

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5153032号  
(P5153032)

(45) 発行日 平成25年2月27日 (2013. 2. 27)

(24) 登録日 平成24年12月14日 (2012. 12. 14)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/22	(2006. 01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K	9/52	(2006. 01)	A 6 1 K 9/52
A 6 1 K	47/24	(2006. 01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K	47/30	(2006. 01)	A 6 1 K 47/30

請求項の数 20 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2000-546758 (P2000-546758)	(73) 特許権者	500499450
(86) (22) 出願日	平成11年3月8日 (1999. 3. 8)		エイカスファイア・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2002-513752 (P2002-513752A)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州021
(43) 公表日	平成14年5月14日 (2002. 5. 14)		39, ケンブリッジ, シドニー・ストリー
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/005187		ト 38
(87) 国際公開番号	W01999/056731	(74) 代理人	100105991
(87) 国際公開日	平成11年11月11日 (1999. 11. 11)		弁理士 田中 玲子
審査請求日	平成18年3月7日 (2006. 3. 7)	(74) 代理人	100106840
審査番号	不服2010-17421 (P2010-17421/J1)		弁理士 森田 耕司
審査請求日	平成22年8月4日 (2010. 8. 4)	(72) 発明者	バーンスタイン, ハワード
(31) 優先権主張番号	60/083, 636		アメリカ合衆国マサチューセッツ州021
(32) 優先日	平成10年4月30日 (1998. 4. 30)		39, ケンブリッジ, マサチューセツ・
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アベニュー 929, ナンバー2ビー
(31) 優先権主張番号	09/255, 179		
(32) 優先日	平成11年2月22日 (1999. 2. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達において使用するための、ポリマーおよび疎水性化合物で形成されるマトリックス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療剤または予防剤の送達のための多孔質ポリマー性マトリックスであって、該マトリックスは、治療剤または予防剤；およびマトリックス中への水の拡散および前記マトリックスからの治療剤または予防剤の放出を調節する有効量の疎水性または両親媒性化合物、  
をその中に組み込んだ生物学的適合性のポリマーから形成され、該マトリックスは、重量対容量にして0.01% ~ 90%の量の孔形成剤を溶媒に溶解したポリマーとともに乳化し、次に孔形成剤および溶媒を除去することにより得ることができるものであり、治療剤または予防剤が低水溶性である、  
前記ポリマー性マトリックス。

【請求項 2】

微粒子の形状である、請求項 1 に記載のマトリックス。

【請求項 3】

疎水性または両親媒性化合物が、ポリマーの重量に対する疎水性または両親媒性化合物の重量にして0.01 ~ 60の間の比で、マトリックス中に組み込まれている、請求項 1 に記載のマトリックス。

【請求項 4】

疎水性または両親媒性化合物が、0.01 ~ 30の間の比で（脂質重量 / マトリックス材料重量）、マトリックス中に組み込まれた脂質である、請求項 3 に記載のマトリックス。

## 【請求項 5】

脂質が、ホスファチジン酸類、飽和脂質および不飽和脂質の両方を有するホスファチジルコリン類、ホスファチジルエタノールアミン類、ホスファチジルグリセロール類、ホスファチジルセリン類、ホスファチジルイノシトール類、リソホスファチジル誘導体、カルジオリピン、および  $\alpha$ -アシル- $\gamma$ -アルキルリン脂質類からなる群から選択されるリン脂質である、請求項 4 に記載のマトリックス。

## 【請求項 6】

リン脂質が、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジベンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジアラキドイルホスファチジルコリン、ジベヘノイルホスファチジルコリン、ジトリコサノイルホスファチジルコリン、ジリグノセロイルホスファチジルコリン；およびホスファチジルエタノールアミン類からなる群から選択される、請求項 5 に記載のマトリックス。

10

## 【請求項 7】

剤が治療剤である、請求項 1 に記載のマトリックス。

## 【請求項 8】

生物接着性ポリマーで形成される、請求項 1 に記載のマトリックス。

## 【請求項 9】

ポリ(ヒドロキシ酸)、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルハロゲン化物、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアセテート)、ポリスチレン、ポリウレタンおよびそのコポリマー、合成セルロース、ポリアクリル酸、ポリ(酪酸)、ポリ(吉草酸)、およびポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン)、エチレンビニルアセテート、これらのコポリマーおよびこれらのブレンドからなる群から選択されるポリマーで形成される、請求項 1 に記載のマトリックス。

20

## 【請求項 10】

タンパク質または多糖類で形成される、請求項 1 に記載のマトリックス。

## 【請求項 11】

局所適用または粘膜表面に適用するための医薬的に許容可能な担体中に存在する、請求項 1 に記載のマトリックス。

30

## 【請求項 12】

注射のための医薬的に許容可能な担体中に存在する、請求項 1 に記載のマトリックス。

## 【請求項 13】

直腸投与用または膣投与用に製剤化される、請求項 1 に記載のマトリックス。

## 【請求項 14】

微粒子が、肺投与用に製剤化される、請求項 2 に記載のマトリックス。

## 【請求項 15】

疎水性または両親媒性化合物が、脂肪酸および誘導体、モノ-、ジ-およびトリ-グリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、ステロイドおよびステロイド誘導体、油類、ビタミン類、テルペン類、トリプトファン、チロシン、イソロイシン、ロイシン、バリン、アルキルパラベンおよび安息香酸からなる群から選択される、請求項 1 に記載のマトリックス。

