

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-521653

(P2023-521653A)

(43)公表日 令和5年5月25日(2023.5.25)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	45/08 (2006.01)	A 6 1 K	45/08	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/685 (2006.01)	A 6 1 K	31/685	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 K	31/7076	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K	31/52		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全39頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-560074(P2022-560074)	(71)出願人	507021506		
(86)(22)出願日	令和3年4月7日(2021.4.7)		リサーチ トライアングル インスティテ		
(85)翻訳文提出日	令和4年11月24日(2022.11.24)		ュート		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/026135		アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27		
(87)国際公開番号	WO2021/207329		709, リサーチ トライアングル パ		
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		ーク, イースト コーンウォリス ロード		
(31)優先権主張番号	63/006,163		3040		
(32)優先日	令和2年4月7日(2020.4.7)	(74)代理人	100147485		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 杉村 憲司		
	米国(US)	(74)代理人	230118913		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁護士 杉村 光嗣		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100173473		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 高井良 克己		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(72)発明者	リア マリー ジョンソン		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 皮下用生分解性リザーバ装置のための多剤製剤

(57)【要約】

リザーバ内に含有された活性剤製剤を含むリザーバ装置について説明する。活性剤製剤は、2つ以上の活性剤を含む。リザーバは、生分解性の透過性ポリマー膜によって規定される。膜は、対象の体内で皮下に置かれたとき、製剤の2つ以上の活性剤の拡散を許容する。

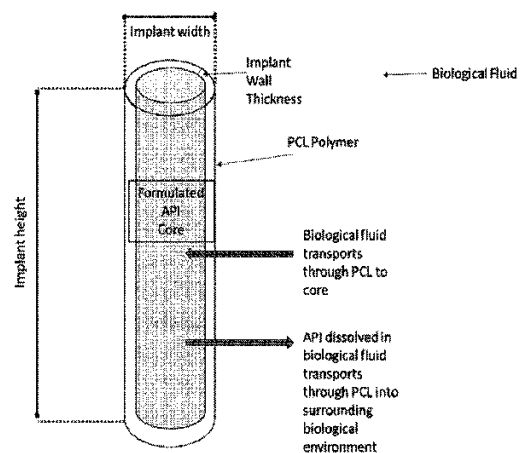


FIG. 1B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リザーバ内に含有される活性剤製剤を含むリザーバ装置であって、前記活性剤製剤は 2 つ以上の活性剤を含み、前記リザーバは生分解性の透過性ポリマー膜によって規定され、前記膜は、対象の体内で皮下に置かれたとき、前記製剤の 2 つ以上の活性剤の拡散を許容する、リザーバ装置。

【請求項 2】

前記透過性ポリマー膜が約 45 μm ～約 300 μm 、好ましくは約 70 μm ～約 300 μm の厚さを有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記活性剤製剤が 2 つ以上の活性剤と賦形剤とを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記 2 つ以上の活性剤の少なくとも 1 つが、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF)、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン (EFdA)、アバビル、レボノルゲストレル (LNG)；エトノゲストレル (ENG)、エムトリシタビン (FTC)、テノホビル (TFV)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF)、EFdA-アラフェナミド、ピクテグラビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、ラミブジン (3TC)、タモキシフェンクエン酸塩、ナルトレキソンまたはそれらの組合せを含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記 2 つ以上の活性剤が EFdA および LNG を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 6】

前記 2 つ以上の活性剤が EFdA および ENG を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 7】

前記 2 つ以上の活性剤が LNG および TAF を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 8】

前記 2 つ以上の活性剤が TAF および ENG を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記活性剤製剤が TAF および ENG を含み、前記ポリマー膜が定義された厚さを有し、TAF が TAF 放出速度で前記装置から拡散し、前記装置からの TAF 放出速度が、前記活性剤製剤中に活性剤として TAF のみを有することを除いて請求項 1 の装置と同じ物理的特徴を有する第 2 の装置からの TAF 放出速度より速い、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記活性剤製剤が TAF および ENG を含み、前記ポリマー膜が定義された厚さを有し、ENG が ENG 放出速度で前記装置から拡散し、前記装置からの ENG 放出速度が、前記活性剤製剤中の活性剤として ENG のみを有することを除いて請求項 1 の装置と同じ物理的特徴を有する第 2 の装置からの ENG 放出速度より速い、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記 2 つ以上の活性剤の少なくとも 1 つが、抗体、低分子、タンパク質、ペプチド、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 12】

前記賦形剤には、ひまし油、セサミオイル、オレイン酸、ポリエチレングリコール 600、オレイン酸エチル、プロピレングリコール、グリセロール、綿実油、ポリエチレングリコール 40、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、シンペロン PE/L44、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンまたはそれらの組み合わせが含まれる、請求項 3 に記載の

10

20

30

40

50

装置。

【請求項 1 3】

前記 2 つ以上の活性剤が、第 1 の活性剤と、該第 1 の活性剤とは異なる第 2 の活性剤とを含む、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 1 4】

前記第 1 の活性剤が E F d A または T A F を含み、前記第 2 の活性剤が L N G または E N G を含む、請求項 1 3 に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記ポリマー膜がポリカプロラクトン (P C L)、ポリ(乳酸-c o -グリコール酸) (P L G A)、ポリ乳酸 (P L A) またはそれらのブレンドを含む、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 1 6】

前記ポリマー膜が、分子量が 1 5 , 0 0 0 ~ 1 4 0 , 0 0 0 D a のポリカプロラクトン (P C L) を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記ポリマー膜が、ホモポリマー、ランダムコポリマー、交互コポリマー、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー、スターホモポリマー、スターコポリマーの 1 つまたは複数を含み、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 8】

前記ポリマー膜がホモポリマーのブレンドを含む、請求項 1 7 に記載の装置。

20

【請求項 1 9】

前記ホモポリマーのブレンドが、P C 0 8、P C 1 2、P C 3 1、P C 4 1、および P C 1 7 の 1 つまたは複数のブレンドを含む、請求項 1 8 に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記ポリマー膜がホモポリマーとコポリマーのブレンドを含む、請求項 1 7 に記載の装置。

【請求項 2 1】

長さが約 1 0 m m ~ 5 0 m m の円筒形状を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 2】

リザーバ内に含有される活性剤製剤を含むリザーバ装置であって、前記活性剤製剤は 2 つ以上の活性剤を含み、前記リザーバは生分解性の透過性ポリマー膜によって規定され、前記膜は、対象の体内で皮下に置かれたときに少なくとも 6 0 日の期間、ゼロ次放出状態で前記 2 つ以上の活性剤の拡散を許容する、リザーバ装置。

30

【請求項 2 3】

前記 2 つ以上の活性剤の少なくとも 1 つが、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (T A F)、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン (E F d A)、アバカビル、レボノルゲストレル (L N G) ; エトノゲストレル (E N G)、エムトリシタビン (F T C)、テノホビル (T F V)、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (T D F)、E F d A-アラフェナミド、ビクテグラビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、ラミブジン (3 T C)、タモキシフェンクエン酸塩、ナルトレキソンまたはそれらの組合せを含む、請求項 2 2 に記載の装置。

40

【請求項 2 4】

前記 2 つ以上の活性剤の少なくとも 1 つが、抗体、低分子、タンパク質、ペプチド、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 2 に記載の装置。

【請求項 2 5】

前記リザーバがさらに賦形剤を含有する、請求項 2 2 に記載の装置。

【請求項 2 6】

前記賦形剤には、ひまし油、セサミオイル、オレイン酸、ポリエチレングリコール 6 0 0、オレイン酸エチル、プロピレングリコール、グリセロールまたはそれらの組み合わせが含まれる、請求項 2 5 に記載の装置。

50

【請求項 27】

前記ポリマー膜が、ホモポリマー、ランダムコポリマー、交互コポリマー、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー、スターホモポリマー、スターコポリマーの1つまたは複数を含む、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 28】

前記ポリマー膜がホモポリマーのブレンドを含む、請求項 27 に記載の装置。

【請求項 29】

前記ポリマー膜がポリカプロラクトン（PCL）、ポリ（乳酸-ε-グリコール酸）（PLGA）、ポリ乳酸（PLA）またはそれらのブレンドを含む、請求項 22 に記載の装置。

10

【請求項 30】

前記ポリマー膜が、分子量が 15,000～140,000 Da のポリカプロラクトン（PCL）を含む、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 31】

前記透過性ポリマー膜の厚さが約 45 μm～約 300 μm である、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 32】

長さが約 10 mm～50 mm の円筒形状を有する、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 33】

前記ポリマー膜が、埋め込み時に初期分子量を有し、前記 2 つ以上の活性剤が前記装置から枯渇した後に、膜の分子量が 8 kDa～3 kDa の分子量まで減少するように構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

20

【請求項 34】

前記ポリマー膜が、前記 2 つ以上の活性剤が前記装置から枯渇した後、約 1 ヶ月～約 6 ヶ月の時間で断片化するように構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

【請求項 35】

前記生分解性の透過性ポリマー膜が、約 3 ヶ月～約 2 年の期間内に実質的にまたは完全に分解するように構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

【請求項 36】

薬物送達のウィンドウ内で取り外し可能である、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

30

【請求項 37】

複数の活性剤のゼロ次放出のために構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置

【請求項 38】

例えば、（1）活性剤；（2）賦形剤の組成および濃度（例えば、賦形剤の活性剤に対する比）；（3）ポリマー膜の厚さ、分子量、組成および結晶性；ならびに（4）装置表面積を含む様々な考慮事項に基づいて調整されるように構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

40

【請求項 39】

異なる投与要件を満たすように構成されている、請求項 1 または請求項 22 に記載の装置。

【請求項 40】

請求項 1 または請求項 22 に記載の装置を、それを必要とする対象に埋め込むことを含む、HIV の予防または予防を補助する方法。

【請求項 41】

請求項 1 または請求項 22 に記載の装置を、それを必要とする対象に埋め込むことを含む、避妊方法。

【請求項 42】

50

請求項 1 または請求項 2 2 に記載の装置を、それを必要とする対象に埋め込むことを含む、H I V の予防または予防の補助と避妊の組み合わせ方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願との相互参照】

【0001】

本出願は、2020年4月7日に提出された米国仮出願第63／006163号の優先権を主張する国際出願であり、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

〔連邦政府の資金提供に関する記載〕

本発明は、米国国際開発庁から授与された協力協定番号A I D - O A A - A - 17 - 00011の下で支援を受けて行われた。政府は、本発明について一定の権利を有している。

【技術分野】

【0003】

本明細書では、長期間にわたって活性剤を持続的に送達するための皮下用生分解性リザーバ装置について説明する。装置およびそこに含まれる活性剤製剤の物理的パラメータは、活性剤の効果的で持続的な送達を提供するように選択され得る。実施形態において、リザーバ装置は、1つまたは複数の活性剤を有する活性剤製剤を含むことができる。

【背景技術】

【0004】

予防的適応（妊娠、感染症など）および治療的ニーズ（疾患、オピオイド中毒など）に対する効果的な生物医学的介入の必要性は、依然として世界的に重要である。一般に、エンドユーザーは、毎日の経口またはオンデマンドの介入に対する最適でないアドヒアランスと持続的に闘ってきた。有効活性成分（A P I）または活性医薬品の持続的でユーザーに依存しない投与は、ユーザーに負担のかかる時間またはイベント駆動型レジメンを回避し、ユーザーに依存する方法の多くのアドヒアランスの問題を避けることを可能にする。また、長期送達と組み合わせた全身投与により、バイオアベイラビリティを低下させ得る肝臓での初回通過効果なしに、多くの疾患の徴候を著しく保護し治療できる可能性がある。

【0005】

生物医学的介入の改善が有益となる可能性がある分野は、世界的なH I V の蔓延である。抗レトロウイルス（A R V）薬によるH I V 曝露前予防（P r E P）が、この世界的な問題に対処するための有望な生物医学的戦略である。テノホビルをベースとしたP r E P が、毎日投与とオンデマンド投与で成功を収めている。これらの進歩にもかかわらず、P r E P のための時間またはイベント駆動型レジメンへのアドヒアランスは、依然として大変な課題である。A R V 薬の長時間作用型（L A）の送達は、ユーザーに依存する方法の精神的および物流的負担を軽減することにより、P r E P のための従来の投与レジメンを簡素化する。例えば、インテグラーゼ阻害剤であるカボテグラビル（C A B）のL A 注射製剤が、現在、2つの第2／3相のH I V P r E P 試験で調査中である。H P T N 083およびH P T N 084を参照されたい。注射剤の方法は多くのユーザーに受け入れられ、隔月の投与レジメンおよび裁量権などの重要な利点を備えているが、欠点も存在する。注射製剤は、薬物関連の有害事象が発生した場合に取り除くことができず、血漿中に治療量以下の薬物レベルが長い間「尾」を引く可能性がある。

【0006】

L A - P r E P のための有望な生物医学的アプローチとして、皮下に存在して薬物を持続的に放出するインプラントがある。これは、より長い期間のアドヒアランスをサポートし、使用の自由を可能にし、レジメンの負担を低下させ、治療期間中可逆的であり続ける。ポリマーインプラントは、それぞれが薬物送達に有利な異なる構造を含むことができる。Solorio, L. et al.; Yang, W.-W. et al.; およびLanger, R.を参照されたい。リ

