

(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2008-543793

(P2008-543793A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/78 (2006.01)	A 6 1 K 31/78	
A 6 1 K 31/795 (2006.01)	A 6 1 K 31/795	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-516094 (P2008-516094)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月19日 (2006. 6. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年1月25日 (2008. 1. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2006/000995
 (87) 国際公開番号 W02006/133569
 (87) 国際公開日 平成18年12月21日 (2006. 12. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/691, 257
 (32) 優先日 平成17年6月17日 (2005. 6. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507412081
 リモン セラピューティックス エルティ
 ーディー.
 カナダ国, オンタリオ州 エム5ティ
 ー1ピー9, トロント, スイート 403,
 カレッジ ストリート 203
 (74) 代理人 100068618
 弁理士 粁 経夫
 (74) 代理人 100104145
 弁理士 宮崎 嘉夫
 (74) 代理人 100080908
 弁理士 館石 光雄
 (74) 代理人 100093193
 弁理士 中村 壽夫

最終頁に続く

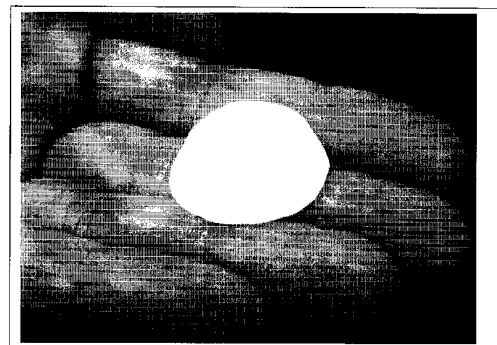
(54) 【発明の名称】 治療用ポリマーパウチ

(57) 【要約】

【課題】 治療用ポリマーパウチ

【解決手段】 目的部位に局所的な治療効果を提供するための、パウチ内に密封された治療用ポリマーを含む多孔性ポリマーパウチで構成される移植可能な又は表面に適用されるデバイス。前記ポリマーパウチ内の微細孔は、治療用ポリマーより小さく、治療中、体液がパウチを出入りすることと治療用ポリマーとの相互作用を可能にする一方で、治療用ポリマーがパウチから離れることを許さない。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

移植可能な又は表面適用のデバイスであって、

多孔性ポリマーで構成される多孔性ポリマーパウチ；及び

前記パウチ内に密封された治療用ポリマー；を含み：

ここで、前記ポリマーパウチの微細孔が治療用ポリマーより小さく、使用中、体液がパウチへの出入りすることと、パウチ内の治療用ポリマーとの相互作用を可能にする一方で、治療用ポリマーがパウチを離れることを許さない、デバイス。

【請求項 2】

前記多孔性ポリマーがポリアミド類、ポリエステル類、ポリウレタン類、ポリアクリレート類及び表面処理されたポリオレフィン類、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 記載のデバイス。

10

【請求項 3】

前記多孔性ポリマーパウチが：

多孔性ポリマーで構成される底部と、

バリア層で構成される上部を含む、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 4】

前記多孔性ポリマーの微細孔のサイズが約 5 乃至約 45 ミクロンである、請求項 1、2、又は 3 の何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記多孔性ポリマーが組織に対して非付着性である、請求項 1 乃至 4 のうち何れか一項に記載のデバイス。

20

【請求項 6】

前記治療用ポリマーが吸収性である、請求項 1 乃至 5 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 7】

前記治療用ポリマーがヒドロキサメート (hydroxamate) 基を含む、請求項 1 乃至 6 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記治療用ポリマーが、マトリクス・メタロプロテイナーゼが結合され、ヒドロキサメート基で表面修飾されたポリメタクリル酸 - コ - メチルメタクリレートビーズである、請求項 7 記載のデバイス。

30

【請求項 9】

前記治療用ポリマーが血管形成材料である、請求項 1 乃至 6 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 10】

前記血管形成材料が生体適合性ポリマー及び血管新生化合物からなり、前記血管新生化合物が、血管形成を促進し、アニオン形成可能な重合可能な化合物からなり、前記重合可能な化合物が、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコン酸、ビニルスルホン酸及びビニル酢酸からなる群から選択される、請求項 9 記載のデバイス。

40

【請求項 11】

前記血管形成材料がポリアクリレートからなる、請求項 10 記載のデバイス。

【請求項 12】

前記治療用ポリマーが、クロロヘキシジンでコートされるか又はクロロヘキシジンに結合されている、請求項 1 乃至 11 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 13】

前記治療用ポリマーが多孔性又は非多孔性ビーズである、請求項 1 乃至 12 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 14】

前記治療用ポリマーが、多孔性又は非多孔性のモノリシック (monolithic) 形

50

状を有する、請求項 1 乃至 1 2 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 5】

前記パウチが 2 種以上の治療用ポリマーの混合物を含む、請求項 1 乃至 1 4 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 6】

前記パウチが：

血管形成ポリアクリレートビーズ、及び

マトリクス・メタロプロテイナーゼが結合され、ヒドロキサメート基で表面修飾された、ポリメタクリル酸 - コ - メチルメタクリレートビーズ、を含む、請求項 1 5 に記載のデバイス。

10

【請求項 1 7】

前記ポリマーパウチが抗菌性ポリマーでコートされている、請求項 1 乃至 1 6 のうち何れか一項に記載のデバイス。

【請求項 1 8】

多孔性ポリマーパウチと該パウチ内に密封された治療用ポリマーを含むデバイスを移植すること又は表面適用することを含む、部位特異的な治療効果を提供する方法であって；ここで、前記ポリマーパウチ内の微細孔が治療用ポリマーより小さく、使用中、体液がパウチへの出入りすることと、パウチ内の治療用ポリマーとの相互作用を可能にする一方で、治療用ポリマーがパウチを離れることを許さない、方法。

20

【請求項 1 9】

治療用ポリマーを動物に送達及び除去する方法であって：

請求項 1 乃至 1 7 のうち何れか一項に記載のデバイスを動物の目的部位に適用すること、治療用ポリマーの働きを発揮させるようにすること；及び

治療が完結したときに多孔性ポリマーパウチを除去すること、を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は局所的な治療作用を送達するための、移植可能な又は表面適用の医療デバイスに関する。

30

【背景技術】

【0002】

通常、治療薬は、患者の体の到るところへの分布につながる注入又は摂取を介して全身的に投与される。この投与法は簡便で且つ多くの場合において効果的であるが、不要な副作用を生じ得、副次的作用のために投与量が制限され得る。そのため、部位特異的な治療効果をもたらすこと、その上二次的、全身性合併症を減らすことにも、局所投与が、しばしばより効果的である。これは、所望の部位に移植することができる、数多くの放出制御薬物デバイスの開発につながってきた。これらデバイスは概して薬物の局所濃度を増大させるが、溶解性薬物は拡散するか又は適用部位から輸送され得、体中へ幾らかの全身性分布をもたらす。

