

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5894068号
(P5894068)

(45) 発行日 平成28年3月23日(2016.3.23)

(24) 登録日 平成28年3月4日(2016.3.4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 37/43
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08

請求項の数 10 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2012-507850 (P2012-507850)
(86) (22) 出願日	平成22年4月29日 (2010.4.29)
(65) 公表番号	特表2012-525374 (P2012-525374A)
(43) 公表日	平成24年10月22日 (2012.10.22)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/001303
(87) 国際公開番号	W02010/125475
(87) 国際公開日	平成22年11月4日 (2010.11.4)
審査請求日	平成25年4月22日 (2013.4.22)
(31) 優先権主張番号	09290312.9
(32) 優先日	平成21年4月29日 (2009.4.29)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	509120469 イブセン ファルマ ソシエテ パール アクション サンプリフィエ I P S E N P H A R M A S . A . S . フランス, エフ-92100 ブローニュ ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース 65 65 Quai Georges Gor se, F-92100 Boulogne Billancourt FRANCE
(74) 代理人	110000523 アクシス国際特許業務法人

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GnRH類似体含有徐放配合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記ステップ;

ポリマー製又はコポリマー製スリーブを用意するステップ、
トリプトレリンアセテートの40～80% (w/w) 水溶液を用意するステップ、
スリーブ内にその溶液を配置するステップ、
その溶液を2～48時間20～30 で温置するステップ、及び
6～24時間真空で乾燥させるステップ
を含み、前記スリーブ内にトリプトレリンアセテートを含むコアを有し、GnRH類似体
であるトリプトレリンアセテートを制御して徐放する円柱状インプラントの製造方法。

10

【請求項2】

前記インプラントは、GnRH類似体であるトリプトレリンアセテートを制御して徐放
するための円柱状インプラントであって、
少なくとも1の開口末端を備えたポリマー製又はコポリマー製スリーブ及び、
そのスリーブ内に、トリプトレリンアセテートを含むコア、を有する請求項1に記載の方
法。

【請求項3】

前記ポリマー製又はコポリマー製スリーブが乳酸及び/又はグリコール酸から構成され
る請求項2に記載の方法。

【請求項4】

20

前記ポリマー製又はコポリマー製スリーブが乳酸及びグリコール酸（PLGA）から構成される請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記PLGA中の乳酸のグリコール酸に対する割合が、70：30～90：10の範囲内である請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記インプラントは、少なくとも3ヶ月の放出持続期間を可能にする、請求項2に記載の方法。

【請求項7】

トリプトレリンアセテートは0.5～50mgの範囲内の量で存在する請求項2～6いずれか1項に記載の方法。 10

【請求項8】

インプラントの軸長は2～3cmである請求項2～7いずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

インプラントの軸長に対する直径比は1：20～1：40である請求項2～8いずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

PLGAは少なくとも60kDaの分子量を有する請求項2～9いずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】 20

【技術分野】

【0001】

本発明は、生分解性ポリマー又はコポリマーを含む、活性物質を制御して徐放（持続的放出）するための医薬的組成物に関する。更に、本発明は、少なくとも1の、ペプチド又はホルモン及びその類似体等の活性物質を制御して徐放するための医薬的組成物、並びにその医薬的組成物の製造プロセスに関する。

【0002】

本発明は特に、トリプトレリン又はその塩等のゴナドトロピン - 放出ホルモン（GnRH）類似体等の、少なくとも1の活性物質を、ポリマー又はコポリマー製スリーブ中に含む小型インプラント形状の医薬的組成物に関する。 30

【背景技術】

【0003】

GnRHは、LHRHとしても知られており、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）の分泌に關与するデカペプチドホルモンである。GnRH類似体は、GnRHをモデルにした合成ペプチド薬である。類似体は、アゴニスト又はアンタゴニストのいずれでもよい。アゴニストはGnRHレセプターを活性化して、FSH及びLHの放出を増大させる。一方、アンタゴニストは、GnRHレセプターをブロックしてFSH及びLHの放出を減少させる。

【0004】

トリプトレリンは[D-Trp⁶]LHRHとしても知られ、配伍剤（medicament）である商標DECAPEPTYL中の活性成分であり、前立腺ガン、特に進行転移性前立腺ガン、子宮内膜症、女性不妊症を含む病気、体内受精（IVF）、性早熟症；子宮筋腫（fibroids）及び子宮内膜症の過程で、通常は他のホルモンとも関係する病気の治療に使用される。 40

【0005】

GnRH類似体等のペプチドは、通常、非経口で、例えば皮下注射によって投与される。その理由は、これらが通常胃腸管内で分解されるからである。GnRH類似体治療では、長期間にわたり連続的又は繰り返して患者へ投与することが必要である。

【0006】

しかし、繰り返しの注射は、患者へ不便と不快の両方を与える。そこで徐放配合物が、 50

繰り返しの注射の必要無しに、長期間にわたり GnRH 類似体を提供するために開発されてきた。そのような配合物によって、増大する投与量の正確性及び患者満足の確実性を有する利点が加わった。

多くの公知の長期間徐放配合物の未解決課題は、従来技術では意識されていない。重要な点は、多くの GnRH 類似体での治療が、6ヶ月間以上患者への投与を必要とすることである。

【0007】

多くの公知の配合物の調製は、対応する手順が、1以上の賦形剤 (excipient) の添加、又は熱溶解及び圧縮成形等の追加的ステップを必要とする点で、かなり複雑である。

追加的賦形剤が、均一性、安定性、並びに、混合物のモールディング性又は固化を改良するためにしばしば必要とされる。従って、求める物性が賦形剤を添加する必要なしに得られることは利点になる。

【0008】

熱溶解及び圧縮成形が、活性成分をコア中に配置するために使用できる。圧縮成形では、混合物が、コア内へ導入される前に、固体へ変換されることが必要である。このステップを有する製造方法の問題は、それがかなり複雑で工業的に困難であることである。

【0009】

国際特許公開番号 WO 2005 / 117934号は、少なくとも1のインプラントを含む徐放装置を公開している。そのインプラントは、担持用材料、並びに、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アゴニスト及び/又はアンタゴニスト成分を含む医薬的組成物を有する。インプラントは、シリコン材料で形成される外側層を備えた二層構造を有することができる。1の端に開口部を有するインプラントは、配合体の一端を溶液中に浸し、外側層の材料を溶解することにより製造できる。

しかし、シリコン (silicon) の使用は、それが投与後に分解しない欠点を有する。これは、LHRH アゴニスト及び/又はアンタゴニスト成分の放出プロファイルへ悪影響を及ぼすとともに、放出完了後も被検体内に残存してしまう望ましくないシリコン廃棄物材料を生じる。

【0010】

欧州特許番号 EP 1001743号は、活性成分を含むコア及び、そのコアを完全に囲むさやを開示する。コアを完全に囲むさやを有することは、さやが放出を阻害するために、投与直後に放出される活性成分レベルは低くなり、特性を低下させる。これらインプラントも又、その製造プロセスがかなり複雑であるという第2の欠点を有する。

【0011】

米国特許番号 US 5851547号は、膨張する内側層及び、水非透過性であり内側層の膨張を制御する外側層を有する制御された放出薬配合物を開示する。薬は内側層の少なくとも1の開口末端のみを通して放出され、内側層は薬が放出される期間中ずっとその外形を維持して崩壊しない。このような配合体の問題は、薬の放出はあるパラメーター、開口部を通過して放出可能な薬量、のみで制御されることである。この問題は、非崩壊性であって放出期間を制限する内側層を採用した結果である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】 WO 2005 / 117934号

