

(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2011-505420

(P2011-505420A)

(43) 公表日 平成23年2月24日(2011.2.24)

(51) Int.Cl.
A61K 47/32 (2006.01)F1
A61K 47/32テーマコード (参考)
4C076

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 130 頁)

(21) 出願番号	特願2010-536926 (P2010-536926)	(71) 出願人	398040734 ランデック コーポレイション アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 25-1010, メンロ パーク, ヘブン アベニュー 3603
(86) (22) 出願日	平成20年12月3日 (2008.12.3)		
(85) 翻訳文提出日	平成22年7月28日 (2010.7.28)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/013335		
(87) 国際公開番号	W02009/073192		
(87) 国際公開日	平成21年6月11日 (2009.6.11)	(74) 代理人	100096024 弁理士 柏原 三枝子
(31) 優先権主張番号	61/005,400	(74) 代理人	100125520 弁理士 高橋 剛一
(32) 優先日	平成19年12月4日 (2007.12.4)	(74) 代理人	100155310 弁理士 柴田 雅仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	タフト, デイビッド, ディー. アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94 025, メンロパーク, ヘブンアベニュー 3603
(31) 優先権主張番号	11/999,415		
(32) 優先日	平成19年12月4日 (2007.12.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/131,123		
(32) 優先日	平成20年6月4日 (2008.6.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 物質の送達のための系および方法

(57) 【要約】

薬物およびその他の生物活性物質を例とする放出物質 (release materials) を送達するための系および方法。CYCキャリアと称される結晶性ポリマー系が、化学的結合または物理的会合を介して放出物質と会合している。CYCキャリアの結晶性は、長鎖n-アルキル部分を例とする結晶性側鎖の存在に起因しており、それによって、比較的低く狭い溶融温度がもたらされる。CYSCポリマーと称される1つのクラスのCYCキャリアでは、結晶性側鎖の大部分がポリマー主鎖からペンダント状にぶらさがった形となっている。ECCポリマーと称される別のクラスのCYCキャリアでは、結晶性側鎖の大部分がポリマー主鎖の末端ユニットに結合した形となっている。ECCポリマーは、例えば、PLGAポリマーの修飾によって得ることができる。非ポリマー性である別のクラスのCYCキャリア。CYC集合体 (CYC assemblies) と称されるいくつかのCYCキャリアは、結晶性部分を持つポリマーと結晶性部分を持つモノマーとの間を例とする、異なる種類の分子中に存在する結晶性部分間の物理的会合の結果としてより高い結晶性を有する。いくつかの用途において、特に薬物の送達では、生崩壊性 (bioerodable) CYCキャリアを用いることが好ましい。

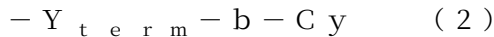
【選択図】 図1a

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C Y C キャリアおよび前記 C Y C キャリアと会合した薬物を含む医薬製剤であって、前記 C Y C キャリアは、E C C ポリマーであって、

(A) 以下の式、



を持つ末端ユニットを含むバックボーンを有する複数のポリマー分子であって、

ここで、 $Y_{t e r m}$ は、前記バックボーンの末端の部分であり、

b は、結合もしくは $C y$ 部分を $Y_{t e r m}$ へ連結する部分であり、および

$C y$ は、その他の $C y$ 部分と会合して前記 C Y C ポリマーに結晶性を付与する部分
10

であり；
前記末端ユニット中の $C y$ 部分は、前記ポリマー分子の $C y$ 部分の少なくとも 50 重量 % を提供する、

複数のポリマー分子を含み、ならびに、

(B) 前記 $C y$ 部分の会合の結果として、結晶熔融温度、 T_p 、が少なくとも $0^{\circ}C$ であり、融解熱、 ΔH 、が少なくとも $3 J/g$ であり、 T_p および ΔH は、上述のように示差走査熱量計 (D S C) にて測定される、

E C C ポリマーである、医薬製剤。

【請求項 2】

前記の末端ユニットが、以下の式、



を有する部分を含み、

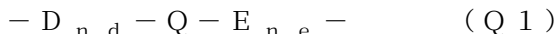
ここで、 Q_x は、少なくとも $(q+1)$ の結合価を有する部分であり、 q は、少なくとも 2 である、請求項 1 に記載の製剤。
20

【請求項 3】

q が、3、4、5、または 6 である、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記のバックボーンが、生崩壊性であり、以下の式、



を有する結合を含み、

ここで、

Q は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S-$ であり、

$n d$ は、0 または 1 であり、

$n e$ は、0 または 1 であり、

D は、 $-CO-$ であり、および

E は、 $-CO-$ または $-CO-O-$ である、

請求項 1 または 2 に記載の製剤。
30

【請求項 5】

前記 E C C ポリマーが、

(A) 複数のポリマー分子を含み、その各々は、
40

(i) 以下の式、



を有する複数の繰り返しユニットを含むポリマーバックボーンであって、

ここで、 F^1 は水素であり、 F^2 は水素またはメチルであり、前記繰り返しユニットは同一または異なっている、ポリマーバックボーン、および、

(i i) 以下の式、



を有する少なくとも 1 つの末端ユニットであって、

ここで、 $C y$ は、18~24 個の炭素原子を含む n -アルキル部分であり、 b は、結合、もしくは少なくとも 2 の結合価を有し、前記 $C y$ 部分を前記ポリマーバックボーンへ
50

連結し、所望される場合は1もしくは2つ以上の追加のC y 部分を含んでいてもよい部分である、少なくとも1つの末端ユニット、

から実質的に構成され、

(B) 少なくとも40℃である結晶溶融温度 T_p 、($T_p - T_o$)の値が $T_p^{0.7}$ 未満となる溶融温度の開始点 T_o 、および、少なくとも5 J/gである融解熱を有し、 T_p 、 T_o 、および ΔH は、上述のように示差走査熱量計(DSC)にて測定され、

(C) 10,000未満である上述のように測定される数平均分子量 M_n を有する、請求項1に記載の製剤。

【請求項6】

前記薬物がリスペリドンまたはジクロフェナクナトリウムである、請求項5に記載の製剤。 10

【請求項7】

少なくともいくつかのポリマー分子が、少なくとも3つのC y 部分を含み、および前記ポリマーが少なくとも10 J/gの融解熱を有する、請求項5に記載の製剤。

【請求項8】

前記C y 部分の少なくとも1つがポリオキシアルキレン部分を含む、請求項5に記載の製剤。

【請求項9】

前記薬物および前記ポリマーは、これらが上記の実施例で述べた手順によって薄く平らなディスク形状の放出サンプルに製剤されて、上記の実施例で述べた2つの放出試験の各々で試験される場合に、前記薬物が、前記2つの試験のうちの少なくとも1つにおいて、以下の段落(a)～(c)の少なくとも1つ、 20

(a) 最初の20日間のうちの少なくとも10日間の期間にわたって実質的に一定の速度、および30%未満の全量、

(b) 最初の10日間にわたって30%未満の全量、ならびに、

(c) 最初の10日間にわたって実質的に一定の速度、および最初の20日間にわたって20%未満の全量、

に従って放出されるものである、請求項5に記載の製剤。

【請求項10】

(i) 前記製剤が、pH 5.5に維持されるバッファー溶液に曝露される放出試験によって試験される場合、以下の段落(a)～(c)、 30

(a) 最初の20日間のうちの少なくとも10日間の期間にわたって実質的に一定の速度、および30%未満の全量、

(b) 最初の10日間にわたって30%未満の全量、ならびに、

(c) 最初の10日間にわたって実質的に一定の速度、および最初の10日間にわたって20%未満の全量、

の少なくとも1つに従って前記薬物を放出し；または、

(ii) 前記製剤が、pH 7.4に維持されるバッファー溶液に曝露される放出試験によって試験される場合、

(a) 最初の20日間のうちの少なくとも10日間の期間にわたって実質的に一定の速度で、および最初の20日間にわたって30%未満の全量で、ならびに、 40

(b) 最初の20日間にわたって30%未満の全量で、

前記薬物を放出する、

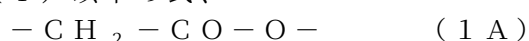
請求項5に記載の製剤。

【請求項11】

前記ECCポリマーが、

(A) 複数のポリマー分子から実質的に構成され、その各々は、

(i) 以下の式、



を有する複数の繰り返しユニット、および以下の式、



を有する複数の繰り返しユニットから実質的に構成されるポリマーバックボーン、ならびに、

(i i) 以下の式、



を各々が有する複数の末端ユニットであって、

ここで、 C_y は、18～24個の炭素原子を含むn-アルキル部分であり、bは、結合、もしくは少なくとも2の結合価を有し、前記 C_y 部分を前記ポリマーバックボーンへ連結し、所望される場合は追加の C_y 部分を含んでいてもよい部分である、複数の末端ユニット、

10

から実質的に構成され；

(B) 少なくとも40℃である結晶溶融温度 T_p 、($T_p - T_o$)の値が10℃未満となる溶融温度の開始点 T_o 、および、少なくとも5 J/gである融解熱を有し、 T_p 、 T_o 、および融解熱は、上述のように示差走査熱量計(DSC)にて測定され；

(C) 8,000未満である上述のように測定される数平均分子量 M_n を有する、請求項5に記載の製剤。

【請求項12】

前記ポリマーが、以下の特徴、

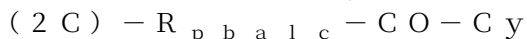
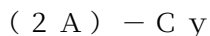
(i) 5,000未満の分子量を有する、

(i i) 2～30モルパーセントの末端ユニットを含む、

20

(i i i) 10～40重量%の C_y 部分を含む、

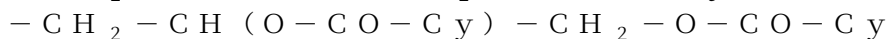
(i v) 少なくとも1つの末端ユニットが、



から成る群より選択される少なくとも1つの式を有し、

ここで、 $\text{R}_{\text{p b a l c}}$ は、ポリオールに残基である、

(v) 少なくとも1つの末端ユニットが、



30

から成る群より選択される少なくとも1つの式を有する、

(v i) 前記ポリマー分子の少なくともいくつか、少なくとも3つの C_y 部分を含む、ならびに、

(v i i) 前記式(1A)および(1B)の繰り返しユニットの数が170個未満である、

のうちの少なくとも1つを有する、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

薬物を、請求項1から12のいずれか1項で定めるECCポリマーと混合することを含む、医薬製剤の作製方法。

【請求項14】

40

前記薬物が、損傷を受けずに曝露可能である最高温度を有し、および前記薬物が、前記ポリマーが液体であり、前記最高温度よりも低い温度にて前記ポリマーと混合される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記混合が、前記ポリマー以外のいかなる液体も存在しない状態にて行われる、請求項13または14に記載の方法。

【請求項16】

CYCキャリアおよび前記CYCキャリアと会合した放出物質(release material)を含む放出組成物(release composition)であって、前記CYCキャリアは、CYCポリマー、CYC化合物、およびCYC集合体、ならび

50

にこれらの 1 もしくは 2 つ以上の混合物から成る群より選択され、

C Y C ポリマーは、

(A) バックボーンを有し、ならびに

(i) 式 $-b-Cy$ を有し、および

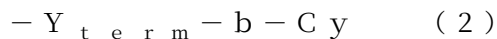
(ii)

(A) 前記バックボーンの繰り返しユニットの一部分を形成して、前記繰り返しユニットが以下の式 (1) を有し、



ここで、 Y_{ch} は、前記バックボーンの一部分を形成する部分であり、または、

(B) 前記バックボーンの末端ユニットの一部分を形成して、前記末端ユニットが以下の式 (2) を有し、



ここで、 Y_{term} は、前記バックボーンの末端の部分であり、b および Cy は、式 (1) で定める通りである、

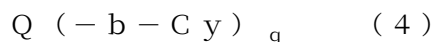
少なくとも 1 つの部分を含む、ポリマー分子を含み；ならびに、

(B) 前記 Cy 部分の会合の結果として、結晶熔融温度 T_p が少なくとも 0°C であり、
 ΔH が少なくとも 3 J/g である、20

ポリマーとして定義され；

C Y C 化合物は、

(A)



の式を有し、

ここで、q は、少なくとも 2、例えば、3～8 であり、

Q は、少なくとも q の結合価を有する部分であり、

b は、結合または前記 Cy 部分を前記 Q 部分と連結する部分であり、および、

Cy は、式 (1) で定める通りであり、ならびに、30

(B) 前記 Cy 部分の会合の結果として、結晶熔融温度 T_p が少なくとも 0°C であり、
 ΔH が少なくとも 3 J/g である、

非ポリマー化合物として定義され；ならびに、

C Y C 集合体は、(i) 少なくとも 0°C の T_p および少なくとも 4 J/g の ΔH を必ずしも有しないこと以外は上記で定める通りである C Y C ポリマーであるポリマーと、(ii) Cy 部分を含み、前記ポリマーと密接に混合されるが前記ポリマーと共有結合による連結はしない化合物、との集合体であり、前記集合体は、前記 Cy 部分の会合の結果として、結晶熔融温度 T_p が少なくとも 0°C であり、 ΔH が少なくとも 3 J/g であるとして定義される、

放出組成物。40

【請求項 17】

前記放出組成物および前記 C Y C キャリアが、単相、または均一な 2 相混合物を形成する、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

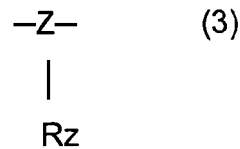
C Y S C ポリマーである C Y C ポリマーを含み、C Y S C ポリマーが、少なくとも 50 重量%の前記 Cy 部分が式 (1) の繰り返しユニット内に存在する C Y C ポリマーとして定義される、請求項 16 または 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

少なくとも 90 重量%の前記 Cy 部分が式 (1) の繰り返しユニット内に存在する、請求項 16 から 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。50

【請求項 20】

前記 C Y S C ポリマーのバックボーンが、以下の式 (3)、



を有する繰り返しユニットを含み、

ここで、Z は、前記バックボーンの一部を形成する部分であり、R z は、親水性部分を含み、C y 部分を含まない部分を表す、請求項 18 または 19 に記載の放出組成物。

10

【請求項 21】

E C C ポリマーである C Y C ポリマーを含み、E C C ポリマーが、少なくとも 50 重量 % の前記 C y 部分が式 (2) の末端ユニット内に存在する C Y C ポリマーとして定義される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 22】

少なくとも 90 重量 % の前記 C y 部分が式 (2) の末端ユニット内に存在する、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

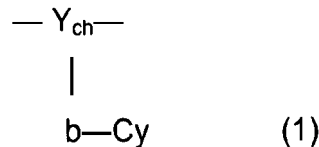
S S P ポリマーである C Y C ポリマーを含み、S S P ポリマーが、

(1) 少なくとも 25℃、例えば 27～100℃である結晶熔融温度 T p、および、少なくとも 5 J/g である ΔH を有し；ならびに、

20

(2) バックボーンを有するポリマー分子であって、

(a) 親水性部分を含まず、以下の式 (1) を有し、



ここで、

Y_{c h} は、前記バックボーンの一部を形成する部分であり、

30

b は、結合もしくは前記 C y 部分を Y_{c h} と連結する部分であり、および

C y は、その他の C y 部分と会合して前記 S S P ポリマーに結晶性を付与する部分である、

繰り返しユニット；

(b) 以下の式 (2 z p h i l) を有し、



40

ここで、Z は、前記バックボーンの一部を形成する部分であり、および

R z p h i l は、親水性部分を含む、

繰り返しユニット；

を含み、

式 (2 z p h i l) のユニットの式 (1) のユニットに対するモル比が少なくとも 2.5 : 1 であるバックボーンを有するポリマー分子、を含むポリマーとして定義される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 24】

請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の放出組成物から放出物質を放出させる方法であって、前記組成物を、前記放出物質と前記 C Y C キャリアとの会合を変化させる条件に

50

付すことを含む、方法。

【請求項 25】

前記放出物質が、前記放出物質が送達される標的部位に対して改良、保存、識別、または損傷をもたらす、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の放出組成物を作製する方法であって、前記放出物質と E C C キャリアとを混合することを含み、ここで、前記放出物質が、損傷を受けずに曝露可能である最高温度を有し、および前記薬物が、前記ポリマーが液体であり、前記最高温度よりも低い温度にて前記ポリマーと混合される、方法。

【請求項 27】

前記混合が、前記ポリマー以外のいかなる液体も存在しない状態にて行われる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 23 で定める S S P ポリマー。

【請求項 29】

本明細書で開示される新規な C Y C キャリア。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願への相互参照〕

本出願は、2006 年 12 月 5 日出願の米国仮特許出願第 60/873, 234 号 (Docket 001 PRV) の優先権および利益を主張する 2007 年 12 月 4 日出願の米国特許出願第 11/999, 415 号 (Docket 001 US) の一部継続出願であり、その優先権を主張するものである。本出願はさらに、以下の優先権および利益を主張するものである。

(1) 米国仮特許出願第 61/005, 400 号、2007 年 12 月 4 日出願 (Docket 003 PRV)、

(2) 米国仮特許出願第 61/131, 123 号、2008 年 6 月 4 日出願 (Docket 004 PRV)、および

(3) 米国仮特許出願第 61/131, 716 号、2008 年 6 月 10 日出願 (Docket 004B PRV)。

【0002】

本出願はさらに、以下に関連するものである。

(1) (i) 2006 年 12 月 5 日出願の米国仮特許出願第 60/873, 234 号の優先権を主張して 2007 年 12 月 4 日出願され、(ii) 2008 年 6 月 12 日に国際公開第 2008/070118 号として公開された、国際特許出願 PCT/US 2007/024909 (Docket 002 PCT)、

(2) (i) 2006 年 12 月 5 日出願の米国仮特許出願第 60/873, 234 号の優先権を主張して 2007 年 12 月 4 日出願され、(ii) 2008 年 6 月 12 日に国際公開第 2008/070165 号として公開された、国際特許出願 PCT/US 2007/025032 (Docket 002 PCT)、

(3) 米国特許出願第 11/999, 415 号の継続出願であり、2007 年 12 月 4 日出願された米国仮特許出願第 61/005, 400 号 (Docket 003 PRV)、2008 年 6 月 4 日出願された第 61/131, 123 号 (Docket 004 PRV)、および 2008 年 6 月 10 日出願された第 61/131, 716 号 (Docket 004B PRV) の優先権を主張する、2008 年 9 月 25 日出願の米国特許出願第 12/284, 755 号 (Docket 005 US)、ならびに

(4) 2007 年 12 月 4 日出願された米国仮特許出願第 61/005, 400 号 (Docket 003 PRV)、2008 年 6 月 4 日出願された第 61/131, 12

10

20

30

40

50

3号(Docket 004 PRV)、および2008年6月10日に出願された第61/131,716号(Docket 004B PRV)の優先権を主張する、2008年10月10日出願の米国特許出願第12/287,520号(Docket 006 US)。

【0003】

これらの国際特許出願は、薬物送達のための特定のポリマー（ここでは、結晶性側鎖ポリマーまたはCYSCポリマーと称される）の使用を開示している。上記で示されたこれらの出願および公開の各々の開示内容全体は、あらゆる点において参照することで本明細書に組み入れられる。

【0004】

10

本明細書は、本明細書にて参照されるすべての文書、及び本明細書と共に出願されたか又は本明細書と関連して過去に出願されたすべての文書を参照することで組み入れるものであり、これらに限定されないが、本明細書と共に公衆閲覧が可能である文書を含む。

【0005】

〔技術分野〕

本発明は、生物活性物質およびその他の物質の送達のための、ならびにその他の目的のための系に関する。

【背景技術】

【0006】

20

薬物およびその他の物質の送達のためのポリマー系として多くのものが公知である。継続する課題は、所望される場所および所望される時間にて、所望されるローディング(loading)および送達プロファイルを得ることである。

【発明の概要】

【0007】

30

本発明は、生物活性物質および／またはその他の物質の送達に有用である新規な組成物および方法を提供する。送達は、送達すべき物質を、(i)結晶性部分を含む繰り返しユニットおよび／もしくは結晶性部分を含む末端ユニットを有する特定のポリマー（本明細書にてCYCポリマーと称するポリマー）、ならびに／または(ii)結晶性部分を含む特定の非ポリマー化合物（本明細書にてCYC化合物と称する化合物）、ならびに／または(iii)結晶性部分を含む特定の「自己集合体(self-assemblies)」(本明細書にてCYC集合体と称する集合体)、と会合させることによって達成される。CYCポリマー、CYC化合物、およびCYC集合体は、本明細書にて、まとめて「CYCキャリア」と称する。

【0008】

40

本発明は、さらに、新規なCYCポリマーおよびCYC集合体も提供する。新規なCYCポリマーとしては、これらに限定されないが、(i)本明細書にてSSPポリマーと称するCYCポリマーのサブクラス、および(ii)その他のCYCポリマーが挙げられる。これらの新規なポリマーは、生物活性物質および／またはその他の物質の送達に有用であるだけでなく、その他の用途にも有用である。CYCポリマー、CYC化合物、CYC集合体、およびSSPポリマーの定義は以下に示す。以下の開示にて、CYCキャリアの1つ、1つのCYCキャリアの成分、1つのCYCキャリアの特性、またはCYCキャリアの1つを利用する組成物もしくは方法について言及する場合、その開示内容は、それが不可能となる状況でない限りにおいて、その他のCYCキャリアにも適用可能である。本発明に従って送達することができる物質（本明細書にて、「放出物質(release materials)」と称する）としては、これらに限定されないが、薬物を含むがこれらに限定されない生物活性物質が挙げられる。従って、本明細書にて生物活性物質の送達について言及する場合、そのような言及はその他の物質にも適用可能であることは理解されたい。

【0009】

50

物質を送達することができる部位（本明細書にて「標的部位」と称する）としては、ど

のような種類のものであってもよく、上記で示した国際出願で開示される部位が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、標的部位は、いかなる動物、植物、または無機基材であってもよく、その一部分またはすべてが、そこへ物質を送達することによって影響を受ける（例：改良、保存、識別、または損傷、場合によっては生理学的影響の発生）。標的部位は、例えば、ヒトの内部分もしくは外部分を例とする生体動物；細胞；ヒト毛髪もしくは織物を例とする繊維状物質；土壌；種子；果実；または植物を含むことができる。

【0010】

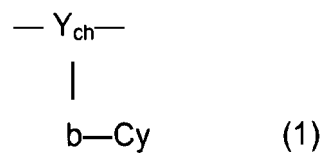
「CYCポリマー」という用語は：

(A) バックボーンを有し、ならびに

(i) 式-b-Cyを有し、および

(ii)

(A) バックボーンの繰り返しユニットの一部分を形成して、その繰り返しユニットが以下の式(1)を有し、

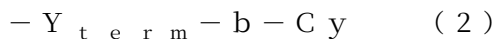


ここで、Y_{ch}は、バックボーンの一部を形成する部分であり、

bは、結合もしくはCy部分をY_{ch}へ連結する部分であり、および

Cyは、その他の部分(Cy部分であってもよい)と会合してCYCポリマーに結晶性を付与する部分であるか；または、

(B) バックボーンの末端ユニットの一部を形成して、その末端ユニットが以下の式(2)を有し、



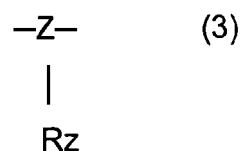
ここで、Y_{term}は、バックボーンの末端の部分であり、bおよびCyは、式(1)で定める通りである、

少なくとも1つの部分を含む、ポリマー分子を含み；ならびに、

(B) Cy部分の会合の結果として、結晶熔融温度（以降T_pと略する）が少なくとも0℃であり、融解熱（以降ΔHと略する）が少なくとも3 J/gである、ポリマーとして本明細書に定義される。この定義、および本明細書全体を通して、T_pおよびΔHは、以降で述べるように示差走査熱量計(DSC)にて測定される。

【0011】

多くのCYCポリマーにおいて、ポリマー分子のバックボーンは、以下の式(3)を持つ繰り返しユニットを含み、



ここで、Zは、バックボーンの一部を形成する部分であり、R_zは、Cy部分を含まない部分を表す。多くの有用なCYCポリマーは、両親媒性を有し、Cy部分が疎水性を提供し、Z(R_z)部分が親水性を提供する。

【0012】

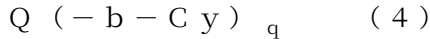
「CYSCポリマー」という用語は、重量基準でCy部分の少なくとも大部分、好ましくは少なくとも90重量%、特に実質的にすべてが式(1)の繰り返しユニット内に存在するCYCポリマーを示すために本明細書にて用いられる。従って、CYSCポリマーは、常に式(1)の繰り返しユニットを有し、所望される場合は、式(2)の末端ユニットおよび式(3)の繰り返しユニットを含んでよい。「ECCポリマー」という用語は、

重量基準でC y 部分の少なくとも大部分、好ましくは少なくとも90重量%、特に実質的にすべてが式(2)の末端ユニット内に存在するC Y Cポリマーを示すために本明細書にて用いられる。従って、E C Cポリマーは、常に式(2)の末端ユニットおよび式(3)の繰り返しユニットを有し、所望される場合は、式(1)の繰り返しユニットを含んでよい。

【0013】

「C Y C化合物」という用語は、

(A)



の式を有し、

ここで、qは、少なくとも2であり、例えば、3～8であり、

Qは、少なくともqの結合価を有する部分であり、

bは、結合またはC y 部分をQ部分と連結する部分であり、および

C y は、式(1)で定める通りであり、ならびに

(B) C y 部分の会合の結果として、結晶熔融温度T_pが少なくとも0℃であり、ΔHが少なくとも3 J/gである、

非ポリマー化合物として本明細書にて定義される。

【0014】

「C Y C集合体」という用語は、(i) 少なくとも0℃のT_pおよび少なくとも4 J/gのΔHを必ずしも有しないこと以外は上記で定める通りであるC Y Cポリマーであるポリマー、および(ii) C y 部分を含み、このポリマーと密接に混合されるがポリマーと共有結合による連結はしない化合物の集合体であり、この集合体は、C y 部分の会合の結果として、結晶熔融温度T_pが少なくとも0℃であり、ΔHが少なくとも3 J/gであるとして本明細書にて定義される。

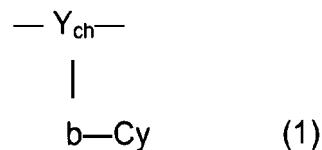
【0015】

S S Pポリマーという用語は、

(1) 結晶熔融温度T_pが少なくとも25℃、例えば27～100℃であり、ΔHが少なくとも5 J/gであり；および

(2)

(a) 親水性部分を含まず、以下の式(1)を有し、



ここで、Y_{c h}は、バックボーンの一部を形成する部分であり、

bは、結合もしくはC y 部分をY_{c h}と連結する部分であり、および

C y は、その他のC y 部分と会合してS S Pポリマーに結晶性を付与する部分である

、

繰り返しユニット；

(b) 以下の式(2zphil)を有し、



ここで、Zは、バックボーンの一部を形成する部分であり、および

R z p h i l は、親水性部分を含む、

繰り返しユニット；

を含むバックボーンを有するポリマー分子を含み、

式 (2 z p h i l) のユニットの式 (1) のユニットに対するモル比が少なくとも 2.5 : 1 である、ポリマーとして本明細書にて定義される。

【0016】

部分 - b - C y は、本明細書にて、- R c 部分とも称され、すなわち、R c は b - C y と同義である。

【0017】

本発明の種々の局面としては、以下のものが挙げられる：

(1) (i) C Y C キャリアおよび (i i) それと会合した放出物質を含む組成物。そのような組成物は、本明細書にて「放出組成物 (r e l e a s e c o m p o s i t i o n s) 」と称する。

10

(2) (1) で定める組成物からの放出物質の放出方法。

(3) (i) C Y C キャリアおよび (i i) 放出物質を組み合わせて用いて、標的部位に影響を与える (例：改良、保存、識別、または損傷) 方法であって、例えば、生物の健康状態もしくは外観に影響を与えるか、または生物の診断の補助を行う、方法。

(4) 標的部位へ影響を与える方法であって、この標的部位へ (i) C Y C キャリアおよび (i i) 放出物質を投与することを含み、この C Y C キャリアおよび放出物質が投与前に互いに会合しているか、または投与の最中もしくは後に互いに会合状態となる、方法。

(5) (1) で定める放出組成物を作製する方法。組成物は、組成物を投与する前に作製されることが多いが、C Y C キャリアおよび放出物質を同時もしくは順次に投与する結果として、投与の最中に、および／もしくは投与部位において i n s i t u にて、作製または修飾することができる。

20

(6) (i) C Y C キャリアおよび (i i) 放出物質を投与するための装置 (d e v i c e s) であって、C Y C キャリアおよび放出物質は、(i) (1) で定める組成物の形態であるか、または (i i) 別々に投与されて、投与の最中もしくは後に会合状態となる、装置。このような装置は、本明細書にて「放出装置 (r e l e a s e d e v i c e s) 」と称する。

(7) 上記で定める放出組成物または放出装置の使用。

(8) 上記で定める放出装置および放出組成物の作製方法。

(9) 生物の状態を治療するための医薬の製造における、(i) C Y C キャリアおよび (i i) それと会合した薬物を含む組成物の使用。

30

(10) 上記の段落 (1) ~ (9) における使用、およびその他の目的に適する、S S P ポリマーを例とする新規な C Y C キャリア。

【図面の簡単な説明】

【0018】

本発明を添付の図面で説明するが、これらの図は、以下でさらに述べるように、実施例で得られた結果をまとめたものである。これらの図の各々において、特に断りのない限り、縦軸は放出物質の全放出パーセント (「累積放出」) を、横軸は日数による時間を示し、それぞれの曲線は、図上に表示したポリマーまたはサンプル I D 番号を参照することで識別される。

40

【図 1 a】図 1 a は、実施例 E C 1 (C) で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 の未修飾 P L G A ポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの；および実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 5 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 1 b】図 1 b は、市販の未修飾 P L G A を主体とする I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 3 の試験サンプルからの、および実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする 3 4 1 - 4 8 - 5 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 2】図 2 は、I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプル (上記) からの、実施例 E C 3 で作製した I D 番号 3 3 8 - 8 0 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 9 0 - 1 の

50

試験サンプルからの、および実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 5 4 - 5 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 3】図 3 は、番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプル（上記）からの、および実施例 E C 3 で作製した I D 番号 3 4 1 - 4 1 - 5 R のポリマーを主体とする 3 4 1 - 9 0 - 4 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 4 a】図 4 a は、市販の未修飾 P L G A を主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 1 の試験サンプルからの、および実施例 E C 4 で作製した I D 番号 3 3 8 - 5 5 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 2 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 4 b】図 4 b は、I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 1 の試験サンプル（上記）からの、および実施例 E C 4 で作製した I D 番号 3 3 8 - 5 5 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 2 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 5 a】図 5 a は、実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 5 4 - 5 の試験サンプルからの、実施例 E C 5 で作製した I D 番号 3 3 8 - 5 6 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 7 の試験サンプルからの、および I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプル（上記）からのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 5 b】図 5 b は、実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 4 8 - 5 の試験サンプルからの、実施例 E C 5 で作製した I D 番号 3 3 8 - 5 6 のポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 4 8 - 7 の試験サンプルからの、および実施例 E C 1（C）で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 3 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 6】図 6 は、実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 5 の試験サンプルからの、実施例 E C 5 で作製した I D 番号 3 3 8 - 5 6 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 7 の試験サンプルからの、実施例 E C 1（C）で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、および実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 3 のポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 9 0 - 3 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 7】図 7 は、実施例 E C 1（C）で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 のサンプルからの、実施例 E C 3 で作製した I D 番号 3 4 1 - 4 1 - 5 R のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 9 0 - 4 のサンプルからの、および実施例 E C 7 で作製した I D 番号 3 3 8 - 9 3 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 9 3 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 8】図 8 は、実施例 E C 1 で作製した I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、実施例 E C 3 で作製した I D 番号 3 4 1 - 4 1 - 5 R のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 9 0 - 4 の試験サンプルからの、および実施例 E C 8 で作製した I D 番号 3 3 8 - 9 2 のポリマーを主体とする I D 番号 3 4 1 - 9 0 - 1 1 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 9 a】図 9 a は、ポリ C 8 を主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、ポリ C 1 6 を主体とする I D 番号 3 3 6 - 4 6 - 1 の試験サンプルからの、およびポリ C 1 6 L M を主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 9 の試験サンプルからのリスベリドンの累積放出を示す。

【図 9 b】図 9 b は、ポリ C 1 6 を主体とする I D 番号 3 3 6 - 4 7 - 1 の試験サンプルからの、およびポリ C 1 6 L M を主体とする I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 9 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 10 a】図 10 a は、実施例 E C 1 1 A で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 1 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 1 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 B で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 2 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7

10

20

30

40

50

3 - 2 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 3 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 F で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 5 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 E で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 6 の試験サンプルからの、およびベヘン酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 6 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 1 0 b】図 1 0 b は、実施例 EC 1 1 A で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 1 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 1 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 B で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 2 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 2 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 3 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 E で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 5 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 5 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 F で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 6 の試験サンプルからの、およびベヘン酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 7 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 1 1 a】図 1 1 a は、実施例 1 2 A で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 1 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 8 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 B で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 2 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 9 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 1 0 の試験サンプルからの、および C 2 2 酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 7 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 1 1 b】図 1 1 b は、実施例 1 2 A で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 1 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 8 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 B で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 2 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 9 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 1 0 の試験サンプルからの、および C 2 2 酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 7 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 1 2】図 1 2 は、実施例 EC 1 (C) で作製した ID 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 4 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 9 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 9 0 - 1 0 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 5 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 5 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 9 0 - 6 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 6 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 6 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 9 0 - 8 の試験サンプルからの、および実施例 EC 1 5 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 2 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 9 0 - 5 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 1 3】図 1 3 は、すべてエトキシ化ステアリルアルコールを主体とする、ID 番号 3 3 6 - 1 3 1 - 4、3 3 6 - 1 1 6 - 6、3 3 6 - 1 1 6 - 7、および 3 3 6 - 1 1 6 - 8 の放出サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 1 4】図 1 4 は、すべて脂肪酸を主体とする、ID 番号 3 3 6 - 1 1 5 - 1、3 3 6 - 1 1 5 - 2、3 3 6 - 1 1 5 - 3、および 3 4 1 - 7 3 - 7 の放出サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 1 5】図 1 5 は、市販の PLGA、PLGA プラス Ethal CSA-3、PLGA プラス ERS S00707、および PLGA プラス ERS X00708 をそれぞれ主体とする 3 4 1 - 4 8 - 1、3 3 6 - 1 3 0 - 3、3 3 6 - 1 3 0 - 1 0、および 3 3 6 - 1 3 0 - 1 1 の放出サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

10

20

30

40

50

【図 16】図 16 は、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーおよび I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーの一方との種々の混合物の T p および ΔH のそれぞれの測定値および理論値を示しており、理論値は、2 つの成分からの寄与の加重和として算出した。図 16 では、T p を縦軸に示す。

【図 17】図 17 は、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーおよび I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーの一方との種々の混合物の T p および ΔH のそれぞれの測定値および理論値を示しており、理論値は、2 つの成分からの寄与の加重和として算出した。図 17 では、 ΔH を縦軸に示す。

【図 18】図 18 は、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 3 - 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーと 2 6 . 4 重量%の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 4 . 5 %の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 2 0 . 8 %の C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 3 - 1 のポリマーと 2 8 . 4 %の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 4 4 . 1 %の C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、および I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 2 . 4 3 %の C 1 8 O H セブンとの混合物を主体とする試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 19】図 19 は、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 4 4 . 1 %の C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 3 - 1 のポリマーと 2 8 . 4 %の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーと 2 6 . 4 %の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 2 . 4 %の C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 2 0 . 1 %の C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 3 - 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、および I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 4 . 5 %の P O E (6) C 1 8 O H との混合物を主体とする試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図 20】図 20 は、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 3 . 0 6 %の I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 8 . 6 4 %の I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 4 . 2 1 %の I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーと 2 8 . 3 5 %の I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1 1 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、および I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする試験サンプルからのリスペリドンの累積放出を示す。

【図 21】図 21 は、I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 9 6 . 9 %の I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 のポリマーと 9 1 . 4 %の I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号 3 2 6 - 1 - 1 のポリマーと 7 7 . 9 %の I D 番号 3 3 6 - 1 4 1 - 3 のポリマーとの混合物を主体とする放出サンプルからの、I D 番号 3 2 7 - 4 2 - 1

10

20

30

40

50

1のポリマーと95.8%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号327-42-11のポリマーと71.6%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、およびID番号327-42-11のポリマーを主体とする試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出を示す。

【図22】図22は、表EC7で識別されるCYC自己集合体からのリスペリドンの累積放出を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書では：

(1) 本発明の特定の特徴について述べる（例えば、構成部分、成分、要素、装置、器具（*apparatus*）、系、群、範囲、方法の工程、試験結果、など）。本明細書における本発明の開示が、そのような特定の特徴の考え得るすべての組み合わせを含むことは理解されたい。例えば、特定の態様または請求項に関して特定の特徴が開示される場合、その特徴は、適切な程度にて、その他の特定の態様および請求項に関しても、ならびに本発明全般においても使用可能である。

【0020】

(2) 単数形の「1つの（*a*）」、「1つの（*an*）」、および「その（*the*）」は、文脈から明らかにそうでないことが示されていない限りは、複数の意味を含む。従って、「1つの部分（*a part*）」について言及する場合、複数のそのような部分を含む。

【0021】

(3) 「含む（*comprises*）」という用語、およびその文法的に同等である語は、具体的に識別された特徴に加えて、その他の特徴も所望される場合は存在してよいことを意味するために用いられる。例えば、CYCキャリアおよび薬物を含む製剤は、単一のCYCキャリアおよび単一の薬物を含んでよく、または2種類以上のCYCキャリアおよび／もしくは2種類以上の薬物を含んでよく、ならびに、所望される場合は、本明細書で開示されるその他の成分を例とするCYCキャリアではない1種類以上のその他の成分を含んでよい。

【0022】

(4) 「実質的に構成される（*consisting essentially of*）」という用語、およびその文法的に同等である語は、具体的に識別された特徴に加えて、開示されたおよび／または請求された発明を実質的に変更しないその他の特徴も存在してよいことを意味するために用いられる。

【0023】

(5) 「少なくとも」という用語およびそれに続く数字は、その数字で始まる範囲の始点を示すために用いられる（定義される変数に応じて、範囲が上限を有していても有していなくてもよい）。例えば、「少なくとも1の」とは、1もしくは1超を意味し、「少なくとも80%」とは、80%もしくは80%超を意味する。

【0024】

(6) 「多くとも」という用語およびそれに続く数字は、その数字で終わる範囲の終点を示すために用いられる（定義される変数に応じて、1もしくは0を下限とする範囲であってよく、または下限を有しない範囲であってもよい）。例えば、「多くとも4の」とは、4もしくは4未満を意味し、「多くとも40%」とは、40%もしくは40%未満を意味する。

【0025】

(7) 「（第一の数字）から（第二の数字）」または「（第一の数字）～（第二の数字）」として記述される範囲は、下限が第一の数字であり上限が第二の数字である範囲を意味する。例えば、「8から20個の炭素原子」または「8～20個の炭素原子」とは、下限が8個の炭素原子であり上限が20個の炭素原子である範囲を意味する。

10

20

30

40

50

【0026】

(8) 「複数の (plural)」、「複数の (multiple)」、「複数 (plurality)」、および「複数 (multiplicity)」という用語は、本明細書にて2もしくは3以上の特徴を示すために用いられる。

【0027】

(9) 方法が2もしくは3つ以上の定められた工程を含むとして説明される場合、その定められた工程は、いかなる順序で実施しても、または同時に実施してもよく（文脈からその可能性が除外される場合以外は）、ならびに、その方法は、所望される場合、定められた工程のいずれかの前、定められた工程のうちの2つの間、または定められた全工程の後に実施される1もしくは2つ以上のその他の工程を含んでよい（文脈からその可能性が除外される場合以外は）。

10

【0028】

(10) 2もしくは3つ以上の特徴について言及する場合、これは、その2もしくは3つ以上の特徴が、同一の機能を提供するより少ない数もしくはより多い数の特徴に置換される可能性を含む（文脈からその可能性が除外される場合以外は）。

【0029】

(11) 与えられた数字は、その文脈および表現に対して適切である許容範囲で解釈されるべきであり；例えば、各数字は、当業者によって従来から用いられる方法で測定することができる精度に依存して変動することがある。

【0030】

20

(12) 部、比、およびパーセントは、特に断りのない限り重量基準である。

【0031】

(13) 温度は摂氏度である (°C)。

【0032】

(14) ポリマーの分子量の単位はダルトンであり；重量平均分子量 (M_w) であると断りのない限り数平均分子量 (M_n) であり；および、ポリスチレン標準に対してGPCを用いて測定されると断らない限り、例えばWyatt Technology製のDAWN-EOSレーザ器光度計を用いた光散乱検出法によるゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) で測定される。

【0033】

30

(15) 「融点」 (T_p と略する場合が多い)、「溶融温度の開始点」 (T_o と略する場合が多い)、および「融解熱」 (ポリマーの結晶性の尺度であり、 J/g で表され、 ΔH と略する場合が多い) という用語は、ポリマー技術者に公知であり、示差走査熱量計 (以降DSCと称する)、例えばTA Instruments製のQ100 DSC、を用い、 $10^\circ C/分$ の温度変化率にて、例えば 10 から $150^\circ C$ の範囲で測定される量を意味する。 T_p は、ピーク溶融温度であり、 T_o は、DSCピークのベースラインと開始ライン (onset line) との交差点の温度であり、開始ラインとは T_p 未満におけるDSC曲線の勾配が最も急である部分に対するタンジェントとして定義され、および ΔH は、DSCによって算出される吸熱または発熱に関連する融解熱であり、 J/g の単位で報告される。特に断りのない限り、 T_p 、 T_o 、および ΔH の値は、2回目の加熱サイクルで測定される。

40

【0034】

(16) バルク粘度は、センチポアズで与えられ、例えば $95^\circ C$ に制御された電子サーモスタット制御によるサーマルヒーター、ならびにスピンドル4および7を用いる少量サンプルアダプターを有するBrookfield LVT粘度計を用いて測定される。

【0035】

(17) 溶解度パラメータは、D. W. van Krevelen, "Properties of Polymers" Elsevier, 1997, p. 200-214、特にp. 214に記載の方法を用いて算出され、 $J^{1/2}/cm^3/2$ で報告される。

50

【0036】

(18)「会合した (a s s o c i a t e d)」という用語およびその文法的な変形は、いかなる種類の相互作用をも含み、化学結合（例えば、共有、イオン、および水素結合）、ならびに／またはファンデルワールス力、ならびに／または分子構造によってもたらされるその他の物理的な束縛による極性および非極性相互作用、および物理的混合による相互作用、が挙げられる。

【0037】

(19)「医薬製剤」という用語は、(i) ヒトもしくはその他の哺乳類への投与に適するか、またはそのような投与に適するように殺菌を例とする処理を行うことができ、ならびに (i i) 少なくとも1つの薬物および少なくとも1つのCYCキャリアを含む組成物を意味する。「薬物」という用語は、ヒトもしくはその他の哺乳類において局所的におよび／または全身的に生物活性である物質を意味する。

10

【0038】

(20)「治療効果量」または「治療効果投与量」という用語は、所望される治療効果を得る結果となる薬物の量を意味する。

【0039】

(21)「農業の」という用語は、植物、種子、および土壌の処理に有用である組成物ならびに方法を意味する。「水産養殖の (a q u a c u l t u r a l)」という用語は、淡水または海水生物の処理に有用である組成物および方法を意味する。

【0040】

(22)「パーソナルケア (P e r s o n a l C a r e)」という用語は、主としてまたは完全に非医療目的、例えば美容または衛生目的による、ヒトの身体（ヒト毛髪を含む）の処理に有用である組成物および方法を意味する。

20

【0041】

(23)「生物」という用語は、これらに限定されないが、ヒトおよびその他の哺乳類、哺乳類の一部ではない生組織、淡水生物、海水生物、植物、種子、ならびに生きた生物を含有する土壌を含む。本発明は、例えば、ヒトおよびその他の哺乳類への薬物の送達に；植物、種子、および土壌への殺生物剤ならびに／または肥料の送達に；ヒトへの美容成分の送達に；ならびに、美容およびその他の製剤の構成部分として使用することによる増粘および流動学的性質の制御などの有益性の提供に有用である。

30

【0042】

(24)「治療効果量」という用語は、所望される治療効果をもたらす薬物の量を意味する。

【0043】

(25)「診断剤」という用語は、診断または診断試験に用いることができるいかなる化学的成分 (c h e m i c a l m o i e t y) をも意味する。例えば、診断剤としては、放射性同位元素を含有するイメージング剤 (i m a g i n g a g e n t s)、例えばヨウ素を含有する造影剤 (c o n t r a s t i n g a g e n t s)、酵素、蛍光物質などが挙げられる。

【0044】

(26)「治療 (t r e a t m e n t)」という用語は、そのプロセスが治癒的要素を含むかどうかを問わず、生理学的状態を変化させるための個人への医薬製剤の投与を例とする、組成物の部位への投与を意味する。

40

【0045】

(27)薬物またはその他の生物活性物質の「放出制御」とは、所定のまたは調節可能な方法でその物質を放出し、それによって放出の量、速度、もしくはタイミングが予め設定されるかまたは所望される方法で変化することを意味する。

【0046】

(28)「放出制御装置」、「放出制御剤形」という用語、および類似の用語は、薬物もしくはその中に含有されるその他の所望される物質の放出速度（例：放出のタイミング

50

の比率 (rate of timing of release) が、その装置もしくは剤形自体によって、および／または使用環境によって制御されるいかなる製剤または装置をも意味する。薬物送達制御 (Controlled drug delivery) は、ある量の薬物を特定の標的部位へ特定の時間に送達することを含み、例えば、腫瘍部位への薬物のポーラスの送達である。

【0047】

(29) 薬物またはその他の物質の「持続放出」とは、最初に放出される生物活性物質が全量未満である、例えば何分間、何時間、または何日間という長時間にわたる放出を意味する。持続放出速度により、例えば、生理学的条件下またはインビトロ試験にて、医薬製剤から指定量の薬物を特定の時間にわたって放出することが可能となる。

10

【0048】

(30) 「ポーラス」放出とは、大量用量の放出を意味し、例えば、一度にまたは短時間にて実質的に全量の薬物を放出することである。ポーラス放出は、持続放出の後または前に行ってよい。

【0049】

(31) 多くの場合薬物送達の文脈で、所望よりも多い量または高い速度にて組成物から生物活性物質が放出されること（通常、薬物送達では、治療域 (therapeutic window) を超える）を意味するために、「バースト効果 (burst effect)」という用語が用いられる。一般的には、バーストに引き続いて放出速度が急激に低下する。バースト効果は、定められた条件下にて、定められた時間にわたって、生物活性物質が定められた閾値割合を超えて放出されることと定義することができる。定められた条件は、例えば、生理学的条件（例：丸剤の場合は胃腸管、インプラントの場合は皮下）であってよく、または適切なインビトロ試験における条件（例えば、約 20℃ もしくは約 37℃ のリン酸緩衝生理食塩水中、または以下の実施例で述べる試験）であってもよい。閾値割合は、例えば 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または 95% であってよく、定められた時間は、例えば 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、16 時間、20 時間、24 時間、36 時間、または 48 時間であってよい。例えば、著しいバースト効果を示さない医薬製剤としては、投与後 3 時間にわたって、または投与後 24 時間にわたって薬物の 10% 未満を放出するものであってよい。

20

30

【0050】

(32) ポリマーを含む化学化合物に適用される「官能化された」という用語は、化合物が処理前に化合物上に存在しなかった官能部分（すなわち、さらなる所望される化学反応を受ける部分）を含むように、または化合物の極性が例えば溶解度パラメータの変化によって裏付けられる変化を起こすように、化合物が処理されたことを意味する。

【0051】

(33) 「アルキル」という用語は、直鎖アルキル部分、分岐鎖アルキル部分、シクロアルキル部分、ならびに直鎖アルキル、分岐鎖アルキル、およびシクロアルキル部分の 2 もしくは 3 つ以上から実質的に構成される部分であるアルキル部分を含む。

【0052】

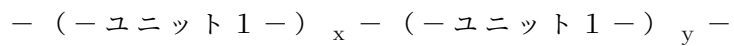
(34) CYC キャリアまたは放出組成物に適用される「生崩壊性 (bioerodable)」(別の選択肢として「生分解性 (biodegradable)」の場合もある) という用語は、そのキャリアまたは組成物が、ヒト体内に配置された場合、ヒト体内から除去されることを意味し、キャリアは、変化せずに、またはヒト体内でのキャリアの分解の結果である 1 もしくは 2 つ以上の低分子量生成物として除去される。除去は、10 週間までの期間を例として比較的急速に行われてよいが、例えば、3 年間までを例とする 1 年間もしくは 1 年超の期間にわたるといったようにより長くかかる場合が多い。生崩壊性でないキャリアは、経口製剤の一部である場合は排尿によって、またはインプラント製剤の一部である場合は外植 (explantation) によって体内から排出することができる。

40

50

【0053】

(35) CYCポリマーに対して以下で与えられる構造式のいくつかは、一般形、



の繰り返しユニットを示す。この表記は、異なる繰り返しユニットがランダムに分布しているポリマー、および／または異なる繰り返しユニットがその繰り返しユニットのうちの1つだけを含むブロックとして分布しているポリマーを示すために用いられる。従って、このような式で表されるポリマーは、ランダムコポリマーであっても、またはブロックコポリマーであってもよい。

【0054】

下記の表は、本明細書で用いられる他の略語、およびそれらに帰属される意味を記述するものである。

10

【0055】

略語	意味
Cx	x個の炭素原子を含む直鎖部分
Cx酸	Cx-1.COOHの式の酸、例えば C22 酸はベヘン酸
CxOH	CxOHの式のアルコール、例えば C22OHはベヘニルアルコール
CxA	n-アルキル基がx個の炭素原子を含む n-アルキルアクリレート、 例えば C16A はヘキサデシルアクリレート
CxMA	n-アルキル基がx個の炭素原子を含む n-アルキルメタクリレート、 例えば C16MA はヘキサデシルメタクリレート
(メタ)アクリレート	アクリレートまたはメタクリレート
(メタ)アクリル酸	アクリル酸またはメタクリル酸
AA	アクリル酸
MA	メタクリル酸
GA	グリコール酸
HEA	2-ヒドロキシエチルアクリレート
LA	乳酸溶液 (85+ %)
PLGA	GA および LA のコポリマー
PTSA	パラトルエンスルホン酸
AcAm	アクリルアミド
SUCAN	無水コハク酸
SORB	ソルビトール
MIBK	メチルイソブチルケトン
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
DCM	ジクロロメタン
TCM	トリクロロメタン(クロロホルム)
DMAEA	ジメチルアミノエチルアクリレート
DMAEMA	ジメチルアミノエチルメタクリレート
PEG ₆ A	CH ₂ =CH-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₆ -OCH ₃
PEG ₆ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₆ -OCH ₃
PEG ₉ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₉ -OCH ₃
PEG ₁₂ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₁₂ -OCH ₃
PEG ₂₃ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₂₃ -OCH ₃
PEG ₂₅ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₂₅ -OCH ₃
PEG ₄₆ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₄₆ -OCH ₃
PEG ₂₅ -OC ₂₂ MA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₂₅ OC ₂₂ H ₄₅
PEG ₆ -OH A	CH ₂ =CH-CO-(OCH ₂ CH ₂) ₆ OH
PPG ₆ -OH A	CH ₂ =CH-CO-(OCH ₂ CH(CH ₃)) ₆ OH
2-HEA	CH ₂ =CH-CO-OCH ₂ CH ₂ -OH
VP	ビニルピロリドン
2-HEMA	CH ₂ =C(CH ₃)-CO-OCH ₂ CH ₂ -OH
IPA	イソプロピルアルコール
EtAc	酢酸エチル
NMP	N-メチルピロリドン
MCR	アルキル基が1～8個の炭素原子を含むモノメタクリルオキシプロピル アルキルポリジメチルシロキサン、 Gelest よりMCR-M17 として販売

