

(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2004-536631

(P2004-536631A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 37/00	A 6 1 M 37/00	4 C 0 6 6
A 6 1 F 9/007	A 6 1 M 31/00	4 C 1 6 7
A 6 1 M 31/00	A 6 1 F 9/00 5 5 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 94 頁)

(21) 出願番号	特願2002-586904 (P2002-586904)	(71) 出願人	596114853
(86) (22) 出願日	平成14年5月2日 (2002.5.2)		マサチューセッツ・アイ・アンド・イア・インファーマリー
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月4日 (2003.11.4)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02114, ボストン, チャールズ・ストリート243
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/014279	(71) 出願人	502362426
(87) 国際公開番号	W02002/089767		ザ チャールズ スターク ドレイパー ラボラトリー インク
(87) 国際公開日	平成14年11月14日 (2002.11.14)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 ケンブリッジ テクノロジー スタエア 555
(31) 優先権主張番号	60/288, 373	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成13年5月3日 (2001.5.3)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/291, 340		
(32) 優先日	平成13年5月16日 (2001.5.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/291, 445		
(32) 優先日	平成13年5月16日 (2001.5.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移植可能な薬物送達デバイスおよびその使用

(57) 【要約】

本発明は、小型の移植可能な薬物送達デバイス、およびそのようなデバイスを使用して1つ以上の薬物を長期間にわたって送達する方法を提供する。この薬物送達デバイスは、眼の外側表面に取り付けるために適合され得る。一旦眼の外側表面に取付けられると、そのデバイスは、特定の眼の障害の症状を予防または軽減するために、1つ以上の薬物を眼に直接送達し得る。その移植可能な薬物送達デバイスは、(a) ケーシングと；(b) そのケーシング内に配置されたレザパ部材と；(c) そのキャビティ内の薬物を密封するためにそのレザパに取り付けられたシールと；を備える。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

移植可能な薬物送達デバイスであって、以下：

(a) ケーシングであって、該ケーシングは、(i) 内部容積と、(i i) 該ケーシングを通る開口ポートとを規定し、該内部容積は、該ケーシングの外側と流体流れ連絡している、ケーシングと；

(b) 該ケーシング内に配置されたレザバ部材であって、該レザバ部材は、該薬物を受けるキャビティを規定する、レザバ部材と；

(c) 該キャビティ内の薬物を密封するために該レザバ部材に取り付けられたシールであって、該シールは、穿孔された場合に、該キャビティ内に配置された薬物が該内部容積中へと放出されそして該開口ポートを介して該ケーシングを出ることを可能にする、シールと；

を備える、薬物送達デバイス。

【請求項 2】

前記レザバ部材が、複数のキャビティを備える、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 3】

前記レザバ部材がドラムであり、そして前記キャビティが、該ドラムの外側表面により規定される、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4】

前記レザバ部材がドラムであり、そして前記キャビティが、該ドラムの周囲に半径方向に配置された変形しやすい材料により規定される、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5】

前記レザバ部材が可撓性支持部材であり、そして前記キャビティが、該支持部材の一面により規定される、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6】

前記シールを破壊するための穿孔部材をさらに備える、請求項 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 7】

前記穿孔部材が、切断器具または穿孔器具を備える、請求項 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 8】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して固定されている、請求項 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 9】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して回転する、請求項 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 10】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して並進する、請求項 6 または 9 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 11】

前記穿孔部材を移動するための駆動機構をさらに備える、請求項 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 12】

移植可能な薬物送達デバイスであって、以下：

(a) ケーシングであって、該ケーシングは、(i) 内部容積と、(i i) 該ケーシングを通る開口ポートとを規定し、該内部容積は、該ケーシングの外側と流体流れ連絡している、ケーシングと；

(b) 該ケーシング内に配置された回転可能なドラムであって、該ドラムは、該薬物を受けるためのキャビティを規定する表面を有する、ドラムと；

(c) 該キャビティ内の薬物を密封するために該表面に取り付けられたシールと；

10

20

30

40

50

(d) 穿孔部材であって、該穿孔部材は、該シールを破壊して、該キャビティ内に配置された薬物が該内部容積中へと放出されそして該開口ポートを介して該ケーシングを出ることを可能にする、穿孔部材と；
を備える、薬物送達デバイス。

【請求項 13】

前記ドラムが、複数のキャビティを備える、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 14】

前記穿孔部材が、切断器具または穿孔器具を備える、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 15】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して固定されている、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 16】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して移動する、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 17】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して回転する、請求項 16 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 18】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して並進する、請求項 16 または 17 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 19】

前記ドラムに対して前記穿孔部材を移動するための駆動機構をさらに備える、請求項 16 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 20】

前記ドラムを回転するための駆動機構をさらに備える、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 21】

前記キャビティが、前記ドラムの周囲に半径方向に配置された変形しやすい材料によって規定される、請求項 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 22】

前記キャビティ内に配置された薬物をさらに備える、請求項 1 または 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 23】

前記薬物が、前記キャビティ内に配置された場合に、固体形態、液体形態、またはゲル形態である、請求項 22 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 24】

複数の薬物が、前記キャビティ内に配置される、請求項 1 または 12 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 25】

第 1 の薬物が、第 1 のキャビティ内に配置され、そして異なる第 2 の薬物が、第 2 のキャビティ内に配置される、請求項 2 または 13 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 26】

移植可能な薬物送達デバイスであって、以下：

(a) ケーシングであって、該ケーシングは、該ケーシングを通る開口ポートを規定する、ケーシングと；

(b) 該ケーシング内に配置された回転可能なドラムであって、該ドラムは、該ドラムの周囲に半径方向に配置された、薬物を受けるための複数のキャビティを規定する表面を有し、該キャビティはすべて、単一の直径面中には存在しない、ドラムと；

(c) 少なくとも 1 つのキャビティ内の薬物を密封するために該ドラムに取り付けられたシールであって、該シールは、穿孔された場合に、キャビティ内に配置された薬物が該開口ポートを介して該ケーシングを出ることを可能にする、シールと；

10

20

30

40

50

を備える、薬物送達デバイス。

【請求項 27】

前記キャビティが、前記ドラムの表面の周囲に螺旋状に配置されている、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 28】

前記キャビティが、前記ドラムの表面の周囲にアレイとして配置されている、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 29】

前記シールを破壊するための穿孔部材をさらに備える、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

10

【請求項 30】

前記穿孔部材が、切断器具または穿孔器具を備える、請求項 29 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 31】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して固定されている、請求項 30 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 32】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して移動する、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 33】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して回転する、請求項 32 に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項 34】

前記穿孔部材が、前記ドラムに対して並進する、請求項 32 または 33 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 35】

前記シールが、分解可能である、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 36】

前記穿孔部材を移動するための駆動機構をさらに備える、請求項 32 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 37】

前記ドラムを回転するための駆動機構をさらに備える、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

30

【請求項 38】

前記ドラムが、第 1 位置から第 2 位置へと軸の周囲で回転し、該第 1 位置において、前記密封されたキャビティが、前記開口ポートに対して間隔を空けて離れた関係にあり、そして該第 2 位置において、該キャビティが、該開口ポートと近接する、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 39】

前記キャビティが、前記ドラムの周囲に半径方向に配置された変形しやすい材料により既定される、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 40】

前記密封されたキャビティ内に配置された薬物をさらに備える、請求項 26 に記載の薬物送達デバイス。

40

【請求項 41】

前記薬物が、前記キャビティ内に配置された場合に、固体形態、液体形態、またはゲル形態である請求項 40 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 42】

移植可能な薬物送達デバイスであって、以下：

(a) ケーシングであって、該ケーシングは、該ケーシングを通る開口ポートを規定する、ケーシングと；

(b) 該ケーシングに回転可能に結合されたリールであって、該リールは、該リールの周

50

囲に半径方向に配置された可撓性支持部材を有し、該支持部材は、該薬物を受けるキャビティを規定する表面を有する、リールと；

(c) 該可撓性支持部材を引きそして該キャビティを開いて、該キャビティ内に配置された薬物が該開口ポートを介して該ケーシングを出ることを可能にするための、駆動機構と；

を備える、薬物送達デバイス。

【請求項 4 3】

前記キャビティが、前記可撓性部材上に配置された膜によって規定される、請求項 4 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4 4】

請求項 4 2 に記載の薬物送達デバイスであって、周囲に前記可撓性支持部材を受けるための第 2 のリールをさらに備え、該第 2 のリールは、前記ケーシングに回転可能に結合されている、デバイス。

【請求項 4 5】

前記第 2 のリールが、前記駆動機構に結合されている、請求項 4 4 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4 6】

前記キャビティ内に配置された薬物を含む、請求項 4 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4 7】

前記支持部材が、複数のキャビティを規定する、請求項 4 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4 8】

第 1 のキャビティ内に配置された第 1 の薬物と、第 2 のキャビティ内に配置された異なる第 2 の薬物とを備える、請求項 4 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 4 9】

前記薬物が、固体形態、液体形態、またはゲル形態である、請求項 4 6 または 4 8 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5 0】

前記ケーシングが、予め選択された組織の表面に形状が相補的である外側表面を有する、請求項 1、1 2、2 6、または 4 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5 1】

前記ケーシングが、眼の外側表面に形状が相補的である外側表面を有する、請求項 1、1 2、2 6 または 4 2 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5 2】

前記開口ポートが、前記眼の外側表面に形状が相補的である表面内に配置された、請求項 5 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5 3】

哺乳動物における予め選択された位置に薬物を送達するための方法であって、以下の工程：

(a) 請求項 1、1 2、2 6、または 4 2 に記載の移植可能な薬物送達デバイスを、該哺乳動物における予め選択された組織表面に取り付ける工程；および

(b) 前記キャビティ内に配置された薬物を、前記キャビティ内から放出させそして前記開口ポートを通して前記ケーシングを出させる工程；

を包含する、方法。

【請求項 5 4】

請求項 5 3 に記載の方法であって、工程 (a) において、前記デバイスが、前記予め選択された表面に縫合される、方法。

【請求項 5 5】

請求項 5 3 に記載の方法であって、工程 (a) において、前記デバイスが、眼の外側表面に取付けられる、方法。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

請求項 5 5 に記載の方法であって、工程 (b) において、前記薬物が、強膜を介して眼内へと通る、方法。

【請求項 5 7】

移植可能な薬物送達デバイスであって、以下：

- (a) ケーシングであって、該ケーシングは、該ケーシングを通る開口ポートを規定し、そして眼の外側表面に形状が相補的である外部表面を有する、ケーシングと；
 - (b) 該ケーシング内に配置されたレザバ部材であって、該レザバ部材は、該薬物を受けるキャビティを規定する、レザバ部材と；
 - (c) 該キャビティを密封するために該レザバ部材に取り付けられたシールであって、該シールは、穿孔された場合に、該キャビティ内に配置された薬物が該開口ポートを介して該ケーシングを出ることを可能にする、シールと；
- を備える、薬物送達デバイス。

10

【請求項 5 8】

前記レザバ部材が、複数のキャビティを備える、請求項 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 5 9】

前記レザバ部材がドラムであり、そして前記キャビティが、該ドラムの外側表面により規定される、請求項 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 0】

前記レザバ部材がドラムであり、そして前記キャビティが、該ドラムの周囲に配置された変形しやすい材料により規定される、請求項 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項 6 1】

前記ドラムが、回転可能である、請求項 5 9 または 6 0 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 2】

前記ドラムに結合された駆動機構をさらに備える、請求項 6 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 3】

穿孔部材をさらに備える、請求項に 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 4】

前記穿孔部材が、切断器具または穿孔器具を備える、請求項 6 3 に記載の薬物送達デバイス。

30

【請求項 6 5】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して固定されている、請求項 6 3 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 6】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して移動する、請求項 6 3 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 7】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して回転する、請求項 6 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 6 8】

前記穿孔部材が、前記レザバ部材に対して並進する、請求項 6 6 または 6 7 に記載の薬物送達デバイス。

40

【請求項 6 9】

前記穿孔部材に結合された駆動機構をさらに備える、請求項 6 6 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 7 0】

前記シールが、分解可能である、請求項 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 7 1】

前記キャビティ内に配置された薬物をさらに備える、請求項 5 7 に記載の薬物送達デバイス。

50

【請求項 7 2】

前記薬物が、前記キャビティ内に配置された場合に、固体形態、液体形態、またはゲル形態である、請求項 7 1 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 7 3】

哺乳動物の眼の内側に薬物を送達するための方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 請求項 5 7 に記載の移植可能な薬物送達デバイスを、該眼の外側表面に取り付ける工程；および

(b) 前記キャビティ内に配置された薬物を、該キャビティから放出させそして前記開口ポートを通して前記ケーシングから出させる工程；

を包含する、方法。

10

【請求項 7 4】

請求項 7 3 に記載の方法であって、工程 (a) において、前記移植可能な薬物送達デバイスが、前記眼の外側表面に縫合される、方法。

【請求項 7 5】

請求項 7 3 に記載の方法であって、工程 (a) において、前記移植可能な薬物送達デバイスが、前記開口ポートが前記眼の外側表面に近接して位置するように、該眼の外側表面に取り付けられる、方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

20

(関連出願)

本願は、2001年5月3日に出願された米国仮出願番号60/288,373；2001年5月16日に提出された米国仮出願番号60/291,340；2001年5月16日に提出された米国仮出願番号60/291,445；2001年11月21日に提出された米国仮出願番号60/332,199；2001年11月21日に提出された米国仮出願番号60/332,200；および2001年11月29日に提出された米国仮出願番号60/334,177(これらの各々の開示は、本明細書中に参考として援用される)の優先権および利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

30

本発明は、一般に、薬物送達デバイスに関し、そしてより具体的には、小型化された、移植可能な薬物送達デバイスに関する。

【背景技術】**【0003】**

(発明の背景)

特定の薬物がレシピエントに投与される様式は、その薬物の効力に有意に影響を与え得る。例えば、いくつかの治療は、最適であるために、その薬物が特定の標的部位に局所的に投与されることを必要とする。さらに、これらの薬物のうちのいくつかは、最大の効果を与えるために、長期間にわたって標的部位に存在する必要がある。

【0004】

40

局在した薬物送達を達成するための1つのアプローチは、その薬物を所望の薬物活性の部位に直接注射することを包含する。不運なことに、このアプローチは、その標的部位における効果的な薬物濃度を維持するために、薬物の周期的な注射を必要とし得る。標的部位での存在を延長するために、薬物は、ゆっくりと放出する処方物に処方され得る(例えば、Langer(1998)NATURE 392、補遺5~10を参照のこと)。例えば、薬物は、ポリマーと結合体化され得、このポリマーは、個体に投与される場合に、例えばタンパク質分解酵素または加水分解によって分解して、薬物を標的部位に次第に放出する。同様に、薬物は、不溶性マトリックス全体に捕捉され得る。投与後、薬物は、マトリックスからの拡散によって、またはマトリックスの侵食によって、放出される。あるいは、薬物は、半透膜またはリポソーム内にカプセル化され得る。投与後、その薬物は、膜

50

を通しての拡散または膜の分解のいずれかによって、放出される。しかし、局在した薬物注射に付随する問題としては、例えば、繰返しの注射のための健康管理の専門家の繰返しの訪問、ゆっくりと放出する処方物中で薬物を安定化する際の困難性、および標的部位での経時的な薬物の濃度プロファイルの制御が挙げられ得る。

【0005】

局在した薬物送達の別のアプローチは、薬物を所望の標的位置に方向付けるためのカテーテルの挿入を包含する。薬物は、カテーテルに沿って、薬物レザバから標的部位へと、例えば、ポンプまたは重力供給によって、押され得る。代表的に、このアプローチは、体外ポンプ、体外薬物レザバ、または体外ポンプと体外薬物レザバとの両方を使用する。欠点としては、例えば、レシピエントの身体に入るカテーテルの地点における感染の危険性、

10

【0006】

数年間にわたって、移植可能な薬物送達デバイスが開発され、局在した薬物の注射またはカテーテルに基づく手順に付随する欠点のいくつかが取り組まれてきた。種々の移植可能な薬物送達デバイスが、現在までに開発されている。

【0007】

1つの型の移植可能な薬物送達デバイスとしては、浸透圧駆動式デバイスが挙げられる。種々の浸透圧薬物送達デバイスが、当該分野において公知である。例えば、1つのこのようなデバイスは、D u r e c t C o r p . (C u p e r t i n o , C A) から、D U R O S (登録商標)の商標で市販されている。同様に、別のデバイスが、A L Z A S c i e n t i f i c P r o d u c t s (M o u n t a i n V i e w , C A) から、A L Z E T (登録商標)の商標で入手可能である。いくつかのデバイスにおいて、デバイス内への流体の流入は、浸透圧活性な薬剤を膨潤させる。次いで、この膨潤作用を使用して、最初にレザバ内に収納された薬物をデバイスから押し出し得る。D U R O S (登録商標)ポンプは、報告によれば、200mgまでの薬物を、1日あたり0.5 μ L程度に低い速度で送達する。しかし、浸透圧ポンプは、そのデバイスにおける浸透圧機関または薬物レザバが消耗されると、作動を停止する。種々の異なる浸透圧駆動式薬物送達デバイスは、例えば、米国特許第4,957,494号、同第5,236,689号、および同第5,391,381号に記載されている。

20

30

【0008】

浸透圧駆動式の薬物送達デバイスに加えて、種々の機械的デバイスおよび電気化学的デバイスが、現在までに開発されている。米国特許第3,692,027号は、移植可能な電気機械的薬物送達デバイスを記載する。このデバイスは、流体非透過性の密閉されたケーシング内に、円形ホイールを駆動する時計型の駆動機構を備える。このホイールは、複数のキャビティを備え、これらのキャビティの全ては、見かけ上、このホイールの円周の近くの単一直径の平面内に放射状に配置されている。一旦、薬物を含むキャビティが、ケーシングを通る開口部と整列するように移動されると、このキャビティに付随するピストンが、このキャビティからこの開口部を通して、医薬を排出する。この型のデバイスは、サイズが非常に大きくあり得、従って、身体内の小さなキャビティ内への移植には適切ではないかもしれない。

40

【0009】

米国特許第6,283,949号は、レザバ、このレザバに隣接する分配チャンバ、この分配チャンバの内側表面に沿って提供される分配通路、およびこの分配通路に移動圧縮力を付与するためのアクチュエータを備える、移植可能な薬物送達デバイスを開示する。分配通路に沿って移動するアクチュエータによって、圧縮力が付与されるに従って、同時に、薬物が、分配通路から、標的部位への送達のためのカテーテル内へと排出され、そしてさらなる薬物が、レザバから分配通路に引き込まれる。この型のデバイスの大きさは、小さな体腔への移植が所望される場合に、その適用性を制限し得る。

【0010】

50

米国特許第5,797,898号および同第6,123,861号は、マイクロチップベースの薬物送達デバイスを開示する。複数の薬物レザバが、基材(例えば、単一のマイクロチップ)にエッチングされる。次いで、薬物は、このレザバの各々の中に、シールで密封される。このシールは、長時間にわたって分解する材料、または電位の印加の際に溶解する材料のいずれかであり得る。Santiniら(1999)NATURE 397:335-338もまた参照のこと。この文献は、同様に、固体状態のシリコンマイクロチップを開示し、このマイクロチップは、薬物で満たされたマイクロレザバを覆う薄膜の電気化学的溶解を介して、目的の薬物の制御放出を提供する。

【0011】

しかし、長期間にわたる目的の薬物の局在化した送達を可能にする、確実な小型化された移植可能な薬物送達デバイスの目下の必要性が、当該分野において未だ存在する。 10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の要旨)

本発明は、レシピエント(例えば、哺乳動物、より好ましくはヒト)における予め選択された位置に、目的の薬物を長期間にわたって送達するための、小型化された移植可能な薬物送達デバイスを提供する。このデバイスは、小型化され、従って、小さな体腔中に移植され得る。1つの用途において、このデバイスは、眼に薬物を送達するために、眼の表面に取り付けられ得る。取り付けられた場合、このデバイスは、眼の動きに影響を与えることもないし、眼の動きを制限することもない。 20

【0013】

1つの局面において、この移植可能な薬物送達デバイスは、以下を備える:(a)ケーシングであって、(i)内部容積および(ii)このケーシングを通過する開口ポート(ここで、この内部容積は、このケーシングの外側と流体流連絡している)を規定する、ケーシング;(b)このケーシング内に配置されるレザバ部材(例えば、ドラムまたは可撓性支持部材)(ここで、このレザバ部材は、薬物を収容するためのキャビティを規定する);ならびに(c)このキャビティ内に薬物を密封するための、このレザバ部材に取り付けられる、シール。このデバイスはまた、必要に応じて、シールを破って、キャビティ内に配置される薬物を内部容積に放出し、そして開口ポートを介してケーシングを出ることを可能にするための穿刺部材を備え得る。 30

【0014】

別の局面において、この移植可能な薬物送達デバイスは、以下を備える:(a)ケーシングであって、このケーシングを通過する開口ポートを規定する、ケーシング;(b)回転式ドラム型レザバ部材であって、このドラム式レザバは、このケーシング内に配置され、そして薬物を収容するための、このドラムの周りに放射状に配置される複数のキャビティを規定する表面を有する、回転式ドラム型(ここで、これら全てのキャビティは、単一の直径面上に存在しない);および(c)少なくとも1つのキャビティ内に薬物を密封するための、このドラムに取り付けられるシールであって、このシールは、穿刺された場合、キャビティ内に配置される薬物を、開口ポートを介してケーシングから出し得る、シール。 40

【0015】

このレザバ部材は、剛性部材または可撓性支持部材であり得る。好ましい実施形態において、このレザバ部材は、ドラムまたはシリンダである。このキャビティは、このドラムまたはシリンダの外側表面によって規定されるか、あるいは、このドラムまたはシリンダの外側表面の周りに配置される変形しやすい材料によって規定される。このキャビティは、このレザバ部材の表面の周りに、正方形のアレイ、矩形のアレイまたは螺旋状のアレイで配置され得る。

【0016】

レザバ部材のキャビティは、薬物(固体形態、液体形態またはゲル形態)で満たされた後 50

に、密閉される。シールは、流体分解性材料から製造され得、その結果、流体と接触した場合、このシールは、可溶化するか、またはそうでなければ崩壊して、このキャビティ内に配置される薬物を放出する。あるいは、このシールは、流体不溶性材料から製造され得る。結果として、このデバイスは、シールを破壊または穿刺して薬物を放出するための穿刺部材（例えば、機械的機構または電気化学的機構）をさらに備える。好ましい機械的穿刺部材は、ケーシングおよび/またはレザバ部材に関して固定され得るかまたは可動性（例えば、回転および/または並進によって）であり得る。この穿刺部材は、必要に応じて、1つ以上の切断機器または穿孔機器をさらに備え得る。好ましい電気化学的機構は、例えばこのシールに電位が印加されると溶解する金属（好ましくは、金）から製造されたシールを含む。溶解すると、このキャビティの内容物が、放出される。

10

【0017】

一実施形態において、このデバイスは、穿刺部材を動かすための駆動機構（例えば、磁氣的駆動）、レザバ部材、または穿刺部材とレザバ部材の両方を備える。この駆動機構は、シールを破壊するために、穿刺部材をキャビティシールと接触させるために使用され得る。

【0018】

本発明のデバイスは、哺乳動物における予め選択された位置に、1つ以上の薬物を投与するために使用され得る。一実施形態において、1つの薬物が、キャビティ中に充填される。別の実施形態において、2つ以上の薬物が、同時放出のために、同じキャビティに充填される。別の実施形態において、1つの薬物が、1つのキャビティに充填され、そして異なる薬物が、第2の異なるキャビティに充填される。後者の手順によって、異なる時点で異なる薬物を標的位置に放出することが可能となる。

20

【0019】

好ましい実施形態において、ケーシングは、予め選択された組織（例えば、眼）の表面に対して、相補的な形状の外側表面を有する。1つの局面において、本発明は、以下を備える薬物送達デバイスを提供する：（a）ケーシングであって、該ケーシングを通過する開口ポートを規定し、そして眼の外側表面に対して相補的な形状の対面を有する、ケーシング；（b）このケーシング内に配置されるレザバ部材（ここで、このレザバ部材は、薬物を収容するためのキャビティを規定する）；および（c）このレザバ部材に取り付けられる、このキャビティを密閉するためのシールであって、このシールは、破壊された場合、このキャビティ内に配置される薬物を、開口ポートを通してケーシングから出し得る、シール。このデバイスは、薬物（単数または複数）を眼球の表面に投与するために使用され得る。次いで、この薬物は、強膜を通り、眼の内部に至って、その効果を発揮し得る。

30

【0020】

別の局面において、本発明のデバイスは、目的の組織に薬物を投与するために使用され得る。この方法は、以下の工程を包含する：（a）本発明の移植可能な薬物送達デバイスを、予め選択した位置（例えば、眼の外側表面）に取り付ける工程；および（b）キャビティ内に配置された薬物を、このキャビティから放出させ得、そして開口ポートを通してこのケーシングから出す工程。好ましい実施形態において、工程（a）において、この移植可能な薬物送達デバイスは、例えば、縫合糸、組織接着剤、またはその組み合わせによって、例えば、ある位置の組織（例えば、眼の外側表面）に固定される。本発明の上記および他の局面、ならびにその種々の特徴は、添付の図面と共に読んだ場合、以下の記載からより十分に理解され得る。

40

【0021】

縮尺して描かれていない図面において、同じ文字は、図全体にわたって、同じかまたは類似の部分を表す。

【0022】

（発明の詳細な説明）

本発明は1つ以上の薬物を、所定の速度で、特定の標的位置に長期間にわたって送達し得る小型化された移植可能な薬物送達デバイスを提供する。本発明のデバイスは、目的の薬

50

物を、レシピエント（例えば、哺乳動物、より詳細には、ヒト）に送達するために使用され得る。その小さなサイズの点から、この薬物送達デバイスが、小さな体腔内（例えば、器官（例えば、心臓）に隣接する領域、脳組織に隣接するかまたは脳組織内の領域、関節に隣接するかまたは関節内の領域、あるいは眼窩）に、最小の侵襲性の手順を使用して移植され得ることが、意図され、このデバイスは、移植された場合に、1つ以上の薬物を、長期間にわたって、この移植されたデバイスの周りの組織または体液に送達する。一実施形態において、この薬物送達デバイスは、眼の外側表面に取り付けるために適合される。取り付けられた場合、このデバイスは、薬物を眼の表面に送達し、次いで、この薬物は、強膜を通過して、標的組織に至り、眼障害の症状を改善する。

【0023】

一旦、移植されると、本発明の薬物送達デバイスは、長期間にわたって、このデバイスの周りの組織または体液に目的の薬物を送達し得、それにより、局在化した予防的効果および/または治療的効果を与える。この薬物送達デバイスは、数週間（例えば、1週間、2週間または3週間）、より好ましくは数ヶ月（例えば、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、または11ヶ月、）、最も好ましくは数年（例えば、1年、2年、3年、4年、5年またはそれ以上）の期間にわたって、目的の薬物を送達し得る。

