

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5307710号
(P5307710)

(45) 発行日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)

(24) 登録日 平成25年7月5日 (2013. 7. 5)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34	
C 0 8 G 18/66 (2006. 01)	C 0 8 G 18/66	D
A 6 1 K 9/02 (2006. 01)	A 6 1 K 9/02	
A 6 1 K 9/70 (2006. 01)	A 6 1 K 9/70	4 O 1
A 6 1 M 31/00 (2006. 01)	A 6 1 M 31/00	
請求項の数 14 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-517399 (P2009-517399)	(73) 特許権者	511039061
(86) (22) 出願日	平成19年6月27日 (2007. 6. 27)		フェリング ビー. ブイ.
(65) 公表番号	特表2009-542831 (P2009-542831A)		オランダ国, 2 1 3 2 ジェイエックス
(43) 公表日	平成21年12月3日 (2009. 12. 3)		ホーフドルフ, ポラリス アベニュー 1
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/002415		4 4
(87) 国際公開番号	W02008/007046	(74) 代理人	100081086
(87) 国際公開日	平成20年1月17日 (2008. 1. 17)		弁理士 大家 邦久
審査請求日	平成22年6月21日 (2010. 6. 21)	(74) 代理人	100121050
(31) 優先権主張番号	0613638. 6		弁理士 林 篤史
(32) 優先日	平成18年7月8日 (2006. 7. 8)	(72) 発明者	トゥオミネン・ユッカ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イギリス国, イースト・キルブライド G
			7 4 3 H L, カルダーウッド, ストボー
			3 0
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリウレタンエラストマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i)

(a) 乾燥したポリエチレングリコール (PEG) またはポリプロピレングリコール (PPG) 、

(b) 乾燥したPEG-PPG-PEGブロック共重合体またはPPG-PEG-PPGブロック共重合体

(c) 炭素数 5 ～ 2 0 のジオールである乾燥した二官能性化合物、及び

(d) 二官能性イソシアネート

を共に反応して得られる線状ポリマーと、

(ii) 放出可能な薬学的活性剤

を含む、固形投与製剤用の薬剤放出制御組成物。

【請求項 2】

ポリエチレングリコールが、分子量 4 0 0 ～ 2 0 0 0 の線状ポリエチレングリコールである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ポリプロピレングリコールが、分子量 4 0 0 ～ 2 0 0 0 の線状ポリプロピレングリコールである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

ブロック共重合体の分子量が 2 0 0 ～ 1 4 , 0 0 0 である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記

載の組成物。

【請求項 5】

ジオールが、炭素数 5 ～ 15 のジオールである請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

ジオールが、炭素数 8 ～ 15 のジオールである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

ジオールが、1, 6-ヘキサンジオール、1, 10-デカンジオール、1, 12-ドデカンジオールまたは 1, 16-ヘキサデカンジオールである請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 8】

二官能性イソシアネート (d) が、ジシクロヘキシルメタン-4, 4-ジイソシアネート、ジフェニルメタン-4, 4-ジイソシアネートまたは 1, 6-ヘキサメチレンジイソシアネートである請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

(a) : (b) : (c) : (d) の組成比が、当量換算でそれぞれ 0.01 ～ 1 : 0.01 ～ 1 : 1 : 1.02 ～ 3 の範囲内であり、成分 (d) の含有量は、その当量換算において、実質的に、成分 (a)、成分 (b)、及び成分 (c) を合わせた量と等しい請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

20

固形投与製剤が座剤、膣リングもしくはペッサリー、口腔挿入剤、または経皮吸収型パッチである請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

固形投与製剤がインプラントである請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 12】

活性剤の分子量が、200,000 以下である請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

活性剤の分子量が、200 ～ 20,000 である請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

30

ポリエチレングリコール (PEG) またはポリプロピレングリコール (PPG)、及びブロック共重合体を、二官能性化合物と共に真空下 85 ～ 100℃ で、溶解、乾燥し、その後二官能性イソシアネートを添加することを含む請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の線状ポリマーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、長期間に亘って薬学的活性剤を放出する放出制御組成物の製造に適した親水性で熱可塑性のポリウレタンエラストマーポリマーに関する。それらの弾性により、例えばペッサリー、座剤、または膣内用リングを使用する上でより良好な使用感が得られる。

40

【背景技術】

【0002】

いくつかの架橋ポリウレタンハイドロゲルポリマーが、欧州特許出願公開第 0016652 号 (特許文献 1) 及び欧州特許出願公開第 0016654 号 (特許文献 2) より公知となっている。これらの特許明細書には、当量 1500 以上のポリエチレンオキシドと、多官能イソシアネート及びそれらと反応するアルカントリオールのような三官能化合物を共に反応させることにより架橋ポリウレタンが得られることが記載されている。得られた架橋ポリウレタンポリマーは水膨潤性でハイドロゲルを形成するが水に不溶であり、水溶性の薬学的活性剤を担持することができる。ある典型的なポリウレタンポリマーは、ポリエチレングリコール (PEG) 8000、ジシクロヘキシルメタン-4, 4-ジイソシア

50

ネート（DMDI；Desmodur（登録商標））及び1，2，6-ヘキサントリオールの反応生成物であり、これは経膈分娩用のプロスタグランジン類に商業的に用いられている。