40

【0003】

本出願人は、以前、生物学的成分と特に相互作用して所望の治療効果に影響を与えることができる、化学的に機能化された固体ポリマーの使用について記載しており、例えば、新たな血管形成術（米国特許第 6, 261, 585 号明細書「生体適合性ポリマー及び重合性化合物を含む血管形成材料を用いた血管生成」、セフトンら、及び、米国特許第 6, 641, 832 号明細書「ポリマー及び血管新生コンパウンドを含む血管形成材料を用いた組織に対する血流増大化」、セフトンら）、減少された結合組織破壊（米国特許公開第 2004/0213758 号明細書「マトリクス・メタロプロテイナーゼ阻害のためのヒドロキサメート含有物質」、セフトンら）及び、減少された細菌定着（国際公開第 200

50

4 / 0 9 0 0 0 4号パンフレット「古代防御ポリマー」、メイラ)、これら全ての文献は参照することにより本書に組み込まれる。これら「治療用ポリマー」は非溶解性であり、従って、自然の、生理学的プロセスによって適用部位から簡単には除去したり取り除いたりできないため、局所的な治療として使用され得る。これら治療用ポリマーは一般に表面媒介メカニズムによって働くため、これの効果の度合いは、これら形状を変えることによって変わり得る。特に小粒子 (< 1 mm 直径) として及び/又は高度に多孔性である固体として前記治療用ポリマーを製造することによって、固体ポリマー表面積を増やすことにより、多量送達ベースでその生物学的活性を増大することができる。しかしながら、このような形状は、適用を、そしてさらに重要なことに、部位からの除去をより困難にし得ることである; 小粒子は適用部位から分散され、又は適用部位の組織内にとどまり、あるいは食細胞に取り込まれるため、潜在的に慢性の又は全身性の合併症につながる。また、非多孔性固体片(例えばフィルム、パッドなど)の脆弱な結合力(例えば弱いゲルなど)は、用いる際に、破碎され得、分散して慢性又は全身性合併症を発現し得る小粒子を作り得る。加えて、十分に多孔性である材料は、ホスト組織内に成長して除去を困難にし得、それはまた、慢性の副作用につながり得る。このため、このようなポリマーを取り込む方法が求められていた。

10

【0004】

パウチ医療用デバイスは、既に記述されており、例えば、インスリン産生細胞を収容するメッシュで補強された多孔性フォーム(米国特許公開第2004/0197374号明細書、“糖尿病治療用のインスリン産生細胞を播種した移植可能なパウチ”、レザニアら)、頭皮と頭蓋の間に治療薬を送達するためのパウチリザーバー(米国特許公開第2004/0176750号明細書、“治療薬送達のための移植可能なリザーバー及びシステム”、ネルソン及びツルウィット)などが挙げられる。しかしながら、これらいずれの場合とも、パウチ内に存在するか又はパウチ内で製造される治療用薬剤は周囲組織又は体液内に放出される。米国特許公開第2004/0249382号明細書“戦術上分離可能な解剖学的封じ込めデバイス及び治療用処置システム”においてオルソンらは、骨内に移植骨セメントを封じ込めるための封じ込めデバイスを記載している。この文書の場合、“パウチ”は骨セメントが体内で移動することを防止するバリアである; 骨セメント自身は単に構造効果を有しているだけであり、周囲の骨と生物学的又は生物化学的レベルで作用しない。

20

30

【0005】

よって、体内でのポリマーの移動を防止するためにそれらを封入する手段であって、また該ポリマーが身体と相互作用して治療効果を得ることも可能にする手段が必要とされていた。

【特許文献1】米国特許第6,261,585号明細書

【特許文献2】米国特許第6,641,832号明細書

【特許文献3】米国特許公開第2004/0213758号明細書

【特許文献4】国際公開第2004/090004号パンフレット

【特許文献5】米国特許公開第2004/0197374号明細書

【特許文献6】米国特許公開第2004/0176750号明細書

【特許文献7】米国特許公開第2004/0249382号明細書

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は適用箇所に局所的な治療効果を提供するための、移植可能な又は表面適用の、治療用ポリマー(類)を含む多孔性パウチを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

よって、一局面において、本発明は、多孔性ポリマーパウチと該パウチ内に密封された治療用ポリマーで構成される、移植可能又は表面適用のデバイスを提供する。ポリマーパ

50

ウチの微細孔は、治療用ポリマーより小さい。これは、体液がパウチを出入りし、パウチ内の治療ポリマーと相互作用することを許すが、治療用ポリマーがパウチから離れることは許さない。ポリマーパウチは多孔性ポリマーで構成される。

【0008】

本デバイスは、間質体液又は細胞外体液と封入されたポリマーの相互作用によって局部的に作用し、標的とする生物学的要因又は細胞を選択的に結合するか、又は隔離して、治療効果を生じさせることができる。パウチは活性ポリマーの容易な適用と除去を可能にし、適用の部位からの分散を防止する。

【0009】

有利には、本発明のパウチは、適用部位内への治療化合物の放出によってというよりはむしろ、封入されたポリマー（類）と適用部位の局所体液との相互作用によって変化した体液組成をもたらすことで、治療効果をもたらす。例えば、治療ポリマーは体液成分を結合し得、それにより、それらを除去したり固定したりする。

【0010】

他の局面において、本発明は部位特異的な治療効果を提供する方法を提供する。該方法は、多孔性ポリマーパウチと該パウチに密封された治療用ポリマーを有するデバイスを移植すること又は表面適用することを含む。ポリマーパウチの微細孔は、治療用ポリマーより小さく、体液がパウチを出入りしてパウチ内の治療用ポリマーと相互作用することを可能にするが、治療用ポリマーがパウチを離れることは許さない。

【0011】

別の局面において、本発明は、動物の所望の部位に対して本書に記載のデバイスを適用すること；治療用ポリマーの作用の発揮をさせること、そして治療が完了したときには多孔性ポリマーパウチを除去することを含む、動物に対して治療用ポリマーの送達と除去のための方法を提供する。

【0012】

本発明の他の目的は、以下の本発明の具体的な態様の説明によって当業者に明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

一般に、本発明は、内部の活性ポリマーと体液成分との相互作用による局所治療に用いることができる、治療用ポリマー（類）を含む、多孔性のポリマーパウチで構成される医療用デバイスを提供する。多孔性パウチの使用は、活性ポリマーと適用部位の体液との相互作用を可能にし、デバイスの容易な適用と除去を容易にする。様々なポリマーパウチ材料及び治療用ポリマーが考慮される。

【0014】

ポリマーパウチ

ポリマーパウチは、取り扱い（すなわち適用及び除去）期間内の破損や、適用部位に存在するストレスに対抗する、十分な機械的強度を有するべきである。それは、不規則に形作られたスペースに容易に適用し、設置できるように、好ましくは柔軟で適合可能な材料で製造する。それは、一般に、容易な除去を促すために適用部位において存在する組織に対して非付着性である。

