

(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2012-504144

(P2012-504144A)

(43) 公表日 平成24年2月16日 (2012. 2. 16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/52 (2006. 01)	A 6 1 K 9/52	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/12 (2006. 01)	A 6 1 K 47/12	4 C 1 6 7
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-529355 (P2011-529355)	(71) 出願人	509297680
(86) (22) 出願日	平成21年9月29日 (2009. 9. 29)		エンド ファーマスーティカルズ ソリュ
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月25日 (2011. 5. 25)		ーションズ インコーポレイテッド.
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/058801		ENDO PHARMACEUTICAL
(87) 国際公開番号	W02010/039717		S SOLUTIONS INC.
(87) 国際公開日	平成22年4月8日 (2010. 4. 8)		アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 1 9
(31) 優先権主張番号	61/101, 552		3 1 7、チャズ フォード、エンド ブー
(32) 優先日	平成20年9月30日 (2008. 9. 30)		ルバード 1 0 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078330
			弁理士 笹島 富二雄
		(74) 代理人	100129425
			弁理士 小川 護晃
		(74) 代理人	100154106
			弁理士 荒木 邦夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 オクトレオチド送達用埋め込み可能型装置およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、生物活性オクトレオチドを長期間にわたって一定速度で送達する薬物送達装置としてのポリウレタン系ポリマーの使用、およびその製造方法に関する。この装置は、非常に生体適合性および生体安定性があり、患者（ヒトおよび動物）における組織または器官へのオクトレオチドの送達のためのインプラントとして有用である。

【選択図】 図 1

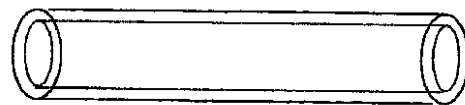


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

有効量のオクトレオチドを含む処方物を被験体に送達する方法であって、
埋め込み可能型装置を被験体に埋め込むことを含み、
前記埋め込み可能型装置が、ポリウレタン系ポリマーで囲まれたオクトレオチドを含む、
方法。

【請求項 2】

前記ポリウレタン系ポリマーが、T e c o p h i l i c (登録商標)ポリマー、T e c o f l e x (登録商標)ポリマーおよびC a r b o t h a n e (登録商標)ポリマーからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ポリウレタン系ポリマーが、平衡含水率が少なくとも約 24%であるT e c o p h i l i c (登録商標)ポリマーである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ポリウレタン系ポリマーが、曲げ係数が約 2,300であるT e c o f l e x (登録商標)ポリマーである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

オクトレオチドを長期間にわたって制御放出して局所性または全身性薬理効果を生じさせる薬物送達装置であって、

20

a) 中空空間を形成するように成形されたポリウレタン系ポリマー、および
b) オクトレオチドと場合により 1 つ以上の医薬的に許容される担体とを含む固形医薬処方物
を含み、

前記固形医薬処方物が、前記中空空間内にあり、
前記装置が、埋め込み後、前記装置からのオクトレオチドの所望の放出速度を生じさせる、
薬物送達装置。

【請求項 6】

前記薬物送達装置が、前記少なくとも 1 つの活性薬物の水溶性特性に合わせて選択された条件下でコンディショニングおよびブライミングされる、請求項 5 に記載の薬物送達装置。

30

【請求項 7】

前記医薬的に許容される担体が、ステアリン酸である、請求項 6 に記載の薬物送達装置。

【請求項 8】

前記ポリウレタン系ポリマーが、T e c o p h i l i c (登録商標)ポリマー、T e c o f l e x (登録商標)ポリマーおよびC a r b o t h a n e (登録商標)ポリマーからなる群より選択される、請求項 7 に記載の薬物送達装置。

40

【請求項 9】

前記ポリウレタン系ポリマーが、の平衡含水率が少なくとも約 24%であるT e o p h i l i c (登録商標)ポリマーである、請求項 8 に記載の薬物送達装置。

【請求項 10】

前記ポリウレタン系ポリマーが、曲げ係数が約 2,300であるT e c o f l e x (登録商標)ポリマーである、請求項 8 に記載の薬物送達装置。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの活性薬物の前記所望の送達速度を確立するように適切なコンディショニングおよびブライミングパラメータを選択することができ、前記ブライミングパラメータが、時間、温度、コンディショニング媒体およびブライミング媒体である、請求項 5 に記載の薬物送達装置。

50

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年9月30日出願の米国特許仮出願第61/101,552号の優先権を主張するものであり、この仮出願の全開示は、参照により本明細書に援用されている。

【0002】

(背景技術)

その優れた生体適合性、生体安定性および物理的特性のため、ポリウレタンまたはポリウレタン含有ポリマーは、ペースメーカーリード、人工心臓、心臓弁、ステントカバー、人工腱、動脈および静脈をはじめとする、多数の埋め込み可能型装置の作製に用いられてきた。しかし、ポリウレタン埋め込み可能型装置を用いる活性薬物の送達用の処方物は、ゼロ次速度での薬物の拡散のために液体媒体または担体を必要とする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

1つ以上の活性薬物を含む固形処方物を、ポリウレタン埋め込み可能型装置の芯に用いることで、該活性薬物を該埋め込み可能型装置から制御放出、ゼロ次様式で放出させ得るという予想外の発見に基づく方法および組成物を本明細書に記載する。この活性薬物およびポリウレタンコーティングは様々な物理的パラメータに基づいて選択することができ、そしてさらに、臨床および/またはインビトロ試験に基づいてこの埋め込み可能型装置からの活性薬物の放出速度を臨床的に妥当な放出速度に最適化することができる。

