

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-537495**(P2004-537495A)**

(43) 公表日 平成16年12月16日(2004. 12. 16)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 31/58

4 C O 6 O

A 6 1 B 17/56

A 6 1 B 17/56

4 C O 8 4

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 19/02

4 C O 8 6

A 6 1 P 19/02

A 6 1 K 37/02

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 105 頁)

(21) 出願番号 特願2002-538984 (P2002-538984)
 (86) (22) 出願日 平成13年11月2日 (2001. 11. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年5月6日 (2003. 5. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/042895
 (87) 国際公開番号 W02002/036175
 (87) 国際公開日 平成14年5月10日 (2002. 5. 10)
 (31) 優先権主張番号 60/245, 184
 (32) 優先日 平成12年11月3日 (2000. 11. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/255, 157
 (32) 優先日 平成12年12月14日 (2000. 12. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/291, 606
 (32) 優先日 平成13年5月18日 (2001. 5. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503164834
 コントロール・デリバリー・システムズ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州024
 72, ウォータータウン, プレザント・ス
 トリート・313
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100121061
 弁理士 西山 清春
 (72) 発明者 ワトソン, デイビッド, エイ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州020
 90, ウェストッド, ホワイト・ウッド・
 ロード・59

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関節疾患を治療するための改善された装置及び方法

(57) 【要約】

身体の部分に取付け可能な機械部材、持続放出性装置を受容するように配列されている開口部を有する第1のチャンバー、持続放出性装置、第1のチャンバー内に持続放出性装置を保持するための脱着可能なリテーナーを含む埋込可能な薬剤デリバリーシステムを提供する。機械部材を骨の中又は骨に近接して配置するステップを含む、関節に薬剤を投与する方法も提供し、機械部材は実質的に制御された速度で持続放出性装置を保持するように配列されている。また1つの態様においては、延長された装置の寿命中、滑液の化合物濃度が血漿の化合物濃度よりも大きい状態となり、それによって望ましくない全身性の副作用及び頻繁に繰り返される投薬の必要性が排除される、治療効果を有する化合物を関節の滑膜包内に放出するための、関節に関節内埋込可能な持続放出性装置を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療効果を有する化合物をほ乳動物の関節に局所的に投与する方法であって、前記治療効果を有する化合物が前記関節の滑膜包内で放出されるように持続放出性装置を関節内に埋め込むステップを含み、それによって前記持続放出性装置の実質的な寿命の間、滑液の前記化合物濃度が、血漿の前記化合物濃度よりも高くなる方法。

【請求項 2】

前記血漿の前記化合物濃度が実質的に無毒である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記滑液の前記化合物濃度が治療効果を有する請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記持続放出性装置が、少なくとも 8 週間前記治療効果を有する化合物を放出する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記持続放出性装置が、少なくとも 12 ヶ月間前記治療効果を有する化合物を放出する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記持続放出性装置が、約 3 年間前記治療効果を有する化合物を放出する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記滑液の前記化合物濃度が、前記持続放出性装置の寿命にわたって、前記血漿の前記化合物濃度よりも数けた大きい状態に維持されている請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記治療効果を有する化合物がフルオシノロンアセトニドである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記治療効果を有する化合物がシクロスポリンである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

関節の関節炎を治療する方法であって、治療効果を有する化合物が前記関節の滑膜包内で放出されるように持続放出性装置を前記関節に関節内に埋め込むステップを含み、それによって前記持続放出性装置の実質的な寿命の間、滑液の前記化合物濃度が、血漿の前記化合物濃度よりも高くなる方法。

30

【請求項 11】

薬剤を局所的に投与するための埋込可能な持続放出性装置であって、持続放出性保持装置を収容するように形成されている中空部分を含む骨ねじを備え、前記持続放出性保持装置自体が薬剤ペイロードを収容するように形成されている持続放出性装置。

【請求項 12】

前記持続放出性保持装置が、脱着可能に前記中空部分内に設けられている請求項 11 に記載の埋込可能な持続放出性保持装置。

【請求項 13】

1 つ又はそれ以上の薬剤を含む薬剤ペイロードと、前記薬剤ペイロードからの薬剤の放出速度を制限し、それによって前記薬剤を持続的に放出するように形成されている速度制限バリアをさらに含む、請求項 12 に記載の埋込可能な持続放出性装置。

40

【請求項 14】

前記速度制限バリアが、治療部位からの定常状態における前記薬剤の排出速度と実質的に等しい前記薬剤ペイロードからの定常状態における前記薬剤の放出速度をもたらすように形成され、

前記速度制限バリアが、前記治療部位に前記薬剤の所定の治療濃度をもたらすように形成され、かつ前記薬剤ペイロード中の実質的に全ての薬剤が使い果たされるまで、前記薬剤

50

の前記所定の治療濃度が血漿の前記薬剤の濃度よりも高い請求項 13 に記載の埋込可能な持続放出性装置。

【請求項 15】

身体の一部に取付け可能な機械部材と、
持続放出性装置を収容するように形成されているとともに開口部を有する第 1 のチャンバーと、
持続放出性装置と、
前記第 1 のチャンバー内で前記持続放出性装置を保持するための脱着可能に取り付け可能なリテーナーと、
を含むシステム。

10

【請求項 16】

前記機械部材が、実質的に剛直であり、少なくとも部分的に骨に挿入されるように形成されている請求項 15 に記載のシステム。

【請求項 17】

前記機械部材がねじを含む請求項 16 に記載のシステム。

【請求項 18】

前記第 1 のチャンバーが前記ねじの頭部内に画定されている請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記持続放出性装置が、前記第 1 のチャンバー内に取付け可能な、薬剤を担持する挿入体を含む請求項 18 に記載のシステム。

20

【請求項 20】

前記薬剤を担持する挿入体が、機械的な留め具により前記第 1 のチャンバー内に脱着可能に取り付け可能である請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記持続放出性装置が、有効量の低溶解度の剤を含む内部コアと、
前記低溶解度の剤を透過可能な非生体侵襲性ポリマーコーティング層を含み、前記ポリマーコーティング層が、前記内部コアを被覆し、かつ本質的に放出速度を制限しない請求項 15 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記脱着可能に取り付け可能なリテーナーが、前記チャンバーの開口部を部分的にふさいでいる請求項 15 に記載のシステム。

30

【請求項 23】

身体の一部に取付け可能な機械部材と、
少なくとも 1 つの薬剤を担持する持続放出性装置を収容するように形成され、前記機械部材の内部に配置されているチャンバーと、
前記持続放出性装置によって担持されている前記少なくとも 1 つの薬剤の放出を可能にする前記チャンバー内の開口部と、
を含むシステム。

【請求項 24】

前記機械部材の前記チャンバー内に配置するように形成されている持続放出性装置をさらに含む請求項 23 に記載のシステム。

40

【請求項 25】

前記持続放出性装置が、有効量の少なくとも 1 つの低溶解度の剤を含む内部コアと、
前記少なくとも 1 つの低溶解度の剤を透過可能な非生体侵襲性ポリマーコーティング層を含み、前記ポリマーコーティング層が、前記内部コアを被覆し、かつ本質的に放出速度を制限しない請求項 24 に記載のシステム。

【請求項 26】

前記機械部材が、実質的に剛直であり、少なくとも部分的に骨へ挿入されるように形成されている請求項 25 に記載のシステム。

50

【請求項 27】

前記機械部材がねじを含む請求項 26 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記チャンバーが、前記ねじの頭部内に画定されている請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

関節に薬剤を投与する方法であって、

少なくとも 1 つの薬剤を担持する持続放出性薬剤デリバリ装置を保持するように形成されている機械部材を、骨の中へ又は骨に隣接して配置するステップと、

前記持続放出性薬剤デリバリ装置から前記少なくとも 1 つの薬剤を実質的に制御された速度で出力するステップと、

を含む方法。

【請求項 30】

前記薬剤がステロイドを含む請求項 29 の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、治療用化合物の関節への放出に関し、詳細には、関節炎を治療するための、抗炎症化合物の関節への持続的な放出に関する。

【0002】

【従来の技術】

痛みとは、それ自体が改善措置を要する十分な刺激である。さらに他に、生産力のある人々が、特に関節における痛みが原因で、他のことが原因である場合と比べて、時間を余計に無駄にする。文明と技術の進歩によって、職場環境及びレジャー活動の両方に、割合に座ったままの姿勢でいる生活様式がもたらされ、この生活様式はそのような痛みの原因となる疾患にかかる可能性を増大させている。関節炎は広範囲の疾患にわたって使用される用語であるが、一般的には、病気、感染、遺伝的欠陥や他の原因のいずれかに起因する関節の炎症を意味する。長期間の関節炎による影響は、慢性的な痛みから四肢の機能障害にまで及ぶ。

【0003】

変形性関節症は軟骨を冒す疾患である。関節軟骨の表面とその下にある骨が圧迫されて変形することにより、痛み、炎症、骨の棘突起及び運動機能の制限が引き起こされる。変形性関節症は、米国における最もありふれた障害の一つであり、人口の 15 % を超える人々が悩んでいる。変形性関節症が進行すると、深刻な関節の損傷と慢性的な痛みが生じる可能性がある。可能な治療法には限界があり、多くの場合効果がない。減量すること、及び関節軟骨への過剰な圧迫を抑制すること以外には、変形性関節症による軟骨の変質を止めたり、あるいは損傷した軟骨を修復したりするための特効的な治療法は存在しない。治療の目的は、関節の痛みと炎症を減らし、一方で関節の機能を改善して保つことである。現在の薬理的な治療には、経口による抗炎症剤及び痛み止めの服用が含まれている。これらの治療の効果は症状の進行に伴い減少する。重い変形性関節症の場合、関節置換手術が一般的に行われている。損傷した関節へのステロイド注射によって手術を避ける場合があるが、この方法による薬剤投与は痛みを伴い、薬剤そのものの効力が低下し、数週間後には効果が無くなる。1999 年の米国において、主に変形性関節症が原因と考えられる 500,000 例を超える関節置換手術に対してメディケアが資金を提供している。

【0004】

重い関節炎は深刻な自己免疫反応を伴い、それに対してステロイドが理論的には治療をもたらすが、関節の自然のバリアに浸透させるのに必要なステロイド用量と、疾患が慢性的な性質のものであることに起因する繰り返し治療の必要性とが原因となり、その結果、治療の有効性は全身性の毒性によって弱められる。

【0005】

ステロイドを多くの異なる方法で投与することができる。ステロイドは、錠剤や、筋肉や

10

20

30

40

50

静脈への注射によって投与することができる。

【0006】

ステロイド注射は、炎症が、痛み、腫脹及び他の問題を引き起こすような様々な症状に対する一般的な治療法である。変形性関節症及びリウマチ様関節炎による関節の痛みは、ステロイド注射が有用であり得る症状の例である。注射には、ステロイドを、グルココルチコイドである場合が多いが、例えば痛みのある部分に直接置くことができるという利点がある。このため、ステロイド注射で比較的急速に炎症と痛みを減らすことができる。残念なことに、ステロイド注射は、医師によって適用されなければならない処置であり、時に注射する部分の感覚を麻痺させるために麻酔を伴うことがあり、また次の注射が必要になるまでに、ステロイド注射の効果は典型的にはおよそ数ヶ月しか続かない。さらに注射された部分は、局所麻酔の効き目が切れた後の最初の24時間、さらなる痛みを生じることがあり、冷湿布剤の適用や痛み止めの服用が必要となる。また通常、関節、特に体重を支える膝のような関節に対しては、注射後24～48時間の安静を勧告される。注射直後、関節内のステロイド濃度は最大である。しかしながら注射液は、関節からステロイドが浸出するにつれ、連続的にその効果を失うこととなる。上述の理由から、治療効果のある薬剤濃度を維持するための度重なる注射は、臨床的には許容できないものであるため、時に多量の用量が投与される場合がある。しかし、この治療戦略は、一度に多すぎる量を投与すると毒性が生じるという危険を有する。

10

【0007】

ステロイド治療に伴う通常の副作用には、体重が増加する、骨がやせる（骨粗鬆症）、あざができやすい、消化不良を起こす、気分が変わりやすくなる、血糖値と血圧が上がる、及び感染症を起こす可能性が増えるといったことが含まれる。長期間にわたるステロイド治療の副作用のため、有害性のより少ない薬剤による慎重かつ通常の長期間の試験を行った後にのみ、コルチコステロイドが投与されるべきであると勧告されている。さらにグルココルチコイドステロイドが自然に生成されるというダウンレギュレーションにある程度起因する、進行性疾患におけるコルチコステロイド禁断症状の結果、深刻なリバウンドが起こる。

20

【0008】

コルチコステロイドの関節内注射が、1つ又は2つの特に痛みのある関節における局所的な滑膜炎を抑制するのに一時的に有用な場合がある。トリアムシノロンヘキサアセトニドは、最も長い間炎症を抑えることができ、その他の、トベチル酢酸プレドニゾロンを含む他のコルチコステロイドデポ剤もまた有効である。プレドニゾロン又はデキサメタゾンの可溶性21リン酸製剤は、関節からのクリアランスが急速であり、かつ作用持続時間が非常に短いため、推奨されない。注射によりステロイドを膝に投与した場合、副作用がはっきりと認められないことがある。しかしながら膝へのステロイド注射の効果は、典型的に、更なる注射が必要になるまで数ヶ月に制限されている。また注射により、治療に必要とされるレベルよりも高い初期レベルのステロイドが投与されるが、急速に治療に効果的なレベルを下回る。

30

【0009】

細胞毒性／免疫抑制化合物（例えばメトトレキサート、シクロスポリン）の、重い進行性リウマチ様関節炎に対する使用が増大している。これらの化合物は、炎症を抑えることができ、コルチコステロイドの適用量を減らすことができる。しかし、肝臓病、肺炎、骨髄の抑制を含む重大な副作用が起こる可能性がある。そのため、患者は、専門家により慎重に管理される必要がある。

40

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

概して、改善された埋込可能な持続放出性薬剤デリバリ装置と方法、及びその装置を埋め込むための装置が必要とされている。詳細には、望ましくない全身性の副作用がなく、かつ度重なる注射を必要としない、関節炎のような関節又は骨の疾患を治療するための改善された装置と方法が必要とされている。

50

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明の利点は、望ましくない全身性の副作用のない、関節疾患を治療する方法である。

【0012】

本発明のさらなる利点は、繰り返し注射する必要のない、関節疾患を治療する方法である。

【0013】

本発明の利点は、薬剤又は複数の薬剤を頻繁に注射する必要のない、長期間の薬剤治療法である。

【0014】

本発明の別の利点は、これらに制限されないが、炎症性疾患又は変質性の疾患のような疾患を医療処置するのに有用な、持続放出性の埋込可能な薬剤デリバリ装置である。

【0015】

本発明のさらなる利点及び他の特徴は、以下の説明において詳細に述べるが、当業者には、ある程度は以下の実験で明らかであるか、又は本発明を実施することで理解されるであろう。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に特に示すように認識され、得られるであろう。

【0016】

本発明によれば、一つには、治療効果を有する化合物をほ乳類の関節に局所的に投与する方法により、前述の及び他の利点が達成され、その方法とは、治療効果を有する化合物を放出するための持続放出性装置を、関節の滑膜包内に、滑液の化合物濃度が血漿の化合物濃度より高くなるように、関節内埋込することを含む。

【0017】

本発明の態様によれば、前述及び他の利点は、一つにはまた、関節へ治療効果を有する化合物を局所的に投与するための埋込可能な持続放出性装置により達成される。この装置は治療効果を有する化合物を収容し、かつ滑液の化合物濃度が血漿の化合物濃度より高くなるように、滑液にその化合物を持続的に放出するように形成されている。

【0018】

本発明による埋込可能な持続放出性薬剤デリバリ装置の他の態様では、身体の一部に取り付け可能な機械部材、持続放出性装置を収容するように形成されている開口部を有する第1のチャンバー、第1のチャンバー内に持続放出性装置を保持するための脱着可能に取り付け可能なリテーナーが設けられている。

【0019】

本発明による埋込可能な持続放出性薬剤デリバリ装置の別の態様では、身体の一部に取り付け可能な機械部材、少なくとも1つの薬剤を担持する持続放出性装置を収容するように形成されている機械部材内に配置されている第1のチャンバー、持続放出性装置によって担持されている少なくとも1つの薬剤の放出を可能にする第1のチャンバー内の開口部を含むシステムが設けられている。

【0020】

本発明の他の態様は、関節に薬剤を投与する方法を提供するものであり、その方法は、骨に薬剤デリバリシステムを配置するステップを含み、そのシステムは、持続放出性薬剤デリバリ装置を保持するように形成されている。

【0021】

本発明のさらに別の態様とは、薬剤を関節に投与する方法を提供するものであり、その方法は、少なくとも1つの薬剤を担持する持続放出性薬剤デリバリ装置を保持するように形成されている機械部材を骨の中に又は骨に隣接して配置するステップ、及びその少なくとも1つの薬剤を実質的に制御された速度で持続放出性デリバリ装置から出力させるステップを含む。

【0022】

本発明のさらなる態様とは、薬剤を局所的に投与するための埋込可能な持続放出性装置に

10

20

30

40

50

見られ、この装置は、持続放出性保持装置を収容するように形成されている中空部分を備える骨ねじを含み、持続放出性保持装置自体は、薬剤ペイロードを収容するように形成されている。この態様において、1つ又はそれ以上の薬剤を含む薬剤ペイロードを備え、これはそのままの状態薬剤ペイロードからの薬剤の放出速度を制限するように形成されている速度制限バリアであり、それによって薬剤を持続的に放出することができる。速度制限バリアは、それ自体が、治療部位からの定常状態における薬剤の排出速度と実質的に等しい、薬剤ペイロードからの定常状態における薬剤の放出速度をもたらし、かつ治療部位中に治療効果を有する薬剤の所定濃度をもたらしように形成され、治療効果を有する薬剤の所定濃度は、薬剤ペイロード中の実質的に全ての薬剤が使い果たされるまで、血漿の薬剤濃度よりも高い。

10

【0023】

本発明のさらなる利点は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかとなるであろう。以下の詳細な説明では、本発明の様々な実施態様を、本発明を実行する上で考えられるベストモードを示す方法で簡単に説明する。理解されるように、本発明は、他の実施態様及び異なる実施態様が可能であり、その詳細は全て本発明を逸脱することなく、様々な明らかな点で変更することが可能である。例えばここに提供する本発明の態様は、骨への固定及び骨塊に近接する局所的治療を含むが、これらに限定はされず、他の医療用途に同様に適用可能である。したがって、以下の説明は、限定的なものとしてではなく例示として考慮されるべきである。

【0024】

20

【発明の好ましい実施形態】

単なる例として、本発明の実施態様を図面を参照しながら以下に説明する。

【0025】

本発明は、関節の滑液に対して治療効果を有する化合物を投与方法を提供する。この方法は、治療効果を有する化合物が滑膜包内に放出されるように、関節内に持続放出性装置を埋め込むステップを含む。滑液の化合物濃度は、持続放出性装置の寿命の間、血漿濃度よりも高い状態を維持する。本発明の1つの態様において、滑液の化合物濃度は、血漿濃度よりも少なくとも1けた高い濃度を維持する。本発明の好ましい態様では、滑液の化合物濃度は、血漿濃度よりも数けた高い濃度である。

【0026】

30

本発明は、例えば様々な形態の関節炎など、炎症性関節疾患のような関節疾患の治療において特に効果的である。本発明の実施態様にしたがって効果的に治療可能な炎症性の関節疾患の例として、脊椎炎を伴う関節炎、リウマチ様関節炎のような広汎性の結合組織疾患、感染性関節炎及び変形性関節症を挙げることができる。

【0027】

本発明の実施態様を実施する際に効果的に採用することができる様々な治療効果を有する化合物には、例えば、グルココルチコイドや、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、フルメトロンのような抗炎症剤、及びそれらの誘導体、並びに非ステロイド系抗炎症剤及びシクロスポリンが含まれる。

【0028】

40

本明細書全体にわたって使用される場合、「持続放出性装置」という表現は、薬剤（単数又は複数）あるいは化合物を制御された方法で長期間にわたって放出することが可能な装置を意味するものである。薬剤（単数又は複数）あるいは化合物とは、ステロイド、抗炎症剤、抗生物質、抗ウィルス物質、ガン克服剤又は鎮痛剤を有利に含むが、これらに限定されない。本発明に有用な持続放出性装置の例は、例えば米国特許第6,051,576号公報、第5,773,019号公報、第6,001,386号公報、第5,902,598号公報及び第5,378,475号公報に見られる（これらは全て、参照することによりその内容をここに組み入れられる）。適切な持続放出性装置は、少なくとも1つの低溶解度の剤の有効量と、低溶解度の剤（単数又は複数）を透過する少なくとも1つの非生体侵襲性ポリマーコーティング層を支持する内部コアを含む場合がある。適切な低溶解度の

50

剤には、これらに限定はされないが、デキサメタゾン及びトリアムシノロンアセトニドのようなコルチコステロイド、トリヒドロキシステロイドのような血管安定ステロイド、シプロフロキサシンを含む抗生物質、インドメタシン及びフルルビプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤、スラミン／アミロライド又は5-FU／THSのような相乗的な薬剤の塩又は複合体の低溶解度の副薬剤を含む副薬剤、並びにこれらの組合せが含まれ得る。標準的な薬学の教科書には、低溶解度の形態の薬剤を得る方法が記載されている。「低溶解」とは、1 ml (1995年の米国特許に記載の方法によって測定した場合の25℃における水) に対して化合物が約10 µg未満の溶解度であることを意味する。これには、わずかに可溶性(約0.01 µg/ml～約0.001 µg/ml)である化合物、非常にわずかな可溶性(約0.001 µg/ml～約0.0001 µg/ml)の化合物、及び実質上不溶性又は不溶性(約0.0001 µg/ml未満)の化合物が含まれる。 10

【0029】

本発明の実施態様には、2つ又はそれより多くの薬剤を同時に持続的に放出することが含まれる。持続放出性装置は、本発明の1つの態様において、滑液濃度が血漿濃度より高い状態を維持するように、滑液に対して化合物を放出する。持続放出性装置は、時間の経過に伴い実質的に投薬量を変化させることなく、治療の全継続時間にわたって標的部位における最適投薬レベルを維持するように設計されている。

【0030】

持続放出性装置を、関節内へ、例えば滑膜性の連結に外科的に埋め込むことができる。本発明の実施態様において、一部継続中の米国特許仮出願第60/245,184号及び第60/291,606号に開示されているように、持続放出性装置は骨への取付け用に形成することができる。これらの先行技術文献の全ての記載は、参照することによりその内容をここに組み入れる。他の実施態様においては、持続放出性装置は靱帯へ縫合により取付けることができるように形成される。 20

【0031】

滑液内の化合物の濃度は、装置の寿命期間中、血漿中の化合物の濃度よりも高い状態を維持する。装置から化合物が放出されると、その化合物は滑液に入る。時間の経過に伴い、滑液に入っていく化合物の速度が、関節から化合物が排除される速度と実質的に等しくなる定常状態の環境が確立される。関節から排出された化合物は、その後身体のその他の部分全体にくまなく行き渡り、排泄によって排出される。この再分配及び排泄は、滑液と血漿との間の異なるレベルを確立する。本発明の実施態様において、血漿の化合物の濃度は5 ng/mL又はそれ以下に保たれている。そのような低濃度では、不都合な全身性の副作用はほとんど起こらないと考えられる。それとは逆に、滑液の濃度は持続放出性装置からの化合物の放出が継続する間、実質的に治療効果のある状態を維持する。厳密な濃度は化合物の条件及び治療指数に依存する。 30

【0032】

本発明は、治療効果を有する化合物を、約3ヶ月間から約10年間、例えば約6ヶ月～約5年の期間、持続して放出する。本発明の実施態様においては、治療効果を有する化合物の持続性放出は、約3年間提供される。その場合、注射のような頻繁な、繰り返し投与の必要は回避される。 40

【0033】

以下の実施例は、本発明の開示の参照によりそれら実施例及びその他の同等物が当業者には明らかであるため、これら実施例は単に本発明を例示するものであり、いかなる場合にも本発明の範囲を制限するものと考えべきではない。

【0034】

【実施例】

ビーグル犬に12ヶ月単一投与して毒性を調査

動物

種：イヌ科イヌ属

品種：ビーグル

供給源：C o v a n c e

開始齢：5～9月齢

開始体重：10～12kg、調査ファイル中で記録される

オスの数（予備を含む）：6頭＋予備1頭

【0035】

実験方法

調査計画

【0036】

【表1】

グループ No.	動物の数	装置	投薬法	安楽死
	オス			
1	3	フルオシノロンア セトニド埋込片	各後脚関節に 1つの埋込片	29日目、91日目及び 365日目に、各グルー プ1頭ずつ
2	3	フルオシノロンア セトニド埋込片	各後脚関節に 4つの埋込片	

