

(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2009-510116

(P2009-510116A)

(43) 公表日 平成21年3月12日 (2009.3.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/10	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 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-533726 (P2008-533726)  
 (86) (22) 出願日 平成18年9月28日 (2006.9.28)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月19日 (2008.5.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/038268  
 (87) 国際公開番号 W02007/041410  
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007.4.12)  
 (31) 優先権主張番号 60/722,845  
 (32) 優先日 平成17年9月30日 (2005.9.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

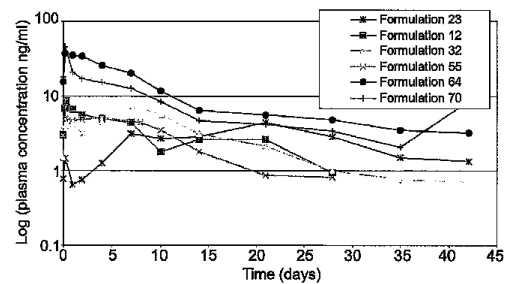
(71) 出願人 508096699  
 アルザ コーポレーション  
 アメリカ合衆国 94043 カリフォル  
 ニア州, マウンテン ビュー, チャールス  
 トン ロード 1900, パテント ロー  
 デパートメント  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100130443  
 弁理士 遠藤 真治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小分子薬の持続放出製剤

## (57) 【要約】

生体適合性ポリマー、生体適合性ポリマーに配合され  
 て粘性ゲルを形成している有機溶媒、および粘性ゲルに  
 組み込まれた小分子薬を含んでいる注入可能なデポ製剤  
 であって、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイムが0  
 .2未満のin vivo放出プロファイルを示す製剤。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体適合性ポリマー、生体適合性ポリマーに配合されて粘性ゲルを形成している有機溶媒、および粘性ゲルに組み込まれた小分子薬を含んでいる注入可能なデポ製剤であって、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイムが0.2未満のin vivo放出プロファイルを示す製剤。

## 【請求項 2】

in vivo放出プロファイルの $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が30未満である、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 3】

小分子薬が水に難溶性である、請求項1に記載の製剤。

10

## 【請求項 4】

小分子の水への溶解度が1 mg/ml未満である、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 5】

ポリマーがポリラクチドである、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 6】

ポリマーの乳酸対グリコール酸のモノマー比が100:0～15:85の範囲である、請求項5に記載の製剤。

## 【請求項 7】

ポリマーが以下からなる群から選択される、請求項1に記載の製剤：ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミン、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカルボナート、ポリオルトカルボナート、ポリホスファゼン、コハク酸、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、多糖類、キチン、キトサン、ならびにこれらのコポリマー、ターポリマーおよび混合物。

20

## 【請求項 8】

溶媒が以下からなる群から選択される、請求項1に記載の製剤：ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、安息香酸エチル、水酸化エチル、トリアセチン、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物。

## 【請求項 9】

小分子薬が抗精神病薬を含んでいる、請求項1に記載の製剤。

30

## 【請求項 10】

小分子薬が以下からなる群から選択される、請求項1に記載の製剤：ドーパミン受容体作動薬、ドーパミン受容体拮抗薬、セロトニン受容体作動薬、セロトニン受容体拮抗薬、セロトニン取り込み阻害薬、およびこれらの組み合わせ。

## 【請求項 11】

小分子薬がR209130およびリスペリドンの塩基ならびに塩形態からなる群から選択される、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 12】

小分子薬の分子量が200～2,000ダルトンの範囲である、請求項1に記載の製剤。

40

## 【請求項 13】

溶媒の水との混和性が7重量%未満である、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 14】

小分子薬が、平均粒子サイズが0.1～125 μmの範囲の粒子形態である、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 15】

少なくとも1週間にわたって目標の速度または目標に近い速度で小分子薬を放出する、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 16】

1ヶ月にわたって目標の速度または目標に近い速度で小分子薬を放出する、請求項1に記

50

載の製剤。

【請求項 17】

生体適合性ポリマー、生体適合性ポリマーに配合されて粘性ゲルを形成している有機溶媒、および粘性ゲルに組み込まれた小分子薬を含んでいる、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイムが0.2未満のin vivo放出プロファイルを示す注入可能なデポ製剤の有効量を被験体にインプラントすることを含む、被験体に小分子薬を制御された様相で投与する方法。

【請求項 18】

小分子薬が放出期間にわたって制御された様相で全身に送達される、請求項17に記載の方法。

10

【請求項 19】

放出期間が少なくとも1週間である、請求項17に記載の方法。

【請求項 20】

小分子薬が抗精神病薬を含んでいる、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的に小分子薬の送達に関する。

【0002】

本明細書で使用する用語「小分子薬」とは、低分子量の有益な薬剤である。この有益な薬剤は通常有機化学によって合成されるが、植物、真菌類および微生物などの天然起源から単離することもできる。小分子薬の送達のための普通の経路は経口、注入、経肺、経皮である。

20

【背景技術】

【0003】

多くの精神病治療薬は小分子薬であり、通常は1日に1回またはそれ以上投与することができる経口丸剤またはボラス注射剤として提供される。しかし、経口丸剤およびボラス注射は、投薬後の血漿濃度で観察されるピーク値およびトラフ値があるので、小分子精神病治療薬を投与するための最適経路ではないものと見られる。有害作用および治療効果の減退はそれぞれ血漿濃度のピーク値およびトラフ値に関連性があった。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