【0004】

1つの実施形態は、有効量のオクトレオチドを含む処方物を被験体に送達する方法であって、埋め込み可能型装置を前記被験体に埋め込むことを含み、前記埋め込み可能型装置が、ポリウレタン系ポリマーで囲まれたオクトレオチドを含む、方法に関する。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、Tecophilic(登録商標)ポリマー、Tecoflex(登録商標)ポリマーおよびCarbothane(登録商標)ポリマーからなる群より選択される。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、平衡含水率が少なくとも約24%であるTecophilic(登録商標)ポリマーである。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、曲げ係数が約2,300であるTecoflex(登録商標)ポリマーである。

【0005】

1つの実施形態は、オクトレオチドを長期間にわたって制御放出して局所性または全身性薬理効果を生じさせる薬物送達装置に関し、この装置は、a)中空空間を形成するように成形されたポリウレタン系ポリマー、およびb)オクトレオチドと場合により1つ以上の医薬的に許容される担体とを含む処方物を含む固形医薬処方物を含み、この固形医薬処方物は、中空空間内にあり、この装置は、埋め込み後、該装置からのオクトレオチドの所望の放出速度を生じさせる。特定の実施形態において、薬物送達装置は、前記少なくとも1つの活性薬物の水溶性特性に合わせて選択された条件下でコンディショニングおよびブライミングされる。特定の実施形態において、医薬的に許容される担体は、ステアリン酸である。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、Tecophilic(登録商標)ポリマー、Tecoflex(登録商標)ポリマーおよびCarbothane(登録商標)ポリマーからなる群より選択される。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、平衡含水率が少なくとも約24%であるTecophilic(登録商標)ポリマーである。特定の実施形態において、ポリウレタン系ポリマーは、曲げ係数が約2,300であるTecoflex(登録商標)ポリマーである。特定の実施形態において、少なくとも1つの活性薬物の所望の送達速度を確立するように適切なコンディショニングおよびブライミングパラメータを選択することができ、このとき、ブライミング

パラメータは、時間、温度、コンディショニング媒体およびプライミング媒体である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 6 】

【図 1】図 1 は、2つの開口端を有するインプラントの側面図である。

【図 2】図 2 は、インプラントに栓をするために用いられる、予め作製された先端プラグの側面図である。

【図 3】図 3 は、1つの開口端を有するインプラントの側面図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 7 】

ポリウレタン系ポリマーの優れた特性を利用するために、本発明は、局所性または全身性薬理効果を生じさせる、長期間にわたって制御速度で薬物を放出する薬物送達装置としてのポリウレタン系ポリマーの使用に関する。この薬物送達装置は、円筒形リザーバであってそのリザーバ内の薬物の送達速度を制御するポリウレタン系ポリマーで囲まれたリザーバを含むことができる。このリザーバは、1つ以上の活性成分と、場合により、医薬的に許容される担体とを含む処方物、例えば固形処方物を含む。この担体は、ポリマーを通しての活性成分の拡散を助けるためにおよびリザーバ内の薬物の安定性を確保するために配合される。

10

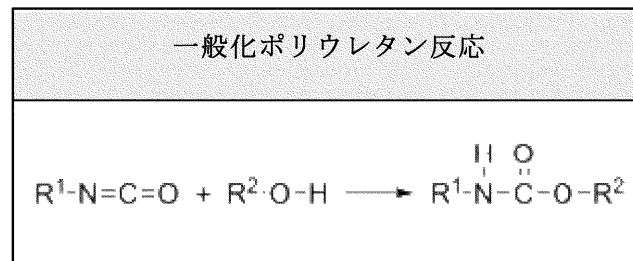
【 0 0 0 8 】

ポリウレタンは、ウレタン結合によって連結された有機単位の鎖からなる任意のポリマーである。ポリウレタンポリマーは、少なくとも2つのイソシアナート官能基を含むモノマーと少なくとも2つのアルコール基を含む別のモノマーとを触媒の存在下で反応させることによって形成される。ポリウレタン処方物は、極めて広範な剛性、硬度および密度にわたる。

20

【 0 0 0 9 】

【化 1】



30

ポリウレタンは、エポキシド、不飽和ポリエステルおよびフェノールを含む、「反応ポリマー」と呼ばれる化合物のクラスに存する。ウレタン結合は、イソシアナート基、 $-N=C=O$ 、とヒドロキシル（アルコール）基、 $-OH$ 、との反応によって生成される。ポリウレタンは、触媒および他の添加剤の存在下でのポリイソシアナートと多価アルコール（ポリオール）の重付加反応によって生成される。この場合、ポリイソシアナートは、2つ以上のイソシアナート官能基を有する分子、 $R-(N=C=O)_n$ であり、ポリオールは、2つ以上のヒドロキシル官能基を有する分子、 $R'-(OH)_n$ である。その反応生成物は、ウレタン結合、 $-RNHC(O)OR'$ を有するポリマーである。イソシアナートは、活性水素を有する任意の分子と反応する。重要なこととして、イソシアナートは、水と反応して尿素結合および二酸化炭素ガスを形成し、それらは、ポリエーテルアミンとも反応してポリ尿素を形成する。

40

【 0 0 1 0 】

ポリウレタンは、商業的には、ポリオールと触媒と他の添加剤との液体ブレンドと液体イソシアナートを反応させることによって生成される。これらの2成分は、ポリウレタン系、または単に系と呼ばれる。イソシアナートは、北米では、一般に、「A-サイド（A-side）」または単に「イソ」と呼ばれ、その系の硬い主鎖（または「ハードセグメ

50

ント」)に相当する。ポリオールと他の添加剤とのブレンドは、一般に「B - サイド (B - s i d e)」または「ポリ」と呼ばれ、その系の機能性部分 (または「ソフトセグメント」)に相当する。この混合物は、「樹脂」または「樹脂ブレンド」と呼ばれることもある。樹脂ブレンド添加剤には、連鎖延長剤、架橋剤、界面活性剤、難燃剤、発泡剤、顔料および充填剤を挙げることができる。薬物送達用途の場合、「ソフトセグメント」は、そのポリマーを通しての活性医薬成分 (A P I) の拡散率を決める特性を付与するそのポリマーの部分に相当する。

