

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5306649号  
(P5306649)

(45) 発行日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)

(24) 登録日 平成25年7月5日 (2013. 7. 5)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 M 37/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 M 37/00	
<b>A 6 1 M 35/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 M 35/00	
<b>A 6 1 B 17/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 B 17/00	3 2 0
<b>A 6 1 K 9/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 9/00	
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/32	

請求項の数 63 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-524827 (P2007-524827)  
 (86) (22) 出願日 平成17年7月18日 (2005. 7. 18)  
 (65) 公表番号 特表2008-508938 (P2008-508938A)  
 (43) 公表日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/025371  
 (87) 国際公開番号 W02006/020180  
 (87) 国際公開日 平成18年2月23日 (2006. 2. 23)  
 審査請求日 平成20年5月21日 (2008. 5. 21)  
 (31) 優先権主張番号 10/912, 578  
 (32) 優先日 平成16年8月4日 (2004. 8. 4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 506353574  
 アクラレント インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 94025 カリフォル  
 ニア州 メンロー パーク オブライアン  
 ドライブ 1525-ビー  
 (74) 代理人 100088605  
 弁理士 加藤 公延  
 (72) 発明者 マコワー、ジョシュア  
 アメリカ合衆国 94022 カリフォル  
 ニア州 ロス アルトス ティンダル ス  
 トリート 450  
 (72) 発明者 チャン、ジョン ワイ.  
 アメリカ合衆国 94040 カリフォル  
 ニア州 マウンテン ビュー ロレーン  
 コート 13080

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 周囲の流体の流れを邪魔しない埋め込み型装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患を診断または治療するための被験者または被験動物の副鼻腔または副鼻腔の小孔内の場所に物質を送達するための装置において、

折り畳まれた形状にあり、前記物質を含まない間に前記場所に進めることができ、後で前記物質を装入し得るリザーバであって、これにより、前記リザーバが、前記場所にあるときに、展開形状を取るようになっており、前記リザーバは、障壁であって、当該障壁を通して前記リザーバ中に導入された物質が、公知の速度で前記リザーバから排出される障壁を備える、リザーバと、

前記リザーバから延在し、内腔を有する充填管であって、前記リザーバが前記場所に進められた後、当該充填管の内部を通じて前記物質を前記リザーバの中に装入可能である充填管と、

前記物質が前記リザーバ中に導入された後、前記充填管からの前記物質の逆流を防止するための、弁、クリップ、クランプ、結さつ糸または接着剤から選択された閉鎖装置と、を備え、

前記装置は、前記装置が前記場所に埋め込まれ、物質を装入するときに、前記装置が、前記副鼻腔または副鼻腔の小孔からの液の排出の邪魔をしないように構成されている、装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の装置において、前記リザーバが中空の空洞を備える、装置。

10

20

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の装置において、前記中空の空洞が管を含む、装置。

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の装置において、前記リザーバが、ある量の前記物質を保持するための多孔材料を含む、装置。

**【請求項 5】**

請求項 4 に記載の装置において、前記多孔材料がスポンジを含む、装置。

**【請求項 6】**

請求項 4 に記載の装置において、前記多孔材料が、

可撓性高分子発泡体と、

生分解性高分子発泡体と、

非生分解性高分子発泡体と、

多孔 PLLA と、

多孔 PLGA と、

多孔ヒドロゲルと、

ポリビニルアルコールと、

シリコーン発泡体と、

ポリテトラフルオロエチレンと、

拡張ポリテトラフルオロエチレンと、

ラテックスと、

ナイロンとからなる多孔材料のグループから選択される物質である、装置。

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の装置において、前記リザーバが、ある量の前記物質を保持するための多孔材料と組み合わせられて中空の空洞を備える、装置。

**【請求項 8】**

請求項 4 に記載の装置において、前記多孔材料は、前期物質が前記中空の空洞の中に導入された後で、前記多孔材料の中に吸収または輸送され得るように、中空の空洞に隣接して設けられる、装置。

**【請求項 9】**

請求項 1 に記載の装置において、前記充填管は、前記物質が前記リザーバの中に導入された後に閉じるために適切な構造を有する、装置。

**【請求項 10】**

請求項 1 に記載の装置において、前記充填管が出入り口を供える、装置。

**【請求項 11】**

請求項 1 に記載の装置において、前記充填管は、前記物質が前記リザーバの中に導入されるための管を備える、装置。

**【請求項 12】**

請求項 11 に記載の装置において、前記導入管の少なくとも一部は、前記物質が前記リザーバの中に導入された後に取り外し可能である、装置。

**【請求項 13】**

請求項 11 に記載の装置において、前記物質が前記リザーバの中に導入された後に、前記導入管を、クランプで締め付け、クリップで留め、結さつし、結び、または圧縮するための装置をさらに備える、装置。

**【請求項 14】**

請求項 1 に記載の装置において、前記閉鎖装置が自動密封針出入り口を備える、装置。

**【請求項 15】**

請求項 1 に記載の装置において、前記閉鎖装置が弁を備える、装置。

**【請求項 16】**

請求項 15 に記載の装置において、前記弁は、流体を注入する間には前記リザーバの中に第 1 の方向で前記液体を注入できるようにするが、注入の後には、前記流体が前記リザ

10

20

30

40

50

ーバの中から第2の方向で流出することを防止するための逆止め弁を備える、装置。

【請求項17】

請求項1に記載の装置において、前記閉鎖装置が自動密封材料を備え、前記自動密封材料には針を挿入することが可能であるとともに、前記針が取り除かれた後に前記針によって作られる貫通通路を密封する、装置。

【請求項18】

請求項1に記載の装置において、前記障壁が、特定の特性を有する物質が公知の速度で前記障壁を通して前記リザーバから排出できるように構築される、装置。

【請求項19】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、特定の粘度または粘度範囲の物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

10

【請求項20】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、特定の分子量の、あるいは分子量の特定の範囲内の物質が、前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

【請求項21】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、特定の電気量を有する物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

【請求項22】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、ある特定のオスモル濃度または特定のオスモル濃度範囲の物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

20

【請求項23】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、ある特定のオスモル濃度または特定のオスモル濃度範囲の物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

【請求項24】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、ある特定の化学基または原子を含む物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

【請求項25】

請求項18に記載の装置において、前記障壁が、特定の親水性または疎水性を有する物質が前記公知の速度で前記障壁を通過できるように構築される、装置。

30

【請求項26】

請求項1に記載の装置において、前記障壁が半透性の障壁を備える、装置。

【請求項27】

請求項26に記載の装置において、前記半透性の障壁が公知のサイズの孔を有する、装置。

【請求項28】

請求項27に記載の装置において、前記物質が、公知の速度で前記孔を通過する物質である、装置。

【請求項29】

40

請求項1に記載の装置を備えるシステムにおいて、公知の速度で前記障壁を通過する物質を含有する薬学的に許容できる製剤と組み合わせた、システム。

【請求項30】

請求項29に記載のシステムにおいて、特定の物質、溶液、懸濁液、またはその多様な希釈物を、前記物質、溶液、懸濁液、またはその多様な希釈物が前記障壁を通過する特定の速度に関連付けるデータ編集、アルゴリズム、または数式をさらに備える、システム。

【請求項31】

請求項30に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズムまたは数式が表を備える、システム。

【請求項32】

50

請求項 30 に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズムまたは数式がデータベースを備える、システム。

【請求項 33】

請求項 30 に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズム、または数式が文書形式で提供される、システム。

【請求項 34】

請求項 30 に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズムまたは数式が電子的に読み取り可能な形式で提供される、システム。

【請求項 35】

請求項 30 に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズムまたは数式がコンピュータディスクを備える、システム。

10

【請求項 36】

請求項 30 に記載のシステムにおいて、前記データ編集、アルゴリズム、または数式が、ユーザによるデータ入力を受信するように、及び特定の物質、溶液、懸濁液、またはその多様な希釈物に関連する前記データ、情報に応じて、前記物質、溶液、懸濁液、またはその多様な希釈物を前記障壁を通過する特定の速度で提供するようにプログラミングされる電子計算機または他の電子デバイスの形式で提供される、請求項 35 に記載のシステム。

【請求項 37】

請求項 36 に記載のシステムにおいて、前記ユーザが該埋め込み型物質送達装置によって送達されるべき 1 つまたは複数の薬物または他の物質を特定する情報を入力し、前記電子計算機または電子デバイスが、

20

前記埋め込み型物質送達装置に装入するための前記薬物または他の物質を調製する際に使用される希釈剤または溶媒と、

前記薬物または他の物質により治療され得る感染性微生物、病気、疾患及び状態に関する情報と、

薬物または物質相互作用警告と、

前記選択される薬物または他の物質の考えられる副作用に関する警告と、

前記選択される薬物または他の物質が、1 つまたは複数の濃度で該埋め込み型物質送達装置に装入されるときに前記障壁を通過する該公知の速度と、

30

から選択される情報を提供する、システム。

【請求項 38】

請求項 29 に記載のシステムにおいて、前記薬学的に許容できる製剤が、

画像形成可能な造影剤と、

診断インジケータ剤と、

抗生物質と、

抗真菌剤と、

駆虫薬と、

抗菌剤と、

ステロイドと、

40

血管収縮薬と、

ロイコトリエン抑制剤と、

I g E 抑制剤と、

抗炎症薬と、

肥満細胞安定化薬と、

抗ヒスタミン剤と、

免疫賦活剤と、

S Y K キナーゼ抑制剤と、

化学療法薬と、

抗腫瘍薬と、

50

粘液溶解薬と、  
 粘液の粘度を薄めるまたはそれ以外の場合変更する薬剤と、  
 軟組織及び／または骨及び／または軟骨の再形成を容易にする物質と、  
 からなるグループから選択される少なくとも１つの物質を含有する、システム。

【請求項 ３ ９】

請求項 ２ ９ に記載のシステムにおいて、前記薬学的に許容できる製剤が、ベクロメタゾン、フルニソリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、モメタゾン、アクロメタゾン、デソニド、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、クロコルトロン、デソキシメタゾン、フルオシノロン、フルランドレノリド、モメタゾン、プレドニカルベート、アムシノニド、デソキシメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノロン、フルオシノニド、ハルシノニド、クロベ  
 10  
 タゾール、拡張ベタメタゾン、ジフロラゾン、ハロベタゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びメチルプレドニゾロンからなるグループから選択されるステロイドである少なくとも１つの物質を含有する、システム。

【請求項 ４ ０】

請求項 ２ ９ に記載のシステムにおいて、前記薬学的に許容できる製剤が、アシクロビル、アマンタジン、アミノグリコシド抗生物質、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アモキシシリン、アモキシシリンクラブラン酸、アムホテリシンＢ、アンピシリン、アンピシリンスルバクタム、アトバクオン、アジスロマイシン、セファゾリン、セフェピム、セフォタキシム、セフォテタン、セフボドキシム、セフトジジウム、セフトゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフロキシムアクセチル、セファレキシン、クロラ  
 20  
 ムフェニコール、クロトリマゾール、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ダブソン、ジクロキサシリン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、フルコナゾール、フォスカネット、ガンシクロビル、アティフロキサシン、イミペネム／シラスタチン、イソニアジド、イトラコナゾール、ケトコナゾール、メトロニダゾール、ナフシリン、ナフシリン、ナイスタチン、ペニシリン、ペニシリンＧ、ペントミジン、ピペラシリン／タゾバクタム、リファンピン、キヌプリスチン－ダルフォプリスチン、チカルシリン／クラブラン酸、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、バラシクロビル、バンコマイシン、マフェニド、スルファジアジン銀、ムピロシン、ナイスタチン、トリアムシノロン／ナイスタチン、クロトリマゾール／ベタメタゾン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ブトコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、微生物を崩壊させるまたは無能にする合成洗剤のような化学物質、ノノキシノール－９、オクトキシノール－９、塩化ベンザルコニウム、メンフェゴール、及びＮ－ドコサノール、標的細胞に対する微生物付着を妨害する化学物質、伝染性の病原体の細胞への進入を阻止する化学物質、硫酸化ポリマー、sulphonatedポリマー、カラギーナン、抗レトロウィルス剤、PMPAゲル、抗生物質、病原体と戦う遺伝子操作された、あるいは自然発生的な抗生物質、抗体、組織の状態を変化させ、それを病原体に対して敵対させる薬剤、粘膜pHを改変する薬剤、バッファゲル、病原菌を殺す、あるいは病原菌の成長を阻止する酸性型及び非病原性微生物からなるグループから選択される抗菌剤を含有する、システム。

【請求項 ４ １】

請求項 ２ ９ に記載のシステムにおいて、前記充填管を通して、前記リザーバの中に前記薬学的に許容できる製剤を導入するために使用できる少なくとも１つの物質導入装置をさらに備える、システム。

【請求項 ４ ２】

請求項 ４ １ に記載のシステムにおいて、前記物質導入装置が注射器を備える、システム。

【請求項 ４ ３】

請求項 ４ １ に記載のシステムにおいて、前記物質導入装置が、所定量の前記薬学的に許容できる製剤がいつ該物質導入装置の中に入れられるのかを示すインジケータを含む、システム。

【請求項 ４ ４】

10

20

30

40

50

請求項 4 3 に記載のシステムにおいて、前記所定量が、前記リザーバを実質的に一杯にする量である、システム。

【請求項 4 5】

請求項 2 9 に記載のシステムにおいて、前記装置が、前記物質導入装置の中に事前に装入された、測定された量の前記薬学的に許容できる製剤を備える、システム。

【請求項 4 6】

請求項 4 1 に記載のシステムにおいて、物質の前記リザーバの中への、反復される装入のための複数の物質導入装置を備える、システム。

【請求項 4 7】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置が少なくとも部分的に生分解性である、装置 10。

【請求項 4 8】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置が少なくとも部分的に生分解性ではない、装置。

【請求項 4 9】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置の把持及び除去を容易にするために前記装置から伸びる把持可能部材をさらに備える、装置。

【請求項 5 0】

請求項 1 に記載の装置において、さらにフレームを備える、装置。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載の装置において、前記フレームが埋め込み後に所望される形状に前記装置を維持するように構築される、装置。 20

【請求項 5 2】

請求項 1 に記載の装置において、前記物質を前記リザーバに導入すると、前記装置がその折り畳まれた形状からその展開形状に移行する、装置。

【請求項 5 3】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置が概ね円形の断面形状を有する、装置。

【請求項 5 4】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置が概ね矩形の断面形状を有する、装置。

【請求項 5 5】

請求項 1 に記載の装置において、前記装置が外面を有し、埋め込まれ、物質を挿入されるときに、前記インプラントの前記外面が隣接する解剖学的組織に接する突端と、解剖学的組織から離れて離間されたままとなる窪みを有する、装置。 30

【請求項 5 6】

請求項 5 5 に記載の装置において、前記装置は、前記突端が粘膜組織と接触し、前記窪みが粘膜組織から離れて離間されるように、被験者の鼻または副鼻腔の中での埋め込みを目的とする、装置。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載の装置において、前記装置が繊毛のある粘膜の隣に埋め込まれるためのものであり、前記窪みが、前記窪みの中の前記装置の外面が、その組織による粘液繊毛輸送機能を妨げないように繊毛のある粘膜から十分に遠く離れたままとなるように構成される、装置。 40

【請求項 5 8】

請求項 1 に記載の装置において、前記リザーバの中から、または前記障壁を通して、前記物質を移動するための装置をさらに備える、装置。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 に記載の装置において、前記物質を移動するための該装置が、浸透圧ポンプ、機械ポンプ、電気機械ポンプ、ナノテクノロジーポンピング機構及び輸送を駆動するために電流を発する電気装置からなるグループから選択される、装置。

【請求項 6 0】

請求項 1 に記載の埋め込み型物質送達装置を備えるシステムにおいて、被験者の体内の埋め込みサイトに前記埋め込み型物質送達装置を送達するために使用できる送達カテーテル装置とさらに組み合わせた、システム。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載のシステムにおいて、前記送達カテーテルシステムが、

内腔と末端開口部とを有し、前記埋め込み型物質送達装置がカテーテルの内腔の中に設置されるカテーテルと、

前記埋め込み型物質送達装置に近位の前記カテーテルの前記内腔の中に配置される部材と、

前記カテーテルと、前記カテーテルの前記末端開口部の中から前記埋め込み型物質送達装置を排出するために他方を基準にして移動可能な前記部材の少なくとも 1 つとを備える、システム。

10

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載のシステムにおいて、前記埋め込み型物質送達装置及び前記カテーテルの前記内腔の中に配置される前記部材が、前記システムがガイドワイヤ上で進めるために貫通して伸張するガイドワイヤ通路を有する、システム。

【請求項 6 3】

請求項 6 1 に記載のシステムにおいて、前記カテーテルは、ガイドワイヤが前記通過できるような大きさで作られた第 2 の内腔を備え、前記第 2 の内腔が以前に挿入されたガイドワイヤの中で前記システムを追跡できるようにするために使用できる、システム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は概して医療機器及び方法に関し、さらに詳細には物質を送達するインプラント及び静脈洞炎及び他の耳、鼻、及び咽喉の疾患を含むがこれらに限定されない幅広い範囲の疾患を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