40

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のマトリックスの製造方法であって、

ポリマーを溶媒に溶解し；

ポリマー溶液に組み込まれるべき治療剤、または予防剤および孔形成剤をポリマー溶液に加え；

乳化し；そして

溶媒および孔形成剤を除去して多孔質マトリックスを形成する

50

ことを含む方法。

【請求項 17】

疎水性または両親媒性化合物とともにポリマーを溶融することによりマトリックスを形成する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

疎水性または両親媒性化合物とともにポリマーを溶解することによりマトリックスを形成する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

マトリックスがスプレー乾燥により形成される微粒子の形状である、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 20】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のマトリックスを含む、治療剤または予防剤を患者に投与するための薬物送達調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本出願は、1998年4月30日にHoward Bernstein、Donald E. ChickeringおよびJulie Ann Straubにより出願された“薬物送達を亢進するための脂質ポリマー組成物”についてのU.S. シリアル番号60/083,636に基づく優先権を主張する。

【0002】

本発明は、一般的には、薬物送達の領域に属し、そして特に薬物を包含し、そして放出速度論を修飾するために脂質または別の疎水性または両親媒性化合物をその中に組み込んで有するポリマー性マトリックスに対するものである。マトリックスは、好ましくは非経口送達のために使用される。マトリックスは、好ましくは微粒子の形状である。

20

【0003】

いずれかの様々な経路により送達された薬物の量を増大させ、制御された様式で薬物放出を持続させ、それにより高いレベルを引き起こすことができるが一過性であるバースト放出を避け、そしてカスタマイズされた放出プロファイルのための手段を提供するため、最近20~30年間にわたって制御放出性または徐放性の組成物が開発されてきた。これらの製剤は、多くの形態をとり、それには薬物から形成され、および天然のポリマーまたは合成ポリマーによりカプセル化されまたは混合された、ミクロスフェアおよびマイクロカプセルなどの微粒子、粒子の凝集を減少するために界面活性剤などの賦形剤を混合した薬物粒子、そして装置の中へ水が拡散し、そこで薬物が溶解し、同じ入り口から薬物が放出されるという機能として薬物を放出するシラスティックの制御放出デポ剤などの装置を含む。薬物は、比較的急速に可溶化する傾向にあるため、送達手段が単に薬物または薬物と賦形剤のみからなる場合には、持続放出を達成することは困難である。対照的に、例えばシラスティック装置などの非生物分解性装置は、使用後に除去しなければならない。

30

【0004】

微粒子は、スプレー乾燥、ホットメルト、溶媒蒸発、溶媒抽出、そしてミリングやローリングなどの機械的手段を含む、幅広い技術を使用して形成されてきた。微粒子は、典型的には、所望の放出特性を有するだけでなく送達すべき薬物と適合性の技術により処理することができる、生物学的適合性の材料から形成される。多くの薬物は不安定であり、そして厳しい有機溶媒または熱を使用してカプセル化することができない。これらの方法のほとんどは、結果として、薬物を微粒子から拡散させることによりおよび/または微粒子を崩壊させることにより放出するような構造を形成する。いくつかの場合において、さらに拡散を制限または調節することが望ましい。

40

【0005】

微粒子からの薬物の拡散を制限するための手段をその中に組み込んだ微粒子を提供することは、本発明の目的である。

微粒子の崩壊動力学を修飾するための手段をその中に組み込んだ生物分解性の微粒子を提

50

供することは、本発明のさらなる目的である。

【0006】

非経口薬物送達に特によく適した微粒子を提供することは、本発明のさらに別の目的である。

発明の概要

脂質またはその他の疎水性または両親媒性化合物（集散的に、本明細書中では“疎水性化合物”と呼ぶ）を、薬物放出動力学を変更するために、薬物送達のためのポリマー性マトリックス中に組み込む。薬物が水溶性である場合の一態様において、ポリマー性材料中に疎水性化合物を組み込んでいないポリマー性マトリックスからの放出と比較して、より長い時間にわたって薬物を放出する。薬物が低水溶性である場合のさらなる態様においては、ポリマー性材料中に疎水性化合物を組み込んでいないマトリックスからの放出と比較して、より短い時間にわたって薬物を放出する。界面活性剤または脂質を賦形剤として添加する方法とは対照的に、疎水性化合物をポリマー性マトリックス中に実際に組み込んで、それにより微粒子中への水の拡散および可溶化した薬物のマトリックスからの拡散を修飾する。組み込まれた疎水性化合物はまた、マトリックスを形成する加水分解に不安定なポリマー類の崩壊を延期し、カプセル化した薬物の放出をさらに遅くする。

10

【0007】

疎水性化合物はマトリックス中に組み込むべきであり、そして結果として、マトリックスの外部表面よりもポリマー性マトリックス内部に疎水性化合物を組み込む技術を使用してマトリックスを形成した。好ましい態様においては、マトリックスは、微粒子中に形成する。意図する投与経路に適した直径を有する微粒子を製造する。例えば、血管内投与のためには直径0.5~8ミクロンを有し、皮下または筋肉内投与のためには直径1~100ミクロンを有し、そして胃腸管またはその他の管腔に送達するための経口投与のためには直径0.5~5 mmを有する。肺システムに対する投与のために好ましいサイズは、1~3ミクロンの空気力学的直径であり、実際の直径は5ミクロンまたはそれ以上である。好ましい態様において、ポリマー類は合成生物分解性ポリマー類である。最も好ましいポリマー類は、ポリエチレングリコールまたは細網内皮系（RES）による取り込みを阻害するその他の材料と共役することができる、ポリ乳酸-コ-グリコール酸、ポリラクチド、ポリグリコリドまたはポリラクチド-コ-グリコリドなどのポリヒドロキシ酸のような、生物学的適合性の加水分解に不安定なポリマー類である。