前記によって、現在経口丸剤およびボラス注射の形態で投与される小分子薬に依存する精神病治療法ならびにその他の治療形態は、投薬後の血漿濃度の変化を最少にするように設計された持続放出剤形によって利益がもたらされるはずである。持続放出製剤としての精神病治療薬の投与は患者のコンプライアンスを向上させることにもなる。

【課題を解決するための手段】

【0005】

1態様中、本発明は、生体適合性ポリマー、生体適合性ポリマーに配合されて粘性ゲルを形成している有機溶媒、およびその粘性ゲルに組み込まれた小分子薬を含んでいる注入可能なデポ製剤であって、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイムが0.2未満のin vivo放出プロファイルを示す製剤に関する。

40

【0006】

別の態様中、本発明は生体適合性ポリマー、生体適合性ポリマーに配合されて粘性ゲルを形成している有機溶媒、およびその粘性ゲルに組み込まれた小分子薬を含んでいる、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイムが0.2未満のin vivo放出プロファイルを示す注入可能なデポ製剤の有効量を被験体にインプラントすることを含む、被験体に小分子薬を制御された様相で投与する方法に関する。

【0007】

50

本発明のその他の構成および利点は以下の記述から明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

ここで本発明を、添付する図面に掲載するとともに、2、3の好ましい実施形態を参照しながら、詳細に説明することとする。以下の説明中、本発明の完全な理解を提供するために、多数の特定化した詳細を設定している。しかし、当業者にとって、これらの特定化した詳細のいくつかまたは全部がなくても本発明を実用化することができることは明らかであろう。別の例では、周知の構成および/または工程は、本発明を不必要に不明瞭化しないために、説明しなかった。本発明の構成および利点は以下の図面および考察からさらに理解することができる。

10

【0009】

本発明は、難溶性小分子薬のデポゲルビヒクル中への組み込みによって、in vivoでほぼ0次放出性である小分子薬製剤が製造されるという発見に基づいている。その放出プロファイルは最少のラグタイムおよび突出(burst)を示す。デポ製剤として、この放出プロファイルは驚異的である。なぜならば、当分野で支配的な考え方は、低突出性の、ほぼ0次放出は、薬剤のコーティングおよびマイクロカプセル封入などの特別の段階を経ない限り、實際上不可能であるというものだからである。本発明では、 $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が200未満、かつラグタイム、 $T_{lag}$ が0.2未満のin vivo放出プロファイルを持つ、いくつかの小分子薬製剤が同定された。

【0010】

変量「 $C_{min}$ 」は血漿または血清中の最少薬物濃度である。変量「 $C_{max}$ 」は血漿または血清中の最大薬物濃度である。変量「 $T_{lag}$ 」は、 $T_{valley}$ 対 $T_{total}$ の比であり、ここで $T_{valley}$ は $T_{total}$ よりも小さい。変量「 $T_{valley}$ 」は $C_{valley}$ に到達するまでの時間である。変量「 $C_{valley}$ 」は放出中の血漿または血清中の薬物濃度の最初のトラフ値である。変量「 $T_{total}$ 」は総放出期間である。

20

【0011】

本発明の実施形態にしたがう小分子薬製剤はデポ注射剤として調製することができる。その使用環境は液状環境であり、以下が含まれる：ヒトまたは動物の皮下、筋内、筋肉内、外膜、腫瘍内、もしくは脳内部分、創傷部位、または硬関節腔もしくは体腔。例えば、薬物の治療効果が低下するか、またはその薬物について治療効果をもたらす期間が終わったとき、あるいは何らかの理由で被験体がさらに投与を必要とする場合、多重または反復した注射剤投与をすることができる。製剤は被験体内に注入後、インプラントされた持続放出薬物送達システムとして作用する。こうした制御放出は1週間、1週間以上、1ヶ月、または1ヶ月以上にわたることが可能である。好ましくは、制御放出は少なくとも1週間、より好ましくは少なくとも1ヶ月にわたる。

30

【0012】

本発明の実施形態にしたがう小分子薬製剤としてデポゲルビヒクルが含まれる。デポゲルビヒクルとして、生体適合性ポリマー、すなわち、使用環境において刺激または壊死をもたらすことがないポリマーが含まれる。本発明で有用と見られる生体適合性ポリマーは生体内分解性、すなわち、徐々に分解、溶解、加水分解および/または自己腐食するものである。生体内分解性ポリマーの例として、限定するわけではないが、以下が含まれる：ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミン、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカルボナート、ポリオルトカルボナート、ポリホスファゼン、コハク酸、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、多糖類、キチン、キトサン、ならびにこれらのコポリマー、ターポリマーおよび混合物。ポリマーは典型的にはデポゲルビヒクル中に約5~80重量%、好ましくは約20~70%、多くの場合約40~60重量%の範囲の量で存在する。

40

【0013】

1実施形態中、ポリマーはポリラクチドである。ポリラクチドポリマーとは、乳酸に基

50

づくポリマーまたは乳酸およびグリコール酸に基づくコポリマーである。ポリラクチドポリマーに、本発明によって達成することができる有益な結果に実質的に影響しない、少量のその他のモノマーを含ませることができる。用語「乳酸」には異性体類、L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸、およびラクチドが含まれる。用語「グリコール酸」には、グリコリドが含まれる。ポリマーは乳酸対グリコール酸のモノマー比が約100:0~15:85、好ましくは約60:40~75:25、多くの場合約50:50のものがよい。ポリラクチドポリマーはゲル透過クロマトグラフィーによって測定して、約1,000~約120,000、好ましくは約5,000~約30,000の範囲の数平均分子量である。好適なポリラクチドポリマーは市販されている。

