

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-517653****(P2005-517653A)**

(43) 公表日 平成17年6月16日(2005.6.16)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A 6 1 K 9/00****A 6 1 D 7/00****A 6 1 M 37/00**

F I

A 6 1 K 9/00

A 6 1 D 7/00

A 6 1 M 37/00

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2003-552268 (P2003-552268)  
 (86) (22) 出願日 平成14年12月9日 (2002.12.9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年8月9日 (2004.8.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2002/001661  
 (87) 国際公開番号 W02003/051335  
 (87) 国際公開日 平成15年6月26日 (2003.6.26)  
 (31) 優先権主張番号 PR 9515  
 (32) 優先日 平成13年12月14日 (2001.12.14)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 504004142  
 スマート ドラッグ システムズ インコ  
 ーポレイティド  
 アメリカ合衆国, コネチカット 0637  
 9, ポウカタック, サウス ブロード ス  
 トリート 181, スイート 102  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100108903  
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 X線不透過性徐放性医薬器具

## (57) 【要約】

少なくとも部分的にX線不透過性な徐放性デリバリー器具であって、以下の：徐放性支持材料；上記徐放性支持材料中又はその上で運ばれる医薬として活性な組成物；及びデリバリー器具に少なくとも部分的にX線不透過性を与える材料；を含み、そして上記医薬として活性な組成物が、以下の：少なくとも1種類の医薬として活性な成分；及び、場合によりその担体；を含み、上記医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約30重量%～75重量%の量で存在し；上記X線不透過性材料が、上記支持材料中、及び/又は医薬として活性な組成物中で運ばれる前記器具。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも部分的に X 線不透過性な徐放性デリバリー器具であって、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

10

を含み、

上記医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量% ~ 75 重量%の量で存在し；かつ、

上記 X 線不透過性材料が、上記支持材料中、及び / 又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記器具。

## 【請求項 2】

前記器具が、未被覆ロッド若しくは被覆ロッド、又は分散マトリックス・タイプである、請求項 1 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 3】

前記器具が、その上にシリコン・コーティングをもつロッドの形態を有する、請求項 2 に記載の徐放性器具。 20

## 【請求項 4】

前記の医薬として活性な成分が、前記器具の総重量に基づいて約 40 重量% ~ 50 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 5】

前記支持材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 1 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 6】

前記支持材料が、シリコン・ベースの重合体から形成される、請求項 1 に記載の徐放性器具。 30

## 【請求項 7】

前記シリコン・ベースの重合体が、メチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項 6 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 8】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項 6 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 9】

前記シリコン・ベースの重合体が、前記器具の総重量に基づいて約 15 重量% ~ 70 重量%の量で存在する、請求項 6 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 10】

前記シリコン・ベースの重合体が、前記器具の総重量に基づいて約 25 重量% ~ 65 重量%の量で存在する、請求項 9 に記載の徐放性器具。 40

## 【請求項 11】

前記 X 線不透過性材料が、1 以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項 1 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 12】

前記 X 線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの 1 以上から選ばれる、請求項 11 に記載の徐放性器具。

## 【請求項 13】

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 50

1 に記載の徐放性器具。

【請求項 1 4】

前記の支持材料及び X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 1 3 に記載の徐放性器具。

【請求項 1 5】

前記医薬として活性な組成物が、アセトン血症用製剤、同化剤、麻酔剤、鎮痛剤、制酸剤、抗関節炎薬、抗体、抗痙攣薬、抗真菌剤、抗ヒスタミン薬、抗感染症薬、抗炎症薬、抗菌薬、駆虫薬、抗原虫薬、抗潰瘍薬、抗ウイルス性医薬、行動修正薬、生物製剤、血液及び代用血液、気管支拡張薬及び去痰薬、癌治療及び関連する医薬、循環器用医薬、中枢神経系用医薬、コクシジウム阻止剤及び殺コクシジウム剤、避妊薬、造影剤、糖尿病治療薬、利尿薬、不妊治療用医薬、成長ホルモン、成長促進物質、造血薬、止血薬、ホルモン補充療法、ホルモン及びアナログ、免疫促進剤、ミネラル、筋弛緩薬、天然の産物、栄養補助食品及び栄養素、肥満症治療薬、眼科用医薬、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬、ペプチド及びポリペプチド、呼吸器用医薬、鎮静剤及びトランキライザ、移植用製品、尿酸性化剤、ワクチン及びアジュバント、並びにビタミンから成る群の 1 以上から選ばれる医薬として活性な成分を含む、請求項 1 に記載の徐放性器具。

10

【請求項 1 6】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、並びに抗体から成る群から選ばれる 1 以上を含む、請求項 1 5 に記載の徐放性器具。

20

【請求項 1 7】

前記の医薬として活性な成分が、アデノウイルス、炭疽菌、BCG、クラミジア、コレラ、サーコウイルス、古典型ブタ・コレラ、コロナウイルス、ジフテリア - 破傷風、ジステンパー・ウイルス、DTaP、DTP、E.コリ、アイメリア（コクシジウム症）、ネコ免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルス、口蹄疫、ヘモフィルス、A 型肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎 / Hib、ヘルペス・ウイルス、Hib、インフルエンザ、日本脳炎、ライム病、麻疹、麻疹 - 風疹、髄膜炎菌、MMR、流行性耳下腺炎、マイコプラズマ、パラ・インフルエンザ・ウイルス、パルボウイルス、パストツレラ、百日咳、ペスチウイルス、肺炎、双球菌、ポリオ（IPV）、ポリオ（OPV）、仮性狂犬病、狂犬病、呼吸器多核体ウイルス、ロータウイルス、風疹、サルモネラ、破傷風、腸チフス、水痘、及び黄熱病に対するワクチンから成る群の 1 以上から選ばれるワクチン成分を含む、請求項 1 6 に記載の徐放性器具。

30

【請求項 1 8】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる 1 種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項 1 7 に記載の徐放性器具。

【請求項 1 9】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項 1 8 に記載の徐放性器具。

40

【請求項 2 0】

少なくとも部分的に X 線不透過性な徐放性デリバリー器具であって、以下の：

徐放性支持材料；

上記支持材料中又はその上に担持される駆虫組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記駆虫組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の駆虫成分；及び、場合により

その担体；

50

を含み、

上記駆虫成分が、上記デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量 % 超の量で存在し；かつ、

上記 X 線不透過性材料が、上記支持材料中、及び / 又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記器具。

【請求項 21】

前記駆虫成分が、大環状ラクトン又は昆虫成長調節剤、あるいはその混合物を含む、請求項 20 に記載の徐放性器具。

【請求項 22】

前記大環状ラクトンがイベルメクチンを含む、請求項 21 に記載の徐放性器具。

10

【請求項 23】

前記 X 線不透過性材料が、1 以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項 20 に記載の徐放性器具。

【請求項 24】

前記 X 線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの 1 以上から選ばれる、請求項 23 に記載の徐放性器具。

【請求項 25】

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 20 に記載の徐放性器具。

【請求項 26】

20

以下の：

徐放性支持材料；

医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；そして場合により

その担体；

を含み；かつ、

上記医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量 % ~ 75 重量 % の量で存在する、

30

部分的に X 線不透過性の徐放性デリバリー器具の製造方法であって、以下のステップ：

以下の：

シリコーン・ベースの重合体；

上記デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

架橋剤；

医薬として活性な成分；場合により医薬担体；

触媒成分；

硬化阻害剤；

を準備し、

40

上記成分を混合し；そして

上記シリコーン・ベースの重合体の少なくとも一部、上記医薬担体、触媒、及び / 又は X 線不透過性材料と一緒に前もって混合して、第 1 の部分を形成し；

上記架橋剤、残りの全てのシリコーン・ベースの重合体、硬化阻害剤、及び医薬として活性な物質、及び / 又は上記 X 線不透過性材料を、上記の医薬として活性な物質の少なくとも一部が湿るのに十分な間、前もって混合して、第 2 の部分を形成し；そして

上記混合物を成形装置又は押出機に上記成分が凝固するのを可能にするのに十分な時間のための温度で送り出し、徐放性デリバリー器具を形成する、

を含む前記製造方法。

【請求項 27】

50

前記シリコーン・ベースの重合体がメチル・ビニル・シロキサン重合体を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記シリコーン・ベースの重合体が補強増量剤をさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記補強増量剤が、前記反応混合物の総重量に基づいて約 5 ~ 15 重量 % の量で存在するヒュームド・シリカである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記架橋剤がシロキサン重合体を含む、請求項 26 に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記金属触媒が、白金又はロジウム触媒を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

