

(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2005-513057

(P2005-513057A)

(43) 公表日 平成17年5月12日(2005.5.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/30	A 6 1 K 9/30	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/52	A 6 1 K 9/52	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	4 C O 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-552237 (P2003-552237)	(71) 出願人	504230372
(86) (22) 出願日	平成14年12月13日 (2002.12.13)		スフェリックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年6月15日 (2004.6.15)		アメリカ合衆国 ロード アイランド O
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/040025		2 8 6 5, リンカーン, ジョージ W
(87) 国際公開番号	W02003/051304		シントン ハイウェイ 7 0 1
(87) 国際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/340, 402		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成13年12月15日 (2001.12.15)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ジャコブ, ジュールス
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
			7 8 0, タウントン, レーク リッジ
			ドライブ 9 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃保持が増加する生体接着性薬物送達システム

(57) 【要約】

生理濃度でもサイズでもなく生体接着性に起因した、長期化した胃腸保持時間を有する生体接着性マクロスフィア送達システム(「B D D S」)が、記載される。一般的に、このマクロスフィアは200ミクロンより大きい直径を、好ましくは500ミクロンより大きい直径を有する。この生体接着性マクロスフィアは、胃の中で放出され、ここで、長期化した時間期間の間、胃粘膜に近接して在留する。上部G IにおけるB D D S在留時間の増大は、組織的吸収の好ましい位置、すなわち上部G I管(上部~中部空腸)において、薬物の組織的吸収の増大をもたらし得る。このB D D Sは、拡散制限膜または崩壊性外殻により制御される薬物送達システムを有するカプセルとしてか、または拡散動態およびポリマー崩壊動態の組み合わせによって制御される薬物送達システムを有する固体マトリクスシステムとして、操作され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃腸管または他の粘膜被覆管腔への投与のための生体接着性マクロスフィアであって、該生体接着性マクロスフィアは、以下；

治療薬、診断薬または予防薬を含むコア、薬物放出速度制御手段、および胃腸管または他の粘膜被覆管腔の粘膜性管に対する保持を増加するのに有効な生体接着性コーティングを含む、生体接着性マクロスフィア。

【請求項 2】

直径が 0.1 mm と 3 mm との間のサイズを有する、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

10

【請求項 3】

前記薬剤が経口投与される場合、結腸ではうまく吸収されない、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

【請求項 4】

前記薬剤がアシクロビルである、請求項 3 に記載のマクロスフィア。

【請求項 5】

複数の薬剤を含む、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

【請求項 6】

複数の生体接着性コーティングまたは放出速度制御コーティングを含む、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

20

【請求項 7】

請求項 1 に記載のマクロスフィアであって、マクロスフィアの 10 重量%と 70 重量%との間、またはマクロスフィアの 30 重量%と 90 重量%との間の、治療薬、診断薬もしくは予防薬を含み、ここで、各コーティングがマクロスフィアの 1 ~ 10 重量%の間までを構成し、総量でマクロスフィアの約 30 重量%を構成する、マクロスフィア。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のマクロスフィアであって、ここで、前記コーティングが、該コーティングの 5 重量%と 50 重量%との間の比率、好ましくは該コーティングの 20 重量%と 40 重量%との間の比率で薬剤を含むが、他方で依然として速度制御が保持される、マクロスフィア。

30

【請求項 9】

請求項 1 に記載のマクロスフィアであって、ここで、前記生体接着性が、オリゴマー、金属酸化物、ペプチドもしくはタンパク質リガンド、サッカリドリガンド、および生体接着性ポリマーからなる群より選択される、マクロスフィア。

【請求項 10】

錠剤における、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

【請求項 11】

カプセルまたは腸溶性コーティングにおける、請求項 1 に記載のマクロスフィア。

【請求項 12】

マクロスフィアであって、予防薬、治療薬または診断薬を含むコア、および外側の生体接着性または放出速度制御のコーティングを含み、中に組み込まれそして該生体接着性または放出速度制御のコーティングから放出される薬剤を有する、マクロスフィア。

40

【請求項 13】

胃腸管または他の粘膜被覆管腔における治療薬、診断薬または予防薬の放出のための、薬剤の迅速な放出のための薬剤を含む、生体接着性システム。

【請求項 14】

前記システムが、水分への曝露によって活性化される気体生成手段を含む錠剤またはマクロスフィアである、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 15】

前記システムが胃または小腸に到達するまで放出を妨げるコーティングをさらに含む、

50

請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 に記載のマクロスフィアまたはシステムを製造する、方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 15 に記載のマクロスフィアまたはシステムを投与する工程を包含する、治療薬、診断薬または予防薬を送達する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、治療剤の制御された送達の分野にあり、そしてより詳細には、経口経路の投与による薬物の送達に関する。

【背景技術】

【0002】

投与の経口経路は、患者による非経口投与より好ましく、そして最も高い程度の患者の服薬率を有することが一般に受容されている。生体接着性薬物送達システム(BDDS)の使用は、経口投薬に重要な利点を提供する。生体接着性システムは、腸管における増加した滞留時間を有するように操作され得、これは、滞留部位における治療剤の増加した局所濃度に形を変える。局所的または局所的薬物送達の目的には、BDDSのこの増加した滞留時間は、しばしば、投薬の頻度を減少し、改善された患者服薬率を生じるか、あるいは投薬に必要な薬物の量を減少し、薬物に関連した副作用の減少を生じる。

【0003】

BDDSのさらなる利点は、標的粘膜へのBDDSの緊密な付加に由来する。粘膜との緊密な接触の投薬形態は、薬物摂取または薬物作用に必要な距離を減少する。薬物は、制御された様式で標的組織に送達され、そして消化管管腔の内容物によって希釈されないか、または不活性化されない。この特徴は、薬物が、腸管の厳しい条件による容易に不活性化され得る感受性タンパク質またはDNAベースの薬物であるとき、特に重要である。タンパク質は、酸性の胃pHにより変性され得るか、あるいは胃粘膜および膵臓により分泌される種々のプロテアーゼにより加水分解され得る。

【0004】

しかし、小有機分子(SOM)のような、タンパク質分解、分解または不活性化を受けない薬物には、薬物負荷BDDSの胃および上部GIへの接着は、従来のDDSを超える多くの利点を提供する。胃および上部腸セグメントにおけるBDDSの増加した滞留時間は、SOMの下部腸セグメントへの送達のためのプラットフォームとして役立ち得る。BDDS滞留の部位に局所的に送達されない薬物は、下流に流れ、そして空腸粘膜により吸収され得る。上部GIは、大部分の経口薬物の吸収および全身送達のための主要部位であるため、薬物の制御された放出および生体接着の利点は、単純なボーラス投薬より長い時間の間、治療「ウインドウ」内の血清薬物レベルの維持を生じる。

【0005】

BDDSは、治療剤が：(1)生体接着性質を備えたポリマー中にカプセル化された薬物、あるいはこのシステムの生体接着性を増加する賦形剤を含む薬物からなるマトリックスタイプデバイス、または(2)律速膜によって取り囲まれた薬物のコアを含む拡散制御システムのいずれかとしてカプセル化されている制御された送達システムである。この膜は、標的粘膜への接着を増加するために、生体接着性ポリマーまたは賦形剤を含み得る。

【0006】

科学的文献および特許文献は、送達システムの生体接触性質に基づくのではなく、薬物送達システムの構造関連性質、密度関連性質またはサイズ関連性質により依存する増加した胃保持を示す種々の薬物送達システムを詳述している。増加した胃滞留時間をもつ浮遊投薬形態が、最初に、ShethおよびTossonianによって、米国特許第4,167,558号中に記載され、そしてセルロースエーテル類、特にヒドロキシプロピル

10

20

30

40

50

エチルセルロースのような親水コロイド中のカプセル化された薬物からなる。この胃環境中の「水力学的平衡システム」またはHBSの水和は、このシステムの浮遊特徴の原因となるゲル化水和境界層を創製した。カプセル化された薬物は、膨潤後、胃内容物中への拡散によって放出された。Gerogianisら(Drug Dev. Ind. Pharm., 19:1061~1081(1993))は、浮遊性質が、ポリマー側鎖上の化学的置換による、ポリマーの増加した分子量および粘度、ならびにポリマーの減少した水和に関連したことを示した。Sangekarら(Intl. J. Pharm., 35:187~91(1987))は、非浮遊処方物に対してHBS処方物を比較し、そしてこの投薬形態の胃排出が、この投薬形態の浮遊性質でなく、食物に関連したことを示した。市販のHBS処方物は、L-dopaおよびベンセラジドの送達のためのMadopar CR(Roché)、ならびにジアゼパムの送達のためのValrelease(Roché)を含む。両方の処方物は、より一貫した全身レベルの薬物を提供し、そしてヒトボランティアにおける投薬を減少した(Fellら、Pharm. Tech., 24:82~91(2000))。

