

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5596122号
(P5596122)

(45) 発行日 平成26年9月24日(2014.9.24)

(24) 登録日 平成26年8月15日(2014.8.15)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 F 9/00 (2006.01) A 6 1 F 9/00 5 5 0

請求項の数 15 (全 14 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2012-503552 (P2012-503552) (86) (22) 出願日 平成22年3月29日 (2010.3.29) (65) 公表番号 特表2012-521857 (P2012-521857A) (43) 公表日 平成24年9月20日 (2012.9.20) (86) 国際出願番号 PCT/US2010/029042 (87) 国際公開番号 W02010/117719 (87) 国際公開日 平成22年10月14日 (2010.10.14) 審査請求日 平成25年2月12日 (2013.2.12) (31) 優先権主張番号 61/165,413 (32) 優先日 平成21年3月31日 (2009.3.31) (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 510294139 ジョンソン・アンド・ジョンソン・ビジョ ン・ケア・インコーポレイテッド Johnson & Johnson V ision Care, Inc. アメリカ合衆国、32256 フロリダ州 、ジャクソンビル、センチュリオン・パー クウェイ 7500 7500 Centurion Park way, Jacksonville, FL 32256, United St ates of America (74) 代理人 100088605 弁理士 加藤 公延</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 涙点プラグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

涙点プラグであって、

第 1 端部、第 2 端部、及び前記 2 つの端部の間に延びる外側表面を有する本体と、
 前記本体の前記第 2 端部に取り付けられたアンカーと、

前記本体の中を延びるリザーバと、

を含み、

前記リザーバは少なくとも 1 つの開口部を含み、少なくとも 1 つの活性剤を含む活性剤
 含有物質を含み、

前記本体は前記活性剤に対して不透過性であり、

前記アンカーは前記本体側を向く基部とその反対側を向く頂部とを有する円錐部分を含
 み、前記円錐が前記本体の中央軸からオフセットされている、涙点プラグ。

【請求項 2】

前記アンカーが、前記アンカーの前記円錐部分の前記基部上に前記円錐部分とは別の形
 状の部分を含み、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 3】

前記別の形状が、前記本体より大きな直径を有する円筒の一部である、請求項 2 に記載
 の涙点プラグ。

【請求項 4】

前記アンカーが、前記円錐部分の前記基部上に座金部分をさらに含む、請求項 1 に記載

の涙点プラグ。

【請求項 5】

前記座金部分が、前記本体からオフセットされている、請求項 4 に記載の涙点プラグ。

【請求項 6】

前記本体の前記第 1 端部上に位置するカラレット、

をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の涙点プラグ。

【請求項 7】

前記リザーバは、前記カラレットから前記本体の中を通過して前記アンカーの一部まで延びている、請求項 6 に記載の涙点プラグ。

【請求項 8】

前記本体は、円筒形である、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 9】

前記円錐が直円錐である、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 10】

前記円錐が楕円錐である、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 11】

前記円錐が斜円錐である、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 12】

前記円錐が斜楕円錐である、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 13】

前記円錐が 0 . 3 ~ 1 . 0 mm の高さを有する、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 14】

前記円錐が 0 . 4 ~ 0 . 85 mm の半径を有する、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【請求項 15】

前記アンカーが、0 . 3 ~ 1 . 0 mm の高さ、及び 0 . 4 ~ 0 . 85 mm の半径を有する、請求項 1 に記載の涙点プラグ。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、眼、鼻及び咽喉のうちの 1 つ以上に物質を送達するのに適した装置に関する。特に、本発明は、少なくとも 1 つの活性剤を送達するための涙点プラグに関連する。

【0002】

ヒトの涙は涙腺から分泌されて、眼の表面を横断し、その内側端部の眼瞼が合わさる位置にある、涙湖として既知の浅い溝に流れる。そこから、涙は上眼瞼及び下眼瞼それぞれの小さな開口部（それぞれ上涙点及び下涙点と称される）を通じて排出される。上涙点及び下涙点から、涙はそれぞれ、各上涙小管及び下涙小管へと入り、これらは導管様経路であり、涙嚢へと通じる。涙嚢は、鼻涙管の上方拡大部分であり、これは涙を鼻器官系へと排出する。活性剤はこのように、鼻涙管へと通じる涙小管を通じて鼻及び咽喉へと送達され得る。

【0003】

眼疾病及び眼疾患の治療には、多くの場合、活性剤が眼に投与される。活性剤を眼に送達する従来手段は、眼表面に対する局所投与を含む。眼は、活性剤が適切に構成されている場合、局所投与されたその薬剤が角膜、結膜又は強膜を貫通し、眼内で治療的濃度レベルまで上昇できるため、局所投与に比類なく好適である。眼疾病及び眼疾患用の活性剤は経口で、又は注射により投与することができるが、経口投与では活性剤が所望の薬理効果を有するには低すぎる濃度で眼に到達する可能性があり、活性剤の使用は、顕著な全身性副作用により悪化され、一方で注射は、感染症、不快感、出血又は眼球の穿孔の危険をもたらすことから、それらの投与経路は不利である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0004】

大部分の眼用活性剤は、現在、点眼薬により局所投与され、点眼薬はある用途には有効であるが非効率である。液滴が眼に滴下された際、液滴は眼と眼瞼との間のポケットである結膜嚢を過充填し、眼瞼縁から頬上へ溢れるため、液滴の相当の部分が損失する。加えて、眼表面上に残留した液滴の相当の部分が涙点内に排出されて、薬物の濃度が希釈される。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様において、涙点プラグは、第1端部、第2端部、及び2つの端部の間に延びる外側表面と、本体内に含まれるリザーバとを有し、リザーバは少なくとも1つの開口部を有し、少なくとも1つの活性剤を有する活性剤含有物質を含み、プラグの第2端部は円錐形を有するアンカーである。