#### 【0014】

デボゲルビヒクルにはさらに、ポリマーと配合したときに典型的には500ボイズ~200,000ボイズ、好ましくは約1,000ボイズ~50,000ボイズの範囲の粘度を示す粘性ゲルを形成する、生体適合性溶媒が含まれる。デボゲルビヒクルで使用する溶媒は典型的には有機溶媒であり、それは単一溶媒でも溶媒の混合物でもよい。使用環境中でのデボゲルビヒクルによる水の取り込みを制限するため、溶媒、または多成分溶媒の場合には溶媒の少なくとも1成分が、好ましくは水との限定された混溶性、例えば、7重量%未満、好ましくは5重量%未満、より好ましくは3重量%未満の水との混溶性を持つ。好適な溶媒の例として、限定するわけではないが、安息香酸ベンジル(BB)、ベンジルアルコール(BA)、安息香酸エチル(EB)、トリアセチン、およびN-メチル-2-ピロリドン(NMP)が含まれる。溶媒は典型的にはデボゲルビヒクル中に、約20~95重量%の範囲の量、好ましくは約30~80重量%の範囲の量、多くは約40~60重量%の範囲の量、存在する。

#### 【0015】

本発明の実施形態にしたがう製剤として、上記のようなデボゲルビヒクルに分散または溶解させた小分子薬が含まれる。用語「分散または溶解」とは、粘性ゲル中の小分子薬の存在を確実にするすべての手段を包含することを想定しており、溶解、分散、懸濁などが含まれる。本発明の製剤中で使用する小分子薬は水に難溶性である。好ましい1実施形態中、本発明の製剤中で使用する小分子薬は水への溶解度が1 mg/ml未満のものである。1実施形態中、本発明の製剤中で使用する小分子薬は、200~2,000ダルトンの範囲の分子量のものである。本発明の製剤中で使用する小分子薬は治療濃度域が狭いものでも広いものでもよい。しかし、本発明は一般的に、狭い治療濃度域を持つ小分子薬について、 $C_{max}$ および毒性の制御の意味において良好な結果をもたらす。小分子薬は製剤中に、典型的には約1~50重量%の範囲の量、より好ましくは約5~40重量%の範囲の量、多くは約10~30重量%の範囲の量、存在する。

#### 【0016】

1実施形態中、小分子薬製剤として、小分子抗精神病薬、ドーパミン受容体作動薬、ドーパミン受容体拮抗薬、セロトニン受容体作動薬、セロトニン受容体拮抗薬、およびセロトニン取り込み阻害薬などの小分子精神病治療薬が含まれる。下記の表1にいくつかの小分子精神病治療薬の生理化学的性質を示す。R209130-塩基は分子式 $C_{19}H_{20}FNO$ である。R209130-マンデル酸塩(R209130)は分子式 $C_{19}H_{20}FNO \cdot C_8H_8O_3$ である。R209130-酒石酸塩(R167154)は分子式 $C_{19}H_{20}FNO \cdot C_4H_6O_6$ である。R209130およびその類似体は推定上の非定型抗精神病性質を持ち、動物モデルで抗不安、抗うつ、および社会適応効果が証明されている。これらの特性はR209130の中枢ドーパミン $D_2$ 受容体群、セロトニン $5-HT_{2A}$ および $5-HT_{2C}$ 受容体の二重拮抗作用、ならびにノルエピネフリン取り込みの阻害に起因するものと見られる。リスペリドン-塩基は分子式 $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ である。リスペリドン-パモ酸は分子式 $C_{23}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_{23}H_{16}O_6$ である。リスペリドンは複合セロトニン( $5-HT_2$ )およびドーパミン( $D_2$ )受容体拮抗薬である。

#### 【0017】

表1

性質	R209130	R167154	R209130 塩基	リスペリドン 塩基	リスペリドン パモ酸
pKa	9.2	9.2	9.2	8.2/3.1	8.2/3.1
H <sub>2</sub> O中の溶解度 (mg/ml)	0.32 (pH 4.9)	41.84 (pH 3.4)	0.008 (pH 9.5)	0.09 (pH 8.8)	0.2 (pH 7.2)
pH7での溶解度 (mg/ml)	0.35	6.1 (pH 6.5)	2	1	0.2 (pH 7.2)
BB中の溶解度 ( $\mu$ g/ml)	58.6 40°Cにおいて	10.3 40°Cにおいて	> 200,000	32,000	50
BA中の溶解度 (mg/ml)	7.3 40°Cにおいて	41.3 40°Cにおいて	> 200,000	407	2.97
固有溶解速度 (mg/cm <sup>2</sup> .min)	0.054	3.7	0.7	0.0025	N/A
LogP (C <sub>8</sub> OH/pH7 バッファー)	3.9	4.0	N/A	3.04	N/A
分子量	449.5	447.5	297.4	410.5	798.5

10

20

本発明にしたがうデポゲルビヒクルから送達される小分子薬物のPKプロファイルならびにこのPKプロファイルに対するその薬物の塩形態、溶媒タイプ、ポリマータイプ、ポリマー分子量、ポリマー/溶媒比、薬物負荷量、および粒子サイズの影響を決定するために、研究を実行した。