副鼻腔は、顔の骨の中に形成される空洞である。副鼻腔は前頭洞、篩骨洞、蝶形骨洞、及び上顎洞を含む。副鼻腔は粘液を生成する上皮組織で裏打ちされている。通常、副鼻腔の裏層によって生成される粘液は、小孔として知られている開口部を通して各副鼻洞からゆっくりと鼻咽頭の中に流れ出す。粘液の排水を妨げる疾患（例えば副鼻洞口の閉塞）により、副鼻腔が正常に機能する能力が下がることがある。この結果、副鼻腔内での粘液の詰まりが生じる。副鼻洞のこのような粘液の詰まりが副鼻洞を裏打ちする上皮に損傷を与え、後に酸素圧が減圧し、微生物が増殖することがある（例えば副鼻腔感染症）。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

鼻甲介は、鼻の側面壁から内向きに広がり、粘膜組織で覆われた 3 つ（ときには 4 つ）の骨突起である。これらの鼻甲介骨は鼻の内部表面積を増やし、鼻を通して吸い込まれる空気に暖かさと湿り気を与えるために役立つ。鼻甲介骨を覆う粘膜組織は生理条件または環境条件の変化に応じて充血して腫れる、あるいは実質的に血液を欠いて縮小することができる。それぞれの鼻甲介骨の曲線状の端縁が道として知られる通路を形成する。例えば、下鼻道は下鼻甲介の下を通過する通路である。鼻涙管として知られている管路は、下鼻道の中に位置する開口部を通して目から出た涙を鼻の中に排出する。中鼻道は中鼻甲介より下に伸びる通路である。中鼻道は半月裂孔を含み、開口部または小孔が上顎洞、前頭洞、及び前方篩骨洞に入り込んでいる。上鼻道は上鼻甲介と中鼻甲介の間に位置する。

40

【0 0 0 4】

鼻ポリープは鼻または副鼻腔の裏層から成長する良性の腫瘍である。鼻ポリープは多くの場合慢性的なアレルギー性鼻炎または鼻粘膜の他の慢性的な炎症に起因する。また、鼻

50

ポリープは嚢胞性線維症を患う子供では一般的である。鼻ポリープが副鼻腔からの正常な排水を妨害する点まで発達したケースでは、それらは副鼻腔炎を引き起こすことがある。

【 0 0 0 5 】

用語「副鼻腔炎」は、一般的には副鼻腔の炎症または感染症を指す。副鼻腔炎は細菌、ウィルス、糸状菌（カビ）、アレルギーまたはその組み合わせにより引き起こされることがある。

【 0 0 0 6 】

副鼻腔炎を治療するために、全身性抗生物質を含む多様な薬物が使用されてきた。鼻腔内副腎皮質ステロイドスプレー及び鼻腔内充血除去剤スプレーや鼻腔内点滴薬も使用されてきた。しかしながら、大部分の患者が鼻腔内スプレー及び鼻腔内点滴薬を使用しても薬物は実際に患部の副鼻腔に入らない。むしろ、このようなスプレー及び点滴薬は鼻腔内に位置する組織にしか接触しない。他者により薬物を副鼻腔の中にじかに導入することが提案されてきたが、幅広く使用される治療技法にはなっていない。

【 0 0 0 7 】

例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 1 6 9 5 8 A 1 号 ( G o p f e r i c h ら ) は、患者の体内へ挿入する前に副腎皮質ステロイドまたは抗増殖剤等の制御された量の活性物質を装入される、生物分解性高分子または非生物分解性高分子から形成される管状のシースつまり「スぺーサ」を説明している。前頭洞の中に開窓を作成するために外科手術が実行され、シースがこのような開窓の中に挿入される。その後、活性物質があらかじめ装入されていたシースが、それが a ) 外科的に作られた開窓の閉鎖を阻止し、b ) 副鼻腔からの排水を容易にするための導管としての機能を果たし、d ) 活性物質を送達する開窓の中に挿入される。米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 1 6 9 5 8 1 A 1 号 ( G o p f e r i c h ら ) のシースは、粘液または体液と接触すると膨らむ物質で表面を覆われてよいが、実質的に単一の形状のままである（つまり、それは折り畳まれた形状と広げられた形状の間で移行しない）。いくつかの実施形態では、シースはポリマー材料の複数の層から形成されており、その内の 1 つまたは複数は活性物質を装入され、その内の 1 つまたは複数は活性物質を含んでいない。他の実施形態では、シースは、活性物質が入れられるリザーバシステムを形成する「中空の本体」と、リザーバからの活性物質の解放を制御する膜を有する。いくつかの実施形態では、シースは副鼻腔の中に伸張するシースの端部を膨らませる、またはそれ以外の場合拡大させることによって固定されてよい。

【 0 0 0 8 】

また、Min、Yang - Gi ら、実験用の上顎洞炎における副鼻腔粘膜の粘膜纖毛活動及び病理組織検査：抗生物質の全身性投与及びポリ乳酸ポリマーによる抗生物質の送達の比較 ( M u c o c i l i a r y A c t i v i t y a n d H i s t o p a t h o l o g y o f S i n u s M u c o s a i n E x p e r i m e n t a l M a x i l l a r y S i n u s i t i s : A C o m p a r i s o n o f S y s t e m i c A d m i n i s t r a t i o n o f A n t i b i o t i c a n d A n t i b i o t i c D e l i v e r y b y P o l y l a c t i c A c i d P o l y m e r ) 、喉頭鏡 ( L a r y n g o s c o p e ) 、1 0 5 : 8 3 5 - 8 4 2 ( 1 9 9 5 年 8 月 ) は、実験用の副鼻腔炎が自然の副鼻腔小孔に「のりをつけ」、副鼻腔の前方壁に作られる切り口及び小さなボアホールを形成し、該ボアホールを通して病原菌を導入してから、該切り口を閉じることによってウサギの 3 つのグループで誘発された実験を説明している。病原菌の導入から 5 日後、自然の副鼻腔小孔が再び開かれ、ウサギは三 ( 3 ) つのグループに分けられた。グループ 1 ( コントロール ) は治療を受けなかった。グループ 2 はアンピシリンの筋肉内注射を繰り返し受けた。グループ 3 の動物では、アンピシリンを含有する ( 0 . 3 2 6 m g / シート ) 1 . 5 センチメートル x 1 . 5 センチメートルのポリ乳酸ポリマー ( P L A ) フィルムのシート ( 0 . 3 2 6 m g / シート ) が巻き上げられ、感染した副鼻腔の中に自然の小孔を通して差し込まれた。その後、粘液纖毛輸送機能速度の測定が行われ、病気に冒された副鼻腔を裏打ちする組織が組織病理学的に調べられた。著者は、P L A / アンピシリンフィルムの副鼻腔内インプラントを受けた動物 ( グループ 3 ) で



観察された治療効果が治療を受けていないコントロール動物（グループ１）またはアンピシリンの筋肉内投与を繰り返し受けた動物（グループ２）より著しく優れていたと結論付けた。

#### 【 0 0 0 9 】

米国特許番号第 3 , 9 4 8 , 2 5 4 号 ( Z a f f a r o n i ) は、微小孔構造の壁によって取り囲まれている薬物リザーバを備える埋め込み型薬物送達装置を説明している。該リザーバは、薬物の通過に対して透過性のある固形の薬物担体から形成されてよい。壁を通る薬物の通過速度は、薬物がリザーバを形成する固形薬物担体を通過する速度より遅くてよい。米国特許第 3 , 9 4 8 , 2 5 4 号 ( Z a f f a r o n i ) は、鼻道の中への接点を含む埋め込み型薬物送達装置の多くの用途を説明している。特に、米国特許第 3 , 9 4 8 , 2 5 4 号 ( Z a f f a r o n i ) は、制御された速度で鼻道の中で薬物を計量配分するための鼻送達装置を主張し、該鼻送達装置は ( a ) 鼻道の中での挿入及び設置のための寸法に作られた装置を画定する壁であって、鼻が許容できる微小孔構造の材料から形成される壁と、 ( b ) 該壁によって囲まれ、薬物に透過性がある固形担体から構成され、装置が装置からの長期間の連続制御された速度でそれを測定するために十分な量の薬物を含むリザーバと、 ( c ) 微小孔の中に充填される拡散による薬物の通過に透過性のある液状媒質とから構成され、 ( d ) 装置は、有用な結果を生じさせるために、担体からの液体を通して装置の外部への薬物の通過によって鼻環境内にあるときの薬物を放出する。米国特許第 3 , 9 4 8 , 2 5 4 号 ( Z a f f a r o n i ) の完全な開示は参照することにより明示的に本書に組み込まれている。

#### 【 0 0 1 0 】

他の出版物も薬物を副鼻腔の中にじかに導入することが副鼻腔炎の治療に効果的であると報告していた。T a r a s o v、D . I . ら、急性及び慢性上顎洞炎治療における高分子に基づいた薬物の適用 ( A p p l i c a t i o n o f D r u g s B a s e d o n P o l y m e r s i n t h e T r e a t m e n t o f A c u t e a n d C h r o n i c M a x i l l a r y S i n u s i t i s )、V e s t n O t o r i n o l a r i n g o l、第 6 巻、4 5 から 4 7 ページ ( 1 9 7 8 年 ) を参照すること。また、R . D e u t s c h m a n n ら、[ 上顎 ] 洞炎予備的な伝染の局所的治療に対する貢献 ( A C o n t r i b u t i o n t o t h e T o p i c a l T r e a t m e n t o f [ M a x i l l a r y ] S i n u s i t i s P r e l i m i n a r y C o m m u n i c a t i o n )、S t o m a t . D D R 2 6 ( 1 9 7 6 年 )、5 8 5 から 5 9 2 は、薬物、特にクロラムフェニコールを溶出する目的での上顎洞の中での再吸収可能な薬物送達持続性薬剤の設置を説明している。この臨床シリーズでは、水溶性のゼラチンが担体として使用され、適用の前に薬物と混合され、副鼻腔の中に塊として挿入された。該物質はほとんど機械的完全性を有さず、相対的に短い時間枠で溶解したので、治療効果を達成するために、著者はそれが二日または三日に一度吹き込まなければならないことを提案した。ゼラチンの代替物は第 6 , 3 9 8 , 7 5 8 号 ( J a c o b s e n ら ) に提案されたような治療物質が装入されたスポンジであろう。血管の壁に対して持続放出装置を送達することを目的としたこの特許では、中空の円筒形のスポンジに薬物が装入され、壁に対して押し付けられる。これにより薬物は内腔の中心の中で血流を持続させながら壁に接触できる。さらに、血管の壁の中に薬物を導き、薬物が内腔の中に流れ込むのを妨げるために皮膜が設けられる。その投与時に薬物を装入させたスポンジがある程度の持続放出を可能にする一方で、それらを装入するのに要する時間も、それらが物質を溶出する時間と密接に相関している。送達がより長い期間に渡って必要とされる場合、その放出を調節するために追加の機構が利用されなければならない。

#### 【 0 0 1 1 】

特許文献の中には、マトリックスまたはポリマーの中に薬物が事前に取り込まれているシステムを使用する多様な持続放出機構が一般的に提案されてきたいくつかの例もある。これらは、第 3 , 9 4 8 , 2 5 4 号 ( Z a f f a r o n i )、米国第 2 0 0 3 / 0 1 8 5 8 7 2 A 2 ( K o c h i n k e )、国際公開第 9 2 / 1 5 2 8 6 号パンフレット ( S h i

10

20

30

40

50

k a n i )、及び第 5 , 5 1 2 , 0 5 5 号 ( D o m b r a ) を含む。一般的には、これらの参考文献は持続した薬物送達手段を構築する多様な材料及び構造を説明し、持続薬物送達技術の状態の優れた概要を提供する。薬物のための持続放出システムを作成するために特定の物質及び方式を提示するのに役立つ一方で、しかしながらこれらの参考文献のそれぞれは本願において目標とされる使用目的にそれらを容易に適用できるようにする特定の方法、手段または構造を説明していない。

#### 【 0 0 1 2 】

技術には、副鼻腔炎または他の病気及び疾患の治療のために、薬物及び他の治療剤または診断物質を副鼻腔または体内の他の場所の中に送達するための新しい装置及び方法の開発の必要性が残っている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【 0 0 1 3 】

本発明に従って、疾患（例えば、副鼻腔炎または耳、鼻または咽喉の別の疾患）を診断または治療するために被験者または被験動物の中の場所（例えば、鼻、副鼻腔、副鼻腔の小孔、エウスタキオ管等の中）に物質を送達するための方法及び装置が提供される。一般的にこの方法は A ) i ) 疾患を診断または治療するために治療効果のある物質を後に装入されてよい物質リザーバと、 i i ) リザーバから物質が流れ出る速度を制限する障壁とを備える埋め込み型物質送達装置を提供するステップと、 B ) 疾患を診断または治療するために使用できる物質を提供するステップと、 C ) リザーバの中に多量の物質を導入するステップと、 D ) 物質が被験者の体内の場所に埋め込まれた装置によって送達されるように、被験者の体内の場所に装置を埋め込むステップとを備える。いくつかの応用例では、医師は、装置が被験者の体内に埋め込まれる前に所望される治療剤または診断物質をリザーバの中に装入してよい。他の応用例では、医師は、装置が被験者の体内に埋め込まれた後に所望される治療剤または診断物質をリザーバの中に装入してよい。装置は生分解性または非生分解性であってよく、それが所望される期間の間埋め込まれたままとなった後に体から除去されてよい、あるいは除去されなくてよい。装置の障壁は開口、膜（例えば、半透膜）または特定の 1 つまたは複数の重要な特性を有する 1 つまたは複数の物質がほぼ公知の速度で障壁を通過できるようにする他の構造を備えてよい。該ほぼ公知の速度で障壁を通過する物質の能力を決定してよい重要な特性の例は、粘度または粘度の範囲、分子量または分子量の範囲、オスモル濃度またはオスモル濃度の範囲、オスモル濃度またはオスモル濃度の範囲、電気量、化学基または原子の存在、親水性または疎水性、分子のサイズ及び/または形状等を含むが、これらに限定されない。したがって、医師及び/または薬剤師は、場合によっては障壁を選択し、該選択された障壁を基準にして特定の重要な特性を所有する物質を選択する、または特別に調製し、その結果該物質は意図された送達速度で該障壁を通過して送達されるであろう。

#### 【 0 0 1 4 】

さらに、本発明に従って、装置のリザーバは中空の空洞、多孔材料（例えば、吸収性のポリマー発泡体）またはその組み合わせを備えてよい。障壁は、リザーバの中に入った物質が制御された速度で障壁を通過するようにリザーバを囲む、実質的に囲む、部分的に囲む、またはリザーバに隣接して位置する膜または開口部を備えてよい。

#### 【 0 0 1 5 】

なおさらに本発明に従って、埋め込み型物質送達装置は、少なくともリザーバに物質が装入されているときに、突端が隣接する組織または他の解剖学的構造（複数の場合がある）に接触しており、窪みがそれらの組織または他の解剖学的構造の生理的機能を妨害しないために隣接する組織または解剖学的構造から離間されたままとなるように、装置の外面が突端と窪みとを持つように構成されてよい。装置のこのような実施形態は繊毛のある粘膜組織で裏打ちされている鼻または副鼻腔の領域に埋め込まれてよく、窪みの中の装置の表面（複数の場合がある）はこのような組織による粘液繊毛輸送機能と妨害しないように隣接する繊毛のある粘膜から十分に離れたままとなるであろう。装置の直径または断面形状はその長さに沿って変化してよい、あるいは円錐形、切頭円錐形、または曲線（例えば

10

20

30

40

50

砂時計)の形状で整形されてよい。また、装置は硬度(例えばデュロメーター)、曲げ特性(例えば剛性または可撓性)またはコンプライアンスが異なる部位(複数の場合がある)を有してよく、このような特性は治療剤または診断物質の存在または不在、及び/または体液(例えば、粘液)との接触または非接触、あるいは埋め込みの意図された場所に存在する他の条件に応じて変化してよい。

#### 【0016】

本発明の追加の態様、詳細及び実施形態は、本発明の以下の詳細な説明及び添付図面を読むことにより当業者により理解されるであろう。

以下の詳細な説明及び添付図面は、必ずしもすべてではないが本発明のいくつかの例または実施形態だけを説明することを目的としている。この詳細な説明及び添付図面は決して本発明の範囲を制限しない。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0017】

人間の鼻は右の鼻孔と左の鼻孔、つまり別々の右の鼻腔と左の鼻腔に入り込む鼻孔を有する。右と左の鼻腔は、実質的には軟骨と骨から形成されている鼻腔内の隔膜により分けられている。鼻腔内の隔壁の後方では、鼻腔が単一の鼻咽頭腔の中に収束する。右エウスタキオ管と左エウスタキオ管(つまり、耳管)が頭の各側の中耳から鼻咽頭の外側面に位置する開口部まで伸びる。鼻咽頭は口蓋垂の上で下方に、咽頭の中に伸びる。図1に示されているように、副鼻腔は顔の両側の顔面骨の中に形成されている。副鼻腔は、個々の開口部つまり小孔を通して鼻腔の中に開く。副鼻腔は前頭洞FS、篩骨洞ES、蝶形骨洞SS、及び上顎洞MSを含む。

