態をした涙点拡張器30を慎重に使用して、涙点連結組織輪を切断しないように注意しながら、涙点及び関連した垂直な涙小管をそれらの標準サイズの約2.5~3倍あるいは約1.2mmまでゆっくり拡張させる。涙点連結組織輪の切断が起こると、治癒するまで、プラグの嵌合が密接でない緩いものとなり、プラグが不慮に押し出される可能性が生じることになる。

10

【0027】

プラグ自体は、従来の鉗子によって、又は、図5及び図5Aに示したように、各涙点プラグ20、20'のヘッド部分28、28'よりもわずかに直径が大きく、かつ該ヘッド部分よりも深い、陥凹した中央部分44が設けられた丸みをもったヘッド42で終端する、鉛筆状ロッドの形態をした特殊な挿入器具40の補助下で、涙点開口部内に設置される。プラグにそのヘッド部分によって一時的に係合するために、薄いフィンガ部材45が、陥凹部の中心から外側に突出しており、プラグのヘッド内の対応するボア28、28'と対合するように適合される。突出したフィンガ45と対合するボア穴28、28'との間の摩擦嵌合は、プラグが涙点孔へと操作されるときに該プラグが挿入器具40によってしっかり保持されるように、十分に密接である。前述したように、プラグが涙点及び涙小管に挿入されるときに該涙点及び涙小管のさらにいくつかの拡張を促すために、プラグの先端もしくはパーブ部分22、22'を、尖った、又は少なくともいくつか尖ったものにすることができる。

20

【0028】

プラグは、ヘッド部分26、26'が涙点開口部上に収まるまで、挿入器具の操作によって涙小管の奥深くへと進められる。その後、挿入器具の単純な剪断又は揺動運動によって突出フィンガ45がプラグヘッドから外れて、涙点プラグを適所に挿入したまま挿入器具の解放及び除去が可能になる。挿入後、患者は、通常いくつかの一時的不快感を経験するが、これは、アスピリン又は類似の鎮痛剤によって緩和することができる。

30

【0029】

プラグの除去が望まれるときには、プラグのヘッド部分26、26'、又はヘッドの真下のネック24、24'を鉗子で把持して、該プラグを涙点開口部から引き抜くことができる。必要ならば、除去技術のために局所麻酔薬を適用することもでき、その場合、鉗子の使用に代わる代替手段として、又は鉗子の使用に加えて、涙小管の水平部分に圧力をかけ、同時に涙点開口部に向かって移動させることによって、プラグを涙点開口部から絞り出すことができる。

【0030】

本明細書の他の場所で述べるように、他の特徴を鼻涙閉塞デバイスに組み込むことができる。これらの様々な特徴は、本明細書で記載され参照される様々な材料及び方法と組み合わせることができる。例えば、シャフトは、隆起部又は圧潰可能部分をさらに有することができる。デバイス又はその一部分は、分解可能な部分をさらに含むことができる。デバイス又はその一部分は、治療剤をさらに含むことができ、ジメチルスルホキシド(DMSO)及び/又はメチルスルホニルメタン(MSM)の有無を問わない。デバイスは、涙点に挿入するために、標準的な鉗子によって把持可能になる。材料の分解は、材料にその機械的特性、例えば、その強度、粘着力、又は弾力性を失わせるプロセスである。分解は、様々なメカニズム、例えば、化学結合の加水分解、材料を形成するポリマーを架橋するイオンの解離、又はホストに埋め込まれた後の材料に対するホストの反応によって起こり得る。場合によっては、埋め込まれた材料が完全に分解又は溶解したと言われるが、これは、埋め込まれた材料が、埋込み部位でもはや本質的に視認可能ではない点まで分解したことを

40

50

意味する；そのようなプロセスは、様々な分解メカニズムのいずれかによって起こり得る。完全な分解又は溶解は、もはや肉眼で視認できなくなるまで、容器内の材料を生理的温度、pH、及び浸透圧に維持することによって、実験室でモデル化することができる。

【0031】

他の特許及び特許出願は、他の態様、構造、使用方法、並びに涙点プラグ、鼻涙閉塞デバイス、及び関連品目の詳細を記載している。参照によって本明細書に組み込まれるのは、米国特許仮出願第60.550132号「涙点プラグ、材料、及びデバイス (Punctum Plugs, Materials, And Devices)」、同第60.564858号「鼻涙閉塞デバイス及び使用方法 (Nasolacrimal Occlusive Devices and Methods of Use)」、同第60/637569号「生物医学的閉塞デバイス及びそれらの使用方法 (Occlusive Biomedical Devices and Methods of Use Therefor)」、並びに米国特許第6629533号；同第660.5108号；同第6344047号；同第6306114号；同第6174321号；同第6082362号；同第6027470号；同第5980863号；同第5951565号；同第5921990号；同第5830226号；同第5741292号；同第5524357号；同第5334137号；及び同第5283063号であり、これらすべてを参照により本明細書に組み込む。鼻涙閉塞デバイスの構築では、様々な材料を有利に使用することができる。そのような材料がいくつか、米国特許出願第60.557368号「医用インプラント及び閉塞デバイスのための耐キレート性の異方性膨潤材料 (Chelation Resistant And Anisotropically Swelling Materials For Medical Implants And Occlusive Devices)」に詳細に記載されており、その特許出願を参照により本明細書に組み込む。

【0032】

生物医学的用途の、ジェラン、解重合されたジェラン、及び関連多糖類

生物医学的デバイスは、ジェラン、解重合されたジェラン、及び関連多糖類を使用して作製することができる。米国特許出願第60.557368号にさらに詳細に記載されているように、ジェランガムは、多糖類であり、例えば *Sphingomonas elodea* (以前は *Pseudomonas elodea* と呼ばれた) から、発酵を使用して、細菌性エキソ多糖類として商業的に調製されている。図6は、ジェランの一形態の構造を示す。ジェランベースの材料の特性は、1つには、ジェランのアシル化の程度、及び存在するイオンによって決まる。アシル化したままの場合、ジェランは、軟らかく弾力性のある透明な可撓性ゲルを形成する傾向にある。脱アシル化されると、ジェランは、硬く比較的弾力性のない脆性ゲルを形成する。ジェランガム溶液は、溶液の粘度をほとんど増大させることなく粒子を懸濁状態で保持することができる。ゲルゾル転移は、濃度に応じて約50 で起こる。ジェランが低濃度 (0.1% w/w) から非常に低濃度 (0.005% w/w) であっても、陽イオンの存在下で冷却すると熱可逆性ゲルが形成される。ジェランが生理学的条件への曝露に反応してゲル化するような濃度及び条件で、ジェランを配合することができる。

【0033】

ジェラン及び関連材料は、既に記載されているように、例えば、米国特許出願第60.557368号に記載のように調製することができる、本明細書に記載した、又は本明細書で参照した、鼻涙道を閉塞するデバイスにすることができる。ジェランは、ナトリウム (Na^+) やカルシウム (Ca^{++}) などの陽イオンの存在下でゲル化するアニオン性多糖類である。ジェランは、水に可溶性で、溶液中では急速に水和する。ゲルは、水和するときに、また膨張もする (ジェランの濃度及びイオン結合の強度に応じて最大500%又はそれ以上)。水和した後、ジェランは、プライアブルかつマリアブルとなって、該ジェランを拘束する体積の内側に共形となる (該体積が、水和状態にあるゲルの物理的サイズ以下であると仮定する)。

【0034】

ジェランは、15年に及ぶ、ヒトにおける臨床用途の長い歴史を有する。ジェランは、その場 (in situ) でゲル化する特性をもつので、薬物送達材料として研究されてきた。ジェランは、また、生体内 (in vivo) で粘膜 (涙点に類似) と接触したときに制御可能かつ予測可能な溶解特性 (ゲルとして) をもつので、薬物送達のための徐放性材料としても、また生体内インスリン送達のための徐放性材料としても研究されている。また、ジェラ

ンは、そのゲル化特性及び溶解速度についても研究されている。眼の中で使用するためのジェランの安全性を扱った研究が、いくつか完了している。より具体的には、TIMOLOL (抗緑内障薬) のための安全かつ有効な送達ビヒクルとしてのジェランに関する多数の研究が完了している。

【0035】

ジェランと近縁関係にある多糖類は、ウェラン、S-88、S-198、ラムザンガムなどの多糖類である；これらは、また、本明細書に記載の方法によって処理することもでき、また、ジェランガムの代わりに使用することができ、又はジェランガムに追加することができる。ジェランに関連した他の多糖類は、アルギン酸塩、カードラン、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、ポリ(アクリル酸)、キサンタン、カラギーナン、カルボキシメチルキトサン、ヒドロキシプロピルカルボキシメチルセルロース、ペクチン、アラビアガム、カラヤガム、オオバコ種子ガム、カルボキシメチルグアー、及びメスキートガムである；本明細書に記載の方法を、一般的にこれらの多糖類とともに使用するために適合させることができる。

10

【0036】

以下でさらに詳細に説明するように、いくつかの実施態様は、耐分解性かつ耐キレート性の材料及びデバイスであり、少なくとも一部がジェランで作製される。ジェランナトリウムは、キレート剤であるEDTA二ナトリウムによる影響を受けない。EDTA二ナトリウムは、そのナトリウムイオンを、イオン架橋した所与のヒドロゲル中の架橋イオンと交換することができる。アルギン酸ナトリウムなど、他の多くのイオン性ゲル化ポリマーとは異なり、ジェランナトリウムは、生体内でゲルのままである。したがって、2価又は3価のイオンの除去及びジェランナトリウムへの転換は、ヒドロゲルの物理的状态に影響を及ぼさない。埋込み型プラグとして使用されるほど十分に強いゲルは、高密度でよく、その目的のために、少なくとも5%のジェランガムの水溶液又はDMSO溶液から処理することができる。他の濃度には、5%~15%、及び15%を含め、1%~50%の間の濃度が含まれる；明確な限度内の値及び範囲すべてが企図されることが当業者には理解されよう。ジェランは、通常、患者に埋め込まれた後で再吸収又は溶解しないが、無塩の水にさらすことによって除去することができる。

20

【0037】

膨潤性材料及びデバイス

乾燥ゲル材料が水和すると、該材料は、通常、膨潤して空間を満たし、その後はそれ以上の水を吸収しない。例えば、乾燥ゲル材料が薄壁の可撓性シリコンチュービング内に置かれて水和される場合、ゲルは、膨潤してチュービングを満たすが、チュービングをわずかにしか変形させない。したがって、非拘束ヒドロゲル材料を組み込んだヒドロゲルプラグは、よりうまく膨潤して確実な嵌合を達成することになる。この非拘束ヒドロゲル材料は、例えば、プラグの底部又はノーズ部に配置することができる。プラグの最上端、すなわち、ネック及びリムには、切削強度及び寸法安定性の問題に対処するために、頑丈な非膨潤材料を含めることができる。例えば、非膨潤プラスチックを使用して、多糖類が膨潤して該プラスチックに当たるがそれ以上は膨張しないように、該多糖類プラグの上部を覆うことができる。ただし、かかるプラグの他の部分は、自由に膨潤する。涙点プラグは、例えば、図2~3に示した構成をもつように成形することができる。

30

40

【0038】

膨潤性材料の膨張が拘束組織によって制限されるとき、該材料は、その拘束組織に対して力を及ぼす。膨潤性があるとは、流体に反応して膨潤できるものを意味する。一部のヒドロゲルは、患者に導入されたときに完全には水和しないので膨潤可能であり、したがってヒドロゲルは、患者から流体を吸収する。そのようなヒドロゲルは、例えば、乾燥したもの、凍結乾燥されたもの、又は水和しているが完全には水和していないものでよい。水を除去するために脱水されたヒドロゲルが、本明細書でヒドロゲルと呼ばれる。ヒドロゲルは、溶液に溶解しない。ほぼ脱イオン化された水中では溶解又は他の何らかの形で離散するが、生理学的溶液中では溶解又は離散しないように特別に調製された特定の物質が、

50

本明細書でヒドロゲルと呼ばれる。これは、そのような物質が化学的に架橋しており、脱イオン水によって意図的に除去される前に、それらの目的用途の条件下で消失しないからである。ほぼ脱イオン化された水とは、イオンを含まない、又はイオン濃度が低い水であり、例えば、約50ミリオスモル未満、又は約10ミリオスモル未満の水である。

