

(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2009-508587
(P2009-508587A)

(43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.

A61F 9/007 (2006.01)

F I

A61F 9/00 550

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2008-531353 (P2008-531353)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月14日 (2006.9.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月8日 (2008.5.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/036011
 (87) 国際公開番号 W02007/035473
 (87) 国際公開日 平成19年3月29日 (2007.3.29)
 (31) 優先権主張番号 60/717, 373
 (32) 優先日 平成17年9月15日 (2005.9.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/516, 790
 (32) 優先日 平成18年9月7日 (2006.9.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

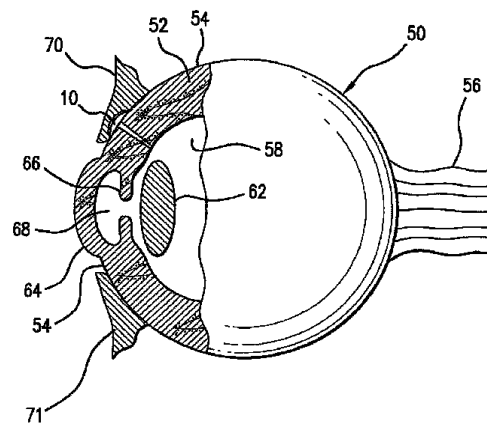
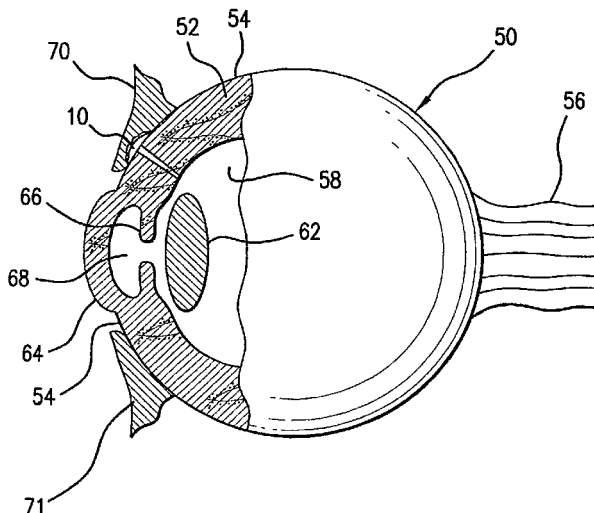
(71) 出願人 508080067
 ロス ダニエル ビー.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 レ
 イクウッド サマセット アヴェニュー
 1 1 2 4
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74) 代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦
 (74) 代理人 100130845
 弁理士 渡邊 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の処置を提供するための薬剤送達装置および方法

(57) 【要約】

本明細書において、関心対象の標的組織、例えば眼の硝子体組織に対する、関心対象の治療剤の、長期間に渡る制御された持続性局所送達を提供する、新規の薬剤送達装置が開示される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 上部表面および湾曲した下部表面を有する中空プレート；

(b) 該プレートおよび軸の中空内部が薬物貯蔵器を規定する、該プレートの下部表面から関心対象の標的組織へ突出する中空延長軸；および

(c) 該薬物貯蔵器の内容物を、軸を通して関心対象の標的組織へ送達するための手段を含む、長期間に渡る関心対象の標的組織への治療剤の制御された送達のための、埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 2】

関心対象の標的組織から離れた位置で中空プレートを固定するための手段をさらに含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。 10

【請求項 3】

固定するための手段が、中空プレートの外面の周りに提供された一つまたは複数の縫合リングを含む、請求項2記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 4】

中空プレートが、被験体の眼の凸状側面に適合する、および眼の強膜層の実質的に外部に存在する寸法である、相対的に凹状の下部表面を有する、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 5】

中空プレートが、生体適合性シリコンの薄い層から形成される、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。 20

【請求項 6】

延長軸が、薄肉管 (thin walled tube) を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 7】

延長軸が、少なくとも該軸の遠位端が眼の硝子体部分に延びるように、眼の表面から脈絡膜層を通して延びる寸法である、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 8】

延長軸が、少なくとも部分的に、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く半透性材料から形成されている、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。 30

【請求項 9】

半透性材料が、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアセテート、シリコン、ポリ乳酸、ナイロン、ポリプロピレン、ポリカルボネート、セルロース、セルロースアセテート、ポリグリコール酸、セルロースエステル、およびポリエーテルスルホンからなる群より選択される、請求項8記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 10】

延長軸が、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く一つまたは複数の拡散口を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 11】

延長軸が自由な遠位末端で開口部を有して提供され、さらに該軸の内部が一方向弁を有して提供され、該一方向弁および遠位末端開口部が、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。 40

【請求項 12】

一方向弁が、フラップ弁を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 13】

薬物貯蔵器内に入れられた、一つまたは複数の以下の治療剤を含む薬学的製剤をさらに含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置：

抗ウイルス剤、 ブロッカー、メタロプロテアーゼ阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、内因性血管新生阻害剤、麻酔または鎮痛剤、ステロイド系または非ステロイド系抗炎症 50

剤、抗酸化剤、抗生物質、腫瘍壊死因子、抗白内障剤、抗緑内障剤、インスリン、細胞再生剤、ステロイド系化合物、および増殖因子阻害剤。

【請求項14】

薬学的製剤が、ペガプタニブ (pegaptanib)、ラニビズマブ (ranibizumab)、またはベバシズマブ (bevacizumab) を含む、請求項13記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項15】

薬学的製剤が、粘性ゲル調製物を含む、請求項13記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項16】

長期間が、1~3年の範囲である、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項17】

薬物貯蔵器の大部分が標的組織から離れるように、プレートが標的組織と直接接触せず、一方、少なくとも軸の遠位端が標的組織に延びるように、請求項1記載の薬剤送達装置を埋め込む段階を含む、治療的調合剤を被験体において関心対象の標的組織へ送達するための方法。

【請求項18】

標的組織が、囊、関節、腱、および硬膜外腔からなる群より選択される、請求項17記載の方法。

【請求項19】

(a) 眼瞼の下に配置される被験体の眼の一部に開口部を形成する段階；

(b) 請求項1記載の薬剤送達装置の軸を、プレートの下部表面が眼の強膜層に支えられるまで開口部に挿入する段階；および

(c) 装置を適所に固定する段階

を含む、治療的調合剤を被験体の視覚系へ送達するための方法。

【請求項20】

装置が、プレートを強膜に縫合することによって適所に固定される、請求項19記載の方法。

【請求項21】

装置が、プレートの下部表面上に配置された医療グレード接着剤の手段によって適所に固定される、請求項19記載の方法。

【請求項22】

装置を曝露から保護する覆いを提供するために、眼に結膜切開を行う最初の段階、および、プレートの上部表面の上に結膜を配置する最終段階をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項23】

