

(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2014-523330

(P2014-523330A)

(43) 公表日 平成26年9月11日(2014.9.11)

(51) Int.Cl.

**A61L 31/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/65** (2006.01)

F 1

A 61 L 31/00  
A 61 K 9/06  
A 61 K 9/12  
A 61 K 31/496  
A 61 K 31/65

B

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 081  
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2014-521814 (P2014-521814)

(86) (22) 出願日

平成24年7月20日 (2012.7.20)

(85) 翻訳文提出日

平成26年3月19日 (2014.3.19)

(86) 国際出願番号

PCT/US2012/047542

(87) 国際公開番号

W02013/013123

(87) 国際公開日

平成25年1月24日 (2013.1.24)

(31) 優先権主張番号

61/509,843

(32) 優先日

平成23年7月20日 (2011.7.20)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人

508125575  
タイレックス・インコーポレイテッドT Y R X I N C.  
アメリカ合衆国、ニュージャージー州O8  
852、モンマス・ジャクション、ディア

・パーク・ドライブ1、スイートG

(74) 代理人

100099623

弁理士 奥山 尚一

(74) 代理人

100096769

弁理士 有原 幸一

(74) 代理人

100107319

弁理士 松島 鉄男

(74) 代理人

100114591

弁理士 河村 英文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 留置型経皮的デバイスの感染を予防するための薬物溶出メッシュ

## (57) 【要約】

一部の実施形態において、デバイス(102)は、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーコーティングを有するメッシュを包含することができる。コーティングは、経時に溶出される少なくとも1種の有効薬剤を含むことができる。デバイス(102)は、インプラント式経皮的医療デバイス(100)の少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆っていることができる。

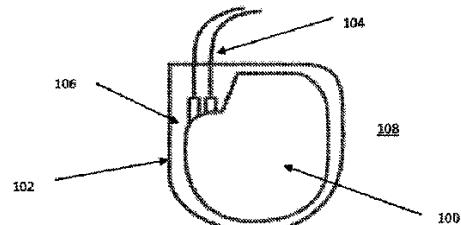


FIG.1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーコーティングを有するメッシュを含むデバイスであって、前記コーティングが、経時に溶出される少なくとも 1 種の有効薬剤を含み、前記デバイスが、インプラント式経皮的医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆っている、デバイス。

**【請求項 2】**

前記インプラント式経皮的医療デバイスが、留置型医療デバイスである、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 3】**

前記デバイスが、多孔性である、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 4】**

前記デバイスが、編まれた、紐編みされた、織られた又は不織の纖維から形成される、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 5】**

前記メッシュが、少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーから形成される、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 6】**

前記少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーコーティングが、チロシン誘導ポリエステルアミドを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 7】**

前記チロシン誘導ポリエステルアミドが、チロシン誘導ポリエステルアミドの P 2 2 ファミリーのメンバーである、請求項 6 に記載のデバイス。

**【請求項 8】**

前記チロシン誘導ポリエステルアミドの P 2 2 ファミリーにおける遊離酸のパーセンテージが、約 5 % ~ 約 40 % の範囲である、請求項 7 に記載のデバイス。

**【請求項 9】**

前記チロシン誘導ポリエステルアミドの P 2 2 ファミリーにおける遊離酸のパーセンテージが、約 27 . 5 % である、請求項 7 に記載のデバイス。

**【請求項 10】**

前記コーティングが、チロシン誘導ポリエステルアミドと、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ ( L - ラクチド ) ( PLLA )、ポリ ( D , L - ラクチド ) ( PLA ) ポリグリコール酸 [ ポリグリコリド ( PGA ) ]、ポリ ( L - ラクチド - c o - D , L - ラクチド ) ( PLLA / PLA )、ポリ ( L - ラクチド - c o - グリコリド ) ( PLLA / PGA )、ポリ ( D , L - ラクチド - c o - トリメチレンカーボネート ) ( PGA / PTMC )、ポリ ( D , L - ラクチド - c o - カブロラクトン ) ( PLA / PCL )、ポリ ( グリコリド - c o - カブロラクトン ) ( PGA / PCL )、ポリ ( オキサ ) エステル、ポリエチレンオキシド ( PEO )、ポリジオキサン ( PDS )、ポリプロピレンフマレート、ポリエチルグルタメート - c o - グルタミン酸 )、ポリ ( t e r t - プチルオキシ - カルボニルメチルグルタメート )、ポリカブロラクトン ( PCL )、ポリカブロラクトン c o - プチルアクリレート、ポリヒドロキシブチレート ( PHBT )、ポリヒドロキシブチレート、ポリ ( ホスファゼン )、ポリ ( ホスフェートエステル )、ポリ ( アミノ酸 )、ポリデブシペプチド、ポリイミノカーボネート、ポリ [ ( 97 . 5 % ジメチル - トリメチレンカーボネート ) - c o - ( 2 . 5 % トリメチレンカーボネート ) ]、ポリ ( オルトエステル )、チロシン誘導ポリカーボネート、チロシン誘導ポリイミノカーボネート、チロシン誘導ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリアルキレンオキシド、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種のポリマーとを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 11】**

10

20

30

40

50

前記有効薬剤が、抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤又は抗炎症剤である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 2】

前記抗菌剤が、抗生物質、消毒薬及び殺菌剤からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 3】

前記抗生物質が、テトラサイクリン、ペニシリン、マクロライド、リファンピン及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 4】

前記抗生物質が、ミノサイクリン及びリファンピンの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載のデバイス。 10

【請求項 1 5】

前記有効薬剤が、約 2 4 時間の期間にわたり前記コーティングから放出される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 6】

前記有効薬剤が、約 4 8 時間の期間にわたり前記コーティングから放出される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 7】

前記有効薬剤が、約 1 2 0 時間の期間にわたり前記コーティングから放出される、請求項 1 に記載のデバイス。 20

【請求項 1 8】

前記有効薬剤が、リファンピン、ミノサイクリン又はこれらの混合物であり、前記リファンピン、ミノサイクリン又はこれらの混合物の少なくとも約 6 0 % が、約 2 4 ~ 約 3 6 時間以内に放出される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 9】

前記有効薬剤がミノサイクリンであり、前記ミノサイクリンの組織濃度が、約 2 時間後に約 0 . 6 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 0 . 8  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間、約 6 時間後に約 2 . 5 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 2 . 7 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間、及び約 2 4 時間後に約 1 . 2  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 1 . 9  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間からなる群から選択される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 0】

前記有効薬剤がミノサイクリンであり、前記ミノサイクリンの組織濃度が、約 2 時間後に約 0 . 6 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 0 . 8  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間であり、前記ミノサイクリンの前記組織濃度が、約 6 時間後に約 2 . 5 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 2 . 7 5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間であり、前記ミノサイクリンの前記組織濃度が、約 2 4 時間後に約 1 . 2  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 1 . 9  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間である、請求項 1 に記載のデバイス。 30

【請求項 2 1】

血清濃度が約 0 . 1  $\mu\text{g} / \text{mL}$  未満である、請求項 2 0 に記載のデバイス。

【請求項 2 2】

前記有効薬剤がリファンピンであり、前記リファンピンの組織濃度が、約 2 時間後に約 0 . 6  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 1 . 4  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間、約 6 時間後に約 1 . 9  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 2 . 3  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間、及び約 2 4 時間後に約 2 . 6  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 4 . 2  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間からなる群から選択される、請求項 1 に記載のデバイス。 40

【請求項 2 3】

前記有効薬剤がリファンピンであり、前記リファンピンの組織濃度が、約 2 時間後に約 0 . 6  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 1 . 4  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間であり、前記リファンピンの前記組織濃度が、約 6 時間後に約 1 . 9  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 2 . 3  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間であり、前記リファンピンの前記組織濃度が、約 2 4 時間後に約 2 . 6  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約 4 . 2  $\mu\text{g} / \text{mL}$  の間である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 4】

前記有効薬剤が、前記インプラント式経皮的医療デバイスの移植後少なくとも約 2 4 時 50

間、前記心血管のインプラント型電子デバイスの両側面上で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する前記抗生物質の最小発育阻止濃度に等しい又はこれを超えるレベルを達成する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 5】

前記有効薬剤が、前記インプラント式経皮的医療デバイスの移植後少なくとも約 48 時間、前記心血管のインプラント型電子デバイスの両側面上で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する前記抗生物質の最小発育阻止濃度に等しい又はこれを超えるレベルを達成する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 6】

少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーを含む組成物であって、経時的に溶出される少なくとも 1 種の有効薬剤を含み、前記組成物が、留置型医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆っている、組成物。 10

【請求項 2 7】

前記組成物が、パテ剤、ペースト剤、ゲル剤、フォーム剤、軟膏剤及びクリーム剤からなる群から選択される製剤である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーの量が、重量で前記組成物の約 30% ~ 約 80% の範囲である、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記少なくとも 1 種の生体吸収性ポリマーが、チロシン誘導ポリエステルアミドである、請求項 2 6 に記載の組成物。 20

【請求項 3 0】

インプラント式経皮的医療デバイスを取り囲む組織における感染を低下させる方法であり、

その取り囲んでいる組織に有効薬剤を経時的に溶出させるステップであって、前記有効薬剤が、留置型医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆っている組成物又はデバイスから溶出されることを含む、方法。

【請求項 3 1】

前記インプラント式経皮的医療デバイスが、腹腔鏡の調整可能な胃バンドである、請求項 3 0 に記載の方法。 30

【請求項 3 2】

前記有効薬剤が、抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤又は抗炎症剤である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記メッシュが、前記インプラント式経皮的デバイスを取り囲む組織からの組織内部成長を妨げる、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3 4】