10

20

30

40

50

ザーバ型インプラントには、速度を制御するポリマーバリアによってカプセル化された製剤化薬物のコアが含まれる。コア-シース構成を有するインプラントの顕著な例としては、皮下避妊薬インプラントのコレクション：シリコン系ポリマーのロッドを用いてレボノルゲストレル（LNG）を送達するNorplant（登録商標）およびJadelle（登録商標）、エチレン酢酸ビニル（EVA）系ポリマーのロッドを用いてエトノゲストレル（ENG）を送達するInplanon（登録商標）およびNexplanon（登録商標）が挙げられる。ホルモン避妊薬の皮下投与に必要な投与量が少ないため、これらのインプラントは数年間存続し得る。また、リザーバ型インプラントは、眼科での適応にも有用であることが示されている。

【0007】

現在、HIV PrEP用にいくつかのインプラントが開発中であり、それぞれのインプラントシステムはユニークな構成と特徴を有している。ポリビニルアルコール（PVA）でコーティングされた直交チャネルからTAFを送達する皮下シリコンインプラントが、ビーグル犬において、有害事象が観察されることなく40日間の薬物送達を行った。Gunawardana, M. et al. 参照。TAFとエムトリシタピン（FTC）を別々の装置から送達するように設計された非ポリマーの詰め替え可能なインプラントが、アカゲザルの末梢血単核球（PBMC）において83日間にわたってテノホビルジホスフェート（TFV-DP）のレベルを維持したが、大量投与が必要で血漿半減期が短いためFTCトリホスフェート（FTC-TP）は28日しか維持されなかった。Chua, C.Y.X. et al. 参照。Medici Drug Delivery System（商標）と呼ばれるチタン製の浸透圧ポンプシステムが、PrEPと2型糖尿病のために開発された。オンラインで入手可能なNew Collaboration for HIV Prevention参照。さらに、4'-エチルニル-2-フルオロ-2'-デキソアデノシン（EFdA）を送達するためのマトリックス型PrEPインプラントが、動物モデルで実証されたように、HIVの治療と予防に有望な効果を示した。Barrett, S.E. et al. 参照。

【0008】

現在、長時間作用型の生分解性薬物送達インプラント装置に対するまだ対処されていないニーズが存在する。このような装置が0次の薬物放出動態を有していれば、定常状態において平坦なPKプロファイルを提供することができる。そのため、装置から活性剤が枯渇しても、薬物の半減期に従って最小限の尾が予想されるだけである。このような技術は、低分子化合物および生物製剤を含む、さまざまな治療薬および予防薬に使用することが可能である。

【発明の概要】

【0009】

本発明の第1の態様では、リザーバ装置は、リザーバ内に含有された活性剤製剤を含む。活性剤製剤は、複数の活性剤を含む。例えば、製剤は、2つ以上の活性剤を含んでよい。リザーバは、少なくとも45 μm の厚さを有する生分解性の透過性ポリマー膜によって規定される。この膜は、対象の体内の皮下に置かれたとき、製剤の2つ以上の活性剤の拡散を許容する。

【0010】

実装には、以下の特徴のうちの1つまたは複数が含まれ得る。透過性ポリマー膜が少なくとも45 μm の厚さを有する装置。活性剤製剤が2つ以上の活性剤と、賦形剤とを含む装置。

【0011】

本発明の第2の態様では、リザーバ装置は、リザーバ内に含有される2つ以上の活性剤を含む。リザーバは、生分解性の透過性ポリマー膜によって規定され、膜は、対象の体内で皮下に置かれたとき、少なくとも60日の期間、ゼロ次放出動態で2つ以上の活性剤の拡散を許容する。

【0012】

実装は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。2つ以上の活性剤の

10

20

30

40

50

少なくとも1つが、テノヒビルアラフェナミドフマル酸塩（TAF）、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン（EFdA）、EFdA-アラフェナミド、レボノルゲストレル（LNG）；エトノゲストレル（ENG）またはそれらの組み合わせを含む装置。2つ以上の活性剤のうちの少なくとも1つが、抗体、低分子、タンパク質、ペプチド、ホルモン、またはそれらの組み合わせを含む装置。リザーバが賦形剤をさらに含む装置。

【0013】

本開示の前述の態様および他の特徴は、添付の図面と関連してとられる以下の記載において説明される。

【図面の簡単な説明】

10

【0014】

【図1A】本発明の一態様に従った例示的な薬物送達装置の概略図である。左側の図は、例示的な装置の透視図である。右側の図は、例示的な装置の上面図である。

【図1B】図4Aの模式図にラベルを付けたものである。

【図1C】別の例示的な装置の概略図および該例示的装置の写真である。

【図2】図2Aは、EFdAおよびLNG製剤を含む共配合装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図2Bは、EFdAおよびENG製剤を含む共配合装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図3】図3Aは、EFdAおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次LNG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図3Bは、EFdAおよびENG製剤を含む多剤装置の日次ENG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

20

【図4】図4Aは、TAFおよびLNG製剤を含む共配合装置の日次TAF放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図4Bは、TAFおよびENG製剤を含む共配合装置の日次TAF放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図5】図5Aは、TAFおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次LNG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図5Bは、TAFおよびENG製剤を含む多剤装置の日次ENG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図6】図6Aは、異なる長さのEFdAおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図6Bは、異なる壁厚のEFdAおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

30

【図7】図7Aは、異なる長さのEFdAおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次LNG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図7Bは、異なる長さの壁厚のEFdAおよびLNG製剤を含む多剤装置の日次LNG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図8】図8Aは、異なる長さのEFdAおよびENG製剤を含む多剤装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図8Bは、異なる壁厚のEFdAおよびENG製剤を含む多剤装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図9】図9Aは、異なる長さのEFdAおよびENG製剤を含む多剤装置の日次ENG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図9Bは、異なる壁厚のEFdAおよびENG製剤を含む多剤装置の日次ENG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

40

【図10】図10Aは、FTCおよびTAF製剤（33% FTC、33% TAF）を含む多剤装置のFTCおよびTAFの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図10Bは、FTCおよびTAF製剤（40% FTC、40% TAF）を含む多剤装置のFTCおよびTAFの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【図11】図11Aは、BICおよびEFdA製剤（8% EFdA、39.5% BIC）を含む多剤装置のBICおよびEFdAの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図11Bは、BICおよびEFdA製剤を含む多剤装置の日次BIC放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図11Cは、BICおよびEFdA製剤を含む多剤装置の日次EFdA放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【発明を実施するための形態】

50

【0015】

本開示の原理の理解を促進するために、次に、好ましい実施形態を参照し、特定の言語を使用してそれを説明する。ただし、本開示の範囲の限定はそれによって意図されておらず、本開示が関連する技術分野の当業者に通常生じるような、本明細書に例示されるような本開示の変更およびさらなる修正が企図されていることが理解されよう。

【0016】

冠詞「1つ(a)」および「1つ(an)」は、本明細書において、冠詞の文法的対象の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。例として、「1つのリザーバ装置」は、少なくとも1つのリザーバ装置を意味し、2つ以上のリザーバ装置を含むことができる。

10

【0017】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語は、本開示が属する技術分野の通常の技術者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。

【0018】

単一の製剤で2つ以上の活性医薬成分(active pharmaceutical ingredient, API)の長時間作用型で持続的な送達を可能にする生分解性医療装置とそれに付随する製剤について説明する。装置は、2つ以上の活性剤をゼロ次動態で持続的に放出することができる。実施形態において、医療装置は、生分解性ポリマー膜を含むシリンダの形態であり、該シリンダは、少なくとも2つの活性剤と賦形剤を含む製剤を含有するリザーバを有する。製剤は、一部の状況では、疾病の予防または治療に使用することができる。ポリマーは、体内に注入された後、薬物に対して透過性を示す。薬物の放出速度は、リザーバ内の製剤、APIと賦形剤の物理化学的特性、およびポリマーの厚さ、インプラントの表面積によって制御される。医療装置は、好ましくは、疾病の長期的な予防もしくは治療、または妊娠の予防、または両者の組み合わせのために使用することができる。

20

【0019】

この医療装置は、リザーバに2つ以上の薬物を収容可能な生分解性のゼロ次インプラントである。単一の製剤中に2つ以上の活性剤を配合すること（本明細書では、共配合または多剤配合ともいう）には、利点および利益がある。例えば、インプラントリザーバに2つ以上の薬剤を含むと、インプラントの作製および製造時の容易さおよびスケールアップが促される。さらに、多数の薬物の製剤は、必要に応じて、目標とする放出速度および目標とする枯渇プロファイル（すなわち、多数の薬物がインプラントから同時にまたは異なる時間に枯渇する）を満たすように調整されることができる。さらに、多剤製剤を有する単一のインプラントを使用することにより、それぞれが固有の薬物を有する複数のインプラントの挿入の必要性がなくなる。実施形態において、多剤製剤の使用は、単剤製剤と比較して、各薬物の好ましい放出プロファイルをもたらす。例えば、ENG+TAFは、ENGまたはTAF単独と比較して、インプラントからのENGおよびTAFの放出速度がより速くなる。

30

【0020】

用語「活性医薬成分」および「活性剤」は、本明細書を通じて互換的に使用される。さらに、用語「共製剤」、「多活性剤製剤」および「多剤製剤」も、本明細書を通じて互換的に使用される。多剤製剤という用語は、2つ以上の活性剤を含む製剤を意味すると理解されるであろう。例えば、多剤製剤は、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上の活性剤を含んでいてよい。さらに、多剤製剤は、1つまたは複数の賦形剤も含んでいてよい。

40

【0021】

この医療装置は、多活性剤製剤を含むリザーバを有する。リザーバは、少なくとも45 μm の厚さを有する生分解性で透過性のあるポリマー膜によって規定される。好ましい実施形態では、ポリマー膜は少なくとも70 μm の厚さを有する。この膜は、対象の体内で皮下に置かれたとき、製剤の2つ以上の活性剤の拡散を許容する。

【0022】

活性剤製剤は、2つ以上の活性剤と賦形剤を含む。2つ以上の活性剤のうちの1つまた

50

は複数は、治療剤、予防剤、予防薬および／または避妊薬のうちの1つまたは組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、活性剤の少なくとも1つは、抗体、低分子、タンパク質、および／またはペプチドを含む。例えば、実施形態において、活性剤の少なくとも1つは、HIV感染の予防のための抗体を含む。他の実施形態では、活性剤の少なくとも1つは、HIV感染の予防のためのヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（NRTI）を含む。例示的な活性剤としては、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（TAF）、テノホビル（TFV）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン（EFdA）、またはEFdA-アラフェナミド（もしくは他）などのEFdAのプロドラッグ、アバカビル、ビクテグラビル（BIC）、ラルテグラビル（RTG）、ドルテグラビル（DTG）、レボノルゲストレル（LNG）、エトノゲストレル（ENG）エムトリシタピン（FTC）、ラミブジン（3TC）、タモキシフェン、タモキシフェンクエン酸塩、ナルトレキソン塩酸塩、ナルトレキソン、ナロキソン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。すべての活性剤が記載の装置での使用に適しているわけではない。十分な水溶性および安定性および投与要件を有し、装置のサイズパラメータに適した活性剤が、記載の装置での使用に適している。さらに、実施形態において、活性剤は、計画された投与期間を通じて、ユーザーにとって安全かつ有効な高レベルの純度を保持し、環境内容（例えば、体液、生理的温度）によって引き起こされる即時分解の影響を受けにくい。追加の実施形態では、潜在的な賦形剤内の活性剤の溶解度は、0.1~50mg/mLの範囲とすることができる。賦形剤中の活性剤の溶解度が、治療用量基準を満たすのに十分な薬物放出速度を可能にするか否かが、活性剤／賦形剤の組合せを選択する際に考慮される。例えば、HIV感染の治療に用いられるインテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビルを、記載の装置での使用について評価したが、薬物の溶解度が比較的低くおよび効力が最適でないことから、さらなる開発には選択しなかった。より詳細には、エルビテグラビルの必要な皮下用量は、~16mg/日であると推定される。例示的な装置では、1つの装置（2.5mm×40mm）の活性剤充填容量は約120mgである。これらの値では、インプラントは1週間で枯渇してしまうだろう。

10

20

【0023】

追加の潜在的な活性医薬成分には、甲状腺障害、自己免疫疾患または副腎機能不全のためのホルモン、アンドロゲン補充療法、トランスジェンダーホルモン療法、アンドロゲン遮断療法、成長ホルモン不足、クッシング症候群、うつ病、避妊薬としての使用および糖尿病；抗生物質；HIV、インフルエンザ、ライノウイルス、コロナウイルス、ヘルペス、B型肝炎、およびC型肝炎の抗ウイルス剤；オピオイド中毒；抗うつ剤；抗精神病薬；注意欠陥／多動性障害（ADHD）；高血圧；ならびに乳がんを含むが、これらに限定されない種々の適応症に有用な活性剤が含まれる。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下のホルモンを挙げることができる：レボチロキシン、サイロキシン（T4）、トリヨードサイロニン（T3）、コルチゾール、デキサメタゾン、テストステロン、リュープロレリン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ブセレリン、デガレリックス、酢酸シプロテロン、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、エンザルタミド、成長ホルモン、ソマトトロピン、遺伝子組み換え成長ホルモン、抗グルココルチコイド化合物（ミフェプリストン、メチラポン、ケトコナゾール）、インスリン、プロゲステロゲンなどの避妊薬：デソゲストレル、ノルエチステロン、エチノジオールジアセテート、レボノルゲストレル、リネストレノール、ノルゲストレル、エストロゲン、エチニルエストラジオール、およびメストラノール。

