

(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2016-512523

(P2016-512523A)

(43) 公表日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 141 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-501226 (P2016-501226)	(71) 出願人	508027589
(86) (22) 出願日	平成26年3月11日 (2014.3.11)		デュレクト コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月9日 (2015.9.9)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/023397		0 1 4, クパチーノ, バブ ロード 1 0
(87) 国際公開番号	W02014/164754		2 6 0
(87) 国際公開日	平成26年10月9日 (2014.10.9)	(71) 出願人	515248104
(31) 優先権主張番号	61/776, 336		ゾジェニックス インコーポレイテッド
(32) 優先日	平成25年3月11日 (2013.3.11)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 6
(33) 優先権主張国	米国 (US)		0 8、エメリービル、ホルトン・ストリ
(31) 優先権主張番号	61/798, 874		ート・5 8 5 8、ナンバー・4 5 5
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100114188
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	61/824, 827	(74) 代理人	100119253
(32) 優先日	平成25年5月17日 (2013.5.17)		弁理士 金山 賢教
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

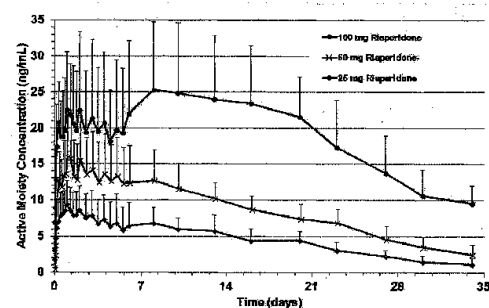
(54) 【発明の名称】 高粘性液体キャリアを含む注射用制御放出組成物

## (57) 【要約】

注入可能薬剤の制御放出用担体処方物を開示する。処方物は、薬学的活性剤、スクロースアセテートイソブチレート (sucrose acetate isobutyrate) のような高粘性液体キャリア材料 (H V L C M)、乳酸系ポリマー様ポリ (乳酸) (グリコール酸)、および組成物を 1 気圧 2 5 で単相性形態に維持する有機溶媒を含む。薬剤は投与後すぐに放出され、その結果、薬剤の 1 0 % 未満 (例えば 2 ~ 8 %) が最初の 5 時間で放出され; 薬剤の 1 0 % ~ 8 0 % が投与後 5 時間 ~ 7 日目までの期間に放出され; また薬剤の 1 0 % ~ 4 0 % が初期投与から 7 日 ~ 2 8 日目の期間にわたり徐々に放出される。薬剤は、注射により送達される抗統合失調症剤であってよい。

【選択図】 図 3 0

FIG. 30



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬学的活性剤；

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (H V L C M) の、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量%；

アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー；および  
有機溶媒、を含む組成物。

## 【請求項 2】

乳酸系ポリマーが、1000 ダルトン ~ 30,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【請求項 3】

薬学的活性剤が、ペプチド、タンパク質、および小分子から選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 1 および 2 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 4】

薬学的活性剤が、リスperiドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 1 ~ 3 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 5】

薬学的活性剤が、レーザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル ~ 10 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子を含む、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

H V L C M が、スクロースアセテートイソブチレートを含む、請求項 1 ~ 5 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 7】

溶媒が、N - メチル - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、および炭酸プロピレンから選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 1 ~ 6 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 8】

25、100 s<sup>-1</sup> 剪断速度で 3000 cP 未満の粘度を有する、請求項 1 ~ 7 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

30

## 【請求項 9】

組成物を殺菌するのに十分な量のガンマ線照射で殺菌されている、請求項 1 ~ 8 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 10】

リスperiドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤を含み、レーザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル ~ 7 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子の、組成物の総重量に基づく 5 重量% ~ 20 重量%；

スクロースアセテートイソブチレートである H V L C M の、組成物の総重量に基づく 30 重量% ~ 60 重量%；

アルコキシ末端基を含み、乳酸とグリコール酸のモル比が 95 : 5 ~ 60 : 40 であり、4000 ダルトン ~ 15,000 ダルトンの重量平均分子量を有するポリ (乳酸) (グリコール酸) である乳酸系ポリマーの、組成物の総重量に基づく 5 重量% ~ 30 重量%；  
および

40

N - メチル - ピロリドン、炭酸プロピレン、およびジメチルスルホキシドから選択される少なくとも 1 種である有機溶媒の、組成物の総重量に基づく 10 重量% ~ 40 重量%、を含む、請求項 1 ~ 9 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 11】

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合；

薬学的活性剤の総量の 10% 未満が注射後 8 時間以内に対象の血液循環に放出され、

薬学的活性剤の総量の 10% ~ 80% が注射後 6 日以内に対象の血液循環に放出され、

50

および

薬学的活性剤の総量の20%～100%が注射後28日以内に対象の血液循環に放出される、請求項1～10のうちいずれか1つに記載の組成物。

【請求項12】

PKプロファイル中央値が次の3吸収段階：

投与直後に生じる、一次速度定数が $0.1\text{ hr}^{-1} \sim 0.4\text{ hr}^{-1}$ である、第1の吸収段階；

投与後2.5時間～8.5時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.0005\text{ hr}^{-1} \sim 0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第2の吸収段階；および

投与後5日～10日の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.0005\text{ hr}^{-1} \sim 0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第3の吸収段階、  
により表される、請求項1～11のうちいずれか1つに記載の組成物。 10

【請求項13】

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に、組成物により、図30の100mg用量プロファイルの、投与される薬学的活性剤の100mgあたり $\pm 30\%$ 以内の、薬学的活性部分の薬物動態プロファイル中央値が得られる、請求項1～12のうちいずれか1つに記載の組成物。

【請求項14】

ピストンにより1端で閉塞されている薬剤カプセル；

トリガ機構；および

自給式エネルギー供給源、を含み、

薬剤カプセルが請求項1～10のうちいずれか1つに記載の組成物を収容している、無針注射器。 20

【請求項15】

薬剤カプセルが少なくとも1つの注入オリフィスを含む、請求項14に記載の無針注射器。

【請求項16】

自給式エネルギー供給源が：

圧縮機械バネ、

圧縮ガス、

火工品チャージ、および

電池、

から選択される少なくとも1種を含む、

請求項14および15のうちいずれか1つに記載の無針注射器。 30

【請求項17】

統合失調症および双極性障害のうち少なくとも1つを治療する方法で使用するための、請求項1～13のいずれか1つに記載される、抗統合失調症剤である薬学的活性剤を含有する組成物。

【請求項18】

抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項17に記載の使用のための組成物。 40

【請求項19】

統合失調症および双極性障害のうち少なくとも1つを治療用薬剤を製造するための、請求項1～13のうちいずれか1つに記載の組成物の使用であって、前記組成物が抗統合失調症剤である薬学的活性剤を含有する、前記使用。

【請求項20】

抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項19に記載の使用。

【請求項21】

抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む請求項17に記載 50

載の使用のための組成物であって、

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に、組成物により、図 30 の 100 mg 用量プロファイルの、投与されるリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩 100 mg あたり  $\pm 30\%$  以内の、リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩の薬物動態プロファイル中央値が得られる、前記組成物。

【請求項 22】

統合失調症および双極性障害のうち少なくとも 1 つの治療用薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 13 のうちいずれか 1 つに記載の組成物の使用であって、該組成物が抗統合失調症剤である薬学的活性剤を含有し、

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、次の 3 吸収段階；

投与直後に生じる、一次速度定数が  $0.1 \text{ hr}^{-1} \sim 0.4 \text{ hr}^{-1}$  である、第 1 の吸収段階；

投与後 2.5 時間 ~ 8.5 時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$  である、第 2 の吸収段階；および

投与後 5 日 ~ 10 日の遅延時間後に生じる、一次速度定数が  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$  である、第 3 の吸収段階、

により表される PK プロファイル中央値が得られる、前記使用。

【請求項 23】

抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項 22 に記載の使用であって、

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、以下の 3 吸収段階；

投与の直後に生じる、一次速度定数は  $0.2 \text{ hr}^{-1} \sim 0.3 \text{ hr}^{-1}$  である、第 1 の吸収段階；

投与後 4.5 時間 ~ 6.5 時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  である、第 2 の吸収段階；および

投与後 6 日 ~ 9 日の遅延時間後に生じる、一次速度定数が  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  である、第 3 の吸収段階、

により表される PK プロファイル中央値が得られる、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づいて、2013 年 3 月 11 日に出願された米国仮出願第 61/776,336 号、2013 年 3 月 15 日に出願された米国仮出願第 61/798,874 号、及び、2013 年 5 月 17 日に提出された米国仮出願第 61/824,827 号の優先権を主張し、これらの開示内容は、参照により、これらの全体において明示的に本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

薬学的活性剤の制御送達を提供する組成物は、複数の利点を提供する。例えば、制御送達は、反復投与の必要性を低減又は回避することができる。さらに、薬物消耗装置 (drug-depleted device) を除去する必要が回避されるので、薬物送達のための生分解性マトリックスは有用である。

【0003】

ノンコンプライアンスは、例えば、統合失調症及び / 又は双極性障害の治療において、経口薬で一般的である。例えば、精神病の治療は非常に困難である。患者は、一般に、投与されること、又は服用指示に従うことについて信頼することができない。また、再発の危険性が、ノンコンプライアンス患者によって実質的に増加し得ることも確認されている。したがって、複雑でない投与及び少ない頻度の投与が有利である。長時間作用型の薬剤

10

20

30

40

50

、例えば抗精神病薬は、治療時に、例えば、慢性統合失調症及び／又は双極性障害の治療において、短時間作用型経口錠剤又はIM剤に対し複数の利点を有し、例えば、コンプライアンスの保証によって、再発及び再入院が少なくなる。対照的に、現在の長時間作用型製品（例えば、リスパダール(Risperdal) Consta（登録商標）長時間作用型注射）は、投与時間と薬物放出の開始との間の3週間の遅れにより、例えば、IM投与の開始時と投与されなかった場合の両方において、経口リスパダールの添加が必要である。

#### 【0004】

現在承認されているか又は開発段階の、長時間作用型注射による抗精神病薬はすべて、筋肉内投与され、これは、注射部位の痛みの欠点に関係し、このクラスの薬剤では、不注意による血管接触の重大な潜在的な安全問題によって、毒性レベルの薬剤が全身に暴露する。この問題は、近年、Zyprexa（登録商標）（オランザピン）長時間作用型注射の開発時に明らかになり、注射後に、過度の鎮静、及び更に昏睡の発生が観察されている。一方、皮下（SC）投与において可能性のある剤形は、このような潜在的な安全性問題を緩和する。

10

#### 【0005】

上述のように、筋肉内投与は、一般に痛みを伴い、非常に大きな針が必要である。例えば、パルミチン酸パリペリドン（商品名Invega Sustenna）には、90 kg未満の患者で長さ1' 'の針、及び90 kgを超える患者で長さ1.5' 'の針が必要である。これによって、特に精神病患者において、苦痛が生じる場合があり、投与の困難及びコンプライアンスの欠如がもたらされる場合がある。したがって、皮下投与が好ましい。

20

#### 【0006】

一部の長時間作用型治療は、良好な放出プロファイルを達成するように開始される場合、負荷用量が必要である。負荷用量は、持続的放出製剤が定常状態を達成する前に、血漿レベルに対する不適切な制御を補正するために初期の治療計画において投与される、余剰の用量である。負荷用量は、経口的に又は注射によって送達することができる。負荷用量は、追加の不安、動揺又は治療のコンプライアンス欠如をもたらす場合があるので、特に精神病患者では望ましくない。負荷用量を必要とする治療の例は、パルミチン酸パリペリドン（商品名Invega Sustenna）である。パルミチン酸パリペリドンについては、最初の注射の1週間後、患者は、月に1回の投与に移行する前に、更に注射をされることが多い。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

しかしながら、再現可能な低毒性薬学的活性剤の制御送達を提供する組成物及び方法の必要性が依然として存在する。したがって、再現可能な低毒性薬学的活性剤の制御送達を提供するこれらの組成物を製造する方法の必要性も依然として存在する。

#### 【0008】

本開示の非制限的なある態様を以下に記載する：

1. 25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料（HVLCM）の、組成物の総重量に基づく25重量%～80重量%；

40

アルコキシ末端基を含むポリ（乳酸）（グリコール酸）であり、ポリ（乳酸）（グリコール酸）は65：35以上である乳糖のグリコール酸に対するモル比を有する、乳酸系ポリマー；および

有機溶媒、を含む組成物。

2. 乳酸系ポリマーが1000ダルトン～30,000ダルトンの重量平均分子量を有する、態様1に記載の組成物。

3. 乳酸系ポリマーが4000ダルトン～15,000ダルトンの重量平均分子量を有する、態様1および2のうちいずれか1つに記載の組成物。

4. ポリ（乳酸）（グリコール酸）が少なくとも70：30である乳糖とグリコール酸

50

のモル比を有する、態様 1 ~ 3 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

5 . 25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) の、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量% ;

5000 ダルトン ~ 30,000 ダルトン、6000 ダルトン ~ 30,000 ダルトン、または 7000 ダルトン ~ 30,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒、を含む組成物。

6 . 乳酸系ポリマーが 5000 ダルトン ~ 15,000 ダルトン、6000 ダルトン ~ 15,000 ダルトン、または 7000 ダルトン ~ 15,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、態様 5 に記載の組成物。

7 . 組成物がさらに薬学的活性剤を含む、態様 1 ~ 6 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

8 . 薬学的活性剤 ;

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) の、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量% ;

アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒、を含む組成物。

9 . 薬学的活性剤を含む、レーザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル ~ 10 マイクロメートルまたは 0.2 マイクロメートル ~ 10 マイクロメートルの中心粒径を有する、粒子 ;

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) の、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量% ;

乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒、を含む組成物。

10 . 薬学的活性剤を含むガンマ線照射された組成物であって ;

ガンマ線照射された組成物がさらに :

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) の、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量% ;

乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒を含む、組成物。

11 . 乳酸系ポリマーが 1000 ダルトン ~ 30,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、態様 8 ~ 10 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

12 . 乳酸系ポリマーが 4000 ダルトン ~ 15,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、態様 8 ~ 11 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

13 . 薬学的活性剤が、約 10 mg/ml 未満の、25 の組成物での溶解度を有する、態様 7 ~ 12 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

14 . 薬学的活性剤が、ペプチド、タンパク質、抗体、炭水化物、小分子、核酸、およびヌクレオシドから選択される少なくとも 1 種を含む、態様 7 ~ 13 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

15 . 薬学的活性剤が、抗精神病薬 (antipsychotic)、エクセナチド、または GLP-1 を含む、態様 7 ~ 14 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

16 . 薬学的活性剤が、非定型抗精神病薬を含む、態様 7 ~ 15 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

17 . 薬学的活性剤が、クロルプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、スルホリダジン、トリフルオペラジン、モリンドン、アザペロン、ベンペリドール、ドロペリドール、ハロペリドール

10

20

30

40

50

、フルペンチキソール、クロルプロチキセン、チオチキセン、ズクロペンチキソール、フルスピリレン、ペンフルリドール、ピモジド、ロクサピン、メルペロン、セルチンドール、ジブラシドン、スルピリド、レモキシブリド、アミスルブリド、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、リスペリドン、パリペリドン、ゾテピン、アミスルブリド、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、カンナビジオール、テトラエナジン (tetraenazine)、および L-テアニン、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの薬学的に許容可能なエステルから選択される少なくとも 1 種を含む、態様 7 ~ 16 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

18. 薬学的活性剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩またはその薬学的に許容可能なエステルを含む、態様 7 ~ 17 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

19. リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (H V L C M)、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒を、組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に少なくとも 7 日間リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩の治療有効血漿濃度を維持するのに十分な割合で含む、組成物。

20. 前記期間が少なくとも 14 日間である、態様 19 に記載の組成物。

21. 前記期間が少なくとも 21 日間である、態様 19 に記載の組成物。

22. 前記期間が少なくとも 28 日目である、態様 19 に記載の組成物。

23. リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (H V L C M)、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒を、組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に、組成物から放出される薬学的活性剤の量により A U C (0 ~ 28 日目) の 10 % 未満、例えば 5 % 未満等の A U C (0 ~ 1 日目) が得られるような割合で含む、組成物。

24. 乳酸系ポリマーが 1000 ダルトン ~ 30,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、態様 19 ~ 23 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

25. 乳酸系ポリマーが 4000 ダルトン ~ 15,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、態様 19 ~ 24 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

26. 薬学的活性剤が、レーザー回折により測定された 0.1 マイクロメートル ~ 100 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子を含む、態様 7 ~ 25 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

27. 薬学的活性剤が、レーザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル ~ 100 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子を含む、態様 7 ~ 26 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

28. 薬学的活性剤が、レーザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル ~ 7 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子を含む、態様 7 ~ 27 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

29. 薬学的活性剤が、組成物の総重量に基づき、1 重量 % ~ 50 重量 % の量で存在する、態様 7 ~ 28 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

30. H V L C M が、組成物の総重量に基づき、30 重量 % ~ 60 重量 % の量で存在する、態様 1 ~ 29 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

31. H V L C M が、スクロースアセートイソブチレート、ステアリン酸エステル、プロピレングリコール、グリセリル、ジエチルアミノエチル、グリコール、ステアリン酸アミド (stearate amide)、長鎖脂肪酸アミド、N, N' - エチレンジステアルアミド、ステアリン酸モノエタノールアミド (stearamide monoethanolamine) (M E A)、ステアリン酸ジエタノールアミド (stearamide diethanolamine) (D E A)、エチレンビスステアロアミド、ココアミンオキシド、長鎖脂肪アルコール、セチルアルコール、ステアリンアルコール、長鎖エステル、ミリスチン酸ミリスチル、エルカ酸ビヘニ (beheny eru

10

20

30

40

50

cate)、リン酸グリセリル、およびアセチル化ジステアリン酸スクロースから選択される少なくとも1種を含む、態様1~30のうちいずれか1つに記載の組成物。

32. H V L C Mが、スクロースアセートイソブチレートを含む、態様1~31のうちいずれか1つに記載の組成物。

33. 乳酸系ポリマーが、組成物の総重量に基づき、1重量%~50重量%の量で存在する、態様1~32のうちいずれか1つに記載の組成物。

34. 乳酸系ポリマーが、組成物の総重量に基づき、5重量%~30重量%の量で存在する、態様1~33のうちいずれか1つに記載の組成物。

35. 溶媒が親水性溶媒を含む、態様1~34のうちいずれか1つに記載の組成物。

36. 溶媒が、20%超の溶媒能(solvent capacity)を有する、態様1~35のうちいずれか1つに記載の組成物。

37. 溶媒が、N-メチル-ピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、炭酸プロピレン(PC)、ベンジルアルコール(BA)、安息香酸ベンジル(BB)、ジメチルアセトアミド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル、エタノール、乳酸エチル、グリコフロール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、トリアセチン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、トコフェロール、リノール酸、オレイン酸、リシノール酸、ピロリドン、フタル酸ジエチル、イソプロピリデングリセリン、および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンから選択される少なくとも1種を含む、態様1~36のうちいずれか1つに記載の組成物。

38. 溶媒がN-メチル-ピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、炭酸プロピレン(PC)、安息香酸ベンジル(BB)、ジメチルアセトアミド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル、エタノール、乳酸エチル、グリコフロール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、トリアセチン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、トコフェロール、リノール酸、オレイン酸、リシノール酸、ピロリドン、フタル酸ジエチル、イソプロピリデングリセリン、および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンから選択される少なくとも1種を含む、態様1~37のうちいずれか1つに記載の組成物。

39. 溶媒がN-メチル-ピロリドンを含む、態様1~38のうちいずれか1つに記載の組成物。

40. 溶媒がDMSOを含む、態様1~39のうちいずれか1つに記載の組成物。

41. 溶媒が炭酸プロピレンを含む、態様1~40のうちいずれか1つに記載の組成物。

42. 溶媒が、組成物の総重量に基づき、10重量%~60重量%の量で存在する、態様1~41のうちいずれか1つに記載の組成物。

43. 溶媒が、組成物の総重量に基づき、10重量%~40重量%の量で存在する、態様1~42のうちいずれか1つに記載の組成物。

44. 乳酸系ポリマーがホモポリマーを含む、態様4~43のうちいずれか1つに記載の組成物。

45. 乳酸系ポリマーが共重合体を含む、態様4~44のうちいずれか1つに記載の組成物。

46. 乳酸系ポリマーがポリ(乳酸)(グリコール酸)を含む、態様4~45のうちいずれか1つに記載の組成物。

47. ポリ(乳酸)(グリコール酸)が、100:0~40:60の乳糖とグリコール酸のモル比を有する、態様46に記載の組成物。

48. ポリ(乳酸)(グリコール酸)が、95:5~60:40の乳糖とグリコール酸のモル比を有する、態様46に記載の組成物。

49. リスベリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤を含み、レー

10

20

30

40

50



ザー回折により測定された 0.5 マイクロメートル～7 マイクロメートルの中心粒径を有する粒子の、組成物の総重量に基づく 5 重量%～20 重量%；

25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (H V L C M) の、組成物の総重量に基づく 30 重量%～60 重量%、ここで H V L C M はスクロースアセートイソブチレート；

アルコキシ末端基を含むポリ(乳酸)(グリコール酸)である乳酸系ポリマーの、組成物の総重量に基づく 5 重量%～30 重量%、ここでポリ(乳酸)(グリコール酸)は 95 : 5～60 : 40 の乳酸とグリコール酸のモル比を有し、ポリ(乳酸)(グリコール酸)は 4000 ダルトン～15,000 ダルトンの重量平均分子量を有する；および

N-メチル-ピロリドン、炭酸プロピレンおよびジメチルスルホキシドから選択される少なくとも 1 種である溶媒の、組成物の総重量に基づく 10 重量%～50 重量%または 10 重量%～40 重量%、を含む組成物。

50. ガンマ線照射された組成物である、態様 1～49 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

51. 37 で 150 日間貯蔵後、ガンマ線照射された組成物の乳酸系ポリマーの重量平均分子量が、37 で 150 日間貯蔵される前のガンマ線照射されていない他の同一組成物の乳酸系ポリマーの重量平均分子量の少なくとも 90% である、態様 50 に記載の組成物。

52. 37 で 150 日間貯蔵後、組成物の乳酸系ポリマーの重量平均分子量が、ガンマ線放射の直前の乳酸系ポリマーの重量平均分子量の少なくとも 50% である、態様 50 に記載の組成物。

53. H V L C M と乳酸系ポリマーと溶媒の重量比は 1 : 0.25～0.5 : 0.4～0.8 である、態様 1～52 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

54. 25 で 7 日間貯蔵する場合、H V L C M、乳酸系ポリマー、および溶媒が単相性である、態様 1～53 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

55. 25 で 1 ヶ月間貯蔵する場合、H V L C M、乳酸系ポリマー、および溶媒が単相性である、態様 1～54 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

56. 25、50 s<sup>-1</sup> の剪断速度で、5000 cP 未満の粘度を有する、態様 1～55 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

57. 25、100 s<sup>-1</sup> の剪断速度で、3000 cP 未満の粘度を有する、態様 1～56 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

58. 25、150 s<sup>-1</sup> の剪断速度で、50 cP～2000 cP の粘度を有する、態様 1～57 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

59. 25、200 s<sup>-1</sup> の剪断速度で、500 cP～1500 cP の粘度を有する、態様 1～58 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

60. さらに、増粘剤、酸化防止剤、防腐剤、および粒子安定剤から選択される少なくとも 1 種を含む、態様 1～59 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

61. さらに、リシノール酸およびポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体から選択される少なくとも 1 種を含む、態様 1～60 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

62. 組成物が薬学的活性剤を含み、また、2 mL の組成物が直立型 (upright) 2 mL バイアル瓶に 10 ヶ月間 5 で保管される場合に初期濃度で除算した最高濃度と最低濃度との差は 35% 未満であり、

最高濃度は 10 ヶ月の保管後での直立型 2 mL バイアル瓶中の組成物の最高 10% の薬学的活性剤の濃度であり、

最低濃度が 10 ヶ月の貯蔵後での直立型 2 mL バイアル瓶中の組成物の最低 10% の薬学的活性剤の濃度であり、および

初期濃度が 10 ヶ月の貯蔵前の組成物の薬学的活性剤濃度である、態様 1～61 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

63. 初期濃度で除算した最高濃度と最低濃度との差が 15% 未満である、態様 62 に

10

20

30

40

50

記載の組成物。

64. 初期濃度で除算した最高濃度と最低濃度との差が10%未満である、態様62に記載の組成物。

65. 組成物が薬学的活性剤を含む態様1~64のうちいずれか1つに記載の組成物であって、また、組成物が皮下に単回投与として投与される場合、ヒト患者への投与の4週目の組成物から放出される薬学的活性剤の中央量が、投与時の組成物中の薬学的活性剤総量の20%~100%または20%~75%である、組成物。

66. 薬学的活性剤を含む、態様1~65のうちいずれか1つに記載の組成物であって、組成物がリン酸緩衝生理食塩水に37で保管される場合、リン酸緩衝生理食塩水で保管されて4週目の組成物から放出された薬学的活性剤量が組成物中の薬学的活性剤総量の20%~100%である、組成物。

67. 薬学的活性剤を含む態様1~66のうちいずれか1つに記載の組成物であって、また皮下に単回投与としてヒト患者に投与される場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量により、AUC(0~28日目)の20%未満であるAUC(0~1日目)が得られる、組成物。

68. 組成物が単回投与としてヒト患者に皮下投与される場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量により、AUC(0~28日目)の10%未満であるAUC(0~1日目)が得られる、態様67に記載の組成物。

69. 薬学的活性剤を含む態様1~68のうちいずれか1つに記載の組成物であって、また前記組成物が皮下に単回投与としてヒト患者に投与される場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量により、AUC<sub>inf</sub>の10%未満であるAUC(0~1日目)が得られる、組成物。

70. 組成物が薬学的活性剤を含む態様1~69のうちいずれか1つに記載の組成物であって、組成物がリン酸緩衝生理食塩水に37で保管される場合、リン酸緩衝生理食塩水に保管後24時間で組成物から放出される薬学的活性剤の量は28日目に放出される量の10%である、組成物。

71. リン酸緩衝生理食塩水に37で保管後28日目に放出される薬学的活性剤の量が、組成物中の薬学的活性剤の総量の30%超または50%超である、態様70に記載の組成物。

72. 乳酸系ポリマーが炭素数8~24からなるアルコキシ末端基を含む、態様1~71のうちいずれか1つに記載の組成物。

73. アルコキシ末端基が炭素数12からなる、態様72に記載の組成物。

74. 乳酸系ポリマーが脂肪アルコールおよびジオールから選択される1つにより開始される、態様9および10のうちいずれか1つに記載の組成物。

75. 乳酸系ポリマーが1,6-ヘキサンジオールにより開始される、態様9および10のうちいずれか1つに記載の組成物。

76. 乳酸系ポリマーがドデカノールにより開始される、態様9および10のうちいずれか1つに記載の組成物。

77. リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；

投与する必要がある患者に組成物が投与される場合に薬学的活性剤の放出プロファイルを延長させる手段、を含む組成物。

78. リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；

組成物中での薬学的活性剤の沈殿(settling)を低減させる手段、を含む組成物。

79. 組成物が薬学的活性剤を含む態様1~78のうちいずれか1つに記載の組成物を含む単位剤形であって、単位剤形が薬学的活性剤を10mg~500mg含む、単位剤形。

80. 組成物がバイアル瓶内に収容される、態様79に記載の単位剤形。

81. 組成物が注射器内に収容される、態様79に記載の単位剤形。

82. 組成物が無針注射器内に収容される、態様79に記載の単位剤形。

83. 組成物が薬学的活性剤を含む、態様1~78のうちいずれか1つに記載の組成物

10

20

30

40

50

を収容する容器。

84. 組成物が薬学的活性剤を含む、態様1～78のうちいずれか1つに記載の組成物を含む無針注射器。

85. さらに薬剤カプセルを含む、態様84に記載の無針注射器。

86. 薬剤カプセルが透明である、態様85に記載の無針注射器。

87. 薬剤カプセルがピストンにより1端で閉塞されている、態様85および86のいずれか1つに記載の無針注射器。

88. ピストンが高分子を含む、態様87に記載の無針注射器。

89. ピストンがポリテトラフルオロエチレンを含む、態様87に記載の無針注射器。

90. 薬剤カプセルが少なくとも一部が透明である、態様85および87～89のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

91. 薬剤カプセルがガラスを含む、態様85～90のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

92. 薬剤カプセルが透明な高分子を含む、態様85～88のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

93. ガンマ線照射された場合に薬剤カプセルの透明部分が変色しない、態様88～92のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

94. ガラスがホウケイ酸ガラスを含む、態様91に記載の無針注射器。

95. ガラスがイオン交換により強化されている、態様91に記載の無針注射器。

96. 薬剤カプセルが予充填されている、態様85～95のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

97. 無針注射器が使い捨て(single use)および消耗品(disposable)である、態様84～96のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

98. 薬剤カプセルが少なくとも1つの注入オリフィス(injection orifice)を含む、態様84～97のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

99. 少なくとも1つの注入オリフィスが貯蔵中に密封要素により閉塞されている、態様98に記載の無針注射器。

100. 密封要素が被覆担体により注入オリフィスに強固に保持される、態様99に記載の無針注射器。

101. 被覆担体が使用前に取り除かれねばならない、態様100に記載の無針注射器。

102. 被覆担体が以下の：

脆弱接続部、

ネジ接続部、

パヨネット接続部、および

ルアー接続部、

から選択される少なくとも1つの要素により、薬剤カプセルに接続される、態様101に記載の無針注射器。

103. さらにトリガ機構(triggering mechanism)を含む、態様84～102のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

104. トリガ機構が少なくとも1つの注入オリフィスを標的注射面(injection surface)に押圧することにより作動する、態様103に記載の無針注射器。

105. さらに、早期作動することができないようにする安全機構を含む、態様84～104のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

106. 安全機構が被覆担体の除去後まで器具が作動することができないようにする、態様105に記載の無針注射器。

107. さらに自給式エネルギー供給源を含む、態様84～106のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

108. 自給式エネルギー供給源が、以下の：

圧縮機械バネ、

10

20

30

40

50

圧縮ガス、  
火工品チャージ (pyrotechnic charge)、および  
電池

から選択される少なくとも1種を含む、態様107に記載の無針注射器。

109. トリガ機構を作動して直ぐに、エネルギー供給源の付勢下で、空隙を横切り (traverse) し、次いで、ピストンを打撃し、組成物中に圧力スパイクを生成するラムを有する、態様107および108のうちいずれか1つに記載の無針注射器。

110. 使用時に、注入の90%超が、その組成物の90%超を皮下に注入するように、エネルギー供給源の付勢、ラム量、空隙長、ピストンの機会特性およびオリフィス径が選択される、態様109に記載の無針注射器。

111. 薬学的活性剤、

25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) ;

乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒 ; を組み合わせること、を含み、

それにより、態様1~78のうちいずれか1つに記載の、および薬学的活性剤を含有する組成物が得られることを含む、相分離を低減させる方法。

112. 薬学的活性剤と相分離低減を達成させる手段とを組み合わせることを含む、相分離を低減させる方法。

113. 薬学的活性剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様112に記載の方法。

114. 薬学的活性剤が、レーザー回折により測定された0.2マイクロメートルまたは7マイクロメートルまたは0.5マイクロメートル~7マイクロメートルの中心粒径を有する粒子を含む、態様112および113のうちいずれか1つに記載された方法。

115. 薬学的活性剤、

25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (HVLCM) ;

乳酸系ポリマー ; および

有機溶媒 ; を組み合わせること、を含み、

それにより、態様1~78のうちいずれか1つに記載の、および薬学的活性剤を含有する組成物が得られることを含む、放出プロファイルの再現性を改良する方法。

116. 態様1~78のうちいずれか1つに記載の、および薬学的活性剤を含有する組成物の有効量を、投与する必要がある患者に投与することを含む、薬学的活性剤を投与する方法。

117. 組成物が薬学的活性剤の0.1mg~500mgを含む、態様116に記載の方法。

118. 組成物が0.05mL~10mLの量で投与される、態様116および117のうちいずれか1つに記載の方法。

119. 薬学的活性剤およびその代謝産物のいずれかが、患者で、投与後28日目で少なくとも5ng/mLの血中漿濃度を有する、態様116~118のうちいずれか1つに記載の方法。

120. 薬学的活性剤のCmaxが5ng/mL~300ng/mLである、態様116~119のうちいずれか1つに記載の方法。

121. 投与後28日目にわたり測定された薬学的活性剤のCmaxとCminの比が2~40である、態様116~120のうちいずれか1つに記載の方法。

122. 投与後21日間にわたり測定された薬学的活性剤のCmaxとCminの比が2~40である、態様116~121のうちいずれか1つに記載の方法。

123. 投与後14日間にわたり測定された薬学的活性剤のCmaxとCminの比が2~40である、態様116~122のうちいずれか1つに記載の方法。

124. 皮下投与の24週目に血漿に送達した薬学的活性剤量が投与された薬学的活性

10

20

30

40

50

剤の総量の 0.5% ~ 15% である、態様 116 ~ 123 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

125. 皮下投与の 4 週目に血漿に送達した薬学的活性剤量が投与された薬学的活性剤の総量の 20% ~ 100% または 20% ~ 75% である、態様 116 ~ 124 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

126. 投与の 4 週目に送達された薬学的活性剤量で除算した、皮下投与の 24 時間目で血漿に送達した薬学的活性剤量が 0.05 ~ 0.15 である、態様 116 ~ 125 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

127. 投与が組成物を皮下に投与することを含む、態様 116 ~ 126 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

128. 薬学的活性剤が抗統合失調症剤である態様 116 ~ 127 のうちいずれか 1 つに記載の方法であって、前記方法が統合失調症および双極性障害のうち少なくとも 1 つを治療する方法である、方法。

129. 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 128 に記載の方法。

130. 薬学的活性剤を水溶液中で 20 μm 未満にて湿式粉碎し、粉碎した薬学的活性剤を形成すること；

粉碎した薬学的活性剤を 5 μm 未満で維持すること；および

粉碎した薬学的活性剤を凍結乾燥して、レーザー回折により測定された 5 マイクロメートル未満の中心粒径を有する凍結乾燥された薬学的活性剤を形成すること、を含む工程。

131. 中心粒径が 3 マイクロメートル未満である、態様 130 に記載の工程。

132. 中心粒径が 2 マイクロメートル未満である、態様 130 に記載の工程。

133. 薬学的活性剤を水溶液中で 20 μm 未満にて湿式粉碎し、粉碎した薬学的活性剤を形成すること；

粉碎した薬学的活性剤を 5 μm 未満で維持すること；および

粉碎した薬学的活性剤を凍結乾燥して、レーザー回折により測定された 5 マイクロメートル未満の中心粒径を有する凍結乾燥された薬学的活性剤を形成すること、により作製される懸濁液。

134. 中心粒径が 3 マイクロメートル未満である、態様 133 に記載の懸濁液。

135. 中心粒径が 2 マイクロメートル未満である、態様 133 に記載の懸濁液。

136. スクロースアセートイソブチレートの、組成物の総重量に基づく 25 重量% ~ 80 重量%；

炭素数 12 からなるアルコキシ末端基を含み、少なくとも 70 : 30 の乳酸とグリコール酸とのモル比を有するポリ（乳酸）（グリコール酸）；および

組成物を 25 °C および 1 気圧で単相性に維持する有機溶媒、を含む単相性組成物。

137. 態様 1 ~ 78 のうちいずれか 1 つに記載され、薬学的活性剤を含有する、医薬としての使用のための組成物。

138. 態様 1 ~ 78 のうちいずれか 1 つに記載され、抗統合失調症剤である薬学的活性剤を含有する、統合失調症および双極性障害のうち少なくとも 1 つを治療する方法での使用のための組成物。

139. 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 138 に記載の使用のための組成物。

140. 統合失調症および双極性障害のうち少なくとも 1 つの治療用薬剤を製造するための、態様 1 ~ 78 のうちいずれか 1 つに記載の組成物の使用であって、前記組成物が、抗統合失調症剤である薬学的活性剤を含有する、使用。

141. 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 140 に記載の使用。

142. 工程が態様 1 ~ 78 のいずれか 1 つに記載の組成物をガンマ線照射することを

10

20

30

40

50

含む、組成物を殺菌する工程。

1 4 3 . スクロースアセテートイソブチレートの、組成物の総重量に基づく 2 5 重量 % ~ 8 0 重量 % ;

炭素数 1 2 からなるアルコキシ末端基を含み、少なくとも 7 0 : 3 0 の乳酸とグリコール酸とのモル比を有するポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 ) ; および

組成物を 2 5 および 1 気圧で単相性に維持する有機溶媒、を含む単相性組成物。

1 4 4 . さらに薬学的活性剤を含む、態様 1 4 3 に記載の組成物。

1 4 5 . 薬学的活性剤が抗統合失調症剤である、態様 1 4 4 に記載の組成物。

1 4 6 . 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 1 4 5 に記載の組成物。

1 4 7 . スクロースアセテートイソブチレートの、組成物の総重量に基づく 2 5 重量 % ~ 8 0 重量 % ;

炭素数 1 2 からなるアルコキシ末端基を含み、少なくとも 7 0 : 3 0 の乳酸とグリコール酸モル比を有するポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 ) ;

2 5 および 1 気圧で組成物を単相性に維持する有機溶媒 ; および薬学的活性剤、

からなる処方物を注射することにより、対象に投与することを含む、治療方法。

1 4 8 . 薬学的活性剤が抗統合失調症剤である、態様 1 4 7 に記載の方法。

1 4 9 . 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 1 4 8 に記載の方法。

1 5 0 . 態様 1 4 7 に記載の方法であって、

処方物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与され、さらに :