請求項1記載の装置が挿入される被験体の眼の一部が、眼の側頭上部の (superotemporal) 四分円、および鼻上部の (superonasal) 四分円より選択される、請求項19記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、関心対象の標的組織、例えば、眼への、関心対象の薬剤の制御された、持続された、局所的な送達に関する。より詳しくは、本発明は、特異的な眼の組織直接への治療用量の徐放を通じた、例えば、黄斑変性、糖尿病性網膜症、および他の病理条件を含む眼の疾患および障害の処置に有用な、新規の薬剤送達装置に関する。

【0002】

優先権

本出願は、2005年9月15日に出願された米国仮出願第60/717,373号、および2006年9月7日に出願された米国非仮出願第11/516,790号の恩典を主張し、それらの内容は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

発明の背景

網膜疾患の処置における開発は、特に、眼への局所的な薬学的薬物送達の領域において拡大している。血管新生および血管内皮増殖因子の新たな阻害剤は、黄斑変性、糖尿病性網膜症、および他の条件を処置するのに重要であると思われる。これらの薬物は、有害な副作用の危険性無しでは経口的または静脈内に効果的に投与され得ない。この理由のため、そのような薬物を眼に局所的に投与することは有利である。さらに、相対的に少ない用量の薬物が、長期間に渡って視覚系に曝露されるような徐放様式において、そのような薬物を投与することが望ましい。

10

【0004】

現今、大抵の処置は、1ヶ月に1回または6~12週間毎に行われる、眼への眼内注射に基づく。これは、患者および医師にとって同様に退屈な体験となり、多数の眼内注射と関連付けられる増加した危険性（例えば、瘢痕組織の発生、視力障害、痛み、感染、眼内圧の上昇など）を有する。

【0005】

過去10年間に、眼への直接的な薬剤の局所的送達を提供するいくつかの徐放性薬物送達装置が開示されてきた。これらの装置は、一般に、有効量の低溶解性薬学的活性剤を含む内部薬物コア（inner drug core）を含む。内部薬物コアは、低溶解性剤に対して透過性である非生物侵食性の（non-bio-erodible）ポリマー層を含む。薬物コアは、ホルダー内に収容される。ホルダーは、不透過性材料から製作され、周囲の眼組織への薬学的活性剤の通過のための、一つまたは複数の開口部を含む。ホルダーは、徐放の間正確な解剖学的位置において薬物を保持し、薬物の放出速度を著しく損なわないが薬物コアの崩壊を阻害する。

20

【0006】

いくつかの送達装置態様において、調合剤は、不透過性ホルダー内に配置される。戦略的な大きさの開口部または「拡散口（diffusion port）」が、眼組織への剤の制御放出を許容するために、ホルダーに形成されている。半透性ハウジングが、不透過性ホルダーの周りに提供されている。種々の寸法および開口部配置が、そのような送達装置のために提案されている。

30

【0007】

現在入手可能な薬物送達インプラントの種々のモデルは、一定の不都合を有している。例えば、CMV網膜炎を処置するために使用されるガンシクロビルインプラントは大きくて、アイウォール（eyewall）の切開により配置されなければならない。この手順は、部分的硝子体切除術を本質的に必要とする。薬物は9~10ヶ月の期間に渡って送達され、その後インプラントは無効となる。インプラントはその後除去されなければならない。または、別のインプラントが外科的に埋め込まれ、隣接したアイウォールに縫い付けられなければならない。この手筈は高価であり、患者にとって不便である。加えて、上記で議論されたように、反復される侵襲性手順が、患者の視力を実質的な危険に置く。

40

【0008】

このインプラントの改変されたバージョンが、Bausch and Lombより市販されている、最近FDAから認可されたRetisert（商標）である。このインプラントを用いると、ステロイドであるフルシノロンが、およそ3年間眼に放出される。Retisert（商標）インプラントは、ガンシクロビルインプラントより小さいという利点を有する；それにもかかわらず、依然として相対的に大きな切開および硝子体脱を伴う外科的埋め込みおよび除去を必要とする。

【0009】

ガンシクロビルインプラントおよびRetisert（商標）インプラント各々は、半透膜の概念を使用している。そのような膜材料の例は、ポリビニルアルコール、または「PVA」である。半透膜は、薬物が許容される用量でゆっくりと時間をかけて眼に入ることを可能に

50

する。しかしながら、薬物貯蔵器が実質的に眼の組織内に存在するため、装置が埋め込まれるたびに大きな切開がなされなければならない。

【0010】

別の薬物モデルは、吸収性縫合糸と同様の材料に薬物を含浸させる段階を含む。この麺様の構造物が、その後眼に注射される。2~3ヶ月の時間に渡って、ポリマーが分解され、薬物が放出される。このモデルは、生分解性挿入物を提供する利点を有する；しかしながら、インプラントは数ヶ月持続するのみであり、そのために頻繁な反復注射が必要とされる。

【0011】

視覚系に薬物を送達するための別の機構は、局所組織への吸収の速度を落とす脂質層に薬物がカプセル化される、関心対象の薬物をマイクロスフェアに配置する段階を含む。これは、眼における薬物の残存（半減期）を増加させるが、数ヶ月（またはそれ未満）を超えて投薬を遂行することはできない。従って、上記で議論された麺装置と同様に、薬物の頻繁な反復投薬が必要とされる。

10

【0012】

そのため、通常のインプラントよりも侵襲性の低い手順によって容易に埋め込む事が可能な薬剤送達装置の必要性が、当技術分野において存在する。さらに、薬物貯蔵器が強膜の実質的に外部に存在するインプラントの必要性が存在する。

【0013】

加えて、薬物が眼の構造へゆっくりと時間をかけて適切な治療用量で反復手順無く送達されることを可能にする方法の必要性が存在する。本発明は、これらおよび他の当技術分野における必要性と取り組む。

20

【発明の開示】

【0014】

発明の概要

前述を考慮して、標的組織、例えば、眼組織への長期間に渡る、関連性のある治療剤の制御された、持続された、および/または局所的な送達を提供する薬物送達装置を提供することが、本発明の目的である。しかしながら、本発明の一つまたは複数の局面が一定の目的を満たし得る一方、一つまたは複数の他の局面が他の目的を満たし得ることが、当業者によって理解されるであろう。各目的は、その局面すべてにおいて、本発明のあらゆる局面および態様に同等にあてはまらなくてもよい。そのように、以下の目的は、本発明の任意の一つの局面に関連して代案においてとらえられてもよい。

