

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6743041号
(P6743041)

(45) 発行日 令和2年8月19日 (2020.8.19)

(24) 登録日 令和2年7月31日 (2020.7.31)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M	37/00	(2006.01)	A 6 1 M	37/00	5 5 0
A 6 1 F	2/04	(2013.01)	A 6 1 F	2/04	
A 6 1 F	2/94	(2013.01)	A 6 1 F	2/94	
A 6 1 M	27/00	(2006.01)	A 6 1 M	27/00	
A 6 1 M	31/00	(2006.01)	A 6 1 M	31/00	

請求項の数 19 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-549383 (P2017-549383)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月30日 (2016.3.30)
 (65) 公表番号 特表2018-516096 (P2018-516096A)
 (43) 公表日 平成30年6月21日 (2018.6.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/024935
 (87) 国際公開番号 W02016/160934
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)
 審査請求日 平成31年3月5日 (2019.3.5)
 (31) 優先権主張番号 62/140,077
 (32) 優先日 平成27年3月30日 (2015.3.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 514274409
 タリス バイオメディカル エルエルシー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 2 4 2 1, レキシントン, ハートウェル
 アベニュー 1 1 3
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100153693
 弁理士 岩田 耕一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 上部尿路への薬剤の局所的な送達装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腎盂に薬剤を投与するための薬剤送達装置であって、
 膀胱端部、腎臓端部、及び前記膀胱端部と前記腎臓端部との間に延在する薬剤管腔を有する可撓性の細長い本体と、
 前記膀胱端部に配置され、薬剤を含有し、かつ半透過性の壁によって少なくとも部分的に画定された薬剤リザーバと、を備え、
 前記薬剤管腔が、前記薬剤リザーバへの第1の端開口及び前記可撓性の細長い本体の前記腎臓端部にある第2の端開口を有し、
 前記装置が、使用時に、前記薬剤を、前記薬剤管腔を通して前記膀胱端部から圧送しかつ前記第2の端開口を通して前記腎臓端部において前記装置外に圧送するための浸透圧を前記薬剤リザーバ内に生成するように、水が前記半透過性の壁を通して前記薬剤リザーバに進入することを可能にするように構成されている、薬剤送達装置。

【請求項 2】

前記可撓性の細長い本体が、前記膀胱端部において、前記腎臓端部におけるより大きい外径を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記膀胱端部が、カール／コイル構成で付勢されている保形ワイヤをさらに備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

10

20

前記可撓性の細長い本体の前記膀胱端部が、前記保形ワイヤが配置されるワイヤ管腔を備える、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記膀胱端部が、カール / コイル構成で前記膀胱端部を付勢するように設定された形状設定ポリマーを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記薬剤が、固形状または半固形状であり、使用時に、前記半透過性の壁を通して前記薬剤リザーバに進入することを可能にされた前記水が、前記薬剤を可溶化し、前記浸透圧が、前記薬剤リザーバから前記薬剤管腔を通して、かつ前記装置から前記第 2 の端開口を通して、前記可溶化された薬剤を圧送する、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 7】

前記薬剤リザーバが、1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤が、浸透圧剤を含む、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】

前記半透過性の壁が、シリコン、ポリウレタン、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

20

前記薬剤が、尿路感染症、腎盂腎炎、腎細胞癌、線溶活性亢進、上部尿路上皮癌、または結石の治療または予防に有効な薬剤から選択される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記可撓性の細長い本体が、前記膀胱端部と前記腎臓端部との間に略直線状の中央部分を有し、前記膀胱端部及び腎臓端部のうちの 1 つまたは両方がコイル状である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

前記薬剤リザーバが、前記薬剤送達装置が患者へと挿入される前に、前記薬剤が充填されるように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

30

前記薬剤送達装置が、尿管ステント内に、またはこれに隣接して展開されるように構成される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 14】

前記可撓性の細長い本体が、尿管ステントであり、前記膀胱端部と前記腎臓端部との間に延在する排出管腔をさらに備える、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 15】

前記薬剤管腔が、前記可撓性の細長い本体内に画定され、前記排出管腔と平行に延在している、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】

前記薬剤リザーバが、環状形状を有し、前記排出管腔を囲んでいる、請求項 14 に記載の装置。

40

【請求項 17】

前記薬剤リザーバが、非環状であり、前記排出管腔の片側に沿って位置付けられている、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 18】

前記可撓性の細長い本体が、前記排出管腔に対して開かれている複数の側排出口を有する側壁を有する、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 19】

部品のキットであって、

膀胱滞留端及び腎臓滞留端を有する尿管ステントを備える第 1 の部品と、

50

前記膀胱滞留端で、またはこの周りで前記尿管ステントに取り付けるように構成された薬剤リザーバを備える薬剤送達装置を備える第2の部品であって、前記薬剤リザーバが、薬剤を含有し、前記薬剤リザーバに接続された第1の端及び前記尿管ステントの前記腎臓滞留端に、またはこの周りに位置付け可能な対向する第2の端を有する毛細管と流体連通しており、前記薬剤送達装置が、使用時に、前記薬剤を前記薬剤リザーバから前記毛細管を通し前記腎臓滞留端において前記第2の端外に圧送するための浸透圧を、前記膀胱滞留端の前記薬剤リザーバ内に生成するように、水が前記薬剤リザーバに進入することを可能にするように構成されている、第2の部品と、を備える、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年3月30日に出願された、米国仮特許出願第62/140,077号に対する優先権を主張し、その全体的な内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、薬剤送達装置及び方法の分野に関し、より具体的には、限定されないが、腎盂、尿管、及び/または膀胱を含む、体の選択された部位に薬剤を標的化送達するための装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

上部尿路感染症(UTI)、上部尿路上皮癌(UTUC)、及び関連する合併症の治療等のために上部尿路へ薬剤を送達するための現在の試みは、満足できるものでない。例えば、UTUCを治療するために局所的な尿路点滴が使用されているが、かかる点滴は、比較的短く、不十分な持続時間の薬剤の暴露、または滞留時間のみを提供するという欠点を被る(Audenet et al., "Upper Urinary Tract Instillations in the Treatment of Urothelial Carcinomas: A Review of Technical Constraints and Outcome" World J. Urol. 31(1): 45-52 (2013年2月))。UTIは、現在、全身性(例えば、経口)抗生物質療法を用いて治療されており、これは数日または数週間にわたる大量の薬剤を必要とし、望ましくないことに、腎臓毒性及び/または重複感染ならびに薬剤耐性の進展を含む副作用の危険を増大させる。

30

【0004】

逆熱的ゲル化特性(冷温で液体状態かつ体温で固形状態)を有するヒドロゲルポリマーを薬剤に点滴することによるUTUCの治療における薬剤点滴の滞留時間を改善するための取り組みが提案されている。しかしながら、これらのヒドロゲルポリマーは、比較的短い保持能力しか有していないことが発見されており、したがって、従来型の点滴治療と同様に、治療効果を提供するのに十分な期間(例えば、1日を超える)、治療部位に薬剤を送達することができないと考えられている。

【0005】

40

尿管用薬剤送達ステントが知られている。例えば、いくつかの尿管ステントは、薬剤含浸ポリマーから製造されている。しかしながら、かかるマトリクス材放出システムによる薬剤の放出は、一般に、かかるシステムが含有し、かつ送達することができる薬剤ペイロードが比較的低いことに起因して、満足できるものでなかった。さらに、薬剤の放出は、ポリマーマトリクスからの拡散及び/またはこの分解によって制限され、達成され得る薬剤の放出速度を制限する。マトリクス薬剤組成物の機械的な要件により、装置が含有することができる薬剤ペイロードの総容量がさらに制限される。

【0006】

別の尿管ステント型装置が、米国特許第9,259,517号に開示されている。本装置は、膀胱内に存在し、かつ本装置が膀胱内で展開された後に薬液を充填しなければなら

50

ないバルーン部分を必要とする。この特徴により、残念なことに、本装置を用いるプロセスが複雑なものになる。それはまた、薬剤及び薬剤を放出するために必要な液体溶媒のすべての両方を含有するために膨張されたバルーンに必要とされる大容積に起因して、不要に大きく、また耐え難い可能性がある（または、患者にとって少なくとも非常に不快な）薬剤リザーバが、薬剤放出の期間中に膀胱内に存在することが必要である。

【 0 0 0 7 】

したがって、延長された期間中、有効な容量で腎盂部位に薬剤の制御された送達を行うための、新規かつ改善された方法及び装置を提供することが望ましいだろう。本装置が患者の膀胱へと挿入された後に、本装置の薬剤リザーバに液体溶媒を充填する（または、ここから液体溶媒を除去する）ための追加のステップを好ましくは必要とせずに、かかる薬剤送達装置及び方法が、患者の尿管へと容易に挿入され、かつここから除去されることが望ましいだろう。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

一態様では、患者の尿管内に配置するために使用され得る薬剤送達装置が提供されている。本装置は、膀胱端部、腎臓端部、及び膀胱端部と腎臓端部との間に延在する薬剤管腔を有する可撓性の細長い本体と、第1の端部に配置され、薬剤を含有し、かつ半透過性の壁によって少なくとも部分的に画定される薬剤リザーバを含み、薬剤管腔は、薬剤リザーバへの第1の端開口、及び可撓性の細長い本体の腎臓端部にある第2の開口を有し、本装置は、使用時に、薬剤リザーバから薬剤管腔を通して、かつ本装置から第2の端開口を通して、薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、水が半透過性の壁を通して薬剤リザーバに進入することを可能にされるように構成されている。

【 0 0 0 9 】

別の態様では、薬剤の投与を必要とする患者に薬剤を投与する治療方法及び方法が提供されている。一実施形態では、本方法は、膀胱端部、腎臓端部、及び膀胱端部と腎臓端部との間に延在する薬剤管腔を有する可撓性の細長い本体を含む薬剤送達装置を、患者の尿道及び膀胱を通して、患者の尿管のうちの少なくとも1つへと挿入することであって、その結果、本装置の膀胱端部が患者の膀胱内に配置され、本装置の腎臓端部が患者の腎臓内に配置され、膀胱端部が、半透過性の壁によって少なくとも部分的に画定され、かつ薬剤を含有する薬剤リザーバを含む、挿入することと、薬剤リザーバから薬剤管腔を通して、かつ本装置から本装置の腎臓端部にある開口を通して、腎盂へと薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、膀胱内の水が本装置の半透過性の壁を通して拡散することを可能にすることと、を含む。本方法は、延長された期間にわたる腎盂への局所的かつ継続的な薬剤の送達を提供している。

【 0 0 1 0 】

添付の図を参照して、詳細な説明が記載されている。同じ符号の使用は、同様のまたは同一の品目を示し得る。様々な実施形態が、図に示されているもの以外の要素及び/または成分を利用している場合があり、いくつかの要素及び/または成分が、様々な実施形態において存在していない場合がある。図の要素及び/または成分は、必ずしも縮尺通りに描かれていない。いくつかの図では、一定の要素及び/または成分の関連する大きさが、図示の容易さのために誇張されている。本開示の全体を通して、内容に応じて、単一及び複数の専門用語が、ほとんど同じ意味で使用されている場合がある。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 A 】 本開示の実施形態に従った、展開形状での薬剤送達ステント装置の断面図である。

【 図 1 B 】 図 1 A の薬剤送達ステント装置の B - B 線に沿って切り取られた腎臓端部の近位の断面図である。

【 図 1 C 】 図 1 A の薬剤送達ステント装置の A - A 線に沿って切り取られた膀胱端部の断面図である。

【図 1 D】本開示の実施形態に従った、保持形状での図 1 A の薬剤送達ステント装置の平面図である。

【図 2】本開示の実施形態に従った、薬剤送達ステント装置の腎臓端部の近位の断面図である。

【図 3】本開示の実施形態に従った、薬剤送達ステント装置の腎臓端部の近位の断面図である。

【図 4 A】本開示の別の実施形態に従った、展開形状での薬剤送達ステント装置の断面図である。

【図 4 B】図 4 A の薬剤送達ステント装置の B - B 線に沿って切り取られた腎臓端部の近位の断面図である。

【図 4 C】図 4 A の薬剤送達ステント装置の A - A 線に沿って切り取られた膀胱端部の断面図である。

【図 4 D】本開示の実施形態に従った、保持形状での図 4 A の薬剤送達ステント装置の断面図である。

【図 5 A】本開示の実施形態に従った、展開形状での薬剤送達装置の断面図である。

【図 5 B】図 5 A の薬剤送達装置の B - B 線に沿って切り取られた腎臓端部の近位の断面図である。

【図 5 C】図 5 A の薬剤送達装置の A - A 線に沿って切り取られた膀胱端部の断面図である。

【図 6 A】本開示の実施形態に従った、展開形状での薬剤送達装置の断面図である。

【図 6 B】図 6 A の薬剤送達装置の B - B 線に沿って切り取られた腎臓端部の近位の断面図である。

【図 6 C】図 6 A の薬剤送達装置の A - A 線に沿って切り取られた膀胱端部の断面図である。

【図 7 A】本開示の実施形態に従った、典型形状での尿管ステント内に挿入された薬剤送達装置の断面図である。

【図 7 B】図 7 A の薬剤送達装置の B - B 線に沿って切り取られた腎臓端部の近位の断面図である。

【図 8】本開示の実施形態に従った、尿管ステントに隣接して位置付けられた薬剤送達装置の腎臓端部の近位の断面図である。

【図 9】本開示の実施形態に従った、薬剤送達装置を用いた 6 つの異なる実験的なシステムによる、ゲムシタピンの経時的放出速度を描画しているグラフである。

【図 10】本開示の実施形態に従った、薬剤送達装置を用いた 6 つの異なる実験的なシステムによる、ゲムシタピンの累積的な経時的放出速度を描画しているグラフである。

