【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-537495(P2004-537495A)
【公表日】平成16年12月16日(2004.12.16)
【年通号数】公開・登録公報2004-049
【出願番号】特願2002-538984(P2002-538984)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/58　　(2006.01)
Ａ６１Ｂ　17/56　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/58
Ａ６１Ｂ　17/56
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｋ　37/02

【手続補正書】
【提出日】平成16年9月17日(2004.9.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】発明の詳細な説明
【補正方法】変更
【補正の内容】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、治療用化合物の関節への放出に関し、詳細には、関節炎を治療するための、抗炎症化合物の関節への持続的な放出に関する。
【０００２】
【従来の技術】
痛みとは、それ自体が改善措置を要する十分な刺激である。さらに他に、生産力のある人々が、特に関節における痛みが原因で、他のことが原因である場合と比べて、時間を余計に無駄にする。文明と技術の進歩によって、職場環境及びレジャー活動の両方に、割合に座ったままの姿勢でいる生活様式がもたらされ、この生活様式はそのような痛みの原因となる疾患にかかる可能性を増大させている。関節炎は広範囲の疾患にわたって使用される用語であるが、一般的には、病気、感染、遺伝的欠陥や他の原因のいずれかに起因する関節の炎症を意味する。長期間の関節炎による影響は、慢性的な痛みから四肢の機能障害にまで及ぶ。
【０００３】
変形性関節症は軟骨を冒す疾患である。関節軟骨の表面とその下にある骨が圧迫されて変形することにより、痛み、炎症、骨の棘突起及び運動機能の制限が引き起こされる。変形性関節症は、米国における最もありふれた障害の一つであり、人口の15％を超える人々が煩っている。変形性関節症が進行すると、深刻な関節の損傷と慢性的な痛みが生じる可能性がある。可能な治療法には限界があり、多くの場合効果がない。減量すること、及び関節軟骨への過剰な圧迫を抑制すること以外には、変形性関節症による軟骨の変質を止めたり、あるいは損傷した軟骨を修復したりするための特効的な治療法は存在しない。治療の目的は、関節の痛みと炎症を減らし、一方で関節の機能を改善して保つことである。現

在の薬理学的な治療には、経口による抗炎症剤及び痛み止めの服用が含まれている。これらの治療の効果は症状の進行に伴い減少する。重い変形性関節症の場合、関節置換手術が一般的に行われている。損傷した関節へのステロイド注射によって手術を避ける場合があるが、この方法による薬剤投与は痛みを伴い、薬剤そのものの効力が低下し、数週間後には効果が無くなる。1999年の米国において、主に変形性関節症が原因と考えられる500,000例を超える関節置換手術に対してメディケアが資金を提供している。

【０００４】

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

【０００５】

ステロイドを多くの異なる方法で投与することができる。ステロイドは、錠剤や、筋肉や静脈への注射によって投与することができる。

【０００６】

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

【０００７】

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

【０００８】

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

ベルを下回る。

【０００９】

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

【００１０】

【発明が解決しようとする課題】

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

【００１１】

【課題を解決するための手段】

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

【００１２】

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

【００１３】

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

【００１４】

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

【００１５】

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

【００１６】

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

【００１７】

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

【００１８】

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

【００１９】

本発明による埋込可能な持続放出性薬剤デリバリ装置の別の態様では、身体の一部分に取付け可能な機械部材、少なくとも1つの薬剤を担持する持続放出性装置を収容するように形成されている機械部材内に配置されている第1のチャンバー、持続放出性装置によっ

て担持されている少なくとも1つの薬剤の放出を可能にする第1のチャンバー内の開口部を含むシステムが設けられている。

【００２０】

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

【００２１】

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

【００２２】

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

【００２３】

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

【００２４】

【発明の好ましい実施形態】

単なる例として、本発明の実施態様を図面を参照しながら以下に説明する。

【００２５】

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

【００２６】

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

【００２７】

本発明の実施態様を実施する際に効果的に採用することができる様々な治療効果を有す

る化合物には、例えば、グルココルチコイドや、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、フルメトロンのような抗炎症剤、及びそれらの誘導体、並びに非ステロイド系抗炎症剤及びシクロスポリンが含まれる。

【００２８】

本明細書全体にわたって使用される場合、「持続放出性装置」という表現は、薬剤（単数又は複数）あるいは化合物を制御された方法で長期間にわたって放出することが可能な装置を意味するものである。薬剤（単数又は複数）あるいは化合物とは、ステロイド、抗炎症剤、抗生物質、抗ウィルス物質、ガン克服剤又は鎮痛剤を有利に含むが、これらに限定されない。本発明に有用な持続放出性装置の例は、例えば米国特許第6,051,576号公報、第5,773,019号公報、第6,001,386号公報、第5,902,598号公報及び第5,378,475号公報に見られる(これらは全て、参照することによりその内容をここに組み入れられる)。適切な持続放出性装置は、少なくとも1つの低溶解の剤の有効量と、低溶解度の剤（単数又は複数）を透過する少なくとも1つの非生体侵襲性ポリマーコーティング層を支持する内部コアを含む場合がある。適切な低溶解度の剤には、これらに限定はされないが、デキサメタゾン及びトリアムシノロンアセトニドのようなコルチコステロイド、トリヒドロキシステロイドにような血管安定ステロイド、シプロフロキサシンを含む抗生物質、インドメタシン及びフルルビプロフェンのような非ステロイド系抗炎症剤、スラミン／アミロライド又は5-FU/THSのような相乗的な薬剤の塩又は複合体の低溶解度の副薬剤を含む副薬剤、並びにこれらの組合せが含まれ得る。標準的な薬学の教科書には、低溶解度の形態の薬剤を得る方法が記載されている。「低溶解」とは、1ml(1995年の米国特許に記載の方法によって測定した場合の25℃における水)に対して化合物が約10μg未満の溶解度であることを意味する。これには、わずかに可溶性(約0.01μg/ml～約0.001μg/ml)である化合物、非常にわずかな可溶性(約0.001μg/ml～約0.0001μg/ml)の化合物、及び実質上不溶性又は不溶性(約0.0001μg/ml未満)の化合物が含まれる。

【００２９】

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

【００３０】

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

【００３１】

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

【００３２】

本発明は、治療効果を有する化合物を、約3ヶ月間から約10年間、例えば約6ヶ月～約5

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

【００３３】

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

【００３４】

【実施例】

ビーグル犬に12ヶ月単一投与して毒性を調査

動物

種：イヌ科イヌ属
品種：ビーグル
供給源：Covance
開始齢：5～9月齢
開始体重：10～12kg、調査ファイル中で記録される
オスの数(予備を含む)：6頭＋予備1頭

【００３５】

実験方法

調査計画

【００３６】

【表１】

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

【００３７】

投与の頻度及び継続期間

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

【００３８】

埋込

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

【００３９】

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

【００４０】

手術前処置

麻酔及び抗生物質療法

動物を、アトロピン(0.4mg/kg IM)とアセプロマジン(0.1mg/kg IM)で前麻酔した。約10～30分後、動物は10～15mg/kg IVのメトヘキシタールナトリウムにより初期の麻酔状態に入り、効き目が現れた。動物に直ちに挿管し、容量調整呼吸器を介して送り込まれるイソ