30

40

【0024】

例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下の抗生物質が挙げられる：ペニシリン、セファロスポリン、リファマイシン、リピアルマイシン、キノロン、スルホンアミド、マクロライド、リンコサミド、およびテトラサイクリン。

【0025】

例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下のHIV抗ウイルス剤が挙げられる：ドルテグラビル、エルビテグラビル、およびラルテグラビルなどのインテ

50

グラゼ阻害剤；アバカビル、ラミブジン、ジドブジン、エムトリシタビン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、E F d A、ジダノシン、スタブジン、およびザルシタビンなどのヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（N R T I）；エファビレンツ、エトラビリン、ネビラピン、リルピビリン、およびメシル酸デラビルジンなどの非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（N N R T I）；アタザナビル、コビシスタット、ロピナビル、リトナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、ティプラナビル、ネルフィナビル、インジナビル、サキナビル、およびアンプレナビルなどのプロテアーゼ阻害剤；エンフビリドなどの侵入阻害剤；マラビロック、およびビクリビロックなどのC C R 5拮抗薬；ならびにコビシスタットおよびリトナビルなどのP 4 5 0 3 A阻害剤。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下のインフルエンザ抗ウイルス剤がさらに挙げられる：アマンタジン、ウミフェノビル、モロキシジン、ニタゾキサニド、オセルタミビル、ペラミビル、リマンタジン、ザナミビル；以下のヘルペス抗ウイルス剤：アシクロビル、エドクスジン、ファムシクロビル、フォスカルネット、イノシンプラノベックス、イドクスウリジン、ペンシクロビル、トリフルリジン、バラシクロビル、ピダラビン；以下のB型肝炎抗ウイルス剤：アデホビル、エンテカビル、ペグ化インターフェロン α -2a；ならびに以下のC型肝炎抗ウイルス剤：ソホスブビル、シメプレビル、レディパスビル、ダクラタスビル、ベルパタスビル、テラプレビル、およびタリバビル。例示的な活性医薬成分には、限定するわけではないが、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、およびアジスロマイシンがさらに挙げられる。例示的なA P Iとしては、限定するわけではないが、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルオコルトロン、ハロメタゾンおよびモメタゾンを含むコルチコステロイドがさらに挙げられる。

10

20

【0026】

例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、オピオイド中毒に使用するための以下の活性剤が挙げられる：メタドン、ブプレノルフィン、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロルフィンジニコチネート、レバロルファン、サミドロールファン、デゾシン、ナルブフリン、ペンタゾシン、フェナゾシン、およびブトファノール。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下の抗うつ剤および抗精神病薬が挙げられる：シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシبران、ミルナシبران、ベンラファキシン、ビラゾドン、ボルティオキセチン。トラゾドン、アトモキセチン、レボキセチン、テニロキサジン、ピロキサジン、ビプロピオン、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、クロミプラミン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキセピン、イミプラミン、ロフェプラミン、メリトラセン、ニトロキサゼピン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピボフェジン、プロトリプチリン、トリミプラミン、四環系抗うつ剤、アモキサピン、マプロチリン、ミアンセリン、ミルタザピン、セチプチリン、アミスルプリド、アリピプラゾール、プレクスピプラゾール、ルラシドン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ブスピロン、リチウム、およびモダフィニル。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下のADHDのための薬剤が挙げられる：アデロールXR、コンサータ、デキセドリン、エベケオ、フォカリンXR、キリバントXR、リタリン、ストラテラ、およびバイバンセ。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下の高血圧用薬剤が挙げられる：セプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、ビソプロロール／ヒドロクロロチアジド、メトプロロール酒石酸塩、メトプロロールコハク酸塩、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソルトール、ティモールなどの β -ブロッカー：ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラビルなどのアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）；およびカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、バルサルタンなどのアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）。例示的な活性医薬成分としては、限定

30

40

50

するわけではないが、以下の乳がん用薬剤が挙げられる：タモキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、フルベストラント、トレミフェン。例示的な活性医薬成分としては、限定するわけではないが、以下の薬剤が挙げられる：慢性疲労症候群に対するリントトリモド、サイトメガロウイルス網膜炎に対するシドホビル、フォミビルセン、天然痘に対するメチサゾン、ピコルナウイルス呼吸器感染に対するプレコナリル、C型肝炎またはウイルス性出血熱に対するリバビリン、およびサイトメガロウイルスCMV感染に対するバルガンシクロビル。

【0027】

賦形剤は、活性剤製剤を形成するために2つ以上の活性剤と混ぜることができ、したがって、リザーバ内にも収容される。例示的な賦形剤としては、限定するわけではないが、ひまし油、セサミオイル、オレイン酸、ポリエチレングリコール、オレイン酸エチル、プロピレングリコール、グリセロール、綿実油、ポリソルベート80、シンペロンPE/Lまたはそれらの組み合わせが挙げられる。賦形剤の絞り込みの基準には、活性剤製剤の安定性（例えば、化学的純度）および適合性（例えば、物理的混合特性）、ならびに標的放出動態のサポートが含まれる。本明細書で使用する場合、成分（活性剤または賦形剤）の安定性とは、ある環境条件にさらされた後、その成分が元の化学構造および生物活性を保持することを意味する。例えば、成分は、HPLC-UVVIS分析によって決定されるように、90%超の化学的安定性を有することができる。追加の潜在的な賦形剤としては、例えば、ポリエチレングリコール300（PEG300）、PEG400、PEG600、PEG40、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、および γ -シクロデキストリンが含まれる。

【0028】

活性剤を有する多剤製剤に使用する賦形剤の選択は、活性剤の放出速度および放出プロファイルに影響を及ぼす可能性がある。例えば、賦形剤における特定の活性剤の溶解度は、活性剤の放出速度およびプロファイルに影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、活性剤に対してより溶解度の高い賦形剤は、より速い放出速度を示し得る。さらに、賦形剤の選択は、放出プロファイルにほとんどまたは全く影響を与えないこともある。例えば、比較的少量の賦形剤が使用される製剤では、賦形剤は放出プロファイルにほとんどまたは全く影響を与えない可能性がある。

【0029】

さらに、賦形剤に対する活性剤または薬剤の配合または濃度比は、活性剤の放出プロファイルに影響を及ぼし得る。実施形態では、ゼロ次放出プロファイルを維持しながら、装置における活性剤の充填容量を最大化する賦形剤に対する活性剤の最大比または最適比を見出すことが望ましい。賦形剤に対する活性剤の比が最大比を超える場合、放出プロファイルは線形のゼロ次放出プロファイルでない場合がある。しかしながら、放出プロファイルは、活性剤が装置から放出されるにつれて、時間の経過とともに線形のゼロ次放出プロファイルに移行する場合がある。賦形剤に対する活性剤の比が最大比を下回る活性剤製剤を有する装置は、ゼロ次放出プロファイルを提供することができる。他の全てのパラメータが同じ（例えば、賦形剤タイプ、活性剤、装置サイズ、および膜厚）であれば、賦形剤に対する薬剤の比がより低い装置は、最大比を有する装置よりも活性剤が少なく、したがって、最大比を有する装置よりも活性剤の放出持続時間が短くなり得る。

【0030】

さらに、特定の活性剤（単数）または活性剤（複数）と特定の賦形剤の特性および特徴により、特定の用途に理想的な配合比を決定することができる。したがって、単一の活性剤の配合比は、使用される賦形剤によって異なる場合がある。さらに、多剤製剤におけるある活性剤の配合比は、多剤製剤における第2（または後続）の活性剤によって異なり得る。

【0031】

活性剤の放出制御には、2つのプロセスが関与している：1）活性剤（例えば、TAF）の賦形剤内での溶解、および2）活性剤溶液のポリマー膜を介した拡散。

【0032】

溶解プロセスでは、活性剤の粒子が賦形剤溶液に連続的に溶解している。溶解過程を記述するために、Noyce-Whitney式を使用することができる：

【0033】

【数1】

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D_s(C_s - C_b)}{h}$$

【0034】

10

Noyce-Whitney式において、 dm/dt は溶解速度、 A は物質と溶媒の間の界面の表面積、 D_s は賦形剤内の拡散係数、 h は拡散層の厚さ、 C_s は溶媒内の物質の飽和濃度、 C_b は溶媒バルク中の物質の質量濃度である。

【0035】

拡散プロセスでは、活性剤（例えばTAF）はまず膜に分配され、次に膜の反対側へ拡散する。拡散過程を説明するために、フィックの拡散第一法則を用いることができる。

【0036】

【数2】

$$J = -D_m \frac{d\phi}{dx}$$

20

【0037】

フィックの拡散第一法則において、 J は拡散速度または単位時間あたりに単位面積あたり膜から放出される薬物の量、 D_m は膜を通しての拡散係数、 ϕ は濃度、 x は長さである。図1は、薬物送達装置のラベル付けした概略図である。

【0038】

フィックの拡散第一法則によれば、リザーバが飽和すると、膜内で一定の濃度勾配 $d\phi/dx$ が維持されるので、薬物フラックス J の速度は一定でゼロ次放出が達成される。拡散制御されたプロセスにおける一定の放出速度は、修正された拡散式に従って計算することができる：

30

【0039】

【数3】

$$J = D_m K \frac{C_s}{L}$$

【0040】

40

修正した式において、 J は単位時間あたりに単位面積あたり膜から放出される薬物の量 ($mg/日/mm^2$)、 D_m は膜を通しての拡散係数、 K は分配係数、 C_s は賦形剤内の物質の飽和濃度、 L はPCL膜の厚さである。

【0041】

溶解速度が拡散速度より大きい場合、放出速度は膜制御され、放出プロファイルは線形となる。一方、溶解速度が拡散速度より小さい場合、放出速度は溶解制限または制御され、放出プロファイルは非線型となる。

【0042】

活性剤製剤は、追加の成分を含むことができる。例えば、抗酸化成分（例えば、 α -トコフェロール、パルミチン酸レチニル、セレン、ビタミンA、ビタミンC、システイン、

50

メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、およびプロピルパラベン)、緩衝剤、ならびに親水性親油性バランス(HLB)調整剤を製剤中に含めることができる。例示的な緩衝剤およびHLB調整剤としては、限定するわけではないが、クエン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カリウム、コハク酸ナトリウム、メグルミン、グリシン、トロメタミン、Labrafac WL1349(HLB1)、Compritol 888(HLB1)、Labrafil M2130(HLB9)およびGelot 64(HLB10)が挙げられる。糖アルコール(例えば、キシリトール、ソルビトール、マンニトール)、多糖類(例えば、スターチ、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース)、または二糖類(例えば、スクロース、ラクトース)を含む結合剤も製剤中で使用することが可能である。当業者であれば、追加の適切な賦形剤成分を適宜および/または必要に応じて含めてもよいことを理解するであろう。

10

【0043】

生分解性で透過性のあるポリマー膜は、活性剤の放出動態にも影響を与える。例えば、膜の厚さは、2つ以上の活性剤の放出速度に影響を与える。膜の厚さが増加すると、活性剤の放出速度が減少する。例示的な実施形態において、膜は、約45 μm ~約500 μm の範囲の厚さを有することができる。例えば、膜は、45 μm 、50 μm 、60 μm 、70 μm 、80 μm 、90 μm 、100 μm 、110 μm 、120 μm 、130 μm 、140 μm 、150 μm 、160 μm 、170 μm 、180 μm 、190 μm 、200 μm 、210 μm 、220 μm 、230 μm 、240 μm 、または250 μm 、260 μm 、270 μm 、280 μm 、290 μm 、300 μm 、320 μm 、340 μm 、360 μm 、380 μm 、400 μm 、420 μm 、440 μm 、460 μm 、480 μm 、または500 μm の厚さを有してよい。

20

【0044】

ポリマー膜は、ホモポリマー、2つ以上のホモポリマーのブレンド、ブロックコポリマー、またはそれらの組み合わせを含み得る。コポリマーの構成には、ランダム、線形ブロックコポリマー、および星形ブロックコポリマーが含まれ得る。ブロックコポリマーの非限定的な例はABAであり、ここでAは結晶化可能なブロック、Bは無構造のブロックである。星形ブロックコポリマーの非限定的な例としては、ポリ- ϵ -カプロラクトンとポリバレロラクトンの組み合わせが挙げられる。装置の例示的な実施形態は、以下のポリマーのうちの1つまたは複数を含んでもよい：ポリ- ϵ -カプロラクトン、ポリ(ϵ -カプロラクトン-co- ϵ -デカラクトン)、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ(グリコール-co-乳酸)、ポリジオキサノン、ポリバレロラクトン、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(3-ヒドロキシシルブチレート)、ポリタルトロン酸、およびポリ(β -マロン酸)。

