

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3597205号
(P3597205)

(45) 発行日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(24) 登録日 平成16年9月17日(2004.9.17)

(51) Int.CI.⁷

F 1

A 61 K 38/00	A 61 K 37/02
A 61 K 9/22	A 61 K 9/22
A 61 K 9/32	A 61 K 9/32
// A 61 K 38/27	A 61 K 37/36

請求項の数 3 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願平4-184657
(22) 出願日	平成4年6月19日(1992.6.19)
(65) 公開番号	特開平5-186363
(43) 公開日	平成5年7月27日(1993.7.27)
審査請求日	平成10年11月30日(1998.11.30)
(31) 優先権主張番号	719898
(32) 優先日	平成3年6月24日(1991.6.24)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591000791 WYETH HOLDINGS CORPORATION アメリカ合衆国ニュージャージイ州O 7 9 4 0 - 0 8 7 4 マディソン・ファイブジ ラルダファームス(番地なし)
(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(72) 発明者	ウイリアム・デイビッド・ステバー アメリカ合衆国ニュージャージイ州O 7 8 5 2 レツジウッド・ムーネイロード30

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】生物学的に活性なタンパク質、ペプチド、またはポリペプチドを含む移植用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

圧縮され、くぼみが付けられ、そして部分的にコートされた組成物が1-3層からなる製剤であって、それぞれの層が生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドを20-80重量%、脂肪やワックスもしくはこれらの混合物を10-75重量%、緩衝剤や塩もしくはこれらの混合物を0-20重量%、ならびに糖を0-25重量%含み、かつ、くぼみが本質的にコートされないままであって、生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドの通路として働くことを特徴とする、長期間にわたって本質的に均一にそして連続的な量の生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを非経口的に投与するための埋め込み用製剤。

10

【請求項 2】

請求項1に記載の埋め込み用製剤であって、生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドが、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、家禽およびヒトのソマトトロピンを包含するソマトトロピン、ソマトメディンおよび成長因子からなる群より選ばれる製剤を、ヒト以外の動物に非経口的に投与することを特徴とする、該動物の成長速度を増大させ、食物効率を高め、肉と脂肪の割合を改良し、または、乳を分泌する動物にあっては、該動物のミルク生産量を増大させる方法。

【請求項 3】

(a) 生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドを、熔融した脂肪、ワックスまたはこれらの混合物、さらに場合によっては緩衝剤や塩または糖と混ぜて粗粉粒

20

を製造し、

- (b) その粗粉粒の1 - 3層を圧縮して圧縮塊を作り、
 - (c) その圧縮塊を円錐状の突起でパンチしてその圧縮塊内に円錐状のくぼみを形成し、
 - (d) 圧縮塊における円錐状のくぼみによって該ポリペプチドの通路が形成されるように、くぼみが形成された圧縮塊に半透性物質を塗布する、
- ことを特徴とする、請求項1に記載の埋め込み用製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

薬理作用をもつ物質を長期間にわたって均一に連続的に放出する方法や組成物の開発に対する必要性や困難についてはよく知られている。

10

【0002】

本発明は圧縮され、くぼみが付けられ、そして部分的にコートされた組成物が1 - 3層からなり、それぞれの層が生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドを20 - 80重量%、脂肪やワックスもしくはこれらの混合物を10 - 75重量%、緩衝剤や塩もしくはこれらの混合物を0 - 20重量%、ならびに糖を0 - 25重量%含み、かつ、くぼみが本質的にコートされないままであって、生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドの通路として働くことを特徴とする、長期間にわたって本質的に均一にそして連続的な量の生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを非経口的に投与するための埋め込み用製剤（本願明細書では、移植可能な組成物または移植用組成物ともいう。）に関する。

20

【0003】

今や驚くべきことに、本発明による圧縮され、くぼみが付けられた（以下、緻密で凹凸があつて、という場合あり）そして部分的にコートされた組成物を動物に投与することによって、生物学的に活性なタンパク質、ペプチド、およびポリペプチドの血液中のレベルを長期間にわたって高め、そしてその高い値に保ち得ることが見いだされた。

