

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4485945号
(P4485945)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.

A 61 M 31/00 (2006.01)

F 1

A 61 M 31/00

請求項の数 17 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2004-517856 (P2004-517856)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月25日 (2003.6.25)
 (65) 公表番号 特表2005-530588 (P2005-530588A)
 (43) 公表日 平成17年10月13日 (2005.10.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/020130
 (87) 國際公開番号 WO2004/002565
 (87) 國際公開日 平成16年1月8日 (2004.1.8)
 審査請求日 平成18年6月26日 (2006.6.26)
 (31) 優先権主張番号 60/392,004
 (32) 優先日 平成14年6月26日 (2002.6.26)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503130459
 インターシア セラピューティクス、イン
 コーポレイティド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 946
 08、エメリービル、スイート 1640
 , パウェル ストリート 2000
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敏
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】浸透圧デリバリーシステムの最小服従型で、容積効率型ピストン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効剤を保持するための内部を有し、該内部が内面を有するカプセル；
 前記内部に配置された浸透圧剤；
 前記カプセルと液体連絡する半透体であって、液体を該半透体に通して前記浸透圧剤まで透過させるための半透体；及び

前記カプセルの前記内部内に配置され、前記カプセルの前記内面と可動なシールを画定して、前記浸透圧剤を有効剤から分離する、長さ対総直径比率約1.1:1及びコア直径対総直径比率約0.9:1を有し、少なくとも1つのリブを含むピストン

を含む浸透圧デリバリーシステムであって、前記浸透圧剤が前記ピストンと前記半透体との間に配置され、前記浸透圧剤が、周囲環境から液体を前記半透体に通して吸収して、前記ピストンを移動させて、次には前記カプセルから有効剤をデリバリーさせる浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 2】

前記ピストンが、前記内面との前記シールを達成するために複数のリブを有する、請求項1記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 3】

前記カプセルが円筒形管を有する、請求項1記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 4】

前記円筒形管が開口を有し、前記半透体が、前記開口内に配置された半透性プラグを包

10

20

含する、請求項 3 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 5】

前記浸透圧剤がタブレットを有する、請求項 1 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 6】

長さ対総直径比率約 1.1:1 及びコア直径対総直径比率約 0.9:1 を有し、エンクロージャーとの可動なシールを達成するために少なくとも 1 つのリブを有するピストン；
浸透圧剤；並びに

前記ピストン及び前記浸透圧剤を保持する内部を有するエンクロージャーを含む浸透圧デリバリーシステムであって、前記ピストンが前記エンクロージャーに対して可動であり、前記エンクロージャーが前記浸透圧剤と液体連絡する半透体を有して、液体を前記半透体に通して、周囲環境から液体を吸収するための前記浸透圧剤まで浸透させて、前記ピストンを移動させる浸透圧デリバリーシステム。
10

【請求項 7】

前記エンクロージャーの前記内部が内面を有し、前記ピストンが前記内面に接触する、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 8】

前記半透体が前記エンクロージャーの前記内部内に配置される、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 9】

前記エンクロージャーが流体不透性である、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。
20

【請求項 10】

前記浸透圧剤が前記半透体と前記ピストンとの間に配置される、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 11】

前記エンクロージャーの前記内部に配置された有効剤をさらに含み、前記ピストンが移動するときに、前記エンクロージャーから前記有効剤がデリバリーされる、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 12】

前記ピストンが流体不透性である、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。
30

【請求項 13】

前記エンクロージャーの前記内部に配置された有効剤をさらに含み、前記ピストンが、前記有効剤から前記浸透圧剤を分離する可動なシールを画定する、請求項 6 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 14】

内面を有する管状内部を有するカプセル；

前記管状内部内に少なくとも部分的に配置された半透体；

前記半透体と、少なくとも 1 つのリブを有するピストンとの間に配置された浸透圧剤であって、周囲環境から半透体を通して液体を吸収して、ピストンを移動させて、次には、前記カプセルから有効剤をデリバリーさせるための前記浸透圧剤；
40

前記管状内部内に配置された有効剤；及び

前記管状内部内に配置された前記ピストン

を含む浸透圧デリバリーシステムであって、前記ピストンが長さ対総直径比率約 1.1:1 及びコア直径対総直径比率約 0.9:1 を有し、前記ピストンが前記浸透圧剤から前記有効剤を分離し、前記管状内部の前記内面に対して及び前記半透体に対して可動である浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 15】

前記カプセルが液体に対して不透性である、請求項 14 記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項 16】

10

20

40

50

前記カプセルがチタン又はチタン合金を含む、請求項15に記載の浸透圧デリバリーシステム。

【請求項17】

前記カプセルがさらにデリバリー・ポートを含む、請求項14に記載の浸透圧デリバリーシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、有効剤をデリバリーするための浸透圧系に関する。さらに詳しくは、本発明は、最小服従型で(minimally compliant)、容積効率的な(volume efficient)ピストンを有する浸透圧ポンプに関する。

10

関連技術の説明

【0002】

医学及び獣医学分野における、例えば薬物のような、有効剤の制御デリバリーは、多様な方法で達成されている。有効剤の制御持続デリバリーのための1方法は、浸透圧デリバリーシステムの使用を必要とする。これらのデバイスを移植して、予め選択した時間又は投与期間にわたって制御された形式で有効剤を放出させることができる。一般に、浸透圧デリバリーシステムは、外部環境から液体を吸収して、対応する量の有効剤を放出することによって機能する。

20

【0003】

通常“浸透圧ポンプ”と呼ばれる、既知の浸透圧デリバリーシステムは、親水性(water-attracting)浸透圧剤を含有するカプセル内部に水を選択的に通すことができる半透性部分を有する、何らかの種類のカプセル又はエンクロージャーを一般に包含する。既知浸透圧ポンプに包含されるカプセルの壁は、しばしば、カプセルの内外のアイテムに対して実質的に不透性であり、該半透性部分は半透性物質のプラグとして形成される。該親水性剤とカプセル外部との浸透圧(osmolarity)の差が、カプセルの半透性部分に水を通過させて、このことが次には、カプセルからデリバリー・ポートを通して有効剤をデリバリーさせる。該親水性剤は、患者にデリバリーされる有効剤であることができる。しかし、大抵の場合には、別の浸透圧剤が、明確に、カプセル中に水を引き込むその能力のために用いられる。