30

【0045】

ポリマーの分子量は活性剤の放出速度に影響を与え得る。例えば、インプラントからの活性剤の放出速度は、異なる出発分子量のポリマーを用いて調整することが可能である。さらに、二元ポリマーブレンドを含むポリマー組成物は、生分解速度、API放出速度、および機械的特性をさらに調整する能力を提供する。装置の膜は、ホモポリマーを含んでもよい。本明細書で使用される場合、「ホモポリマー」は、単一のモノマーを含むポリマー鎖を意味する。ホモポリマーは、異なる分子量であり得る。ホモポリマーの非限定的な例としては、ポリ- ϵ -カプロラクトン(ACL)、ポリ(L-ラクチド)、ポリ(D-ラクチド)、ポリ(D, L-ラクチド)、ポリグリコリド(PGA)、ポリアクリル酸、ポリジオキサノン(PDO)、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(3-ヒドロキシバレレート)、ポリ(3-ヒドロキシブチレート)(3-PHB)、ポリ(4-ヒドロキシブチレート)(4-PHB)、ポリヒドロキシバレレート(PHV)、ポリタルトロン酸、ポリ(D, L-メチルエチルグリコール酸)、ポリ(ジメチルグリコール酸)、ポリ(D, L-エチルグリコール酸)、およびポリ(β -マロン酸)またはこれらの組合せが挙げられる。特定の実施形態では、2つのホモポリマーのブレンドが使用される。

40

【0046】

50

特定の実施形態では、インプラントの膜は、コポリマーを含んでもよい。コポリマーは、ブロックコポリマー、グラフトコポリマー、ランダムコポリマー、交互コポリマー、スターコポリマー、および周期的コポリマーを含み、異なる接続性を含み得る。コポリマーの非限定的な例としては、ポリ(L-ラクチド-co-D, L-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-D-ラクチド)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(D, L-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)、ポリ(D, L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(グリコリド-co-ε-カプロラクトン)、ポリ(ε-カプロラクトン-co-D, L-ε-デカラクトン)、ポリラクチド-ブロック-ポリ(ε-カプロラクトン-co-ε-デカラクトン)-ブロック-ポリ(ラクチド)、ポリ(エチレングリコール-co-ε-カプラクトン)、ポリ-ε-カプラクトン-co-ポリエチレングリコール、ポリ(3-ヒドロキシシルブチレート-co-3-ヒドロキシシルバレレート)、ポリ(エチレングリコール-co-ラクチド)またはそれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0047】

例えば、膜は、数平均分子量が15,000~140,000Daのポリカプロラクトン(PCL)を含んでもよい。いくつかの実施形態において、より高い分子量のPCL(例えば、80kDa)は、活性剤のより速い放出速度をもたらし、一方、より低い分子量のPCL(例えば、45kDa)は、活性剤のより遅い放出速度をもたらす。実施形態では、インプラントは、約50kDa(PC08)、72kDa(PC12)、106kDa(PC17)、130kDa(PC31)、および>130kDa(PC41)のMWを有するPCLチューブから作製することが可能である。

【0048】

実施形態では、インプラントは、活性剤が枯渇した後、体内で生分解するように設計されている。生分解性ポリマー(例えば、PCL)は、必要な生分解特性を満たすように(すなわち、活性剤の枯渇とポリマーの完全な生分解の間の時間を最適化するように)調整され得る。例えば、生分解性は、ホモポリマーの標的分子量(例えば、45kDaもしくは80kDaのPCLまたはブレンド)を選択することによって、または上記に挙げたようなコポリマーを使用することによって調整することが可能である。ポリマー膜は、埋め込み時に初期分子量を有する。実施形態において、ポリマー膜は、活性剤が装置から枯渇した後、膜の分子量が10kDa~2kDaの範囲の分子量まで減少するように構成される。例えば、分子量は、薬物が装置から枯渇した後、約8kDa~約3kDaの範囲の分子量まで減少してもよい。理論に束縛されるわけではないが、PCLはバルクモード加水分解を通じて生分解すると考えられている。例えば、ポリマーの実質的な重量損失および断片化は、約5kDaのMWで起こり得、細胞内生体吸収は、約3kDaのMWで起こる。実施形態において、ポリマー膜は、活性剤が装置から枯渇した後、約1ヶ月~約6ヶ月の時間で断片化するように構成され得る。この点に関して、80kDa MWのPCL膜を有する例示的な実施形態が、典型的には>24ヶ月のオーダーで、長い生分解速度を示している。さらなる説明は、以下の実施例によって提供される。

【0049】

ポリマー膜は、同じ組成でありながら分子量(MW)が異なるホモポリマーのブレンドを含むことができる。例えば、ポリマー膜は、PC08、PC12、PC31、PC41、およびPC17のうちの1つまたは複数のブレンドを含み得、ここで、各ホモポリマーはPCLであるが、それぞれの平均分子量は異なる。ポリマー膜は、各ホモポリマーが異なる組成および異なる分子量を有する、ホモポリマーのブレンドを含んでもよい。例えば、ポリマー膜は、PCLとPLAのブレンドを含み得る。ポリマー膜は、コポリマー、コポリマーのブレンド、またはホモポリマーとコポリマーのブレンドを含んでもよい。

【0050】

さらに、膜の組成、分子量、および厚さは、装置の生分解速度に影響を与える。生分解性ポリマーを含んだ装置は、対象の皮下に設置される。それは、意図された投与期間中、

活性剤を放出する。この装置は、活性剤が利用可能になりそうなときに、ただし利用可能になった後で、生分解により完全性が損なわれるように設計されている。つまり、ポリマー膜のパラメータは、少なくとも装置内の活性剤の意図された投与期間と同じ時間、装置の完全性を維持できるように選択することができる。

【0051】

実施形態では、装置構造は、約3ヶ月～約2年の期間、完全性を維持する。例えば、装置は、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、21ヶ月または24ヶ月の間、活性剤の送達に有効であり得る。実施形態において、装置は、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも15ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも21ヶ月、少なくとも24ヶ月、または最大3ヶ月、最大6ヶ月、最大9ヶ月、最大12ヶ月、最大15ヶ月、最大18ヶ月、最大21ヶ月、または最大24ヶ月の間、活性剤の送達に有効であり得る。

10

【0052】

この装置は、皮下埋め込み用に設計されており、投与は簡略化されるが、装置およびリザーバの大きさは制約を受ける。実施形態において、装置は、約10mm～約50mmの範囲の長さおよび約1mm～約3mmの範囲の幅（または直径）を有するシリンダなどの円筒形状を有することができる。さらに、装置は、FDA認可の生分解性ポリマーを押し出して、充填可能なチューブをつくることによって作製することができる。その後、チューブを超音波溶着、または熱封止して、活性剤を含むようにリザーバを封入することができる。

20

【0053】

一実施形態では、装置は円筒形状を有し、疾病の予防または治療のための活性剤製剤のリザーバを含有する生分解性ポリマーフィルムを含む。

【0054】

どの形態の装置を使用するかを決定する際に、所望の放出速度、薬物充填容量、形状、寸法、および生分解率などの特徴を考慮することができる。例えば、装置の目標放出速度および充填容量は、活性剤のクラスおよび効力に依存し得る。壁厚、表面積、および製剤は、所望の特徴を達成するために調整することができる。薬剤の最大1日用量について考慮すべき制限要因は、装置リザーバ内の最大薬物数（薬剤充填容量）である。例示的な実施形態では、装置内のポリマーは、活性剤の枯渇に続いて*in vivo*で分解するように設計することができる。ポリマーの生分解の時間枠は、ポリマーの開始分子量（MW）に依存する。

30

【0055】

活性剤の放出プロファイルは、中でも、表面積、厚み、および分子量（結晶性に影響する）を含む、装置に使用されるポリマーの特性によって影響を受ける。これらの特性は、活性剤の送達に望ましい投薬およびポリマーの生体吸収に望ましい時間枠を提供するために調整することが可能である。

【0056】

インプラント装置の例示的な実施形態は、HIVおよび妊娠予防のための多目的予防技術（MPT）用の皮下生分解性インプラント装置を含むことができる。このインプラントは、抗体などの生物製剤と低分子の組み合わせを同時に送達するために使用することができる。例示的なインプラント装置は、1980年代にPittらによって開拓され（G. Pitt, et al.）、20年近くほとんど顧みられなかった半結晶性脂肪族ポリエステル、PCLを使用している（Woodruff, M.A. et al.）。PCLは、長期的な機能性、機械的完全性、生体適合性、生分解能、および生体吸収能のある材料が求められる組織工学および薬物送達などの生物医学的用途に関連して、その魅力が再浮上してきた。PCLは現在、根管充填材（Resilon（登録商標））および縫合糸（Monocryl（登録商標））としてFDAに承認された製品に使用されており、以前は1年間の避妊用インプラント（Capronor（登録商標））としての使用も検討されていた。HIV PREPの観点からは、PCLインプラントはARVの長時間作用型送達に有利である一方で、

40

50

インプラント耐用期間の終了時の生体吸収も可能にする。生分解性インプラントは、インプラントを除去するために必要となる小さな外科的処置を行うための受診の必要性をなくすことによって、医療システムに利益をもたらし得る。この装置では、治療期間中を通して、可逆性と回収可能性が利用可能である。

【0057】

装置の実施形態において、活性剤の放出速度は、リザーバ内の製剤、活性剤およびポリマー膜の物理化学的特性、装置の表面積、ならびにポリマー膜の厚さを含むが、これらに限定されない様々なパラメータによって制御される。好ましい実施形態において、リザーバ装置は、疾病の比較的長期の予防もしくは治療、または妊娠の予防、または両者の組み合わせのために使用され得る。

10

【0058】

有利には、生分解性リザーバ装置は、ゼロ次の放出プロファイルを有する。さらに、リザーバ装置は、さらなる有益な属性を有する。例えば、装置は皮下であり；約3ヶ月～約2年を含む様々な期間、2つ以上の活性剤を放出することができ；薬物送達のウィンドウ内で取り外し可能であり；複数の活性剤のゼロ次放出に使用することができ；例えば、（1）活性剤；（2）賦形剤組成および濃度（例えば、賦形剤の活性剤に対する比）；（3）ポリマー膜の厚さ、分子量、組成および結晶性；ならびに（4）装置表面積、を含む種々の考慮事項に基づいて調整することが可能である。装置は、2つ以上の活性剤の長時間作用型の、ゼロ次放出を提供し得る。さらに、放出動態を、さまざまな投与要件を満たすように調整することが可能である。

20

【0059】

このリザーバは皮下埋め込み用に設計されているため、投与が簡便であり、それによって資源が限られた環境でのアクセスも容易になる。さらに、生分解性装置は、活性剤が枯渇した後にインプラントを除去するための余分な受診の必要性を軽減することができる。しかし、活性剤はゲルでもナノ懸濁液でもなく、装置を通して送達されるため、装置は使用期間中、除去または回収することができる。この特徴は、迅速な除去を必要とする臨床的状況（例えば、製品に関連する重篤な有害事象）において有益であり得る。さらに、リザーバ装置は、抗体などの生物製剤および／または小分子の組み合わせを同時に送達することができる。

30

【0060】

リザーバ装置は、広範囲の治療用および予防用の活性医薬成分（本明細書では活性剤ともいう）の制御放出用に設計することができる。他の徐放技術とは異なり、膜制御装置は、ゼロ次放出動態を達成するように機能的に調整され、それによって、数週間～数ヶ月、潜在的には数年にわたって比較的平坦な薬物放出プロファイルおよび比較的狭い濃度範囲を達成することができる。

【0061】

ポリマー膜を介した活性剤の放出速度は、ポリマーの特性および薬物の配合に影響される。したがって、ゼロ次放出動態を達成するためには、記載のリザーバ装置を設計する際に、これらの特性を念頭に置くことが重要である。本開示は、分子量の違い、異なる活性剤、異なる賦形剤、異なる製剤濃度、および膜厚の違いなどの異なる特性を有する装置を含む異なるリザーバ装置を説明するが、最終的に要求される投与量および期間に従って放出動態を調整する。

40

【0062】

本装置の一実施形態の概略図を図1Aおよび図1Bに示す。示されるように、ポリマー膜は、配合活性剤のリザーバをカプセル化する。インプラントへの生物学的流体の通過により活性剤が可溶化され、そこで活性剤は装置から制御可能に放出される。装置の放出動態は、ポリマー膜の特性に影響される。本実施形態では、装置は活性剤と賦形剤を充填した柔軟で透過性のあるポリマー膜シリンダである。

【0063】

図1Aおよび図1Bに示すように、装置は、熱封止または超音波溶着によって封入され

50

たポリマー膜によって規定されたりザーバに含有される活性剤および賦形剤を含む。膜は、対象の体内への装置の埋め込み後、活性剤に対して透過性を有する。ポリマー膜は、対象の体内で皮下に置かれたとき、ポリマー膜を通して活性剤を拡散させることが可能である。

【0064】

図1Cは、別の例示的な装置の概略図を提供する。図1Cにおいて、装置は、速度制御PCL膜(B)によってカプセル化された製剤化薬物コア(A)を含む。装置は、トロカール適合性のためにPCL材料(C)を用いて末端封止される。

