

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5628467号
(P5628467)

(45) 発行日 平成26年11月19日(2014.11.19)

(24) 登録日 平成26年10月10日(2014.10.10)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34

請求項の数 12 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2006-517693 (P2006-517693)	(73) 特許権者	501224877
(86) (22) 出願日	平成16年6月25日 (2004. 6. 25)		シヴィダ・ユーエス・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2007-537977 (P2007-537977A)		PSIVIDA US, INC.
(43) 公表日	平成19年12月27日 (2007.12.27)		アメリカ合衆国、02472 マサチューセッツ、ウォータータウン、プレゼント・ストリート400
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/020547		
(87) 国際公開番号	W02005/000268	(74) 代理人	100067817
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005. 1. 6)		弁理士 倉内 基弘
審査請求日	平成19年6月22日 (2007. 6. 22)	(74) 復代理人	110000523
審査番号	不服2012-5434 (P2012-5434/J1)		アクシス国際特許業務法人
審査請求日	平成24年3月22日 (2012. 3. 22)	(72) 発明者	ポール アシュトン
(31) 優先権主張番号	60/483, 316		アメリカ合衆国 02108-1025
(32) 優先日	平成15年6月26日 (2003. 6. 26)		マサチューセッツ、ボストン、プリマー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ストリート 19
(31) 優先権主張番号	60/501, 947		最終頁に続く
(32) 優先日	平成15年9月11日 (2003. 9. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 生体分解性徐放性ドラッグデリバリーシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記を含有するドラッグデリバリーアセンブリ：

内側コア；ただし、前記内側コアはゲルであり、該ゲルは下記を含有する；

(i) ポリエチレングリコール(PEG)、

(ii) ポリ(dl-乳酸グリコール酸共重合体)(PLGA)、及び

(iii) 少なくとも1の薬剤；

ただし、少なくとも1の薬剤はペプチド又は蛋白質である、並びに、

前記少なくとも1の薬剤に対して非浸透性であり、上記内側コア表面積の少なくとも50%且つ100%未満を覆う第一ポリマー層；ただし、第一ポリマー層は生理的流体中に不溶である。

【請求項2】

更に少なくとも1の薬剤を透過する第二ポリマー層を含有する請求項1のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項3】

少なくとも1の薬剤は第二ポリマー層の透過係数が少なくとも 1×10^{-5} cm/sである請求項2のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項4】

上記第一ポリマー層は生理的流体中に存在する生物学的酵素及び蛋白質を透過しない請求項1～3いずれか1項記載のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 5】

上記アセンブリは水透過可能である請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 の薬剤は内側コア中へ浸透する水により開裂されるプロドラッグを含有する請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 7】

少なくとも 1 の薬剤はプロドラッグである請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 8】

上記少なくとも 1 の薬剤はポリオキシエチレンエーテルへ共役結合された請求項 7 のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 9】

患者への投与に適切な有効量の薬剤を含有する請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリ。

【請求項 10】

下記ステップを有するドラッグデリバリーアセンブリの製造方法：
内側コアを提供するステップ、但し、上記内側コアはゲルであり、前記ゲルはポリ(dl-乳酸グリコール酸共重合体)(PLGA)及びポリエチレングリコール(PEG)を含有し、前記少なくとも 1 の薬剤が上記内側コア中に分散され、前記少なくとも 1 の薬剤がペプチド又は蛋白質である；並びに、
上記内側コアと第一ポリマー層とを組み合わせるステップ、但し、上記第一ポリマー層は少なくとも 1 の薬剤を透過しないが上記内側コア表面積の少なくとも 50% 且つ 100% 未満を覆う。

【請求項 11】

それを必要とする患者への薬剤を投与するために適用される請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリを含有する医療装置。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載のドラッグデリバリーアセンブリであって、前記少なくとも 1 の薬剤の、前記アセンブリからの放出速度が、前記内側コア中の前記少なくとも 1 の薬剤の溶解性によって主に限定される、該アセンブリ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は徐放性ドラッグデリバリーシステム、上記システムを組み込んだ医療装置、並びにその使用及び製造方法に関する。本発明のシステムは、生体分解性ドラッグデリバリー装置を形成し、それは生体適合性固体及び生体適合性流体組成物を含有し、目的の徐放性ドラッグデリバリーを達成する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景：

数多くの技術及びシステムがドラッグデリバリーを増強するために開発されてきた。主要な目的は、薬のデリバリー速度に対する十分な制御を可能とする条件下で薬の徐放を提供することである。幾つかのシステムは、この制御のためにポリマードラッグデリバリー装置を使用しているが、他のものは、薬の化学的特性を一時的に変更したり、薬剤を賦形剤又は他の薬剤と一緒に包装して徐放を達成している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかしやはり改良されたドラッグデリバリー制御を可能とするシステムが求められてい

10

20

30

40

50

る。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明のまとめ：

本発明は、生体適合性流体及び生体適合性固体コア成分を含有し、その生体適合性固体は生体適合性流体中よりも生理的流体中に溶けにくい、ポリマードラッグデリバリー装置を形成する徐放性ドラッグデリバリーシステムに関する。上記システムは目的の徐放性ドラッグデリバリーを可能とする。本発明は又、そのシステムを使用する医療装置及びその使用方法をも目的とする。

また、一側面において本発明は以下の発明を包含する。

10

(発明1)

下記を含有するドラッグデリバリーシステム：

下記を含有する内側コア；

(i)生体適合性流体成分、

(i i)生体適合性流体成分中に分散、懸濁又は溶解された生体適合性固体成分、但し上記生体適合性固体成分は生理的流体中より生体適合性流体成分中で溶解性がより高い、及び

(i i i)上記内側コア中に分散、懸濁又は溶解された少なくとも1の薬剤；並びに、上記内側コアの少なくとも一部であるが100%未満の部分に覆う第一ポリマー層。

(発明2)

更に少なくとも1の薬剤を透過する第二ポリマー層を含有する発明1のドラッグデリバリーシステム。

20

(発明3)

内側コアの生体適合性流体成分は、親水性、疎水性、又は両親媒性流体である発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明4)

生理的流体と接触する時に、上記生体適合性固体成分は沈殿又は相転移を生じる発明3のドラッグデリバリーシステム。

(発明5)

上記親水性ポリマーはポリエチレングリコール(PEG)である発明3のドラッグデリバリーシステム。

30

(発明6)

上記生体適合性流体成分は生体適合性オイルである発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明7)

上記第一ポリマー層は少なくとも1の薬剤を透過しない発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明8)

上記生体適合性固体成分は生体分解性ポリマーである発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明9)

上記生体分解性ポリマーはポリ(dl-乳酸グリコール酸共重合体)(PLGA)である発明8のドラッグデリバリーシステム。

40

(発明10)

第一ポリマー層は内側コアの少なくとも約50%を覆う発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明11)

上記生体適合性流体及び生体適合性固体成分は、生理的流体と接触するとゲルを形成する発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明12)

上記少なくとも1の薬剤は、上記ゲルへ転換される前の内側コア内よりも、ゲル体中の

50

内側コア内の溶解性が少なくとも10%高い発明11のドラッグデリバリーシステム。

(発明13)