30

【0004】

場合によっては、有効剤を浸透圧剤から分離して、浸透圧剤を有効剤との混合又は有効剤の汚染から防止するために、ピストンが必要である。有効剤を浸透圧剤から分離するためにピストンを用いるシステムの例は、米国特許第4,753,651号；第4,874,388号；第4,969,884号；第5,030,216号；第5,034,229号；第5,137,727号；第5,180,591号；第5,209,746号；第5,221,278号；第5,234,424号；第5,234,692号；第5,308,348号；第5,318,558号；第5,456,679号；第5,540,665号；第5,690,952号；第5,728,088号；第5,728,396号；第5,765,591号；第5,861,166号；第5,871,770号；第5,985,305号；第5,997,527号；第6,132,420号；第6,156,331号；第6,217,906号；第6,261,584号；第6,287,295号；及び第6,395,292号；並びにPCT公開WO99/33446を包含し、これらの全ての全開示は本明細書に援用される。上記参考文献に記載された浸透圧ポンプに含まれるピストンの寸法を表す場合に、ピストンの長さ対全幅の比率は典型的に1.5:1である。しかし、上記参考文献は、該参考文献に記載されたこれらのシステムに用いられるピストンの総直径(total diameter)に対するピストンのコアの比率に関する詳細を与えていない。上記参考文献に記載されたカプセルの構造は、浸透圧剤が水を取り込んで、膨張する場合に、該カプセルが有意に膨張しないような構造である。上記参考文献に記載されたシ

40

50

ステムに含まれる浸透圧剤が膨張すると、圧力がピストンを移動させて、典型的に水である液体が浸透作用によって浸透圧剤に侵入するのと同じ速度で、有効剤をデリバリー・オリフィスから放出させる。上記参考文献に記載された浸透圧ポンプは、制御された一定速度で、変動する速度で又はパルス形式で有効剤をデリバリーするように設計することができる。

【0005】

浸透圧ポンプに包含されるピストンは、必然的にデバイス内のスペースを占める。そのため、有効剤と浸透圧剤とを分離するためにピストンが必要であり、浸透圧ポンプ内に包含されるカプセルの寸法が変化しない場合には、カプセル内に保持されうる有効剤又は浸透圧剤の量は、同じ寸法のカプセルを有するが、ピストンを有さない浸透圧ポンプに比べて減少する。このような収容能力(capacity)の減少は、長期間にわたって浸透圧ポンプからデリバリーされうる有効剤量を減少させるように作用する可能性がある。或いは、ピストンの包含によって生じる、負荷能力の低下は、浸透圧ポンプ中に包含される浸透圧剤量の減少をもたらす可能性があり、このことは次に、浸透圧ポンプが有効剤の望ましい放出速度又は放出速度プロファイルを達成することができる期間を短縮するように作用しうる。それ故、浸透圧ポンプ中にピストンを含める必要性は、選択された期間にわたって所望の放出速度又は放出速度プロファイルでの有効剤のデリバリーを達成するために、浸透圧ポンプ中に含めるカプセルの寸法又は容量を高める必要性を同時に生じる可能性がある。

【0006】

ピストンによって占められる追加の容積を収容するために、浸透圧ポンプに含まれるカプセルのサイズ又は容積を単純に増大することは、簡単な解決策であるように思われるが、このようなアプローチが欠点がない訳ではない。例えば、多くの浸透圧ポンプはヒト又は動物に移植するように予定されており、このようなポンプのサイズを減じて、その上、選択された有効剤を所望の速度で長期間にわたってデリバリーすることができるデバイスを提供することが非常に望ましい。さらに、多くの浸透圧ポンプの用途のために1つのカプセル・サイズを用いることが望ましいと考えられる。このような目的を念頭におくと、同じ量の有効剤のデリバリーを達成することは、浸透圧ポンプがピストンを用いるか否かに依存して異なる大きさのカプセルを必要としうるので、ピストンを必要とするような用途のためにカプセルのサイズを増大することは不適当であると考えられる。

【0007】

それ故、ピストンを包含し、該ピストンが大きいスペース効率(space efficiency)を与える浸透圧ポンプを提供することは、当該技術分野における改良であると考えられる。理想的には、このようなデバイスのピストン設計は、ピストンを包含する浸透圧ポンプの製造を可能にすると考えられるが、以前の設計によるピストンを組み入れた、同じサイズ及び同じ容積の浸透圧ポンプに比較した場合に、比較的多量の浸透圧剤又は多量の有効剤を収容することができる。ピストンを包含する一定寸法の浸透圧ポンプが比較的多量の浸透圧剤又は比較的多量の有効剤を収容することを可能にすることによって、このようなデバイスは、該デバイスからデリバリーされうる有効剤量、該有効剤が放出される期間、又は両方を増加させるように作用すると考えられる。

発明の概要

【0008】

一般的に述べると、本発明は、浸透圧ポンプ内に包含される、浸透圧剤と有効剤とを分離するピストンを包含する浸透圧ポンプを提供する。本発明の浸透圧ポンプ内に包含されるピストンは、以前の設計に比べて改良されたスペース効率を与えるように作用する。

【0009】

1つの態様では、本発明は、カプセルを含む浸透圧ポンプを包含する。該カプセルは液体に対して不透性であり、有効剤を保持するための内部を有する。該カプセルの内部は内面を有する。浸透圧剤は該カプセルの内部に配置される。該半透体は、カプセルと液体連絡して、液体を該半透体に通して該浸透圧剤まで透過させる。ピストンは液体不透性カプセル内に配置される。該ピストンはカプセルの内面に関して可動であり、カプセルの内面