【0015】

封入する多孔性パウチを構成するポリマーは、生体適合性ポリマーである。生体適合性ポリマーは、本明細書においては、移植されたときに、適用を与えられた適切な宿主応答を誘発するポリマーであると定義される。この目的のために、これらは基本的に非毒性、非炎症性、非免疫原性ならびに非発がん性物質である。該ポリマーはまた生物学的に安定でもある。

【0016】

さらに、該ポリマーは濡れて、水性体液をその中に吸収し、そこに存在する微細孔を通過させるのに十分親水性でなくてはならない。一般に、90°未満の水接触角を示すどの

10

20

30

40

50

ポリマーも、その微細孔に水溶液を自然に引き込み、該溶液の微細孔の通過を可能にする。(水接触角とは、水による固体の濡れの定量的な尺度である。それは、水、ガス(空気)及び固体が交差する三相の境界において、水によって形成される角度である。)前記デバイスは、封入された治療用ポリマー(類)と体液に存在する成分との相互作用によって、治療効果を発揮するので、このことは重要である。多孔性パウチ材料として使用される好適なポリマーの例は、ポリアミド類(すなわちナイロン)、ポリエステル類、ポリウレタン類、ポリアクリレート類、そして表面処理されたポリオレフィン類が挙げられる。

【0017】

パウチポリマーは、体液の容易な通過を可能にするために、開孔構造に形成可能でなくてはならない。封入する微細孔は、パウチ内外に体液の通過を許す一方で、密封された活性ポリマー(類)の逸出を防止するために、十分に小さくあるべきである。微細孔のサイズは様々でも均一でもあり得るが、パウチ内に含まれた活性ポリマー片より小さくなければならない。例えば、パウチの微細孔サイズは、治療用ポリマーの約50%のサイズ未満か又は同じであり得る。例えば、活性ポリマーは、直径10 μm (ミクロン)までの様々なサイズの微小球に製造され得る;この場合、微細孔のサイズは10 μm (ミクロン)未満、例えば5 μm (ミクロン)でなければならない。一方、封入されたポリマー片が大きい場合には、パウチの微細孔のサイズは数ミリメートルにまで及ぶ。例えば、多孔性ポリマーパウチは約5ミクロン乃至約45ミクロンの、或いは、5ミクロン乃至約4ミリメートル微細孔サイズを有し得る。

10

【0018】

多孔性パウチは、一般に適用される工業的措置を用いて、フェルト、織物、スポンジ、拡張メッシュなどとして、製造され得る。

20

【0019】

一つの局面において、パウチケーシング材料は、特定の微細孔サイズを有する、合成ポリマーメッシュ(例えばナイロン、ポリエステル)であり得る。

【0020】

パウチが、パウチをとり囲む組織による内部成長を受けないことが望ましい。内部成長が問題となる場合(すなわち、ホスト組織がパウチ内で成長し、除去を難しくさせる)に、内部成長の防止に役立つ一つの方法は、パウチの微細孔サイズを十分に小さくする、すなわち、内部成長が起きないように、内部の治療用ポリマーの微細孔サイズより小さくすることである。例えば、治療用ポリマーの微細孔サイズが少なくも25ミクロンである場合、パウチの微細孔サイズを25ミクロン未満にし得;治療用ポリマーの微細孔サイズが45ミクロン以上である場合、パウチの微細孔サイズは約45ミクロン以下にし得;治療用ポリマーの微細孔サイズが少なくとも約37ミクロンである場合、パウチの微細孔サイズは約36ミクロンにし得る。一方、付着性もまた、パウチが適用部位に留置される時間の長さに依存する。より長く留置する場合には、パウチを非付着性にさせるために、より小さな微細孔サイズのパウチが必要となる。

30

【0021】

パウチケーシング材料は、全体的に多孔性であるポリマーか、又は一部のみが多孔性であるポリマーで構成され得る。例えば、パウチの片面のみ、或いは、片面又は両面の中心部のみが多孔性ポリマーで形成されていることが望ましい。例えば、パウチは多孔性ポリマーである片面と、非多孔性バリア層である他方の面で構成され得る。例えば、バリア層は、非多孔性ポリエチレン-ポリエステル複合フィルム、耐湿性ポリエチレンフィルム、ポリウレタンフィルム、シリコンポリマーフィルム又はポリアクリレートフィルムであり得る。そのようなバリア層は当業者に既知であり、例えば、汚れや塵及び水分を、外傷等の適用部位への進入から防止するために用いられ得る。

40

【0022】

治療用ポリマー

“治療用ポリマー”とは、それによって、身体に治療効果をもたらす(すなわち疾患または状態を治療するための)ポリマーを意味する。治療用ポリマーは、適用によって、適

50

用部位で体液又は体液成分との相互作用によって、要求される治療効果を発揮することができなければならない。治療用ポリマーは、体液及び/又はそれらの成分との生物学的及び/又は生物化学的相互作用によって、治療効果を達成すべきである。

【0023】

適するポリマーの例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

・マトリクス・メタロプロテアーゼ (MMPs) を細胞外液から隔離することができ、それにより局所組織破壊を減ずることができるポリマー類。マトリクス・メタロプロテアーゼ (MMPs) を阻害する、ヒドロキサメート (HX) 基含有ポリマービーズ (MMP-阻害ビーズ) が、米国特許公開第 2004/021378 号公報に記載されている。その

10

のようなポリマービーズは、例えば、ヒドロキサメート基を含有するように、架橋されたポリメタクリル酸 - コ - メチルメタクリレートビーズの表面修飾によって、製造される。
・結合でき、可溶性血管形成促進サイトカインのためのシンク (sink) として働くことができ、局所組織血管新生につながる、ポリマー類。血管形成能を有するポリマービーズ (血管形成ビーズ) が米国特許第 6,261,585 号公報、米国特許第 6,641,832 号及び米国特許公開第 2002/0037308 号明細書に記載されている。前記ビーズは、生体適合性ポリマーと血管新生化合物からなる血管形成材料で構成される。該血管新生化合物は、好ましくは、アニオンを形成することができる重合可能な化合物からなり、そのすぐ近くで血管の成長を促進し、体内に最小限の繊維被膜形成又は全く形成なしを促すものである。そのような血管新生化合物の例は、硫酸基、スルホン酸基又はカル

20

ボキシル基で構成されるイオン化できる基を含む重合可能な化合物が挙げられる。そのような重合可能な化合物の例は、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコン酸、ビニルスルホン酸及びビニル酢酸、特にメタクリル酸が挙げられる。重合可能な化合物は好ましくは、重合時に、好ましくはポリアクリレートである生体適合性ポリマーに組み込まれるメタクリル酸からなることが好ましい。
・他の例としては、国際公開第 04/90004 号パンフレット (表題 “古代防御ポリマー”)、及び、国際特許出願 PCT/CA2006/000533 号明細書 (表題 “血管形成促進スキャフォールド”) に記載されるものが挙げられ、これらは参照することにより本書に組み込まれる。前記古代防御ポリマーは抗菌作用を有し、一種以上の別個の疎水性セグメントと、カチオン官能基を含む一種以上の親水性セグメントで構成される。前記