【特許文献2】 欧州特許番号 EP 1001743号明細書

【特許文献3】 米国特許番号 US 5851547号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

ある態様では、本発明は、生分解性ポリマー又はコポリマー製スリーブでコーティングされたポリ(ラクチド-コ-グリコリド)酸 (PLGA) からの GnRH 類似体トリプト

10

20

30

40

50

レリンの制御された徐放を好適に提供できる。

従って本発明の目的は、例えば、

放出長期化、

改良された放出制御、

より完全な放出、

かなり単純な製造プロセス、及び/又は

改良された生分解性、

を提供することにより、少なくとも1の問題を改善する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

10

ある態様では、本発明は、少なくとも1のGnRH類似体を制御して徐放するための細長い(elongated)インプラントであって、ポリマー製(polymeric)又はコポリマー製スリーブ及び、そのスリーブ内に、少なくとも1のGnRH類似体を含むポリマー製又はコポリマー製コアを有し、そのスリーブの少なくとも1の末端は開口し、そのスリーブは徐放中に分解する特徴を有するインプラント、を提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、下記ステップを含む細長いインプラントの製造プロセスを提供する；

生分解性ポリマー製又はコポリマー製スリーブを用意するステップ、

GnRH類似体及びポリマー又はコポリマーを組み合わせてポリマー製又はコポリマー製コアを形成するステップ、及び次に

20

コアをスリーブ内に配置するステップ。

【0016】

更に別の態様では、本発明は、GnRH類似体トリプトレリンアセテートを制御して徐放するための細長いインプラントであって、

少なくとも1の開口末端を備えたポリマー製又はコポリマー製スリーブ及び、

そのスリーブ内に、トリプトレリンアセテートを含むコアを有するインプラント、を提供する。

【0017】

更に別の態様では、本発明は、下記ステップを含む細長いインプラントの製造プロセスを提供する；

30

ポリマー製又はコポリマー製スリーブを用意するステップ、

トリプトレリンアセテートの40~80%(w/w)水溶液を用意するステップ、

スリーブ内にその溶液を配置するステップ、

その溶液を2~48時間、20~30で温置(incubating)するステップ、及び

6~24時間真空で乾燥させるステップ。

【0018】

更に別の態様では、本発明は更に、下記ステップを含む細長いインプラントの「二軸押出」による製造プロセスを提供する；

生分解性ポリマー又はコポリマー及び活性物質からなるペレットをコア押出機内に投入するステップ、

40

生分解性ポリマー又はコポリマー及び活性物質(GnRH類似体)からなるコアを押出すステップ、並びにその後の冷却ステップ、並びに

生分解性ポリマー又はコポリマーでコーティングするステップ。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】PLGAのポリマー製スリーブ内の、実施例5で製造されたトリプトレリンアセテート及びPLGAのポリマー製コア(黒四角で表す)及び実施例2で製造されたトリプトレリンアセテート及びPLGAのポリマー製コア(黒丸で表す)を有するインプラントのin vitro分解プロファイルの比較である。

50

【図2】6匹の犬における、実施例5で製造されたインプラント注射後の経過時間に応じたトリプトレリン濃度を示す(1.1mmスリーブ内5.9mgトリプトレリンアセテートポリマー製コア)。

【図3】6匹の犬における、実施例6で製造されたインプラント注射後の経過時間に応じたトリプトレリン濃度を示す(0.85mmスリーブ内6.4mgトリプトレリンアセテートポリマー製コア)。

【図4】6匹の犬における、実施例7で製造されたインプラント注射後の経過時間に応じたトリプトレリン濃度を示す(1.1mmスリーブ内9.1mgトリプトレリンアセテートポリマー製コア)。

【図5】6匹の犬における、実施例13で製造されたインプラント注射後の経過時間に応じたトリプトレリン濃度を示す(0.85mmスリーブ内6.3mgトリプトレリンアセテートコア)。

10

【図6】6匹の犬における、実施例14で製造されたインプラント注射後の経過時間に応じたトリプトレリン濃度を示す(1.10mmスリーブ内10.0mgトリプトレリンアセテートコア)。

【発明を実施するための形態】

【0020】

下記定義は、本発明をここで記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を、表示特定するために記載された。

ここで使用される用語「制御された徐放」は、患者が少なくとも1ヶ月間は活性物質の有効な投与量を受けようとする、患者中の活性物質の放出を意味する。

20

GnRHに関して使用される場合の「類似体」は、非修飾又は天然ペプチドと実質的に同じアゴニスト若しくはアンタゴニスト効果を示す、天然、組み換え若しくは合成ペプチド、又はペプチドの誘導体又は断片を意味する。

【0021】

トリプトレリンアセテートの構造(conformational)変化に関する用語「構造変化」は、水と混合した時のトリプトレリンアセテートの立体的構造変化を意味する。この変化は、例えば温度又は濃度の変化により引き起こされる。

用語「二軸押出」は、コポリマー及び/又は活性医薬的成分(API)から形成される円柱状中央体又はコア、並びにコアが固体化した後にその上に配置される管状のポリマーコーティング又はシェルを、同じ製造ラインで製造することを意味する。

30

【0022】

本発明で開示された組成物のための好適なGnRH類似体として、リユープロレリン、ブセレリン、ナファレリン、ヒストレリン、ゴセレリン、デスロレリン、ゴナドレリン、アボレリン(avorelin)、トリプトレリン、及びそれらの塩型が挙げられる。

【0023】

本発明ではGnRH類似体は、好ましくはトリプトレリン塩が使用される。更に好ましくは、GnRH類似体はトリプトレリンアセテート又はトリプトレリンパモエートである。更に好ましくは、GnRH類似体はトリプトレリンアセテートである。

【0024】

本発明では、「トリプトレリンアセテート」はトリプトレリンの酢酸塩型を意味し、それは95重量%を超える純粋トリプトレリンアセテート、好ましくは97又は98重量%を超える純粋トリプトレリンアセテートを含む。これはそれぞれ約80、84又は85重量%の純粋トリプトレリン割合に対応する。

40

【0025】

本発明では、GnRH類似体がトリプトレリンアセテートの場合、ポリマー製コア中のトリプトレリンアセテート量は、ポリマー製コアの全重量に対して30~90重量%の範囲内である。好ましくは、ポリマー製コア中のトリプトレリン量は、ポリマー製コアの全重量に対して35~65重量%の範囲内である。

【0026】

50

更に本発明の別の態様では、活性物質の徐放は少なくとも2種の機構を経て生じることができ、それは放出に対して改良された制御を可能とする。最初に、ホルモン類似体が入り口の少なくとも1の開口末端を經由して放出される。次に、ホルモン類似体は、スリーブ及びコアが分解するに従いスリーブを通過して放出される。細長いインプラントは、スリーブ及びコア間に空間を含んでもよく、その空間は徐放を補助する。

【0027】

上記ポリマー又はコポリマーは好ましくは精製されるか残存モノマー成分なしの状態で使用される。この種のポリマー又はコポリマーは、例えば米国特許番号4728721号明細書に記載されている。

【0028】

本発明の好ましい態様では、ポリマー製又はコポリマー製コアは小径の円柱状であり、その直径は好ましくは1.5mm未満、より好ましくは1mm未満、更により好ましくは0.6~0.9mmである。