【0004】

本発明による移植可能な組成物は、1 - 3層からなる緻密で凹凸があつてそして部分的にコートされた組成物で、それぞれの層が生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチド約20 - 80重量%、脂肪やワックスもしくはこれらの混合物約10 - 75重量%、緩衝剤や塩もしくはこれらの混合物約1 - 20重量%、ならびに糖約1 - 25重量%を含んでいることが好ましい。

30

【0005】

本発明によるさらに好ましい移植可能な組成物は、1 - 3層からなる緻密で凹凸があつてそして部分的にコートされた組成物で、それぞれの層が生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチド約35 - 70重量%、脂肪やワックスもしくはこれらの混合物約15 - 50重量%、緩衝剤や塩もしくはこれらの混合物約1 - 10重量%、ならびに糖約5 - 15重量%を含んでいる。

【0006】

本発明による組成物において投与するのに適した生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドは、ソマトロビンやソマトメディンなどの成長ホルモン、他の生物学的に活性な物質、およびそれらの誘導体である。好ましいタンパク質には、ポルシン、オヴァイン、エキン、ボヴァイン、アヴィアンおよびヒトソマトロビンなどがあり、天然、合成、生合成またはこれらの組み合わせによって得られたタンパク質を包含するものと解釈される。より好ましいタンパク質は、-ヘリックス3領域、-ヘリックス2領域あるいはその両方の領域に変性されていて、さらにE34 r p S Tによる別の変性も受けているところのソマトロビンで、I122L + E34 r p S TおよびA6T S11R + E34 r p S Tが最も好ましい。

40

【0007】

本発明による組成物において使用するのに適した脂肪やワックスは、一般に40よりも高い融点をもっている。本発明におけるワックスとは、高分子量の低融点有機化合物もし

50

くはそれらの混合物で、室温では固体であり、グリセライドを含んでいない点以外は、通常油脂と同様の構造の化合物と解釈される。ある化合物は炭化水素であり、またある化合物は脂肪酸とアルコールのエステルである。これらの化合物には、飽和及び不飽和の長鎖のC₁₀ - C₂₄の脂肪酸、アルコール、エステル、塩、エーテルまたはそれらの混合物が含まれる。それらは脂質と総称される。ワックスは熱可塑性であるが、高分子ではないので、プラスチックスの一つであるとは考えられない。共通の性質は、疎水性、滑らかな手触り、無毒性、不快な臭いや色のことなどである。それらは可燃性で優れた誘電特性をもっている。それらは、たいていの有機溶媒に可溶で、水に不溶である。

【0008】

主なワックスは次のように分類される：

10

I . 天然物

- 1 . 動物性 - 蜜ロウ、羊毛脂、シェラックワックス、イボタワックス
- 2 . 植物性 - カルナウバワックス、キャンデリアワックス、ヤマモモワックス、サトウキビ

3 . 鉱物性

(a) 化石または地球産ワックス - オゾセライト、セレシン、モンタン

(b) 石油系ワックス - パラフィン、微結晶性のスラックまたはスケールワックス

I I . 合成物

- 1 . エチレン系ポリマーおよびポリオールエーテル - エステル(カーボワックス)

- 2 . クロル化されたナフタレン(ハロワックス)

- 3 . フィッシャー - トロップシュ合成による炭化水素

20

本発明による脂肪は、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸などの高級脂肪酸のグリセリルエステルとして定義される。それらのエステル及び混合物は室温で固体で結晶構造を示す。ラードと牛脂などが、その例である。脂肪と脂肪油との間には化学構造の違いはなく、唯一の違いは室温で脂肪が固体であるのに比して、脂肪油は液体である点にある。“脂肪”という言葉は通常専らトリグリセライドを表すが、一方、“脂質”という言葉にはすべてが含まれる。