【 0 0 1 1 】

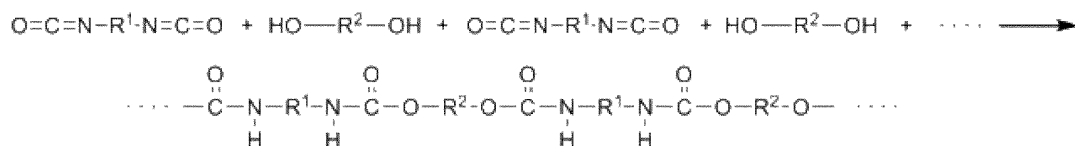
これらの材料の弾性特性は、ポリマーのハードコポリマーセグメントとソフトコポリマーセグメントとの相分離から得られ、ウレタンハードセグメントドメインが非晶質ポリエーテル (またはポリエステル) ソフトセグメントドメイン間の架橋としての役割を果たす。この相分離は、主として非極性で低融点のソフトセグメントが極性で高融点のハードセグメントと不相溶性であるため、発生する。高分子量ポリオールからなるソフトセグメントは、可動性であり、通常は巻かれた形で存在するが、イソシアナートおよび連鎖延長剤からなるハードセグメントは、剛性であり、不動である。ハードセグメントは、ソフトセグメントと共有結合で結合しているので、それらは、ポリマー鎖の可塑流動を抑制し、従って、弾性反発力を生じさせる。機械的変形により、ソフトセグメントの一部分は、巻き戻しによる応力を受け、ハードセグメントは、その応力方向に整列した状態になる。ハードセグメントのこの再配向、および結果として生ずる強力な水素結合が、高い引張強度、伸び率および引裂き耐性値に寄与する。

【 0 0 1 2 】

その重合反応は、第三アミン、例えばジメチルシクロヘキシルアミンなど、および有機金属化合物、例えばジブチルスズジラウラートまたはオクタン酸ビスマスなどによって触媒される。さらに、触媒は、それらがウレタン (ゲル) 反応に有利であるかどうかに基づいて選択することができ (例えば、1, 4 - ジアザビスシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O もしくは T E D A と呼ばれる) など)、または尿素 (ブロー) 反応に有利であるかどうかに基づいて選択することができ (例えば、ビス - (2 - ジメチルアミノエチル) エーテルなど)、またはイソシアナート三量体化反応を特異的に誘発するかどうかに基づいて選択することができる (例えば、オクタン酸カリウム)。

【 化 2 】

ジイソシアナートとポリオールとの反応によって形成されるポリウレタンポリマー



【 0 0 1 3 】

2 つ以上の官能基を有するイソシアナートがポリウレタンポリマーの形成に必要とされる。量的には、芳香族イソシアナートが世界中のジイソシアナート生産の大多数を占める。脂肪族および環式脂肪族イソシアナートも、はるかに少ない量ではあるが、ポリウレタン材料にとって重要な構成単位である。これには多くの理由がある。第一に、芳香族連結イソシアナート基は、脂肪族のものよりはるかに反応性が高い。第二に、芳香族イソシアナートの使用のほうが経済的である。脂肪族イソシアナートは、最終生成物に特別な特性が望まれる場合にのみ使用される。例えば光安定性コーティングおよびエラストマーは、脂肪族イソシアナートでしか得ることができない。脂肪族イソシアナートは、それらに固有の安定性および弾性特性のため、ポリウレタン生体材料の生産にも有利である。

【 0 0 1 4 】

脂肪族および環式脂肪族イソシアナートの例としては、例えば、1, 6 - ヘキサメチレンジイソシアナート (HDI)、1 - イソシアナト - 3 - イソシアナトメチル - 3, 5, 5 - トリメチル - シクロヘキサン (イソホロンジイソシアナート、IPDI)、および 4, 4' - ジイソシアナトジシクロヘキシルメタン (H12MDI) が挙げられる。それらは、光安定性で黄変しないポリウレタンコーティングおよびエラストマーを生産するために使用される。H12MDIプレポリマーは、光学的透明性および耐加水分解性を有する高性能コーティングおよびエラストマーを生産するために使用される。Tecoflex (登録商標)、Tecophilic (登録商標) および Carbothane (登録商標) ポリウレタンは、すべて、H12MDIプレポリマーから生成される。

10

【 0 0 1 5 】

ポリオールは、開始剤およびモノマー構成単位から製造される高分子量材料であり、そしてポリウレタン系に組み込まれる場合、そのポリマーの「ソフトセグメント」に相当する。それらは、最も簡単には、エポキシド (オキシラン) と活性水素含有スターター化合物の反応によって製造されるポリエーテルポリオール、または多官能性カルボン酸とヒドロキシル化合物の重縮合によって製造されるポリエステルポリオールとして分類される。

【 0 0 1 6 】

Tecoflex (登録商標) ポリウレタンおよび Tecophilic (登録商標) ポリウレタンは、環式脂肪族ポリマーであり、ポリエーテル系ポリオールから生成されるタイプのものである。Tecoflex (登録商標) ポリウレタンについて、そのポリオールセグメントの一般構造は、

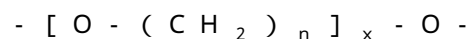
20



と表され、この式では、「x」の増加は、可撓性の増加 (「曲げ係数」、「Flex Modulus」、FM)、の減少) を表し、約 1000 ~ 92,000 psi にわたる FM を生じさせる。これらの材料からの薬物放出の観点からすると、相対的に疎水性の API の放出は、FM が増加するにつれて減少する。