【0029】

好ましくは、ポリマー又はコポリマーは、乳酸及び/又はグリコール酸から構成される。更に好ましくは、ポリマー又はコポリマーは、ポリ乳酸(PLA)、即ち乳酸から形成されるポリマーである。更に好ましくは、ポリマー又はコポリマーは、ポリ(ラクチック-コ-グリコール酸)、即ち乳酸及びグリコール酸のコポリマーである。

コポリマーPLGAは、水の存在下でエステル結合の加水分解により分解する。PLGAポリマーの分解必要時間は、一般的にその製造に使用されるモノマー割合に依存し、乳酸ユニットの割合が高いと分解必要時間が増加する。

【0030】

本発明でのPLGA中の乳酸のグリコール酸に対する割合は、70:30~90:10の範囲内である。好ましくは、PLGA中の乳酸のグリコール酸に対する割合は85:15である。PLGA中の乳酸のグリコール酸に対する割合が例えば85:15であると、PLGAポリマーが乳酸由来のユニット85%及び、グリコール酸由来のユニット15%を含むことを示す。純粋乳酸ポリマーもまた使用でき、3ヶ月を超える放出期間のために特に好適である。

【0031】

好ましくは、ポリマー製又はコポリマー製スリーブ及びポリマー製又はコポリマー製コアは、同一のポリマー又はコポリマーから形成される。ポリマー製又はコポリマー製スリーブ及びポリマー製又はコポリマー製コアは、両方とも乳酸のグリコール酸に対する割合85:15で構成されたPLGAから製造されてもよい。

【0032】

ポリマー又はコポリマーがPLGAを含む場合、好ましくは分子量は少なくとも60kDaである。更に好ましくは、PLGAの分子量は少なくとも100kDaである。最も好ましくは、PLGAの分子量は120kDa~170kDaの範囲内である。ポリマーがPLAを含む場合、PLAの分子量は、好ましくは15kDa又は20kDa(下限)~30kDa又は40kDa(上限)の間であって、より好ましくは25kDaである。

【0033】

本発明のインプラントは、少なくとも3ヶ月、好ましくは少なくとも6ヶ月の持続期間でのGnRH類似体の放出に好適である。

【0034】

GnRH類似体がトリプトレリンアセテートを含む場合、それは好ましくは0.5~50mgの範囲内の量で存在する。より好ましくは、トリプトレリンアセテートは2~20mgの範囲内で存在する。最も好ましくは、トリプトレリンアセテートは約5、6、7、8、9又は10mgの量で存在する。

【0035】

更にインプラントの軸長は1~4cmである。好ましくは、インプラントの軸長は2~3cmである。更に好ましくは、インプラントの軸長は約2.5、2.6、2.7又は2

10

20

30

40

50

． 8 c mである。最も好ましくは、インプラントの軸長は 2 . 6 c mである。

【 0 0 3 6 】

好ましくは、細長いインプラントの外径は、 0 . 7 0 m m ~ 1 . 2 m mの範囲内、より好ましくは 0 . 8 0 m m ~ 1 . 1 m mの範囲内である。更に好ましくは、細長いインプラントの外径は 0 . 8 5、 0 . 9 0、 0 . 9 5、 1 . 0 又は 1 . 1 m mである。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、インプラントの軸長に対する直径の比は 1 : 2 0 ~ 1 : 4 0である。更に好ましくは、インプラントの軸長に対する直径の比は 1 : 2 2 ~ 1 : 3 0である。より更に好ましくは、インプラントの軸長に対する直径の比は 1 : 2 3、 1 : 2 5、 1 : 2 8 又は 1 : 3 0である。

10

【 0 0 3 8 】

インプラントの最適なサイズは、その中に含まれる投与量体積及びインプラントサイズ増大に応じて増大する患者の不快感を考慮して決定できる。

【 0 0 3 9 】

更に、徐放中に細長いインプラントから放出される G n R H 類似体の割合は、 6 0 % を超える。好ましくはトリプトレリンアセテート形状の G n R H 類似体の 8 0 % を超える量が、徐放中に細長いインプラントから放出される。更に好ましくは、 9 0 % を超えるトリプトレリンアセテートが、徐放中にインプラントから放出される。最も好ましくは、 1 0 0 % のトリプトレリンアセテートが、徐放中にインプラントから放出される。

【 0 0 4 0 】

更に別の態様では、本発明は、少なくとも 1 の G n R H 類似体を定期的投与する必要のある患者を治療する方法であって、上記インプラントを患者へ注射により注入することから構成される方法に関する。

20

【 0 0 4 1 】

上記記載のとおり、更に別の態様では、本発明は下記ステップを含む細長いインプラントの製造方法を提供する；

生分解性ポリマー製又はコポリマー製スリーブを用意するステップ、

G n R H 類似体及びポリマー又はコポリマーを組み合わせてポリマー製コアを形成するステップ、及び次に、

コアをスリーブ内に配置するステップ。

30

本発明のこの態様は、 P L G A 以外の賦形剤をホルモン類似体へ添加するステップを排除することによって、改良された単純化の利点を有する。

【 0 0 4 2 】

ポリマー製スリーブ及びポリマー製コアは、例えば押出又はモールディングにより製造できる。好ましくはポリマー製スリーブ及びポリマー製コアは、熔融押出により製造される。好ましくは、ポリマー製スリーブ及びポリマー製コア製造中の第 1 ステップは、 P L G A を押出してペレットを形成することである。ペレットを形成する押出は、好ましくは約 130 ± 10 ~ 155 ± 10 、好ましくは 145 ± 10 の温度で、約 25 ± 10 r p m ~ 45 ± 10 r p m、好ましくは 35 ± 10 r p m の押出機回転速度で行われる。得られるペレットを、次に例えば低温ミル等で粉碎し、粉体にする。粉体サイズは、好ましくは 1 m m 未満、より好ましくは 5 0 0 μ m 未満である。

40

【 0 0 4 3 】

好ましくは、スリーブはポリマーペレットの押出により製造される。この押出は、好ましくは 1 3 0 ~ 1 6 0、より好ましくは 1 4 2 ~ 1 5 6 の範囲内温度で行われる。押出機の回転速度は、好ましくは 1 ~ 3 0 r p m、より好ましくは 2 ~ 6 r p m、最も好ましくは 4 r p m である。

【 0 0 4 4 】

ポリマー製コアを調製するために、粉体及び G n R H 類似体は、好ましくは約 3 0 分間 4 2 r p m での混合により組み合わせることができる。ポリマー製コアを粉体から形成するには、好ましくは二回の押出が行われる。第 1 押出では、好ましくは 1 1 0 ~ 1 3 0

50

、より好ましくは116～124の範囲内、最も好ましくは約120の温度で混合物を押し出して、ペレットを形成する。押出機の回転速度は、好ましくは1～40rpm、より好ましくは15～25rpm、最も好ましくは21rpmである。第1押出は、ブレンドの流れ性を改良し、第2押出中の供給量を一定にし、その結果均一な直径の押出物を得ることを可能とする。

【0045】

トリプトレリンアセテート及びPLGAのペレット中の、第1押出によって生じる残存水分は、好ましくは全重量に対して5重量%未満の水である。しかし、厳密な水分含量は、水分の主な発生源であるGnRH類似体の比率に影響される。この点において、第1押出由来のペレット中の残存水分は、トリプトレリン濃度が約35%の場合はより好ましくは約1.5%未満であり、トリプトレリン濃度が約50%の場合は約2%未満である。ペレットは、好ましくは第2押出前に真空乾燥して、水分含量を許容限界以下に低下させる。