フルラン吸入麻酔剤で動物の麻酔状態を維持した。$ETCO_2$は、個々の生理学的範囲内に維持した。乳酸加リンゲル液の静脈内点滴注入を、約10mL/kg/時の速度で開始した。プロカイン／ベンザチンペニシリン(40,000 IU/kg、IM)も与えた。

【００４１】

外科手術準備

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

【００４２】

手術手順

全ての動物の両方の膝関節に対して外科手術を行った。側方の皮膚切開を行い、頭側にある外側広筋と尾側にある大腿二頭筋の上にある大腿筋膜を露出した。外側筋間中隔への切開により関節を露出し、外側広筋の前方への収縮及び大腿二頭筋の後方への収縮により大腿骨を露出させた。長指の伸筋の起始部である腱は外側大腿顆を由来とするので、断裂しないように注意を払った。関節包を開き、膝蓋骨を内側に関節を外し、関節を完全な屈曲状態に保った。2mgの装置を右脚に配置し、18mgの埋込片を左脚に配置した。埋込片は、後側十字靱帯の起始部のすぐ外側にある前側の顆間窩内部に配置した。骨をキュレットで若干深く広げ、この部位で埋込片が受容されるようにすることができる。埋込片を適切な箇所で後側十字靱帯に縫合した。膝蓋骨を単一の断続方式で3/0 PDSにより閉じた。支帯及び筋間中隔を連続パターンで2/0 Vicrylにより閉じた。大腿筋膜は2/0 PDSにより、皮下組織は3/0 PDSにより、いずれも単一連続パターンで閉じた。皮膚は、3/0 Vicrylにより皮内縫合パターンで閉じた。

【００４３】

採血

末梢血管から血液を採取した。血液量はおおよその量であり、全血である。

【００４４】

【表２】

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

【００４５】

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

【００４６】

滑液

麻酔後(アセプロマジンを0.2mg/kg IM、その後ペントバルビタールナトリウムを22mg/kg IV、効き目が現れるまで)、滑液を得ることを試みた。滑液サンプルは、ポリプロピレンのチューブ内で、直ちに－70℃以下の温度に冷却され、移送するまで保管された。

【００４７】

【表３】

表１

イヌの血漿サンプル中の測定されたフルオシノロンアセトニド濃度(ng/mL)

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

注： BQL＝正確に測量できる限界量である0.5ng/mLを下回った場合。

【００４８】

【表４】

表２

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

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

注： BQL＝正確に測量できる限界量である5ng/mLを下回った場合。
Ｘ＝この時点で採取されたサンプルがない場合。

【００４９】

【表５】

表３

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

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

注： BQL＝正確に測量できる限界量である5ng/mLを下回った場合。
Ｘ＝この時点で採取されたサンプルがない場合。

【００５０】

表1～表3に示した結果は、本発明の有効性を示している。

【００５１】

ヒツジの後膝関節におけるフルオシノロンアセトニド埋込片の薬物動態調査

動物

種：ヒツジ科ヒツジ属(ヒツジ)

品種：ランブーイエ種

供給源：K. Bar Livestock

開始齢：成羊

手術／治療時の体重：35～75kg

雌雄の数：オス12頭＋予備1頭

メス(妊娠していない)12頭＋予備1頭

【００５２】

実験方法

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

【００５３】

【表６】

表４

調査計画

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

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

【００５４】

投与の頻度及び継続期間

装置を、1日目に外科手術によって埋込ことにより、一回与えた。

【００５５】

埋込片

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

【００５６】

処置手順

麻酔及び抗生物質療法

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

【００５７】

手術準備

眼軟膏を眼に塗布し、脚全体からヒツジの毛(フリース)全てを刈り込み、残った毛は掃除機で除去した。動物を側臥位に位置させ、無菌手術のための前処理として、手術部位を最初にポビドンヨードスクラブ液で、次に70％のイソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥

させた。さらにDura-Prep(商標)又は類似の溶液をその部位に塗布して、また乾燥させた。それからその部位を厳密な無菌手術のために適切に滅菌した布で覆った。

【００５８】

手術手順

外側皮膚の切開を施し、頭側の外側広筋と尾側の大腿二頭筋の上にある大腿筋膜を露出させた。外側筋間中隔を切開することによって関節を露出させ、外側広筋の前方への収縮及び大腿二頭筋の後方への収縮によって、大腿骨を露出させた。長指の伸筋起始部分の腱は外側大腿顆から始まるため、これを断裂しないよう注意した。この処置の間、外側膝状体の管を焼灼してもよい。関節包を開き、膝蓋骨を内側に関節を外し、関節を完全な屈曲状態に保った。適切な数の埋込片(グループ1に対して1つ、グループ2に対して3つ)を、前側の内側顆窩(十字靱帯の起始部の直ぐ外側)、膝蓋骨上窩又は内側大腿顆のいずれかの内部に配置する。関節包を単一の断続方式で2/0 PDSにより閉じた。支帯、筋間中隔及び大腿筋膜を連続パターンで#2 PDS又はProlene(登録商標)により閉じた。皮下組織は2/0 PDSにより、皮膚はステップルにより閉じた。

【００５９】

採血

末梢血管から血液を採取した。血液容量はおおよその量であり、全血である。

【００６０】

【表７】

サンプル採取計画

時　点	臨床病理学		生体分析化学	
	血液学	血清化学	血　液	滑　液
手術前	X	X		
7日目			X	X
1-12ヶ月の間は1ヶ月に1回			X	X
13-24ヶ月の間は3ヶ月に1回			X	X
検死前	X	X	X	X
全血の量／時点	0.5mL	1.8mL	5.0mL	0.3-0.5mL
抗凝固剤	EDTA	なし	EDTA	EDTA

【００６１】

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

【００６２】

滑液

麻酔後、滑液を得ることを試みた。滑液サンプルは移送するまで－70℃以下の温度で保管した。最低12時間(最長で24時間)の絶食後に、滑液を採取するために麻酔を開始した。ジアゼパム(0.5mg/kg)を筋肉内に注射し、その後、静脈カテーテルを配置し、続いて0.035mg/kgのキシラジンと3.0mg/kgのケタミンを静脈注射した(注射器内で混合してゆっくり注射した)。必要に応じて、追加のケタミンをおおよそ1mg/kg増加して与えても良い。麻酔は、ヨヒンビン(0.125mg/kg)又はアチパメゾール(10μg/kg)の静脈注射により逆行させることができる。

【００６３】

図1は、ヒツジにおいて測定した滑液濃度に対する血漿濃度を示しており、ヒツジの後膝関節における関節内フルオシノロンアセトニド埋込片の、局所及び全身の両方における薬物動態プロフィールを表している。図1は、3週目及び8週目で、ヒツジの滑液中のFA濃度が3倍増加していることを示している。血漿レベルは0～0.35ng/mlの間であり、これは関節包内に放出される薬剤が長期間にわたって高いレベルに保たれることを反映している

