

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号  
特許第6073874号  
(P6073874)

(45) 発行日 平成29年2月1日(2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日(2017.1.13)

(51) Int.Cl.	F I
C O 8 J 3/12 (2006.01)	C O 8 J 3/12 C F F Z
C O 8 G 18/00 (2006.01)	C O 8 G 18/00 A
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14

請求項の数 19 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-516321 (P2014-516321)	(73) 特許権者	500297535
(86) (22) 出願日	平成24年6月20日 (2012.6.20)		フェリング ベスローテン フェンノート
(65) 公表番号	特表2014-525945 (P2014-525945A)		シャップ
(43) 公表日	平成26年10月2日 (2014.10.2)		オランダ エヌエルー 2 1 3 2 ジェイエ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/061791		ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ
(87) 国際公開番号	W02012/175538		ュー 1 4 4
(87) 国際公開日	平成24年12月27日 (2012.12.27)	(74) 代理人	230104019
審査請求日	平成27年5月18日 (2015.5.18)		弁護士 大野 聖二
(31) 優先権主張番号	1110601.0	(74) 代理人	230111590
(32) 優先日	平成23年6月23日 (2011.6.23)		弁護士 金本 恵子
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100105991
			弁理士 田中 玲子
		(74) 代理人	100119183
			弁理士 松任谷 優子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体吸収性微粒子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーがポリ（アルキレンオキシド）部分、カプロラクトン部分およびウレタン部分を含む構造単位由来のポリウレタンであるポリマー微粒子であって、0.01～100ミクロンの粒径を有し、1～3の範囲の分散性スパンを有する、ポリマー微粒子。

【請求項 2】

活性物質をさらに含む、請求項 1 に記載の微粒子。

【請求項 3】

活性物質がタンパク質またはペプチドである、請求項 2 に記載の微粒子。

【請求項 4】

15～80ミクロンの粒径を有する、注射用の請求項 1 に記載の微粒子。

【請求項 5】

1～3ミクロンの範囲の見かけの空気動力学径を有する、エアロゾルとして使用するための請求項 1 に記載の微粒子。

【請求項 6】

0.02～2ミクロンの粒径を有する、眼内使用のための請求項 1 に記載の微粒子。

【請求項 7】

動物の生理学的環境中で分解する、請求項 1～6 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 8】

ポリマーが完全に分解されるのにかかる時間が、1日～250週程度である、請求項 1

～ 7 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 9】

リン酸緩衝食塩水中 50 で 1 カ月後にポリマーの平均分子量の減少が 60 ～ 90 %、特に 70 ～ 85 % である、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 10】

リン酸緩衝食塩水中 37 で 6 カ月後にポリマーの平均分子量の減少が 30 ～ 80 %、特に 40 ～ 70 % である、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 11】

リン酸緩衝食塩水中における 37 での膨潤性が、1 ～ 500 % である、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の微粒子。

10

【請求項 12】

リン酸緩衝食塩水中における 37 での膨潤性が 10 ～ 100 % である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 13】

微粒子が活性物質をさらに含み、活性物質が 2 時間、24 時間、10 日、30 日、60 日、90 日または 120 日までに放出されるものである、請求項 2 ～ 12 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 14】

分散性スパン (dispersivity span) が 1.1 ～ 2.5、特に 1.2 ～ 2.0 の範囲にある、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の微粒子。

20

【請求項 15】

ヒトまたは動物患者の体内で完全に吸収される、請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 16】

ポリマーが

(a) カプロラクトンおよびポリ(アルキレンオキシド)部分の共重合単位を含むプレポリマーと；

(b) カプロラクトンおよび  $C_2 \sim C_6$  ジオールの共重合単位を含むポリカプロラクトンジオールと；

(c) ジイソシアネートと

30

を共に反応させることにより得ることができる、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の微粒子。

【請求項 17】

ポリ(アルキレンオキシド)部分が、ポリ( $C_2$ -アルキレンオキシド)若しくはポリ( $C_3$ -アルキレンオキシド)またはその混合物から選択される、請求項 16 に記載の微粒子。