## 【 0 0 1 8 】

以下の実施例は説明を目的として提供するものであって、本明細書で別に記載する本発明を限定する意図はない。

## 【 実施例 1 】

## 【 0 0 1 9 】

デポゲルビヒクルを以下のようにして調製した。Mettler PJ3000トッピングローダー計量器でHDPE容器の風袋を控除した。ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド(PLGA)、(50/50のL/G比)、RESOMER(登録商標)RG502(PLGA-502)として入手可能、を容器中に秤量して入れた。PLGA-502を含有する容器重量を控除し、相当する溶媒をPLGA-502に添加した。PLGA-502と溶媒の各種配合のパーセンテージとして表現した量を下記の表2に提示する。PLGA-502と溶媒の混合物を混合するためにハイブリッドミキサーを使用して、溶媒中のポリマーの透明ゲル状の溶液を生成させた。

30

40

## 【 0 0 2 0 】

表2

製剤	PLGA-502 (重量%,g)	安息香酸ベンジル (重量%,g)	ベンジルアルコール (重量%,g)
A	50.067	50.044	
B	50.023	24.988	24.988
C	50.365	45.093	5.1780
D	50.139	37.553	12.560
E	50.350	45.193	

10

安息香酸ベンジル(BB)、ベンジルアルコール(BA)、安息香酸エチル(EB)、水酸化エチル(EtOH)、トリアセチン、およびN-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ならびにそれらの混合物から選択される溶媒と、以下から選択されるポリマーによって、その他のデボゲルビヒクルを調製した：ポリD,L-ラクチド、RESOMER(登録商標)L104、RESOMER(登録商標)R104、RESOMER(登録商標)202、RESOMER(登録商標)203、RESOMER(登録商標)206、RESOMER(登録商標)207、RESOMER(登録商標)208として入手可能；50/50のL/G比のPLGA、RESOMER(登録商標)RG502Hとして入手可能；50/50のL/G比のPLGA、RESOMER(登録商標)RG503として入手可能；50/50のL/G比のPLGA、RESOMER(登録商標)RG755として入手可能；ポリL-ラクチド、分子量2000、RESOMER(登録商標)L206、RESOMER(登録商標)L207、RESOMER(登録商標)L209、RESOMER(登録商標)L214として入手可能；90/10のL/G比のPLGAポリL-ラクチド-コ-D,L-ラクチド、RESOMER(登録商標)LR209として入手可能；75/25のL/G比のPLGA、RESOMER(登録商標)RG752、RESOMER(登録商標)RG756として入手可能、85/15のL/G比のPLGA、RESOMER(登録商標)RG858として入手可能；70/30のL/G比のポリL-ラクチド-コ-トリメチレンカーボネート、RESOMER(登録商標)LT706として入手可能、およびポリジオキサン、RESOMER(登録商標)X210(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc. Petersburg, VA)として入手可能；100/0のL/G比のDL-ラクチド/グリコリド(DL)、MEDISORB(登録商標)ポリマー100 DL High、MEDISORB(登録商標)ポリマー100 DL Lowとして入手可能；85/15のL/G比のDL-ラクチド/グリコリド(DL)、MEDISORB(登録商標)ポリマー8515 DL High、MEDISORB(登録商標)ポリマー8515 DL Lowとして入手可能；75/25のL/G比のDL-ラクチド/グリコリド(DL)、MEDISORB(登録商標)ポリマー7525 DL High、MEDISORB(登録商標)ポリマー7525 DL Lowとして入手可能；65/35のL/G比のDL-ラクチド/グリコリド(DL)、MEDISORB(登録商標)ポリマー6535 DL High、MEDISORB(登録商標)ポリマー6535 DL Lowとして入手可能；54/46のL/G比のDL-ラクチド/グリコリド(DL)、MEDISORB(登録商標)ポリマー5050 DL High、MEDISORB(登録商標)ポリマー5050 DL Low、MEDISORB(登録商標)5050ポリマーDL 2A(3)、MEDISORB(登録商標)5050ポリマーDL 3A(3)、MEDISORB(登録商標)5050ポリマーDL 4A(3)として入手可能(Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH)；およびPLGA(50/50のL/G比)、PLGA(65/35のL/G比)、PLGA(75/25のL/G比)、PLGA(85/15のL/G比)、ポリD,L-ラクチド、ポリL-ラクチド、ポリグリコリド、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリD,L-ラクチド-コ-ε-カプロラクトン(25/75のL/G比)、およびポリD,L-ラクチド-コ-ε-カプロラクトン(75/25のL/G比)、Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, ALから入手可能。ポリε-カプロラクトン-グリコール酸-乳酸コポリマー(PCL-GA-LA)も、ポリビニルピロリドン(PVP)と混合するか、またはそのみで使用した。これらのポリマーの典型的な分子量は6,000~20,000の範囲である。

20

30

40

## 【実施例2】

## 【0021】

薬物粒子を以下のように調製した。R209130、R167154、リスペリドン塩基、またはリスペリドンパモ酸薬を各種サイズの篩にかけて、一定の範囲の粒子サイズ分布を持つ薬物粒子を取得した。20~63 μm、63~125 μm、75~125 μmの範囲、または38 μm未満の粒子を取得した。得られた微細粒子も薬物粒子として使用した。

50

## 【実施例 3】

## 【0022】

デポ製剤を以下のようにして調製した。実施例2で記載したようにして調製した0~50重量%の量の篩にかけた薬物粒子を、実施例1で記載したようにして調製したデポゲルビヒクルに添加し、薬物粒子が完全に湿潤化するまで、手で混和させた。その後、薬物粒子とデポゲルの混合物を、角型金属スパチュラを付属したCaframo機械的攪拌器を使用する常套的な混合法によって、完全に混和させた。最終の均質ゲル製剤を、保存または分配のため、3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。