【0009】

脂肪は、好ましくはC₁₀ - C₂₄の長鎖脂肪酸のモノ、ジまたはトリグリセロールエステルからなっている。それらのモノ、ジまたはトリグリセロールエステルは、50より高い融点をもつ、主としてミリスチン酸塩、ステアリン酸塩、パルミチン酸塩、ラウリン酸塩、リノール酸塩、リノレイン酸塩、オレイン酸塩、と残留物またはこれらの混合物よりなっている場合が極めて好ましい。トリミリスチン酸グリセライドはとくに好ましい脂肪である。

30

【0010】

本発明の組成物として用いるのに好ましい糖には、ブドウ糖、マンノース、ソルビトール、マニトール、ラクトース、サッカロース、マルトース、セロビオースおよびラフィノースなどのモノ、ジまたはトリサッカライドが、含まれる。好ましい糖は、非還元性のモノ、ジまたはトリサッカライドで、サッカロース、ラフィノース、ソルビトールおよびマニトールが極めて好ましい。

40

【0011】

ソマトトロピンの溶解度ならびにその結果として移植用の組成物からソマトトロピンの放出を制御するために、本発明の移植用組成物に緩衝剤を添加してpHを約6.0 - 8.5に調節する。本発明の組成物に用いるのに好ましい緩衝剤には、リン酸ナトリウムおよびカリウム、ホウ酸ナトリウムおよびカリウム、炭酸ナトリウムおよびカリウム、グリシン酸ナトリウムおよびカリウムなどまたはこれらの混合物があり、中でも1塩基性ならびに2塩基性のリン酸ナトリウムとの混合物を用いて組成物のpHを約6.5 - 8.0の値に調節するのに好ましい。

【0012】

本発明の組成物に用いるのに好ましい塩には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムなどの

50

塩が含まれる。

【0013】

安定剤、保存剤、界面活性剤あるいはこれらの混合物などの添加物を、本発明の組成物に含有させることもできる。好ましい安定剤には、デハイドロ酢酸、サリチルアニリド、ソルビン酸、ホウ酸、安息香酸およびこれらの塩、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、亜硝酸ナトリウム及び硝酸ナトリウムなどがある。本発明において実施するのに好ましい前記の添加物の量は、0.1 - 20重量%の範囲である。

【0014】

今や驚くべきことに、本発明による組成物を動物に投与することによって、ソマトロピンの血液中のレベルを高い値に上昇させ、長時間この値に保ち得ることが見いだされた。10 生物学的に活性なタンパク質、ペプチドおよびポリペプチドの高い血液中のレベルは、一般に有益で治療効果を伴うことが認められている。それらの効果とは、体重増加、成長速度増加、食事効率の増大、身体脂肪の減少、肉対脂肪比増大、筋肉の発達、および乳を分泌する動物のミルク生産量の増大などである。血液中の高いレベルが持続することは、活性物質が徐々に放出されていることを意味している。成長速度増加、食事効率の増大、肉対脂肪比増大、およびミルク生産量の増大などの効果は、通常活性物質の高い血液中レベルが維持された場合に観察される。本発明の目的には、本発明による組成物を用いることによって成長速度増加、食事効率の増大、動物の肉対脂肪比増大、およびミルク生産量の増大などの効果をもたらすこと、ならびに動物のソマトロピンの血液中レベルを高い値に保つことをも含んでいる。

【0015】

本発明において生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを投与するために有用な移植可能な組成物は、活性物質、緩衝剤または塩またはこれらの混合物、および糖を熔融した脂肪、ワックスあるいはこれらの混合物と混合して顆粒状にすることによって調製することができる。緻密で凹凸のついた組成物は、特殊な上部パンチを用い、20 5 / 32, 1 / 8 インチなどの通常の移植用サイズの錠剤成型プレスで製造される。その上部パンチはその中心線に対して傾斜した断面をもっており、圧縮したときにその組成物にたいして円錐状の凹凸をつける。1 - 3 層分の顆粒をその金型内にセットして特殊な上部パンチで圧縮し、緻密で凹凸のついた組成物を成型する。本発明の好ましい具体例においては、各層の生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドの一部はその凹凸からとび出している。つぎにその緻密で凹凸のついた組成物に、1 - 2 層の半浸透性の物質をコートし、本発明による移植可能な組成物を製造する。その凹凸の部分は基本的にはコートされずに残り、長期間にわたり活性物質が本発明による組成物から出てくるための通路となる。