【0065】

図1Cの装置は、共製剤化された活性剤を持続的なゼロ次放出動態で送達することが可能なりザーバ型PCLインプラントである。皮下に挿入されると、周囲の環境からの生体液がPCL膜を通してリザーバに輸送されて活性剤を可溶化し、次に、活性剤はPCL膜を通して受動的に輸送され、インプラントを出る。理論にとらわれるわけではないが、PCLは脂肪族ポリエステルであるため、水がポリマーに浸透するとランダムな鎖切断によりバルク加水分解を起こすと考えられる。しかし、PCLの生分解は遅く、開始MWによっては完全な生体吸収に数年(例えば1~2年)を要することもある。PCLのバルク浸食は遅いので、薬物送達のより高速なプロセスは生分解から切り離され、インプラントからの薬物の0次放出プロファイルが可能になる。このゼロ次放出プロファイルでは、様々なパラメータ:装置の表面積、装置壁の厚さ、ポリマーの特性、および薬物製剤によって毎日の薬物送達速度を制御することができる。

【0066】

いくつかの実施形態では、装置は、ポリマー膜を折り返して管状の空洞を規定し、空洞に活性剤製剤を置き、膜に超音波力または熱封止を適用して、管状のリザーバ内に活性剤製剤を含むシールを形成することによって製造することができる。この膜は、装置が対象の体内で皮下に置かれたときに、活性剤の拡散を許容する。

【0067】

他の実施形態では、インプラントは、以下のステップを使用して作製される:(1)ポリマーの中空シリンダを含むポリマーチューブの押し出し。壁の厚さは様々であり、特定の実施形態では、 $50\mu\text{m}$ ~ $400\mu\text{m}$ であり得る。チューブの例示的な壁厚は、 $200\mu\text{m}$ ~ $300\mu\text{m}$ である。例示的な外径(OD)は、 2.5mm である。チューブの長さは、 40mm である。この例示的なODと長さにより、商業的に入手可能なロッカー付きのインプラントを使用することが可能になる。(2)チューブの中空部に、少なくとも2つの薬物の製剤を充填する。薬物製剤は、少なくとも2つの薬物と賦形剤を組み合わせることにより製造される。非限定的な例では、製剤は注射器を介してチューブに充填される。例示的な賦形剤としては、ヒマシ油、セサミオイル、PEG、グリセロール、およびオレイン酸エチルが挙げられる。(3)その後、チューブの両端を封止して、リザーバ内に製剤を確保する。非限定的な例では、封止は、ポリマーに熱を加えてポリマーを溶かし、キャップ付きの末端部にすることによって行われる。

【0068】

リザーバ内で2つ以上の薬剤を使用することができるため、製造の複雑さを排除することができる。例えば、多剤製剤を使用すれば、各セグメントが固有の活性剤製剤を含むセグメント化されたインプラントの必要性を排除することができる。セグメント化された装置では、セグメントの接合部に弱点があり、機械的な故障および漏れが発生しやすくなる可能性がある。セグメント化された装置を使用すると、セグメント化された壁(すなわち、セグメントを形成するポリマーの部分)が小型インプラントの全長(例えば、 40mm)において貴重な空間を占めるので、インプラントにおいて利用可能な総薬剤充填量も減少する可能性がある。別の例では、多剤製剤を使用することにより、各個別のインプラントが単一のAPIを含む2つの別々のインプラントを患者に送達する必要性を排除することができる。

【0069】

2つ以上の薬物の同時かつ長時間作用型送達には、複数の理由から価値がある。例えば、感染症の予防と妊娠の予防が同時に可能になる。感染症予防と避妊のための効果的な生物医学的介入に対する女性のニーズは極めて重要である。感染症を予防する薬物の全身投与と長期送達を組み合わせることで、膣、直腸、および非経口を含むより幅広い感染経路をかなり保護することができる。同様に、避妊方法として長時間作用する生分解性インプラントに対するまだ対処されていないニーズがある。シンプルで受け入れやすく、アクセスしやすいインプラントは、公衆衛生に大きな影響を与える可能性を大いに秘めている。女性は、社会文化的背景（例えば、HIVスティグマ）または人間関係からの圧力により、たとえ言葉にされた意図が1つの健康ニーズのみを取り上げるものであっても、個別的に2重の保護を受けることができる。

10

【0070】

2つ以上の薬物の同時かつ長時間作用型送達は、インプラントからの薬物の放出速度を制御するために価値がある。特定の実施形態では、ARVおよび避妊ホルモンの共製剤を有するインプラントは、単一の活性剤の製剤を含むインプラントとは異なる放出速度をもたらす。非限定的な一例では、ENGおよびTAFの共製剤を含むインプラントは、ENGまたはTAFの単一製剤を有するインプラントと比較して、両方の薬物の放出速度がより高くなる。

【0071】

さらに、本明細書に記載のインプラントは、HIV治療のためのマルチ抗レトロウイルス薬を可能にする。高活性抗レトロウイルス療法（HAART）は、典型的には、HIVのライフサイクルの異なる段階を標的とする複数のARVの投薬を必要とする。HAARTレジメンは、しばしば人に毎日複数の錠剤を服用することを求めるが、これは負担であり、アドヒアランスを低下させやすい。長時間作用型の持続性送達インプラントにより、単一のインプラントから複数の薬物を送達できれば、HIV陽性者のアドヒアランスを向上させ、負担を軽減するだろう。また、長期間にわたってウイルス量を減少させることにより、HIVの伝染の可能性も低くなる（つまり、予防のための治療）。

20

【0072】

本明細書に記載のインプラントは、異なるクラスの感染症を治療するための複数の薬物の投与を可能にする。複数の感染症を含む併存疾患を有する個人は、複数の薬物を送達する単一のインプラントから恩恵を受けるであろう。例としては、HIV、肝炎（A、B、またはC）、TB、淋病、およびマラリアの2つ以上の組み合わせの共感染が挙げられる。

30

【0073】

本明細書に記載のインプラントは、物質使用障害とHIVの同時治療を可能にする。物質使用障害と闘い、HIV陽性でもある（またはHIVに感染するリスクが高い）個人は、ARVと、メタドン、ブプレノルフィン、ナルトレキソン、ナロキソンおよび組み合わせを含むオピオイド中毒を治療する薬物とを送達するインプラントから恩恵を受けるであろう。

【0074】

商業的に利用可能な注入システムを用いた装置の挿入および利用に必要な機械的特性を満たすPCL膜を含む装置を評価するための方法を、本実施例で提供する。装置の寸法および形状は、ホルモン療法用のJadeelle避妊インプラントに使用されるトロカールなどの注射器システムに適合するように調整されている。

40

【実施例】

【0075】

実施例1．多剤製剤を有する生分解性リザーバ型装置の作製

押出ポリカプロラクトン（PCL）チューブを40mmの長さに切断し、一端を熱封止した。第1薬物、第2薬物、および1つの賦形剤を混ぜることにより多剤製剤を調製した。この混合物を乳鉢と乳棒に入れ、10分間粉碎した。多剤製剤を注射器に充填し、その注射器を用いて単一の熱封止末端を含むPCLチューブに充填した。PCLチューブに多

50

剤製剤を充填した後、インプラントの第2末端を熱封止した。

【0076】

実施例2．多剤製剤からのゼロ次動態の *in vitro* 実証と、装置からの活性剤の放出に対する活性剤の賦形剤に対する比率の影響

HIV 予防および避妊のために、抗レトロウイルス薬とホルモンを含む多剤製剤を評価する試験を実施した。例示的な2剤の組み合わせには、1) 比率の異なる4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン (EFdA) とレボノルゲストレル (LNG) の混合、2) 比率の異なる EFdA とエトノゲストレル (ENG) の混合；3) 比率の異なる テノホビルアラフェナミド (TAF) と LNG の混合、および4) 比率の異なる TAF と ENG の混合が含まれた。

10

【0077】

【表1】

表1．多剤製剤の例

	抗レトロウイルス	ホルモン	賦形剤	量
1	EFdA	LNG	ヒマシ油または セサミオイル	各種比率
2	EFdA	ENG	ヒマシ油または セサミオイル	各種比率
3	TAF	LNG	セサミオイル	各種比率
4	TAF	ENG	セサミオイル	各種比率

20

【0078】

この例では、活性剤の組み合わせは、1つの賦形剤（例えば、ヒマシ油、セサミオイル）と共に製剤化された。例示的な賦形剤としては、ひまし油、セサミオイル、オレイン酸、ポリエチレングリコール、オレイン酸エチル、プロピレングリコール、グリセロール、綿実油、ポリソルベート80、シンペロンPE/Lまたはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0079】

EFdA-ホルモン-賦形剤を含む多剤製剤の *in vitro* 試験

例示的な多剤製剤は、EFdA、ホルモン、および賦形剤をそれぞれ50/35/25 wt%または50/25/25 wt%の濃度で含んでいた。製剤は、Corbion社 (PC-17ポリマー) から入手した93KDa MWのPCLで作製した100μmの押出チューブに収めた。インプラントの長さは15mm、外径は2.5mmであった。インプラントは、200mLの1X PBS (pH=7.4) 中、37℃でインキュベートした。HPLC-UV機器により培養液中に放出された薬物量を週に3回測定し、その間にインプラントは新しい緩衝液に移してシンク条件を維持した。

40

【0080】

ホルモン (LNG および ENG) ならびに賦形剤 (ヒマシ油 および セサミオイル) と2つの異なる濃度比 (50/35/15 wt% および 50/25/25 wt%) で共製剤化した EFdA を含む装置について、線形放出プロファイルが観察された。図2A および図2Bは、300日間にわたる共配合装置からの EFdA の日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。

【0081】

50

線形放出プロファイルは、E F d A とホルモンを含む共配合装置の膜制御された放出プロセスを示している。E F d A / L N G / ひまし油装置は、E F d A / L N G / セサミオイル装置よりも高い初期放出速度を示したが、350日後の放出速度にはインプラント間で有意差は観察されなかった。理論にとられるわけではないが、この観察は、共製剤に組み込まれた賦形剤の濃度が比較的低く、E F d A の放出速度が低いことに起因していると思われる。

【0082】

各装置の放出速度は、長さ10mmのインプラントの表面積に対して正規化した。したがって、より長いインプラントを使用して、目標とする放出速度を達成できるように計算を行うことができる。E F d A 共配合装置のおおよその放出速度（正規化計算に基づく）を表2に示す。

10

【0083】

多剤製剤の平均E F d A 放出速度は、約 $16.4 \pm 1.3 \mu\text{g} / \text{日}$ であり、壁厚100 μm のP C 17 押出チューブを用いたE F d A 単独装置の放出速度（ $19.6 \pm 5.0 \mu\text{g} / \text{日}$ ）と同等である。この例の結果は、E N G またはL N G とE F d A を製剤化しても、E F d A の放出速度に有意な影響を与えないようであることを示している。

【0084】

【表2】

表2. EFdA、ホルモン（LNGまたはENG）および賦形剤製剤を含む共配合装置のEFdA放出速度の目安

20

API	賦形剤	賦形剤 Wt. %	ARV Wt. %	ホルモン Wt. %	EFdA放出速度 ($\mu\text{g} / \text{日} / \text{cm}$)
EFdA, LNG	セサミオイル	50	35	15	17.0 ± 3.0
		50	25	25	14.4 ± 1.9
	ヒマシ油	50	35	15	18.8 ± 4.6
		50	25	25	16.5 ± 4.8
EFdA, ENG	セサミオイル	50	35	15	17.8 ± 2.0
		50	25	25	16.6 ± 2.4
	ヒマシ油	50	35	15	18.3 ± 3.5
		50	25	25	16.0 ± 2.5

30

40

【0085】

図3Aおよび3Bは、E F d A およびホルモン（L N G またはE N G）製剤を含む多剤装置の日次ホルモン放出プロファイル（L N G またはE N G）を示す折れ線グラフである。示されるように、E F d A / ホルモン共配合装置は、L N G およびE N G の持続的な0次放出を示した。同様に、多剤製剤においても、薬物－賦形剤比が異なっても同じ一定の放出速度が観察された。この結果から、ホルモンについて、膜制御された放出プロセスが達成されたことが確認される。

50

【 0 0 8 6 】

また、ヒマシ油やセサミオイルを配合した装置の放出プロファイルが重なることも確認される。この結果は、賦形剤がホルモンの放出速度に大きな影響を与えないことを示している。

【 0 0 8 7 】

表 3 は、E F d A / ホルモン / 賦形剤インプラントのおおよそのホルモン放出速度（長さ 10 mm のインプラントの表面積に対して正規化）を示している。見てわかるように、E N G の放出速度は L N G の放出速度より早かった。この結果は、E N G と L N G の単一活性剤装置の過去の放出速度データと一致している。しかし、E N G と賦形剤のみを含む装置（ $51.5 \pm 19.2 \mu\text{g} / \text{日}$ ）と比較すると、共配合装置は E N G をより低い放出速度（ $15.2 \pm 2.5 \mu\text{g} / \text{日}$ ）で放出し、一方で、多剤製剤の L N G 放出速度（ $14.4 \pm 1.5 \mu\text{g} / \text{日}$ ）は L N G と賦形剤のみを含む装置のそれ（ $\sim 22.7 \pm 7.2 \mu\text{g} / \text{日}$ ）と同様であることがわかった。