前記の低温硬化阻害剤が不飽和シクロシロキサンを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 33】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる 1 種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 34】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項 33 に記載の方法。

20

【請求項 35】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる 1 以上を含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 X 線不透過性材料が、1 以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 37】

前記 X 線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの 1 以上から選ばれる、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 39】

以下のステップ：

前記反応混合物の総重量に基づいて約 15 重量 % ~ 25 重量 % の量で、医薬として活性な成分のための担体を準備し；そして

40

上記医薬担体を、前記第 1 の部分に、前もって混合する、  
をさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 40】

前記医薬担体が、塩化ナトリウム又はマンニトール、あるいはその混合物を含む、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記の医薬として活性な成分の一部が、前記第 1 の部分に含まれる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 42】

以下のステップ：

50

液体コーティング組成物を準備し；そして  
前記器具を上記コーティング組成物によってコートする、  
をさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 43】

前記の液状コーティング組成物が液体シロキサン成分を含む、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記コーティング工程が、徐放性器具の形成に続いて行われる、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記工程が、前記コーティング層が器具の周りに同心円状に堆積するような同時押し装置を利用する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

少なくとも部分的に X 線不透過性な徐放性デリバリー器具を含む徐放性器具を含む生体適合性物品であって、

ここで、上記徐放性デリバリー器具が、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

を含み、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量% ~ 75 重量% の量で存在し；かつ、

上記 X 線不透過性材料が、上記支持材料中、及び / 又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される、前記生体適合性物品。

【請求項 47】

前記の医薬として活性な成分が、徐放性器具の総重量に基づいて約 40 重量% ~ 50 重量% の量で存在する、請求項 46 に記載の生体適合性物品。

【請求項 48】

前記生体適合性物品が、医療機器、器具、又は人工補装具、あるいはその一部である、請求項 46 に記載の生体適合性物品。

【請求項 49】

前記生体適合性物品が、カテーテル、義装具、又は再建外科、口腔外科若しくは美容外科のための医用移植片である、請求項 48 に記載の生体適合性物品。

【請求項 50】

前記生体適合性物品が、骨又は類似物の欠損を置き換えるか又は埋めるための医用移植片である、請求項 49 に記載の生体適合性物品。

【請求項 51】

前記支持材料がシリコン・ベースの重合体から形成される、請求項 46 に記載の生体適合性物品。

【請求項 52】

前記シリコン・ベースの重合体がメチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項 51 に記載の生体適合性物品。

【請求項 53】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項 51 に記載の生体適合性物品。

【請求項 54】

10

20

30

40

50

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる１種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項５５】

前記の医薬として活性な成分が抗凝血剤を含む、請求項５４に記載の生体適合性物品。

【請求項５６】

前記生体適合性物品がカテーテルである、請求項５５に記載の生体適合性物品。

【請求項５７】

前記の医薬として活性な成分が、抗狭心症用医薬を含む、請求項５６に記載の生体適合性物品。 10

【請求項５８】

前記生体適合性物品が、人工心臓弁、動脈の移植片、又はその一部である、請求項５７に記載の生体適合性物品。

【請求項５９】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる１以上を含む、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項６０】

前記の医薬として活性な成分が神経成長因子を含む、請求項５９に記載の生体適合性物品。 20

【請求項６１】

前記Ｘ線不透過性材料が、１以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項６２】

前記Ｘ線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの１以上から選ばれる、請求項６１に記載の生体適合性物品。  
。

【請求項６３】

前記Ｘ線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項４６に記載の生体適合性物品。 30

【請求項６４】

少なくとも部分的にＸ線不透過性な徐放性デリバリー器具を、そのような治療を必要としている（ヒトを含む）動物に投与することを含む、上記動物の病状の治療及び予防方法であって、

ここで、上記徐放性デリバリー器具が、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的にＸ線不透過性を与える材料； 40

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも１種類の医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

を含み、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約３０重量％～７５重量％の量で存在し；かつ、

上記Ｘ線不透過性材料が、上記支持材料中、及び／又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記方法。

【請求項６５】

前記の医薬として活性な成分が、前記器具の総重量に基づいて40重量%～50重量%の量で存在する、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

前記支持材料がシリコン・ベースの重合体から形成される、請求項64に記載の方法。

【請求項67】

前記シリコン・ベースの重合体がメチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項66に記載の方法。 10

【請求項69】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる1種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項64に記載の方法。

【請求項70】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる1以上を含む、請求項64に記載の方法。 20

【請求項72】

前記徐放性器具が、生体適合性物品の一部を形成する、請求項64に記載の方法。

【請求項73】

前記生体適合性物品が、カテーテル、義装具、又は再建外科、口腔外科若しくは美容外科のための医用移植片である、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記生体適合性物品がカテーテルであり、かつ、前記の医薬として活性な成分が抗凝血剤を含む、請求項73に記載の方法。 30

【請求項75】

前記生体適合性物品が人工心臓弁、動脈の移植片、又はその一部であり、かつ、前記の医薬として活性な成分が抗狭心症用医薬を含む、請求項73に記載の方法。

【請求項76】

前記X線不透過性材料が、1以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項64に記載の方法。

【請求項77】

前記X線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの1以上から選ばれる、請求項76に記載の方法。 40

【請求項78】

前記X線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項64に記載の方法。

【請求項79】

前記治療される動物が、羊、牛、ヤギ、馬、ラクダ、豚、犬、猫、フェレット、ウサギ、有袋動物、バッファロー、ヤック、霊長類、ヒト；鶏、ガチョウ、及び七面鳥を含む鳥；ラットとマウスを含む齧歯動物；魚、並びに爬虫類の動物から成る群から選ばれる、請求項64に記載の方法。

【請求項80】



前記治療される動物が、牛、羊、豚、犬、及びヒトから選ばれる、請求項 79 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、徐放性医薬組成物、そして特にその製造方法に関する。より特に、本発明は、医薬の有効添加量 (payload) の有意な増加を提供し、かつ、少なくとも部分的に X 線不透過性をもつように修飾される徐放性医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

多数のドラッグデリバリー器具が先行技術において知られている。

例えば、担体として疎水性ポリマー材料を使用する薬剤徐放剤は、生体内への投与後にも非分解性である。そのような製剤からの薬剤の徐放には 2 つの方法が存在する；一方は、添加剤、例えばアルブミンを使用したもの（日本国特許出願公開公報（特開平）No. 61959/1995）、そして他方は、疎水性重合体のみから成る外層を形成することによるもの（日本国特許出願公開公報（特開平）No. 187994/1995）。

【0003】

しかし、病気の徴候が、高閾値血漿レベルを要求する、及び/又は複数の医薬のデリバリーを要求する、及び/又は長期間にわたり続けられるような徐放を要求する場合に、先行技術で知られているドラッグデリバリー器具は一般に不十分な薬物添加量を示す。

【0004】

生体内に植え込むことができる徐放性デリバリー装置は、医薬の作用によって引き起こされた副作用の事件において、上記移植片を取り除くことができるため注射薬を越える大きな利点を提供する。しかし、触診によって速やかに移植片を見つけることは時々困難である。

【0005】

例えば、軟組織中の移植片を見つけるのに X 線を使用できるように、硫酸バリウムを含む材料の付加によって、移植片を X 線不透明にできることを発見した。

先行技術で知られている医療デバイスに使用されるあるシリコーン・チューブが、縞に、一般に外径の 20% に硫酸バリウムを加えることによって X 線不透過性になる。硫酸バリウムによる外側の被覆が非常に薄い層により外径の 100% を覆い、そして移植片が薬物をデリバリーするために使用されるので、本発明は先行技術のチューブと異なる。

さらに、徐放性移植片を製造するための先行技術で知られている技術は、押出し又は成形装置に基づいたシリコーン・ベースの技術を利用する。

【0006】

商業的な量までそのような技術を拡大しようと試みて、困難に遭遇した。同様に、セフトフル及び組み換えブタ・ソマトトロピン (rPST) のような医薬として活性な物質に、そのような押出し技術を適用しようとして困難に遭遇した。例えば、そのような活性は、それらの化学組成又は温度感受性を示すことを原因としてシリコーンの化学的性質により妨げられる。

【発明の開示】

【0007】

従って、先行技術に関連した 1 以上の困難及び欠陥を克服すること又は少なくとも軽減することが本発明の目的である。

従って、第 1 の側面において、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料上で又はその中に担持される医薬として活性な組成物；及び