30

【0024】

疎水性セグメントは、例えば、1) 重合した疎水性鎖成長モノマー、2) 重合した逐次成長モノマー、又は、3) 疎水性 (二) 官能性オリゴマー又はポリマーを含み得る。前記親水性セグメントは、例えば、1) 重合したカチオン性鎖成長モノマー、2) カチオン性鎖成長モノマーと (i) 親水性である非荷電モノマー又は (ii) 疎水性モノマーの混合物から作製されるポリマー、3) カチオン性 (二) 官能性オリゴマーまたはポリマーを含み得る。例えば、疎水性セグメントは、重合した疎水性アルキルメタクリレート、アリー

40

【0025】

ルメタクリレート、アルキルメタクリルアミド又はアリールメタクリルアミドを含み得る。例えば、親水性セグメントは、重合したメタクリレート及び/又はメタクリルアミドを含み得る。古代防御ポリマーは、3-アミノプロピルメタクリルアミド (AMA) とポリ (プロピレンオキサイド) モノメタクリレート (PPO-ME) のコポリマーであり得る。

【0026】

古代防御ポリマーは、3-アミノプロピルメタクリルアミド (AMA)、ポリ (プロピレンオキサイド) モノメタクリレート (PPO-ME)、メチルメタクリレートのターポリマーであり得る。

50

封入された活性ポリマーの形状は、生物学的効果を変えるために調整され得る。例えば、ポリマーは可溶性因子の表面結合によって生物学的効果を実現し得る。この場合、封入された活性ポリマーの総表面積を増加させることが、デバイスの治療効果を増大させる。単位質量当りの表面積は、ポリマーを微小球、あるいはビーズなどのその他の小さい粒子に形成することによって増大させ得る。微小球又は粒子は、一般に、懸濁重合、乳化重合、粒子沈降、懸濁液中の溶媒蒸発、そしてミリング（臼挽き）又はグラインディング（粉碎）などの方法を使用して製造され得る。

【0027】

ビーズ形状は、単一パウチ内で異なる物理的特性及び治療学的特性を有するポリマーの別個の集団の混合を容易にして、様々な効果を生み出す。加えて、ビーズは互いに連動して容易に動けるため、ビーズの物理的特性によらずに、柔軟でしなやかなデバイスが、封入されたビーズの使用によって生産され得る。しかしながら、ビーズの使用は封入されたポリマーの逸出を防止するために、比較的厳密なパウチシーリングと孔径条件が求められる。

10

【0028】

治療用ポリマーのより大きい断片（すなわち、フィルム、厚板）は、ビーズに比べて、より容易に取り扱い及び封入され、さらに（多孔性にされているならば）生物相互作用のための高表面積を保持する。しかしながら、これら大きい断片を含むポリマーの化学的組成は、適当な物理的特徴（例えば、柔軟性、吸収性）を提供するように構成されねばならない。

20

【0029】

加えて、治療用ポリマーへの微細孔の導入は、体液成分との相互作用を可能にする表面積を増加させる。細孔は、様々な方法で導入され得る、例えば：ポロゲン（porogen）を用いた溶媒キャスト法、位相反転法、発泡、繊維形成、メッシュ化、フリーズドライなどである。

【0030】

治療用ポリマーのサイズは、治療用ポリマーがパウチから逸出するのを防止するために、ポリマーパウチの微細孔サイズよりも大きくあるべきである。治療用ポリマーがビーズとして存在する場合、これは、ポリマーパウチの微細孔サイズがビーズの直径よりも小さくなければならないことを意味する。ビーズが様々なサイズである場合、ポリマーパウチの微細孔サイズはもっとも小さなビーズの直径よりも小さくなければならない。好ましくは、微細孔サイズは、ビーズの直径の半分（50%）よりも小さくならず、ビーズが様々なサイズで有る場合には、最も小さいビーズの直径の半分（50%）よりも小さくなければならない。

30

【0031】

他の形状に関して、ポリマーパウチの微細孔は、好ましくは、ポリマー粒子/断片のもっとも短い線寸法よりも小さい。好ましくは、パウチの微細孔サイズは、粒子/断片の最も小さい線寸法の半分（50%）よりも小さくなければならない。

【0032】

生物学的効果の程度もまた、パウチ内に封入されたポリマーを変化させることによって、調節され得る。

40

【0033】

パウチ内に含まれる治療用ポリマー（類）は、創傷ドレッシング材などの特定の用途に対して有用である、幾らかの吸収能力もまた保持し得る。このようにして、過度な創傷体液を吸収できると同時に治療効果を提供するデバイスが、可能である。ポリマーは、成分ケミストリー中への親水性基の包含、ポリマー中に存在するイオン化可能な基のイオン化、架橋密度の変化、並びに、物理的形状の設計（例えば孔の導入など）などの、様々な手法によって吸収性にさせられ得る。他の例において、活性ポリマー（類）は、適用部位から体液の除去はしないが治療効果をもたらすデバイスを提供するために、非吸収性（成分ケミストリー中への親水性基の導入、架橋密度の増加及び/又は孔の欠如による）、又

50

は、膨張前のいずれでもあり得る。乾燥形態の治療用ポリマー、すなわち、水溶液に晒されて著しく膨張する能力を有する形態の使用により、吸収性のあるデバイスにすることができる。

【0034】

様々な治療効果をもたらすために、治療効果を有する異なる治療用ポリマーと一緒に多孔性パウチ内に収容され得る。さらなる治療用ポリマーがパウチ内で遊離状態にあり得、又はそれらはパウチと結合され得るか、又はパウチ上にコートされ得、或いは、他の治療用ポリマーと結合され得る。パウチ内への取り込みの方法はパウチの使用目的や更なる治療用ポリマー（類）の特性による。例えば、国際公開第04/90004号パンフレット（タイトル「古代防御ポリマー」）記載の抗菌性ポリマーは、抗菌性特性をパウチにもた

10

【0035】

様々な治療効果を提供する他の方法は、2つ以上のパウチを連続して使用することである。一種類の治療用ポリマーを収容するパウチが最初に適用され除去され得、続いて異なる活性ポリマーを収容するパウチが目的とする効果を導くために適用される。例えば、抗菌性ポリマーを収容するパウチは最初に創傷部位に適用され得、続いて血管形成促進ポリマーを収容するパウチによって後の治療を手助けする。