【図 11 A】本開示の実施形態に従った、保持形状での薬剤送達装置の断面図である。

【図 11 B】図 11 A の薬剤送達装置の A - A 線に沿って切り取られた腎臓端部の断面図である。

【図 12】本開示の実施形態に従った、既存のステントを有する患者内に展開された薬剤送達装置の断面図である。

【図 13】本開示の実施形態に従った、薬剤送達装置の腎臓端部の断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

患者の上部尿路への、制御され、延長された局所的な薬剤の送達のための改善された装置及び方法が開発された。本装置及び方法は、有益なことに、腎盂 / 上部尿路へと薬剤を放出するように、薬剤リザーバから尿管を通して延在する可撓性の細長い管腔体（例えば、毛細管）を通してリザーバから薬剤を押し出すために浸透圧ポンプを動作させるように構成された膀胱滞留薬剤リザーバを含む。本装置及び方法を使用して、腎盂、腎杯、及び / または尿管の、またはこれらの中の組織を治療することができる。

【0013】

本装置は、尿管ステントを含むように構成される場合があり、または従来型の尿管ステ

10

20

30

40

50

ントと連動して動作し得る。一実施形態では、膀胱滞留端及び腎臓滞留端を有する尿管ステントを備える第１の部品と、膀胱滞留端で、またはこの周りで尿管ステントに取り付けるように構成された薬剤リザーバを備える薬剤送達装置を備える第２の部品であって、薬剤リザーバが、薬剤を含有し、薬剤リザーバに接続された第１の端及び尿管ステントの腎臓滞留端に、またはこの周りに位置付け可能な対向する第２の端を有する毛細管と流体連通している、第２の部品と、を含む、部品のキットが提供されている。

【００１４】

実施形態では、本明細書に記載されている薬剤送達装置は、膀胱端部、対向する腎臓端部、及び任意に、その間に延在する排出管腔を有する可撓性の細長い本体を含む。本装置はまた、可撓性の細長い本体の膀胱端部に配置された薬剤リザーバと、薬剤リザーバから腎臓端部へと延在する薬剤管腔とを含み、その結果、本装置は、有益なことに、使用時に、薬剤リザーバから薬剤管腔を通して、かつ腎臓端部にある本装置から、直接患者の腎盂へと薬剤を浸透圧的に圧送するように構成されている。本構成は、有益なことに、本装置が空間効率の良い方法で（例えば、薬剤の送達のために必要とされる全体的な液体溶媒を一度で含有することも必要がなく）膀胱端部に薬剤を保存することができ、また直接腎盂に薬剤を局所的に投与することができる。言い換えれば、本装置は、有益なことに、患者の尿管及び腎臓の構造的なパラメータによって制限されることなく、延長された期間にわたって腎盂への局所的かつ継続的な薬剤の送達を提供する。

【００１５】

本明細書に開示されている装置はまた、有益なことに、患者への本装置の挿入前に、治療のコースに対して必要とされる完全な容量の薬剤が本装置に予め充填されることを可能にするように設計されており、それによって、本装置がインピボで（例えば、膀胱内で）展開された後に、本装置に薬剤を充填し、または再充填するための追加のまたはより複雑な処置を患者が被る必要を回避する。

【００１６】

本発明の薬剤送達装置はまた、有益なことに、腎臓内に薬剤リザーバを配置する必要なく、直接腎盂へと薬剤を放出することができる。これは、膀胱内に配置された薬剤ペイロードのための付随する容積／空間要件による薬剤リザーバを有し、かつ制御された方法で腎臓に薬剤を圧送するための手段を提供することによって達成される。この方法では、有益なことに、薬剤リザーバが尿管へと／これを通して通過する程度に十分小さい直径を有する必要がある。

【００１７】

薬剤送達装置

【００１８】

一定の実施形態では、薬剤送達装置は、膀胱端部、腎臓端部、及び膀胱端部と腎臓端部との間に延在する薬剤管腔を有する可撓性の細長い本体を含む。本装置はまた、薬剤を含有し、かつ膀胱端部に配置された薬剤リザーバを含む。薬剤管腔は、薬剤リザーバへの第１の端開口、及び可撓性の細長い本体の腎臓端部にある第２の端開口を有する。薬剤リザーバは、半透過性の壁によって少なくとも部分的に画定され、その結果、本装置は、使用中に、水（尿）が半透過性の壁を通して薬剤リザーバに進入し、かつリザーバ内に浸透圧を生成することを可能にすることができる。特定の実施形態では、薬剤リザーバに進入する水が、その中に保存された薬剤及び賦形剤（例えば、タブレットまたは他の固形形態であり得る）を可溶化し、可溶化された薬剤及び賦形剤は、浸透圧を生成する、半透過性の壁（または、本装置の他の壁部分）を通して拡散することができない。浸透圧は、薬剤リザーバから薬剤管腔を通して、かつ本装置から第２の端開口を通して、薬剤（液体、溶液、または懸濁液）を駆動させることによって緩和される。薬剤送達装置は、患者の尿管の内部に挿入されることができ、その結果、薬剤送達装置は、患者の腎盂に直接薬剤を送達するための浸透圧ポンプとして機能する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、本装置は、腎臓端部に加えて、膀胱端部から薬剤を放出する

ようにさらに構成されている。一実施形態では、薬剤送達装置は、第2の薬剤（第2の端部から送達された薬剤と同じまたはこれと異なる場合がある）を含有する第2の薬剤リザーバを含み、第2の薬剤は、本装置の膀胱端部から放出される。第2の薬剤は、例えば、拡散によって、または浸透圧によって放出され得る。一事例では、第2のリザーバは、水／尿が第2の薬剤リザーバの少なくとも一部を画定する半透過性の壁を通して透過された後に、可溶化された薬剤を放出するための放出開口を含む。

【0020】

薬剤送達装置は、尿管ステントを有し、またはこれと共に使用するように構成され得る。例えば、可撓性の細長い本体は、尿管ステントを少なくとも部分的に形成し得る。すなわち、可撓性の細長い本体は、経路を開いた状態に維持するために尿管へと挿入するように構成され得、かつ腎臓と膀胱の間の尿の流動を可能にするための排出管腔を含み得る。他の実施形態では、薬剤送達装置は、既存の尿管ステントと連動して使用するように構成されている。例えば、可撓性の細長い本体は、従来型の尿管ステントへと挿入され、また尿管ステントを通して患者の腎臓から膀胱への流体の排出を可能にする程度に十分小さい外径を有し得る。

【0021】

「薬剤送達ステント装置」という語句は、可撓性の細長い本体が少なくとも部分的に尿管ステントとして機能する装置を指すものとして本明細書で使用されている。薬剤送達ステント装置の一実施形態が、図1A～1Dに示されている。薬剤送達ステント装置100は、膀胱端部108、腎臓端部110、及び膀胱端部108と腎臓端部110との間に延在する排出管腔112を有する可撓性の細長い本体102を含む。本明細書で使用される場合、可撓性の細長い本体の膀胱端部及び腎臓端部に対する排出管腔の位置を記載するために使用されるとき「その間に延在する」という語句は、排出管腔が膀胱端部及び腎臓端部のうちの1つまたは両方へと、かつ／またはこれらを通して延在する実施形態を含む。排出管腔の開口端は、細長い本体の端部に、またはこの近くに配置され得る。

【0022】

具体的には、本実施形態では、排出管腔112は、2つの端部108、110の端部に対向する開口を有する。可撓性の細長い本体102は、排出管腔112と流体連通している複数の側排出口124を有する側壁122を含む。膀胱端部108は、少なくとも1つの薬剤114を含有する薬剤リザーバ104を有する。薬剤リザーバ104は、半透過性の壁116によって少なくとも部分的に画定されている。半透過性の壁116は、透水性であり、水がリザーバ104へと拡散し、かつその中で薬剤114と接触することを可能にする。装置100は、薬剤リザーバ104への（すなわち、これと流体連通している）第1の端開口118、及び可撓性の細長い本体102の腎臓端部110の端における第2の端開口120を有する薬剤管腔106をさらに含む。図1Bに示されているように、薬剤管腔106は、排出管腔112から分離しており、かつこれに対して略平行に走行している。図1Cに見られ得るように、薬剤リザーバ104は、略環状形状を有し、かつ排出管腔112を囲んでいる。一定の実施形態では、薬剤114は、環状形状の薬剤リザーバ104を実質的に充填する形態にある。例えば、薬剤114は、リザーバ内で嵌合するようにサイズ決めされ、かつ位置付けられ得る、固形粉末または1つ以上のタブレットもしくは他の固形薬剤ユニットの形態であり得る。本設計における薬剤リザーバの環状形状は、有益なことに、次に、治療期間にわたってより良好な溶解及び薬剤の放出の制御を提供し得る、壁を通して拡散する水へのより均一な暴露の提供の助けとなり得る半透過性の壁によって、薬剤が均一に囲まれることを可能にする。

【0023】

図1Aは、装置100を患者へと挿入するための処置中に、膀胱鏡または他の展開器具を通して装置100を通過させるために好適である、直線状で薄型形状の薬剤送達ステント装置100を示している。ステント装置100の直線状の形状は、展開器具の作業チャネル内にある間、展開器具によって維持され得る。図1Dは、そのコイル状、または湾曲した保持形状での同じ薬剤送達ステント装置100を示している。すなわち、膀胱端部1

10

20

30

40

50

08及び腎臓端部110は、各々湾曲構成にあり、その結果、薬剤送達ステント装置100の位置は、患者の尿管内に維持される。例えば、端部108、110は、保持形状で付勢され得、その結果、それらは、展開器具の作業チャネルを励起させる際にコイル状の形状へと自発的に戻る。かかる結果を達成するために、端部は、装置の端部がいったん尿管へと挿入された比較的薄型の形状を想定することを妨げるように選択された弾性限界、係数、及び/またはばね定数を有する形状でポリマー材料から成形され得る。加えて、または代替的には、1つまたは両方の端部が、本装置の端部がいったん尿管へと挿入された比較的薄型の形状を想定することを妨げるように選択された、かかる弾性限界、係数、及び/またはばね定数を与えるための保形ワイヤを含み得る。図1A及び1Cに示されているように、本装置の膀胱端部108は、ワイヤ管腔128内に保形ワイヤ126を含む。

10

【0024】

薬剤送達ステント装置の別の実施形態が、図4A～4Dに示されている。薬剤送達ステント装置300は、膀胱端部308、腎臓端部310、及び膀胱端部308と腎臓端部310との間に延在する排出管腔312を有する可撓性の細長い本体302を含む。具体的には、本実施形態では、排出管腔312は、楕円形の断面形状であり、2つの端部308、310の端に対向する開口を有する。可撓性の細長い本体302は、排出管腔312と流体連通している複数の側排出口324を有する側壁322を含む。膀胱端部308は、少なくとも1つの薬剤314を含有する薬剤リザーバ304を有する。薬剤リザーバ304は、半透過性の壁316によって少なくとも部分的に画定されている。半透過性の壁316は、透水性であり、水がリザーバ304へと拡散し、かつその中で薬剤314と接触

20

【0025】

図4Aは、装置300を患者に挿入するための処置中に、膀胱鏡または他の展開器具を通して装置300を通過させるために好適である、直線状で薄型形状の薬剤送達ステント装置300を示している。上に記載されているステント装置100と同様に、ステント装置300の直線状の形状は、展開器具の作業チャネル内にある間、展開器具によって維持され得る。図4Dは、そのコイル状、または湾曲した保持形状での同じ薬剤送達ステント装置300を示している。すなわち、膀胱端部308及び腎臓端部310は、各々湾曲構成であり、その結果、薬剤送達ステント装置300の位置は、患者の尿管内に維持される。端部108、110のように、端部308、310は、保持形状で付勢され得、その結果、それらは、展開器具の作業チャネルを励起させる際にコイル状の形状へと自発的に戻る。図4A及び4Cに示されているように、本装置の膀胱端部308は、半透過性の壁316内に配置されたワイヤ管腔326内に保形ワイヤ328を含む。

