

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-539581
(P2024-539581A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	4 C 0 8 4
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全52頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-519605(P2024-519605)			
(86)(22)出願日	令和4年10月14日(2022.10.14)			
(85)翻訳文提出日	令和6年5月14日(2024.5.14)			
(86)国際出願番号	PCT/IL2022/051090			
(87)国際公開番号	WO2023/062638			
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)			
(31)優先権主張番号	63/256,583			
(32)優先日	令和3年10月17日(2021.10.17)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			
(71)出願人	521469999 トリゴン ファーマ リミテッド TRIGONE PHARMA LTD. イスラエル国 ラーナナ 4363007 ハティドハー ストリート 15 15 HaTidhar Street, 4363007 Ra'anana ISR AEL			
(74)代理人	110003926 弁理士法人イノベンティア			
(72)発明者	ゴードン、 アヴィグドール イスラエル国 ヘルツリーヤ、 4600 728 バー コチバ ストリート 122			
(72)発明者	マルキ、 ナダブ イスラエル国 ラーナナ、 432160 最終頁に続く			

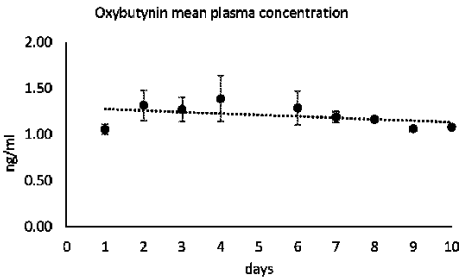
(54)【発明の名称】 膀胱への薬物注入のための組成物および方法

(57)【要約】

本発明はA相を含む活性薬剤を送達するための、膀胱または腎臓などの体腔への注入のための二相性組成物であって、A相が親水性ヒドロゲルであり、B相が疎水性ポリマー、シリコンまたはワックスの液体有機溶液（B相）であり、A相へのB相の注入の際に、膀胱内でインサイチュでコアが形成され、形成されたコアが活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出を可能にする、二相性組成物に関する。さらに、活性薬剤を体腔内に送達するための方法およびキット、ならびに膀胱に関連する疾患または状態を治療または改善するための方法が提供される。

【選択図】 図6

Figure 6



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性薬剤を送達するための、膀胱または腎臓への注入のための二相性組成物であって：
親水性ヒドロゲルを含む A 相、および
B 相を含む二相性組成物であって、
前記 B 相は、有機溶液と、活性薬剤と、疎水性ポリマー、脂質、またはシリコンのうちの 1 または複数とを含み、

コアが、A 相への B 相の注入の際に、膀胱または腎臓内でインサイチュで形成され、形成されたコアは活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出を可能にする、二相性組成物。

10

【請求項 2】

A 相が、カルボマー、ポリアクリル酸、アクリレートポリマー、カラギーナン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアシル酸メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン、グアーガム、キサンタンガム、ゼラチンからなる群から選択される 1 または複数の親水性ゲル化剤、水、および任意選択でアルカリ中和剤を含む、請求項 1 に記載の二相性組成物。

【請求項 3】

B 相における前記疎水性ポリマーが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ乳酸 (PLA) とポリグリコール酸 (PGA) とのコポリマー、ポリ (DL-ラクチド) ポリ (ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ (L-ラクチド)、ポリ (ε-カプロラクトン) ポリ (DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、およびそれらの任意の組合せである、請求項 1 および 2 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

20

【請求項 4】

前記有機溶液が、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N-メチル-2-ピロリドン、酢酸エチル、ポリエチレングリコール、アルコール、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、オレイン酸、液体炭化水素、およびそれらの任意の組合せである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 5】

前記脂質が、ワックス、ミツロウ、ウィテプソル (商標)、ラウリン酸、パルミチン酸セチル、脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質または任意の組合せである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

30

【請求項 6】

B 相の液体有機溶液が DMSO である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 7】

B 相が少なくとも 2 種の PLGA コポリマーを含む、請求項 1 ~ 4 および 6 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 8】

前記 PLGA コポリマーが、50 : 50 ~ 85 : 15 の範囲のポリ (ラクチド-コ-グリコリド) のモノマー比組成を有する、請求項 7 に記載の二相性組成物。

40

【請求項 9】

前記 PLGA コポリマーが、0.15 ~ 0.95 dL / g の固有粘度範囲を有する、請求項 8 に記載の二相性組成物。

【請求項 10】

前記 PLGA コポリマーが、酸またはヒドロキシまたはエステル末端基を有する、請求項 8 および 9 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 11】

固有粘度が 0.15 ~ 0.25 dL / g の範囲である 0.1 ~ 45 % w / w の PLGA、および固有粘度が 0.26 ~ 0.54 dL / g の範囲である 0.1 ~ 35 % w / w の P

50

L G Aを含む、請求項 8～10 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 12】

固有粘度が 0.15～0.25 dL/g の範囲である 0.1～45 % w/w の P L G A、および固有粘度が 0.55～0.75 dL/g の範囲である 0.1～35 % w/w の P L G Aを含む、請求項 8～10 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 13】

前記活性成分が、リドカイン、オキシブチニン、抗癌剤、またはそれらの任意の組合せである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

【請求項 14】

前記活性薬剤が、マイトマイシン C、デオクスルピシン、バルルピシン、シスプラチン、ゲムシタビン、チオテパ、エトグルシド（エポジル）、エピルピシン、ピラルピシン、アパジコン、ドセタキセルおよびビシニウムならびにそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 13 に記載の二相性組成物。

10

【請求項 15】

前記活性薬剤が、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、14 日、21 日、30 日またはそれ以上の間、連続的に放出される、請求項 13 に記載の二相性組成物。

【請求項 16】

前記アルカリ中和剤が、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソパノアミン、水酸化アンモニウム、2-ジメチルアミノエタノール、T R I S 塩基、モノイソプロパノールアミンまたはホウ砂から選択される、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の二相性組成物。

20

【請求項 17】

治療剤を、それを必要とする対象者の体腔内に送達するための方法であって：

必要とする対象者の体内腔に親水性ヒドロゲル（A 相）を投与するステップと、

疎水性ポリマー、脂肪酸、シリコン、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、シリコンまたはワックスの有機溶液（B 相）を、親水性ヒドロゲル（A 相）に投与するステップとを備え、ここで、B 相を A 相に注入すると、内部腔内でコアが形成され、形成された塊が活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出を可能にし、A 相または B 相または両方が少なくとも 1 つの活性薬剤を含み、それによって、少なくとも 1 つの活性成分を体内腔に送達する、方法。

30

【請求項 18】

1～16 のいずれか 1 項に記載の二相性組成物を形成する方法であって：

水または任意の他の適切な親水性溶媒中に親水性ゲル化剤を分散し、A 相を得るステップと；

疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、シリコン、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、シリコン、またはワックスの液体有機溶液を、粘性の液体混合物が得られるまで混合し、B 相を得るステップと；

B 相を A 相に注入するステップと、を備える方法。

【請求項 19】

40

親水性ヒドロゲルと、有機溶媒と、疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、シリコン、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質またはワックスのうちの 1 または複数と、インサイチュで二相性組成物の調製を説明するリーフレットと、を含むキット。

【請求項 20】

活性薬剤をさらに含む、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 21】

固有粘度が 0.15～0.25 dL/g の範囲の 0.1～45 % w/w の P L G A、固有粘度が 0.26～0.54 dL/g または 0.55～0.75 dL/g の範囲の 0.1～35 % w/w の P L G A、および活性薬剤を含む、膀胱への薬物送達のための組成物。

【請求項 22】

50

0.01～20%のポビドン、0.01%～0.5%のHPMC、0.1～50%のDMOをさらに含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記活性薬剤が、リドカイン、オキシブチニン、抗癌剤、またはそれらの任意の組合せである、請求項21～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記活性薬剤が、マイトマイシンC、デオクスルピシン、バルルピシン、シスプラチン、ゲムシタビン、チオテパ、エトグルシド（エボジル）、エピルピシン、ピラルピシン、アパジコン、ドセタキセルおよびビシニウムからなる群から選択される、請求項23に記載の組成物。

10

【請求項25】

オキシブチニンが0.02～5%w/wの濃度で存在する、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

オキシブチニンが0.01～2%w/wの濃度で存在する、請求項23に記載の組成物。

【請求項27】

前記活性薬剤が、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、30日またはそれ以上にわたって連続的に放出される、請求項22～26のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項28】

尿路、尿路または腎臓の疾患または症候群を予防／治療する方法であって、必要とする対象者の膀胱、尿路または腎臓に、親水性ヒドロゲル（A相）を投与するステップと、

活性薬剤の有機溶液と、疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、シリコンまたはワックスのうちの1つまたは複数とを（B相）、親水性ヒドロゲル（A相）中に投与するステップを備え、

A相へのB相の注入時に、尿路、尿路または腎臓中でインサイチュでコアが形成され、形成された固体が活性薬剤の延長された放出を可能にし、A相またはB相または両方が少なくとも1つの活性薬剤を含み、それによって、少なくとも1つの活性成分を、膀胱、尿路または腎臓に送達し、膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群を治療する方法。

30

【請求項29】

前記膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群が、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、間質性膀胱炎、尿道炎、疼痛および膀胱癌のうちの1つまたは複数を含む、請求項28に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、膀胱などの体腔（body cavities）に薬物および活性薬剤を注入（instilling）するための組成物および方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

膀胱は、主な機能が尿の貯蔵および排出を含む、筋肉の中空の骨盤臓器である。膀胱上皮の相対的な不透過性は、薬物の全身吸収および副作用を最小限にする。膀胱は、医療従事者によって、または患者自身によってさえも実行され得る単純な手順によって、尿道を通してカテーテルまたは膀胱鏡を使用して容易にアクセス可能である。しかし、膀胱に膀胱内注入された薬物または薬剤は、尿形成および排尿中の定期的な希釈および排出（wash-out）のため、有効性が限られている。これにより、薬物が標的組織と接触する時間が減少する。この送達方法は、繰り返される頻繁な膀胱カテーテル法および薬物注入を必要とするので、扱いにくい。したがって、研究は新規な膀胱内薬物療法システムの開発に伴

50

い、膀胱内薬物の滞留時間および吸収を増加させることに焦点を当ててきた。

【0003】

膀胱癌および間質性膀胱炎などの膀胱の疾患は膀胱壁に急性損傷を引き起こし、薬物の全身投与によって効果的に治療することができない。そのような状態はカテーテルを介して膀胱内への薬物の直接的な注入を含む膀胱内薬物送達（IBD）により有利に治療され、長期間にわたって薬物の高い局所濃度を達成し、全身作用を最小限にする。例えば、過活動膀胱を治療するための経口オキシブチニンの使用は十分に実証されているが、その臨床的有効性にもかかわらず、オキシブチニンの経口投与によって引き起こされる全身性抗コリン作用性副作用が顕著である。送達方法を区別する重要な差異の1つは、親化合物オキシブチニンと、オキシブチニンに関連する抗コリン作用性副作用の多くに関与する活性代謝物N-デスエチルオキシブチニン（NDO）との比にあるようである。オキシブチニンは、高いNDO濃度をもたらす広範な上部消化管初回通過代謝を受ける。膀胱への局所への（local）オキシブチニン注入は、初回通過効果を迂回し、NDOに関連する全身性副作用を低減する。

10

【0004】

しかしながら、現在のIBD技術は、その限界および課題を有する。膀胱腔内の大量の水分、頻繁な排尿、ならびに充満および排尿中の排尿筋の収縮および弛緩のために、膀胱について、効率的なIBDを設計する点で課題がある。注入された薬液は尿で希釈され、排尿中に膀胱から洗い流され、薬物の反復注入を必要とする。IBD技術のための他の課題は、膀胱内での薬物の相対的に短い保持時間が含まれる。これは、頻繁に低減する注入効果および患者コンプライアンスを必要とし、注入中のカテーテルまたは尿道閉塞に関する問題、疼痛、IBD中の既製品の母材、装置および固体の患者耐容性を含む。他の残りの課題には、大量に注入された薬物製剤が含まれる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

いくつかの実施形態によれば、膀胱などの内腔に活性薬剤を送達するために有益な二相性組成物（biphasic composition）が提供される。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、体腔内、より具体的には膀胱内に持続的な速度（sustained rate）で放出される1または複数の活性薬剤（active agents）のリザーバとして機能する十分なサイズを有する生体適合性および生分解性送達システムに関する。

30

【0007】

いくつかの実施形態によれば、膀胱内のインサイチュ（in-situ）薬物送達システム形成のための二相性組成物が提供され、前記組成物は、親水性ヒドロゲルであるA相（phase A）と、有機溶媒と、疎水性ポリマー、ワックス、シリコーンまたは脂質と、活性薬剤とを含む液体のB相（phase B）とを含んでおり、A相は膀胱内に注入され、その後、B相がA相内に注入されて、インサイチュで、固体による捕捉（solid entrapping）を形成し、1または複数の活性薬剤の延長された放出を可能にする。送達システムは、活性薬剤を長期間にわたって放出する。A相は、B相の注入時に形成される非晶質球状塊（amorphous spheric mass）の嵩高い構造形成を促進する。

40

【0008】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に開示される新規組成物は本明細書にさらに詳述されるように、安定であり、製造が容易であり、経時的に所望の生物学的活性を示すので、有利である。

【0009】

いくつかの実施形態では、体腔内に注入され得る制御放出システムを可能にする組成物が提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも1種の活性成分（active ingredient）を送達し得る。いくつかの実施形態では、組成物が2種以上の活性成

50

分を送達し得る。いくつかの実施形態では、注入された組成物がインサイチュで嵩高い固体の足場を、三次元（３－Ｄ）構造で形成する。

【００１０】

いくつかの実施形態では、活性薬剤を送達するための、泌尿器系、膀胱、または腎臓への注入のための二相性組成物が提供され、前記組成物は、

親水性ヒドロゲルであるＡ相；および

有機溶媒と、疎水性ポリマー、脂質、またはシリコンのうちの１または複数とを含むＢ相；を含み、

ここで、コアが、Ａ相へのＢ相の注入の際に内部空洞内でインサイチュで形成され、前記形成されたコアは、１または複数の活性薬剤を捕捉し、その延長された放出を可能にする。