【0036】

さらなる治療用成分

パウチは更に他の治療用の非ポリマー性成分を含み得る。そのような治療用成分は、当業者に既知の数々の治療用化合物、例えば、抗感染性化合物などを含み得る。抗感染性化合物は抗生物質及び消毒剤を包含する。抗生物質としては、例えば、アミノグリコシド類（例えば、ゲンタマイシン、ネオマイシン）、テトラサイクリン類、ペニシリン類（例えばアンピシリン、アモキシシリン）、カルバペネム類、フルオロキノロン類（例えばシプロフロキサシン）、マクロライド類及び抗菌性ペプチド類又はそれらの誘導体が挙げられる。消毒剤は、潜在的には微生物細胞及び宿主細胞いずれにも毒性である薬剤である；このため、創傷皮膚及び傷のない皮膚への局所使用は制限される。消毒剤の例としては：ピグアニド（例えばクロロヘキシリデン）、第四級アンモニウム化合物、重金属誘導体（例えば銀）及びヨウ素である。

20

【0037】

さらなる治療用化合物がパウチ内で遊離状態であり得、それは治療用ポリマー（類）上にコート又は結合され得るか、或いは、パウチ上に結合又はコートされ得る。パウチ内への組み込み方法は、パウチの使用目的、及び更なる生物活性化合物（類）の特性によって決定される。

30

【0038】

例えば、クロロヘキシジンなどの抗感染性化合物は、治療用ポリマーのビーズ内／上に装着され得る。例えば、それらは細胞外液からMMPsを隔離することができるポリマービーズ上にコート／装着され得る（すなわち、MMP抑制ビーズ、米国特許公開第2004/0213758号明細書に開示）。抗感染性化合物（例えばクロロヘキシジン）を用いて同様の方法で処理され得る他のタイプのビーズとしては、結合可能であり、溶解性の血管形成促進サイトカイン向けのシンク（sink）として働くポリマービーズが挙げられる（すなわち、米国特許第6,261,585号明細書、米国特許第6,641,832号明細書、及び米国特許公開第2002/0037308号明細書に記載の血管形成ビーズ）。

40

【0039】

デバイスの製造方法

デバイスの製造における主工程は、多孔性パウチの製造と治療用ポリマーのパウチへの充填である。これらのプロセスは、充填ポリマーの性質に応じて別々に又は一緒に実施され得る。例えば、固体フィルムである充填ポリマーは、ポリマーメッシュの二枚のシートの間で据えられ得、メッシュはその周りがシールされてデバイスが製造される。対照的に

50

、始めに3箇所シールによってオープンパウチが製造され、充填ポリマーが粒子又は固体片の形態で加えられ得、続いて最終シールによってパウチが閉じられる。

【0040】

パウチはヒートシーリング、接着、縫製、溶着、及び折りたたみなどに様々な手法によってシールされ得る。これらは当業者に既知である。パウチ内に封入された活性ポリマーの形状と適用部位は、シール方法の要件に影響する。シールは、適用中、使用中、並びに除去の間、漏出及び/又は破損による、内包されるポリマーの損失を防がねばならない。

【0041】

治療用途

本発明によるパウチは、治療用ポリマーとの局所相互作用が求められる様々な用途を有し得る。前記用途としては：慢性創傷治療、変性関節疾患の治療、腫瘍進行の防止、動脈瘤の防止、局所虚血の治療、及び感染又は細菌定着の局所治療が挙げられる。

【実施例】

【0042】

実施例1 - 充填パウチの形成 - 慢性創傷ドレッシング材

マトリクス・メタロプロテイナーゼ(MMP)阻害ポリマービーズ(直径100-250 μ m)を含む多数のパウチを治癒していない皮膚創傷に有用な創傷ドレッシング(M1-Sorb(登録商標)ドレッシング材と呼ばれる)としての使用向けに製造した。試作品のドレッシングパウチをナイロン及びポリエステルメッシュの双方とヒートシール及び接着剤使用の双方により、製造した(図1)。約2.5x2.5cmの寸法の最終ドレッシングパウチが選択され、700mgの乾燥ポリマービーズがパウチに加えられた(図2)。メッシュパウチは、それらが湿潤環境で著しく膨張し、過剰充填が使用中の破裂をもたらし得ることから、乾燥ビーズで完全に充填することはできなかった。選択されたパウチメッシュは、シーファーフイルトレーション社(SEFAR Filtration Inc.)から購入した医療グレードのポリアミドメッシュであった。メッシュ(MEDIFAB(登録商標)、36 μ m(ミクロン)メッシュ孔)は、連邦規制基準(21CFR177)及び欧州ガイドライン(BGA、EU-指令)に適合する原材料から製造され、適用GMPガイドラインに従うISO 9001認可施設で加工された精密モノフィラメント織物である。材料は非溶血性、非細胞毒性であり、低抽出物及びエンドトキシン含量を有し、VI/ISO10993試験のUSPプラスチッククラスを通過している。メッシュ開孔サイズ36 μ m(ミクロン)は、浸出液の移動と封入されたポリマービーズの相互作用を容易にするのと同時に、パウチ内でビーズが完全に保持されるように選択された。

【0043】

ヒートシーリングを、メッシュパウチの作製とドレッシング材のシールに用いた。この迅速且つ効果的な方法は、ドレッシング材に対して、ビーズの効果を変化させ得、又は望まない副作用を発生させ得るいずれかの更なる材料(すなわち接着剤)の導入を防止する。16''インパルスヒートシーラー(アメリカンインターナショナルエレクトリック社、5mmシール幅を)を密封されるドレッシング材の製造に用いた。MEDIFAB(登録商標)に対するヒートシーリング条件(ヒートシーラー設定、加熱適用時間、シーリング間の経過時間)を吟味し、優れたシールが常に製造できるよう最善の手順となるように標準化した。

【0044】

次に、メッシュパウチの迅速な製造方法を生み出し、試験した。MEDIFAB(登録商標メッシュ)を幅40''ロールで入手した。そして、40''ロールから14''ストリップを切断し、それを半分に畳み、2層を一緒にシールして長さ20''x幅14''の2層の薄片を作製する方法を生み出した。この薄片に印をつけ、各薄片から100個を超えるメッシュバッグを作製するようにヒートシールを施した(図3)。メッシュバッグのポリマービーズの充填のための単純で、正確かつ信頼のおける方法が、迅速に数多くのドレッシング材を製造するために生み出された。小さな漏斗で計量された量のビーズを

10

20

30

40

50

加えた。

しかしながら、この方法は、全く骨が折れるものであり、時間を浪費することが見出された。代わりに、計量スプーンを用いてビーズの規定量をすくい、すくった量のビーズを定規を用いて平らにし、そしてビーズをスプーンを用いてメッシュバッグに移すことからなる、より単純な方法を選択した。この方法により、平らにした1/4ティースプーンが、非常に正確(±5%)に約700mgのビーズを、确实且つ迅速に移すことが確定した。

【0045】

実施例2 - 充填パウチの特徴付け

実施例1に記載の加工されたMI-Sorb(登録商標)ドレッシング材は、様々な試験方法を用いて、パウチシーム(閉じ目)の完全性、充填ビーズ量、線照射殺菌、及び保管時間の影響を明らかにした。