10

20

30

40

50

と可動なシールを画定する。ピストンによって画定された可動なシールは、浸透圧剤を有効剤から分離する。ピストンは、該ピストンと該カプセルの内面との間にシールを形成する、少なくとも1個の輪状リング又はリブを有する。該浸透圧剤はピストンと半透体との間に配置される。該浸透圧剤は周囲環境から半透体を通して液体を吸収して、ピストンを移動させて、次には、該カプセルから有効剤をデリバリーさせる。

【0010】

別の態様では、本発明は、ピストンを包含する浸透圧ポンプであって、該ピストンが長さ対全幅又は直径約1.1:1を有する浸透圧ポンプを提供する。この比率は、カプセルのサイズを増大させずに、有効剤及び/又は浸透圧剤のペイロード(payload)の増加を可能にする。

10

【0011】

さらに他の態様では、本発明は、カプセルと、1個以上の輪状リング又はリブ(特に指定しない限り、リング(単数又は複数)及びリブ(単数又は複数)は互換的に用いられる)を有するピストンを包含し、この場合、該ピストンに備えられた該1個以上の輪状リング又はリブは浅いプロフィルを有し、この浅いプロフィルは、カプセル中へのピストンの挿入中の空気取り込みスペースを減ずるように作用する。このようなリング・プロフィルは、コア直径対全幅又は直径の比率約0.9:1を有するピストンによって得られる。本発明の浸透圧ポンプが浅いプロフィルを特徴とするリング又はリブを有するピストンを包含する場合には、該リング又はリブを、ピストンのバネ反応性(springiness)及び線状圧縮率を減ずるように設計することができる。

20

【0012】

本発明に関連した、他の目的、利益及び特徴は、下記の詳細な説明から当業者に容易に明らかになると思われる。当然のことながら、本発明は、種々な明白な態様において、総て本発明から逸脱することなく、修飾することができる。したがって、図面及び説明は本質的に例示であり、限定ではないと見なすべきである。

【0013】

本発明は、添付図面に関連してさらに詳細に説明する、これらの図面において同様な要素は同様な参照数字を有する。

発明の詳細な記述

【0014】

30

本発明は、流体使用環境に有効剤をデリバリーするデバイスを提供する、前記デバイスは、有効剤と浸透圧剤との間の漏出を最小にし、有効剤及び/又は浸透圧剤のより大きなペイロードを可能にする容積効率型ピストンを包含する。

定義

【0015】

“有効剤”なる用語は、場合によっては製薬的に受容されるキャリヤー及びさらに場合によっては、例えば酸化防止剤、安定剤等のような、付加的成分と一緒にした有効剤を意味する。

【0016】

デリバリーの“始動(start-up)”までの時間とは、流体使用環境に挿入されてから、予定の定常状態速度の約70%以上の速度で有効剤が実際にデリバリーされるまでの時間を意味する。

40

【0017】

“不透性(impermeable)”なる用語は、不透性デバイスからのデバイスの内外への物質の移行が、デリバリー期間中の該デバイスの機能に不利な影響を実質的に及ぼさないほど低いように、このような物質が環境流体並びに分配デバイス内に含有される成分に対して充分に不透性であることを意味する。

【0018】

“半透性”なる用語は、物質が外部流体に対して透過性であるが、分配デバイス及び使用環境内に含有される他の成分に対して実質的に不透性であることを意味する。

50

【0019】

有効剤の長時間の制御デリバリーが望ましい場合に、本発明の有効剤デリバリー・デバイスが用途を見い出す。多くの場合に、有効剤は、デリバリーの前に使用環境に暴露されたならば、分解を受け易く、デリバリー・デバイスはこのような暴露から有効剤を保護する。

【0020】

図1に示すように、本発明は、有効剤24をデリバリーするための浸透圧ポンプ20に関する。浸透圧ポンプ20は最小服従型で、容積効率型ピストン30を包含する。浸透圧ポンプ20はさらに、ピストン30と浸透圧剤26を封入するカプセル22を包含する。ピストン30はカプセル22内で可動であり、浸透圧剤26と有効剤24とが相互に不利に影響を及ぼすことを実質的に防止する可動なシールを画定する。該ピストンは少なくとも1つの輪状リング又はリブを有し、該ピストンが該カプセル中に挿入されたときに、前記リング又はリブは、該ピストンのコアに沿って、カプセル22の内面と流体シールを形成する。半透体28は浸透圧剤26と液体連絡して、液体を該半透体に通して浸透圧剤まで透過させる。浸透圧剤26は周囲環境から液体を吸収して、ピストン30を移動させ、このピストン30が、次には、浸透圧ポンプ20から有効剤24を放出させる。

10

【0021】

図1に示した、本発明による浸透圧ポンプ20の構造は、浸透圧デリバリー・デバイスの1例であり、本発明を限定するものと解釈すべきではない。本発明は、一般に、任意の多くの形状を有する、あらゆる浸透圧デリバリー・デバイスに及び、例えば経口の、第1胃の(ruminal)及び移植可能な浸透圧デリバリー方法のような、任意の多様な方法で投与される、このようなあらゆるデバイスに適用可能である。

20

【0022】

浸透圧ポンプ20のカプセル22は、浸透圧剤26及びピストン32を封入する又は含有する。カプセル22は、図1に示した、管状の又は細長い、実質的に円筒形のカプセル22を包含する。カプセル22は、第1端部50に第1開口51と、第1端部とは反対端部の第2端部52に第2開口53を有する。カプセル22はさらに、カプセル22の第1開口を閉塞し、ロックし、閉鎖し、又は塞いで、浸透圧剤26及びピストン32を封入する半透体28を包含する。したがって、第1開口51は、半透体28を受容する。

30

【0023】

カプセル22はさらに、カプセル22の第2端部52に設置されたデリバリー・ポート44を包含する。有効剤24が浸透圧ポンプ20からデリバリーされるときに、該有効剤は、デリバリー・ポート44から放出される。デリバリー・ポート44は、慣用的な方法で形成されたオリフィスであることができる。これらの方法には、機械的穿孔、レーザー穿孔及び成形が含まれる。カプセル22は少なくとも1つのこのデリバリー・ポート44を含有し、大抵の形態では、1つのデリバリー・ポートで充分である。しかし、2つ以上のデリバリー・ポート44も、本発明から逸脱せずに、存在することができる。デリバリー・ポート44は、カプセル22自体中に形成することができる、又はカプセル22の第2開口53中に挿入するための、分離した、識別可能なプラグ様要素中に形成することができる。デリバリー・ポート44は、例えば米国特許第5,997,527号(これの全開示は本明細書に援用される)に開示されているようなスリット・オリフィス、又は米国特許第5,728,396号(これの全開示は本明細書に援用される)に開示されているようなスパイラル・オリフィスであることができる。