10

【００１１】

いくつかの実施形態では、Ａ相は、カルボマー、ポリアクリル酸、アクリレートポリマー、カラギーナン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアシル酸メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＭＰＣ）、キトサン、グアーガム、キサンタンガム、ゼラチンからなる群から選択される１または複数の親水性ゲル化剤、水、および任意選択でアルカリ中和剤を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、Ｂ相中の疎水性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ乳酸（ＰＬＡ）とポリグリコール酸（ＰＧＡ）とのコポリマー、ポリ（ＤＬ－ラクチド）ポリ（ラクチド－コグリコリド）、ポリ（Ｌ－ラクチド）、ポリ（ε－カプロラクトン）ポリ（ＤＬ－ラクチド－ε－カプロラクトン）、メタクリル酸－メチルメタクリレートコポリマー、およびそれらの任意の組合せである。

20

【００１３】

いくつかの実施形態では、有機溶媒は、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、酢酸エチル、ポリエチレングリコール、アルコール、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、オレイン酸、液体炭化水素、およびそれらの任意の組合せである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、脂質は、脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、またはワックスのうちの１つまたは複数である。

30

【００１５】

いくつかの実施形態において、脂質は、ワックス、蜜蝋、ウィテプソル（商標）、ラウリン酸、パルミチン酸セチル、および任意の組合せである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ウィテプソル（商標）は、植物性飽和脂肪酸、主にラウリン酸のグリセロールエステルからなる化合物を指す。いくつかの実施形態において、ウィテプソル（商標）は、Ｈ、Ｗ、ＳおよびＥである。

【００１７】

いくつかの実施形態において、Ｂ相の液体有機溶媒はＤＭＳＯである。いくつかの実施形態において、Ｂ相は、少なくとも１種のＰＬＧＡコポリマーを含む。いくつかの実施形態において、Ｂ相は、少なくとも２種のＰＬＧＡコポリマーを含む。いくつかの実施形態では、ＰＬＧＡコポリマー（複数）は、５０：５０から８５：１５の範囲のポリ（ラクチド－コグリコリド）のモノマー比組成を有する。いくつかの実施形態では、ＰＬＧＡコポリマー（複数）は、０．１５～１．７ｄＬ／ｇの固有粘度範囲を有する。いくつかの実施形態では、ＰＬＧＡコポリマー（複数）は、酸またはヒドロキシまたはエステル末端基を有する。いくつかの実施形態では、固有粘度が０．１５～０．２５ｄＬ／ｇの範囲の０．１～４５％ｗ／ｗのＰＬＧＡ；および固有粘度が０．２６～０．５４ｄＬ／ｇの範囲の０．１～３５％ｗ／ｗのＰＬＧＡを含む二相性組成物である。いくつかの実施形態では、固有粘度が０．１５～０．２５ｄＬ／ｇの範囲の０．１～４５％ｗ／ｗのＰＬＧＡ；およ

40

50

び固有粘度が $0.55 \sim 0.75 \text{ dL/g}$ の範囲の $0.1 \sim 35 \% \text{ w/w}$ の PLGA を含む二相性組成物である。

【0018】

いくつかの実施形態において、二相性組成物は、リドカインおよび／またはオキシブチニンなどの鎮痛剤である活性成分、または抗癌剤、またはそれらの任意の組合せを含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、活性薬剤がマイトマイシンC、デオキシルビシン、バルルビシン、シスプラチン、ゲムシタビン、チオテパ、エトグルシド（エポジル）、エピルビシン、ピラルビシン、アパジコン、ドセタキセルおよびビシニウム、ならびにそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0020】

いくつかの実施形態において、オキシブチニンまたは任意の他の活性成分は、A相またはB相の $0.02 \sim 20 \% \text{ w/w}$ の濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。いくつかの実施形態において、オキシブチニンまたは任意の他の活性成分を含む二相性組成物は、A相またはB相の $0.1 \sim 15 \% \text{ w/w}$ の濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。

【0021】

いくつかの実施形態では、オキシブチニンまたはソリフェナシンは、A相またはB相の $0.02 \sim 5 \% \text{ w/w}$ の濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。いくつかの実施形態ではリドカインまたはブピバカインは、A相またはB相の $0.1 \sim 20 \% \text{ w/w}$ の濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。いくつかの実施形態ではゲムシタビン、シスプラチン、ドセタキセル、またはパクリタキセルは、A相またはB相の $0.05 \sim 25 \% \text{ w/w}$ の濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。

【0022】

いくつかの実施形態では、二相性組成物が1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、30日またはそれ以上にわたって連続的に放出される活性薬剤を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、アルカリ中和剤は、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソパノアミン、水酸化アンモニウム、2-ジメチルアミノエタノール、TRIS塩基、モノイソプロパノールアミン、ホウ砂、または任意の他の適切な中和剤から選択される。

【0024】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象者の体腔内に治療剤を送達するための方法であって、必要とする対象者の体腔内に親水性ヒドロゲル（A相）を投与するステップ、および、活性薬剤と、疎水性ポリマー、脂質、ワックスまたはシリコンとの液状の有機溶液（B相）を、親水性ヒドロゲル（A相）内に投与するステップとを含む方法であって、B相をA相に注入すると、内部空洞内でインサイチュでコアが形成され、前記形成された固体が活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出を可能にし、A相またはB相または両方が少なくとも1種の活性薬剤を含み、それにより、前記少なくとも1種の活性成分を体腔内に送達する方法が提供される。いくつかの実施形態では、コアがA相で形成された固体または半固体の3D構造であり、疎水性ポリマー、シリコン、ワックスまたは脂質のうちの1つまたは複数を含む。いくつかの実施形態では、活性薬剤がその調製中にB相に添加される。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、A相へのB相の注入の前に添加される。

【0025】

いくつかの実施形態では、脂質が脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、またはワックスのうちの1つまたは複数である。

【0026】

いくつかの実施形態では、二相性組成物を形成する方法であって：

10

20

30

40

50

水または任意の他の適切な親水性溶媒（A相）中に親水性ゲル化剤を分散させるステップ；粘性液体混合物（B相）が得られるまで、疎水性ポリマー、脂質、ワックス、またはシリコン、またはそれらの任意の組合せを有機溶媒と混合するステップ；およびB相をA相に注射する（injecting）ステップを備えている。上述のように、活性薬剤は、A相またはB相のいずれかまたは両方に添加され得る。

【0027】

いくつかの実施形態では、親水性ヒドロゲルと、疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、シリコン、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質またはワックスの液体有機溶液と、インサイチュで二相性組成物の調製を説明するリーフレットとを含むキットが提供される。

【0028】

いくつかの実施形態では、前記キットが活性薬剤をさらに含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、ヒドロゲル（A相）と、 $0.15 \sim 0.25 \text{ dL/g}$ の固有粘度範囲を有する $0.1 \sim 45\% \text{ w/w}$ のPLGAと、 $0.26 \sim 0.54 \text{ dL/g}$ または $0.55 \sim 0.75 \text{ dL/g}$ の固有粘度範囲を有する $0.1 \sim 35\% \text{ w/w}$ のPLGAと、 $0.1 \sim 50\%$ のDMSOと、活性薬剤とを含む、膀胱への薬物送達のための二相性組成物が提供される。いくつかの実施形態では、前記組成物が $0.01 \sim 20\%$ のポビドン； $0.01\% \sim 0.5\%$ のHPMC；をさらに含む。

【0030】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は、リドカイン、オキシブチニン、抗癌剤、またはそれらの任意の組合せである。いくつかの実施形態では、活性薬剤がマイトマイシンC、デオキシルピシン、バルルピシン、シスプラチン、ゲムシタビン、チオテパ、エトグルシド（エボジル）、エピルピシン、ピラルピシン、アパジコン、ドセタキセルおよびピシニウムからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、オキシブチニンは、 $0.02 \sim 5\% \text{ w/w}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、オキシブチニンは、 $0.01 \sim 2\% \text{ w/w}$ の濃度で存在する。

【0031】

いくつかの実施形態では、膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群の予防／治療／改善方法が提供され、前記方法は、必要とする対象者の膀胱、尿路または腎臓に親水性ヒドロゲル（A相）を投与するステップと、活性薬剤、および疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、シリコンまたはワックスのうちの1または複数を含む有機溶液（B相）を前記親水性ヒドロゲル（A相）に投与するステップを含む方法であって、A相へのB相の注入時にインサイチュでコアが形成され、前記形成された非晶質球状塊（amorphous spheric mass）が前記活性薬剤を補足し、前記活性薬剤の徐放性を可能とし、A相、B相または双方が少なくとも一種の活性薬剤を備え、それによって、前記少なくとも一種の活性薬剤が膀胱、尿路または腎臓に送達され、膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群を治療する。いくつかの実施形態では膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群は尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、間質性膀胱炎、尿道炎、疼痛および膀胱癌、または本明細書に記載の他の症候群または疾患のいずれかの1つ以上を含む。活性薬剤は本明細書で示唆される活性薬剤のいずれかであり、医師は、疾患または症候群に応じて適切な活性薬剤を選択することができる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

本発明は、単なる例として、添付の図面を参照して本明細書に記載される。具体的に図面を詳細に参照すると、示された詳細は例示であり、本発明の好ましい実施形態の例示的な考察のみを目的とし、この例示は、本発明の原理および概念的な態様の最も有用かつ容易に理解される説明であると考えられるものを提供することが強調される。この点に関して、本発明の基本的な理解のために必要である以上に詳細に本発明の構造的詳細を示す試みはなされず、図面を用いた説明は、本発明のいくつかの形態が実際にどのように具体化

10

20

30

40

50

され得るかを当業者に明らかにする。

【図 1】図 1 は、実施例 2 の二相性組成物から生成されたインサイチュ塊から人工尿液（AUF）への 8 日間にわたるオキシブチニンのインビトロ連続放出を示す（平均＋／SD、n = 6）。

【図 2】図 2 は、実施例 2 の二相性組成物から生成されたインサイチュ塊からの人工尿液（AUF）への 8 日間にわたるリドカインのインビトロ連続放出を示す（平均＋／SD、n = 6）。

【図 3】図 3 は、実施例 2 の組成物をブタの膀胱へ注入して 7 日後の膀胱内に残っている非晶質球状塊（amorphous spheric mass）を示す。膀胱鏡を用いた視覚化している。

【図 4】図 4 は、実施例 2 からの組成物の膀胱注入後 8 日間のブタの血漿における平均リドカイン濃度を示す（平均＋／SD、n = 4）。

【図 5】図 5 は、実施例 2 の組成物の膀胱注入後 8 日間のブタの血漿における平均オキシブチニン濃度およびその代謝物 N－デスエチルオキシブチニン濃度を示す（平均＋／SD、N = 4）。

【図 6】図 6 は、実施例 13 の組成物の膀胱注入後 10 日間のブタの血漿における平均オキシブチニン濃度を示す（平均＋／SD、n = 2）。

【図 7】図 7 は、MTT アッセイにおいて、ドセタキセル 0.5% およびゲムシタビン 0.5% を含有する実施例 16 の組成物から生成されたインサイチュ塊から放出された薬物の、ヒト膀胱癌 T24 細胞株に対する細胞毒性効果を実証する。

【図 8】図 8 は、MTT アッセイにおいて、ドセタキセル 0.1% およびゲムシタビン 0.1% を含有する実施例 17 の組成物から生成されたインサイチュ塊から放出された薬物の、ヒト膀胱癌 T24 細胞株に対する細胞毒性効果を実証する。

【図 9】図 9 は、MTT アッセイにおいて、ドセタキセル 0.5%、ゲムシタビン 0.5% およびシスプラチン 0.5% を含有する実施例 18 の組成物から生成されたインサイチュ塊から放出された薬物の、ヒト膀胱癌 T24 細胞株に対する細胞毒性効果を実証する。

【図 10】図 10 は、実施例 24 の二相性組成物から生成されたインサイチュ塊から人工尿液（AUF）への 14 日間にわたるブピバカインのインビトロ連続放出を示す（平均＋／SD、n = 2）。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書の教示の原理、使用、および実装は、添付の説明および図面を参照してより良く理解され得る。本明細書の説明および図面を精査すると、当業者は、過度の努力または実験なしに本明細書の教示を実施することができるのであろう。図面において、同じ参照番号は、全体を通して同じ部分を指す。

【0034】

（定義）

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および句が下に定義されている。これらの用語および語句は限定ではなく説明を目的とするものであり、本明細書の用語または語句は、当業者の知識と組み合わせて、本明細書に提示される教示および指針に照らして、当業者によって解釈されるべきであることを理解されたい。

【0035】

本出願の説明および特許請求の範囲において、「含む(include)」および「有する(have)」という単語、およびその形態は、単語が関連付けられ得るリスト内のメンバに限定されない。

【0036】

本明細書で使用する時、用語「含む(comprising)」は、用語「のみからなる(consisting of)」を含む。

【0037】

本明細書で 사용되는場合、用語「約」は所与の（述べられた）値の近傍（およびそれを含む）における値の連続的な範囲内で、量またはパラメータの値（例えば、素子の長さ

10

20

30

40

50

）を指定するために使用され得る。いくつかの実施形態によれば、「約」は、所与の値の 80%～120%であるようにパラメータの値を指定することができる。いくつかの実施形態によれば、「約」は、所与の値の 90%～110%であるようにパラメータの値を指定することができる。いくつかの実施形態によれば、「約」は、所与の値の 95%～105%であるようにパラメータの値を指定することができる。

【0038】

いくつかの実施形態によれば、ヒドロゲルと、有機溶媒中のポリマー、シリコン、ワックスまたは脂質のうちの 1 または複数、および少なくとも 1 種の活性薬剤の溶液とを含む、泌尿器系、膀胱、尿路または腎臓への注入のための二相性組成物が提供され、この組成物は、長期間にわたって活性薬剤を放出する活性薬剤を捕捉するコア形態を「インサイチュ」形成している。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、活性薬剤を送達するための、泌尿器系、膀胱、または腎臓への注入のための二相性組成物が提供され、前記組成物は、

親水性ヒドロゲルを含む A 相；および

有機溶媒と、疎水性ポリマー、脂質、ワックス、またはシリコンの 1 または複数とを含む B 相；を含み、

前記疎水性ポリマー、脂質、ワックス、またはシリコンは有機溶媒中に溶解され、コアが、A 相への B 相の注入の際に内部空洞中でインサイチュで形成され、そして、前記形成されたコアは 1 または複数の活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出 (extended release) を可能にする。

20

【0040】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は注入前に、A 相もしくは B 相のいずれか、または両方に添加される。

【0041】

いくつかの実施形態によれば、有機溶媒は、DMSO、N-メチル-2-ピロリドン、酢酸エチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、アルコール、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、オレイン酸、液体炭化水素およびそれらの任意の組合せである。