【0024】

本発明の小型化薬物送達デバイスは、図面を参照することによってより完全に理解され得る。図1は、本発明の例示的な種々の薬物送達デバイスを示す。図1Aは、開口ポート14を規定するケーシング12を有する、移植可能な薬物送達デバイス10を示す。ケーシング12は、内部容積16をさらに規定し、この内部容積は、必要に応じて、このケーシング12の外側と流体流連絡している。このような状況において、例えば、ケーシングを取り囲む、体液、血液、リンパ、腹膜流体、および強膜ブドウ膜流体は、開口ポート14を介して、ケーシング12の内部容積16内に侵入し得る。このデバイスは、目的の薬物を受容するための、少なくとも1個のキャビティ20を規定するレザバ部材18を備える。この薬物は、シール22によって、キャビティ内部に密閉される。レザバ部材18は、このレザバ部材18を動かすための駆動機構24に連結される。

【0025】

一つの実施形態において、駆動機構24は、例えば、並進および/または回転を介して、レザバ部材を動かし、その結果、任意の穿刺部材26と接触し、そしてシール22を貫通させるか、そうでなければ穿刺し、薬物をキャビティ20の外部に放出し得る。体液が、ケーシング12の内部容積16内部に存在する場合、一旦、シール22が、穿刺、切断、貫通、そうでなければ破壊されると、この薬物は、内部容積16内の体液によって溶解され得る。次いで、この薬物は、例えば、濃度勾配に沿った拡散輸送によって、開口ポート14を介してケーシング12を離れる。別の実施形態において、駆動機構24は、レザバ部材18を動かし、その結果、薬物を含むキャビティ20が、開口ポート14に隣接し、そしてこの開口ポート14と一直線に並べられ、そしてこれによりこの開口ポート14と流体流連絡するように動く。シール22が、分解可能（例えば、流体溶解性）である場合、一旦、キャビティ20が、開口ポート14に隣接し、そしてこの開口ポート14と流体流連絡するように動くと、開口ポート14に存在する体液が、シール22を溶解して、薬物の体液への放出を可能にする。一旦、放出されると、この薬物は、開口ポート14を介してケーシング12を出る。後者の実施形態において、レザバ部材18の他の領域は、ケーシング12が密閉および流体不浸透性にされることによって、ケーシング12を取り囲む体液から保護される。

【0026】

図1Bは、開口ポート14を規定するケーシング12を有する、別の移植可能な薬物送達デバイス10を示す。ケーシング12は、内部容積16をさらに規定し、この内部容積は、必要に応じて、ケーシング12の外部と流体流連絡している。このような状況において、ケーシングを取り囲む体液は、開口ポート14を介して、ケーシング12の内部容積16

10

20

30

40

50

内に侵入し、そして内部容積 16 を充填し得る。このデバイスは、目的の薬物を受容するための、少なくとも 1 個のキャビティ 20 を規定するレザバ部材 18 を備える。この薬物は、シール 22 によって、キャビティ内部に密閉される。このデバイスはまた、例えば、並進および/または回転を介して、穿刺部材 26 を動かすために駆動機構 24 に連結された穿刺部材 26 を備え、その結果、穿刺部材 26 と接触し、そしてシール 22 を穿刺、切断、貫通、そうでなければ分解させ、薬物をキャビティ 20 の外部に放出し得る。体液が、ケーシング 12 の内部容積 16 内に存在する場合、一旦、シール 22 が穿刺されると、この薬物は、内部容積 16 内の体液によって溶解され得る。次いで、この薬物は、例えば、濃度勾配に沿った拡散輸送によって、開口ポート 14 を介してケーシング 12 を離れる。

10

【0027】

図 1C は、開口ポート 14 を規定するケーシング 12 を有する移植可能薬物送達デバイス 10 を示す。ケーシング 12 は、内部容積 16 をさらに規定し、この内部容積は、必要に応じて、ケーシング 12 の外部と流体流連絡している。このような状況において、ケーシングを取り囲む体液は、開口ポート 14 を介して、ケーシング 12 の内部容積 16 を充填し得る。このデバイスは、目的の薬物を受容するための、少なくとも 1 個のキャビティ 20 を規定するレザバ部材 18 を備える。シール 22 は、キャビティ内に薬物を密閉する。レザバ部材 18 は、このレザバ部材 18 を動かすための駆動機構 24 に連結される。さらに、穿刺部材 26 は、穿刺部材 26 を動かすための駆動機構 24 に連結される。一つの実施形態において、レザバ部材 18 と穿刺部材 26 との両方は、同一の駆動機構によって駆動される。別の実施形態において、レザバ部材 18 および穿刺部材 26 は、別個の（好ましくは、同期）駆動機構によって駆動される。レザバ部材 18 および穿刺部材 26 は、例えば、互いに対して回転および/または並進により作動し得、その結果、穿刺部材 26 と接触し、そしてシール 22 を穿刺、切断、貫通、そうでなければ分解させ、薬物をキャビティ 20 の外部に放出し得る。体液が、ケーシング 12 の内部容積 16 内に存在する場合、一旦、シール 22 が破壊されると、この薬物は、内部容積 16 内に配置された体液によって溶解され得る。次いで、この薬物は、例えば、拡散輸送によって、開口ポート 14 を介してケーシング 12 を離れ得る。

20

【0028】

本発明の移植可能薬物送達デバイスは、身体内の小さなキャビティまたは空間に移植するために製造され得る。例えば、このデバイスは、このデバイスが、 8 cm^3 以下、より好ましくは、 4 cm^3 以下、より好ましくは、 1 cm^3 以下、より好ましくは、 0.8 cm^3 以下、そして最も好ましくは、 0.5 cm^3 以下の総容積（すなわち、その外部寸法）を規定するように、製造され得る。このようなデバイスは、目的の標的領域に薬物を送達するために、身体内の小さなキャビティ内に移植され得る。好ましい実施形態において、本発明の薬物送達デバイスは、薬物を眼球に送達するように適用され得、ここで、このデバイスは、眼の外部表面に装着される。このような実施形態において、このデバイスは、好ましくは、 0.5 cm^3 以下の総容積（例えば、約 1 cm （長さ）、約 1 cm （幅）、そして約 0.5 cm （高さ）の寸法による）を規定する。結果として、このデバイスは、眼の外側表面に装着され得る。眼が眼窩内に配置されている場合、このデバイスは、強膜とトノン腔との間の筋肉挿入部に対して後方の強膜外位置に収容され得る。さらに、このデバイスは、移植された場合、眼が相対的に制限されていない運動をし得るように設計される。

30

40

【0029】

特に、図 2 は、眼球の中心内に薬物を送達させるために、眼の外部表面 28 への装着用に適用された薬物送達デバイス 10 を示す。このデバイスは、例えば、角膜、上強膜、強膜、ブドウ膜、虹彩、脈絡膜、網膜、毛様体、小柱網、および硝子体に関連する、1 種以上の眼病を処置するために使用され得る。

【0030】

このデバイスは、開口ポート 14 および内部容積 16 を規定するケーシング 12 を有する

50

。ケーシング 12 はまた、眼の外部表面 28 に対して相補的な形状の少なくとも 1 つの外部表面 30 を有する。このデバイスの眼と接触する表面は、好ましくは、眼球の曲率半径に対して相補的な曲率半径を有する、凹面を有する。このデバイスは、目的の薬物を受容するために、少なくとも 1 つのキャビティ 20 を規定するレザパ部材 18 を備える。シール 22 は、このキャビティ内に目的の薬物を密閉する。このデバイスは、必要に応じて、薬物 32 を密閉されたキャビティから放出するために、シール 22 を、穿刺、切断、貫通、そうでなければ分解するための、穿刺部材 26 を備える。このデバイスが、体液の内部容積 16 内への侵入を可能にするように構成される場合、この薬物は、体液中に溶解し、次いで開口ポート 14 を介してケーシング 12 の外に出て、そして眼の外部表面 28 と接触し得る。あるいは、このシールが流体分解可能である場合、密閉されたキャビティが、開口ポート 14 と一直線に並べられ、そしてこの開口ポート 14 と流体流連絡するように動かされるまで、レザパ部材 18 は、動かされる。次いで、この開口ポート内の流体は、シールを分解、そうでなければ溶解して、開口ポート 14 内に配置された流体内に薬物 32 を放出する。いずれの実施形態においても、薬物が眼の外部表面と接触すると、この薬物は、強膜を通過し、そして眼内の標的組織に入り、その影響を及ぼす。

10

20

30

40

50

【0031】

この型のデバイスは、1 種以上の眼病の症状を緩和するために、1 種以上の目的の薬物を眼に送達するのに有用であり得、この眼病としては、例えば、以下が挙げられる：(i) 眼の感染、(ii) 炎症性疾患、(iii) 腫瘍性疾患、および(iv) 変性疾患。一つの実施形態において、この薬物送達デバイスは、特定の眼の感染(例えば、脈絡膜、網膜および角膜に関連する感染)の処置において有用であり得る。例としては、サイトメガロウイルス網膜炎、結核性脈絡膜炎、トキソプラズマ脈絡網膜炎およびヒストプラズマ脈絡網膜炎が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態において、この薬物送達デバイスは、例えば、炎症性疾患(例えば、脈絡膜、網膜、強膜、上強膜、ブドウ膜、硝子体および角膜に関連する炎症性疾患)の処置において有用であり得る。例としては、サルコイドーシス、糖尿病網膜症、全身性エリテマトーデス、扁平部炎、バードショット網膜症、多病巣性脈絡膜炎、多病巣性全ほふく(葡萄)膜炎、後強膜炎、虹彩炎、交感性眼炎、原田症候群、フォクト-小柳-原田症候群、網膜下線維増多症候群、ブドウ膜炎症候群、およびホワイトドット(white dot)症候群が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態において、この薬物送達デバイスは、腫瘍性疾患(例えば、網膜、脈絡膜、ブドウ膜、硝子体および角膜)の処置に有用であり得る。例としては、脈絡膜黒色腫、網膜芽腫、網膜芽腫由来の種々の種、脈絡膜、網膜、または硝子体の眼内リンパ腫、および転移性病巣(例えば、乳癌)が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態において、薬物送達デバイスは、特定の变性障害(例えば、網膜、脈絡膜、ブドウ膜、硝子体および角膜の变性障害)の処置において有用であり得る。例としては、例えば、黄斑变性、網膜色素变性、緑内障、および網膜の脈管障害に対して続発性の黄斑浮腫が挙げられる。

【0032】

さらに、このデバイスは、新生血管形成に関連する 1 種以上の眼の障害の症状を改善するために、1 種以上の目的の薬物を眼に送達するために使用され得、この眼の障害には、例えば、(i) 脈絡膜新生血管形成に関連する眼の障害、例えば、年齢関連黄斑变性(より詳細には、年齢関連黄斑变性の新生血管形成形態および非新生血管形成形態)、病的近視、網膜色素線条、脈絡膜破裂、眼のヒストプラズマ症候群、多病巣性脈絡膜炎、および特発性脈絡膜新生血管形成、(ii) 角膜新生血管形成に関連する眼の障害(例えば、感染、やけど、特定の炎症性障害、外傷関連障害、および免疫学的障害を含む)、(iii) 虹彩新生血管形成に関連する眼の障害(例えば、糖尿病、網膜剥離、腫瘍、および中心網膜静脈閉塞を含む)、および(iv) 網膜新生血管形成に関連する眼の障害(例えば、糖尿病性網膜症、枝(branch)網膜静脈閉塞、特定の炎症性障害、鎌状赤血球網膜症、および早熟の網膜症を含む)が挙げられる。

【0033】

1つの実施形態において、薬物送達デバイスは、ケーシング内に配置された回転可能レザバ部材を備える。レザバ部材は、ケーシングに、直接的または間接的（例えば、駆動機構のような別の構成要素を介して）のいずれかで、回転可能に連結され得る。このような実施形態において、レザバ部材は、好ましくは、ドラムまたはシリンダの外面によって規定される1つ以上のキャビティを有する、回転可能ドラムまたは回転可能シリンダである。図3～5は、このような薬物送達デバイスを示す。

【0034】

図3は、本発明の薬物送達デバイス10の1つのこのような実施形態を示す。斜視図（図3A）および側面図（図3B）において、ケーシング12は、開口ポート14および任意の眼接触表面30を規定する。ドラム形式のレザバ部材18は、駆動機構24を介してケーシング12に回転可能および/または並進可能に連結される（例えば、ネジ機構を介して）。ドラムの外面は、少なくとも1つのキャビティ20を規定する。薬物は、シール22によって、キャビティ20内に密封される。

10

【0035】

使用されるシールの型に依存して、ケーシングの内部容積は、ケーシングの外側と流体連絡しても流体連絡しなくても良い。例えば、シールが流体分解性（例えば、流体可溶性）である場合、ケーシングは、流体が内部容積内に侵入するのを妨げるためにシールされる。そうでない場合、流体の侵入は、水溶性シールと同時の溶解を生じる。これは、レザバ部材が複数の流体分解可能シール（この全てが、流体との同時接触によって破壊し始める）を含む場合、望ましくなくあり得る。シールが流体分解性である場合、ケーシングは、好ましくは、シールされ、そして駆動機構24は、レザバ部材18を回転および/または並進させて、その結果、キャビティ20は、開口ポート14から間隔をあけて配置された第1位置から、開口ポート14に隣接し、そして開口ポート14と流体連絡する第2位置へと移動する。結果として、開口ポート14の流体は、シール22と接触し、そのシールを分解させる。一旦分解すると、シールが破れ、薬物がキャビティ20を出て、開口14を介してケーシング12を通過して出ることが可能である。

20

【0036】

別の実施形態において、シール22は、体液と接触した際に、分解もそれ以外で溶解もしない。結果として、体液は、ケーシング12に入り、そして望ましい場合、レザバ部材18の外面全体と接触する。デバイスは、好ましくは、シールを穿刺するかまたはそれ以外で破壊するために、穿刺部材を備える。一旦、シールが破壊されると、薬物が接触し得、そして適切な場合、ケーシング12内に配置される流体中に溶解または可溶化する。次いで、薬物は、例えば、濃度勾配に沿って、拡散によって、開口ポート14を介してケーシング12を出ることができる。

30

【0037】

図4は、本発明の薬物送達デバイス10の1つの別の実施形態を示す。斜視図（図4A）において、ケーシング12は、開口ポート14および任意の眼接触表面30を規定する。ドラムまたはシリンダの形態のレザバ部材18は、ケーシング12に対して回転し得る。穿刺部材26は、レザバ部材18に対して回転および/または並進し得るドラムまたはシリンダである。示されるように、例示的な穿刺部材26は、複数の切断および/または貫通機器34を備え、これらは、互いに間隔をあけて配置され、そして穿刺部材26の外面の周りに半径方向に配置される。穿刺部材26は、レザバ部材18に対して回転および/または並進して、その結果、経時的に、切断機器および/または貫通機器のうちの1つが、薬物含有キャビティに対するシールを切断および/または貫通する。一旦、シールが切断および/または貫通されると、薬物は、キャビティを出て、そして開口部14を介してケーシング12を通過して出る。次いで、穿刺部材26およびレザバ部材18は、互いに対して回転して、その結果、異なる切断および/または貫通機器が、異なるキャビティの異なるシールと接触する。穿刺部材26およびレザバ部材18の、互いに対する回転速度は、所望の期間にわたって、薬物の放出を引き起こすように調製され得る。

40

【0038】

50

図 4 A は、穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 の両方を増加的に回転するための、単一ステッピング機構（駆動機構 2 4）を示す。図 4 B は、駆動機構 2 4 が、例えば、駆動機構 2 4 内に配置された固定コイルを介して、磁場を周期的に作り出す電源を含む、好ましい実施形態を示す。パネ付勢つめ車機構 3 6 が、穿刺部材 2 6 へと連結され、このパネ付勢つめ車機構 3 6 は、磁気成分 3 8（例えば、永久磁石）を備える。電流が駆動機構 2 4 内のコイルに印加される場合、つめ車機構 3 6 内で、磁気成分 3 8 と相互作用（例えば、誘因または反発を介する）する磁場を作り出し、その結果、このつめ車機構 3 6 は、（i）駆動機構 2 4 内のコイルから間隔をあけて配置された第 1 位置から、駆動機構 2 4 内のコイルに近い第 2 位置へと誘因によって、または（ii）駆動機構 2 4 内のコイルの近位の第 1 位置から、駆動部材 2 4 内のコイルからさらに離れた第 2 位置へと反発によって、移動する。つめ車機構 3 6 の移動によって、穿刺部材 2 6 が回転する。磁場が除かれた場合、つめ車機構 3 6 は、第 2 位置から第 1 位置へと戻って移動する。このプロセスが繰り返される場合、つめ車機構 3 6 は、穿刺部材 2 6 を増加的に回転させる。

10

【0039】

図 4 B に示されるように、切断および/または貫通機器 3 4 は、レザバ部材 1 8 に対して回転し、その結果、特定の切断および/または貫通機器 3 4 は、レザバ部材 1 8 の表面の周りに配置される複数のキャビティ 2 0 のうちの 1 つのシールを切断および/または貫通する。穿刺部材 2 6 は、穿刺部材 2 6 の一端およびレザバ部材 1 8 の対応する端部に配置されるギア機構によって、レザバ部材 1 8 に回転可能に連結される。穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 の両方が、それぞれ、インターフィッティング往復移動機構 4 0 および 4 2 を備える。ギア機構によって、穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 が、互いに対して回転して、キャビティが、時限系列で開き、それによって、長期の薬物送達を達成する。

20

【0040】

図 5 は、本発明の薬物送達デバイスの別の実施形態の斜視図を示す。図 4 に示される実施形態に類似して、ケーシング 1 2（内側構成要素を示すために一部切り取られる）は、開口ポート 1 4 および任意の眼接触表面 3 0 を規定する。この実施形態において、レザバ部材 1 8 および穿刺部材 2 6 の回転軸は、眼接触表面 3 0 によって実質的に規定される平面に垂直な平面に沿って配置される。レザバ部材 1 8 は、ドラムシリンダ形態で、ケーシング 1 2 および穿刺部材 2 6 に対して回転する。さらに、穿刺部材 2 6 は、レザバ部材 1 8 に対して増加的に回転する。穿刺部材 2 6 は、複数の切断および/または貫通機器 3 4 を備え、これらは、互いに間隔をあけて配置され、そして穿刺部材 2 6 の外面の周りに半径方向に配置される。レザバ部材 1 8 に対する穿刺部材 2 6 の回転は、特定の薬物含有キャビティ 2 0 に対するシールの経時的な切断および/または貫通をもたらす。穿刺部材 2 6 の一端およびレザバ部材 1 8 の対応する端に配置されるギア機構 4 0 および 4 2 によって、穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 が、互いに対して回転して、キャビティが時限系列で開き得る。一旦、シールが切断および/または貫通されると、薬物は、キャビティを出て、開口部 1 4 を介してケーシング 1 2 を通って出る。次いで、穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 は、互いに対して回転して、その結果、異なる切断および/または貫通機器 3 4 が、異なるキャビティ 2 0 の異なるシールと接触する。穿刺部材 2 6 およびレザバ部材 1 8 の、互いに対する回転速度は、所望の期間にわたって、薬物の放出を引き起こすように調製され得る。

30

40

【0041】

好ましい実施形態において、駆動機構 2 4 は、レザバ部材 1 8 に旋回可能に連結される U 字型旋回可能部材を備える。操作の間、旋回可能部材は、ドラムの周りで旋回し、その動きは、例えば、つめ車およびポール機構を介して、レザバ部材 1 8 に連結されて、その回転軸の周りで一方的な増分で、レザバ部材 1 8 をポジティブに駆動する。次いで、レザバ部材 1 8 の増加的回転は、例えば、インターフィッティングギア構成要素 4 0 および 4 2 を介して、穿刺部材 2 6 の回転をポジティブに駆動する。

【0042】

U 字型旋回可能部材は、好ましくは、旋回可能部材の U 字型部分内に配置される、一つ以

50

上の永久磁石を備える（例えば、2つの永久磁石は、互いに面して、そしてそれぞれが、U字型の各側面上に配置される）。移動は、永久磁石の近位の磁場の誘導によって誘導され得、それによって、一方または別の方向へのそれらの移動を誘導する。磁場は、固定化コイルを通る、周期的に通過する電流によって作られ得る。例えば、固定化コイルは、ケーシング12にインターフィッティングされ、そして、特定のときに（例えば、磁場がコイルによって生成されないときに）、U字型旋回可能部材が、コイルがU字型部材の各アームによって規定される中心空隙内に配置される位置に、戻り得るように位置付けられ得る。

【0043】

別の実施形態において、この薬物送達デバイスは、レザバ部材を備え、このレザバは、可撓性支持部材である（図6参照）。特定の環境において、この配置により、回転ドラムの実施形態またはシリンダの実施形態よりも、多くの薬物がケーシングにおいて分類されることが可能となる。従って、このようなデバイスは、長期間にわたって特定の薬物を送達し得る。図6において、この薬物送達デバイス10は、開口ポート14を規定するケーシング12を備える。第1のスプール44の周囲に配置されるか、またはそれに包囲される可撓支持部材の形態であるレザバ部材18がケーシング12内に配置される。第1のスプール44は、好ましくは、ケーシング12に回転可能に（直接的または間接的に）結合している。この可撓性支持部材は、この薬物を受け取るためのキャビティ20を規定する表面を有している。操作の間、この可撓性支持部材は、薬物を放出するのに開いた可撓支持部材の新規の解かれた部分の中にある、スプール44およびキャビティから解かれる。一旦、この薬物が、放出されると、この可撓性支持部材の消耗した（exhausted）かまたは消耗した（spent）部分（例えば、薬物がもはや含まれないキャビティを有している部分）は、第2のスプール46に周囲に巻かれる。このデバイスは、例えば、第1のスプール44から第2のスプール46へ可撓性支持部材を引くことによって、例えば、デバイスに対してスプール46の中に配置される、デバイス機構を備え得る。さらに、このデバイスが、必要に応じて、可撓性支持部材が第1のスプール44から第2のスプール46へと移動するときに、この可撓性支持部材をガイドするための、1以上のガイド部材また張り48を備える。

10

20

【0044】

これらの構成要素の各々およびこのような構成要素を製造し、そして、使用方法は、

30

【0045】

(i) ケーシング

本発明のデバイスは、身体への移植のために、そして、このケーシングの内容積が体液に接触可能である程度に設計されているので、このケーシングを加工するための材料およびこのデバイスの内部構成要素の体液接触表面の選択が、重要である。本発明の薬物送達デバイスの組織接触部分および/または体液接触部分は、好ましくは、不活性であって、生物学的に適合性である材料から製造される。好ましい生物学的適合性材料としては、例えば、以下が挙げられる：金属（例えば、金、チタン、チタン合金（6%のアルミニウムおよび4%のバナジウムを含有するチタン）、ニッケルチタン、ステンレス鋼、陽極酸化アルミニウム（anodized aluminum）あるいはポリマー（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレンナイロン、ポリジメチルシロキサン、ポリメチルメタクリレート、またはポリウレタン）。生物学的適合性に加えて、重量、強度、および不透過性は、全て、材料を選択する際に重要な考慮事項である。本発明の薬物送達デバイスの小型特性の観点において、その生物学的適合性、重量、流体不透過性および強度対厚さの比のために、チタンがこのケーシングの製造にとって最も好ましい材料である。さらに、このケーシングの内容積が、体液へ接触可能な程度まで、この内部構成要素の流体接触表面、この例えば、レザバ部材、この電源、および駆動機構はまた、好ましくは、チタンから製造される。

40

【0046】

50

このデバイスの、組織接触部分および/または流体接触部分は、生物学的適合性材料から製造されない場合、次いで、これらの部分は、好ましくは、生物学的適合性材料（例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルクロリド、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン、パリレン、チタンなど）の中に、移植前に、カプセル化される。

【0047】

このケーシングの特定の形状は、特定の用途に依存して選択され得る。例えば、このケーシングは、楕円形状組織接触表面、円形状組織接触表面、正方形形状組織接触表面、または長方形形状組織接触表面を有し得る。さらに、このデバイスが、眼における用途において、眼球の外表面に付着するために適応されるとき、このデバイスの眼球接触部分は、好ましくは、その眼球の外表面に対して補完的な形状（すなわち、鏡像、または実質的に鏡像）を有する。このケーシングは、このデバイスが例えば縫糸などを介して目的の組織に固定されることを可能にするために、1以上の、開口部、有窓部（*f e n e s t r a t i o n*）、または小穴を必要に応じて備える。さらに、このケーシングは、目的の組織にこのデバイスを付着させることを可能にする組織接触表面の部分としてこのケーシングの周囲に配置されるか、または、その組織接触表面に隣接する、枠（リム）または端部を最適に備え得る。

10

【0048】

(ii) レザバ部材および加工

このレザバ部材は、様々な配置をとることが可能であり、そして、目的の薬物を受け取り、そして貯蔵するように適合されている。このレザバ部材は、そのケーシングの中に配置され、そして、好ましくは、このケーシングに（直接的または間接的のいずれかで）作動可能に結合している。このレザバ部材は、好ましくは、複数のキャビティを規定し、このキャビティの各々は、同一薬物の投薬単位、一連の様々な薬物のうちの1つ、または様々な薬物の混合物を含む。一般に、このレザバ部材を加工または被覆するために使用される材料は、好ましくは、この薬剤に対して、不活性であり、生物学的適合性であり、流体不透過性（*f l u i d i m p e r v i o u s*）であり、そして不透過性（*i m p e r m e a b l e*）である。

20

【0049】

好ましい実施形態において、図7において概略的に図示されるように、レザバ部材18は、ドラム様形状または円筒状形状を有している。このレザバ部材の外表面は、複数のキャビティ20を規定する。示されるように、キャビティ20の全ては、シール22で密閉されている。レザバ部材18は、長手軸方向の寸法（L）および直径軸方向（D）の寸法を有し、そして、示されるように、この軸の周りを回転する。好ましい実施形態において、ドラム型レザバ部材18は、約1.5cm未満の長さ（L）を有しており、より好ましくは、約1.0cm未満の長さを有しており、より好ましくは、約8mm未満の長さを有しており、そして、より好ましくは約4mm未満の長さを有しており、かつ、約1cmの直径（D）を有しており、好ましくは、約0.8cm未満の直径を有しており、そしてより好ましくは約6~7mm未満の長さを有している。レザバ部材18の外表面は、レザバ18の円周のまわり、そしてレザバ18の長さに沿って、配置される、複数のキャビティを規定する。結果として、キャビティの全てが、1つの直径に沿った平面の中に配置されるとは限らない。本明細書中で使用される場合、用語「直径に沿った平面（*d i a m e t r a l p l a n e*）」とは、レザバ18の、長手軸または回転軸に、垂直であるか、または実質的に垂直である平面を意味すると理解される。好ましい設計において、各キャビティは、少なくとも2つの同一直線上に並ばない隣接するキャビティを有する。この図7で示されるキャビティは、実質的に正方形であるアレイで示されるが、このキャビティはまた、らせん状アレイでレザバ部材18の表面の周りに配置される得ることも企図される。

30

40

【0050】

このようなレザバ部材の移動は、所望される場合、本発明の薬物送達デバイスの特定の設計に基づいて変動し得る。例えば、このレザバ部材は、デバイスケーシングおよび/また

50

は穿孔部材に対して回転および/または並進し得る。1つの実施形態において、このレザバ部材は、ケーシングに対して回転および/または並進の両方を行い得る。例えば、図3Bを参照のこと(ここでは、レザバ18は、スクリュウ機構を介して駆動機構24に結合されている)。回転方向に依存して、レザバ18が回転するとき、レザバは、駆動機構24から離れるか、または駆動機構24に近づくかのいずれかによって移動する。別の実施形態において、図4Aおよび5に示されているように、このレザバは、ケーシング12および穿孔部材26に関して単純に回転する。