【0016】

本発明による緻密で凹凸のついた組成物をコートするのに適した半浸透性の物質は、メタクリレート共重合体、エチルセルロースポリマーなどの半浸透性のポリマーである。30 その重量を基準として1 - 20%の可塑剤および充填剤などの添加物をその半浸透性のポリマーに添加することもでき、クエン酸トリエチルおよびタルクがそれぞれ好ましい可塑剤および充填剤である。その緻密で凹凸のついた組成物を取り囲んでいる各層の厚さは、約0.5 - 2.5 mmである。

【0017】

本発明をさらによりよく理解するために、つぎに実施例を示して本発明の詳細を説明する。本発明は特許請求の範囲に記載されている通りであって、その実施例によって限定されるものではない。

【0018】

【実施例】

実施例1

ソマトロピンを非経口投与するための移植用組成物の製造

50

30

40

50

1. ソマトトロピンおよび糖を水に溶かし、次に例えばリン酸一ナトリウムとリン酸二ナトリウムの1：2混合物などの所望の緩衝液を添加することによって、油脂、ワックスまたはそれらの混合物中に溶解させてスプレー乾燥するのに適したサイズのソマトトロピン、糖、緩衝剤及び添加物よりなる組成物を製造した。ハイドロキシプロピルセルロースなどの添加剤を加えて溶解した。その後その溶液を、ブッチのミニスプレー乾燥機、モデル#190でスプレー乾燥した。

【0019】

2. 顆粒の製造。熔融した油脂、ワックスまたはそれらの混合物中に溶解させてスプレー乾燥した粉末状の均一な混合物を製造し、得られた混合物を冷却して粉末とした。その粉末を5/8インチのパンチと金型とを備えたストークスのモデル#512錠剤成型機を用いて錠剤とした。これらの錠剤を卓上グレンミル微粉碎機を用いて粉碎し粗い顆粒を得た。
10

【0020】

3. 繊密で凹凸のついた組成物の製造。5/32インチの金型と特殊な上部パンチとを備えたストークスのモデル#521単純錠剤成型機で、層状の繊密で凹凸のついた組成物を製造した。その上部パンチはパンチの中心から3mmの傾斜をもった断面をしている。その断面の基礎部は約1mmである。層状で繊密で凹凸のついた組成物を製造するために、その最も内部の層の顆粒をまず金型内におき、軽くつきかため、それから凹凸部の層の顆粒を金型内に置いた。プレスを手で操作し、それぞれの移植用組成物を一度に成型した。均一な移植用組成物とするために、1/8インチの金型と特殊な上部パンチとを使用した。
20 その上部パンチは、中心において3mm傾斜した断面をもち、その断面の基礎は約1mmであった。所定の量の顆粒を金型内に置き、手でプレスを操作することによって均一で繊密な凹凸のついた組成物を製造した。

【0021】

4. 部分的にコートされた移植用組成物の製造。繊密で凹凸のついた組成物を、ミニハイコーティング(Mini Hi-Coater^R)(Vector Laboratoriesの登録商標)を用いて1-2層の半浸透性の高分子材料でコートした。凹部の表面は基本的に塗布されずに残り、長時間の間に活性物質が本発明による組成物から抜け出す通路となる。
30