30

【0015】

従って、長期間に渡る関心対象の標的組織への治療剤の制御された送達のための埋め込み可能な薬剤送達装置を提供することが、本発明の目的である。例証となる態様において、装置は、(a) 上部表面および湾曲した下部表面を有する中空プレート、および(b) プレートの下部表面から関心対象の標的組織へ突出する中空の延長軸、および(c) 例が一つまたは複数の拡散口および/または弁付き開口部を含む、薬物貯蔵器の内容物を、軸を通して関心対象の標的組織へ送達するための手段または機構、により規定される薬物貯蔵器から構成されてもよい。または、装置は、少なくとも部分的に、障壁膜を横断して関心対象の組織への治療剤の制御された拡散を可能にする半透性材料から製作されてもよい。

40

【0016】

一つの好ましい態様において、装置は、眼の環境における使用のために必要な寸法であり、およびこの使用のために配置される；この状況において、延長軸は、少なくとも軸の遠位端が眼の硝子体部分に延びるように、眼の表面から脈絡膜層を通して延びる寸法であってもよい。

【0017】

特に好ましい態様において、本発明は、プレートおよび軸が関心対象の治療剤を含む薬学的製剤を収容するための中空の空洞を規定する内部表面を有する、凹状の下側から突出する中空の延長軸を有する湾曲した中空プレートから構成される薬剤送達装置を提供する

50

。

【0018】

さらに好ましい態様において、薬剤送達装置は、プレートおよび軸によって形成される空洞が一般に傘またはT型の薬物貯蔵器を規定する、上部湾曲プレートおよびそれに従属する一般に管状軸を有する、概ねT型のインプラントを含む。湾曲プレートの上側は、好ましくは、具体的に、患者の目の凸状側面に適合し、および、患者の強膜の実質的に外部、より好ましくは、眼の結膜層のちょうど下に存在する寸法である。プレートは、任意で、固定手段、例えば、プレートの端または外周の周りに配置される一つまたは複数の縫合リングを含んでもよい。他の固定機構が本明細書において企図され、一つまたは複数の医療グレード接着剤の層、一つまたは複数の別々の縫合リング、一つまたは複数の膨張可能なシーリング要素（例えば、延長軸の周りにまたは沿って配置される可膨張性バルーン）などを含むが、それらに限定されない。

10

【0019】

被験体において、治療的調合剤を関心対象の標的組織へ送達するための方法を提供することが、本発明のさらなる目的である。方法は、好ましくは、プレートが標的組織と直接接触せず、一方、少なくとも軸の遠位端が標的組織に延びるような様式において、上述のような薬剤送達装置を埋め込む段階を含む。この様式において、薬物貯蔵器の大部分が標的組織から離れており、好ましくは実質的に非侵襲性手段を通して接近可能な領域にある。

【0020】

一つの好ましい態様において、本発明は、(a) 眼瞼の下に配置される被験体の眼の一部に開口部を形成する段階；(b) 上述の薬剤送達装置の軸を、プレートの下部表面が眼の強膜層に支えられるまで開口部に挿入する段階；および装置を適所に固定する段階、を含む、治療的調合剤を被験体の視覚系へ送達するための方法を提供する。

20

【0021】

さらなる好ましい態様において、本発明は、(a) 患者の眼の結膜切開を行う段階、およびその後(b) 眼の側頭上部の(superotemporal)または鼻上部の(superonasal)四分円に23~25ゲージの開口部を形成する段階、を任意で含む、調合剤を患者の視覚系へ送達するための方法を提供する。装置の正確な位置は特に重大ではないが、装置を眼の中心から離して、より好ましくは強膜の最上部または最下部、すなわち、上部または下部眼瞼の下に配置される部分に位置させることが好ましい。穿刺切開は、好ましくは、眼の四分円の中央において外科的辺縁(surgical limbus)の後方に作製される。薬剤送達装置の軸が、その後眼の穿刺切開部に挿入され、眼が軸の周りに堅い、自己シーリング閉鎖を形成するのを許容する。軸は、湾曲プレートの凹状下側の下部が眼の強膜層に支えられるまで挿入されてもよい。プレートはその後、例えば、縫合、医療グレード接着剤などを介して強膜に固定されてもよい。結膜はその後、インプラントの上に配置されて、覆ってもよい。結膜は、インプラントを曝露から保護するように、外科的辺縁で縫合されてもよい。

30

【0022】

本発明のこれらおよび他の目的、特徴、利益、および利点は、以下の詳細な説明が、添付の図、実施例、データ、およびそれらから得られるすべての妥当な推論と関連して読まれるとき、より完全に明らかになるであろう。

40

【0023】

発明の詳細な説明

定義

別の方法で定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じの意味を有する。矛盾する場合には、定義を含めて、本明細書が支配する。具体的には、本発明の状況において、以下の定義が適用される。

【0024】

「近位」という用語は、基点または接着点のような基準点の最も近くに解剖学的に位置

50

する、薬物送達装置の末端または部分を指す。逆に、「遠位」という用語は、基点または接着点のような基準点から遠くに解剖学的に位置する、末端または部分を指す。本発明の状況において、好ましい基準点は眼の表面である。従って、患者の眼に位置するとき、凹状プレートに連結された延長軸の部分は、軸の「近位」末端を構成し、一方、軸の自由末端は、軸の「遠位」末端を構成する。患者の眼に適切に位置するとき、軸の自由末端は、凹状プレートから遠位である。

【0025】

「凹状」という用語は、球の内表面のように内側へ湾曲している、または、ボールの内面のように内側へ中空となっているもしくは円形となっている、表面または境界を指す。逆に、「凸状」という用語は、球の外表面のように外側へ湾曲している、表面または境界を指す。本明細書において、発明的な装置のプレート部分の下部表面は、好ましくは「凹状」であり、一方、プレート部分の上部表面は、好ましくは凸状またはドーム様である。

10

【0026】

本発明は、半透膜に言及する。本発明の状況において、選択的透過膜、部分的透過膜、または、特異的(differentially)透過膜とも称される半透膜は、一定の分子またはイオン(例えば、薬物分子)が、拡散および時には特殊化した「促進拡散」によって膜を通過することを可能にすると考えられる膜である。通過の速度は、両側の分子または溶質の圧力、濃度、および温度、ならびに各溶質に対する膜の透過性に依存する。

【0027】

本発明は、ヒトの医学的応用および獣医学的応用双方を有する。従って、「被験体」および「患者」という用語は、処置される、または検査される人間または動物に言及するために、本明細書において交換可能のように使用される。例示的な動物は、家のペット、農場の動物、および動物園の動物を含む。好ましい態様において、被験体は哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。

20

【0028】

「薬剤」、「薬」、および薬物という用語は、任意の薬学的活性剤に言及するために交換可能のように使用される。活性剤は、有益な生理学的または薬理学的結果を生じるように眼へ送達され得る、任意の化合物、組成物、またはそれらの混合物であってもよい。結果は、好ましくは視覚系の処置に特異的に方向付けられるが、全身性であってもよい。