【0051】

レザバ部材18を製造するのに有用な材料は、先述したように、そのケーシングを製造するのに有用な材料と同じであり得ることが企図される。しかし、好ましい実施形態において、このレザバ部材は、チタンから製造される。さらに、ドラム型またはシリンダ型のレザバ部材は、様々な形態を取り得る。例えば、レザバ部材18は、中実または中空であり得る。重量が有意な問題であるか、または穿孔部材がそのキャビティの基部に対して作用してこのシールを破壊するとき、中空部材は、好ましい(例えば、図9B参照のこと)。

10

【0052】

キャビティは、種々の異なる技術を用いて製造され得、これらの技術の選択は、例えば、キャビティのサイズ、別々のキャビティの位置および空間的關係、ならびに各キャビティを薬物で充填するために用いられる機構に依存し得る。例えば、キャビティは、ドラム型レザバ部材18の表面に穴が空けられても、ミリングされてもよい。あるいは、キャビティは、平坦な屈曲性のある材料に形成されてもよく、それが製造後(および必要に応じて、各キャビティが薬物で充填されて密封された後)に、ドラム型レザバ部材の表面の周りに巻きつけられる。

20

【0053】

図8Aおよび図8Bは、レザバ部材の外表面内にキャビティを製造するための異なる方法を示す模式図である。図8Aは、キャビティ20が、ドラムの表面に穴が空けられている、ドラム型レザバ部材18を示す。穴を空けることに加えて、このようなキャビティは、ドライミル、ホットエンボス、無固体形態形成、レーザー加工および当該分野で公知の他の技術によって形成され得ることが意図される。好ましい実施形態では、キャビティは、チタン中に微細加工される。さらに、好ましい実施形態では、各キャビティは、約0.1 μL ~ 約1.5 μL 、好ましくは約0.2 μL ~ 約1.0 μL 、そしてより好ましくは約0.3 μL ~ 約0.7 μL の内部容積を規定するように加工される。好ましい実施形態では、ドラムは、その外表面の周りに例えば、120個のキャビティがアレイ状に配置されており、ここでは、8列のキャビティがドラムの長さ方向に沿って配置され、そして15列のキャビティが、ドラムの円周の周りに配置されている。しかし、レザバ部材の周りに配置されたキャビティのサイズ、容積および数は、投与されるべき薬物レジメに依存する。製造されると、レザバ部材によって規定されるキャビティは、使用前に、目的の薬物によって充填され、そして密封される。

30

【0054】

別のアプローチでは、キャビティは、屈曲性のある物質によって規定され得、これは、製造後、ドラム型レザバ部材の外表面の周りに巻きつけられて取り付けられ得る。例えば、図8Bは、キャビティ20を規定する、柔軟な、屈曲性のある材料の平坦なシートを示し、このシートは、ドラム型レザバ部材の周りに巻きつけられ得る。平坦なシートは、例えば、接触レプリカ成形、微細印刷、射出成形などを含む、当該分野で公知の種々の技術によって形成され得る。例えば、成形手順の間、適切な寸法を有する鋳型は、例えば、標準的な加工、標準的なリソグラフィおよび/または異方性シリコンエッチング技術を用いて、例えば、金属、シリコンまたはガラス基板において作製される。一旦鋳型が作製されたら、平坦な材料を形成するために適切な材料(例えば、ポリマー(例えば、ポリジメチルシロキサン(PDMS)エラストマーまたはシリコーン))は、この鋳型中に注がれる。硬化後、平坦なシートが、この鋳型から取り出される。

40

50

【0055】

製造の際に、レザバ部材によって規定されるキャビティは、目的の薬物で充填され、そして使用前にシールされる。このキャビティが薬物で充填され、次いで平面形成されながらシールされることが、企図される。あるいは、この平面シートは、レザバ部材の周囲に巻かれ得、その後、キャビティが薬物で充填され得、次いでシールされ得る。キャビティの充填およびシールのタイミングとは無関係に、変形しやすい (compliant) シートが、レザバ部材の表面の周囲に巻かれる (wrapped) かまたは巻かれる (rolled)。このシートは、例えば、変形しやすいポリマーシートについては酸素プラズマを使用してその表面を活性化することによってか、またはシアノアクリレートのようなグルーもしくは接着剤によって、レザバ部材に付着または結合され得る。

10

【0056】

キャビティが平面シート内に配置され得、その結果、このシートが円筒状レザバ部材の周囲に巻かれる場合、このキャビティは、正方形アレイ内に配置される。あるいは、このキャビティは、互いに対してわずかに相殺された平面アレイ内に配置され得、その結果、このシートが円筒状レザバ部材の周囲に巻かれる場合、このキャビティは、このレザバ部材の方面周囲にらせん状に配置される。

【0057】

1つの実施形態において、このレザバ部材は、ドラムであり、そしてキャビティシールは、流体分解性であり (図9Aを参照のこと)、例えば、このシールは、流体と接触した際に、溶解または崩壊する。このような場合、この平面シートは、上記のように製造され得る。次いで、疎水性層が積層され、パターン形成されそしてエッチングされ、その結果、キャビティは、シールされていないままとなる。各キャビティが薬物で充填される後、親水性層が、パターン化されそしてエッチングされ、親水性の分解性シールがこのキャビティにわたって施される。次いで、得られた可撓性ポリマーシートが、円筒状ドラムの外面に巻かれる (wrapped) かまたは巻かれ (rolled)、そして適切な結合機構または接着材料を使用して、固着され得る。

20

【0058】

別の実施形態において、このレザバ部材は中空ドラムであり、そしてキャビティシールは、キャビティの基部に、カンチレバー型穿孔部材 (図9Bを参照のこと) により加圧することによって破壊される。この実施形態において、カンチレバー型穿孔部材は、このキャビティの基部によって実質的に規定される平面に垂直である平面を移動する。この穿孔機構が基部に接触した場合、キャビティ内の内圧の増加によりシールが破壊され、このキャビティから薬物が放出される。この平面シートは、中空シリンダに、このシリンダの外縁上に配置されるキャビティシールが提供されるように製造され得る。種々のアプローチが使用され、この平面シートがシリンダを形成することを確実にし得る。例えば、平面シートは、この平面シートによって規定されるキャビティに対して整列された孔を有する円筒状支持体の周囲に巻かれ得る。次いで、この円筒状支持体は、円筒状レザバ部材の一部を留めかつ規定する。別のアプローチにおいて、この平面シートは、浸食可能な剛性シリンダに巻かれる。次いで、このシリンダは、円筒形状を維持しているワイヤメッシュフレーム内に包まれ、次いで、この腐食性剛性シリンダが取り除かれる。代替のアプローチのように、必要直径を有するシリンダは、移動可能なポリマー (例えば、PDMS) 内に浸漬される。硬化後、キャビティは、例えば、三次元リソグラフィおよび/またはレーザー穿孔を使用して、ポリマーコーティング内にエッチングされる。

30

40

【0059】

別の実施形態において、このレザバ部材は、可撓性支持体部材であり、この部材は、スプールまたはスピンドルアセンブリ (図6を参照のこと) に巻かれる。この可撓性支持体部材は、テープ様ストリップであり、この一方の表面は、連続的に互いに離れて間隔を空けた複数のキャビティを規定する。1つの実施形態において、この可撓性支持体部材は、基材として成形可能なポリマー (例えば、PDMS) を使用する成形加工によって形成される。PDMSドラムについての上記技術は、本明細書中において適用可能である。一旦形

50

成されると、この可撓性支持体部材のキャビティは、薬物で充填される。一旦製造されると、可撓性支持体部材は、使用のためのスプールまたはスピンドルの周囲に巻かれる。この巻き工程は、可撓性支持体部材の隣接した層にキャビティを接近させることによって、シールを生成し得る。

【0060】

((i i i) 薬物および薬物処方物)

本発明の薬物送達デバイスは、1種以上の薬物を特定の標的部位に送達するために使用され得ることが理解される。この薬物は、固体形態、液体形態またはゲル形態で、キャビティ内に配置され得る。本明細書中で使用される場合、用語「薬物」とは、動物に投与された際に、局所的または全身的な予防効果および/または治療効果を生じ得る、任意の天然または合成の、有機または無機の、生理学的活性であるかにかまたは薬理的に活性である物質を意味することが、理解される。薬物としては、以下が挙げられる：(i) 任意の活性薬物、(i i) 活性薬物を生成するために動物内で代謝され得る、任意の薬物前駆体またはプロドラッグ、(i i i) 薬物の組み合わせ、(i v) 薬物前駆体の組み合わせ、(v) 薬物前駆体と薬物との組み合わせ、(v i) 薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または処方剤と組み合わせた前出のいずれか。

10

【0061】

薬物としては、例えば、以下が挙げられる：動物に投与した際に予防値および/または治療値を有する(すなわち、所望の効果を誘発する)、タンパク質(例えば、抗体またはその一部に結合する抗原)、ポリペプチド、核酸(例えば、デオキシリボ核酸および/またはリボ核酸)、ペプチジル核酸、ポリサッカリド、脂肪酸(例えば、プロスタグランジン)、有機分子および無機分子。薬物としては、例えば、以下が挙げられる：ホルモンまたは合成ホルモン、抗感染性剤(例えば、代謝物質、抗ウイルス剤、および抗真菌剤)、化学療法剤(例えば、メトトレキサート、クロラムブシル、シクロスポリン、およびインターフェロン)、自律神経剤(例えば、抗コリン作用剤、アドレナリン作動剤、アドレナリン遮断剤、および骨格筋弛緩剤)、血液処方剤または血液凝集調節剤(例えば、抗貧血剤、凝固剤、抗凝固薬剤、出血性剤、および血栓崩壊剤)、心血管薬物(例えば、低血圧剤、血管拡張剤、筋収縮剤、 β -ブロッカーおよび硬化剤)、中枢神経系剤(例えば、鎮痛剤、解熱剤、および抗痙攣剤)、免疫調節剤(例えば、エタネルセプト(e t a n e r c e p t) または免疫抑制剤)、抗炎症製剤(例えば、ステロイド、およびインターフェロン)、抗肥満剤(例えば、レプチン)、抗脂肪血症剤(例えば、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aレダクターゼのインヒビター)、制吐剤(例えば、シサプリドおよびメトクロプラミド)、抗片頭痛媒介物(例えば、イミトレックス(i m i t r e x))、キレート化剤(例えば、イオンキレート化剤デスフェロキサミン)、ならびに、避妊剤または排卵誘発剤。

20

30

【0062】

薬物はまた、新脈管形成インヒビター(すなわち、哺乳動物における新たな血管の形成を減少させるかまたは阻害する、化合物)を包含する。新脈管形成インヒビターは、新血管形成に関連する種々の障害(例えば、新血管形成に関連する特定の眼の障害)を処置する際に有用であり得る。有用な新脈管形成インヒビターの例としては、例えば、以下のような、新脈管形成のタンパク質/ペプチドインヒビターが挙げられる：アンジオスタチン、プラスミノゲンのタンパク分解性フラグメント(O' Reillyら、(1994) CELL 79: 315-328、ならびに米国特許第5,733,876号;同第5,837,682号;および同第5,885,795号)(アンジオスタチン、その生物活性フラグメント、およびそのアナログの全長アミノ酸配列を含む);エンドスタチン、コラーゲンXVIIのタンパク分解性フラグメント(O' Reillyら、(1997) CELL 88: 277-285、Cirriら、(1999) INT. BIOL. MARKER 14: 263-267、および米国特許第5,854,205号)(エンドスタチン、その生物活性フラグメント、およびそのアナログの全長アミノ酸配列を含む);RGDトリペプチド配列を含有しかつ - v₃ インテグリンに結合し得る、ペプチド(Br

40

50

ookら、(1994)CELL 79:1157-1164、Brooksら、(1994)SCIENCE 264:569-571);腫瘍脈管上皮細胞上に見出された -v₃ インテグリンに優先的に結合する、特定の抗体およびその抗原結合フラグメントならびにペプチド(Brooksら、前出、Friendlanderら、(1996)PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 93:9764-9769);上皮増殖因子レセプターに優先的に結合しかつその結合活性をブロックするかまたは減少させる、特定の抗体およびその抗原結合フラグメントならびにペプチド(Ciardielloら、(1996)J. NATL. CANCER INST. 88:1770-1776、Ciardielloら、(2000)CLIN. CANCER RES. 6:3739-3747);血管上皮増殖因子(VEGF)に優先的に結合しかつその活性を阻害するかまたは減少させる、抗体、タンパク質、ペプチド、および/または核酸(Adamisら、(1996)ARCH OPTHALMOL 114:66-71);血管上皮増殖因子レセプターに優先的に結合しかつその結合活性をブロックするかまたは減少させる、抗体、タンパク質、および/またはペプチド;抗繊維芽細胞増殖因子;抗上皮増殖因子(Ciardielloら、(2000)CLIN. CANCER RES. 6:3739-3747)(全長アミノ酸配列、その生物活性フラグメントおよびアナログ、ならびに色素上皮誘導増殖因子(Dawson(1999)SCIENCE 2035:245-248)(全長アミノ酸配列、その生理学的フラグメントおよびアナログを含む))。生物活性フラグメントとは、インタクトなタンパク質の生物学的活性の、少なくとも30%、より好ましくは、少なくとも70%、そして最も好ましくは、少なくとも90%を有する、インタクトなタンパク質の部分を用いる。アナログとは、インタクトなタンパク質の生物学的活性の、少なくとも30%、より好ましくは、少なくとも70%、そして最も好ましくは、少なくとも90%を有する、種改変体および対立遺伝子改変体、そのアミノ酸置換物、アミノ酸挿入物またはアミノ酸欠失物を用いる。

【0063】

他の新脈管形成インヒビターとしては、以下が挙げられる:例えば、COX-2選択的インヒビター(Masferrerら(1998)PROC. AMER. ASSOC. CANCER RES. 39:271;Ershovら(1999)J. NEUROSCI. RES. 15:254-261;Masferrerら(2000)CURR. MED. CHEM. 7:1163-1170);チロシンキナーゼインヒビター(例えば、PD173074(Dimitroffら(1999)INVEST. NEW DRUGS 17:121-135)、ハロフギノン(halofuginone)(Abramovitchら(1999)NEOPLASIA 1:321-329;Elkinら(1999)CANCER RES. 5:1982-1988)、AGM-1470(Bremら(1993)J. PED. SURGERY 28:1253-1257))、脈管形成ステロイド(例えば、ヒドロコルチゾンおよびアネコルタブアセテート(anecortave acetate)(Pennら(2000)INVEST. OPTHALMOL. VIS. SCI. 42:283-290)、トロンボスポンジン-1(Shafieeら(2000)INVEST. OPTHALMOL. VIS. SCI. 8:2378-2388;Norら(2000)J. VASC. RES. 37:09-218)、UCN-01(Krugerら(1998-1999)INVASION METASTASIS 18:209-218)、CM101(Sundellら(1997)CLIN. CANCER RES. 3:365-372));フマギリンおよびアナログ(例えば、AGM-1470(Ingberら(1990)NATURE 348:555-557))、および他の低分子(例えば、サリドマイド(D'Amatoら(1994)PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 91:4082-4085))。

【0064】

いくつかのサイトカイン(その生理活性フラグメントおよびアナログを含む)はまた、抗脈管形成活性を有することが報告されており、従って、本発明のデバイスを用いて送達され得る。例としては、例えば、IL-12(これは、報告によれば、IFN- γ 依存機

構を介して働く (Voestら (1995) J. NATL. CANC. INST. 87: 581-586); IFN- (これは、抗脈管形成インヒビター単独または他のインヒビターとの組み合わせであることが示されている (Bremら (1993) J. PEDIATR. SURG. 28: 1253-1257)) が挙げられる。さらに、インターフェロン IFN-、IFN- および IFN- は、報告によれば、それらの抗ウイルス活性とは独立した、免疫学的効果および抗脈管形成特性を有する。

【0065】

有用な脈管形成インヒビターは、まだ公知ではない場合、当該分野で周知でありかつ用いられる種々のアッセイを用いて同定され得ることが意図される。このようなアッセイとしては、例えば、ウシ毛細管内皮細胞増殖アッセイ、ニワトリ漿尿膜 (CAM) アッセイ、またはマウス角膜アッセイが挙げられる。しかし、この CAM アッセイが好ましい (例えば、O'Reillyら (1994) CELL 79: 315-328 および O'Reillyら (1997) CELL 88: 277-285 を参照のこと)。簡単には、インタクトな卵黄を有する胚を、受精した3日齢の卵白から取り出し、そしてペトリ皿に置いた。37、3% CO₂ にて3日間インキュベーション後、推定の新脈管形成インヒビターを含むメチルセルロースディスクを、個々の胚の絨毛尿膜に適用する。約48時間のインキュベーションの後、絨毛尿膜を、阻害のゾーンの証拠について、顕微鏡で観察する。

【0066】

薬物はまた、神経保護剤 (すなわち、神経細胞の死を遅延し得るか、減少し得るか、または最小限にし得る薬剤) を含む。神経保護剤は、神経細胞の死に関連する種々の障害 (例えば、特定の眼障害 (例えば、黄斑変性、色素性網膜炎、緑内障および糖尿病性網膜症を含む)) の処置において有用であり得る。神経保護剤の例としては、例えば、アポトーシスインヒビター (例えば、神経栄養因子、cAMP 上昇剤、およびカスパーゼインヒビター) が挙げられる。

【0067】

例示的な神経栄養因子としては、以下が挙げられる: 例えば、脳由来の成長因子 (Brain Derived Growth Factor) ならびにその生理活性フラグメントおよびアナログ (Caffeら (2001) INVEST OPTHALMOL VIS SCI. 42: 275-82); 繊維芽細胞増殖因子ならびにその生理活性フラグメントおよびアナログ (Bryckaertら (1999) ONCOGENE 18: 7584-7593); 色素上皮由来の成長因子 (Pigment Epithelium Derived Growth Factor) ならびにその生理活性フラグメントおよびアナログ; インスリン様成長因子 (IGF) ならびにその生理活性フラグメントおよびアナログ (例えば、IGF-I および IGF-II (Rukensteinら (1991) J. NEUROSCI. 11: 552-2563)) ならびにサイトカイン関連神経栄養因子。例示的 cAMP 上昇剤としては、以下が挙げられる: 例えば、8-(4-クロロフェニルチオ)-アデノシン-3':5'サイクリック-モノホスフェート (CP-T-cAMP) (Koike (1992) PROG. NEURO-PSYCHOPHARMACOL AND BIOL. PSYCHIAT. 16: 95-106)、フォルスコリン、イソブチルメチルキサンチン、コレラ毒素 (Martinら (1992) J. NEUROBIOL 23: 1205-1220)、8-プロモ-cAMP、N⁶, O²'-ジブチリル-cAMP および N⁶, O²' ジオクタノイル-cAMP (Rydel および Greene (1988) PROC. NAT'L. ACAD. SCI. USA 85: 1257-1261)。例示的カスパーゼインヒビターの例としては、以下が挙げられる: 例えば、カスパーゼ-1インヒビター (例えば、Ac-N-Me-Tyr-Val-Ala-Asp-アルデヒド)、カスパーゼ-2インヒビター (例えば、Ac-Val-Asp-Val-Ala-Asp-アルデヒド)、カスパーゼ-3インヒビター (例えば、Ac-Asp-Glu-Val-Asp-アルデヒド)、カスパーゼ4インヒビター (例えば、Ac-Leu-Glu-Val-Asp-アルデヒド)、カスパーゼ-6インヒビター (例えば、Ac-Val-Glu-Ile-Asp-アルデヒド)、カスパーゼ-8イ

10

20

30

40

50

ンヒビター（例えば、Ac - Asp - Glu - Val - Asp - アルデヒド）、およびカスパーゼ - 9インヒビター（例えば、Ac - Asp - Glu - Val - Asp - アルデヒド）、これらの各々は、Bachem Bioscience Inc., PAから得られ得る。

【0068】

議論されるように、本発明のデバイスは、種々の眼障害の処置に有用である。例えば、薬物送達デバイスは、眼感染の処置のための、抗感染剤（例えば、抗菌剤、抗ウイルス剤または抗真菌剤）を送達し得る。同様に、このデバイスは、眼の炎症性疾患の処置のための、ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウムまたは酢酸メチルプレドニゾン）を送達し得る。このデバイスは、眼の新形成を処置するための、化学療法剤または細胞傷害性薬剤（例えば、メトトレキセート、クロラムブシル、シクロスポリン、またはインターフェロン）を送達するために用いられ得る。さらに、このデバイスは、以下の特定の変性眼障害の処置のための1つ以上の薬物の送達に有用であり得る：例えば、(i) 緑内障の処置のための、アドレナリン作用性アゴニスト（例えば、エピネフリン (Epifrin)、ジピペフリン (Propine)、アプラクロニジン (apraclonidine) (Iopidine)、またはブリモニジン (brimonidine) (Alphgan)）；β-ブロッカー（例えば、ベタキソロール (Betoptic) またはチモロール (timolol) (Timoptic)）；炭酸脱水素酵素インヒビター（例えば、アセタゾールアミド (Diamox)、メタゾラミド (Neptazane)、ドルゾラミド (dorzolamide) (Trusopt)、またはプリンゾラミド (brinzolamide) (Azopt)）；ポストグランジンアナログ（例えば、ラタノプロスト (latanoprost) (Xalatan)）、(ii) 糖尿病性網膜症の処置のための、リンパ球機能関連分子 (lymphocyte function associated molecule) (LFA-1)、Mac-1またはp150, 95) アンタゴニスト；セクレチン（例えば、E-セクレチン、P-セクレチンおよびL-セクレチン）アンタゴニスト；接着分子（例えば、細胞間接着分子 (ICAM) - 1、ICAM - 2、ICAM - 3) アンタゴニスト；血小板内皮接着分子アンタゴニスト (Platelet Endothelial Adhesion Molecule antagonist)；血管細胞接着分子アンタゴニスト (Vascular Cell Adhesion Molecule antagonist)；白血球接着誘導サイトカインまたは成長因子 (leukocyte adhesion inducing cytokine or growth factor)（例えば、腫瘍壊死因子 - 、またはインターロイキン - 1）アンタゴニスト；単球走化性タンパク質 - 1アンタゴニスト (Monocyte Chemotactic Protein - 1 antagonist)；VEGFアンタゴニスト、およびPCT/US99/31215に記載される他の分子、(iii) 特定の網膜血管障害の続発的な黄斑水腫の処置のための、抗炎症剤（例えば、ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウムまたは酢酸メチルプレドニゾン）、インドメタシン、ナプロシン (naprosyn)、またはVEGFアンタゴニスト）。本明細書中で用いられる場合、アンタゴニストは、特定の標的タンパク質（例えば、ICAM - 1）を結合する、抗体、その抗原結合部分、または生合成抗体結合部位；標的タンパク質をコードする核酸、または標的タンパク質と関係する調節エレメントにインビボでハイブリダイズするアンチセンス分子、あるいは標的タンパク質（例えば、ICAM - 1）に結合し、そして/またはこのタンパク質を阻害するか、あるいは、標的タンパク質（例えば、ICAM - 1）をコードする核酸に結合し、そして/またはこのタンパク質の発現を、阻害、低下、もしくは、さもなければ、調節する、リボザイム、アプタマー、または低分子を含み得るが、これらに限定されない。

【0069】

目的の薬物は、純粋な形態か、または処方物（例えば、薬学的に受容可能なキャリアとの組み合わせか、または放出システム内にカプセル化される）としてのいずれかで、腔へと

導入され得る。放出システムとしては、生分解性材料のマトリクス、または拡散により取込まれた薬物を放出する材料が挙げられ得る。薬物は、放出システム内に均一または不均一に分布され得る。種々の放出システムは、本発明の実施において有用であり得るが、しかし、適切なシステムの選択は、特定の薬物レジメンにより必要とされる薬物放出の速度に依存する。非分解性放出システムおよび分解性放出システムの両方が用いられ得る。適切な放出システムとしては、ポリマーおよびポリマーマトリクス、非ポリマーマトリクス、または無機賦形剤および有機賦形剤、ならびに希釈剤（例えば、これらに限定しないが、炭酸カルシウムおよび糖）が挙げられる。放出システムは、天然でもよいし、合成でもよい。しかし、合成放出システムが好ましい。なぜならば、一般的に、これらは、より確実であり、より再現性があり、かつより規定された放出プロフィールを生じるからである。放出システム材料は、異なる分子量を有する薬物が、材料を通じる拡散または材料の分解により、特定の腔から放出されるように選択され得る。生分解性ポリマー、生体腐食性（*bioerodible*）ヒドロゲル、およびタンパク質送達システムは、現在、拡散または分解を介して薬物を放出するために好ましい。

10

20

30

40

50

【0070】

例示的な、合成の生分解性ポリマーとしては、以下が挙げられる：例えば、ポリアミド（例えば、ポリ（アミノ酸）およびポリ（ペプチド））；ポリエステル（例えば、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、およびポリ（カプロラクトン））；ポリ（無水物）；ポリオルトエステル）；ポリカーボネート；ならびにこれらの化学誘導体（化学基（例えば、アルキル、アルキレン）の置換、付加、水酸化、酸化、および当業者により慣用的になされる他の修飾）、これらのコポリマーならびに混合物。例示的な合成の非分解性ポリマーとしては、以下が挙げられる：例えば、ポリエーテル（例えば、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレングリコール）、およびポリ（テトラメチレンオキシド））；ビニルポリマーポリアクリレートおよびポリメタクリレート（例えば、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、他のアルキルメタクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸およびメタクリル酸）、ならびに他のもの（例えば、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、およびポリ（ビニルアセテート））；ポリ（ウレタン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、アルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、エステル、ニトロセルロース、および種々のセルロースアセテート）；ポリシロキサン；ならびにこれらの任意の誘導体（化学基（例えば、アルキル、アルケニル）の置換、付加、水酸化、酸化、および当業者により慣用的になされる他の修飾）、これらのコポリマーならびに混合物。

【0071】

（iv）キャピティの充填

本発明の薬物送達デバイスは、長期間にわたり標的組織に1以上の薬物を送達するために使用され得る。1つの型の薬物は、レザバ部材の特定のキャピティ内にシールされ得ることを意図する。しかし、複数の薬物が、同時にそのレザバ部材から全て放出されるように、単一のキャピティ内にシールされ得ることを意図する。あるいは、第1薬物が1つのキャピティ内にシールされ得、第2の異なる薬物が、第2の異なるキャピティ内にシールされ得る。最後のアプローチにより、2つの薬物を異なる時点その標的部位に送達することが可能になる。

【0072】

薬物は、当該分野で公知の従来の手順を使用してキャピティに負荷され得る。その薬物が液体形態にある場合、キャピティは、例えば、従来マイクロピペット系（例えば、シリンジポンプ型 *Biojet* ディスペンサ（*BioDot, Inc., Irvine, CA*））により充填され得る。次いで、その薬物は、例えば、凍結乾燥または蒸発乾燥によりキャピティ中で乾燥され得る。その薬物が乾燥形態にある場合、キャピティは、例えば、乾式充填により充填され得る。