【0003】

しかしながら、このようなポリウレタンポリマーには、いくつか実用上不都合な点がある。トリオール架橋剤が、比較的再現可能な膨潤特性を持つポリマーを提供する上で効果的である一方、膨潤率は通常200～300%である（膨潤率は、膨潤ポリマーの増加重量を乾燥ポリマーの重量で割る。）。薬学的活性剤は、ポリマーを薬学的活性剤の水溶液に接触させて、ポリマーがその水溶液を吸収しハイドロゲルを形成して担持される。その後膨潤ポリマーは使用前に乾燥され、意図する水分量に戻す。従来の架橋ポリウレタンにおいて膨潤度は、ハイドロゲル構造に吸収されることが可能な薬学的活性剤の分子量を約3000 g/mol以下に限定する。その他の不都合な点は、水溶性の薬学的活性剤しか使用することができないことである。さらに、従来の架橋ポリウレタンポリマーは本質的に非熱可塑性ポリマー（熱硬化性樹脂）であるので、水及び有機溶媒の両方に溶解せず、ポリマーをさらにフィルム、モノリシック素子（monolithic devices）、発泡体、ウエハー、複合物、サンドイッチ構造、粒子、ペレット、発泡体または塗装物などの他の固形に加工することは不可能である。さらに、従来の架橋ポリウレタンポリマーの熱硬化性樹脂の性質では、適当な活性剤をポリマーに担持させるために、溶媒や水を使用せずに薬物とポリマーを溶融混合することは不可能である。

10

【0004】

いくつかの熱可塑性ポリウレタンハイドロゲルポリマーが、国際公開公報第2004/029125号パンフレット（特許文献3）より公知となっている。この特許明細書には、線状熱可塑性ポリウレタンは、分子量が4000 g/mol以上のポリエチレングリコールを、多官能イソシアネート及びそれらとよく反応するアルカンジオールまたはジアミンのような二官能化合物と共に反応させることにより得られることが記載されている。得られた熱可塑性ポリウレタンポリマーは水膨潤性でありハイドロゲルを形成するが水溶性ではなく、水溶性の薬学的活性剤を担持する。ある典型的なポリウレタンポリマーは、ポリエチレングリコール8000、DMDI（ジシクロヘキシルメタン-4，4-ジイソシアネート、商品名；Desmodur）及び1，10-デカンジオールとの反応物であり、600～1700%、あるいはそれ以上の膨潤率を示す。このタイプのポリマーは、拡散による担持、及び例えばリン酸クリンダマイシン（clindamycin phosphate）、オキシトシン（oxytocin）及びミソプロストール（misoprostol）等の比較的水溶性の薬物の短期デリバリー（short-term delivery）に適している。

20

30

【0005】

しかしながら、このような高膨潤熱可塑性ポリウレタンポリマーにもまた、いくつかの実用的に不都合な点がある。ポリエチレングリコール（PEG）の高含有重量、高ブロック長により、特に高水溶性の薬物の場合、このポリマーは比較的短期（すなわち、制御放出は10分～数時間）の活性剤の放出にしか適さない。その上、疎水性成分の含有量が少ない場合（例えば疎水性化合物（例えばデカンジオール（DD）またはドデカンジオール（DDD）の含有量が少ない場合）、疎水性薬物としては不適當になり、その利用が制限される。疎水性薬物と親水性薬物は、ポリマー構造により制御される放出のために、両相の相互作用を持つ必要がある。さらに、疎水性化合物と親水性化合物の不均衡は、ミクロ相分離の妨げとなり、乾燥状態と湿潤状態の両方でポリマーの力学的強度を下げる。その上、ポリマーの高結晶化度及び硬質のブロック形成により、得られるポリマーは硬く、加工温度は相対的に高くなる。

40

【0006】

高膨潤性熱可塑性ポリウレタンの膨潤率は、通常200～1700%であり、ポリエチレングリコール（PEG）の含有量及びブロック長に依存する。薬学的活性剤は、上記した従来の架橋ポリウレタンや、薬物とポリマーの溶融混合の場合と同様の方法で担持される。しかしながら、高膨潤性ポリマーと架橋ポリウレタンポリマーから得られた放出時間と放出プロファイルは酷似している。

50

【0007】

国際公開公報第94/22934号パンフレット（特許文献4）の特許明細書には、数平均分子量が1,000～12,000のポリエチレンオキシド、ジアミン及びジイソシアネートからの線状のランダムブロック共重合体の製造が開示されている。YuらのBiomaterials 12 (1991) March, No.2, Page 119-120（非特許文献1）には数平均分子量が5,830のポリエチレングリコール、分子量425の低分子量ポリプロピレングリコール、及びジイソシアネートから形成されるポリウレタンハイドロゲルの用途が開示されている。米国特許第4,202,880号明細書（特許文献5）には、分子量が400～20,000のポリエチレングリコール、炭素数2～6を含むアルカリグリコール（alkaline glycol）及びジイソシアネートからのポリウレタンの製造が開示されている。米国特許第4,235,988号明細書（特許文献6）は同様の内容を開示しているが、好ましいポリエチレングリコール（PEG）の範囲は600～6,000である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】欧州特許出願公開第0016652号

【特許文献2】欧州特許出願公開第0016654号

【特許文献3】国際公開公報第2004/029125号パンフレット

【特許文献4】国際公開公報第94/22934号パンフレット

【特許文献5】米国特許第4,202,880号明細書

20

【特許文献6】米国特許第4,235,988号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Yu et.al.,Biomaterials 12 (1991) March, No.2, Page 119-120

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、従来のポリマー加工システム、例えば溶融混合機、押出成形機、射出成形機を用い、活性剤の分解温度より低い温度で活性剤と混合し加工することができる親水性で熱可塑性のポリウレタンエラストマーを提供することにある。本発明の他の目的は、従来の溶融加工技術（例えば押出成形や射出成形）及び異なるタイプの溶媒を、いかなる形の薬物を担持した弾性の放出制御デバイスの形成にも適用できるように溶融粘度を向上させ、弾性を高め、ポリマーの結晶化度を低くすることである。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、適切な薬物放出特性だけでなく、薬物担持に適する溶融加工特性及び体温において弾性を持ち、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールと、ジオールまたはその他の二官能性化合物、及びPPG-PEG-PPG共重合体またはPEG-PPG-PEGブロック共重合体と二官能性イソシアネートを反応させて得ることのできる熱可塑性ポリウレタンエラストマーの発見に基づく。