【0042】

いくつかの実施形態によれば、組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドンを含み、

30

【0043】

いくつかの実施形態によれば、膀胱などの内腔に活性薬剤を送達するための二相性組成物が提供される。

【0044】

いくつかの実施形態によれば、膀胱内でのインサイチュ薬物送達システム形成のための二相性組成物が形成され、前記組成物は、親水性ヒドロゲルを含む A 相と、有機溶媒、疎水性ポリマーおよび活性薬剤を含む B 相とを含み、前記 A 相が膀胱、尿路または腎臓に注入され、その後、B 相が A 相に注入され、その結果、インサイチュでコアが形成され、活性薬剤を捕捉し、活性薬剤の延長された放出を可能にする、二相性組成物が形成される。いくつかの実施形態では、B 相の A 相への注入時に形成される非晶質球状塊コアの 3D 構造形成を A 相が促進する。

40

【0045】

いくつかの実施形態によれば、本明細書に開示される組成物は本明細書にさらに詳述されるように、安定であり、製造が容易であり、経時的に所望の生物学的活性を示すので、有利である。いくつかの実施形態では、形成された塊が尿道を閉塞せず、すなわち、尿の排泄および除去を妨げない。

【0046】

活性薬剤の投与用量は、組成物の投与体積を調整することによって調整することができる。本明細書に記載される方法はまた、異なる活性薬剤を含有する組成物のカテーテル、

50

膀胱鏡、または尿管鏡を通した連続注入によって、異なる活性薬剤の投与を可能にする。本方法は、尿路、膀胱、および／または腎臓（複数可）への異なる薬物の連続的または同時放出を可能にする。

【0047】

いくつかの実施形態によれば、膀胱、尿路、または腎臓などの内部空洞に活性薬剤を送達するための二相性組成物が提供され、ここで、二相性組成物は、A相へのB相の注入時にインサイチュ3-D非晶質球状構造形成を促進する親水性コロイドゲルを含む。

【0048】

いくつかの実施形態によれば、B相は、DMSOまたはポリエチレングリコールなどの有機溶媒、1または複数のポリマー、および1または複数の活性薬剤を含む。場合により、組成物はまた、1または複数の添加剤を含有する。形成されたコアは活性薬剤を放出し、尿路、膀胱、および／または腎臓への活性薬剤の長期的な（prolonged）放出を提供する。形成されたコアからの、尿路、膀胱、もしくは腎臓、または任意の他の体腔の尿中への1つまたは他の活性薬剤の放出は注入の直後に開始することができ、数時間から数週間まで継続することができる。尿路、膀胱、または腎臓における送達期間は製剤組成物（すなわち、ポリマー、溶媒、活性薬剤、添加剤など）、注入容量、および反復注入の頻度によって調節することができる。

【0049】

組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。

【0050】

いくつかの実施形態では、A相がカルボマー、ポリアクリル酸、アクリレートポリマー、カラギーナン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアシル酸メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン、グアーガム、キサンタンガム、ゼラチン、アルギン酸、ヒアルロン酸、およびそれらの任意の組合せから選択される1または複数の親水性ゲル化剤、水、任意選択でアルカリ中和剤を含むヒドロゲルである。

【0051】

いくつかの実施形態によれば、アルカリ中和剤は、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソパノアミン、水酸化アンモニウム、2-ジメチルアミノエタノール、T R I S 塩基、モノイソプロパノールアミン、ホウ砂、または任意の他の適切な中和剤から選択される。いくつかの実施形態によれば、アルカリ中和剤は活性薬剤である。

【0052】

いくつかの実施形態によれば、A相はコロイド状ヒドロゲルを含む。いくつかの実施形態において、A相は、1または複数の薬学的添加剤を含み得る。いくつかの実施形態において、A相は、1または複数の活性薬剤を含有してもよい。

【0053】

いくつかの実施形態によれば、B相は、有機溶媒に溶解することができる疎水性ポリマーを含む液体である。いくつかの実施形態では、ポリマーがポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ乳酸（PLA）とポリグリコール酸（PGA）とのコポリマー、ポリ（DL-ラクチド）ポリ（ラクチド-コグリコリド）、ポリ（L-ラクチド）、ポリ（ε-カプロラクトン）ポリ（DL-ラクチド-ε-カプロラクトン）、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、およびそれらの任意の組合せである。

【0054】

いくつかの実施形態によれば、B相は、有機溶媒に溶解することができる脂質、脂肪酸、シリコン、脂肪酸エステルまたはワックスを含む液体である。いくつかの実施形態では脂質、脂肪酸、脂肪酸エステルまたはワックスは、蜜蝋、固形脂肪、飽和脂肪酸トリグリセリド、ウィテプソル（商標）、ラウリン酸、パルミチン酸セチル、およびそれらの任意の組合せである。

【0055】

いくつかの実施形態において、B相中の有機溶媒は、DMSO、N-メチル-2-ピロ

10

20

30

40

50

リドン（NMP）、酢酸エチル、ポリエチレングリコール、アルコール、プロピレングリコール、トリアセチン、安息香酸エチル、クエン酸トリエチルおよびそれらの任意の組合せである。

【0056】

いくつかの実施形態において、B相中の有機溶媒は、オレイン酸エチル、オレイン酸、短鎖、中鎖液体炭化水素、トリグリセリド油、オリーブ油、ゴマ油、中鎖トリグリセリド、トリアセチン、およびそれらの任意の組合せである。

【0057】

場合により、組成物は、1種以上の添加剤を含有する。

【0058】

場合により、組成物は、1または複数の薬物または活性物質を含有する。場合により、組成物は、活性薬剤として抗体を含有する。場合により、組成物は生物学的分子を含有する。いくつかの実施形態では、活性薬剤が注入の前に添加される。

【0059】

いくつかの実施形態では、1または複数の活性薬剤を送達するための、泌尿器系、膀胱、または腎臓への注入のための二相性組成物が提供され、前記組成物は、親水性ヒドロゲル（A相）、および疎水性ポリマー、脂質、ワックス、またはシリコンのうちの1または複数の有機溶液と、活性薬剤とを含む液体（B相）を含み、A相へのB相の注入の際に、内部空洞内でインサイチュでコアが形成され、前記形成されたコアが活性薬剤を捕捉し、その延長された放出を可能にする。

【0060】

いくつかの実施形態では、脂質が脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、グリセリド、リン脂質、またはワックスのうちの1つまたは複数である。

【0061】

いくつかの実施形態では、A相は、カルボマー、ポリアクリル酸、アクリレートポリマー、カラギーナン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアシル酸メチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン、グアーガム、キサンタンガム、ゼラチン、アルギン酸、ヒアルロン酸からなる群から選択される1または複数の親水性ゲル化剤、水、および任意選択でアルカリ中和剤を含む。

【0062】

いくつかの実施形態において、B相は例えば、限定されるものではないが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ乳酸（PLA）およびポリグリコール酸（PGA）のコポリマー、ポリ（DL-ラクチド）ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（L-ラクチド）、ポリ（ε-カプロラクトン）、ポリ（DL-ラクチド-ε-カプロラクトン）、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、およびそれらの任意の組合せである疎水性ポリマーを含む。

【0063】

いくつかの実施形態において、B相の有機溶媒はDMSOであり、B相は、少なくとも2種のPLGAコポリマーをさらに含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、PLGAコポリマーが0.15~0.95 dL/gの固有粘度範囲を有する。いくつかの実施形態において、B相は、0.15~0.25 dL/gの固有粘度範囲を有する0.1~45% w/wのPLGA；および0.26~0.54 dL/g、0.55~0.75 dL/g、または0.76~1.3 dL/gの固有粘度範囲を有する0.1~35% w/wのPLGAを含む。

いくつかの実施形態では、PLGAコポリマーが酸またはヒドロキシまたはエステル末端基を有する。いくつかの実施形態において、PLGAコポリマーは、50:50~85:15の範囲の乳酸対グリコール酸(lactic acid to glycolic acid)のモノマーモル比を有し得る。

【0065】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、B相がポリ乳酸ポリマー（PLA）、ポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマー（PLGAコポリマー）を含有することができ、モノマーのモル比は、例えば、50：50%、75：25%、60：40%、65：35%、85：15%（乳酸対グリコール酸）である。

【0066】

本発明の複数の実施形態において、組成物は、任意の薬学的賦形剤を含み得る。例示的な例としては、可塑剤、粘度調整剤、界面活性剤、透過促進剤、希釈剤、防腐剤、酸化防止剤；取扱い性、安定性、湿潤性、放出動力学を容易にする成分；製造プロセスまたは投与中に必要とされる成分が挙げられる。いくつかの実施形態において、A相またはBのいずれか1つにおける活性薬剤は、親油性であり得る。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、組成物がTween 20、Tween 60、Span 20、Span 80、クレモフォールEL、クレモフォールRH40またはプルロニック（登録商標）P85などの任意の薬学的賦形剤を含み得る。

【0068】

いくつかの実施形態において、A相またはBのいずれか1つにおける活性薬剤は、親水性または両親媒性であり得る。

【0069】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は、A相またはB相のいずれか1つに溶解または懸濁される。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、活性薬剤が液体、粉末、結晶、ナノ粒子微小球または顆粒微粒子の形態であり得る。

【0071】

いくつかの実施形態において、A相およびまたはB相は、A相またはB相のいずれかの重さに対して0.005～30%w/w、0.01～20%w/w、0.01～10%w/w、0.01～5%w/w、5～10%w/w、5～15%w/w、5～20%w/wまたは0.1～10%w/wの濃度で、活性薬剤を含有し得る。

【0072】

いくつかの実施形態において、25℃でのA相の親水性ハイドロゲルの粘性は、200～30,000cPである。いくつかの実施形態において、25℃でのA相の親水性ヒドロゲルの粘性は、500～20,000cPである。いくつかの実施形態において、25℃でのA相の親水性ヒドロゲルの粘性は、800～15,000cPである。いくつかの実施形態において、25℃でのA相の親水性ハイドロゲルの粘性は、800～10,000cPの間である。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、非晶質球状3-D塊構造のサイズは、B相の注入体積によって、使用されるポリマーおよび添加剤濃度によって、調節することができる。

【0074】

いくつかの実施形態では、組成物のB相が0.5～60%w/w、2～45%w/wまたは5～35%w/wの濃度でポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマーを含有してもよい。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、B相の組成物が、異なる分子量範囲を有するポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマーを含有してもよい。

【0076】

いくつかの実施形態では、B相の組成物が、酸、ヒドロキシまたはエステル末端基を有するポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマーを含有してもよい。

【0077】

いくつかの実施形態では、B相の組成物が、異なる固有粘度を有するポリ乳酸・ポリグ

50

リコール酸コポリマーの混合物を含有してもよい。

【0078】

いくつかの実施形態では、B相の組成物が0.15~0.25 dL/gの固有粘度および0.26~0.54 dL/gの固有粘度を有する50:50%のポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマーの混合物を含有してもよい。いくつかの実施形態では、B相の組成物が0.15~0.25 dL/gの固有粘度および0.55~0.65 dL/gの固有粘度を有する50:50%のポリ乳酸・ポリグリコール酸コポリマーの混合物を含有してもよい。

【0079】

いくつかの実施形態では、組成物が0.01~10% w/w、0.05~8% w/wまたは0.2~7% w/wの濃度でメチルセルロースを含有してもよい。 10

【0080】

いくつかの実施形態では、組成物のB相が0~90% w/w、0~70% w/wまたは0.1~60% w/wの濃度でグリコールを含有してもよい。

【0081】

いくつかの実施形態では、組成物が0.1~7% w/w、0.2~5% w/wまたは0.1~4% w/wの濃度で両親媒性ポリマーを含有してもよい。

【0082】

いくつかの実施形態では、形成されたインサイチュ3D非晶質球状コアが2mm~15cm、8mm~8cm、または1~5cmの範囲の直径を有する。 20

【0083】

いくつかの実施形態において、ヒドロゲルと、固有粘度が0.15~0.25 dL/gの0.1~45% w/wのPLGAと、固有粘度が0.26~0.54 dL/g又は0.55~0.75 dL/g又は0.76~0.94 dL/g又は0.94~0.1.2 dL/gの、0.1~35% w/wのPLGAと、活性薬剤とを含む、膀胱への薬物送達のための二相性組成物が提供される。

【0084】

前記組成物は、いくつかの実施形態では0.01~20%のポビドン、0.01%~5.0%のHPMC、および0.1~50%のDMSO、ならびにそれらの任意の組合せのうちの1つまたは複数をさらに含み得る。 30

【0085】

いくつかの実施形態では、組成物が膀胱、尿路、または腎臓において様々なサイズを有する複数の個体(bodies)を生成するために、複数回連続して注入することができる。

【0086】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は、少なくとも1時間、少なくとも2時間、少なくとも5時間、少なくとも8時間、少なくとも24時間、少なくとも48時間、少なくとも7日間、少なくとも14日間、少なくとも21日間、少なくとも30日間またはそれ以上の期間にわたって放出され得る。

【0087】

いくつかの実施形態では、活性薬剤が1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、14日、21日、30日またはそれ以上連続して放出される。 40

【0088】

いくつかの実施形態では、活性薬剤が1週間、2週間、3週間、4週間またはそれ以上にわたって連続的に放出される。

【0089】

注入は、カテーテル、内視鏡、または任意の他の好適な手段もしくは装置を用いて実施することができる。

【0090】

一実施形態では、本発明がカテーテル、内視鏡、または他の適当な手段または装置を用いて、注入によって、前記組成物を尿道、膀胱または腎臓に局所的に投与方法に関する 50

る。

【0091】

一実施形態では、組成物のA相および／またはB相は、様々な治療クラス：抗侵害受容薬、抗不整脈薬、抗凝固薬、麻酔薬、抗炎症薬、抗生物質、ムスカリン薬、有糸分裂薬、化学療法薬；診断のためのプローブ、pH緩衝剤、放射性同位体から選択される活性薬剤を組み込んでいてもよい。活性物質の非限定的な例としては、抗生物質、抗体、カンナビノイド、抗痙縮剤、鎮痛剤、抗細菌剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗新生物剤、抗ウイルス剤、コルチコステロイド、細胞毒性剤、充血除去剤、利尿剤、ホルモン、免疫抑制剤、筋弛緩剤、性ホルモン、精神安定剤が含まれる。