#### 【0018】

本発明は、埋め込み型装置に隣接して、あるいはその近くに位置する組織に診断物質または治療剤を送達するために、鼻洞の鼻孔、鼻腔、道、小孔、内部等の自然発生的な、または人造の解剖学的空洞の中に配置されてよい埋め込み型装置を提供する。本発明の特定の限定されない例は図1から図12Fに示され、以下に詳細に説明されている。これらの図面に示されている特定の例は副鼻腔及び鼻腔を目標としているが、本発明の装置及び方法は、自然のまたは人造の開口部及び通路、皮下の場所、血管内の場所または心臓内の場所、及び胃腸管の中の場所を含むが、これらに限定されない体の多様な領域で幅広い用途で利用できる。

#### 【0019】

本書で使用されている用語「診断物質または治療剤」は、あらゆる可能な薬物、プロドラッグ、蛋白質、遺伝子治療の製剤、細胞、診断用薬、造影剤またはイメージング剤、生物学的製剤等を含むと幅広く解釈されるべきである。このような物質は結合構造または非結合構造、液体または固体、コロイドまたは他の懸濁液、溶液であってよい、あるいは気体または他の流体またはナノ流体の形であってよい。例えば、微生物感染を治療または防止することが所望されているいくつかの応用例では、送達される物質は薬剤的に許容できる塩または抗菌剤(例えば、抗生物質、抗ウイルス剤、抗異所性細胞剤、抗真菌剤等)の剤形、副腎皮質ステロイドまたは他の抗炎症薬(例えば、NSAID)、充血除去剤(例えば、血管収縮剤)、粘液薄化剤(例えば、去痰薬または粘液溶解薬)、アレルギー反応を防ぐまたは緩和する薬剤(例えば、抗ヒスタミン剤、サイトカイン抑制剤、ロイコトリエン抑制剤、IGE抑制剤、免疫賦活剤)等を備えてよい。

#### 【0020】

本発明で使用されてよい抗菌剤のいくつかの限定されない例は、アシクロビル、アマンタジン、アミノグリコシド抗生物質(例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、及びトブラマイシン)、アモキシシリン、アモキシシリンクラブラン酸、アムホテリシンB、アンピシリン、アンピシリンスルバクタム、アトバクオン、アジスロマイシン、セファゾリン、セフェピム、セフォタキシム、セフォテタン、セフボドキシム、セフトジジム、セフトキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフロキシムアクセチル、セファレキシン、クロラムフェニコール、クロトリマゾール、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、

クリンダマイシン、ダブソン、ジクロキサシリン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、フルコナゾール、フォスカネット、ガンシクロビル、アティフロキサシン、イミペネム/シラスタチン、イソニアジド、イトラコナゾール、ケトコナゾール、メトロニタゾール、ナフシリン、ナイスタチン、ペニシリン、ペニシリンG、ペンタミジン、ピペラシリン/タゾバクタム、リファンピン、キヌプリスチン-ダルフォプリスチン、チカルシリン/クラブラン酸、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、バラシクロビル、バンコマイシン、マフェニド、スルファジアジン銀、ムピロシン（例えば、バクトロバン<sup>ネーザル</sup><sup>R</sup>、グラクソスミスクライン（Glaxo SmithKline）、リサーチトライアングルパーク（Research Triangle Park）、ノースカロライナ（North Carolina））、ナイスタチン、トリアムシノロン/ナイスタチン、クロトリマゾール/ベタメタゾン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ブトコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、微生物を崩壊させるまたは無効にする合成洗剤のような化学物質（例えば、ノノキシノール-9、オクトキシノール-9、塩化ベンザルコニウム、メンフェゴール、及びN-ドコサノール）、標的細胞に対する微生物付着を妨害する、及び/または伝染性の病原体の進入を阻止する化学物質（例えば、PC-515（カラギーナン）、プロ-2000、及びデキストリン2サルフェート等の硫酸化ポリマーとsulphonatedポリマー）、レトロウィルスが細胞内で複製するのを妨げる抗レトロウィルス剤（例えばPMPAゲル）、「抗体」として知られている植物から遺伝子操作された抗ウィルス抗体等の病原体と戦う遺伝子操作された、あるいは自然発生的な抗生物質、（粘膜pHを改変する物質（バッファゲル（Buffer Gel）及びアシッドフォーム（Acidform）等の）組織の状態を変化させ、それを病原体に対して敵対させる薬剤、過酸化水素または病原微生物（乳酸菌）を殺す、またはその成長を阻止する他の物質の生成を引き起こす非病原性、つまり「扱いやすい」微生物、参照することにより本書に明示的に組み込まれている米国特許番号第6,716,813号（リンら）に説明されているもののような抗微生物蛋白質またはペプチド、または抗菌性金属（例えば、コロイダルシルバー）を含む。

#### 【0021】

加えてまたは代わりに、炎症を治療するまたは防止することが所望されるいくつかの応用例では、本発明で送達される物質は多様なステロイドまたは他の抗炎症薬（例えば、非ステロイド系の抗炎症薬つまりNSAIDs）、鎮痛剤または解熱剤を含んでよい。例えば、ベクロメタゾン（バンセナーゼ<sup>R</sup>またはベコナーゼ<sup>R</sup>）、フルニソリド（Nasallide<sup>R</sup>）、プロピオン酸フルチカゾン（フロナーゼ<sup>R</sup>）、トリアムシノロンアセトニド（ナサコート<sup>R</sup>）、ブデソニド（リノコートアクア<sup>R</sup>）、ロテレドノール エタボネート（ロコート）及びモメタゾン（ナゾネックス<sup>R</sup>）等の鼻内への注入によって以前投与された副腎皮質ステロイドが使用されてよい。前述された副腎皮質ステロイドの他の塩の形式も使用されてよい。また、本発明で使用できてよい他の限定されないステロイドの例は、アフロメタゾン、デソニド、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、クロコルトロン、デソキシメタゾン、フルオシノロン、フルランドレノリド、モメタゾン、プレドニカルベート、アムシノニド、デソキシメタゾン、ジフロラゾン、フルオシノロン、フルオシノニド、ハルシノニド、クロベタゾール、拡張ベタメタゾン、ジフロラゾン、ハロベタゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びメチルプレドニゾロンを含むが、これらに限定されない。使用されてよい他の抗炎症薬、鎮痛剤、または解熱剤は、非選択性COX抑制剤（例えば、サリチル酸波生物、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、スルファサラジン及びオルサラジン、アセトアミノフェン等のパラアミノフェノール派生物、インドメタシンとスリンダク等のインドール酢酸及びインデン酢酸、トルメチン、dicofenacまたはケトロラック等のヘテロアリール酢酸、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、及びオクサプロジン等のアリールプロピオン酸、メフェナム酸及びメロキシカム等のアントラニル酸（フェナメート）、オキシカル（ピロキシカム、メロキシカム）及びナブメトン等のアルカノン等のenolic acid）、及び選択COX-2抑制

剤（例えば、ロフェコキシブのようなジアリール置換フラノン、セレコキシブのようなジアリール置換ピラゾール、エトロダクのようなインドール酢酸、及びニメスライド等の *sulfonanilides* を含む。

【0022】

加えてまたは代わりに、アレルギー反応または免疫反応及び/または細胞増殖を治療するまたは妨げることが所望される応用例等のいくつかの応用例では、本発明で送達される物質は、a) ヒト化抗サイトカイン抗生物質、抗サイトカインレセプタ抗体、組換え型（遺伝子組み換えから生じる新しい細胞）拮抗薬または可溶性受容体等の多様なサイトカイン抑制剤、b) ザフィルルカスト、モンテルカスト、及びジレウトンのような多様なロイコトリエン変更遺伝子、c) オマリズマブ（以前は *rhuma b-E25* と呼ばれていた抗 *lgE* モノクローナル抗体）等の免疫グロブリン *E (IgE)* 抑制剤及び分泌線白血球プロテアーゼ抑制剤）及びd) リゲル製薬社（*Rigel Pharmaceuticals, Inc.*）またはカリフォルニア、サウスサンフランシスコ（*South San Francisco, California*）により製造される「*R-112*」という名前の薬剤等の *SYK* キナーゼ抑制剤を含んでよい。

10

【0023】

加えてまたは代わりに、粘膜組織を縮小する、うっ血除去を引き起こす、あるいは止血を達成することが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質は、偽エフェドリン、キシロメタゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、エビネフリン等を含むが、これらに限定されないうっ血除去剤及び/または止血薬の目的のための多様な血管収縮剤を含んでよい。

20

【0024】

加えてまたは代わりに、粘液の流れを容易にすることが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質は多様な粘液溶解液、またはアセチルシステイン（*Mucomyt<sup>TM</sup>*、*Mucosil<sup>TM</sup>*）及びグアイフェネシンを含むが、これらに限定されない粘液または粘液分泌の粘度または濃度を修正する他の薬剤を含んでよい。

【0025】

特定の一実施形態では、本発明によって送達される物質は、抗炎症薬（例えば、ステロイドまたは *NSAID*）及び粘液溶解薬の組み合わせを備える。

30

加えてまたは代わりに、ヒスタミン放出を妨げるまたは阻止することが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質は多様なマスト細胞安定剤またはクロモリン（例えば、*Nasal Chrom<sup>R</sup>*）及びネドクロミルのようなヒスタミンの放出を妨げる薬物を含んでよい。

【0026】

加えてまたは代わりに、ヒスタミンの影響を防止するまたは阻止することが所望される応用例等のいくつかの応用例では、本発明で送達される物質はアゼラスチン（例えば、*Astelin<sup>R</sup>*）、ジフェンヒドラミン、ロラチジン等の多様な抗ヒスタミン剤を含んでよい。

【0027】

40

加えてまたは代わりに、骨または軟骨を分解させる、悪化させる、切断する、壊す、または再形成することが所望される実施形態のようないくつかの実施形態では、本発明で送達される物質は、本発明の他の手順を容易にするために骨及び/または軟骨を弱めるまたは修正する物質を含んでよく、骨または軟骨は作り直され、再形成され、破壊され、または取り除かれる。このような薬剤の一例は、再形成されなければならない、または修正されなければならない骨の部位の隣の物質送達インプラント内に注入されるまたは送達できるであろう *EDTA* 等のカルシウムキレート剤であろう。別の例は破骨細胞等の骨悪化細胞からなるまたは骨悪化細胞を含む製剤となるであろう。他の例はコラゲナーゼ（*CNG*）、トリプシン/*EDTA*、ヒアルロニダーゼ、及び *syllysylchloromethane (TLCM)* 等の骨または軟骨の成分を軟化させるまたは破壊することのあ

50

る物質の多様な酵素を含むであろう。

【0028】

加えてまたは代わりに、いくつかの応用例では、本発明で送達される物質は、ここに一覧表示されていない他の薬剤だけではなく、イブラトロピウム (A t r o v e n t N a s a l<sup>R</sup>) 等の鼻の分泌物を乾かす傾向がある抗コリン剤も含むが、これらに限定されない鼻炎、鼻ポリープ、鼻の炎症、耳、鼻及び咽喉の他の疾患を治療するために使用される他のクラスの物質を含んでよい。

【0029】

加えてまたは代わりに、ポリープまたは水腫状の組織から流体を引き出すことが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質はフロセミド等の局所的につまり局所に作用する利尿薬、及び/または塩化ナトリウムゲルまたはポリープをそれらのサイトでじかに縮小するためにさらに多くの水に組織を抜け出させるために粘液の浸透含有量を直接的にまたは間接的に変更する、組織または物質から水を引き抜く他の塩製剤等の高浸透性薬剤を含んでよい。

【0030】

加えてまたは代わりに、腫瘍または癌性の病巣を治療することが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質は、アルキル化剤またはそのDNAを攻撃することによって癌細胞をじかに殺す他の薬剤 (例えば、シクロホスファミド、イソホスファミド)、ニトロソウレアまたは細胞DNA修復 (例えば、カルムスチン (B C N U) 及びロムスチン (C C N U)) のために必要な変化を阻止することによって癌細胞を殺す他の薬剤、代謝拮抗物質及び特定の細胞機能、通常はDNA合成 (例えば、6メルカプトプリンと5-フルオロウラシル (5 F U)) を妨害することによって癌細胞の成長を阻止する他の薬剤、抗主要抗生物質、及びDNAを結合するまたは差し込み、RNA合成 (例えば、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン-C及びブレオマイシン) を防止することによって作用する他の化合物、植物から抽出される植物 (ピンカ) アルカロイド及び他の抗腫瘍剤 (例えば、ピンクリスチン及びピンブラスチン)、ステロイドホルモン、ホルモン抑制剤、ホルモン受容体拮抗薬、及びホルモン応答性癌の成長に影響を及ぼす他の薬剤 (例えば、タモキシフェン、ハーセプチン、aminoglutethamide及びフォルメスタン等のアロマターゼ阻害薬、レトロゾール及びアナストラゾール等のトリアゾール抑制剤、エクセメスタン等のステロイド抑制剤)、抗血管形成蛋白質、小分子、遺伝子治療、及び/または血管形成または腫瘍の血管新生を阻止する他の薬剤 (例えば、塩酸メタンフェタミン1、塩酸メタンフェタミン2、サリドマイド)、ベバシズマブ (A v a s t i n)、スクアラミン、エンドスタシン、アンジオスタチン、Angiozyme、AE-941 (Neovastat)、CC-5013 (Revimid)、中間522 (V it a x i n)、2-メソキシエストラジオール (2 M E 2、P a n z e m)、カルボキシアシドトリアゾール (C A I)、コンプレタスタチン、A4プロドラッグ (C A 4 P)、SU6668、SU11248、BMS-275291、COL-3、EMD 121974、IMC-1C11、IM862、TNP-470、セレコキシブ (C e l e b r e x)、ロフェコキシブ (V i o x x)、インターフェロナルファ、インターロイキン-12 (I L - 1 2) または参照することにより明示的に本書に組み込まれているサイエンス (S c i e n c e) 第289巻、1197-1201ページ (2000年8月17日) に特定される化合物のどれか、生物反応修正物質 (例えば、インターフェロン、カルメットグラン菌 (B C G)、単一クローン性の抗生物質、インターロイキン2、顆粒状コロニー刺激因子 (G C S F)、等)、PGDF受容体拮抗薬、ハーセプチン、アスバラギナーゼ、ブスルファン、カルボプラチン、シスプラチン、カルムスチン、c c h l o r a m b u c i l、シタラピン、ダカルバジン、エトポシド、f l u c a r b a z i n e、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、イフオスファシド、イリノテカン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン、チオテパ、トムデックス、トポテカン、トレオズルファン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、m i t o a z i t r o n e、オキ

10

20

30

40

50

サリプラテン、プロカルバジン、ストレプトシン、タクソール、タキソテール、生体物質類似体／同属種、及びここに一覧表示されていない他の抗腫瘍薬だけではなくこのような化合物の派生物等の抗腫瘍薬（例えば、癌用化学療法薬、生物反応修飾物質、血管新生抑制剤、ホルモン受容体阻害薬、凍結療法剤または異常増殖または腫瘍形成を破壊するまたは阻止する他の薬剤）を含んでよい。

#### 【 0 0 3 1 】

加えてまたは代わりに、新しい細胞を成長させる、あるいは既存の細胞を修正することが所望される応用例のようないくつかの応用例では、本発明で送達される物質は、遺伝子及び核外遺伝子のような遺伝子送達手段、抗炎症性の物質のためにコーディングする遺伝子とともに注入されるアデノウィルスベクトルまたは裸のDNA、mRNA等だけではなく細胞（粘膜細胞、繊維芽細胞、幹細胞、または遺伝子組み換え細胞）、及び前記に言及されたように、そのように所望されるときに骨を修正するまたは軟化させる破骨細胞、mucogenesisまたはciliogenesis等に関与するまたは達成する細胞を含んでよい。

10

#### 【 0 0 3 2 】

装置及び／または物質放出様式と組み合わせられることに加えて、または代わりに、装置を粘液流路（つまり、前頭洞または篩骨蜂巣）の中の上流の特定の場所に配置することが理想的である場合がある。これにより、さらに少ない薬物放出装置の配置が可能になり、すべての下流の組織を所望される薬物に「浸すこと」ができる。良好な粘液の流れがある罹患していない部位が薬物によってあまり影響を及ぼされないのに対して、特に薬物の濃度が粘液が保持されている部位で最高になる可能性があるため、薬物のための担体としての粘液のこの活用は理想的である場合がある。これは特に慢性副鼻腔炎、つまりそれらの特定のサイトで薬物の濃度をさらに高めるとさらに大きな治療的有用性となる可能性がある腫瘍で有効であろう。このようなすべてのケースでは、局所的な送達によって、これらの薬物ははるかに全身性ではない影響を及ぼすことができる。さらに、それが粘液に対して緩やかな親和力を維持し、それが流れの中で均等に分散できるように薬物の組成または送達システムを構成することが理想的である場合がある。また、いくつかの応用例では、薬物ではなくむしろ、塩または他の粘液に溶解しやすい物質が、それにより粘液が物質と接触する場所に配置され、大量の物質が粘液中で溶解するようになり、それによって粘液のいくつかの特性（例えば、pH、オスモル濃度等）を変更する。いくつかのケースでは、この技法は、流れている粘液が水及び／または他の流体をポリープ、水腫状の粘膜組織等から引き出し、それによって乾燥または脱水治療効果を提供するように粘液を高浸透性にするために使用されてよい。