少なくとも1の薬剤は周囲の生理的流体中で溶解性が中程度以下である発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明14)

生理的流体との接触後の内側コアは、上記流体との相互作用前の内側コアよりも少なくとも10%薬剤透過性が低い発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明15)

上記薬剤は生体適合性流体成分中では溶解性が低いが、その薬剤は上記生体適合性流体成分中への溶解時に内側コアを透過可能である発明1のドラッグデリバリーシステム。

(発明16)

少なくとも1の薬剤は第二層の透過係数が少なくとも約 1×10^{-5} cm/sであるが約 1×10^{-2} cm/s未満である発明2のドラッグデリバリーシステム。

(発明17)

少なくとも1の薬剤のシステムからの放出速度は、内側コア中の少なくとも1の薬剤の透過性により主に限定される発明1~16いずれか1項記載のドラッグデリバリーシステム。

(発明18)

上記第一ポリマー層は生理的流体中に存在する生物学的酵素及び蛋白質を実質的に透過しない発明1~16いずれか1項記載のドラッグデリバリーシステム。

(発明19)

上記装置は水透過可能である発明1~16いずれか1項記載のドラッグデリバリーシステム。

(発明20)

内側コアは内側コア中へ浸透する水により開裂されるコドラッグ又はプロドラッグを含有する発明1~16いずれか1項記載のドラッグデリバリーシステム。

(発明21)

下記を含有するドラッグデリバリーシステム：
生体適合性流体成分、及び生体適合性流体成分中に分散、懸濁又は溶解された生体適合性固体成分を含有する内側コアであり、上記生体適合性流体は液体試薬であり、上記生体適合性固体成分は生理的流体中より生体適合性流体成分中で溶解性がより高い内側コア；並びに、上記内側コアの少なくとも一部であるが100%未満の部分に覆う第一ポリマー層。

(発明22)

更に少なくとも1の薬剤を透過する第二ポリマー層を含有する発明21のドラッグデリバリーシステム。

(発明23)

内側コアの生体適合性流体成分は、親水性、疎水性、又は両親媒性流体である発明21のドラッグデリバリーシステム。

(発明24)

生理的流体と接触する時に、上記生体適合性固体成分は沈殿又は相転移を生じる発明23のドラッグデリバリーシステム。

(発明25)

上記親水性ポリマーはポリエチレングリコール(PEG)である発明23のドラッグデリバリーシステム。

(発明26)

上記第一ポリマー層は少なくとも1の薬剤を透過しない発明21のドラッグデリバリーシステム。

(発明27)

上記生体適合性固体成分は生体分解性ポリマーである発明21のドラッグデリバリーシ

10

20

30

40

50

ステム。

(発 明 2 8)

上記生体分解性ポリマーはポリ(dl-乳酸グリコール酸共重合体)(PLGA)である発明 2 7 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 2 9)

上記第一ポリマー層は内側コアの少なくとも約 5 0 % を覆う発明 2 1 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 0)

上記生体適合性流体及び生体適合性固体成分は生理的流体と接触するとゲルを形成する発明 2 1 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 1)

上記少なくとも 1 の薬剤は、上記ゲルへ転換される前の内側コア内よりもゲル体中の内側コア内の溶解性が少なくとも 1 0 % 高い発明 3 0 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 2)

少なくとも 1 の薬剤は周囲の生理的流体中で溶解性が中程度以下である発明 2 1 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 3)

生理的流体との接触後の内側コアは、上記流体との相互作用前の内側コアよりも少なくとも 1 0 % 薬剤透過性が低い発明 2 1 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 4)

上記薬剤は生体適合性流体成分中では溶解性が低い、その薬剤は上記生体適合性流体成分中への溶解時に内側コアを透過可能である発明 2 1 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 5)

少なくとも 1 の薬剤は第二層の透過係数が少なくとも約 1×10^{-5} cm/s であるが約 1×10^{-2} cm/s 未満である発明 2 2 のドラッグデリバリーシステム。

(発 明 3 6)

少なくとも 1 の薬剤はプロドラッグである発明 1 ~ 1 6 又は 2 1 ~ 3 5 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリー装置。

(発 明 3 7)

上記少なくとも 1 の薬剤はポリオキシエチレンエーテルへ共役結合された発明 3 6 のドラッグデリバリー装置。

(発 明 3 8)

発明 1 ~ 1 6 又は 2 1 ~ 3 5 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーシステム；並びに

少なくとも 1 の薬剤を体内の部位へデリバリーできる医薬的に適用可能なキャリアを含有するドラッグデリバリー装置。

(発 明 3 9)

少なくとも 1 の薬剤は、ポリオキシエチレンエーテルへ共役結合された薬剤を含有するプロドラッグである発明 3 8 のドラッグデリバリー装置。

(発 明 4 0)

発明 1 ~ 1 6 又は 2 1 ~ 3 5 いずれか 1 項記載のドラッグデリバリーシステム(但し上記システムは患者の治療に適切な有効量の薬剤を含有する)の提供；及び上記ドラッグデリバリーシステムの患者への投与、を含有するそれを必要とする患者への試薬注入方法。

(発 明 4 1)

下記ステップを有するドラッグデリバリーシステムの製造方法：
内側コアを提供するステップ、但し、上記内側コアは生体適合性固体成分及び生体適合性流体成分を含有し、内側コアの少なくとも一部は生理的流体との接触時にゲルへ転換される液体として提供され、少なくとも 1 の薬剤が上記内側コア中に分散されている；並びに

上記内側コアと第一ポリマー層とを組み合わせるステップ、但し、上記第一ポリマー層は少なくとも1の薬剤を透過しないが上記内側コアの少なくとも一部であるが100%未満の部分を覆う。

(発明42)

上記内側コア及び第一ポリマー層は共押し出し成形により組み合わせられる発明38の方法。

(発明43)

それを必要とする患者への薬剤を投与するために適用される発明1~16又は21~35いずれか1項記載のドラッグデリバリーシステムを含有する医療装置。

【発明を実施するための最良の形態】

【0005】

本発明の詳細な説明：

本発明は、治療有効量の薬剤を含有する内側コア又はリザーバー、非透過性、微少又は部分的に薬剤透過性の第一被覆層及び、任意で薬剤透過性又は半透過性の第二被覆層を備えたポリマードラッグデリバリーシステム(ポリマー系)を提供する。又、追加的層も任意で使用できる。

上記内側コアは、生体適合性流体及び生体適合性固体成分を有し、上記生体適合性固体成分は生理的流体中より生体適合性流体成分中で溶解性がより高い。上記生体適合性流体は親水性、疎水性又は両親媒性でもよく；ポリマー性又は非ポリマー性でもよい。この流体は、生体適合性オイル(ゴマ油、商標「miglyol」等)でもよい。ある態様では、生体適合性固体(例えば、生体分解性ポリマー)は生体適合性流体中に分散、懸濁又は溶解される(「生体適合性コア成分」を形成する)。又、少なくとも1の薬剤も、生体適合性コア成分中に分散、懸濁又は溶解される。例えば、薬剤は生体適合性流体中に溶解される。例えば、生体適合性流体は、生体適合性固体と組み合わせられた場合に、注射に適切な形状である液体試薬でもよい。