10

20

30

40

表1は次頁につづく

略語	意味
BMP	ブチル-3-メルカプトプロピオネート
Miglyol	Miglyol 812, C8およびC10の混合物であるトリグリセリド
Trigonox	Trigonox 428 – t-ブチルペルオキシ-3,5,5-トリメチルヘキサノエート
Dexa	デキサメタゾン、溶解度パラメータ20.85である (9-フルオロ-11 β ,17,21-トリヒドロキシ-16 α -メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン)
Prav	プラバコール、溶解度パラメータ21.07である (3,5-ジヒドロキシ-7-[6-ヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチルブタノイルオキシ)-1,2,6,7,8,8 α -ヘキサヒドロナフタレン-1-イル]-ヘプタン酸)
Risp	リスペリドン、溶解度パラメータ17.48である (4-[2-[4-(6-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-1-ピペリジル]エチル]-3-メチル2,6-ジアザビシクロ[4.4.0]デカ-1,3-ジエン-5-オン)
Dcl	ジクロフェナクナトリウム、溶解度パラメータ23.4である (2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)アミノフェニル]エタン酸)
Tacro	タクロリムス、溶解度パラメータ19.32 である (3S3R'[E(1S',3S',4S')],4S',5R',8S',9E,12R',14R',15S',16R',18S',19S',26aR']) -5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26 α -ヘキサデカヒドロ-5,19-ジヒドロキシ-3-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエテニル]-14,16-ジメトキシ-4,10,12,18-テトラメチル-8-(2-プロペニル)-15,19-エポキシ-3H-ピリド[2,1-c][1,4]オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)-テロン、一水和物)
FTIR	フーリエ交換赤外分光法
UV vis	紫外可視分光法
Boc-保護	ジ-tert-ブチルジカーボネートと反応して反応性を失ったアミン基

10

20

30

40

50

【0056】

CYCキャリア

CYCキャリアの結晶性および融解熱

CYCキャリアの極めて重要な部分である結晶性は、Cy部分同士の、および／またはCy部分とその他の物質の部分（この部分はCy部分であってもよい）との会合によって提供される。Cy部分は、互いに、および／またはその他の部分と重なり合って相互作用を起こし、結晶性凝集体またはドメインを形成することができる部分を含む。そのような部分の例としては、15～23個または17～21個のメチレン部分を例とする、少なくとも13個、好ましくは少なくとも15個、特には少なくとも17個、および最大50個までもしくはさらに50個超までのメチレン部分を含むポリメチレン部分が挙げられる。そのような部分のその他の例の多くを以下に開示する。結晶性の度合いは、そのような部分が重なり合って相互作用を起こす能力に依存する。従って、結晶性は、Cy部分の割合を増加させることによって、Cy部分の互いの近接性を高めることによって（例えば、Cy部分のすべてもしくは大部分を、コポリマーのブロック（例：グラフトしたブロック）に、またはポリマーもしくは化合物の末端ユニットに配置することにより）、およびCy部分が重なり合って相互作用を起こす能力を阻害するのに十分なかさ高さであるその他の部分を最小限に抑えることによって、高められる。側鎖結晶性（side chain crystalline）（SCC）ポリマーとして知られるポリマーの限定された状況において、それがポリメチレン部分などの相互作用によって結晶性を生ずることが公知である。当業者であれば、本明細書の開示事項および自身の知識を考慮して、本発明において有用である結晶性CYCキャリアの作製および使用に困難を伴わないであろう。SCCポリマーに関する特許およびその他の刊行物としては、J. Poly. Sci. 60, 19 (1962); J. Poly. Sci. (Polymer Chemistry) 7, 3053 (1969), 9, 1835, 3349, 3351, 3367, 10, 1657

、3347、18、2197、19、1871；J. Poly. Sci, Poly-Physics Ed 18 2197 (1980)；J. Poly. Sci, Macromol. Rev, 8, 117 (1974)；Macromolecules 12, 94 (1979), 13, 12, 15, 18, 2141, 19, 611；JACS 75, 3326 (1953), 76；6280；Polymer J 17, 991 (1985)；およびPoly. Sci USSR 21, 241 (1979)；米国特許第4, 830, 855号、第5, 120, 349号、第5, 129, 180号、第5, 156, 911号、第5, 254, 354号、第5, 387, 450号、第5, 412, 035号、第5, 469, 867号、第5, 665, 822号、第5, 752, 926号、第5, 783, 302号、第6, 013, 293号、第6, 060, 540号、第6, 199, 318号、第6, 210, 724号、第6, 224, 793号、第6, 255, 367号、第6, 376, 032号、第6, 492, 462号、第6, 540, 984号、第6, 548, 132号、第6, 831, 116号、第6, 989, 417号、および第7, 101, 928号；ならびに米国特許出願公開第2001/0018484号、第2002/0090425号、および第2002/0127305号、が挙げられる。これらの刊行物、特許、および特許公開の各々の全開示内容は、あらゆる点において参照することで本明細書に組み入れられる。CYCキャリアの融解熱 ΔH の値は、その結晶性を反映しており、少なくとも3、例えば、少なくとも4、少なくとも10、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、または少なくとも45 J/gであり、例えば、3~50、4~50、10~50、10~40、15~35、3~30、3~22、または3~10 J/gであってよい。CYCキャリアは、必須ではないが、いわゆる「主鎖の結晶性 (main chain crystallinity)」、すなわち、ポリマーバックボーンの結晶化に起因する結晶性を有してよい。従って、ある態様では、CYCキャリアは、例えば主鎖結晶性ポリマーがb-Cy部分を中間点および/または末端点に含有するように修飾される場合に、主鎖結晶性を有する。CYCキャリアが主鎖結晶性を有する場合、Tpおよび ΔH は、Cy部分によって提供される結晶性のみについて評価されるべきであり、主鎖結晶性に起因するTpおよび ΔH は無視するべきである。

【0057】

Tp、溶融範囲 (Tp-To)、およびCYCキャリアのMn

CYCキャリアの融点 (Tp) は、主としてCy部分の性質に依存しており、(主鎖結晶性ポリマーとは異なり) キャリアの分子量に大きく依存していることはない。CYCキャリアのTpは、例えば、22~70、35~50、38~50、37~42、もしくは40~47℃、または少なくとも37℃である。しかし、Tpが22℃未満、例えば2℃という低さであるか、または70℃を超えるCYCキャリアは、特定の態様において有用であり得る。TpおよびTp-Toを相対的にほとんど変化させずに分子量を制御することができることは重要である。このことは、CYCキャリアのCy部分(およびその他の部分)、ならびにCYCキャリアの作製に用いられる方法(例：ポリマーを作製する際の連鎖移動剤の利用)を選択することにより、所望されるTp、Tp-To、および分子量を有するキャリアを作製することが可能であることを意味する。これらの尺度を用いて、CYCキャリアの溶融範囲を制御することも可能である。溶融範囲は、都合良くTp-Toの値で定量化することができる(Toは、上記で定めるように、溶融温度の開始点)。ある態様では、CYCキャリアは、 $Tp-To < Tp^{0.7}$ 、例えば $< Tp^{0.6}$ を有し；例えば、本態様では、Tpが40℃の場合、Tp-Toは13.2℃未満、例えば9.1℃未満である。他の態様では、Tp-Toは15℃未満、10℃未満、または5℃未満である。これらの変数の制御が可能であることは、様々な目的に対して有益である。例えば、医薬製剤の場合、Tpはインビボでの温度を基準にして選択することができる。さらに、TpおよびTp-Toは、特に放出物質が高温では分解してしまう場合、比較的低温での放出組成物の作製および加工が容易となるように選択することができる。

【0058】

一般に、CYCポリマーのTpは、Cy部分の直鎖炭素原子の数が増加するに従って上昇する。例えば、n-アルキル基が14、16、18、22、30、40、および50個の炭素原子を含むn-アルキルアクリレートのホモポリマーは、それぞれ、約20、36、49、65、76、96、および102℃のTpを持ち；対応するn-アルキルメタクリレートのホモポリマーは、それぞれ、約10、26、39、55、68、91、および95℃のTpを持つ。2もしくは3つ以上の-Y(b-Cy)-部分から構成されるコポリマーのTpは、異なる部分の相対的な割合を反映している。長鎖n-アルキルアクリレートおよびn-アルキルメタクリレートのランダムコポリマーは、一般に、n-アルキル鎖の長さに応じて0から85℃の範囲の中間的なTpを持つ。その他の部分（すなわち、Rc部分を含まない部分）が存在すると、一般に、Tpが低下し、溶融範囲が広がる。アクリル酸またはブチルアクリレートを例とするその他のモノマーとのランダムコポリマーは、通常、多少低めの溶融温度を持つ。長鎖Rz部分は、一般に、短鎖Rz部分よりもTpを低下させ、それは、Cy部分による結晶性ドメインの形成を阻害する潜在能が長鎖部分の方が高いからである。

10

【0059】

CYCキャリアのMnは、放出物質の取り込み、および／または保持、および／または送達に影響を与え得る。Mnは、例えば、1,000～50,000、2000～40,000、000、2000～25,000、2000～30,000、または3000～20,000、または3000～10,000、または3000～8000を例とする、500～1,000、000であってよい。ある場合では、Mnは、200,000未満、または100,000未満、または80,000未満、または60,000未満、または50,000未満、または30,000未満、または25,000未満、または20,000未満、または10,000未満、または8000未満、または7000未満、または5000未満、または2500未満、または1000未満であり、例えば、1,000～20,000、000、または1,000～10,000、000、または2,000～20,000、000、または3,000～5,000である。他の場合では、Mnは1,000,000超であってよい。CYCポリマーが架橋ヒドロゲルである場合を例とするさらに他の場合では、Mnは無限大であってよい。ある態様では、CYCキャリアは、20,000未満、または15,000未満、または10,000未満の分子量を持つ。ある態様では、Mnは、600超、または800超、または1000超である。ある態様では、CYCキャリアは、体内から排泄可能であるように、帯電も架橋もしていない。ある態様では、組成物が経口投与用の医薬製剤である場合、CYCキャリアは、好ましくは、腸壁を通してのCYCポリマーの吸収を制限もしくは回避するのに十分な高いMnを持ち、および／または帯電もしくは架橋され、および／または生理学的条件下にて不溶性である。このことにより、腸壁を通してのポリマーの輸送が阻止されるか、または著しく低減される。CYCキャリアは、薬物の放出後、胃腸管を通り抜けて排泄される。CYCキャリアは、実質的に生理学的に不活性であることが好ましい。あるものは生崩壊性である。患者の体内にて非吸収性または実質的に非吸収性であるものもある。10,000超のMnを例とする高分子量のCYCポリマー、および帯電もしくは架橋したポリマー、または生理学的条件下にて不溶性であるポリマーは、細胞膜または腸壁を通してのポリマーの輸送を阻止するか、または著しく低減する。

20

30

40

【0060】

様々な種類のCYCポリマー

CYCポリマーは、ホモポリマーであってもコポリマーであってもよい。コポリマーである場合は、ランダムコポリマー、グラフトコポリマーもしくはブロックコポリマー（熱可塑性エラストマーを含む）、またはコアシェルポリマーであってよい。例えば、ポリマーは、

- (a) これらの部分のすべてがランダムに分布した、1もしくは2種類以上の-Y(Rc)-部分、および1もしくは2種類以上の-Z(Rz)-部分を含んでよく；または、
(b) (i) 1もしくは2つ以上の-Z(Rz)-部分から実質的に構成されるポリマ

50

ーブロックと、(i i) 1もしくは2種類以上の式-Y(Rc)-の繰り返しユニットを含み、および所望される場合は1もしくは2種類以上の式-Z(Rz)-の繰り返しユニットを含んでよいポリマーブロックと、を含むブロックコポリマーであってよく；または、

(c) (i) 1もしくは2つ以上の-Y(Rc)-部分を含むかまたはこれから実質的に構成されるバックボーン、および各々が1もしくは2つ以上の-Z(Rz)-部分を含むかまたはこれから実質的に構成されるグラフトされた側鎖を含むポリマー、または(i i) 1もしくは2つ以上の-Z(Rz)-部分を含むかまたはこれから実質的に構成されるバックボーン、および各々が1もしくは2つ以上の-Y(Rc)-部分を含むかまたはこれから実質的に構成されるグラフトされた側鎖を含むポリマー、を例とするグラフトポリマーであってよい。

10

【0061】

ある態様では、生崩壊性であるCYCキャリア（上記で定める）を用いることが好ましい。

【0062】

CYCキャリアは、実質的に生理学的に不活性であることが一般的に好ましい。

【0063】

YおよびZ部分

CYCポリマーのバックボーンは、いかなる種類のものであってもよい。-Y-部分（CYSポリマーに存在し、所望される場合はECCポリマーに存在してもよい）および-Z-部分（ECCポリマーに存在し、所望される場合はCYSポリマーに存在してもよい）は、互いに同一であっても異なってもよい。この-Y-部分および/または-Z-部分は、例えば、互いに共有結合によって直接、またはその他の元素もしくは元素の組み合わせを通して連結された炭素原子を含んでよく、繰り返しユニットは、互いに共有結合によって直接連結されていてよく、または、エステル（オルソエステルを含む）、アミド、エーテル、もしくはリン酸結合を例とする1つ以上の原子を含む連結ユニットを含んでいてもよい。例えば、CYCポリマーは、ポリアクリレート、ポリ-アルキルアクリレート、ポリ-フルオロアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアルキルメタクリレート、ポリ-N-アルキルメタクリルアミド、ポリ-アルキルオキサゾリン、ポリ-アルキルビニルエーテル、ポリ-アルキル1, 2-エポキシド、ポリ-アルキルグリシジルエーテル、ポリ-ビニルエステル、ポリ-アクリルアミド、ポリ-メタクリルアミド、ポリ-マレイミド、ポリ-α-オレフィン、ポリ-p-アルキルスチレン、ポリ-アルキルビニルエーテル、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリシラン、ポリシロキサン、またはポリ（アルキルホスファゼン）、から実質的に構成されるセクションから実質的に構成されていても、またはこれらを含んでいてもよい。CYSポリマーは、例えば、アクリル性、メタクリル性、オレフィン性、エポキシ、エステル、アミド、ビニル、またはケイ素含有モノマーを例とする適切なモノマーの付加重合によって直接得ることができる。ECCポリマーは、例えば、グリコール酸および乳酸などのモノマーの重合によって例えば得られるポリエステルの末端ユニットの修飾によって得ることができる。CYCポリマーおよびCYCポリマーを作製するための方法に関するさらなる詳細を以下に示す。

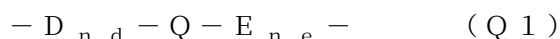
20

30

40

【0064】

ある態様では、CYCポリマーのバックボーンは、複数の生崩壊性結合を含む。そのようなCYCポリマーでは、複数の-Y-部分および/または-Z-部分は、例えば、以下の式、



を有してよく、ここで、

Qは、-O-、-NH-、または-S-であり、

ndは、0または1であり、

neは、0または1であり、

50

Dは、 $-CO-$ であり、および

Eは、 $-CO-$ または $-CO-O-$ である。

【0065】

例えば、エーテル結合では、 n_d は0、 n_e は0、およびQは $-O-$ であり；エステル結合では、 n_d は1、 n_e は0、Dは $-CO-$ 、およびQは $-O-$ であり；無水結合では、 n_d は1、 n_e は1、Dは $-CO-$ 、Eは $-CO-$ 、およびQは $-O-$ であり；ならびに、カーボネート結合では、 n_d は0、 n_e は1、Eは $-CO-O-$ 、およびQは $-O-$ である。その他の生分解性結合は、ポリオルソエステルに存在するものであり、以下の構造：



10

を有し、ここで、 R^1 、 R^2 、および R^3 のうちの2つは、ポリマーバックボーンの一部である。

【0066】

b部分

bは、結合、またはCy部分をポリマーバックボーン上の中間点もしくは末端部分へ連結する部分である。従って、bは、例えば、共有結合、または二価の有機部分（例：脂肪族、芳香族、もしくは混合脂肪族／芳香族部分）もしくは無機部分であってよい。b部分の例としては、エステル（すなわち、 $-CO-O-$ ）、カルボニル、アミド、アミノオキシド、炭化水素（例えばフェニレン）、アミノ、エーテル、ポリオキシアルキレン、およびイオン塩結合（例えば、カルボキシアルキルアンモニウム、スルホニウム、またはホスホニウムイオン対）が挙げられる。

20

【0067】

Cy部分

特定のCYCキャリアにおけるCy部分（CYCキャリアの中間位置および／または末端位置からのペンダント鎖を提供する）は、同一であっても異なってもよい。Cy部分は、他のCy部分、例えば同一キャリア上の別の場所の、および／またはポリマー（CYCポリマーであってもそうでなくてもよい）であってよい別の化合物上の、および／または非ポリマー化合物上の他のCy部分、と相互作用を起こして結晶性を提供する能力を有するものである必要がある。Cy部分間の相互作用は、一般に、共有結合またはイオン結合を介するよりも、水素結合またはファンデルワールス力を介するものである。

30

【0068】

Cy部分は、いかなる種類のものであってもよく、例えば、アルキルを例とする脂肪族、または混合脂肪芳香族である。CYCキャリアは、以下で定める方法によってDSCで分析した場合に、CYC部分の結晶化の結果として少なくとも4 J/gの融解熱および少なくとも0℃のTpを有するようなCy部分を含む。このような特性を有するCYSCポリマーのいくつかは公知であり、当業者によって側鎖結晶性ポリマー（SCCポリマーまたはSCCPと略される場合がある）と称されてきた。

【0069】

Cy部分は、互いに直接結合した、12～50または16～30個の炭素原子を例とする少なくとも8個または少なくとも12個の炭素原子の直鎖状炭素鎖を含む場合が多い。この部分は、一般的には分岐していないが、分岐がこの部分の結晶化能を阻害しない限りにおいて、分岐していてもよい。同様に、この部分は、無置換であっても、もしくは主としてフッ素原子のみによって置換されていてもよく、または、この部分の結晶化能を阻害しないその他の部分で置換されていてもよい。

40

【0070】

Cyは、例えば、12から50個、好ましくは12から22個、もしくは16から22個を例とする6から50個の実質的に直鎖状である炭素原子を含む部分であってよく、例えば、11～49個のメチレン部分を例とする少なくとも11個のメチレン部分、および末端メチル部分を含む部分、または5から49個を例とする少なくとも5個の直鎖状であるパーフルオロもしくは実質的なパーフルオロメチレン部分、および末端パーフルオロメ

50

チル部分もしくは水素原子を含む部分である。適切なC_y部分の具体的な例としては、C₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀、C₂₂、C₃₀、C₄₀、およびC₅₀、特にC₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀、C₂₂、C₃₀、C₄₀、およびC₅₀個の炭素原子を含むn-アルキル部分、および少なくとも8個の炭素原子を含む部分的もしくは完全にフッ素化されたn-アルキル基、および類似の平均鎖長を有するC_y部分の混合物が挙げられる。

【0071】

ポリオキシアルキレン部分を含むC_y部分

いくつかの有用なC_y部分は、ポリオキシエチレンを例とするポリオキシアルキレンユニットを含む。そのようなC_y部分は、例えば、アルコキシポリオキシアルキレン（メタ）アクリレートから誘導することができ、ここで、アルコキシ基のアルキル部は、12から50個、好ましくは12から22個の炭素を含むアルキル基、特にn-アルキル基が好ましく、ポリオキシアルキレンユニットは、5から100個を例とする2から100個、好ましくは5から60個のオキシアルキレンユニット、好ましくは2～4個を例とする2～20個のオキシアルキレンユニットを含むホモポリマー、ランダムコポリマー、またはブロックコポリマーである。そのようなモノマーの具体的な例としては、セチルポリエトキシ化メタクリレート、ステアシルポリエトキシ化（メタ）アクリレート、ベヘニルポリエトキシ化（メタ）アクリレート、ラウリルポリエトキシ化（メタ）アクリレート、コレステロールポリエトキシ化（メタ）アクリレートなどが挙げられる。ポリオキシアルキレンユニットは、例えば上記の類似のアルキルおよびポリアルキレンオキシ基を有するヒドロキシポリアルキレンオキシアルキル（メタ）アクリレートとしてアルキル側鎖部へ結合させることができ、例えば、ヒドロキシポリエチレンオキシステアシルアクリレート（hydroxypolyethyleneoxystearyl acrylate）、ヒドロキシポリエチレンオキシセチルメタクリレートなどである。

【0072】

CYCポリマー中の式-Y（b-C_y）-の部分はすべて同一であってよく、またはY、b、およびC_yの1もしくは2つ以上が互いに異なっている複数の（すなわち2もしくは3つ以上の）異なる種類の部分が存在していてもよい。複数の異なる種類の-Y（b-C_y）-部分を含むCYCポリマーには、これらの異なる種類がポリマー全体を通してランダムに分布しているものがあり；ブロックコポリマーまたはグラフトコポリマーなど、これらの異なる種類がポリマーの少なくとも一部にて所望される非ランダムな形で分布しているものもある。例えば、ポリマーは、第一の式-Y（b-C_y）-の繰り返しユニットの1種類のみを含む少なくとも1つのポリマーブロック、および第二の式-Y（b-C_y）-の繰り返しユニットのみを含む第二のポリマーブロックを含んでよい。別の選択肢として、ポリマーは、ランダムに分布した複数の異なる-Y（b-C_y）-部分を含む1もしくは2つ以上のセクション、ならびに（i）1つもしくはその他の数の異なる-Y（b-C_y）-部分および／または第三の-Y（b-C_y）-部分の繰り返しユニットのみ、または（ii）第一、第二、および第三の部分の2もしくは3つ以上のランダムに分布した複数の異なる繰り返しユニット、を含む少なくとも1つのポリマーブロック、を含んでもよい。

【0073】

2もしくは3つ以上の異なる-Y（b-C_y）-部分が存在する場合、C_y部分は、例えば、平均長さが6から50個の直鎖状炭素原子であってよく、この平均は、ポリマー中のすべてのC_y部分（または、グラフトを含むブロックコポリマーの場合は、ブロック中のすべてのC_y部分）のすべての長さを加算し、C_y部分の数で除算することによって算出される。この平均長さの精度は、例えば+/-5%を例とする+/-3～10%であってよい。

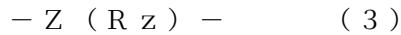
【0074】

CYSCポリマーは、実質的に-Y（b-C_y）-部分から構成されていてよい。しかし、多くの有用なCYSCポリマーは、75%未満、または50%未満、例えば、1から75%、5から50%、15～50%、15～30%、または10から25%の-Y（b

—C_y)—部分を含み、例えば、1%、3%、5%、7%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、または50%未満の—Y(b—C_y)—部分である。特に、—Y(b—C_y)—部分の含有量の下限では、結晶性を高めるために、C_y部分が、少なくとも18個の直鎖状炭素原子を含むことが好ましく、および／または—Y(b—C_y)—部分が、実質的に—Y(b—C_y)—部分から構成されるグラフト鎖もしくはブロックとして存在する。

【0075】

上記で簡単に述べたように、CYCポリマーは、式(1)の繰り返しユニットおよび／または式(2)の末端ユニットに加えて、その他のユニットを含む場合が多い。上記で述べたように、このようなその他のユニットは、例えば、以下の式、



で表すことができ、ここで、Zは、ポリマーバックボーンの一部を形成する部分であり、R_zは、C_y部分を含まない一価の部分を表す。式—Z(R_z)—の繰り返しユニットはすべて同一であってよく、またはZ、もしくはR_z、もしくはZおよびR_zの両方が互いに異なる複数の異なる種類の繰り返しユニットが存在していてもよい。式—Z(R_z)—の部分は、ポリマー全体を通してランダムに分布していてもよく、またはポリマーの少なくとも一部分にて所望される非ランダムな形で分布していてもよい。Z(R_z)部分は、CYCポリマーの化学的およびその他の特性に寄与しており、その存在は本目的にとって有益であり得る。例えば、多くの有用なCYCポリマーは両親媒性を有しており、CYC部分が疎水性を、Z(R_z)部分が親水性を提供している。式(3)の繰り返しユニットの詳細な開示は、本明細書にて後で述べる。

【0076】

CYSCポリマーのその他の例は、長鎖n-アルキルα-オレフィンのアタクチック、シンジオタクチック、およびアイソタクチックポリマー(例：Tpがそれぞれ30℃および60℃である、C16オレフィンのアタクチックおよびアイソタクチックポリマー)；n-アルキルグリシジルエーテルのポリマー(例：C18アルキルグリシジルエーテルのポリマー)；長鎖n-アルキルビニルエーテルのポリマー(例：Tpが55℃であるC18アルキルビニルエーテルのポリマー)；長鎖n-アルキル-α-エポキシドのポリマー(例：Tpが60℃であるC18アルキルα-エポキシドのポリマー)；長鎖n-アルキルオキサゾリンのポリマー(例：Tpが155℃であるC16アルキルオキサゾリンのポリマー)；ヒドロキシアルキルアクリレートまたはメタクリレートを長鎖アルキルイソシアネートと反応させることによって得られるポリマー(例：ヒドロキシエチルアクリレートをC18またはC22アルキルイソシアネートと反応させることによって得られ、Tpがそれぞれ78℃および85℃であるポリマー)；ならびに二官能イソシアネート、ヒドロキシアルキルアクリレートまたはメタクリレート、および長鎖脂肪アルコールを反応させることによって得られるポリマー(例：ヘキサメチレンジイソシアネート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、およびC18またはC22アルコールを反応させることによって得られるポリマー)、から実質的に構成させるかまたはこれらを含む。

【0077】

—Z(R_z)—部分

CYSCポリマーにおいて、—Z(R_z)—ユニットは、親水性を例とする所望される特性を持つCYSCポリマーを提供するようにR_zを選択して、式(1)のC_y含有部分を提供するモノマーと容易に共重合可能であるモノマーから誘導されることが多い。例えば、ZおよびY_{ch}はいずれも、アクリル酸もしくはメタクリル酸のエステルまたはその他の誘導体を例とするエチレン性二重結合を含むモノマーから誘導することができる。

【0078】

ECCポリマーは、—Z(R_z)—ユニットから成るバックボーンを有し、および所望される場合は式(1)のユニットを有していてもよい。以下で詳細に述べるように、多くのECCポリマーにおいて、Z部分は、エステル結合を例とする生崩壊性結合を含んでいた。ECCポリマーにおいて、R_z部分は(CYSCポリマーにおけるその役割とは対照的

10

20

30

40

50

に)、単に水素原子であってよく、またはポリマーの物理的もしくは化学的特性に寄与するために選択されるものではない(当然寄与する場合もあるが)その他の部分であってもよい。

【0079】

C Y S C および E C C ポリマーのいずれにおいても、式 $-Z(R_z)-$ の繰り返しユニットは、同一であってよく、または Z、もしくは R_z 、もしくは Z および R_z の両方が互いに異なる複数の異なる種類の繰り返しユニットが存在していてもよい。C Y C ポリマーが異なる繰り返しユニット(式(1)、もしくは式(2)、もしくは両方の)を含む場合、その繰り返しユニットは、ポリマー全体を通してランダムに分布していてもよく、またはポリマーの少なくとも一部分にて所望される非ランダムな形で分布していてもよい。

10

【0080】

C Y S C ポリマーにおける $-Z(R_z)-$ ユニット

C Y S C ポリマーに Z (R_z) 部分が存在すると、一般に、Z (R_z) 部分の割合および分布、ならびに Z (R_z) 部分の性質に応じた程度にて、溶融温度が抑えられ、C Y S C ポリマーの結晶性が低下する。Z (R_z) 部分は、C Y S C ポリマーの化学的およびその他の特性にも寄与しており、その存在は本目的にとって有益であり得る。例えば、多くの有用な C Y S C ポリマーは両親媒性を有しており、C y 含有部分が疎水性を、 R_z 部分が親水性を提供している。

【0081】

C Y S C ポリマーの Z (R_z) 部分はいかなる種類のものであってもよく、例えば、アルキルを例とする脂肪族、または混合脂肪芳香族である。Z (R_z) 部分は、これらが互いにおよび Y (R_c) 部分と結合するための適切ないずれの連結基を含んでいてもよい。例えば、このポリマーは、Z (R_z) 部分、およびポリアクリレート、ポリ-アルキル(メタ)アクリレート、ポリ-N-アルキルアクリルアミド、ポリ-アルキルオキサゾリン、ポリ-アルキルビニルエーテル、ポリ-アルキル 1, 2-エポキシド、ポリ-アルキルグリシジルエーテル、ポリ-ビニルエステル、ポリ-アクリルアミド、ポリ-メタクリルアミド、ポリ-マレイミド、ポリ- α -オレフィン、ポリ-p-アルキルスチレン、ポリ-アルキルビニルエーテル、ポリオレフィン、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリシラン、ポリシロキサン、またはポリ(アルキルホスファゼン)であるセクションを含んでいてもよい。

20

30

【0082】

Z (R_z) 部分はすべてが同一であってよく、または、ブロックのうちの1つが実質的に1種類のZ (R_z) 部分のみを含み、ブロックのうちの別の1つが実質的に別の1種類のZ (R_z) 部分のみを含むブロックコポリマーの例のように、ランダムに分布した、および/もしくは所望される分布に配列された2もしくは3つ以上の異なるZ (R_z) 部分が存在していてもよい。Z 部分(2もしくは3つ以上の異なる種類のZ 部分が存在する場合は、同一であっていても異なってもよい)は、例えば、アクリル性、メタクリル性、オレフィン性、エポキシ、もしくはビニルモノマーを例とする適切なモノマーの付加重合および/または縮合重合から誘導することができる。

【0083】

Z および R_z 間の結合は、Y および R_c 間の結合で述べたように、いかなる結合であってもよい。この結合は、加水分解に対して安定、不安定、または加水分解もしくは酵素による開裂に対して反応性であってよい。

40

【0084】

Z (R_z) 部分を誘導することができる適切なモノマーは、所望される R_z 部分を含んでいてもよく、および/またはその一部もしくはすべてが重合の最中もしくは後に R_z 部分に変換される R_z 前駆体部分を含んでいてもよい。適切なモノマーとしては、例えば、アルキル(例: 2-エチルヘキシル、ブチル、エチル、メチル)(メタ)アクリレート、ヒドロキシアルキル(メタ)アクリレート(例: ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート)、アルコキシアルキル(メタ)アクリレート(例: メトキシエ

50

チルアクリレート、エトキシエチルメタクリレート) およびヒドロキシポリオキシアルキレン (メタ) アクリレート (例: エチレンオキシユニットが4から50個であるヒドロキシポリオキシエチレンメタクリレートもしくはアクリレート)、その他の (メタ) アクリレート (例: グリシダルメタクリレート (glycidal methacrylate)、(アセトアセトキシ) エチルメタクリレート)、アクリルアミドおよびメタクリルアミド; スチレン; モノアクリル官能性ポリスチレン; アルキルビニルエーテルおよびアルキルビニルエステル; そして、これらのモノマーすべてにおいて、アルキル基は、R_c 部分ではないアルキル基、例えば、12未満、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12個の炭素原子を含むnアルキル部分 (例: ビニルラウレート) であり; ならびに、極性モノマー、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ジエチルアミノエチルメタクリレート、t-ブチルアクリルアミド、ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、無水マレイン酸、モノブチルフマレート、酢酸ビニル、N-ビニルピロリドン、およびアミノ基を含むコモノマー、である。

【0085】

特定の態様では、R_z は、ポリオキシエチレンを例とするポリオキシアルキレン部分を含んでよく、例えば、Z 部分を R_c 部分ではない末端基に連結するポリオキシアルキレン部分である。

【0086】

CYSC ポリマーの R_z 部分は、例えば、以下に列挙する化合物の一部を形成する官能基 (これらの官能基の開示は、列挙する化合物の残部を形成する部分とは独立である) を含むがこれらに限定されない1もしくは2つ以上の所望される官能基を含んでよい。

【0087】

ある態様では、CYSC ポリマーは、薬物またはその他の生物活性物質と共有結合を形成することができる Z (R_z) 部分を含む。そのような態様では、ポリマーおよび放出物質間の共有結合の程度は、放出組成物の放出特性を決定する際の重要な因子である。

【0088】

ある態様では、CYSC ポリマーは、例えば膜を通してもしくは細胞内へ、または粘膜層を通して放出組成物を生物系へと運搬する補助となる官能基、または、放出物質を送達するための組成物の接着の補助となる官能基を含む。例えば、組成物は、粘膜接着部位 (mucoadhesives sites)、皮膚接着体 (dermal adhesives)、または、例えばPEG基もしくはペグ化基を持つポリオキシアルキレンビニルモノマーを例とする、生体利用度を高めて免疫原性を低減する高分子量分子を含むことができる。CYC ポリマーのこのようなペグ化基の導入は、通常、コモノマーを介して誘導される。

【0089】

ある態様では、CYSC ポリマーは、イオン性ビニルモノマーから誘導されるユニットを例とするイオン性基を含むユニットを有する。イオン性基は、ポリマー製剤の安定化の補助、または体液中での製剤の解離の補助を行うことができる。例えば、カルボキシレート官能基を含むCYSC ポリマーは、胃の酸性環境下にて薬物の放出を低下もしくは遮断することができるが、小腸のアルカリ性環境下では膨潤することができ、それによって小腸 (upper intestine) 内で薬物が放出される。他の態様は、例えば、同一のCYSC ポリマーの一部として一緒に取り込まれても、または薬物と混合される別々のCYSC ポリマー中に存在してもよいペグ化モノマー、または酸性またはその他の非イオン性もしくはイオン性モノマーをそれぞれ利用することができる。薬物の投与経路は、多くの場合、CYSC ポリマー中のイオン性または水素結合性基の望ましい数を決定する際の因子である。例えば、低分子量のタンパク質またはポリペプチドをCYC ポリマーと混合して安定な薬物製剤を作製し、続いてこれを経口投与することができる。タンパク質単独で経口投与された場合、胃の強酸性環境に曝露されると破壊されることがある。CYC ポリマーと混合すると、タンパク質は分解から保護される。別の選択肢として、トラン

10

20

30

40

50

スフェリンなどの酸安定性成分を添加してもよい。特定の態様では、タンパク質は、デオキシコール酸、ヒドロキシプロピル - g - シクロデキストリン、コール酸などを例とする有機酸などの吸収促進成分と複合体形成してよい。いくつかのC Y S Cポリマーでは、Z (R z) 部分は、放出組成物の物理的表面特性を高めることもできる。例えば、ポリオキシエチレン (メタ) アクリレートユニットは、チューブ、カテーテル、プローブ、およびその他の医療装置に対して有益な滑り性 (s l i p) または親水性を提供することができる。ある態様では、Z (R z) 部分は、薬物の持続的な放出または送達を補助することもできる。

【0090】

C Y S Cポリマーの有用なR z部分としては、以下のものが挙げられる：

(1) 窒素含有側鎖、例えば以下に列挙するモノマーおよび特定のモノマーの群の重合から得られる部分。識別されたR z部分および／またはそれが持つ官能基は、その他のモノマー：N, N - ジアルキルアミノ (特にジメチルアミノ) (メタ) アクリレート；アンモニウム塩含有 (メタ) アクリレート、例えば、2 - トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリド、メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド、N, N - (ジエチルもしくはジメチル) アミノエチル (メタ) アクリレートメトサルフェート；N - ビニルピロリドン；無水マレイン酸または無水イタコン酸と一級アミンとの閉環反応生成物などのイミド；2 - メタクリロキシ - N - エチルモルホリン；n - もしくはt - ブチルアクリルアミド；(メタ) アクルアミド；ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド；2 - t - ブチルアミノエチルメタクリレート；(メタ) アクリロニトリル；t - ブチルアミノエチル (メタ) アクリレート；アクリロイルモルホリン；N - (2 - ヒドロキシエチル) アセタミド；1 - ピペリジノエチル (メタ) アクリレート；および、アルキルアミン含有側鎖含有モノマーを酸化剤と反応させて前駆体アルキルアミンのアミノオキシドを得ることによって得られるアミノオキシド含有モノマー、を用いて得ることもできることに留意されたい。

【0091】

特定の具体的な態様では、本発明の製剤は、N - ビニルピロリジノンから誘導されたR z側鎖を特に除外する。

【0092】

(2) 酸素含有側鎖、例えば、カルボキシルおよびスルホン酸含有モノマーならびにこれらの塩を含む以下に列挙するモノマーおよび特定のモノマーの群の重合から得られる部分。識別されたR z部分および／またはそれが持つ官能基は、その他のモノマー：アクリル酸、メタクリル酸；無水イタコン酸；イタコン酸；無水マレイン酸；マレイン酸；フマル酸；フマル酸、マレイン酸、クロトン酸、および2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 (「AMP」) のモノエステルならびにモノアミド；ビニルスルホン酸；ヒドロキシアルキル (メタ) アクリレート、特にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、およびヒドロキシブチル (メタ) アクリレート；テトラヒドロフルフリル (メタ) アクリレート；グリシジルメタクリレート；アルコキシアルキル (メタ) アクリレート、例えばメトキシエチル (メタ) アクリレート；ヒドロキシカプロラクトンアクリレート；1 - アクリロキシ - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロパン；メチロールメタクリレート；エトキシエチル (メタ) アクリレート；2 - (2 - エトキシエトキシ) エチルアクリレート；アセトアセトキシエチル (メタ) アクリレート；フェノキシエチル (メタ) アクリレート；(メタ) アクロレイン；アルコキシまたはヒドロキシル (ポリオキシアルキレン) アルキル (メタ) アクリレート、例えば、エチレンオキシユニットのモル数が2から80、好ましくは6から50であるものを例とするメトキシまたはヒドロキシポリオキシエチレン (メタ) アクリレート；アルコキシまたはヒドロキシポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンアルキル (メタ) アクリレート、例えば、各オキシエチレンおよびオキシプロピレンユニットのブロックが1 / 1から1 / 3の比率で存在し、ここで、各ブロックにおけるオキシアルキレンユニットの量が5から100ユニット、好ましくは5から60ユニットであるもの、を用いて得ることもできることに留意されたい。

【0093】

(3) フッ素含有側鎖、例えば、以下に列挙するモノマーおよび特定のモノマーの群の重合から得られる部分。識別されたR₂部分および／またはそれが持つ官能基は、その他のモノマー：トリフルオロエチル（メタ）アクリレート；ヘプタデカフルオロデシル（メタ）アクリレート；オクタフルオロペンチル（メタ）アクリレート；エイコサフルオロウンデシル（メタ）アクリレート；ヘキサデカフルオロノニル（メタ）アクリレート；およびテトラヒドロパーフルオロデシル（メタ）アクリレート、を用いて得ることもできることに留意されたい。

【0094】

(4) リン含有側鎖、例えば、以下に列挙するモノマーおよび類似のモノマーの重合から得られる部分。識別されたR₂部分および／またはそれが持つ官能基は、その他のモノマー：2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン；2-アクリロイルオキシプロピルホスホリルコリン；およびステアリルフマロイルエチルホスホリルコリン、を用いて得ることもできることに留意されたい。

【0095】

(5) ケイ素含有側鎖、例えば、以下に列挙するモノマーおよび具体的なモノマーの群の重合から得られる部分。識別されたR₂部分および／またはそれが持つ官能基は、その他のモノマー：シリルモノマー、例えば、トリメチルシロキシエチル（メタ）アクリレート、3-アクリロキシプロピルトリメトキシシラン、および3-アクリロキシプロピルトリス（トリメチルシロキシ）シラン、モノメタクリロキシモノトリメチルシロキシ末端ポリエチレンオキシド、アルキル基が1～8個の炭素原子、好ましくは1もしくは4個の炭素原子を含むモノメタクリロキシプロピルアルキルポリジメチルシロキサン、ならびに例えばGelbstよりMCR-M17およびMCR-M11として市販されている類似の物質など、を用いて得ることもできることに留意されたい。

【0096】

(6) 標的細胞上、例えば癌性細胞上、で差別的に過剰発現される受容体タンパク質を例とする標的受容体部位と結合するリガンド群。リガンドは、CYCポリマーの一部であるだけでなく、物理的に混合されていてもよい。リガンドは、下記にて詳細に考察する。

【0097】

CYSCポリマーには、少なくともいくつかのR₂部分が親水性であるZ（R₂）部分を含むものがあり、従ってこのCYCポリマーは、疎水性および親水性の両方を有する両親媒性コポリマーである。そのような両親媒性ポリマーを含む製剤は、水中にて、例えば疎水性コア内に疎水性薬物を含むミセルまたはエマルジョンまたはリポソームを形成することができる。多くの場合、ポリオキシエチレンオキシドユニットを含めることにより（「ペグ化」）親水性を有するCYSCポリマーを提供することが好都合である。

【0098】

CYSCポリマーの中には、すべてのR₂部分が疎水性であるZ（R₂）部分を含むものもあり、その場合、CYSCポリマーは、疎水性のみを有するコポリマーである。

【0099】

一般に、CYSCポリマーのZ（R₂）部分の含有量は、ポリマーの重量に基づいて、95%未満、一般的には70%未満、例えば、5から25%を例とする50%未満である（例：約5、7、10、15、17、20、23、または25%）。

【0100】

架橋CYSCポリマーおよびCYSCポリマーゲル

CYCポリマーは、一般的には架橋していない。しかし、架橋CYSCポリマーが所望される場合は、モノマー混合物は、適切な架橋性モノマーまたは架橋性反応物を含んでよく、これらは、プロセスの間の適切な時点で添加することができ、例えば、(a) ポリマーを所望される形状に作製し、その後放出物質を添加する場合、または(b) 非架橋ポリマーを作製してこのポリマーを放出物質と混合し、次に架橋剤を添加してこの混合物を特定の形状に固定させる場合である。

10

20

30

40

50

【0101】

ゲルおよびヒドロゲルは、架橋C Y S Cポリマーを含んでよい。さらに、ある態様では、この組成物は、架橋C Y S Cポリマーを含み、架橋ポリマーは、T pを上回る温度を例とする溶融または膨潤を引き起こしたであろう条件下であっても少なくとも部分的にその形状を維持することから、対応する非架橋ポリマーよりも放出化合物をより長く保持する傾向にある。ある態様では、溶融温度を超える温度にて流動し得ないように架橋させたまたは支持体上に固定したC Y S Cポリマーを特に除外する。ある態様では、C Y S Cポリマーはゲル構造を有する。ゲル構造は、C Y S Cポリマーの作製に用いられるモノマー混合物中に架橋性多官能モノマーを含有させることによって提供することができる。そのようなモノマーは乳化重合において最適に用いられ、これは、他の種類の重合では、モノマーが扱いが困難である粘度となり得るからである。典型的な架橋性モノマーは、エチレングリコールジメタクリレート、ブチレングリコールジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、ヘキサンジオールジアクリレートなどである。これらの架橋性モノマーは、一般に、僅かに少量で用いられ、例えば、0.1%から5%または0.2%から2%など、0.5%未満または1%未満である。

10

【0102】

ヒドロゲルは疎水性であっても両親媒性であってもよく、およびイオン性であっても非イオン性であってもよい。非イオン性ヒドロゲルは、水を吸収して膨潤する。アニオン性であってもカチオン性であってもよいイオン性ヒドロゲルは、p Hの変化によって種々の度合いでの膨潤を起こし得る。アルカリ性のp Hでは、アニオン性ゲルの膨潤が引き起こされ（カルボキシルなどのイオン性基が高p Hにてイオン化されるため）、一方低p Hではカチオン性ゲルの膨潤が引き起こされる。これらの事実を、所望される場合はT p近辺の温度変化に対するC Y S Cキャリアの反応と組み合わせる用いて、放出物質の放出を制御することができ、所望される場所で放出物質を放出する組成物、特に医薬製剤を作製するための強力なツールを提供することができる。

20

【0103】

1つの態様では、アクリル酸から誘導されたユニットを含むp H感受性ヒドロゲルは、タンパク質のローディングを促進し、胃の中ではタンパク質を保護するが、小腸では膨潤してタンパク質を放出し、ここでは、アルカリ性環境がアクリル酸から誘導されたユニットとの相互作用によってヒドロゲルの水和および膨潤を引き起こす。ヒドロゲルは膜のように作用し、それによって通常の「バースト効果」を阻止してタンパク質の徐放を可能とすることから、ヒドロゲルの膨潤によって薬物の放出を調節することができる。

30

【0104】

別の態様では、固体粉末状ヒドロゲルを、固体粉末状の薬物またはその他の放出物質と混合し、次に水和させて投与する。

【0105】

別の態様では、N - イソ - プロピルアクリルアミドコモノマーから誘導されるユニットを（-Y（b - C y）-ユニットに加えて）、単独でまたはアクリル酸および／もしくはメタクリル酸から誘導されるユニットと組み合わせる含むC Y S Cポリマーは、疎水性または親水性放出物質と（疎水性部および親水性部のパーセントに応じて）会合することができる両親媒性ヒドロゲルを形成することができる。

40

【0106】

別の態様では、C Y S Cポリマーは、C y含有モノマーを含むモノマー成分、およびヒドロキシエチルメタクリレートを例とする中性親水性コモノマーを、エチレングリコールジメタクリレートを例とする少量の架橋剤と共に重合することによって作製される非イオン性ヒドロゲルの形態である。本態様の変形では、ポリオキシエチレングリコールメタクリレート（polyoxyethylene glycol methacrylate）モノマーが含有され、それによって、ゲル構造が増加し、医薬製剤に抗血栓特性（antithrombogenic properties）の可能性が付与される。このポリマーも両親媒性ポリマーである。従って、親水性もしくは疎水性のいずれかまたはその両

50

方である放出物質との適合性を有し得る。

【0107】

別の態様では、CYSCポリマーは、Cy含有モノマー、アクリルアミド、およびt-ブチルアクリルアミドを、少量のメチレンビスアクリルアミドと共に重合することによって作製される中性ヒドロゲルの形態である。そのようなヒドロゲルは、親水性または疎水性の放出物質と会合することができる。

【0108】

別の態様では、CYSCポリマーは、Cy含有モノマー、アクリル酸、およびブロックポリオキシプロピレン／ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンのアクリル酸またはメタクリル酸エステルを重合することによって作製されるヒドロゲルの形態である。得られた両親媒性ポリマーは、オキシアルキレンエステルのブロック構造に応じて、様々な量の親水性もしくは疎水性のいずれかまたはその両方である放出物質を吸収する。これらの放出物質は、オキシアルキレンエステルの疎水性／親水性バランスおよびSCCモノマーからの疎水性に応じて、徐々に放出することができる。

【0109】

別の態様では、CYSCポリマーおよび薬物は、投与前は低粘度であるが、体内へ注入されて別のpHに曝露されるとヒドロゲルを形成する溶液として製剤され、このヒドロゲルは、CYSCポリマーの疎水性および親水性に応じて薬物を放出するためのin-situゲルリザーバー(in-situ gel reservoir)を提供する。

【0110】

エマルジョンの形態のCYCポリマー

ある態様では、CYCポリマーは、エマルジョンの形態である。エマルジョンの粒子の平均サイズ（そして、好ましくは実質的にすべての粒子の最大サイズ）は、800nm未満または500nm未満を例とする1200nm未満が好ましく、例えば、200nm未満または100nm（0.1μ）未満である。多くの態様では、エマルジョン粒子のサイズは、50～200nm、または50～500nm、または100～1000nmである。そのようなエマルジョンのいくつかは、その開示内容全体があらゆる点で参照することで本明細書に組み入れられる米国特許第6,199,318号および第6,540,984号に記載の技術を用いて作製することができる。エマルジョンは、例えば、一般的には静脈内注射用であるが、ある態様では筋肉内またはその他の組織への注射用である組成物に対して有用である。一般には、注射用エマルジョン粒子は、直径が800nm未満であるか、または20μ未満、10μ未満、または1μ未満のサイズであってよい。

【0111】

CYCキャリアの混合物

単一のCYCキャリアを用いてもCYCキャリアの混合物を用いてもよい。CYCキャリアの混合物は、CYC集合体を提供することができる。1もしくは複数のCYCキャリアは、追加の物質、例えばCYCポリマーではないポリマーと混合してもよい。この追加の物質は、CYC集合体を形成することができる。そのような追加の物質の例としては、主鎖結晶性ポリマーおよび生崩壊性ポリエステルが挙げられる。そのようなその他のポリマー、特にECCポリマーと組み合わせて用いるためのものの具体的な例としては、ポリ（イブシロン-カプロラクトン（PCL））、ポリ（ジオキサノン）、ポリヒドロキシブチレート（PHB）、ポリヒドロキシバリレート（PHV）、ポリヒドロキシアルカノエート（PHA）、3-ヒドロキシプロピオン酸からのポリエステル、メチレンカーボネートから誘導されるポリマー、ポリ酸無水物、ポリオルソエステル、糖、加水分解デンプン、ヒアルロナン（ヒアルロン酸もしくはヒアルロネートとも称される）、キタン（chitan）、キトサン、およびアルキルポリラクチドなどの天然ポリマーまたはその加水分解もしくは分解生成物であり、その開示事項があらゆる点で参照することで本明細書に組み入れられる国際公開第2007/0142461号（Baker et al.）、米国特許第6,469,133号、米国特許出願公開第20070142461号および第20010044514号に記載のものを含む。

【0112】

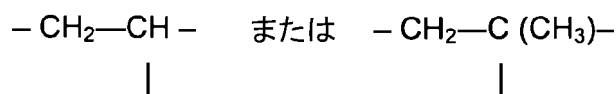
特定のCYCポリマーまたはCYCポリマーの混合物、および所望される場合は存在してもよい1もしくは2つ以上の追加のポリマーの選択の基準は、以下でさらに考察するように、放出物質ならびにその所望されるローディングおよび／または放出に依存する。本発明のある態様は、実質的に異なるTp、例えば、互いに少なくとも2℃、または少なくとも4℃、または少なくとも6℃、または少なくとも8℃、または少なくとも10℃異なるTp、を有する2もしくは3つ以上のCYCポリマーの混合物を含む組成物を利用する。例えば、組成物は、約37℃で溶融する1もしくは2つ以上のCYCポリマー、および約39℃で溶融する1もしくは2つ以上の他のCYCポリマー、および／または約41℃で溶融する1もしくは2つ以上のその他のポリマーを含んでよい。他の態様は、薬物 - ポリマー対のpKaまたはpKbで定められる様々なイオン強度で結合された放出物質を持つCYCポリマーの混合物を利用する。

10

【0113】

CYSCアクリレートポリマー

本発明のある態様は、ポリ（メタ）アクリレートを例とするポリアクリレートであるCYSCポリマーを利用する。ポリ（メタ）アクリレートにおいて、Y_{c h}部分、および存在する場合は一般にZ部分は、以下の式を有する。



20

【0114】

このようなポリマーは、n - アルキル（メタ）アクリレートから誘導されるユニットを含み、ここでn - アルキル基は少なくとも16個、例えば16～50個、例えば18～22個、の炭素原子を含む。

【0115】

例えば、1つの態様では、CYSCポリマーは、(1) n - アルキル基が16～30個の炭素原子を含む少なくとも1つのn - アルキルアクリレートまたはn - アルキルメタクリレートから誘導されるユニットから実質的に構成されるポリマー、ならびに(2) n - アルキル基が16～30個の炭素原子を含む少なくとも1つのn - アルキルアクリレートまたはn - アルキルメタクリレートから誘導されるユニットと、カルボキシル、ヒドロキシル、アルコキシポリアルキレン、ヒドロキシポリアルキレン、およびアミノ部分から成る群より選択される1もしくは2つ以上の官能部分を含む少なくとも1つのアクリレートまたはメタクリレートモノマーから誘導されるユニットとから実質的に構成されるポリマー、から成る群より選択される1もしくは2つ以上のポリマーを含む。

30

【0116】

その他のアクリレートポリマーは、n - アルキルラジカルの平均がC30またはC40またはC50の炭素原子である、Baker Petroliteより市販のUnilinアルコールを例とする非常に長鎖である脂肪アルコールの混合物を修飾することによって得られる（メタ）アクリレートモノマーから誘導されるユニットを含む。このようなアクリレートポリマーは、それぞれ、約80、90、または100℃のTpを有し得る。その他のアクリレートポリマーとしては、長鎖n - アルキルオキシカルボニルアミド - エチルメタクリレートのポリマー（例：それぞれTpが56℃、75℃、および79℃である、C18 IEMA、C22 IEMA、およびC30 IEMAのポリマー）；ならびに、中程度の長さの鎖および長鎖のn - フルオロアルキルアクリレートのポリマー（例：それぞれTpが74℃および88℃である、C8ヘキサデカフルオロアルキルアクリレートのポリマーおよびC8～12アルキルフルオロアクリレートの混合物のポリマー）が挙げられる。