40

ここで、PEGはポリエチレングリコールを意味し、PPGはポリプロピレングリコールを意味する。

【0012】

特に、本発明は、

（a）ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコール、

（b）PEG-PPG-PEG共重合体とまたはPPG-PEG-PPGブロック共重合体と

（c）二官能性化合物、

（d）二官能性イソシアネート

を共に反応させることにより得られる親水性で熱可塑性のポリウレタンエラストマーポリマーを提供する。

50

【発明を実施するための形態】

【0013】

得られる熱可塑性ポリウレタンエラストマーは、4成分(a)、(b)、(c)、(d)の組成比に依り水にある程度、例えば1~200% (例: 20~100%) 膨潤性であり、高膨潤性のPEG系線状ポリウレタンからの薬学的活性剤の放出をより良好にコントロールできる。本発明のポリマーは、またジクロロメタン、1-メチル-2-ピロリドン(NMP)及びテトラヒドロフランのようないくつかの有機溶媒に可溶であり、ポリマーはそのような有機溶媒に溶かして、フィルムやコーティングに成形することができる。本発明のポリマーは、また難水溶性であるが有機溶媒に溶解する熱的に不安定な活性剤の担持を可能にする。

10

【0014】

原料組成物の独自の組み合わせにより、ポリウレタンエラストマーは数日から数ヶ月まで活性化化合物の放出をコントロールすることができる。

【0015】

ポリエーテルポリオールは、繰り返しエーテル結合 $-R-O-R-$ を含み、末端官能基として2以上の水酸基を持つ。それらは開始剤(アニオン開環重合)へのエポキシドの触媒添加により製造される。環状エーテルで最も重要なのは、エチレンオキシドとプロピレンオキシドである。これらの酸化物は水、グリコール、ポリオール、アミンなどの活性水素含有化合物(開始剤)と反応する。触媒は使用してもしなくてもよい。水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムはよく使用される基本的な触媒である。所望の分子量に達した後、触媒を中和し、ろ過により取り除き、酸化防止剤などの添加剤を加える。

20

【0016】

種々の構造、鎖長及び分子量の様々な化合物が生じ得る。酸化物や混合酸化物、開始剤、そして反応条件及び触媒を選択することにより、低分子量ポリグリコールから高分子量ポリマーまでのポリエーテルポリオールを重合することが可能である。これらのポリマーはアルキレンオキシド単位を含むので、しばしばポリアルキレングリコールまたはポリグリコールと称される。ほとんどのポリエーテルポリオールは、ポリウレタンに適用するために製造される。

【0017】

ポリエチレングリコール(PEG)は、繰り返し単位 $(-CH_2CH_2O-)$ を含み、通常、エチレングリコールにエチレンオキシドを添加し、二官能ポリエチレングリコール構造 $(HO(CH_2CH_2O)_nH; n$ は整数であり、ポリエチレングリコールの分子量によって決まる。)を造ることにより簡単に得られる。本発明で用いられるポリエチレングリコールは、一般的に線状ポリエチレングリコール、すなわち分子量200~35,000 g/mol (通常400~2000 g/mol) のジオールである。

30

【0018】

ポリプロピレンレングリコール(PPG)は、プロピレンオキシドのポリマーであるので、繰り返し単位 $(-CH_2(CH_2CH_2O)-)$ を含む。ポリプロピレンレングリコールは、重合の際に1級及び2級の水酸基が共に生じること(co-occurrence)、及びポリマー上のメチル側鎖の多様性(multiplicity)により、独特の物理的、化学的な性質を持つ。従来のプロピレングリコールの重合では、アタクチックポリマー(atactic polymer)が得られる。アイソタクチックポリマー(isotactic polymer)は主に実験室に存在する。アタクチックポリマーとアイソタクチックポリマーの混合物が生じる場合もある。PPGはポリエチレングリコールと同様に多くの性質を持っている。全ての分子量のポリプロピレングリコールは透明で、低流動点の粘性液で、分子量が増加するにつれて水溶性が急速に低下するとともに温度と溶解度が反比例関係を示す。末端水酸基は第1及び第2アルコールの典型的な反応を受ける。ポリプロピレングリコールの第2水酸基は、ポリエチレングリコールの第1水酸基ほどよく反応するわけではない。PPGはポリウレタンの多くの形成に用いられる。本発明で用いられるポリプロピレングリコールは、一般的に線状であり、200~4000 g/mol (通常400~2000 g/mol) の分子量を有する。

40

50

【0019】

本発明はまた、PEGまたはPPG、及びブロック共重合体を、二官能性化合物と共に真空下85～100℃で熔融、乾燥し、その後二官能性イソシアネートを添加することを含む線状ポリマーの製造方法を提供する。

【0020】

プロピレンオキシドとエチレンオキシドに基づくブロック共重合体(b)の製造は、エチレングリコール、グリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、スクロース、及びその他いくつかの化合物を用いて開始される。混合ブロック共重合体及び交互ブロック共重合体もまた製造される。PPGの第2級水酸基がエチレンオキシドでキャップされた(capped with)場合、末端が第1級水酸基であるPEGとPPGのブロック共重合体を得られる。その第1級水酸基は第2級水酸基よりもイソシアネートと一層よく反応する。本発明で使用されるPEG-PPG-PEG共重合体またはPPG-PEG-PPG共重合体は一般的に線状であり、200～14,000g/molの分子量を有する。このブロック共重合体は、本発明のポリマーの非結晶性で弾力性の性質に寄与していると思われる。