【0007】

ガス発生投薬形態が、浮遊性質を提供するために用いられている。発生するガスは、代表的には、胃の酸性度に、カプセル化された固体の重炭酸塩を曝すことに由来する二酸化炭素であり、そしてゲルマトリックス中に包括される。YangおよびFassih(J. Pharm. Sci., 85:170~73(1996))は、インビトロでシミュレーションした胃液(SGF)中、16時間までの間浮揚性を示した三層のガス発生錠剤を記載した。Agylirahら(Int. J. Pharm., 75:241~7(1991))は、SGFに曝される際にその被覆が離脱し、そして当初のサイズの6倍以上に膨潤した被覆錠剤処方物を記載した。

【0008】

Fellら、同上、は、凍結乾燥により生成された浮遊アルギン酸ビーズシステムを記載している。アルギン酸ビーズは、塩化カルシウム浴中のイオンゼラチンにより産生され、凍結および凍結乾燥された。得られるビーズは、オープン中で乾燥したビーズと比較して多孔性であって、かつ浮遊した。ヒトボランティア中で試験されたとき、この固体ビーズは、胃に1時間滞留し、その一方、中空のビーズは3時間後に排出された。浮遊投薬形態または中空投薬形態の分野の先行技術は広範である。しかし、これら投薬形態の生体接着性の程度は、サイズ、密度および/または構造の関数である。従って、これら粒子のためのサイズおよび材料は限られている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、本発明の目的は、経口投与のための改良された生体接着性処方物を提供することである。

【0010】

本発明の別の目的は、カプセル中にカプセル化され得る改良されたマクロスフィア処方物を提供することであり、ここで、このマクロスフィアは、異なる放出性質を有し得るか、または異なる生体活性化合物を含み得る。

【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の要旨)

物理的密度またはサイズよりはむしろ、生体接着に起因する延長された胃滞留時間を有する生体接着性マクロスフィア送達システム(「BDDS」)が開発された。一般に、このマクロスフィアは、200ミクロンより大きい、より好ましくは500ミクロンより大きい直径を有する。この生体接着マクロスフィアは胃で放出され、そこで、これらは、胃粘膜に緊密に近接して存在し、そして胃内容物中に浮遊しない。増加した胃保持の機構は、胃の中の胃粘膜および上部小腸への送達システムの増加した接着に起因し、そこで、こ

れらは、実施例により示されるように、延長した時間の間存在し、そして胃の区画中に局在的または局所的に薬物を送達し得る。上部GI中のBDDSの増加した滞留の結果として、滞留の部位で吸収されない薬物は、長時間に亘り、下部GIセグメントに向けられ得る。滞留BDDSからの薬物のこの方向付けられた「オーバーフロー」は、全身吸収の好ましい部位、すなわち、上部GI路（中央空腸の上）における薬物の増加した全身吸収に至り得る。

【0012】

このBDDSは、薬物送達が拡散制限膜または分解可能シェルにより制御されるカプセルとしてか、または薬物送達が拡散とポリマー分解動力学との組合せにより制御される固体マトリックスシステムとしてのいずれかで操作され得る。1つの実施形態は、薬物の固10
形コア、親水性ポリマーバインダー、ならびに律速膜および生体接着膜で被覆された賦形剤からなる、直径0.1~2.5mmのサイズの範囲のカプセルまたはマイクロカプセルを含む。1つの好ましい実施形態では、このコアは、濃度が40~95%w/wの薬物からなる。これらコアは、イオンゼラチン、熱溶融、溶融造粒、押出-スフィア形成、湿潤造粒、流体-ベッド凝塊形成などを含むが、これらに制限されない任意の数の技法を用いて製造され得る。あるいは、これらコアは、薬物およびポリマー被覆が異なる被覆プロセスを用いて付与され得る、市販の「非パレイル(non-pareils)」、例えば、Sugar Sphere、USPから構成され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

20

(発明の詳細な説明)

本明細書に記載されるBDDSはマクロスフィアからなり、これは、少なくとも、送達されるべき治療剤、診断剤または予防剤、生体接着性要素（これは、ポリマー、金属酸化物、または特定の粘膜成分に対するリガンドであり得る）、および放出制御材料を含み、これらは、分解、拡散、pH、またはそれらの組合せにより放出を行い得る。

【0014】

代表的には、これらマクロスフィアは、直径が0.1~3mmの範囲にあり、好ましくは0.2mmより大きく、最も好ましくは0.5mmより大きい。代表的には、これらは、送達されるべき1つ以上の薬剤、および1つ以上の速度制御材料、例えば、速度制御膜を含む。いくつかの実施形態では、異なる時間で放出される複数の治療剤が存在している30
。その他の実施形態では、治療剤は、速度制御膜から、およびマクロスフィアのコアから放出され、ここで、この膜中の治療剤は、コア中の薬剤と同じか、または異なり得る。マクロスフィアは、ゼラチンまたは腸溶性被覆内にカプセル化された、または錠剤に圧縮された粉末として投与され得る。同じかもしくは異なるキャリア組成物、または同じかもしくは異なる活性薬剤のマクロスフィアが単一の処方物中に一緒に混合され得る。

【0015】

これらマクロスフィアは、マクロスフィアの10~70重量%、または被覆されたマクロスフィアのコアの30~90重量%の治療剤、診断剤または予防剤（以後「活性」という）を含み得、ここで、各被覆は、マクロスフィアの1~10重量%、好ましくは5~6重量%、合計マクロスフィアの約30重量%までを構成し得る。この被覆は、活性を、な40
お速度制御を保持しながら、被覆の5~50重量%、好ましくは被覆の20~40重量%の比率で含み得る。

【0016】

(生体接着性粒子を形成する際に有用なポリマー)

生体接着性粒子を形成するために用いられる得る適切なポリマーは、可溶性および不溶性、生分解性および非生分解性のポリマーを含む。これらは、ヒドロゲルまたは熱可塑性物質、ホモポリマー、コポリマーまたはブレンド、天然物または合成物であり得る。好ましいポリマーは、制御された合成および分解特徴をもつ合成ポリマーである。最も好ましいポリマーは、フマル酸とセバシン酸とのコポリマー類であり、これらは、胃腸管に投与されるとき、非常に良好な生体接着性性質を有している。これらシステムにおける使用に50

適切なその他の好ましいポリマーは、分解性ポリマー：ポリ乳酸（PLA）、ポリ（ラクチド - co - グリコリド）またはPLGA、ポリカプリルラクトン（PCL）のようなポリエステル；20：80～90：10のモル比のポリ（フマリック - co - セバシク）、ポリ（カルボキシフェノキシプロパン - co - セバシン酸）（PCPP：SA）のようなポリ無水物（polyanhydride）；ポリオルトエステル；ポリアミド；およびポリアミドを含む。その他の適切なポリマーは、アガロース、アルギネート、キトサンなどのようなヒドロゲルベースのポリマー、およびポリスチレン、ポリビニルフェノール、ポリメチルメタクリレート（Eudragits（登録商標））のような非分解性ポリマーを含む。

【0017】

10

ポリ[ラクチド - co - グリコリド]、ポリ無水物、およびポリオルトエステルのような、それらの平滑な表面が腐食するとき、外表面上にそのカルボキシル基が剥き出る迅速生分解性のポリマーは、生体接着性薬物送達システムの優れた候補である。さらに、ポリ無水物およびポリエステルのような不安定な結合を含むポリマーは、それらの加水分解反応性について周知である。それらの加水分解速度は、一般に、ポリマー骨格中の簡単な変化によって改変され得る。

【0018】

代表的な天然ポリマーは、ゼイン、改変ゼイン、カゼイン、ゼラチン、グルテン、血清アルブミン、またはコラーゲンのようなタンパク質、およびセルロース、デキストラン、ポリヒアルロイン酸のような多糖類、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルおよびアルギン酸のポリマーを含む。合成により改変された天然ポリマーは、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、およびニトロセルロースを含む。代表的な合成ポリマーは、ポリホスファゼン（polyphosphazene）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアクリルアミド、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキサイド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルハライド、ポリビニルピロリドン、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタンおよびそれらのコポリマーを含む。代表的な生腐食性ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびそれらのコポリマー、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（酪酸（butyric acid））、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド - co - カプロラクトン）

20

30

【0019】

これらのポリマーは、Sigma Chemical Co.、St. Louis、MO.、Polysciences、Warrenton、PA、Aldrich、Milwaukee、WI、Fluka、Ronkonkoma、NY、およびBioRad、Richmond、CAのような供給源から得られ得るか、あるいは、標準的な技法を用いてこれらの供給者から得られたモノマーから合成され得る。

