

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7344197号
(P7344197)

(45)発行日 令和5年9月13日(2023.9.13)

(24)登録日 令和5年9月5日(2023.9.5)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 F	9/007(2006.01)	A 6 1 F	9/007	1 3 0 E
		A 6 1 F	9/007	1 7 0
		A 6 1 F	9/007	1 3 0 D

請求項の数 30 (全50頁)

(21)出願番号	特願2020-514699(P2020-514699)	(73)特許権者	517094356 オクラー リミテッド
(86)(22)出願日	平成30年9月14日(2018.9.14)		イギリス国 O X 4 4 G A オックスフ
(65)公表番号	特表2020-533109(P2020-533109 A)		ードシャー オックスフォード、ロバ
(43)公表日	令和2年11月19日(2020.11.19)	(74)代理人	110003007 弁理士法人謝国際特許商標事務所
(86)国際出願番号	PCT/GB2018/052640	(72)発明者	ブレイ、ロバート スティーヴン
(87)国際公開番号	WO2019/053465		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(87)国際公開日	平成31年3月21日(2019.3.21)		0 2 5、メンロー パーク、ヒルサイド
審査請求日	令和3年9月13日(2021.9.13)	(72)発明者	アベニュー 1 5 8 コンストン、スタンレイ アール
(31)優先権主張番号	62/559,218		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(32)優先日	平成29年9月15日(2017.9.15)		0 7 0、サン カルロス、ロジャーズ ア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 眼科用送達装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分含有組成物を眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔に投与するための挿管装置であって、

近位末端と遠位末端を備えた細長状体；

近位末端、遠位末端、および管腔を備えた針であって、針の近位末端は、細長状体の遠位末端に固定され、針の遠位端は、組織貫通のために斜角または鋭利になっている針；
近位末端、遠位末端、管腔、および針を通して展開される丸い非侵襲性先端を備えた細長管状要素を含む柔軟性カニューレ；

前記細長状体から前記管状要素の近位管腔への液体または半固体物質の移動のための経路；および、

細長管状要素を前記針の遠位端から眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔に前進させる、前記細長管状要素の近位端に結合された展開機構を備え、

前記細長管状要素は、前記管状要素の近位部分から前記細長管状要素の先端へ光を伝達することによって照明され、上脈絡膜腔または上毛様体腔における前記細長管状要素の位置の可視化を提供するように構成され；

および、

前記細長管状要素の遠位部分は、前記細長管状要素の展開前に前記針の管腔に含まれる、挿管装置。

10

20

【請求項 2】

前記展開機構は、前記細長管状要素に展開力を加えて、前記細長管状要素を前記針の管腔を通して前進させるように構成された力要素をさらに備える、請求項1に記載の挿管装置。

【請求項 3】

前記管状要素の近位末端からの前記液体経路が、注入ポートまたはルアーコネクタに接続される、請求項1に記載の挿管装置。

【請求項 4】

前記管状要素の近位末端からの前記液体経路が、前記装置の本体の容器に接続される、請求項1に記載の挿管装置。

【請求項 5】

針を介して細長管状要素を前進させる展開機構が、針の遠位先端を眼に配置すると同時に、または配置した後に作動する、請求項1～4のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 6】

細長管状要素を前進させるための展開機構が手動前進用に構成されている、請求項1～5のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 7】

展開機構が、展開機構を作動させるためのアクチュエータを含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 8】

さらに、カニューレの展開速度を制限するための制動機構または摩擦要素を備える、請求項1～7のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 9】

前記細長管状要素が、光を伝送するために前記細長管状要素の壁を用い、光を伝送するように構成される、請求項1～8のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 10】

前記細長管状要素が、全内部反射または部分内部反射のために構成される、請求項1～9のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 11】

前記細長管状要素が、前記管状要素の全長に沿って照明される、請求項1～10のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 12】

前記細長管状要素の近位部分から送られる光が、前記細長管状要素の先端で照明を与える、請求項1～11のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 13】

前記細長管状要素が、ポリマーおよび低屈折率コーティングを含む、請求項1～12のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 14】

前記細長管状要素を眼の後方領域に向けて、前記針の長軸から斜めに方向づけるために、前記針が湾曲した先端を有する、請求項1～13のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 15】

前記細長管状要素を眼の後方領域に向けて、前記針の長軸から斜めに方向づけるために、前記針が、針斜角で針の管腔内に内部偏向要素を備える、請求項1～14のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 16】

前記細長管状要素の先端が、前記細長管状要素の近位主軸よりも大きな柔軟性を有する材料を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の挿管装置。

【請求項 17】

前記細長管状要素の先端が、少なくとも長さ1 mmの、より大きな柔軟性を有する材料を含む、請求項16に記載の挿管装置。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

前記細長管状要素の末端および主軸が、ポリウレタン、ポリウレタン共重合体、ポリシロキサン、ポリシロキサン共重合体またはポリエーテルブロックアミドで構成される、請求項 1 6 または 1 7 に記載の挿管装置。

【請求項 1 9】

前記細長管状要素が、拘束されない状態において湾曲した形状を有し、前記針の遠位末端から展開された場合には、湾曲した形状に復帰する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の挿管装置。

【請求項 2 0】

前記細長管状要素が、潤滑性コーティングをさらに含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の挿管装置。

10

【請求項 2 1】

さらに、前記容器中に投与用物質を備え、前記投与用物質が液体、半固体または半固体へ再水和される乾燥組成物である、請求項 4 に記載の挿管装置。

【請求項 2 2】

装置の遠位端に取り付けられた遠位シールを備えた遠位要素をさらに含み、それによって、針管腔が針から管状要素が前進するのをシールまたは遮断し、

ここで、遠位シールは組織界面として機能し、挿管装置の遠位端で眼の表面に圧力を加えることにより、針の遠位先端が貫通可能であり、

貫通された遠位要素は、針上でスライド可能になり、針を組織内に前進させることができ、および

20

貫通した遠位シールは、針の遠位端から管状要素を前進させるための経路を開く、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の挿管装置。

【請求項 2 3】

装置の本体と遠位要素との間に折りたたみ可能な要素をさらに含み、折りたたみ可能な要素は、遠位要素の遠位移動を防止するように構成される、請求項 2 2 に記載の挿管装置。

【請求項 2 4】

折りたたみ可能な要素が細長い支柱を含む、請求項 2 3 に記載の挿管装置。

【請求項 2 5】

折りたたみ可能な要素がニチノールまたはポリイミドを含む、請求項 2 4 に記載の挿管装置。

30

【請求項 2 6】

折りたたみ可能な要素が、針の遠位先端による遠位シールの貫通中に遠位要素に前方に向けられた力を提供するように構成される、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の挿管装置。

【請求項 2 7】

前方に向けられた力が 4 0 から 8 2 グラムの力の範囲にある、請求項 2 6 に記載の挿管装置。

【請求項 2 8】

前記折りたたみ可能な要素は、前記針に沿って近位方向に遠位要素が移動する最初の 0 . 5 mm の間に初期力が加えられる、初期力の後に一定の力を提供するように構成される、請求項 2 6 または請求項 2 7 に記載の挿管装置。

40

【請求項 2 9】

前記遠位シールが組織界面として機能し、前記遠位シールが 1 0 から 3 0 ショア A の硬度を有するエラストマーを含む、請求項 2 2 に記載の挿管装置。

【請求項 3 0】

遠位シールが管状遠位ハウジングに取り付けられている、請求項 2 2 に記載の挿管装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

次の特許出願、すなわち PCT/EP2015/071520、PCT/EP2015/071522 および PCT/

50

GB2017/050731は、参照により本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

眼の固有の解剖学的形態と生理機能のため、眼組織への薬物または治療的な活性成分の有意な輸送を妨げる複数のバリアが存在する。眼の血管は、眼内液を調節する血液眼関門のため、透過性が制限されている。この血液眼関門のため、全身的に投与された薬物は、眼組織で有意な濃度に到達しない。局所滴下により角膜表面に投与された薬物は、大部分は涙により鼻涙管中に洗い流される。涙膜では、薬物が角膜を透過して眼内空間に到達するまでの時間が限られる。一部の薬物は、点眼により眼の前側部分に送達され得るが、局所投与法で、眼の後方部分や網膜において有意な治療濃度に到達させることは、一般に実現できない。

10

【0003】

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

【0004】

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

20

【0005】

硝子体内注射は、硝子体腔に薬物を直接注入するために行われ、テノン下注射と比較して、一般的により少量の薬物で済む。薬物の半減期は、前房に向かって連続的に移動する硝子体内の流体によって律速される。この硝子体流は、時間とともに薬物を洗い流し、薬物を流路内の眼の他の組織と接触させる。硝子体内に投与されたステロイドなどの薬物は、硝子体腔から前方へ流れ、レンズへの薬物暴露に起因する白内障の進行や、線維柱帯網への薬物暴露からの眼圧上昇といった合併症と関連する。

30

【0006】

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

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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

【課題を解決するための手段】

【0008】

50

前記の考察に従って、本発明は、眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔への活性成分含有物質の投与を目的として、柔軟性カニューレまたはカテーテルを挿入または配置することによる侵襲を、最小限にするように設計された装置を提供する。前記カニューレまたはカテーテルは、針または外套針の管腔を通して、上脈絡膜腔内または上毛様体腔内に配置される細長管状要素を備える。カニューレまたはカテーテルを挿入するために、鋭利な先端を有する手術器具は、しばしば外套針として記述され、本願において「針」の用語と同じ意味で使われる。「カニューレ」の用語は、本願において「カテーテル」の用語と同じ意味で使われる。本発明は、針または外套針、柔軟性カニューレまたはカテーテル、および、上脈絡膜腔または上毛様体腔へのカニューレの挿入を容易にする機構を組み込む挿管装置である。

10

【0009】

針を用いて、上脈絡膜腔または上毛様体腔へ活性成分含有物質が注入される間、針管腔の開口部より遠位の前記針の斜角長は、上脈絡膜腔または上毛様体腔を覆う組織の厚さと比較して有意に長く、小口径の皮下注射針であっても1 mm以上である。その結果、上脈絡膜腔または上毛様体腔への注射時に、前記針は脈絡膜または毛様体を貫通する。前記活性成分含有物質は、上脈絡膜腔または上毛様体腔へ注入されるが、下層組織を貫通することにより、前記活性成分が、硝子体などの眼内空間に容易に漏出する経路が作り出される。高い眼内濃度を避けることが望ましい活性成分については、上脈絡膜腔または上毛様体腔へ針を用いて活性成分含有物質を直接注入すると、活性成分の分布の制御が不十分になる可能性がある。上脈絡膜腔または上毛様体腔へ柔軟性カニューレを導入するために外套針を使用すること、外套針によって組織貫通部位から前記カニューレを前進させること、および、前記カニューレを通して活性成分含有物質を投与することは、活性成分が眼内空間に直接漏出することを防ぐ。さらに、前記カニューレを前進させることにより、活性成分の投与部位を、後方網膜などの治療すべき所望の組織の近傍へと位置決めすることが可能となる。

20

【0010】

前記挿管装置は、遠位末端に中空針を有する細長筒を備え、ここで針の管腔は、柔軟性カニューレの少なくとも一部の容器として機能する。さらに前記挿管装置は、針を通して柔軟性カニューレを前進させ、針の遠位末端から組織空間に突き出す機構を含む。カニューレは、装置を指で保持することにより手動制御するように設計された摺動機構などを用いて、手動で前進させることができる。カニューレは、カニューレに力を与えるスプリングまたはガス容器などの力要素を伴うプランジャーにより前進させ、針の遠位末端からカニューレを前進または展開させることもできる。カニューレの遠位末端は、針管腔の内径以下の直径を持つ大きさである。一実施態様において、展開力は、組織内への針先の前進と同時または直後に作動する。

30

【0011】

一実施態様において、前記挿管装置は、前記挿管装置の遠位末端に固定された末端シールを有する組織接点を含む末端要素を組み込み、それにより、展開力の適用中に針管腔を密封する。前記末端シールは、前記挿管装置の遠位末端で組織表面に圧力を加えることにより、針の先端により貫通または変形され、貫通された前記末端要素は針の上を摺動可能となり、針を組織内に前進させる。前記末端シールの貫通により、前記針の遠位末端から、前記カニューレの前進経路が開かれる。末端要素および末端シールを伴う前記挿管装置の力要素は、前記針が前記末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動し、それにより、前記カニューレを眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔に投与するための、前記挿管装置の簡便な片手操作を可能にする。

40

【0012】

一実施態様において、前記針の遠位末端が湾曲していることにより、または、針管腔に内部偏向要素を組み込むことにより、柔軟性のある前記カニューレの送達中に、前記カニューレを前記針の長軸から斜めに方向づける。一実施態様において、前記カニューレの遠位末端は、拘束されない状態において湾曲しており、前記針の先端から一旦展開されると

50

、前記針の長軸から斜めに方向づけられる。別の実施態様では、前記カニューレは、後方に展開中に、前記針の長軸から斜めに方向づけられる。別の実施態様では、前記カニューレは、組織空間の下にある組織から離れる方向に展開する間に、前記針の長軸から斜めに方向づけられる。

【0013】

一実施態様において、前記カニューレの先端は、前記カニューレの近位部分より柔軟性のある、長さ1~3 mmの管状部分を備える。一実施態様において、前記カニューレの遠位末端は、外面に潤滑性コーティングを有し、組織と接触した場合に外傷および摩擦を最小化する。一実施態様において、前記カニューレの先端は丸みを帯びるか、または組織と接触する場合に非侵襲性であるような特性を有する。

10

【0014】

別の実施態様では、前記カニューレの遠位末端が照明され、上脈絡膜腔または上毛様体腔において、活性成分含有物質を投与するための前記カニューレの位置を特定し、誘導するために、遠位末端の位置の視覚化を提供する。上脈絡膜腔または上毛様体腔において、照明されたカニューレにより発せられた光は、覆っている強膜を通して視覚的特性を有し、活性成分の投与の前に、前記カニューレの位置の確認ができるようにする。前記照明カニューレは、前記針の管腔の遠位末端とともに構成される場合、前記針の遠位末端からの前照光効果をもたらす。針斜角が強膜に入る場合、眼の表面上で前照光はもはや視認できず、これは使用者に対して、カニューレが展開力を適用する位置にあることを示す。

【0015】

20

一実施態様において、前記カニューレは、前記挿管装置を介して流体接続を与え、前記カニューレの管腔を通して、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの組織空間に活性成分含有組成物などの投与用流動性物質の送達を可能にする。一実施態様において、前記挿管装置は、前記カニューレの管腔を通して、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの組織空間に送達される投与用物質の容器を備える。一実施態様において、前記挿管装置は、前記カニューレの管腔を通して、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの組織空間に送達される投与用物質の容器を備え、ここで投与用物質は、半固体組成物である。

【0016】

前記挿管装置の関連発明には、活性成分または薬物を含有する、投与用半固体物質の特定の製剤が含まれる。本願において、「活性成分」、「薬物」および「治療薬」の用語は、同じ意味で用いられる。本願の文脈において、半固体物質とは、圧力がなければ流動せず、送達された後は、送達直後の眼内部位に局在したままの物質を指す。一実施態様において、注射用半固体物質は、半固体賦形剤または賦形剤の混合物中の薬物粒子を含むものとして提供される。一実施態様において、前記薬物粒子は、活性成分を含有し、1つ以上の生物分解性または生物浸食性のポリマーから作られた微粒子である。いくつかの実施態様では、患者への投与頻度を最小化するために、前記活性成分含有微粒子は、活性成分を徐放するように構成される。一実施態様において、前記微粒子中の活性成分は、主に無定形の固体分散体の形態である。一実施態様において、前記微粒子は粘弾性賦形剤に懸濁され、小口径の針またはカニューレを通して送達される際に、流動性が与えられる。一実施態様において、活性成分含有微粒子を含む前記注射用半固体物質は、投与直前に液体により迅速に再構成されるように、凍結乾燥物質の形態である。一実施態様において、活性成分含有微粒子を含む前記注射用半固体物質および粘弾性賦形剤は、投与直前に液体により迅速に再構成されるように、凍結乾燥物質の形態である。

30

40

【0017】

前記活性成分含有半固体物質は、本発明の挿管装置に対して、上脈絡膜腔または上毛様体腔への送達に関して好適であると同時に、硝子体内注射、結膜下注射、テノン下注射および前房内注射を含む眼注射の他のすべての形態に対して有用である。半固体または粘性賦形剤中の前記粒子の大きさおよび濃度は、小口径の針またはカニューレを通しての、少量の注射を可能にする。

【0018】

50

本発明の上記態様およびその他の態様は、図面および図表と併せて、以下の詳細な説明の考察から明白となる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】眼の組織空間内に、柔軟性カニューレを展開するための挿管装置の一実施態様を示す図である。

【図2】2Aおよび2Bは、眼の組織空間内に、直線先端および湾曲先端を有する照明を備えた柔軟性カニューレを展開するための挿管装置の実施態様を示す図である。

【図3】眼の組織空間内に、柔軟性カニューレを展開するための作動トリガーおよび摩擦速度ダンパーを備えた挿管装置の一実施態様を示す図である。

10

【図3A】図3に記載された装置のトリガー機構の拡大された細部を示す図である。

【図3B】図3に記載された装置の速度ダンパーの拡大された細部を示す図である。

【図3C】図3に記載された装置の柔軟性カニューレの遠位末端の拡大された細部を示す図である。

【図4】眼の組織空間内に、柔軟性カニューレを展開するための末端要素および末端シールを有する挿管装置の一実施態様を示す図である。

【図5】投与用物質を入れるための容器を備え、眼の組織空間内に、柔軟性カニューレを展開するための末端要素および末端シールを有する挿管装置の一実施態様を示す図である。

【図6】折り畳み可能要素を有する、挿管装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図7】折り畳み可能要素を有する、挿管装置の先端の一実施態様の拡大された細部を示す図である。

20

【図8】折り畳まれない状態にある挿管装置の先端の一実施態様を示す図である。

【図9】折り畳まれた状態にある挿管装置の一実施態様を示す図である。

【図10】カニューレを、針の長軸から斜めに方向づけるための湾曲した先端を有する挿管装置針の一実施態様を示す図である。

【図11】カニューレを針の長軸から斜めに方向づけるための、先端で針管腔に内部偏向要素を有する挿管装置針の一実施態様を示す図である。

【図12】カニューレを針の長軸から斜めに方向づけるための、先端で針管腔に局所的な内部偏向要素を有する挿管装置針の一実施態様を示す図である。

【図13】半固体投与用組成物を放出する挿管装置を示す図である。

30

【図14】細長状体として成形された、固体または半固体投与用組成物を示す図である。

【図14A】図14の組成物の拡大された細部を示す図である

【図15】組織接点の最小密閉力の試験結果の図である。

【図16】PLGAポリマー微粒子の薬物溶出特性の図である。

【図17】75:25 PLGAポリマー微粒子の薬物溶出特性の図である。

【図18】85:15 PLGAポリマー微粒子の薬物溶出特性の図である。

【図19】硝子体の薬物含量の図である。

【図20】脈絡膜の薬物含量の図である。

【図21】網膜の薬物含量の図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0020】

本発明は、上脈絡膜腔または上毛様体腔への挿管による侵襲を最小限にする装置である。挿管後、装置は、活性成分含有組成物などの投与用物質を、カニューレを通して空間内に送達することに使用することができる。投与用物質は、具体的には、液体、懸濁液、半固体または固体の活性成分含有組成物である。活性成分は、眼の治療のための治療的または診断的効果を与える物質である。活性成分は、薬物、診断薬、遺伝子治療剤、治療用細胞または身体組織修復のための手段を含んでもよい。

【0021】

眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔へのカニューレを配置することにより、組織貫通部位から離れた空間位置に、活性成分含有組成物を送達する手段が与えられる。本発明の挿管

50

装置は、活性成分含有組成物を、毛様体扁平部などの前方組織投与部位から後方網膜に投与できるようにし、方向づけられるようにする。挿管装置は、腫瘍などの局所疾患を治療するために、活性成分含有組成物を眼の特異部位に送達するように設計し、使用することができる。

【0022】

挿管装置は、遠位末端で中空針を有する細長筒および細長管状要素を有するカニューレを備える。ここで針管腔は、管状要素の少なくとも一部のための容器として機能する。前記装置はまた、針管腔を通して前記カニューレを前進させる展開機構を備え、針の遠位末端からカニューレの末端部を出す。この機構は、プッシュロッドとカニューレとの間のプッシュロッドまたはプランジャーにより、機械的に結合されてもよい。または、前記機構の末端は、カニューレの一部と直接的に結合させてもよい。前記機構は、前記装置の本体にスライド式アクチュエータまたはレバーなどを持つ場合、指により手動で作動させることができる。手動による起動によって、使用者によるカニューレの展開速度および範囲の微調整が可能になる。