【0046】

パウチシームの引裂試験を、改良されたASTM180°ピール試験機(ASTM F-88)を用いて、100試料のヒートシールしたMEDIFAB(登録商標)メッシュで実施した。つまり、パウチ試料(幅1cm×長さ5cm)をInstron 8501試験機において、100Nロードセルを用いて分離速度300mm/minにて試験した。シーム範囲の引裂に必要な荷重を、平均シーム強度と許容最少強度の正確な評価を出すために記録した。加えて、シール形成に要求される加熱時間と、シーム内のポリマービーズの含有量の変更によるシーム強度への影響を調査した。引裂荷重の違いは殆ど観測されなかったため、一般に、ヒートシールされたシームの強度は、適用した加熱時間に対して過敏ではなかった。シーム形成中の加熱不足は引裂荷重におけるわずかな減少(7Nから4.9N)をもたらしたものの、シームはなおも完全であった。より重要なことは、シーム中への多数のビーズの適度な封入が、合格値(3N)を下回る、引裂荷重の減少(7Nから1.9-2.5Nへ)をもたらしたことである。従って、その後のMI-Sorb(登録商標)ドレッシング材の製造中に、ドレッシング材がシーム内に、デバイスの裂け目やビーズの漏出につながり得る、相当量のビーズを含んでいないかを確認するために、シームを目で検査した。

【0047】

液体膨潤したドレッシング材が耐えられる圧縮荷重を算出するための、破裂力測定も行った。試料ドレッシング材をリン酸緩衝生理食塩水(PBS、pH7.4)中、室温で少なくとも2時間インキュベートし、ビーズを完全に膨潤させた。液体膨潤したドレッシング材を、破断時の圧縮荷重について、Instron 8501試験機でプレートアタッチメントを用いて、圧縮速度1mm/minにて試験した。ドレッシング材の破断点を目視で決定し、破断時の圧縮荷重を記録した。ドレッシング材を破裂するための必要量は3000N以上であると測定された。人物によって生じる歩行荷重は、一般に体重の1.2乃至1.4倍量と見積もられるため、3000Nは480ポンドの人によって生じる歩行荷重と同等である。

パウチ内に含まれるビーズの量は、最初の試作において製造され、詰め込みをされ、殺菌された37個のMI-Sorb(登録商標)ドレッシング材(Rimon社にて加工、Steris-Isomedixで殺菌)を切断して開き、ビーズを流出させることにより算定した。ドレッシング材に含まれる平均ビーズ量は704mg±34mgであった。よって、実施例1に記載の充填手法は、比較的高レベルの正確さで所望量のビーズをパウチに供給することに効果的であった。

【0048】

MI-Sorb(登録商標)ドレッシング材を殺菌するために、10mm幅の山形(シエブロン)接着シームで結合されたタイベック(Tyvek(登録商標))/ポリエステル-ポリエチレンラミネートの2層パウチ(トラス(Tolas)ヘルスケアパッケージング(ペンシルバニア州フィースタービル))内に個々に包装し、該パウチをドレッシング材を封入後10mm幅のヒートシールで密封(FDA無菌包装ガイドラインに従って)した。殺菌を線を用いて最少線量25kGy(医療用具殺菌の最大線量とされる)

で行った。ドレッシング材料の特性を、ビーズ及びメッシュの双方の殺菌前及び殺菌後試験によって分析した。ドレッシング材を放射線殺菌のために、作製し、詰め込み、印をつけ、そしてステリスアイソメディックス (Steris - Iso Medix) (ホイットビー、オンタリオ州) に送った (平均放射線線量 31.6 kGy)。殺菌後、メッシュシームの引裂強度は変化せず、照射殺菌試験によってメッシュの物理的な完全性は悪影響を受けないことを示した (図 4)。加えて、ビーズの MMP 阻害能力を殺菌前後の FITC - ゼラチンアッセイを用いて測定した。つまり、MMP 活性におけるビーズ効果は以下のとおり測定された: ビーズを MMP - 2 溶液 (4 U/mL) 中で 1.5 時間インキュベートし、溶液を除去し、溶液の pH を 7.4 に調整し、ゼラチン - フルオレセイン複合体溶液を加えて、蛍光発生速度を測定した。初期蛍光増加速度 (RFU/min) を溶液 MMP 活性の尺度として得た。ビーズインキュベーション後の MMP 活性 (MMP 阻害活性) におけるパーセントの縮小率を、ポリマービーズに晒されていない対照 MMP - 2 溶液と比較して測定した。MMP 阻害活性におけるわずかな減少 (~8%) が放射線殺菌後に検出された。

【0049】

ガンマ線照射されたドレッシング材の滅菌性を確かめるために、殺菌されたドレッシング材を無菌媒体中で 2 週間培養し、媒体中のバクテリアの発生を評価する、USPスタンダード法を実施した。この試験はガンマ線照射ドレッシング材の幾つかのバッチについてバクテリアの発生がないことを実証し、これは非公式に本殺菌法を認証し、試験された全てのドレッシング材が適切に殺菌されていることを示した。

【0050】

最後に、MI - Sorb (登録商標) ドレッシング材の特性における保管期間の影響を調査した。パウチシーム強度 (破断荷重) 及びビーズ MMP 阻害 (FITC - ゼラチンアッセイ) をともに、殺菌後 6 ヶ月の間、1 ヶ月に 1 回測定した。図 5 及び図 6 は、この分析結果を示し、パウチシーム強度又ビーズ MMP 阻害活性のいずれにおいても、保管における顕著な変化がなかったことを示す。このデータは、ドレッシング材の最少保管期間が 6 ヶ月であることを立証する。

【0051】

実施例 3 - 複合パウチ形成

結合された 2 枚のメッシュ層を含むメッシュパウチ (図 1 及び図 2 を参照) に加えて、一つの多孔性メッシュ層が非多孔性ポリマーフィルム層に結合した、更なる試作品パウチを形成した (図 7)。このパウチは、MMP 阻害ビーズを含有する非多孔性ポリエチレン - ポリエステル複合フィルムとヒートシールされた MEDIFAB (登録商標) メッシュからなる。多孔性メッシュ層が封入されたビーズに容易に液体を送達して治療効果を促進する一方、このパウチの非多孔性層は、皮膚創傷ドレッシング材において、過度の水分の蒸散及び細菌感染をもたらすのに必要なバリア層を供給し得る。

【0052】

実施例 4 - MMP - 阻害ポリマービーズの形成

MMP 阻害ポリマービーズをメタクリル酸含有コポリマーへのヒドロキシメート官能基の導入によって製造した。HX (ヒドロキシメート、すなわち、 $-C(=O)N(OH)H$) ポリマーを、架橋されたポリメタクリル酸 (PMAA) - コ - メチルメタクリレート (MAA) ビーズの表面修飾によって合成した (新規組成物 PMAA - MMA - HX となる)。架橋されたポリ (メチルメタクリレート - コ - メタクリル酸) (PMMA - MAA) ビーズを適当な有機溶媒 (例えば DMF、THF、ジエチルエーテル) 中に、約 10 wt/vol% にて懸濁し、攪拌中、少なくとも 30 分間 0 で溶媒を平衡にした。ビーズの MMA 含量と比較して、N - メチルモルホリン及びクロロホルメートの 100% 過剰モルをビーズ懸濁液に加えた。反応を 0、30 分間進行させた。ビーズを懸濁液からろ過し、DMF で洗浄した。ビーズを、水中 100% 過剰モルのヒドロキシルアミン溶液を含む容器に移し、少なくとも 1 時間、周囲温度で反応を進行させた。ビーズをそれからろ過し、水、0.1 M の HCl、更に水で洗浄し、55 - 60 で乾燥し、目的とするサイズ