。血漿と滑液における相違は、関節疾患における局所療法の価値を示している。これらの結果は、本発明の方法及び装置の一般的な効果を示すものであるが、いずれの場合にも本発明の範囲を制限するものと解釈すべきではない。

【００６４】

本発明の一態様において、上述のように、フルオシノロンアセトニド(米国特許)は、標準的な製薬方法を利用して錠剤内に押し固められ、PVAで浸漬コーティングされるが、本発明ではPVA(又は他の種類のポリマーコーティングあるいは拡散速度制限膜)を適用するための他の慣用的な処理も許容可能である。しかしながら、予め形成されたシリコーンエラストマーカップ内に錠剤を配置する代わりに、例えば、以下により詳細に説明する図2A及び添付の他の図面に示すように、錠剤を骨ねじ10又は他の形式の埋込可能な装置内に配置する。

【００６５】

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

【００６６】

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

【００６７】

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

【００６８】

図2A及び図2Bを参照すると、さらにシステム10は、チャンバー14内の持続放出性装置15を保持するための、脱着可能なステンレス鋼製などのリテイナー16を含む。リテイナー16は、概して円筒形であり、チャンバー14の内壁のねじ山17bとねじ式に係合させるための、ねじ山17aをその外壁に有する。さらにリテイナー16は、システム10にリテイナー16を

着脱するためのねじ回しのトルク伝達ピンとかみ合う穴18、及び持続放出性装置15の内部コア15aから薬剤をシステム10より放出させるための1つ又はより多くの開口部19を含む。リテイナー16を、ねじ山17a、17b以外の方法で、システム10に対して脱着可能に取付け得ることが当業者には理解されるであろう。

【００６９】

本発明の図5に示す他の実施態様において、システム50として、チャンバー14の内部表面14aがねじ山51aを有し、チャンバー14内で第2のチャンバー52が脱着可能に取付け得ることを除いて、図2A及び図2Bに示すものと同じのものが示されている。第2のチャンバー52は、詳細を上述した持続放出性装置15と機能的に同様な、内部コア53aとポリマーコーティング層53bを有する持続放出性装置53を担持する。第2のチャンバー52は、第1のチャンバー14に第2のチャンバー52を取付けるために、チャンバー14の内壁のねじ山51aとねじ式に係合するねじ山51bと、第2のチャンバー52をねじにより第1のチャンバー14の中に入れたり出したりするためのねじ回しのような道具と係合させるための1組のスロット54を有する。第2のチャンバー52をチャンバー14に取付けた後、リテイナー16を上述したように取付ける。

【００７０】

本発明の図3に示す他の実施態様において、システム30は、上述のシステム10同様に、中空頭部31、ネック32、骨の穴の中へシステムをねじ式に入れるためのねじ付きシャンク33及び頭部31中の第1のチャンバー34を含む。しかしながら、本発明のこの実施態様においては、第2のチャンバー35は、第1のチャンバー34の内部に脱着可能に取付けることができ、内部コア36aとポリマーコーティング層36bからなる持続放出性装置36を担持し、これは詳細に上述した持続放出性装置15と機能的に同様である。第2のチャンバー35は、これを第1のチャンバー34に取付けるために、第1のチャンバー34の内壁のねじ山37bとねじ式に係合するねじ山37aと、第2のチャンバー35をねじで第1のチャンバー34に入れたり、第1のチャンバー34から出したりするためのねじ回しのような道具に係合させるための1組のスロット38を有する。

【００７１】

図3及び図4を参照すると、さらにシステム30は、第2のチャンバー35内に持続放出性装置36を固定するための、脱着可能な、ステンレス鋼製などのリテイナー39を含む。リテイナー39は、概して円筒形であり、第2のチャンバー35の内壁のねじ山40bとねじ式に係合するための、ねじ山40aをその外壁に有する。さらにリテイナー39は、第2のチャンバー35に対してリテイナー39を脱着するためのねじ回しとかみ合わせるための穴41、及び持続放出性装置36の内部コア36aからシステム30へ薬剤を放出させるための1つ又はそれ以上の開口部42を含む。リテイナー39が、ねじ山40a、40b以外の方法で、第2のチャンバー35に対して脱着可能に取付け得ることは当業者に理解されることである。

【００７２】

図2Aから図5に示す本発明の実施態様のシステムを、人体のような体に取付けるために、まずこれに限定されないが、面取りした穴のような穴を骨にあける。次に組立てられたシステム10、30、50を、装置の頭部が骨と同一平面となるように穴の中にねじで取付ける。持続放出性装置15又は持続放出性装置を収容する第2のチャンバー35、52は、内部コア15a、36a、53aの薬剤が完全に放出された際、身体からシステム全体を取り外すことなく、必要に応じて容易に交換することができる。

【００７３】

図6及び図7に例示する本発明の別の実施態様において、システム60、70は、ねじの代わりに骨の中へ打ち込まれるステップル61又は釘71を含む。さらにまた、図6中に示すシステム60は、ステップル61が身体の一部に適切に固定されるまで、ステップル61の外側に突出している部分を変形させることによって、骨のような身体の部分に巻き付くように構成することができる。チャンバー62、72は、持続放出性装置63、73を保持し、持続放出性装置63、73は、薬剤を放出させることができる穴65、75を有する脱着可能なリテイナー64、74によってチャンバー62、72内に固定されている。当然、図6及び図7の実施態様において

は、システム60、70は骨と同一平面に位置せず、ある程度突き出る。軟組織周辺に対する刺激を最小限にするため、鋭く角のついた縁部分を面取りしたり又は丸みをつけることができる。

【００７４】

本発明のさらに別の実施態様を図8A～図8Cに示す。図8Aは、内部に中空頭部96を画定するねじ頭を有するねじ95の平面図及び断面図を示す。持続放出性保持装置100(図8C参照)は、ねじ95の中空頭部96の部分内へ取外しできるように挿入可能であり、それによって装置内に配置された薬剤を保持し、局所的に放出する。ねじ95は、薬剤デリバリシステムを有するねじを骨の穴(図示せず)にねじ式に入れるためのねじ付きシャンク91を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることにより、ねじ95の上面を骨と実質上同一平面に配置することが一般的には好ましい。この実施態様において、中空頭部96は、内径が6.20mm（0.244インチ）であり、外径が6.71mm（0.264インチ）である。中空頭部96の上部に形成されているリップ94は、7.49mm（0.295インチ）の外径を有する。

【００７５】

中空頭部96の深さは3.91mm（0.154インチ）であり、複数のトルク伝達構造97が中空頭部の基部93に設けられ、骨のような受容体の表面にねじを機械的に固定するのを容易にする。これらのトルク伝達構造97は、図8Aに示すように、約4.37mm（0.172インチ）である直径に沿って配置されている約0.635mm（0.025インチ）未満の深さの3つのプラスドライバー受容部分を含む。トルク伝達構造97の直径は約1.22mm（0.048インチ）とすることができる。本発明の前述の態様によれば、このトルク伝達構造97は、1つ又はそれより多くのスロットを有するか、又はトルクを伝達するのに慣用的に採用されている他の構造を有してもよい。ねじ付きシャンク91は、図示する実施態様において、少なくとも長さ8.13mm（0.32インチ）であり、17.5mm（0.69インチ）のピッチ、3.18mm（0.125インチ）の谷の径(又は小径)、及び4.50mm（0.177インチ）の外径を有するねじ山92を有し、ねじ山の側面は、互いに30度の角度で傾いて交差している。ねじ付きシャンク91の先端は、挿入を容易にするために、例えば30度の角度で傾斜している。