10

【0037】

投与の頻度及び継続期間

左右両側の関節内埋込を介して、装置を1回与えた。外科埋込の日を1日目とした。

【0038】

埋込

装置を以下のように作製した。フルオシノロンアセトニド（米国特許）を、標準的な製薬方法を利用して直径1.5mmの錠剤に押し固めた。錠剤を、シリコンエラストマー製の予め形成されているカップ内に配置した。カップの寸法は、投薬の形態によって決めた。カップをポリビニルアセテート（PVA）の縫合タブに取付けた。2mgの埋込片として、シリコンで被覆していない錠剤の表面を、PVA溶液で縫合タブに付着させた。6mgの埋込片として、シリコンカップの側面を、縫合タブに対して垂直に付着させた。最終的に、アセンブリはPVAで浸漬コーティングされる。

20

【0039】

埋込片をその後、135℃で5時間の条件で硬化させ、第一のパッケージ内に配置した。第一のパッケージ内の製品を、自己接着ポーチ内に置き、γ線照射を利用して滅菌した。

30

【0040】

手術前処置

麻酔及び抗生物質療法

動物を、アトロピン（0.4mg/kg IM）とアセプロマジン（0.1mg/kg IM）で前麻酔した。約10～30分後、動物は10～15mg/kg IVのメトヘキシタールナトリウムにより初期の麻酔状態に入り、効き目が現れた。動物に直ちに挿管し、容量調整呼吸器を介して送り込まれるイソフルラン吸入麻酔剤で動物の麻酔状態を維持した。ETCO₂は、個々の生理学的範囲内に維持した。乳酸加リンゲル液の静脈内点滴注入を、約10mL/kg/時の速度で開始した。プロカイン/ベンザチンペニシリン（40,000 IU/kg、IM）も与えた。

40

【0041】

外科手術準備

脚全体から体毛を除去した。余剰の体毛は掃除機で取り除いた。まず、脚をポビドンヨードスクラブ液で洗い、次いで70%のイソプロピルアルコールを塗布して乾燥させ、手術部位に無菌手術の準備を施した。さらにDura-Prep（商標）又は類似の溶液を脚全体に塗布し、また乾燥させた。足を含む脚全体を、厳密な無菌手術のために適切に滅菌した布で覆った。

【0042】

手術手順

全ての動物の両方の膝関節に対して外科手術を行った。側方の皮膚切開を行い、頭側にあ

50

る外側広筋と尾側にある大腿二頭筋の上にある大腿筋膜を露出した。外側筋間中隔への切開により関節を露出し、外側広筋の前方への収縮及び大腿二頭筋の後方への収縮により大腿骨を露出させた。長指の伸筋の起始部である腱は外側大腿顆を由来とするので、断裂しないように注意を払った。関節包を開き、膝蓋骨を内側に関節を外し、関節を完全な屈曲状態に保った。2 m g の装置を右脚に配置し、1 8 m g の埋込片を左脚に配置した。埋込片は、後側十字靱帯の起始部のすぐ外側にある前側の顆間窩内部に配置した。骨をキュレットで若干深く広げ、この部位で埋込片が受容されるようにすることができる。埋込片を適切な箇所の後側十字靱帯に縫合した。膝蓋骨を単一の断続方式で3 / 0 P D Sにより閉じた。支帯及び筋間中隔を連続パターンで2 / 0 V i c r y lにより閉じた。大腿筋膜は2 / 0 P D Sにより、皮下組織は3 / 0 P D Sにより、いずれも単一連続パターンで閉じた。皮膚は、3 / 0 V i c r y lにより皮内縫合パターンで閉じた。

10

【0043】

採血

末梢血管から血液を採取した。血液量はおおよそその量であり、全血である。

【0044】

【表2】

時点	臨床病理学				B A C	
	血液学	臨床化学	凝固	コルチゾール	血液	滑液
3、7、21、29、91及び365日目	×	×	×	×	×	×
全血の量/時点	1.3mL	1.8mL	1.8mL	1.8mL	5.0mL	0.3-0.5mL
抗凝固剤	EDTA	なし	クエン酸ナトリウム	なし	EDTA	EDTA

20

【0045】

血液サンプルを血漿用に処理し、血漿を抽出した。血漿は直ちに-70℃以下の冷凍庫に入れられ、分析のために移送するまで保管された。

【0046】

滑液

麻酔後（アセプロマジン 0.2 mg/kg I M、その後ペントバルビタールナトリウム 2.2 mg/kg I V、効き目が現れるまで）、滑液を得ることを試みた。滑液サンプルは、ポリプロピレンのチューブ内で、直ちに-70℃以下の温度に冷却され、移送するまで保管された。

30

【0047】

【表3】

表1

イヌの血漿サンプル中の測定されたフルオシノロンアセトニド濃度 (ng/mL)

時 (日目)	イヌ 1001	イヌ 1002	イヌ 2001	イヌ 2002	イヌ 3001	イヌ 3002
3	1.89	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
7	BQL	BQL	BQL	BQL	16.9	BQL
21	0.57	BQL	BQL	BQL	4.92	BQL
29	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

40

注： BQL=正確に測量できる限界量である0.5ng/mLを下回った場合。

【0048】

【表4】

表 2

イヌの滑液サンプル (左脚) 中の測定されたフルオシノロンアセトニド濃度 (ng/mL)

時 (日目)	イヌ 1001	イヌ 1002	イヌ 2001	イヌ 2002	イヌ 3001	イヌ 3002
3	656	357	89.0	193	788	207
7	290	405	194	279	35300	251
21	1070	373	X	393	5180	276
29	457	379	54.8	956	X	210
56	202071	541	X	X	36.9	X

注： BQL＝正確に測量できる限界量である 5ng/mL を下回った場合。

X＝この時点で採取されたサンプルがない場合。

10

【 0 0 4 9 】

【 表 5 】

表 3

イヌの滑液サンプル (右脚) 中の測定されたフルオシノロンアセトニド濃度 (ng/mL)

時 (日目)	イヌ 1001	イヌ 1002	イヌ 2001	イヌ 2002	イヌ 3001	イヌ 3002
3	52.0	36.6	600	24.4	57.9	40.7
7	62.4	BQL	98.4	47.7	171	8.30
21	7.27	BQL	BQL	144	51.5	BQL
29	BQL	BQL	BQL	BQL	16.4	7.86
56	19.3	BQL	X	X	X	BQL

注： BQL＝正確に測量できる限界量である 5ng/mL を下回った場合。

X＝この時点で採取されたサンプルがない場合。

20

【 0 0 5 0 】

表 1～表 3 に示した結果は、本発明の有効性を示している。

【 0 0 5 1 】

ヒツジの後膝関節におけるフルオシノロンアセトニド埋込片の薬物動態調査

動物

種：ヒツジ科ヒツジ属（ヒツジ）

品種：ランブーイエ種

供給源：K. B a r L i v e s t o c k

開始齢：成羊

手術／治療時の体重：35～75kg

雌雄の数：オス12頭＋予備1頭

メス（妊娠していない）12頭＋予備1頭

【 0 0 5 2 】

実験方法

この調査の目的は、ヒツジの後膝関節における関節内フルオシノロンアセトニド（FAねじ）埋込片の、局所及び全身の両方における薬物動態プロフィールを測定することであった。この調査のグループは、表 4 に示すように、24頭の動物を各グループにオス6頭、メス6頭を無作為に分けた2つのグループからなる。1日目、動物は、後膝関節内に外科手術によりFAねじテスト装置の埋込を行われた。回復期に続いて、薬物動態測定のために血液と滑液を定期的に採取した。24ヶ月の観察期間終了後、動物を安楽死させて解剖した。

40

【 0 0 5 3 】

【 表 6 】

表4
調査計画

グループ No.	動物の数		テスト 装置	投薬レベル*	投薬法	安楽死/ 検死の日
	オス	メス				
1	6	6	FAねじ	1つの埋込片	1つの後膝関節 にテスト装置を 外科移植	移植から 24ヶ月後
2	6	6		3つの埋込片		

注： * 各埋込片は通常約 60 μ g/日のフルオシノロンアセトニドを放出する。

【0054】

投与の頻度及び継続期間

10

装置を、1日目に外科手術によって埋込ことにより、一回与えた。

【0055】

埋込片

埋込片は、フルオシノロンアセトニド（FA）用のポリマー被覆した、持続放出性デリバリーシステムである。埋込片は、55mgのFAを含有し、約3年間薬剤を放出するように設計されている。錠剤コアには10%PVAで粒状化した約55mgのFAが含まれている。錠剤コアを、骨ねじの交換可能頭部中の適切な位置に配置し、シリコーン接着剤のような接着剤で接着する。装置全体の幾何学的形状は、ねじの頭部が、薬物錠剤を含む取外可能なカップ（即ちペイロード）を収容するようにくり抜かれている海綿状の骨ねじ（即ち土台）と同じである。この実施態様では、ねじは、長さがおおよそ17.5mm（11/16インチ）であり、最も幅の広い箇所（即ちねじの頭部）でも6.35mm（1/4インチ）を超えない。ペイロードは、ねじの内部に適合し、錠剤を収容するような寸法である。

20

【0056】

処置手順

麻酔及び抗生物質療法

ProBios（登録商標）又は同等物（骨ごとに15グラム）を外科手術前と2日目に投与した。動物には、グリコピロレート（筋肉内に[IM]0.02mg/kg）、ブトルファノール（静脈内に[IV]0.05mg/kg）、ジアゼパム（0.2mg/kg IV）により予め薬物療法を施した。静脈内留置カテーテルを、必要に応じて末梢血管に配置した。メトヘキシタール（10mg/kg以下IV）により麻酔を導入した。動物に挿管し、その後可能な限り直ちにHalothane（登録商標）吸入麻酔剤の容量調整呼吸器を介する送を開始し、麻酔状態を維持した。また、その減圧状態保持を補助するために第一胃の中に食道チューブを配置した。乳酸加リンゲル液を、10mL/kg/時以下の速度で静脈内に投与した。投与した晶質液の総容量は2Lを超えなかった。手術の前に、Cefotaxime（50mg/kg IV又はIM）によって抗生物質予防法を開始した。

30

【0057】

手術準備

眼軟膏を眼に塗布し、脚全体からヒジの毛（フリース）全てを刈り込み、残った毛は掃除機で除去した。動物を側臥位に位置させ、無菌手術のための前処理として、手術部位を最初にポビドンヨードスクラブ液で、次に70%のイソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥させた。さらにDura-Prep（商標）又は類似の溶液をその部位に塗布して、また乾燥させた。それからその部位を厳密な無菌手術のために適切に滅菌した布で覆った。

40

【0058】

手術手順

外側皮膚の切開を施し、頭側の外側広筋と尾側の大腿二頭筋の上にある大腿筋膜を露出させた。外側筋間中隔を切開することによって関節を露出させ、外側広筋の前方への収縮及び大腿二頭筋の後方への収縮によって、大腿骨を露出させた。長指の伸筋起始部分の腱は外側大腿顆から始まるため、これを断裂しないよう注意した。この処置の間、外側膝状体

50

の管を焼灼してもよい。関節包を開き、膝蓋骨を内側に関節を外し、関節を完全な屈曲状態に保った。適切な数の埋込片（グループ 1 に対して 1 つ、グループ 2 に対して 3 つ）を、前側の内側顆窩（十字靱帯の起始部の直ぐ外側）、膝蓋骨上窩又は内側大腿顆のいずれかの内部に配置する。関節包を単一の断続方式で 2 / 0 P D S により閉じた。支帯、筋間中隔及び大腿筋膜を連続パターンで # 2 P D S 又は P r o l e n e（登録商標）により閉じた。皮下組織は 2 / 0 P D S により、皮膚はステップルにより閉じた。

【 0 0 5 9 】

採血

末梢血管から血液を採取した。血液容量はおおよそその量であり、全血である。

【 0 0 6 0 】

10

【表 7】

サンプル採取計画

時 点	臨 床 病 理 学		生 体 分 析 化 学	
	血液学	血清化学	血 液	滑 液
手術前	X	X		
7 日目			X	X
1-12 ヶ月の間は 1 ヶ月に 1 回			X	X
13-24 ヶ月の間は 3 ヶ月に 1 回			X	X
検死前	X	X	X	X
全血の量／時点	0. 5mL	1. 8mL	5. 0mL	0. 3-0. 5mL
抗凝固剤	EDTA	なし	EDTA	EDTA

20

【 0 0 6 1 】

生体分析化学（B A C）用血液サンプルを血漿用に処理し、血漿を抽出し、分析のために移送するまで -70°C 以下の温度で保管した。

【 0 0 6 2 】

滑液

麻酔後、滑液を得ることを試みた。滑液サンプルは移送するまで -70°C 以下の温度で保管した。最低 1 2 時間（最長で 2 4 時間）の絶食後に、滑液を採取するために麻酔を開始した。ジアゼパム（ $0. 5 \text{ mg} / \text{kg}$ ）を筋肉内に注射し、その後、静脈カテーテルを配置し、続いて $0. 0 3 5 \text{ mg} / \text{kg}$ のキシラジンと $3. 0 \text{ mg} / \text{kg}$ のケタミンを静脈注射した（注射器内で混合してゆっくり注射した）。必要に応じて、追加のケタミンをおおよそ $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 増加して与えても良い。麻酔は、ヨヒンビン（ $0. 1 2 5 \text{ mg} / \text{kg}$ ）又はアチパメゾール（ $1 0 \mu \text{g} / \text{kg}$ ）の静脈注射により逆行させることができる。

30

【 0 0 6 3 】

図 1 は、ヒツジにおいて測定した滑液濃度に対する血漿濃度を示しており、ヒツジの後膝関節における関節内フルオシノロンアセトニド埋込片の、局所及び全身の両方における薬物動態プロファイルを表している。図 1 は、3 週目及び 8 週目で、ヒツジの滑液中の F A 濃度が 3 倍増加していることを示している。血漿レベルは $0 \sim 0. 3 5 \text{ ng} / \text{ml}$ の間であり、これは関節包内に放出される薬剤が長期間にわたって高いレベルに保たれることを反映している。血漿と滑液における相違は、関節疾患における局所療法の価値を示している。これらの結果は、本発明の方法及び装置の一般的な効果を示すものであるが、いずれの場合にも本発明の範囲を制限するものと解釈すべきではない。

40

【 0 0 6 4 】

本発明の一態様において、上述のように、フルオシノロンアセトニド（米国特許）は、標準的な製薬方法を利用して錠剤内に押し固められ、P V A で浸漬コーティングされるが、本発明では P V A（又は他の種類のポリマーコーティングあるいは拡散速度制限膜）を適用するための他の慣用的な処理も許容可能である。しかしながら、予め形成されたシリコーンエラストマーカップ内に錠剤を配置する代わりに、例えば、以下により詳細に説明す

50

る図 2 A 及び添付の他の図面に示すように、錠剤を骨ねじ 10 又は他の形式の埋込可能な装置内に配置する。

【0065】

本発明の 1 つの態様にしたがう薬剤デリバリシステム 10 を図 2 A 及び図 2 B に示す。薬剤デリバリシステム 10 (以降「システム 10」) は、概して持続放出性装置を骨に取付けるために、中空頭部を有するねじの形態である。システム 10 は、中空頭部 11、ネック 12、骨の穴の中へシステム 10 をねじ式に入れるためのねじ付きシャンク 13 を含む。頭部 11 は、システム 10 が、実質的に骨と同一平面をなす頭部 11 によって骨の中にねじ式に取付け可能なように形成され、頭部は、例えば、図 2 B に示すように面取りして、(レンチ) に適応するようにスロット S を備えることができる。装置 10 は、在来の外
10 科用ステンレス鋼のような長期間の身体内への挿入に適した材料から形成されている。さらにシステム 10 は、頭部 11 の内部に形成されている円筒形チャンバーのような、持続放出性装置 15 を保持するためのチャンバー 14 を含む。

【0066】

持続放出性装置 15 は、有効量の低溶解度の剤と、その低溶解度の剤を透過する非生体侵襲性ポリマーコーティング層 15 b からなる内部コア 15 a を含み、ポリマーコーティング層 15 b は内部コア 15 a を被覆し、かつ本質的に放出速度を制限しない。ポリマーコーティング層は、内部コアを被覆しかつ本質的に放出速度を制限しないことが好ましい。他の態様において、内部コアを、実質的に低溶解度の剤を透過しない非生体侵襲性ポリマーコーティング層 15 b により被覆することができるが、この場合には代わりに複数の小
20 さな開口部を層に画定し、設けることにより、内部コア 15 a と外部環境の間の持続性のある相互作用が可能となる。

【0067】

本発明のさらに別の態様では、持続放出性装置 15 は、1 つの薬剤又は複数の薬剤を担持する生体侵襲性材料から形成することができる。生体侵襲性とは、本明細書で使用する場
合、生体再吸収性材料及び生体吸収性材料、並びに厳密に生体侵襲性である材料を含む。技術的には、生体吸収性材料又は生体再吸収性材料は、完全に代謝され、身体から排除される。そのため生体侵襲性材料を完全に分解して除去する必要性はない。適切な生体侵襲性(及び/又は再吸収可能な)ポリマー材料には、ほんの数例を挙げれば、直鎖脂肪族ポリ
30 エステル(ポリグリコリド、ラクチド、カプロラクトン、ヒドロキシブチレート)及びこれらのコポリマー(ポリ[グリコリド-ラクチド]、[グリコリド-カプロラクトン]、[グリコリド-トリメチレンカーボネート]、[乳酸-リシン]、[ラクチド-ウレタン]、[エステル-アミド])、ポリ無水物、ポリ(オルソエステル)、ポリフォスファゼン、オルソエステル及びポリ(オルソエステル)/ポリ(エチレングリコール)ブ
ロックコポリマーが含まれる。生体侵襲性材料は、既知の制御された速度における生体侵襲又は生体吸収による所望の結果が得られるような材料又は層の組合せを含むことがある。

【0068】

図 2 A 及び図 2 B を参照すると、さらにシステム 10 は、チャンバー 14 内の持続放出性装置 15 を保持するための、脱着可能なステンレス鋼製などのリテイナー 16 を含む。リ
40 テイナー 16 は、概して円筒形であり、チャンバー 14 の内壁のねじ山 17 b とねじ式に係合させるための、ねじ山 17 a をその外壁に有する。さらにリテイナー 16 は、システム 10 にリテイナー 16 を着脱するためのねじ回しのトルク伝達ピンとかみ合う穴 18、及び持続放出性装置 15 の内部コア 15 a から薬剤をシステム 10 より放出させるための 1 つ又はより多くの開口部 19 を含む。リテイナー 16 を、ねじ山 17 a、17 b 以外の方法で、システム 10 に対して脱着可能に取付け得ることが当業者には理解されるであ
ろう。

【0069】

本発明の図 5 に示す他の実施態様において、システム 50 として、チャンバー 14 の内部表面 14 a がねじ山 51 a を有し、チャンバー 14 内で第 2 のチャンバー 52 が脱着可能
50

に取付け得ることを除いて、図 2 A 及び図 2 B に示すものと同じのものが示されている。第 2 のチャンバー 5 2 は、詳細を上述した持続放出性装置 1 5 と機能的に同様な、内部コア 5 3 a とポリマーコーティング層 5 3 b を有する持続放出性装置 5 3 を担持する。第 2 のチャンバー 5 2 は、第 1 のチャンバー 1 4 に第 2 のチャンバー 5 2 を取付けるために、チャンバー 1 4 の内壁のねじ山 5 1 a とねじ式に係合するねじ山 5 1 b と、第 2 のチャンバー 5 2 をねじにより第 1 のチャンバー 1 4 の中に入れたり出したりするためのねじ回しのような道具と係合させるための 1 組のスロット 5 4 を有する。第 2 のチャンバー 5 2 をチャンバー 1 4 に取付けた後、リテーナー 1 6 を上述したように取付ける。

【0070】

本発明の図 3 に示す他の実施態様において、システム 3 0 は、上述のシステム 1 0 同様に、中空頭部 3 1、ネック 3 2、骨の穴の中へシステムをねじ式に入れるためのねじ付きシャンク 3 3 及び頭部 3 1 中の第 1 のチャンバー 3 4 を含む。しかしながら、本発明のこの実施態様においては、第 2 のチャンバー 3 5 は、第 1 のチャンバー 3 4 の内部に脱着可能に取付けることができ、内部コア 3 6 a とポリマーコーティング層 3 6 b からなる持続放出性装置 3 6 を担持し、これは詳細に上述した持続放出性装置 1 5 と機能的に同様である。第 2 のチャンバー 3 5 は、これを第 1 のチャンバー 3 4 に取付けるために、第 1 のチャンバー 3 4 の内壁のねじ山 3 7 b とねじ式に係合するねじ山 3 7 a と、第 2 のチャンバー 3 5 をねじで第 1 のチャンバー 3 4 に入れたり、第 1 のチャンバー 3 4 から出したりするためのねじ回しのような道具に係合させるための 1 組のスロット 3 8 を有する。

【0071】

図 3 及び図 4 を参照すると、さらにシステム 3 0 は、第 2 のチャンバー 3 5 内に持続放出性装置 3 6 を固定するための、脱着可能な、ステンレス鋼製などのリテーナー 3 9 を含む。リテーナー 3 9 は、概して円筒形であり、第 2 のチャンバー 3 5 の内壁のねじ山 4 0 b とねじ式に係合するための、ねじ山 4 0 a をその外壁に有する。さらにリテーナー 3 9 は、第 2 のチャンバー 3 5 に対してリテーナー 3 9 を脱着するためのねじ回しとかみ合わせるための穴 4 1、及び持続放出性装置 3 6 の内部コア 3 6 a からシステム 3 0 へ薬剤を放出させるための 1 つ又はそれ以上の開口部 4 2 を含む。リテーナー 3 9 が、ねじ山 4 0 a、4 0 b 以外の方法で、第 2 のチャンバー 3 5 に対して脱着可能に取付け得ることは当業者に理解されることである。

【0072】

図 2 A から図 5 に示す本発明の実施態様のシステムを、人体のような体に取り付けるために、まずこれに限定されないが、面取りした穴のような穴を骨にあける。次に組立てられたシステム 1 0、3 0、5 0 を、装置の頭部が骨と同一平面となるように穴の中にねじで取付ける。持続放出性装置 1 5 又は持続放出性装置を収容する第 2 のチャンバー 3 5、5 2 は、内部コア 1 5 a、3 6 a、5 3 a の薬剤が完全に放出された際、身体からシステム全体を取り外すことなく、必要に応じて容易に交換することができる。

【0073】

図 6 及び図 7 に例示する本発明の別の実施態様において、システム 6 0、7 0 は、ねじの代わりに骨の中へ打ち込まれるステップル 6 1 又は釘 7 1 を含む。さらにまた、図 6 中に示すシステム 6 0 は、ステップル 6 1 が身体の一部に適切に固定されるまで、ステップル 6 1 の外側に突出している部分を変形させることによって、骨のような身体の部分に巻き付くように構成することができる。チャンバー 6 2、7 2 は、持続放出性装置 6 3、7 3 を保持し、持続放出性装置 6 3、7 3 は、薬剤を放出させることができる穴 6 5、7 5 を有する脱着可能なリテーナー 6 4、7 4 によってチャンバー 6 2、7 2 内に固定されている。当然、図 6 及び図 7 の実施態様においては、システム 6 0、7 0 は骨と同一平面に位置せず、ある程度突き出る。軟組織周辺に対する刺激を最小限にするため、鋭く角のついた縁部分を面取りしたり又は丸みをつけることができる。

【0074】

図 8 に示す本発明のさらに別の実施態様において、溝 8 0 がシステム 8 5 の頭部 8 1 に設けられている。図示するように、システムは、チャンバー 8 2、ネック 8 3、及び骨の中

又は骨に形成されている穴の中に装置 8 5 をねじ式に入れるためのねじ付きシャンク 8 4 を有する頭部 8 1 を含む。溝 8 0 は、チャンバーの直径 D_1 よりも大きい外径 D_2 を有するように頭部 8 1 内に形成され、かつ頭部の上方部分にある保持リッジ 8 6 により制限されるように頭部 8 1 の上部表面から離間して設けられている。図 9 A ~ 図 9 C に示すように、保持部材 8 8 が、溝 8 0 内に取外せるように挿入可能である。図 9 A は、溝 8 0 とチャンバー 8 2 の間の関係の別の態様を示す。この実施態様においては、図 9 A に示すように、保持部材 8 8 が C 字形のような曲線形状を有することが好ましく、この場合、この部材の少なくとも一部が D_2 と実質的に等しい直径を有し、かつ少なくとも一部が D_1 より小さい内径を有する。さらに、この保持部材 8 8 が、その少なくとも一部が弾性的に変形可能であるように少なくとも十分に弾性を有し、それによって溝 8 0 中への保持部材の挿入が可能となることが望ましい。