【0020】

（生体接着性要素）

40

ポリマーは、生体接着について選択され得るか、または生体接着を増加するために化学的に改変され得る。例えば、ポリマーは、生分解の間またはポリマー表面上で接近可能なカルボキシル基の数を増加することにより改変され得る。これらポリマーはまた、ポリマーにアミノ基を結合することにより改変され得る。これらポリマーはまた、リガンド分子を、生体接着性質でポリマー性粒子の表面に剥き出た分子に共有結合する任意の数の異なるカップリング化学物質を用いて改変され得る。

【0021】

1つの有用なプロトコールは、DMSO、アセトン、またはTHFのような非プロトン性溶媒中の試薬カルボニルジイミダゾール（CDI）でのポリマー鎖上のヒドロキシル基の「活性化」を含む。CDIは、タンパク質のようなリガンドの遊離のアミノ基を結合す

50

ることにより置換され得るヒドロキシル基とのイミダゾリルカルバメート複合体を形成する。この反応はN - 求核置換であり、そしてポリマーへのリガンドの安定なN - アルキルアルバメート結合を生じる。このリガンドの「活性化された」ポリマーマトリックスへの「カップリング」は、9 ~ 10のpH範囲で最大であり、そして通常少なくとも24時間を必要とする。得られるリガンド - ポリマー複合体は安定であり、そして延長された時間の間加水分解に抵抗する。

【0022】

別のカップリング法は、N - ヒドロキシスルホスクシンイミド（スルホNHS）と組み合わせた1 - エチル - 3 - （3 - ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDAC）または「水溶性CDI」の使用を含み、7.0の生理学的pHにおける全く水性環境において、ポリマーの剥き出たカルボキシル基をリガンドの遊離のアミノ基に結合する。簡単に述べれば、EDACおよびスルホ - NHSは、リガンドのアミン末端と反応するポリマーのカルボキシル基と活性化エステルを形成し、ペプチド結合を形成する。得られるペプチド結合は、加水分解に抵抗性である。反応におけるスルホ - NHSの使用は、10倍の係数でEDACカップリングの効率を増加し、そしてリガンド - ポリマー複合体の実行可能性を確実にする例外的に温和な条件を提供する。これらのプロトコルのいずれかを使用することにより、上記ポリマーマトリックスを溶解しない適切な溶媒システム中でヒドロキシル基またはカルボキシル基のいずれかを含むほとんどすべてのポリマーを「活性化」することが可能である。

【0023】

遊離のヒドロキシル基およびカルボキシル基をもつリガンドをポリマーに付着するための有用なカップリング手順は、架橋剤ジビニルスルホンの使用を含む。この方法は、ヒドロキシリックなマトリックスに生体接着性性質をもつ糖またはその他のヒドロキシリックな化合物を付着するために有用である。要約すれば、この活性化は、ポリマーのヒドロキシル基へのジビニルスルホンの反応を含み、ポリマーのビニルスルホニルエチルエーテルを形成する。このビニル基は、アルコール、フェノールおよびアミンさえに結合する。活性化および結合は、pH11で起こる。このカップリングは、1 ~ 8の範囲のpHで安定であり、そして腸を通る通過に適切である。

【0024】

UV架橋の使用を含む、リガンドとポリマーの二重結合でのカップリングのための当業者に公知の任意の適切なカップリング方法が、本明細書に記載されるポリマー性粒子への生体接着性リガンドの付着のために使用され得る。レクチンの付着により改変され得る任意のポリマーは、薬物送達または薬物造影の目的のための生体接着性ポリマーとして用いられ得る。

【0025】

粒子に共有結合し、それらをムチンおよび粘膜細胞層に対して標的特異的にし得るレクチンは、生体接着物として用いられ得る。有用なレクチンリガンドは以下から単離されるレクチンを含む：*Abrus precatorius*、*Agaricus bisporus*、*Anguilla anguilla*、*Arachis hypogaea*、*Pandeiraea simplicifolia*、*Bauhinia purpurea*、*Caragan arobrescens*、*Cicer arietinum*、*Codium fragile*、*Datura stramonium*、*Dolichos biflorus*、*Erythrina corallodendron*、*Erythrina cristagalli*、*Euonymus europaeus*、*Glycine max*、*Helix aspersa*、*Helix pomatia*、*Lathyrus odoratus*、*Lens culinaris*、*Limulus polyphemus*、*Lysopersicon esculentum*、*Macclura pomifera*、*Momordica charantia*、*Mycoplasma gallisepticum*、*Naja mocambique*、および以下のレクチン類、コンカナバリンA、スクシニル - コンカナバリンA、*Triticum vulgare*

is、*Ulex europaeus* I、IIおよびIII、*Sambucus nigra*、*Maackia amurensis*、*Limax flavus*、*Homarus americanus*、*Cancer antennarius*、および*Lotus tetragonolobus*。

【0026】

ポリエチレンイミンまたはポリリジンのような任意の正に荷電したリガンドの、任意の粒子への付着は、ビーズを被覆するカチオン基の静電的誘引力に起因する粘液の正味の負荷電への生体接着を改善し得る。ムチン層のムコ多糖およびムコタンパク質、特にシアル酸残基は、負荷電被覆の原因である。ムチンに対する高い結合親和性を有する任意のリガンドはまた、CDIのような適切な化学物質で大部分の粒子に共有結合され得、そして腸への粒子の結合に影響することが期待され得る。例えば、ムチンの成分あるいはインタクトなムチンに対して惹起されたポリクローナル抗体は、粒子の共有結合するとき、増加した生体接着を提供し得る。同様に、腸管の管腔表面上に剥き出た特異的細胞表面レセプターに対して惹起された抗体は、適切な化学物質を用いて粒子に結合されるとき、ビーズの滞留時間を増加し得る。このリガンド親和性は、静電的荷電のみに基づく必要はなく、ムチン中の安定性あるいは炭水化物基に対する特異的親和性のような、有用なその他の物理的パラメーターである。

10

【0027】

純粋または部分的に精製された形態のいずれかである、ムチンの任意の天然成分の粒子への共有結合は、ビーズ-腸界面の表面張力を減少し得、そしてビーズのムチン層への浸透を増加し得る。有用なリガンドのリストは、制限されないで以下を含み得る：シアル酸、ノイラミン酸、*n*-アセチル-ノイラミル酸、*n*-グリコリルノイラミン酸、4-アセチル-*n*-アセチルノイラミル酸、ジアセチル-*n*-アセチルノイラミン酸、グルクロン酸、イズロン酸、ガラクトース、グルコース、マンノース、フコース、天然に存在するムチンの化学的処理により調製された任意の部分的に精製されたフラクション、例えば、ムコタンパク質、ムコ多糖およびムコ多糖-タンパク質複合体、および粘膜表面上のタンパク質または糖構造に対して免疫反応性の抗体。

20

【0028】

余分のペンダントカルボン酸側鎖基を含むポリアミノ酸、例えば、ポリアスパラギン酸およびポリグルタミン酸の付着はまた、生体接着性を増加する有用な手段を提供するはずである。15,000~50,000kDaの分子量範囲にあるポリアミノ酸を用いることは、粒子の表面に付着した120~425アミノ酸残基の鎖を生じ得る。このポリアミノ鎖は、ムチン鎖における鎖の絡み合いにより、および増加したカルボン酸荷電により生体接着性を増加し得る。

30

【0029】

ポリマーの生体接着性は、ポリマー中への金属化合物の取り込みにより増大され、粘膜のような組織表面に接着するポリマーの能力を増大する。ポリマーの生体接着性を増大する金属化合物は、好ましくは、水不溶性の金属化合物であり、例えば、カルシウム、鉄、銅および亜鉛の酸化物を含む、金属酸化物および水酸化物である。これらの金属化合物は、タンパク質、多糖類および合成の生体適合性ポリマーを含む広範な範囲の親水性および疎水性ポリマー内に取り込まれ得る。1つの実施形態では、金属酸化物が、薬物または診断剤を含むマイクロスフィアのような薬物送達デバイスを形成または被覆するために用いられるポリマー内に取り込まれ得る。これら金属化合物は、デバイスを被覆または形成するポリマーの表面上の粒子の微細な分散物の形態で提供され得、これは、これらデバイスが粘膜に結合する能力を増大する。本明細書中で規定されるように、水不溶性の金属化合物は、例えば、約0.9mg/mlより少ない、水中にほとんど溶解しないか、溶解性のない金属化合物として規定される。

40

【0030】

金属酸化物のような、水不溶性の金属化合物は、以下の機構の1つにより取り込まれ得る：(a)金属化合物の包括を生じる物理的混合；(b)金属化合物とポリマーとの間の

50

イオンの相互作用；(c)表面上に曝された金属化合物を生じ得るポリマーの表面改変；および(d)流動ビーズ、パン(p an)被覆、またはデバイスの表面上に金属化合物濃縮層を生成する当業者に公知の任意の類似の方法のような被覆技法。