【請求項 18】

$C_2 \sim C_6$  ジオールが、エチレングリコールまたはジエチレングリコールから選択される、請求項 16 または 17 に記載の微粒子。

【請求項 19】

40

活性物質を患者に送達するための組成物であって、請求項 2 ～ 18 のいずれかに記載の微粒子を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カプロラクトン、ポリオールおよびジイソシアネートを含む構造単位由来の生体吸収性 (bioresorbable) ポリマー微粒子、その製造ならびに医薬活性物質を送達するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

ポリカプロラクトン (PCL) は、最も一般的な、よく研究された生体吸収性ポリマーの1つである。PCLホモポリマーの反復分子構造は、5個の非極性メチレン基および単一の比較的極性のエステル基からなる。この高分子量ポリエステルは、従来、環状モノマー、すなわち、 $\epsilon$ -カプロラクトンの開環重合により製造される。重合を開始するために触媒を使用し、反応速度を制御し、平均分子量を調節するためにアルコールなどの開始剤を使用することができる。PCLは、60の低い融点および-60のガラス転移温度を有する優れた機械的特性の半結晶性(約40~50%)の、強く、延性の、疎水性ポリマーである。

#### 【0003】

ポリ(エチレングリコール)(PEG)は、生体適合性の高水溶性(親水性)ポリマーである。ポリ(エチレングリコール)は、繰返し単位-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-を含むポリ(エチレンオキシド)である。PEGは、60の低い融点および-55~-70のガラス転移温度を有する結晶性(約90~95%)ポリマーである。これらの二官能性化合物は、ヒドロキシル末端基を含み、これがジイソシアネートとさらに反応して鎖延長することができる、または開環重合のため開始剤として使用することができる。PEGは、架橋ポリウレタンヒドロゲル(EPO公開EP0016652およびEP0016654)ならびに直鎖状ポリウレタンヒドロゲル(PCT公開WO2004029125)に組み込まれる周知の構造単位である。

#### 【0004】

両親媒性ブロックコポリマー、例えば、PEG-PCLコポリマーが、ミセル担体、ポリマー小胞およびポリマーマトリクスとして医学および生物学の分野で近年注目を集めている。トリブロックコポリマーPCL-PEG-PCLは、ブレンド中で独特な相挙動および1種のブロックのみが可溶性である選択溶媒中で高分子ミセル様コア-シェルナノ構造を形成する能力を有する(J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem., 1997, 35, 709~714; Adv. Drug Delivery Rev., 2001, 53, 95~108)。

#### 【0005】

しかしながら、上記ポリマーは、いくつかの実用的欠点に悩まされている。分解速度および機構は、ポリマーの化学構造などのいくつかの因子、および分解媒体などの周囲環境条件に依存するように思われる。両親媒性ポリエステル分解プロセスでは2つの段階が同定されている。最初に、エステル結合のランダム加水分解性鎖切断により分解が進行し、分子量の減少をもたらす;第2の段階で、鎖切断に加えて測定可能な重量損失が観察される。別の知見は、ポリカプロラクトンが例えばポリ乳酸よりもはるかに遅く分解するというものである。ポリカプロラクトンの長い分解時間(約24カ月)は、通常医学用途にとって不利である。

#### 【0006】

特許公開WO2005/068533は、カプロラクトンおよびポリエチレングリコールのプレポリマーをジイソシアネートと反応させて形成される生分解性ポリウレタンポリマーを開示している。ポリマーは、薬物送達媒体、例えば、マイクロスフェアとして使用され得る。しかしながら、この公開は、第1のプレポリマーが高分子量PEGを含み、第2のプレポリマーが低分子量PEGを含むポリマーを明確には開示していない。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