【0029】

そのような剤の非限定的な例は、以下を含む：ガンシクロビル、アシクロビル、およびAZTのような抗ウイルス剤；プロロッカーのような抗緑内障薬；メタロプロテアーゼ阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、および内因性血管新生阻害剤(例えば、アンジオスタチン)のような抗血管新生剤；麻酔および鎮痛剤；ステロイド系および非ステロイド系抗炎症剤のような抗炎症剤；抗ウイルス剤；抗酸化剤；抗生物質；腫瘍壊死因子のような抗腫瘍剤；抗白内障剤；抗緑内障剤；インスリン、テロメラゼのような細胞再生剤、プレドニゾロン、デキサメタゾン、および関連化合物のようなステロイド系化合物；フルオシノロンアセトニドおよび関連化合物のような低溶解性ステロイド；ならびに、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、パシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、アミカシン、セフトジジム、およびエリスロマイシンのような抗生物質；色素上皮由来増殖因子(pigment epithelium-derived growth factor (PEDF))のような増殖因子、または、ペガプタニブ(pegaptanib)、ラニビズマブ(ranibizumab)、もしくはベパシズマブ(bevacizumab)のような増殖因子の阻害剤。例証された態様の状況において、好ましい活性剤はラニビズマブ(商品名Lucentis(商標)で販売されている)である。

30

40

【0030】

調合剤は、注射可能な溶液、例えば、製剤を意図された受容者の血液と等張にする、賦形剤、等張剤、可溶化剤、保存料、緩衝液、静菌薬、および溶質のような追加的成分を任意で含む水溶性または非水溶性無菌注射溶液として製剤化されてもよい。水溶性および非水溶性無菌懸濁液は、懸濁剤および濃化剤をさらに含んでもよい。または、薬剤は、侵食

50

性固体、ペースト、または粘性ゲルとして製剤化されてもよい。

【0031】

本発明の製剤は、上記で特に言及された成分に加えて、問題となっている製剤の型を考慮した当技術分野において通常である他の剤を含んでもよいことが、理解されるべきである。加えて、製剤は、単独、または、必要に応じて任意の添加剤、賦形剤、および非活性成分との組合せで、多数の調合剤から構成されてもよい。

【0032】

例証となる態様の説明

本明細書において説明される具体的態様は、単に本発明の原理を例証するように意図される。当業者は、本明細書において開示される本発明の原理を変化させることなく、態様に変動および改変がなされてもよいことを認識するであろう。従って、下記で詳細に説明される、本発明の局面を示す添付の図は、決して本発明の範囲を限定するように意図されない。

10

【0033】

一つの態様において、図1Aは、本発明の薬剤送達装置10の断面図を示す。任意の水平方向に向かい合う縫合リング20を含む類似した態様の側面図が、図1Bに示される。装置10は、患者の眼に埋め込まれるように配置される。装置10は、任意の哺乳動物の眼に埋め込まれてもよいが、本明細書においては患者としてヒトの状況で装置が説明される。そのような眼は、下記で詳細に説明される図2、3A、および3Bにおいて50で示される。

【0034】

20

代替の軸形状を有する原型の写真が、図1Cに提供されている。10Aと示されている最も左の態様において、軸14Aは、非外傷性挿入を促進する先細先端18Aを有して提供される。中央の態様、10Bにおいて、軸14Bは、半透性材料から構成される円形先端18Bを有して提供される。最も右の態様、10Cにおいて、軸14Cは、開口先端18Cを有して提供される。10Cの態様において、軸内部は、好ましくは、貯蔵器内に含まれる薬物の放出を制御する弁機構（示されていない）を有して提供される。

【0035】

薬剤送達装置10は、湾曲プレート12および延長軸14を含む。一般に湾曲した上部および下部表面、より好ましくは、凸状、ドーム様の上部表面および凹状の下部表面を有する薄い中空部材であるプレート12は、装置10の上部として働き、強膜と眼瞼との間に配置された強膜の湾曲した表面（図2の52で見られる）に支えられるように配置される。一般に薄い、相対的に円筒形の管である延長軸14は、患者の強膜52上に収納される装置の下部を規定し、脈絡膜を通して眼の硝子体部分に延びる。プレート12および軸14は、好ましくは互いに一体化し、プレート12の下部16に沿って連結されるか、または、単一ユニットとして鋳造される。中空プレートおよび軸の内部表面は、関心対象の治療剤を収容するための薬物貯蔵器を規定する。好ましい態様において、軸は、装置をT配置にするために、プレートに相対的に垂直に延びる一般に管状部材であり、大部分が関心対象の標的組織から離れた位置に存在する薬物貯蔵器から、治療剤を標的組織自体へ送達するための導管として働く。

30

【0036】

40

図4に最もよく見られるように、装置10の下部表面は、好ましくは凹状側面を有する。この側面は、装置10の下部表面が眼50の湾曲に適合することを可能にする。一つの好ましい態様において、プレート12は楕円形または長円形であり、およそ3~25mm、より好ましくは5~20mm、さらにより好ましくは6~15mmの水平長軸、および、およそ3~15mm、より好ましくは4~12mm、さらにより好ましくは6~10mmの水平短軸を有する。しかしながら、プレートの湾曲は重要であるが、プレートの形状も正確な寸法も特に重大ではないことが容易に明らかである。したがって、他の形状（例えば、円形、長方形、正方形など）およびサイズが、本明細書において企図される。

【0037】

プレート12は、好ましくは、やわらかい生体適合性の材料、例えば、硬質プラスチック

50

または変形可能なシリコン材料から製作される。好ましくは、材料は、滑らかなタンブル研磨された (tumble-polished) 柔軟なシリコン材料である。プレート12が製作される材料の厚さ (すなわち、プレートの肉厚) は、好ましくは0.06~1.0mm、より好ましくは0.2~0.8mm、さらにより好ましくは0.4~0.6mmの範囲である。

【0038】

軸14は、長さがおよそ4~14mm、より好ましくは5~10mm、さらにより好ましくは6~8mmである突出部を規定する。長さは、プレート12の下側16より測定される。軸の正確な長さは特に重大ではないが、軸が、脈絡膜を貫通し、少なくとも遠位端で硝子体に延びるのに十分な長さであることが重要である。眼組織の外傷を最小にするために、軸14は、好ましくは、18~27ゲージ、より好ましくは20~25ゲージ、さらにより好ましくは23~25ゲージ (または、およそ0.3~1.0mm、より好ましくは0.4~0.6mm、さらにより好ましくは約0.5mm) のオーダーの外径を有する。一つの好ましい態様において、軸14は、少なくとも部分的に、不活性、非免疫原性、および望ましい透過性である半透性材料から製作される。好ましくは、ポリビニルアルコール、またはPVAが使用される。他の潜在的に適当な材料は、エチレンビニルアセテート、シリコン、ポリ乳酸、ナイロン、ポリプロピレン、ポリカルボネート、セルロース、セルロースアセテート、ポリグリコール酸、セルロースエステル、およびポリエーテルスルホンを含む。軸14が製作される半透性材料の厚さ (すなわち、中空軸の肉厚) は、好ましくは0.06~1.0mm、より好ましくは0.2~0.8mm、さらにより好ましくは0.4~0.6mmの範囲である。