【0031】

金属化合物を規定する好ましい性質は：(a)酸性または塩基性水環境(胃管腔に存在するような)のような水環境における実質的不溶性；および(b)水環境のpHにおけるイオン化可能表面荷電。この水不溶性金属化合物は、カルシウム、鉄、銅、亜鉛、カドミウム、ジルコニウムおよびチタンを含む金属に由来し得る。例えば、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化銅、水酸化バリウム、酸化錫、酸化アルミニウム、酸化ニッケル、酸化ジルコニウムおよび酸化カドミウムのような、種々の水不溶性金属酸化物粉末を用いて、ポリマーの生体接着性を改善し得る。酸化鉄、酸化銅および酸化亜鉛のような水不溶性金属化合物の取り込みは、例えば、胃腸管系中の粘膜のような組織表面へのポリマーの接着を途方もなく改良し得る。

10

【0032】

増加した生体接着性をもつポリマーはまた、ポリマーの無水物モノマーまたはオリゴマー中への取り込みによっても得られ得る。これらのポリマーは、粘膜のような組織表面に接着する改良された能力を有する薬物送達システムを形成するために用いられ得る。無水物オリゴマーは、有機二酸モノマー、好ましくは、Krebs解糖サイクル中に通常見出される二酸から形成される。ポリマーの生体接着性を増大する無水オリゴマーは、約5000より小さい、代表的には約100~5000ダルトンの間の分子量を有するか、または無水結合により連結され、そしてカルボン酸モノマーとの無水結合で終わる20より少ない二酸単位を含む。

20

【0033】

オリゴマー賦形剤は、タンパク質、多糖および合成の生体適合性ポリマーを含む広範な範囲の親水性および疎水性ポリマー中にブレンドまたは取り込まれ得る。1つの実施形態では、オリゴマーは、マイクロスフィアのような、薬物または診断剤を含む、薬物送達システムを形成または被覆するために用いられるポリマー内に取り込まれ得る。別の実施形態では、適切な分子量をもつオリゴマーは、単独で、治療薬剤または診断薬剤をカプセル化するために用いられ得る。なお別の実施形態では、無水物オリゴマーは、金属酸化物粒子と組合せられ得、有機添加物単独とよりなお多く生体接着性を改善し得る。有機色素は、それらの電気的荷電および疎水性/親水性のために、ポリマー中に取り込まれるとき、ポリマーの生体接着性を増加または減少し得る。

30

【0034】

(粒子の形成)

a. 溶媒蒸発。この方法では、ポリマーはメチレンクロライドのような、揮発性の有機溶媒中に溶解される。薬物(微細粒子として可溶性または分散されるかのいずれか)は、溶液中に添加され、そして混合物は、ポリ(ビニルアルコール)のような表面活性薬剤を含む水性溶液中に懸濁されている。得られるエマルジョンは、大部分の有機溶媒が蒸発するまで攪拌され、固体の粒子を残す。いくつかの異なるポリマー濃度が用いられ得、0.05g/mlから0.20g/mlまでの範囲の濃度を含む。この溶液は、薬物で負荷され、そして200mlの1%(w/v)ポリ(ビニルアルコール)(Sigma)を含む激しく攪拌された蒸留水中に懸濁される。4時間の攪拌後、有機溶媒はポリマーから蒸発し、そして得られる粒子は水で洗浄され、そして凍結乾燥機中で一晚乾燥される。異なるサイズをもつ粒子(1~1000ミクロン)および形態が、この方法により得られ得る。この方法は、ポリエステルおよびポリスチレンのような比較的安定なポリマーに有用である。

40

【0035】

しかし、ポリ無水物のような不安定なポリマーは、水の存在に起因する製造プロセスの間に分解し得る。これらのポリマーには、完全に無水の有機溶媒中で実施される以下の2つの方法がより有用である。

50

【 0 0 3 6 】

b. 熱溶解マイクロカプセル化。この方法では、ポリマーは最初に溶解され、次いで 50 ミクロン未満に篩分けられた色素または薬物の固体粒子と混合される。この混合物を（シリコン油のような）非混和性の溶媒中に懸濁し、そして、連続的に攪拌して、ポリマーの融点より 5 高くまで加熱する。一旦、エマルジョンが安定化されたなら、ポリマー粒子が固化するまで冷却する。得られる粒子を、石油エーテルを用いるデカンテーションにより洗浄し、自由に流れる粉末を与える。1 ~ 1000 ミクロンのサイズの粒子がこの方法で得られる。この技法で調製されたスフィアの外表面は、通常、平滑かつ密である。この手順を用いて、ポリエステルおよびポリ無水物から作製された粒子を調製する。しかし、この方法は、1000 ~ 50,000 の分子量をもつポリマーに制限される。

10

【 0 0 3 7 】

c. 溶媒除去。この技法は、ポリ無水物のために主に設計される。この方法では、薬物は、メチレンクロライドのような揮発性溶媒中の選択されたポリマーの溶液中に分散または溶解される。この混合物は、（シリコン油のような）有機の油の中で攪拌することにより懸濁され、エマルジョンを形成する。溶媒蒸発とは異なり、この方法は、高融点および異なる分子量をもつポリマーから粒子を作製するために用いられ得る。1 ~ 300 ミクロン間の範囲の粒子が、この技法により得られ得る。この技法で生成されたスフィアの外部形態は、用いられるポリマーのタイプに高度に依存する。

【 0 0 3 8 】

d. ヒドロゲル粒子。アルギネートのような、ゲルタイプのポリマーから作製されるポリマーは、伝統的なイオンゼラチン技法により生産される。これらのポリマーは、最初、水性溶液中に溶解され、硫酸バリウムまたは特定の生体活性薬剤と混合され、そして次に微小液滴形成デバイスを通じて押し出され - c o - れは、いくつかの場合には、液滴を破壊するために窒素ガスの流れを採用する。ゆっくりと攪拌された（約 100 ~ 170 R P M）イオン固化浴を、押し出しデバイスの下に位置決め、形成する微小液滴を捕捉する。粒子を、ゼラチン化が生じるために十分な時間を可能にするために、この浴中で 20 分 ~ 30 分間インキュベートしたままにする。粒子サイズは、種々のサイズの押し出し機を用いることによるか、または窒素ガスまたはポリマー溶液流速のいずれかを変えることにより制御される。

20

【 0 0 3 9 】

キトサン粒子は、酸性溶液中にポリマーを溶解すること、およびそれをトリポリホスフェートと架橋することにより調製され得る。カルボキシルメチルセルロース（C M C）粒子は、このポリマーを酸性溶液中に溶解すること、およびこの粒子を鉛イオンで沈殿することにより調製された。アルギネート / ポリエチレンイミド（P E I）を、アルギネートマイクロカプセル上のカルボキシル基の量を低減するために調製した。これらシステムの利点は、異なる化学物質の使用によりそれらの表面性質をさらに改変する能力である。負に荷電したポリマー（例えば、アルギン酸、C M C）の場合、異なる分子量の正に荷電したリガンド（例えば、ポリリジン、ポリエチレンイミン）がイオンの付着され得る。

30

【 0 0 4 0 】

e. 押し出し - スフィア形成。コア粒子は、造粒 - 押し出し - スフィア形成のプロセスにより調製され得る。このプロセスでは、微粉化薬物が、微結晶セルロース、バインダー、希釈剤および水と混合され、そしてスクリーンを通じて湿潤塊として押し出される。結果は、代表的には、0.1 ~ 5 mm のサイズ範囲にある、押し出しスクリーンの開口部に等しい直径をもつロッドである。これらロッドは、次に、回転ブレードとほぼ等しい長さのセグメントに切断され、そしてスフィア形成機に移す。このスフィア形成機は、ロッドセグメントを装置の静止壁に対して推進する、迅速に回転する型押プレートからなる。スフィア形成の 1 ~ 10 分の経過に亘って、これらロッドは、ゆっくりと、磨耗により球形形状に変形される。得られるスフェロイドのコアを、次に、機械から放出し、そしてトレイ乾燥機または流動床乾燥機を用いて、24 ~ 48 時間の間 40 ~ 50 で乾燥する。次に、コアを、パン被覆デバイスまたは流動床被覆デバイスのいずれかを用いて、速度放出

40

50

性の腸溶または生体接触性ポリマーで被覆され得る。

【0041】

賦形剤 - 親水性バインダー；希釈剤

マクロスフィアは、親水性バインダーのようなその他の材料を含み得る。実施例は、任意の薬学的に受容可能なヒドロゲル、例えば、アルギネート、キトサン、メチルメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、セルロース（特に、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなど）、アガロース、Providone（登録商標）を含む。その他の賦形剤の例は、ラクトース、微結晶セルロース、カオリン、スターチまたはステアリン酸マグネシウムのような希釈剤、硫酸バリウムまたは油のような密度制御薬剤、およびステアリン酸マグネシウム、油、イオン交換樹脂のような速度制御剤を含む。

