

(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2017-500171  
(P2017-500171A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 M 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 M 31/00	4 C 0 6 6
<b>A 6 1 L 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 29/00	R 4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 L 29/00	S 4 C 0 8 1
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-552464 (P2016-552464)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月5日 (2014.11.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年6月8日 (2016.6.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/064063  
 (87) 国際公開番号 W02015/069723  
 (87) 国際公開日 平成27年5月14日 (2015.5.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/899,982  
 (32) 優先日 平成25年11月5日 (2013.11.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514274409  
 タリス バイオメディカル エルエルシー  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O  
 2 4 2 1, レキシントン, ヘイデン アベ  
 ニュー 9 9, スイート 1 0 0  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100109346  
 弁理士 大貫 敏史  
 (74) 代理人 100117189  
 弁理士 江口 昭彦  
 (74) 代理人 100134120  
 弁理士 内藤 和彦

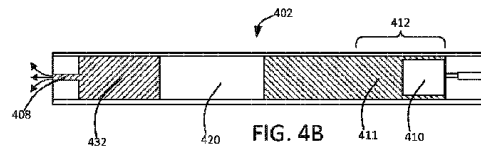
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 浸透圧薬物送達デバイス、キット、及び方法

(57) 【要約】

薬物を含む流体を患者に送達するための医療デバイス、キット、及び方法が提供される。デバイス(102、402、702)は、管腔及び管腔内で移動可能な浸透圧駆動ピストン(420)を画定するハウジング(104、404、704)を含む。これらのハウジングは、患者の尿道を通した挿入に好適な第1の形状と患者の膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能であり得る。

【選択図】 図4B



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医療デバイスであって、  
 管腔を画定するハウジングと、  
 前記管腔内で移動可能な浸透圧駆動ピストンと、を備え、  
 前記ハウジングが、患者の尿道を通した挿入に好適な第 1 の形状と前記患者の膀胱内での前記デバイスの保持に好適な第 2 の形状との間で弾性的に変形可能である、医療デバイス。

## 【請求項 2】

前記患者に分注される物質をさらに含み、前記デバイスが、前記管腔内で前記ピストンを移動させて、前記デバイスから前記物質を排出するように動作可能である、請求項 1 に記載のデバイス。

10

## 【請求項 3】

前記ハウジングが、細長い管を備え、  
 前記ピストンが、ガスを含み、  
 前記物質が、薬物を含む、請求項 2 に記載のデバイス。

## 【請求項 4】

前記細長い管が、前記物質を放出するための放出構造を有する第 1 の端部と、反対側の第 2 の端部と、を備え、

前記ハウジングが、前記細長い管の前記第 2 の端部に接続され、かつ浸透圧剤が配置される貯蔵部をさらに画定し、

前記ハウジングが、水が前記貯蔵部に入り、かつ前記浸透圧剤と接触することを可能にするための透水性壁をさらに備え、

前記ピストンが、前記浸透圧剤によって発生した浸透圧下で、前記細長い管の前記第 1 の端部に向かって前記管腔内を前進して、前記放出構造を介して前記物質を前記管腔の外に排出させるように動作可能である、請求項 3 に記載のデバイス。

20

## 【請求項 5】

前記ハウジングが、1つの中心管腔を有する環状管を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 6】

前記中心管腔が、1mm～3mmの直径を有する、請求項 5 に記載のデバイス。

30

## 【請求項 7】

前記細長い管が、弾性ポリマーから形成される、請求項 3 に記載のデバイス。

## 【請求項 8】

前記弾性ポリマーが、実質的に水及びガス不透過性であるか、又は実質的に水及びガス不透過性のコーティングを有する、請求項 7 に記載のデバイス。

## 【請求項 9】

前記弾性ポリマーが、シリコーン又はポリウレタンを含む、請求項 7 に記載のデバイス。

## 【請求項 10】

前記管が、パリレンでコーティングされたシリコーンをさらに含む、請求項 9 に記載のデバイス。

40

## 【請求項 11】

前記貯蔵部が、前記物質を含有する前記細長い管に接続されるか、又はそれと一体形成される環状管によって形成される、請求項 4 に記載のデバイス。

## 【請求項 12】

前記透水性壁が、前記環状管の端部に透水性ディスクを備える、請求項 11 に記載のデバイス。

## 【請求項 13】

前記ハウジングの前記透水性壁が、親水性ポリマーを含む、請求項 4 に記載のデバイス

50

- 。
- 【請求項 14】  
前記親水性ポリマーが、熱可塑性ポリウレタンを含む、請求項 12 に記載のデバイス。
- 【請求項 15】  
前記浸透圧剤が、固体形態である、請求項 4 に記載のデバイス。
- 【請求項 16】  
前記浸透圧剤が、1 つ以上の錠剤の形態である、請求項 15 に記載のデバイス。
- 【請求項 17】  
前記浸透圧剤が、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ラクトース、塩化ナトリウム、尿素、スクロース、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 4 に記載のデバイス。 10
- 【請求項 18】  
前記デバイスを前記第 2 の形状にさせる保持フレームをさらに備え、前記第 2 の形状が、前記デバイスを前記第 1 の形状に変形させるのに必要な圧縮荷重の不在でコイルを備える、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 19】  
前記薬物が、ゲムシタピン、オキサリプラチン、及び / 又は別の化学療法剤を含む、請求項 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 20】  
前記薬物が、オキシブチニン、トロスピウム、及び / 又は別の抗ムスカリン剤を含む、請求項 3 に記載のデバイス。 20
- 【請求項 21】  
前記薬物が、リドカイン及び / 又は別の麻酔剤を含む、請求項 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 22】  
前記細長い管が、毛管力が前記管内で重力より優勢であるように寸法決定された内径を有する、請求項 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 23】  
前記放出構造が、開口及び / 又は逆止弁を備える、請求項 4 に記載のデバイス。
- 【請求項 24】  
前記細長い管と前記貯蔵部とを接続するコネクタをさらに備える、請求項 4 に記載のデバイス。 30
- 【請求項 25】  
前記ピストンが、空気又は別のガスの泡である、請求項 3 ~ 24 のいずれか一項に記載のデバイス。
- 【請求項 26】  
前記ハウジングが、流体を放出するための放出構造を備える第 1 の端部と、反対側の第 2 の端部と、を有する細長い管であって、流体薬物又はその前駆体を受容するように構成される、細長い管を備え、  
前記ハウジングが、前記細長い管の前記第 2 の端部に接続され、かつ浸透圧剤が配置される貯蔵部をさらに画定し、 40  
前記ハウジングが、水が前記貯蔵部に入り、かつ前記浸透圧剤と接触することを可能にするための透水性壁をさらに備え、  
前記デバイスが、前記流体又はその前駆体を受容したときに、前記ピストンが前記流体と前記浸透圧剤との間に形成されたガスを含むように構成され、  
前記デバイスが、前記透水性壁を介して前記貯蔵部内に水を吸収し、前記浸透圧剤によって発生した浸透圧を介して前記細長い管を通して前記ガスピストンを前進させて、前記放出構造を介して前記デバイスから前記流体を送るように構成される、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 27】  
前記細長い管又は前記貯蔵部と流体連通している空気孔であって、前記細長い管が前記 50

流体又はその前駆体を受容した時点で塞がれるように構成される、空気孔をさらに備える、請求項 26 に記載のデバイス。

【請求項 28】

前記デバイスが、前記放出構造を介して前記流体又は流体前駆体を受容するように構成される、請求項 26 に記載のデバイス。

【請求項 29】

前記デバイスが、前記細長い管内に収容される前記薬物の固体又は半固体製剤をさらに含み、

前記流体前駆体が、前記細長い管内に前記流体前駆体を受容したときに、前記流体前駆体が前記薬物を溶解して、前記デバイスから送られる前記流体を形成するような、前記薬物の溶剤である、請求項 26 に記載のデバイス。

10

【請求項 30】

前記溶剤が、水又はジメチルスルホキシドを含む、請求項 29 に記載のデバイス。

【請求項 31】

前記貯蔵部に隣接したコンパートメントであって、前記透水性壁を介して前記貯蔵部に吸収される水を収容するように構成される、コンパートメントをさらに備える、請求項 26 に記載のデバイス。

【請求項 32】

前記貯蔵部の前記透水性壁が、前記貯蔵部と前記コンパートメントとの間に位置付けられる親水性膜をさらに備える、請求項 31 に記載のデバイス。

20

【請求項 33】

前記コンパートメントと流体連通している空気孔であって、前記コンパートメントが前記水を受容した時点で塞がれるように構成される、空気孔をさらに備える、請求項 31 に記載のデバイス。

【請求項 34】

キットであって、

請求項 3 ~ 28 及び 31 ~ 33 のいずれか一項に記載のデバイスと、

前記物質、前記流体、又はその前駆体を受容する容器と、

前記流体又は前駆体を前記容器から前記細長い管内に移すためのデバイスと、を含む、キット。

30

【請求項 35】

前記デバイスが、前記細長い管内に収容される前記薬物の固体又は半固体製剤をさらに含み、

前記容器が、前記薬物の溶剤を含む前駆体を受容する、請求項 34 に記載のキット。

【請求項 36】

前記デバイスを前記膀胱内に挿入したときに、分解性ピンが分解して、前記流体が前記放出構造を介して前記デバイスから放出されるように、前記物質、流体、又は前駆体が前記細長い管内に導入された後に、前記放出構造内に挿入されるように構成された分解性ピンをさらに含む、請求項 34 に記載のキット。

【請求項 37】

前記分解性ピンが、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマー、又はポリジオキサノンを含む、請求項 36 に記載のキット。

40

【請求項 38】

前記薬物送達デバイスが、請求項 27 及び 33 のいずれか一項に記載のデバイスであり、

前記キットが、前記空気孔を塞ぐように構成された 1 つ以上のプラグをさらに含む、請求項 34 に記載のキット。

【請求項 39】

薬物を送達する方法であって、

前記患者の尿道を介して薬物送達デバイスを患者の膀胱内に配備することであって、前

50

記デバイスが、管腔を画定するハウジング及び前記患者に分注される流体を含む、配備することを含み、

前記デバイスが、前記尿道を通した挿入に好適な第 1 の形状と前記膀胱内での前記デバイスの保持に好適な第 2 の形状との間で弾性的に変形可能であり、

前記デバイスが、前記管腔内で浸透圧駆動ピストンを移動させて、前記流体を前記デバイスから排出するように動作可能である、方法。

【請求項 4 0】

前記ハウジングが、細長い管を備え、

前記ピストンが、ガスを含み、

前記流体が、薬物を含む、請求項 3 9 に記載の方法。

10

【請求項 4 1】

前記細長い管が、前記流体を放出するための放出構造を有する第 1 の端部と、反対側の第 2 の端部と、を備え、

前記ハウジングが、前記細長い管の前記第 2 の端部に接続され、かつ浸透圧剤が配置される貯蔵部をさらに形成し、

前記ハウジングが、水が前記貯蔵部に入り、かつ前記浸透圧剤と接触することを可能にするための透水性壁をさらに備え、

前記ピストンが、浸透圧剤によって発生した浸透圧下で、前記細長い管の前記第 1 の端部に向かって前記管腔内を前進して、前記放出構造を介して前記流体を前記管腔の外に排出させるように動作可能である、請求項 4 0 に記載の方法。

20

【請求項 4 2】

前記デバイスが、前記デバイスを前記第 2 の形状にさせる保持フレームをさらに備え、前記第 2 の形状が、前記デバイスを前記第 1 の形状に変形させるのに必要な圧縮荷重の不在下でコイルを備える、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ガスピストンが前記流体と前記浸透圧剤との間に形成されるように、前記流体又はその前駆体を前記細長い管内に導入することをさらに含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記デバイスが、前記透水性壁を介して前記貯蔵部内に水を吸収し、前記浸透圧剤によって発生した浸透圧を介して前記細長い管を通して前記ガスピストンを前進させて、前記放出構造を介して前記デバイスから前記流体を送るよう構成される、請求項 4 1 に記載の方法。

30

【請求項 4 5】

前記流体又はその前駆体を前記細長い管内に導入することが、前記放出構造を介して前記流体又は前駆体を前記細長い管内に注入することを含み、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記デバイスが、前記細長い管内に収容される前記薬物の固体又は半固体制剤をさらに含み、

前記流体前駆体が、前記細長い管内に前記流体前駆体を導入したときに、前記流体前駆体が前記薬物を溶解して、前記デバイスから送られる前記流体を形成するような、前記薬物の溶剤である、請求項 4 3 に記載の方法。

40

【請求項 4 7】

前記流体又は前駆体が前記細長い管内に導入された後に、前記細長い管又は前記貯蔵部と流体連通している空気孔を塞ぐことをさらに含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記薬物送達デバイスが、前記貯蔵部に隣接したコンパートメントであって、前記貯蔵部の前記透水性壁を介して前記貯蔵部内に吸収される水を収容するように構成される、コンパートメントをさらに備え、

前記方法が、水を前記コンパートメント内に導入することをさらに含む、請求項 4 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 49】

前記水が前記コンパートメント内に導入された後に、前記コンパートメントと流体連通している空気孔を塞ぐことをさらに含む、請求項 48 に記載の方法。

## 【請求項 50】

前記デバイスを前記膀胱内に配備したときに、分解性ピンが分解して、前記流体が前記放出構造を介して前記デバイスから放出されるように、前記流体又は前駆体が前記細長い管内に導入された後に、前記放出構造内に分解性ピンを挿入することをさらに含む、請求項 41 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年11月5日出願の米国仮出願第61/899,982号に対する優先権を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本開示は、概して、薬物送達デバイスの分野に関し、より具体的には、患者への薬物放出を制御するために浸透圧を利用する薬物送達デバイス、キット、及び方法の分野に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