10

【0039】

送達の望ましい速度に依存して、半透膜は、軸全体か、または軸の選択部分のみを構成してもよい。例えば、一つの好ましい態様において、軸の遠位端は半透膜から構成されるが、軸の残りの部分は、上記で議論された柔軟なシリコンのような不透過性生体適合性材料から構成される。または、軸は、さらに、その外面の周りに配置された、一連の機械的に提供された開口部または拡散口を有する条件で、完全に不透過性材料から構成されてもよい。

20

【0040】

眼の領域への薬の制御放出を提供するための半透性材料の使用は、以下を含む種々の特許において開示されており、各々は全体として参照により本明細書に組み入れられる:

- ・ "Sustained Release Drug Delivery Devices" と題する1995年に発行された米国特許第5,378,475号;
- ・ "Sustained Release Drug Delivery Devices" と題する1999年に発行された米国特許第5,902,598号; および
- ・ "Sustained Release Drug Delivery Devices, Methods of Use, and Methods of Manufacturing Thereof" と題する2002年に発行された米国特許第6,375,972号。

30

【0041】

代替的な態様において、軸は、さらに、その長さに沿って、好ましくは開口遠位端に近接して配置された、薬物送達の速度を制御する一方向弁を有する条件で、遠位末端で開口していてもよい。そのような態様の例は、10Cとして図1Cに示されている。適当な弁機構の例は、すべてが薬物送達インプラントの技術分野において通常のものであるシングルまたはダブルチェック弁、クラッパー (clapper) およびフラップ弁、グローブ弁、仕切り弁などを含むが、それらに限定されない。この態様および他の態様において、装置は、まばたきの行為が圧力を強膜表面に配置されたプレート部分 (例えば、プレート部分の変形可能なドーム様上部表面) へかけ、これが次に一方向弁を開けて貯蔵器内に含まれる計測された用量を硝子体組織へ送達するように作用する貯蔵器内の流体圧力の増加につながる、ポンプとして作用する。

40

【0042】

図1A~1Cに示された態様に関連してより完全に示され、議論されるように、軸14は、患者の眼の強膜52を、毛様体輪を通して硝子体腔へ貫通する寸法である。一つの局面において、軸14の末端は、エチレンビニルアセテートまたはシリコンの層から製作される。

50

【0043】

図1Aに示されるように、プレート12および軸14の内部表面はともに、薬剤物質を收容するための中空貯蔵器15を形成する。プレートおよび軸の相対的寸法は、貯蔵器体積の大部分が関心対象の標的組織から離れており、一方軸が標的組織と直接接触するような寸法である。例えば、眼への応用の状況においては、貯蔵器体積の大部分（すなわち、プレートの内部によって規定されるもの）は、眼の表面に支えられて眼の外側に存在し、一方軸の先端は硝子体腔へ突出する。プレート部分12内の貯蔵器15は、好ましい態様において、およそ、長軸に沿って18~21mm、短軸に沿って8~10mm、および高さが約0.5~0.9mmである、内径によって規定される。軸部分14内の貯蔵器15は、およそ、長さが5~9mm、および幅が0.3~0.8mmである内径によって規定される。貯蔵器15は、関心対象の薬学的製剤を收容する。好ましくは、製剤は、貯蔵器15内および軸14全体を通して容易に移動し得る粘性ゲル調製物の形態をとる。しかしながら、侵食性ペレットのような他の形態が、放出速度の安定性および予測可能性を増強するために使用されてもよい。

10

【0044】

好ましくは、1~3年の処置を提供するために十分な薬が貯蔵器15に配置される。薬物送達プロファイル、および/または、眼50に入る突出した軸14上の半透膜の性質を改変することによって、種々の薬物が使用されてもよい。一つの態様において、2~15mgのフルオシノロンアセトニドが、貯蔵器15内に配置される。

【0045】

プレート12の向かい合う端に、一つまたは複数の縫合リング20が、任意で提供されてもよい。各リング20は、縫合を受けるための内部開口部25（図4において最もよく見られる）を含む。リング20は、眼組織との適合性のために滑らかな円形の縁を規定する。各開口部25の内径はおよそ2~4mmであり、一方外径は好ましくは4~8mmである。

20

【0046】

本発明の薬物送達装置は、代替的な縫合手段を介して適所に保持されてもよい。例えば、プレートの下側は、一つまたは複数の医療グレード接着剤の層を有して提供されてもよい。別の態様において、軸の遠位末端は、脈絡膜を横切って装置を保持し、近位方向への動きを妨げるように拡張され、またはじょうご状に開いていてもよい。さらに別の態様において、軸は、どちらかの末端でまたは外周に沿って、一旦膨張すると装置の相対的動きを制限する可膨張性バルーンを有して提供されてもよい。

30

【0047】

図2は、図1Aの薬剤送達装置10を收容した眼50の断面図である。薬剤送達装置10は、断面で示されていない。この図において、装置10は、眼50の上部および上部眼瞼70の下に埋め込まれている。

【0048】

眼50は、一般に「白眼」として公知である強膜52を含む。筋肉（示されていないが、直筋を含む）は、眼の動きを制御するために眼の周りで強膜52と連結している。強膜52は、強膜52の外面を覆う組織の薄い透明な層である結膜54内に收容されている。図2において、薬剤送達装置10の軸14は、強膜52を通して硝子体腔58に延びている。

【0049】

眼底で強膜52と連結しているのは、視神経56である。視神経56は、網膜（示されていないが、眼底に沿って位置する）から脳へ電氣的刺激を伝達する。

40

【0050】

強膜52内は、眼50の硝子体部分58である。硝子体58は、眼50の中心を占める厚い透明な物質である。硝子体は、主に水から構成され、目の体積の約3分の2を含み、形態および形状をもたらす。

【0051】

眼50の他の特徴は、前後関係のために図2に示されている。これらは、角膜64（眼の前部を覆う透明の、ドーム型窓である）、下部眼瞼71、虹彩66（眼の着色部分を規定し、眼の内部の光レベルを制御する）、前房（anterior (or front) chamber）68、および水晶

50

体62を含む。

【0052】

図3Aおよび3Bは、図1Bの薬剤送達装置10を収容した眼50の、それぞれ側面および正面図を提供する。図4A~4Dは、薬剤送達装置10の湾曲した下側と眼50の湾曲との間のかみ合わせ関係をより明らかに示す一連の接写図を提供する。これらの図において、向かい合うリング20および対応する内部開口部25がより明らかに見える。