10

【0023】

一実施態様において、前記挿管装置は、針管腔を通してカニューレを前進または展開し、カニューレを針の遠位末端から組織空間に突き出す力を与えるスプリングまたはガス容器などの力要素を備える。前記力要素は、プッシュロッドとカニューレとの間のプッシュロッドまたはプランジャーにより、カニューレに機械的に連結することができる。または、前記力要素の末端は、カニューレの一部と直接的に結合させてもよい。前記力要素、力要素プランジャーまたは力要素プッシュロッドは、連結筒またはその他の形状の取り付け具により、カニューレに連結してもよい。使用する前に、カニューレの末端部は、前記挿管装置の針および本体中にある。カニューレは、力要素によって展開されると、針の先端から伸びるように構成される。カニューレは、展開時に、針の先端からカニューレの遠位末端を伸ばすことを可能にする長さがある。カニューレは、針の先端から活性成分含有組成物の送達目的部位まで展開された長さで構成される。一実施態様において、展開状態における針の先端からのカニューレの長さは、2 mm (0.08インチ) ~ 15 mm (0.6インチ) の範囲にある。非常に短く展開された長さのカニューレは、針の貫通部位から所望の方向に投与用物質を方向づけるのに有用である。特に、針の先端からの展開長が、5 mm (0.2インチ) ~ 12 mm (0.5インチ) であれば、毛様体扁平部で眼に導入されるカニューレによる網膜への潜在的な損傷を回避することができ、また、カニューレの先端を後方網膜近傍に配置し、眼の視覚的に最も重要な部分に投与用物質を送達することができる。展開力は、針先が組織内に前進した直後またはそれと同時に作動させることができる。この作動は、使用者による力要素の解放により、または装置先端の機構により実行することができる。

20

30

【0024】

カニューレは、針管腔の内径以下の直径を有する大きさであり、針管腔内に摺動可能に配置される。カニューレは、活性成分含有組成物を受け入れる近位末端と、活性成分含有組成物を送達する先端とを有する。一実施態様において、カニューレの先端は、下層組織を貫通することなく組織空間に入るために、非侵襲性先端を与える丸みを帯びた外形を持つように構成される。丸みを帯びた外形は、カニューレ先端の熱処理により、前記先端の直接成形により、前記先端のレーザー加工により、または前記先端への追加材料の適用により、作成することができる。適用される材料は、溶媒分散体中のカニューレ材料と同一の材料、溶媒分散体中のカニューレ材料と異なる材料、または、粘着性物質であってもよい。また、非侵襲性先端は、別個の部品として形成して、熱または接着手段によりカニューレの先端に取り付けてもよい。一実施態様において、カニューレの遠位末端は、拘束されない場合には、斜めに湾曲または曲がっている。湾曲または曲がったカニューレは、針の管腔に配置された場合には真っ直ぐであるが、針の管腔から展開されると、その拘束されない形状に復帰し、通常、針斜角の方向に、カニューレを針の長軸から斜めに方向づける。湾曲または屈曲は、下層組織から眼の後方領域またはその両方に向けて、カニューレ

40

50

を方向づける針斜角の方向の特定手段とともに使用することができる。カニューレは、その全長に沿って曲げることができ、またはカニューレの末端部分で曲げる、もしくは湾曲させることができる。カニューレは、カニューレの近位部分における曲線と比較して、遠位末端の半径が小さいような複合曲線を有することができる。

【0025】

一実施態様において、カニューレは照明され、上脈絡膜腔または上毛様体腔において、カニューレの位置を視覚的に案内する。上脈絡膜腔または上毛様体腔において、照明されたカニューレは、覆っている強膜および結膜を通して視認できることが分かった。しかしながら、カニューレが硝子体などの眼内空間に位置している場合、照明は、覆っている組織を通して視認できない。カニューレからの100~700マイクワット(μW)の光出力は、強膜および結膜を通してカニューレの位置の良好な可視化をもたらすことが分かった。カニューレは、カニューレの遠位末端まで延びるカニューレの管腔に、または管腔内に接続された光ファイバーに、光源を連結することにより照明されることができ、別の実施態様では、カニューレは、全内部反射または部分内部反射を与える屈折率を有するカニューレ材料を利用して照明される。それにより、独立した光ファイバーを持つカニューレの外径または管腔である壁の邪魔物がないカニューレが、光ファイバーとして使用される。特に、カニューレ壁を用い、その全長に沿って光を伝送すると、管腔内の光ファイバーが取り除かれ、それにより有効な管腔径が最大化され、また活性成分、特に活性成分の懸濁液または、流路の不規則性を伴う管腔を通して送達することができない形成された固体組成物の送達能力が最大化される。カニューレ材料を使用する光の伝送は、カニューレの外側に反射または低屈折率コーティングを用いることにより高められる。カニューレの照明は、カニューレに導入されたコーティングの使用および光の配置により調整することにより、カニューレの遠位末端、カニューレの全長またはカニューレの選択領域のみを照明することができる。別の実施態様では、カニューレの近位末端に光源を向けて、カニューレの壁に沿って先端に光を伝送することによりカニューレが照明され、使用者がカニューレの全長の位置をよりよく識別できるようにする。または、光は、カニューレの近位部分の鋭形の屈曲部で導入してもよい。またカニューレは、周囲の部分より高い強度でカニューレの部分または個別部分を照明する機構を組み込んでよい。例えば、明るいスポットを与える溝または表面に粗さがあるリングを、カニューレの外面に組み込むことができる。これらのスポットは、深さのマーカースとしての機能を果たし、またはカニューレが完全に展開した時を示す。針の管腔内に照明されたカニューレの遠位末端を構成することにより、光は、針管腔を通して投射され、装置の遠位末端から投射光または前照光を与える。前照光は、針に沿って直接組織上のスポットを照らし、位置を確認するための標的を与え、使用者を誘導する。照明された標的は、通常は、針の先端が組織表面に近づくにつれて小さくなり、組織表面までの距離の視覚的な誘導を与える。針斜角が組織に挿入されると、前照光は吸収され、眼の表面ではもはや視認できない。これは、カニューレが、展開機構の作動のための配置について示す。カニューレの遠位末端は、針斜角の近位末端に、または丁度その近位に配置されるように、針内に配置される。針斜角の遠位末端からカニューレの遠位末端までの0~5 mmの距離は、カニューレの前照機能および応答性の良い展開をもたらすのに十分である。光源は、独立した構成単位であってもよく、また光ファイバーコネクタを介して挿管装置およびカニューレに結合された光出力であってもよい。または、光源は、挿管装置と一体化してもよい。カニューレの展開動作中のカニューレの照明および覆っている組織を介するカニューレ位置の観測は、所望の組織空間へのカニューレ挿入において、制御および信頼を与える。光源は、ハロゲン光源、LED光源、またはレーザー光源などの任意の発光装置であってもよい。

【0026】

他の実施形態では、活性成分含有組成物などの投与用物質は、カニューレの近位末端に連通するルーアーコネクタまたは注入ポートなどのコネクタから、カニューレの近位末端内に移動させる。コネクタまたは注入ポートは、装置上に設置してもよく、または装置に取り付けてもよい。他の実施形態では、活性成分含有組成物などの投与用物質は、挿管装置

10

20

30

40

50

本体の容器内に置き、投与用物質の移送経路は、前記容器をカニューレの管腔に接続する。容器の大きさは、送達される物質の体積に適切に構成される。容器は、例えば、0.1マイクロリットルから500マイクロリットルの範囲にある送達体積にふさわしい大きさでよい。容器の投与用物質は、プランジャーにより、またはプランジャーに作用する力要素の作動により、容器内のプランジャーを動かして投与用物質に送達力を与え、手動で送達することができる。少量の投与においては、カニューレの管腔は、活性成分含有組成物の容器としての役割も果たす。少量の投与においては、カニューレの管腔は、活性成分含有組成物の容器として機能し、またプランジャーは、カニューレの管腔を遠位に動かし、投与用物質に送達力を与えるように構成してもよい。

【0027】

いくつかの実施態様では、挿管装置の遠位末端は、少なくとも柔軟性カニューレの末端部分を含む露出針から成る。カニューレの展開は、所望の標的組織空間を覆っている組織中への針の挿入と同時に、または挿入後に作動する。一実施態様において、カニューレの展開は、カニューレの近位部分に結合された前記装置上の機構を用いて、カニューレの手動前進により行われる。別の実施形態では、カニューレの展開は、カニューレの近位部分に結合された力要素の作動により行われる。カニューレ展開の速度および範囲は、慎重な漸進的展開を可能にする前進機構の使用および作動により制御することができる。照明されたカニューレの使用は、使用者によるカニューレの漸進的な展開中に誘導を与える。

【0028】

いくつかの実施態様では、挿管装置の遠位末端は、針の遠位末端を包含する末端要素から成る。この末端要素は、挿管装置の遠位末端に固定された末端シールを備えた組織接点として機能し、展開力の適用中に、針管腔を密封する。末端シールは、挿管装置の遠位末端で組織表面に圧力を加えることにより、針の先端により貫通され、通された末端要素は針の上を摺動可能となり、針を組織内に前進させる。末端シールの貫通により、針の遠位末端から、カニューレの送達経路が開かれる。力要素を備える挿管装置は、針が末端シールを貫通し、針先が組織内へ前進するより前またはそれと同時に作動する。結果として得られる自己作動型展開機構は、針挿入の方向および速度に関わらず、針が組織内に配置されると直ちにカニューレの送達経路の開通を確実にする。自己作動型機構は、眼の上脈絡膜腔または上毛様体腔へカニューレを投与するための挿管装置の簡便な片手操作を可能にする。

【0029】

一実施態様において、末端要素は、管状の末端筐体上に取り付けられた組織接点および末端シールを備える。管状の末端筐体は、針の外側に適合し、針の全長に沿ったいくつかの点で、針の表面に封着することができる。一実施態様において、筐体は、筐体と針との間で圧縮された弾性要素によって密封してもよい。したがって、弾性要素は環状であってもよい。一実施態様において、弾性要素は、装置の筐体と本体との間で圧縮されてもよい。弾性要素は、筐体の近位末端に、またはその近傍に存在し得る。一実施態様において、弾性要素は、筐体と針との間のシールとして役立つ。一実施態様において、弾性要素は、近位方向における筐体移動を制限する摩擦要素または構成要素としての機能を果たし、それによって、針が組織を貫通するときに、組織接点により組織表面に対して力を加える。ある実施態様において、末端要素は、組織接点および末端シールを備え、末端筐体のない針の外側に摺動可能に取り付けられる。末端シールと一体になった組織接点、または末端シールおよび付属された筐体と一体になった組織接点を備える末端要素は、針の先端に取り付けられるが、末端シールによって、針の端部から近位方向には自由に移動可能または摺動可能ではない。挿管装置が使用のために準備された後または作動した後は、カニューレは、力要素からの展開力の下にあるが、末端シールを通過して移動することはできない。組織接点は眼の表面に配置され、装置は手動で前進させる。それによって、末端シールを通過して針を押し進め、次に、眼の外面を通して下層組織に押し込む。末端要素は、末端シールを貫通後、針の末端から近位に摺動可能となり、針の組織への前進中に、組織接点を眼表面上または眼表面近傍に保持する。針の先端が末端シールを貫通すると、力源は、直

10

20

30

40

50

ちに針先から組織空間内へのカニューレの展開を可能にする。

【0030】

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

【0031】

一実施態様において、挿管装置は、遠位末端に中空針を有する細長い筒と、針管腔において少なくとも部分的に存在して展開されるカニューレと、カニューレを展開するためのカニューレに機械的に連結されたスプリングまたは加圧ガス源などの力要素とを備える。カニューレの展開は、装置の先端が組織空間に到達したときに組織空間にカニューレを配置するため、力要素を作動させることにより、または、組織への針の貫通作用により、手動で作動させることができる。

【0032】

一実施態様において、装置機構の動作は、標的組織へ針が進入する直前に起こる末端シールを通る針の貫通がなされ次第直ちに、カニューレが針の先端から展開する経路を開く。カニューレは、針の先端によって末端シールが貫通される前または貫通されると同時に展開力下に置かれるため、カニューレの展開は、組織接点を介する針の配置と、それに続く前進だけで引き起こされる。これにより、標的組織に進入する針先のみによる展開動作のタイミングを、正確かつ自動的に制御することができる。結果として得られる自己作動型機構は、例えば、挿管装置の本体上のバルブまたはトリガーなどの別個の制御機構を必要としない。したがって、指の特別な位置調整または助手の使用を必要とすることなく、カニューレの展開が可能となる。その結果、本挿管装置は、片手で行われる挿管を可能にし、医師が他方の手で眼を安定させることや、本装置を用いて手術を容易にする他の動作を行うことを可能にする。また、自己作動型挿管機構は、使用者が展開の開始時を決定する必要性を取り除き、標的組織空間が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの標的サイズが小さい、視覚化ができない、および解剖学的な可変性のために探し出すことが困難である場合に特に有用である。

【0033】

挿管装置は、使用中に使用者による針の位置の正確な制御を可能にする。針は装置の本体に固定され、装置が保持されたときに、針の先端の直接的な制御を可能にする。展開力が力要素によって付与される実施態様において、カニューレは、装置を保持する手によって保持または前進させる必要はなく、装置を、筆記具または外科用メスなどと共に、自然に、高度に制御可能な位置に保持し、また使用することが可能である。一般に、針は、装置の細長状体または筒に沿って配置される。

【0034】

針が眼に挿入されると、カニューレは、カニューレを受け入れる空間が針の遠位末端に達するまで、針の遠位末端から伸長または展開することができない。特に、強膜組織は非常に弾力性があり、上脈絡膜腔または上毛様体腔への針先の通過中に針先を効果的に密封するため、強膜の特有の性質は、カニューレが強膜に入らないようにしている。針先が、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの下層空間に到達すると、カニューレは針から前進することができ、空間に展開される。この機構により、カニューレは、針の先端でカニューレを受け入れることができる位置に向けられる。カニューレの展開後、活性成分含有組成物などの投与用物質を、カニューレの管腔を通して眼に送達することができる。一実施態様において、カニューレは、展開用の力要素に結合される。針の遠位末端が眼の表面に進められ、針斜角が眼内にある場合、力要素が作動し、カニューレに展開力が置かれる。針は、針先が上脈絡膜腔または上毛様体腔に到達し、カニューレが空間に自己展開するのに十分となるまで、さらに進められる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

挿管装置の柔軟性カニューレは、適切な機械的特性を持つように設計され、カニューレが、上脈絡膜腔内または上毛様体腔内に前進するために曲がるような適切な曲げ弾性率を有し、また、カニューレの近位部分に作用する展開機構により、カニューレが腔内に前進するような適切な軸圧縮剛性を有する。機械的特性は、カニューレ材料およびカニューレ寸法の選択により、適切に調整することができる。さらに、カニューレは、機械的特性を調整する機構を持つことができる。ワイヤなどの剛性要素を、軸座屈強度を高めるためにカニューレの管腔または壁に配置してもよい。カニューレの先端は、カニューレの末端部の座屈強度および柔軟性を調整するため、例えば、コイルまたはコーティングにより補強してもよい。コイルは、金属または高弾性ポリマーから作製することができ、また、カニューレの外面、カニューレの内面またはカニューレの壁内に配置することができる。一実施態様において、カニューレの先端部分およびカニューレ先端は、カニューレの近位部分より柔らかい、またはより柔軟な材料で形成され、軟先端構造を形成する。カニューレのより硬い近位部分に結合した、1 mm ~ 3 mmの長さのより柔軟な材料の末端部分は、上脈絡膜腔内または上毛様体腔内への展開中の組織貫通および外傷を最小限にする軟先端を有する針を通して展開することが可能になる。カニューレは、ポリエーテルブロックアミド (PEBA)、ポリアミド、ペルフルオロアルコキポリマー、フッ素化エチレンプロピレンポリマー、エチレンテトラフルオロエチレン共重合体、エチレンクロロトリフルオロエチレン共重合体ポリスチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン - プロピレンブロック共重合体、ポリウレタン、テレフタル酸ポリエチレン、ポリジメチルシロキサン、ポリシロキサン共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエーテルイミドおよびポリイミドなどのポリマーから作製してもよい。いくつかの用途に対しては、カニューレは、ニッケルチタン超弾性合金 (ニチノール) などの弾力性のある金属から作製してもよい。

10

20

【 0 0 3 6 】

適切な針の長さおよび向きを持つ装置は、カニューレを展開し、投与用物質を、結膜下腔、上脈絡膜腔、上毛様体腔および網膜下腔、テノン下腔、硝子体腔または前房に送達するために使用することができる。

【 0 0 3 7 】

針は、カニューレが針の管腔を通過することを可能にする直径を有する剛性材料を含み、通常は20ゲージから40ゲージの範囲 (例えば、外径0.9 mm (0.04インチ) 未満、内径0.6 mm (0.02インチ)) であり、針の長さは、目的とする組織に到達するのに適するものである。針は、装置の本体または筒に固定され、組織を貫通する間に針の深さを正確に制御するために、通常は本体に対して摺動または移動しない。

30

【 0 0 3 8 】

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

40

【 0 0 3 9 】

一実施態様において、前記装置は、末端シールを針斜角に近接して並置するため、末端要素の管腔に相補的な斜角を有する末端要素および末端シールを組み込む。針の斜角は、末端要素の管腔内の斜角と一致している。末端要素の最も遠位の部分は、組織を貫通する間に針の方向付けを助けるために、平らまたは斜角が付いていてもよく、特定の組織空間に到達するのを補助する。例えば、末端要素の斜角がついた組織接触面は、結膜下腔、テノン下腔および上脈絡膜腔の一部領域における深度の浅い組織標的への挿管の狙い付けを補助することができる。末端要素の組織接触面の角度は、垂直挿入のための末端要素の軸から90度から、軸から15度までの範囲でよい。前記装置は、選択された角度で針の眼内

50

への挿入を補助するため、先端にガイドを組み込むことができる。前記ガイドは、針挿入の前に眼に接触するように、装置の遠位末端から伸びる斜めの支柱または斜めのプレートから構成されてもよい。また前記ガイドは、針挿入の角度を推定する基準を与えるために、本体から伸びる支柱から構成されてもよい。

【0040】

本発明のいくつかの用途では、針の先端は、針の長軸から斜めにカニューレに向けられるのが好ましい。このような設計は、毛様体または脈絡膜などの標的組織空間の下層組織上のカニューレの力を減少させ、また、網膜の黄斑部付近の上脈絡膜腔の後方領域に向けるなど、カニューレを所望の方向に向けるためにも用いることができる。針の先端は、カニューレを導くために、5~60度の範囲で曲げることができる。針の先端は、針の斜角領域の針管腔内において、内部偏向要素を有することもできる。内部偏向要素は、突起、傾斜表面または傾斜路であり、カニューレが針の長軸から離れるように方向付けることができる。内部偏向要素は、針斜角の全長に沿って、または斜角の近位末端から別々の位置に置いてよい。一実施態様において、内部偏向要素は、斜角の遠位末端から、針斜角の長さの20%~80%、針斜角の長さの25%~75%または針斜角の長さの30%~60%という位置に置かれる。装置本体は、使用者が、挿管の向きを方向付けることができるように、例えば、針斜角の方向付けや、偏向要素がカニューレを偏向させる方向の表示である標識または指標を組み込むことができる。

10

【0041】

針は、金属、セラミック、高弾性ポリマーまたはガラスで構成することができる。組織中の針の長さは、挿管の標的位置および解剖学的な可変性による標的位置の変動に合うように選択される。針の実質全長は、組織中に前進する可能性のある針の長さである。針を取り囲む末端要素を備える装置の実施形態において、針の実質全長は、前記末端要素が完全な近位移動を達成した場合、組織接点の末端面に至る針の先端の長さである。末端要素は、組織への針の前進中に針上を摺動可能に移動し、組織への前進中に、末端要素を通過して突き出る針の長さの漸進的な増加を可能にする。

20

【0042】

いくつかの実施態様では、カニューレは、針が、針の実質全長未満でもよい適切な位置に到達すると展開される。展開のための力の解放とそれによる時間は、カニューレの展開長と使用者による手動前進速度に応じて、約0.1~3秒で迅速に生じる。

30

【0043】

カニューレを展開する力要素を備える実施形態において、展開速度は、力要素により適用される力の量によって制御することができる。約0.1~3秒の展開のための時間は、カニューレの前進と対になった制動または摩擦機構により制御され、カニューレの前進または展開速度を制限することもできる。前記制動または摩擦機構は、展開の程度と対になった制動または摩擦量が設定され、スプリングなどの力要素の非線形力送達の平衡を保つことができる。一実施態様において、摩擦車輪は、カニューレの近位末端に連結されたプランジャーシャフトと係合される。展開中、摩擦車輪は、摩擦量に応じてプランジャー速度を落とす。前記摩擦は、プランジャーシャフトとの接触を増加させることにより、またはシャフト長に沿った肌目量などの摩擦係数の変化により、展開距離に沿って調整することができる。通常、圧縮力からの展開力が最大である場合、初期展開時に摩擦が大きくなるように構成され、前記摩擦は、プランジャーの移動時に、完全な展開長に向けて減少するように構成される。展開機構は、針からのカニューレの展開時に、針の追加の前進が必要ないことを示すため、可視および触覚フィードバックの両方により、使用者に伝える機構を組み込むことができる。制御された速度での展開の成り行きは、使用者に、針の前進を停止させるのに十分な時間を与え、組織厚における患者間差に対応する可変有効針長を与える。実効性のある可変針長および展開の自己作動性を備える前記装置の実施態様は、結膜下腔、テノン下腔、上脈絡膜腔および上毛様体腔などの、通常は開いていない空間への挿管に有用である。結膜下腔およびテノン下腔に対して、針の有効全長は、針の挿入角度に応じて、0.35 mm (0.01インチ) ~ 2 mm (0.08インチ) の範囲にある。上脈絡膜腔

40

50

および上毛様体腔に対して、針の有効全長は、針の挿入角度に応じて、1 mm (0.04インチ) ~ 5 mm (0.16インチ) の範囲にある。硝子体腔に対して、針の有効全長は、5 mm ~ 15 mm の範囲にある。例えば、前記の有効針全長は、0.3 mm (0.011インチ) ~ 3 mm (0.12インチ)、0.35 mm (0.014インチ) ~ 2 mm (0.08インチ)、1 mm (0.04インチ) ~ 4 mm (0.16インチ) または 10 mm (0.39インチ) ~ 15 mm (0.59インチ) とすることができる。