【0022】

以下の表1に記載の物質を用いて上記の方法によって、次の表2に記載の移植用組成物を得た。

【0023】

【表1】

表1

ソマトトロピン

- a . I 1 2 2 + E 3 4 r p S T
- b . E 3 4 r p S T
- c . A 6 T S 1 1 R + E 3 4 r p S T
- d . C A M - r p S T

e . プロヴィンソマトトロピン

脂肪またはワックス

- f . グリセリルトリミリストート
- g . グリセリルトリステアレート

糖

- h . サッカロース
- i . ラクトース

緩衝剤

- j . リン酸一ナトリウムとリン酸二ナトリウム(1:2)の混合物

- k . リン酸一ナトリウム

10

20

30

40

50

1. ホウ酸ナトリウム

添加剤

m. ハイドロキシプロピルセルロース

塗布剤

n. 8重量%のタルクを含む ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)(ユウドラジット^R NE30D)

o. 15重量%のタルクを含む ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)(ユウドラジット^R NE30D)

p. 15重量%のクエン酸トリエチルを含む ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレート クロリド)(ユウドラジット^R RL30D) 10

q. 15重量%のクエン酸トリエチルを含む ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレート クロリド)(ユウドラジット^R RS30D)

ユウドラジット^Rは、ロームファーマ社(Rohm Pharma GmbH)の登録商標である。

【0024】

【表2】

組成物	脂肪またはワックス			緩衝剤 %W/W	添加剤 %W/W	第1塗布層 mils		第2塗布層 mils	
	%W/W	%W/W	%W/W			P/2	n/5	P/2	n/5
1 RE ¹	a/35.0	f/50.0	b/12.5	j/2.5	-	30			
IE ²	a/70.0	f/17.6	b/8.2	j/4.1	-	90			
2 RE	a/35.0	f/50.0	b/12.5	j/2.5	-	50			
IE	a/70.0	f/17.6	b/8.2	j/4.1	-	80			
3 RE	a/35.0	f/50.0	b/12.5	j/2.5	-	30			
IE	a/65.0	f/23.5	b/7.6	j/3.8	-	90			
4 RE	a/35.0	f/50.0	b/12.5	j/2.5	-	20			
IE	a/65.0	f/23.5	b/7.6	j/3.8	-	90			
5 RE	a/40.0	f/50.0	b/7.5	j/2.5	-	50			
IE	a/70.0	f/17.6	b/8.2	j/4.1	-	80			

【0025】
【表3】

表 2

移植用組成物

表 2 (続き)

組成物	脂肪またはワックス		糖		緩衝剤		添加剤		層重量 (mg)		n/5
	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	j/2.5	j/3.8	-	-	50	p/2	
6 RE	a/40.0	f/50.0	b/7.5	j/2.5	-	-	-	-	50	p/2	n/5
IE	a/65.0	f/23.5	b/7.6	j/3.8	-	-	-	-	80	-	-
7 RE	a/40.0	f/20.0	b/20.0	j/4.0	m/16.0	-	-	-	10	p/2	n/5
IE	a/55.0	f/31.0	b/10.3	j/3.4	-	-	-	-	110	-	-
8 RE	a/40.0	f/20.0	b/20.0	j/4.0	m/16.0	-	-	-	20	p/2	n/5
IE	a/55.0	f/31.3	b/10.3	j/3.4	-	-	-	-	100	-	-
9 RE	a/35.0	f/30.0	b/17.5	j/3.5	m/14.0	-	-	-	20	p/2	n/5
IE	a/55.0	f/31.3	b/10.3	j/3.4	-	-	-	-	100	-	-
10 RE	b/40.0	f/50.0	b/7.5	j/2.5	-	-	-	-	50	n/5	-
IE	b/65.0	f/18.7	b/12.2	j/4.1	-	-	-	-	70	-	-

【0026】
【表4】

表 2 (続き)

組成物	脂肪またはワックス		糖		緩衝剤		添加剤 %W/W	層重量 (mg)	第1塗布層 mils	第2塗布層 mils
	%W/W	%W/W	%W/W	%W/W	j/3.1	j/3.8				
11 RE	b/50.0	f/37.5	h/9.4	j/3.1	-	-	40	q/2.5	o/6	
IE	b/60.0	f/25.0	h/11.3	j/3.8	-	-	80			
12 RE	c/45.0	f/43.8	h/8.4	j/2.8	-	-	40	p/1	n/7	
IE	c/60.0	f/25.0	h/11.3	j/3.8	-	-	80			
13 RE	c/50.0	f/37.5	h/9.4	j/3.1	-	-	40	q/2	o/6	
IE	c/60.0	f/25.0	h/11.3	j/3.8	-	-	80			
14 均	-	a/53.8	g/31.2	i/13.5	k/1.5	-	80	n/5		
15 均	-	d/55.0	f/31.3	h/10.3	j/3.4	-	120	q/1	o/6.5	