30

40

【0026】

既存のステントと組み合わせられ、またはこれと連動して使用され得る薬剤送達装置の実施形態が、図5A～5Cに示されている。薬剤送達装置400は、膀胱端部408、腎臓端部410を有する可撓性の細長い本体402を含む。膀胱端部408は、少なくとも1つの薬剤414を含有する薬剤リザーバ404を有する。薬剤リザーバ404は、半透過性の壁416によって少なくとも部分的に画定されている。半透過性の壁416は、透水性であり、水がリザーバ404へと拡散し、かつその中で薬剤414と接触することを可能にする。装置400は、薬剤リザーバ404への(すなわち、これと流体連通している)第1の端開口418、及び可撓性の細長い本体402の腎臓端部410の端にある第

50

2の端開口420を有する薬剤管腔406をさらに含む。一定の実施形態では、薬剤414は、環状形状の薬剤リザーバ404を略充填する形態にある。例えば、薬剤414は、リザーバ内で嵌合するようにサイズ決めされ、かつ位置付けられ得る、固形粉末または1つ以上のタブレットもしくは他の固形薬剤ユニットの形態であり得る。本設計での薬剤リザーバの環状形状は、有益なことに、次に、治療期間にわたってより良好な溶解及び薬剤の放出の制御を提供し得る、壁を通して拡散する水へのより均一な暴露の提供の助けとなり得る半透過性の壁によって、薬剤が均一に囲まれることを可能にする。

【0027】

図5Bに示されているように、薬剤管腔406は、可撓性の細長い本体402内で中央配置されている。しかしながら、他の実施形態では、薬剤管腔は、所望の本体強度及び弾性、ならびに薬剤管腔に対する支持を達成するために、可撓性の細長い本体内に中央配置される必要がない。図5Cに見られ得るように、薬剤リザーバ404は、略環状の形状を有し、かつ薬剤管腔406を囲んでいる。一定の実施形態では、薬剤414は、環状形状の薬剤リザーバ404を略充填する形態にある。例えば、薬剤414は、リザーバ内で嵌合するようにサイズ決めされ、かつ位置付けられ得る、固形粉末または1つ以上のタブレットもしくは他の固形薬剤ユニットの形態であり得る。図5A及び5Cに見られ得るように、本装置の膀胱端部408は、ワイヤ管腔428内に保形ワイヤ426を含む。

【0028】

既存のステントと組み合わせられ、またはこれと連動して使用され得る薬剤送達装置の別の実施形態が、図6A～6Cに示されている。薬剤送達装置500は、膀胱端部508及び腎臓端部510を有する可撓性の細長い本体502を含む。膀胱端部508は、少なくとも1つの薬剤514を含有する薬剤リザーバ504を有する。薬剤リザーバ504は、半透過性の壁516によって少なくとも部分的に画定されている。半透過性の壁516は、透水性であり、水がリザーバ504へと拡散し、かつその中で薬剤514と接触することを可能にする。装置500は、薬剤リザーバ504への(すなわち、これと流体連通している)第1の端開口518、及び可撓性の細長い本体502の腎臓端部510の端にある第2の端開口520を有する薬剤管腔506をさらに含む。図6Aは、装置500を患者へと、または従来型の尿管ステントへと挿入するための処置中に、膀胱鏡または他の展開器具を通して装置500を通過させるために好適である、直線状で薄型形状の薬剤送達装置500を示している。図5Cに見られ得るように、薬剤リザーバ504は、略筒状である。薬剤リザーバのこの非環状形状は、薬剤の一定の形態を容易にかつ有効に充填するために有益であり得る。例えば、筒状の薬剤リザーバ504に、薬剤リザーバの内径に略等しい直径を有する1つ以上の(積層された)筒状の薬剤タブレットが充填され得る。図6A及び6Cに見られ得るように、本装置の膀胱端部508は、ワイヤ管腔528内に保形ワイヤ526を含む。

【0029】

既存のステントと組み合わせられ、またはこれと連動して使用され得る薬剤送達装置の別の実施形態が、図7A～7Bに示されている。薬剤送達装置600は、膀胱端部608及び腎臓端部610を有する可撓性の細長い本体602を含む。膀胱端部608は、少なくとも1つの薬剤614を含有する薬剤リザーバ604を有する。薬剤リザーバ604は、半透過性の壁616によって少なくとも部分的に画定されている。半透過性の壁616は、透水性であり、水がリザーバ604へと拡散し、かつその中で薬剤614と接触することを可能にする。装置600は、薬剤リザーバ604への(すなわち、これと流体連通している)第1の端開口618、及び可撓性の細長い本体602の腎臓端部610の端にある第2の端開口620を有する薬剤管腔606をさらに含む。装置600の可撓性の細長い本体602の長さが、尿管内へのステントの展開前に、またはその後、従来型の尿管ステント622へと挿入されることができ、可撓性の細長い本体602が尿管ステント622の内径より略小さい直径であるため、排水路624は、可撓性の細長い本体602とステント622との間に形成され、その結果、尿が、腎臓から排水路624を通して膀胱へと排出し得る。図7Aは、装置600及び尿管ステント622を、共にまたは別個に

10

20

30

40

50

患者へと挿入するための処置中に、膀胱鏡または他の展開器具を通して装置 6 0 0 及び尿管ステント 6 2 2 を通過させるために好適である、従来型の尿管ステント 6 2 2 内の直線状で薄型形状の薬剤送達装置 6 0 0 を示している。図 7 B に示されているように、可撓性の細長い本体 6 0 2 は、ステント 6 2 2 内で中央配置される必要がない。図 7 A に見られ得るように、本装置の膀胱端部 6 0 8 は、ワイヤ管腔 6 2 8 内に保形ワイヤ 6 2 6 を含む。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、図 8 に示されているように、薬剤送達装置 7 0 0 は、外面及び既存のステント 7 2 2 に隣接して配置されるように構成されている。本実施形態では、薬剤管腔 7 0 6 を画定する可撓性の細長い本体 7 0 2 は、既存のステント 7 2 2 の外面に取り付けられ、その結果、排水路 7 2 4 は、全体的に維持される。

10

【 0 0 3 1 】

例えば、本装置自体が尿管ステントとして機能するように構成されていない実施形態では、本装置は、既存のステントに対する任意の好適な手段によって取り付けられ得る。例えば、本装置は、製造中に既存のステントに機械的または化学的な手段によって、もしくは患者へのステントの展開前または後に医師によって取り付けられ得る。かかる取り付け手段の例には、生体適合性接着剤、クリップ、スペーサ、摩擦嵌合タブ及び噛み合い開口、スナップ、摩擦嵌合または接着貼付フック、ならびに弾性バンドが含まれる。

【 0 0 3 2 】

一定の実施形態では、図 1 1 及び 1 2 に示されているように、装置 1 1 0 0 の腎臓端部 1 1 1 0 は、フック部分 1 1 2 1 によって既存のステント 1 1 2 2 の腎臓部分 1 1 2 3 (例えば、腎臓コイル)に取り付けられるように構成されている。例えば、フック部分 1 1 2 1 は、既存のステント 1 1 2 2 の腎臓コイル部分 1 1 2 3 上で嵌合するように構成された可撓性管であり得る。薬剤管腔 1 1 0 6 の第 1 の端開口 1 1 1 8 は、本装置の膀胱端部 1 1 0 8 で薬剤リザーバ 1 1 0 4 へと開いており、第 2 の端開口 1 1 2 0 は、腎盂へと放出するために、フック部分 1 1 2 1 へと開いている。第 2 の端開口 1 1 2 0 は、フック部分の端の近く、またはフック部分の midpoint の近くのいずれか等、フック部分 1 1 2 1 の長さに沿った任意の点に配置され得る。

20

【 0 0 3 3 】

例えば、薬剤管腔 1 1 0 6 は、毛細管または同様の構造によって形成され得る。いくつかの実施形態では、図 1 1 に示されているように、薬剤管腔 1 1 0 6 は、薬剤リザーバ 1 1 0 4 の端内に毛細管を固定するように構成された 1 つ以上の環状スペーサ 1 1 3 0 によって管状薬剤リザーバ 1 1 0 4 の端で接続された毛細管によって形成されている。一実施形態では、2 つのスペーサが、毛細管の端に離間関係で配置され、毛細管及びスペーサは、薬剤リザーバの管状ハウジングへとスライドされる。生体適合性接着剤は、スペーサ、毛細管、及び薬剤リザーバ管を接着させるために、スペーサと薬剤リザーバ管との間に挿入された針等により、スペーサ間の空間内に適用され得る。毛細管の対向端(すなわち、第 2 の端開口を含有する端)は、上で論じられているように、一体化された、または既存のステントに取り付けるように構成され得る。一実施形態では、毛細管の対向端は、既存のステントの腎臓端上で嵌合するように設計されたフック部分に接続されている。例えば、フック部分は、製造中に薬剤管腔を支持し、かつ維持するように毛細管内にマンドレルを配置し、次に既存のステントの腎臓端部(例えば、腎臓コイル)上で嵌合するようにサイズ決めされ、かつ形成されたポリマー管の内面または外面上へと毛細管を積層させることによって形成され得る。例えば、図 1 1 B は、管状フック部分 1 1 2 1 内に取り付けられた薬剤管腔 1 1 0 6 を示している。例えば、図 1 3 は、管状フック部分 1 2 2 1 の外面に取り付けられた薬剤管腔 1 2 0 6 を示している。いくつかの実施形態では、ステントの腎臓コイルの遠位端上で嵌合するように構成されたフック部分の端は、テーパ状の外面を有するように形成され得る。

30

40

【 0 0 3 4 】

可撓性の細長い本体

50

【 0 0 3 5 】

可撓性の細長い本体は、患者の尿管を通して腎臓から膀胱へと延在するようにサイズ決められ、かつ形成されている。可撓性の細長い本体は、弾性 / 可撓性であり、その結果、本体は、過度の合併症がなく、また患者の不快感を最小にする状態で、尿管内で展開し、かつ位置付けるように容易に操作され得る。本装置が埋め込まれたとき、腎臓端部が腎臓内に位置付けられ、膀胱端部が膀胱内に位置付けられ、薬剤送達ステント装置では、排出管腔がその間に位置付けられる。排出管腔は、腎臓から膀胱への尿の通過を容易にする。

【 0 0 3 6 】

可撓性の細長い本体は、一般に、当該技術分野において知られている生体適合性ポリマー材料から製造されている。一定の実施形態では、生体適合性ポリマー材料は、シリコーンまたは当該技術分野で知られている他の非吸収性ポリマーである。構造の好適な材料の例には、ポリ(エーテル)、ポリ(アクリレート)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアセテート)、ポリ(ウレタン)、セルロース、セルロースアセテート、ポリ(シロキサン)、ポリ(エチレン)、ポリ(テトラフルオロエチレン)、及び他のフッ素化ポリマー、ポリ(シロキサン)、それらのコポリマー、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

【 0 0 3 7 】

代替的な実施形態では、生体適合性ポリマー材料は、生体内分解性である。本明細書で使用される場合、「生体内分解性」という用語は、材料が、溶解、酵素加水分解、浸食、吸収、またはそれらの組み合わせによってインビボで劣化することを意味する。好適な生体内分解性材料の例には、ポリ(アミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エステルアミド)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリフォスファゼン、疑似ポリ(アミノ酸)、ポリ(グリセロールセバシン酸)(PGS)、それらのコポリマー、及びそれらの混合物から選択された合成ポリマーが含まれる。好ましい実施形態では、吸収性合成ポリマーは、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、(乳酸-グリコール酸)共重合体、ポリ(カプロラクトン)、及びそれらの混合物から選択される。他の硬化性で生体吸収性のエラストマーには、ポリ(カプロラクトン)(PC)誘導体、アミノアルコール系ポリ(エステルアミド)(PEA)、及びポリ(オクタンジオールクエン酸塩)(POC)が含まれる。PC系ポリマーは、エラストマー特性を得るためのリジンジイソシアネートまたは2, 2 - ビス(8 - カプロラクトン4 - イル)プロパン等の追加の架橋剤を必要とし得る。

【 0 0 3 8 】

一定の実施形態では、薬剤管腔を画定する可撓性の細長い本体は、毛細管または同様の構造であり、またはこれを含む。薬剤管腔を形成する管は、それが尿管内に展開されたときに崩壊または締め付けに耐えるように、好適な壁強度及び耐圧縮性を有するように構成され得る。