## 【実施例 4】

## 【0023】

代表的な数のインプラント可能なゲルを前記の操作法にしたがって調製し、薬物の放出を、ラット中での、時間の関数としての薬物の血清または血漿中濃度によって測定するin vivo試験をした。

## 【0024】

一般的に、ラットでのin vivo研究は、本発明のインプラントシステムによる薬物の全身投与時の、薬物(例えば、R209130、R167154、リスペリドン塩基、リスペリドンパモ酸)の血漿レベルを測定するためのオープンプロトコルにしたがって実施した。上記の実施例で調製した、薬物を含むデポゲル製剤を、0.5 cc使い捨てシリンジに充填した。使い捨て針(18ゲージ)をシリンジに装着し、循環浴を使用して37℃まで加熱した。このデポゲル製剤をラットに注入した。特定の時間間隔で血液を取り出し、薬物含有量について分析した。分析まで、全血漿サンプルを4℃で保存した。

## 【実施例 5】

## 【0025】

本実施例では、デポゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対する薬物の塩形態の影響を調査する。

## 【0026】

適切なサイズ範囲のR209130およびR167154の粒子を、実施例3の操作法の通りに、デポゲルビヒクル中に組み入れた。生成した製剤を下記表2で説明する。最終の均質デポ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。実施例4の操作法の通りに薬物のin vivo放出を分析した。製剤のin vivo放出プロファイルを図1に示す。製剤の $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を表2に示す。R167154およびR209130は同一の薬物の別の塩形態である。製剤7(R209130)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が19.2、かつ $T_{lag}$ が0.61であり、一方製剤3(R167154)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が25.7、かつ $T_{lag}$ が0.33である。本実施例では、in vivo放出が製剤の塩形態によって影響されることを示している。製剤7(R209130)の $T_{lag}$ は製剤3(R167154)の $T_{lag}$ よりも高いが、製剤7は製剤3に比較してより良好な放出速度プロファイルおよび放出期間を持つことが明らかである。

## 【0027】

10

20

30



表2

No.	PLGA (wt%)	BA (wt%)	BB (wt%)	トリアセチン (wt%)	薬物 (wt%)	$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
3 <sup>2,a,II,αA</sup>	45	22.5	22.5	0	10	25.7	0.33
7 <sup>1,a,II,αB</sup>	45	22.5	22.5	0	10	19.2	0.61

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 CL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1); α = P/S比が50/50、β = P/S比が40/60、χ = P/S比が45/55、δ = P/S比が60/40、ε = P/S比が55/45; A = 63-125 μm、B = 20-63 μm、C = 75-125 μm、D = <38 μm、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

10

20

30

40

50

## 【実施例6】

## 【0028】

本実施例では、デポゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対する溶媒タイプの影響を調査する。

## 【0029】

実施例1の操作法の通りに、PLGA-502とBA、BB、EB、EtOH、NMP、およびトリアセチン、ならびにそれらの組み合わせから選択される溶媒によって、デポゲルビヒクルを調製した。デポゲルビヒクルに、実施例3の操作法の通りに、適切な範囲の薬物を添加した。生成した製剤を下記表3で説明する。最終の均質デポ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表3中の製剤のin vivo放出プロファイルを図2に示す。製剤の $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を表3に示す。

## 【0030】

表3

No.	製剤中の対象物の含量(%w/w)								$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
	PLGA	BA	BB	EtOH	NMP	トリアセチン	EB	薬物		
2 <sup>2,a,II,αA</sup>	45	0	45	0	0	0	0	10	59.86	NV
3 <sup>2,a,II,αA</sup>	45	22.5	22.5	0	0	0	0	10	25.68	0.33
10 <sup>1,a,III,αC</sup>	40	40	0	0	0	0	0	20	4.35	0.61
14 <sup>1,a,III,αC</sup>	40	20	20	0	0	0	0	20	3.15	0.50
63 <sup>3,a,VII,αC</sup>	43.3	0	0	0	0	43.3	0	13.4	1364.43	0.14
73 <sup>3,a,VII,αG</sup>	43.3	0	0	0	0	0	43.3	13.4	5.20	N/A

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1); α = P/S比が50/50、β = P/S比が40/60、χ = P/S比が45/55、δ = P/S比が60/40、ε = P/S比が55/45; A = 63-125 μm、B = 20-63 μm、C = 75-125 μm、D = <38 μm、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

上記表3中、製剤63(リスペリドン塩基/PLGA/トリアセチンデポ)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が1364.64である。一方、製剤73(リスペリドン塩基/PLGA/EBデポ)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が5.20であって、これは製剤63の $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比よりも顕著に低い。製剤2(R167154/PLGA/BBデポ)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が59.68である。一方、製剤3(R167154/PLGA/BA/BB)は $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比が25.68であって、これは製剤2の $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比の半分未満である。このことは、溶媒タイプが製剤のin vivo放出プロファイルに影響し得ることを意味している。

## 【実施例 7】

## 【0031】

本実施例では、デボゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対するポリマータイプの影響を調査する。

## 【0032】

実施例3の操作法の通りに、各種のポリマーによってデボゲルビヒクルを調製し、適切なサイズ範囲のR209130を添加した。生成した製剤を下記表4で説明する。最終の均質デボ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表4に製剤のin vivo放出プロファイルに関しての $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を示す。図3に表4中の製剤のin vivo放出プロファイルを示す。