【0044】

一実施態様において、末端要素は、組織表面に対して遠位方向の密閉力を加え、眼表面での密閉を維持する。この密閉力は、送達物質の投与時に、針の刺入経路からの投与物質の潜在的な流れを封止するのに十分なように設計される。密閉力は、針貫通部位において、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの通常は閉じた空間またはほぼ閉じた空間の組織の圧迫を回避するために最小化され、前記空間内への挿管、または、通常は閉じた空間もしくはほぼ閉じた空間への投与物質の移動を制限する眼圧の上昇を防ぐ。一実施態様において、末端要素は組織表面との接触を維持するが、組織表面に遠位方向の密閉力を加えずに、眼表面での密閉を維持する。一実施態様において、末端要素は、針の先端が末端要素の末端シールを貫通中に眼表面と接触するが、針が末端シールを通過して眼組織に貫通後は、眼表面との接触を維持しない。

10

【0045】

組織接点および末端シールを備える実施態様において、前記組織接点および末端シールは、シール材料をくり抜くことなく針の貫通を可能にする軟質ポリマー、ゴムまたは他の材料を含んでもよい。前記組織接点および末端シール材料は、眼組織への針の挿入中に眼表面に物理的柔軟性を与えるために、また、針が末端シールを通過して前進するまで、針からの展開経路を封止するために選択することができる。針が末端シールを貫通すると、針は眼組織の外側を通過して前進し、所望の挿管部位に到達する。組織接点および末端シールは眼の表面に残る。末端シールは十分に弾力性があり、末端シールを通過して針が前進する前に、展開力下にあるカニューレによる破裂を防止する。針の経路における末端シール部分も十分に薄く、過度の力の適用なしに針の貫通を可能にする。末端シールは、通常は、針が貫通する領域において、厚さが 250 (0.01インチ) ~ 1500 ミクロン (0.06インチ) の範囲にある。

20

【0046】

一実施態様において、密閉力は、装置の本体と末端要素または末端筐体の近位末端との間の圧縮可能要素または折り畳み可能要素により付与される。一実施態様において、組織接点は、組織接点または末端要素における弾性的に圧縮可能な要素の圧縮により密閉力を付与する。一実施態様において、末端要素は、針の前進中に弾性的に長さを減少させ、密閉力を付加するように構成される。一実施態様において、末端要素内またはその周囲に配置された摩擦要素は、末端要素を近位に移動させるのに必要な力を増加させ、それによって、組織接点と眼表面との接触を促進し、針の前進中に眼表面に対する密閉を維持する。針に対する末端要素の摩擦は、針の前進中に、末端要素の近位移動に関連して調整されてもよい。摩擦の増加は、末端要素と針の外部表面との間の接触もしくは表面精粗の増大により、または末端要素のデュロメータの減少によって得られ、針長に沿った組織接点の近位移動中に組織接点により加えられる力の量を調整する。摩擦は、針に沿った末端要素の移動経路に沿って変動させることができる。例えば、低い摩擦は、眼組織への針の挿入を促進するために末端要素の移動の初期経路で与えてもよく、摩擦は、針斜角の長さに相当する針の長さが眼組織に挿入された後に増加させてもよい。高摩擦領域の影響下における末端要素の移動長は、0.3 mm (0.01インチ) ~ 2 mm (0.08インチ) の範囲である。

30

40

【0047】

末端要素は、1つ以上の折り畳み可能要素によって装置の本体に取り付けられる末端シールを有する末端要素を組み込む。折り畳み可能要素は、末端シールの針貫通前に展開力がカニューレに加えられると、末端シールが針の先端からずれるのを防ぐために、長さの増大を許容しないように構成される。折り畳み可能要素は長さの減少を可能にし、それに

50

よって、針が組織中に前進する間に末端要素の近位移動を可能にする。一実施態様において、折り畳み可能要素は、末端要素の近位移動中に、針から離れて、変形、屈曲または折り曲げることができる1つ以上の細長い支柱を備える。一実施態様において、折り畳み可能要素は、折り畳み可能な支柱を形成するための管の軸長に沿って開口を形成するように切断された、針と同心の管部分を備える。折り畳み可能な支柱の形状および構成は、折り畳み可能要素の所望の力-変位特性を与えるように調整することができる。力対変位は、線形でもよく、または非線形でもよい。一実施態様において、折り畳み可能要素は、単位変位当たりの増加するスプリング様の力から、変位に無関係である一定の力に移行する力を与え、眼内への針のさらなる前進を伴う力を過度に加えることなく、組織接点および末端シールを眼の表面に接触した状態に保つ。別の実施形態では、折り畳み可能要素は、組織への針の侵入を促進するために、単位変位当たりの非常に低い力を与え、針斜角が組織に挿入された後の力を増大させる。80グラム力(0.18ポンド力)~100グラム力(0.22ポンド力)を超える力の適用は、カニューレが、上脈絡膜腔または上毛様体腔などの閉じた空間へ入る力を制限することができる。一実施態様において、組織接点は、40グラム力(0.09ポンド力)~80グラム力(0.18ポンド力)の範囲の力を加える。力の量の移行は、針の斜面長が眼組織に挿入された後に生じるように設計され、これは、折り畳み可能要素の0.3 mm(0.01インチ)~2 mm(0.08インチ)の圧縮または崩壊に相当する。一実施態様において、折り畳み可能要素は、眼組織への針の最初の挿入中に、組織接点を眼表面へ接触させるが、針斜面が組織内に完全に挿入された後、針に沿って末端要素が近位に動くことに対する抵抗がほとんどないか、まったくないようにつぶれる。折り畳み可能要素は、管状構造の構成要素から組み立てられてもよく、または、レーザー加工されたニッケルチタン合金(例えば、ニチノール)管またはポリイミド管のような管の一部から切り取ってもよい。末端折り畳み可能要素に適した材料は、ステンレス鋼、スプリングテンパー鋼、超弾性ニッケルチタン合金、コバルトクロム合金、オイルテンパークロムシリコン、ポリイミドおよびポリエーテルイミドを含むが、これらに限定されない。折り畳み可能要素は、筒と末端要素の筐体(ある場合)との間などの、細長い本体と末端要素との間に配置することができる。折り畳み可能要素は、末端要素が針上を近位方向に摺動可能であるが、初期位置から遠位に移動しないように、装置の本体および末端要素に固定してもよい。

10

20

【0048】

30

末端シールおよび組織接点を組み込んだ装置のいくつかの実施形態では、組織接点は密閉機能を備える。組織接点により付与される密閉力は、針の経路の密閉をもたらす範囲内にあるが、組織空間を閉じて、カニューレが上脈絡膜腔または上毛様体腔に移動するのを妨げるほどの力には満たない。0.45 mm²(0.0007 in²)~5.07 mm²(0.008 in²)の範囲にある組織接触表面積を有する組織接点は、針の経路の密閉に適している。組織接点および末端シールに適した材料としては、天然ゴム、シリコンゴムおよびポリウレタンなどの熱可塑性エラストマー挙げられるが、これらに限定されない。ゴムまたはエラストマーの剛性は、組織表面への適合性と針の遠位末端管腔の密閉性の適切な組み合わせを与えるように選択することができる。組織接点の材料の選択も、カニューレが組織空間に移動するのを妨げる密閉力を最小化する。またゴムまたはエラストマーは、カニューレの放出を引き起こすために、針の先端により貫通または変形可能でなければならない。ショアAデュロメータが10~70、10~50または10~30のゴムまたはエラストマーが、密閉要素としての使用に適している。末端筐体に好適な材料としては、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルエーテルケトン、アクリロニトリルブタジエンスチレン、ポリスチレン、ポリアミドおよびポリウレタンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0049】

一実施態様において、前記装置の本体または筒は、容器を備え、また使用中に装置を保持するための外部表面を与える。前記容器は、針の近位末端に向けてその遠位末端に取り付けられた管状のシリンダーを、管状の本体の管腔内に摺動可能に配置されたプランジャ

50

一とともに備えることができる。また容器は、投与用物質を含むカートリッジの挿入に備えるが、ここで、装置のプランジャーは、カートリッジの近位末端において摺動可能なシールを動かし、物質を送達する。装置の本体は、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエチレン、環状ポリオレフィン、ポリスチレンおよびポリメチルメタアクリル酸塩などの、医療用途に適した様々な熱可塑性材料から製造することができる。本体は、使用者が、装置をより人間工学的に把持し、使用することを可能にするために、肌目または指のくぼみのような外部機構を組み込むことができる。本体は、送達される物質量を表示するため、指標または測定マーキングを組み込むことができる。本体は、容器内の投与用物質または送達事象を視覚的に示すためのプランジャーの動作の可視化するため、透明材料または透明材料の一部を組み込むことができる。プランジャーは、容器の充填および投与用物質の放出の可視化を補助するためのマーキングを有することができる。装置本体は、使用者が、挿管の向きや位置確認ができるように、例えば、針斜角の位置確認または偏向要素が、展開中にカニューレの先端を偏向させる方向の表示である、標識または指標を組み込むことができる。

10

【0050】

本発明のいくつかの実施態様において、前記装置は、カニューレに展開力を付与する手段を備える。本発明のいくつかの実施態様において、装置は、装置内の容器から投与用物質を送達する力を与える手段を備える。カニューレに展開力を与える前記手段は、装置に組み込まれたボタンまたはレバーなどの任意の、条件に合った作動装置によって、または針の組織貫通に対する装置の遠位末端のトリガー機構によって、手動で作動させることができる。装置内の容器から投与用物質を送達する力を与える手段は、装置に組み込まれたボタンまたはレバーなどの、条件に合った作動装置によって、またはカニューレの展開に連結されたトリガー機構によって、手動で作動させることができる。本明細書で説明される前記手段は、例えば、カニューレの展開または投与用物質の送達を達成するための、使用者によって（直接的または間接的に）「押し込む」または圧縮することができる圧縮可能な容器またはレバーであってもよい。または、一実施態様において、前記手段は、付勢手段または力要素（圧縮スプリングまたは加圧ガスなど）を有する機構である。

20

【0051】

前記装置は、使い捨ておよび/または単回使用であってもよい。または、装置は、再使用することができる。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、前記装置は末端シールを組み込み、前記末端シールは、眼と針の接触前に装置が力要素の起動により準備される時、針からのカニューレの脱出を防ぐように機能する。これは、針管腔と装置の外側との間のシールによって達成される。このシールは、シールが針先と直接接触することによって達成されてもよく、または、針先の上に配置されたときに、針軸の周囲にシールを与えるように適切に形成された末端要素筐体の使用により達成されてもよい。例えば、針の外径は、シールを与えるために筐体の内径と相補的であってもよい。本発明の実施態様において、シールは、シールが近位に移動し、それによって管腔の開口部が完全に露出するまでカニューレが展開されないように、針管腔を十分に閉鎖するだけでよい。このような実施態様では、末端シールは部分的なシールであり、針の遠位末端で、針管腔の全体を覆うわけではない。そのため、シールは、針の遠位末端で管腔内に伸びる変形可能な突起、または、カニューレの展開を防止するのに十分な、遠位末端から管腔の末端突起内に伸びる変形可能な突起を備えることができる。末端シールのこのような実施態様を介する針貫通は、針が突起を通り過ぎると、針の先端による突起の変形により実現することができる。また、末端シールの針貫通を説明する本発明の実施態様は、針の遠位末端で管腔に向かって、または横切って伸びる突起により形成された部分的なシールの使用にも適用することができる。

40

【0053】

一般的に言えば、また上記のように、前記装置のいくつかの実施態様は、針が眼内の所望の送達部位（上脈絡膜腔または上毛様体腔など）に到達したら、カニューレが自動的に

50

展開されるような、カニューレの自己作動展開を提供する。自己作動は、組織への針先の挿入の前または同時に作動する展開力と連動してカニューレの展開を防ぐために、末端シールを備えた装置によって実行されてもよい。自己作動は、組織への針先の挿入と同時または直後に展開力を作動させる遠位末端にトリガーを備えた装置によって実行されてもよい。このようにして、装置は片手で作動させることができる。針の挿入について、有効な針の長さや角度は、眼内の特定の深さにある特定の挿管部位を標的にするように、適切に設計することができる。いくつかの実施形態では、装置は、装置が準備されると、針上に末端要素を保持するための保持手段を備えることができる。

【0054】

先端にむき出しになった針を備え、末端要素または末端シールを持たない装置の実施態様では、最大針深度は、針の先端から、装置本体の遠位末端または針と本体との間に置かれた止め具までの針の長さである。末端要素および末端シールを備えた装置の実施態様では、末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の距離（および、存在し得る圧縮可能または折り畳み可能な要素の配置）は、針貫通の最大深度を決定するように配置することができる。末端要素の近位末端と細長い本体または筒の遠位末端との間の距離は、針先と末端シール/組織接点との間の任意の距離または任意の圧縮可能または折り畳み可能な要素の使用を考慮し、針貫通の最大深度と等しくてもよい。このようにして、末端要素である針の位置と大きさ、および針先と末端シール/組織接点（もしあれば）との間の距離は、最大針貫通深度を決定するように構成することができる。当業者であれば、本開示に基づいて装置を適切に設計することができる。

【0055】

このようにして、前記装置は、眼内への最大挿管深度を制御するための最大針貫通深度を決定する手段を備えることができる。針は、環状隆条、止め具またはクランプなどの、針の前進を停止させる別個の要素を備えることができる。いくつかの実施形態では、操作中に針のさらなる前進を防ぐためのこの要素は、使用者が最大針貫通深度を決定できるように移動可能であってもよい。そのような実施態様では、針は、使用者が適切な最大貫通深度を選択することを可能にするマーキングを備えることができる。別の実施態様では、針貫通の深度は、圧縮可能要素により決定することができる。例えば、圧縮可能要素は、要素が圧縮されるにつれて剛性を増大させることによって、または他の機械的手段によって、所望の針の前進を可能にする。したがって、本発明は、目的の組織を標的にするのに適した、固定された最大針貫通深度を有する装置を提供する。固定された最大針貫通深度を実現するための適切な設計は、本開示に基づくと、当業者には明らかであろう。もちろん、針貫通の最大深度は、一定の許容範囲内にすることができる。最大針貫通深度は、本明細書において有効針長とも呼ばれる。

【0056】

一実施態様において、活性成分含有組成物などの投与用物質は挿管装置に予め充填され、それにより装置は、使用前に、投与用物質の貯蔵容器として機能する。一実施態様において、予め充填された前記装置は、挿管装置内に投与用物質を配置し、密閉した後、使用のために滅菌される。滅菌は、熱または電離放射線などの既存の滅菌方法により行うことができる。一実施態様において、投与用物質は、乾燥物質として前記装置内に予め充填される。前記乾燥物質は、液体によって再構成され、使用前に前記装置内に導入される。前記挿管装置は、装置容器に液体連通するポートまたは連結器を備えてもよく、前記挿管装置内で投与用物質の再構成を容易にする。別の実施形態では、投与用物質は、カートリッジバイアルなどの容器に入れられ、挿管装置とは分離して滅菌または無菌的に調製される。前記カートリッジバイアルおよび挿管装置は、使用する前に、使用者による挿管装置の前記カートリッジバイアルの挿入を可能にするように設計される。別の実施形態では、投与用物質は、凍結乾燥された投与用物質のための区画および再構成液のための区画の二つの容器区画を備えるカートリッジバイアルなどの容器に入れられる。投与前に、再構成液は、凍結乾燥した物質を再構成するために物質区画に移される。

【0057】

前記挿管装置の一実施態様が図1に示される。前記装置は、近位筒端キャップ2を有する中空筒1を備える。プランジャー3は、摺動可能に前記筒端キャップを貫通している。前記プランジャーは、柔軟性カニューレ管状要素5を取り付けた管腔4を有する。柔軟性カニューレ5は、プランジャー3の所定位置に固定される。前記柔軟性カニューレの先端は、丸みを帯びた非侵襲性先端6を持つ。プランジャー圧縮スプリング7は、プランジャー3および柔軟性カニューレ5に対して、遠位方向の力を付与する。斜角針8は、筒1の遠位末端に取り付けて固定され、筒1の位置を操作する場合に針先端の位置を直接的に制御するため、針8が筒1に対して動かないようにする。柔軟性カニューレ5は、プランジャー圧縮スプリング7の力を受けて遠位に移動する。プランジャー3の近位末端は、ルアー継手9などの接点で終わり、プランジャー管腔4および柔軟性カニューレ5を通して、投与用物質の送達を可能にする。

10

【0058】

前記柔軟性カニューレの遠位末端の二つの実施態様が、図2、2Aおよび2Bに示される。図2において、柔軟性カニューレ5が、中空筒10に取り付けられた斜角針8の先端を越えて展開されているのが示されている。図2Aに示される実施態様において、柔軟性カニューレ5の先端は真っすぐであり、図2Bに示される第二の実施態様では、柔軟性カニューレ5の先端は、湾曲した先端11に組み込まれる。両方の実施態様は、柔軟性カニューレ5の先端から発する照明12を伴って示される。

【0059】

前記装置の一実施態様が図3に示される。前記装置は、筐体組立体14内に摺動可能に配置された主軸13を組み込む。前記主軸は、遠位柔軟性カニューレ組立体15、連結器組立体16、内部流体路17および光ファイバー18を組み込む。近位には、内部流体路17は、外部流体路36を介して雌ルアーコネクタ9に接続し、前記光ファイバーは光コネクタ19で終了する。

20

【0060】

前記筐体組立体は、左右の主筐体要素20および21、近位末端キャップ2および遠位ノーズコーン22を備える。先端斜角中空針8は、前記遠位ノーズコーンの管腔内に接着接合される。針8の先端は、適用に適した皮下もしくはランセット型の多面形状斜角または別の斜角形状で構成されてもよい。

【0061】

30

主軸13は、力要素として機能する主軸圧縮スプリング7によって前進する。この前進は、図3Aに示されるように、トリガー23の作動により開始される。前記トリガーは、使用前に、引き込まれた位置に主軸13を保持するための連結器組立体16と連動する持ち上げ先端24を組み込む。トリガー23が作動すると、トリガー持ち上げ先端24が上へ移動し、前記トリガー持ち上げ先端が連結器組立体16から外れ、主軸圧縮スプリング7の力により主軸13が前方に移動できるようにする。トリガー23は、アクリロニトリルブタジエンスチレン、高密度ポリエチレンまたはポリカーボネートなどのなどの剛性または半剛体材料から製造することができる。トリガー23は、機械加工、成形または三次元プリントが可能である。トリガー23を作動させるのに必要な力は、トリガーの材料特性ならびにトリガー本体の軟性部分の厚さおよび長さに依存する。材料が薄くなると、作動トリガーを偏向させる力が弱くなり、したがって装置を作動させる力が弱くなる。主軸圧縮スプリング7は、ピアノ線、ステンレス鋼線、エルジロイ(Elgiloy)合金または類似の材料から製造することができる。主軸圧縮スプリング7は、長さ63.5 mm(2.5インチ)~127 mm(5.0インチ)の範囲であり、前記スプリングワイヤの直径は、0.23 mm(0.009インチ)~0.51 mm(0.020インチ)の範囲であり、0.007 N/mm(0.04ポンド/インチ)~0.044 N/mm(0.25ポンド/インチ)の範囲にある、好ましくは0.011 N/mm(0.06ポンド/インチ)~0.018 N/mm(0.10ポンド/インチ)の範囲にあるスプリング力を有する。筐体組立体14は、アクリロニトリルブタジエンスチレン、ガラス充填アクリロニトリルブタジエン、スチレン、ポリカーボネート、ナイロン、ガラス充填ナイロンなどのプラスチックから、またはステンレス鋼、チタン、アルミニウムなどの金属もしくは類似の材料

40

50

から、機械加工、成形または三次元プリントが可能である。

【 0 0 6 2 】

作動トリガー23の特徴は、作動すると、最初に主軸13が近位に短い距離を移動して、トリガー持ち上げ先端24を引き起こす前にシステムの静止摩擦力を破り、主軸13が遠位方向に移動できるようにするというものである。前記主軸の遠位部分は、連結器組立体16および柔軟性カニューレ組立体15で構成される。作動すると、柔軟性カニューレ組立体15は、斜角針8の管腔を通して外側に遠位に前進する。柔軟性カニューレ組立体15は、柔軟性カニューレが針8の管腔内で自由に摺動できるような大きさである。前記斜角針は、21~31ゲージの大きさの範囲にすることができる。

【 0 0 6 3 】

主軸13の移動速度は、図3Bに示されるように、調節可能な摩擦速度減衰組立体25により制御される。調節可能な摩擦速度減衰組立体25は旋回アーム26で構成され、その上に、車輪軸28を用いる速度減衰車輪27、近位軸受筒29、遠位軸受筒30、速度制御調整ねじ31および速度制御圧縮スプリング32が取り付けられる。旋回アーム26は、筐体14の内部に取り付けられた旋回アーム軸33上で自由に回転する。前記速度制御スプリングは、ねじりスプリングまたは圧縮スプリングであり、旋回アーム26に圧縮力を配置するように作動する。前記速度制御スプリングは、ピアノ線、ステンレス鋼線または類似の材料から製造することができる。速度減衰車輪27は、ブナN (Buna N)、シリコン、バイトン (Viton)、EPDM、もしくはポリカーボネート、ナイロンもしくはABSなどの剛性材料または類似の材料などの様々な弾性材料から作製することができる。速度減衰車輪軸28および旋回アーム軸33は、ステンレス鋼、チタン、銅、アルミニウムまたは類似の材料などの滑らかな剛性材料から作製することができる。旋回アーム26は、ポリカーボネート、アクリロニトリルブタジエンスチレン、ウルテム (Ultem)、ナイロン、アセタール、ポリスルホンまたは類似の材料などの剛性材料から成形、機械加工または三次元プリントすることができる。前記旋回アーム調整ねじは、主軸前進速度の微調節が可能ないように、1 mm当たり1~5のねじ山 (1インチ当たり24~120のねじ山) の範囲でねじ山が付けられている。