【0021】

二官能性化合物(c)は、二官能性イソシアネートと反応する、通常二官能性アミンまたはジオールである。炭素数5～20、好ましくは炭素数8～15のジオールが好ましい。デカンジオールが特に良好な結果を示すことが分かっている。このジオールは飽和または不飽和であってもよい。分岐状のジオールも使用されるが、直鎖状のジオールが好ましい。2つの水酸基は、通常末端の炭素原子上にある。好ましいジオールとしては、1,6-ヘキサジオール、1,10-デカンジオール、1,12-ドデカンジオール、1,16-ヘキサデカンジオールが挙げられる。

【0022】

二官能イソシアネート(d)は、一般的に標準的なジイソシアネート類の一つであり、例えばジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネートなどが挙げられる。

【0023】

成分(a)、(b)、(c)、(d)の当量の組成比は、一般的に0.01～1:0.01～1:1:1.02～3の範囲内である。当業者は適切な実験をして所望の特性が得られような最良の成分比を決定することができるであろう。成分(d)の含有量は、通常的確な化学量論となるように、成分(a)、成分(b)、及び成分(c)を合わせた量と等しい。

【0024】

このポリマーは、一般的にPEGまたはPPG、及びPEG-PPG-PEGブロック共重合体またはPPG-PEG-PPGブロック共重合体を、二官能性化合物と典型的なポリウレタン触媒(使用する場合)、例えば塩化鉄、トリエチレンジアミン(DABCO)及び/またはスズ(II)オクトエート(tin(II) octoate)とともに、DMDI(ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート)やHMDI(1,6-ヘキサメチレンジイソシアネート)などのジイソシアネートを加える前に、余分な水分を取り除くため真空下85～100℃(例えば、95℃)で溶解、乾燥して製造される。重合は、バッチ式もしくは連続式の反応器で行われるか、または反応混合物を型に流し込み所定の時間反応させて行われる。重合後、ポリマーは冷却され、ペレット化や粒状化され、さらなる分析や加工のために冷凍庫に保管される。

【0025】

本発明の熱可塑性ポリウレタンエラストマーの弾性特性は2つの要因による。1つは硬いブロックと軟らかいブロックのミクロ相分離であり、もう1つはポリマーの半結晶性であり、その非結晶相は低ガラス転移点を有する。硬いブロックは二官能性化合物とジイソシアネートから形成され、軟らかいブロックは、PEG、PPG、あるいは共重合体である。弾性は硬いブロックと軟らかいブロックの比に依存しており、ショア硬度の測定によって記

述される。

【0026】

本発明の線状ポリマーは、何種類かの有機溶媒に溶解する。従って、ポリマーを溶解してその溶液をフィルムに成形することができる。溶液は、また放出特性を変更するため粒子やタブレット等のコーティングに利用される場合もある。別の場合として、溶液を非溶媒中に注いでポリマー／活性微粒子を沈殿させることができる。さらに、ポリマーは熱可塑性ポリマーを加工する従来の技術を用いて、細かく挽いたり、みじん切りにしたり、ペレット化したり、溶かしたりすることができる。

【0027】

このように本発明はまた、線状ポリマーと活性剤からなる放出制御組成物を提供する。10
任意の樹脂加工装置、例えば、押出成形機、射出成形機、圧縮成形機など、及びポリマーと活性剤を混合する溶解攪拌器 (melt mixer) を用い、例えばリング、ペッサリー、パッチ、棒状、バネ状、錐体などの任意の薬物担持デバイスに成形したり再成形することができる。活性剤としては、ヒトまたは動物用の薬学的活性剤が使用できる。また、例えばアルジサイド (algicides) や肥料 (fertilisers) など持続的な放出特性が要求される他の薬物であってもよい。固形投与用薬学的製剤としては、座剤、腔内用リング及びペッサリー、経口投与用の口腔挿入剤 (buccal inserts)、経皮投与用パッチなどが挙げられる。これらの製剤は、一般的に患者に投与され、活性剤のデリバリー (delivery) が生じるまで所定の位置に保持され、その後使用済みのポリマーは取り除かれる。ポリマーはまた20
体内に埋め込むインプラントや、このようなインプラントのコーティング (例えば、ステント) などにも使用される場合がある。

【0028】

本発明の線状ポリマーは、両親媒性の熱可塑性ポリマーであり、従って親水性、疎水性、低分子量及び高分子量 (分子量が3,000まで、3,000を超えるもの、例えば10,000まで、50,000まで、100,000まで、さらに200,000まで) の薬学的活性剤を取り込むのに適している。一般的に、活性剤の分子量は200~20,000である。欧州特許出願公開第0016652号の特許明細書に列挙されているような広範囲な種類の水溶性薬学的活性物質が組み込まれる。さらに本発明の線状ポリマーは、ポリマーとともに一般的な溶媒中に溶解するならば、水に難溶性の、親水性及び疎水性の薬学的活性剤を担持することも可能である。得られた溶液はその後所望の固形に成形される。さらに、本発明の線状ポリマーは、ポリマー加工温度において熱的に安定である薬学的活性剤を押出成形により担持するか、またはその薬学的活性剤とともに溶融混合される。30

【0029】

本発明のポリマーの放出時間は、使用する活性剤の放出が実質的に完了する、12時間、24時間、5日間、10日間、20日間、あるいは80日間であってもよい。

【0030】

本発明で使用するポリエーテルポリオール混合物及び共重合体は、内部及び溶融レオロジー (internail and melt rheology)、柔軟性、及び放出速度の調整剤である。これらのタイプの低融点両親媒性熱可塑性ポリウレタンポリマーは、特に薬学的活性剤の溶融担持、及び担持ポリマーの薬学的デバイスへの溶融加工に適している。40

【0031】

特に重要な薬学的活性剤としては、例えばインターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、インスリン、ヒト成長ホルモン、ロイプロリドなどのタンパク質類、例えばミダゾラムなどのベンゾジアゼピン類、例えばトリプトファン類、エルゴタミン及びその誘導体などの抗片頭痛薬、例えば、アゾール類、細菌性膣炎、カンジダ菌などの抗感染薬、及び例えばラタノプロストなどの眼科用薬剤が挙げられる。