少なくとも部分的に X 線不透過性であるデリバリー装置を提供する材料；

を含むものであって、

ここで、上記医薬として活性な組成物が、以下の

10

20

30

40

50

少なくとも１種類の医薬として活性な成分；及び場合により  
その担体；

を含み；

上記医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づき、約３０重量％～７５重量％、好ましくは約３５重量％～６５重量％、より好ましくは約４０重量％～５０重量％の量で存在し；そして

上記Ｘ線不透過性材料が、支持材及び／又は医薬として活性な組成物に担持される、少なくとも部分的にＸ線不透過性の徐放性デリバリー器具を提供する。

#### 【０００８】

徐放性デリバリー器具は、被覆ロッド又は分散マトリックス構造の形態を取るかもしれない。徐放性器具は、ミニ移植片、ペレット剤、又は錠剤の形態を取るかもしれない。

さらに、Ｘ線不透過性材料の包含は、除去、観察などのために移植片を速やかに捜し出すことを可能にする。

徐放性支持材料は、生物分解性材料又は生体適合性材料、好ましくは生体適合性疎水性材料から形成されうる。前記生体適合材料は、ポリエステル、ポリアミノ酸、シリコーン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、及びポリビニル・アルコールから成る群から選ばれうる。好ましくは、徐放性支持材料は、シリコーン材料である。シリコーン・ロッドが好ましい。シリコーン材料は、多孔性シリコーン又はバイオシリコーン（*Biosilicon*）材料、例えば国際特許出願 *PCT/GB99/01185* に記載のようなものであるかもしれない（上記文献の開示全体を本明細書中に援用する）。メソ多孔性、微孔性又は多結晶性シリコーン、あるいはその混合物が使用されうる。

#### 【０００９】

本発明に利用される生物分解性重合体は、これだけに制限されることなく、ポリエステル、例えばポリ（乳酸-グリコール酸）コポリマー（*PLGA*）など、及び疎水性ポリアミノ酸、例えばポリアラニン、ポリロイシンなどの無水物、コラーゲンなどにより例示されうる。疎水性ポリアミノ酸は、疎水性アミノ酸から調製された重合体を意味する。

#### 【００１０】

本発明に利用される非生物分解性重合体は、これだけに制限されることなく、シリコーン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、例えばポリメチルメタクリレートなど、エチレン-酢酸ビニル共重合体、他によって例示される。より好ましくは、シリコーン、例えば *Silastic*（商標）医療グレード *ETR* エラストマー *Q7-4750*、又は *Dow Corning*（登録商標）*MDX4-4210* 医療グレード・エラストマーが、成形に容易に対応するために利用される。

#### 【００１１】

本発明の好ましい側面において、徐放性支持材料はシリコーン・ベースの重合体から形成されうる。前記シリコーン・ベースの重合体は、あらゆる好適なタイプのものである。生体適合性シリコーン・ベースの重合体が好ましい。メチル／ビニル・シリコーン重合体が好ましい。

補強増量剤、例えばヒュームド・シリカが、シリコーン・ベースの重合体に含まれる。*IMMIX Technologies LLC*、*Cri-Sil* 部門から入手可能な *CS10401* 又は *CS10701* の流通表示で販売されているヒュームド・シリカを含むシリコーン・エラストマー、及びその混合物が好適であると分かった。

シリコーン・ベースの重合体成分は、徐放性器具の総重量に基づき、約１５～８０重量％、より好ましくは２５重量％超の量で存在するかもしれない。シリコーン・ベースの重合体は、液体形態、又は「ゴム配合物」であることができる。好みは、徐放性器具を形成するために、及びコートするために使用される方法の種類に影響される。複数の形態の混合は、所望の物理的性質を得るための典型的な手順である。

本発明による徐放性デリバリー器具は、医薬として活性な組成物の総重量に基づいて好ましくは３０重量％～６５重量％、より好ましくは３５重量％～５０重量％、最も好まし

くは約40重量%～50重量%の活性な医薬として活性な物質の添加能力を示す。

【0012】

そのような増加した添加能力は、効果的であるための所望の血漿レベルの閾値を達成すること、及び長期間にわたりその血中濃度を維持することができなかったために、これまでそのような病気に適用されなかったか医薬として活性な成分による長期間にわたる病気の治療を可能にする。

好ましくは、徐放性デリバリー器具は、医薬として活性な物質のほぼゼロ・オーダーの放出を提供するかもしれない。

例えば、獣医学の適用において、医薬として活性な成分、イベルメクチンは、それぞれ分子量875.10と861.07をもつ、少なくとも90%のイベルメクチン $H_2B_{1a}$ と、5%未満のイベルメクチン $H_2B_{1b}$ の混合物である。イベルメクチンは、動物の寄生虫の侵襲を防ぐ、及び治療するために使用される強力な大環状ラクトン二糖類抗寄生虫性薬剤である。前記化合物は、内的及び外的な寄生虫に対する活性を有し、また節足動物、昆虫、線虫、フィラリア上科、扁形動物、及び原生動物に対して有効である。

使用されうる他の大環状ラクトンは、モキシデクチン、エプリノメクチン、ドラメクチン、又はその混合物を含む。

【0013】

従って、好ましい側面において、以下の：

徐放性支持材料；

上記支持材料上で又はその中に担持される駆虫組成物；及び

少なくとも部分的にX線不透過性であるデリバリー装置を提供する材料；

を含むものであって、

ここで、上記駆虫組成物が、以下の

少なくとも1種類の駆虫成分；及び場合により

その担体；

を含み；

上記駆虫成分が、上記デリバリー器具の総重量に基づき、約30重量%超、好ましくは約35重量%～55重量%、より好ましくは約40重量%～50重量%の量で存在し；そして

上記X線不透過性材料が、上記徐放性支持材及び/又は上記医薬として活性な組成物に担持される、

少なくとも部分的にX線不透過性の徐放性デリバリー器具を提供する。

【0014】

駆虫成分は、好ましくは大環状ラクトン、より好ましくはイベルメクチンを含む。

徐放性支持材料は、生物分解性材料、又は生体適合性材料から形成されうる。徐放性支持材料は、シリコン・エラストマーから形成されうる。徐放性支持材料は、先に記載に通リ液体シリコンを含むかもしれない。

X線不透過材料は、それ自体がX線に対して不透過性であるか、又はデリバリー器具に不透過性を与え得るあらゆる好適な材料を含むか又はそれで形成されるかもしれない。生体適合性材料又は生物分解性材料が好ましい。例えばX線不透過性材料は、X線不透過性の無毒な塩、又は重金属原子の酸化物、例えば硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスを含むかもしれない。本発明で使われる他の材料はタングステンである。徐放性デリバリー器具中のX線不透過性材料の濃度は、最大30%w/wであるかもしれない。

【0015】

好ましい側面において、支持材料及びX線不透過性材料の両方が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される。

駆虫担体は、本発明の場合、以下の記載の標準的な担体成分を含むかもしれない。

徐放性支持材料は、あらゆる好適な形態でもあるかもしれない。徐放性支持材料は、支持マトリックス又はロッド、好ましくは被覆ロッド構造の形態を取るかもしれない。

部分的に被覆されたロッドが使用されうる。そのような構造が、本発明による徐放性デリバリー器具の放出特徴のさらなる修飾を可能にする。場合により部分的に又は完全に被覆された変わったロッド又は非対称のロッドが使用されうる。その説明のための例が、以下の図 1 及び 2 に提供される。

徐放性支持材料は、米国特許番号第 5 8 5 1 5 4 7 号に記載された種類の開口型の円筒形ロッドの形態を有するかもしれない（上記文献の開示の全体を本明細書中に援用する）。

#### 【 0 0 1 6 】

本発明の好ましい側面において、徐放性デリバリー器具は、治療される動物の体内への挿入に好適な生体適合性物品の形態を有するかもしれない。

10

生体適合性物品は、医療機器、器具、又は人工補装具、又はその一部を含むかもしれない。

例えば、生体適合性物品は、カテーテル又は義装具、あるいは、例えば再建外科、口腔外科又は美容外科のための医用移植片を含むかもしれない。骨又は類似物の欠損に置き換えるか又は充填するため移植片材料が、特に好ましい。

そのような生体適合性物品中又はその上に医薬として活性な組成物を取り込むことによって、持続的な治療効果が挿入部位において達成されることは、理解されるであろう。

例えば、ヘパリンといった抗凝固性薬剤が、例えばカテーテル上又はその中に医薬として活性な成分として含まれ、よって外科的又は他の医学的の処置の間の凝血の可能性を減少させた。