我々の先行特許公開WO2008/047100は、活性物質の持続送達のためのカプロラクトン、ポリ(アルキレンオキシド)およびジイソシアネートに基づく構造単位由来の生体吸収性カプロラクトン-ポリウレタンポリマーを記載している。本発明の目的は、患者に投与するのに適した微粒子形態のこの一般的型のポリマーを提供することである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

10

20

30

40

50

本発明は、ポリマーがポリ（アルキレンオキシド）部分、カプロラクトン部分およびウレタン部分を含む構造単位由来のポリウレタンであるポリマー微粒子であって、0.01～100ミクロンの粒径を有するポリマー微粒子を提供する。

【0009】

微粒子は、一般的に、特に持続放出を目的とする医薬活性物質を含む。

【0010】

本発明はまた、微粒子の製造および活性物質を患者に送達するためのその使用に関する。

【0011】

粒径は、投与の標的および様式によって変わる。例えば、注射による投与を目的とする微粒子は、一般的に10～100ミクロン、特に15～80ミクロン、とりわけ20～60ミクロン、有利には25～50ミクロンの範囲の粒径を有し得る。エアロゾルとしての投与を目的とする微粒子は、1～3ミクロンの見かけの空気動力学径の範囲の粒径を有し得る。目への眼内投与を目的とする微粒子は、0.02～2ミクロン、特に0.05～1ミクロン、とりわけ0.1～0.5ミクロンの粒径を有し得る。好ましくは、粒径の変動の程度の指標である分散性スパン（dispersivity span）は、1～3、好ましくは1.1～2.5、とりわけ1.2～2.0の範囲にある。

10

【0012】

粒径はまた、活性物質の送達速度を含む活性物質の放出プロファイルおよび投与の全体時間も決定し得る。活性物質の放出は、微粒子の構造内からの活性物質の拡散によるものであり得る。放出はまた、例えば活性物質の脱出をもたらすカプロラクトン部分中のエステル結合の加水分解によるポリマーの分子量の減少によるポリマーの分解によるものであり得る。放出はまた、活性物質の遊離をもたらす、物理的侵食（physical erosion）によるポリマーの質量損失によるものであり得る。この侵食機構は、特に高分子量活性物質の放出に関連し得る。任意の所与の状況で、放出機構はこれら全ての複合相互作用であり、結果として選択される放出プロファイルに適した粒径の予測は困難である。

20

【0013】

最終的に、ポリマーは生体吸収され、患者の体から排出されるだろう。

【0014】

したがって、活性物質放出プロファイルはまた、通常は加水分解による、ポリマーの分解によるポリマーの分子量の減少に影響され得る。例えば、好ましいポリマーは、以下の通りリン酸緩衝食塩水（PBS）中でのインキュベーションにより測定される分解を有する：

30

50 で1カ月、分子量60～90%、特に70～85%の減少；および

37 で6カ月、分子量30～80%、特に40～70%の減少。

【0015】

活性物質の放出はまた、ポリマーの膨潤度（または膨潤率）にも影響される。高い膨潤度は、活性物質のより速い速度の放出をもたらし得る。37 のPBSへの好ましい膨潤性（swellability）は、0.5～1000%、1～500%、5～250%、10～100%、とりわけ20～70%である。特定の用途のためには、膨潤性は以下の範囲で選択され得る：10～30%、30～60%、60～100%、100～150%および150～225%。急速なポリマー分解および結果として急速な薬物放出を促進するための高い膨潤が肺送達に特に必要とされ得る。

40

【0016】

放出速度は、活性物質および選択された投与体制により決定される。活性物質を放出する全体時間は治療用途に依存し、時間、日、週、月またはさらには年の程度であり得る。好ましい放出時間は、名目上は（nominally）2時間、24時間、10日、30日、60日、90日および120日である。活性物質の全てが微粒子から放出され得る、またはよりもっともらしくは大部分、例えば元の薬物充填の60重量%、70重量%、8