薬学的活性剤の総量の 1 0 % 未満が、注射から 8 時間以内に対象の血液循環に放出され、

薬学的活性剤の総量の 1 0 % ~ 8 0 % が、注射から 6 日以内に対象の血液循環に放出され、および

薬学的活性剤の総量の 2 0 % ~ 1 0 0 % が、注射から 2 8 日以内に対象の血液循環に放出される、方法。

1 5 1 . 薬学的活性剤が抗統合失調症剤である、態様 1 5 0 に記載の方法。

1 5 2 . 抗統合失調症剤がリスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、態様 1 5 1 に記載の方法。

1 5 3 . 薬学的活性剤 ; および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の 1 m l が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合 :

薬学的活性部分の A U C 中央値 ( 0 ~ 5 時間 ) が A U C 中央値 ( 0 ~ 2 8 日目 ) の 1 0 % 未満であり、

薬学的活性部分の A U C 中央値 ( 5 時間 ~ 7 日間 ) が A U C 中央値 ( 0 ~ 2 8 日目 ) の 1 0 % ~ 8 0 % であり、および

薬学的活性部分の A U C 中央値 ( 7 日間 ~ 2 8 日目 ) が A U C 中央値 ( 0 ~ 2 8 日目 ) の 1 0 % ~ 9 0 % または 1 0 % ~ 8 0 % である、組成物。

1 5 4 . 薬学的活性部分がリスペリドンおよび 9 - ヒドロキシリスペリドンからなる、態様 1 5 3 に記載の組成物。

1 5 5 . 薬学的活性剤 ; および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の 1 m l が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合 :

薬学的活性剤の A U C 中央値 ( 0 ~ 5 時間 ) が A U C 中央値 ( 0 ~ 2 8 日目 ) の 1 0 % 未満であり、

薬学的活性剤の A U C 中央値 ( 5 時間 ~ 7 日間 ) が A U C 中央値 ( 0 ~ 2 8 日目 ) の 1 0 % ~ 8 0 % であり、および

10

20

30

40

50

薬学的活性剤のAUC中央値(7日間~28日目)がAUC中央値(0~28日目)の10%~80%である、組成物。

156. 薬学的活性剤;および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mlが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合:

薬学的活性部分の中央血漿濃度値が上昇し、

薬学的活性部分の中央血漿濃度値が上昇後、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が定常状態のために一定に保たれ、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が少なくとも4日間 $\pm$ 30%未満の変動となるようにする、および

薬学的活性部分の中央血漿濃度値が一定に保たれた後、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、定常状態の終わりと比較して減少前に約0%~約40%の量まで上昇する、組成物。

157. 薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約5%~約35%の量まで上昇する、態様156に記載の組成物。

158. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドンからなる、態様156および157のうちいずれか1つに記載の組成物。

159. 薬学的活性剤;および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mlが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合:

薬学的活性剤の中央血漿濃度値が上昇し、

薬学的活性剤の中央血漿濃度値が上昇後、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が定常状態のために一定に保たれ、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が少なくとも4日間 $\pm$ 30%未満の変動となるようにする、および

薬学的活性剤の中央血漿濃度値が一定に保たれた後、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約5%~約40%の量まで上昇する、組成物。

160. 薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約5%~約35%の量まで上昇する、態様159に記載の組成物。

161. 中央PKプロファイルが、以下の3吸収段階:

投与直後に生じる、一次速度定数が $0.1\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.4\text{ hr}^{-1}$ である、第1の吸収段階;

投与後2.5時間~8.5時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.0005\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第2の吸収段階;および

投与後5日~10日の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.0005\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第3の吸収段階、

で表される、態様153~160のうちいずれか1つに記載の組成物。

162. 中央PKプロファイルが、以下の3吸収段階:

投与直後に生じる、一次速度定数が $0.2\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.3\text{ hr}^{-1}$ である、第1の吸収段階;

投与後4.5時間~6.5時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.001\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.003\text{ hr}^{-1}$ である、第2の吸収段階;および

投与後6日~9日の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.001\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.003\text{ hr}^{-1}$ である、第3の吸収段階、

で表される、態様153~160のうちいずれか1つに記載の組成物。

163. 薬学的活性剤;および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mlが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、 $25\text{ ng/mL}$ の約70%~約140%の薬学的活性部分の中央最大血液血漿中濃度( $C_{\text{max}}$ )、および、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、 $14,200\text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ の約70%~約140%の薬学的活性部分のAUC中央値(0~28日目)が得られる、組成物。

164. 態様163に記載の組成物であって、前記組成物により、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、25ng/mLの約80%~約125%の薬学的活性部分の最大中央血漿濃度値(C<sub>max</sub>)、および、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、14,200ng・hr/mLの約80%~約125%の薬学的活性部分のAUC中央値(0~28日目)が得られる、組成物。

165. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドンからなる、態様163および164のうちいずれか1つに記載の組成物。

166. 薬学的活性剤；および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mLが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、11ng/mLの約70%~約140%の薬学的活性剤の中央最大血液血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、および、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、3670ng・hr/mLの約70%~約140%の薬学的活性剤のAUC中央値(0~28日目)が得られる、組成物。

167. 態様166に記載の組成物であって、組成物により、投与された薬学的活性剤の100mgあたり11ng/mLの約80%~約125%の薬学的活性剤の中央最大血液血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、および、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、3670ng・hr/mLの約80%~約125%の薬学的活性剤のAUC中央値(0~28日目)が得られる、組成物。

168. 薬学的活性剤；および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、図30の100mg用量プロファイルの、投与された薬学的活性剤の100mgあたり±20%以内の薬学的活性部分の中央薬物動態プロファイルが得られる、組成物。

169. 薬学的活性剤；および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mLが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、以下の：

投与後2時間から投与後4日目までの第1期間の第1ピーク中央値、

投与後4日目から投与後14日目までの第2期間の第2ピーク中央値、および第1ピーク中央値と第2ピーク中央値との間のトラフ中央値(トラフ値(trough)での薬学的活性部分の血漿中濃度は、第2ピーク中央値での薬学的活性部分の中央血漿濃度値の40%~90%)、

を含む薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが得られる、組成物。

170. 第1ピーク中央値が、投与された薬学的活性剤の100mgあたり、約15ng/mL~約25ng/mLである、態様169に記載の組成物。

171. 第2ピーク中央値が、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約20ng/mL~約30ng/mLである、態様169に記載の組成物。

172. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドンからなる、態様169~171のうちいずれか1つに記載の組成物。

173. 薬学的活性剤；および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の1mLが単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により以下の：

投与後2時間から投与後4日目までの第1期間の第1ピーク中央値、

投与後4日目から投与後14日目までの第2期間の第2ピーク中央値、および

第1ピーク中央値と第2ピーク中央値との間のトラフ値(トラフ値での薬学的活性剤の血漿中濃度は、第2ピーク中央値での薬学的活性剤の血漿中濃度の30%~90%)、を含む、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルが得られる、組成物。

174. 第1ピーク中央値(median peak)が、投与された薬学的活性剤の100mg

10

20

30

40

50



あたり、約 8 ng / mL ~ 約 14 ng / mL である、態様 173 に記載の組成物。

175 . 第 2 ピーク中央値が、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり、約 4 ng / mL ~ 約 10 ng / mL である、態様 173 に記載の組成物。

176 . 薬学的活性剤 ; および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の 1 mL が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により以下の 3 状態 :

薬学的活性部分の中央血漿濃度値 (median plasma concentration) が、投与前の約 0 ng / mL から、投与後約 24 時間目の、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり少なくとも 5 ng / mL まで上昇する、上昇状態、

薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 5 ng / mL ~ 約 35 ng / mL となる、投与後約 24 時間から投与後約 6 日目までの定常状態、および

薬学的活性部分の中央血漿濃度値が減少前に増加する投与後約 6 日目から少なくとも投与後約 28 日目までの最終状態、

を含む薬学的活性部分の薬物動態プロファイルがもたらされる組成物。

177 . 薬学的活性部分がリスペリドンおよび 9 - ヒドロキシリスペリドンからなる、態様 176 に記載の組成物。

178 . 薬学的活性剤 ; および

担体ビヒクルを含む組成物であって、

組成物の 1 mL が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合、組成物により、以下の 3 状態 :

薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、投与前の約 0 ng / mL から、投与後約 24 時間目に投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり少なくとも 2 ng / mL まで上昇する、上昇状態、

薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 2 ng / mL ~ 15 ng / mL である、投与後約 24 時間から投与後約 6 日目の定常状態、および

薬学的活性剤の血漿中濃度が減少前に増加する投与後約 6 日目から少なくとも投与後約 28 日目までの最終状態、

を含む薬学的活性剤薬物動態プロファイルが得られる、組成物。

179 . 薬学的活性剤が、抗精神病性の小分子を含む、態様 153 ~ 178 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

180 . 薬学的活性剤が、リスペリドンを含む、態様 153 ~ 179 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

181 . 担体ビヒクルが、25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも 5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料 (H V L C M) を含む、態様 153 ~ 180 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

182 . 担体ビヒクルが生分解性高分子を含む、態様 153 ~ 181 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

183 . 担体ビヒクルが乳酸系ポリマーを含む、態様 153 ~ 182 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

184 . 担体ビヒクルがポリ (乳酸) (グリコール酸) を含む、態様 153 ~ 183 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

185 . 担体ビヒクルがアルコキシ末端基を含むポリ (乳酸) (グリコール酸) を含む、態様 153 ~ 184 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

186 . 担体ビヒクルがドデオキシ末端基 (dodeoxy end group) を含むポリ (乳酸) (グリコール酸) を含む、態様 153 ~ 185 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

187 . 担体ビヒクルが、有機溶媒を含む、態様 153 ~ 186 のうちいずれか 1 つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

188. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性部分のAUC(0~5時間)がAUC(0~28日目)の10%未満であり、

薬学的活性部分のAUC(5時間~7日目)がAUC(0~28日目)の10%~80%であり、および

薬学的活性部分のAUC(7日目~28日目)がAUC(0~28日目)の10%~80%である、方法。

189. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドンからなる、  
態様188に記載の方法。

190. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性剤のAUC(0~5時間)がAUC(0~28日目)の10%未満であり、

薬学的活性剤のAUC(5時間~7日目)がAUC(0~28日目)の10%~80%であり、および

薬学的活性剤のAUC(7日間~28日目)がAUC(0~28日目)の10%~80%である、方法。

191. 患者に薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性部分の血漿中濃度が上昇し、

薬学的活性部分の血漿中濃度が上昇後、薬学的活性部分の血漿中濃度が、定常状態のために一定に保たれ、薬学的活性剤の血漿中濃度が少なくとも4日間±30%未満の変動となるようにする、および

薬学的活性部分の血漿中濃度が一定に保たれた後、薬学的活性剤の血漿中濃度が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約0%~約40%の量まで上昇する、  
方法。

192. 薬学的活性部分の血漿中濃度が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約5%~約35%の量まで上昇する、態様191に記載の方法。

193. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドンからなる、  
態様190および191のうちいずれか1つに記載の方法。

194. 患者に薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性剤の血漿中濃度が上昇し、

薬学的活性剤の血漿中濃度が上昇後、薬学的活性剤の血漿中濃度が定常状態のために一定に保たれ、薬学的活性剤の血漿中濃度が少なくとも4日間±30%未満の変動となるようにする、および

薬学的活性剤の血漿中濃度が一定に保たれた後、薬学的活性剤の血漿中濃度が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約0%~約40%の量まで上昇する、  
方法。

195. 薬学的活性剤の血漿中濃度が、定常状態の終わりと比較して、減少前に約5%~約35%の量まで上昇する、態様194に記載の方法。

196. PKプロファイルが以下の3吸収段階：

投与直後に生じる、一次速度定数が $0.1\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.4\text{ hr}^{-1}$ である、第1の吸収段階；

投与後2.5時間~8.5時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が $0.0005\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第2の吸収段階；および

投与後5日~10日の遅延時間後に生じる、一次速度定数は $0.0005\text{ hr}^{-1}$ ~ $0.005\text{ hr}^{-1}$ である、第3の吸収段階、

で表される、態様188~195のうちいずれか1つに記載の方法。

197. PKプロファイルが以下の3吸収段階：

投与直後に生じる、一次速度定数が  $0.2 \text{ hr}^{-1} \sim 0.3 \text{ hr}^{-1}$  である、第 1 の吸収段階；

投与後 4.5 時間～6.5 時間の遅延時間後に生じる、一次速度定数が  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  である、第 2 の吸収段階；および

投与後 6 日～9 日の遅延時間後に生じる、一次速度定数は  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  である、第 3 の吸収段階、

で表される、態様 188～195 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

198. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性部分の最高血液血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり、 $25 \text{ ng/mL}$  の約 70%～約 140% であり、また薬学的活性部分の  $AUC$  (0～28 日目) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり  $14,200 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の約 70%～約 140% である、

方法。

199. 薬学的活性部分の最高血液血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり、 $25 \text{ ng/mL}$  の約 80%～約 125% であり、また薬学的活性部分の  $AUC$  (0～28 日目) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり  $14,200 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の約 80%～約 125% である、態様 198 に記載の方法。

200. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび 9-ヒドロキシリスペリドンからなる、態様 198 および 199 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

201. 患者に薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性剤の最高血液血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり、 $11 \text{ ng/mL}$  の約 70%～約 140% であり、また薬学的活性剤の  $AUC$  (0～28 日目) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり  $3670 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の約 70%～約 140% である、方法。

202. 薬学的活性剤の最高血液血漿濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり、 $11 \text{ ng/mL}$  の約 80%～約 125% であり、また薬学的活性剤の  $AUC$  (0～28 日目) が投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり  $3670 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$  の約 80%～約 125% である、態様 201 に記載の方法。

203. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが、図 30 の  $100 \text{ mg}$  用量プロファイルの、投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり、 $\pm 20\%$  以内である、方法。

204. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが：

投与後 2 時間から投与後 4 日目までの第 1 期間の第 1 ピーク、

投与後 4 日目から投与後 14 日目までの第 2 期間の第 2 ピーク、および

第 1 ピークと第 2 ピークとの間のトラフ (トラフでの薬学的活性部分の血漿中濃度は、第 2 ピークでの薬学的活性部分の血漿中濃度の 40%～90%)、を含む方法。

205. 第 1 ピークが投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり約  $15 \text{ ng/mL}$ ～約  $25 \text{ ng/mL}$  である、態様 204 に記載の方法。

206. 第 2 のピークが投与された薬学的活性剤の  $100 \text{ mg}$  あたり約  $20 \text{ ng/mL}$ ～約  $30 \text{ ng/mL}$  である、態様 204 に記載の方法。

207. 薬学的活性部分がリスペリドンおよび 9-ヒドロキシリスペリドンからなる、態様 204～206 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

208. 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法であって、

薬学的活性剤の薬物動態プロファイルが：

10

20

30

40

50

投与後 2 時間から投与後 4 日目までの第 1 期間の第 1 ピーク、  
投与後 4 日目から投与後 14 日目までの第 2 期間の第 2 ピーク、および  
第 1 ピークと第 2 ピークとの間のトラフ（トラフでの薬学的活性剤の血漿中濃度は、  
第 2 ピークでの薬学的活性剤の血漿中濃度の 30 % ~ 90 % ）、  
を含む、方法。

209 . 第 1 ピークが投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 8 ng / mL ~ 約  
14 ng / mL である、態様 208 に記載の方法。

210 . 第 2 ピークが投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 4 ng / mL ~ 約  
10 ng / mL である、態様 208 に記載の方法。

211 . 患者に、薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む  
方法であって、 10

薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが以下の 3 状態：

薬学的活性部分の血漿中濃度が、投与前の約 0 ng / mL から、投与後約 24 時間目に  
投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり少なくとも 5 ng / mL まで上昇する、上昇  
状態（increasing phase）、

薬学的活性部分の血漿中濃度が、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 5 ng  
/ mL ~ 約 35 ng / mL となる、投与後約 24 時間から投与後約 6 日目の定常状態、お  
よび

薬学的活性部分の血漿中濃度が、減少前に増加する投与後約 6 日目から少なくとも投与  
後約 28 日目までの最終状態、 20  
を含む方法。

212 . 薬学的活性部分がリスペリドンおよび 9 - ヒドロキシリスペリドンからなる、  
態様 211 に記載の方法。

213 . 患者に薬学的活性剤および担体ビヒクルを含む組成物を投与することを含む方  
法であって、

薬学的活性剤の薬物動態プロファイルが以下の 3 状態：

薬学的活性剤の血漿中濃度が、投与前の約 0 ng / mL から、投与後約 24 時間目に投  
与された薬学的活性剤の 100 mg あたり少なくとも 2 ng / mL まで上昇する、上昇状  
態、

薬学的活性剤の血漿中濃度が、投与された薬学的活性剤の 100 mg あたり約 2 ng /  
mL ~ 15 ng / mL となる、投与後約 24 時間から投与後約 6 日目の定常状態、および 30

薬学的活性剤の血漿中濃度が減少前に増加する投与後約 6 日目から少なくとも投与後約  
28 日目までの最終状態、を含む方法。

214 . 薬学的活性剤が、抗精神病の小分子を含む、態様 188 ~ 213 のうちいずれ  
か 1 つに記載の方法。

215 . 薬学的活性剤がリスペリドンを含む、態様 188 ~ 214 のうちいずれか 1 つ  
に記載の方法。

216 . 担体ビヒクルが、25 および 1 気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも  
5000 cP の粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料（HVLCM）  
を含む、態様 188 ~ 215 のうちいずれか 1 つに記載の方法。 40

217 . 担体ビヒクルが生分解性高分子を含む、態様 188 ~ 216 のうちいずれか 1  
つに記載の方法。

218 . 担体ビヒクルが乳酸系ポリマーを含む、態様 188 ~ 217 のうちいずれか 1  
つに記載の方法。

219 . 担体ビヒクルがポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む、態様 188 ~ 218 の  
うちいずれか 1 つに記載の方法。

220 . 担体ビヒクルがアルコキシ末端基を含むポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む  
、態様 188 ~ 219 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

221 . 担体ビヒクルがドデオキシ末端基を含むポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む  
、態様 188 ~ 220 のうちいずれか 1 つに記載の方法。 50

222. 担体ビヒクルが有機溶媒を含む、態様188~221のうちいずれか1つに記載の方法。

223. 統合失調症および双極性障害のうち少なくとも1つを治療することを含む、態様188~222のうちいずれか1つに記載の方法。

224. 投与が非経口投与を含む、態様188~223のうちいずれか1つに記載の方法。

225. 投与が皮下投与を含む、態様188~224のうちいずれか1つに記載の方法。

226. 組成物が自己投与される、態様116~129および188~225のうちいずれか1つに記載の方法。

227. 組成物が非医療従事者により投与される、態様116~129および188~226のうちいずれか1つに記載の方法。

228. 組成物が注射針および注射器により投与される、態様116~129および188~227のうちいずれか1つに記載の方法。

229. 注射針が1インチ以下の長さを有する、態様228に記載の方法。

230. 注射針が5/8インチ以下の長さを有する、態様228に記載の方法。

231. 注射針が0.5インチ以下の長さを有する、態様228に記載の方法。

232. 組成物が予充填注射器またはプレフィルドシリンジにより投与される、態様116~129および188~227のうちいずれか1つに記載の方法。

233. 組成物が1ヶ月に1回投与される、態様116~129および188~232のうちいずれか1つに記載の方法。

234. 異なる頻度で投与された別個の負荷用量を含まない、態様116~129および188~233のうちいずれか1つに記載の方法。

235. 薬学的活性部分の血漿中濃度が、単回投与後1日目から単回投与後28日目までの間、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約5ng/mL~約45ng/mLである、態様116~129および188~234のうちいずれか1つに記載の方法。

236. 薬学的活性部分の血漿中濃度が、単回投与後1日目から単回投与後28日目までの間、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約10ng/mL~約35ng/mLである、態様116~129および188~235のうちいずれか1つに記載の方法。

237. 薬学的活性部分の血漿中濃度が、単回投与後1日目から単回投与後28日目までの間、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約10ng/mL~約30ng/mLである、態様116~129および188~236のうちいずれか1つに記載の方法。

238. 薬学的活性剤の血漿中濃度が、単回投与後1日目から単回投与後28日目までの間、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約2ng/mL~約20ng/mLである、態様116~129および188~237のうちいずれか1つに記載の方法。

239. 薬学的活性剤の血漿中濃度が、単回投与後1日目から単回投与後28日目までの間、投与された薬学的活性剤の100mgあたり約2ng/mL~約15ng/mLである、態様116~129および188~238のうちいずれか1つに記載の方法。

240. ペプチド、その小分子、または薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；

25 および1気圧で純結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒を、薬学的活性剤の治療有効血漿濃度を組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に少なくとも7日間維持するのに十分な割合で含む、組成物。

【0009】

本願開示を、注目する複数の図面を参照にしながら以下の記載にてさらに説明するが、これらに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、無針注射器の長手断面を示す。

10

20

30

40

50

【図 2】図 2 a、2 b 及び 2 c は、図 1 の無針注射器の一部であるラッチ 6 と分配部材 2 を、トリガーに至るまでの 3 段階で示す。(a)では、ラッチ 6 は第 1 位置、すなわち安全位置にある。(b)では、ラッチ 6 は第 2 位置、すなわち安全が解除され、すぐにトリガー可能な位置にある。(c)では、ラッチ 6 は第 3 位置、すなわちトリガー後の位置にある。

【図 3】図 3 は、安全機構を解除するためのアタッチメントの一実施形態を備えた無針注射器を示す。

【図 4】図 4 は、開始剤に 1 - ヘキサジオールを用いた 65 : 35 DL - PLGA を含み、ポリマーの重量平均分子量が 4.3 ~ 5.1 kDa である組成物の状態図である。

【図 5】図 5 は、開始剤に 1 - ヘキサジオールを用いた 65 : 35 DL - PLGA を含み、ポリマーの重量平均分子量が 7.0 kDa である組成物の状態図である。

【図 6】図 6 は、開始剤にドデカノールを用いた 65 : 35 DL - PLGA を含み、ポリマーの重量平均分子量が 6.6 kDa である組成物の状態図である。

【図 7】図 7 は、透析チューブを用いて測定した、各ビヒクルからのオランザピンのインビトロ放出を示す。

【図 8】図 8 は、透析チューブ及び USP 装置 2 を使用して測定した、スクロースアセートイソブチレート、炭酸プロピレン、及び開始剤にドデカノールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのオランザピンのインビトロ放出を示す。

【図 9】図 9 は、透析チューブ及び USP 装置 2 を使用して測定した、スクロースアセートイソブチレート、ジメチルスルホキシド、及び開始剤にドデカノールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのオランザピンのインビトロ放出を示す。

【図 10】図 10 は、スクロースアセートイソブチレート、炭酸プロピレン、及びオクタノールあるいは 1 - ヘキサデカノールいずれかを開始剤に用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのエクセナチドのインビトロ放出を示す。

【図 11】図 11 は、スクロースアセートイソブチレート、ジメチルスルホキシド、及びオクタノールあるいは 1 - ヘキサデカノールいずれかを開始剤に用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのエクセナチドのインビトロ放出を示す。

【図 12】図 12 は、ラットにおける、第 1 GLP - 1 類似体、スクロースアセートイソブチレート、溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、ベンジルアルコール、エタノール、及び/又は N - メチル - ピロリドン)、及び開始剤に乳酸を用いたポリ乳酸(PLA)を含む組成物からの第 1 GLP - 1 類似体の PK プロファイルを示す。

【図 13】図 13 は、ラットにおける、第 1 GLP - 1 類似体、スクロースアセートイソブチレート、溶媒(例えば、ベンジルアルコール、エタノール、及び/又は N - メチル - ピロリドン)、及び開始剤に乳酸を用いたポリ乳酸(PLA)を含む組成物からの第 2 GLP - 1 類似体の PK プロファイルを示す。

【図 14】図 14 は、リスペリドン粒子のリアルタイム沈降挙動を、保管温度 5 で、N - メチル - ピロリドン系組成物に入れた場合と、炭酸プロピレン系組成物に入れた場合の比較である。

【図 15】図 15 は、スクロースアセートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及び開始剤にオクタノールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのリスペリドンのインビトロ放出を示す。

【図 16】図 16 は、スクロースアセートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及び開始剤にヘキサデカノールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)を含むビヒクルからのリスペリドンのインビトロ放出を示す。

【図 17】図 17 は、スクロースアセートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及び開始剤にドデカノールを用いたポリ乳酸を含むビヒクルからのリスペリドンのインビトロ放出を示す。

【図 18】図 18 は、ラットにおける、リスペリドン、スクロースアセートイソブチレート、溶媒(例えば、ベンジルアルコール、エタノール、安息香酸ベンジル、及び N - メチル - ピロリドン)、及びポリマー(例えば、ポリ乳酸(PLA)及びポリ(乳酸)(グ

10

20

30

40

50

リコール酸) (PLGA))を含む組成物からのリスペリドンのPKプロファイルを示す。

【図19】図19は、図18に示す組成物を皮下(SC)投与した後の薬学的活性部分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)のPKプロファイルを示す。

【図20】図20は、図18に示すリスペリドン組成物の1剤を皮下投与した後の、個々のラットのリスペリドンのPKプロファイルを示す。

【図21】図21は、リスペリドンの有無及びガンマ線処理の有無を組み合わせた各組成物における、ポリマーの保存時間に対するポリマー分子量を示す。

【図22】図22は、ラットにおける、リスペリドン、スクロースアセテートイソブチレート、溶媒(N-メチル-ピロリドン又はジメチルスルホキシド)、開始剤にドデカノールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)、及び必要に応じポリ乳酸を含む組成物からのリスペリドンのPKプロファイルを示す。

【図23】図23は、図22に示す組成物を皮下投与した後の薬学的活性部分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)のPKプロファイルを示す。

【図24】図24は、図23に示すリスペリドン組成物の1剤を皮下投与した後の個々のラットの薬学的活性部分のPKプロファイルを示す。

【図25】図25は、ラットにおける下記3組成物からのリスペリドンのPKプロファイルの比較である：(1)大粒径のリスペリドン及び開始剤にヘキサジオールを用いたポリ(乳酸)(グリコール酸)(PLGA)を含むビヒクルで作製した組成物；(2)小粒径のリスペリドン及び開始剤にヘキサジオールを用いたPLGAを含むビヒクルで作製した組成物；並びに(3)小粒径のリスペリドン及び開始剤にドデカノールを用いたPLGAを含むビヒクルで作製した組成物。

【図26】図26は、図25の一部を拡大した図である。

【図27】図27は、図25及び26で示した実験と同じ実験を行い、下記組成物のAUCを比較している：(1)小粒径のリスペリドン及び開始剤にヘキサジオールを用いたPLGAを含むビヒクルで作製した組成物；並びに(2)小粒径のリスペリドン及び開始剤にドデカノールを用いたPLGAを含むビヒクルで作製した組成物。

【図28】図28は、9wt%のリスペリドン組成物を皮下投与した後のイヌにおける薬物動態プロファイルを示す。

【図29】図29は、粒径がイヌにおけるPKプロファイルに及ぼす影響を示す。

【図30】図30は、スクロースアセテートイソブチレート(SAIB)を含むビヒクルに入れたリスペリドン25mg、50mg、及び100mgをそれぞれ用量0.25mL、0.50mL、及び1.0mL(濃度100mg/mL)でヒト腹部領域に皮下注射で投与した場合のPKプロファイルを示す。

【図31】図31は、SAIB系ビヒクルに入れたリスペリドン50mgをDosePro(登録商標)0.5mL(濃度100mg/mL)無針注射器によりヒト腹部領域に投与した場合のPKプロファイルを示す。

【図32】図32は、経口(PO)データのみを使用して作成した基本構造モデルの推定パラメータを示す。

【図33】図33は、経口及び皮下投与のデータを使用して作成した基本構造モデルの推定パラメータを示す。

【図34】図34は、経口及び皮下投与データについての母集団PK構造モデルを示す。

【図35】図35は、PKモデル予測値を示す。

【図36】図36は、本発明の組成物の100mg単回投与についてのPKモデル予測値を示す。

【図37】図37a及び37bは、本発明の組成物を75mg及び100mgでそれぞれ単回投与した場合のPKモデル予測値をバリペリドンバルミチン酸エステル(インヴェガ・サステナ(Invega Sustenna))と比較して示す。

【図38】図38は、本発明の組成物100mgを28日おきに投与した場合の定常状態(数回投与後)の血漿中濃度のPKモデル予測値を示す。

10

20

30

40

50

【図 39】図 39 は、本発明の組成物 100 mg を 28 日おきに投与した場合の定常状態（数回投与後）での血漿中濃度の PK モデル予測値を、パリペリドンバルミチン酸エステル（インヴェガ・サステナ（Invenga Sustenna））と比較して示す。

【図 40】図 40 は、リスペリドン濃度及び L : G 比がイヌにおける PK プロファイルに及ぼす影響を示す。

【図 41】図 41 は、アリピプラゾール、スクロースアセテートイソブチレート、溶媒（N - メチルピロリドン又は炭酸プロピレン）、及びドデカノールを開始剤に用いたポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む組成物からの放出プロファイルを示す。

【0011】

特に指定のない限り、化合物又は成分への言及には、化合物又は成分それ自体、及び、化合物の混合物などの他の化合物又は成分との組合せが含まれる。

【0012】

本明細書に用いられる「a」、「an」及び「the」という単数形には、文脈に明確な指示がない限り、複数の言及が含まれる。

【0013】

更に論じる前に、以下の用語の定義は、本開示の理解を支援する。

【0014】

「投与する(administering)」又は「投与(administration)」とは、薬理的に有用な方法により対象に薬剤を提供することを意味する。

【0015】

「薬学的活性部分」とは、薬剤を、分子のエステル、塩（水素若しくは配位結合を有する塩を含む。）、又は他の非共有結合誘導体（複合体、キレート若しくは包接化合物など）にする、分子の追加部分以外の、薬剤物質の生理作用又は薬理作用を担う分子又はイオンを意味する。リスペリドン及びパリペリドンについて、活性部分は、一般に、9 ヒドロキシリスペリドンの形態の遊離リスペリドンとリスペリドンを含ませたものである。

【0016】

「ポリマー」とは、連結した繰り返し単位からなる天然又は合成化合物を意味する。ポリマーには、熱可塑性ポリマー及び熱硬化性ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。ポリマーは、線状重合体及び/又は分枝重合体を含む。ポリマーは、単一種のモノマーから合成されてもよいし、又は、2 種以上のモノマーから合成され得る共重合体であってもよい。

【0017】

「共重合体」には、三元共重合体などが含まれる。

【0018】

「線状」とは、分子が実質的に分枝構造又は架橋構造を有さない長鎖を形成する、ポリマーを意味する。

【0019】

「重量平均分子量」又は「Mw」とは、関心対象のポリマーの平均分子量を意味する。これは、それぞれの分子量範囲におけるポリマーの重量の、分子量に対するプロットとして、最初に表すことができる。特定の実施形態において、重量平均分子量、数平均分子量（Mn）、及び分子量分布（MWD = Mw / Mn）は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）によって測定することができる。GPC は、カラム分画法であり、溶液中のポリマー分子は、これらのサイズに基づいて分離される。分離されたポリマー分子は、検出器によって観察され、存在量に対する溶出体積又は時間（分子の大きさに関連する。）のプロットである、GPC クロマトグラムを生成する。GPC クロマトグラムを積分して、Mw、Mn 及び MWD を決定することができる。

【0020】

関心対象のポリマーの GPC 試料およそ 50 mg を、10 mL の溶媒中に溶解し、0.2 µm のテフロン（登録商標）フィルタに通してろ過した後、装置にインジェクトする。50 ~ 200 µL のインジェクトを行い、クロマトグラムを得る。クロマトグラム

10

20

30

40

50



は、種々のシステムを用いて得ることができる。実施形態において、システムは、Chemstationソフトウェアを用いるAgilent LC 1100を備える。別の実施形態において、システムは、Waters 510ポンプと、Shimadzu CTO-10Aカラムオーブンと、Waters 410示差屈折計と、を備える。データは、Caliber（登録商標）ソフトウェアを用いて、Polymer Labsデータキャプチャユニットを介し直接PCに記録することができる。校正曲線は、ポリスチレン標準物質を用いて得ることができる。ポリスチレンに関する相対的なM<sub>w</sub>、M<sub>n</sub>及びMWDが算出される。GPCに用いられる代表的な溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン（塩化メチレン）、及びテトラヒドロフラン（THF）を含む。代表的なカラムセットは、（１）連続する２つのPolymer Labs Mixed Cカラム、（２）連続する２つのPolymer Labs Mixed Dカラム、又は、（３）連続する２つのPolymer Labs Mesoporeカラムを含む。代表的なポリスチレン校正物質は、Polymer Labs Easical PS1キット、Polymer Labs Easical PS2キット、Polymer Labs S-L-10キットを含む。

10

【００２１】

「溶媒」とは、他の物質を溶解することができる物質を意味する。

【００２２】

「親水性溶媒」とは、実質的に水混和性の溶媒を意味し、この親水性溶媒は、１：９から９：１の比で水と混合する場合に、単相溶液を形成するものが好ましい。

【００２３】

「溶媒能(solvent capacity)」とは、組成物中において、組成物中の仮想量のNメチルピロリドンと同程度に、H<sub>2</sub>VLCM及びポリマーを溶解する１つ以上の溶媒の量を意味する。溶媒能は、Nメチルピロリドンを含む仮想の組成物の総重量を基準として、組成物中のNメチルピロリドンの仮想重量％として表される。

20

【００２４】

このため、例えば、約２０％の溶媒能を有する組成物は、組成物に、１つ以上の溶媒の代わりに約２０重量％のNMPを加えたのと同程度に、H<sub>2</sub>VLCM及び線状重合体を溶解するのに十分な量の１つ以上の溶媒を有する。この実施形態において、NMPが１つ以上の溶媒として含まれる場合、NMPは、組成物の総重量を基準として、約２０重量％の量で含まれる。１つ以上の溶媒が、H<sub>2</sub>VLCM及び線状重合体に不十分な溶媒である場合、１つ以上の溶媒は、組成物の総重量を基準として、約２０重量％よりも多い量で含まれる。

30

【００２５】

本明細書に用いられる「粘度」という用語は、関心対象の温度において、プレート、及び円錐粘度計（例えば、ブルックフィールドモデルDV-III）を用いて当業者によって決定される、粘度を意味する。

【００２６】

「対象」は、「個体」と区別せずに用いられ、これは、本開示を実施するのに望ましい、ヒト又は動物を意味する。「対象」という用語は、特定の年齢を意味せず、このため、本発明のシステムは、幼年、青年、成体及び高齢の対象などの、いずれかの年齢の対象による使用に適している。特定の実施形態において、対象は、患者を含み得る。

【００２７】

本明細書に用いられる「中央値」とは、薬物動態学的効果を説明するために用いられる場合、特に断りのない限り、少なくとも８の無作為に選択された対象又は患者の中央値を意味する。

40

【００２８】

「C<sub>max</sub>」は、ヒト血漿中の薬学的活性剤、又は薬学的活性部分の最大濃度である。AUC（０～２８）日は、２８日間の血漿濃度曲線下面積を表す。

【００２９】

「定常状態」は、数回の投与後に達成される、１つの投与間隔におけるPKプロファイルであり、いずれかの負荷用量が投与される。モデリングでは、定常状態は、理論上無限の投与回数が投与された後に達成される、PKプロファイルである。

50

## 【 0 0 3 0 】

「三相吸収(triphasic absorption)」は、3つの異なる放出段階が特徴の持続的放出プロファイルである。それぞれの段階は、概して、別々の吸収速度定数及び時間遅延が特徴であるが、第1段階の時間遅延をゼロとすることができる。三相吸収は、多くの調整可能なパラメータ、及び血漿レベルをより良好に制御することができ、より少ない頻度、例えば28日に1回の投与を可能にするという点で有利である。

## 【 0 0 3 1 】

一態様において、本発明の組成物は、25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく25重量%~80重量%；アルコキシ末端基を含むポリ(乳酸)(グリコール酸)であり、ポリ(乳酸)(グリコール酸)は65：35以上である乳糖のグリコール酸に対するモル比を有する、乳酸系ポリマー；および有機溶媒、を含む。

10

## 【 0 0 3 2 】

別の態様において、本発明の組成物は、25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく25重量%~80重量%；5000ダルトン~30,000ダルトン、6000ダルトン~30,000ダルトン、または7000ダルトン~30,000ダルトンの重量平均分子量を有する、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー；および有機溶媒、を含む。

20

## 【 0 0 3 3 】

更なる別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤；25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく25重量%~80重量%；アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒、を含む。

## 【 0 0 3 4 】

更なる別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤を含む、レーザー回折により測定された0.5マイクロメートル~10マイクロメートルの中心粒径を有する、粒子；25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく25重量%~80重量%；乳酸系ポリマー；および有機溶媒、を含む。

30

## 【 0 0 3 5 】

更なる様態において、ガンマ線照射された組成物は薬学的活性剤を含み；ガンマ線照射された組成物がさらに；25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく25重量%~80重量%；乳酸系ポリマー；および有機溶媒を含む。

## 【 0 0 3 6 】

他の様態において、本発明の組成物は、リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒を、組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に少なくとも7日間リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩の治療有効血漿濃度を維持するのに十分な割合で含む。

40

## 【 0 0 3 7 】

更なる他の様態において、本発明の組成物は、リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤；25 および1気圧で純結晶化しない、37 で少なくとも5000 cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)、アルコキシ末端基を含む乳酸系ポリマー、および有機溶媒を、組成物が単回投与としてヒト患者に対して皮下投与される場合に、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量に