【 0 0 6 4 】

主軸13の前進速度は、前記主軸に対する前記減衰車輪の力ならびに軸受筒29および30に生じる摩擦によって制御される。前記前進速度は、旋回アーム26に対する速度制御圧縮スプリング32の圧縮の程度によって制御され、次に、力を、主軸13と摩擦接触している前記ポリマー車輪27に移動する。速度制御調整ねじ31は、スプリングの圧縮を変化させるために出し入れする。主軸13は、近位および遠位軸受筒29および30内に摺動可能に配置される。近位および遠位軸受筒29および30は、機械加工または成型することができ、理想的には、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素化エチレン、ポリエチレン、超高分子量ポリエチレン、ウルテム、アクリロニトリルブタジエンスチレンまたは類似の材料などの低摩擦ポリマー材料から作製される。近位および遠位軸受筒は、組立体の左右側の筐体組立体部分内に組み込むこともできる。

【 0 0 6 5 】

管状主軸13は中空であり、ステンレス鋼、チタン、アルミニウム、アクリロニトリルブタジエンスチレン、ポリカーボネート、ガラス充填ナイロンまたは類似の材料などの剛性材料から作製することができ、理想的には、低摩擦の滑らかな外表面を有する。主軸13の管腔直径は、内部流体路17および光ファイバーケーブル18が管腔内に配置されるような大きさである。

【 0 0 6 6 】

柔軟性カニューレ組立体15は、図3Cに示されるように、遠位カニューレ柔軟先端34、柔軟性カニューレ本体35および柔軟性カニューレ近位支持体37を備える。前記柔軟性カニューレ組立体は、斜角針8の管腔を通して自由に摺動する大きさである。遠位柔軟先端34は、柔軟性カニューレ本体35より低いデュロメータのポリマーで構成される。前記柔軟先端の遠位末端は、円弧化、面取または球状先端で構成された非侵襲性先端6で構成される。前記柔軟先端および前記主軸は、理想的には、同じ種類のポリマーで作製される

10

20

30

40

50

べきである。前記柔軟先端は、好ましくは熱的手段によって前記本体に取り付けられるが、前記先端を前記本体に接続するために、接着剤、超音波またはその他の手段を使用してよい。前記本体および柔軟先端は、ポリウレタン、ポリウレタン共重合体、ポリシロキサン、ポリシロキサン共重合体、ポリエーテルブロックアミドまたは類似の材料などのエラストマーから作製してもよい。前記柔軟性カニューレは、外径が0.18 mm (0.007インチ) ~ 0.51 mm (0.020インチ)の範囲、また内径が0.08 mm (0.003インチ) ~ 0.46 mm (0.018インチ)の範囲の大きさでよい。

【0067】

柔軟性カニューレ組立体15は、薄い管状の柔軟性カニューレ近位支持体37により支持される。前記カニューレが主圧縮スプリングの力のもとで前進させられるので、前記近位支持体は、前記カニューレ組立体が装置内でねじれるのを防止するのに役立つ。前記近位支持体は、ステンレス鋼、チタン、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレン、ポリカーボネートまたは類似の材料などの材料から作製してもよい。前記柔軟性カニューレ近位支持体36は、柔軟性カニューレ組立体15の外側に適合する大きさであり、また斜角針8の管腔内に収まる大きさである。

10

【0068】

光ファイバーケーブル18は、中央に配列され、柔軟性カニューレ組立体15の近位末端に極めて接近している。光ファイバーケーブル18は、光源(図示せず)から柔軟性カニューレ組立体15の近位末端に光を送り、それによってカニューレ全体を明るくさせる。照明されたカニューレは、検査中にカニューレの位置を探し、確認できるように、使用者が強膜組織を通してカニューレを見ることができるようになる。光ファイバーケーブル18は、柔軟性を確保するためにプラスチック光ファイバーから作製され、ファイバー直径は、0.25 mm (0.010インチ) ~ 2 mm (0.08インチ)の範囲であってもよい。光ファイバーケーブル18の遠位末端と柔軟性カニューレ組立体15の近位末端との間の隙間または間隙は、柔軟性カニューレ組立体15に送られる光の強度およびカニューレの光出力を減衰するように構成されてもよい。または、光ファイバーケーブル18の遠位末端と柔軟性カニューレ組立体15の近位末端との間に、カニューレの光出力を調節するための減衰器が配置されてもよい。装置は、通常100 ~ 700 μ Wの光出力を与えるように構成される。

20

【0069】

内部流体路17は、主軸13内に配置され、光ファイバーケーブル18から外して置かれる。内部流体路17は、液体および流動性半固体物質が連結器組立体16に入り、柔軟性カニューレ組立体15の管腔内に入ることを可能にする。内部流体路17は、主軸13を通り、外部流体路36に近接して接続される。外部流体路36の近位末端は、治療薬の送達用注射器などの外部装置に連結するための雌ルアー継手9内が終点である。内部流体路17は、外径が0.25 mm (0.010インチ) ~ 1.5 mm (0.060インチ)の範囲、また内径が0.13 mm (0.005インチ) ~ 1.4 mm (0.055インチ)の範囲にある剛性管で構成され、ステンレス鋼、チタン、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレン、ポリカーボネートまたは類似の材料などの材料から作製してもよい。外部流体路36は、外径が0.5 mm (0.020インチ) ~ 3.2 mm (0.125インチ)の範囲、また内径が0.25 mm (0.010インチ) ~ 2.54 mm (0.10インチ)の範囲にある柔軟な管で構成され、ポリウレタン、ポリウレタン共重合体、ポリシロキサン、ポリシロキサン共重合体、ポリエーテルブロックアミド、ポリ塩化ビニルまたは類似の材料などのエラストマーから作製してもよい。

30

40

【0070】

前記装置は、10 ~ 250マイクロリットルの範囲にある非常に少量の治療薬を送達するために使用することができる。いくつかの実施形態では、前記装置は、治療に用いる量を慎重に制御し、損失を最小限に抑えなければならない高価な医薬を送達するために使用することができる。少量を送達するためには、装置の流体路内のデッドスペースを制御し、最小化する必要がある。前記装置は、75マイクロリットル未満、50マイクロリットル未満または25マイクロリットル未満のデッドボリュームで構成することができる。

【0071】

50

挿管装置の一実施態様が図4に示される。前記装置は、近位筒端キャップ2を有する中空筒1を備える。プランジャー3は、摺動可能に前記筒端キャップを貫通している。前記プランジャーは、柔軟性カニューレ管状要素5が通り抜ける管腔4を有する。柔軟性カニューレ5は、プランジャー3の所定位置に固定される。前記柔軟性カニューレの先端は、丸みを帯びた非侵襲性先端6を持つ。プランジャー圧縮スプリング7は、プランジャー3および柔軟性カニューレ5に対して、遠位方向の力を付与する。斜角針8は、中空筒1の遠位末端に取り付けて固定され、筒1の位置を操作する場合に針先端の位置を直接的に制御するため、針8が筒1に対して動かないようにする。

【0072】

柔軟性カニューレ5は、前記組織接点および末端シール38が針8の先端によって開かれると、プランジャー圧縮スプリング7の力を受けて遠位に移動する。前記組織接点および末端シール38は、折り畳み可能要素39の遠位末端に取り付けられる。折り畳み可能要素39は、筒37の遠位末端に取り付けられ、前記組織接点および末端シール38に遠位方向の力を与え、それによって、前記組織接点および末端シール38を前記組織表面に押し付ける。柔軟性カニューレ5の近位末端は、ルーア継手9などの接点で終わり、柔軟性カニューレ5を通して、投与用物質の送達を可能にする。

10

【0073】

挿管装置の一実施態様が図5に示される。前記装置は中空筒13として構成され、前記中空筒内に中空体40が摺動可能に取り付けられ、また投与される物質用の容器を含む。容器本体40の遠位末端は、柔軟性カニューレ管状要素5に接続される。管状容器プランジャー42は、前記容器の内側に摺動可能に取り付けられ、ルーア継手9などのコネクタが前記容器プランジャーの近位末端に取り付けられ、前記容器の充填が可能となる。前記コネクタは、投与される物質の逆流を防ぐために、一方向弁43を組み込む。容器プランジャー圧縮スプリング44は、投与される物質を放出する力を与える。

20

【0074】

容器本体40は、柔軟性管状カニューレ5の展開のための前記中空筒内で、プランジャーとして作動する。容器圧縮スプリング44は、中空体40の上に存在する。容器圧縮スプリング44は、柔軟性カニューレ5を展開する力を与える。

【0075】

斜角針8は、筒13の遠位末端に取り付けて固定されて、筒13の位置を操作する場合に針先端の位置を直接的に制御するため、針8が筒13に対して動かないようにする。柔軟性カニューレ組立体15の遠位末端は、斜角針8の管腔内に構成される。柔軟性カニューレ5は、前記組織接点および末端シール38が針8の先端によって開かれると、容器圧縮スプリング44の力を受けて遠位に移動する。

30

【0076】

一実施態様において、前記装置の先端は、折り畳み可能要素を備える。図6に示した装置および図7の拡大された装置先端細部を参照すると、前記先端は、末端部分、中央折り畳み可能部分および近位部分から構成される。組織接点および末端シール38は、遠位管状シャフト45の周囲に配置される。遠位管状シャフト45の内腔は、遠位管状シャフト45と斜角針8との間の空間を封止する内部シール46を含む。前記中央部分は、折り畳み可能要素として機能する1つ以上の部分47で構成される。折り畳み可能要素47は、遠位管状シャフト45および近位管状シャフト48に取り付けられるか、または不可欠である。近位管状シャフト48は、折り畳み可能要素の固定点を与え、組織接点および末端シール38の遠位移動を防止する、装置の筒1に接続される。図8は、つぶれていない状態の装置の末端部分を示す。組織接点ならびに末端シール38および遠位管状シャフト45は、折り畳み可能要素47の端に配置される。近位管状シャフト48は、筒1に固定される。

40

【0077】

図9は、折り畳み状態にある装置の遠位部分を示す。装置を組織に進める力は、折り畳み可能要素47を変形させ、遠位管状シャフト45ならびに組織接点および末端シール38が、筒1の遠位末端に向けて、針8に沿って近位に摺動することを可能にする。針8の先端は

50

、組織接点および末端シール38を貫通している。

【0078】

いくつかの実施態様において、針の先端は、管状要素を、針の長軸から斜めに方向づけるように構成される。図10に示される針の先端に関して、針の先端49は、管状要素を方向づけるように湾曲していてもよい。図11に示される針の先端に関して、針50の先端は、針斜角領域において、針管腔内に内部偏向要素51を持つことができる。図12に示される針の先端に関して、針50の先端は、針斜角領域において、針管腔内に局所的な内部偏向要素52を持つことができる。

【0079】

挿管装置について説明された実施態様は、組織空間にカニューレを挿入し、液体、半固体または固体を投与するために、組み合わせて用いることができる。一実施態様において、挿管装置の遠位部分の構成は、針の遠位末端上に、組織接点および末端シールとして機能する末端要素を備える。送達物質用のカニューレおよび容器は、カニューレから、液体、半固体、固体またはインプラントを投与するように構成される。いくつかの実施態様において、カニューレの管腔は、投与用物質の容器または容器の一部として機能する。

10

【0080】

挿管装置における使用のために、挿管を補助するために潤滑剤または潤滑性コーティングを使用してもよい。装置における使用および眼内への展開のために、コーティングは、組織接触時に直ちに潤滑性を与えるべきである。血管カテーテルに通常使用されるポリビニルピロリドンコーティングなどのいくつかの潤滑剤は、潤滑性を与えるために1~5分間の水分接触を必要とし、挿管装置での使用には適していない。カニューレに適した潤滑剤としては、油、ワックス、脂質、脂肪酸、ポリマーおよびポリマー溶媒混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリマーとしては、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなどの水溶性ポリマーが、またポリシロキサンなどのポリマー潤滑剤が挙げられるが、これらに限定されない。ポリマー溶媒混合物としては、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールおよびグリコサミノグリカンなどの水溶性ポリマーの水溶性製剤が挙げられるが、これらに限定されない。またポリマー溶媒混合物としては、シリコン液またはポリエチレングリコールの有機溶媒製剤が挙げられる。ポリマー溶媒混合物は、耐久性を与える高分子量形態のポリマーおよび高い潤滑性を与える低分子量形態のポリマーの両方を用いて製剤化することができる。潤滑剤は、カニューレ全体またはその遠位部分に塗布することができる。潤滑剤は、カニューレに噴霧または浸漬によって塗布してもよい。潤滑剤は、カニューレ表面に非結合であっても、カニューレ表面に共有結合しても、またはカニューレ表面に非結合および共有結合の両方であってもよい。適切な共有結合剤としては、潤滑剤に結合したシラン、イソシアネート、ポリイソシアネート、エポキシド、光開始剤および光反応基が挙げられる。また潤滑剤は、カニューレ表面に浸透ポリマー組成物が形成されるようにするために、カニューレ材料の溶媒中で高分子形態にある潤滑剤との接触により、カニューレ表面に機械的に結合されてもよい。針管腔の遠位末端は、展開中にカニューレをコーティングする潤滑剤のための小さな容器として機能することもできる。

20

30

【0081】

投与用物質は、上脈絡膜腔、上毛様体腔または硝子体腔、結膜下腔、テノン下腔および網膜下腔などの眼の他の空間に送達するために、活性成分の液体、半固体または固体組成物であってもよい。前記活性成分は、液体または半固体製剤中に、溶解、分散または懸濁させてもよい。または、前記活性成分は、個体組成物として製剤化してもよい。前記活性成分は、粒子として前記組成物中に分布させてもよい。一実施態様において、前記組成物は、図13に図式的に示されるように、半固体54に形成された複数の薬物含有粒子53を含む。

40

【0082】

上脈絡膜腔または上毛様体腔への前記半固体の送達のためには、前記組成物は、カニューレを通して眼の外面から眼内に配置され、カニューレの遠位末端付近の上脈絡膜腔また

50

は上毛様体腔に物質を選択的に配置させる。上脈絡膜腔または上毛様体腔に配置後、前記半固体組成物は、空間を移動し、活性成分を分配することができる個々の薬物含有粒子に変換、分解または溶解する。薬物粒子の半固体塊は、大量の薬物を非常に少量で注入することを可能にし、液体に懸濁された同等量の薬物の投与に伴う眼内圧の急激な増加を防ぐ。半固体製剤は、有効量の薬物が、5～100マイクロリットル、10～50マイクロリットルまたは15～40マイクロリットルの範囲で送達されることを可能にする。

【0083】

一実施態様において、前記組成物は、図14および図14Aに図式的に示されるように、固体55に整形された複数の薬物含有粒子53を含む。複数の薬物含有粒子53を含む整形された固体55は、栓、管または円筒の形状であってもよい。一実施態様において、整形された固体は、組織空間において整形された固体の配置に使用されるカニューレの内径に近似する直径を有する細長状体である。この直径は、0.60 mm (0.02インチ) から0.159 mm (0.006インチ) の範囲で変動してよい。整形された固体は、活性成分の投与量および粒子の活性成分含量に応じて、1 mm (0.04インチ) ～50 mm (2インチ)、または例えば1 mm (0.04インチ) ～25 mm (1インチ) の範囲の長さを持ち得る。整形された固体はカニューレの管腔に存在し、装置からの水圧、空気圧または機械的な力によってカニューレから送達される。整形された固体組成物は、上脈絡膜腔または上毛様体腔内に配置後、空間内で移動し得る個々の活性成分含有粒子に変換、分解または溶解する。整形された粒子の半固体塊は、大量の活性成分を非常に少量で注入することを可能にし、液体に懸濁された同等量の活性成分の投与に伴う眼内圧の急激な増加を防ぐ。注入される整形された固体の体積は、0.1マイクロリットル～10マイクロリットル、または例えば0.1～5マイクロリットルの範囲で変動してよい。

【0084】

活性成分の粒子は、活性成分の結晶の選択されたサイズ範囲の形態でもよい。活性成分の粒子は、活性成分を球状粒子の形に製造することによる微粒子の形態でもよく、または、活性成分をポリマーとともに製剤化し、この組み合わせから微粒子を製造することによる微粒子の形態でもよい。活性成分を含む微粒子は、噴霧乾燥、乳化またはコアセルベーションなどによる、微粒子の製造のための既知の方法により製造することができる。活性成分を微粒子内に保持するために非毒性ポリマーを使用することは、ポリマー組成、活性成分含量および微粒子サイズによる活性成分放出速度の調整を可能にする。活性成分含量が10～50重量%の微粒子は、適切な放出をもたらす。選択された溶解性を持つポリマーの使用は、水可溶性および水不溶性の両方の活性成分が、微粒子に組み込まれることを可能にする。好適なポリマーとしては、非毒性水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドなど、生分解性ポリマーとしてポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体およびポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体など、また生体高分子としてゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

特に、疎水性活性成分の場合、75：25および85：15の乳酸-グリコール酸定比性(L-G)を持つポリ乳酸-グリコール酸共重合体で構成される平均体積直径が3～14ミクロンの大きさの範囲にある微粒子は、実験室試験において12～80週の範囲の放出半減期を与えることが分かった。微粒子の直径が小さいことは、侵襲性を最小限にした活性成分の投与のために、小ゲージの針およびカニューレを通して注入することを可能にする。

【0086】

例えば変動係数が10%～25%の範囲にある比較的狭いサイズ分布の微粒子を用いて、微粒子の平均大きさによって、薬物放出速度を調整することができる。前記微粒子におけるポリマーの選択、および、結晶または非晶質固体分散体などの活性成分の形態は、微粒

子のサイズ選択の使用によって効果的に調整することができる一般的な範囲の放出をもたらす。

【0087】

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

【0088】

一実施態様において、複数の活性成分含有粒子は、注入圧力の適用によって流動するが、一旦組織中に投与されると、送達位置で半固体物質を形成する半固体組成物に形成される。活性成分含有粒子の濃度が高い、すなわち70~200 mg/mLの範囲にある半固体形態は、治療水準の持続的な送達をもたらすのに十分な量の活性成分を送達する能力を与える。組成物を注入する能力は、微粒子または球状粒子の使用により補助され、注入中の凝集を最小限にする。高い粒子濃度で半固体を注入する能力は、水性製剤中の粒子を懸濁する賦形剤の使用によって可能になるが、注入中の粒子の流れを促進する粘弾性特性をも与える。適切な粘弾性賦形剤としては、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、高分子量ポリビニルピロリドン、ならびにヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸などの生体高分子が挙げられる。一実施態様において、半固体は、70~200 mg/mLの微粒子ならびに粘弾性賦形剤および生理的緩衝液を含む賦形剤混合物を用いて製剤化される。

【0089】

一実施態様において、複数の活性成分含有粒子は、賦形剤とともに固体または半固体に整形される。適切な賦形剤としては、非毒性水溶性ポリマーとしてポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドなど、生分解性ポリマーとしてポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体およびポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体など、また生体物質としてゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。固体または半固体組成物は、異なる賦形剤の混合物を用いて製剤化することができる。活性成分を含有する粒子は、賦形剤を溶解する、または賦形剤と分散系を形成するが、粒子から薬物を迅速には抽出せず、または粒子を溶解しない適切な溶媒または希釈剤中で賦形剤と混合される。一実施態様において、半固体組成物は、溶媒との混合物、分散物または懸濁物として注入される。一実施態様において、固体または半固体組成物は、型に入れて整形するか、または押し出し成形し、乾燥させて、投与するための所望の大きさの固体を形成させる。形成された固体または半固体組成物を投与するための理想的なものは、直径0.60 mm (0.02インチ)以下に相当する20ゲージ以下の、直径の小さいカニューレまたは針の管腔内に適合する大きさの外径を持つ細長い形状である。一実施態様において、形成された固体または半固体組成物は、直径0.26 mm (0.01インチ)以下に相当する25ゲージ以下のカニューレまたは針の管腔内に適合する大きさの外径を持つ。一実施態様において、形成

10

20

30

40

50

された固体または半固体組成物は、直径0.20 mm (0.008インチ) 以下に相当する27ゲージ以下のカニューレまたは針の管腔内に適合する大きさの外径を持つ。

【0090】

一実施態様において、半固体組成物は、凍結乾燥または空気乾燥などにより乾燥され、投与前に再水和される。半固体組成物は、再構成を補助するために、塩類、糖類、水溶性ポリマーおよび界面活性剤などの賦形剤を含んでもよい。凍結乾燥製剤の場合、ショ糖、マンニトール、グリシン、ポビドン、またはデキストランなどの増量剤の使用は、再構成速度を上げるための大きな経路または細孔を有する緩い凍結乾燥物の製造を補助する。界面活性剤、塩類、糖類またはトレハロースなどの、凍結乾燥組成物の再構成速度を上げるための再構成補助剤として作用する賦形剤は、凍結および凍結乾燥の前に添加することができる。一実施態様において、半固体組成物は、保存期間の安定性を高めるための乾燥物を製造するために凍結乾燥される、活性成分を含有する微粒子、粘弾性ポリマー、増量剤および生理的緩衝液を含む。前記組成物は、使用直前に水で再構成することができる。一実施態様において、前記組成物は、トレハロースなどの再構成を速める賦形剤をさらにも含んでもよい。構成成分の組み合わせは、粒子凝集のない組成物を凍結乾燥するための物理的安定性、迅速な再水和、粒子凝集のない再構成安定性を与える物理的特性、細い管腔を通して投与するための流動特性、また同時に生理的に適合性のある浸透圧およびpHを与えるために、慎重に調和させなければならない。