20

30

【0008】

疎水性化合物は、いくつかの脂質、または両親媒性化合物（親水性および疎水性構成要素または領域の両方を含む）などの、疎水性化合物であってもよい。最も好ましい両親媒性化合物は、0.01~60（w/w ポリマー）の間の比で、最も好ましくは0.1~30（脂質重量/ポリマー重量）の比で組み込んだ、リン脂質、最も好ましくはジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジアラキドイルホスファチジルコリン（DAPC）、ジベヘノイルホスファチジルコリン（DBPC）、ジトリコサノイルホスファチジルコリン（DTPC）、およびジリグノセロイルホスファチジルコリン（DLPC）である。

【0009】

マトリックスの表面特性を修飾することもできる。例えば、生物接着性ポリマー類の選択を介して、接着を亢進することができ、これはマトリックスが、鼻内、肺、膺、または経口投与などの粘膜表面に対して投与される微粒子の形態である場合に、特に望ましいものでありうる。標的化は、ポリマーの選択または特定の組織型または細胞表面分子に特異的に結合するリガンドに対してポリマー中に取り込みまたはポリマーに結合することにより達成することもできる。さらに、リガンドを微粒子に付着することができ、それにより粒子の荷電、脂肪親和性または親水性を発揮することができる。

40

【0010】

発明の詳細な説明

治療剤または予防剤（本明細書中では、一般的に“薬物”と呼ぶ）などの活性剤を含有す

50

る、ポリマー性マトリックスからなるポリマー性送達システムを合成する方法を提供する。マトリックスは、様々な薬物送達適用に有用であり、そして注射、エアロゾルまたは粉末、経口又は局所により投与することができる。好ましい投与経路は、肺システムを介するものかまたは注射によるものである。ポリマー性マトリックス中への疎水性および/または両親媒性化合物（本明細書中において、一般的に“疎水性化合物”と呼ぶ）の取り込みは、マトリックス中へのおよび外への水の拡散速度および/またはマトリックスの崩壊速度を変更することにより、疎水性化合物を組み込んでいない同一のポリマー性マトリックスと比較して、薬物放出の期間を調節する。

#### 【0011】

疎水性化合物をその中に組み込んで有するマトリックスを生成するための試薬  
本明細書中で使用されるように“マトリックス”という用語は、薬物が分散し、捕捉され、またはカプセル化された、1またはそれ以上の材料を含む構造をいう。材料は、結晶、半晶質、またはアモルファスであってもよい。マトリックスは、ペレット、錠剤、スラブ、円柱、円盤、半球または微粒子の形状であってもよく、または不定形であってもよい。本明細書中で使用するように、微粒子という用語には、ミクロスフェアおよびマイクロカプセルだけでなく、特に特定しない場合には複数の微粒子を含む。微粒子は、形状が球形であってもそうでなくてもよい。マイクロカプセルは、別の材料のコア、この場合には活性剤のコアを囲む外部ポリマー殻を有する微粒子として定義される。ミクロスフェアは、一般的に個体ポリマー性球体であり、これは、以下に記載されるように、活性剤を充填したポリマーを介して孔により形成されるハニカム構造を含むことができる。

#### 【0012】

##### ポリマー類

生物分解性マトリックスが特に非経口投与のために好ましいが、マトリックスは非生物分解性または生物分解性マトリックスから作成することができる。非腐食性のポリマー類を経口投与用に用いてもよい。一般的に、天然ポリマー類、特に、加水分解により分解される天然の生物ポリマーのいくつか、例えばポリヒドロキシブチレート、が使用され、そしてそれらは同等かまたはそれ以上の特性を有するが、合成および分解がより再現性の高いものであることから合成ポリマー類が好ましい。in vivo安定性について必要とされる時間、すなわち送達が望まれる部位に対して分布するために必要とされる時間および送達に対して望まれる時間、に基づいて選択される。

#### 【0013】

代表的な合成ポリマー類は：ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、およびポリ（乳酸-コ-グリコール酸）などのポリ（ヒドロキシ酸）；ポリ（ラクチド）；ポリ（グリコリド）；ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）；ポリ無水物；ポリオルトエステル；ポリアミド；ポリカーボネート；ポリエチレンおよびポリプロピレンなどのポリアルキレン；ポリ（エチレングリコール）などのポリアルキレングリコール；ポリ（エチレンオキシド）などのポリアルキレンオキシド；ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリアルキレンテレフタレート；ポリビニルアルコール；ポリビニルエーテル；ポリビニルエステル；ポリ（ビニルクロリド）などのポリビニルハロゲン化物；ポリビニルピロリドン；ポリビニルシロキサン；ポリ（ビニルアルコール）；ポリ（ビニルアセテート）；ポリスチレン；ポリウレタン；およびそのコポリマー；アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシルエチルセルロース、セルローストリアセテート、およびセルローススルフェートナトリウム塩などの誘導体化セルロース（あわせて、本明細書中では“合成セルロース”と呼ぶ）；エステル、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニル

メタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、およびポリ(オクタデシルアクリレート)を含む、アクリル酸、メタクリル酸またはコポリマーまたはその誘導体のポリマー類(あわせて、本明細書中では“ポリアクリル酸”と呼ぶ);ポリ(酪酸);ポリ(吉草酸);およびポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン);そのコポリマーおよびこのブレンド;である。本明細書中で使用する“誘導体”には、化学的基、例えばアルキル、アルキレン、ヒドロキシ化、酸化、およびその他の当該技術分野において日常的に行われる修飾、の置換、付加を有するポリマー類が含まれる。

【0014】

好ましい生物分解性ポリマー類の例には、乳酸およびグリコール酸などのヒドロキシ酸のポリマー類、そしてPEGとのコポリマー、ポリ無水物、ポリ(オルト)エステル、ポリウレタン、ポリ(酪酸)、ポリ(吉草酸)、ポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン)、そのブレンドとそのコポリマーが含まれる。

10

【0015】

好ましい天然ポリマー類の例には、アルブミンおよびプロラミンなどのタンパク質、例えば、ゼイン、そして例えばアルギン酸、セルロースそしてポリヒドロキシアルカノエート、例えば、ポリヒドロキシ酪酸などの多糖類が含まれる。

【0016】

マトリックスのin vivo安定性は、ポリエチレングリコール(PEG)とのポリラクチド・コ・グリコリドコポリマー化などのポリマー類を使用することにより産生する間に調整することができる。外部表面をPEGで曝露した場合、親水性であることにより、これらの材料が循環している時間を延長することができる。

20

【0017】

好ましい非生物分解性ポリマー類の例には、エチレンビニルアセテート、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリアミド、コポリマーおよびこれらの混合物が含まれる。

【0018】

胃腸管内などの粘膜表面を標的とする際に使用することを特に目的とする生物接着性ポリマー類には、ポリ無水物、ポリアクリル酸、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、そしてポリ(オクタデシルアクリレート)が含まれる。

30

【0019】

溶媒

ポリマーのための溶媒は、生物適合性だけでなくポリマーの溶解性および適合する場合には送達すべき剤との相互作用に基づいて選択する。例えば、溶媒中への剤の溶解の容易さ、そして溶媒が送達すべき剤に対して有害な作用を含まないことが、溶媒を選択する際に考慮される因子である。水性溶媒を使用して、水溶性ポリマー類を形成するマトリックスを作成することができる。典型的に、有機溶媒を使用して疎水性ポリマー類および数種の親水性ポリマー類を溶解することができるだろう。好ましい有機溶媒は揮発性であり、または比較的融点であるか、または減圧下で除去することができるものであり、そしてわずかな量(trace amounts)をヒトに投与することに許容可能なものであり、例えばメチレンクロリドがある。例えばエチルアセテート、エタノール、メタノール、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸、ジメチルスルホキシド(DMSO)そしてクロロホルム、そしてこれらの組合せなどのその他の溶媒を使用することもできる。好ましい溶媒は、Federal Register vol. 62, number 85, p. 24301-24309(1997年5月)において刊行されたように、食品医薬品局により等級3の残留溶媒(residual solvents)として評価されるものである。

40

【0020】

50

一般的に、ポリマーを溶媒中に溶解して、0.1~60%重量対容量(w/v)の濃度、より好ましくは0.25~30%の濃度を有するポリマー溶液を形成する。ポリマー溶液をその後、以下に記載するように処理し、疎水性構成要素をその中に組み込んだポリマーマトリックスを得る。

#### 【0021】

##### 疎水性および両親媒性化合物

一般的に、疎水性または両親媒性(すなわち、親水性および疎水性構成要素または領域の両方を含むもの)を使用して、マトリックスによる水の浸透および/または取り込みを修飾し、それによりマトリックスからの薬物の拡散速度を修飾し、そして加水分解に不安定な材料の場合には分解そしてそれによるマトリックスからの薬物の放出を変更することができる。

10

#### 【0022】

使用することができる脂質には、以下のクラスの脂質: 脂肪酸および誘導体、モノ-、ジ-およびトリ-グリセリド、リン脂質、スフィンゴ脂質、コレステロールおよびステロイド誘導体、テルペン類およびビタミン類、が含まれるが、これらには限定されない。脂肪酸およびその誘導体には、飽和および不飽和脂肪酸、奇数および偶数脂肪酸、シスおよびトランス異性体、およびアルコール、エステル、無水物、ヒドロキシ脂肪酸およびプロスタグランジンを含む脂肪酸誘導体が含まれるが、これらには限定されない。使用することができる飽和および不飽和脂肪酸には、炭素原子12~22個を直鎖型または分岐鎖型のいずれかの形状で有する分子が含まれるが、これらには限定されない。使用することができる飽和脂肪酸の例としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸が含まれるが、これらには限定されない。使用することができる不飽和脂肪酸の例としては、ラウリン酸、フィゼチリン酸(Physeteric acids)、ミリストレイン酸、パルミトオレイン酸、ペトロセリン酸、およびオレイン酸が含まれるが、これらには限定されない。使用することができる分岐鎖脂肪酸の例には、イソラウリン酸、イソミリスチン酸、イソパルミチン酸およびイソステアリン酸およびイソプレノイドが含まれるが、これらには限定されない。脂肪酸誘導体には、12-(((7'-ジエチルアミノクマリン-3-イル)カルボニル)メチルアミノ)オクタデカン酸; N-[12-(((7'-ジエチルアミノクマリン-3-イル)カルボニル)メチルアミノ)オクタデカノイル]-2-アミノパルミチン酸、Nスクシニルジオレオイルホスファチジルエタノールアミンおよびパルミトイル-ホモシステイン; および/またはそれらの組合せが含まれるが、これらには限定されない。使用することができるモノ、ジ、およびトリグリセリド、またはその誘導体には、炭素原子数6~24を有する脂肪酸または脂肪酸の混合物、ジガラクトシルグリセリド、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール; 1,2-ジパルミトイル-sn-3スクシニルグリセロール; および1,3-ジパルミトイル-2-スクシニルグリセロールが含まれるが、これらには限定されない。