10

20

30

40

50

範囲に篩いをかけた（直径 100 - 250 μm （ミクロン））。

【0053】

乾燥ビーズをさらに以下の通り精製した。

1. 0.2 M の NaOH（10 mL / g のビーズ）を加えた。> 6 時間浸した。
2. 上澄みを静かに他に移した。Milli-Q（登録商標）ウォーター（10 mL / g ビーズ）を加えた。攪拌し静置した。
3. 工程 2 を繰り返した。
4. 工程 2 を繰り返した。> 12 時間浸した。
5. 上澄みを静かに他に移した。0.3 M の HCl（10 mL / g ビーズ）を加えた。> 6 時間浸した。
6. 工程 2 を繰り返した。
7. 工程 2 を繰り返した。

10

【0054】

上述したものを 1 回（1）の“洗浄サイクル”とみなす。全部で 6 回（6）洗浄サイクルを、純度を確保するために繰り返した。洗浄が完了した時点で、ビーズを #4 ワットマンペーパーを用いてろ過し、Milli-Q（登録商標）ウォーター（20 mL / g ビーズ）でリンスした。最後に、ビーズを真空下で 60 にて乾燥した。

【0055】

コポリマービーズのヒドロキサメート含量（チッソ含量によって示されるように）は、このプロセスにおいて、ベースポリマーの酸含量を 15 乃至 80 mol % の MAA に変化させることによって、変化させ得る。しかしながら、本発明のパウチで使用された MMP 阻害ビーズ（すなわち MI-Sorb（登録商標）ドレッシング材に封入されたもの）のための、最も一般に使用される組成物は、62 乃至 66 mol % の MAA を含むコポリマーをベースとする。

20

【0056】

実施例 5 - 抗菌剤放出パウチ

パウチ内に含まれ得る MMP 阻害ポリマービーズを、一般的な抗菌性化合物、例えばクロロヘキシジンとのインキュベーションによって、抗菌性の状態とした。クロロヘキシジンはビーズに結合され得、続いて、予想される方法で、パウチの適用部位の周りの環境に放出され得る。

30

【0057】

MMP 阻害ビーズは、以下のようにクロロヘキシジンを取り込ませた。水中でクロロヘキシジン ジアセテート溶液（1.5 % v / v）を作製し、0.22 μm シリンジフィルタを用いてろ過した。MMP 阻害ポリマービーズをクロロヘキシジン溶液（50 mL 中、1.5 g）に加え、周期的にボルテックスして 25 時間、室温にてインキュベートした。ビーズをクロロヘキシジン溶液からろ過し、真空下、60 で少なくとも 18 時間乾燥させた。

【0058】

ビーズからクロロヘキシジンを以下の通り放出した。ビーズを 1.5 mL 微小遠心管に計り分け、エンドトキシンが含まれていない水を各チューブに加えた（1 mL 水中、100 mg ビーズ）。所望のインキュベーション時間が経過後（最長 24 時間）、各ビーズ含有微小遠心管をボルテックスし、900 μL の溶液を除去し、UV 分光法でクロロヘキシジン濃度を分析した（260 nm の吸収を読み取る）。クロロヘキシジン濃度を、既知の濃度のクロロヘキシジン溶液を用いて得られる標準検量線と比較することにより、定量化した。図 8 は、最長 24 時間までの段階的な放出を示す、取り込まれたビーズの典型的なクロロヘキシジンの放出プロファイルを示した。

40

【0059】

実施例 6：血管形成ビーズ

血管形成ビーズを懸濁共重合方法によって製造した。架橋されたメタクリル酸とメタアクリレートのコポリマーを以下の手順を用いて合成した。モノマー類及び開始剤をトリカ

50

ルシウムホスフェート (TCP) 分散剤との $\text{CaCl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ 懸濁溶液を含むリアクターに攪拌しながら加えた。反応を窒素下、 70°C で5時間進行させた。加熱を止め、リアクター含有物を少なくとも 50°C に冷却した。次に2MのHCl溶液をリアクターに加えてTCPを溶解し、ワットマン113フィルターペーパーを用いて反応溶液からビーズをろ過した。抽出可能な不純物を除去するために、濾過されたビーズを次に一連の水性及び有機溶媒中でインキュベーションすることによって洗浄した。精製されたビーズを真空下、 60°C で少なくとも24時間乾燥し、ふるいによって様々なサイズ画分に分類した。40 - 50 μm のMAAを含むビーズ(直径150 - 250 μm (ミクロン))が、様々な小動物における移植において、最も好ましい血管形成応答を導くことが見出された。

【図面の簡単な説明】

10

【0060】

【図1】図1は、150 - 250 μm (ミクロン)の血管形成誘発性ビーズを含む、多孔性のポリマーパウチの写真である。該パウチは70 μm (ミクロン)のメッシュ孔を有するナイロンでできている。

【図2】図2は、ヒートシールされた、マトリクスメタロプロテイナーゼ(MMP)阻害ポリマービーズを含む、多孔性のポリマーパウチ(MI-Sorb (登録商標)ドレッシング材)の写真である。パウチは、36 μm (ミクロン)のメッシュ孔を有する医療用グレードのポリアミド(MEDI F A B (登録商標))で出来ている。

【図3】図3は、ポリマービーズを充填するための複数のポーチを製造する方法を示す図である。

20

【図4】図4は、パウチシーム(縫い目)の引裂荷重における、 γ 線照射殺菌(28.6 kGy放射線量)の影響を示すグラフである。

【図5】図5は、パウチシームの引裂荷重における、保管期間の影響を示すグラフである。

【図6】図6は、ポリマービーズのMMP阻害活性における、保管期間の影響を示すグラフである。

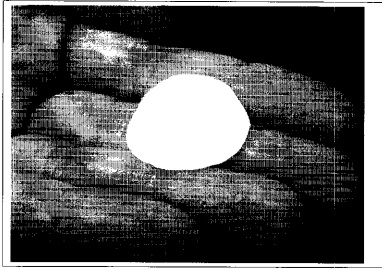
【図7】図7は、多孔性メッシュ層と非多孔性ポリマーフィルム層を含むパウチの写真である。図7Aはメッシュ面を示し、図7Bは非多孔性面を示す。