10

【0075】

図 9 C に示す平衡状態において、溝の上部側に配設されている保持リッジ 8 6 によって阻まれている際には、曲線形状の部材を溝の中へ挿入することはできない。この場合、保持リッジはチャンバー 8 2 の直径と実質的に同様の直径を有する。しかしながら張力又は圧縮力を適切に配することにより、曲線形状の部材 8 8 は、溝 8 0 へ挿入できるよう、平衡した配置から、図 9 A 中で点線で描かれるように十分に弾性的に変形される。挿入位置において、保持部材 8 8 は再び平衡配置に戻り、かつその外縁は溝の外径と接するか又は適合する。さらに保持部材の内径の少なくとも一部がチャンバー 8 2 の直径 D_1 よりも小さな直径を有し、そのためチャンバーへの開口部を少なくとも部分的に塞ぐ。この方法において、チャンバー内の持続放出性装置 5 3 のような対象物は、少なくとも部分的にチャンバーを塞ぐ保持部材 8 8 の部分によってチャンバー 8 2 内に固定される。この塞ぐ位置は、図 9 C に示すように、保持部材 8 8 の長さを実質的に等しい弧に沿ったチャンバーの内径 D_1 の境界を定める曲線形状の部分を含むか、又は単に 1 つ又はそれより多くの突出部分を含むことがある。付加的に、塞ぐ程度、即ちチャンバーの開口部を遮る程度は、塞ぐ部分の内径又は、保持リング 8 8 の塞ぐ部分又は突出部分の内径の変化に対応させることによって、用途に合わせて変え得る。

20

【0076】

本発明のさらに別の実施態様を図 10 A ~ 図 10 C に示す。図 10 A は、内部に中空頭部 9 6 を画定するねじ頭を有するねじ 9 5 の平面図及び断面図を示す。持続放出性保持装置 100 (図 10 C 参照) は、ねじ 9 5 の中空頭部 9 6 の部分内へ取外しできるように挿入可能であり、それによって装置内に配置された薬剤を保持し、局所的に放出する。ねじ 9 5 は、薬剤デリバリシステムを有するねじを骨の穴 (図示せず) にねじ式に入れるためのねじ付きシャンク 9 1 を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることにより、ねじ 9 5 の上面を骨と実質上同一平面に配置することが一般的には好ましい。この実施態様において、中空頭部 9 6 は、内径が 6.20 mm (0.244 インチ) であり、外径が 6.71 mm (0.264 インチ) である。中空頭部 9 6 の上部に形成されているリップ 9 4 は、7.49 mm (0.295 インチ) の外径を有する。

30

【0077】

中空頭部 9 6 の深さは 3.91 mm (0.154 インチ) であり、複数のトルク伝達構造 9 7 が中空頭部の基部 9 3 に設けられ、骨のような受容体の表面にねじを機械的に固定するのを容易にする。これらのトルク伝達構造 9 7 は、図 10 A に示すように、約 4.37 mm (0.172 インチ) である直径に沿って配置されている約 0.635 mm (0.025 インチ) 未満の深さの 3 つのプラスドライバー受容部分を含む。トルク伝達構造 9 7 の直径は約 1.22 mm (0.048 インチ) とすることができる。本発明の前述の態様によれば、このトルク伝達構造 9 7 は、1 つ又はそれより多くのスロットを有するか、又はトルクを伝達するのに慣用的に採用されている他の構造を有してもよい。ねじ付きシャンク 9 1 は、図示する実施態様において、少なくとも長さ 8.13 mm (0.32 インチ) であり、17.5 mm (0.69 インチ) のピッチ、3.18 mm (0.125 インチ) の谷の径 (又は小径)、及び 4.50 mm (0.177 インチ) の外径を有するねじ山

40

50

９２を有し、ねじ山の側面は、互いに３０度の角度で傾いて交差している。ねじ付きシャंक９１の先端は、挿入を容易にするために、例えば３０度の角度で傾斜している。

【００７８】

ねじ付きシャंक９１の上方部分内に、中空頭部９６に対して露出する、約４．５７ｍｍ（０．１８インチ）の深さを有するねじ付きの凹設部分９８が形成されている。図１０Ａに示すように、約１．５１ｍｍ（０．０５９５インチ）であるねじの内径に対して、最小ねじ深さは約２．７９ｍｍ（０．１１０インチ）である。図１０Ｃには、持続放出性保持装置１００の対応するねじ付きシャंक９９を示す。持続放出性保持装置１００は、ねじ９５の中空頭部９６内に挿入するように形成されている。このような場合、持続放出性保持装置１００の外径は５．９９ｍｍ（０．２３６インチ）であり、深さは約４．３２ｍｍ（０．１７０インチ）である。持続放出性保持装置１００の内径は４．６５ｍｍ（０．１８３インチ）である。その上方部分には、ねじ９５の中空頭部９６のリップ９４と適合して係合するように形成されているリップ１０２があり、このリップは７．４９ｍｍ（０．２９５インチ）の外径を有する。 10

【００７９】

複数のトルク伝達構造１０１を、リップ１０２に設けることにより、持続放出性保持装置１００のねじ９５の中空頭部９６内への機械的な固定が容易になる。図１０Ｃに示すように、これらのトルク伝達構造９７は、約５．９９ｍｍ（０．２３６インチ）である直径に沿って約３．８１ｍｍ（０．１５インチ）前後の深さに配置されている３つのプラスドライバー受容部分を含む。トルク伝達構造９７の直径は約１．２２ｍｍ（０．０４８インチ）とすることができる。本発明の前述の態様によれば、このトルク伝達構造は１つ又はそれ以上のスロットを有するか、又はトルクを伝達するのに慣用的に採用される他の構造を有してもよい。持続放出性保持装置１００の底部から突出しているのはねじ付きシャंक９９であり、これはねじ付きシャंक９１の上方部分の、ねじ付きの凹設部分９８と適合して係合するように形成されている。図示する実施態様において、ねじ付きシャंक９９は、約２．５４ｍｍ（０．１０インチ）の長さで、シャंकに沿って約１．５２ｍｍ（０．０６インチ）延在するねじ山を有する。 20

【００８０】

本発明のさらに別の実施態様を図１１Ａ～図１１Ｂに示す。図１１Ａは、内部に中空頭部を画定するねじ頭（即ち中空頭部）１０５を有するねじ１０３の平面図及び断面図を示す。持続放出性保持装置１２４（図１１Ｂ参照）は、装置内に配置されている薬剤を保持し、局所的に放出するように、中空頭部１０５内に脱着可能に挿入される。またねじ１０３は、薬剤デリバリシステムを含むねじ１０３を骨（図示せず）の中へねじ式に入れるためのねじ付きシャंक１１０を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることによって、ねじ１０３の上面を実質上骨と同一平面に配置することが一般的には好ましい。 30

【００８１】

この実施態様において、図１０Ａ～図１０Ｃで詳細に示した実施態様同様、中空頭部１０５の内径は６．２０ｍｍ（０．２４４インチ）であり、外径は６．７１ｍｍ（０．２６４インチ）である。中空頭部１０５の最上部に形成されているリップ１０７は、７．４９ｍｍ（０．２９５インチ）の外径を有する。ねじ付きシャंक１１０は、長さが約９．４０ｍｍ（０．３７インチ）であり、図示する実施態様において、１７．５ｍｍ（０．６９インチ）のピッチ、３．１８ｍｍ（０．１２５インチ）の谷の径（又は小径）、及び４．５０ｍｍ（０．１７７インチ）の外径を有するねじ山１０９を有し、ねじ山の側面は、互いに３０度の角度で傾いて交差している。ねじ付きシャंक１１０の先端は、図示する実施態様において、挿入を容易にするために、３０度の角度で傾斜している。 40

【００８２】

中空頭部１０５の内側の深さは３．９１ｍｍ（０．１５４インチ）である。ねじ付きシャंक１１０は中空頭部１０５の底部１０４に設けられている。ねじ付きの凹設部分１０６がねじ付きシャंक１１０の上方部分内に形成され、これはトルク伝達構造１０８を介し 50

て中空頭部 105 に対して露出する約 7.11 mm (0.28 インチ) の最大深さを有する。図 11A に示すように、約 1.51 mm (0.0595 インチ) であるねじの内径に対して、最小ねじ深さは約 2.29 mm (0.09 インチ) である。トルク伝達構造 108 が、中空頭部 105 の基部 110 の中央に設けられ、骨のような受容体の表面へのねじ 103 の機械的な固定を容易にする。図 11A に図示するトルク伝達構造 108 は、約 2.36 mm (0.093 インチ) の直径と約 3.18 mm (0.125 インチ) の深さを有する六角形のキーからなる。

【0083】

図 11B は、ねじ 103 の中空頭部 105 へ挿入するように形成されている持続放出性保持装置 124 の実施態様を示す。持続放出性保持装置 124 の底部には、トルク伝達構造 108 によって形成されている開口部と、ねじ 103 のねじ付き凹設部分 106 に実質的に対応するねじ付きシャンク 126 がある。ねじ付きシャンク 126 は、軸の全体の長さが約 5.08 mm (0.20 インチ) であり、そのねじの長さは約 2.16 mm (0.085 インチ) である。ねじ山は、ねじ 103 のねじ部 106 の形状に適合して係合するように形成され、ねじ 103 の六角形のキーに対応するねじ付きシャンク 126 の部分には設けられていない。

【0084】

図 11B の持続放出性保持装置 124 の外径は 5.99 mm (0.236 インチ) であり、深さは約 4.67 mm (0.184 インチ) である。持続放出性保持装置 124 の内径は 4.65 mm (0.183 インチ) である。その上方部分には、ねじ 103 の中空頭部 105 のリップ 107 と適合して係合するように形成されている、7.49 mm (0.295 インチ) の外径を有するリップ 122 がある。トルク伝達構造 120 を、持続放出性保持装置 124 のリップ 122 及び／又は中空円筒形状体 125 に設けることにより、持続放出性保持装置 124 をねじ 103 の中空頭部 105 へ機械的に固定するのが容易になる。図 11B に図示するトルク伝達構造 120 は、約 4.75 mm (0.1870 インチ) の直径及び、約 1.02 mm (0.040 インチ) の深さを有する六角形のキーからなる。

【0085】

図 12A は、本発明にしたがう中空頭部 135 を内部に画定するねじ頭を有するタッピングねじ又はドリルねじ 140 の断面を示す。持続放出性保持装置 150 (図 12F を参照) が、装置中に配置されている薬剤を保持し、局所的に放出するように、中空頭部 135 内部に脱着可能に挿入される。またねじ 140 は、薬剤デリバリシステムを含むねじ 140 を骨にねじ式に入れるためのねじ付きシャンク 132 を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることによって、ねじ 140 の最上面を骨と実質上同一平面に配置することが一般的には好ましい。中空頭部 135 とねじ付きシャンク 132 の間の切り替え部分に丸みをつけるか又はその部分を面取りして、肩部 134 を形成することが、必要ではないが好ましい。その 1 つの態様において、肩部 134 は、中空頭部 135 から、肩部 134 の中間部分付近に向かって凹状に変曲する点までの切り替え部分において 2.29 mm (0.09 インチ) の半径を有する曲面を有し、肩部は、凹状の変曲点において 1.02 mm (0.04 インチ) の半径を有する曲面を有する。

【0086】

ねじ 140 を、洗浄して不動態化した 6AL-4V チタン合金から製造することが好ましいが、選択した支持体 (例えば骨) の内部へ挿入して固定できるような、十分な強度及び／又は硬度を有するステンレス鋼、複合体、プラスチック及び／又はセラミックのような比較的強度の高い他の外科手術用材料のいずれから製造することができるが、これらに限定されない。ねじ 140 とねじ付きシャンク 132 への応力を最小限にするため、骨にパイロットホールをあけることができる。

【0087】

ねじ付きシャンク 132 の角は、鋭い角を取り除き、約 0.127 mm (0.005 インチ) にまで丸められている。さらに製造に由来する全てのバリは取り除かれ、全ての縁部

10

20

30

40

50

は、最小約0.0762mm~0.127mm(0.003~0.005インチ)にまで丸められる。これは、例えば、S2ビードを利用してマイクロビードブラッシングや、当業者に既知の他の慣用的な表面処理方法により達成することができる。さらに図示する実施態様を参照しての説明及び図示した寸法は、本発明をいずれかの実施態様に限定するものではなく、例示する際の扱い易さのためであって、従来の製造公差を意味するものではないことが理解されなければならない。

【0088】

この実施態様において、中空頭部135の内径は6.20mm(0.244インチ)であり、外径は6.71mm(0.264インチ)である。中空頭部135の最上部分に形成されているリップ137は7.49mm(0.295インチ)の外径を有する。ねじ付きシャンク132は、約9.91mm~10.4mm(0.39~0.41インチ)の長さを有し、図示する実施態様においては、約2.82mm(0.111インチ)のピッチと、ねじ140の先端において約3.18mm(0.125インチ)の谷の径(又は小径)を有するねじ138を有するが、先端の幾何学的形状は、特定の用途に対して予想される入口又は初期の穴開け条件に基づいて、当業者に既知の方法で変更することができる。図12Dに詳細に図示する実施態様においては、谷の径は、ねじ140の先端における約3.18mm(0.125インチ)の当初の谷の径から、ねじ山ごとに約0.127mm(0.005インチ)ずつ、ねじ頭に隣接するねじ138の基部における約3.43mm(0.135インチ)まで増大する。ねじ138は、約6.35mm(0.250インチ)の外径を有し、約15度($2\alpha = 30$ 度)のねじ山の傾きを有する。図示するように、ねじ付きシャンク132は25.4mm(1インチ)に対して9つのねじ山を有する。ねじ付きシャンク132の先端は、図示する実施態様において、45度の角度で滑らかに傾斜し、この先端は約1.57mm(0.062インチ)の半径を有する。

【0089】

溝138に対応して、ねじ140の表面又は基部を切断することに関し、この溝は、ねじ140の先端に対する垂直面上に中心があり、その半径は7.92mm(0.312インチ)である。当業者には周知であるが、溝は、ねじ山の輪郭上に切刃を形成し、刃溝と切削流体の通路をもたらしタップ中に形成されている縦方向のチャンネルである。溝のすくい面は、切刃における歯の頂を通過する半径方向の線とすくい面との間の所望の角度関係にしたがって、正、負又は零のすくい角を有する。本発明のこの態様において、2つの溝138が、図12Bに示すように互いに対向して形成される。

【0090】

図12Aに示すように、中空頭部135の内部深さは3.91mm(0.154インチ)である。約2.79mm(0.11インチ)の最大深さを有するねじ付きの凹設部分136が、中空頭部135の底部中央部分に設けられている。1つの態様において、ねじ付き凹設部分136は、図12Cに示すように、約1.51mm(0.0595インチ)のねじ部の径を有し、約1.78mm(0.07インチ)のねじ深さを有する。ねじ部分136の全体の深さは約2.79mm(0.11インチ)である。ねじ付き凹設部分136の末端は、図示するように面取りされた部分を含む。またトルク伝達構造180が、中空頭部135の底部に設けられ、骨のような受容体の表面へのねじ140の機械的な固定を容易にする。図12Cに図示するトルク伝達構造180は、4.09mm(± 0.0127 mm)(0.161インチ(± 0.0005))であるねじの中空頭部135の直径上に、間隔を空けて配置されている約1.24mm(± 0.0127 mm)(0.049インチ(± 0.0005))の直径を有する1.02mm(0.040インチ)の深さの穴を含む。

【0091】

図12E~図12Fは、ねじ140の中空頭部135に挿入されるように形成されている持続放出性保持装置150の実施態様を示す。ねじ付きシャンク155が、持続放出性保持装置150の底部に配置されている。ねじ付きシャンク155は、ねじ140のねじ付き凹設部分136により形成されている開口部に適合して係合するように形成されている

。図 1 2 F に示すように、ねじ付きシャंक 1 5 5 は、約 1 . 6 5 mm (0 . 0 6 5 インチ) の全軸長さを有し、そのねじ山は、約 1 . 5 2 mm (0 . 0 6 0 インチ) であり、ねじ 1 4 0 のねじ部分 1 3 6 の相当する部分と係合する。

【 0 0 9 2 】

図 1 2 E ~ 図 1 2 F の持続放出性保持装置 1 5 0 の外径は 5 . 9 9 mm (0 . 2 3 6 インチ) であり、そこに画定されている内部空洞 1 5 6 の深さは約 4 . 4 5 mm (0 . 1 7 5 インチ) である。持続放出性保持装置 1 5 0 の内径は 4 . 6 5 mm (0 . 1 8 3 インチ) である。装置の上側部分には、ねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 のリップ 1 3 7 に適合して係合するように形成され、7 . 4 9 mm (0 . 2 9 5 インチ) の外径を有するリップ 1 7 5 がある。持続放出性保持装置 1 5 0 のリップ 1 7 5 にはトルク伝達構造 1 8 5 が設けられ、それによってねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 への持続放出性保持装置 1 5 0 の機械的な固定が容易になる。図 1 2 E ~ 図 1 2 F に図示するトルク伝達構造 1 8 5 は、6 . 0 7 mm (± 0 . 0 2 5 4 mm) (0 . 2 3 9 インチ (± 0 . 0 0 1)) である持続放出性保持装置 1 5 0 のリップ 1 7 5 の直径上に間隔を空けて配置されている約 1 . 2 4 mm (± 0 . 0 2 5 4 mm) (0 . 0 4 9 インチ (± 0 . 0 0 1)) の直径を有する 0 . 5 0 8 mm (0 . 0 2 0 インチ) の深さの穴を含む。

【 0 0 9 3 】

図 1 3 A ~ 図 1 3 B は、ねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 に挿入するように形成されている持続放出性保持装置 2 5 0 の他の実施態様を示す。ねじ付きシャंक 2 5 5 が、持続放出性保持装置 2 5 0 の底部に配設されている。ねじ付きシャंक 2 5 5 は、ねじ 1 4 0 のねじ付き凹設部分 1 3 6 によって形成されている開口部に適合して係合するように形成されている。図 1 3 B に示すように、ねじ付きシャंक 2 5 5 は、約 1 . 7 8 mm (0 . 0 7 インチ) の全軸長さを有し、そのねじの外径は少なくとも約 1 . 2 7 mm (0 . 0 5 インチ) であり、ねじ 1 4 0 のねじ部分 1 3 6 の相当する部分と係合する。

【 0 0 9 4 】

図 1 3 A ~ 図 1 3 B の持続放出性保持装置 2 5 0 の外径は 5 . 9 9 mm (0 . 2 3 6 インチ) であり、この装置に画定されている内部空洞 2 5 6 の深さは約 3 . 9 1 mm (0 . 1 5 4 インチ) である。持続放出性保持装置 2 5 0 の内径は 4 . 6 5 mm (0 . 1 8 3 インチ) である。装置の上側部分には、ねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 のリップ 1 3 7 に適合して係合するように形成されている 7 . 4 9 mm (0 . 2 9 5 インチ) の外径を有するリップ 2 7 5 がある。持続放出性保持装置 2 5 0 の上面はわずかに丸みを帯びており、その半径は 1 9 . 1 mm (0 . 7 5 インチ) である。

【 0 0 9 5 】

持続放出性保持装置 2 5 0 のリップ 2 7 5 にはトルク伝達構造 2 8 5 が設けられ、それによってねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 中への持続放出性保持装置 2 5 0 の機械的な固定が容易になる。図 1 3 A に図示するトルク伝達構造 2 8 5 は、リップ 2 7 5 の側壁に凹設部分を含み、この凹設部分は約 1 . 5 2 mm (0 . 0 6 インチ) の深さを有する。図示するように、凹設部分は、深さが増大するにつれ、約 8 度 ~ 1 2 度の間の角度で、わずかに内側に向かって拡がるように形成されている。トルク伝達構造又は凹設部分 2 8 5 は、図示するように、概して半円形であり、持続放出性保持装置 2 5 0 のリップ 2 7 5 の 6 . 0 7 mm (± 0 . 0 2 5 4 mm) (0 . 2 3 9 インチ (± 0 . 0 0 1)) である直径上に間隔をあけて配置され、約 1 . 2 4 mm (± 0 . 0 2 5 4 mm) (0 . 0 4 9 インチ (± 0 . 0 0 1)) の直径を有する。トルク伝達構造又は凹設部分 2 8 5 の間隔及び幾何学的形状は、ねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 内に持続放出性保持装置を固定するのに必要なトルクを発生するのに利用できる工具及び取付具に合わせて自由に変更することができ、例えばスロット、ボルト又は穴を含む。

【 0 0 9 6 】

持続放出性保持装置 2 5 0 とねじ 1 4 0 の中空頭部 1 3 5 の組立て構造を図 1 4 A ~ 図 1 4 B に詳細に示す。このとき薬剤ペイロード 3 0 0 を持続放出性保持装置 2 5 0 内に示す。図 1 4 C は、薬剤ペイロード 3 0 0 を持続放出性保持装置 2 5 0 内に挿入して固定する

1つの方法を示す。薬剤ペイロード300を挿入する前に、持続放出性保持装置250の内側表面の1つ又はそれ以上に沿って接着剤305をつける。薬剤ペイロード300を挿入すると、接着剤305が薬剤ペイロードを適所で固定して保持する。薬剤ペイロード300と持続放出性保持装置250の内側表面との間の隙間に接着剤が流れるように、接着剤305は十分に低い粘度を有することが好ましいが、この性質は必須ではなく、薬剤ペイロードのコーティング層や速度制限バリア315、薬剤自体及び／又は持続放出性保持装置250の材料に適合する本発明の様々な実施態様に対応したいずれの接着剤305も許容することができる。

【0097】

本発明によれば、接着剤305は、薬剤ペイロード300の柔軟な選択及び適用を容易にするような用途に応じて、医師、獣医又は医療従事者によって室温で適用可能なものである。本発明によれば、医師、獣医又は医療従事者による一般使用を簡単にするために、持続放出性保持装置250内に頻繁に適用される薬剤ペイロード300を予め形成することもまた可能である。このような予め形成された薬剤ペイロード300とねじ140の組合せにより、熱硬化性樹脂又は化合物を含む他の接着固定手段の利用が補足的に可能となる。しかしながら様々な薬剤の効果は、温度の上昇によって不利な影響を及ぼされることが示されているため、上昇温度を利用する接着工程は、薬剤ペイロード300のコーティング又はその中に含有される薬剤のいずれも著しく劣化させないように選択されなければならない。さらにこのような予め形成された薬剤ペイロード300とねじ140との組合せの場合、ねじや持続放出性保持装置（例えば250）の上側部分の頭や上側部分に対して直接トルクを適用することによって、ねじ140を目標支持体（例えば骨）に挿入できるように、ここで提供する構造及び方法に対するある程度の調整が必要である。即ちトルク伝達構造285を、当業者に既知の方法で、ねじ140又は持続放出性保持装置250の頭部や上側部分の中に配置したり、その中に組込むことができる。

【0098】

一旦埋め込まれると、図14Dに示すように、意図される治療効果に合わせて、挿入部位を取り巻く患者の身体領域に長期間にわたって制御された速度で薬剤ペイロード300が放出される。その放出速度は、例えばコーティング層又は速度制限バリア315の性質及び幾何学的形状の適切な分散値によって制御することができる。それに限定されないが、ポリマーコーティングのようなコーティング層315は、放出される薬剤の表面領域の1部又はより多くの部分から、特に持続放出性保持装置250の出口に隣接する薬剤表面から、全体又は部分を選択的に省くことができる。その1つの態様において、コーティング層315は、持続放出性保持装置250の開口部に隣接する薬剤ペイロード300の表面にのみ適用することができる。このような態様において、接着剤305は、薬剤ペイロード300の薬剤（単数又は複数）を構造的に又は化学的に劣化させないように選択されるべきである。

【0099】

他の態様では、コーティング層315は、持続放出性保持装置250の開口部に隣接する薬剤ペイロード300の表面、及び接着剤305に隣接する反対側の表面に適用され、この場合、接着剤は、コーティング層を有さない薬剤ペイロードの表面に接触する接着剤の流れを制限するような容積及び／又は粘度により選択される。