前記留置型医療デバイスが、動静脈シャント、左心室補助デバイス、組織拡張器、胃ラップバンド、脊髄刺激装置、髄腔内注入ポンプ、深部脳刺激装置、胃の電気刺激装置、仙骨神経刺激装置及び迷走神経刺激装置からなる群から選択される、請求項 2 、 2 6 又は 3 0 のいずれか 1 項に記載のデバイス。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[関連出願の相互参照]

本願は、2011年7月20日に出願した米国特許仮出願第 61/509,843 号の利益を主張し、その開示は本願明細書の一部をなすものとする。

【背景技術】

【0 0 0 2】

いくつかの医療デバイスは、デバイスの内側部分および外側部分の間に長期的な経皮的

10

20

30

40

50

伝達 (transdermal communication) を必要とする。係るデバイスの例として、動静脈シャント、左心室補助デバイス、組織拡張器及び胃ラップバンド (lap band) が挙げられる。デバイスの経皮的部分は、カテーテル、ガス注入管又は電線の形態となり得る。これらの種類の経皮的医療デバイス（以下「TMD」）は、感染に対し影響を受けやすい。

#### 【0003】

例えば、腹腔鏡の調整可能な胃バンド (laparoscopic adjustable gastric band、以下「LAGB」) は、腹腔鏡手術により胃の上部の周囲に配置される、及び多くの場合肥満症の治療に用いられる可膨張性 (inflatable) のデバイスである。大部分のLAGBは、(1) 胃バンドと、(2) アクセス（又は注入）ポートと、(3) アクセスポート及び胃バンド間の流体伝達を可能にする接続管とを包含する3つの部分を有する。

10

#### 【0004】

外科的処置において、LAGBは、胃の上方部分の周囲に配置され、ごく少量の食物を保持することのできる小嚢 (pouch) を作り出す。胃嚢及び胃の残り部分の間の狭窄された開口部は、嚢から胃の下方部分へと食物が通過する速さを制御する。患者の必要に応じて、嚢及び胃の下方部分の間の狭窄された開口部は、デバイスが移植された後に、胃バンド部分を膨張又は収縮させることによりサイズを調整することができる。バンドを膨張させると開口部は小さくなり、食物をより遅く通過されることになる。バンドを収縮させると開口部は広がり、食物をより速く通過されることになる。

20

#### 【0005】

アクセスポートを介して流体を注入又は除去することにより、空洞の胃バンド部分の内部に流体を添加又は除去して調整が行われる。このアクセスポートは、胸壁の筋肉における皮膚の下に配置される。そのようなものとして、ポート領域は、外部環境と経皮的伝達し、感染に対して影響を受けやすくなり得る。

#### 【0006】

依然として、TMDに関連した感染の発生率を低下させる必要がある。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明の一態様は、少なくとも1種の有効医薬品成分を含むメッシュであって、有効医薬品成分が、メッシュから留置型経皮的医療デバイスに隣接する領域へと溶出する。一実施形態において、有効医薬品成分は、抗菌剤である。別の実施形態において、メッシュは、経皮的医療デバイスの少なくとも一部分を覆う。別の実施形態において、メッシュは、経皮的医療デバイスに隣接して配置される。別の実施形態において、メッシュは、経皮的医療デバイスと感染に対し影響を受けやすい組織との間に配置される。別の実施形態において、有効医薬品成分は、メッシュの少なくとも一つの表面上にコーティングされる。別の実施形態において、メッシュは、縫合、止め金、クリップ及び接着剤により経皮的医療デバイス又は組織に固定される。別の実施形態において、経皮的医療デバイスは、腹腔鏡の調整可能な胃バンドである。

30

#### 【0008】

本発明の別の態様は、少なくとも1種の有効医薬品成分を含むゲルであって、有効医薬品成分が、ゲルから留置型経皮的医療デバイスに隣接する領域へと溶出するゲルである。一実施形態において、ゲルは、ポリマー、プレポリマー又はハイドロゲルである。別の実施形態において、有効医薬品成分は、抗菌剤である。別の実施形態において、ゲルは、経皮的医療デバイスの少なくとも一部分を覆う。別の実施形態において、ゲルは、経皮的医療デバイスに隣接して配置される。別の実施形態において、ゲルは、経皮的医療デバイスと感染に対し影響を受けやすい組織との間に配置される。別の実施形態において、経皮的医療デバイスは、腹腔鏡の調整可能な胃バンドである。

40

#### 【0009】

いかなる特定の理論に束縛されることも望まないが、特に、経皮的医療デバイスは、医

50

学的処置の間に反復的にアクセスされるため、経皮的医療デバイスを取り囲む領域へと抗菌剤を経時的に溶出させることにより、微生物感染の発生率が低下され得ると考えられる。

#### 【0010】

一部の実施形態において、デバイスは、少なくとも1種の生体吸収性(bioresorbable)ポリマーコーティングを有するメッシュを包含し得る。コーティングは、経時的に溶出される少なくとも1種の有効薬剤を含み得る。デバイスは、インプラント式経皮的医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆うことができる。

#### 【0011】

一部の実施形態において、インプラント式経皮的医療デバイスは、留置型医療デバイスとなり得る。

#### 【0012】

一部の実施形態において、デバイスは、多孔性となり得る。

#### 【0013】

一部の実施形態において、デバイスは、編まれた、紐編み(braid)された、織られた又は不織の纖維から形成することができる。

#### 【0014】

一部の実施形態において、メッシュは、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーで形成することができる。

#### 【0015】

一部の実施形態において、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーコーティングは、チロシン誘導ポリエステルアミドであり得る。

#### 【0016】

一部の実施形態において、チロシン誘導ポリエステルアミドは、チロシン誘導ポリエステルアミドのP22ファミリーのメンバーであり得る。

#### 【0017】

一部の実施形態において、チロシン誘導ポリエステルアミドのP22ファミリーにおける遊離酸のパーセンテージは、約5%～約40%の範囲であり得る。

#### 【0018】

一部の実施形態において、チロシン誘導ポリエステルアミドのP22ファミリーにおける遊離酸のパーセンテージは、約27.5%であり得る。

#### 【0019】

一部の実施形態において、コーティングは、チロシン誘導ポリエステルアミドと、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリ(D,L-ラクチド)(PLA)ポリグリコール酸[ポリグリコリド(PGA)]、ポリ(L-ラクチド-co-D,L-ラクチド)(PLLA/PLA)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)(PLA/PG)、ポリ(グリコリド-co-トリメチレンカーボネート)(PGA/PTMC)、ポリ(D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)(PLA/PCL)、ポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)(PGA/PCL)、ポリ(オキサ)エステル、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリジオキサン(PODS)、ポリプロピレンフマレート、ポリエチルグルタメート-co-グルタミン酸)、ポリ(tert-ブチルオキシ-カルボニルメチルグルタメート)、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリカプロラクトンco-ブチルアクリレート、ポリヒドロキシブチレート(PHBT)、ポリヒドロキシブチレート、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(ホスフェートエステル)、ポリ(アミノ酸)、ポリデプシペプチド、ポリイミノカーボネート、ポリ[(97.5%ジメチル-トリメチレンカーボネート)-co-(2.5%トリメチレンカーボネート)]、ポリ(オルトエステル)、チロシン誘導ポリカーボネート、チロシン誘導ポリイミノカーボネート、チロシン誘導ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリアルキレンオキシド、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種のポリマーとを含み得る

10

20

30

40

50

。

【0020】

一部の実施形態において、有効薬剤は、抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤又は抗炎症剤（anti-inflammatory agent）であり得る。

【0021】

一部の実施形態において、抗菌剤は、抗生物質、消毒薬及び殺菌剤からなる群から選択され得る。

【0022】

一部の実施形態において、抗生物質は、テトラサイクリン、ペニシリン、マクロライド、リファンピン及びこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。 10

【0023】

一部の実施形態において、抗生物質は、ミノサイクリン及びリファンピンの組み合わせを含み得る。

【0024】

一部の実施形態において、有効薬剤は、約24時間の期間にわたりコーティングから放出することができる。

【0025】

一部の実施形態において、有効薬剤は、約48時間の期間にわたりコーティングから放出することができる。 20

【0026】

一部の実施形態において、有効薬剤は、約120時間の期間にわたりコーティングから放出することができる。

【0027】

一部の実施形態において、有効薬剤は、リファンピン、ミノサイクリン又はこれらの混合物となることができ、前記リファンピン、ミノサイクリン又はこれらの混合物の少なくとも約60%は、約24～約36時間以内に放出され得る。

【0028】

一部の実施形態において、有効薬剤は、ミノサイクリンであってよく、ミノサイクリンの組織濃度は、約2時間後に約0.65 μg/mL～0.8 μg/mLの間、約6時間後に約2.55 μg/mL～約2.75 μg/mLの間、約24時間後に約1.2 μg/mL～約1.9 μg/mLの間からなる群から選択され得る。 30

【0029】

一部の実施形態において、有効薬剤は、ミノサイクリンであってよく、ミノサイクリンの組織濃度は、約2時間後に約0.65 μg/mL～約0.8 μg/mLの間となり、前記ミノサイクリンの組織濃度は、約6時間後に約2.55 μg/mL～約2.75 μg/mLの間となり、ミノサイクリンの組織濃度は、約24時間後に約1.2 μg/mL～約1.9 μg/mLの間となり得る。