【0073】

しかし、薬物の選択、その処方、およびレザバの異なるキャピティへの負荷は、達成され

る特定の予防レジメンおよび治療レジメンに依存することが理解される。

【0074】

(v) キャビティシーリングおよびシール破壊機構

各キャビティを目的の薬物で充填した後、次いで、その薬物は、キャビティ内でシールによりシールされる。シール機構およびシール破壊機構の選択は、相互に関係づけられることが理解される。

【0075】

シールは、レザバ部材と一体であってもよいし、レザバ部材の表面の周りに均一に付与されたコーティングであってもよいし、レザバ部材とは別個に形成されてキャビティ内の薬物をシールするようにレザバ部材に取り付けられていてもよい。概して、2つの型のシールが本発明の実施において有用であることが意図される。一方の型のシールは、流体と接触した際に溶解または破壊される。流体に曝された場合、このようなシールは、溶解または破壊されて、キャビティ内に配置された薬物が体液（例えば、ケーシングの開口ポート内に配置された体液）と接触することを可能にする。他方の型のシールは、流体と接触した際に溶解も破壊もされない。従って、この型のシールは、シールを破壊し、キャビティ内の薬物を放出するに、例えば、機械的手順または電気化学的手順を要する。

10

【0076】

シールが、分解する媒体（例えば、体液）に曝された場合に、溶解または破壊するように設計された場合、そのシールは、好ましくは、目的の分解速度を達成するように選択されたポリマー材料またポリマー材料の組み合わせから作製される。シールが破壊され、異なる時間枠にわたって薬物を放出するように、異なるシールを作製することは、可能である。差示的薬物放出は、種々の異なるアプローチを使用して達成され得る。1つのアプローチにおいて、1つのキャビティのためのシールは、第1材料から作製され、異なるキャビティのためのシールは、第2の異なる材料から作製される。あるいは、そのシールは、同じ材料から作製されてもよいし、1つの型のシールに対して別の型のシールの溶解速度を調節するように変更されている材料のセットから作製されてもよい。例えば、そのシールがポリマーである場合、1つのアプローチは、1つのシールに対する別のシールの架橋レベルおよび/または厚みを調節することである。ポリマー、架橋の程度またはポリマーの厚みの任意の組み合わせは、目的の特定の放出時間を得るために変更され得る。

20

【0077】

図9Aは、シール破壊のそのような機構を示す、キャビティシール22は、流体分解性（例えば、流体溶解性）材料から作製される。このアプローチにおいて、そのシールは、疎水性材料（例えば、ポリエチレングリコール）から作製されるか、および/または疎水性材料（例えば、ポリエチレングリコール）によりコーティングされる。対照的に、レザバ部材の他の部分は、疎水性材料（例えば、飽和炭化水素）から作製されるか、または疎水性材料（例えば、飽和炭化水素）によりコーティングされる。このアプローチにおいて、体液50は、開口ポート14に入り、次いで、開口ポート14と流体流連絡してキャビティ20に入ると、シール22に接触する。ぬれると、シール22は分解し始める。十分に分解されると、薬物32はキャビティ20を出て、次いで、開口ポート14を介してケーシング12を出る。レザバ部材18の漸増する回転は、疎水性表面（例えば、キャビティ間に位置したドラムの表面の一部）が開口ポート14に隣接して配置されることを可能にする。結果として、流体50は、前のキャビティ20から剪断され、再度ビーズ状につながる。さらなる回転により、次のキャビティ20が開口ポート14と整列し、流体流連絡状態になり、そのプロセスが繰り返される。好ましい実施形態において、ケーシングの外表面、開口ポートの壁、およびシールは全て、親水性材料から作製されるか、疎水性材料によりコーティングされるのに対し、ケーシングの内表面およびデバイスの他の内部構成要素の全ての外表面（シールを除く）は、疎水性材料から作製されるか、または疎水性材料によりコーティングされる。

30

40

【0078】

別のアプローチにおいて、シールは、例えば、シールを横切る電圧を印加することにより

50

、電気化学的プロセスにより破壊される。この実施形態において、キャビティシールは、例えば、キャビティを取り囲む薬物レザバの一部においてカソードにより取り囲まれたアノードとしてパターン化された、導電性材料の薄いフィルムを含む。このアプローチのために、好ましいシールは、金属材料（例えば、銅、金、銀および亜鉛）、ならびにいくつかのポリマーから作製される。しかし、このようなシールが、電圧を印加した際に溶液中で酸化および溶解する任意の導電性材料から作製されることが意図される。好ましくは、アノードは、酸化が生じる電極である。カソードとアノードとの間の電圧に電圧を印加した際に、薬物含有キャビティをシールするアノードの一部は酸化して、周りの溶液へと溶解する。アノードとして作用するシールは、金から作製され得る。金は、各個々のキャビティに対して、例えば、約1ボルトの電位差をかけると溶解する。電極中の正に荷電した金イオンは、負に荷電したイオン（例えば、塩化物イオン）と反応して、可溶性の金属塩を生成する。結果として、金含有シールは溶解する。一旦シールが十分に破壊または分解されると、薬物は、流体へと放出され、次いで、開口ポートを介してケーシングを離れ得る。このようなシールを作製および使用するための方法は、例えば、米国特許第5,797,898号および同第6,123,861号、ならびにSantiniら(1999) NATURE 397:335-338に詳細に記載される。

10

【0079】

別のアプローチにおいて、キャビティシールは、機械的に破壊され得る。そのシールは、好ましくは、水不浸透性であり、好ましくは、切断、貫通（piercing）、穿孔（puncturing）などにより破壊され得る。機械的に破壊または破損しやすいシールは、種々の材料（例えば、チタン、およびパリレンが挙げられる）から作製され得る。シールは、レザバ部材の表面の周りに一様に沈着した材料のコーティングを含み得ることが意図される。

20

【0080】

1つのアプローチにおいて、図9Bに示されるように、シール22は、負荷片持ちばね52により破壊される。この実施形態において、レザバ部材18は、中空ドラムまたはシリンダであり、そのドラムまたはシリンダの内部内に配置されるか、またはシリンダは、薬物含有キャビティの基部に接触するように配置された負荷片持ちばね52である。1つの実施形態において、レザバ部材18の表面は、シーリング膜で均一に覆われている。その膜は、好ましくは、制御された破壊を可能にするパターンにて穴が開けられる。その穴は、コーティングの少量の断片（fragment）または破片（shard）（これらは、潜在的に、レザバ部材の回転および/またはさらなるシールの引き続く破壊を妨害し得る）が放出される危険性を最小限にするかまたは減少させる。負荷片持ちばね52は、キャビティの基部により実質的に規定された平面に対して垂直な面にて動く。片持ちばね52は、キャビティの基部と接触すると、圧力を付与し、薬物充填キャビティ20の基部の変形を誘導する。結果として、キャビティ内の内部圧力は、シール22が壊れる点（破壊点）まで増大する。破壊の際に、薬物は、キャビティ20から放出される。所定の速度にてレザバ部材18を回転させることにより、シールの連続的破壊が、連続的薬物キャビティ20から薬物の徐放を提供することが可能になる。

30

【0081】

別のアプローチにおいて、図9Cに示されるように、穿孔部材26は、レザバ部材18に対して固定されているか、またはレザバ部材18（好ましくは、シーリング材料により均一にコーティングされている）に沿って並進し得る。この実施形態において、レザバ部材18は、駆動機構に回転可能に連結される。穿孔部材26は、レザバ18が穿孔部材26に対して回転するにつれてシール22を切断または貫通する楔型ナイフである。結果として、その薬物は、キャビティ20を出て、次いで、開口ポート14を介してケーシング12を離れる。別の実施形態において、駆動機構は、穿孔部材26に連結されて、レザバ部材18に沿って長手軸方向にその穿孔部材を並進し得る。

40

【0082】

別のアプローチにおいて、図9Dに示されるように、ドラム型またはシリンダ型レザバ部

50

材 18 の外表面の周りに配置されたキャビティのシールは、徐々に回転する穿孔部材 26 と接触することにより 1 度に 1 個破壊される。穿孔部材 26 は、連続的に間隔を空けられかつ穿孔部材 26 の表面のまわりに容易に配置された複数の穿孔機器 34 を備える。必要に応じて、レザバ部材 18 の表面は、上記のように、穴が空けられるシーリング膜により均一に覆われている。

【0083】

図 10 は、図 9 D に示されるように、回転ドラム型のレザバ部材、および位置合わせされる漸増回転穿孔部材を用いて達成され得るキャビティ密封の破壊の例示的配列を示す概略図である。この実施形態において、ドラム型レザバ部材は、このドラムの周囲の半径に沿って配置される 15 のキャビティ（すなわち 24° 毎）およびこのドラムの長さに沿った 8 のキャビティを有する。図 10 において、ドラム周辺のキャビティのパターンは、8 × 15 のアレイ（全部で 120 のキャビティ）として平面形態で表現される。このチャートの各々の四角は、キャビティを表し、各々のキャビティは、対応するシールを有する。各四角に含まれる数字は、特定のシールが破断される順番を表す。明らかに、セル破壊のパターンは、穿孔部材に軸方向に沿って配置される切断および/または穿孔器具の位置ならびにレザバ部材に関する穿孔部材の回転に依存する。

10

【0084】

このレザバ部材が、図 6 に示されるような可撓性支持型部材である場合、これらのキャビティは、種々のアプローチを用いて密封され得る。図 11 A に示されるような 1 つのアプローチにおいて、シーリング部材 54 は、各々のキャビティ 20 を覆うために使用される。次いで、支持部材が、第 1 のスプールの周囲に巻かれる。結果として、シーリング部材は、各々のキャビティを規定する壁を押し込み、それによって、薬物を各々のキャビティ内に密封する。シーリング部材 54 は、スプールの周囲に巻かれた可撓性支持部材の層の間に挿入された別個の部材であり得るか、または可撓性支持部材の一体型部分として形成され得る。このアプローチは、可撓性支持部材が第 1 のスプールからほどかれておらず、そして第 2 のスプールに徐々に引っ張られるまで、周囲の流体環境への薬物の早すぎる曝露を防ぐ。可撓性支持部材が、第 1 のスプールからほどかれている場合、支持部材の隣接層 56 により及ぼされる圧力が解放されて、その流体を薬物が充填されたキャビティに入れる。好ましくは、シーリング部材 54 は、それが第 1 のスプールから第 2 のスプールに移動する際、可撓性支持部材の基材に接着したままである。

20

30

【0085】

図 11 B に例示される別のアプローチにおいて、リング 58 は、レザバ部材中のキャビティを密封するために使用される。図 11 A におけるシーリング部材の代わりに、これらのキャビティは、各々のキャビティ 20 の周囲に配置されたリング 58 を用いて密封される。一旦支持部材が第 1 のスプールの周囲に巻かれる場合、リングに対して隣接層 56 の基材により及ぼされる圧力は、隣接層 56 の基材に対してキャビティを密封する。一旦可撓性支持部材が、第 1 のスプールからほどかれると、リングに対する密封圧力は、解放され、これによりキャビティ内に密封された薬物を解放させ得る。

【0086】

((v i) 駆動機構、電源、および制御システム)

40

好ましくは、本発明の薬物送達デバイスは、レザバ部材、穿孔部材、またはレザバ部材および穿孔部材の両方を駆動するための 1 つ以上の駆動機構を有する。種々の異なる駆動機構が、本発明の実施において有用であり得ることが企図される。好ましくは、この駆動機構は、レザバ部材および/または穿孔部材に回転動作および/または並進動作を伝え得る。好ましい駆動機構としては、例えば、機械システム、電気的システム、流体システム、熱システム、および磁気システム、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0087】

本発明の実施において有用な 1 つの型の駆動機構は、時計の動作に用いられる型の自己制御機械システムを使用する。時計の動作は、容易に入手可能であり、比較的サイズが小さく、重さが軽く、安定した時間間隔を有し、そして標準的な電池により電力を供給され得

50

る。例えば、は、磁力駆動（例えば、ステップモーター）は、現在、好ましい。例示的な磁力駆動は、図 4 B に示される。ここでその駆動機構は、周期的な基礎で磁場を発生させる要素（例えば、コイル）を含む。この駆動機構は、組み込まれた電源をさらに含み得る。示されるように、この要素が磁場を形成するとき、それは、つめ車機構 38 中の磁石を誘引するかまたはそれに反発する。この動作が、利用されて、穿孔部材 26 を回転させ、次いで、往復ギア機構 40 および 42 を介してレザバ部材 18 を漸増的に回転させる。

【0088】

2.0 gm・cm より多いトルクを生じる磁力駆動機構は、低い電力の要求を有し、そして標準的な電源を利用し得る。例示的な駆動機構は、300 往復の 46 ゲージワイヤを含み、そして約 4 mm × 約 3 mm × 約 2.5 mm の寸法を有し、そして 3 gm の力を発生させ得る。このワイヤは、例えば、銅、金、銀、白金、ステンレス鋼、または他の導電性材料を含む材料から製造され得る。8 mm のつめ車機構に連結された場合、磁力駆動により発生した 2.5 gm の力は、2 gm・cm のトルクを発生させる。好ましくは、この駆動機構は、ケーシング内に含まれるが、同様のつめ車機構は、移植された薬物送達デバイスから離れた部位に配置される外部磁力駆動機構を用いて駆動され得ることが企図される。

10

【0089】

電源の選択ための基準としては、小さいサイズ、十分な電力容積、制御回路に組み込まれる能力、再充電される能力、および再充電が必要とされるまでの時間の長さが挙げられる。1 つ以上の電源が、薬物送達デバイス上に直接組み込まれ得る。本発明の薬物送達デバイスにおける使用のために企図された電源としては、例えば、標準的な酸化銀ボタン電池時計電池、他の型の電池および、外部または遠隔に配置されたデバイスと共に利用するためのピックアップの誘導コイルが挙げられる。

20

【0090】

さらに、この薬物送達デバイスは、制御機構（例えば、薬物送達プロフィールを変化させるためのプログラム可能な制御機構）をさらに含み得る。好ましくは、この制御機構は、集積回路またはマイクロプロセッサ、およびそしてこの駆動機構を制御し、そして所望の送達プロフィールに予めプログラムされている関連の回路を備え得るか、あるいは患者の外側に配置されたプログラマーデバイスからの、例えば、無線の、制御信号を受信して、経時的な送達プロフィールを変化させ得るためのレシーバを用いて構成されている。別の実施形態において、この制御機構は、必要に応じて入力源（例えば、バイオセンサ）を含む。次いで、バイオセンサからの入力信号が用いられて、薬物送達プロフィールを調節し得る。マイクロプロセッサの選択のための基準としては、小さいサイズ、低い電力要求性、および薬物送達速度を調整するために入力信号を出力信号に変換する能力が挙げられる。マイクロプロセッサへのインプットの供給源（例えば、メモリー供給源、信号受信機またはバイオセンサ）の選択は、意図される目的およびデバイス操作が予めプログラムされているか、遠隔手段により制御されているか、またはその環境からのフィードバック（すなわち、バイオフィードバック）により制御されているかに依存する。有用なマイクロプロセッサ、関連する回路およびバイオセンサは、当該分野において公知であり、従って本明細書中に詳述されていない。

30

【0091】

（（vii）適用）

本発明の薬物送達デバイスが種々の適用を有することが企図される。これらの小さなサイズに起因して、これらのデバイスは、小さな体腔中または領域に移植され得、ここでは、大きさが重要な特徴である。例えば、薬物送達デバイスが、脳への特定の薬物（例えば、化学療法剤、抗炎症剤、新脈管形成阻害剤、神経保護剤、抗神経病剤、または抗痙攣薬）の送達のために脳の中に移植され得るか、または脳に隣接して固定され得る。あるいは、このデバイスは、目的とされる場合、器官（例えば、心臓）への特定の薬剤（例えば、新脈管形成誘導剤または予め選択された遺伝子をコードする発現ベクター）の送達のために、その器官の中に移植され得るか、その器官に隣接して固定され得る。あるいは、このデバイスは、関節への特定の薬物（例えば、新脈管形成阻害剤または抗炎症剤）の送達のため

40

50

めに、関節内に移植され得るか、または関節に隣接して固定され得る。あるいは、このデバイスは、耳（例えば、中耳または内耳）の中への特定の薬物（例えば、ステロイド、血管拡張薬、抗生物質、または疼痛薬剤）の送達のために、耳の中に移植され得るか、または耳に隣接して固定され得る。

【0092】

好ましい実施形態において、本発明のデバイスは、レシピエントの眼へ1つ以上の薬物を送達し、それにより1つ以上の眼性障害の症状を処置または改善するのに特に有用である。眼の外部表面に適用された場合、特定の薬物が強膜を横切り、そして眼の内部に侵入し得ることが見出されている（PCT/US00/00207およびAmbatira（2000）INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY AND VISUAL SCIENCE 41:1181-1185を参照のこと）。より詳細には、高分子（例えば、免疫グロブリンG）は、繊維マトリックスを通る多孔性拡散（porous diffusion）と一致する様式でウサギの眼の強膜を横切って拡散し得ることが見出されている（Ambatira、（2000）前出）。この観察は、例えば、網膜および脈絡膜に関連する障害を処置するために免疫グロブリンおよび他の高分子を経強膜（transclerally）で送達する可能性を導いている（Ambatira、（2000）前出）。

10

【0093】

好ましい実施形態において、この薬物送達デバイスは、眼の外表面に装着される。このデバイスケーシングは、好ましくは、（i）眼の外表面に形状が補完的であり、（ii）そのケーシングを通過する開口ポートを規定する、眼接触表面を有する。結果として、薬物が、レザバ部材から放出される場合、薬物は、開口ポートを介してケーシングに入り、そして開口ポートの近くの眼の外表面と接触する。この薬物送達デバイスは、慣用的外科手順または医学手順を使用して、眼に装着され得る。このデバイスは、例えば、組織接着剤、強膜フラップ、縫合技術、またはそれらの組み合わせを介して、眼の外表面に装着され得る。

20

【0094】

組織接着剤が使用される場合、その接着剤は、ケーシングの眼接触表面、眼の接触面、またはその両方に適用され、次いで、そのデバイスは、眼の外表面に装着される。好ましい組織接着剤としては、Braun、Melsunger、Germany、およびEllman International、Hewlett、NYから入手可能なイソブチルシアノアクリレート接着剤が挙げられる。さらに、組織接着剤は、強膜に、デバイスケーシングの端部をシールするために使用され得る。また、その組織接着剤は、デバイスケーシングの外側部分に強膜フラップを固定するために使用され得る。

30

【0095】

その強膜フラップアプローチにおいて、部分的な強膜フラップは、57 Beaverブレードのような外科的ブレードを使用して作製される。このフラップは、好ましくは、デバイスの外側ケーシングの少なくとも一部分を覆う幅である。一実施形態において、デバイスケーシングの組織接触表面は、必要に応じて、ケーシングのまわりに延びるリムまたはフランジを含み、その結果、この強膜フラップは、上をラップされそしてリムまたはフランジに装着され得る。一旦、そのデバイスが配置されると、この強膜フラップは、互いに縫合され得、そして/または組織接着剤を使用してデバイスケーシングに接着され得る。

40

【0096】

縫合アプローチにおいて、縫合糸は、部分的に強膜を通過し、次いで、対応して配置される開口部穴、デバイスケーシングに配置されるアイレットまたはリングを通過する。縫合は、好ましくは、接着剤が縫合と合わせて使用される場合、事前になされる。デバイスを固定するのに有用な縫合糸としては、例えば、4-0モノフィラメントナイロンまたは5-0モノフィラメントナイロン、絹、メルシレン（mersilene）またはポリエステルが挙げられる。一旦このデバイスが配置されると、この縫合糸は、永久に固定される。

50

【0097】

さらに、望ましい場合、デバイスケーシングに接触する強膜の一部、そしてより好ましくは、ケーシングの開口ポートに隣接して配置される強膜の一部が、デバイスの装着の前に薄くされ得る。薄くすることは、外科的ブレードまたはレーザー（例えば、エルビウムYAGレーザー）を使用して達成され得る。

【0098】

所望の薬物送達速度は、レシピエントの年齢、性別および体重、ならびに薬物および処置されるべき疾患に依存する。特定の薬物、投与の速度および様式、ならびに移植の部位の選択は、当業者のレベルの範囲内である。例えば、薬物は、例えば、約0.001mg/kg ~ 約500mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg ~ 約250mg/kg、そして最も好ましくは、約0.1mg/kg ~ 約100mg/kgにわたる用量で投与され得る。本発明のデバイスを使用して、薬物は、約0.1μg ~ 約2mg/キャビティ、より好ましくは、約1μg ~ 約1mg/キャビティ、そしてより好ましくは約10μg ~ 約0.5mg/キャビティの範囲にわたる量で、種々のキャビティシールの破壊を介して、ポラスとして定期的に投与される。

10

【0099】

本発明の薬物送達デバイスが消耗する（例えば、電力および/または薬物を使い果たす）程度まで、このデバイスは取り除かれ得る。次いで、新しいデバイスが、目的の部位に装着され得るかまたは古いデバイスが、新しい電源および/または薬物含有レザバを用いて再製造されると、目的の部位に再移植され得る。

20

【0100】

本発明は、以下の非限定的な実例を参照することによってさらに理解され得る。

【実施例】

【0101】

（実施例1．移植可能な薬物送達デバイス）

抗血管内皮増殖因子アプタマー（NX1838）（Droletら（2000）PHARM. RES. 17:1503-1510; Ruckmanら（1998）J. BIOL. CHEM. 273:20556-20567を参照のこと）を送達するためのデバイスを、図5に示されるようなデバイスに製造する。チタンドラムの表面の周囲に配置される、約0.25μLの内部容積を有するキャビティそれぞれを、このアプタマーで充填する。次いで、このキャビティを、パリレンでドラムをコーティングすることによってシールする。次いで、チタンオーバーコート、スプッター沈着によりパリレン層上に適用する。次いで、このドラムを、（i）眼の外表面の形状が補完的な表面と、（ii）流体をケーシングに入れ、そしてドラムの外表面に接触させるための表面中の開口部と、（iii）眼の外表面上へのデバイスの縫合を可能にする、複数のアイレットまたは開窓と、を備える、チタンケーシング内に配置する。

30

【0102】

このドラムを、電源、磁性駆動機構、および表面の周囲に配置した複数の穿孔針を備える回転穿孔部材と操作的にに関してケーシング内に配置する。この磁性駆動機構は、バイアスされたラチェット機構を介してドラムに結合され、その結果、磁性駆動機構が周期的に作動および停止する場合、その磁性駆動機構は、増加的にドラムを回転する。このドラムはまた、好ましくはインターフィッティングされている（interfitting）チタン部品から組み立てられるギア機構を介して、穿孔部材を増加的に回転させる。回転穿孔部材に配置される針は、薬物上でキャビティシールに接触する場合、シールに穴をあけ、キャビティ外にアプタマーを放出させる。穿孔部材上の針は、増加的に回転するドラムの表面周囲に配置されるキャビティと合致して（in register with）移動し、その結果、周期的に、針は、薬物含有キャビティのシールを穿孔する。穿孔は繰り返され、その結果薬物が、一連のキャビティから連続して放出され、長期間にわたって薬物送達を提供する。したがって、ドラムと穿孔部材の相対的回転速度とシール破壊の速度を、薬物放出の速度を変化するように調節し得る。

40

50

【0103】

(実施例2. 薬物送達デバイスの移植)

薬物送達デバイスの外科的移植は、好ましくは全身麻酔または局所麻酔の下で実施する。1つのアプローチにおいて、360度の結膜切開を、結膜およびトノン嚢を開口するために実施する。次いで、切れ味の悪い(b l u n t) 鋏を、直筋(r e c t u s m u s c l e)の間の四分円に挿入し、そしてトノン嚢を、下にある強膜から解体した。次いで、この直筋を単離し、1つ以上の退縮縫合を糸上に巻きつけ、そして眼球の回転および四分円の露出を可能にする。

【0104】

このデバイスを、好ましくは、アクセス可能な四分円(例えば、上側頭四分円または下側頭四分円)内に挿入する。配置は、好ましくは、筋肉挿入の後方であり、より好ましくは、眼球赤道(e q u a t o r)の後方である。このデバイスを、選択された四分円に一時的に配置し、結膜およびトノン嚢がデバイスをカバーするか否かの決定を可能にする。必要な場合、弛緩切開が、デバイスのために選択された四分円から離れて、結膜においてなされ得る。

10

【0105】

デバイスの固定は、組織接着剤、結膜フラップ、または縫合系のうちの1つ以上を使用して達成し得る。一旦デバイスを結膜に固定すると、筋退縮縫合系を取り除き、そして結膜およびトノン嚢で、デバイスの上を塞ぐ。次いで、結膜を、標準的な手順を使用して角膜輪部で縫合し得る。移植された場合、この薬物送達デバイスを、作動して、薬物を所望の速度で眼の表面に投与させる。

20

【0106】

(参考文献による援用)

本明細書中で参照される特許文書および科学文献の各々の開示は、明示的に、本明細書中で参考として援用される。

【0107】

(等価物)

本発明は、その精神または必須の特徴から逸脱することなく他の特定の形態で具体化され得る。したがって、前出の実施形態は、本明細書中に記載される発明を限定するのではなくむしろ例示するものとすべての観点でみなされる。従って、本発明の範囲は、前出の詳細な説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、そして特許請求の範囲と等価である意味および範囲に入る全ての変更が、その中に包含されることが意図される。

30

【図面の簡単な説明】

【0108】

【図1】図1A~1Cは、本発明の薬物送達デバイスの実施形態の概略図である。図1Aは、薬物含有レザバ部材が駆動機構に連結されている本発明の実施形態を示し、図1Bは、穿刺部材が駆動機構に連結されている本発明の実施形態を示し、そして図1Cは、レザバ部材および穿刺部材の両方が異なる駆動機構に連結されている(あるいは、両方部材が同じ駆動機構に連結され得る)本発明の実施形態を示す。

【図2】図2は、眼の外側表面に取り付けられる、本発明の例示的な薬物送達デバイスを示す、概略側面図である。

40

【図3】図3A~3Bは、斜視図(図3A)および側面図(図3B)で示されるように、ドラム型の薬物含有レザバ部材を用いる本発明の例示的な薬物送達デバイスの概略図である。

【図4】図4A~4Bは、ドラム型の薬物含有レザバ部材および回転式穿刺部材を用いる、本発明の例示的な薬物送達デバイスの概略図である。図4Aは、このようなデバイスの斜視図であり、そして図4Bは、回転式穿刺部材およびレザバ部材の両方を駆動する磁氣的駆動/つめ車型駆動機構を示す、このようなデバイスの斜視図である。

【図5】図5は、ドラム型の薬物含有レザバおよび回転式穿刺部材を用いる、本発明の例示的な薬物送達デバイスの概略斜視図である。

50

【図6】図6は、薬物含有レザバ部材として、可撓性薬物含有支持部材およびスプーリアセンブリを有する例示的な薬物送達デバイスを側面図で示す、概略図である。

【図7】図7は、例示的なドラム型レザバ部材の概略図である。

【図8】図8A～8Bは、薬物含有レザバ部材と共に用いられ得るキャビティの概略図である。図8Aは、キャビティがドラムの表面にあけられるドラム型レザバ部材を示し、そして図8Bは、ドラム型レザバ部材の周りで巻かれ得る、キャビティを規定する変形しやすい材料の平坦なシートを示す。