【0032】

活性剤の詳細なリストには以下の薬物が含まれる： H_2 受容体アンタゴニスト、抗ムスカリン、プロスタグランジン類似体、プロトンポンプ阻害薬、アミノサリチル酸、副腎皮質ステロイド (corticosteroid)、キレート剤、強心配糖体 (cardiac glycoside)、50

ホスホジエステラーゼ阻害剤 (phosphodiesterase inhibitor)、チアジド (thiazide)、利尿薬 (diuretic)、炭酸脱水酵素阻害薬 (carbonic anhydrase inhibitor)、降圧剤 (antihypertensive)、抗癌剤 (anti-cancer)、抗うつ剤 (anti-depressant)、カルシウムチャンネル遮断薬 (calcium channel blocker)、鎮痛剤 (analgesic)、オピオイド拮抗薬 (opioid antagonist)、抗血小板薬 (antiplatelet)、抗凝血剤 (anticoagulant)、線維素溶解薬 (fibrinolytic)、スタチン (statin)、アドレナリン受容体作動薬 (adrenoceptor agonist)、β遮断薬 (beta blocker)、抗ヒスタミン剤 (antihistamine)、呼吸刺激薬 (respiratory stimulant)、mucolytic、去痰薬 (expectorant)、ベンゾジアゼピン (benzodiazepine)、バルビツール酸系催眠薬 (barbiturate)、抗不安薬 (anxiolytic)、抗精神病薬 (antipsychotic)、三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant)、5HT₁アンタゴニスト、アヘン剤 (opiate)、5HT₂アゴニスト、制吐薬 (antiemetic)、抗てんかん薬 (antiepileptic)、ドーパミン作動薬 (dopaminergic)、抗生剤 (antibiotic)、抗真菌剤 (antifungal)、駆虫薬 (anthelmintic)、抗ウイルス剤 (antiviral)、抗原虫薬 (antiprotozoal)、抗糖尿病薬 (antidiabetic)、インスリン (insulin)、甲状腺毒素 (thyrotoxin)、雌性ホルモン (female sex hormone)、雄性ホルモン (male sex hormone)、抗エストロゲン (antioestrogen)、視床下部ホルモン (hypothalamic hormone)、下垂体ホルモン (pituitary hormone)、下垂体後葉ホルモンアンタゴニスト (posterior pituitary hormone antagonist)、抗利尿ホルモンアンタゴニスト (antidiuretic hormone antagonist)、骨吸収抑制剤 (bisphosphonate)、ドーパミン受容体刺激剤 (dopamine receptor stimulant)、アンドロゲン (androgen)、非ステロイド系抗炎症剤 (non-steroidal anti-inflammatory)、免疫抑制剤 (immunosuppressant)、局所麻酔薬 (local anaesthetic)、鎮静剤 (sedative)、乾癬治療薬 (antipsoriatic)、銀塩 (silver salt)、局所抗菌薬 (topical antibacterial)、ワクチン (vaccine)。

【実施例】

【0033】

以下、本発明の具体例を下記の実施例により説明する。PEGまたはPPG、PEG-PPG-PEGブロック共重合体またはPPG-PEG-PPGブロック共重合体、ジオール、及びジイソシアネートの種類と組成のポリマーの特性に及ぼす影響を下記の表、実施例、図に示す。

【0034】

実施例1：ポリマーの製造

種々のポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、PEG-PPG-PEG、PPG-PEG-PPG、ジオール、ジイソシアネートを理論混合比の範囲で用い、親水性線状ポリウレタンエラストマーポリマーに対する効果を検証した。PEG 400、PEG 900、PEG 1000、及びPEG 2000は、それぞれ分子量400、900、1000、及び2000 g/molのポリエチレングリコールである。PPG 1000及びPPG 2000は、それぞれ分子量1000及び2000 g/molのポリプロピレングリコールである。PEG-PPG-PEG 1100及びPEG-PPG-PEG 4400は、それぞれ分子量1100及び4400 g/molのブロック共重合体である。PPG-PEG-PPG 2000は、分子量2000 g/molのブロック共重合体である。DDは1, 10-デカンジオール、DDDは1, 12-ドデカンジオール、DMDIはジシクロヘキシルメタン-4, 4-ジイソシアネート、HMDIは1, 6-ヘキサメチレン-ジイソシアネート、FECI₃は塩化第二鉄、DABCOはトリエチレンジアミン、SnOct₂はオクタン酸第一錫である。

【0035】

ポリマーは、国際公開公報第2004/029125号パンフレットの特許明細書に記載の重合方法を用いて製造した。PEG、PPG、PEG-PPG-PEG及び/またはPPG-PEG-PPGをジオール及び触媒（使用した場合）とともに溶解し、ロータリーエバポレーター内で95℃、1時間、1mbar以下で真空乾燥した。この時点で乾燥した混合物をジイソシアネートの添加前に反応器に入れた。表1に製造したポリマーを示す。