50

0重量%、90重量%または95重量%が放出される。活性物質の初期バースト ( i n i t i a l b u r s t ) 送達、特別な用途を除いて一般的に回避されるべきである。一般的に、有効治療期間にわたる薬物の実質的に一定な放出が好まれるはずである。

【0017】

本発明の好ましい実施形態によると、ポリマーは、

(a) カプロラクトンおよびポリ(アルキレンオキシド)部分の共重合単位を含むプレポリマーと；

(b) カプロラクトンおよびC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>ジオールの共重合単位を含むポリカプロラクトンジオールと；

(c) ジイソシアネートと

を共に反応させることにより得ることができる。

【0018】

あるいは、本発明は、結合した言及成分(a)、(b)および(c)由来の部分を含むポリマーを提供する。

【0019】

好ましくは、プレポリマー(成分(a))のポリ(アルキレンオキシド)部分は、ポリ(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>アルキレンオキシド)またはその混合物から選択される。最も好ましいのは、例えばポリ(C<sub>2</sub>アルキレンオキシド)ジオール、すなわち、ポリ(エチレンオキシド)ジオール、例えばポリ(エチレングリコール)由来のポリ(C<sub>2</sub>アルキレンオキシド)である。一般的におよび望ましくは、ポリ(アルキレンオキシド)部分は、対象ポリマーが水性環境中で分解するのを助けるために水溶性であるべきである。

【0020】

ポリエチレンオキシドの一例であるポリ(エチレングリコール)は、エチレンオキシドをエチレングリコールに添加して構造H O ( C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O )<sub>n</sub> H (式中、nは分子量に依存する1~800の整数である)を有する二官能性ポリエチレングリコールを得ることにより調製され得る。ポリエチレンオキシドは、繰り返し単位(C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O )を含み、エチレンオキシドを、反応性水素原子を含む化合物に段階的に添加することにより好都合に調製される。

【0021】

本発明に使用するポリ(エチレングリコール)は、一般的に約200 g / m o l ~ 約35,000 g / m o l、特に約300 g / m o l ~ 約10,000 g / m o l、とりわけ約400 g / m o l ~ 約8000 g / m o l、例えば約400、600、2000、4000または8000 g / m o lの平均分子量を有する直鎖状ポリオールである。

【0022】

そのため、好ましくは、成分(a)は、カプロラクトンおよび比較的低~中範囲の分子量のポリ(エチレングリコール)のコポリマーを含む。

【0023】

成分(a)は、例えば、カプロラクトンとポリ(アルキレンオキシド)部分を含むポリオールとを共に重合して、対象ポリマーの調製にプレポリマーとして使用するための直鎖状ジヒドロキシル末端カプロラクトン-ポリ(アルキレンオキシド)コポリマーを得ることにより製造され得る。

【0024】

例えば、-カプロラク톤を、開環反応で、ポリ(エチレングリコール)と反応させて、対象ポリマーの調製にプレポリマーとして使用するための直鎖状ジヒドロキシ末端カプロラクトン-ポリ(エチレングリコール)コポリマーを得ることができる。

【0025】

このようなプレポリマーは、典型的にはA B A構造、例えば(C A P)<sub>n</sub>-P E G-(C A P)<sub>n</sub>、すなわち、P E G単位に隣接する連続カプロラクトン単位のブロックを有するもの、例えば-C A P-C A P-C A P-P E G-C A P-C A P-C A P-を有し、ポリカプロラクトンセグメントの各ブロック中のカプロラクTONの連続単位の平均数(す

10

20

30

40

50

なわち、 $n$ の値)は、一般的に約3～50の間、好ましくは約4～35の間、典型的には約5～31の間であり、例えば、5、9.5および31単位から選択される。

【0026】

典型的には、成分(a)の調製では、重合は触媒下で進行する。重合に有用な典型的な触媒は、第一スズオクトアート、アルミニウムイソプロポキシドおよび/またはチタン $n$ -ブトキシドである。