10

【0091】

一実施態様において、活性成分含有粒子は、カニューレの内径より小さい大きさであり、形成された固体または半固体の中で粒子の最密充填を可能にして力学的性質を高める。このような活性成分含有粒子は、5~100ミクロン、例えば10ミクロン(0.0004インチ)~50ミクロン(0.002インチ)の範囲の平均直径を有し、最密充填を容易にする直径の混合物を含んでもよい。前記粒子の直径の平均値または中央値は、5ミクロン(0.0002インチ)~100ミクロン(0.004インチ)の範囲にあり、例えば、10ミクロン(0.0004インチ)~50ミクロン(0.002インチ)、10ミクロン(0.0004インチ)~40ミクロン(0.0016インチ)、10ミクロン(0.0004インチ)~30ミクロン(0.0012インチ)または10ミクロン(0.0004インチ)~20ミクロン(0.0008インチ)の範囲にあってもよい。

20

【0092】

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

30

40

【0093】

固体または半固体組成物は、アルギン酸塩などのイオンで架橋されたポリマーによりもたらされるように、組織空間のイオン環境により作動し、溶解してもよい。固体または半固体組成物は、約20の室温を上回り、眼組織空間内の温度である約37以下の融解遷移温度を持つ脂質や脂肪酸などを用いると、組織空間において温度により溶解が始まる。そのような脂質および脂肪酸としては、カプリン酸、エルカ酸、1,2-ジネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンおよび1,2-ジペンタデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

50

活性成分含有粒子サイズが小さいため、前記粒子からの活性成分放出が迅速であり過ぎ、眼に投与後の活性成分の徐放効果を与えることができない場合がある。本発明の目的は、持続性放出動態を持つ活性成分含有粒子（すなわち、放出制御製剤）を提供することである。一実施態様において、活性成分は、ポリマーマトリックス中に組み込まれ、薬物が拡散しにくい経路が作られる。それによって、ポリマーマトリックスを伴わない活性成分と比べて、活性成分の放出が遅くなる。一実施態様において、活性成分含有粒子は、ポリマーまたはその他の化合物などの保護膜により被覆される。保護材料は、通常、活性成分とは異なる化学的性質を有する。その結果、活性成分は、容易には保護コーティングを介して溶解せず、保護コーティングを伴わない活性成分粒子と比べて、活性成分の放出が遅くなる。保護コーティングを選択する一つの方法は、活性成分とは相違する分配係数または $\log P$ を持ち、活性成分放出に対して大きな障壁を与えるような、相違が大きな材料である。一実施態様において、活性成分の個々の粒子は、活性成分と比較して増大した水溶性または減少した $\log P$ の保護コーティングにより被覆され、各粒子上に保護コーティングが形成される。保護材料としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレンオキシドを含む非毒性水溶性ポリマー、ポリオルトエステル-エチレンオキシド共重合体、酸終止ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体、ポリ乳酸-ポリエチレングリコール共重合体およびポリカプロラクトン-ポリエチレングリコール共重合体などの生分解性ポリマー、ならびにゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチンおよび化学修飾キチンなどの生体物質が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、活性成分の個々の粒子は、活性成分と比較して減少した水溶性または増大した $\log P$ の保護コーティングにより被覆され、各粒子上に保護コーティングが形成される。この保護コーティングとしては、ポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、酸終止ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体、ポリ乳酸-ポリエチレングリコール共重合体、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体およびポリカプロラクトン-ポリエチレングリコール共重合体などの生分解性ポリマー、ならびに化学修飾キチン、脂質、脂肪酸およびステロールなどの生体高分子が挙げられるが、これらに限定されない。活性成分粒子は、任意の粒子コーティングのための既知の方法、例えば、噴霧乾燥、静電噴霧または化学的析出によって被覆してもよい。一実施態様において、図 14 および図 14 A に図式的に示されるように、整形された固体または半固体物質 54 は、活性成分放出特性および/または機械的特性を改変するために、可溶性ポリマーまたはその他のコーティング材などの保護材料 54 で封入または被覆された複数の活性成分含有粒子 53 を含む。

【0095】

組成物の活性成分は、主に複数の粒子に含まれるが、一定の活性成分も、賦形剤中に処方されてもよい。賦形剤中の活性成分は、製造中または保管中に、粒子から活性成分が抽出または拡散を防止するように振る舞うことができる。賦形剤中の活性成分は、活性成分の治療効果を開始させるが、治療効果を維持するために、粒子中の活性成分に徐放性を与える迅速放出成分を、活性成分製剤に与える役割をも果たすことができる。

【0096】

一実施態様において、活性成分組成物は、活性成分および生分解性または生体内分解性の物質からなる賦形剤を含む。生分解性または生体内分解性の物質には、例えば、ポリヒドロキシ酪酸、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトン共重合体、ポリカプロラクトン-ポリエチレングリコール共重合体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、酸終止ポリ乳酸-グリコール酸共重合体、またはポリ乳酸-グリコール酸-エチレンオキシド共重合体、ゼラチン、コラーゲン、グリコサミノグリカン、セルロース、化学修飾セルロース、デキストラン、アルギン酸塩、キチン、化学修飾キチン、脂質、脂肪酸もしくはステロールが含まれるが、こ

れらに限定されない。活性成分は、無定形の固体分散体として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させてもよい。活性成分は、複数の結晶として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させてもよい。活性成分は、無定形の固体分散体および結晶の両方として、生分解性または生体内分解性の物質中に分散させてもよい。活性成分組成物は、眼組織空間に投与するための固体細長状体または半固体として成形され得る。組織に配置した後、組成物からの活性成分の放出は、活性成分が眼組織に拡散することを可能にし、また組織空間内の液体の流れは、その助けとなる。活性成分が、固体の無定形分散体の形態にある場合、生分解性または生体内分解性の物質は、所望の活性成分の充填特性および放出特性を与えるように選ばれる。活性成分が、分散した結晶の形態にある場合、活性成分の量、生分解性または生体内分解性物質の特性および活性成分の結晶形は、所望の活性成分の充填特性および放出特性を与えるように選ばれる。活性成分の結晶は、組成物の活性成分放出速度を減少させる賦形剤で被覆することもできる。活性成分放出が、水和した組織環境中の水分との接触により開始される場合、活性成分組成物は、使用直前に再構成される乾燥固体組成物または凍結乾燥製剤として投与される。一実施態様において、前記組成物は、活性成分の徐放性を有する。前記組成物からの活性成分の溶出は、14～360日、21～270日、30～180日または60～90日の範囲の半減期を持ち得る。

【0097】

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

【0098】

一実施態様において、活性成分は、製造時に、使用前の装置に予め充填される。カニューレに展開力を付与する力源は、使用直前または使用と同時に作動させることができる。一実施態様において、作動は、プランジャーに取り付けられた可動近接ハンドルなどにより、装置の外部からスプリングを圧縮するなど、力要素に予め負荷をかける機構により達成される。一実施態様において、力源は、製造時に前負荷され、前負荷された力は、停止機構によって安定化される。使用前または使用と同時に停止機構を解除し、それにより、眼との接触または眼の貫通の前にカニューレに展開力を加え、発明の先の実施態様と同様に、眼内への針の前進により、カニューレ展開が開始される。

【0099】

上記のように、本発明により、炎症、がん、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障および浮腫を含む種々の眼の疾患および症状の治療のために、活性成分として様々な薬物を眼に送達することができる。有用な薬物として、デキサメタゾン、フルオシノロン、ロテプレドノール、ジフルプレドナート、フルオロメトロン、プレドニゾロン、メドリゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾンおよびリメキシロンを含む副腎皮質ステロイドなどのステロイド；プロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラクトロメタミンおよびネパフェナクを含むサリチル酸 -、インドール酢酸 -、アリール酢酸 -、アリールプロピオン酸 - およびエノール酸誘導体などの非ステロイド性抗炎症薬；アジスロマイシン、パシトラシン、ベシフロキサシン、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、スルファセタミドおよびトブラマイシンを含む抗生物質；チロシンキナーゼ阻害剤、VEGFに対する抗体、VEGFに対する抗体フラグメント、VEGF結合融合タンパク質などのVEGF阻害剤；PDGFに対する抗体、PDGFに対する抗体フラグメント、PDGF結合融合タンパク質などのPDGF阻害剤；インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブおよびゴリムマブを含むTNF に対する抗体、TNF に対する抗体フラグメントおよびTNF結合融合タンパク質などの抗TNF 剤；シロリ

10

20

30

40

50

ムス、シロリムス類似体、エベロリムス、テムシロリムスおよびmTORキナーゼ阻害剤などのmTOR阻害剤；間葉系細胞または治療薬を産生するように遺伝子導入された細胞などの細胞治療剤；プロスタグランジン誘導体、遮断薬、アゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、およびrhoキナーゼ阻害剤などの緑内障薬；メルファラン、トポテカン、メトトレキサート、リツキシマブ、カルボプラチンおよび5-FUなどの抗がん剤；抗酸化剤、カルシニューリン阻害剤、NOS阻害剤、シグマ-1修飾因子、AMPA拮抗薬、カルシウムチャンネル遮断薬、DNAジャイレース阻害剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤およびヒストン脱アセチル化酵素阻害剤などの神経保護薬；プロスタグランジン誘導体、遮断薬、刺激薬および炭酸脱水酵素阻害剤などの降圧薬；スクアラミンなどのアミノステロイド；H1受容体拮抗薬およびヒスタミンH2受容体拮抗薬などの抗ヒスタミン薬；遺伝子ベクター、遺伝子編集治療薬、プラスミド、治療用mRNA、ガイドRNAおよびsiRNAなどの治療用タンパク質ならびに核酸に基づく治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0100】

本発明の一実施態様において、医薬用途のために、具体的には、眼の医薬用途のために、本発明の薬物組成物が提供される。本発明のさらなる一実施態様において、眼の疾患または症状の治療に使用するために、本発明の薬物組成物が提供される。眼の疾患または症状としては、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障、ぶどう膜炎、眼腫瘍および浮腫が挙げられる。いくつかの実施態様において、薬物組成物は、カニューレを通して、具体的には、本発明の挿管装置により配置されたカニューレを通して送達することにより投与される。

20

【0101】

一実施態様において、請求項1～40のいずれか1項に記載の挿管装置の遠位末端を患部表面に配置し、前記装置の針を患部内に前進させ；管状要素の先端を照明するために、管状要素の近位末端に照明を与えながら管状要素を前進させ；管状要素の先端を患部内に前進させ；および、空間に投与用物質を送達することを含む：液体または半固体物質の患部への送達による、疾患または症状の治療法が提供される。

【0102】

別の実施態様において、前記疾患または症状は、炎症または感染である。別の実施態様において、炎症は、副鼻腔炎、変形性関節症、関節リウマチ、関節炎、鼻炎および術後炎症ならびにこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。

30

【0103】

別の実施態様において、前記疾患または症状は、眼の疾患または症状である。別の実施態様において、眼の疾患または症状は、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障、眼腫瘍、ぶどう膜炎および浮腫ならびにこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。

【0104】

一実施態様において、本発明の挿管装置による、眼への、例えば、上脈絡膜腔または上毛様体腔への薬物組成物の投与により、眼の疾患または症状の治療方法が提供される。薬物組成物は、投与後、投与部位（例えば、上脈絡膜腔または上毛様体腔）から移動する複数の薬物含有粒子に溶解または変換することができる。眼の疾患または症状としては、炎症、感染、黄斑変性、網膜変性、血管新生、増殖性硝子体網膜症、緑内障、眼腫瘍または浮腫が挙げられる。

40

【0105】

本発明の別の実施態様において、本明細書に記載される挿管装置および本発明の薬物組成物を含むキットの部品が提供される。薬物組成物は、送達装置内に予め充填されて提供される。または、薬物組成物は、送達装置内への挿入に適した複数の個別剤形として提供される。したがって、キットは、挿管装置とともに、複数の個別剤形の形態にある本発明の薬物組成物を提供することもできる。

【0106】

50

他の実施態様において、投与用物質は、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質、VEGF阻害剤、抗TNF 剤、mTOR阻害剤、細胞治療剤、抗高血圧薬、抗ヒスタミン薬、アミノステロイド類、神経保護薬または核酸に基づく治療薬を含む。前記ステロイドは、デキサメタゾン、デキサメタゾン酢酸エステル、フルオシノロン、ロテプレドノール、ジフルプレドナート、フルオロメトロン、プレドニゾロン、メドリゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、リメキシロン、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、ブデセニド、フルチカゾンジプロピオン酸エステル、モメタゾンフロ酸エステルまたはシクレソニドを含む。前記非ステロイド性抗炎症薬は、ブロムフェナク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラクトロメタミンおよびネパフェナクを含む。前記抗ヒスタミン薬は、セチリジン、ロラタジン、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン、アルカフタジン、エピナスチンまたはケトチフェンを含む。前記抗TNF 剤は、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブまたはゴリムマブを含む。前記mTOR阻害剤は、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムスまたはmTORキナーゼ阻害剤を含む。前記細胞治療剤は、間葉系細胞または治療薬を産生するように遺伝子導入された細胞を含む。前記神経保護薬は、抗酸化剤、カルシニューリン阻害剤、NOS阻害剤、シグマ - 1 修飾因子、AMPA拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、DNAジャイレース阻害剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤およびヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を含む。前記核酸に基づく治療薬は、遺伝子ベクター、遺伝子編集治療薬、プラスミド、ガイドRNAまたはsiRNAを含む。

10

【0107】

20

本発明は、例示目的で提供される多数の実施例を参照して説明されるが、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきものではない。

【実施例1】

【0108】

〔眼組織空間における照明された柔軟性カニューレの配置のための挿管装置の製造〕

本発明の実施態様に従って装置を製造した。装置は、27ゲージの遠位針が付いた本体および針を通して摺動可能に展開するように設計された照明された柔軟性カニューレから構成された。前記本体は、筐体および半自動でカニューレを前進させるための駆動機構を備えた。前記カニューレは、液体送達のための注射器に接続された。カニューレの照明は、532 nmの緑色レーザーにより供給された。

30

【0109】

カニューレは、内径0.13 mm、外径0.25 mmおよび長さ30 mmで、ショア55Dデュロメータポリウレタン管から作製された。内径0.25 mm、外径0.28 mmおよび長さ20 mmのポリイミドの補強管を、ポリウレタン管の近位末端の上に配置し、10 mmのポリウレタンを遠位柔軟性カニューレ部分として残した。

【0110】

本体の筐体は、0.5 ccインスリン注射器から作製された。注射器プランジャーを捨て、注射針を筒の遠位末端から取り除いた。前記筒の近位管腔を8~32のねじ山で刻み、近位停止ねじを収容した。内径0.3 mm、外径0.41 mmおよび長さ20 mmの27ゲージの極薄壁皮下針を、注射筒に接合させた。前記針は、針の2.5 mmが筒端から遠位に伸び、14 mmが注射筒の空洞内部に近位に伸びるように配置した。「L」型の溝を、液体送達のための管要素を収容し、カニューレ展開のためのトリガーとして機能させるために、前記筒の側面に機械加工した。

40

【0111】

駆動機構は、カニューレを展開する力要素として機能するシャフト組立体および圧縮スプリングから作製された。シャフト組立体は、近位管、中央コネクタおよび遠位取り付け部分組立体を備えた。前記近位管は、内径1.19 mm、外径1.45 mmおよび長さ87 mmの17ゲージ薄壁皮下管から作製された。前記中央コネクタは、内径1.57 mm、外径3.18 mmおよび長さ16 mmのアセタールポリマー管から作製された。直径0.36 mmの側面孔を、遠位末端から7.3 mmの前記中央コネクタに穿設した。前記遠位取り付け組立体は、外

50

径1.58 mmのポリエーテルエーテルケトン（PEEK）管の二つの部分から作製された。近位部分は、カニューレに取り付けるために、内径0.35 mmの大きさであった。遠位部分は、支持管に取り付けるために、内径0.65 mmの大きさであった。前記支持管は、内径0.43 mm、外径0.64 mmおよび長さ16.6 mmの23ゲージ薄壁皮下管から作製された。前記遠位部分に接合された前記支持管は、展開中にカニューレの座屈を防ぐための支持を与えた。前記支持管は、注射筒内の27ゲージ針の近位末端の上に摺動可能に配置され、それにより、カニューレの遠位末端を、27ゲージ針の管腔の近位末端内に配置した。

【0112】

カニューレの近位末端を、前記取り付け部分組立体の近位PEEK部分に接合した。前記支持管を所定の位置に接合した遠位PEEK部分は、カニューレの上で摺動し、前記二つの部分は相互に接合された。前記部分組立体は、前記部分組立体の近位末端が前記中央コネクタの前記側面孔の遠位になるまで、前記中央コネクタの遠位末端に圧入された。前記近位管は、遠位末端が前記側面孔の近位になるまで前記中央コネクタに挿入され、その後、所定の位置に接合された。前記取り付け組立体と前記近位管との隙間は、液体が前記側面孔から前記中央コネクタに流れ込むことを可能にし、次に、カニューレ管腔に流れ込むことを可能にした。プラスチック光ファイバー（POF）の一部は、前記近位管に挿入し、管の遠位末端とぴったり重なるまで前進させた。前記組立体は、POFからの光が、ポリウレタンカニューレの末端に当たることを可能にした。POFは、直径0.46 mmのポリメチルメタクリレート芯で構成され、フッ素化ポリマーで被覆され、その後、外径1 mmのポリエチレンで覆われた。POFは、長さ700 mmの長さに切断された。POFの近位末端は、緑色レーザーに取り付けられた機械加工コネクタ継手に挿入された。レーザーが作動すると、光は、POFを通り抜けてカニューレの近位末端に伝達された。光は、カニューレの壁から十分な光が抜け出る状態でカニューレを通り抜けて、カニューレの全長を照らし、また十分な光伝送は、明るく照明された先端を与えた。

【0113】

圧縮スプリングは、カニューレを展開する力要素を与えた。スプリングは、直径0.22 mmのステンレス鋼線から作製され、外径2.6 mmおよび長さ33 mmであった。スプリングは、前記中央コネクタに対して遠位に突き出した前記近位管の上に配置された。近位止め具は、長さ16 mmの8～23ねじ山ナイロン穴付き頭ねじから作製された。直径1.5 mmの穴を前記ねじの軸に穿設し、前記近位管の上に摺動可能に適合させた。前記ねじは、前記圧縮スプリングの前記近位止め具を与えるために、注射筒の近位末端にねじ込んだ。内径1.1 mmおよび外径3.6 mmで、ショア50AデュロメータのシリコーンO-リングは、前記止め具の近位の前記近位管の上に配置した。O-リングは、カニューレの展開速度を遅くする摩擦要素として機能した。

【0114】

流体接続は、側管を介してカニューレに行われた。側管は、内径0.20 mmおよび外径0.41 mmであって90度湾曲した27ゲージステンレス鋼皮下管の一部で構成された。管の一端は、注射筒の溝を通して、前記中央コネクタの側面孔に挿入された。内径0.25 mm、外径0.51 mmおよび長さ120 mmのポリウレタン管の一部を、皮下管の開口端に取り付けた。30ゲージ平滑末端化ルアー針アダプターは、注射器または他の液体送達要素の取り付けのためのポリウレタン管の近位末端に挿入した。カニューレが取り付けられた駆動機構は、側管が「L」型の溝の短脚に置かれるように後退させ、回転させた。この構成では、装置はロックされた状態であり、カニューレを展開することができない。使用中は、装置は、準備状態または作動状態として溝の上に側管を手動で押圧することにより、展開の準備が行われた。側管を溝から押し出すことにより、カニューレが駆動機構により針の先端から外へ前進し、展開することが観察された。

【実施例2】

【0115】

〔上脈絡膜腔における照明された柔軟性カニューレの配置のための挿管装置〕

実施例1に従って装置を製造した。駆動装置を後退させ、側管を、装置をロックされた

10

20

30

40

50

状態に保持する筒溝の短脚に置いた。0.25 cc注射器を0.1%フルオレセイン溶液で満たし、流体接続管の末端でルアーコネクタに取り付けた。緑色レーザーの電源を入れ、カニューレを照明した。ブタ死体眼を準備した。装置の27ゲージ針を、眼の後部に向けて鋭角で毛様体扁平部の強膜に挿入し、斜角が十分に強膜内に在るまで前進させた。側管を、溝に側面に沿って押し込み、装置を準備状態にした。カニューレは、その先端が強膜組織内にあったため、前進が阻止された。針はさらに眼内に前進した。針の先端が上脈絡膜腔に入ると、カニューレは、圧縮スプリングの力で自動的に展開した。照明されたカニューレは、針の進入位置から後方に延びる緑色の腺として、強膜の下に視覚的に観察することができた。

【0116】

0.1 ccのフルオレセインの注入は、カニューレを介して行われた。カニューレは眼から引き抜かれた。投与部位について強膜の切開が行われ、上脈絡膜腔に入ると、フルオレセインのほとぼしりが観察され、上脈絡膜腔における注入液の配置が確認された。