10

【0046】

ペレットは、乾燥後に、好ましくは120～160、より好ましくは130～150の範囲内、最も好ましくは約140の温度で第2押出を受ける。

【0047】

ポリマー中のペプチドが溶融又は液体状態であると、その後除去しなくてはならない製造ビヒクルを使用して費用のかかる前処理を必要とせずに、混合可能となる。

【0048】

温度は、使用されるポリマー又はコポリマーに応じて適合でき、例えば、低い固有粘度のPLGA等の場合約10低く、高い粘度のPLGAでは約10高くする。

20

【0049】

ポリマー製コア製造プロセスのこの態様では、操作は、次に除去が必要な水性又は有機性溶媒を使用しての混合物前処理無しに行われる。更にこのプロセスは、混合物の凍結乾燥工程及び押出前に圧縮するための別個の予備加熱工程を必要としない。

【0050】

トリプトレリンアセテート粉体及びPLGAポリマーの固体混合物を、2つの構成成分の非固体状態を得るために十分な温度で溶融し、次に混合し、更に温度が低下する前に押出又はモールドし、得られた成形品(arrangement)を固体状態へ戻すことができる。

30

【0051】

押出機では、押出機排出口での周囲温度で操作できる。

【0052】

次に、この連続押出物を切断して適切なサイズのポリマー製コアを得る。このようにして、ポリマー製コアをスリーブ内へ配置する前に、目的投与量を得ることができる。

【0053】

外形、投与量及び目的とする放出プロファイルに応じて、ポリマー製コアの製造プロセスはまた、活性成分を少量担持した形状へも適用できる。例えば、残存水分及び活性成分量並びにポリマーの性質に関して示された上記記載は、50%未満を担持する組成物並びに、この値を超えて担持されたものへも適用される。必要な適用は、上記記載及び製造例から当業者が考慮する範囲内にある。

40

【0054】

ある態様では、ポリマー製スリーブ及びポリマー製コアの寸法は、変更可能であり、コアをスリーブ内に手動は機械的に配置できる。次に、インプラントを注射装置内に配置し、投与前にガンマ線照射してもよい。

【0055】

インプラントのサイズに応じて、治療する医師は、PCT出願公開WO2006/058745号に記載のもの等の注射装置又は標準的サイズのシリンジを使用して、投与を行うことができる。

【0056】

50

当業者は、目的とする放出プロファイルを得るために、他のポリマー又はポリマー混合物を同様に使用すること、又は、トリプトレリン塩及びPLGAポリマーが他の割合を有すること、この場合PLGAポリマーの分子量及びポリマー製コアの重量を適合させること、を選択できる。

【0057】

更に別の態様では、本発明は下記ステップを含む細長いインプラントの製造プロセスを提供する；

GnRH類似体及びポリマー又はコポリマーを組み合わせるステップ、そして次に、その組み合わせ及び生分解性ポリマー又はコポリマーを共押出するステップであって、生分解性ポリマー製又はコポリマー製スリーブ内にGnRH類似体及びポリマー製又はコポリマー製コアを有するインプラントを形成するステップ。

10

【0058】

好ましくは、GnRH類似体とポリマーを組み合わせる場合は、ペレットが形成される。
共押出温度及び押出速度は、コアを形成する組み合わせ及びスリーブを形成するポリマーの軟化点に基づいて選択される。好ましくは、共押出は単純押出に関する上記条件で行われる。

別の態様では、本発明は上記プロセスで得ることのできる上記インプラントを提供する。

【0059】

本発明は、下記ステップを含む細長いインプラントの製造プロセスを提供する；
生分解性ポリマー又はコポリマー及び活性物質からなるペレットをコア押出機内に投入するステップ、
生分解性ポリマー又はコポリマー及び活性物質からなるコアを押出すステップ、並びにその後の冷却ステップ、並びに
生分解性ポリマー又はコポリマーでコーティングするステップ。

20

【0060】

押出ヘッドとコーティング/デポジションヘッド間の距離は伸長可能であり、コーティング装置のチャンネル内へ投入する前にコアを冷却して固体化するために、溶融溝がコア押出ヘッド後に設けられる。
コア押出ヘッドとコーティング/デポジション(ヘッド)間の位置は、コアシェル型インプラントを得るために、任意で約130mm~160mm、好ましくは約150mmに調整される。選択される距離で、冷却時間を制御できる。

30

【0061】

本発明のプロセスでは、コアとシェルとの接着は、押出及びコーティングの温度、速度等のプロセスパラメーターにより制御できる。これらパラメーターを調整することにより、恒久的結合又は、コア及びシェル間に小さなエアギャップの存在を可能とするようなゆるいフィッティングを形成できる。

このプロセスにより得られる最終品は、コポリマー及び活性物質のブレンドからなるコア、並びにシェルから構成される円柱状の細長いインプラントである。シェルは、純粋なポリマー又はコポリマーから形成され、任意で、コアに使用されるコポリマーと同一又は異なる特性及び組成を有する。

40

【0062】

得られる完成品は、透明なコーティングで被覆されたコアであり、2種の部品が一体化製品を形成している。

本発明のこの態様でこのプロセスによると、円柱状コアを管に手動で挿入することにより得られるものと類似する構造のインプラントを得ることができる。

上記プロセスの重要な利点は、手動でシェル内にコアインプラントを組み立てる必要が無いことである。

【0063】

50

上記記載のとおり、更に別の態様では、本発明は、G n R H類似体トリプトレリンアセテートを制御して徐放するための細長いインプラントであって、少なくとも1の開口末端を備えたポリマー製又はコポリマー製スリーブ及び、そのスリーブ内に、トリプトレリンアセテートを含むコアを有するインプラントを提供する。

【0064】

好ましくは、トリプトレリンアセテートは、コアの粘度を増加させる構造変化を受ける。

好ましくは、スリーブは、放出中に分解する。

ポリマー製スリーブは、上記方法に従い製造することができる。

10

【0065】

好ましくは、本発明のある態様の細長いインプラント内の水含有量は、1%未満である。

好ましくは、トリプトレリンアセテート及び水のゲルは、スリーブ内に直接的に導入されるため、このプロセスではコアのモールドイング又は押出は必要ない。

【0066】

本発明の方法の1態様では、少なくとも40%のトリプトレリンアセテートを水と混合してスリーブ内に配置する。好ましくは、少なくとも50、60、70、80又は90%のトリプトレリンアセテートを、水と混合してスリーブ内に配置する。

【0067】

好ましいコアの調製方法は、40~80%(w/w)トリプトレリンアセテート及び水、好ましくは50~70%(w/w)のトリプトレリンアセテート、より好ましくは55、60又は65%(w/w)のトリプトレリンアセテート(及び水)との混合で開始される。好ましいトリプトレリンアセテート濃度は、最終的な細長いインプラント内で十分なトリプトレリンアセテート含量を可能とするものである。

20

【0068】

好ましい方法では、水及びトリプトレリンアセテートを、バルブを通して結合された分離されたコンテナ内にそれぞれ配置し、トリプトレリンアセテートのコンテナハウジング内を真空にする。バルブを開き、水をトリプトレリンアセテートのコンテナハウジング内に導入して、トリプトレリンアセテート粉体内の隙間を充填する。次に、水及びトリプトレリンアセテートにより形成されたゲルを均一化する。

30

【0069】

別の好ましい方法では、トリプトレリンアセテート及び水を、ゆるやかな攪拌により混合する。

好ましくは、コア調製に使用される水は、注射用の形態である。

【0070】

トリプトレリンアセテート及び水の混合時の温度は、好ましくは25以下に保たれ、より好ましくは15未満、より好ましくは5~10である。比較的低温に維持すると、結晶化(crystallization)又は構造変化を遅延できる。