【0039】

ジェラン、ジェランと近縁関係にある多糖類、及びジェランに関連した他の多糖類を使用して、膨潤性閉塞デバイス、例えば涙点プラグを作製することができる。多糖類の膨潤は、例えば、生理学的溶液中で制限なしに測定されるときには、2.5% ~ 1000%の間になることがある。膨潤性プラグは、該プラグの多糖類部分に選択的な膨潤方向が存在しないように、本質的にランダムに配向したポリマーで作製することができる。

10

【0040】

5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%クエン酸ナトリウム水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを1.0%塩化ナトリウム中で洗浄して、過剰なクエン酸イオンを除去した。成形物を、91%までの段階的濃度の一連のアルコール中で脱水させて、それらのもとの長さの2倍に延伸させ、又は延伸させずにおいた。それらを風乾させた。中和された成形物を切断して円筒片にすることによって、プロトタイプの閉塞デバイスを製作した。それらの乾燥寸法は、長さが1.524ミリメートルで、延伸された成形物では直径が0.254ミリメートル、延伸させなかった成形物では直径が0.762ミリメートルであった。生理的食塩水に入れて最大限に膨潤させたら、延伸された成形物は、長さが1.27ミリメートルに収縮し、直径が1.016ミリメートルに膨潤した。これは、16.6%の長さ縮小、300%の直径増大に相当する。延伸させなかった成形物は、長さが2.54ミリメートル、直径が1.27ミリメートルに膨潤した。これは、長さ及び直径ともに166%の増大に相当する。測定は、0.01インチ増分で印が付けられた定規を使用して実施し、次いでそれらをメートル単位に変換した。

20

【0041】

異方性膨潤材料及びデバイス

管腔又は開口部内に設置された膨潤性閉塞デバイスは、時に、膨潤プロセスによって開口部から押し出される恐れがある。あるいは、開口部の外側の部分が膨潤して、適切な設置を困難にする恐れもある。したがって、状況によっては、横寸法だけが膨潤し、ゆえに、開口部、例えば導管(duct)もしくは小管(canal)を効果的に塞ぐが、該開口部から突き出ないデバイスを使用することが有用である。さらに、薄い円筒状デバイスが水和後に短くかつ太くなるように、デバイスが少なくとも1つの寸法で収縮してもよい。涙点プラグは、例えば、異方性膨潤材料で作製することができる。図7A~7Bは、膨潤性涙点プラグの一例を描き、膨潤前後の寸法を示す。図中の寸法は、実際の結果に基づいているが、例示的なものにすぎず、使用される材料及びそれを受ける管腔もしくは涙小管の特性を考慮して適切に修正することができる。

30

40

【0042】

異方性的に膨潤性のある材料は、すべての方向に均一に膨潤するわけではない。抑制されないときには、かかる材料は、異なった形で膨潤する。例えば、異方性的に膨潤性のあるヒドロゲルは、1方向又は2方向にしか膨潤せず、他の方向では維持又は縮小することがある。抑制されたときには、かかる材料は、それらが選択的に膨潤する方向により大きな力を加える。異方性的に膨潤性のあるポリマー材料は、ポリマー分子を1つ以上の選択的方向に整列させることによって調製することができる。ランダムに配列されたポリマー分子は、水和するとすべての方向に離れていく傾向にあり、したがって等方性膨潤(すべての方向で本質的に同一)を示す。しかし、ポリマー分子が互いに平行に整列している場合、それらポリマー分子は、1方向又は2方向にしか離れていかない。それは、該分子が(

50

理想的には)第3の方向では既に完全に膨張しているからである。水和すると、分子的に整列したヒドロゲルは、異方性膨張を示すことになる。一部の異方性材料は、分子配向が互いにほぼ平行なポリマーを含んでおり、その際、該材料は、そのようなポリマーをその肉眼で見える膨潤特性が影響を受けるように十分に有する。水和は、最も厳密な意味では水に関わるプロセスを指すが、他の液体もポリマーの膨潤を達成する働きをすることができ、そのようなプロセスは、本明細書で企図されている。一部の実施態様では、ヒドロゲルを、水溶性ポリマーの架橋により調製し、該架橋は該材料を水に不溶化するのに十分なだけ広範囲でしかない。水和すると、配向したポリマー分子が引き離され、架橋だけによって1つにまとめられる。

【0043】

10

異方性的に膨潤性のある材料は、後述するように、又は既に記載されているように、例えば、米国特許出願第60.557368号もしくは同第60/637569号に記載のように調製でき、また、本明細書に記載の鼻涙道を閉塞するデバイスにすることができる。該デバイスには、鼻涙道に導入できる導入可能部分を含めることができ、該導入可能部分の少なくとも一部が、生体外において拘束力を受けていないときに生理的食塩水溶液中で異方性膨潤する異方性的に膨潤性のある材料を含む。鼻涙道とは、涙排出系の一部を指す。生理的食塩水とは、pHが生理学的範囲内、例えば、約7.0~約7.4の範囲内にあり、浸透圧が生理学的範囲内、例えば、約300~約330ミリオスモルの間にある溶液を指す。リン酸緩衝系などは、生理的食塩水を製造することで知られる。

【0044】

20

過剰な生理的食塩水にさらす前後の試料の寸法を測定することによって、材料を異方性膨潤について試験することができ、最終的な測定は、材料の膨潤が本質的に停止したときに実施される。プラグの場合、患者に挿入する直前の条件と同等の状態、並びに生体外で生理的食塩水にさらされた後に、該プラグの寸法を測定することができる。特に指定のない限り、報告される膨潤測定は、室温(約20)で実施されるが、生理的食塩水中での分解は、生理学的温度(37)の状況で論じられる。

【0045】

涙点閉塞のための材料として異方性ヒドロゲルを使用すると、多くのデバイスに関する問題が解決される。涙点開口部のサイズは、患者によって異なる；したがって、涙点を測定しなければならず、適切にサイズ設定されたプラグを挿入しなければならない。しかし、異方性ヒドロゲルから作製されるデバイスは、涙点のサイズを測定する必要もなく、異なるサイズの多くの涙点プラグの在庫を維持する必要もない。涙点の閉塞に必要な適切な寸法は、デバイスの水和によって達成される。例えば、デバイスは、該デバイスが鼻涙道を閉塞するのに十分に膨張するまで放射状に膨潤するが、他の寸法は、制御された形で変化する。

30

【0046】

異方性的に膨潤性のある鼻涙閉塞デバイスは、体積と、第1の長さ、と、該第1の長さに垂直な第2の長さとをさらに含むことができ、生理液にさらされると、体積が増大し、第1の長さが第1のパーセンテージ増大を起こし、第2の長さが、第1の長さについての第1のパーセンテージ増大よりも小さい第2のパーセンテージ増大を起こす。そのような増大の例を挙げれば、第1又は第2のパーセンテージ増大の場合、少なくとも約2.5%、少なくとも約100%、少なくとも約300%、及び約10%~約500%の間が含まれる；これら明記した範囲内にある範囲及び値すべてが企図されることが当業者にはすぐに理解されよう。さらに、第2のパーセンテージ増大は、例えば、100%未満、50%未満、0%未満(すなわち、収縮)、及び-50%(すなわち、半分に収縮)~100%の間でもよい；これら明記した範囲内にある範囲及び値すべてが企図されることが当業者にはすぐに理解されよう。例えば、図2A及び図2Bを参照すると、第2の長さが膨潤前に約3.2mmであり、第1の長さが膨潤前に約0.7又は0.8mmである、長手軸方向に平行なポリマー整列を有する異方性的に膨潤性のある材料で、プラグ20を作製することができる。したがって、例えば、デバイスが鼻涙道に挿入された後で、部分24、24'が膨潤して該鼻涙道の壁に当たることになる。

50

【0047】

鼻涙デバイスは、完全に異方性膨潤材料で作製されてもよく、又は一部分だけ異方性膨潤材料で作製されてもよい。例えば、図2Aを参照すると、ヘッド部分26は、異方性膨潤可能ではなかったが、ウエスト又はネック部分24は、異方性膨潤可能にすることができる。デバイスを製造する1つの選択肢は、鼻涙閉塞デバイスを、ユーザによって使用直前に組み立てられる複数の構成部品で提供することである。例えば、ヘッド部分26には、ウエスト又はネック部分24を受ける開口部を設けることができる。その場合、ユーザは、使用前に部分24をヘッドに嵌入させることになる。

【0048】

他の実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、該導入可能部分の少なくとも一部が、長さ、鼻涙道に導入した後で膨潤して鼻涙道を本質的に閉塞する膨潤可能材料とを含んでおり、その際、該膨潤が長さを約10%未満、2.5%未満、又は0%未満増大させる、デバイスである。

10

【0049】

一般に、異方性的に膨潤性のある鼻涙閉塞デバイスは、互いに対して主に平行な配向で整列した適切なポリマーから作製することができる。ポリマーを整列させる工程は、スピニング、スプレーコーティング、延伸、一方向凍結、液晶溶液からの成形し、規則的対流 (ordered convection)、及び成形物の延伸プラス乾燥から成る群から選ばれる、少なくとも1つの技術を含むことができる。分子配向した円筒形の閉塞デバイスは、これらの方法で作製できるが、最も単純で好ましい方法は、通常、成形物の延伸及び乾燥による。特定の諸実施態様では、ポリマーを整列させる工程は、材料を延伸させるステップと、材料を延伸させる前に、鉱酸又は有機酸を含む流体に該材料を浸漬するステップとを含むことができる。また、ポリマーを整列させる工程は、DMSOへの溶解の前に、アニオン性ポリマーの酸性化を含むことができる。材料の例には、ジェランナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸カルシウム、及びジェランカルシウムが含まれる。

20

【0050】

ヒドロゲル材料のモノフィラメントは、例えば、押し出した後、それらのもとの長さの少なくとも1.5~2倍に延伸させることによって作製することができる。乾燥したら、それらを導管又は小管に挿入しやすいように小さい円筒に切断することができる。涙器系の閉塞の場合、これらのデバイスは、通常、長さ1.5~2mm、直径0.3~0.4mmである。これらの寸法の異方性ヒドロゲル材料は、長さが1~1.5mmに収縮することがあり、横方向には直径1~1.5mmに膨張することになる。諸実施態様がこれらの特定の寸法だけに限定されないことが、当業者にはすぐに認識されよう。

30

【0051】

本明細書に記載の材料、例えば、ジェランナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸カルシウム、又はジェランカルシウムを無機酸又は有機酸に浸漬した後で、延伸が実施されることが好ましい。酸は、ナトリウムイオン又は架橋陽イオンを除去し、延伸をはるかに容易にする。強度は、比較的影響を受けない。酸性化の方法は、ポリマー及びそれらから製造される成形溶媒によって決まる。DMSOが成形浴槽用の溶媒として使用されることになる場合、通常、DMSOへの溶解の前に陰イオンポリマーを酸性化させる必要がある。この場合、凝固浴槽として酸性化された水を使用することができる。水が成形溶液における溶媒である場合、金属塩の水性溶液へと押し出してから、それらを酸性化によって除去することが好ましい。少なくともアルギン酸塩の場合、酸凝固浴槽が、延伸困難なことがある弱酸ゲルを生成することがわかっている。

40

【0052】

通常、イオン架橋した高グルロン酸のアルギン酸塩、カルボキシメチルセルロース、及びジェランを配向させることは、困難であり、異方性はほとんど達成されない。2価又は3価の陽イオンの強力な結合は、分子運動性の低下をまねき、おそらくは不十分な配向の

50

主原因となる。しかし、ゲル化陽イオンを除去すると、ヒドロゲルが水に溶けやすくなり、ヒドロゲルがさらに可塑性になる。したがって、ポリマーカルボキシル基が、アルカリ金属、テトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、又はアンモニウム塩に転換されるのではなく、酸性化（プロトン化）されることが好ましい。