## 【0033】

表4

No.	製剤中の対象物の含量(%w/w)					$T_{lag}$
	ポリマー	BA	BB	薬物	$C_{max}/C_{min}$	
22 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	30	9.86	0.17
23 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	6.83	0.17
24 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,E</sup>	35	0	35	30	44.0	NV
25 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	29.49	0.45
32 <sup>1,d,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	10.65	0.12
33 <sup>1,f,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	6.35	0.14
34 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	30	8.75	0.23
35 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	44.21	NV
48 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,E</sup>	35	0	35	30	163.12	NV
53 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,E</sup>	35	0	35	30	31.16	0.25
59 <sup>1,d,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	6.26	0.07

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\varepsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

## 【実施例 8】

## 【0034】

本実施例では、デボゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対するポリマーの分子量の影響を調査する。

## 【0035】

実施例3の操作法の通りに、各種の分子量のポリマーによってデボゲルビヒクルを調製し、適切なサイズ範囲の薬物を添加した。生成した製剤を下記表5で説明する。最終の均質デボ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表5に製剤のin vivo放出プロファイルに関しての $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を示す。

## 【0036】

表5

No.	製剤中の対象物の含量(%w/w)					$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
	PLGA	BA	BB	トリアセチン	薬物		
10 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,C</sup>	40	40	0	0	20	4.35	0.61
11 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,D</sup>	40	40	0	0	20	12.06	0.61
12 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	0	30	4.78	0.14
13 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	35	0	0	30	5.29	0.36
21 <sup>1,c,III,<math>\alpha</math>,C</sup>	40	40	0	0	20	48.55	谷値無し
25 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	0	30	29.49	0.45
26 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	0	35	0	30	41.67	谷値無し
48 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,E</sup>	35	0	35	0	30	163.12	谷値無し
49 <sup>1,c,IV,<math>\delta</math>,E</sup>	42	0	28	0	30	66.31	0.39
63 <sup>3,a,VII,<math>\alpha</math>,C</sup>	43.3	0	0	43.3	13.4	1364.43	0.14
64 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>,C</sup>	36.9	0	36.9	0	26.1	11.66	谷値無し
69 <sup>4,a,VIII,<math>\alpha</math>,E</sup>	36.9	0	36.9	0	26.1	14.12	0.90
70 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>,C</sup>	36.9	0	36.9	0	26.1	22.11	谷値無し
72 <sup>3,a,VII,<math>\alpha</math>,G</sup>	43.3	0	43.3	0	13.4	24.48	N/A

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\varepsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

10

20

30

40

## 【実施例 9】

## 【0037】

本実施例では、デポゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対するポリマー/溶媒比の影響を調査する。

## 【0038】

実施例3の操作法の通りに、各種の分子量のポリマーによってデポゲルビヒクルを調製し、適切なサイズ範囲の薬物を添加した。生成した製剤を下記表6で説明する。最終の均質デポ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表6に製剤のin vivo放出プロファイルに関しての $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を示す。

## 【0039】

表6

No.	製剤中の対象物の含量(%w/w)				$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
	PLGA	BB	EtOH	薬物		
22 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	0	30	9.86	0.17
23 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	30	6.83	0.17
24 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,B</sup>	35	35	0	30	44.00	NV
25 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	30	29.49	0.45
26 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	35	0	30	41.67	NV
27 <sup>1,c,IV,<math>\beta</math>,C</sup>	28	42	0	30	54.16	NV
28 <sup>1,c,IV,<math>\beta</math>,D</sup>	28	42	0	30	120.74	NV
29 <sup>1,a,IV,<math>\chi</math>,C</sup>	31.5	34.65	3.85	30	1.93	NV
30 <sup>1,a,IV,<math>\chi</math>,D</sup>	31.5	34.65	3.85	30	7.07	0.29
48 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,B</sup>	35	35	0	30	163.12	NV
49 <sup>1,c,IV,<math>\delta</math>,B</sup>	42	28	0	30	66.31	0.39
52 <sup>1,c,IV,<math>\beta</math>,B</sup>	28	42	0	30	47.86	NV
53 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,B</sup>	35	35	0	30	31.16	0.25
56 <sup>1,b,IV,<math>\epsilon</math>,F</sup>	38.5	31.5	0	30	17.10	NV
65 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>,E</sup>	36.9	36.9	0	26.1	50.87	NV
66 <sup>4,c,VIII,<math>\epsilon</math>,G</sup>	40.6	33.2	0	26.1	38.39	NV
67 <sup>4,c,VIII,<math>\epsilon</math>,G</sup>	33.2	40.6	0	26.1	43.55	NV

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸、a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\epsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

10

20

30

40

## 【実施例 10】

## 【0040】

本実施例では、デポゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対する薬物添加量の影響を調査する。

## 【0041】

実施例3の操作法の通りに、パーセンテージを変更させた、適切なサイズ範囲の薬物によってデポゲルビヒクルを調製した。生成した製剤を下記表7で説明する。最終の均質デポ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表7に製剤のin vivo放出プロファイルに関しての $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を示す。

## 【0042】

表7

製剤	製剤中の対象物の含量(%w/w)				$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
	PLGA	BA	BB	薬物		
4 <sup>1,a,II,<math>\alpha</math>,B</sup>	45	45	0	10	4.37	0.50
5 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,B</sup>	40	20	20	20	10.66	0.61
7 <sup>1,a,II,<math>\alpha</math>,B</sup>	45	22.5	22.5	10	19.17	0.61
10 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,C</sup>	40	40	0	20	4.35	0.61
11 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,D</sup>	40	40	0	20	12.06	0.61
12 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	35	0	30	4.78	0.14
13 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	35	0	30	5.29	0.36
14 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,C</sup>	40	20	20	20	3.15	0.50
15 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,D</sup>	40	20	20	20	9.60	0.61
16 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	17.5	17.5	30	7.16	0.61
17 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	17.5	17.5	30	17.35	0.36
18 <sup>1,a,V,<math>\alpha</math>,C</sup>	30	30	0	40	3.54	0.39