【0071】

次に、トリプトレリンアセテート及び水をスリーブ内に適切に配置する。

半固体が管内に存在する場合、ゲルは構造変化を受け結晶化する。

40

【0072】

この2個のステッププロセスの第1ステップは、トリプトレリンアセテート及び水の半固体組成物が生成するために、2~48時間、20~40、好ましくは20~30で、大気圧下の温置を含むことができる。コアの温置は、トリプトレリンアセテート内の構造変化を生じることができる。この手法での組成物の固体化は、スリーブ内での組成物の保持(retention)を促進し、第2ステップでの組成物の乾燥を容易にする。

第2ステップでは、水分含量を減少させるために、6~24時間、室温で真空下乾燥させることができる。

50

【0073】

ある態様では、インプラントは、注射投与用装置内に手動で配置されてもよい。インプラント及び装置は、好ましくは注射投与前にガンマ線照射される。あるいは、最終(terminal)滅菌は、無菌条件でのインプラント製造により回避できる。

【0074】

更に別の態様では、本発明は、少なくとも1のGnRH類似体を定期的に投与する必要のある患者の治療方法であって、上記インプラントを患者へ注入することにより投与するステップから構成される方法に関する。

【0075】

本発明の医薬的組成物は、皮下又は筋肉内注射等の非経口経路で使用できる。

10

好ましくは、6、9又は10mgのトリプトレリンアセテートを含有する細長いインプラントとしての医薬的組成物の投与は、6ヶ月毎に繰り返される皮下注射によって行われる。

【0076】

好ましくは、本発明で開示された細長いインプラント内のトリプトレリンの使用は、前立腺ガン、特に進行転移性前立腺ガン、子宮内膜症、女性不妊症を含む病気の治療、体内受精(IVF)、性早熟症；子宮筋腫及び子宮内膜症の過程で、通常は他のホルモンとも関係する病気の治療に適用される

【0077】

本明細書に記載の全ての印刷物、特許出願、全ての特許及び他の文献は、それらを参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

下記実施例は、本発明を限定するものではなく、例示のために使用される。

【実施例】

【0078】

実施例1

ポリマー製コア製造方法：

実施例1～12は本発明のインプラント調製に関し、そのインプラントはPLGAのポリマー製管状スリーブ内に、トリプトレリンアセテート及びPLGAのポリマー製コアを有する。

スリーブ及びポリマー製コアの両方の調製に使用するため、PLGAへ第1の製造ステップを行う。このステップは、PLGAを 145 ± 10 、 35 ± 10 rpmで押し出し、得られたペレットを低温ミル内で粉碎し、 $500 \mu\text{m}$ 未満の粒子径を有するPLGA粉体を、インプラント製造用に形成することを含む。

30

ポリマー製コア製造のため、トリプトレリンアセテートの形状のGnRH類似体及びPLGA粉体を連続的に秤量した。トリプトレリンアセテートをふるいに通し、混合物塊を除去した。次に混合物ブレンドを30分混合し、次に 120 ± 4 、 21 ± 1 rpmで押し出した。

ペレットを、第2押し出前に真空乾燥し、水含有量を2%又は1.5%未満へ減少させた。細粒を 138 ± 2 、 9 ± 2 rpmで熔融押し出した。

押し出物を第2押し出中に切断し、個々のポリマー製コアを得た。

40

【0079】

実施例2

ポリマー製コア製造結果：

ポリマー製コアを実施例1で概説された一般的手順で製造した。

ポリマー製コアは、6mgの投与量(dose)を含み、測定した直径は0.85mmで全長約26mmであり、40重量%のトリプトレリンアセテート(純度97.5%以上)及び60重量%の85:15PLGA(固有粘度(inherent viscosity) = $i v$ 、クロロホルム中： 1.2 dl/g $i v$ 1.7 dl/g)を含むものであった。

【0080】

実施例3

50

ポリマー製スリーブ製造方法：

スリーブを製造するために、実施例 1 に概説された最初の調製ステップを経た P L G A 粉体を、 149 ± 7 、 4 ± 2 rpm で溶融押し出し、押し出された管を切断してスリーブを得た。

【0081】

実施例 4

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造方法：

多量のポリマー製コア及びポリマー製スリーブを、実施例 1 及び 3 それぞれで製造した。ポリマー製コア及びスリーブの寸法を変化させ、コアをスリーブ内に配置した。得られたインプラントを注射装置内に挿入して、投与前に 25 kGy を超えるガンマ線を照射した。

【0082】

実施例 5

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 1：

実施例 4 で製造された複数のインプラントを選択したところ、それらは下記表 1 に示す物性を備えていた。

【0083】

【表 1】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.0
	スリーブ外径(mm)	1.10
	スリーブ内径(mm)	0.82
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.342
	平均投与量(mg)	5.9
	平均純度(%)	97.3
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	40.2

【0084】

実施例 6

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 2：

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 2 に示す物性を備えていた。

【0085】

【表 2】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.1
	スリーブ外径(mm)	0.85
	スリーブ内径(mm)	0.65
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.597
	平均投与量(mg)	6.4
	平均純度(%)	97.6
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	70.3

【0086】

実施例 7

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 3：

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 3 に示す物性を備えていた。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

【表 3】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.0
	スリーブ外径(mm)	1.10
	スリーブ内径(mm)	0.82
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.486
	平均投与量(mg)	9.5
	平均純度(%)	97.8
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	57.2

10

【 0 0 8 8 】

実施例 8

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 4 :

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 4 に示す物性を備えていた。

【表 4】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.3
	スリーブ外径(mm)	0.87
	スリーブ内径(mm)	0.70
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.352
	平均投与量(mg)	4.2
	平均純度(%)	97.4
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	41.4

20

【 0 0 8 9 】

実施例 9

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 5 :

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 5 に示す物性を備えていた。

【表 5】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.2
	スリーブ外径(mm)	1.08
	スリーブ内径(mm)	0.90
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.345
	平均投与量(mg)	6.2
	平均純度(%)	97.5
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	40.6

40

【 0 0 9 0 】

実施例 10

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 6 :

50

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 6 に示す物性を備えていた。

【表 6】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.1
	スリーブ外径(mm)	0.85
	スリーブ内径(mm)	0.65
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.394
	平均投与量(mg)	4.1
	平均純度(%)	97.6
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	46.3

10

【0091】

実施例 1 1

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コア製造結果 7 :

実施例 4 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 7 に示す物性を備えていた。

【表 7】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.1
	スリーブ外径(mm)	0.85
	スリーブ内径(mm)	0.65
コア	トリプトレリンアセテート含量(mg/mg)	0.464
	平均投与量(mg)	4.9
	平均純度(%)	97.7
	インプラントコアのトリプトレリンアセテート担持(%)	54.6

20

【0092】

実施例 1 2

スリーブ内のトリプトレリンコア製造方法 :

実施例 1 2 ~ 1 6 は本発明のインプラント製造に関し、そのインプラントは P L G A のポリマー製管状スリーブ内にトリプトレリンアセテートコアを有する。

4 0 部の注射用水及び 6 0 部のトリプトレリンアセテートを、パルプにより結合されている 2 個の分離されたコンテナ内に秤量した。ポンプを使用して、トリプトレリンアセテートコンテナを真空にした。シリンジを接触させ、水を粉体粒子内の真空空間内に吸引させた。