20

液体薬物製剤を浸透圧により送達するための既知の方法及びデバイスは、真っ直ぐな剛性のバレル内に位置付けられた弾性ピストンを有するプランジャを利用するシリンジ型デバイスを含む。例えば、D U R O S (登録商標)薬物分注システムは、エラストマー材料から作製されたピストン及び剛性チタンハウジングを有する。これらのデバイスは、バレルがシリコン又はポリジメチルシロキサン(P D M S)流体で潤滑されるときでさえ、シリンジバレル内で中実ピストンを移動させるために克服されなければならない大きな摩擦力を受ける。このデバイス本体の剛性は、このようなデバイスが特に患者の痛み又は不快感を伴うことなく長期間にわたって配備され得る患者の部位も制限する。

## 【0004】

L e eらの米国特許第8,182,464号及びD a n i e lらの米国特許第8,343,516号は、薬物を膀胱に局所投与するための薬物送達デバイス及び方法を記載している。T A R I S B i o m e d i c a lによる米国出願公開第2011/0060309号及び米国特許第8,679,094号も、可撓性ハウジングからの薬物の制御放出を提供する様々な薬物送達デバイスを記載している。これらの可撓性デバイスは、有利に、長期間にわたって薬物を放出しながら患者の膀胱内に自由かつ許容可能に保持され得る。薬物を退出させるために浸透圧を採用するこれらのデバイスの実施形態は、ピストンがなく、浸透圧駆動力を作り出すためにデバイス内の可溶化薬物の製剤に少なくとも部分的に依存する。このようにして、ある特定の低溶解度の薬物に必要であり得る任意の浸透圧剤は、薬物と共にデバイスから放出される。

30

## 【0005】

40

しかしながら、デバイス内の可溶化薬物の製剤が浸透圧駆動力を生成するために設計上の配慮から独立して主に選択され得る新規の浸透圧駆動薬物送達システムを提供することが望ましいであろう。膀胱内での使用に好適なこのような薬物送達デバイス及び方法を提供することも望ましいであろう。

## 【発明の概要】

## 【0006】

一態様では、管腔及び管腔内で移動可能な浸透圧駆動ピストンを画定するハウジングを含む医療デバイスが提供される。ある特定の実施形態では、ハウジングは、患者の尿道を通した挿入に好適な第1の形状と患者の膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能である。

50

## 【 0 0 0 7 】

別の態様では、本明細書に記載の医療デバイス、患者に送達される流体（又はその前駆体）を収容する容器、及び流体（又は前駆体）を容器から医療デバイス内に移すためのデバイスを含むキットが提供される。

## 【 0 0 0 8 】

また別の態様では、患者の尿道を介して、管腔を画定するハウジング及び分注される流体を有する薬物送達デバイスを患者の膀胱内に配備することを含む薬物送達方法が提供される。ある特定の実施形態では、デバイスは、尿道を通した挿入に好適な第1の形状と膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能であり、デバイスは、管腔内で浸透圧駆動ピストンを移動させて、デバイスから流体を排出するように動作可能である。

10

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 0 9 】

【 図 1 】本明細書に記載の一実施形態による、医療デバイスの断面図を含むキットを図示する。

【 図 2 】本明細書に記載の医療デバイスの実施形態で使用され得るプラグの断面図である。

【 図 3 A 】本明細書に記載の一実施形態による、装填中の医療デバイスの断面図を含むキットを図示する。

【 図 3 B 】装填後の図 3 A の医療デバイスの断面図である。

20

【 図 3 C 】空気孔及び放出構造を塞いだ後の図 3 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 4 A 】本明細書に記載の一実施形態による、装填後の医療デバイスの断面図である。

【 図 4 B 】デバイスから流体を分注しているときの図 4 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 5 A 】本明細書に記載の一実施形態による、デバイスを装填する前の固体又は半固体の薬物製剤を含有する医療デバイスの断面図である。

【 図 5 B 】装填中の図 5 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 5 C 】貯蔵部を装填し、空気孔を塞いだ後の図 5 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 6 A 】本明細書に記載の別の実施形態による、装填前の医療デバイスの断面図である。

30

【 図 6 B 】装填中の図 6 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 6 C 】装填後の図 6 A の医療デバイスの断面図である。

【 図 7 】膀胱を保持するためのコイル状構成にある、本明細書に記載の実施形態による医療デバイスの一実施形態の透視図及び部分切り欠き図である。

【 図 8 】本明細書に記載の一実施形態による、単一管腔を有するデバイスハウジングの断面図である。

【 図 9 】本明細書に記載の別の実施形態による、複数の管腔を有するデバイスハウジングの断面図である。

【 図 1 0 】実施例で試験された比較医療デバイスの断面図である。

【 図 1 1 】実施例で試験された医療デバイスの断面図である。

40

【 図 1 2 】実施例で試験された医療デバイスの断面図である。

【 図 1 3 】気泡ピストンを有するデバイス及び有しないデバイスの経時的に放出されたゲムシタピン（パーセント）を示すグラフである。

【 図 1 4 】気泡ピストンを有するデバイス及び有しないデバイスの経時的なゲムシタピン放出速度を示すグラフである。

【 図 1 5 】気泡ピストンを有するデバイス及び有しないデバイスの経時的に放出されたクエン酸塩（パーセント）を示すグラフである。

【 図 1 6 】気泡ピストンを有するデバイス及び有しないデバイスの経時的なクエン酸塩放出速度を示すグラフである。

【 図 1 7 】様々な浸透圧剤製剤を有するデバイスの経時的に放出されたゲムシタピン（パ

50

ーセント)を示すグラフである。

【図18】様々な浸透圧剤製剤を有するデバイスの経時的なゲムシタピン放出速度を示すグラフである。

【図19】様々な浸透圧剤製剤を有するデバイスの経時的に放出された尿素(パーセント)を示すグラフである。

【図20】様々な浸透圧剤製剤を有するデバイスの経時的な尿素放出速度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

一態様では、本明細書において、透圧駆動薬物送達デバイス、方法、及びキットが提供される。本デバイスは、浸透圧駆動の可撓性流体ピストンを介して液体薬物製剤を送達するように構成され得る。ピストンは、ピストンの駆動側の浸透圧溶液及び/又はピストンの分注側の液体薬物製剤のいずれかに実質的に不混和性であるガス又は液体である。一実施形態では、ピストンは、空気もしくは別のガスの泡又は小塊である。実施例及び図において、流体ピストンは空気からなり、しばしば、「空隙」又は「気泡」と称される。一実施形態では、流体ピストンは、ゲル又は懸濁液を含む。ピストンは、好ましくは、液体薬物製剤及び/又は浸透圧溶液と実質的に反応性ではない。

10

【0011】

有利に、ピストンは、流体であるため、薬物製剤がピストンによって排出されるまで貯蔵される細長いチャネル、コンパートメント、又はハウジングである可撓性薬物貯蔵部の形状に一致することが可能である。このようにして、可撓性流体ピストンは有利に、薬物送達に失敗するか、又はピストンで漏れることなくこのシステムが屈曲するか、ねじれるか、又は歪むことを可能にする。加えて、可撓性流体ピストンはほぼ摩擦がないため、ピストンの前進は、有益に、より反応性が高い。例えば、ピストンの前進は、同じ浸透圧下の中実のエラストマーピストンを備える従来のシリンジシステムよりも非常に速い可能性がある。さらに、浸透圧剤が薬物と共に患者内に放出されないことも利点であり得る。

20

【0012】

別の態様では、(i)管腔を画定するハウジング、及び(ii)管腔内で移動可能な浸透圧駆動ピストンを含む医療デバイスが提供され、該ハウジングは、患者の尿道を通した挿入に好適な第1の形状と患者の膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能である。ある実施形態では、医療デバイスは、(iii)患者に分注される物質をさらに含み、該デバイスは、管腔内でピストンを移動させて、デバイスから物質を排出するように動作可能である。

30

【0013】

医療デバイスの特定の実施形態では、ハウジングは細長い管を備え、ピストンはガスを含み、物質は薬物を含む。ある特定の実施形態は、ハウジングの薬物含有部分が細長い管であることを基準に説明されるが、他の好適なハウジング設計も使用され得ることを理解するべきである。

【0014】

本明細書で使用される、用語「物質」は、患者に送達される流体薬物製剤又は患者に送達される流体薬物製剤の前駆体(例えば、固体又は半固体薬物製剤、固体又は半固体薬物製剤の溶剤)を指し得る。例えば、薬物製剤は、使用前の活性薬学的成分を安定して貯蔵するために乾燥固体形態で提供され、その後、使用直前に、薬物製剤が再構築される、即ち、薬学的に許容されるビヒクル、例えば、生理食塩水又は任意に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む別の生体適合性液体の注入により可溶化される。

40

【0015】

本明細書に開示されるデバイス及び方法は、男性もしくは女性、成人もしくは子供に関わらずヒトにおいて使用するために、又は獣医学もしくは家畜用途などの動物に使用するのに適合され得る。したがって、用語「患者」は、ヒト又は他の哺乳動物対象を指す場合がある。

50



## 【0016】

本明細書に開示されるデバイス、キット、及び方法は、米国特許第8,182,464号(MIT11824DIV)、同第8,343,516号(TB102)、同第8,679,094号(TB112)、同第8,690,840号(TB117)、同第8,721,621号(TB107)、並びに米国特許出願公開第2009/0149833号(MIT12988)、同第2010/0331770号(TB101)、同第2011/0060309号(TB108)、同第2012/0089121号(TB116)、同第2012/0191068号(TB120)、同第2013/0158675号(TB113)、及び同第2014/0276636号(TB134)に記載の薬物送達デバイス及び方法の様々な特色に基づき得、これらの各々は、関連部分において参照により本明細書に組み込まれる。

10

## 【0017】

医療デバイス、方法、及びキットの様々な非限定的な実施形態及び特色は、以下に詳細に記載される。

## 【0018】

## 薬物送達デバイス

デバイスは、製造時から搭載された薬物製剤と共に提供されるか、又は流体薬物製剤もしくはその前駆体は、患者内に挿入される前にデバイス内に装填され得る。

## 【0019】

したがって、図1に示されるように、薬物を装填する準備ができていない実施形態では、デバイス102は、流体を放出するための放出構造108を有する第1の端部、及び反対側の第2の端部を有する細長い管106を備えたハウジング104を含む。細長い管106は、流体薬物又はその前駆体を受容するように構成される。ハウジング104は、細長い管106の第2の端部に接続され、浸透圧剤110が配置される貯蔵部114も画定する。ハウジング104は、水が貯蔵部114に入り、浸透圧剤110と接触することを可能にするための透水性壁112を含む。デバイス102は、流体又はその前駆体を受容したときに、ピストンが流体と浸透圧剤110との間に形成されたガスを含むように構成される。デバイスは、透水性壁112を介して貯蔵部114内に水を吸収し、浸透圧剤によって発生した浸透圧を介して細長い管106を通してガスピストンを前進させて、放出構造108を介してデバイスから流体を送るように構成される。

20

30

## 【0020】

図4A~図4Bに示される流体を予め装填した実施形態では、デバイス402は、流体432を放出するための放出構造408を有する第1の端部、及び反対側の第2の端部を有する細長い管406を備えたハウジング404を含む。ハウジング404は、細長い管406の第2の端部に接続され、浸透圧剤410が配置される貯蔵部414をさらに画定する。ハウジングは、水が貯蔵部に入り、浸透圧剤と接触することを可能にするための透水性壁412を含む。図4Bに示されるように、ガスピストン420は、浸透圧剤410によって発生した浸透圧下で、細長い管406の第1の端部に向かって細長い管406の管腔内を前進して、放出構造408を介して流体432を管腔の外に排出させるように動作可能である。

40

## 【0021】

図4A~図4Bに示されるように、これらの実施形態では、デバイスは、ピストン420を前進させて、デバイス402から薬物含有流体432を送る浸透圧がデバイス内で生じるように、透水性壁412を介して水411を吸収するように構成される。例えば、デバイスは、水性体液が存在する身体の内腔などの部位で患者に挿入又は移植するために構成され得る。例えば、デバイスは、流体薬物製剤の放出をもたらすために、尿がデバイス内に吸収され得る膀胱内に挿入するために構成され得る。

## 【0022】

図8に示されるように、ある特定の実施形態では、ハウジング804は、単一の中心管腔805を有する環状管806を備える。別の実施形態では、細長い管906は、図9に

50

示される、複数の管腔 905 を含む。各管腔は、流体薬物製剤又はその前駆体（例えば薬物の溶剤）を受容するように構成されるか、又はそれで装填され得る。

【0023】

図 1 に示されるように、ある特定の実施形態では、貯蔵部 114 は、流体を含むか、又はそれを受容するように構成される細長い管 106 と一体形成された環状管 113 によって形成又は画定される。一実施形態では、ハウジングは、第 1 のコンパートメント（例えば薬物流体含有コンパートメント）、及び第 2 のコンパートメント（例えば浸透圧剤含有コンパートメント）を画定する単一管を有する。

【0024】

他の実施形態では、貯蔵部は、流体を含むか、又はそれを受容するように構成される細長い管に接続される環状管によって形成される。一実施形態では、デバイスは、細長い管と貯蔵部とを接続するコネクタを含む。例えば、コネクタは、スペーサー開口部、弁、又は他の好適な接続機構であり得る。例えば、コネクタは、とげ付きのポリプロピレン取付具であり得る。

