(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4361144号
(P4361144)

(45)発行日　平成21年11月11日(2009.11.11)　(24)登録日　平成21年8月21日(2009.8.21)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34
A61K 9/107	(2006.01)	A61K	9/107
A61K 9/52	(2006.01)	A61K	9/52
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02
A61P 5/24	(2006.01)	A61P	5/24

請求項の数 16　(全 24 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9-299778
(22)出願日　平成9年10月31日(1997.10.31)
(65)公開番号　特開平10-182496
(43)公開日　平成10年7月7日(1998.7.7)
審査請求日　平成16年8月3日(2004.8.3)
(31)優先権主張番号　特願平8-290441
(32)優先日　平成8年10月31日(1996.10.31)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100116311
弁理士　元山　忠行
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史
(74)代理人　100127638
弁理士　志賀　美苗
(74)代理人　100106323
弁理士　関口　陽

最終頁に続く

(54)【発明の名称】徐放性製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解して得られ、分散度が１．２～４．０であり、重量平均分子量が２５，０００～６０，０００である乳酸ポリマーと生理活性物質とを含有する徐放性製剤。

【請求項２】

乳酸ポリマーが触媒を含まない請求項１記載の徐放性製剤。

【請求項３】

乳酸ポリマーが３０，０００～５０，０００の重量平均分子量を有する請求項１記載の徐放性製剤。

【請求項４】

注射用である請求項１記載の徐放性製剤。

【請求項５】

さらに賦形剤を含有してなる請求項１記載の徐放性製剤。

【請求項６】

賦形剤が糖類である請求項５記載の徐放性製剤。

【請求項７】

生理活性物質が生理活性ペプチドである請求項１記載の徐放性製剤。

【請求項８】

生理活性ペプチドがＬＨＲＨアゴニストまたはＬＨＲＨアンタゴニストである請求項７

記載の徐放性製剤。
【請求項９】
ＬＨＲＨアゴニストが式
(Pyr)Glu-R_1-Trp-Ser-R_2-R_3-R_4-Arg-Pro-R_5 （Ｉ）
［式中、R_1はHis，Tyr，Trpまたはp-NH_2-Phe；R_2はTyrまたはPhe；R_3はGlyまたはtert-ブチル、tert-ブトキシ、tert-ブトキシカルボニル、メチル、ジメチル、トリメチル、2-ナフチル、インドリル-3-イル、2-メチルインドリルおよびベンジル-イミダゾ-2-イルから選択される置換基を有していてもよい、D-Leu，Ile，Nle，Val，Nval，Abu，Phe，Phg，Ser，Thr，Met，Ala，Trp，およびα-Aibuから選択されるＤ型のアミノ酸残基；R_4はLeu，IleまたはNle；R_5はGly-NH-R_6（R_6は水素原子または水酸基を有しまたは有しないＣ１－４アルキル基）またはNH-R_7（R_7は水素原子、アミノまたは水酸基を有しまたは有しないＣ１－４アルキル基、またはウレイド）を示す］で表されるペプチドまたはその塩である請求項８記載の徐放性製剤。
【請求項１０】
式（Ｉ）で表されるペプチドまたはその塩がリュープロレリンまたは酢酸リュープロレリンである請求項９記載の徐放性製剤。
【請求項１１】
徐放性製剤中の生理活性物質の含量が０．０１ないし５０％（Ｗ／Ｗ）である請求項１記載の徐放性製剤。
【請求項１２】
乳酸ポリマーに対する生理活性物質の割合が０．０１ないし５０％（ｗ／ｗ）である請求項１記載の徐放性製剤。
【請求項１３】
生理活性物質が酢酸リュープロレリンであり、乳酸ポリマーが２８，４００～４７，８００の重量平均分子量を有する請求項１記載の徐放性製剤。
【請求項１４】
乳酸ポリマーが開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解し、加水分解されたポリ乳酸を有機溶媒に溶解し、得られる溶液を水または水と水溶性有機溶媒との混合溶液中に注入し、沈殿する乳酸ポリマーを分離して得られるものであり、該乳酸ポリマーが１．２ないし４．０の分散度を有する請求項１記載の徐放性製剤。
【請求項１５】
生理活性物質を含む溶液を内水相とし、開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解して得られ、分散度が１．２～４．０であり、重量平均分子量が２５，０００～６０，０００である乳酸ポリマーを含む溶液を油相とするｗ／ｏエマルションをマイクロカプセル化することを特徴とする徐放性製剤の製造法。
【請求項１６】
乳酸ポリマーが開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解し、加水分解されたポリ乳酸を有機溶媒に溶解し、得られる溶液を水または水と水溶性有機溶媒との混合溶液中に注入し、沈殿する乳酸ポリマーを分離して得られるものであり、該乳酸ポリマーが１．２ないし４．０の分散度を有する請求項１５記載の製造法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、約５カ月以上にわたり生理活性物質を放出する徐放性製剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
生体内分解性ポリマーを用いた薬物のマイクロスフェア型徐放性製剤については、例えば特開昭57-118512号（EP-A 52510）、特開昭57-150609号（EP-A 58481）、特開昭60-100516号（EP-A 145240）、特開昭62-201816号（EP-A 190833）、特開平4-321622号（EP-A 442671）、特開平7-97334号（EP-A 601799）などに開示されている。特に、特開昭60-100516

号（EP-A 145240）および特開昭62-201816号（EP-A 190833）には、水中乾燥法により、高いトラップ率で、分散性の良い水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法が開示されている。また、特開平4-321622号（EP-A 442671）には、乳酸／グリコール酸の組成比が80/20～100/0で重量平均分子量7,000～30,000のコポリマーないしホモポリマーを含有し、２カ月以上にわたってポリペプチドをゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセルが開示されている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、重量平均分子量約25,000～約60,000の乳酸ポリマーと生理活性物質とを含有し、約５カ月以上にわたり生理活性物質を放出する徐放性製剤は知られていない。

【０００４】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

（１）重量平均分子量約25,000～約60,000の乳酸ポリマーと生理活性物質とを含有し、約５カ月以上にわたり生理活性物質を放出する徐放性製剤、

（２）乳酸ポリマーが開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解して得られる上記（１）記載の徐放性製剤、

（３）乳酸ポリマーが実質的に触媒を含まない上記（１）記載の徐放性製剤、

（４）乳酸ポリマーが約30,000～約50,000の重量平均分子量を有する上記（１）記載の徐放性製剤、

（５）乳酸ポリマーが約1.2～約4.0の分散度を有する上記（１）記載の徐放性製剤、

（６）注射用である上記（１）記載の徐放性製剤、

（７）さらに賦形剤を含有してなる上記（１）記載の徐放性製剤、

（８）賦形剤が糖類である上記（７）記載の徐放性製剤、

（９）生理活性物質が生理活性ペプチドである上記（１）記載の徐放性製剤、

（１０）生理活性ペプチドがＬＨＲＨアゴニストまたはＬＨＲＨアンタゴニストである上記（９）記載の徐放性製剤、

（１１）ＬＨＲＨアゴニストが式

(Pyr)Glu-R_1-Trp-Ser-R_2-R_3-R_4-Arg-Pro-R_5　　（Ｉ）

［式中、R_1はHis，Tyr，Trpまたはp-NH_2-Phe；R_2はTyrまたはPhe；R_3はGlyまたは置換基を有していてもよいＤ型のアミノ酸残基；R_4はLeu，IleまたはNle；R_5はGly-NH-R_6（R_6は水素原子または水酸基を有しまたは有しないアルキル基）またはNH-R_7（R_7は水素原子、アミノまたは水酸基を有しまたは有しないアルキル基、またはウレイド）を示す］で表されるペプチドまたはその塩である上記（１０）記載の徐放性製剤、

（１２）式（Ｉ）で表されるペプチドまたはその塩がリュープロレリンまたは酢酸リュープロレリンである上記（１１）記載の徐放性製剤、

（１３）徐放性製剤中の生理活性物質の含量が約0.01ないし約50％(W/W)である上記（１）記載の徐放性製剤、

（１４）乳酸ポリマーに対する生理活性物質の割合が約0.01ないし約50％(w/w)である上記（１）記載の徐放性製剤、

（１５）生理活性物質が酢酸リュープロレリンであり、乳酸ポリマーが約28,400～約47,800の重量平均分子量を有し、約６カ月以上にわたり酢酸リュープロレリンを放出する上記（１）記載の徐放性製剤、および

（１６）生理活性物質を含む溶液を内水相とし、重量平均分子量約25,000～約60,000の乳酸ポリマーを含む溶液を油相とするｗ／ｏエマルションをマイクロカプセル化することを特徴とする、約５カ月以上にわたり生理活性物質を放出する徐放性製剤の製造法に関する。

【０００５】

本明細書中、重量平均分子量および分散度に関し、前者は、重量平均分子量が120,000、52,000、22,000、9,200、5,050、2,950、1,050、580、162の９種類のポリスチレンを基準

物質としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)で測定したポリスチレン換算の値であり、後者は、この値から算出した値である。測定は、GPCカラムKF804L（昭和電工製、日本)× 2、RIモニター L-3300（日立製作所製、日本）を使用、移動相としてクロロホルムを用いた。
また、アミノ酸および保護基等の略号、本明細書中で用いられる略号は、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ コミッション・オン・バイオケミカル・ノーメンクレーチュアー（Commission on Biochemical Nomenclature）による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければＬ体を示すものとする。
さらに、本明細書中で使用される略号は次のような意味を示す。
NAcD2Nal ：N-アセチル-D-3-(2-ナフチル)アラニル
D4ClPhe ：D-3-(4-クロロフェニル)アラニル
D3Pal ：D-3-(3-ピリジル)アラニル
NMeTyr ：N-メチルチロシル
DLys(Nic)：D-(イプシロン-N-ニコチノイル)リシル
Lys(Nisp)：（イプシロン-N-イソプロピル）リシル
DhArg(Et_2)：D-(N,N'-ジエチル)ホモアルギニル