20

同じように、ベラパミルといった抗狭心症薬剤が、狭心発作に対する予防的処置として、生体適合性物品、例えば人工心臓弁、動脈用移植片などの中に含まれる。

例えば、外科的処置の後に、例えば治療過程を手助けするように増殖因子、例えば神経成長因子が同じように含まれうる。

#### 【 0 0 1 7 】

従って、本発明のさらなる側面において、以下の：

徐放性支持材料；

以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；そして場合により

その担体；

30

を含む医薬として活性な組成物；

上記デリバリー器具に少なくとも部分的に材料 X 線不透過性を与える材料；

を含む少なくとも部分的に X 線不透過性の徐放性デリバリー器具の製造方法であって、

ここで、上記医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量% ~ 75 重量%、好ましくは約 35 重量% ~ 65 重量%の量で存在し、

上記方法が、以下のステップ：

以下の：

シリコーン・ベースの重合体；

上記デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

架橋剤；

40

医薬として活性な成分、場合により医薬担体；

触媒成分；

硬化阻害剤；

を準備し、

上記成分を混合し；そして

上記シリコーン・ベースの重合体の少なくとも一部、上記医薬担体、触媒、及び / 又は X 線不透過性材料と一緒に前もって混合して、第 1 の部分を形成し；

上記架橋剤、残りの全てのシリコーン・ベースの重合体、硬化阻害剤、及び医薬として活性な物質及び / 又は上記 X 線不透過性材料を、上記医薬として活性な物質の少なくとも一部が湿るのに十分な間、前もって混合して、第 2 の部分を形成し；そして

50

上記混合物を成形装置又は押出機に上記成分が凝固するのを可能にするのに十分な時間のための温度で送り出し、徐放性デリバリー器具を形成する、を含む前記製造方法を提供する。

【0018】

約15 ~ 350 の温度が使用される。

驚いたことに、本発明による方法の使用は、有意に増やされた有効添加量をもつ徐放性デリバリー器具の製造を可能にすることが分かった。

前記方法が200 以下で実施される場合、その方法が、感受性、特に熱感受性の医薬として活性な物質を含む医薬として活性な物質のためのデリバリー器具の製造に適用される。硬化ステップの継続時間は、使用された方法の種類に依存して30秒 ~ 180分におよぶかもしれない。熱感受性活性物質のために、分解温度未満の温度で約5 ~ 30分、好ましくは約7.5 ~ 15分、より好ましくは約10 ~ 12分の硬化時間を使用されうる。

10

例えば、金属触媒のに反するために、これまで使用されることができなかった医薬として活性な物質、例えば硫黄を含む医薬が、本発明による方法もより使用されうる。

【0019】

そのような硬化条件は、以下に記載されるとおり、好ましくは金属触媒、より好ましくは白金触媒を利用して達成される。

硬化阻害剤は、アセチレン・アルコールであるかもしれない。使用された阻害剤の量は、硬化温度に依存して選ばれ、その温度が低いほど必要とされる阻害剤の濃度が低い。約0 ~ 2重量%の量の濃度が使用されうる。

20

X線不透過性材料は、あらゆる無毒性の塩、又は硫酸バリウム若しくは酸化ジルコニウムを含むX線に対して不透過性である重金属原子の酸化物であるかもしれない。徐放性デリバリー器具中のX線不透過性材料の濃度は、徐放性デリバリー器具の総重量に基づき、約0.5 ~ 30重量%、好ましくは約0.5 ~ 5重量%、より好ましくは約1 ~ 2重量%であるかもしれない。

【0020】

先に規定の通り、徐放性器具を準備する方法は、マルチステップの方法である；例えばプレミックス、ミックス、成形、硬化、及びコート。これは、医薬として活性な物質と触媒が接触に至る前に、組成物が、徐放性支持材料と十分に混合されることを可能にする。

従って、例えばシリコンの硬化の抑制作用のために、これまで使用されることができなかった硫黄を含む化学薬品のような医薬として活性な物質が、本発明による方法で使用される可能性がある。

30

前もって混合するステップを利用することによって、医薬として活性な物質と触媒の間の潜在的な干渉が軽減又は最小限化されうる。前もって混合する方法は、最終的なシリコン混合物の「ワーク・タイム」を増加させることなく、医薬として活性な物質及び担体のより完全な分散をも可能にする。

【0021】

好ましい形態において、医薬として活性な成分がシリコンの硬化過程を抑制する傾向にない場合、上記活性成分の少なくとも一部が第1の部分に含まれる。活性物質の高い添加能力が達成されるべき場合、これが好ましい。

40

本発明による方法において、支持材料は、生物分解性材料か又は生体適合性材料から形成されうる。支持材料は、シリコン・ベースの重合体から形成されうる。前記シリコン・ベースの重合体は、あらゆる好適なタイプのものであるかもしれない。生体適合性のシリコン・ベースの重合体が好ましい。メチル/ビニル・シリコン重合体が好ましい。

射出成形法は、最大で100%液体シリコン・ベースの重合体を利用する。圧縮成形又は転写成形が、約0.5 ~ 20重量%、好ましくは約2.5 ~ 7.5重量%の液体シリコン成分を利用する。

【0022】

本発明による方法において利用される架橋剤は、あらゆる好適なタイプのものである

50

かもしれない。シロキサン重合体；例えば部分的にメチル化されたポリシロキサン重合体  
が使用されうる。

X線不透過性材料は、それ自体がX線に対して不透過性であるか、又は不透過性デリバ  
リー器具を不透過性にできる全ての好適な材料を含むか、又はそれで形成されるかもしれ  
ない。生体適合性材料又は生物分解性材料が好ましい。例えばX線不透過性材料は、X線  
不透過性の無毒な塩又は重金属原子の酸化物、例えば硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、  
三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスを含む。本発明で使用されうる他の材料はタングス  
テンである。

#### 【0023】

医薬として活性な組成物は、先に記載の通り、以下の：

少なくとも1種類の医薬として活性な成分；及び場合により  
その担体

を含む。

医薬として活性な成分は、不水溶性医薬、水溶性医薬、脂溶性医薬、又はその混合物を  
含むかもしれない。

医薬として活性な成分は、これだけに制限されることなく、以下の：

#### 【0024】

#### 【化1】

抗ウイルス性医薬	アセトン血症用製剤
鎮痛薬	同化剤
抗関節炎薬	麻酔剤
抗体	制酸薬
抗感染症薬	抗炎症薬
駆虫薬	抗痙攣薬
抗潰瘍薬	抗真菌剤
血液及び代用血液	抗ヒスタミン薬
癌治療及び関連する医薬	抗菌薬
循環器用医薬	抗原虫薬
中枢神経系用医薬	行動修正薬
避妊薬	生物製剤
造影剤	気管支拡張薬と去痰薬
糖尿病治療	コキシジウム阻止剤及び殺コキシジウム剤
不妊治療用医薬	利尿薬
ホルモン補充療法	成長促進物質
天然の産物	造血薬
栄養補助食品及び栄養素	止血薬
肥満症治療薬	ホルモン及びアナログ
眼科用医薬	免疫促進剤
骨粗鬆症薬	筋弛緩薬
市販（OTC）薬	ミネラル
疼痛治療薬	鎮静剤とトランキライザ
呼吸器用医薬	尿酸性化剤
移植用製品	ビタミン
ワクチン及びアジュバント	

#### 【0025】

から成る群から選ばれる1以上によって例示されうる。

医薬として活性な成分は、不水溶性医薬、水溶性医薬、脂溶性医薬、又はその混合物を含みうる。

医薬として活性な成分は、熱感受性成分、例えば r P S T、及び / 又は硫黄を含む成分、例えばセフチオフルであるかもしれない。

本発明による徐放性デリバリー器具に有用な水溶性医薬は、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、多糖、及び核酸のような薬剤を含む。

【 0 0 2 6 】

本発明は、非常にわずかな分量であっても非常に活性であり、かつ、その持続的長期投与が模索される医薬に特に適当である。実質的に増加した分量で使用される時、長期間にわたりこれまで治療できなかった病気の徴候に、そのような医薬が利用されうる。前記医薬は、これだけに制限されることなく、以下の：サイトカイン（例えば、インターフェロンとインターロイキン）、造血因子（例えば、コロニー刺激因子とエリスロポエチン）、ホルモン（例えば、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、及びインシュリン）、増殖因子（例えば、ソマトメジン、神経成長因子）、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素（例えば、アスパラギナーゼ、スーパーオキシド・ジスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、及びプロウロキナーゼ）、血液凝固因子（例えば、血液凝固第VIII因子）、骨代謝に関係しているタンパク質（例えば、BMP（骨形成タンパク質））、及び抗体から成る群から選ばれる1以上によって例示される。