【0027】
【表5】

表 2 (続き)

組成物	脂肪またはワックス		緩衝剤 %W/W	添加剤 %W/W	第1塗布層 mils		第2塗布層 mils	
	ソマトロビン %W/W	C/50.0	E/44.4	J/4.4	1/1.1	-	40	o/6.5
16 RE	C/60.0	E/33.3	-	J/5.3	1/1.3	-	90	q/1
17 RE	E/50.0	E/37.5	H/8.8	J/2.9	-	40	q/1	80
RE	E/60.0	E/25.0	H/11.3	J/3.8	-			

¹RE = 放出側
²I E = 最も内側

【0028】

実施例2豚の体内における本発明の組成物の制御された放出

豚を四つのグループに分ける。テストの間中、すべての豚は20%のタンパク質を含む同じ配給料のえさを与えられる。それらの豚は三日間えさを与えられず、それぞれのグルー

ブについて毎日ポルシンソマトロピンの血液中濃度を測定される。次に表2に掲げられた2つの移植用組成物がそれぞれの豚の耳に移植される。豚の血液中のソマトロピン濃度が、毎日標準RIA法によって測定される。以下の表3にまとめられているこのテストの結果は、本発明の組成物が長期間にわたって血液中のソマトロピン濃度を増加させ高い値に維持させるのに効果的であることを示している。

【0029】

【表6】

表 3

豚についての実験による平均プラズマ r p S T 濃度(ng/mL)

時間 (日)	第 2 の 組 成 物					
	2	7	10	11	12	13
-3	1.9	1.4	1.5	2.1	3.8	2.5
-2	0.9	2.2	2.6	4.9	2.4	3.8
-1	1.2	2.3	1.7	2.4	3.3	4.2
1	6.6	5.5	4.9	1.7	3.0	1.4
2	8.2	3.5	35.2	1.5	3.5	1.6
3	9.8	13.9	97.1	2.6	3.8	3.2
4	6.3	11.3	60.9	1.9	3.2	2.4
5	3.4	17.6	56.4	1.5	18.9	8.6
6	20.1	16.2	474.8	11.2	61.2	17.6
7	26.4	20.6	242.6	3.3	40.3	22.9
8	26.1	20.0	110.6	118.1	35.4	41.3
9	50.0	19.4	70.7	87.0	19.7	43.0
10	42.9	25.9	45.4	56.6	30.0	55.0
11	26.1	35.7	82.4	44.3	15.7	32.5
12	16.0	34.2	47.1	34.8	22.7	35.3
13	26.2	29.8	52.1	40.1	6.7	25.0
14	19.9	31.4	28.8	54.4	8.0	39.8
15	10.2	25.3	21.3	25.9	4.8	20.0
16	8.8	20.7	19.7	31.3	4.7	12.5
17	13.4	10.5	6.8	29.2	4.9	10.2
18	8.0	15.4	7.8	18.5	4.0	10.0
19	32.1	34.4	10.0	16.1	3.8	5.3
20	5.8	9.4	8.2	14.9	2.8	6.8
21	9.6	13.6	9.9	8.7	2.7	3.1
22	15.1	11.2	5.7	7.4	35.6	7.1
23	60.8	7.1	6.0	15.9	12.8	4.3
24	4.9	7.6	12.6	11.2	4.0	4.4
25	8.4	7.0	5.4	5.4	2.3	3.4
26	8.9	6.6	4.0	5.3	2.7	6.8
27	6.7	7.3	4.8	8.6	5.0	6.5