【0053】

装置10を眼50に埋め込むために、結膜切開が、メスまたははさみ、例えばWescott（商標）型はさみのような通常の手術道具を用いてなされる。23~25ゲージの開口部が、好ましくは眼50の側頭上部または鼻上部の四分円に作製される。強膜表面の止血は、ジアテルミーを用いて達成される。穿刺切開は、鋭利なトロカール（trocar）を用いて四分円の中央において外科的辺縁の約4mm後方に作製される。トロカールは、装置10の遠位末端18を受容する開口部を作製するように設計される。装置10の軸14が創傷に挿入されて、軸14の周りに堅い、自己シーリング閉鎖を形成する。プレート12の下部16は、結膜層54と接する。言及されたように、プレート12は、強膜52の表面上で球体に適合するように配置される。

10

【0054】

プレート12は、二つまたはそれ以上の向かい合うリング20を通して強膜52に縫合されてもよい。より具体的には、縫合は、リング20における開口部25を通して直筋に隣接した強膜52へ縫い込まれてもよい。一つの局面において、一針の8-0ナイロン断続縫合が使用される。結膜54は、装置10の上に折り返され、完全に装置10を覆って辺縁に進められる。結膜54はその後、6-0のプレーン腸線（plain gut）縫合を用いて各末端で閉鎖される。

20

【0055】

軸14を適所におき、薬剤材料は、軸14を構成する半透膜を通して放出され得る。薬物が眼50に放出されるとき、処置が制御された速度で提供される。時間がたつと、貯蔵器15内の薬剤は枯渇すると考えられる。この事象において、貯蔵器15は、プレート12を通して貯蔵器15へ新たな薬を注入することによって補充されてもよい。または、古い装置10が外科的に除去されてもよく、および、新たな量の薬物を含む新たな薬剤送達装置が、存在する切開部に挿入されてもよい。置換の手順は、最小の危険性を有する軽度の手順を含み、強膜への新たな外科的切開が必要とされる見込みはほとんどなく、結膜切開のみ必要とされることを意味する。

30

【0056】

穿刺部位が永久的に閉鎖されることが必要である場合、これは一針の縫合を用いてなされ得る。新たに上を覆うプレートが、以前の開口部をシールするであろう。

【0057】

本発明の装置および方法は、患者がより少ない回数医師を訪問すること、および毎月または隔月の眼への注射を回避することを可能にする、現在利用可能である治療を超えた実質的な改善を構成する。加えて、単一の相対的に非侵襲性の手順は、眼への多数の手順の内在する危険性を回避する。

【0058】

本発明の原理が、具体例および好ましい態様と関連して説明されてきた。しかしながら、これらの説明は、例のためのみに加えられており、決して係属中の特許請求の範囲およびその同等物によって規定される本発明の範囲を限定することを意図していないことが明らかに理解されるべきである。言い換えると、眼への応用が特に詳細に説明されているが、本発明の薬物送達装置が、治療に関連性のある剤の持続された、制御された、および/または局所的な送達より恩恵を受ける条件の処置（例えば、再発性および/または慢性の痛みおよび/または炎症の管理）のために、例えば、関節内または髄腔内薬物送達を含む、他の器官および系に応用可能であってもよいことが、当業者には明らかであろう。

40

【0059】

例えば、本発明の薬物送達装置は、急性、慢性、および/または難治性の痛みの管理、

50

ならびに緩和ケアの状況において、例えば、末期癌患者などの処置において有用性を見出す。本発明の薬物送達装置はまた、離れた標的組織へのコルチコステロイド（例えば、コルチゾン）の反復局所注射をしばしば含む処置のような、滑液嚢炎、腱炎および関節炎のような一定の炎症条件の処置において、有用性を見出す。同様に、硬膜外ステロイド注射が、リハビリテーション（例えば、患者が腰部を回復させるために重要である活動で進歩するのを可能にするように痛みの軽減を提供するため、および、腰部の痛みの将来の発現を防ぐまたは最小にするため）、または痛みの管理（例えば、重篤な急性または慢性の腰部および/または脚部の痛みと関連付けられる、腰椎椎間板ヘルニア、変形性椎間板疾患、腰椎脊椎狭窄症などのような条件の処置のために、非外科的選択肢を提供するため）の状況においてしばしば使用される。単回注射は、数ヶ月までの軽減を提供し得るが、炎症および関連する痛みが頻繁に再発し、軽減を与えるために1回または複数回のその後の注射を必要とする。髄腔内および関節内注射は、痛いだけでなく、感染、出血、神経損傷、および、硬膜外注射の場合には硬膜穿刺を含む、多数の実質的な危険性とも関連付けられることが、十分に確立されている。従って、本発明の装置は、この状況において有利な有用性を見出す。特に、本発明の薬剤送達装置は、装置の大部分（例えば、プレート部分）が標的組織から離れ、外部および/または外面にあり（例えば、皮下に埋め込まれ）、一方少なくとも軸の遠位端が標的組織自体（例えば、嚢、腱、関節、硬膜外腔など）に延びるような様式において、好ましくは相対的に軽度および/または非侵襲性手順の手段によって添付または埋め込まれ得る。この様式において、本発明の装置は、計測された量の薬を長期間に渡って関心対象の標的組織へ直接的に送達し得、それによって、反復される、しばしば危険でありおよび/または痛い手順の必要性を回避しながら、連続的な軽減を提供し得る。

10

20

30

40

【0060】

本明細書において言及された各刊行物、特許、または特許出願の開示は、具体的に全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0061】

本発明の上記で引用された特徴がよりよく理解され得るように、一定の図面、写真、およびイメージが本明細書に添付される。しかしながら、添付された図は、本発明の選択された態様のみを示し、そのため、範囲の限定と考えられるべきではなく、本発明について他の同等に有効な態様または応用を認めてもよいことが留意されるべきである。

【0062】

【図1A】本発明の薬剤送達装置の好ましい態様の断面図を示す。

【図1B】本発明の薬剤送達装置の別の好ましい態様の側面図を示す写真である。

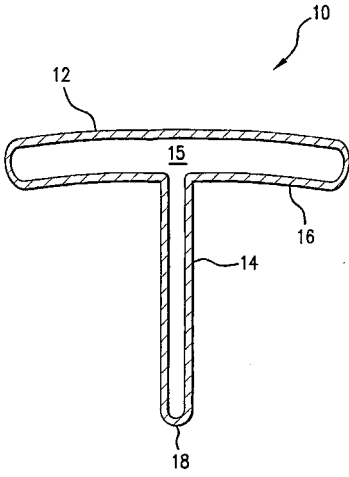
【図1C】各々代替の任意の軸形状を有する、本発明の薬剤送達装置の3種類の原型を示す写真である。最も左の態様は、非外傷性挿入を促進する先細先端を有して提供される。中央の態様は、半透性材料から構成される円形先端を有して提供される。最も右の態様は、開口先端を有して提供される。