【０００６】
本発明で用いられる乳酸ポリマーは、約５カ月以上にわたって生体内で分解し、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーである。該ポリマーは、乳酸のホモポリマーである。
本発明の乳酸ポリマーの重量平均分子量は、約25,000～約60,000、好ましくは約27,000～約55,000、より好ましくは約28,000～約50,000であり、このような重量平均分子量を選択することにより、薬物初期バーストが少なく、約５カ月以上にわたり薬物の連続的なゼロ次放出を示す徐放性製剤を製造することができる。本発明で用いられる乳酸ポリマーの分散度（重量平均分子量／数平均分子量）は、好ましくは約1.2～約4.0、さらに好ましくは約1.5～約3.5 である。
本発明の乳酸ポリマーは、L-、D-およびDL-体のいずれでもよく、とりわけDL-体が好ましい。該DL-体において、D-体／L-体（モル％）は、好ましくは約75／25ないし約20／80、さらに好ましくは約60／40ないし約25／75、特に好ましくは約55／45ないし約25／75である。

【０００７】
本発明で用いられる乳酸ポリマーは、好ましくは乳酸の環状二量体の開環重合反応により製造した原料ポリ乳酸を加水分解することによって製造される。
ここにおいて、開環重合反応により製造した原料ポリ乳酸は、触媒を加えて減圧下に加熱して乳酸を脱水縮合する方法（特開昭56-45920、EP-A 26599）あるいは無触媒下に乳酸を重合して得られる実質的に触媒を含まないポリマーの合成法（特開昭61-28521、EP-A 172636）では得られない高分子領域のポリマーである。開環重合反応（開環重合と略記することもある）は、乳酸の環状二量体を用い、加熱下、触媒を添加して行う方法〔例、ジェイ・エイチ・アール・ウッドランド（J. H. R. Woodland）他、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）, 16, 897（1973）〕によって行われる。
開環重合により製造したポリ乳酸の重量平均分子量は、加水分解によって得られる乳酸ポリマーの重量平均分子量（約25,000～約60,000）より大きければ、特に限定されないが、例えば約50,000～約200,000、好ましくは約60,000～約100,000である。
上記した開環重合により製造したポリ乳酸としては、一般に入手可能な市販品を用いることができる。

【０００８】
本発明で用いられる乳酸ポリマーを得るために行われる、開環重合により製造したポリ乳酸の加水分解は、公知の方法に従い、酸または塩基の存在下に行われる。さらに、加水分解は、水の存在下に行われる。

ここにおいて、酸としては、例えば塩酸，硝酸，硫酸，リン酸などの無機酸、乳酸，酢酸，酒石酸，クエン酸，コハク酸などの有機酸が挙げられる。また、塩基としては、水酸化ナトリウム，水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム，炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられる。塩基の存在下に加水分解を行う場合、塩基の残存量によって、徐放性製剤からの生理活性物質の放出が影響を受けるため、酸の存在下に加水分解を行うことが好ましい。

加水分解は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えばメタノール，エタノール，プロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン，ジオキサン，ジエチルエーテル，ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、水、またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。また、上記した酸または塩基の過剰量を、溶媒として用いてもよい。

加水分解の際の温度は、例えば約０～約100℃、好ましくは約10～約100℃である。

加水分解に要する時間は、開環重合により製造したポリ乳酸の重量平均分子量、酸または塩基の種類、溶媒の種類、温度などによって異なるので、加水分解中にポリ乳酸および乳酸ポリマーの一部を採取し、採取したポリ乳酸および乳酸ポリマーの重量平均分子量を測定することによって適宜決定すればよい。加水分解に要する時間は、特に限定されないが、例えば約１時間～約10日、好ましくは約10時間～約５日である。

開環重合により製造したポリ乳酸では、初期バーストの大きな徐放性製剤しか製造できないが、加水分解されたポリ乳酸、すなわち本発明で用いられる乳酸ポリマーでは、初期バーストの小さい徐放性製剤を製造することができる。

【０００９】

加水分解されたポリ乳酸は、さらに精製工程に付すことが好ましい。精製工程は、加水分解されたポリ乳酸を有機溶媒に溶解し、得られる溶液を水または水と水溶性有機溶媒との混合溶液中に注入し、沈殿する乳酸ポリマーを分離することにより行われる。

有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン，クロロホルム，クロロエタン，ジクロロエタン，トリクロロエタン，四塩化炭素等）、ケトン類（例、アセトン等）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン，エチルエーテル，イソプロピルエーテル等）、エステル類（例、酢酸エチル，酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン，トルエン，キシレン等）等が挙げられる。有機溶媒の使用量は、加水分解されたポリ乳酸に対し、例えば約３ないし約20倍量（ｗ／ｖ）である。

水溶性有機溶媒としては、例えばアセトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられる。水または水と水溶性有機溶媒との混合液の使用量は、特に限定されないが、通常、加水分解されたポリ乳酸に対して大過剰量である。

精製工程における温度は、通常約０ないし約90℃、好ましくは約20ないし約70℃である。

上記した精製工程により、水可溶性の低分子化合物（例えば重量平均分子量約1,000以下のもの）を除去することができる。このような精製工程を経て得られる乳酸ポリマーを用いれば、徐放性製剤を製造する際の生理活性物質の取り込み率（トラップ率）を高めることができ、また、初期バーストの低減された徐放性製剤を製造することができる。

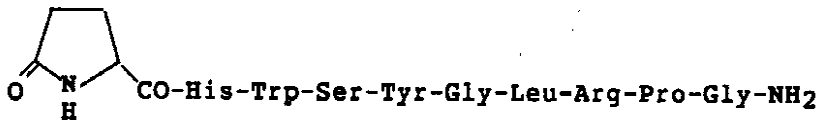
さらに、開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解および精製工程に付すことにより、開環重合の際に使用される有害な触媒（例、酸化亜鉛等の亜鉛化合物およびオクタン酸第一スズ等のスズ化合物）等を実質的に含まない乳酸ポリマーを製造することができる。

【００１０】

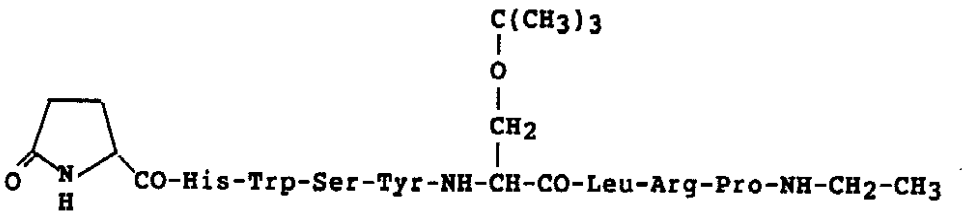
本発明において好適に用いられる生理活性物質としては、特に限定されないが、生理活性ペプチド、抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗脂血症剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤、血管新生阻害剤などが挙げられる。

上記生理活性ペプチドとしては、２個以上のアミノ酸によって構成されるもので分子量約200～約80,000のものが好ましい。生理活性ペプチドは、好ましくはＬＨＲＨ（黄体形成ホルモン放出ホルモン）アゴニストまたはＬＨＲＨアンタゴニストである。

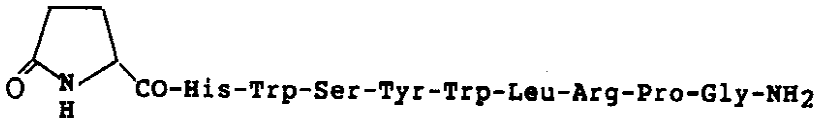
ＬＨＲＨアゴニストとしては、例えば
式： (Pyr)Glu-R_1-Trp-Ser-R_2-R_3-R_4-Arg-Pro-R_5 （Ｉ）
［式中、R_1はHis，Tyr，Trpまたはp-NH_2-Phe；R_2はTyrまたはPhe；R_3はGlyまたは置換基を有していてもよいＤ型のアミノ酸残基；R_4はLeu，IleまたはNle；R_5はGly-NH-R_6（R_6は水素原子または水酸基を有しまたは有しないアルキル基）またはNH-R_7（R_7は水素原子、アミノまたは水酸基を有しまたは有しないアルキル基、またはウレイド（-NH-CO-NH_2））を示す］で表されるペプチドまたはその塩が挙げられる。
【００１１】
上記式（Ｉ）中、R_3におけるＤ型のアミノ酸残基としては、例えば炭素数が９までのα-D-アミノ酸（例、D-Leu，Ile，Nle，Val，Nval，Abu，Phe，Phg，Ser，Thr，Met，Ala，Trp，α－Aibu）などが挙げられる。また、R_3における置換基としては、例えばtert-ブチル、tert-ブトキシ、tert-ブトキシカルボニル、メチル、ジメチル、トリメチル、2-ナフチル、インドリル-3-イル、2-メチルインドリル、ベンジル-イミダゾ-2-イル等が挙げられる。
式（Ｉ）中、R_6またはR_7におけるアルキル基としては、例えばC_{1-4}アルキル基が好ましく、その例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられる。
また、式（Ｉ）で表されるペプチド〔以下、ペプチド（Ｉ）と略記することがある〕の塩としては、例えば酸塩（例、炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩等），金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）が挙げられる。
ペプチド（Ｉ）またはその塩は、例えば米国特許第3,853,837号，同第4,008,209号，同第3,972,859号，英国特許第1,423,083号，プロシーデイングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻，第6509～6512頁(1981年)等に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。
【００１２】
ペプチド（Ｉ）は、好ましくは下記の式（ａ）～（ｊ）のいずれかである。
（ａ）リュープロレリン〔Leuprorelin、式（Ｉ）においてR_1＝His，R_2＝Tyr，R_3＝D-Leu，R_4＝Leu，R_5＝$NHCH_2$-CH_3であるペプチド〕；（ｂ）ゴナドレリン（Gonadrelin）
【化１】