20

30

#### 【 0 0 3 3 】

副鼻洞空洞の中での変化に影響を及ぼすために局所的な送達を目的とする物質に加えてまたは代わりに、鼻腔は嗅覚器系、従って脳への一意の接近手段を提供する。本書に説明されている装置及び方法のどれかも、脳に物質を送達する、あるいは嗅覚器系の機能を改変するために使用されてよい。このような例は、嗅覚を塞ぐまたは改変するため、食欲を抑制するため、あるいはそれ以外の場合、肥満、癲癇（例えば、フェノバルビタールまたはmephobarbital等のバルビツール酸系催眠薬、カルバマゼピン及びオキスカルバゼピン等のイミノスチルベン類、ethylsuximide等のスクシンイミド、バルプロ酸、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、及びロラゼパム等のベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、アセタゾールアミド、フェルバメート、levetiracetam、チアガピン、トピラメート、ゾニサミド等）、人格障害または精神障害（例えば、抗うつ剤、抗不安薬、抗精神病薬等）、慢性疼痛、パーキンソン病（例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、ropinirole及びブラミベキソール等のドーパミン受容体拮抗薬、レボドパ等のドーパミン前駆体、tocapone及びエンタカポン等のCOMT抑制剤、セレギリン、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン、及びジフェンヒラドミン等のムスカリン受容体拮抗薬）、及びアルツハイマー病、ハンチントン病、または他の認知症、認知の疾患、あるいは慢性変性疾患（例えば、タクリン、ド

40

50

ネベジル、リバスティグミン、ガランタミン、フロキセチン、カルバマゼピン、クロザピン、クロナゼパム、及び蛋白質またはベータアミロイド斑の形成を抑制する遺伝療法）等を抑制するためにエネルギーの送達または装置及び／または物質及び／または物質送達インプラント（複数の場合がある）の配置を含む。

【 0 0 3 4 】

副鼻腔炎または耳、鼻、または咽頭の他の疾患の治療を目的とする応用例等の特定の応用例においては、本発明の埋め込み型物質送達装置及び方法が以下の目的の１つまたは複数を満たしてよい。

【 0 0 3 5 】

１．粘液の除去：本発明の埋め込み型物質送達装置は、鼻道つまり鼻周辺の通路に埋め込まれると、それらが隣接する解剖学的壁（複数の場合がある）の少なくとも一部が粘膜纖毛作用を維持できるように構成されてよい。これを達成するために、装置は隣接する解剖学的壁（複数の場合がある）に接触する別々の領域、及び該隣接する解剖学的壁（複数の場合がある）に接触しない他の領域を有してよい、及び／またはそれらは内部中空内腔を取り込んでよい。本発明のいくつかの実施形態は中央内腔を含むが、大部分の場合、粘液が重力または真の圧力を介して埋め込まれた装置の内腔を通して流れることは不可能あるいは非現実的である場合がある。したがって、この中央内腔は、このような場合には流体はさらに容易に装置の回りに伝達される可能性があるため、解剖学的通路の開通性を維持するために有効な構造ではない可能性がある。その結果、本書に説明される本発明の他の実施形態では、装置は粘液がその間を流れることを可能にする離間された支柱または部材を備えてよく、このようにして粘液が装置の中の内腔または穴に進入する必要性を回避する。また、支柱が相対的に薄く、装置が、纖毛が装置の内側内腔にじかに接することができるように開放細胞構造から構成される本発明の他の実施形態もある。これらの状況では、粘液の除去は、圧力または重力に依存しなくても中央内腔を通して可能である可能性がある。

【 0 0 3 6 】

２．持続効果：いくつかの鼻腔内の／副鼻洞内の応用例において薬物を送達するために使用されてよい、薬物が飽和されたガーゼまたはスポンジには、送達される薬物（複数の場合がある）の投薬量（複数の場合がある）、あるいはそれらの薬物（複数の場合がある）の拡散を調節する能力がほとんどない、あるいはまったくない。さらに、それらは非生分解性または非常に迅速な生分解性のどちらかであってよい。本発明の装置の少なくともいくつかの実施形態は、所定の治療期間の間所定の投薬量の薬物を送達することによって、これらの欠点を克服している。これは次の所定の治療期間の終結後に、取り除かれてよい、または生物分解し、排除されてよい。

【 0 0 3 7 】

３．低侵襲的設置：副鼻洞処置を実行するために現在使用される器具の多くは接近し、インプラントを設置するために鼻または副鼻洞の中の組織の重大な除去または組織に対する損傷を必要とする。しかしながら、本発明の装置及び方法は、鼻の組織及び副鼻洞組織に対する最小の病原性損傷で実施できる。したがって、本書に説明される装置及び方法は腫れた組織及び閉塞した内腔を薬物の作用を通して削減し、感染を制御できるようにし、それにより従来の副鼻洞手術等の侵襲的な組織損傷療法を必要とせず症状の解決を生じさせることができる。

【 0 0 3 8 】

４．装置感染の低いリスク：本発明に従って、埋め込み型物質送達装置は当然抗感染である物質から作られてよい、あるいはこのような物質で表面を覆われてよい。これは「毒素性ショック」症候群または他の類似した装置に関連した感染の回避に役立つことがある。あるいは、それらはその機械的構造または完全性の結果、取り外し自在であってよい、あるいは感染に耐性を示してよい。

【 0 0 3 9 】

５．取り外し自在または生分解性：いくつかの実施形態では、本発明の埋め込み型物質

10

20

30

40

50



送達装置は生分解性がある及び／または取り外し自在であってよい。いくつかの実施形態では、装置が所望される期間生分解性があるが、状況がその早期取り外しを行うのに値する場合には（例えば、装置が完全に生物分解するために十分な時間が経過する前に）取り外し自在であることが望ましいであろう。構造の除去性を支援するために、事務所内で容易に取り外しできるようにするために尾部付着点、または縫合線／ひも付着点が設けられてよい。

#### 【 0 0 4 0 】

6．1つまたは複数の診断物質または治療剤を送達する能力：副鼻洞の病気は多くの病因があるため、医師が、個々の患者の疾患を治療するために1つまたは複数の物質を含むように装置をカスタマイズできることが理想的であろう。代わりに、それが埋め込まれる前または後に埋め込み型物質送達装置の中に装入するために包装済みの物質の混合物または組み合わせ（例えば、2つ以上の薬物の固定された服用組み合わせ）を有することも許容できてよい。物質のこのような包装済み混合物または組み合わせは装置の中への直接的な装入に適した液状形式であってよい、あるいは指定量の液体（例えば、滅菌水、0.9%のNaCl溶液等）で容易に戻すことができる乾燥形式（例えば凍結乾燥済み、または粉末）であってよい。代わりに、装置は同時にまたは連続して薬物（複数の場合がある）を放出する2つ以上の分離されたチャンバを含んでよい。代わりに、他の一実施形態は、添加剤と混合されることなく装置の中で事前に結び付けられるまたは事前に装入される1つまたは複数の薬物または物質を含んでよい、あるいは使用時、他の添加剤を付加される、又は、混合される1つ又は複数の薬物又は物質を含んでよい。

#### 【 0 0 4 1 】

7．癒痕化または付着の防止：副鼻洞の中に設置される任意の物質は、それらが設置される経路の連続開通性を可能にするために付着または癒痕化が最小限に抑えられるような物質から設計されなければならない。付着に対する機械的な障壁を単に有することは役立つ可能性があるが、インプラント自体が組織反応を誘発しないことも重要である。この状態を回避するためには不活性物質が使用されなければならない。他の実施形態では、インプラントに対する組織の反応を妨げることができる薬剤を放出することが必要な場合がある。名目上、装置の内部ではありとあらゆる治療剤が使用されてよいが、それは、生理食塩水等の不活性物質で充填された、それが送達される通路を維持するための単にスペーサとして有用性を有してもよい。

#### 【 0 0 4 2 】

8．薬物送達動力学：本発明の装置は、治療の過程で治療剤を一貫して、または予測可能に送達することができ、可能な場合送達のこのタイミングは選ばれる物質に基づいてプログラムで制御できるであろう。いくつかの状況では、装置が原位置で補充できるのが理想的である可能性があるが、いくつかの実施形態では装置は、補充が必要とならないように十分な治療剤を含むことができてよい。今日までこれらの必要性を満たすことができる装置は提案されず、または使用可能ではなく、したがって副鼻腔炎または他の病気及び疾患の治療のために、薬物及び他の治療剤または診断物質を副鼻腔または体内の他の場所に送達するための新しい装置及び方法に対する必要性が依然として存在する。

#### 【 0 0 4 3 】

埋め込み型物質送達装置が、標準的な外科手術を介して副鼻腔または耳、鼻または咽喉内の他の部位に送達される、またはそれらから取り外されてよいが、物質送達装置が出血、組織の除去、術後の介護、及び他の外科的問題を削減できる低侵襲手段を介して送達されてもよいことは特に重要である。

#### 【 0 0 4 4 】

展性があり、偏向可能である、及び／または適切に整形された本体及び先端を有してよいカテーテルが、鼻の中に、及び副鼻洞の小孔のような関心のある場所の近くに、あるいは中に導入されてよい。カテーテルは鼻孔に位置する接近口を通して導入されてよい、あるいは導入されなくてよい。さらにガイドがこのような手段を介して生体構造の中に配置されてよいが、直接可視化、内視鏡イメージング、蛍光透視鏡イメージング、電磁検知当

10

20

30

40

50

に制限されない。適切な小孔の近くにまたは適切な小孔を通していったん適切に配置されると、ガイドワイヤはカテーテルを通して副鼻洞空洞の中を進められてよい。例えば、上顎洞または前頭洞に接近する場合には、カテーテル先端は（鉤状構造を切除する必要なく）鉤状プロセスの回りで曲がり、適切な副鼻洞小孔を通して進入する、あるいは適切な副鼻洞小孔の方向を指してよい。それから、ガイドワイヤは副鼻洞空洞の中に進めることができる。これらの操作は蛍光透視鏡、内視鏡及び電磁検知等の可視化方法の元で行われてよい。適切に整形された偏向可能及び／または展性があるカテーテルは、前頭銅及び蝶形骨洞に接近するために使用されてもよい。いったんワイヤが副鼻洞のなかに進められると、それが必要であると見なされる場合には、問題の副鼻洞の小孔を拡大するためにバルーンカテーテルがワイヤ上に導入されてよい。所望される場合には、第２のカテーテルがワイヤの上でアクセスカテーテルを通して進められてよい。第２のカテーテルはさらに小さいガイドワイヤと交換するために使用されてよい。したがってさらに小さいガイドワイヤと互換性のあるさらに小さいカテーテルの使用を可能にする。

#### 【 0 0 4 5 】

蝶形骨洞への接近は、中鼻甲介の内側でアクセスカテーテルを進め、カテーテルを副鼻洞の小孔を通してまたは副鼻洞の小孔の近くに設置することにより同様に達成されてよい。その後、物質送達装置の送達の前に、後にバルーンを膨張することによりガイドワイヤを副鼻洞の中に進める同様の技法が続いてよい。

#### 【 0 0 4 6 】

篩骨洞への接近は、篩骨蜂巢の中への進入を実現するリトロブラー（retrobulbar）凹部とスプラブラー（suprabulbar）凹部の中へ、あるいは近くへアクセスカテーテルを進めることにより達成されてよい。その後、物質送達装置の送達の前に、後にバルーンを膨張することにより蜂巢を通して、及び蜂巢の中にガイドワイヤをナビゲーションし、進める同様の技法が続いてよい。代わりに、蛍光透視鏡、内視鏡、電磁検知等の可視化／ナビテーションの元で前方篩骨（例えば、篩骨水泡）の近くにカテーテルを進めることが望ましいことがある。以後、針またはカテーテル等の穿孔部材がアクセスカテーテルを通して、及び前方篩骨蜂巢と後方篩骨蜂巢の壁を通して進められてよい。いったん１つまたは複数の壁が穿孔されると、ガイドワイヤは針または他のカテーテル部材を介して篩骨蜂巢の中に進められてよい。穿孔した前方篩骨蜂巢と後方篩骨蜂巢のバルーン拡張は、物質送達装置の設置前に所望される場合に実施されてよい。一般的には、副鼻洞及びその周辺領域への低侵襲接近は、物質送達装置を送達することの重要な要素である。

#### 【 0 0 4 7 】

ここで図１から図１２Ｆを見ると、このような図画本発明の装置及び方法の特定の例を示していることが理解されるべきである。そうすることにより結果として生じる実施形態または例がその用途に使用不可にならない限り、これらの図に図示されている一実施形態または例のあらゆる要素、属性、構成要素、付属品または特長は、その実施形態または例から排除されてよい、あるいは他の実施形態または例に含まれてよい。

#### 【 0 0 4 8 】

図１は、概して人間の患者の頭部の図を示し、本発明のシステム１０が左前頭洞の中に本発明の物質送達装置１２を埋め込むために利用されている。示されているように、このシステム１０は鼻接近口装置１４と、送達カテーテル１６と、引き伸ばした部材１８と、埋め込み型物質送達装置１２とを備えている。該口装置１４は、図示されるように鼻孔の中に配置される。使用できてよい鼻口装置の例は、参照することにより本書に組み込まれている「副鼻腔炎及び耳、鼻、及び／または咽喉の他の疾患を診断し、治療するための装置、システム及び方法（Devices, Systems and Methods for Diagnosing and Treating Sinusitis and Other Disorders of the Ears, Nose and/or Throat）」と題される特許出願、出願番号第１０／８２９，９１７号に詳細に説明されている。カテーテル１６は、口装置１４を通して、及び鼻腔を通して左前頭洞への

小孔の中の場所、または小孔に非常に近い場所に進められる。カテーテル 16 の挿入の前または後に、埋め込み型物質送達装置 12 は送達カテーテル 16 の内腔の中に装入され、引き伸ばした部材 18 は埋め込み型物質送達装置 12 に近位で送達カテーテル 16 の内腔の中に配置される。別個のガイドカテーテル（不図示）が口装置 14 を通して左前頭洞の小孔近くの一まで進められ、その送達カテーテルがそのガイドカテーテルを通して、送達カテーテルの末端が左前頭洞の小孔の中にあるいは小孔にすぐ隣接する位置に進められてよい場合もあることが理解されるであろう。その後、引き伸ばした部材 18 は末端方向で勤められ、それにより埋め込み型物質送達装置 12 を送達カテーテル 16 の末端から押し出してよい。代わりに引き伸ばした部材 18 の末端は、送達カテーテル 16 の内腔の中の薬物送達装置 12 の近端と接触して配置され、その後引き伸ばした部材 18 は、埋め込み型物質送達装置 12 を送達カテーテル 16 の末端の中から通過させるために、送達カテーテル 16 が近端方向で引っ込められる間に静止して保持されてよい。いずれにせよ、物質送達装置は前頭洞の中に完全にまたは部分的に配置され、その後、口装置 14、送達カテーテル 16、及び引き伸ばした部材 18 は取り外されてよい。埋め込み型物質送達装置 12 は多様な方法で構築されてよく、その例は図 2 から図 12 F に示され、後述される。本発明の実施形態のどれかにおいて、所望される診断物質または治療剤は、装置 12 が体内に埋め込まれる前及び／または後に埋め込み型物質送達装置 12 の中に装入されてよい。

#### 【0049】

図 2 から図 2 C は、その間 20 が内腔 22 と、多孔質母材 24 と、外側障壁 26 とを有する埋め込み型物質送達装置 12 a の一実施形態を示している。管 20 の一端は外側障壁 26 を通って突出し、その上に針が貫通可能な自動密封キャップ 27 を有する。管 20 の他方端部は、管の内腔 22 が多孔質母材 24 のほぼ中心の中に中空の空洞を形成するように閉じられている。図 2 A に示されるように、所望される治療材または診断物質を含有する溶液が、注射器及び針 28 によって管 20 の内腔 22 の中に導入される。管 20 は拡大ポリテトラフルオロエチレン（e P T F E）等の多孔材料または透水性材料、あるいは物質が管 20 の壁を通過して多孔質母材 24 の中に入ることができるようにする多孔質ポリ（L - 乳酸）（P L L A）またはポリ（L - グリコール酸）等の生体吸収材料から構築される。このようにして、多孔質母材 24 は、管 20 の内腔 22 及び多孔質母材 24 が大量の物質が入れられるリザーバを形成するために結合するように、実質的に飽和状態になる、つまり物質を装入される。多孔質母材は撓みやすい、または硬直したポリマー発泡体、綿の詰め物、ガーゼ、ヒドロゲル、コラーゲン等の生分解性または非生分解性の多孔材料から形成されてよい。発砲されてよい、あるいはそれ以外の場合多孔質にされてよい生分解性高分子の例はポリ（L - 乳酸）（P L L A）、ポリ（L - グリコール酸）（P L G A）、ポリグリコリド、ポリ - L - ラクチド、ポリ - D - ラクチド、ポリ（アミノ酸）、p o l y d i o x a n o n e、ポリカプロラクトン、ポリグリコネート、ポリ乳酸 - ポリエチレンオキシドコポリマー、変性セルロース、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸塩、ポリ無水物、ポリリン酸エステル、ポリ（アルファ - ヒドロキシ酸）、及びその組み合わせを含む。この装置 12 a は完全に生分解性または非生分解性であってよい。装置 12 a の非生分解性の実施形態では、管 20、多孔本体 24 及び外側障壁 26 . . . 管 20 は、シリコーンゴム、ポリエチレンテレフタレート、超高分子量ポリエチレン、拡大ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネートウレタン、ポリウレタン、ポリアミドを含むが、これらに限定されない多様な市販されている生体適合性ポリマー等の任意の適切な物質から形成されてよい。