【 0 0 3 9 】

上に述べられているように、可撓性の細長い本体の膀胱もしくは第1の端部及び/または腎臓もしくは第2の端部は、端部が、従来型の尿管ステント内への、またはガイドワイヤ及び膀胱鏡等の標準的な従来型の器具を用いた患者の尿管内への装置の挿入及び配置を容易にするように、保持形状と展開形状との間で変形可能であるカール / コイル構成で付勢されている。本明細書で使用される場合、「保持形状」という用語は、一般に、本薬剤送達装置または薬剤送達装置を意図されている尿生殖器の位置に保持するために好適な任意の形状を表しており、本明細書で使用される場合、「展開形状」という用語は、一般に、薬剤送達装置を従来型の尿管カテーテルへと展開 / 挿入するために、または薬剤送達装置をカテーテルの作業チャンネル、膀胱鏡、または尿道内に位置付けられた他の展開器具を通して本体へと挿入するために好適な任意の形状を表している。

【 0 0 4 0 】

上に記載されているように、可撓性の細長い本体の膀胱または第1の端部は、保形ワイヤが配置される保形ワイヤ管腔を含み得る。かかる保形ワイヤは、本装置の膀胱または第1の端部を保持形状へと付勢する機能を果たしている。保形ワイヤは、本装置の膀胱端部

10

20

30

40

50

に好適な係数またはばね定数を与えるために有効な任意の弾性材料から形成され得る。ある特定の実施形態では、保形ワイヤは、ニチノール等の超弾性合金から形成された弾性ワイヤである。別の実施形態では、保形ワイヤは、生体適合性エラストマーまたは他のポリマーから形成される。保形ワイヤは、当該技術分野で知られている形状記憶合金またはポリマー等の形状記憶材料から形成され得る。例えば、ワイヤは、限定されないが、ポリウレタン、シリコーン、スチレン系熱可塑性エラストマー、及びポリ（グリセロールセバシン酸）（PGS）を含む、低弾性エラストマーから形成され得る。

【0041】

いくつかの実施形態では、保形ワイヤの代わりに、またはこれに加えて、可撓性の細長い本体の少なくとも膀胱端部が、保持形状で膀胱端部を付勢するように設定された形状設定ポリマーから形成されている。例えば、薬剤リザーバは、保持形状を有するように熱的に形成され得る。したがって、薬剤リザーバは、保持形状へと熱的に形成されるために好適な1つ以上の熱可塑性材料から形成され得る。例えば、保持形状は、カールまたはコイル構成であり得る。例えば、好適な形状設定ポリマー材料は、熱可塑性シリコーンポリエーテルポリウレタン、脂肪族の熱可塑性シリコーンポリエーテルポリウレタン、セグメント化ポリエーテルポリウレタン、熱可塑性ポリエーテルポリウレタン、熱可塑性ポリカーボネートポリウレタン、脂肪族及び芳香族のポリカーボネート系熱可塑性ポリウレタンを含む他の熱可塑性ポリウレタン（TPU）、ならびにそれらの組み合わせまたは混合物を含み得る。

【0042】

好ましい実施形態では、本装置の膀胱または第1の端部は、保持形状にあるときに膀胱内の耐性を促進するように構成されている。例えば、その柔軟性または圧縮率（例えば、ばね定数）と組み合わせた膀胱または第1の端部の大きさ及び形状は、好ましくは、本装置または薬剤送達装置の膀胱または第1の端部が、排尿または排尿筋の収縮中に生じ得る、膀胱の壁に接触するときに、患者に不快感または痛みを生じさせるほどには膀胱端部が剛性で曲げにくいものでないよう選択される。例えば、米国特許第8,679,094号は、約0.5N、約0.2N、約0.1N、約0.01N以下の作用力等、約1N以下の作用力により約3cmの任意の方向で最大寸法に圧縮可能である場合に、膀胱内装置が耐容可能であり得ると開示している。

【0043】

一定の実施形態では、少なくとも薬剤リザーバの周りの膀胱または第1の端部は、図1A、4A、5A、及び6Aに示されているように、腎臓または第2の端部にある可撓性の細長い本体の直径より大きい外径を有する。

【0044】

薬剤送達装置の可撓性の細長い本体は、本装置の端部を接続し、かつ膀胱端部から腎臓端部への薬剤の流動に対する導管として機能する薬剤管腔を含む。薬剤管腔は、薬剤リザーバへの第1の端開口、及び可撓性の細長い本体の腎臓端部にある第2の端開口を有する。

【0045】

薬剤送達ステント装置では、薬剤管腔は、一般に、図1A及び4Aに示されているように、排出管腔と平行に延在している。可撓性の細長い本体がステントである実施形態では、可撓性の本体が、図1A及び4Aに示されているように、側壁内に排出口を含む場合があり、または代替的に、かかる排出口は省略され得る。

【0046】

実施形態では、薬剤管腔は、一般に、可撓性の細長い本体内に画定されている。図1B及び4Bに示されている、いくつかの実施形態では、薬剤管腔104及び304は、それぞれ、側壁122及び322の断面形状が円形である構成で、それぞれ、排出管腔112及び312の近位に、それぞれ、可撓性の細長い本体102及び302内に位置付けされている。円形形状は、尿管ステントの尿管挿入及び動作を容易にし得、例えば、押出ステップによって容易に製造可能であり得る。図2に示されている別の実施形態では、薬剤送

10

20

30

40

50

達装置 200 は、薬剤管腔 206 が排出管腔 212 から（図 1 B の装置と比較して）比較的さらにオフセットされている可撓性の細長い本体 202 を有する。薬剤管腔は、排出管腔と同じまたは異なる壁によって画定され得る。

【0047】

別の実施形態では、図 3 に示されているように、薬剤送達装置 250 は、排出管腔 262 を画定する可撓性の細長い本体 252 を有し、可撓性の細長い本体 252 に隣接して配置された別個の細長い本体 257 によって画定された薬剤管腔 256 が提供されている。例えば、薬剤管腔 256 は、可撓性の細長い本体 252 の外面内に、またはこの上に配置され得る。これらの実施形態は、薬剤及び排出管腔に対する追加の壁の厚さ / 構造的な支持を提供し得、これによって、ステント装置に対する機械的な一体性を増大させる。

10

【0048】

薬剤リザーバ及び半透過性の壁

【0049】

薬剤リザーバは、薬剤が本装置の膀胱または第 1 の端部内に收容される空間である。薬剤リザーバは、1 つ以上の壁によって画定されており（すなわち、境界付けられており）、その一部の少なくとも 1 つは、膀胱内の尿（または、尿の水の少なくとも一部）がこれを通して浸透し、かつ薬剤リザーバに進入することを可能にするために有効である半透過性の材料から形成されている。半透過性の壁は、それが水に浸透可能であるが、リザーバ内の薬剤及び / または賦形剤には実質的にはまたは完全には透過不能であり、その結果、可溶化された薬剤及び賦形剤が壁を通して拡散することができないという点で、半透過性である。このように、水は、薬剤リザーバに進入し、その中に含有された薬剤ならびに賦形剤（例えば、浸透圧賦形剤）を可溶化し、薬剤リザーバ内に浸透圧を生成する。この圧力により、可溶化された薬剤がリザーバから薬剤管腔へと、かつこれを通して、本装置の腎臓または第 2 の端部から圧送される。

20

【0050】

薬剤リザーバを画定する壁または複数の壁は、任意の好適な材料から形成される場合があり、典型的に、生体適合性ポリマー材料から形成される。壁または複数の壁は、本装置の可撓性の細長い本体を形成する材料と同じまたは異なる材料から形成され得る。薬剤リザーバを画定する壁または複数の壁は、可撓性の細長い本体と一体的であり得、または薬剤リザーバを画定する壁は、次に可撓性の細長い本体に取り付けられる別個の構造として形成され得る。可撓性の細長い本体及び薬剤リザーバを画定する壁は、例えば、押出、成形、またはそれらの組み合わせによって製造され得る。

30

【0051】

使用前に本装置を組み立てる一実施形態では、薬剤の固形形態の特定量が、薬剤リザーバ内の開口（例えば、本装置の膀胱端内にあり得る）へと充填され、次に開口が、機械的なプラグまたは接着性物質で封止され、クランプ機構によって閉鎖され、またはこれらの手段の組み合わせによって閉鎖される。別の実施形態では、開口は、半固形または液体形態の薬剤のある量を注射するための針を受容するために好適な再閉鎖可能な弁の一部である。

【0052】

半透過性の壁に対する構造の好適な材料の非制限的な例には、当該技術分野で知られているシリコン及びポリウレタンが含まれる。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、本装置は、各薬剤リザーバが同じ薬剤または異なる薬剤を含有し得る、薬剤を腎盂へと送達するための複数の薬剤リザーバを含むことができる。かかる実施形態では、本装置は、各薬剤リザーバに対する別個の薬剤管腔をさらに含み得る。追加の薬剤リザーバからの薬剤は、腎盂内の装置の腎臓端部に浸透圧的に圧送され得、または代替的に、直接膀胱へと圧送され得る。

【0054】

例えば、米国特許第 8,801,694 号、同第 8,182,464 号、及び同第 8,

50

343, 516号、米国特許出願公開第2009/0149833号、同第2010/003297号、同第2010/0331770号、同第2010/0060309号、同第2011/0202036号、同第2011/0152839号、同第2012/0089121号、同第2012/0089122号、同第2012/0203203号、及び同第2016/000827号、ならびに国際特許公開第WO2015/026813号、及び同第WO2015/069723号に記載されているように、薬剤リザーバは、可撓性の薬剤送達装置であり得、またはその様々な特徴を含み得る。これらの公報は、該当箇所が参照により本明細書に組み込まれる。

【0055】

いくつかの実施形態では、薬剤リザーバは、可撓性の細長いハウジングを含む。かかる実施形態では、本装置は、本装置の薬剤管腔部分から可撓性のハウジングが弛緩して吊り下がることを回避し、かつ排尿中に膀胱が収縮するときの薬剤リザーバの崩壊及び無効化を妨げるために、薬剤リザーバに保形形状の特徴を含み得る。例えば、本明細書で論じられているように、保持形状は、所望の保持形状で付勢される保持ワイヤ及び/または形状設定ポリマーを含み得る。例えば、保持形状は、コイル状または「プレッツェル」形状を含み得る。プレッツェル形状は、本質的に、少なくとも2つのサブサークルを備え、各々はそれ自体のより小さい弓形を有し、かつ共通のより大きい弓形を共有している。プレッツェル形状が第1に圧縮されたとき、より大きい弓形は、圧縮力の大部分を吸収し、変形し始めるが、継続的な圧縮により、より小さい弓形が重なり、その後、弓形の3つのすべてが圧縮力に耐える。全体としての薬剤リザーバの圧縮に対する耐性は、いったん2つのサブサークルが重なると増大する。

【0056】

他の実施形態では、薬剤リザーバは、保持形状の特徴が必要ないほど十分に小さく、かつ/または剛性であり得る。すなわち、薬剤リザーバは、本装置の薬剤管腔部分から自由に吊り下がるように構成され得る。例えば、放出される薬剤の容量が小さい(例えば、7日間で5mg/日)実施形態では、薬剤リザーバに対して必要とされる容積は、比較的小さい。かかる実施形態では、形状保持特徴は、必要がない場合があり、薬剤リザーバは、円形、楕円形、環状、または長方形の断面を有する筒状であり得、保持ワイヤまたは他の保持特徴を有せずに、薬剤管腔の開口に接続するように構成され得る。

【0057】

一定の実施形態では、図11に示されているように、薬剤リザーバ1104は、薬剤管腔1106が本装置に進入する点でのみ開いている閉鎖型装置である。この方法では、浸透圧が、膀胱内の水/尿を、薬剤が可溶化されるデポー部分へと駆動する。さらなる浸透圧挙動が、水を薬剤デポーへと引き込み続け、その点で、薬液は、薬剤管腔を通して逃げるのみでき、本装置の腎臓端部に配置された出口まで尿管を上へと走行する。次に、薬剤は、装置から腎盂へと出ていく。

【0058】

薬剤

【0059】

薬剤は、任意の好適な治療剤、予防剤、または診断剤であり得る。本装置内に保存され、かつここから放出された薬剤は、薬学的有効成分(API)または他の関心のある薬剤のみからなり得、もしくは薬剤は、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を配合され得る。薬剤は、生物学的であり得る。薬剤は、代謝産物であり得る。本明細書で使用される場合、本明細書に記載されている任意の特定の薬剤を参照した「薬剤」という用語は、塩形態、遊離酸の形態、遊離塩基の形態、及び水和物等、その代替的な形態を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、溶解度の高い薬剤である。本明細書で使用される場合、「溶解度の高い」という用語は、37℃の水で約10mg/mLを超える溶解度を有する薬剤を指す。他の実施形態では、薬剤は、溶解度の低い薬剤である。本明細書で使用される場合、「溶解度の低い」という用語は、37℃の水で約0.001mg/mL~約10mg/mLの溶解度を有する薬剤を指す。薬剤の溶解度は、その形態及び溶解媒体のpHによっ