〔ドイツ特許第2213737号〕；（ｃ）ブセレリン（Buserelin）
【化２】

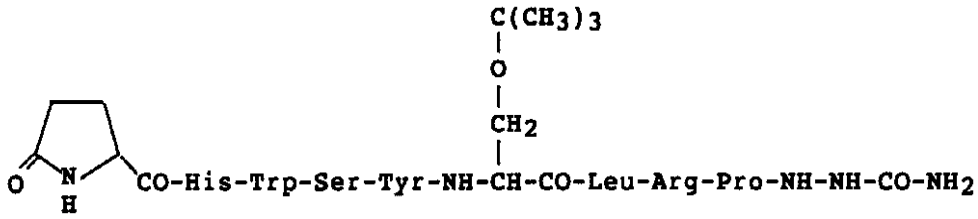


〔米国特許第4024248号、ドイツ特許第2438352号、特開昭51-41359号〕；（ｄ）トリプトレリン（Triptorelin）
【化３】



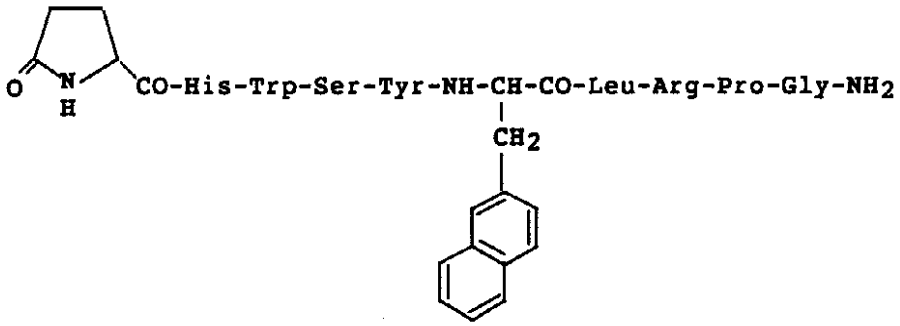
〔米国特許第4010125号、特開昭52-31073号〕；（ｅ）ゴセレリン（Goserelin）

【化４】



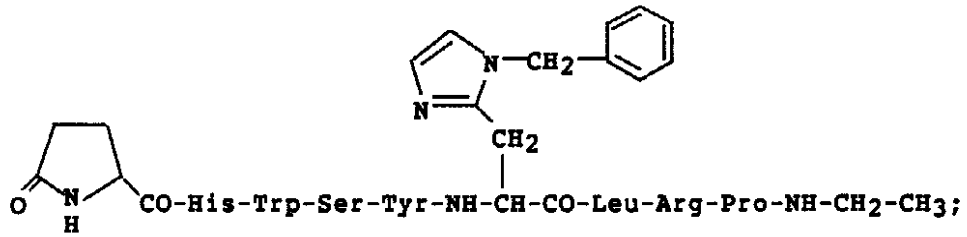
〔米国特許第4100274号、特開昭52-136172号〕；（ｆ）ナファレリン（Nafarelin）

【化５】



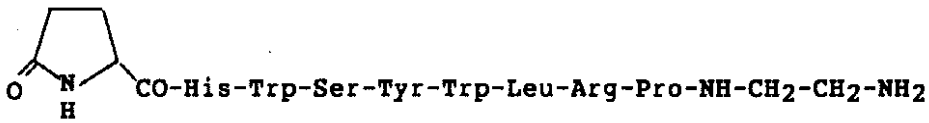
〔米国特許第4234571号、特開昭55-164663号、特開昭63-264498号、特開昭64-25794号〕；（ｇ）ヒストレリン（Histrelin）

【化６】



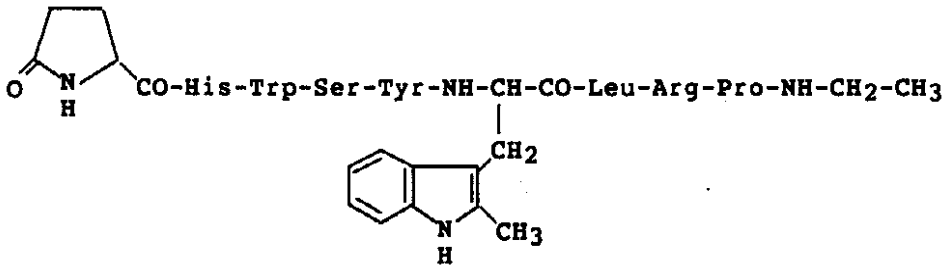
；（ｈ）デスロレリン（Deslorelin）

【化７】



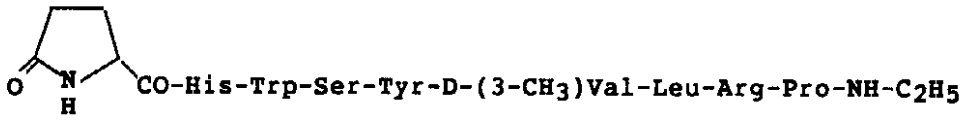
〔米国特許第4569967号、米国特許第4218439号〕；（ｉ）メテレリン（Meterelin）

【化８】



〔WO9118016〕；（ｊ）レシレリン（Lecirelin）

【化９】



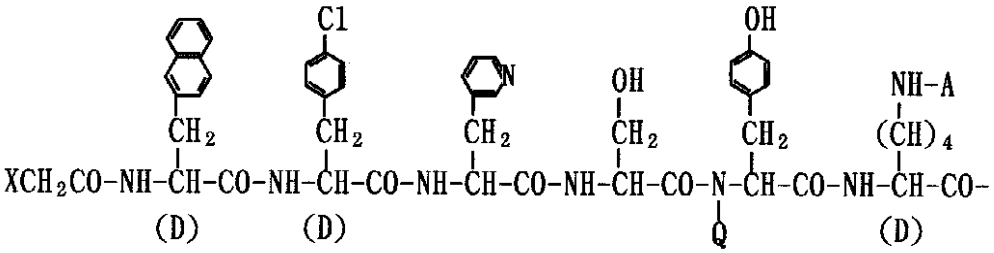
〔ベルギー特許第897455号、特開昭59-59654号〕等が挙げられる。

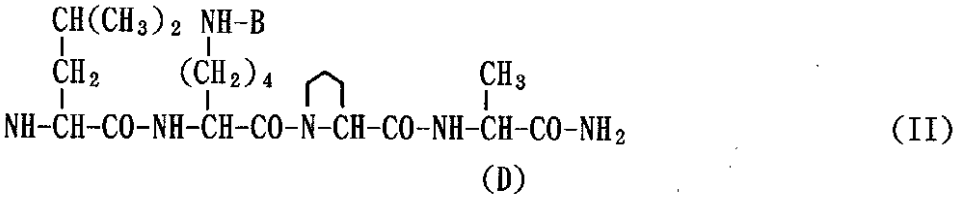
上記した式（ｃ）～（ｊ）において、式（Ｉ）のR_3に相当するアミノ酸はＤ－体である。ペプチド（Ｉ）またはその塩は、特に好ましくはリュープロレリンまたは酢酸リュープロレリンである。ここにおいて、酢酸リュープロレリンとは、リュープロレリンの酢酸塩である。

【００１３】

ＬＨＲＨアンタゴニストとしては、例えば米国特許第4,086,219号，同第4,124,577号，同第4,253,997号，同第4,317,815号で開示されたもの、あるいは式：

【化１０】





〔式中、Ｘは水素またはテトラヒドロフリルカルボキサミドを、Ｑは水素またはメチルを、ＡはニコチノイルまたはN,N'-ジエチルアミジノを、ＢはイソプロピルまたはN,N'-ジエチルアミジノを示す〕で表されるペプチド〔以下、ペプチド（II）と略記することがある〕またはその塩が挙げられる。

式（II）において、Ｘは好ましくはテトラヒドロフリルカルボキサミド、さらに好ましくは(2S)-テトラヒドロフリルカルボキサミドである。また、Ａは好ましくはニコチノイルである。Ｂは好ましくはイソプロピルである。

また、ペプチド（II）が１種以上の不斉炭素原子を有する場合、２種以上の光学異性体が存在する。ペプチド（II）は、このような光学異性体として、またはこれら光学異性体の混合物として用いてもよい。