【図9】図9A～9Dは、キャビティシールを破壊するための種々の例示的な機構を示す概略図であり、分解性シールの側面図(図9A)、パネ負荷式カンチレバーの側面図(図9B)、固定されたまたは並進する穿刺部材の側面図(図9C)、および回転穿刺部材の前面図(図9D)を含む。

【図10】図10は、回転式穿刺部材および回転式ドラム型レザバ部材を使用して達成可能な例示的なシール穿刺配列を示す概略図である。

【図11】図11A～11Bは、可撓性レザバ部材中でキャビティを密閉するための例示的な機構を示す概略図であり、密閉膜(図11A)およびOリング型シール(図11B)の使用を含む。

【図10】

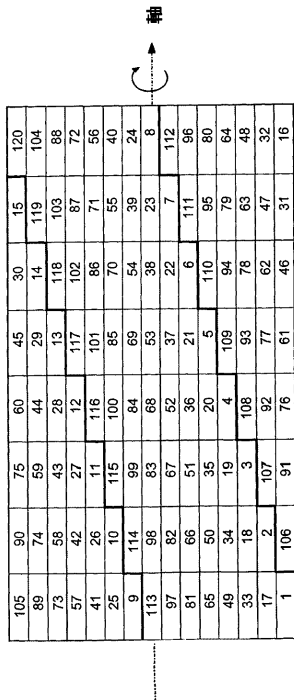


FIG. 10

【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
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089767 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00 MA 02466 (US). WEINSTEIN, Marcie, G.; 2133 Lexington Ridge Drive, Lexington, MA 02421 (US). DUBE, Christopher, E.; 27 Hayward Ave., Lexington, MA 02421 (US). HANSBERRY, Mitchell, L.; 30 Richards Road, Southborough, MA 01772 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/14279
- (22) International Filing Date: 2 May 2002 (02.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/288,373 3 May 2001 (03.05.2001) US
60/291,340 16 May 2001 (16.05.2001) US
60/291,445 16 May 2001 (16.05.2001) US
60/332,199 21 November 2001 (21.11.2001) US
60/332,200 21 November 2001 (21.11.2001) US
60/334,177 29 November 2001 (29.11.2001) US
- (74) Agent: GREENHALGH, Duncan, A.; Testa, Hurwitz & Thibault, L.L.P., High Street Tower, 125 High Street, Boston, MA 02110 (US).
- (81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AI, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicants: MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY [US/US]; 243 Charles Street, Boston, MA 02114 (US). THE CHARLES STARK DRAPER LABORATORY, INC. [US/US]; 555 Technology Square, Cambridge, MA 02139-3503 (US).
- (72) Inventors: ADAMIS, Anthony, P.; 15 Pond Circle Road, Jamaica Plain, MA 02130 (US). MILLER, Joan, W.; 40 Westland Avenue, Winchester, MA 01890 (US). GRAGODAS, Evangelos, S.; 15 Fairfield Drive, Lexington, MA 02420 (US). BORENSTEIN, Jeffrey T.; 936 Highland Street, Holliston, MA 01746 (US). MESCHER, Mark, J.; 2053 Commonwealth Avenue, Auburndale,
- Published:**
— with international search 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 02/089767 A1

(54) Title: IMPLANTABLE DRUG DELIVERY DEVICE AND USE THEREOF

(57) Abstract: The invention provides a miniaturized, implantable drug delivery device and a method of delivering over a prolonged period of time one or more drugs using such a device. The drug delivery device can be adapted for attachment to the outer surface of an eye. Once attached to the outer surface of an eye, the device can deliver one or more drugs directly into the eye for preventing or ameliorating the symptoms of a particular ocular disorder.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

**IMPLANTABLE DRUG DELIVERY
DEVICE AND USE THEREOF**

RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to and the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/288,373, filed May 3, 2001; U.S. Provisional Application Serial No. 60/291,340, filed May 16, 2001; U.S. Provisional Application Serial No. 60/291,445, filed May 16, 2001; U.S. Provisional Application Serial No. 60/332,199, filed November 21, 2001; U.S. Provisional Application Serial No. 60/332,200, filed November 21, 2001; and U.S. Provisional Application Serial No. 60/334,177, filed November 29, 2001, the disclosures of each of which are incorporated by reference herein.

FIELD OF THE INVENTION

10 The invention relates generally to a drug delivery device and, more particularly, to a miniaturized, implantable drug delivery device.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The way a particular drug is administered to a recipient can significantly affect the efficacy of the drug. For example, some therapies, in order to be optimal, require that the drug
15 be administered locally to a particular target site. Furthermore, some of those drugs need to be present at the target site for a prolonged period of time to exert maximal effect.

One approach for achieving localized drug delivery involves the injection of drug directly into the site of desired drug activity. Unfortunately, this approach may require periodic injections of drug to maintain an effective drug concentration at the target site. In order to
20 prolong the existence at the target site, the drug may be formulated into a slow release formulation (see, for example, Langer (1998) NATURE 392, Supp. 5-10). For example, the drug can be conjugated with polymers which, when administered to an individual, are then degraded, for example, by proteolytic enzymes or by hydrolysis, to gradually release drug into the target site. Similarly, drug can be trapped throughout insoluble matrices. Following administration,
25 drug then is released via diffusion out of, or via erosion of the matrices. Alternatively, drug can

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 2 -

be encapsulated within a semi-permeable membrane or liposome. Following administration, the drug is released either by diffusion through the membrane or via breakdown of the membrane. However, problems associated with localized drug injection can include, for example, repeated visits to a health care professional for repeated injections, difficulty in stabilizing drugs within
5 slow release formulations, and the control of the concentration profile of the drug over time at the target site.

Another approach for localized drug delivery includes the insertion of a catheter to direct the drug to the desired target location. The drug can be pushed along the catheter from a drug reservoir to the target site via, for example, a pump or gravity feed. Typically, this approach
10 employs an extracorporeal pump, an extracorporeal drug reservoir, or both an extracorporeal pump and extracorporeal drug reservoir. Disadvantages can include, for example, the risk of infection at the catheter's point of entry into the recipient's body, and that because of their size the pump and/or the reservoir may compromise the mobility and life style of the recipient.

Over the years, implantable drug delivery devices have been developed to address some
15 of the disadvantages associated with localized injection of drug or the catheter-based procedures. A variety of implantable drug delivery devices have been developed to date.

One type of implantable drug delivery device includes the osmotically driven device. A variety of osmotic drug delivery devices are known in the art. For example, one such device is available commercially from Durect Corp. (Cupertino, CA) under the tradename DUROS[®].
20 Similarly another device is available from ALZA Scientific Products (Mountain View, CA), under the tradename ALZET[®]. In some devices, the influx of fluid into the device causes an osmotically active agent to swell. The swelling action can then be employed to push drug initially stored in a reservoir out of the device. DUROS[®] pumps reportedly deliver up to 200 mg of drug at rates as low as 0.5 μ L per day. However, osmotic pumps stop working when the
25 osmotic engine in the device or drug reservoir becomes exhausted. A variety of different osmotically driven drug delivery devices are described, for example, in U.S. Patent Nos. 4,957,494, 5,236,689 and 5,391,381.

In addition to osmotically driven drug delivery devices, a variety of mechanical and electrochemical devices have been developed to date. U.S. Patent No. 3,692,027 describes an
30 implantable, electro-mechanical drug delivery device. The device includes, within a fluid impermeable and sealed casing, a watch-type drive mechanism that drives a circular wheel. The

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 3 -

wheel contains a plurality of cavities, all of which apparently are radially disposed in a single diametral plane about the circumference of the wheel. Once the drug-containing cavity moves into alignment with an aperture through the casing, a piston associated with the cavity ejects medicine out of the cavity and through the aperture. This type of device can be quite large in size and, therefore, may be unsuitable for implantation into small cavities within the body.

U.S. Patent No. 6,283,949 B1 discloses an implantable drug delivery device that includes a reservoir, a dispensing chamber adjacent to the reservoir, a dispensing passage provided along an interior surface of the dispensing chamber, and an actuator for applying a moving compressive force onto the dispensing passage. As a compressive force applied by the actuator moves along the dispensing passage, drug is simultaneously ejected out of the dispensing passage into a catheter for delivery to the target site, and additional drug is drawn into the dispensing passage from the reservoir. The size of this type of device may limit its applicability when implantation into a small body cavity is desired.

U.S. Patent Nos. 5,797,898 and 6,123,861 disclose microchip based drug delivery devices. A plurality of drug reservoirs are etched into a substrate, for example, a single microchip. Drugs then are sealed within each of the reservoirs with a seal. The seal can be either a material that degrades over time or a material that dissolves upon application of an electric potential. See also Santini *et al.* (1999) NATURE 397: 335-338, which similarly discloses a solid-state silicon microchip that provides controlled release of a drug of interest via electrochemical dissolution of a thin membrane covering a micro-reservoir filled with drug.

However, there is still an ongoing need in the art for reliable, miniaturized, implantable drug delivery devices that permit the localized delivery of a drug of interest over a prolonged period of time.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides a miniaturized, implantable drug delivery device for delivering, over a prolonged period of time, a drug of interest to a preselected locus in a recipient, for example, a mammal, more preferably, a human. The device is miniaturized and thus can be implanted into a small body cavity. In one application, the device can be attached to the surface of an eye for delivering a drug into the eye. When attached, the device does not affect or otherwise restrict movement of the eye.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 4 -

In one aspect, the implantable drug delivery device comprises: (a) a casing defining (i) an inner volume and (ii) an aperture port passing therethrough, wherein the inner volume is in fluid flow communication with the outside of the casing; (b) a reservoir member, for example, a drum or flexible support member, disposed within the casing, wherein the reservoir member defines a cavity for receiving the drug; and (c) a seal attached to the reservoir member for sealing drug within the cavity. The device optionally may also include a puncturing member for breaking the seal to permit drug disposed within the cavity to be released into the inner volume and to exit the casing via the aperture port.

In another aspect, the implantable drug delivery device comprises (a) a casing defining an aperture port passing therethrough; (b) a rotatable drum-type reservoir member disposed within the casing and having a surface defining a plurality of cavities for receiving the drug radially disposed about the drum, wherein all the cavities do not lie in a single diametral plane; and (c) a seal attached to the drum for sealing drug within at least one cavity, which when punctured permits drug disposed within a cavity to exit the casing via the aperture port.

The reservoir member can be a rigid member or a flexible support member. In a preferred embodiment, the reservoir member is a drum or cylinder. The cavities are defined by an outer surface of the drum or cylinder, or alternatively are defined by a compliant material disposed about the outer surface of the drum or cylinder. The cavities can be arranged in a square, rectangular or helical array about the surface of the reservoir member.

The cavities of the reservoir member, after being filled with drug (in solid, liquid, or gel form) are sealed. The seal can be fabricated from a fluid degradable material, such that upon contact with a fluid, the seal solubilizes or otherwise breaks down to release the drug disposed within the cavity. Alternatively, the seal can be fabricated from a fluid-insoluble material. As a result, the device further comprises a puncturing member, for example, a mechanical or electrochemical mechanism, for breaking or puncturing the seal to release the drug. Preferred mechanical puncturing members can be fixed or moveable (for example, via rotation and/or translation) relative to the casing and/or the reservoir member. The puncturing member optionally may further comprise one or more cutting or piercing instruments. Preferred electrochemical mechanisms include seal materials fabricated from, for example, a metal, preferably, gold, that dissolve upon application of an electrical potential across the seal. Upon dissolution, the contents of the cavity are released.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 5 -

In one embodiment, the device comprises a drive mechanism, for example, a magnetic drive, for moving the puncturing member, the reservoir member, or both the puncturing member and the reservoir member. The drive mechanism can be used to bring the puncturing member into contact with a cavity seal for breaking the seal.

5 The device of the invention can be used to administer one or more drugs to a preselected locus in a mammal. In one embodiment, one drug is loaded into the cavities. In another embodiment, two or more different drugs are loaded into the same cavity for simultaneous release. In another embodiment, one drug is loaded into one cavity and a different drug is loaded into a second, different cavity. The latter procedure permits different drugs to be released into a target location at different times.

10 In a preferred embodiment, the casing has an outer surface complementary in shape to a surface of a preselected tissue, for example, an eye. In one aspect, the invention provides a drug delivery device comprising: (a) a casing defining an aperture port passing therethrough and having an exterior surface complementary in shape to an outer surface of an eye; (b) a reservoir member disposed within the casing, wherein the reservoir member defines a cavity for receiving the drug; and (c) a seal attached to the reservoir member for sealing the cavity, which when broken permits drug disposed within the cavity to exit the casing through the aperture port. The device can be used to administer a drug or a plurality of drugs to the surface of an eyeball. The drug can then pass through the sclera and into the inner portion of the eye to exert its effect.

20 In another aspect, the devices of the invention can be used to administer a drug to the tissue of interest. The method comprises the steps of: (a) attaching the implantable drug delivery device of the invention to a preselected locus, for example, the outer surface of the eye; and (b) permitting drug disposed within the cavity to be released from the cavity and exit the casing through the aperture port. In a preferred embodiment, in step (a), the implantable drug delivery device is fixed, for example, via a suture, a tissue adhesive, or a combination thereof, to tissue in the locus, for example, the outer surface of the eye.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The foregoing and other aspects of the invention and the various features thereof may be more fully understood from the following description when read together with the accompanying drawings, in which:

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 6 -

Figures 1A-1C are schematic illustrations of embodiments of the drug delivery device of the invention. Figure 1A depicts an embodiment of the invention where a drug-containing reservoir member is coupled to a drive mechanism, Figure 1B depicts an embodiment of the invention where a puncturing member is coupled to a drive mechanism, and Figure 1C depicts an embodiment of the invention where both the reservoir member and the puncturing member are both coupled to different drive mechanisms (alternatively, both members can be coupled to the same drive mechanism).

Figure 2 is a schematic side view illustration depicting an exemplary drug delivery device of the invention attached to an outer surface of an eye.

Figures 3A-3B are schematic illustrations of an exemplary drug delivery device of the invention employing a drum-type drug-containing reservoir member, as depicted in perspective view (Figure 3A) and in side view (Figure 3B).

Figures 4A-4B are schematic illustrations of an exemplary drug delivery device of the invention employing a drum-type drug-containing reservoir member and a rotatable puncturing member. Figure 4A is a perspective view of such a device, and Figure 4B is a perspective view of such a device depicting a magnetic drive/ratchet-type drive mechanism that drives both the rotatable puncturing member and the reservoir member.

Figure 5 is a schematic illustration in perspective view of an exemplary drug delivery device of the invention employing a drum-type drug-containing reservoir and a rotatable puncturing member.

Figure 6 is a schematic illustration depicting in side view an exemplary drug delivery device having as a drug-containing reservoir member, a flexible drug containing support member and spool assembly.

Figure 7 depicts a schematic illustration of an exemplary drum-type reservoir member.

Figures 8A-8B are schematic illustrations of cavities that can be employed in conjunction with a drug-containing reservoir member. Figure 8A depicts a drum-type reservoir member in which cavities have been drilled into the surface of the drum, and Figure 8B depicts a planar sheet of compliant material defining cavities that can be wrapped around a drum-type reservoir member.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 7 -

Figures 9A-9D are schematic illustrations that depict various exemplary mechanisms for breaking cavity seals, including a side view of a degradable seal (Figure 9A), a side view of a spring loaded cantilever (Figure 9B), a side view of a fixed or translating puncturing member (Figure 9C), and a front view of a rotating puncturing member (Figure 9D).

5 Figure 10 is a schematic representation showing an exemplary seal puncture sequence achievable using a rotatable puncture member and a rotatable drum-type reservoir member.

Figures 11A-11B are schematic illustrations depicting exemplary mechanisms for sealing cavities in a flexible reservoir member, including the use of a sealing membrane (Figure 11A), and an O-ring-type seal (Figure 11B).

10 In the drawings, which are not drawn to scale, like characters refer to the same or similar parts throughout the Figures.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides a miniaturized, implantable drug delivery device capable of delivering one or more drugs at defined rates to a particular target location over a prolonged
15 period of time. The devices of the invention can be used to deliver a drug of interest into a recipient, for example, a mammal, more specifically, a human. In view of its small size, it is contemplated that the drug delivery device may be implanted using minimally invasive procedures into a small body cavity, for example, an area adjacent to an organ, for example, a heart, an area adjacent to or within brain tissue, adjacent to or in a joint, or an eye socket, which
20 when implanted delivers one or more drugs over a prolonged period of time to tissue or body fluid surrounding the implanted device. In one embodiment, the drug delivery device is adapted for attachment to an outer surface of an eye. When attached, the device delivers drug to the surface of the eye, which then passes through the sclera and into the target tissue to ameliorate the symptoms of an ocular disorder.

25 Once implanted, the drug delivery device of the invention may deliver the drug of interest over a prolonged period of time into the tissue or body fluid surrounding the device thereby imparting a localized prophylactic and/or therapeutic effect. It is contemplated that the drug delivery device may administer the drug of interest over a period of weeks (for example, 1, 2, or

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 8 -

3 weeks), more preferably months (for example, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, or 11 months), and most preferably years (for example, 1, 2, 3, 4, 5 years or longer).

The miniaturized drug delivery device of the invention may be more fully understood by reference to the drawings. **Figure 1** depicts a variety of exemplary drug delivery devices of the invention. **Figure 1A** depicts an implantable drug delivery device **10** having a casing **12** that defines an aperture port **14**. Casing **12** further defines an inner volume **16**, which optionally is in fluid flow communication with the exterior of casing **12**. In such circumstances, a body fluid, for example, blood, lymph, peritoneal fluid, and uveoscleral fluid, surrounding the casing can pass into the inner volume **16** of casing **12** via aperture port **14**. The device contains a reservoir member **18** that defines at least one cavity **20** for receiving the drug of interest. The drug is sealed within the cavity by seal **22**. Reservoir member **18** is coupled to drive mechanism **24** for moving the reservoir member **18**.

In one embodiment, drive mechanism **24** moves reservoir member, for example, via translation and/or rotation, so that an optional puncturing member **26** can contact and pierce or otherwise puncture seal **22** to release drug out of cavity **20**. If body fluid is present within inner volume **16** of casing **12**, then once seal **22** is punctured, cut, pierced, or otherwise broken, the drug can be dissolved by the body fluid in inner volume **16**. The drug then leaves casing **12** via aperture port **14** by, for example, diffusive transport along a concentration gradient. In another embodiment, drive mechanism **24** moves reservoir member **18** so that cavity **20** containing the drug is moved adjacent to, and into alignment with and, therefore, into fluid flow communication with aperture port **14**. If seal **22** is degradable, for example, fluid soluble, then once cavity **20** moves adjacent to, and into fluid flow communication with aperture port **14**, body fluid present in aperture port **14** dissolves seal **22** to permit release of drug into the body fluid. Once released, the drug exits casing **12** via aperture port **14**. In the latter embodiment, the other regions of the reservoir member **18** are protected from body fluid surrounding casing **12** by virtue of casing **12** being sealed and fluid impermeable.

Figure 1B depicts another implantable drug delivery device **10** having casing **12** that defines aperture port **14**. Casing **12** further defines an inner volume **16**, which optionally is in fluid flow communication with the exterior of casing **12**. In such circumstances, a body fluid surrounding the casing can pass into and fill inner volume **16** of casing **12** via aperture port **14**. The device contains reservoir member **18** that defines at least one cavity **20** for receiving the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 9 -

drug of interest. The drug is sealed within the cavity by a seal 22. The device also contains a puncturing member 26 coupled to a drive mechanism 24 for moving puncturing member 26, for example, via translation and/or rotation, so that puncturing member 26 can contact and pierce, cut, puncture, or otherwise degrade seal 22 to release drug out of cavity 20. If body fluid is present within inner volume 16 of casing 12, then once seal 22 is pierced, the drug can be dissolved by the body fluid in inner volume 16. Then the drug leaves casing 12 via aperture port 14 by, for example, diffusive transport along a concentration gradient.

Figure 1C depicts an implantable drug delivery device 10 having a casing 12 that defines an aperture port 14. Casing 12 further defines inner volume 16, which optionally is in fluid flow communication with the exterior of casing 12. In such circumstances, a body fluid surrounding the casing can fill inner volume 16 of casing 12 via aperture port 14. The device contains reservoir member 18 that defines at least one cavity 20 for receiving the drug of interest. Seal 22 seals the drug within the cavity. Reservoir member 18 is coupled to drive mechanism 24 for moving the reservoir member 18. Furthermore, puncturing member 26 is coupled to drive mechanism 24 for moving puncturing member 26. In one embodiment, both reservoir member 18 and puncturing member 26 are driven by the same drive mechanism. In another embodiment reservoir member 18 and puncturing member 26 are driven by separate, but preferably synchronized, drive mechanisms. Reservoir member 18 and puncturing member 26 can move, for example, rotationally and/or translationally relative to one another so that puncturing member 26 can contact and pierce, cut, puncture or otherwise degrade seal 22 to release drug out of cavity 20. If body fluid is present within inner volume 16 of casing 12, then once seal 22 is broken, the drug can be dissolved by body fluid disposed in inner volume 16. Then, the drug can leave casing 12 via aperture port 14 by, for example, diffusive transport.

The implantable drug delivery devices of the invention can be manufactured for implantation into a small cavity or space within a body. For example, the devices can be manufactured so that the device defines a total volume (i.e., via its external dimensions) of 8 cm³ or less, more preferably 4 cm³ or less, more preferably 1 cm³ or less, more preferably 0.8 cm³ or less, and most preferably 0.5 cm³ or less. Such devices may be implanted into small body cavities for delivery of drug to target regions of interest. In a preferred embodiment, the drug delivery device of the invention may be adapted to deliver drug to an eyeball, wherein the device is attached to an outer surface of the eye. In such an embodiment, the device defines a total volume of preferably 0.5 cm³ or less, by virtue of dimensions of, for example, approximately 1

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 10 -

cm (length), approximately 1 cm (width), and approximately 0.5 cm (height). As a result, the device may be attached to the outer surface of an eye. When the eye is disposed within the eye socket, the device may be accommodated at an extrascleral location posterior to the muscle insertions between the sclera and the Tenon's capsule. Furthermore, the device is designed such that when implanted, the eye is capable of relatively unrestricted movement.

In particular, **Figure 2** depicts a drug delivery device **10** adapted for attachment to an outer surface of eye **28** for delivering a drug into the center of the eyeball. The device can be used to treat one or more ocular diseases associated with, for example, the cornea, episclera, sclera, uvea, iris, choroid, retina, ciliary body, trabecular meshwork, and the vitreous.

The device has a casing **12** defining aperture port **14** and inner volume **16**. Casing **12** also has at least one exterior surface **30** complementary in shape to the outer surface of the eye **28**. The eye contacting surface of the device preferably has a concave surface having a radius of curvature complementary to the radius of curvature of the eyeball. The device contains reservoir member **18** that defines at least one cavity **20** for receiving the drug of interest. Seal **22** seals the drug of interest within the cavity. The device optionally contains a puncturing member **26** to puncture, cut, pierce otherwise degrade seal **22** to release drug **32** from the sealed cavity. If the device is configured to permit entry of body fluid into inner volume **16**, then the drug can dissolve into the body fluid and then pass out of casing **12** via aperture port **14** and contact the exterior surface of the eye **28**. Alternatively, when the seal is fluid degradable, reservoir member **18** moves until a sealed cavity is moved into alignment, and fluid flow communication with aperture port **14**. The fluid in the aperture port then degrades or otherwise dissolves the seal to release drug **32** into the fluid disposed within aperture port **14**. In either embodiment, the drug, once it contacts the exterior surface of the eye, then passes through the sclera and enters the target tissue within the eye to exert its effect.

This type of device may be useful in delivering one or more drugs of interest into an eye for ameliorating the symptoms of one or more ocular disorders including, for example, (i) ocular infections, (ii) inflammatory diseases, (iii) neoplastic diseases, and (iv) degenerative disorders. In one embodiment, the drug delivery device may be useful in the treatment of certain ocular infections, for example, infections associated with the choroid, retina and cornea. Examples include, without limitation, cytomegalovirus retinitis, tuberculous choroiditis, toxoplasma retinochoroiditis and histoplasma retinochoroiditis. In another embodiment, the drug delivery

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 11 -

device may be useful in the treatment of inflammatory diseases, for example, inflammatory disorders associated with choroid, retina, sclera, episclera, uvea, vitreous and cornea. Examples include, without limitation, sarcoidosis, diabetic retinopathy, systemic lupus erythematosus, pars planitis, birdshot retinopathy, multifocal choroiditis and panuveitis, posterior scleritis, iritis, sympathetic ophthalmia, Harada's and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, subretinal fibrosis and uveitis syndrome, and white dot syndromes. In another embodiment, the drug delivery device may be useful in the treatment of neoplastic diseases, for example, neoplasia of the retina, choroid, uvea, vitreous and cornea. Examples include, without limitation, choroidal melanoma, retinoblastoma, vitreous seeding from retinoblastoma, intraocular lymphoma of the choroid, retina, or vitreous; and metastatic lesions, for example, a breast adenocarcinoma. In another embodiment, the drug delivery device may be useful in the treatment of certain degenerative disorders, for example, degenerative disorders of the retina, choroid, uvea, vitreous and cornea. Examples include, for example, macular degenerations, retinitis pigmentosa, glaucoma, and macular edema secondary to retinal vascular disorders.

In addition, the device may be used to deliver one or more drugs of interest into an eye for ameliorating the symptoms of one or more ocular disorders associated with neovascularization, including, for example, (i) ocular disorders associated with choroidal neovascularization, for example, age-related macular degeneration (more specifically, the neovascular and non-neovascular forms of age-related macular degeneration), pathologic myopia, angioid streaks, choroidal ruptures, ocular histoplasmosis syndrome, multifocal choroiditis, and idiopathic choroidal neovascularization, (ii) ocular disorders associated with corneal neovascularization, including, for example, infections, burns, certain inflammatory disorders, trauma-related disorders, and immunological disorders, (iii) ocular disorders associated with iris neovascularization, including, for example, diabetes, retinal detachment, tumors, and central retinal vein occlusion, and (iv) ocular disorders associated with retinal neovascularization including, for example, diabetic retinopathy, branch retinal vein occlusion, certain inflammatory disorders, sickle cell retinopathy, and retinopathy of prematurity.

In one embodiment, the drug delivery device comprises a rotatable reservoir member disposed within the casing. The reservoir member may be rotationally coupled, either directly or indirectly (for example, via another component, for example, a drive mechanism), to the casing. In such an embodiment, the reservoir member preferably is a rotatable drum or rotatable cylinder

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 12 -

having one or more cavities defined by an outer surface of the drum or cylinder. **Figures 3-5** depict such a drug delivery device.

Figure 3 shows one such embodiment of the drug delivery device **10** of the invention. In perspective view (**Figure 3A**) and side view (**Figure 3B**) casing **12** defines an aperture port **14** and an optional eye contacting surface **30**. Reservoir member **18** in the form of a drum is rotationally and/or translationally coupled (for example, via a screw mechanism) to casing **12** via drive mechanism **24**. The outer surface of the drum defines at least one cavity **20**. A drug is sealed within cavity **20** by seal **22**.