10

【0006】

本発明の別の態様において、涙点プラグはプラグの本体の中央軸からオフセットされた円錐形のアンカーを有する。

【0007】

本発明の更に別の態様において、涙点プラグのアンカーの円錐部分は以下の寸法：1.0 ~ 1.5 mmの基部、0.3 ~ 1.0 mmの高さ、0.4 ~ 0.85 mmの半径、及び0 ~ 0.50 mmの軸を有する。

【0008】

本発明の更に別の態様では、涙点プラグは活性剤を含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】拡大区分4を有する本体1と、活性剤（図示されない）を含む高分子材料（図示されない）を含む、本体1内のリザーバ2と、を有する、本発明による涙点プラグの断面図。リザーバ2はそこを通じて活性剤が放出される開口部3を有する。

【図2】拡大区分92を有する本体と、活性剤98を含む高分子材料91を含む本体90内のリザーバ95と、カラレット94と、を有する、本体90を有する二次元的に描写された涙点プラグの三次元の図。リザーバ95は、そこを通じて活性剤98が放出される開口部93を有する。

30

【発明を実施するための形態】

【0010】

本明細書において記載される涙点プラグは、鼻涙管及び眼の涙液の一方又は両方に活性剤を送達するために使用され得る。一実施形態において、本発明は、第1端部及び第2端部を有する本体と、2つの端部の間に延びる外側表面と、本体内に含まれるリザーバと、を含み、本質的にこれで構成され、これで構成され、リザーバは少なくとも1つの開口部を含み、本質的にこれで構成され、これで構成され、かつ少なくとも1つの活性剤を含み、本質的にこれで構成され、これで構成される物質を含み、本体は活性剤に対して不透性である。

【0011】

40

図1を参照し、涙点プラグの本体1はリザーバ2として少なくとも1つの開口部3を含み、活性剤（図示されない）は、例えば、活性剤含有物質、好ましくは高分子材料が、溶解、分解するか又は活性剤が単に拡散するか若しくはこれが関連する、吸収される、ないしは別の方法で結合される（物質の性質により）物質から放出される際に、開口部3を通じて放出される。それを通じて活性剤がプラグから放出される開口部は、プラグ本体の第1端部、第2端部若しくは第1端部及び第2端部の両方、又はその外側表面に沿って位置し得る。好ましくは、開口部が第1端部及び第2端部の一方又は両方に位置する。例えば、図1に示されるように、本発明の特定の実施形態において、涙点プラグは、涙小管内に涙点プラグを固定するために好適な大きさ及び形状である、本体1の拡大区分又はアンカー4を含む。

50

【 0 0 1 2 】

活性剤を眼の涙液内に送達するため、涙点プラグが涙小管内に挿入されて、活性剤が、眼の涙液内に放出される。図 2 を参照し、涙液内への送達のため、カラレット 9 4 が好ましくは涙点プラグの本体 9 0 に提供され、涙点プラグが涙小管内に挿入される際に、カラレット 9 4 は涙点の外側に位置する。活性剤を鼻涙管内に送達するため、涙点プラグが涙小管内へと好ましくは深く挿入され、活性剤が鼻涙管内へと放出される。

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用されるとき、用語「涙点プラグ」は、下又は上涙点を介して眼の下又は上の涙小管内に挿入するのに好適な大きさ及び形状の装置を指す。

【 0 0 1 4 】

本明細書で使用されるとき、用語「活性剤」は、疾患又は疾病を治療、抑制又は予防することができる薬剤を指す。例示的な活性剤には、医薬品及び栄養補助食品が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい活性剤は、眼、鼻及び咽喉のうちの 1 つ又は 2 つ以上の疾患又は疾病を治療、抑制又は予防することができる。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用するとき、表現「少なくとも部分的に水溶性の物質」とは、水性環境に曝露される際に、物質の検出可能な溶解度を生じるために十分な水準の水中溶解度を呈する物質を指す。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用するとき、表現「生分解性の物質」とは、典型的に哺乳類中に存在する生物学的活性剤に曝露される際に、検出可能な度合いで分解する物質を指す。

【 0 0 1 7 】

本明細書において使用する際、表現「水中で不溶性の物質」とは、水に曝露される際に実質的な度合いで溶解しない物質を指す。

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用するとき、表現「非生分解性の物質」とは、典型的に哺乳類中に存在する生物学的活性物質に曝露される際に、実質的な度合いで分解しない物質を指す。

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用する際、表現「活性剤に対して不透過性の本体」とは、微量の活性剤のみが通過し得る本体を指す。

【 0 0 2 0 】

本明細書において使用する際、用語「高分子材料」とは、少なくとも 1 つの活性剤を含み、例えば、ポリマーが溶解若しくは分解する際、活性剤がポリマーから拡散する際、又は活性剤がポリマーに取り付けられ、その後材料から切断されることによって放出されるプロドラッグが使用される際に、活性剤を放出することができる、1 種以上のポリマーから作製される材料を指す。

【 0 0 2 1 】

本明細書において使用する際、用語「開口部」とは、活性剤が通過することができる大きさ及び形状の、涙点プラグの本体における開口部を指す。活性剤のみが開口部を通過できることが好ましい。例えば、開口部は、膜、メッシュ、格子で被覆された孔であってもよく、又はこれは被覆されていなくてもよい。膜、メッシュ又は格子は、多孔質、半多孔質、透過性、半透過性及び生分解性のうちの 1 つ又は 2 つ以上であってもよい。