10

【0042】

マクロスフィアは、ゼラチンカプセルおよび錠剤のような標準的な薬学的投薬形態中に取り込まれ得る。Capsugel（登録商標）のような製造業者から、サイズが000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, および5, で入手可能なゼラチンカプセルは、マクロスフィアで充填され得、そして経口的に投与される。同様に、マクロスフィアは、微結晶セルロース、ラクトース、カボジル（cabosil）およびバインダー（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど）のよう希釈剤で乾燥ブレンドまたは湿潤造粒化され得、そして直接圧縮されて錠剤を形成する。錠剤の寸法は、錠剤化機械に利用可能なダイスの操作によってのみで限定される。サイズが1～20mmの範囲の丸いデザイン、長楕円形のデザイン、凸状デザイン、平坦デザイン、および弾丸状デザインの錠剤を形成するダイスが利用可能である。得られる錠剤は、1～5, 000mgの重量であり得、そして1～80%w/wの負荷でマクロスフィアを保持する。

20

【0043】

得られる錠剤は、錠剤の溶解およびGI路中へのマクロスフィアの放出を改変するために、糖、腸溶ポリマーまたはゼラチンで被覆され得る。あるいは、錠剤希釈剤は、例として、酒石酸、クエン酸および重炭酸ナトリウムのようなガス発生要素を含み得る。錠剤の水または胃流体への曝露は、弱酸の重炭酸との反応を促進し、二酸化炭素の放出を生じる。ガスの放出は、錠剤の機械的一体性を崩壊し、取り込まれたマクロスフィアの放出を容易にする。口中の錠剤の不完全な溶解は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはゼラチンのような親水性ポリマーでの被覆により防がれ得、胃における溶解を得る。

30

【0044】

（速度制御要素）

速度制御は、膜または拡散制限被覆（単数または複数）の使用により、ポリマーの分解の速度および/またはマクロスフィアの間隙率を制御することにより達成され得る。さらなる速度制御は、ゼラチンカプセルのようなカプセル、腸溶被覆、ならびに/または錠剤サイズおよび圧縮技法の使用により達成され得る。

【0045】

膜または拡散制限被覆は、メチルメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、Rohm and Haas and Kollidcoat（登録商標）、BASF）、ゼイン、セルロース、アセテート、セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのような薬学的に受容可能なポリマー性被覆材料を含む、種々の異なる材料から形成され得る。これらの被覆は、流動床被覆、パン被覆および浸漬被覆を含む種々の技法を用いて付与され得る。好ましい実施形態では、被覆は、流動床被覆として付与される。

40

【0046】

（治療剤、予防剤および診断剤）

カプセル化され得る治療剤としては：アシクロビルおよびプロテアーゼインヒビター、単独、またはHIVもしくはB型肝炎もしくはC型肝炎の処置のためのヌクレオシドと組

50

み合せたような抗ウイルス剤、抗寄生虫（蠕虫、原生動物）剤、抗癌剤（本明細書では、「化学的治療剤」とも呼ばれ、シスプラチンおよびカルボプラチン、BCNU、5FU、メトトレキセート、アドリアマイシン、カンプトテシン、およびタキソールのような細胞傷害性薬物を含む）、抗体およびその生物活性フラグメント（ヒト化抗体、単鎖抗体、およびキメラ抗体を含む）、抗原およびワクチン処方物、ペプチド薬物、抗炎症剤、オリゴヌクレオチド薬物（アンチセンス、アプタマー、リボザイム、リボヌクレアーゼPのための外部ガイド配列、および三重鎖形成薬剤）、抗生物質、サリチル酸メチルのような非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDS）を含む抗炎症剤、サブサリチル酸ビスマスのような抗潰瘍剤、消化補助剤およびコファクター、ならびにビタミン（特に結腸で通常吸収されないものを含む）が挙げられる。その他の有用な薬物の例としては、Marion PharmaceuticalsからのCarafate（登録商標）のような潰瘍処置剤、L-DOPAのような神経伝達物質、Searle PharmaceuticalsからのMetolazoneのような抗過敏性剤または塩排泄剤、Lederle PharmaceuticalsからのAcetazolamideのようなカルボニックアンハイドラーゼインヒビター、グリブライドのようなインシュリン様薬物、スルホニルウレアクラスの血液グルコース低下薬物、Brown PharmaceuticalsからのAndroid FおよびICN PharmaceuticalsからのTestred（メチルテストステロン）のような合成ホルモン、ならびにメベンドゾール（Vermox（登録商標）、Jannsen Pharmaceutical）のような駆虫薬が挙げられる。腔裏層、またはその他の直腸のような粘膜裏打ちオリフィスへの適用のためのその他の薬物としては、抗精子剤、酵母またはトリコモナス処置剤および抗痔処置剤が挙げられる。

【0047】

抗原は、ワクチンを提供するために、1つ以上のタイプの生体接着性ポリマー中にカプセル化され得る。これらワクチンは、胃腸管中で異なる保持時間を有するように生成され得る。異なる保持時間は、その他の因子の中でとりわけ、1つ以上のタイプの抗体（IgG、IgM、IgA、IgEなど）の産正を刺激し得る。

【0048】

複数の薬物処方物は、実施例2に示されるように、（1）被覆/コア中に異なる薬物をカプセル化することによるか、または（2）複数の薬物を含む新たなバッチを作製するために各々が単一薬剤を含む別個のバッチの粒子を単に混合することのいずれかにより調製され得、実施例2では、モデル薬物であるサリチル酸ナトリウムが、外部Eudragit（登録商標）RL100被覆中に調製され、そして第2の薬物アシクロビルがコア中に調製される。サリチル酸ナトリウムは3時間以内に迅速に放出され、その一方、アシクロビルは24時間の経過に亘って持続放出された。

【0049】

造影のための好ましい方法では、バリウムのような放射線不透過性物質がポリマーで被覆される。その他の放射線活性物質または磁性物質が、放射線不透過性物質の代わりに、またはそれに加えて用いられ得る。その他の物質の例は、放射線不透過性である、ガスまたはガス発生化合物を含む。

【0050】

硫酸バリウム懸濁物は、それが、受け入れ難さ、および溶液中で沈殿する傾向のような所望されない性質をたとえ有していても、D. Sutton編、A text book of Radiology and Imaging, Vol. 2, Churchill Livingstone, London (1980)に記載されるように、上部胃腸管の検査に用いられる一般的なコントラスト媒体である。いくつかの性質が重要である：（a）粒子サイズ：沈降の速度は、粒子サイズに比例する（すなわち、粒子が微細になるほど懸濁物は安定になる）；（b）非イオン性媒体：硫酸バリウム粒子上の荷電は、この粒子の凝集の速度に影響し、そして凝集は、胃内容物の存在下で増強される；および（c）溶液pH：懸濁物安定性は、pH5.3で最良であるが、懸濁物が胃を通過するとき、そ

れは、回避不能に酸性にされ、そして沈殿する傾向にある。適切なサイズの粒子中への硫酸バリウムのカプセル化は、個々のコントラスト要素の良好な分離を提供し、そしてポリマーが生体接着性性質を示す場合、過剰の胃流体の存在下で胃粘膜を優先的に被覆することで補助し得る。胃腸管のより遠位方向のセグメントを標的にする生体接着性では、それはまた、その他では容易に得られない一種の壁造影を提供する。造影プロセスを増大するためにガスおよび硫酸バリウムの両方を利用する二重コントラスト技法は、特に、粘膜表面の適正な被覆を必要とする。二重コントラストを達成するために、空気または二酸化炭素が、患者の胃腸管中に導入されなければならない。これは、代表的には、鼻腔栄養チューブを経由して達成され、制御された程度の胃膨張を誘起する。複数の研究は、匹敵する結果が、大多数の個々の接着性粒子中で個々のガス泡の放出によって得られ得、しかも、この造影プロセスが、胃を超えて腸セグメントに適用され得ることを示す。

10

【0051】

(生体接着性粒子の患者への投与)

これらマクロスフィア粒子は、粘膜、代表的には、鼻、口、直腸または膣を経由して投与される。好ましい実施形態では、マクロスフィアは、経口的に投与される。経口投与または局所投与のための薬学的に受容可能なキャリアが公知であり、そしてポリマー性材料との適合性を基に決定され得る。その他のキャリアは、Metamucil (登録商標) のようなバルキング剤を含む。

【0052】

マクロスフィアは、代表的には、送達される薬剤に基づく有効量で投与される。この量は、送達される薬物の既知の性質および薬物動態学に基づいて決定されるが、これは、増加した滞留時間を考慮して適宜調節され得、これは、胃腸管中への薬物の摂取%を増大し得る。