て少なくとも部分的に影響され得る。例えば、水溶性の塩の形態の薬剤が、高い溶解度を有し得、塩基形態での同じ薬剤が、低い溶解度を有し得る。

【0060】

本発明の装置内に保存され、かつここから放出され得る薬剤の具体的かつ非制限的な例が、下の「治療方法」の節に記載されている。

【0061】

薬学的に許容可能な賦形剤は、当該技術分野で知られており、潤滑剤、粘度調整剤、界面活性剤、浸透圧剤、希釈剤、及び薬剤の取り扱い、安定性、分散性、湿潤性、及び/または放出運動を促進することを意図された処方他の非活性成分を含み得る。賦形剤は、本装置の薬剤リザーバへの固形薬剤ユニットの充填を促進し得る。例えば、賦形剤は、薬剤ユニットが本装置の薬剤リザーバの内側管腔壁に対してスライドすることができるように、薬剤ユニットの潤滑性を増大させ得る。賦形剤はまた、薬剤リザーバへと充填され得る固形薬剤タブレットへと治療剤を形成することを促進し得る。賦形剤はまた、薬剤の溶解度または溶解速度を増大させ、または抑制すること等によって、本装置からの薬剤放出の運動に影響を与え得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、薬剤の放出速度は、主に、壁の厚さ及び水または尿への浸透性等の薬剤リザーバの特徴によって制御され、薬剤ユニットの賦形剤の内容物は、主に、均一で再生可能であり、かつ薬剤の比較的高重量の画分を含む、タブレットまたは他の固形ユニットの製造を可能にする等、薬剤の信頼可能な製造を可能にするように選択される。

【0062】

いくつかの実施形態では、薬剤リザーバは、国際特許出願公開第WO2015/026813号で開示されている薬剤送達装置と同様であり、薬剤及び浸透圧剤等の薬剤の放出を促進する機能剤である賦形剤の区別可能なタブレットを含有する。一定の実施形態では、浸透圧剤は、ラクトース、尿素、または別の好適な薬剤である。

【0063】

他の実施形態では、薬剤リザーバは、活性剤及び浸透圧剤の両方を含有するタブレット等、同様の処方を有する一連のタブレットを含有する。例えば、かかるタブレットでは、薬剤の容量は、約20～約30パーセントであり得る。

【0064】

薬剤は、治療的に有効な速度で薬剤送達装置から放出される。いくつかの薬剤に対して、これは、例えば、水の流れを増大させる浸透圧剤、可溶化または溶解度増強剤、pH調節剤、または安定化増強材等の1つ以上の賦形剤の追加を必要とし得る。一般に、機能剤、もしあれば、浸透圧の流れの存在または不在で選択された薬剤の溶解度の組み合わせによって、放出速度及び持続時間が判定され、かかる組み合わせは、その速度及び持続時間が治療的に有効な範囲内にあるように構成されることができる。薬剤が溶解度の低い薬剤である実施形態では、薬剤は、薬剤より高い溶解度を有する浸透圧剤を配向され得、その結果、浸透圧剤は、可溶化を促進し、信用圧の流れ、及び/またはそれに続いて薬剤の放出を生じる。これにより、有益なことに、本明細書に記載されているような浸透圧送達系装置から、低い溶解度の、または典型的に拡散を介して送達されるのみの他の薬剤の送達を可能にする。

【0065】

薬剤は、任意の好適な形態で本装置内に充填され、かつ保存され得る。好ましい実施形態では、薬剤は、薬剤処方の全体的な容積を低減し、それによって、本装置の膀胱端部の大きさを低減するために固形または半固形の薬剤処方であり、患者の尿道を通した挿入及び膀胱内の耐性を促進する。半固形状は、例えば、乳剤または懸濁液、ゲルまたはペーストであり得る。固形形態は、例えば、タブレット、ミニタブレット、ペレット、ビーズ、顆粒、または粉末であり得る。好適な薬剤タブレットの形成方法の非制限的な例が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2010/0330149号に記載されている。代替的な実施形態では、薬剤は、液体形態で薬剤リザーバへと充填される。

【0066】

有益なことに、薬剤は、本装置が患者へと挿入される前に、薬剤送達装置のリザーバへと充填される。すなわち、薬剤リザーバは、本装置が患者へと挿入された後に、薬剤または液体溶媒を充填する必要がない。この特徴により、有益なことに、患者内のその意図された動作（膀胱／尿管／腎盂）位置で本装置を展開する処置中に、追加のまたは延長された侵襲的なステップを患者に被らせることが回避され、それによって感染の危険及び患者の不快感を最小限にする。

【0067】

一実施形態では、薬剤ユニットは、図4A及び6Aに示されている薬剤リザーバ等の薬剤リザーバ内に收容されたとき、一列に整列するように形成されている。各薬剤ユニットは、薬剤リザーバの断面形状に対応する断面形状を有し、各薬剤ユニットは、隣接する薬剤ユニットの端面に対応する各面形状を有し得る。したがって、いったん薬剤タブレットが薬剤リザーバ内に充填されると、薬剤タブレットのラインまたは列は、隣接する薬剤ユニット間に形成された割れ目または裂け目に薬剤リザーバを実質的に充填し得る。割れ目または裂け目は、個々の薬剤ユニットがそれらの固形形態を保持することを可能にすると同時に、展開中等の本装置の変形または移動を受容する。したがって、薬剤リザーバは、各薬剤ユニットが隣接する薬剤ユニットに対して移動することを可能にされ得るように、固形の薬剤が充填されているにも関わらず、比較的可撓性または変形可能であり得る。

【0068】

薬剤送達装置を用いる方法

【0069】

実施形態では、本明細書に記載されている薬剤送達装置を使用して、薬剤の投与が必要な患者に1つ以上の薬剤を投与する。本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、主に、ヒトの大人または子どもを指すが、例えば、前臨床試験における、または獣医医療における、他の好適な哺乳動物を含む場合がある。有益なことに、本方法は、延長された期間にわたる、治療的に有効な容量での腎盂への1つ以上の薬剤の局所的で継続的な送達を可能にする。

【0070】

一実施形態では、本方法は、第1に、薬剤送達装置を尿管ステントへと、もしくはこの上に位置付け、または取り付けることと、次に薬剤送達装置及び尿管ステントを、患者の尿道及び膀胱を通して、患者の尿管のうちの1つへと挿入することであって、その結果、本装置の膀胱端部が患者の膀胱内に配置され、本装置の腎臓端部が患者の腎臓内に配置される、挿入することと、次に薬剤リザーバから本装置の本体内の薬剤管腔を通して、本装置の腎臓端部から、腎盂へと薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、膀胱内の水が本装置の半透過性の壁を通して本装置内の薬剤リザーバへと拡散することを可能にすることと、を含む。別の実施形態では、薬剤送達装置は、ステントの患者への展開後に、尿管ステント内に、またはこれに隣接して位置付けられ得る。

【0071】

一実施形態では、本方法は、薬剤送達ステント装置（すなわち、可撓性の細長い本体がステントである装置）を、患者の尿道及び膀胱を通して、患者の尿管の1つへと挿入することであって、その結果、本装置の膀胱端部が患者の膀胱内に配置され、本装置の腎臓端部が患者の腎臓内に配置される、挿入することと、次に薬剤リザーバから、本装置の本体内の薬剤管腔を通して、本装置の腎臓端部にある本装置から、腎盂へと薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、膀胱内の水が本装置の半透過性の壁を通して本装置内の薬剤リザーバへと拡散することを可能にすることと、を含む。

【0072】

一定の実施形態では、患者は、再構成された膀胱、人工膀胱、ストーマ袋、または尿を回収し、かつ保存するための別の手段を有し得る。かかる患者において、本発明の装置は、上に記載されているように、腎臓及び尿管内に本装置を展開し、かつ患者に対する尿が回収された部位に本装置の薬剤リザーバ部分を配置することによって利用され得る。したがって、「膀胱」という用語は、解剖学的に損なわれていない膀胱に限定されない。

【 0 0 7 3 】

本方法のいくつかの実施形態では、2つの薬剤送達装置が使用されており、1つの装置は患者の各尿管内に配置されている。本方法の他の実施形態では、治療の必要がある右または左の腎盂部位に対応する尿管内に配置された1つのみの装置が使用されている。有益なことに、本方法は、本装置が患者へと挿入された後に、薬剤及び／または薬剤に対する液体溶媒を本装置の薬剤リザーバに充填すること等、任意の種類のインビボでの充填ステップを必要としない。

【 0 0 7 4 】

実施形態では、本装置を患者へと挿入するステップは、透視下で、膀胱鏡検査下で、またはその両方で、好適な展開器具を用いて、患者の尿道及び膀胱を通して尿管へと本装置を通過させることを含む。例えば、展開器具は、従来型の設計または本発明の装置を挿入するように特に構成された設計からなり得る、膀胱鏡及びガイドワイヤを含み得る。一実施形態では、ガイドワイヤの遠位端は、膀胱内に配置された膀胱鏡の遠位端を含む尿道内に位置付けられた膀胱鏡の管腔を通して挿入され、次にガイドワイヤの遠位端が、患者内の尿管へと挿入される。次に、本装置は、ガイドワイヤ上で膀胱鏡の管腔を通過し、次に尿管アクセスシース及び／またはプッシャの助けを借りて、またはその助けなく、尿管内に位置付けられる。ガイドワイヤは、典型的に、この挿入ステップ中に本装置の排出管腔または関連するステントを通して延在している。本装置が尿管内に位置付けられた後、ガイドワイヤは、本装置から取り除かれ、したがって尿管から取り除かれる。ガイドワイヤを取り除く際、膀胱端部及び／または腎臓端部は、尿管内に位置付けられた装置を保持するための保持形状へとコイル状になり、または湾曲し得る。コイル状または湾曲した保持形状は、挿入のための比較的直線状の形状で本装置を維持するための付勢力の不在下での本装置の形状であり得る。例えば、保持形状は、その本体が形成されるポリマー材料を成形すること等によって、本装置の製造中に設定され得る。代替的に、または加えて、保持形状は、カール／コイル構成で付勢されたニチノールワイヤまたは他の超弾性ワイヤ等の保形ワイヤによって与えられ得る。一実施形態では、本装置は、本装置の膀胱端部に保形ワイヤ管腔を含み、ニチノールまたは超弾性ワイヤは、保形ワイヤ管腔内に配置されている。本装置が所望の位置へと挿入された後、膀胱鏡及び／または他の展開器具は、患者の膀胱及び尿道から引き下げられる。

【 0 0 7 5 】

例えば、図12に部分的に示されているように、既存のステント1122がワイヤガイド上でねじ止めされる前に、装置1100の装置のフック部分1121は、第1に、ワイヤガイド上へとねじ止めされ、続いてステント自体にねじ止めされ得る。フック1121は、ステント1122の先端（手袋のような）上に嵌合され、次にプッシャを使用して、ステント1122を、その延長線上で本装置のフック部分1121を、腎盂1111へと押し出し得る。本装置の薬剤管腔1106及び薬剤リザーバ1104部分は、ステント1122に続いて、尿道を通して前進する。いったんステント1122及びフック部分1121が所定位置にくると、装置1100の薬剤リザーバ1104は、膀胱1109内に配置され、腎盂1111内のフック1121、膀胱1109内の薬剤リザーバ1104、及び薬剤管腔1106が尿管1142を通してそれらを接続した状態で、装置1100の配置を完了する。例えば、既存のステントは、膀胱端部及び腎臓端部のうちの1つまたは両方にコイルを有し得る。

【 0 0 7 6 】

いったん薬剤送達装置が尿管内に位置付けられると、本装置のステント（または、本装置自体がステントを含まない実施形態における関連するステント）は、尿管管腔の開存性を維持し、腎臓から膀胱への、ステント内の排出管腔を通した、かつ／または尿管管腔内に配置されたステント本体の外側の周りの尿の流れを促進する。

【 0 0 7 7 】

半透過性の壁を通して薬剤リザーバへと拡散する水は、膀胱内の尿由来のものである場合があり、様々な実施形態では、尿内の他の溶質／成分のすべてまたはその一部がまた、

10

20

30

40

50

壁を通して拡散し得、あるいは全く拡散しない場合がある。膀胱内の水／尿は、半透過性の壁を通して薬剤送達装置の薬剤リザーバに進入する。一実施形態では、薬剤リザーバに進入した水／尿が、薬剤リザーバ内に収容された固形または半固形の薬剤処方を可溶化する。代替的な実施形態では、薬剤は、最初に、溶液または懸濁液等の流体形態で薬剤リザーバ内に提供される。結果として生じた薬液は、半透過性の壁をとしてリザーバから出ていくことができず、したがって浸透圧が生成される。この圧力により、薬液が薬剤リザーバから、本装置内の薬剤管腔へと、かつ本装置から本装置の腎臓端部内の放出開口を通して流動する。したがって、本装置は、薬剤リザーバから患者の腎盂へと薬剤を圧送するための浸透圧ポンプとして有効に機能する。