10

20

【 0 0 2 7 】

インターフェロンは、アルファ、ベータ、ガンマ、又は他のインターフェロン、あるいはあらゆるその組み合わせを含む。同様に、インターロイキンは、IL - 1、IL - 2、IL - 3、又は他のものであり、そしてコロニー刺激因子は、Multi - CSF（多能性CSF）、GM - CSF（顆粒球マクロファージCSF）、G - CSF（顆粒球CSF）、（マクロファージCSF）M - CSF、又は他のものである。

ワクチンが特に好ましい。本発明による徐放性デリバリー器具に有用なワクチンは、これだけに制限されることなく、以下の：

【 0 0 2 8 】

## 【化 2】

アデノウイルス (Adenovirus)	炭疽菌 (Anthrax)	
BCG	クラミジア (Chlamydia)	
コレラ (Cholera)	サーコウイルス (Circovirus)	
古典型豚コレラ	コロナウイルス (Coronavirus)	
ジフテリア破傷風 (幼児DT)	ジフテリア破傷風 (成人DT)	
ジステンパー・ウイルス (Distemper virus)	DTaP	
DTP	E. コリ (E. coli)	
アイメリア (Eimeria) (コクシジウム症)	ネコ免疫不全ウイルス (Feline immunodeficiency virus)	10
ネコ白血病ウイルス (Feline leukemia virus)	口蹄疫	
ヘモフィルス (Hemophilus)	A型肝炎	
B型肝炎	B型肝炎/Hib	
ヘルペス・ウイルス (Herpes virus)	Hib	
インフルエンザ	日本脳炎	
ライム病	麻疹	
麻疹-風疹	髄膜炎菌 (Meningococcal)	
MMR	流行性耳下腺炎	
マイコプラズマ (Mycoplasma)	パラ・インフルエンザ・ウイルス (Para influenza virus)	
パルボウイルス (Parvovirus)	パストレラ (Pasteurella)	
百日咳	ペスチウイルス (Pestivirus)	
肺炎	双球菌 (Pneumococcal)	
ポリオ (IPV)	ポリオ (OPV)	20
仮性狂犬病	狂犬病	
呼吸器多核体ウイルス (Respiratory syncytial virus)	ロータウイルス (Rotavirus)	
風疹	サルモネラ (Salmonella)	
破傷風	腸チフス	
水痘	黄熱病	

## 【0029】

から成る群から選ばれる1以上によって例示される。

本発明による医薬として活性な組成物に適用されうる医薬は、低い分子量の薬物、例えば水溶性抗癌剤、抗生物質、抗炎症薬、アルキル化剤、及び免疫抑制剤によってさらに例示されうる。これらの薬物の例は、アドリアマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、フルオロウラシル、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルピシン、ヒドロキシ尿素、ネオカルチノスタチン、シゾフィラン、エストラムスチン・ナトリウム、カルボプラチン、-ラクタム、テトラサイクリン、アミノグリコシド、及びホスホマイシンを含む。 30

## 【0030】

本発明の医薬として活性な組成物は、病気及び投与方法に依存して2種類以上の薬物を含むかもしれない。

本発明による徐放性デリバリー器具に利用されうる不水溶性の医薬として活性な成分は、脂溶性医薬を含む。

脂溶性医薬は、それが製剤の形態の場合、上記製剤が投与される動物又はヒトの体温での固体の状態にあるならば、あらゆる脂溶性物質である。本明細書中に使用されるとき脂溶性は、水中への物質の溶解度が低いことを意味し、日本薬局方第13版(1996年)に記載の通り以下の性質：実質的に不溶(10000ml以上の量の溶剤が、1g又は1mlの溶質を溶解するために必要とされる)、非常に難溶(10000ml以上100000ml未満の量の溶剤が、1g又は1mlの溶質を溶解するために必要とされる)、あるいは難溶(100ml以上10000ml未満の量の溶剤が、1g又は1mlの溶質を溶解するために必要とされる)を特に含む。 40

## 【0031】

脂溶性医薬の具体的な例は、これだけに制限されることなく、抗生物質、例えばアベルメクチン、イベルメクチン、スピラマイシン、及びセフトロフル；抗菌剤(例えば、アモ 50



キシシリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、及びリンコマイシン）、抗炎症薬（例えば、デキサメタゾン及びフェニルブタゾン）、ホルモン（例えば、レボチロキシシン）、副腎皮質ステロイド（例えば、パルミチン酸デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、及び酢酸ハロプレドン）、非ステロイド系抗炎症薬（例えば、インドメタシン及びアスピリン）、動脈閉塞のための治療薬（例えば、プロスタグランジン E<sub>1</sub>）、抗がん剤（例えば、アクチノマイシン及びダウノマイシン）、糖尿病のための治療薬（例えば、アセトヘキサミド）、及び骨疾患のための治療薬（例えば、エストラジオール）を含む。

#### 【0032】

疾患又は投与方法に依存して、複数の脂溶性薬が含まれうる。直接的に治療効果を有する脂溶性薬物に加えて、薬物は生物学的活性を有する物質であり、そして生物学的活性を促進するか又は誘発する場合、そのような物質は、ワクチンのためにアジュバント、例えばサポニンを含む。そのような場合、製剤中へのワクチンの組み込みは、アジュバントによるワクチンの徐放性製剤をもたらす。

10

#### 【0033】

医薬として活性な組成物は、徐放性器具の総重量に基づいて最大で85重量%、好ましくは約75重量%未満の量の医薬として活性な成分を含むことを特徴とする。

先に記載の通り、本発明による医薬として活性な組成物は、さらに医薬として活性な成分のための担体を含むかもしれない。

医薬担体は、組成物からの、長期間の医薬として活性な成分の放出を可能にするように選ばれる。

20

担体は水溶性物質を含むかもしれない。

水溶性物質は、薬物分散物内部への水の浸透を制御する役割をもつ物質である。製剤の形態の場合）投与される動物又はヒト体温で、固体の状態であり、生理学的に許容される水溶性物質である限り、水溶性物質に関する制限はない。

#### 【0034】

1種類の水溶性物質、又は2種類以上の水溶性物質の組み合わせが使用されうる。水溶性物質は、合成高分子（例えば、ポリエチレン・グリコール、ポリエチレン・ポリプロピレン・グリコール）、糖（例えば、ショ糖、マンニトール、グルコース、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム）、アミノ酸（例えば、グリシン及びアラニン）、無機塩類（例えば、塩化ナトリウム）、有機塩類（例えば、クエン酸ナトリウム）、並びにタンパク質（例えば、ゼラチンとコラーゲン及びその混合物）から成る1以上の群から選ばれうる。糖が好ましい。

30

#### 【0035】

さらに、水溶性物質が有機溶剤にも水にも溶ける両親媒性物質の場合、それは、例えばその溶解度を変えることによって脂溶性薬の放出を制御する効果を有する。両親媒性物質は、これだけに制限されることなく、ポリエチレン・グリコール又はその誘導体、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・グリコール又はその誘導体、脂肪酸エステル、糖のアルキル硫酸ナトリウム、そしてより特に、ポリエチレン・グリコール、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン[196]ポリオキシプロピレン-[67]グリコール、ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコール、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、脂肪酸のショ糖エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、及びデオキシコール酸ナトリウム（sodium desoxycholic acid）（デオキシコール酸（DCA）ナトリウム）を含む。

40

#### 【0036】

（総称としてポロキシマー（poloxymers）とも呼ばれる）ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・グリコール、ショ糖、又はショ糖とデオキシコール酸（DCA）ナトリウムの混合物が好ましい。

#### 【0037】

50

さらに、水溶性物質は、水溶性で、かつ、生体内でいずれかの活性をもつ物質、例えば低分子量薬物、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、多糖、又はワクチンとして使用される抗原性物質、すなわち水溶性薬物を含むかもしれない。

医薬担体は、徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約0重量%～30重量%、好ましくは約15重量%～25重量%から成る。

【0038】

徐放性デリバリー器具は、追加の担体、又は賦形剤、増量剤、可塑剤、接着剤、顔料、及び安定化剤を含むかもしれない。

好適な賦形剤は、滑石、二酸化チタン、スターチ、カオリン、セルロース（微細結晶性又は粉末）、及びその混合物から成る群から選ばれる。

徐放性デリバリー器具が生体適合性物品、例えば移植片の形態を取りする場合、カルシウム賦形剤、例えばリン酸カルシウムが特に好ましい。

【0039】

好適な接着剤は、ポリビニル・ピロリジン、ヒドロキシプロピル・セルロース、及びヒドロキシプロピル・メチル・セルロース、そしてその混合物を含む。

【0040】

触媒は、あらゆる好適なタイプのものでありうる。金属触媒が過酸化物が好ましい。白金含有又はロジウム含有触媒が使用されうる。白金含有触媒は、医学適用にとって好ましい。白金触媒が使用される場合、それを有機リガンドに結合させるか、あるいはそうしない。好ましい触媒は、阻害剤の選択、阻害剤の濃度、架橋の濃度、所望の硬化特性に依存している。