【００７６】

ねじ付きシャンク91の上方部分内に、中空頭部96に対して露出する、約4.57mm（0.18インチ）の深さを有するねじ付きの凹設部分98が形成されている。図8Aに示すように、約1.51mm（0.0595インチ）であるねじの内径に対して、最小ねじ深さは約2.79mm（0.110インチ）である。図8Cには、持続放出性保持装置100の対応するねじ付きシャンク99を示す。持続放出性保持装置100は、ねじ95の中空頭部96内に挿入するように形成されている。このような場合、持続放出性保持装置100の外径は5.99mm（0.236インチ）であり、深さは約4.32mm（0.170インチ）である。持続放出性保持装置100の内径は4.65mm（0.183インチ）である。その上方部分には、ねじ95の中空頭部96のリップ94と適合して係合するように形成されているリップ102があり、このリップは7.49mm（0.295インチ）の外径を有する。

【００７７】

複数のトルク伝達構造101を、リップ102に設けることにより、持続放出性保持装置100のねじ95の中空頭部96内への機械的な固定が容易になる。図8Cに示すように、これらのトルク伝達構造97は、約5.99mm（0.236インチ）である直径に沿って約3.81mm（0.15インチ）前後の深さに配置されている3つのプラスドライバー受容部分を含む。トルク伝達構造97の直径は約1.22mm（0.048インチ）とすることができる。本発明の前述の態様によれば、このトルク伝達構造は1つ又はそれ以上のスロットを有するか、又はトルクを伝達するのに慣用的に採用される他の構造を有してもよい。持続放出性保持装置100の底部から突出しているのはねじ付きシャンク99であり、これはねじ付きシャンク91の上方部分の、ねじ付きの凹設部分98と適合して係合するように形成されている。図示する実施態様において、ねじ付きシャンク99は、約2.54mm（0.10インチ）の長さと、シャンクに沿って約1.52mm（0.06インチ）延在するねじ山を有する。

【００７８】

本発明のさらに別の実施態様を図9A～図9Bに示す。図9Aは、内部に中空頭部を画定する

ねじ頭(即ち中空頭部)105を有するねじ103の平面図及び断面図を示す。持続放出性保持装置124(図9B参照)は、装置内に配置されている薬剤を保持し、局所的に放出するように、中空頭部105内に脱着可能に挿入される。またねじ103は、薬剤デリバリシステムを含むねじ103を骨(図示せず)の中へねじ式に入れるためのねじ付きシャンク110を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることによって、ねじ103の上面を実質上骨と同一平面に配置することが一般的には好ましい。

【００７９】

この実施態様において、図8A～図8Cで詳細に示した実施態様同様、中空頭部105の内径は6.20mm（0.244インチ）であり、外径は6.71mm（0.264インチ）である。中空頭部105の最上部に形成されているリップ107は、7.49mm（0.295インチ）の外径を有する。ねじ付きシャンク110は、長さが約9.40mm（0.37インチ）であり、図示する実施態様において、17.5mm（0.69インチ）のピッチ、3.18mm（0.125インチ）の谷の径(又は小径)、及び4.50mm（0.177インチ）の外径を有するねじ山109を有し、ねじ山の側面は、互いに30度の角度で傾いて交差している。ねじ付きシャンク110の先端は、図示する実施態様において、挿入を容易にするために、30度の角度で傾斜している。

【００８０】

中空頭部105の内側の深さは3.91mm（0.154インチ）である。ねじ付きシャンク110は中空頭部105の底部104に設けられている。ねじ付きの凹設部分106がねじ付きシャンク110の上方部分内に形成され、これはトルク伝達構造108を介して中空頭部105に対して露出する約7.11mm（0.28インチ）の最大深さを有する。図9Aに示すように、約1.51mm（0.0595インチ）であるねじの内径に対して、最小ねじ深さは約2.29mm（0.09インチ）である。トルク伝達構造108が、中空頭部105の基部110の中央に設けられ、骨のような受容体の表面へのねじ103の機械的な固定を容易にする。図9Aに図示するトルク伝達構造108は、約2.36mm（0.093インチ）の直径と約3.18mm（0.125インチ）の深さを有する六角形のキーからなる。

【００８１】

図9Bは、ねじ103の中空頭部105へ挿入するように形成されている持続放出性保持装置124の実施態様を示す。持続放出性保持装置124の底部には、トルク伝達構造108によって形成されている開口部と、ねじ103のねじ付き凹設部分106に実質的に対応するねじ付きシャンク126がある。ねじ付きシャンク126は、軸の全体の長さが約5.08mm（0.20インチ）であり、そのねじの長さは約2.16mm（0.085インチ）である。ねじ山は、ねじ103のねじ部106の形状に適合して係合するように形成され、ねじ103の六角形のキーに対応するねじ付きシャンク126の部分には設けられていない。

【００８２】

図9Bの持続放出性保持装置124の外径は5.99mm（0.236インチ）であり、深さは約4.67mm（0.184インチ）である。持続放出性保持装置124の内径は4.65mm（0.183インチ）である。その上方部分には、ねじ103の中空頭部105のリップ107と適合して係合するように形成されている、7.49mm（0.295インチ）の外径を有するリップ122がある。トルク伝達構造120を、持続放出性保持装置124のリップ122及び／又は中空円筒形状体125に設けることにより、持続放出性保持装置124をねじ103の中空頭部105へ機械的に固定するのが容易になる。図9Bに図示するトルク伝達構造120は、約4.75mm（0.1870インチ）の直径及び、約1.02mm（0.040インチ）の深さを有する六角形のキーからなる。

【００８３】

図10Aは、本発明にしたがう中空頭部135を内部に画定するねじ頭を有するタッピングねじ又はドリルねじ140の断面を示す。持続放出性保持装置150(図10Fを参照)が、装置中に配置されている薬剤を保持し、局所的に放出するように、中空頭部135内部に脱着可能に挿入される。またねじ140は、薬剤デリバリシステムを含むねじ140を骨にねじ式に入れるためのねじ付きシャンク132を含む。適切なねじの形状によって、又は適切なバーホールを設けることによって、ねじ140の最上面を骨と実質上同一平面に配置することが一般的には好ましい。中空頭部135とねじ付きシャンク132の間の切り替え部分に丸みをつけるか又はその部分を面取りして、肩部134を形成することが、必要ではないが好ましい。その1

つの態様において、肩部134は、中空頭部135から、肩部134の中間部分付近に向かって凹状に変曲する点までの切り替え部分において2.29mm（0.09インチ）の半径を有する曲面を有し、肩部は、凹状の変曲点において1.02mm（0.04インチ）の半径を有する曲面を有する。