50

よりAUC(0~28日目)の10%未満、例えば5%未満等のAUC(0~1日目)が得られるような割合で含む。

【0038】

更なる様態において、本発明の組成物は、リスペリドンまたはその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤を含み、レーザー回折により測定された0.5マイクロメートル~7マイクロメートルの中心粒径を有する粒子の、組成物の総重量に基づく5重量%~20重量%;25および1気圧で純結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する非高分子、非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)の、組成物の総重量に基づく30重量%~60重量%、ここでHVLCMはスクロースアセートイソブチレート;アルコキシ末端基を含むポリ(乳酸)(グリコール酸)である乳酸系ポリマーの、組成物の総重量に基づく5重量%~30重量%、ここでポリ(乳酸)(グリコール酸)は95:5~60:40の乳酸とグリコール酸のモル比を有し、ポリ(乳酸)(グリコール酸)は4000ダルトン~15,000ダルトンの重量平均分子量を有する;およびN-メチル-ピロリドン、炭酸プロピレンおよびジメチルスルホキシドから選択される少なくとも1種である溶媒の、組成物の総重量に基づく10重量%~50重量%または10重量%~40重量%、を含む。

10

【0039】

別の態様において、本発明の組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤と、その必要のある患者に投与される場合、薬学的活性剤の放出プロファイルを拡張する手段と、を含む。

20

【0040】

更なる態様において、本発明の組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤と、組成物中の薬学的活性剤の沈降を低減する手段と、を含む。

【0041】

一態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性部分の中央AUC値(0~5時間)は、10%未満の中央AUC値(0~28日)であり、薬学的活性部分の中央AUC値(5時間から7日)は、10%~80%の中央AUC値(0~28日)であり、薬学的活性部分の中央AUC値(7日~28日)は、10%~80%の中央AUC値(0~28日)である。

30

【0042】

別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性剤の中央AUC値(0~5時間)は、10%未満の中央AUC値(0~28日)であり、薬学的活性剤の中央AUC値(5時間から7日)は、10%~80%の中央AUC値(0~28日)であり、薬学的活性剤の中央AUC値(7日~28日)は、10%~80%の中央AUC値(0~28日)である。

【0043】

更なる別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性部分の中央血漿濃度値は増加し、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が増加した後、薬学的活性部分の中央血漿濃度値は、少なくとも4日間で±30%未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約0%~約40%の範囲の量、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が増加する。

40

【0044】

更に別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性剤の中央血漿濃度値は増加し、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が増加した後、薬学的活性剤の中央血漿濃度値は、少なくとも4日間で±30%未満の変動であり、定常段階で安定を維持して

50

おり、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約5%～約40%の範囲の量、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が増加する。

【0045】

更なる態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、25 ng/mLの約70%～約140%の、薬学的活性部分の中央最大血漿濃度値(C<sub>max</sub>)、及び、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、14,200 ng・hr/mLの約70%～約140%の、薬学的活性部分の中央AUC値(0～28日)を提供する。

10

【0046】

別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、11 ng/mLの約70%～約140%の、薬学的活性剤の中央最大血漿濃度値(C<sub>max</sub>)、及び、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、3670 ng・hr/mLの約70%～約140%の、薬学的活性剤の中央AUC値(0～28日)を提供する。

【0047】

更なる別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、図30による100 mg用量プロファイルの±20%以内の薬学的活性部分の中央薬物動態プロファイル値を提供する。

20

【0048】

別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与後2時間から投与後4日目に及ぶ、第1の期間における中央第1ピーク値と、投与後4日目から投与後14日目に及ぶ、第2の期間における中央第2ピーク値と、中央第1ピーク値と中央第2ピーク値との間の中央谷値と、を含む、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルであって、谷における薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、中央第2ピーク値における薬学的活性部分の中央血漿濃度値の40%～90%である、プロファイルを提供する。

30

【0049】

更なる別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与後2時間から投与後4日目に及ぶ、第1の期間における中央第1ピーク値と、投与後4日目から投与後14日目に及ぶ、第2の期間における中央第2ピーク値と、中央第1ピーク値と中央第2ピーク値との間の中央谷値と、を含む、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルであって、谷における薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、中央第2ピーク値における薬学的活性剤の中央血漿濃度値の30%～90%である、プロファイルを提供する。

【0050】

別の態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、薬学的活性剤投与後24時間において、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、投与前の約0 ng/mLから少なくとも5 ng/mLまで増加する、増加段階と、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約5 ng/mL～約35 ng/mLである、投与後24時間から投与後約6日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、減少前に、投与後少なくとも約28日間増加する、投与後約6日目に開始する最終段階の、3つの段階を含む、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルを提供する。

40

【0051】

更なる態様において、本発明の組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルとを含み、1

50

m L の組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、薬学的活性剤投与後約 24 時間において、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、投与前の約 0 ng / mL から少なくとも 2 ng / mL まで増加する、増加段階と、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、約 2 ng / mL ~ 15 ng / mL である、投与後約 24 時間から投与後約 6 日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性剤の血漿濃度が、減少前に、投与後少なくとも約 28 日間増加する、投与後約 6 日目に開始する最終段階の、3 つの段階を含む、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルを提供する。

#### 【0052】

一態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の AUC (0 ~ 5 時間) が、10 % 未満の AUC (0 ~ 28 日) であり、薬学的活性部分の AUC (5 時間から 7 日) が、10 % ~ 80 % の AUC (0 ~ 28 日) であり、薬学的活性部分の AUC (7 日 ~ 28 日) が、10 % ~ 100 % 又は 10 % ~ 80 % の AUC (0 ~ 28 日) である。

10

#### 【0053】

更なる別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の AUC (0 ~ 5 時間) が、10 % 未満の AUC (0 ~ 28 日) であり、薬学的活性剤の AUC (5 時間から 7 日) が、10 % ~ 80 % の AUC (0 ~ 28 日) であり、薬学的活性剤の AUC (7 日 ~ 28 日) が、10 % ~ 80 % の AUC (0 ~ 28 日) である。

20

#### 【0054】

別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の血漿濃度が増加し、薬学的活性部分の血漿濃度が増加した後、薬学的活性部分の血漿濃度が、少なくとも 4 日間で ± 30 % 未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性部分の血漿濃度が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約 0 % ~ 約 40 % の範囲の量、薬学的活性部分の血漿濃度が増加する。

#### 【0055】

更に別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の血漿濃度が増加し、薬学的活性剤の血漿濃度が増加した後、薬学的活性剤の血漿濃度が、少なくとも 4 日間で ± 30 % 未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性剤の血漿濃度が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約 5 % ~ 約 40 % の範囲の量、薬学的活性剤の血漿濃度が増加する。

30

#### 【0056】

更なる別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の最大血漿濃度 (C<sub>max</sub>) が、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、25 ng / mL の約 70 % ~ 約 140 % であり、薬学的活性部分の AUC (0 ~ 28 日) が、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、14,200 ng · hr / mL の約 70 % ~ 約 140 % である。

40

#### 【0057】

更なる態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の最大血漿濃度 (C<sub>max</sub>) が、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、11 ng / mL の約 70 % ~ 約 140 % であり、薬学的活性剤の AUC (0 ~ 28 日) が、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、3670 ng · hr / mL の約 70 % ~ 約 140 % である。

#### 【0058】

別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが、投与される薬学的活性剤 100 mg 当たり、図 30 による 100 mg 用量プロファイルの ± 20 % 以内で

50

ある。

【0059】

更なる別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが、投与後2時間から投与後4日目に及ぶ、第1の期間における第1ピークと、投与後4日目から投与後14日目に及ぶ、第2の期間における第2ピークと、第1ピークと第2ピークとの間の谷と、を含み、谷における薬学的活性部分の血漿濃度が、第2ピークにおける薬学的活性部分の血漿濃度値の40%~90%である。

【0060】

更に別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルが、投与後2時間から投与後4日目に及ぶ、第1の期間における第1ピークと、投与後4日目から投与後14日目に及ぶ、第2の期間における第2ピークと、第1ピークと第2ピークとの間の谷と、を含み、谷における薬学的活性剤の血漿濃度が、第2ピークにおける薬学的活性剤の血漿濃度値の30%~90%である。

10

【0061】

更なる態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが、薬学的活性部分の血漿濃度が、薬学的活性剤投与後24時間において、投与される薬学的活性剤100mg当たり、投与前の約0 ng/mLから少なくとも5 ng/mLまで増加する、増加段階と、薬学的活性部分の血漿濃度が、投与される薬学的活性剤100mg当たり、約5 ng/mL~約35 ng/mLである、投与後24時間から投与後約6日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性部分の血漿濃度が、減少前に、投与後少なくとも約28日間増加する、投与後約6日目に開始する最終段階の、3つの段階を含む。

20

【0062】

更に別の態様において、本発明の方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルが、薬学的活性剤の血漿濃度が、薬学的活性剤投与後24時間において、投与される薬学的活性剤100mg当たり、投与前の約0 ng/mLから少なくとも2 ng/mLまで増加する、増加段階と、薬学的活性剤の血漿濃度が、投与される薬学的活性剤100mg当たり、約2 ng/mL~15 ng/mLである、投与後約24時間から投与後約6日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性剤の血漿濃度が、減少前に、投与後少なくとも約28日間増加する、投与後約6日目に開始する最終段階の、3つの段階を含む。

30

【0063】

別の態様において、本開示は、薬学的活性剤と、相分離の低減を達成する手段とを組み合わせることを含む、相分離を低減する方法に関する。

【0064】

更なる態様において、本開示は、20 μm未満の水溶液中で薬学的活性剤を湿式粉碎して、粉碎された薬学的活性剤を形成することと、粉碎された薬学的活性剤を5 μm未満で維持することと、粉碎された薬学的活性剤を凍結乾燥させ、レーザ回折によって測定される中心粒径が5 μm未満の凍結乾燥薬学的活性剤を形成することと、を含む方法に関する。

40

【0065】

別の態様において、懸濁液は、20 μm未満の水溶液中で薬学的活性剤を湿式粉碎して、粉碎された薬学的活性剤を形成し、粉碎された薬学的活性剤を5 μm未満で維持し、粉碎された薬学的活性剤を凍結乾燥させ、レーザ回折によって測定される中心粒径が5 μm未満の凍結乾燥薬学的活性剤を形成することによって、生成される。

【0066】

別の態様において、単相組成物は、組成物の総重量を基準として、25重量%~80重量%のスクロースアセートイソブチレート(sucrose acetate isobutyrate)と、アルコキシル末端基を有するポリ(乳酸)(グリコール酸)であって、アルコキシル末端基が12個

50

の炭素からなり、70 : 30 の、グリコール酸に対する乳酸のモル比を有する、ポリ(乳酸)(グリコール酸)と、25 及び1気圧において単相組成物を維持する有機溶媒と、を含む。

【0067】

薬学的活性剤は、組成物中に溶解されていても又は懸濁されていてもよい。開示されている組成物を製造するのに用いられる、薬学的活性剤を含む粒子は、一般に、レーザ回析によって測定される中心粒径が0.1  $\mu\text{m}$  ~ 100  $\mu\text{m}$  であり、例えば、0.2  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$ 、0.25  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$ 、0.1  $\mu\text{m}$  ~ 25  $\mu\text{m}$ 、0.1  $\mu\text{m}$  ~ 10  $\mu\text{m}$ 、0.2  $\mu\text{m}$  ~ 10  $\mu\text{m}$ 、0.5  $\mu\text{m}$  ~ 10  $\mu\text{m}$ 、0.5  $\mu\text{m}$  ~ 7  $\mu\text{m}$ 、又は1  $\mu\text{m}$  ~ 5  $\mu\text{m}$  である。

10

【0068】

粒子が比較的大きい場合、例えば、レーザ回析によって測定される中心粒径が10  $\mu\text{m}$  を超える場合、粒子は、低粘度製剤中で懸濁液から脱落する傾向がある。粒子が比較的小さい場合、粒子サイズは、再結晶化により変化する場合があり、これは、放出プロファイルの蓄積時間依存性(storage time dependence)に影響を及ぼす。

【0069】

本開示に関連して、レーザ回析によって測定される中心粒径とは、ビヒクル添加前の粒子サイズをいう。したがって、記載されている組成物は、薬学的活性剤と1つ以上の更なる特定成分を含む粒子「から製造される」か又は「を組み合わせ得られる」。

【0070】

場合によっては、薬学的活性剤は、25 において、約100 mg/mL未満の、例えば、約50 mg/mL未満、約10 mg/mL未満、約5 mg/mL未満、約1 mg/mL未満、又は約0.1 mg/mL未満の、組成物中での溶解度を有する。

20

【0071】

一態様において、薬学的活性剤は、ペプチド、タンパク質、抗体、炭水化物、小分子、核酸及びヌクレオシドから選択される少なくとも1つの要素を含む。

【0072】

代表的な薬学的活性剤としては、薬剤、ペプチド、タンパク質、炭水化物(単糖、オリゴ糖及び多糖を含む。)、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成ポリペプチド若しくはタンパク質、又はタンパク質に結合する小分子、抗体、糖タンパク質、ステロイド、核酸(cDNA若しくはRNA、又はその断片を含むDNAのいずれかの形態)、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド(アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。)、遺伝子、脂質、ホルモン、ミネラルサプリメント、ビタミンC及びビタミンEを含むビタミン、又は上述したもののうちのいずれかの組合せが挙げられ、鳥類、及びヒトを含む哺乳動物を含むがこれらに限定されない動物ヘインビボにおいて投与される場合、生物学的効果が生じる。

30

【0073】

薬剤とは、疾患又は障害の治療、治癒又は予防のための医薬として、内部又は外部で用いられるいずれかの物質を意味し、薬剤には、免疫抑制剤、酸化防止剤、麻酔薬、化学療法薬、ステロイド(レチノイドを含む。)、ホルモン、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗増殖剤、抗ヒスタミン剤、抗凝固剤、光老化防止剤(antiphotaging agent)、メラノトロピックペプチド(melanotropic peptide)、非ステロイド系及びステロイド系抗炎症性化合物、抗精神病薬、並びにUV吸収剤を含む照射光吸収剤(radiation absorber)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0074】

本明細書に開示されている一実施形態において、薬学的活性剤は、ワクチンであり、送達される物質は抗原である。抗原は、細胞、細菌若しくはウイルス粒子、又はこれらの一部に由来し得る。本明細書に定義されているように、抗原は、動物において、例えば、哺乳動物、鳥類又は魚類において免疫原性応答を誘発する、タンパク質、ペプチド、多糖、糖タンパク質、糖脂質、核酸又はこれらの組合せであってもよい。本明細書に定義されて

50

いるように、免疫原性応答は、体液媒介性又は細胞媒介性であり得る。免疫原性応答が指向される物質が、不十分な抗原性である場合、標準的な共有結合技術を用いて、例えば、複数の市販試薬キットのうちの1つを用いて、アルブミンなどのキャリア又はハプテンに結合させることができる。

#### 【0075】

抗原の例としては、インフルエンザタンパク質、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)タンパク質、及びA型、B型、又はC型肝炎タンパク質などのウイルスタンパク質、及び細菌タンパク質、グラム陰性細菌細胞壁及び淋菌タンパク質などのリポ多糖、並びにパルボウイルスが挙げられる。

#### 【0076】

薬学的活性剤の非限定的な例としては、抗感染薬、例えば、ニトロフラゾン、プロピオン酸ナトリウム、抗生物質であって、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシン、ナイスタチン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ポリミクシン、グラミシジン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン及びアジスロマイシンを含む抗生物質；スルホンアミドであって、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメタジン、スルファジアジン、スルファメラジン及びスルフィソキサゾールを含むスルホンアミド、並びにイドクスウリジンを含む抗ウイルス剤；抗アレルギー剤、例えば、アンタゾリン、メタピリレン(methapyritene)、クロルフェニラミン、ピリラミン、プロフェンピリダミン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン21リン酸、フルオシノロン、トリアムシノロン、メドリゾン、プレドニゾン、プレドニゾン21コハク酸ナトリウム、及び酢酸プレドニゾン；脱感作剤、例えば、ブタクサ花粉抗原、枯草熱花粉抗原、ダスト抗原(dust antigen)及び乳抗原；ワクチン、例えば、天然痘、黄熱病、ジステンパー、豚コレラ、水痘、抗毒素、猩紅熱、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、鳩痘、百日咳、インフルエンザ、狂犬病、流行性耳下腺炎、はしか、ポリオ及びニューカッスル病；充血除去剤、例えば、フェニレフリン、ナファゾリン及びテトラヒドラゾリン；縮瞳薬及び抗コリンエステラーゼ、例えば、ピロカルピン、サリチル酸エスペリン、カルバコール、フルオロリン酸ジイソプロピル、ヨウ化ホスホリン及び臭化デメカリウム；副交感神経遮断薬、例えば、硫酸アトロピン、シクロペントレート、ホマトロピン、スコボラミン、トロピカミド、ユーカトロピン、及びヒドロキシアンフェタミン；エピネフリンなどの交感神経作用薬；鎮静剤及び催眠剤、例えば、ペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、セコバルビタールナトリウム、コデイン、(aプロモイソバレリル)尿素、カルプロマル；精神賦活剤、例えば、3(2アミノプロピル)インドールアセテート、及び3(2アミノブチル)インドールアセテート；精神安定剤、例えば、レセルピン、クロルプロマイリン(chlorpromazine)、及びチオプロバゼート；アンドロゲンステロイド、例えば、メチルテストステロン、及びフルオリメステロン(fluormesterone)；エストロゲン、例えば、エストロン、17エストラジオール、エチニルエストラジオール、及びジエチルスチルベストロール；プロゲステロン剤、例えば、プロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、クロルマジノン、エチステロン、ノルエチノドレル、19ノルプロゲステロン、ノルエチンドロン、メドロキシプロゲステロン、及び17ヒドロキシプロゲステロン；プロスタグランジンなどの液性剤(humoral agent)、例えば、PGE<sub>1</sub>、sub.1、PGE<sub>1</sub>、sub.2及びPGF<sub>1</sub>、sub.2；解熱剤、例えば、アスピリン、サリチル酸ナトリウム及びサリチルアミド；鎮痙剤、例えば、アトロピン、メタンテリン、パパベリン及び臭化メトスコボラミン；抗マラリア薬、例えば、4アミノキノリン、8アミノキノリン、クロロキン及びピリメタミン、抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、トリペレナミン、ペルフェナジン及びクロルフェナジン；心臓作用薬、例えば、ジベンズヒドロフルメチアジド(dibenzhydroflumethiazide)、フルメチアジド、クロロチアジド及びアミノトレート(aminotrate)；定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬を含む抗精神病薬(非定型抗精神病薬は、リスペリドン、パリペリドン又はオランザピンを含む。)；栄養剤、例えば、ビタミン、

10

20

30

40

50



天然及び合成生物活性ペプチド、並びにタンパク質（成長因子、細胞接着因子、サイトカイン及び生物応答修飾物質を含む。）とともに、上述したものの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0077】

薬学的活性剤は、通常、所望の効果を得るのに有効な量を、宿主動物又は植物に送達するのに十分な量で、組成物中に含まれる。組成物中に組み込まれる薬学的活性剤の量は、所望の放出プロファイル、生物学的効果に必要な薬学的活性剤の濃度、及び薬学的活性剤の所望の放出期間によって異なる。

【0078】

また、組成物中の薬学的活性剤の濃度は、薬学的活性剤の吸収、不活性化及び排泄速度によっても異なるとともに、当業者に公知の他の要因によっても異なる。投与量は、軽減すべき症状の重篤度によっても変化することに留意する必要がある。さらに、個々のいなか対象に対しても、特定の投与計画は、個々の必要性、及び開示されている組成物を投与する人又は組成物の投与を監督する人の専門的な判断に従って経時的に調整する必要がある、また、本明細書に示されている濃度範囲は、例示的なものにすぎず、本開示の範囲又は実施を限定するものではないことを理解する必要がある。組成物は、1回の投与により投与することができるか、又は、複数の少量の投与に分割して種々の時間間隔で投与することができる。

【0079】

場合によっては、薬学的活性剤は、非定型抗精神病薬などの抗精神病薬を含む。抗精神病薬の例としては、代謝型グルタミン酸受容体2アゴニスト、グリシントランスポータ1阻害剤、ドーパミン受容体の半アゴニスト、クロロプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン/スルホリダジン、トリフルオペラジン、ブチロフェノン（アザペロン、ベンペリドール、ドロペリドール、ハロペリドール）、チオキサテン（フルペンチキソール、クロロプロチキセン、チオチキセン、ズクロペンチキソール）、ジフェニルブチルピペリジン（フルスピリレン、ペンフルリドール、ピモジド、ロキサピン）、ブチロフェノン（メルペロン）、インドール（セルチンドール、ジブラシドン、モリンドン(molidone)）、ベンズアミド（スルピリド、レモキシプリド、アミスルプリド）、ジアゼピン/オキサゼピン/チアゼピン（クロザピン、オランザピン、クエチアピン）、アリピプラゾール、リスペリドン、パリペリドン、ゾテピン）、アミスルプリド、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、カンナビジオール、テトラエンアジン(tetraenazine)、並びにL-テアニン（その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、塩基及びエステルを含む。）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物の2つ以上の組合せ、又は他の化合物との組合せは、本開示の範囲に含まれる。

【0080】

例えば、薬学的活性剤は、クロロプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、スルホリダジン、トリフルオペラジン、モリンドン、アザペロン、ベンペリドール、ドロペリドール、ハロペリドール、フルペンチキソール、クロロプロチキセン、チオチキセン、ズクロペンチキソール、フルスピリレン、ペンフルリドール、ピモジド、ロキサピン、メルペロン、セルチンドール、ジブラシドン、スルピリド、レモキシプリド、アミスルプリド、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、リスペリドン、パリペリドン、ゾテピン、アミスルプリド、アセナピン、イロペリドン、ルラシドン、カンナビジオール、テトラエンアジン及びL-テアニン、又はその薬学的に許容可能な塩から選択される、少なくとも1つの要素を含み得る。場合によっては、薬学的活性剤は、リスペリドン、又は、その薬学的に許容可能な塩、若しくはその医薬として許容し得るエステルを含む。

【0081】

例示的な塩としては、塩酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、パモ酸塩、及びナフタリン-2-スルホン酸一水和物が挙げられる。例えば、代表的な塩と

10

20

30

40

50

しては、リスペリドンパモエート(risperidone pamoate)、及びナフタリン 2 スルホン酸リスペリドン(risperidone naphthalene-2-sulfonate)が挙げられる。場合によっては、塩は親油性である。例示的なエステルは、パルミチン酸パリペリドンである。

#### 【0082】

薬学的活性剤は、通常、組成物の総重量を基準として、組成物中に0.5重量%~50重量%の範囲で含まれ、例えば、0.5重量%~30重量%、1重量%~25重量%、1重量%~20重量%、2重量%~20重量%、5重量%~20重量%、5重量%~25重量%、8重量%~20重量%、10重量%~20重量%、又は15重量%~20重量%で含まれる。成長因子などの効果のある薬学的活性剤については、一般的な範囲には、1重量%未満、更に0.0001重量%未満が含まれる。

10

#### 【0083】

組成物には、25及び1気圧でそのままでは結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する1つ以上の非ポリマー非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)が含まれ得る。例えば、HVLCMの粘度は、37において、少なくとも10,000cP、少なくとも15,000cP、少なくとも20,000cP、少なくとも25,000cP、又は少なくとも50,000cPであってもよい。非水溶性という用語は、周囲条件下で1重量%未満の程度まで水に可溶性である物質を指す。

#### 【0084】

一部の例において、溶媒と混合して、制御送達用の基材と混合することが可能な低粘度液体キャリア材料(「LVLCM」)を形成する場合、HVLCMは、顕著に粘度が低下する。LVLCM/基材組成物は、注射器又は他の注入手段に容易に流れ込み、及び注射器又は他の注入手段から容易に流れ出すので、通常、HVLCM/基材組成物よりも体内に配置することが容易であり、また、エマルジョンとして容易に製剤化することができる。LVLCMは、いずれかの所望の粘度であってもよい。25、切断速度200s<sup>-1</sup>で、およそ2000cP未満、例えば1000cP未満のLVLCMの粘度範囲が、通常、インピボでの適用に有用であることが見出されている。

20

#### 【0085】

一実施形態において、スクロース分子が、好ましくは2つの酢酸部分と6つのイソ酪酸部分によって名目上エステル化された、スクロースアセートイソブチレート(「SAIB」)がHVLCMとして用いられる。

30

#### 【0086】

SAIBは、経口的に非毒性であり、現在、食品業界においてエマルジョンを安定化させるのに用いられている。SAIBは、非常に粘性のある液体であり、わずかな加熱、又は溶媒の添加によって、粘度が劇的に変化するという独特の性質を有する。SAIBは、多くの生体適合性溶媒に可溶性である。SAIBは、溶液又はエマルジョン中に存在する場合、注射又はエアゾールスプレーによって適用することができる。SAIBは、物質の送達速度に影響を与え得るセルロースエステル及び他のポリマーと相溶性がある。

#### 【0087】

本開示の一部の実施形態において、HVLCMは、プロピレングリコール、グリセリル、ジエチルアミノエチル及びグリコールなどのステアリン酸エステル、N、N'エチレンジステアルアミド、ステアルアミドMEA及びDEA、エチレンビスステアルアミド(ethylene bistearamide)、ココアミンオキシド(cocoamine oxide)などのステアリン酸アミド及び他の長鎖脂肪酸アミド、セチルアルコール及びステアリルアルコールなどの長鎖脂肪族アルコール、ミリスチン酸ミリスチル、エルカ酸ベヘニル、及びグリセリルホスフェートなどの長鎖エステルであり得る。特定の実施形態において、HVLCMは、アセチル化ジステアリン酸スクロース(Crodesta A-10)である。HVLCMとして用いるのに適した付加的な材料は、Gibsonらによる米国特許出願公開第2004/0101557号に開示されている。

40

#### 【0088】

組成物中のHVLCMの量は、組成物の所望の特性、及び選択される溶媒の溶媒能によ

50

って異なる。選択された溶媒が、不十分な溶媒能である場合、溶媒の実際の量は、多くてもよく、組成物中のH V L C M量に対応して減少する。H V L C Mは、通常、組成物の総重量に対して、制御送達組成物中に約10重量%～約99.5重量%の範囲の量で含まれ、例えば、25重量%～95重量%、25重量%～85重量%、30重量%～60重量%、及び45重量%～55重量%で含まれる。

【0089】

組成物には、乳酸系ポリマーなどの、1つ以上のポリマーを含まれ得る。乳酸系ポリマーは、通常、生分解性及び生体適合性である。

【0090】

乳酸系ポリマーは、送達される薬学的活性剤の放出プロファイルを変更し、組成物に完全性を加えるか、又は、さらに、組成物の特性を改善するのに用いることができる。

10

【0091】

組成物の例示的な特性は、H V L C Mを含む組成物におけるポリマーの混和性又は溶解性である。ポリマーが、H V L C Mを含む組成物において混和しないか又は溶解しない状況では、ポリマーとH V L C Mの相分離が発生する場合がある。この相分離が発生すると、特に使用時点において、ポリマーとH V L C Mを再度混合するのが非常に困難な場合がある。組成物の不適切な再混合が発生すると、所望の方法で薬物を放出しない場合がある。さらに、組成物は、投与が困難な場合がある。したがって、H V L C Mを含む組成物において、ポリマーが高い混和性又は溶解性を有する組成物が望ましい。

20

【0092】

乳酸系ポリマーは、線状又は分枝状であってもよい。乳酸系ポリマーは、飽和されていないか又は飽和されていてもよい。

【0093】

乳酸系ポリマーは、本開示の目的上、ホモポリマー、すなわち、ポリラクチドを含むポリ(乳酸)を含み得る。

【0094】

または、乳酸系ポリマーは、共重合体を含み得る。乳酸に加えて、乳酸系ポリマーは、グリコール酸繰り返し単位、グリコリド繰り返し単位、ポリエチレングリコール繰り返し単位、カプロラクトン繰り返し単位、バレロラクトン繰り返し単位などを含むがこれらに限定されない、他の適切な材料の繰り返し単位も含み得る。

30

【0095】

例えば、乳酸系ポリマーは、本開示の目的上、ポリ(ラクチド)(グリコリド)を含む、ポリ(乳酸)(グリコール酸)を含んでいてもよい。

【0096】

ポリ(乳酸)(グリコール酸)は、通常、100:0から40:60の範囲の、グリコール酸に対する乳酸のモル比を有し、例えば、95:5から60:40、65:35から90:10、又は75:25から85:15のモル比を有する。場合によっては、ポリ(乳酸)(グリコール酸)は、65:35よりも大きい、グリコール酸に対する乳酸のモル比を有し、例えば、70:30よりも大きいか、又は75:25よりも大きいモル比を有する。高いL:G比を有するポリマーは、スクロースアセテートイソブチレートとより相溶性を有する傾向があり、より長い放出プロファイルを提供する傾向がある。

40

【0097】

乳酸系ポリマーの重量平均分子量は、通常、1000ダルトン～30,000ダルトンの範囲であり、例えば、4000ダルトン～15,000ダルトン、また、例えば、5000ダルトン～30,000ダルトン、6000ダルトン～30,000ダルトン、又は7000ダルトン～30,000ダルトン、さらに、例えば、5000ダルトン～15,000ダルトン、6000ダルトン～15,000ダルトン、又は7000ダルトン～15,000ダルトン、さらにまた、例えば、5000ダルトン～10,000ダルトンである。重量平均分子量は、約15,000ダルトン以下であってもよく、例えば、約12,500ダルトン以下、又は約10,000ダルトン以下であってもよい。より低い分子

50

量のポリマーは、スクロースアセートイソブチレートとより混和性を有する傾向があり、より短い放出プロファイルを提供する傾向がある。

【0098】

乳酸系ポリマーは、アルコキシ末端基を有し得る。例えば、乳酸系ポリマーは、8～24個の炭素、例えば12個の炭素からなるアルコキシ末端基を有していてもよい。

【0099】

ポリマーの開始剤としては、1,6ヘキサンジオール、1,2プロパンジオール、1,3プロパンジオール、1,4ブタンジオールなどを含む、ジオール開始剤；二官能性ポリ(エチレングリコール)(PEG)を含むジオール開始剤；1ドデカノール、乳酸メチル、乳酸エチルなどを含む、単官能性アルコール開始剤；メトキシ(ポリエチレングリコール)(mPEG)を含む単官能性PEG；並びに、水、グリコール酸、乳酸、クエン酸などを含む他の開始剤が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、乳酸系ポリマーは、脂肪族アルコール及びジオールから選択される要素によって開始される。例えば、乳酸系ポリマーは、1,6ヘキサンジオール又はドデカノールによって開始されてもよい。

【0100】

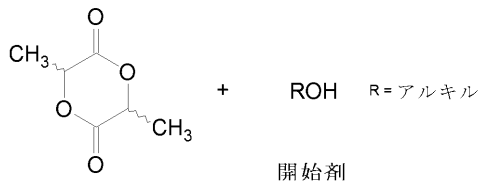
ドデカノールによって開始されるポリマーを含む組成物は、1ヘキサンジオールによって開始されるポリマーを含む組成物よりも、大きな範囲の溶解性を提供する傾向がある。その結果、(12個の炭素からなる)アルコキシ末端基を有したポリマーを生じる、ドデカノールによって開始されるポリマーを含む組成物は、少ない溶媒しか必要とせず、及び/又は相分離に対して抵抗性を有する傾向があり得る。

【0101】

驚くべきことに、アルコキシ末端基を有するポリマーを含み、小さな薬物粒子、例えば、レーザ回析によって測定される中心粒径が10μm以下の薬物粒子から製造される組成物は、他のポリマーを用いる組成物と比較して、インビボにおいて低い薬物破裂を有し得る。例えば、ドデカノール開始PLGAを含み、小粒子の形態でリスペリドンから製造される組成物は、ヘキサンジオール開始PLGAに基づく組成物よりも低い薬物破裂を有することが示された。乳酸系ポリマーは、通常、組成物の総重量を基準として、1重量%～50重量%の範囲の量で含まれ、例えば、1重量%～45重量%、5重量%～35重量%、5重量%～30重量%、5重量%～25重量%、10重量%～25重量%、15重量%～45重量%、又は、例えば、15重量%～約35重量%で含まれる。

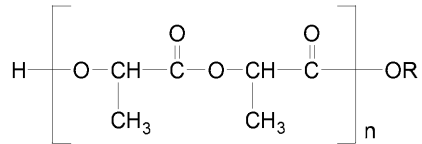
【0102】

本発明のポリマーは、当該技術分野において一般に知られている技術を用いて製造することができる。例えば、モノアルコールによって開始されるポリラクチドは、以下に従って合成することができる。



DL-ラクチド

加熱 触媒

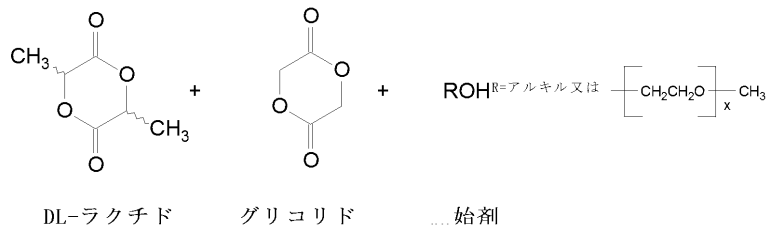


ポリ(DL-ラクチド)

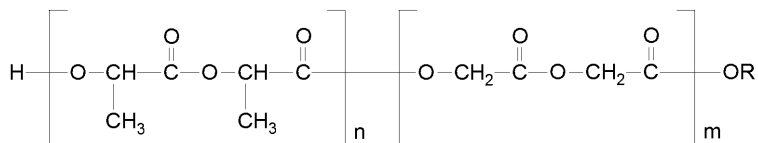
10

## 【0103】

モノアルコールによって開始されるポリ(ラクチド)(グリコリド)は、以下に従って合成することができる。



加熱 触媒



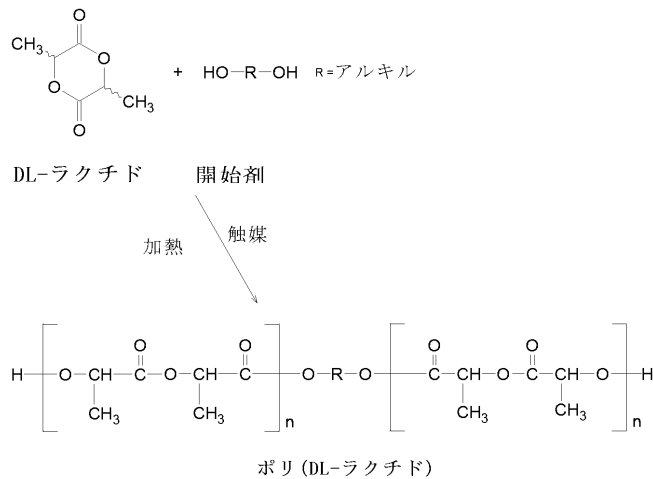
ポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド)

20

30

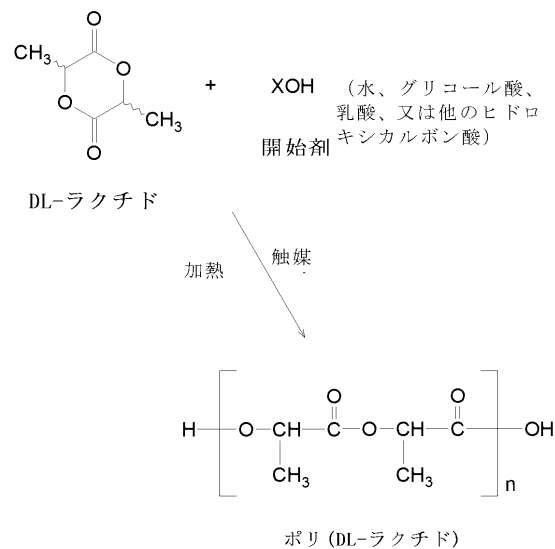
## 【0104】

ジオールによって開始されるポリラクチドは、以下に従って合成することができる。



**【 0 1 0 5 】**

水又は酸によって開始されるポリラクチドは、以下に従って合成することができる。



【 0 1 0 6 】

組成物には、１つ以上の有機溶媒が含まれ得る。本開示の実施において用いられる溶媒は、通常、生体適合性、極性、非極性、親水性、水混和性、水溶性及び／又は非毒性である。一部の実施形態において、薬学的活性剤は、溶媒に可溶性である。開示されている組成物を動物に注入するのに用いられる溶媒は、刺激又は壊死が所望の効果がある場合を除き、注入部位において顕著な組織刺激又は壊死を生じない。

【 0 1 0 7 】

溶媒は、通常、体液又は他の水性環境中に拡散し、これによって、組成物をより粘性のある形態と想定させるように、混和性及び／又は水溶性である。また、水混和性ではなく及び／又は水溶性ではない特定の溶媒も、本開示の実施に用いることができる。

【 0 1 0 8 】

1つ以上の溶媒は、生体適合性である必要があり、開示されている組成物における使用から一部の溶媒を除去することができる。実施形態において、1つ以上の溶媒は、ポリマーとH V L C Mの両方に対し良好な溶媒である必要がある。

【 0 1 0 9 】

溶媒は、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、プロピレンカーボネート (PC)、ベンジルアルコール (BA)、安息香酸ベンジル (BB)、ジメチルアセトアミド、カプリル酸ノカプリン酸トリグリセリド、1,2-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル、エタノール、乳酸エチル、グリコフロール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、トリ

アセチン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、トコフェロール、リノール酸、オレイン酸、リシノール酸、ピロリドン、フタル酸ジエチル、イソプロピリデングリセロール、及び1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンから選択される、少なくとも1つの要素を含み得る。場合によっては、溶媒は、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、プロピレンカーボネート(PC)、安息香酸ベンジル(BB)、ジメチルアセトアミド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、1,2-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル、エタノール、乳酸エチル、グリコフロール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、トリアセチン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、トコフェロール、リノール酸、オレイン酸、リシノール酸、ピロリドン、フタル酸ジエチル、イソプロピリデングリセロール、及び1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンから選択される、少なくとも1つの要素を含み得る。場合によっては、溶媒は、N-メチルピロリドンを含む。他の例において、溶媒はDMSOを含む。