【0036】

10

20

30

【表 1】

表 1. 製造された親水性熱可塑性ポリウレタンエラストマー

ポリマー名	PEG		PPG		PEG-PPG-PEG		PPG-PEG-PPG		DD		DDD		DMDI		HMDI	
	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比	分子比
Polymer A	-	-	1000	0.054	4400	0.046	-	-	174	1	-	-	262	1.1	-	-
Polymer B	-	-	1000	0.054	-	-	2000	0.046	174	1	-	-	262	1.1	-	-
Polymer C	400	0.216	-	-	-	-	2000	0.184	174	1	-	-	262	1.4	-	-
Polymer D	900	0.3	1000	0.3	-	-	-	-	-	-	202	0.3	262	0.9	-	-
Polymer E	2000	0.3	2000	0.3	-	-	-	-	-	-	202	0.3	262	0.9	-	-
Polymer F	-	-	1000	0.054	4400	0.046	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1.1
Polymer G	-	-	1000	0.054	-	-	2000	0.046	174	1	-	-	-	-	168	1.1
Polymer H ^{*1}	-	-	1000	0.054	-	-	2000	0.046	174	1	-	-	-	-	168	1.1
Polymer I	-	-	1000	0.054	-	-	2000	0.046	-	-	202	1	-	-	168	1.1
Polymer J	400	0.216	-	-	4400	0.184	-	-	174	1	-	-	262	1.4	-	-
Polymer K	400	0.216	-	-	4400	0.184	-	-	-	-	202	1	-	-	168	1.4
Polymer L	400	0.216	-	-	1100	0.184	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1.4
Polymer M ^{*2}	1000	0.2	-	-	1100	0.2	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1.4
Polymer N ^{*3}	1000	0.2	-	-	1100	0.2	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1.4
Polymer O	-	-	2000	0.1	-	-	2000	0.1	174	1	-	-	-	-	168	1.2
Polymer P	-	-	2000	0.25	-	-	2000	0.25	174	1	-	-	-	-	168	1.5
Polymer Q	-	-	2000	1	-	-	2000	1	174	1	-	-	-	-	168	3
Polymer R	2000	0.25	-	-	2000	0.25	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1.5

* 1 触媒なし、* 2 DABCO、* 3 DABCO+SnOct

【0037】

実施例 2：重合時間に応じた分子量測定

重合時間が製造されるポリマーに及ぼす効果を、トリプル検出 SEC (triple detection Size Exclusion Chromatography) で調査した。ポリマーB及びCについて、重合時間に

10

20

30

40

50

応じた分子量を測定した。結果を図 1 に示す。ポリマーの分子量は、レオロジー (rheology)、溶融流れ (melt flow)、及び力学的特性を決定するので、分子量測定が重要であることは明らかである。

【0038】

実施例 3：重合反応に及ぼす触媒の効果

実施例 1 において重合触媒は塩化第二鉄を用いたが、ポリマー N では DABCO と SnOct_2 、ポリマー M では DABCO が用いられ、ポリマー H では触媒なしで重合が行われた (表 1 参照)。

【0039】

実施例 4：異なるジイソシアネートの使用

ジシクロヘキシルメタン-4, 4-ジイソシアネート (DMDI) の代わりに、ポリマー F、G、H、I、K、L、M、N、O、P、Q 及び R では 1, 6-ヘキサメチレンジイソシアネート (HMDI) を用いて実施例 1 と同様に重合を行なった (表 1 参照)。

【0040】

実施例 5：異なる溶媒中でのポリマーの溶解度

表 1 に記載したポリマーについて適当な溶媒を見付けるために、異なる溶媒に溶解した。溶解度試験は、室温で 24 時間実施した。選択したポリマーの溶解度の結果を表 2 に示す。

【0041】

【表 2】

表 2. 選択した溶媒中でのポリマーの溶解度

ポリマー名	DCM	THF	DCM/TEA	THF/TEA
	室温	35°C	室温	35°C
Polymer A	—	YES	—	—
Polymer B	—	YES	—	—
Polymer C	—	YES	—	—
Polymer D	—	YES	—	—
Polymer P	YES	YES	YES	YES

DCM: ジクロロメタン、THF: テトラヒドロフラン、TEA: トリエチルアミン

【0042】

実施例 6：異なる溶媒中でのポリマーの膨潤能

選択したポリマーについて、水、エタノール、イソプロピルアルコール (IPA)、及び IPA と水の 50% 混合物中で、ポリマーに吸収される溶媒の量を測定する膨潤測定を行なった。10 試料の膨潤の平均値として算出した結果を表 3 に示す。算出に使用した式は下記の通りである。

$$\text{膨潤率 (\%)} = \{ (\text{膨潤重量} - \text{乾燥重量}) / \text{乾燥重量} \} \times 100$$

【0043】

【表 3】

表 3. 異なる溶媒中でのポリマーの膨潤率

ポリマー名	水 膨潤率 (%)	エタノール 膨潤率 (%)	IPA 膨潤率 (%)	50% IPA/水 膨潤率 (%)
Polymer A	2.5	133	113	68
Polymer B	2.5	89	73	71
Polymer C	43	—	130	206

【0044】

実施例 7：ショア硬度試験（弾性測定試験）

製造したポリマーのショア硬度をタイプ A とタイプ D のデュロメータ（Durometer）を用い測定した。デュロメータ A と D は、それぞれ軟質と硬質のゴムの弾力性を測定するために一般に用いられる。これらの測定は当業者によく知られている。4 回測定した平均値の結果を表 4 に示す。

【0045】

【表 4】

表 4．製造したポリマーのショア硬度測定値

ポリマー名	デュロメータ A		デュロメータ D	
	最高硬度	クリープ (15 秒)	最高硬度	クリープ (15 秒)
Polymer A	97.6	0.4	50.6	7.6
Polymer B	97.5	2.6	56.5	12.5
Polymer C	81.4	2.6	27.4	4.3
Polymer D	—	—	—	—
Polymer E	—	—	—	—
Polymer F	95.8	0.0	49.0	3.6
Polymer G	97.0	0.3	56.6	2.3
Polymer H*1	97.0	0.0	60.5	4.0
Polymer I	97.0	2.5	53.8	4.8
Polymer J	—	—	—	—
Polymer K	88.3	20.0	22.8	10.0
Polymer L	85.3	0.9	39.3	1.5
Polymer M*2	94.8	0.4	45.3	1.5
Polymer N*3	95.4	3.8	40.3	6.3
Polymer O	89.8	1.8	39.8	4.1
Polymer P	88.0	3.8	28.1	1.6
Polymer Q	60.8	3.9	—	—
Polymer R	87.0	2.0	29.8	1.8