Depending upon the type of seal employed, the inner volume of the casing may or may not be in fluid communication with the exterior of casing. For example, where the seal is fluid degradable (for example, fluid soluble), the casing is sealed to prevent entry of fluid into the inner volume. If not, then entry of the fluid would result in simultaneous dissolution of the water soluble seals. This may be undesirable if the reservoir member contains a plurality of fluid degradable seals, all of which would start to break down at the same by virtue of simultaneous contact with the fluid. If the seal is fluid degradable, then the casing preferably is sealed and drive mechanism **24** rotates and/or translates reservoir member **18** so that cavity **20** moves from a first position spaced apart from aperture port **14** to a second position adjacent to, and in fluid communication with aperture port **14**. As a result, the fluid in aperture port **14** contacts seal **22** causing it to degrade. Once degraded, the seal is broken permitting the drug to exit the cavity **20** and pass out of casing **12** via aperture port **14**.

In another embodiment, seal **22** is not degraded or otherwise dissolved on contact with body fluid. As a result, body fluid enters casing **12** and, if desirable, contacts the entire outer surface of the reservoir member **18**. The device preferably contains a puncturing member for puncturing or otherwise breaking the seal. Once the seal is broken, the drug can contact, and if appropriate, dissolve or solubilize in, fluid disposed with casing **12**. The drug can then exit casing **12** via aperture port **14**, for example, by diffusion along a concentration gradient.

Figure 4 shows another embodiment of the drug delivery device **10** of the invention. In perspective view (**Figure 4A**) casing **12** defines an aperture port **14** and an optional eye contacting surface **30**. Reservoir member **18** in the form of a drum or cylinder can rotate relative to casing **12**. Puncturing member **26** is a drum or cylinder that can rotate and/or translate relative to reservoir member **18**. As shown, exemplary puncturing member **26** contains a plurality of

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 13 -

cutting and/or piercing instruments 34 spaced apart from one another and disposed radially about an outer surface of puncturing member 26. Puncturing member 26 rotates and/or translates relative to reservoir member 18 so that sequentially one of the cutting and/or piercing instruments cuts and/or pierces a seal for a particular drug-containing cavity. Once the seal is cut and/or pierced, the drug exits the cavity and passes out of casing 12 via aperture 14. The puncturing member 26 and reservoir member 18 then rotate relative to one another so that a different cutting and/or piercing instrument is brought into contact with a different seal of a different cavity. The speed of rotation of the puncturing member 26 and reservoir member 18 relative to one another can be adjusted to cause the release of drug over a desired period of time.

Figure 4A shows a single stepping mechanism (drive mechanism 24) for incrementally rotating both puncturing member 26 and reservoir member 18. Figure 4B shows a preferred embodiment, where drive mechanism 24 comprises a power source that periodically creates a magnetic field, for example, via an immobilized coil disposed within drive mechanism 24. Coupled to puncturing member 26 is a spring biased ratchet mechanism 36 that contains a magnetic component 38 (for example, a permanent magnet). When current is applied to the coil in drive mechanism 24, it creates a magnetic field that interacts (for example, via attraction or repulsion) with the magnetic component 38 in ratchet mechanism 36 so that it moves (i) from a first position spaced apart from the coil in drive member 24 to a second position closer to the coil in drive member 24 via attraction, or (ii) from a first position in the vicinity of the coil in drive member 24 to a second position further away from the coil in drive member 24 via repulsion. Movement of ratchet mechanism 36 causes rotation of puncturing member 26. When the magnetic field is removed, ratchet mechanism 36 moves from the second position back to the first position. As this process is repeated, ratchet mechanism 36 causes incremental rotation of puncturing member 26.

As shown in Figure 4B, the cutting and/or piercing instruments 34 rotate relative to reservoir member 18 so that a particular cutting and/or piercing instrument 34 cuts and/or pierces a seal on one of a plurality of cavities 20 disposed about the surface of reservoir member 18. Puncturing member 26 is rotationally coupled to reservoir member 18 by virtue of a gear mechanism located at one end of puncturing member 26 and at the corresponding end of reservoir member 18. Both the puncturing member 26 and the reservoir member 18 contain an interfitting, reciprocating gear mechanism 40 and 42, respectively. The gear mechanism causes

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 14 -

puncturing member 26 and reservoir member 18 to rotate relative to one another so as to permit the cavities to be opened in a timed sequence thereby accomplishing prolonged drug delivery.

Figure 5 shows a perspective view of another embodiment of the drug delivery device of the invention. Similar to the embodiment shown in Figure 4, casing 12 (cut-away to reveal the inner components) defines an aperture port 14 and an optional eye contacting surface 30. In this embodiment, the rotational axes of reservoir member 18 and puncturing member 26 are disposed along a plane perpendicular to the plane defined substantially by eye contacting surface 30. Reservoir member 18, in the form of a drum cylinder, rotates relative to casing 12, and puncturing member 26. In addition, puncturing member 26, rotates incrementally relative to reservoir member 18. Puncturing member 26 contains a plurality of cutting and/or piercing instruments 34 spaced apart from one another and disposed radially about an outer surface of puncturing member 26. Rotation of puncturing member 26 relative to reservoir member 18 causes sequential cutting and/or piercing of a seal for a particular drug-containing cavity 20. A gear mechanism 40 and 42 located at one end of puncturing member 26 and at the corresponding end of reservoir member 18 causes puncturing member 26 and reservoir member 18 to rotate relative to one another so as to permit the cavities to be opened in a timed sequence. Once a seal is cut and/or pierced, the drug exits the cavity and passes out of casing 12 via aperture 14. The puncturing member 26 and reservoir member 18 then rotate relative to one another so that a different cutting and/or piercing instrument 34 is brought into contact with different seal of a different cavity 20. The speed of rotation of puncturing member 26 and reservoir member 18 relative to one another can be adjusted to cause the release of drug over a desired period of time.

In a preferred embodiment, drive mechanism 24, comprises a U-shaped pivotable member pivotably coupled to reservoir member 18. During operation, the pivotable member pivots about the drum, the motion of which is coupled, for example, via a ratchet and pawl mechanism, to reservoir member 18 so as to positively drive reservoir member 18 in unilateral increments about its axis of rotation. The incremental rotation of reservoir member 18, in turn, positively drives rotation of puncturing member 26 via, for example, interfitting gear components 40 and 42.

U-shaped pivotable member preferably comprises one or more permanent magnets disposed within the U-shaped portion of the pivotable member (for example, two permanent magnets facing one another and each disposed on each side of the U-shape). Motion can be

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 15 -

induced by induction of a magnetic field in the vicinity of the permanent magnets, thereby inducing their motion in one way or another. The magnetic field can be created by periodically passing current through an immobilized coil. For example, the immobilized coil may be attached to the interior of casing 12, and positioned so that at certain times, for example, when
5 no magnetic field is generated by the coil, the U-shaped pivotable member can return to a position in which the coil is disposed within the central void defined by each arm of the U-shaped member.

In another embodiment, the drug delivery device comprises a reservoir member that is a flexible support member (see, **Figure 6**). Under certain circumstances, this configuration can
10 permit more drug to be stored in the casing than in the rotating drum or cylinder-type embodiments. Accordingly, such a device may be able to deliver a particular drug for longer periods of time. In **Figure 6**, the drug delivery device 10 comprises casing 12 defining an aperture port 14. Disposed within casing 12 is reservoir member 18 in the form of a flexible support member disposed or wrapped around a first spool 44. First spool 44 preferably is
15 rotationally coupled (either directly or indirectly) to casing 12. The flexible support member has a surface defining a cavity 20 for receiving the drug. During operation, the flexible support member is unwound from spool 44 and cavities in the newly unwound portion of the flexible support member open to release drug 32. Once the drug has been released, the exhausted or spent portion of the flexible support member (for example, having cavities no longer containing
20 the drug), is wrapped around a second spool 46. The device can contain a drive mechanism, for example, disposed within spool 46 to drive, for example, by pulling, the flexible support member from the first spool 44 to the second spool 46. Furthermore, the device optionally comprises one or more guide members or tensioners 48 to guide the flexible support member as it passes from first spool 44 to second spool 46.

25 Each of the components and methods for making and using such components are described in more detail below.

(i) Casing

Because the device of the invention is designed for implantation into a body and to the extent that the inner volume of the casing is accessible to body fluid, the choice of material for
30 fabricating the casing and the fluid contacting surface of the inner components of the device is important. The tissue and/or body fluid contacting portions of the drug delivery device of the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 16 -

invention preferably are fabricated from an inert, biocompatible material. Preferred biocompatible materials include, for example, a metal, for example, gold, titanium, titanium alloy (titanium comprising 6% aluminum and 4% vanadium), nickel titanium, stainless steel, anodized aluminum, or a polymer, for example, polyethylene, polypropylene nylon, polydimethylsiloxane, polymethylmethacrylate, or polyurethane. In addition to biocompatibility, weight, strength and impermeability are all important considerations in the choice of materials. In view of the miniature nature of the drug delivery device of the invention, because of its biocompatibility, weight, fluid impermeability, and strength-to-thickness ratio, titanium is the most preferred material for the fabrication of the casing. Furthermore, to the extent that the inner volume of the casing is accessible to body fluid, the fluid contacting surfaces of the inner components, for example, the reservoir member, the power source, and drive mechanism preferably are also fabricated from titanium.

If the tissue and/or body fluid contacting portions of the device are not fabricated from biocompatible materials, then they preferably are encapsulated within a biocompatible material, such as, polyethyleneglycol, polyvinylchloride, polycarbonate, polysulfone, polytetrafluoroethylene, parylene, titanium or the like, prior to implantation.

The particular shape of the casing may be chosen depending upon the particular application. For example, the casing may have an elliptical, circular, square, or rectangular tissue contacting surface. Furthermore, when the device is adapted for attachment to the outer surface of an eye in ocular applications, the eye contacting portion of the device preferably has a shape that is complementary (i.e., a mirror image or substantially a mirror image) to the outer surface of the eye. The casing may optionally contain one or more apertures, fenestrations or eyelets to permit the device to be immobilized to the tissue of interest, for example, via sutures or the like. Furthermore, the casing may optimally comprise a rim or flange disposed about the casing as part of or adjacent to the tissue contacting surface to assist in attaching the device to the tissue of interest.

(ii) Reservoir Member and Fabrication

The reservoir member can take a variety of configurations and is adapted to receive and store the drug or drugs of interest. The reservoir member is disposed within, and preferably is operatively coupled (either directly or indirectly) to the casing. The reservoir member preferably defines a plurality of cavities, each cavity containing a dosage unit of the same drug, one of a

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 17 -

series of different drugs, or a mixture of different drugs. In general, the materials used to fabricate or coat the reservoir member preferably are inert, biocompatible, fluid impervious, and impermeable to the drug.

In a preferred embodiment, as shown schematically in **Figure 7**, reservoir member **18** has a drum-like or cylindrical shape. The outer surface of the reservoir member defines a plurality of cavities **20**. As shown, all of the cavities **20** are sealed with a seal **22**. Reservoir member **18** has a longitudinal dimension (L) and a diametral dimension (D), and rotates about the axis, as denoted. In a preferred embodiment, drum-type reservoir member **18** has a length (L) of less than about 1.5 cm, more preferably less than about 1.0 cm, more preferably less than about 8 mm, and more preferably less than about 4 mm, and a diameter (D) of less than about 1 cm, more preferably less than about 0.8 cm, and more preferably less than about 6-7 mm. The outer surface of reservoir member **18** defines a plurality of cavities disposed around the circumference of reservoir member **18** and along the length of reservoir member **18**. As a result, not all of the cavities are disposed within a single diametral plane. As used herein, the term "diametral plane" is understood to mean the plane perpendicular or substantially perpendicular to the longitudinal axis or axis of rotation of reservoir member **18**. In a preferred design, each cavity has at least two non co-linear neighbors. Although the cavities shown in **Figure 7** are depicted in a substantially square array, it is contemplated that the cavities may also be disposed about the surface of the reservoir member **18** in a helical array.

Movement of such a reservoir member, if desired, may vary depending upon the particular design of the drug delivery device of the invention. For example, the reservoir member may rotate and/or translate relative to the device casing and/or the puncturing member. In one embodiment, the reservoir member both rotates and translates relative to the casing. See, for example, **Figure 3B**, where reservoir member **18** is coupled to drive mechanism **24** via a screw mechanism. Depending upon the direction of rotation, as reservoir member **18** rotates it moves either away from or closer to drive mechanism **24**. In another embodiment, as shown in **Figures 4A and 5**, the reservoir simply rotates relative to casing **12** and puncturing member **26**.

It is contemplated that materials useful in the fabrication of reservoir member **18** may be the same as those useful in the fabrication of the casing, as previously discussed. In a preferred embodiment, however, the reservoir member is fabricated from titanium. Furthermore, it is contemplated that the drum or cylindrical-type of reservoir member can take a variety of

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 18 -

different forms. For example, reservoir member 18 may be solid or hollow. Hollow members are preferred when weight is a significant concern or a where a puncturing member acts on a base of the cavity to break the seal (see, for example, **Figure 9B**).

The cavities may be fabricated using a variety of different techniques, the choice of which may depend, for example, upon the size of the cavity, the location and spatial relationships of the different cavities, and the mechanism used to fill each cavity with drug. For example, the cavities may be drilled or milled into the surface of the drum-type reservoir member 18. Alternatively, the cavities may be formed in a planar, compliant material, which after fabrication (and optionally after each cavity has been filled with drug and sealed) is wrapped around the surface of the drum-type reservoir member.

Figures 8A and 8B are schematic illustrations depicting different ways for fabricating cavities within the outer surface of the reservoir member. **Figure 8A** depicts a drum-type reservoir member 18 in which cavities 20 have been drilled into the surface of a drum. It is contemplated that in addition to drilling, such cavities may be formed by dry milling, hot embossing, solid free-form fabrication, laser machining and other techniques known in the art. In a preferred embodiment, the cavities are micro-machined into titanium. Furthermore, in a preferred embodiment, each cavity is machined to define an internal volume of from about 0.1 μL to about 1.5 μL , preferably from about 0.2 μL to about 1.0 μL , and more preferably from about 0.3 μL to about 0.7 μL . In a preferred embodiment, the drum has, for example, 120 cavities disposed about the outer surface thereof in an array in which 8 rows of cavities are disposed along the length of the drum and 15 rows of cavities are disposed about the circumference of the drum. However, the size, capacity, and number of cavities disposed about a reservoir member will depend upon the drug regime to be administered. Upon fabrication, the cavities defined by the reservoir member are filled with the drug or drugs of interest and sealed prior to use.

In another approach, the cavities may be defined by a compliant matter, which after fabrication can be wrapped around and attached to the outer surface of the drum-type reservoir member. For example, **Figure 8B** depicts a planar sheet of pliable, compliant material defining cavities 20 that can be wrapped around a drum-type reservoir member. The planar sheet can be formed by a variety of techniques known in the art, including, for example, contact replica molding, micro-printing, injection molding, or the like. For example, during a molding

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 19 -

procedure a mold having the appropriate dimensions is created, for example, in a metal, silicon or glass substrate using, for example, standard machining, standard lithography and/or anisotropic silicon etching techniques. Once the mold has been created, a material suitable for forming the planar material, for example, a polymer such as polydimethylsiloxane (PDMS) elastomer, or silicone then is poured into the mold. After curing, the planar sheet is removed from the mold.

Upon fabrication, the cavities defined by the reservoir member are filled with the drug or drugs of interest and sealed prior to use. It is contemplated that the cavities can be filled with drug and then sealed while in planar form. Alternatively, the planar sheet can be wrapped around the reservoir member, after which the cavities can be filled with drug and then sealed. Irrespective of the timing of filling and sealing of the cavities, the compliant sheet is wrapped or rolled around the surface of the reservoir member. The sheet can be attached or bonded to the reservoir member by activating the surface using, for example, an oxygen plasma for the compliant polymer sheet, or by using a glue or adhesive, such as, cyanoacrylate.

The cavities can be disposed within the planar sheet, so that when the sheet is wrapped around a cylindrical reservoir member, the cavities are disposed within a square array. Alternatively, the cavities can be disposed within the planar array slightly offset with respect to one another, so that when the sheet is wrapped around a cylindrical reservoir member, the cavities are helically disposed about the surface of the reservoir member.

In one embodiment, the reservoir member is a drum and the cavity seal is fluid degradable (see, **Figure 9A**), for example, the seal dissolves or breaks down when in contact with fluid. In such a case, the planar sheet may be fabricated as above. A hydrophobic layer then is deposited, patterned and etched so that the cavities remain unsealed. After each cavity is filled with drug, a hydrophilic layer then is patterned and etched to provide a hydrophilic, degradable seal over the cavity. The resulting flexible polymer sheet then is wrapped or rolled around the outer surface of the cylindrical drum and attached using a suitable bonding mechanism or adhesive material.

In another embodiment, the reservoir member is a hollow drum and the cavity seal is broken by application of pressure to the base of the cavity via a cantilever-type puncturing member (see, **Figure 9B**). In this embodiment, the cantilever-type puncturing member moves in a plane perpendicular to the plane defined substantially by base of the cavity. When the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 20 -

puncturing member is in contact with the base, an increase in internal pressure within the cavity causes the seal to break releasing drug out of the cavity. The planar sheet can be fabricated to provide a hollow cylinder with the cavity seals disposed on the outer circumference of the cylinder. A variety of approaches can be used to ensure that the planar sheet forms a cylinder.

5 For example, the planar sheet can be rolled around a cylindrical support with holes aligned relative to cavities defined by the planar sheet. The cylindrical support then remains and defines part of the cylindrical reservoir member. In another approach, the planar sheet is wrapped around an erodable rigid cylinder. The cylinder then is encased within a wire mesh frame that maintains the shape of the cylinder and then the erodable rigid cylinder is removed. As an
10 alternative approach, a cylinder having the requisite diameter is dipped into a moldable polymer, such as, PDMS. After curing, cavities are etched into the polymer coating using, for example, three-dimensional lithography and/or laser drilling.

In another embodiment, the reservoir member is a flexible support member that is wrapped around a spool or spindle assembly (see, **Figure 6**). The flexible support member is a
15 tape-like strip, one surface of that defines a plurality of cavities sequentially spaced apart from one another. In one embodiment, the flexible support member is formed via molding, using a moldable polymer, such as PDMS, as a substrate. The techniques described above for the PDMS drum are applicable here. Once formed, the cavities of the flexible support member are filled with drug. Once fabricated, flexible support member then is wound around the spool or spindle
20 for use. The winding process can generate a seal by virtue of closing a cavity with an adjacent layer of the flexible support member.

(ii) Drug and Drug Formulation

It is understood that the drug delivery device of the invention can be used to deliver one or more drugs to a particular target site. The drug can be disposed within the cavity in solid,
25 liquid or gel form. As used herein, the term "drug" is understood to mean any natural or synthetic, organic or inorganic, physiologically or pharmacologically active substance capable of producing a localized or systemic prophylactic and/or therapeutic effect when administered to an animal. A drug includes (i) any active drug, (ii) any drug precursor or pro-drug that may be metabolized within the animal to produce an active drug, (iii) combinations of drugs, (iv)
30 combinations of drug precursors, (v) combinations of a drug with a drug precursor, and (vi) any

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 21 -

of the foregoing in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or formulating agent.

The drug may include, for example, a protein (for example, an antibody or an antigen binding portion thereof), a polypeptide, a nucleic acid (for example, deoxyribonucleic acid and/or ribonucleic acid), a peptidyl nucleic acid, a polysaccharide, a fatty acid (for example, prostaglandin), an organic molecule and an inorganic molecule, that has prophylactic and/or therapeutic value, i.e., elicits a desired effect, when administered to an animal. The drug can include, for example, a hormone or synthetic hormone, an anti-infective agent (for example, an antibiotic, an anti-viral agent, and an anti-fungal agent), a chemotherapeutic agent (for example, methotrexate, chlorambucil, cyclosporine, and interferon), an autonomic drug (for example, an anticholinergic agent, adrenergic agent, adrenergic blocking agent, and a skeletal muscle relaxant), a blood formation or blood coagulation modulating agent (for example, an anti-anemia drug, coagulant and an anti-coagulant, hemorrhagic agent, and a thrombolytic agent), a cardiovascular drug (for example, a hypotensive agent, vasodilating agent, inotropic agent, β -blocker, and a sclerosing agent), a central nervous system agent (for example, an analgesic, an antipyretic, and an anti-convulsant), an immunomodulating agent (for example, etanercept, or an immunosuppressant), an anti-inflammatory agent (for example, a steroid, and interferon α), an anti-obesity agent (for example, leptin), an anti-lipemic agent (for example, an inhibitor of hydroxymethylglutaryl co-enzyme A reductase), an anti-emetic agent (for example, cisapride and metoclopramide), an anti-migraine medication (for example, imitrex), a chelating agent (for example, the iron chelator desferoxamine), and a contraceptive or fertility agent.

The drug also embraces an angiogenesis inhibitor, i.e., a compound that reduces or inhibits the formation of new blood vessels in a mammal. Angiogenesis inhibitors may be useful in the treatment of various disorders associated with neovascularization, for example, certain ocular disorders associated with neovascularization. Examples of useful angiogenesis inhibitors, include, for example, protein/peptide inhibitors of angiogenesis such as: angiostatin, a proteolytic fragment of plasminogen (O'Reilly *et al.* (1994) CELL 79: 315-328, and U.S. Patent Nos. 5,733,876; 5,837,682; and 5,885,795) including full length amino acid sequences of angiostatin, bioactive fragments thereof, and analogs thereof; endostatin, a proteolytic fragment of collagen XVIII (O'Reilly *et al.* (1997) CELL 88: 277-285, Cirri *et al.* (1999) INT. BIOL. MARKER 14: 263-267, and U.S. Patent No. 5,854,205) including full length amino acid sequences of endostatin, bioactive fragments thereof, and analogs thereof; peptides containing

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 22 -

the RGD tripeptide sequence and capable of binding the α -v β ₃ integrin (Brooks *et al.* (1994) CELL 79: 1157-1164, Brooks *et al.* (1994) SCIENCE 264: 569-571); certain antibodies and antigen binding fragments thereof and peptides that bind preferentially to the α -v β ₃ integrin found on tumor vascular epithelial cells (Brooks *et al., supra*, Friedlander *et al.* (1996) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 93: 9764-9769); certain antibodies and antigen binding fragments thereof and peptides that bind preferentially to and block or reduce the binding activity of the Epidermal Growth Factor receptor (Ciardiello *et al.* (1996) J. NATL. CANCER INST. 88: 1770-1776, Ciardiello *et al.* (2000) CLIN. CANCER RES. 6:3739-3747); antibodies, proteins, peptides and/or nucleic acids that preferentially bind to and inhibit or reduce the activity of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Adamis *et al.* (1996) ARCH OPHTHALMOL 114:66-71), antibodies, proteins, and/or peptides that bind preferentially to and block or reduce the binding activity of Vascular Endothelial Growth Factor receptor; anti-Fibroblast Growth Factor, anti-Epidermal Growth Factor (Ciardiello *et al.* (2000) CLIN. CANCER RES. 6: 3739-3747) including full length amino acid sequences, bioactive fragments and analogs thereof, and Pigment Epithelium-derived Growth Factor (Dawson (1999) SCIENCE 2035: 245-248) including full length amino acid sequences, bioactive fragments and analogs thereof. Bioactive fragments refer to portions of the intact protein that have at least 30%, more preferably at least 70%, and most preferably at least 90% of the biological activity of the intact proteins. Analogs refer to species and allelic variants of the intact protein, or amino acid replacements, insertions or deletions thereof that have at least 30%, more preferably at least 70%, and most preferably 90% of the biological activity of the intact protein.

Other angiogenesis inhibitors include, for example, COX-2 selective inhibitors (Masferrer *et al.* (1998) PROC. AMER. ASSOC. CANCER RES. 39: 271; Ershov *et al.* (1999) J. NEUROSCI. RES. 15: 254-261; Masferrer *et al.* (2000) CURR. MED. CHEM. 7: 1163-1170); tyrosine kinase inhibitors, for example, PD 173074 (Dimitroff *et al.* (1999) INVEST. NEW DRUGS 17: 121-135), halofuginone (Abramovitch *et al.* (1999) NEOPLASIA 1: 321-329; Elkin *et al.* (1999) CANCER RES. 5: 1982-1988), AGM-1470 (Brem *et al.* (1993) J. PED. SURGERY 28: 1253-1257), angiogenic steroids, for example, hydrocortisone and anecortave acetate (Penn *et al.* (2000) INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI. 42: 283-290), thrombospondin-1 (Shaficee *et al.* (2000) INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI. 8: 2378-2388; Nor *et al.* (2000) J. VASC. RES. 37: 09-218), UCN-01 (Kruger *et al.* (1998-1999) INVASION METASTASIS 18: 209-218), CM101 (Sundell *et al.* (1997) CLIN. CANCER RES. 3: 365-372); fumagillin and analogues such as AGM-1470 (Ingber *et*

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 23 -

al. (1990) NATURE 348: 555-557), and other small molecules such as thalidomide (D'Amato *et al.* (1994) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 91: 4082-4085).

Several cytokines including bioactive fragments thereof and analogs thereof have also been reported to have anti-angiogenic activity and thus may be delivered using the device of the invention. Examples include, for example, IL-12, which reportedly works through an IFN- γ -dependent mechanism (Voest *et al.* (1995) J. NATL. CANC. INST. 87: 581-586); IFN- α , which has been shown to be anti-angiogenic alone or in combination with other inhibitors (Brem *et al.* (1993) J. PEDIATR. SURG. 28: 1253-1257). Furthermore, the interferons IFN- α , IFN- β and IFN- γ reportedly have immunological effects, as well as anti-angiogenic properties, that are independent of their anti-viral activities.

It is contemplated that useful angiogenesis inhibitors, if not already known, may be identified using a variety of assays well known and used in the art. Such assays include, for example, the bovine capillary endothelial cell proliferation assay, the chick chorioallantoic membrane (CAM) assay or the mouse corneal assay. However, the CAM assay is preferred (see, for example, O'Reilly *et al.* (1994) CELL 79: 315-328 and O'Reilly *et al.* (1997) CELL 88: 277-285). Briefly, embryos with intact yolks are removed from fertilized three day old white eggs and placed in a petri dish. After incubation at 37°C, 3% CO₂ for three days, a methylcellulose disk containing the putative angiogenesis inhibitor is applied to the chorioallantoic membrane of an individual embryo. After incubation for about 48 hours, the chorioallantoic membranes are observed under a microscope for evidence of zones of inhibition.

The drug also embraces a neuroprotective agent, i.e., an agent capable of retarding, reducing or minimizing the death of neuronal cells. Neuroprotective agents may be useful in the treatment of various disorders associated with neuronal cell death, for example, certain ocular disorders including, for example, macular degeneration, retinitis pigmentosa, glaucoma and diabetic retinopathy. Examples of neuroprotective agents include, for example, apoptosis inhibitors, for example, neurotrophic factors, cAMP elevating agents, and caspase inhibitors.