10

#### 【0110】

更なる他の例において、溶媒は、プロピレンカーボネートを含む。プロピレンカーボネートは、沈降を向上させ、2~8℃の冷蔵条件において長い貯蔵寿命及び保存を可能にする。

#### 【0111】

S A I BがH V L C Mとして用いられる場合、一般的な溶媒には、エタノール、ジメチルスルホキシド、乳酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、トリアセチン、N-メチルピロリドン、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールが含まれる。特に好ましい溶媒としては、エタノール、ジメチルスルホキシド、乳酸エチル、酢酸エチル、トリアセチン、N-メチルピロリドン、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールが挙げられる。S A I Bは、グリセロール、トウモロコシ油、ピーナッツ油、1,2-プロパンジオール、ポリエチレングリコール(PEG 200)、超精製ゴマ油、及び超精製ピーナッツ油と混和しない。したがって、溶媒の後者のグループは、S A I Bとともに用いるのに好ましくない。

20

#### 【0112】

特定の例において、溶媒は、アルコールではない。例えば、場合によっては、溶媒は、エタノールではない。他の例において、溶媒は、ベンジルアルコールではない。したがって、組成物は、アルコール、エタノール及び/又はベンジルアルコールを含まなくてもよい。

30

#### 【0113】

溶媒の溶媒能は、通常、25%以上であり、例えば、20%以上、約15%以上、又は約10%以上である。

#### 【0114】

溶媒は、通常、組成物の総重量を基準として、1重量%~60重量%の範囲の量で含まれ、例えば、1重量%~50重量%、1重量%~40重量%、5重量%~35重量%、5重量%~30重量%、10重量%~50重量%、又は20重量%~40重量%で含まれる。一般に、組成物の総溶媒含量の最小化が生物学的に望ましい。ただし、溶媒含量の増加によって、H V L C M/線状重合体/溶媒組成物を、相分離から単相挙動に移行させることができる。

40

#### 【0115】

一部の実施形態において、H V L C Mと乳酸系ポリマーと溶媒の重量比は、1:0.066~1.3:0.3~1.7であり、例えば、1:0.25~0.5:0.4~0.8である。

#### 【0116】

本開示の一実施形態において、組成物は、粒子であって、リスperiドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤を含み、レーザ回折によって測定される0.5 µm

50

～ 7  $\mu\text{m}$ の中心粒径を有し、組成物の総重量を基準として、5重量%～20重量%の粒子を含み、また、組成物は、組成物の総重量を基準として、30重量%～60重量%のスクロースアセテートイソブチレートと、乳酸系ポリマーであって、アルコキシ末端基を有したポリ(乳酸)(グリコール酸)であり、95:5から60:40の範囲の、グリコール酸に対する乳酸のモル比を有し、4000ダルトン～15,000ダルトンの重量平均分子量を有し、組成物の総重量を基準として、5重量%～30重量%の乳酸系ポリマーと、溶媒であって、N-メチルピロリドン、プロピレンカーボネート及びジメチルスルホキシドから選択される少なくとも1つの要素であり、組成物の総重量を基準として、10重量%～40重量%の溶媒と、を更に含む。

【0117】

必要に応じて、種々の添加剤を、所望されるように、組成物の特性を改善するのに組成物中に含めることができる。添加剤は、組成物に所望の特性を付与するのに十分な量で含まれ得る。用いられる添加剤の量は、概して、添加剤の性質及び達成される効果の関数であり、当業者によって容易に決定することができる。

【0118】

添加剤は、存在する場合、一般的に、組成物の総重量に対して、約0.1重量%～約20重量%の範囲の量で組成物中に含まれ、また、より一般的には、組成物の総重量に対して、約1、2又は5重量%から約10重量%の範囲の量で組成物中に含まれる。緩衝剤などの特定の添加剤は、組成物の総重量に対して、少量でのみ含まれていてもよい。

【0119】

本発明の組成物とともに用いられる別の添加剤は、非生分解性ポリマーである。添加剤として用いることができる非崩壊性ポリマーの非限定的な例としては、ポリアクリレート、エチレン 酢酸ビニル重合体、セルロース及びセルロース誘導体、アシル置換セルロースアセテートとその誘導体、非崩壊性ポリウレタン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニル、ポリ(ビニルイミダゾール)、クロロスルホン化ポリオレフィン、及びポリエチレンオキシドが挙げられる。

【0120】

例示的な非生分解性ポリマーとしては、ポリエチレン、ポリビニルピロリドン、エチレン 酢酸ビニル、ポリエチレングリコール、セルロースアセテートブチレート(「CAB」)、及びセルロースアセテートプロピオネート(「CAP」)が挙げられる。

【0121】

開示されている組成物に用いることできる更なるクラスの添加剤は、天然油脂及び合成油脂である。動物由来の油、又はナッツの植物種子由来の油には、通常、脂肪酸、主に、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸及びリノレン酸のグリセリドが含まれる。概して、分子に水素が多く含有するほど、濃い油になる。

【0122】

適切な天然油及び合成油の非限定的な例としては、植物油、ピーナッツ油、中鎖トリグリセリド、大豆油、アーモンド油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナッツ油、ウイキョウ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、綿実油及び大豆油、原油又は精製油のいずれか、並びに中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

【0123】

脂肪は、通常、ステアリン酸及びパルミチン酸などの高級脂肪酸のグリセリルエステルである。かかるエステルとこれらの混合物は、室温で固体であり、結晶構造を示す。ラード及び獣脂がその例である。概して、油脂は、組成物の疎水性を増加させ、分解及び水吸収を遅らせる。

【0124】

開示されている組成物に用いることできる他のクラスの添加剤は、炭水化物及び炭水化物誘導体を含む。これらの化合物の非限定的な例としては、単糖(monosaccharide)(フルクトースとその異性体グルコース(デキストロース)などの単純糖(simple sugar);スクロース、マルトース、セロビオース及びラクトースなどの二糖;並びに、多糖が挙げら

10

20

30

40

50



れる。

【 0 1 2 5 】

必要に応じて、防腐剤、安定剤、酸化防止剤、着色剤、等張化剤、湿潤剤、金属イオン封鎖剤(sequesterant)、ビタミン及びビタミン前駆体、界面活性剤などの他の添加剤を加えてもよい。防腐剤の例としては、メチルパラベン及びプロピルパラベンなどのパラベン誘導体が挙げられる。酸化防止剤の例としては、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ビタミンEアセテート、及び精製ヒドロキノンが挙げられる。湿潤剤にはソルビトールが含まれる。金属イオン封鎖剤には、クエン酸が含まれる。

【 0 1 2 6 】

一部の態様において、組成物は、増粘剤(viscosity enhancer)、酸化防止剤、防腐剤及び粒子安定剤から選択される少なくとも1つの要素を更に含み得る。例えば、組成物は、リシノール酸、ポリオキシエチレン ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール(polyethyleneglycol) (例えば、PEG 4000)、及びポリエチレングリコールエーテルを含むエトキシ化ヒマシ油であるCremophor EL(登録商標)から選択される少なくとも1つの要素を含んでもよい。

【 0 1 2 7 】

上述したように、本開示に係る組成物の一態様は、H V L C Mを含む組成物におけるポリマーの混和性又は溶解性である。ポリマーが、H V L C Mを含む組成物において混和しないか又は溶解しない状況では、組成物においてポリマーとH V L C Mの相分離が発生する場合がある。この相分離が発生すると、特に使用時点において、ポリマーとH V L C Mを再度混合するのが非常に困難な場合がある。不適切であるか又は再混合が発生しないと、放出能の望ましくない大きな変動が生じる場合がある。したがって、H V L C Mを含む組成物におけるポリマーの高い混和性又は溶解性を有する組成物が望ましい。

【 0 1 2 8 】

本発明の組成物は、通常、H V L C Mを含む組成物において、ポリマーが高い相溶性又は溶解性を有する。本開示の一態様において、組成物は、H V L C Mと、ポリマーと、ポリマーのための1つ以上の良溶媒と、H V L C Mのための1つ以上の良溶媒と、を含んでもよく、得られる組成物は単相である。

【 0 1 2 9 】

種々のH V L V M / 線状重合体 / 溶媒組成物の溶解性及び相分離は、当業者に周知の視覚的な技術によって調査することができる。顕著な不安定性又は相分離傾向を有する組成物では、線状重合体は、溶媒を吸収し得るが、分離され、組成物中に非常に粘性のある層又は相として残存し得る。他の組成物は、十分な加熱及び混合によって均一で透明な溶液になり得る。ただし、室温に冷却される場合、2つの透明な液相が生じ得る。2つの透明な層は、検出するのが容易ではないことがあり、このため、2つの相間の境界を識別するのに強い光と組成物の徹底的な検査が必要である。多くの場合、組成物は、室温への初期冷却において、透明で、均一な外観であり得るが、数日間以上、室温で静置する場合、組成物は、二相に分離し得る。相分離の境界にある組成物では、組成物は、濁るようになり、徐々に二相に分離することがある。

【 0 1 3 0 】

25 で、例えば、7日、1か月間、24か月又はそれ以上の期間、保存する場合、H V L C M、乳酸系ポリマー及び溶媒は、通常、単相である。

【 0 1 3 1 】

一実施形態において、組成物は単相であり、組成物の総重量を基準として、25重量% ~ 80重量%のスクロースアセトイソブチレートと、アルコキシル末端基を有するポリ(乳酸)(グリコール酸)であって、アルコキシル末端基が12個の炭素からなり、70:30の、グリコール酸に対する乳酸のモル比を有する、ポリ(乳酸)(グリコール酸)と、25 及び1気圧において単相組成物を維持する有機溶媒と、を含む。

【 0 1 3 2 】

本開示の別の態様において、相分離を低減する方法は、薬学的活性剤、25及び1気圧でそのままでは結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する非ポリマー非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)と、乳酸系ポリマーと、有機溶媒と、を組み合わせることを含む。

【0133】

本開示の別の態様において、相分離を低減する方法は、薬学的活性剤と、相分離の低減とを達成する手段を組み合わせることを含む。

【0134】

組成物の粘度は、通常、25、剪断速度 $50\text{ s}^{-1}$ で5000cP未満、25、剪断速度 $100\text{ s}^{-1}$ で3000cP未満、又は25、剪断速度 $200\text{ s}^{-1}$ で3000cP未満である。例えば、粘度は、25、剪断速度 $150\text{ s}^{-1}$ で50cP~2000cP、25、剪断速度 $200\text{ s}^{-1}$ で50cP~2000cP、25、剪断速度 $500\text{ s}^{-1}$ で200cP~1800cP、25、剪断速度 $500\text{ s}^{-1}$ で300cP~1700cP、又は25、剪断速度 $200\text{ s}^{-1}$ で500cP~1500cPであってもよい。

10

【0135】

一態様において、組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤と、その必要のある患者に投与される場合、薬学的活性剤の放出プロファイルを拡張する手段と、を含む。

【0136】

別の態様において、組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤と、25及び1気圧でそのままでは結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する非ポリマー非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)と、アルコキシル末端基を有する乳酸系ポリマーと、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、少なくとも7日間、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩の治療上有効な血漿濃度を維持するのに十分な割合の有機溶媒と、を含む。期間は、少なくとも14日であり、例えば、少なくとも21日、少なくとも28日、又は少なくとも84日であってもよい。

20

【0137】

別の態様において、組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩と、25及び1気圧でそのままでは結晶化しない、37で少なくとも5000cPの粘度を有する非ポリマー非水溶性高粘性液体キャリア材料(HVLCM)と、アルコキシル末端基を有する乳酸系ポリマーと、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量値が、20%未満のAUC(0~1日)、例えば、15%未満、10%未満又は5%未満のAUC(0~28日)を提供するような割合の有機溶媒と、を含む。

30

【0138】

更なる別の態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、組成物を単回投与として皮下投与する場合、4週のヒト患者へ投与における、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量値が、組成物中の薬学的活性剤の総量の20%~100%であり、例えば、20%~75%、30%~60%又は40%~50%である。

40

【0139】

本開示の一態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、組成物を37でリン酸緩衝生理食塩水に入れる場合、4週のリン酸緩衝生理食塩水中配置における、組成物から放出される薬学的活性剤の量が、組成物中の薬学的活性剤の総量の20%~100%であり、例えば、30%~90%、40%~80%又は50%~70%である。

【0140】

本開示の更なる別の態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、37でリン酸緩衝生理食塩水に入れる場合、リン酸緩衝生理食塩水中配置24時間後に、組成物から放出される薬学的活性剤の量が、28日目に放出される量の20%未満であり、例えば、1

50

5 %未満、10 %未満又は5 %未満である。さらに、37 °Cでリン酸緩衝生理食塩水中配置後28日目に放出される薬学的活性剤の量は、組成物中の薬学的活性剤の総量の50 %よりも多く、例えば、60 %よりも多いか、又は70 %よりも多くてもよい。

【0141】

本開示の別の態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量値が、20 %未満のAUC (0 ~ 1日)、例えば、15 %未満、10 %未満又は5 %未満のAUC (0 ~ 28日)を提供する。

【0142】

更に別の態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物から放出される薬学的活性剤の中央量値が、20 %未満のAUC (0 ~ 1日)、例えば、10 %未満又は5 %未満のAUC<sub>inf</sub>を提供する。

【0143】

別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性部分の中央AUC値 (0 ~ 5時間)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 %未満であり、例えば、8 %未満又は5 %未満であり、薬学的活性部分の中央AUC値 (5時間から7日)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 % ~ 80 %であり、例えば、15 % ~ 75 %又は20 % ~ 70 %であり、薬学的活性部分の中央AUC値 (7日 ~ 28日)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 % ~ 80 %であり、例えば、15 % ~ 75 %又は20 % ~ 70 %である。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。組成物は、通常、液体の形態であるが、固体の形態であってもよい。したがって、1 mLの組成物の投与とは、細孔を除く固体の体積といってもよい。

【0144】

別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性剤の中央AUC値 (0 ~ 5時間)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 %未満であり、例えば、8 %未満又は5 %未満であり、薬学的活性剤の中央AUC値 (5時間から7日)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 % ~ 80 %であり、例えば、15 % ~ 75 %又は20 % ~ 70 %であり、薬学的活性剤の中央AUC値 (7日 ~ 28日)は、中央AUC値 (0 ~ 28日)の10 % ~ 80 %であり、例えば、15 % ~ 75 %又は20 % ~ 70 %である。

【0145】

更なる別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性部分の中央血漿濃度値は増加し、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が増加した後、薬学的活性部分の中央血漿濃度値は、少なくとも4日間、例えば4日目から6日目で $\pm 30\%$ 未満、例えば $\pm 25\%$ 未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約0 % ~ 約40 %の範囲、例えば、約5 % ~ 約35 %、約10 % ~ 約30 %、又は15 % ~ 25 %の量、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が増加する。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

【0146】

別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、薬学的活性剤の中央血漿濃度値は増加し、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が増加した後、薬学的活性剤の中央血漿濃度値は、少なくとも4日間、例えば4日目から6日目で $\pm 30\%$ 未満、例えば $\pm 25\%$ 未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約5 % ~ 約40 %の範囲、例えば、約5 % ~ 約35 %、約10 % ~ 約30 %、又は15 % ~ 25 %の量、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が増加する。

10

20

30

40

50

## 【0147】

一態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、中央PKプロファイル値は、次の3つの吸収段階によって表される。(1)  $0.1 \text{ hr}^{-1} \sim 0.4 \text{ hr}^{-1}$  の範囲、例えば  $0.2 \sim 0.3 \text{ hr}^{-1}$  の一次速度定数である、投与直後に発生する第1の吸収段階、(2)  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$  の範囲、例えば  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  の一次速度定数である、投与後2.5時間～8.5時間の範囲、例えば4.5時間～6.5時間の時間遅延後に発生する、第2の吸収段階、及び、(3)  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$  の範囲、例えば  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  の一次速度定数である、投与後5日～10日、例えば6日～9日の時間遅延後に発生する、第3の吸収段階。

10

## 【0148】

更なる態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、25 ng/mLの約70%～約140%、例えば、80%～125%又は90%～115%の、薬学的活性部分の中央最大血漿濃度値(Cmax)、及び、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、14,200 ng・hr/mLの約70%～約140%、例えば、80%～125%又は90%～115%の、薬学的活性部分の中央AUC値(0～28日)を提供する。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

20

## 【0149】

他の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、11 ng/mLの約70%～約140%、例えば、80%～125%又は90%～115%の、薬学的活性剤の中央最大血漿濃度値(Cmax)、及び、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、3670 ng・hr/mLの約70%～約140%、例えば、80%～125%又は90%～115%の、薬学的活性剤の中央AUC値(0～28日)を提供する。

## 【0150】

一態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、図30による100 mg用量プロファイルの±20%以内、例えば±15%以内の薬学的活性部分の中央薬物動態プロファイル値を提供する。

30

## 【0151】

別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 mLの組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与後2時間から投与後4日目、例えば、投与後4時間から投与後3日目に及ぶ、第1の期間における中央第1ピーク値と、投与後4日目から投与後14日目、例えば、投与後5日目から投与後12日目に及ぶ、第2の期間における中央第2ピーク値と、中央第1ピーク値と中央第2ピーク値との間の中央谷値と、を含む、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルであって、谷における薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、中央第2ピーク値における薬学的活性部分の中央血漿濃度値の40%～90%、例えば50%～80%である、プロファイルを提供する。場合によっては、中央第1ピーク値は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約15 ng/mL～約25 ng/mLであり、例えば、約17 ng/mL～約23 ng/mLである。場合によっては、中央第2ピーク値は、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約20 ng/mL～約30 ng/mLであり、例えば、約22 ng/mL～約28 ng/mLである。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

40

## 【0152】

更なる別の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1

50

m L の組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、投与後 2 時間から投与後 4 日目、例えば、投与後 4 時間から投与後 3 日目に及ぶ、第 1 の期間における中央第 1 ピーク値と、投与後 4 日目から投与後 1 4 日目、例えば、投与後 5 日目から投与後 1 2 日目に及ぶ、第 2 の期間における中央第 2 ピーク値と、中央第 1 ピーク値と中央第 2 ピーク値との間の中央谷値と、を含む、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルであって、谷における薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、中央第 2 ピーク値における薬学的活性剤の中央血漿濃度値の 3 0 % ~ 9 0 %、例えば、4 0 % ~ 8 0 % 又は 5 0 % ~ 7 0 % である、プロファイルを提供する。場合によっては、中央第 1 ピーク値は、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、約 8 n g / m L ~ 約 1 4 n g / m L であり、例えば、約 9 n g / m L ~ 約 1 3 n g / m L である。場合によっては、中央第 2 ピーク値は、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、約 4 n g / m L ~ 約 1 0 n g / m L であり、例えば、約 5 n g / m L ~ 約 9 n g / m L である。

10

#### 【0153】

一態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 m L の組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、薬学的活性剤投与後 2 4 時間において、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、投与前の約 0 n g / m L から少なくとも 5 n g / m L、例えば少なくとも 1 0 n g / m L まで増加する、増加段階と、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、約 5 n g / m L ~ 約 3 5 n g / m L、例えば、1 0 n g / m L ~ 約 3 0 n g / m L である、投与後 2 4 時間から投与後約 6 日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性部分の中央血漿濃度値が、減少前に、投与後少なくとも約 2 8 日間増加する、投与後約 6 日目に開始する最終段階の、3 つの段階を含む、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルを提供する。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9 ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

20

#### 【0154】

一部の態様において、組成物は、薬学的活性剤と、担体ビヒクルと、を含み、1 m L の組成物を単回投与としてヒト患者に皮下投与する場合、組成物は、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、薬学的活性剤投与後 2 4 時間において、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、投与前の約 0 n g / m L から少なくとも 2 n g / m L、例えば少なくとも 5 n g / m L まで増加する、増加段階と、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、投与される薬学的活性剤 1 0 0 m g 当たり、約 2 n g / m L ~ 1 5 n g / m L、例えば、約 5 n g / m L ~ 1 0 n g / m L である、投与後約 2 4 時間から投与後約 6 日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性剤の中央血漿濃度値が、減少前に、投与後少なくとも約 2 8 日間増加する、投与後約 6 日目に開始する最終段階の、3 つの段階を含む、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルを提供する。

30

#### 【0155】

本開示の一実施形態において、放出プロファイルの再現性を改善する方法は、薬学的活性剤、2 5 及び 1 気圧でそのままでは結晶化しない、3 7 で少なくとも 5 0 0 0 c P の粘度を有する非ポリマー非水溶性高粘性液体キャリア材料 ( H V L C M ) と、乳酸系ポリマーと、有機溶媒と、を組み合わせることを含む。

40

#### 【0156】

一態様において、組成物は、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩である薬学的活性剤と、組成物中の薬学的活性剤の沈降を低減する手段と、を含む。

#### 【0157】

別の態様において、組成物は、薬学的活性剤を含み、2 m L の組成物を、5 で 1 0 か月間、直立した 2 m L バイアル内に入れる場合、初期濃度で割った最高濃度と最低濃度との差は、3 5 % 未満、例えば、1 5 % 未満又は 1 0 % 未満である。最高濃度は、1 0 か月間の保存後における、直立した 2 m L バイアル内の組成物の上位 1 0 % の薬学的活性剤の濃度である。最低濃度は、1 0 か月間の保存後における、直立した 2 m L バイアル内の組成物の下位 1 0 % の薬学的活性剤の濃度である。初期濃度は、1 0 か月保存前に

50

おける組成物の薬学的活性剤の濃度である。

【0158】

一態様において、組成物は、0.01 mg ~ 500 mg、例えば、1 mg ~ 250 mg 又は 10 mg ~ 100 mg の薬学的活性剤を含む、単位剤形である。組成物は、バイアル、注射器、プレフィルドシリンジ、自動注入装置、無針注射器内に収容することができる。

【0159】

組成物は、容器内に収容することができる。

【0160】

本開示の組成物は、本明細書に提供されている説明を考慮して、当業者に公知で利用可能な種々の方法及び技術のいずれかによって、製造することができる。

10

【0161】

例えば、ポリマー（DD、PLGA）を、プロピレンカーボネート中に溶解してもよい。SABを混合物に加え、溶解し、混合し、ビヒクル（SAB / PC / PLGA）を作製してもよい。その後、（例えば、攪拌ビーズミル及び凍結乾燥によって製造される）リスperiドン粉末を、ビヒクルに加えてもよく、懸濁液を、ホモジナイザー（又は他の適切なミキサー）を用いて混合してもよい。

【0162】

特定の実施形態において、最初に、室温の溶媒と、室温のポリマーと、80 に加熱したHVLCMとを合わせる。次に、組成物が十分に混合されるまで、60 ~ 80 で、数時間から一晚（8 ~ 16時間）混合する。他の実施形態において、すべての溶媒中で線状重合体を溶解する。加熱HVLCM（80 まで加熱）を加える。その後、組成物が十分に混合されるまで、室温から80 の温度で、1時間から一晚（8 ~ 16時間）混合する。更なる他の実施形態において、一部の溶媒中で線状重合体を溶解する。他の溶媒とHVLCMを混合する。加熱HVLCM / 溶媒混合物（80 まで加熱）を、線状重合体 / 溶媒混合物に加える。その後、組成物が十分に混合されるまで、室温から80 の範囲であり得る温度で、1時間から一晚（8 ~ 16時間）混合する。

20

【0163】

組成物は、通常、室温よりも高い温度で製造される。混合されると、組成物は、室温まで冷却し、最初に濁り（初期相分離を示す。）、2つの液体層（通常、低い粘度から中程度の粘度）の存在、又は、粘性がない層の下にある粘性のある層の存在を観察することができる。その後、組成物は、相当の期間（通常、1週間以上）室温で放置し、再度、濁り、中程度の粘度の2つの層、又は粘性を有する層の存在を観察することができる。

30

【0164】

本開示の驚くべき効果は、湿式粉碎によって、薬学的活性剤、例えばリスperiドンを含む小粒子を得る能力である。一態様では、本方法は、20 未満の水溶液中で薬学的活性剤を湿式粉碎して、粉碎された薬学的活性剤を形成することと、粉碎された薬学的活性剤を5 未満で維持することと、粉碎された薬学的活性剤を凍結乾燥させ、レーザ回折によって測定される中心粒径が10 μm未満、例えば、5 μm未満、3 μm未満又は2 μm未満の凍結乾燥薬学的活性剤を形成することと、を含む。

40

【0165】

別の態様では、懸濁液は、20 未満の水溶液中で薬学的活性剤を湿式粉碎して、粉碎された薬学的活性剤を形成し、粉碎された薬学的活性剤を5 未満で維持し、粉碎された薬学的活性剤を凍結乾燥させ、レーザ回折によって測定される中心粒径が10 μm未満、例えば、5 μm未満、3 μm未満又は2 μm未満の凍結乾燥薬学的活性剤を形成することによって、生成される。

【0166】

組成物は、ガンマ線照射して滅菌することができる。37 で150日間の保存後に、ガンマ線照射組成物の乳酸系ポリマーの重量平均分子量は、37 で150日間の保存前にガンマ線照射されていない他の同一組成の乳酸系ポリマーの重量平均分子量の、少なく

50

とも90%、例えば少なくとも95%である。37で150日間保存後の組成物の乳酸系ポリマーの重量平均分子量は、通常、ガンマ線照射直前の乳酸系ポリマーの重量平均分子量の、少なくとも50%、例えば少なくとも60%である。したがって、本開示の一態様では、組成物を滅菌する方法であって、本明細書の他の箇所において定義されている組成物をガンマ線照射することを含む、方法が提供される。

#### 【0167】

場合によっては、組成物は、室温（例えば、25）で保存される。他の例において、組成物は、5で保存される。更なる他の例において、組成物は、-20で保存される。

#### 【0168】

プロピレンカーボネートは、溶媒としてNMPのみを組み込んだ組成物と比較すると、組成物の沈降能を向上させ、2~8の冷蔵条件において長い貯蔵寿命及び保存を可能にする。プロピレンカーボネートによって達成される効果は、以下に更に詳細に論じるように、向上が、密度の考慮から予測されるものよりも大きいので、予想外である。

#### 【0169】

プロピレンカーボネート懸濁液は、部分的に、PCがNMPよりも高い密度を有するので、通常、向上した許容可能な沈降能を示す。ビヒクルの密度が高いほど、リスペリドンの密度に近くなり、このため、この特性は、薬物を沈降させるのに有用である。別の理由は、リスペリドンの溶解度がPC中よりもNMP中で高いということである。再結晶化及び結晶成長は、NMP含有組成物中で速く生じ、これによって、経時的に粒子サイズ及び沈降速度が増加する。

#### 【0170】

ニュートン流体における低濃度の球状粒子の沈降は、次のStokesの沈降式によって表される。

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

式中、

v = 沈降速度、

r = 粒子半径

$\rho_1$  及び  $\rho_2$  = それぞれ粒子及び流体の密度、

g = 重力加速度、

$\eta$  = 流体の粘度

#### 【0171】

遠心分離機内の試料については、次に示すように、重力加速度を、遠心分離機の求心加速度に置換する。

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)\omega^2 R}{9\eta}$$

式中、

$\omega$  = 角速度、

R = 遠心分離機の半径

#### 【0172】

これらの式の条件は、本開示に記載されている試験において厳格に従うものではないが、式は、予測される挙動を導くものとして機能し得る。

・大きな粒子（大きなr）は、急速に沈降することが予測される。

・粒子と流体の密度の差が大きいほど、予測される沈降速度が大きい。沈降速度の差は、密度の全体的な差に比例すると予測される。

・流体の粘度が低いほど、粒子が急速に沈降すると予測される。

#### 【0173】

プロピレンカーボネート組成物の沈降能向上の大きさは、理論から予想されるものよりも予想外に大きかった。

【0174】

この仮説に拘束されるものではないが、この予想外の効果は、PC組成物の保存時にける粒子サイズ成長の遅い速度を反映し得る。これは、偽薬ビヒクルにおけるリスペリドン実際の溶解性によるものとは考えられないが、それぞれの溶媒におけるリスペリドンの溶解性を反映すると考えられる。

【0175】

開示されている組成物は、注射などの従来の投与経路を用いて、対象に投与することができる。所望の薬理学的効果を達成するように、有効量の生物活性物質を、開示されている組成物に組み込むことができる。

10

【0176】

本開示の一態様において、例えば、リスペリドン、パリペリドン又はこれらの組合せであるがこれらに限定されない、薬学的活性剤を投与する方法は、有効量の組成物を投与することを含む。組成物は、通常、0.1 mg ~ 500 mg、例えば、1 mg ~ 250 mg、5 mg ~ 150 mg、又は25 mg ~ 150 mgの薬学的活性剤、例えば、リスペリドン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。組成物は、定期的に、例えば、週2回又は月1回、投与することができる。組成物は、通常、0.05 mL ~ 10 mLの範囲の量で投与され、例えば、0.1 mL ~ 8 mL又は1 mL ~ 5 mLで投与される。

【0177】

一態様において、薬学的活性剤とそのいずれかの代謝産物は、投与後28日目において、少なくとも1 ng/mL、例えば、少なくとも5 ng/mL、又は少なくとも8 ng/mLの、患者中血漿レベルを有する。例えば、9-OHリスペリドンは、リスペリドンの活性代謝物である。

20

【0178】

別の態様において、薬学的活性剤のC<sub>max</sub>は、5 ng/mL ~ 300 ng/mLであり、例えば、5 ~ 100 ng/mL、10 ng/mL ~ 70 ng/mL、又は、さらに、100 ng/mL ~ 200 ng/mLである。28日間、21日間測定されるか、又は投与後14日目に測定される、薬学的活性剤のC<sub>min</sub>に対するC<sub>max</sub>の比は、通常、2 ~ 40であり、例えば、5 ~ 30又は10 ~ 20である。

30

【0179】

24時間の皮下投与において血漿に送達される薬学的活性剤の量は、通常、投与される薬学的活性剤の総量の0.5% ~ 50%であり、例えば、0.5% ~ 20%、0.5% ~ 15%、1% ~ 10%、2% ~ 5%、又は、さらに、20% ~ 50%である。4週間の皮下投与において血漿に送達される薬学的活性剤の量は、投与される薬学的活性剤の総量の20%から100%であり、例えば、20% ~ 75%又は30% ~ 60%である。4週間の投与において送達される薬学的活性剤の量で割った24時間の皮下投与において血漿に送達される薬学的活性剤の量は、0.05 ~ 0.2であり、例えば、0.05 ~ 0.15又は0.08 ~ 0.12である。

【0180】

一態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分のAUC(0 ~ 5時間)が、10%未満、例えば8%未満のAUC(0 ~ 28日)であり、薬学的活性部分のAUC(5時間から7日)が、10% ~ 80%、例えば20% ~ 70%のAUC(0 ~ 28日)であり、薬学的活性部分のAUC(7日 ~ 28日)が、10% ~ 80%、例えば20% ~ 70%のAUC(0 ~ 28日)である。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

40

【0181】

別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤のAUC(0 ~ 5時間)が、10%未満、例えば8%未

50



満のAUC(0~28日)であり、薬学的活性剤のAUC(5時間から7日)が、10%~80%、例えば20%~70%のAUC(0~28日)であり、薬学的活性剤のAUC(7日~28日)が、10%~80%、例えば20%~70%のAUC(0~28日)である。

#### 【0182】

別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の血漿濃度は増加し、薬学的活性部分の血漿濃度が増加した後、薬学的活性部分の血漿濃度は、少なくとも4日間、例えば少なくとも5日間で±30%未満、例えば±25%未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性部分の血漿濃度が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約0%~約40%の範囲、例えば約5%~約35%の量、薬学的活性部分の血漿濃度が増加する。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

10

#### 【0183】

更なる態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の血漿濃度は増加し、薬学的活性剤の血漿濃度が増加した後、薬学的活性剤の血漿濃度は、少なくとも4日間、例えば少なくとも5日間で±30%未満、例えば±25%未満の変動であり、定常段階で安定を維持しており、薬学的活性剤の血漿濃度が安定を維持していた後、定常段階の終了時と比較して、減少前に、約0%~約40%の範囲、例えば約5%~約35%の量、薬学的活性剤の血漿濃度が増加する。

20

#### 【0184】

更なる態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、PKプロファイルが、次の3つの吸収段階によって表される。(1)  $0.1 \text{ hr}^{-1} \sim 0.4 \text{ hr}^{-1}$  の範囲、例えば  $0.2 \text{ hr}^{-1} \sim 0.3 \text{ hr}^{-1}$  の一次速度定数である、投与直後に発生する第1の吸収段階、(2)  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$  の範囲の一次速度定数である、投与後2.5時間~8.5時間の範囲、例えば4.5時間~6.5時間の時間遅延後に発生する、第2の吸収段階、及び、(3)  $0.0005 \text{ hr}^{-1} \sim 0.005 \text{ hr}^{-1}$ 、例えば  $0.001 \text{ hr}^{-1} \sim 0.003 \text{ hr}^{-1}$  の範囲の一次速度定数である、投与後5日~10日、例えば6日~9日の時間遅延後に発生する、第3の吸収段階。

30

#### 【0185】

一態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、25 ng/mLの約70%~約140%の範囲、例えば、80%~125%又は90%~115%であり、薬学的活性部分のAUC(0~28日)が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、14,200 ng·hr/mLの約70%~約140%の範囲、例えば、80%~125%又は90%~115%である。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9-ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

40

#### 【0186】

更なる態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、11 ng/mLの約70%~約140%の範囲、例えば、80%~125%又は90%~115%であり、薬学的活性剤のAUC(0~28日)が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、3670 ng·hr/mLの約70%~約140%の範囲、例えば、80%~125%又は90%~115%である。

#### 【0187】

別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルが、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、図30による100 mg用量プロファイルの±20%以内、例えば

50

± 15 % 以内である。

【0188】

更なる別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルは、投与後2時間から投与後4日目、例えば、投与後4時間から投与後3日目に及ぶ、第1の期間における第1ピークと、投与後4日目から投与後14日目、例えば、投与後5日目から投与後12日目に及ぶ、第2の期間における第2ピークと、第1ピークと第2ピークとの間の谷と、を含み、谷における薬学的活性部分の血漿濃度が、第2ピークにおける薬学的活性部分の血漿濃度の40%～90%、例えば50%～80%である。場合によっては、第1ピークは、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約15 ng/mL～約25 ng/mLであり、例えば、約17 ng/mL～約23 ng/mLである。場合によっては、第2ピークは、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約20 ng/mL～約30 ng/mLであり、例えば、約22 ng/mL～約28 ng/mLである。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9 ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

10

【0189】

更に別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルは、投与後2時間から投与後4日目、例えば、投与後4時間から投与後3日目に及ぶ、第1の期間における第1ピークと、投与後4日目から投与後14日目、例えば、投与後5日目から投与後12日目に及ぶ、第2の期間における第2ピークと、第1ピークと第2ピークとの間の谷と、を含み、谷における薬学的活性剤の血漿濃度が、第2ピークにおける薬学的活性剤の血漿濃度の30%～90%、例えば50%～80%である。場合によっては、第1ピークは、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約8 ng/mL～約14 ng/mLであり、例えば、約9 ng/mL～約13 ng/mLである。場合によっては、第2ピークは、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約4 ng/mL～約10 ng/mLであり、例えば、約5 ng/mL～約9 ng/mLである。

20

【0190】

一部の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性部分の薬物動態プロファイルは、薬学的活性部分の血漿濃度が、薬学的活性剤投与後24時間において、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、投与前の約0 ng/mLから少なくとも5 ng/mL、例えば少なくとも10 ng/mLまで増加する、増加段階と、薬学的活性部分の血漿濃度が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約5 ng/mL～約35 ng/mL、例えば、約10 ng/mL～約30 ng/mLである、投与後24時間から投与後約6日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性部分の血漿濃度が、減少前に、投与後少なくとも約28日間増加する、投与後約6日目に開始する最終段階の、3つの段階を含む。場合によっては、薬学的活性部分は、リスペリドンと、9 ヒドロキシリスペリドンと、からなる。

30

【0191】

別の態様において、本方法は、薬学的活性剤及び担体ビヒクルを含む組成物を患者に投与することを含み、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルは、薬学的活性剤の薬物動態プロファイルは、薬学的活性剤の血漿濃度が、薬学的活性剤投与後24時間において、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、投与前の約0 ng/mLから少なくとも2 ng/mL、例えば少なくとも5 ng/mLまで増加する、増加段階と、薬学的活性剤の血漿濃度が、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約2 ng/mL～15 ng/mL、例えば、約5 ng/mL～約10 ng/mLである、投与後約24時間から投与後約6日目に及ぶ定常段階と、薬学的活性剤の血漿濃度が、減少前に、投与後少なくとも約28日間増加する、投与後約6日目に開始する最終段階の、3つの段階を含む。

40

【0192】

一部の実施形態において、薬学的活性剤の血漿濃度は、単回投与後1日目から単回投与後28日目において、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約5 ng/mL～約

50

45 ng/mLであり、例えば、約10 ng/mL～約35 ng/mL、又は約10 ng/mL～約30 ng/mLである。更なる態様において、薬学的活性剤の血漿濃度は、単回投与後1日目から単回投与後28日目において、投与される薬学的活性剤100 mg当たり、約2 ng/mL～約20 ng/mLであり、例えば約2 ng/mL～約15 ng/mLである。

#### 【0193】

投与は、皮下、筋肉内、非経口、カテーテルなどによるものであってもよい。投与は、針及び注射器（例えば、プレフィルドシリンジ）、ポンプ、パッチポンプ、ボーラス注射器(bolus injector)、点滴、自動注入装置によって行ってもよい。針を用いる場合、針の長さは、1インチ以下であり、例えば、5/8インチ以下又は0.5インチ以下であってもよい。