【0030】

一部の実施形態において、血清濃度は、約0.1 μg/mL未満であり得る。

【0031】

一部の実施形態において、有効薬剤は、リファンピンであってよく、リファンピンの組織濃度は、約2時間後に約0.6 μg/mL～1.4 μg/mLの間、約6時間後に約1.9 μg/mL～約2.3 μg/mLの間、約24時間後に約2.6 μg/mL～約4.2 μg/mLの間からなる群から選択され得る。 40

【0032】

一部の実施形態において、有効薬剤は、リファンピンであってよく、リファンピンの組織濃度は、約2時間後に約0.6 μg/mL～1.4 μg/mLの間となり、前記リファンピンの組織濃度は、約6時間後に約1.9 μg/mL～約2.3 μg/mLの間となり、リファンピンの組織濃度は、約24時間後に約2.6 μg/mL～約4.2 μg/mLの間となり得る。 50

## 【0033】

一部の実施形態において、有効薬剤は、インプラント式経皮的医療デバイスの移植後少なくとも約24時間の間、前記心血管のインプラント型電子デバイスの両側面において、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)に対する前記抗生物質の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration)に等しい又はこれを超えるレベルを達成し得る。

## 【0034】

一部の実施形態において、有効薬剤は、インプラント式経皮的医療デバイスの移植後少なくとも約48時間の間、心血管のインプラント型電子デバイスの両側面において、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する前記抗生物質の最小発育阻止濃度に等しい又はこれを超えるレベルを達成し得る。 10

## 【0035】

一部の実施形態において、組成物は、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーを含み得る。組成物は、経時的に溶出され得る少なくとも1種の有効薬剤を含み得る。組成物は、留置型医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆っていてもよい。

## 【0036】

一部の実施形態において、組成物は、パテ剤、ペースト剤、ゲル剤、フォーム剤、軟膏剤及びクリーム剤からなる群から選択される製剤であり得る。

## 【0037】

一部の実施形態において、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーの量は、重量で組成物の約30%～約80%の範囲であり得る。 20

## 【0038】

一部の実施形態において、少なくとも1種の生体吸収性ポリマーは、チロシン誘導ポリエステルアミドであり得る。

## 【0039】

一部の実施形態において、インプラント式経皮的医療デバイスを取り囲む組織における感染を低下させる方法は、その周囲の組織に有効薬剤を経時的に溶出させるステップを包含し得る。有効薬剤は、組成物又は留置型医療デバイスの少なくとも一部分を少なくとも部分的に覆うデバイスから溶出され得る。

## 【0040】

一部の実施形態において、インプラント式経皮的医療デバイスは、腹腔鏡の調整可能な胃バンドであり得る。 30

## 【0041】

一部の実施形態において、有効薬剤は、抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤又は抗炎症剤であり得る。

## 【0042】

一部の実施形態において、メッシュは、インプラント式経皮的デバイスを取り囲む組織からの組織内部成長(in-growth)を妨げ得る。

## 【0043】

一部の実施形態において、留置型医療デバイスは、動静脈シャント、左心室補助デバイス、組織拡張器、胃ラップバンド、脊髄刺激装置(stimulator)、髄腔内注入ポンプ、深部脳刺激装置、胃の電気刺激装置、仙骨神経刺激装置及び迷走神経刺激装置からなる群から選択され得る。 40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0044】

【図1】本発明の一部の実施形態でのメッシュ及びインプラント式経皮的デバイスを有するデバイスの概略図である。

【図2】本発明の一部の実施形態でのメッシュを有するデバイスにより少なくとも部分的に覆われたインプラント式経皮的デバイスを有する実験動物の解剖図である。

## 【図3】本発明の一部の実施形態でのメッシュデバイスのコーティングからの有効医薬品

10

20

30

40

50

成分の放出プロファイルを描写する図である。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本発明は、L A G B を包含するT M D を少なくとも部分的に、覆う、接触する又は隣接して配置されるメッシュ又はゲルを対象にする。メッシュ又はゲルは、周囲の組織へと経時に溶出される、抗菌剤等の少なくとも1種の有効医薬品成分(A P I )をさらに含む。

【0046】

本明細書において、用語「メッシュ」は、固体又は半固体材料で構成されたメッシュ、ポーチ、バッグ、覆い、シェル、スキン又はレセプタクルを意味する。

10

【0047】

本明細書において、用語「ゲル」は、適所に留まるのに十分に粘性のある製剤又は組成物を意味する。

【0048】

本明細書において、用語「経皮的医療デバイス」(「T M D 」)は、経皮的に日常的にアクセスされるあるいは経皮的構成要素を包含するいずれかの留置型医療デバイス(「I M D 」)を意味し、動静脈シャント、左心室補助デバイス、組織拡張器、胃ラップバンド、脊髄刺激装置、髄腔内注入ポンプ、深部脳刺激装置、胃の電気刺激装置、仙骨神経刺激装置及び迷走神経刺激装置を包含する。胃バンドは、A l l e r g a n 、I n c . から入手でき、L A P - B A N D (登録商標)の商品名で販売されている。胃バンドは、E t h i c o n 、I n c . からも入手でき、R e a l i z e (登録商標)の商品名で販売されている。胃バンドは、H e l i o s c o p i e (フランス)からも入手でき、M i d b a n d (フランス、ダルディリ)の商品名で販売されている。

20

【0049】

本発明のメッシュ又はゲルは、静脈採取法(v e i n h a r v e s t i n g )、回旋腱板修復術、頭蓋形成術又は開頭術等の技法と組み合わせて利用することができる。

【0050】

例えば、静脈採取法は、冠動脈バイパス移植手術(C A B G )において心胸外科医により用いられる技法である。採取された静脈/動脈は、心臓近くの閉塞した動脈のバイパスに用いられる。伏在静脈及び橈骨動脈は、用いられる最も一般的な血管である。深部感染では<1%の間、表在感染では4~5%の間の感染率について、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌(S t a p h y l o c o c c u s e p i d e r m i d i s )、腸球菌属(E n t e r o c o c c u s )、連鎖球菌属(S t r e p t o c o c c u s )が、とりわけ最も一般的な原因細菌であることが報告されている。セフロキシム、セファマンドール、セファゾリン及びバンコマイシン等のI V の予防的抗生物質は一般に用いられるが、部位特異的な抗生物質又はプロテーゼは、本静脈採取技法において用いられない。

30

【0051】

同様に、感染率は、頭蓋形成術では約2~約5%であり、開頭術では最大約8%である。

【0052】

例えば、回旋腱板修復術は、腱を修復し骨に再び取り付けるために整形外科医により用いられる技法である。回旋腱板修復技法の種類は、関節鏡での修復術(a r t h r o s c o p i c r e p a i r )、ミニオープン(m i n i - o p e n )修復術及び開放手術(o p e n s u r g i c a l )による修復術を包含し得る。表皮ブドウ球菌(S t a p h y l o c o c c u s e p i d e r m i s )、黄色ブドウ球菌及びアクネ菌(P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s )等の細菌は、回旋腱板修復術における感染の原因となり得る。一次手順における感染率は、2%未満である。しかし、一次手順の失敗率は非常に高くなる可能性があり、改訂を必要とし、関連する感染率は、有意に約10%よりも高くなる。

40

【0053】

50

本発明のメッシュ又はゲルは、TMDと同時に移植しても、TMDの外科的移植の後に移植してもよい。例えば、メッシュは、LAGBの外科的移植の前に、LAGBのポートに固定されていてもよい。あるいは、例えば、LAGBのポートを先ず移植し、続いてポートの少なくとも一部分の周囲にメッシュを移植しても、製剤／組成物を滴下注入してもよい。

#### 【0054】

##### [メッシュデバイス]

一部の実施形態において、メッシュは、耐久性のある又は生体吸収性材料で構成され、多孔性又は非多孔性であってよい。メッシュを構成する材料は、当業者に公知のものである。一部の実施形態において、メッシュは、グリコリド、カプロラクトン及びトリメチレンカーボネートの1つ又は複数種のターポリマー(terpolymer)を含み得る。一部の実施形態において、メッシュは、グリコール酸(glycolic)6-ヒドロキシカプロン酸及び1-3プロパンジオールのターポリマーを包含し得る。

10

#### 【0055】

メッシュは、いかなる形状又はサイズのものであってもよい。メッシュは、TMD、IMD又はLAGBの少なくとも一部分を、カプセルに包む、容器に入れる、取り囲む、覆う又は保持するよう成形され得る。一部の実施形態において、メッシュは、TMD若しくはLAGBに隣接する、又はTMDと感染に対し影響を受けやすい組織等の組織との間の領域における組織に固定される。例えば、メッシュは、表皮又は筋肉壁と、LAGBのアクセスポートとの間に固定され得る。メッシュは、縫合、止め金、クリップ、接着剤又は当業者に公知のその他の取り付け方法により適所に保持される。

20

#### 【0056】

本発明によるメッシュは、編まれた、紐編された(braided)、織られた又は不織のフィラメント又は纖維の構造を有する任意の織布又は布地であり、該フィラメント又は纖維は、布地又は布地状の材料を作り出すように組み合わされている。本発明での使用において、「メッシュ」は、TMD又はIMDを取り囲む、覆う、保持する又はカプセルに包むのに適したいずれかの多孔性のプロテーゼも包含する。

20

#### 【0057】

一部の実施形態において、メッシュは、約150～約450Nの範囲のバースト負荷(burst load)を有し得る。一部の実施形態において、メッシュは、約20～約80Nの範囲の破断強度(break strength)を有し得る。一部の実施形態において、メッシュは、約45～約300%の範囲の破断伸び(break elongation)を有し得る。一部の実施形態において、メッシュは、約80～約300g/9000mの範囲のフィラメントデニールを有し得る。一部の実施形態において、メッシュは、約30～約150g/m<sup>2</sup>の範囲の面密度を有し得る。一部の実施形態において、メッシュは、約0.14～約0.50ミリメートルの範囲の厚さを有し得る。