【0100】

本発明の薬剤デリバリシステムの実施態様を取付けるのに適切に使用される1つの装置を図15A～図15Bに詳細に示す。ねじにトルクを与えるドリルは、開業医が医療用途に許容可能であると考えられる自動化、動力化又は手動化されているドリルのいずれかを本質的に含む。予想される外科的処置の1つの態様において、目標領域から軟組織を移動することにより、埋込部位へのアクセスを可能とし、慣用的なハンドドリルを使用する。外科的処置の他の態様においては、組織の外傷を最小限に留めるため、関節鏡手術又はオルソスコプ手術に慣的に適用するような、それほど侵襲性でない処置が利用され、例えば穿孔中の軟組織への損傷を防ぐために、手術ドリルビット405を、カニューレ又はドリル

スリーブ内に都合良く配置することができる。

【0101】

図15A～図15Bは、後に図16Aを参照しながら説明するように、予め形成されたパイロットホール410、420中へねじ140を動かすように形成されている異なる実施態様のドライバー450を示す。各ドライバー450は、中空頭部135の内側部分のトルク伝達構造180と適合して係合するように形成されている頭部460を有する。図15A～図15Bに詳細に示すように、図12A～図12Fに示すねじ140に対応するように、頭部460は、4.09mm(0.161インチ)である直径上に間隔をあけて配置されている約1.02mm(0.040インチ)の長さで約1.24mm(0.049インチ)の直径を有する3つの駆動部材465を含む。駆動部材465は、当然、中空頭部135のトルク伝達構造180に対応する、いずれかの形状、数又は配列とすることができる。10
手術中、ドライバー450の駆動軸470を、その基部端部で時計回り又は反時計回りに回転させ、その遠位端部で頭部460の対応する時計回り又は反時計回りの回転を生じさせる。ドライバー450の基部端部は、図15Aに示すように、医療提供者の指先の操作により適用されるモーメントアームに一致する様々な度合いのトルクが生み出せるように形成されている放射状部分を有するノブ475を有する。代替的には、図15Bに示すように、駆動軸470自体の直径と実質的に等しい直径を有する高摩擦の又はしっかり握ることができる表面480を有する駆動軸自体を簡単に設けることができ、図15Aに示すドライバー450よりも小さいトルクを与えることができ、それによってより微妙な程度20
のコントロール及び触感覚が可能となる。図示するドライバー450は手動で操作されるが、ドライバー450は都合良く動力化される。

【0102】

図14A～図14Dの薬剤デリバリ装置を骨に埋込む方法を、図16A～図16Gに詳細に示す。

【0103】

まず最初に、図16Aに示すように、骨400にパイロットホールを穿孔することが好ましい。代替的には、タッピングねじ又はドリルねじを使用することができる。図16Aに示すドリルビット405は、第1の深さと第1の直径D1を有する第1のパイロットホール410、及び第2の深さと第2の直径D2を有する第2のパイロットホール420を生成する。第1の直径D1は、ねじ付きシャンク132の外径よりも小さくなるように（即ち図12Aの実施態様では6.35mm(0.25インチ)未満）選択され、ねじ付きシャンク132の谷の径に等しいか又はそれよりも小さい（即ち図12Aの実施態様では3.43mm(0.135インチ)未満）こと、あるいはねじ140の先端の径に等しいか又は小さい（即ち図12Aの実施態様では約3.18mm(0.125インチ)の初期の谷の径よりも小さい）ことが好ましく、それによってねじ付きシャンク132の骨400への効果的な固定が可能となる。30

【0104】

第1の直径と第2の直径の間の中間部分415は、ねじ140の肩部134の形状に対応させるために面取りされているか又は傾斜していることが好ましい。しかしながら直径の急な変化もまた、本発明に基づいて形成されるねじに合わせて使用することができる。パイロットホール420の第2の直径D2は、ねじ140の中空頭部135の外径に実質的に対応するように形成されている。図示していないが、ドリルビット405は、中空頭部135のリップ137の厚みに相当する厚みを有する比較的浅い第3の穴をあけるように形成されている第3の部分を含むことがある。このようにしてリップの上縁と中空頭部は、骨の表面と同一平面を有することができる。40

【0105】

図16Bは、本発明に基づいて、図12Aのねじ140と図15Aのドライバー450を連結する工程を示す。図16Cは、ノブ475によって、ドライバー450と駆動軸470にトルクを加えて、骨400にあけたパイロットホール410、420へ、ねじ140を挿入することを示す。図16Dは、骨400に挿入されているねじ140を示す。50

【0106】

ねじ140の挿入に続いて、図14Cに図示する本発明の態様に基づく薬剤ペイロード300を挿入する。このとき、健康管理提供者は、まず最初に、持続放出性保持装置（例えば250）の内壁の少なくとも1つの表面上に、接着材料305を置き、次に持続放出性保持装置内に薬剤ペイロードがしっかりと固定されるように、薬剤ペイロードを接着剤に対して押し付ける。

【0107】

一旦、持続放出性保持装置250内に薬剤ペイロード300が固定されると、次いで必要であれば、接着剤の硬化時間を設け、その後持続放出性保持装置250を、図16E～図16Gに示すように、ねじ140の中空頭部135へ挿入する。図16Eは、図13A～13Bの持続放出性保持装置250と、図15Aのドライバー450に実質的に類似のドライバー550とを連結する工程を示す。この特定の実施態様のドライバー550において、遠位端部590は、持続放出性保持装置250のリップ275の内側に係合するように形成されている隆起部分又はボス555を有する。この係合は、ノブ575を時計回りに回転させ、回転運動を直線運動に変換するねじ580を利用して、駆動軸570を遠位端部590から直線的に離して引っ込ませることによって達成される。

10

【0108】

A1点とA2点の間における遠位端部590の内径IDは、図16Fに詳細に示すように、実質的に一定であり、ドライバー頭部560の外径ODよりも大きい。A2点における遠位端部590の内径IDは、ドライバー頭部560の外径と実質的に等しい。A2点とA3点の間における遠位端部590の内径IDは、図16Fに示すように、遠位端部の前部又は最も左側からの距離が増大するにつれて減少し、図示するようにドライバー頭部560の外径よりも小さい。したがって、ドライバー頭部560が引っ込んでA2点を過ぎると、ドライバー頭部は遠位端部590の内壁に対して外側に向かう力を及ぼす。遠位端部590に近接する細くなった部分585は、隆起部分又はボス555を含む遠位端部の壁が外側に撓むことを容易にする。

20

【0109】

したがって図16Fに示すように、ドライバー頭部560が引っ込むと、ボス555が外側に拡がって持続放出性保持装置250のリップ275の内側に係合し、持続放出性保持装置をドライバー550にしっかりと固定する。一旦固定したら、ねじ付きシャंक225がねじ部分136に近接して初期の接触状態になるよう、持続放出性保持装置250を中空頭部内に配置する。さらにドライバー550自体を、時計回りに回転させ、ねじ付きシャंक225をねじ部分136へねじ止めし、中空頭部135中で持続放出性保持装置250をしっかりと固定する。

30

【0110】

次いで、ドライバー頭部560を真っ直ぐに進めて、外側に拡がったボス555を元々の位置又は平衡位置に戻すようにノブ575を回転することによって、ボス555と持続放出性保持装置250のリップ275との間を解放する。その結果、ボス555はリップ275と接触しなくなる。その後、図16Gに示すように、持続放出性保持装置250中に薬剤ペイロード300を保持したねじ140を骨に挿入した状態のまま、ドライバー550を取り外す。

40

【0111】

上述の説明及び実施例の目的は、どのような限定も含むことなく、本発明のいくつかの実施態様を示すことにある。本発明の方法及び装置に対して、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく、様々な修正及び変更がなされ得ることは当業者には明らかであろう。ここで引用した全ての特許及び刊行物は、参照することによりその内容を全て本明細書に組入れる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一態様にしたがうヒツジの滑液中のフルオシノロンアセトニド（FA）に対する

50

血漿中の F A のグラフを示す。

【図 2 A】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図 2 B】

本発明の実施態様にしたがう脱着可能に取り付け可能なリテーナの平面図である。

【図 3】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図 4】

図 3 に示す本発明の実施態様にしたがう脱着可能に取り付け可能なリテーナの平面図である。

10

【図 5】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図 6】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図である。

【図 7】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図である。

【図 8】

本発明のさらに別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図である。

【図 9 A】

図 8 に示す薬剤デリバリシステムの平面図を示す。

20

【図 9 B】

図 8 に示す薬剤デリバリシステムの平面図を示す

【図 9 C】

図 8 に示す薬剤デリバリシステムの平面図を示す

【図 10 A】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 10 B】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 10 C】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

30

【図 11 A】

本発明の実施態様にしたがう別の薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 11 B】

本発明の実施態様にしたがう別の薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 12 A】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 12 B】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 12 C】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

40

【図 12 D】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 12 E】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 12 F】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図 13 A】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの一態様の断面図を示す。

【図 13 B】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの一態様の断面図を示す。

50

【図 1 4 A】

図 1 2 A～図 1 2 D 及び／又は 1 3 A～図 1 3 B で代表される本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

【図 1 4 B】

図 1 2 A～図 1 2 D 及び／又は 1 3 A～図 1 3 B で代表される本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

【図 1 4 C】

図 1 2 A～図 1 2 D 及び／又は 1 3 A～図 1 3 B で代表される本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

【図 1 4 D】

図 1 2 A～図 1 2 D 及び／又は 1 3 A～図 1 3 B で代表される本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

10

【図 1 5 A】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入するのに使用される装置を示す。

【図 1 5 B】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入するのに使用される装置を示す。

【図 1 6 A】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

【図 1 6 B】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

20

【図 1 6 C】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

【図 1 6 D】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

【図 1 6 E】

本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

【図 1 6 F】

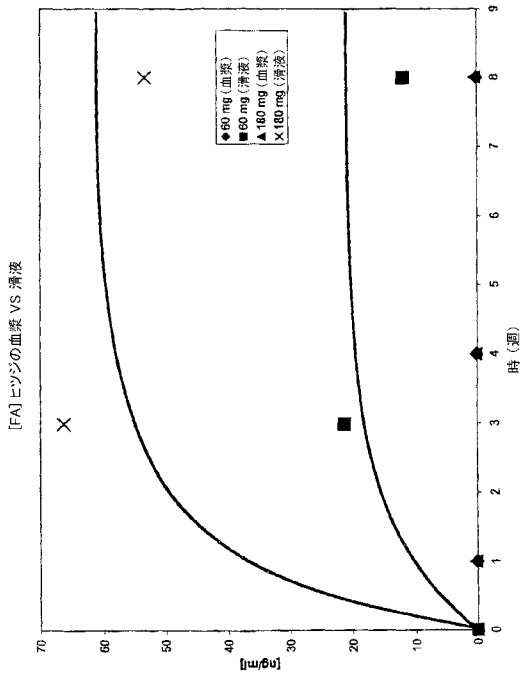
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

【図 1 6 G】

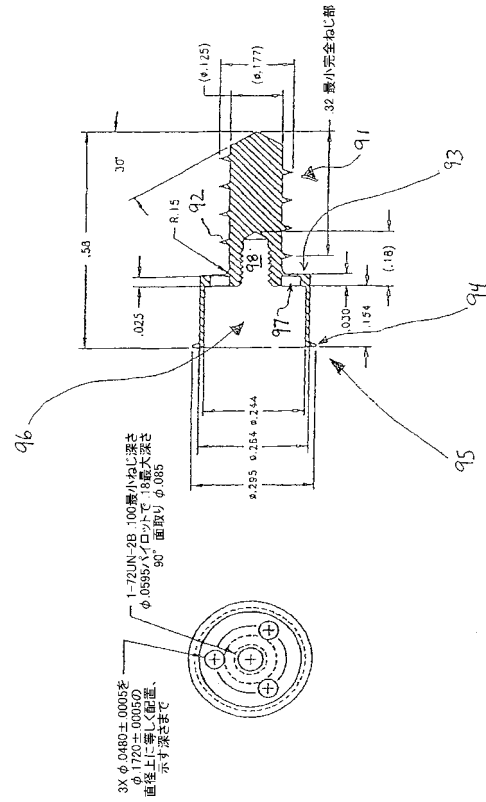
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。

30

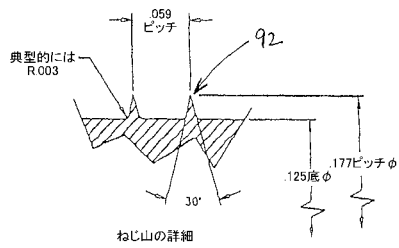
【図 1】



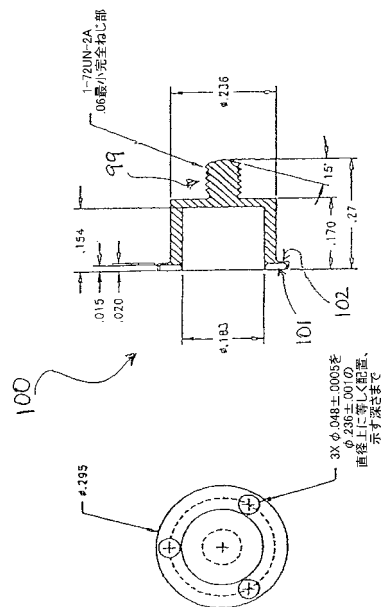
【図 10 A】



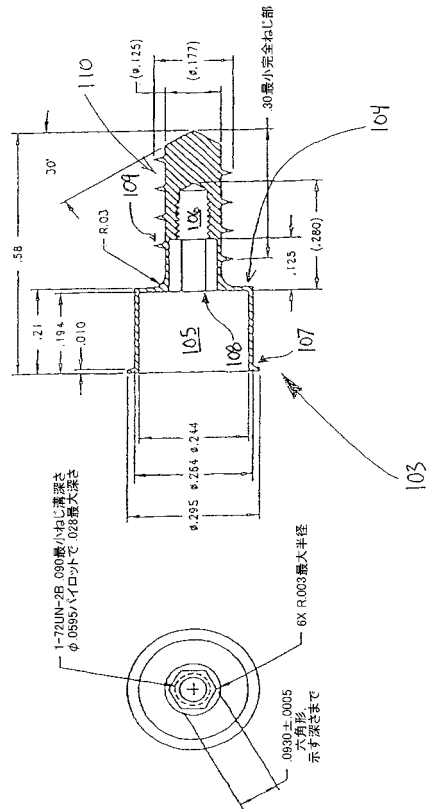
【図 10 B】



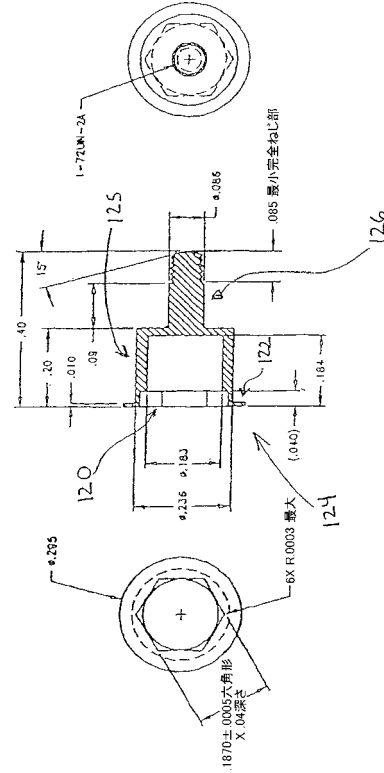
【図 10 C】



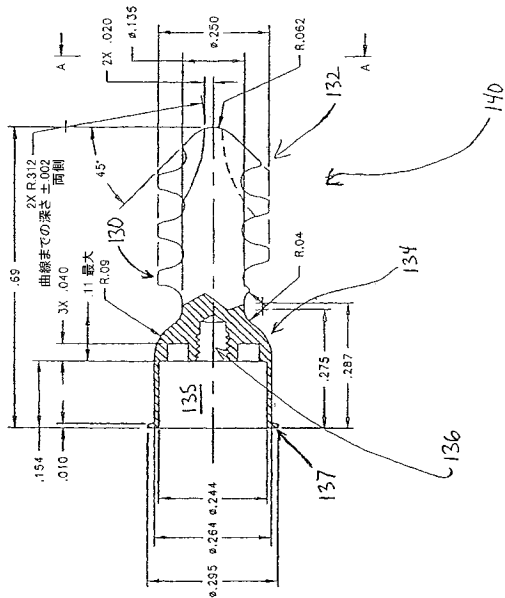
【図 1 1 A】



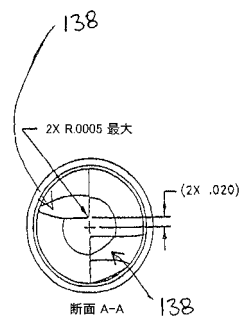
【図 1 1 B】



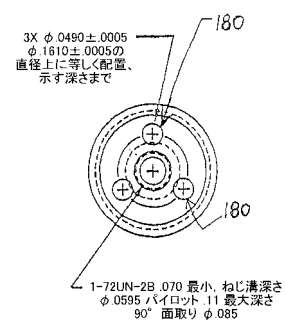
【図 1 2 A】



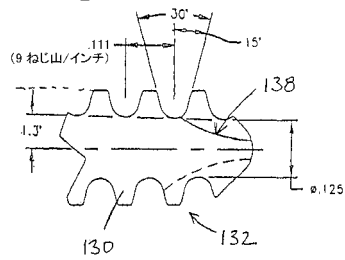
【図 1 2 B】



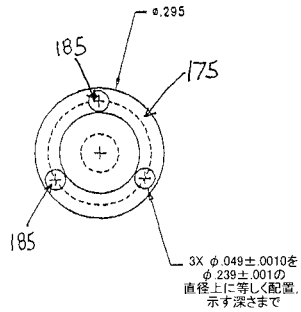
【図 1 2 C】



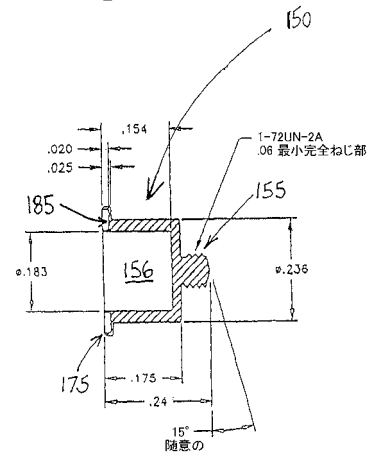
【图 1 2 D】



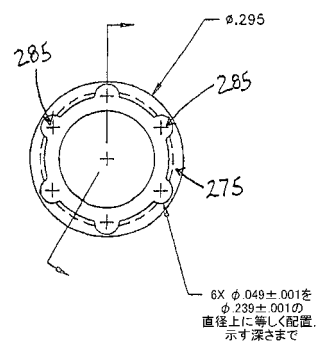
【図 1 2 E】



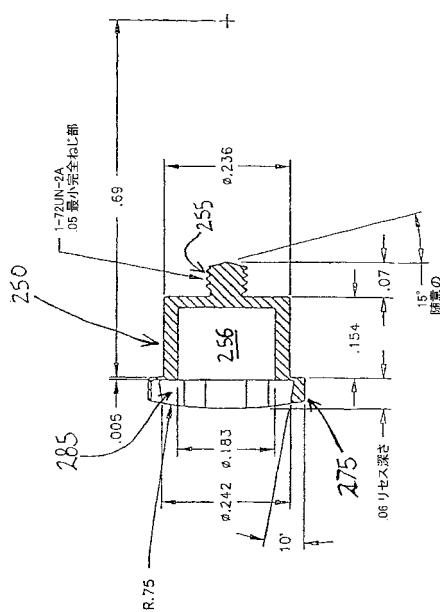
【図 1 2 F】



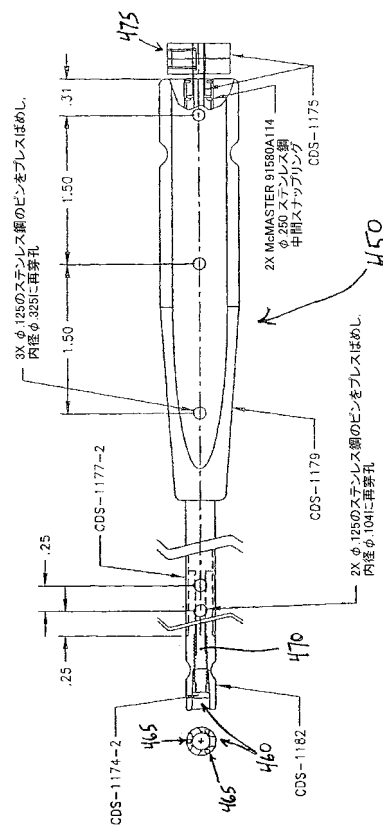
【図 1 3 A】



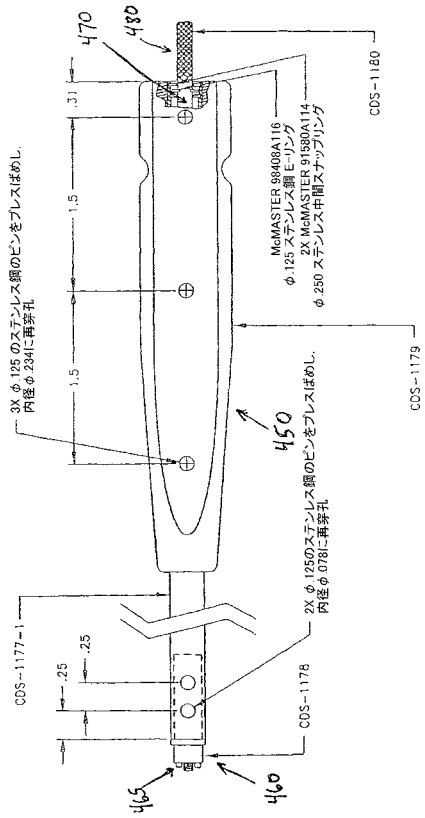
【 ㊦ 1 3 B 】



【図 1 5 A】



【図 15 B】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 May 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/36175 A2

- (51) International Patent Classification: **A61L** MA 02108 (US). SMITH, James, A.; Windsor-West
Hauts Industrial Park, Windsor, NS B0N 2T0 (CA).
- (21) International Application Number: PCT/US01/42895
- (22) International Filing Date: 2 November 2001 (02.11.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/245,184 3 November 2000 (03.11.2000) US
60/255,157 14 December 2000 (14.12.2000) US
60/291,606 18 May 2001 (18.05.2001) US
- (71) Applicant: **CONTROL DELIVERY SYSTEMS**
[US/US], 313 Pleasant Street, Watertown, MA 02472
(US).
- (72) Inventors: **WATSON, David, A.**, 59 White Wood Road,
Westwood, MA 02090 (US). **SMITH, Thomas, J.**, 167
Kings Grant Road, Weston, MA 02193 (US). **LAPORTE,**
Richard, 95 Fiske Street, Waltham, MA 02451 (US).
GUO, Hong, 50 Sandrick Road, Belmont, MA 02478
(US). **CHEN, Jianbing**, 50 Sandvick Road, Belmont, MA
02478 (US). **ASHTON, Paul**, 19 Brimer Street, Boston,
- (74) Agent: **PEGG, William, D.**, McDermott, Will & Emery,
600 13th Street, N.W., Washington, DC 20005-3096 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/36175 A2

(54) Title: IMPROVED DEVICE AND METHOD FOR TREATING CONDITIONS OF A JOINT

(57) Abstract: An implantable drug delivery system is provided including a mechanical member attachable to a portion of a body, a first chamber having an opening configured to receive a sustained release device, a sustained release device, and a removably attachable retainer for retaining the sustained release device in the first chamber. A method for administering a drug to a joint is provided including the steps of positioning a mechanical member in or adjacent a bone, the mechanical member configured to hold a sustained release drug delivery device at a substantially controlled rate. Also provided is a sustained release device intraarticularly implantable into a joint to deliver a therapeutically effective compound within a synovial capsule of the joint such that, in one aspect, the synovial fluid concentration of the compound is greater than the plasma concentration of the compound during the prolonged lifetime of the device, thereby eliminating unwanted systemic side effects and the need for frequent and repeated administrations.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

**IMPROVED DEVICE AND METHOD FOR TREATING
CONDITIONS OF A JOINT****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to the delivery of therapeutic compounds to joints, particularly to the sustained delivery of anti-inflammatory compounds to joints to treat arthritis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pain, in and of itself, constitutes a sufficient impetus for remedial action. Moreover, otherwise productive individuals lose more time due to pains, particularly in the joints, than to any other cause. Civilization and technological advances have ushered in a relatively sedentary existence, both as to work environment and leisure activities, which increases the likelihood of such pain-causing ailments. Although the term is applied to a wide variety of disorders, arthritis generally denotes the inflammation of a joint whether as a result of a disease, an infection, a genetic defect or some other cause. The long term effects of arthritis range from chronic pain to crippling disability.