【0006】

例えば、内側コアは生体適合性流体及び生体適合性固体成分を有し、上記生体適合性流体成分は、液体薬であるか又は薬がその中に溶解された液体を含有するものであり、その生体適合性固体成分は液体薬中に分散、懸濁又は溶解されて生体適合性コア成分を形成する。他の薬又は薬剤は、必ずそうとは限らないが、生体適合性コア成分中に分散、懸濁又は溶解されてもよい。

【0007】

内側コアを取り囲む第一被覆層は、非透過性、微少又は部分的透過性ポリマーであり、1以上の拡散口又は孔(ポア)を形成し、それらは更に薬剤をコアからシステム外部へ拡散することを可能とする。このシステムからの薬剤放出速度は、コア中の薬剤透過性、薬剤の生体適合性コア成分中での溶解度、薬剤の生体適合性コア成分中の熱力学的活性、コアから周囲の生理的流体への薬剤のポテンシャル勾配、拡散孔径、及び/又は第一若しくは追加的被覆層の透過性により制御される。例えば、被覆層は生体分解性であってもよく、別の例では非生体分解性でもよい。

【0008】

米国特許第5378475、5773019、5902598、6001386及び6375972号、並びに出願中の米国特許出願第10/428214及び60/501947号には、1以上のポリマー被覆層を有する徐放性ドラッグデリバリーシステムの種々の例が記載されている。例示のためであり本発明を限定するものではないが、これら装置は本発明のシステムで有効に使用でき、これら資料の全ての開示をここで資料として使用する。

【0009】

好ましくは、第一被覆層は少なくとも1のポリマーを含有し(任意で1以上のポリマーを含有してもよい)、好ましくは生体分解性であるが、非生体分解性でもよい。第一被覆層は、内側コアの表面の少なくとも一部を覆うが、好ましくは全てではなくそこを通

10

20

30

40

50

て薬剤が内側コアから通過できる少なくとも1の拡散孔を残す。例えば、特に非透過性の場合、膜は1以上の孔を有する。第二層が使用される場合、それは第一被覆層及び内側コアを部分的に覆うか、本質的に全てを覆い、その薬剤透過性は薬剤が周囲の流体中へ拡散することを可能とする。

【0010】

種々のポリマーが、本発明の被覆層を形成するために適切である。好ましいポリマーは生理的流体中にほとんど不溶である。適切なポリマーとして天然又は合成ポリマーが挙げられる。ポリマーの例示として、本発明を限定するものではないが、ポリ酢酸ビニル、架橋ポリビニルアルコール、架橋ポリビニルブチレート、エチレンエチルアクリレートコポリマー、ポリエチルヘキシルアクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリビニルアセタール、可塑性エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルアルコール、エチレン塩化ビニルコポリマー、ポリビニルエステル、ポリビニルブチレート、ポリビニルホルマル、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性軟質ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、架橋ポリビニルピロリドン、ポリトリフルオロクロロエチレン塩素化ポリエチレン、ポリ(1,4-イソプロピリデンジフェニレンカーボネート)、塩化ビニリデン、アクリロニトリルコポリマー、ビニル-塩素-ジエチルフマレートコポリマー、シリコーンゴム、医療規格ポリジメチルシロキサン、エチレン-プロピレンゴム、シリコーン-カーボネートコポリマー、塩化ビニリデン-塩化ビニルコポリマー、塩化ビニル-アクリロニトリルコポリマー、塩化ビニリデン-アクリロニトリドコポリマー等が挙げられる。

【0011】

生体適合性コア成分は、生体適合性ポリマー性流体又は非ポリマー性流体若しくは生体適合性オイル中に少なくとも部分的に分散、懸濁又は溶解された、少なくとも1の生体適合性固体(例えば、生体分解性ポリマー)を含有する。更に、生体適合性固体は、隣接した周囲の生理的流体中よりも生体適合性流体又はオイル中により溶解しやすく、装置が生理的流体に接触して設置された場合に、生体適合性コア成分は沈殿するか相転移を生じる。内側コアはゲルとして供給されてもよい。それは好ましくは微粒子又は水若しくは生理的流体との接触に際してゲルへ転換される液体として供給される。例えば、生体適合性(例えば、非ポリマー性)流体は、遊離塩基型の薬剤を含有してもよい。

【0012】

例えば、生体適合性コア成分の生体適合性流体は、親水性(例えば、PEG、商標「cremophor」、ポリプロピレングリコール、グリセロールモノオレエート等)、疎水性、又は両親媒性でもよい。例えば、上記流体はモノマー、ポリマー又はそれらの混合物でもよい。使用される場合、生体適合性オイルはゴマ油、商標「miglyol」等でもよい。

【0013】

例えば、注入可能な液体が使用され、注射により相転移を受けin situでゲルデリバリービヒクルへ変換されてもよい。例えば、内側コア中の少なくとも1のポリマーは、生理的流体へさらされると薬剤-含有液体相から薬剤注入されたゲル相へ変換される。in situゲル化組成物を基礎とする技術は、米国特許第4938763、5077049、5278202、5324519及び5780044号に記載されており、それらの全てを本発明で適用でき、これら資料の全ての開示をここで資料として使用する。

【0014】

例えば、薬剤はポリオキシエチレンエーテルへ共役結合され、その共役結合は薬剤を放出するためにin vivoで開裂可能でもよい。例えば、薬剤は徐放的に放出される。共役(結合)性プロドラッグ(例えば、PEG-薬剤共役)の形成及び適用方法は、米国特許第5681964号及び米国予備出願第60/539306号に記載されており、その明細書は全てを資料として使用する。

【0015】

10

20

30

40

50

例えば、薬剤は別の薬剤のPEG化された(pegylated)プロドラッグでもよい。

例えば薬剤は下記構造 1 を有する化合物でもよい。

$A(-L-)_m S_n \cdots$ 構造 1

但し A は医薬活性剤 A' の残基であり、L は共役結合又は結合基成分を表し、S は式 $(OCH_2CH_2)_p OR$ を有するポリオキシエチレンエーテルグループ(但し p は 2 ~ 12 であり、R は $C_1 \sim C_4$ アルキル基である)である。生体適合性流体は p がある範囲である化合物の混合物を含有するが; 好ましくは p は 1 の値であり上記組成物は只 1 個の構造 1 の化合物を含有する。結合又は結合基 L は *in vivo* 開裂可能であり、活性剤 A' を放出できる。薬剤 A' は通常、結合基 L が容易に結合できる 1 以上の官能基を形成する。これら官能基の例として、本発明を限定するものではないが $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び $-SH$ 基が挙げられる。