【図2】図1Aに示された本発明の薬剤送達装置を収容した患者の眼の断面図である。薬剤送達装置は、断面で示されていない。

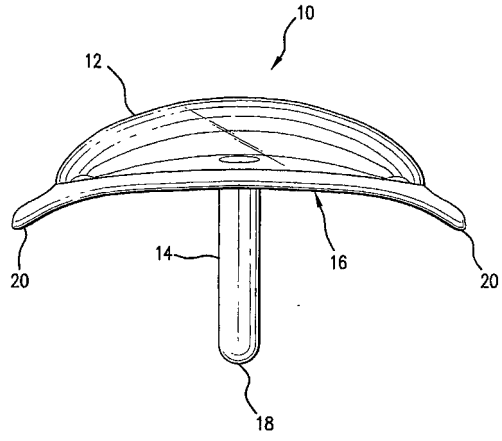
【図3】図3Aおよび3Bは、図1Bに示された本発明の薬剤送達装置を収容した眼の、それぞれ側面および正面図を示す写真である。

【図4】図4A~4Dは、本発明の薬剤送達系の湾曲した下側と眼の湾曲との間のかみ合わせ関係をより明らかに示す接写図を提供する、コンピューター処理イメージである。上面図が図4Aに、斜視図が図4Bに、正面図が図4Cに、および側面図が図4Dに提供されている。これらの図において、任意の向かい合う縫合リングおよび対応する内部開口部がより明らかに見える。

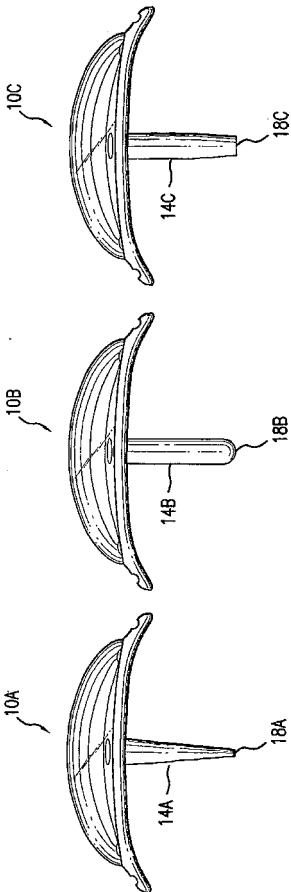
【図 1 A】



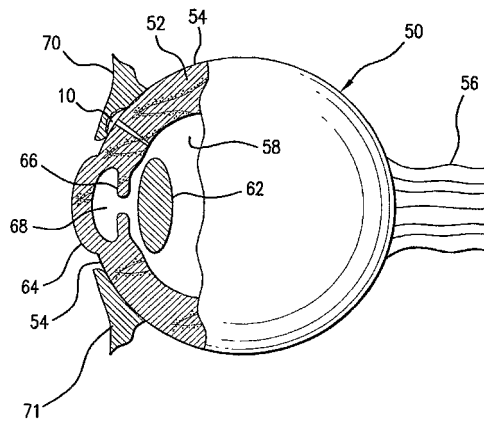
【図 1 B】



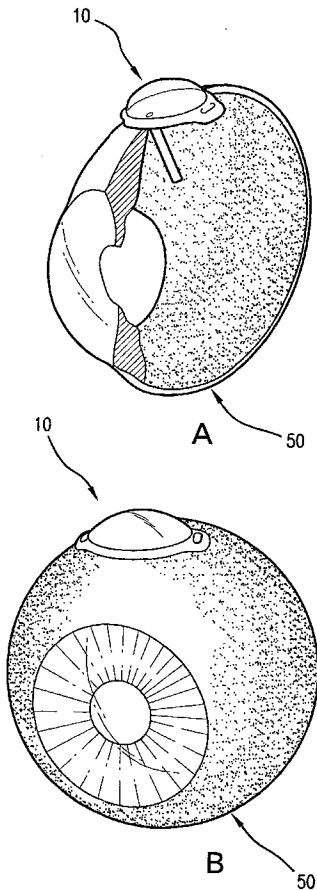
【図 1 C】



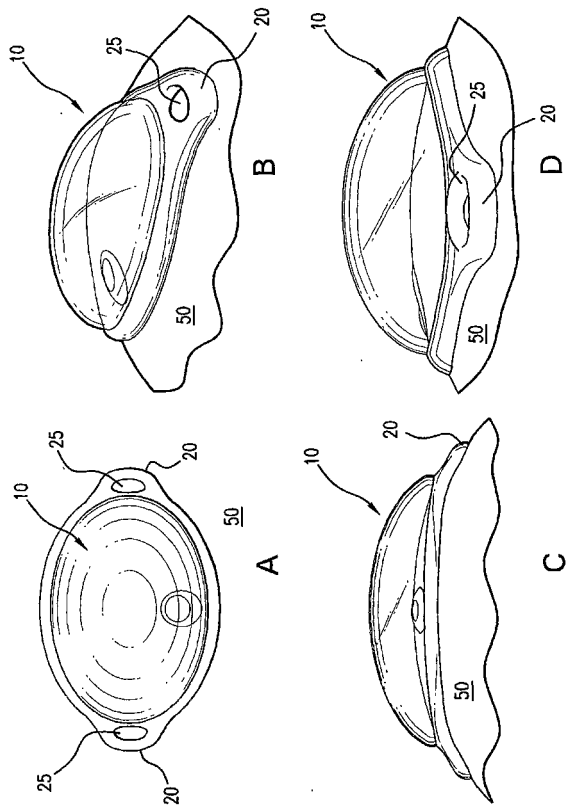
【図 2】



【図3】



【図4】



【手続補正書】

【提出日】平成20年6月3日(2008.6.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 上部表面および湾曲した下部表面を有するプレート；

(b) 該プレートおよび軸が補充可能な薬物貯蔵器を収納する概ねT型のインプラント装置を規定する、該プレートの下部表面から関心対象の標的組織へ突出する線状の中空延長軸；および

(c) 該薬物貯蔵器の内容物を、軸を通して関心対象の標的組織へ送達するための手段を含む、長期間に渡る関心対象の標的組織への治療剤の制御された送達のための、埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項2】

関心対象の標的組織から離れた位置でプレートを固定するための手段をさらに含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項3】

固定するための手段が、中空プレートの外面の周りに提供された一つまたは複数の縫合リングを含む、請求項2記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項4】

プレートが、被験体の眼の凸状側面に適合する、および眼の強膜層の実質的に外部に存在する寸法である、相対的に凹状の下部表面を有する、請求項1記載の埋め込み可能な薬

剤送達装置。

【請求項 5】

プレートが、生体適合性シリコンの薄い層から形成される、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 6】