【００１４】

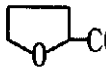
ペプチド（II）の塩としては、好ましくは、薬理学的に許容される塩が用いられる。このような塩としては、無機酸（例、塩酸，硫酸，硝酸など），有機酸（例、炭酸，重炭酸，コハク酸，酢酸，プロピオン酸，トリフルオロ酢酸など）などとの塩が挙げられる。ペプチド（II）の塩は、さらに好ましくは有機酸（例、炭酸，重炭酸，コハク酸，酢酸，プロピオン酸，トリフルオロ酢酸など）との塩である。ペプチド（II）の塩は、特に好ましくは酢酸との塩である。これらの塩は、モノないしトリ塩のいずれであってもよい。

【００１５】

ペプチド（II）またはその塩は、好ましくは下記の式（１）～（４）である。

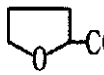
【化１１】

（１）



$CONHCH_2COD2Nal\text{-}D4ClPhe\text{-}D3Pal\text{-}Ser\text{-}NMeTyr\text{-}DLys(Nic)\text{-}Leu\text{-}Lys(Nisp)\text{-}Pro\text{-}DAlaNH_2$

（２）



$CONHCH_2COD2Nal\text{-}D4ClPhe\text{-}D3Pal\text{-}Ser\text{-}NMeTyr\text{-}DLys(Nic)\text{-}Leu\text{-}Lys(Nisp)\text{-}Pro\text{-}DAlaNH_2 \cdot m\ (CH_3COOH)$

〔式中、ｍは１ないし３の実数を示す〕

（３）NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et_2)-Leu-hArg(Et_2)-Pro-DAlaNH$_2$

（４）NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et_2)-Leu-hArg(Et_2)-Pro-DAlaNH$_2$・ｎ（CH_3COOH）

〔式中、ｎは１ないし３の実数を示す〕

上記した式（２）および（４）は、塩または溶媒和物を示す。

ペプチド（II）またはその塩は、さらに好ましくは上記（１）または（２）であり、特にこれらはＳ－アイソマーであることが好ましい。以下、上記（１）のＳ－アイソマーをペプチドＡ１と略記する。

【００１６】

ペプチド（II）またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平3-101695（EP-A 413209）、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、35巻、3942頁、（1992）などに記載の方法あるいはこれに類する方法により製造できる。

【００１７】

本発明において好適に用いられる生理活性ペプチドとしては、さらに例えばインスリン，ソマトスタチン，ソマトスタチン誘導体（サンドスタチン，米国特許第4,087,390号，同第4，093,574号，同第4,100,117号，同第4,253,998号参照），成長ホルモン，プロラクチン，副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ），ＡＣＴＨ誘導体（エビラタイドなど），メラノサイト刺激ホルモン（ＭＳＨ），甲状腺ホルモン放出ホルモン〔(Pyr)Glu-His-ProNH$_2$ の構造式で表わされ、以下ＴＲＨと略記することもある〕その塩およびその誘導体（特開昭50-121273号，特開昭52-116465号公報参照），甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ），黄体形成ホルモン（ＬＨ），卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ），バソプレシン，バソプレシン誘導体｛デスモプレシン〔日本内分泌学会雑誌，第５４巻第５号第676～691頁(1978)〕参照｝，オキシトシン，カルシトニン，副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ），グルカゴン，ガストリン，セクレチン，パンクレオザイミン，コレシストキニン，アンジオテンシン，ヒト胎盤ラクトーゲン，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（ＨＣＧ），エンケファリン，エンケファリン誘導体〔米国特許第4,277,394号，ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照〕，エンドルフィン，キョウトルフィン，インターフェロン類（例、α型，β型，γ型等），インターロイ

キン類（例、１，２，３，４，５，６，７，８，９，10，11，12等），タフトシン，サイモポイエチン，サイモシン，サイモスチムリン，胸腺液性因子（ＴＨＦ），血中胸腺因子（ＦＴＳ）およびその誘導体（米国特許第4,229,438号参照），およびその他の胸腺因子〔医学のあゆみ，第125巻，第10号，835－843頁(1983年)〕，腫瘍壊死因子（ＴＮＦ），コロニー誘発因子（ＣＳＦ，ＧＣＳＦ，ＧＭＣＳＦ，ＭＣＳＦ等），モチリン，ダイノルフィン，ボンベシン，ニューロテンシン，セルレイン，ブラディキニン，ウロキナーゼ，アスパラギナーゼ，カリクレイン，サブスタンスＰ，インスリン様成長因子（ＩＧＦ－Ｉ，ＩＧＦ－ＩＩ），神経成長因子（ＮＧＦ），細胞増殖因子（ＥＧＦ，ＴＧＦ－α，ＴＧＦ－β，ＰＤＧＦ，酸性ＦＧＦ，塩基性ＦＧＦ等），骨形成因子（ＢＭＰ），神経栄養因子（ＮＴ－３，ＮＴ－４，ＣＮＴＦ，ＧＤＮＦ，ＢＤＮＦ等），血液凝固因子の第VIII因子，第IX因子，塩化リゾチーム，ポリミキシンＢ，コリスチン，グラミシジン，バシトラシンおよびエリスロポエチン(ＥＰＯ)，トロンボポエチン（ＴＰＯ），エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類（ヨーロッパ特許公開第436189号，同第457195号，同第496452号，特開平3-94692号，同3-130299号公報参照）などが挙げられる。

【００１８】

抗生物質としては、例えばゲンタマイシン，ジベカシン，カネンドマイシン，リビドマイシン，トブラマイシン，アミカシン，フラジオマイシン，シソマイシン，塩酸テトラサイクリン，塩酸オキシテトラサイクリン，ロリテトラサイクリン，塩酸ドキシサイクリン，アンピシリン，ピペラシリン，チカルシリン，セファロチン，セファロリジン，セフォチアム，セフスロジン，セフメノキシム，セフメタゾール，セファゾリン，セフォタキシム，セフォペラゾン，セフチゾキシム，モキサラクタム，チエナマイシン，スルファゼシン，アズスレオナムなどが挙げられる。

抗腫瘍剤としては、例えばブレオマイシン，メソトレキセート，アクチノマイシンＤ，マイトマイシンＣ，硫酸ビンブラスチン，硫酸ビンクリスチン，ダウノルビシン，アドリアマイシン，ネオカルチノスタチン，シトシンアラビノシド，フルオロウラシル，テトラヒドロフリル－５－フルオロウラシル，クレスチン，ピシバニール，レンチナン，レバミゾール，ベスタチン，アジメキソン，グリチルリチン，ポリＩ：Ｃ，ポリＡ：Ｕ，ポリＩＣＬＣなどが挙げられる。

【００１９】

解熱，鎮痛，消炎剤としては、例えばサリチル酸，スルピリン，フルフェナム酸，ジクロフェナック，インドメタシン，モルヒネ，塩酸ペチジン，酒石酸レボルファノール，オキシモルフォンなどが挙げられる。

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸エフェドリン，塩酸メチルエフェドリン，塩酸ノスカピン，リン酸コデイン，リン酸ジヒドロコデイン，塩酸アロクラマイド，塩酸クロフェダノール，塩酸ピコペリダミン，クロペラスチン，塩酸プロトキロール，塩酸イソプロテレノール，硫酸サルブタモール，硫酸テルブタリンなどが挙げられる。

鎮静剤としては、例えばクロルプロマジン，プロクロルペラジン，トリフロペラジン，硫酸アトロピン，臭化メチルスコポラミンなどが挙げられる。

筋弛緩剤としては、例えばメタンスルホン酸プリジノール，塩化ツボクラリン，臭化パンクロニウムなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン，エトサクシミド，アセタゾラミドナトリウム，クロルジアゼポキシドなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、例えばメトクロプロミド，塩酸ヒスチジンなどがなどが挙げられる。

抗うつ剤としては、イミプラミン，クロミプラミン，ノキシプチリン，硫酸フェネルジンなどが挙げられる。

【００２０】

抗アレルギー剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン，マレイン酸クロルフェニラミン，塩酸トリペレナミン，塩酸メトジラジン，塩酸クレミゾール，塩酸ジフェニルピラリン，塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばトランスパイオキソカンファー，テオフィロール，アミノフィリ

ン，塩酸エチレフリンなどが挙げられる。
不整脈治療剤としては、例えばプロプラノール，アルプレノロール，ブフェトロール，オキシプレノロールなどが挙げられる。
血管拡張剤としては、例えば塩酸オキシフェドリン，ジルチアゼム，塩酸トラゾリン，ヘキソベンジン，硫酸バメタンなどが挙げられる。
降圧利尿剤としては、例えばヘキサメトニウムブロミド，ペントリニウム，塩酸メカミルアミン，塩酸エカラジン，クロニジンなどが挙げられる。
糖尿病治療剤としては、例えばグリミジンナトリウム，グリピザイド，塩酸フェンフォルミン，塩酸ブフォルミン，メトフォルミンなどが挙げられる。
抗脂血症剤としては、例えばプラバスタチンナトリウム，シンバスタチン，クリノフィブラート，クロフィブラート，シンフィブラート，ベザフィブラートなどが挙げられる。