30

#### 【0058】

メッシュは、ポリマーコーティングを包含する1つ又は複数種のコーティングを有することができ、そのコーティングのうち少なくとも1種において少なくとも1種のAPIを包含する。APIは、例えば生体吸収性ポリマーと共に、メッシュの表面上にコーティングされていてもよいし、あるいはマトリクスに存在していてもよい。そのようなものとして、メッシュからのAPIの放出は制御することができる。少なくとも单一のコーティングを有するメッシュは、外科的移植及び使用の際のメッシュの取り扱いの改善において有用であると考えられる。APIを有するメッシュは、送達しようとするAPIの量、APIの種類及び所望の放出速度に応じて、単層又は多層でコーティングされ得る。各層は、同一又は異なるポリマー、同一又は異なるAPI、及び、同一又は異なる量のポリマー又はAPIを含有することができる。例えば、第1のコーティング層は、APIを含有し、一方、第2の層であるコーティング層が、APIなし又はより低濃度のAPIを含有することができる。

40

#### 【0059】

50

一部の実施形態において、本発明のメッシュ上のコーティングは、必要に応じて1つ又は複数種のAPIを含有する生分解性ポリマー層から形成される。生分解性ポリマー又はポリマーコーティングを作製する方法は、本技術分野においてよく知られている。

#### 【0060】

本発明における使用に適したポリマー及び生分解性ポリマーとして、次のものが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0061】

ポリ乳酸、ポリグリコール酸並びにこれらのコポリマー及び混合物、例えば、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリ(D,L-ラクチド)(PLA,)ポリグリコール酸[ポリグリコリド(PGA)]、ポリ(L-ラクチド-co-D,L-ラクチド)(PLLA/PLA)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(D,L-ラクチド-co-トリメチレンカーボネート)(PGA/PTMC)、ポリ(D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)(PLA/PCL)及びポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)(PGA/PCL);ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリジオキサン(PDS)、ポリプロピレンフマレート、ポリ(エチルグルタメート-co-グルタミン酸)、ポリ(tert-ブチルオキシ-カルボニルメチルグルタメート)、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリカプロラクトンco-ブチルアクリレート、ポリヒドロキシブチレート(PHBT)及びポリヒドロキシブチレートのコポリマー、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(ホスフェートエステル)、ポリ(アミノ酸)、ポリデブシペプチド、無水マレイン酸コポリマー、ポリイミノカーボネート、ポリ[(97.5%ジメチル-トリメチレンカーボネート)-co-(2.5%トリメチレンカーボネート)]、ポリ(オルトエステル)、チロシン誘導ポリアリーレート(polyarylate)、チロシン誘導ポリカーボネート、チロシン誘導ポリイミノカーボネート、チロシン誘導ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリサッカリド、例えば、ヒアルロン酸、キトサン及び再生セルロース、並びにゼラチン及びコラーゲン等のタンパク質、並びにこれらの混合物及びコポリマー、とりわけ、前述のいずれかのPEG誘導体又はブレンドも同様に挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0062】

一部の実施形態において、本発明の生分解性ポリマーは、適切な化学部分と共に重合して、ポリアリーレート、ポリカーボネート、ポリイミノカーボネート、ポリホスホネート又は任意のその他のポリマーを形成するジフェノールモノマー単位を有する。

#### 【0063】

一部の実施形態において、生分解性ポリマーは、米国特許第4,980,449号;第5,099,060号;第5,216,115号;第5,317,077号;第5,587,507号;第5,658,995号;第5,670,602号;第6,048,521号;第6,120,491号;第6,319,492号;第6,475,477号;第6,602,497号;第6,852,308号;第7,056,493号;RE37,160E;及びRE37,795Eに記載されているもの、並びに米国特許出願公開第2002/0151668号;第2003/0138488号;第2003/0216307号;第2004/0254334号;第2005/0165203号に記載されているもの、並びにPCT国際公開第99/52962号;国際公開第01/49249号;国際公開第01/49311号;国際公開第03/091337号に記載されているものを含む、チロシンベースのポリアリーレートである。これらの特許及び刊行物は、ポリアリーレート、ポリカーボネート、ポリイミノカーボネート、ポリチオカーボネート、ポリホスホネート及びポリエーテルを含む、チロシン誘導ジフェノールモノマー単位又は他のジフェノールモノマー単位を含有する他のポリマーも開示している。

#### 【0064】

同様に、前述の特許及び刊行物は、これらポリマーを作製するための方法を記載してい

10

20

30

40

40

50

るが、そのうちの一部の方法は、他の生分解性ポリマーの合成に適用することができる。最後に、前述の特許及び刊行物は、ポリエチレングリコール(PEG)を含むポリアルキレンオキシドとのブレンド及びコポリマーも記載している。このようなポリマーは全て、本発明における使用に企図されている。

#### 【0065】

前述のポリマーの代表的な構造は、開示により本願明細書の一部となされる上記の引用特許及び刊行物に提示されている。

#### 【0066】

本明細書において、DTEは、ジフェノールモノマーデスマニノチロシル-チロシンエチルエステルであり、DTB<sub>n</sub>は、ジフェノールモノマーデスマニノチロシル-チロシンベンジルエステルであり、DTは、その対応する遊離酸型、即ち、デスマニノチロシル-チロシンである。BTEは、ジフェノールモノマー4-ヒドロキシ安息香酸-チロシルエチルエステルであり、BTは、その対応する遊離酸型、即ち、4-ヒドロキシ安息香酸-チロシンである。10

#### 【0067】

P22は、コハク酸エステル(succinate)を用いたDTEの縮合によって生成されたポリアリーレートコポリマーである。P22-10、P22-15、P22-20、P22-xx等は、(1)表示パーセンテージのDT(即ち、10、15、20及びxx%DT等)を用いるDTE及びDTの混合物の、(2)コハク酸エステルとの縮合により生成されたコポリマーを表す。20

#### 【0068】

追加的な好ましいポリアリーレートは、デスマニノチロシル-チロシン(DT)及びデスマニノチロシル-チロシルエステル(DTE)のコポリマーであり、ここで、コポリマーは、約0.001%DT～約80%DTを含み、エステル部分は、最大18個の炭素原子を有する分岐又は非分岐のアルキル、アルキルアリール又はアルキレンエーテル基ができることで、それらの任意の基は、場合によってその中にポリアルキレンオキシドを有し得る。同様に、ポリアリーレートの別の基は、デスマニノチロシル部分が4-ヒドロキシベンゾイル部分によって置き換えられている以外は前述のものと同一である。好ましいDT又はBTの内容物は、約1%～約30%、約5%～約30%、約10～約30%のDT又はBTを有するコポリマーを包含する。好ましい二塩基酸(ポリアリーレートの形成において用いられる)は、コハク酸エステル、グルタレート(glutamate)及びグリコール酸を包含する。30

#### 【0069】

本発明に有用な追加的な生分解性ポリマーは、2005年11月3日に出願された米国特許仮出願第60/733,988号及び2006年11月3日に出願されたその対応するPCT出願PCT/US06/42944に開示されている生分解性、吸収性のポリアリーレート及びポリカーボネットである。これらのポリマーとして、BTEグルタレート、DTMグルタレート、DTプロピルアミドグルタレート、DTグリシンアミドグルタレート、BTEコハク酸エステル、BTMコハク酸エステル、BTEコハク酸エステルPEG、BTMコハク酸エステルPEG、DTMコハク酸エステルPEG、DTMコハク酸エステル、DT-N-ヒドロキシサクシンイミド(N-hydroxysuccinimide)コハク酸エステル、DTグルコサミンコハク酸エステル、DTグルコサミングルタレート、DTPEGエステルコハク酸エステル、DTPEGアミドコハク酸エステル、DTPEGエステルグルタレート、及びDTPEGエステルコハク酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。40

#### 【0070】

最も好ましいポリアリーレートは、DTE-DTコハク酸エステルファミリーのポリマー、例えば、約1、2、5、10、15、20、25、27.5、30、35、40%、45%及び50%DTを含むがこれらに限定されず、0～50%、5～50%、5～40%、1～30%又は10～30%DTを有するP22-xxファミリーのポリマーである50

。

**【0071】**

さらに、本発明において用いられるポリアリーレートポリマーは、米国特許仮出願第60/733,988号に記載されている通り、分解過程を促進するために0.1~99.9%のPEGの二塩基酸を有してよい。ポリアリーレート又は他の生分解性ポリマーとポリアリーレートとのブレンドも好ましい。

**【0072】**

メッシュをポリマー及び/又はAPIでコーティングする方法は、米国特許出願公開第2008/0132922号に開示されており、その開示は本願明細書の一部となすものである。