水及びトリプトレリンアセテートにより形成されたゲルを、混合により均一化した。

得られた水ゲル中のトリプトレリンアセテートを、実施例 3 で製造されたスリーブ内に充填した。スリーブを充填前と後に秤量し、水中のトリプトレリンアセテートの正確な量が投与されることを確認した。

40

管内に担持されたトリプトレリンアセテート及び水を二段階で乾燥した。混合物を 2 ~ 4 8 時間、2 0 ~ 3 0 で大気圧下に温置して構造変化を生じさせ、その後 6 ~ 2 4 時間真空乾燥し、水含有量を減少させた。

【0093】

実施例 1 3

スリーブ内のトリプトレリンコア製造結果 1 :

実施例 1 2 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 8 に示す物性を備えていた。

50

【表 8】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26
	スリーブ外径(mm)	0.85
	スリーブ内径(mm)	0.65
コア	平均投与量(mg)	6.3
	平均純度(%)	98.6

10

【0094】

実施例 14

スリーブ内のトリプトレリンコア製造結果 2 :

実施例 12 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 9 に示す物性を備えていた。

【表 9】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26
	スリーブ外径(mm)	1.10
	スリーブ内径(mm)	0.85
コア	平均投与量(mg)	10.0
	平均純度(%)	98.4

20

【0095】

実施例 15

スリーブ内のトリプトレリンコア製造結果 3 :

実施例 12 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 10 に示す物性を備えていた。

【表 10】

スリーブ	スリーブ長(mm)	26.0
	スリーブ外径(mm)	1.10
	スリーブ内径(mm)	0.82
コア	平均投与量(mg)	6.3
	平均純度(%)	98.6

40

【0096】

実施例 16

スリーブ内のトリプトレリンコア製造結果 4 :

実施例 12 で製造された 6 個のインプラントを選択したところ、それらは下記表 11 に示す物性を備えていた。

【表 1 1】

スリーブ	スリーブ長(mm)	28
	スリーブ外径(mm)	1.2
	スリーブ内径(mm)	0.8
コア	平均投与量(mg)	7.2
	平均純度(%)	98.8

10

【 0 0 9 7 】

実施例 1 7

二軸押出プロセス：

粉体状態のPLGA 85：15を第1押出ししてペレットとした。約600gのPLGA粉体を押し出し、586.88gをペレットとして回収した(対応収率86%)。ペレットは変動可能であった。

押出パラメーターは下記の通りである。

【 0 0 9 8 】

【表 1 2】

パラメータ	目標値	詳細	
		最大値	最小値
温度域 1	148°C	155°C	125°C
温度域 2	148°C	155°C	125°C
温度域 3	155°C	175°C	145°C
温度域 4	130°C	145°C	115°C
スクリー速度	30tr/分	45tr/分	25tr/分
湿度	45	75	15
圧力	/	325	/
トルク	/	20	/
ストレッチ速度	/	40	/
酸素	/	40	10
切断長	1mm	/	/
直径	1000 μm	1500 μm	500 μm
浴温度	20°C	23°C	17°C
供給温度	/	27°C	17°C

20

30

40

【 0 0 9 9 】

サンプルを、直列配置された特定の装置群により一の製造ライン、コア押出機及び管コーティング/デポジションシステムにより製造した。

【 0 1 0 0 】

実施例 1 8

34%のトリプトレリンアセテートを含有するPLGA/トリプトレリンアセテートペレットコア：

この実験は、PLGA及びトリプトレリンアセテートペレット(PLGA+活性物質)で行った。このプロセス(で使用した)ペレットのトリプトレリンアセテート濃度は約3

50

4%であった。

プロセスパラメーター：

【0101】

【表13】

パラメータ	実際値
コア押出A (コア)	
温度域1 (°C)	130
温度域2 (°C)	130
温度域3 (°C)	130
材料温度 (°C)	130
材料圧力(bar)	105
スクリー速度(rpm)	8
スクリートルク(m/N)	64.7
コーティング/デポジションシステムB (コア)	
温度域1 (°C)	140
温度域2 (°C)	150
温度域3 (°C)	140
材料温度 (°C)	145
材料圧力(bar)	45
スクリー速度(rpm)	20
スクリートルク(m/N)	
カールセル速度(m/分)	

2種の部分、コア及びシェルは、相互に高い接着性を示し結合状態を維持した。

【0102】

実施例19

ポリマー製コア並びにポリマー製スリーブ内のポリマー製コアの、In vitro放出方法：実施例19及び20は、実施例2のポリマー製コア及び、実施例6のポリマー製スリーブ内のポリマー製コアのin vitro研究に関する。

実施例2及び6のインプラントのin vitro放出試験のために下記手順を使用した：装置は、自動サンプラー（商品名MAXIMIZER）用に改造され、結合されたUSPI（バスケットシステム）溶解（dissolution）浴を備え、それは、データオンライン記録用プリンター及びマルチセルシステム用分光光度計UV-Vis付きであり、プログラム制御可能な再循環浴により温度調節されている。この浴の再循環回路は、アッセイの第2部で使用される放出媒体が維持される2Lガラスを含む。分光光度計はPCへ結合され、そのPCは商品名CHEMSTATIONソフトウェアを実施し、アッセイ中のサンプリング、分析及び浴条件を制御する。

【0103】

更なる条件を下記に記載する。

温度勾配：37で56時間、24時間で55まで上昇し、終了まで55。

放出溶媒：44時間PBS pH = 7.4。次に25mlのPBS溶媒抜き取り及び予備加熱した20mM乳酸 pH = 3の導入からなる8回のトランスファー（各4時間に1回）。これらトランスファー後、放出溶媒を維持する。媒体は共に使用前に脱気された。

攪拌速度：75rpm。

溶解溶媒体積：100ml。

期間：インプラントでは7日/マイクロチューブでは10日（完全には定義されていな

10

20

30

40

50

い)。

分析オンライン：UV - Vis (280 nm)。

【0104】

実施例20

ポリマー製コア並びにポリマー製スリーブ内のポリマー製コアの、In vitro放出結果：実施例2のポリマー製コア及び実施例6のインプラントのin vitro放出プロファイルを、実施例19の手順に従って得た。in vivo放出プロファイルを図1に示す。

in vitro放出プロファイルでは、トリプトレリンアセテート及びPLGAのポリマー製コアがPLGAのポリマー製スリーブで被覆された場合には、被覆されていない場合より著しく遅かった。

10

【0105】

実施例21

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コアのIn vivo方法：

実施例21～22は、本発明のインプラントのin vivo研究に関し、そのインプラントは、トリプトレリンアセテート及びPLGAのポリマー製コアをPLGAのポリマー製管状スリーブ内に有する。

下記手順を、本発明のインプラントのin vivo試験のために使用した。

6匹の雄ビーグル犬を選択し、1個のインプラントを各犬に、首の背中側への皮下ルートにより投与した。

【0106】

20

実施例4により製造したインプラントを、注射投与用装置中に手動で配置した。インプラント及び装置を25 kGyを超えるガンマ線で照射した。シリンジ形状の装置は投与前と後に秤量し、完全な投与量を確認した。

血液サンプルを橈側皮静脈から得た。6ヶ月のサンプリングスケジュールを下記の通り用意した：注射前(時間0)、15及び30分、1、2、4、8及び12時間、次に1、2、3、7、10、15、20、24、27、30、37、44、51、60、69、76、83、90、105、120、135、150、165、180日。トリプトレリン濃度が既に検出され、犬が去勢された場合は、その時から、サンプリングが14～16日毎に一回、トリプトレリン濃度がずっと(repeatedly)検出可能濃度未満であってテストステロン濃度が去勢限界より上であるまで行われる。