【0092】

いくつかの実施形態では、組成物が薬物の組合せを含んでもよい。いくつかの非限定的な例示的な例としては、細胞傷害性薬物の組み合わせ、例えばマイトマイシンおよびシスプラチン、ゲムシタビンおよびシスプラチン、局所麻酔および抗ムスカリン（例えばリドカインおよびオキシブチニン、プピバカインおよびソリフェナシン）、抗侵害受容性および抗炎症性薬物（例えばリドカインおよびカンナビジオール、フェンタニルおよびカンナビジオール、イブプロフェンおよびカンナビジオール、THCおよびカンナビジオール）、抗有糸分裂および麻酔薬、プリロカインおよびマイトマイシン、リドカインおよびアドリアマイシンの組合せが挙げられる。

【0093】

いくつかの実施形態において、活性成分は、リドカイン、オキシブチニン、抗癌剤またはそれらの任意の組合せである。

【0094】

いくつかの実施形態では、活性薬剤がマイトマイシンC、デオキシルピシン、バルルピシン、シスプラチン、ゲムシタビン、チオテパ、エトグルシド（エポジル）、エピルピシン、ピラルピシン、アパジコン、ドセタキセル、およびビシニウム、ならびにそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0095】

いくつかの実施形態において、オキシブチニンは、A相またはB相のいずれかにおいて、それぞれ、A相またはB相の0.02～2% w/wの濃度で存在する。

【0096】

いくつかの実施形態では、オキシブチニンがA相またはB相のいずれかに、それぞれ0.1～0.8% w/wの濃度で存在する。

【0097】

いくつかの実施形態では、オキシブチニンまたはソリフェナシンが、A相またはB相の0.02～5% w/wの濃度で、A相またはB相のいずれかに存在する。いくつかの実施形態ではリドカインまたはプピバカインが、A相またはB相の0.1～20% w/wの濃度でA相またはB相のいずれかに存在する。いくつかの実施形態ではゲムシタビン、シスプラチン、ドセタキセル、またはパクリタキセルが、A相またはB相の0.05～25% w/wの濃度でA相またはB相のいずれかに存在する。

【0098】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象者の体腔内に治療薬を送達するための方法であって、前記方法は、親水性ヒドロゲル（A相）から構成される二相性組成物を、必要とする対象者の体腔内に投与するステップと、疎水性ポリマー、シリコンまたはワックスの液体の有機溶液（B相）（B相）を、前記親水性ヒドロゲル（A相）中に投与するステップとを含み、A相へのB相の注入の際に、体腔内でインサイチュでコアが形成され、前記形成された固体が活性薬剤をとらえて、その延長された放出を可能にし、A相またはB相またはその両方が少なくとも1つの活性薬剤を含み、体腔内に前記一つの活性成分を送達する、方法が提供される。

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、膀胱、尿路および／

10

20

30

40

50

または腎臓における疾患および／または状態、例えば、低悪性度膀胱癌、高悪性度膀胱癌、非筋肉浸潤性膀胱癌、筋肉浸潤性膀胱癌、上尿路上皮癌、壁表在癌；過活動膀胱、腎仙痛、膀胱間質性疼痛、間質性膀胱炎、癌腫、括約筋機能、感染症、失禁、三角炎、炎症、慢性疼痛、神経因性膀胱、尿感染症、勃起不全を治療するために使用される

いくつかの実施形態では、活性薬剤は、局所麻酔に使用されるか、または放射性薬剤と組み合わせられ、診断目的に使用され得る。

【0100】

活性薬剤は、膀胱または尿障害の治療のための治療剤、予防剤、または診断剤であり得る。いくつかの実施形態では、活性成分は小分子である。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、ペプチドまたはタンパク質または抗体または核酸、ウイルスまたは細菌である。活性薬剤は、小分子薬物または生物学的薬剤、代謝産物または放射性分子であってもよい。活性薬剤は、その塩形態、水和物、遊離酸形態および遊離塩基形態であり得る。活性薬剤は、可溶化または懸濁され得る。

10

【0101】

好ましい実施形態において、活性薬剤は、泌尿生殖器、膀胱、腎臓および前立腺の病気の治療のために投与されるのに適している。

【0102】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、間質性膀胱炎、放射線膀胱炎、有痛性膀胱症候群、前立腺炎、尿道炎、術後疼痛、および腎結石などの炎症状態を治療するためのものである。これらの状態のための特定の薬物の非限定的な例としては、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、メピバカイン、レボブピバカイン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、グリコサミノグリカン（例えば、コンドロイチン硫酸、スルオデキッド）、ペントサンポリ硫酸ナトリウム（PPS）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、オキシブチニン、マイトマイシンC、ヘパリン、フラボキサート、ケトロラク、またはそれらの組合せが含まれる。腎結石の場合、薬物は、疼痛を治療するため、および／または腎結石の溶解を促進するために選択され得る。

20

【0103】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法が過活動膀胱、膀胱失禁および運動性を治療し得る。過活動膀胱の症状を緩和し、切迫性尿失禁のエピソードを低減するための活性物質の例としては、抗ムスカリン化合物、鎮痙薬抗コリン薬、 β -2アゴニスト、 α アドレナリン薬、抗痙攣薬、ノルエピネフリン取り込み阻害剤、セロトニン取り込み阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル開口薬、および筋弛緩薬、アポモルヒネ、ダリフェナシン、トルテロジン、オキシブチニン、プロピペリン、トロスピウム、ソリフェナシン、ミラベグロン、フェソテロジン、ならびにそれらの単独または麻酔薬との組み合わせが含まれる。

30

【0104】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、膀胱または腎臓癌、尿路上皮癌、扁平上皮癌、非浸潤性乳頭癌、腺癌、扁平上皮癌を治療することができる。膀胱または腎臓癌を治療するための活性物質またはその組み合わせの非限定的な例としては、抗増殖剤、細胞傷害剤、化学療法剤、免疫調節剤、生物学的製剤、モノクローナル抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗4CB-1抗体、抗4CB-2抗体、抗体毒素コンジュゲート、ウイルス、細菌、TNF阻害剤、抗ロイキン、キナーゼ阻害剤またはそれらの組合せ、アパジコン、アテゾリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、バベンチオ、セトレリマブ、シスプラチン、ドキソルビシン、デュルバルマブ、エンホルツマブ、ベドチン、エピルビシン、エルダフィチニブ、5-FU（5-フルオロウラシル）、ゲムシタビン、ヒト α -ラクトアルブミン製造致死性腫瘍細胞（HABLET）、イムフィンジ、キートルダ、メトトレキサート、ミトマイシンC、ニボルマブ、オボルツズマブ、モナトックス-qqr s、オブジボ、ペンブロリズマブ、ピラルビシン、パクリタキセル、不活化ストレプトコッカス・ピオゲネス、テセントリック、チオテパ、トレメリムマブ、バルルビシン、バルビシン、バルスター、IL-15スーパーアゴニスト、IL-15受容

40

50

体 α / 免疫グロブリン G 1 (I g G 1) 結晶化可能フラグメント (F c) 融合タンパク質と結合した I L - 1 5 変異体 (I L - 1 5 N 7 2 D) 、およびその類似体が含まれる。

【 0 1 0 5 】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、膀胱または腎臓の疼痛、神経因性膀胱または間質性膀胱炎を治療する。疼痛、膀胱痛症候群または間質性膀胱炎を治療するための活性物質またはそれらの組合せの非限定的な例には、麻酔剤、鎮痛剤、およびそれらの組み合わせ、アミノアミド、リドカイン塩基またはリドカイン塩、プロカイン、アルチカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、トラマドールまたはドラマドール塩、ジブカイン、ロントカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカイン、タネズマブ、ガバペンチン、クロロプロカイン、コカイン、コカイン類似体、プロパラカイン、テトラカイン、カンナビノイド、C B D 、 T H C およびそれらの組み合わせ、N S A I D s 、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、アセトアミノフェン、フルフェニサル、インドプロフェン、インドメタシンおよびそれらの類似体が含まれる。オピオイドアゴニストの非限定的な例としては、ベンジルモルフィン (benzylmorphine)、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デソモルフィン、デキストロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、エチルモルヒネ、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、メタドン、モルヒネ、ミロフィン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物が含まれる。

10

20

【 0 1 0 6 】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、膀胱または腎臓の炎症を治療し得る。膀胱尿路上皮炎症および疼痛を治療するための抗炎症活性物質またはそれらの組合せの非限定的な例は、カンナビノイド、N S A I D 、ジクロフェナク、イブプロフェン、コルチコステロイドおよびそれらの類似体を含む。

【 0 1 0 7 】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法は、膀胱または腎臓感染を治療し得る。膀胱または尿路感染症を治療するための抗生物質活性物質またはそれらの組合せの非限定的な例は、抗生物質、アモキシシリン、セフトリアキソン、セファレキシン、シプロフロキサシン、ホスホマイシン、レボフロキサシン、ミノサイクリン、ニトロフラントイン、トリメトプリム / スルファメトキサゾールおよびそれらの類似体を含む。

30

【 0 1 0 8 】

さらに別の実施形態では、本明細書に記載される組成物および方法は、膀胱の線維症を治療するために使用され得る。膀胱の線維症の治療のための薬物の代表的な例としては、ペントキシフィリン、抗 T N F 、抗 T G F 剤、G n R H 類似体、外因性プロゲスチン、抗プロゲスチン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ダナゾールおよび N S A I D が含まれる。

【 0 1 0 9 】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の実施形態による二相性組成物を形成する方法であって、水または任意の他の適切な親水性溶媒中に親水性ゲル化剤を分散させるステップと、粘性液体混合物 (B 相) が得られるまで、疎水性ポリマーまたはワックスの液体有機溶液を混合するステップと、B相をA相に注入するステップとを含む方法が提供される。

40

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、親水性ヒドロゲルと、疎水性ポリマーまたはワックスの液体有機溶液と、二相性組成物を調製し、注入するための取り扱い指示を説明するリーフレットとを含むキットが提供される。いくつかの実施形態では、親水性ヒドロゲルと、有機溶液、疎水性ポリマー、シリコンまたはワックスと、二相性組成物を調製し、注入するため

50

の取り扱い指示を説明するリーフレットとを含むキットが提供される。いくつかの実施形態では、A相のための成分と、有機溶液および疎水性ポリマー、シリコンまたはワックスまたはB相を調製するための任意の他の成分と、ならびに二相性組成物を調製および注入するための取り扱い指示を説明するリーフレットとを含むキットが提供される。

【0111】

いくつかの実施形態では、キットが活性薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットがA相、B、またはその両方と混合される活性薬剤をさらに含む。

【0112】

いくつかの実施形態において、本発明は、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、間質性膀胱炎、尿道炎、疼痛および膀胱癌を予防／治療／改善する方法に関する。本発明はさらに、泌尿器内科処置（EUP）または任意の他の処置に関連する疼痛を患う患者の疼痛を軽減し、症状を改善することに関する。

10

【0113】

間質性膀胱炎は膀胱の非特異的慢性炎症に関連し、頻尿、尿所望の増大、尿意切迫、および／または膀胱痛などの症状を呈し、生活の質の著しい悪化をもたらす疾患である。疼痛を伴う間質性膀胱炎または間質性膀胱炎が疑われる状態は時に、有痛性膀胱症候群、膀胱疼痛症候群、または慢性骨盤痛症候群に含まれる。（1）頻尿、過活動膀胱、および／または膀胱痛などの下部尿路症状の存在、（2）膀胱拡張後のハンナー潰瘍および／または出血に起因する膀胱の内視鏡的病変を確認する能力、および（3）感染、悪性腫瘍、または尿路結石などの他の障害が除外可能であるという事実の3つの状態は、間質性膀胱炎の診断基準の一例である。

20

【0114】

過活動膀胱（OAB）は切迫性尿失禁、通常、頻尿および夜間頻尿を伴うまたは伴わない切迫性の症状を特徴とする症候群である。OABはいくつかの膀胱疾患のうちの1つであり、切迫性尿失禁、排尿筋不安定、排尿筋反射亢進、過活動膀胱、痙攣性膀胱、不安定膀胱、尿失禁切迫、または膀胱痙攣を特徴とし得る。OABはしばしば、頻尿につながり得る膀胱の痙攣または収縮、日中および夜間、尿を意味することなく尿が失われる（漏出）、および突然かつ緊急に尿を出す必要性（尿意切迫）に起因して、強く、突然の尿意として現れる。したがって、適切な膀胱制御のために、下部尿路および神経系が協働して、漏出および尿意切迫を最小限に抑えながら、適切な間隔で尿意切迫に応答する感覚および能力を可能にすることを必要とする。

30

【0115】

本発明は、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、尿道炎および膀胱癌を治療する方法に関する。

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明の二相性組成物、および本発明の1または複数の活性薬剤を送達する方法が、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、尿道炎および／または膀胱癌、または本明細書に記載の状態、症状または疾患のいずれかを治療するために使用される。

【0117】

実施例に見られるように、OABまたはICSに罹患している患者において、本明細書で使用される「治療する（treating）」、「治療（treatment）」、または「療法（therapy）」という用語は、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、間質性膀胱炎、尿道炎、疼痛および膀胱癌などの膀胱疾患または症状の1つまたは複数、部分的または完全に緩和する、改善する、向上する、軽減する、発症を遅延させる、進行を阻害する、重症度を低減する、発生率を低減する、減弱することを指す。処置はまた、状態の寛解もしくは治癒を誘導することができ、または病理学的状態、例えば、排尿量の減少、排尿頻度の減少、平滑筋収縮性の増加、膀胱虚血の減少、尿道もしくは膀胱収縮性の増加、またはそれらの組み合わせを減少させることができる。疾患の予防は、疾患の完全な欠如を必要としない。

40

50

【0118】

疾患または病理学的状態に関して「改善する（ameliorating）」という用語は、処置の任意の観察可能な有益な効果を指す。有益な効果は、例えば、感受性のある対象者における疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患のいくつかまたは全ての臨床症状の重症度の低減、排尿頻度の低減、排尿量の増加、疾患の進行の遅延、対象者の全体的な健康または福祉の改善、または特定の疾患に特異的である当技術分野で周知の他のパラメータによって証明することができる。