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\varepsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

10

20

30

## 【実施例 11】

## 【0043】

本実施例では、デポゲルビヒクルからの小分子薬のin vivo放出に対する薬物の粒子サイズの影響を調査する。

## 【0044】

実施例3の操作法の通りに、デポゲルビヒクルを調製し、適切なサイズ範囲の薬物を添加した。生成した製剤を下記表8で説明する。最終の均質デポ製剤を貯蔵または分配のために3、10、または30 cc使い捨てシリンジに移した。表8に製剤のin vivo放出プロファイルに関しての $C_{max}$ 対 $C_{min}$ 比および $T_{lag}$ を示す。

## 【0045】

表8

製剤	製剤中の対象物の含量(%w/w)				$C_{\max}/C_{\min}$	$T_{\text{lag}}$
	PLGA	BA	BB	薬物		
7 <sup>1,a,II,<math>\alpha</math>,B</sup>	45	22.5	22.5	10	19.17	0.61
10 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,C</sup>	40	40	0	20	4.35	0.61
11 <sup>1,a,III,<math>\alpha</math>,D</sup>	40	40	0	20	12.06	0.61
23 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	6.83	0.17
24 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>,E</sup>	35	0	35	30	44.00	NV
25 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,C</sup>	35	0	35	30	29.49	0.45
26 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>,D</sup>	35	0	35	30	41.67	NV
64 <sup>4,a,VIII,<math>\alpha</math>,C</sup>	36.9	0	36.9	26.1	11.66	NV
65 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>,B</sup>	36.9	0	36.9	26.1	50.87	NV
66 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>,G</sup>	40.6	0	33.2	26.1	38.39	NV
72 <sup>3,a,VII,<math>\alpha</math>,G</sup>	43.3	0	43.3	13.4	24.48	N/A

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスペリドン塩基、4 = リスペリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\epsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 谷値無し。

10

20

30

## 【実施例 1 2】

## 【0046】

$C_{\max}$  対  $C_{\min}$  比が200未満、好ましくは50未満、より好ましくは30未満の場合、製剤をほぼ0次として記載する。製剤の放出の  $T_{\text{lag}}$  は好ましくは0.2未満である。 $C_{\text{valley}}$  がない製剤はラグを提示しない。表9に特性としてほぼ0次放出を提示した多数の製剤を示す。図4に表9から選択された製剤の in vivo 放出プロファイルを示す。

## 【0047】

表9

製剤	製剤中の対象物の含量(%w/w)					$C_{max}/C_{min}$	$T_{lag}$
	ポリマー	BA	BB	EtOH	薬物粒子		
12 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	35	0	0	30	4.78	0.14
22 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	35	0	0	30	9.86	0.17
23 <sup>1,a,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	0	35	0	30	6.83	0.17
29 <sup>1,a,IV,<math>\chi</math>C</sup>	31.5	0	34.65	3.85	30	1.93	NV
32 <sup>1,d,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	35	0	0	30	10.65	0.12
33 <sup>1,e,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	0	35	0	30	6.35	0.14
35 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	0	35	0	30	44.21	NV
55 <sup>1,e,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	0	35	0	30	6.33	0.11
56 <sup>1,b,IV,<math>\epsilon</math>F</sup>	38.5	0	31.5	0	30	17.10	NV
60 <sup>1,c,VI,<math>\alpha</math>C</sup>	25	0	25	0	50	12.90	0.07
61 <sup>1,c,IV,<math>\alpha</math>C</sup>	35	0	35	0	30	26.53	0.11
64 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>C</sup>	36.9	0	36.9	0	26.1	11.66	NV
70 <sup>4,c,VIII,<math>\alpha</math>C</sup>	36.9	0	36.9	0	26.1	22.11	NV

1 = R209130、2 = R167154、3 = リスベリドン塩基、4 = リスベリドンパモ酸; a = 50/50 PLGA-502(MW=16,000)、b = 50/50 PLGA-502H(MW=11,000)、c = 50/50 PLGA(MW=6400)、d = 40/55/5 PCL-GA-LA(MW=13,500)、e = 75/25 PLGA(MW=14,300)、f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP、g = RG502:RG502H(1:1);  $\alpha$  = P/S比が50/50、 $\beta$  = P/S比が40/60、 $\chi$  = P/S比が45/55、 $\delta$  = P/S比が60/40、 $\epsilon$  = P/S比が55/45; A = 63-125  $\mu$ m、B = 20-63  $\mu$ m、C = 75-125  $\mu$ m、D = <38  $\mu$ m、E = 微細化、F = そのまま、G = 適用不可; NV = 値無し。

10

20

30

40

本発明を、限定された数の実施形態を参照して記載してきたが、当業者は、本開示の利益を得て、本明細書に開示した本発明の範囲を逸脱しないその他の実施形態を考案することができることを理解するであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

【0048】

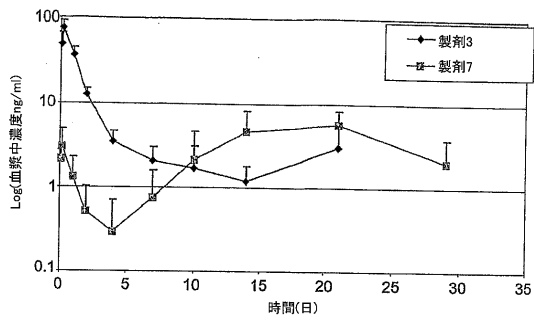
【図1】図1は本発明の実施形態にしたがう製剤のin vivo放出プロファイルに与える薬剤の塩形態の影響を示すものである。