40

【0117】

その他のCYSCポリマー

50

その他のCYSCポリマーとしては、例えば以下で述べるように、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリエステルオキサゾリン、およびポリジオキサノンが挙げられる。

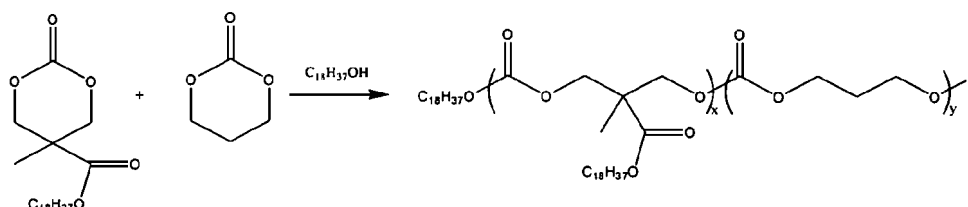
【0118】

CYSCポリカーボネート

側鎖結晶性ジメチロールプロピオン酸ポリカーボネート：

水分散性ポリウレタンに用いられる市販品として、ジメチロールプロピオン酸（DMPA）をポリオール酸として用いる。この酸がカルボン酸位にて結晶性脂肪アルコール、例えばステアリルアルコールと反応する場合、この結晶性ジオールエステルが、次にジメチルカーボネートと反応して結晶性トリメチレンカーボネート類似体を得ることができ、これが異なるモル比でトリメチレンカーボネートと反応して側鎖結晶性ポリカーボネートが得られる。

10



【0119】

この側鎖結晶性ポリカーボネートは、タンパク質またはペプチドを例とする水感受性薬物を体内での貯蔵中に分解から保護する高レベルの疎水性アルキル側鎖を提供し、同時に、投与されると、ポリマー薬物マトリックスから薬物を生崩壊、および溶解させる。

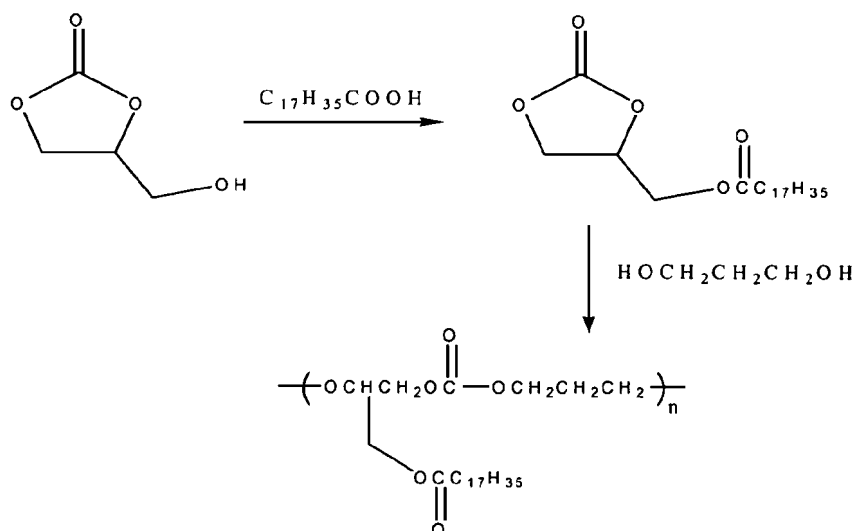
20

【0120】

1) グリセリンカーボネートからの側鎖結晶性ポリカーボネート：

グリセリンカーボネートは、遊離のヒドロキシル基を持つ興味深い中間体である。このヒドロキシル基をステアロイル無水物と反応させてエチレンカーボネートメチレン結晶性脂肪エステルを得ることができる。1, 3 - プロパンジオールを例とするいずれかのジオールとこの中間体との反応により、結晶性脂肪エステルメチレンポリカーボネートジオールが得られる：

30



40

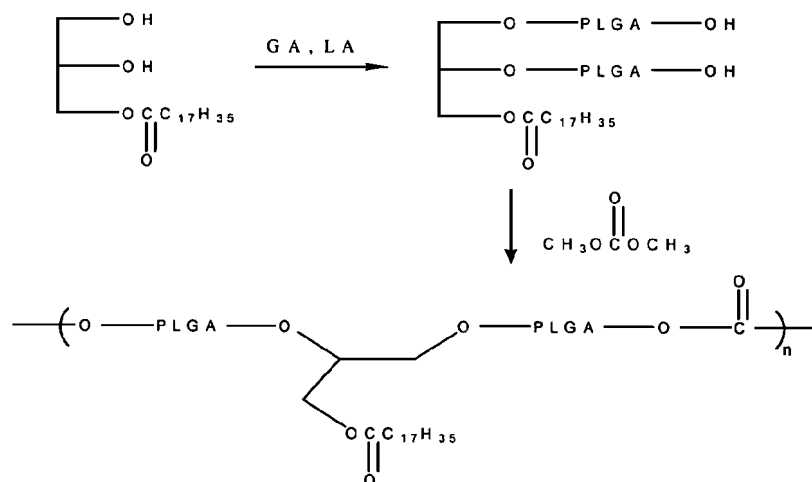
【0121】

2) モノグリセリド、ジメチルカーボネート、および乳酸／グリコール酸からの側鎖結晶性ポリカーボネート：

ステアリン酸を例とする結晶性脂肪酸によるグリセリンのモノエステル化によって得られるモノグリセリドから、少なくとも2モルもしくはそれ以上の、乳酸、グリコール酸、および3 - ヒドロキシプロピオン酸のいずれかの組み合わせと反応することができる結晶

50

性脂肪モノグリセリドが得られ、そして、このポリマージオールをジメチルカーボネートと反応させて、単純な側鎖結晶性ポリカーボネートを得ることができる。



10

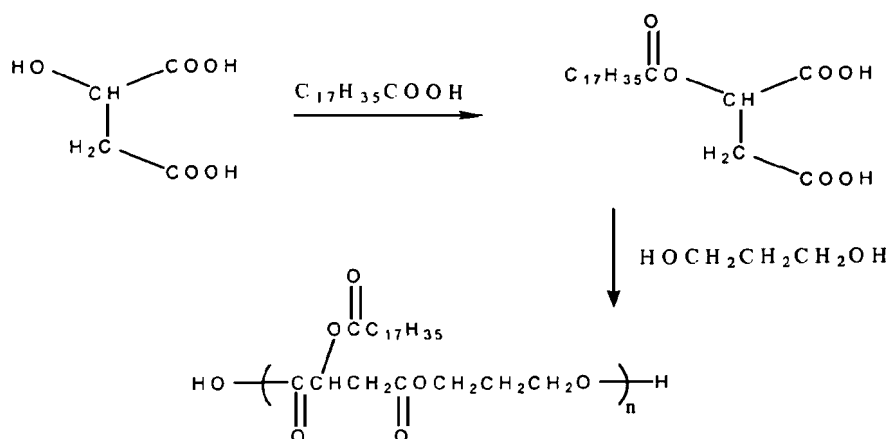
【0122】

CYSCポリエステル：

a. 側鎖結晶性リンゴ酸、クエン酸、または酒石酸ポリエステル：

これらの酸、リンゴ酸、酒石酸、またはクエン酸は、1もしくは2個以上のヒドロキシ基を有する。これらのヒドロキシ基の1つを結晶性脂肪酸でエステル化することにより、ポリカルボン酸結晶性脂肪エステルを得ることができ、次にこれを1, 3-プロパンジオールを例とする単純なジオールと反応させて、側鎖結晶性ポリエステルを得ることができ、これは、ポリオール、トリメチロールプロパンを脂肪酸と、続いてポリカルボン酸と反応させてペンダント脂肪酸エステル基を有するポリエステルバックボーンを得る公知の反応と類似している。このような種類のポリエステルは、工業的なコーティング産業で用いられている：

20



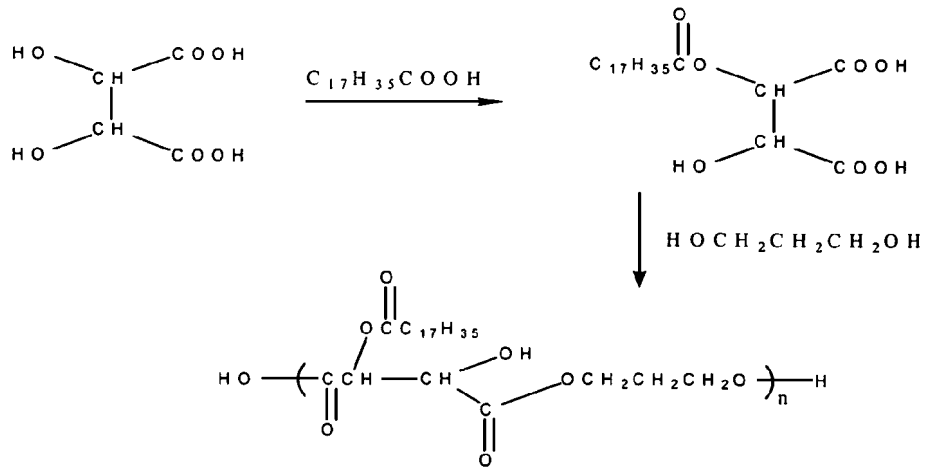
30

【0123】

b. 側鎖結晶性リンゴ酸または酒石酸PLGAポリエステル：

酒石酸は、量が多いと実は毒性であることから、食品には少量しか用いることができない。しかしながら、酒石酸塩としての酒石酸は、酸味のある甘味製品に用いられることが多い。薬物送達装置に少量使用することは可能である。例えば、二酸である酒石酸は2つのヒドロキシ基を持っており、各々のカルボン酸基に隣接している。リンゴ酸は、2つのカルボン酸基の1つに隣接する1つのヒドロキシ基を持つ。酒石酸またはリンゴ酸を、ステアリン酸を例とする結晶性脂肪酸でエステル化する場合、結晶性脂肪修飾ポリカルボン酸が作製され、これを、a)のように、単純なジオール、1, 3-プロパンジオールと反応させて、側鎖結晶性ポリエステルを得ることができる。

50

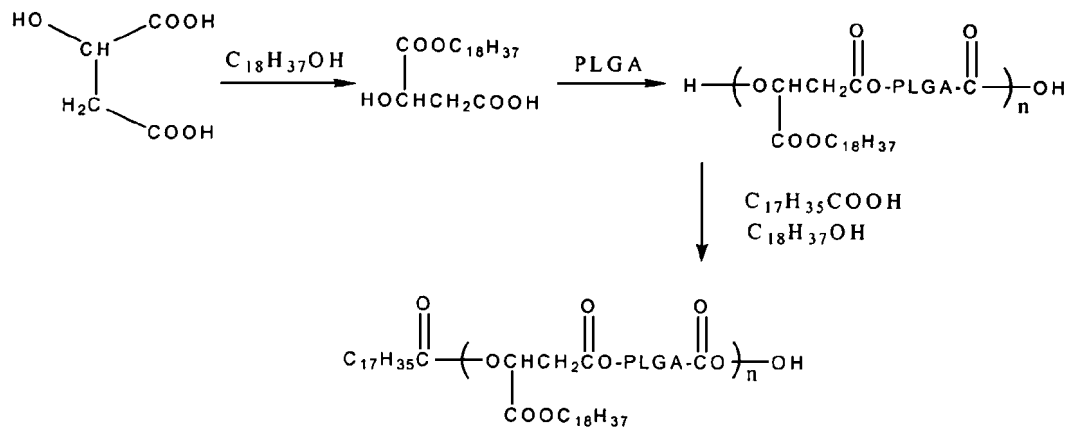


10

【0124】

一方、酒石酸またはリンゴ酸の酸基のうちの1つを結晶性脂肪アルコールでエステル化する場合、結晶性脂肪エステルヒドロキシ酸が作製される。次にこの生成物をステアリン酸またはステアリンアルコールなどと反応させて、末端ユニットに1もしくは2つのC_y部分を付加することができる。次にこの生成物を乳酸およびグリコール酸と反応させて、側鎖結晶性PLGAを得ることができる：

20

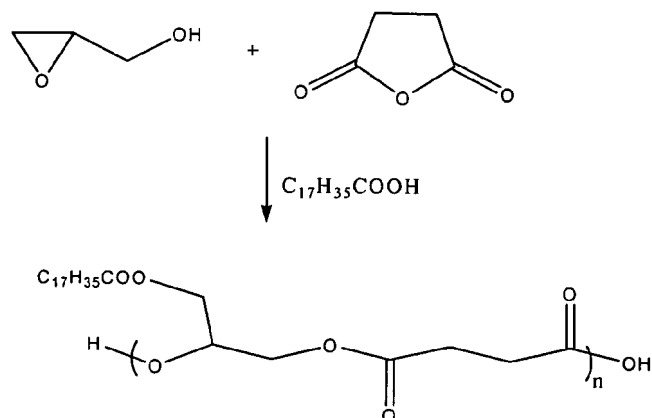


30

【0125】

c. グリシドール、結晶性脂肪酸、および多塩基酸からのポリエステル：

エポキシモノアルコールであるグリシドールを、結晶性脂肪酸および無水コハク酸を例とするポリカルボン酸の存在下にて、単一反応容器シーケンス (one reaction vessel sequence) で反応させて、側鎖結晶性ポリエステルを得ることができる：

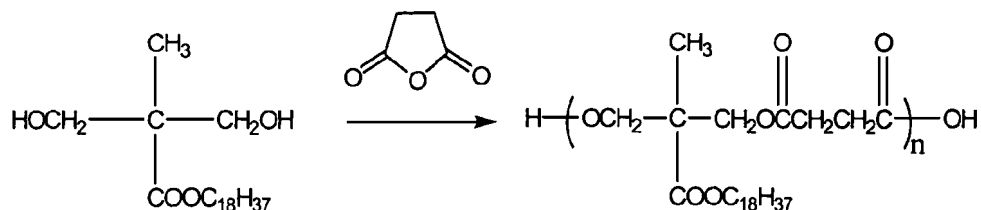


40

50

【0126】

または、DMPA 脂肪結晶性アルコールエステルを、無水コハク酸を例とする単純な二カルボン酸（もしくは前駆体）と反応させることにより、側鎖結晶性ポリエステルを得ることができる：



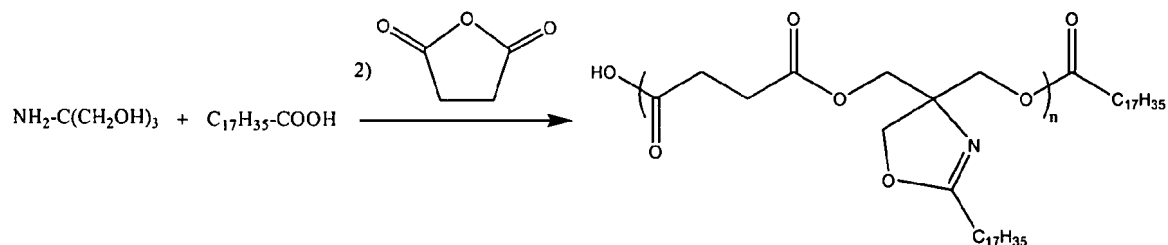
10

【0127】

A. 生崩壊性側鎖結晶性オキサゾリン：

Angus (Dow) より市販されており、生崩壊性が不可欠である多くの医療用途に用いられるアミノポリオール、Tri s Amino を、ステアリン酸を例とする脂肪酸とまず混合し、反応させることで、加熱によって環化して結晶性脂肪オキサゾリンポリオールとなる脂肪アミドポリオールを得ることができる。このポリオールは、二塩基酸（または多塩基酸）と、この場合は二塩基酸前駆体である無水コハク酸と容易に反応して、側鎖結晶性および生崩壊性ポリエステル - オキサゾリンが得られる：

20



【0128】

オキサゾリン部分は、ある種類の薬物と混合して均一で適合性のある薬物とポリマーの混合物を確保し、再現性があり一貫した薬物送達の結果を低バーストプロファイルで提供するために所望される場合がある。

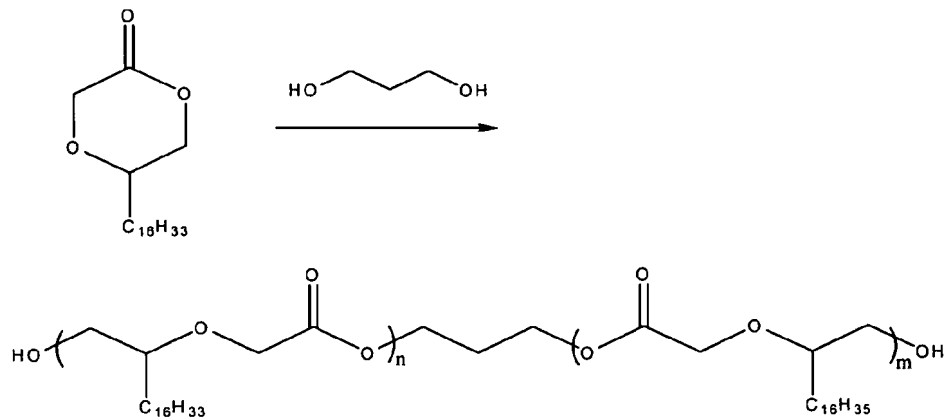
30

【0129】

B. 結晶性アルキルジオキサノン：

p - ジオキサノン、グリコールをグリコール酸で環化して p - ジオキサノンを得ることによって作製することができることが公知である。この中間体を単純なジオール、例えば 1, 3 - プロパンジオールまたはヘキサジオールと反応させると、このジオールと 1, 4 - ジオキサン - 2 - オンとのコポリマーが形成される。さらに、1, 4 - ジオキサン - 2 - オンを触媒と共に加熱することによってホモポリマーも得られる。長鎖結晶性アルファ - オレフィンオキシドを用い、このオレフィンオキシドを加水分解して結晶性長鎖 1, 2 - ジヒドロキシアルカンとする場合、結晶性置換 p - ジオキサノンが合成される。この結晶性ジオキサノンを重合すると、側鎖結晶性ポリジオキサノンが得られる：

40

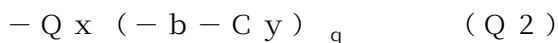


10

【0130】

ECCポリマー

1つの態様では、ECCポリマーは、以下の式、



を持つ少なくとも1つの部分を有し、

ここで、 Q_x は、少なくとも $(q+1)$ の結合価を有する部分であり、 q は、少なくとも2、例えば2、3、4、または5であり、 b および Cy は、上記で定める通りである。ECCポリマーは、このような部分を例えば2、3、または4つ有してよく、これらは同一であっても異なってもよい。ECCは、所望される場合は、以下の特徴の1もしくは2つ以上を有してよい：

(1) 分子量が、3,000～10,000または3,000～8,000を例とする3,000～20,000である；

(2) ポリマーのバックボーンが、実質的に炭素原子から構成され、例えばポリアクリレートである；

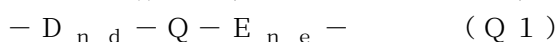
(3) ポリマーのバックボーンが、生崩壊性結合を含み、例えば、PGLAである；

(4) $(Tp-To)$ の値が、 $Tp^{0.6}$ 未満を例とする $Tp^{0.7}$ 未満、または5℃未満である；

(5) Cy 部分を含むユニットのモルパーセントが、20%未満もしくは10%未満を例とする30%未満であり、および／または2%超もしくは4%超を例とする1%超である。

【0131】

1つの態様では、ECCポリマーは、上記で定める以下の式、



を持つ結合を例とする生崩壊性結合を含むバックボーンを有し、および、所望される場合は、以下の特徴の少なくとも1つ以上を有してよい：

(1) 分子量が、8,000未満、もしくは7,000未満、もしくは5,000未満を例とする10,000未満であり、および／または分子量が、800超もしくは1000超を例とする600超である；

(2) CYC 部分を含む部分のモルパーセントが、20%未満もしくは10%未満を例とする30%未満であり、および／または2%超もしくは4%超を例とする1%超である；

(3) ポリマーのバックボーンを形成する繰り返しユニットの少なくとも70モル%もしくは少なくとも80モル%を例とする少なくとも50モルパーセント、例えば実質的にすべてが Cy 部分を含まない。

【0132】

1つの態様では、ECCポリマーは、(i)以下の式、

50



を持つ生崩壊性結合、(i i)メチレン部分、および(i i i)置換基がb-Cy部分である置換メチレン部分、を含むバックボーンを有し、このポリマーは、所望される場合は、以下の特徴の少なくとも1つを有してよい：

(1) 分子量が、15,000未満、または10,000未満、または8,000未満、または5,000未満を例とする20,000未満である；

(2) Cy部分を含むユニットのモルパーセントが、20%未満もしくは10%未満を例とする30%未満であり、および／または2%超もしくは4%超を例とする1%超である；

(3) 18～22個を例とする16～30個の炭素原子を含有するn-アルキル部分を
含むCy部分を有する； 10

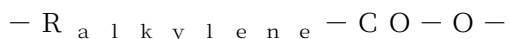
(4) (Tp-To)の値が、Tp^{0.6}未満を例とするTp^{0.7}未満、または5℃未満である；

(5) 融解熱が、3～30、または3～22、または3～10を例とする3～50 J/gである；ならびに、

(6) ポリマーのバックボーンを形成する繰り返しユニットの少なくとも70モル%もしくは少なくとも80モル%を例とする少なくとも50モルパーセントがCYC部分を含まない。

【0133】

1つの態様では、ECCポリマーは、以下の式、 20



を持つ繰り返しユニットを含み、

ここで、R_{alkylene}は、-(CH₂)₂-もしくは-CH(CH₃)-CH₂-を例とする置換または無置換の、直鎖状または分岐鎖状のアルキレンラジカルであり；

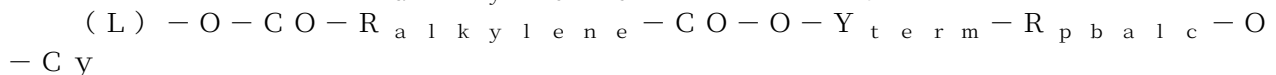
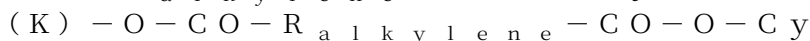
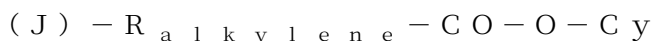
CYCポリマーは、所望される場合は、以下の特徴の1もしくは2つ以上を有してよい：

(1) 分子量が、8,000未満、もしくは7,000未満、もしくは5,000未満を例とする10,000未満であり、および／または分子量が、1500超を例とする500超もしくは1000超であり、例えば2000～5000である；

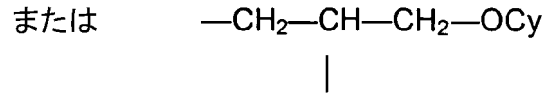
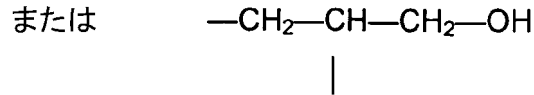
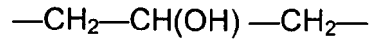
(2) CYC部分を含むユニットのモルパーセントが、20%未満もしくは10%未満
を例とする30%未満であり、および／または2%超もしくは4%超を例とする1%超である； 30

(3) (Tp-To)の値が、Tp^{0.6}未満を例とするTp^{0.7}未満、または5℃未満である；

(4) R_{alkylene}部分が繰り返しユニット内のR_{alkylene}部分と同一であっても異なってもよい以下の式(J)～(L)の1もしくは2つ以上を有する末端ユニット内に、少なくともいくつかのCYC部分が存在し、



ここで、R_{pbalc}は、ポリオールに残基であり、例えば以下の式、 40



10

を有する；

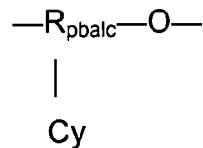
(5) CYCポリマーは、複数のポリアルキレンエーテルユニットを含み、例えば、以下の式、



を有する末端ポリマーブロックであり、

ここで、n peg は、6～100を例とする2～150である；

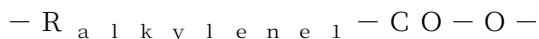
(6) CYC部分の少なくともいくつかは、上記式(1)の繰り返しユニット内に存在し、例えば、以下の式を有する繰り返しユニットであり、



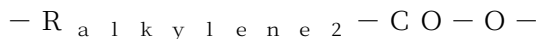
20

ここで、R_{pbalc} は、ポリエチレングリコール、1,3-プロパンジオール、グリセリン、またはソルビトールを例とするポリオールの残基であり、所望される場合は、2もしくは3つ以上のCYC部分を含んでよい；

(7) 以下の式を有する繰り返しユニット、



および、以下の式を有する繰り返しユニット、

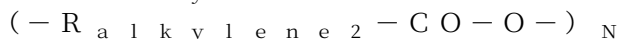
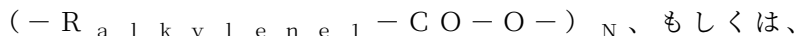


を含み、

30

ここで、—R_{alkylene 1}—は、—R_{alkylene 2}—と異なり、例えば、一方は—(CH₂)₂—であり、他方は—CH(CH₃)—CH₂—であり、ならびに、

(7a) —R_{alkylene 1}—CO—O—および—R_{alkylene 2}—CO—O—のうちの少なくとも1つが、それぞれ、以下の式、

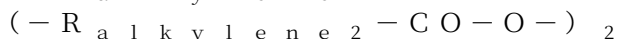
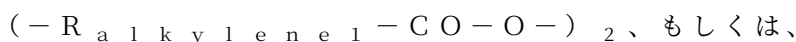


を有する部分の形態でのみ存在し、ここで、Nは、(1+X)と等しく、ここで、Xは、ゼロもしくは偶数の整数である、または、

(7b) ユニットの少なくともいくつかは環状二量体から誘導されるものではない、または、

40

(7c) —R_{alkylene 1}—CO—O—および—R_{alkylene 2}—CO—O—のうちの少なくとも1つが、それぞれ、以下の式、



を有する部分としてだけは存在しない；

(8) 融解熱が、3～30、または3～22、または3～10を例とする3～50 J/gである；

(9) 生物活性である物質、および／または薬物製剤、パーソナルケア用組成物、または植物、種子、もしくは土壌へ適用するための組成物の成分として公知である物質も含有

50

する組成物の一部である；ならびに、

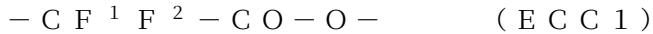
(10) ポリマーのバックボーンを形成する繰り返しユニットの少なくとも70モル%もしくは少なくとも80モル%を例とする少なくとも50モルパーセントがCYC部分を含まない。

【0134】

本発明に用いられる好ましいECCポリマーは、

(A) 複数のポリマー分子を含み、その各々は、

(i) 以下の式、



を有する複数の繰り返しユニットを含むポリマーバックボーンであって、

ここで、

F¹は水素であり、F²は水素またはメチルであり、繰り返しユニットは同一であっても異なってもよい、ポリマーバックボーン、および、

(ii) 以下の式、



を有する少なくとも1つの末端ユニットであって、

ここで、

Cyは、18～24個の炭素原子を含むn-アルキル部分であり、bは、結合、もしくは少なくとも2の結合価を有し、Cy部分をポリマーバックボーンへ連結し、所望される場合は1もしくは2つ以上の追加のCy部分を含んでもよい部分である、少なくとも1つの末端ユニット、

から実質的に構成され、

(B) 少なくとも40℃であるTp、(Tp-To)の値がTp^{0.7}未満であるTo、および、少なくとも5J/gであるΔHを有し、

(C) 10,000未満のMnを有する。

【0135】

2つ以上の式(2)の末端ユニット、および/または、1もしくは2つ以上の式(2)の末端ユニット中の合計で2、3、4、もしくは5つのCy部分を例とする2もしくは3つ以上のCy部分を持つ末端ユニット、を含むようなECCポリマーでは、bおよびCyの一方または両方が、異なる末端ユニット中にて同一であっても異なってもよく、および2つ以上のCy部分を含む末端ユニットでは、Cy部分は同一であっても異なってもよい。ECCポリマーは、所望される場合は、式(ECC1)および(ECC2)のユニットに加えて、異なる式を有する繰り返しユニットおよび/または末端ユニットを含んでよい。例えば、繰り返しユニットは、乳酸およびグリコール酸の混合物から誘導することができ、ポリマーは、各々が少なくとも1つのCy部分、例えば18個の炭素原子を含むn-アルキル部分、を含む2つの式(2)の末端ユニットを含むことができる。

【0136】

これらの好ましいECCポリマーは、例えば、予め形成しておいたPLGAに対して、

(i) PLGAのカルボキシル末端基と、ステアリルアルコールもしくはベヘニルアルコールを例とするCy部分を含むアルコールとの反応により、または(ii) PLGAのカルボキシル末端基とソルビトールなどの糖を例とするポリヒドロキシ化合物との反応、およびこれに続くCy部分を含むカルボン酸(など)による1もしくは2つ以上の残存ヒドロキシ基のエステル化により、および/または(iii) PLGAのヒドロキシル末端基と、n-アルキル部分が18～22個の炭素原子を含むn-アルキルカルボン酸(など)との反応により、末端封止を施すことによって作製することができる。

【0137】

これらの好ましいECCポリマーは、式(ECC1)および(ECC2)の部分から実質的に構成されていてよく、すなわち、ポリマーは、PGA(F¹およびF²の各々が、各繰り返しユニットにて水素である)、PLGA(F¹およびF²の各々が、いくつかの繰り返しユニットにて水素であり、その他の繰り返しユニットでは、F¹およびF²の一

方が水素であり F^1 および F^2 の他方がメチルである)、または P L A (各繰り返しユニットにて、 F^1 および F^2 の一方がメチルであり、 F^1 および F^2 の他方が水素である) から誘導される。別の選択肢として、ポリマーは、所望される場合はポリマーバックボーン中にさらなるカルボキシ結合を提供してもよい、異なる種類の繰り返しユニットを含んでもよく、例えば、カプロラクトンから誘導されるユニットである。以下の記述では、このような好ましい E C C ポリマーの所望される場合は有してよい特徴を開示する。状況によってそれが不可能である場合以外は、記述した特徴の 2 もしくは 3 つ以上が同時に存在してよい。

(A) ポリマーは、

(A 1) 8, 000 未満、もしくは 7, 000 未満、もしくは 5, 000 未満の分子量を有する； 10

(A 2) $T_p^{0.6}$ 未満を例とする $T_p^{0.7}$ 未満、または 10 °C 未満である ($T_p - T_o$) の値を有する；

(A 3) 20 % 未満もしくは 10 % 未満を例とする 30 % 未満、および／または 2 % 超もしくは 4 % 超を例とする 1 % 超のモルパーセントの C y 部分含有ユニットを有する；

(A 4) 少なくとも 10 または少なくとも 20 J / g の融解熱を有する；

(A 5) ポリマーのバックボーンを形成する繰り返しユニットの少なくとも 70 モル%もしくは少なくとも 80 モル%を例とする少なくとも 50 モルパーセントが C y 部分を含まない；

(A 6) 末端ユニットが、以下の式 (2 A) ~ (2 C)、 20

(2 A) - C y

(2 B) - C O - O - C y

(2 C) - R_{p b a l c} - C O - C y

の 1 もしくは 2 つ以上を有し、

ここで、R_{p b a l c} は、ポリエチレングリコール、1, 3 - プロパンジオール、グリセリン、またはソルビトールを例とするポリオールの残基であり、所望される場合は 1 もしくは 2 つ以上の C y 部分を含んでよく、末端およびその他の C y 部分の導入は、存在する場合、C y 部分を含む酸または酸塩化物との反応を例とする、1 もしくは 2 つ以上のヒドロキシル基のエステル化、エステル交換、またはアルキル化によって行われ；ならびに、例えば以下の式、 30

- C H₂ - C H (O H) - C H₂ - O - C O - C y、または、

- C H₂ - C H (O - C O - C y) - C H₂ - O - C O - C y

を有する；

(A 7) 170 個未満の以下の式、

- C F¹ F² - C O - O -

の繰り返しユニットを含む；

(A 8) 式 (1) の繰り返しユニットが得られる 1 もしくは 2 つ以上のモノマー、すなわち、乳酸およびグリコール酸、ならびにこれらの環状二量体ラクチドおよびグリコリドの 1 もしくは 2 つ以上、ならびに、式 (2) を有するかまたは式 (2) の末端ユニットへ変換可能である末端ユニットが得られる 1 もしくは 2 つ以上のモノマーまたは成分の共重合を含むプロセスによって作製される。例えば、(i) C y 部分を含むアルコールを乳酸およびグリコール酸と反応させてよく、または (i i) グリセリン、1, 3 - プロパンジオール、または 1, 6 - ヘキサジオールを例とするポリオールをグリコール酸および乳酸と反応させ、ステアリン酸またはベヘン酸を例とする過剰の C y 部分含有カルボン酸で末端封止された P L G A グリセリドエステルを形成してもよい； 40

(A 9) n が 170 未満の整数である以下の式、

H O - (- C F¹ F² - C O - O -)_n - H

を有する予め形成されたポリマーの末端封止によって作製され；予め形成されたポリマーは、ラクチドおよびグリコリドの重合で作製される場合は、主として同一の繰り返しユニットの対から構成され、モノマー (乳酸およびグリコール酸) の重合で作製される場合 50

は、ランダムに分布した繰り返しユニットを有し；例えば、

(A 9 a) 予め形成された P L A、P L G A、もしくは P G A ポリマーの末端ヒドロキシル基を、C y 部分を含むカルボン酸もしくは酸塩化物を例とするモノマーもしくは成分と、または、さらに反応させることで C y 部分を含むことが可能である部分を含むモノマーもしくは成分と反応させる工程を含むプロセスによって作製される；または、

(A 9 b) ポリマーは、予め形成された P L A、P L G A、もしくは P G A ポリマーの末端カルボキシル基を、アルコールを例とする C y 部分を含む成分と、または、エステル交換を例とするさらなる反応によって C y 部分を含むことが可能である部分を含む成分と反応させる工程を含むプロセスによって作製される。例えば、予め形成されたポリマーを、(i) C y 部分を含むアルコールと反応させるか、または (i i) グリセリン、1, 3 - プロパンジオール、もしくはヘキサジオールを例とするポリオールと反応させ、これに続いてポリオールの 1 もしくは 2 つ以上の残存ヒドロキシル基を、ステアリン酸もしくはベヘン酸を例とする過剰の C y 部分含有カルボン酸と反応させてよい；または、

(A 9 c) 予め形成された P L A、P L G A、もしくは P G A ポリマーの末端ヒドロキシル基を、無水コハク酸もしくはコハク酸を例とする (スクシニル化) ジカルボン酸もしくは無水物と反応させる工程を含むプロセスによって作製され；得られた生成物は、比較的高分子量を有する場合があり、その場合はゲルの形態を取る場合があるが、i n - s i t uでの製剤の混合を促進し、および／またはある pH にてタンパク質もしくはペプチド薬物の容易な混合を可能とし、別の pH で放出することができる；または、

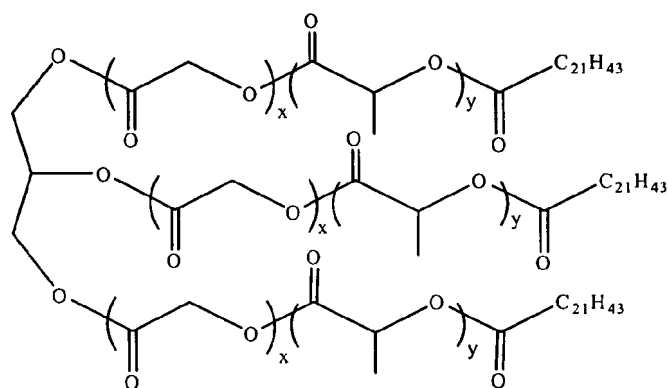
(A 9 d) 予め形成された P L A、P L G A、もしくは P G A ポリマーを無水メタクリル酸と反応させることによって得られ、この反応混合物を、C y 部分を含むエチレン性不飽和モノマーと共重合させる；または、

(A 1 0) 1 0 ~ 4 0 重量%を例とする少なくとも 1 0 重量%の C y ユニットを含む。

【0 1 3 8】

その他の E C C ポリマー

ポリオールを乳酸およびグリコール酸の存在下で反応させると、ポリオールの各ヒドロキシル基を末端 O H 基とする P L G A 配列が形成される。これらの末端ヒドロキシル基は、ベヘン酸を例とする結晶性脂肪酸で末端封止することができる；



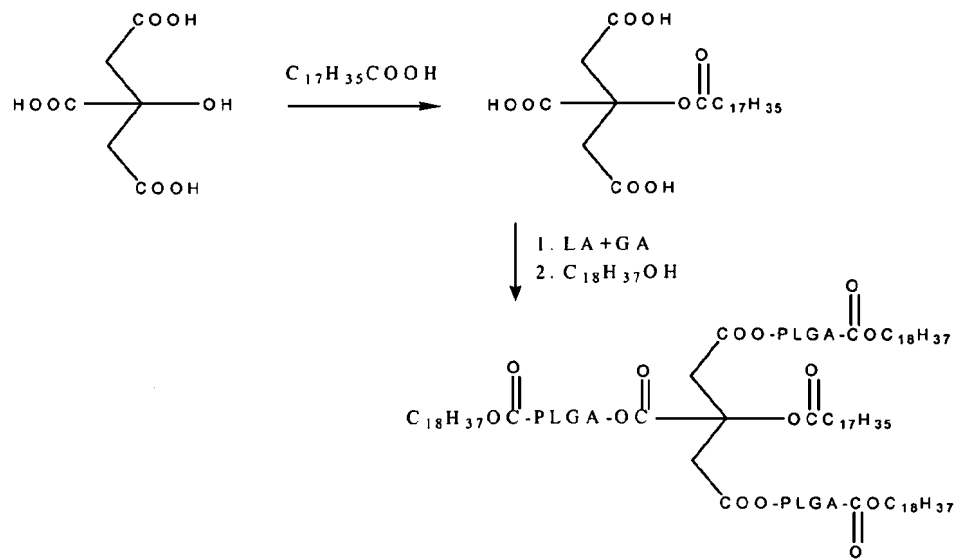
【0 1 3 9】

ポリオールと P L G A モノマー (乳酸 + グリコール酸) との反応によって形成されたポリマー、および結晶性脂肪酸による末端封止により、ヒドロキシル P L G A グリセラートの脂肪酸エステルが得られる。

【0 1 4 0】

または、クエン酸のようなヒドロキシルポリカルボン酸を、唯一の残ったヒドロキシル基にて結晶性脂肪酸 (ステアリン酸) でエステル化することによりクエン酸ステアレートが得られる。この中間体を、続いて乳酸およびグリコール酸と反応させて、結晶性脂肪ア

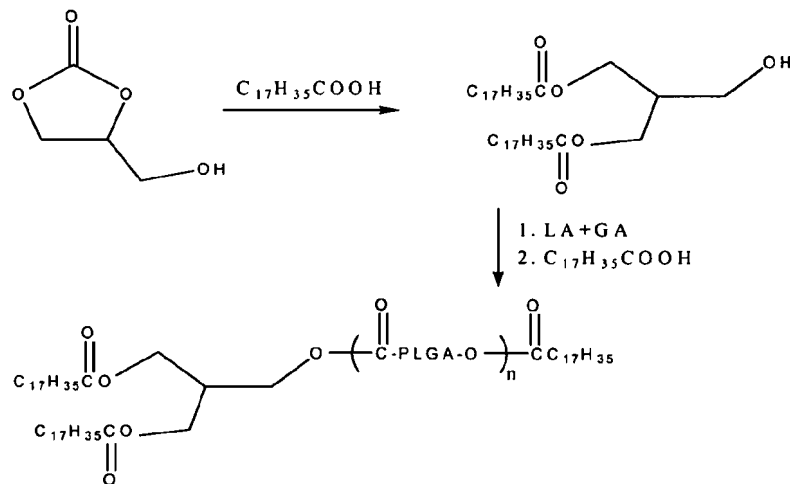
ルコールで末端封止することができる酸末端トリ - P L G A シトレートが得られる：



【0141】

d. 末端封止結晶性グリセリンカーボネート E C C - P L G A ポリエステル：

グリセリンカーボネートは、ステアリン酸を例とする結晶性脂肪酸と容易に混合して反応させ、二置換ヒドロキシメチルエチレングリコールエステルが得られる。この中間体を、次に乳酸およびグリコール酸と重合するか、または予め形成された P L G A およびより高分子量の分子とエステル化し、次に所望される場合は末端封止を行ってよい：



【0142】

脂肪酸による末端封止の量は、最終生成物の所望される疎水性および結晶性の度合いに依存する。これは、ポリマーと混合される薬物、ポリマーの溶解度パラメータと比較した薬物の溶解度パラメータ、および所望される放出制御特性に依存する。一般に、結晶性が高い程、薬物の放出は長く生崩壊性は遅くなる。さらに、結晶性が高いと、結晶性脂肪酸による末端封止の量が非常に少ない場合と比較して、バースト効果が低くなる。

【0143】

e. E C C - 12 - ヒドロキシステアリン酸 P L G A ポリエステル：

ひまし油から容易に入手可能である 12 - ヒドロキシステアリン酸を乳酸およびグリコール酸と重合し、脂肪酸で末端封止することにより、遅延放出制御薬物送達媒体 (slow controlled release drug delivery vehicle) として低分子量分子の不溶性薬物と混合するための疎水性の中央部および 2 つの末

10

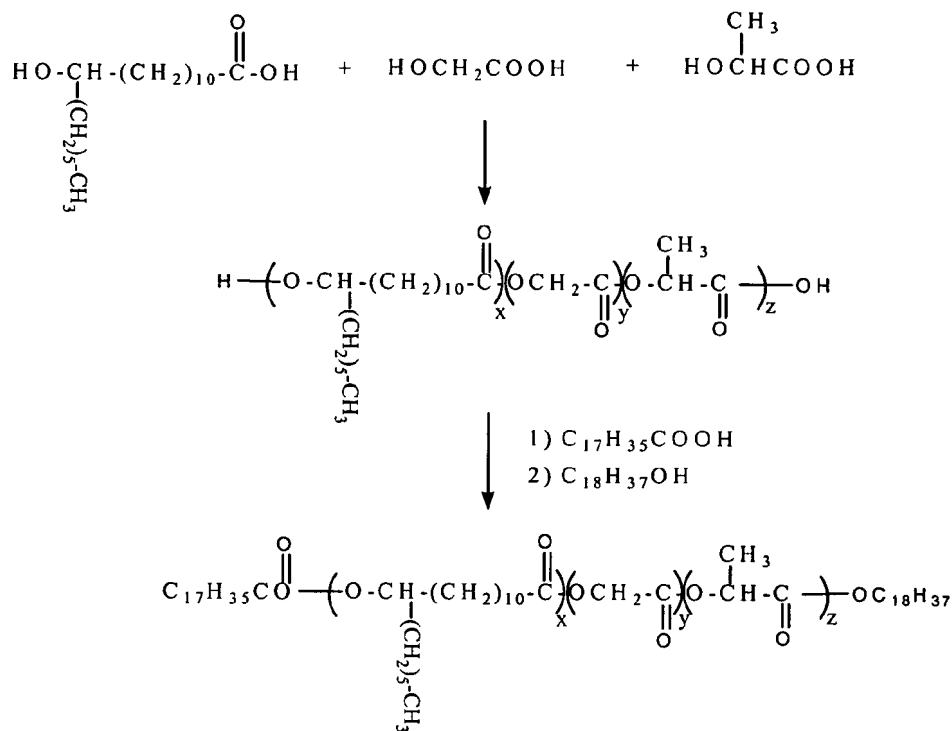
20

30

40

50

端封止結晶性基を有するマルチブロック P L G A を得ることができる：



10

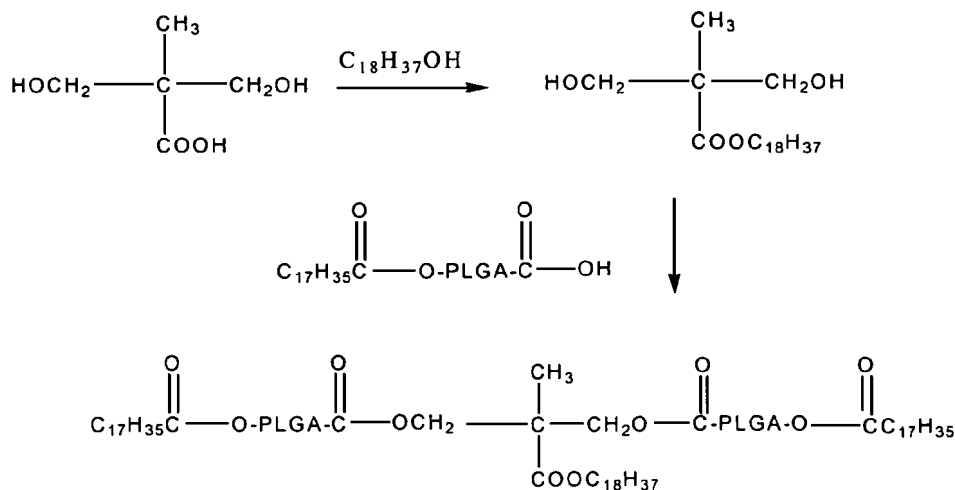
20

【0144】

f. 結晶性脂肪エステルジメチロールプロピオン酸ポリエステル：

ジメチロールプロピオン酸（DMPA）を結晶性脂肪アルコールでエステル化し、得られた結晶性脂肪エステルポリオールを、（a）PLGA成分と反応させて結晶性脂肪酸で末端封止するか、または（b）アルキル官能性PLGAと反応させることにより、中央部と2つの末端部に結晶性疎水性ブロックを有し、 $-A_nA-B-A-B-A$ のブロックである新規な末端封止PLGAを得ることができ、ここで、A成分は疎水性であり、B成分は疎水性が低く、場合によっては親水性である：

30



40

【0145】

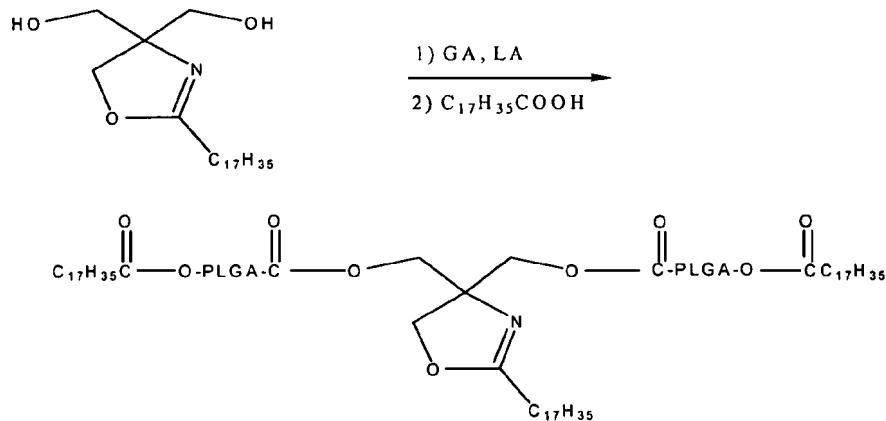
この種類のCYSCポリマーは、その構造および分子量により、種々のレベルの結晶性を有することができ、側鎖および末端のいずれをも封止することにより、容易な薬物の混

50

合およびローディング、ならびに所望される持続放出特性が得られる。

【0146】

同様に、予め形成されたポリオールを乳酸およびグリコール酸と反応させて、所望される場合はより結晶性の高い脂肪酸で末端封止してよい結晶性オキサゾリン PLGA ポリエステルを得ることができる：

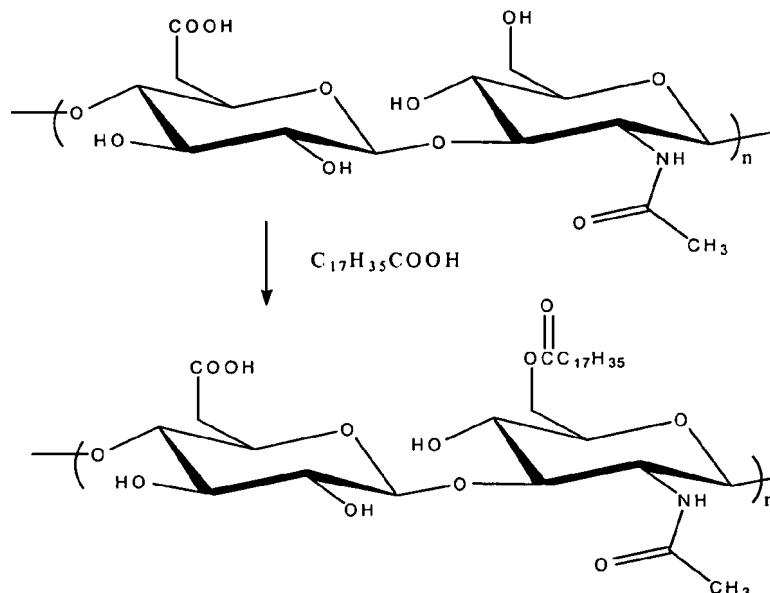


10

【0147】

C. 側鎖結晶性ヒアルロン酸：

希釈ヒアルロン酸（HA）溶液は、薬物と混合され、微細に分散した懸濁液としてヒアルロン酸溶液中に懸濁されたCYSCポリマーを輸送することができる。HAを、HA上の1もしくは2つの遊離ヒドロキシル基の反応によってエステル化した場合、それにより、薬物送達キャリアとして機能することができる側鎖結晶性HAが形成され、CYSC基が、通常は水溶性の高いHA溶液からの薬物の溶解を制御する手段を提供する：



30

40

【0148】

CYC集合体

CYC集合体では、異なる分子における相補的なユニットの非共有結合性の集合（「自己集合」）によって結晶性が作り出されるかまたは高められる。類似の自己集合は自然にも発生し、例えば、ペプチドの構築およびDNAの複製である。自己集合は、相補的なユニットの非共有結合性および非イオン性相互作用のみの結果であり得る。しかし、イオン性結合が関与していてもよい。例えば、酸末端PLGAを結晶性二脂肪窒素アミン（c r

50

ystalline difatty nitrogen amine) (NR_2H 、ここでRはCY部分を含む)と混合することで、DSCで確認されるように結晶性であるが共有結合は含んでいないイオン性塩を得ることができる。

【0149】

いずれのCYCキャリアも、そのCYCキャリア内の部分と「自己集合」する相補的な部分を含む別のCYCキャリア、または別のモノマーもしくはポリマーと自己集合を起こすことができる。それ自体はCYCキャリアではなく、相補的な部分を含む要素は、本明細書にて「自己集合添加剤 (self-assembly additive)」と称する。いずれもそれ自体はCYCキャリアではない2もしくは3つ以上の自己集合添加剤が、CYC集合体を形成することができる。この自己集合により、より高い ΔH (算出された ΔH と比較して)を有し、およびCYCキャリアまたは自己集合添加剤自体とは異なる T_p を有してよい生成物が得られる。自己集合によってより高い ΔH が得られ、およびより高い T_p が得られ得ることから、CYC集合体は、CYCキャリアと類似しているが、 T_p が少なくとも 0°C および ΔH が少なくとも 3 J/g であるという必要条件のいずれか一方または両方を満たさない成分を、このCYC集合体がこれらの成分を満たす限りにおいて、利用することができる。自己集合により、さらに、放出化合物が放出組成物から放出される速度が著しく異なるという結果も得ることができる。

【0150】

自己集合添加剤の存在により、薬物またはその他の放出物質の放出の延長を補助することができる。多くの場合、自己集合添加剤は、放出組成物から緩やかに放出され、例えば身体によって代謝または排出される。1つの態様では、CYC集合体は、CYSCポリマー、CYSC化合物、およびECCポリマーの2もしくは3つ以上を含む。自己集合は、以下で述べるように、CY部分間および/またはその他の相補的な部分を介するものであってよい。例えば、CYC集合体は、末端封止PLGAコポリマーおよびCYSCアクリレートポリマーを含んでよい。例えば、医薬製剤では、僅かに3%のCYSCアクリレートポリマーを末端封止結晶性PLGAと混合することにより、著しく異なる放出速度を得ることができる。