10

**【0073】**

図1は、本発明の一部の実施形態でのTMDを少なくとも部分的に取り囲むメッシュを有するデバイスの例示的な概略図を描写する。図示されている通り、例示的なTMD又はIMD100は、メッシュを有するデバイス102により少なくとも部分的に覆われてもよい。例示的なTMD100は、心血管のインプラント型電子デバイス、インプラント型注入デバイス、インプラント型非心臓パルス発生器、インプラント型生理モニタリングデバイス又は他の種類のTMDのうち1つ又は複数を包含し得る。TMD100は、デバイス102の内側部分106からデバイス102を取り囲む周囲の環境108へと延在し得る1つ又は複数の構成要素104を包含し得る。例示的な構成要素104は、リード、アダプタ、延長部その他のうち1つ又は複数を包含し得る。例示的な外部環境は、身体組織を包含し得る。TMD100デバイスを取り囲むデバイス102のメッシュは、身体組織等の周囲の環境108が、成長してデバイス102の内側部分に入り込むのを妨げる障壁として機能し得る。これにより、組織がTMD100と絡み合うのを妨げることができる。例えば、図2は、本発明の一部の実施形態でのメッシュを有するデバイスにより少なくとも部分的に覆われたインプラント式経皮的デバイス200を有する実験動物の解剖図を描写する。図2に示す通り、TMD200に近接する周囲の組織202は、TMD200と絡み合っていない。

20

**【0074】**

**[ゲルデバイス]**

一部の実施形態において、ゲル組成物又は製剤は、TMD、IMD又はLAGBの少なくとも一部分を少なくとも部分的に取り囲む又は覆う領域に適用される。他の実施形態において、ゲル組成物又は製剤は、TMD、IMD又はLAGBを取り囲む領域に隣接して適用される。製剤は、いかなる適切な材料から作製してもよく、一般に、ゲル剤、粘性流体、ペースト剤、パテ剤、クリーム剤、軟膏剤又はフォーム剤として製剤化される。製剤は、適所に留まって、経時的にAPIを溶出させるのに十分な粘性がある。

30

**【0075】**

一部の実施形態において、製剤又は組成物は、ポリマー材料(又は、インサイチュでポリマー、ゲル、ハイドロゲル又は粘性流体を生成するポリマー前駆体物質)及び少なくとも1種のAPIを含む。他の実施形態において、製剤は、開示により本願明細書の一部となされる同時係属の米国特許出願第12/791,586号明細書に記載されているように、チロシン誘導体のポリエステルアミド及び少なくとも1種のAPIを含む。

40

**【0076】**

一部の実施形態において、本発明の組成物は、チロシン誘導ポリエステルアミドと、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリ(D,L-ラクチド)(PLA)ポリグリコール酸[ポリグリコリド(PGA)]、ポリ(L-ラクチド-co-D,L-ラクチド)(PLLA/PLA)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(D,L-ラクチド-co-トリメチレンカーボネート)(PGA/PTMC)、ポリ(D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)(PLA/PCL)、ポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)(PGA/PCL)、ポリ(オキサ)エステル、ポリエチレンオ

50

キシド( P E O )、ポリジオキサノン( P D S )、ポリプロピレンフマレート、ポリ(エチルグルタメート - c o - グルタミン酸)、ポリ( t e r t - ブチルオキシ - カルボニルメチルグルタメート)、ポリカプロラクトン( P C L )、ポリカプロラクトン c o ブチルアクリレート、ポリヒドロキシ酪酸( P H B T )、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ(ホスファゼン)、ポリ(リン酸エステル)、ポリ(アミノ酸)、ポリデプシペプチド、ポリイミノカーボネート、ポリ[ ( 9 7 . 5 % ジメチル - トリメチレンカーボネート ) - c o - ( 2 . 5 % トリメチレンカーボネート ) ]、ポリ(オルトエステル)、チロシン誘導ポリカーボネート、チロシン誘導ポリイミノカーボネート、チロシン誘導ポリホスホネート、ポリエチレンオキシド、ポリアルキレンオキシド及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも 1 種の追加的なポリマーとを包含する。

10

## 【 0 0 7 7 】

本方法の一部の実施形態において、組成物は、バインダー、例えばポリエチレングリコール( P E G )をさらに包含する。特定の実施形態において、 P E G は、 P E G 4 0 0 である。本方法の他の実施形態において、組成物は、骨誘導剤( o s t e o i n d u c t i v e a g e n t )をさらに包含する。本方法の他の実施形態において、組成物は、骨伝導剤( o s t e o c o n d u c t i v e a g e n t )をさらに包含する。

## 【 0 0 7 8 】

## [ 有効医薬品成分 ]

本発明のメッシュ又はゲルは、 A P I を経時に溶出するよう設計される。

20

## 【 0 0 7 9 】

メッシュ又は組成物 / 製剤と適合するいかなる A P I ( 生物学的製剤を包含 ) を包含してもよい。係る A P I 及び薬剤の用量は、本技術分野において公知のものであり、当業者であれば、本発明のメッシュにおけるコーティングに包含するための特定の薬物の量を容易に決定することができる。

## 【 0 0 8 0 】

本発明による使用に適した A P I の例として、麻酔薬、抗生物質( 抗菌薬 )、抗炎症剤、凝血促進剤、線維症阻害剤、抗瘢痕化剤( a n t i - s c a r r i n g a g e n t )、ロイコトリエン阻害剤 / アンタゴニスト、細胞増殖阻害剤等が挙げられる。本明細書において、 A P I は、小分子であれ、タンパク質、核酸等の巨大分子であれ、あらゆる種類の治療剤を包含するよう用いられる。本発明の A P I は、単独で又は組み合わせて用いることができる。

30

## 【 0 0 8 1 】

本発明の A P I の薬学的に許容される任意の形態は、例えば、その遊離塩基又は薬学的に許容される塩若しくはそのエステルを、本発明において用いられてもよい。薬学的に許容される塩として、例えば、硫酸塩、乳酸塩、酢酸塩、ステアリン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、リン酸塩などが挙げられる。

## 【 0 0 8 2 】

非ステロイド系抗炎症薬の例として、ナプロキセン、ケトプロフェン、イブプロフェン、及びジクロフェナク；セレコキシブ；スリンダク；ジフルニサル；ピロキシカム；インドメタシン；エトドラク；メロキシカム；r - フルルビプロフェン；メフェナム酸；ナブメトン；トルメチン、並びに前述のそれぞれのナトリウム塩；ケトロラクプロメタミン( b r o m e t h a m i n e )；ケトロラクプロメタミントロメタミン；トリサルチル酸コリンマグネシウム；ロフェコキシブ；バルデコキシブ；ルミラコキシブ；エトリコキシブ；アスピリン；サリチル酸及びそのナトリウム塩；アルファ、ベータ、ガンマ - トコフェロール及びトコトリエノールのサリチル酸エステル( 並びに全てのこれらの d 、 l 及びラセミ異性体 )；並びにアセチルサリチル酸のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、s e c - ブチル、t - ブチル、エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【 0 0 8 3 】

麻酔薬の例として、リコダイン( l i c o d a i n e )、ブピバカイン及びメピバカイ

50

ンが挙げられるがこれらに限定されない。鎮痛剤、麻酔薬及び睡眠薬の更なる例として、アセトアミノフェン、クロニジン、ベンゾジアゼピン、ベンゾジアゼピンアンタゴニストのフルマゼニル、リドカイン、トラマドール、カルバマゼピン、メペリジン、ザレブロン、トリミプラミンマレイン酸塩、ブブレノルフィン、ナルブフィン、ペントゾカイン（pentazocaine）、フェンタニル、プロポキシフェン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、レボルファノール及びヒドロコドンが挙げられるがこれらに限定されない。局所麻酔薬は、弱い抗菌特性を有し、急性疼痛及び感染症の予防において二重の役割を果たすことができる。

## 【0084】

抗菌剤の例として、トリクロサン、クロルヘキシジン、リファンピン、ミノサイクリン（又は他のテトラサイクリン誘導体）、バンコマイシン、ゲンタマイシン、セファロスボリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、コーティングは、リファンピン及び別の抗菌剤を含有し、好ましくは、係る薬剤は、テトラサイクリン誘導体である。別の好ましい一実施形態において、コーティングは、セファロスボリン及び別の抗菌剤を含有する。好ましい組み合わせは、リファンピンとミノサイクリン、リファンピンとゲンタマイシン、及びリファンピンとミノサイクリンを包含する。

## 【0085】

更なる抗菌剤として、アズトレオナム；セフォテタン及びその二ナトリウム塩；ロラカルベフ；セフォキシチン及びそのナトリウム塩；セファゾリン及びそのナトリウム塩；セファクロル；セフチブテン及びそのナトリウム塩；セフチゾキシム；セフチゾキシムナトリウム塩；セフォペラゾン及びそのナトリウム塩；セフロキシム及びそのナトリウム塩；セフロキシムアキセチル（axetil）；セフプロジル；セフタジジム；セフォタキシム及びそのナトリウム塩；セファドロキシル；セフタジジム及びそのナトリウム塩；セファレキシン；セファマンドールナフェート（nafate）；セフェピム並びにその塩酸塩、硫酸塩及びリン酸塩；セフジニル及びそのナトリウム塩；セフトリアキソン及びそのナトリウム塩；セフィキシム及びそのナトリウム塩；セフポドキシムプロキセチル；メロペネム及びそのナトリウム塩；イミペネム及びそのナトリウム塩；シラスタチン及びそのナトリウム塩；アジスロマイシン；クラリスロマイシン；ジリスロマイシン；エリスロマイシン並びにその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩、エチルコハク酸エステル及びそれらのステアリン酸塩の形態、クリンダマイシン；クリンダマイシン塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；リンコマイシン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩、トブラマイシン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；ストレプトマイシン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；バンコマイシン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；ネオマイシン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；アセチルスルフィソキサゾール；コリスチメタート及びそのナトリウム塩；キヌプリスチン；ダルホプリスチン；アモキシシリソ；アンピシリソ；アセチルスルフィソキサゾール；コリスチメタート及びそのナトリウム塩；キヌプリスチン；ダルホプリスチン；アモキシシリソ；アンピシリソ；アセチルスルフィソキサゾール；コリスチメタート及びそのナトリウム塩；クラブラン酸及びそのナトリウム又はカリウム塩；ペニシリソG；ペニシリソGベニザチン又はプロカイン塩；ペニシリソGナトリウム又はカリウム塩；カルベニシリソ及びその二ナトリウム又はインダニルニナトリウム塩；ピペラシリソ及びそのナトリウム塩；チカルシリソ及びその二ナトリウム塩；スルバクタム及びそのナトリウム塩；モキシフロキサシン；シプロフロキサシン；オフロキサシン；レボフロキサシン；ノルフロキサシン；ガチフロキサシン；トロバフロキサシンメシル酸塩；アラトロフロキサシンメシル酸塩；トリメトプリム；スルファメトキサゾール；デメクロサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；ドキシサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；ミノサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；テトラサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；オキシテトラサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；クロルテトラサイクリン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；メトロニダゾール；ダブソン；アトバコン；リファブチン；リネゾリド；ポリミキシンB及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；スルファセタミド及びそのナトリウム塩；並びにクラリスロマイシンが挙げられる。