【実施例3】

【0117】

〔硝子体腔における照明された柔軟性カニューレの配置のための挿管装置〕

実施例1に係る装置は、実施例2のように製造した。ブタ死体眼を準備した。27ゲージ針を、毛様体扁平部で眼の表面に垂直に挿入した。カニューレは、実施例2と同様に展開した。強膜の下に照明されたカニューレは観察されなかったが、角膜を通じて硝子体腔内の配置を示すことが観察された。

【実施例4】

【0118】

〔眼組織空間におけるカニューレ配置のための湾曲柔軟性カニューレを伴う挿管装置の製造〕

実施例1に記載したものと同様の装置を製造した。カニューレの遠位2 mmを、約45度の角度で成形した。カニューレを、成形針金の上に置き、摂氏90度で30秒間加熱した。カニューレは、針斜角に向けられた湾曲部を持った状態で装置に組み込まれた。装置およびブタ死体眼を実施例2に記載されたように準備した。針は、表面に対して斜めに眼に挿入し、針の斜角を眼の外側に向けた。装置が作動し、針が前進した。カニューレが展開され、強膜を針から遠位の領域で切開した。カニューレが上脈絡膜腔で観察された。

【実施例5】

【0119】

本発明の一実施態様に係る装置を、眼の上脈絡膜腔に液体物質を注入するために組み立てた。管状の主軸は、外表面が電氣的に研磨された、外径0.109インチ(2.77 mm)、内径0.091インチ(2.31 mm)および長さ5.5インチ(139.7 mm)の12ゲージの薄壁ステンレス鋼皮下管から作製された。主軸圧縮スプリングは、直径0.010インチ(0.25 mm)のステンレス鋼線から作製され、外径0.155インチ(2.31 mm)および自由長3.63インチ(92.2 mm)であった。圧縮スプリングは、ばね定数が、1インチ(25.4 mm)当たり、2.040インチ(51.82 mm)のスプリング高で0.119ポンド(0.53 N)および1.683インチ(42.75 mm)のスプリング高で0.146ポンド力(0.65 N)であった。連結器組立体はポリカーボネートから作製され、中央に位置する光ファイバーケーブル、中央線はずれた内部流体路および管状の主軸と適合するトリガー持ち上げ先端および穴と相互作用する機能を有した。

【0120】

光ファイバーケーブルは、ESKAファイバーSH-2001-Jから作製され、0.020インチ(0.51 mm)ファイバーおよび0.040インチ(1.02 mm)の被覆された外径を持ち、遠位末端で絶縁材を1.5インチ(38.1 mm)剥ぎ取って、長さ84インチ(213.4 cm)に切断された。内部流体路は、長さ5.03インチ(127.76 mm)の25 G薄壁皮下管から作製され、粘着結合接着性を高めるため、両端を0.25インチ(6.35 mm)の長さでグリットブラストした。内部流体路および光ファイバーケーブルの剥がされた端は、両方とも連結器

10

20

30

40

50

組立体に接着接合された。主軸は、光ファイバーケーブルの近位末端および内部流体路の上を摺動し、連結器組立体に接着接合された。

【0121】

外部流体路は、内径0.014インチ(0.36 mm)、厚さ0.019インチ(0.48 mm)および長さ11.0インチ(279.4 mm)の寸法を持つ80Aデュロメータポリウレタンから作製された。外部流体路は、内部流体路の近位末端に接着接合された。

【0122】

近位および遠位軸受筒は、内径0.112インチ(2.84 mm)および外径0.25インチ(6.35 mm)のUHMWPEから作製された。主軸圧縮スプリングおよび軸受筒は、光ファイバーケーブル、外部流体路および主軸の上を摺動し、それから連結器組立体まで摺動した。末端キャップは、ポリカーボネートから作製され、筐体本体の近位末端への取り付けのために、光ファイバーケーブルおよび内部流体路の近位末端の上を摺動した。5マイクロリットルの内部死容積を持って製造された特別注文の雌ルアー取付具は、外部流体路の近位末端に接着接合された。外部光源への取り付け用の光学コネクタは、0.042インチ(1.07 mm)の内径で作成され、光ファイバーケーブルの末端に接着接合された。

10

【0123】

柔軟性カニューレ組立体は、内径0.005インチ(0.13 mm)および外径0.0098インチ(0.25 mm)の本体用の55Dデュロメータポリウレタン管ならびに内径0.005インチ(0.13 mm)および外径0.0098インチ(0.25 mm)の柔軟性カニューレ柔軟先端用の80Aデュロメータポリウレタン管から作製された。長さ0.070インチ(1.78 mm)の柔軟先端は本体に熱融合され、柔軟先端の遠位末端は、柔軟先端の遠位末端の縁を研磨して丸めた。

20

【0124】

柔軟性カニューレ近位支持体は、壁厚0.0005インチ(0.013 mm)の内径0.0102インチ(0.26 mm)および長さ0.86インチ(21.84 mm)のポリイミド管から作製された。カニューレ近位支持体は、カニューレ組立体の上を摺動し、所定の位置に接合された。次に、柔軟性カニューレ近位支持体は、連結器組立体の遠位末端に接着接合された。

【0125】

速度制御圧縮スプリングは、直径0.015インチ(0.38 mm)のステンレス鋼スプリング線から作製され、自由長0.175インチ(4.45 mm)、外径0.106インチ(2.69 mm)および1インチ(25.4 mm)当たり28.75ポンド(127.9 N)のばね定数を有した。前記スプリングは、閉口端および接地端のある3つの有効コイルおよび2つの非有効コイルを有した。プナNでサイズAS568-004の4輪を、速度制御車輪として使用した。直径0.078インチ(1.98 mm)および長さ0.187インチ(4.75 mm)のステンレス鋼留め針が、速度制御車輪軸に使用され、また直径0.063インチ(1.60 mm)および長さ0.375インチ(9.53 mm)のステンレス鋼留め針が、旋回アーム軸に使用された。

30

【0126】

旋回アームは、ポリカーボネートから機械加工された。速度制御調整ねじは、4-40ねじ山を持つ304ステンレス鋼から作製し、一つの端部を機械加工により直径0.072インチ(1.83 mm)に縮小した、速度制御車輪軸は、旋回アームおよび速度制御車輪を通し、速度制御車輪の内側との摩擦により、所定の位置に保持された。

40

【0127】

筐体組立体は、ポリカーボネートから機械加工され、近位末端に速度制御調整ねじのための4-40ねじ穴および旋回アーム軸のために穿設された穴を備えた。旋回アーム軸留め針は、筐体の片面に圧入された。速度制御調整ねじは、筐体の穴にねじ込まれた。速度制御車輪を備えた旋回アームは、圧入された旋回アーム軸の上に取り付けられ、速度制御圧縮スプリングは、旋回アームと速度制御調整ねじとの間に配置された。

【0128】

トリガーは、ポリカーボネートから機械加工され、トリガーの柔軟部分の厚さは0.028インチ(0.71 mm)であった。トリガーは、二つの筐体半部分の間に配置され、組み立てられた主軸は、速度制御ポリマー車輪の下に配置され、また軸受筒は、筐体部分内の空洞

50

に配置され、そして筐体組立体の二つの半部分は、お互いに接着された。

【0129】

斜角針は、27ゲージの304ステンレス鋼極薄壁皮下管から作製された。前記管は、内径0.0115インチ(0.292 mm)、外径0.0165インチ(0.42 mm)および長さ0.80インチ(20.32 mm)を有していた。先端は、ランセット型斜角に研磨され、主要な斜角の角度は15度であった。ノーズコーンは、ポリカーボネートから作製され、斜角針は、ノーズコーンに接着接合し、ノーズコーンの遠位表面から針が3 mm伸び、また筐体の中心線と比較して、斜角が水平に向けられるようにした。ノーズコーンは、筐体組立体の遠位末端に接着接合し、カニューレの遠位末端を針の近位末端に入れ、カニューレの遠位末端が、針斜角の近位末端に約0.5~1 mm近位になるようにした。

10

【実施例6】

【0130】

〔上脈絡膜腔における柔軟性カニューレの配置のための遠位要素および偏向針を備えた挿管装置〕

本発明の一実施態様に係る装置を、眼の上脈絡膜腔および上毛様体腔に柔軟性カニューレを展開するために製造した。筒要素は、0.5 mLインスリン注射器の近位末端を、筒長30 mmに切断して作製した。一体の針は、標準的なルアーハブ針の取り付けを可能にするために、筒から取り除いた。筒の先端は、ルアーハブ針を確実に保持することができるルアーテーパーの残存部分を残して切断した。筒端キャップは、4.5 mmのねじ長を有するナイロン10-32穴付きねじから作製した。直径1.86 mmの貫通穴を、筒端キャップを通して穿設し、プランジャーが筒端キャップを自由に摺動できるようにした。プランジャーシャフトは、外径1.8 mm、内径0.8 mmおよび長さ43 mmの管状のテフロンコーティングしたステンレス鋼ロッドから作製した。シャフトの遠位末端は、直径1.74 mmへと細くし、外径4.1 mm、内径1.70 mmおよび厚さ0.5 mmのステンレス鋼ワッシャーをロッドに圧入して、プランジャースプリングのための末端止め具を与えた。ロッドの近位末端は、直径1.55 mmまで穿設した。外径3.1 mm、ワイヤ直径0.18 mmおよび長さ31.8 mmの圧縮スプリングを、プランジャーシャフトの上に配置した後、筒端キャップを、前記スプリングの近位にあるプランジャーシャフトの上に摺動させた。プランジャー組立体は、筒の筐体内に配置し、そして端末キャップは、筒近位末端内に圧入し、筒内でプランジャー組立体を固定した。

20

30

【0131】

偏向針は、27ゲージ×13 mmの薄壁皮下注射針から作製した。針の先端は、斜角に向けて曲げて、傾斜路様の内部表面を形成した。最初の斜角の反対側である針の背面は、第一および第二の斜角を持つ標準針ランセット先端と同様の方法で研磨し、組織貫通のための尖った先端を作製した。長さ3 cmの24ゲージ薄壁管を、27ゲージ針の近位末端と接合するように、針ハブ内に圧入した。24ゲージ管は、柔軟性カニューレが、展開中に捻じれるのを防ぐ支持管としての機能を果たした。針組立体は、筒組立体に取り付けられた。

【0132】

柔軟性のあるカニューレを作製した。カニューレ軸は、内径0.30 mmおよび外径0.38 mmであり、長さ50 mmの、ショア72DデュロメータのPEBAXポリマー管の近位部分で構成された。前記近位部分の近位末端は、30ゲージの平滑末端化ルアー管アダプターに取り付けられた。内径0.12 mmおよび外径0.20 mmで、長さ75 mmのポリオレフィンポリマー管の末端部分を、前記近位部分の遠位末端に接着接合した。直径0.75 mmのニッケルチタン(ニチノール)剛性ワイヤを、柔軟性カニューレ内に挿入し、薄壁末端カニューレ管に対して押し込み性を与えた。カニューレの遠位末端は、シアノアクリル系接着剤を用いて、丸みを帯びた非侵襲性先端へと整形した。柔軟性カニューレは、プランジャーおよび針組立体を通して挿入した後、プランジャーシャフトの近位末端で所定位置に固定した。完全に展開すると、柔軟性カニューレは、針の先端を超えて15 mm伸びた。

40

【0133】

プランジャースプリング力によるプランジャーの早過ぎる起動を防止するため、安全機

50

構を装置内に組み込んだ。プランジャー内に、先端から19 mmの距離で、180度離れて、かつプランジャーの軸線に対して垂直な二つの浅い溝が作製された。溝面間の距離は1.5 mmであった。固定クリップは、幅6.3 mmおよび長さ18 mmの真鍮シートから作製した。幅1.6 mmおよび長さ8.8 mmの溝を、固定クリップに機械加工した。溝は、固定クリップの短辺の中心で切断し、長軸方向に横断した。

【0134】

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

10

【0135】

使用のためにプランジャーを後退させ、それによりプランジャースプリングを圧縮し、プランジャー溝が末端キャップの近くにむき出しになるまで、柔軟性のあるカニューレを引き出した。固定クリップは、プランジャーの上に配置し、固定クリップ上の溝がプランジャーシャフト上の溝と係合するようにした。次に、固定クリップを、スプリング力により末端キャップの近位末端表面に対して保持し、プランジャーの移動を防止した。

【0136】

1 cc注射器を、0.5 mLの0.01%フルオレセイン溶液で満たした。この注射器を、カニューレの近位末端上の雌ルアー取付具に取り付けた。ブタ死体眼を、約20 mmHgの圧力まで後房を膨張させることにより調製した。柔軟性カニューレの展開のための装置針の挿入のために、眼縁の4 mm後部の標的貫通位置を選択した。固定クリップを、プランジャーシャフトから取り外した。組織接点および末端シールを強膜表面に対して配置した後、針先端を、針斜角を眼の後部に向けながら、末端シールを通して組織内に前進させた。針管腔が上脈絡膜腔に到達すると、カニューレは針から自由に出ることができ、プランジャースプリング力の下で、プッシュロッドにより展開された。プランジャーが作動したと見なされた時点で、0.05 mLのフルオレセインを、柔軟性カニューレを通して、上脈絡膜腔内に注入した。柔軟性のあるカニューレの位置の上に放射状の切り込みを行い、強膜を通して上脈絡膜腔を露出させた。前記腔に入ると、フルオレセイン溶液が前記腔から漏れているのが見られ、さらに切開すると、上脈絡膜腔における柔軟性カニューレの軸を直接視認することができた。

20

30

【実施例7】

【0137】

〔上脈絡膜腔における柔軟性カニューレの配置のための末端シールを備えた挿管装置〕

本発明の一実施態様に係る装置を作製した。装置は、カニューレ要素、末端シールを有する針、カニューレ支持要素、力要素および筐体本体を備えた。

【0138】

カニューレ要素は、末端の柔軟性のある管状部分、連結管および近位ルアーアダプターで構成されるように作製され、投与される物質に対する流路を完成させた。末端の柔軟性のある管状要素は、内径0.12 mm、外径0.18 mmおよび長さ75 mmの72DデュロメータのPEBAX管から作製した。柔軟性のあるカニューレの近位末端は、内径0.18 mm、外径1.59 mmおよび長さ25 mmのポリイミド支持管を通して引き抜き、柔軟性カニューレを支持管から近位に20 mm伸ばした。支持スプリングは、直径0.1 mmのニッケルチタン合金(ニチノール)ワイヤから作製した。支持スプリングは、長さ25 mm、内径0.2 mmであった。スプリングはピッチ0.48 mmで巻かれ、閉鎖端を有した。ニチノールスプリングは、480 °Cの熱風を当てて形状を整えた。支持スプリングは、ポリイミド支持管の上に配置した。支持管および支持スプリングは、カニューレ支持要素の中での柔軟性カニューレの潰れまたは捻じれを防止した。柔軟性カニューレの近位末端は、内径0.17 mm、外径

40

50

1.59 mmおよび長さ10 mmのポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 管の内側に接合させ、柔軟性のある管をPEEK管から近位に10 mm伸ばした。内径0.28 mm、外径0.61 mmおよび長さ250 mmのポリエチレンから成る連結管は、柔軟性カニューレの露出した遠位末端の上に配置し、PEEK管に接合させた。

【0139】

針は、長さ32 mmの27ゲージ薄壁針から作製した。針は、ポリエチレンルアーハブ内に接着結合させ、針の斜角先端をハブの遠位末端から3 mm伸ばした。末端シールは、長さ3 mmおよび外径0.75 mmの成形された50Aデュロメータシリコンエラストマーから作製された。近位末端は、長さ2.1 mmおよび直径0.3 mmの止まり穴および平坦な遠位末端により構成された。末端シールは、装置の組み立ての最終段階で、針の上に配置された。

10

【0140】

カニューレ支持要素は、遠位管、連結管および近位管から作製した。遠位管は、内径0.5 mm、外径1.59 mmおよび長さ30 mmのPEEK管から作製した。近位支持要素管は、内径1.32 mm、外径1.57 mmおよび長さ110 mmのステンレス鋼管から作製した。支持要素連結管は、内径1.59 mm、外径3.2 mmおよび長さ25 mmのアセタル (Delrin、登録商標) 管から作製した。支持要素連結管の近位末端には、直径1.9 mmの穴を開け、力要素スプリング支持管の遠位末端を受け入れた。遠位支持要素管は、柔軟性カニューレの上に配置し、カニューレPEEK管に接合して、支持管および支持スプリングを含む部分を覆った。近位支持管は、カニューレ連結管の上に配置し、カニューレPEEK管に接着結合させた。支持要素連結管は、遠位管、カニューレPEEK管および近位支持管接合点の上に配置し、

20

【0141】

力要素は、スプリング支持管、圧縮スプリングおよび近位調整可能止め具から作製した。力要素スプリング支持管は、内径1.6 mm、外径2 mmおよび長さ140 mmのステンレス鋼管から作製した。圧縮スプリングは、直径0.26 mmのステンレス鋼スプリング調質ワイヤから作製した。圧縮スプリングは、閉鎖端を持ち、内径2.6 mmおよびピッチ1.4 mmで、長さ100 mmであった。調整可能止め具は、軸を通して穿設された直径2.2 mmの穴のある、長さ38 mmの10-32ナイロン穴付きねじから作製した。スプリング支持管は、ポリエチレンカニューレ連結管の上に配置して、Delrinカニューレ支持要素連結管の近位末端内に圧入し、それにより、カニューレ要素、カニューレ支持要素およびスプリング支持管から成る部分組立体を完成させた。

30

【0142】

筐体本体は、改質ポリカーボネート1 mL注射器本体から作製された遠位本体および近位本体から組み立てられた。遠位本体は、指フランジを切断した後、近位末端を穿設し、5/16-18ねじ山および深さ8 mmの穴を開けることにより改良した。注射器末端ルアーロック連結器が保持された。近位本体は、指フランジを切断した後、近位末端を穿設し、10-32ねじ山および深さ19 mmの穴を開けることにより改良した。近位本体の遠位末端は、機械加工し、長さ7.6 mmの5/16-18ねじ山が付けられた。このようにして、遠位本体および近位本体は、装置の組み立てのために、5/16-18ねじ山部分を介して取り付けられた。

【0143】

40

装置は、カニューレ要素、カニューレ支持要素および力要素スプリング支持管の部分組立体を、遠位筐体に配置することにより組み立てられた。圧縮スプリングは、スプリング支持管上に配置し、近位筐体は、遠位筐体に取り付けられた。柔軟性カニューレの遠位末端は、針管腔内に挿入し、針および針ルアーハブは、遠位筐体ルアー連結器に取り付けられた。針の近位末端は、カニューレ支持要素の遠位PEEK管内に、摺動可能に配置された。針の近位末端は、カニューレ支持スプリングに接した。力要素調整可能止め具は、カニューレ連結管の上に配置され、近位筐体の近位末端に装着した。30ゲージルアー針アダプターは、カニューレ連結管の近位末端に挿入し、投与する物質の送達用の注射器の連結を可能にした。

【0144】

50

展開された構成の機構により、柔軟性カニューレは、針の先端から12 mm伸長するように構成された。調整可能止め具は組立体にねじ込まれ、力要素圧縮スプリングが、カニューレ支持スプリングの圧縮に打ち勝つのに十分な力を持つようにし、装置が作動したときに、カニューレの展開を可能にした。力要素支持ロッドの近位末端は、調整可能止め具の近位末端から突き出るようにした。力要素支持ロッドにぴったりとはまったシリコンO-リングは、支持ロッドの上に一時的に配置された。末端シールは針先端上に配置されたが、O-リングは、格納された構成において機構を保持するために用いられた。O-リングが取り除かれ、それにより装置が展開可能な状態に設定された。

【0145】

0.25 mL注射器を、100マイクロリットルの0.1%フルオレセイン溶液で満たし、装置の近位ルアー取付具に取り付けた。ブタ死体眼を、17 mmHgの圧力まで膨張させることにより調製した。装置の末端シールは、縁郭の約6 mm後部の毛様体扁平部で強膜に対して配置された。装置は、針斜角口を後方に向けて、眼球表面から約30度曲げた。装置を前進させ、針先端が末端シールを貫通し、強膜組織に入るようにした。針先端が上脈絡膜腔に達すると、力要素圧縮スプリングの力のもとで、柔軟性カニューレが前進した。展開後、フルオレセイン溶液が、装置を通して注入された。装置は引く抜かれ、横に置かれた。強膜の切り込みを針貫通領域から作成し、展開されたカニューレの遠位末端の標的領域に向けて後方に伸ばした。切開すると、上脈絡膜腔にフルオレセイン溶液が見られた。

【実施例8】

【0146】

〔低密閉力組織接点〕

組織接点は、実施例5に記載された方法と同様の方法で作製された。外径が直径1.75 mmおよび直径2.50 mmと異なる、二つの組織接点を作製した。それぞれの直径の組織接点のサンプルは、シヨア10A、30A、50Aおよび70Aの4種の異なるデュロメータの液体シリコンエラストマーを用いて作製された。

【0147】

種々の組織接点サンプルの密閉力を測定する試験手順が準備された。長さ8.3 mmのPEEK管の一部を、組織シールが試験中に近位に移動しないようにする止め具としての役目を果たす27ゲージ×13 mmの薄壁皮下注射針の上に取り付けた。次に、試験される組織シールを、針先端の上に取り付けた。PEEK管の長さは、針斜角部分の約半分が、組織接点の末端面を通して突き出るようにした。試験表面は、シヨア50Aのデュロメータおよび厚さ3.2 mmのシリコンエラストマーパッドで構成されたものを使用した。針は、T字形接続具に取り付けた。次に、この接続具は、電動試験台に取り付けた能力250Nのデジタル力計シャフトに取り付けられた。T字形接続具の側脚は、長い管に取り付けられ、次に、ルアー取付具および三方弁に取り付けられた。水で満たされた10 cc注射器が前記弁に取り付けられた。注射器は、リングスタンドを用いて垂直に保持された。試験は、二つの異なる一定圧力を用いて実施し、前記二つの異なる一定圧力は、それぞれ1030グラムおよび1656グラムの固定重量を注射器プランジヤーの指フランジに加えて生成させた。注射器の内部は、断面部分が $1.64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ であり、これは、それぞれ $6.18 \times 10^4 \text{ Pa}$ および $9.93 \times 10^4 \text{ Pa}$ の流圧に相当した。