Exemplary neurotrophic factors include, for example, Brain Derived Growth Factor and bioactive fragments and analogs thereof (Caffe *et al.* (2001) INVEST OPHTHALMOL VIS SCI. 42: 275-82); Fibroblast Growth Factor and bioactive fragments and analogs thereof (Bryckaert *et al.* (1999) ONCOGENE 18: 7584-7593); Pigment Epithelium Derived Growth Factor and bioactive fragments and analogs thereof; and Insulin-like Growth Factors (IGF) and bioactive fragments

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 24 -

and analogs thereof, for example, IGF-I and IGF-II (Rukenstein *et al.* (1991) *J. NEUROSCI.* 11: 552-2563) and cytokine-associated neurotrophic factors. Exemplary cAMP elevating agents include, for example, 8-(4-chlorophenylthio)-adenosine-3':5'-cyclic-monophosphate (CPT-cAMP) (Koike (1992) *PROG. NEURO-PSYCHOPHARMACOL AND BIOL. PSYCHIAT.* 16: 95-106), forsolin, isobutyl methylxanthine, cholera toxin (Martin *et al.* (1992) *J. NEUROBIOL.* 23: 1205-1220), 8-bromo-cAMP, N⁶, O²-dibutyryl-cAMP and N⁶, O²-dioctanoyl-cAMP (Rydell and Greene (1988) *PROC. NAT'L. ACAD. SCI. USA* 85: 1257-1261). Exemplary caspase inhibitors include, for example, caspase-1 inhibitors, for example, Ac-N-Me-Tyr-Val-Ala-Asp-aldehyde, caspase-2 inhibitors, for example, Ac-Val-Asp-Val-Ala-Asp-aldehyde, caspase-3 inhibitors, for example, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-aldehyde, caspase-4 inhibitors, for example, Ac-Leu-Glu-Val-Asp-aldehyde, caspase-6 inhibitors, for example, Ac-Val-Glu-Ile-Asp-aldehyde, caspase-8 inhibitors, for example, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-aldehyde, and caspase-9 inhibitors, for example, Ac-Asp-Glu-Val-Asp-aldehyde, each of which can be obtained from Bachem Bioscience Inc., PA.

As discussed, the device of the invention is useful in the treatment of a variety of ocular disorders. For example, the drug delivery device may deliver an anti-infective agent, such as, an antibiotic, anti-viral agent or anti-fungal agent, for the treatment of an ocular infection. Similarly, the device may deliver a steroid, for example, hydrocortisone, dexamethasone sodium phosphate or methylprednisolone acetate, for the treatment of an inflammatory disease of the eye. The device may be used to deliver a chemotherapeutic or cytotoxic agent, for example, methotrexate, chlorambucil, cyclosporine, or interferon, for the treatment of an ocular neoplasm. Furthermore, the device may be useful in delivering one or more drugs for the treatment of certain degenerative ocular disorders, for example, (i) an adrenergic agonist, such as, epinephrine (Epifrin), dipivefrin (Propine), apraclonidine (Iopidine), or brimonidine (Alphgan); a β -blocker, such as, betaxolol (Betoptic) or timolol (Timoptic); a carbonic anhydrase inhibitor, such as, acetazolamide (Diamox), methazolamide (Neptazane), dorzolamide (Trusopt), or brinzolamide (Azopt); prostaglandin analogues, such as, latanoprost (Xalatan), for the treatment of glaucoma, (ii) an integrin (such as, a lymphocyte function associated molecule (LFA-1), Mac-1 or p150,95) antagonist; a selectin (such as, E-selectin, P-selectin and L-selectin) antagonist; an adhesion molecule (such as, an intercellular Adhesion molecule (ICAM)-1, ICAM-2, ICAM-3) antagonist; a Platelet Endothelial Adhesion Molecule antagonist; a Vascular Cell Adhesion Molecule antagonist; a leukocyte adhesion inducing cytokine or growth factor (such as, Tumor Necrosis Factor- α , or Interleukin- 1β) antagonist; a Monocyte Chemotactic Protein-1 antagonist; a VEGF

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 25 -

antagonist, and other molecules described in PCT/US99/31215 for the treatment of diabetic retinopathy, (iii) an anti-inflammatory drug, such as, a steroid (for example, hydrocortisone, dexamethasone sodium phosphate or methylprednisolone acetate), indomethacin, naprosyn, or a VEGF antagonist for the treatment of macular edema secondary to certain retinal vascular disorders. As used herein, the antagonist may comprise, without limitation, an antibody, an antigen binding portion thereof or a biosynthetic antibody binding site that binds a particular target protein, for example, ICAM-1; an antisense molecule that hybridizes *in vivo* to a nucleic acid encoding a target protein or a regulatory element associated therewith, or a ribozyme, aptamer, or small molecule that binds to and/or inhibits a target protein, for example, ICAM-1, or that binds to and/or inhibits, reduces or otherwise modulates expression of nucleic acid encoding a target protein, for example, ICAM-1.

The drug or drugs of interest may be introduced into a cavity either in pure form or as a formulation, for example, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or encapsulated within a release system. A release system can include a matrix of a biodegradable material or a material which releases incorporated drug by diffusion. The drugs can be homogeneously or heterogeneously distributed within the release system. A variety of release systems may be useful in the practice of the invention, however, the choice of the appropriate system will depend upon rate of drug release required by a particular drug regime. Both non-degradable and degradable release systems can be used. Suitable release systems include polymers and polymeric matrices, non-polymeric matrices, or inorganic and organic excipients and diluents such as, but not limited to, calcium carbonate and sugar. Release systems may be natural or synthetic. However, synthetic release systems are preferred because generally they are more reliable, more reproducible and produce more defined release profiles. The release system material can be selected so that drugs having different molecular weights are released from a particular cavity by diffusion through or degradation of the material. Biodegradable polymers, bioerodible hydrogels, and protein delivery systems currently are preferred for drug release via diffusion or degradation.

Representative synthetic, biodegradable polymers include, for example: polyamides such as poly(amino acids) and poly(peptides); polyesters such as poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(lactic-co-glycolic acid), and poly(caprolactone); poly(anhydrides); polyorthoesters; polycarbonates; and chemical derivatives thereof (substitutions, additions of chemical groups, for example, alkyl, alkylene, hydroxylations, oxidations, and other modifications routinely made

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 26 -

by those skilled in the art), copolymers and mixtures thereof. Representative synthetic, non-degradable polymers include, for example: polyethers such as poly(ethylene oxide), poly(ethylene glycol), and poly(tetramethylene oxide); vinyl polymers-polyacrylates and polymethacrylates such as methyl, ethyl, other alkyl, hydroxyethyl methacrylate, acrylic and methacrylic acids, and others such as poly(vinyl alcohol), poly(vinyl pyrrolidone), and poly(vinyl acetate); poly(urethanes); cellulose and its derivatives such as alkyl, hydroxyalkyl, ethers, esters, nitrocellulose, and various cellulose acetates; polysiloxanes; and any chemical derivatives thereof (substitutions, additions of chemical groups, for example, alkyl, alkylene, hydroxylations, oxidations, and other modifications routinely made by those skilled in the art), copolymers and mixtures thereof.

(iv) Cavity Filling

The drug delivery device of the invention may be used to deliver one or more drugs to a target tissue over a prolonged period of time. It is contemplated that one type of drug can be sealed within a particular cavity of the reservoir member. However, it is contemplated that a plurality of drugs may be sealed within a single cavity so that they are all released from the reservoir member at the same time. Alternatively, a first drug may be sealed within one cavity and a second, different drug may be sealed within a second, different cavity. The last approach permits two drugs to be delivered to the target site at different times.

The drug may be loaded into the cavities using conventional procedures known in the art. When the drug is in a liquid form, the cavity may be filled, for example, by a conventional micropipette system, for example, the syringe-pumped Biojet dispenser (BioDot, Inc., Irvine, CA). The drug may then be dried in the cavity, for example, by freeze-drying or evaporative drying. When the drug is in dry form, the cavity may be filled by, for example, dry packing.

It is understood, however, that the choice of a drug, its formulation, and loading into the different cavities of the reservoir will depend upon the particular prophylactic or therapeutic regime to be achieved.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 27 -

(v) Cavity Sealing and Seal Breakage Mechanisms

After each cavity has been filled with the drug of interest, the drug then is sealed within the cavity with a seal. It is understood that the choice of seal and seal breakage mechanism are interrelated.

5 The seal may be integral with the reservoir member, may be a coating applied uniformly about the surface of the reservoir member, or may be formed separately from the reservoir member and then attached to the reservoir member to seal the drug within the cavity. In general, it is contemplated that two types of seals are useful in the practice of the invention. One type of seal dissolves or breaks down upon contact to a fluid. When exposed to fluid, such a seal
10 dissolves or breaks down to permit drug disposed within the cavity to come into contact with body fluid, for example, body fluid disposed within the aperture port of the casing. The other type of seal does not dissolve or break down upon contact to a fluid. This type of seal, therefore, requires, for example, a mechanical or electrochemical procedure to break the seal and release
the drug within the cavity.

15 When the seals are designed for dissolution or breakage upon exposure to a degrading medium, such as a body fluid, the seal preferably is fabricated from a polymeric material or a combination of polymeric materials selected to achieve a degradation rate of interest. It is possible to fabricate different seals so that they break down and release drug over different time frames. Differential drug release can be achieved using a variety of different approaches. In one
20 approach, the seal for one cavity is fabricated from a first material and a seal for a different cavity is fabricated from a second, different material. Alternatively, the seals may be fabricated from the same material or set of materials but with modification to modulate to the rate of dissolution of one type of seal relative to another type of seal. For example, when the seal is a polymer, one approach is to adjust the level of cross-linking in, and/or thickness of one seal
25 relative to another seal. Any combination of polymer, degree of crosslinking, or polymer thickness can be modified to obtain a specific release time of interest.

Figure 9A depicts such a mechanism of seal breakage. Cavity seal 22 is fabricated from a fluid degradable, for example, fluid soluble, material. In this approach, the seal is fabricated from and/or coated with a hydrophilic material, for example, polyethylene glycol. In contrast,
30 the other portions of the reservoir member are fabricated from, or coated with a hydrophobic material, for example, a saturated hydrocarbon. In this approach, body fluid 50 enters aperture

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 28 -

port 14 and can then contact seal 22 as cavity 20 moves into fluid flow communication with aperture port 14. When wetted, seal 22 begins to degrade. When degraded sufficiently, drug 32 exits cavity 20, and then casing 12 via aperture port 14. Incremental rotation of reservoir member 18 causes a hydrophobic surface (for example, a portion of the surface of the drum interposed between the cavities) to be positioned adjacent aperture port 14. As a result, fluid 50 is sheared from the previous cavity 20 and re-beads. Further rotation brings the next cavity 20 into alignment and fluid flow communication with aperture port 14, and the process is repeated. In a preferred embodiment, the outer surface of the casing, the walls of the aperture port and the seal are all fabricated from or coated with a hydrophilic material, whereas the inner surface of the casing and the outer surfaces of all of the other inner components of the device (other than the seal) are fabricated from or coated with a hydrophobic material.

In another approach, the seal is broken down via an electrochemical process, for example, by applying an electrical potential across the seal. In this embodiment, the cavity seal comprises a thin film of conductive material patterned, for example, as an anode surrounded by cathodes in the portions of the drug reservoir surrounding the cavity. For this approach, preferred seals are fabricated from metallic materials, such as copper, gold, silver and zinc, as well as some polymers. It is contemplated, however, that such seals may be fabricated from any conductive material that oxidizes and dissolves in solution upon application of an electric potential. Preferably, the anode is the electrode where oxidation occurs. Upon application of electrical potential between the cathode and the anode, the portion of the anode sealing the drug containing cavity oxidizes and dissolves into the surrounding solution. The seal, which acts as an anode, can be fabricated from gold. The gold dissolves upon application of a potential difference of, for example, about 1 volt over each individual cavity. Positively charged gold ions in the electrode react with negatively charged ions, such as chloride ions, to create a soluble metal salt. As a result, the gold containing seal dissolves. Once the seal is sufficiently broken down or degraded, the drug then is released into fluid and can then leave the casing via the aperture port. Methods for making and using such seals are described in detail in, for example, U.S. Patent Nos. 5,797,898 and 6,123,861, and Santini *et al.* (1999) NATURE 397: 335-338.

In another approach, the cavity seal can be mechanically broken. The seals preferably are water impermeable, and preferably can be broken by cutting, piercing, puncturing, or the like. Seals that are susceptible to mechanical breakage or fracturing may be fabricated from a variety of materials including, for example, titanium, and parylene. It is contemplated that the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 29 -

seal may comprise a coating of material deposited uniformly about the surface of the reservoir member.

In one approach, as depicted in **Figure 9B**, seal **22** is broken by spring loaded cantilever **52**. In this embodiment, reservoir member **18** is a hollow drum or cylinder, and disposed within the interior of the drum or cylinder is spring loaded cantilever **52** positioned to contact the base of the drug containing cavity. In one embodiment, the surface of reservoir member **18** is coated uniformly with a sealing membrane. The membrane preferably is perforated in a pattern to allow for controlled breakage. The perforations minimize or reduce the risk of release of small fragments or shards of coating which could potentially interfere with rotation of the reservoir member and/or subsequent breakage of additional seals. Spring loaded cantilever **52** moves in a plane perpendicular to a plane substantially defined by the base of the cavity. Cantilever **52**, when it contacts the base of the cavity, applies pressure and induces deformation of the base of drug-filled cavity **20**. As a result, the internal pressure within the cavity increases to a point (fracture point) where seal **22** fails. Upon breakage, the drug is released from cavity **20**. Rotation of reservoir member **18** at a preselected rate permits sequential breakage of seals to provide sustained release of drug from successive drug cavities **20**.

In another approach, as depicted in **Figure 9C**, puncturing member **26** is either fixed relative to reservoir member **18** or can translate along reservoir member **18**, preferably uniformly coated with a sealing material. In this embodiment, reservoir member **18** is rotationally coupled to a drive mechanism. Puncturing member **26** is a wedge-shaped knife that cuts or pierces seal **22** as reservoir member **18** rotates relative to puncturing member **26**. As a result, the drug can exit cavity **20** and then leave casing **12** via aperture port **14**. In another embodiment, the drive mechanism may be coupled to puncturing member **26** to translate it longitudinally along reservoir member **18**.

In another approach, as depicted in **Figure 9D**, the seals of cavities disposed about an outer surface of a drum or cylindrical reservoir member **18** are broken one at a time by contact with incrementally rotating puncturing member **26**. Puncturing member **26** contains a plurality of piercing instruments **34** sequentially spaced apart and radially disposed about the surface of puncturing member **26**. Optionally, the surface of reservoir member **18** is coated uniformly with a sealing membrane that has been perforated, as described above.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 30 -

Figure 10 is a schematic representation showing an exemplary sequence of cavity seal breakage that can be achieved using a rotating drum type reservoir member and a registered, incrementally rotating puncturing member, as shown in **Figure 9D**. In this embodiment, the drum-type reservoir member has 15 cavities disposed radially about the circumference of the drum (i.e., every 24°), and 8 cavities along the length of the drum. In **Figure 10**, the pattern of cavities around the drum are represented in planar form as an 8 by 15 array (total of 120 cavities). Each square of the chart represents a cavity, with each cavity having a corresponding seal. The number contained within each square denotes the order in which a specific seal is ruptured. Obviously, the pattern of cell rupture is dependent on the location of the cutting and/or piercing instruments disposed axially along puncturing member, and the rotation of puncturing member relative to reservoir member.

When the reservoir member is a flexible support type member, as shown in **Figure 6**, the cavities may be sealed using a variety of approaches. In one approach, as shown in **Figure 11A**, a sealing membrane **54** is used to cover each cavity **20**. The support member then is wrapped around a first spool. As a result, the sealing membrane presses against the walls defining each cavity thereby sealing the drug within each cavity. The sealing membrane **54** can be a separate member interposed between the layers of the flexible support member wrapped around the spool or can be formed as an integral part of the flexible support member. This approach prevents premature exposure of drug to the surrounding fluid environment until the flexible support member is unwound from the first spool and is pulled incrementally towards a second spool. As the flexible support member is unwound from the first spool, the pressure exerted by adjacent layer **56** of support member is released to permit the fluid to enter the drug-filled cavity. Sealing membrane **54** preferably remains adhered to the base of the flexible support member as it moves from the first spool to the second spool.

In another approach, as illustrated in **Figure 11B**, an O-ring **58** is used to seal the cavities in the reservoir member. Instead of the sealing member in **Figure 11A**, the cavities are sealed using an O-ring **58** disposed about each cavity **20**. Once the support member is wrapped around the first spool, the pressure exerted by the base of adjacent layer **56** against the O-ring seals the cavity against the base of adjacent layer **56**. Once the flexible support member is unwrapped from the first spool, the sealing pressure on the O-ring is released thereby permitting the drug sealed within the cavity to be released.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 31 -

(vi) Drive Mechanism, Power Source and Control Systems

The drug delivery device of the invention preferably has one or more drive mechanisms to drive the reservoir member, the puncturing member, or both the reservoir member and the puncturing member. It is contemplated that a variety of different drive mechanisms may be useful in the practice of the invention. The drive mechanisms preferably can impart rotational and/or translational movement to the reservoir member and/or the puncture member. Preferred drive mechanisms include, for example, mechanical, electrical, fluidic, thermal, and magnetic systems, as well as combinations thereof.

One type of drive mechanism useful in the practice of the invention uses a self-controlled mechanical system of the type used in watch movements. Watch movements are readily available, are relatively small in size, light in weight, have a steady timing interval, and can be powered with a standard battery. A magnetic drive, for example, a step motor, presently is preferred. An exemplary magnetic drive is depicted in **Figure 4B**, where the drive mechanism contains a component, for example, a coil, that generates a magnetic field on a periodic basis. The drive mechanism may further comprise an integrated power source. As shown, the component, when it creates a magnetic field attracts or repels the magnet in ratchet mechanism **38**. This movement is harnessed to rotate puncturing member **26**, which in turn incrementally rotates reservoir member **18** via reciprocating gear mechanisms **40** and **42**.

Magnetic drive mechanisms that produce torque in excess of 2.0 gm-cm, have a low power demand, and can use a standard power source. An exemplary drive mechanism comprises 300 turns of 46 gauge wire, and has the dimensions of about 4 mm by about 3 mm by about 2.5 mm, and can generate 3 gm force. The wire can be manufactured from materials including, for example, copper, gold, silver, platinum, stainless steel, or other electrically conductive material. When coupled to an 8 mm ratchet mechanism, 2.5 gm force produced by the magnetic drive produces 2 gm-cm of torque. Although the drive mechanism preferably is included within the casing, it is contemplated that a similar ratchet mechanism can be driven using an external magnetic drive mechanism disposed in a site remote from the implanted drug delivery device.

Criteria for selection of a power source include small size, sufficient power capacity, the ability for integration into control circuitry, the ability to be recharged, and the length of time before recharging is necessary. One or more power sources can be incorporated directly onto the drug delivery device. The power sources contemplated for use in the drug delivery device of the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 32 -

invention include, for example, standard silver oxide button-cell watch batteries, other types of batteries, and inductive coils of pickups for use with external or remotely disposed devices.

Furthermore, the drug delivery device may further comprise a control mechanism, for example, a programmable control mechanism to vary the drug delivery profile. The control mechanism preferably includes an integrated circuit or microprocessor and related circuitry which controls the drive mechanism and is pre-programmed to the desired delivery profile, or is arranged with a receiver to receive, for example, radio, control signals from a programmer device located outside of the patient to allow for alterations in the delivery profile over time. In another embodiment, the control mechanism optionally comprises an input source, such as, a biosensor. The input signal from the biosensor can then be used to modify the drug delivery profile. The criteria for selection of a microprocessor include small size, low power requirement, and the ability to convert the input signal into an output signal for adjusting the rate of drug delivery. Selection of a source of input to the microprocessor such as a memory source, a signal receiver, or a biosensor depends upon the intended purpose and whether device operation is preprogrammed, controlled by remote means, or controlled by feedback from its environment (i.e., biofeedback). Useful microprocessors, related circuitry and biosensors are known in the art and so are not described in detail herein.

(vii) Applications

It is contemplated that the drug delivery device of the invention has a variety of applications. Because of their small size, the devices can be implanted into small body cavities, or areas where size is a critical feature. For example, the drug delivery device may be implanted within or immobilized adjacent to the brain for the delivery of certain drugs, for example, a chemotherapeutic agent, an anti-inflammatory drug, an angiogenesis inhibitor, a neuroprotective agent, an anti-psychoic agent, or an anti-convulsant agent, into the brain. Alternatively, the device may be implanted within or immobilized adjacent to an organ, for example, a heart, for the delivery of certain agents, for example, an angiogenesis inducer or an expression vector encoding a preselected gene, to the organ if interest. Alternatively, the device may be implanted within or immobilized adjacent to a joint for delivery of certain drugs, for example, an angiogenesis inhibitor or an anti-inflammatory agent, to the joint. Alternatively, the device may be implanted within or immobilized adjacent to the ear, for example, the middle or inner ear, for

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 33 -

the delivery of certain agents, for example, a steroid, vasodilator, antibiotic, or pain medication, into the ear.

In a preferred embodiment, the device of the invention is particularly useful in delivering one or more drugs into an eye of a recipient thereby to treat or ameliorate the symptoms of one or more ocular disorders. It has been found that certain drugs, when applied to the outer surface of an eye, can traverse the sclera and enter the interior of the eye (see, PCT/US00/00207 and Ambati *et al.* (2000) INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY AND VISUAL SCIENCE 41: 1181-1185). More specifically, it has been found that large molecules, for example, immunoglobulin G can diffuse across the sclera of rabbit eyes in a manner consistent with porous diffusion through a fiber matrix (Ambati *et al.* (2000) *supra*). This observation has led to the possibility of delivering immunoglobulins and other large compounds transclerally to treat disorders associated with, for example, the retina and choroid (Ambati *et al.* (2000) *supra*).

In a preferred embodiment, the drug delivery device is attached to the outer surface of the eye. The device casing, preferably has an eye contacting surface (i) complementary in shape to the outer surface of the eye and (ii) defines an aperture port running therethrough. As a result, when drug is released from the reservoir member, it exits the casing via the aperture port and contacts the outer surface of the eye in the vicinity of the aperture port. The drug delivery device can be attached to the eye using routine surgical or medical procedures. For example, the device may be attached to the outer surface of the eye via, for example, tissue adhesive, scleral flaps, suture techniques, or a combination thereof.

When tissue adhesive is used, the adhesive is applied to the eye contacting surface of the casing, the contact surface of the eye, or both, and then the device is attached to the outer surface of the eye. A preferred tissue adhesive includes isobutyl cyanoacrylate adhesive available from Braun, Melsunger, Germany, and Ellman International, Hewlett, NY. In addition, tissue adhesive may be used to seal the edge of the device casing to the sclera. Also, the tissue adhesive may be used to secure scleral flaps to outer portions of the device casing.

In the scleral flap approach, partial thickness scleral flaps are created using a surgical blade, such as, a 57 Beaver blade. The flaps preferably are of a width to cover at least a portion of the outer casing of the device. In an embodiment, the tissue contacting surface of the device casing may optionally contain a rim or flange extending around the casing so that the scleral flap

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 34 -

can be wrapped over and then attached to the rim or flange. Once the device is positioned, the scleral flaps can be sutured to each other and/or glued to the device casing using tissue adhesive.

In the suturing approach, sutures are passed through partial thickness sclera and then through correspondingly located aperture holes, eyelets or rings disposed in the device casing.

5 Sutures preferably are preplaced if adhesive is to be used in conjunction with suturing. Sutures useful for immobilizing the device include, for example, 4-0 or 5-0 monofilament nylon, silk, mersilene or polyester. Once the device is positioned, the sutures then are permanently secured.

Furthermore, if desirable the portion of the sclera that contacts the device casing, and more preferably the portion of the sclera located adjacent to the aperture port of the casing, may
10 be thinned prior to attachment of the device. Thinning may be accomplished using a surgical blade or a laser, for example, an Erbium YAG laser.

The desired rate of drug delivery will depend upon the age, sex, and weight of the recipient, as well as the drug and the disorder to be treated. The choice of a particular drug, the rate and mode of administration, and site of implantation are within the level of skill in the art.
15 For example, drug may be administered at doses ranging, for example, from about 0.001 to about 500 mg/kg, more preferably from about 0.01 to about 250 mg/kg, and most preferably from about 0.1 to about 100 mg/kg. Using the device of the invention, drug is administered periodically as boluses via breakage of the various cavity seals in amounts ranging from about 0.1 µg to about 2 mg per cavity, more preferably from about 1 µg to about 1 mg per cavity, and
20 more preferably from about 10 µg to about 0.5 mg per cavity.

To the extent that the drug delivery device of the invention becomes exhausted, for example, runs out of power and/or drug, the device may be removed. A new device may then be attached to the site of interest or the old device, once refabricated with a new power source and/or drug-containing reservoir, reimplanted at the site of interest.

25 The present invention may be further understood by reference to the following non-limiting examples.

Example 1. Implantable Drug Delivery Device.

A device for delivering the anti-Vascular Endothelial Growth Factor aptamer (NX1838) (see, Drolet *et al.* (2000) PHARM. RES. 17: 1503-1510; Ruckman *et al.* (1998) J. BIOL. CHEM.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 35 -

273: 20556-20567) is fabricated in a device as shown in **Figure 5**. The cavities, each having an internal volume of about 0.25 μ L disposed about the surface of a titanium drum are filled with the aptamer. The cavities then are sealed by coating the drum with parylene. A titanium overcoat then is applied onto the parylene layer by sputter deposition. The drum then is placed
5 within a titanium casing having (i) a surface complementary in shape to the outer surface of an eye, (ii) an aperture in the surface to permit fluid to enter the casing and contact the outer surface of the drum, and (iii) a plurality of eyelets or fenestrations permit the suturing of the device onto the outer surface of the eye.

The drum is placed within the casing in operative association with a power source, a
10 magnetic drive mechanism, and a rotating puncturing member having a plurality of puncture needles disposed about a surface thereof. The magnetic drive mechanism is coupled to the drum via a biased ratchet mechanism, so that when the magnetic drive mechanism is periodically activated and deactivated it incrementally rotates the drum. The drum also incrementally rotates the puncturing member via a gear mechanism preferably fabricated from interfitting titanium
15 components. A needle disposed on the rotating puncturing member, when it contacts a cavity seal on the drum, pierces the seal to permit the release of aptamer out of the cavity. The needles on the puncturing member move in register with the cavities disposed about the surface of the incrementally rotating drum so that on a periodic basis a needle punctures the seal of a drug-containing cavity. Puncturing is repeated so that drug is sequentially released from a series of
20 cavities to provide drug delivery over a prolonged period of time. The relative speed of rotation of the drum and puncturing member, and thus the rate of seal breakage, can be adjusted to change the rate of drug release.

Example 2. Implantation of Drug Delivery Device.

Surgical implantation of the drug delivery device preferably is performed under general
25 or local anesthesia. In one approach, a 360-degree conjunctival peritomy is performed to open the conjunctiva and Tenon's capsule. Blunt scissors then are inserted into the quadrants between the rectus muscles, and the Tenon's capsule dissected from the underlying sclera. The rectus muscles then are isolated and looped on one or more retraction sutures, which permit rotation of the globe and exposure of the quadrants.