10

#### 【0194】

場合によっては、組成物は自己投与される。組成物は、医療従事者又は非医療従事者によって投与することができる。

#### 【0195】

組成物は、月に1回、月に2回、週1回、1日1回などにより、投与することができる。場合によっては、本方法は、種々の頻度で投与される個別の負荷用量を含まない。

#### 【0196】

本開示の一態様において、統合失調症及び双極性障害のうちの少なくとも1つを治療する方法は、その必要のある患者に、抗統合失調症剤(anti-schizophrenia agent)である薬学的活性剤を含有した有効量の組成物を投与することを含む。例えば、抗統合失調症剤は、リスペリドン及びパリペリドンのうちの少なくとも1つ、又はその薬学的に許容可能な塩を含み得る。

20

#### 【0197】

一実施形態において、組成物は、無針注射器内に収容される。一実施形態において、無針注射器は、Zogenix's DosePro（登録商標）無針注射器である。図1は、DosePro（登録商標）無針注射器内部の薬物貯蔵及び送達構成要素の長手方向断面を示している。図1では、圧縮ガスばねであって、その一方の端部において包囲されたシリンダ1を備え、通常150～300 barの圧力のガス（通常、窒素）を収容している、圧縮ガスばねによって注入力が付与される。シリンダ内にラム2が収容されている。ラム端部は、円錐台形状の円錐台部3と、フランジ4と、を有する。円錐台部3とフランジ4との間には、二重リングシール5が位置している。装置を作動させる前に、ラム2は、分配部材の溝内に位置するラッチ6によって、図1に示す位置に保持される。溝の上面には、カム面7が形成される。このため、ラッチに付与される力が左側に移る。図1に示す構成では、ラッチは、外側リング8によって、移動が制限される。

30

#### 【0198】

シリンダ1の下端部には、外側に向いたフランジ9がある。シリンダは、連結部11上端部において、外側に向いた別のフランジ10にフランジ9を圧着することによって所定の位置に保持される。スリーブ8は、中にシリンダが位置する上部スリーブ部12と、下部スリーブ部13と、からなっている。下部スリーブ部13は、下部スリーブ13及び連結部11の内壁及び外壁にそれぞれ形成された内部固定ねじ(inter-engaging screw thread) 14によって、連結部11に連結される。

40

#### 【0199】

注射器は、薬剤が収容されたカートリッジ15を有する。カートリッジ内には、摺動可能かつ密封可能なピストン16がある。ピストン16は、2つの大きな径のリップを含有した円筒部と、円錐台部と、を備え得る。ピストン16は、薬剤17を接しており、カートリッジ15の他方の端部には、放出オリフィス18がある。オリフィス18に隣接して、シールキャリア20内に界面シール19が収容されている。界面シール19は、国際特許出願第PCT/GB9700889号に記載されているような無針装置を充填するのに必要である。ストッパ20aは、カプセル内に薬剤を密封する。シール19、シールキ

50

キャリア 20 及びストッパ 20 a は、送達前に除去する必要のあるキャップを備えている。

【0200】

送達可能な状態の装置を配置するために、キャップは、脆弱な継ぎ目 21 において切り離す必要がある。これによって、シール 19 が除去され、オリフィス 18 が露出する。薬剤カートリッジが上部スリーブ部 22 後方に移動するのを防止し、これによって送達を防止する、作動防止機構(trigger blocking mechanism) 22 は、除去される。そして、ラッチ 6 は、第 1 の(安全な)位置から、第 2 の(送達される予定の)位置に移動させる必要がある。

【0201】

ラッチ 6 は、分配部材 2 の溝内に組み込まれており、溝は、カム面 7 を有するだけでなく、ロック面 27 であって、分配部材の軸線に対して垂直で、カム面 7 の半径方向内側に位置するロック面も有する。さらに、ラッチ 6 に接近するように、上部スリーブ 12 には、作動前にラッチ 6 とともに配置されている開口 28 がある。

【0202】

図 2 a、b 及び c は、安全機構の動作を示している。ラッチ及び分配部材が最初に組み立てられる場合、図 2 a に示すように、ラッチは、第 1 の(安全な)位置を占める。この位置では、分配部材固定ラッチ部 29 は、ロック面 27 によって作用される。摩擦力は、ラッチがロック面によって強固に保持されることを保証し、通常、分配部材は、少なくとも 100 N の力を加える。

【0203】

ラッチは、開口 28 を通り図 2 b (及び図 1) に示す位置へ矢印 P の方向にラッチを押し出すピンを用いて、第 2 の(送達される予定の)位置に配置される。この位置では、分配部材固定ラッチ部 29 は、カム面 7 の半径方向内側端部と接している。

【0204】

そして、送達を生じるように、オリフィス 18 は、患者の皮膚に対して配置される。実質的に、オリフィス 18 は、上部スリーブ 12 部による装置の保持に関与する。次いで、上部スリーブ 12 は、下部スリーブ 13 に対して下方に移動し、上部スリーブ部 8 の壁の開口 25 をラッチ 6 と揃えるようにする。その後、ラッチは、図 2 c に示す位置に分配部材 3 において形成されたカム面 7 によって加えられる力の下で、開口 25 への左に移動する。このように、注射器は送達をする。

【0205】

簡単な動作により送達可能な状態で装置を配置する機構を有することが有利である。図 3 は、安全機構 30 を解除する手段を組み合わせた無針注射器の一実施形態を示している。この図において、安全機構を解除する手段は、包囲され強固に保持されたキャップ 31 と、シールキャリア 20 と、レバー 32 と、カラー 33 と、からなっている。レバーは、キャップ 31 が位置する遠端部においてリップ 34 を収容している。これによって、外側キャップ 31 が除去される前にレバー 32 を移動させることができないことが保証され、そして、ユーザによって、キャップが除去されるまで、ラッチを移動できないか、又は安全機構を解除できないことが保証される。レバー 32 は、ピボット軸 35 周囲で旋回し、注射器と接している旋回面は、カム面 36 である。ピボットレバー 32 に要求される力は、約 2 N ~ 約 30 N の範囲にある。カラー 33 は、ピン 37 であって、ラッチ 6 の反対側において衝突するように、上部スリーブ 12 の開口 28 を通って装置に延びた、ピンを収容している。ラッチを移動させるのに必要な力は、約 20 N ~ 約 120 N の範囲にある。下部スリーブ部 13 に対して移動する上部スリーブ部 12 を制止するように、上部スリーブと下部スリーブとの間には、カラー 33 の一部を形成する、ブロック部 38 がある。

【0206】

装置の内容物を送達するように、キャップ 31 が除去され、注入オリフィス 18 が露出する。外側キャップ 31 の除去によって、リップ 34 が露出し、これによって、ピボット軸 35 に対してレバー 32 が回転することができる。外側キャップ 31 が除去される場合に限り、レバー 32 は回転することができる。レバー 32 が回転すると、カム面 36 は、

10

20

30

40

50

カラー 33 を図 3 の方向 Q に移動させ、ピン 37 をラッチ 6 に押し出す。レバー 32 が完全なサイクルによって、およそ 180° 回転した場合、図 2b に示すように、ラッチ 6 は、第 2 の位置に移動する。ブロック部 38 は、下部スリーブ 13 に対して上部スリーブ 12 の移動を制限せず、上述のように、装置を作動させることができる。先端部 34 において柔軟な継ぎ目によりキャップ 31 とレバー 32 を一体化することによって、機構は、ユーザがストッパを除去し、単一の操作で安全性を設定することを保証するように、構成することもできる。

#### 【0207】

一態様において、無針注射器は、薬学的活性剤を含んだ組成物を含む。無針注射器は、薬剤カプセルを更に含み得る。薬剤カプセルは、透明であるか、又は部分的に透明であり得る。薬剤カプセルは、ピストンによって一方の端部において閉鎖され得る。ピストンは、透明なポリマー及びポリテトラフルオロエチレンなどのポリマーを含み得る。または、薬剤カプセルは、ホウケイ酸ガラスなどのガラスを含み得る。ガラスは、イオン交換強化を行うことができる。場合によっては、薬剤カプセルの透明部分は、ガンマ線照射される場合、色が変化しない。

10

#### 【0208】

場合によっては、薬剤カプセルは、予充填されている。無針注射器は、単回使用の使い捨てであってもよい。

#### 【0209】

薬剤カプセルは、少なくとも 1 つの注入オリフィスを備え得る。少なくとも 1 つの注入オリフィスは、シール要素によって保存時に閉鎖することができる。シール要素は、シールキャリアによって、注入オリフィスに強固に保持することができる。場合によっては、シールキャリアは、使用前に除去する必要がある。シールキャリアは、フランジブル連結 (frangible connection)、ねじ連結、パヨネット連結及びルアー連結から選択される、少なくとも 1 つの要素によって、薬剤カプセルに連結することができる。

20

#### 【0210】

無針注射器は、トリガ機構を備え得る。トリガ機構は、標的注入面に対して少なくとも 1 つの注入オリフィスを押し出すことによって起動させることができる。無針注射器は、装置が早期に作動できないことを保証する、安全機構を更に備え得る。安全機構は、シールキャリアの除去後まで、装置が作動できないことを保証する。

30

#### 【0211】

無針注射器は、自給式エネルギー供給源を備え得る。エネルギー源は、圧縮機械ばね、圧縮ガス、火工品チャージ (pyrotechnic charge)、及びバッテリーから選択される、少なくとも 1 つの要素を含み得る。

#### 【0212】

無針注射器は、ラムであって、トリガ機構の起動時に、エネルギー源の付与下で、ギャップを横断し、その後、ピストンに衝突し、組成物中に圧力スパイクを生じる、ラムを更に備え得る。エネルギー源の付与、ラムの質量、ギャップの長さ、ピストンの機械的性質、及びオリフィスのサイズは、使用時に、注入の 90% 超によって、90% 超の組成物が皮下注射されるように、選択することができる。

40

#### 【0213】

例示的な一実施形態において、組成物は、無針注射器を用いて送達される。無針注射器は、多くの理由により、抗精神病活性医薬成分の送達の代表的な例である。精神病患者は、治療においては、非常に動揺した状態であり、針の光景、又は針による皮膚の穿刺は、このような動揺を顕著に増加させる場合がある。精神異常状態及び動揺は、組成物の投与時に不安定になる患者の可能性を増加させ、患者の損傷の危険性を増加させ、さらに、病原体への介護者の損傷及び暴露の危険性も増加させる場合がある。無針注射器は、使い捨て型鋭利物の必要性を排除し、さらに、投与手順を簡略化し、投与手順を安全にする。

#### 【0214】

一態様において、本開示は、単位剤形であって、予充填され、滅菌され、ガンマ線滅菌

50

と適合性があり、単回使用により使い捨て可能であり、自動注入であり、早期の作動を防止するように安全機構を含み、針刺し損傷の発生を防止するか又は低減するように、針シールド、針引込み及び無針注射を含むがこれらに限定されない、付加的な安全機能を含み、携帯型であり、内蔵型電源を含み、そして、使用後に使用不能になり得る、単位剤形を含む。

#### 【0215】

無針注射器の例示的な実施形態は、予充填され、自給式エネルギー供給源とともに携帯可能である。また、この実施形態は、投与を更に簡略化し、熟練介護者が、患者に多くの注意を要し、注射の準備に費やす時間を削減することができる。さらに、この実施形態、及び使い捨て型鋭利物の必要性の排除は、ホーム若しくは自宅での投与、又は熟練介護者、家族による長期療養所での設定、又は患者による自己投与も可能にする。例えば、無針注射器からの調製及び送達は、10未満の工程、例えば5つ未満の工程、更に3つ以下の工程が必要である。例えば、一実施形態は、オリフィスキャップを除去する工程、安全機構アクチュエータを作動させ、送達可能な状態の装置を配置する工程、及び、所望の注射部位に対してオリフィスを押し出して作動させる工程の、3つの工程しか必要としない。また、オリフィスキャップの除去と安全機構の作動の動作を組み合わせ、送達を更に簡略化することも可能である。

10

#### 【0216】

無針注射器は、例えば、本開示のものを含む、高粘性組成物の送達に用いることができる。針及び注射器による高粘性組成物の送達は、強い手の力の必要性及び長い送達時間により、困難になり得る。これらの問題によって、注入器又はボラス注射器による送達が必要となる場合が多い。針及び注射器又は注入による長い送達時間は、動揺した状態であり得る精神病患者の治療に特に問題となる場合がある。無針注射は、管腔径に対する送達オリフィス長の比としての送達時間を顕著に低減し、これは注射器又は注入システムなどの針システムと比較して、非常に小さく、送達時に粘性流れの発生を概して低減するか又は回避し、これによって、短時間での粘性組成物の送達が可能となる。自給式エネルギー供給源と組み合わせたこの特徴は、強い手の力の必要性を排除する。高粘性組成物の無針注射の利点は、米国特許第8,066,661号に記載されている。

20

#### 【0217】

無針注射器の十分に強力なエネルギー源と低い粘性損失の組合せによって、概して0.5秒未満、例えば、0.2秒未満、更に0.1秒以下の、非常に短い送達時間がもたらされる。これらの短い送達時間は、ヒトの反応時間よりも短く、投与時の患者の移動の可能性を顕著に低減し、患者及び介護者に対する安全性を更に向上させる。

30

#### 【0218】

規定された治療によるコンプライアンスは、すべての治療計画での問題であり、精神病患者の治療において特に問題となる場合がある。送達システムの特徴の組合せは、具体的には無針注射器、例えば、プレフィルド、単回使用、使い捨て、調製及び送達のための最小数の工程の必要性、携帯性、内蔵型電源、使い捨て型鋭利物が不要なこと、針刺し損傷の危険性排除、短い送達時間、弱い手の力の必要性、ホーム又は療養所での投与能、自己投与能、早期作動の回避、並びに針によって生じる不安及び動揺である。これらの特徴は、単独か又は組み合わせ、コンプライアンスを高めるように作用し得る。

40

#### 【0219】

無針注射器は、多くの種類のエネルギーを用いて利用可能であり、エネルギーはユーザによって供給してもよく、例えば、ばねが手で圧縮され、注射器を「点火する(fire)」ように要求されるまで、一時的にエネルギーを貯蔵するようにばねが留められる。または、注射器は、例えば、あらかじめ圧縮されたばね(機械的若しくはガス)、又は火工品チャージによって、既に貯蔵されているエネルギーを供給してもよい。

#### 【0220】

一部の注射器は、単回使用後に廃棄することが意図されるが、他のものは、再度充填可能なエネルギー貯蔵手段と、使い捨て薬剤カートリッジと、を有し、特定用途及び市場に

50

適合させた多くの組合せがある。本開示の目的上、「アクチュエータ」という用語は、薬剤カートリッジが組み合わされているか又は組み合わされていないかを問わず、エネルギー貯蔵及び放出機構を説明するのに用いられる。すべての例において、必要な圧力で全薬剤が送達されるように、ピストンストロークの終了時に十分な力が配置される必要がある。

#### 【0221】

欧州特許第0063341号及び同0063342号には、無針注射器であって、注射される液体を放出するピストンポンプを含む、圧力剤を用いてモータによって駆動する無針注射器が開示されている。液体容器は、ピストンポンプに対し横方向に取り付けられている。ピストンが後退すると、注射に必要な量の液体は、入口通路及びフラップ逆止弁を介してポンプ室に吸引される。ピストンがノズル本体の方向に移動するとすぐに、液体は、出口通路からノズルを通して放出される。ピストンポンプのピストンは、ソリッドラウンドピストン(solid round piston)である。

10

#### 【0222】

欧州特許第0133471号には、特別な弁を介して、サイフォンカートリッジから、圧力下で二酸化炭素によって作動する、無針予防注射ユニットが記載されている。

#### 【0223】

欧州特許第0347190号には、ガス圧力によって、注射される薬剤の浸透深さを調整でき、ピストンストロークによって薬剤の量を調整できる、真空圧縮ガス注射器が開示されている。

20

#### 【0224】

欧州特許第0427457号には、二段弁を介して圧縮ガスを用いて作動する、無針皮下注射器が開示されている。注射剤は、アンプル内に配置され、アンプルは、注射器のハウジングに固定された保護ケーシングに嵌め込まれている。アンプルは、ピストンロッドの端部に取り付けられている。径がアンプルの端部に向かって減少するノズルが、アンプルの他の端部に配置されている。

#### 【0225】

国際公開公報第89/08469号には、1回限りの使用のための無針注射器が開示されている。国際公開公報第92/08508号には、3回注射のために設計された無針注射器が示されている。薬剤を収容するアンプルは、駆動ユニットの一端部にねじにより留められ、ピストンロッドは、アンプルの開口端部に嵌め込まれている。その一端部において、アンプルは、薬物を放出するノズルを含有している。移動可能な閉鎖プラグは、アンプルの長さのほぼ中央に設けられている。注射される用量は、アンプルの深さを変更することによって、調整することができる。注射器の作動後、駆動ユニットから突出するピストンロッドは、手動で押し戻される。両方のユニットは、圧縮ガスによって作動する。

30

#### 【0226】

国際公開公報第93/03779号には、2つの部分からなるハウジングと、ユニットに横方向に取り付けられている液体容器とを備えた無針注射器が開示されている。駆動モータによって、ピストンの駆動ばねに圧力が加えられる。2つの部分からなるハウジングが、注射位置に対してノズルを押し出すことによって互いに対して移動するとすぐに、ばねは解放される。それぞれの弁は、液体の吸入通路及び計量室の出口に設けられている。

40

#### 【0227】

さらに、国際公開公報第95/03844には、無針注射器が開示されている。この無針注射器には、液体充填カートリッジであって、一方の端部に、液体を放出させるノズルを含むカートリッジが含まれている。カートリッジは、他方の端部において、カートリッジ内に押し込むことができるキャップ型ピストンによって閉鎖されている。ばねの解放後、プレストレスばね(pre-stressed spring)によって負荷されるピストンは、所定の距離、カートリッジ内にキャップ型ピストンを移動させ、この場合、注射される量の液体が放出される。ノズルが注射位置に対して十分強く押し出されるとすぐに、ばねが作動する。この注射器は、1回限り又は繰り返しの使用が意図される。カートリッジは、ばね荷重式

50

ピストン(spring-loaded piston)の前方に配置され、注射器の固定構成要素である。複数の用途が意図される注射器のピストンの位置は、ノズルへの方向の距離、それぞれの使用後に移動する。ピストン及び駆動ばねは、リセットすることができない。ばねの予備加圧は、最初に、カートリッジ内の液体の全量をすべて一度に放出する程度に十分に大きい。注射器を分解し、注射器の駆動部を、新たに完全に充填されたカートリッジとともに組み立てる場合、ばねのみに再度圧力を加えることができる。

【0228】

米国特許第5,891,086号には、アクチュエータと薬剤カートリッジを組み合わせた、無針注射器が記載されている。カートリッジは、対象に注射される液体が予充填され、液体出口、及び液体と接している自由ピストンを有し、アクチュエータは、衝突部材であって、ばねによって負荷され、ラッチ手段によって一時的に抑制される衝突部材を備え、衝突部材は、最初に自由ピストンに衝突するように、ばねの力の下で第1の方向において移動可能であり、そして、第1の方向においてピストンを移動させ続け、液体出口を介して投与液体を放出し、ばねは、内蔵型エネルギー貯蔵を提供し、高いエネルギー状態からより低いエネルギー状態に移行するように適応するが、その逆は適応しない。アクチュエータは、所定の接触力が、前述したカートリッジの液体出口と対象との間で達成される場合に限り、トリガ手段であって、前述のラッチを作動させ、このため、注射を開始するトリガ手段を備え得る。この無針注射器の更なる例及び改良は、米国特許第6620135号、同6554818号、同6415631号、同6409032号、同6280410号、同6258059号、同6251091号、同6216493号、同6179583号、同6174304号、同6149625号、同6135979号、同5957886号、同5891086号及び同5480381号にみられる。

10

20

【0229】

米国特許第3,859,996号(Mizzy)には、注入オリフィスが、皮膚姿勢に対して正確な垂線において、必要な圧力で対象の皮膚上に正確に配置されていることを保証する、制御漏出方法が開示されている。配置条件が満たされる場合、制御漏出は、対象皮膚上の接触圧力によって封止され、圧力感受性パイロット弁が開き、高圧ガスを受け入れ、ピストンを駆動し薬剤を注射するまで、注射器制御回路内の圧力が上昇する。

【0230】

国際公開公報第82/02835号(Cohen)、及び欧州特許出願公開第347190号(Finger)には、オリフィスと皮膚との間の封止を改善し、それぞれの間の相対運動を防止する方法が開示されている。この方法は、真空装置を利用し、放出オリフィスに直接しっかりと表皮を吸引するものである。放出オリフィスは、オリフィスに表皮を吸引するように、皮膚表面に対して垂直に配置されている。皮膚に薬剤を注射する方法、及び注射機構は、その特有のアンプル構造により異なっており、本開示に該当しない。

30

【0231】

米国特許第3,859,996号(Mizzy)には、対象に配置される、注射器の圧力感受性スリーブが開示されており、注射器の動作は、オリフィスと皮膚との間の正確な接触圧力が達成されるまで、防止される。基本的な目的は、放出オリフィスを介して表皮を伸ばし、表皮がオリフィスから離れて変形するよりも高い速度で、加圧された薬剤を適用することである。

40

【0232】

米国特許第5,480,381号(T. Weston)には、オリフィスから離れて変形する前に、表皮を貫通するのに十分に高い速度で薬剤を加圧する手段が開示されている。さらに、装置は、対象表皮に対する放出オリフィスの圧力が、注射器の作動を可能にする所定の値であることを直接感知する。装置は、機械的な順序によりカム及びカム従動機構に基づいており、液体を一掃する(dispell)ように、液体を放出する液体出口を備えた室と、衝突部材とを含有している。

【0233】

米国特許第5,891,086号(T. Weston)には、カートリッジの構成要素に衝突し

50



、投与薬物を放出するために、衝突部材に一定の力を作用する加圧ガスを予充填した室を含有する、無針注射器の実施形態が記載されている。この装置は、用量及び衝突ギャップを設定する調整ノブを含有し、直接圧力感知を用いて注射を開始する。持続的放りスベリドン及び他の活性医薬成分を送達するための本開示の例示的な実施形態において、組成物は、単回使用、使い捨て、携帯可能である無針注射器を用いて送達することができ、圧縮窒素ガスを含む自給式エネルギー供給源を有する。組成物は、イオン交換によって強化されるホウケイ酸ガラスカプセル内に工場です予充填される(factory prefilled)。ガラスカプセルは、封止性を向上させるように改良されたポリテトラフルオロエチレンからなるピストンによって、近位端部で封止される。ガラスカプセルは、シールキャリアに保持されたシールによって充填後及び保存時に封止される遠位端部において、注入オリフィスシールを備えている。ガラスカプセルは、シールキャリアに脆弱に取り付けられている透明なプラスチックスリーブ内に収容されている。注射器は、ラムであって、エネルギー源の圧縮ガス室を封止する1対のOリングを備えたラムを備えている。作動前に、ラムは、ラッチによって、圧縮ガスの付与に対して所定の位置に保持される。ラッチは、安全位置と、待機位置と、作動位置と、を有する。ラッチは、ラムのスロット内に配置され、スロットは、ラム軸線に対して垂直である安全ラッチ部と、ラム軸線に対する傾斜におけるラッチ待機部と、を有し、カムとして機能する。ラムは、作動時に、圧縮ガス付与下でラムが飛び出るギャップによってピストンから分離され、ピストンに衝突する。注射器は、安全レバーであって、回転して、安全位置から待機位置にラッチを移動させ、付加的なブロック要素を除去する安全レバーを備えている。レベル及びシールキャリアは、ラッチを作動させる前にシールキャリアが除去されることを保証するように、構成されている。注射器は、部分的にハウジング内に収容されている。ハウジングは、装置が作動する場合に、カム面の付与下でラッチが移動する開口を備えている。ハウジングは、ブロッキング要素を除去した後、内部要素に対して摺動可能である。注射器が作動する場合に内部要素の反動を防止する、ダンピンググリースが、ハウジングと内部要素との間に配置されている。注射器の内容物を送達するように、第1のシールキャリア及びシールが除去される。その後、レバーが作動する。オリフィスは、所望の注射部位に対して押し出される。この押圧は、ハウジングを内部要素に対して摺動させ、開口にラッチを露出させる。ラッチは、カムの付与下で開口に移動し、ラムを解放し、装置を作動させる。ラムは、ピストンに衝突すると、組成物中に圧力スパイクを生じる。送達のこの部分は、穿孔状態であり、オリフィスを通してカプセルを残す組成物は、皮下層まで皮膚に孔を形成する。その後、ラムは、ピストンを、圧縮ガスの付与下で、カプセル内に移動させ、減圧送達段階において組成物の残部を放出する。この実施形態、この実施形態の改良、製造方法及び処理方法は、米国特許第5,891,086号、同5,957,886号、同6,135,979号、同7,776,007号、同7,901,385号、同8,267,903号、同8,118,771号、同8,241,243号、同8,241,244号、同8,287,489号、同8,343,130号、同7,150,297号、同6,251,091号、同6,174,304号、同6,681,810号、同6,280,410号、同6,554,818号、同6,620,135号、同5,480,381号、同7,231,945号、同7,320,346号、及び同8,066,661号、並びに、国際出願第PCT/US2012/020654号、同PCT/US2011/051617号、同PCT/US2009/002533号、及び同PCT/US2007/001403号に記載されている。

10

20

30

40

#### 【0234】

本開示には、米国特許第5,891,086号の注射器を含む無針注射器を用いて送達し、皮下(SC)、皮内(ID)、筋肉内(IM)及び他の種類の送達を提供することができる、種々の粘性組成物が記載されている。

#### 【0235】

場合によっては、組成物は、相安定であり、及び/又は比較的少量の溶媒が必要である。理論に拘束されることを望むものではないが、この効果は、比較的低い分子量のポリマ

50

一、比較的高い L : G 比、及びアルコキシ末端基を有するポリマーのうちの 1 つ以上によって達成することができる。溶媒が低減された組成物は、一般に生体適合性であるので、通常、有益である。

#### 【0236】

類似する化学組成の他の組成物とともに、リスペリドンを含む実施例 15 に記載の臨床組成物によって行われた研究は、SC リスペリドン ビヒクル組成物の PK プロファイルが、常に、低い初期破裂による / 用量ダンピング (dose dump) のないリスペリドンの持続的放出、経時的に緩やかなリスペリドンレベルの低下、及び用量比例性が特徴であることを示す。初期破裂は、ほとんどの種類のデポー組成物に共通する現象であり、最大観察濃度 (C<sub>max</sub>) 及び最大暴露レベル (すなわち、0 ~ 24 時間の濃度時間曲線 [AUC] 下面積 [AUC<sub>0 ~ 24 時間</sub>]、及び最大観察濃度 [C<sub>max</sub>]) が、有害事象が生じる閾値を超えない程度に、十分に低い必要がある。

10

#### 【0237】

組成物は、月 1 回の投与として SC を投与することができ、短時間作用型経口錠剤又は隔週の IM 投与よりも患者のコンプライアンスを改善することができる。薬物放出が注射直後に開始するので、リスペリドン組成物は、経口投与補給を必要とせず、これによって、複雑でない製品投与を開始することができ、患者のコンプライアンスを改善することができる。

#### 【0238】

本開示を、次の実施例によって更に説明する。これらの実施例は、非限定的であり、本開示の範囲を限定するものではない。特に指定のない限り、実施例に示されているすべての百分率、部などは、重量を基準とする。

20

#### 【実施例】

#### 【0239】

##### 実施例 1 : ポリマーの合成

本実施例では代表的なポリマー合成を行う。

#### 【0240】

DL - ラクチド (147.22 グラム)、グリコリド (39.52 グラム)、及び 1 - ドデカノール (13.25 グラム) を 500 mL の三口丸底フラスコに加えた。フラスコをガラス製ストッパー、活栓付きガス用ジョイント、及びガラス攪拌棒とテフロン (登録商標) のパドル型羽根とを備えたスターラーベアリングでシールした。周囲雰囲気をフラスコから減圧除去し、そのフラスコに窒素ガスを充填しなおした。フラスコを 155 °C のオイルバッチに置き、窒素ガス陽圧下で攪拌した。モノマー及び開始剤が溶融したら、2 - エチルヘキサン酸第一すずを乾燥トルエンに溶解した溶液として加えた。加えた触媒の量はおおよそ 0.016 wt % であった。3 時間重合させた。次に、残留モノマーを除去するため固体ポリマーを 1 時間真空に供した。その後、フラスコからその内容物を 1 枚のテフロン (登録商標) フィルム上に出し冷却した。冷却されたら、その生成物をステンレス鋼製ビーカー内でステンレス鋼製乳棒を使用して破碎し顆粒状の粉末にした。得られたポリマーの重量平均分子量 (M<sub>w</sub>) は 7.7 kDa であった (テトラヒドロフランを用いた GPC により測定)。

30

40

#### 【0241】

##### 実施例 2 : ビヒクル配合物

本実施例では、スクロースアセテートイソブチレート、ポリマー、及び溶媒を含む配合物を代表的な方法で作製する。

#### 【0242】

ポリ (乳酸) (グリコール酸) (PLGA) を冷蔵保存から取り出し、室温まで温めた。ポリマーをガラス瓶に入れて秤量した。次いで、N - メチル - ピロリドン (NMP) をガラス瓶に分注した。PLGA を NMP に溶解させるため、この混合物を回転装置内に置いて 20 rpm、室温で約 12 時間回転させた。

#### 【0243】

50

スクロースアセテートイソブチレート (S A I B) を 80 になるまでおよそ 1 時間加熱した。加熱した S A I B を、P L G A 及び N M P を含有するガラス瓶に注いだ。混合物を 50 、 20 r p m で約 2 時間オープン内で回転させた。瓶をオープンから取り出し、室温まで冷却した。

【 0 2 4 4 】

実施例 3 : ポリマー末端基の影響

配合物の変数に対する熱力学的理解を得るとともに、配合物設計に関する知識を得るために相適合性試験を実施した。その 1 つとして、ポリマー末端基の役割及びそれら末端基が相安定性に及ぼす影響について評価した。

【 0 2 4 5 】

スクロースアセテートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及びポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 ) をさまざまな割合で含む配合物の相安定性を評価するため配合物を何種類か作製した。ポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 ) は、末端にドデオキシ基を有するようドデカノールを開始剤に用いたポリマー、又は末端基がアルコールになるよう開始剤に 1 - ヘキサンジオールを用いたポリマーのいずれかを用いた。

【 0 2 4 6 】

これらの配合物の溶解を目視で観察した。結果を三成分状態図にまとめたものを図 4 ~ 6 に示す。図 4 及び 5 は開始剤に 1 - ヘキサンジオールを用いたポリマーを含む配合物の状態図である。具体的には、白抜きの円は単相の配合物を指し、中塗りの円は相が分離した配合物を指す。図 4 中の交点が意味する情報はすぐには利用できなかった。図 6 は、ドデカノールを開始剤に用いたポリマーを含む配合物の状態図である。

【 0 2 4 7 】

図 4 と 6 を比較すると、ドデカノールを開始剤に用いたポリマーを含む配合物の方が、開始剤に 1 - ヘキサンジオールを用いたポリマーを含む配合物より溶解度領域がより大きいことがわかる。こうして、末端にドデオキシ基を有するポリマーにより、より広域で熱力学的に安定な単相の組成物が得られた。

【 0 2 4 8 】

実施例 4 : ビヒクル配合物

さらなるビヒクル実施例を調製した。これらの実施例の関連資料を表 1 に記載する。ビヒクル番号 1 ~ 7 は米国公開出願第 2 0 0 8 / 0 2 8 7 4 6 4 号に記載のものを使用した。明瞭さを期すため、米国公開出願第 2 0 0 8 / 0 2 8 7 4 6 4 号に記載の実施例すべてが下記表 1 に含まれているわけではない。

【 0 2 4 9 】

表 1 には以下の略語が含まれている :

S A I B : スクロースアセテートイソブチレート

N M P : N - メチル - ピロリドン

D M S O : ジメチルスルホキシド

CremophorE L : クレモフォール E L

Pluronic L44 : プルロニック L 4 4

B B : 安息香酸ベンジル

P C : 炭酸プロピレン

D M A : ジメチルアセトアミド

S o l u t o l : ソルトール ( 登録商標 ) H S 1 5 、 1 2 - ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル

P L G A : ポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 )

P L A : ポリ乳酸

P L A R 2 0 2 H : レソマー ( R e s o m e r ) 2 0 2 H 、 ポリ乳酸

T e r C G L : ポリ ( カプロラクトン ) ( グリコール酸 ) ( 乳酸 )

H 2 O : 水

H D : 1 - ヘキサンジオール

10

20

30

40

50

D D : ドデカノール

L A : 乳酸

L : G : 乳酸のグリコール酸に対するモル比

L : G : C : 乳酸とリコール酸とカプロラク톤のモル比

C 8 : オクタノール

C 1 6 : 1 - ヘキサデカノール

表 1

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
1	S A I B / N M P / P L G A ( 6 5 / 2 0 / 1 5 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	不溶性
2	S A I B / N M P / P L G A ( 6 0 / 2 0 / 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	不溶性
3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 3 . 8 / 1 5 . 4 / 1 0 . 8 / 2 0 . 1 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	長期で 分離
4	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 4 . 9 / 1 5 . 0 / 9 . 8 / 2 0 . 1 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	長期で 分離
5	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 2 0 / 5 / 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	長期で 分離
6	S A I B / N M P / B B / P L G A ( 5 5 / 2 0 / 5 / 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 3	不溶性
7	S A I B / N M P / P L G A ( 7 0 / 2 5 / 5 )	H <sub>2</sub> O	5 0 : 5 0	5 . 3	室温 & 3 7 °C で分離

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	M <sub>w</sub> (k D a )	
8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 3	単相性
9	S A I B / N M P / P L G A ( 4 5 / 2 5 / 3 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 0	S A I B / N M P / P L G A ( 6 0 / 2 0 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 0 / 2 5 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 2	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 2 0 / 5 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 1 5 / 1 0 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 4	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 1 0 / 1 0 / 2 5 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
1 5	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 1 5 / 5 / 2 5 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 6	S A I B / N M P / P L G A ( 6 3 . 4 / 1 6 . 5 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	白濁
1 7	S A I B / N M P / P L G A ( 6 2 / 1 8 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 8	S A I B / N M P / P L G A ( 6 4 . 2 / 1 5 . 8 / 2 0 . 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	混濁
1 9	S A I B / N M P / C r e m o p h o r E L / P L G A ( 5 2 . 4 / 2 0 . 6 / 1 0 . 3 / 1 6 . 7 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
2 0	S A I B / 酢酸エチル / P L G A ( 5 4 . 7 / 2 4 . 7 / 2 1 . 1 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性 ( 5 ℃ で白濁)

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	Mw (k D a )	
2 1	S A I B / N M P / P L G A / P l u r o n i c L 4 4 ( 4 6 . 1 / 1 6 . 7 / 1 6 . 7 / 2 0 . 4 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
2 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	単相性
2 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 5 / 1 5 / 7 / 2 3 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
	S A I B / B B / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	混濁
2 4	S A I B / B B / T e r C G L ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	2 3 : 2 5 : 5 2	1 7	単相性
2 5	S A I B / B B / T e r C G L ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	2 0 : 3 1 : 4 9	3 0 . 9	混濁
2 6	S A I B / N M P / T e r C G L ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	2 3 : 2 5 : 5 2	1 7	単相性

10

20

30

40



ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
27	S A I B / N M P / T e r C G L (55 / 25 / 20)	DD	20 : 31 : 4 9	30.9	単相性
28	S A I B / P C / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.5	単相性
29	S A I B / N M P / B B / P L G A (45 / 15 / 20 / 2 0)	DD	65 : 35	6.5	単相性
30	S A I B / P C / P L G A (50 / 30 / 20)	DD	65 : 35	6.5	単相性
31	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	DD	65 : 35	6.5	単相性
32	S A I B / N M P / P L G A (65 / 15 / 20)	DD	65 : 35	6.5	混濁
33	S A I B / N M P / P L A R 2 0 2 H (55 / 25 / 20)	LA	100 : 0	14	単相性
34	S A I B / N M P / P L G A (30 / 30 / 40)	DD	65 : 35	6.3	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
3 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	単相性
3 6	S A I B / N M P / P L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 7 . 5 / 2 . 5 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	単相性
		L A	1 0 0 : 0	1 4	
3 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	1 4 . 2	単相性
3 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	8 5 : 1 5	7 . 7	単相性
3 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	8 5 : 1 5	1 3 . 9	単相性
4 0	S A I B / N M P / P L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 5 / 5 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	単相性
		L A	1 0 0 : 0	1 4	
4 1	S A I B / N M P / P L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 0 / 1 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	単相性
		L A	1 0 0 : 0	1 4	