40

【0024】

デリバリー・ポート44は、非限定的に、チタン、ステンレス鋼、白金これらの合金及びコバルト-クロム合金等を非限定的に包含する金属、並びにポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリメチルメタクリレート等を非限定的に包含するポリマーから選択される不活性な生体適合性物質から製造される。

【0025】

直径と長さの両方に関するポート44の寸法は、有効剤の種類、有効剤がデリバリーさ

50

れるべき速度、及び有効剤がデリバリーされるべき環境によって変化する。任意の特定のカプセル又は有効剤24のためのデリバリー・ポート44の最適寸法に関する考察は、先行技術におけるカプセルのデリバリー・ポート又はオリフィスに関する考察と同じであり、適当な寸法の選択は当業者に容易に明らかであろう。

【0026】

カプセル22は、サイズ又は形状の有意な変化なしに、浸透圧剤26の膨張に耐えうるほど充分に硬質である物質から形成される。カプセル22は、好ましくは、環境における流体に対して並びに浸透圧ポンプ20内に含有される成分に対して実質的に不透性であるので、カプセルの不透性材料を通してのカプセル中へ又はカプセルからのこのような物質の移行は、浸透圧ポンプ20の機能に実質的に不利な影響を及ぼさないほど低い。カプセル22に対して用いることができる材料は、カプセルが移植中に受けとを考えられる応力下又は浸透圧ポンプ20の作動中に発生する圧力による応力下で、カプセルが漏れない、裂けない、壊れない又は歪まないことを保証するほど充分に丈夫であることが好ましい。

10

【0027】

カプセル22は、当該技術分野で知られている、化学的に不活性で、生体適合性の、天然又は合成材料から形成することができる。カプセル材料は、好ましくは、使用後に患者内に留まることができる、例えばチタン又はチタン合金のような、非生体侵食性(non-bio erodible)材料であり、カプセル内外の物質に対して大体は不透性である。しかし、カプセル22の材料は、この代わりに、有効剤を分配した後に環境内で生体分解する(bioerod e)生体分解性(bioerodible)材料であることもできる。一般に、カプセル22の好ましい材料は、ヒトのインプラントに受容される材料である。

20

【0028】

カプセル22の構成に適した材料は、非限定的に、非反応性ポリマー又は生体適合性の金属、合金又はエラストマーを包含する。該ポリマーは、例えばアクリロニトリル-ブタジエン-スチレン・ターポリマー等のようなアクリロニトリルポリマー；例えばポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、テトラフルオロエチレンとヘキサフルオロプロピレンとのコポリマーのようなハロゲン化ポリマー；ポリイミド；ポリスルホン；ポリカーボネート；ポリエチレン；ポリプロピレン；ポリ塩化ビニル-アクリル・コポリマー；ポリカーボネート-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン；ポリスチレン；等を包含する。カプセル22のために有用な金属材料は、ステンレス鋼、チタン、白金、タンタル、金及びこれらの合金、並びに金メッキ鉄合金、白金メッキ鉄合金、コバルト-クロム合金及び窒化チタン被覆ステンレス鋼を包含する。カプセル22のために有用なエラストマーは、フッ素化ゴム又は過フッ素化ゴム(例えば、Viton(登録商標))を包含する。カプセル22は、上記壁形成材料のいずれかから、型を用いて、型の形態に依存して、型の上に又は型の内側に材料を塗布することによって形成することができる。さらに、カプセル22は、機械加工によって形成することができる。製薬業界で知られた非常に多様な方法のいずれかを用いて、カプセル22を形成することができる。

30

【0029】

カプセル22の内部は、浸透圧剤26を受容する、これは、図1に示した本発明の実施態様では、浸透圧タブレット(osmotic tablet)である。浸透圧剤26、具体的には、図1に示した本発明の実施態様では浸透圧タブレットは、浸透圧ポンプ20の浸透圧性流れ(osmotic flow)を駆動する。浸透圧剤26はタブレットである必要はない；浸透圧剤26は、他の考えられる形状、テクスチャー(texture)、密度及びコンシスティンシー(consistency)ができることができ、それでもまだ、本発明の範囲内である。さらに、浸透圧ポンプ20の浸透圧性流れを駆動するために、2つ以上(more than one)の浸透圧タブレットを用いることができる。浸透圧ポンプ20を組み立てる場合に、カプセル22は浸透圧剤26を含有する。

40

【0030】

浸透圧剤26は、浸透圧ポンプ20から有効剤24の流れを駆動するために用いられる液体引力剤(liquid-attracting agent)である。浸透圧剤26は、オスマジエント(osmagent

50

nt)、オスモポリマー(osmopolymer)又はこれら2つの混合物であることができる。オスマジエントのカテゴリーに入る種、即ち、水に可溶であって、水の浸透圧性流入を生じる不揮発性種は、非常に多様である。例は、当該技術分野で周知であり、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、d-マンニトール、ソルビトール、イノシトール、尿素、コハク酸マグネシウム、酒石酸、ラフィノース、及び種々な单糖類、オリゴ糖類及び多糖類、例えばスクロース、グルコース、ラクトース、フルクトース及びデキストラン、並びにこれらの種々な種のいずれの混合物をも包含する。