【0148】

試験を行うために、針先端を、組織接点がシリコン試験パッドにほとんど接触するまで、下方に移動させた。試験台モーターは、約30グラムの圧力が組織接点に加えられるまで、下方にゆっくり動かした。三方弁を開放すると、組織接点の表面に水の漏出が観察された。弁を閉じると、針は、約35グラムの圧力が加えられるまで、下方に移動した。弁を開くと、組織接点で漏出が観察された。前記試験パッド上の組織接点圧は、漏出が観察されなくなるまで、例えば、密閉が達成され、その力が記録されるまで、5グラムの圧増分で増加させた。試験は、第二の注射器圧重量を用いて繰り返した。試験は、二つの異なる直径の組織接点および4種の異なるデュロメータについて実施した(表1および図15)。各組織接点の二つのサンプルについて各3回試験し、各試験条件について、合計6データ

点を得た。シリコーン試験パッドは、各針貫通が新たな部位で行われるように、各試験後に移動させた。

【0149】

(表1)

組織接点試験サンプルについてのグラム力における最小密閉力(平均および標準偏差)デュロメータの関数として、組織接点直径および流圧により分類した。

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

10

【実施例9】

【0150】

[半固体薬物組成物]

半固体薬物組成物を製造した。平均分子量700万ダルトンのポリエチレンオキシド(PolyOx(登録商標)、WSR-303)を、1.5重量%で脱イオン水に分散させた。平均直径約2ミクロンのデキサメタゾン結晶を、ポリエチレンオキシド分散液中に8重量%の濃度で混合した。半固体組成物は、分散したデキサメタゾン結晶のために不透明であった。

20

【0151】

実施例7に記載の挿管装置を、半固体組成物を眼の上脈絡膜腔に注入するために製造した。カニューレは、10mmの展開長で構成された。使用前に、カニューレの遠位3~5mmを、分子量(MW)100,000ダルトンのポリエチレングリコールを50重量%および分子量20,000ダルトンのポリエチレングリコールを50重量%含む潤滑ポリマー組成物でコーティングした。

【0152】

摘出されたブタ眼球を、17mmHgに注入することにより調製した。挿管装置の先端は、眼の毛様体扁平部領域の上に配置し、斜角を後方に向けて眼内に前進させた。針の先端が上脈絡膜腔に接近するのに適切な深さに到達すると、カニューレの自己作動型展開が起こることが観察された。約100マイクロリットルの半固体薬物組成物が、雌ルアーロック連結器を通して、カニューレの近位末端に投与された。投与後、針貫通部位から、針貫通部位から10mmの領域へ、カニューレの後方に向けて強膜切り込みを行った。上脈絡膜腔を切開すると、上脈絡膜腔の後方部に半固体組成物が見られた。硝子体腔内への穿孔は観察されなかった。

30

【実施例10】

【0153】

[コルチコステロイドの徐放性微粒子]

活性成分を含む微粒子は、投与後に成分の徐放性放出制御をもたらすように製造された。微粒子を製造し、また活性成分を封入するために、生分解性ポリマーが使用された。前記ポリマーには、様々な乳酸-グリコール酸(L-G)定比性および固有粘度によって表される様々な分子量を持ち、エステル末端基を有するポリ乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA)が含まれる。表2は、微粒子製造に用いられるポリマーを示す。

40

【0154】

(表2)

微粒子生分解性ポリマー

50

ポリマー	L-G 定比性	固有粘度 (dL/g)
PLGA	50 : 50	0.86
PLGA	65 : 35	0.92
PLGA	75 : 25	0.75
PLGA	85 : 15	0.78

10

【0155】

ポリマーは、ジクロロメタン (DCM)、chloroform、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのポリマーの溶媒を含む有機溶媒混合液に分散させ、活性成分の可溶化を助けるテトラヒドロフラン (THF) またはメタノール (MeOH) などの溶媒と混合した。いくつかの製造では、複数の溶媒が、活性成分の可溶化を助けるために使用された。ポリマーは、約3.2~4.3重量%の固形分濃度で分散させ、溶媒系中のポリマーは、十分分散するまで約4~24時間混合した。活性成分として酢酸デキサメタゾンを、全固体 (ポリマーと薬物) の約20~50重量%の濃度で分散液に添加した。

【0156】

20

ポリマーおよび薬物分散液を、約2.5~6重量%の濃度でポリビニルアルコールの水溶性分散液中で乳化し、そこでは分散液はエマルジョンの不連続相を形成した。乳化は、摂氏25度で行った。微粒子を形成し、硬化させるために約8~30時間の混合後、結果として得られた微粒子懸濁液を、ろ過により回収した。微粒子は、洗浄し、また凝集を防ぐために、0.01~0.05重量%のポリソルベート20と共に水に懸濁した。懸濁液を2,500 rpmで遠心分離し、微粒子を採取した。残留するポリビニルアルコールを除去するために、繰り返し洗浄した。採取した微粒子を水に懸濁し、凍結し、さらに凍結乾燥して、乾燥した自由に流動する粉末を製造した。

【0157】

微粒子粉末サンプルの顕微鏡観察により、球状の微粒子の集合が示された。微粒子のサンプルを、ポリソルベート20界面活性剤の0.1重量%水溶液に懸濁し、コールター (Coulter) LS200レーザー回折粒子径分析装置で分析を行った。結果として得られた粒子サイズ分布は、体積平均粒子径範囲が約3.9~14.3ミクロンであり、変動係数が約10.4%~19.2%であることを示した。微粒子の製造を繰り返し、ポリマー、ポリマー固形分濃度、溶媒条件および乳化条件を変化させることにより、平均粒子サイズを約3ミクロン~14ミクロンに制御する能力を実証した。

30

【0158】

酢酸デキサメタゾンを含む微粒子のサンプルをアセトニトリルに溶解し、微粒子から活性成分を抽出した。アセトニトリル抽出物を、0.2ミクロンフィルターでろ過し、逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) を用いて分析した。酢酸デキサメタゾンに対して得られたピークは、酢酸デキサメタゾン標準溶液の分析により得られた応答係数に基づいて、抽出物の活性成分の濃度を算出するために使用した。微粒子の活性成分含有量は、微粒子の抽出量に対する活性成分濃度から求めた。微粒子の活性成分含有量は、ポリマー分散液中の活性成分の濃度を調整することにより制御されることが分かった。16.1~42重量%の範囲の活性成分含有量を有する微粒子を製造することが可能であった。結果として得られた微粒子は、異なる平均粒子サイズおよび活性成分含有量を有し、微粒子製剤のファミリーを提供するために使用された。表3は、活性成分含有微粒子の製造条件ならびに結果として得られた体積平均粒子サイズおよび活性成分含有量を示す。

40

【0159】

(表3)

50

薬物含有微粒子製造

ポリマー	分散溶媒	ポリマー濃度 (重量%)	薬物濃度 (重量%)	平均球体サイズ (マイクロン)	成分含有量 (重量%)
PLGA 50:50	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (10.8%)	40.4%
PLGA 65:35	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.2%	4.0 (12.1%)	39.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (68:32)	4.2%	47.0%	4.1 (12.1%)	36.8%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	3.6 (11.9%)	34.2%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	5.2 (16.8%)	32.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	6.9 (16%)	32.9%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	10.6 (11.8%)	35.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (17.5%)	37.3%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	14.3 (11.6%)	41.9%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	7.9 (10.4%)	42.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	6.1 (18.2%)	40.7%
PLGA 85:15	DCM:THF (90:10)	4.0%	20.0%	6.9 (18.8%)	16.1%
PLGA 85:15	DCM:THF (84:16)	3.5%	30.0%	6.8 (19.2%)	26.7%

10

20

30

【0160】

乾燥微粒子粉末の偏光顕微鏡観察では、活性成分の遊離結晶の有意な量は示されなかった。示差走査熱量測定は、乾燥微粒子粉末のサンプルに対して行った。微粒子を特徴付けるために、毎分10~15度の速度の温度プロファイルが実行された。ポリマーに起因する熱転移は、50~60 の範囲で観察された。活性成分の再結晶に起因する発熱ピークは、143~163 の範囲で観察された。活性成分の融解に起因する吸熱ピークは、203~221 の範囲で観察された。活性成分再結晶エンタルピーは、活性成分融解エンタルピーの約88.5%~94.0%の範囲であると計算され、活性成分が主にポリマー中の無定形固体分散体の形態であることが示された。

40

【0161】

微粒子を製造したもののからの秤量サンプルを、1 mL当たり0.1マイクログラムの活性成分濃度で、生理的緩衝液が入ったバイアルに入れた。前記バイアルを、200 rpmの回転プラットフォーム上で37 のインキュベーターに入れ、混合を促進した。定期的に緩衝液のサンプルが取り出され、活性成分濃度がRP-HPLCにより測定される。得られたデータを使用して、微粒子の活性成分(薬物)溶出プロファイルを決定し、各微粒子製剤の放出速度を決定した。溶出データは、薬物放出のためのコルスマイヤー・ペパス(Korsmeyer-Peppas)モデル式に適合した。溶出試験は、様々な平均粒子サイズ、活性成分充填量およびポリマーを有する種々の微粒子製剤に対して行った。図16は、モデル化されたデータ

50

とは異なるL-G定比性を有するPLGA微粒子の溶出プロファイルを示す。微粒子は、微粒子製剤中のポリマーのL-G定比性を減少させると、より速い放出性を示す。図17は、75:25 L-G定比性を有し、データからの平均直径が異なるPLGA微粒子の溶出プロファイルを示す。微粒子は、微粒子の平均直径を減少させると、より速い放出性を示す。図18は、85:15 L-G定比性を有し、データからの平均直径が異なるPLGA微粒子の溶出プロファイルを示す。微粒子は、微粒子の平均直径を減少させると、より速い放出性を示す。インビボでの実際の放出性は、薬物溶出の実験室特性とは異なる可能性があるが、モデル化されたデータは5週～80週の範囲の薬物半減期を示し、微粒子に設計できる幅広い放出プロファイルを実証する。

【実施例11】

【0162】

〔活性成分を含む微粒子を用いた半固体薬物組成物〕

実施例10の微粒子を含む注射用物質のための様々な半固体製剤を製造した。製剤は、凍結乾燥を可能にして、安定性および投与のための滅菌水による迅速な再構成を促進するように設計された。微粒子の賦形剤混合物として機能する1重量%～10重量%の濃度のマンニトール、1重量%～3重量%の濃度のトレハロースおよび0.3～1.0重量%の濃度のヒアルロン酸ナトリウム(HA)を、10～25ミリモルのリン酸ナトリウム緩衝液に溶解した。一つの製剤では、マンニトール濃度は4重量%、トレハロース濃度は1重量%、およびヒアルロン酸ナトリウム濃度は0.75重量%であり、ヒアルロン酸ナトリウムは二つの異なる分子量のものを使用した。リン酸ナトリウムは、脱イオン水中で、最終pHが7.4になる比で一塩基性リン酸ナトリウムおよび二塩基性リン酸ナトリウムを用いて調製した。賦形剤混合物は、0.2ミクロン無菌フィルターを通すことにより、ろ過滅菌した。また賦形剤製剤は、ブルックフィールド(Brookfield)粘度計の粘度で特徴付けられ、分子量700Kのヒアルロン酸を用いる製剤では726 mPasの、また分子量1.5Mのヒアルロン酸を用いる製剤では1,585 mPasのゼロ剪断粘度が示された。

【0163】

酢酸デキサメタゾンを封入したPLGA微粒子は、電離放射線により滅菌した後、50 mg/mL～150 mg/mLの範囲で賦形剤混合物と混合した。良好な懸濁安定性を有する製剤は、62 mg/mL～125 mg/mLの微粒子濃度で製造された。

【0164】

チップチューチップ(tip-to-tip)注射器混合技術を使用して、賦形剤混合物中で微粒子懸濁液を混合し、作り出した。最終的な混合製剤をバイアルに充填し、-70℃で少なくとも30分間凍結した。凍結したバイアルを凍結乾燥剤機に入れ、乾燥するまで凍結乾燥させた。

【0165】

投与のために、凍結乾燥した製剤を、注射のために滅菌水を添加することにより、微粒子濃度125 mg/mLに再構成した。再構成された製剤は凝固点浸透圧計で試験し、300～850 mOsmの範囲の浸透圧であることが示された。表4に、製造され、特徴付けられた製剤を示す。すべての製剤は、凍結乾燥前に、凍結および凍結乾燥を可能にする適切な懸濁液安定性を示した。すべての製剤は、均一な投与用半固体へ再構成されたことが示された。

【0166】

(表4)

半固体微粒子製剤

10

20

30

40

50

Na ₃ PO ₄ (mM)	マンニトール (重量%)	トレハロース (重量%)	HA (重量%)	HA-MW (ダルトン)	凍結乾燥前 (mg/g)	凍結乾燥後 (mg/g)	比	浸透圧 (mOsm)
5	1	1	0.75	0.7M	50	125	2.5	450
5	1.2	1.2	0.3	1.0M	50	125	2.5	524
5	1.5	1.5	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
5	1	1	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	524
10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	635
25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
10	2	1	1	1.5M	40	125	3.1	250
10	3	3	0.75	1.5M	62	125	2.0	650
25	4	1	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	354

【0167】

再構成された製剤を、注射された物質についての良好な注射性および視覚的均質性を示す実施例1の装置を用いて注射した。また注射用製剤は、1 mL注射器を用いて、長さ0.5インチの31ゲージ針を通して注射することができた。表4のすべての注入用物質製剤は良好な懸濁安定性を示し、再構成後に追加的な混合を行うことなく、少なくとも30分間注射されてもよい能力を有した。

【実施例12】

【0168】

〔狭い組織空間への挿管用の軟先端カニューレ〕

種々の長さの軟先端の偏向および貫通特性を比較するために、実施例5のカニューレ上の長さが異なる軟先端を、様々な角度で組織モデル(7重量%のハイブルーム(hi-bloom)ゼラチン)に向けて前進させる試験を行った。80Aデュロメータポリウレタン管から製造された、長さ0.85 mm、1.5 mm、2.0 mm、2.5 mmおよび3 mmの軟先端を、55Dデュロメータポリウレタンカニューレの遠位末端上で試験した。軟先端の遠位末端は、鋭い縁を最小限にするために研磨された。カニューレは、270 mm/分の速度でゲル表面に向けて進められた。カテーテルは、針斜角の遠位縁をゼラチン表面に触れるように配置させながら、または徐々に程度を変えてゼラチン内に入れ込みながら27ゲージ極薄壁針を通して進められた。針の斜角のついた開口部は、強膜を模倣するため、50シヨアAシリコンエラストマーシートで覆った。カテーテルを4.5 mm進め、ゼラチン表面からの偏向またはゲル内への貫通を目視で観察した。試験は、ゲルの表面に対して90度(垂直)、45度および表面に対して60度の針斜角で行った。試験の結果は、0.85 mmの軟先端長は十分な偏向を持たず、注射針がゼラチン表面に接触する最小の厳密性で、および45度の角度でゼラチンを貫通することを示した。長さ1.5 mmの軟先端を持つカニューレは、ゼラチンに接触する針がある表面から、45度の角度で偏向した。長さ2.0 mmの軟先端を持つカニューレは、ゲルに接触する針がある表面から90度の角度で偏向し、および45度の針角度で埋まった、または深く埋まった針がある表面から偏向した。2.5 mmの軟先端を持つカニューレは、ゼラチン表面に接触する針と共に、および45度でゼラチンに埋まった、または深く埋まった針と共に、すべての角度で偏向した。3.0 mmの軟先端を持つカニューレは、すべての条件と角度においてゼラチンからそれて偏向した。試験結果は、0.85 mmを超える軟先端長を持つ軟先端カニューレの偏向特性、および少なくとも1.5 mmの軟先端長についての非常に良好な偏向特性を示す。

【実施例13】

【0169】

〔挿管装置による生きたブタ眼への挿管〕

実施例 5 で製造された装置を、ブタ動物モデルで試験した。使用前に、カニューレの遠位先端は、潤滑剤として作用する遠位 3 ~ 5 mm をシリコン流体潤滑剤でコーティングした。動物を麻酔し、横に置いた。滅菌ドレープを眼の上に置き、有窓にした。眼瞼を開けたままにするため、検鏡を配置した。5-0 バイクリル (Vicryl) 縫合糸は、牽引力を与えるために、選択された時計時の注射部位で角膜縁に配置された。この処置は、顕微鏡を用いることなく、観察者により使用される外科ルーペを用いて、直接的な目視観察下で行われた。試験用の装置は、外部光源 (iLumen 光ファイバー照明器、Ellex iScience) に取り付けられた。装置のカニューレの光出力は、ソーラボ (Thorlabs) 光強度測定器 (S140C/S120-FC センサー付き PM100D) を用いて測定され、光出力範囲が 165 ~ 700 mW であることが示された。

10

【 0 1 7 0 】

眼表面に 45 度の角度で接近し、針先端を毛様体扁平部領域で眼に挿入した。照明されたカニューレが針を通して「ヘッドライト」を与え、針の前方の組織表面を直接証明すると、針は、ヘッドライトが消えるまで組織中を前進し、針斜角が強膜組織にあることの視覚指示を与えた。装置のトリガーボタンが作動した後、装置は、カニューレが自動的に展開するまで、ゆっくりと着実に前進した。カニューレ軸および先端から強膜を横切る照明の観察は、カニューレの位置およびカニューレの配置を本来の場所で決定するために行われた。

【 0 1 7 1 】

装置は、眼の 28 部位で試験され、覆っている強膜および結膜を通して観察された 27 例のカニューレは、上毛様体腔または上脈絡膜腔の前側部分で、針挿入部位の近傍から始まる照明線として、および上脈絡膜腔で、輝く先端まで後方向に伸びる照明線として、上脈絡膜腔に位置するという結果であった。カニューレ軸からの照明は、カニューレが、針の挿入部位から後方に向けられていることを明確にした。カニューレを硝子体腔に意図的に配置するための試験を行った。その結果、強膜を通して視認できる照明はないが、瞳孔開口部を通して光が見え、これは、装置が上脈絡膜腔または上毛様体腔には配置されていないが、代わりに眼内空間に配置されたことを示した。

20

【 0 1 7 2 】

装置は、実施例 10 の半固体微粒子製剤 (25 mM リン酸ナトリウム、4 重量% マンニトール、1 重量% トレハロース、0.75 重量% 高分子量ヒアルロン酸ナトリウム) を充填した 0.25 mL 注射器を用いて製造された。装置の針を強膜に挿入し、カニューレを、強膜を横切る照明により観察された上脈絡膜腔に展開した後、100 マイクロリットルの前記製剤を、上脈絡膜腔に注入した。眼内への注入量が多いため、カニューレの除去中に、針注射部位で少量の注入物質が観察された。間接検眼を行った結果、硝子体中には注入物質が観察されず、これは、注入物質の上脈絡膜腔投与が成功したことを示した。

30

【 実施例 1 4 】

【 0 1 7 3 】

〔薬物徐放性微粒子を用いる半固体薬物組成物の薬物動態〕

平均直径が 9.7 ミクロンであり、酢酸デキサメタゾン薬を 35 重量% 載せた微粒子製剤を、実施例 10 に記載されるように、75:25 L - G 定比性および固有粘度 0.75 dL/g の PLGA ポリマーから製造した。微粒子は、実施例 11 の注入物質製剤中で 70 mg/mL の濃度になるように製造した。平均直径が 9.7 ミクロンであり、酢酸デキサメタゾン薬を 35 重量% 載せた第二の微粒子製剤を、実施例 10 に記載されるように、85:15 L - G 定比性および固有粘度 0.78 dL/g の PLGA ポリマーから製造した。微粒子は、実施例 11 注入物質製剤中で 70 mg/mL の濃度になるように製造した。

40

【 0 1 7 4 】

二つの注入物質製剤が試験物であり、これらをウサギ (ニュージーランドホワイト) の上脈絡膜腔に投与して、製剤の眼薬物動態特性を決定した。動物を麻酔して横に置き、頭部は、眼の開口部を覆った。眼瞼検鏡が眼に置かれた。前記試験物を回転させて、マイクロリットルで校正された注射器に引き抜いた。直筋間の眼の部位は、雌ルアーコネクタに