【 0 0 2 2 】

本明細書において使用する際、用語「可撓性材料」とは、剛性ではなく、材料が接触するあらゆる物体の表面に実質的にぴったりと一致する材料を指す。

【 0 0 2 3 】

本明細書において使用する際、表現「リザーバ及び本体が境界を共有する」とは、リザーバが実質的に本体の全てであることを示す。リザーバ及び本体が境界を共有する際、カラレットは本体に取り付けられ得るが、カラレットは本体の部分として見なされない。

【 0 0 2 4 】

10

20

30

40

50

本明細書において使用する際、表現「活性剤を再充填される」とは、涙点プラグのリザーバに、いずれかの検出可能な量の活性剤を追加することを指す。

【0025】

本発明は、眼の涙液及び鼻涙管の一方又は両方に活性剤を送達するための涙点プラグを包含する。涙点プラグは好ましくは、下涙小管、上涙小管、又は下涙小管と上涙小管の両方に挿入される。涙点プラグが、活性剤を眼の涙液に送達するために使用されている場合、涙点プラグは好ましくは本体の一端にカラレットを有する。カラレットは、涙点プラグの涙小管内への挿入後、カラレットの少なくとも一部が涙点を越えて涙点の外部となるよう延びるのに十分な程度の寸法及び形状を有し、本体の一末端部から径方向外側へ延びる涙点プラグの部分である。典型的には、カラレットは、プラグ本体を約0.2～約1mm 10 越えて延びるであろう。カラレットの無い涙点プラグの部分が、下涙点又は上涙点の一方の内部に挿入される。図2を参照し、拡大区分92及び本体90は、涙点の1つに挿入され、カラレット94が涙小管の外部に接するように位置し、涙点プラグが、涙小管内に滑り落ちることを阻止し、それによって涙点プラグと眼の涙液との間の接触が維持される。

【0026】

涙点プラグが活性剤を鼻涙管に送達するのに使用されている場合、涙点プラグはカラレットを有さなくてもよく、したがって涙点プラグは、活性剤が涙嚢内へ放出されるように、涙小管の一方又は両方の内部に十分な深さに挿入され得る。

【0027】

本発明の涙点プラグはそれぞれ、様々な特徴及び利点を有する。例えば、いくつかの涙点プラグは、第1端部、第2端部、及び2つの端部の間に延びる外側表面を有する本体を有する。外側面は、好ましくは実質的に円形の外径を有し、それ故、本体は、好ましくは円筒形の形状を有する。再び図1を参照し、アンカー4はカラレット5と反対側の本体の端部に取り付けられる。アンカーは、これが挿入される組織と接触する1つ以上の表面を提供し、したがって、プラグが一度挿入されると適所に留まる可能性を増加させる。アンカー4は円錐、好ましくは直円錐であり、その頂点が本体1の反対側を向いている。これはまた、斜円錐又は直楕円錐若しくは斜楕円錐の形状を取り得る。好ましくは、アンカー4は、本体の端部から、0～0.4mm及び最も好ましくは0～0.1mm外に延びる。アンカー4は、円錐及び円錐上の座金形状などの別の形状の組み合わせの形状で作製されてもよい。この構成が使用される場合、アンカーの円錐部分の上の座金部分(本体のものより大きな直径を有する円筒薄片)は、円錐部分の基部を超えて0.26mm～1.09mm 30 延びてもよい。アンカーは、膠、溶接、接着剤又は他のいずれかの従来的な方法で取り付けられ得るが、最も好ましくは、これは成形プロセスの一部として形成されるが、これは一体成型又はオーバーモールドされてもよい。(組み合わせの形状の場合に)アンカーの一部を形成する円錐部分の好ましい寸法又はアンカーの全体は以下、1.0～1.5mmの基部、0.3～1.0mmの高さ、0.4～0.85mmの半径及び0～0.50mmの軸である。アンカーが本体の横方向軸から0.20mmオフセットされていることが最も好ましい。好ましくはオフセットの量は、アンカーの円錐の基部の中心から、0.85～0.130mm(又は円錐の外辺部の中心から最大58%の距離)である。カラレット6もまた、この軸の中心からずれている場合がある。いくつかの涙点プラグの外側表面の一部は好ましくは、外側表面の残部の外径よりも大きな外径を有する。図2を参照し、外側表面の拡大部分92は、涙点プラグを涙小管内に定置又は固定する。拡大部分は、任意の大きさ及び形状であり得、かつ拡大部分が涙点プラグを涙小管内に少なくとも部分的に定置する限りにおいて、外側表面の任意の部分上に存在し得る。好ましくは、拡大部分はプラグの一端にある。拡大部分は、図2に示すような平坦な頂点を有する逆三角形の形状をとってもよく、又は端部が丸い非テーパ状の本体を有してもよく、又は一端で丸い先端のテーパ形状を有し得ることが都合よい。当業者は、非常に様々な任意の形状が可能であることを認識するであろう。

【0028】

本発明の涙点プラグの本体90は任意の形状及び大きさを為していてもよく、本体は好 50

ましくは細長い円筒形の形状を有する。本体は、約0.8～約5mmの長さ、好ましくは約1.2～約2.5mmの長さを有するであろう。本体の幅は、約0.2～約3、好ましくは0.3～約1.5mmであろう。

【0029】

プラグの本体は、全体的に又は部分的に透明又は不透明であってもよい。場合により、本体は、涙点内に配置された際に、プラグを見ることが容易なように色合い又は顔料を含んでもよい。