## 【0086】

抗真菌薬の例として、アンホテリシンB；ピリメタミン；フルシトシン；カスボファン

10

20

30

40

50

ギン酢酸塩；フルコナゾール；グリセオフルビン；テルビナフィン及びその塩酸塩、硫酸塩又はリン酸塩；ケトコナゾール；ミクロナゾール；クロトリマゾール；エコナゾール；シクロピロクス；ナフチフィン；並びにイトラコナゾールが挙げられる。

#### 【0087】

本発明のメッシュポーチ上のコーティングに取り込まれ得る他のAPIとして、ケフレックス、アシクロビル、セフラジン、マルファレン(malphalen)、プロカイン、エフェドリン、アドリアマイシン、ダウノマイシン、ブルンバギン、アトロピン、キニーネ、ジゴキシン、キニジン、生物活性ペプチド、セフラジン、セファロチン、シス-ヒドロキシ-L-プロリン、メルファラン、ペニシリソV、アスピリン、ニコチン酸、ケノデオキシコール酸(chemodeoxycholic acid)、クロラムブシリ、パクリタキセル、シロリムス、シクロスボリン、5-フルオロウラシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。10

#### 【0088】

追加的なAPIは、例えば、上皮増殖因子、PDGF、VEGF、FGF(線維芽細胞増殖因子)などの、血管新生阻害剤として作用し又は細胞増殖を阻害するものを包含する。これらのAPIは、エンドスタチン及びサリドマイド等の、抗増殖因子抗体(ニュートロフィリン(neuropophilin)-1)、増殖因子受容体特異的阻害剤を包含する。有用なタンパク質の例として、上皮増殖因子等の細胞増殖阻害剤が挙げられる。

#### 【0089】

抗炎症性化合物の例として、酢酸アネコルタブ(anecortive)；テトラヒドロコルチゾール、4,9(11)-ブレグナジエン-17、21-ジオール-3,20-ジオン及びその21-アセテート塩；111-エピコルチゾール；17-ヒドロキシプロゲステロン；テトラヒドロコルテキソロン；コルチゾナ(cortisona)；コルチゾンアセテート；ヒドロコルチゾン；ヒドロコルチゾンアセテート；フルドロコルチゾン；フルドロコルチゾンアセテート；フルドロコルチゾンホスフェート；ブレドニゾン；ブレドニゾロン；ブレドニゾロンナトリウムホスフェート；メチルブレドニゾロン；メチルブレドニゾロンアセテート；メチルブレドニゾロン、コハク酸エステルナトリウム；トリアムシノロン；トリアムシノロン-16,21-ジアセテート；トリアムシノロンアセトニド及びその-21-アセテート、-21-ニナトリウムホスフェート、及び-21-ヘミコハク酸エステルの形態；トリアムシノロンベネトニド；トリアムシノロンヘキサセトニド；フルオシノロン及びフルオシノロンアセテート；デキサメタゾン及びその-21-アセテート、-21-(3,3-ジメチルブチレート)、-21-ホスフェートニナトリウム塩、-21-ジエチルアミノアセテート、-21-イソニコチネート、-21-ジプロピオネート、及び-21-パルミテートの形態；ベタメタゾン及びその-21-アセテート、-21-アダマントエート、-17-ベンゾエート、-17,21-ジプロピオネート、-17-バレレート、及び-21-ホスフェートニナトリウム塩；ベクロメタゾン；ベクロメタゾンジプロピオネート；ジフロラソン；ジフロラソンジアセテート；モメタゾンフロエート；及びアセタゾラミドが挙げられるが、これらに限定されない。2030

#### 【0090】

ロイコトリエン阻害剤／アンタゴニストの例として、アシタザノラスト、イラルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト、ザフィルルカスト及びジレウトン等のロイコトリエン受容体アンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。40

#### 【0091】

本発明のコーティングに取り込まれ得る別の有用な薬物は、2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム('Mesna')である。Mesnaは、乳房インプラント(breast implant)による被膜拘縮の動物研究において、筋線維芽細胞形成を減少させることができたことから[Ajmalら(2003)Plast. Reconstr. Surg. 112:1455~1461]、抗線維症剤として作用し得る。

#### 【0092】

凝血促進剤として、ゼオライト、トロンビン及び凝固因子濃縮物が挙げられるが、これ50

らに限定されない。

**【0093】**

一部の実施形態において、コーティング中に包含されるAPIの量は、約0.3～約2.8マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。他の実施形態において、コーティング中に包含されるAPIの量は、約0.6～約1.4マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。また他の実施形態において、コーティング中に包含されるAPIの量は、約0.85～約1.20マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。また更なる実施形態において、コーティング中に包含されるAPIの量は、約0.90～約1.10マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。

**【0094】**

他の実施形態において、コーティング中に包含されるリファンピン及びミノサイクリンのそれぞれの量は、約0.6～約1.4マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。また他の実施形態において、コーティング中に包含されるリファンピン及びミノサイクリンのそれぞれの量は、約0.85～約1.20マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。また更なる実施形態において、コーティング中に包含されるリファンピン及びミノサイクリンのそれぞれの量は、約0.90～約1.10マイクログラム/cm<sup>2</sup>の間の範囲である。

**【0095】**

一般に、コーティングは、1種又は複数のAPIを経時的に放出するよう設計されている。一部の実施形態において、APIは、TMDを取り囲む又は隣接する領域（例えば、デバイス「ポケット」内又は全次元で3インチ以内等）において経時に溶出される。一部の実施形態において、APIは、最大30日間溶出され得る。一部の実施形態において、APIの約40%～約100%の間が、少なくとも約30時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの60%及び約100%が、少なくとも約30時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの約65%～約100%の間が、少なくとも約36時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの80%及び約100%が、少なくとも約36時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの約60%～約100%の間が、少なくとも約48時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの80%及び約100%が、少なくとも約48時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの約60%～約100%の間が、少なくとも約60時間の期間にわたり放出される。他の実施形態において、APIの80%及び約100%が、少なくとも約60時間の期間にわたり放出される。

**【0096】**

また更なる実施形態において、APIの約60%以下が、約24時間以内に放出される。尚更なる実施形態において、APIの約90%以下が、約60時間後に放出される。一実施形態において、APIの約50%以下が、約12時間以内に放出され；約40%～約90%の間が、約12～約24時間の間に放出され；約60%～約100%の間が、約24～約36時間の間に放出され；約65%～約100%の間が、約36～約48時間の間に放出され；約70%～約100%の間が、約48～約60時間の間に放出される。

**【0097】**

一部の実施形態において、コーティングされたデバイスは、細菌のコロニー形成又は感染症の予防、治療又は緩和に用いることができる。一部の実施形態において、コーティングは、抗細菌剤（複数可）が経時的に溶出され得るように、抗菌剤（複数可）を含む。他の実施形態において、コーティングは、ミノサイクリン、リファンピン、又はミノサイクリン及びリファンピンの混合物を含む。他の実施形態において、抗菌剤は、少なくとも24時間の期間にわたり溶出される。また更なる実施形態において、抗菌剤の累積放出は、24時間にわたり少なくとも約30%である。また更なる実施形態において、抗菌剤の累積放出は、24時間にわたり少なくとも約40%である。また他の実施形態において、抗菌剤の累積放出は、24時間にわたり少なくとも約50%である。また更なる実施形態において、抗菌剤の少なくとも約80%が3日後に放出される。当然ながら、当業者に認識