【図2】図2は本発明の実施形態にしたがう製剤のin vivo放出プロファイルに与える溶媒タイプの影響を示すものである。

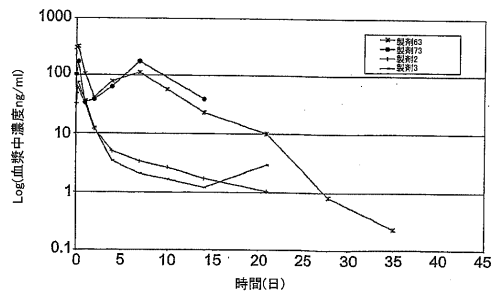
【図3】図3は本発明の実施形態にしたがう製剤のin vivo放出プロファイルに与えるポリマータイプの影響を示すものである。

【図4】図4は本発明の実施形態にしたがう、ほぼ0次の放出プロファイルを持つ製剤を示すものである。

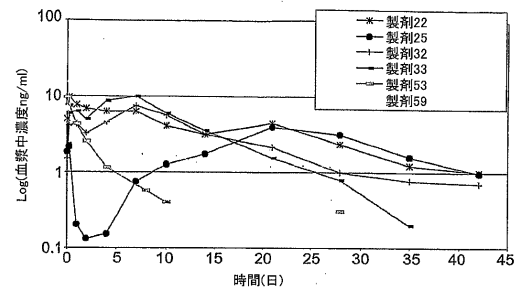
【 図 1 】



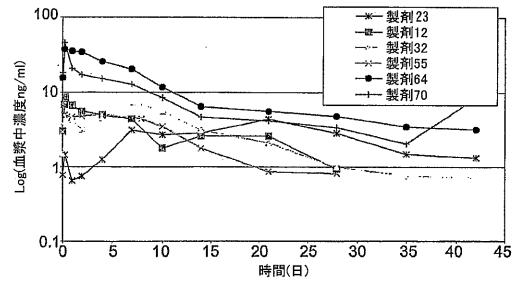
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】





## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/038268

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61K9/00 A61K47/34	A61K31/519 A61K45/00	A61K47/10 A61K47/14 A61K47/22
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/048989 A (ALZA CORP [US]; CHEN GUOHUA [US]; PRIEBE DAVID T [US]) 2 June 2005 (2005-06-02) paragraphs [0012] - [0014], [0018] - [0020], [0025] - [0027]; claims 1,14,17-23,28,66	1-20
X	WO 00/24374 A (ATRIX LAB INC [US]; CHANDRASHEKAR BHAGYA L [US]; ZHOU MINGXING [US]; J) 4 May 2000 (2000-05-04) page 2, paragraphs 2,3; claims 1,2,5,6,13	1-20
A	EP 0 998 917 A (ALKERMES INC [US]) 10 May 2000 (2000-05-10) paragraphs [0033], [0034], [0045], [0046]; claims 1,9,12; examples 2,3 -/-	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  3 May 2007		Date of mailing of the international search report  10/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Giese, Hans-Hermann

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/038268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	EP 1 649 850 A (ALKERMES INC [US]) 26 April 2006 (2006-04-26) paragraph [0022]; claims 1-7; examples 2,3	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/038268

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005048989	A	02-06-2005	AR 046842 A1 AU 2004291077 A1 BR PI0416032 A CA 2545913 A1 EP 1691785 A1 KR 20060125748 A MX PA06005464 A US 2005281879 A1	28-12-2005 02-06-2005 02-01-2007 02-06-2005 23-08-2006 06-12-2006 11-08-2006 22-12-2005
WO 0024374	A	04-05-2000	AT 259217 T AU 1331200 A CA 2348016 A1 DE 69914787 D1 DE 69914787 T2 DK 1126822 T3 EP 1126822 A1 ES 2219079 T3 JP 2002528403 T PT 1126822 T US 6143314 A US 6630155 B1	15-02-2004 15-05-2000 04-05-2000 18-03-2004 02-12-2004 10-05-2004 29-08-2001 16-11-2004 03-09-2002 31-05-2004 07-11-2000 07-10-2003
EP 0998917	A	10-05-2000	NONE	
EP 1649850	A	26-04-2006	NONE	

## 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 47/14 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/14	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/10	
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/22	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/519	

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

(72)発明者 ルク , アンドリュー , エス .  
アメリカ合衆国 9 4 5 5 2 カリフォルニア州 , カストロ バレー , クレストウッド ドライブ 6 5 1 2

(72)発明者 ジュナーカー , グンジャン , エイチ  
アメリカ合衆国 9 4 3 0 3 カリフォルニア州 , パロ アルト , コーストランド ドライブ 7 2 0

(72)発明者 チェン , グオファ  
アメリカ合衆国 9 4 0 8 6 カリフォルニア州 , サニーベール , サンセット アベニュー 3 9 9

F ターム(参考) 4C076 AA94 BB15 BB16 CC01 DD37 DD45 DD46 DD60 EE16A EE17A  
EE18A EE19A EE22A EE23A EE24A EE25A EE26A EE30A EE31A EE37A  
EE48A EE49A FF32 GG41  
4C086 AA01 AA02 CB09 MA02 MA05 MA21 MA55 NA12 ZA18