【0030】

涙点プラグの本体は、任意の好適な生体適合性物質から形成することができ、この生体適合性物質にはシリコン、シリコンブレンド、シリコンコポリマー、例えばポリヒドロキシエチルメタクリレート(「pHEMA」)の親水性モノマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン及びグリセロール、並びに例えばそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,962,548号、同第6,020,445号、同第6,099,852号、同第6,367,929号、及び同第6,822,016号に記載されているもの等のシリコンヒドロゲルポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な生体適合性物質には、例えば、ポリウレタン；ポリメチルメタクリレート；ポリ(エチレングリコール)；ポリ(エチレンオキシド)；ポリ(プロピレングリコール)；ポリ(ビニルアルコール)；ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)；ポリ(ビニルピロリドン)(「PVP」)；ポリアクリル酸；ポリ(エチルオキサゾリン)；ポリ(ジメチルアクリルアミド)；例えばホスホリルコリン誘導体等のリン脂質；ポリスルホベタイン；例えばヒアルロン酸、デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ジェランガム、グアーガム、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン及びアルギネート等のアクリル酸エステル、多糖類及び炭水化物；例えばゼラチン、コラーゲン、アルブミン及びオボアルブミン等のタンパク質；ポリアミノ酸；例えばポリテトラフルオロエチレン(「PTFE」)、ポリフッ化ビニリデン(「PVDF」)及びテフロン等のフッ素化ポリマー；ポリプロピレン；ポリエチレン；ナイロン；ポリ/エチルビニルアセテート(「EVA」)、ポリ/カプロラクトン、並びにポリ/エチレンビニルアルコール(「EVOH」)が挙げられる。

【0031】

プラグ本体の表面は、全体的に又は部分的にコーティングされていてもよい。コーティングは、挿入を助ける滑らかさ、組織適合性を改善する粘膜炎着性、及び涙点内のプラグの固定を助ける質感のうちの1つ以上を提供することができる。好適なコーティングの例には、ゼラチン、コラーゲン、ヒドロキシエチルメタクリレート、PVP、PEG、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、合成及び天然タンパク質、並びに多糖類、チオマー、ポリアクリル酸及びキトサンのチオール化誘導体、ポリアクリル酸、カルボキシメチルセルロース等、並びにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

本発明の涙点プラグのいくつかの実施形態は、これが接触するあらゆる物体の形状にぴったりと一致する可撓性材料から作製された本体を有する。任意により、プラグは、本体のものよりも可撓性の低い材料又はそれが接触するあらゆる物の形状に同様にぴったりと一致する材料のいずれかから形成されるカラレットを有し得る。可撓性本体と、より可撓性の低いカラレットの両方を有する涙点プラグが涙小管内に挿入された際、カラレットは涙点の外部に位置し、涙点プラグの本体は涙小管の形状にぴったりと一致する。そのような涙点プラグのリザーバ及び本体は、同一の広がりをもつことが好ましい。即ち、そのような涙点プラグのリザーバは、カラレットを除いて、本体全体を構成することが好ましい。

【0033】

可撓性本体とカラレットとの一方又は両方が使用される実施形態では、可撓性本体と可撓性カラレットは、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート(「PET」)、ポリブチレ

10

20

30

40

50

ン (polybutylene) テレフタレート (「PBT」)、ポリエチレン、ポリウレタン、シリコン、PTFE、PVDF 及びポリオレフィンを含むが、これらに限定されない材料から作製されてもよい。ナイロン、PET、PBT、ポリエチレン、PVDF 又はポリオレフィンから形成されている涙点プラグは、典型的には、例えば非限定的に押出し、射出成形又は熱成形により製造される。ラテックス、ポリウレタン、シリコン又は PTFE から形成されている涙点プラグは、典型的には溶媒キャストプロセスを用いて製造される。

【0034】

本発明の涙点プラグは、本体内にリザーバを含み、リザーバは少なくとも1つの活性剤含有物質を収容する。物質は、活性剤、又はプラグによって送達される物質と適合し、かつ例えば、物質を溶解若しくは分解するか、又は活性剤を物質から拡散することにより、所望の方法で活性剤を放出することができるいずれかの物質であり得る。自然発生及び合成の両方の高分子材料、ガラス及び粘度が挙げられるがこれらに限定されない非高分子材料、多孔質セラミック、脂質、ワックスなどが挙げられるがこれらに限定されない有機材料、無機材料、並びにこれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、任意の数の材料が、活性剤含有物質として使用され得る。好ましくは、活性剤含有物質は高分子材料であり、その中に少なくとも1つの活性剤が配置されるか、全体に分散されるか又は別の方法で含まれる。本体は好ましくは活性剤に対して不透過性であり、リザーバはそれを通じて活性剤が放出される少なくとも1つの開口部を有する。

【0035】

本体は、図2に示されるように第1端部に、第2端部に(図示されない)又は本体の別の位置にリザーバと連通する1つ以上の開口部を有する本発明の特定の実施形態において、このような涙点プラグが涙小管内に挿入され、眼に面する本体の端部に開口部を有する場合、活性剤が眼の涙液内に放出される。あるいは、プラグが鼻涙管に面する本体の端部に開口部を有する場合、活性剤が鼻涙管内に放出される。プラグが眼に面する本体の端部に開口部を、かつ鼻涙管に面する本体の端部に別の開口部を有する実施形態において、活性剤は眼の涙液及び鼻涙管の両方に放出される。カラレットを有する涙点プラグに関し、このような涙点プラグの開口部は好ましくはカラレット内に、好ましくはカラレットの中央部分に位置する。このような涙点プラグが涙小管に挿入される際、開口部は眼に面し、活性剤は、眼の涙液内に放出される。

【0036】

開口部の大きさは、約0.05mm~約2.5mm、好ましくは約0.15mm~約0.8mmである。任意の1つの位置における1つの大きい開口部の代わりに、多数の小さい開口部を用いてもよい。