【００８４】

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

【００８５】

ねじ付きシャンク132の角は、鋭い角を取り除き、約0.127mm（0.005インチ）にまで丸められている。さらに製造に由来する全てのバリは取り除かれ、全ての縁部は、最小約0.0762mm～0.127mm（0.003～0.005インチ）にまで丸められる。これは、例えば、S2ビードを利用してマイクロビードブラスチングや、当業者に既知の他の慣用的な表面処理方法により達成することができる。さらに図示する実施態様を参照しての説明及び図示した寸法は、本発明をいずれかの実施態様に限定するものではなく、例示する際の扱い易さのためであって、従来の製造公差を意味するものではないことが理解されなければならない。

【００８６】

この実施態様において、中空頭部135の内径は6.20mm（0.244インチ）であり、外径は6.71mm（0.264インチ）である。中空頭部135の最上部分に形成されているリップ137は7.49mm（0.295インチ）の外径を有する。ねじ付きシャンク132は、約9.91mm～10.4mm（0.39～0.41インチ）の長さを有し、図示する実施態様においては、約2.82mm（0.111インチ）のピッチと、ねじ140の先端において約3.18mm（0.125インチ）の谷の径(又は小径)を有するねじ138を有するが、先端の幾何学的形状は、特定の用途に対して予想される入口又は初期の穴開け条件に基づいて、当業者に既知の方法で変更することができる。図10Dに詳細に図示する実施態様においては、谷の径は、ねじ140の先端における約3.18mm（0.125インチ）の当初の谷の径から、ねじ山ごとに約0.127mm（0.005インチ）ずつ、ねじ頭に隣接するねじ138の基部における約3.43mm（0.135インチ）まで増大する。ねじ138は、約6.35mm（0.250インチ）の外径を有し、約15度(2α＝30度)のねじ山の傾きを有する。図示するように、ねじ付きシャンク132は25.4mm（1インチ）に対して9つのねじ山を有する。ねじ付きシャンク132の先端は、図示する実施態様において、45度の角度で滑らかに傾斜し、この先端は約1.57mm（0.062インチ）の半径を有する。

【００８７】

溝138に対応して、ねじ140の表面又は基部を切断することに関し、この溝は、ねじ140の先端に対する垂直面上に中心があり、その半径は7.92mm（0.312インチ）である。当業者には周知であるが、溝は、ねじ山の輪郭上に切刃を形成し、刃溝と切削流体の通路をもたらすタップ中に形成されている縦方向のチャネルである。溝のすくい面は、切刃における歯の頂を通過する半径方向の線とすくい面との間の所望の角度関係にしたがって、正、負又は零のすくい角を有する。本発明のこの態様において、2つの溝138が、図10Bに示すように互いに対向して形成される。

【００８８】

図10Aに示すように、中空頭部135の内部深さは3.91mm（0.154インチ）である。約2.79mm（0.11インチ）の最大深さを有するねじ付きの凹設部分136が、中空頭部135の底部中央部分に設けられている。1つの態様において、ねじ付き凹設部分136は、図10Cに示すように、約1.51mm（0.0595インチ）のねじ部の径を有し、約1.78mm（0.07インチ）のねじ深さを有する。ねじ部分136の全体の深さは約2.79mm（0.11インチ）である。ねじ付き凹設部分136の末端は、図示するように面取りされた部分を含む。またトルク伝達構造180が、中空頭部135の底部に設けられ、骨のような受容体の表面へのねじ140の機械的な固定を容易

にする。図10Cに図示するトルク伝達構造180は、4.09mm（±0.0127mm）（0.161インチ(±0.0005)）であるねじの中空頭部135の直径上に、間隔を空けて配置されている約1.24mm（±0.0127mm）（0.049インチ(±0.0005)）の直径を有する1.02mm（0.040インチ）の深さの穴を含む。

【００８９】

図10E～図10Fは、ねじ140の中空頭部135に挿入されるように形成されている持続放出性保持装置150の実施態様を示す。ねじ付きシャンク155が、持続放出性保持装置150の底部に配置されている。ねじ付きシャンク155は、ねじ140のねじ付き凹設部分136により形成されている開口部に適合して係合するように形成されている。図10Fに示すように、ねじ付きシャンク155は、約1.65mm（0.065インチ）の全軸長さを有し、そのねじ山は、約1.52mm（0.060インチ）であり、ねじ140のねじ部分136の相当する部分と係合する。

【００９０】

図10E～図10Fの持続放出性保持装置150の外径は5.99mm（0.236インチ）であり、そこに画定されている内部空洞156の深さは約4.45mm（0.175インチ）である。持続放出性保持装置150の内径は4.65mm（0.183インチ）である。装置の上側部分には、ねじ140の中空頭部135のリップ137に適合して係合するように形成され、7.49mm（0.295インチ）の外径を有するリップ175がある。持続放出性保持装置150のリップ175にはトルク伝達構造185が設けられ、それによってねじ140の中空頭部135への持続放出性保持装置150の機械的な固定が容易になる。図10E～図10Fに図示するトルク伝達構造185は、6.07mm（±0.0254mm）（0.239インチ(±0.001)）である持続放出性保持装置150のリップ175の直径上に間隔を空けて配置されている約1.24mm（±0.0254mm）（0.049インチ(±0.001)）の直径を有する0.508mm（0.020インチ）の深さの穴を含む。

【００９１】

図11A～図11Bは、ねじ140の中空頭部135に挿入するように形成されている持続放出性保持装置250の他の実施態様を示す。ねじ付きシャンク255が、持続放出性保持装置250の底部に配設されている。ねじ付きシャンク255は、ねじ140のねじ付き凹設部分136によって形成されている開口部に適合して係合するように形成されている。図11Bに示すように、ねじ付きシャンク255は、約1.78mm（0.07インチ）の全軸長さを有し、そのねじの外径は少なくとも約1.27mm（0.05インチ）であり、ねじ140のねじ部分136の相当する部分と係合する。

【００９２】

図11A～図11Bの持続放出性保持装置250の外径は5.99mm（0.236インチ）であり、この装置に画定されている内部空洞256の深さは約3.91mm（0.154インチ）である。持続放出性保持装置250の内径は4.65mm（0.183インチ）である。装置の上側部分には、ねじ140の中空頭部135のリップ137に適合して係合するように形成されている7.49mm（0.295インチ）の外径を有するリップ275がある。持続放出性保持装置250の上面はわずかに丸みを帯びており、その半径は19.1mm（0.75インチ）である。

【００９３】

持続放出性保持装置250のリップ275にはトルク伝達構造285が設けられ、それによってねじ140の中空頭部135中への持続放出性保持装置250の機械的な固定が容易になる。図11Aに図示するトルク伝達構造285は、リップ275の側壁に凹設部分を含み、この凹設部分は約1.52mm（0.06インチ）の深さを有する。図示するように、凹設部分は、深さが増大するにつれ、約8度～12度の間の角度で、わずかに内側に向かって拡がるように形成されている。トルク伝達構造又は凹設部分285は、図示するように、概して半円形であり、持続放出性保持装置250のリップ275の6.07mm（±0.0254mm）（0.239インチ(±0.001))である直径上に間隔をあけて配置され、約1.24mm（±0.0254mm）（0.049インチ(±0.001))の直径を有する。トルク伝達構造又は凹設部分285の間隔及び幾何学的形状は、ねじ140の中空頭部135内に持続放出性保持装置を固定するのに必要なトルクを発生するのに利用できる工具及び取付具に合わせて自由に変更することができ、例えばスロット、ボルト又は穴を含む。