10

【0016】

加水分解又は酵素触媒作用のいずれかにより *in vivo* 開裂可能な結合及び結合基の例として、本発明を限定するものではないが、エステル、アミド、カルバマート、カーボネート、オルソエステル、環状ケタール、チオエステル、チオアミド、チオカルバマート、チオカーボネート、ザンデート、ジスルフィド及びフォスフェートエステルが挙げられる。エステル結合基、カーボネート結合基、及び/又はアミノ酸結合基成分が好ましい。ポリオキシエチレン誘導体の酵素的に開裂可能結合基は、例えば、米国特許第 6 1 2 7 3 5 5 号、Ulbrichら、Makromol.Chem.1986;187:1131-1144、及びConoverら、「抗癌剤設計」1999;14:499-506及びここで挙げられた多くの資料に記載されており、これら結合基の使用

20

【0017】

m 及び n の値は一般的には 1 ~ 4 の範囲であるが、それより大きい値も本発明の範囲内である。一般的に、結合基は二価であり、m 及び n は同一の値をとるが、例えばケタール又はオルソエステル結合基中のように単一成分 S へ複数の結合で結合することも採用できる。一方、複数成分 S も単一結合基 L を介して結合でき、例えば薬剤 A と $-C(=O)CH[(OCH_2CH_2)_p OR]_2$ 又は $-P(=O)[(OCH_2CH_2)_p OR]_2$ 等成分とのエステル化が挙げられる。m > 1 及び/又は n > 1 の場合、L 及び S のそれぞれの発生率は同一又は異なる。

30

【0018】

A で表される残基はいずれの薬剤由来でもよく、本発明を限定するものではないが、ステロイド(好ましくはコルチコステロイド)、レチノイド、NSAID、ビタミン D₃ 及びビタミン D₃ 類似体、抗生物質、及び抗ウイルス性薬剤が挙げられる。他の適切な薬剤として、酵素、ペプチド及び他の巨大分子が挙げられる。本発明の一例では、全てのトランス-レチノイン酸は A で表される残基には含まれないが、他の例ではレチノイドが A で表される残基には含まれない。

【0019】

適切なステロイドとして、本発明を限定するものではないがアンドロゲン性及びエストロゲン性ステロイドホルモン、アンドロゲンレセプターアンタゴニスト及び 5 - -還元酵素阻害剤、並びにコルチコステロイドが挙げられる。特別な例として、本発明を限定するものではないがアルクロメタゾン、クロベタゾール、フルオシノロン、フルオコルトロン、ジフルコルトロン、フルチカゾン、ハルシノニド、モメタゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン及びデキサメタゾン、並びにそれらの種々のエステル及びアセトニドが挙げられる。

40

【0020】

適切なレチノイドとして、本発明を限定するものではないがレチノール、レチナール、イソトレチノイン、アシトレチン、アダパレン、タザロテン、及びベキサロテンが挙げられる。

50

適切なNSAIDとして本発明を限定するものではないがナプロキセン、スプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、フルルピプロフェン、ジクロフェナク、インドメタシン、セレコキシブ、及びロフェコキシブが挙げられる。

適切なビタミンD₃類似体として、本発明を限定するものではないがドキセルカルシフェロール、セオカルシトール、カルシボトリエン、タカルシトール、カルシトリオール、エルゴカルシフェロール、及びカルシフェジオール(カルシジオール)が挙げられる。

【0021】

適切な抗ウィルス性薬剤として、本発明を限定するものではないがトリフルリジン、シドフォビル、アシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、及びドコサノールが挙げられる。適切な抗細菌性薬剤として、本発明を限定するものではないがメトロニダゾル、クリンダマイシン、エリスロマイシン、バンコマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ロメフロキサシン、バシトラシン、ネオマイシン、ムピロシン、及びポリミキシンBが挙げられる。本発明の抗ウィルス性及び抗細菌性プロドラッグは、応答性(responsive)全身感染の治療に適切に使用できる。

10

【0022】

結合基Lはin vivo開裂可能であり、即ち本発明の化合物は酵素的触媒作用の存在下又は非存在下で加水分解され又は開裂され、in situで活性剤を生成する。

適切な結合基の例として、本発明を限定するものではないが、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2O-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-OC(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-4}-O-$ 、及び $-C(=O)-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、並びに $-C(=S)-NH-$ が挙げられる。適切な結合基は、「プロドラッグ: Topical and Ocular Drug Delivery」1992、K.B.Sloan編、Drugs and the Pharmaceutical Sciences、Vol.53(Marcel Dekker)に記載されている。開裂速度は、活性剤及びポリオキシエチレンエーテルの厳密な構造、並びに結合基又は結合Lの性質及び結合の位置に依存して変化することは当然である。特に結合基のプロドラッグ開裂の効率性は、A.Stichcomb、2003、Pharm Res.20:1113-1118記載の方法を参照して当業者に容易に決定できる。

20

【0023】

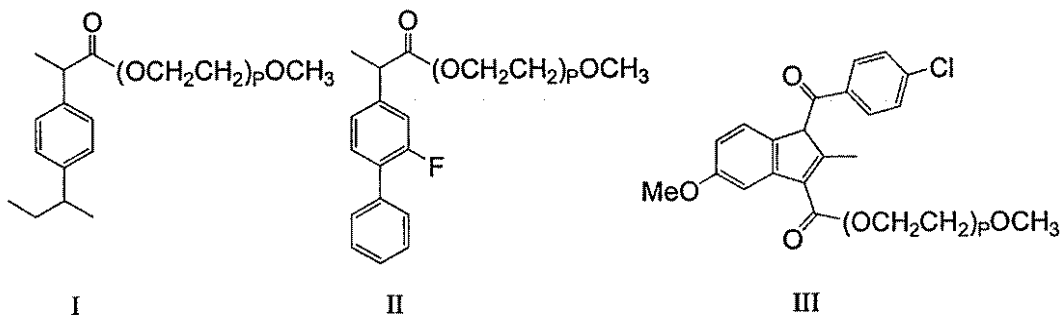
結合基又は結合Lは、 $-OH$ 、 SH 、 NH_2 及び $COOH$ 基等の置換可能な水素を有する局所的に活性な薬剤中に存在するいずれの適切なヘテロ原子にも結合できる。例示として、トリアムシノロンアセトニドの遊離水酸基は成分 $-C(=O)(OCH_2CH_2)_pOR$ でアシル化されることができる。

30

【0024】

例えば、活性剤はカルボン酸基を含み、そのカルボン酸基は式 $HO(CH_2CH_2O)_pR$ のポリオキシエチレンエーテルでエステル化されてもよい。例えば、本発明を限定するものではないが下記構造I、II及びIIIが挙げられる：

【化1】



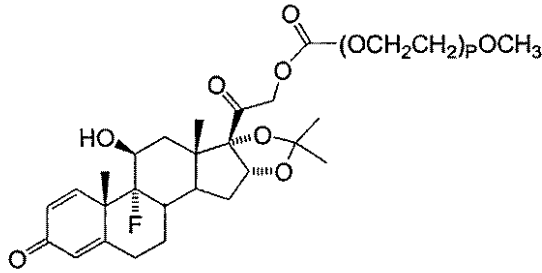
40

【0025】

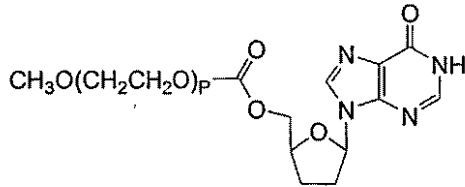
又別の例示として、活性剤は水酸基を含有してもよく、その水酸基は式 $-CO(OCH_2CH_2)_pOR$ のポリオキシエチレンエーテルカルボニル成分でアシル化されてもよい。例えば、本発明を限定するものではないが下記構造IV及びVが挙げられる：