【0053】

成形物が延伸されたら、酸基を金属又は有機塩で中和する必要がある。これは、水性溶液又は水／アルコール溶液（通常、50～70％アルコール水溶液）中で達成することができる。水性溶液が使用されるのであれば、膨潤及び配向の崩壊を防ぐために、高濃度の塩通常は飽和又は過飽和しているを含む必要がある。水／アルコール溶液が使用される場合、膨潤がやはり大きく低減されるが、アルコールに可溶の塩を使用しなければならない。この方法を使用して、延伸された成形物を、アルギン酸カルシウムとアルギン酸との約80％：20％の比の混合物として製造することができる。これで、最終生成物における剛性及び脆性が低下し、取扱いがより容易になるはずである。

10

【0054】

異方性的に膨潤性のある材料は、多糖類を含むことができ、その際、該多糖類が互いに対してほぼ平行な分子配向を有する。ほぼ平行とは、ポリマーが、不規則に巻かれるのではなく、互いに対して整列状態になるように処理された状態を指す。異方性的に膨潤性のある材料の状況では、ほぼ平行な整列を示すには、非拘束条件下における生理的食塩水中での異方性膨潤が必要である。多糖類の例には、ジェラン、ジェランと近縁関係にある多糖類、及びジェランに関連した多糖類が含まれる。異方性的に膨潤性のある材料は、酸性多糖類の分子量を低減するために酸触媒的な解重合によって処理された酸性多糖類を含むことができる。異方性的に膨潤性のある材料は、有機又は無機対イオンもしくは金属イオンを含むことができる。

20

【0055】

異方性的に膨潤性のある材料を、ジェランガムで製造した。5％クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末（15グラム）をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15％溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧（1平方インチ当たり45～50ポンド）下で10％クエン酸ナトリウム水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを1.0％塩化ナトリウム中で洗浄して、過剰なクエン酸イオンを除去した。成形物を、91％までの段階的濃度の一連のアルコール中で脱水させて、それらのもとの長さの2倍に延伸させた。それらを風乾させた。

30

【0056】

ジェランナトリウムは蒸留水に非常に溶けやすいが、酸性ジェランは蒸留水に溶けにくいので、成形物を蒸留水に入れて中和を評価した。10分後、成形物が溶解して、中和が達成されたことを示した。

【0057】

次いで、中和された成形物を円筒片に切断することによって、閉塞デバイスを製作した。それらの乾燥寸法は、長さ1.524ミリメートル、直径0.254ミリメートルであった。生理的食塩水に入れて最大限に膨潤させたら、長さ1.27ミリメートル、直径1.016ミリメートルの寸法になった。

40

【0058】

異方性的に膨潤性のある材料の他のセットを、アルギン酸塩で作製した。他のプロセスでは、アルギン酸ナトリウム粉末（15グラム）を蒸留水に溶解させて100ミリリットルにして、15％溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧（1平方インチ当たり45～50ポンド）下で5％塩化カルシウムの凝固浴槽へと押し出し、30分間固めた。成形物を取り出し、蒸留水中で3回洗浄して、結合していない塩を除去し、次いで、5％クエン酸中で3回洗浄することによって酸性化させた。酸性化されたアルギン酸塩成形物を、再び蒸留水中で洗浄し、91％までの段階的濃度の一連のアルコールによって脱

50

水させた。91%アルコールから成形物を取得し、定規の上に置いて、破断までの延伸の程度を測定した。成形物が容易にそれらのもとの長さの2倍に延伸されることがわかり、かなりの配向を達成できることが示された。

【0059】

乾燥されたアルギン酸成形物を、70%エタノール水溶液中の5%塩化カルシウム溶液に入れ、2時間インキュベートさせてから取り出し、70%エタノール水溶液中で2時間洗浄し、91%エタノール水溶液中で脱水させ、乾燥させた。乾燥されたアルギン酸カルシウム溶液を、閉塞デバイスをシミュレートするために小さい円筒片に切断した。長さ1.524ミリメートル、直径0.1905ミリメートルの小片を、0.9%塩化ナトリウム中に入れて、膨潤の程度を評価した。15分後、寸法は、長さ1.27ミリメートル、直径0.508ミリメートルと測定された。

10

【0060】

異方性的に膨潤性のある材料の他のセットを、ジェランガムで作製した。5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%クエン酸ナトリウム水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを1.0%塩化ナトリウム中で洗浄して、過剰なクエン酸イオンを除去した。成形物を、段階的濃度の一連のエタノール中で脱水させ、続いてそれらの長さの2倍に延伸させ、風乾させた。

20

【0061】

乾燥後、成形物を、70%エタノール水溶液中の5%塩化カルシウム溶液に入れ、2時間インキュベートさせた。70%エタノール水溶液中で2時間すすぎ、91%エタノール中で脱水させた後、成形物を風乾させた。乾燥されたアルギン酸カルシウム成形物を、閉塞デバイスをシミュレートするために小さい円筒片に切断した。長さ1.524ミリメートル、直径0.337ミリメートルの小片を、0.9%塩化ナトリウム中に入れて、膨潤の程度を評価した。15分後、それらの寸法は、長さ1.27ミリメートル、直径0.762ミリメートルに変化した。

【0062】

5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%クエン酸ナトリウム水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを1.0%塩化ナトリウム中で洗浄して、過剰なクエン酸イオンを除去した。成形物を、91%までの段階的濃度の一連のアルコール中で脱水させて、それらのもとの長さの2倍に延伸させた。それらを風乾させた。

30

【0063】

乾燥させたら、成形物を、70%メタノール水溶液中の四ホウ酸ナトリウム十水和物の飽和溶液に入れた。この媒質中で2時間インキュベーションを続けた後、70%メタノール及び100%メタノール中で2時間すすいだ。最終洗浄後、成形物を風乾させた。乾燥されたホウ酸エステル化ジェランナトリウム成形物を、閉塞デバイスをシミュレートするために小さい円筒片に切断した。それらの初めの寸法は、長さ1.524ミリメートル、直径0.254ミリメートルであった。0.9%塩化ナトリウム溶液中に15分置いた後、それらの寸法は、長さ1.27ミリメートル、直径1.016ミリメートルに変化した。ホウ酸塩は、有効な抗菌剤である。使用時に、ホウ酸塩は、デバイスに使用される多糖類又は他の材料の微生物攻撃に対する抵抗性をもたらず。

40

【0064】

耐キレート性の材料及びデバイス

通常の使用中にキレート剤にさらされるデバイスは、耐キレート性材料から有利に作製

50

することができる。キレート化は、キレート可能なイオンによって架橋されたゲルの物理特性に重大な影響を及ぼす恐れがある。涙点プラグの場合、キレート溶液、例えばコンタクトレンズ洗浄剤にさらすことによる、ゲルからのイオンの除去は、望ましくないことに、該プラグのサイズ及び耐久性に影響する恐れがある。耐キレート性を高めると、化学的に耐久性のあるインプラントを作り出せるようになる。

【0065】

米国特許出願第60.557368号に非常に詳細に記載されているように、不溶化イオンを使用して、耐キレート性（かつトリガー溶解可能な）イオン性ゲルを製造することができる。ジェランガム、ペクチン酸、アルギン酸などのイオン性ヒドロゲルは、通常、金属イオン、例えば、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅、バリウム、鉄、アルミニウム、クロム、及びセリウムと架橋することができる。金属には、例えば、アルカリ土類金属、遷移金属、重金属が含まれる。金属イオンは、一般に、キレート剤、例えば、ある種の調合医薬品でいずれも一般的に見られるクエン酸ナトリウムもしくはEDTA二ナトリウムによって、容易に除去される。

10

【0066】

しかし、他の化学物質と錯体形成して鉱物を作っている金属は、キレート可能ではない。イオン性ヒドロゲルへの鉱物形成物質の導入を用いて、耐キレート性のインプラント及び材料を作り出すことができる。鉱物形成物質は、例えば、スピンドープ又はこれらの材料の生成に使用される凝固浴槽へと導入することができる。鉱物形成物質は、金属とともに不溶性のイオン性化合物を形成可能な物質である。鉱物は、反対に帯電した物質の組み合わせであることが多い。これらには、例えば、ケイ酸塩、硫化物、ハロゲン化物、酸化物、ホウ酸塩、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ヒ酸塩、バナジウム酸塩、タングステン酸塩、モリブデン酸塩、水酸化物、クロム酸塩などが含まれる。特定の実施態様では、ゲルの膨潤が鉱物相によって過度に影響を受けないように、かつ鉱物相がキレート剤によって除去されないようにこれらの鉱物形成物質を組み込むことによって、該鉱物形成物質を使用することができる。イオンと反応して不溶性化合物を形成する鉱物形成物質は、鉱物相を形成する、又は不溶化イオンを作り出す、と言われる。

20

【0067】

一実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、該導入可能部分の少なくとも一部が多糖類と金属を含む鉱物相とを含む、デバイスである。鉱物相内の金属の例は、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅、バリウム、鉄、アルミニウム、クロム、セリウム、アルカリ土類金属、遷移金属、及び重金属である。鉱物相は、金属と、例えば、ケイ酸塩、硫化物、ハロゲン化物、酸化物、ホウ酸塩、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ヒ酸塩、バナジウム酸塩、タングステン酸塩、モリブデン酸塩、水酸化物、及びクロム酸塩から成る群の少なくとも1つの元との反応生成物でよい。分解可能な耐キレート性材料は、多糖類を含むことができる。多糖類の例には、ジェラン、ジェランと近縁関係にある多糖類、及びジェランに関連した多糖類が含まれる。

30

【0068】

涙点プラグ及び他の鼻涙閉塞デバイスは、モールド法、又はコーラゲンもしくは他の材料ベースの従来のデバイスを作製するために使用される他の方法で、耐キレート性材料を使用することによって、耐キレート性材料で作製することができる。特定の実施態様には、鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、該導入可能部分の少なくとも一部が、生体外において37℃に保たれた生理的食塩水溶液中で約365日未満、約180日未満、約90日未満、約7日未満、又は約1日～約5年の間に本質的に完全に分解し得る分解可能な耐キレート性材料を含む、デバイスが含まれる。あるいは、該デバイスを、本質的に患者の生涯にわたってもちこたえるように形成することもできる。明確に示された範囲内の範囲及び値すべてが企図されることが当業者には理解されよう。

40

【0069】

50

鉱化していない遊離金属イオンに結合する官能基と金属とが錯体形成できるように、またその後の金属触媒分解のために、耐キレート性材料には、そのような官能基をさらに含めることができる。耐キレート性でトリガー溶解可能なイオン性ゲル材料には、酸性多糖類の分子量を低減するために酸触媒的な解重合によって処理された酸性多糖類を含めることができる。該材料は、異方性的に膨潤性のあるものでよく、互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理されたポリマーを含むことができる。デバイスは、生体外において37 に保たれた生理的食塩水溶液中で約5日～約5年未満で本質的に完全に分解可能なものに行うことができる；これら明確な限度間の範囲及び値すべてが企図される、例えば、7日未満、7日、及び2年が企図されることが、当業者には理解されよう。分解可能な耐キレート性材料を使用する一方法は、無塩の水にさらすことによって、その除去を促進するものである。

10

【0070】

一プロセスでは、例えば、5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化された粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを真空下に置いて気泡を除去した。その溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45～50ポンド)下で10%塩化第一銅(銅(I))水溶液へと押し出した。15～30分間のインキュベーション後、成形物を脱イオン水中で十分に洗浄し、延伸させ、空気にさらしておいた。1時間以内に、成形物は、銅(I)イオンから銅(II)イオンへの酸化を示す青緑色を呈した。乾燥が完了した後、成形物を、0.02.5%のEDTA二ナトリウムを含有する生理的食塩水に入れた。成形物は、それらの元のサイズの少なくとも100%に膨潤し、褪色しなかった。5%クエン酸ナトリウム中に入れると、1時間にわたって徐々に褪色した。これは、高濃度のキレート剤が、銅に結合してこのシステムから銅を除去できることを示す。生理的食塩水溶液中に存在する低濃度のキレート剤は、銅の除去には本質的に効果がない。