#### 【0050】

図 2 から図 2 B に示されているもののような本発明の任意の実施形態は、障壁を横切る物質の移送を支援するための手段を取り込むことができるであろう。このような装置は機械ポンプ、電気機械ポンプ、ナノテクノロジーポンピング機構、または移送を駆動するために電流を発する電気装置の形を取ってよい。この手段は、障壁の中に、あるいは多孔母材の中に組み込むことができるであろう。機械的な実施形態のさらに特定の例は、障壁を

横切るその移動を駆動するために送達される物質の量が継続的に陽圧の下にあるようにリザーバサイズを機械的に変更することであろう。この機械的な変更はマイクロエレクトロニクスを介して制御することができ、事前にプログラミングすることができる、あるいは多様な無線通信技術を通して遠隔で制御できるであろう。リザーバ内部で圧力を維持するための機械的な手段の別の例は、浸透圧ポンプ、または内部化学反応に活性化されるものなど、薬物量が減少するにつれて収縮するまたは縮小する膜障壁を組み込むことであろう。この収縮は、弾性ポリマーまたは縮小するポリマーから膜障壁を作ることによって、あるいはリザーバの体積を減少する可動フィラメントまたはセクションを含むことによって達成できるであろう。

【 0 0 5 1 】

本発明の任意の実施形態では、任意の管 2 2 または多孔母材 2 4 の中または隣に形成される他の空洞の壁は、物質が管 2 0 の内腔 2 2 から多孔母材 2 4 の中に通過する速度を制御する材料から構築されてよい。また、外側障壁 2 6 は、物質が多孔母材 2 4 から外側障壁 2 6 を通って、装置 1 2 の中から通過する速度を制御する材料（例えば、半透膜）から構築されてよい。複数の薬物を含むために装置の中で複数のチャンバを活用する物質送達装置の他の実施形態があつてよい。これらのチャンバは、各チャンバのストリップが装置の全長を移動するが、断面が複数のコンパートメントを示すように軸方向に配列されること、装置の末端部分が真中部分または近端部分とは異なる薬物を含むことができるように長手方向に配列されること、または送達される第 1 の薬物が多様な苦痛を治療するために、その時々において次の薬物とは異なること、即ち、最初は炎症に対処するため、次に所定の期間後、感染と戦うために抗菌剤の放出を開始することが可能であるように（玉ねぎのような）層で配列されることを含むが、これらに限定されない多様な構成で配置できるであろう。層状構成では、分割する膜は生分解性であつてよい、あるいは生分解性でなくてよい。本発明の装置 1 2 は、当初、装置 1 2 の中に診断物質または治療剤を入れずに提供されてよい。このような場合には、医師は、次に、装置が被験者の体内に埋め込まれる前に特定の治療剤または診断物質あるいはこのような物質の組み合わせを選択する、あるいは装置 1 2 の中に調製してよい。他の応用例では、医師は、装置が被験者の体内に埋め込まれた後に所望される治療剤または診断物質あるいはこのような物質の組み合わせ柄を装置 1 2 の中に装入してよい。装置 1 2 に装入される診断物質または治療剤（複数の場合がある）の医師の選択または調製を容易にするために、装置 1 2 は、装置 1 2 に装入された物質（複数の場合がある）の所望される投薬量（複数の場合がある）が埋め込まれた装置 1 2 によって送達されるように、物質（複数の場合がある）の希釈と装置 1 2 の装入を容易にするためのデータ編集によって達成されてよい。このようなデータ編集は表形式データ、アルゴリズム（複数の場合がある）等の形式であつてよい。また、このようなデータ編集は、ハードコピー（例えば添付文書または小冊子）として文書形式（例えば、表またはリストとして）で提供されてよい、あるいは（例えば、コンパクトディスク上に、ウェブサイトからアクセスできる、特に本発明の装置 1 2 とともに使用するためにプログラミングされるハンドヘルド電子投薬量計算機等のコンピュータまたはマイクロプロセッサ装置の中にプログラミングされる等）電子形式で記憶されてよい。装置 1 2 によって送達される特定の物質（複数の場合がある）の投薬量は、特定の定められた重要な特性を有する特定の物質、製剤、混合物、または溶質または物質の濃縮物が装置 1 2 の障壁 2 6 を通過する決定された速度（複数の場合がある）となるであろう。データ編集は、特定の障壁遷移速度が提供される特定の重要な特性の例またはリストを含む、または攻勢しても良い粘度または粘度の範囲、分子量または分子量の範囲、オスモル濃度またはオスモル濃度の範囲、電気量、オスモル濃度またはオスモル濃度の範囲、特定の化学基または原子の存在、親水性または疎水性等を含むが、これらに限定されない。特定のステロイドまたはステロイド / 抗菌性の製剤を用いる本発明の装置 1 2 の準備及び装入を容易にするために提供されてよい 1 つのタイプのデータ編集の例は、以下の表 1 に示されるような図表である。

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

(薬物または薬物組み合わせ／溶媒)	薬物または薬物組み合わせの溶液中の濃度 (溶液のml単位の薬物または薬物組み合わせのmg)	装置からの拡散速度 (24時間期間あたりに送達される各薬物の量)
フロピオン酸フルチカゾン (超微粒水性懸濁液として)	1mlあたりXmg	24時間あたり200mcgフロピオン酸フルチカゾン
	1mlあたりYmg	24時間あたり230mcgフロピオン酸フルチカゾン
	1mlあたりZmg	24時間あたり260mcgフロピオン酸フルチカゾン
0.9%の生理食塩水中のセフロキシムアクセチル+フロピオン酸フルチカゾン	1mlあたりXmg	24時間あたり200mcgのフロピオン酸フルチカゾン+8mgのセフロキシムアクセチル
	1mlあたりYmg	24時間あたり230mcgのフロピオン酸フルチカゾン+12mgのセフロキシムアクセチル
	1mlあたりZmg	24時間あたり260mcgのフロピオン酸フルチカゾン+20mgのセフロキシムアクセチル
トリアムシノロンアセトニド (水性微晶質懸濁液として)	1mlあたりXmg	24時間あたり180mcgのトリアムシノロンアセトニド
	1mlあたりYmg	24時間あたり220mcgのトリアムシノロンアセトニド
	1mlあたりZmg	24時間あたり260mcgのトリアムシノロンアセトニド
溶液／水性微晶質懸濁液として0.9%の生理食塩水中のアモキシシリン+クラブラン酸+トリアムシノロンアセトニド	1mlあたりXmg	24時間あたり180mcgのトリアムシノロンアセトニド+40mcgのアモキシシリン+20mcgのクラブラン酸
	1mlあたりYmg	24時間あたり220mcgのトリアムシノロンアセトニド+60mcgのアモキシシリン+40mcgのクラブラン酸
	1mlあたりZmg	24時間あたり260mcgのトリアムシノロンアセトニド+80mcgのアモキシシリン+60mcgのクラブラン酸
ポリエチレングリコール中のクロトリマゾール+ジ	1mlあたりXmg	24時間あたり170mcgのクロトリマゾール+100mcgのジプロピオン

10

20

30

40

プロピオン酸ベタメタゾン	1 ml あたり Y mg	酸ベタメタゾン 24時間あたり 200 mcg のクロトリ マゾール + 125 mcg のジプロピオン 酸ベタメタゾン
	1 ml あたり Z mg	24時間あたり 125 mcg のクロトリ マゾール + 150 mcg のジプロピオン 酸ベタメタゾン
ムピロシンカルシウム	1 ml あたり X mg	24時間あたり 1 mg のムピロシンカル シウム
	1 ml あたり Y mg	24時間あたり 4 mg のムピロシンカル シウム
	1 ml あたり Z mg	24時間あたり 8 mg のムピロシンカル シウム
(溶液／超微粒水性懸濁液 として) ムピロシンカルシウ ム + フロピオン酸フルチカ ゾン	1 ml あたり X mg	24時間あたり 1 mg のムピロシンカル シウム + 200 mcg のフロピオン酸フ ルチカゾン
	1 ml あたり Y mg	24時間あたり 4 mg のムピロシンカル シウム + 220 mcg のフロピオン酸フ ルチカゾン
	1 ml あたり Z mg	24時間あたり 8 mg のムピロシンカル シウム + 260 mcg のフロピオン酸フ ルチカゾン

10

20

この表に説明されているすべてのパーセンテージは、重量パーセントとして表されている。この表が、その装入及び異なる物質及び／または異なる濃度の物質との使用を容易にするために、本発明の特定の埋め込み型物質送達装置 12 に付随してよい物質放出速度に関する操作情報またはデータが 1 つの方法を示すために提供される例示的な例にすぎないことが理解されるべきである。使用される実際の物質及びそれらの物質の実際の送達速度は、装置 12 の使用目的、装置 12 の中に装入される物質の重要な特性、及び装置 12 の多孔母材 24 及び／または外側障壁 26 の相対多孔率または浸透性に依存する。前述された表は、それによって医師が、製剤に含有される、異なる局所投与量の薬剤を送達する、異なる希釈剤（例えば、真中の欄に一覧表示された濃度 X、Y、または Z）を調製するために 1 つまたは複数の薬物を含む開始製剤（例えば、左の欄に一覧表示された製剤）を使用してよいいくつかの例を示している。開始製剤（例えば、左欄に一覧表示された製剤）は、鼻腔内の投与または体内のどこかの粘膜組織への局所投与のために承認される、及び／または使用できる市販されている医薬品を備えてよい。開始製剤（例えば、左欄に一覧表示された製剤）は、本書に説明されるように、a) 包装されてよい、及び／または本発明の装置 12 とともに提供されてよい、b) 本発明の装置 12 とは別個に医師によって入手されてよい、及び／または c) 本発明の装置 12 の中で濃縮された（例えば、乾燥したまたは凍結乾燥された形式）で事前に装入されてよい。いくつかの場合では、装置 12 は、装置の中に（例えば、管 20 の内腔 22 の中に、及び／または多孔母材 24 の中に）含まれる乾燥した（例えば、凍結乾燥されたまたは粉末化された）診断物質または治療剤（例えば、薬物製剤）を備えてよく、医師は後に、物質をもどすまたは溶解するため、及び装置 12 を拡張する、または活性化するために、測定された量の溶媒（例えば、無菌水、0.9%の NaCl 溶液、基本食塩水等）を注入してよい。このような場合には、装置 12 と提供される指示または他の情報は、さまざまな量の溶媒を注入することにより生じる物質の異なる濃度についての情報を含んでよい。他の場合には、装置は拡大状態で提供されてよく、送達のために圧縮される、または整形し直され、その後所望される埋め込み場所に応じて完全に、わずかに拡大し直される必要がある、またはまったく拡大し直される

30

40

50

必要はない。前述されたように、いくつかの場合では、開始製剤（例えば、左欄に一覧表示された製剤）は市販されている製剤であってよい。例えば、表1の最初の1、2及び7で言及されたプロピオン酸フルチカゾン、Flonase<sup>®</sup>鼻スプレー（グラクソスミスクライン（Glaxo SmithKline）、リサーチトライアングルパーク（Research Triangle Park）、ノースカロライナ（North Carolina））として鼻腔内スプレー投与のための製剤として市販されている。Flonase<sup>®</sup>鼻スプレーの有効成分であるプロピオン酸フルチカゾンは、化学名S-（フルオロメチル）6（, 9-ジフルオロ-11<sup>R</sup>-17-ジヒドロキシ-16-（-メチル-3-オキソアンドロスタ-1, 4-ジエン-17<sup>R</sup>-carbothioate、17-プロピオン酸を有する合成副腎皮質ステロイドである。それは、微晶性セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース0.02%、w/w塩化ベンザルコニウム、ポリソルベート80、及び0.25%のw/wフェニルエチルアルコールを含有し、5から7の間のpHを有する、超微粒プロピオン酸フルチカゾンの水性懸濁液として提供される。この市販されているFlonase製品は、いくつかの場合では、装置12が、後で被験者の体内に埋め込まれたときに、所望される投薬量のプロピオン酸フルチカゾンを、単独であるいは他の薬剤（複数の場合がある）（表1の右欄）と組み合わせられて送達するように、装置12に装入される前に、1つまたは複数の他の物質と結合される、及び/または多様な希釈物（例えば、表1の真中の欄）で調製されてよい基本製剤（表1の左欄）としての機能を果たしてよい。物質が懸濁液の形を取るこのような例では、懸濁液はそれが埋め込まれた装置12の中で安定したままとなるように調製されてよく、装置12の障壁26は、懸濁液の粒子（例えば、微小粒子）が所望される速度で障壁を通過できるようにするほど十分に大きい孔隙を備えてよい。

#### 【0053】

同様に、表1の行3と4で言及されたトリアムシノロンアセトニドは、Nasacort<sup>®</sup> AQ鼻スプレー（アベンティス製薬株式会社（Aventis Pharmaceuticals, Inc.）ブリッジウォーター、ニュージャージー（Bridgewater, New Jersey））として市販されている。Nasacort<sup>®</sup> AQ鼻スプレーの有効成分であるトリアムシノロンアセトニドは、アセトンを含む9-フルオロ-11、16、17, 21-テトラヒドロキシプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン環状16, 17-アセタール（C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>）である。それは微晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート80、デキストロース、塩化ベンザルコニウム、及びエデト酸2ナトリウムを含む水媒体の中のトリアムシノロンアセトニドの微晶質懸濁液として提供される。4.5から6.0の範囲内の5.0という標的にpHを調整するために、塩酸または水酸化ナトリウムが添加されてよい。

#### 【0054】

また、表1の行5に言及された副腎皮質ジプロピオン酸ベタメタゾンと結合された抗真菌薬クロトリマゾールの製剤は、真菌感染症を治療するための局所適用のためにLotrisone<sup>®</sup>ローション（シェーリング社（Schering Corporation）、ケニルワース、ニュージャージー（Kenilworth, New Jersey））として市販されている。化学的には、クロトリマゾールは、実験式C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>及び344.8という分子量の1-（a-クロロ、a, a-ジフェニルベンジル）イミダゾールである。クロトリマゾールは、水の中では不溶性であり、エタノールの中で溶解性の無臭の白い結晶性粉末である。ジプロピオン酸ベタメタゾンは、実験式C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>7</sub>及び504.6という分子量の、化学名9-フルオロ-1, 16, 17, 21-トリヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン-17, 21-ジプロピオン酸を有する。ジプロピオン酸ベタメタゾンは、水の中で不溶性の、白から乳白色の無償の結晶性粉末である。Lotrisone<sup>®</sup>ローションの1グラムは、純水の親水性基剤、鉱物油、白色ワセリン、ステリアルアルコールが加えられたセチルアルコール、セテアレス-30、プロピレングリコール、リン酸ナトリウム第1水和物、及びリン酸、保存料としてのベンジルアルコールの中で、10mgのクロトリマゾールと0

、643mgのジプロピオン酸ベタメタゾン（0.5mgのベタメタゾンに同等）を含有する。本発明の装置12が鼻、副鼻腔、または耳、鼻または咽喉の中の他の場所に埋め込まなければならない応用例の場合、基本製剤（表1の左欄）は、Lotrisone<sup>®</sup>ローションの低粘度形式を備え、ローションベースがない限り（例えば、鉱物油、白色ワセリン、ステアリルアルコールが加えられたセチルアルコール、セテアレスー30及び/またはプロピレングリコールの内のいくつかまたはすべてを除いた）、Lotrisone<sup>®</sup>ローションの活性成分を含む微小粒子の溶液または懸濁液を備えてよい。

【0055】

また、ムピロシンカルシウムは、鼻腔内の適用のためにバクトロバンネーザル<sup>®</sup>軟膏（グラクソスミスクライン、リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ）として市販されている抗生物質である。バクトロバンネーザル<sup>®</sup>軟膏は、パラフィンとグリセリンエステル（Softisan<sup>®</sup> 649）の混合物とを含有する柔らかな白い軟膏ベースの中の2.15% w/wムピロシンカルシウム（2.0%の純粋なムピロシンを含まない酸に同等）を含有する。むしろピンカルシウムは、ムピロシンの二水和物結晶hemisaltの形を取る。それは、化学的には（E, 2S, 3R, 4R, 5S）-5-[(2S, 3S, 4S, 5S)-2,3-エポキシ-5-ヒドロキシ-4-メチルヘキシル]テトラヒドロ-3,4-ジヒドロキシ-メチル-2H-ピラン-2-クロトン酸、9-ヒドロキシノナン酸、カルシウム塩（2:1）、二水和物を含むエステルである。ムピロシンカルシウムの分子式は（C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>O<sub>9</sub>）<sub>2</sub>Ca・2H<sub>2</sub>Oであり、分子量は1075.3である。ムピロシンを含まない酸の分子量は500.6である。本発明の装置12が鼻、副鼻腔または耳、鼻または咽喉の中の他の場所の中に埋め込まなければならない応用例の場合、基礎製剤（表1の左欄）は、Bactroban Nasal<sup>®</sup>軟膏の低粘度形式を備えてよい、あるいは軟膏ベースがない限り（例えば、パラフィン及び/またはグリセリンエステル（Softisan<sup>®</sup> 649）のいくらかまたはすべてを除く）Bactroban Nasal<sup>®</sup>の有効成分を含有する微小粒子の溶液または懸濁液を備えてよい。