【0041】

本発明の徐放性デリバリー器具は、ロッドに似た形状を有し、例えば、それは円形の円柱、角柱、及び楕円形の円柱から選ばれる。あるいは、徐放性器具は、ミニ移植片、ペレット剤、又は錠剤の形態を取るかもしれない。デバイスがインジェクター・タイプの器具を使用して投与される場合、他の形状の物も使用されうるが、インジェクター本体とインジェクター針は、一般に円形の円柱の形状を有するので、円形の円柱のデバイスが好ましい。例えば、犬のマイクロチップは、インジェクター・タイプの器具を使って投与される。

【0042】

本発明の医薬製剤のサイズは、皮下適用の場合には比較的小さい。例えば、インジェクター・タイプの器具を使い、形は、円形の円柱であり、そしてこの態様の断面の直径は、好ましくは約0.5～4.0mm、より好ましくは0.5～1.7mmであり、そして軸長は、好ましくは約1～40mm、より好ましくは10～30mmである。

外層の厚さは、物質的な性質と所望の放出速度に応じて選ばれるべきである。外層厚は、好ましくは0.02mm～2mm、より好ましくは0.10mm～1mm、そしてより更に好ましくは0.15mm～0.2mmである。

【0043】

医薬製剤の軸長対内層の断面直径の比は、あらゆるケースにおいて、1以上であり、そして2以上がより好ましく、そして5以上が最も好ましい。

二層構造が使用される場合、医薬を含む内層と、薬剤不透過性の外層が、別々に製造されるか又は同時に製造される。シリコーンは、水浸透性であり、そしてガス透過性であることが知られている。

一方の末端に開口端を有する医薬製剤は、医薬製剤の一方の末端を、その外層材料を溶かした溶液中に浸し、そしてそれを乾燥させることにより、又はその外層材料から作製されたキャップで医薬製剤の一方の末端を覆うことによって製造される。さらに、上記製造は、別個に製造された、一方の末端に閉鎖端を有する外層ケーシング内への内層の挿入、及び上記ケーシング内での内層の形成をも含む。

【0044】

本発明のさらなる側面において、そのような治療を必要とする（ヒトを含む）動物にお

10

20

30

40

50

ける病状の治療的及び予防的治療方法が提供され、その方法は、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；並びに  
少なくとも部分的にX線不透過性デリバリー器具を与える材料；

を含み、

上記医薬として活性な組成物が、

医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

を含み；

上記医薬として活性な成分が、徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約30%～の  
75重量%、好ましくは約35重量%～65重量%の量で存在し； 10

上記X線不透過性材料が、徐放性支持材料中及び/又は医薬として活性な組成物中に担  
持される、

少なくとも部分的にX線不透過性な徐放性デリバリー器具を動物に投与することを含む。

#### 【0045】

先に記載の通り、先行技術と比べた場合に、医薬の有効添加量が、本発明による徐放性  
デリバリー器具によって高められうることが分かった。これまで治療できなかった病気が  
、本発明の器具を利用して長期間にわたりこれから治療されうる。さらに、X線不透過性  
材料の包含は、移植片を速やかに捜し出すことを可能にする。

例えば、ノミのような寄生虫の感染に冒されている動物において、上記動物は、駆虫薬 20  
、例えば大環状ラクトン、例えばイベルメクチン、モキシデクチン、エプリノメクチン、  
ドラメクチン又はその混合物を含む徐放性デリバリー器具を利用して治療されうる。これ  
まで、徐放性アプローチを利用してそのような寄生虫症の治療を可能にするための血中濃  
度閾値を達成することは不可能であった、なぜならそのような機構を利用して必要とされ  
ている血中濃度閾値が達成されなかったからである。

#### 【0046】

さらに好ましい形態において、本発明のこの側面による方法が、医薬活性の感受性によ  
りこれまで治療できなかった病気及び関連徴候の長期間にわたる治療を可能にする。

この形態において、生体適合性物品は、徐放性支持材料として、先に記載された通り徐  
放性デリバリー器具、例えば医用器具又は移植片の形態を有するかもしれない。 30

1の選択的な態様において、成長ホルモン、例えば組み換えのブタ・ソマトトロピンr  
PSTが動物に投与されるかもしれない。必要とされる血中濃度が長期間維持される。

#### 【0047】

投与方法は、皮下注射若しくは筋中注射、鼻腔内挿入又は留置直腸内挿入、又は留置、  
例えば坐剤として、あるいは経口投与の利用を含むかもしれない。

#### 【0048】

治療される動物は、マウス、ラット、羊、牛、ヤギ、馬、ラクダ、豚、犬、猫、フェレ  
ット、ウサギ、有袋動物、パッファロー、ヤック(yack)、鳥、ヒト、ニワトリ、ガ  
チョウ、七面鳥、齧歯動物、魚、爬虫類などから選ばれうる。

高い投与量レベルが、選ばれた病気の徴候の成功する治療のために医薬として活性な血 40  
中濃度の要件閾値を達成するために要求される場合に、本発明による方法は、特により大  
きな動物、例えば牛、羊、豚、犬及びヒトに適用できる。

#### 【0049】

本発明は、添付の図面及び実施例に関する言及により、ここでより完全に説明される。  
しかし、以下の説明が説明のためだけのものであり、どのような形でもにおいても先に記  
載の本発明の一般性に対する制限として受け取られるべきではないことは理解されるべき  
である。

#### 【実施例】

#### 【0050】

実施例1

以下の手順を使ってX線不透過性、被覆ロッドのサンプルを準備することができた：

双ロール・ミルを用いて以下の成分：

1．181 gの硫酸バリウム粉末、

2．74 gの水素化MB（～33% w/wの水素化物）

3．199 gの40デュロメーターのシリコン・ベースの重合体（例えば、-CS10401）、

を混合することによって40% w/wの硫酸バリウム・マスター・バッチ（MB）を準備する。

#### 【0051】

双ロール・ミルを使って、50：50の比で、硫酸バリウムMBと、同様の濃度の架橋剤の含む2部シリコンの「B」の方を混合する。好ましくは硫酸バリウムMBより高いデュロメーター。これは、～20% w/wの硫酸バリウムである「B」の方の材料を作る。次に、この材料を触媒及び阻害剤を含む2部シリコンの「A」の方と混合する。この材料を、被覆ロッドの同時押し出し物の外層として押し出す。

#### 【0052】

同時押し出し被覆ロッドの内側の材料は、医薬として活性な組成物を含む。しかし、この実施例のために、我々は上記内側の材料の「A」の方及び「B」の方の両方の中の30% w/wショ糖を選んだ。我々の実施例のために、我々は、約1.60 mmの外径を有する外形を押し出すことを選んだ。同時押し出し被覆ロッドの外側の被覆は厚さが約0.18 mmだった。

#### 【0053】

##### 実施例2

1匹のSprague Dawley白色実験室ラットを、ハロタン麻酔剤の過剰投与により安楽死させた。次に、ラットに、1.2 mmの長さがある少量の硫酸バリウムを含んだ1つの移植片を移植した。前記デバイスを、前肢付近の、ラットの右側面の皮下に移植した。次に、そのラットをX線プレート上に腹臥位で置き、X線写真を標準的な技術に従って撮影した。2ヶ所の視野をこの位置で撮影し、そして同様に側臥位のX線写真を撮影した。X線フィルムを自動化された処理装置を使って現像した。前記移植片は全てのX線写真ではっきりと見えた（図3）。

#### 【0054】

本明細書中で開示された、及び規定された本発明は、触れられた、又は文章若しくは図面から明白である2以上の個々の特徴のあらゆる選択的な組み合わせに及ぶことは理解されるであろう。これらの様々な組み合わせの全てが、本発明の様々な選択的な側面を構成する。

#### 【0055】

本明細書中に使用されるとき、用語「含む（comprises）」（又はその文法上の異形）が、用語「含む（includes）」に相当し、そして他の要素又は特徴の存在を除外するように受け取られるべきではないことも理解されるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0056】

【図1】本発明による徐放性デリバリー器具の非対称の被覆ロッドのデザインの略図表示である。図中、明るい色が100%シリコン被覆を表し、そして上記シリコン担体中のより暗い色が医薬として活性な物質を担持している。