【 0 0 1 7 】

Tecophilic (登録商標) (親水性) ポリウレタンについて、ポリオールセグメントの一般構造は、



30

と表され、この式では、「n」および「x」の増加が親水性の変動を表し、約 5% ~ 43% にわたる平衡含水率 (% EWC) を生じさせる。これらの材料からの薬物放出の観点からすると、相対的に親水性の API の放出は、% EWC が増加するにつれて増加する。

【 0 0 1 8 】

特殊ポリオールとしては、例えば、ポリカルボナートポリオール、ポリカプロラクトンポリオール、ポリブタジエンポリオール、およびポリスルフィドポリオールが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

Carbothane (登録商標) ポリウレタンは、環式脂肪族ポリマーであり、およびポリカルボナート系ポリオールから生成されるタイプのものである。そのポリオールセグメントの一般構造は、

40



と表され、この式では、「n」の増加が可撓性の増加 (FM 減少) を表し、約 620 ~ 92,000 psi にわたる FM を生じさせる。これらの材料からの薬物放出の観点からすると、相対的に疎水性の API の放出は、FM が増加するにつれて減少する。

【 0 0 2 0 】

連鎖延長剤および架橋剤は、ポリウレタン繊維、エラストマー、接着剤および一定の表皮一体および微小気泡発泡体のポリマー形態に重要な役割を果たす、末端にヒドロキシルおよびアミン基を有する低分子量化合物である。連鎖延長剤の例としては、例えば、エチレングリコール、1, 4 - ブタンジオール (1, 4 - BDO または BDO)、1, 6 - ヘ

50

キサンジオール、シクロヘキサジメタノールおよびヒドロキノンビス（２－ヒドロキシエチル）エーテル（HQEE）が挙げられる。これらのグリコールのすべてが、十分に相分離しているポリウレタンを形成し、明確なハードセグメントドメインを形成し、および溶融加工可能である。それらは、エチレングリコールを除いて（その誘導ビス－フェニルウレタンが、高いハードセグメントレベルで好ましくない分解を受けるからである）、熱可塑性ポリウレタンにすべて適する。Tecophilic（登録商標）、Tecoflex（登録商標）およびCarbothane（登録商標）ポリウレタンは、すべて、連鎖延長剤として１，４－ブタンジオールの使用を取り入れている。

【００２１】

本発明は、以下の目的を達成することができる薬物送達装置を提供する。治療効果を最大にし望ましくない副作用を最少にする制御放出速度（例えば、ゼロ次放出速度）と、治療を終えるために必要な場合にその装置を回収する簡単な方法と、吸収度の変動が少なく初回通過代謝のないバイオアベイラビリティの増加。

10

【００２２】

薬物の放出速度は、円筒形リザーバ装置（カートリッジ）に適用されるようなフィックの拡散の法則によって支配される。以下の方程式により、異なるパラメータ間の関係が説明される：

【数１】

$$\frac{dM}{dt} = \frac{2\pi h p \Delta C}{\ln(r_o/r_i)}$$

20

（式中、

- dM / dt : 薬物放出速度；
- h : 装置の充填された部分の長さ；
- ΔC : リザーバ壁にわたる濃度勾配；
- r_o / r_i : 装置の外半径の内半径に対する比；および
- p : 使用されるポリマーの透過係数。）

【００２３】

透過係数は、ポリマーの親水性または疎水性、ポリマーの構造、および薬物とポリマーの相互作用によって主として規定される。ポリマーおよび活性成分を選択すると、pは、定数であり、円筒形装置を製造すると、h、r_o、およびr_iは、固定され、一定を保つ。ΔCは、一定に維持される。

30

【００２４】

できる限り精密に装置の幾何形状を保つために、熱可塑性ポリウレタンポリマーについては精密押出または精密成形プロセスによって、ならびに熱硬化性ポリウレタンについては反応射出成形またはスピンキャストリングプロセスによって、装置、例えば円筒形装置を製造することができる。

【００２５】

いずれか一端が閉じられた、または両端が開口した、カートリッジを作ることができる。例えば、平滑端および中実封止を確保するように予め製造された先端プラグ（単数または複数）を用いて、または、熱可塑性ポリウレタンの場合には、当業者に周知のヒートシール技術を用いることによって、開口端に栓をすることができる。固体活性物質および担体をペレット形に圧縮して、該活性物質の負荷量を最大にすることができる。

40

【００２６】

インプラントの位置を特定するために、放射線不透過性材料を、リザーバに挿入することにより、またはカートリッジを封止するために使用される先端プラグに形成することにより、送達装置に組み込むことができる。

【００２７】

充填されたリザーバを有するカートリッジの両端を封止したら、場合により、それらを

50

、一定送達速度を確保するために適切な期間、コンディショニングおよびプライミングする。

【 0 0 2 8 】

薬物送達装置のコンディショニングは、リザーバを囲むポリウレタン系ポリマーへの活性物質（薬物）の負荷を含む。プライミングは、ポリウレタン系ポリマーへの薬物の負荷を停止させるために行われ、従って、インプラントの実際の使用前の活性物質の損失を防止する。コンディショニングおよびプライミング段階に用いられる条件は、活性物質、それらを行う温度および媒体に依存する。コンディショニングおよびプライミングの条件は、場合によっては同じであることがある。

【 0 0 2 9 】

薬物送達装置の作製プロセスにおけるコンディショニングおよびプライミング段階は、特定の薬物の所定放出速度を得るために行われる。親水性薬物を含むインプラントのコンディショニングおよびプライミング段階は、水性媒体中で、例えば食塩溶液中で、行うことができる。疎水性薬物を含む薬物送達装置のコンディショニングおよびプライミング段階は、例えば油性媒体などの疎水性媒体中で通常は行われる。コンディショニングおよびプライミング段階は、3つの特定のファクタ、すなわち温度、媒体および期間を制御することによって行うことができる。