【0119】

用語「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、またはその任意の類語は、患者または対象者における健康問題または状態を改善するために利用される治療を含むことを意味する。一実施形態では、健康問題または状態が永続的に、または短期間、除去されてもよい。別の実施形態では、健康問題もしくは状態、または健康問題もしくは状態に特徴的な1つもしくは複数の症状の重症度は、永続的に、または短期間、軽減され得る。間質性膀胱炎または過活動膀胱の治療の有効性は、本明細書に記載のものなどの任意の標準的な指標を用いて決定することができ、または患者の主観的評価に基づいて決定することができる。過活動膀胱活動または間質性膀胱炎に関連する症状の減少が報告されている場合、患者は「治療されている」とみなされる。一実施形態では、式（I）および／または（II）の化合物が間質性膀胱炎または過活動膀胱を治療するのに有用であり、これらの化合物は膀胱および括約筋制御に関連する運動ニューロン機能に影響を及ぼすことなく、または負に影響を及ぼすことなく、OABおよびICの感覚的側面に影響を及ぼす神経系を選択的に調節し得る。

【0120】

「治療期間」という用語は、薬物が対象者に投与される期間を意味する。例えば、治療期間は、約2週間～約2年であり得る。いくつかの実施形態では、治療期間は、約2週間、約4週間、約6週間、約8週間、約10週間、約12週間、約14週間、約16週間、約18週間、約20週間、約24週間、約52週間、約76週間または約104週間であり得る。OABに対する薬物の有効性は、例えば、特定のパラメータを測定し、治療期間にわたるベースラインからの変化を計算することによって評価することができる。有効性パラメータには排尿、切迫尿失禁エピソード、完全失禁エピソード、および切迫性エピソードが含まれるが、これらに限定されない。

【0121】

本発明の組成物で治療され得る他の疾患または症状には、以下が含まれる。

【0122】

不活性膀胱：不活性膀胱症候群（UAB）としても知られており、不活性膀胱は、膀胱の内容物排出の困難、例えば、流れを開始するためのためらい、不十分なまたは断続的な流れ、または不完全な膀胱の内容物排出の感覚を含む。時宜を得た効率的な膀胱排出に十分でない強度または持続時間を有する排尿筋加圧（「排尿筋過小活動または「DU」）、膀胱出口閉塞、および体液過敏症（「OAB」）は、しばしばUABと同時に見られる。対象者または患者の排尿日誌（排尿量および排尿頻度を評価するため）および排尿後残尿量；低尿量ならびに神経学的および骨盤検査；異常な膀胱形態または膀胱尿管逆流／水腎症の画像診断；または侵襲的尿力学を含む様々な手段が、UABを診断するために使用され得る。

【0123】

尿道機能障害：尿排出機能またはタイミングの障害などの尿道機能の障害。対象者における尿道機能不全の例としては、尿道における酸化ストレスの増加、尿道におけるミトコンドリア機能不全の増加、または尿道収縮性の減少が含まれる。尿道機能不全は任意の年齢で起こり得るが、対象者が少なくとも50歳の成人などの高齢の成人である場合により一般的である。

【0124】

尿頻度：日中または夜間などの排尿回数。「頻尿」は、1日に8回以上、または1晩に

10

20

30

40

50

2 回以上である。

【0125】

緊急失禁：尿意切迫感を感じながら、明らかな理由なしに尿の不随意喪失が起こる。

【0126】

したがって、いくつかの実施形態では、膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群を予防／治療／改善する方法が提供され、前記方法は、それを必要とする対象者の膀胱、尿路または腎臓に親水性ヒドロゲル（A相）を投与するステップと、活性薬剤、および疎水性ポリマー、脂肪酸、脂肪酸エステル、トリグリセリド、リン脂質、シリコンまたはワックスのうちの1または複数の有機溶液（B相）を、親水性ヒドロゲル（A相）中に投与するステップとを含み、ここで、A相中へのB相の注入時にインサイチュでコアが形成され、前記形成された固体は活性薬剤の延長された放出を可能にし、A相、B相、または両方は、少なくとも1つの活性薬剤を含み、それによって、少なくとも1つの活性成分を膀胱、尿路または腎臓中に送達し、前記膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群を治療する。いくつかの実施形態では、膀胱、尿路または腎臓の疾患または症候群は、尿路感染症、慢性膀胱炎、過活動膀胱、部分的膀胱閉塞、間質性膀胱炎、尿道炎、疼痛および膀胱癌、または本明細書に他の他の症候群または疾患のいずれかの1つ以上を含む。活性薬剤は本明細書で示唆される活性薬剤のいずれかであり、医師は、疾患または症候群に応じて適切な活性薬剤を選択することができる。

10

【実施例】

【0127】

20

【実施例1】

【表1】

	成分	部
A相	カルボボール980	0.095
	2-ジメチルアミノエタノール	0.086
	脱イオン水	94.82
B相	PLGA 50:50エステル末端 (21dL/g)	1.25
	PLGA 50:50エステル末端 (65dL/g)	0.80
	DMSO	2.60
	リドカイン遊離塩基	0.3
	塩酸オキシブチニン	0.05
	全	100

30

40

【0128】

A相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら水中に分散させて、塊（lumps）のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、2-ジメチルアミノエタノールを水の一部に溶解し、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら、前記溶液を前記カルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【0129】

B相の調製

50

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中でDMSOを70～80℃に加熱した。PLGAを加え、3枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌した。加熱を停止し、残りの成分を、溶解するまで約200rpmで攪拌しながら1つずつ添加した。粘性の液体混合物が得られた。

【0130】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ1：12Gカテーテルに取り付けられた100mlシリンジを使用して、95gのA相を100mlバイアルに注入した。

【0131】

ステップ2：ステップ1に続いて、12Gカテーテルに取り付けられた10mlシリンジを用いて、B相の5gをA相に注入し；薬物を含有する球状固体塊を、インサイチュで瞬時に生成した。

【0132】

【実施例2】

【表2】

	成分	g
A相	カルボボール974p	0.14
	TRIS塩基	0.105
	脱イオン水	69.755
B相	PLGA 50：50エステル末端（0.26～0.54dL/g）	0.7
	PLGA 50：50エステル末端（0.15～0.25dL/g）	1.15
	ポビドン	0.26
	HPMC（ヒプロメロースAN5）	0.013
	塩酸オキシブチニン	0.03
	リドカイン塩基	0.6
	DMSO	2.247

【0133】

A相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、TRISを水の一部に溶解した。オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。2660cPsの粘度を有するゲルが得られた。

【0134】

B相の調製：

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中でDMSOを70～80℃に加熱した。PLGAを加え、3枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌した。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約200rpmで攪拌しながら1つずつ添加した。粘性の液体混合物が

得られた。

【0135】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ1：12 Gカテーテルに取り付けられた100 mlシリンジを使用して、70 gのA相を100 mlバイアルに注入した。

【0136】

ステップ2：ステップ1に続いて、12 Gカテーテルに取り付けられた10 mlシリンジを用いて、固形薬物送達システムをインサイチュで生成するA相に、B相の5 gを注入した。

【0137】

【実施例3】

【表3】

	成分	g
A相	カルボボール980	0.07
	2-ジメチルアミノエタノール	0.063
	脱イオン水	69.867
B相	DMSO	2.247
	PLGA 50:50エステル末端0.26～0.54 dL/g)	0.7
	PLGA 50:50エステル末端0.15～0.25 dL/g)	1.15
	ポビドン	0.26
	HPMC (ヒプロメロース AN5)	0.013
	塩酸オキシブチニン	0.03
	リドカイン塩基	0.2
	リドカインHCl	0.4

【0138】

A相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400 rpmで混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、2-ジメチルアミノエタノールを水の一部に溶解した。オーバーヘッド攪拌機を用いて400 rpmで混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【0139】

B相の調製：

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中でDMSOを70～80℃に加熱した。PLGAを加え、3枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200 rpmで、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌した。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約200 rpmで攪拌しながら1つずつ添加した。粘性の液体混合物が得られた。

【0140】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ1：12 Gカテーテルに取り付けられた100 mlシリンジを使用して、70 gのA相を100 mlバイアルに注入した。

【0141】

ステップ2：ステップ1に続いて、12 Gカテーテルに取り付けられた10 mlシリンジを用いて、B相の5 gを、A相に注入し、インサイチュで球状固体薬物送達システムを生成した。

【0142】

【実施例4】

【表4】

10

	成分	g
A相	カルボボール974 p	0.1
	TRIS塩基	0.05
	脱イオン水	49.85
B相	DMSO	2.147
	PLGA 50：50エステル末端0.26～0.54 dL/g)	0.7
	PLGA 50：50エステル末端0.15～0.25 dL/g)	1.15
	ポビドン	0.26
	HPMC（ヒプロメロースAN5）	0.013
	重炭酸ナトリウム	0.1
	塩酸オキシブチニン	0.03
	リドカイン	0.6

20

【0143】

A相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400 rpmで混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、2-ジメチルアミノエタノールを水の一部に溶解した。オーバーヘッド攪拌機を用いて400 rpmで混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【0144】

B相の調製

B相を、水浴およびホットプレートを使用して、操作を通して65～75 °Cで調製した。

【0145】

DMSOをビーカーに添加し、3枚のブレードインペラーで攪拌するオーバーヘッドを用いて10分間混合した。各成分を、完全に溶解するまで約200 rpmで混合しながら添加した。加熱を停止し、混合しながら室温まで冷却させた。粘性の液体混合物が得られた。

【0146】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

30

40

50

ステップ 1：12 G カテーテルに取り付けられた 100 ml シリンジを使用して、50 g の A 相を 100 ml バイアルに注入した。

【0147】

ステップ 2：ステップ 1 に続いて、12 G カテーテルに取り付けられた 10 ml シリンジを用いて、B 相の 5 g を、A 相に注入し、インサイチュで球状固体薬物送達システムを生成した。

【0148】

【実施例 5】

【表 5】

	成分	w/w%
A 相	カルボボール 974 p	0.25
	NaOH 1N	0.35
	脱イオン水	100 になるまで
B 相	PLGA 50:50 エステル末端 0.26 ~ 0.54 dL/g	14.0
	PLGA 50:50 エステル末端 0.15 ~ 0.25 dL/g	23.0
	ポビドン	4.75
	HPMC (ヒプロメロース AN5)	0.25
	ゲムシタビン	2
	DMSO	100 になるまで

10

20

【0149】

A 相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 400 rpm で混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、NaOH を水中で混合した。溶液をカルボボール分散液に加え、オーバーヘッド攪拌機を用いて 400 rpm で混合した。ヒドロゲルを得た。

【0150】

B 相の調製：

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中で DMSO を 65 ~ 75 °C に加熱した。各成分を、完全に溶解するまで約 200 rpm で混合しながら添加した。加熱を停止し、混合しながら室温まで冷却させた。粘性の液体混合物を得た。

40

【0151】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ 1：12 G カテーテルに取り付けられた 50 ml シリンジを使用して、50 g の A 相を 100 ml バイアルに注入した。

【0152】

ステップ 2：ステップ 1 に続いて、12 G カテーテルに取り付けられた 2 ml シリンジを用いて、A 相に B 相 1 g を注入し、固形薬物送達システムをインサイチュで生成した。

【0153】

【実施例 6】

50

【表 6】

	成分	w/w%
A相	カルボボール 980	0.1
	2-ジメチルアミノエタノール	0.09
	脱イオン水	100になるまで
B相	DMSO	57.4
	PLGA 50:50エステル末端0.26～ 0.54 dL/g	14.0
	PLGA 50:50エステル末端0.15～ 0.25 dL/g	23.0
	ポビドン	4.75
	HPMC (ヒプロメロース AN5)	0.25
	マイトマイシンC	0.6
	DMSO	100になるまで

【0154】

A相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成する。別の容器中で、2-ジメチルアミノエタノールを水の一部と混合する。オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加する。ヒドロゲルが得られる。

【0155】

B相の調製：

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中でDMSOを70～80℃に加熱する。PLGAを添加し、粘性の液体混合物が得られるまで、3枚のブレードインペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで連続的に攪拌する。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約200rpmで攪拌しながら1つずつ添加する。粘性の液体混合物が得られる。

【0156】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ1：12Gカテーテルに取り付けられた50mlシリンジを使用して、50gのA相を100mlバイアルに注入する。

【0157】

ステップ2：ステップ1に続いて、12Gカテーテルに取り付けられた5mlシリンジを用いて、2gのB相を、A相に注入し、インサイチュで固体薬物送達システムを生成する。

【0158】

[実施例7]

(活性薬剤のインビトロ放出)

実施例2の二相性組成物からのオキシブチニンおよびリドカインのインビトロ放出を研究した。5gのB相を、12ゲージカテーテルに取り付けた10mlシリンジと共に、70gのA相を含有するバイアルに注入した。リドカインおよびオキシブチニンの両方を含

む三次元（3-D）非晶質球状構造を、インサイチュで形成した。バイアルを、オービタルシェーカーインキュベーター中、37℃および20回転／分で維持した。3時間後、公開されたプロトコル（Sarigulら、2019年12月）に従ってヒト尿の成分を代表する20mLの人工尿液（AUF）をバイアルに加えた。試験中、37℃および20回転のオービタルシェーカーインキュベーター中にバイアルを保持した。85mLの試料を24時間毎に採取し、新鮮なAUFで8日間置換した。AUF中のオキシブチニンおよびリドカイン濃度を、HPLCによって定量的に決定した。

【0159】

結果：

図1および図2は8日間の実験の間に、インサイチュで生成された非晶質球状塊の3-d塊構造中に捕捉された薬物の放出プロファイルを示す。参照できるように、2種の薬物の連続放出は、本発明の二相性組成物を用いてインビトロで達成される。

10

【0160】

【実施例8】

インビボ試験

実施例2の二相性組成物からのオキシブチニンおよびリドカインのインビボ平均血漿濃度を研究した。オキシブチニンの活性代謝物であるN-デスエチルオキシブチニンの血漿濃度も評価した。50gのA相を4匹の雌の家畜豚の膀胱にそれぞれ注入し、その後、5gのB相を各動物に注入した。注入から7日後、インサイチュで形成された三次元（3-D）非晶質球状塊を、膀胱鏡を用いて可視化した（図3）。10日間の実験中に血液サンプルを採取した。LC-MS-MS分析法を用いて、オキシブチニン、N-デスエチルオキシブチニン及びリドカインの血漿中濃度を測定した。

20

【0161】

その結果を、10日間の実験期間に、インサイチュで生成された3-d塊非晶質球状塊に封入された薬物の放出プロファイルを示す図4および5に示す。参照できるように、薬物の連続放出は、本発明の二相性組成物を用いて、少なくとも7日間にわたってインビボで達成することができる。血漿中のN-デスエチルオキシブチニン濃度は検出不能であった。