20

【0071】

他のプロセスでは、例えば、5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化された粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを真空下に置いて気泡を除去した。その溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45～50ポンド)下で10%硫酸第一鉄(鉄(II))水溶液へと押し出した。15～30分間のインキュベーション後、成形物を脱イオン水中で十分に洗浄し、65℃、湿度100%に一晩置いた。酸化反応が完了すると、成形物は、淡黄色から緑褐色に変化して、鉄(II)イオンから鉄(III)イオンへの酸化を示した。乾燥後、成形物を、0.02.5%のEDTA二ナトリウムを含有する生理的食塩水に入れた。成形物は、それらの元のサイズの少なくとも100%に膨潤し、褪色しなかった。5%クエン酸ナトリウム中に入れると、1.5～2時間にわたって徐々に褪色した。これは、高濃度のキレート剤が、鉄に結合してこのシステムから鉄を除去できることを示す。キレート剤による鉄の除去は、銅の場合よりも速度が遅く、それは、銅が鉄よりもキレートイオンに対して大きい親和性をもつからであると予想される。生理的食塩水溶液中に存在する低濃度のキレート剤は、鉄イオンの除去には本質的に効果がない。

30

40

【0072】

制御分解可能な材料及びデバイス

一部の実施態様は、分解可能な材料で作製された埋込み型デバイス及び材料である。解重合されたジェランガム、ジェランと近縁関係にある解重合された多糖類、ジェランガムに関連した解重合された多糖類が、そのような材料の例である。また、他の多糖類も使用することができる。例えば、5～10日の急速な溶解時間を達成するために、ジェランガムの分子量を低減することができる。分子量を低減する一方法は、酸触媒的な解重合によるものである。ほとんどの多糖類は、強酸にさらされたときに、グリコシド結合の加水分解を起こすことになる。このプロセスは、熱、酸素、及び/又は水によって加速される。ま

50

た、プロトン化したウロン酸残基も、分子内触媒作用を通じた触媒的解重合によって関与することがある。これらの理由から、中性多糖類は、通常、低いpHで酸性多糖類よりもゆっくり分解する。多糖類の遊離酸形態の分解は、本明細書では、自触媒加水分解と呼ばれる。ゆえに、溶解時間は、解重合の量を制御することによって調節することができ、解重合の量の制御は、解重合条件、例えば、熱、酸素、及び/又は水を制御することによって実施することができる。後述する膨潤可能な一時的涙点プラグの実施例は、これらの技術を使用してどのように分解を制御できるかについて立証する実験を記載している。

【0073】

図6を参照すると、ジェランの分子量が非常に高くなり得ることが明らかである。分子量を低減する一方法は、酸触媒的な解重合を用いるものである。ほとんどの多糖類は、強酸にさらされたときに、グリコシド結合の加水分解を起こすことになる。このプロセスは、熱、酸素、及び/又は水によって加速される。また、プロトン化したウロン酸残基も、分子内触媒作用を通じた触媒的解重合によって関与することがある。これらの理由から、中性多糖類は、通常、低いpHで酸性多糖類よりもゆっくり分解する。多糖類の遊離酸形態の分解は、本明細書では、自触媒加水分解と呼ばれる。ゆえに、溶解時間は、解重合の量を制御することによって調節することができ、解重合の量の制御は、解重合条件、例えば、熱、酸素、及び/又は水を制御することによって実施することができる。

10

【0074】

酸性多糖類の中で、自己触媒による分解は、ポリマー鎖内のウロン酸残基の相対残存量に関係している。ウロン酸残基間のグリコシド結合は、中性残基間のグリコシド結合よりも加水分解されにくい。ゆえに、ウロン酸残基だけで構成される多糖類は、低いpHで、中性及び酸性残基を含む多糖類よりもゆっくり分解することになる。ジェランは、3つの中性残基ごとに1つのウロン酸残基を有する。したがって、自触媒加水分解を非常に起こしやすい。原則として、すべての酸性多糖類及びそれらの半合成誘導体は、水及び/又は酸素を用いた酸性化並びに熱処理によって解重合させることができる。解重合は、糖残基間のグリコシド結合の性質、並びにポリマー内に存在するウロン酸残基の量による影響を受ける。

20

【0075】

自触媒加水分解は、材料又はデバイスを調製するプロセスの様々な工程において実施することができる。例えば、ジェランを溶液中で処理してから、該ジェランを材料又はデバイスにすることができる。あるいは、ジェラン粉末、繊維、フィラメント、及びフィルムに、処理を実施することもできる。唯一の要件は、水又は酸素がポリマーと反応可能であるべきということであり、製品の一貫性を保証するために均一な形で反応可能であることが好ましい。分解の程度に対する制御が容易になるので、低い反応温度が好ましい。反応が完了するには、通常、6~48時間かかる。

30

【0076】

1時間からそれよりもわずかな短時間にもわたって食塩水中で安定である、解重合処理なしで可能な解重合されたジェランを製造することができる。アルギン酸塩など、同様のポリマーは、生体内で5年を超える耐久時間を有するので、同様の耐久性をもつジェランを製造することができる。耐久性は、ポリマーのプロトン化の程度、並びに自触媒分解が進行した持続期間/温度によって決まる。食塩水中では、解重合された材料は、ますます小さい断片へと壊れる傾向にある。これは、加水分解によって分子量が低減されたことを示す。対照的に、解重合を受けていないジェランナトリウムは、微生物攻撃を受けない限り、食塩水中で無限の時間にわたって安定である。

40

【0077】

成形のためのスピンドープを作り出すには、DMSO中で解重合されたジェラン粉末を溶媒和することが、水からの処理よりも好ましいことがわかった。酸性化されたジェランガムは、室温でDMSOに溶解するが、10~15%のジェランナトリウム水溶液を達成するには、より高い温度が必要である。同様に、アンモニウムジェラン、テトラメチルアンモニウムジェラン、テトラブチルアンモニウムジェラン、及びヒドロキシエチル(トリメチル)ア

50

ンモニウムジェランは、すべてDMSOなどの極性有機溶媒に溶解するが、室温では非常に高い粘度を生じるという望ましくない特性を有する。加熱は、適切な溶液濃度及び粘度を達成するために必要である。加熱された水又は有機溶媒が使用される場合に起こるさらなる分解を回避するために、解重合されたジェランは、すべて酸性化され、DMSOなどの極性有機溶媒を使用して処理される。さらに、水で処理されたジェランに比べて、DMSOで処理されたジェランは、乾燥状態から再び湿潤するときに、はるかに好ましい膨潤特性を有する。

【 0 0 7 8 】

例えば、急速に分解可能な、解重合されたポリマーの生成を示すために、5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%クエン酸蒸留水溶液から成る凝固浴槽へと押し出した。

【 0 0 7 9 】

成形物を凝固浴槽から取り出し、蒸留水中で3回洗浄し、91%までの段階的濃度の一連のアルコールによって脱水させた。91%アルコールから取り出したら、成形物を定規の上に置き、測定し、次いでそれらのもとの長さの2倍に延伸させ、乾燥させた。乾燥させた後、成形物を、65℃、湿度100%のインキュベーションチャンバ内に、0時間、6時間、8時間、18時間、及び48時間置いた。実験群は、4つの時間間隔について、65℃、湿度100%で処理された成形物から構成された；未処理の成形物は、対照群の役割を果たした。各群からの試料を、インキュベーション後に風乾させて過剰な水を除去し、次いでDMSOに溶解させて2.5%溶液を製造した。各試料群からのジェラン、すなわちDMSO中の遊離酸(2.5%)を、22℃で落球粘度計を使用して粘度について試験した。結果は、次の通りであった：

解重合時間 (時間)	溶液粘度 (センチポアズ)
0時間	244.25cP
6時間	61.91cP
8時間	59.69cP
18時間	32.43cP
48時間	24.31cP

【 0 0 8 0 】

プラグをエチレンオキシドで滅菌し、ウサギの鼻涙系に埋め込んだ。プロトコルは、12羽のウサギを使用し、これらのウサギの右目を一時的涙点プラグによって閉塞し、左目を閉塞せずにおいた。閉塞の前に、各ウサギについて6日間の基本データを両方の目で集めた。6羽のウサギには、右眼にコラーゲンプラグを与え、残りの6羽のウサギには、右眼に解重合ジェランプラグを与えた。左眼は、すべて、研究の継続期間にわたって閉塞せずにおいた。毎日、シルマー試験紙スコアを使用して、涙液膜をすべてのウサギの両眼について評価し、濡れた試験紙材料の長さとしてミリメートルで記録した。また、インサートの除去を示唆する、炎症、流涙症、紅斑、痒み、感染、又は膨潤のいずれかの徴候についても動物を観察した。いずれの動物でも、これらの状態のいずれかが観察された事例はなかった。データ収集後、以下の方法でデータを分析した。図8を参照されたい。異なる3つのデータセット、すなわち、コラーゲンで閉塞された眼(1日当たり6点数)、解重合ジェランで閉塞された眼(1日当たり6点数)、及び閉塞されていない対照の眼(1日当たり12点数)について、素シルマースコアの1日の平均を計算した。また、1日の標準偏差も計算し、すべての日数にわたって平均した。次いで、1日の平均をグラフにプロットして、2つの閉塞方法と、閉塞されていない対照眼群とを比較した。

【 0 0 8 1 】

図8のデータから明らかなように、解重合されたジェランガムは、開口部又は導管内の流体の流れを阻止するための一時的プラグとして機能することができる。解重合されたジェランガムは、閉塞材料としてコラーゲンを使用する現在認められている習慣よりも、よ

10

20

30

40

50

り一貫した機能を果たした。

【0082】

鼻涙インプラントのトリガー溶解

金属触媒酸化を使用して、ポリマー材料をトリガー溶解させることができる。遊離金属イオンは、ゲルの形成前、形成中、又は形成後、ポリマーに結び付けられる。金属イオンは、過酸化物、例えば、過酸化ベンゾイルもしくは過酸化水素、又はアスコビル酸塩（ビタミンC）による酸化に触媒作用を及ぼすために、触媒として使用される。金属に効果的に結合するポリマーは、通常、アミノ、カルボキシル、リン酸、又は硫酸官能基を有する。したがって、ヒドロゲルを形成するためのかかるポリマーの共有架橋又は他の架橋は、少なくともいくつかの官能基を金属イオンと自由に結合できる状態にしておくように達成することができる。したがって、ゲルを作り出すために多糖類が使用されることになる場合、それらのヒドロキシル基を、架橋反応でカルボキシル基などの他の基の代わりに用いることができる。ゲルもしくはヒドロゲル中のポリマーもしくは材料の一部又はすべてを使用して、遊離金属イオンを捕捉することができる。米国特許出願第60.557368号に非常に詳細に記載されているように、第1のポリマーと金属触媒酸化によってトリガー分解可能になる第2のポリマーとを架橋することによって、トリガー溶解のための、共有架橋した耐キレート性ゲルを製造することができる。かかる材料は、本明細書で記載した、又は本明細書で参照した鼻涙道を閉塞するデバイスにすることができる。

10

【0083】

一部の実施態様では、第1のポリマーと第2のポリマーとの架橋でヒドロゲルを作り出すことができるが、第2のポリマーの分解は、ゲルを分解させる。第1又は第2のポリマーは、金属イオンに結合可能な官能基を有する。架橋は、例えば、ヒドロキシル基及びカルボキシル基の酸触媒的エステル化によって、実施することができる。ゲルを製造するために、第1及び第2のポリマーを混合し、酸性条件化で熱にさらして、該ポリマーの官能基を互いに又は架橋剤に架橋させることができる。

20

【0084】

化学的除去は、過酸化物（例えば、過酸化ベンゾイルもしくは過酸化水素）又はアスコビル酸塩（ビタミンC）を使用して、酸化によって達成することができる。遷移金属、特に、鉄及び銅イオンは、反応のための触媒として使用することができる。局所的用途では、塩化第一鉄 - 3%過酸化水素系を、影響を受けやすいヒドロゲルの非常に急速な分解のために使用することができる。しかし、通常は過酸化水素を眼の中で使用することができない；したがって、塩化第二鉄 / 塩化第二銅 - アスコルビン酸塩系が有利である。涙点下デバイスの除去は、次の方法で達成することができる：（1）遷移金属イオンを含有する等張溶液又はわずかに高張の溶液でゲルを洗い流す。該遷移金属イオンは、第二鉄イオン及び第二銅イオンが好ましい。陰イオン基は、ゲル全体にわたって原子的に分散した金属イオンに結合することになる；（2）周囲の組織を注入のために中性緩衝食塩水又は水ですすぐ。ゲルをEDTA二ナトリウムやクエン酸ナトリウムなどのキレート剤にさらしてはならない；（3）ゲルに希釈アスコルビン酸又はアスコルビン酸塩を適用する。断続的な適用は、ゲルを酸化させ、該ゲルを粉々に碎けるほどに脆く機械的に弱いものにする。