測定条件：温度 21℃、相対湿度（%RH） 39

【0046】

実施例 8：圧縮成形により製造したポリマーフィルム

表 1 から選択したポリマーを加工前に真空下で一晩乾燥した。圧縮成形機の上部板と下部板の温度を目的の加工温度に設定した。型と熱した板の間に二枚のテフロン（登録商標）シートを配置した。3～5 分間溶融した後、170～200 bars の加圧下に 30～120 秒間保持した。所定量のポリマーを型に満たした。室温まで冷却した後、試料（大きさ 30 mm×10 mm×1 mm のペッサリー）を機械的に型抜きし、分析用として冷凍庫に保存した。フィルム加工条件を表 5 に示す。

【0047】

【表 5】

表 5. 圧縮成形を用いた製造ポリマーの熱処理

ポリマー名	温度 (°C)	シリンダー圧 (Bar)	熔融時間 (秒)	加圧時間 (秒)	型厚 (mm)
Polymer A*	160	200	240	120	1.0
Polymer A*	160	200	210	120	1.0
Polymer A	150	200	120	60	0.25
Polymer C	130	200	180	60	0.4

10

【0048】

実施例 9：薬物担持－押出成形

2つの異なる薬物であるフルコナゾール (fluconazole) とオキシブチニン (oxybutynin) を、選択したポリマーに担持した。実験用 16 mm 同方向回転二軸押出機によりポリマーに担持した。薬物担持条件を表 6 に示す。

【0049】

【表 6】

表 6. フルコナゾール担持デバイスに使用された押出担持条件

20

ポリマー名	薬物	薬物 (重量%)	回転速度 (rpm)	供給部からダイまでの 温度プロファイル (°C)
Polymer A*	フルコナゾール	20	40	55-95-120-120-120
Polymer A*	フルコナゾール	50	40	55-95-115-115-115
Polymer A	フルコナゾール	20	60	80-110-110-110-110
Polymer A	フルコナゾール	50	60	103-113-115-115-115
Polymer A	オキシブチニン	5	60	80-115-115-115-115
Polymer A	オキシブチニン	10	40	90-110-110-110-110
Polymer A	オキシブチニン	15	60	80-110-110-110-110
Polymer B	オキシブチニン	5	50	132-132-132-132-132
Polymer B	オキシブチニン	10	40	133-133-133-133-136
Polymer C	フルコナゾール	20	60	95-115-115-115-115
Polymer C	オキシブチニン	5	60	85-100-105-105-105
Polymer C	オキシブチニン	10	50	80-100-105-105-105
Polymer C	オキシブチニン	15	40	80-100-110-110-110

30

40

【0050】

重合過程の再現性を検証するために、2つの異なるバッチの同一ポリマー組成物（ポリマー A と A*）に、2つの異なる薬物量のフルコナゾールを担持した。放出の結果より、再現可能であることがわかった。ポリマーに担持された活性剤の量は、所要の治療用量に基づいた。

【0051】

実施例 10：薬物放出の検討－ポリマーの影響

押出成形した担持ポリマーのインビトロでの薬物放出特性を、溶出試験により測定した。押出成形した担持ポリマーから放出したフルコナゾールとオキシブチニンの量を、短期

50

放出の場合は米国薬局方（U S P）のパドル法、長期放出の場合はエルレンマイヤーボトル（Erlenmeyer bottle）を用いた振とう培養法に基づく溶出試験により検討した。米国薬局方（U S P）のパドル法の技術は、Distek社の溶出試験機（型番；model 2100C）（回転速度50rpmのパドル）が蠕動ポンプ（Icalis peristaltic pump）を介して分光光度計（Unicam UV500）に接続している自動UV（紫外）溶出システムで構成される。このシステムをDsolve（ソフトウェア）を用いて操作した。振とう培養法では、試料は手で扱われ、分光光度計（Unicam UV500）により試料を測定した。実験条件は温度：37℃、溶出液：脱イオン化し脱気した水500ml。

【0052】

この実施例では、ポリマー構造がフルコナゾールの放出に及ぼす影響を検討した。ポリマーA及びCには20重量%のフルコナゾール、ポリマーA、B及びCには5重量%のオキシブチニンが押出技術により担持された。フルコナゾールとオキシブチニンの放出は、ポリマー基質（matrix）に依存して変化した（図2a、2b参照）。

10

【0053】

実施例11：薬物放出の検討－薬物の影響

薬物の種類を変えると、異なるプロファイルが得られた。フルコナゾールとオキシブチニンをポリマーAに担持した。標準化した溶出プロファイルを図3に示す。実施例10と同様の溶出試験法を用い、放出曲線を測定した。

【0054】

実施例12：薬物放出の検討－薬物量の影響

20

溶出試験により、担持量増加の影響を検討した。異なる薬物量がポリマーAの放出特性に及ぼす影響を調査した。結果を図4に示す。フルコナゾールの担持量を20重量%から50重量%に増やした。実施例10と同様の溶出試験法を用い、放出曲線を測定した。

【0055】

実施例13：薬物放出の検討－高膨潤ポリマーとの比較

ポリマーAとポリマーCから得られたフルコナゾール放出プロファイルを、架橋ポリマー及び線状高膨潤ポリウレタンポリマーから得られた放出プロファイルと比較した結果を図5に示す。拡散担持架橋ポリマー（架橋17重量%フルコナゾール（crosslinked 17wt% fluconazole））は欧州特許出願公開第0016652号及び欧州特許出願公開第0016654号の特許明細書に記載がある。一方、線状高膨潤ポリマーは国際公開公報第2004/029125号パンフレットの特許明細書に記載されており、押出技術（高膨潤率20重量%フルコナゾール（high %SW 20wt% fluconazole））と同様に、拡散を用い担持された（高膨潤率17重量%フルコナゾール（high %SW 17wt% fluconazole））。実施例10と同様の溶出試験法を用い、放出曲線を測定した。これらの新規のポリマーは、図5に示すように、薬物放出を非常に良好に制御することが可能である。