延長軸が、薄肉管 (thin walled tube) を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 7】

延長軸が、少なくとも該軸の遠位端が眼の硝子体部分に延びるように、眼の表面から脈絡膜層を通して延びる寸法である、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 8】

延長軸が、少なくとも部分的に、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く半透性材料から形成されている、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 9】

半透性材料が、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアセテート、シリコン、ポリ乳酸、ナイロン、ポリプロピレン、ポリカルボネート、セルロース、セルロースアセテート、ポリグリコール酸、セルロースエステル、およびポリエーテルスルホンからなる群より選択される、請求項8記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 10】

延長軸が、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く一つまたは複数の拡散口を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 11】

延長軸が自由な遠位末端で開口部を有して提供され、さらに該軸の内部が一方向弁を有して提供され、該一方向弁および遠位末端開口部が、薬物貯蔵器の内容物を関心対象の標的組織へ送達するための手段として働く、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 12】

一方向弁が、フラップ弁を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 13】

薬物貯蔵器内に入れられた、一つまたは複数の以下の治療剤を含む薬学的製剤をさらに含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置：

抗ウイルス剤、ブロッカー、メタロプロテアーゼ阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、内因性血管新生阻害剤、麻酔または鎮痛剤、ステロイド系または非ステロイド系抗炎症剤、抗酸化剤、抗生物質、腫瘍壊死因子、抗白内障剤、抗緑内障剤、インスリン、細胞再生剤、ステロイド系化合物、および増殖因子阻害剤。

【請求項 14】

薬学的製剤が、ペガプタニブ (pegaptanib)、ラニビズマブ (ranibizumab)、またはベバシズマブ (bevacizumab) を含む、請求項13記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 15】

薬学的製剤が、粘性ゲル調製物を含む、請求項13記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 16】

長期間が、1~3年の範囲である、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 17】

薬物貯蔵器の大部分が標的組織から離れるように、プレートが標的組織と直接接触せず、一方、少なくとも軸の遠位端が標的組織に延びるように、請求項1記載の薬剤送達装置を埋め込む段階を含む、治療的調合剤を被験体において関心対象の標的組織へ送達するための方法。

【請求項 18】

標的組織が、囊、関節、腱、および硬膜外腔からなる群より選択される、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

- (a) 眼瞼の下に配置される被験体の眼の一部に開口部を形成する段階；
 - (b) 請求項1記載の薬剤送達装置の軸を、プレートの下部表面が眼の強膜層に支えられるまで開口部に挿入する段階；および
 - (c) 装置を適所に固定する段階
- を含む、治療的調剤を被験体の視覚系へ送達するための方法。

【請求項 20】

装置が、プレートを強膜に縫合することによって適所に固定される、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

装置が、プレートの下部表面上に配置された医療グレード接着剤の手段によって適所に固定される、請求項19記載の方法。

【請求項 22】

装置を曝露から保護する覆いを提供するために、眼に結膜切開を行う最初の段階、および、プレートの上部表面の上に結膜を配置する最終段階をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項 23】

請求項1記載の装置が挿入される被験体の眼の一部が、眼の側頭上部の（superotemporal）四分円、および鼻上部の（superonasal）四分円より選択される、請求項19記載の方法。

【請求項 24】

まばたきの行為が圧力を強膜表面に配置されたプレート部分にかけ、これが次に、計測された用量の調剤を視覚系へ送達するように作用する貯蔵器内の流体圧力の増加につながる、請求項19記載の方法。

【請求項 25】

プレートが、関心対象の治療剤を含む薬学的製剤を収容するための中空の空洞を規定する内部表面を有する、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 26】

上部表面が凸状ドームを含み、下部表面が、眼の湾曲に適合する凹状平面を含む、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 27】

プレートの上部表面が硬質プラスチックから製作される、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【請求項 28】

プレートの上部表面が変形可能な材料から製作される、請求項1記載の埋め込み可能な薬剤送達装置。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 06/36011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8): A61M 35/00 (2007.01) USPC: 604/294; 604/300; 604/288.04; 604/27 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) USPC: 604/294; 604/300; 604/288.04; 604/27 IPC(8): A61M 35/00 (2007.01)							
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 practicable, search terms used) WEST (USPT,USOC,EPAB,JPAB; PLUR) and Google Patents (http://www.google.com/patents). Please see form 300 for a more comprehensive list of search terms and actual searches performed using WEST. An example of a search performed on Google Patents, however, included the following search terms: "drug release vitreous cavity."							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,251,090 B1 (AVERY et al.) 26 June 2001 (26.06.2001), col 3, ln 28; col 6, ln 41; col 2, ln 2; col 10, ln 35-36; col 5, ln 12-15; col 10, ln 50-51; col 5, ln 21-22; col 10, ln 26; col 8, ln 21-22; col 5, ln 65; col 10, ln 28-30; col 5, ln 66; col 8, ln 8; col 13, ln 11-12; col 8, ln 68; col 9, ln 1-2; col 12, ln 25-27; col 1, ln 28; col 7, ln 30; col 1, ln 30; col 7, ln 31; col 7, ln 42; col 11, ln 51</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,251,090 B1 (AVERY et al.) 26 June 2001 (26.06.2001), col 3, ln 28; col 6, ln 41; col 2, ln 2; col 10, ln 35-36; col 5, ln 12-15; col 10, ln 50-51; col 5, ln 21-22; col 10, ln 26; col 8, ln 21-22; col 5, ln 65; col 10, ln 28-30; col 5, ln 66; col 8, ln 8; col 13, ln 11-12; col 8, ln 68; col 9, ln 1-2; col 12, ln 25-27; col 1, ln 28; col 7, ln 30; col 1, ln 30; col 7, ln 31; col 7, ln 42; col 11, ln 51	1-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.					
X	US 6,251,090 B1 (AVERY et al.) 26 June 2001 (26.06.2001), col 3, ln 28; col 6, ln 41; col 2, ln 2; col 10, ln 35-36; col 5, ln 12-15; col 10, ln 50-51; col 5, ln 21-22; col 10, ln 26; col 8, ln 21-22; col 5, ln 65; col 10, ln 28-30; col 5, ln 66; col 8, ln 8; col 13, ln 11-12; col 8, ln 68; col 9, ln 1-2; col 12, ln 25-27; col 1, ln 28; col 7, ln 30; col 1, ln 30; col 7, ln 31; col 7, ln 42; col 11, ln 51	1-23					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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 "I" 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 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 02 June 2007 (02.06.2007)	Date of mailing of the international search report 27 JUL 2007						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lea W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(72)発明者 ロス ダニエル ビー .

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 レイクウッド サマセット アヴェニュー 1124