50

【化2】



IV



V

【0026】

例えば、生体適合性流体は、式： $-(OCH_2CH_2)_pOR$ のポリオキシエチレンエーテル成分へ結合された医薬的化合物を含有するプロドラッグでもよい(但し $p = 2 \sim 12$ であり、 R は $C_1 \sim C_4$ アルキル基である)。例えば、 n は $2 \sim 6$ から選ばれる整数である。基 R はメチル、エチル又は他の有機的成分でもよい。

【0027】

例えば、薬剤と組み合わせたプロドラッグ結合基の使用は、水又はポリマー中の薬剤の溶解度を改良できる。例えば、PEG化されたプロドラッグの使用は生体適合性流体中の薬剤の溶解度を改良し、本発明の注入可能性を改良できる。プロドラッグ結合基の使用は又、固体薬剤の融点を低下させるか、生理的流体中の薬剤の溶解度を増加させ、その結果薬剤の注入可能性を改良する。

薬剤は生体適合性コア中に分散、懸濁又は溶解され、その結果それはコアの外側の周囲の流体へ達する。例えば、薬剤は、生体系中への注射後、注射剤混合物から急速に脱出する。

【0028】

例えば、生体適合性固体成分は、本発明を限定するものではないがポリ乳酸グリコール酸共重合体(PLGA)でもよい。

例えば内側コアは、少なくとも 10% の薬剤、好ましくは 50% を超える薬剤、更に好ましくは、 75% を超える薬剤を含有する粘性ペーストである。

例えば、ポリマー系はある生体系(例えば、患者)中へ注射又は注入される。注射又は注入時に、デリバリーシステムは水又は他の隣接した周囲の生理的流体と接触し、それらはポリマー系へ侵入し内側コアへ達する。例えば、コア材料はデリバリーシステムからの薬剤の放出速度を減少させる(その結果それを制御する)マトリックスを形成するように選択される。

【0029】

好ましくは、システムからの薬剤の放出速度はマトリックス中の薬剤の透過性又は溶解度により主に限定される。しかし、放出速度は種々の他の性質又は因子により制御されてもよい。例えば、本発明を限定するものではないが放出速度は、拡散孔径、ポリマー系の第二層の透過性、コアの物理的性質(例えば、生体適合性コア成分の生体適合性流体中の薬剤の透過性又は溶解度に対する生体適合性固体中の薬剤の透過性又は溶解度)、コアの溶解速度若しくはコアの成分、又はポリマー系に隣接した周囲の生理的流体中の薬剤の溶

10

20

30

40

50

解度により制御される。

【 0 0 3 0 】

例えば、薬剤の放出速度は、上記性質のいずれかにより主に限定されてもよい。例えば、薬剤の放出速度は拡散孔径により制御され、主に限定されてもよい。目的の薬剤デリバリー速度に応じて、第一層は、薬剤のより速い放出速度のために内側コア表面積のほんの小部分のみを被覆して(即ち、拡散孔は比較的大きい)もよく、薬剤のより遅い放出速度のために内側コア表面積の大部分を被覆して(即ち、拡散孔は比較的小さい)もよい。

より早い放出速度のために、第一層は内側コア表面積の約 10 % 以下で被覆されてもよい。例えば、内側コア表面積の約 5 ~ 10 % が、より早い放出速度のために第一層で被覆される。

10

【 0 0 3 1 】

ある場合には目的の徐放は、第一層が内側コア表面積の少なくとも 25 %、好ましくは表面積の少なくとも 50 %、更に好ましくは表面積の少なくとも 75 %、更に好ましくは 85 % を超え、最も好ましくは 95 % を超えて被覆する場合に達成される。例えば、特に薬剤がポリマーコア及び生物学的流体の両方中に容易に溶解する場合、最適の徐放は、第一層が内側コアの少なくとも 95 %、更に少なくとも 99 % を被覆する場合に達成される。このように、内側コア表面積のどの部分でも、100 % でなければ目的の薬剤放出速度を達成するために第一被覆層で被覆されてもよい。

【 0 0 3 2 】

第一被覆は内側コア上のどこにでも配置でき、本発明を限定するものではないが例えば内側コアの上部、底部又は側部が挙げられる。更に、それは上部及び側部、底部及び側部、上部及び底部、対面する側部、又は上部、底部若しくは側部のいずれかの組み合わせでもよい。

20

【 0 0 3 3 】

第一被覆層の組成物は上記制御された放出を可能とするように選択される。第一層の好ましい組成物は、活性剤、目的の薬剤放出速度及び投与方法等の因子に応じて変化する。活性剤の実体は、その分子サイズが第二層中へのその放出速度の少なくとも一部を決定するために重要である。

【 0 0 3 4 】

例えば、内側コアからの薬剤の放出速度は第二被覆層の透過性により減少される。例えば、第二層は薬剤を自由に透過してもよい。例えば、第二層は薬剤半透過性でもよい。例えば、薬剤は第二被覆層の透過係数が約 1×10^{-10} cm/s 未満である。又、第二被覆層の透過係数が更に 1×10^{-10} cm/s を超え、更に 1×10^{-7} cm/s を超えてもよい。例えば透過係数は、第二層で少なくとも 1×10^{-5} cm/s、更に少なくとも 1×10^{-3} cm/s、更に少なくとも 1×10^{-2} cm/s でもよい。

30

【 0 0 3 5 】

例えば、薬剤は第一被覆層の透過係数が約 1×10^{-10} cm/s 未満である。又、第一被覆層の透過係数が 1×10^{-10} cm/s を超え、更に 1×10^{-7} cm/s を超えてもよい。例えば透過係数は、第一被覆層で少なくとも 1×10^{-5} cm/s、更に少なくとも 1×10^{-3} cm/s、更に少なくとも 1×10^{-2} cm/s でもよい。

40

【 0 0 3 6 】

例えば、内側コアは、生体系中へのポリマー系の移植又は挿入時に相変換を受け(即ち生体適合性固体が沈殿する)及びゲルへ転換する。相変換は内側コアからの薬剤の放出速度を減少させる。例えば、コアの少なくとも一部が最初に液体として提供されゲルへ変化する場合、ポリマーコアのゲル相は、ゲルへ転換される前のポリマーコアの液体相よりも薬剤透過性が低い。例えば、ゲル相中のポリマーコアは、液体相より少なくとも 10 %、更に少なくとも 25 % 薬剤透過性が低い。又、沈殿した生体適合性固体は、生体適合性流体単独より少なくとも 50 %、更に少なくとも 75 % 薬剤透過性が低い。