【0151】

自己集合添加剤の相補的な部分は、CYCキャリアのCY部分と自己集合するCY部分であってよく、例えば、14~50個、好ましくは18または22個を例とする16~24個の炭素原子を含むn-アルキル部分である。別の選択肢として、または追加的に、相補的な部分は、CYCキャリア内の類似の部分と自己集合するその他の部分であってもよく、例えば、ポリオキシエチレン、またはその他のポリオキシアルキレン部分であり、例えば、2~40、2~20、または2~10個のオキシアルキレン部分を含む。自己集合添加剤は、OH、COOH、CONH₂、およびCONR₂を例とする官能基を含んでいてもよい。相補的な部分は、および、存在する場合は官能基は、例えば、アルコール、エーテル、酸、またはエステルもしくはアミドを例とする酸の誘導体に存在してよい。自己集合添加剤の例としては、ステアリン酸、ベヘン酸、パルミチン酸、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ステアラミド、およびN,N-ジメチルステアラミドなどが挙げられる。自己集合体の例としては、ポリオキシエチレンステアリルアルコール (PEO6ステアリルアルコール) のようなジブロックタイプの構造、およびその他のブロックコポリマー類似体が挙げられる。例えば、CYC添加剤 (CYCキャリアであってもよい) は、両親媒性モノマーから誘導されるユニットを含んでよく、およびペグ化もしくはエチレンオキシ含有側鎖 (例: アルコキシ基がC1からC22であり、オキシエチレン基の数が2から24であるアルコキシポリオキシエチレンメタクリレート) を、オキシエチレンユニットの数が2から40、好ましくは2から20、およびより好ましくは2から10である結晶性アルキルポリオキシエチレンアルコールである自己集合添加剤と混合してよい。

【0152】

以下の実施例で示されるように、自己集合は、単純な「混合則」で推定されるよりも高

い程度で T_p および ΔH を増加させることができ、従って、共結晶化の発生が確認される。自己集合によって、より多くの C_y 部分を結晶性ドメインの一部とすることも可能である。以下の実施例は、さらに、自己集合添加剤の存在により、医薬製剤からの薬物の放出速度に影響を与えることができること、ならびに薬物および $CYSC$ ポリマーのみから成る製剤よりも生分解性が高い製剤を得ることができることも示している。

【0153】

例えば、ステアリン酸を例とする脂肪酸を、末端封止脂肪結晶性 PLA 、 PGA 、または $PLGA$ コポリマーと混合して、製剤中の放出物質を持続放出する効果的な能力を有する結晶性物質を得ることができる。例えば、結晶性脂肪エーテルアルコール（例：2モルの EO 官能性を含むステアリルポリオキシエチレンアルコール）は、結晶性 $CYSC$ または末端封止結晶性生崩壊性ポリマーと混合することにより、結晶性が高められ非共有結合性 CYC キャリアを形成することができる。

10

【0154】

CYC キャリアの作製

CYC キャリアは、いかなる方法で作製してもよく、例えば、当業者に公知である技術が用いられる。例えば、 CYC ポリマーは、従来の触媒を用いた乳化重合法、溶液重合法、塊重合法、および懸濁重合法によって作製することができる。従来の添加剤および触媒を用いて、所望される分子量を達成することができる。例えば、 $CYSC$ ポリマーの作製において、アゾおよび過酸化触媒、チオール連鎖移動剤（例：アルキルメルカプタン、ヒドロキシエチルメルカプタン、ブチルメルカプトプロピオネート、およびメルカプト酢酸）、またはアリル連鎖移動剤もしくは制御剤（*regulators*）を用いることができる。重合の種類は、多くの場合、投与される CYC 放出組成物の形態に応じて選択することができる。例えば、ミセルまたはエマルジョンの形態が所望される場合は、乳化重合を用いることができ、所望される場合は放出物質の存在下であってもよい。ヒドロゲルが好ましい場合は、水性または乳化条件下での重合を用いることができる。噴霧乾燥の形態が好ましい場合は、溶媒条件下での重合を用いることができる。

20

【0155】

$CYSC$ グラフトコポリマーを作製する方法は、例えば、 $Y(R_c)$ 部分を含み、所望される場合は $Z(R_z)$ 部分を含んでもよい予め形成されるポリマーを作製し、続いてこの予め形成されるポリマーの末端または中間の反応性部位にて適切なモノマー（ R_c および／または R_z 部分を含んでいてよい）をグラフトさせることを含む。 $CYSC$ ブロックコポリマーを作製する方法は、2もしくは3つ以上の予め形成されるポリマーを作製し、次にこの予め形成されるポリマーを反応させて所望されるポリマーを形成することを含み、この予め形成されるポリマーの少なくとも1つが $Y(R_c)$ 部分を含み、所望される場合は $Z(R_z)$ 部分を含んでいてよく、1もしくは複数のその他の予め形成されるポリマーの少なくとも1つが $Z(R_z)$ 部分を含み、予め形成されるポリマーの各々が、予め形成されるポリマーの末端、もしくは末端間に少なくとも1つの反応性部位を有する。

30

【0156】

例えば、 $CYSC$ ブロックポリマーは、ビニルタイプのマクロモノマーをその他のモノマーと共重合させることで、または $CYSC$ ポリマーを作製し、次にこの官能化ポリマーを、ウレタンブロック、またはエポキシブロック、ポリエーテルブロック、ポリエステルブロック、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、もしくはポリテトラメチレンオキシドブロック、ポリシロキサンプロック、またはポリ（アルキルもしくはアルコキシ）シランブロックを例とする第二のブロック物質と反応させることによって作製することができる。

40

【0157】

特定の除外および条件

本発明の特定の独立した態様は、 CYC ポリマーが以下の特徴の1もしくは2つ以上を有する $CYSC$ ポリマーである可能性を除外する。

(1) ポリマーがブロックコポリマーまたはグラフトコポリマーである；

50

- (2) ポリマーがヒドロゲルである；
- (3) ポリマーが加水分解に対して安定ではない；
- (4) ポリマーがビニルアミドから誘導される部分を含む；
- (5) ポリマーが架橋されている；
- (6) ポリマーが熱可塑性エラストマーである；
- (7) 「b」部分が無水物である；
- (8) ポリマーが15～20モル%のメタクリル酸ユニットを含む；
- (9) ポリマーが20～40モル%のメタクリル酸ユニットを含む；
- (10) ポリマーが15～20モル%のアクリル酸ユニットまたはアルキルアクリル酸
ユニットを含む； 10
- (11) ポリマーが20～40モル%のアクリル酸ユニットまたはアルキルアクリル酸
ユニットを含む；
- (12) ポリマーが18個の炭素原子を含む側鎖を有する；
- (13) ポリマーが12～18個の炭素原子を含む側鎖を有する；
- (14) ポリマーが、Cy部分と、およびカルボキシルまたはカルボキシル塩部分を含
む部分とも直接結合する炭素原子を有する；
- (15) ポリマーが膜の形態である；
- (16) ポリマーがランダムコポリマーである；
- (17) ポリマーがエラストマーである；
- (18) ポリマーが、無水物結合を介してポリマーバックボーンと結合するCYC部分 20
を含む；
- (19) ポリマーが、無水物結合を含むCYC部分を有する；
- (20) ポリマーが、RaおよびRbがいかなる部分であってもよい構造Ra-CO-
O-CO-Rbを有する；
- (21) ポリマーの、Cy部分を含むユニットの含有量が40%を超えない；
- (22) ポリマーが多塩基酸を含む；
- (23) ポリマーのpKaが4を超えない；
- (24) ポリマーが、薬物を含む内部封入部 (interior enclosure
) と薬物が投与される外部体積物 (exterior volume) との間に配置され 30
るゲート膜として用いられる；
- (25) ポリマーが、架橋しているか、または、高融点ブロックを含むブロックコポリ
マーの一部とするか、または多孔性膜、中空繊維、もしくは織物メッシュ内に固定するこ
とを例とするそれ以外の方法で非流動性とされる；
- (26) ポリマーが乳化重合で作製される；
- (27) ポリマーが、ポリマーバックボーン内の繰り返しユニット間に、エーテルおよ
びエステル結合以外の生分解性結合を含まない、および／またはポリマーバックボーンと
Cyとの間にエステルおよびアミド結合以外の生分解性結合を含まない。

【0158】

放出物質

薬物

本発明の使用を通して、広範囲にわたる種々の薬物を送達することができる。CYCキ
ャリアは、1もしくは2つ以上の親水性または疎水性の薬物と会合することができ、例え
ば、低分子量分子、ポリペプチド、タンパク質、炭水化物、ポリヌクレオチド、ヌクレオ
シド、siRNA、免疫グロブリンまたはそのFcもしくはFab画分、環状化合物、アル
カロイド、ベータ-ラクタム、またはその他の抗生物質である。薬物は、神経伝達物質
もしくはホルモンのアゴニストまたはアンタゴニスト、抗精神病薬（例えば、マレイン酸
フルフェナジン、クロルプロマジン、クロルプロマジンヒベンゾエート (chlorpr
omazine hibenzotate)、スルピリド、カルピプラミン塩酸塩、マレイ
ン酸カルピプラミン、クロカプラミン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩、リスペリドン（また
は、ベンズイソオキサゾールおよび／もしくはピペリジンの官能基を含むいずれかの化合 40

物)、クロザピン、オランザピン、およびセルチンドール、およびフルペンチキソール (flupenthixole)、およびペルフェナジン); またはSSRI、であってもよく; または、リンホカイン、モノカイン、ケモカイン、インターロイキンなどのサイトカイン、プロストグランジン (prostoglandins) などの細胞シグナル伝達分子、スタチン、Cox-2 阻害薬、SSRI、カルシウムチャネル遮断薬、向精神薬、ビスホスホネート、抗増殖性薬 (anti-proliferative)、有糸分裂阻害薬、血管新生薬、血管新生抑制薬、ラバマイシンもしくは誘導体などの低分子量分子、抗痛治療薬 (antipain medications)、抗炎症薬、ホルモン、抗骨粗鬆症薬、細胞傷害性薬物、化学療法薬、ならびに避妊薬を含んでもよい。

【0159】

10

具体的な薬物および薬物のクラスとしては、以下のもの、ならびにその前駆体、および薬理学的に活性である誘導体、同類物、および代謝物が挙げられる: - - リスペリドン、オランザピン、アトルバスタチン、セレコキシブ、オメプラゾール、エソメプラゾール、クエチアピン、メトプロロール、ブデソニド、イブプロフェン、ウラシル (例: 5-フルオロウラシル)、ステロイドおよびステロイドのエステルもしくはその他のホルモン (例: エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン、アンドロステロン、コレステロール、ノルエチニドロン (norethindrone)、ジゴキシゲニン、コール酸、デオキシコール酸、およびケノデオキシコール酸)、ホウ素含有化合物 (例: カルボラン)、化学療法ヌクレオチド (chemotherapeutic nucleotides)、薬物 (例: 抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬)、エンジイン (例: カリチアマイシン、エスベラミシン、ダイネミシン (dynemicin))、ネオカルチノスタチン発色団 (neocarzinostatin chromophore)、ケダルシジン発色団 (kedarcidin chromophore)、重金属複合体 (例: シスプラチン、カルボプラチン)、ホルモンアンタゴニスト (例: タモキシフェン)、非特異的 (非抗体) タンパク質 (例: 糖オリゴマー、インスリン)、ポリヌクレオチド (polynucleotides) およびオリゴヌクレオチド (例: mRNA 配列)、放射性核種、トキシシン (例: リシンおよび転写に基づく医薬 (transcription based pharmaceuticals))。特定の態様では、薬物は、ボツリヌストキシシン (「ボトックス (botox) 」) などの細菌トキシシンであるかまたはこれを含んでいてよい。

20

30

【0160】

以下の表は、本発明の医薬製剤に組み込んで送達することが可能である代表的ないくつかの薬物を示す。

【0161】

名称	商品名	薬物クラス	M _r / Da	疎水性
アトルバスタチン	Lipitor	スタチン	1,209	あり
シンバスタチン (Symvastin)	Zocor	スタチン	418	あり
セレコキシブ	Celebrex	Cox-2 阻害薬	381	あり
セトラジン (Sertradine)	Zoloft	SSRI	343	あり
オメプラゾール	Losec/Prilosec	PPI	345	あり
エソメプラゾール	Nexium (Prilosecの異性体)	PPI	767	あり
リスペリドン	olanzapine atorvastatin	セレコキシブ	オメプラゾール	エソメプラゾール
アジスロマイシン	Zithromax	抗生物質	749	なし
クエチアピン	Seroquel	SSRI	883	あり
メトプロロール	Seloken/Toprol	ベータ遮断薬	653	なし
ブデソニド	Pulmicort/Rhinocort	抗炎症性ステロイド	431	あり
クラリスロマイシン	Biaxin	抗生物質	748	あり
パロキセチン	Paxil	SSRI	375	なし
オキシコドン	Oxycontin	オピオイドアゴニスト	351	なし
リスペリドン	Risperdal	向精神薬 (Psychotrope)	410	あり
アレンドロネート	Fosamax	ビスホスホネート	325	なし
ベンラファキシン	Effexor	SSRI	314	なし
アムロジピン	Norvasc	Caチャネル遮断薬	567	あり
オランザピン	Zyprexa		312	あり
ランソプラゾール	Prevacid	PPI	369	あり
フルオキセチン	Prozac	SSRI	345	なし
フィナステリド	Proscar	ステロイドアンタゴニスト	372	あり
シルデナフィル	Viagra	PDE5アンタゴニスト	667	なし
ロスバスタチン	Crestor	スタチン	1001	あり

10

20

30

40

【0162】

用いることができる薬物としては、腫瘍細胞の死滅に用いられる化学療法薬、例えば、
 (1) ブスルファン、シクロホスファミド、およびメルファランを例とする、癌細胞のDNAを破壊するアルキル化薬、
 (2) カルムスチンおよびロムスチンを例とする、DNA修復に必要である癌細胞の酵素を阻害するニトロソウレア、
 (3) 5-フルオロウラシル、メトトレキサート、およびフルダラビンを例とする、癌細胞のDNAおよびRNAの両方を阻害する抗代謝薬、
 (4) プレオマイシン、ドキソルビシン、およびイダルビシンを

50

例とする、癌細胞の細胞膜を変化させるのに加えて癌細胞のDNAを阻害する抗腫瘍抗生物質、(5)ドセタキセル、エトポシド、ビンクリスチン、およびビンブラスチン、およびビノレルビン为例とする、癌細胞でのタンパク質合成に必要である酵素を阻害する有糸分裂阻害薬、ならびに(6)インジウム-111 (^{111}In)、イットリウム-90 (^{90}Y) を例とする、放射線放射によって癌細胞を破壊する放射性同位体、が挙げられる。

【0163】

持続放出の用途に用いることができる薬物としては、例えば、抗痛治療薬 (anti-pain medications) (例：モルヒネ類似体)、抗精神病薬 (例：リスペリドン)、抗炎症薬 (例：ステロイド、またはブデソニドなどのNSAID)、ホルモン (例：テストステロンまたはプロゲステロン)、コレステロール低下薬 (例：スタチン)、骨粗鬆症薬 (ビホスホネート (biphosphonates))、抗血管新生薬 (例：抗VEGF)、および避妊薬が挙げられる。用いることができる薬物には、本明細書に記載のいずれの薬物の誘導体 (本明細書にて、これらに限定されないが、薬理的に活性な代謝物、または類似体、アゴニスト、誘導体、変異体、同類物、または異性体のいずれをも含むと定義する) をも含まれる。

【0164】

リガンド標的化 (Ligand-Targeted) ポリマー薬物送達

特定の態様では、CYCキャリアには、標的受容体分子と特異的に結合するリガンドが組み込まれる。標的受容体分子は、癌細胞などの特定の種類の標的細胞表面上に存在する。リガンドは、モノマーに共有結合している受容体を持つモノマーの共重合によってポリマー製剤中へ組み込むことができる。別の選択肢として、リガンドは、共有結合が関与しておらず、リガンドとポリマーとの会合が、単なる物理的混合物として、またはイオン結合、水素結合、ファンデルワールス力、もしくは疎水性／親水性相互作用によって可能であるその他のいずれの手段によっても、本発明の医薬製剤中へ組み込むことができる。リガンドは、標的の細胞表面上で発現される分子と特異的に結合し、例えば、癌性細胞を例とする標的細胞上で差別的に過剰発現される受容体タンパク質である。

【0165】

例えば、多くの種類の細胞が、その細胞表面上で数多くの葉酸受容体を発現し、それは非癌性細胞よりも多い。葉酸、または誘導体、または葉酸塩の一部 (portions of folate) を、医薬製剤中へその作製中に物理的に混合してよく、または製剤の結晶化もしくは沈澱の後に形成された粒子に外部から添加してもよい。葉酸塩分子は、標的癌細胞上の葉酸受容体と特異的に結合する。カルボプラチン、またはシスプラチン、またはタキソールを例とする化学療法薬を、後に特定の細胞標的へ送達することができるように、CYCキャリアと混合するか、または水素結合もしくはその他の方法でこれと結合させることができる。従って、ある態様では、製剤は、SCCモノマー、ヒドロキシエチルメタクリレート、およびジメチルアミノエチルメタクリレートの混合物から誘導された僅かに塩基性／中性のCYS Cポリマー、ならびに例えばメトトレキサートを例とする抗癌薬である薬物を含む。1つのそのような態様では、製剤の作製中に、葉酸を、CYS Cポリマーおよび薬物と混合するか、または製剤の単離の後に製剤に添加し、それによって、薬物製剤粒子の表面上に葉酸が濃縮される。外部の熱刺激に曝露されると、カプセル化または結合されたメトトレキサートを例とする薬物は、CYCキャリアが結晶性構造からアモルファス構造へ変化する際に放出される。別の選択肢として、薬物の放出は、例えば、水和、膨潤、浸透圧による放出 (osmotic expulsion) の1もしくは2つ以上により、およびポリマーの透過性を高めることにより、熱以外の手段で刺激することもできる。

【0166】

リガンド標的化ポリマー薬物送達系を用いて、公知の標的化癌治療薬を送達することができる。例えば、低分子量分子薬物を用いて、癌細胞の増殖に参与する特定の酵素および増殖因子受容体 (GFR) を遮断することができる。このような薬物は、シグナル伝達阻

害薬として作用する。本発明で用いることができるそのような薬物の1つは、消化管間葉性腫瘍および特定の種類の慢性骨髄性白血病を治療するためのGleevec（登録商標）（STI-571またはメシル酸イマチニブ）である。用いることができる別の薬物は、進行非小細胞肺癌の治療に用いられるIressa（登録商標）（ZD1839）である。この薬物は、多くの種類の癌細胞によって過剰産生される上皮増殖因子受容体（EGFR）を標的とする。

【0167】

アポトーシス誘発薬を組み込むこともできる。そのような薬物の1つは、多発性骨髄腫の治療に用いられるVelcade（登録商標）である。Velcadeはプロテアソームを遮断し、それによって細胞の機能および成長の調節が補助される。その他のアポトーシス誘発薬としては、白血病、非ホジキンリンパ腫、および固形腫瘍の治療のためのGenasense（商標）が挙げられる。Genasenseは、腫瘍細胞の生存を促進するBCL-2の産生を遮断する。

【0168】

その他の考えられる薬物としては、増殖因子受容体と結合するモノクローナル抗体が挙げられ、Herceptin（登録商標）（トラスツズマブ）などである。

【0169】

数多くのその他の腫瘍特異的標的を以下で考察する。以下に記載のリガンドの多くは、低分子量タンパク質（約30～50個のアミノ酸残基）であるか、または僅かに数個の残基（多くの場合3～7個のアミノ酸）の小活性部位を有し、および、例えば共有結合により、本発明に用いられるCYCキャリアと結合することができる。

【0170】

上皮増殖因子受容体（EGFR）は、大部分の結腸直腸癌にて過剰発現される。さらに、ガストリン、CCCK、セクレチン、グルカゴン、ソマトスタチン、およびこれらの同族物であるGタンパク質共役型受容体（GPCR）などの胃腸管（GI）ペプチドホルモンも腸内で発現される。EGFR、GIホルモン、またはいずれかの関連するタンパク質は、EGRF、またはGIホルモン、または相同的なタンパク質、またはその一部と特異的に結合する特異的抗体などのリガンドと共に放出組成物を提供することにより、特異的標的として用いることができる。

【0171】

皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびB細胞非ホジキンリンパ腫を含む数多くの白血病およびリンパ腫は、インターロイキン-2受容体（IL-2R）受容体を発現する。インターロイキン-2受容体を標的とする抗体またはその他のリガンド（例：DAB389IL-2、ONTAK（商標）；Seragen Inc，サンディエゴ，カリフォルニア州）を用いて、本発明のポリマー-薬物製剤を標的化することができる。急性前骨髄球性白血病（APL）で高い発現を見せる細胞表面抗原CD33に対して指向されるモノクローナル抗体を、APL腫瘍細胞に対する本発明の標的化リガンドとして用いることができる。

【0172】

リツキシマブは、悪性B細胞の表面上で発現されるCD20と結合する抗癌モノクローナル抗体である。リツキシマブは、本発明における標的化リガンドとして用いることができる。

【0173】

OPGまたはRANKLと結合する抗体およびその他のリガンドは、多発性骨髄腫腫瘍細胞に対する本発明の標的化リガンドとして用いることができる。

【0174】

正常および悪性の雄ならびに雌の生殖組織における、葉酸受容体（FR）アイソフォーム、アルファおよびベータ、の発現パターンはよく研究されている。葉酸塩、葉酸塩の類似体、および葉酸受容体と結合するその他のリガンドを本発明の医薬製剤へ組み込むことで、種々の腫瘍組織を特異的および／または選択的に標的とすることができる。

10

20

30

40

50

【0175】

前立腺特異的膜抗原 (PSMA) は、主に前立腺癌 (PCa) 細胞で発現されるメタロペプチダーゼである。PSMA と結合するリガンドを本発明の医薬製剤へ組み込むことで、前立腺腫瘍組織を特異的および／または選択的に標的とすることができる。

【0176】

インスリンと類似の活性を有する2種類のタンパク質ホルモンは、インスリン様増殖因子 I (IGF-I) および IGF-II と称される。同時に、異なる親和性でインスリン、IGF-I、および IGF-II と結合するインスリン様増殖因子1受容体 (IGF1R) および IGF2R という2種類の受容体が存在する。IGF2R は、IGF-II を含む乳癌の生物学 (breast cancer biology) と関連する多くのタンパク質に対する細胞表面受容体として作用する。IGF2R は、本発明で用いられる CYC キャリアに結合した糖部分および／またはポリサッカリドを用いて標的化することができる。

10

【0177】

2種類の構造的に関連する受容体、卵巣癌 G タンパク質共役型受容体 1 (OGR1) および GPR4 は、SPC の高親和性分子標的である。腫瘍上のリン脂質に対するそのような受容体は、リゾホスファチジン酸 (LPA)、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC)、および／またはホスファチジン酸 (PA) と結合した本発明で用いられるポリマーに対する理想的な標的であろう。これらの標的と結合するリン脂質などのリガンドを本発明の医薬製剤へ組み込むことで、卵巣およびその他の腫瘍組織を特異的ならびに／または選択的に標的とすることができる。

20

【0178】

別の特異的標的分子は、線維芽細胞増殖因子 (FGF) である。活性化された FGF は、キナーゼカスケードを開始し、これにより、ドッキングタンパク質線維芽細胞増殖因子受容体基質 2 (FRS2α) がリン酸化される。FRS2 ドメインの一部分の抗 FGF 抗体は、腫瘍を標的とするリガンドとして作用することができる。

【0179】

プログラム死受容体リガンド 1 (Programmed death receptor ligand 1) (PD-L1) は、多くの癌において大量に存在する。抗体または IFN-γ または関連する分子などの PD-L1 と結合するリガンドは、癌細胞および組織を特異的ならびに／または選択的に標的とすることができるであろう。

30

【0180】

ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (uPA) に対する糖脂質アンカー受容体 (glycolipid-anchored receptor) は、多くのヒトの癌における浸潤性腫瘍-ストローマ微小環境で過剰発現される。抗体などの uPA と結合するリガンドを本発明の製剤へ組み込むことで、癌細胞を特異的におよび／または選択的に標的とすることができるであろう。

【0181】

CXCR4 は、癌幹細胞の表面で発現されるアルファ-ケモカインストローマ由来因子 1 (alpha-chemokine stromal-derived factor-1) (SDF-1) に対する天然の受容体である7回膜貫通型タンパク質 (seven-span transmembrane protein) である。SDF-1-CXCR4 の軸 (axis) は、SDF-1 の高い発現を示す臓器 (例: リンパ節、肺、肝臓、および骨) に対して輸送/転移を指向することにも関与する。受容体相互作用領域と相同的である SDF-1 の領域を本発明の医薬製剤へ組み込むことで、特に腫瘍細胞の転移を治療または防止するために、癌細胞を特異的に標的とすることができるであろう。

40

【0182】

ノッチシグナル伝達は、膵臓癌に先立つ前悪性の異形成変化に寄与しており、異形成のその他の形態にも関与していると考えられる。ノッチ受容体リガンドを本発明の医薬製剤へ組み込むことで、膵臓癌およびその他の癌細胞を特異的に標的とすることができる。

50

【0183】

さらに、その他の種類のリガンドを本発明の製剤へ組み込むことができ、受容体タンパク質キナーゼ、Gタンパク質共役型受容体、核受容体、リガンド-ゲート型受容体イオンチャネル、マクロファージスカベンジャー受容体、T細胞受容体、ネトリン受容体、VPS10ドメイン含有受容体、4回貫通型（Tetraspan）ファミリータンパク質、イオンチャネル、ABC輸送体、セマフォリンおよびニューロピリン、細胞間情報伝達に関連する膜タンパク質、ならびに末梢およびアンカー膜タンパク質を認識するリガンドが挙げられる。

【0184】

上記の場合の多くでは、リガンドは、癌に関連する標的分子と特異的に結合する抗体または抗体の一部であってよい（Fab部分またはその断片など）。抗体はポリクローナルであってもモノクローナルであってもよく、多くの場合はヒト化されていてよい。そのような抗体は、標準的な公知の方法によって作製することができる。腫瘍関連抗原と特異的に結合するモノクローナル抗体（MAb）を用いて、トキシン、放射性ヌクレオチド、および化学療法薬抱合体を腫瘍へ標的化させる試みが行われてきた。現在までに、腫瘍細胞に対する細胞溶解活性を誘発する種々のモノクローナル抗体が開発されてきた。例えば、P185の細胞外ドメイン、増殖因子受容体（HER2）へ指向されたモノクローナル抗体MuMAb4D5のヒト化型を用いて、ヒトの乳癌の治療が行われる。さらに、リンパ腫と関連するものを含む末梢B細胞の急速な減少を引き起こす、CD20に対するキメラ抗体を用いて、低悪性度のB細胞非ホジキンリンパ腫の治療が行われる。開発段階または臨床試験段階であるその他のヒト化およびキメラ抗体としては、ほとんどの種類の骨髄性白血病細胞上で発現されるCD33と結合する抗CD33抗体が挙げられる。別のものとしては、白血球抗原CD-45（cHuly m3）に対するキメラ抗体である。本発明の製剤には、本明細書で述べる抗体およびリガンドを含むいかなる種類のいかなる標的的特異的リガンドをも、ならびにそのいかなる誘導体および同族体をも組み込んでよい。

【0185】

本発明の医薬製剤は、所望される場合は、以下の特徴の1もしくは2つ以上を有してよい：

（1）製剤は、ヒト対象内に移植された場合、インビボにて、少なくとも30日間にわたって対象へ治療効果用量の薬物を連続的に放出する。

（2）製剤は、ヒト対象内に移植された場合、インビボにて、移植後12時間から30日間にわたって、1日あたり0.1ミリグラムから100ミリグラムの薬物を連続的に放出する。

（3）製剤は、インビトロ（1Lのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中への溶離）であって、PBSのpHは約7.4、37℃、100rpmの攪拌下での溶離、または以下の実施例で述べる試験手順において、（i）製剤からの薬物の平均放出速度が、溶離の最初の168時間のうちのいずれかの24時間で平均して、1日あたり20ミリグラム以下である、および／または（ii）少なくとも30日間のうちのいずれかの24時間で平均して、1日あたり0.1ミリグラムから20ミリグラムを連続的に放出する、および／または（iii）24時間にわたって20重量%以下の薬物を放出する、および／または（iv）溶離の開始後12時間から168時間のうちのいずれかの24時間で平均して、1日あたり25ミリグラム以下の平均速度にて薬物を放出する。

（4）製剤は、経口送達用に適合され、薬物が有する水素結合ドナーは、5個以下、好ましくは10個以下である。

（5）製剤は、経口送達用に適合され、薬物の分子量は、500g／モルより低い。

（6）製剤は、経口送達用に適合され、薬物のLogP（分配係数）は、5より小さい。

。

（7）製剤は、ヒト対象内で皮下または筋肉内に移植された場合、インビボにて、少なくとも30日間にわたって対象へ治療効果用量の薬物を連続的に放出する。

【0186】

医薬製剤の具体的な態様

向精神薬（抗精神病薬）リスペリドン（4 - [2 - [4 - (6 - フルオロベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジル] エチル] - 3 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [4. 4. 0] デカ - 1, 3 - ジエン - 5 - オン）を含む製剤の1つの具体例は、以下の通りである。リスペリドンは、直接、または、例えば、界面活性剤、PEG、ヒト（もしくはウシなど）血清アルブミンと、またはタンパク質などと予め会合させて免疫遮断（immunological shielding）、半減期の延長、および生体利用度の改善を行った後に、CYSCポリマーもしくはその他のCYCキャリアと物理的に混合してよい。製剤は、例えば皮膚下もしくは筋肉内に外套針により、または製剤の溶解温度以上で注入により導入するのに適する成形された固体インプラントを形成してよい。約4mg/日のリスペリドン用量が、多くの患者において精神病エピソードを防ぐのに十分であると考えられる。しかし、耐性および効果の個体差は大きいのもであり得る。従って、本発明では、1から200日間にわたって1から60mg/日が供給されるように製剤することができる。インプラント剤形の利点は、服薬率の上昇であり、これは精神病では主たる問題である。1つの態様では、粉末形態の薬物とCYSCポリマーとを、ポリマーのTmより高い温度にて、例えば42℃から60℃で混合することで、少なくとも50mgのリスペリドンを単一のインプラント用剤形に製剤し、ここで場合によっては溶媒を必要としない。他の場合では、溶媒を用いて相溶性を改善し、続いてこれを除去する。この混合物を冷却し、例えば、固体の長い形状またはおよそ球形状のインプラントへ成形する。他の態様では、単一のインプラント用剤形に製剤されるリスペリドンの量は、少なくとも100mg、または少なくとも200mg、または少なくとも500mg、または少なくとも1000mg、または少なくとも1500mg、または少なくとも2000mgであってよい。ある剤形では、薬物の全量は、3、4、または5グラムまでであってよい。リスペリドンインプラントは、外套針または少しの切開を用いて、対象へ皮下導入される。このインプラントは、少なくとも5、10、15、20、25、30、40、60、または90日間にわたって、1日あたり1から60mg（例えば、1、2、3、4、5、7、10、20、40、80、120、200、または300mg以下）の平均速度でリスペリドンを放出する。1つの代表的な態様では、インプラントは、少なくとも7日間にわたって1日あたり4から12mgの平均速度でリスペリドンを放出する。この間、所望される治療効果が、期間の少なくとも75%で得られる。続いてインプラントを除去するか、またはそのまま残して徐々に分解させてもよい。薬物のより大量のボーラスが所望される場合は、インプラント上部の皮膚の局所領域を、いずれかの好都合な手段によって加熱してよい。

【0187】

他の態様では、インプラントはリスペリドンを、少なくとも7日間、または少なくとも14、21、30、45、60、もしくは90日間にわたって、1日あたり1から20mg、または1日あたり3から100mg、または1日あたり4から30mgの平均速度で放出する。リスペリドンは、リスペリドンの血漿内レベルが、ヒトの治療域内、30または60または90日間にわたって1から125ng/ml、となるような方法および速度で送達される。

【0188】

特定の関連する態様では、リスペリドンは、界面活性剤、PEG、ヒト血清アルブミンと、またはタンパク質と予め会合させてよい。別の態様では、CYSCポリマーは、例えば6から50モノマーユニットの平均長さを有する側鎖を含む。別の態様では、CYSCポリマーは、約12から50アルキルエステルアクリレートまたはメタクリレートモノマーユニットの平均長さを持つ側鎖を有する。

【0189】

特定の態様では、リスペリドンは、ポリマーと物理的に混合され、非共有結合またはイオン結合が薬物とポリマーとの間で形成される。ある態様では、薬物は、水素結合および/またはファンデルワールス力を介してポリマーと会合する。種々の別の選択肢としての

態様では、リスペリドン、静電結合、水素結合、ファンデルワールス力、またはこれらの作用の1もしくは2つ以上の組み合わせによって、C Y S Cポリマーと会合する。この代表的な態様は、いずれの数の薬物にも適用することができる。

【0190】

疼痛を抑制する薬物を放出するために設計される別の態様では、製剤の薬物は、オピオイド、オピオイドアンタゴニスト、合成オピオイド、モルヒネ、フェンタニル、もしくはスフェンタニル (s u f e n t a n y l)、または、末梢もしくは中枢神経対受容体 (p e r i p h e r a l o r c e n t r a l n e r v o u s p a i r r e c e p t o r s) に作用するいずれの種類の局所または全身鎮痛薬であってもよい。そのような態様では、少なくとも3時間、少なくとも6時間、または少なくとも12時間など何時間にもわたって薬剤が放出されて疼痛が治療されるように、ポリマーを皮膚下に移植してよい。製剤は、経口製剤、経皮製剤、またはデポーであってもよい。

10

【0191】

ある態様では、製剤はパッチなどの経皮薬物送達装置の一部であり、ここで、薬物は、C Y S Cポリマー中に混合され、皮膚に対して配置したパッチから放出される。製剤は、ある期間にわたって、薬物を一定して、増加させながら、または減少させながら放出するように作製してよく、または加熱などの刺激に反応して断続的なボラスとして薬物を放出するように作製してもよい。持続的送達のためには、薬物はボラスとしてすぐに放出されるのではなく、およそS字型のパターンにてポリマーから徐々に放出されるものであり、例えば、少なくとも1時間、少なくとも3時間、少なくとも6時間、または少なくとも12、24、36、もしくは48時間にわたるなど、所望される時間にわたっての疼痛の治療のための所望される治療薬送達を得られる。他の態様では、薬物は、少なくとも特定の所望される時間にわたって (例：少なくとも1時間、少なくとも3時間、少なくとも6時間、または少なくとも12、24、36、もしくは72時間にわたって)、およそ一次または零次速度式 (f i r s t o r d e r o r z e r o o r d e r k i n e t i c s) に従って送達することができる。そのような態様では、薬物がポリマーから放出され、ポリマーは皮膚を通して輸送されない。

20

【0192】

薬物の放出は、装置へ熱を印加することによって誘発または増加させることができる。装置は、別個の加熱装置で加熱してよく、または一体化型の加熱ユニットで加熱してもよい。製剤から放出される薬物の量は、加熱の持続時間および装置の温度に依存する。加熱誘発による薬物放出は、医師によって直接もしくは間接的に、または患者によって制御することができる。これにより、必要に応じた疼痛およびその他の状態の治療のための薬物の制御された自己投与が行なわれる。製剤から放出される薬物は、皮膚の表面上に放出されてよく、続いて種々の手段によって皮膚を透過する。一般に、経皮送達は、皮膚膜を通しての受動拡散に依存しているが、皮膚の最外層の特性を改変する水、エタノール (E t O H)、および1-メントール (L M) などの溶剤もしくはエンハンサーを用いることにより、または薬物を皮膚を通して「押し込む」ための電気技術もしくは熱技術の使用により、透過を促進することもできる。このような手段はいずれも、ポリマーと混合して、またはポリマーとは別個に、本発明で用いることができる。フェンタニルなどのオピオイドの送達速度は、経皮パッチの適用後、例えば、約1.0から1000 ng / cm² / 時間の範囲であってよい。

30

40

【0193】

経皮製剤は、C Y S Cポリマーおよび薬物を、所望される場合は含んでよい接着成分と共に混合し、この作製された製剤を可撓性フィルムの中または上に保持してパッチを生成させることによって作製することができる。この可撓性の不透過性フィルムは、パッチ裏面の支持体を形成しており、皮膚に適用される製剤側は、皮膚への適用前に除去される剥離性のカバーで覆っていてよい。製剤側は、少なくともある程度の接着部を含んでおり、接着部は一般に、適用された際にパッチが皮膚に対して密着して製剤が環境から隔離されるように、パッチの周辺部である。そのような態様では、薬物がリザーバーに保持され、

50

ポリマー膜で皮膚から分離されており、その膜の透過性を変化させて薬物送達を可能とすることができる「ゲート」装置（“gating” devices）は除外される。本発明は、ポリマー膜によって皮膚から分離された薬物リザーバーは含まない。本発明では、薬物は、CYSCポリマーと共に一体的に混合されて、薬物-ポリマー製剤を形成する。熱は、化学的または電気的手段によって、または手でこすって摩擦熱を発生させるなどの物理的な手段によっても発生させることができる。加熱素子は、電気熱発生回路の起動を制御する放射線周波数シグナルを用いるなどにより、無許可の起動を防ぐ制御（ロックアウト）素子と機能的に連結させてよい。

【0194】

表3. ポリマー-薬物製剤

（N＝中性ポリマー-薬物相互作用；H＝水素結合ポリマー-薬物相互作用；I＝イオン性ポリマー-薬物結合；L＝リガンド結合ポリマー-薬物相互作用）

ポリマー	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
アトルバスタチン	N	H	H	I	I	I	I	N	N	H
シンバスタチン(Simvastatin)	N	H	H	N	N	N	N	H	H	H
セレコキシブ	N	H	H	H	H	H	H	N	N	N
セルトラリン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
オメプラゾール	N	I	I	H	H	H	H	N	N	N
エソメプラゾール	N	I	I	H	H	H	H	N	N	N
プラバスタチン	N	H	H	I	I	I	I	N	N	H
アジスロマイシン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
クエチアピン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
メトプロロール	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
ブデソニド	N	H	H	N	N	N	N	H	H	H
クラリスロマイシン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
パロキセチン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
オキシドン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
リスペリドン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
アレンドロネート	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
ベンラファキシン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
アムロジピン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
オランザピン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
ランソプラゾール	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
フルオキセチン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
ファナステリド	N	H	H	H	H	H	H	N	N	H
シルデナフィル	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
ロスバスタチン	N	H	H	I	I	I	I	N	N	H
メトレキサート	N	I	I	I	I	I	I	N	N	H
ドキシルビシン(Doxorubicin)	N	I	I	I	I	I	I	N	N	H
ニコチン	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
フェンタニル	N	I	I	N	N	H	H	N	N	N
パクリタキセル	N	H	H	H	H	H	H	N	N	H
シスプラチン	N	L	L	L	L	L	L	N	N	N
フルオロウラシル	N	I	I	H	H	H	H	N	N	N
イブプロフェン	N	H	H	I	I	I	I	N	N	H
アスピリン	N	H	H	I	I	I	I	N	N	H
デキサメタゾン	N	H	H	H	H	H	H	N	N	H
リユープロリド	N	I	I	I	I	I	I	N	N	H

【0195】

放出組成物、放出組成物の作製方法、および放出物質の送達方法

本発明の放出組成物は、CYCキャリアおよびそれと会合した放出物質を含む。ある態様では、放出物質は、CYCキャリアに溶解され、それによって単一相を形成する。他の態様では、放出物質は、CYCキャリア中に別の相として、例えば分散液またはエマルジョンとして、均一または不均一に分布している。ある態様では、放出組成物は、単一相組成物である。他の態様では、放出組成物は、少なくとも2つの相を含み、例えば、CYCキャリアおよび放出物質が別々の相として均一または不均一に分布したマトリックスを含む（上述のように、CYCキャリア中の放出物質の溶液、またはCYCキャリア中の別個の相として均一もしくは不均一に分布した放出物質を含んでよい）。

【0196】

放出組成物のTpは、CYCキャリアのTpと同一であってよいが、CYCキャリアのTpよりもある程度低いことの方が多い。放出組成物のTpは、例えば、22～70℃、35～50℃、38～50℃、37～42℃、もしくは40～47℃、または少なくとも37℃であってよい。

【0197】

組成物は、組成物の意図される用途に応じて、適切ないずれの割合で放出物質を含んでもよい。ある態様では、組成物の重量に対する薬物またはその他の放出物質の重量は、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも5%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも17%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、または少なくとも70%であり、例えば、1～20%、5～30%、10～30%、20～30%、10～50%、または20～50%である。他の態様では、組成物は、0.1～5%の放出物質を含み、例えば、2%まで、3%まで、または4%までである。薬物の高いローディングは、特に持続放出製剤に有用である。ある態様では、本発明は、薬物の高いローディングを抑制されたバースト効果と組み合わせるものである。

【0198】

CYCキャリアは、放出物質の性質、放出組成物が標的部位へ適用される方法、および放出物質が放出される方法を考慮して選択するべきである。例えば、医薬製剤の場合、薬物は、経口錠剤もしくはカプセルとして、非経口皮下注射もしくは静脈内注入として、経皮パッチ投与として、後で外植することができるインプラントとして、直腸投与として、経肺法により、または薬物溶出ステント（drug-eluting stent）を例とする医療装置上の薬物溶出コーティング（drug-eluting coating）として送達することができる。用途に応じて、放出組成物の最も適切である形態は、固体、溶液、コーティング、粒子（例：マイクロ粒子もしくはナノ粒子）、エマルジョン、または懸濁液であってよい。

【0199】

単純な会合の形態は、CYCキャリア中の放出物質の溶液である。この場合、例えば溶液が注射用の医薬製剤である場合、キャリアの存在は、インビボでの薬物の吸収を例とする放出物質の送達を僅かに遅延させるだけである。医薬製剤は、薬物およびCYCキャリアを含む粒子が水性媒体中に均一に分布する分散液、エマルジョン、または懸濁液である場合の方が多い。

【0200】

ある態様では、放出組成物は、1nmから0.5mmのサイズを有する粒子のコロイド分散液を含む。そのような分散液は、界面活性剤の存在下における薬物およびポリマーマトリックスの水性混合物の混合、または超音波処理、または均質化によって作製することができる。薬物および／またはCYCキャリアは、超音波処理または均質化プロセスの間に蒸発する溶媒中に溶解してよい。このプロセスにより、0.1から1000ミクロンのサイズのマイクロ粒子を得ることができる。これらのコロイドおよびエマルジョン混合物は、様々な用途に適切であり得る。例えば、適切な水性媒体中に懸濁させた約50μmを例とする0.1～150μmの直径を有するミクロスフェア粒子は、18～20ゲージの

針を用いた従来のシリンジを通して注射することができる。粒子サイズは、堀場製粒子サイズ分析器 LA 910 を用いて測定することができる。

【0201】

薬物の種類が加工の条件に影響を及ぼし得る。例えばタンパク質など、薬物の中には、ミクロスフェア作製に用いられる従来の乳化によって悪影響を受けるものがあると考えられる。本発明が利用することができる方法は、タンパク質を緩やかにポリマー溶液中に分散させ、この混合物を液体窒素中へ噴霧してポリマーのための凍結した溶媒を抽出し、こうして懸濁および注射に適する安定なタンパク質ミクロスフェアを作製するものである。本発明は、タンパク質の活性およびコンフォメーションを保持する非水性製剤を利用することもできる。

10

【0202】

CYC キャリアおよび放出物質を含む組成物を作製するための1つの方法では、CYC キャリアを溶融し、そして薬物またはその他の放出物質をCYC キャリアと混合し、この混合は、CYC キャリアの T_o より高い温度、通常は T_p よりも高い温度で実施される。そのような混合の間に、ローディング剤、賦形剤、染料、着色剤、香味料、崩壊剤 (disintegrators)、安定化剤を例とするその他の所望される成分を添加してよい。混合は、所望される場合は、混合温度にて液体でありCYC キャリアではない別の物質の存在下で実施してよい。この方法により、所望される場合は、この混合物の融点より高い温度で非溶媒中に懸濁することができ、従って、冷却することにより放出組成物が粒子として固化することができる均一な混合物を得ることができる。この粒子は、洗浄およびろ過し、そして、例えば液体キャリア中に懸濁させ、例えば注射用溶液を作製することができる。溶媒を用いないことが好ましい別の態様では、溶融混合物、またはこの溶融混合物の冷却によって得られる固化物を、公知の手順を用いて、棒状、楕円状、および錠剤を例とする所望される形状へと加工することができる。

20

【0203】

CYC キャリアは比較的低い融点を持ち得るため、混合が比較的低い温度で実施可能であることは、放出物質が、 15°C 超、もしくは 30°C 超、CYC キャリアの T_p より高い温度、例えば 50°C 超、もしくは 65°C 超の温度に曝露されることにより損傷を受ける (例: 変性、または部分的もしくは完全な不活性化) 薬物、例えばペプチドもしくはタンパク質薬物、またはその他の放出物質である場合、特に有益である。そのような方法に用いられるCYC キャリアは、例えば、約 30°C 、 35°C 、 37°C 、 40°C 、 42°C 、 45°C 、 50°C 、 55°C 、 60°C 、 65°C 、 70°C 、 75°C 、または 80°C (もしくは別の選択肢としてこれら以下の温度)、例えば $35\sim 65^{\circ}\text{C}$ 、 $40\sim 65^{\circ}\text{C}$ 、 $45\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $50\sim 65^{\circ}\text{C}$ 、の T_p を有してよい。薬物送達では、一般に、医薬製剤の T_p が対象の体温 (例: 37°C) より高いことが望ましい。しかし、ある態様では、医薬製剤の T_p は、製剤が移植の後に一貫して非固体状態を維持するように、 37°C 未満である。

30

【0204】

別の態様では、マイクロ粒子の作製は、CYC キャリアの溶媒中への溶解、固体もしくは液体薬物またはその他の放出物質のこの溶液中への分散、およびこの混合物の冷水中への急速な分散、もしくはこの混合物のチャンバー中への噴霧によってミクロスフェアまたはマイクロカプセルを形成させることによって行われる。

40

【0205】

マイクロ粒子を作製する別の方法は、水/油/水ダブルエマルジョン法である。例えばタンパク質である薬物を例とする放出物質を含む水相を、有機溶媒中に溶解したCYC キャリアを含む油相中へ、高速均質化条件下にて分散させる。得られた油中水型エマルジョンは、次にポリビニルアルコールなどのポリマー界面活性剤を含む水性溶液中へ分散させ、さらに均質化して水/油/水エマルジョンを作製する。このエマルジョンを数時間攪拌して溶媒を蒸発させ、得られたナノ粒子またはマイクロ粒子をろ過で回収する。

【0206】

50

別の態様では、CYCポリマーを、所望される場合は少量の共溶媒の存在下でもよい乳化重合法を用いるエマルジョンコポリマーとして作製する。次に、エマルジョンに対する相溶性溶媒中の放出物質を添加してよく、これによって、エマルジョンポリマー粒子中への薬物の移動が可能となる。

【0207】

ペプチドおよびタンパク質薬物送達

CYCキャリアのいくつかは、ホルモン（成長ホルモンおよび性ホルモンなど）、LHRH、インスリン、カルシトニン、分泌タンパク質、アルファ-グルコシダーゼ、インターフェロン、エリスロポエチン、抗体薬物抱合体、Fc融合タンパク質、インターフェロン、抗CD20治療薬、第VII、IX、もしくはX因子、モノクローナル抗体、サイトカイン、ケモカイン、細胞周期制御因子、BSAタンパク質、および転写修飾因子を含むがこれらに限定されないタンパク質およびペプチド薬物の送達に特によく適している。

【0208】

タンパク質およびペプチド薬物は、高分子量の加水分解不安定性の分子であり、温度（通常は約60℃より高い温度）、pH、酸、酵素、および低分子量薬物分子の薬物製剤によく用いられるカチオン性およびアニオン性界面活性剤に見られる場合のイオン性基（ionic groupings）によって悪影響を受ける場合が多い。従って、これらは、通常、皮下注射または静脈内（IV）注入によって投与される。従って、その他の手段、例えば経口投与によってタンパク質およびペプチド薬物を送達可能であること、ならびに／または送達後のそれらの放出を延長し、それによって投与に要する注射の回数を低減可能であることが所望される。発明者らは、タンパク質およびペプチド薬物を送達するための現存の方法に付随する問題点を、選択されたCYCキャリアの使用によって緩和することができることを見出した。そのようなCYCキャリアの例としては：

（1）末端封止PLGA（ECC PLGA）をCYSCアクリレートヘグラフトすることによって例えば得られる、CYSCアクリレートブロックおよび末端封止結晶性PLGAブロックを有するブロックコポリマーを含むCYCキャリア、ならびに、

（2）所望される場合は別のCy含有物質、例えば結晶性脂肪酸、結晶性脂肪アルコール、または結晶性脂肪エトキシレートアルコール（crystalline fatty ethoxylate alcohol）を含んでいてよい、CYSCアクリレートおよび／またはECC PLGAのCYC集合体、

である。

【0209】

CYCキャリアの使用により以下を得ることができる：

a) ローディング能力の向上。CYCキャリア、特に両親媒性CYSCアクリレートおよびECC-PLGAは、選択された放出物質、例えばペプチドおよびタンパク質、ならびにその他の薬物と混合した際に相溶性を示すように設計することができる。その結果、所望される場合、高ローディングを得ることができる。例えば、Cy含有モノマーをその他のモノマーと共重合して、選択されたペプチドまたはタンパク質と相溶性を示す両親媒性ポリマーを得ることができる。同様に、ECC-PLGAを、これが、PLGAまたはその他のポリエステルポリマーバックボーン中に乳酸および／もしくはグリコール酸（および／もしくはポリエステルと重合可能であるその他のモノマー）から誘導されるユニットを異なる比率で含有するように作製することができ、ならびに、例えば放出物質およびCYCキャリアの相溶性、例えば溶解性を変化させる結果となる所望される両親媒性を達成するために、結晶性末端封止の量を変化させることができる。

b) 混合能力の向上。許容される送達速度を得るためには高い分子量を有する必要があるエチレン-酢酸ビニルコポリマー（EVA）およびPLGAを例とする現在用いられているポリマーとは異なり、CYCキャリアは、比較的低い分子量および比較的低い融点を有することができる。CYCキャリアは、さらに、ペプチドまたはタンパク質薬物との混合を補助する親水性部分を有することができる。従って、多くの場合、CYCキャリアと放出物質との混合を、75℃未満、特に60℃未満を例とする比較的低い温度で行うこと

が可能である。このことは、放出物質がより高い温度によって悪影響を受ける場合に特に望ましい。従って、CYCキャリアは、タンパク質およびペプチド薬物と、薬物を分解しない比較的低い温度にて容易に混合することができる。

c) 安定性の向上。CYCキャリアに疎水性Cy部分が存在することにより、タンパク質およびペプチド薬物を水性体液から保護することができ、それによってペプチドまたはタンパク質の生崩壊を防ぐことができる。

d) CYCキャリアと薬物との安定で均一な混合物を得ることができることによる、タンパク質およびペプチド薬物を含む薬物の、バーストが低減された繰り返し可能および制御可能な送達。場合によっては、放出組成物は、バースト効果を最小限に抑えるかもしくは実質的に除去するように、および／または治療効果レベルの薬物の持続的な送達を含む、薬物もしくはその他の放出物質の零次、一次、もしくは零次と一次とを組み合わせた放出が得られるように製剤することができる。さらに、場合によっては、放出組成物を、標的部位へ送達された後に外部加熱することにより、薬物またはその他の放出物質を所望される場所および／または時間にて送達することができる。

e) 上述のように、生崩壊性。

【0210】

CYCキャリアは、アモルファスポリマーを例とするその他のポリマーと組み合わせて用いてよい。例えば、放出組成物は、特に、医療用ステントの場合を例とする、膜形成特性が薬物送達特性に加えて重要である場合、良好な膜形成体である単純なアクリレートコポリマーを含んでもよい。