【００２１】
抗凝血剤としては、例えばヘパリンナトリウムなどが挙げられる。
止血剤としては、例えばトロンボプラスチン，トロンビン，メナジオン亜硫酸水素ナトリウム，アセトメナフトン，ε－アミノカプロン酸，トラネキサム酸，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが挙げられる。
抗結核剤としては、例えばイソニアジド，エタンブトール，パラアミノサリチル酸などが挙げられる。
ホルモン剤としては、例えばプレドニゾロン，リン酸ナトリウムプレドニゾロン，デキサメタゾン硫酸ナトリウム，ベタメタゾンリン酸ナトリウム，リン酸ヘキセストロール，酢酸ヘキセストロール，メチマゾールなどが挙げられる。
麻薬拮抗剤としては、例えば酒石酸レバロルファン，塩酸ナロルフィン，塩酸ナロキソンなどが挙げられる。
骨吸収抑制剤としては、例えばイプリフラボン，アレンドロネート，リセドロネートなどが挙げられる。
骨形成促進剤としては、例えばＢＭＰ，ＰＴＨ，ＴＧＦ－β，ＩＧＦ－１などのポリペプチド以外に(2R,4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド，2-(3-ピリジル)-エタン-1,1-ジフォスフォン酸，ラロキシフェンなどが挙げられる。
血管新生抑制剤としては、例えば血管新生抑制ステロイド〔サイエンス（Science）第221巻719頁（1983年）参照〕，フマギリン（ヨーロッパ特許公開第325199号公報参照），フマギロール誘導体（ヨーロッパ特許公開第357061号，同第359036号，同第386667号，同第415294号公報参照），バチマスタットなどが挙げられる。

【００２２】
生理活性物質は、それ自身であっても薬理学的に許容される塩として用いてもよい。例えば、生理活性物質がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸，硫酸，硝酸等）または有機酸（例、炭酸，コハク酸等）との塩が用いられる。また、生理活性物質がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム，カリウム等のアルカリ金属等）または有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）との塩が用いられる。

【００２３】
本発明の徐放性製剤に用いられる生理活性物質は、好ましくは生理活性ペプチド、さらに好ましくはＬＨＲＨアゴニストまたはＬＨＲＨアンタゴニストである。該生理活性物質は、特に好ましくはＬＨＲＨアゴニストであり、とりわけペプチド（Ｉ）またはその塩が好ましい。

【００２４】
徐放性製剤中の生理活性物質の含量は、生理活性物質の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、例えば約0.01ないし約50％(W/W)、好ましくは約0.1ないし約30％(W/W)である。

【００２５】
本発明の徐放性製剤は、生理活性物質と乳酸ポリマーとを含有する微粒子（すなわちマイクロスフェア）を含有していればよい。該微粒子（すなわちマイクロスフェア）の具体例としては、例えば１個の粒子中に１個の生理活性物質コアーを含有するマイクロカプセル、１個の粒子中に多数の生理活性物質コアーを含有する多核マイクロカプセル、または分子状で生理活性物質が固溶体として乳酸ポリマーに溶解あるいは分散しているような細粒子などが挙げられる。
【００２６】
本発明の徐放性製剤の好適な例としては、生理活性物質が酢酸リュープロレリンであり、乳酸ポリマーが約28,400～約47,800の重量平均分子量を有し、約６カ月以上にわたり酢酸リュープロレリンを放出する徐放性製剤が挙げられる。
【００２７】
本発明の徐放性製剤は、例えば生理活性物質を含む溶液を内水相とし、乳酸ポリマーを含む溶液を油相とするW/Oエマルションをマイクロカプセル化することにより製造される。該マイクロカプセル化は、例えば水中乾燥法、相分離法、噴霧乾燥法またはこれらに準ずる方法によって行われる。
生理活性物質を含む溶液を内水相とし、本発明の乳酸ポリマーを含む溶液を油相とするW/Oエマルションは、以下のようにして製造することができる。
まず、水に生理活性物質を、約0.001～約90％(w/w)、好ましくは約0.01～約80％(w/w)の濃度になるように溶解し、内水相とする。該内水相には、マイクロカプセルへの生理活性物質の取り込み率を向上させるために、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ポリビニールアルコール、あるいは塩基性アミノ酸（例、アルギニン、リジンなど）などの薬物保持物質を加えてもよい。該薬物保持物質の添加量は、生理活性物質に対して、通常約0.01～約100重量倍、より好ましくは約0.05～約50重量倍である。これらの薬物保持物質は、あらかじめ任意の濃度に生理活性物質と共に水に溶解し、除菌・除塵フィルターを用いてろ過した後、凍結乾燥して保存し、調製時に溶解して用いることもできる。
なお、本発明の徐放性製剤においては、内水相に薬物保持物質を用いない場合でも、生理活性物質の取り込み率が十分満足なものである。
【００２８】
また、内水相には、生理活性物質の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。さらに、生理活性物質の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、トレハロース、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、シクロデキストリン（α－，β－，γ－）およびそれらの誘導体（例、マルトシールβ－シクロデキストリン，β－シクロデキストリンスルフォブチルエーテルなど）、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル［例、Tween 80，Tween 60（花王、日本）］、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体［例、HCO-60，HCO-70（日光ケミカルズ、日本）］などの界面活性剤、パラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサールなどを添加してもよい。
【００２９】
このようにして得られる内水相と、乳酸ポリマーを含む溶液（油相）とを混合し、得られる混合物を乳化工程に付し、W/Oエマルションを調製する。
乳酸ポリマーを含む溶液（油相）としては、乳酸ポリマーを有機溶媒に溶解したものが用いられる。該有機溶媒としては、沸点が約120℃以下、疎水性で、乳酸ポリマーを溶解するものであればよく、例えばハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など）、脂肪酸エステル類（例、酢酸エチル、酢酸ブチルなど）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテルなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）などが挙げられる。また、これらの有機溶媒の２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい

。有機溶媒は、好ましくはハロゲン化炭化水素類、特に好ましくはジクロロメタンである。
有機溶媒中の乳酸ポリマーの濃度は、乳酸ポリマーの種類、分子量、有機溶媒の種類により異なるが、通常約0.01～約90％(w/w)、好ましくは約0.1～約80％(w/w)である。
なお、内水相との相溶性、外水相への有機溶媒の分配、揮散などを変化させるため、油相に一部親水性の有機溶媒、例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフランなどを添加してもよい。また、内部の生理活性物質を溶解あるいは安定化させるために、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤を添加してもよい。
このようにして得られる油相は、通常フィルターで除菌・除塵ろ過して用いる。また、乳酸ポリマーの安定性に依存するが、乳酸ポリマーを含む溶液を室温ないし冷所で密閉容器の中で保存してもよい。

【００３０】

生理活性物質の水溶液と乳酸ポリマーの有機溶媒溶液との混合割合は、前者１重量部当たり、後者が約0.1～約1000重量部、好ましくは約1～約100重量部である。また、生理活性物質の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なるが、乳酸ポリマーに対する生理活性物質の割合が、約0.01ないし約50％(w/w)、好ましくは約0.5ないし約40％(w/w)、特に好ましくは約0.1ないし約30％(w/w)であるように混合するのが良い。

【００３１】

乳化工程は、公知の分散法、例えば断続振とう法、プロペラ型攪拌機あるいはタービン型攪拌機などの攪拌機による方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などにより行われる。このW/Oエマルションは、その乳化の程度で生理活性物質の放出が影響を受け、乳化の程度が不十分であると初期バーストが大きくなる傾向にあり、内水相がある程度以上に微細な程、生理活性物質と乳酸ポリマーの相互作用が強く、乳酸ポリマーによる放出制御が乳酸ポリマーの生分解性に依存して長期の放出制御をより正確にできるので好ましい。

【００３２】

ついで、このようにして得られるW/Oエマルションをマイクロカプセル化工程に付す。
例えば水中乾燥法によりマイクロカプセル化を行う場合、W/Oエマルションをさらに水相（以下、外水相と略記する）に加え、W/O/Wエマルションを製造した後、油相中の有機溶媒を除去し、マイクロカプセルを調製する。
上記外水相中に乳化剤を加えてもよい。該乳化剤としては、一般に安定なO/Wエマルションを形成するものであればいずれでもよいが、例えばアニオン界面活性剤（例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（例、Tween 80、Tween 60、HCO-60、HCO-70など）、ポリビニールアルコール、ポリビニールピロリドン、ゼラチンなどが挙げられる。これらの乳化剤は、２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。外水相における乳化剤の濃度は、例えば約0.01ないし約20％、好ましくは約0.05ないし約10％である。
有機溶媒の除去は、公知の方法に従って行えばよい。このような方法としては、例えばプロペラ型攪拌機あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら、常圧下もしくは徐々に減圧して溶媒を除去する方法、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度、温度を調節しながら溶媒を除去する方法等が挙げられる。
このようにして得られるマイクロカプセルを、遠心分離あるいはろ過により分取した後、蒸留水で数回繰り返し洗浄して、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性物質、薬物保持物質、乳化剤等を除去する。ついで、洗浄されたマイクロカプセルを、減圧乾燥するか、あるいは蒸留水に再分散後凍結乾燥して、さらに有機溶媒の除去を行う。

【００３３】

相分離法によりマイクロカプセル化を行う場合、攪拌下、W/Oエマルションにコアセルベーション剤を徐々に加え、乳酸ポリマーを析出、固化させることにより、マイクロカプセルを調製する。
コアセルベーション剤としては、乳酸ポリマーの溶剤に混和する高分子系、鉱物油系また

は植物油系の化合物で、カプセル化用の乳酸ポリマーを溶解しないものであればよく、例えばシリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは２種以上を混合して用いてもよい。コアセルベーション剤の使用量は、W/Oエマルションに対し、例えば約0.01倍ないし約1,000容量倍、好ましくは約0.1ないし約200容量倍である。
このようにして得られるマイクロカプセルを、遠心分離あるいはろ過により分取した後、ヘキサン，ヘプタンなどの洗浄液で繰り返し洗浄して、コアセルベーション剤を除去し、その後、加温ないし減圧して洗浄液を蒸発させる。さらに、所望により、上記した水中乾燥法の場合と同様にして、遊離の生理活性物質および有機溶媒の除去を行う。