20

30

#### 【0023】

使用することができるリン脂質には、ホスファチジン酸、飽和脂質および不飽和脂質の両方を伴うホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リソホスファチジル誘導体、カルジオリピン、および $\alpha$ -アシル- $\gamma$ -アルキルリン脂質が含まれるが、これらには限定されない。リン脂質の例には、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジアラキドイルホスファチジルコリン(DAPC)、ジベヘノイルホスファチジルコリン(DBPC)、ジトリコサノイルホスファチジルコリン(DTPC)、ジリグノセロイルホスファチジルコリン(DLPC)などのホスファチジルコリン類; およびジオレオイルホスファチジルエタノールアミンまたは1-ヘキサデシル-2-パルミトイルグリセロホスホエタノールアミンなどのホスファチジルエタノールアミン類が含まれるが、これらには限定されない。非対称アシル鎖(例えば、1つの6個の炭素を有するアシル鎖と12個の炭素を有する別のアシル鎖)を有する合成リン脂質を使用することもできる。

40

50

## 【0024】

使用することができるスフィンゴ脂質には、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、ガングリオシド、スルファチドおよびリソスルファチドが含まれるが、これらには限定されない。スフィンゴ脂質の例には、ガングリオシドGM1およびGM2が含まれるが、これらには限定されない。

## 【0025】

使用することができるステロイド類には、コレステロール、硫酸コレステロール、コレステロールヘミスクシネート、6-(5-コレステロール3-イルオキシ)ヘキシル-6-アミノ-6-デオキシ-1-チオ-D-ガラクトピラノシド、6-(5-コレステレン-3-イルオキシ)ヘキシル-6-アミノ-6-デオキシ-1-チオ-Dマンノピラノシドおよびコレステリル(4'-トリメチル35アンモニオ)タノエートが含まれるが、これらには限定されない。

10

## 【0026】

使用することができるさらなる脂質化合物には、トコフェロールおよび誘導体、ステアリルアミンなどの油類および誘導体油類が含まれる。

DOTMA、N-[1-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド; DOTAP、1,2-ジオレオイルオキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロパン; およびDOTB、1,2-ジオレオイル-3-(4'-トリメチル-アンモニオ)ブタノイル-snグリセロールなどの様々なカチオン性脂質を使用することができる。

## 【0027】

最も好ましい脂質は、リン脂質であり、好ましくはDPPC、DAPC、DSPC、DTPC、DBPC、DLPCであり、そして最も好ましくはDPPC、DAPCおよびDBPCである。

20

その他の好ましい疎水性化合物には、トリプトファン、チロシン、イソロイシン、ロイシン、およびバリンなどのアミノ酸、アルキルパラベン、例えばメチルパラベン、および安息香酸などの芳香族化合物が含まれる。

## 【0028】

疎水性化合物の含有量は、0.01~60(疎水性化合物重量/ポリマー重量)の範囲であり; 最も好ましくは、0.1~30(疎水性化合物重量/ポリマー重量)の範囲である。

## 【0029】

標的化

微粒子を形成するポリマー、微粒子のサイズおよび/または微粒子に対するリガンドの組み込みまたは付着を選択することを介して、微粒子を特異的にまたは非特異的に標的化することができる。例えば、生物学的に活性な分子、または粒子の荷電、もしくは脂肪親和性または親水性に影響を与える分子を、微粒子の表面に付着することができる。さらに、組織接着を最小化した微粒子またはin vivoで微粒子の特異的標的化を促進する微粒子に対して、分子を付着することができる。代表的な標的化分子には、抗体、レクチン、および特定の型の細胞表面上の受容体により特異的に結合されるその他の分子が含まれる。

30

## 【0030】

RESによる取り込みの阻害

微粒子の取り込みおよび除去は、ポリマーおよび/または接着または取り込みを最小化する分子の組み込みまたは結合を選択することを介して、最小化することができる。例えば、微粒子による組織接着は、ポリ(アルキレングリコール)部分が微粒子の表面に対して共有結合することにより、最小化することができる。表面ポリ(アルキレングリコール)部分は、粒子の表面に対するタンパク質吸着を減少させる水に対して高い親和性を有する。したがって、細網内皮系(RES)による微粒子の認識および取り込みが、減少する。