【 0 0 3 7 】

例えば、コアの生理的流体との相互作用はコア中の薬剤の溶解度を変化させ、その結果

50

薬剤の放出速度を減少させる。例えば、コアは生理的流体との相互作用前よりも少なくとも10%、更に少なくとも25%薬剤の溶解性が低くなる；又別の場合、ゲル相が生じるとそのゲル相では少なくとも50%、更に少なくとも75%薬剤の溶解性が低くなる。

【0038】

例えば、コアの生体適合性固体及び/又は生体適合性流体成分は、生理的流体と接触すると溶解する。これら成分が溶解する速度は薬剤の放出速度に影響を与える。例えば、コア成分が分解され又は溶解するに従い、薬剤の放出速度は増加する。例えば、約10%未満のコア成分が約6時間の間に分解又は溶解してもよい。これは薬剤の放出速度をその間に約10%未満で増加させる。例えば、生体適合性コア成分はより徐々に(例えば約24時間、数日、数週間又は数ヶ月の間に約10%未満で)分解又は溶解する。例えば、これら分解又は溶解はより急速に(例えば約6時間の間に約10%を超え、例えば約6時間の間に25%を超えて)生じても良い。

10

【0039】

例えば、コア中の薬剤の溶解度はポリマー系からの薬剤の放出速度に影響を与える。例えば、薬剤はコア中で溶解性、中程度に溶解性、僅かに溶解性又は非常に僅かに溶解する。薬剤がコア中で溶解性であるポリマーコアからの薬剤の放出速度は、薬剤がポリマーコア中で僅かに又は非常に僅かに溶解性である場合の放出速度を超える。

【0040】

例えば、内側コアからの薬剤の放出速度は、コアの生体適合性固体成分に対する薬剤の割合(「薬剤担持量」とも言う)により制御される。薬剤担持量を変化させることにより、異なる放出速度プロファイルが得られる。薬剤担持量を増加させると放出速度は増加する。より遅い放出プロファイルのためには、薬剤担持量は10%未満、好ましくは5%未満である。より早い放出プロファイルのためには、薬剤担持量は10%を超え、好ましくは20%を超え、更に好ましくは50%を超える。

20

【0041】

例えば、薬剤は移植され/挿入されたポリマー系に隣接した周囲の生理的流体中で低い溶解度を有する。この場合、ポリマー系からの薬剤の放出速度はこれら周囲の流体中での薬剤の溶解度により制御される(即ち、隣接した周囲の流体中での薬剤の溶解度が低いと、それに伴いポリマー系からのその放出速度は低くなる)。例えば、周囲の生理的流体中での薬剤の溶解度は中程度以下でもよい。

30

【0042】

例えば、薬剤はコドラッグ又はそのプロドラッグでもよく、その場合コドラッグ又はそのプロドラッグは、周囲の生理的流体中でその構成成分より少なくとも5%少ない溶解性である。その場合、薬剤の放出速度はポリマー系からの結合されていない構成成分の放出速度より少なくとも5%少ない。例えば、コドラッグ又はそのプロドラッグは、その結合されていない成分よりも周囲の流体中で少なくとも10%、更に少なくとも25%、更に少なくとも50%、更に少なくとも75%溶解性が低い。従って、構成成分の放出速度はコドラッグ(又はそのプロドラッグ)形状で提供された場合にそれらの結合されていない形と比較して低下する。例えばコドラッグを使用すると、生理的流体と接触するとコドラッグは分解して、1以上の治療活性剤を生じ、コアから放出する。

40

【0043】

上記のとおり、本発明の薬剤の放出速度は、上記性質又は他の因子のいずれかにより主に限定される。例えば、本発明を限定するものではないが、放出速度は、拡散孔の大きさ及び/又は位置、ポリマー系中の第一又は第二層の透過性その他の性質、コアの物理的性質(例えば、相転移後のゲル)、1以上のコア成分の溶解速度、コア中の薬剤の溶解度、ポリマー系に隣接した周囲の生理的流体中の薬剤の溶解度等により制御される。好ましくは、薬剤の放出は、特定の1の因子の結果で放出速度が低下するように、いずれか1個の因子により主に限定されてもよい。例えば、薬剤の放出速度は、他の因子の結果よりも1の因子の結果少なくとも10%低下する。例えば、薬剤の放出速度は、他の因子の結果よりも1の因子の結果で少なくとも25%、更に少なくとも50%、更に少なくとも75%低

50

くなる。

上記因子は例示に過ぎない。当業者は容易に、本発明のシステムの他の性質がシステムからの薬剤の放出速度を限定する因子であることを理解できる。

【0044】

又別の場合、本発明のシステムは、長期間に亘り1の薬剤又は2以上の相乗的薬剤を放出できるドラッグデリバリー装置として提供される。例えば、本発明のシステムはそれを必要とする患者への治療有効量の薬剤の徐放を提供する。好ましくは、本発明の装置は少なくとも3時間、更に好ましくは少なくとも12時間、更に少なくとも1日、更に少なくとも2日、更に少なくとも1週、更に少なくとも1月、更に少なくとも1年の間、化合物のデリバリーを可能とする。例えば、本発明のシステムはステント又は他の装置上に配置

10

【0045】

定義

ここで使用される用語「活性」は、生物学的、治療的又は薬理的活性を意味する。

ここで使用される用語「薬剤」は、「少なくとも1の薬剤」、「化合物」又は「少なくとも1の化合物」と同意語であり、少なくとも1の薬剤、コドラッグ又はそれらのプロドラッグを意味する。例えば、薬剤は少なくとも1の低溶解性コドラッグ又はそれらのプロドラッグでもよい。例えばコドラッグ又はそれらのプロドラッグは、コア、生物学的流体又はその両方のいずれかで低溶解度であるように設計される。例えば、薬剤は蛋白質、ペプチド、又はPEG化された薬剤である。又、用語「薬剤」は複数の薬剤、蛋白質、ペプチド等を言う。例えば薬剤は顆粒形状でもよい。例えば、薬剤は医薬的に適用可能なキャリアと組み合わせてもよい。例えば、薬剤は液体形状でもよい。

20

【0046】

治療方法に関して薬剤の「有効量」は、(ほ乳類、好ましくはヒトへ)の投薬配合物の一部として投与される場合に障害又は症状用に臨床的に適用可能な標準を基準とした徴候緩和、症状改善若しくは疾患症状の発現遅延を生じる、又は美容目的の製品中の薬剤量を言う。

【0047】

用語「ED₅₀」は、その応答又は効果の最大値の50%を生じる薬剤投与量を言う。

30

ここで使用される用語「粒子」又は「粒子形状」は、互換性がありいずれの粒子をもいう。例えば、粒子の直径は約0.01mm~約3mm、好ましくは約0.1mm~約2mm、更に好ましくは約0.3mm~約1.5mmの範囲である。

ここで使用される用語「EC₅₀」は、その応答又は効果の最大値の50%を生じる薬剤の濃度を意味する。用語「IC₅₀」は生物学的活性の50%を抑制する薬剤量を意味する。