【００３４】

噴霧乾燥法によりマイクロカプセル化を行う場合、W/Oエマルションまたは水中乾燥法の場合と同様にして製造したW/O/Wエマルションを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、極めて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒および水を揮発させることにより、微粒状のマイクロカプセルを調製する。ノズルとしては、例えば二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型が挙げられる。
このようにして得られるマイクロカプセルを、所望により、蒸留水で数回繰り返し洗浄して、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性物質、薬物保持物質、乳化剤等を除去する。ついで、洗浄されたマイクロカプセルを、減圧乾燥するか、あるいは蒸留水に再分散後凍結乾燥して、さらに有機溶媒の除去を行ってもよい。

【００３５】

また、生理活性物質が、１）一種の疎水性有機溶媒（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、酢酸エチル、シクロヘキサンなど）と少なくとも一種の親水性有機溶媒（例、メタノール、エタノール、アセトニトリルなど）からなる油相に溶解する場合、２）ポリマーと疎水性有機溶媒の溶液からなる油相に溶解する場合、または３）前記疎水性有機溶媒に少なくとも一種の界面活性剤（例、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルなど）を添加してなる油相に溶解する場合、これらの油相を、前記水中乾燥法で用いた外水相に分散し、O/Wエマルションを形成させた後、前記水中乾燥法の場合と同様にして油相中の有機溶媒を除去し、マイクロカプセルを調製することもできる。さらに、該O/Wエマルションを、上記した相分離法または噴霧乾燥法に付してマイクロカプセルを調製することもできる。

【００３６】

本発明の徐放性製剤は、賦形剤を含有していることが好ましい。該賦形剤としては、生体内に投与しても毒性が少なく、凍結乾燥または噴霧乾燥などの乾燥が容易で、生体内に投与した場合速やかに溶解するか、また、用時溶解するものであることが望まれる。このような賦形剤としては、例えば糖、セルロース誘導体、アミノ酸、タンパク質、ポリアクリル酸誘導体、有機塩、無機塩などが挙げられる。これらの賦形剤は、２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。
ここにおいて、糖としては、例えばD-マンニトール、アルギン酸ナトリウム、果糖、デキストラン、デキストリン、白糖、D-ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖、マルトース、デンプン類、トレハロースなどが挙げられる。
セルロース誘導体としては、例えばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネートなどが挙げられる。
アミノ酸としては、例えばグリシン、アラニン、チロシン、アルギニン、リジンなどが挙げられる。
タンパク質としては、例えばゼラチン、フィブリン、コラーゲン、アルブミンなどが挙げられる。
ポリアクリル酸誘導体としては、例えばポリアクリル酸ナトリウム、メタアクリル酸／アクリル酸共重合体（オイドラギット、ローム社製、ドイツ）などが挙げられる。

有機塩としては、例えばクエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。
無機塩としては、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。
賦形剤としては、上記以外に、徐放性製剤用基剤であるポリマーを溶解しない水溶性ポリマー、例えばポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコールなども用いられる。
賦形剤は、好ましくは糖類であり、とりわけ凍結乾燥が容易で毒性が少ないD-マンニトールが好ましい。

【００３７】

賦形剤の使用量は、賦形剤の溶解度、賦形剤を溶解して得られる溶液の張度，粘度，分散性，安定性などによって決定されるが、徐放性製剤を乾燥した場合に、乾燥徐放性製剤中の賦形剤の含量が、例えば約0.5から約99％(w/w)、好ましくは約１から約90％(w/w)、より好ましくは約２から約60％(w/w)となるように用いられる。賦形剤としてD-マンニトールを用いる場合は、乾燥徐放性製剤中の賦形剤の含量が、約２から約40％(w/w)となることが特に好ましい。
これらの賦形剤の添加によって、１）徐放性製剤（特にマイクロスフェア）の乾燥時および乾燥後の粒子の接触および衝突の頻度が低下し、凍結乾燥または噴霧乾燥時の粒子の均一性が保たれる、２）徐放性製剤のガラス転移点以上の温度での乾燥が可能となり、より完全な水または有機溶媒の除去が可能となる、３）徐放性製剤の経時的安定性が改善され、分散性が良好で、冷所保存に限定されることなく、例えば室温での長期使用期限を有する徐放性製剤が得られるなどの優れた効果が得られる。

【００３８】

本発明において、賦形剤を含有する徐放性製剤は、例えば上記した水中乾燥法、相分離法または噴霧乾燥法によって得られるマイクロカプセルと、賦形剤とを混合することによって製造することができる。該マイクロカプセルは、洗浄後に減圧乾燥したもの、あるいは洗浄後に蒸留水に再分散し凍結乾燥したものであってもよい。混合の方法は、特に限定されず、例えば混合機などを用いて行われるが、均一な混合物を得られるような方法が好ましい。
また、賦形剤を含有する徐放性製剤は、例えば噴霧乾燥法によりマイクロカプセルを製造する場合に、W/Oエマルションの噴霧と同時に賦形剤の水溶液を別ノズルから噴霧することによっても製造することができる。
さらに、賦形剤を含有する徐放性製剤は、水中乾燥法および噴霧乾燥法において用いられるW/O/Wエマルションを製造する際に、外水相に賦形剤の水溶液を使用することによっても製造することができる。
賦形剤を含有する徐放性製剤は、好ましくは水中乾燥法、相分離法または噴霧乾燥法によって得られるマイクロカプセルを洗浄し、洗浄されたマイクロカプセルを、賦形剤を溶解または懸濁した蒸留水に分散し、ついで凍結乾燥または減圧乾燥することによって製造される。また、洗浄されたマイクロカプセルを蒸留水に分散し、得られる分散液に賦形剤を溶解または懸濁した後に、凍結乾燥または減圧乾燥を行ってもよい。とりわけ、洗浄されたマイクロカプセルを賦形剤を溶解した蒸留水に分散するか、洗浄されたマイクロカプセルを蒸留水に分散して得られる分散液に賦形剤を溶解した後に、凍結乾燥することにより、均一な混合物が得られる。

【００３９】

さらに、上記した水中乾燥法、相分離法または噴霧乾燥法によって得られるマイクロカプセルを、所望により、基剤として用いたポリマーのガラス転移温度（Tg）以上で、該マイクロカプセルの各粒子が互いに付着しない程度の温度に加熱することより、マイクロカプセル中の水および有機溶媒の除去をより完全に行うとともに、徐放性の改善を行うことができる。この際、有機溶媒は、約1000ppm 未満、好ましくは約500ppm 未満、より好ましくは約100ppm 未満程度まで除去することが好ましい。
ガラス転移温度とは、示差走査熱量計(DSC)を用い、加温速度を毎分10または20℃で昇温

した際に得られる中間点ガラス転移温度を言う。
加熱の時期は、所望により賦形剤を添加した後、マイクロカプセルを凍結乾燥または減圧乾燥した後が好ましいが、特に限定されるものではなく、例えば小分け後でもよい。
【００４０】
加熱温度が基剤として用いたポリマーのガラス転移温度未満では、水または有機溶媒の除去が充分でない場合があり、また高温過ぎるとマイクロカプセルの融着，変形，生理活性物質の分解，劣化等の危険性が増大するので、加熱温度は一概に定義できないが、基剤として用いたポリマーの物性（例、分子量，安定性等），生理活性物質，マイクロカプセルの平均粒子径，加熱時間，マイクロカプセルの乾燥程度，加熱方法等を考慮し、適宜決定することができる。
加熱温度は、好ましくは基剤として用いたポリマーのガラス転移温度からガラス転移温度より約30℃高い温度以下の温度、さらに好ましくはポリマーのガラス転移温度からガラス転移温度より約20℃高い温度以下の温度である。
【００４１】
加熱時間は、加熱温度，処理するマイクロカプセル量などによって異なるが、一般的にはマイクロカプセル自体の温度が所定の温度に達した後、約６～約120時間、さらに好ましくは約12～約96時間である。また、加熱時間の上限は、残存有機溶媒、水分が許容値以下になれば特に限定されないが、ガラス転移温度以上の条件下ではマイクロカプセルが軟化し、マイクロカプセル同志の物理的接触あるいはマイクロカプセル積層時の荷重により変形するので、有機溶媒、水分の残存が許容値以下になったら、速やかに加熱を終了することが好ましい。
加熱方法は特に限定されないが、マイクロカプセルが均一に加熱される方法であればいかなる方法を用いてもよい。該加熱方法の好ましい具体例として、例えば凍結乾燥機、減圧恒温機等で減圧下に加熱乾燥する方法等が挙げられる。
【００４２】
本発明の徐放性製剤は、例えば注射剤、埋め込み剤、経口投与製剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等）、経鼻投与製剤、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）等のいずれであってもよい。これらの製剤は、製剤分野において通常一般に用いられる公知の方法によって製造することができる。
例えば注射剤は、上記したマイクロカプセルを、水性あるいは油性の分散媒に分散することにより製造される。水性分散媒としては、例えば蒸留水に等張化剤（例、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビトール、グリセリンなど）、分散剤（例、Tween 80、HCO-50、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノールなど）、無痛化剤（例、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカインなど）などを溶解した溶液が挙げられる。また、油性分散媒としては、例えばオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、大豆油、コーン油、中鎖脂肪酸グリセリドなどが挙げられる。
該注射剤は、プレフィルドシリンジのチャンバー内に充填されてもよいし、また、分散媒とマイクロカプセルをいわゆるダブルチャンバープレフィルドシリンジ（ＤＰＳ）内の異なるチャンバーに分離して充填してもよい。
また、注射剤を製造する際、マイクロカプセルに、上記の組成以外に、さらに、賦形剤（例、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。
【００４３】
経口投与製剤は、例えば上記したマイクロカプセルに、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング，腸溶