Osteoarthritis is a disease that attacks cartilage. Surfaces of joint cartilage and underlying bone compress and become irregular, leading to pain, inflammation, bone spurs and limited movement. Osteoarthritis is one of the most common disabilities in the United States, affecting over 15% of the population. As osteoarthritis progresses, serious joint damage and chronic pain can result. Treatment alternatives are limited and, in many cases, ineffective. Aside from weight reduction and avoiding excessive stress on the joint cartilage, there is currently no specific treatment to halt cartilage degeneration or to repair damaged cartilage caused by osteoarthritis. The goal of treatment is to reduce joint pain and inflammation while improving and maintaining joint function. Current pharmacological

WO 02/36175

PCT/US01/42895

treatments include oral anti-inflammatory and anti-pain medications. The effectiveness of these treatments decreases as the disease progresses. In severe osteoarthritis, joint replacement surgery is common. Sometimes surgery is forestalled with injections of steroids into the affected joint, but the delivery of drugs in this manner is painful, and the drugs themselves provide decreasing effectiveness and wear off after several weeks. In 1999, there were over 500,000 joint replacement surgeries funded by Medicare in the United States, which were likely mainly due to osteoarthritis.

Severe arthritis involves a serious auto-immune reaction for which steroids theoretically provide treatment but their efficacy is compromised by the systemic toxicity resulting from the dosage required to penetrate the natural barriers of the joints and the need for repeated treatments due to the chronic nature of the disease.

Steroids may be administered in *many* different ways. They can be given as tablets, or by injection into a muscle or into a vein.

Steroid injections are a common treatment for a variety of conditions in which inflammation causes pain, swelling and other problems. Joint pain due to osteoarthritis and rheumatoid arthritis are examples of conditions for which steroid injections may be helpful. Injections have the advantage of placing the steroids, often glucocorticoids, for example, directly into a painful area. Because of this, steroid injections are able to reduce inflammation and pain relatively quickly. Unfortunately, steroid injections are a procedure that must be administered by a medical doctor, they are sometimes accompanied by an anesthetic to numb the area to be injected, and the effects of a steroid injection typically last for about only several months before a second injection is required. Furthermore, the injected area may become more painful over the first 24 hours after the local anaesthetic wears off, requiring application of a cold compress or taking painkillers. In addition, it is usually suggested that the joint be rested for 24-48 hours after the injection, especially, for weight

WO 02/36175

PCT/US01/42895

bearing joints such as the knee. Immediately after injection, the concentration of steroid within the joint is maximal. The injection becomes progressively less effective however as the steroid leaches out of the joint. For the above reasons, repeated injections to maintain therapeutic drug concentrations are not clinically acceptable and, consequently, high initial doses are sometimes given. This strategy, however, has the risk of producing toxicity if too much is given at one time.

Common side effects associated with steroid treatment include weight gain, thinning of the bones (osteoporosis), easy bruising, indigestion, mood changes, rises in blood sugar and blood pressure, and increased likelihood of developing infections. Because of their long-term side effects, it is recommended that corticosteroids should be given only after a careful and usually prolonged trial of less hazardous drugs. Furthermore, severe rebound follows the withdrawal of corticosteroids in active diseases, in part due to the down regulation of naturally occurring glucocorticoid steroids.

Intraarticular injections of corticosteroids may temporarily help control local synovitis in one or two particularly painful joints. Triamcinolone hexacetonide may suppress inflammation for the longest time; other depot corticosteroids, including prednisolone tertiary-butylacetate, also are effective. The soluble 21-phosphate preparations of prednisolone or dexamethasone are not recommended because of rapid clearance from the joint and very short duration of action. Side effects may not be as pronounced when steroids are given by injection to the knee. However, the effects of a steroid injection to the knee typically is limited to several months before another injection is required. Also, injections provide an initial level of steroid that is greater than therapeutically required and which rapidly declines beneath therapeutic levels.

Cytotoxic/immunosuppressive compound (e.g., methotrexate, cyclosporine) are increasingly used for severe, active rheumatoid arthritis. They can suppress inflammation

WO 02/36175

PCT/US01/42895

and may allow reduction of corticosteroid doses. Yet, major side effects can occur, including liver disease, pneumonitis, and bone marrow suppression. Thus, patients require careful supervision by a specialist.

Broadly, there exists a need for an improved implantable sustained release drug delivery device and method and apparatus for implantation of said device. In particular, there exists a need for an improved device and method for treating conditions of joint or bones, such as arthritis, without undesirable systemic side effects and a need for repeated injections.

SUMMARY OF THE INVENTION

An advantage of the present invention is a method for treating conditions of the joint without undesirable systemic side effects.

An additional advantage of the present invention is a method for treating conditions of the joint without the need for repeated injections.

An advantage of the present invention is a method for long-term drug treatment without the need for frequent injections of a drug or drugs.

Another advantage of the present invention is a sustained release, implantable drug delivery device that is useful for treating medical conditions, such as but not limited to inflammatory or degenerative conditions.

Additional advantages and other features of the invention will be set forth in the description which follows and in part will become apparent to those having ordinary skill in the art upon examination of the following or may be learned from the practice of the invention. The advantages of the invention may be realized and obtained as particularly pointed out in the appended claims.

According to the present invention, the foregoing and other advantages are achieved, in part, by a method for locally administering a therapeutically effective compound to a joint

WO 02/36175

PCT/US01/42895

of a mammal that comprises the step of: intraarticularly implanting a sustained release device to deliver the therapeutically effective compound within a synovial capsule of the joint, such that synovial fluid concentration of the compound is greater than plasma concentration of the compound.

In accord with aspects of the present invention, the foregoing and other advantages are also achieved in part by an implantable sustained release device for locally administering a therapeutically effective compound to a joint. The device contains a therapeutically effective compound and is configured to provide sustained release of the compound to synovial fluid such that the synovial fluid concentration remains greater than plasma concentration.

In another aspect of an implantable sustained release drug delivery device in accord with the invention, there is provided a mechanical member attachable to a portion of a body, a first chamber having an opening configured to receive a sustained release device, and a removably attachable retainer for retaining the sustained release device in the first chamber.

In still another aspect of an implantable sustained release drug delivery device in accord with the invention, there is provided a system comprising a mechanical member attachable to a portion of a body, a chamber disposed within the mechanical member configured to receive a sustained release device bearing at least one drug, and an opening in the chamber to permit release of the at least one drug borne by the sustained release device.

Another aspect of the present invention provides a method for administering a drug to a joint, the method comprising the step positioning a drug delivery system in a bone, the system configured to hold a sustained release drug delivery device.

Yet another aspect of the present invention provides a method for administering a drug to a joint, the method comprising the steps of positioning a mechanical member in or adjacent a bone, said mechanical member configured to hold a sustained release drug delivery

WO 02/36175

PCT/US01/42895

device bearing at least one drug, and outputting said at least one drug from said sustained release drug delivery device at a substantially controlled rate.

Still another aspect of the invention is envisaged in an implantable sustained release device for locally administering a drug, comprising a bone screw including a hollow portion configured to receive a sustained release holding device, the sustained release holding device itself configured to receive a drug payload. In an aspect thereof, a drug payload including one or more drugs is included, as is a rate-limiting barrier configured to limit a release rate of a drug from the drug payload to thereby provide sustained release of the drug. The rate-limiting barrier may itself be configured to provide a steady-state release rate of a drug from the drug payload substantially equal to a steady-state rate of elimination of the drug from a treatment site and to provide a predetermined therapeutic concentration of the drug in the treatment site, said predetermined therapeutic concentration of the drug being greater than a plasma concentration of the drug until substantially all of the drug in the drug payload is depleted.

Additional advantages of the invention will become readily apparent to those skilled in the art from the following detailed description, wherein various embodiments of the invention are described simply by way of illustrating of the best mode contemplated in carrying out the invention. As will be realized, the invention is capable other and different embodiments, and its details are capable of modifications in various obvious respects, all without departing from the invention. For example, the aspects of the invention presented herein are similarly applicable to other medical applications, including but not limited to bone fixation and localized treatments adjacent bone masses. Accordingly, the description is to be regarded as illustrative and not as restrictive.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

WO 02/36175

PCT/US01/42895

By way of example only, embodiments of the present invention will be described with reference to the accompanying drawings, in which:

FIG. 1 shows a graph of fluocinolone acetonide (FA) in plasma versus synovial fluid in sheep in accord to one aspect of the invention.

FIGS. 2A and 2B respectively show an exploded cross-sectional view of a drug delivery system according to an embodiment of the present invention and a top view of a removable attachable retainer according to an embodiment of the present invention.

FIG. 3 shows an exploded cross-sectional view of a drug delivery system according to a further embodiment of the present invention.

FIG. 4 shows a top view of a removable attachable retainer according to the embodiment of the present invention shown in Fig. 3.

FIG. 5 shows an exploded cross-sectional view of a drug delivery system according to a further embodiment of the present invention.

FIG. 6 shows a cross-sectional view of a drug delivery system according to a further embodiment of the present invention.

FIG. 7 shows a cross-sectional view of a drug delivery system according to a further embodiment of the present invention.

FIG. 8 shows a cross-sectional view of a drug delivery system according to yet another embodiment of the present invention.

FIGS. 9A-9C depict top views of the drug delivery system depicted in FIG. 8.

FIGS. 10A-10C depict cross-sectional views of a drug delivery system according to an embodiment of the present invention.

FIGS. 11A-11B depict cross-sectional views of another drug delivery system according to an embodiment of the present invention.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

FIGS. 12A-12F depict cross-sectional views of a drug delivery system according to another embodiment of the present invention.

FIGS. 13A-13B depict cross-sectional views of an aspect of a drug delivery system according to another embodiment of the present invention.

FIGS. 14A-14D illustrate various cross-sectional views of aspects of a drug delivery system according to the embodiments of the present invention represented in Figures 12A-12D and/or 13A-13B.

FIGS. 15A-15B illustrate an apparatus used to insert a drug delivery device in accord with the invention.

FIGS. 16A-16G illustrate a method of inserting a drug delivery device in accord with the invention.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a method for administering a therapeutically effective compound to the synovial fluid of a joint. The method comprises the step of implanting a sustained release device within the joint such that the therapeutically effective compound is released within the synovial capsule. The synovial fluid concentration of the compound remains greater than plasma concentration for the lifetime of the sustained release device. In one aspect of the invention, the synovial fluid concentration of the compound remains at least one order of magnitude greater than the plasma concentration. In a preferred aspect of the invention, the synovial fluid concentration of the compound remains several orders of magnitude greater than the plasma concentration.

The present invention is particularly effective in treating joint diseases, such as inflammatory joint diseases, e.g., various forms of arthritis. Examples of inflammatory joint diseases which can be effectively treated in accordance with embodiments of the present invention include arthritis associated with spondylitis, diffuse connective tissue diseases such as rheumatoid arthritis, infectious arthritis and osteoarthritis.

Various therapeutically effective compounds can be effectively employed in implementing embodiments of the present invention include, for example, glucocorticoids, anti-inflammatories such as dexamethasone, fluocinolone, cortisone, prednisolone, flumetholone, and derivatives thereof, as well as, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclosporines.

As employed throughout this disclosure, the expression, "sustained release device" is intended to mean a device that is capable of releasing a drug(s) or compound over an extended period of time in a controlled fashion. The drug(s) or compound may advantageously include, but are not limited to, a steroid, an anti-inflammatory drug, antibiotic, anti-viral agent, cancer-fighting drug, or a pain relieving drug. Examples of

WO 02/36175

PCT/US01/42895

sustained release devices useful in the present invention may be found in, for example, U.S. Patent Nos. 6,051,576, 5,773,019, 6,001,386, 5,902,598, and 5,378,475 (incorporated herein by reference, in their entireties). Suitable sustained release devices could comprise an inner core bearing an effective amount of at least one low solubility agent and at least one non-bioerodible polymer coating layer which is permeable to low solubility agent(s). Suitable low solubility agents may include and are not limited to corticosteroids such as dexamethasone and triamcinolone acetonide, angiostatic steroids such as trihydroxy steroid, antibiotics including ciprofloxacin, and non-steroidal anti-inflammatory agents such as indomethacin and flurbiprofen, co-drugs including low solubility co-drugs of salts or conjugates of synergistic pharmacological agents such as suramin/amiloride or 5-FU/THS, and combinations thereof. Standard pharmaceutical textbooks provide procedures to obtain a low solubility form of a drug. By "low solubility", it is meant a solubility less than about 10 μ g of compound per 1 ml (of water at a temperature of 25°C as measured by procedures set forth in the 1995 USP). This includes compounds which are slightly soluble (about 0.01 μ g/ml-about 0.001 μ g/ml), very slightly insoluble (about 0.001 μ g/ml-about 0.0001 μ g/ml) and practically insoluble or insoluble compounds (less than about 0.0001 μ g/ml).

Embodiments of the present invention include the sustained release of two or more drugs simultaneously. The sustained release device is configured, in one aspect of the invention, to provide release of a compound to synovial fluid such that the synovial fluid concentration remains greater than plasma concentration. The sustained release device is designed to maintain an optimal dosage level at the target site over the entire duration of treatment without substantial variability in dosing over time.

The sustained release device may be surgically implanted intraarticularly, i.e., within the synovial joint. In embodiments of the present invention, the sustained release device may be configured for attachment to a bone, as in co-pending U.S. Provisional Patent Application

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Serial Nos. 60/245,184 and 60/291,606, the entire disclosures of which are incorporated by reference herein. In other embodiments, the sustained release device may be configured for attachment to a ligament with suturing.

The concentration of the compound in the synovial fluid remains greater than the plasma concentration of the compound during the lifetime of the device. As the compound is released from the device, it enters the synovial fluid. Over time a steady state condition is established where the rate of compound entering the synovial fluid is substantially equivalent to the rate of compound eliminated from the joint. The compound that is eliminated from the joint is then distributed throughout the rest of the body and is eliminated via excretion. This redistribution and excretion establishes the differential levels between the synovial fluid and the plasma. In embodiments of the present invention, the plasma concentration of the compound remains at or below 5 ng/mL. At such low concentrations, adverse systemic side effects are unlikely to develop. In contrast, the synovial fluid concentrations remain substantially therapeutic, during release of the compound from the sustained release device. The exact concentration depends on the condition and therapeutic index of the compound.

The present invention provides sustained release of the therapeutically effective compound for a duration of about 3 months to about 10 years, such as from about 6 months to about 5 years. In embodiments of the present invention, sustained release of the therapeutically effective compound is provided for about 3 years. As such, the need for frequent, repeated administrations, such as with injections is avoided.

The following examples are merely illustrative of the present invention and they should not be considered as limiting the scope of the invention in any way, as these examples and other equivalents thereof will become more apparent to those skilled in the art in light of the present disclosure.

TWELVE MONTH SINGLE DOSE TOXICITY STUDY IN BEAGLE DOGS

WO 02/36175

PCT/US01/42895

ANIMALS

Species: *Canis familiaris*
Strain: Beagle
Source: Covance
Age at Initiation: 5-9 months
Weight at Initiation: 10 - 12 kg, to be documented in the study file
Number of Males (including spares): 6 + 1 spare

EXPERIMENTAL METHODOLOGY**STUDY DESIGN**

Group Number	Number of Animals	Device	Dosing Regimen	Euthanasia
	Males			
1	3	Fluocinolone acetone implant	1 implant in each hindlimb joint	1/group at Day 29, 91, and 365
2	3	Fluocinolone acetone implant	4 implants in each hindlimb joint	

FREQUENCY AND DURATION OF ADMINISTRATION

Devices were administered once via bilateral intraarticular implants. The day of surgical implantation was Day 1.

IMPLANTS

The devices were made as follows. Fluocinolone acetone, USP, was compressed into 1.5mm diameter tablets using standard pharmaceutical methods. The tablets were placed into preformed cups made from silicone elastomer. Cup size was dependent on dosage form. These cups were attached to polyvinyl acetate (PVA) suture tabs. For the 2 mg implants, the surface of the tablet not coated with silicone was attached to a suture tab with PVA solution. For the 6 mg implant, a side of the silicone cup was attached perpendicular to the suture tab. Finally, the assemblies are dip coated with PVA.

The implants were then cured at 135°C for 5 hours and placed within the primary package. The product in the primary package was placed in a self-adhesive pouch and sterilized using gamma irradiation.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

PREOPERATIVE PROCEDURES*ANESTHESIA AND ANTIBIOTIC THERAPY*

The animals were preanesthetized with atropine (0.4 mg/kg IM) and acepromazine (0.1 mg/kg IM). After about 10-30 minutes, the animals were initially anesthetized with methohexital INa at 10-15 mg/kg IV, to effect. The animals were immediately intubated and maintained in anesthesia with isoflurane inhalant anesthetic delivered through a volume regulated respirator. The ET CO_2 was maintained within individual physiological ranges. An intravenous drip of lactated Ringer's solution was begun at a rate of approximately 10 mL/kg/hr. Procaine/Benzathine penicillin (40,000 IU/kg, IM) was also given.

SURGICAL PREPARATION

Hair was removed from the entire leg. Any excess hair was removed by vacuum. The surgical site was prepared for aseptic surgery by first washing the leg with povidone-iodine scrub solution followed by an application of 70% isopropyl alcohol, which was allowed to dry. Dura-PrepTM or similar solution was then applied to the entire leg and also allowed to dry. The entire leg, including the foot, was appropriately draped for strict aseptic surgery.

SURGICAL PROCEDURES

Surgery was performed on both knee joints of all animals. A lateral skin incision was made to expose the fascia lata overlying the vastus lateralis cranially and the biceps femoris caudally. The joint was exposed through an incision in the lateral intermuscular septum to expose the femur by anterior retraction of the vastus lateralis and posterior retraction of the biceps femoris. Care was taken not to disrupt the tendon of origin of the long digital extensor as it originates from the lateral femoral condyle. The joint capsule was opened, the patella luxated medially, and the joint was held in full flexion. 2mg devices were placed in the right

WO 02/36175

PCT/US01/42895

leg and 18 mg implants were placed in the left leg. The implants were placed within the anterior intercondyloid fossa, immediately lateral to the origin of the posterior cruciate ligament. The bone may be slightly deepened at this location with a curette to accept the implant. The implant was sutured in place to the posterior cruciate ligament. The joint capsule was closed with 3/0 PDS in a simple interrupted fashion. The retinaculum and intermuscular septum were closed with 2/0 Vicryl in a continuous pattern. The fascia lata were closed with 2/0 PDS, and the subcutaneous tissues with 3/0 PDS, both in a simple continuous pattern. The skin was closed with 3/0 Vicryl in a subcuticular pattern.

BLOOD COLLECTION

Blood was collected from a peripheral vessel. Blood volumes represent whole blood and are approximate amounts.

Timepoint	Clinical Pathology				BAC	
	Hematology	Clinical Chemistry	Coagulation	Cortisol	Blood	Synovial Fluid
Days 3, 7, 21, 29, 91, and 365	X	X	X	X	X	X
Volume of Whole Blood/Timepoint	1.3 mL	1.8 mL	1.8 mL	1.8 mL	5.0 mL	0.3-0.5mL
Anticoagulant	EDTA	None	Sodium Citrate	None	EDTA	EDTA

The blood samples were processed for plasma, the plasma was extracted, and the plasma will be placed immediately in a $\leq -70^{\circ}\text{C}$ freezer until transferred for analysis.

SYNOVIAL FLUID

After anesthesia (acepromazine, 0.2 mg/kg, IM followed by sodium pentobarbital, 22 mg/kg, IV, to effect) an attempt was made to obtain synovial fluid. Synovial fluid samples were immediately stored at $\leq -70^{\circ}\text{C}$ in polypropylene tubes until transferred.

TABLE 1

Assayed Concentrations (ng/mL) of Fluocinolone Acetonide in Dog Plasma Samples

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Time (Days)	Dog 1001	Dog 1002	Dog 2001	Dog 2002	Dog 3001	Dog 3002
3	1.89	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
7	BQL	BQL	BQL	BQL	16.9	BQL
21	0.57	BQL	BQL	BQL	4.92	BQL
29	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

BQL = Below Quantitation Limit, 0.5 ng/mL

TABLE 2

Assayed Concentrations (ng/mL) of Fluocinolone Acetonide in Dog Synovial Fluid Samples (Left Leg)

Time (Days)	Dog 1001	Dog 1002	Dog 2001	Dog 2002	Dog 3001	Dog 3002
3	656	357	89.0	193	788	207
7	290	405	194	279	35300	251
21	1070	373	X	393	5180	276
29	457	379	57.8	956	X	210
56	202071	541	X	X	36.9	X

BQL = Below Quantitation Limit, 5 ng/mL

X = No sample collected for this timepoint

TABLE 3

Assayed Concentrations (ng/mL) of Fluocinolone Acetonide in Dog Synovial Fluid Samples (Right Leg)

Time (Days)	Dog 1001	Dog 1002	Dog 2001	Dog 2002	Dog 3001	Dog 3002
3	52.0	36.6	600	24.4	57.9	40.7
7	62.4	BQL	98.4	47.7	171	8.30
21	7.27	BQL	BQL	144	51.5	BQL
29	BQL	BQL	BQL	BQL	16.4	7.86
56	19.3	BQL	X	X	X	BQL

BQL = Below Quantitation Limit, 5 ng/mL

X = No sample collected for this timepoint

The results shown in Tables 1-3 demonstrate the effectiveness of the present invention.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

PHARMACOKINETIC STUDY OF A FLUOCINOLONE ACETONIDE IMPLANT IN THE STIFLE JOINT OF SHEEP**ANIMALS**

Species: *Ovis aries* (Sheep)
Strain: Rambouillet
Source: K Bar Livestock
Age at Initiation: Adult
Weight at time of surgery/treatment: 35-75 kg.
Number and Sex: 12 males +1 spare
12 females (nonpregnant) + 1 spare

EXPERIMENTAL METHODOLOGY

The objective of this study was to determine both the local and systemic pharmacokinetic profile of an intra-articular fluocinolone acetonide (FA screw) implant in the stifle joint of sheep. This study group consisted of 24 animals randomized into 2 groups of 6 males and 6 females per group, as shown in Table 4. The animals underwent surgical implantation of the FA Screw test device in the stifle joint on Day 1. Following a recovery period, blood and synovial fluid were collected periodically for pharmacokinetic determination. Following completion of a 24 month observation period, the animals will be euthanized and subjected to necropsy.

Study Design - TABLE 4

Group Number	Number of Animals		Test Device	Dosage Level*	Dosing Regimen	Euthanasia/ Necropsy Day
	Males	Females				
1	6	6	FA Screw	1 implant	Surgical implantation of test device in one stifle joint	24 months after implantation
2	6	6		3 implants		

*Each implant nominally delivers approximately 60 micrograms/day of fluocinolone acetonide

FREQUENCY AND DURATION OF ADMINISTRATION

Devices were administered once via surgical implantation on Day 1.

IMPLANTS

WO 02/36175

PCT/US01/42895

The implant is a polymer-coated, sustained-release delivery system for Fluocinolone Acetonide (FA). The implant contains 55 mg of FA and is designed to deliver the drug for approximately 3 years. The tablet core contains approximately 55 mg of FA granulated with 10 % PVA. The tablet core is positioned and adhered via an adhesive, such as a silicone adhesive, in the interchangeable head of the bone screw. The overall device geometry is that of a cancellous bone screw (i.e. the base) in which the head of the screw has been hollowed out to accept a removable cup (i.e. the payload) containing the drug tablet. In this embodiment, the screw is approximately 11/16" in length and is no more than 1/4" at its widest point (i.e. the screw head). The payload is sized to fit into the screw and to accommodate the tablet.

PREOPERATIVE PROCEDURES

ANESTHESIA AND ANTIBIOTIC THERAPY

ProBios® or the equivalent (15 grams per os) was administered prior to surgery and on Day 2. The animals were premedicated with glycopyrrolate (0.02 mg/kg, intramuscularly [IM], butorphanol (0.05 mg/kg, intravenously [IV]), and diazepam (0.2 mg/kg IV). Intravenous indwelling catheters were placed in peripheral veins as needed. Anesthesia was induced with methohexital (~10 mg/kg, IV). The animal was intubated and maintained in anesthesia with Halothane® inhalant anesthetic delivered through a volume regulated respirator, started as soon as possible after intubation. An esophageal tube was also be placed into the rumen to aid in keeping it decompressed. Lactated Ringer's solution was administered intravenously at a rate of ~10 mL/kg/hour. The total volume of crystalloid fluids administered did not exceed 2 L. Antibiotic prophylaxis began prior to surgery with the use of Cefotaxime (50 mg/kg, IV or IM).