【 0 0 7 8 】

10

実施形態では、本装置は、延長された期間にわたって治療的または予防的に有効な容量の薬剤を放出するように構成されている。様々な実施形態では、薬剤は、1日～90日の期間にわたって患者に送達される。本方法の一定の実施形態では、本期間は、2日～80日、3日～60日、5日～45日、7日～30日、3日～21日、または3日～14日である。薬剤放出の他の期間が想定される。薬剤送達の容量及び速度は、部分的に、治療される具体的な疾患または症状に応じて選択される。一定の実施形態では、薬剤は、2日～21日、または2日～14日等、1日～30日の期間にわたって、ゼロ速度で本装置から放出される。

【 0 0 7 9 】

一定の実施形態では、本装置は、本装置が展開される尿管の組織に薬剤を送達するように構成されている。かかる実施形態では、本装置は、腎臓からの所望の容量の排出が本装置のステント／細長い本体の外面に沿って走行し、その結果、それは周囲の尿管の組織と接触する。例えば、本装置は、腎臓に送達された薬剤の容量が、腎臓から膀胱へと排出される尿内に治療濃度の薬剤を生成するために有効であるように構成され得る。

20

【 0 0 8 0 】

薬剤放出の完全なまたは実質的な完了後に、または先の一定の環境下で、薬剤送達装置が患者から取り除かれる。取り除きのステップは、任意の好適な処置によって実行され得る。一実施形態では、取り除きは、膀胱鏡または尿道カテーテル及び膀胱鏡またはカテーテルを通して通過された把持鉗子の助けを借りて実行される。かかる器具は、当該技術分野で知られている。本装置は、本装置の膀胱端部から尿道へと延在し得る検索ストリングを含み得る。かかる検索ストリングは、装置の取り除きを容易にするように患者の尿道から延在し得る。

30

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、本装置は、少なくとも部分的に生体吸収性材料から形成され、その結果、本装置または本装置の一部が薬剤放出後に生体分解し、それによって本装置の崩壊を促進し、その結果、本装置の成分が膀胱からより容易に除去され得、かつ／または膀胱から尿と共に排せつされる程度に十分小さい片へと分解されることができる。

【 0 0 8 2 】

薬剤送達装置による治療方法

【 0 0 8 3 】

40

展開された薬剤送達装置は、幅広い種類の疾患または症状の局所的、局部的、または全身的な治療または予防に対して患者の腎盂へと局所的に1つ以上の薬剤を放出し得る。非制限的な例には、尿路感染症、腎臓感染症（腎盂腎炎）、腎細胞癌、線溶活性亢進、上部尿路上皮癌、ならびに腎臓結石、尿管結石、及び膀胱結石等の尿路結石が含まれる。他の疾患及び症状の治療がまた、想定される。

【 0 0 8 4 】

一実施形態では、患者は、結石の治療及び／または予防を必要としている。本装置によって送達される薬剤の非制限的な例には、抗菌剤、アルカリ化剤、酸性化剤、ウレアーゼ阻害剤、抗炎症剤、及び抗線維化剤が含まれる。ある特定の実施形態では、薬剤送達装置は、患者内の腎臓結石の治療のための体外衝撃波結石破碎術（ESWL）による患者の治

50

療後に、患者へと挿入される。腎臓の下部または下ポール杯への、より小さい結石画分の移動は、重力及び解剖学的構成に起因したESWL後の治療を生じるように観察された(Bourdoumis, et al., "Lower Pole Stone Management" Med Surg Urol S1:002(2012))。これらの結石画分は、下杯へと再配置され、下ポールの腎杯結石症に至る新規の結石形成に対する核として機能する。したがって、本発明の方法の実施形態では、結石形成を抑制する薬剤が、本装置の腎臓端部から放出され、また重力及び解剖学的構成に起因したこれらの下杯内で、より濃縮され、かつ有効になり得る。

【0085】

一実施形態では、患者は、尿路感染症(UTI)または腎盂腎炎の治療または予防の必要がある。ある特定の実施形態では、治療または予防の方法は、薬剤送達装置を介して抗菌剤を送達することを含む。抗菌剤は、当該技術分野で知られている抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗寄生虫剤、消毒剤、または防腐剤であり得る。一定の実施形態では、抗菌剤は、アミノグリコシド、ペネム、または鉄模倣物であり得る。UTIまたは腎盂腎炎の治療または予防の方法において使用され得る特定の抗菌剤の非制限的な例には、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、トリメトプリム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ガチフロキサシン、オフロキサシン、ニトロフラントイン、ホスホマイシン、ピブメシリナム、セフポドキシムプロキセチル、セフチブテン、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、アモキシシリン/クラブラン酸、ピペラシリン/タゾバクタム、ゲンタマイシン、アミカシン、エルタペネム、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、ドリペネム、アズトレオナム、ガリウム系鉄模倣物、及びそれらの組み合わせが含まれる。別の実施形態では、患者に投与される「薬剤」は、再発性の尿路感染症または腎盂腎炎を予防するために非病原性の細菌を尿生殖路に定着させるための弱毒化された細菌/病原体を含む。

【0086】

別の実施形態では、患者は、腎細胞癌の治療を必要としている。特定の実施形態では、本治療方法は、薬剤送達装置を介して、抗血管拡張剤、チロシンキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、またはそれらの組み合わせを送達することを含む。腎細胞癌に対する治療方法において使用され得る具体的な薬剤の非制限的な例には、エベロリムス、アルデスロイキン、ペバシズマブ、アキシチニブ、ソラフェニブトシラート、塩酸パゾパニブ、アルデスロイキン、スニチニブリンゴ酸塩、テムシロリムス、及びそれらの組み合わせが含まれる。他の治療が、本明細書に記載されている薬剤送達装置の使用と連動して使用され得る。例えば、本治療方法は、例えば、腎部分切除術等の外科手術、放射線、または全身性化学療法をさらに含み得る。

【0087】

また別の実施形態では、患者は、上部尿路上皮癌または腎盂及び尿管の移行上皮癌の治療を必要としている。上部尿路上皮癌に対する治療方法において使用され得る具体的な薬剤の非制限的な例には、カルメットゲラン菌(BCG)、マイトマイシンC、BCG/インターフェロン、インターフェロン(IFN)-2a、エピルピシン、チオテパ、ドキソルピシン、ゲムシタピン、及びそれらの組み合わせが含まれる。他の治療が、本明細書に記載されている薬剤送達装置の使用と連動して使用され得る。例えば、本治療方法は、外科手術、放射線、または全身性化学療法をさらに含み得る。

【0088】

また別の実施形態では、患者は、線溶活性亢進の治療を必要としている。線溶活性亢進に対する治療方法において使用され得る具体的な薬剤の非制限的な例には、トラネキサム酸、アミノカプロン酸、及びそれらの組み合わせを含む。

【0089】

また別の実施形態では、本治療方法は、展開された薬剤送達装置から抗炎症剤、抗線維化剤、またはそれらの組み合わせを放出することを含み得る。

【0090】

10

20

30

40

50

実施例

【0091】

実施例1～6に対して、実験的なシステムが、膀胱端部及び腎臓端部を有する可撓性の細長い本体と、薬剤を含有し、かつ半透過性の壁を有する膀胱端部に配置された薬剤リザーバと、薬剤リザーバへの第1の開口及び可撓性の細長い本体の腎臓端部にある第2の端開口を有する薬剤管腔（毛細管）とを有する尿管薬剤送達装置を模倣するように設計された。本実験で使用された尿管薬剤送達装置は、薬剤リザーバから毛細管を通して、かつ本装置から第2の端開口を通して、薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、水が半透過性の壁を通して薬剤リザーバに進入することを可能にするように構成された。

【0092】

これらの実施例の各々では、薬剤リザーバ（透水性シリコーン管）に、第1に、薬剤リザーバ内の浸透圧の生成を促進し、かつゲムシタピンの溶解度を増大させる、塩酸ゲムシタピンを含有する活性タブレット及び尿素を含有する浸透圧タブレットを充填した。浸透圧タブレットの凝集体を、活性タブレットの凝集体の近くに連続的に配置し、活性タブレットは薬剤管腔への開口に隣接している。各タブレットは、2.6mmの直径を有した。各タブレットの円形面を隣接するタブレットの円形面と接触して配置したとき、凝集されたタブレットの長さは、それぞれ、浸透圧タブレット及び活性タブレットに対しておよそ11cm及び4cmであった。浸透圧タブレットの質量は、およそ700mgであり、活性タブレットの質量は、およそ345mgであった。いったん実験的なシステムを行うと、尿管薬剤送達装置の膀胱端部は、脱気、脱イオン水のバイアル内に沈水され、尿管薬剤送達装置の腎臓端部は、膀胱から尿管を通した腎盂への薬剤の上方の移動を模倣するために、薬剤リザーバのおよそ10cm上まで持ち上げられた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）バイアルへと接続された。バイアル及び尿管薬剤送達装置を、本体の内側の温度条件を模倣するために、37℃に維持されたチャンバ内に放置した。

【0093】

下に記載されている実施例の各々では、当業者であれば明らかであろう方法で、既知の密度のゲムシタピン溶液（およそ1g/mL）を用いて、バイアル内の液体の容積を判定するために、尿管薬剤送達装置の腎臓端部を含有するHPLCバイアルの重量の周期的な測定を行った。必要に応じて希釈を行い、HPLCを用いてゲムシタピンの濃度を計算した。これらの濃度を使用して、尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度及び尿管装置からのゲムシタピンの累積的な放出を判定した。

【0094】

薬剤管腔を画定するために使用されたポリテトラフルオロエチレン（PTFE）毛細管配管及び薬剤リザーバを毛細管に接続するために使用された分注針の規格は、尿管薬剤送達装置の腎臓端部からゲムシタピンを送達するそれらの能力を試験し、かつ尿管薬剤送達装置からのゲムシタピンの放出に対するそれらの効果を試験するための実験間で様々であった。これらの実験条件の概観を、下の表1に提供している。

【表 1】

表 1：実施例 1～6 に対する実験条件						
実施例	毛細管の規格	毛細管の内径	分注針の規格	分注針の内径	HPLC のバイアルの内容物	実験の持続時間 (日)
1	28	0.015 インチ (0.38 mm)	21	0.023 インチ (0.58 mm)	空	14
2	28	0.015 インチ (0.38 mm)	27	0.008 インチ (0.20 mm)	水	8
3	26	0.018 インチ (0.46 mm)	25	0.012 インチ (0.30 mm)	水	8
4	26	0.018 インチ (0.46 mm)	27	0.008 インチ (0.20 mm)	水	4
5	28	0.015 インチ (0.38 mm)	27	0.008 インチ (0.20 mm)	空	4
6	28	0.015 インチ (0.38 mm)	27	0.008 インチ (0.20 mm)	水	4

【0095】

実施例 1

【0096】

上に記載されている尿管薬剤送達装置を、薬剤リザーバ及びルアーロック内の 21 規格の分注針を用いて、30 cm の長さの 28 規格の PTFE 毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管薬剤送達装置の腎臓端部を、分注針を用いて空の HPLC バイアルに接続した。尿管薬剤送達装置を 14 日間、本構成で放置した。

【0097】

本実施例に記載されている尿管薬剤送達装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図 9 の SS - 1 - 1 でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの累積的な経時的放出が、図 10 の SS - 1 - 1 でラベルされた点に示されている。図 9 及び 10 は、この装置が本装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

【0098】

図 9 に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差により、本実施例に対する二相放出の速度プロファイルが観察され、続いて第 1 の相で急激な増加が観察され、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図 10 に示されているように、HPLC バイアルが水を含む他の実施例と比較して、本実施例は、比較的長い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより長い時間がかかるが、最終的には、

より高い総容量のゲムシタピンを放出する。

【 0 0 9 9 】

実施例 2

【 0 1 0 0 】

上に記載されている尿管薬剤送達装置を、27規格の分注針の鋼部分を用いて、30cmの長さの28規格のPTFE毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管薬剤送達装置の腎臓端部を、水を含むしたHPLCバイアルに接続した。尿管薬剤送達装置の腎臓端部を、分注針を使用せずにHPLCバイアルに接続した。尿管薬剤送達装置を8日間、本構成で放置した。

【 0 1 0 1 】

本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図9のSS-2-1でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの累積的な経時的放出が、図10のSS-2-1でラベルされた点に示されている。図9及び10は、この装置が尿管薬剤送達装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

【 0 1 0 2 】

図9に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差による、本実施例に対する二相放出の速度プロファイル、続いて第1の相で急激な増加、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図10に示されているように、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、比較的短い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより短い時間がかかる。しかしながら、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、最終的には、より低い総容量のゲムシタピンを放出する。

【 0 1 0 3 】

実施例 3

【 0 1 0 4 】

上に記載されている尿管薬剤送達装置を、25規格の分注針の鋼部分を用いて、30cmの長さの26規格のPTFE毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管薬剤送達装置の腎臓端部を、水を含むしたHPLCバイアルに接続した。尿管装置の腎臓端部を、分注針を使用せずにHPLCバイアルに接続した。尿管薬剤送達装置を8日間、本構成で放置した。