50

取り付けられた実施例 1 2 のカニューレのカニューレ部分の導入に用いられた。5-0 パイクリル制御糸は、眼の過度の動きを防ぐために、前記部位の近くに配置された。光ファイバーは、雌ルアーコネクタ内に適合するように、雄ルアー継手上に作製された。前記ルアー継手が一緒に接続されると、光ファイバーの遠位末端はカニューレの近位末端に接し、光源からカニューレへの光路を与えた。光ファイバーの近位末端は、実施例 1 2 の光源に取り付けられた光コネクタで終端処理された。結膜および下層の強膜は、上脈絡膜腔および下層の脈絡膜をさせるため、2 ~ 3 mm の放射状の切り込みにより毛様体扁平部で切断された。照明されたカニューレを前記切り込みに配置し、カニューレを 4 ~ 5 mm 後方に向けた。上脈絡膜腔におけるカニューレの配置は、強膜を横切る照明の位置により確認された。光ファイバーは、カニューレ雌ルアーコネクタに接続され、注入用物質を含むカニューレおよび注射器から取り外された。前記切り込みは、カニューレの周囲を、水平マツレス縫合糸を用いて縫合し、前記部位を安定させた。注入物質は、注射器プランジャーを押し下げることによりカニューレを通して投与し、40 マイクロリットルの前記注入物質を上脈絡膜腔に送達した。カニューレを取り除き、結膜を正常な位置に戻した。眼の検眼鏡検査を行い、薬物試験物が硝子体中に注入されていないことが確認された。前記制御糸および前記検鏡が除去され、眼は洗浄され、抗生物質軟膏が管理ガイドラインごとに適用された。6 眼に各試験物が投与された。

【 0 1 7 5 】

眼は、各試験物の投与後、7、14、30、60、90 および 120 日で回収された。眼は、脈絡膜、網膜および硝子体組織を分離するために解剖された。前記組織は、LC-MS により薬物濃度が定量された。試験結果は、酢酸デキサメタゾン濃度および生体内で酢酸デキサメタゾンの加水分解から形成されたデキサメタゾンの濃度を示した。試験期間におけるデキサメタゾンの両方の形態の合計は、図 1 9、図 2 0 および図 2 1 の薬物動態プロファイルチャートに示される。図 1 9 は、両方の試験物の投与による硝子体組織の薬物濃度を示す。両方の試験物は、上脈絡膜腔投与であることおよび試験物製剤のゆっくりとした徐放特性により、硝子体における全薬物濃度が低いことを示した。図 2 0 は、両方の試験物の投与から生じる、脈絡膜組織の薬物濃度を示す。図 2 1 は、両方の試験物の投与から生じる、網膜組織の薬物濃度を示す。85:15 PLGA 微粒子製剤は、120 日間にわたって網膜および脈絡膜の両方で、全デキサメタゾンの高い徐放レベルを示した。75:25 PLGA 微粒子製剤は、60 日間にわたって網膜および脈絡膜の両方で、全デキサメタゾンが高いレベルであることを示し、90 日および 120 日では組織薬物濃度が明らかに低下した。

10

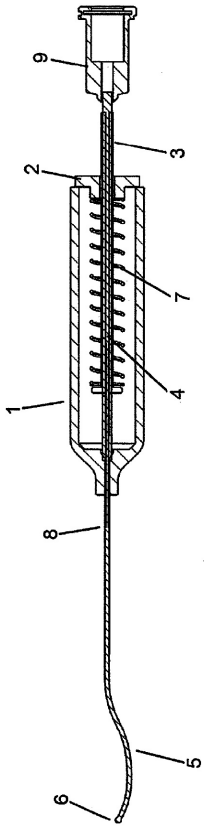
20

30

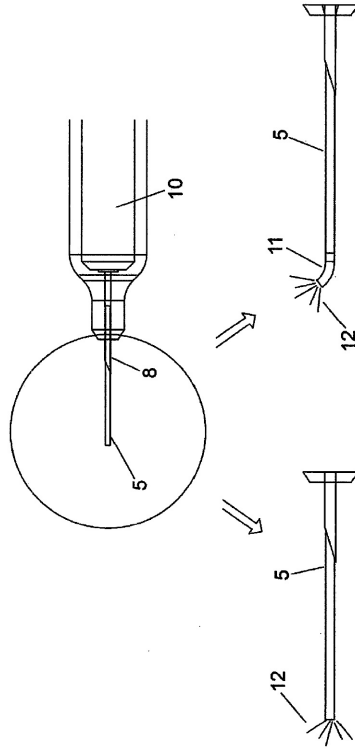
40

50

【図面】
【図 1】



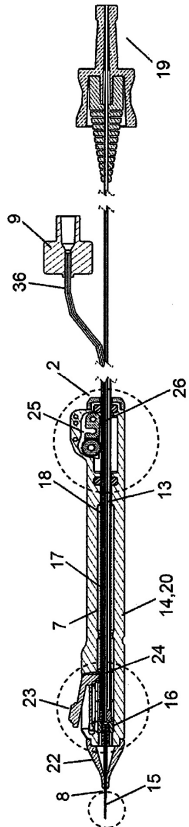
【図 2】



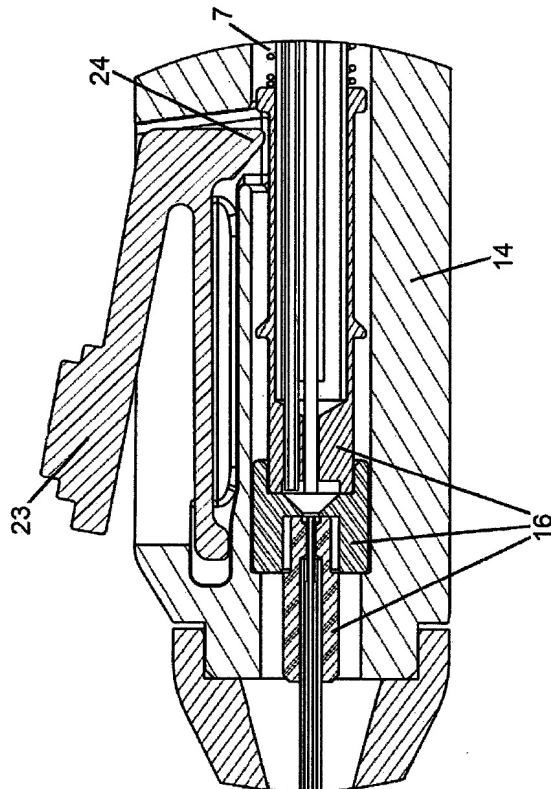
10

20

【図 3】



【図 3 A】

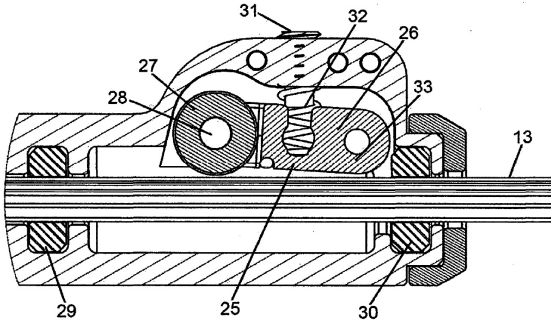


30

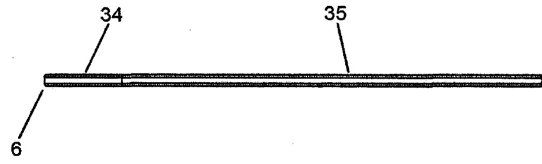
40

50

【 図 3 B 】

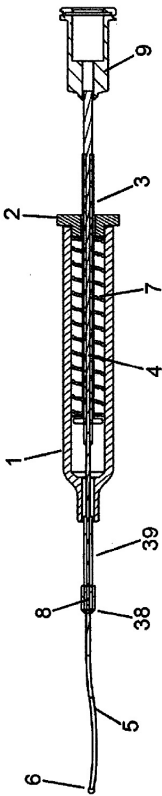


【 図 3 C 】

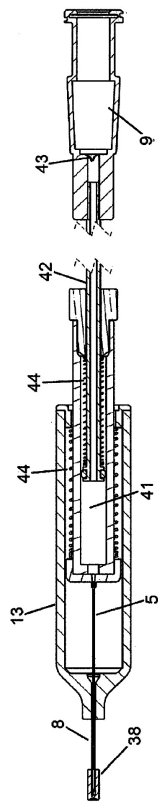


10

【 図 4 】



【 図 5 】



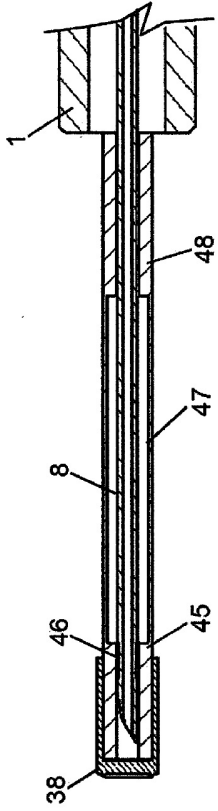
20

30

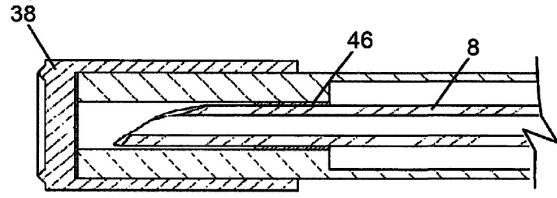
40

50

【図 6】



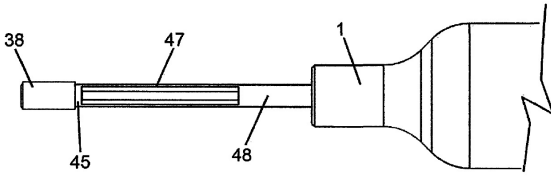
【図 7】



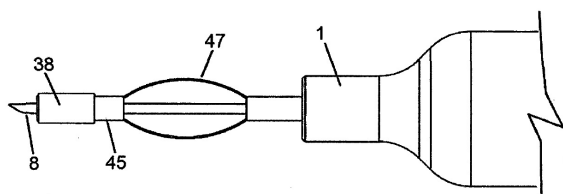
10

20

【図 8】



【図 9】

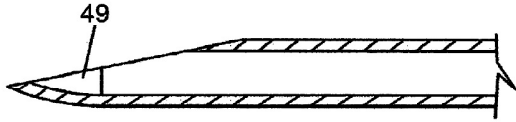


30

40

50

【図 10】



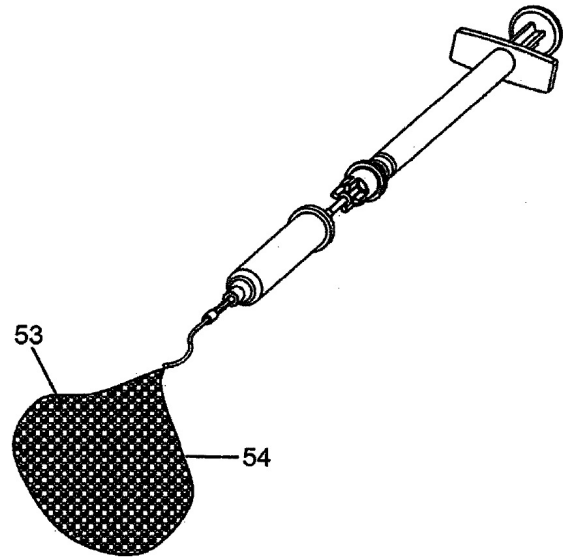
【図 11】



【図 12】



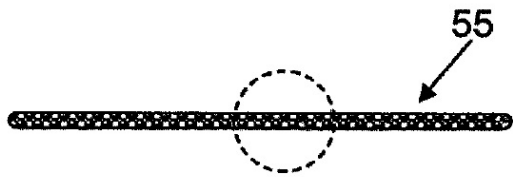
【図 13】



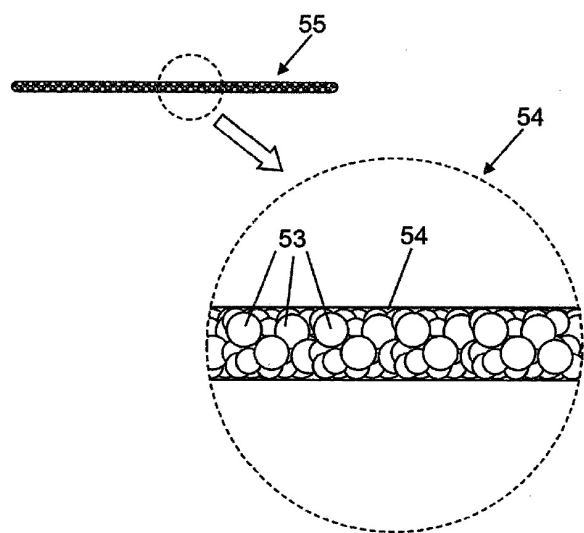
10

20

【図 14】



【図 14 A】

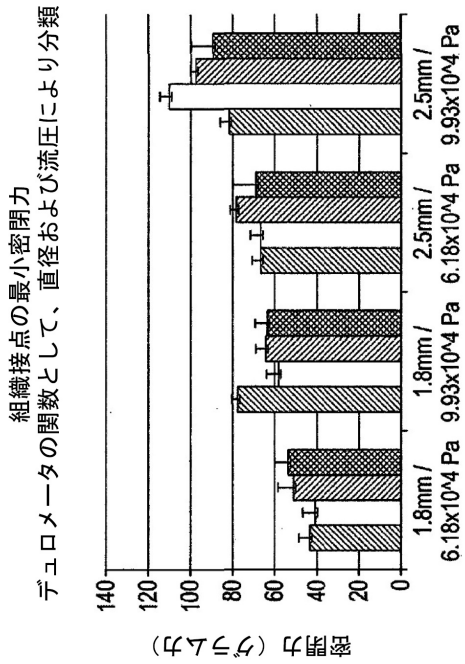


30

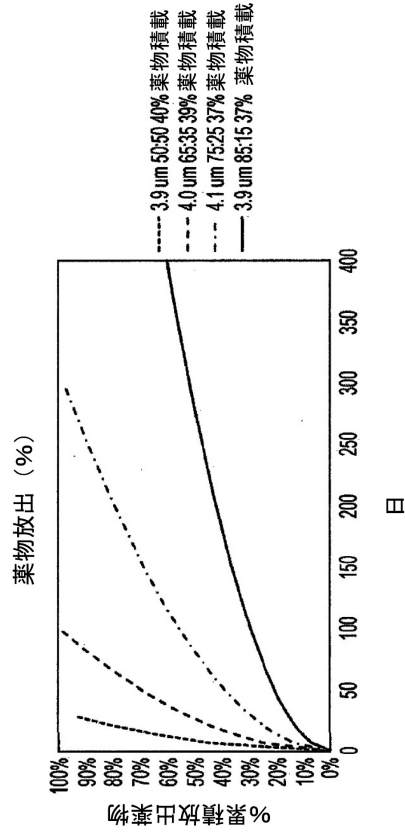
40

50

【図 15】



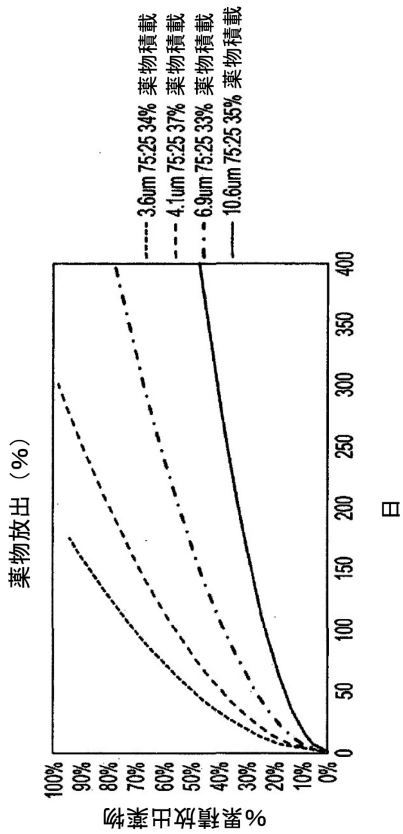
【図 16】



10

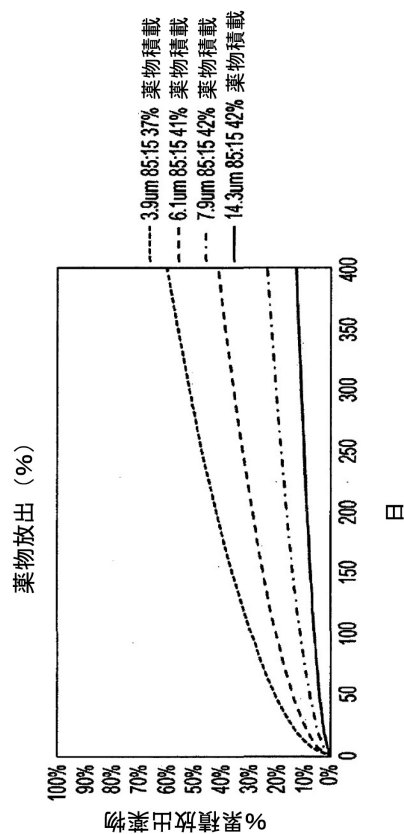
20

【図 17】



30

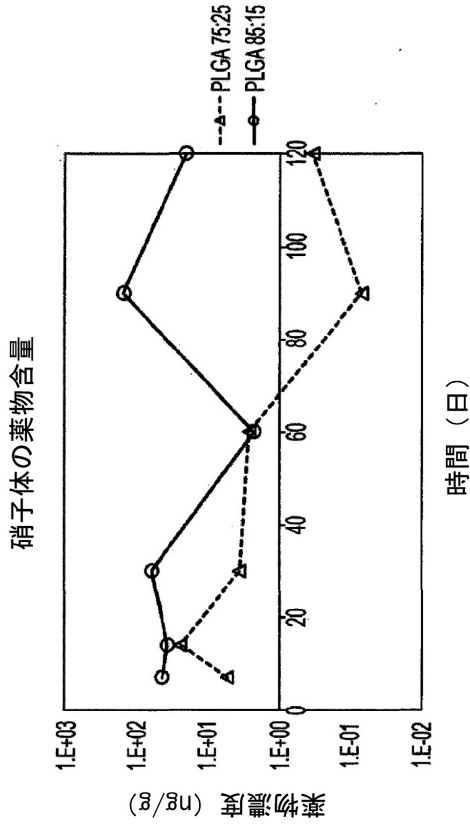
【図 18】



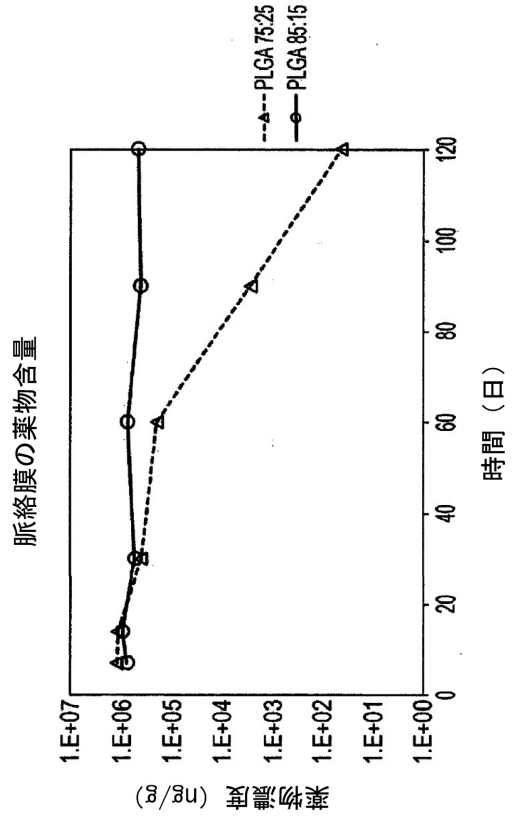
40

50

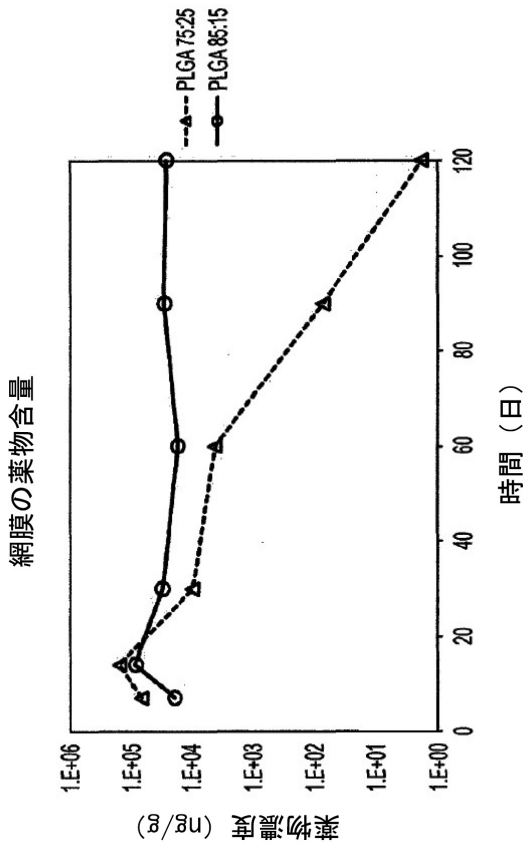
【 図 1 9 】



【 図 2 0 】



【 図 2 1 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ベニュー 148
- (72)発明者 ヤマモト、ロナルド ケイ
イギリス国 オックスフォードシャー OX3 7PD、オックスフォード、ロンドン ロード 64
- (72)発明者 グエン、ティエン ティー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94014、デイリー シティ、アーデンデールドライブ 242
- (72)発明者 ランスフォード、ジョン ピー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94070、サン カルロス、レズリー ドライブ 123
- (72)発明者 マルティネス、ディロン ダニエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94610、オークランド、オレンジ ストリート 369
- (72)発明者 ファン、ロコ エックス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95051、サンタ クララ、オーガスタ プレイス 2233
- 審査官 寺澤 忠司
- (56)参考文献 国際公開第2016/159999(WO, A1)
特表2007-522836(JP, A)
国際公開第2016/042162(WO, A1)
国際公開第2009/089409(WO, A2)
米国特許出願公開第2009/0036827(US, A1)
特表2009-531298(JP, A)
特表2007-535382(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61F 9/007