【0031】

オスモポリマーのカテゴリーに入る種は、水と接触すると膨潤する親水性ポリマーであり、これらも非常に多様である。オスモポリマーは植物若しくは動物由来又は合成であることができ、オスモポリマーの例は、当該技術分野で周知である。例は、分子量30,000~5,000,000を有するポリ(ヒドロキシ-アルキルメタクリレート)；分子量10,000~360,000を有するポリ(ビニルビロリドン)；アニオン及びカチオンヒドロゲル；高分子電解質錯体；場合によってはグリオキサル、ホルムアルデヒド又はグルタルアルデヒドによって架橋し、200~30,000の重合度を有する、低いアセテート残基を有するポリ(ビニルアルコール)；メチルセルロースと、架橋寒天(cross-linked agar)と、カルボキシメチルセルロースとの混合物；ヒドロキシプロピルメチルセルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物；N-ビニルラクタムのポリマー；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン・ゲル；ポリオキシブチレン-ポリエチレン・プロックコポリマーゲル；イナゴマメガム(carob gum)；ポリアクリルゲル；ポリエステルゲル；ポリ尿素ゲル；ポリエーテルゲル；ポリアミドゲル；ポリペプチドゲル；ポリアミノ酸ゲル；ポリセルロースゲル；分子量250,000~4,000,000を有するカルボポール酸性カルボキシポリマー(carbopol acidic carboxy polymer)；Cyanamerポリアクリルアミド；架橋インデン-無水マレイン酸ポリマー；分子量80,000~200,000を有するGood-Riteポリアクリル酸；分子量100,000~5,000,000を有するPolyox Polyethylene oxideポリマー；デンブングラフトコポリマー；及びAqua-Keepsアクリレートポリマー多糖を包含する。

【0032】

浸透圧剤26は、多様な方法によって製造することができ、これらの方法の多くは当該技術分野で知られている。このような方法の1つでは、浸透圧活性剤を固体若しくは半固体製剤として調製して、ペレット又はタブレットに圧縮成形する、これらのペレット又はタブレットの寸法は、それらがカプセル内部で占める、それぞれのチャンバ(chambers)の内径よりやや小さい寸法に相当するようにする。用いる物質の性質(nature)に依存して、包含されうる作用剤及び他の成分を、ペレット形成の前に、ボールミル粉碎、カレンダーリング、攪拌又はロール練り(rollmilling)のような方法によって処理して、微細な粒度を得て、それによって、各成分のかなり均一な混合物を得ることができる。

【0033】

有効剤24は、任意に、製薬的に受容されるキャリヤー及び/又は付加的な成分、例えば酸化防止剤、安定剤、透過促進剤等を包含することができる。本発明の他の実施態様では、カプセル22内に含有される有効剤24は、例えば液体、懸濁液又はスラリーのような流動性組成物を包含することができ、該組成物は通常、浸透圧剤26とピストン32とが該カプセル中に挿入された後に、該カプセル中に注入される。

【0034】

本発明のシステムを用いて有効剤24を投与されうる患者は、ヒト及び動物を包含する。本発明は、ヒト及び家畜、スポーツ用動物並びに飼育場動物、特に哺乳動物に適用するために特に重要である。有効剤を投与するために、本発明のデバイスは、水性体液又は液体が浸透圧剤26の活性化に利用可能である皮下又は腹腔内に移植することができる。本発明のデバイスは、反芻動物の第1胃に投与することもでき、この実施態様では、該デバ

10

20

30

40

50

イスは、120日間以上の長期間、第1胃内にデバイスを維持するための慣用的な密度要素(density element)をさらに含むことができる。

【0035】

本発明は、一般に、任意の生理学的又は薬理学的活性物質を包含する有効剤の投与に適用される。有効剤24は、例えば薬剤、ビタミン、栄養物等のような、ヒト又は動物の体にデリバリーされることが知られている作用剤(agent)のいずれかであることができる。

【0036】

本発明によってデリバリーすることができる薬物作用剤は、末梢神経、アドレナリン受容体、コリン受容体、骨格筋、心血管系、平滑筋、血液循環系、シノプティック・サイト(synoptic site)、神経効果器接合部位、内分泌及びホルモン系、免疫系、生殖系、骨格系、オータコイド系(autoacoid system)、消化及び排泄系、ヒスタミン系及び中枢神経系に作用する薬物を包含する。適当な作用剤は、例えば、タンパク質、酵素、ホルモン、ポリヌクレオチド、核タンパク質、多糖類、糖タンパク質、リポタンパク質、ポリペプチド、ステロイド、鎮痛剤、局部麻酔薬、抗生素、抗炎症性コルチコステロイド、眼薬(ocular drugs)及びこれらの種の合成類似体から選択することができる。

【0037】

本発明によるデバイスからデリバリーすることができる薬物の例は、非限定的に、プロクロルペルジン・エディシレート、硫酸第1鉄、アミノカプロン酸、塩酸メカミラミン、塩酸プロカインアミド、硫酸アンフェタミン、塩酸メタアンフェタミン、塩酸ベンズアンフェタミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸フェンメトラジン、塩化ベタネコール、塩化メタコリン、塩酸ピロカルピン、硫酸アトロピン、臭化スコポラミン、ヨウ化イソプロパミド、塩化トリジヘキセチル、塩酸フェンホルミン、塩酸メチルフェニデート、テオフィリン・コリネート(theophylline choline), 塩酸セファレキシン、ジフェニドール、塩酸メクリジン、マレイン酸プロクロルペラジン、フェノキシベンザミン、マレイン酸チエチルペルジン、アニシンドン(anisindone)、硝酸ジフェナジオン・エリスリチル、ジゴキシン、イソフルオルフェート、アセタゾールアミド、メタゾールアミド、ベンドロフルメチアジド、クロロプロマイド、トラザミド、酢酸クロルマジノン、フェナグリコドール、アロプリノール、アスピリン・アルミニウム、メトレキセート、アセチルスルフィソキサゾール、エトロマイシン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチコステロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾンと例えばベタメタゾンのようなその誘導体、トリアムシノロン、メチルテストステロン、17-エストラジオール、エチニル・エストラジオール、エチニル・エストラジオール3-メチルエーテル、ブレドニゾロン、17-ヒドロキシプロゲステロン・アセテート、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドロン、ノルエチステロン、ノルエチエデロン(norethiederone)、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエチノドレル、アスピリン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリンダク、インドプロフェン、ニトログリセリン、イソソルビド・ジニトレート、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、アルブレノロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドーパ、クロルプロマジン、メチルドーパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、テオフィリン、グルコン酸カルシウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、セファレキシン、エリスロマイシン(erethromycin)、ハロベリドール、ゾメピラク、乳酸第1鉄、ビンカミン(vincamine)、ジアゼパム、フェノキシベンザミン、ジルチアゼム、ミルリノン、カプロブリル、マンドール、クアンベンズ、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン、フルビプロフェン、フェヌフェン(fenufen)、フルプロフェン、トルメチン、アルコフェナク、メフェナム酸(mefenamic)、フルフェナム酸(flufenamic)、ジフィナール(diflunisal)、ニモジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニカルジピン、フェロジピン、リドフラジン、チアパミル、ガロパミル、アムロジピン、ミオフラジン、リシノルブリル(lisinopril)、エナラブリル、エナラブリラート(enalaprilat)、カプトブリル、ラミブリル、ファモチジン、ニザチジン、スクラルフェート、エチンチジン、テトラトロール、ミノキシジル、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、アミトリプチリン、及びイミプラミンを包含する。さらなる例はタンパク質及びペプチドであり、これらは、非限定的に