【0027】

当業者であれば、プレポリマー(成分(a))の調製で、本明細書中上記のように好ましくはポリ(エチレングリコール)(すなわち、PEG)であるポリ(アルキレンオキシド)部分を開始剤とみなすことができることは認識されよう。使用する正確な反応条件は当業者により容易に決定されよう。生成物に、弾性、分解および放出速度などの異なる特性が望まれる場合、この開環重合に他のモノマー、コポリマーおよび触媒を使用してもよく、このような他の成分の選択は当業者に明らかであろう。

【0028】

一般的に、プレポリマーの調製で、カプロラクトンと開始剤(例えば、PEG)のモル比は、一般的に5:1～最大100:1、例えば10:1～50:1、特に20:1～30:1の範囲にある。

【0029】

ポリカプロラクトンジオール(成分(b))の $C_2 \sim C_6$ ジオール成分は、プレポリマージオール成分(a)に含まれるポリ(アルキレンオキシド)部分と比べて比較的低い分子量を有する任意の有機ジオールであり得る。

【0030】

例えば、 $C_2 \sim C_6$ ジオールは、構造： $HO-(CH_2)_m-OH$ (式中、 $m$ は2～6から選択される数である)を有するジオール、例えば、1,2-エチレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオールまたは1,6-ヘキサンジオールから選択され得る。

【0031】

あるいは、 $C_2 \sim C_6$ ジオールは、ポリ(アルキレンオキシド)ジオールから選択される低分子量ポリマーまたはオリゴマーであるジオールから選択され得る。

【0032】

好ましくは、このようなポリ(アルキレンオキシド)ジオールは、ポリ( $C_2 \sim C_3$ アルキレンオキシド)ジオールまたはその混合物から選択される。最も好ましいのは、低分子量ポリ( $C_2$ アルキレンオキシド)ジオール、すなわち、低分子量ポリ(エチレンオキシド)ジオール、例えば低分子量ポリ(エチレングリコール)である。

【0033】

典型的には、低分子量ポリ(エチレングリコール)は以下の構造： $HO-(CH_2CH_2O)_n-H$ (式中、 $n$ は2または3から選択される数である)を有する、すなわち、低分子量ポリエチレングリコールが好ましい。代わりに好ましいジオールはエチレングリコール自体(すなわち、式中 $n$ が1である)である。

【0034】

最も好ましいジオールはジエチレングリコール、すなわち構造 $HO-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ を有するエチレングリコールダイマーである。

【0035】

一般的におよび望ましくは、 $C_2 \sim C_6$ ジオールは、対象ポリマーが水性環境中で分解するのを助けるために水溶性であるべきである。

【0036】

ポリカプロラクトンジオール(成分(b))のカプロラクトン部分は、好ましくは $\epsilon$ -カプロラクトン由来である。したがって、ポリカプロラクトンジオールは、好ましくはそれ自体がポリカプロラクトンジオールに組み込まれる開始剤として低分子量ジオールを使用して、開環反応で $\epsilon$ -カプロラクトンから得られる。例えば、このようなポリカプロラ

10

20

30

40

50

クトンジオールは、開環反応で、 $\epsilon$ -カプロラクトンおよびジエチレングリコールを反応させて直鎖状ジヒドロキシル末端ポリ(コ-カプロラクトン-ジエチレングリコール)を得ることにより調製され得る。ポリカプロラクトンジオールの調製に触媒を使用してもよい。適当な触媒としては、第一スズオクトアート、アルミニウムイソプロポキシドおよび/またはチタン $n$ -ブトキシドが挙げられる。

【0037】

カプロラクトンと低分子量ジオール開始剤の比は、当業者に容易に利用可能な原理にしたがって選択され得る。典型的には、低分子量ポリ(エチレングリコール)を低分子量ジオールとして使用する場合、カプロラクトン：エチレングリコールの比は約4：約2程度であり、コポリマーは例として以下の構造： $\text{OH}-\text{CAP}-\text{CAP}-\text{EG}-\text{EG}-\text{CAP}-\text{CAP}-\text{OH}$ （ここで、CAPは適当な配向の開いたカプロラクトン環、すなわち単位 $-(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または $-\text{O}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_5-$ を表し、EGはエチレングリコール単位を表す）を有し得る。コポリマー分子中のCAP単位の順および配置は変化し得ることが認識される。