【 0 0 3 0 】

薬物送達装置のコンディショニングおよびプライミング段階が、その装置が置かれる媒体による影響を受けることは、当業者には理解されるだろう。親水性薬物は、例えば、水溶液中で、例えば食塩水中で、コンディショニングおよびプライミングすることができる。オクトレオチドインプラントは、例えば食塩水中でコンディショニングおよびプライミングすることができ、より具体的には、0.9%ナトリウム含有率の食塩水中でコンディショニングし、1.8%塩化ナトリウム含有率の食塩水中でプライミングすることができる。

【 0 0 3 1 】

薬物送達装置をコンディショニングおよびプライミングするために用いられる温度は、広範な温度にわたって様々であり得る（例えば、37℃）。

【 0 0 3 2 】

薬物送達装置のコンディショニングおよびプライミングのために用いられる期間は、その特定のインプラントまたは薬物に望まれる放出速度に応じて約1日から数週間まで様々であり得る。ペレット処方物に用いられる特定の活性薬物に関しては所望の放出速度を当業者が決める。

【 0 0 3 3 】

インプラントをコンディショニングおよびプライミングする段階が、そのインプラント内に収容されている薬物の放出速度を最適化する段階であることは、当業者には理解されるであろう。従って、薬物送達装置のコンディショニングおよびプライミングにかかる期間が短いほど、長いコンディショニングおよびプライミング段階を受けた同様の薬物送達装置と比べて、薬物放出速度は低くなる。

【 0 0 3 4 】

コンディショニングおよびプライミング段階の温度も放出速度に影響を及ぼすであろう。この場合、高い温度での処理を受けた同様の薬物送達装置と比べたとき、温度が低いほど、その薬物送達装置内に収容されている薬物の放出速度は低くなる。

【 0 0 3 5 】

同様に、水溶液、例えば、食塩水の場合、その溶液の塩化ナトリウム含有率が、その薬物送達装置についてどのようなタイプの放出速度が得られるかを決める。より具体的には、塩化ナトリウム含有率が高いコンディショニングおよびプライミング段階を受けた薬物送達装置と比べたとき、塩化ナトリウムの含有率が低いほど、薬物放出速度は高くなる。

【 0 0 3 6 】

同じ条件が疎水性薬物にも当てはまり、この場合、コンディショニングおよびプライミ

10

20

30

40

50

ング段階に関する主な違いは、コンディショニングおよびプライミング媒体が疎水性媒体、より具体的には油性媒体、であることである。

【0037】

オクトレオチドは、天然ソマトスタチンを模倣するオクタペプチドであるが、それは、成長ホルモン、グルカゴン、およびインスリンに対する、その天然ホルモンより強力な阻害剤である。オクトレオチドは、例えば、先端巨大症、カルチノイド症候群に随伴する下痢および潮紅エピソード、血管作動性腸管ペプチド分泌性腫瘍（VIPオーマ）を有する患者における下痢、他の原因からの重症難治性下痢、スルホニル尿素過剰投薬後の持続性再発性低血糖、インスリン分泌過多の減少を助長するために膵島細胞腺腫を有する乳児、食道静脈瘤、慢性膵炎、胸腺新生物、非小細胞肺癌の二次的なものである肥大型肺性骨関節症（HPOA）、ならびにHPOAに随伴する疼痛の治療に用いることができる。オクトレオチドの有効な血中レベルは、公知に確立されており、および例えば、約0.1~約8 ng/mL、約0.25~約6 ng/mLまたは約0.3~約4 ng/mL範囲にわたり得る。

10

【0038】

本発明は、生物活性化合物を制御された速度で長期間にわたって送達する埋め込み可能型装置の作成へのポリウレタン系ポリマー、熱可塑性樹脂または熱硬化性樹脂、の適用に焦点を合せている。ポリウレタンポリマーは、例えば、使用されるポリウレタンのタイプに応じて押出、（反応）射出成形、圧縮成形、またはスピンキャストリング（例えば、米国特許第5,266,325号および同第5,292,515号参照）により1つまたは2つの開口端を有する円筒中空チューブにすることができる。

20

【0039】

熱可塑性ポリウレタンは、押出、射出成形または圧縮成形によって加工することができる。熱硬化性ポリウレタンは、反応射出成形、圧縮成形、またはスピンキャストリングによって加工することができる。その円筒中空チューブの寸法は、出来る限り精密でなければならない。

【0040】

ポリウレタン系ポリマーは、多官能性ポリオール、イソシアナートおよび連鎖延長剤から合成される。それぞれのポリウレタンの特徴は、その構造に帰することができる。

【0041】

熱可塑性ポリウレタンは、マクロジアル、ジイソシアナートおよび二官能性連鎖延長剤から製造される（例えば、米国特許第4,523,005号および同第5,254,662号）。マクロジアルは、ソフトドメインを構成する。ジイソシアナートおよび連鎖延長剤は、ハードドメインを構成する。ハードドメインは、それらのポリマーのための物理的架橋部位としての役割を果たす。これらの2ドメインの比率を変化させることによって、そのポリウレタンの物理的特徴、例えば曲げ係数を変えることができる。

30

【0042】

熱硬化性ポリウレタンは、（二官能性より大きい）多官能性ポリオールおよび/またはイソシアナートおよび/または連鎖延長剤で製造することができる（例えば、米国特許第4,386,039号および同第4,131,604号）。熱硬化性ポリウレタンは、ポリマー鎖への不飽和結合の導入、ならびに化学的架橋を行うための適切な架橋剤および/または開始剤により、製造することもできる（例えば、米国特許第4,751,133号）。架橋部位の量およびそれらの分布を制御することにより、活性物質の放出速度を制御することができる。