40

## 【0031】

一つの方法において、ポリ(アルキレングリコール)の末端ヒドロキシル基を、微粒子の表面上で、生物学的に活性な分子、または粒子の荷電もしくは脂質親和性または親水性に影響を与える分子に対して共有結合させる。当該技術分野において利用可能な方法を使用して、幅広い範囲のリガンドのいずれかを微粒子に結合させ、送達特性、安定性またはin vivoでの微粒子のその他の特性を亢進することができる。

50

## 【0032】

## 活性剤

送達のためにマトリックス中に組み込むことができる活性剤には、治療剤または予防剤が含まれる。これらは、タンパク質またはペプチド、糖、オリゴ糖、核酸分子、またはその他の合成または天然の剤が含まれる。蛍光標識または酵素的もしくはクロマトグラフィー的に検出可能な剤などの検出可能な標識で剤を標識することができる。

## 【0033】

好ましい薬物には、抗生物質；抗ウイルス剤；ワクチン；血管拡張剤；血管収縮剤；ステロイド類、抗ヒスタミン剤、およびインターロイキン、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子、およびインターフェロン（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）などのサイトカインを含む免疫修飾性化合物；  
10 遺伝子およびアンチセンスを含むオリゴヌクレオチド；ヌクレアーゼ；気管拡張剤；生殖ホルモン、カルシトニン、インスリン、エリスロポエチン、成長ホルモンを含むホルモン；およびAntiban<sup>TM</sup>などのその他の型の薬物が含まれる。

## 【0034】

マトリックスの製造方法。

最も好ましい態様においては、微粒子をスプレー乾燥により製造する。その他の型のマトリックスおよび微粒子を作成するために使用することができる技術には、以下に検討するように、溶融押し出し、圧縮成形、流動層乾燥、溶媒抽出、ホットメルトカプセル化、および溶媒蒸発が含まれる。主要な基準は、マトリックスを形成する前に、疎水性化合物が、  
20 ポリマーとともに溶解しまたは溶融するか、またはポリマーの溶液中で固体または液体として拡散しなければならないという点である。その結果、疎水性化合物（または両親媒性化合物）を、比較的均質な様に、完成されたマトリックスの表面にのみではなく、マトリックス全体に混合する。活性剤は、個体粒子として、液体または液体滴として、またはポリマー溶媒中に剤を溶解することにより、マトリックス中に組み込むことができる。

## 【0035】

a. 溶媒蒸発。 本方法においては、ポリマーおよび疎水性化合物を、メチレンクロリドなどの揮発性の有機溶媒中に溶解する。溶液に対して、孔形成剤を固体としてまたは液体として添加することができる。ポリマー溶液に対して、活性剤を固体としてまたは液体中で添加することができる。混合物を超音波処理しまたはホモジナイズし、そして得られた分散物または乳化物をTWEEN<sup>TM</sup> 20、TWEEN<sup>TM</sup> 80、PEGまたはポリ(ビニルアルコール)などの  
30 の表面活性剤を含有していてもよい水溶液に対して添加し、そしてホモジナイズして乳化物を形成する。得られた乳化物を有機溶媒のほとんどが蒸発するまで攪拌すると、微粒子が残る。いくつかの異なるポリマー濃度を使用することができる(0.05 ~ 0.60 g/ml)。様々なサイズ(1 ~ 1000ミクロン)および形態の微粒子を本方法により得ることができる。この方法は、ポリエステルのような比較的安定なポリマー類に関して特に有用である。

## 【0036】

溶媒の蒸発は、E. Mathiowitzら (J. Scanning Microscopy, 4, 329 (1990)) ; L.R. Beckら (Fertil. Steril., 31, 545 (1979)) およびS. Benitaら (J. Pharm. Sci., 73, 172  
40 1 (1984)) により記載されており、これらの教示は本明細書中に援用される。

## 【0037】

ポリ無水物などの特に加水分解に不安定なポリマー類は、水が存在するために製作過程の間に崩壊してしまうかも知れない。このようなポリマー類のためには、完全に有機溶媒で行われる以下の2つの方法がより有用である。

## 【0038】

b. ホットメルトマイクロカプセル化。 この方法において、ポリマーおよび疎水性化合物をまず溶融して、その後固体または液体の活性剤と混合する。孔形成剤を固体としてまたは液体中で溶液中に添加する。混合物を非-混和性溶媒(シリコン油のようなもの)中に懸濁し、そして継続して攪拌している間ポリマーの融点より5 高い温度に加熱する。いったん乳化物が安定化したら、ポリマー粒子が固形化するまで冷却する。得られた微粒子をポリマーとともに石油エーテルなどの非溶媒でデカントすることにより洗浄し、自由  
50

流動性粉末を得る。1~1000ミクロンのサイズを有する微粒子をこの方法で得ることができる。この技術で調製された粒子の外部表面は、通常平滑で密である。この手法を使用して、ポリエステルおよびポリ無水物から形成された微粒子を調製する。しかしながら、この方法は、分子量1000~50,000を有するポリマー類に限定される。

【0039】

ホットメルトマイクロカプセル化は、E. Mathiowitzら (Reactive Polymer, 6, 275 (1987)) により記載され、この教示は本明細書中に援用する。好ましいポリ無水物には、モル比20:80であるビスカルボキシプロパンおよびセバシン酸から形成されたポリ無水物 (P(CPP-SA) 20:80) (Mw 20,000)、およびポリ(フマル酸-コ-セバシン酸) (20:80) (MW 15,000) の微粒子が含まれる。