【0162】

【実施例9】

30

40

50

【表 7】

	成分	% w / w
A相	カルボボール 9 7 4 p	0 . 1
	T R I S 塩基	0 . 0 9
	脱イオン水	1 0 0 になるまで
B相	P L G A 5 0 : 5 0 エステル末端 (0 . 2 6 ~ 0 . 5 4 d L / g)	1 4 . 0
	P L G A 5 0 : 5 0 エステル末端 (0 . 1 5 ~ 0 . 2 5 d L / g)	2 3 . 0
	ポビドン	5 . 2
	H P M C (ヒプロメロース AN 5)	0 . 5
	ゲムシタビン	0 . 5
	シスプラチン	0 . 5
	D M S O	1 0 0 になるまで

【 0 1 6 3 】

A 相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成する。別の容器中で、T R I S を水の一部に溶解する。オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加する。ゲルが得られる。

【 0 1 6 4 】

B 相の調製：

シリコンオイルバスおよびホットプレートを使用して、ビーカー中で D M S O を 7 0 ~ 8 0 ° C に加熱する。P L G A を添加し、3 枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約 2 0 0 r p m で、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌する。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約 2 0 0 r p m で攪拌しながら 1 つずつ添加する。粘性の液体混合物が得られる。

【 0 1 6 5 】

[実施例 1 0]

【表 8】

	成分	g
A相	カルボボール 9 7 4 p	0. 1
	T R I S 塩基	0. 0 5
	脱イオン水	4 9. 8 5
B相	ウイテプゾール H1 5	1. 1 5
	ビーズワックス	1. 1
	オレイン酸エチル	1. 1 5
	スパン 8 0	0. 1 0
	水	0. 2 5
	リドカイン	0. 2 5

10

【 0 1 6 6 】

A 相の調製：

20

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、T R I S 塩基を水の一部に溶解した。オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【 0 1 6 7 】

B 相の調製

B 相を、水浴およびホットプレートを使用して、操作を通して 6 5 ～ 7 5 ⁰ C で調製した。

【 0 1 6 8 】

各成分を、完全に溶解するまで約 2 0 0 r p m で混合しながら添加した。熱を止め、得られた溶液を 5 g シリンジに移し、室温に冷却した。

30

【 0 1 6 9 】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ 1：1 2 G カテーテルに取り付けられた 5 0 m l シリンジを使用して、5 0 g の A 相を 1 0 0 m l バイアルに注入した。

【 0 1 7 0 】

ステップ 2：ステップ 1 に続いて、5 0 ⁰ C に予備加熱された 4 g の B 相を、1 2 G カテーテルに取り付けられた 5 m l 注射器を用いて、固形薬物送達系をインサイチュで生成する A 相に注入した。

【 0 1 7 1 】

40

[実施例 1 1]

50

【表 9】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 974 p	0.15
	トリエタノールアミン	0.15
	脱イオン水	100になるまで
B相	オイドラギット L100	7.5
	ポビドン	5.2
	HPMC	0.25
	塩酸オキシブチニン	0.6
	リドカイン	1.2
	DMSO	100になるまで

10

【0172】

A相の調製：

20

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、トリエタノールアミンを水の一部中で混合した。オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【0173】

B相の調製

手順全体を通して、B相を室温で調製した。DMSOをビーカーに入れた。各成分を、完全に溶解するまで、3つのブレードインペラを有するオーバーヘッド攪拌機を用いて約600rpmで混合しながら添加した。

【0174】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

30

ステップ1：12Gカテーテルに取り付けられた50mlシリンジを使用して、50gのA相を100mlバイアルに注入した。

【0175】

ステップ2：ステップ1に続いて、12Gカテーテルに取り付けられた10mlシリンジを用いて、A相に5.0gのB相を注入し、固形薬物送達システムをインサイチュで生成した。

【0176】

[実施例12]

40

50

【表 10】

	成分	g
A相	カルボボール 974P	0.6
	トリエタノールアミン	0.6
	脱イオン水	48.8
B相	PEG 300	2.70
	PLGA 50:50 エステル末端 0.26 ~ 0.54 dL/g)	0.84
	PLGA 50:50 エステル末端 0.15 ~ 0.25 dL/g)	1.38
	ポビドン	0.312
	HPMC (ヒプロメロース AN5)	0.012
	塩酸オキシブチニン	0.036
	リドカイン	0.72

10

20

【0177】

A 相の調製：

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 400 rpm で混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、トリエタノールアミンを水の一部に加えた。オーバーヘッド攪拌機を用いて 400 rpm で混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【0178】

B 相の調製：

水浴およびホットプレートを用いてビーカー中で 70 ~ 80 °C に加熱した。PLGA を加え、3 枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約 200 rpm で、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌した。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約 200 rpm で攪拌しながら 1 つずつ添加した。粘性の液体混合物が得られた。

30

【0179】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ 1：12 G カテーテルに取り付けられた 100 ml シリンジを使用して、50 g の A 相を 100 ml バイアルに注入した。

【0180】

ステップ 2：ステップ 1 に続いて、12 G カテーテルに取り付けられた 10 ml シリンジを使用して、A 相に 6 g の B 相を注入し、インサイチュで球状固体薬物送達システムを生成した。

40

【0181】

【実施例 13】

50

【表 1 1】

	成分	g
A相	カルボボール 9 7 4 p	0. 1
	T R I S 塩基	0. 0 5
	脱イオン水	4 9. 8 5
B相	ウイテブゾール H1 5	1. 4 5
	ビーズワックス	1. 4 5
	オレイン酸エチル	0. 7
	リドカイン	0. 2 5
	Oxibutarine HCl	0. 0 5
	クレモフオール rh- 4 0	0. 1

10

【 0 1 8 2 】

A 相の調製：

20

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら水中に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、T R I S 塩基を水の一部に溶解した。オーバーヘッド攪拌機を用いて 4 0 0 r p m で混合しながら、前記溶液をカルボボール分散液に添加した。ゲルを得た。

【 0 1 8 3 】

B 相の調製

水浴およびホットプレートを使用して、工程全体を通して 7 0 ～ 7 5 ⁰ C で B 相を調製した。

【 0 1 8 4 】

各成分を、完全に溶解するまで約 2 0 0 r p m で混合しながら添加した。熱を止め、得られた溶液を 5 g シリンジに移し、室温に冷却した。

30

【 0 1 8 5 】

インサイチュ薬物送達システムの形成：

ステップ 1：1 2 G カテーテルに取り付けられた 5 0 m l シリンジを使用して、5 0 g の A 相を 1 0 0 m l バイアルに注入した。

【 0 1 8 6 】

ステップ 2：ステップ 1 に続いて、5 0 ⁰ C に予備加熱された 4 g の B 相を、1 2 G カテーテルに取り付けられた 5 m l 注射器を用いて、固形薬物送達系をインサイチュで生成する A 相に注入した。

【 0 1 8 7 】

40

[実施例 1 4]

インビボ試験

実施例 1 3 の二相性組成物からのオキシブチニンのインビボ平均血漿濃度を研究した。2 匹の雌の家畜ブタのそれぞれの膀胱に 5 0 g の A 相を注入し、その後、各動物に 5 g の B 相を注入した。1 0 日間の実験中に血液サンプルを採取した。L C - M S - M S 分析法を用いて、オキシブチニンおよびその活性代謝物である N - デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度を測定した。

【 0 1 8 8 】

その結果を、1 0 日間の実験の間に、インサイチュで生成された 3 - d 塊構造に捕捉されたオキシブチニンの放出プロファイルを示す図 6 に示す。見て分かるように、オキシブ

50

チニンの連続放出は本発明の二相性組成物を使用して少なくとも10日間にわたってインビボで達成されたが、N-デスエチルオキシブチニン血漿濃度は非常に低く、数日後に検出不可能であった。

【0189】

【実施例15】

－臨床試験

間質性膀胱炎／膀胱痛症候群（IC／BPS）に罹患している患者において、以下の組成物の臨床的安全性および有効性を研究した。

【0190】

【表12】

A相	成分	%w/w
	カルボポール974P	0.2
	2-ジメチルアミノエタノール	0.18
	脱イオン水	100になるまで
B相	PLGA（50：50エステル末端0.26～0.54dL/g）	14.0
	PLGA（50：50エステル末端0.15～0.25dL/g）	23.0
	ポビドン	5.2
	HPMC（ヒプロメロースAN5）	0.25
	塩酸オキシブチニン	0.6
	リドカイン遊離塩基	12.0
	DMSO	100になるまで

【0191】

相の作成

カルボポールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら水の一部に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成した。別の容器中で、2-ジメチルアミノエタノールを残りの量の水に加えた。オーバーヘッド攪拌機を用いて400rpmで混合しながら、前記溶液をカルボポール分散液に添加した。2660cPsの粘度を有するゲルを得て、滅菌した。

【0192】

B相の調製

シリコンオイルバスおよびホットプレートを使用して、ビーカー中でDMSOを70～80℃に加熱した。PLGAを加え、3枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで、粘性の液体混合物が得られるまで連続的に攪拌した。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約200rpmで攪拌しながら1つずつ添加した。粘性の液体混合物を得て、滅菌した。

【0193】

臨床試験

本研究の目的は、単一施設単群研究において、間質性膀胱炎／膀胱痛症候群（IC／BPS）を有する患者における、実施例15に記載される組成物の安全性および有効性を評

価することとした。治験実施計画書及びインフォームドコンセント形成は、実施医療機関の治験審査委員会の承認を受けた。本試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準に基づく倫理的原則に従って実施された。

【0194】

この試験は、週1回の注入（週1回）4回から構成された。スクリーニング中、全てのIC/BPS患者は、米国泌尿器科学会（AUA）ガイドラインに従って診断された。全てのIC/BPS患者は、治療前に少なくとも6週間の持続時間の症状を報告した。全ての患者は他の治療法で過去に失敗し、長年にわたり症状に苦しんでいた。

【0195】

治療期間中、組成物の投与前に、尿道カテーテルを用いて膀胱内の残留尿を除去した。続いて、A相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら、50mLのA相を注入し、注入した後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離した。速やかに、5mLのB相を、B相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら注入した。注入後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離し、カテーテルを取り出した。

【0196】

有効性評価のために、患者は、膀胱痛スコアリングのための数値評価尺度（NRS）および生活の質評価のためのO'Leary-Santの間質性膀胱炎症状インデックス（ICSI）を完了するように求められた。尿意切迫は、排尿記録に記録された24時間にわたる排尿頻度によって測定した。有効性の評価項目は、疼痛、ICSIスコアおよび尿意切迫に対するNRSスコアのベースラインからのEOSでの減少であった。

【0197】

患者

合計10人の患者を登録し、実施例15の組成物を投与した。

【0198】

結果

有効性

患者は治療に非常に良く耐え、コンプライアンスは期待に応える。NRSスコアで測定した疼痛中央値の減少は、治療前の7.5（平均7、SD 1.63）からEOSの3（平均3.4、SD 2.27）（ $p = 0.005$ ）であった。ICSIスコア中央値の変化は、ベースライン時の27.5（平均27.5、SD 4.48）からEOSの22（平均18.9、SD 6.19）（ $p = 0.012$ ）であった。排尿頻度中央値スコアの変化は、ベースラインの17.5（平均15.9、SD 4.36）からEOSの10.5（平均10.7、SD 4.11）（ $p = 0.008$ ）であった。

【0199】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

N R S スコア				
	N	平均値	中央値	標準偏差
ベースライン	1 0	7	7. 5	1. 6 3
E O S	1 0	3. 4	3	2. 2 7

I C S I スコア				
	N	平均値	中央値	標準偏差
ベースライン	1 0	2 7. 5	2 7. 5	4. 4 8
E O S	1 0	1 8. 9	2 2	6. 1 9

排尿回数				
	N	平均値	中央値	標準偏差
ベースライン	1 0	1 5. 9	1 7. 5	4. 3 6
E O S	1 0	1 0. 7	1 0. 5	4. 1 1

10

20

【 0 2 0 0 】

【実施例 1 6】

ー 臨床試験

30

実施例 1 5 の組成物の臨床的安全性および有効性を、泌尿器内科処置（E U P）後の尿管ステント留置に関連する疼痛を患う患者において研究した。

【 0 2 0 1 】

本研究の目的は、単一施設単群研究において、泌尿器内科処置（E U P）後の尿管ステント留置に関連する疼痛を患う患者における実施例 1 5 からの組成物の安全性および有効性を評価することであった。治験実施計画書及びインフォームドコンセント形成は、実施医療機関の治験審査委員会の承認を受けた。本試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準に基づく倫理的原則に従って実施された。

【 0 2 0 2 】

40

E U P 後の尿管ステント留置に伴う疼痛を患っている患者を 1 回治療した。試験終了（E O S）の来院は、治療後 7 日目に行った。

【 0 2 0 3 】

患者は単回治療を受けた。治験薬投与前に、尿道カテーテルを用いて膀胱内の残尿を除去した。続いて、A 相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら、5 0 m L の A 相を注入し、注入した後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離した。速やかに、5 m L の B 相を、B 相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら注入した。注入後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離し、カテーテルを取り出した。

【 0 2 0 4 】

50

有効性評価

有効性評価のために、患者は、膀胱痛スコアリングのための数値評価スケール（NRS）を完了するように求められた。

【0205】

データ結果は、ベースライン群とEOS群との間で、ウィルコクソン両側ペアドノンパラメトリック統計検定を用いて統計的有意性について評価した。統計学的評価は $P < 0.05$ で有意であると考えられた。統計分析は、DATAtab(DATAtab Team(2021) DATAtab e.U. Glaz,オーストリア、URL <https://datatab.net/>)を用いて行った。

【0206】

結果

患者－18歳を超える合計16人の患者が、治療を受けるために登録された。

【0207】

有効性評価

患者は、治療に非常によく耐え、コンプライアンスの期待を満たした。NRSスコアによって測定された疼痛中央値の減少は、治療前の9（平均8.56、SD 1.67）からEOS時の5（平均5.06、SD 2.52）であった。統計的有意性は $p = 0.001$ であった。

【0208】

【表14】

	N	平均値	中央値	標準偏差
ベースライン	16	8.56	9	1.67
EOS	16	5.06	5	2.52

【0209】

【実施例17】

臨床試験

実施例15の組成物の臨床的安全性および有効性を、過活動膀胱（OAB）に罹患している患者において研究した。

【0210】

本研究の目的は、単一施設単群研究において過活動膀胱（OAB）に罹患している患者における実施例15からの組成物の安全性および有効性を評価することであった。治験実施計画書及びインフォームド Consent 形成は、実施医療機関の治験審査委員会の承認を受けた。本試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準に基づく倫理的原則に従って実施された。