【 0 0 8 8 】

【表 3】

表 3. EFdA およびホルモン（LNG または E G）製剤を含む共配合装置の平均ホルモン放出速度

API	賦形剤	賦形剤 wt. %	ARV Wt. %	ホルモン Wt. %	ホルモン 放出速度 (μg / 日 / cm)
EFdA, LNG	セサミオイル	50	35	15	12.6 ± 3.4
		50	25	25	16.6 ± 3.6
	ヒマシ油	50	35	15	13.8 ± 2.5
		50	25	25	14.4 ± 3.1
EFdA, ENG	セサミオイル	50	35	15	11.4 ± 4.2
		50	25	25	16.6 ± 4.2
	ヒマシ油	50	35	15	14.7 ± 3.2
		50	25	25	18.1 ± 3.2

【 0 0 8 9 】

T A F - ホルモン - 賦形剤を含む例示的な多剤製剤の *i n v i t r o* 試験

例示的なインプラントでは、T A F をホルモン（E N G または L N G）および賦形剤と異なる濃度比：33 / 33 / 33 wt %、50 / 35 / 15 wt %、または 50 / 25 / 25 wt % で共製剤化した。

【 0 0 9 0 】

例示的なインプラントを製造するために、混合物を乳鉢と乳棒で粉砕し、C o r b i o n P C - 17 を含む $100 \mu\text{m}$ の P C L 押出チューブに充填した。このインプラントを 150 ml の $1 \times \text{PBS}$ （ $\text{pH} 7.4$ ）中、 37°C でインキュベートした。培養液中に放出された T A F とホルモンの濃度は、それぞれ U V - V i s と H P L C - U V によって

測定した。装置は週に3回、新しい緩衝液に移してシンク条件を維持した。

【0091】

図4Aおよび4Bは、種々のTAF／ホルモン／賦形剤製剤からのTAFの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。インプラントは、40mmの長さおよび2.5mmの外径を有した。見て分かるように、TAF／ホルモン／賦形剤共配合装置は、120日間にわたって一定の放出速度を有する線形放出プロファイルを示した。

【0092】

ホルモンおよび賦形剤と様々な濃度で共製剤化したTAFのおおよその日次放出速度を表4に示す。装置のTAF放出速度は、長さ40mmのインプラントの表面積に対して正規化した。EFD Aとは異なり、TAFの放出速度はホルモンの存在に影響された。例えば、TAF／ENG／賦形剤装置は、1日当たり 0.25 ± 0.04 mgのTAFを放出したが、これはPC-17を含む $100 \mu\text{m}$ のPCLチューブ内のTAF／賦形剤製剤の日次放出速度(0.35 ± 0.09 mg／日)より遅いものであった。対照的に、TAF／LNG／賦形剤装置は、活性剤としてTAFのみを有する製剤を含む装置よりも速い放出速度(すなわち、 0.44 ± 0.04 mg／日)を示した。理論に縛られるわけではないが、LNGと共製剤化されたTAFを含む装置(TAF／LNG／賦形剤装置)からのTAFの放出速度がより高いのは、装置からのLNG放出がより早く、それにより水の侵入の速度がより早くなったことに起因すると考えられる。

【0093】

【表4】

表4. TAFおよびホルモン(LNGまたはENG)製剤を含む共配合装置からの平均TAF放出速度

API	賦形剤	賦形剤 wt. %	ARV wt. %	ホルモン wt. %	TAF放出速度 (mg/日)
TAF, ENG	セサミオイル	33	33	33	0.31 ± 0.07
		50	35	15	0.24 ± 0.10
		50	25	25	0.23 ± 0.09
TAF, LNG	セサミオイル	33	33	33	0.39 ± 0.10
		50	35	15	0.51 ± 0.16
		50	25	25	0.45 ± 0.10

【0094】

試験はまた、TAF／ホルモン／賦形剤共配合装置からのホルモンの持続的な0次放出を示した。図5Aおよび5Bは、TAFおよびホルモン(LNGまたはENG)製剤を含む多剤装置の日次ホルモン放出プロファイルを示す折れ線グラフである。図5Aおよび5Bは、様々な濃度のTAF／ホルモン／賦形剤製剤を含む装置について、同じ一定のホルモン放出速度を示している。この結果は、ホルモンが拡散制御されたプロセスによって装置から放出されたことを示す。

【0095】

多剤製剤からのLNGまたはENGのおおよその放出速度を表5に示す。放出速度は、長さ10mmのインプラントの表面積に対して正規化した。見てわかるように、ENGの放出速度はLNGの放出速度より著しく速く、これは単一活性剤製剤装置の過去のデータと一致している。多剤製剤からのLNGの平均放出速度($17.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{日}$)も、単剤LNG製剤からのそれ($\sim 22.7 \pm 7.2 \mu\text{g}/\text{日}$)と同様であった。

【0096】

TAF/ENG/賦形剤製剤を含むインプラントは $63.5 \pm 4.2 \mu\text{g}/\text{日}$ のENG放出速度を示したのに対し、ENG/賦形剤単独の製剤を含むインプラントでは $51.5 \pm 19.2 \mu\text{g}/\text{日}$ のENG放出速度であった。これらの結果は、ENGの放出速度がTAFの存在に影響されることを示唆している。

【0097】

【表5】

表5. TAFおよびホルモン（LNGまたはENG）製剤を含む共配合装置の平均ホルモン放出速度

API	賦形剤	賦形剤 wt. %	ARV wt. %	ホルモン wt. %	ホルモン 放出速度 ($\mu\text{g}/\text{日}/\text{cm}$)
TAF, LNG	セサミオイル	33	33	33	17.6 ± 3.9
		50	35	15	17.9 ± 4.4
		50	25	25	16.5 ± 4.2
TAF, ENG	セサミオイル	33	33	33	58.6 ± 14.4
		50	35	15	63.2 ± 27.0
		50	25	25	68.8 ± 16.4

【0098】

要約すると、多剤製剤は、単一の薬物リザーバからARVとホルモンを同時に300日間にわたり持続的に放出した。薬物賦形剤比を変化させたARV/ホルモン/賦形剤製剤は、膜制御放出が達成された場合、同じ一定の放出速度を示した。このデータから、EFdAとLNGの放出速度は別の活性剤との共製剤化によって影響を受けないが、TAFとENGの放出速度は共製剤における他の活性剤の存在によって変化することが示唆された。さらに、以前に試験したEFdA/賦形剤単独の製剤とは異なり、賦形剤はEFdA/ホルモン/賦形剤共製剤の放出速度を決定する上で重要な役割を演じていないようであった。理論に縛られるわけではないが、この結果は共製剤内の賦形剤の濃度が比較的低いことに起因していると思われる。

【0099】

長さと壁厚の異なるEFdA-LNG-セサミオイルを含む例示的な多剤製剤の*in vitro*試験

EFdA、LNG、およびセサミオイルを50/25/25wt%の濃度で、またEFdA、ENG、およびセサミオイルを50/35/15wt%の濃度で含む、例示的なリード多剤製剤をさらなる評価のために絞り込んだ。共配合装置の放出速度を決定するパラメータを特定するために、絞り込んだ製剤を、異なる壁厚とインプラント長さのPC-17ポリマーを含む押出チューブ内に収めた。インプラントは200mLの1X PBS (pH=7.4) 中、37℃でインキュベートした。HPLC-UV機器で培養液中に放出された薬物量を週に2回測定し、その間にインプラントは新しい緩衝液に移してシンク条件を維持した。

【0100】

放出速度と押出PCLチューブの表面積の関係を評価するため、インプラントの長さを10mm、30mm、50mmと変えることによって3つの異なる表面積を持つインプラントを作製した。すべての装置は、100μmの壁厚を有するPC-17と、50/25/25wt%の濃度のEFdA、LNG、およびセサミオイルの製剤を含んでいた。図6Aは、10、30、および50mmのインプラント長の共配合装置からの90日間にわたるEFdAの線形放出プロファイルを示す折れ線グラフである。単一製剤と同様に、より大きい表面積は、インプラントからのEFdAのより速い放出速度をもたらす。このことから、共配合装置の日次放出速度はインプラントの表面積で増減することが確認され、これらのインプラントからの膜制御放出のメカニズムが支持された。

10

【0101】

インプラントの壁の厚さは、EFdAの放出速度に影響を与える別の属性であった。図6Bは、100、150、200、および300μmの壁厚の共配合装置からの90日間にわたるEFdAの線形放出プロファイルを示す折れ線グラフである。単一製剤と同様に、EFdAの放出速度は、PCL壁の壁厚と逆相関している。EFdAの放出速度は、インプラントの壁厚が100μmから300μmに増加するにつれて、 $19.5 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{日}$ から $2.3 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{日}$ に減少している。このように、共配合インプラントの放出速度は、PCLの壁厚によって調整可能である。

20

【0102】

EFdA共配合装置のおおよその放出速度は、表6に示されている。同様に、多剤製剤の平均EFdA放出速度は、PC17押出チューブを有するEFdA単独装置の放出速度と同等である。この例の結果から、EFdAをLNGと製剤化しても、EFdAの放出速度に有意な影響を与えないようであることがさらに確認される。

30

【0103】

40

50

【表 6】

表 6. EFdAおよびLNG製剤を含む共配合装置の平均EFdA放出速度

製剤	装置の長さ	壁厚	EFdAの放出速度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
EFdA LNG セサミオイル: 50, 25, 25	10	100	19.5 ± 1.8
	30	100	42.2 ± 4.1
	50	100	73.7 ± 4.5
	10	150	7.4 ± 1.0
	10	200	5.1 ± 1.5
	10	300	2.3 ± 0.4

10

20

【0104】

EFdA / LNG / セサミオイルの共製剤からのLNGの放出も評価した。図7Aは、異なる長さのEFdA、LNG、セサミオイル製剤を含む多剤装置の日次LNG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。示されるように、すべてのEFdA / LNG共配合装置は、50日間にわたってLNGの持続的な0次放出を示した。同様に、LNGの放出速度はインプラントの表面積に比例し；表面積が大きい装置ほど速い放出速度が得られた。この結果からも、膜制御されたホルモン放出プロセスが達成されていることが確認される。

30

【0105】

図7Bは、異なる壁厚のEFdA、LNG、セサミオイル製剤を含む多剤装置の日次放出プロファイルを示す。同様に、LNGの放出速度は、壁厚が $100\mu\text{m}$ から $300\mu\text{m}$ に増加するにつれて、 $18.5 \pm 4.0\mu\text{g}/\text{日}$ から $5.3 \pm 0.7\mu\text{g}/\text{日}$ に減少する。この結果から、LNGの放出速度もPCLインプラントの壁厚に反比例することが確認される。

【0106】

表7は、EFdA / LNG / セサミオイルインプラントのおおよそのホルモン放出速度を示している。多剤製剤のLNG放出速度は、LNGと賦形剤のみを含む装置と同等であり、これは以前のデータとよく一致している。このことは、LNGとARVの共製剤化はLNGの放出に影響を与えないというこれまでの観察結果を裏付けるものである。

40

【0107】

50

【表 7】

表 7. EFdAおよびホルモン（LNGまたはENG）製剤を含む共配合装置の平均LNG放出速度

製剤	装置の長さ	壁厚	LNGの放出速度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
EFdA LNG セサミオイル: 50, 25, 25	10	100	18.5 ± 4.0
	30	100	48.7 ± 7.9
	50	100	89.3 ± 19.2
	10	150	12.2 ± 1.9
	10	200	8.4 ± 2.1
	10	300	5.3 ± 0.7

10

【0108】

例示的なインプラントでは、EFdAをENGおよびセサミオイルと50／35／15 wt %の濃度比で共製剤化することとした。また、インプラントの寸法がインプラントの放出速度に及ぼす影響を評価するために、異なる壁厚と異なる長さの装置を作製した。

20

【0109】

図8Aは、10～50 mmの範囲の異なる長さでのEFdA／ENG／セサミオイル製剤からのEFdAの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。見てわかるように、EFdA／ENG／セサミオイル共配合装置は、90日間にわたって一定の放出速度を有する線形放出プロファイルを呈した。より大きな表面積を持つ共配合装置は、EFdAのより高い放出速度をもたらす。

【0110】

図8Bは、異なる壁厚：100、150、200、および300 μg におけるEFdA／ENG／セサミオイル製剤からのEFdAの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。同様に、EFdA／ENG／セサミオイル共配合装置からのEFdAの放出速度も、壁厚が増すにつれて減少する。このことから、共配合装置の放出速度に対する壁厚の効果が確認される。

30

【0111】

ENGおよびセサミオイルと共製剤化したEFdAのおおよその日次放出速度を表8に示す。同様に、多剤製剤の平均EFdA放出速度は、PC17押出チューブを用いたEFdA単独装置の放出速度と同等である。この例の結果から、ENGまたはLNGとEFdAを共製剤化することは、EFdAの放出速度に有意に影響しないようであることがさらに確認される。