30

【0085】

一実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、該導入可能部分の少なくとも一部が、金属触媒酸化によってトリガー分解可能な少なくとも第1のポリマーを含む、デバイスである。特定の諸実施態様では、導入可能部分の少なくとも一部が、第2のポリマーをさらに含んでおり、第1及び第2のポリマーの少なくとも一方が、金属イオンに結合可能な少なくとも1つの官能基を含む。場合によっては、第1及び第2のポリマーは、ヒドロキシル基及びカルボキシル基の酸触媒的エステル化によって架橋される。それらのポリマーは、多糖類、例えば、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムを含むことができる。それらのポリマーは、例えば、アルギン酸塩、カードラン、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、ポリ（アクリル酸）、キサクタ

40

50

ン、カラギーナン、カルボキシメチルキトサン、ヒドロキシプロピルカルボキシメチルセルロース、ペクチン、アラビアガム、カラヤガム、オオバコ種子ガム、カルボキシメチルグアー、及びメスキートガムから成る群の少なくとも1つを含むことができる。該材料には、酸性多糖類の分子量を低減するために酸触媒的な解重合によって処理された酸性多糖類を含めることができる。該材料は、金属イオンを含むことができる。該材料は、異方性的に膨潤性のあるものでよく、互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理されたポリマーを含むことができる。

【0086】

本明細書及び米国特許出願第60.557368号に詳細に記載されているように、金属触媒酸化を使用してデバイスを除去することができる。鼻涙道を閉塞するデバイスを除去する一方法は、鼻涙道からの該デバイスの除去を容易にするために、該デバイスを金属触媒酸化にさらして該デバイス内の材料を分解させる工程を含む。かかるデバイスは、そのような触媒酸化を促進するために、金属イオンに結合する官能基をもつことができる。該デバイスは、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含むことができ、該導入可能部分の少なくとも一部が該材料を含む。

10

【0087】

一実施態様では、閉塞デバイスは、金属触媒酸化法によって、例えば、過酸化水素にさらして、該デバイスを効果的に溶解もしくは崩壊させることによって、又は該デバイスを脆弱にして機械的な力によって破碎されやすくすることによって、除去可能である。例えば、5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%硫酸第一鉄水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを蒸留水中で3回洗浄して、遊離イオンを除去した。洗浄後、成形物を3%過酸化水素水溶液に入れた。ゲル成形物は、1分以内に非常に脆くなり、破碎させることなく鉗子で操作することができなかった。

20

【0088】

また、例えば、5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化された粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを真空下に置いて気泡を除去した。その溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%塩化第一銅(銅(I))水溶液へと押し出した。15~30分間のインキュベーション後、成形物を脱イオン水中で十分に洗浄し、延伸させ、空気にさらしておいた。1時間以内に、成形物は、銅(I)イオンから銅(II)イオンへの酸化を示す青緑色を呈した。成形物を3%過酸化水素水溶液に移動し、1~5分間インキュベートさせた。過酸化水素溶液から取り出されたときには、成形物は、脆化していたので、容易に破碎された。40倍の顕微鏡検査で、表面が山形の割れ目を伴う陥凹状態になっており、それが延伸を試みた場合に特に顕著であることが明らかになった。

30

40

【0089】

また、例えば、70%イソプロピルアルコール中の5%クエン酸溶液で3回洗浄することによって、カルボキシメチルセルロースナトリウムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたカルボキシメチルセルロース粉末を、70%イソプロピルアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたカルボキシメチルセルロース粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを真空下に置いて気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で、10%クエン酸によって酸性化された70%イソプロピルアルコールへと押し出した。次第に高濃度となる複数のアルコール溶液中で洗浄した後、成形物を延伸させ、乾燥させ、窒素雰囲気下に置き、65℃で24時間硬化させた。硬化後、成形物を塩化第二鉄(鉄(III))の

50

10% 溶液に入れ、30分間インキュベートさせた。続いてそれらを蒸留水中で3回洗浄して、遊離イオンを除去した。次いで、成形物を希釈アスコルビン酸水溶液（約1~2%）に入れ、30分間インキュベートした。この時間の後、成形物は、酸化されたジェラン成形物よりも強度が大きかったが、曲げる又は延伸させると破砕が起こるほどに脆くなった。

【0090】

液体閉塞要素及び材料

閉塞されるべき空間に液体材料を導入し、該材料を水和させて、より粘性のある状態にすることによって、閉塞要素を作製することができる。流体又は流動性ゲルの生成は、簡単である。熱水には溶解するが、冷却されるとゲル化するポリマーが使用される。簡潔に言えば、ジェランガム、ジェランと近縁関係にある多糖類、ジェランガムに関連した多糖類などのポリマーを、冷水に分散させ、薄い溶液ができるまで加熱する。溶液を冷却しながら、室温に達したときに流体が残るように、該溶液をかき回し、攪拌し、又は他の何らかの形で強くかき混ぜる。これらの流体は、通常、粘性ではなく、非ニュートン流動を示す。次いで、少なくとも約10%の固体含有量が達成されるまで、流体ゲルを、蒸発、ろ過、又は遠心分離によって濃縮させる。次いで、懸濁液を凝固浴槽内に押し出して、フィラメントを形成することができる。これらの流体の分解速度は、ポリマーの濃度及びポリマーの機械的かき混ぜの程度を調節することによって制御することができる。

10

【0091】

フィラメントが乾燥され、体内に置かれると、該フィラメントは、急速に水和して、流れに耐える粘性流体を形成する。これらの方法によって、ヒトの患者の眼に埋め込まれたときに4時間~72時間の間に分解する様々な組成物が製造された。本開示を読んだ後、当業者は、所定の分解時間をもつそのような埋込み可能な組成物を調製することができる。

20

【0092】

一実施態様は、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために、鼻涙道内に導入されると粘性懸濁液を形成できる小さい粒子の凝集体を含む、鼻涙道を閉塞するデバイスである。それらの小さい粒子は、多糖類を含むことができる。それらの小さい粒子は、ジェランガム、ジェランと近縁関係にある多糖類、ジェランガムに関連した多糖類などのポリマーを含むことができる。該デバイスは、生体外において37℃に維持された生理的食塩水溶液中で約7日未満、約5日未満、約3日未満、又は約0.5日未満で本質的に完全に分解可能なものにすることができる。凝集体は、例えば、フィラメントでよい。デバイス又はその一部分は、DMSO及び/又はMSMの有無を問わず、治療剤をさらに含むことができる。鼻涙閉塞デバイスを使用する他の例は、本明細書に提供されている。

30

【0093】

生理学的条件下でゲル化する水溶性ポリマーの材料

ジェランファミリーの多糖類（ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、もしくはラムザンガム）は、生理液の存在下で水を吸収してゲル化する固体材料に加工することができる。脱イオン水中、又は塩化テトラメチルアンモニウムなどのカオトロピック剤の水溶液中では、ゲル化が起こらない。ポリマーは、可溶性のままである。生理液中でのゲル化は、コスモトロピック（kosmotropic）剤、すなわち、水分子との強い相互作用を有し、ゲル構造を維持する働きをする剤の役割を果たすことができる、ナトリウムイオンの存在によるものであると考えられている。生理学的条件下では、ジェランナトリウムで作製されたデバイスは、それらのもとのサイズの最大3倍に膨潤し、それらが入れられた空間を効果的に満たす。

40

【0094】

生理的食塩水中に置かれた場合、ジェランナトリウムゲルは、長期間にわたっても分解しない。それにもかかわらず、ゲルは、脱イオン水と接触したときには非常に溶解しやすい。溶解度は、ジェランナトリウムと水素結合を形成できるポリマー（ポリビニルアルコールが主な例である）の添加によって、ある程度低減することができる。これは、金属を封鎖するため又は微生物を包み込むために使用される、カルシウム アルギン酸 PVA ゲ

50

ル系に類似している (Klimiuk 及び Kuczajowska-Zadrozna、2002 ; Pattanapipitpaisal、Brown、及び Macaskie、2001 ; Micolay ら、2003)。水溶性に影響を及ぼす因子は、ゲルが自由に膨張できることである。例えば、拘束されずに室温で水中に入れられたジェランナトリウムゲルは、5~10分後に溶解し始める。ゲルがチューピング内で拘束されて、その横方向寸法が固定される場合、該ゲルは、24時間後でも、脱イオン水に溶解しない。特定の作用形態に拘泥するものではないが、拘束が、水への溶解度よりもはるかに高いゲル濃度をもたらすと考えられている。

【0095】

さらに、拘束されたゲル内又はその周りに水が注入されて素早く流される場合、ジェランナトリウムゲルの寸法が縮むことがわかった。拘束されたジェランナトリウムゲルの場合、水への溶解度は、ゲル内及びゲルの周りを移動する水の速度によって決まるように思われる。移動している水は、静止した水又はゆっくり移動している水よりもはるかに効果的に、ゲルの主体から可溶性ポリマー分子を運び去ることができる。これらの結果は、ジェランナトリウム製のインプラントが、灌注を通じて意図的に水によって除去されない限り、安定であり得ることを示す。さらなる詳細は、米国特許出願第60.557368号に記載されている。

【0096】

一実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイスであって、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含んでおり、該導入可能部分の少なくとも一部が、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の少なくとも1つの多糖類を含む、デバイスである。多糖類には、例えば、酸性多糖類の分子量を低減するために酸触媒的な解重合によって処理された酸性多糖類を含めることができる。多糖類には、また、金属イオンも含めることができる。多糖類には、また、互いにほぼ平行なポリマーの配置も含めることができる。

【0097】

5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%クエン酸水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを蒸留水中で3回洗浄して、遊離イオンを除去した。成形物を、91%までの段階的濃度の一連のアルコール中で脱水させ、続いてそれらのもとの長さの2倍に延伸させた。それらを風乾させた。乾燥後、成形物を、飽和炭酸ナトリウム溶液に20分間入れ、続いて飽和塩化ナトリウム溶液にさらに20分間入れた。70%アルコール中でそれぞれ20分間ずつ2回すすぎ、91%アルコール中で20分間すすいだ後、成形物を風乾させた。

【0098】

ジェランナトリウムは蒸留水に非常に溶けやすいが、酸性ジェランは蒸留水に溶けにくいので、成形物を蒸留水に入れて中和を評価した。10分後、成形物が溶解して、中和が達成されたことを示した。中和反応中のどの時点でも、成形物は、軟らかくならず、膨潤せず、配向が維持されていたことを示した。中和された成形物を切断して円筒片にすることによって、プロトタイプの閉塞デバイスを製作した。それらの乾燥寸法は、長さが1.524ミリメートル、直径が0.254ミリメートルであった。生理的食塩水に入れて最大限に膨潤させたら、長さ1.27ミリメートル、直径1.016ミリメートルの寸法になった。

【0099】

カルボキシメチルセルロースを組み込んだ親水性成形物、繊維、及びモノフィラメントの製造方法

米国特許出願第60.557368号に詳細に記載されているように、カルボキシメチルセルロースを組み込んだ親水性成形物、繊維、及びモノフィラメントを使用して、材料及びデバイスを作製することができる。そのような一実施態様は、カルボキシメチルセルロースの