【0037】

本発明において有用な涙点プラグの製造プロセスは既知である。典型的には、プラグは射出成形、注型成形、トランスファー成形などにより製造される。プラグの製造後、リザーバが少なくとも1種の活性剤及び活性剤含有物質の一方又は両方で充填されることが好ましい。加えて、1種以上の賦形剤を単独で、又は高分子材料と組み合わせて、活性剤に混合してもよい。

【0038】

選択される活性剤含有物質により、活性剤は物質からほとんど即座に放出され得、又は活性剤は、所望の時間にわたって持続的な方法で放出され得る。例えば、高分子材料は、少なくとも部分的に水溶性の1つ以上のポリマーから構成され得る高分子材料が使用され得る。このような高分子材料が涙小管又は涙液の水溶性環境に曝露される場合、これは好ましくは融解して、これが溶解すると共に活性剤を放出する。高分子材料を作製する1つ以上のポリマーの水溶性の溶解度は、典型的にはその溶解度と正比例するように作製される。少なくとも部分的に水溶性の好適なポリマーとしては、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸

10

20

30

40

50

、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、例えばホスホリルコリン誘導体などのリン脂質(phospholipids)、ポリスルホベタイン、ヒアルロン酸、デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ジェランガム、グアーガム、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン及びアルギネートを含むがこれに限定されないアクリル酸エステル、多糖類及び炭水化物、例えばゼラチン、コラーゲン、アルブミン及びオボアルブミン等のタンパク質、並びにポリアミノ酸が挙げられるがこれらに限定されない。ここに掲載される高分子材料は典型的には、疎水性ポリマー及びモノマーの一方又は両方と共重合又はブレンドされ得る。

【0039】

別の方法として、脂質、ワックス又は無機材料を含む非高分子材料が使用され得る。好適な非高分子材料としては、ラノリン、パラフィン、ソルビン酸塩、レシチン、ビタミンA、D及びE、グリセリン、ソルビトール、マニトール、ステアレート、脂肪酸、ルテイン、ゼアキサントチン、タウリン、グルタチオンなどが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0040】

あるいは、活性剤含有物質は、例えば、典型的に哺乳類中に存在する生物学的活性剤に曝露される際に、部分的に又は全体的に化学的に分解する1つ以上の生分解性ポリマーであり得る。生分解性の物質は、好ましくはインビボ条件下において加水分解性である。生分解は、溶解よりも緩慢に生じてよく、物質はしたがって1つ以上の生分解性ポリマーを構成し、より緩慢である場合、活性剤のより持続的な放出が所望される。

20

【0041】

好適な生分解性ポリマーとしては、グリコリド、ラクチド、ラクトン及び他のヒドロキシ酸のポリマー及びオリゴマー、非毒性であるか又は体内で通常の代謝産物として存在する物質を生じる、他の生物学的に生分解性のポリマーが挙げられるがこれらに限定されない。好ましいポリ(ヒドロキシ酸)は、ポリ(グリコール酸)、ポリ(2-ジオキサノン)、ポリ(DL-乳酸)及びポリ(L-乳酸)である。他の有用なポリマーとしては、ポリ(アミノ酸)、ポリカーボネート、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ホスファジン)及びポリ(ホスホエステル)が挙げられる。ポリラクトンには、ポリ(ε-カプロラクトン)、ポリ(δ-カプロラクトン)、ポリ(ε-バレロラクトン)及びポリ(γ-ブチロラクトン)がまた有用であり、キトサン、アルギネート、コラーゲン及びゼラチンが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の態様において、活性剤を含有する高分子材料は、1つ以上の溶解性及び生分解性ポリマーの混合物を含み得る。

30

【0042】

好ましい実施形態において、活性剤含有物質は、1つ以上の繊維又は繊維様構造体を形成するよう、少なくとも1つの活性剤と組み合わせられる高分子材料であり、繊維又は繊維様構造体の寸法は、実質的にリザーバの寸法であるか又はそのような寸法よりも小さく、1つ以上の繊維又は繊維様構造体が、プラグ本体の開口部を通じてリザーバに挿入される。繊維又は繊維様構造体は、開口部に挿入するために好適な大きさ及び形状であり得、約0.5~約5mmの長さであり、0.05~約2mmの直径であり得る。1つのみの繊維又は繊維様構造体を使用される場合、好ましくは、繊維の直径は、繊維がリザーバにしっかりと適合し、プラグが着用者の涙点で使用されるときに、リザーバ内に留まるようなものである。したがって、繊維は、リザーバの形状によって、対称又は非対称であり得る。リザーバの内部壁は、実質的に滑らかであってもよく、又は、内部壁内に非限定的に溝、窪み、凸凹等を有する表面を含む、繊維をリザーバ内に維持することを補助する構造体を含んでもよい。

40

【0043】

あるいは、活性剤を含む繊維が形成され、繊維の周囲にプラグがキャストされてもよい。更に別の代替として、繊維及び活性剤は、溶解物としてプラグリザーバ内に投与又はナノ投与され、固化させてもよい。尚、別の選択肢として、ポリマー及び活性剤は、溶液と

50

して導入されてもよい。溶液は、照射、レドックス及び熱ラジカル重合のうちの1つ以上による架橋に適したモノマー、プレポリマー等を含んでもよい。更に別の代替として、繊維はプラグへの挿入の前又は後に、単に活性剤内に浸漬されてもよく、又はこれはシリコーン若しくはEVAプラグ全体にわたって結合されてもよい。