10

【0025】

図 3 A ~ 図 3 C に示されるように、細長い管 304 に流体又は前駆体 332 を受容したときに、ガスピストン 320（空気の小塊又は泡）が流体 332 と浸透圧剤 310 との間に形成される。ガスピストン 320 は、浸透圧剤 310 と流体薬物製剤 332 との間に介在し、浸透圧剤 310 によって発生した浸透圧下で、放出構造 308（即ち、細長い管の第 1 の端部）に向かって前進して、放出機構を介して流体薬物製剤 332 をデバイスの外

20

【0026】

一実施形態では、細長い管の壁及び/又は貯蔵部の壁は、50 ショア A ~ 90 ショア A の範囲の硬さを有するエラストマーポリマーなどのポリマーから形成される。例えば、ポリマーは、シリコン又はポリウレタンであり得る。一実施形態では、図 3 A ~ 図 3 C に示されるように、細長い管 304 の壁 307 は、水不透過性である。ある特定の実施形態では、透水性部分 312 以外の貯蔵部 314 の壁の一部分 307 も水不透過性である。一実施形態では、細長い管の壁及び/又は貯蔵部の壁も空気不透過性である。例えば、細長い管及び/又は貯蔵部は、実質的に水及びガス不透過性のエラストマーポリマーで少なくとも部分的に形成されるか、又は実質的に水及びガス不透過性のコーティングを有し得る

30

【0027】

一実施形態では、浸透圧剤を含有する貯蔵部又はハウジングは、透水性管である。例えば、図 1 に示されるように、貯蔵部 114 は、透水性の壁領域 112 を有する管であり得る。別の実施形態では、図 6 A ~ 図 6 C に示されるように、貯蔵部 614 の壁の透水性部分は、貯蔵部 614 の一端に透水性膜 650 を含む。例えば、図 7 に示されるように、貯蔵部 714 は、管状であってよく、管の端部に透水性ディスク 750 を含む。例えば、貯蔵部の壁の透水性部分は、親水性ポリマー、Tecophilic（登録商標）（Lubrizol Advanced Materials, Inc.）、HydroThane（商標）（Advansource Biomaterials）、Quadraphilic（商標）（Biomerics）などの熱可塑性ポリウレタン、又は親水性 Pebax（登録商標）MV 1074 SA 01 MED（Arkema）などの親水性ポリエーテルブロックアミドコポリマーを含み得る。

40

【0028】

一実施形態では、流体を含有又は受容する細長い管は、毛管力が管内で重力より優勢であるように寸法決定された内径を有する。つまり、管は、流体薬物製剤が実質的に重力の補助なく分注端部に向かって管を貫流することが可能であるように寸法決定及び成形され得る。単一管腔管及び複数管腔管の断面図は、それぞれ、図 8 及び 9 に示される。複数管腔管の総開口面積が単一管腔管と同じ場合、流体薬物製剤、流体ピストン、及び浸透圧溶

50

液を確実に分離させるために複数管腔管が好ましい場合がある。各個々の管腔の内径は、毛管力が浮力又は重力より優勢であり得るように十分に小さくなくてはならない。次に、圧縮空気小塊は、流体薬物製剤と分離されたままであり、浸透圧流入によって支持されたピストン又はプランジャとして作用し得る。図8と比較して、図9の管は、流体製剤の通路として機能し得る複数の小さい毛管路（即ち、管腔）905を有する。

【0029】

毛管力が浮力/重力より優勢であるために、ボンド数に基づき寸法分析を行うことができ、これは、

【数1】

$$Bo = \frac{\rho a L^2}{\gamma}$$

10

によって表される。一般に、ボンド数は、物体力（重力）と比較した表面張力の作用を測定する。高いボンド数は、このシステムが表面張力作用の影響を比較的受けないことを示すが、低い数（典型的には1未満）は、表面張力が優勢であることを示す。大幅に1未満

【数2】

( $Bo \ll 1$ )

のボンド数を有するデバイスの分析は、

【数3】

$$L \ll \sqrt{\gamma / (\rho g)} = 2.67 \text{ mm}$$

20

をもたらす、式中、 $\gamma = 0.07 \text{ N/m}$ （空気と接触する水の接触面の表面張力）であり、 $\rho = 1 \text{ g/cc}$ であり、 $g = 9.8 \text{ m/s}^2$ であり、 $L$ は、特性長さ尺度、即ち、管状ハウジングが使用される管の内径である。よって、ある特定の実施形態では、管は、2.67 mm未満、例えば1.52 mm ~ 2.64 mmの内径を有する。また、水が、NaCl又はスクロース（両方とも浸透圧剤として使用することができる）などの他の分子と混合される場合、表面張力は、20のNaCl 6.0 M水溶液では0.083 N/mであり、20のスクロース 55 w/w %の水溶液では0.076 N/mである。高い表面張力は、管中の圧縮空気小塊及び2つの流体領域の系列分布を補助する。

【0030】

一実施形態では、細長い管及び貯蔵部は、約1 mm ~ 約3 mmの内径を有するシリコン管から形成される。例えば、ハウジングは、1 mm ~ 3 mmの直径を有する中心管腔を有し得る。

30

【0031】

一実施形態では、図3A ~ 図3Cに示されるように、デバイスは、細長い管又は貯蔵部314（貯蔵部314と連通して図示される）と流体連通している空気孔315も含む。空気孔315は、細長い管が流体又は前駆体332を受容した時点で、プラグ316などで塞がれるように構成される。図3Aに示されるように、流体の充填中、空気孔315は、流体が充填後に排出されないように（ガスピストンにより）開いたままであってよい。空気孔315は、この実施形態では1つ以上の浸透圧錠剤310の後ろに位置付けられ得るため、錠剤（複数可）314は、貯蔵部314に封止部を作製するのを避け、それによって、空気が充填中に空気孔315に向かって錠剤（複数可）310の周囲に流れるのを可能にするように寸法決定及び成形されるべきである。

40

【0032】

代替の実施形態では、空気孔は、一時的に画定され、プラグが省かれる。つまり、端部のプラグは、中空の針が挿入され、空気が充填プロセス中に通気され得る通路を提供し、充填後、中空の針が引き出され、弾性材料が中空の針によって作製された穴を自己封止することを可能にし得る弾性材料から形成され得る。このようにして、プラグは必要ない。

【0033】

一実施形態では、流体放出構造は、開口部及び/又は逆止弁を含む。例えば、逆止弁は

50

、デバイスの外側から内側への毛細管又は不要な逆拡散を防止し得る。例えば、図3Aに示されるように、デバイスは、シリンジ334などの放出構造308を介して流体又は前駆体332を受容するように構成され得る。

【0034】

図12に示されるように、一実施形態では、デバイスは、流体薬物製剤1232で装填され、スパーサー開口部コネクタ1282によって接続された2つのコンパートメント1206を含む。

【0035】

一実施形態では、図6A~図6Cに示されるように、デバイスは、貯蔵部614に隣接し、貯蔵部の壁の透水性部分650を介して貯蔵部内に吸収される水660を収容するように構成されたコンパートメント652も含む。例えば、搭載された水コンパートメントを有するデバイスは、患者の子宮など、薬物送達のための水が少ない組織部位での使用に好適であり得る。

10

【0036】

ある特定の実施形態では、図6A~図6Cに示されるように、貯蔵部614の透水性壁650は、貯蔵部614とコンパートメント652との間に位置付けられる親水性膜を含む。一実施形態では、デバイスは、コンパートメント652と流体連通している空気孔654をさらに含む。この実施形態では、コンパートメントが水660を受容した時点で、空気孔は、プラグ655などで塞がれるように構成される。コンパートメントは、水660をコンパートメント内に導入することができるポート656も含み得る。ポート656は、水がコンパートメント652から浸透圧貯蔵部614内に引き込まれる間、コンパートメント652が崩壊しないように、開かれたままであってよい。別の実施形態では、コンパートメントの壁は、薄いプラスチックフィルムなどの折り畳み可能な材料から作製することができるため、水がコンパートメントから浸透圧貯蔵部内に引き込まれる間、壁は、容易に崩壊することができる。この場合、コンパートメントの任意のポートは、水を受容するときに閉められる。

20

【0037】

図6A~図6Cに示されるように、ある特定の実施形態では、デバイスは、細長い管606又は貯蔵部614と流体連通している空気孔615も含む。空気孔615は、細長い管606が流体又は前駆体632を受容した時点で、プラグ616などで塞がれるように構成される。図6Bに示されるように、流体の充填中、空気孔615は、流体が充填後に排出されないように(ガスピストンにより)開いたままであってよい。

30

【0038】

一実施形態では、デバイスは、薬物溶液を収容するための第1のコンパートメント、浸透圧剤を収容する第2のコンパートメント、及び同様に流体を受容し、放出するためのコンパートメントを含む。例えば、デバイスは、デバイスの中心に浸透圧領域及びそれに隣接した複数の空気小塊/薬物コンパートメントを有する2重放出設計を有し得る。

【0039】

一実施形態では、図7に示されるように、薬物送達デバイス702は、(i)液体薬物製剤732で装填された管腔を有する細長い可撓性管706であって、(a)液体薬物製剤732を放出するための分注開口部708を有する第1の端部、及び(b)反対側の第2の端部を有する管、(ii)細長い管706の第2の端部に接続され、浸透圧剤710が配置される貯蔵部を画定するハウジング部分714であって、水が貯蔵部に入り、かつ浸透圧剤710と接触することを可能にするための透水性壁750を有する、ハウジング部分、並びに(iii)浸透圧剤710と液体薬物製剤732との間に介在する管腔中に流体ピストン720を含み、該流体ピストン720は、浸透圧剤710によって発生した浸透圧下で、第1の端部に向かって管腔内を前進して、分注開口部708を介して液体薬物製剤732を管腔の外に排出させる(矢印の方向に)ように動作可能である。使用中、水は壁750を通して吸収され、管腔に入り、浸透圧剤710を可溶化し、浸透圧溶液を形成する。水は吸収され続け、浸透圧を作り出し、これは、流体ピストン720の排出に

40

50

よって解放される。

【0040】

デバイス702は、保持フレーム772が固定される保持フレーム管腔770をさらに含む。図7に示されるように、弾性ワイヤ（例えば、ニチノールなどの超弾性合金）を備え得る保持フレームは、コイル形状をデバイスに付与する。図示される実施形態では、保持フレームは、圧縮荷重の不在下で、医療デバイスを、コイルを有する形状にさせる。例えば、この形状は、圧縮荷重が患者の尿道の管腔を通したデバイスの挿入に好適であろうと示される真っ直ぐな形状に医療デバイスを維持する、図11に示されるデバイスの実施形態とは対照的に、患者の膀胱内でのデバイスの保持に好適であろう。

【0041】

一実施形態では、図1に示されるように、細長い管内に装填される流体は、薬物の溶液である、即ち、放出される流体薬物製剤である。別の実施形態では、図5A～図5Cに示されるように、薬物531の固体又は半固体製剤は細長い管内に収容され、細長い部分内に装填される流体533は、細長い管内に流体前駆体を受容したときに、溶剤が薬物を溶解して、デバイスから放出される流体薬物製剤を形成するような、流体薬物製剤の前駆体（例えば薬物製剤の溶剤）である。例えば、薬物は、粉末又は1つ以上の錠剤、カプセル、もしくはペレットの形態であってよい。溶剤は、例えば、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、及び/又はジメチルホルムアミド（DMF）であり得る。特定の実施形態では、DMSOは、間質性膀胱炎と呼ばれる膀胱状態の症状を緩和するための膀胱内薬剤としての使用が既に知られているため、好ましい溶剤であり得る。

【0042】

本明細書において使用される、用語「薬物」は、任意の好適な薬学的に活性な成分を包含する。薬物は、他の形態/種類の活性成分の中でも、小分子、巨大分子、生物学的製剤、又は代謝物であり得る。本明細書に記載の薬物は、塩形態、遊離酸形態、有機塩基形態、及び水和物などのその代替形態を含む。薬物は、当該技術分野において既知の1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化され得る。薬物の非限定的な例は、ゲムシタビン、オキサリプラチン、及び/もしくは別の化学療法剤、オキシブチニン、トロスピウム、及び/もしくは別の抗ムスカリン剤、並びに/又はリドカイン、及び/もしくは別の麻酔剤を含む。一実施形態では、第1のコンパートメント（例えば細長い管）は、薬物の組み合わせが送達されるように、2つ以上の種類の薬物錠剤（例えば異なる薬物）で装填され得る。

【0043】

いくつかの実施形態では、薬物は、疼痛を治療するために使用されるものである。様々な麻酔剤、鎮痛剤、及びこれらの組み合わせが使用され得る。一実施形態では、薬物は麻酔剤である。麻酔剤は、コカイン類似体であり得る。麻酔剤は、アミノアミド、アミノエステル、又はこれらの組み合わせであり得る。アミノアミド又はアミドクラスの麻酔剤の代表的な例としては、アルチカイン、ピピバカイン、カルチカイン、シンコカイン、エチドカイン、レボピピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカルン（prilocaine）、ロピバカイン、及びトリメカインが挙げられる。アミノエステル又はエステルクラスの麻酔剤の代表的な例としては、アミロカルン（amyl localaine）、ベンゾカイン、ブタカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン、ヘキシルカイン、ラロカイン、メプリルカイン、メタプトキシカイン、オルトカイン、ピペロカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、プロキシメタカイン、リソカイン、及びテトラカインが挙げられる。薬物はまた、オキシブチニン又はプロピペリンなどの麻酔作用を呈する抗ムスカリン化合物であってもよい。複数の実施形態では、鎮痛剤はオピオイドを含む。オピオイド作動薬の代表的な例としては、アルフェンタニル、アシルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デソシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール（dimenoxadol）、ジメフェブタノール、ジ