性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造できる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース，エチルセルロース，ヒドロキシメチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリオキシエチレングリコール，ツイーン80，ブルロニックF68，セルロースアセテートフタレート，ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート，ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート，オイドラギット（ローム社製，ドイツ，メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、酸化チタン，ベンガラなど）などが用いられる。

【００４４】

経鼻投与製剤は、固状、半固状または液状のいずれであってもよい。固状の経鼻投与製剤は、例えば上記したマイクロカプセルそのままであってもよいが、通常該マイクロカプセルに賦形剤（例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合することにより製造できる。例えば液状の経鼻投与製剤は、上記した注射剤の場合と同様にして製造することができる。また、これらの経鼻投与製剤は、いずれも、ｐＨ調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを含んでいてもよい。

【００４５】

坐剤は、油性または水性であってよく、また、固状、半固状あるいは液状のいずれであってもよい。坐剤は、通常油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤を用いて製造される。油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【００４６】

本発明の徐放性製剤は、好ましくは注射剤である。本発明の徐放性製剤が注射剤である場合、該注射剤におけるマイクロカプセルなどの微粒子の粒子径は、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、例えば平均径として約１から約300 μm、好ましくは約5から約100 μmである。

【００４７】

本発明の徐放性製剤は、低毒性であり、哺乳動物（例、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシ、サル、ヒト等）に対し、安全に投与される。

本発明の徐放性製剤の投与量は、生理活性物質の種類と含量、生理活性物質の徐放期間、投与対象、あるいは投与目的などにより異なるが、生理活性物質の有効量であればよい。本発明の徐放性製剤をヒトに対して用いる場合、その投与量は、例えば成人（体重50 kg）１人に１回あたり、約１mgないし約10 g、好ましくは約10 mgないし約２gの範囲から適宜選択することができる。なお、徐放性製剤が注射剤である場合の懸濁液の容量は、約0.1ないし約５ ml、好ましくは約0.5ないし約３ ml の範囲から適宜選択することができる。

特に、生理活性物質がリュープロレリンまたは酢酸リュープロレリンである場合、本発明の徐放性製剤は、ホルモン依存性の疾患（例、前立腺癌、前立腺肥大症、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、中枢性思春期早発症など）および避妊などに有効である。該徐放性製剤の成人（体重50 kg）１人、１カ月あたりの投与量は、生理活性物質として、例えば約1.88～約7.5 mgである。例えば６カ月間の徐放性製剤では、リュープロレリンまたは酢酸リュープロレリンの１回投与量は約11.3～約45 mg、徐放性製剤の１回投与量は、約75～約800 mgである。

一方、本発明の徐放性製剤を、家畜（例、イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシ、サル等）に対し、避妊や食肉の柔軟化を目的として投与する場合、その投与量は、投与対象動

物のクリアランスを測定することにより設定される。例えば投与対象動物がイヌである場合、徐放性製剤の１カ月あたりの投与量は、生理活性物質として、例えば約0.03～約1.5 mg/kgである。例えば６カ月間の徐放性製剤では、生理活性物質の１回投与量は、約0.18～約９ mg/kg、徐放性製剤の１回投与量は、約1.2～約200 mg/kgである。

【００４８】

【発明の実施の形態】

以下に、参考例、実施例、比較例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限りこれらに限定されるものではない。

また、以下の％（パーセント）は、特記しないかぎり、重量パーセントを示す。

【００４９】

【実施例】

参考例１

開環重合法によって合成された、重量平均分子量79,900のDL-ポリ乳酸（RESORMER、R206、Lot No. 211967、ベーリンガーインゲルハイム社製、ドイツ）（以下、ポリマーＦと略記）10 g を、DL-乳酸を蒸留水で1/50あるいは1/100（w／w）倍に希釈した溶液（それぞれ、pH 2.09、pH 2.27）400 ml に60℃で浸漬し、加水分解を行った。

ついで、得られる混合液から加水分解されたポリ乳酸を取り出し、それぞれ500 ml のジクロロメタンに溶解した後、それぞれ1,000 ml の蒸留水で30分間づつ３回洗浄し、水可溶性のオリゴマーを除去した。有機溶媒相をガラスシャーレに取り、ジクロロメタンを蒸発させ、40℃で減圧下１日乾燥させた。有機溶媒相が完全に固化する前に、真空度を調整して乳酸ポリマーを発泡させ、乳酸ポリマーの体積を大きくして、ジクロロメタンの蒸発を促進した。得られる発泡体を粉砕して、表１に示すポリマーを得た。

【表１】

乳酸濃度(w/w)	加水分解時間(日)	重量平均分子量	収率(%)	ポリマー
1／50	2	47,800	96.6	A
1／100	3	31,200	82.7	B
1／50	3	28,400	96.0	C

【００５０】

参考例２

参考例１と同様にして、ポリマーＦの加水分解を行い、表２に示すポリマーを得た。

【表２】

乳酸濃度(w/w)	加水分解時間(日)	重量平均分子量	収率(%)	ポリマー
1／50	1.1	69,200	59.3	D
1／50	1.2	62,300	－	E

【００５１】

実施例１

参考例１で製造した各種ポリマーを用い、水中乾燥法により、表３に示すマイクロスフェアを製造した。

すなわち、1 mlの蒸留水に酢酸リュープロレリン550 mgを溶解する。得られる溶液に、参考例１で製造したポリマー 4 gをジクロロメタンに溶解した溶液を加え、小型ホモジナイザー（ポリトロン、キネマチカ社製、スイス）で約１分間攪拌乳化し、W/Oエマルション

を得た。該W/Oエマルションを13℃に冷却した後、予め同じ温度に冷却した0.25％ポリビニールアルコール(PVA)水溶液 1,000 mlに加え、ホモミキサー（特殊機化、日本）（回転数：約7,000 rpm）を用いて乳化し、W/O/Wエマルションを得た。このW/O/Wエマルションを軽く攪拌しながら約３時間ほど脱溶媒した。得られるマイクロスフェアは、74 μm のフルイを通して荒い粒子を除去した後、遠心分離によって分取した。得られる残渣を蒸留水で３回洗浄し、遊離の薬物とPVAを除去した後、少量の水で再分散し凍結乾燥した。

【表３】

ポリマー	ジクロロメタン量(ml)	冷却温度(℃)	収率(％)	ﾏｲｸﾛｽﾌｪｱ
A	10.0	13	86.6	A
B	10.0	13	87.5	B

【００５２】

比較例１

参考例２で製造したポリマーＤおよびＥ、重量平均分子量22,200のDL-ポリ乳酸（RESOMER、R203、Lot No. 15004、ベーリンガーインゲルハイム社製、ドイツ）（以下、ポリマーＧと略記）、重量平均分子量47,200のDL-ポリ乳酸（PL-50000、多木化学社製、日本）（以下、ポリマーＨと略記）およびポリマーＨを水洗して得られるポリマー（以下、ポリマーＨ’と略記）を用い、実施例１と同様にして、表４に示すマイクロスフェアを製造した。

【表４】

ポリマー	ジクロロメタン量(ml)	冷却温度(℃)	収率(％)	ﾏｲｸﾛｽﾌｪｱ
D	12.5	14	73.4	D
E	12.5	13	66.6	E
G	7.5	10	78.2	G
H	10.0	10	65.7	H
H’	10.0	10	69.2	H’

【００５３】

実施例２

10 mlの蒸留水に酢酸リュープロレリン6 gを溶解する。得られる溶液に、参考例１で製造したポリマーＢ 44 gをジクロロメタンに溶解した後ろ過して得られる溶液190 g を加え、オートミニミキサー（回転数：6,000 rpm）で８分間攪拌乳化し、W/Oエマルションを得る。該W/Oエマルションを、約13℃に冷却した後、予め同じ温度に冷却した0.1％PVA水溶液 12 Lに加え、ホモミックラインフロー（特殊機化、日本）（回転数：約7,000 rpm）を用いて乳化し、W/O/Wエマルションを得る。このW/O/W型エマルションを軽く攪拌しながら約３時間ほど脱溶媒する。得られるマイクロスフェアは、実施例１と同様にして分取，洗浄した後、少量の水で再分散する。得られる分散液に、D-マンニトール6.4 g を溶解し、篩過後、凍結乾燥する。乾燥時の棚温度は徐々に上昇させ、最終53℃で48時間乾燥させる。得られる乾燥品を篩過粉砕してマイクロスフェア末を得る。この操作で約15％マンニトール含有のマイクロスフェア末約48 gが得られる。

【００５４】

実施例３

ペプチドＡ１の酢酸塩4 gを6 mlの蒸留水に溶解する。得られる溶液に、参考例１で製造したポリマーＢ 30 gをジクロロメタンに溶解した後ろ過して得られる溶液110 g を加え、オートミニミキサー（回転数：6,000 rpm）で５分間攪拌乳化し、W/Oエマルションを得る。該W/Oエマルションを、約13℃に冷却した後、予め同じ温度に冷却した0.1%PVA水溶液 7 Lに加える。ついで、D-マンニトール量を4.3 g とする以外は実施例２と同様にしてマイクロスフェア末を得る。この操作で約15%マンニトール含有のマイクロスフェア末約33 gが得られる。