【００９４】

持続放出性保持装置250とねじ140の中空頭部135の組立て構造を図12A～図12Bに詳細に示す。このとき薬剤ペイロード300を持続放出性保持装置250内に示す。図12Cは、薬剤ペイロード300を持続放出性保持装置250内に挿入して固定する1つの方法を示す。薬剤ペイロード300を挿入する前に、持続放出性保持装置250の内側表面の1つ又はそれ以上に沿って接着剤305をつける。薬剤ペイロード300を挿入すると、接着剤305が薬剤ペイロードを適所で固定して保持する。薬剤ペイロード300と持続放出性保持装置250の内側表面との間の隙間に接着剤が流れるように、接着剤305は十分に低い粘度を有することが好ましいが、この性質は必須ではなく、薬剤ペイロードのコーティング層や速度制限バリア315、薬剤自体及び／又は持続放出性保持装置250の材料に適合する本発明の様々な実施態様に対応したいずれの接着剤305も許容することができる。

【００９５】

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

【００９６】

一旦埋め込まれると、図12Dに示すように、意図される治療効果に合わせて、挿入部位を取り巻く患者の身体の領域に長期間にわたって制御された速度で薬剤ペイロード300が放出される。その放出速度は、例えばコーティング層又は速度制限バリア315の性質及び幾何学的形状の適切な分散値によって制御することができる。それに限定されないが、ポリマーコーティングのようなコーティング層315は、放出される薬剤の表面領域の1部又はより多くの部分から、特に持続放出性保持装置250の出口に隣接する薬剤表面から、全体又は部分を選択的に省くことができる。その1つの態様において、コーティング層315は、持続放出性保持装置250の開口部に隣接する薬剤ペイロード300の表面にのみ適用することができる。このような態様において、接着剤305は、薬剤ペイロード300の薬剤（単数又は複数）を構造的に又は化学的に劣化させないように選択されるべきである。

【００９７】

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

【００９８】

本発明の薬剤デリバリシステムの実施態様を取付けるのに適切に使用される1つの装置を図13A～図13Bに詳細に示す。ねじにトルクを与えるドリルは、開業医が医療用途に許容可能であると考える自動化、動力化又は手動化されているドリルのいずれかを本質的に含む。予想される外科的処置の1つの態様において、目標領域から軟組織を移動することにより、埋込部位へのアクセスを可能とし、慣用的なハンドドリルを使用する。外科的処置の他の態様においては、組織の外傷を最小限に留めるため、関節鏡手術又はオルソスコー

プ手術に慣用的に適用するような、それほど侵襲性でない処置が利用され、例えば穿孔中の軟組織への損傷を防ぐために、手術ドリルビット405を、カニューレ又はドリルスリーブ内に都合良く配置することができる。

【００９９】

図13A～図13Bは、後に図14Aを参照しながら説明するように、予め形成されたパイロットホール410、420中へねじ140を動かすように形成されている異なる実施態様のドライバー450を示す。各ドライバー450は、中空頭部135の内側部分のトルク伝達構造180と適合して係合するように形成されている頭部460を有する。図13A～図13Bに詳細に示すように、図10A～図10Fに示すねじ140に対応するように、頭部460は、4.09mm（0.161インチ）である直径上に間隔をあけて配置されている約1.02mm（0.040インチ９の長さと約1.24mm（0.049インチ）の直径を有する3つの駆動部材465を含む。駆動部材465は、当然、中空頭部135のトルク伝達構造180に対応する、いずれかの形状、数又は配列とすることができる。手術中、ドライバー450の駆動軸470を、その基部端部で時計回り又は反時計回りに回転させ、その遠位端部で頭部460の対応する時計回り又は反時計回りの回転を生じさせる。ドライバー450の基部端部は、図13Aに示すように、医療提供者の指先の操作により適用されるモーメントアームに一致する様々な度合いのトルクが生み出せるように形成されている放射状部分を有するノブ475を有する。代替的には、図13Bに示すように、駆動軸470自体の直径と実質的に等しい直径を有する高摩擦の又はしっかり握ることができる表面480を有する駆動軸自体を簡単に設けることができ、図13Aに示すドライバー450よりも小さいトルクを与えることができ、それによってより微妙な程度のコントロール及び触感覚が可能となる。図示するドライバー450は手動で操作されるが、ドライバー450は都合良く動力化される。

【０１００】

図12A～図12Dの薬剤デリバリ装置を骨に埋込む方法を、図14A～図14Gに詳細に示す。

【０１０１】

まず最初に、図14Aに示すように、骨400にパイロットホールを穿孔することが好ましい。代替的には、タッピングねじ又はドリルねじを使用することができる。図14Aに示すドリルビット405は、第1の深さと第1の直径D1を有する第1のパイロットホール410、及び第2の深さと第2の直径D2を有する第2のパイロットホール420を生成する。第1の直径D1は、ねじ付きシャンク132の外径よりも小さくなるように(即ち図10Aの実施態様では6.35mm（0.25インチ）未満)選択され、ねじ付きシャンク132の谷の径に等しいか又はそれよりも小さい(即ち図10Aの実施態様では3.43mm（0.135インチ）未満)こと、あるいはねじ140の先端の径に等しいか又は小さい(即ち図10Aの実施態様では約3.18mm（0.125インチ）の初期の谷の径よりも小さい)ことが好ましく、それによってねじ付きシャンク132の骨400への効果的な固定が可能となる。

【０１０２】

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

【０１０３】

図14Bは、本発明に基づいて、図10Aのねじ140と図13Aのドライバー450を連結する工程を示す。図14Cは、ノブ475によって、ドライバー450と駆動軸470にトルクを加えて、骨400にあけたパイロットホール410、420へ、ねじ140を挿入することを示す。図14Dは、骨400に挿入されているねじ140を示す。

【０１０４】

ねじ140の挿入に続いて、図12Cに図示する本発明の態様に基づく薬剤ペイロード300を挿入する。このとき、健康管理提供者は、まず最初に、持続放出性保持装置(例えば250)の内壁の少なくとも1つの表面上に、接着材料305を置き、次に持続放出性保持装置内に薬剤ペイロードがしっかりと固定されるように、薬剤ペイロードを接着剤に対して押し付ける。

【０１０５】

一旦、持続放出性保持装置250内に薬剤ペイロード300が固定されると、次いで必要であれば、接着剤の硬化時間を設け、その後持続放出性保持装置250を、図14E～図14Gに示すように、ねじ140の中空頭部135へ挿入する。図14Eは、図11A～11Bの持続放出性保持装置250と、図13Aのドライバー450に実質的に類似のドライバー550とを連結する工程を示す。この特定の実施態様のドライバー550において、遠位端部590は、持続放出性保持装置250のリップ275の内側に係合するように形成されている隆起部分又はボス555を有する。この係合は、ノブ575を時計回りに回転させ、回転運動を直線運動に変換するねじ580を利用して、駆動軸570を遠位端部590から直線的に離して引っ込ませることによって達成される。