30 The device preferably is inserted into an accessible quadrant, for example, the superotemporal quadrant or the inferotemporal quadrant. Placement preferably is posterior to the

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 36 -

muscle insertions and more preferably posterior to the equator. The device is placed temporarily in the selected quadrant to allow a determination of whether the conjunctiva and Tenon's capsule cover the device. If necessary, a relaxing incision may be made in the conjunctiva away from the quadrant selected for the device.

5 Fixation of the device may be accomplished using one or more of a tissue adhesive, scleral flaps, or sutures. Once the device is fixed to the sclera, the muscle retraction sutures are removed and the conjunctiva and Tenon's capsule closed over the device. The conjunctiva can then be sutured at the limbus using standard procedures. When implanted, the drug delivery
10 device is activated to permit the drug to be administered to the surface of the eye at the desired rate.

INCORPORATION BY REFERENCE

The disclosure of each of the patent documents and scientific articles referred to herein is expressly incorporated by reference herein.

EQUIVALENTS

15 The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential characteristics thereof. The foregoing embodiments, therefore, are to be considered in all respects illustrative rather than limiting on the invention described herein. Scope of the invention is thus indicated by the appended claims rather than by the foregoing description, and
20 all changes that come within the meaning and range of equivalency of the claims are intended to be embraced therein.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 37 -

WHAT IS CLAIMED IS:

- 1 1. An implantable drug delivery device, comprising:
 - 2 (a) a casing defining (i) an inner volume and (ii) an aperture port passing
3 therethrough, wherein the inner volume is in fluid flow communication with the
4 outside of the casing;
 - 5 (b) a reservoir member disposed within the casing, wherein the reservoir member
6 defines a cavity for receiving the drug; and
 - 7 (c) a seal attached to the reservoir member for sealing drug within the cavity, which
8 when punctured permits drug disposed within the cavity to be released into the inner
9 volume and to exit the casing via the aperture port.
- 1 2. The drug delivery device of claim 1 wherein the reservoir member comprises a plurality
2 of cavities.
- 1 3. The drug delivery device of claim 1 wherein the reservoir member is a drum and the
2 cavity is defined by an outer surface of the drum.
- 1 4. The drug delivery device of claim 1 wherein the reservoir member is a drum and the
2 cavity is defined by a compliant material radially disposed about the drum.
- 1 5. The drug delivery device of claim 1 wherein the reservoir member is a flexible support
2 member and the cavity is defined by one side of the support member.
- 1 6. The drug delivery device of claim 1 further comprising a puncturing member for
2 breaking the seal.
- 1 7. The drug delivery device of claim 6 wherein the puncturing member comprises a cutting
2 instrument or a puncturing instrument.
- 1 8. The drug delivery device of claim 6 wherein the puncturing member is fixed relative to
2 the reservoir member.
- 1 9. The drug delivery device of claim 6 wherein the puncturing member rotates relative to
2 the reservoir member.
- 1 10. The drug delivery device of claim 6 or 9 wherein the puncturing member translates
2 relative to the reservoir member.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 38 -

- 1 11. The drug delivery device of claim 6 further comprising a drive mechanism for moving
2 the puncturing member.
- 1 12. An implantable drug delivery device, comprising:
2 (a) a casing defining (i) an inner volume and (ii) an aperture port passing
3 therethrough, wherein the inner volume is in fluid flow communication with the
4 outside of the casing;
5 (b) a rotatable drum disposed within the casing and having a surface defining a
6 cavity for receiving the drug;
7 (c) a seal attached to the surface for sealing drug within the cavity; and
8 (d) a puncturing member for breaking the seal to permit drug disposed within the
9 cavity to be released into the inner volume and exit the casing via the aperture port.
- 1 13. The drug delivery device of claim 12 wherein the drum comprises a plurality of cavities.
- 1 14. The drug delivery device of claim 12 wherein the puncturing member comprises a cutting
2 instrument or a puncturing instrument.
- 1 15. The drug delivery device of claim 12 wherein the puncturing member is fixed relative to
2 the drum.
- 1 16. The drug delivery device of claim 12 wherein the puncturing member moves relative to
2 the drum.
- 1 17. The drug delivery device of claim 16 wherein the puncturing member rotates relative to
2 the drum.
- 1 18. The drug delivery device of claim 16 or 17 wherein the puncturing member translates
2 relative to the drum.
- 1 19. The drug delivery device of claim 16 further comprising a drive mechanism for moving
2 the puncturing member relative to the drum.
- 1 20. The drug delivery device of claim 12 further comprising a drive mechanism for rotating
2 the drum.
- 1 21. The drug delivery device of claim 12 wherein the cavity is defined by a compliant
2 material radially disposed about the drum.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 39 -

- 1 22. The drug delivery device of claim 1 or 12 further comprising a drug disposed within the
2 cavity.
- 1 23. The drug delivery device of claim 22 wherein the drug, when disposed within the cavity,
2 is in solid, liquid, or gel form.
- 1 24. The drug delivery device of claim 1 or 12 wherein a plurality of drugs are disposed
2 within the cavity.
- 1 25. The drug delivery device of claim 2 or 13 wherein a first drug is disposed within a first
2 cavity and a second, different drug is disposed within a second cavity.
- 1 26. An implantable drug delivery device, comprising:
2 (a) a casing defining an aperture port passing therethrough;
3 (b) a rotatable drum disposed within the casing and having a surface defining a
4 plurality of cavities for receiving the drug radially disposed about the drum, wherein
5 all the cavities do not lie in a single diametral plane; and
6 (c) a seal attached to the drum for sealing drug within at least one cavity, which
7 when punctured permits drug disposed within a cavity to exit the casing via the
8 aperture port.
- 1 27. The drug delivery device of claim 26 wherein the cavities are helically disposed about the
2 surface of the drum.
- 1 28. The drug delivery device of claim 26 wherein the cavities are disposed as an array about
2 the surface of the drum.
- 1 29. The drug delivery device of claim 26 further comprising a puncturing member for
2 breaking the seal.
- 1 30. The drug delivery device of claim 29 wherein the puncturing member comprises a cutting
2 instrument or a puncturing instrument.
- 1 31. The drug delivery device of claim 30 wherein the puncturing member is fixed relative to
2 the drum.
- 1 32. The drug delivery device of claim 26 wherein the puncturing member moves relative to
2 the drum.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 40 -

- 1 33. The drug delivery device of claim 32 wherein the puncturing member rotates relative to
2 the drum.
- 1 34. The drug delivery device of claim 32 or 33 wherein the puncturing member translates
2 relative to the drum.
- 1 35. The drug delivery device of claim 26 wherein the seal is degradable.
- 1 36. The drug delivery device of claim 32 further comprising a drive mechanism for moving
2 the puncturing member.
- 1 37. The drug delivery device of claim 26 further comprising a drive mechanism for rotating
2 the drum.
- 1 38. The drug delivery device of claim 26 wherein the drum rotates about an axis from a first
2 position in which the sealed cavity is in spaced apart relation relative to the aperture port
3 to a second position in which the cavity is adjacent the aperture port.
- 1 39. The drug delivery device of claim 26 wherein the cavities are defined by a compliant
2 material radially disposed about the drum.
- 1 40. The drug delivery device of claim 26 further comprising a drug disposed within the
2 sealed cavity.
- 1 41. The drug delivery device of claim 40 wherein the drug, when disposed within the cavity,
2 is in solid, liquid or gel form.
- 1 42. An implantable drug delivery device, comprising:
2 (a) a casing defining an aperture port passing therethrough;
3 (b) a reel rotatably coupled to the casing and having a flexible support member
4 radially disposed thereabout, the support member having a surface defining a cavity
5 for receiving the drug; and
6 (c) a drive mechanism for pulling the flexible support member and opening the
7 cavity to permit drug disposed within the cavity to exit the casing through the
8 aperture port.
- 1 43. The drug delivery device of claim 42 wherein the cavity is defined by a membrane
2 disposed upon the flexible support member.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 41 -

- 1 44. The drug delivery device of claim 42 further comprising a second reel rotatably coupled
2 to the casing for receiving the flexible support member thereabout.
- 1 45. The drug delivery device of claim 44 wherein the second reel is coupled to the drive
2 mechanism.
- 1 46. The drug delivery device of claim 42 comprising a drug disposed within the cavity.
- 1 47. The drug delivery device of claim 42 wherein the support member defines a plurality of
2 cavities.
- 1 48. The drug delivery device of claim 47 comprising a first drug disposed within a first
2 cavity and a second, different drug disposed within a second cavity.
- 1 49. The drug delivery device of claim 46 or 48 wherein the drug is in a solid, liquid or gel
2 form.
- 1 50. The drug delivery device of claim 1, 12, 26, or 42, wherein the casing has an outer
2 surface complementary in shape to a surface of a preselected tissue.
- 1 51. The drug delivery device of claim 1, 12, 26, or 42, wherein the casing has an outer
2 surface complementary in shape to an outer surface of an eye.
- 1 52. The drug delivery device of claim 51 wherein the aperture port is disposed within the
2 surface complementary in shape to the outer surface of the eye.
- 1 53. A method of delivering a drug to a preselected locus in a mammal, the method
2 comprising the steps of:
- 3 (a) attaching the implantable drug delivery device of claim 1, 12, 26, or 42 to a
4 preselected tissue surface in the mammal; and
- 5 (b) permitting drug disposed within the cavity to be released from the cavity and exit
6 the casing through the aperture port.
- 1 54. The method of claim 53 wherein in step (a) the device is sutured to the preselected
2 surface.
- 1 55. The method of claim 53 wherein in step (a) the device is attached to an outer surface of
2 an eye.
- 1 56. The method of claim 55 wherein in step (b) the drug passes through the sclera and into
2 the eye.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 42 -

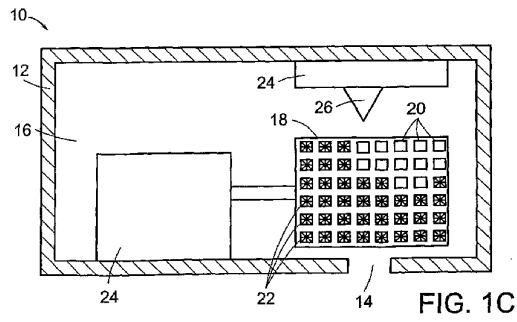
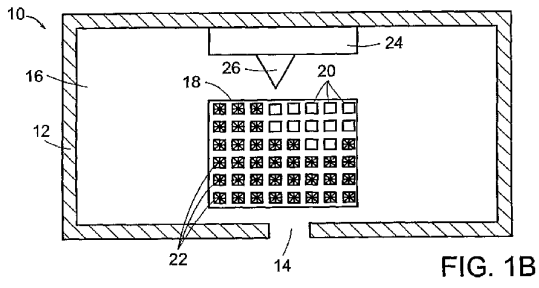
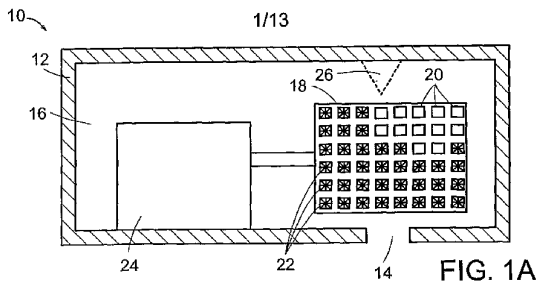
- 1 57. An implantable drug delivery device, comprising:
2 (a) a casing defining an aperture port passing therethrough and having an exterior
3 surface complementary in shape to an outer surface of an eye;
4 (b) a reservoir member disposed within the casing, wherein the reservoir member
5 defines a cavity for receiving the drug;
6 (c) a seal attached to the reservoir member for sealing the cavity, which when
7 punctured permits drug disposed within the cavity to exit the casing through the
8 aperture port.
- 1 58. The drug delivery device of claim 57 wherein the reservoir member comprises a plurality
2 of cavities.
- 1 59. The drug delivery device of claim 57 wherein the reservoir member is a drum and the
2 cavity is defined by an outer surface of the drum.
- 1 60. The drug delivery device of claim 57 wherein the reservoir member is a drum and the
2 cavity is defined by a compliant material disposed about the drum.
- 1 61. The drug delivery device of claim 59 or 60 wherein the drum is rotatable.
- 1 62. The drug delivery device of claim 61 further comprising a drive mechanism coupled to
2 the drum.
- 1 63. The drug delivery device of claim 57 further comprising a puncturing member.
- 1 64. The drug delivery device of claim 63 wherein the puncturing member comprises a cutting
2 instrument or a puncturing instrument.
- 1 65. The drug delivery device of claim 63 wherein the puncturing member is fixed relative to
2 the reservoir member.
- 1 66. The drug delivery device of claim 63 wherein the puncturing member moves relative to
2 the reservoir member.
- 1 67. The drug delivery device of claim 66 wherein the puncturing member rotates relative to
2 the reservoir member.
- 1 68. The drug delivery device of claim 66 or 67 wherein the puncturing member translates
2 relative to the reservoir member.

WO 02/089767

PCT/US02/14279

- 43 -

- 1 69. The drug delivery device of claim 66 further comprising a drive mechanism coupled to
2 the puncturing member.
- 1 70. The drug delivery device of claim 57 wherein the seal is degradable.
- 1 71. The drug delivery device of claim 57 further comprising a drug disposed within the
2 cavity.
- 1 72. The drug delivery device of claim 71 wherein the drug, when disposed within the cavity,
2 is in solid, liquid or gel form.
- 1 73. A method of delivering a drug to the interior of a mammalian eye, the method comprising
2 the steps of:
- 3 (a) attaching the implantable drug delivery device of claim 57 to an outer surface of
4 the eye; and
- 5 (b) permitting drug disposed within the cavity to be released from the cavity and
6 exit the casing through the aperture port.
- 1 74. The method of claim 73 wherein in step (a) the implantable drug delivery device is
2 sutured to the outer surface of the eye.
- 1 75. The method of claim 73 wherein in step (a) the implantable drug delivery device is
2 attached to the outer surface of the eye so that the aperture port is positioned adjacent to
3 the outer surface of the eye.



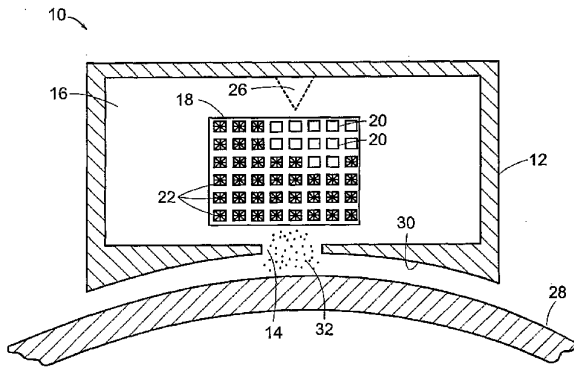
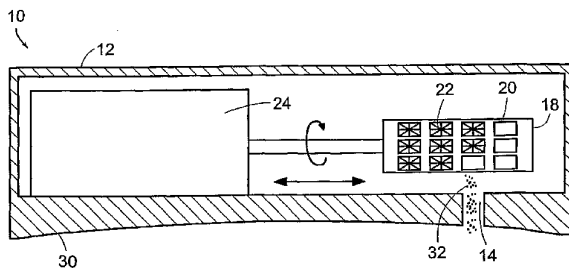
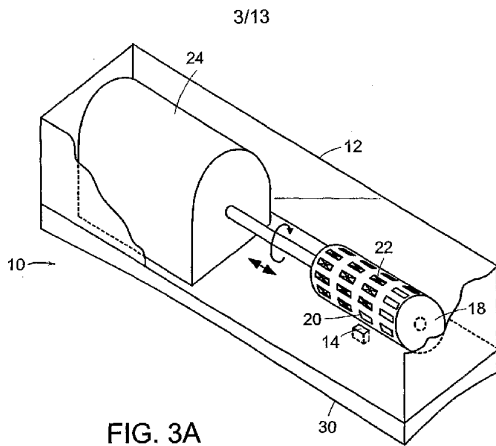


FIG. 2

WO 02/089767

PCT/US02/14279



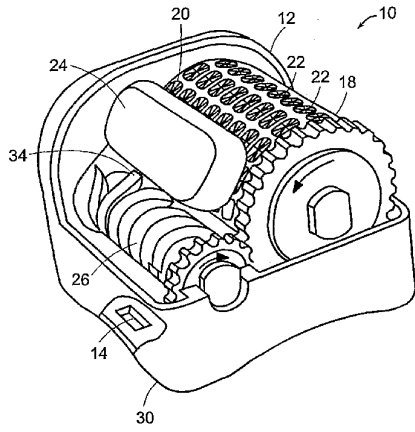


FIG. 4A

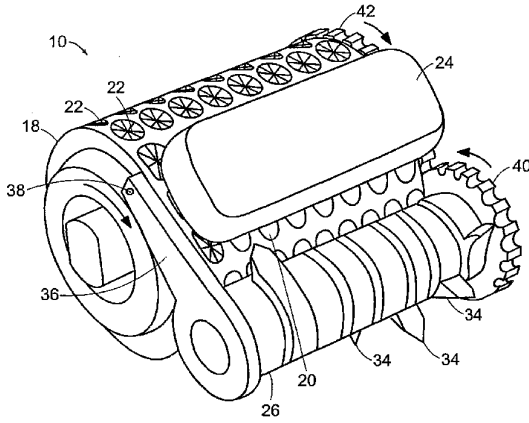


FIG. 4B

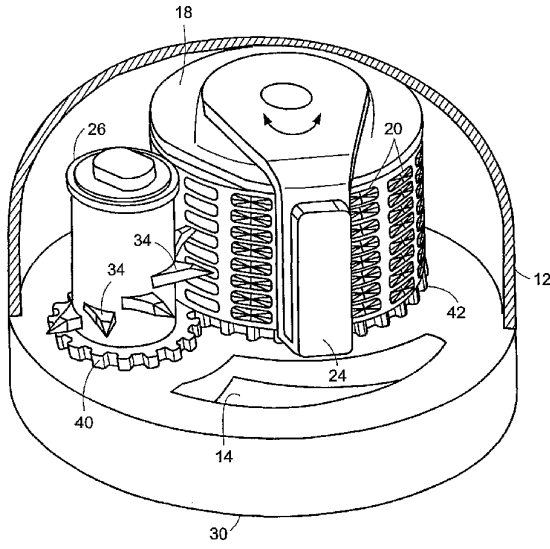


FIG. 5

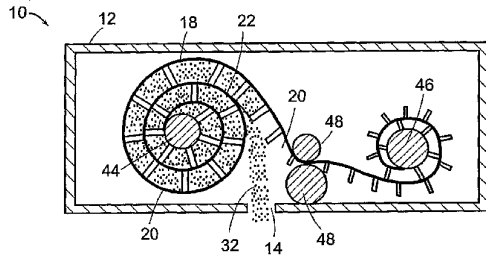


FIG. 6

8/13

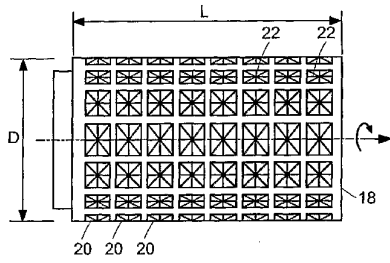


FIG. 7

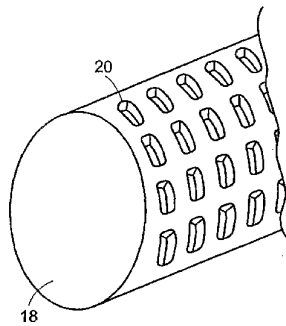


FIG. 8A

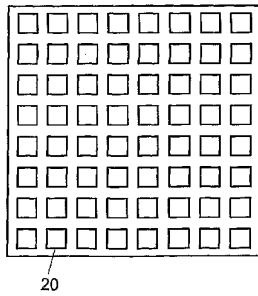


FIG. 8B

WO 02/089767

PCT/US02/14279

10/13

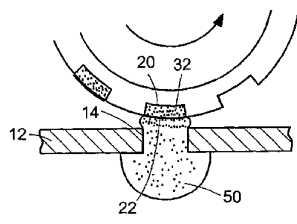


FIG. 9A

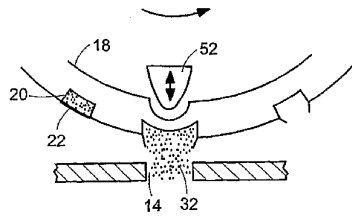


FIG. 9B

11/13

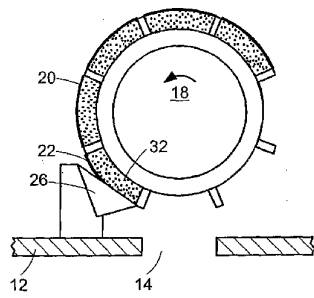


FIG. 9C

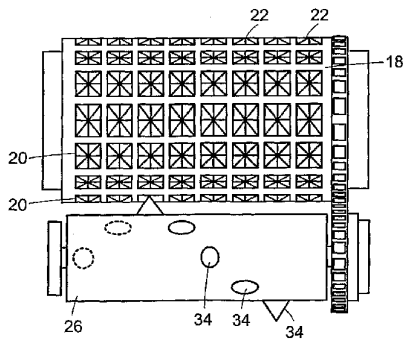


FIG. 9D

12/13

↻
↑
AXIS

105	90	75	60	45	30	15	120
89	74	59	44	29	14	119	104
73	58	43	28	13	118	103	88
57	42	27	12	117	102	87	72
41	26	11	116	101	86	71	56
25	10	115	100	85	70	55	40
9	114	99	84	69	54	39	24
113	98	83	68	53	38	23	8
97	82	67	52	37	22	7	112
81	66	51	36	21	6	111	96
65	50	35	20	5	110	95	80
49	34	19	4	109	94	79	64
33	18	3	108	93	78	63	48
17	2	107	92	77	62	47	32
1	106	91	76	61	46	31	16

FIG. 10

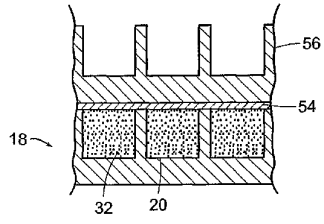


FIG. 11A

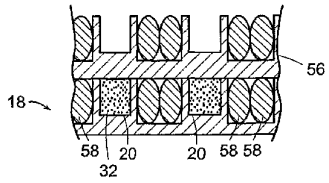


FIG. 11B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/14279
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61F9/00		
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 A61F		
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 86 00519 A (NORBROOK LAB LTD) 30 January 1986 (1986-01-30) page 4, line 23 - page 4, line 7; page 4, line 20-32; figure 1, 3	1,2,6-8
X	US 4 475 916 A (HIMMELSTEIN KENNETH J) 9 October 1984 (1984-10-09) column 2, line 47-52; figure 1	1,53-56
	--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 *C* earlier document not published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** 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. *K* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search: 5 August 2002		Date of mailing of the international search report 14/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 940-9940, TX 31 657 apo nl, Fax: (+31-70) 940-9916		Authorized officer Borst, M

Form PCT/ISA/219 (second sheet) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/14279
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 692 027 A (ELLINWOOD EVERETT H JR) 19 September 1972 (1972-09-19) figure 1, 2; claim 1, 3	1-5, 26-29, 35, 38-41, 53-62, 70-75
Y	WO 94 21314 A (ECOLE POLYTECH) 29 September 1994 (1994-09-29) page 3, line 1-6; claim 1; figure 4-6	1-5, 26-29, 35, 38-41, 53-62, 70-75
A	WO 00 40089 A (MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFI) 13 July 2000 (2000-07-13) claim 1 and 14	51,52, 54,55, 57,74,75
A	WO 01 28472 A (ALCON UNIVERSAL LTD ;YAACOBI YOSEPH (US)) 26 April 2001 (2001-04-26) page 7, line 14-20	51,52, 54,55, 57,74,75
P,X	WO 01 80825 A (ASHTON PAUL ;GUO HONG (US); CONTROL DELIVERY SYSTEMS INC (US)) 1 November 2001 (2001-11-01) page 19, line 19 - page 20, line 5; figure 3	1,53-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/14279
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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 53-55 and 73-75 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition (Rule 39.1(iv) PCT).	
2.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
	<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/14279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8600519 A	30-01-1986	AU 4546185 A	10-02-1986
		EP 0186697 A1	09-07-1986
		WO 8600519 A1	30-01-1986
US 4475916 A	09-10-1984	AT 25199 T	15-02-1987
		AT 43068 T	15-06-1989
		CA 1190111 A1	09-07-1985
		DE 3369468 D1	05-03-1987
		DE 3379862 D1	22-06-1989
		DK 90883 A	19-09-1983
		EP 0089548 A1	28-09-1983
		EP 0180708 A1	14-05-1986
		GR 78444 A1	27-09-1984
		IE 54880 B1	14-03-1990
		JP 1893034 C	26-12-1994
		JP 6014975 B	02-03-1994
		JP 58165869 A	30-09-1983
		US 3692027 A	19-09-1972
WO 9421314 A	29-09-1994	US 5366454 A	22-11-1994
		AU 6178594 A	11-10-1994
		CA 2158266 A1	29-09-1994
		WO 9421314 A1	29-09-1994
WO 0040089 A	13-07-2000	EP 1154691 A1	21-11-2001
		WO 0040089 A1	13-07-2000
WO 0128472 A	26-04-2001	AU 1081201 A	30-04-2001
		AU 7373300 A	30-04-2001
		EP 1221917 A1	17-07-2002
		EP 1221919 A1	17-07-2002
		WO 0128472 A1	26-04-2001
		WO 0128474 A1	26-04-2001
		US 6413540 B1	02-07-2002
		US 6416777 B1	09-07-2002
WO 0180825 A	01-11-2001	US 6375972 B1	23-04-2002
		AU 5367501 A	07-11-2001
		WO 0180825 A2	01-11-2001

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/332,199
 (32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/332,200
 (32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/334,177
 (32)優先日 平成13年11月29日(2001.11.29)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,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,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW
- (74)代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
- (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 アダミス, アンソニー ピー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02130, ジャマイカ ブレイン, ボンド サークル
 ロード 15
- (72)発明者 ミラー, ジョアン ダブリュー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, ウェストランド アヴ
 ェニュー 40
- (72)発明者 グラゴウダス, エヴァンゲロス エス.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420, レキシントン, フェアフィールド ドライ
 ブ 15
- (72)発明者 ボレンスタイン, ジェフリー ティー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01746, ホリントン, ハイランド ストリート 9
 36
- (72)発明者 メシャー, マーク ジェイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02466, オーバードール, コモンウェルス アベ
 ニュー 2053
- (72)発明者 ウェンステイン, マーシー ジー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, レキシントン リッジ ド
 ライブ 2133
- (72)発明者 デューベ, クリストファー イー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, ヘイワード アベニュー
 27
- (72)発明者 ハンスベリー, ミッチェル エル.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01772, サウスボロウ, リチャード ロード 30
- (72)発明者 ミラー, ラーナン エイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02467, チェスナッツ ヒル, インターベイル ロ
 ード 27
- Fターム(参考) 4C066 AA01 BB03 BB04
 4C167 AA71 BB23 CC01 CC13