30

サンプルを抗凝血剤及び保存剤を含むシリンジ内に取り出した。各シリンジの中身を、緩やかに混合した。血液サンプルは、遠心分離(1600gで20分間、4)するまで冷水浴中で保存した。最後に、1mlの血漿をテストステロン分析用のポリプロピレン低温試験管内に移し、残った血漿はトリプトレリン分析用ポリスチレン試験管内に移した。これらは、急速に-20 未満に冷凍され、その温度で分析まで保存された。

【0107】

トリプトレリン血漿濃度は、RIA方法により測定した。この方法は、予め確認されており、標準検量線の作成、及び品質管理されたサンプルの使用を含む。定量化の限界は20 pg ml⁻¹である。

更に、犬血漿サンプル中のテストステロン濃度は、0.3mlの犬血漿サンプルを、オンライン固相抽出後に、内部標準としてのトリ重水素化テストステロン及び雌犬ブランク血漿を使用したLC-MS/MSと組み合わせて分析した。この雌犬ブランク血漿は、健康な雄犬中に存在する基準的テストステロンレベルを妨害しないために使用した。この方法は、予め確認されており、標準検量線の作成、及び品質管理されたサンプルであって、雄犬中に存在する基準的テストステロンレベルを妨害しないための雌犬ブランク血漿からのサンプルの使用を含む。

40

実施例6～8の上記インプラントは、対応する実施例22～24で犬へ投与された。

投与は、外径1.2若しくは1.4mmの針を経由して、又は商品名Retrosjectorによってなされた。

【0108】

50

実施例 2 2

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コアのIn vivo結果 1 :

実施例 6 のインプラントを、実施例 2 1 の手順に従い 6 匹の犬へ注入した。in vivo 放出プロファイルを図 2 に示す。

皮下投与後、薬血漿レベルを少なくとも 8 ヶ月間、全犬において定量化した。6 ヶ月後の平均 \pm S . D . トリプトレリン血漿レベルは $0.34 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ であった。サンプリング時に対する血漿レベルのプロットは、4 時間の中央値 t_{max} で非常に良いバースト制御 (平均 \pm S D C_{max} が $1.9 \pm 0.87 \text{ ng/ml}$) を示した。次に、30 日まではトリプトレリンレベルがわずかに減少した後に、ゼロオーダー放出が 90 日まで観察された (およその中央値 C_{30-90d} 値が 0.127 ng/ml)。全犬で 90 ~ 180 日間のピーク血漿レベルを観察され、トリプトレリン濃度は $0.379 \sim 1.395 \text{ ng/ml}$ の範囲だった。

【 0 1 0 9 】

実施例 2 3

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コアのIn vivo結果 2 :

実施例 7 のインプラントを、実施例 2 1 の手順に従い 6 匹の犬へ注入した。in vivo 放出プロファイルを図 3 に示す。

皮下投与後、薬血漿レベルを少なくとも 7 ヶ月間、6 匹中 5 匹の犬において定量化した。6 ヶ月後の平均 \pm S . D . トリプトレリン血漿レベルは $0.13 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$ であった。サンプリング時に対する血漿レベルのプロットは、2.5 時間の中央値 t_{max} で、良いバースト制御 (平均 \pm S D C_{max} が $6.0 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$) を示した。次に、30 日まではトリプトレリンレベルがわずかに減少した後に、擬似的ゼロオーダー放出が 90 日まで観察された (およその中央値 C_{30-90d} 値が 0.341 ng/ml)。次に、濃度レベルは急速に 105 日まで減少した (平均 C_{90d} 値が 0.42 ng/ml から平均 C_{105d} 値が 0.10 ng/ml まで)。最終的に、全犬で 105 ~ 150 日間のピーク血漿レベルを観察され、トリプトレリン濃度は $0.226 \sim 0.678 \text{ ng/ml}$ の範囲だった。

【 0 1 1 0 】

実施例 2 4

ポリマー製スリーブ内のポリマー製コアのIn vivo結果 3 :

実施例 8 のインプラントを、実施例 2 1 の手順に従い 6 匹の犬へ注入した。in vivo 放出プロファイルを図 4 に示す。

皮下投与後、薬血漿レベルを少なくとも約 8 ヶ月間、6 匹中 5 匹の犬において定量化した。6 ヶ月後の平均 \pm S . D . トリプトレリン血漿レベルは $0.24 \pm 0.26 \text{ ng/ml}$ であった。サンプリング時に対する血漿レベルのプロットは、4 時間の中央値 t_{max} で、良いバースト制御 (平均 \pm S D C_{max} が $7.4 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$) を示した。次に、20 日まではトリプトレリンレベルがわずかに減少した後に、擬似的ゼロオーダー放出が 150 日まで観察された (およその中央値 C_{20-150d} 値が 0.36 ng/ml)。

【 0 1 1 1 】

実施例 2 5

ポリマー製スリーブ内のトリプトレリンコアのIn vivo結果 1 :

実施例 2 5 及び 2 6 は、本発明のインプラントのin vivo研究に関し、そのインプラントは、トリプトレリンコアを PLGA のポリマー製管状スリーブ内に有する。

実施例 1 3 のインプラントを、実施例 2 1 の手順に従い 6 匹の犬へ注入した。in vivo 放出プロファイルを図 5 に示す。

皮下投与後、薬血漿レベルを少なくとも 6 ヶ月間、全犬において定量化した。6 ヶ月後の平均 \pm S . D . トリプトレリン血漿レベルは $0.09 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$ であった。サンプリング時に対する血漿レベルのプロットは、1 時間の中央値 t_{max} で良いバースト制御 (平均 \pm S D C_{max} が $6.4 \pm 2.3 \text{ ng/ml}$) を示した。次に、1 時間 ~ 12 時間までのトリプトレリンレベルの急速な減少後、ゼロオーダー放出が 40 日まで観察され

10

20

30

40

50

た（およその中央値 $C_{0.5-40d}$ 値が 0.633 ng/ml ）。大部分の犬で $40 \sim 90$ 日及び $98 \sim 180$ 日間の 2 個のピーク血漿レベルが観察され、トリプトレリン濃度はそれぞれ $0.414 \sim 2.164 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 及び $0.307 \sim 1.311 \text{ ng/ml}$ の範囲だった。

【0112】

実施例 26

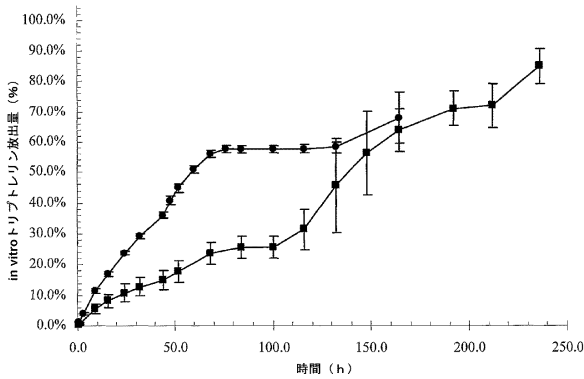
ポリマー製スリーブ内のトリプトレリンコアの In vivo 結果 2 :