【０１０６】

A1点とA2点の間における遠位端部590の内径IDは、図14Fに詳細に示すように、実質的に一定であり、ドライバー頭部560の外径ODよりも大きい。A2点における遠位端部590の内径IDは、ドライバー頭部560の外径と実質的に等しい。A2点とA3点の間における遠位端部590の内径IDは、図14Fに示すように、遠位端部の前部又は最も左側からの距離が増大するにつれて減少し、図示するようにドライバー頭部560の外径よりも小さい。したがって、ドライバー頭部560が引っ込んでA2点を過ぎると、ドライバー頭部は遠位端部590の内壁に対して外側に向かう力を及ぼす。遠位端部590に近接する細くなった部分585は、隆起部分又はボス555を含む遠位端部の壁が外側に撓むことを容易にする。

【０１０７】

したがって図14Fに示すように、ドライバー頭部560が引っ込むと、ボス555が外側に拡がって持続放出性保持装置250のリップ275の内側に係合し、持続放出性保持装置をドライバー550にしっかりと固定する。一旦固定したら、ねじ付きシャンク225がねじ部分136に近接して初期の接触状態になるよう、持続放出性保持装置250を中空頭部内に配置する。さらにドライバー550自体を、時計回りに回転させ、ねじ付きシャンク225をねじ部分136へねじ止めし、中空頭部135中で持続放出性保持装置250をしっかりと固定する。

【０１０８】

次いで、ドライバー頭部560を真っ直ぐに進めて、外側に拡がったボス555を元々の位置又は平衡位置に戻すようにノブ575を回転することによって、ボス555と持続放出性保持装置250のリップ275との間を解放する。その結果、ボス555はリップ275と接触しなくなる。その後、図14Gに示すように、持続放出性保持装置250中に薬剤ペイロード300を保持したねじ140を骨に挿入した状態のまま、ドライバー550を取り外す。

【０１０９】

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

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】図面の簡単な説明
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図面の簡単な説明】

【図１】

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

漿中のFAのグラフを示す。

【図２Ａ】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図２Ｂ】

本発明の実施態様にしたがう脱着可能に取り付け可能なリテイナーの平面図である。

【図３】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図４】

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

【図５】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの分解断面図である。

【図６】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図である。

【図７】

本発明のさらなる実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図である。

【図８Ａ】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図８Ｂ】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図８Ｃ】

本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図９Ａ】

本発明の実施態様にしたがう別の薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図９Ｂ】

本発明の実施態様にしたがう別の薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ａ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ｂ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ｃ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ｄ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ｅ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１０Ｆ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの断面図を示す。

【図１１Ａ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの一態様の断面図を示す。

【図１１Ｂ】

本発明の別の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムの一態様の断面図を示す。

【図１２Ａ】

図10A～図10D及び／又は11A～図11Bに示されている本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

【図１２Ｂ】

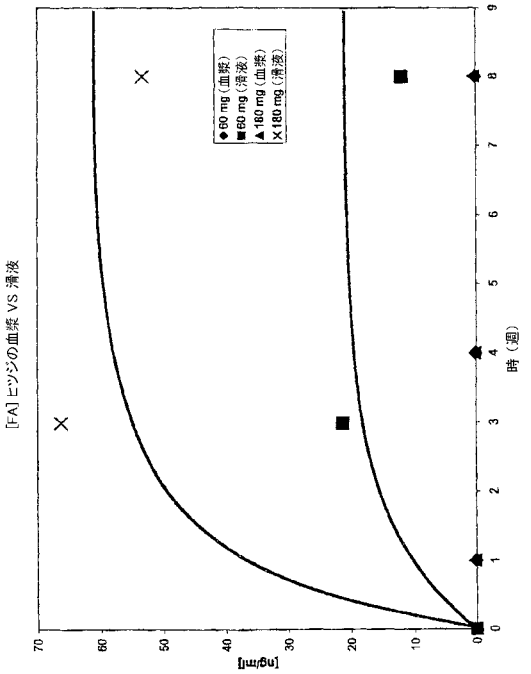
図10A～図10D及び／又は11A～図11Bに示されている本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。

【図１２Ｃ】

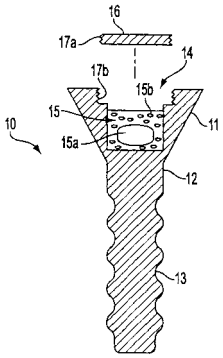
図10A～図10D及び／又は11A～図11Bに示されている本発明の実施態様にしたがう薬剤デ

リバリシステムのある局面における断面図を示す。
【図１２Ｄ】
図10A～図10D及び／又は11A～図11Bに示されている本発明の実施態様にしたがう薬剤デリバリシステムのある局面における断面図を示す。
【図１３Ａ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入するのに使用される装置を示す。
【図１３Ｂ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入するのに使用される装置を示す。
【図１４Ａ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｂ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｃ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｄ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｅ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｆ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【図１４Ｇ】
本発明に基づく薬剤デリバリ装置を挿入する方法を示す。
【手続補正３】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】全図
【補正方法】変更
【補正の内容】