【0044】

好ましくは、繊維又は繊維様構造体は、高分子材料から、及びより好ましくはポリカプロラクトンである高分子材料から、更により好ましくはポリ(ε-カプロラクトン)及びエチレンビニルアセテート(分子量10,000~80,000)から構成される。高分子材料の総重量に基づいて、約0~約100重量パーセントのポリカプロラクトン及び約100~約0重量パーセントのエチレンビニルアセテートが使用され、好ましくはそれぞれ約50%のポリカプロラクトン及びエチレンビニルアセテートが使用される。使用する高分子材料は約99%を超えて純粋であることが好ましく、活性剤は約97%を超えて純粋であることが好ましい。当業者は、混練において、混練が行われる条件が、活性剤の特性を考慮して、活性剤がプロセスにより分解されないことを確実にする必要のあることを認識するであろう。ポリカプロラクトン及びエチレンビニルアセテートは、所望の活性剤と混合され、マイクロ混練された後、押出されることが好ましい。繊維はその後、所望の長さに切断され、1つ以上のプラグ開口部を通じてリザーバ内に挿入される。

10

【0045】

本発明のプラグに使用される活性剤の量は、選択される活性剤、涙点プラグを介して送達される所望の用量、所望の放出速度、並びに活性剤及び活性剤含有物質の融点に依存するであろう。使用される量は、治療的有效量、即ち所望の治療、抑制又は予防効果を達成するのに有効な量が好ましい。典型的には、約0.05~約8,000マイクログラムの量の活性剤が使用され得る。

20

【0046】

本発明の所定に態様において、リザーバは、実質的に全部の活性剤含有物質が溶解し又は分解し、活性剤が放出された後、物質で再充填されてもよい。例えば、新たな活性剤含有物質は、以前の高分子材料と同一であっても又は異なってもよく、また以前の活性剤と同一の又は異なる少なくとも1種の活性剤を含んでもよい。特定の用途に使用される所定の涙点プラグは、涙小管内に挿入されたままで物質で再充填されることが好ましいが、他の涙点プラグは、典型的には涙小管から除去され、新たな物質が加えられた後、涙小管内に再度挿入される。

30

【0047】

活性剤含有物質が活性剤と混合された際、活性剤含有物質は、水に不溶であり、かつ生分解性を有さないが、そこから活性剤が拡散できる1種以上の物質も含み得る。例えば、材料が高分子材料である場合、材料は、水溶性及び非生分解性の1種以上のポリマーから構成されていてもよい。この種類の好適なポリマーとしては、例えば、架橋ポリマー(cross-linked polymers)、例えば、架橋ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリアクリル酸、ポリ(エチルオキサゾリン)及びポリ(ジメチルアクリルアミド)が挙げられる。これらのポリマーは、疎水性ポリマー及びモノマーの一方又は両方と共重合又はブレンドされ得る。不水溶性及び非生分解性の追加的なポリマーとしては以下のものが挙げられるがこれらに限定されない:シリコーン;シリコーンブレンド;HEMA、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン及びグリセロールが挙げられるがこれらに限定されないシリコーンコポリマー;例えば本明細書においてそれらの全体が参照として組み込まれる、米国特許第5,962,548号、同第6,020,445号、同第6,099,852号、同第6,367,929号及び同第6,822,016号に記載されるものなどのシリコーンヒドロゲルポリマー;ホスホリルコリン誘導体が挙げられるがこれらに限定されないリン脂質;ポリスルホベタイン;ヒアルロン酸、デキストラン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシルプロピルセルロース、ジェランガム、グアーガム、ヘパラン硫酸、コンドロイチン

40

50

硫酸、及びヘパリンが挙げられるがこれらに限定されない多糖類及び炭水化物；アルブミン及びオボアルブミンが挙げられるがこれらに限定されないタンパク質；ポリアミノ酸；PTFE、PVDF及びテフロンが挙げられるがこれらに限定されないフッ素化ポリマー；ポリプロピレン；ポリエチレン；ナイロン；及びEVA。いずれか又は両方が不水溶性であり、かつ非生分解性である、好適なポリマーの追加的な例としては、シリコーン、ポリウレタン、シアノアクリレート及びポリアクリル酸が挙げられるがこれらに限定されない。

【0048】

本明細書に記載した涙点プラグは、多数の疾病、アレルギー及び疾患の治療、抑制及び予防のうちの1つ以上のための様々な活性剤の送達に使用することができる。各涙点プラグは、少なくとも1種の活性剤の送達に使用することができ、また異なる種類の活性剤の送達に使用することができる。例えば、涙点プラグはアレルギーの治療、抑制及び予防のうちの1つ以上のために、アルカフタジン、アゼラスチンHCl、エメダスチンジフメレート (emadastine difumerate)、エピナスチンHCl、ケトチフェンフメレート、レボカバスチンHCl、オロパタジンHCl、マレイン酸フェニラミン及びリン酸アンタゾリンを送達するのに使用することができる。涙点プラグは、例えばクロモリンナトリウム、ロドキサミドトロメタミン、ネドクロミルナトリウム及びペルミロラストカリウム (permirolast potassium) 等のマスト細胞安定化剤の送達に使用することができる。

10

【0049】

プラグが活性剤で充填された後、エチレンオキシド、高圧蒸気殺菌法、X線照射等、及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない任意の便利な方法によりプラグが滅菌される滅菌は、線を通じて又はエチレンオキシドを使用して行われることが好ましい。

20

【0050】

涙点プラグは、硫酸アトロピン、ホマトロピン、スコポラミンHBr、シクロペンタートHCl、トロピカミド及びフェニレフリンHClを含むが、これらに限定されない散瞳薬及び調節麻痺薬を送達するのに使用することができる。涙点プラグは、ローズベガル、リサミングリーン、インドシアニングリーン、フルオレクソン及びフルオレセインを含むが、これらに限定されない眼科色素の送達に使用することができる。