【0211】

ある態様では、ペプチドまたはタンパク質薬物の経口薬物投与を可能とする酸基を有するCYCキャリアを用いることが有用である。Cy部分は、胃の強酸環境下では薬物製剤を保護するが、アルカリ性である小腸における高いpHでは酸基の存在が、拡散による、および生崩壊性CYCキャリアの場合は生崩壊によっても、膨潤および薬物の放出を引き起こす。

【0212】

CYCキャリア中の酸基の存在により、さらに、皮下注射用の適切な水性媒体中の薬物／CYCキャリアマトリックスの微細な懸濁液の作製を可能とすることもできる。注射後、酸含有CYCキャリアは膨潤して「in-situ」ゲルプラットフォームを形成し、そこから、細孔もしくはチャネルの形成による拡散を通して、または生崩壊性ゲルの生崩壊を通してペプチドまたはタンパク質が放出される。

【0213】

ある態様では、CYCキャリア、好ましくはCYSCアクリレートまたはECC PLGAは、放出組成物が注射される生物の正常体温よりも僅かに高いTpを有する。そのような生成物は、例えば静脈内投与し、その後、腫瘍に隣接する癌性領域を例とする所望の場所でペプチドまたはタンパク質薬物が放出されるように、ある種の外部熱源によって活性化することができる。外部加熱の調節により、薬物の放出を、断続的放出またはボラス放出とすることができる。

【0214】

放出の方法

本発明の1つの態様では、本発明の医薬製剤は、制御された方法で放出される。この方法は、所望される場合は、以下の特徴の1もしくは2つ以上を有してよい。

(a) 薬物が、長時間にわたって放出される；

(b) 製剤にローディングされた全薬物の80%以下、好ましくは50%以下、例えば30%以下が、対象への製剤の投与後6時間にわたって製剤から放出される；

(c) 製剤にローディングされた全薬物の50%未満、または10%未満が、対象への製剤の投与後1時間にわたって、または2時間にわたって放出される；

(d) 製剤にローディングされた全薬物の少なくとも75%が、製剤の活性化後30分以内に放出される；

10

20

30

40

50

(e) 投与後の製剤からの薬物放出速度は、以下の条件の1もしくは2つ以上の変化に影響される(すなわち、開始、増加、減少、または終了)。

(i) 加熱を例とする外部からの作用に起因する加熱または冷却、

(ii) 製剤の水和、

(iii) 製剤の酵素への曝露、

(iv) 製剤周囲環境のpHの変化。

【0215】

例えば、ある態様では、製剤は、特定のpHまたはそれを越えるpHにおいてのみ、薬物の治療用量を放出する。例えば、製剤は、酸性pHである水性環境(胃など)では、薬物をほとんどもしくはまったく放出せず、しかし、pH6などのより弱い酸性pH、またはpH7、pH8、pH9、もしくはpH10、もしくはそれを越えるpHなどのアルカリ性pHにおいて、薬物の治療用量を放出するものであってよい。この適用は、胃の酸性環境によって損傷を受けるタンパク質またはペプチドなどの酸不安定性の薬物の経口送達に対して特に有用である。

10

【0216】

薬物のローディングおよび放出

好ましい態様では、本発明は、高い薬物ローディング、低いバースト効果、および特定の薬物に対して所望される特徴が得られるように調節したCYSCポリマー製剤からの薬物の持続放出、のうちの1もしくは2つ以上を提供する。

【0217】

全薬物ローディングとは、製剤中に存在する薬物の量(通常は、重量パーセントで表される)である。薬物は、化学的および/または物理的にCYCキャリアに結合してよく、例えば、製剤中の物理的な封入である。薬物のポリマーへの結合は、共有結合、および/またはイオン結合、および/または水素結合、および/またはファンデルワールス力、および/または疎水性相互作用を介してよい。

20

【0218】

公知の薬物製剤の多くは、薬物含有量が5重量%未満である。例えば、PLGA(ポリ乳酸-ポリグリコール酸コポリマー)およびアモルファスアクリルコポリマーなどの従来から持続放出製剤に用いられるポリマーは、約1%から5%の比較的低い薬物ローディングしか受け入れられない。対照的に、本発明の好ましい態様は、比較的薬物ローディングの高い製剤を提供する。

30

【0219】

特定の薬物に対する薬物のローディングおよび放出特性の調節は、例えば、(a) 薬物分子のCYCキャリアへのイオン性もしくは共有結合性の結合、および/または(b) 結晶性疎水性ドメイン内への薬物分子の捕捉、および/または(c) 疎水性ドメイン内の薬物分子が進行して外部へ到達する必要がある結晶性ドメインの周囲の蛇行経路の発生、および/または(d) 結晶性ドメインが選択的に製剤外部に存在することの確保、に関連する所望される特徴の組み合わせを有するポリマーを選択することによって達成することができる。結晶性ドメインを外部へ選択的に位置させる方法としては、例えば、スピニングディスクを用いて空気中で粒子を形成し、疎水性側鎖を低エネルギー界面へ移動させるか、または、やはり疎水性側鎖を界面へと引き寄せる疎水性媒体中で粒子を形成するか、または、予め形成された粒子を実際にコーティングすることが挙げられる。

40

【0220】

CYCキャリア製剤の薬物ローディングおよび放出特性は、例えば、CYCキャリア中の薬物の溶解性を変化させることによって、および/または薬物がCYCキャリアと相互作用を起こす会合部位を提供することによって制御することができる。例えば、薬物がタンパク質またはポリペプチドである場合、CYCキャリアは、タンパク質もしくはポリペプチド側鎖のカルボキシル基またはアミド基と、イオンのまたは水素結合を通して自然に会合するカチオン性基またはアニオン性基から選択されることが好ましいイオン性基を含んでいてよい。そのようなイオン性基は、CYSCもしくはECCポリマーの一部を形

50

成する適切なカチオン性またはアニオン性モノマーから誘導することができるか、または、例えばモノマー上の三級アミン部位の四級化により、予め形成したポリマー上に続いて作製することができる。四級化は、例えば、メチルもしくはその他のアルキルクロリド、またはジメチルもしくはその他のジアルキルサルフェートで処理することによって実施することができる。

【0221】

より疎水性の高い薬物は、水素結合性基もしくはイオン性基をほとんどまたはまったく持たないCYCキャリアと会合することができる。しかし、そのようなCYCキャリアは、それでも、多くの薬物と会合できるようにイオン性基を含むか、または水素結合能を有してよい。水素結合性基またはイオン性基含有モノマーの濃度が低い。

10

【0222】

持続放出製剤の場合、数日間、数週間、またはさらには数ヶ月間の治療効果用量が必要であり得る。本発明の製剤（コーティングステント、もしくは固体インプラント、もしくはポリマー薬物デポなどの移植された薬物製剤、または装置など）は、少なくとも5時間、少なくとも12時間、少なくとも24時間、少なくとも36時間、少なくとも72時間、もしくは少なくとも100時間、またはさらにそれを超える時間、例えば、少なくとも1週間、もしくは少なくとも2週間、もしくは少なくとも3週間、もしくは少なくとも1ヶ月、もしくは少なくとも3ヶ月、もしくは少なくとも6ヶ月、もしくは少なくとも1年間、の期間の用量を提供することができる。ある態様では、薬物とCYCキャリアとの間の相互作用は、ポリマーから周囲の生理学的環境への薬物の放出を遅延させる。例えば、結晶性側鎖ポリマーの疎水性側鎖と疎水性薬物との相互作用は、CYCキャリアと薬物の解離を遅延させる。薬物が疎水性である場合、薬物は、CYCキャリアの疎水性側鎖と強く会合する傾向にあり、疎水性の弱い（例：水性）環境への放出が遅延される。CYCキャリアのCy部分は、溶融挙動に影響を与えるものであり；キャリアが溶融すると、Cy部分は（当然、CYCキャリアの残りの部分と依然として結合してはいるが）やや可塑剤に似た作用を起こす。一般則として、およびその他の条件が同一として、薬物が放出される速度は、(i) CYCキャリアの結晶性の上昇、(ii) CYCキャリアの分子量の増加、および(iii) 薬物とCYCキャリアとの間の結合の強さの増加、によって低下する。

20

【0223】

本発明の薬物製剤は、制御されたおよび／または持続的な放出が得られるように特に設計することができる。例えば、本発明の薬物製剤は、特定の定められた条件下にて、特定の期間にわたって、特定量以下の薬物を放出するように設計することができる。ローディングおよび放出の速度は、特定の薬物-ポリマー対に依存する。例えば、薬物製剤の単一用量は、剤形中にローディングされた全薬物の5%以下、または別の選択肢として、1%、3%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、もしくは70%以下を、1時間にわたって、または別の選択肢として、3時間、6時間、12時間、18時間、24時間、36時間、48時間、72時間、もしくは前述の数字のいずれかの組み合わせの時間にわたって放出してよい。

30

【0224】

薬物放出の速度は、治療薬投与の主たる期間の間、例えば、治療薬投与の期間の99%超、もしくは95%超、もしくは90%超、もしくは80%超、もしくは75%超、または移植の期間によって定められる期間にわたって、およそ零次であってよい。治療薬投与の主たる期間（例えば、治療薬の投与が発生している期間の間、投与後少なくとも12時間、および薬物放出が治療効果レベル未満まで下がる前）にわたる薬物放出速度の最大変動は、その期間の平均放出速度から50%（または40%、または30%、または20%、または10%）を超えてはならない。

40

【0225】

薬物の血漿濃度は、薬物の血液からの排出速度で相殺される血液中への放出速度に関連する（薬物半減期濃度（half-life concentration））。持続的

50

な薬物送達のための目的は、所望される長期間にわたって薬物の治療血漿濃度を達成することである。所望される治療血漿濃度は、治療域の範囲内の濃度であり、それより低い場合は効果がなく、それより高い場合は薬物が毒性となるか、または別の選択肢としてさらなる有益な効果が得られない。

【0226】

本発明の典型的な態様では、血漿濃度で測定される（しかし、別の選択肢として、臨床測定によって測定される）薬物の治療用量が、少なくとも1時間から少なくとも12ヶ月の範囲の期間にわたって放出される。持続放出に適する代表的な薬物としては、例えば、抗痛治療薬（例：モルヒネ類似体）、抗精神病薬（例：リスペリドンまたはオランザピン）、抗炎症薬（例：ステロイドまたはNSAID）、コレステロール低下薬（例：スタチン）、骨粗鬆症薬（例：ビホスホネート（biphosphonates））、抗血管新生薬（例：抗VEGF）、および避妊薬が挙げられる。避妊薬および骨粗鬆症薬などの特定の薬物の場合、持続放出は、少なくとも2、3、4、または5年を例とする1年を超える期間にわたることが望ましい場合がある。治療用量の避妊薬を3年間にわたって送達するために、前製剤（Prior formulations）（ノルプラント）が用いられてきた。長期間の持続放出製剤は、一般に、皮下を例とする体内の移植用に製剤される。

10

【0227】

ある期間にわたって放出された薬物の量（重量）は、薬物の治療効果血漿濃度、薬物の効力、ならびに種々の対象とする組織内での滞留時間および排出速度を含む薬物動態と関連する。使用時、本発明の医薬組成物からの薬物の放出速度は、移植後の最初の6（もしくは12もしくは24もしくは36）時間の間に、例えば、1時間あたり10 ng以下、または別の選択肢として50 ng、100 ng、500 ng、1000 ng、2500 ng、もしくは5000 ng以下であり、または、他の態様では、1時間あたり10 µg、50 µg、もしくは100 µg、もしくは500 µg、もしくは1000 µg以下であってよい。当然、薬物の所望される放出速度は、その効力、治療域、および半減期に応じて異なる。例えば、リスペリドンは、ある期間にわたって血清濃度が約15 ng/mlから約100 ng/mlまでとなるように放出してよい。約4 mg/日（または、他の研究では1から60 mg/日の間）の放出で、リスペリドンの適切な治療血清レベルが得られることが分かっている。

20

30

【0228】

実際には、薬物は、製剤から放出される際、例えば、腸管腔、胃液、皮下組織、血液、筋肉、結腸腔（colonic space）、体腔、もしくはいずれの周囲組織であってもよい周囲の環境中へ、および／または間質腔中へ放出される。放出速度の測定は、実際には必ずしも容易ではなく、本発明は、本発明の製剤からの薬物放出速度を、米国薬局方に記載のものなどの標準的な方法を用いるなどにより、インビトロで測定する方法を含む。そのような方法の1つは、大量（通常は約1リットル）のリン酸バッファー、pH 7.2を、37 ± 0.5 °Cに維持し、パドル型溶解装置（paddle-type dissolution apparatus）（Electrolab、ムンバイ、インド、より入手可能であるものなど）を用いて100 rpmで攪拌して用いる。薬物放出研究は、一般に、3つの反復サンプルで行い、平均値を算出する。多くの標準的な方法が公知であり、本明細書にて放出速度が記載、考察される場合、そのような放出速度は、このような標準的な方法で算出し、比較することができる。

40

【0229】

ある態様では、製剤は、非常により高い放出速度を誘発する指定された条件によって製剤が活性化される前に、製剤にローディングされた全薬物の20%未満、または15%未満、または10%未満（または、他の態様では、1%、3%、5%、もしくは7%未満）が製剤から放出されるものである。そのような放出の誘発としては、例えば、pHの変化、および／または水和によるポリマーの膨潤、および／または酵素との接触、および／または製剤の加熱が挙げられる。このような加熱には、例えば、上述の手段の1つを利用す

50

ることができる。指定された条件の直後に、製剤は、ポーラスとして急速に、またはある期間にわたって徐々に薬剤を放出してよい。例えば、ローディングされた全薬物の少なくとも50%（または30%、60%、もしくは75%）を、活性化後1、3、5、7、10、20、30、45、60、120、または360分以下の時間にわたって放出してよい。ポーラス放出が必要である態様では、実質的にすべての薬剤が、1、2、もしくは3分以下などの非常に短い時間にわたって放出されてよく、または、より長い放出が所望される他の態様では、30分以下の時間にわたって放出されてよい。

【0230】

ある態様では、CYCキャリアの急速溶融性を用いて、身体に投与し、輸送の間にほとんどもしくはまったく薬物が放出されることなく標的とする疾患部位へ輸送することができる、しかし、その部位においてCYCキャリアを溶融させる標的化した放射線により、その部位で薬物の放出を誘発することができる製剤が提供される。この方法により、必要に応じて、大きな用量の薬物を特に標的部位に送達することができる。このことは、全身的ではなく部位特異的な方法によって最良に送達される毒性のある薬物を扱う場合に特に有用である。部位特異的な送達は、必要とされる用量も低減する。そのような薬物としては、化学療法薬などの細胞毒性薬が挙げられる。外部の放射線源は、例えば、赤外線（IR）または類似の波長の放射線を例とする放射線の集束ビームであってよい。例えば、放射線源は、500～1200nmまたは700～1100nmを例とする、約400～1500nmの波長を有してよい。この熱誘発放出の機構は、製剤が、薬物の放出前に特定の部位へ標的化される態様において特に有用であり得る。そのような態様は、腫瘍組織を標的とし、そこで加熱によって化学療法薬が局所的に放出される製剤を含み、それによって標的部位にて薬物の高濃度なポーラスが提供され、しかし全身的な曝露は最小限に抑えられる。

【0231】

例えば、カルボプラチンなどの化学療法薬を、CYCキャリア、および結腸癌細胞を例とする特定の種類の腫瘍細胞の表面上に差異的に発現される細胞表面受容体と選択的に結合する抗体または葉酸塩などの標的化リガンド（targeting ligand）と共に製剤してよい。この製剤は、例えばエマルジョンとして製剤して、経口送達することができる。このエマルジョンは、胃および腸を通過して結腸へ到達し、そこで選択的に腫瘍組織へ接着する。過剰の製剤は排泄される。赤外線（IR）源を用いて腫瘍部位を標的とし、接着した製剤を加熱してカルボプラチンを標的部位へ高濃度で放出させる。製剤が加熱されるまで、薬物はほとんどもしくはまったく製剤から放出されない。この投与方法は、全身的に送達される薬物の量を低減し、それによって、毒性のある薬物の健全細胞への有害な影響が抑制される。特定の態様では、カーボンナノチューブを例とする放射線によって加熱することができる物質を製剤中へ混合してよい。類似の態様では、液体またはエマルジョンの製剤の静脈内送達を用いる場合があり、ここで薬物製剤は、循環によって到達可能であるいずれの場所の標的にも特異的に結合する。

【0232】

多くの場合（常にではないが）、薬物が最初にバースト放出（burst release）されることは望ましくなく、本発明の特定の態様では、薬物とポリマーキャリア物質の結晶性側鎖との間の相互作用によってバースト効果が低減される。特定の態様では、本発明の製剤は、薬物の最初の放出が治療域の上限閾値を超えないように薬物を放出する。他の態様では、治療域の上限閾値を超えるのが1時間以下（または別の選択肢として、2、3、4、5、もしくは6時間以下）である。特定の態様では、本発明の製剤は、最初の薬物放出の最大値が、薬物放出の平均速度（投与後3～12時間にわたって測定した平均速度）を、50%を超える割合で超えないように薬物を放出する。別の選択肢として、最初の薬物放出の最大値は、投与後6～24時間、または1～12時間、または12～48時間にわたって測定した薬物放出の平均速度を、20%、または30%、または40%、または70%、または100%を超える割合で超えない。本発明の製剤は、多くの場合、対象へ直接移植して、許容されるバースト効果および持続放出を得ることができる。し

かし、ある製剤に対して、特に、治療域の上限が狭いいくつかの特に毒性のある薬物を有する場合、製剤の前処理を行ってインビボでのバースト効果を低減することができる。前処理は、移植の前に、単に製剤をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）もしくは水を例とする生体適合性の液体または溶出バッファー中に、ある時間の間浸漬させることを含んでよい。そのような態様では、固体ポリマー製剤は、パッケージから取り出して、例えば30分間から1時間、溶出バッファー中に投入する。ある態様では、より長い浸漬時間が望ましい場合があり、例えば一晩である。浸漬は、1、3、6、9、12、24、または46時間まで（または別の選択肢として、これらの時間以下）を例とするいずれの持続時間続けてもよい。この浸漬時間で製剤をその液体環境と平衡化させ、ある程度水和させることができ（水和が実際に起こる場合）、それによって、表面に移動してきたいずれの薬物も、または対象へ移植した際にバースト放出をもたらし得るであろういずれの薬物も、この浸漬時間中に放出される。浸漬時間後、製剤は対象中へ移植され、治療域内の薬物の持続放出が得られる。

【0233】

1つの特定の態様では、本製剤は、キットの一部として提供され、ここで、キットは、第一の室内に製剤を、第二の室内に液体（溶出バッファー、例えばPBS）を収容した二室タイプのブリスターパック（two-chamber blister pack）を含み、ここで、作業者は、第一および第二の室の間のシールを破り、液体を製剤と接触させることができる。製剤をその液体中にてある時間、例えば30分間から2時間前処理することで、いかなるバーストも防止される。次に、製剤を無菌状態でパッケージから取り出し、例えば単純な外套針を用いることによる皮下移植により、対象のレシピエントへ移植する。

【0234】

誘発された薬物放出

温度またはpHの変化を用いて、所望される時間および／または場所における薬物の放出を誘発することができる。ある態様では、生物の*in situ*における、体温から体温より高い温度を例とするが、製剤周囲で生物に損傷を与えるような温度よりは低い製剤の温度の僅かな上昇により、CYCキャリアの溶融が引き起こされ、それによって、結晶性構造からアモルファス構造へと変化する。結晶性の喪失および、ヒドロゲルの場合は体積の減少の組み合わせが、薬物の送達に有用である因子である。

【0235】

例えば、集束赤外放射線を体外から適用して、体内の標的を選択的に加熱することができる。ある態様では、薬物が大きく放出されることなく、患者内の特定の場所へ製剤を送達することができる。所望される場合、IRビームを用いて標的を加熱することができ、それによって、所望される場所および時間における薬物のポラス放出が引き起こされる。1つのそのような態様は、標的と特異的に結合するリガンドを含む製剤を用いる。そのようなリガンドは、例えば抗体であってよく、本明細書にてさらに考察する。製剤は、患者に対して、例えば静脈内送達され；リガンドは、製剤が癌組織などの標的と結合して標的で蓄積されることを可能とし；集束IRビームを標的組織へ適用することにより、薬物のポラスが放出される。

【0236】

CYCキャリアと会合した薬物のヒト体内またはその他の生物内での放出を促進する別の方法は、例えば、温湿布、温水、温接触棒（hot contact wand）、温パッド（hot pad）、赤外線、および近赤外線を介する透過熱の1もしくは2つ以上を通して；ならびに／または製剤内で熱を発生させることにより、CYCキャリアに熱を供給することである。例えば、製剤は、特定の範囲の波長の電磁放射線に曝露された場合に熱を発生させる成分を含んでよい。そのような成分としては、例えば、約700～1100nmの範囲の近IR光を吸収するカーボンファイバーナノチューブもしくは粒子、銀粒子、または金粒子が挙げられる。

【0237】

10

20

30

40

50

種々の他の態様では、経皮製剤を皮膚に適用し、化学的または電気的手段によって、または手でこすって摩擦熱を発生させるなどの物理的な手段によって熱を発生させ、薬物のポーラス放出を得ることができる。このような態様は、本明細書にてさらに説明する。

【0238】

製剤は、例えばインターネットまたは病院内のイントラネットなどのコンピュータネットワーク上で送られる放射線周波数シグナルを用いることによって作業者が薬物を放出できるようにする電気機械機構を例とする、薬物の放出を誘発する間接的な放出制御機構を含んでよい。そのような機構は、例えば、ソレノイド、電磁気ゲート、またはその他のマイクロ流体流動制御機構 (microfluidic flow control mechanisms) を用いてよい。そのような機構は、マイクロ流体およびMEMS業界で公知である。間接的に操作される加熱素子を提供して製剤を加熱し、それによって薬物のポーラスを放出してもよい。

10

【0239】

ある態様では、薬物の治療効果用量を所定の時間に放出してよく、ここで、薬物は、以下の条件の変化、(i) 製剤の加熱、(ii) 製剤の水和、(iii) 製剤の酵素への曝露、または(iv) 製剤周囲の環境のpHの変化、の1もしくは2つ以上によって製剤から放出される。

【0240】

製剤の投与方法、および本発明の製剤を用いて治療可能である疾患

本発明の製剤は、種々の方法で投与することができる。代表的な投与の種類としては：経口摂取、注射、非経口投与、経口、皮下、経皮、経粘膜、くも膜下腔内、筋肉内、吸入、および皮膚への適用、が挙げられる。本発明の組成物および装置としては、ロゼンジ、カプセル、錠剤、丸薬、ペッサリー、洗浄液、坐薬、吸入用粉末、クリーム、溶液、懸濁液、経口用懸濁液、エマルジョン、ミセル系、ナノ粒子、ベシクル、ナノカプセル、マイクロカプセル、マイクロ粒子、ミクロスフェア、マイクロ粒子、粒子、ヒドロゲル、丸薬、舌下錠を含む錠剤、デポー、および注射液が挙げられる。時にはヒドロゲルの形態が好ましく、ここで、ヒドロゲルは、粉末として薬物と溶媒中にて混合して、ヒドロゲル／薬物混合物を水和させることができる。

20

【0241】

好ましい製剤および適用経路は、薬物および所望される適用に依存する。持続放出製剤は、所望される放出の期間、身体内または身体上に存在する必要がある、従ってそのような製剤は、インプラント、移植された装置、およびパッチであり、例えば、経皮または経粘膜である。丸薬、カプセル、およびシロップは、酸分解に耐性を持つ経口／胃腸管用製剤に典型的である。酸または厳しい環境の影響を受けやすいことから、ポリペプチドおよびタンパク質は、懸濁液または溶液として注射投与されることが多い。その他の薬物の局所投与は、通常、懸濁液またはクリームの形態である。

30

【0242】

本発明の製剤によって治療可能である疾患としては、これらに限定されないが、心臓疾患、循環器疾患、新生物疾患、関節炎などの炎症および炎症プロセスに関連するすべての疾患、ループスなどの自己免疫疾患、アレルギー、感染性疾患（ウイルス、細菌、真菌、原虫、およびプリオン）、臨床的に有意かどうかに関わらず糖尿病、肥満、およびすべての形態の体重に関連する疾患ならびに障害などの内分泌疾患、高血圧症、精神病、不安症、うつ病またはいずれかの心理学的疾患、耽溺、勃起不全またはいずれかの性機能不全、高コレステロールなどの血液-脂質疾患 (blood-lipid diseases)、アルツハイマー病、脱毛症、プロペシア (propecia)、疥癬、失調症、疼痛、メニエール病、片頭痛、耳鳴症、オステオペロシス (osteoperosis)、受精障害 (fertility problems)、ならびに薬物の投与が妥当である生物のいずれかのその他の疾患、が挙げられる。

40

【0243】

本発明によって治療可能である生物としては、例えば、ヒトならびにウシ、霊長類、ウ

50

マ、ヒツジ、ブタ、イヌ、およびネコを含むその他の哺乳類、ならびに、さらに、鳥類、魚類、有蹄動物、およびアナグマなどのイタチ科のメンバーが挙げられる。

【0244】

その他の医療用途

本発明のその他の医療用途を以下に述べる。それらは：

- 1) カチオン性CYCポリマーを用いたRNA干渉(RNAi)を含むポリヌクレオチドの送達。
- 2) 組織骨格としての生分解性CYCポリマー。
- 3) 眼内挿入物(ocular inserts)としての生分解性CYCポリマー。
- 4) 薬物溶出ステントの用途における生分解性CYCポリマー。

10

【0245】

1. カチオン性CYCポリマーを用いたRNA干渉(RNAi)を含むポリヌクレオチドの送達

ポリ(リジン)などのカチオン性ポリマーと負に帯電したポリヌクレオチドとの複合体化によってポリヌクレオチドを送達することは公知である。そのようなカチオン性ポリマーは、通常、コンフォメーションに柔軟性がある短い側鎖の末端部にアミンを有する。このようなポリマー送達系は、非生体適合性/生分解性、または低い遺伝子トランスフェクション効率などの制限を持つ。カチオン性CYCポリマーは、そのバックボーンおよび/または末端基が、ポリヌクレオチドもしくはその誘導体と相互作用を起こしてポリヌクレオチドの効率的な送達のためのポリヌクレオチド/ポリマー複合体を形成するために利用可能であるアミン基を有するように製剤することができる。そのような複合体、およびポリヌクレオチド送達のためのそのような複合体の使用方法は新規なものであり、本発明の一部を形成する。カチオン性CYCポリマーを用いた送達系は、いくつかの考えられる利点を有し得る。第一に、このポリマーは、生体適合可能、生分解可能、またはヒトの体内から排泄可能であり得る。第二に、このポリマーとポリヌクレオチドとの相互作用によってポリヌクレオチドが安定化され、ポリヌクレオチドの分解が阻止される。第三に、CYCポリマーの化学的多機能性により、細胞の疎水性膜(例：細胞質、リソソーム、エンドソーム、核)をより容易に透過し、従ってトランスフェクション効率が向上する中性または僅かに正に帯電した複合体を作製することができる。最後に、CYCポリマーの化学的多機能性により、ポリヌクレオチドと良好に複合体を形成し、従ってさらにトランスフェクション効率を向上させる可能性を有する種々のポリマーを作製することができる。

20

30

【0246】

本用途のためのCYCポリマーは、ECC-PLGAポリマーおよびその塩であることが好ましい。1つの態様では、カチオン性CYCポリマーは、少なくとも部分的にプロトン化されて、負に帯電したポリヌクレオチドと複合体を形成することが好ましい。このポリマーは、生分解性であっても非生分解性であってもよい。通常、このポリマーは、ポリマーのバックボーンに1もしくは2つ以上のアミンを有する。好ましいポリマーは、バックボーンの繰り返しユニットあたり1もしくは2つ以上のアミンを有する。本発明の別の局面では、ポリマーは、側鎖の末端部、またはバックボーン鎖の末端位にアミンを有してよい。このポリマーは、ホモポリマーであってもコポリマーであってもよい。

40

【0247】

カチオン性CYCポリマーは、上記で定めるように、生体適合性および生分解性であることが好ましい。

【0248】

ポリヌクレオチドは、本技術分野にて公知のいずれの手段でCYCポリマーと複合体を形成してもよい。複合体は、例えばサイズが100マイクロメートルから10ナノメートルの範囲である粒子の形態であってよく、公知の技術を用いて作製することができる。複合体は、医薬賦形剤と組み合わせて、ヒトを含む動物への送達に適する医薬組成物を形成することが好ましい。1つの態様では、ポリヌクレオチド/ポリマー複合体は、ポリヌクレオチドの細胞への送達に有用であるナノ粒子を形成する。この用途に用いられるポリヌ

50

クレオチドは、いずれの核酸であってもよく、これらに限定されないが、RNA、RNA干渉（RNAi）、DNA、リボザイム、DNA-RNAハイブリダイザー（DNA-RNA hybridizer）、およびオリゴヌクレオチドが挙げられる。ポリヌクレオチドは、いずれのサイズまたは配列であってもよく、一本鎖であっても二本鎖であってもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化、リン酸化、末端封止などを含むがこれらに限定されないいずれの手段によって修飾してもよい。このような誘導体は、本技術分野で公知の技術による、塩基、糖、および／またはリン酸結合を含むがこれらに限定されないポリヌクレオチドの官能基の修飾によって作製することもできる。ポリヌクレオチドは、タンパク質またはペプチドをコードするいずれの配列を含んでいてもよい。ポリヌクレオチドは、遺伝子の発現を制御する調節領域を含んでいてもよい。好ましい態様では、本発明におけるポリヌクレオチドは、アンチセンス剤または低分子干渉RNA（siRNA）である。

10

【0249】

2. 組織骨格としての生分解性CYCポリマー

整形、軟組織、軟骨、および神経修復における組織工学のために、細胞または組織骨格のマトリックスとして合成生体材料が用いられることは公知である。通常、このような骨格は、培養液中にて生体材料に細胞を播種することによって作製される。生体材料と細胞との相互作用により、機能組織の同等物を有する3次元骨格／生物学的複合物が得られる。このような骨格は、次に同じ患者に移植して置換組織として機能させることができる。そのような系の中には、ドナー臓器の入手が限定される場合の、または場合によっては（例：若年患者）、不適切な自然置換の可能性がある場合の臓器組織置換に有用であるものもある。生分解性ポリエステルー特にラクチド-グリコリドコポリマーを含む種々の材料がこの研究に用いられてきた。

20

【0250】

本用途では、生体適合性または生崩壊性CYCポリマーが、組織工学の用途における骨格として利用される。CYCポリマーは、マクロ細孔（macropore）間の相互連結性のレベルが高いマクロ細孔構造を含むことができることから、本目的のために有用である。

【0251】

本用途に用いられる好ましいECCポリマーは、上述のものを例とするECC-PLGAタイプのブロックコポリマーである。

30

【0252】

本用途に用いられる好ましいCYCポリマーは、上記で定めるように、生体適合性であり、好ましくは生分解性である。このポリマーは、ビーズ、ディスク、粒子、膜、棒、塊形状（body shape）などを含むがこれらに限定されないいずれの物理的形状であってもよい。好ましいマトリックスは、3次元であり、体液に対する透過性を有するものである。

【0253】

1つの態様では、CYCポリマーマトリックスは、分断された孔壁およびポリマー支柱（interrupted pore walls and polymer struts）を含むマクロ孔質構造を有しており、それは、このような構造によって、3次元組織の成長にとって極めて重要である細胞成長が可能となるためである。本用途の1つの局面では、ポリマー骨格は、ミリメートルのサイズ範囲、好ましくは0.1mmから5mmの範囲のサイズであるマクロ細孔を含む。別の局面では、ポリマー骨格は、50～90%の多孔率を有する。好ましくは、ポリマーのマクロ細孔は相互連結しており、マクロ構造の空隙部は実質的に連続している。

40

【0254】

1つの態様では、多孔性ポリマーマトリックスにおいて、細胞をマトリックス中へ播種した後のサイズの変化は50%未満であり、および／または細胞をマトリックス上へ播種した際の多孔率サイズ（porosity size）の変化は50%未満である。

50

【0255】

ポリマーマトリックスへの細胞の接着を促進するために、好ましいマトリックスは、マトリックスへの細胞の接着を高めるいかなる部分も含んでいてよい。このような部分としては、これらに限定されないが、Arg-Gly-Asp (RGD) および Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg (YIGSR) などの細胞結合ペプチド／タンパク質が挙げられる。細胞結合化合物は、静電力、共有結合、または本技術分野で公知の技術を用いるその他のいずれかの機構により、ポリマー鎖または好ましいマトリックスの表面と結合していてよい。

【0256】

CYC ポリマーマトリックスは、コーティングを有していてよい。コーティングは、静電力、共有結合、またはその他のいずれかの機構によってマトリックスと結合していてよい。コーティング材料としては、これらに限定されないが、PEG、PVE、PEO などの親水性ポリマー、プルロニックなどの両親媒性ポリマー、および骨形成タンパク質 (BMP) などの生物剤 (biological agents)、などが挙げられる。

【0257】

CYC ポリマーは、所望される場合は、以下の1もしくは2つ以上をさらに含んでよい：

(1) 合成または天然ポリマー (疎水性または親水性) ; 例としては、これらに限定されないが、PLGA、ポリ (エチレングリコール)、ポリ (エチレンオキシド)、ポリプロピレンオキシド、ポリプロピレングリコール、ポリ (ビニルアルコール)、ポリウレタン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、糖、およびセルロースの種々の誘導体などが挙げられる。

(2) ポリリジン、コラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、グリコサミノグリカン、ヒドロキシアパタイト、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、およびリン酸カルシウムを含むがこれらに限定されない、アミノ酸、有機または無機化合物、ならびに塩。

(3) 遷移金属酸化物、遷移金属硫酸塩、遷移金属炭酸塩、遷移金属リン酸塩、および遷移金属硝酸塩から成る群より選択される化合物。

(4) 薬理学的に許容される添加剤または賦形剤。

(5) 生細胞、またはタンパク質、ペプチド、ワクチン、DNA、RNA などを含むがこれらに限定されない生物活性剤。

【0258】

本発明の本用途は、溶媒、ポロゲン、およびCYC ポリマーを含有する組成物を用いる多孔性ポリマーマトリックスの作製方法を含む。ポロゲンは生分解可能、または生体適合可能、または排泄可能、または自然由来のものであることが好ましい。通常、多孔性ポリマーマトリックスを作製する方法は、(a) CYC ポリマー溶液およびポロゲンを組み合わせて混合物を形成すること、ならびに (b) ポロゲンをこの混合物から抽出し、実質的に同時にポリマーを沈澱させること、を含む。

【0259】

本発明の本用途は、本発明の生体適合性および／または生崩壊性CYSC ポリマーマトリックスを用いて組織骨格を作製する方法を含む。通常、ポリマー骨格への細胞の播種は、当業者に公知の従来の方法を用いて行う。細胞をポリマー骨格上へ播種し、適切な成長条件下にてこれを培養して、ポリマー骨格上に3次元に成長させる。培養物には、その成長を確立するのに適する媒体を供給する。

【0260】

導入された細胞は、マトリックス内の結合組織と接着し、血管から栄養供給される。これらの物質の要素は、第二の物質で被覆して細胞の接着を向上させることができる。ポリマーマトリックスは、内部へと成長する組織へのアクセスを提供するように構成され、それによって、生存率および機能のために必要とされる数の細胞の接着に適する部位が形成され、ならびに最初に移植された細胞を維持するための血管新生および栄養の拡散が可能

となる。様々な種類の細胞を、本ポリマー骨格全体にわたって成長させることができる。態様では、細胞の種類としては、これらに限定されないが、肝細胞、臍島細胞、線維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞、外分泌細胞、腸由来の細胞、胆管細胞、副甲状腺細胞、甲状腺細胞、副腎 - 視床下部 - 下垂体軸の細胞、心筋細胞、腎臓上皮細胞、腎臓尿細管細胞、腎臓基底膜細胞、神経細胞、血管細胞、骨および軟骨を形成する細胞、ならびに平滑筋および骨格筋細胞から成る群より選択される細胞が挙げられる。

【0261】

1つの態様では、生分解性CYCポリマーマトリックスは、インビボでの移植前に細胞がインビトロで成長する支持体または骨格として作用する（前播種（pre-seeding））。別の好ましい態様では、骨格は、細胞の前播種を行うことなく、インビボで直接用いることもできる。

10

【0262】

態様では、本発明の生分解性CYCポリマー骨格は、骨、軟骨、歯周組織などの結合組織、さらには歯組織、および肝臓または胸部組織などのその他の臓器の成長に適する。

【0263】

1つの態様では、CYCポリマー骨格は、骨または組織の置換などの生物医学的用途に用いることができる。CYCポリマーは、生分解性であってよく、または他の組織を支持するために永続的な骨格が必要である場合、または骨格がフィルターとして用いられる用途においては、生体適合性であるが生分解性でなくてもよい。

【0264】

骨格は、治療薬を含むことができ、例えば増殖因子、遺伝子、および薬物からの生物活性部分のための送達媒体として作用することができる。

20

【0265】

3. 眼内挿入物としての注射用生分解性CYCポリマー

CYCキャリアを含む医薬製剤は、例えば注射用生分解性眼内挿入物として、眼の治療に用いることができる。製剤は、生物学的に不活性、生分解性、非アレルギー性、および涙液に不溶性であってよい。

【0266】

本目的に用いることができるCYCポリマーは、これに限定されないが、ECC-PLGAポリマーが挙げられる。

30

【0267】

CYCポリマーは、好ましくは、生分解性（上記で定めるように）、および涙液に不溶性である。CYCポリマーは、1もしくは2つ以上の生崩壊性CYSCポリマーと1もしくは2つ以上の合成または天然ポリマー（疎水性または親水性）との混合物であってよい。例としては、これらに限定されないが、PLGA、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリプロピレンオキシド、ポリプロピレングリコール、ポリ（ビニルアルコール）、ポリウレタン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、糖、カオリン、タルク、三ケイ酸マグネシウム、およびセルロースの種々の誘導体などが挙げられる。

【0268】

CYCポリマーは、所望される場合は、以下の1もしくは2つ以上と混合してよい。

40

（1）同一または異なるCy部分を有する脂肪酸／アルコールを含むがこれらに限定されない、Cy含有化合物；

（2）炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、およびリン酸カルシウムを含むがこれらに限定されない、アミノ酸、無機塩、または有機化合物；

（3）本技術分野で公知の薬理学的に許容される添加剤または賦形剤。

【0269】

CYCポリマーは架橋してよい。

【0270】

薬物は、CYCポリマー中へいくつかの方法で組み込むことができる。1つの態様では、眼内挿入物および方法は、エステル結合などの不安定な結合を通しての、官能基を有す

50

るCYCポリマーへの薬物の共有結合を含む。薬物は、この不安定な結合の加水分解によって徐々に放出される。

【0271】

本発明の別の態様では、薬物をCYCポリマー中に溶解または分散させ、この混合物を、眼内送達のための適切な形の物品へ成形する。

【0272】

送達すべき活性物質を含有する眼内挿入物は、通常は、いくつかの方法のうちの1つで作製される。例えば、ポリマーを溶融し、活性物質と混合し、装置へと注型成形または射出成形することができる。このような溶融による製造では、CYCポリマーの融点が、薬物が分解するか、またはそうでなければ損傷を受ける温度よりも低い温度である必要がある。薬物を含有する眼内挿入物は、溶液流延法で作製することができ、ここでは、CYCポリマーを溶媒中へ溶解し、薬物をこのポリマー溶液中へ溶解または分散させ、次に溶媒を蒸発させる。溶液プロセスでは、CYCポリマーが有機溶媒に可溶であることが必要である。

【0273】

別の方法は、CYCポリマーと薬物との混合粉末、または活性剤を充填したポリマー粒子の圧縮成形である。

【0274】

眼内挿入物は、挿入が容易であり、送達すべき物質の治療効果量を投与するために長期間眼内に保持させるようにサイズ、形状を定め、適合されることが好ましい。挿入物は、薄い可撓性膜、ビーズ、マイクロ粒子（ミクロスフェア、ナノスフェア、またはマイクロカプセル）、棒、およびディスクなどを含むがこれらに限定されない所望されるいかなる形状であってもよい。挿入物は、所望されるいかなる厚さおよび幅で作製してもよい。

【0275】

眼内挿入物は、コーティングを有してよい。コーティングは、静電力、共有結合、またはその他のいずれかの機構によってマトリックスと結合してよい。コーティング材料としては、これらに限定されないが、PEG、PVE、PEOなどの親水性ポリマー、プルロニックなどの両親媒性ポリマー、および所望される特性のためのその他のいずれかの材料が挙げられる。

【0276】

1つの態様では、送達装置により、単一の投与の後1～7日間またはそれより長い期間での薬物の放出制御が得られ、化合物の放出後に装置の除去の必要がない。

【0277】

この方法によっていかなる薬物も送達することができる。例としては、これらに限定されないが、非ステロイド系抗炎症化合物、麻酔薬、化学療法薬、免疫抑制薬、ステロイド、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、ステロイド系抗炎症薬、および抗凝固薬などの水溶性または水不溶性薬物が挙げられる。

【0278】

異なる局面では、本発明は、薬物を含有しないこと以外は上述と同様の眼内挿入物、およびそのような眼内挿入物を用いて薬物の送達と関連しない恩恵をもたらす方法を提供する。

【0279】

4. 薬物溶出ステントの用途における生分解性CYCポリマー

薬物ポリマー化学の種々のファミリーをステントのコーティングに用いて、ステント手順の効果の向上および薬物溶出特性の制御が行われている。ポリアミド、パリレンもしくはパリレン誘導体、ポリ（ブチルメタクリレート）、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、PLA-PEO、およびPLA-PCLなどのポリマーのポリマーコーティングが報告されている。しかし、このようなポリマーを用いる薬物溶出ステントは、低い生体適合性、ステントの巻き出し（roll down）および拡張の際の不十分な機械的特性、ならびに望ましくない薬物放出特性などの欠点を有する。有益である薬物-ポリマー系は、生

10

20

30

40

50

体適合性であり、十分な機械的特性を有し、特定の薬物に対して所望される溶出速度を提供する必要がある。生体適合性および／または生崩壊性であるCYCポリマーの化学的多機能性により、所望される特性の選択が可能であり、従って、公知の手順の欠点を軽減するための多様な幾何学的設計、支柱サイズ (s t r u t s i z e)、および薬物送達オプションが提供される。

【0280】

本用途は、生体適合性および生分解性CYCポリマーを、ステント上の薬物 - ポリマーコーティングまたは薬物 - ポリマーステントとして薬物溶出ステントの用途に用いることに関する。

【0281】

CYCポリマーの使用に対する本用途の1つの局面は、薬物、および生体適合性、より好ましくは生分解性のCYCポリマーまたはポリマー混合物のコーティングでコーティングしたステントを提供する。CYCポリマーでコーティングされたこのような薬物溶出ステントは、拡張された構成で体内腔へ挿入されるように可撓性であり、体内腔を支持するように剛性でもあり、所望の薬物放出プロファイルを達成する。

【0282】

本用途の別の局面は、体内腔への移植のための生分解性ステントを提供する。特に、本発明は、材料特性の操作を可能とするCYCポリマーまたはポリマー混合物から形成されるステントを提供し、従って、十分な所望される性能が得られる。

【0283】

1つの態様では、本発明のステントの作製またはステントのコーティングに用いられるポリマー材料は、CYCポリマーであってよく、好ましくはECC - PLGAであり、上述したいずれの生崩壊性および生体適合性ポリマーをも含む。特に好ましい態様では、本発明のポリマーは、1もしくは2つ以上のCYCポリマーの混合物であってよい。

【0284】

種々の態様では、CYCポリマーは、以下の1もしくは2つ以上と混合される。

(1) 合成または天然ポリマー (疎水性または親水性)、例えば、PLGA、ポリ (エチレングリコール)、ポリ (エチレンオキシド)、ポリプロピレンオキシド、ポリプロピレングリコール、ポリ (ビニルアルコール)、ポリウレタン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、糖、およびセルロースの種々の誘導体など、

(2) 例えば、脂肪酸／アルコールおよびアルキル化PEGなどであり、所望される場合は、同一もしくは異なるCy部分を含んでよい、結晶性低分子量添加剤、

(3) カーボンナノチューブ、ヒドロキシアパタイト、およびポリマー組成物の機械的特性を向上することができるその他の生分解性添加剤を含むがこれらに限定されない、薬理学的に許容される賦形剤、ならびに、

(4) 標的化薬物放出を補助することが本技術分野にて公知である薬理学的に許容される添加剤または賦形剤。

【0285】

本発明の本用途の1つの局面は、血管疾患を治療するための系を提供し、カテーテル；カテーテルと連結したステント；ステントのフレーム構造上に分散されたCYCポリマーまたはポリマー混合物のポリマーコーティング、を含む。治療薬は、ポリマーマトリックスと接触している。

【0286】

本発明の本用途の1つの局面は、薬物 - ポリマーコーティングステントの製造方法であり、CYCポリマーを含有するポリマー溶液を形成する工程；このポリマー溶液をステントのフレーム構造上に適用する工程；および、このポリマー溶液を乾燥する工程、を含む。

【0287】

CYCポリマーに対する本用途の1つの局面は、血管の状態を治療する方法であり、薬物 - ポリマーコーティングステントを身体の血管内に挿入する工程、および薬物 - ポリマ

10

20

30

40

50

ーコーティングステントから少なくとも1つの治療薬を体内へ溶出させる工程、を含む。薬物-ポリマーコーティングステントは、C Y S C ポリマー、および混合マトリックスと接触する少なくとも1つの治療薬を含む。

【0288】

本発明の本用途の別の局面は、血管疾患を治療するための系であり、カテーテル；カテーテルと連結したC Y S C ポリマーまたはポリマー混合物を含む生分解性ステント、を有する。治療薬はポリマーマトリックスと接触している。

【0289】

生分解性ステントを用いる本発明の本用途の別の局面は、薬物-生分解性ポリマーステントの製造方法であり、C Y S C ポリマーを溶解する工程、このポリマー溶融物に治療薬を分散させる工程、および装置へと注型成形または射出成形するプロセスを適用してステントを形成する工程を含む。

10

【0290】

本用途の別の局面は、血管の状態を治療する方法であり、薬物-生分解性ポリマーステントを身体の血管内に挿入する工程、および薬物-ポリマーステントから少なくとも1つの治療薬を体内へ溶出させる工程、を含む。薬物-ポリマーステントは、C Y C ポリマー、および混合マトリックスと接触する少なくとも1つの治療薬を含む。

【0291】

本発明を用いる装置

種々の装置で、本発明の医薬製剤を利用することができる。そのような装置としては、コーティングされる装置、補綴装置、移植される装置、丸薬、デポー、およびパッチが挙げられる。ある態様では、本発明の製剤は、移植可能な医療装置上にコーティングされる。このような移植される装置としては、ステント、ペースメーカー、カテーテル、スクリュー、止め金、縫合用糸、補綴装置などが挙げられる。このような装置は、浸漬、塗布、スプレー、ミスチング、ローリング、またはその他の方法により、装置の内部または外部表面に製剤を適用することによって作製することができる。いくつかの方法では、製剤をその溶融温度を超えるまで加熱し、装置に適用し、次に乾燥させて固体コーティングを形成させる。

20

【0292】

別の局面では、装置は、例えば皮下注射により、対象の組織中へ蓄積させることができる固体、液体、およびゼラチン質デポーなどの移植されるデポーである。ある態様では、製剤は、その溶融温度を超えるまで加熱され、皮下を例とする所望される場所に注射（またはそうでなければ流入）され、そこで冷却されてデポーが形成され、これが次に *in situ* で薬物を放出する。そのようないくつかの態様では、*T_p* は、体温より僅かに高いだけであり、例えば55℃未満、好ましくは48℃未満であり、それによって、製剤を、不快感または組織の損傷を最小限に抑えて移植することができる。移植されると、製剤は冷却され、結晶化する。このような適用は、梗塞心臓の切除領域内、骨組織内、または皮下 (*subdermally*) などの腔部の内部形状に適合するように成形された移植される装置を提供する際に特に有用であり得る。

30

【0293】

いくつかのデポーの態様を例とするある態様では、製剤は、非ポリマー物質を含み、例えば、酢酸イソ酪酸スクロース (S A I B)、および37℃で少なくとも5000センチポイズの粘度を有し、生理学的周囲条件下にて整然とした結晶とならない水不溶性液体物質であり、例えば、その全体があらゆる点で参照することで本明細書に組み入れられる米国特許第6,992,065号 (Okumu) に記載のものである。S A I Bを例とする、高い疎水性であることが好ましいこのような物質は、薬物のローディングを高め、および/または薬物放出プロファイルを改変することができる。ある態様では、この物質は、C Y C ポリマーと物理的に混合され；他の態様では、そのまま、またはC Y C ポリマー中に組み込んで用いてもよい。

40

【0294】

50

ある態様では、装置は、製剤を蛍光透視法またはX線で造影することができるように、放射線不透過性染料またはその他のマーカーを含有する製剤を含む。バリウム、銀、および金などの多くの放射線不透過性物質が公知であり、用いられる。

【0295】

薬物送達装置

特定の装置を患者へ移植することによって投与することができる薬剤が多く存在する。現在、ポリマーからの膨潤圧によって作動し、小型の円筒形移植容器から薬物を強制的に分散させる市販の装置が存在する。同様の方法にて、CYCキャリア／薬物マトリックスを移植することにより、本発明に従って薬物を投与することができ、CYCキャリアは、所望される場合は、薬物送達装置に用いられることが公知であるその他のポリマーおよび／または製剤成分と共に製剤してもよい。または、CYCキャリアと会合した薬物を、円筒形金属、またはプラスチック管、または装置への流体の流入および装置からの薬物の溶け出しを可能とする孔部を有する装置、から投与することが可能である。移植される装置の使用は、例えば1～2ヶ月間、またはより長期間、例えば6ヶ月間まで、1年間まで、もしくは場合によっては1年を超える期間、という長い期間にわたって薬物の送達を行う場合に特に興味深い。投与可能である薬物の例としてはホルモン、例えば、多くのホルモンと同様に非常に微量を投与する場合がある避妊薬（birth control drugs）であり、そのため、適度なサイズの装置を患者の例えば上腕部に移植して、所望される長期間にわたって薬物を投与することができる。特に、装置を外植する必要がある場合、移植された後は患者に不快感を与えない比較的小さな装置からの少量の薬物の長期間にわたる送達が生望される場合にのみ、この種のインプラントは考慮される。この種の装置が適するであろう別の分野は、抗精神病薬を例とする、単純な経口丸薬の定期的な服薬の遵守が困難である場合が多い患者によって用いられる服薬遵守薬（compliance drugs）の薬物送達である。移植される装置により、患者の服薬遵守を確実にして、患者が経口投与される丸薬剤形の投与計画を遵守しない場合に医療システムにとって高くつく発病を避けるように処方された少量の抗精神病薬の一定で所望される放出が得られる。さらに、移植される装置の使用は、癌を例とする末期疾患からの、または有痛で慢性の背部痛、臀部痛、もしくはその他の神経に起因する疼痛の問題からの慢性または激しい疼痛を有する患者に適する場合がある。さらに、CYCキャリアの溶融挙動により、移植される装置を、体温では薬物は実質的に放出されず、しかし42℃を例とする体温を僅かに超える温度では少量の薬物が放出されるように設計することが可能である。この放出の誘発は、例えば、装置内の非常に小さい応答器への放射線シグナルによってポリマー薬物マトリックスの一部分のみを加熱して薬物の用量を放出させることによって行うことができる。さらに、多くの患者、特に高齢の患者は、薬物治療における過量服薬、または計画とは異なる服薬を行い、それが緊急入院につながる場合が多いことが公知である。従って、長期間にわたって、または長期間にわたる誘発された間隔で、1つの薬物（または場合によっては複数の薬物）を必要とされる用量で送達する装置が求められている。