【図2】本発明による徐放性デリバリー器具の変わった被覆ロッドのデザインの略図表示である。

【図3】軟組織に埋め込まれた徐放性デリバリー器具を示しているラットのX線写真である。

10

20

30

40

【図 1】

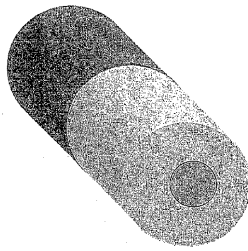


Figure 1

【図 2】

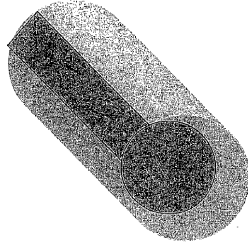


Figure 2

【図 3】

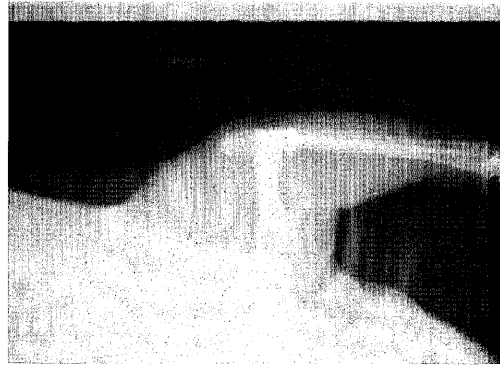


FIGURE 3

## 【手続補正書】

【提出日】平成16年1月14日(2004.1.14)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体内への移植に好適な、少なくとも部分的に X 線不透過性な徐放性デリバリー器具であって、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び  
デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；及び、場合により  
その担体；

を含み、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量%～75 重量%の量で存在し；かつ、

上記 X 線不透過性材料が、上記支持材料中、及び/又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記デリバリー器具。

## 【請求項 2】

前記器具が、未被覆ロッド若しくは被覆ロッド、又は分散マトリックス・タイプである

、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 3】

前記器具が、その上にシリコン・コーティングをもつロッドの形態を有する、請求項 2 に記載の徐放性器具。

【請求項 4】

前記の医薬として活性な成分が、前記器具の総重量に基づいて約 40 重量% ~ 50 重量% の量で存在する、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 5】

前記支持材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 6】

前記支持材料が、シリコン・ベースの重合体から形成される、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 7】

前記シリコン・ベースの重合体が、メチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項 6 に記載の徐放性器具。

【請求項 8】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項 6 に記載の徐放性器具。

【請求項 9】

前記シリコン・ベースの重合体が、前記器具の総重量に基づいて約 15 重量% ~ 70 重量% の量で存在する、請求項 6 に記載の徐放性器具。

【請求項 10】

前記シリコン・ベースの重合体が、前記器具の総重量に基づいて約 25 重量% ~ 65 重量% の量で存在する、請求項 9 に記載の徐放性器具。

【請求項 11】

前記 X 線不透過性材料が、1 以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 12】

前記 X 線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの 1 以上から選ばれる、請求項 11 に記載の徐放性器具。

【請求項 13】

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 14】

前記の支持材料及び X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 13 に記載の徐放性器具。

【請求項 15】

前記医薬として活性な組成物が、アセトン血症用製剤、同化剤、麻酔剤、鎮痛剤、制酸剤、抗関節炎薬、抗体、抗痙攣薬、抗真菌剤、抗ヒスタミン薬、抗感染症薬、抗炎症薬、抗菌薬、駆虫薬、抗原虫薬、抗潰瘍薬、抗ウイルス性医薬、行動修正薬、生物製剤、血液及び代用血液、気管支拡張薬及び去痰薬、癌治療及び関連する医薬、循環器用医薬、中枢神経系用医薬、コクシジウム阻止剤及び殺コクシジウム剤、避妊薬、造影剤、糖尿病治療、利尿薬、不妊治療用医薬、成長ホルモン、成長促進物質、造血薬、止血薬、ホルモン補充療法、ホルモン及びアナログ、免疫促進剤、ミネラル、筋弛緩薬、天然の産物、栄養補助食品及び栄養素、肥満症治療薬、眼科用医薬、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬、ペプチド及びポリペプチド、呼吸器用医薬、鎮静剤及びトランキライザ、移植用製品、尿酸性化剤、ワクチン及びアジュバント、並びにビタミンから成る群の 1 以上から選ばれる医薬として活性な成分を含む、請求項 1 に記載の徐放性器具。

【請求項 16】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、並びに抗体から成る群から選ばれる１以上を含む、請求項１５に記載の徐放性器具。

【請求項１７】

前記の医薬として活性な成分が、アデノウイルス、炭疽菌、ＢＣＧ、クラミジア、コレラ、サーコウイルス、古典型ブタ・コレラ、コロナウイルス、ジフテリア・破傷風、ジステンパー・ウイルス、ＤＴａＰ、ＤＴＰ、Ｅ．コリ、アイメリア（コクシジウム症）、ネコ免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルス、口蹄疫、ヘモフィルス、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｂ型肝炎／Ｈｉｂ、ヘルペス・ウイルス、Ｈｉｂ、インフルエンザ、日本脳炎、ライム病、麻疹、麻疹・風疹、髄膜炎菌、ＭＭＲ、流行性耳下腺炎、マイコプラズマ、パラ・インフルエンザ・ウイルス、パルボウイルス、パストレラ、百日咳、ペスチウイルス、肺炎、双球菌、ポリオ（ＩＰＶ）、ポリオ（ＯＰＶ）、仮性狂犬病、狂犬病、呼吸器多核体ウイルス、ロータウイルス、風疹、サルモネラ、破傷風、腸チフス、水痘、及び黄熱病に対するワクチンから成る群の１以上から選ばれるワクチン成分を含む、請求項１６に記載の徐放性器具。

【請求項１８】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる１種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項１７に記載の徐放性器具。

【請求項１９】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項１８に記載の徐放性器具。

【請求項２０】

生体内への移植に好適な、少なくとも部分的にＸ線不透過性な徐放性デリバリー器具であって、以下の：

徐放性支持材料；

上記支持材料中又はその上に担持される駆虫組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的にＸ線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記駆虫組成物が、以下の：

少なくとも１種類の駆虫成分；及び、場合により

その担体；

を含み、

上記駆虫成分が、上記デリバリー器具の総重量に基づいて約３０重量％超の量で存在し；かつ、

上記Ｘ線不透過性材料が、上記支持材料中、及び／又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記デリバリー器具。

【請求項２１】

前記駆虫成分が、大環状ラクトン又は昆虫成長調節剤、あるいはその混合物を含む、請求項２０に記載の徐放性器具。

【請求項２２】

前記大環状ラクトンがイベルメクチンを含む、請求項２１に記載の徐放性器具。

【請求項２３】

前記Ｘ線不透過性材料が、１以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項２０に記載の徐放性器具。

【請求項２４】

前記Ｘ線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの１以上から選ばれる、請求項２３に記載の徐放性器具。

**【請求項 25】**

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 20 に記載の徐放性器具。

**【請求項 26】**

以下の：

徐放性支持材料；

医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

を含み、

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも 1 種類の医薬として活性な成分；そして場合により

その担体；

を含み；かつ、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約 30 重量%～75 重量%の量で存在する、

生体内への移植に好適な、部分的に X 線不透過性の徐放性デリバリー器具の製造方法であって、以下のステップ：

以下の：

シリコーン・ベースの重合体；

上記デリバリー器具に少なくとも部分的に X 線不透過性を与える材料；

架橋剤；

医薬として活性な成分；場合により医薬担体；

触媒成分；

硬化阻害剤；

を準備し、

上記成分を混合し；そして

上記シリコーン・ベースの重合体の少なくとも一部、上記医薬担体、触媒、及び/又は X 線不透過性材料と一緒に前もって混合して、第 1 の部分を形成し；

上記架橋剤、残りの全てのシリコーン・ベースの重合体、硬化阻害剤、及び医薬として活性な物質、及び/又は上記 X 線不透過性材料を、上記の医薬として活性な物質の少なくとも一部が湿るのに十分な間、前もって混合して、第 2 の部分を形成し；そして

上記混合物を成形装置又は押出機に上記成分が凝固するのを可能にするのに十分な時間のための温度で送り出し、徐放性デリバリー器具を形成する、を含む前記製造方法。

**【請求項 27】**

前記シリコーン・ベースの重合体がメチル・ビニル・シロキサン重合体を含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 28】**

前記シリコーン・ベースの重合体が補強増量剤をさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 29】**