10

20

30

40

50

メチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェンタニール、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム (papavereturn)、ペンタゾシン、フェナドキシソ、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、これらの薬学的に許容される塩、及びこれらの混合物が挙げられる。ミュー、

10

【0044】

いくつかの実施形態では、薬物は、間質性膀胱炎、放射線膀胱炎、有痛性膀胱症候群、前立腺炎、尿道炎、術後痛、及び腎結石、などの炎症性状態を治療するために使用されるものである。これらの状態用の薬物の非限定的な例としては、リドカイン、グリコサミノグルカン (例えば、硫酸コンドロイチン、スロデキシド)、ペントサンポリ硫酸ナトリウム (PPS)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、オキシブチニン、マイトマイシンC、ヘパリン、フラボキサート、ケトロラク、又はこれらの組み合わせが挙げられる。ICの治療に使用され得る薬物の他の非限定的な例としては、タネズマブ及びカルシウムチャンネルアルファ-2-デルタ調節剤 (PD-299685又はガベペンチンなど)などの神経成長因子モノクローナル抗体 (MAB)拮抗薬が挙げられる。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、薬物は、切迫性失禁及び神経因性失禁、並びに膀胱三角部炎を含む、頻繁な又は切迫性の尿失禁を治療するために使用されるものである。使用され得る薬物は、抗コリン薬、鎮痙薬、抗ムスカリン剤、 $\alpha$ -2作動薬、アルファアドレナリン作動薬、抗痙攣薬、ノルエピネフィリン取り込み阻害剤、セロトニン取り込み阻害剤、カルシウムチャンネル遮断剤、カリウムチャンネル開口薬、及び筋弛緩薬を含む。失禁を治療するための好適な薬剤の代表的な例としては、オキシブチニン、S-オキシブチリン、エメプロニウム、ベラパミル、イミプラミン、フラボキサート、アトロピン、プロバンテリン、トルテロジン、ロシベリン、クレンブテロール、ダリフェナシン、テロジリン、トロスピウム、ヒヨスチアミン、プロピベリン、デスモプレシン、パミカミド、臭化クリジニウム、ジサイクロミンHCl、グリコピロレートアミノアルコールエステル、臭化イブラトロピウム、臭化メペンゾラート、臭化メトスコポラミン、臭化水素酸スコポラミン、臭化イオトロピウム、フマル酸フェソテロジン、YM-46303 (Yamanouchi Co., Japan)、ランペリゾン (Nippon Kayaku Co., Japan)、イナペリゾン、NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, Japan/Italy)、NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., Japan)、ZD-6169 (Zeneca Co., United Kingdom)、及びヨウ化スチロニウムが挙げられる。

30

40

【0046】

いくつかの実施形態では、薬物は、膀胱癌及び前立腺癌などの尿路癌を治療するために使用されるものである。使用され得る薬物は、抗増殖性薬剤、細胞毒性薬剤、化学療法剤、又はこれらの組み合わせを含む。尿路癌の治療に好適であり得る薬物の代表的な例としては、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG)ワクチン、シスプラチン、ドキソルビシン、バルルピシン、ゲムシタピン、マイコバクテリア細胞壁-DNA複合体 (MCC)、メトトレキサート、ビンブラスチン、チオテパ、マイトマイシン、フルオロウラシル、ロイプロ

50

リド、ジエチルスチルベストール、エストラムスチン、酢酸メゲストール、シプロテロン、フルタミド、選択的エストロゲン受容体調節剤（即ち、タモキシフェンなどのSERM）、ボツリヌス毒素、及びシクロホスファミドが挙げられる。薬物は、生物学的製剤であってよく、モノクローナル抗体、TNF阻害剤、抗ロイキンなどを含み得る。薬物はまた、TLR作動薬（イミキモド又は別のTLR7作動薬を含む）などの免疫調節剤であってもよい。薬物は、特に線維芽細胞成長因子受容体-3（FGFR3）-選択的チロシンキナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3K）阻害剤、又はマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）阻害剤、又はこれらの組み合わせなどのキナーゼ阻害剤であってもよい。他の例は、セレコキシブ、エロロチニブ、ゲフィチニブ、パクリタキセル、ポリフェノンE、バルルピシン、ネオカルジノスタチン、アパジコン（apaziquone）、ベリノスタット、インゲノールメブテート、Urocidin（MCC）、Proxinium（VB 4845）、BC 819（BioCancell Therapeutics）、キーホールリンペットヘモシアニン、LOR 2040（Lorus Therapeutics）、ウロカニン酸、OGX 427（OncoGenex）、及びSCH 721015（Schering-Plough）を含む。他の膀胱内癌治療は、小分子（アパジコン、アドリアマイシン、AD-32、ドキシソルピシン、ドセタキセル、エビルピシン、ゲムシタピン、HTI-286（ヘミアステリン類似体）、イダルピシン、-リノレン酸、ミトザントロン、メグルミン、及びチオテパなど）、巨大分子（活性化マクロファージ、活性化T細胞、EGF-デキストラン、HPC-ドキシソルピシン、IL-12、IFN-a2b、IFN-、-ラクトアルブミン、p53アデノベクター、TNF など）、組み合わせ（エビルピシン+BCG、IFN+ファルマルピシン（farmarubicin）、ドキシソルピシン+5-FU（経口）、BCG+IFN、及び百日咳毒素+嚢胞切除）、活性化細胞（マクロファージ及びT細胞など）、膀胱内注入（IL-2及びドキシソルピシンなど）、化学増感剤（BCG+抗線溶薬（antifibrinolytics）（パラメチル安息香酸又はアミノカプロン酸など）及びドキシソルピシン+ベラピミルなど）、診断剤/造影剤（ヘキサアミノレブリン酸塩、5-アミノレブリン酸、ヨードデキシウリジン（Iododexyuridine）、HMF G1 Mab+Tc99mなど）、並びにホルマリン（出血性膀胱炎）などの局所毒性を管理するための薬剤を含む。

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、薬物は、膀胱、前立腺、及び尿道に関する感染を治療するために使用されるものである。抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤、抗原虫薬、消毒剤、抗ウイルス剤、及び他の抗感染剤がそのような感染を治療するために投与され得る。感染を治療するための薬剤の代表的な例としては、マイトマイシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、メタンアミン、ニトロフラントイン、アンピシリン、アモキシリン、ナフシリン、トリメトプリム、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾール、エリスロマイシン、ドキシサイクリン、メトロニダゾール、テトラサイクリン、カナマイシン、ペニシリン、セファロスポリン、及びアミノグリコシドが挙げられる。

#### 【0048】

いくつかの実施形態では、薬物は、膀胱又は子宮などの泌尿生殖器部位の線維症を治療するために使用されるものである。筋腫を治療するための薬物の代表的な例としては、ペントクスフィリン（pentoxphylline）（キサンチン類似体）、抗TNF剤、抗TGF剤、GnRH類似体、外因性プロゲスチン、抗プロゲスチン、選択的エストロゲン受容体調節剤、ダナゾール、及びNSAIDが挙げられる。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、薬物は、神経因性膀胱を治療するために使用されるものである。そのような薬物の代表的な例は、鎮痛剤又は麻酔剤（リドカイン、プリバカイン、メピバカイン、プリロカルン（prilocaine）、アルチカイン、及びロピバカインなど）、抗コリン作用薬、抗ムスカリン剤（オキシブチニン又はプロピペリンなど）、パニロイド（カサブサイチン又はレシニフェラトキシンなど）、抗ムスカリン剤（M3ムス

カリンアセチルコリン受容体 (mAChR) に作用するもの)、鎮痙薬 (バクロフェンなどのGABA<sub>B</sub>作動薬を含む)、ボツリヌス毒素、カサブサイチン、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬、抗痙攣薬、セロトニン取り込み阻害剤 (アミトリプチリンなど)、及び神経成長因子拮抗薬が挙げられる。様々な実施形態では、薬物は、膀胱求心路に作用するもの、又は Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004) に記載の遠心路コリン性伝達に作用するものであり得る。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、薬物は、神経系排尿筋過活動及び/又はコンプライアンス排尿筋に起因する失禁を治療するために使用されるものである。これらの種類の薬物の例としては、膀胱弛緩薬 (例えば、オキシブチニン (明白な筋弛緩活性及び局所麻酔活性を有する抗ムスカリン剤)、プロピペリン、インプラトロピウム (impratroprimum)、チオトロピウム、トロスピウム、テロジリン、トルテロジン、プロバンテリン、オキシフェンサイクリミン、フラボキサート、及び三環系抗うつ薬、膀胱及び尿道を支配する神経を遮断する薬物 (例えば、パニロイド (カブサイシン、レシニフェラトキシシン)、ボツリヌス毒素A)、又は排尿筋収縮強度、排尿反射、排尿筋括約筋協調不全を調節する薬物 (例えば、GABA<sub>B</sub>作動薬 (バクロフェン)、ベンゾジアゼピン) が挙げられる。別の実施形態では、神経系括約筋不全に起因する失禁の治療用として知られるものから選択される。これらの薬物の例としては、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬、エストロゲン、 $\alpha$ -アドレナリン作動薬、三環系抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン) が挙げられる。さらに別の実施形態では、薬物は、排尿を促進することが知られるものから選択される (例えば、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬 (フェントラミン) 又はコリン作動薬)。また別の実施形態では、薬物は、抗コリン作動薬 (例えば、ジサイクロミン)、カルシウムチャネル遮断薬 (例えば、ベラパミル) トロパンアルカロイド (例えば、アトロピン、スコポラミン)、ノシセプチン/オルファニンFQ、及びベタネコール (例えば、M3ムスカリン作動薬、コリンエステール) の中から選択される。

#### 【0051】

浸透圧剤は、固体、半固体、又は溶液の形態であり得る。一実施形態では、浸透圧剤は、粉末、又は1つ以上の錠剤、カプセル、もしくはペレットの形態である。例えば、管状貯蔵部は、1つ以上の円筒形浸透圧剤の錠剤を収容し得る。浸透圧剤は、クエン酸一ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ラクトース、塩化ナトリウム、尿素、スクロース、及びこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。他の浸透圧剤も想定される。

#### 【0052】

好ましい実施形態では、その例は図7に示され、デバイス702は、弾性的に変形可能である。例えば、デバイスは、患者の尿道を通した挿入に好適な第1の形状と患者の膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能であり得る。例えば、膀胱内に配備された後に保持形状にある場合、デバイスは有利に、排尿力又は他の力に応答する排泄を防止し得る。デバイスは管腔又は体腔内に保持されるように設計されるため、それらは、膀胱に関連するものなど、従来の治療に欠けているいくつかの部分を克服することが可能である。

#### 【0053】

本明細書に記載のデバイスは、一度挿入され、手術又は頻繁に介入をすることなく、所望の時間期間放出され得る。結果として、デバイスは、感染及び副作用の可能性を低減することができ、膀胱に局所的又は局部的に送達される薬物の量を増加させることができ、治療プロセス中の患者の生活の質を改善することができる。薬物放出が完了した後、デバイスは患者から除去される。除去は、例えばカテーテルもしくは膀胱鏡を用いて医師により、尿道を通して延在するデバイスに接続された回収系を用いて退出させることにより、デバイスを体内で生分解もしくは生浸食させることにより、又はデバイス (又はその部品) が排尿中に排泄されるようにその保持形状を失うための手段を有するデバイスを提供することにより回収することを含む、いくつかの異なる方法によって達成することができる。



。これらの手段は、デバイスを部分的もしくは全体的に生浸食性材料で形成すること、及び/又は例えば閉じ込められたガスをデバイスから逃がすことによってデバイスに浮力を失わせることによることを含み得る。

#### 【0054】

一実施形態では、薬物送達デバイスは、自然に保持形状を取ることができ、手動で又は外部装置の補助のいずれかにより、身体内に挿入するための比較的真っ直ぐな形状に変形され得る。配備された時点で、デバイスは、自発的に又は自然に、身体内で保持するための初期保持形状に戻ることができる。本開示の目的のため、用語「保持形状」は、一般に、デバイスを膀胱内に保持するのに適したコイル又は「プレツェル」形状を含むがこれらに限定されない、意図される移植位置にデバイスを保持するのに適した任意の形状を指す。同様に、用語「比較的真っ直ぐな形状」は、一般に、カテーテル、膀胱鏡、もしくは尿道などの身体の内腔に位置付けられる他の配備機器の作業チャネルを通してデバイスを配備するのに適した線形又は細長い形状を含むがこれらに限定されない、身体内に薬物送達デバイスを配備するのに適した任意の形状を指す。

10

#### 【0055】

一実施形態では、薬物送達デバイスは、比較的真っ直ぐな形状と保持形状との間で弾性的に変形可能である保持フレームを必要としない。これらの実施形態では、ハウジングが形成される材料がデバイスが2つの形状間で弾性的に変形することを可能にさせる。別の実施形態では、薬物送達デバイスは、ハウジング704に関連する、例えば、図7などに示される保持フレーム772を収容する別個の管腔770に保持フレーム772を含む。保持フレームの特性は、デバイスをバネとして機能させ、圧縮荷重に応じて変形するが、荷重が取り除かれた時点で、自発的にその初期形状に戻る。一実施形態では、保持フレーム772は、図7に示されるように、ハウジング704と一体形成されるか、ないしは別の方法でそれに接続される保持フレーム管腔770に位置する。別の実施形態では、保持フレームは、接着剤などの好適な手段によってハウジングに固定される。