【0056】

図2BNは、図2と図2Aの装置12aと同じ構成要素を備える埋め込み型物質送達装置の変形を示すが、針-貫通可能自動密封キャップ27の代わりに、この装置12bは、取り外し可能なコネクタ30を介して内管22の露呈された端部に接続される充填管32を有する。逆止め弁31は、コネクタ30のまさに内側の内腔22の中に配置されてよい。この逆止め弁は装置であってよい、あるいは単にその構築のために選ばれた物質の弾性に起因する機能にすぎなくてよい。注射または他の物質投入装置または注入装置は、充填管32の自由な端部に接続されてよく、流体を備えるまたは流体を構成する診断物質または治療剤は充填管32を通して、逆止め弁32を通して、リザーバの中に導入されてよい（つまり、この実施形態では、「リザーバ」は隣接する多孔母材24だけではなく内腔22も含む）。以後、コネクタキャップ30及び充填管32は取り外してよい。逆止め弁31は、物質が内管20の突出する端部から逆流するのを妨げる。代わりに、充填管32は、装置12に接続されたままとなつてよく、閉じられてよい（例えば、圧縮される、クランプで締められる、クリップで留められる、密封される、切断される、二つに折られる、結さつされる、またはそれ以外の場合、図8Aから図8Eの例に図示され、後述されるように操作される、あるいは密封されてよい）。

【0057】

外側障壁は、診断物質または治療剤が装置12aまたは12bの中から拡散する、または排出される速度を制御する。本発明のいくつかの応用例では、装置12aまたは12bは空の状態（つまり、内腔22または多孔母材24の中に診断物質または治療剤が入れられずに）医師に提供されてよい。医師は、次に、装置12a、12bが体内に埋め込まれる前、または後に、装置12a、12bの中に装入される1つまたは複数の診断物質または治療剤を選択するまたは調合してよい。

【0058】

10

20

30

40

50



図 2 C は、装置 1 2、1 2 a、1 2 b の一部が副鼻腔 P S の中に伸びるように、副鼻腔 P S の小孔 O S の中にこの埋め込み型物質送達装置 1 2、1 2 a、1 2 b が埋め込まれている一般的な例を示す。装置 1 2、1 2 a、または 1 2 b が副鼻腔炎を治療するために副鼻腔 P S の中に埋め込まれているこのような場合には、医師は自分が状態の治療に適したと見なすあらゆる薬物または他の診断物質または治療剤を、内腔 2 2 と多孔母材 2 4 に装入してよい。例えば、装置 1 2、1 2 a、1 2 b は、鼻腔内の使用に承認されていた（例えば、鼻スプレーとしての局所適用のために、あるいは鼻甲介骨または鼻粘膜の中への直接的な粘膜内注射のために承認された）前記に一覧表示されたそれらの副腎皮質ステロイドの内の 1 つまたは複数等の副腎皮質ステロイドを装入されてよい。1 つの特定の例は、プロピオン酸フルチカゾン（Flonase、グラクソスミスクライン）の水溶液である。鼻腔内または副鼻腔の応用例の場合、図 2 A に示されている空の装置 1 2 b が当初送達され、副鼻腔 P S の中に配置され、充填管 3 2 が副鼻洞空洞の中に、あるいは被験者の鼻孔の中から伸びてよい。次に、医師は充填管 3 2 を通して装置 1 2 b の中に所望される物質を注入してよい。内腔 2 2 と多孔母材 2 4 が所望される量の物質を装入された後、コネクタ 3 0 は切り離され、充填管 3 2 は取り外されてよい、あるいは代わりに充填管は装置 1 2 b の以後の原位置での補充を容易にするために装置 1 2 b に取り付けられたままとなることができてよい。一実施形態では、充填管は皮下物質リザーバに接続される。皮下物質リザーバはポンピング機構を備えてよく、物質の慢性的な送達に特に有効である。皮下薬物リザーバは補充可能であってよい。

【 0 0 5 9 】

図 3 から図 4 C は、埋め込み型物質送達装置 1 2 c と 1 2 d の追加の実施形態を示している。図 2 から図 2 c に示されている実施形態 1 2 a と 1 2 b と同様に、これらの実施形態 1 2 c、1 2 d は、前述されたように、少なくとも多孔母材 2 4 と外側障壁 2 6 とを備える。要すれば、これらの実施形態 1 2 c、1 2 d も内管 2 0 または多孔母材 2 4 の中に、または隣に形成される他の中空の空洞を有してよい。これらの装置 1 2 c、1 2 d の外面は、突端 3 4 と窪み 3 6 を形成するように整形されている。装置 1 2 c、1 2 d が被験者の体内に埋め込まれ、所望される診断物質または治療剤を注入されるとき、突端 3 4 は隣接する解剖学的組織に接触し、窪み 3 6 は隣接する解剖学的組織から離間された距離、離れたままとなる。このようにして、装置の表面对表面の接触は最小限に抑えられ、体液の正常な流れ及び/または解剖学的組織の機能が装置 1 2 c、1 2 d の窪み 3 6 に隣接した領域で続行してよい。例えば、装置 1 2 c、1 2 d が副鼻洞空洞、副鼻腔、エウスタキオ管、鼻涙管または繊毛のある粘膜で裏打ちされた他の通路の中に設置されている場合、突端 3 4 は粘膜組織にしっかりと当接して接触し、それにより装置 1 2 c、1 2 d を適所に保持するが、窪み 3 6 は、その組織による粘液繊毛輸送機能または埋め込まれた装置 1 2 c、1 2 d を越える粘液の流れを実質的に妨害しないように粘膜組織から離間された距離、離れたままとなる。

【 0 0 6 0 】

図 3 及び図 4 の例では、埋め込み型物質送達装置 1 2 c、1 2 d は装置 1 2 c、1 2 d に接続される充填管 3 8 を有する。多孔母材 2 4 の中に中空の空洞または管 2 0 がない実施形態では、診断物質または治療剤は、それが多孔母材 2 4 の中に吸収され、その結果、物質は実質的には多孔母材 2 4 の中に留まるため、閉鎖または管または逆止め弁が必要とされないように管 3 8 を通って注入されてよい。しかしながら、装置 1 2 c、1 2 d が多孔母材 2 4 の中にまたは隣に中空の空洞（例えば、図 2 から図 2 B に図示されるような管 2 0 ）を有する実施形態では、物質が管 3 8 を通って中空の空洞から逆流するのを妨げるために、逆止め弁または管 3 8 を閉じるための他の手段（例えば、管を圧縮する、クランプで締める、クリップで留める、密封する、切断する、二つに折る、結さつする、またはそれ以外の場合図 8 A から図 8 E の例に図示され、後述されるように操作するまたは密封する等）があってよい。

【 0 0 6 1 】

図 4 から図 4 C は、さらにフレーム 4 0 を備える埋め込み型物質送達装置 1 2 d の実施

形態を示している。このようなフレームは装置 12 d のすべての部分または任意の部分に構造的硬直性つまり特定の形状を与えてよい。代わりにまたは加えて、このようなフレームは足場または支持構造の機能を果たしてよい、及び/または隣接する解剖学的組織または構造に対して外向きに向けられる力をかけるために自己拡張式または圧力拡大可能であってよい。図 4 は、装置 12 d の全長に及んで伸びるフレーム 40 を示しているが、フレーム 40 が、後述される図 12 D から図 12 E の例においてのように、任意の装置 12 の 1 つまたは複数の特定の領域（複数の場合がある）に限定されてよいことが理解されなければならない。フレーム 40 は、ワイヤ、メッシュ、ポリマー等を含むが、これらに限定されない任意の適切な材料から形成されてよい。図 4 から図 4 B に示されている特定の例では、フレーム 40 はワイヤ部材 42 から形成される自己拡張式ステントを備える。いくつかの実施形態では、ワイヤ部材 42 は図 48 A に示されるように、外側障壁 26 の中、つまり内部の多孔母材 24 の外面上に配置されてよい。このような実施形態は、最初にフレーム 40 の中に多孔母材 24（例えば、スポンジまたは吸収性の物質の塊）を設置し、次に図 4 B に示されるように、浸漬する、噴霧適用する、フィルムのレイアップによって付ける、あるいは多孔母材 24 とフレーム 40 を封入する外側障壁 26 へ/からポリマーを付けることによって製造されてよい。代わりに、このような実施形態は、フレーム部材 42 のいくつかまたはすべてが図 4 C に図示されるように多孔母材 24 の中に埋め込まれるように、フレーム 40 の回りに多孔母材 24 を形成する（例えば、適所で発砲する）ことによって製造されてよい。外側障壁 26 は、図 4 C にさらに示されるように、多孔母材 24 の外面上に設置されるまたは形成されてよい（例えば、浸漬被覆される、上に噴霧される、フィルムのレイアップによって付けられる等）。また、装置を形成する別の方法は、モールドキャビティの中での障壁フィルムの当初の作成、及び以後のフィルムで覆われたモールドキャビティの中での発泡体の形成を含んでよい。

#### 【0062】

一実施形態では、装置 12 d は、複数の実質的には交差しない隆起をその外面に備える。隆起により、隣接する解剖学的組織から装置 12 d の大半をある距離、離間させておく一方で、装置 12 d の一部だけが隣接する解剖学的組織に接触できる。隆起は、隣接する解剖学的組織の壁に沿って流体（例えば、粘液）の流れの方向に実質的に平行となるように作られる。この設計により、その組織による粘液纖毛輸送機能または装置 12 d を越える流体（例えば、粘液）の流れの妨害を削減できる。

#### 【0063】

本発明の埋め込み型物質送達装置 12 のいくつかの実施形態は、装置 12 が体の自然の通路または人造の通路の中に埋め込まれた後に体液または外部から導入された流体が流れる流路の少なくとも一つの内腔を画定するように構成されてよい。この概念の例は、例が図 5 から図 6 に図示される他の流れ助長構成を有する 12 e と 12 f だけではなく、図 3 と図 4 に図示されるような突端 34 と窪み 36 を有する装置 12 c、12 d も含む。図 5 及び図 5 A の装置 12 e は、外側障壁 26 で覆われた多孔母材 24 を備え、螺旋形のストリップの形状（例えば、ネジまたはオーガーの形状）をしている。所望される診断物質または治療剤を注入され、体の内腔または通路の中に埋め込まれると、この装置 12 e は、流体（例えば、粘液、体液等）が流れてよい螺旋形の溝つまり流路 50 を形成する。図 5 の装置 12 e は、装置 12 e を取り外す、移動する、または操作する間に、装置 12 e のピンセットによる、手による、または他の計器による把持を容易にするためにオプションの把持部材 52 も組み込む。示されている特定の例では、把持部材 52 は、装置 52 の一端から伸びる縫合糸のより糸を備えるが、このような把持部材 52 が任意の適切な設計または構造であってよく、装置の全長の上に配置されてよいことが理解されなければならない。例えば、小さい糸または突起、網または他の把持可能構造が、装置が原位置で分裂または生物分解を開始した後に、装置全体または装置の部分（複数の場合がある）を移動するまたは取り外すのを容易にするために装置の外面上の多数の位置に配置されてよい。

#### 【0064】

図 6 A は、螺旋状の物質溶出フィラメントを備える本発明の埋め込み型物質送達装置 1

10

20

30

40

50

2 f を示す。この螺旋状の構造は、装置 1 2 f の中心を通る中空の内腔 5 4 と流体（例えば、粘液または他の体液）が流れる螺旋の個々の回旋の間に開放空間 5 6 を形成する。螺旋状フィラメントは、任意の適切な生分解性物質または非生分解性物質から形成されてよい。フィラメントを形成するために使用されてよい生分解性高分子の例は、ポリ（L - 乳酸）（PLLA）、ポリ（L - グリコール酸）（PLGA）、ポリグリコリド、ポリ - L - ラクチド、ポリ - D - ラクチド、ポリ（アミノ酸）、polydioxanone、ポリカプロラクトン、ポリグルコネート、ポリ乳酸 - ポリエチレンオキシドコポリマー、変性セルロース、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸塩、ポリ無水物、ポリリン酸エステル、ポリ（アルファ - ヒドロキシ酸）、及びその組み合わせを含む。このフィラメントは、診断物質または治療剤またはフィラメントが体内に埋め込まれた後に、物質がフィラメントから溶出するように、診断物質または治療剤を含有する製剤を含有してよい、あるいはそれらで表面を覆われてよい。

10

#### 【0065】

図 6 B から図 6 D は、複数の物質溶出支柱 5 5 を備え、要すればスペーシング部材 5 3 を含んでよい埋め込み型物質送達装置 1 2 m の別の実施形態を示している。装置 1 2 m が埋め込まれているとき、図 6 C 及び図 6 D の例においてのように、支柱 5 5 は隣接する解剖学的組織（例えば、副鼻腔、副鼻洞小孔、鼻腔内の道等）の壁に沿って流体（例えば粘液）の流れの方向に実質的に平行であってよい。この設計により、隣接する解剖学的組織の壁に沿った、及び支柱 5 5 の間の空間 5 7 の中の流体の輸送（例えば、粘液纖毛輸送機能）の妨害が削減できる。装置 1 2 m は、解剖学的空洞（例えば、鼻の副鼻洞空洞）の中と、解剖学的通路（例えば、気管、血管等）の中の療法に設置できる。装置 1 2 m は、支柱 5 5 がステントを越えて流体（例えば、粘液）の流れに実質的にじかに接することができるようにする形状成を有する。装置 1 2 m は、折り畳まれた形状の間に意図された埋め込みサイトに送達され、以後図に示されるように拡大形状に拡大してよい。この装置 1 2 m は自動拡大式または圧力拡大可能（例えば、折り畳まれた装置の中でのバルーンの膨張による）であってよい。支柱 5 5 の厚さは、図 6 D の例に示されるように、装置 1 2 m の全長に沿って変化してよい。このような実施形態では、診断物質または治療剤は、支柱 5 の領域 5 1 内に入れられ、支柱 5 5 の領域 5 1 の中のさらに厚いから溶出されてよく、このような物質は以後、体液の自然の流れ（例えば、副鼻腔の中からの粘液の流れ）によって運ばれてよいまたは分散されてよい。また、このような実施形態では、支柱 5 5 のさらに薄い領域が、流体排液に対する妨害を最小限に抑えるために解剖学的組織（例えば、副鼻洞空洞の小孔）の排液開口部の近くに配置されてよい。装置 1 2 m は、管状または円筒状のハブ等のスペーシング部材 5 3 を備えてよく、このようなスペーシング部材 5 3 は解剖学的組織の開口部（例えば、図 6 D に示されるような鼻の副鼻洞の小孔）の中に配置できる。スペーシング部材 5 3 は、それが開口部を通る流体の流れが危険にさらされないことを確実にするためにその中に配置される人造のまたは自然の解剖学的な開口部または通路の狭窄を阻止するために足場機能を実行するように構成されてよい。装置 1 2 m は生分解性または生体吸収性であってよい。

20

30

#### 【0066】

図 7 から図 7 B は、埋め込まれ、後で副鼻腔内に保持されるように作られる本発明の埋め込み型物質送達装置 1 2 g の例を示す。この装置 1 2 g は、図 2 及び図 2 A に示され、前述されたように内管 2 0、多孔母材 2 4、及び外側障壁 2 6 を含んでよい。さらに、装置 1 2 g の実施形態は、副鼻腔の中に配置されることを目的とする副鼻洞内の部分 5 6、副鼻洞小孔の中に配置されることを目的とする小孔内部分 5 8、及び鼻の空洞の中に突出することを目的とする鼻腔内部分 6 0 とを有する。針貫通可能自動密封キャップ 6 4 を有する充填管 6 2 は充填管の端部の上に配置される。しかしながら、前述の説明から、この充填管及びキャップ装置 6 2、6 4 の代わりに、多様な他の充填サイト / 閉鎖装置または設計が使用されてよいことが理解されるであろう。装置 1 2 g の小孔内部分 5 8 はその中に形成される環状の溝を有する。図 7 A 及び図 7 B から理解できるように、この環状の溝は小孔 O S の環を受け入れ、下にある骨 B と摩擦により係合するように構成され、それに

40

50

より装置 12 g を意図された埋め込み位置に配置する、または据えつける及び / または保持するのに役立つ。当初、装置 12 g は、装置は、図 7 及び図 7 A に示されるように、小孔 O S を通って、副鼻腔の中に進められるほど十分に小さい直径詰まり最大断面寸法 D 1 を有する折り畳まれた形状にある。以後、注射器及び針 6 6 が、装置 12 g の中に所望される診断物質または治療剤 6 8 を含有する公知の量の溶液を注入するために使用される。装置 12 g の中に溶液を含有する物質を装入すると、副鼻洞内の部分 5 6 が、大きすぎて小孔 O S を通過できないさらに大きな直径 D 2 まで膨れ、それにより図 7 B に示されるように、副鼻洞内部分 5 6 を副鼻腔の中に保持する傾向がある。

【 0 0 6 7 】

図 8 A から図 8 E は、本発明の埋め込み型物質送達装置 12 が、装置 12 に物質が装入された後に、装置 12 からの診断物質または治療剤の実質的な逆流を妨げるために密封または閉ざされてよい方法の複数の限定されない例を示す。