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
4 2	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 . 1 / 3 6 . 3 / 1 9 . 6 )	DD	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
4 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
4 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	DD	9 0 : 1 0	6 . 6	単相性
4 5	S A I B / N M P / P L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 7 . 5 / 2 . 5 )	DD	8 5 : 1 5	7 . 7	単相性
		LA	1 0 0 : 0	1 4	
4 6	S A I B / N M P / P L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 5 / 5 . 0 )	DD	8 5 : 1 5	7 . 7	単相性
		LA	1 0 0 : 0	1 4	
4 7	S A I B / N M P / P L G A ( 6 0 / 2 5 / 1 5 )	DD	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	Mw (k D a )	
4 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 . 5 / 2 7 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
4 9	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	単相性
5 0	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	単相性
5 1	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 2 / 1 9 / 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	単相性
5 2	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 8 / 2 1 / 1 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	単相性
5 3	S A I B / B B / P L A ( 8 / 7 2 / 2 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 5	単相性
5 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	8 . 6	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
5 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
5 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 / 2 8 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
5 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
5 8	S A I B / N M P / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
5 9	S A I B / N M P / P L G A ( 4 9 / 3 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 0	S A I B / N M P / P L G A ( 4 9 . 5 / 3 0 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 1 / 2 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	M <sub>w</sub> (k D a )	
6 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 . 5 / 2 9 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 4	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 2 / 1 9 / 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 5	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 6	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 8 / 2 1 / 1 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
6 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
6 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
6 9	S A I B / N M P / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
7 0	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 6 / 2 2 . 5 / 1 1 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	単相性
7 1	S A I B / N M P / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 2	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 6 / 2 2 . 5 / 1 1 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 8 / 2 1 / 1 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 1 . 5 / 3 0 / 1 8 . 5 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 / 2 9 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
7 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 3 . 5 / 2 7 / 1 9 . 5 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 7	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 8	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 6 . 5 / 1 9 . 5 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
7 9	S A I B / N M P / P L G A ( 4 5 / 3 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 0	S A I B / N M P / P L G A ( 4 4 / 3 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 1	S A I B / N M P / P L G A ( 4 0 / 4 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 2	S A I B / N M P / P L G A ( 3 1 / 4 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40



ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
8 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 8 / 2 7 / 1 5 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 8 / 1 7 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 5	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 7 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 6	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 2 / 1 5 / 1 4 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 7	S A I B / D M S O / P L G A ( 4 5 / 3 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 8	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 1 5 . 5 / 1 4 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
8 9	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 9 . 5 / 1 0 / 2 0 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 0	S A I B / D M S O / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a )	
9 1	S A I B / P C / P L G A ( 3 8 / 4 2 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 2	S A I B / P C / P L G A ( 3 4 / 4 6 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 3	S A I B / P C / P L G A ( 2 8 / 5 2 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 4	S A I B / D M A / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 5	S A I B / N M P / P C / P L G A ( 4 6 / 1 0 / 2 4 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 6	S A I B / N M P / P C / P L G A ( 4 8 / 2 0 / 1 2 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 7	S A I B / D M A / P L G A ( 5 6 / 2 4 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	M <sub>w</sub> (k D a )	
9 8	S A I B / D M A / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
9 9	S A I B / D M A / P L G A ( 5 4 / 2 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 0	S A I B / N M P / ミグ リオール / P L G A ( 4 9 . 5 / 2 9 . 5 / 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 1	S A I B / N M P / ミグ リオール / P L G A ( 4 7 / 2 8 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 2	S A I B / N M P / ミグ リオール / P L G A ( 4 4 / 2 6 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 3	S A I B / N M P / ソル トール / P L G A ( 5 0 / 2 7 / 3 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 4	S A I B / N M P / S o l u t o l / P L G A ( 5 0 / 2 4 / 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビヒ クル 番号.	ビヒクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
1 0 5	S A I B / N M P / S o l u t o l / P L G A ( 4 8 / 2 9 / 3 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 6	S A I B / N M P / S o l u t o l / P L G A ( 4 6 / 2 8 / 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 3 / 2 8 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 3 . 5 / 2 7 . 5 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 0 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 4 . 5 / 2 7 . 5 / 1 8 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 0	S A I B / N M P / P L G A ( 5 4 / 2 6 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 5	単相性
1 1 1	S A I B / P C / P L G A ( 3 7 / 4 3 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A 又は P L A 又は T e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G 又は L : G : C	Mw (k D a )	
1 1 2	S A I B / P C / P L G A ( 3 0 / 5 0 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 3	S A I B / P C / DMS O / P L G A ( 4 8 / 1 6 / 1 6 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 4	S A I B / P C / DMS O / P L G A ( 4 4 / 1 8 / 1 8 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 5	S A I B / P C / DMS O / P L G A ( 4 6 / 1 7 / 1 7 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 6	S A I B / NMP / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	DD	7 5 : 2 5	7 . 0	単相性
1 1 7	S A I B / NMP / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	DD	9 0 : 1 0	6 . 6	単相性
1 1 8	S A I B / NMP / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	単相性

10

20

30

40

ビビ クル 番号.	ビビクル	P L G A又はP L A又はT e r C G L			溶解挙 動
		開始剤	L : G又はL : G : C	Mw (k D a)	
1 1 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 1 6	6 5 : 3 5	5 . 8	単相性
1 2 0	S A I B / N M P / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	9 0 : 1 0	6 . 6	単相性
1 2 1	S A I B / D M S O / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	混濁
1 2 2	S A I B / N M P / P L G A ( 4 7 / 3 5 / 1 8 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	単相性
1 2 3	S A I B / D M S O / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 1 6	6 5 : 3 5	5 . 8	単相性
1 2 4	S A I B / P C / P L G A ( 4 3 / 3 7 / 2 0 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	単相性
1 2 5	S A I B / P C / P L G A ( 4 3 / 3 7 / 2 0 )	C 1 6	6 5 : 3 5	5 . 8	単相性
1 2 6	S A I B / N M P / P L A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	1 0 0 : 0	1 3 . 9	単相性

10

20

30

40

## 【 0 2 5 0 】

実施例 5 : さまざまなポリマーおよび溶媒を含む配合物からのオランザピンのインビトロ

50

## 放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、オランザピン、スクロースアセレートイソブチレート、さまざまな溶媒（炭酸プロピレン、安息香酸ベンジル、ジメチルスルホキシド）、及びポリマー（ドデカノール（DD）を開始剤に用いたポリ乳酸あるいはポリ（乳酸）（グリコール酸））を含む各配合物間でオランザピンのインビトロ放出挙動を比較することを目的とした。

## 【0251】

ビヒクル調製物は上記の代表的実施例2に記載のものと同様の物を使用した。オランザピンをビヒクルに加えて均質化した。

## 【0252】

具体的には、以下の配合物のインビトロ放出挙動を明らかにした。

配合物番号	配合物	PLGA又はPLA		
		開始剤	L : G	Mw (kDa)
O1	SAIB/PC/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65 : 35	6.5
O2	SAIB/BB/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65 : 35	6.5
O3	SAIB/DMSO/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65 : 35	6.5

## 【0253】

オランザピンの放出速度を2種の方法を使用して測定した。透析チューブ法では、各試料0.5mLを100mL PBS w/2% SDS内の透析チューブに置いた。測定時点（n=4）ごとに試料を新しい媒体に移した。もう1つの方法では、各試料0.5mLを1000mL PBS w/2% SDS内のUSP装置2に置いた（n=2）。

## 【0254】

透析法で測定した配合物の放出プロファイルを図7に示す。透析法及びUSP方法で測定した、配合物O1とO3からの放出プロファイルをそれぞれ図8と図9に示す。これらの図から、30日以上オランザピンが放出されていることがわかる。

## 【0255】

実施例6：さまざまなポリマー及び溶媒を含む配合物からのエクセナチドのインビトロ放出

10

20

30

40

50

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、エクセナチド、スクロースアセテートイソブチレート、さまざまな溶媒（N-メチル-ピロリドン、炭酸プロピレン、及びジメチルスルホキシド）、並びにドデカノール（DD）、1-オクタノール（C8）、及び1-ヘキサデカノール（C16）など異なる開始剤を用いたポリマー（ポリ（乳酸）（グリコール酸））を含む配合物からのエクセナチドのインビトロ放出挙動の比較を目的とした。

#### 【0256】

ビヒクル調製物は、上記の代表的実施例2に記載の物と同様の物を使用した。エクセナチドをビヒクルに加えて混合した。

#### 【0257】

具体的には、以下の配合物のインビトロ放出挙動を明らかにした。

配合物 番号	ビヒクル	PLGA			エクセナチド／配 合物（mg／g）
		開始剤	L：G	M <sub>w</sub> （kDa）	
E1	SAIB／NMP／ PLGA （50／30／20）	DD	75：2 5	7.0	17.6
E2	SAIB／PC／P LGA （43／37／20）	C8	65：3 5	5.4	16.4
E3	SAIB／PC／P LGA （43／37／20）	C16	65：3 5	5.8	17.0
E4	SAIB／DMSO ／PLGA （47／35／18）	C8	65：3 5	5.4	17.0
E5	SAIB／DMSO ／PLGA （55／25／20）	C16	65：3 5	5.8	17.2

#### 【0258】

各組成物の分注液（0.1mL）を、ダルベッコ（Dulbecco）リン酸緩衝生理食塩水（PBS）1mL、37℃の入った2mL円錐底バイアルに入れ、このバイアルを振盪機に置いて100rpm（n=3）で振盪させた。PBSに対する放出を6日後まで監視した。

#### 【0259】

炭酸プロピレン及びジメチルスルホキシドを含む配合物からの累積放出プロファイルをそれぞれ図10及び11に示す。これらの図からエクセナチドが150時間後まで放出さ

10

20

30

40

50



れたことがわかる。N - メチル - ピロリドンを含む配合物中でエクセナチドが分解されたため、この配合物からの累積放出プロファイルは図示していない。

【 0 2 6 0 】

下記表は、時間 0 におけるエクセナチドのデポーの効力（回収率（％））の一覧である。

配合物番号	ビヒクル組成	配合物重量 (mg)	理論重量で計算したエクセナチド重量 (mg)	HPLC によるエクセナチド重量 (mg)	回収率 (％) (HPLC によるエクセナチド重量／理論重量で計算したエクセナチド重量) × 100
E 1 A	S A I B / N M P / P L G A (開始剤: ドデカノール) = 50 / 30 / 20	110.4	1.943	2.158	111.1
E 1 B		114.0	2.006	2.204	109.9
E 2 A	S A I B / P C / P L G A (開始剤: 1-オクタノール) = 43 / 37 / 20	123.4	2.024	2.322	114.7
E 2 B		121.1	1.986	2.210	111.3
E 3 A	S A I B / P C / P L G A (開始剤: 1-ヘキサデカノール) = 43 / 37 / 20	116.4	1.979	2.255	114.0
E 3 B		122.8	2.088	2.370	113.5
E 4 A	S A I B / D M S O / P L G A (開始剤: 1-オクタノール) = 47 / 35 / 18	117.4	1.996	1.968	98.6
E 4 B		114.4	1.945	2.047	105.2

10

20

30

40

50

E 5 A	SAIB / DM SO / PLGA	1 1 4. 1	1. 9 6 3	1. 2 6 3	6 4. 3
E 5 B	(開始剤: 1-ヘキサデカノール)	1 1 9. 1	2. 0 4 9	2. 0 4 9	7 2. 3
E 5 C	= 5 5 / 2 5 / 2 0	1 3 0. 8	2. 2 5 0	0. 3 3 3	1 4. 8
E 5 D		1 1 8. 2	2. 0 3 3	0. 3 5 6	1 7. 5

10

\* 抽出に先立ち、配合物 E 5 C 及び E 5 D を室温で 6 日間保存した。エクセナチド配合物は安定ではなかった。

【 0 2 6 1 】

下記表は、エクセナチドのデポー 5 剤すべてについての物質収支（放出用媒体において 6 日後までに放出されたエクセナチドの累積放出率（％）とデポー内に残ったエクセナチドの割合（％）の和）の一覧である。

20

配合物番号	配合物重量 (m g)	重量計算によるエクセナチド重量 (m g)	H P L C による、デポ内エクセナチド残重量 (m g)	デポ内残量 (%)	累積放出率 (%)	物質収支 (累積放出率 (%) + デポ内残量 (%))
E 1 C	1 1 3.4	1.996	*	*	*	*
E 1 D	1 1 0.8	1.950	*	*	*	*
E 1 E	1 1 1.2	1.957	*	*	*	*
E 2 C	1 1 8.1	1.937	0.318	16.4	81.7	98.1
E 2 D	1 1 6.6	1.912	0.356	18.6	81.3	99.9
E 2 E	1 2 0.0	1.968	0.393	20.0	82.9	102.9
E 3 C	1 2 2.9	2.089	1.806	86.4	13.8	110.2
E 3 D	1 2 0.8	2.054	0.643	31.3	27.3	58.6
E 3 E	1 2 3.0	2.091	1.841	88.1	18.1	106.2
E 4 C	1 1 8.5	2.015	0.204	10.1	91.5	101.6
E 4 D	1 1 7.8	2.003	0.651	32.5	59.4	91.9
E 4 E	1 1 7.9	2.000	0.970	48.6	51.9	100.5

10

20

30

40

		4	4			
E 5 E		1.9 2	0.6 4		6 5.1	9 8.5
	1 1 1.9	5	3	3 3.4		
E 5 F		1.8 1	1.3 7		2 3.6	9 9.2
	1 0 5.6	6	3	7 5.6		
E 5 G		1.8 9	0.8 9		2 5.6	7 2.9
	1 1 0.4	9	8	4 7.3		

10

\*エクセナチドは配合物内で分解された。

#### 【0262】

実施例7：ラットにおけるGLP-1類似体のインビボ放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、ラットにおいて、配合物からの2種の異なるGLP-1類似体のインビボ放出の検討を目的とし、配合物にはいずれか1種のGLP-1類似体、スクロースアセテートイソブチレート、溶媒（例えば、ベンジルアルコール、エタノール、ジメチルスルホキシド、及び/又はN-メチル-ピロリドン）、及びPLA-R202H、すなわち、開始剤に乳酸を用いたMwが14kDaであるポリ乳酸（PLA）が含まれた。

20

#### 【0263】

下記表に示す配合物それぞれのPK（薬物動態）を雄のSprague-Dawleyラット（N=3/群）で皮下投与後に評価した。群1～6の配合物それぞれにおけるGLP-1類似体は下記に示す濃度の懸濁液とした。

配合物 番号	G L P - 1 類似 体 (濃度)	ビヒクル組成 [w t %]	投与 経路	投与 容量 ( $\mu$ L)
G 1	G L P # 1 (20 mg / mL)	S A I B / D M S O / P L A R 20 2 H (30 / 50 / 20)	S C	20
G 2	G L P # 1 (20 mg / mL)	S A I B / E t O H / B A / P L A R 20 2 H (79 / 10 / 1 / 1 0)	S C	20
G 3	G L P # 1 (20 mg / mL)	S A I B / N M P / B A / P L A R 20 2 H (65 / 15 / 10 / 10)	S C	20
G 4	G L P # 2 (2 mg / mL)	S A I B / E t O H / B A / P L A R 20 2 H (79 / 10 / 1 / 1 0)	S C	20
G 5	G L P # 2 (2 mg / mL)	S A I B / N M P / B A / P L A R 20 2 H (65 / 15 / 10 / 10)	S C	20

10

20

30

40

G 6	G L P # 2 ( 2 m g / m L )	S A I B / N M P / E t O H / P L A R 2 O 2 H ( 5 5 / 1 0 / 1 5 / 2 0 )	S C	2 0
-----	------------------------------	---	-----	-----

G L P # 1 = 第 1 G L P - 1 類似体

G L P # 2 = 第 2 G L P - 1 類似体

#### 【 0 2 6 4 】

血液試料採取を、投与日から開始し第 7 日目まで何回かの間隔に分けて行った。ラットの血漿試料中の G L P - 1 類似体濃度を H P L C / M S / M S 方法を使用して測定した。

#### 【 0 2 6 5 】

上記で得た、ラットにおける G L P - 1 類似体 # 1 及び G L P - 1 類似体 # 2 の平均 P K プロファイルをそれぞれ図 1 2 及び 1 3 に示す ( エラーバーは平均標準誤差 ( S E M ) である ) 。本試験の結果から、G L P - 1 類似体配合物の大半は、ラットに G L P - 1 類似配合物の皮下 ( S C ) 投与後数日以内に配合物から放出されてしまったことが示された。

#### 【 0 2 6 6 】

実施例 8 : リスベリドン配合物

表 2 に示すようなさまざまなリスベリドン配合物を調製した。配合物番号 R 1 ~ R 6 は溶液とした。それ以外は、配合物リスベリドン懸濁液とした。表 2 では、ビヒクル成分の割合を、特に明記しない限り重量部で示している。

#### 【 0 2 6 7 】

表 2 から、組成物作製に使用したリスベリドン粒子は、粉碎しなかった場合もあるが、一般には湿式粉碎又はジェット粉碎で粉碎したことがわかる。

#### 【 0 2 6 8 】

湿式粉碎工程は、W A B 社製ダイノミル / マルチラブ ( D y n o m i l l / M U L T I L A B ) のような標準的な攪拌ピーズミルを使用して実施した。リスベリドンを水 ( 必要に応じてアンモニア溶液で p H を調整してよい ) に加えてスラリーを形成した。セラミックピーズを含有する攪拌ピーズミルにスラリーを導入した。スラリーを約 1 5 のように 2 0 以下の温度に保つよう温度制御をしつつスラリーを粉碎した。所望の粒径を得るために湿式粉碎装置の粉碎時間を監視した。次いで、スラリーをすばやく凍結乾燥機に移し、標準的な凍結乾燥サイクルで凍結乾燥した。水及びアンモニアは凍結乾燥中に本質的に除去された。例示的な凍結乾燥サイクルを以下に示す。

#### 凍結サイクル

棚温度設定値 : - 3 0

凍結時間 : 1 8 0 分 ( 3 時間 )

#### 一次乾燥

棚温度設定値 : - 6

真空設定値 : 7 0 0 m T

乾燥時間 : 1 4 4 0 分 ( 2 4 時間 )

#### 二次乾燥

棚温度設定値 : 5

真空設定値 : 1 0 0 m T

乾燥時間 : 1 4 4 0 分 ( 2 4 時間 )

#### 【 0 2 6 9 】

表 2 に示すように、水性の湿式粉碎を添加物存在下で実施した場合もあり、その割合を

重量部で示している。粉碎の添加物としてプルロニック (Pluronic) F68 又はルトロール (Lutrol) F68 のみを使用し、ほかの添加物を一切使用しない場合、F68 に対するリスペリドンの重量比は、特に明記しない限り 95 : 5 ~ 70 : 30 であった。

#### 【0270】

ジェット粉碎工程では、ジェットミル、例えば、ジェット - オー - マイザー (Jet - O - Mizer) ジェットミルを使用してリスペリドンの粉碎を行った。場合によっては、初期粒径を所望の粒径まで小さくするために、ジェットミルに複数回通した。この粉碎工程中、粒子が破碎されやすくするために、一般に、液体窒素を少なくとも使用した。

#### 【0271】

粉碎前、受け入れ時状態 (as received) の粒子は、一般に、レーザー回折で測定した中心粒径が  $10\ \mu\text{m} \sim 50\ \mu\text{m}$  の範囲であり、受け入れ時状態 (as received) のロットの中には粒径が  $300\ \mu\text{m}$  の粒子もあった。粒子をジェットミルで粉碎した場合、得られた粒子のレーザー回折測定による中心粒径は一般に  $2\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$  の範囲であった。粒子を湿式粉碎して凍結乾燥した場合、得られた粒子のレーザー回折測定による中心粒径は一般に  $1\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$  の範囲であった。

#### 【0272】

リスペリドン粒子とビヒクルを標準的な方法を使用して合わせた。例えば、粒子をガラス瓶に入れて秤量した。ビヒクルを加えた。その混合物を、パワージェン (Power Gen) 1000 ホモジナイザーを使用し、例えば、設定 2 から設定 4 までの合計時間を 4 ~ 6 分に設定して均質化した。

#### 【0273】

表 2 には以下の略語が含まれている：

RSP：リスペリドン

SAB：スクロースアセテートイソブチレート

NMP：N - メチル - ピロリドン

DMSO：ジメチルスルホキシド

Cremophor EL：クレモフォル EL

Pluronic L44：プルロニック L44

BB：安息香酸ベンジル

PC：炭酸プロピレン

DMA：ジメチルアセトアミド

Solutol：ソルトール (登録商標) HS15、12 - ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル

PLGA：ポリ (乳酸) (グリコール酸)

PLA：ポリ乳酸

PLA R202H：レソマー (Resomer) 202H、ポリ乳酸

DD：ドデカノール

LA：乳酸

L : G : 乳酸のグリコール酸に対するモル比

C8：オクタノール

C16：1 - ヘキサデカノール

PVP：プラスドン (Plasdone) C - 17、ポリビニルピロリドン

F68：ルトロール (Lutrol) F68 又はプルロニック (Pluronic) F68

HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース

Tween 20：ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート

Tween 80：ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレアート

CMC：カボキシメチルセルロースナトリウム

DOC：デオキシコール酸塩

10

20

30

40

50

表 2

配合物番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始 剤	L : G	Mw (k D a )		
R 1	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H ( 4 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎
R 2	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H ( 3 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 2 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎
R 3	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H ( 2 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 3 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎
R 4	S A I B / B A / B B / P L A R 2 0 2 H ( 4 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎
R 5	S A I B / B A / B B / P L A R 2 0 2 H ( 4 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎
R 6	S A I B / B A / B B	L A	1 0 0 : 0	1 4	1 0	未粉碎

10

20

30

40

50



配合 物番 号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
	／P L A R 2 0 2 H ／R S P ( 3 0 ／ 2 5 ／ 5 ／ 3 0 ／ 1 0 )					
R 7	S A I B ／ N M P ／ P L G A ( 5 5 ／ 2 5 ／ 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5. 1	1 0	ジェット 粉碎
R 7 ＊	S A I B ／ N M P ／ P L G A ( 5 5 ／ 2 5 ／ 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5. 1	1 0	未粉碎
R 8	S A I B ／ D M S O ／ P L G A 5 0 ／ 2 2 ／ 1 8	D D	6 5 : 3 5	6. 3	1 0	ジェット 粉碎
R 9	S A I B ／ D M S O ／ P L G A ／ P L A R 2 0 2 H 5 0 ／ 2 2 ／ 9 ／ 9	D D L A	6 5 : 3 5 1 0 0 : 0	6. 3 1 4	1 0	ジェット 粉碎
R 1 0	S A I B ／ N M P ／ P L G A ( 5 5 ／ 2 5 ／ 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6. 3	1 0	ジェット 粉碎
R 1 1	S A I B ／ N M P ／ P L G A ( 5 5 ／ 2 5 ／ 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6. 3	1 7. 5	ジェット 粉碎
R 1 2	S A I B ／ N M P ／ P L G A	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 0	ジェット 粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
	(45 / 25 / 30)					
R 1 3	S A I B / N M P / P L G A (45 / 25 / 30)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 7. 5	ジェット 粉碎
R 1 4	S A I B / N M P / P L G A (60 / 20 / 20)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 0	ジェット 粉碎
R 1 5	S A I B / N M P / D M S O / P L G A (5 5 / 1 5 / 1 0 / 2 0)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 0	ジェット 粉碎
R 1 6	S A I B / N M P / P L G A (60 / 20 / 20)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 7. 5	ジェット 粉碎
R 1 7	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	6 5 : 3 5	6. 3	9	ジェット 粉碎
R 1 8	S A I B / N M P / D M S O / P L G A (5 5 / 1 5 / 5 / 2 5)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 0	ジェット 粉碎
R 1 9	S A I B / N M P / D M S O / P L G A (5 5 / 1 5 / 7 / 2 3)	D D	6 5 : 3 5	6. 5	9	ジェット 粉碎
R 2 0	S A I B / N M P / D M S O / P L G A (5	D D	6 5 : 3 5	6. 5	1 7. 5	ジェット 粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉砕条件
		開始剤	L : G	M <sub>w</sub> (kDa)		
	5 / 15 / 7 / 23)					
R 2 1	S A I B / P C / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.5	9	ジェット粉砕
R 2 2	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.3	9	1 w t % P E G 4 000 で 湿式粉砕
R 2 3	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.3	9	1 w t % P V P で 湿式粉砕
R 2 4	S A I B / P C / P L G A (50 / 30 / 20)	DD	65 : 35	6.5	9	ジェット粉砕
R 2 5	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.3	9	未粉砕
R 2 6	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.3	5	ジェット粉砕
R 2 7	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	DD	65 : 35	6.3	25	ジェット粉砕
R 2 8	S A I B / N M P / P L G A	DD	65 : 35	6.3	35	ジェット粉砕

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
	( 5 5 / 2 5 / 2 0 )					
R 2 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	6 5 : 3 5	6 . 3	9	1 0 w t % F 6 8 で湿式 粉碎
R 3 0	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	9	ジェット 粉碎
R 3 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	9	湿式粉碎 1 0 分
R 3 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	9	湿式粉碎 低速 3 5 分
R 3 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	9	R S P + P V P ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎
R 3 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	9	R S P + H P M C ( 9 5 : 5 ) で湿式 粉碎
R 3 5	S A I B / N M P / P L G A	D D	7 5 : 2 5	6 . 5	1 7 . 5	湿式粉碎 1 0 分

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
	(55 / 25 / 20)					
R 3 6	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 5	1 7. 5	湿式粉碎、 低速 3 5 分
R 3 7	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 5	1 7. 5	R S P + P V P (9 5 : 5) で 湿式粉碎
R 3 8	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 5	1 7. 5	湿式粉碎
R 3 9	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 0 分
R 4 0	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	R S P + P V P (9 5 : 5) で 湿式粉碎
R 4 1	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	ジェット 粉碎
R 4 2	S A I B / N M P / P L G A (55 / 25 / 20)	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎
R 4	S A I B / N M P / P	D D	8 5 : 1 5	7.	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
3	L G A / P L A R 2 0 2 H ( 5 5 / 2 5 / 1 7 . 5 / 2 . 5 )			7		
		L A	1 0 0 : 0	1 4		
R 4 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 . 5 / 2 7 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	1 7 . 5	湿式粉碎
R 4 5	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	9	湿式粉碎
R 4 6	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	1 7 . 5	湿式粉碎
R 4 7	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 2 / 1 9 / 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	9	湿式粉碎
R 4 8	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 2 / 1 9 / 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	5 . 9	1 7 . 5	湿式粉碎
R 4 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6 . 9	1 7 . 5	R S P + P V P ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎
R 5	S A I B / N M P / P	D D	7 5 : 2 5	6 .	9	F 6 8 で

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
0	L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )			9		湿式粉碎
R 5 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	1 7 . 5	F 6 8 で 湿式粉碎
R 5 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 8 分
R 5 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 5 4	S A I B / N M P / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 5 5	S A I B / N M P / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	1 7 . 5	湿式粉碎 1 2 分
R 5 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 1 / 2 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 5 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 . 5 / 2 9 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 5	S A I B / N M P / D	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
8	M S O / P L G A ( 5 0 / 2 5 / 5 / 2 0 )			9		1 2 分
R 5 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 6 0	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 8 / 2 1 / 1 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎 1 2 分
R 6 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 2 分
R 6 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎
R 6 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	ジェット 粉碎
R 6 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 8 分
R 6 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 2 分
R 6	S A I B / N M P / P	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎

10

20

30

40



配合物番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
6	L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )			0		
R 6 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	ジェット 粉碎
R 6 8	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	ジェット 粉碎
R 6 9	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	6. 9	9	湿式粉碎
R 7 0	S A I B / N M P / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	1 7 . 5	湿式粉碎
R 7 1	S A I B / N M P / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	1 7 . 5	湿式粉碎
R 7 2	S A I B / N M P / P L G A ( 4 6 / 3 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	1 7 . 5	F 6 8 で 湿式粉碎
R 7 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 6 / 2 2 . 5 / 1 1 . 5	D D	7 5 : 2 5	7. 0	1 7 . 5	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
	/ 2 0)					
R 7 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 3 6 分
R 7 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 4 6 分
R 7 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + P V P ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎 4 6 分
R 7 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + P V P ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎 8 分
R 7 8	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 4 6 分
R 7 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 / 2 9 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 4 6 分
R 8	0 . 9 w t % パリペリ	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	Mw (k D a)		
0	ドン含有 S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 / 2 9 / 1 9 )			0		9 0 分
R 8 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	F 6 8 で 湿式粉碎 4 6 分
R 8 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + F 6 8 + T w e e n 8 0 ( 9 5 : 2. 5 : 2. 5 ) で湿式粉 砕 4 6 分
R 8 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 4 6 分
R 8 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + C M C ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎
R 8 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + T w e e n 2 0 ( 9 5 : 5 ) で

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
						湿式粉碎 46分
R 8 6	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	D D	75 : 25	7. 0	9	R S P + P V P + D O C (9 5 : 2. 5 : 2.5) で湿式粉 砕46分
R 8 7	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	D D	75 : 25	7. 0	9	F 6 8で 湿式粉碎 90分
R 8 8	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	D D	75 : 25	7. 0	9	湿式粉碎 90分
R 8 9	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	D D	75 : 25	7. 0	9	R S P + F 6 8 (8 0 : 20) で湿式粉 砕
R 9 0	S A I B / N M P / P L G A (50 / 30 / 20)	D D	75 : 25	7. 0	9	R S P + マンニト ール (9 5 : 5) で 湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
R 9 1	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 6 . 5 / 1 9 . 5 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎 4 6 分
R 9 2	S A I B / N M P / P L G A ( 4 4 / 3 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎
R 9 3	S A I B / N M P / P L G A ( 4 0 / 4 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎
R 9 4	S A I B / N M P / P L G A ( 3 1 / 4 9 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎
R 9 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	1 0	湿式粉碎 4 6 分
R 9 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	1 0	R S P + F 6 8 ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎
R 9 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	R S P + F 6 8 ( 9 0 : 1 0 ) で湿式粉 砕

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
R 9 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + F 6 8 ( 8 0 : 2 0 ) で湿式粉 砕
R 9 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 2 / 2 9 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	F 6 8 で 湿式粉砕
R 1 0 0	S A I B / N M P / P L G A ( 5 8 / 2 7 / 1 5 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉砕 4 6 分
R 1 0 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 8 / 1 7 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉砕 4 6 分
R 1 0 2	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 7 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉砕 4 6 分
R 1 0 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 1 5 . 5 / 1 4 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉砕 9 0 分
R 1 0 4	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 4 9 . 5 / 1 0 / 2 0 . 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉砕 9 0 分

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
R 1 0 5	S A I B / D M S O / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 9 0 分
R 1 0 6	S A I B / P C / P L G A ( 3 8 / 4 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎
R 1 0 7	S A I B / P C / P L G A ( 3 4 / 4 6 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎
R 1 0 8	S A I B / P C / P L G A ( 2 8 / 5 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎
R 1 0 9	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 9 0 分
R 1 1 0	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	ショ糖で 湿式粉碎 9 0 分
R 1 1 1	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	トレハロ ースで湿 式粉碎 9 0 分
R 1	S A I B / N M P / D	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P +

10

20

30

40

配合 物番 号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
1 2	M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )			0		C M C ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎 1 8 0 分
R 1 1 3	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + C M C + F 6 8 ( 9 5 : 2. 5 : 2. 5 ) で湿式粉 砕
R 1 1 4	S A I B / N M P / D M S O / P L G A ( 5 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	F 6 8 で 湿式粉碎 1 8 0 分
R 1 1 5	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 3 0 分
R 1 1 6	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + アルギニ ン ( 9 5 : 5 ) で湿式 粉碎 1 3 0 分
R 1	S A I B / N M P / P	D D	7 5 : 2 5	7.	9	R S P +

10

20

30

40



配合 物番 号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件	
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)			
1 7	L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )			0		デキスト ラン ( 9 5 : 5 ) で 湿式粉碎 1 3 0 分	10
R 1 1 8	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + P V P + D O C ( ( 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 ) で湿式 粉碎 1 3 0 分	20
R 1 1 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 2 4 0 分	30
R 1 2 0	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	D O C で 湿式粉碎 2 4 0 分	40
R 1 2 1	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	R S P + D O C + F 6 8 ( 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 ) で湿式粉	

配合物番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
						砕 2 4 0 分
R 1 2 2	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	R S P + P V P + D O C ( ( 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 ) で湿式 粉碎 2 4 0 分
R 1 2 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	R S P + P V P + C M C ( 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 ) で湿式粉 砕 2 4 0 分
R 1 2 4	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	F 6 8 で 湿式粉碎 9 0 分
R 1 2 5	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 7 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎 2 0 0 分
R 1	S A I B / N M P / P	D D	7 5 : 2 5	7 .	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A 又は P L A			R S P (w t %)	R S P 粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
2 6	C / P L G A ( 4 6 / 1 0 / 2 4 / 2 0 )			0		9 0 分
R 1 2 7	S A I B / N M P / P C / P L G A ( 4 8 / 2 0 / 1 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	1 0	湿式粉碎 9 0 分
R 1 2 8	S A I B / D M A / P L G A ( 5 6 / 2 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 3 0 分
R 1 2 9	S A I B / N M P / ミ グリオール / P L G A ( 4 9 . 5 / 2 9 . 5 / 1 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 8 0 分
R 1 3 0	S A I B / N M P / ミ グリオール / P L G A ( 4 7 / 2 8 / 5 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎 1 8 0 分
R 1 3 1	S A I B / P C / P L G A ( 4 4 / 3 7 / 1 9 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎
R 1 3 2	S A I B / N M P / P C / P L G A ( 4 6 / 1 0 / 2 4 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7. 0	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始 剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
R 1 3 3	S A I B / N M P / P L G A ( 5 4 . 5 / 2 7 . 5 / 1 8 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	ジェット 粉碎
R 1 3 4	S A I B / P C / P L G A ( 3 7 / 4 3 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	1 7 . 5	湿式粉碎
R 1 3 5	S A I B / P C / P L G A ( 3 0 / 5 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	1 7 . 5	湿式粉碎
R 1 3 6	S A I B / P C / D M S O / P L G A ( 4 6 / 1 7 / 1 7 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	9	湿式粉碎
R 1 3 7	S A I B / N M P / P L G A ( 5 0 / 3 0 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	8 . 9	湿式粉碎
R 1 3 8	S A I B / N M P / P L G A ( 4 8 / 3 2 / 2 0 )	D D	7 5 : 2 5	7 . 0	1 7 . 5	湿式粉碎
R 1 3 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	9	湿式粉碎
R 1 4 0	S A I B / N M P / P L G A	C 1 6	6 5 : 3 5	5 . 8	9	湿式粉碎

10

20

30

40

配合物番号	ビヒクル	PLGA又はPLA			RSP (wt %)	RSP粉砕条件
		開始剤	L : G	Mw (kDa)		
	(55 / 25 / 20)					
R141	SAIB / NMP / PLA (55 / 25 / 20)	DD	100 : 0	13.9	9	湿式粉砕

10

## 【0274】

実施例9：N-メチルピロリドン及び炭酸プロピレン配合物における沈降

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、N-メチルピロリドン系の懸濁配合物と、炭酸プロピレン系の懸濁配合物との間でリスperiドン粒子の沈降挙動を比較することを目的とした。リアルタイムの沈降を解析した。

20

## 【0275】

配合物番号R66をSAIB / NMP / PLGA / RSPで構成し、その重量割合は45.5 / 27.3 / 18.2 / 9.0とした。配合物番号R131をSAIB / PC / PLGA / RSPで構成し、その重量割合は40.0 / 33.7 / 17.3 / 9.0とした。配合物番号R66及びR131は、粘度がほぼ同じになるよう配合されたことに留意すべきである（下記表を参照）。しかしながら、同様の粘度を達成するには、ビヒクルにより多くのPCを加えなければならず、それに対応させてSAIBを減量しなければならない（PLGAもわずかに減量する）。

	配合物番号R66 (NMP配合物)	配合物番号131 (PC配合物)
プラセボビヒクル組成	SAIB / NMP / PLGA : 50 / 30 / 20	SAIB / PC / PLGA : 44 / 37 / 19
プラセボビヒクル密度	1.123	1.179

30

40

(g m / m L)		
プラセボビヒクル粘度、 25℃	374 c P	372 c P
プラセボビヒクル粘度、 5℃	2100 ~ 2300 c P、6 ~ 8 s <sup>-1</sup>	1750 ~ 1900 c P、6 ~ 8 s <sup>-1</sup>
ビヒクルへのリスペリ ドン溶解度	9.2 mg / m L	7.4 mg / m L
配合物の粘度、25℃ (すなわち、9% R S P 含有)	656 c P	721 c P

10

## 【0276】

配合物番号 R 6 6 及び配合物番号 R 1 3 1 用の R S P の開始時粒径 ( 粉碎 & 凍結乾燥後 ) は  $D(0.1) = 0.63 \mu\text{m}$ 、 $D(0.5) = 1.99 \mu\text{m}$ 、及び  $D(0.9) = 3.94 \mu\text{m}$  であった。

20

## 【0277】

配合物番号 R 6 6 及び R 1 3 1 にガンマ線 15 k G y を照射した。

## 【0278】

下記表は、指定条件で保存した各試料のリアルタイムの沈降を示す。配合物それぞれ約 2 mL を別々に管内に入れた。指定の保存時間経過後、分注液 100  $\mu\text{L}$  を管の最上層、中間層及び最下層から取り、25 mL メスフラスコに入れて秤量した。各試料を抽出し、その効力について H P L C を用いて調べた。

## 【0279】

下記表は、配合物番号 R 6 6 ( N M P 系 ) 及び配合物番号 R 1 3 1 ( P C 系 ) の 5 で

30

配合物	組成物	保存条件	% R S P 上層 - 下層	差 (下層 - 上層)
R 6 6	S A I B / N M P / P L G A / R S P	時間 0 ( 照射後 )	9.00 %	0
		-20℃、6 か月	8.8 ~ 8.9 %	0.1 %
		-20℃、10 か月	8.8 ~ 8.8 %	0

40

	45.5 / 27.3 / 18.2 / 9.0	月		
		5℃、3か月	8.9～9.3%	0.4%
		5℃、6か月	8.6～9.7%	1.1%
		5℃、10か月	6.7～9.8%	3.1%
R1 31	SAIB / PC / PLGA / RSP 40.0 / 33.7 / 17.3 / 9.0	時間0（照射後）	9.01%	0
		5℃、6か月	8.9～9.3%	0.4%
		5℃、11か月	9.3%～10. 2%	0.9%
		25℃、1か月	8.9%～9. 2%	0.3%
		25℃、11か月	8.6%～11. 8%	3.2%