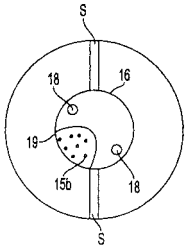
【図１】



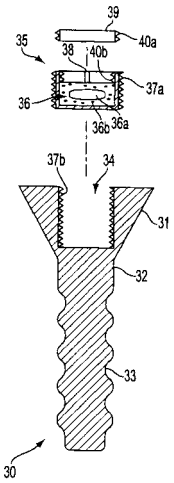
【図２Ａ】



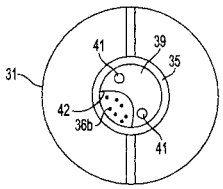
【図２Ｂ】



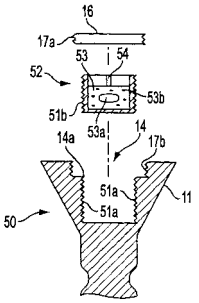
【図３】



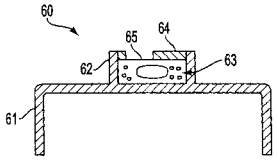
【図４】



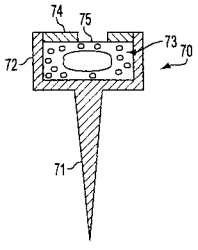
【図５】



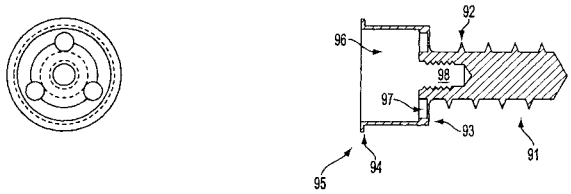
【図６】



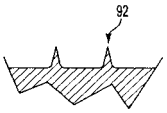
【図７】



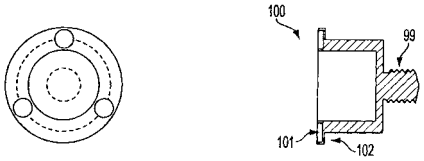
【図８Ａ】



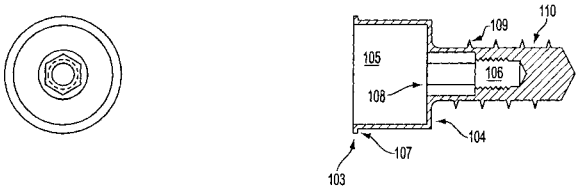
【図８Ｂ】



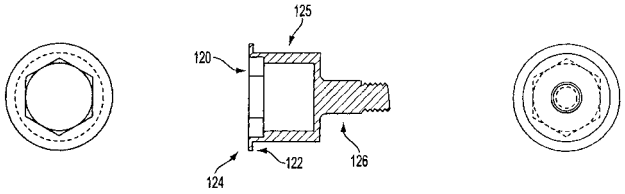
【図８Ｃ】



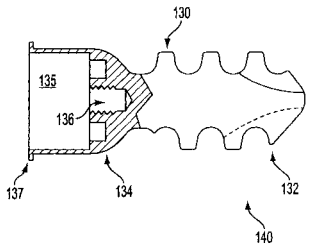
【図９Ａ】



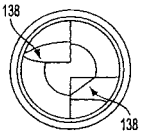
【図９Ｂ】



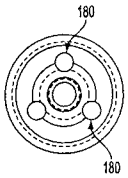
【図１０Ａ】



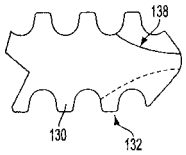
【図１０Ｂ】



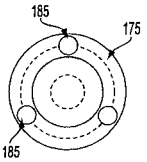
【図１０Ｃ】



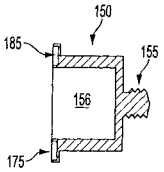
【図１０Ｄ】



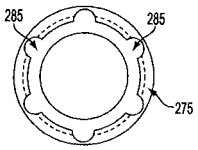
【図１０Ｅ】



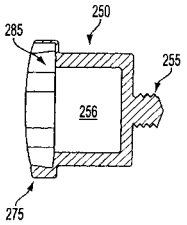
【図１０Ｆ】



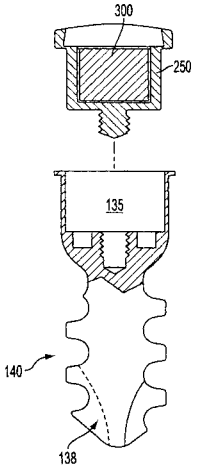
【図１１Ａ】



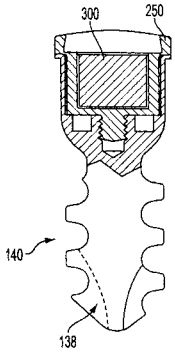
【図１１Ｂ】



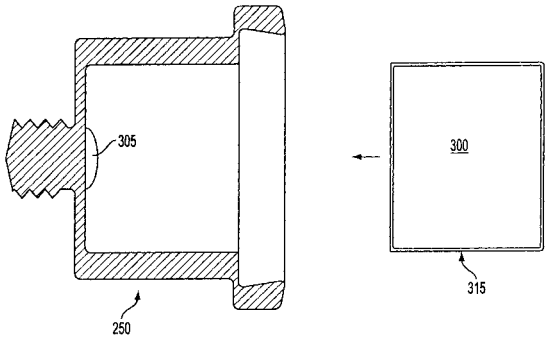
【図１２Ａ】



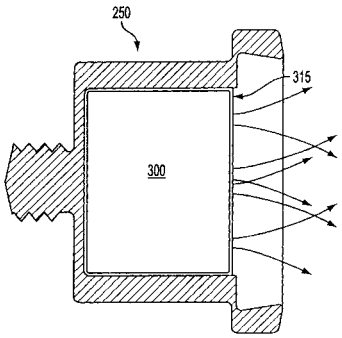
【図１２Ｂ】



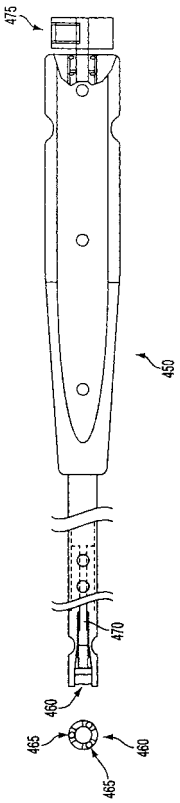
【図１２Ｃ】



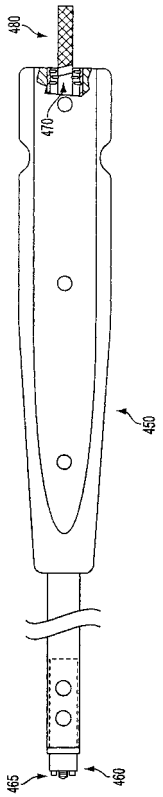
【図１２Ｄ】



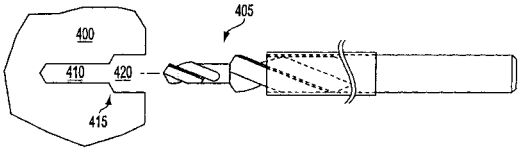
【図１３Ａ】



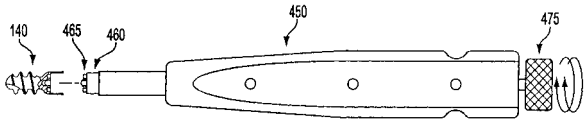
【図１３Ｂ】



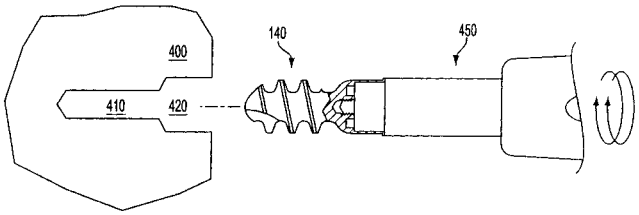
【図１４Ａ】



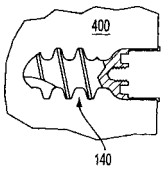
【図１４Ｂ】



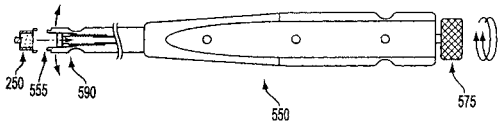
【図１４Ｃ】



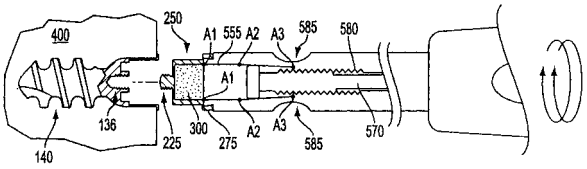
【図１４Ｄ】



【図１４Ｅ】



【図１４Ｆ】



【図１４Ｇ】