【0211】

過活動膀胱（OAB）に罹患している患者は、4週間の注入（週1回）治療を受けた。治験薬投与前に、尿道カテーテルを用いて膀胱内の残尿を除去した。続いて、A相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら、50mLのA相を注入し、注入した後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離した。速やかに、5mLのB相を、B相を含むシリンジに接続されたカテーテル漏斗をしっかりと保持しながら注入した。注入後、シリンジをカテーテル漏斗から切り離し、カテーテルを取り出した。

【0212】

有効性評価

有効性評価のために、尿意切迫を、排尿記録に記録された24時間にわたる排尿頻度によって測定した。

【0213】

患者：18歳を超える4人の患者が、治療を受けるために登録された。

【0214】

結果

有効性評価

患者は、治療に非常によく耐え、コンプライアンスの期待を満たした。排尿頻度の変化は、4人の患者全てにおいて顕著であった（表15）。1人の患者は、夜尿症が停止したと報告した。別の患者は、失禁の停止を報告した。

【0215】

【表15】

	排尿回数／24時間	
患者番号	ベースライン	EOS
1	24	12
2	8	5
3	8	4
4	18	10

10

【0216】

【実施例18】

【表16】

	成分	%w/w
A相	カルボボール974P	0.2
	2-ジメチルアミノエタノール	0.18
	脱イオン水	100になるまで
B相	PLGA（50：50エステル末端 0.26～0.54dL/g）	14.0
	PLGA（50：50エステル末端 0.15～0.25dL/g）	23.0
	ポビドン	5.2
	HPMC（ヒプロメロースAN5）	0.25
	ドセタキセル	0.5
	ゲムシタビン	0.5
	DMSO	100になるまで

20

30

40

【0217】

組成物の調製は、実施例1に記載の調製と同様の方法で行った。

【0218】

細胞毒性（MTTアッセイ）

実施例18の組成物のインビトロ放出研究から採取した培地試料を用いて、異なる放出

50

時間隔での T 2 4 細胞株に対する細胞毒性を研究した。

【 0 2 1 9 】

1 . 0 g の B 相を、 1 2 ゲージカテーテルに接続された 2 m L シリンジで、 5 . 0 g の A 相を含むバイアルに注入した。嵩高い固体の三次元構造を、インサイチュで形成した。固体を作製してから 1 0 分後、 3 0 m L の P B S 媒体をバイアルに加えた。バイアルを 3 7 ° C および 1 0 回転の回転振盪機中に保持した。 3、 2 4、 4 8、 および 7 2 時間目に、培地を採取し、新鮮な P B S と交換した。

【 0 2 2 0 】

細胞培養ヒト膀胱癌 T 2 4 細胞株 1 の細胞を、 1 0 % ウシ胎児血清、 2 m M L - グルタミン、 1 0 0 単位 / m L ペニシリンおよび 1 0 0 μ g / m L ストレプトマイシン (M E M + 0 . 0 1 m M N E A A 中の M c C o y 中の S K O V - 3 - l u c) を補充した適切な細胞培養培地中で培養した。細胞を 5 % C O 2 および 9 5 % 湿度で 3 7 ° C に保った。

【 0 2 2 1 】

細胞毒性 (M T T アッセイ)

約 5 , 0 0 0 細胞 / ウェルを 9 6 ウェルプレートに播種した。細胞を一晩付着させ、試験化合物の適切な希釈物を含有する新鮮な培地を添加した。

【 0 2 2 2 】

3 時間、 2 4 時間、 4 8 時間、 および 7 2 時間の時間隔における実施例 1 8 の組成物から放出された薬物の細胞傷害活性を、 M T T アッセイを用いて試験した。放出された媒体からの試料を 2 4 時間インキュベートした。次に、培地を廃棄し、細胞をリン酸緩衝液 (P B S) 中の 0 . 5 m g / m L M T T で 1 時間さらに処理した。最後に、現像した色素を D M S O に溶解し、マイクロプレートリーダーにより 5 7 0 n m で吸光度を測定した。図 7 に示される結果は、組成物実施例 1 8 からの薬物の持続的な放出の細胞毒性効果を実証する。

【 0 2 2 3 】

【 実施例 1 9 】

【 表 1 7 】

	成分	%w/w
A相	カルボポール 9 7 4 P	0 . 2
	2 - ジメチルアミノエタノール	0 . 1 8
	脱イオン水	1 0 0 になるまで
B相	PLGA (5 0 : 5 0 エステル末端 0 . 2 6 ~ 0 . 5 4 d L / g)	1 4 . 0
	PLGA (5 0 : 5 0 エステル末端 0 . 1 5 ~ 0 . 2 5 d L / g)	2 3 . 0
	ポビドン	5 . 2
	HPMC (ヒプロメロース AN 5)	0 . 2 5
	ドセタキセル	0 . 1
	ゲムシタビン	0 . 1
	DMSO	1 0 0 になるまで

【 0 2 2 4 】

組成物の調製は、実施例 1 に記載した調製と同様の方法で行った。

【0225】

異なる放出時間隔での T24 細胞株に対する実施例 19 の組成物の細胞毒性を、実施例 18 に記載されるのと同様の様式で、インビトロ放出研究から採取された培地試料を用いて研究した。

【0226】

図 8 に示される結果は、実施例 19 の組成物からの薬物の持続的な放出の細胞毒性効果を実証する。

【0227】

【実施例 20】

【表 18】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 974P	0.2
	2-ジメチルアミノエタノール	0.18
	脱イオン水	100になるまで
B相	PLGA (50:50 エステル末端 0.26 ~ 0.54 dL/g)	14.0
	PLGA (50:50 エステル末端 0.15 ~ 0.25 dL/g)	23.0
	ポビドン	5.2
	HPMC (ヒプロメロース AN5)	0.25
	ドセタキセル	0.5
	ゲムシタビン	0.5
	シスプラチン	0.5
	DMSO	100になるまで

【0228】

組成物の調製は、実施例 1 に記載の調製と同様の方法で行った。

【0229】

異なる放出時間隔での T24 細胞株に対する実施例 20 の組成物の細胞毒性を、実施例 18 に記載されるのと同様の方法で、インビトロ放出研究から採取された培地試料を用いて研究した。

【0230】

図 9 に示される結果は、実施例 20 の組成物からの薬物の持続的な放出の細胞毒性効果を実証する。

【0231】

【実施例 21】

10

20

30

40

50

【表 19】

	成分	%w/w
A相	アルギン酸ナトリウム	0.8
	炭酸カルシウム	0.7
	脱イオン水	100になるまで
B相	PLGA (50:50エステル末端 0.26~0.54 dL/g)	14.0
	PLGA (50:50エステル末端 0.15~0.25 dL/g)	23.0
	ポビドン	2.0
	ソリフェナシン	0.5
	DMSO	100になるまで

10

20

【0232】

A相の調製

アルギン酸ナトリウムを、オーバーヘッド攪拌機を用いて100rpmで混合しながら、約半量の水中に分散させる。別の容器では、炭酸カルシウムを残りの水に溶解する。この溶液を、オーバーヘッド攪拌機を用いて100rpmで混合しながら、アルギン酸塩部分に添加する。ゲルが得られる。

【0233】

B相の調製

シリコンオイルバスおよびホットプレートを使用して、ビーカー中でDMSOを70~80℃に加熱する。PLGAを添加し、粘性の液体混合物が得られるまで、3枚のブレードインペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで連続的に攪拌する。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約200rpmで攪拌しながら1つずつ添加する。粘性の液体混合物が得られ、滅菌される。

30

【0234】

【実施例22】

40

50

【表 2 0】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 9 7 4 P	0. 2
	2-ジメチルアミノエタノール	0. 1 8
	脱イオン水	1 0 0になるまで
B相	PLGA (7 5 : 2 5 酸末端 0. 3 ~ 0. 4 4 d L / g)	1 4. 0
	PLGA (5 0 : 5 0 酸末端 0. 1 6 ~ 0. 2 4 d L / g)	2 3. 0
	ポビドン	5. 2
	ジクロフェナクナトリウム	3
	DMSO	1 0 0になるまで

10

20

【0 2 3 5】

A 相および B 相の調製は、実施例 1 と同様の方法で行われる。

【0 2 3 6】

【実施例 2 3】

【表 2 1】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 9 7 4 P	0. 2
	2-ジメチルアミノエタノール	0. 1 8
	脱イオン水	1 0 0になるまで
B相	PLGA (7 5 : 2 5 酸末端 0. 9 ~ 1. 3 d L / g)	7. 0
	PLGA (7 5 : 2 5 酸末端 0. 1 6 ~ 0. 2 4 d L / g)	1 8. 0
	フェソテロジン	0. 4
	DMSO	1 0 0になるまで

30

40

【0 2 3 7】

A 相および B 相の調製は、実施例 1 と同様の方法で行われる。

【0 2 3 8】

【実施例 2 4】

インビトロ放出

50

【表 2 2】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 9 7 4 P	0. 2
	2－ジメチルアミノエタノール	0. 1 8
	脱イオン水	1 0 0になるまで
B相	PLGA（5 0：5 0エステル末端 0. 2 6～0. 5 4 d L／g）	1 4. 0
	PLGA（5 0：5 0エステル末端 0. 1 5～0. 2 5 d L／g）	2 3. 0
	ポビドン	5. 2
	HPMC（ヒプロメロース AN5）	0. 2 5
	塩酸オキシブチニン	0. 6
	ブピバカイン	3. 0
	DMSO	1 0 0になるまで

【0 2 3 9】

組成物の調製は、実施例 1 に記載の調製と同様の方法で行った。

【0 2 4 0】

実施例 2 4 の組成物からのブピバカインのインビトロ放出を研究した。5 g の B 相を、1 2 ゲージカテーテルに取り付けた 1 0 m l シリンジと共に、7 0 g の A 相を含むバイアルに注入した。3 次元（3 D）非晶質球状塊をインサイチュで形成した。バイアルを、オービタルシェーカーインキュベーター中、3 7℃および 2 0 回転／分で維持した。3 時間後、2 0 m L の人工尿液（A U F）をバイアルに加えた。試験中、3 7℃および 2 0 回転のオービタルシェーカーインキュベーター中にバイアルを保持した。8 5 m L の試料を 2 4 時間毎に採取し、1 4 日間新鮮な A U F で置き換えた。A U F 中のブピバカイン濃度は、H P L C によって定量的に測定した。

【0 2 4 1】

結果：

図 1 0 は 1 4 日間の実験の間に、インサイチュで生成された 3－d 塊非晶質球状塊中に捕捉された薬物の放出プロファイルを示す。参照できるように、薬物の連続放出は、本明細書に記載の組成物を用いてインビトロで達成される。

【0 2 4 2】

〔実施例 2 5〕

10

20

30

40

50

【表 2 3】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 9 7 4 p	0. 3
	TRIS 塩基	0. 4
	脱イオン水	1 0 0 になるまで
B相	PLGA 5 0 : 5 0 エステル末端 0. 2 6 ~ 0. 5 4 d L / g)	2 3
	PLGA 5 0 : 5 0 エステル末端 0. 1 5 ~ 0. 2 5 d L / g)	1 4
	ポビドン	5. 2
	HPMC	0. 2 5
	オキシブチニンHCL	0. 6
	リドカイン	1 2
	DMSO	1 0 0 になるまで

【 0 2 4 3 】

A 相および B 相の調製を、実施例 2 と同様の方法で行った。

【 0 2 4 4 】

【実施例 2 6】

【表 2 4】

	成分	%w/w
A相	HPMC	2. 0
	脱イオン水	1 0 0 になるまで
B相	PLGA (6 5 : 3 5 エステル末端 0. 8 3 ~ 0. 9 3 d L / g)	8. 0
	PLGA (6 5 : 3 5 エステル末端 0. 5 5 ~ 0. 7 5 d L / g)	2 0. 0
	トリアムシノロンアセトニド	0. 1
	N-メチル-2-ピロリドン (NMP)	1 0 0 になるまで

【 0 2 4 5 】

A 相の調製：

水相を 8 0 ~ 9 0 ℃ に加熱する。HPMC を激しく攪拌しながら加熱水中に徐々に添加する。熱分散水溶液を冷攪拌機に移し、4 0 0 r p m で混合して、塊のない透明溶液を形成する。ヒドロゲルが得られる。

【 0 2 4 6 】

B 相の調製：

水浴およびホットプレートを用いて、ビーカー中で $70 \sim 80^{\circ}$ に加熱する。PLGA を添加し、粘性の液体混合物が得られるまで、3 枚の羽根インペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約 200 rpm で連続的に攪拌する。加熱を止め、残りの成分を、溶解するまで約 200 rpm で攪拌しながら1つずつ添加する。粘性の液体混合物が得られる。

【0247】

[実施例27]

【表25】

	成分	g
A相	カルボボール940	0.6
	キサンタンガム	0.1
	リドカイン遊離塩基	0.5
	脱イオン水	48.8
B相	PEG 400	2.70
	PLGA 75:25エステル末端 ($0.8 \sim 1.2 \text{ dL/g}$)	1.54
	塩酸オキシブチニン	0.04
	リドカインHCl	0.72

10

20

【0248】

A 相の調製：

カルボボールおよびキサンタンガムを、オーバーヘッド攪拌機を用いて 200 rpm で混合しながら水の約 $2/3$ に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成する。別の容器中で、リドカイン塩基を残りの水に添加する。リドカイン溶液を、オーバーヘッド攪拌機を使用して 300 rpm で混合しながら、カルボボールおよびキサンタンガム分散液に添加する。ゲルが得られる。

30

【0249】

B 相の調製：

PEG 400 を、シリコンオイルバスおよびホットプレートを用いてビーカー中で $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ に加熱する。PLGA を添加し、粘性の液体混合物が得られるまで、3 枚のブレードインペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約 200 rpm で連続的に攪拌する。加熱を止め、残りの成分を、約 200 rpm で攪拌しながら、溶解するまで1つずつ添加する。粘性の液体混合物が得られる。

40

【0250】

[実施例28]

50

【表 2 6】

	成分	%w/w
A相	カルボボール 9 4 0	0. 3
	TRIS 塩基	0. 4
	脱イオン水	1 0 0 になるまで
B相	PLGA (5 0 : 5 0 エステル末端 0. 2 6 ~ 0. 5 4 d L / g)	1 0
	PLGA (5 0 : 5 0 エステル末端 0. 1 5 ~ 0. 2 5 d L / g)	2 4
	ペンプロリズマブ	0. 4
	DMSO	1 0 0 になるまで