実施例 14 のインプラントを、実施例 21 の手順に従い 6 匹の犬へ注入した。in vivo 放出プロファイルを図 6 に示す。

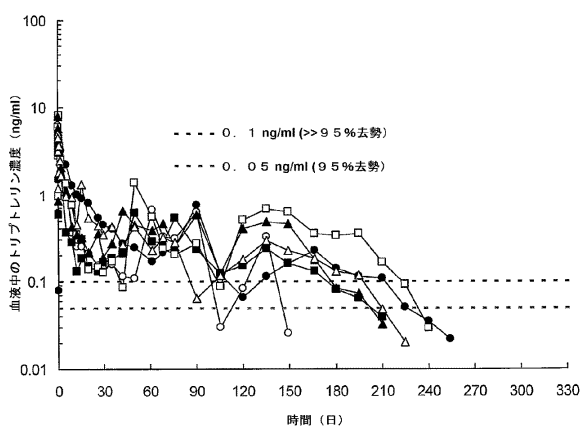
皮下投与後、薬血漿レベルを少なくとも 6 ヶ月間、6 匹中 5 匹の犬において定量化した。6 ヶ月後の平均 \pm S.D. トリプトレリン血漿レベルは $0.12 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ であった。サンプリング時に対する血漿レベルのプロットは、1 時間の中央値 t_{max} で、良いバースト制御（平均 \pm S.D. C_{max} が $8.9 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ ）を示した。次に、1 時間 ~ 1 日までのトリプトレリンレベルの急速な減少後、ゼロオーダー放出が 30 日まで観察された（およその中央値 $C_{0.5-30d}$ 値が 0.552 ng/ml ）。その後、大部分の犬で $30 \sim 90$ 日及び $90 \sim 180$ 日間の 2 個のピーク血漿レベルが観察され、トリプトレリン濃度はそれぞれ $0.323 \sim 3.709 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 及び $0.457 \sim 2.247 \text{ ng/ml}$ の範囲だった。

10

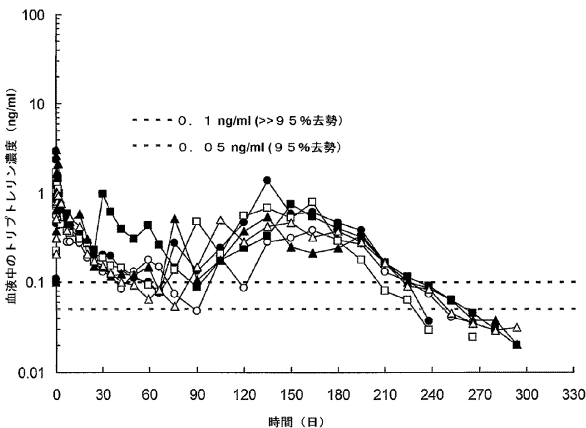
【図 1】



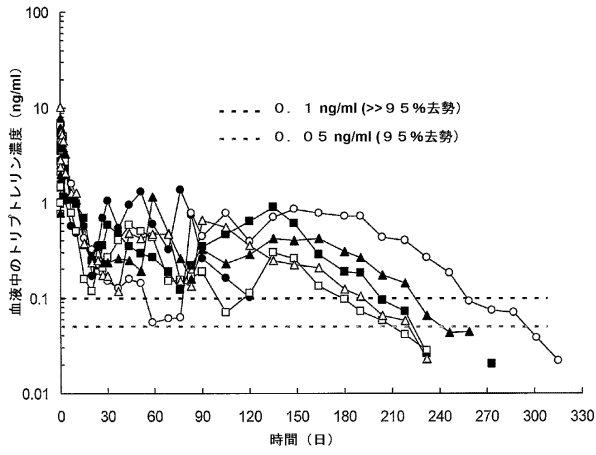
【図 3】



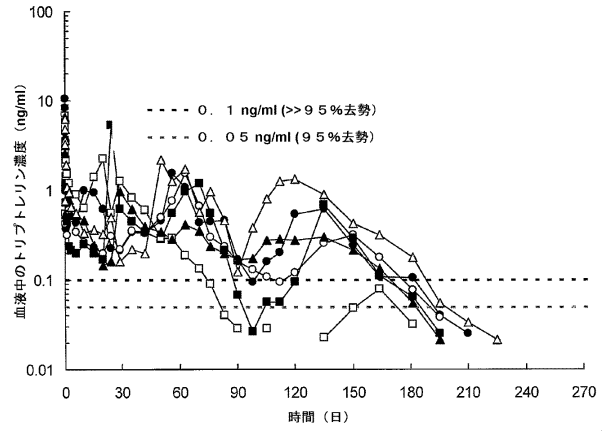
【図 2】



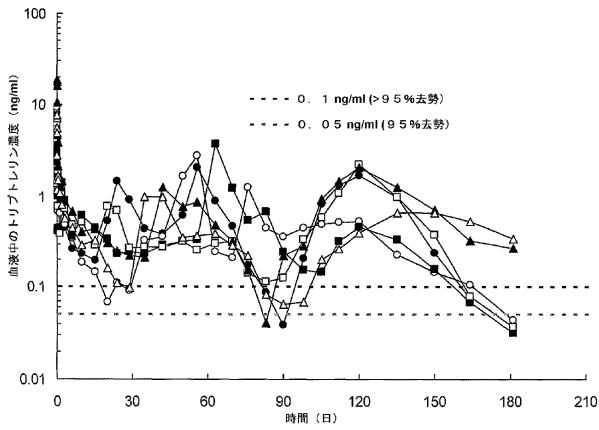
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ローランド・シェリフ - シェイク
スペイン国エ08860カステルデフェルス(バルセロナ)、セノパセオ・ファリゴラ、12
- (72)発明者 フレデリック・ラコンブ
スペイン国エ08190サン・クガット・デ・バジェス(バルセロナ)、2セ、アヴェニエーダ・ロケタス、45
- (72)発明者 マリア - ルイサ・トルレス・サルガド
スペイン国エ08019バルセロナ、セノホセ・プラ・21・5・2ア
- (72)発明者 ベリーヌ・カンブリエル
スペイン国エ08017カタルーニャ(バルセロナ)、アティコ・1、プラザ・ホアキン・ペナ・エネ・8
- (72)発明者 メルセ・カルドゥス・マラスピナ
スペイン国エ08758セルベロ(バルセロナ)、ウルバニザシオン・エル・ミラドル・デ・セルベロ、2、セノデ・ラ・ビーニャ
- (72)発明者 イサベル・ディアス・デル・コンスエロ
スペイン国エ08029バルセロナ、ソブレアティコ・2ア、カレ・パリ・エネ・81
- (72)発明者 マルティン・モンテス
スペイン国エ08192サン・キルツェ・デル・バリェス(バルセロナ)、2ア、3、12、ランブラ・リュイス・コンパニス
- (72)発明者 ファピアン・ジャンネロ
フランス国エフ78000ヴェルサイユ、リュ・ド・オランジェリー23
- (72)発明者 マリー・デルポルト
フランス国エフ28000シャルトル、パティモン・ベ、リュ・デ・コンテス22
- (72)発明者 アンヌ・プロシャール
フランス国エフ28100ドルー、リュ・ジャン・メルモーズ8
- (72)発明者 ジョエル・リシャール
フランス国エフ78490モンフォール・ラムリ、リュ・ド・ブルターニュ5

審査官 光本 美奈子

- (56)参考文献 特表2009-513493(JP,A)
特表2007-520533(JP,A)
特表2001-504442(JP,A)
特表2005-532313(JP,A)
特表2002-531486(JP,A)
特表2006-525306(JP,A)
米国特許出願公開第2006/0029637(US,A1)
Horm Res., Vol.32 No.Suppl 1 p.93-102 (1989)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00~38/58
A61L 15/00~33/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
PubMed