10

20

30

40

50

、インスリン、コルチシン、グルカゴン、甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone)、副甲状腺及び下垂体ホルモン、カルシトニン、レンニン、プロラクチン、コルチコトロフィン、甲状腺刺激ホルモン(thyrotropic hormone)、卵胞刺激ホルモン、緘毛性ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ウシ・ソマトトロピン、ブタ・ソマトトロピン、オキシトシン、バソプレシン、G R F、ソマトスタチン、リブレシン、パンクレオジミン、黄体形成ホルモン、L H R H、L H R Hアゴニスト及びアンタゴニスト、ロイプロリド、インターフェロン(、 、 及び を包含する)、インターロイキン、例えばヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン及びブタ成長ホルモンのような成長ホルモン、例えばプロタグランジンのような受精能抑制剤(fertility inhibitor)、受精能促進剤、成長因子、凝固因子、ヒト臍臓ホルモン放出因子、これらの化合物の類似体及び誘導体、並びにこれらの化合物の製薬的に受容される塩又はこれらの類似体若しくは誘導体を包含する。

【0038】

有効剤24は、本発明に、例えば固体、液体及びスラリーのような、非常に多様な化学的及び物理的形態で存在することができる。該種々な形態は、分子レベルで、非荷電分子、分子錯体、製薬的に受容される酸付加塩及び塩基付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、ラウリン酸塩(laurylate)、オレイン酸塩及びサリチル酸塩を包含しうる。酸性化合物に関しては、金属、アミン又は有機カチオンの塩を用いることができる。例えばエステル、エーテル及びアミドのような誘導体を用いることもできる。有効剤は、単独で又は他の作用剤と混合して用いることができる。

【0039】

本発明による浸透圧ポンプはさらに、生理的又は水性環境の他の環境においても有用である。例えば、該浸透圧ポンプは、有効剤を動物又はヒトにデリバリーするために静脈内系で(例えば、I Vポンプ若しくはバッグに又はI Vボトルに取り付けて)用いることができる。本発明による浸透圧ポンプは、例えば、血液酸素供給器(blood oxygenator)、腎臓透析及び電気泳動に用いることもできる。

【0040】

浸透圧ポンプ20はさらに、例えば図1に例示した半透性プラグのような、上記半透体28を包含する。半透体28は、外部使用環境からカプセル22中に液体を通過させて、浸透圧剤26を膨潤させることができる半透性材料から形成される。しかし、半透体28を形成する材料は、カプセル内の物質及び使用環境内の他の成分に対して大抵は不透性である。図1に例示するように、半透体28は、第1端部50におけるカプセル22の第1開口51中に挿入されて、カプセル22の第1開口51を閉塞するプラグの形状である。半透体28はさらに、カプセル22の外面上の塗膜(membrane coating)又は、浸透圧剤26を封入するようにカプセル22の一部上をスライドするスリーブ若しくはキャップであることができる。

【0041】

図1に示すように、浸透圧ポンプは、例えば例示した半透性プラグのような、半透体28を包含する。半透体28は典型的には円筒形状であり、半透体の外面から外側に伸びる、シーリング手段又はリブ46を有する。リブ46は、半透性プラグがコルク栓若しくはストッパーのように作用して、図1に例示するように、浸透圧ポンプ20のカプセル22における開口51を遮断する又は閉塞するための手段である。シーリング手段46は典型的なリブであることができる、又は例えばネジ山(threads)、プラグの外側シーリング面とカプセル22との間の密接な締まりばめ、グルー(glue)、接着剤、リッジ、リップ若しくは、半透体28とカプセル22とを接合させて、漏出を防ぐ他のデバイスのような他の形態であることができる。それ故、半透体28は、カプセル22の開口中に少なくとも部分的に挿入されるように意図され、シーリング手段46が使用環境をカプセル22の内側に入らないように阻止して、透過液体以外に、使用環境の液体及び他の物質が浸透圧ポンプ20に侵入するのを防止すると同時に、さらに、デリバリーシステムの内側から物質が使用環境に漏出又は脱出するのも防止する。

10

20

30

40

50

【0042】

半透体28は、半透性材料から製造される。半透体28の半透性材料は、外部使用環境から液体、特に水をカプセル22中に通過させて、浸透圧剤26を膨潤させる。しかし、半透体28を形成する半透性材料は、カプセル22内の物質及び流体環境内の他の成分に対して大抵は不透性である。