用語「LD₅₀」は被験体の死亡率が50%である薬剤量を意味する。

用語「治療係数」はLD₅₀/ED₅₀として定義される薬剤の治療係数を言う。

【0048】

本発明のシステムで治療される「患者」又は「被検体」はヒト又は非ヒト動物のいずれかを言う。

40

「生理学的条件」は生体内、即ちin vivoでの条件を表す。生理学的条件は体腔及び器官の酸性及び塩基性環境、酵素的開裂、新陳代謝及び他の生物学的プロセスを含み、特にほ乳類等の脊椎動物中の生理学的条件を言う。

【0049】

一般的に、「低溶解度」は、薬剤の媒体中溶解性が非常に僅か(例えば、約5~約8の範囲のpHを有する水溶液、特に血液、血漿等の生理的溶液、ポリマーコア中の他の関連する媒体としてはゲル及び他の材料が挙げられる)であることを意味する。幾つかの薬剤、例えば、低溶解度薬剤は、媒体中に約1mg/ml未満、約100µg/ml未満、好ましくは約20µg/ml未満、更に好ましくは約15µg/ml未満、更に好ましくは約10µg

50

/ml未満の溶解度を有する。水中溶解度は、特記しない限り1995 USP記載の手順により、温度25 で測定される。本発明では、溶解性(約100mg/mlを超える)、中程度に溶解性(約100mg/ml~約10mg/ml)、僅かに溶解性(約10mg/ml~約1mg/ml)、非常に僅かに溶解性(約1mg/ml~約0.1mg/ml)及び実質的に難溶性又は不溶性化合物(約0.1mg/ml未満、好ましくは約0.01mg/ml未満)である化合物も含まれる。

【0050】

ここで使用される薬剤の「Log P」はP(分配係数)の対数を言う。但し、Pはオクタノール及び水間の薬剤分配の行なわれやすさの指標である。P自身は定数であり、それは、下記の通りオクタノール中の化合物濃度に対する水相中の化合物濃度の割合として定義される。

10

分配係数 P = [有機性] / [水性] (但し、[]は濃度を表す。)

$$\text{Log P} = \log_{10}(\text{分配係数}) = \log_{10} P$$

1のLog P値は、化合物濃度が有機相中で水相中より10倍大きいことを示す。1のLog P値の増加は、水相と比べて有機相中での化合物濃度が10倍増加することを示す。

【0051】

薬剤に使用される用語「残基」は、1以上の原子が離脱したために結合基Lの結合点を提供している僅かな相違以外は、その由来する薬剤と実質的に同一である薬剤の一部を意味する。一般的に、残基の少なくとも1の官能基は、(親の医薬活性剤に関して)変化して共役結合基を提供する。これは通常、置換可能な水素及び/又は単一ヘテロ原子の除去により、結合基Lの結合のための自由原子価を生じることを含む。例えば薬剤がカルボキシレート官能基を含む場合、水酸基の除去により形成された薬剤の残基は、それ自身ポリオキシエチレンエーテルからの水酸基からの水素原子の除去により形成されたポリオキシエチレンエーテル残基上の水酸基とエステル結合を形成する。この意味で、ここで使用される用語「残基」は、ペプチド中のアミノ酸の残基に関してペプチド及び蛋白質化学分野で使用されている用語の意味と類似する。

20

【0052】

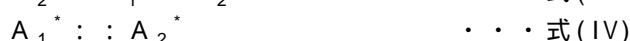
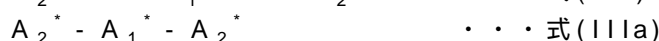
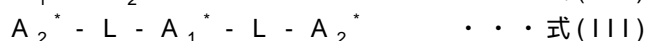
用語「結合」及び「結合基」はここでは互換性を伴って使用され、直接結合又は活性剤及びポリオキシエチレンエーテルの官能基を組み込み結合する原子の多価基を意味し、それは生理学的条件下で代謝されて活性剤A'を放出する。例えば、結合基は25以下の原子、更に好ましくは10未満の原子を有する実質的に直鎖状の成分でもよい。好ましい結合基は、局所的活性剤の放出の時に更に代謝された場合、有効投与濃度で非毒性及び不活性化副生物しか生じないものである。残基A及びポリオキシエチレン成分S間の直接結合が特に好ましい。

30

【0053】

ここで使用される用語「コドラッグ」は、第二分子残基と結合する第一分子残基を含有する化合物を意味し、それぞれの残基は分離した形で(例えば、結合無しに)活性剤又は活性剤のプロドラッグである。好ましくは、第一及び第二分子残基の一方又は両方は小分子である。上記残基間の結合はイオン結合でも共役結合でも良く、共役結合の場合直接結合でも結合基を介した間接的結合でもよい。第一分子は第二分子と同一でも異なってもよい。コドラッグの実験式は、下記式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、及びIVのとおりである。

40



但し、それぞれのA₁^{*}、A₂^{*}及びLは下記の通りである：

A₁^{*}は生物学的に活性な第一化合物A₁の残基であり；

50

A_2^* は生物学的に活性な第二化合物 A_2 の残基であり、 A_1 と同一でも異なっても良く；
 L は直接結合及び二価の有機的結合基から選ばれる結合基であり；
 n は 1 ~ 4 の整数、好ましくは 1 であり；並びに
 : : は 1 個のイオン結合を表す。

【 0 0 5 4 】

ここで使用される用語「プロドラッグ」は、第二残基と結合した第一残基を意味し、残基の 1 個は生物学的に活性である。好ましくは、第一及び第二残基の一方又は両方のいずれかは小分子である。例えば、残基の一方は生物学的に不活性であり；又例えばプロドラッグはそのプロドラッグ形態では生物学的に不活性である。上記残基間の結合は共役結合であり、直接結合でも結合基を介した間接的結合でもよい。生物学的に活性な化合物のプロドラッグとしては、エステル、無水物、アミド及びカルバマートが挙げられ、それらは生物学的流体中で加水分解され、親化合物を生じる。当業者は「プロドラッグ」が一般的に薬理的に不活性な成分であることを認識する。しかし、活性化された場合には、通常 *in vivo* で酵素的又は加水分解性開裂によりプロドラッグが活性な生物学的成分へ変換されるため、プロドラッグの患者への投与は目的の医療的效果を生じる。プロドラッグは通常生物学的に活性成分の化学的改質により製造される。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び製造用の伝統的手順は、例えば「プロドラッグの設計」H. Bundgaard 編、Elsevier 出版、1985 に記載されている。

10

【 0 0 5 5 】

ここで使用される用語「生理学的 pH」は、標準生理学的温度 37.4 で約 7.4 である pH を言う。ここで使用される用語「非生理学的 pH」は、「生理学的 pH」未滿又はそれを超える pH、好ましくは約 4 ~ 7.3 又は 7.5 を超え約 12 未滿を言う。ここで使用される用語「中性 pH」は、pH 約 7 を言う。好ましくは、生理学的 pH は pH 7.4 を言い、非生理学的 pH は約 6 ~ 7 の pH を言う。用語「酸性 pH」は pH 7 未滿の pH を言い、好ましくは約 pH 6 未滿、更に好ましくは約 pH 4 未滿を言う。