10

20

30

40

50

されている通り、これらの放出速度は、異なるポリマーコーティング組成物を選ぶことにより変動し得る。

#### 【0098】

一部の実施形態において、ゲル又はメッシュデバイスは、本明細書で列挙するTMD又はIMDであるインプラント式医療デバイスの移植において用いられるように構成されていてよい。このような実施形態において、ゲル又はメッシュデバイスのコーティングは、TMD又はIMDに隣接する周囲の組織へと放出されて、TMD又はIMDの感染症を低下させ又は予防するように、構成された抗生物質の薬物動態プロファイルを包含する。コーティングから放出される抗生物質のこのような薬物動態プロファイルは、移植されたTMD又はIMDに対して抗生物質の空間的及び時間的分布を定めることができ、このことは、インプラント式TMD又はIMDの臨床的な有効性及び安全性を決定し得る。一部の実施形態において、移植されたTMD又はIMDに隣接して放出される抗生物質の薬物動態プロファイルは、TMD又はIMD感染症予防法に対する最適な有効性及び安全性を達成できる。TMD又はIMDの感染症を予防し又は低下させるよう設計された、移植されたTMD又はIMDから放出されるインビボでの抗生物質の薬物動態プロファイルは、いくつかの特徴によって特徴づけることができ、このような特徴として、例えば：(1)抗生物質の約75%未満が、TMD又はIMDの移植後最初の約24時間において、コーティングにより放出され得ること；(2)抗生物質の約80%超が、TMD又はIMDの移植後最初の約48時間において、コーティングにより放出され得ること；(3)抗生物質の約95%超が、TMD又はIMDの移植後最初の7日間において、コーティングから放出され得ること；(4)抗生物質が、少なくとも約500ng/mlの感度を有する検定により、TMD又はIMDの移植後約1時間、約24時間及び約72時間目での体循環において、検出不能となること；或いは(5)抗生物質が、TMD又はIMDの両側面上で、TMD又はIMDの移植後少なくとも48時間、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する抗生物質の最小発育阻止濃度(「MIC」)に等しい又はこれを超えるレベルを達成できることを挙げることができる。これらの実施形態において、いかなる抗生物質又は抗菌性の化合物(複数可)が用いられてもよい。特に好ましい実施形態において、抗生物質又は抗菌性の化合物は、リファンピン、ミノサイクリン及びこれらの混合物からなる群から選択される。

#### 【0099】

本発明のコーティングは、コーティングの総重量の約1%～約50%の間の1種又は複数のAPIを含み得る。一部の実施形態において、本発明のコーティングは、コーティングの総重量の約5%～約30%の間の1種又は複数のAPIを含み得る。他の実施形態において、本発明のコーティングは、コーティングの総重量の約6%～約25%の間の1種又は複数のAPIを含み得る。

#### 【0100】

一部の実施形態において、APIは、局所的に、例えば、TMDの全方向又は全次元において約3インチ以内、好ましくは、全方向において約2.5インチ以内、より好ましくは、全方向において約2インチ以内に溶出される。

#### 【0101】

当業者であれば、本発明のコーティングにおいて、前述の開示されたAPIのいずれかを組み合わせて又は混合物において用いてよいことを認めるであろう。

#### 【0102】

<実施例1>

下に示す表1は、3種の製剤(製剤A、製剤B及び製剤C)からのリファンピン及びミノサイクリンの累積放出を示す。ここで用いられたメッシュデバイスは、グリコール酸、6-ヒドロキシカプロン酸及び1-3プロパンジオールの完全吸収性のターポリマーを包含する。薬物の総重量は、リファンピンが約5mg～約50mg、ミノサイクリンHC1が約5mg～約20mgの範囲である。これは、約1日間に放出され得る最大の薬物を、経口1日用量の最大約1/10に保つと考えられる。薬物が作用部位で局所的に送達され

10

20

30

40

50

るため、この低用量は、製品が有効となるのに十分である。これによって、一般的な病原体の最小発育阻止濃度を超える高い組織濃度がもたらされる。一部の実施形態において、リファンピン及びミノサイクリンそれぞれの量は、約0.85～約1.20マイクログラム/cm<sup>2</sup>を含む。

【表1】

表1

時間(時間)	累積放出(%)		
	製剤A	製剤B	製剤C
0	0	0	0
2	37 (30～40)	81	18
4	58 (50～60)	94	28
6	70 (65～75)	96	38
8	81 (75～85)	98	50
24	95 (>90)	99	94

10

【0103】

<実施例2>

下に示す表2は、チロシンポリアリーレート、リファンピン及びミノサイクリンの混合物を包含するコーティングを有するメッシュデバイスにおける、2種のロットのミノサイクリン及びリファンピンの組織及びポケット流体レベルを示す。さらに、チロシンポリアリーレート、リファンピン及びミノサイクリンの混合物を包含するコーティングを有するメッシュデバイスにおける、ミノサイクリン及びリファンピンの累積放出プロファイルを図3に示す。

20

【表2】

表2

ロット#	24時間後の組織レベル- (マイクログラム/mL)		24時間後のポケット流体レベル- (マイクログラム/mL)	
	リファンピン	ミノサイクリン		
11A31AR	1.4	1.1	27.3	64.2
NB 172-25	4.9	9.6	40.1	64.4

30

【0104】

<実施例3>

標準インビトロでの研究を行って、数種の病原性生物に対する効果を実証した。

【0105】

[最小発育阻止濃度]

抗菌剤のMICの確立は、効果的な使用濃度を確立するプロセスにおける必要なステップである。抗生素でのこの活性に関する承認された標準は、NCCLSによって公開されている。これらの標準は、主に、患者の隔離(isolate)での臨床状況において使用するためのものである。しかし、これらは、再現性があり妥当なMICの決定における最良の実施のための一貫した方法論を表す。これらが基づく原則は、試験においてMICを決定するための正当な枠組みをもたらす。

40

【0106】

材料：

プロス希釈方法を用いて、所与の微生物分離菌株に対する抗菌剤のインビトロ活性を定量的に測定した。試験を行うため、種々の濃度の抗菌剤が加えられたプロスにより一連のチューブを調製した。次いで、チューブに被験生物の標準化懸濁液を接種した。インキュベーションの後、チューブを試験し、最小発育阻止濃度(MIC)を決定した。

【0107】

次の生物を用いた：アシネットバクター・バウマンニ(Acinetobacter b

50

a u m a n i i ) A T C C 1 9 6 0 6 ; 表皮ブドウ球菌 ( S t a p h y l o c o c c u s e p i d e r m i d i s ) A T C C 1 4 9 9 0 ; 黄色ブドウ球菌 A T C C 6 5 3 8 ; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 A T C C 3 3 5 9 1 ; 大腸菌 ( E s c h e r i c h i a c o l i ) A T C C 8 7 3 9 ; スタフィロコッカス・キャピティス ( S t a p h y l o c o c c u s c a p i t i s ) A T C C 3 5 6 6 1 ; 又はスタフィロコッカス・シュライフェリ ( S t a p h y l o c o c c u s s c h l e i f e r i ) A T C C 4 3 8 0 8 。

結果 :

【表3】

表3

被験生物	最小発育阻止濃度(マイクログラム/mL)	
	ミノサイクリン	リファンピン
黄色ブドウ球菌	0.017	0.016
表皮ブドウ球菌	0.017	0.016
大腸菌	2.233	2.057
MRSA	2.233	2.057
A.バウマンニ	0.140	0.129
S.キャピティス	0.017	0.016
S.シュライフェリ	0.017	0.016

10

20

【0108】

デバイスは、これら生物のそれぞれに対し効果的であると考えられている。

【0109】

<実施例4>

メッシュ又はゲル（本明細書に記載されている）は、1又は複数種の抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤及び／又は抗炎症剤等が挙げられるがこれらに限定されない少なくとも1種のA P Iを、腹腔鏡の調整可能な胃バンド（L A G B）のデバイスの注入ポート（ガス注入ポート又はリザーバーとしても知られている）に及び／又はその周囲の領域へと送達するよう設計される。先の研究は、感染がL A G Bデバイスの注入ポートに関連することを実証する（F a c e kら、A N Z J S u r g 8 0 ( 2 0 1 0 ) 5 0 6 ~ 5 0 9）。デバイスは、L A G Bデバイスの注入ポート及び／又は別の部分へと、及び／又は隣接の組織へと固着されて、1つ又は複数種の抗菌剤、麻酔薬、凝血促進剤及び／又は抗炎症剤等が挙げられるがこれらに限定されない固定用量の少なくとも1種のA P Iを、注入ポートに及び／又はその周囲にある期間溶出するであろう。本デバイスの臨床目的は、放出される薬物により決定され、この臨床目的としては、鎮痛、感染低下、抗凝血及びL A G Bデバイスの改善された宿主耐性（h o s t t o l e r a n c e）が挙げられる。

30

【0110】

<実施例5>

抗菌剤を含むメッシュは、L A G Bの注入ポートに固着される。メッシュは、注入ポートを取り囲む組織へと抗菌剤を経時的に溶出する。

40

【0111】

<実施例6>

抗菌剤を含むゲルは、L A G Bの注入ポートに隣接する領域に設置又は注入される。ゲルは、注入ポートを取り囲む組織へと抗菌剤を溶出させつつ、経時的に適所に留まるのに十分な粘性を有する。

【0112】

参考文献：

F a b r y 、 H a n d s 、 O b e s i t y S u r g e r y 、 「 A T e c h n i q u e f o r P r e v e n t i o n o f P o r t C o m p l i c a t i o n s a f t e r L a p a r o s c o p i c A d j u s t a b l e S i l i c o n e G a

50

strict Banding」、12、285~288。

【0113】

Facek, Michael, 「Prostheses Related Sepsis Following Laparoscopic Adjustable Gastroic Banding」、ANZ J Surg、80(2010)506~509。

【0114】

本明細書において特定の実施形態を参照することにより本発明を説明してきたが、これらの実施形態が、本発明の原理及び適用の単なる説明を目的としていることを理解されたい。従って、説明された目的の実施形態に対し多くの修正を行ってよいこと、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく他の構成を考案してよいことを理解されたい。