【0043】

半透体28のために適した半透性組成物は、当該技術分野で周知であり、その例は米国特許第4,874,388号（この全開示は本明細書に援用される）に開示されている。半透体28を製造することができる、このような半透性材料は、非限定的に、例えば、Hytre1ポリエステル・エラストマー（DuPont）、セルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステル-エーテル、水フラックス強化(water flux enhanced)エチレン-酢酸ビニル・コポリマー、硬質ポリマーと水溶性低分子量化合物とのブレンドによって製造される半透膜、及び当該技術分野で周知の他の半透性材料を包含する。上記セルロースポリマーは、無水グルコース単位上に0より大きく3まで（3を含む）の置換度（D.S.）を有する。“置換度”又は“D.S.”は、置換基によって置換される、セルロースポリマーを含む無水グルコース単位に最初に存在するヒドロキシル基の平均数を意味する。代表的な材料は、非限定的に、セルロース・アシレート、セルロース・ジアセート、セルロース・トリアセート、モノ-、ジ-及びトリセルロース・アルカニレート(alkanilate)、モノ-、ジ-及びトリセルロース・アロイレート(aroylate)等から成る群から選択される材料を包含する。典型的なセルロースポリマーは、1までのD.S.及び21%までのアセチル含量を有するセルロース・アセテート；1~2のD.S.及び21~35%までのアセチル含量を有するセルロース・アセテート；2~3のD.S.及び35~44.8%までのアセチル含量を有するセルロース・アセテート；等を包含する。さらに具体的なセルロース・ポリマーは、1.8のD.S.と、39.2~45%のプロピオニル含量と、2.8~5.4%のヒドロキシル含量を有するセルロース・プロピオネート；1.8のD.S.と、13~15%のアセチル含量と、34~39%のブチリル含量を有するセルロース・アセテート・ブチレート；2~29%のアセチル含量と、17~53%のブチリル含量と、0.5~4.7%のヒドロキシル含量を有するセルロース・アセテート・ブチレート；1.8のD.S.と、4%平均重量%のアセテート含量と、51%のブチリル含量を有するセルロース・アセテート・ブチレート；2.9~3のD.S.を有するセルロース・トリアシレート、例えば、セルロース・トリバレート、セルロース・トリラウレート、セルロース・トリパルミテート、セルロース・トリスクシネート及びセルロース・トリオクタノエート；2.2~2.6のD.S.を有するセルロース・ジアシレート、例えば、セルロース・ジスクシネート、セルロース・ジパルミテート、セルロース・ジオクタノエート、セルロース・ジペンテート；セルロースのコエステル、例えば、セルロース・アセテート・ブチレート及びセルロース、セルロース・アセテート・プロピオネート等を包含する。

【0044】

半透体28の他の材料は、ポリウレタン、ポリエーテルブロックアミド（PEBAX、ELF ATOCHEM, Inc.から商業的に入手可能）、例えばエチレンビニルアルコール（EVA）のような、ある程度の親水性を有する射出成形可能な熱可塑性ポリマーである。半透体28の組成物は、例えば水及び生物学的液体のような外部液体の通過には透過性であるが、有効剤、オスモポリマー、オスマジエント等の通過に対しては実質的に不透性である。

【0045】

浸透圧ポンプ20はさらに、移動可能なピストン30（図2と3に示す）も包含する。ピストン30は、カプセル22の中空の内部によって嵌合的に(matingly)受け入れられる要素であり、浸透圧剤26からの圧力を受けると移動して、有効剤を排除する又は移動させる。ピストン30は、カプセル22の内面と可動なシールを形成する。ピストン30によって形成される可動なシールは、該ピストン・シール後に浸透圧剤が漏出又は浸出して

10

20

30

40

50

、有効剤の機能に不利に影響することが実質的ないように、浸透圧剤26と有効剤24とを分離する。したがって、浸透圧剤26は、可動なピストン30によって、有効剤24から分離される。

【0046】

図2と3に示すように、ピストン30の本体32は、シール形成的にカプセル22中にフィットする形状であり、該ピストンをカプセル内でカプセルの長軸方向にスライドさせる、実質的に円筒形の要素である。すなわち、ピストン本体32の外面は、カプセル22の円筒形内面に接触し、該内面に関してスライドする。半透体28は第1開口51内に挿入されているので、該ピストンはさらに半透体28に関連して移動する。

【0047】

ピストン本体32は、カプセル22の内面と可動な又はスライドするシールを画定する、輪状のリング形状突起又はリブを包含する。リブ38は、ピストン本体32の最も外側の半径方向表面である。リブ38は、ピストン30がカプセル22の内面とシールを形成するための手段である。したがって、図2と3に示したピストン本体32の最も外側のラジアル直径(radial diameter)39は、4リブを包含するが、本発明による他のピストンは1, 2, 3リブ又はそれ以上のリブを包含することができる。さらに、ピストン本体32はリブを包含する必要がない。例えば、ピストン本体の完全な円筒形外面はカプセル22の内面とシールを形成するように作用するので、ピストン本体の外面は完全な円筒形であることができる。しかし、リブ38は、完全に円筒形である外面を有するピストン本体に比べて、カプセル22の内面とより良好な可動シールを形成するので、リブ38が好ましい。

【0048】

ピストン本体32上のリブ38の数と、それらのサイズは該ピストンに望ましい摩擦量と自由度(redundancy)によって決定される。リブなしの円筒形ピストンは、ピストンとカプセル22の内面との間の摩擦量を増大する。ピストンとカプセル22の内面との間の大きな摩擦量は、ピストンがカプセル内面との摩擦を克服するための始動遅延を増大させる可能性がある。ピストンとカプセル内面との摩擦はさらに、デバイスからの有効剤のパルス式デリバリーを生じる、又はピストンのスティック/スリップ型(stick/slip type)運動を生じる可能性がある。有効剤のゼロ次放出が望ましい場合には、ピストンのパルス式又はスリップ-スティック型運動は許容されない。ピストン本体32上に包含されるリブ38の数は、浸透圧ポンプ20の貯蔵及び作用中に浸透圧剤26と有効剤24との間に適当なシールを与え、ピストン32とカプセル22の内面との間に発生する摩擦の大きさを、望ましい速度又は速度プロファイルでの有効剤24のデリバリーを可能にするようなレベルに維持するように選択される。