30

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】ポリマーB及びCについて重合時間と分子量の関係を示す。

【図2a】ポリマーA及びCからのフルコナゾール放出プロファイルを示す。

【図2b】ポリマーA、B及びCからのオキシブチニン放出プロファイルを示す。

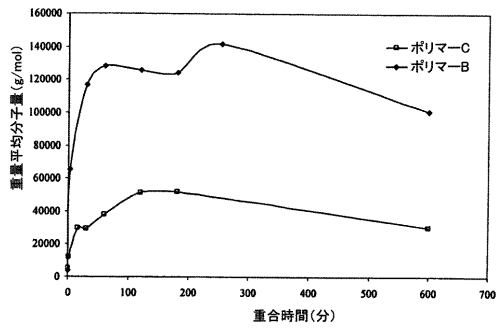
40

【図3】ポリマーAの20重量%フルコナゾール担持体、及び15重量%オキシブチニン担持体の薬物放出プロファイルを示す。

【図4】ポリマーAの20重量%及び50重量%フルコナゾール担持体の薬物放出プロファイルを示す。

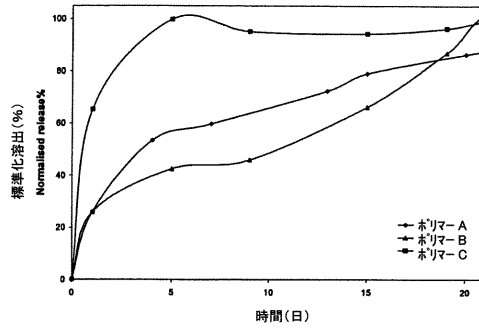
【図5】架橋ポリマー、2種類の線状高膨潤ポリマー、ポリマーA及びCからのフルコナゾール放出プロファイルを示す。

【図 1】



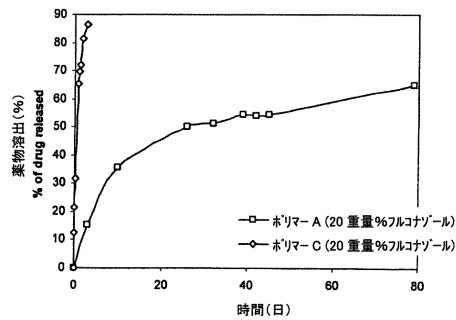
ポリマーA及びポリマーCの重合時間に応じた分子重量測定

【図 2 b】



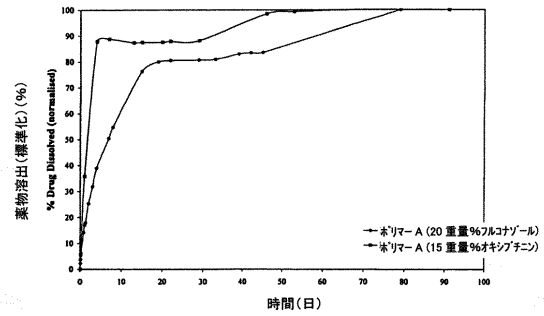
ポリマーA、ポリマーC及びポリマーBからのオキシブチニン放出

【図 2 a】



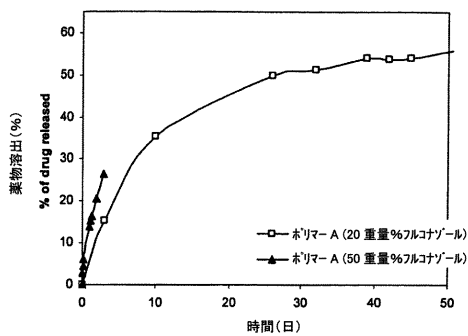
ポリマーA及びポリマーCからのフルコナゾール放出

【図 3】



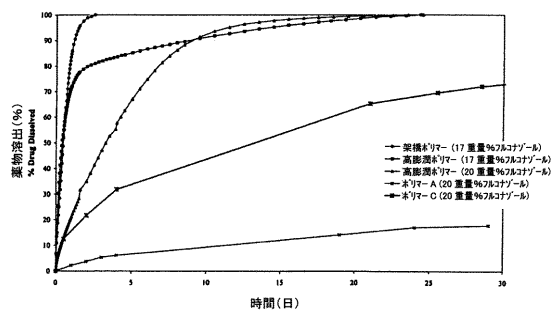
ポリマーAの20重量%フルコナゾール及び15重量%オキシブチニン担持体の薬物放出プロファイル

【図 4】



ポリマーAの20及び50重量%のフルコナゾールの放出プロファイル

【図 5】



架橋ポリマー、線状高膨潤ポリマー、ポリマーA、ポリマーCのフルコナゾール放出プロファイルの比較

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 F 6/06 (2006.01) A 6 1 F 5/46

(72)発明者 ズルトゥザ・アマイア
イギリス国, グラスゴー G 2 0 8 N Y, クイーン・マーガレット・ドライブ 1 4 4, フラッ
ト 3 2

(72)発明者 リビングストン・マーク
イギリス国, アーヴィン K A 1 1 1 R W, ステインキャスル, チェスナット・ガーデンズ 7

(72)発明者 ハリデー・ジャネット・エー
イギリス国, ウェスト・ロシアン E H 5 2 0 D F, ボーネス, ダンダス・ストリート 5

審査官 久保田 英樹

(56)参考文献 特表2006-500456 (JP, A)
特表2001-501232 (JP, A)
特開2002-088571 (JP, A)
特表2005-534732 (JP, A)
特開平07-053663 (JP, A)
特表平08-508314 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9/00- 9/72
C 0 8 G 18/00-18/87
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)