20

【 0 0 5 6 】

用語「生分解性」は「生体分解性」と同義語であり当分野で使用されている。その例示としては、使用中に分解するここで記載されたもの等のポリマー、組成物及び配合物が挙げられる。生分解性ポリマーは、通常非生分解性ポリマーとは異なり前者は使用中に崩壊する。例えば、それら使用として *in vivo* 治療法等の *in vivo* 使用が挙げられ、別の例ではこれら使用として *in vitro* 使用が挙げられる。一般的に生分解性に寄与する崩壊としては、例えばより小さな非ポリマー性サブユニットへのポリマーの生物化学的プロセスによる、生分解性ポリマーのその成分サブユニットへの分解、又は消化が挙げられる。例えば、生分解は酵素的仲介、水及び/又は体内の他の化学種の存在下での分解、又はその両方により生じる。

30

【 0 0 5 7 】

ここで使用される用語「生体適合性」及び「生体適合性」は当分野用語であり、その対象物がそれ自身ホスト(例えば、動物又はヒト)へ毒とならないか、(分解する場合は)毒性濃度で副成物(例えば、モノマー性又はオリゴマー性サブユニット又は他の副成物)を生じる速度で分解せず、ホスト中に炎症又は刺激を生じたり免疫反応を誘起しないことを言う。生体適合性とされるためには目的組成物の純度が 100% である必要はない。従って、目的組成物は、99% 以下、98% 以下、97% 以下、96% 以下、95% 以下、90% 以下、85% 以下、80% 以下、75% 以下、又はそれ未滿の生体適合性薬剤、例えばここに記載されたポリマー及び他の材料並びに賦形剤等、を含有してもやはり生体適合性である。

40

【 0 0 5 8 】

ここで使用される「医薬的に適用可能なキャリア」とは、液体又は固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入材料等の医薬的に適用可能な材料、組成物又はビヒクルを言い、体の 1 つの器官又は一部から体の別の器官又は一部へ目的の薬剤を運び又は輸送されるものである。それぞれのキャリアは配合物の他の成分と親和性があり、患者に有害でない

50

意味で「適合性」がある必要がある。

【0059】

医薬的に適用可能なキャリアに使用できる材料の例として、(1)乳糖、ブドウ糖及びショ糖等の糖類；(2)コーンスターチ及び馬鈴薯澱粉等の澱粉；(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、エチルセルロース及びセルロースアセテート等のセルロース及びその誘導体；(4)粉末化トラガカント；(5)モルト；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)ココアバター及び座薬ワックス等の賦形剤；(9)落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油等の油；(10)プロピレングリコール等のグリコール；(11)グリセリン、ソルピトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール；(12)オレイン酸エチルエステル及びラウリン酸エチルエステル等のエステル；(13)寒天；(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；(15)アルギン酸；(16)パイロジェンフリー水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸塩緩衝溶液；並びに(21)医薬配合物で使用される他の非毒性かつ親和性の物質、が挙げられる。

10

【0060】

ここで使用される用語「保護基」又は「保護性基」は、一時的な置換基を意味し、可能性のある反応性官能基を目的としない化学的変化から保護する。これら保護基の例として、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、アルデヒド及びケトンそれぞれのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学の分野は(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. 「有機的合成における保護性基」第2版；Wiley社：ニューヨーク、1991)参照。

20

【0061】

用語「残基」は、化合物が、直接結合により別の化合物へ直接に結合されて、又は二価の結合基成分へ結合された後に残る化合物の一部を言う。例えば、残基 A_1 がカルボン酸基を含み、そのカルボン酸基がアミノ基を通して第二残基 A_1 へ結合して、アミド結合基を含む化合物 $A_1 - A_1$ を形成する場合、その第一残基 A_1 は親化合物の残基であり、アミド基の一部を形成する -OH を除く全ての親成分を含み、一方、残り部分はアミノ基からの H - を除く全ての親成分を含む。当業者は、これがポリペプチド及び蛋白質中のアミノ酸の「残基」、又は RNA 及び DNA 中のそれぞれのリボヌクレオチド及びデオキシリボヌクレオチドの「残基」と類似であることを認める。

【0062】

本発明の用語「により主に限定され」は、本発明のシステムからの薬剤の放出速度における速度決定段階と関連する因子に関係して使用される。例えば、本発明を限定するものではないが薬剤の放出速度は、ポリマー中での薬剤の溶解速度により主に限定され、その場合上記溶解速度は薬剤の放出における速度決定段階である(例えば、上記溶解は周囲の生理的流体中の薬剤の分散速度よりも遅い)。同様に、放出速度(例えば、速度決定段階)がマトリックスの性質(例えば、分子量、薬剤が通過するゲル中の透過性、拡散孔径)の結果である場合、放出速度は又これらマトリックス等の性質「により主に限定され」る。

30

【実施例】

【0063】

例示的態様：

実施例で、ポリ(乳酸グリコール酸共重合体)(PLGA)はポリエチレングリコール(PEG)中に溶解される。溶液は 37 °C 水浴中に保たれる。等量の PLGA - PEG 溶液及びウシアルブミンが混合され半固体ゲルを形成する。このゲルは底部に小孔を有するシリコンカップ中に充填され(1.5 mm ID)、次にカップの上部はシリコン接着剤で封着される。底部の孔は開放されたままでも、放出を制御するためにポリマー膜で被覆されてもよい。完了したアセンブリ(アルブミン - PGA - PEGゲルを充填したシリコンカップ)は 37 °C で 0.1 M リン酸バッファ(pH 7.4)中に配置され、アルブミン放出量が HPLC を使用して分析される。アルブミン放出速度は図 1 の通りである。

40

【0064】

上記態様は例示目的のみで提示され、本発明を限定するものではない。当業者は本発明

50

の追加的態様も上記一般的開示の範囲内であり、上記非限定的な例示によりいずれの権利放棄も意図されていないことが理解できる。

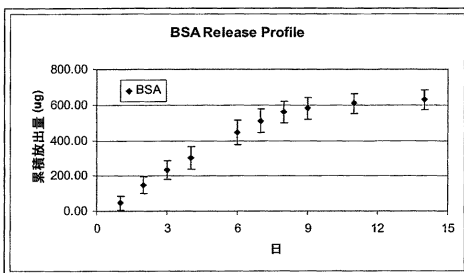
上記で開示された全ての特許、刊行物及び資料をここで資料として使用する。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】実施例で得られたウシアルブミン(BSA)放出速度のプロファイルである。

【図1】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/575,307

(32)優先日 平成16年5月28日(2004.5.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ジアンピン チャン

アメリカ合衆国 02478-4628 マサチューセッツ、ベルモント、サンドリック ロード
50

(72)発明者 ホーン グオ

アメリカ合衆国 02478 マサチューセッツ、ベルモント、サンドリック ロード 50

(72)発明者 ドンリン スー

アメリカ合衆国 02038 マサチューセッツ、フランクリン、シャーボーン レイン 3

合議体

審判長 松浦 新司

審判官 加賀 直人

審判官 冨永 保

(56)参考文献 特表平7-502252(JP,A)

特表平6-505274(JP,A)

国際公開第02/49573(WO,A2)

米国特許第5681964(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/34