【 0 0 6 8 】

図 8 A の実施形態では、装置は長い充填管 7 0 と一方向逆止め弁 7 2 を、装置の本体にすぐ隣接する充填管の首の中に有する。装置が埋め込まれ、物質が充填管を通して装置の中に注入された後、注入管 7 0 は、それが被験者の体から突出したり、被験者の日々の活動を妨害しないように所望される長さに切断されてよい。

【 0 0 6 9 】

図 8 B は、充填管 7 0 と、充填管 7 0 の中から物質が逆流するのを妨げるために充填管 7 0 をクリップで留めるために有用であるクリップ 7 4 とを有する装置を示す。

図 8 C は、充填管と、物質が充填管 7 0 の中から逆流するのを妨げるために充填管 7 0 を結さつするために使用できる 1 本の縫合材料または引き抜きひも等の結さつ糸 7 6 を有する装置を示す。要すれば結さつ糸 7 6 を受け入れ、結さつ糸 7 6 の長手方向の滑りを妨げるために、環状の凹みつまり溝が充填管の中に形成されてよい。

【 0 0 7 0 】

図 8 D は、それを通して物質が装置の中に注入される、あるいはそれ以外の場合装入される注入口 7 8 と、物質が注入口 7 8 の中から逆流しないように注入口 7 8 に接着剤を塗布し、それにより注入口 7 8 を密封するために使用されてよい接着剤塗布器 8 0 とを有する装置を示す。

【 0 0 7 1 】

図 8 E は、二つに折られる充填管 7 0 と、物質が充填管 7 0 から逆流するのを妨げるために二つに折られた充填管 7 0 をクランプで締めるために使用できるクランプとを有する装置を示す。

【 0 0 7 2 】

図 9 から図 9 B は、本発明の埋め込み型物質送達装置 12 h の別の実施形態を対象にしている。この装置 12 h は、コンテナ本体 9 0 と蓋 9 2 とを備えるコンテナ部分を備える。コンテナ部分の内部には所望される診断物質または治療剤が装入される。蓋 9 2 は、診断物質または治療剤が、前述されたようにほぼ公知の速度で障壁 9 2 を通過できるようにする透過性障壁 9 4 を有する。付着部分 9 8 はコンテナ部分を骨及び / または軟骨に付着する。このような付着部分 9 8 は、適切なタイプの付着装置、または接着剤のような物質、羽枝（複数の場合がある）、ネジ、縫合糸または縫い目、クリップ、吸引器、ステント、解剖学的標的の壁を把持する自己拡大部分等を備えてよい。図 9 A に示されるように、装置 12 h は、その意図された埋め込み場所に装置 12 h を送達するために使用できる送達カテーテル 100 上に付着されてよい。示されている例では、送達カテーテル 100 は、それが所望される埋め込み場所まで本体の中を進められるにつれて送達カテーテルの端部上に装置 12 h を保持するために、図示されているように装置 12 h 上の突起 9 6、9 8 と係合する係合部材 102 を有する。送達カテーテル 100 の近端は、調節つまみ 104 を有するハンドピースを備える。調節つまみ 104 が引っ込められると、係合部材 102 が突起 9 6、9 8 を離し、それによって装置 12 h を解放し、図 9 B に示されるように送達カテーテル 100 を引っ込め、取り除くことができるようにする。付着部分 9 8 がネ

10

20

30

40

50

ジを備えるケースでは、装置 1 2 h が送達カテーテル 1 0 0 から解放される前に、送達カテーテル 1 0 0 は、カテーテルが隣接する軟組織または骨の中にネジをねじ込むために回転できるように編まれる、あるいはそれ以外の場合技術で周知の技法に従って構築されてよい。前述された他の実施形態においてのように、物質は、装置 1 2 h が被験者の体内に埋め込まれる前または後にこの装置 1 2 h の中に装入されてよい。

#### 【 0 0 7 3 】

一実施形態では、装置 1 2 h は、溶出された薬物が粘液の流れによってさらに幅広い範囲に分散されるような粘液の流れを有する解剖学的な場所に埋め込まれる。これは、それらが粘液の密度がさらに高い部位でさらに高い濃度で蓄積するため粘液溶解液のような薬剤の効き目を高める上で特に役立つ。また、それは薬物が最も効率的に分散できる特定の領域にだけ物質を送達するために制限できるため、これにより物質送達機構のサイズも縮小できる。

#### 【 0 0 7 4 】

図 1 0 A 及び図 1 0 B は、物質溶出フィラメント 1 2 j を備える別の埋め込み型物質送達装置を送達するためのシステム 1 1 0 を示す。システム 1 1 0 は物質溶出フィラメント 1 2 j と、カテーテル 1 1 4 と、推進器 1 1 6 と、コネクタ 1 1 8 とを備える。物質溶出フィラメント 1 2 j は、送達カテーテル 1 1 4 の内腔の中に進められる。推進器 1 1 6 は、物質溶出フィラメント 1 2 j の後方で送達カテーテル 1 1 4 の内腔の中に進められ、コネクタ 1 1 8 は送達カテーテル 1 1 4 の近端に接続される。図 1 0 B に示されるように、送達カテーテル 1 1 4 は、次に送達カテーテルの末端が、物質送達装置 1 2 j が埋め込まなければならない場所の中または近くに（例えば、副鼻腔の小孔の中または近くに）ある位置まで被験者の体の中に進められてよい。その後、推進器が末端方向で進められてよい、あるいは推進器は静止で保持され、カテーテル 1 1 4 が近端方向で引っ込められ、物質送達装置 1 2 j をカテーテルの末端の端部の中から、所望される埋め込みサイト（例えば副鼻腔）の中に押し込んでよい。物質溶出フィラメントは、特定の形状つまり巻かれた形状に偏向されてよい、または偏向されなくてよい。一実施形態では、物質溶出フィラメント 1 2 j は、インプラント場所の中で無作為に巻かれた形状を取る。

#### 【 0 0 7 5 】

本発明の埋め込み型物質送達装置 1 2 及び / または送達カテーテルまたはこのような装置 1 2 を体内に送達するために使用される送達装置は、いくつかの例では、ワイヤ上での送達、または迅速な交換送達のために構成されてよい。図 1 1 A は本発明の迅速交換実施形態の例示的な例を示し、図 1 1 B はワイヤ上実施形態の例示的な例を示す。図 1 1 A に示される迅速交換実施形態では、送達カテーテル 1 2 0 は、埋め込み型物質送達装置 1 2 及び引き延ばした送達部材つまり推進器 1 2 6 が中に配置される第 1 の内腔を有する。第 2 の内腔 1 2 2 を有する側管 1 2 4 は、図示されるように送達カテーテル 1 2 0 の側面に位置している。したがって、ガイドワイヤ G W は側部内腔 1 2 2 を通過してよく、それによってシステムを前もって挿入されたガイドワイヤの上で進めることを可能にする。

#### 【 0 0 7 6 】

図 1 1 B は、埋め込み型物質送達装置 1 2 I と、引き延ばした送達部材つまり推進器 1 3 4 が中に配置される内腔を有する送達カテーテル 1 3 0 を備えるワイヤ上実施形態を示す。物質送達装置 1 2 I 及び引き延ばした送達部材つまり推進器 1 3 4 は、そこを通過して長手方向に伸びる内腔 1 3 2 と 1 3 6 を有する。したがって、ガイドワイヤ G W は内腔 1 3 2 と 1 3 6 を通過してよく、それによってシステムを前もって挿入したガイドワイヤの上で進めることができる。したがって、どこで実現可能であろうと、本発明の物質送達装置 1 2 は、そこを通過して伸びるガイドワイヤ内腔または通路を有してよい。

#### 【 0 0 7 7 】

図 1 2 A から図 1 2 E は、本発明の埋め込み型物質送達装置 1 2 を使用して実行されてよい手順の多くの考えられる例の内の 1 つを示す。この特定の例は、被験者または被験動物において副鼻腔炎を治療するための方法を示す。この被験者では、副鼻腔炎は少なくとも部分的には、副鼻腔に入る小孔 O S の閉塞の結果として副鼻洞からの排液が弱められた

10

20

30

40

50

ためである。小孔OSは、粘膜組織により覆われる薄い骨Bからなる。図12Aに示されているように、Guidant Hi-Torque Supracore 35 Guide Wireのようなガイドワイヤは小孔OSを通して副鼻腔の中に進められる。図12Bに示されるように、ポリエチレンテレフタレートのような相対的に強力な物質から形成されているバルーン202を有する、Guidant Agiltrac .035 周辺拡張カテーテルのようなバルーンカテーテル200が次にガイドワイヤGW上を、バルーン202が小孔OSの中に配置される位置まで進められる。その後、図12Bに示されるように、バルーン202は、小孔OSを拡張し、小孔OSを取り囲む骨Bをおそらく破壊し、拡大された小孔EOSを生じさせるために膨らまされる。それ以後、図12Cに示されるように、バルーン202はしばめられ、バルーンカテーテル200は引き抜かれ、取り除かれ、ガイドワイヤGWを適所に残す。その後、本書に説明されたタイプのどれかの送達カテーテルがガイドワイヤGWの上で、図12Dに示されるように、装置12jの一部が副鼻洞の中に伸びるように、本発明の空の埋め込み型物質送達装置12jを拡大された小孔EOSの中で送達するために進められる。この例では、埋め込み型物質送達装置12jは、充填管204と、自己拡張フレーム208を含む小孔内部分206と、副鼻洞内部分210を有するワイヤ上タイプの装置12jである。図12Eに示されているように、その小孔内の部分が拡大された小孔EOSの中にあり、その副鼻洞部分が副鼻腔の中にあるように埋め込み型物質送達装置12jが配置された後、送達カテーテルとガイドワイヤGWは取り外され、大量の所望された診断物質または治療剤（例えば、副腎皮質ステロイド、抗炎症薬、抗菌剤、粘液変性薬剤または粘液溶解薬、または副鼻腔炎を治療するために有効な他の薬剤または物質）が充填管204を通して装置12iの中に注入される。図12Eに示されるように、これにより、装置12iの副鼻洞内部分210が、拡大された小孔EOSを通り抜けられない拡大形状に膨らむ、つまり拡大する。また、小孔内部分206とフレーム208は、拡大された小孔OSとその中の任意の折れた骨BBが治癒し、拡大された直径まで再形成することができるほど十分な期間拡大された小孔EOSに外向きの放射状圧力をかける拡大形状まで拡大する。また、装置12iの中に導入された物質（複数の場合がある）も所望される速度で装置12の中から副鼻洞の中に拡散し、それにより感染、炎症及び/または副鼻腔炎の他の態様のための薬物治療を提供する。それ以後、装置12jは、生物分解する、及び/または取り外され、拡大された小孔がその後副鼻洞からの正常な排液を助長し続ける。

#### 【0078】

物質送達装置の別の実施形態は、薬物包含チャンバの内の1つまたはすべてにマイクロポンプを追加することを取り込む。マイクロポンプは膜全体での薬物の活発な輸送を支援するであろう。

#### 【0079】

このポンプの送達速度は、前もって、または遠隔電子回路を介してプログラミングできるであろう。圧力支援輸送を可能にするためにマイクロマシンまたはナノテクノロジーを取り込む他の方法は、物質送達装置に追加できるであろう。別の例は、リザーバ内で一定の駆動圧力を維持するために薬物が溶出されるにつれてリザーバ体積が連続して縮小する半透膜を含むであろう。この縮小は膜の弾性特性のため、あるいはリザーバ内の空間を機械的に制限し、変更するためであろう。これらの装置は補給可能であろう。

前述された実施形態は、外科開放処置、腹腔鏡外科処置または介入処置の後にスレーシング装置として使用されてよい。さらに、これらの装置は反射防止剤で表面を覆われる、あるいは毒素性ショック症候群または他の装置に関連した感染の尤度を削減するために自然に静菌性である。このような自然に静菌性の物質は、微生物分解の過程を通して加水分解を経て、過酸化水素等の静菌性の物質を放出する生分解性物質であろう。

#### 【0080】

本発明は前記に本発明の特定の例または実施形態に関して説明されてきたが、本発明の意図された精神及び方針から逸脱することなくそれらの例及び実施形態に多様な付加、削除、改変、及び変型が加えられてよいことが理解されなければならない。例えば、1つの

実施形態または例の任意の要素または属性は、そうすることにより実施形態または例がその使用目的に適さなくなる限り、別の実施形態または例に組み込まれてよい、またはともに使用されてよい。すべての妥当な付加、削除、変型、及び改変は、説明されている例と実施形態の同等と見なされ、以下の請求項の範囲内に含まなければならない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 1 】

【図 1】物質送達インプラントを左前頭洞の中に送達するために、本発明のカテーテルをベースにした物質送達システムがその中に挿入されている状態にあるヒト頭部の概略を示す断面図。

【図 2】一般的に円形の断面形状及び自動密封の充填サイトを有する本発明の埋め込み型物質送達装置の一実施形態の長手方向断面図。 10

【図 2 A】物質を充填される状態の図 2 の装置を示す、長手方向断面図。

【図 2 B】充填位置から伸張する充填管を有する本発明の埋め込み型物質送達装置の別の実施形態を示す長手方向断面図。

【図 2 C】本発明の埋め込み型物質送達装置が埋め込まれている副鼻腔を示す断面図。

【図 3】本発明による埋め込み型物質送達装置の別の実施形態を示す斜視図（装置を取り囲む解剖学的構造に接触する別個の突起を提供する間に装置の残りの部分と取り囲む解剖学的構造の間には空間が残るような断面形状を有する）。

【図 3 A】図 3 の線 3 A - 3 A における断面図。

【図 4】本発明の埋め込み型物質送達装置の別の実施形態の斜視図（フレームと、多孔コアと、外側障壁層と、埋め込み型物質送達装置を取り囲む解剖学的構造の間に別個の接触領域を備えた断面形状とを有する）。 20

【図 4 A】図 4 の装置の端面を示す側面図。

【図 4 B】フレーム、多孔コア、及び外側障壁層を有する埋め込み型物質送達装置の部分断面図であり、該多孔コアは該フレームの中に置かれ、該障壁層は該フレーム上に後に付けられる。

【図 4 C】フレーム、多孔コア、及び外側障壁層を有する埋め込み型物質送達装置の部分断面図であり、該フレームは多孔コアと一体であり、該障壁層は該多孔コアの外面上に置かれる。

【図 5】解剖学的通路内に配置される本発明のネジ形物質送達装置の斜視図。 30

【図 5 A】図 5 の線 5 A - 5 A を通る断面図。

【図 6 A】解剖学的通路内に配置される本発明の螺旋状の物質送達装置の斜視図。

【図 6 B】複数の実質的に平行な物質溶出ストラット部材を備える本発明の物質送達装置の別の実施形態の斜視図。

【図 6 C】副鼻腔の中に埋め込まれた図 6 B の装置概略を示す断面図。

【図 6 D】副鼻腔の中に埋め込まれた図 6 B の装置の別例の概略を示す断面図。

【図 7】副鼻腔の中での埋め込み及び保持のために構成される本発明の物質送達装置の側面図である。

【図 7 A】副鼻腔の中に配置された後であるが、治療剤または診断物質を装入される前の図 7 の物質送達装置を示す断面図。 40

【図 7 B】副鼻腔の中に配置された後、且つそれが治療剤または診断物質を装入された後の図 7 の物質送達装置を示す断面図。

【図 8 A】物質が充填管の中から逆流するのを防ぐための弁が付いた充填管を有する本発明の物質送達インプラント装置のための充填管を示す斜視図。

【図 8 B】物質が充填管の中から逆流するのを防ぐためのクリップが付いた充填管を有する本発明の物質送達インプラント装置を示す斜視図。

【図 8 C】物質が充填管の中から逆流するのを防ぐための結さつ糸が付いた充填管を有する本発明の物質送達インプラント装置を示す斜視図。

【図 8 D】注入口を塞ぎ、それにより物質が注入口から逆流するのを防ぐために接着剤を塗布するための接着剤添付器が付いた注入口を有する本発明の物質送達インプラント装置 50

を示す斜視図。

【図 8 E】物質が充填管の中から逆流するのを防ぐために二つに重ねられ、クリップで留められる充填管を有する本発明の物質送達インプラント装置を示す斜視図。

【図 9】本発明による埋め込み型物質送達装置の別の実施形態を示す長手方向断面図。

【図 9 A】被験者または被験動物の体内への埋め込み型物質送達装置の埋め込みに使用できる送達カテーテル装置と組み合わせて図 9 の埋め込み型物質送達装置を備えるシステムを示す斜視図。

【図 9 B】送達カテーテル装置が埋め込まれた物質送達装置から切り離された後の図 9 A のシステムを示す斜視図。

【図 10 A】本発明による物質溶出フィラメントの送達及び埋め込みのためのシステムの分解斜視図。

10

【図 10 B】副鼻腔の中に物質溶出フィラメントを埋め込むために図 10 A のシステムを使用してよい方法の例を示す概略を示す断面図。

【図 11 A】前もって挿入されていたガイドワイヤの上で追跡調査することによって埋め込み型物質送達装置または薬物溶出フィラメントを埋め込むために使用できる第 2 の内腔を有するカテーテルシステムの断面図。

【図 11 B】そこを通して長手方向に伸張するガイドワイヤ内腔を有する埋め込み型物質送達装置または薬物溶出フィラメントのワイヤ上での送達のために適応されるカテーテルシステムの断面図。