【0030】

実施例 3

移植用組成物のインヴィトロ溶解試験

リン酸塩緩衝液 (pH 7.4, NaCl 100 mM, Na₂HPO₄ / NaH₂PO₄

4 50 mM, アジ化ナトリウム 0.2%) 10 mL を含むプラスチック製の試験管に 50

2つの移植用組成物を入れ、その試験管を水温が39℃に保たれている湯浴にセットする。その試験管を2日間湯浴中に置きその後その溶液を試験管から取り出してHPLCによって対応するソマトロピンの分析を行ってそれからその溶液を捨てる。その試験管に新しいリン酸塩緩衝液を入れ、その試験管をさらに3日間湯浴中に置き、その後前述のようにして分析を行う。いろいろな時間間隔をおいてこのテストを数回繰り返し、それからこの実験を終了する。次の表4は、表2に示したいくつかの組成物について対応するソマトロピンの放出速度をまとめたものである。

【0031】

【表7】

表4
放出速度 (mg/日)

日	2	7	10
0-2	0.6	0.6	1.0
2-5	3.8	7.6	11.4
5-9	7.2	7.0	6.9
9-12	5.3	3.4	4.2
12-16	2.7	1.7	2.1
16-19	1.6	1.3	1.8
19-23	1.3	0.9	1.4
23-28	0.9	0.6	1.0

前述の方法に従ったが、その溶液について前述とは異なる時間間隔で対応するソマトロピンの分析を行って得られた放出速度を、次の表5、表6、および表7にまとめて示す。

【0032】

【表8】

10

20

30

表5
放出速度 (mg／日)

組成物

日	1 1	1 3	
0 - 1	0.1	0.0	
1 - 2	2.5	1.4	
2 - 5	7.0	3.9	10
5 - 9	5.9	6.4	
9 - 12	3.9	4.3	
12 - 16	2.5	2.5	
16 - 19	1.7	1.3	
19 - 22	1.4	1.1	
22 - 26	1.0	1.1	
26 - 28	0.8	0.6	20

【0033】

【表9】

表6

放出速度 (mg／日)

組成物

日	1 2	
0 - 1	0.5	30
1 - 3	2.0	
3 - 7	5.1	
7 - 10	7.1	
10 - 14	3.9	
14 - 17	1.9	
17 - 21	1.3	
21 - 24	0.9	40
24 - 28	0.7	

【0034】

【表10】

表7
放出速度 (mg／日)

日	組成物		
	15	16	17
0-1	0.0	0.0	0.0
1-2	2.2	0.7	0.7
2-5	1.5	3.0	3.3
5-9	3.9	4.4	4.5
9-12	4.6	4.1	2.6
12-16	2.4	2.3	1.1
16-20	1.5	1.6	0.7
20-23	0.9	1.2	0.4
23-26	0.9	1.1	0.3

さらに、前述の方法に従ったが、3つの移植用組成物について放出速度を測定した結果を 20 次の表8にまとめて示す。

【0035】

【表11】

表8

放出速度 (mg／日)

日	組成物		
	12		
0-1	0.0		30
1-4	1.4		
4-7	3.9		
7-11	4.7		
11-14	3.3		
14-18	1.9		
18-21	1.5		
21-34	0.8		40

本発明の主なる特徴および態様は以下のとおりである：

1. 1-3層からなる緻密で凹凸があるて部分的にコートされた組成物からなり、それぞれの層が生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチド約20-80重量%、脂肪やワックスもしくはこれらの混合物約10-75重量%、緩衝剤や塩もしくはこれらの混合物0-約20重量%、ならびに糖0-約25重量%を含んでいることを特徴とする、長期間にわたって本質的に均一にそして連続的な量の生物学的に活性なタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを非経口的に投与するための移植可能な組成物。