SURGICAL PREPARATION

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Eye ointment was applied to the eyes and all fleece was clipped from the entire leg, with any excess fleece removed by vacuum. The animal was positioned in lateral recumbency and the surgical site prepared for aseptic surgery by first washing the area with povidone-iodine scrub solution and 70% isopropyl alcohol, which was allowed to dry. Then, Dura-Prep™ or a similar solution was applied to the area and also allowed to dry. The area was then appropriately draped for strict aseptic surgery.

SURGICAL PROCEDURES

A lateral skin incision was made to expose the fascia lata overlying the vastus lateralis cranially and the biceps femoris caudally. The joint was exposed through an incision in the lateral intermuscular septum to expose the femur by anterior retraction of the vastus lateralis and posterior retraction of the biceps femoris. Care was taken not to disrupt the tendon of origin of the long digital extensor as it originates from the lateral femoral condyle. The lateral geniculate vessels may be cauterized during this procedure. The joint capsule was opened, the patella luxated medially, and the joint held in full flexion. The appropriate number of implants (1 for Group 1; 3 for Group 2) were placed either within the anterior intercondyloid fossa (immediately lateral to the origin of the posterior cruciate ligament), the suprapatellar fossa, or the medial femoral condyle. The joint capsule was closed with 2/0 PDS in a simple interrupted fashion. The retinaculum, intermuscular septum, and fascia lata were closed with #2 PDS or Prolene® in a continuous pattern. The subcutaneous tissues were closed with 2/0 PDS and the skin closed with staples.

BLOOD COLLECTION

Blood was collected from a peripheral vessel. Blood volumes represent whole blood and are approximate amounts.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Sample Collection Schedule

Timepoint	Clinical Pathology		Bioanalytical Chemistry	
	Hematology	Serum Chemistry	Blood	Synovial Fluid
Prior to surgery	X	X		
On Day 7			X	X
Once monthly for Months 1-12			X	X
Once quarterly for Months 13-24			X	X
Prior to necropsy	X	X	X	X
Volume of Whole Blood/ Timepoint	0.5 mL	1.8 mL	5.0 mL	0.3 - 0.5 mL
Anticoagulant	EDTA	None	EDTA	EDTA

The bioanalytical chemistry (BAC) blood samples were processed for plasma, the plasma was extracted and stored at $\leq -70^{\circ}\text{C}$ until transferred for analysis.

SYNOVIAL FLUID

After anesthesia, an attempt was made to obtain synovial fluid. Synovial fluid samples were stored at $\leq -70^{\circ}\text{C}$ until transferred. Anesthesia for synovial fluid collection began after a minimum 12 hour fast (maximum 24 hours). An IM injection of diazepam (0.5 mg/kg) was given and then an IV catheter placed, followed by IV injections of 0.035 mg/kg xylazine and 3.0 mg/kg ketamine (combined in a syringe and injected slowly). Additional ketamine may be given as needed in increments of approximately 1 mg/kg. Anesthesia may be reversed with IV injections of yohimbine (0.125 mg/kg) or atipamezole (10 $\mu\text{g/kg}$).

Figure 1 depicts the measured plasma versus synovial fluid concentrations in sheep and illustrates both the local and systemic pharmacokinetic profiles of intra-articular fluocinolone acetonide implants in the stifle joint of sheep. Figure 1 represents a three-fold

WO 02/36175

PCT/US01/42895

increase in FA concentrations in the synovial fluid of sheep at three and eight weeks. Plasma levels are between 0-0.35 ng/ml reflecting that drug delivered within the joint capsule is maintained at a high level over long periods of time. This differential in plasma and synovial fluid demonstrate the value of local therapy in treating joint disease. These results are illustrative of the general efficacy of the method and apparatus of the invention, but are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

In an aspect of the invention, the fluocinolone acetonide, USP, are compressed into tablets using standard pharmaceutical methods and are dip coated with PVA, as discussed above, although other conventional processing means for applying the PVA (or other type of polymer coating or rate-limiting diffusion membrane) are acceptable in accord with the invention. Instead of placing the tablets into preformed silicone elastomer cups, however, the tablets are disposed within a bone screw 10 or other type of implantable device, as illustrated for example, in **Figure 2A** and other figures appended hereto, which are described in greater detail below.

A drug delivery system 10 according to one aspect of the present invention is depicted in **Figs. 2A and 2B**. The drug delivery system 10 (hereinafter "system 10") is generally in the form of a hollow-headed screw for attaching a sustained release device to a bone. System 10 comprises a hollow head 11, a neck 12, and a threaded shank 13 for threading system 10 into a hole in a bone. Head 11 is configured to allow system 10 to be screwed into a bone with head 11 substantially flush with the bone; for example, it can be chamfered and include slots S as shown in **Fig. 2B** to accommodate a (wrench). Device 10 is made of a material suitable for long-term insertion in the body, such as conventional surgical stainless steel. System 10 further comprises a chamber 14, such as a cylindrical chamber, formed inside head 11, for holding a sustained release device 15.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Sustained release device 15 includes an inner core 15a comprising an effective amount of a low solubility agent and a non-bioerodible polymer coating layer 15b that is permeable to the low solubility agent, wherein polymer coating layer 15b covers inner core 15a and is essentially non-release rate limiting. The polymer coating layer preferably covers the inner core and is essentially non-release rate limiting. In another aspect, the inner core may be substantially covered by the non-bioerodible polymer coating layer 15b that is not permeable to the low solubility agent, but instead defines and provides a plurality of small openings therein to permit sustained interaction between the inner core 15a and an external environment.

In still another aspect of the invention, the sustained release device 15 may be formed from a bioerodible material bearing a drug or a plurality of drugs. Bioerodible, as used herein, includes bioresorbable and bioabsorbable materials, as well as strictly bioerodible materials. Technically, bioabsorbable or bioresorbable materials are completely metabolized and eliminated from the body, whereas bioerodible materials are not necessary completely broken down and eliminated. Suitable bioerodible (and/or resorbable) polymeric materials include linear aliphatic polyesters (poly-glycolide, lactide, caprolactone, hydroxybutyrate) and their copolymers (poly-[glycolide-lactide], [glycolide-caprolactone], [glycolide-trimethylene carbonate], [lactic acid-lysine], [lactide-urethane], [ester-amide]), polyanhydrides, poly(orthoesters), polyphosphazenes, orthoesters, and poly(orthoester)/poly(ethylene glycol) block copolymers, to name a few. The bioerodible material may comprise combinations of materials or layers to achieve a desired result of bioeroding or bioabsorbing at a known, controlled rate.

Referring to **Figs. 2A and 2B**, system 10 further comprises a removably attachable retainer 16, as of stainless steel, for retaining sustained release device 15 in chamber 14. Retainer 16 is generally cylindrical and comprises threads 17a in its outer wall for threadingly

WO 02/36175

PCT/US01/42895

engaging threads 17b in an inner wall of chamber 14. Retainer 16 further comprises holes 18 for mating with torque transmitting pins of a screwdriver to remove and attach retainer 16 to system 10, and one or more openings 19 for allowing the drug from inner core 15a of sustained release device 15 to escape system 10. Those skilled in the art will understand that retainer 16 can be removably attached to system 10 by methods other than threads 17a, 17b.

In another embodiment of the present invention, shown in **Fig. 5**, a system 50 identical to that shown in **Figs. 2A and 2B** is provided, except that an inner surface 14a of chamber 14 has threads 51a, and a second chamber 52 is removably attachable inside chamber 14. Second chamber 52 carries a sustained release device 53 comprising an inner core 53a and a polymer coating layer 53b, functionally similar to sustained release device 15 described in detail above. Second chamber 52 has threads 51b that threadingly engage threads 51a in the inner wall of chamber 14 to attach second chamber 52 to first chamber 14, and a pair of slots 54 for engaging a tool, such as a screwdriver, to screw second chamber 52 in and out of first chamber 14. After second chamber 52 is attached to chamber 14, retainer 16 is installed as described above.

In another embodiment of the present invention, shown in **Fig. 3**, system 30 comprises a hollow head 31, neck 32, threaded shank 33 for threading system 30 into a hole in a bone, and a first chamber 34 in head 31, similar to system 10 described above. However, in this embodiment of the present invention, a second chamber 35 is removably attachable inside first chamber 34, and carries a sustained release device 36 comprising an inner core 36a and a polymer coating layer 36b, functionally similar to sustained release device 15 described in detail above. Second chamber 35 has threads 37a that threadedly engage threads 37b in the inner wall of first chamber 34 to attach second chamber 35 to first chamber 34, and a pair of slots 38 for engaging a tool, such as a screwdriver, to screw second chamber 35 in and out of first chamber 34.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Referring now to **Figs. 3 and 4**, system 30 further comprises a removably attachable retainer 39, as of stainless steel, for retaining sustained release device 36 in second chamber 35. Retainer 39 is generally cylindrical and comprises threads 40a in its outer wall for threadingly engaging threads 40b in an inner wall of second chamber 35. Retainer 39 further comprises holes 41 for mating with a screwdriver to remove and attach it to second chamber 35, and one or more openings 42 for allowing the drug from inner core 36a of sustained release device 36 to escape system 30. Those skilled in the art will understand that retainer 39 can be removably attached to second chamber 35 by methods other than threads 40a, 40b.

To attach the system of the embodiments of the present invention shown in **Figs. 2A-5** to a body, such as a human body, a hole, such as but not limited to a chamfered hole, may be first drilled into a bone. The assembled system 10, 30, 50 is then screwed into the hole such that the head of the device is flush with the bone. The sustained release device 15 or second chamber 35, 52 containing the sustained release device can be easily replaced as necessary when the drug of the inner core 15a, 36a, 53a has been completely released without removing the entire system from the body.

In other embodiments of the present invention, illustrated in **Figs. 6 and 7**, the system 60, 70 comprises a staple 61 or a nail 71 that is driven into the bone instead of a screw. Still further, the system 60 illustrated in Figure 6 may be configured to clasp around a body part, such as a bone, by deformation of the outwardly protruding portions of staple 61 until a suitable securement of the staple 61 to the body part is obtained. A chamber 62, 72 holds a sustained release device 63, 73, which is retained in chamber 62, 72 by a removably attachable retainer 64, 74 having a hole 65, 75 for allowing release of the drug. Of course, in the embodiments of **Figs. 6 and 7**, the system 60, 70 does not sit flush with the bone, but protrudes somewhat. To minimize irritation to surrounding soft tissue, the sharply angled edges may be chamfered or rounded.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

In still another embodiment of the invention, as shown in Fig. 8, a groove 80 is provided in a head 81 of system 85. As depicted, the system comprises a head 81 having a chamber 82, a neck 83, and a threaded shank 84 for threading device 85 into a bone or into a hole formed in a bone. Groove 80 is formed within the head 81 to have an outer diameter D_2 greater than the diameter D_1 of the chamber and is set apart from the top surface of the head 81 so as to be bounded by a retaining ledge 86 on an upper portion thereof. A retaining member 88 is removably insertable within groove 80, as shown in Figs. 9A-9C. Fig. 9A shows another aspect of the relation between groove 80 and chamber 82. In this embodiment, it is preferred that the retaining member 88 possess a curvilinear shape, such as a c-shape, as shown in Fig. 9A, wherein at least a portion of the member has a diameter substantially equal to D_2 and at least a portion having an inner diameter less than D_1 . Further, it is desired that this retaining member 88 be at least sufficiently resilient to permit elastic deformation of at least a portion thereof to permit insertion of the retaining member into groove 80.

In an equilibrium state, shown in Fig. 9C, the curvilinear member could not be inserted into the groove as it would be blocked by the retaining ledge 86 disposed on an upper side of the groove, retaining ledge possessing a diameter substantially similar to that of chamber 82. By appropriately disposed tensile or compressive forces, however, curvilinear member 88 may be sufficiently elastically deformed from the equilibrium position, depicted by dashed lines in Fig. 9A, to permit insertion into groove 80. In the inserted position, the retaining member 88 resumes its equilibrium position and an outer edge thereof abuts or conforms to the groove outer diameter. Moreover, at least a portion of an inner diameter of the retaining member possesses a diameter less than the diameter D_1 of the chamber 82, thus at least partially occluding the opening to the chamber. In this way, an object in the chamber, such as a sustained release device 53, may be retained within the chamber 82 by the portion

WO 02/36175

PCT/US01/42895

of the retaining member 88 at least partially occluding the chamber. This occluding portion may comprise, as shown in Fig. 9C, a curvilinear portion which bounds an inner diameter D_1 of the chamber along an arc substantially equal to a length of the retaining member 88 or may simply comprise one or more projecting portions. Additionally, the degree of occlusion, or blocking of the chamber opening, may be varied in accord with the application by corresponding variation of the inner diameter of the occluding portion or projection portions of the retaining ring 88.

Still another embodiment of the invention is shown in Figs. 10A-10C. Fig. 10A depicts a top view and a cross-sectional view of a screw 95 having a screw head defining a hollow head 96 therein. A sustained release holding device 100 (see Fig. 10C) is detachably insertable into the hollow-head 96 portion of screw 95 to retain and locally deliver a drug provided therein. Screw 95 includes a threaded shank 91 for threading the screw comprising the drug delivery system into a hole in a bone (not shown). It is generally preferred to position a top surface of the screw 95 substantially flush with the bone, by means of an appropriate screw configuration or by provision of appropriate burr holes. In this embodiment, an inside diameter of the hollow head 96 is 0.244 inches and an outer diameter of the hollow head is 0.264 inches. A lip 94 formed at a top portion of the hollow head 96 has an outer diameter of 0.295 inches.

The depth of the hollow head 96 is 0.154 inches and a plurality of torque transmitting structures 97 are provided in a base portion 93 of the hollow head to facilitate mechanical securement of the screw into a receiving surface, such as a bone. These torque transmitting structures 97, as illustrated in Fig. 10A, comprise three Phillips-head receiving portions disposed along a diameter of about 0.172 inches to a depth of less than about 0.025 inches. A diameter of the torque transmitting structures 97 may be about 0.048 inches. In accord with previous aspects of the invention, this torque transmitting structure may comprise one or

WO 02/36175

PCT/US01/42895

more slots or may comprise other structures conventionally employed to transmit torques. The threaded shank 91 is at least 0.32 inches in length and possesses, in the illustrated embodiment, a thread 92 having a pitch of 0.69 inches, a root (or minor) diameter of 0.125 inches, and a major diameter of 0.177 inches, wherein the sides of the threads intersect one another at a 30° angle. A tip of the threaded shank 91 is angled, such as at a 30° angle to facilitate insertion.

Formed within an upper portion of the threaded shank 91 exposed to the hollow head 96 is a recessed threaded portion 98 having a depth of about 0.18 inches. As shown in Fig. 10A, the minimum thread depth is approximately 0.110 inches with a thread major diameter of about 0.0595 inches. Fig. 10C illustrates the corresponding threaded shank 99 of the sustained release holding device 100. The sustained release holding device 100 is configured for insertion into the hollow head 96 of screw 95. As such, the outer diameter of the sustained release holding device 100 is 0.236 inches and the depth is approximately 0.170 inches. The inner diameter of the sustained release holding device 100 is 0.183 inches. At an upper portion thereof is a lip 102 having an outer diameter of 0.295 inches configured to matingly engage the lip 94 of the hollow head 96 of screw 95.

A plurality of torque transmitting structures 101 are provided in lip 102 to facilitate mechanical securement of the sustained release holding device 100 into the hollow head 96 of screw 95. These torque transmitting structures 97, as illustrated in Fig. 10C, comprise three Phillips-head receiving portions disposed along a diameter of about 0.236 inches to a depth of between about 0.15 inches. A diameter of the torque transmitting structures 97 may be about 0.048 inches. In accord with previous aspects of the invention, this torque transmitting structure may comprise one or more slots or may comprise other structures conventionally employed to transmit torques. Projecting from a bottom portion of the sustained release holding device 100 is threaded shank 99, which is configured to matingly engage the recessed

WO 02/36175

PCT/US01/42895

threaded portion 98 of the upper portion of the thread shank 91. In the illustrated embodiment, the threaded shank 99 has a length of about 0.10 inches and the threads extend along the shank about 0.06 inches.

Yet another embodiment of the present invention is shown in **Figs. 11A-11B**. **Fig. 11A** depicts a top view and a cross-sectional view of a screw 103 having a screw head defining a hollow head therein (i.e., a hollow head) 105. A sustained release holding device 124 (see **Fig. 11B**) is detachably insertable within the hollow-head 105 to retain and locally deliver a drug provided therein. Screw 103 also includes a threaded shank 110 for threading the screw 103 comprising the drug delivery system into a bone (not shown). It is generally preferred to position a top surface of the screw 103 substantially flush with the bone, by means of an appropriate screw configuration or by provision of appropriate burr holes.

In this embodiment, similar to the embodiment depicted in **Figs. 10A-10C**, an inside diameter of the hollow head 105 is 0.244 inches and an outer diameter of the hollow head is 0.264 inches. Lip 107 formed at a top portion of the hollow head 105 has an outer diameter of 0.295 inches. The threaded shank 110 is about 0.37 inches in length and possesses, in the illustrated embodiment, a thread 109 having a pitch of 0.69 inches, a root (or minor) diameter of 0.125 inches, and a major diameter of 0.177 inches, wherein the sides of the threads intersect one another at a 30° angle. A tip of the threaded shank 110 is angled, in the illustrated embodiment, at a 30° angle to facilitate insertion.

The interior depth of the hollow head 105 is 0.154 inches. Threaded shank 110 is provided on a bottom portion 104 of the hollow head 105. Formed within an upper portion of the threaded shank 110 and exposed to the hollow head 105 through a torque transmitting structure 108 is a recessed threaded portion 106 having a maximum depth of about 0.28 inches. As shown in **Fig. 11A**, the minimum thread depth of the threaded portion 106 is about 0.09 inches with a thread major diameter of about 0.0595 inches. Torque transmitting

WO 02/36175

PCT/US01/42895

structure 108 is centrally provided in the base portion 110 of the hollow head 105 to facilitate mechanical securement of the screw 103 into a receiving surface, such as a bone. The torque transmitting structure 108 illustrated in **Fig. 11A** comprises a hexagonal key having a diameter of about 0.093 inches and a depth of about 0.125 inches.

Fig. 11B illustrates an embodiment of a sustained release holding device 124 configured for insertion into the hollow head 105 of screw 103. At a bottom portion of the sustained release holding device 124 is a threaded shank 126 corresponding substantially to the opening formed by the torque transmitting structure 108 and recessed threaded portion 106 of screw 103. The threaded shank 126 has a total axial length of about 0.20 inches, of which the threads comprise about 0.085 inches. The threads are configured to matingly engage those of the threaded portion 106 of screw 103 and are not provided in the portion of the threaded shank 126 corresponding to the screw 103 hexagonal key 108.

An outer diameter of the sustained release holding device 124 of **Fig. 11B** is 0.236 inches and the depth is approximately 0.184 inches. The inner diameter of the sustained release holding device 124 is 0.183 inches. At an upper portion thereof is a lip 122 having an outer diameter of 0.295 inches configured to matingly engage the lip 107 of the hollow head 105 of screw 103. A torque transmitting structure 120 is provided in lip 122 and/or hollow cylindrical body 125 of the sustained release holding device 124 to facilitate mechanical securement of the sustained release holding device 124 into the hollow head 105 of screw 103. The torque transmitting structure 120 illustrated in **Fig. 11B** comprises a hexagonal key having a diameter of about 0.1870 inches and a depth of about 0.040 inches.

Fig. 12A is a cross-sectional view of a self-tapping or self-drilling screw 140 in accord with the invention having a screw head defining a hollow head 135 therein. A sustained release holding device 150 (see **Fig. 12F**) is detachably insertable within the hollow head 135 to retain and locally deliver a drug provided therein. Screw 140 also includes a

WO 02/36175

PCT/US01/42895

threaded shank 132 for threading the screw 140 comprising the drug delivery system into a bone. It is generally preferred to position a top surface of the screw 140 substantially flush with the bone, by means of an appropriate screw configuration or by provision of appropriate burr holes. It is preferred, but not necessary, to round or chamfer the transition between the hollow head 135 and the threaded shank 132 to form a shoulder 134. In one aspect thereof, the shoulder 134 is rounded with a radius of 0.09 inches in the transition from the hollow head 135 to a point of inflection in concavity toward a middle portion of the shoulder 134, at which point the shoulder is rounded with a radius of 0.04 inches.

It is preferred that the screw 140 is made of a cleaned and passivated 6AL-4V titanium alloy, although any other surgical grade material of comparable strength, such as but not limited to stainless steel, composites, plastics, and/or ceramics exhibiting sufficient strength and/or hardness to permit insertion into and retention within the selected substrate (e.g., bone). To minimize stresses on the screw 140 and threaded shank 132, a pilot hole may be drilled into the bone.

Corners of the threaded shank 132 are rounded, to about 0.005 inches, to remove sharp corners. Further, all burrs from manufacture are to be removed and all edges are rounded to a minimum of about 0.003 - 0.005 inches. This may be accomplished, for example, by micro bead blasting with S2 bead or by any other conventional surface treatment methods known to those skilled in the art. Further, it is to be understood that the dimensions described and depicted with respect to the illustrated embodiment are not limiting as to any other embodiments of the invention and do not represent, for simplicity of illustration, conventional manufacturing tolerances.

In this embodiment, an inside diameter of the hollow head 135 is 0.244 inches and an outer diameter of the hollow head is 0.264 inches. Lip 137 formed at a top portion of the hollow head 135 has an outer diameter of 0.295 inches. The threaded shank 132 is about 0.39

WO 02/36175

PCT/US01/42895

to 0.41 inches in length and possesses, in the illustrated embodiment, a thread 138 having a pitch of about 0.111 inches and a root (or minor) diameter of about 0.125 inches at the tip of the screw 140, although the geometry of the tip may vary in a manner known to those skilled in the art in accord with the entry or initial drilling conditions expected for a particular application. In the embodiment depicted in **Figure 12D**, the root diameter increases, from the initial root diameter of about 0.125 inches at the tip of the screw 140, by about 0.005 inch per thread up to about 0.135 inches at a base of the thread 138 adjacent the head of the screw. The thread 138 has a major diameter of about 0.250 inches and possesses a thread angle of about 15° ($2\alpha = 30^\circ$). As illustrated, the threaded shank 132 has 9 threads per inch. A tip of the threaded shank 132 is smoothly angled, in the illustrated embodiment, at a 45° angle and is radiused at about 0.062 inches.

With respect to the cutting faces or heels of the screw 140 corresponding to the flutes 138, the flutes are radiused at 0.312 inches centered on a perpendicular to the tip of screw 140. As known to those skilled in the art, flutes are longitudinal channels formed in a tap to create cutting edges on the thread profile and to provide chip spaces and cutting fluid passages. The cutting face of the flutes may possess positive, negative, or zero rake, in accord with a desired angular relationship between the cutting face with a radial line through the crest of the tooth at the cutting edge. In this aspect of the invention, two flutes 138 are formed opposite one another as shown in **Fig. 12B**.

As shown in **Fig. 12A**, The interior depth of the hollow head 135 is 0.154 inches. A recessed threaded portion 136, having a maximum depth of about 0.11 inches, is provided at a central portion of a bottom of the hollow head 135. In one aspect, recessed threaded portion 136, as shown in **Fig. 12C**, has a thread depth of about 0.07 inches with a thread diameter of about 0.0595 inches. The overall depth of the threaded portion 136 is about 0.11 inches. The terminus of the recessed threaded portion 136 may comprise a chamfered

WO 02/36175

PCT/US01/42895

portion, as illustrated. Torque transmitting structures 180 are also provided at a bottom of the hollow head 135 to facilitate mechanical securement of the screw 140 into a receiving surface, such as a bone. The torque transmitting structures 180 illustrated in Fig. 12C comprise 0.040 inch deep holes having a diameter of about 0.049 inches (± 0.0005) spaced on a diameter of the screw hollow head 135 of 0.161 inches (± 0.0005).

Figs. 12E- 12F illustrate an embodiment of a sustained release holding device 150 configured for insertion into the hollow head 135 of screw 140. A threaded shank 155 is disposed at a bottom portion of the sustained release holding device 150. Threaded shank 155 is configured to matingly engage the opening formed by the recessed threaded portion 136 of screw 140. As shown in Fig. 12F, the threaded shank 155 has a total axial length of about 0.065 inches, of which the threads comprise about 0.06 inches to engage a corresponding portion of threaded portion 136 of screw 140.