【図8】図8は、クロロヘキシジンを含むポリマービーズについての時間に対するクロロヘキシジン放出特性を示すグラフである。

30

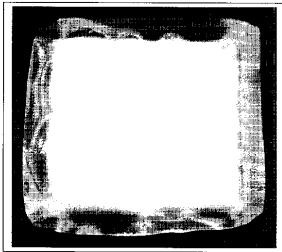
【 図 1 】

Figure 1

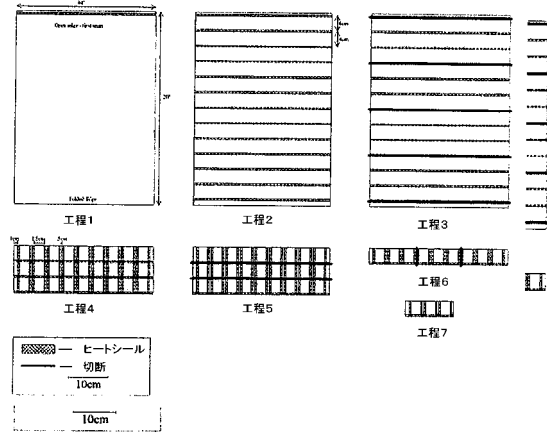


【 図 2 】

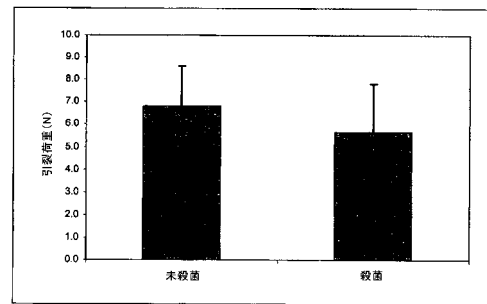
Figure 2



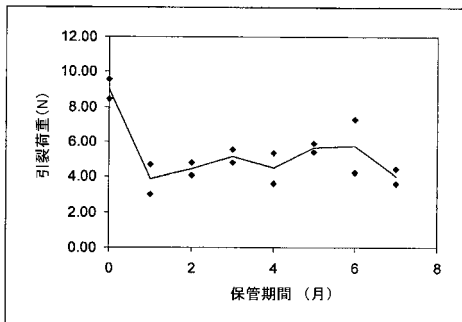
【 図 3 】



【 図 4 】

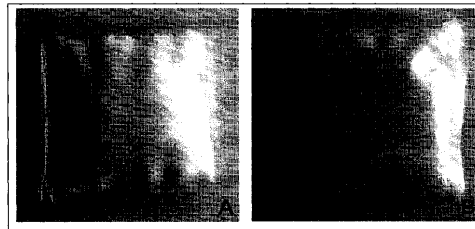


【 図 5 】

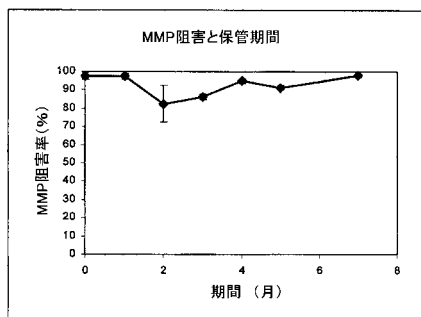


【 図 7 】

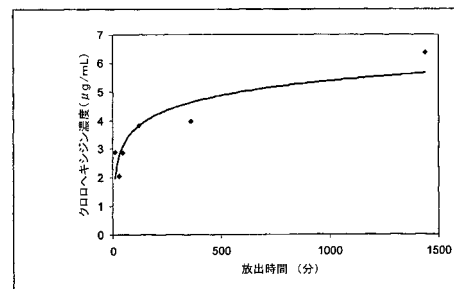
Figure 7



【 図 6 】



【 図 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2006/000995
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61M 1/00</i> (2006.01), <i>A61J 1/00</i> (2006.01), <i>A61F 2/00</i> (2006.01) 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) IPC: <i>A61M 1/00</i> (2006.01), <i>A61J 1/00</i> (2006.01), <i>A61F 2/00</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, Delphion, USPTO West, Inspec. Search terms used: implantable pouch, therapeutic pouch, therapeutic polymer, porous pouch, sealed pouch, implantable device.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/0197374 (REZANIA ET AL) 7 Oct, 2004 (07-10-2004). Abstract, paragraphs [0001], [0012] and [0013], Fig. 1.	1-17
A	US 2004/0213758 (SEFTON ET AL) 28 Oct, 2004 (28-10-2004). Abstract, paragraphs [0017] to [0046] and [0057].	1-17
A	US 4226232 (SPENCE) 7 Oct, 1980 (07-10-1980). Abstract, col. 1, line 41 to col. 2, line 8, Figs. 1 to 3.	1-17
A	US 5044376 (SHIELDS) 3 Sep, 1991 (03-09-1991). Abstract, col. 2, line 43 to col. 3, line 19.	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 September 2006 (20-09-2006)		10 October 2006 (10-10-2006)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476		Authorized officer Humberto Castaneda (819) 994-7473

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2006/000995
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. Claim Nos. : 18 and 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :
Method of treating a human or animal body by surgery or therapy contrary to Rule 39.1 (iv).
2. Claim 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. Claim Nos. :
because they are dependant 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 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 claim 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 claim 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 membersInternational application No.
PCT/CA2006/000995

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2004197374	07-10-2004	AU2004201398 A1	21-10-2004
		CA2462999 A1	02-10-2004
		CN1569236 A	26-01-2005
		EP1466632 A1	13-10-2004
		JP2004307505 A	04-11-2004
US2004213758	28-10-2004	NONE	
US4226232	07-10-1980	DE3011664 A1	23-10-1980
		GB2048292 A	10-12-1980
		JP56005663 A	21-01-1981
US5044376	03-09-1991	NONE	

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 31/765 (2006.01)	A 6 1 K 31/765	
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	

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

(74) 代理人 100104385

弁理士 加藤 勉

(74) 代理人 100109690

弁理士 小野塚 薫

(74) 代理人 100131266

弁理士 高 昌宏

(72) 発明者 スカージャ, ゲーリー, エー.

カナダ国, オンタリオ州 エム4ピー 1ワイ8, トロント, #702, アースキンアベニュー
133

(72) 発明者 ホ, レベッカ, ケー.

カナダ国, オンタリオ州 エム6エス 2ゼット8, トロント, #2, ラニミードロード 517

(72) 発明者 メイ, マイケル, エッチ.

カナダ国, オンタリオ州 エヌ3アール 3ジー2, ブラントフォード, テラスドライブ 9

F ターム(参考) 4C076 AA53 AA94 BB31 BB32 CC11 CC31 EE03 EE10 EE22 EE26

FF31

4C086 AA01 AA02 FA02 FA03 FA04 FA06 MA02 MA05 MA37 MA63

MA67 NA12 ZA36 ZB35 ZC20

4C206 AA01 AA02 HA31 MA02 MA05 MA57 MA83 MA87 NA12 ZB35