【0036】

2. その生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドは、ポルシンやオヴ 50

アインやエキンやボヴァインやアヴァンやヒトソマトロピンなどのソマトロピンやソマトメディンおよび成長ホルモンよりなる群から選ばれ、脂肪は、グリセリルトリミリステート、グリセリルトリパルミテートおよびグリセリルトリステアレートよりなる群から選ばれ、緩衝剤は、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウムおよびこれらの混合物よりなる群から選ばれ、糖は、グルコース、マンノース、サッカロース、ラフィノース、ソルビトール、マニトールおよびラクトースよりなる群から選ばれ、塗布剤は1層又は2層の半浸透性の物質からなり、またその組成物は場合によっては安定剤や界面活性剤あるいはそれらの混合物によって処理されていることを特徴とする、上記1に記載の組成物。

【0037】

10

3. そのポルシンソマトロピンが、E 3 4 r p S T , I 1 2 2 L + E 3 4 r p S T および A 6 T S 1 1 R + E 3 4 r p S T よりなる群から選ばれることを特徴とする、上記2に記載の組成物。

【0038】

4. その緩衝剤がリン酸一ナトリウムとリン酸二ナトリウムの混合物であることを特徴とする、上記2に記載の組成物。

【0039】

5. その半浸透性の物質が約1 - 20重量%のクエン酸エチルまたはタルクを含むメタクリル酸エステル共重合体であり、各層の厚さが約0.5 - 2.5 milsであることを特徴とする、上記2に記載の組成物。

20

【0040】

6. 各層に存在する生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドの一部がその凹凸からとび出すことを特徴とする、上記1に記載の組成物。

【0041】

7. 上記1に記載の移植可能な組成物を動物に非経口的に投与することを特徴とする、生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドの血液中のレベルを高め、その高い値に保つことによって、成長速度を増大させ、食物効率を高め、肉と脂肪の割合を改良し、そして乳を分泌する動物のミルク生産量増大させる方法。

【0042】

8. その移植可能な組成物が上記2によって記載されることを特徴とする、上記7に記載の方法。

30

【0043】

9. (a) 生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドを、熔融した脂肪、ワックスまたはこれらの混合物、さらに場合によっては緩衝剤や塩または糖と混ぜて顆粒を製造し、

(b) その顆粒に1 - 3層を塗布して緻密な物質を作り、

(c) その緻密な物質を傾斜した断面をもつ金型内でパンチしてその緻密な物質内に傾斜した凹凸のついた錠剤を成型し、

(d) 通路がその緻密な物質から塗布層を通してその凹凸によって形成されるように、その凹凸のついた緻密な物質を半浸透性の物質でコートする、

40

ことを特徴とする、生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドの本質的に均一にして連続的な量を長期間にわたって非経口的に投与するのに適した移植可能な組成物の製造方法。

【0044】

10. ステップ(b)と(c)とを同時に実施することを特徴とする、上記9に記載の方法。

【0045】

11. その緻密な物質が、上記1に記載の組成物であることを特徴とする、上記9に記載の方法。

【0046】

50

12. そのステップ(a)が、さらに

(a₁)生物学的に活性なタンパク質やペプチドまたはポリペプチドと緩衝剤や塩またはそれらの混合物とを水に溶かして水溶液とし、

(a₂)その溶液をスプレー乾燥して粉末となし、

(a₃)そのスプレー乾燥した粉末を熔融した油脂やワックスまたはそれらの混合物中に熔融して均一な混合物とし、

(a₄)その均一な混合物を冷却して粉末とし、

(a₅)その粉末をプレスして緻密な物質とし、

(a₆)その緻密な物質を粉碎して顆粒を調製する、

ことよりなることを特徴とする、上記9に記載の方法。

フロントページの続き

(72)発明者 スーザン・マンシーニ・キヤディ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19067 ヤードレイ・リベアロード 1501

(72)発明者 デイビッド・ファーレイ・ジョンソン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19067 ヤードレイ・サウスダブロード 557 エイ

(72)発明者 テレサ・ライス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 18940 ニュートン・グリーンリツジサークル 73

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開昭63-022012(JP,A)

欧州特許出願公開第00403032(EP,A1)

特開昭63-072623(JP,A)

特開昭60-016920(JP,A)

特表平11-508224(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 38/00 - 38/58

A61K 9/00 - 9/72