40

【0112】

50

【表 8】

表 8. EFdAおよびENG製剤を含む共配合装置の平均EFdA放出速度

製剤	装置の長さ	壁厚	EFdAの放出速度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
EFdA ENG セサミオイル: 50, 35, 15	10	100	20.1 ± 2.2
	30	100	58.0 ± 5.2
	50	100	97.2 ± 8.6
	10	150	8.5 ± 1.2
	10	200	6.9 ± 1.0
	10	300	3.2 ± 0.5

10

20

【0113】

EFdA／ENG／セサミオイルの共製剤からのENGの放出も評価した。図9Aおよび9Bは、異なる長さのEFdA、ENG、セサミオイル製剤を含む多剤装置の、50日間にわたる日次ENG放出プロファイルを示す折れ線グラフである。以前のデータと同様に、ENGの放出速度は、インプラントの表面積に比例する。興味深いことに、EFdAの放出プロファイルとは異なり、ENGの放出速度は時間の経過とともに減少している。壁厚100 μm のEFdA／ENG共配合装置の推定放出期間は～6ヶ月であるのに対し、EFdA成分の放出期間は>1年であることから、これはおそらく装置コア内のENGの枯渇に起因するものであると思われる。

30

【0114】

まとめると、ARVとホルモンの共配合装置からの放出に対する壁厚と表面積の影響を調査した。示されるように、単一製剤と同様に、共製剤の放出速度はインプラントの表面積に比例し、PCL装置の壁の厚さとは逆相関する。これらの実験から、表面積と壁厚の2つのパラメータを用いることで、リザーバ型共配合MPTインプラントからのEFdAとホルモンの放出速度を調整できることが示された。

40

【0115】

50

【表 9】

表 9. EFdAおよびENG製剤を含む共配合装置の平均ENG放出速度

製剤	装置の長さ	壁厚	ENGの放出速度 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
EFdA ENG セサミオイル: 50, 35, 15	10	100	51.3 ± 20.2
	30	100	162.4 ± 56.6
	50	100	256.9 ± 73.1
	10	150	48.4 ± 16.72
	10	200	44.4 ± 17.5
	10	300	28.7 ± 6.6

10

【0116】

ARV／ホルモン共製剤を評価することに加えて、同じ薬物クラスのARVを、同じインプラント内で共配合した。図10Aおよび10Bは、2つの異なるFTC／TAF／ヒマシ油製剤からのFTCおよびTAFの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフである。PC17インプラントは、40mmの長さ、2.5mmの外径、および100 μm の壁厚を有していた。観察されたように、ARV共配合装置は、30日間にわたり一定の放出速度を有する線形放出プロファイルを示した。API；賦形剤の比率が著しく高い場合、放出プロファイルは溶出制御されたメカニズムを示した。上記で説明したように、溶解速度が拡散速度より遅い場合、放出速度は溶解制限または制御され、放出プロファイルは非線型となる。

20

【0117】

表10は、インプラントからの全体的なFTCおよびTAFの放出速度をまとめたものである。放出速度が拡散制御される場合（すなわち、33% FTC製剤）、多剤製剤のFTC放出速度は、FTCおよびヒマシ油のみを含むインプラントのものと同等であった。同様に、多剤インプラントからのTAF放出速度も、TAFとヒマシ油のみを有するインプラントの過去のデータと一致した。TAFとFTCの共製剤化は、どちらの薬剤の放出速度にも影響を与えなかった。

30

【0118】

【表 10】

表 10. FTCおよびTAF製剤を含む共配合装置の平均放出速度

API	賦形剤	賦形剤 wt. %	FTC wt. %	TAF wt. %	FTCの 放出速度 ($\text{mg}/\text{日}/\text{cm}$)	TAFの 放出速度 ($\text{mg}/\text{日}/\text{cm}$)
FTC, TAF	ヒマシ油	33	33	33	0.47 ± 0.03	0.49 ± 0.07
		20	40	40	0.43 ± 0.06	0.38 ± 0.09

40

50

【0119】

異なる薬物クラスにまたがるARVを、100 μ mの壁厚および40 mmの長さの同じPC17インプラント内で共配合した。図11Aは、同じインプラントからのEFdAおよびBICの日次放出プロファイルを示す折れ線グラフの編集物である。両薬物は、著しく低いAPI：賦形剤比で製剤化され、各薬物が賦形剤と個別に製剤化された以前のデータとは一致しなかった。しかし、両薬物とも最大130日までは線形の放出プロファイルを示している。

【0120】

図11Bは、壁厚100 μ mおよび装置長40 mmの多剤PC17インプラントからのBICの最大60日までの線形放出プロファイルを示す。共製剤内のBIC比が増加するほど、放出速度は、個々のBIC／セサミオイルの放出速度と一致した。BIC成分が $\leq 25\%$ の場合、放出速度は大幅に低下したが、これはインプラント長に沿ったBICの被覆が不完全であるためと考えられる（表面積は放出速度に影響する）。インプラント内に十分な量のBICが存在する場合、その放出速度はEFdAの存在に影響されないようである。

【0121】

多剤製剤からのEFdAの放出速度は、図11Cで観察されるように、製剤内のEFdAの比率の増加に比例するようである。製剤が10～25%のEFdAを含む場合、放出速度は、EFdAおよびセサミオイルを含むインプラントのそれと一致する。EFdAの比率が $> 25\%$ になると、BICの存在がその放出速度に影響するようになる。

【0122】

表11は、これらの共製剤におけるBICおよびEFdAの放出速度をまとめたものである。両薬物とも、製剤中のその他の存在によって薬物の放出速度が影響を受けないウィンドウが存在するようである。どちらかの薬物の量がその限界を超えると、BICとEFdAの両方の放出速度が、製剤中のそれらの比率に応じて変化する。

【0123】

【表11】

表11. BICおよびEFdA製剤を含む共配合装置の平均放出速度

API	賦形剤	賦形剤 wt. %	BIC wt. %	EFdA wt. %	BICの 放出速度 (μ g/日/cm)	EFdAの 放出速度 (μ g/日/cm)
BIC, EFdA	セサミオイル	52.5%	39.5%	8%	361.9 $\pm$ 88.0	48.5 $\pm$ 6.1
		50%	40%	10%	538.1 $\pm$ 138.3	60.9 $\pm$ 9.5
		50%	25%	25%	395.6 $\pm$ 100.9	78.8 $\pm$ 10.8
		33%	33%	33%	527.6 $\pm$ 87.1	113.2 $\pm$ 14.6

【0124】

本明細書で言及される特許または刊行物は、本発明が属する技術分野の当業者の水準を示すものである。これらの特許および刊行物は、個々の刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0125】

〔参考文献〕

(HPTN), H.P.T.N. HPTN 083. A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men. Available online.

10

(HPTN), H.P.T.N. HPTN 084. A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women Available online.

Solorio, L., Carlson, A., Zhou, H., Exner, A. A. Implantable Drug Delivery Systems. In Engineering Polymer Systems for Improved Drug Delivery, First ed.; Bader, R.A., Putnam, D. A., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: 2014; doi:10.1002/9781118747896.ch7.

Yang, W.-W.; Pierstorff, E. Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems. Journal of Laboratory Automation 2012, 17, 50-58, doi:10.1177/2211068211428189.

20

Langer, R. Implantable controlled release systems. Pharmacology & Therapeutics 1983, 21, 35-51, doi:https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90066-9.

Gunawardana, M.; Remedios-Chan, M.; Miller, C.S.; Fanter, R.; Yang, F.; Marzinke, M.A.; Hendrix, C.W.; Beliveau, M.; Moss, J.A.; Smith, T.J., et al. Pharmacokinetics of long-acting tenofovir alafenamide (GS-7340) subdermal implant for HIV prophylaxis. Antimicrobial agents and chemotherapy 2015, 59, 3913-3919, doi:10.1128/aac.00656-15.

30

Chua, C.Y.X.; Jain, P.; Ballerini, A.; Bruno, G.; Hood, R.L.; Gupte, M.; Gao, S.; Di Trani, N.; Susnjar, A.; Shelton, K., et al. Transcutaneously refillable nanofluidic implant achieves sustained level of tenofovir diphosphate for HIV pre-exposure prophylaxis. Journal of Controlled Release 2018, 286, 315-325, doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.010.

A New Collaboration for HIV Prevention, Available online.

Barrett, S.E.; Teller, R.S.; Forster, S.P.; Li, L.; Mackey, M.A.; Skomski, D.; Yang, Z.; Fillgrove, K.L.; Doto, G.J.; Wood, S.L., et al. Extended-Duration MK-8591-Eluting Implant as a Candidate for HIV Treatment and Prevention. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018, 62, e01058-01018, doi:10.1128/aac.01058-18.

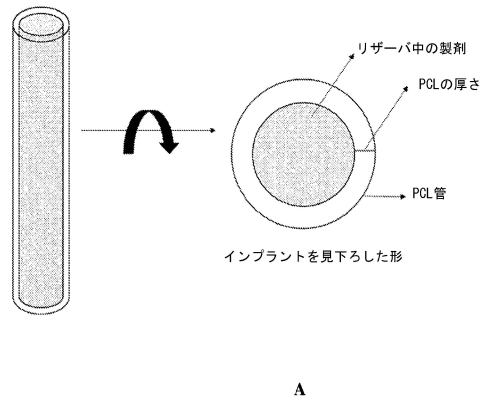
40

G. Pitt, C.; Chasalow, F.; Hibionada, Y.M.; M. Klimas, D.; J. Schindler, A. Aliphatic polyesters. I. The degradation of poly(ϵ -caprolactone) in vivo; 1981; Vol. 26, pp. 3779-3787.

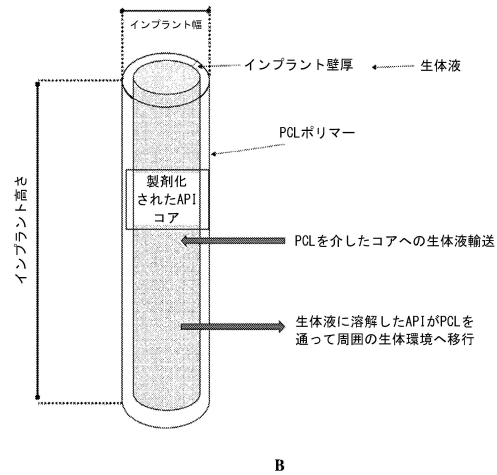
Woodruff, M.A.; Hutmacher, D.W. The return of a forgotten polymer-Polycaprolactone in the 21st century. Progress in Polymer Science 2010, 35, 1217-1256, doi:https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.

50

【図面】
【図 1 A】



【図 1 B】



【図 1 C】

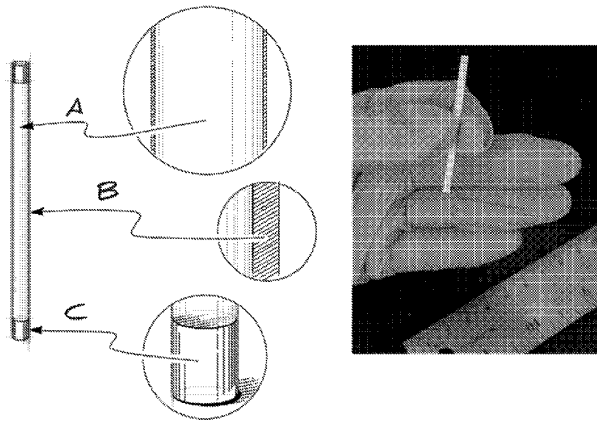
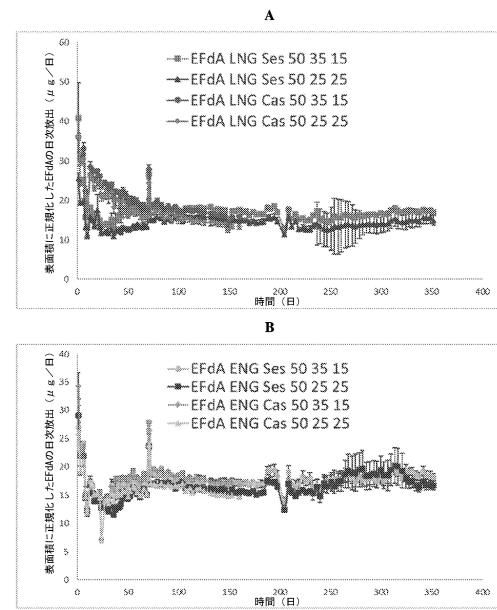