遊離酸の酸性化によって調製されるクロスカルメロースを含む分解可能部分を備えた鼻涙インプラントの製造方法である。酸性化は、中和イオン (K^+ 又は Na^+) を置換させ、それによって、カルボキシメチルセルロースがDMSOに溶解できるように、該カルボキシメチルセルロースを非荷電多糖類として作用させる。DMSOへの溶解は、特に溶液が加熱される場合、水中で可能なよりもはるかに高い濃度を可能にする。次いで、濃縮された溶液を使用して、その機械的特性が水溶液から紡糸された繊維の機械的特性をはるかに超える繊維又はモノフィラメントの形態で、成形物を製作することができる。いずれの酸性多糖類 (COOH官能基を有する) もこの方法で処理できることを、当然予想することができる。材料が、ここでは成形によって、その最終形態に成形されたら、それを当該技術分野で既知の方法によって内部架橋させることができる。米国特許第3379720号は、カルボキシメチルセルロースなどの水溶性ポリマーを水に不溶性にするように修飾する方法を開示している。本出願では、繊維やモノフィラメントなどのデバイスを形成する方法であって、その後該デバイスを硬化させて水に不溶性にすることができる方法が開示される。また、米国特許第3379720号も参照されたい。

10

20

30

40

50

【0100】

一部の実施態様では、カルボキシメチルセルロースの遊離酸の成形物は、カルボキシメチルセルロースの成形物から調製される。一工程は、少なくとも約40の温度でクロスカルメロースを硬化させるものでよい。一工程は、カルボキシメチルセルロースに関連した多糖類の存在下で実施される、該カルボキシメチルセルロースの遊離酸の酸性化に関わるものでよい。鼻涙閉塞デバイスの他の様々な特徴が本明細書に記載されている；そのようなデバイス及び特徴を、例えば、薬物送達、異方性膨潤、及び様々な分解形態を含め、クロスカルメロースに関係した諸実施態様と併せて使用することができる。

【0101】

水不溶性の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの材料

一部の実施態様では、閉塞デバイスは、アルカリの存在下でプロピレンオキシドと反応したセルロースを材料とする医薬品賦形剤である、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで作製される。該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、水溶性のヒドロキシプロピルセルロースと化学的に同一であるが、置換度をはるかに低い (7~16% 対 60~100%) 点異なる。該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、ほとんどの有機溶媒に溶解せず、10%水酸化ナトリウムの存在下で水に溶解する。10%水酸化ナトリウムなどの高塩基性溶液は、解重合を引き起こすことがあるので、それによって最終生成物の特性を処理中に調節することができる。

【0102】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、その化学的安定性及び膨潤力ゆえに、閉塞デバイスのための材料として魅力的である。化学的安定性は、天然セルロースと同様に、特殊な溶媒を用いない限りその処理を困難にする。セルロース溶媒には、アルカリに溶解させた銅アンモニア錯体、塩化リチウム / N,N-ジメチルアセトアミド、酸化カドミウム / エチレンジアミン、及びN-メチルモルホリン-N-オキシドが含まれる。セルロースから有用な物品を形成する他の手法は、通常、容易に除去可能な官能基によるセルロース分子の化学修飾を伴う。例を挙げれば、セルロースのキサンタン化 (xanthanation)、シリル化、及びアセチル化、並びにその後のアルカリもしくは有機溶媒への溶解又は直接融解が含まれる。

【0103】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースへの銅アンモニア法の適用は、始めに、少量の28~30%水酸化アンモニウムを2.5%硫酸銅溶液に加えることによる、銅-アンモニア錯体の形成を伴う。反応から形成される沈殿物は、水に不溶性であり、単純なる過によって除去することができる。次いで、収集された沈殿物を28~30%水酸化アンモニウム中に再び溶解させると、その中に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが最大15%までの濃度に溶解するが、その際、成形のための実際的な限界は、約12.5%である。完全に溶解させ、真空下で脱気させたら、銅アンモニア-低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを酸性

の凝固浴槽に押し出して、頑丈なゲル状フィラメントを作製することができる。これらのフィラメントは、高弾性であり、はね返り (rebound) を防ぐために乾燥プロセスの間張力をかけた状態で保持されなければならない。乾燥すると、材料は、かなり強くなり、その強度は、再水和しても維持される。銅アンモニアレーヨンと同様に、断面形状が円形であり、そのことは、一貫した寸法のデバイスを形成する際に有利である。

【0104】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、また、80～110℃に加熱した状態でN-メチルモルホリンオキシド-水和物の水溶液に溶解させ、10%エタノール水溶液へと押し出すことができる。このプロセスは、再生セルロース繊維の処理に使用されるリヨセルプロセスとして知られる。このプロセスを使用すると、非常に高い配向度及び優れた機械的特性を備えた材料がもたらされる。

10

【0105】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース製の閉塞デバイスの試験で、乾燥されたデバイスが、水又は生理的食塩水に入れられたときに2倍のサイズに膨潤することが示された。それらは、水や塩化ナトリウム水溶液など、薬剤中で通常遭遇するいずれの媒質にも、容易には溶解しない。

【0106】

ヒドロキシプロピルセルロースに関わる一実施態様は、水性又は生理学的液体にさらされたときに第1の形状から第2の形状への移行を起こす、生体適合性のある組成物又はデバイスである。第2の形状は、第1の形状よりも大きい体積を有することができる。該デバイス又は組成物には、ヒドロキシプロピルセルロース、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含めることができる。かかるデバイスは、水性又は生理学的流体中で、例えば、2.5%～1000%の間、50%～500%の間、又は100%～400%の間で膨潤可能なものにできる。これら明確な範囲内の値及び範囲すべてが企図されることが当業者にはすぐに理解されよう。

20

【0107】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース製の閉塞デバイスの一例を調製した。250ミリリットルビーカーに2.5%硫酸第二銅水溶液125ミリリットルを入れ、30%水酸化アンモニウム13ミリリットルを加えることによって、水酸化第二銅を調製した。沈殿した水酸化第二銅を真空下でろ過し、冷水中で5分間ずつ3回洗浄した。次いで、水酸化第二銅を30%水酸化アンモニウム150ミリリットルに溶解させた。これに、攪拌下で低置換度ヒドロキシプロピルセルロース18.75グラムを加えた。得られる溶液を3日間真空下に保持して気泡を除去し、次いで、275～310KPaの圧力下で円形の紡糸口金を通じて、1.0Nの硫酸950ミリリットル及びエタノール50ミリリットルから成る凝固浴槽へと押し出した。押し出された材料を、20分間凝固浴槽中で固めた後、冷水中で5分間ずつ3回すすいだ。段階的濃度の一連のエタノールによって脱水を実施し、91%エタノールから材料を150%延伸させた。蒸留水又は0.9%塩化ナトリウムに入れると、該材料は、それらのもとの直径の約2倍に膨潤し、長さがわずかに縮小した。

30

【0108】

薬物及び治療剤の送達

40

本明細書に記載のゲル及び他のデバイスは、医薬品、治療剤、抗菌剤 (例えば銀)、生体活性鉱物及びガラス、放射性治療物質、細胞毒性剤 (組織アブレーション用) などを含むことができる。ゲルは、患者の体内で該ゲルが形成された場所において活性な治療剤を取り込むことになり、又は、治療剤を患者へと、例えば、血流又は他の組織へと、ゆっくり溶解させることができる。様々な治療剤が、同一出願人所有の同時係属中米国特許仮出願第60.550132号「涙点プラグ、材料、及びデバイス (Punctum Plugs, Materials, And Devices)」に記載されており、それらを本明細書に記載のゲル及びデバイスと組み合わせることができる。

【0109】

粒子状の銀は、これらのゲル及びデバイスで利用できる別の剤である。粒子状の銀は、

50

凝集又は結晶状態で存在し、本質的に非荷電である。粒子状の銀は、電荷を帯びていないので、多糖類上の荷電した基と相互作用しない；その結果、粒子状の銀は、多糖類を架橋する架橋イオンにはなり得ない。

【0110】

治療剤は、多糖類を溶解又は懸濁させるために使用される溶媒と混合することができる。このプロセスの利点は、該治療剤が溶媒全体に分散し、最終組成物に比較的良好に混合されることである。あるいは、剤を多糖類の粉末に導入することもできる。治療剤は、また、処理の他の時点で導入することもでき、その選択は、剤、溶媒、及び最終用途のタイプによって決まる。

【0111】

例えば、一般的な抗菌剤である治療剤TRICLOSANは、水に溶解しないが、DMSO及びアルコールには非常によく溶解する。トリクロサンを15%酸性ジェランDMSO溶液に加えて、0.5%トリクロサンと15%酸性ジェランとの混合物を製造した。その混合物を、真空下で2時間脱気して気泡を除去し、45psiの空気圧下で、2.5%重炭酸ナトリウム及び7.5%塩化ナトリウムの凝固浴槽へと押し出した。成形物を、1~2に冷やされた水中で簡単に洗浄し、次いで張力下で風乾させた。ジェランだけから製造される透明な成形物とは対照的に、トリクロサンを含有する成形物は、白色に見えた。70%イソプロピルアルコールに浸漬されると、成形物は、透明になり、トリクロサンの溶解を示した。

【0112】

他の送達方法は、材料を、治療剤がその中に含有されるDMSO又はメチルスルホニルメタン(MSM)にさらすものである。DMSO、MSM、又は他の適切な溶媒が依然として存在する状態で、インプラントを埋め込むことができる。それらDMSO、MSM、及び/又は他の溶媒は、組織への薬物の送達を増進させる。

【0113】

治療剤である銀を含有する異方性的に膨潤性のある閉塞デバイスを、ジェランガムから作製した。5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて99ミリリットルにした。次いで、硝酸銀0.157グラムをDMSOに溶解させることによって、銀溶液を製造した。この溶液1ミリリットルをジェランガム溶液99ミリリットルに加え、減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で10%アスコルビン酸水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせると、その時点で、成形物は、無色透明から明るい淡黄色に変化した。続いてそれらを蒸留水中で3回洗浄して、遊離イオン、非結合銀粒子、及びアスコルビン酸を除去した。段階的濃度の一連のエタノールによる脱水後、成形物を、それらのもとの長さの2倍に延伸させ、乾燥させた。特定の作用理論に拘泥するものではないが、このプロセスが、銀粒子をヒドロゲル全体にわたって分散させることになると考えられている。

【0114】

次いで、中和された成形物を円筒片に切断することによって、異方性的に膨潤性のある閉塞デバイスを作り出した。それらの乾燥寸法は、長さ1.524ミリメートル、直径0.254ミリメートルであった。生理的食塩水に入れて最大限に膨潤させたら、長さ1.27ミリメートル、直径1.016ミリメートルの寸法になった。生理的食塩水溶液中に1週間置いた後、該デバイスは、褪色し始め、2~3週間後に透明になった。

【0115】

異方性的に膨潤性のあるデバイスの他のセットを、治療剤で作製した。5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて99ミリリットルにした。次いで、硝酸銀0.157グラムをDMSOに溶解させることによって、銀溶液を製造した。この溶液1ミリリットルをジェランガム溶液99ミリリットルに加え、減圧して気泡を除去した。

10

20

30

40

50

この溶液を、空気圧（1平方インチ当たり45～50ポンド）下で10%アスコルビン酸水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせると、その時点で、成形物は、無色透明から明るい淡黄色に変化した。続いてそれらを蒸留水中で3回洗浄して、遊離イオン、非結合銀粒子、及びアスコルビン酸を除去した。段階的濃度の一連のエタノールによる脱水後、成形物を、それらのもとの長さの2倍に延伸させ、乾燥させた。

【0116】

乾燥後、成形物を、70%エタノール水溶液中の5%塩化カルシウム溶液に入れ、2時間インキュベートさせた。70%エタノール水溶液中で2時間すすぎ、91%エタノール中で脱水させた後、成形物を風乾させた。次いで、ジェランカルシウム成形物を円筒片に切断することによって、閉塞デバイスを製作した。それらの乾燥寸法は、長さ1.524ミリメートル、直径0.254ミリメートルであった。生理的食塩水に入れて最大限に膨潤させたら、長さ1.27ミリメートル、直径0.575ミリメートルの寸法になった。蒸留水中に2～3週間置いた後、該デバイスは、それらのもとの淡黄色を維持した。

10

【0117】

張性の変化によるヒドロゲル閉塞デバイスの除去

ヒドロゲルの膨潤は、しばしば、pH、温度、及び/又は張性の変化に敏感であることが多い。ゲルがそれらの最適膨潤条件以外の環境にさらされると、ゲルの収縮が起こることになる。この現象を使用して、埋め込まれたヒドロゲルをその場所から容易に洗い流すことができる。あるいは、ヒドロゲルインプラントがその寸法変化を余儀なくされ、それによって所定の位置での堅固な設置が弱まった後で、他の手段を使用して該ヒドロゲルインプラントを除去することもできる。例えば、鉗子によって、又は外科的に、インプラントを除去することができる。