【図 12 A】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。

20

【図 12 B】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。

【図 12 C】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。

【図 12 D】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。

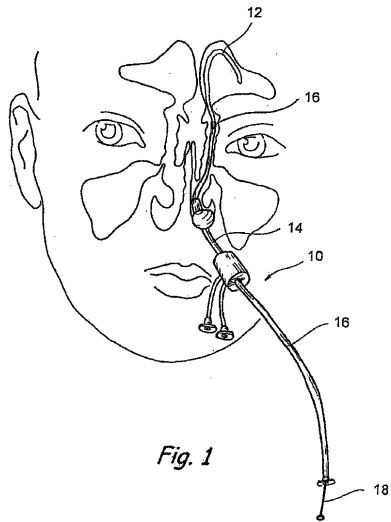
30

【図 12 E】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。

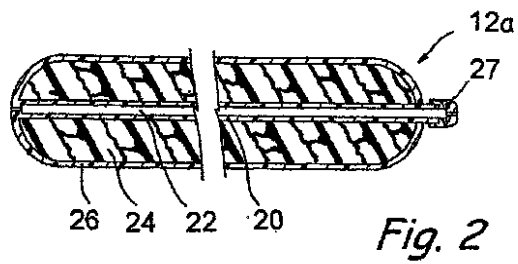
【図 12 F】a) 副鼻腔の小孔へのアクセス及び副鼻腔の小孔の拡大、ならびに b) 該拡大された小孔及び副鼻腔の中での本発明の埋め込み型物質送達装置の埋め込みのための手順を示す断面図。



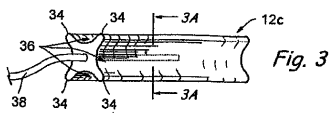
【図 1】



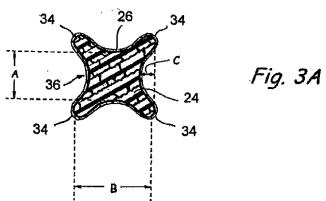
【図 2】



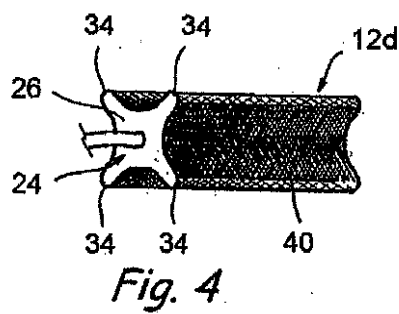
【図 3】



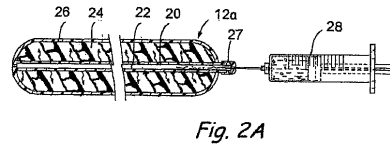
【図 3 A】



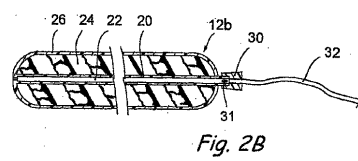
【図 4】



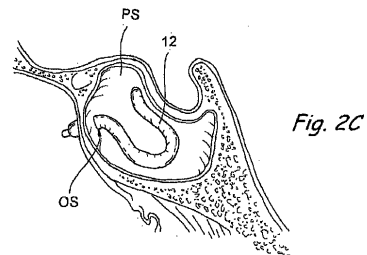
【図 2 A】



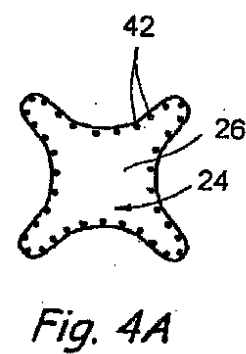
【図 2 B】



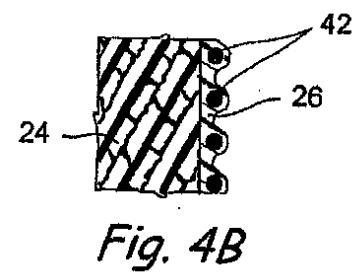
【図 2 C】



【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】

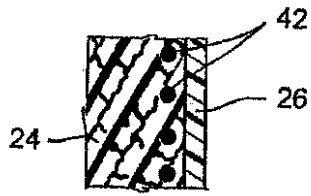


Fig. 4C

【図 5 A】

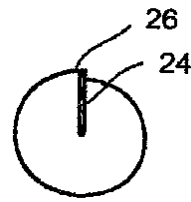


Fig. 5A

【図 5】

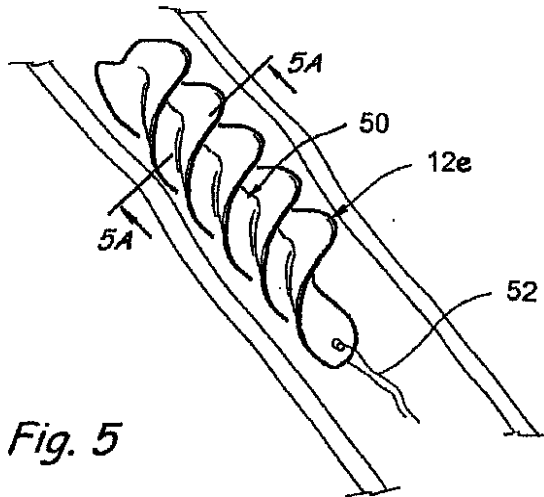


Fig. 5

【図 6 A】

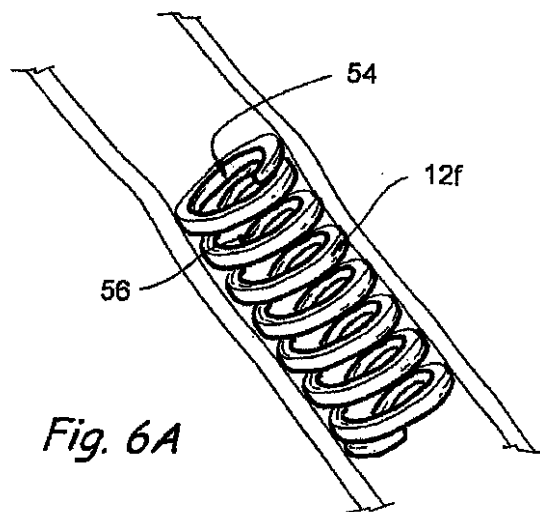


Fig. 6A

【図 6 B】

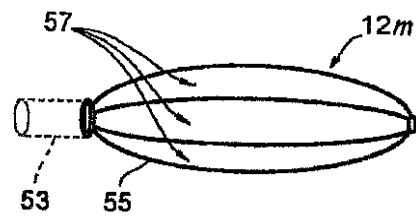


Fig. 6B

【図 6 C】

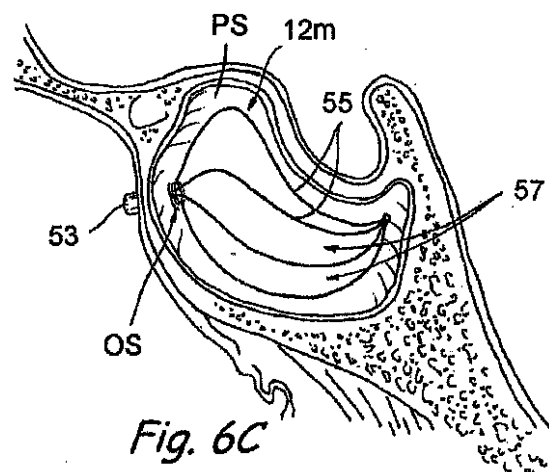
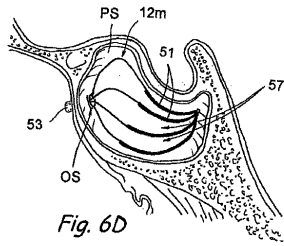
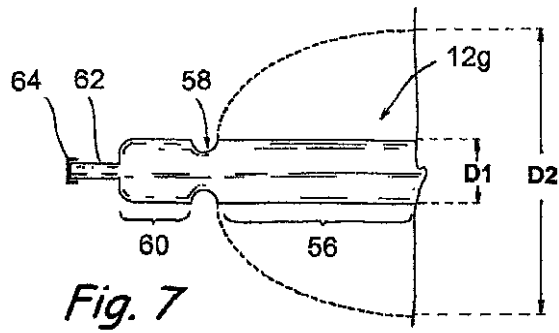


Fig. 6C

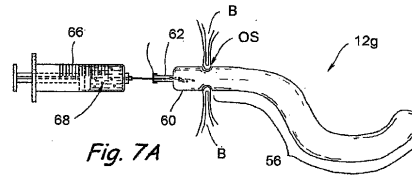
【図 6 D】



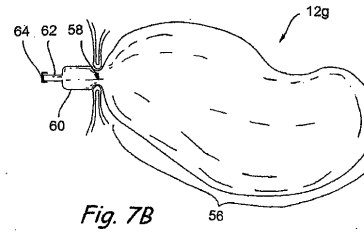
【図 7】



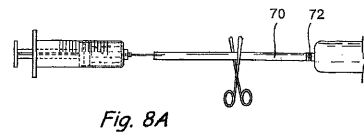
【図 7 A】



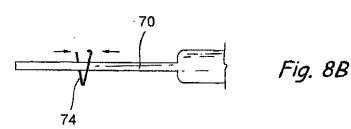
【図 7 B】



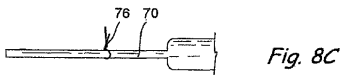
【図 8 A】



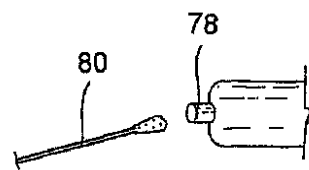
【図 8 B】



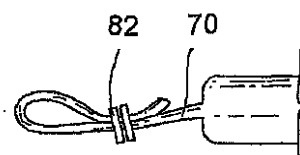
【図 8 C】



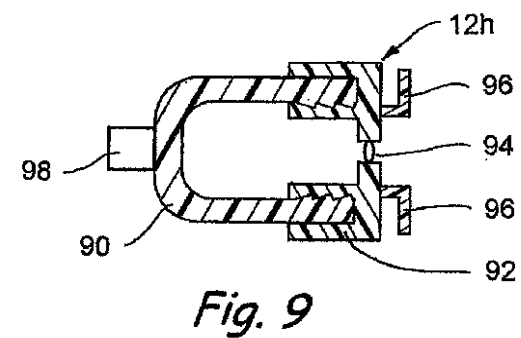
【図 8 D】



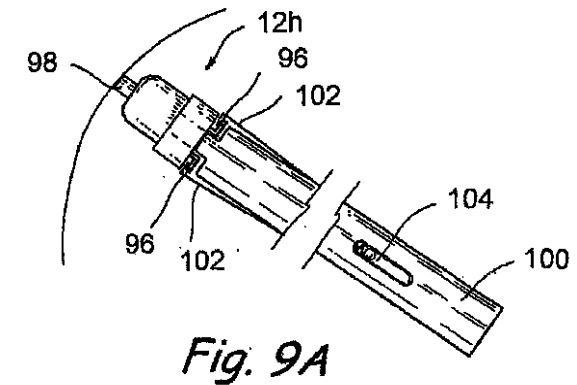
【図 8 E】



【図 9】



【図 9 A】



【図 9 B】

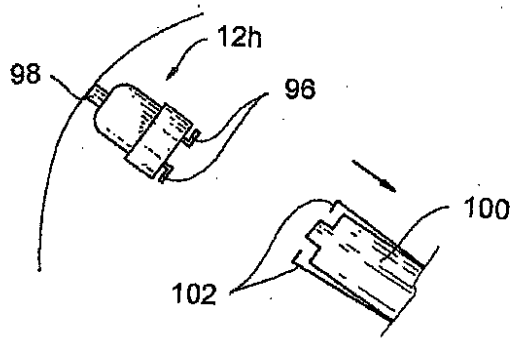


Fig. 9B

【図 10 A】

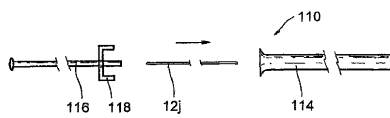


Fig. 10A

【図 10 B】

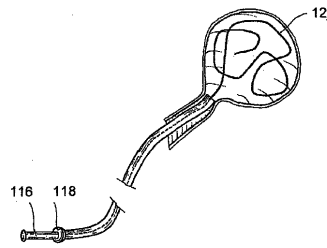


Fig. 10B

【図 11 A】

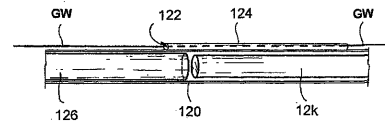


Fig. 11A

【図 11 B】

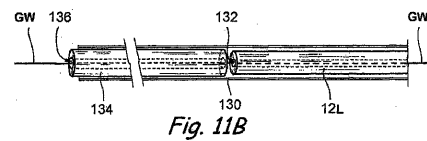


Fig. 11B

【図 12 A】

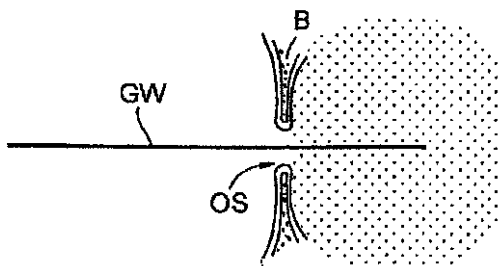


Fig. 12A

【図 12 C】

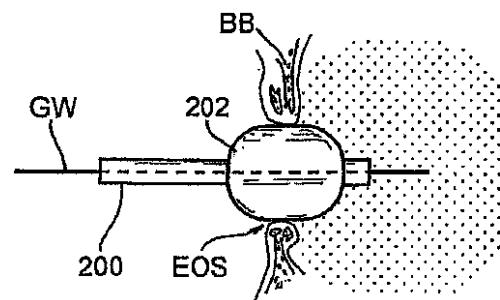


Fig. 12C

【図 12 B】

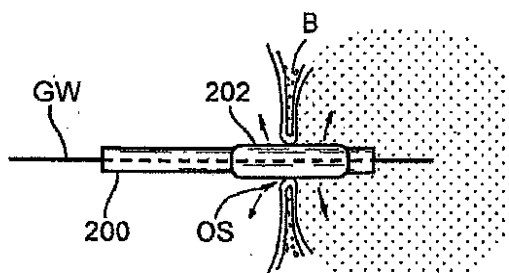


Fig. 12B

【図 12 D】

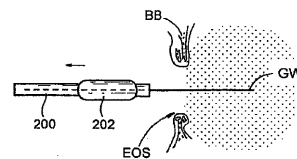
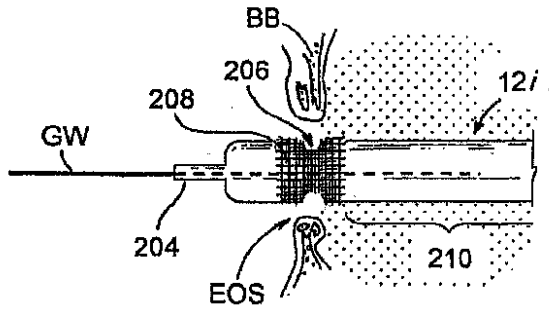
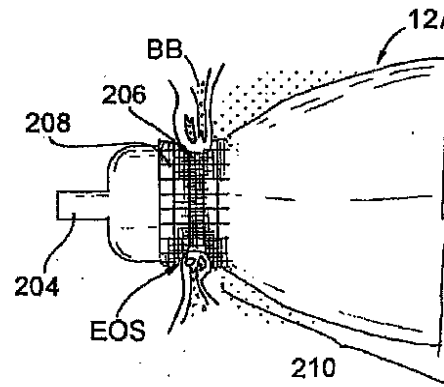


Fig. 12D

【図 12 E】

*Fig. 12E*

【図 12 F】

*Fig. 12F*

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 31/56	(2006.01)	A 6 1 K 31/56
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/546	(2006.01)	A 6 1 K 31/546
A 6 1 K 31/424	(2006.01)	A 6 1 K 31/424
A 6 1 K 31/43	(2006.01)	A 6 1 K 31/43
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351

(72)発明者 ブラニー、ジュリア ディ.

アメリカ合衆国 9 4 0 8 6 カリフォルニア州 サニーベイル キャロル ストリート 4 6 1

(72)発明者 ウォルケ、アムリシュ ジェイブラカシュ

アメリカ合衆国 9 4 0 4 1 カリフォルニア州 マウンテン ビュー ビル ストリート 1 6  
0 0 ナンバー 3 0 6

審査官 田中 玲子

(56)参考文献 米国特許第 0 5 9 8 5 3 0 7 ( U S , A )

米国特許第 0 5 2 8 6 2 5 4 ( U S , A )

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 2 0 3 3 9 ( U S , A 1 )

特表平 0 6 - 5 0 8 2 7 8 ( J P , A )

国際公開第 1 9 9 0 / 0 1 4 1 1 5 ( W O , A 1 )

米国特許第 0 3 8 0 0 7 8 8 ( U S , A )

欧州特許出願公開第 0 0 6 2 4 3 4 9 ( E P , A 1 )

米国特許第 0 2 6 9 1 9 8 5 ( U S , A )

米国特許第 0 2 5 2 5 1 8 3 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 M 3 7 / 0 0

A 6 1 M 3 5 / 0 0

A 6 1 B 1 7 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0