10

20

## 【0280】

ビヒクルの密度差に対する上記の沈降差は顕著である。本実施例の第1の表に示すように、配合物番号R66の5でのプラセボビヒクルの粘度は配合物番号R131の5でのプラセボビヒクルの粘度よりわずかに高めである。リスペリドンの密度は1.30 g / mLである。したがって、リスペリドンと各ビヒクルとの密度差は以下になる。

・  $\rho_1 - \rho_2 = 1.30 \text{ g / mL} - 1.123 \text{ g / mL} = 0.177 \text{ g / mL}$ （配合物番号R66）

・  $\rho_1 - \rho_2 = 1.30 \text{ g / mL} - 1.179 \text{ g / mL} = 0.121 \text{ g / mL}$ （配合物番号R131）

## 【0281】

上記から、配合物番号R66のプラセボビヒクルとR131のプラセボビヒクルとの密度差は約46%となる。

30

## 【0282】

リアルタイム沈降の濃度差は相対的に高めである。上記の、本実施例の第2の表に示すように、配合物番号R66の5、10か月での沈降差が3.1%（下層 - 上層）であるのに対し、配合物番号R131では5、11か月で0.9%（下層 - 上層）である。

## 【0283】

上記結果を鑑みると、密度差は約46%にすぎないが、リアルタイム沈降の濃度差は250%近くになっている。

## 【0284】

実施例10：さまざまなポリマーを含む配合物からのリスペリドンのインビトロ放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、リスペリドン、スクロースアセテートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及びポリマー（ポリ（乳酸）（グリコール酸）又はポリ乳酸）を含む配合物からのリスペリドンのインビトロ放出挙動を比較することを目的とした。

40

## 【0285】

具体的には、以下の配合物のインビトロ放出挙動を明らかにした。

配合物 番号	ビヒクル	P L G A又はP L A			R S P (w t %)	R S P粉 砕条件
		開始剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)		
R 1 3 9	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 8	6 5 : 3 5	5 . 4	9	湿式粉碎
R 1 4 0	S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	C 1 6	6 5 : 3 5	5 . 8	9	湿式粉碎
R 1 4 1	S A I B / N M P / P L A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	D D	1 0 0 : 0	1 3 . 9	9	湿式粉碎

10

20

## 【 0 2 8 6 】

各組成物の分注液 ( 0 . 5 m L ) を 3 7 、 1 0 0 m L のリン酸緩衝生理食塩水 ( P B S ) に入れ、穏やかに攪拌した ( n = 4 ) 。 P B S に対する放出を監視した。

## 【 0 2 8 7 】

累積放出プロファイルを図 1 5 ~ 1 7 に示す。配合物はいずれも、少なくとも 2 0 日間のリスペリドン徐放性を示した。

## 【 0 2 8 8 】

実施例 1 1 : ラットにおけるリスペリドンのインビボ放出

30

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、ラットにおける、リスペリドン、スクロースアセートイソブチレート、溶媒 ( 例えば、ベンジルアルコール、エタノール、安息香酸ベンジル、及び N - メチル - ピロリドン ) 、及びポリマー ( 例えば、開始剤にヘキサンジオールを用いたポリ乳酸 ( P L A ) 及びポリ ( 乳酸 ) ( グリコール酸 ) ( P L G A ) ) を含む配合物からのリスペリドンのインビボ放出の検討を目的とした。

## 【 0 2 8 9 】

下記表に示す、リスペリドン - ビヒクル配合物 7 剤それぞれの P K を雄の S p r a g u e - D a w l e y ラット ( N = 6 / 群 ) に皮下投与後に評価した。群 1 ~ 6 の配合物中のリスペリドンは溶液とし、群 7 の配合物中のリスペリドンは懸濁液とした。リスペリドンの皮下投与時の生物学的利用能を測定するために、同剤を I V ボーラス投与で送達した対照群も含めた。

40



群	配合物番号	配合物組成 [w t %]	P L G A又はP L A			投与 経路	投与 容量 ( $\mu$ L)
			開始 剤	L : G	Mw (k D a)		
1	R 1	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H / R S P ( 4 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 1 0 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0

10

20

2	R 2	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H / R S P ( 3 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 2 0 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0
3	R 3	S A I B / B A / E t O H / P L A R 2 0 2 H / R S P ( 2 5 / 2 2 . 5 / 1 2 . 5 / 3 0 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0
4	R 4	S A I B / B A / B B / P L A R 2 0 2 H / R S P ( 4 0 / 2 0 / 1 0 / 2 0 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0
5	R 5	S A I B / B A / B B / P L A R 2 0 2 H / R S P ( 4 0 / 2 5 / 5 / 2 0 / 1 0 )	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0
6	R 6	S A I B / B A / B B / P L A R 2 0 2 H / R	L A	1 0 0 : 0	1 4	S C	1 0 0

10

20

30

40

		S P ( 3 0 / 2 5 / 5 / 3 0 / 1 0 )					
7	R 7	R S P 1 0 w t % 含有 S A I B / N M P / P L G A ( 5 5 / 2 5 / 2 0 )	H D	6 5 : 3 5	5 . 1	S C	1 0 0
8	適用なし	R S P 0 . 4 m g / m L 含有 p H 5 . 4 クエン 酸塩緩衝液	適用 なし	適用 なし	適用 なし	I V ボー ラス	3 0 0

10

20

R S P = リスペリドン

## 【 0 2 9 0 】

血液試料を、投与開始日から第 2 8 日目まで何回かの間隔に分けて採取した。ラットの血漿試料におけるリスペリドン及び 9 - O H リスペリドン（薬理学的に活性な主代謝物）の濃度を H P L C / M S / M S 方法を用いて測定した。

## 【 0 2 9 1 】

ラットで得られた P K プロファイルを図 1 8 ~ 2 0 に示す。図 1 8 は、リスペリドンの平均 P K プロファイルを示す。図 1 9 は、薬学的活性部分（リスペリドン + 9 - ヒドロキシリスペリドン）の平均 P K プロファイルを示す。図 2 0 は、群 7 のラット個々について見たリスペリドンの P K プロファイルを示す。

30

## 【 0 2 9 2 】

本試験の結果から、ラットにリスペリドン-溶液配合物を皮下（S C）投与した後、薬物 / 代謝物の体循環への放出は相対的に初期に多いことが示された。

## 【 0 2 9 3 】

## 実施例 1 2 : ガンマ線安定性試験

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、スクロースアセテートイソブチレート、N - メチル - ピロリドン、及び開始剤にヘキサンジオールを用いたポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む配合物にリスペリドンを含む場合と含まない場合のガンマ線安定性を評価することを目的とした。

## 【 0 2 9 4 】

具体的には、下記配合物の試料保存を 3 7 、そのままの状態で行い、さらに 2 5 k G y のガンマ線照射の有無を組み合わせた。

40

配合物番号	配合物組成 [wt %]	PLGA			ガンマ線 (kGy)
		開始剤	L : G	Mw (kDa)	
適用なし	SAIB / NMP / PLGA (55 / 25 / 20)	HD	65 : 35	5.1	なし
適用なし	SAIB / NMP / PLGA (55 / 25 / 20)	HD	65 : 35	5.1	25
R7	RSP10wt %含有SAIB / NMP / PLGA (55 / 25 / 20)	HD	65 : 35	5.1	なし
R7	RSP10wt %含有SAIB / NMP / PLGA (55 / 25 / 20)	HD	65 : 35	5.1	25

10

20

30

## 【0295】

ポリマー分子量を監視しポリマーの分解について調べた。結果を図2-1に示しているが、分子量に影響を与えたのはガンマ線照射の有無よりもリスペリドンの有無の方であることがわかる。

## 【0296】

実施例13：ラットにおけるリスペリドンのインビボ放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、ラットにおける、リスペリドン、スクロースアセートイソブチレート、溶媒 (N-メチル-ピロリドン又はジメチルスルホキシド)、開始剤にドデカノールを用いたポリ (乳酸) (グリコール酸)、及び必要に応じポリ乳酸を含む配合物からのリスペリドンのインビボ放出を目的とした。

## 【0297】

リスペリドン配合物は一般に上記のように調製した。リスペリドン粒子をジェットミルで粉碎した。

## 【0298】

下記表に示す、リスペリドン-ビヒクル配合物3剤それぞれのPKを、雄のSprague

40

50

e - D a w l e y ラット ( N = 6 / 群 ) に皮下投与後に評価した。これらの各配合物中のリスペリドンを粉碎した。リスペリドン皮下投与時の生物学的利用能を測定するため、同剤を I V ボーラス投与で送達した対照群も含めた。

群	配合物番号	配合物組成 [w t %] (R S P の 名目上の粒径) (ビヒクルへの R S P 溶解度)	P L G A 又は P L A			投与 経路	R S P の名目 上の投 与量 (m g)	R S P の名目 上の投 与量 (m g ／ k g)	投与容 量 (μ L)
			開始剤	L : G	M w ( k D a)				
1	R 1 0	S A I B / N M P / P L G A / R S P 5 0 / 2 2 / 1 8 / 1 0 ( 2 ~ 5 μ m ) ( 8 m g / m	D D	6 5 : 3 5	6 . 3	S C	1 7	4 9	1 5 0

10

20

		L)							
2	R 8	S A I B / D M S O / P L G A / R S P 5 0 / 2 2 / 1 8 / 1 0 ( 2 ~ 5 $\mu$ m ) ( 6 m g / m L )	D D	6 5 : 3 5	6 . 3	S C	1 7	4 9	1 5 0
3	R 9	S A I B / D M S O / P L G A / P L A R 2 0 2 H / R S P 5 0 / 2 2 / 9 / 9 / 1 0 ( 2 ~ 5 $\mu$ m ) ( 7 m g / m L )	D D	6 5 : 3 5	6 . 3	S C	1 7	4 9	1 5 0
			L A	1 0 0 : 0	1 4				
4	適用 なし	R S P 0 . 4 m g / m L 含有ク エン酸塩緩衝液	適用な し	適 用 な し	適 用 な し	I V ボー ラス	0 . 1 2	0 . 3 4	3 0 0

10

20

30

ラット 3 5 0 g に対する名目上の投与量

R S P = リスベリドン

【 0 2 9 9 】

血液試料を、投与開始日から第 2 8 日目まで何回かの間隔に分けて採取した。ラットの血漿試料におけるリスベリドン及び 9 - O H リスベリドン（主代謝物）の濃度を H P L C / M S / M S 方法を用いて測定した。

40

【 0 3 0 0 】

ラットで得られた P K プロファイルを図 2 2 ~ 2 4 に示す。図 2 2 は、リスベリドンの P K プロファイルを示す。図 2 3 は、薬学的活性部分（リスベリドン + 9 - ヒドロキシリスベリドン）の P K プロファイルを示す。これらのデータは、親薬物とその活性代謝物のどちらも動態プロファイルが同様であることを示している。図 2 4 は、群 1 の個々のラットについて見た薬学的活性部分の P K プロファイルを示す。

【 0 3 0 1 】

配合物番号 R 1 0 を用いて得られたラットにおける P K プロファイルでは、投与後 2 8

50

日間の血液採取期間を通してリスペリドンが緩徐に持続的に体循環へ放出されたことが示された。リスペリドンの血漿中濃度は投与後徐々に低下し、薬物の過量放出 (dose dumping) 又は薬物濃度の大幅な上昇は観察されなかった。同様のプロファイルが本試験の他の被験配合物で認められた。下記表において、リスペリドン及び9-OHリスペリドンの最高濃度を配合物番号R10とIVボラスとの間で比較した。

群	R S P		9-OH R S P	
	C m a x n g / m L	T m a x	C m a x n g / m L	T m a x
1 (49 mg / kg)、S C	174 ± 50	0.04日	81 ± 23	0.04日
R S P 含有 クエン酸塩 緩衝液 pH 5 ; (0.34 mg / kg) 、 I V	512 ± 176	0.03時間	50 ± 15	1.0時間

C m a x 平均 ± 標準偏差として表したデータ ;

T m a x データ中央値として表したデータ

R S P = リスペリドン

9 - O H R S P = 9 - ヒドロキシリスペリドン

【0302】

リスペリドン49 mg / kg 投与後のリスペリドン最高濃度は、リスペリドン0.34 mg / kg のIV投与後の最高濃度のおよそ3分の1であった。

【0303】

下記表は、配合物番号R10投与後の初期バースト (AUC<sub>0~24hr</sub>) と28日間の関連データを含めた、リスペリドン、9-OHリスペリドン及び薬学的活性部分それぞれの暴露 (AUC) と生物学的利用能のデータをまとめたものである。初期24時間後の暴露は総AUCの約9.3%、また血漿中濃度は投与後21~28日持続し、薬物の過量放出 (dose dumping) がなかったことが示された。本試験データから、さらに、皮下投与されたリスペリドン-ビヒクル配合物は、親薬物を有意にバーストさせることなくリスペリドンを持続的に放出できることが分かった。本試験で認められた初期24時間の暴露程度から、リスペリドン-ビヒクルを皮下投与してもリスペリドンが高濃度になり急性毒性をもたらす結果にはならないだろうという経験的証明が得られた。

解析対象物質	$T_{max}$ (日)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (日)	$AUC_0$ ~24hr (日- ng/mL)	$AUC_0$ ~28d (日- ng/mL)	$AUC_0$ ~24hr /AU $C_{0\sim 28d}$ $\times 100$ (%)
RSP	0.04 ±0	174 ±50	6.59 ±4.0 5	64.1 ±24. 9	701 ±18 9	9.3± 2.8
9-OH RSP	0.08 ±0.0 6	81± 23	5.64 ±3.0 8	38.9 ±15. 9	449 ±12 9	8.6± 1.9
AM	0.04 ±0	251 ±68	6.41 ±3.7 1	103 ±40. 7	115 0±3 05	9.0± 2.4

10

20

平均±標準偏差として表したデータ ( $T_{max}$  については、中央値±%変動値係数で報告した)

RSP = リスペリドン

9-OH RSP = 9-ヒドロキシリスペリドン

AM = 活性部分

【0304】

図25及び26に示すように、配合物番号R10(粉碎薬物、開始剤にドデカノールを用いたPLGA)では、配合物番号R7(粉碎薬物、開始剤にヘキサンジオールを用いたPLGA)に比してバーストが有意に低かった。配合物番号R10は、粉碎薬物を使用した配合物番号R7で観察された血漿中濃度の降下(240時間後)を補正したようである。図27から、配合物番号R10のAUCプロファイルは、粉碎薬物を使用した配合物番号R7の場合より良好であることがわかる。

【0305】

別の試験では、配合物番号R7\*(受け入れ時状態(as received)でリスペリドンを使用)をラットに投与した。配合物番号R7\*(未粉碎リスペリドンを使用)で得られたPKプロファイルは、504時間(3週間)を通して、配合物番号R10の場合と同様であった。

【0306】

以上をまとめると、本試験の結果から、配合物番号R10(開始剤にドデカノールを用いたPLGA)のラットにおける皮下投与では、薬物/代謝物を体循環に過渡に初期放出することなくリスペリドンの連続した持続的放出が達成可能であることが示された。

【0307】

実施例14: イヌにおけるリスペリドンのインビボ放出

30

40

50



以下でより詳しく考察するように、本実施例は、イヌにおける、リスペリドン、スクロースアセートイソブチレート、溶媒、及び開始剤にドデカノールを用いたポリ（乳酸）（グリコール酸）（L：G＝75：25）を含む配合物からのリスペリドンのインビボ放出の検討を目的とした。

【0308】

ビーグル犬でのこの単回投与PK試験では、下記表に示すリスペリドン・ビヒクル配合物4剤を評価した。

【0309】

配合物4剤をそれぞれ、1群が雄ビーグル犬5匹からなる別々の群に、名目上の投与量52～53mg、投与容量0.5mLで1回皮下（肩甲骨部）投与した（動物は試験開始時3～5.5歳齢、体重8.4～11.4kg）。雄5匹からなる別の群にリスペリドン（総投与量0.6mg、投与容量5mL）をIV投与した。被験配合物（及びそれらの成分）及びその試験デザインを下記表にした。

群	配合物番号	配合物組成物S AIB／NMP ／PC／PLG A／RSP [wt%]（RSP Pの名目上の粒 径）	PLGA			投与経路	RS Pの 名目 上の 投与 量 （mg）	RSP の名目 上の投 与量 （mg ／kg）	投与容量 （mL）
			開始剤	L：G	Mw （kDa）				
1	適用なし	RSP 0.12mg/mL含有クエン酸塩緩衝液	適用なし	適用なし	適用なし	IV ボーラス	0.6	0.06	5
2	R66	46/27/0/18/9 （0.5～2μm）	DD	75：25	7.0	SC	53	5.3	0.5
3	R131	40/0/34/17/9 （0.5～2μm）	DD	75：25	7.0	SC	52	5.2	0.5

10

20

30

40

4	R	4 2 / 9 / 2 2 / 1	D	7 5 : 2	7 .	S	5 2	5 . 2	0 .
	1	8 / 9	D	5	0	C			5
	2	( 0 . 5 ~ 2 $\mu$							
	6	m )							
5	R	5 0 / 2 5 / 0 / 1	D	7 5 : 2	7 .	S	5 2	5 . 2	0 .
	1	6 / 9	D	5	0	C			5
	3	( 2 ~ 5 $\mu$ m )							
	3								

10

1 0 k g のイヌに対する名目上の投与量

試験報告書には、ビヒクル組成と、そのビヒクルに分散させたリスペリドンの具体的な w t % が記載されている

R S P = リスペリドン

P C = 炭酸プロピレン

【 0 3 1 0 】

20

配合物それぞれに 1 5 k G y 照射した。配合物は照射及び保存に対し安定であった。5 で 6 か月間保存した後の配合物のリスペリドン純度は 9 9 % より大きかった。配合物番号 R 6 6 では、5 で 6 か月間保存した後の P L G A 分子量は開始時分子量に対し 9 0 % より大きかった。

【 0 3 1 1 】

血液を採取し、処置後 4 2 日目まで ( 第 4 2 日を含む ) のリスペリドン及び 9 - O H リスペリドンの血漿中濃度を解析した。投与当日 ( 第 0 日 ) を含めて、臨床徴候を連日記録し、体重は毎週記録した。

【 0 3 1 2 】

群 3 及び 4 の全動物、並びに群 1、2 及び 5 の大部分の動物は、投与当日、リスペリドンの薬理学的特性に一致する臨床徴候を示した。イヌに投与した用量は、下記実施例 1 5 に記載する、第 1 相試験でヒトに使用する用量より体重あたりおよそ 7 倍高い量だった。観察された徴候には、活動性低下、前肢及び / 又は全身に及ぶ振戦、並びにケージの金物類を噛む行為となって現れる活動性亢進があった。群 3 の 1 匹及び群 5 の 1 匹の動物が同様の臨床徴候を第 2 日目に示した以外は、被験物質に関連した他の臨床徴候は観察されなかった。各群間での体重差は認められなかった。全群で試験第 1 週に平均体重がわずかに低下したが、その後、安定を維持又は上昇してベースラインレベルまで戻った。

30

【 0 3 1 3 】

A U C 値に基づくと、4 2 日間の試料採取期間中、イヌのリスペリドン及び 9 - O H リスペリドンに対する全体的な暴露は、異なるリスペリドン - ビヒクル配合物を与えた動物の場合と同様であった。リスペリドンは、配合物番号 R 6 6 を使用してイヌに皮下投与した後、良好な生物学的利用能を示した。配合物番号 R 6 6 を皮下投与した後の P K プロファイルは、薬物が緩徐に持続して血漿中へ放出され、濃度が経時的に低下し、かつ、治療的活性濃度が 4 週間維持される ( 図 2 8 ) ことが明らかになった。配合物番号 R 6 6 では、リスペリドンと薬学的活性部分の平均濃度がそれぞれ 1 8 1 n g / m L と 3 5 0 n g / m L ( 経口リスパダール ( R i s p e r d a l ) 2 m g 投与後のリスペリドンと薬学的活性部分の平均 C <sub>m a x</sub> ) を超えることがなく、薬物のバースト / 過量放出 ( d u m p i n g ) が起こらなかったことが示された。

40

【 0 3 1 4 】

群 2 ( 配合物番号 R 6 6、0 . 5 ~ 2  $\mu$  m ) と群 5 ( 配合物番号 R 1 3 3、2 ~ 5  $\mu$  m

50

）の比較から、同じ粘度で粒径が異なり（すなわち、群 2 と群 5 はそれぞれ  $0.5 \sim 2 \mu\text{m}$  と  $2 \sim 5 \mu\text{m}$ ）、組成がわずかに異なる配合物では、リスペリドンの PK プロファイルはほぼ同じであることが示された（図 29）。

#### 【0315】

配合物番号 R 6 6 で得た PK パラメータを下記表にまとめた。

解析対象物質	$T_{\text{max}}$ (日)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (日)	$AUC_{0 \sim 24 \text{ hr}}$ (日-ng/mL)	$AUC_{0 \sim 28 \text{ d}}$ (日-ng/mL)	$AUC_{0 \sim 24 \text{ hr}} / AUC_{0 \sim 28 \text{ d}}$ $\times 100$ (%)	$F_{\text{las}}$ (%)
RSP	$0.14 \pm 0.056$	$73.0 \pm 54.5$	$7.2 \pm 2.7$	$35.1 \pm 34.9$	$431 \pm 342$	$7.4 \pm 1.8$	114
9-OH RSP	$8.6 \pm 7.1$	$158 \pm 79.0$	$12.3 \pm 9.5$	$94.1 \pm 45.5$	$2329 \pm 1023$	$4.0 \pm 0.3$	計算せず
AM	$10.6 \pm 7.9$	$187 \pm 97.2$	$10.2 \pm 7.7$	$130 \pm 78.6$	$2763 \pm 1323$	$4.5 \pm 0.6$	97

データは平均 ± 標準偏差として表した

IV ボーラスに対する生物学的利用能

RSP = リスペリドン

9-OH RSP = 9-ヒドロキシリスペリドン

AM = 活性部分 = RSP + 9-OH RSP

NC = 計算せず

#### 【0316】

以上をまとめると、本試験の結果から、配合物番号 R 6 6 は、初期バーストが低く、薬物を過量放出 (dose dumping) せず、かつ、血漿中へ放出が長時間連続する持続的な PK プロファイルを発揮することが示された。

#### 【0317】

実施例 15：慢性化し、症状が安定している統合失調症又は統合失調感情障害の患者における注入可能リスペリドン-ビヒクル及び Dose Pro（登録商標）デリバリーシステムの安全性及び薬物動態を検討する予備的、非盲検、非無作為化、単回投与、用量漸増、第 1 相臨床試験

本試験の主目的は以下のとおりである：

・リスペリドン-ビヒクル配合物を、針と注射器による単回皮下 (SC) 注射で、又は Dose Pro（登録商標）無針デリバリーシステムによる同等用量で投与した場合の薬物

動態 (PK) プロファイルを評価すること。

・リスペリドン - ビヒクル配合物を、単回皮下注射又は *Dose Pro* (登録商標) 無針デリバリーシステムで腹部領域に投与した場合の安全性及び忍容性を評価すること。

#### 【0318】

本試験は、慢性の安定状態にある統合失調症又は統合失調感情障害の患者における非盲検、単回投与、用量漸増 (SAD)、安全性及び PK 試験であった。統合失調症又は統合失調感情障害を有し、抗精神病薬の維持的投薬を受けている患者 40 例 (男性及び女性) を 3 のコホート集団 (1 コホート集団あたり患者 10 例) に組み入れた。

#### 【0319】

試験第 3 日に被検者に 2 mg の単回経口投与を行い、投与前及び投与後 0.333 時間、0.667 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間の血漿 PK 試料を採取した。

10

#### 【0320】

試験第 1 日に、被検者を無作為化し、25 mg、50 mg あるいは 100 mg いずれかの単回皮下投与、又は 50 mg の無針デリバリーシステムによる投与を行い、投与前及び投与後 0.333 時間、0.667 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、16 時間、24 時間、30 時間、36 時間、42 時間、48 時間、60 時間、72 時間、84 時間、96 時間、108 時間、120 時間、132 時間、144 時間、192 時間、240 時間、312 時間、384 時間、480 時間、552 時間、648 時間、720 時間、816 時間の血漿 PK 試料を採取した。

20

#### 【0321】

製剤を、最小用量 1.0 mL のリスペリドン - ビヒクル配合物を含有する 2 mL ガラスバイアルに入れて供した。各 1.0 mL 製剤は、ビヒクルに配合したリスペリドン 100 mg を含有していた。リスペリドン - ビヒクル配合物 (配合物番号 R137) は、SAB、NMP、及び PLGA-DD (L : G = 75 : 25 ; Mw = 7.0 kDa) の重量比が 50 / 30 / 20 である不活性成分にリスペリドン 8.9 wt % を配合して構成した。リスペリドン - ビヒクル配合物の保存条件は -20、また配合物の投与温度は室温であった。

#### 【0322】

患者に被験製剤を以下のとおり投与した。

30

・コホート A : リスペリドン - ビヒクル配合物 25 mg を 0.25 mL (濃度 100 mg / mL) 皮下注射で腹部領域に投与した。

・コホート B : リスペリドン - ビヒクル配合物 50 mg を、*Dose Pro* (登録商標) 無針デリバリーシステム 0.5 mL (濃度 100 mg / mL) により腹部領域に投与した。

・コホート C : リスペリドン - ビヒクル配合物 50 mg を 0.5 mL (濃度 100 mg / mL) 皮下注射で腹部領域に投与した。

・コホート D : リスペリドン - ビヒクル配合物 100 mg を 1.0 mL (濃度 100 mg / mL) 皮下注射で腹部領域に投与した。

リスペリドン、9-OH リスペリドン、及び薬学的活性部分の単回投与 PK パラメータを濃度と時間のデータから解析した。コホート A、C、及び D の結果を図 30 に示す。また、コホート B の結果を図 31 に示す。4 週間を超えるリスペリドンの徐放性が観察された。これらのデータは、負荷投与の必要がないことを示している。

40

#### 【0323】

実施例 16 : 第 I 相臨床試験データに基づく薬物動態シミュレーション及びリスパダール・コンスタ (*Risperdal Const*) とインヴェガ・サステナ (*Invega Sustenna*) に対する比較

上記実施例 15 のコホート A、C、及び D の臨床試験データを以下の目的で解析した :

・コホート A、C、及び D の健常被検者に配合物を経口投与及び皮下投与した後のリスペリドンの PK モデル母集団を作成すること ;

50

- ・モデルベースのシミュレーションを実施し、異なる皮下投与レジメンで達成された、定常状態でのリスペリドンと9-OH-リスペリドンの濃度を評価すること；及び
- ・定常状態プロファイルを、リスパダール・コンスタ (Risperdal Consta) 及びインヴェガ・サステナ (Invega Sustenna) の文献記載の平均定常状態プロファイルと比較すること。

## 【0324】

母集団PK解析を、NONMEM (登録商標) バージョン7.1.2に含まれる、  
間相互作用を考慮した一次条件付き推定方法を用いて実施した。

## 【0325】

各パラメータの個体間変動 ( $\sigma^2$ ) を指数誤差モデルを用いて推定した。場合によっては、0と1の間に値を得るために指数誤差モデルではなくロジスティック変換を用いた。

## 【0326】

リスペリドンと9-OH-リスペリドンの残差 ( $\sigma^2$ ) を別々に明らかにするために相対誤差モデルを使用した。

## 【0327】

候補母集団PKモデルを以下により評価した：

- ・個体及び母集団の平均PKパラメータ推測値、及び平均標準誤差率 (% (SEM)) で測定したそれら推測値の精密度の評価；
- ・診断適合度プロットの図による検討；
- ・観察された濃度-時間データと個々の事後的予測による濃度-時間データとの一致について図による検討；
- ・ $\sigma^2$  及び  $\sigma^2$  双方の低下；及び
- ・コホート内モデル間の最小目的関数値 (MVOF) の比較。

## 【0328】

#### 段階1：経口データのみ

個体PKプロファイル検査を基に、初めに、一次吸収と一次消失とを含む2-コンパートメント (2-CMT) モデルを評価してリスペリドンと9-OH-リスペリドンの血漿中PKデータを明らかにし、以下を使用してパラメータ表示した：

- ・初回通過による代謝を回避し、親剤 ( $F_h$ ) 又は代謝物 ( $1 - F_h$ ) として全身で利用される用量
- ・親剤や代謝物が血漿中に出現するまでの一次速度定数 ( $k_{a,po}$ ) 及びラグタイム ( $T_{lag}$ )
- ・親剤の全身クリアランス ( $CL$ )、代謝物に変換される親剤の全身利用率 ( $F_m$ ； $CL_{pm} = CL \cdot F_m$ )、及び代謝物のクリアランス ( $CL_m$ )
- ・親剤 ( $V_c$ ) 及び代謝物 ( $V_{cm}$ ) の中心分布容積
- ・親剤 ( $CL_d$ ) 及び代謝物 ( $CL_{dm}$ ) における中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の分布クリアランス
- ・親剤 ( $V_p$ ) 及び代謝物 ( $V_{pm}$ ) の末梢分布容積

## 【0329】

#### 段階2：経口及び皮下データ

親リスペリドンのみを、初期放出相と非常に緩徐な放出相2相とで体循環へ放出させるため、二相性及び三相性の吸収モデルを導入し (体循環へ入ってしまった後の分布と代謝は経口投与の場合と同様と仮定した)、これらの追加パラメータを推定した：

- ・時間0から一次速度定数  $k_{a,sc1}$  で短時間に体循環へ入る皮下投与量 ( $FRC$ )
- ・皮下デポー部位で長時間遅延された後 ( $T_{lag4}$ )、一次速度定数  $k_{a,sc2}$  で緩徐に体循環へ入る、残りの皮下投与量 [ $FRC2 \cdot (1 - FRC)$ ]
- ・皮下デポー部位で長時間遅延された後 ( $T_{lag9}$ )、一次速度定数  $k_{a,sc3}$  で緩徐に体循環へ入る、残りの皮下投与量 [ $1 - FRC2 \cdot (1 - FRC) - FRC$ ]
- ・経口投与に対する皮下投与の相対的生物学的利用能 ( $F_{sc}$ )

## 【0330】

リスペリドンの皮下投与で初回通過効果はないものと仮定する。経口（P O）投与のみについて得られた基本構造モデルを図32に示す。経口投与及び皮下投与について得られた基本構造モデルを図33に示す。経口投与及び皮下投与について得られた母集団PK構造モデルデータを図34に示す。

#### モンテカルロシミュレーション：

- ・母集団PK最終モデルを使用し、単回投与後28日間及び定常状態（4月ごとの投与）のリスペリドンと9-OH-リスペリドンの濃度を算出するためモンテカルロシミュレーション（MCS）を実施した。
- ・定常状態での活性部分濃度（リスペリドン濃度と9-OH-リスペリドン濃度の和）の5パーセントイル、50パーセントイル及び95パーセントイルを計算し投与群ごとにプロットした。
- ・定常状態時の活性部分の暴露測定値（Cmax、Cmin、AUCなど）の要約統計量も算出し、投与群ごとに表で表した。
- ・リスパダール・コンスタ（Risperdal Const a）及びインヴェガ・サステナ（Invega Sustenna）の定常状態での活性部分の濃度-時間データを文献からデジタル化し、それを本発明の単回投与後（比較はサステナ（Sustenna）のみ）及び定常状態での（コンスタ（Const a）及びサステナ（Sustenna）両剤と比較）PKシミュレーションデータ上に重ねあわせた。
- ・デジタル化処理にエラーがないわけではないこと、また、デジタル化処理した意図は、あくまで母集団PKモデルを使用してシミュレーションした本発明のレジメンとの比較対照を視覚的に行うことであることに留意されたい。

#### 【0331】

図35は、モデル予測値を示す。

#### 【0332】

図36は、本発明を100mg単回投与した場合のPKモデル予測値を示す。図37は、本発明の組成物を75mg及び100mgで単回投与した場合のそれぞれのPKモデル予測値とパリペリドンパルミチン酸エステル（インヴェガ・サステナ（Invega Sustenna））との比較を示す。

#### 【0333】

図38は、本発明の組成物100mgを28日おきに投与した場合の、定常状態（数回投与後）の血漿中濃度についてのPKモデル予測値を示す。図39は、本発明の組成物100mgを28日おきに投与した場合の定常状態（数回投与後）の血漿中濃度についてのPKモデル予測値とパリペリドンパルミチン酸エステル（インヴェガ・サステナ（Invega Sustenna））との比較を示す。

#### 【0334】

実施例17：イヌにおいてリスペリドン濃度とL：G比それぞれをさまざまに変えた場合のリスペリドンのインビボ放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、イヌにおける、異なる濃度のリスペリドン、スクロースアセートイソブチレート、N-メチルピロリドン、及び開始剤にドデカノールを用いたL：G比の異なる各種ポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む配合物からのリスペリドンのインビボ放出の検討を目的とした。

#### 【0335】

ビーグル犬を使用したこの単回投与PK試験では、リスペリドン-ビヒクル配合物3剤を評価した。この配合物3剤をそれぞれ、1群が雄ビーグル犬5匹（およそ2～4歳齢、試験開始時体重9.5～11.7kg）からなる別々の群に1回皮下投与（肩甲骨部）した。被験配合物（及びそれらの成分）とその試験デザインを下記表にした。

群	配合物組成 S A I B / N M P / P L G A / R S P [w t %]	P L G A			用量濃度 (m g / k g) *	投与容 量 (m L / k g)	投与経 路
		開始剤	L : G	M <sub>w</sub> (k D a)			
1	45.5 / 27.3 / 18.2 / 9.0	DD	7 5 : 2 5	7	5.4	0.05	SC
2	38.0 / 28.0 / 16.5 / 17. 5	DD	7 5 : 2 5	7	10.2	0.05	SC
3	39.6 / 26.4 / 16.5 / 17. 5	DD	9 0 : 1 0	6.6	10.2	0.05	SC

10

20

\*イヌの体重は10kgと仮定。

#### 【0336】

配合物それぞれに15kGy照射した。配合物は照射に対し安定であった。

#### 【0337】

血液を採取し、処置後42日目まで（第42日を含む）のリスペリドン及び9-OHリスペリドンの血漿中濃度を解析した。投与日（第0日）を含めて、臨床徴候を連日記録し、体重は毎週記録した。本試験期間中、特に目立った体重変化はなかった。

30

#### 【0338】

本試験結果に基づき、処置歴のある雄ビーグル犬に、リスペリドン用量0.6mg又は約0.06mg/kgを単回IV投与した場合、及びSABER-リスペリドン配合物3剤を別個に単回皮下注射として投与した場合のいずれも、本試験期間中（49日）の忍容性は一般に良好であった。

#### 【0339】

投与後から投与後48時間を通して、活動性低下及び軽度～中等度の振戦が観察された。群2～4（皮下注射）において用量投与後7～10日目に触知可能な腫瘍が胸背部（注射部位）に発生し第35日までには消失した。イヌに投与した用量は、上記実施例15に記載した第1相試験でヒトに使用される用量に比べ、体重あたりで約7倍高い量であった。

40

#### 【0340】

皮下投与後のPKプロファイルを図40に示す。群1と2の特性を比較すると、リスペリドン濃度を9wt%から17.5wt%に上げたことにより放出速度が上昇したことがわかる。群2と3の特性を比較すると、L：G比を75：25から90：10に上げたことで放出時間が延長されたことがわかる。

#### 【0341】

以上をまとめると、本試験結果から、配合物はいずれも初期バーストが低く、薬物を過量放出（dose dumping）せず、かつ、血漿中への放出が長時間連続する持続的なPKプロファイルとなったことが示された。

50

## 【0342】

実施例18：ポリマー及びさまざまな溶媒を含む配合物からのアリピブラゾールのインビトロ放出

以下でより詳しく考察するように、本実施例は、アリピブラゾール、スクロースアセートイソブチレート、さまざまな溶媒（N-メチルピロリドン及び炭酸プロピレン）、及び開始剤にドデカノール（DD）を用いたポリ（乳酸）（グリコール酸）を含む配合物のアリピブラゾールのインビトロ放出挙動を比較することを目的とした。

## 【0343】

異なる2種類のビヒクルSAIB/PC/PLGA（44/37/17）及びSAIB/NMP/PLGA（50/30/20）を調製した。PLGAはPLGA-DD（L：G=75：25；Mw=7kDa）とした。各添加物を重量％で秤量してビヒクルを調製し、澄明な溶液が得られるまで超音波処理した。

10

## 【0344】

アリピブラゾールをビヒクルに加えて均質化を行った。詳しくは、受け入れ時状態（as received）のアリピブラゾールを濃度200mg/mLで5mLガラスバイアルに秤量した。各ビヒクルにつき1mLずつをそれぞれのガラス瓶から秤量した。10分後、パワージェン（Power Gen）1000ホモジナイザーのホモジナイザー・プローブを3にセットし懸濁液が均質になるまで混合物をよく混ぜた。

## 【0345】

アリピブラゾール配合物のインビトロ放出挙動を以下のようにして決定した。アリピブラゾール懸濁配合物（0.05mL）を分注しスクリューキャップ付50mL円錐底ポリプロピレンチューブ（ファルコン（Falcon）チューブ）に秤量した。次いで、pH4.5に緩衝し37℃に予備平衡済みの0.01N塩酸50mLを各バイアルに加え、バイアルのキャップを閉めた。各配合物をJeo Tech社製振盪機37℃に入れ100rpmにセットして放出試験を4連で実施した。各測定時点で、放出媒体50mLを取り出し（配合物を破壊しないように）新しい媒体を補充した。溶液を酢酸アンモニウム50％：アセトニトリル30％：メタノール20％で希釈するか、又は直接HPLCバイアルに移して分析に供した。アリピブラゾールの放出を22日間監視した。放出実験終了時に放出媒体中に残っていた配合物は、物質収支決定のために酢酸エチルを使用して抽出した。