20

#### 【0056】

ある特定の実施形態では、デバイス自体と同様、保持フレームは、自然に保持形状を取ることができ、比較的真っ直ぐな形状に変形することができ、身体内に挿入されたときに自発的に保持形状に戻ることができる。保持形状の保持フレームは、体腔に保持するために成形され得、比較的真っ直ぐな形状の保持フレームは、カテーテル又は膀胱鏡などの配備機器の作業チャネルを通して身体内に挿入するために成形され得る。このような結果を得るために、保持フレームは、移植された時点で、デバイスが比較的lowプロファイルの形状を取るのを防止するように選択された弾性限界、係数、及び/又はバネ定数を有し得る。そのような構成は、予想される力下でデバイスが身体から偶発的に排出されるのを制限又は防止し得る。例えば、デバイスは、排尿又は排尿筋の収縮中、膀胱内に保持され得る。

30

#### 【0057】

一実施形態では、保持フレームは、弾性ワイヤ又は弾性ストリップを含むか、又はそれからなる。一実施形態では、弾性ワイヤは、当該技術分野において既知の生体適合性の形状記憶材料又は生分解性形状記憶ポリマーを含み得る。例えば、保持フレームは、ニチノール合金ワイヤを含み得る。弾性ワイヤは、比較的low係数エラストマーも含み得、これは、膀胱もしくは移植部位内の潰瘍を比較的あまり刺激しないか、又はそれをあまり生じさせない可能性があり、デバイスを除去する必要がないように生分解性であり得る。low係数エラストマーの例としては、ポリウレタン、シリコン、スチレン系熱可塑性エラストマー、及びポリ(グリセロール-セバケート)(PGS)が挙げられる。弾性ワイヤは、シリコン、ポリウレタン、スチレン系熱可塑性エラストマー、Silitek、Tecoflex、C-flex、及びPerflexのうちの1つ以上から形成されたコーティングなど、生体適合性ポリマーでコーティングされ得る。

40

#### 【0058】

保持フレームは、平面に限定される2次元構造体、3次元構造体(球状体の内部を占め

50

る構造体など)、又はこれらのある組み合わせを有し得る。フレームは、線形又は放射状のいずれかに接続され、同一もしくは交互方向に曲がり、重複もしくは重複しない1つ以上のループ、巻き、又は半円を有し得る。フレームは、2次元もしくは3次元構成に配置された1つ以上の円又は楕円を含み得、閉鎖型もしくは開放型のいずれかの円又は楕円は、同一もしくは異なる大きさを有し、重複もしくは重複せず、1つ以上の接続点で一緒に接合される。保持フレーム部分も、球面空間などの球状形状の空間の周囲を占めるか、又はそれに巻き付くように成形される3次元構造体であってよく、空間は長球状形状を有するか、又は空間は偏球形状を有する。保持フレーム部分は、球面空間の周囲を占めるか、又はそれに巻き付くように成形され得る。保持フレーム部分は、一般に、異なる平面にある2つの交差する円、内方向に丸まった端部を有する異なる平面にある2つの交差する円、異なる平面にある3つの交差する円、又は球面らせん形状を取ることができる。これらの例の各々において、保持フレーム部分は、配備機器を通して配備するための線形形状に伸ばすことができる。保持フレーム部分は、様々な他の様式で、球面空間もしくは他の球状形状空間の周囲に又はそれを通して巻き付くことができる。保持フレーム及び保持フレーム管腔のうちの一つ又はその両方は省かれてよく、その場合、ハウジング自体が本明細書に記載の任意の保持形状を取るか、又はそれに变形され得る。代替構成の例は、米国特許及び出願に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0059】

デバイスは、膀胱鏡又はカテーテルを用いて患者内に挿入することができる。典型的に、成人のヒト用の膀胱鏡は、約5mmの外径を有し、作業チャンネルは約2.4mm~約2.6mmの内径を有する。複数の実施形態では、膀胱鏡は、4mm以上の内径など、より大きい内径を有する作業チャンネルを有し得る。よって、デバイスは、大きさが比較的小さくてよい。例えば、デバイスが挿入に好適な比較的真っ直ぐな形状に弾性的に変形される場合、成人患者用のデバイスは、約2.0mm~約2.4mmなど、約2.6mm未満の総外径を有し得る。小児患者については、デバイスの寸法は、より小さいことが予想され、例えば身体構造上の大きさの差及び/又は成人と小児患者との間の薬物投薬量の差に基づき比例する。挿入を可能にすることに加え、大きさが比較的小さいデバイスは、患者の不快感及び膀胱への外傷も低減し得る。

20

#### 【0060】

一実施形態では、デバイスの全体的な構成は、大半の患者の膀胱におけるインビボ忍容性を助長する。特定の実施形態では、デバイスは、米国特許第8,679,094号(TB 112)に記載される膀胱の特徴及び設計仕様に基づく忍容性のために構成される(その該当する部分は参照により本明細書に組み込まれる)。

30

#### 【0061】

一実施形態では、デバイスが不均一の形状であるように、デバイスは、3方向のうち少なくとも2方向、いくつかの場合では、3方向のうち各々において異なる寸法を有し得る。形状が不均一のため、デバイスは、形状が同様に不均一な空の膀胱において圧縮が低減された配向を実現することが可能であり得る。換言すれば、空の膀胱におけるデバイスの特定の配向は、デバイスが膀胱壁に対して接触圧をあまりかけないことを可能にし、患者にデバイスをより忍容させることができる。

40

#### 【0062】

デバイスの全体的な形状は、デバイスが膀胱内で自然と再配向して、膀胱壁とのその係合又は接触を低減させることができる。例えば、デバイスの全体的な外側形状は湾曲してよく、デバイスの外側もしくは露出した表面の全て又は大部分は、実質的に丸くてよい。デバイスは鋭利な縁も実質的になくてよく、外側表面は、膀胱壁との摩擦係合を減少させる材料で形成され得る。そのような構成は、デバイスが膀胱壁に対して低い接触圧を加えるように、空の膀胱内で自然と再位置付けすることが可能であり得る。換言すれば、デバイスは、膀胱壁に対して、低エネルギー位置、つまり、デバイスが圧縮をあまり受けない位置に滑るか、又は転がることができる。

#### 【0063】

50

デバイスは、ハウジング構成要素用の低密度材料の構成体などを用いて、及び／又は例えば米国特許出願公開第2012/0089121号(TB 116)に記載のハウジング内にガスもしくはガス発生材料を組み込むことにより、浮力を促すようにも構成され得る(その該当する部分は参照により本明細書に組み込まれる)。

#### 【0064】

移植可能な薬物送達デバイスは、薬物製剤の放出後にデバイスの外植又は回収が必要ないように、完全に又は部分的に生浸食性であるように作製され得る。いくつかの実施形態では、デバイスは、部分的に浸食するときに、デバイスが膀胱から排泄されるのに十分に小さい非浸食性の小片に分割するように、部分的に生浸食性である。本明細書で使用される、用語「生浸食性」は、デバイス又はその一部が溶解、酵素加水分解、浸食、吸収、又はこれらの組み合わせによりインビボで分解することを意味する。一実施形態では、この分解は、デバイスからの薬物の意図される放出速度を妨害しない時点で生じる。例えば、デバイスの実質的な浸食は、薬物製剤が実質的又は完全に放出された後まで生じなくてよい。別の実施形態では、デバイスは浸食性であり、薬物製剤の放出は、浸食性デバイス本体の分解又は浸食特徴によって少なくとも部分的に制御される。本明細書に記載のデバイスは、米国特許第8,690,840号(TB 117)(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものの特徴と一致するように設計され得る。

10

#### 【0065】

あるいは、移植可能な薬物送達デバイスは、少なくとも部分的に非浸食性であり得る。当該技術分野において既知の医療グレードのシリコンもしくはポリウレタン又はこれらの材料の組み合わせから形成され得る。他の好適な構成体の材料が想定される。薬物の放出後、デバイスは、実質的にそのまま、又は複数の小片で除去され得る。

20

#### 【0066】

##### キット

本明細書に記載の薬物送達デバイスは、例えば薬物及び／又は浸透圧剤を常温保存可能な又は貯蔵に好適な形態に保つことができるように、キットの一部として提供され得る。一実施形態では、図1に示されるように、キット100は、(i)開示の又は他の好適なデバイスの特色の任意の組み合わせを含む、本明細書に記載の薬物送達デバイス102、(ii)デバイス102内に装填される物質、流体、又はこれらの前駆体132を入れる容器130、及び(iii)容器130から薬物送達デバイス102(例えば細長い管内)に流体成分を移すための手段134を含む。図1に示される、キット100は、流体薬物製剤132を含有するアンプル130を含み得る。

30

#### 【0067】

一実施形態では、容器に含有される流体は、デバイスによって送達される流体薬物製剤である。別の実施形態では、流体は、細長い管に装填される固体/半固体薬物を溶解して、薬物を含有する流体を形成する、薬物の溶剤など、流体薬物製剤の前駆体である。一実施形態では、図1に示されるように、流体を移すための手段は、当該技術分野において既知の針とシリンジ134などのデバイスを含む。他の実施形態では、移すための手段は、ポンプ、漏斗、ピペットなどを含み得る。

#### 【0068】

一実施形態では、図3に示されるように、キットは、薬物送達デバイスが充填及び／又は充填中に通気される開口部(複数可)内に挿入されるように構成された1つ以上のピン309(即ち、閉鎖デバイス)も含む。一実施形態では、ピンは、分解性材料から構築され、インビボで挿入されたときに、分解性ピンが分解して、薬物含有流体が放出構造を介してデバイスから放出されるように、流体が細長い管内に導入された後に放出構造に固定されるように寸法決定される。分解性ピンは、例えばポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマー(PLGA)、ポリジオキサノン(PDS)、又は本明細書に記載のもしくは当該技術分野において既知の別の生体適合性の浸食性材料、又はこれらの組み合わせから作製され得る。

40

#### 【0069】

50

一実施形態では、図1に示されるように、デバイスは、上述の1つ以上の空気孔115を含み、キット100は、流体、前駆体、及び/又は水を細長い管及び/又は水コンパートメント内に導入したときに、空気孔115を塞ぐように構成された1つ以上のプラグ116を含む。図2は、プラグ216の代替構成を示す。

#### 【0070】

##### 方法

本明細書に記載の浸透圧薬剤送達デバイスを用いて、1つ以上の薬物を患者に送達するための様々な方法が想定される。薬物送達デバイスは、開示のデバイスの特色の任意の好適な組み合わせを含む、本明細書に記載の任意の薬物送達デバイスであり得る。

#### 【0071】

一実施形態では、薬物送達方法は、患者の尿道を介して薬物送達デバイスを患者の膀胱内に配備することを含み、該デバイスは、管腔を画定するハウジング、及び患者に分注される流体を含む。デバイスは、尿道を通した挿入に好適な第1の形状と膀胱内でのデバイスの保持に好適な第2の形状との間で弾性的に変形可能であり得る。デバイスは、管腔内で浸透圧駆動ピストンを移動させて、流体をデバイスから排出するように動作可能であり得る。特定の実施形態では、ハウジングは細長い管を備え、ピストンはガスを含み、流体は薬物を含む。

#### 【0072】

ある特定の実施形態では、細長い管は、流体を放出するための放出構造を有する第1の端部と、反対側の第2の端部とを有し、ハウジングは、細長い管の第2の端部に接続され、浸透圧剤が配置される貯蔵部をさらに画定する。ハウジングは、水が貯蔵部に入り、かつ浸透圧剤と接触することを可能にするための透水性壁を含み得、ピストンは、浸透圧剤によって発生した浸透圧下で、細長い管の第1の端部に向かって管腔内を前進して、放出構造を介して流体を管腔の外に排出させるように動作可能であり得る。

#### 【0073】

ある特定の実施形態では、薬物送達方法は、(i)(a)液体を収容するように構成された第1のコンパートメント、(b)第1のコンパートメントと連通し、浸透圧剤を収容する第2のコンパートメントであって、第2のコンパートメントの壁の少なくとも一部分が透水性である、第2のコンパートメント、及び(c)第1のコンパートメントと流体連通している液体放出構造を含む、薬物送達デバイスを提供することと、(ii)流体ピストンが液体(及びその中に含有される薬物)と浸透圧剤との間に形成されるように、液体を第1のコンパートメント内に導入することと、(iii)薬物送達デバイスを患者内、例えば患者の膀胱内に挿入することと、(iv)水(例えば挿入の部位から)が透水性壁を通過し、透水性壁を介して第2のコンパートメント内に入ることを可能にする(即ち、水が第2のコンパートメント内に吸収されることを可能にする)こととを含む。それにより、これは、第2のコンパートメントを浸透圧ポンプとして機能させて、浸透圧を発生させ、これは、第1のコンパートメントを通して流体ピストンを排出させる、即ち、前進させて、液体放出構造を介してデバイスから患者の身体内に薬物含有液体を送る。

#### 【0074】

図1に示されるように、キット100は、薬物送達デバイス102、プラグ116、針を有するシリンジ134、及びアンプル130を含み得る。薬物送達デバイスは、弾性的に屈曲可能であるように設計され得、このシステムは、最初は湾曲し得るが(例えば保持形状にある)、図1では真っ直ぐに示されている。図1のデバイスは、流体放出構造108及び空気孔115を有し、これは、キット100に含まれるプラグ116で閉鎖される。

#### 【0075】

複数の実施形態では、壁(複数可)の少なくとも一部分、例えば浸透圧剤を包囲する貯蔵部の壁は、透水性である。浸透圧剤は、1つ以上の錠剤の形態であってよい。透水性領域112は、図1に図示される実施形態に示される。この透水性領域は、水が浸透によってこのシステム内に吸収されることを可能にする。開口部と浸透圧剤との間の任意の空間