An outer diameter of the sustained release holding device 150 of **Figs. 12E-12F** is 0.236 inches and the depth of an interior cavity 156 defined thereby is approximately 0.175 inches. The inner diameter of the sustained release holding device 150 is 0.183 inches. At an upper portion thereof is a lip 175 having an outer diameter of 0.295 inches configured to matingly engage the lip 137 of the hollow head 135 of screw 140. Torque transmitting structures 185 are provided in lip 175 of the sustained release holding device 150 to facilitate mechanical securement of the sustained release holding device 150 into the hollow head 135 of screw 140. The torque transmitting structures 185 illustrated in **Figs. 12E-12F** comprise 0.020 inch deep holes having a diameter of about 0.049 inches (± 0.001) spaced on a diameter of the sustained release holding device 150 lip 175 of 0.239 inches (± 0.001).

Figs. 13A- 13B illustrate another embodiment of a sustained release holding device 250 configured for insertion into the hollow head 135 of screw 140. A threaded shank 255 is disposed at a bottom portion of the sustained release holding device 250. Threaded shank

WO 02/36175

PCT/US01/42895

255 is configured to matingly engage the opening formed by the recessed threaded portion 136 of screw 140. As shown in **Fig. 13B**, the threaded shank 255 has a total axial length of about 0.07 inches, of which the threads comprise at least about 0.05 inches to engage a corresponding portion of threaded portion 136 of screw 140.

An outer diameter of the sustained release holding device 250 of **Figs. 13A-13B** is 0.236 inches and the depth of the interior cavity 256 defined thereby is approximately 0.154 inches. The inner diameter of the sustained release holding device 250 is 0.183 inches. At an upper portion thereof is a lip 275 having an outer diameter of 0.295 inches configured to matingly engage the lip 137 of the hollow head 135 of screw 140. The upper surfaces of the sustained release holding device 250 are slightly rounded, having a radius of 0.75.

Torque transmitting structures 285 are provided in lip 275 of the sustained release holding device 250 to facilitate mechanical securement of the sustained release holding device 250 into the hollow head 135 of screw 140. The torque transmitting structures 285 illustrated in **Fig. 13A** comprise recessed portions in the sidewall of the lip 275 that are approximately 0.06 inches deep. As shown, these recessed portions are configured to extend slightly inwardly with increasing depth, at an angle of between approximately 8°- 12°. The torque transmitting structures or recessed portions 285 are, as illustrated, generally semi-circular, possessing a diameter of about 0.049 inches (± 0.001) spaced on a diameter of the sustained release holding device 250 lip 275 of 0.239 inches (± 0.001). Spacing and geometry of the torque transmitting structures or recessed portions 285 may be freely varied to suit the tools and fittings available to produce the torque required to secure the sustained release holding device within the hollow head 135 of screw 140 and may comprise, for example, slots, keys or holes.

The assembled structure of sustained release holding device 250 and the hollow head 135 of screw 140 is depicted in **Figs. 14A-14B**, wherein a drug payload 300 is shown within

WO 02/36175

PCT/US01/42895

the sustained release holding device 250. Fig. 14C shows one means of insertion and securement of the drug payload 300 within the sustained release holding device 250. An adhesive 305 is provided along one or more inner surfaces of the sustained release holding device 250 prior to insertion of the drug payload 300. Upon insertion of the drug payload 300, the adhesive 305 sets and retains the drug payload in place. Although it is preferred that the adhesive 305 have a low enough viscosity to permit the adhesive to flow into gaps between the drug payload 300 and the inner surfaces of sustained release holding device 250, this property is not required and any adhesive 305 compatible with the drug payload coating layer or rate-limiting barrier 315, the drug itself, and/or the material of the sustained release holding device 250, corresponding to various embodiments of the invention, is acceptable.

In accord with the invention, the adhesive 305 may be one that can be applied, at room temperature, by a physician, veterinarian, or medical worker, in accord with the application to facilitate flexibility of drug payload 300 selection and application. It is also possible, in accord with the invention, to pre-form frequently applied drug payloads 300 within the sustained release holding device 250 to simplify ease of end use by a physician, veterinarian, or medical worker. Such pre-formed combinations of drug payload 300 and screw 140 could permit additionally permit utilization of other means of adhesive affixation, including thermosetting resins or compounds. However, any adhesive process utilizing elevated temperatures would have to be selected so as not to materially degrade either the coating of the drug payload 300 or the drug contained therein, as the efficacy of various drugs have been shown to be adversely affected by elevated temperatures. Further, such pre-formed combinations of drug payloads 300 and screw 140 would require some adjustment to the structures and methods provided herein to permit the screw 140 to be inserted into the target substrate (e.g., bone) by application of torque directly to the head or upper portion of the screw or of an upper portion of the sustained release holding device (e.g., 250). In other

WO 02/36175

PCT/US01/42895

words, torque transmitting structures 285 can be disposed within or integrated into the head or upper portion of the screw 140 or sustained release holding device 250 in a manner known to those skilled in the art.

Once implanted, the drug payload 300 is released at a controlled rate over an extended period of time, in accord with the intended therapeutic result, into the area of the patient's body surrounding the insertion site as represented in Fig. 14D. The release rate may be controlled, for example, by appropriate variance of coating layer or rate-limiting barrier 315 properties and geometry. The coating layer 315, such as but not limited to a polymer coating layer, may be selectively omitted, entirely or partially, from one or more portions of the surface area of the drug to be delivered, particularly from the drug surface adjacent the outlet of the sustained release holding device 250. In one aspect thereof, the coating layer 315 may be applied only to a surface of the drug payload 300 adjacent the opening of the sustained release holding device 250. In such an embodiment, adhesive 305 should be selected so as not to structurally or chemically degrade the drug(s) present in the drug payload 300.

In still another aspect thereof, the coating layer 315 may be applied to a surface of the drug payload 300 adjacent the opening of the sustained release holding device 250 and to an opposing surface adjacent adhesive 305, wherein the adhesive is selected by volume and/or viscosity to limit flow of the adhesive to adjoining surfaces of the drug payload not having a coating layer.

One device suitable for use in installing an embodiment of the drug delivery system of the invention is depicted in Figs. 15A-15B. The drill imparting the torque to the screw may comprise essentially any automated, motorized, or manual drill considered acceptable by medical practitioners for medical applications. In one aspect of contemplated surgical procedures, the area of implantation is made accessible by movement of soft tissues away from the targeted area and a conventional hand held drill may be used. In other aspects

WO 02/36175

PCT/US01/42895

thereof, to minimize trauma to the tissues, less invasive procedures are used and the drill bit 405 may be advantageously provided within a cannula or drill sleeve, such as those conventionally applied during arthroscopic or orthoscopic surgery, to prevent damage to soft tissue during drilling.

Figs. 15A-15B illustrate different embodiments drivers 450 configured to drive screw 140 into the preformed pilot holes 410, 420 as discussed later with respect to **Fig. 16A**. Each driver 450 has a head 460 configured to matingly engage torque transmitting structures 180 on the interior portion of hollow head 135. As depicted in **Figs. 15A-15B**, the head 460 comprises three drive members 465 approximately 0.040 inches in length having a diameter of about 0.049 inches spaced on a diameter of 0.161 inches to correspond with the screw 140 depicted in **Figs. 12A-12F**. The drive members 465 can assume any shape, number or distribution corresponding to that of the torque transmitting structures 180 of the hollow head 135. In operation, the drive shaft 470 of the driver 450 is rotated clockwise or counterclockwise, at a proximal end, to produce a corresponding clockwise or counterclockwise motion of the head 460 at a distal end. The proximal end of the driver 450 may, as shown in **Fig. 15A** have a knob 475 having a radius configured to permit generation of varying degrees of torque in accord with a moment arm applied by a medical provider's digital manipulation. Alternatively, as shown in **Fig. 15B**, the drive shaft itself may simply be provided with a high friction or grippable surface 480 having a diameter substantially equal to the diameter of the drive shaft 470 itself to permit less torque than the driver 450 depicted in **Fig. 15A** to thereby enable a finer degree of control and tactile sensitivity. Although the drivers 450 depicted are manually operated, the drivers 450 may advantageously be motorized.

A method for implanting a drug delivery device in accord with **Figs. 14A-14D** into a bone is depicted in **Figs. 16A-16G**.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

First, as shown in **Fig. 16A**, it is preferred to drill a pilot hole into the bone 400. Alternatively, a self-tapping or self-drilling screw may be used. The drill bit 405 depicted in **Fig. 16A** produces a first pilot hole 410 having a first depth and first diameter D1 and a second pilot hole 420 having a second depth and a second diameter D2. The first diameter D1 is selected to be less than the outer diameter of the threaded shank 132 (i.e., less than 0.25 inches in the embodiment of **Fig. 12A**) and is preferably less than or equal to the root diameter of the threaded shank 132 (i.e., less than 0.135 inches in the embodiment of **Fig. 12A**) or of the tip of the screw 140 (i.e., less than the initial root diameter of about 0.125 inches in the embodiment of **Fig. 12A**) to permit effective securement of the threaded shank 132 into the bone 400.

An intermediary portion 415 between the first diameter and the second diameter is preferably chamfered or angled to correspond to the shape of the shoulder 134 of the screw 140. An abrupt step-change in diameter may, however, also be used in accord with a screw so configured in accord with the invention. Second diameter D2 of pilot hole 420 is configured to substantially correspond to an outer diameter of the hollow head 135 of the screw 140. Although not shown, drill bit 405 may comprise a third section configured to drill a relatively shallow third hole having a thickness corresponding to a thickness of the lip 137 of the hollow head 135. In this way, an upper edge of the lip and hollow head may be provided flush with the surface of the bone.

Fig. 16B illustrates a step of connecting the screw 140 of **Fig. 12A** and the driver 450 of **Fig. 15A** in accord with the invention. **Fig. 16C** illustrates insertion of the screw 140 into the pilot holes 410, 420 drilled into the bone 400 by applying a torque to the driver 450 drive shaft 470 by means of the knob 475. **Fig. 16D** depicts the screw 140 inserted into the bone 400.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Following insertion of the screw 140, the drug payload 300 is inserted in accord with the aspect of the invention depicted in **Fig. 14C**, wherein a health care provider first places an adhesive material 305 on at least one surface of the inner walls of the sustained release holding device (e.g., 250) and, second, presses the drug payload against the adhesive to secure the drug payload within the sustained release holding device.

Once the drug payload 300 is secured within the sustained release holding device 250 and following lapse of a setting time for the adhesive, if necessary, the sustained release holding device 250 may be inserted into the hollow head 135 of screw 140, as shown in **Figs. 16E-16G**. **Fig. 16E** illustrates a step of connecting the sustained release holding device 250 of **Figs. 13A-13B** and a driver 550 substantially similar to that of driver 450 **Fig. 15A**. In this particular embodiment of driver 550, the distal end 590 has a raised portion or boss 555 configured to engage the inside of lip 275 of the sustained release holding device 250. This engagement is accomplished by rotating knob 575 clockwise to retract the drive shaft 570 linearly away from distal end 590 using threads 580 to convert the rotary motion to a linear motion.

The inner diameter ID of distal end 590 between points A1 and A2, as depicted in **Fig. 16F**, is substantially constant and is greater than an outside diameter OD of the driver head 560. The inner diameter ID of distal end 590 at point A2 is substantially equal to an outside diameter OD of the driver head 560. The inner diameter ID of distal end 590 between points A2 and A3, as depicted in **Fig. 16F**, decreases with increasing distance from the front or leftmost of distal end, as shown, and is less than an outside diameter OD of the driver head 560. Therefore, as the driver head 560 is withdrawn past point A2, the driver head exerts an outward force against the inner walls of the distal end 590. The narrowed portion 585 adjacent the distal end 590 facilitates outward flexure of the distal end walls, including the raised portion or boss 555.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

Accordingly, when driver head 560 is retracted, boss 555 is splayed outwardly to engage the inside of lip 275 of the sustained release holding device 250 and secure the sustained release holding device to the driver 550 as shown in Fig. 16F. Once secured, the sustained release holding device 250 is placed within the hollow head so that the threaded shank 225 is adjacent to and in initial contact with the threaded portion 136. Driver 550 is then itself rotated clockwise to screw the threaded shank 225 into the threaded portion 136 to secure the sustained release holding device 250 in the hollow head 135.

Engagement between the boss 555 and the lip 275 of sustained release holding device 250 is then released by rotating knob 575 to linearly advance driver head 560 and return the outwardly splayed boss 555 to its original or equilibrium position, whereupon it does not contact the lip 275. The driver 550 may then be removed, leaving the installed bone screw 140 bearing a drug payload 300 in sustained release holding device 250, as shown in Fig. 16G.

The purpose of the above description and examples is to illustrate some embodiments of the present invention without implying any limitation. It will be apparent to those of skill in the art that various modifications and variations may be made to the method and device of the present invention without departing from the spirit or scope of the invention. All patents and publications cited herein are incorporated by reference in their entireties.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

The Claims

What is claimed is:

1. A method for locally administering a therapeutically effective compound to a joint of a mammal, the method comprising the step of:

intraarticularly implanting a sustained release device to deliver the therapeutically effective compound within a synovial capsule of the joint such that synovial fluid concentration of the compound is greater than plasma concentration of the compound during substantial lifetime of the device.
2. The method of claim 1, wherein the plasma concentration is substantially non-toxic.
3. The method according to claim 1, wherein the synovial fluid concentration is therapeutic.
4. The method according to claim 1, wherein the device releases the therapeutically effective compound for at least 8 weeks.
5. The method according to claim 1, wherein the device releases the therapeutically effective compound for at least 12 months.
6. The method according to claim 1, wherein the device releases the therapeutically effective compound for about 3 years.
7. The method according to claim 1, wherein the synovial fluid concentration of the compound remains several orders of magnitude greater than the plasma concentration over the lifetime of the device.
8. The method according to claim 1, wherein the therapeutically effective compound is fluocinolone acetonide.
9. The method according to claim 1, wherein the therapeutically effective compound is a cyclosporine.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

10. A method for treating arthritis of joint, the method comprising the step of:
intraarticularly implanting a sustained release device into a joint to deliver a
therapeutically effective compound within a synovial capsule of the joint such that synovial
fluid concentration of the compound is greater than plasma concentration of the compound
during substantial lifetime of the device.
11. An implantable sustained release device for locally administering a drug, the
device comprising:
a bone screw including a hollow portion configured to receive a sustained release
holding device, said sustained release holding device itself configured to receive a drug
payload.
12. An implantable sustained release device in accord with claim 11, wherein the
sustained release holding device is removably provided within said hollow portion.
13. An implantable sustained release device in accord with claim 12, further
comprising:
a drug payload including one or more drugs;
a rate-limiting barrier configured to limit a release rate of a drug from the drug
payload to thereby provide sustained release of the drug.
14. An implantable sustained release device in accord with claim 13,
wherein the rate-limiting barrier is configured to provide a steady-state release rate of
a drug from the drug payload substantially equal to a steady-state rate of elimination of the
drug from a treatment site, and
wherein the rate-limiting barrier is configured to provide a predetermined therapeutic
concentration of the drug in the treatment site, said predetermined therapeutic concentration
of the drug being greater than a plasma concentration of the drug until substantially all of the
drug in the drug payload is depleted.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

15. A system comprising:
a mechanical member attachable to a portion of a body;
a first chamber having an opening configured to receive a sustained release device;
a sustained release device; and
a removably attachable retainer for retaining the sustained release device in the first chamber.
16. The system according to claim 15, wherein the mechanical member is substantially rigid and is configured for at least partial insertion into a bone.
17. The system according to claim 16, wherein the mechanical member comprises a screw.
18. The system according to claim 17, wherein the first chamber is defined within a head of the screw.
19. The system according to claim 18, wherein the sustained release device comprises a drug-bearing insert attachable within said first chamber.
20. The system according to claim 19, wherein the drug-bearing insert insert is removably attachable within said first chamber by a mechanical fastener.
21. The system according to claim 15, wherein the sustained release device comprises an inner core comprising an effective amount of a low solubility agent; and
a non-bioerodible polymer coating layer, the polymer layer being permeable to the low solubility agent, wherein the polymer coating layer covers the inner core and is essentially non-release rate limiting.
22. The system according to claim 15, wherein said removably attachable retainer partially occludes the chamber opening.

WO 02/36175

PCT/US01/42895

23. A system comprising:
a mechanical member attachable to a portion of a body;
a chamber disposed within the mechanical member configured to receive a sustained release device bearing at least one drug; and
an opening in the chamber to permit release of the at least one drug borne by the sustained release device.
24. The system according to claim 23, further comprising a sustained release device configured for placement in said chamber of said mechanical member.
25. The system according to claim 24, wherein the sustained release device comprises an inner core comprising an effective amount of at least one low solubility agent; and
a non-bioerodible polymer coating layer, the polymer layer being permeable to the at least one low solubility agent, wherein the polymer coating layer covers the inner core and is essentially non-release rate limiting.
26. The system according to claim 25, wherein the mechanical member is substantially rigid and is configured for at least partial insertion into a bone.
27. The system according to claim 26, wherein the mechanical member comprises a screw.
28. The system according to claim 27, wherein the chamber is defined within a head of the screw.
29. A method for administering a drug to a joint, the method comprising the step of:

WO 02/36175

PCT/US01/42895

positioning a mechanical member in or adjacent a bone, said mechanical member configured to hold a sustained release drug delivery device bearing at least one drug; and outputting said at least one drug from said sustained release drug delivery device at a substantially controlled rate.

30. The method of claim 29, wherein the drug comprises a steroid.

WO 02/36175

1/23

PCT/US01/42895

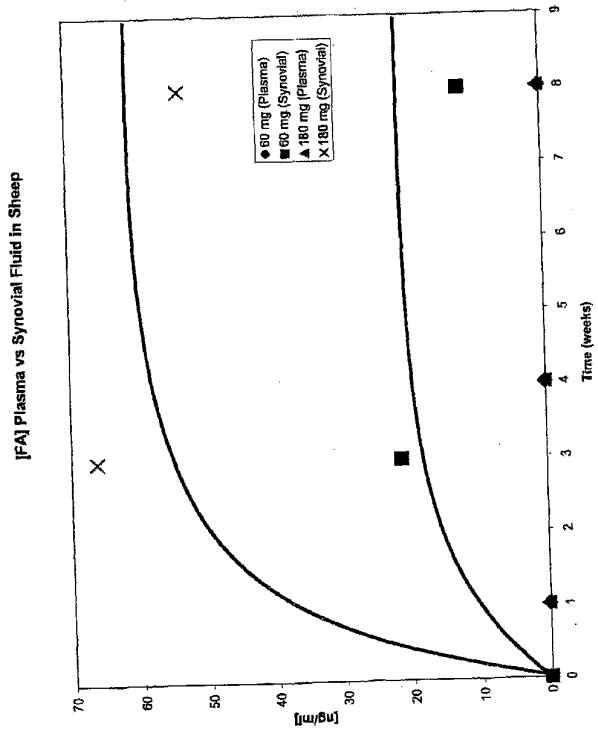


FIG. 1

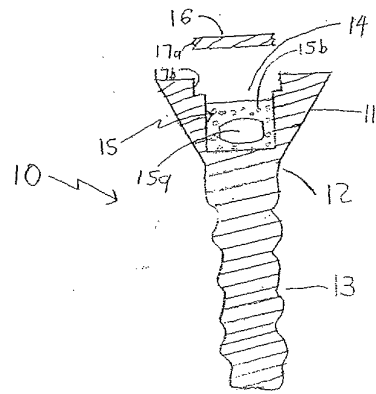


FIG. 2A

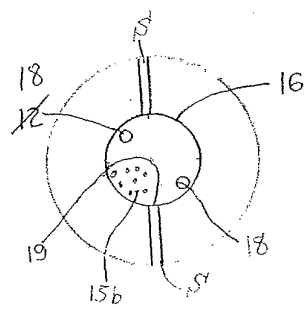
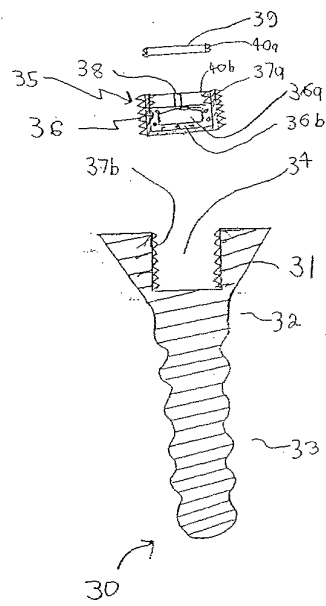