20

【0053】

生体接着性を評価するインビボ方法は、生体接着性ポリマー内に、硫酸バリウムのような放射線不透過性物質、または放射線不透過性材料およびガス発生薬剤 (例えば重炭酸ナトリウム) の両方のカプセル化を用いる。放射線不透過性物質の経口投与の後、その胃領域および腸領域におけるその分布は、造影分析を用いて検査される。

【0054】

本発明は、さらに、以下の非制限的な実施例を参照して理解される。

30

【実施例】

【0055】

(実施例1: アシクロピルの放出のためのマクロスフィアの調製)

80% w/wおよび90% w/wの量でコアにアシクロピルを有するマクロスフィアを、湿式造粒/押出/スフィア形成 (spheronization) のプロセスを使用して作製した。このプロセスの総収量は90%であり、そしてスフィア形成された (spheronized) コアは、1.4 mm ~ 2.36 mmのサイズの範囲内であった。

【0056】

図1は、マクロスフィアを作製するために使用される、造粒およびスフィア形成のプロセスの図式である。このプロセス内に5つのユニットの操作が包含される。これらユニットは、以下である: (1) 湿式造粒 (ドー (dough) を作製する工程)、(2) 造粒物または「ドー」の円柱物への押出、(3) 円柱物のスフィアへのスフィア形成、(4) 乾燥、および (5) フィルムコーティング。

40

【0057】

(実施例2: 改変された放出を有するマクロスフィア)

放出動態は、以下の組成物を有するマクロスフィアから得られる: (1) 裸の薬物コア; (2) EUDRAGIT (登録商標) RL-100 (拡散制御層) でコーティングされたコア、および (3) FASA/FAPP/CaO (生体接着性) - RL100 - 薬物コア。この外側生体接着性コーティングの中に薬物を組み込むことによって、ほぼ一次の放出動態が得られた。

50

【 0 0 5 8 】

薬物放出をあつらえそして最適化する能力は、生体接着性（組成物 # 3）コーティングまたは律速（組成物 # 2）コーティングのいずれか、またはこれら 2 つの組み合わせで、薬物をカプセル化することによって達成される。外側コーティング表面上に純粋な薬物を噴霧して、利用可能な薬物の急速な放出を達成することもまた、可能である。後者は、40 % の薬物充填コア上の 5 % コーティングとして R L 100 を噴霧することによって実証され得る。コーティング中の薬物は、サリチル酸ナトリウム（「薬物 1」）であり；コア中の薬物はアシクロビル（A C V）（「薬物 2」）である。

【 0 0 5 9 】

この実施例は、40 % の A C V コア上の速度制御膜の作製を示す。E U D R A G I T S（登録商標）は、薬物充填したスフィアの放出特性を制御するために、伝統的に使用される。適切な濃度での R L 100 の噴霧は、所望の薬物放出特性を付与する。

【 0 0 6 0 】

（材料 / 制御）

200 . 4 g の単位のビーズ、40 % w / w のアシクロビル（1 . 4 m m ~ 2 . 3 6 m m）を、コーティングのためのコアとして使用した。

【 0 0 6 1 】

【 表 1 】

表 1: EUDRAGIT® RL 100 コーティングの組成

成分	液体		固形物	
	gm	w/w	Gm	w/w
Eudragit® RL 100	6	5.00%	6	49.59%
DBS	0.6	0.50%	0.6	4.96%
タルク	4.9	4.08%	4.9	40.50%
ステアリン酸 Mg	0.6	0.50%	0.6	4.96%
DCM	24	19.98%		
IPA	84	69.94%		
総量	120.1	100.00%	12.1	100.00%

【 0 0 6 2 】

これらのビーズを、W u r s t e r セットアップを使用して、入口空気温度華氏 86 度を使用して、200 f p s で流動化した。10 " W u r s t e r チューブを使用し、そして噴霧ノズルの先端から 1 " に設定した。コーティングを、10 p s i の噴霧圧で噴霧した。この処方物は、12 . 3 g（6 . 1 %）の重量増加を示した。これらのビーズを、5 分間流動化ベッド中で乾燥させた。これらのコーティングは、薄く且つ均一に見えた。

【 0 0 6 3 】

30 % のアシクロビルのコアを含むマクロスフィアもまた、製造した。これらのマクロスフィアは篩過によって分離され、そしてサイズ範囲において、コア重量（グラムで）を測定した。コアの重量パーセントを、篩過されたコアの総重量に対して算出した。サイズ範囲（m m）は、それらの対応する重量パーセントと共に、以下である：2 . 3 6 m m 超は 1 % w / w を構成し；1 . 7 ~ 2 . 3 6 m m は 70 % w / w を構成し；そして 1 . 4 m m 未満は 9 % w / w を含む。篩過されたマクロスフィアの総回収量は、80 % w / w を構成した。

【 0 0 6 4 】

（実施例 3：律速膜および生体接着性コーティングを有するマクロスフィアの作製）

実施例 2 に記載された通りの律速膜を有する、30 % のアシクロビルのコアを含むマクロスフィアを、実施例 1 に記載される通りに調製し、そして E U D R A G I T（登録商標）、酸化カルシウム、F A P P（無水オリゴマー）およびポリマー（ポリフマル酸：セバシン酸）を含む生体接着性膜でさらにコーティングした。この生体接着性コーティングは、好ましくは、厚さが約 50 ミクロンであるが、コーティングは 5 ミクロンと 20 ミクロンとの間で、且つ 5 % w / w ~ 20 % w / w であり得る。この生体接着性コーティングを、流動化ベッドコーティングによって塗布した。あるいは、このコーティングを、パ

ンコーティングによって塗布し得る。

【 0 0 6 5 】

【 表 2 】

表 2: コーティング 溶液の成分

成分	第1コーティング		第2コーティング	
	総固形物		総固形物	
	gm	%w/w	gm	%w/w
Eudragit® RS 100	5	50	NA	NA
P(FA-SA)	NA	NA	3	15
FAPP	NA	NA	4	24
CaO	NA	NA	7	41
ステアリン酸マグネシウム	1	10	NA	NA
タルク	3.5	35	NA	NA
ジブチルセバシン酸	0.5	5	1	5
イソプロパノール	70		32	
ジクロロメタン	20		50	

10

【 0 0 6 6 】

材料の機能は、以下である：EUDRAGIT（登録商標）RS 100 - 律速ポリマー；P（FA：SA）- 生体接着性ポリマー；FAPP - 有機的生体接着性賦形剤；CaO - 無機的生体接着性賦形剤；ステアリン酸マグネシウム - 滑沢剤；タルク - 流動促進剤（Glidant）；ジブチルセバシン酸 - 可塑剤；イソプロパノール - 溶媒；ジクロロメタン - 溶媒。

【 0 0 6 7 】

第 1 コーティングは、制御放出を提供した。第 2 コーティングは、生体接着性表面を提供した。

20

【 0 0 6 8 】

（実施例 4：マクロスフィアの胃腸管内保持）

実施例 3 の通りに調製したマクロスフィアをイヌに投与し、そしてそのイヌを x 線撮影した。ビーズは硫酸バリウムを含み、その結果、これらは画像化が可能である。1 . 4 mm と 2 . 3 6 mm との間のサイズ範囲を有するビーズのコアを、押出 / スフィア形成によって調製し、そしてこれは、5 0 % w / w の硫酸バリウムを含んだ。コントロールのマクロスフィアを、同じ組成であるが、生体接着性コーティングを含まずに形成した。4 つの調製物を比較した：A、コントロールのマクロスフィア；B、フマル酸プレポリマー（pre-polymer）（「FAPP」）（分子量 5 0 0 Da 未満を有する）および Fe₃ O₄ のコーティングを有するマクロスフィア；C、フマル酸 - セバシン酸のコポリマー（「FA：SA」）2 0 : 8 0（分子量 2 0 , 0 0 0 Da 未満を有する）および FAPP のコーティングを有するマクロスフィア；D、FA：SA、FAPP および CaO のコーティングを有するマクロスフィア。

30

【 0 0 6 9 】

【 表 3 】

表 3: 30% アシクロビル* (W/W) マクロスフェアコアの組成

成分	機能	%w/w	
		固形物	総量
ミクロ結晶セルロース	湿潤-重量増加賦形剤	50	35.7
硫酸バリウム	密度/放射線不透過性剤	17.5	12.5
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	2	1.4
アシクロビル*	活性成分	30	21.4
SDS	押出賦形剤/滑沢剤	0.5	0.4
水			28.6

40

【 0 0 7 0 】

* イヌの画像化研究においてはアシクロビルを含まれなかったが、実施例 5 に記載される放出動態研究のために、アシクロビルを加えた。イヌの画像化研究における重量の差異は、硫酸バリウムの添加によって形成された。