10

【0038】

ジイソシアネート成分(c)は、好ましくは1,4-ブタンジイソシアネート、1,6-ヘキサメチレンジイソシアネートまたはL-リジンジイソシアネート等である。

【0039】

このようなジイソシアネートは、毒性分解生成物を回避すべき用途、例えば生物医学的用途に特に適している。

20

【0040】

1,4-ブタンジイソシアネートが好ましい。

【0041】

既知の生物医学的および生分解性ポリウレタンは、通常芳香族、環状脂肪族または脂肪族ジイソシアネートを含み、これらは分解すると毒性物質またはフラグメントを産生し得る。ポリウレタンの分解では、任意の未反応ジイソシアネート構造単位がその対応するアミンに加水分解することが一般的に認められている。これらのジアミンのほとんどは毒性、発癌性および/または変異原性であることが知られている。国際公開WO9964491では、非毒性1,4-ブタンジイソシアネート(BDI)の使用が、均一なブロック長を有する生物医学的ポリウレタンの製造で示されている。本発明の出願人は、1,4-ブタンジイソシアネートを使用することが、分解すると、哺乳動物細胞中に存在する、ブトレシンとしても知られている1,4-ブタンジアミンをもたらすので、いくつかの利点を有すると考えている(J. Polym. Bull., 1997, 38, 211~218)。

30

【0042】

したがって、本発明の少なくとも一実施形態の追加の利点は、非毒性、生体適合性ポリマーおよび分解生成物をもたらすポリウレタンの製造への生体適合性出発材料の使用である。

【0043】

しかしながら、分解生成物の毒性があまり重要ではない用途では、ポリウレタンを形成するために一般的に使用されている任意のジイソシアネート(上に列挙されているものを含み、ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネートおよびジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネートなどのジイソシアネートを含む)を使用することができる。

40

【0044】

本発明の生体吸収性ポリマーは、動物の生理学的環境中で分解することができ、分解生成物は腎臓を通して排出されるまたは完全に生体吸収される。1つの定義によると、生分解性ポリマーは、加水分解性または酸化的分解のための酵素または微生物を要する。しかし、一般に、生体内で経時的にその質量を喪失するポリマーは、吸収性(absorbable)、再吸収性(resorbable)、生体吸収性(bioresorbable)または生体分解性ポリマーと呼ばれる。この専門用語は、ポリマー分解様式にかかわ

50

らず、換言すれば酵素および非酵素分解の両方ならびに / あるいは侵食に関して本発明で適用される。

【 0 0 4 5 】

本発明のポリマーは、長期間にわたって水、緩衝水溶液、生理学的流体、土壌、堆肥、海水および淡水などの中で分解する。ポリマーの組成および温度が異なる分解速度をもたらし得るが、これは当業者により容易に決定され得る。時々、活性物質は、有意な質量損失（例えば、5重量%未満、2重量%未満または1重量%未満）が起こる前にほとんど送達されてしまう。他の場合、とりわけタンパク質の送達では、質量損失が活性物質の送達に有意に貢献し得る。

【 0 0 4 6 】

一般的に、使用中、ポリマーを 10 ~ 95 、好ましくは 25 ~ 45 、典型的には 30 ~ 38 、例えば 37 の温度に供することができる。

【 0 0 4 7 】

ポリマーが完全に分解する、すなわち、その質量の全てを失うのにかかる時間は、広く変化し得る、例えば典型的には1日~250週間、好ましくは1週間~150週間、好ましくは2週間~100週間、例えば2週間~60週間、例えば4週間または52週間程度である。