10

【0040】

c. 溶媒の除去。 この技術は、主としてポリ無水物について設計された。本方法において、固体または液体の活性剤を、メチレンクロリドのような揮発性の有機溶媒中の選択されたポリマーおよび疎水性化合物の溶液中に分散させまたは溶解する。この混合物は、有機油 (例えばシリコン油) 中で攪拌することにより懸濁し、乳化物を形成する。溶媒蒸発とは異なり、この方法を使用して、高融点を有しそして分子量の異なるポリマー類から微粒子を形成することができる。この技術により生成された粒子の外部形態は、使用されたポリマーの型に非常に依存する。

【0041】

d. 微粒子のスプレー乾燥。 適した溶媒中に生物学的適合性のポリマーおよび疎水性化合物を溶解し、ポリマー溶液中に固体または液体活性剤を分散させ、そしてその後そのポリマー溶液をスプレー乾燥して微粒子を形成することによるスプレー乾燥により、微粒子を生成することができる。本明細書中に定義するように、ポリマーおよび活性剤の溶液の“スプレー乾燥”の方法は、溶液を霧状にして細かい霧を形成し、そして加熱したキャリアガスに直接接触することにより乾燥させる方法をいう。当該技術分野において利用可能なスプレー乾燥装置を使用して、スプレードライヤーの入力口からドライヤー中のチューブを經由して、その後出力口から霧状にすることにより、ポリマー溶液を送達することができる。使用するガスまたはポリマーに依存して温度を変化させることができる。入力口および出力口の温度を調節して、所望の産物を生成することができる。

20

【0042】

ポリマー溶液の粒子のサイズは、ポリマー溶液をスプレーするために使用されるノズル、ノズル圧力、流速、使用されるポリマー、ポリマー濃度、溶媒の型、およびスプレーの温度 (入力口および出力口の温度の両方)、そして分子量の関数である。一般的には、濃度が同一であると仮定すると、分子量がより高ければ高いほど、粒子サイズは大きくなる。スプレー乾燥についての典型的な方法パラメーターは、以下の通りである: ポリマー濃度 = 0.005~0.20 g/ml、入力口温度 = 20~1000、出力口温度 = 10~300、ポリマー流速 = 5~2000 ml/分、およびノズル直径 = 0.2~4 mm IDである。ポリマーの選択、濃度、分子量およびスプレーフローに依存する形態を有する、直径が1~10ミクロンの範囲内の微粒子を得ることができる。

30

【0043】

活性剤が固体の場合には、スプレーの前にポリマー溶液に対して添加される固型粒子として剤をカプセル化することができ、または剤を水溶液中に溶解して、その後スプレーの前にポリマー溶液とともに乳化することができ、またはスプレーの前に固体を適した溶媒中にてポリマーとともに共溶解してもよい。

40

【0044】

e. ヒドロゲル微粒子。 ゲル型ポリマー類、例えばポリホスファゼン (phosphazene) またはポリメチルメタクリレートからなる微粒子は、水溶液中にポリマーを溶解し、所望であれば孔形成剤を懸濁し、そして混合物中に疎水性化合物を懸濁し、混合物をホモジナイズし、そして微小小滴形成装置を介して材料を押し出し、正負に荷電したイオンまたはポリ電解質溶液を含有する硬化槽中にゆっくりと攪拌しながら落下する微粒子を生成する

50

ことにより、生成される。これらのシステムの利点は、製作した後に、微粒子をポリリジンなどのポリカチオン性ポリマー類でコーティングすることにより、その表面をさらに修飾することができる点である。微小粒子は、様々なサイズの押し出し成形機を使用することにより調節する。

#### 【0045】

##### マトリックス形成を容易にする添加剤

マトリックスの生成の間に1種の界面活性剤を使用する場合には、様々な界面活性剤を乳化剤として連続相に対して添加することができる。使用することができる典型的な乳化剤または界面活性剤（重量で0.1~5%）には、最も生理学的に許容可能な乳化剤が含まれる。例には、天然型および合成型の胆汁酸塩または胆汁酸が含まれ、両方ともアミノ酸と抱合してそしてタウロデオキシコレートおよびコリン酸とは抱合しない。本明細書中で記載した方法と対照的に、これらの界面活性剤は微粒子をコートすることができ、そして投与用に分散を容易にすることができる。

10

#### 【0046】

##### 孔形成剤

マトリックスの多孔度およびマトリックスの生成中の孔形成を増大させるため、孔形成剤を重量対容量にして0.01%~90%の量で含むことができる。孔形成剤を固体粒子としてポリマー溶液または溶融したポリマーに対して添加することができるか、またはポリマー溶液とともに乳化したかまたはポリマー溶液中に共融解した水溶液として添加することができる。例えば、スプレー乾燥、溶媒蒸発、溶媒除去、ホットメルトカプセル化においては、揮発性塩などの孔形成剤、例えば重炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウムまたは安息香酸アンモニウムまたはその他の凍結乾燥可能な塩を最初に水に溶解する。その後、孔形成剤を含有する溶液をポリマー溶液で乳化して、ポリマー中孔形成剤の小滴を形成する。次に、この乳化物をスプレー乾燥するか、または溶媒蒸発/抽出方法を介して処理する。ポリマーを沈殿した後、硬化した微粒子を凍結し、そして凍結乾燥して、微小カプセル化処理の間に除去されなかつたいずれかの孔形成剤を除去することができる。