40

【0043】

所望の性質に応じてポリオールの主鎖の修飾によりポリウレタンポリマー鎖に異なる官能基を導入することができる。この装置を水溶性薬物の送達に用いる場合、親水性ペンドント基、例えば、イオン性基、カルボキシル基、エーテル基およびヒドロキシ基をポリオールに組み込んで、ポリマーの親水性を増加させる（例えば、米国特許第4,743,673号および同第5,354,835号参照）。この装置を疎水性薬物の送達に用いる場

50

合、疎水性ペンダント基、例えば、アルキル基、シロキサン基をポリオールに組み込んで、ポリマーの疎水性を増加させる（例えば、米国特許第 6, 3 1 3, 2 5 4 号）。活性物質の放出速度をポリウレタンポリマーの親水性 / 疎水性によって制御することもできる。

【 0 0 4 4 】

熱可塑性ポリウレタンについては、精密押出および射出成形が、一貫した物理的寸法を有する 2 開口端中空チューブ（図 1）を製造するための好ましい選択肢である。活性物質と担体とを含む適切な処方物を自由にリザーバに装入することができ、または活性物質の負荷量を最大にするように予め作製したペレットを装填することができる。処方物を中空チューブに装入する前に一方の開口端を封止する必要がある。2 つの開口端を封止するために、2 つの予め作製した先端プラグ（図 2）を使用することができる。この封止段階は、先端を、好ましくは永久に、封止するための熱もしくは溶剤または任意の他の手段の適用により、遂行することができる。

10

【 0 0 4 5 】

熱硬化性ポリウレタンについては、その硬化メカニズムに応じて、精密反応射出成形またはスピンキャストリングが好ましい選択肢である。その硬化メカニズムが熱によって行われる場合には反応射出成形が用いられ、その硬化メカニズムが光および / または熱によって行われる場合にはスピンキャストリングが用いられる。例えば、1 つの開口端を有する中空チューブ（図 3）を、スピンキャストリングによって製造することができる。例えば、2 つの開口端を有する中空チューブを、反応射出成形によって製造することができる。リザーバには、熱可塑性ポリウレタンと同じ方法で負荷することができる。

20

【 0 0 4 6 】

開口端を封止するために、適切な光開始型および / または熱開始型熱硬化性ポリウレタン処方物を開口端の充填に用いることができ、これを光および / または熱で硬化する。例えば、予め作製した先端プラグを用いて開口端を封止することもでき、これは、適切な光開始および / または熱開始熱硬化性ポリウレタン処方物をその予め作製した先端プラグと開口端の間に用い、それを光および / もしくは熱または任意の他の手段で硬化させて先端を、好ましくは永久に、封止することによる。

【 0 0 4 7 】

最終プロセスは、それらの活性物質に求められる送達速度を達成するためのインプラントのコンディショニングおよびブライミングを含む。活性成分のタイプ、親水性または疎水性に応じて、適切なコンディショニングおよびブライミング媒体を選択する。親水性活性物質には水性媒体が好ましく、疎水性活性物質には油性媒体が好ましい。

30

【 0 0 4 8 】

当業者には容易に理解されるように、本発明の範囲を逸脱することなく多くの変更を本発明の好ましい実施形態に加えることができる。本明細書に含まれるすべてのことは本発明の例示であって限定を意図するものではないと解釈されたい。

【 実施例 】

【 0 0 4 9 】

（実施例 1）

Tecophilic（登録商標）ポリウレタンポリマーチューブは、Thermedics Polymer Products により供給されており、精密押出プロセスによって製造される。Tecophilic（登録商標）ポリウレタンは、乾燥樹脂重量の 150 % 以下の異なる平衡含水率（EWC）に配合することができる脂肪族ポリエーテル系熱可塑性ポリウレタンの 1 ファミリーである。押出しグレードの処方物は、熱成形チューブおよび先端キャップ構造を図 1 ~ 3 に図示する。

40

【 0 0 5 0 】

ポリマーについての物理的データを、Thermedics Polymer Products によって提供されているとおり下記に示す（米国材料試験協会（American Society for Testing and Materials : ASTM

50

M)によって概説されているとおりに行われた試験、表1)。

【表1】

表1. Tecophilic (登録商標) 代表的物理試験データ

	ASTM	HP-60D-20	HP-60D-35	HP-60D-60	HP-93A-100
デュロメータ (ショアー硬度)	D2240	43D	42D	41D	83A
比重	D792	1.12	1.12	1.15	1.13
曲げ係数 (psi)	D790	4,300	4,000	4,000	2,900
乾燥時極限引張 (psi)	D412	8,900	7,800	8,300	2,200
湿潤時極限引張 (psi)	D412	5,100	4,900	3,100	1,400
乾燥時伸び率 (%)	D412	430	450	500	1,040
湿潤時伸び率 (%)	D412	390	390	300	620

10

20

【0051】

(実施例2)

表2A～Dは、3つの異なるクラスのポリウレタン化合物 (Tecophilic (登録商標)、Tecoflex (登録商標) および Carbothane (登録商標)) からのオクトレオチドの放出速度を示すものである。これらの放出速度をインプラントの表面積で正規化し、それによって、それらの様々な埋め込み可能型装置のサイズのわずかな差を調整した。オクトレオチドは、Log P 値によって示されるように水溶性である。示したデータの意味については、約2.0より大きいLog P 値では、水溶液に容易に溶解しないと考える。水溶性活性薬物に対する様々な親和性および (曲げ係数の変動によって示されるような) 様々な可撓性を有するポリウレタンを選択した。

30

【0052】

本明細書に記載する装置および方法に有用なポリウレタンの用途のために、これらのポリウレタンは、送達すべきオクトレオチド処方物に適する物理的特性を示す。例えばある範囲のEWCまたは曲げ係数を有する、ポリウレタンを入手でき、または調製することができる (表2)。表2A～Bは、ポリウレタン化合物からの様々な活性成分についての正規化された放出速度を示すものである。表2C～Dは、同じ活性成分についての非正規化放出速度をインプラント構成と共に示すものである。