【0296】

本発明は、ECCキャリアおよび薬物を含有する医薬組成物を含み、以下の特徴の1もしくは2つ以上を含む薬物送達装置を提供する。

a) 患者へ移植することが可能である。利便性のために、装置は、例えば医師が容易に場所を特定することができるように、常に患者の同じ場所（上腕部の内部領域）に移植される。

b) 生体適合性であるが、通常は、より容易に外植可能であるように生崩壊性ではない。

c) 1もしくは2つ以上の薬物を、3～6ヶ月を例とする長期間にわたって、または長期間にわたる誘発された間隔で、必要とされる用量で送達する。

d) 複数の薬物を送達する能力を有する。

e) 好ましくは各セグメントを類似のもしくは異なるセグメントで置換可能とする方法により、互いが接続された複数のセグメントを含む。所望される場合は、一部もしくはす

すべてのセグメントが同一の薬物を送達してよく、所望される場合は同一の用量であってよく、従って、所望される用量の送達が可能となる（例：医師が用量の増減のために特定の薬物のセグメントの特定の数を指定することができるように、各セグメントによって送達される用量の倍数として）。所望される場合は、一部もしくはすべてのセグメントが異なる薬物を送達して、数多くの疾病を同時に治療してよい（例：鬱病、統合失調症、貧血症、高コレステロール症、または心疾患の治療）。各セグメントは、所望される場合は、薬物の送達を可能として隣接するセグメントと接続する生体不活性構造によって支持されていてよい、例えば、薬物／ECCキャリアの固体成形セクションを含んでよい。

f) X線スキャンおよび／またはRFIDタグで造影されるように、セグメントの1もしくは2つ以上が放射線不透過性添加剤を含んでいてよい。

10

【0297】

パーソナルケア用途

ヘアケア、スキンケア、サンケア、カラーケア、およびボディケアを例とするパーソナルケア用途へのSCCポリマーの使用は、例えば、米国特許および米国特許公開第6,540,984号、第6,989,417号、第7,101,832号、および第7,175,832号(Landec Corporation);第5,736,125号(National Starch Corporation);第5,622,694号、第5,662,892号、第5,916,547号、第5,919,439号、第6,074,628号、および第6,113,883号(Procter and Gamble Corporation);ならびに、第6,503,494号、第6,572,869号、第6,361,781号、第6,569,409号、第6,464,969号、第6,565,839号、第7,335,348号、第6,789,550号、第6,811,770号、第6,949,504号、第7,129,276号、第7,255,870号、第6,946,518号、第7,090,420号、第7,083,347号、第2002041857号、第2002127251号、第2003039621号、第2004005279号、第2005188474号、第2005191262号、第2005172421号、第2005191258号、第2004180021号、第2004191200号、第2004228890号、第2005031656号、第2005013838号、第2005142082号、第2005123493号、第2005008667号、第2005031565号、第2005169949号、第2005169865号、第2005261159号、第2005175570号、第2005180936号、第2006078519号、第2005287093号、第2005287183号、第2005287100号、第2005287101号、第2006078520号、第2006130248号、第2006233732号、第2006216257号、第2006292095号、第2006263438号、第2007134192号、第2005137117号、および第2003039671号(L'Oreal)、に開示されている。

20

30

【0298】

これらの特許および特許公開に開示されるSCCポリマーを用いて、種々の無水製剤（口紅またはわきの下用製剤など）の油相の「構造化」もしくは高粘度化、ならびに、ローション、クリームなどを例とする油相および水相を含む製剤の油相の高粘度化を行うことができる。これらのポリマーは、油相中で会合することによってネットワークを作り出すように機能する。これにより、感覚特性（例：質感、触感、および風合い）が改善された高粘度製剤が得られる。SCCポリマーは、ヘアケアスタイリングおよび再スタイリング用製剤にも用いることができ、所望される場合はヘアのスタイリングおよび再スタイリングを加熱／再加熱によって繰り返し行うことができるようなTpを有するSCCポリマーを用いる。

40

【0299】

本明細書で開示されるCYCキャリア、特に生崩壊性CYCポリマーは、パーソナルケア用途に用いることができ、そのような用途に用いられることが公知であるSCCポリマ

50

ーに対して大きな利点を有することができる。特に、これらは、生崩壊性であることから、特に、パーソナルケア組成物が、家庭の流しおよび排水溝から廃棄されることが多く、従って直ちに生態系の一部となってしまうことを考慮すると、環境にとって好ましいもの（「グリーン」）である。生崩壊性CYCポリマーは、多くの場合、乳酸、グリコール酸、脂肪酸、グリセロールなどの自然の物質へと分解される。生崩壊性CYCポリマーの成分は、分解速度を速くしたりまたは遅くしたりするように選択することができ、例えば、ブロックコポリマーのブロックの選択による。パーソナルケア組成物が生崩壊性でないポリマーを含有することが望ましい場合であっても、そのようなポリマーの一部を生崩壊性CYCポリマーで置換することができる場合が多い。

【0300】

パーソナルケア組成物に用いるのに適するCYCキャリアとしては、これらに限定されないが、生崩壊性CYCポリマーであり、例えば以下のものである：

(a) ECC - PLGAポリマー — 1、2、3、4、もしくは5個以上のCy部分を含む末端封止結晶性PLGAコポリマー。

(b) ラクチドモノマーのメチル基がCy部分で置換されたアルキルポリラクチドポリマー。

(c) PLGA部分は分解して、少量の非生分解性ポリマーユニットがしか残さない、CYS C - PLGAブロックコポリマー。

(d) 例えば以下のような、主鎖の加水分解が可能である（従って生崩壊性である）その他のポリマー。

1) ポリカーボネート

i. 側鎖結晶性ジメチロールプロピオン酸 (DMPA) ポリカーボネート

ii. グリセリンカーボネートからの側鎖結晶性ポリカーボネート

iii. モノグリセリド、ジメチルカーボネート、および、所望される場合は含んでいてよい乳酸／グリコール酸からの側鎖結晶性ポリカーボネート

2) ポリエステル

i. 側鎖結晶性リンゴ酸、クエン酸、または酒石酸ポリエステル

ii. 側鎖結晶性リンゴ酸、または酒石酸PLGAポリエステル

iii. グリシドール、結晶性脂肪酸、および多塩基酸からのポリエステル

iv. 末端封止結晶性PLGAポリオールポリエステル

v. 末端封止結晶性グリセリンカーボネートECC - PLGAポリエステル

vi. ECC - 12 - ヒドロキシステアリン酸PLGAポリエステル

vii. 結晶性脂肪エステルジメチロールプロピオン酸ポリエステル

3) 側鎖結晶性オキサゾリン

4) 結晶性アルキルジオキサノン

5) 側鎖結晶性ヒアルロン酸

【0301】

パーソナルケア組成物は、所望される場合は、以下の特徴の1もしくは2つ以上をさらに有していてもよい。

(a) 組成物は、生分解性CYCポリマーと「自己集合」する長鎖n - アルキル成分を含む化合物を含有してよく、このような成分としては、例えば、脂肪酸、脂肪アルコール、修飾PEG、およびソルビトールを例とするポリヒドロキシ化合物が挙げられ、これらは、n - アルキル基が少なくとも14個、方法、好ましくは18～30個、もしくは18～22個の炭素原子を有するn - アルキルカルボン酸または酸誘導体との反応によってエステル化またはそれ以外で修飾されている。

(b) 組成物は、CYC生分解性ポリマーに加えて、1もしくは2つ以上のその他の合成または天然のポリマーを含んでよく、例えば、PLGA、ポリ（エチレンオキシド）、ポリプロピレンオキシド、ポリ（ビニルアルコール）、ポリウレタン、コラーゲン、ゼラチン、キトサン、または糖である。

(c) 組成物は、無機であってもまたは有機であってもよい添加剤を含んでよく、例え

ば、カオリン、タルク、三ケイ酸マグネシウム、およびセルロースの種々の誘導体である。

【0302】

本発明のパーソナルケア組成物は、いかなる種類のものであってもよく、参照することで本明細書に組み入れられる特許および特許出願に開示されるものが含まれる。これらは、例えば、顔、身体、髪、まつ毛、唇、肌、頭皮、爪などへのいかなるパーソナルケア用途にも用いることができる。これらは、例えば、消臭剤、制汗剤、口紅、化粧品、ローション、クリーム、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、ヘアケア、カラーケア、スキンケア、サンケア、ヘアスタイリング、ヘア再スタイリング、シャンプー、コンディショナー、マニキュア液、ジェルおよびオイル、クリーム、ハンドクリーム、ナイトク

10

【0303】

組成物は、さらに、参照することで本明細書に組み入れられる特許および特許出願に開示されるものを含む広範囲に及ぶ添加剤のいずれをも含有してよい。この添加剤は、例えば、UV吸収剤、香料、殺生物剤、抗菌剤、殺菌剤、酸化防止剤、保存料、消毒剤、酵素、栄養素、ミネラル、および局所的にまたは全身的に、生理学的にまたは薬理的に活性である医薬品を含む薬物、であってよい。

20

【0304】

農業および水産養殖業における用途

本発明に用いられるCYCキャリアは、農業および農業用途のための組成物に有用である。この組成物は、例えば、農業および農業用途に有用であることが公知である数多くの生物活性物質のいずれをも（CYCキャリアに加えて）含んでよい。そのような生物活性物質としては、これらに限定されないが、肥料、殺生物剤、殺虫剤、および殺真菌剤が挙げられる。生物活性物質の具体例としては、チラム、フルジオキサノイル（Fludioxaonil）、キャプタン（Captan）、リバル（Rival）、およびエプロン（Apron）、ならびにイミダクロプリド（imidacloprid）、クロチアニジン（clothianidin）、ジノテフラン（dinotefuran）、およびチオメトキサム（thiomethoxam）などの殺虫剤が挙げられる。本発明の放出組成物を用いて、例えば種子および土壌を含む広範囲の様々な基材を処理することができる。CYCキャリアは、公知の処理組成物の一部として用いることができ、またはCYC放出組成物を個別の工程で適用して、例えば、その全開示事項が参照することで本明細書に組み入れられる米国特許第5,129,180号および第7,175,832号（Landec Corporation）に記載のような公知の処理を改良することができる。

30

【0305】

CYCキャリアを適切に選択することにより、生物活性物質の放出速度を制御することができ、多くの場合、周囲温度、および基材自体または基材周囲の媒体の水分含量が参照される。生物活性物質の放出を制御する能力は、多くの場合、それによって長期間にわたって放出されるようなものである。これは、例えば、種子の発芽および出芽の初期段階、ならびに植物成長の初期に重要であり、そのような制御は、組成物の単一の適用によって、または同一の利益を達成するための複数の適用よりも少ない数の適用を同一もしくは異なる組成物で行うことによって達成することができる。

40

【0306】

ある態様では、特に種子のコーティングに対して、CYCキャリアは、比較的高い分子量を有するCYCエマルジョンポリマーである。他の態様では、特に種子の処理に対して、CYCキャリアは、初期段階の処理、種子の発芽および出芽の間、ならびに関連する農作物の植物成長の初期の間にて、農薬（pesticides）の放出制御を行うための

50

組成物に有用である比較的分子量の低いCYCポリマーである。

【0307】

CYCキャリアは、例えばパーソナルケア用途と関連して本明細書で開示したように、生崩壊性であってよい。

【0308】

CYCキャリアは、例えば、生物活性物質を含む予め形成された組成物に直接添加してよく、またはCYCキャリアと生物活性物質との混合物を、例えば粒子の固体懸濁液として、予め形成された組成物に添加してもよい。

【0309】

CYCキャリアは、そのTpおよび溶融範囲が、有害生物 (pests) によるものを例とする望ましくない影響を基材が最も受けやすいと考えられる温度と適切に関連するように、例えば、有害生物が最も活動的である時に農薬のボラス放出を行って作物の有害生物を攻撃するように、選択することができる。

10

【0310】

本発明の利点は、すべてもしくはほとんどの生物活性物質がCYCキャリアに保持され、放出されるのは所望される時、または所望される期間のみであるために、生物活性物質の必要とされる量が減少するということである。その結果、川および池への流出水の汚染を例とする環境汚染が低減される。

【0311】

SSPポリマー

20

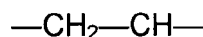
SSPポリマーにおいて、Y_{ch}、b、およびCy部分は、いかなる種類であってもよい (示した定義の範囲内で)。式 (1) の異なる部分を有するSSPポリマーでは、このような部分は、Y_{ch}、b、およびCyの1もしくは2つ以上において互いに異なっていてよい。広範囲にわたる種々のY_{ch}、b、およびCy部分を上に記載している。ZおよびRzphil部分は、いかなる種類であってもよい。式 (2zphil) の異なる部分を有するSSPポリマーでは、このような部分は、ZおよびRzphilの一方もしくは両方において互いに異なっていてよい。式 (2zphil) の広範囲にわたる種々の適切なユニットを上記に記載しており、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、アクリルアミド、メタクリルアミド、AMPS (2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸)、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、ならびにその他の酸素含有および窒素含有モノマーの1もしくは2つ以上から誘導されるかまたは誘導可能であるユニットを含む。式 (1) および式 (2zphil) のこれらの部分は、互いにランダム共重合されたモノマーから誘導することができる。しかし、式 (2zphil) のユニットの式 (1) のユニットに対するモル比が少なくとも2.5 : 1であるという事実から、複数の (2zphil) ユニットの含有ブロックが確実に少なくともいくつか存在する。別の選択肢として、重合は、各種類のユニットの別個のブロックが存在するように実施することもできる。

30

【0312】

SSPポリマーは、当然、式 (1) および (2zphil) と異なる式を有する末端ユニットを含む。この末端ユニットは、例えば、式 (1) および (2zphil) の繰り返しユニットが誘導されるモノマーの1もしくは2つ以上から誘導される末端ユニット、またはそのような末端ユニットを修飾したものであってよい。さらに、SSPポリマーは、所望される場合は、式 (1) および (2zphil) の繰り返しユニットおよび末端ユニットに加えて、異なる式を有する繰り返しユニットを含んでよい。単なる例として、Y_{ch} は、以下の式、

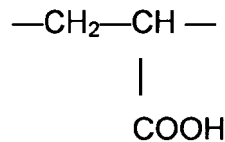
40



の部分であってよく、bは、—CO₂—部分であってよく、およびCyは、例えばステアрилもしくはベヘニルアクリレート、またはその他のn - アルキルアクリレートもしくはメタクリレートから誘導される16 ~ 30個の炭素原子を含むn - アルキル部分であっ

50

てよく；ならびに、(2 z p h i l) ユニットは、アクリル酸から誘導される部分であってよい。



【0313】

結晶性が長鎖アルキル側鎖から誘導される公知の結晶性ポリマーは、不透明である。しかし、驚くべきことに、SSPポリマーには、固体状態で透明であるものがある。そのようなポリマーは、本明細書にて、ナノ結晶性ポリマーと称する。本明細書で用いる「ナノ結晶性ポリマー」という用語は、薄膜に形成してASTM D 1003による試験を行った場合の曇り度の値が、モル比1：1のC18AおよびAAのコポリマーから構成されて同様に薄膜への形成および試験を行った薄膜の曇り度の値未満（好ましくはその0.8倍未満または0.5倍未満）であるポリマーを示す。試験した薄膜は、DSCによる測定において、第一加熱サイクルにて一次溶融転移（first order melt transition）を示す。発明者らは、ナノ結晶性ポリマーの結晶サイズが可視光を散乱させるのに要するサイズよりも小さく、恐らくは100ナノメートル未満であると考えられる。透明な結晶性ポリマーの形成に影響するパラメータは、モノマー、化学組成、分子量、および粘度に関連するだけでなく、結晶化の動力学的プロセスにも影響される。当業者であれば、自身の知識および本明細書の開示事項を考慮して、特定のSSPポリマーがナノ結晶性ポリマーであるかどうかの判定、およびナノ結晶性ポリマーでない場合には、ナノ結晶性ポリマーを得る可能性を高めるためにポリマーにどのような変更を加えるべきかの判断は困難ではないであろう。

【0314】

本発明のSSPポリマーは、所望される場合は、以下の特徴の少なくとも1つを有してよい。

(1) ナノ結晶性ポリマーが所望される場合、このポリマーの分子量(Mn)（上述のように測定）は、少なくとも2000、例えば少なくとも3,000、および／または多くとも100,000、例えば多くとも50,000、または多くとも25,000、または多くとも12,000、特には、多くとも10,000、例えば、3000から12,000、または3000から8000、または4000から6000である。

(2) このポリマーは、ポリアクリレートである。

(3) 式(1)の繰り返しユニットは、例えばC18Aおよび／またはC22Aから誘導される、17～21個の—CH₂—部分を有する直鎖ポリアルキレン部分を含む。

(4) このポリマーのTpは、40～80℃であり、好ましくは42～63℃である。

(5) このポリマーのTpは、同じ式(1)のユニットから実質的に構成されるポリマーのTpよりも、12℃以下の差で低く、好ましくは約10℃以下の差で低い。

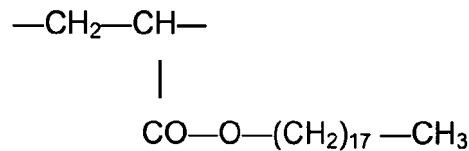
(6) このポリマーの(Tp-To)の値は、10℃未満であり、好ましくは8℃未満、例えば約6℃を例とする5～8℃である。

(7) YchおよびZ部分はすべて同一である。

(8) Rzphil部分は、好ましくは、F_{pi}値が300 J^{1/2} cm^{3/2} mol⁻¹ 超であり、極性が高い（例えば、—COOHおよび—CN部分のF_{pi}値は、それぞれ、420および1100であり、ここで、F_{pi}は、van Krevelanの「Properties of Polymers」に記載の溶解度パラメータの極性成分である）。適切なRzphil部分の例としては、—COOH、—SO₃H、—CONH₂、—CONHR、および—CONR₂が挙げられ、ここで、Rは、例えばアルキルおよび—CNである。

(9) R z p h i l 部分は、3個未満の炭素原子、好ましくは1または2個の炭素原子を含む。

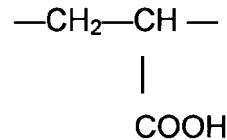
(10) 式(1)のユニットは、以下の式、



のユニットから実質的に構成され、

式(2 z p h i l)のユニットは、以下の式、

10



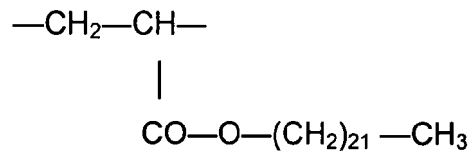
のユニットから実質的に構成され、

式(2 z p h i l)のユニットの式(1)のユニットに対するモル比は、2.5 : 1 から4.5 : 1、例えば2.8 : 1から4.2 : 1であり；ならびに、このポリマーのM n

20

は、好ましくは7000未満、特には約5000である。

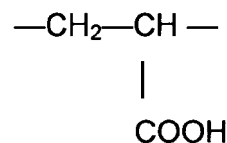
(11) 式(1)のユニットは、以下の式、



のユニットから実質的に構成され、

式(2 z p h i l)のユニットは、以下の式、

30



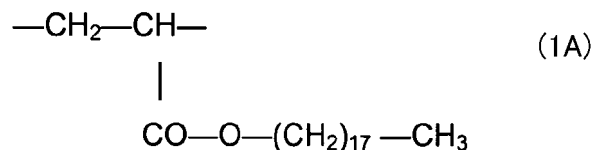
のユニットから実質的に構成され、

式(2 z p h i l)のユニットの式(1)のユニットに対するモル比は、3.5 : 1 から4.5 : 1、例えば2.8 : 1から4.2 : 1であり；ならびに、このポリマーのM n

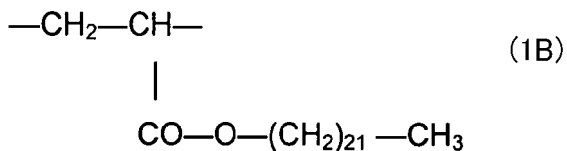
は、好ましくは7000未満、特には約5000である。

(12) 式(1)のユニットは、以下の式、

40

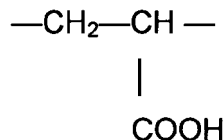


のユニット、および以下の式、



のユニットの混合物から実質的に構成され、

式(1B)のユニットの式(1A)のユニットに対するモル比は、2.1 : 1から2.5 : 1であり；式(2zphil)のユニットは、以下の式、



10

のユニットから実質的に構成され、

式(2zphil)のユニットの式(1)のユニットに対するモル比は、2 : 1から3 : 1、例えば2.2 : 1から2.6 : 1であり；ならびに、このポリマーのMnは、好ましくは7000未満、特には約5,000である。

【0315】

CYSCポリマーにおける大量のコモノマーの添加による通常の効果は、Tpの著しい低下、(Tp-T0)の著しい増加、および融解熱の著しい低下であり、これは、Tpより低い温度にて、大きな結晶性ドメインを形成するほど多くの側鎖結晶性基が存在しないからである。驚くべきことに、本発明のナノ結晶性コポリマーでは、式(2zphil)のユニットの式(1)のユニットに対するモル比が3超、例えば3～6であるという事実にも関わらず、これは発生しない。従って、融点は、式(2zphil)のユニットを持たない同一のポリマーの融点から、少し、約10℃もしくはそれ未満、下がるだけである。このようなモル比であれば、Tpの下げ幅は10℃を大きく超えるはずであると考えられるであろう。さらに、ナノ結晶性コポリマーの溶融範囲は、式(2zphil)のユニットを持たない同一のポリマーとほぼ同じ程度に狭い。

20

【0316】

ナノ結晶性ポリマーでは、Cy部分は、ホモポリマーとほぼ同様に一緒に結晶化すると考えられる。発明者らの理論は、本発明はこの理論の正しさにまったく依存するものではないが、ナノ結晶性コポリマーが、各コモノマーの短いブロックの連続を有してマルチブロックのモルホロジーを与えるモルホロジー主導の構造(morphology-driven structure)を有すること、ならびに、異なるブロックが、恐らくは高度に構造化されたCy基が親水性ユニットのクラスターの周囲に最密構造を形成することにより、結晶化が起こる前に相分離するのに十分な長さであることである(例：アクリル酸から誘導される極性の高いユニット、そのカルボン酸基の水素原子の高い水素結合能による)。さらに、ポリマー結晶のモルホロジーは、結晶化が起こる際のポリマーの粘度に大きく影響され得る。

30

40

【0317】

本発明のSSPポリマーの分子量は、多くの場合、2,000から100,000、好ましくは2,000から50,000、より好ましくは3,000から25,000、および最も好ましくは3,000から12,000である。好ましいナノ結晶性ポリマーの分子量は、通常10,000未満であり、これは、これより分子量が高いと、小さい硬化膜で観察した場合の不透明度および曇り度が増加する傾向にあり、光を屈折させるのに十分な大きさの結晶の存在を示唆するからである。T0近辺の温度によるポリマーのアニーリングは、ナノ結晶性ポリマーの不透明度を高めるものであり、恐らくこれは、結晶性ドメインのサイズがアニーリングプロセスの間に増加し、それによって、結晶化する側鎖を共結晶化させる際の粘度の影響が強調されるからであろう。

50

【0318】

下記のSSPの例は、種々の繰り返しユニットおよび分子量の変動が、ポリマーのナノ結晶性の存在または非存在にいかに影響するかを示すものである。

【0319】

SSPの使用

このような新規なポリマーは、以下の代表的な使用に適する。

【0320】

1) 特にパーソナルケア組成物における増粘剤としての使用

SSPポリマーは、カノーラ油などの単純な植物油を含む油と混合して油中水型エマルジョンまたは水中油型エマルジョンを作製する場合に、水相を増粘して安定なゲルおよびエマルジョンを形成することができる。SSPポリマーは、その組成に応じて、

(a) 水性組成物の良好な増粘剤とすることができ、ここで、水中でゲルを形成し、ならびに酸性条件下にて安定なエマルジョンを形成し(式(1)の繰り返しユニットの式(2zphil)の繰り返しユニットに対するモル比が約4であるSSPポリマー全般)；

(b) 水中でゲルを形成することができ、ならびに酸性条件下にてエマルジョンを安定化させることができ(広範囲にわたる組成のSSPポリマー全般)；ならびに、

(c) 酸性条件下でのみ、水中でゲルを形成し、エマルジョンを安定化させることができる(SSPポリマー全般)。

【0321】

通常、極性モノマーを用いることで水相溶解性が得られ、ポリマーの分子量が増粘の機構を提供するという利点を得られる。この場合、増粘は、ポリマー上の長い側鎖基の分子間および分子内相互作用の結果であり、これらは、重なり合って結晶性ドメインまたは会合するドメインを形成し、および油中水型または水中油型エマルジョンに対して相関する増粘効果を提供する。この効果がpHと関係しないことから、増粘は、低pH、pH=6から7という通常の中性pHより低いpHで行うことができる。従って、SSPポリマーは、自然のヒトの皮膚のpHに近いpH4から6で製剤されるスキンケア製剤のための増粘剤として非常に魅力的である。このようなナノ結晶性ポリマーで増粘されたこれらのスキンケア製剤は、製剤された後は安定であり、乾燥肌に適用した場合、ソフトで独特の質感を有する。このような単純だが強力なナノ結晶性構造は、pH=4から6の範囲で増粘するスキンケア用の配合に対する増粘の興味深い別の手段を提供し、通常はカチオン性増粘剤で増粘効果を得る必要があるが、ここでは、本発明の非中和SSPポリマーによって増粘が得られる。中和後の7かそれより高いpHの溶液において、極性の高い酸基の強い親和性により、最初の膨潤、および結晶性領域の分断が引き起こされる。この結果、この溶液はアモルファスおよび非結晶性となり、依然として酸基の濃度が高いために、低分子量のポリアクリル酸懸濁剤と類似のある程度の増粘性が保持されるが、このような増粘性は、低いpHでのそれよりも少ない。

【0322】

2. 熱剥離性接着剤(Warm-off Adhesives)における使用

SCCポリマーを粘着剤(PSA)の成分として用いることができることは公知であり、この粘着剤は、使用時は強い接着力を持つが、SCCポリマーの溶融温度を超えて加熱するとSCCポリマーがポリマー/基材界面へ移動する結果として急速に接着力を失う。この種の公知のPSAの欠点は、曇った状態となる傾向にあることである。SSPポリマー、特にナノ結晶性ポリマーを含有するPSAは、同様に加熱によって剥離することが可能であるが、特性が改良されており、特に、PSAとしてキャストした場合に、曇りのない透明なフィルムが得られる。このことは、数多くの用途で望ましく、例えば透明ボトルラベルである。PSAは、特にSSPポリマーがアクリル酸またはメタクリル酸から誘導されるユニットを高濃度で含有する場合に、SSPポリマーのTpを超えるまで温度を上昇させることで容易に除去される。別の選択肢として、または追加として、酸基含有SSPポリマーを含むPSAフィルムは、ポリマーの膨潤を引き起こす攪拌アルカリ洗浄浴への曝露によって容易に分解することができる。SSPポリマーを添加することができる熱

剥離性接着剤のさらなる詳細については、例えば Landec の特許第 5, 412, 035 号を参照することができる。

【0323】

3. 冷却剥離性接着剤 (Cool-off Adhesives)

SCC ポリマーを粘着剤 (PSA) の成分として用いることができることは公知であり、この粘着剤は、使用時は強い接着力を持つが、SCC ポリマーの溶融温度よりも十分に低い温度まで冷却すると接着力を失う。この種の公知の PSA の欠点は、曇った状態となる傾向にあることである。SSP ポリマー、特にナノ結晶性ポリマーを含有する PSA は、同様に冷却によって剥離することができるが、特性が改良されており、特に、PSA としてキャストした場合に、より透明なフィルムが得られる。

10

【0324】

4. イオン性膜トンネルとしての使用

ナノ結晶性 SSP ポリマーの酸基または極性基を、ポリマー分子の中央コア部にて互いに近接して集中させた場合、このような集中してイオンが集結した部分 (concentrated ion centers) は、イオントンネルとして作用し、固体または支持されたコーティングされた膜を通してイオンを輸送する。このようなイオントンネルは、有機半導体、例えば電池のセパレータープレートにおいて興味深いものであり得る。この高いイオン輸送能のために、これらのポリマーは固体電解質として適切であり得る。

【0325】

5. 透明懸濁剤としての使用

ナノ結晶性 SSP ポリマーは、微粒子状のナノ粒子を有する透明な懸濁液を形成し、これは、エマルジョンまたは溶液相でのナノ粒子の分散液において望ましい場合が多い。例えば、本発明のナノ結晶性 SSP ポリマーの補助の下、水中油型または油中水型の懸濁液として懸濁させたナノ結晶性酸化亜鉛粒子を含有する透明な日焼け止めジェルの製剤が可能である。ナノ結晶性ポリマーが会合して増粘された極性相中の酸化亜鉛ナノ粒子の透明な懸濁液は、スプレーまたは溶液の好ましい形態であり、本発明の透明なナノ結晶が会合した増粘剤によって可能となる。油中水型エマルジョンとして、より耐水性の高い日焼け止め製剤が得られ、これはより恒久的な日焼け止めに望ましいものであるが、シャワーにおける石鹸によるアルカリ性洗浄でこの透明な日焼け止めは容易に除去される。

20

【0326】

6. 薬物送達剤としての使用

SSP ポリマーは、上記で詳細に説明した方法により、薬物のキャリアとして用いることができる。特に、SSP ポリマー、特にナノ結晶性ポリマーを、水不溶性低分子量分子のキャリアとして用いて、ゲージの狭い針を通して容易に注射することができる安定な小粒子またはゲルを形成することができる。注射は 4 から 5 の低い pH で行うことが可能であり、そして、粒子は体内に入ると、体内のより高い pH によって緩やかに水和し、薬物が持続的な時間にわたって体内へと溶け出すことができる。

30

【0327】

7. エポキシ架橋剤としての使用

SSP ポリマー、特にナノ結晶性ポリマーは、ポリマーのスイッチ温度を超えて溶解されるとポリマーによって容易に架橋される反応性希釈剤中に分散された、安定な架橋剤および潜在的架橋剤として作用することができる。例えば、モル比 1 / 4 の C18A および AA を室温にてエポキシ樹脂と混合し、安定な一液型エポキシ硬化系を形成することができる。ビスフェノール A エポキシ樹脂、例えば Epon 828、を化学量論量または触媒量のナノ結晶性ポリマーと混合し、室温で安定なエポキシ溶液を形成することができる。通常、この方法で混合したエポキシ樹脂であれば、保存中に少しずつ架橋して硬質の架橋ポリマーとなる。本発明のナノ結晶性ポリマーは、エポキシ樹脂と共に安定な一液型硬化系を形成する。ナノ結晶性ポリマーの溶融温度を超えて温度を上昇させると、熱硬化性エポキシ樹脂への急速な硬化が発生する。本発明の酸含有ナノ結晶性ポリマーと混合される好ましいエポキシ樹脂は、Unox 201などを例とする内部オキシラン官能基を持

40

50

つ脂環式エポキシ樹脂であり、これは、内部オキシランのために、外部オキシラン結合よりも酸含有ポリマー架橋剤と素早く架橋する。さらに、エポキシ化大豆油またはエポキシ化Poly BD樹脂も、本発明のナノ結晶性ポリマーと混合して、潜在硬化性エポキシ樹脂接着剤またはコーティング系を得ることができる。透明な結晶性強化剤(toughener)および架橋剤であることに加えて、このポリマーは、触媒として作用するか、または、結合またはマトリックス化した(matrixed)触媒を含むこともでき、この場合エポキシ触媒は共有結合、イオン結合、もしくは会合によって結合しており、これらによって透明なエポキシ製剤へと硬化される。

【0328】

8. ヘアスタイリング添加剤としての使用

従来のSCCポリマーをヘアスタイリング製剤の成分として使用することは公知である。SSPポリマー、特にナノ結晶性ポリマーは、同様に用いることができるが、有利な結果をもたらす。例えば、スタイリングした髪はより良い光沢を有し、このスタイリング製剤はより良好な付着性を有するため、髪的光沢および輝きを保ち、ヘアスタイリング添加剤として剥がれ落ちのないものである。さらに、SSPポリマーの酸含量が高い場合は、髪から容易に洗い流される。

【0329】

9. 潜在的活性スケール除去剤としての使用

SSPポリマー、特にナノ結晶性ポリマーは、潜在的であるが、加熱すると配管および容器からスケールまたは二価カチオンを除去することができる、安定な懸濁溶液を形成することができる。

【0330】

10. イソシアネート架橋剤としての使用

SSPポリマー、特にナノ結晶性ポリマーは、ポリマーイソシアネート潜在的架橋剤として用いることができ、所望される場合はポリウレタン強化剤の存在下であってもよい。

【0331】

11. 透明フロアコーティングとしての使用

そのスイッチ温度を超える温度にて磨き直しおよび形成し直しを行うことができる透明フロアコーティングが、SSPポリマー、特にナノ結晶性ポリマーで可能である。ナノ結晶性ではない従来のSCCポリマーは、望ましくない曇ったフロア仕上げ剤を形成する。さらに、本発明のナノ結晶性ポリマーは、アンモニアまたは水酸化ナトリウムの希アルカリ性溶液を含むアルカリ性除去系の適用によって、フロア仕上げ剤の添加剤として容易に除去することができる。

【0332】

12. 反応性メタリック塗料用懸濁剤としての使用

ナノ結晶性SSPポリマーは、例えば熱硬化性アクリルまたはポリエステルバインダーおよびアミノプラスト架橋性樹脂を主体とするメタリック塗料仕上げ剤用のメタリックフレックの懸濁剤として用いることができる。硬化サイクル中にTpを超える温度に加熱されると、ナノ結晶性ポリマーはバインダーと反応し、最終的なコーティング系の一部となる。未反応の残留ナノ結晶性ポリマーはいずれも、結晶化して不透明な結晶性構造となることがなく、メタリックコーティング膜の輝きを減ずることがない。

【0333】

13. 反応性アクリレートナノ結晶性ポリマーとしての使用

ナノ結晶性SSPポリマーは、布地、紙、および仕上げ系におけるアミノプラスト架橋系の一部分として用いることができる。ナノ結晶性ポリマーは、アミノプラスト樹脂と4から5のpHで混合することで反応性ナノ結晶性酸含有コポリマーの安定な懸濁溶液を与え、これは、コーティングし、続いてポリマーをそのTpを超えるまで加熱して硬化させる。

【0334】

14. コロイド分散剤または懸濁剤としての使用

S S P ポリマーは、融点より低い温度および高い温度で異なる分散特性を有する顔料または分散剤として用いることができ、従って、これにより、溶融温度より低い温度（保存中）では、高粘度化および分散が可能であり、融点より高い温度では、良好な分散特性を維持したまま低粘度化および流動が可能となる。

【0335】

15. 低起泡性界面活性剤としての使用

S S P ポリマーは、ポリマーの T_p より低い温度では、乳化して油中水型または水中油型分散系のためのペーストを形成し、融点より高い温度では、乳化をしたままで、エマルジョンの安定な作業溶液を形成する。

【0336】

16. 接着剤／紙コーティングのための再パルプ化可能添加剤（Repulpable Additive）としての使用

S S P ポリマー、特にナノ結晶性ポリマーは、コーティングに添加して、コーティング中のポリマーの安定で分散した懸濁液を得ることができ、このコーティングは、紙の塗布に用いることで段ボール用ライナーまたは段ボールのベースストック（base stock）が作製され、これは耐水性であり、それ自体および段ボールまたは段ボール用ライナーベース中のその他の樹脂バインダーの再パルプ性が補助される。ポリマーは、単独でまたは他の樹脂と共に膜を形成すると耐水性が非常に強いが、アルカリ性処理溶液の下では高い酸含有量のポリマーは容易に溶解し、ベースストック紙材料からその他のバインダーを分離して浮遊させる補助となる。

【0337】

17. 温度またはその他の指示薬としての使用

シリカを例とする透明な固体を S S P 結晶性ポリマー中に分散させた場合、この固体は視認されない。温度が上昇すると、屈折率が一致しなくなり、シリカが視認されるようになる。屈折率は、例えば、10℃の範囲内で劇的に変化し、続いてより通常の変化となり得る。

【実施例】

【0338】

上記で言及した国際特許公開は、C Y S C ポリマーを含有する医薬製剤の作製および試験の詳細な例を含んでいる。これらの例は、そこで用いられている薬物を他の放出物質に置き換え、対応する変更を行って繰り返し実施し、C Y S C ポリマー、ならびにその他の薬物および薬物ではないその他の放出物質を含有する放出組成物の実証を行うことができる。

【0339】

実施例 E C 1 ～ E C 10

実施例 E C 1 ～ E C 10 は、E C C ポリマーの作製を説明するものであり、以下の表 E C 1 にまとめる。表 E C 1 は、出発物質およびその量をグラムで示し、ならびに種々の生成物の分子量および D S C 特性を示す。実施例で用いられた P L G A ポリマーでは、G A の L A に対する（これらから誘導されたユニットの）モル比は 1 : 1 であった。表の後に、実施例 E C 1 ～ E C 10 の各々で用いられた手順を詳細に記述する。詳細な例の各々の見出しは、その例で作製されたポリマーを示す略語を含んでおり、「P L G A」という形は、ポリマーが未修飾の P L G A であることを示しており〔比較例 E C 1 (C)〕、または「n E C C - P L G A」は、ここで n は 1、2、3、4、もしくは 6 であり、ポリマーが 1、2、3、4、もしくは 6 個の C y 部分を有する末端封止 P L G A であることを示している。

【0340】

表 E C 1

10

20

30

40

実施例番号	EC1	EC1(C)	EC2	EC3	EC4	EC5	EC6(a)	EC6(b)
番号	341-1-3	341-1-0	338-80	341-41-5 R	338-55	338-56	338-75	338-77
GA	51.925	57.011	-	55.53	-	-	-	
LA	70.291	77.175	-	75.18	-	-	-	
C6 PLGA					5.034	-	-	
C22 A	11.15	-	-	-	-	-	-	
C22 OH	-	-	-	5.53	1.145	2.071	-	1.272
EC1	-	-	16.055	-	-	5.033	-	
SUCAN	-	-	2.002	-	-	-	-	
EC2	-	-	-	-	-	-	6.73	
グリセロール	-	-	-	-	-	-	60 mL	
EC6(a)	-	-	-	-	-	-		1.27
To			50.55 Tg16.2		45.95	54.77		52.11
Tp	58	Tg 18.7	57.06 Tg19.2	59.8	54.17	59.89		58.46
Mn	812	1165	633	665	4986	3912		6091
Mw	981	1484	879	1184	7080	7119		14,235

表EC1は次頁につづく

10

20

30

表 EC1 (続き)

実施例番号	EC7 (a)	EC7 (b)	EC8	EC9 (a)	EC9 (b)	EC9 (c)	EC10(a)	EC10(b)
ID 番号	338-91	338-93	338-92	338-85	338-87	338-88	338-83	338-84
C22 酸		2.044				2.504		1.583
SUCAN				1.465				
EC1(C)				15.027				
EC2							7.049	
グリセロール	35 mL		0.282		25 mL		30 mL	
EC3	15.077		8.133					
EC7(a)		3.16						
EC9(a)					9.85			
EC9 (b)						2.2		
EC10(a)								1.86
To		56.69 Tg 9,96	25.37(1) 44.48(2)			51.34		51.54
Tp		60.35 Tg 18.97	30.72(1) 49.29(2)			57.16		57.15
Mn		4774	2479			45,370		6893
Mw		18,385	3373			160,900		15,545

10

20

30

40

50

【0341】

実施例 EC 1 — 1 ECC - PLGA (ID 番号 341 - 1 - 3) の作製

GA、LA、および C22OH をメカニカルスターラを備えた 1000 mL 容器に投入し、140℃に加熱した。15 から 25 分間の攪拌の後、減圧して水を除去した。反応を、減圧下、140℃にて少なくとも 16 時間続けた。透明淡黄色の粘性液体を、まだ熱い間に容器から取り出した。室温に冷却後、85 グラムの不透明固体 (341 - 1 - 3) を得た。

【0342】

実施例 EC 1 (C) — PLGA (ID 番号 341 - 1 - 0) の作製

実施例 EC 1 の手順に従って GA および LA を反応させた。84 g の透明固体 (341 - 1 - 0) を得た。

【0343】

実施例 EC 2 — 1 ECC - PLGA (ID 番号 338 - 80) の作製

ECC - PLGA (ID 番号 341 - 1 - 3) および SUCAN (モル比 1 : 1)、な

らびに触媒量の P T S A を、冷却管およびディーンスタークトラップを取り付けた 250 mL 丸底フラスコ中にて 200 mL のトルエンと混合した。この混合物を、135℃の油浴中、窒素雰囲気下にて、還流しながらマグネティックスターラーバーで一晩攪拌した。温度を 150℃まで上昇させて 2 日間攪拌を続け、その後、4.5 時間かけて蒸留によってトルエンを除去した。反応の進行のモニタリングは、F T I R により、1864 cm⁻¹ および 1782 cm⁻¹ の無水物ピークの喪失、3600~3400 cm⁻¹ の P L G A アルコールのブロードなピークの喪失、ならびに 3300~2400 cm⁻¹ の酸 O H のブロードなピークの増加を通して行った。生成物の精製は、まず 50 mL の温 D C M に溶解し、50 mL の水を添加することで行った。層の分離は分液漏斗で行い、水層を 25 mL の D C M で 1 回抽出した。有機層を 1 つにまとめ、25 mL の水で 3 回洗浄した。D C M 層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、これは重力ろ過で除去した。得られたろ液を減圧濃縮し、16.3 g の生成物 (338-80) を得た。

10

【0344】

実施例 E C 3 — 1 E C C - P L G A (I D 番号 341-41-5R) の作製

G A (55.53 g)、L A (75.18 g)、および C 2 2 酸 (5.53 g) を、実施例 E C 1 の手順に従って反応させた。不透明固体 90 g (341-41-5R) を得た。

【0345】

実施例 E C 4 — 2 E C C - P L G A (I D 番号 338-55) の作製

P L G A (D u r e c t , ペルハム, アラバマ州、より入手した M n が 3127 のポリマー) および C 2 2 酸 (モル比 1:2)、ならびに触媒量の P T S A を、100 mL 丸底フラスコ中にて 30 mL のトルエンと混合した。この混合物を、窒素雰囲気下にてマグネティックスターラーバーで攪拌し、すべての固体が溶解してトルエンが還流するまで 1 時間加熱した。4 時間かけてトルエンを減圧留去し、続いて、窒素雰囲気下にて 140℃で 3.5 日間、反応が完了するまで加熱を続けた。反応の進行のモニタリングは、F T I R により、1708 cm⁻¹ のカルボン酸カルボニルピークの喪失および約 1757 cm⁻¹ のエステルカルボニルピークへの転換 (同一シフトの P L G A エステルカルボニルと重なる)、ならびに 3300~2400 cm⁻¹ の酸 O H のブロードなピークの喪失を通して行った。生成物の精製は、まず 35 mL の温 D C M に溶解し、続いて白色析出物によって曇りが視認されるまでドライアイス上にて 5~10 分間冷却することで行った。ひだ付ろ紙による重力ろ過を行って白色固体を除去した。溶液から溶媒を減圧留去し、4.3 g の生成物 (338-55) を得た。

20

30

【0346】

実施例 E C 5 — 2 E C C - P L G A (I D 番号 338-56) の作製

I D 番号 341-1-3 のポリマーおよび C 2 2 酸 (モル比 1:1)、ならびに触媒量の P T S A を、50 mL のトルエンと共に 250 mL 丸底フラスコ中に投入した。この混合物を、窒素雰囲気下 140℃の油浴中にて、すべての固体が溶解するまで 15 分間マグネティックスターラーバーで攪拌した。2.5 時間かけてトルエンを減圧留去し、続いて、窒素雰囲気下にて 140℃で 3.5 日間、反応が完了するまで加熱を続けた。反応の進行のモニタリングは、F T I R により実施例 E C 4 に従って行った。残留トルエンはすべて 1 時間の減圧下で除去した。生成物の精製は、まず 40 mL の温 D C M に溶解し、続いて白色析出物によって曇りが生ずるまでドライアイス上にて 5~10 分間冷却することで行った。ひだ付ろ紙による重力ろ過を行って白色固体を除去した。溶液から溶媒を減圧留去し、3.5 g の生成物 (338-56) を得た。

40

【0347】

実施例 E C 6 — 3 E C C - P L G A (I D 番号 338-77) の作製

(a) I D 番号 338-80 のポリマーおよびグリセロールを 250 mL 丸底フラスコ中にて混合した。この反応液を、窒素雰囲気下 130℃の油浴中にて、反応が起こるまでマグネティックスターラーバーで一晩攪拌した。反応の進行のモニタリングは、反応混合物の少量サンプルを採取し、D C M で抽出し、F T I R により、3200~2400 cm

50

ー 1 の酸 OH のブロードなピークの喪失、および $3600 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ のグリセロールアルコールピークの出現をモニタリングすることによって行った。生成物の精製は、 100 mL の DCM および 100 mL の水を添加して行い、激しく攪拌および振とうし、分液漏斗へ投入した。得られた層を分離し、水層を 50 mL の DCM で 3 回抽出した。有機層を 1 つにまとめ、 20 mL の水で 3 回洗浄し、次に無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、これは続いてひだ付ろ紙による重力ろ過で除去した。この抽出および洗浄プロセスを水層に対してもう一度繰り返して残留生成物をすべて取り出し、得られたすべての有機層を 1 つにまとめて溶媒を減圧留去し、 1.27 g の中間生成物 (ID 番号 338 - 75) を得た。

【0348】

(b) ID 番号 338 - 75 の中間生成物および C22 酸、ならびに触媒量の PTSA および 200 mL のトルエンを、ディーンスタークトラップを取り付けた 250 mL 丸底フラスコ中にて混合した。この混合物を、 130°C の油浴中で還流しながら窒素雰囲気下にてマグネティックスターラーバーで一晩攪拌した。次に温度を 135°C まで上昇させ、完了するまで還流下にて 24 時間攪拌した。反応の進行のモニタリングは、 $3600 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ のグリセロール OH のブロードなピークの喪失、 $3200 \sim 2400 \text{ cm}^{-1}$ の酸 OH のブロードな広がり の消滅、ならびに 1706 cm^{-1} の C22 酸カルボニルピークの喪失および約 1754 cm^{-1} のエステルカルボニルピークへの転換 (PLGA エステルカルボニルピークと重なる) によって行った。生成物は温 DCM に溶解することで精製し、白色析出物が形成されるまでドライアイス上にて 5 ~ 10 分間冷却し、析出物はひだ付ろ紙による重力ろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮し、 1.93 g の生成物 (ID 番号 338 - 77) を得た。

【0349】

実施例 EC7 - 3 ECC - PLGA (ID 番号 338 - 93) の作製

(a) ID 番号 341 - 41 - R のポリマー、グリセロール (大過剰のモル数)、および触媒量の PTSA を、 100 mL 丸底フラスコ中で混合した。この混合物を窒素雰囲気下にてマグネティックスターラーバーで攪拌し、 130°C の油浴中にて反応が完了するまで一晩加熱した。反応の進行のモニタリングは、反応混合物の少量サンプルを採取し、DCM で小抽出 (mini-extraction) を行い、FTIR により、 $3300 \sim 2300 \text{ cm}^{-1}$ の酸 OH のブロードなピークの喪失、および生成物の $3700 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ のグリセロール OH のブロードなピークの出現によって進行をモニタリングすることによって行った。精製については、 50 mL の水および 20 mL の DCM を反応フラスコに添加し、加温し、すべてが溶解するまで激しく攪拌した。分液漏斗を用い、有機層を分離して水層を 30 mL の DCM で 2 回抽出した。次に有機層を 1 つにまとめ、 20 mL の水で 3 回洗浄し、続いて無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、これはその後ひだ付ろ紙による重力ろ過で除去した。溶媒を減圧留去し、 3.42 g の反応中間体 (ID 番号 338 - 91) を得た。

【0350】

(b) ID 番号 338 - 91 の反応中間体および C22 酸 (モル比約 1 : 2.4)、 65 mL のトルエン、ならびに触媒量の PTSA を、冷却管およびディーンスタークトラップを取り付けた 100 mL 丸底フラスコ中にて混合した。この混合物を窒素雰囲気下にてマグネティックスターラーバーで攪拌し、 135°C の油浴中へ配置し、反応が完了するまで 4.5 日間還流させ、約 4 g の生成物 (ID 番号 338 - 93) を得た。反応の進行のモニタリングは、FTIR により、 $3700 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ のグリセロール OH のブロードなピークの喪失、 $2800 \sim 2300 \text{ cm}^{-1}$ の C22 酸 OH のブロードなピークの喪失、ならびに 1707 cm^{-1} の C22 酸カルボニルピークの喪失および酸のエステル結合への転換による 1750 cm^{-1} のエステルピーク強度の増加によって行った。

【0351】

実施例 EC8 - 3 ECC - PLGA (ID 番号 338 - 92) の作製

I D 番号 3 4 1 - 4 1 - 5 R のポリマーおよびグリセロール（モル比約 2 . 2 5 : 1 ）
、ならびに触媒量の P T S A を、2 5 0 m L 三つ口丸底フラスコ中で混合した。この反応
物をマグネティックスターラーバーで攪拌し、1 3 5 °C の油浴中にて窒素雰囲気下で加熱
した。反応物を、反応が完了するまで 1 . 5 日間攪拌して加熱からはずし、最終生成物（
I D 番号 3 3 8 - 9 2 ）を得た。反応の進行のモニタリングは、F T I R により、特に 2
8 0 0 ~ 2 4 0 0 c m ⁻¹ の酸 O H のブロードなピークの喪失、3 7 0 0 ~ 3 1 0 0 c m
- 1 のグリセロール O H ピークの喪失、およびエステル形成に起因する 1 7 4 9 c m ⁻¹
から 1 7 5 3 c m ⁻¹ への酸カルボニルピークの僅かなシフト（P L G A エステルカルボ
ニルピークと重なる）によって行った。

【0 3 5 2】

実施例 E C 9 - 4 E C C - P L G A （I D 番号 3 3 8 - 8 8 ）の作製

（a）I D 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーおよび S U C A N （モル比 1 : 1 . 1 ）、な
らびに 1 5 0 m L のトルエンを、冷却管およびディーンスタークトラップを取り付けた 2
5 0 m L 丸底フラスコ中にて混合した。この混合物を、1 3 5 °C の油浴中、窒素雰囲気下
にて還流させながらマグネティックスターラーバーで攪拌した。混合物の攪拌は、完全に
反応するまで 3 日間行った。反応の進行のモニタリングは、F T I R により、1 8 6 4 c
m ⁻¹ および 1 7 8 2 c m ⁻¹ の S U C A N ピークの喪失、ならびに 3 7 0 0 ~ 3 3 0 0
c m ⁻¹ の P L G A の O H ピークの喪失によって行った。精製については、約 5 0 m L の
温 D C M および約 5 0 m L の水を反応フラスコに添加し、激しく攪拌した。次に分液漏斗
により層を分離し、水層を各々 3 0 m L の D C M で 2 回抽出した。D C M 層を 1 つにまと
め、次に約 3 0 m L の水で 1 回だけ洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウム上
で乾燥させ、これはその後ひだ付ろ紙による重力ろ過で除去した。溶媒を減圧留去し、1
5 . 0 8 g の中間体 1 （I D 番号 3 3 8 - 8 5 ）を得た。

【0 3 5 3】

（b）I D 番号 3 3 8 - 8 5 の中間体およびグリセロール（大過剰）を、2 5 0 m L 丸
底フラスコ中で混合した。この混合物を、1 3 0 °C の油浴中、窒素雰囲気下にて反応が完
了するまで 2 0 時間マグネティックスターラーバーで攪拌した。反応の進行のモニタリン
グは、F T I R により、3 2 0 0 ~ 2 5 0 0 c m ⁻¹ の酸 O H のブロードなピークの喪失
、および 3 7 0 0 ~ 3 2 0 0 c m ⁻¹ のグリセロールアルコールピークの出現によって行
った。この反応物の精製は、約 5 0 m L の温 D C M および約 5 0 m L の水をフラスコに添
加して激しく攪拌することで行った。次に、分液漏斗中にて層を分離し、水層を各々 5 0
m L の D C M で 2 回抽出した。すべての有機層を 1 つにまとめ、各々約 4 0 m L の水で 3
回洗浄した。次に、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、これはその後ひだ付ろ
紙による重力ろ過で除去した。溶媒を減圧留去し、2 . 4 1 g の中間体 2 （I D 番号 3 3
8 - 8 7 ）を得た。