30

【0051】

涙点プラグは、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、フルオロメタロン (fluoromethalone)、酢酸フルオロメタロン (fluoromethalone acetate)、エタポン酸ロテプレドノール、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、メドリゾン、リメキシロン及びフルオシノロンアセトニドを含むが、これらに限定されない副腎皮質ステロイドを送達するのに使用することができる。涙点プラグは、フルルピプロフェンナトリウム、スプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトロラクトロメタミン、シクロスポリン、ラパマイシンメトトレキサート、アザチオプリン及びプロモクリプチンを含むが、これらに限定されない非ステロイド性抗炎症剤の送達に使用することができる。

【0052】

涙点プラグは、トブラマイシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、ゲンタマイシン、スルフィソキサゾールジオラミン (sulfisoxazole diolamine)、スルファセタミドナトリウム (sodium sulfacetamide)、ネオマイシン、プロパミジン (propanidine)、クロロヘキサジン (chlorhexadine)、PHMB、バンコマイシン、ポリミキシンB、アミカシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、スルフィソキサゾールジオラミン、スルファセタミドナトリウムテトラサイクリン (sodium sulfacetamide tetracycline)、ドキシサイクリン、ジクロキサシリン、セファレキシン、アモキシシリン/クラブラネート (clavulante)、セフトリアキソン、セフィキシム、エリスロマイシン、オフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、スルファジアジン及びピリメタミンを含むが、これらに限定されない抗感染症薬の送達に使用することができる。

40

50

【 0 0 5 3 】

涙点プラグは、例えば、ジピベフリンを含むエピネフリン；例えば、アプロクロニジン (aproclonidine) 及びプリモニジンを含む α -2 アドレナリン受容体；ベタキソロール、カルテオロール、レボブノロール、メチプラノロール及びチモロールを含むが、これらに限定されない 遮断薬；例えば、カルバコール及びピロカルピンを含む直接作用型縮瞳薬 (direct miotics)；フィゾスチグミン及びエコチオパートを含むが、これらに限定されないコリンエステラーゼ阻害剤；例えば、アセタゾラミド、プリンゾラミド、ドルゾラミド及びメタゾラミドを含む炭酸脱水酵素阻害剤；ラタノプロスト、ピマトプロスト、ウラボプラスト (uravoprost) 及びウノプロストシドホビルを含むが、これらに限定されないプロスタグランジン (prostaglandin) 及びプロスタミドを含むが、これらに限定され

10

【 0 0 5 4 】

涙点プラグは、ホミビルセンナトリウム、ホスカルネットナトリウム、ガンシクロビルナトリウム、バルガンシクロビル (valciclovir) H C 1、トリフルリジン、アシクロビル及びファミシクロビルを含むが、これらに限定されない抗ウイルス薬の送達に使用することができる。涙点プラグは、テトラカイン H C 1、プロパラカイン H C 1、プロパラカイン H C 1 及びフルオレセインナトリウム、ベノキシネート及びフルオレセインナトリウム、並びにベノキシネート (benoxinate) 及びフルオレクソンジナトリウム (fluorexon disodium) を含むが、これらに限定されない局所麻酔薬の送達に使用することができる。涙点プラグは、例えば、フルコナゾール、フルシトシン、アンホテリシン B、イトラコナゾール、ナタマイシン及びケトカオナゾール (ketocaonazole) を含む抗真菌薬の送達に使用することができる。

20

【 0 0 5 5 】

涙点プラグは、アセトアミノフェン及びコデイン、アセトアミノフェン及びヒドロコドン、アセトアミノフェン、ケトロラク、イブプロフェン、並びにトラマドールを含むが、これらに限定されない鎮痛剤の送達に使用され得る。涙点プラグは、塩酸エフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸テトラヒドロゾリン及びオキシメタゾリンを含むが、これらに限定されない血管収縮薬 (vasoconstrictor) の送達に使用することができる。最後に、涙点プラグは、ビタミン A、D 及び E、ルテイン、タウリン、グルタチオン、ゼアキササンチン、脂肪酸等を含むが、これらに限定されないビタミン、酸化防止剤、並びに栄養補助食品の送達に使用することができる。

30

【 0 0 5 6 】

涙点プラグにより送達される活性剤は、例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、P A A (ポリアクリル酸)、ヒドロキシメチルセルロース、グリセリン、ヒプロメロス (hypromelos)、ポリビニルピロリドン、カルボポール (carbopol)、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルグァー、グルカム (glucam) - 2 0、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、右旋糖、ポリソルベート、マンニトール、デキストラン、修飾多糖類及びゴム、ホソリピッド (phosolipid) 及びスルホベタイン (sulphobeta in) を含む合成及び天然ポリマー、を含むが、これらに限定されない賦形剤を含むように配合され得る。

40

【 0 0 5 7 】

本発明は、以下の非限定的な実施例を考察することによって更に明確にされる。

【 実施例 】

【 0 0 5 8 】

(実施例 1)

Wacker Silicones (Adrian, Michigan) から得られる架橋剤及び触媒を有する 0.35 ~ 0.75 mg の 2 部のシリコーンゴム混合物が、射出成型されて、図 2 に示される涙点プラグを形成する。プラグの寸法は以下のとおりであった：全長は 1.85 mm、本体長さは 1.00 mm、フランジ及び矢尻の両方の直径又は

50

半径は1.2 mm、中央軸からのオフセットの度合いは5 ~ 15 μ m、約0.4 mmの孔直径を有する2 ~ 5のねじ山が存在した。

【0059】

挿入及び除去力が表1に要約される。

【表1】

表1：

	コルク様	円錐頭
挿入力(N)	0.22	0.18
時間(秒)	8	9
除去力(N)	0.17	0.12
時間(秒)	14	17

10

【0060】

〔実施の態様〕

(1) 第1端部、第2端部、及び前記2つの端部の間に延びる外側表面を有する本体と、前記本体に含まれるリザーバと、を含む涙点プラグであって、前記リザーバは少なくとも1つの開口部を含み、少なくとも1つの活性剤を含む活性剤含有物質を含み、前記本体は前記活性剤に対して不透過性であり、前記第2端部は円錐形を有するアンカーで構成される、涙点プラグ。