【表 2 A】

表 2 A

		Tecophilic				
ポリウレタンタイプ						
ポリウレタングレード		HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
%EWC /曲げ係数		31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
活性	相対的水溶性					
酢酸オクトレオチド (M.W. 1019)	非常に可溶, Log P = 0.43	—	2022 µg/日/cm ² 2% SA 50 mg API	758 µg/日/cm ² 5% HPC, 2% SA; 50 mg API	11 µg/日/cm ² 10% HPC, 2% SA, 50 mg API	0 10% HPC, 2% SA, 50 mg API

10

【表 2 B】

表 2 B

		Tecoflex		
ポリウレタンタイプ				
ポリウレタングレード		EG-85A	EG 100A	EG-65D
%EWC /曲げ係数		F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
活性	相対的水溶性			
酢酸オクトレオチド (M.W. 1019)	非常に可溶, Log P = 0.43	16 µg/日/cm ² 10% HPC, 2% SA, 50 mg API	—	—

20

【表 2 C】

表 2 C

		Tecophilic				
ポリウレタン						
グレード		HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
%EWC		31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
活性	相対的水溶性					
酢酸オクトレ オチド (M.W. 1019)	非常に可溶, Log P = 0.43	—	4000 µg/日 ID: 1.80 mm 壁: 0.30 mm L: 30 mm 1.978 cm ²	1500 µg/日 ID: 1.80 mm 壁: 0.30 mm L: 30 mm 1.978 cm ²	25 µg/日 ID: 1.83 mm 壁: 0.30 mm L: 34 mm 2.274 cm ²	0

30

40

【表 2 D】

表 2 D

	ポリウレタンタイプ	Tecoflex		
		EG-85A	EG 100A	EG-65D
		F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
活性	相対的水溶性			
酢酸オクトレオチド (M.W. 1019)	非常に可溶, Log P = 0.43	30 µg/day ID: 1.85 mm 壁: 0.20 mm L: 30 mm 1.931 cm ²	-	-

10

【 0 0 5 3 】

水性環境における活性薬物の溶解度は、（水性相中の化合物の濃度の不混和性溶剤中の濃度との比として定義される）その分配係数に基づいて測定し、予測することができる。分配係数（P）は、物質が脂質（油）と水の間でどれほど十分に分配するかの尺度である。Pに基づく溶解度の尺度は、多くの場合、Log Pとして与えられる。一般に、溶解度は、Log Pおよび（化合物のサイズおよび構造による影響を受ける）融点によって決まる。概して、Log P値が低いほど、化合物は水中でより水溶性である。しかし、例えばそれらの低い融点のために、高いLog P値を有するが依然として可溶性である化合物もある。同様に、非常に不溶性である、高い融点を有する低Log P化合物もありえる。

20

【 0 0 5 4 】

所与のポリウレタンについての曲げ係数は、応力の歪に対する比である。それは、化合物の「剛性」の尺度である。この剛性は、概して、パスカル（Pa）でまたはポンド毎平方インチ（psi）として表される。

【 0 0 5 5 】

ポリウレタン化合物からの活性薬物の溶出速度は、例えば、（例えば、log Pによって示されるような）ポリウレタンの相対的疎水性／親水性、（例えば、曲げ係数によって示されるような）ポリウレタンの相対「剛性」、および／または放出される活性薬物の分子量をはじめとする、様々なファクタに基づいて変動し得る。

30

【 0 0 5 6 】

均等物

本開示は、本出願に記載する特定の実施形態によって限定されず、これらの実施形態は、様々な態様の例示を意図するものである。当業者には明らかであるように、本開示の精神および範囲を逸脱することなく、多くの変更および変形を加えることができる。本明細書において列挙するものに加えて、本開示の範囲内の機能的に等価の方法、系および装置が、上記の説明から当業者には明らかであろう。そのような変更および変形は、添付のクレームの範囲内に入ると解釈される。本開示は、添付のクレームと、当該クレームの均等物の全範囲によってのみ限定されるものである。本開示が、特定の方法、試薬、化合物、組成物または生体系に限定されない（これらは勿論様々であり得る）ことは、理解されよう。本明細書において用いる用語が、単に特定の実施形態を説明するためのものであり、限定を意図したものでないことも理解されよう。当業者には理解されるように、任意のまたはすべての意味で、例えば、記載する説明の提供に関して、本明細書に開示するすべての範囲は、任意のおよびすべての可能な下位範囲およびそれらの下位範囲の組み合わせも包含する。

40

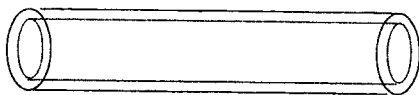
【 0 0 5 7 】

様々な態様および実施形態を本明細書に開示したが、他の態様および実施形態が当業者には明らかであろう。本明細書に引用したすべての参考文献は、それら全体が参照により

50

援用される。

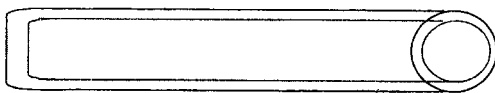
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【手続補正書】

【提出日】平成23年5月31日(2011.5.31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩を被験体に送達する方法であって、埋め込み可能型装置を前記被験体に埋め込むことを含み、

前記埋め込み可能型装置が、円筒形リザーバを提供するように構成されたポリウレタン系ポリマーを含み、

前記リザーバが、オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩を含む固形処方物の有効量を装入した後に封止されて、前記ポリウレタン系ポリマーを通しての拡散によりインピトロで実質的にゼロ次速度である前記オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩の放出が、平衡含水率（% E W C）を増加させたポリウレタン系ポリマーを選択することにより代表的には増加する、
方法。