10

20

30

40

50

は、最初は空隙であるか、又は空気で充填され得る。

【0076】

一実施形態では、流体を細長い管内に導入することは、放出構造を介して流体又は前駆体を細長い管内に注入することを含む。

【0077】

図3に示されるように、流体332は、開口部308を通して針型シリンジ334により細長い管内に導入され得る。流体充填中、空気孔315は、シリンジが充填後に引き抜かれる際、流体製剤が排出されない（圧縮空気によって）ように、開いたままであってよい。流体が装填された後、プラグ316を用いて空気孔314を閉鎖することができる。つまり、本方法は、流体又は前駆体が細長い管内に導入された後に、細長い管又は貯蔵部と流体連通している空気孔を塞ぐことを含み得る。例えば、嵌合が、デバイスが水を吸収した時点で生じる、デバイス内の浸透圧に耐えるのに十分に気密であるように、空気孔とプラグとの間に摩擦嵌合が存在し得る。空気孔がエラストマーポリマーから作製され、一端にビーズを有するプラグが挿入するのに十分に硬く、空気孔に留まる、代替のプラグ設計も図2に示される。例えば、流体は、医師又は他の医療関係者によってデバイス内に導入され得る。

10

【0078】

図3に示されるように、流体製剤が装填される壁部分（例えば細長い管）307は、流体薬物製剤に実質的に不透過性であり得る。流体製剤と浸透圧剤との間に示される空気は、ガスピストン320である/となる空気である。デバイスの壁は、一般に、流体ピストンの空気がデバイス動作中に管腔内に留まるように、空気に十分に不透過性である。プラグが空気孔に挿入された後、流体製剤が取り扱いプロセス中の流体の偶発的な排出を防止するのに役立つ浸透ではなく、重力によって開口部の外に流れる傾向がある場合、負のゲージ圧が高まる。

20

【0079】

加えて、図3に示されるように、分解性ピン309は、デバイスを膀胱内に配備したときに、分解性ピンが分解して、薬物を含む流体が放出構造を介してデバイスから放出されるように、流体又は前駆体が細長い管内に導入された後に放出構造内に挿入され得る。例えば、分解性ピンは、摩擦嵌合などで開口部内に挿入されて、取り扱い及び挿入プロセス中の望ましくない流体の排出のリスクをさらに低減し得る。分解性ピンは、水と接触した時点で比較的迅速に（例えば1日未満）溶解する分解性材料から作製され得る。

30

【0080】

次に、デバイスは、十分な体液又は水が得られる患者の身体の内腔内に挿入され得る。例えば、デバイスは、尿と接触する膀胱内に移植され得る。図4A～4Bに示されるように、次に、水411は、貯蔵部の透水性壁412を通して浸透圧により吸収され、ガスピストンの空気420が圧縮され、空気圧が流体製剤（薬物/溶剤）に適用され、それにより流体製剤を開口部408の外に分注させるように細長い管を通して前進する。初期の空気の小塊/泡は、少量の空気が流体に溶解されるか、又はデバイスの壁を通して外に拡散するかのいずれかであっても、デバイス操作中に2つの流体領域を分離させるのに十分な量のものでなければならない。

40

【0081】

最初に十分な量の浸透圧剤がデバイスに装填される場合、浸透圧溶液の濃度は、薬剤が可溶化されるときに一定のままであり得るが、浸透圧流入領域は増加する。したがって、壁を通して流入する浸透圧水の全体的な量は、浸透圧流入領域が増加すると経時的に増加し、浸透圧溶液は飽和のままである。しかしながら、最初に十分な量の浸透圧剤が装填されない場合、浸透圧溶液の濃度は、経時的に減少するが、浸透圧流入領域は増加する。したがって、時間依存性浸透圧溶液濃度と時間依存性浸透圧流入領域の増加は、どれだけ速く浸透圧溶液が薬物流体製剤を外に押し出すかを決定する。

【0082】

一実施形態では、図6A～図6Cに示されるように、薬物送達デバイスは、貯蔵部61

50

4に隣接したコンパートメント652を含み、コンパートメント652は、貯蔵部の壁の透水性部分650(例えばコンパートメントと貯蔵部との間に位置付けられる親水性膜)を介して貯蔵部614内に吸収される水660を収容するように構成される。例えば、このデバイスの実施形態は、子宮などの十分な体液又は水が得られない移植部位に好適であり得る。これらの実施形態では、方法は、ポートを介して水をコンパートメント内に導入することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、水がコンパートメント内に導入された後に、コンパートメントと流体連通している空気孔を塞ぐことも含む。よって、空気孔は、充填プロセス中開いたままであってよい。コンパートメントに関連する水注入ポートは、コンパートメント内の水が親水性膜を通して貯蔵部内に移動するときに、負のゲージ圧が発生できないように開いたままであってよい。

10

#### 【0083】

一実施形態では、薬物送達デバイスを患者に挿入することは、患者の尿道を介して薬物送達デバイスを患者の膀胱内に配備することを含む。例えば、デバイスは、尿道などの実の身体の内腔に位置付けられるカテーテル又は膀胱鏡などの配備機器を通して膀胱などの体腔内に配備され得る。配備機器は典型的に、薬物送達デバイスが処方された治療期間の間膀胱又は他の体腔内に留まる一方で、身体の内腔から除去される。例えば、デバイスは非外科的に移植することができ、移植手順が終わった後、数日間、数週間、数ヶ月以上薬物を送達することができる。

#### 【0084】

いくつかの実施形態では、デバイスは、独立した手順で、又は別の泌尿器もしくは他の手順又は手術と併せて、他の手順前、手順中、又は手順後のいずれかで、患者の膀胱内に配備され得る。一実施形態では、デバイスは、配備機器を通して薬物送達デバイスを通させ、配備機器から身体内にデバイスを放出することにより移植される。デバイスが膀胱などの体腔内に配備される場合では、デバイスは、デバイスが配備機器から空洞内に出た時点で、拡張又は高プロファイルの形状などの保持形状を取ることができる。デバイスは、術中、術後、又はその両方のいずれかで、療法もしくは予防のために局所及び/又は局部組織に送達される1つ以上の薬物を放出することができる。放出は制御することができ、長期間にわたって有効量で薬物を放出することができる。その後、デバイスは、除去、吸収、排泄されるか、又はこれらのいくつかの組み合わせが行われ得る。ある特定の実施形態では、デバイスは、膀胱内に存在し、2週間、3週間、4週間、1ヶ月以上など、所定の期間にわたって薬物を放出する。よって、移植された時点で、デバイスは、所望の所定の期間にわたって、所望の量の薬物の長期的、連続的、断続的、又は周期的な放出を提供することができる。ある特定の実施形態では、デバイスは、12時間、24時間、5日間、7日間、10日間、14日間、又は20、25、30、45、60、もしくは90日以上など、長期間にわたって所望の用量の薬物を送達することができる。送達速度及び薬物の投薬量は、送達される薬物及び治療される疾患又は状態に応じて選択され得る。

20

30

#### 【0085】

一実施形態では、図3A~図3Cに示されるように、流体は薬物の溶液である。別の実施形態では、図5A~図5Cに示されるように、薬物送達デバイスは、細長い管内に収容される薬物531の固体又は半固体製剤を含み、流体前駆体533は、流体前駆体が細長い管内に導入されたときに、流体前駆体が薬物を溶解して、デバイスから送られる薬物を含有する流体を形成するような、薬物の溶剤である。例えば、薬物がより安定しており、かつ/又は液体形態より固体形態の改善された取り扱いを示す場合、又は薬物の取り扱いに関連する安全上の問題がある場合、デバイスは薬物の固体形態で予め装填され得る。

40

#### 【0086】

デバイスは、間質性膀胱炎、放射線膀胱炎、骨盤痛、過活動膀胱症候群、膀胱癌、神経因性膀胱、神経障害性もしくは非神経障害性膀胱-括約筋不全、感染、術後痛、又は膀胱に送達される薬物で治療される他の疾患、障害、及び状態を治療するために使用され得る。デバイスは、膀胱に局所的に、及び膀胱付近の他の部位に局部的に薬物を放出することができる。デバイスは、膀胱容量、コンプライアンス、及び/又は非制御の収縮頻度など

50

の膀胱機能を改善する、膀胱もしくは他の付近の領域の疼痛及び不快感を低減する、又は他の作用を有する、あるいはこれらの組み合わせの薬物を送達することができる。膀胱内に配備されたデバイスは、特に腎臓、尿道、尿管、陰茎、精巣、精嚢、輸精管、射精管、前立腺、膣、子宮、卵巣、もしくは卵管、又はこれらの組み合わせを含む、身体の泌尿器もしくは生殖器系内の他の位置など、身体内の他の泌尿生殖器部位に、治療有効量の1つ以上の薬物を送達することもできる。例えば、薬物送達デバイスは、他の疾患、障害、及び状態の中でも、腎結石又は線維症、勃起不全の治療に使用され得る。薬物は、ゲムシタピン、オキサリプラチン、及び/もしくは別の化学療法剤、トロスピウム及び/もしくは別の抗ムスカリン剤、又はリドカイン及び/もしくは別の麻酔剤を含み得る。

【0087】

その後、デバイスは、デバイスが吸収性でないか、ないしは別の方法で除去される必要がある場合など、身体から回収され得る。この目的のための回収デバイスは、当該技術分野において既知であるか、又は特別に製造され得る。デバイスはまた、デバイス全体が吸収されるか、又はデバイスが例えば排尿中に膀胱から排出されるのに十分に分解するかのいずれかであるとき、回収が必要でないように、完全に、もしくは部分的に、生浸食性、吸収性、又は生分解性であってもよい。デバイスは、薬物の一部又は好ましくは大半のもしくは全ての薬物が放出されるまで、回収又は吸収されなくてよい。必要な場合、回収と同じ手順中に、又は後刻、新しい薬物装填デバイスを後に移植することができる。

【0088】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参照することによりさらに理解することができる。

【実施例】

【0089】

本明細書に開示されるデバイスの実施形態が製造され、試験された。一実施例では、10 cm (1.02 mm ID × 2.16 mm OD) の長さを有するシリコン管を、230 mg / 2.3 cm の量の NaCl 錠剤で充填された親水性 HP-93A-100 管 (2.64 mm ID × 3.05 mm OD) に接続した。別の実施例では、13.5 cm (0.51 mm ID × 0.94 mm OD) の長さを有するシリコン管を、241 mg / 2.2 cm の量の NaCl 錠剤で充填された親水性 HP-93A-100 管 (2.64 mm ID × 3.05 mm OD) に接続した。シリコン管は、メチレンブルー (MB) 水溶液で充填され、脱気 DI 水に浸漬された。目視観察により、水の流動により水溶液を親水性管内に前進させ、空気の小塊は、ピストン又は分離子として機能した。

【0090】

別の実施例では、固体部と液体部との間に気泡 (即ち、空隙又は流体ピストン) を有する、又は有さないユニットのゲムシタピン (薬物) 及びクエン酸三ナトリウム (浸透圧剤) 放出プロフィールが試験された。図 10 ~ 図 11 に示されるものに類似するデバイスが製造され、試験された。

【0091】

具体的には、約 7.5 cm の固体のクエン酸三ナトリウム 93% 錠剤 (1010、1110) 及び約 15 cm の液体ゲムシタピン HCl 含有水 (5 mg FBE / mL) (1032、1132) を含有するデバイスが製造された。長さが 5 mm、及び 500 μm の開口部 ID を有する空気孔スパー開口部 (1080、1180) を、シリコン接着剤で、浸透圧錠剤に隣接した管端部に固定した。長さが 5 mm、及び 300 μm の開口部 ID を有する溶液注入 / 放出スパー開口部 (1008、1108) を、シリコン接着剤で、反対側の管端部に固定した。注入開口部を通して、シリンジでゲムシタピン溶液を注入した。薬物溶液をユニット内に注入した後、ニチノールピン (1016、1116) を空気孔スパー開口部に嵌合させた。液体薬物溶液及び浸透圧錠剤が触れる 3 つのユニット (図 10 に示される)、並びに長さが約 2 cm の空気小塊 (1120) が浸透圧錠剤と液体薬物溶液との間に提供される 3 つのユニット (図 11 に示される) を準備した。ユニットを 37 °C の 100 mL の脱イオン水に設置し、各測定試料が採取される前に、5

10

20

30

40

50

mLをピペットで入れて出すことを3回行うことにより放出媒体を混合した。

【0092】

図13～図16は、これらの試験の結果を示す。空隙を有するユニット対空隙を有さないユニットについて、図13は、経時的に測定された放出されたゲムシタピン（パーセント）を示し、図14は、経時的なゲムシタピン放出速度を示す。示されるように、空隙ユニットは、デバイスが水に浸漬された後直ぐにゲムシタピンの放出を開始したが、空隙を有さないユニットは、24時間後まで薬物の放出が始まらなかった。意外なことに、図13は、約20%のみのゲムシタピン溶液を放出する空隙を有さないユニットと比較して、空隙を有するユニットが100%のゲムシタピン溶液を放出することができたことを示す。さらに、空隙ユニットは、後の時点でより高いゲムシタピン放出速度を有し、これは、持続放出が望ましい薬物について望ましい。