20

(2) 前記アンカーが、前記本体の中央軸からオフセットされている、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(3) 前記アンカーが、円錐形と、前記アンカーの前記円錐形部分の基部上の別の形状との組み合わせである、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(4) 前記他の形状が、前記本体より大きな直径を有する円筒の一部である、実施態様3に記載の涙点プラグ。

(5) 前記円錐が直円錐(circular right cylinder cone)である、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(6) 前記円錐が楕円錐(elliptical cylinder cone)である、実施態様1に記載の涙点プラグ。

30

(7) 前記円錐が斜円錐(circular oblique cylinder cone)である、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(8) 前記円錐が斜楕円錐(elliptical oblique cylinder cone)である、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(9) 前記円錐が1.0 ~ 1.5 mmの基部を有する、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(10) 前記円錐が0.3 ~ 1.0 mmの高さを有する、実施態様1に記載の涙点プラグ。

【0061】

(11) 前記円錐が0.4 ~ 0.85 mmの半径を有する、実施態様1に記載の涙点プラグ。

40

(12) 前記円錐が0 ~ 0.50 mmの軸を有する、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(13) 1.0 ~ 1.5 mmの基部、0.3 ~ 1.0 mmの高さ、0.4 ~ 0.85 mmの半径、及び0 ~ 0.50 mmの軸を有する、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(14) 前記円錐が前記本体からオフセットされている、実施態様1に記載の涙点プラグ。

(15) 第1端部、第2端部、及び前記2つの端部の間に延びる外側表面を有する本体を含む涙点プラグであって、前記第2端部は、前記本体の中央軸からオフセットされている円錐形を有するアンカーで構成される、涙点プラグ。

(16) ヒト組織への挿入の後に、これらが前記組織に0.1 ~ 0.25 Nの摩擦力を

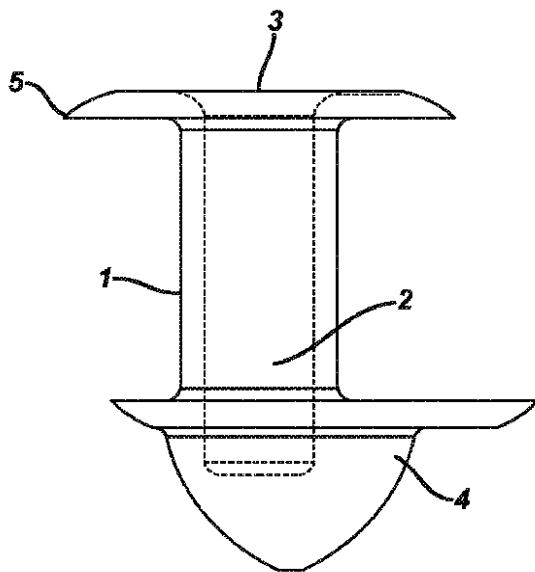
50

かける、実施態様 15 に記載の涙点プラグ。

(17) 活性剤を含む、実施態様 16 に記載の涙点プラグ。

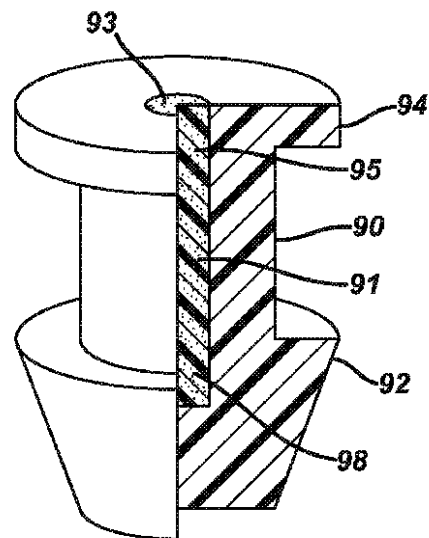
【図 1】

FIG. 1



【図 2】

FIG. 2



フロントページの続き

- (74)代理人 100130384
弁理士 大島 孝文
- (72)発明者 ラスト・ビクター
アメリカ合衆国、3 2 2 5 7 フロリダ州、ジャクソンビル、ボークラーク・サークル・イースト
9 1 3 0
- (72)発明者 パーネル・エスアール・フィリップ・キング
アメリカ合衆国、3 2 2 5 8 フロリダ州、ジャクソンビル、チェリー・レーク・ドライブ・イースト
1 4 4 0 3
- (72)発明者 マカティアー・ピンセント
アメリカ合衆国、3 2 2 5 6 フロリダ州、ジャクソンビル、ボックス・ブランチ・サークル 6
5 2
- (72)発明者 シュヴァン・ブライアン
アメリカ合衆国、3 2 2 2 4 フロリダ州、ジャクソンビル、カムデン・アイランド・コート・ノース
3 6 8 9
- (72)発明者 チャオーク・ハッサン
アメリカ合衆国、3 2 2 5 6 フロリダ州、ジャクソンビル、ハンプトン・パーク・ブルバード
・イースト 7 9 4 4

審査官 石田 宏之

- (56)参考文献 特許第5 2 5 9 1 3 0 (J P , B 2)
米国特許第0 6 6 2 9 5 3 3 (U S , B 1)
欧州特許出願公開第0 1 6 2 9 8 0 0 (E P , A 1)
国際公開第2 0 0 8 / 0 8 3 1 1 8 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 F 9 / 0 0 7