FIG. 2B



WO 02/36175

4/23

PCT/US01/42895

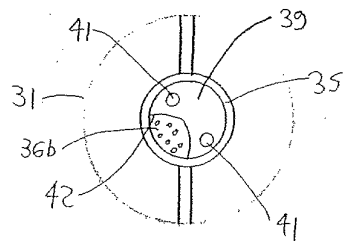


FIG. 4

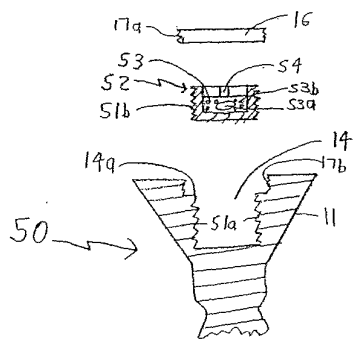


FIG. 5

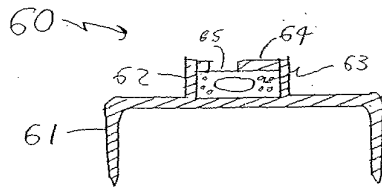


FIG. 6

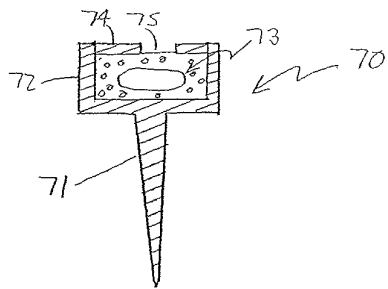


FIG. 7

WO 02/36175

6/23

PCT/US01/42895

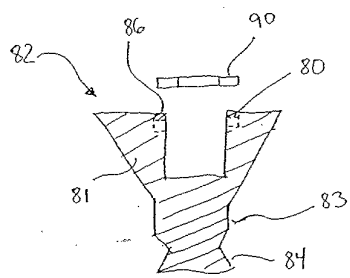


FIG. 8

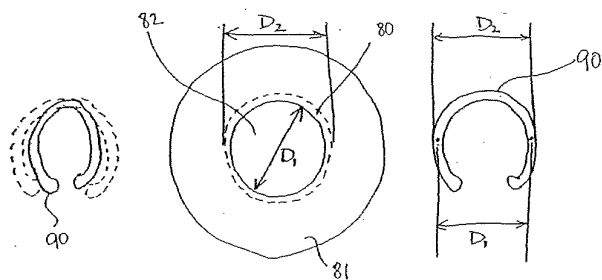


FIG. 9B

FIG. 9A

FIG. 9C

WO 02/36175

7/23

PCT/US01/42895

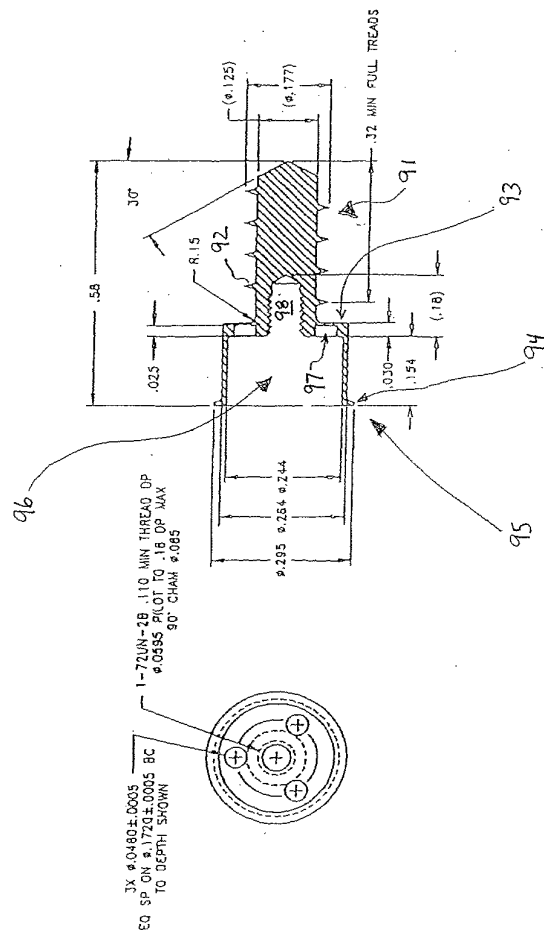


Figure 10A

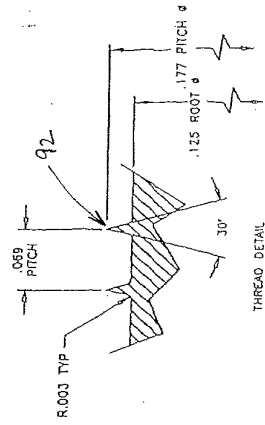
*Figure 10B*



Figure 10C

WO 02/36175

10/23

PCT/US01/42895

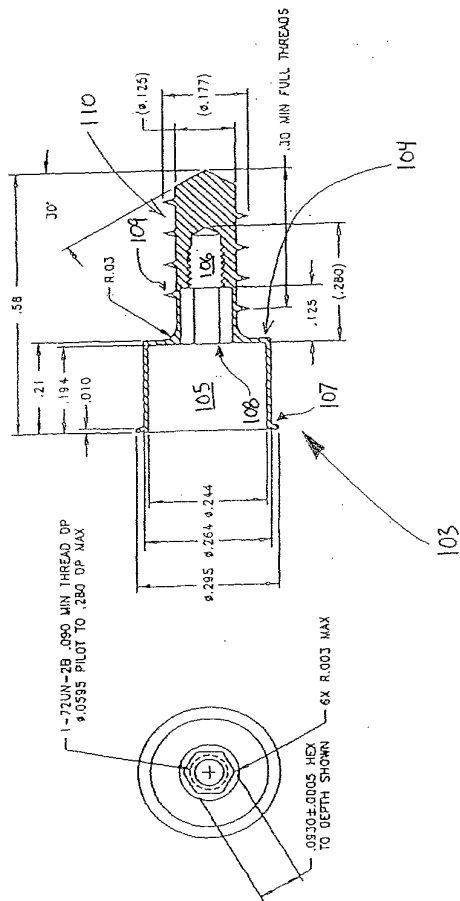
*Figure 11A*



Figure 11B

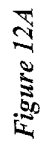


Figure 12A

WO 02/36175

13/23

PCT/US01/42895

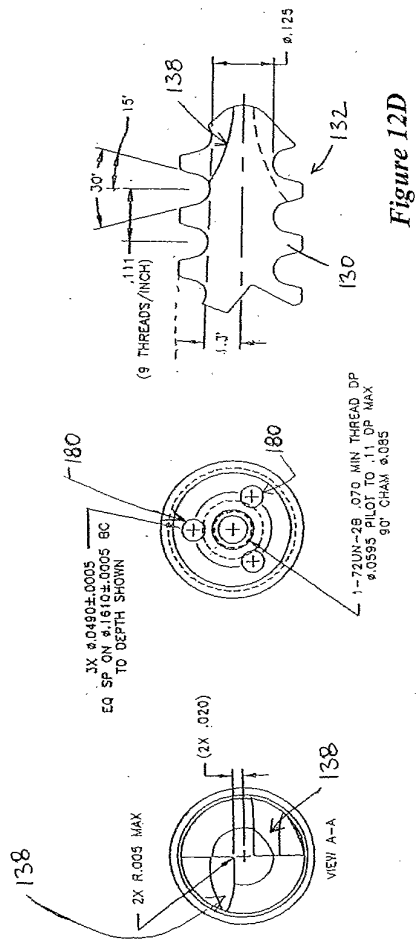


Figure 12B

Figure 12C

WO 02/36175

14/23

PCT/US01/42895

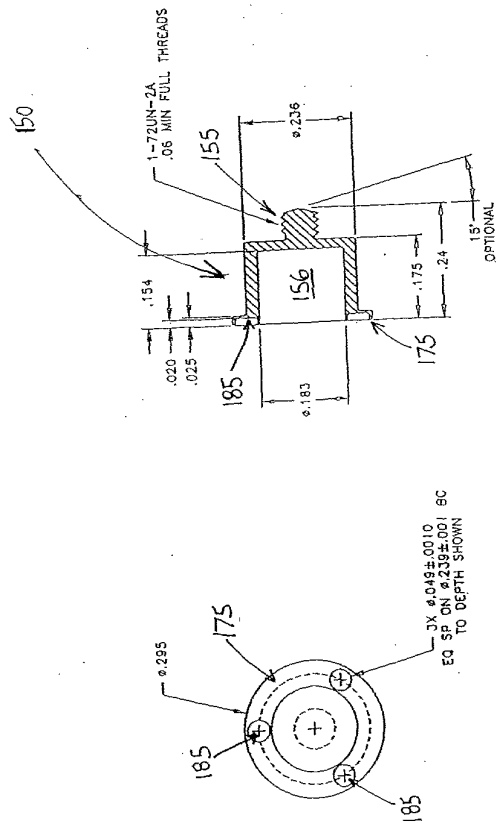


Figure 12F

Figure 12E

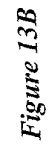
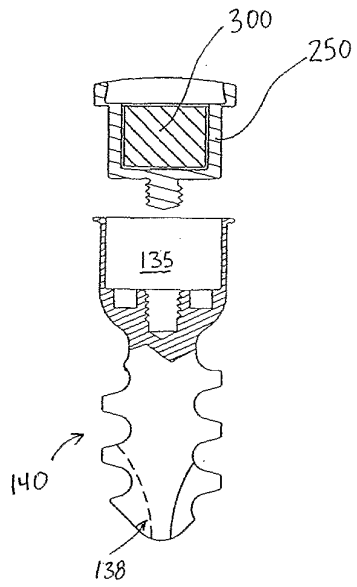
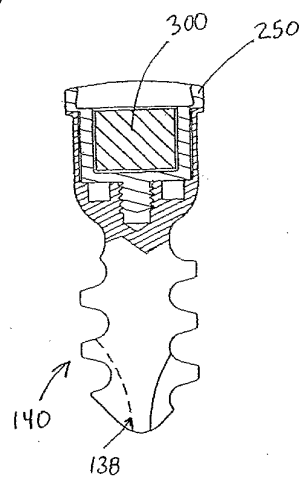


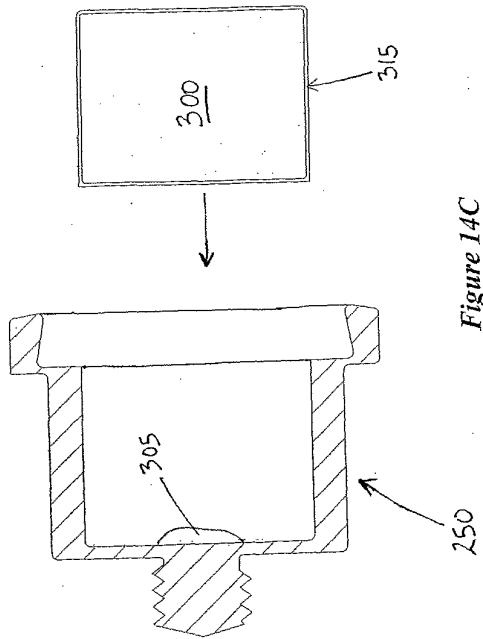
Figure 13A

WO 02/36175

16/23

PCT/US01/42895

**Figure 14A****Figure 14B**



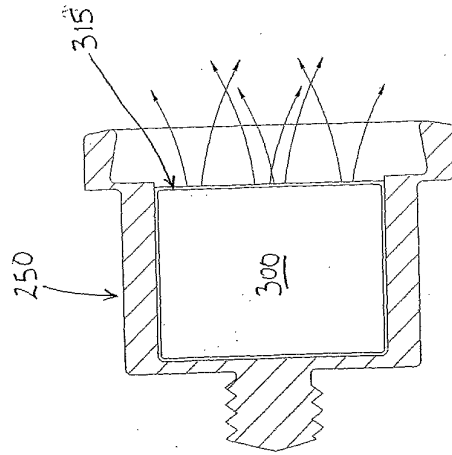


Figure 14D

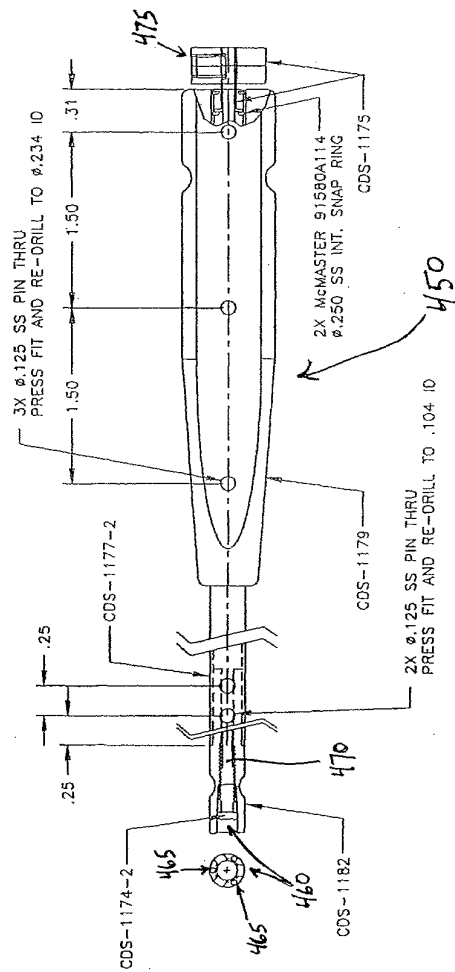


Figure 15A

WO 02/36175

20/23

PCT/US01/42895

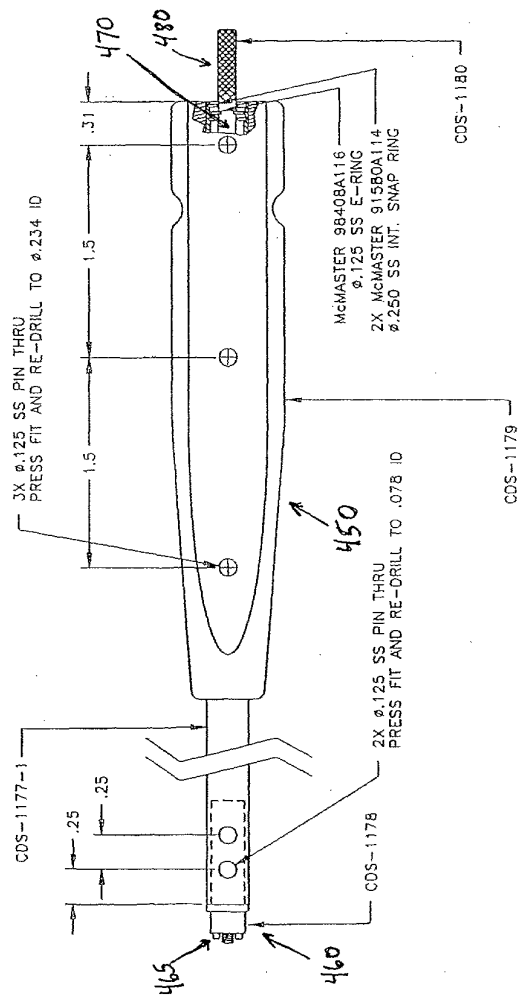


Figure 15B

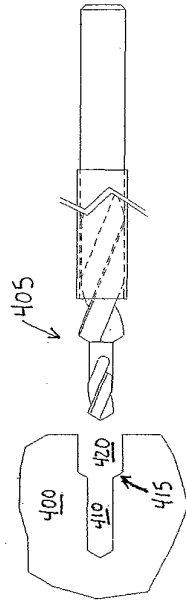


Figure 16A

WO 02/36175

22/23

PCT/US01/42895

Figure 16B

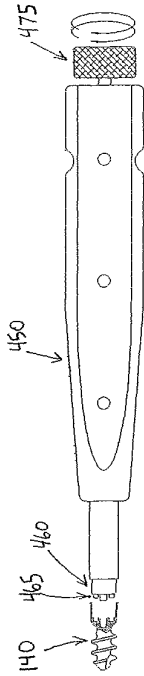


Figure 16C

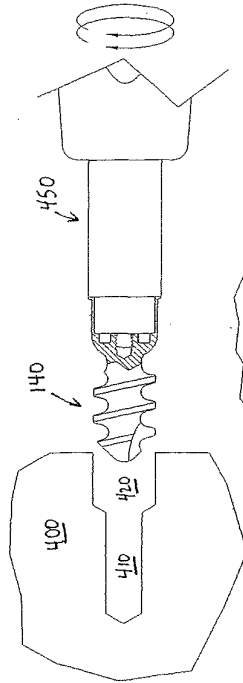


Figure 16D

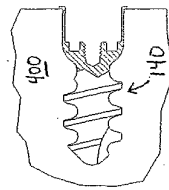
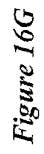


Figure 16F



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 May 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/036175 A3(51) International Patent Classification: A61K 47/30,
A61M 31/00, A61P 19/02, A61B 17/86, 17/68(74) Agent: PEGG, William, D.; McDermott, Will & Emery,
600 13th Street, N.W., Washington, DC 20005-3096 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/42895

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(22) International Filing Date:
2 November 2001 (02.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/245,184 3 November 2000 (03.11.2000) US
60/255,157 14 December 2000 (14.12.2000) US
60/291,606 18 May 2001 (18.05.2001) US(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).(71) Applicant: CONTROL DELIVERY SYSTEMS
[US/US]; 313 Pleasant Street, Watertown, MA 02472
(US).Published:
with international search report(72) Inventors: WATSON, David, A.; 59 White Wood Road,
Westwood, MA 02090 (US). SMITH, Thomas, J.; 167
Kings Grant Road, Weston, MA 02193 (US). LAPORTE,
Richard; 95 Fiske Street, Waltham, MA 02451 (US).
GUO, Hong; 50 Sandrick Road, Belmont, MA 02478
(US). CHEN, Jianbing; 50 Sandrick Road, Belmont, MA
02478 (US). ASHTON, Paul; 19 Brimer Street, Boston,
MA 02108 (US). SMITH, James, A.; Windsor-West
Heats Industrial Park, Windsor, NS B0N 2T0 (CA).(88) Date of publication of the international search report:
10 April 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/036175 A3

(54) Title: SUSTAINED RELEASE DEVICE FOR TREATING CONDITIONS OF THE JOINT

(57) Abstract: An implantable drug delivery system is provided including a mechanical member attachable to a portion of a body, a first chamber having an opening configured to receive a sustained release device, a sustained release device, and a removably attachable retainer for retaining the sustained release device in the first chamber. A method for administering a drug to a joint is provided including the steps of positioning a mechanical member in or adjacent a bone, the mechanical member configured to hold a sustained release drug delivery device at a substantially controlled rate. Also provided is a sustained release device intracapsularly implantable into a joint to deliver a therapeutically effective compound within a synovial capsule of the joint such that, in one aspect, the synovial fluid concentration of the compound is greater than the plasma concentration of the compound during the prolonged lifetime of the device, thereby eliminating unwanted systemic side effects and the need for frequent and repeated administrations.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/42895
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/30 A61M31/00 A61P19/02 A61B17/86 A61B17/68		
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) IPC 7 A61K A61B		
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 practical, search terms used) BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 001 386 A (ASHTON PAUL ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 5, line 11 - column 6, line 52; claims 17,18	1-9
X	US 5 902 598 A (ASHTON PAUL ET AL) 11 May 1999 (1999-05-11) column 10, line 48 - line 52; claims 14,27 column 11, line 36 - line 45	1-8
X	EP 0 911 025 A (SSP CO LTD) 28 April 1999 (1999-04-28) abstract page 2, line 5 - line 34 -/-	1-4,7
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 claim 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" Inter 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. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 November 2002		Date of mailing of the international search report 05 DEC 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2560 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Escolar Blasco, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 01/42895

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 051 576 A (CYNKOWSKA GRAZYNA ET AL) 18 April 2000 (2000-04-18) figure 5 column 5, line 65 -column 7, line 12	1-4
P,X	BIAS P ET AL: "SUSTAINED-RELEASE DEXAMETHASONE PALMITATE PHARMACOKINETICS AND EFFICACY IN PATIENTS WITH ACTIVATED INFLAMMATORY OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 6, no. 21, 2001, pages 429-436, XP001080728 ISSN: 1173-2563 abstract	1-3
X	BROWII K ET AL: "A NOVEL CONTROLLED-RELEASE INTRAARTICULAR DELIVERY SYSTEM" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, LIPPINCOTT, PHILADELPHIA, US, vol. 9, SUPPL, no. 36, 7 November 1993 (1993-11-07), page S267 XP001080731 ISSN: 0004-3591 abstract	1-3
A	DERENDORF H ET AL: "COMPARATIVE PHARMACOKINETIC EVALUATION OF GLUCOCORTICOIDS AFTER INTRA-ARTICULAR ADMINISTRATION" AKTUELLE RHEUMATOLOGIE, vol. 15, no. 4, 1990, pages 145-153, XP001079651 ISSN: 0341-051X abstract; table 1 page 152, left-hand column, paragraph 1 page 145, right-hand column	1-9
X	WO 97 17032 A (GENESIS ORTHOPEDICS ;SPIEVACK ALAN R (US); FOGG DOUGLAS A (US); ME) 15 May 1997 (1997-05-15) page 2, line 15 - line 28 page 5, line 11 -page 6, line 6; claims 1,8,9,17,21; figures 3,13 -/--	11-13, 15-17, 22-24, 29,30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 01/42895

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ILLI O E ET AL: "Stimulation of fracture healing by local application of humoral factors integrated in biodegradable implants." EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY: OFFICIAL JOURNAL OF AUSTRIAN ASSOCIATION OF PEDIATRIC SURGERY... 'ET AL' = ZEITSCHRIFT FÜR KINDERCHIRURGIE. GERMANY AUG 1998, vol. 8, no. 4, August 1998 (1998-08), pages 251-255, XP009001118 ISSN: 0939-7248 abstract page 254, right-hand column, paragraph 5 -page 255, left-hand column, paragraph 4	11-13, 23-27, 29,30
X	WO 00 42929 A (CROSS MERVIN JOHN ;ROGER GREGORY JAMES (AU); CRYPTYCH PTY LTD (AU)) 27 July 2000 (2000-07-27) page 1, line 5 - line 12 page 11, line 26 -page 13, line 25; claims 2,9,10,13 page 6, line 21 - line 24	11-13, 23,24,29
X	US 5 618 286 A (BRINKER MARK) 8 April 1997 (1997-04-08) abstract column 11, line 10 - line 55 column 8, line 14 - line 20; figure 3	15,16, 23,24,29
X	WO 96 40351 A (AMERICAN CYANAMID CO) 19 December 1996 (1996-12-19) page 2, line 24 - line 27; claims 1,2 page 8, line 3 - line 9 page 4, line 17 - line 19	23,24
X	US 5 960 797 A (CASTALDO DOMENICO N ET AL) 5 October 1999 (1999-10-05) column 2, line 62 -column 3, line 36 column 4, line 41 - line 47	23,24
X	US 5 192 282 A (DRAENERT KLAUS) 9 March 1993 (1993-03-09) abstract column 3, line 20 - line 55 column 2, line 12 - line 19; example 6	23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/42895

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
claims 1-10, 29, 30: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 01 42895

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-10

A method of locally administering a therapeutically effective compound to a joint of a mammal by intraarticularly implanting a sustained release device to deliver said compound within the synovial capsule of the joint (in such a way that the synovial fluid concentration of the compound is greater than its concentration in plasma during substantial lifetime of the device).

2. Claims: 11-14

An implantable sustained release device for locally administering a drug, the device comprising a bone screw with a hollow portion (the screw configured to receive a sustained release holding device, which is configured to receive a drug payload).

3. Claims: 15-22

A system comprising:
- a mechanical member attachable to a portion of the body,
- a first chamber with an opening and a removably attachable retainer for retaining a sustained release device,
- a sustained release device.

4. Claims: 23-28

A system comprising:
- a mechanical member attachable to a portion of the body,
- a chamber within the mechanical member (configured to receive a sustained release device bearing at least one drug) having an opening to permit release of the drug borne by the device.

5. Claims: 29-30

A method of administering a drug to a joint by positioning a mechanical member in or adjacent a bone (said member configured to hold a sustained release drug delivery device at a substantially controlled rate) and outputting said drug at a substantially controlled rate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/42895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6001386 A	14-12-1999	US 5773019 A	30-06-1998
		AU 717209 B2	23-03-2000
		AU 7371896 A	17-04-1997
		CA 2230947 A1	03-04-1997
		EP 0863729 A1	16-09-1998
		JP 11512711 T	02-11-1999
		WO 9711655 A1	03-04-1997
US 5902598 A	11-05-1999	AU 741846 B2	13-12-2001
		AU 9029198 A	22-03-1999
		BR 9811381 A	29-08-2000
		CA 2301685 A1	11-03-1999
		CN 1283992 T	14-02-2001
		EA 2162 B1	24-12-2001
		EP 1009388 A1	21-06-2000
		HU 0002797 A2	29-01-2001
		NO 20000735 A	28-04-2000
		NZ 502836 A	25-10-2002
		PL 344039 A1	24-09-2001
		TR 200001029 T2	21-05-2001
		WO 9911244 A1	11-03-1999
EP 0911025 A	28-04-1999	CN 1215589 A	05-05-1999
		EP 0911025 A1	28-04-1999
		JP 11222425 A	17-08-1999
		US 6197326 B1	06-03-2001
		US 6428804 B1	06-08-2002
US 6051576 A	18-04-2000	US 5965590 A	12-10-1999
		AU 705226 B2	20-05-1999
		AU 6254594 A	15-08-1995
		CA 2182228 A1	03-08-1995
		EP 0740650 A1	06-11-1996
		JP 9509151 T	16-09-1997
		WO 9520567 A1	03-08-1995
WO 9717032 A	15-05-1997	US 5871484 A	16-02-1999
		AU 7609296 A	29-05-1997
		CA 2234822 A1	15-05-1997
		EP 0859574 A1	26-08-1998
		JP 2000500041 T	11-01-2000
		WO 9717032 A1	15-05-1997
WO 0042929 A	27-07-2000	WO 0042929 A1	27-07-2000
		AU 2424700 A	07-08-2000
		EP 1156748 A1	28-11-2001
US 5618286 A	08-04-1997	US 5433718 A	18-07-1995
		AU 5085093 A	15-03-1994
		EP 0655895 A1	07-06-1995
		WO 9404085 A2	03-03-1994
WO 9640351 A	19-12-1996	US 5868699 A	09-02-1999
		US 5725497 A	10-03-1998
		AU 712482 B2	11-11-1999
		AU 6152096 A	30-12-1996
		BG 63001 B1	31-01-2001
		BG 102105 A	29-05-1998

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/US 01/42895	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 9640351	A	BR	9609406 A	11-05-1999	
		CA	2221329 A1	19-12-1996	
		CN	1186448 A	01-07-1998	
		EP	0956079 A1	17-11-1999	
		HU	9900855 A2	28-06-1999	
		JP	11506668 T	15-06-1999	
		NZ	310689 A	29-11-1999	
		PL	323721 A1	14-04-1998	
		WO	9640351 A1	19-12-1996	
US 5960797	A	05-10-1999	US	5868711 A	09-02-1999
			US	5451210 A	19-09-1995
			US	5405362 A	11-04-1995
			US	5271744 A	21-12-1993
			US	5176643 A	05-01-1993
			AU	659374 B2	11-05-1995
			AU	1912492 A	21-12-1992
			AU	2843095 A	12-10-1995
			CA	2109106 A1	12-11-1992
			EP	0582651 A1	16-02-1994
			JP	6508773 T	06-10-1994
			WO	9219296 A2	12-11-1992
US 5192282	A	09-03-1993	AT	124235 T	15-07-1995
			DE	3854067 D1	03-08-1995
			DE	3854067 T2	25-01-1996
			WO	8806023 A1	25-08-1988
			EP	0305417 A1	08-03-1989
			JP	1502402 T	24-08-1989
			JP	2935708 B2	16-08-1999
			US	5047030 A	10-09-1991

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

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

(72)発明者 スミス, トーマス, ジェイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02193, ウェストン, キングス・グラント・ロード・167

(72)発明者 ラポルテ, リチャード
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, フィスケ・ストリート・95

(72)発明者 グオ, ホン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02478, ベルモント, サンドリック・ロード・50

(72)発明者 チェン, ジアンビン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02478, ベルモント, サンドリック・ロード・50

(72)発明者 アシュトン, ポール
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02108, ボストン, ブリマー・ストリート・19

Fターム(参考) 4C060 LL20 MM24

4C084 AA02 AA03 BA44 DA11 MA67 NA12 NA13 ZA96 ZB11 ZC54

4C086 AA02 DA22 MA03 MA05 MA67 NA12 NA13 ZA96 ZB11 ZC54