10

【0093】

空隙を有するユニット対空隙を有さないユニットについて、図15は、経時的に放出されたクエン酸塩（浸透圧剤）（パーセント）を示し、図16は、経時的なクエン酸塩放出速度を示す。一般に、図13～図16は、空隙が数日間浸透圧剤と薬物溶液との間で維持されることを示す。さらに、空隙は、100%のゲムシタピンが放出されるまで、浸透圧剤の放出を防止する。よって、空隙は、ピストンとして作用し、薬物を放出する間、浸透圧と薬物部との分離を保ち、高パーセンテージのゲムシタピン放出及び後日の高放出速度をもたらす。

20

【0094】

別の実施例では、固体部と液体部との間に空隙を有するユニットを異なる浸透圧剤を用いて製造し、錠剤中の浸透圧剤の変更がどのようにゲムシタピン放出プロファイルを変更させるかを決定した。約30cmのより長い液体コア長を有することを除き、図13～図16に報告された試験のために準備されたものに類似するデバイスを準備した。試験した浸透圧剤は、(1)90%尿素、10%Lubritab（登録商標）（J. Rettenmaier & Sohne GmbH + Co. KG）、(2)90%尿素、600,000の平均分子量を有する9%ポリ（エチレンオキシド）（「PEO（600K）」）、0.5%Neusilin（登録商標）UFL2（Fuji Chemical Industry Co., Ltd）、0.5%ステアリン酸マグネシウム、(3)87%ラクトース水和物、8,000の平均分子量を有する8%ポリエチレングリコール（PEG）、5%Plasdone（商標）K-29/32（ISP Pharmaceuticals）、及び(4)90%NaCl、10%Polyplasdone（商標）XL10（ISP Pharmaceuticals）を含んだ。図17は、デバイスの経時的に放出されたゲムシタピン（パーセント）を示し、図18は、デバイスの経時的なゲムシタピン放出速度を示す。図19は、浸透圧剤に尿素を含有する2つのデバイスの経時的に放出された尿素（パーセント）を示し、図20は、浸透圧剤に尿素を含有する2つのデバイスの経時的な尿素放出速度を示す。

30

【0095】

図17～図20に示されるように、尿素：Lubritab（登録商標）デバイスは、3日目～14日目までほぼ一定のゲムシタピン流量を示し、14日目に100%のゲムシタピンが放出された。尿素：Lubritab（登録商標）の結果も、尿素の希釈が表面積増加により相殺されることを示す。尿素：PEO（600K）デバイスは、3日目～7日目までほぼ一定のゲムシタピン流量を示す。尿素：PEO（600K）も、尿素の希釈が表面積の増加により最初は相殺されることを示す。しかしながら、結果は、空隙がゲムシタピンと尿素：PEO（600K）との間で維持されなかったことを示し、これは、PEOによる表面張力の減少に起因し得る。ラクトースデバイスは、薬物放出において非常に長い遅延時間を示す。NaClデバイスは、2日目～9日目までゲムシタピン流量の増加、及び9日目～11日目まで一定のゲムシタピン流量を示し、11日目に100%のゲムシタピンが放出された。

40

【0096】

50



これらの実施例は、空隙デバイスが空隙を有さない類似するデバイスよりも非常に優れていることを示す。空隙デバイスは、一定又は増加した放出速度で、100%のそれらの液体薬物負荷量を放出することができる。よって、薬物送達デバイスは、所望の薬物放出プロファイルに基づき調整することができる。

【0097】

これらのデバイスは有利に、液体形態のみで入手可能な薬物、又は貯蔵のための固体形態のより安定した/安全な薬物を送達することができる。つまり、これらのデバイスは、デバイスの浸透圧挙動又は放出速度を変更することなく、薬物を最適な安定度/溶解度に製剤化することを可能にする。さらに、これらのデバイスは、可撓性の実質的に摩擦がないピストンを提供することによって、既知の剛性浸透圧薬物送達デバイスに関連する問題を解決する。可撓性ピストンはその長さに沿ったねじれ及び/又は湾曲を有するデバイスの輪郭をたどることができるため、このピストン設計は、デバイス本体が可撓性のエラストマー材料から作製されることを可能にする。対照的に、剛性ピストンを有する可撓性デバイスは、ハウジングがピストンの後ろの浸透圧によって膨張するため、ピストンで漏れることが分かった。可撓性デバイスは有利に、剛性デバイスより広範囲の用途及び挿入/移植部位においても使用され得る。

10

【0098】

本明細書に引用される刊行物及びそれらが引用される資料は、参照により具体的に組み込まれる。本明細書に記載の方法及びデバイスの修正及び変形は、先行する発明を実施するための形態から当業者には明らかであろう。このような修正及び変形は、付属の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

20

【図1】

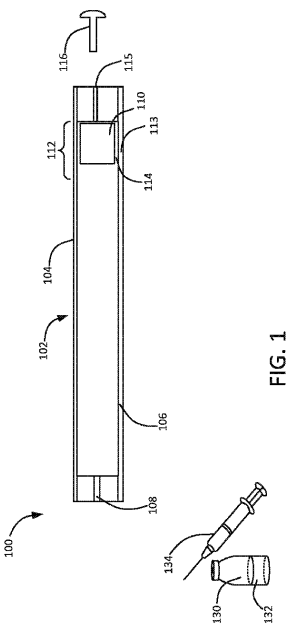


FIG. 1

【図3A】

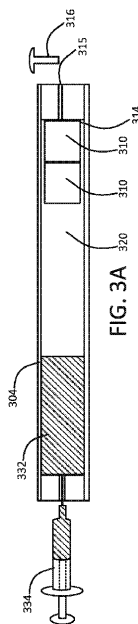


FIG. 3A

【図2】

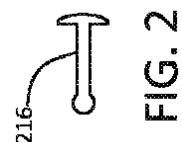
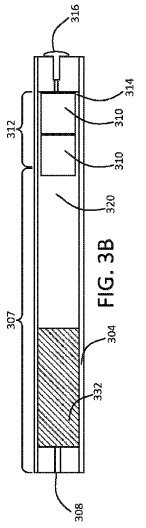
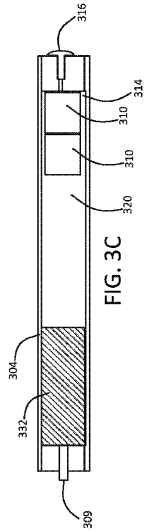


FIG. 2

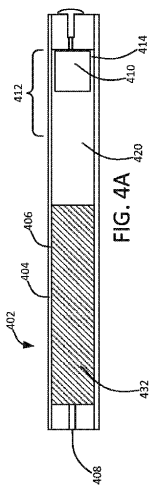
【 3 B 】



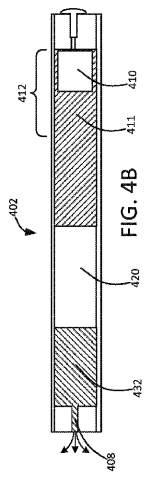
【 3 C 】



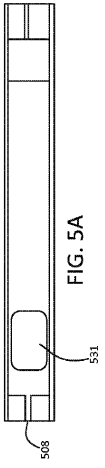
【 4 A 】



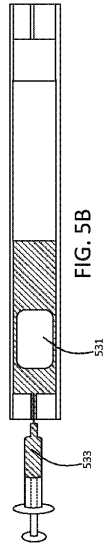
【 4 B 】



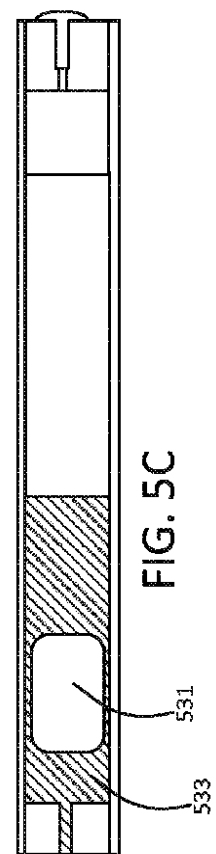
【 5 A 】



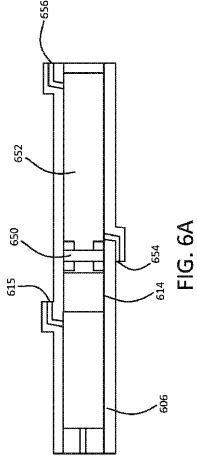
【 5 B 】



【 5 C 】



【 6 A 】



【 6 B 】

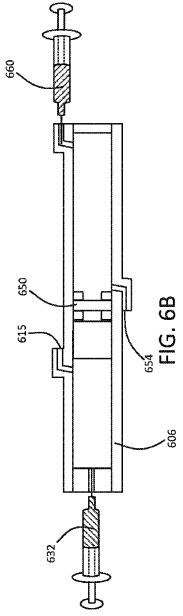


FIG. 6B

【 6 C 】

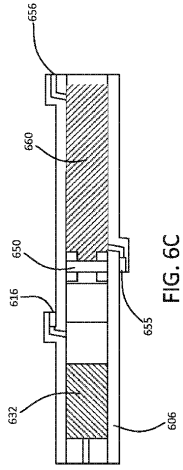


FIG. 6C

【 7 】

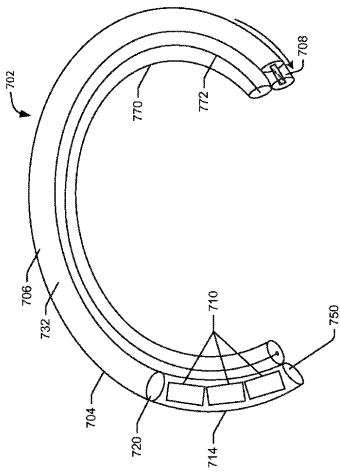


FIG. 7

【 8 】

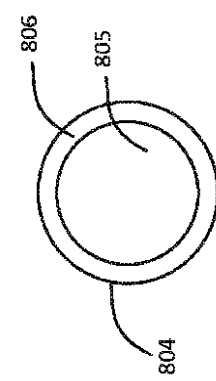


FIG. 8

【 9 】

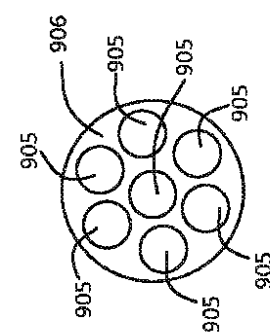


FIG. 9

【 図 1 0 】

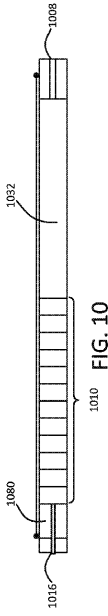


FIG. 10

【 図 1 1 】

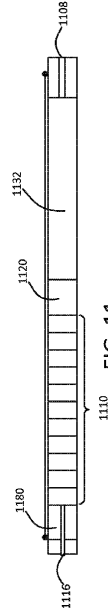


FIG. 11

【 図 1 2 】

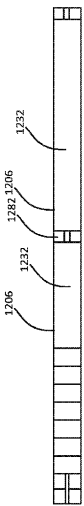
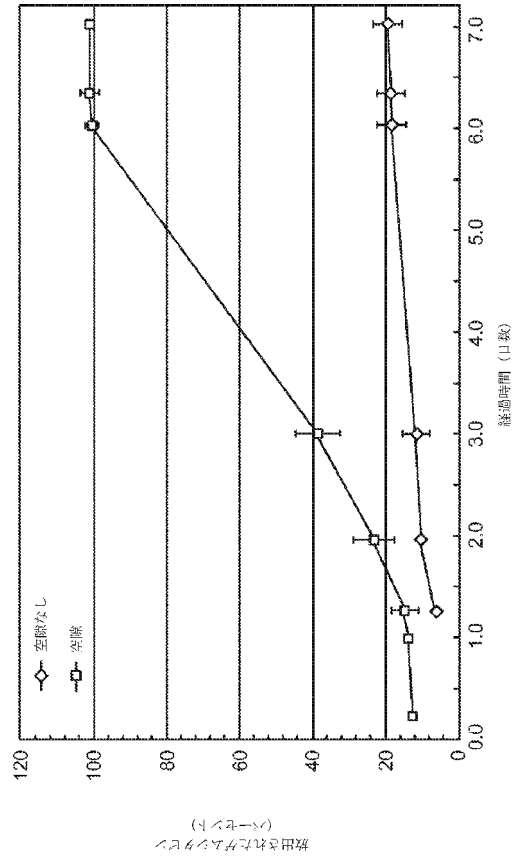