【００５５】

実施例４

ソマトスタチン7.5 gを13 mlの蒸留水に溶解する。得られる溶液に、参考例１で製造したポリマーＡ 100 gをジクロロメタン250 mlに溶解した後ろ過して得られる溶液を加え、オートミニミキサー（回転数：6,000 rpm）で５分間攪拌乳化し、W/Oエマルションを得る。該W/Oエマルションを、約14℃に冷却した後、予め同じ温度に冷却した0.1%PVA水溶液25Lに加える。ついで、D-マンニトール量を13.7 g とし、乾燥条件を最終54℃、24時間とする以外は実施例２と同様にしてマイクロスフェア末を得る。この操作で約15%マンニトール含有のマイクロスフェア末約100 gが得られる。

【００５６】

実施例５

h-GH（ヒト成長ホルモン）2 gおよびアルギニン2 gを5 mlの蒸留水に溶解する。得られる溶液に、参考例１で製造したポリマーＢ 30 gをジクロロメタン 96 gに溶解した後ろ過して得られる溶液を加え、オートミニミキサー（回転数：6,000 rpm）で５分間攪拌乳化し、W/Oエマルションを得る。該W/Oエマルションを、約13℃に冷却した後、予め同じ温度に冷却した0.1%PVA水溶液3 Lに加える。ついで、D-マンニトール量を4 g とし、乾燥条件を最終52℃、24時間とする以外は実施例２と同様にしてマイクロスフェア末を得る。この操作で約15%マンニトール含有のマイクロスフェア末約30 gが得られる。

【００５７】

実施例６

実施例１で製造したマイクロスフェア（薬物として2.97 mg）を0.5mlの分散媒（１%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.5%ツイーン80を含む水溶液）に分散して注射剤を製造した。

【００５８】

比較例２

比較例１で製造したマイクロスフェア（薬物として2.97 mg）を0.5mlの分散媒（１%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.5%ツイーン80を含む水溶液）に分散して注射剤を製造した。

【００５９】

実験例１

参考例１で製造したポリマーおよび市販のポリ乳酸（開環重合法により製造され、加水分解処理を行っていないポリ乳酸）の水溶性オリゴマー（遊離酸）含量を測定した。市販のポリ乳酸としては、参考例１で用いたポリマーＦ、比較例１で用いたポリマーＧおよびＨを用いた。

遊離酸含量の測定は、各ポリマー約150 mgを精秤し、5 mlのジクロロメタンに溶解した後、10 mlの蒸留水で10分間振とう抽出し、3,000 rpmで8分間遠心分離した後の水相の2.5 mlを採り、フェノールレッドを適定試薬として1 mM水酸化ナトリウム水溶液で適定することにより行った。結果を表５に示す。

なお、ポリマーの遊離酸含量は、薬物の初期放出およびポリマー安定性に影響する重要な因子であり、遊離酸による水性チャンネル（aqueous channel）を経た初期バースト、すなわち“トンネル効果”は遊離酸が0.1%以上で顕著であることが知られている（ファーマシューティカル・リサーチ（Pharmaceutical Research），11，(8) 1143-1147 (1994)）。

【００６０】
【表５】

ポリマー	A	B	C	F	G	H
遊離酸含量(%)	0.026	0.025	0.025	0.043	0.059	0.035

表５から明らかなように、参考例１で得られたポリマーの遊離酸含量は、市販のポリ乳酸の遊離酸含量よりも低い値を示した。

【００６１】
実験例２
ポリマーＡ～ＨおよびＨ’のガラス転移温度（Tg）を測定した。結果を表６に示す。
【表６】

ポリマー	A	B	C	D	E	F	G	H	H'
ガラス転移温度(℃)	47.4	47.3	44.0	49.7	36.6	50.5	43.3	41.4	39.5

【００６２】
実験例３
実施例１および比較例１で製造したマイクロスフェアのガラス転移温度（Tg）、薬物含量およびトラップ率を測定した。結果を表７に示す。
【表７】

ﾏｲｸﾛｽﾌｪｱ	ガラス転移温度(℃)	薬物含量(%)	トラップ率(%)
A	52.0	11.3	93.5
B	51.4	11.3	93.5
D	52.4	10.1	83.6
E	52.3	11.1	91.8
G	47.3	9.7	80.2
H	49.6	7.7	63.7
H'	50.0	8.4	69.5

【００６３】
表７から明らかなように、開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解しないポリマー（ポリマーＧおよびＨ）およびポリマーＨを水洗して得られるポリマー（ポリマーＨ'）を用いて製造したマイクロスフェア（マイクロスフェアＧ、ＨおよびＨ'）では、薬物含量およびトラップ率が低かった。また、前記表３および４から明らかなように、これらのマイクロスフェアの収率は低かった。
さらに、開環重合により製造したポリ乳酸を加水分解して得られるポリマーであっても、分子量が60,000より大きいポリマー（ポリマーＤおよびＥ）を用いて製造したマイクロスフェア（マイクロスフェアＤおよびＥ）では、トラップ率がやや低かった。また、前記表３および４から明らかなように、これらのマイクロスフェアの収率は低かった。

加水分解処理を行わないポリマーには環状のポリマーが多く存在し、末端にカルボン酸基を有するポリ乳酸が少ない。よって、このようなポリマーを用いて製造したマイクロスフェアにおいては、ポリマーと薬物との相互作用が少なく、ポリマーによる薬物粒子の包み込み効果が小さいので、トラップ率が低下すると考えられる。
また、ポリマーの分子量が大きくなると、ポリマーの疎水性基に対する親水性カルボン酸基の割合が少なくなる。よって、このようなポリマーを用いて製造したマイクロスフェアにおいても、ポリマーによる薬物粒子の包み込み効果が小さくなり、トラップ率が低下すると考えられる。
したがって、マイクロスフェア中に良好に薬物を包含させるためには、ポリマー鎖の末端に、疎水アルキル基に対する割合が適度のカルボン酸基の存在が必要であると考えられる。

【００６４】
実験例４
実施例６および比較例２で製造した注射剤をラットに皮下投与〔投与量：薬物として2.97 mg／ラット（30μg／kg／日）、n＝5〕した後、経時的に皮下に残存する薬物（酢酸リュープロレリン）を定量し、薬物放出性を評価した。結果を表８に示す。
【表８】

時間(週)	薬物残存率 (%)± 標準誤差			
	マイクロスフェア A	マイクロスフェア B	マイクロスフェア D	マイクロスフェア E
0.000	100.0	100.0	100.0	100.0
0.143	82.5 ± 0.5	90.9 ± 0.6	58.7 ± 2.0	56.4 ± 1.0
1.000	81.5 ± 1.1	84.8 ± 0.6	55.3 ± 0.6	55.0 ± 0.4
4.000	62.3 ± 0.8	84.7 ± 1.3	50.1 ± 0.9	−
8.000	56.6 ± 0.9	75.2 ± 0.8	26.3 ± 3.5	39.7 ± 1.9
13.000	48.4 ± 2.7	53.7 ± 1.8	21.9 ± 1.8	21.0 ± 1.9
17.000	34.2 ± 1.3	38.8 ± 1.4	12.7 ± 0.5	9.9 ± 1.1
21.000	33.3 ± 2.5	31.7 ± 2.0	9.5 ± 1.9	8.5 ± 1.6
26.000	20.2 ± 0.8	17.0 ± 0.8	9.1 ± 1.1	−
30.000	17.3 ± 1.1	6.9 ± 0.5	−	−

表８から明らかなように、本発明のマイクロスフェア（マイクロスフェアＡおよびＢ）は、初期バーストが少なく、その後約６カ月の長期にわたり薬物をほぼ連続的にゼロ次放出した。一方、分子量が大きく生体内分解性の遅いポリ乳酸を用いているにもかかわらず、マイクロスフェアＤおよびＥは、初期バーストが大きいだけでなく、17週でほとんどの薬物を放出し、その後の放出がほとんど見られなかった。

【００６５】
【発明の効果】
本発明のポリマーを用いることにより、高収率で、薬物取り込み率および薬物含量が高く、初期バーストの小さい徐放性製剤（特にマイクロスフェア）を製造することができる。
さらに、本発明のポリマーは、有害な触媒および有機溶媒等を実質的に含まないので、安

全性が高い。
本発明の徐放性製剤は、分散性が良好で操作性に優れる。また、該徐放性製剤は、保存安定性に優れ、長期保存が可能である。さらに、本発明の徐放性製剤は、約５カ月以上の長期にわたり、生理活性物質をほぼ連続的にゼロ次放出することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 15/18	***(2006.01)***	A61P	15/18	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	15/18	171
		A61P	35/00	

(74)代理人 100114041
弁理士 高橋 秀一
(74)代理人 100073955
弁理士 朝日奈 忠夫
(72)発明者 岡田 弘晃
大阪府吹田市山田南44番11－704号
(72)発明者 道券 弥生
大阪府大阪市住吉区苅田5丁目16番6－604号

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開昭60－100516（JP，A）
特開平06－192068（JP，A）
特開昭62－201816（JP，A）
特開平07－097334（JP，A）
特開平08－217691（JP，A）
特開昭62－252421（JP，A）

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
A61K 47/34
A61K 9/107
A61K 9/52
A61K 38/00
A61P 5/24
A61P 15/18
A61P 35/00