FIG. 1C

【図 2】



10

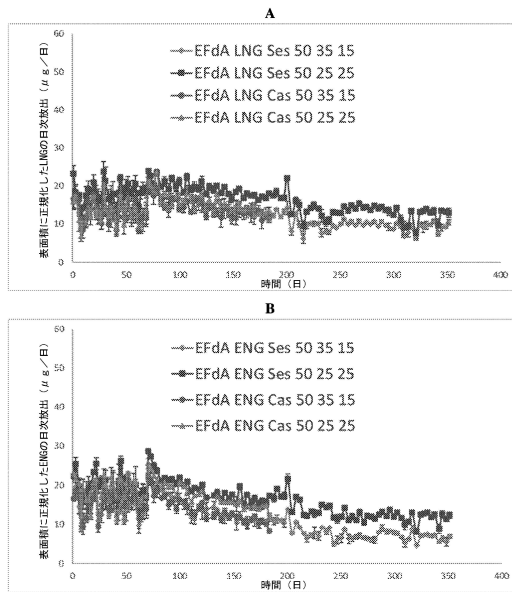
20

30

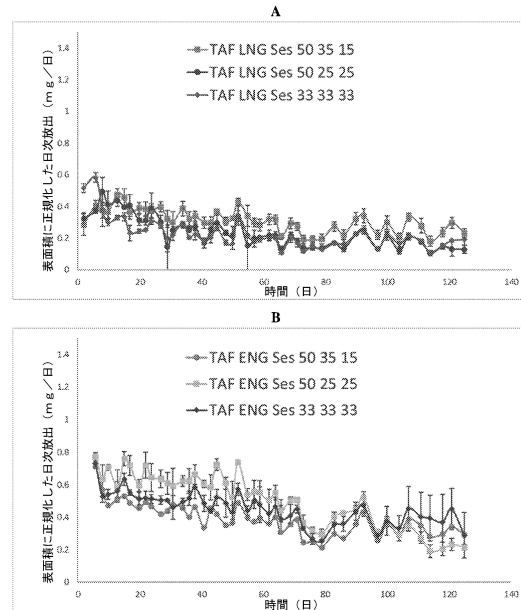
40

50

【図 3】



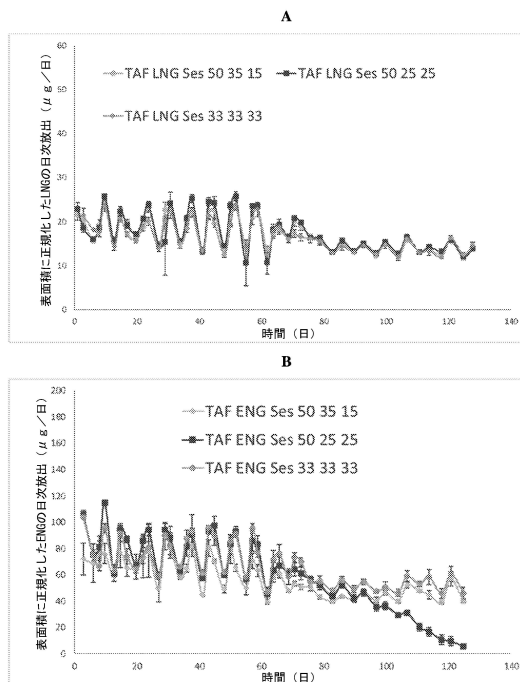
【図 4】



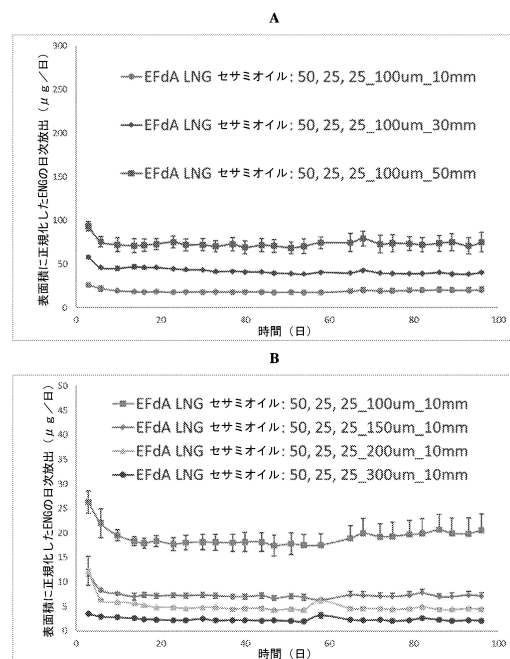
10

20

【図 5】



【図 6】

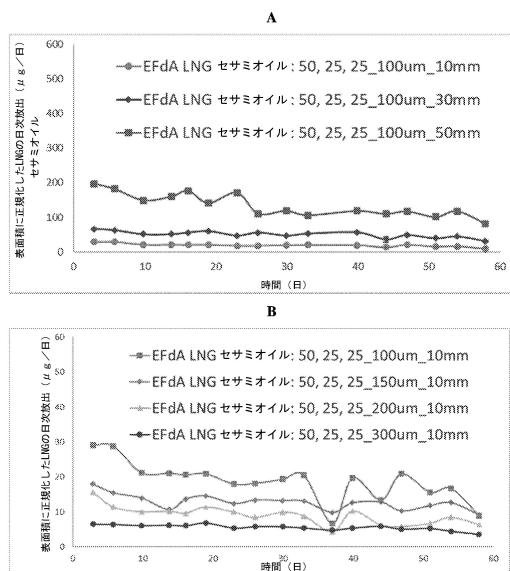


30

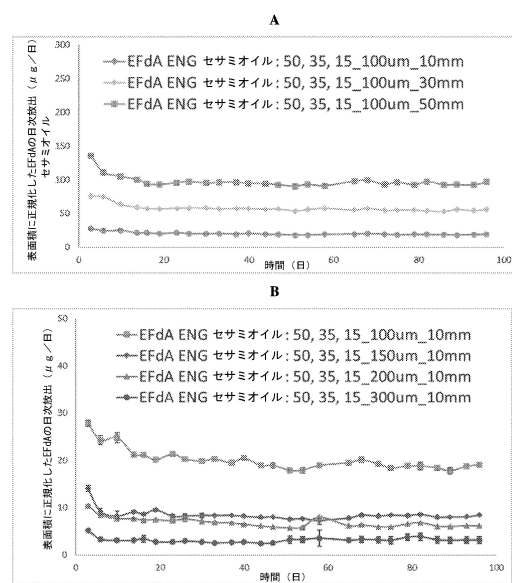
40

50

【図 7】



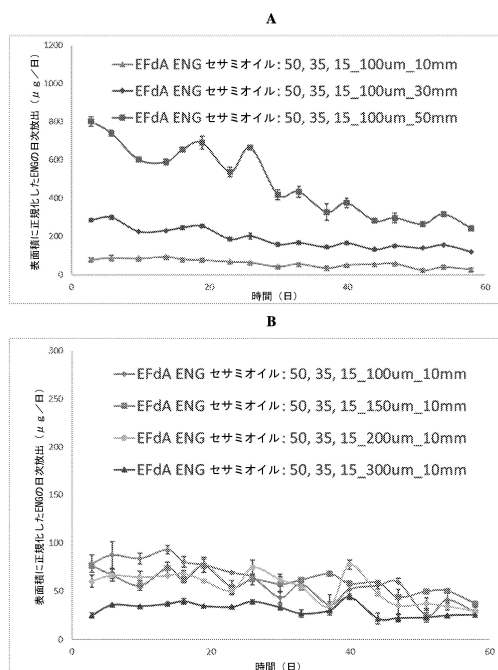
【図 8】



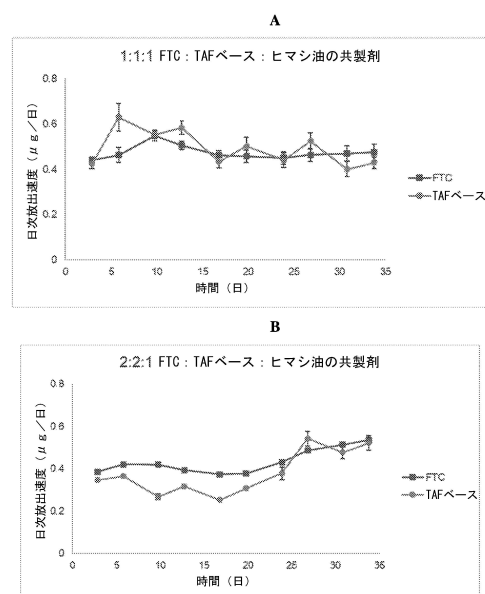
10

20

【図 9】



【図 10】

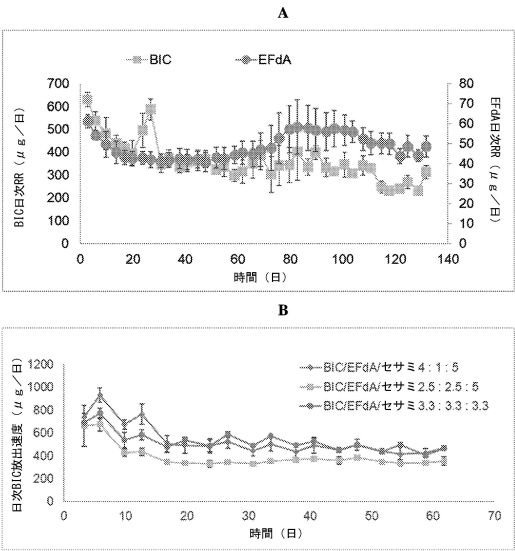


30

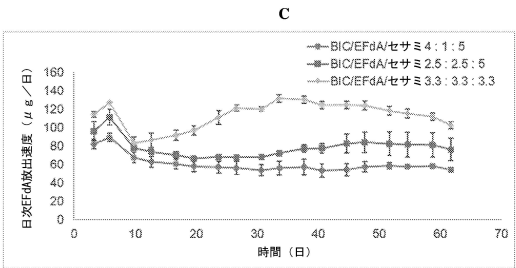
40

50

【図 1 1 - 1】



【図 1 1 - 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/026135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/34(2006.01)i; A61K 31/7076(2006.01)i; A61K 31/567(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i 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) A61K 9/00(2006.01); A61F 2/00(2006.01); A61K 9/06(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61K 9/22(2006.01); A61K 9/30(2006.01); A61M 25/00(2006.01); A61M 31/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: reservoir device, subcutaneous, biodegradable, active agent, multi-drug		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4450150 A (SIDMAN, K. R.) 22 May 1984 (1984-05-22) abstract; claims 1, 13-14, 19, 27-28; column 7, lines 21-57, column 9, lines 45-52, column 11, lines 57-65, column 12, lines 5-8; example 2; figures 6-7	1-8,11-12,15-39
Y		13-14
A		9-10
Y	US 2007-0275035 A1 (HERMAN, S. J. et al.) 29 November 2007 (2007-11-29) paragraph [0058]; claims 27-28; figure 2	13-14
A	US 2012-0277690 A1 (SCHACHTER, D. M. et al.) 01 November 2012 (2012-11-01) claim 1; paragraphs [0034]-[0036], [0044]-[0046], [0073]-[0074]	1-39
A	US 5429822 A (GRESSER, J. D. et al.) 04 July 1995 (1995-07-04) columns 2-4; figures 1-3	1-39
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 27 July 2021		Date of mailing of the international search report 27 July 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Jung, Da Won Telephone No. +82-42-481-5373

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2021/026135

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016-149561 A1 (OAK CREST INSTITUTE OF SCIENCE) 22 September 2016 (2016-09-22) claims 1-21	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/026135

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **40-42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 40-42 pertain to method for treatment of the human body by surgery or by diagnostic methods, and thus relates to a subject matter which this International Search Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv). 10
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/026135

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	4450150	A	22 May 1984	US	104351337	A	28 September 1982
US	2007-0275035	A1	29 November 2007	None			
US	2012-0277690	A1	01 November 2012	BR	112012015114	A2	01 September 2020
				CA	2784530	A1	07 July 2011
				CA	2784530	C	22 May 2018
				CN	102740837	A	17 October 2012
				CN	102740837	B	06 June 2017
				EP	2515877	A2	31 October 2012
				EP	2515877	B1	10 August 2016
				IL	219685	A	31 July 2012
				IL	219685	B	31 March 2019
				JP	2013-514971	A	02 May 2013
				JP	5950825	B2	13 July 2016
				KR	10-1798430	B1	16 November 2017
				US	10744235	B2	18 August 2020
				US	2014-0296799	A1	02 October 2014
				US	2020-0330654	A1	22 October 2020
				US	8784858	B2	22 July 2014
				WO	2011-080141	A2	07 July 2011
				WO	2011-080141	A3	08 March 2012
US	5429822	A	04 July 1995	EP	0641219	A1	08 March 1995
				EP	0641219	A4	16 April 1997
				WO	93-17704	A1	16 September 1993
WO	2016-149561	A1	22 September 2016	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/5365 (2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/485 (2006.01)	A 6 1 K	31/485	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/40	
		A 6 1 K	47/34	

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

7 7 0 5 ダーラム クラリオン ドライブ 6 0 1

(72)発明者 リンイン アリス リー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 0 3 ダーラム アランデル ストリート 9

(72)発明者 サイ アルチャナ クロヴィ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 5 6 0 モリスヴィル メインライン ステーション ド
ライブ 2 0 6

(72)発明者 アリアネ ヴァン ダー ストラッテン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 8 ケンジントン スタンフォード アヴェニュー 2 5 6

F ターム (参考) 4C076 AA11 BB32 CC29 DD38 DD41 DD45 EE23 EE24 EE26 EE39

EE48 EE49 EE50 EE53 FF04 FF32

4C084 AA20 AA27 MA67 NA05 NA10 NA14 ZC411 ZC751

4C086 AA01 BC42 CB07 CB22 CB23 DA10 DA38 EA18 GA05 GA07

GA09 MA02 MA03 MA04 MA05 MA67 NA05 NA10 NA14 ZC41 ZC75

4C206 AA01 FA11 KA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA87 NA05 NA10

NA14 ZC41 ZC75