20

#### 【0047】

##### 薬物送達システムを投与するための方法

マトリックスは、送達すべきマトリックスおよび剤の形状に依存して、粘膜表面（すなわち鼻、肺、膣、直腸）に対して経口、局所により、または移植もしくは注射により、投与することができる。有用な医薬的に許容可能な担体には、グリセロールおよびTWEEN™ 20を含有する塩類溶液、およびTWEEN™ 20を含有する等張マンニトールが含まれる。マトリックスは、粉末、錠剤、カプセル中、または軟膏、ゲルもしくはローションなどの局所製剤の形状であってもよい。

30

#### 【0048】

微粒子は、粉末として投与してもよく、錠剤またはカプセル中に製剤化してもよく、溶液中またはゲル中（軟膏、ローション、ヒドロゲル）に懸濁してもよい。上述したように、微粒子のサイズは、投与方法により決定する。好ましい態様においては、微粒子は、血管内投与用としては直径0.5~8ミクロンの間で、皮下投与または筋肉内投与用としては直径1~100ミクロンの間で、そして胃腸管またはその他の管腔に対して送達するためまたはその他の粘膜表面（直腸、膣、経口、鼻）に対して投与するための経口投与用としては直径0.5~5 mmの間で製造される。1999年1月5日にEdwardsらに対して付与された米国特許第5,855,913号中に記載されているように、肺システムに対して投与するための好ましいサイズは、1~3ミクロンの空気力学的直径であり、実際の直径は5ミクロンまたはそれ以上である。粒子サイズの解析は、Coulterカウンター上で、光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、または透過型電子顕微鏡で行うことができる。

40

#### 【0049】

好ましい態様においては、微粒子を医薬的に許容可能な担体、例えばリン酸緩衝塩類溶液または塩類溶液またはマンニトール、と組み合わせ、その後、効果的量を適した経路、典

50

型的には血管中への注射 (i.v.)、皮下、筋肉内 (IM) または経口を使用して患者に投与する。脈管系に対して送達するためだけでなく肝臓および腎臓システムに送達するため、心臓病学適用においてそして腫瘍塊および腫瘍組織を治療する際に、活性剤を含有する微粒子を送達のために使用することができる。肺システムに対して投与するため、微粒子を医薬的に許容可能な充填剤とともに組み合わせることができ、そして乾燥粉末として投与することができる。医薬的に許容可能な充填剤には、マンニトール、スクロース、ラクトース、フルクトースおよびトレハロースなどの糖類が含まれる。微粒子はまた、組織接着を最小化するか、または上述したように *in vivo* で体の特異的領域に対して微粒子を標的化するリガンドと連結することもできる。

【 0 0 5 0 】

10

【実施例】

上述した方法および組成物は、以下の非限定的な実施例を参照することによりさらに理解されるであろう。

【 0 0 5 1 】

実施例 1 : PLGA : DAPC 薬物送達粒子の調製

30グラムのPLGA (50 : 50) (IV 0.4 dL/g, Boehringer Ingelheim)、1.8 gのジアラキドイルホスファチジルコリン (Avanti, Birmingham, AL) および495 mgのAzure A (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) を、1000 mlのメチレンクロリド中に溶解した。溶液を流速20 mL/分でポンプし、Bucchi Labスプレードライヤーを使用してスプレー乾燥した。入力口空気温度は、40 °Cであった。乾燥した微粒子粉末を回収し、解析までの間-20 °Cで保存した。微粒子の大きさは、Coulter Multisizer IIを使用して測定した。微粒子は、平均中間径5.982ミクロンの容積を有する。

20

【 0 0 5 2 】

18グラムのPLGA (50 : 50) (IV 0.4 dL/g, Boehringer Ingelheim) および1.08 gのジアラキドイルホスファチジルコリン (Avanti, Birmingham, AL) を、600 mLのメチレンクロリドに溶解した。38.9 mgのEosin Y (Sigma Chemicals) を38.9 mLの0.18 g/ml重炭酸アンモニウム溶液中に溶解した。エオジン溶液を、Silverson ホモジナイザーを使用して7000 rpmで8分間、ポリマー溶液とともに乳化した。溶液を、流速20 mL/分でポンプし、そしてBucchi Labスプレードライヤーを使用してスプレー乾燥した。入力口空気温度は、40 °Cであった。乾燥させた微粒子粉末を回収し、解析まで-20 °Cで保存した。微粒子のサイズ解析は、Coulter multisizer IIを用いて行った。微粒子は、平均中間径6.119ミクロンの容積を有する。

30

## フロントページの続き

- (72)発明者 チッカーリング, ドナルド  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701, フレミンガム, ハリー・ウェイ 3
- (72)発明者 カッタック, サルワット  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, パイン・ストリート 98, ナンバー1
- (72)発明者 ストロープ, ジュリー  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02472, ウィンチェスター, ジョージ・ロード 47

## 合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 天野 貴子

審判官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平06-062761(JP, A)  
特開平05-070793(JP, A)  
特表2000-507964(JP, A)  
特表2000-511189(JP, A)  
特表平8-503950(JP, A)  
特表2000-501745(JP, A)  
特表平5-505338(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00

A61K47/00