【0 3 5 4】

（c）I D 番号 3 3 8 - 8 7 の中間体および C 2 2 酸（モル比 1 : 4 . 5 ）、ならびに
触媒量の P T S A を、1 5 0 m L のトルエンと共に 2 5 0 m L 丸底フラスコ中にて混合し
た。この混合物を、窒素雰囲気下マグネティックスターラーバーで攪拌し、冷却管および
ディーンスタークトラップを取り付けた状態で還流させながら 1 3 5 °C の油浴中にて攪拌
した。混合物の攪拌は一晩行い、この時点で溶媒を排出し、フラスコを減圧下に置いて残
留トルエンを除去した。次に、この反応物を、反応完了まで窒素雰囲気下 1 3 5 °C の油浴
中にて 2 4 時間攪拌し、加熱からはずした。反応の進行のモニタリングは、F T I R によ
り、3 7 0 0 c m ⁻¹ から 3 2 0 0 c m ⁻¹ のブロードなグリセロール O H ピークの喪失
、3 1 0 0 ~ 2 4 0 0 c m ⁻¹ のブロードな酸 O H の広がり の喪失、ならびに 1 7 0 3 c
m ⁻¹ の C 2 2 酸カルボニルピークの喪失および約 1 7 5 7 c m ⁻¹ のエステルカルボニ
ルピークへの転換（P L G A エステルカルボニルピークと重なる）によって行った。生成
物は、サンプルを溶解する温 D C M に溶解することで精製し、白色析出物で曇りが生ずる
までドライアイス上にて 5 ~ 1 0 分間冷却した。析出物はひだ付ろ紙による重力ろ過で除
去し、ろ液を減圧濃縮して 2 . 9 1 g の最終生成物（I D 番号 3 3 8 - 8 8 ）を得た。

【0355】

実施例 E C 1 0 — 3 E C C - P L G A (I D 番号 3 3 8 - 8 4) の作製

実施例 E C 6 の手順に従って行ったが、実施例 E C 2 からの生成物 (3 3 8 - 8 0 、 7 . 0 4 9 g) および 3 0 m L のグリセロールを用い、中間体 3 3 8 - 8 3 を得た。実施例 E C 6 に従い、中間体 3 3 8 - 8 3 (1 . 8 6 g) を C 2 2 酸 (1 . 5 8 3 g) と反応が完了するまで反応させた。精製後、2 . 8 4 g の生成物 (3 3 8 - 8 4) を得た。

【0356】

E C C ポリマーおよび比較ポリマーを含有する医薬製剤の作製および試験

薬物 (リスベリドンまたはジクロフェナクナトリウム) とポリマーとの薬物ローディング量 9 . 1 % の混合物の作製は、薬物 / ポリマー / T C M の比 = 1 / 1 0 / 3 5 (重量 / 重量 / 重量) にて T C M 中 7 0 ° C で薬物をポリマーと混合し、続いて 7 0 ° C のオーブン中で T C M を蒸発させ、残留 T C M を 7 0 ° C の減圧下で除去することによって行った。薬物 / ポリマー混合物は、ポリマーの T p よりも高い温度で単一相を形成した。放出サンプルは、2 0 m L のシンチレーションバイアル (2 8 × 6 1 m m = O D × H) 中にて、作製したポリマー / 薬物混合物 0 . 5 グラムをバイアル中にローディングし、6 5 ~ 8 0 ° C まで加熱し、混合物を流動させて互いに融合させることにより、薄く平らなディスク形状に作製した。混合物を T p より低い温度まで冷却後、平滑で均一な表面を有する固体ディスクがバイアルの底に形成された。

【0357】

リスベリドンサンプルの放出試験

リスベリドンサンプルの試験は、ポリマー / 薬物ディスクを p H = 5 . 5 のバッファー溶液 (イオン強度 5 0 m M 、 N a C l 1 1 5 0 m M 、および 0 . 0 1 重量 / 体積 % の T w e e n - 2 0 を含有) 1 2 . 6 グラムで覆うことによって行った。計画されたサンプル時間で、例えば 1 分間、2 時間、6 時間、1 日、1 週間で、または必要に応じて、バッファー溶液を除去し、1 2 . 6 グラムの新鮮なバッファー溶液で置換した。サンプル溶液中に放出されたリスベリドンの量を、 $\lambda = 2 7 6 . 9 3 \text{ nm}$ の吸収シグナルを用いて確立された標準曲線に対する U V - V i s によって測定した。

【0358】

リスベリドン / ポリマーサンプルの試験に用いたバッファー溶液の作製は、0 . 1 6 g のリン酸一ナトリウム一水和物および 1 . 0 4 g のリン酸二ナトリウムを 1 0 0 m L の D I 水に添加し、続いて N a C l および T w e e n - 2 0 を添加してそれぞれ最終濃度を 0 . 9 および 0 . 0 1 重量 / 体積 % とすることによって行った。p H は、必要に応じて 0 . 1 N の H C l により 5 . 5 に調節した。

【0359】

ジクロフェナクナトリウムサンプルの放出試験

ジクロフェナクナトリウムサンプルの試験は、ポリマー / 薬物を p H = 7 . 4 のバッファー溶液 (イオン強度 5 0 m M 、 N a C l 1 1 5 0 m M 、および 0 . 0 1 重量 / 体積 % の T w e e n - 2 0 を含有) 5 グラムで覆うことによって行った。計画されたサンプル時間で、例えば 1 分間、2 時間、6 時間、1 日、1 週間で、または必要に応じて、バッファー溶液を除去し、5 グラムの新鮮なバッファー溶液で置換した。サンプル溶液中に放出されたジクロフェナクナトリウムの量を、 $\lambda = 2 7 6 . 9 3 \text{ nm}$ の吸収シグナルを用いて確立された標準曲線に対する U V - V i s によって測定した。

【0360】

ジクロフェナクナトリウムサンプルの試験に用いたバッファー溶液は、リスベリドンポリマーサンプルの試験に用いたものと同一であったが、ただし、p H は、必要に応じて 0 . 1 N の H C l または 0 . 1 N の N a O H により 7 . 4 に調節した。

【0361】

図 1 ~ 8

試験の結果を図 1 ~ 8 に示し、図中、縦軸は薬物の総放出パーセント (「累積放出」) を示し、横軸は日を単位とする時間を示す。従って、これらの図は、以下の累積放出を示

10

20

30

40

50

す。

(i) 図1aでは、実施例EC1(C)で作製したID番号341-1-0の未修飾PLGAポリマーを主体とするID番号341-54-3の試験サンプルからの；および実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とするID番号341-54-5の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(ii) 図1bでは、市販の未修飾PLGAを主体とするID番号341-48-3の試験サンプルからの、および実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とする341-48-5の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

(iii) 図2では、ID番号341-54-3の試験サンプル(上記)からの、実施例EC3で作製したID番号338-80のポリマーを主体とするID番号341-90-1の試験サンプルからの、および実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とする番号341-54-5の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(iv) 図3では、番号341-54-3の試験サンプル(上記)からの、および実施例EC3で作製したID番号341-41-5Rのポリマーを主体とする341-90-4の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(v) 図4aでは、市販の未修飾PLGAを主体とするID番号341-54-1の試験サンプルからの、および実施例EC4で作製したID番号338-55のポリマーを主体とするID番号341-54-2の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(vi) 図4bでは、ID番号341-48-1の試験サンプル(上記)からの、および実施例EC4で作製したID番号338-55のポリマーを主体とするID番号341-48-2の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

(vii) 図5aでは、実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とする番号341-54-5の試験サンプルからの、実施例EC5で作製したID番号338-56のポリマーを主体とするID番号341-54-7の試験サンプルからの、およびID番号341-54-3の試験サンプル(上記)からのリスペリドンの累積放出；

(viii) 図5bでは、実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とする番号341-48-5の試験サンプルからの、実施例EC5で作製したID番号338-56のポリマーを主体とする番号341-48-7の試験サンプルからの、および実施例EC1(C)で作製したID番号341-1-0のポリマーを主体とするID番号341-48-3の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

(ix) 図6では、実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とするID番号341-54-5の試験サンプルからの、実施例EC5で作製したID番号338-56のポリマーを主体とするID番号341-54-7の試験サンプルからの、実施例EC1(C)で作製したID番号341-1-0のポリマーを主体とするID番号341-54-3の試験サンプルからの、および実施例EC1で作製したID番号341-1-3のポリマーを主体とする番号341-90-3の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(x) 図7では、実施例EC1(C)で作製したID番号341-1-0のポリマーを主体とするID番号341-54-3のサンプルからの、実施例EC3で作製したID番号341-41-5Rのポリマーを主体とするID番号341-90-4のサンプルからの、および実施例EC7で作製したID番号338-93のポリマーを主体とするID番号341-93の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；ならびに、

(xi) 図8では、実施例EC1で作製したID番号341-1-0のポリマーを主体とするID番号341-54-3の試験サンプルからの、実施例EC3で作製したID番号341-41-5Rのポリマーを主体とするID番号341-90-4の試験サンプルからの、および実施例EC8で作製したID番号338-92のポリマーを主体とするID番号341-90-11の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出。

【0362】

実施例 EC 11～EC 13

実施例 EC 11～EC 13 は、CYC 化合物の作製を示すものであり、これをまとめたものが下記の表 EC 2 であり、表には、出発物質およびグラムでのその量、C22 酸の残量、ならびに生成物の DSC 特性を示す。

【0363】

表 EC 2

実施例番号EC	11A	11B	11C	11D	11E	11F	12A	12B	12C	13
ID番号341-	55-1	55-2	55-3	55-4	55-5	55-6	62-1	62-2	62-3	
ID番号338-										73
C22酸	68.5	80.6	86.2	89.3	91.2	92.6	80.4	89.2	92.5	
C22OH										14.3
SORB	32.5	19.4	13.8	10.7	8.8	7.4				
グリセロール							19.6	10.8	7.5	
boc-Asp										4.7
モル比	1/1	2/1	3/1	4/1	5/1	6/1	1/1	2/1	3/1	2.2/1
収量	81	91	90	90	94	92	82	91	95	
残量	7.8	16.2	16.2	28.4	23.0	28.7	10	21	20	
Tp	63.3 74.6	62.5 70.2	62.7 72.8	61.6 76.3	63.4 75.4	76.0	71.7	70.6	69.6	59.31 69.72
To										54.22 67.49

10

20

【0364】

実施例 11A～11Fでは、C22 酸および D - ソルビトール（表 EC 2 に示すパーセントおよびモル比で）、ならびに触媒量の PTSA を、スターラーを備えた 1000 mL 容器中に投入した。容器を 120～140℃の油浴中で加熱した。約 30 分間の攪拌後、曇った 2 相液体が形成した。この反応物を、減圧下 120～140℃にて少なくとも 16 時間加熱を続けた。透明な淡黄褐色の 1 相液体が形成し、熱い間に取り出した。反応中、ソルビトールの分解の結果として暗色の粒子が多少形成した。室温へ冷却後、オフホワイト色または淡褐色の不透明固体を得た。

30

【0365】

実施例 12A～12Cでは、C22 酸およびグリセロール（表 EC 2 に示すパーセントおよびモル比で）、ならびに触媒量の PTSA を、スターラーを備えた 1000 mL 容器中に投入した。約 30 分間の攪拌後、曇った 2 相液体が形成した。この反応物を、減圧下、120℃の浴中にて（実施例 12A および 12B）、または 140℃の浴中にて（実施例 12C）、少なくとも 16 時間加熱を続けた。透明な淡黄 - 淡褐色の 1 相液体が形成し、熱い間に取り出した。冷却後、淡黄色または淡褐色の不透明固体を得た。

【0366】

実施例 13では、C22OH および boc - Asp（boc - 保護アスパラギン酸（表 EC 2 に示すグラムおよびモル比の量で）、触媒量の PTSA、ならびに 200 mL のトルエンを、冷却管およびディーンスタークトラップを取り付けた 250 mL 三つ口丸底フラスコ中に投入した。このフラスコを、窒素雰囲気下 140℃の油浴中にて攪拌しながらトルエンを還流させて 3.5 日間加熱し、3.5 日までにはほとんどのトルエンが除去されていた。反応の進行のモニタリングは、FTIR により、3300～2600 cm⁻¹ のブロードな酸 OH ピークの喪失、およびエステル結合の形成に起因する酸カルボニルピークの 1697 cm⁻¹ から 1726 cm⁻¹ へのシフトによって行った。残りのトルエンを 125℃にて減圧留去し、15.73 g の最終生成物を得た。生成物の Mn は 887 であった（これは、Mn の計算値 850 と、誤算の範囲内で一致する）。

40

【0367】

50

実施例 EC 14～EC 17

実施例 EC 14～EC 17 は、CYSC ブロックコポリマーの作製を示すものであり、これをまとめたものが下記の表 EC 3 であり、表には、出発物質およびグラムでのその量、グラムでの収量、ならびに生成物の Mn、Mw、および DSC 特性を示す。

【0368】

表 EC 3

実施例番号 EC	14	15	16	17
ID番号341-	89	85	86	82
CYSC ポリマー ID番号321-100-1	4.78		7.9	
CYSC ポリマー ID番号326-1-1		4.78		7.9
ECC-PLGA ID番号341-41-5R			2.1	
ECC-PLGA ID番号341-1-3				2.1
GA	55.65	55.65		
LA	75.33	75.33		
収量	86	88	8.4	7.8
Mn	2785	1221	12,310	2798
Mw	4654	1568	53,980	3395
Tp	62.9	46.0	62.6	46.6
Tg	17.3	3.7		

10

20

【0369】

ID番号321-100-1のCYSCポリマーは、C22AとHEA（2-ヒドロキシエチルアクリレート）との重量比82／18のコポリマーであり、Mwは8151である。ID番号326-1-1のCYSCポリマーは、C18Aとアクリル酸との重量比95／5のコポリマーであり、Mwは3012である。ID番号341-41-5RのECC-PLGAは、上記の実施例EC3で作製したカルボキシ官能性ECC-PLGAである。ID番号341-1-3RのECC-PLGAは、上記の実施例EC1で作製したヒドロキシ官能性ECC-PLGAである。

30

【0370】

実施例 EC 14 - - CYSC - PLGA ブロックコポリマー（ID番号341-89）の作製

CYSCポリマー、GA、およびLAを、スターラーを備えた1000ML容器中で混合した。この容器を140℃の油浴中で加熱した。15～25分間の攪拌後、減圧して水を除去した。この反応物を、減圧下140℃の浴中にて、少なくとも16時間加熱を続けた。無色透明の粘性液体を熱い間に反応器から取り出した。室温まで冷却後、生成物を不透明固体として得た。

40

【0371】

実施例 EC 15 - - CYSC - PLGA ブロックコポリマー（ID番号341-85）の作製

実施例14の手順に従って行い、生成物を不透明固体として得た。

【0372】

実施例 EC 16 - - CYSC - PLGA ブロックコポリマー（ID番号341-86）の作製

CYSCポリマー、カルボキシル官能性ECC-PLGA、トルエン（140g）、および触媒量のPTSAを、スターラーを備えた1000mL容器中で混合した。この容器

50

を窒素ブランケット下 150℃の油浴中にてトルエンを還流させながら約 6 時間加熱し、反応中に生成した水を除去した。過剰のトルエンを、蒸留、およびこれに続く 120℃での減圧蒸留により除去した。反応を 120℃の浴中にて一晩続けた。半透明無色の单相粘性液体を熱い間に反応器から取り出した。室温まで冷却後、生成物を不透明固体として得た。

【0373】

実施例 EC17 - - CYSC - PLGA ブロックコポリマー (ID 番号 341 - 86) の作製

油浴を 140℃とした以外は実施例 EC16 の手順に従って行った。生成物を不透明固体として得た。

【0374】

CYSC ポリマー、CYC 化合物、CYSC ブロックコポリマー、および比較化合物を含有する医薬製剤の作製ならびに試験

リスベリドンまたはジクロフェナクナトリウムを含有する放出サンプルを、以下で述べる種々の CYSC ポリマー、CYC 化合物、CYSC ブロックコポリマー、およびその他の化合物を用いて、上述 (ECC ポリマーに対して) のように作製および試験した。CYSC ポリマーとしては、その開示事項があらゆる点で参照することで本明細書に組み入れられる国際公開第 2007/0142461 号 (Baker et al.)、米国特許第 6,469,133 号、米国特許出願公開第 20070142461 号、および第 20010044514 号に記載の 3 つのポリ (アルキルラクチド) ポリマーを用いた。本明細書にて略語「ポリ (C8)」で表されるポリマーは、メチル基をオクチル基に置き換えたポリ (ラクチド) の類似体であり、Mn は 69,515、Mw は 76,960 である。本明細書にて略語「ポリ (C16)」で表されるポリマーは、メチル基をヘキサデシル基に置き換えたポリ (ラクチド) の類似体であり；Mn は 150,300、Mw は 164,950、および T_p は 43.1℃である。本明細書にて略語「ポリ (C16) LM」で表されるポリマーは、ポリ (C16) の分子量が低いタイプで、Mn は 4287、Mw は 4829、および T_p は 40.6℃である。以下の表 EC3A に、放出試験で用いたその他の放出サンプルの組成を示す。

【0375】

表 EC3A

10

20

30

放出サンプル番号	示すように、リスペリドンまたはジクロフェナクナトリウム、および以下の化合物
336-131-4	ステアリン酸 (C21 酸)
336-116-6	エトキシル化ステアリルアルコール (6E0)
336-116-8	エトキシル化ステアリルアルコール (10 E0)
336-116-7	エトキシル化ステアリルアルコール (40 E0)
336-115-1	ラウリン酸 (C11 酸)
336-115-2	ミリスチン酸 (C13 酸)
336-115-3	ステアリン酸 (C 70 酸)
341-73-7	ベヘン酸 (C21 酸)
341-48-1	非結晶性 PLGA (H)-PLGA-C6-PLGA-OH)
336-130-3	PLGA と Ethal CSA-3、Ethox Chemical LLC 製の エチレンオキシド3モルを含む C16-18 アルコール、との混合物
336-130-10	PLGA と ERS S00707、エチレンオキシド5モルを含む C18-22 アルコール、との混合物
336-130-11	PLGA と ERS S00708、エチレンオキシド6モルを含む C18-22 アルコール、との混合物

10

20

【 0 3 7 6 】

試験の結果を図 9 ～ 1 5 に示し、これらの図は（図 1 ～ 8 と同様に）以下の累積放出を示す。

30

（ i ）図 9 a では、ポリ C 8 を主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、ポリ C 1 6 を主体とする I D 番号 3 3 6 - 4 6 - 1 の試験サンプルからの、およびポリ C 1 6 L M を主体とする I D 番号 3 4 1 - 5 4 - 9 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

（ i i ）図 9 b では、ポリ C 1 6 を主体とする I D 番号 3 3 6 - 4 7 - 1 の試験サンプルからの、およびポリ C 1 6 L M を主体とする I D 番号 3 4 1 - 4 8 - 9 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

（ i i i ）図 1 0 a では、実施例 E C 1 1 A で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 1 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 1 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 B で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 2 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 2 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 C で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 3 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 3 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 F で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 5 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 E で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 6 の試験サンプルからの、およびベヘン酸を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 3 - 6 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

40

（ i v ）図 1 0 b では、実施例 E C 1 1 A で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 1 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7 2 - 1 の試験サンプルからの、実施例 E C 1 1 B で作製した I D 番号 3 4 1 - 5 5 - 2 の C Y C 化合物を主体とする I D 番号 3 4 1 - 7

50

2 - 2 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 3 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 E で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 5 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 5 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 1 F で作製した ID 番号 3 4 1 - 5 5 - 6 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 6 の試験サンプルからの、およびベヘン酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 7 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

(v) 図 1 1 a では、実施例 1 2 A で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 1 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 8 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 B で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 2 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 9 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 1 0 の試験サンプルからの、および C 2 2 酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 3 - 7 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

10

(v i) 図 1 1 b では、実施例 1 2 A で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 1 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 8 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 B で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 2 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 9 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 2 C で作製した ID 番号 3 4 1 - 6 2 - 3 の CYC 化合物を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 1 0 の試験サンプルからの、および C 2 2 酸を主体とする ID 番号 3 4 1 - 7 2 - 7 の試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

20

(v i) 図 1 2 では、実施例 EC 1 (C) で作製した ID 番号 3 4 1 - 1 - 0 のポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 5 4 - 3 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 4 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 9 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 9 0 - 1 0 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 5 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 5 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする ID 番号 3 4 1 - 9 0 - 6 の試験サンプルからの、実施例 EC 1 6 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 6 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 9 0 - 8 の試験サンプルからの、および実施例 EC 1 5 で作製した ID 番号 3 4 1 - 8 2 の CYSC ブロックコポリマーを主体とする番号 3 4 1 - 9 0 - 5 の試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(v i i) 図 1 3 では、すべてエトキシ化ステアリルアルコールを主体とする、ID 番号 3 3 6 - 1 3 1 - 4、3 3 6 - 1 1 6 - 6、3 3 6 - 1 1 6 - 7、および 3 3 6 - 1 1 6 - 8 の放出サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

30

(v i i) 図 1 4 では、すべて脂肪酸を主体とする、ID 番号 3 3 6 - 1 1 5 - 1、3 3 6 - 1 1 5 - 2、3 3 6 - 1 1 5 - 3、および 3 4 1 - 7 3 - 7 の放出サンプルからのリスペリドンの累積放出；ならびに、

(v i i i) 図 1 5 では、市販の PLGA、PLGA プラス Ethal CSA-3、PLGA プラス ERS S00707、および PLGA プラス ERS X00708 をそれぞれ主体とする 3 4 1 - 4 8 - 1、3 3 6 - 1 3 0 - 3、3 3 6 - 1 3 0 - 1 0、および 3 3 6 - 1 3 0 - 1 1 の放出サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出。

40

【0377】

実施例 EC 1 8 ~ EC 2 0

実施例 EC 1 8 ~ EC 2 0 は、CYC 自己集合体の作製を説明するものである。

【0378】

実施例 1 8 - 1 から 1 8 - 3 6 をまとめたものが以下の表 EC 4 であり、表では、出発物質、および CYSC ポリマー重量をグラムで示し、CYSC ポリマーと添加剤を合わせた重量は 1 g である。

【0379】

表 EC 4

実施例 番号	サンプル ID 番号 020408-	CYSC ポリマー		全量 1 g とする量の 添加剤名称	Tp
		ID 番号	重量 (g)		
18-1	13	328-133-1	0.78	C18OH	50.49
18-2	7	328-133-1	0.55	C18OH	52.09
18-3	1	328-133-1	0.29	C18OH	47.18
18-4	14	326-1-1	0.79	C18OH	51.45
18-5	8	326-1-1	0.56	C18OH	51.14
18-6	2	326-1-1	0.30	C18OH	56.26
18-7	15	326-3-1	0.83	C18OH	46.55
18-8	9	326-3-1	0.61	C18OH	48.57
18-9	3	326-3-1	0.35	C18OH	46.63 & 56.84
18-10	16	327-42-11	0.84	C18OH	40.67 & 49.46
18-11	10	327-42-11	0.64	C18OH	51.40
18-12	4	327-42-11	0.37	C18OH	55.90
18-13	17	326-1-2	0.74	C18OH	-0.80 & 48.87
18-14	11	326-1-2	0.49	C18OH	-1.53 & 56.08
18-15	5	326-1-2	0.24	C18OH	-2.63 & 58.53
18-16	18	336-141-3	0.98	C18OH	41.99
18-17	12	336-141-3	0.93	C18OH	45.17
18-18	6	336-141-3	0.82	C18OH	45.10 & 50.52
18-19	31	328-133-1	0.65	POE (6) C18OH	47.61
18-20	25	328-133-1	0.39	POE (6) C18OH	42.84
18-21	19	328-133-1	0.17	POE (6) C18OH	41.94
18-22	32	326-1-1	0.67	POE (6) C18OH	47.34
18-23	26	326-1-1	0.40	POE (6) C18OH	46.23
18-24	20	326-1-1	0.18	POE (6) C18OH	42.49
18-25	33	326-3-1	0.72	POE (6) C18OH	43.12
18-26	27	326-3-1	0.46	POE (6) C18OH	49.95
18-27	21	326-3-1	0.22	POE (6) C18OH	42.35
18-28	34	327-42-11	0.74	POE (6) C18OH	44.14
18-29	28	327-42-11	0.48	POE (6) C18OH	44.84
18-30	22	327-42-11	0.24	POE (6) C18OH	42.09
18-31	35	326-1-2	0.60	POE (6) C18OH	-2.48 & 33.07
18-32	23	326-1-2	0.14	POE (6) C18OH	-1.88 & 38.91
18-33	29	326-1-2	0.33	POE (6) C18OH	-4.98 & 41.87
18-34	36	336-141-3	0.95	POE (6) C18OH	40.63
18-35	24	336-141-3	0.70	POE (6) C18OH	42.23
18-36	30	336-141-3	0.88	POE (6) C18OH	44.57
18-37		-	-	C18OH	58.75 ΔH 206.1
18-38		326-1-1	1.00	-	47.55 ΔH 77.73
18-39		326-1-1	0.792	C18OH	49.26 ΔH 92.66
18-40		326-1-1	0.559	C18OH	53.25 ΔH 98.64

10

20

30

40

【0380】

表 EC 4 において、POE (6) C18OH は、6 モルのエチレンオキシドでエトキシ化されたステアリルアルコールであり；CYSC ポリマーは以下の表 EC 4 A で識別され、この表では、ポリマーの Tp およびポリマーが誘導されるモノマーのモル量を示す。

【0381】

表 EC 4 A

CYSC ポリマー ID 番号	328- 133-1	326-1-1	326-3-1	327-42- 11	326-1-2	336- 141-3
C18A	1	4	4	4		
AA		1	1	1		
PEG6 A			1			
PEG6 MA				1		
HEMA				1		
アクリルアミド				1		
C12A					4	
HEA					1	
GA						20
LA						20
C22OH						1
Tp	47.77	48.21	43.67	45.18	-1.70	40.47

10

20

【0382】

表 E C 4 に示すサンプルは、以下のようにして作製した。合計で 1 g の C Y S C ポリマーと添加剤とを（表に示す種々の量）5 mL の T H F に溶解した。ヒュームフード中、室温にて T H F を蒸発させ、残留 T H F を 5 0 ° C で一晚減圧留去することで最終乾燥混合物を得た。

【0383】

実施例 E C 1 9 - 1 から E C 1 9 - 9 は、2 つの C Y S C ポリマーを用いた C Y C 自己集合体の作製を説明するものであり、これをまとめたものが以下の表 E C 5 であり、表では、出発物質、および C Y S C ポリマーの量を重量パーセントで示す。

30

【0384】

表 E C 5

実施例番号	サンプル ID 番号 042108-	CYSC ポリマー A		全量 100% とする量の CYSC ポリマー B ID 番号
		ID 番号	重量 %	
19-1	1	326-1-1	3.06	336-141-3
19-2	4	326-1-1	8.64	336-141-3
19-3	7	326-1-1	22.11	336-141-3
19-4	2	327-42-11	4.21	336-141-3
19-5	5	327-42-11	11.65	336-141-3
19-6	8	327-42-11	28.35	336-141-3
19-7	3	327-42-11	19.30	326-1-1
19-8	6	327-42-11	41.77	326-1-1
19-9	9	327-42-11	68.27	326-1-1

40

50

【0385】

表EC5中のCYSCポリマーは上記で識別される。

【0386】

実施例19-1から19-9のサンプルは、以下のようにして作製した。合計で1gの2つのCYSCポリマーを（表に示す種々の量）5mLのTHFに溶解した。ヒュームフード中、室温にてTHFを蒸発させ、残留THFを50℃で一晩減圧留去することで最終乾燥混合物を得た。

【0387】

図16および17は、ID番号336-141-3のポリマーとID番号326-1-1のポリマーおよびID番号327-42-11のポリマーの一方との種々の混合物のTpおよびΔHのそれぞれの測定値および理論値を示しており、理論値は、2つの成分からの寄与の加重和として算出した。図16では、Tpを縦軸に示す。図17では、ΔHを縦軸に示す。いずれの図においても、ポリマーの一方（ID番号326-1-1または327-42-11）の重量%を横軸に示す。各混合物は単一のTpを有し、このことは、自己集合によって共結晶化することを示しており；混合物のΔHは、理論値よりも高い。

10

【0388】

実施例EC20-1からEC20-18は、薬物と、2つのCYSCポリマーを用いたCYC自己集合体とを含有する医薬製剤の作製を説明するものである。これをまとめたものが以下の表EC6であり、表では、出発物質およびその量をグラムで示す。

【0389】

表EC6

20

実施例 番号	薬物 (g)	ポリマー 混合物 (g)	CYSC ポリマー A		全量100%とする量の CYSC ポリマー B ID 番号
			ID 番号	ポリマーの %	
20-1	Risp (0.0475)	0.5227	336-141-3	100	-
20-2	Risp (0.0471)	0.5186	326-1-1	3.1	336-141-3
20-3	Risp (0.0469)	0.5165	326-1-1	8.6	336-141-3
20-4	Risp (0.0478)	0.5248	326-1-1	22.1	336-141-3
20-5	Dcl (0.0477)	0.5253	336-141-3	100	336-141-3
20-6	Dcl (0.0466)	0.5124	326-1-1	3.1	336-141-3
20-7	Dcl (0.0468)	0.5156	326-1-1	8.6	336-141-3
20-8	Dcl (0.0465)	0.5117	326-1-1	22.1	336-141-3
20-9	Risp (0.0469)	0.5158	327-42-11	4.2	336-141-3
20-10	Risp (0.0460)	0.5059	327-42-11	28.4	336-141-3
20-11	Risp (0.0475)	0.5231	327-42-11	100	-
20-12	Dcl (0.0460)	0.5071	327-42-11	4.2	336-141-3
20-13	Dcl (0.0472)	0.5189	327-42-11	28.4	336-141-3
20-14	Dcl (0.0470)	0.5177	327-42-11	100	-
20-15	Risp (0.0429)	0.52	326-1-1	19.3	327-42-11
20-16	Risp (0.0484)	0.5323	326-1-1	41.8	327-42-11
20-17	Dcl (0.0472)	0.5184	326-1-1	19.3	327-42-11
20-18	Dcl (0.0469)	0.5168	326-1-1	41.8	327-42-11

10

20

30

【0390】

実施例20-1から20-18のサンプルは、ホットメルト押出し法で作製した。混合物の成分をまず従来のミリング法を用いて微粉化した。次にこれらをよく混合し、この混合物を30℃～の範囲の温度にてホットメルト押出し機で押し出す。

【0391】

実施例EC21-1からEC21-14は、リスペリドンとCYC集合体とを含有する医薬製剤を説明するものである。表EC7は、出発物質、およびCYC集合体の成分の量を重量パーセントで示す。製剤は以下のようにして作製した。2-ECCLPLGA (ID番号338-143)と、結晶性低分子量分子添加剤または1-ECCLPLGA (ID番号336-141-3)との(表EC7に示す種々の量で)合計1gを5mLのTHFに溶解した。ヒュームフード中、室温にてTHFを蒸発させ、残留THFを50℃で一晩減圧留去することで最終乾燥混合物を得た。

40

【0392】

表EC6

実施例 番号	サンプルID 番号042108-	2-ECC-PLGA ID番号338-143 重量 %	全量100%とする量の 添加剤のID番号
21-1	1	6.35	336-141-3
21-2	2	69.30	C22OH
21-3	3	57.94	ステアリル POE-6
21-4	4	16.91	336-141-3
21-5	5	73.15	C 18 OH
21-6	6	87.13	C22OH
21-7	7	80.52	ステアリル POE-6
21-8	8	37.91	336-141-3
21-9	9	89.10	C18 OH
21-10	10	0	336-141-3
21-11	11	0	C22OH
21-12	12	0	C18 OH
21-13	13	0	ステアリルPOE-6
21-14	40	0	-

10

20

【0393】

C Y S C ポリマー、C Y C 化合物、C Y S C ブロックコポリマー、および比較化合物を含有する医薬製剤の作製ならびに試験

リスベリドンまたはジクロフェナクナトリウムを含有する放出サンプルを、以下で述べる種々のC Y C 自己集合体を用い、上述（E C C ポリマーに対する）のようにして作製、試験した。

30

【0394】

試験の結果を図18～22に示し、これらの図は、図1～8のように、以下の累積放出を示す。

(i) 図18では、I D 番号326-1-1のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-3-1のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号327-42-11のポリマーと26.4重量%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号336-141-3のポリマーと4.5%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-1-1のポリマーと20.8%のC18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-3-1のポリマーと28.4%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号336-141-3のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-1-1のポリマーと44.1%のC18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号327-42-11のポリマーを主体とする試験サンプルからの、およびI D 番号336-141-3のポリマーと2.43%のC18OHセブンの混合物を主体とする試験サンプルからのリスベリドンの累積放出；

40

(ii) 図19では、I D 番号326-1-1のポリマーを主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-1-1のポリマーと44.1%のC18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号326-3-1のポリマーと28.4%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、I D 番号327-42-11

50

のポリマーと26.4%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーと2.4%のC18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号326-1-1のポリマーと20.1%のC18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号326-3-1のポリマーを主体とする試験サンプルからの、ID番号327-42-11のポリマーを主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーを主体とする試験サンプルからの、およびID番号336-141-3のポリマーと4.5%のPOE(6)C18OHとの混合物を主体とする試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；

(iii) 図20では、ID番号336-141-3のポリマーを主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーと3.06%のID番号326-1-1のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーと8.64%のID番号326-1-1のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーと4.21%のID番号327-42-11のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号336-141-3のポリマーと28.35%のID番号327-42-11のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号327-42-11のポリマーを主体とする試験サンプルからの、およびID番号341-1-0のポリマーを主体とする試験サンプルからのリスペリドンの累積放出；

(iv) 図21では、ID番号336-141-3のポリマーを主体とする試験サンプルからの、ID番号326-1-1のポリマーと96.9%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号326-1のポリマーと91.4%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号326-1-1のポリマーと77.9%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする放出サンプルからの、ID番号327-42-11のポリマーと95.8%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、ID番号327-42-11のポリマーと71.6%のID番号336-141-3のポリマーとの混合物を主体とする試験サンプルからの、およびID番号327-42-11のポリマーを主体とする試験サンプルからのジクロフェナクナトリウムの累積放出；ならびに、

(v) 図22では、表EC7で識別されるCYC自己集合体からのリスペリドンの累積放出。

【0395】

SSP実施例

以下の実施例では、本発明のSSPポリマーを説明する。

1. SSPポリマーの作製

以下の表SSP1に、アクリルモノマーの溶液重合によるSSPポリマーの作製、および表中で識別されるそのモノマーの量をまとめる。重合は、窒素雰囲気下にて、0.1%のAIBNと共にIPA中80℃で3時間行った。場合によっては、BMP(6%)を用いて分子量を5000ダルトン未満に制御した。IPAを高温下にて減圧留去した。この減圧工程の終了時には、内部温度は120～130℃に達していた。全体を通して、0.5gのTrigonoxを添加して残留モノマーを低減した。反応は120～130℃で少なくとも1時間継続し、続いて減圧下で1時間行った。しかし、IPAの除去中または除去後に粘度が高すぎて攪拌ができない場合は、サンプルを「そのまま」取り出し、90℃の減圧下に一晚置いてIPAを除去した。

【0396】

表SSP1

ID	C18A	C22A	AA	C18A/C22A/AA	熱転移温度 (°C)			平均	平均
	重量 %			モル比	第一の加熱	第二の加熱	第一の冷却	(Mw)	(Mn)
溶媒としてのIPA中、6%BMPを含有する低Mwのセット									
328-57-1	60		40	1/0/3	46.0	40.5	20.0	4504	2983
328-57-2	52.9		47.1	1/0/4	41.8	25.3	13.4	3530	2658
328-57-3	47.4		52.6	1/0/5	42.5	41.0	12.4	3209	2445
328-57-4		63.8	36.2	0/1/3	65.0	63.1	53.2	2774	1931
328-57-5		56.9	43.1	0/1/4	66.7	63.4	43.8	2976	2140
328-57-6		51.4	48.6	0/1/5	65.7	63.2	39.0	3083	2229
328-57-7	16.8	45.9	37.3	0.3/0.7/3	61.9	58.9	44.2	2947	1947
328-57-8	14.9	40.8	44.2	0.3/0.7/4	60.7	57.2	36.6	12645	7136
328-57-9	13.4	36.8	49.8	0.3/0.7/5	58.1	43.0	29.9	3075	2051
溶媒としてのIPA中、BMPを含有しない高Mwのセット									
328-57-10	60		40	1/0/3	40.7	22.6	13.9	12320	5544
328-57-11	52.9		47.1	1/0/4	47.5	25.2	16.3	12400	6774
328-57-12	47.4		52.6	1/0/5	34.2	22.4	8.6	14825	7623
328-57-13		63.8	36.2	0/1/3	70.8	64.3	43.5	11915	3986
328-57-14		56.9	43.1	0/1/4	67.5	56.1	40.7	12725	5464
328-57-15		51.4	48.6	0/1/5	67.6	51.0	39.1	13185	6340
328-57-16	16.8	45.9	37.3	0.3/0.7/3	53.2	52.1	34.8	12015	5049
328-57-17	14.9	40.8	44.2	0.3/0.7/4	58.5	47.6	40.4	11630	4973
328-57-18	13.4	36.8	49.8	0.3/0.7/5	57.1	54.3	32.6	3109	2160

10

20

【0397】

2. 5%ポリマーの水中での溶解度：

以下の表SSP2は、表SSP1で作製したポリマー0.5グラムとDI水9.5グラムを混合し、この混合物を70から80℃で約1時間加熱するか、またはこの熱混合物を振とうし、この混合物を30～60分間70～80℃に保持した結果を示す。熱混合物は手で振とうして混合した。得られた混合物は、30～60分間70～80℃に保持し、その溶解度および透明度を表SSP2に報告する。この混合物を25℃のオープンに一晩移し、ゲルが形成されたかどうかを表SSP2に示す。

【0398】

表SSP2

30

ゲルID	インテリマー	SCC/COOH モル比	インテリマー g	DI水 g	80℃で水中に均一に分散 可能か？	25℃でゲルか？
328-79-1	328-57-1	1/3	0.50	9.5	○	○
328-79-2	328-57-2	1/4	0.50	9.5	○	○
328-79-3	328-57-3	1/5	0.50	9.5	○	×
328-79-4	328-57-4	1/3	0.50	9.5	×	×
328-79-5	328-57-5	1/4	0.50	9.5	○	○
328-79-6	328-57-6	1/5	0.50	9.5	○	×
328-79-7	328-57-7	1/3	0.50	9.5	ほぼ○	○
328-79-8	328-57-8	1/4	0.50	9.5	○	○
328-79-9	328-57-9	1/5	0.50	9.5	○	×
328-79-10	328-57-10	1/3	0.50	9.5	×	×
328-79-11	328-57-11	1/4	0.50	9.5	×	×
328-79-12	328-57-12	1/5	0.50	9.5	×	×
328-79-13	328-57-13	1/3	0.50	9.5	×	×
328-79-14	328-57-14	1/4	0.50	9.5	○	×
328-79-15	328-57-15	1/5	0.50	9.5	×	×
328-79-16	328-57-16	1/3	0.50	9.5	×	×
328-79-17	328-57-17	1/4	0.50	9.5	○	×
328-79-18	328-57-18	1/5	0.50	9.5	×	×

40

50

【0399】

3. 10%ポリマーの水中での溶解度：

2の手順を繰り返したが、ポリマー1.0グラムとDI水9.0グラムを用いた。結果を以下の表SSP3に示す。

【0400】

表SSP3

ゲルID	インテリマー	SCC/COOH モル比	インテリマー g	DI水 g	80℃で水中に均一に分散 可能か？	25℃でゲルか？
328-80-1	328-57-1	1/3	1.00	9.00	ほぼ○	○
328-80-2	328-57-2	1/4	1.00	9.00	○	○
328-80-3	328-57-3	1/5	1.00	9.00	○	○
328-80-4	328-57-4	1/3	1.00	9.00	×	×
328-80-5	328-57-5	1/4	1.00	9.00	○	○
328-80-6	328-57-6	1/5	1.00	9.00	○	○
328-80-7	328-57-7	1/3	1.00	9.00	×	×
328-80-8	328-57-8	1/4	1.00	9.00	○	○
328-80-9	328-57-9	1/5	1.00	9.00	○	○
328-80-10	328-57-10	1/3	1.00	9.00	相分離	×
328-80-11	328-57-11	1/4	1.00	9.00	相分離	×
328-80-12	328-57-12	1/5	1.00	9.00	相分離	×
328-80-13	328-57-13	1/3	1.00	9.00	相分離	×
328-80-14	328-57-14	1/4	1.00	9.00	×	×
328-80-15	328-57-15	1/5	1.00	9.00	相分離	×
328-80-16	328-57-16	1/3	1.00	9.00	相分離	×
328-80-17	328-57-17	1/4	1.00	9.00	×	×
328-80-18	328-57-18	1/5	1.00	9.00	相分離	×

【0401】

4. エマルジョン

カノーラ油（4.2グラム）および表SSP1の各ポリマーのDI水溶液（10グラムのDI水に0.51グラムのポリマー）を別々に70～80℃まで30分間加熱した。温カノーラ油を温ポリマー水溶液へ注ぎ入れ、氷浴中で冷却しながら直ちにホモジナイザーで1分間混合した。得られたエマルジョンを25℃で一晩保持した。結果を表SSP4に報告する。

【0402】

エマルジョン製剤

ID	インテリマー	SCC/COOH モル比	重量 g	DI水 g	カノーラ油 g	80℃で水中に均一に分散 可能か？	2日後に25℃にて安定な エマルジョンか？	25℃にて 流動性があるか？
328-81-1	328-57-1	1/3	0.5145	9.996	4.190	ほぼ○	○	×
328-81-2	328-57-2	1/4	0.5145	9.996	4.190	○	○	×
328-81-3	328-57-3	1/5	0.5145	9.996	4.190	○	×	×
328-81-4	328-57-4	1/3	0.5145	9.996	4.190	ほぼ○	×	○
328-81-5	328-57-5	1/4	0.5145	9.996	4.190	○	○	×
328-81-6	328-57-6	1/5	0.5145	9.996	4.190	○	×	○
328-81-7	328-57-7	1/3	0.5145	9.996	4.190	ほぼ○	×	×
328-81-8	328-57-8	1/4	0.5145	9.996	4.190	○	○	×
328-81-9	328-57-9	1/5	0.5145	9.996	4.190	○	×	○
328-81-10	328-57-10	1/3	0.5145	9.996	4.190	相分離	○	○
328-81-11	328-57-11	1/4	0.5145	9.996	4.190	×	×	○
328-81-12	328-57-12	1/5	0.5145	9.996	4.190	相分離	×	○
328-81-13	328-57-13	1/3	0.5145	9.996	4.190	×	×	×
328-81-14	328-57-14	1/4	0.5145	9.996	4.190	×	○	○
328-81-15	328-57-15	1/5	0.5145	9.996	4.190	相分離	×	○
328-81-16	328-57-16	1/3	0.5145	9.996	4.190	相分離	○	○
328-81-17	328-57-17	1/4	0.5145	9.996	4.190	×	○	○
328-81-18	328-57-18	1/5	0.5145	9.996	4.190	相分離	×	○

【0403】

5. 追加のポリマー

3つの追加のポリマーを、実施例1に類似の方法を用いて作製した。

(A) モル比 1 / 3 . 5 / 0 . 5 の C 1 8 A / A A / C 1 A から作製されたコポリマーは、標準的な S C C ポリマーに類似の著しい不透明性を示した。第一の加熱時には、溶融温度が約 4 6 °C であり、融解熱が約 4 3 J / g であった。第二の加熱時には、T_p が約 4 3 °C であり、融解熱が約 3 7 J / g であった。粘度は、モル比 1 / 4 の C 1 8 A / A A ポリマーと比較して非常に低かった。この結果は、ポリマーの粘度が、結晶性側鎖の整列および結晶化に影響を及ぼすことを示している。

(B) モル比 1 / 4 の C 1 8 A とアクリルアミドから作製されるコポリマーは、透明な結晶性ポリマーである。第一の加熱時には、溶融温度が約 2 3 °C であり、融解熱が約 1 9 J / g であった。第二の加熱時には、T_p が約 2 2 °C であり、融解熱が約 2 0 J / g であった。

(C) 5 重量パーセントの M C R - M 1 7 を含有する C 1 8 A / A A (モル比 1 / 4) / M C R - M 1 7 のコポリマーは、室温で半透明のポリマーである。第一の加熱時には、溶融温度が約 3 9 °C であり、融解熱が約 3 0 J / g であった。第二の加熱時には、T_p が約 3 8 °C であり、融解熱が約 2 7 J / g であった。

【0404】

追加の開示事項および C Y C キャリアの農業分野での使用の実施例

本発明の C Y S C ポリマーの使用を通して、種子コーティング剤、種子処理剤、および土壌処理剤における農薬の放出速度を制御することができる。この場合、種子コーティング剤は、この場合は農薬（殺真菌剤、殺虫剤、および殺生物剤など）である活性剤の放出を制御するように設計される C Y S C ポリマーである種子コーティングポリマーを意味する。これらのポリマーは、L a n d e c C o r p o r a t i o n に与えられた米国特許第 7, 1 7 5, 8 3 2 号、および他の技術、L a n d e c C o r p o r a t i o n に与えられた米国特許第 5, 1 2 9, 1 8 0 号、に記載のように、通常はエマルジョンコポリマーである。種子処理剤は、予め形成した C Y S C ポリマーに農薬を添加して用いるか、または予め農薬と混合した C Y S C ポリマーを用い、農業分野で一般的である既存の種子処理剤に添加して播種前の種子を処理する。土壌処理剤は、土壌に添加される材料として一般的なものであり、例えば、肥料、殺虫剤、および殺真菌剤などである。この場合、発明者らは、これらの農薬の土壌内での放出速度を制御するために、C Y S C ポリマーをこれらの農薬に混合している。発芽および出芽の初期段階、ならびに植物成長の初期に、長期間にわたって長く農薬を放出することができる能力は好ましいものであり、それは、放出制御により、放出制御の適用と同じ保護効果を得るための多くのまたは複数の処理および適用と比べて、恐らくは 1 回もしくは数回の適用で種子および植物の初期の保護を得ることができるからである。エマルジョンの形態で分子量が高い C Y S C ポリマーであっても、または分子量の低い C Y S C ポリマーであっても、初期段階の処理、種子の発芽および出芽の間ならびに関連する農作物の植物成長の初期にて、農薬の制御放出によく適している。

【0405】

高および低分子量の C Y S C ポリマーの使用に加えて、本発明の自己集合技術は、エマルジョン C Y S C コポリマーと混合した少量の結晶性脂肪エーテルアルコール添加剤との自己集合を含む。このような結晶性添加剤は、側鎖結晶性エマルジョンコポリマーの結晶化を促進し、それによって、エマルジョンコポリマー種子コーティング処理剤からの、この場合は農薬である活性剤の放出を制御する強力な製剤ツールが提供される。

【0406】

さらに、高および低分子量 C Y S C ポリマーを、単独でまたは本発明の自己集合技術と組み合わせて農業用途に使用することに加えて、自己集合ありまたは自己集合なしのこれらの C Y S C ポリマーの使用を、n - アルキル部分が少なくとも 1 4 個の炭素原子、好ましくは 1 8 ~ 3 0 または 1 8 ~ 2 2 個の炭素原子を含む n - アルキルカルボン酸（など）を有するポリヒドロキシ化合物、すなわちソルビトールを例とする前述した本発明の C Y S C 化合物の使用と組み合わせることもできる。

【0407】

同様の方法で、低分子量の予め形成したC Y S Cポリマーを活性剤である農薬と混合し、次に粒子の固体懸濁液として既存の種子処理溶液に添加することで、この種子処理剤の適用後に種子表面での農薬の放出制御を得ることができる。種子コーティング剤または処理剤の場合、C Y S CアクリレートまたはC Y S Cエマルジョンコポリマーは、有害生物の侵入による植物にとってのストレスレベルが最大となる範囲にそのT_m、融点が設定されている。農薬を有する添加剤としてまたは種子処理コーティングポリマーとしてのポリマーが、その融点を通過して結晶からアモルファスへと進むと、そこで、これらの農薬が必要とされる決定的なタイミングで作物の有害生物を攻撃するための所望される農薬のボラス放出が得られる。この結果、これらのC Y S Cポリマーを1もしくは複数の農薬の放出の制御装置として用いることで、より賢明で効率の高い農薬の使用が行われる。

10

【0408】

従って、薬物送達ポリマーと比べてC Y S Cポリマーを選ぶ選択基準がある程度異なり、種子処理用のポリマーは、種子コーティングポリマーとして分子量が非常に高くてもよく、または所望される薬物送達ポリマーと同様に分子量が低くてもよい。後者の場合は、このような低分子量C Y S Cポリマーは、従来のコーティングポリマーが種子処理ポリマーとして利用可能である既に予め形成された種子処理剤の固体粒子添加剤として適用される：

- a. 種子処理剤に対する分子量の低いC Y S Cアクリレート／農薬マトリックス添加剤
- b. 分子量の高いエマルジョンコポリマーC Y S Cアクリレート／農薬種子コーティン

グ

20

【0409】

農薬およびその他の生物活性剤の放出制御のための農業用種子処理剤およびコーティングにおけるC Y S Cポリマーの使用の背景ならびに範囲

本発明は、活性成分の放出制御に用いるためのポリマーおよびポリマー製剤の使用に関し、特に、温度で活性化される側鎖結晶性ポリマーの単独での使用、または非共有結合による自己集合系を形成することができるその他の添加剤と組み合わせての使用に関する。そのような系を系統的に変化させて、特に農業における病害および有害生物の抑制のための放出制御による適用に有用である活性成分の放出プロファイルを調節することができる。

【0410】

放出制御系は、医療、農業、および複数のその他の領域を含む複数の分野で用いられてきた。遺伝学および形質技術 (t r a i t t e c h n o l o g i e s) の進歩と共に農業の生産性が向上してきたことにより、可能な最大の収量に到達するように種子および生育植物を生産すること、およびこれらをその生育時期を通して病害および有害生物から保護することがますます重要になってきた。殺真菌剤、殺虫剤、およびその他の活性剤の多くが、これらの活性剤の最大効力を確保するためにますます増加して適用されている。放出速度の制御を、(a) 種子／植物に有効な保護を長期間有し、(b) 生育時期の間の有害生物発生と同時期に活性剤を有効とし、(c) 植物の周囲の領域を活性剤の標的とし、(d) 種子周囲の高濃度の活性剤による薬害を低減する可能性を有し、および(e) 化学物質をポリマーコーティングと結合させて活性成分の水中への浸出を減少させ、それによ

30

40

【0411】

本発明は、側鎖結晶性ポリマー (C Y S Cポリマー) の2つの局面を役立たせることを用いる：

(a) ポリマーの可逆性である結晶性／アモルファス間の変化の効果的な使用であり、ここで、ポリマーの溶融温度 (T_m) 未満におけるその非透過性結晶状態では、ポリマーは実質的に活性剤の放出を制限し、T_mを超える温度でのそのアモルファス状態では、ポリマーは結晶状態と比較して放出速度を急速に増加させることができ、ならびに、

(b) 両親媒性添加剤が、ポリマーのアルキル側鎖とのその両親媒性物質の非共有結合

50

による自己集合によって得られる共結晶系を形成する能力であり、ここで、 T_m 未満の温度では放出に対するバリアを強め、 T_m を超える温度では、両親媒性分子（または低分子量両親媒性ポリマー）は、活性分子のための新たに作り出された経路または孔部を提供することで活性剤の放出速度を高め、ならびに／または活性分子の共溶媒として作用し、およびベースポリマーの放出速度に匹敵するように放出速度をさらに増加させる透過促進剤（permeation enhancers）として実質的に作用する。

【0412】

本発明の製剤およびポリマー系を用いて、チラム、フルジオキサノイル、キャプタン、リバル、およびエプロンなどのこの産業で通常用いられる殺真菌剤、ならびにイミダクロプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、およびチオメトキサムなどの殺虫剤の放出を制御することができる。活性剤／ポリマーの組み合わせは、種子コーティングとして、その他の種子処理剤および種子処理ポリマーと組み合わせて用いられるマトリックス化された活性剤として、種子上に送達することができる。