【 0 1 0 5 】

本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図9のSS-2-2でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの累積的な経時的放出が、図10のSS-2-2でラベルされた点に示されている。図9及び10は、この装置が尿管スtent装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

【 0 1 0 6 】

図9に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差により、本実施例に対する二相放出の速度プロファイルが観察され、続いて第1の相で急激な増加が観察され、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図10に示されているように、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、比較的短い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより短い時間がかかる。しかしながら、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、最終的には、より低い総容量のゲムシタピンを放出する。

【 0 1 0 7 】

実施例 4

【 0 1 0 8 】

上に記載されている尿管ステントを、27規格の分注針の鋼部分を用いて、30cmの長さの26規格のPTFE毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管ステント装置の腎臓端部を、水を含むHPLCバイアルに接続した。尿管ステント装置の腎臓端部を、分注針を使用せずにHPLCバイアルに接続した。尿管ステント装置を4日間、本構成で放置した。

【0109】

本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図9のSS-3-1でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの累積的な経時的放出が、図10のSS-3-1でラベルされた点に示されている。図9及び10は、この装置が尿管ステント装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

10

【0110】

図9に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差により、本実施例に対する二相放出の速度プロファイルが観察され、続いて第1の相で急激な増加が観察され、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図10に示されているように、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、比較的短い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより短い時間がかかる。しかしながら、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、最終的には、より低い総容量のゲムシタピンを放出する。

20

【0111】

実施例5

【0112】

上に記載されている尿管薬剤送達装置を、27規格の分注針の鋼部分を用いて、30cmの長さの28規格のPTFE毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管ステント装置の腎臓端部を、空のHPLCバイアルに接続した。尿管ステントの腎臓端部を、分注針を使用せずにHPLCバイアルに接続した。尿管ステント装置を4日間、本構成で放置した。

【0113】

本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図9のSS-3-2でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの累積的な経時的放出が、図10のSS-3-2でラベルされた点に示されている。図9及び10は、この装置が尿管ステント装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

30

【0114】

図9に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差により、本実施例に対する二相放出の速度プロファイルが観察され、続いて第1の相で急激な増加が観察され、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図10に示されているように、HPLCバイアルが水を含むしなかった他の実施例と比較して、本実施例は、比較的長い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより長い時間がかかるが、最終的には、より高い総容量のゲムシタピンを放出する。

40

【0115】

実施例6

【0116】

上に記載されている尿管薬剤送達装置を、27規格の分注針の鋼部分を用いて、30cmの長さの28規格のPTFE毛細管に薬剤リザーバを接続することによって形成した。尿管薬剤送達装置の腎臓端部を、水を含むHPLCバイアルに接続した。尿管装置の腎臓端部を、分注針を使用せずにHPLCバイアルに接続した。尿管薬剤送達装置を4日間、本構成で放置した。

50

【 0 1 1 7 】

本実施例に記載されている尿管装置からのゲムシタピンの経時的放出速度が、図 9 の S S - 3 - 3 でラベルされた点に示されている。本実施例に記載されている尿管装置からの経時的なゲムシタピンの累積的な放出が、図 1 0 の S S - 3 - 3 でラベルされた点に示されている。図 9 及び 1 0 は、この装置が尿管ステント装置の腎臓端部を通してゲムシタピンを送達する際に有効であることを示している。

【 0 1 1 8 】

図 9 に示されているように、本装置がバイアルへと挿入された時間から本装置が腎臓端部でゲムシタピンを放出し始めるまでの時間差により、本実施例に対する二相放出の速度プロファイルが観察され、続いて第 1 の相で急激な増加が観察され、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下する。図 1 0 に示されているように、H P L C バイアルが水を含

10

有しなかった他の実施例と比較して、本実施例は、比較的短い時間差を示し、腎臓端部から他の実施例と同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより短い時間がかかる。しかしながら、H P L C バイアルが水を含

【 0 1 1 9 】

全体的に、6 つのシステムの各々に対する基本的な放出速度プロファイルは、略同じであった。経時的放出速度は、二相の放出プロファイルを示した。時間差があり、続いて、第 1 の相で急激な増加があり、その後、放出速度は、経時的に徐々に低下した。さらに、時間差後の累積的な放出は、6 つすべてのシステムにわたって一定した対数曲線であるように思われた。

20

【 0 1 2 0 】

図 9 に示されているように、6 つすべてのシステムは、第 1 日目でゲムシタピンの送達

がほとんどないことを示した。しかしその後、6 つのシステムの中でより急激な変化が、第 2 日目に見られた。これは、システムの各々に関連する時間差が様々であることを示した。予めバイアルに加えられた水を含まないシステム (S S - 1 - 1 、 S S - 3 - 2) は、水を有したこれらのシステムと比較して、より長い時間差を有した。言い換えれば、それらは、他のシステムと同じ容量のゲムシタピンを送達するためにより長い時間がかかった。しかしながら、水を含まないシステムは、水を含むシステム (約 5 0 m g / 日) より、それらのピーク (約 7 4 m g / 日) 中により速い速度でゲムシタピンを送達した。水を

30

含まないシステムが水を含むシステムと比較して、より長い時間差及びより高いピーク送達速度を有したため、水の存在がより滑らかな放出プロファイルを作成する可能性がある。また、死容積の低減が、S S - 1 - 1 と他のシステムとの間に経験された時間差の低減に寄与しているとも考えられる。また、配管の大きさが、放出速度に対する、無視できるとは言わないまでも、非常に小さい効果を有しているとも思われる。

【 0 1 2 1 】

図 1 0 を見ると、より大きい時間差 (S S - 1 - 1 、 S S - 3 - 2) を有するシステムは、図 9 から得られたより長い時間差を有する観察結果と一致する、第 1 の数日で最低容量のゲムシタピンを送達した。しかしながら、経時的には、より大きい時間差を有するシステムは、より少ない時間差を有するシステムより多くのゲムシタピンを送達した。この現象は、最初に時間差のより少ないシステムが、他のシステムより迅速に薬剤を送達するという事実から生じていると想定される。しかしながら、ゲムシタピンの送達を駆動した浸透圧は、浸透圧剤が本装置内に維持された量に依存した。より少ない時間差を有する装置が最初により多くの液体を送達したため、これらの装置の浸透圧剤は、より迅速に枯渇した。しかしながら、より大きい時間差を有するこれらのシステムでは、浸透圧剤は、それほど迅速には枯渇しなかった。したがって、より多くの時間差を有するシステムが、短い期間でより多くの薬剤を送達し得る一方で、長期的には、これらのシステムの送達速度は、より多くの最初の時間差を有するシステムにより多くの浸透圧剤が残っているため、より多くの最初の時間差を有するシステムの速度より小さく低減する。

40

【 0 1 2 2 】

50

したがって、これらのシステムは、毛細管を通して送達部位に向かって上方に流体を駆動することが実際に可能であることを示している。インピトリックで実行可能である、膀胱から尿管を通して腎盂へと薬剤を送達するための装置の基礎が示されている。ゲムシタピンの一日当たりの放出速度に対する二相プロファイルが示され、累積的な放出に対する対数プロファイルが示された。本システムの死容積の低減が、送達の時間差の低減と相関していると想定された。送達部位内の水の存在が、一日当たりの放出速度のグラフを滑らかにし、時間差ならびに送達のピーク速度を低減したとさらに注記された。より大きい時間差を有するシステムは、短期間でより少ないゲムシタピンを送達するが、長期間でより多くのゲムシタピンを送達することが観察された。

【 0 1 2 3 】

10

実施例 7

【 0 1 2 4 】

別の実験的なシステムが、膀胱端部及び腎臓端部を有する可撓性の細長い本体と、薬剤を含有し、かつ半透過性の壁を有する膀胱端部に配置された薬剤リザーバと、薬剤リザーバへの第 1 の開口及び可撓性の細長い本体の腎臓端部にある第 2 の端開口を有する薬剤管腔（毛細管）とを有する尿管薬剤送達装置別を模倣するように設計された。本実験で使用された尿管薬剤送達装置は、薬剤リザーバから毛細管を通して、かつ本装置から第 2 の端開口を通して、薬剤を圧送するための浸透圧を生成するように、水が半透過性の壁を通して薬剤リザーバに進入することを可能にするように構成された。

【 0 1 2 5 】

20

この実験では、図 1 1 A に示されているものと同様の薬剤リザーバを準備した。具体的には、管状シリコンハウジング内のシリコン接着剤を用いて、スペーサ端片を接着させた。10 . 5 cm の尿素タブレット、4 cm のラクトースタブレット、及びメチレンブルーを含有する 1 つのタブレットを、管状ハウジングに充填した。一端に離間関係で配置された 2 つのスペーサを有する毛細管（36 cm）が、メチレンブルータブレットに隣接する薬剤リザーバの管状ハウジングへとスライドされた。スペーサ、毛細管、及び薬剤リザーバ管を固定するために、スペーサと薬剤リザーバとの間に挿入された針によりスペーサ間の空間内に、シリコン接着剤を適用した。したがって、薬剤リザーバは、毛細管以外の開口またはオリフィスを含有しなかった。

【 0 1 2 6 】

30

125 mL の脱気、脱イオン水内に、薬剤リザーバを沈水させ、毛細管を垂直に延在させ、かつ固定した。膀胱から尿管を通した腎盂への薬剤の上方移動を模倣するために、毛細管の開口端を、13 . 5 mL の脱気、脱イオン水を含有する封止されたバイアルへと挿入した。毛細管を上るメチレンブルーの移動が観察され、薬剤が可溶化された薬剤リザーバ部分へと膀胱内の水 / 尿を駆動させるための薬剤リザーバ内の浸透圧の能力を示した。さらなる浸透圧挙動が、薬剤デボーへと水を引き込み続け、その点で薬剤が毛細管を通して逃げるこのみができ、本装置の腎臓端部に配置された出口まで尿管を上って走行する。

【 0 1 2 7 】

40

本明細書に記載されている装置及び方法の変形例及び変更例は、当業者であれば前述の詳細な説明から明らかであろう。かかる変形例及び変更例は、添付の特許請求の範囲の範囲にあることを意図している。

【図 1 A】

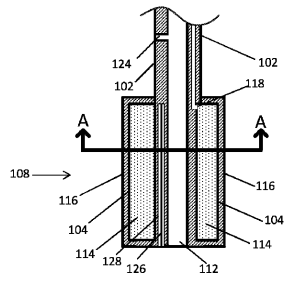
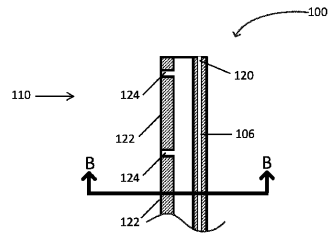


FIG. 1A

【図 1 B】

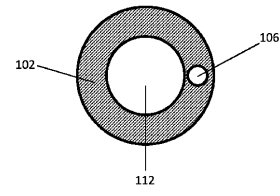


FIG. 1B

【図 1 C】

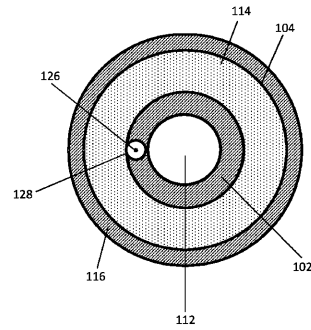


FIG. 1C

【図 1 D】

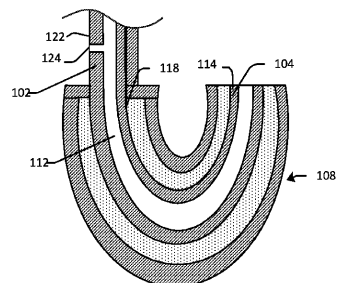
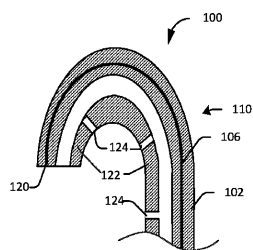