10

【0 2 5 1】

A 相の調製：

20

カルボボールを、オーバーヘッド攪拌機を用いて200rpmで混合しながら、水の約2／3に分散させて、塊のない希薄な懸濁分散液を形成する。別の容器中で、TRIS塩基を残りの水に添加する。オーバーヘッド攪拌機を用いて300rpmで混合しながら、TRIS溶液をカルボボール分散液に添加する。ゲルが得られる。

【0 2 5 2】

B 相の調製：

30

70％のDMSOを、シリコンオイルバスおよびホットプレートを用いてビーカー中で70～80℃に加熱する。PLGAを添加し、粘性の液体混合物が得られるまで、3枚のブレードインペラを備えたオーバーヘッド攪拌機を用いて約200rpmで連続的に攪拌する。加熱を停止し、混合物を室温まで冷却させる。

【0 2 5 3】

意図した注入の約60分前に、ペンプロリズマブを残りの30％のDMSOと混合する。混合物を混合し、PLGA／DMSO溶液と混合する。

【0 2 5 4】

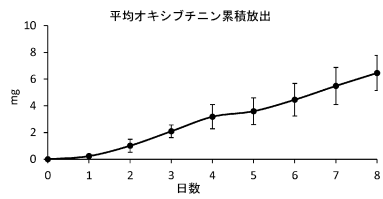
治療に際して、70gのA相を膀胱に注入し、直後に5gのB相をA相に注入する。インサイチュで非晶質球状塊が膀胱内に形成される。

【0 2 5 5】

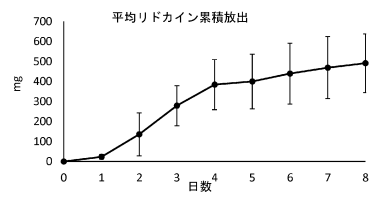
特定の実施形態の前述の説明は現在の知識を適用することによって、過度の実験を行うことなく、一般的概念から逸脱することなく、様々な特定の実施形態のために容易に修正および／または適応することができる本発明の一般的な性質を十分に明らかにし、したがって、そのような適応および修正は開示された実施形態の等価物の意味および範囲内で理解されるべきであり、理解されるべきである。本明細書で使用される表現または用語は説明を目的とするものであり、限定するものではないことを理解されたい。様々な開示された機能を実行するための手段、材料、およびステップは、本発明から逸脱することなく、様々な代替の形態をとり得る。臨床効果を確立するためにさらなる試験が行われていることが理解されるべきである。

40

【図面】
【図 1】

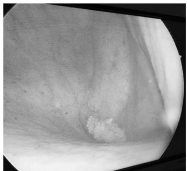


【図 2】

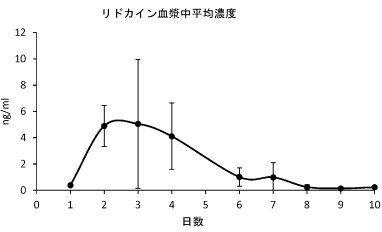


10

【図 3】

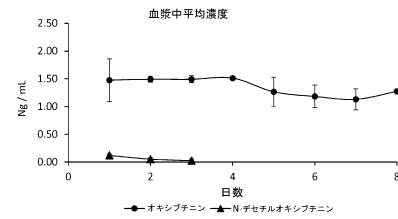


【図 4】

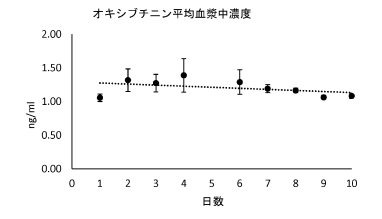


20

【図 5】



【図 6】

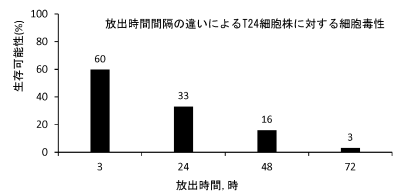


30

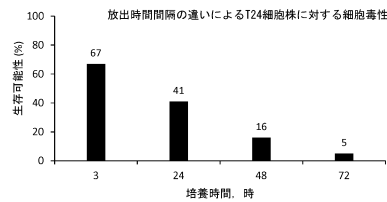
40

50

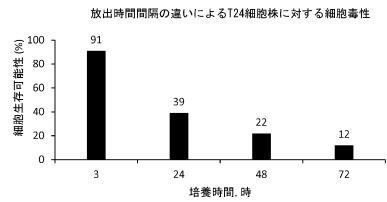
【図 7】



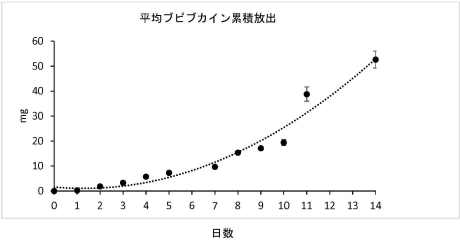
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2022/051090
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61P 13/00 (2023.01)i; A61K 47/10 (2023.01)i; A61K 47/32 (2023.01)i CPC:A61P 13/00; A61K 47/10; A61K 47/32 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P 13/00; A61K 47/10; A61K 47/32 CPC:A61P 13/00; A61K 47/10; A61K 47/32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: Google Scholar, Orbit Search terms used: BLADDER, HYDROGEL, BIPHASIC, THERAPEUTIC AGENT, HYDROPHOBIC POLYMER, PHASE A, PHASE B, SILICON OIL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011089604 A2 (ASHER HOLZER) 28 July 2011 (2011-07-28) (abstract, claims 1-103)	1-29
A	WO 2018049326 A1 (FRIEND DAVID) 13 May 2018 (2018-05-13) THE WHOLE DOCUMENT	1-29
A	WO 2013153550 A2 (HAKIM GIL) 17 October 2013 (2013-10-17) (abstract, claims 1-215)	1-29
A	EP 1804767 A2 (ASHER HOLZER) 11 July 2007 (2007-07-11) (abstract, para [0036], [0053], claims 1-100)	1-29
A	EP 2709591 A1 (SLAGER JORAM) 26 March 2014 (2014-03-26) (abstract claims 1-18)	1-29
A	EP 2393474 A2 (LEONI LORENZO) 14 December 2011 (2011-12-14) (abstract claims, 1-13)	1-29
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2023		Date of mailing of the international search report 15 January 2023
Name and mailing address of the ISA/IL Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Israel Telephone No. 972-73-3927244 Email: ptoffice@justice.gov.il		Authorized officer MOSKOVICH Shahar Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

International application No.

PCT/IL2022/051090

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2734187 A1 (DOLLBERG YOSH) 28 May 2014 (2014-05-28) (abstract, claims 1-13)	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2022/051090

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2011089604	A2	28 July 2011	WO	2011089604	A2	28 July 2011
				WO	2011089604	A3	22 March 2012
				DE	212011100034	U1	04 July 2012
				DK	2525777	T3	01 July 2019
				EP	2525777	A2	28 November 2012
				EP	2525777	B1	29 May 2019
				EP	2734187	A1	28 May 2014
				EP	2734187	B1	05 September 2018
				ES	2732150	T3	20 November 2019
				IL	221040	A	30 November 2017
				IL	230530	B	29 April 2021
				US	2013046275	A1	21 February 2013
				US	9040074	B2	26 May 2015
				US	2017112935	A1	27 April 2017
				US	9950069	B2	24 April 2018
				US	2015366974	A1	24 December 2015
				US	10039832	B2	07 August 2018
				US	2014105884	A1	17 April 2014
				US	10471150	B2	12 November 2019
				US	2020114008	A1	16 April 2020
				US	2022118096	A1	21 April 2022
				WO	2013011504	A1	24 January 2013
WO	2018049326	A1	13 May 2018	WO	2018049326	A1	15 March 2018
				US	2019209502	A1	11 July 2019
WO	2013153550	A2	17 October 2013	WO	2013153550	A2	17 October 2013
				WO	2013153550	A3	27 December 2013
				CN	104379127	A	25 February 2015
				DK	2836200	T3	21 September 2020
				EP	2836200	A2	18 February 2015
				EP	2836200	A4	02 September 2015
				EP	2836200	B1	15 July 2020
				ES	2821098	T3	23 April 2021
				IL	236000	B	01 February 2022
				RU	2014144727	A	27 May 2016
				RU	2635466	C2	13 November 2017
EP	1804767	A2	11 July 2007	EP	1804767	A2	11 July 2007
				EP	1804767	A4	11 November 2009
				US	2006057208	A1	16 March 2006
				US	8361490	B2	29 January 2013
				US	2013110031	A1	02 May 2013
				US	8936566	B2	20 January 2015
				US	2013110030	A1	02 May 2013
				US	9011411	B2	21 April 2015
				US	2015209300	A1	30 July 2015
				US	9884028	B2	06 February 2018
				WO	2006030431	A2	23 March 2006
				WO	2006030431	A3	10 August 2006
EP	2709591	A1	26 March 2014	EP	2709591	A1	26 March 2014
				EP	2709591	B1	09 December 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2022/051090

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		BR 112017016342 A2	27 March 2018
		BR 112017016342 B1	11 May 2021
		CA 2836266 A1	29 November 2012
		CA 2836266 C	06 July 2021
		CA 2974962 A1	04 August 2016
		CN 103906505 A	02 July 2014
		CN 103906505 B	05 January 2018
		CN 107405424 A	28 November 2017
		EP 3250249 A1	06 December 2017
		EP 3250249 B1	08 December 2021
		IL 253612 B	29 July 2021
		JP 2014515348 A	30 June 2014
		JP 6140690 B2	31 May 2017
		JP 2018507025 A	15 March 2018
		JP 2021058678 A	15 April 2021
		MX 2017009688 A	16 October 2017
		RU 2017129933 A	01 March 2019
		RU 2017129933 A3	17 July 2019
		RU 2733375 C2	01 October 2020
		US 2012296274 A1	22 November 2012
		US 9757497 B2	12 September 2017
		US 2015140107 A1	21 May 2015
		US 9861727 B2	09 January 2018
		US 2017112973 A1	27 April 2017
		US 10213528 B2	26 February 2019
		US 2013190689 A1	25 July 2013
		US 10213529 B2	26 February 2019
		US 2018110903 A1	26 April 2018
		US 10617793 B2	14 April 2020
		US 2020237971 A1	30 July 2020
		US 11529440 B2	20 December 2022
		WO 2012162061 A1	29 November 2012
		WO 2016123480 A1	04 August 2016
		EP 2393474 A2	14 December 2011
		EP 2393474 B1	04 December 2013
		AU 2010211216 A1	12 August 2010
		AU 2010211216 B2	28 August 2014
		BR PI1008777 A2	25 August 2020
		CA 2741052 A1	12 August 2010
		CA 2741052 C	07 May 2019
		CN 102307569 A	04 January 2012
		CN 102307569 B	10 December 2014
		DK 2393474 T3	13 January 2014
		EA 201101145 A1	30 March 2012
		EA 023208 B1	31 May 2016
		EP 2641590 A1	25 September 2013
		EP 2641590 B1	05 April 2017
		ES 2450420 T3	24 March 2014
		HK 1158969 A1	27 July 2012
		HR P20140051 T1	14 February 2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/IL2022/051090

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 212734 B	31 July 2019
		JP 2012516865 A	26 July 2012
		JP 5702734 B2	15 April 2015
		JP 2015042655 A	05 March 2015
		JP 5923581 B2	24 May 2016
		KR 20110118779 A	01 November 2011
		MX 2011007702 A	08 August 2011
		PL 2393474 T3	30 May 2014
		PT 2393474 E	04 February 2014
		SI 2393474 T1	28 February 2014
		SM T201400040 B	07 May 2014
		US 2011319442 A1	29 December 2011
		US 9066940 B2	30 June 2015
		US 2013237561 A1	12 September 2013
		US 9107919 B2	18 August 2015
		US 2016008477 A1	14 January 2016
		US 2017266297 A1	21 September 2017
		WO 2010088924 A1	12 August 2010
		WO 2010089128 A2	12 August 2010
		WO 2010089128 A3	28 April 2011
EP 2734187 A1	28 May 2014	EP 2734187 A1	28 May 2014
		EP 2734187 B1	05 September 2018
		DE 212011100034 U1	04 July 2012
		DK 2525777 T3	01 July 2019
		EP 2525777 A2	28 November 2012
		EP 2525777 B1	29 May 2019
		ES 2732150 T3	20 November 2019
		IL 221040 A	30 November 2017
		IL 230530 B	29 April 2021
		US 2013046275 A1	21 February 2013
		US 9040074 B2	26 May 2015
		US 2017112935 A1	27 April 2017
		US 9950069 B2	24 April 2018
		US 2015366974 A1	24 December 2015
		US 10039832 B2	07 August 2018
		US 2014105884 A1	17 April 2014
		US 10471150 B2	12 November 2019
		US 2020114008 A1	16 April 2020
		US 2022118096 A1	21 April 2022
		WO 2011089604 A2	28 July 2011
		WO 2011089604 A3	22 March 2012
		WO 2013011504 A1	24 January 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/216	(2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	23/02	(2006.01)	A 6 1 P	23/02
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	31/407
A 6 1 K	31/704	(2006.01)	A 6 1 K	31/704
A 6 1 K	33/243	(2019.01)	A 6 1 K	33/243
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)	A 6 1 K	31/7068
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/18	(2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

7 ハメヤスディム ストリート 9

(72)発明者 ナセル、 ターヘル

イスラエル国 トウルアン、 1 6 9 5 0 0 0 ピー・オー・ビー 2 6 4 6、 アル アナワー スト
リート 8

(72)発明者 トゥイトゥ、 ダン

イスラエル国 ヤアコブ、 ジフロム、 3 0 9 1 6 2 8 モールデット ストリート 5

F ターム (参考) 4C076 AA16 BB21 CC01 CC17 CC27 DD21 DD30Z DD34 DD37 DD38
DD41 DD45 DD50Z DD55 DD60 DD63 EE06P EE08P EE09P EE10P EE16
EE23 EE23P EE24 EE27 EE30P EE32P EE42P EE54 EE55 FF31
4C084 AA17 MA56 NA12 ZA21 ZA81 ZB26
4C086 AA01 AA02 CB03 DA38 EA10 EA17 HA12 HA24 HA26 HA28
MA03 MA05 MA56 NA12 ZA21 ZA81 ZB26
4C206 AA01 AA02 FA05 GA19 GA31 MA03 MA05 MA76 NA12 ZA21
ZA81 ZB26