【 0 0 4 8 】

分解時間は目的とする最終用途に適合させることができる。

【 0 0 4 9 】

上に示すように、本発明の生体吸収性ポリマーを製造するために使用する重合プロセスは、典型的には高分子量ポリ（ブロック-カプロラクトン-co-PEG）ウレタンを得るための開環重合および重付加反応を含む。したがって、本発明はまた、ポリマーを製造するために使用するプロセスに及ぶ。

【 0 0 5 0 】

ポリマーは、

( 1 )

( a ) カプロラクトンおよびポリ（アルキレンオキシド）部分の共重合単位を含むプレポリマーと；

( b ) カプロラクトンおよび  $C_2 \sim C_6$  ジオールの共重合単位を含むポリカプロラクトンジオールと；

( c ) ジイソシアネートと  
を用意するステップと；

( 2 ) 成分 ( a )、( b ) および ( c ) を共に反応させるステップと  
により調製され得る。

【 0 0 5 1 】

対象ポリマーの調製では、プレポリマー成分 ( a ) を成分 ( b ) および ( c ) と反応させて最終ポリマーを得ることができる。好ましくは、プレポリマーを最初に例えば成分 ( b ) と混合する（例えば、ブレンドする）ことにより合わせて、その後成分 ( c ) ジイソシアネートと反応させる。

【 0 0 5 2 】

当業者であれば、他の様式の操作を使用してポリマーを製造することができることを認識する。

【 0 0 5 3 】

成分 ( a ) プレポリマーは、一般的にカプロラクトンおよびポリ（アルキレンオキシド）ジオールを共に重合することにより製造する。好ましくは、この重合反応中に触媒を使用する。反応は、好ましくは乾燥窒素ガスの雰囲気下などの不活性雰囲気下で行う。

【 0 0 5 4 】

適当な触媒としては、第一スズオクタート、アルミニウムイソプロポキシドおよび / またはチタン n - ブトキシドが挙げられる。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 5 5 】

異なるモル比の成分 ( a ) ( プレポリマー )、成分 ( b ) ( 例えば、ポリ ( コ - カプロラクトン - ジエチレングリコール ) ) およびジイソシアネート ( 例えば、 B D I ) を使用することにより、最終ポリマー生成物の相構造、分解速度および機械特性を適合させることができる。当業者であれば、最終所望ポリマー生成物特性を得るのに適当な成分比および反応時間、温度および他の条件を賢明に選択することができる。

## 【 0 0 5 6 】

一般的に、成分 ( a ) と成分 ( b ) と成分 ( c ) のモル比は、 $0.02 \sim 2.0 : 1.0 : 1.02 \sim 3.0$ 、特に  $0.15 \sim 1.5 : 1.0 : 1.2 \sim 2.5$ 、特に  $0.2 \sim 1.0 : 1.0 : 1.25 \sim 2.0$  の範囲にある。好ましい範囲は  $0.25 \sim 1.0 : 1.0 : 1.25 \sim 2.0$  である。

10

## 【 0 0 5 7 】

本明細書中上記のように、本発明は、典型的には対象生体吸収性ポリマーの製造に、開環重合および鎖延長反応を含む 2 段階重合法を使用する。このまっすぐな 2 段階プロセスは、ポリマー成分 ( a ) および ( b )、ならびに最終ポリマーの構造および特性を適合させるためのいくつかの汎用性のある可能性を提供するので、ポリマーを多種多様な目的に使用することが可能になる。記載する合成ステップ中、成分 ( a ) または ( b ) の製造中、あるいは最終ポリマーの調製中のいずれかで、多数のモノマーおよび低分子量ポリマーを導入することができる。したがって、モル組成を変化させることにより、上記材料を使用して、最終ポリマーで多種多様なポリマー特性を得ることができる。本発明は、限られた構造特性のバリエーション、遅い分解および溶解速度を含む、カプロラクトン / P E G に基づくコポリマーが遭遇する典型的な欠点の解決策を提供する。