10

【0413】

以下は、この概念を実証し、ポリマーの放出特性および両親媒性添加剤の効果を比較して活性物質の放出特性を高めるために過去数ヶ月に行った実験について説明するものである。本研究における実験はすべて、活性化合物の挙動を模倣するプローブ分子として着色染料を用いて行った。プローブ分子は、赤色アゾ染料 Allura Red、食用赤色 40 号（6 - ヒドロキシ - 5 - （（2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - スルホフェニル）アゾ） - 2 - ナフタレン - スルホン酸二ナトリウム）である。4 % の溶液を水で作製し、これをポリマーと混合して用いた。

20

【0414】

ポリマー：この研究は、種子コーティングポリマーとして開発された側鎖結晶性ポリマーの水性エマルジョンを用いて行った（前記特許参照）。記述した種類のエマルジョンポリマーは、モノマー組成、粒子サイズ、 T_m 、硬さ、架橋レベル、およびその他のプロセス条件に応じて種々の特性を有するものを作製することができる。最初の研究ではポリマーの代表的な選択を用い、それをスライド 1 に列挙する。これらのポリマーに加えて、この研究では、アクリル、スチレン - アクリル、酢酸ビニル、エチレン - 酢酸ビニル、ウレタン - アクリル、エチレン - 塩化ビニル、およびコーティング用途に用いられるその他のポリマーを含むラテックスポリマーの群から選択される市販のラテックスポリマーも用いた。商品名を有するポリマーを、SCC ポリマーとの比較として本研究において評価し、スライド 2 に列挙する。

30

【0415】

両親媒性添加剤：本研究で選択した両親媒性添加剤は、その炭化水素鎖の長さおよびエトキシ化のレベルを系統的に変化させることができる直鎖アルコールエトキシレートから主として構成される。研究したその他の両親媒性物質の例としては、直鎖アルコールおよびアルキルアミンエトキシレートが挙げられる。初期の実験では、C14 - C18 系および 2 から 25 の範囲の EO を脂肪結晶性エーテルアルコール添加剤に対して研究し、エマルジョン CYS C ポリマーの結晶化を促進するための自己集合を得た。さらに、本実験では、やはり放出速度の調節において上述の両親媒性物質と同様に作用する低 MW ポリマー（C18 EO 3 MA / MA A 70 / 30）を用いた。用いた両親媒性物質の一部のリストをスライド 3 に列挙する。

40

【0416】

種々の態様では、CYS C ポリマー両親媒性物質は、CYS C ポリマーと、ポリマーの溶融温度またはそれより低い温度で共結晶化することができる添加剤である。添加剤は、RX の種類の両親媒性分子であってよく、ここで、R は、長さが 12 から 22 個の炭素原子、好ましくは 16 ~ 22 個、より好ましくは 16 ~ 18 個の炭素原子である直鎖のアルキル鎖であり；X は、以下の中から選択される親水性官能基である：a) アルコール、エトキシレート（0 ~ 25 の種々のエトキシ化度）、好ましくは 0 ~ 10 の範囲、より好ましくは 2 ~ 6 の範囲；b) アニオン性界面活性剤およびカチオン性界面活性剤の頭部基

50

；これらのポリマー膜と共に用いられる活性成分を補完するように設計することができる特定の親水性官能基；c) アルキル基をアクリルバックボーンと連結する種々の長さのエチレンオキシド基などの親水性基をアルキルアクリレートが追加的に含んでよく；ならびに、メタクリル酸を他の酸アクリレート、カチオン性アクリレート、アミド、ヒドロキシ官能性アクリレートなどと置換してよい、アルキル（メタ）アクリレートおよびメタクリル酸の低分子量ブロックコポリマー。

【0417】

実験方法

着色剤溶液の作製：赤色40号の染料を4%の水溶液として作製した。定性的視覚標準を、ラネタチャート（Laneta Charts）上にキャストした3ミルによるウェット膜の2インチ四方に基づいた理論的な計算量へこの溶液を段階希釈することによって作製した。この標準は、5が100%放出を表す0～5のスケールとした。

【0418】

ポリマー溶液：固形分%が異なるポリマーを38%の固形分に調節し、この溶液14gに染料の4%溶液1.68gを添加して固形分34%の最終溶液を得た。

【0419】

両親媒性物質の溶解：両親媒性物質の溶液を、1：1または2：1のプロパノール／水の40%溶液として作製した。溶媒の選択は、添加剤の水への溶解度に応じて行った。水への溶解度が低い添加剤には、プロパノールの比率が高い方を用いた。

【0420】

ポリマー／両親媒性物質溶液の作製：例えば、サンプルバイアル中のC3Aポリマー（固形分47.16%）12gに、SA-2（ステアリルアルコール-2エトキシレート）の40%溶液0.71gを攪拌しながらゆっくり添加し、水2.93gを添加して固形分を38%に調節した。これに、赤色40号染料の4%溶液1.68gを添加した。このサンプルを10分間混合し、バイアルにゆるく栓をして50℃のオーブン中で30分間加熱し、続いて周囲温度まで冷却した。

【0421】

基材の作製：本研究で用いたサンプルはすべて、3ミルのウェット膜として、3ミルのバードバー（bird bar）を用いてラネタチャート上に固形分34%の溶液からキャストしたものである。このキャストした膜を直ちに50℃のオーブン中へ移して30分間乾燥させた。室温へ冷却後、2インチ四方の膜を切り出し、20gの水を入れたバイアル中へ投入し、7～10日間にわたって放出速度の評価を行った。

【0422】

放出速度の研究：バイアルをすべてのサンプルに対してセットとして作製し、種々の温度に維持したインキュベーターへ配置した。研究は、通常は10℃および30℃で行った。いくつかの研究では、追加の実験を18℃および25℃でも行った。定期的な時間間隔にてサンプルをインキュベーターから取り出し、上述の色標準と比較することで放出を記録した。各サンプルに対して各温度にて時間の関数として、またはいくつかの時間間隔では温度の関数として、全放出についてデータをプロットする。

【0423】

結果のまとめ：SCCポリマーの放出プロファイル：SCCポリマーの放出速度に影響する2つの重要な特性はT_mと粒子サイズであり、現時点ではこれらほどよく理解はされていないがポリマーのモルロジーも役割を担っている。スライド4および5は、異なるSCCポリマー（2つの非SCCコントロールと共に）の放出プロファイルを、30℃における時間の関数として、およびそれぞれ30℃および10℃における透過率の間の違いとして示す。粒子サイズが小さい方が30℃での放出速度が遅いという全般的な傾向はあるが、モノマー組成および架橋レベルなどのその他の特性も、測定された放出速度に対する役割を担っている。粒子サイズが<100nmであるもの以外のほとんどのポリマーは、30℃で測定した場合に同等の速度で放出する。30℃および10℃の放出速度の違いをD1Gと比較すると、337-40および311-60が10℃および30℃の間での

違いが最も大きく、従って、ポリマー特性に基づいた違い、およびポリマー特性の関数としての放出速度の制御方法が示される。従って、特定のポリマーを、所望される放出速度に応じて設計することができる。スライド6は、 T_m およびポリマー特性の放出速度への影響を温度の関数として明らかに示すものである。データは、112時間後の全放出としてプロットする。それらは、3つの異なる群に分類することができ、第一の群は、 T_m が $10^{\circ}\text{C} \sim 13^{\circ}\text{C}$ の範囲、粒子サイズが $100 \sim 150 \text{ nm}$ の範囲のポリマーにより放出が増加した。第二の分類は、C3Aポリマー($T_m = 20$)であり、これは、恐らくは大きな粒子サイズ、および粘着性の低い膜をもたらし硬質の架橋したシェルのために、 25°C 未満にて高い放出を示す(注: このポリマーは、初期の植物コーンへの適用のために特に設計したものである)。第三の群のポリマー(D1GおよびD3J)は、粒子サイズが約 100 nm の20Cポリマーであり、これは密な膜を形成し、 18°C ではまったく放出を示さないが 25°C および 30°C では増加する放出速度を示す。このグラフは、温度の関数としての放出速度への T_m の影響、さらに、粒子サイズおよびポリマーモルロジーの影響を明らかに示している。

10

【0424】

両親媒性物質の影響: 両親媒性界面活性剤をエマルジョンポリマー粒子へ組み込むと、両親媒性物質の疎水性部分のポリマーのアルキル側鎖との非共有結合による自己集合により、ポリマー系の結晶性が影響を受ける。これは、DSC測定による T_m および融解熱の変化によって明らかにすることができる。

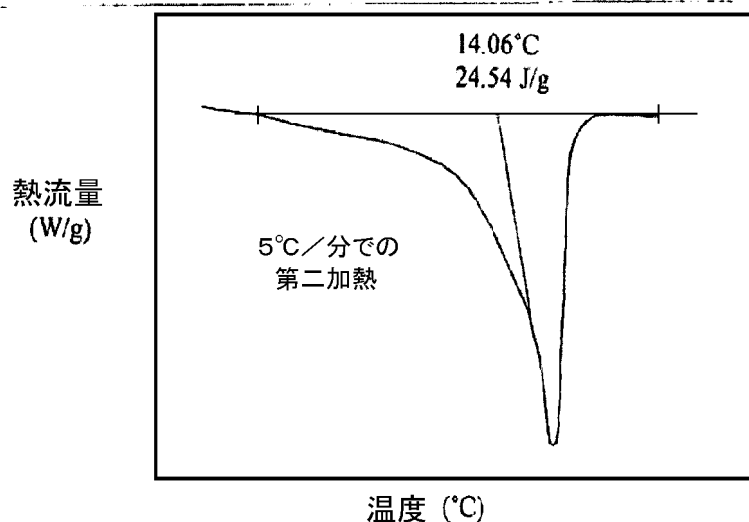
20

【0425】

DSC

サンプル: C3A 未修飾 #051207A
量: 5.4000mg
方法: 加熱 冷却 加熱 -40°C から 80°C

ファイル: G:\DSC Data\DSC 2007\nov2007\711.076
分析者: Khoa
実施日時: 2007年11月27日 11:14
機器: DSC Q100 v9.8 Built 296



30

発熱をプラスとする

Universal V4.2E TA Instruments

40

【0426】

上述の2つの例において、第一のC3Aベースポリマーおよび第二の5%のNovel 16-3(16個の炭素鎖長および3個のエトキシレート)は、 T_m を上昇させ、融解熱もおおよそ15~20%上昇させる。従って、上記で示したデータより、共結晶化が明らかに実証されている。

【0427】

本実験の範囲では、これらの両親媒性物質を利用して活性剤の放出速度を制御し、スイッチ温度未満での放出速度をベースポリマーと比較して最小限に抑え、スイッチ温度超

50

は放出速度を上昇させる能力を開発することを意図している。スライド7～9は、2つの温度30℃および10℃における放出速度への両親媒性物質含有量の影響、ならびにスイッチの尺度である10℃および30℃の間での放出速度の違いを示す。本実験では、炭化水素の長さが16または18炭素でありエトキシレートが2～10個である5つの異なる両親媒性物質を選択する。30℃では、放出速度はすべての系で同等であるが、10℃では、鎖が長くエトキシレートが少ない方が（SA-2およびCA-2）最も小さい透過性を示し、10個のエトキシレート基を持つCA-10は透過性が最も高く、これはポリマー系よりも非常に高く、従って、エトキシレート基の数が多いことによる低い共結晶化を示唆している。スライド9は、SA-2がスイッチへの影響が最も大きく（30℃および10℃における放出速度の違い）、一方CA-10が、その増加した親水性のためにベースポリマー自体よりも低い最も悪いスイッチを持つことを示している。

10

【0428】

本研究の最初のフェーズでは、水溶性着色剤をプローブ分子として用いた。次の段階は、イミダクロプリド（imidacloprid）を活性剤としてこのような製剤に組み込み、イミダクロプリドの検出、ならびにポリマー、両親媒性物質、およびイミダクロプリドのローディング率の関数としての放出プロファイルの確立のための分析技術を開発することである。この開発が成功すると、スライド10に示す種々の放出プロファイルで示されるように数多くの機構を通して有害生物発生のタイミングと活性剤放出が合うように調整することができる放出制御系の設計が可能となる。

【0429】

20

CYSCポリマーを用いたイミダクロプリドの放出制御

本技術が高体積種子作物（high volume seed crops）、特にワタ、ダイズ、およびトウモロコシに用いられる特定の殺虫剤に対していかに適用可能であるかについての具体例として、以下の研究で、イミダクロプリドを本発明のCYSCポリマーに組み込んで放出制御特性を得ることができる方法を概説する。

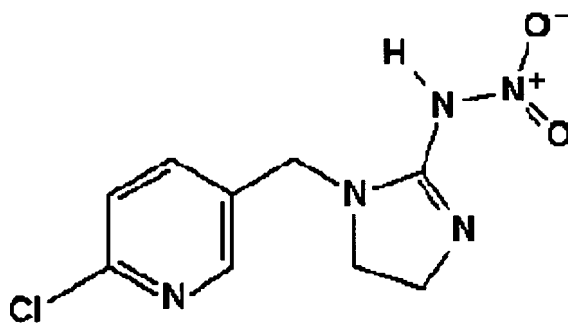
【0430】

イミダクロピド（Imidaclopid）：イミダクロプリドは、土壌、種子、および葉に用いる浸透性のクロロニコチニル殺虫剤で、ライスホッパー（rice hoppers）、アブラムシ、アザミウマ、コナジラミ、シロアリ、芝生の害虫（turf insects）、土壌の害虫（soil insects）、およびある種の甲虫を含む吸汁性害虫（sucking insects）の抑制に用いられる。これが最もよく用いられるのは、イネ、穀草、トウモロコシ（maize）、ジャガイモ、野菜、テンサイ（sugar beets）、果実、ワタ、ホップ、および芝生であり、種子または土壌の処理剤として用いる場合、特に浸透性である。この化学物質は、昆虫の神経系の刺激の伝達を阻害することによって作用する。特に、これは、温血動物よりも昆虫に多く存在するある種類の神経経路（ニコチン作動性（nicotinergergic））のブロックを引き起こす（このために、この化学物質が選択的に温血動物よりも昆虫に対して毒性が強い）。このブロックは、重要な神経伝達物質であるアセチルコリンの蓄積を引き起こし、昆虫の麻痺および最終的には死をもたらす。

30

【0431】

40



10

物理的性質：

外観：弱い特徴的な臭気を有する無色結晶

化学名：1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジルメチル) - N - ニトロイミダゾリジン - 2 - イリデンアミン、1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) メチル] - N - ニトロ - 2 - イミダゾリジンイミン

CAS番号：13826 - 41 - 3

分子量：255.7

水への溶解度：0.51 g / l (20℃)

その他の溶媒への溶解度：@ 20℃：ジクロロメタン - 50.0 ~ 100.0 g / l；イソプロパノール - 1.0 ~ 2.0 g / l；トルエン - 0.5 ~ 1.0 g / l；n - ヘキサン - < 0.1 g / l；脂肪 - 0.061 g / 100 g

20

融点：136.4 ~ 143.8℃、143.8℃（結晶形態1）、136.4℃（結晶形態2）

蒸気圧：0.2 uPa (20℃) (1.5 × 10⁻⁹ mmHg)

分配計数：0.57 (22℃) (1)

【0432】

イミダクロプリドの適用割合：

トウモロコシ：市販の製剤中のイミダクロプリドを、2.7 fl. oz / 80 MK (0.6 mg 活性成分 / 種子粒) 単位および6.0 fl. oz / 80 mk 単位 (1.34 mg 活性成分 / 種子粒) の2種類の割合でトウモロコシに用いる。低い方の割合は、ハムシ、タネバエ (seed corn maggot)、アザミウマ、コメツキムシ幼虫 (wireworm)、およびその他の数多くの有害生物などの二次害虫の抑制に用いられる。高い方の割合は、後期の有害生物であるネキリムシ (corn rootworm) の抑制に特に用いられる。商業的な適用では、現在ほとんどの場合 Ponch および Crusier が殺虫剤として用いられているが、成長期の初期の有害生物の抑制、ならびに成長期の後期のネキリムシの抑制が可能である徐放製剤が開発されることが望まれる。

30

【0433】

ワタ：イミダクロプリドは、アザミウマおよびアブラムシから成長初期の苗を保護するために用いられる。Gauch 600 製剤 (Bayer) の適用割合は、最大で12.8 fl. oz. / 100 重量であり、4,500 種子 / lb と仮定して換算すると0.375 mg 活性成分 / 種子粒となる。

40

【0434】

ダイズ：イミダクロプリドは、タネバエによる被害から保護し、ダイズアブラムシ (soybean aphids) およびオーバーウィンタリングビーンリーフビートル (overwintering bean leaf beetles) による摂食被害を低減するために用いられる。Gauch 600 製剤の推奨される適用割合は、種子100 重量あたり1.6 ~ 3.2 fl. oz. である。これは、3000 種子 / lb と仮定して換算すると、最大用量が0.16 mg 活性成分 / 種子粒となる。

【0435】

50

適用方法：C Y S C ポリマーを用いたイミダクロプリドのマトリックス送達（m a t r i x d e l i v e r y）には、基本的に2つの手法があり、（a）種子に直接適用する種子コーティングとしての送達、および（b）種子処理剤の1成分として送達されるマトリックス懸濁液としての送達である。種子処理剤としての適用は、主としてエマルジョンポリマーに基づいており、一方、種子処理成分としての適用は、エマルジョンポリマーマトリックスの形態か、または低分子量C Y S C ポリマーを含むマトリックスポリマーとしてであってよい。低分子量ポリマーは、アルキルエトキシレートなどの広範囲にわたる官能基がポリマー内に組み込まれたポリマーが得られる魅力的な方法を提供する。

【0436】

ローディング率：各作物に対するイミダクロプリドのローディング率を決定する際に、以下の点を考慮に入れる必要がある：

- ポリマーの割合は、プロセス設備の必要条件を最小限とする1段階のプロセスを用いてポリマー-活性剤を種子に容易に適用することができるように、十分に低くする必要がある。

- ポリマーの割合は、種子の発芽特性に影響を与えないように、十分に低くする必要がある。

- ポリマー／活性剤の比率は、特にこれ以外が所望されない限りにおいて、表面効果による最初の放出が最小限に抑えられるようなものとする必要がある。

- 上記の考慮および適用割合に基づいて、従来の放出系よりも高い20～45%の活性剤のローディング率に注目することが望ましい場合がある。

- より低いローディング率しか得ることができない場合は、発芽特性に合わせてポリマーレベルを増加させ、製剤しなければならない。

【0437】

ポリマーの選択：放出速度の最初の研究に基づくと、放出速度に影響を与えるエマルジョンポリマーの重要な特性は、ポリマーの粒子サイズおよびT_mである。さらに、ポリマーモルホロジーは、架橋のレベルに応じて、およびコア-シェル技術の使用によって、変化させることができる。放出の基準が確立されたところで、ポリマーを、種子への適用と送達が可能となるように添加剤およびその他のポリマーと共に製剤する。

【0438】

評価するためのポリマーの最初のリストとしては以下が挙げられるが、全範囲にわたるC Y S C ポリマーが可能であるため、これは単なる例示である：

- エマルジョンC Y S C ポリマー、20℃ T_m、コアシェル、200nm
- エマルジョンC Y S C ポリマー、20℃ T_m、コアシェル、90nm
- エマルジョンC Y S C ポリマー、20℃ T_m、第二のモノマーが様々に異なる
- エマルジョンC Y S C ポリマー、10℃ T_m コアシェル、100nm
- エマルジョンC Y S C ポリマーの、0 T_mである類似体（C16AをC12Aに置換）

【0439】

低分子量C Y S C ポリマーも、イミダクロプリドと予め混合して既に製剤された種子処理剤に添加する場合、放出制御に適している。

【0440】

両親媒性添加剤：両親媒性添加剤をC Y S C ポリマーと組み合わせて使用することは、イミダクロプリドの放出制御系の設計において、2つの別個の目的を満たすことができる可能性があり、それは、（a）両親媒性添加剤は、ポリマーの側鎖と非共有結合による自己集合によって共結晶化することができ、スイッチ温度未満では得られた膜の水に対する透過性を低下させ、従ってイミダクロプリドの放出を制限することができること、ならびに（b）両親媒性添加剤は、スイッチ温度を超える温度では膜内に孔部を作り出すことで透過性促進剤として、および活性剤を膜から土壌または種子へ運ぶキャリアとして作用することができることである。炭化水素長が16～18個の炭素、エトキシレートが2～10個である直鎖アルコールエトキシレートが、本発明における農業用途にとって好ましい

両親媒性結晶性添加剤である。この添加剤は、C Y S C ポリマーの全固形分に対して 5 ～ 10 % のレベルで用いる。この添加剤は、追加の共溶媒と組み合わせて、イミダクロプリド（水への溶解度が非常に低い）を組み込むためのキャリアとして用いることができる可能性もある。

【0441】

実験方法

分析方法：

示差走査熱量計（D S C）：D S C は、ポリマーの結晶性挙動、その両親媒性添加剤との相互作用、およびポリマー／両親媒性物質の系の共結晶性に対するイミダクロプリドの影響を研究するために用いる：

工程 1：D S C システムの設置および方法の確立。

工程 2：融解熱および T m で測定される非共有結合による自己集合体へのアルキル鎖長および親水性基の影響を理解するための、C Y S C ポリマーの結晶性の研究および種々の両親媒性添加剤の効果。

工程 3：イミダクロプリドのローディング率の、S C C ポリマーおよび C Y S C ポリマー／両親媒性添加剤系の結晶性挙動への影響。

工程 4：異なる温度における時間の関数としての両親媒性物質およびイミダクロプリドの放出を研究する放出研究の後の、C Y S C ポリマー／両親媒性結晶性添加剤／イミダクロプリド系の結晶性の評価。

【0442】

紫外 - 可視分光光度計：イミダクロプリドの放出速度の分光光度計による研究は、キャスト膜からの放出速度を測定する最も効率的な技術である。

【0443】

高速液体クロマトグラフィ（H P L C）：H P L C は、種子処理および種子コーティングの放出制御による適用におけるこれらの C Y S C ポリマーの効果を評価するための好ましい分析方法である。

【0444】

主要な問題点と課題：ポリマーおよび両親媒性物質、ならびにプローブ分子（水溶性食品着色剤赤色 40 号）の放出の調節に対するこれらの影響に関する最初の研究は、共結晶性の理論的概念、およびその放出速度への影響、ならびにポリマー特性（t m および粒子サイズ）の放出速度への影響を確認する手助けとなった。

【0445】

イミダクロプリドの水性エマルジョンへの組み込み：その低い水溶性のために、イミダクロプリドは、（a）適切な共溶媒のイミダクロプリドの溶液を作製し、次にポリマー中へ分散させること、（b）イミダクロプリドの水性懸濁液を適切な界面活性剤、および場合によっては共溶媒を用いて作製し、次にエマルジョンと混合すること、ならびに（c）微細粒子サイズのイミダクロプリド（0.1 ～ 2 ミクロン）をエマルジョンポリマーへ分散させること、のうちの 1 つによって水性エマルジョン中へ取り込ませる必要がある。理想的には、両親媒性物質およびイミダクロプリドの両方が、疎水性 C Y S C ポリマー粒子中へ拡散すべきであり、または別の選択肢として、膜として適用される場合は、これらが C Y S C ポリマーと両親媒性添加剤の混合物のマトリックス中で分離されていてもよい。

【0446】

ローディング率：イミダクロプリドの理論的ローディング率は、種子上へのポリマーの付着量を 0.5 % と仮定すると、20 ～ 45 % の範囲とすることができ、それによって種子の発芽特性を維持することができる。活性剤が効果的に放出されると、効果的な有害生物の抑制に必要とされる活性剤のローディング率を低減することができる可能性がある。

【0447】

活性剤の定量的放出および抑制の効果的なタイミング：より低いコストにて最大の効果を得るためには、イミダクロプリドが定量的に放出されることが望ましい。両親媒性添加剤の適切な選択およびそのイミダクロプリドとの相互作用が、この殺虫剤の定量的な放出

10

20

30

40

50

を達成する手助けとなり得る。

【0448】

C Y S C ポリマーは適切な結晶性両親媒性添加剤と共に、殺真菌剤および殺虫剤を含む活性剤の放出速度を調節する。この手法により、温度および時間に基づく所望される放出速度に応じて系の設計が可能となる。可能であるプロファイルとしては：

- 1) 温度によって開始されるバースト放出
- 2) ポリマーの T_m より高い温度で開始される持続放出
- 3) 最初の放出、およびそれに続くある期間にわたっての持続放出
- 4) 最初の放出、およびそれに続く温度に応じたバースト放出

である。

【0449】

放出制御を示すスライド

以下は、C Y C キャリアの農業における使用に関するデータを示すいくつかの表である。

【0450】

表 A G 1

S C C ポリマー特性

ポリマー	PS	Tm	コアシェル	pH	Sw R.	ゲル分率	熱容量	% SCC	% ROH	架橋	シェル%
C3A	185	19.5	コアシェル	7.3	13.5	81	29.75	73.6	42.2	0.71	17.0%
D1G	100	19.8	非コアシェル	7.5	13	87	29.5	90	51.2	0.77	0
D3J	100	20.7	非コアシェル	7.5	13	89	30	89.8	51.5	0.80	0
337-40	120	10.0	コアシェル	7.0	13.8	88	18.5	71.4	54.8	0.60	15.0%
311-148	93	20.9	コアシェル	7.2	-	-	30	77.3	43.2	0.60	16.7%
M0578	81	-14.0	非コアシェル	5.7	18.9	86.8	10.8	90.6	35.5	0.67	0
279-188	143	13.0	非コアシェル	7.1	11.1	89.5	27.6	85.4	58.4	0.79	0
229-56	184	13.8	コアシェル	6.8	12.6	90.6	45.1	78.4	48.8	0.65	14%
M0503	178	11.7	非コアシェル	6.5	10.2	92.9	36	89.1	66.8	0.70	0
S0501	167	14.1	非コアシェル	6.3	10.6	90.1	34	89	56.7	0.79	0

【0451】

表 A G 2

市販ポリマー

ポリマー	製造元	種類	Tg, °C	粒子サイズ (nm)
Optive 110	BASF	アクリル	18	140
Neocar820		アクリル	20	70
Neocar441		アクリル	23	250
Airflex 4500	Air Products	EVCI	14	
Flexbond325	Air Products	EVAc		
Rhoplex CS-4000	Rohm and Haas	アクリル	32	120

【0452】

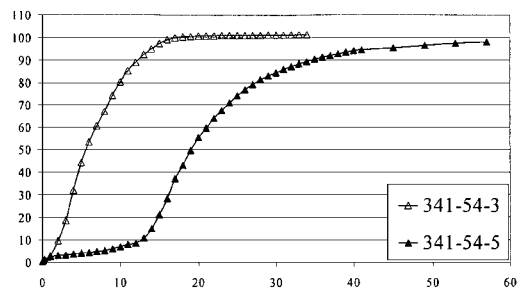
表 A G 3

アルコール		化学的な種類	Tm2	HLB
	1	ドデカノール, 98%	C12OH	26.0
	2	Lanette 14	C14OH	37.0
	3	1-ヘキサデカノール (99%)	C16OH	53.5
エトキシ化アルコール				
	1	Novel 16-3	C16OPOE3	28.8
	2	Ethal CA-2	C16OPOE2	44.0
	3	Ethal CSA-3	C1618OPOE3	42.6
	4	Ethal CSA-10	C1618OPOE10	11 to 12
	5	Ethal CSA-12	C1618OPOE12	38.0
	6	Ethal CSA-20	C1618OPOE20	47.8
	7	Ethal SA-2	C18OPOE2	48.3
	8	Ethal 3328	C1218OPOE3	8.1
	9	Lutensol AT25	c16C18 OPOE25	16
	10	Tomadol900	NP9 に類似	13.1
アミン				
	1	Ethox SAM-2	C18NPOE2	47.8
		MON0818	RN-POE	
		Ethomeen T/20	RN-POE	
ポリマー				
	1	337-20E (325-175)	C18POE2MA/MAA	22.7

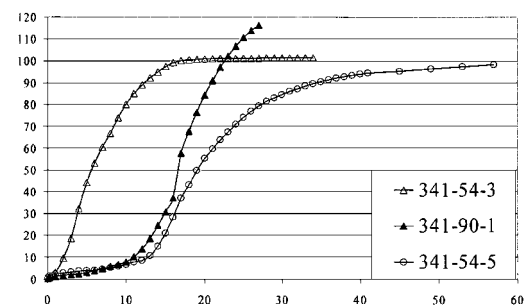
10

20

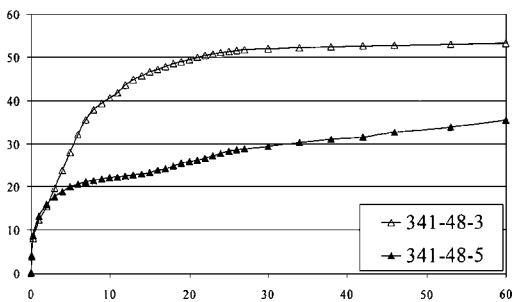
【図 1 a】



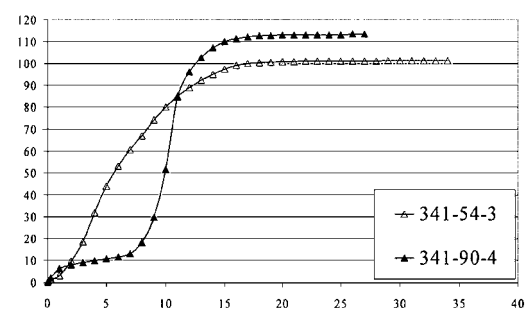
【図 2】



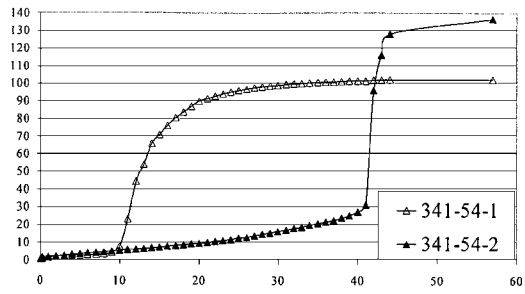
【図 1 b】



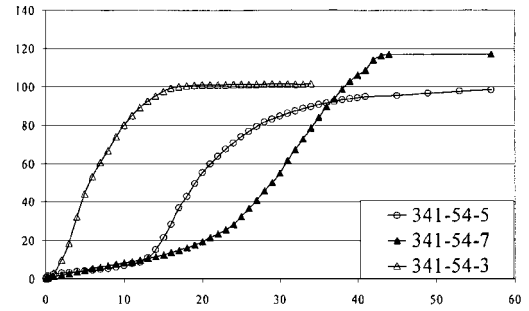
【図 3】



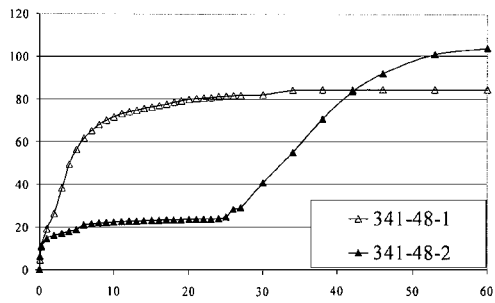
【図 4 a】



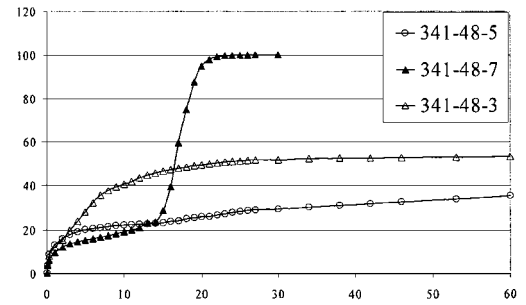
【図 5 a】



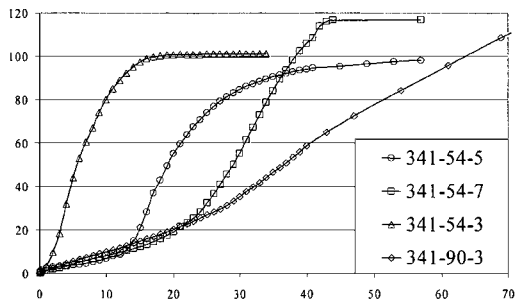
【図 4 b】



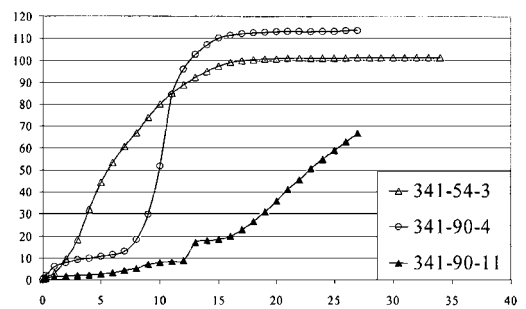
【図 5 b】



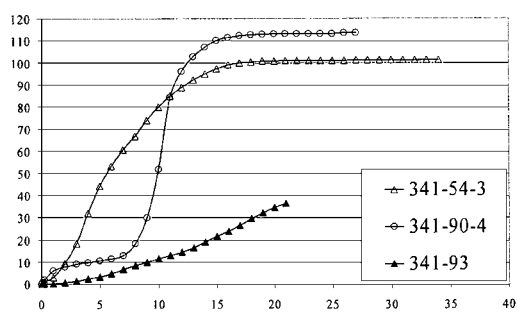
【図 6】



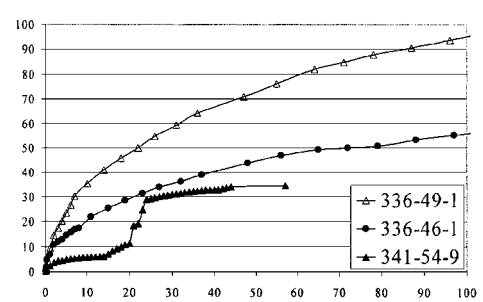
【図 8】



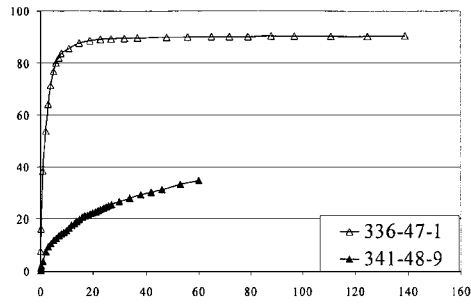
【図 7】



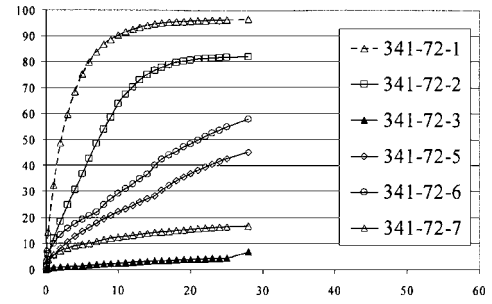
【図 9 a】



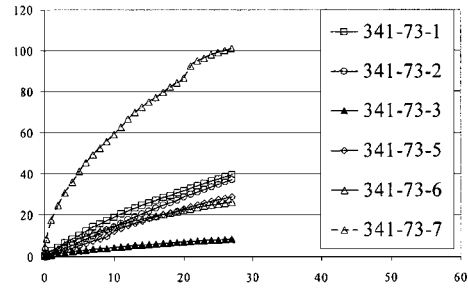
【図 9 b】



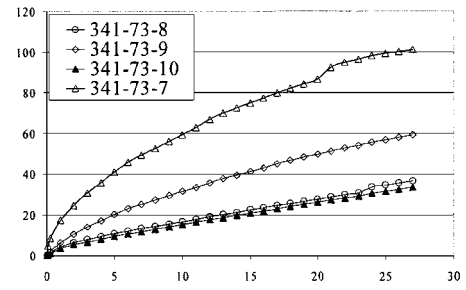
【図 10 b】



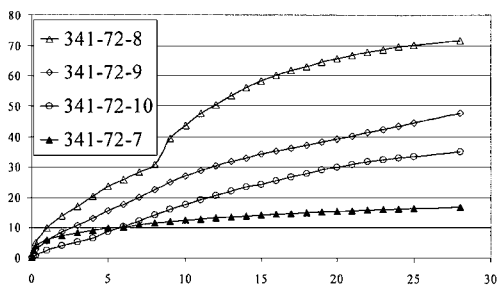
【図 10 a】



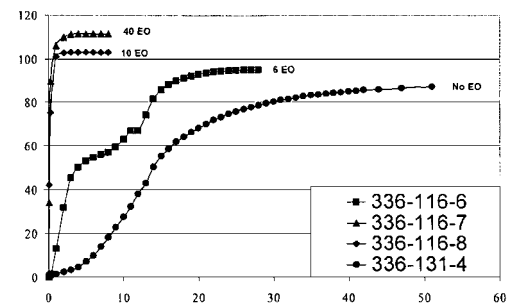
【図 11 a】



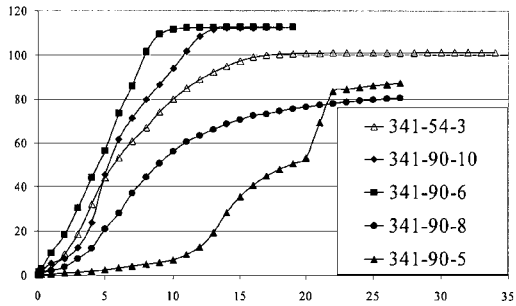
【図 11 b】



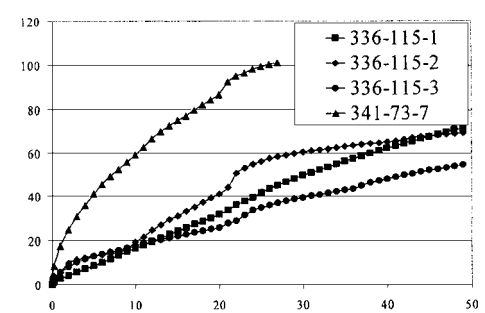
【図 13】



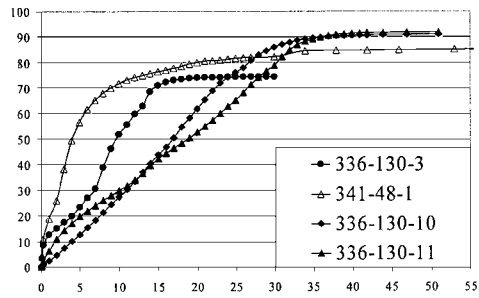
【図 12】



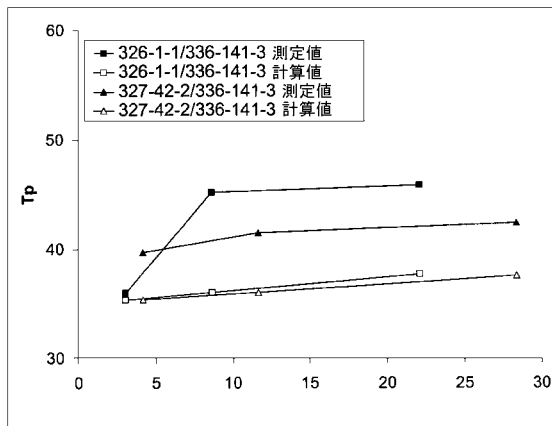
【図 14】



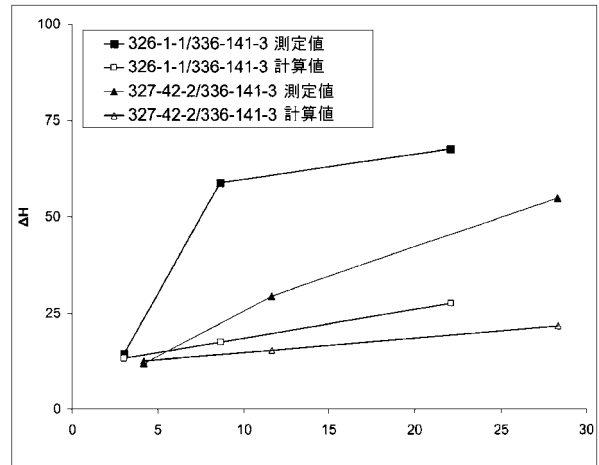
【図 15】



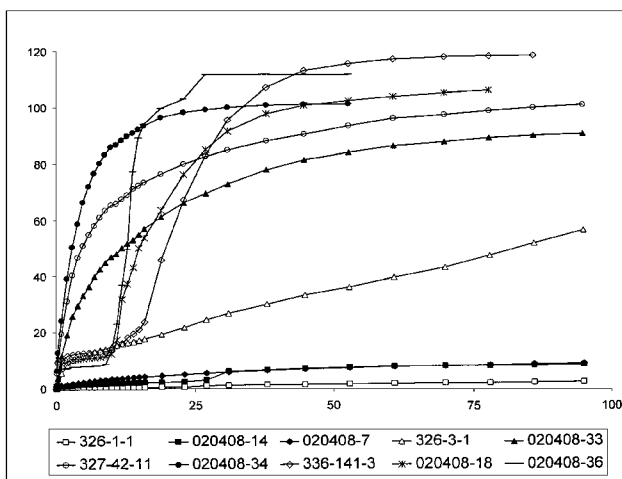
【図 16】



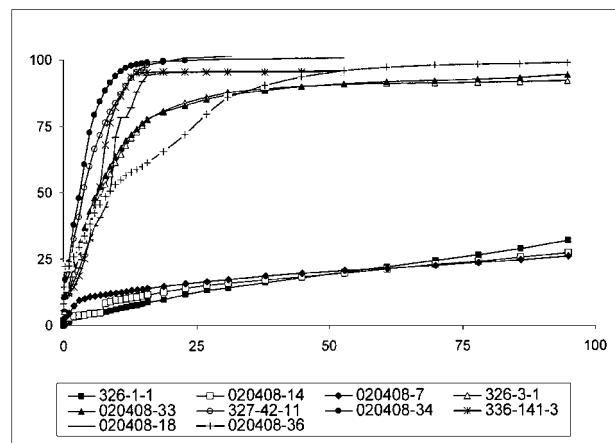
【図 17】



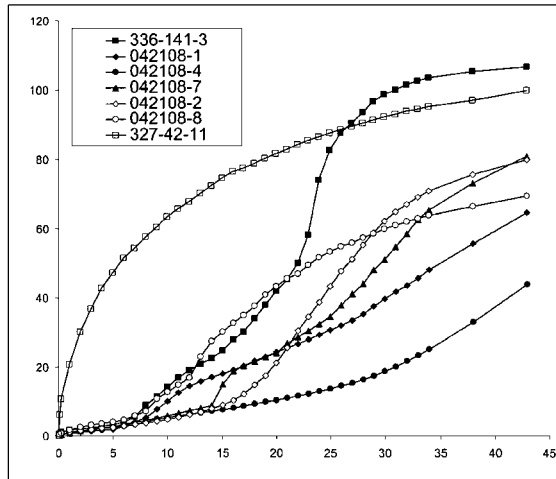
【図 18】



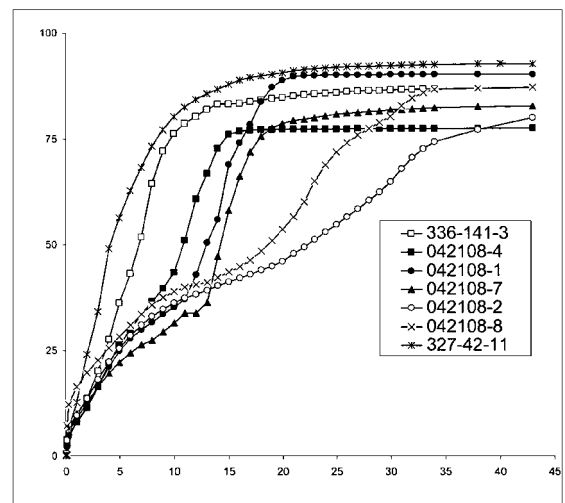
【図 19】



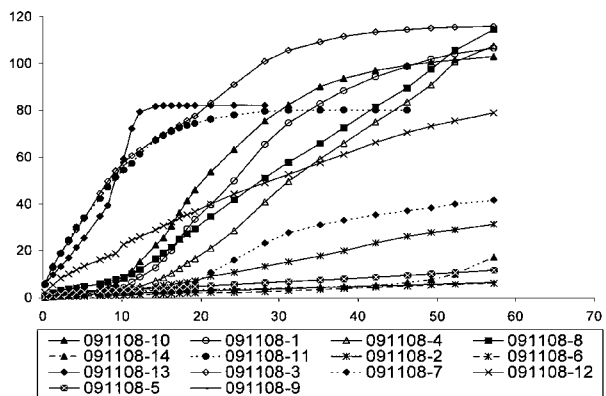
【図 20】



【図 21】



【図 22】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2008/013335
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/16 A61K31/196 A61K31/519 A61P25/18 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/19333 A (LANDEC CORP [US]) 22 March 2001 (2001-03-22)	1-3,5, 7-10, 13-15, 18-22, 24-27
X	page 3, line 25 - page 6, line 9 page 7, line 23 - page 10, line 17	16,17,29
X	DE 199 08 753 A1 (JENAPHARM GMBH [DE]) 24 August 2000 (2000-08-24) page 2, line 45 - page 3, line 68	16-22, 24-27,29
X	WO 98/11166 A (LANDEC CORP [US]) 19 March 1998 (1998-03-19)	1-3,5, 7-10, 13-22, 24-27,29
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier 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. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 May 2009		Date of mailing of the international search report 09/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer S. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/013335

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 736 125 A (MORAWSKY NATALIE A [GB] ET AL) 7 April 1998 (1998-04-07) column 2, line 37 - column 4, line 54 examples 3,4	
P,X	WO 2008/066657 A (AESTHETIC SCIENCES CORP [US]; SCHMITT EDWARD E [US]; KRUMME JOHN F [US]) 5 June 2008 (2008-06-05) page 12, paragraph 1 - page 16, paragraph 1 claims 1,6,20	1-22, 24-27,29
P,X	WO 2008/070118 A (LANDEC CORP [US]; TAFT DAVID D [US]; BITLER STEVEN P [US]; ZHENG QIANG) 12 June 2008 (2008-06-12) the whole document	1-22, 24-27,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/013335**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims 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. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008 /013335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 16(part) -22(part), 24(part) -27(part),29

A pharmaceutical formulation which comprises a CYC carrier and a drug associated with the CYC carrier, the CYC carrier being an ECC polymer which (A) comprises a plurality of polymeric molecules which have a backbone which comprises terminal units having the formula $Y_{term}-b?Cy$ (2) where Y_{term} is a moiety at the end of the backbone, and b is a bond or moiety which links the Cy moiety to Y_{term} , and Cy is a moiety which is associated with other Cy moieties to provide the CYC polymer with crystallinity; the Cy moieties in said terminal units providing at least 50% by weight of the Cy moieties in the polymeric molecules, and (B) has a crystalline melting temperature, T_p , of at least $0^{\circ}C$ and a heat of fusion, ΔH , of at least 3 J/g which result from association of the Cy moieties, T_p and ΔH being measured on a differential scanning calorimeter (DSC).

2. claims: 16(part)-22(part),23,24(part) -27(part),28

A release composition which comprises a CYC carrier and a release material associated with the CYC carrier, the CYC carrier being selected from the group consisting of CYC polymers, CYC compounds and CYC assemblies and mixtures of one or more thereof, a CYC polymer being defined as a polymer which (A) comprises polymeric molecules having a backbone and comprising at least one moiety which (1) has the formula $?b?Cy$, and (11) either (A) forms part of a repeating unit of the backbone, the repeating unit having formula (1) below $?Y_{ch}?b?Cy$ (1) where Y is a moiety forming part of the backbone, or (B) forms part of a terminal unit of the backbone, the terminal unit having formula (2) below $Y_{term}b?Cy$ (2) where Y_{term} is a moiety at the end of the backbone, and b and Cy are as defined in formula (1); and (B) has a crystalline melting temperature, T_p , of at least $0^{\circ}C$ and a ΔH of at least 3J/g which results from association of the Cy moieties;

3. claims: 16(part)-22(part), 24(part) -27(part)

International Application No. PCT/US2008/013335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A release composition which comprises a CYC carrier and a release material associated with the CYC carrier, the CYC carrier being selected from the group consisting of CYC polymers, CYC compounds and CYC assemblies and mixtures of one or more thereof,
 a CYC compound being defined as a non-polymeric compound which (A) has the formula $Q(bCy)_q$ (4) wherein q is least 2, e.g. 3-8, Q is a moiety having a valence of at least q, b is a bond or a moiety linking the Cy moiety to the Q moiety, and Cy is as defined in formula (1), and (B) has a crystalline melting temperature, T_p , of at least 0°C and a ΔH of at least 3J/g which results from association of the Cy moieties;

4. claims: 16(part)-22(part), 24(part) -27(part)

A release composition which comprises a CYC carrier and a release material associated with the CYC carrier, the CYC carrier being selected from the group consisting of CYC polymers, CYC compounds and CYC assemblies and mixtures of one or more thereof,
 a CYC assembly being defined as an assembly of (i) a polymer which is a CYC polymer as defined above except that the polymer does not necessarily have a T_p of at least 0°C and a ΔH of at least 4J/g and (ii) a compound which contains a Cy moiety and which is intimately mixed with the polymer but is not covalently linked to the polymer, the assembly having a crystalline melting temperature, T_p , of at least 0°C and a ΔH of at least 3J/g which results from association of the Cy moieties.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/013335

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119333	A	22-03-2001	AT 414503 T	15-12-2008
			EP 1212037 A1	12-06-2002
			EP 2030608 A1	04-03-2009
			JP 2003509539 T	11-03-2003
			US 2005272615 A1	08-12-2005
			US 7101928 B1	05-09-2006
			US 2001018484 A1	30-08-2001
DE 19908753	A1	24-08-2000	AT 217800 T	15-06-2002
			AU 3550100 A	04-09-2000
			CA 2368348 A1	24-08-2000
			WO 0048643 A1	24-08-2000
			DK 1152776 T3	19-08-2002
			EP 1152776 A1	14-11-2001
			ES 2178631 T3	01-01-2003
			JP 3395842 B2	14-04-2003
			JP 2002537418 T	05-11-2002
			PT 1152776 E	31-10-2002
			US 6815469 B1	09-11-2004
WO 9811166	A	19-03-1998	AU 4265297 A	02-04-1998
			EP 0925332 A1	30-06-1999
			JP 2001500187 T	09-01-2001
US 5736125	A	07-04-1998	AU 716399 B2	24-02-2000
			AU 5822998 A	03-08-1998
			BR 9804762 A	25-01-2000
			CA 2248699 A1	16-07-1998
			EP 0893984 A1	03-02-1999
			JP 2000507273 T	13-06-2000
			NO 984147 A	10-11-1998
			WO 9830194 A2	16-07-1998
WO 2008066657	A	05-06-2008	AR 063453 A1	28-01-2009
WO 2008070118	A	12-06-2008	AU 2007328207 A1	12-06-2008
			CA 2670749 A1	12-06-2008
			US 2008269105 A1	30-10-2008
			WO 2008070165 A1	12-06-2008

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/131,716

(32)優先日 平成20年6月10日(2008.6.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ビトラー, スティーブン, ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9405, メンロパーク, ヘブンアベニュー 3603

(72)発明者 チョン, チアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025, メンロパーク, ヘブンアベニュー 3603

(72)発明者 ツァニス, ステリオス, ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025, メンロパーク, ヘブンアベニュー 3603

(72)発明者 ベル, アダム, ダブリュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94127, ウェストポータルアベニュー 58 #121

(72)発明者 ダイ, ウェイグォ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94086, サニーベール, メリットテラス 1032

(72)発明者 オッテンズマン, サンドラ, エヌ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94040, マウンテンビュー, オルテガアベニュー 487 #7

(72)発明者 パラチャンダー, ナタラジャン

アメリカ合衆国 インディアナ州 47906, ウェストラファイエット, ボロリンクドライブ 2223

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA17 AA19 AA22 AA94 AA95 CC01 CC04 CC11 CC16
CC21 CC29 CC30 CC32 EE10 EE12 EE23 EE24 EE48 EE49
FF16 FF31 FF32 FF34 FF43