10

【図1】

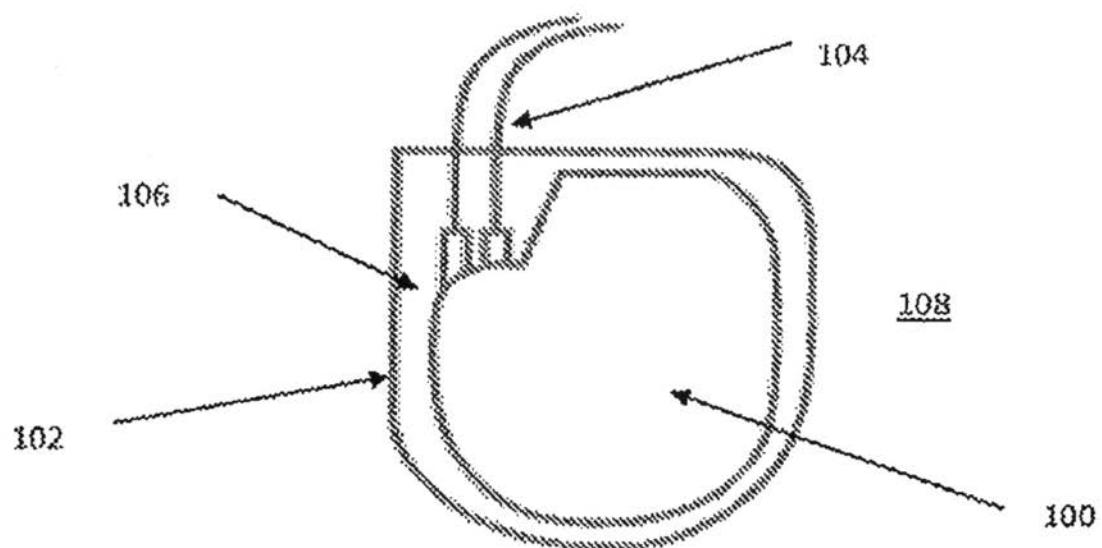


図1

【図2】

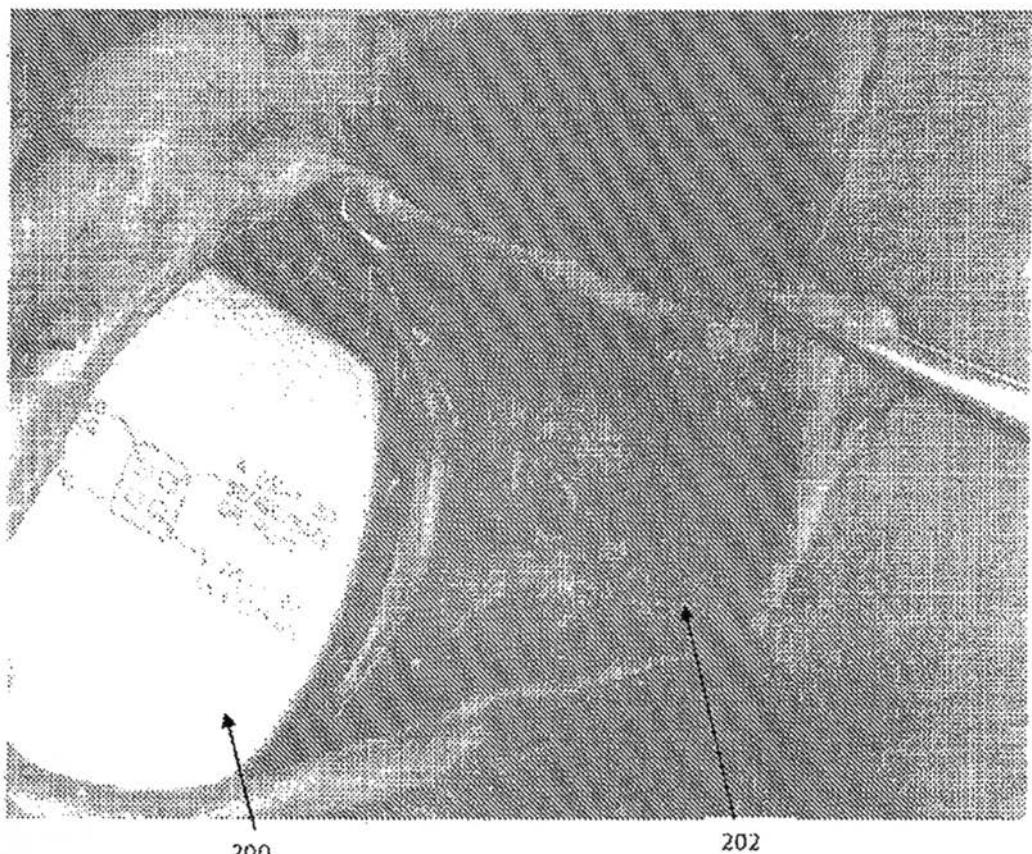


図2

【図3】

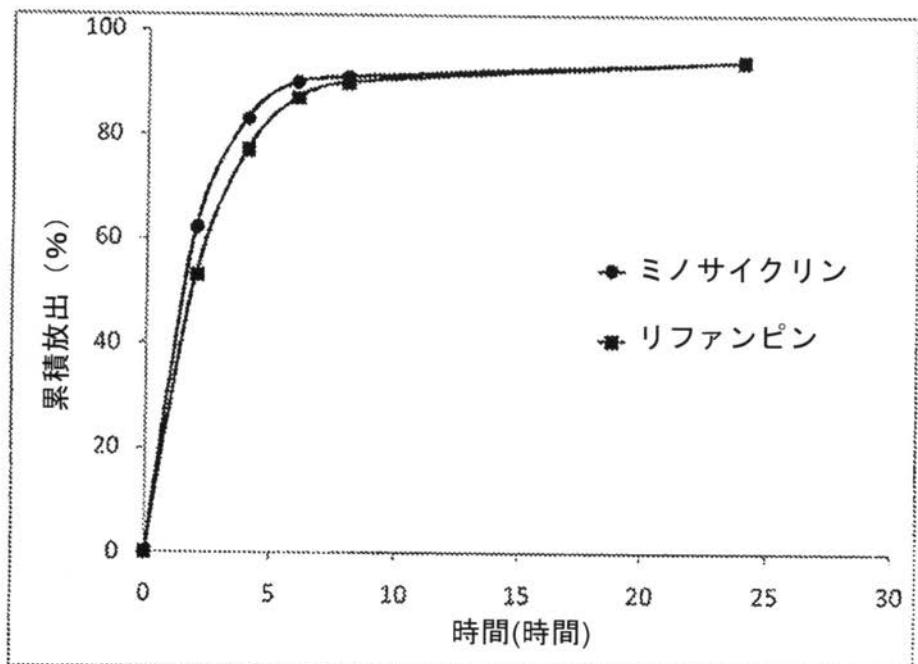


図3

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/047542
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L31/10 A61L31/14 A61L31/16 ADD.
---

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) A61L
---

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)
--

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/168808 A1 (CITRON MARK [US]) 1 July 2010 (2010-07-01) paragraphs [0020], [0022], [0023], [0026] - [0029], [0038], [0039], [0055], [0065], [0066] paragraphs [0085], [0089] - [0096], [0114], [0150], [0151] figures 7-9 example 1 claims 1-15 ----- - / --	1-34

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--	--

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

2 November 2012	09/11/2012
-----------------	------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
--	--------------------

López García, Mónica
----------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/047542
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/132922 A1 (BUEVICH FATIMA [US] ET AL) 5 June 2008 (2008-06-05) cited in the application paragraphs [0014], [0016], [0021], [0022], [0031] - [0033], [0045], [0046], [0060] - [0073], [0094] figures 7-9 example 1 claims 1-34 ----- US 2007/198040 A1 (BUEVICH FATIMA [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraphs [0016] - [0020], [0027], [0028], [0034], [0035], [0050] - [0061], [0069] example 1 figures 1,8 claims 1-44 -----	1-34
X		1-34

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2012/047542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 2010168808	A1 01-07-2010	NONE			
US 2008132922	A1 05-06-2008	NONE			
US 2007198040	A1 23-08-2007	AU 2007344645	A1 17-09-2009		
		EP 2114298	A2 11-11-2009		
		JP 2010532179	A 07-10-2010		
		US 2007198040	A1 23-08-2007		
		US 2009018559	A1 15-01-2009		
		WO 2009113972	A2 17-09-2009		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04**

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(74) 代理人 100125380  
 弁理士 中村 紗子  
 (74) 代理人 100142996  
 弁理士 森本 聰二  
 (74) 代理人 100154298  
 弁理士 角田 恭子  
 (74) 代理人 100166268  
 弁理士 田中 祐  
 (74) 代理人 100170379  
 弁理士 徳本 浩一  
 (74) 代理人 100161001  
 弁理士 渡辺 篤司  
 (74) 代理人 100179154  
 弁理士 児玉 真衣  
 (74) 代理人 100180231  
 弁理士 水島 亜希子  
 (74) 代理人 100184424  
 弁理士 増屋 徹  
 (72) 発明者 ラーナー, ダニエル・ジェレミー  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 10583, スカーズデイル, マディソン・ロード 223  
 (72) 発明者 マクジェイムズ, ウィリアム  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 08844, ヒルズボロ, エヴァーグリーン・コート 11  
 (72) 発明者 マンスフィールド, ランディ  
 アメリカ合衆国フロリダ州 32225, ジャクソンビル, ワン・スプリングムーア・コート 1  
 2143  
 (72) 発明者 ホワイト, ロバート・エス  
 アメリカ合衆国ミネソタ州 55441, プリマス, トゥウェンティシックス・アヴェニュー・ノース 11625

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA24 BB31 BB32 CC32 FF31  
 4C081 AC01 AC06 AC16 BA16 BB06 CA161 CA171 CA181 CA191 CA201  
 CA211 CA231 CA241 CA251 CE01 CE03 CE11 DA05 DA06 DB01  
 EA06  
 4C086 AA01 AA02 CB25 DA29 MA01 MA04 MA13 MA28 MA63 MA67  
 NA10 ZB35