【 0 0 7 1 】

不活性の錠剤形成賦形剤（錠剤あたり 1 . 5 g のマクロスフィア、1 グラムのラクトース、0 . 5 g の酒石酸、および 0 . 5 g の炭酸水素ナトリウム）と共に乾式圧縮（Stokes DS - 3 手動打錠ダイにおいて、2 0 0 0 p s i で 1 0 秒間）された 3 . 0 グラ

50

ムのマクロスフィアを、18時間絶食したイヌに経口投与した。自由に水を与えた。この動物を、30分毎にx線撮影した。

【0072】

図2は、生体接着性マクロスフィアの在留時間 (residence time) を、コントロールのマクロスフィアの在留時間と比較したグラフである。30分後、コントロールマクロスフィアおよび生体接着性マクロスフィアは、丁度小腸に入った。1.5時間後、コントロールマクロスフィアは小腸全域に拡散したが、生体接着性マクロスフィアは依然として小腸の上部にあった。2.5時間後、コントロールマクロスフィアは小腸の下部にあり、一方、生体接着性マクロスフィアは依然として小腸の上部にあった。投与の3.5時間後、動物に給餌した。6.5時間後、コントロールマクロスフィアは下部腸の下部を通過しており、一方、生体接着性マクロスフィアは丁度小腸を下り始めていた。8.5時間後、生体接着性マクロスフィアは、小腸全域に拡散した。24時間後、x線撮影ではコントロールマクロスフィアは検出されず、一方、生体接着性マクロスフィアは下部腸の通過を始めていた。

10

【0073】

(実施例5：マクロスフィアからのインビトロ放出)

37での模倣胃液中での2つのマクロスフィアの放出特性を、図3に示す。処方物#1は、生体接着性コーティングに、総薬物充填物のうち5%を組み込まれ、一方、処方物#2はコア中にのみ薬物を有した。これらの処方物は、6時間~8時間で40%~50%の充填物を放出し、そして24時間で100%の充填物を放出した。

20

【0074】

(実施例6：イヌにおいて試験された、マクロスフィアからのインビボ放出)

実施例5における処方物を、#000ゲルキャップ中に充填し、そして18時間絶食させておいたビーグル犬に経口投与した。この用量は、イヌ当たり1.0グラムのアシクロビル(体重当たり約80mg~90mg)に等しかった。、投薬の1.5時間後、3時間後、4.5時間後、6時間後、7.5時間後、9時間後、10.5時間後、12時間後、13.5時間後、15時間後、16.5時間後、18時間後および24時間後に、血液サンプルを静脈に穿刺によって得、そしてHPLCによってアシクロビル濃度を分析した。これらの動物を各時間点でx線撮影し、マクロスフィアの移行を追跡した。処方物1についての最大血清濃度(C_{max})は $20.5 \pm 3.6 \mu g/ml$ (平均 \pm SEM、 $n=14$)であり、処方物2についての C_{max} は $26.7 \pm 7.1 \mu g/ml$ (平均 \pm SEM、 $n=12$)であった。最大血清濃度には、両処方物について投薬の3時間後と4.5時間後(T_{max})との間で到達した。治療血清濃度は、最低で投薬後15時間維持された。

30

【0075】

図4に示される「血清濃度に対する時間曲線の下面積」(AUC)を、Prismソフトウェアを使用して計算した。処方物1は $107 \pm 11 \mu g/ml \times \text{時間}$ (平均 \pm SEM、 $n=14$)のAUCを有し、処方物2は $111 \pm 13 \mu g/ml \times \text{時間}$ (平均 \pm SEM、 $n=12$)との類似のAUCを有した。

【0076】

イヌの「上部GI」(胃および小腸)におけるマクロスフィアの在留時間を、x線撮影分析によって決定した。この結果を、図5に示す。処方物1は上部GI在留時間 14.2 ± 1.5 時間(平均 \pm SEM、 $n=14$)を有し、そして処方物2は類似の在留時間 16.2 ± 1.8 時間(平均 \pm SEM、 $n=12$)を有した。

40

【0077】

(実施例7：複数薬物のマクロスフィアの作製)

次に、5%RL100でコーティングされた40%アシクロビル(ACV)充填コアを、10%のRL100コーティング中25%w/wのサリチル酸ナトリウムで噴霧する流動化ベッドを使用して、複数の薬物のマクロスフィアを作製した。

【0078】

50

出発材料は実施例 2 の産物 (5 % w / w の R L 100 でコーティングされた 40 % のアシクロピルのコア、および 25 % w / w のサリチル酸ナトリウムを含む 10 % の R L 100 コーティングでのオーバーコーティング) であった。25 % w / w のサリチル酸を含む、10 % w / w の R L 100 コーティングを用いたオーバーコーティングを使用して、二相薬物系を作製した。サリチル酸ナトリウムは、急速に送達されて、その後アシクロピルを放出するはずである。176.0 g の単位のビーズ、40 % w / w のアシクロピル (1.4 mm ~ 2.36 mm) を、コーティングのためのコアとして使用した。

【 0079 】

【 表 4 】

表 4: EUDRAGIT® RL 100 コーティングの組成

成分	液体		固形物	
	gm	w/w	gm	w/w
Eudragit® RL 100	5.9	3.25%	5.9	16.91%
DBS	0	0.00%	0	0.00%
タルク	20	11.03%	20	57.31%
ステアリン酸 Mg	0	0.00%	0	0.00%
DCM	146.5	80.76%		0.00%
IPA	0	0.00%		0.00%
サリチル酸ナトリウム	9	4.96%	9	25.79%
総量	181.4	100.00%	34.9	100.00%

【 0080 】

これらのビーズを、Wurster セットアップを使用して、入口空気温度華氏 86 度を使用して、200 f p s で流動化した。10 " Wurster チューブを使用し、そして噴霧ノズルの先端から 1 " に設定した。コーティングを、10 p s i の噴霧圧で噴霧した。この処方物は、17.4 g (9.9 %) の重量増加を示した。これらのビーズを、5 分間流動化ベッド中で乾燥させた。これらのコーティングは、薄く且つ均一に見えた。

【 0081 】

この処方物を噴霧するために、複数の試みを行ったが、それらの全ては失敗した。数分の噴霧後にビーズはくっつき、そして流動化できなかった。サリチル酸ナトリウムは、IPA 中にいくらか可溶であり、そして可塑剤として作用することが決定された。この現象を相殺するために、DBS および IPA を除外し、そしてタルクの量を 4 倍に増加させた。得られた改善された処方物は、完全に噴霧された。

【 0082 】

(実施例 8 : 複数の薬物のマクロスフィアからの放出動態)

次に、実施例 6 のマクロスフィアからの 2 つの薬物の放出動態を決定した。図 6 は、サリチル酸が外側の Eudragit (登録商標) R L 100 コーティング中でカプセル化され、且つアシクロピルがコア中にカプセル化されたマクロスフィアからの、経時的な (時間単位) 総アシクロピル充填のパーセントの関数としての、アシクロピル (A C V) およびサリチル酸の放出のグラフである。外側の薬物充填を使用して、コア薬物のより長期の放出 (24 時間) と比較した場合、迅速な放出 (3 時間) を達成した。

【 0083 】

(実施例 9 : アシクロピルコアの大規模作製)

この実施例は、1.4 mm と 2.36 mm との間の直径サイズ分布を有する、MCC / HPC / BaSO₄ のおよびラクトースの、40 % の薬物を充填したスフィアのコアの作製を示し、そして規模を拡大し得る手順を構築する。

【 0084 】

(材料 / 制御)

新たな押出混合物を調製した。以下表 5 に列挙された乾燥固形物を、Hobart ミキサー中で合わせ、そして速度設定 # 1 で 5 分間混合した。水を注ぎ込み、そしてこの混合物を低ギヤで 10 分間攪拌した。得られた混合物は、自由に流動し、そして粒状であった。この造粒物を、密封プラスチックバッグ中にて、4 で一晩 (16 時間) 保存し、そして朝に押出した。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

【 表 5 】

表 5: 40% アシクロビルコアの組成

材料	製造者	カタログ#	ロット#	重量 (g)	w/w 固形物	w/w 総混合量
マイクロ結晶 セルロース(MCC)	Spectrum	CE112	PX0066	351.9	35.0%	25.6%
ラクトース	Spectrum	LA103	PO0171	0	0.0%	0.0%
硫酸バリウム (BaSO ₄)	Fluka	11845	409062/1 23600	231.3	23.0%	16.8%
ヒドロキシプロピル セルロース (HPC)	Hercules	KLUCHEF	8622	14.3	1.4%	1.0%
アシクロビル	Interchem	1.41E+09	証明書番号 24965	400.2	39.8%	29.1%
SLS	Spectrum	S133	PP0623	8.3	0.8%	0.6%
水				370.3		26.9%
固形物総量				1006.0		73.1%
総量				1376.3		100.0%