20

30

## 【0346】

配合物からの放出プロファイルを図41に示す。この図から、アリピブラゾールが少なくとも22日間放出されたことがわかる。

## 【0347】

さらに、ほかのアリピブラゾール配合物をインビトロで試験した。アリピブラゾール（30mg/mL）をSAIB/BA（68/32）に入れ、1％SDS含有PBS（pH6）100mLで試験したところ、48時間時の放出率は98％であった。アリピブラゾール（40mg/mL）をSAIB/NMP（72/28）に入れ、1％SDS含有PBS（pH6）100mLで試験したところ、48時間時の放出率は91％であった。アリピブラゾール（197mg/mL）をSAIB/PC/PLGA（44/37/19）に入れ、1％SDS含有PBS（pH6）100mLで行った場合は、122時間時の放出率は73％であった。アリピブラゾール（197mg/mL）をSAIB/PC/PLGA（44/37/19）に入れ、SDS未含PBS（pH6）400mLで行った場合は、122時間時の放出率は1％であった。アリピブラゾール（197mg/mL）をSAIB/NMP/PLGA（50/30/20）に入れ、1％SDS含有PBS（pH6）100mLで行った場合は、122時間時の放出率は55％であった。アリピブラゾール（197mg/mL）をSAIB/NMP/PLGA（50/30/20）に入れ、SDS未含PBS（pH6）400mLで行った場合は、122時間時の放出率は1％以下であった。これらの結果は、インビトロ放出媒体中のSDSの有無が放出に有意に影響することを示している。

40

50



## 【 0 3 4 8 】

上述の実施形態及び利点はあくまでも例示的なものであり、本願開示を制限するものではない。本願開示の記載内容は例を示すことを意図しており、クレームの範囲を制限するものではない。当業者には多くの代替案、変更、及び変形が明らかであろう。

## 【 0 3 4 9 】

ここまで本開示を詳細に記載したが、本願開示の方法を、本開示又はその任意の実施形態の範囲から逸脱することなく、広い等価な範囲の条件、配合物、及びその他のパラメータを使用して実施可能であることは当業者には理解されるであろう。

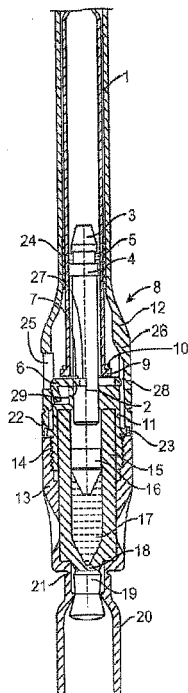
## 【 0 3 5 0 】

本明細書で引用した特許及び刊行物は、参照によりその全体が完全に本明細書に取り込まれる。いずれの刊行物の引用も、その出願日以前の開示に関するものであり、かかる刊行物が先行技術であること、又は本願開示が先行発明行為を理由としてかかる刊行物に先行する権利がないことを自認するものとして解釈されてはならない。

10

## 【 図 1 】

図 1



## 【 図 2 a 】

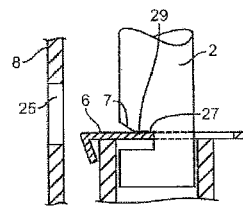


図 2 a

## 【 図 2 b 】

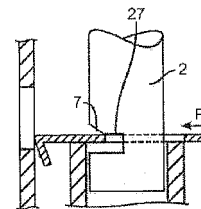


図 2 b

## 【 図 2 c 】

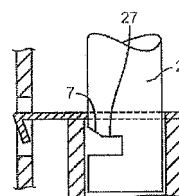
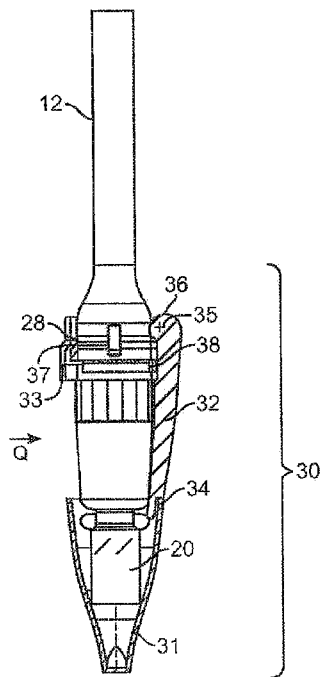


図 2 c

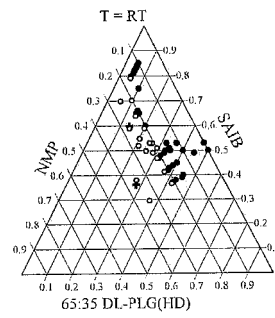
【図 3】

図 3



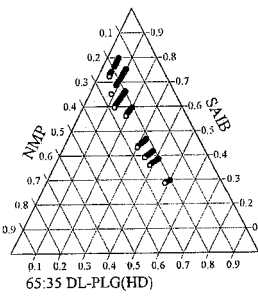
【図 4】

図 4



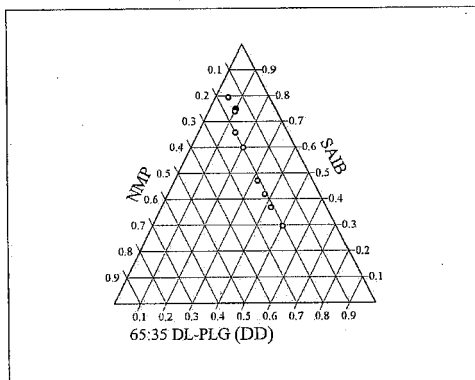
【図 5】

図 5



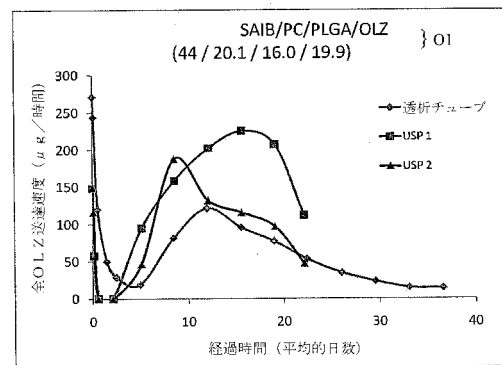
【図 6】

図 6



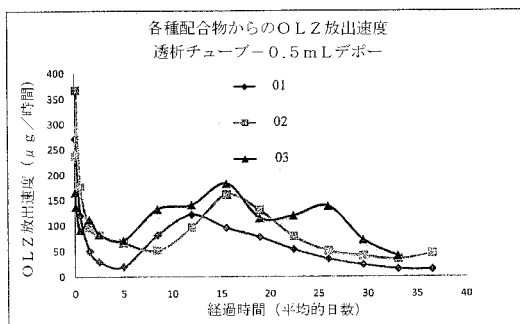
【図 8】

図 8



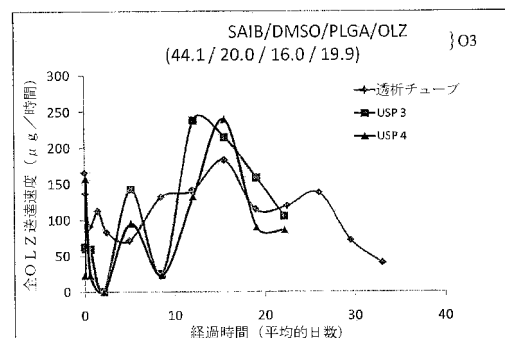
【図 7】

図 7



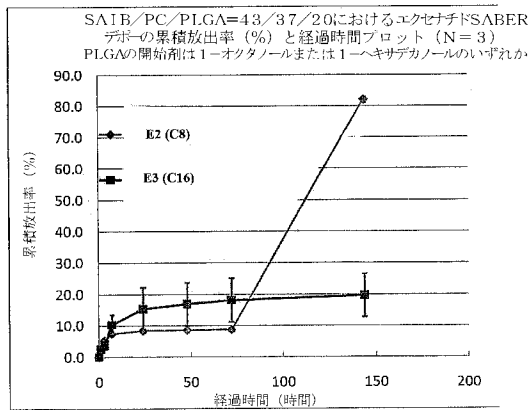
【図 9】

図 9



【図 10】

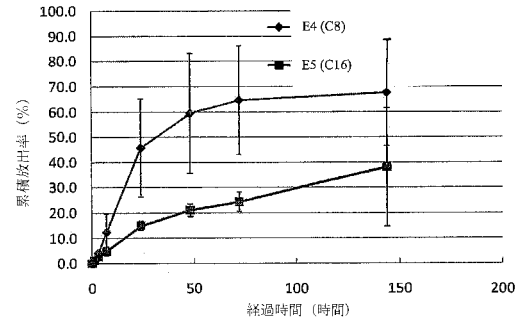
図 10



【図 11】

図 11

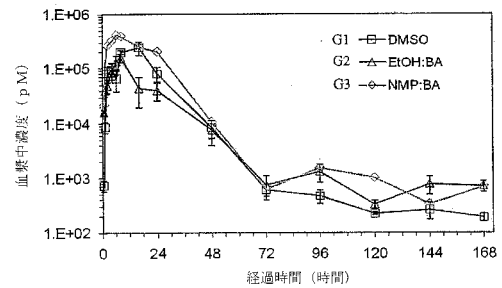
SAIB/DMSO/PLGA (開始剤: 1-オクタノール) = 47/35/18  
及びSAIB/DMSO/PLGA (開始剤: 1-ヘキサデカノール) =  
55/25/20におけるエクセナチドSABERデボの累積放出率(%)と  
経過時間プロット(N=3)



【図 12】

図 12

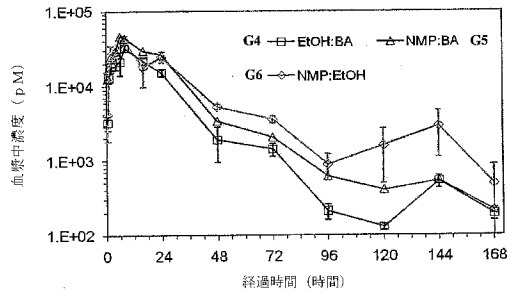
ラットにおける血漿中プロファイル



【図 13】

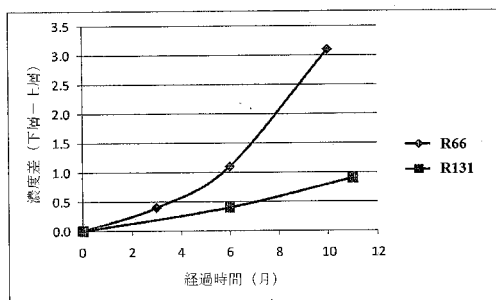
図 13

ラットにおける血漿中プロファイル



【図 14】

図 14

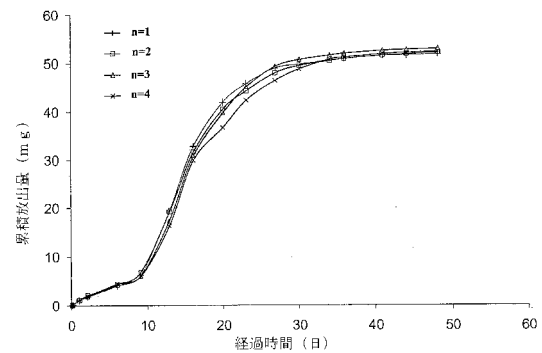


【図 15】

図 15

R 139

リスベリドンの累積放出速度

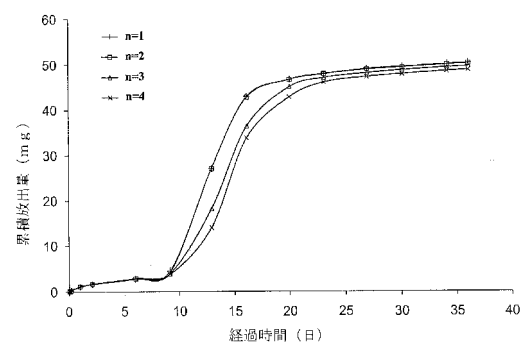


【図 16】

図 16

R 140

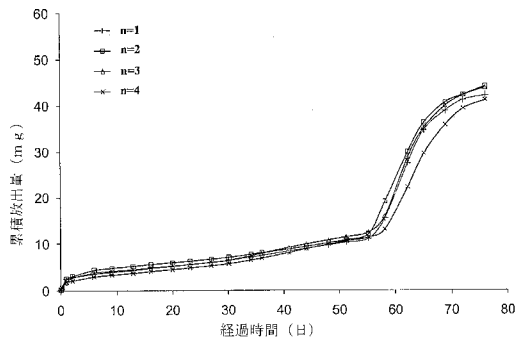
リスベリドンの累積放出速度



【図 17】

図 17

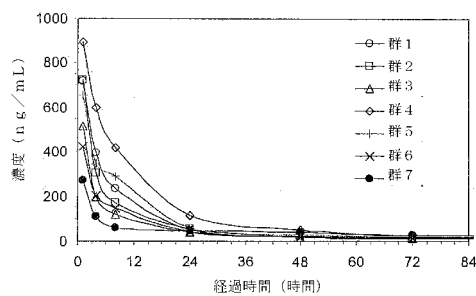
R141  
リスベリドンの累積放出速度



【図 18】

図 18

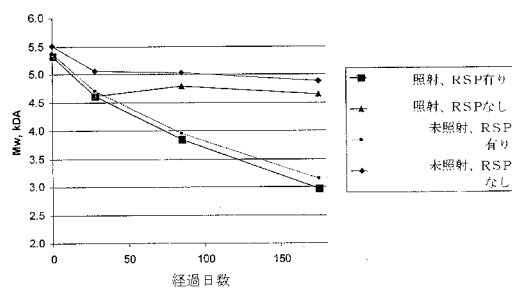
ラットにおけるリスベリドンの平均血漿中濃度



【図 21】

図 21

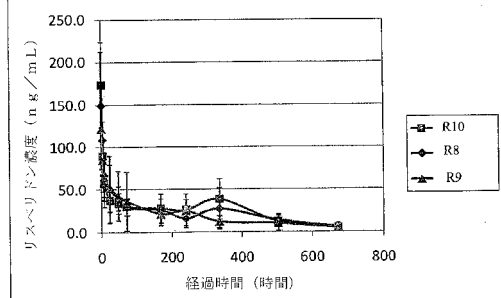
SABER RSPの滅菌に対する試験



【図 22】

図 22

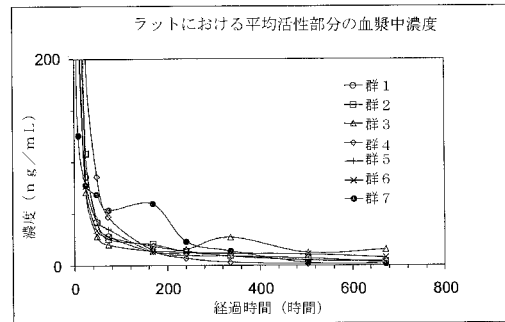
リスベリドン濃度： ラットを使用した試験



【図 19】

図 19

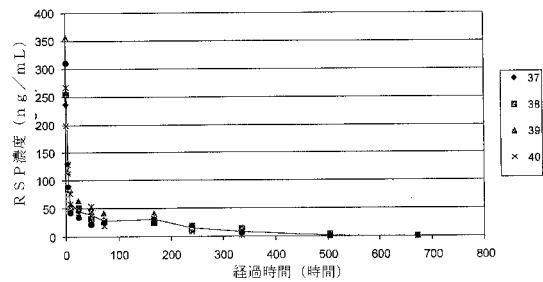
ラットにおける平均活性部分の血漿中濃度



【図 20】

図 20

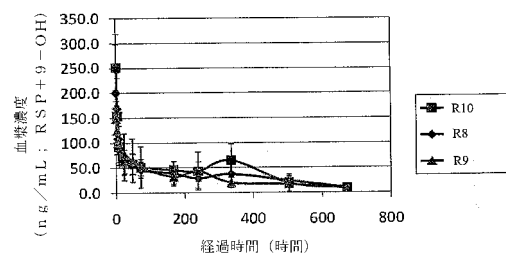
ラットを使用した試験：群7



【図 23】

図 23

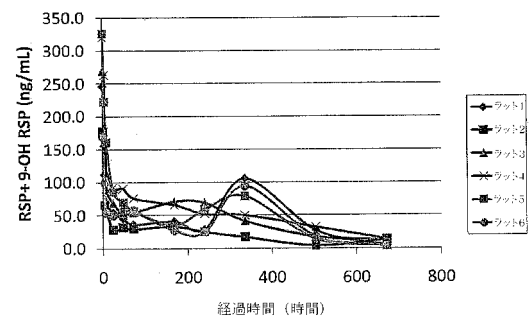
活性部分 (RSP+9-OH) 濃度：  
ラットを使用した試験



【図 24】

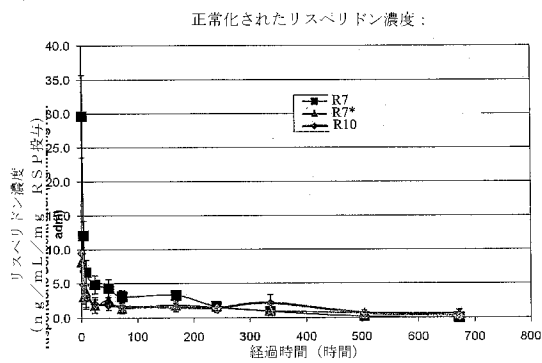
図 24

ラットを使用した試験—群1



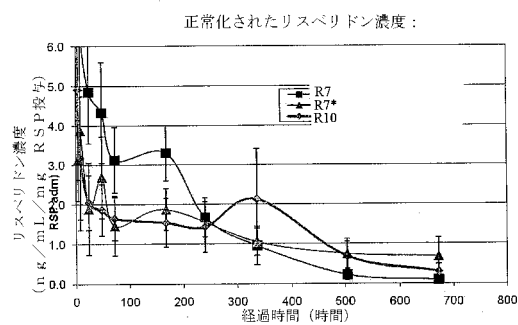
【図 25】

図 25



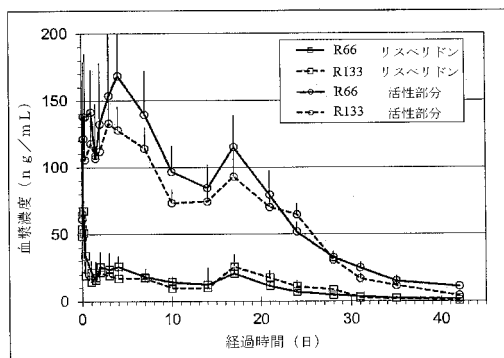
【図 26】

図 26



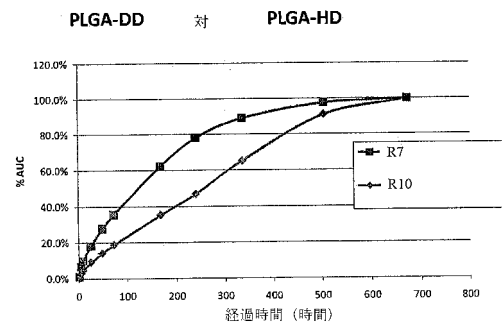
【図 29】

図 29



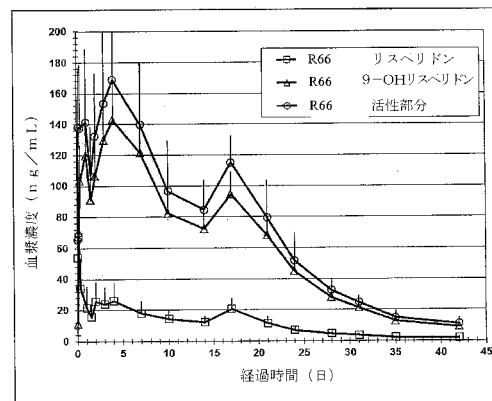
【図 27】

図 27



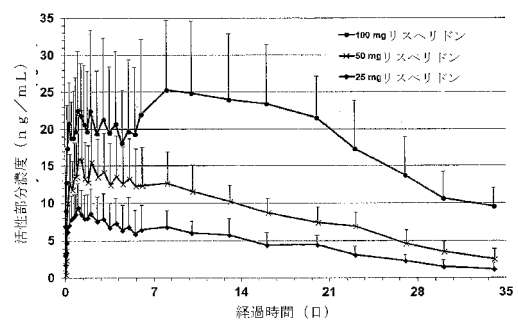
【図 28】

図 28



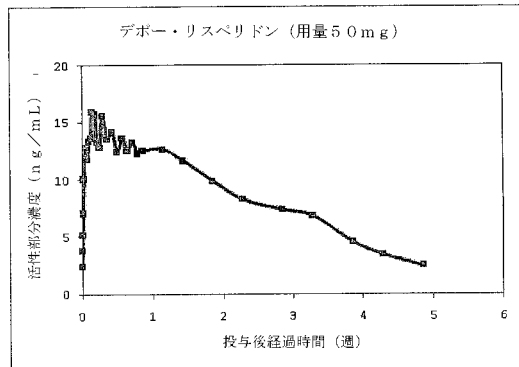
【図 30】

図 30



【図 3 1】

図 3 1



【図 3 2】

図 3 2

経口投与のみの場合の基本構造モデル

パラメータ	最終推定値	%SEM	個体間変動	%SEM
$t_{lag}$ 及び $t_{lag}$ (日)	0.323	0.73	-	-
$k_{el}$ 及び $k_{el}$ (日 <sup>-1</sup> )	2.78	17.7	0.767 (87.6% CV)	17.3
$CL/F$ (L/日)	40.6	7.91	0.216 (46.5% CV)	11.2
$V_d$ 及び $V_{d0}$ (L)	103	5.00	0.0730 (26.9% CV)	31.8
$CL_d/F$ (L/日)	41.8	9.06	-	-
$V_d/F$ 及び $V_{d0}/F$ (L)	41.5	8.54	-	-
$t_{1/2}$	0.677	3.52	0.823 (ロジック変換)	11.9
$t_{1/2}$	0.439	2.77	0.267 (ロジック変換)	43.5
$CL_{d0}/F$ (L/日)	6.36	5.42	0.0500 (20.2% CV)	14.2
$CL_{d0}/F$ (L/日)	4.88	27.9	-	-
残差変動 $\sigma^2$	0.0252 (15.9% CV)	14.4	-	-

リスベリドン:  $T1/2_{\alpha} = 0.447$ ,  $T1/2_{\beta} = 2.71$ 9-OHリスベリドン:  $T1/2_{\alpha} = 3.68$ ,  $T1/2_{\beta} = 17.9$ 

【図 3 5】

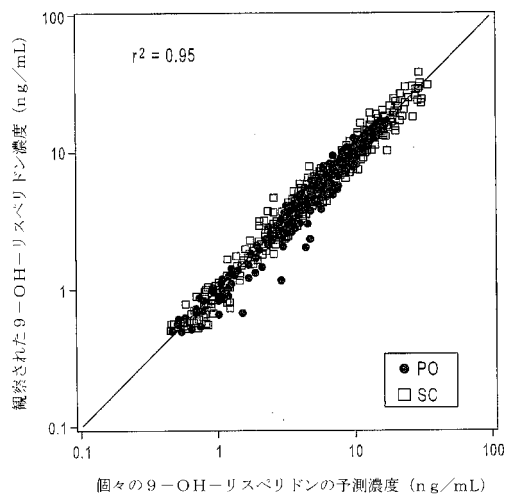


図 3 5

【図 3 3】

図 3 3

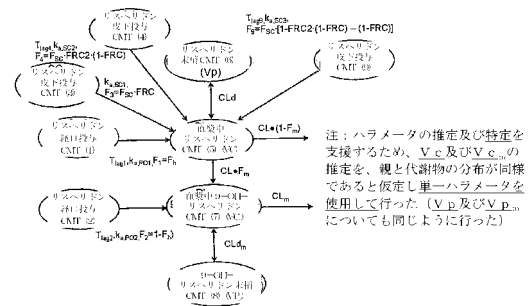
経口投与および皮下投与のための基本構造モデル

パラメータ	最終推定値	%SEM	個体間変動	%SEM
$t_{lag}$ 及び $t_{lag}$ (日)	0.323	0.73	-	-
$k_{el}$ 及び $k_{el}$ (日 <sup>-1</sup> )	1.95	25.9	0.484 (82.8% CV)	50.4
$CL/F$ (L/日)	40.6	20.4	0.204 (45.4% CV)	150
$V_d$ 及び $V_{d0}$ (L)	103	19.4	0.0479 (21.9% CV)	47.7
$CL_d/F$ (L/日)	39.0	45.0	-	-
$V_d/F$ 及び $V_{d0}/F$ (L)	29.8	29.4	-	-
$t_{1/2}$	0.443	9.81	0.705 (ロジック変換)	153
$t_{1/2}$	0.444	19.4	0.105 (ロジック変換)	271
$CL_{d0}/F$ (L/日)	4.17	18.0	0.0477 (21.8% CV)	47.7
$CL_{d0}/F$ (L/日)	4.31	68.7	-	-
$k_{el}$ (日 <sup>-1</sup> )	0.254	41.4	0.229 (47.9% CV)	343
$k_{el}$ 及び $k_{el}$ (日 <sup>-1</sup> )	0.00170	26.1	0.227 (47.4% CV)	91.2
$CL$	0.0244	19.8	0.171 (ロジック変換)	93.6
$CL_2$	0.734	16.9	0.822 (ロジック変換)	102
$t_{lag}$ (日)	5.30	37.7	0.144 (38.2% CV)	232
$t_{lag}$ (日)	1.75	3.22	-	-
$t_{lag}$	1.95	25.9	0.0433 (20.8% CV)	197
$\sigma^2_{POV}$ (日 <sup>-1</sup> )	0.0439 (21.0% CV)	14.8	-	-
$\sigma^2_{SCV}$ (日 <sup>-1</sup> )	0.0287 (16.9% CV)	25.2	-	-

【図 3 4】

図 3 4

母集団 PK 構造モデル—経口投与及び皮下投与でデータ



【図 3 6】

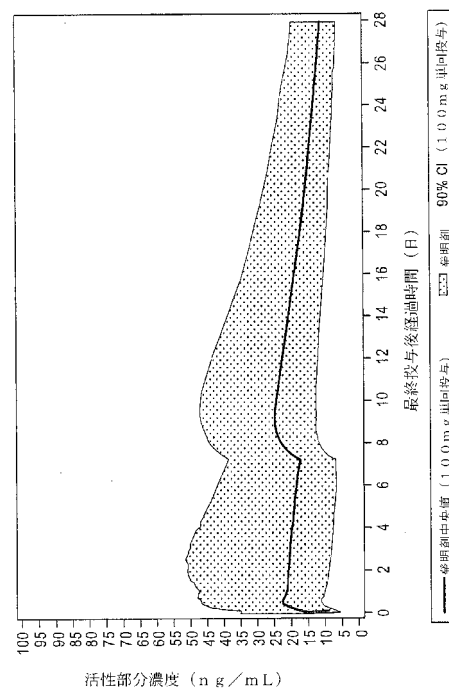


図 3 6

【図 37 A】

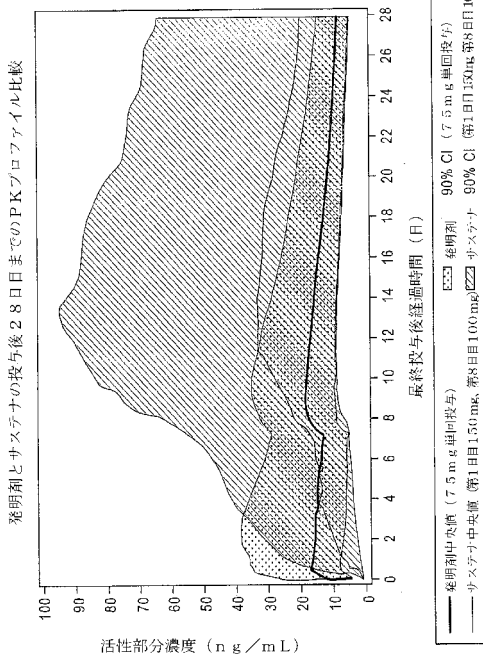


図 37 A

【図 37 B】

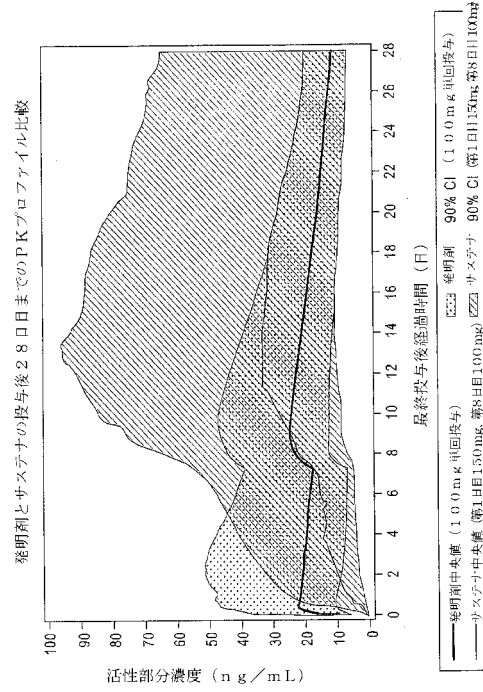


図 37 B

【図 38】

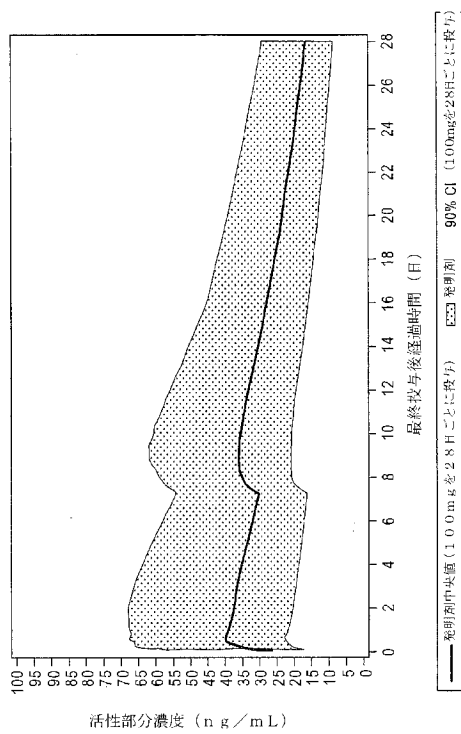


図 38

【図 39】

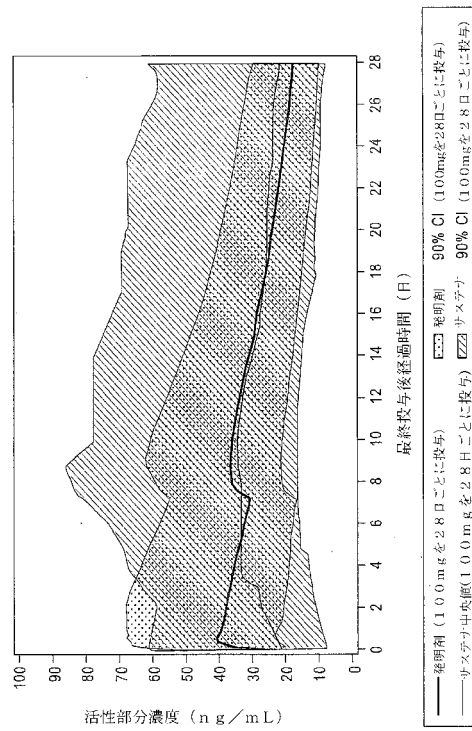
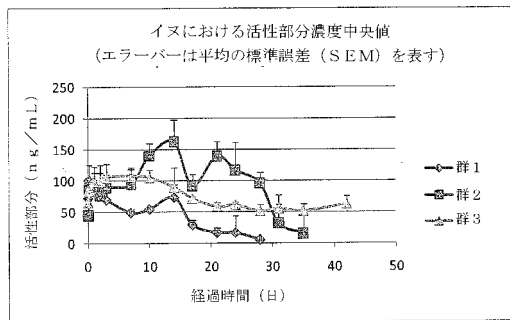


図 39

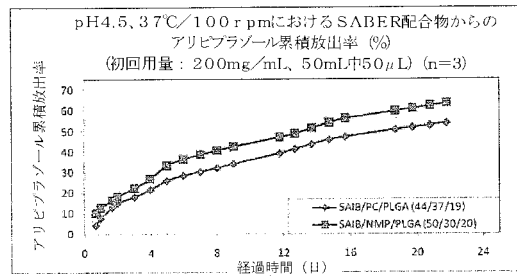
## 【図 40】

図 40



## 【図 41】

図 41





## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2014/023397

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/06 A61K31/519  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/101557 A1 (GIBSON JOHN W [US] ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application	1,3,6,7, 11-13
Y	example M	1-23
	-----	
X	US 2008/287464 A1 (WRIGHT JEREMY C [US] ET AL) 20 November 2008 (2008-11-20) cited in the application	1-7, 11-13, 17-23
Y	examples 1-10 claims 1-40	1-23
	-----	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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

29 April 2014

Date of mailing of the international search report

09/05/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, Ulrike

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/023397

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>LU ET AL: "In vivo evaluation of risperidone-SAIB in situ system as a sustained release delivery system in rats",  EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL,  vol. 68, no. 2,  10 January 2008 (2008-01-10), pages 422-429, XP022415436,  ISSN: 0939-6411, DOI:  10.1016/J.EJPB.2007.05.016  the whole document</p>	1-4,6, 17-21
X	<p>WO 99/13913 A2 (SOUTHERN BIOSYSTEMS INC [US]) 25 March 1999 (1999-03-25)</p>	1
Y	<p>claims 1-12  page 13, line 5 - line 18</p>	1-23
Y	<p>WO 2012/074883 A1 (DURECT CORP [US]; VAN OSDOL WILLIAM W [US]; YUM SU IL [US]; THEEUWES F) 7 June 2012 (2012-06-07)  page 12, paragraph 104 - paragraph 106</p>	1-23
Y	<p>WO 2005/070332 A1 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; SIEGEL STEVEN [US])  4 August 2005 (2005-08-04)  examples 3-8</p>	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/023397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004101557 A1	27-05-2004	AU 2003297848 A1 US 2004101557 A1 US 2008145419 A1 US 2008152708 A1 US 2013345260 A1 WO 2004052336 A2	30-06-2004 27-05-2004 19-06-2008 26-06-2008 26-12-2013 24-06-2004
US 2008287464 A1	20-11-2008	AU 2008254538 A1 CA 2686137 A1 CN 101677952 A CN 103007288 A EP 2167039 A2 JP 2010527926 A US 2008287464 A1 US 2013289053 A1 WO 2008143992 A2	27-11-2008 27-11-2008 24-03-2010 03-04-2013 31-03-2010 19-08-2010 20-11-2008 31-10-2013 27-11-2008
WO 9913913 A2	25-03-1999	AU 9475098 A BR 9812313 A CA 2303442 A1 CN 1299290 A EP 1015032 A2 JP 2001516728 A NZ 503366 A US 5968542 A WO 9913913 A2	05-04-1999 12-09-2000 25-03-1999 13-06-2001 05-07-2000 02-10-2001 25-02-2005 19-10-1999 25-03-1999
WO 2012074883 A1	07-06-2012	AU 2011336896 A1 CA 2812102 A1 CN 103384528 A EP 2643009 A1 JP 2013543898 A KR 20140015266 A TW 201306869 A US 2012225033 A1 US 2013259907 A1 WO 2012074883 A1	11-04-2013 07-06-2012 06-11-2013 02-10-2013 09-12-2013 06-02-2014 16-02-2013 06-09-2012 03-10-2013 07-06-2012
WO 2005070332 A1	04-08-2005	AU 2005206143 A1 CA 2553254 A1 EP 1711124 A1 EP 2633853 A1 JP 5306599 B2 JP 2007517902 A JP 2011173930 A KR 20110126759 A US 2008305140 A1 WO 2005070332 A1	04-08-2005 04-08-2005 18-10-2006 04-09-2013 02-10-2013 05-07-2007 08-09-2011 23-11-2011 11-12-2008 04-08-2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/20		
<b>A 6 1 K 9/08 (2006.01)</b>		A 6 1 K 9/08		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, LT, 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

(74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713  
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823  
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519  
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959  
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文

(72)発明者 ライト、ジェレミー・シー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94024、ロス・アルトス、クエスタ・ドライブ・631

(72)発明者 タムラズ、ウィルマ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・95120、サン・ノゼ、ヌーンウッド・コート・7002

(72)発明者 レオナルド、ジョン・ジェイ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・95037、モーガン・ヒル、スプリング・バリー・ロード・14190

(72)発明者 ギブソン、ジョン・ダブリュー  
アメリカ合衆国、アラバマ・35146、スプリングビル、ワシントン・バリー・ロード・4558

(72)発明者 ブランハム、キース・イー  
アメリカ合衆国、アラバマ・35124、ペルハム、ロイヤル・コート・2563

(72)発明者 スジョベック、ステファニア  
スウェーデン王国・S-261・グルムスレーヴ・62、イエンス・エリクス・ヴェーグ・11

(72)発明者 ボイド、ブルックス  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94702、パークリー、バリー・ストリート・2313

(72)発明者 ルビノ、クリストファー・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・ 1 4 2 2 1、ウィリアムズビル、イーストブルック・プレイ  
ス・ 4 9 2 2

F ターム(参考) 4C076 AA13 BB11 BB16 CC01 DD55E DD59E DD60E DD68A EE24 FF12  
FF15 FF31 FF68  
4C086 AA01 AA02 BC67 GA07 GA09 MA03 MA05 MA17 MA65 NA08  
NA10 ZA18