【0049】

ピストン上のリブのサイズ及び形状は、さらに、カプセル内でピストンが移動する方法及びピストンによって与えられるシール形成量(amount of sealing)にも関与する。ピストンコア60の直径が増大するにつれて、リブ38間の谷間の深さ(depth valley)40又はリブ38間の面積は減少する。谷間40は先端切断形である(truncated)ので、ピストン30をカプセルに挿入するプロセス中の空気の取り込みに利用されるスペースは縮小する。空気は圧縮可能であるので、カプセル中の空気は、有効剤のカプセルからのデリバリーが開始されうる前に、圧縮されなければならない。それ故、ピストンのリブ間に取り込まれる空気が少なければ少ないと、始動時間は短くなる。

【0050】

本発明のピストン30のリブ間の谷間40の先端切断は、ピストン30のバネ反応性及び線状圧縮率を減ずるようにも作用する。圧縮率の減少は、有効剤のデリバリーのための始動時間を短縮する。

【0051】

被覆ピストンを有する浸透圧ポンプを提供することが望ましい場合には、ピストンのリブ間の谷間が先端切断形であることは、さらに、ピストンの塗布を容易にする。ピストン

の塗布は、非限定的に、既知の液体浸漬方法及び吹き付け塗装方法によってなされる塗装を包含することができる。ピストン上に包含されるリブ間に形成される谷間の深さが増大するにつれて、不完全な又は不均一な塗装になる可能性も増大する。特に、リブ間に形成される谷間の深さが増大するにつれて、該谷間の側面及び底部が隣接リブによる陰影形成(shadowing)又は障害のために塗布されない可能性も増大する。さらに、リブ間に形成される谷間の深さが増大するにつれて、塗装プロセス中に気泡がリブ間の谷間に取り込まれる可能性も増大する。それ故、本発明のピストン上に包含されるリブ間に形成される谷間の先端切斷は、望ましい場合に、均一な塗装をピストンに与える仕事を容易にする。

【0052】

本発明におけるピストンは、有効剤及び/又は浸透圧剤のペイロードを最大にするように設計される。これは、本発明のピストンが小さいサイズで、カプセルのサイズを増大せずに、大きな有効剤及び/又は浸透圧剤収容能力を可能にすることを意味する。本発明のピストンは小さいサイズであり、長さ対全幅比率約1.1:1を示すが、ピストンを過ぎて(past the piston)の漏出を増加させず、有効剤のゼロ次デリバリーを変化させない。その上、ピストンのリブ周囲の空気取り込みを減ずるために、本発明のピストンのリブもサイズを縮小する。特に、本発明のピストンはコア直径対総直径比率約0.9:1を有する。

10

【0053】

本発明の1実施態様では、ピストンは長さ6.00mm(0.237インチ)及び総直径5.50mm(0.217インチ)を有し、長さ対総直径比率は1.1:1である。個の実施態様のピストンはまた、コア直径4.90mm(0.193インチ)を有し、コア直径対総直径比率は0.89:1である。

20

【0054】

ピストン本体32は、好ましくは、不透性の弾性で、不活性な材料から形成される。一般に、ピストン本体32に適した材料は、カプセル22の材料に関して上述した不反応性ポリマーを含めたエラストマー物質、並びに一般にエラストマー、例えばポリウレタン及びポリアミド、塩素化ゴム、フッ素化ゴム(例えば、Viton(登録商標))、スチレン-ブタジエンゴム及びクロロブレンゴムである。

【0055】

ピストン本体32は、射出成形することが好ましい。しかし、ピストン本体32を異なる方法で作製することもできる。例えば、ピストン本体32を押出成形、反応射出成形(reaction injection molding)、回転成形、熱成形、圧縮成形、及び他の既知方法から製造することもできる。

30

【0056】

ピストン本体32が液体に対して実質的に不浸透性であり、浸透圧剤と、半透体28を透過する液体とがピストン本体32を通って拡散せず、浸透圧剤26の側とは反対のピストン30の側に配置された有効剤24に不利な影響を与えず、また該有効剤がピストン本体32を通って拡散せず、浸透圧剤26の性能に影響を与えないことが好ましい。

【0057】

本発明をその好ましい実施態様に関して詳細に説明したが、本発明の要旨及び範囲から逸脱せずに種々な変化がなされうること及び同等物が用いられうることは、当業者に明らかであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図1】図1は、本発明による浸透圧ポンプの断面図である。

【図2】図2は、本発明の1実施態様によるピストンの断面図である。

【図3】図3は、本発明の1実施態様によるピストンの端面図である。

【図1】

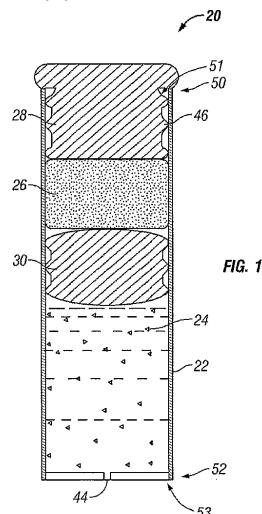


FIG. 1

【図3】

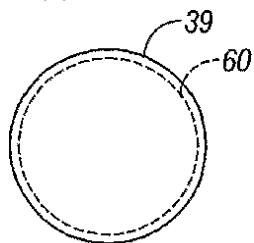


FIG. 3

【図2】

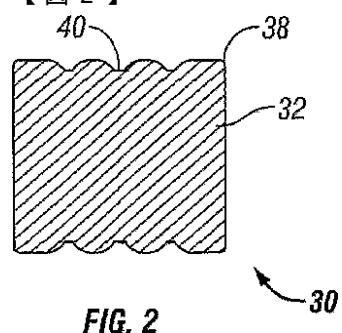


FIG. 2

フロントページの続き

(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100111903
弁理士 永坂 友康

(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博

(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知

(74)代理人 100145436
弁理士 小池 慎太郎

(74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一

(74)代理人 100102819
弁理士 島田 哲郎

(74)代理人 100147599
弁理士 丹羽 匡孝

(74)代理人 100112357
弁理士 廣瀬 繁樹

(74)代理人 100140028
弁理士 水本 義光

(72)発明者 ローテンバッカ , スコット・ディー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 94403 , サン・マテオ , トゥエンティサード・アベニュー
466

審査官 内藤 真徳

(56)参考文献 特表2001-510791(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61M 31/00