10

【 0 0 8 6 】

このバルク混合物を、Caleva Model 25 押出機で、2 mm スクリーンを用いて 7 r p m で押出した。このバルク混合物は、ほぼ最適であるように見えた。このバルク混合物を、Caleva Model 250 スフィア形成機で 2 バッチに分けて、粗プレート（ピッチサイズ 4 . 5 mm）を使用して、1 0 0 0 r p m で 1 0 分間、スフィア形成させた。スフィア形成された押出物を、サイズに基づいて分離した。この微細物含量（0 . 5 mm 未満）は、1 . 8 μ g（0 . 2 %）であった。スフィア形成された押出物を、通常のオープン中で 5 0 で一晩、トレイで乾燥させた。この乾燥スフィアを、サイズ（mm）、重量（g m）、および収量（% w / w）に基づき分離した：（a）0 . 5 未満、1 . 8、0 . 1 8 %；（b）0 . 5 ~ 1 . 4、1 5 0 . 5、1 4 . 9 6 %；（c）1 . 4 ~ 2 . 3 6、7 6 9 . 6、7 6 . 5 1 %、および（d）> 2 . 3 6、2 7 . 2、2 . 7 0 %。原料からの総回収量は、9 4 9 . 1 g（9 4 . 4 %）であった。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 7 】

【 図 1 】 図 1 は、マクロスフィア薬物送達デバイスの生成（湿潤混合で始まり、押出、スフィア形成、乾燥、および被覆）のフローチャートである。

【 図 2 】 図 2 は、放出時間（時間）に対するマクロスフィアの増加した G I 滞留時間のグラフである。4 つの調製物を比較した：A、コントロールマクロスフィア；B、分子量 5 0 0 D a 未満のフマル酸プレポリマー（「F A P P」）および F e₃ O₄ の被覆をもつマクロスフィア；C、分子量 2 0 , 0 0 0 D a 未満のフマル酸 - セバシン酸コポリマー（「F A : S A」）2 0 : 8 0、および F A P P の被覆をもつマクロスフィア；D、F A : S A、F A P P および C a O の被覆をもつマクロスフィア。

30

【 図 3 】 図 3 は、イヌにおける投薬の後、時間（時間）に対する血清（μ g / m l）中のアシクロビル濃度のグラフである。処方物 # 1（菱形によって示される）は、生体接着被覆中に取り込まれた 5 % の総アシクロビル負荷を含み、その一方、処方物 # 2（三角によって示される）は、コア中のみにアシクロビルを含んでいた。

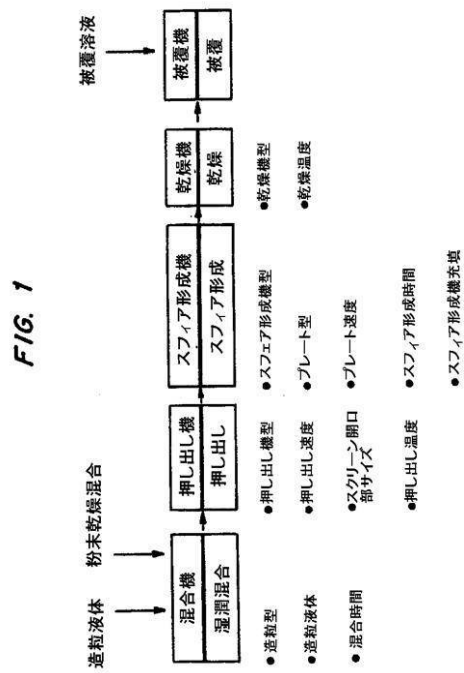
【 図 4 】 図 4 は、処方物 # 1（左の棒）および処方物 # 2（右の棒）について曲線の下での面積値を比較するグラフである。これらの値は、図 3 中のデータから算出された。

【 図 5 】 図 5 は、イヌの上部 G I 中の処方物 # 1（左の棒）および処方物 # 2（右の棒）におけるマクロスフィアの滞留時間を比較するグラフである。

40

【 図 6 】 図 6 は、マクロスフィアからの経時的な（時間）総アシクロビル負荷 % の関数としてのアシクロビル（A C V）およびサリチラートの放出のグラフであり、ここで、サリチラートは、外部の E u d r a g i t（登録商標）R L 1 0 0 被覆中にカプセル化され、そしてアシクロビルは、コア中にカプセル化されている。外側の薬物負荷は、コア薬物のより長期間（2 4 時間）の放出と比較したとき、迅速な放出（3 時間）を達成するために用いられている。

【図 1】



【図 2】

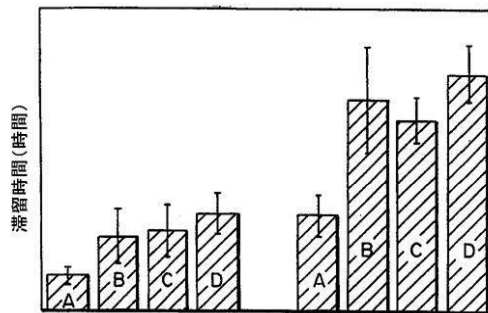


FIG. 2

【図 3】

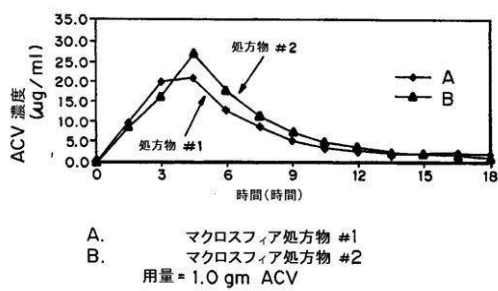


FIG. 3

【 図 4 】

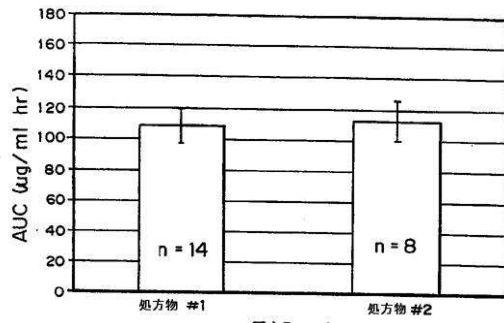


FIG. 4

【 図 5 】

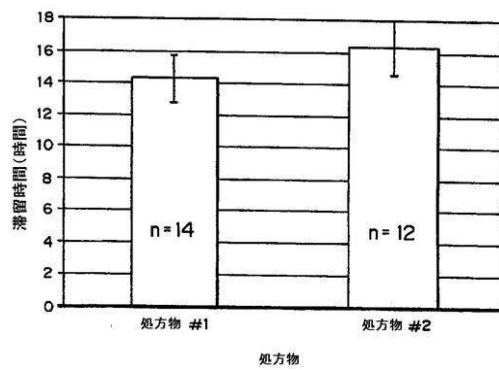
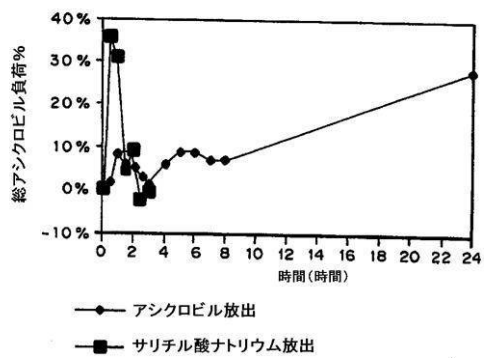


FIG. 5

【 図 6 】

FIG. 6



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/40025
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/48, 9/20, 9/14, 9/28 US CL : 424/464, 451, 489, 490, 474 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) U.S. : 424/464, 451, 489, 490, 474 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) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,912,802 A (RENCHER) 09 March 1993 (09.03.1993), see entire document.	1-15
Y	US 5,330,761 A (BAICHWAL) 19 July 1994 (19.07.1994), see entire document.	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 March 2003 (20.03.2003)	Date of mailing of the international search report 28 JUL 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Amy Fulham Telephone No. 703-308-1235	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/40025

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claim Nos.: 16 and 17
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/20	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

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

(72)発明者 マシオウィッツ, エディス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 5, ブルックリン, ラウソン ロード 1 8 4

(72)発明者 エンスコア, デービッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 6, サッドバリー, レッド オーク ドライブ
2

(72)発明者 シェストポル, マーカス
アメリカ合衆国 ロード アイランド 0 2 9 0 6, プロビデンス, ジェンクス ストリート
4 1, アpartment 2

F ターム(参考) 4C076 AA44 AA58 AA94 BB04 CC16 CC27 CC32 CC34 CC35 DD29H
DD66H EE41H FF21 FF31
4C084 AA17 MA38 MA52 NA10 NA13 ZB331 ZB351 ZB371 ZC551
4C086 AA01 CB07 HA24 MA01 MA38 MA52 NA10 NA13 ZB33 ZB35
ZB37 ZC55