前記補強増量剤が、前記反応混合物の総重量に基づいて約 5～15 重量%の量で存在するヒュームド・シリカである、請求項 28 に記載の方法。

**【請求項 30】**

前記架橋剤がシロキサン重合体を含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 31】**

前記金属触媒が、白金又はロジウム触媒を含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 32】**

前記の低温硬化阻害剤が不飽和シクロシロキサンを含む、請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 33】**



前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる１種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項３４】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる１以上を含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記Ｘ線不透過性材料が、１以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項２６に記載の方法。

【請求項３７】

前記Ｘ線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの１以上から選ばれる、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記Ｘ線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項２６に記載の方法。

【請求項３９】

以下のステップ：

前記反応混合物の総重量に基づいて約１５重量％～２５重量％の量で、医薬として活性な成分のための担体を準備し；そして

上記医薬担体を、前記第１の部分に、前もって混合する、  
をさらに含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項４０】

前記医薬担体が、塩化ナトリウム又はマンニトール、あるいはその混合物を含む、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記の医薬として活性な成分の一部が、前記第１の部分に含まれる、請求項２６に記載の方法。

【請求項４２】

以下のステップ：

液体コーティング組成物を準備し；そして

前記器具を上記コーティング組成物によってコートする、  
をさらに含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項４３】

前記の液状コーティング組成物が液体シロキサン成分を含む、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記コーティング工程が、徐放性器具の形成に続いて行われる、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記工程が、前記コーティング層が器具の周りに同心円状に堆積するような同時押出し装置を利用する、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

生体内への移植に好適な、少なくとも部分的にＸ線不透過性な徐放性デリバリー器具を含む徐放性器具を含む生体適合性物品であって、

ここで、上記徐放性デリバリー器具が、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的にX線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも1種類の医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

を含み、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約30重量%～75重量%の量で存在し；かつ、

上記X線不透過性材料が、上記支持材料中、及び/又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される、前記生体適合性物品。

【請求項47】

前記の医薬として活性な成分が、徐放性器具の総重量に基づいて約40重量%～50重量%の量で存在する、請求項46に記載の生体適合性物品。

【請求項48】

前記生体適合性物品が、医療機器、器具、又は人工補装具、あるいはその一部である、請求項46に記載の生体適合性物品。

【請求項49】

前記生体適合性物品が、カテーテル、義装具、又は再建外科、口腔外科若しくは美容外科のための医用移植片である、請求項48に記載の生体適合性物品。

【請求項50】

前記生体適合性物品が、骨又は類似物の欠損を置き換えるか又は埋めるための医用移植片である、請求項49に記載の生体適合性物品。

【請求項51】

前記支持材料がシリコン・ベースの重合体から形成される、請求項46に記載の生体適合性物品。

【請求項52】

前記シリコン・ベースの重合体がメチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項51に記載の生体適合性物品。

【請求項53】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項51に記載の生体適合性物品。

【請求項54】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる1種類以上の脂溶性医薬を含む、請求項46に記載の生体適合性物品。

【請求項55】

前記の医薬として活性な成分が抗凝血剤を含む、請求項54に記載の生体適合性物品。

【請求項56】

前記生体適合性物品がカテーテルである、請求項55に記載の生体適合性物品。

【請求項57】

前記の医薬として活性な成分が、抗狭心症用医薬を含む、請求項56に記載の生体適合性物品。

【請求項58】

前記生体適合性物品が、人工心臓弁、動脈の移植片、又はその一部である、請求項57に記載の生体適合性物品。

【請求項59】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる１以上を含む、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項６０】

前記の医薬として活性な成分が神経成長因子を含む、請求項５９に記載の生体適合性物品。

【請求項６１】

前記Ｘ線不透過性材料が、１以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項６２】

前記Ｘ線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの１以上から選ばれる、請求項６１に記載の生体適合性物品。

【請求項６３】

前記Ｘ線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項４６に記載の生体適合性物品。

【請求項６４】

少なくとも部分的にＸ線不透過性な徐放性デリバリー器具を、そのような治療を必要としている（ヒトを含む）動物に移植することを含む、上記動物の病状の治療及び予防方法であって、

ここで、上記徐放性デリバリー器具が、以下の：

徐放性支持材料；

上記徐放性支持材料中又はその上に担持される医薬として活性な組成物；及び

デリバリー器具に少なくとも部分的にＸ線不透過性を与える材料；

を含み、そして

上記の医薬として活性な組成物が、以下の：

少なくとも１種類の医薬として活性な成分；及び、場合により

その担体；

を含み、

上記の医薬として活性な成分が、上記徐放性デリバリー器具の総重量に基づいて約３０重量％～７５重量％の量で存在し；かつ、

上記Ｘ線不透過性材料が、上記支持材料中、及び／又は上記の医薬として活性な組成物中に担持される前記方法。

【請求項６５】

前記の医薬として活性な成分が、前記器具の総重量に基づいて４０重量％～５０重量％の量で存在する、請求項６４に記載の方法。

【請求項６６】

前記支持材料がシリコン・ベースの重合体から形成される、請求項６４に記載の方法。

【請求項６７】

前記シリコン・ベースの重合体がメチル・ビニル・ポリシロキサン重合体を含む、請求項６６に記載の方法。

【請求項６８】

前記シリコン・ベースの重合体が、補強増量剤としてのヒュームド・シリカを含むシリコン・エラストマーを含む、請求項６６に記載の方法。

【請求項６９】

前記の医薬として活性な成分が、駆虫剤、抗菌薬、抗炎症薬、ホルモン、副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、動脈閉塞のための治療薬、抗癌剤、糖尿病のための治療薬、及び骨疾患のための治療薬から成る群から選ばれる１種類以上の脂溶性医薬を含む

、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記の医薬として活性な成分が、イベルメクチンを含む駆虫剤を含む、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記医薬として活性な成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、増殖因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素、血液凝固因子、骨代謝に係るタンパク質、ワクチン、並びに抗体から成る群から選ばれる 1 以上を含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記徐放性器具が、生体適合性物品の一部を形成する、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記生体適合性物品が、カテーテル、義装具、又は再建外科、口腔外科若しくは美容外科のための医用移植片である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記生体適合性物品がカテーテルであり、かつ、前記の医薬として活性な成分が抗凝血剤を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記生体適合性物品が人工心臓弁、動脈の移植片、又はその一部であり、かつ、前記の医薬として活性な成分が抗狭心症用医薬を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記 X 線不透過性材料が、1 以上の重金属又は無毒な酸化物若しくはその塩から選ばれる、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記 X 線不透過性材料が、タングステン、硫酸バリウム、酸化ジルコニウム、三酸化ビスマス、及び次炭酸ビスマスの 1 以上から選ばれる、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記 X 線不透過性材料が、生物分解性材料又は生体適合性材料から形成される、請求項 6 4 に記載の方法。

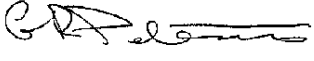
【請求項 7 9】

前記治療される動物が、羊、牛、ヤギ、馬、ラクダ、豚、犬、猫、フェレット、ウサギ、有袋動物、バッファロー、ヤック、霊長類、ヒト；鶏、ガチョウ、及び七面鳥を含む鳥；ラットとマウスを含む齧歯動物；魚、並びに爬虫類の動物から成る群から選ばれる、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記治療される動物が、牛、羊、豚、犬、及びヒトから選ばれる、請求項 7 9 に記載の方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU02/01661
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl. <sup>7</sup> : A61K 9/12, A61P 33/00, 31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched AU; IPC AS ABOVE.		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPAT, MEDLINE; keywords- sustained()release, radio()opaque, x-ray.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 265061 A (LONDON SCHOOL OF PHARMACY INNOVATIONS LTD) 27 April 1988. See Example 5	1-80
A	W0 01/37812 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM) 31 May 2001. See whole document.	1-80
A	W0 89/11272 A (THE LIPOSOME COMPANY, INC.) 30 November 1989. See whole document.	1-80
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 5 February 2003		Date of mailing of the international search report 10 FEB 2003
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer  G.R. PETERS Telephone No : (02) 6283 2184

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/AU02/01661**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
EP	265061	CA	1302259	CH	674146
		FR	2604090	GB	2196252
		US	5374430	DK	4882/87
				IL	83897
WO	89/11272	EP	414806	US	5415867
END OF ANNEX					

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ブランドン, マルコルム

オーストラリア国, ビクトリア 3105, ブリーン, タナミ コート 8

(72)発明者 マーティノッド, サージ アール.

アメリカ合衆国, コネチカット 06340-5427, グロトン, スカイライン ドライブ 37

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB32 FF32 FF68

4C167 AA75 BB01 BB06 CC08 CC19 EE08 GG03 GG16 GG22 GG26

GG34 GG42 GG43 GG45