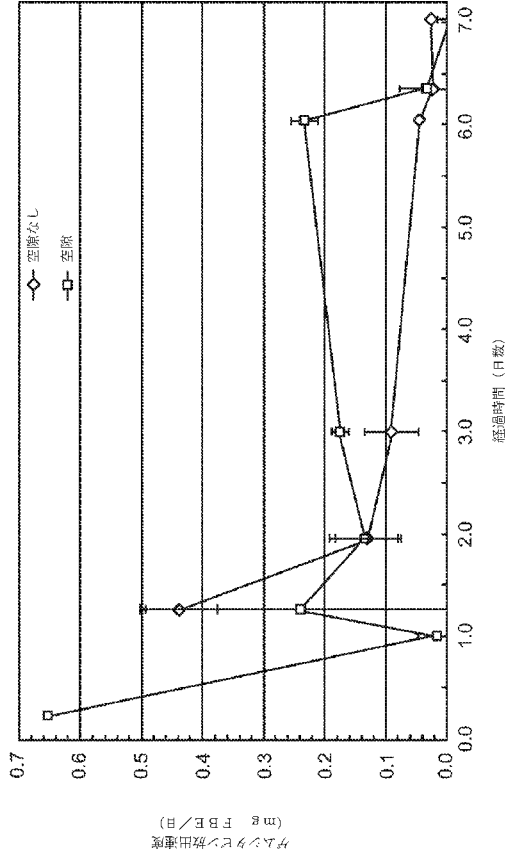
FIG. 12

【 図 1 3 】

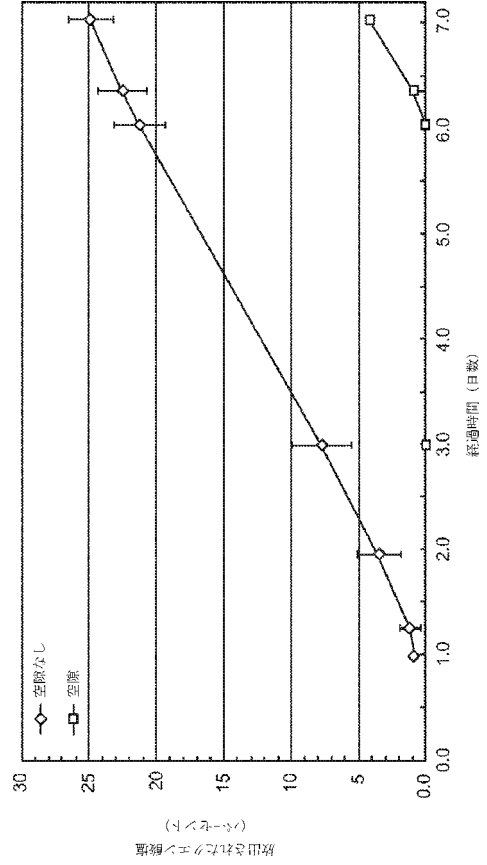


分離されたセグメント数 (Y軸)  
(22-2)

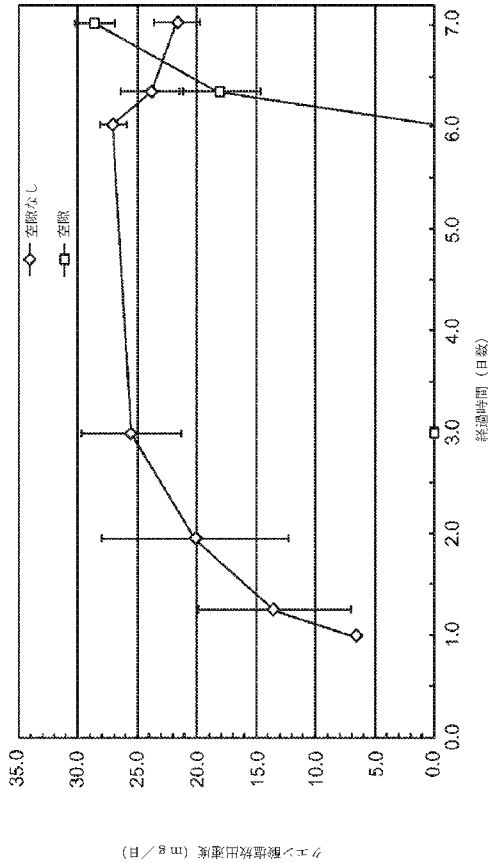
【 図 1 4 】



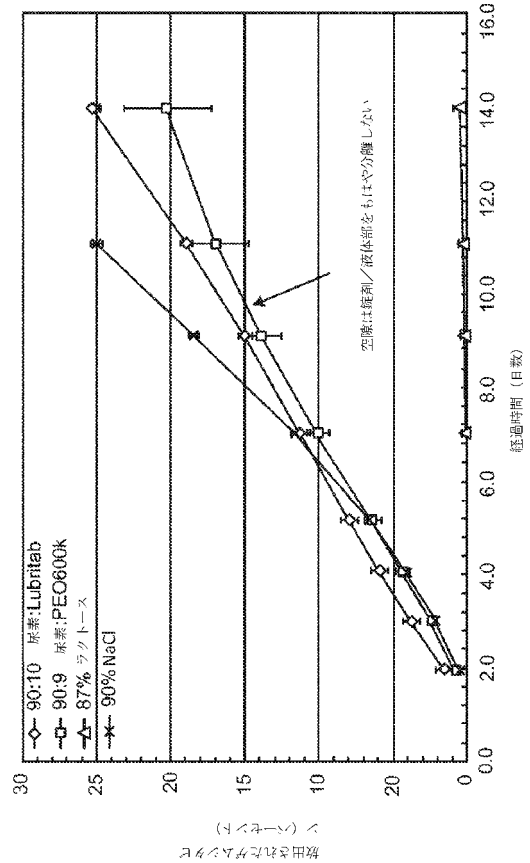
【 図 1 5 】



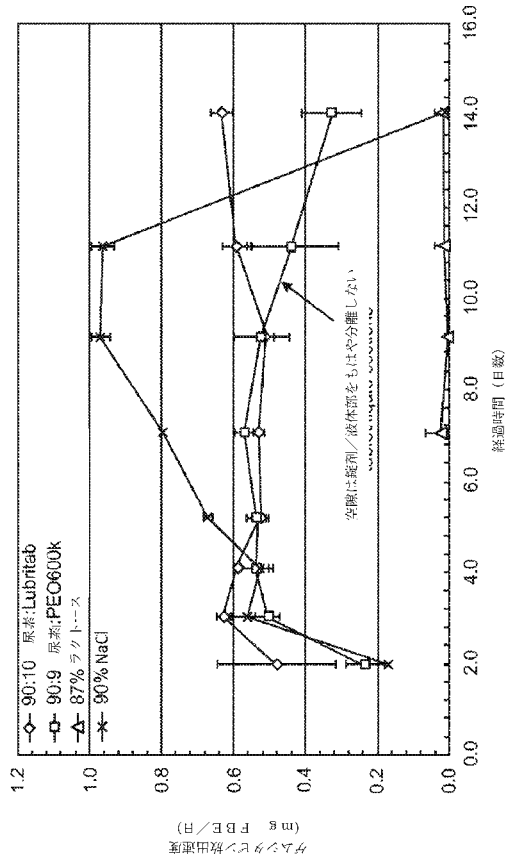
【 図 1 6 】



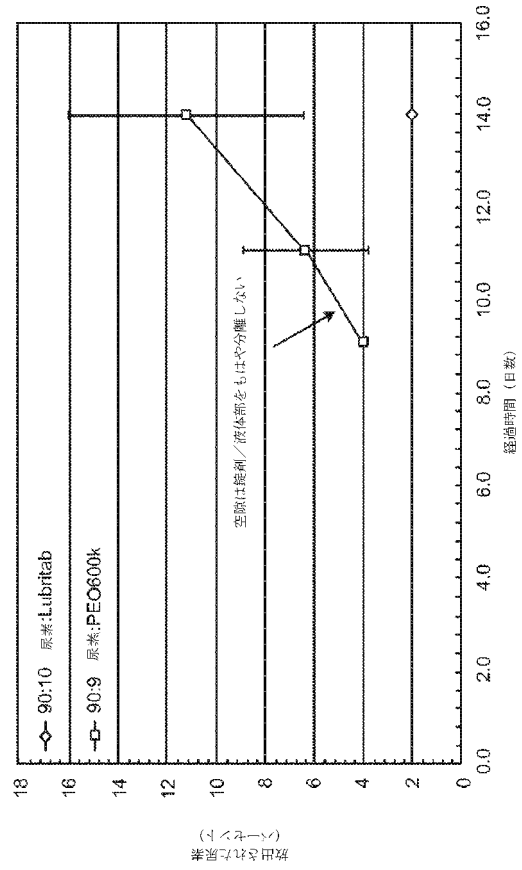
【 図 1 7 】



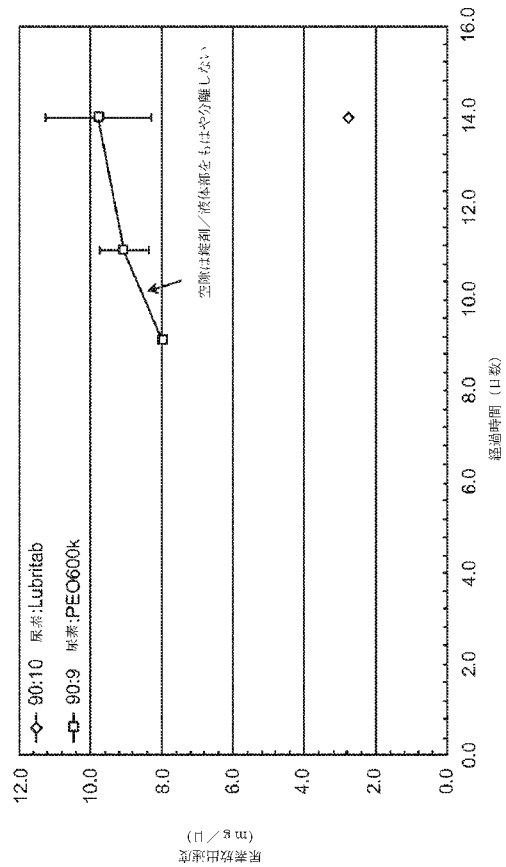
【図 18】



【図 19】



【図 20】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/064063
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61M31/00 A61K9/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/003297 A1 (TOBIAS IRENE SOPHIE [US] ET AL) 7 January 2010 (2010-01-07) paragraph [0041] paragraph [0043] paragraph [0045] paragraph [0061] paragraph [0065] paragraph [0066] paragraph [0067]	1-38
A	----- US 2004/111080 A1 (HARPER DEREK J [US] ET AL) 10 June 2004 (2004-06-10) claim 1; figures 2-4	1-38
A	----- US 2005/070884 A1 (DIONNE KEITH E [US] ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31) paragraph [0023] - paragraph [0025]; figures 1-4 ----- -/--	1-38
<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 17 February 2015		Date of mailing of the international search report 25/02/2015
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 Przykutta, Andreas

1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/064063

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/060309 A1 (LEE HEEJIN [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10) cited in the application paragraph [0064]; claims 1, 2, 6, 9 -----	1-38
A	GB 2 155 889 A (ALZA CORP) 2 October 1985 (1985-10-02) claim 5; figures 1-9 -----	1-38

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/064063**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.: **39-50**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery**  
**Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy**
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).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/064063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2010003297	A1	07-01-2010	CA 2733468 A1	18-02-2010
			CN 102176931 A	07-09-2011
			EA 201170297 A1	30-08-2011
			EP 2328628 A2	08-06-2011
			JP 2011530390 A	22-12-2011
			KR 20110042352 A	26-04-2011
			US 2010003297 A1	07-01-2010
			US 2013324946 A1	05-12-2013
			WO 2010019507 A2	18-02-2010
-----				
US 2004111080	A1	10-06-2004	US 6436091 B1	20-08-2002
			US 2004111080 A1	10-06-2004
-----				
US 2005070884	A1	31-03-2005	AR 043809 A1	17-08-2005
			AT 387236 T	15-03-2008
			AU 2004227985 A1	21-10-2004
			BR P10408862 A	11-04-2006
			CA 2520610 A1	21-10-2004
			CL 2004000696 A1	20-05-2005
			CN 1917917 A	21-02-2007
			DE 602004012081 T2	19-03-2009
			EP 1613389 A1	11-01-2006
			HK 1091147 A1	30-05-2008
			IL 170805 A	17-02-2010
			JP 2006521897 A	28-09-2006
			KR 20060017749 A	27-02-2006
			MX PA05010605 A	23-11-2005
			NZ 542779 A	28-02-2009
			US 2005070884 A1	31-03-2005
			US 2007191818 A1	16-08-2007
WO 2004089457 A1	21-10-2004			
ZA 200508780 A	31-01-2007			
-----				
US 2011060309	A1	10-03-2011	AU 2010292238 A1	29-03-2012
			CA 2773491 A1	17-03-2011
			CN 102596174 A	18-07-2012
			EA 201270379 A1	30-10-2012
			EP 2475354 A2	18-07-2012
			JP 2013504584 A	07-02-2013
			KR 20120069715 A	28-06-2012
			SG 179051 A1	27-04-2012
			US 2011060309 A1	10-03-2011
WO 2011031855 A2	17-03-2011			
-----				
GB 2155889	A	02-10-1985	CA 1252359 A1	11-04-1989
			DE 3509743 A1	26-09-1985
			ES 285534 U	01-04-1986
			ES 285535 U	01-04-1986
			ES 285536 U	01-04-1986
			FR 2561628 A1	27-09-1985
			GB 2155889 A	02-10-1985
			IT 1184912 B	28-10-1987
			JP H0137367 B2	07-08-1989
			JP S60237016 A	25-11-1985
-----				

## 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 K	47/16 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/16
A 6 1 K	31/7068 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/7068
A 6 1 K	31/216 (2006.01)	A 6 1 K	31/282
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 K	31/167 (2006.01)	A 6 1 K	31/46
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 P	23/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	23/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 イ, ヒジン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 6, アーリントン, ウォーターミル ブレイス  
1, ユニット 2 1 1

(72) 発明者 ダニエル, カレン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 5 8, ニュートン, ソールズベリー ロード 6,  
ユニット ナンバー 2

F ターム(参考) 4C066 AA01 BB05 CC01 DD03 EE06 FF02 GG07 GG15 GG18  
4C076 AA12 AA96 BB28 CC01 CC17 CC27 CC29 DD23 DD43 DD54  
DD67 FF34  
4C081 AC08 CA032 CA211 CA271 CE02 DA03  
4C086 AA01 AA02 CB15 EA17 MA02 MA05 MA17 MA55 NA10 NA13  
ZA81 ZB26 ZC42  
4C206 AA01 AA02 FA02 GA19 GA31 JB16 KA01 MA02 MA05 MA37  
MA75 NA10 NA13 ZA21 ZA81 ZB26 ZC42