20

【0118】

体内に埋め込まれたヒドロゲルを洗い流すときには、pH及び温度の変化を有利に回避して、起こりうる組織損傷を最小限に抑えることができる。このことは、眼や中耳など、敏感な部位で特に有用である。したがって、生体内でヒドロゲルの寸法を変化させる安全な方法は、張性の変更によるものである。ヒドロゲルなどの可撓性かつ水和した材料は、高張塩溶液によってもたらされるような急激な浸透圧勾配にさらされると崩壊する。非常に高濃度の塩（例えば塩化ナトリウム）の溶液は、残念なことに組織を刺激又は損傷する恐れがある。水溶性ポリマーをイオン性の塩の代わりに使用して、身体で利用できるほど穏やかでありながら、ヒドロゲル材料の寸法を変化（収縮）させることのできる、非常に高張の溶液を作り出すことができることがわかった。

30

【0119】

張性を変化させるために使用される水溶性ポリマーが、非イオン性であることが好ましい。このクラス内のポリマーには、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドなどが含まれる。これらを生理的食塩水中に容易に高濃度で溶解させて、体内で使用するのに安全な溶液を作り出すことができる。あるいは、低分子量ポリエチレングリコールなど、一部の生体適合性ポリマーは、室温で液体であり、これらも使用することができる。好ましいポリマーは、水溶性であるだけでなく、滑らかな性質でもあるものである。ポリエチレングリコールは、そのような一例である。多糖類ポリマーは、一般に、低濃度であっても非常に高粘度の水溶液を形成するので、あまり好ましくない。

40

【0120】

この除去方法の実現可能性を示すために、十分に膨潤したジェランナトリウム製の閉塞プラグを、解剖顕微鏡を使用して40倍の倍率で測定した。それらの寸法は、長さ2mm、直径1.5mmであった。40%のポリエチレングリコール（平均分子量1,000）の生理的食塩水溶液で2.5分間インキュベートした後、再びそれらの寸法を測定した。長さが1.5mm、直径が1.0mmであることがわかった。これは、2.5%の長さ縮小、33%の直径縮小に相当する。完全に膨潤したジェランナトリウムプラグに、また、グリセロールによる脱水も実施した。それらのもとの寸法は、長さ2mm、直径1.5mmであった。グリセロールで2.5分間インキュベートした後、それらの寸法は、長さ1.75mm、直径1.0mmに縮小した。

50

【 0 1 2 1 】

一実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイス除去する方法であって、鼻涙道からのデバイスの除去を容易にするために該デバイスを緊張状態変化にさらして該デバイスのサイズ変化を引き起こす工程を含む、方法である。例えば、かかる方法は、デバイスを生理的食塩水に対して高い浸透圧を有する流体にさらすものであってよい。かかる流体は、生理学的に許容可能なpHをもつことができる。流体の高い浸透圧に寄与するように、少なくとも1つの塩を選ぶことができる。代替的に、又は塩と組み合わせ、流体の高い浸透圧に寄与するように、少なくとも1つのポリマーを選ぶこともできる。ポリマーは、式 - (CH₂C H₂O) - を有する複数のモノマー単位を含むことができる。

【 0 1 2 2 】

一実施態様は、鼻涙道内の流体の移動を少なくとも部分的に阻止するために鼻涙道に導入できる導入可能部分を含むデバイスであって、該導入可能部分の少なくとも一部が、例えば、ジェラン、ウェラン、S-88、S-198、及びラムザンガムから成る群内の少なくとも1つの多糖類を含む、デバイスである。

【 0 1 2 3 】

一実施態様は、鼻涙道を閉塞するデバイス除去する方法であって、鼻涙道からのデバイスの除去を容易にするために該デバイスを緊張状態変化にさらして該デバイスのサイズ変化を引き起こす工程を含む、方法である。これらの方法によって除去可能なヒドロゲルは、例えば、分解可能なものでよく、異方性的に膨潤性のあるものでよく、かつ/又は互いにほぼ平行なポリマー配置になるように処理されたものでよく、かつ/又は金属イオン

【 0 1 2 4 】

pH及び緊張状態の両方を使用して、デバイスのサイズに影響を及ぼすことができる。5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で7.5%塩化ナトリウム及び2.5%重炭酸ナトリウムの水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを10%塩化ナトリウム中で洗浄し、次いで段階的濃度の一連のエタノール中で脱水させた。延伸させて乾燥させた後、それらを、閉塞デバイスを表す小片に切断した。乾燥され切断されたジェラン成形物を生理的食塩水に入れ、最大サイズに膨潤させ、それを、解剖顕微鏡を使用して40倍の倍率で測定した。それらの寸法は、長さ2mm、直径1.5mmであった。40%のポリエチレングリコール(平均分子量1,000)の生理的食塩水溶液で2.5分間インキュベートした後、再びそれらの寸法を測定した。長さが1.5mm、直径が1.0mmであることがわかった。これは、2.5%の長さ縮小、33%の直径縮小に相当する。

【 0 1 2 5 】

様々な時点で適用されるpH、緊張状態、又は組み合わせの変化を使用して、閉塞デバイスを収縮させることができる。5%クエン酸水溶液で3回洗浄することによって、ジェランガムを酸性化させた。続いて、得られる酸性化されたジェラン粉末を、水及びアルコールですすぎ、乾燥させた。酸性化されたジェランガム粉末(15グラム)をジメチルスルホキシドに溶解させて100ミリリットルにして、15%溶液を製造し、それを減圧して気泡を除去した。この溶液を、空気圧(1平方インチ当たり45~50ポンド)下で7.5%塩化ナトリウム及び2.5%重炭酸ナトリウムの水溶液へと押し出し、30分間インキュベートさせた。続いてそれを10%塩化ナトリウム中で洗浄し、次いで段階的濃度の一連のエタノール中で脱水させた。延伸させて乾燥させた後、それらを、閉塞デバイスを表す小片に切断した。乾燥され切断されたジェラン成形物を生理的食塩水に入れ、最大サイズに膨潤させ、それを、解剖顕微鏡を使用して40倍の倍率で測定した。それらの寸法は、長さ2mm、直径1.5mmであった。次いで、完全に膨潤したジェランナトリウムプラグに、純粋なグリセロールによる脱水を実施した。グリセロールで2.5分間インキュベートした後、それらの寸法は

10

20

30

40

50

、長さ1.75mm、直径1.0mmに縮小した。これは、12.5%の長さ縮小、33%の直径縮小に相当する。

【0126】

他の実施態様

本明細書に記載の材料は、その目的用途に適した所定の構造を備えたデバイスにすることができる。所定の構造は、患者への導入前に決定される形状を有する。例えば、涙点プラグとして使用するための涙点プラグ形状に成形された多糖類ヒドロゲルは、所定の形状を有する。対照的に、組織上にスプレーされる、又は液体として組織に注入される多糖類は、所定の形状をもたない；代わりに、該材料は、単に、部位への送達に便利ないずれかの形態で提供される。したがって、例えば、プラグ、タンポン、パッキングストリップ、シート、粒子、球体、塊、立方体、円筒、及び円錐体が、すべて具体的な所定の形状として企図される。例えば、洞手術を受けた患者を処置するために、鼻腔又は洞腔に詰め込むための、多糖類で作製されたパッキングを作製することができる。あるいは、手術で又は事故によって創られた傷を埋めるために、詰め物を作製することもできる。あるいは、パッキング材料として機能するように粒子を作製することができ、その際、大きい粒子は、大きい創傷に適しており、微小粒子は、より小さな塞栓用途（embolic applications）、又はカテーテルによる送達を必要とする何らかの低侵襲手術に適しており、例えばその際、微小粒子は、約1~10,000平方 μm の間の最大断面積、例えば、100 μm ×100 μm の断面積を有する。あるいは、例えば、厚さが約0.5mm~約5mmの間の、例えばロールもしくは他の分与装置から提供されるストリップを、創傷又は管腔もしくは空洞、例えば洞腔に詰め込むために便利に使用することもできる。

10

20

【0127】

他の実施態様は、眼の中の涙液の流れを遮断する涙点プラグであって、涙点開口部内に嵌合するようにサイズ設定された、第1の端部と第2の端部とを有するシャフトを含んでおり、前記シャフトが、少なくとも、例えばその脱水時のサイズの1倍、2倍、3倍、もしくは4倍の、水和時のサイズを有する、脱水された水和可能材料から形成される、涙点プラグである；明確に指定した範囲内の値及び範囲すべてが企図されることが当業者にはすぐに認識されよう。かかるデバイスは、前記シャフトの前記第1の端部に連結された、前記脱水された水和可能材料から実質的にドームとして形成されるヘッドをさらに含むことができる。先端を、前記シャフトの前記第2端に連結することができ、前記脱水された水和可能材料から形成することができる。先端を錐台として形成することができる。かかるデバイスの少なくとも一部分を形成する材料は、本明細書の他の場所で述べた材料でよい。シャフトは、テーパした第2の端部をもつことができる。シャフトは、前記シャフトの前記第1の端部から前記シャフトの前記第2の端部に向かう、ただし前記シャフトの前記第2の端部を貫通しない、軸方向ボアを画定することができる。ヘッドは、前記ヘッドを貫通する軸方向ボアを画定することができる。シャフトは、2つの円錐台部分、すなわち、第1の端部の近くの第1の錐台と、第2の端部の近くの第2の錐台とを有するように形成することができ、前記第1の錐台は、前記第1の端部から前記第2の端部に向かってテーパするにつれて細くなり、前記第2の錐台は、前記第2の端部から前記第1の端部に向かってテーパするにつれて細くなる。

30

40

【0128】

他の実施態様は、脱水された水和可能な生体適合性材料から形成される自己挿入型の涙点プラグを自己挿入する方法であって：a) 挿入器具と脱水された水和可能な涙点プラグとを得る工程と；b) 挿入器具と涙点プラグの近位端とを嵌合させる工程と；c) レシピエントの第1の手で挿入器具を保持する工程と；d) レシピエントの涙点開口部が露出されるように、レシピエントの第2の手で眼の下瞼を引き下げる工程と；e) 前記涙点プラグの遠位端が前記レシピエントの前記涙点開口部に向けられるように前記挿入器具を移動させる工程と；f) 前記涙点プラグをレシピエントの前記涙点開口部に挿入する工程と；g) 前記挿入器具から前記涙点プラグを解放する工程と；h) 前記眼の前記下瞼を解放する工程とを含む、方法である。挿入する工程は、前記涙点プラグのヘッドが前記レシピエント

50

の涙点開口部に隣接して位置決めされるまで挿入するステップを含むことができる。

【0129】

他の実施態様は、脱水された水和可能な生体適合性材料から形成される自己挿入型の涙点プラグを形成する方法であって：a) 水和したときにサイズが少なくとも2倍になる、脱水された水和可能な生体適合性材料を選択する工程と；b) 前記脱水された水和可能な生体適合性材料から、シャフトと、該シャフトよりも直径の大きいヘッドとを備えた涙点プラグを形成する工程とを含んでおり、前記脱水された材料が水和したときに、前記涙点プラグが涙点開口部にしっかりと嵌合するようにサイズ設定されるように、前記シャフトが涙点開口部に嵌合するようなサイズに形成される、方法である。

【0130】

他の実施態様は、約20～40日以内、例えば約30日以内に、鼻涙小管内で分解可能な、ジェランを含む鼻涙閉塞デバイスである。かかるデバイスは、生理液中で、例えば、2.5%～1000%の間、50%～500%の間、又は100%～400%の間で膨潤可能なものにできる；これら明確な範囲内の値及び範囲すべてが企図されることが当業者にはすぐに理解されよう。