【請求項 2】

前記ポリウレタン系ポリマーの前記 % E W C が、乾燥ポリウレタン樹脂重量の 1 5 0 % 以下の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ポリウレタン系ポリマーの前記 % E W C が、約 8 % ~ 約 3 0 % の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ポリウレタン系ポリマーの前記 % E W C が、約 9 % ~ 約 2 4 % の範囲にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記固形処方物が、酢酸オクトレオチドを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記固形処方物が、ステアリン酸（S A）もしくはヒドロキシプロピルセルロース（H P C）またはこれらの組み合わせを更に含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩が、約 1 0 ~ 約 2 0 0 0 μ g / 日 / $c m^2$ の範囲の速度で放出される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩を、ポリウレタン系ポリマーを通した拡散により長期間にわたってインピトロで実質的にゼロ次速度で放出する埋め込み可能型薬物送達装置であって、

円筒形リザーバを提供するように構成されたポリウレタン系ポリマーを含み、

前記リザーバが、オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩を含む固形処方物の有効量を装入した後に封止され、

前記ポリウレタン系ポリマーが、乾燥ポリウレタン樹脂重量の 1 5 0 % 以下の平衡含水率（% E W C）を示す、
埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 9】

前記ポリウレタン系ポリマーが、約 3 0 % 以下の % E W C を示す、請求項 8 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 0】

前記ポリウレタン系ポリマーが、約 8 % ~ 約 3 0 % の範囲の % E W C を示す、請求項 9 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 1】

前記ポリウレタン系ポリマーが、約 9 % ~ 約 2 4 % の範囲の % E W C を示す、請求項 9 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 2】

前記固形処方物が、前記ポリウレタン系ポリマーを通しての前記オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩のインビトロでの前記実質的なゼロ次放出速度には必要とされない 1 つ以上の医薬的に許容される担体を含む、請求項 8 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 3】

前記 1 つ以上の医薬的に許容される担体が、フィックの拡散の法則に支配されるように前記オクトレオチドまたは医薬的に許容される塩のインビトロでの前記実質的なゼロ次放出速度には必要とされない、請求項 1 2 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 4】

前記固形処方物が、酢酸オクトレオチドを含む、請求項 8 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 5】

前記固形処方物が、ステアリン酸 (S A) もしくはヒドロキシプロピルセルロース (H P C) またはこれらの組み合わせを更に含む、請求項 1 4 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【請求項 1 6】

前記オクトレオチドまたはその医薬的に許容される塩が、約 1 0 ~ 約 2 0 0 0 μ g / 日 / c m ² の範囲の速度で放出される、請求項 8 に記載の埋め込み可能型薬物送達装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/058801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K38/08		
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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/099288 A2 (VALERA PHARMACEUTICALS INC [US]; KUZMA PETR [US]; DECKER STEPHANIE [US])	1,5
Y	21 September 2006 (2006-09-21) paragraph [0074] - paragraph [0078] claims 1-23 examples 1-8	1-11
Y	US 5 035 891 A (RUNKEL RICHARD A [US] ET AL) 30 July 1991 (1991-07-30) column 9, line 50 - column 10, line 30 examples 1-4 claims 1-29	1-11
----- -/-		
☒ 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 "E" earlier document 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 February 2010		05/02/2010
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 Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/058801

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/013936 A2 (VALERA PHARMACEUTICALS INC [US]; KUO SHENG-HUNG [US]; KUZMA PETR [US]) 17 February 2005 (2005-02-17) examples 1-5 claims 1-17	1-11
A	WO 2006/078320 A2 (BROOKWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]; STAAS JAY K [US]; TICE THOMAS R [U]) 27 July 2006 (2006-07-27) example 3	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/058801

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006099288 A2	21-09-2006	AU 2006223161 A1 CA 2601304 A1 CN 101193626 A EA 200701956 A1 EP 1888043 A2 JP 2008533046 T KR 20080005496 A	21-09-2006 21-09-2006 04-06-2008 28-02-2008 20-02-2008 21-08-2008 14-01-2008
US 5035891 A	30-07-1991	NONE	
WO 2005013936 A2	17-02-2005	AT 421316 T AU 2004262999 A1 AU 2009202942 A1 CA 2437639 A1 CN 1863504 A DK 1660034 T3 EP 1660034 A2 EP 1982695 A2 ES 2320556 T3 HK 1091145 A1 HR 20090209 T3 JP 2007502139 T MX PA06001612 A SI 1660034 T1 US 2005037078 A1	15-02-2009 17-02-2005 13-08-2009 11-02-2005 15-11-2006 11-05-2009 31-05-2006 22-10-2008 25-05-2009 11-09-2009 30-06-2009 08-02-2007 28-04-2006 31-08-2009 17-02-2005
WO 2006078320 A2	27-07-2006	AU 2005325213 A1 CA 2575988 A1 EP 1781264 A2	27-07-2006 27-07-2006 09-05-2007

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 M 37/00 (2006.01)		A 6 1 M 37/00	
A 6 1 P 5/10 (2006.01)		A 6 1 P 5/10	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)		A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 1/18	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,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,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100167025

弁理士 池本 理絵

(72)発明者 クズマ , ペトル

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 8 5 4 0、プリンストン、ブルック ドライブ イースト 4

(72)発明者 クヴァント , ハリー

アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 1 9 0 2 0、ベンサレム、サード アヴェニュー 4 7 1 1

F ターム(参考) 4C076 AA54 AA94 BB32 CC29 DD41A EE22M EE32A FF31

4C084 AA02 AA03 BA01 BA09 BA17 BA26 BA31 MA05 MA37 MA67

NA12 ZA362 ZA732 ZA892 ZB262 ZC042 ZC352

4C167 AA50 BB06 BB26 CC07 CC08 GG05 GG16 GG42 HH08