FIG. 1D

【図 2】

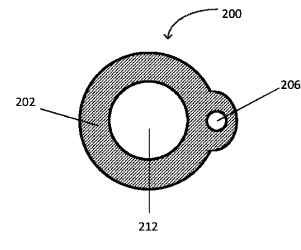


FIG. 2

【図 3】

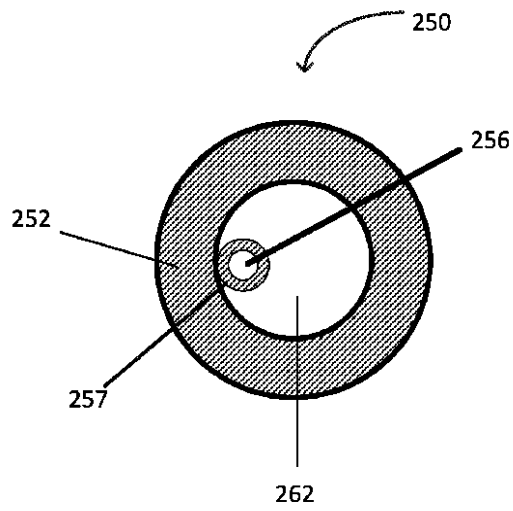


FIG. 3

【図 4 A】

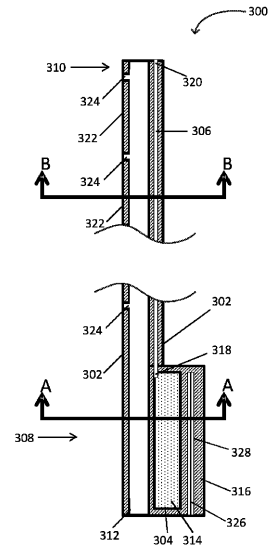


FIG. 4A

【図 4 B】

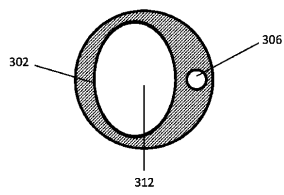


FIG. 4B

【図 4 D】

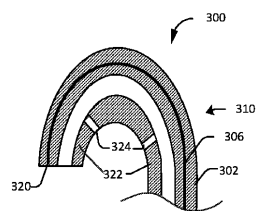


FIG. 4D

【図 4 C】

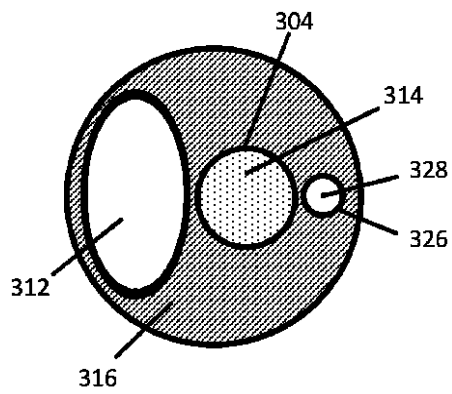
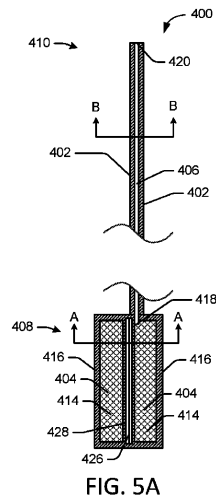
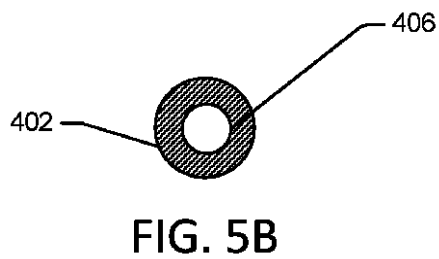


FIG. 4C

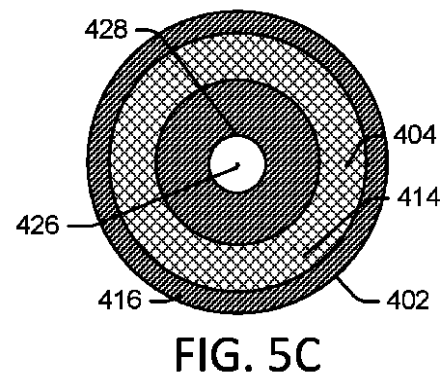
【図 5 A】



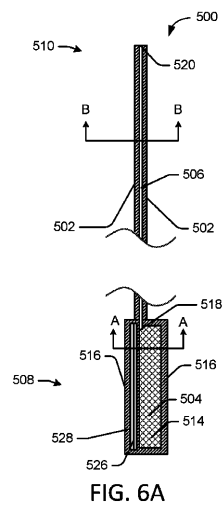
【図 5 B】



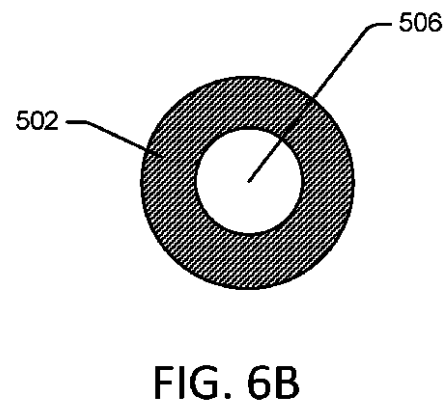
【図 5 C】



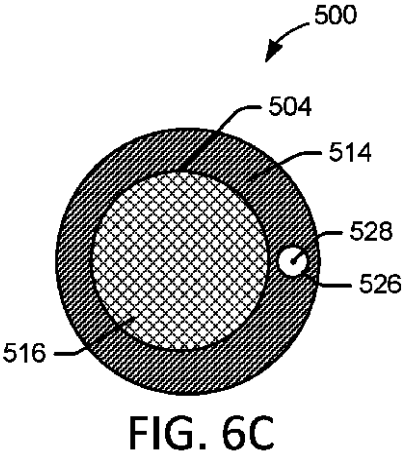
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



【図 7 A】

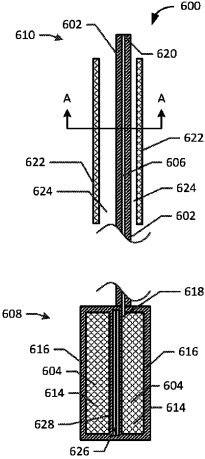


FIG. 7A

【図 7 B】

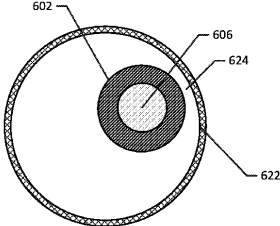
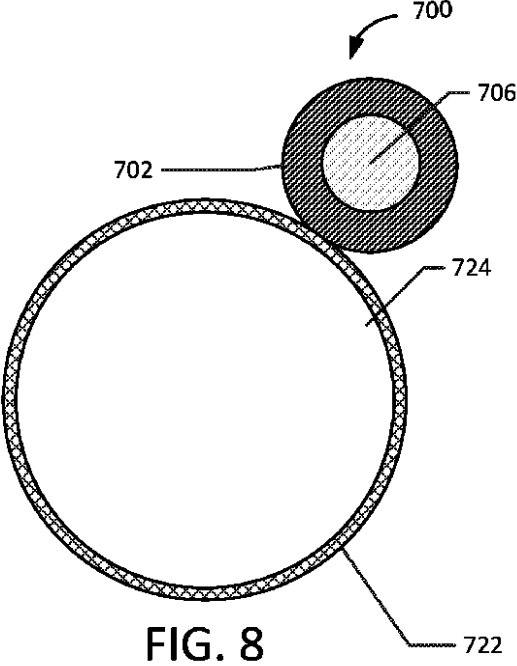
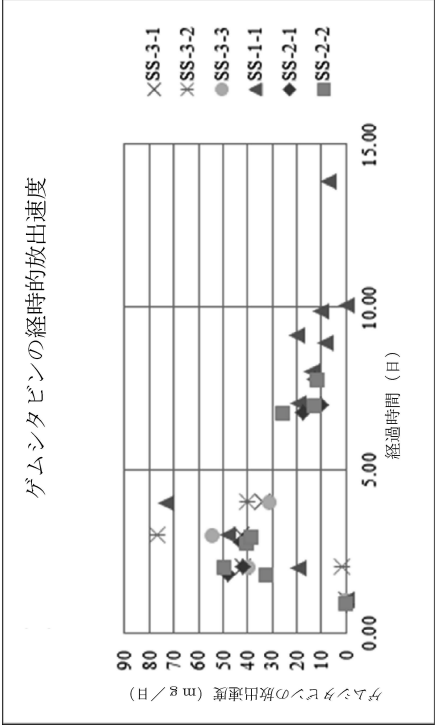


FIG. 7B

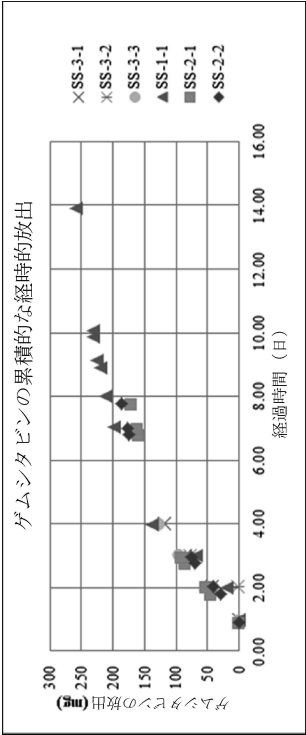
【図 8】



【図 9】



【図 1 0】



【図 1 1 A】

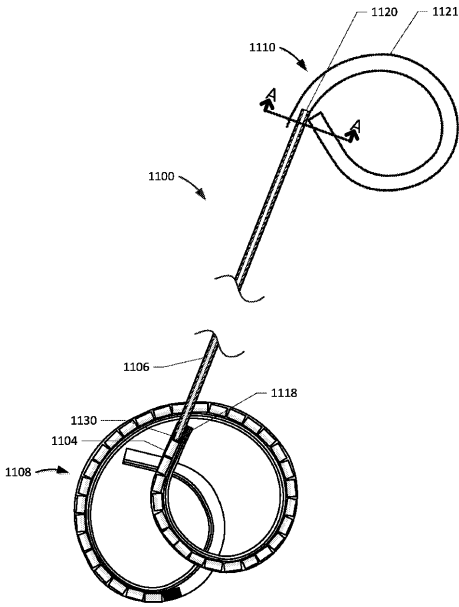


FIG. 11A

【図 1 1 B】

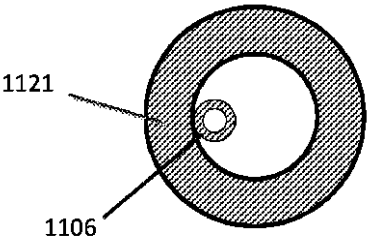


FIG. 11B

【図 1 2】

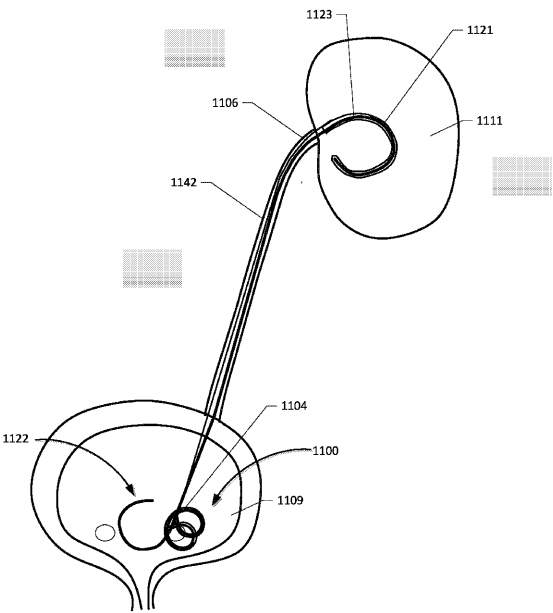


FIG. 12

【図 13】

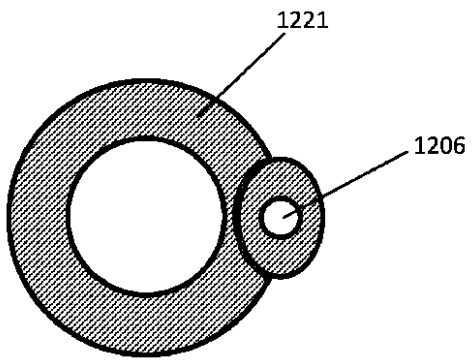


FIG. 13

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 L	29/06	(2006.01)	A 6 1 L 29/06
A 6 1 L	29/12	(2006.01)	A 6 1 L 29/12
A 6 1 L	29/16	(2006.01)	A 6 1 L 29/16
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/02 1 0 5
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	13/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 F	2/962	(2013.01)	A 6 1 P 13/04
			A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 F 2/962

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ラリヴィー - エルキンス, シェリル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 0 1, フレーミングハム, セントラル ストリート
3 0 0

(72)発明者 リー, ヒジン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 3 0, ベッドフォード, アルピオン ロード 1 1
0 3

(72)発明者 ホー ドック, ホン リン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 9 3, ウェストン, コンコード ロード 4 9 0

(72)発明者 ミクスター, コリン

アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 0 3 8 3 3, エクセター, ユニオン ストリート 9

審査官 田中 玲子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0158675(US, A1)

米国特許出願公開第2002/0188246(US, A1)

国際公開第2015/026813(WO, A1)

国際公開第2013/177068(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 3 7 / 0 0

A 6 1 F 2 / 0 4

A 6 1 F 2 / 9 4

A 6 1 F 2 / 9 6 2

A 6 1 M 2 7 / 0 0

A 6 1 M 3 1 / 0 0