【0131】

膨潤可能な一時的涙点プラグ

本明細書に記載されている発明の多くを具体的に実施する、一連の膨潤可能な一時的涙点プラグを作製した。膨潤可能な一時的涙点プラグは、涙点輪 (punctal ring) を越えた位置にくるように設計することができ、いくつかの方法のうちの1つで除去することができる。該プラグを食塩水溶液で灌注してもよく、該プラグが涙器系内を通過できるように、もしくは涙点を通して上方に進むことができるように、水和後に触って該プラグを粉々に破壊することができ、該プラグを涙液プローブで探ることができ、又は該プラグを適所に留置したままにして、例えば挿入後30日以内に溶解させてもよい。膨潤可能な一時的涙点プラグは、30日以内に完全に溶解し、鼻涙管を通して涙器系から出ていくように設計することができる。その場合、該プラグは、鼻腔を通して排出され、又は胃へと排出されて胃で取り込まれ、排泄系を通過する。膨潤可能な一時的涙点プラグは、該プラグが水和した後でとがった縁部をもたないように作製することができ、その際、該プラグの形状が、該プラグを拘束する体積に共形となる。この特徴は、異物反応を制限するのに役立ち、短い留置期間は、起こり得る感染を制限するのに役立つ。涙産生作用によって、又は涙の量が不十分な場合 (ドライアイを罹患している患者で予想される) には食塩水の滴下を用いて完全に水和した状態になるのに概ね5～10分かかる、膨潤可能な一時的涙点プラグを作製した。

【0132】

(In vitro testing of gellan, depolymerized to varying degrees)

様々な程度に解重合されたジェランの生体外試験

解重合されたジェランナトリウム成形物が涙器系に挿入されたときにどのような挙動を示すことになるかをシミュレートするために、5つの実験群それぞれからの5つの成形物を、内径 (ID) 0.5mm (0.020") の透明なシリコンチュービング内に入れた。別の5つの成形物を、拘束せずに膨潤させた。したがって、各実験群につき10個の試料が存在した。実験群を時間量 (時) によって決定し、熱及び湿度解重合をジェランに適用した。

【0133】

ジェラン成形物は、乾燥しているときには直径約0.3mm (0.012") であり、無菌食塩水溶液 (Sight Savers, Inc., 米国サウスカロライナ州Greenville) にさらされたときには、拘束されていない場合、1.5mm (0.059") に膨潤した。最大サイズへの膨潤は、15分後に完了した。図7A及び図7Bは、涙器系を閉塞し、かつ一時的プラグが自然に涙点開口部を通して押し出されないようにするために、涙点括約筋の下方の位置にくるように設計された、膨潤可能な一時的涙点プラグを示す。該一時的プラグは、挿入されると、患者の涙で水和することによって、横方向に膨張する。小管内の軟組織はしなり易く、水和して膨張した該膨潤可能な一時的涙点プラグの形状に共形となる。そのような1つのプラグ (挿

10

20

30

40

50

入前)の初期寸法は、直径0.3mm、長さ1.5mmである。挿入後、該プラグは、水和し、膨張して、小管内の空間を満たす。その際、最大の水和時サイズは、直径1.5mm、長さ1.25mmである。

【0134】

熱及び湿度の作用によって解重合されたジェランガムは、食塩水に浸された後、粉々に砕け始める。このことは、成形物が手又は鉗子によるような操作を受ける場合に、特に顕著であった。

【0135】

したがって、生体外での耐久性を評価するために、拘束されていない成形物を所定の時間に食塩水溶液から拾い上げた。それらが無傷のままであった場合、それらを有効と見なした。あまりに脆弱で、粉々に砕かずに取り扱うことができなかった場合、それらを無効と見なした。涙器系の蠕動作用によって成形物が生体内で粉々に碎かれる場合、その成形物は、無効である。透明なシリコンチュービング内で拘束された成形物を、有効性を評価するために、穏やかに延伸させ、かつ/又は曲げた。チュービングの運動及びジェランプラグの直接的可視化によって、内部の材料が無傷であるか、又は破壊されたゲルの破片の集合体であるかが、容易に明らかとなった。

【0136】

【表1】

表2:生体外ベンチテストによるジェランの溶解の結果

実験群(解重合の時間による)	拘束	有効日数
0時間	拘束なし	>30日
0時間	拘束あり	>30日
6時間	拘束なし	6-7日
6時間	拘束あり	7-10日
8時間	拘束なし	6-7日
8時間	拘束あり	7-10日
18時間	拘束なし	1-2日
18時間	拘束あり	3-4日
48時間	拘束なし	<1日
48時間	拘束あり	<1日

【0137】

これらのデータに基づいて、溶解時間(耐久期間)と解重合時間とを相関させることができ、製造パラメータの予測可能かつ検証可能なセットを使用して、特定のデバイスについて溶解時間を最適化することができる。

膨潤可能な一時的涙点プラグには、ある長さの、硬質で、親水性で、かつ溶解性の材料を含めることができる。一般的な鉗子(宝石職人(jewelers)、コラーゲン、その他)を、膨潤可能な一時的涙点プラグの挿入で使うことができる。

本明細書に記載した特許、特許出願、及び刊行物すべてを、参照により本明細書に組み

込む。諸表題は、読者の一般的な利便性のために置いたものであって、諸実施態様を制限することを意図したものではない。

【図面の簡単な説明】

【0138】

【図1】ヒトの眼の解剖学的構造及び関連した涙排出系を示す図である。

【図2A】本発明による涙点プラグの一実施態様を代表的な寸法とともに示す平面図である。

【図2B】涙点プラグの第2の実施態様を代表的な寸法とともに示す平面図である。

【図3】図2Bの涙点プラグの実施態様を下側の涙点開口部内に置かれた状態で示す、眼の解剖学的構造の詳細拡大図である。

【図3A】図3の線3A-3Aに沿った断面図である。

【図4】涙点プラグを受ける前に涙点及び関連涙小管を拡大させる際に使用するための拡張器具の平面図である。

【図5】プラグを把持し、操作し、涙点開口部に挿入する、挿入器具の平面図である。

【図5A】挿入前に図2Bの涙点プラグの実施態様を把持する、図5の拡張器具のヘッド部分の詳細を示す拡大図である。

【図6A】ジェランガムの高アシル形態を示す図である。

【図6B】ジェランガムの低アシル形態を示す図である。

【図7A】涙又は他の生理液との接触後に膨潤する鼻涙閉塞デバイスを示す略図である。

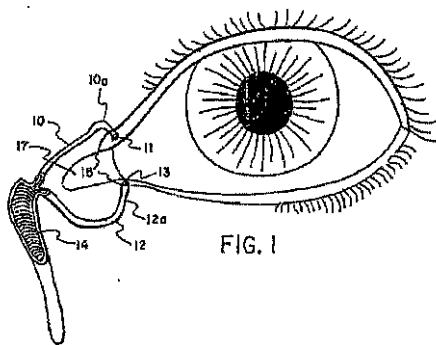
【図7B】涙又は他の生理液との接触後に膨潤する鼻涙閉塞デバイスを示す略図である。

【図8】閉塞デバイスの他の実施態様について収集されたシルマーデータを描く図である。

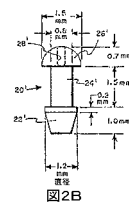
10

20

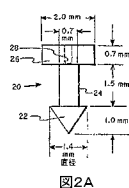
【図1】



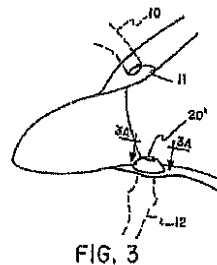
【図2B】



【図2A】



【図3】



【図 3 A】

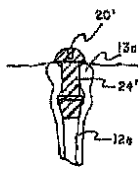


FIG. 3A

【図 4】

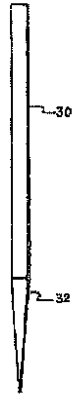


FIG. 4

【図 5】



FIG. 5

【図 5 A】

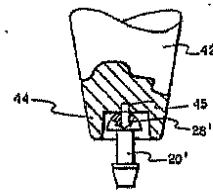
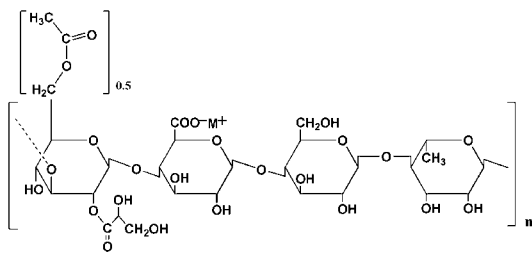


FIG. 5A

【図 6 A】



天然又は高アルジェランガムの構造

図 6 A

【図 7】

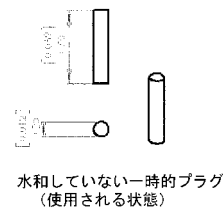


図 7 A

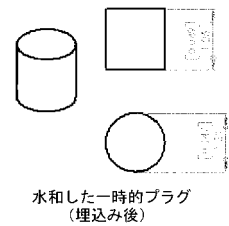
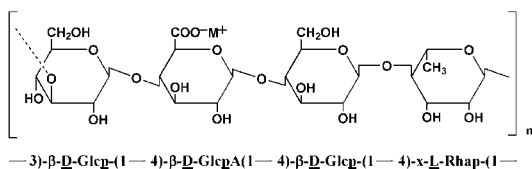


図 7 B

【図 6 B】



— 3)-β-D-GlcA-(1 → 4)-β-D-GlcA-(1 → 4)-β-D-GlcA-(1 → 4)-α-L-Rhap-(1 —

低アルジェランガムの構造

図 6 B

【 図 8 】

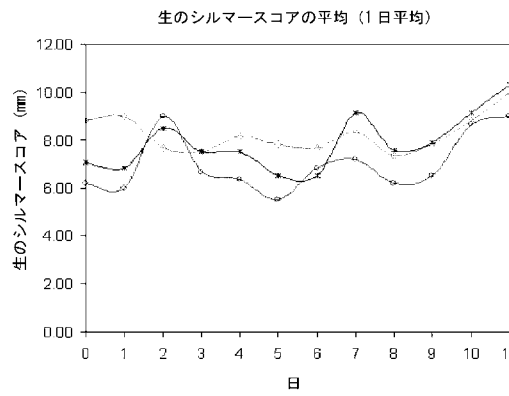


図 8

凡例：

△ = 解重合ジェラン、標準偏差 0.56mm

○ = コラーゲン、標準偏差 1.35mm

* = 対照、標準偏差 0.42mm

【 国際調査報告 】

60700290012



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/07095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61M 5/00(2007.01), 9/00(2007.01); A61F 2/14(2007.01), 2/00(2007.01) USPC: 604/8,264; 424/427; 606/107 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) U.S. : 604/8,264; 424/427; 606/107 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) EAST BRS (USPAT, USFPGUB, EPO, JPO, DERWENT); punctum, plug, swell, ocular, dry eye		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,283,063 A (FREEMAN) 01 February 1994 (01.02.1994), entire document.	1-79
A	US 5,840,054 A (HAMANO et al) 24 November 1998 (24.11.1998), entire document.	1-79
A	US 5,053,030 A (HERRICK et al) 01 October 1991 (01.10.1991), entire document.	1-79
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 25 October 2006 (25.10.2006)	Date of mailing of the international search report 11 DEC 2006	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Leslie R. Denk <i>Sharon D. Greene Jr</i> Telephone No. 571-272-2975	

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

10.5.2007

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/637,569
 (32)優先日 平成16年12月20日(2004.12.20)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 11/071,866
 (32)優先日 平成17年3月3日(2005.3.3)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72)発明者 ケドリック フロウエルス
 アメリカ合衆国 3 8 1 3 3 テネシー州 メンフィス スイート 1 0 0 ウォルフ レイク
 ドライブ 8 5 0 0 クラリティ コーポレーション
 (72)発明者 トニ プレスコット
 アメリカ合衆国 3 8 1 3 3 テネシー州 メンフィス スイート 1 0 0 ウォルフ レイク
 ドライブ 8 5 0 0 クラリティ コーポレーション
 (72)発明者 リック メンディウス
 アメリカ合衆国 3 8 1 3 3 テネシー州 メンフィス スイート 1 0 0 ウォルフ レイク
 ドライブ 8 5 0 0 クラリティ コーポレーション
 (72)発明者 クリベ ティー ハルラム
 アメリカ合衆国 3 8 1 3 3 テネシー州 メンフィス スイート 1 0 0 ウォルフ レイク
 ドライブ 8 5 0 0 クラリティ コーポレーション