20

## 【 0 0 5 8 】

一般的に、本発明で示されるポリウレタンの製造に、任意の従来重合反応器、例えばバッチ反応器、連続撹拌槽型反応器 ( C S T R )、押出機、反応射出成形 ( R I M )、反応塔、パイプ型反応器および / またはメルトミキサー ( m e l t m i x e r ) を使用することができる。これらの生分解性ポリマーのさらなる加工は、熱可塑性ポリマーに適した従来加工法、例えば射出成形、押出成形、引拔成形、ブロー成形、真空成形、溶液流延ならびに他の成形および流延技術、ならびに分散、発泡およびフィルム形成技術により行うことができる。

30

## 【 0 0 5 9 】

わずかな数種のモノマーおよびポリマーのみが適成型非毒性生体吸収性ポリマーに必要とされる要求を満たすように思われる。共重合を使用して分解速度を増加させることができ、コモノマーの構造、モル組成およびポリマー分子量を変化させることにより、カプロラクトンコポリマーの分解速度を変えることができる。分解媒体も分解挙動に影響を及ぼし得る。

## 【 0 0 6 0 】

本発明のポリマー微粒子は、通常、薬物送達装置として適用され得る。異なる充填薬物についての各個々の成分または相の透過性は、ポリマーに充填されている特定の薬物の特性に依存して大きく異なり得るので、各ブロックの非常に親水性および疎水性の性質を合わせた、高結晶性ブロックおよびゴム状ブロックからなるポリマーの相挙動は、ポリマーを薬物送達システムとして望ましいものにする。さらに、本発明の柔軟なプロセスにより、選択されるポリマーの特性を所望の薬物に合わせること、およびどのように薬物が充填され、その後ポリマーから放出されるかを適合させることが可能になる。これにより、選択薬物についての所望の放出プロファイルを生み出す機会が提供される。

40

## 【 0 0 6 1 】

本発明の生体吸収性ポリマー微粒子は広範囲の用途に適用することができ、このような用途は本発明の範囲に含まれる。ポリマー微粒子を薬物送達システム用のマトリクスとして使用することができる。潜在的に任意の薬物を本発明の生体吸収性ポリマー微粒子に充填することができる。微粒子を別々の単離粒子としてまたは微粒子が固体マトリクスに融

50

合した形態で使用する事ができる。

【0062】

そのため、本発明はまた、活性物質を含む生体吸収性ポリマー微粒子を含む制御放出組成物を提供する。活性物質は、ヒトまたは動物用途の医薬活性物質であり得る。制御放出組成物の特定の特徴は、ラクチドもグリコリド内容物も用いずに速い薬物放出を達成することができることである。

【0063】

本発明のポリマー微粒子は、当業者に容易に利用可能な技術のいずれかを使用して調製することができる。特に、微粒子は、二重エマルジョン技術を使用して微粒子を沈殿させることによりうまく調製されてきた。水中油中水型(W/O/W)エマルジョン技術では、活性物質を水に溶解して溶液を得て、この溶液を、溶解ポリマーを含む有機溶媒(「油」)に乳化して油中水型エマルジョンを得る。次いで、このエマルジョンを水にホモジナイズして最終水中油中水型エマルジョンを形成する。次いで、溶媒を例えば蒸発により除去して微粒子を沈殿させる。

【0064】

水中油中固体型(S/O/W)技術では、固体形態の活性物質を(W/O/W技術の活性物質溶液ではなくて)油に乳化する。固体活性物質を単独で使用してもよい。タンパク質およびペプチドの場合、活性物質を、単独でまたは共結晶性(c o - c r y s t a l l i n e)材料(例えば、アミノ酸)と共に再結晶して単結晶または共結晶を形成することができる。固体活性物質をタンパク質コーティングされた微結晶の形態で使用してもよい。結晶の粒径は1~50ミクロン、とりわけ2~25ミクロンの領域にあり得る。

【0065】

微粒子は、添加界面活性物質、例えばT w e e nの存在下でも非存在下でも調製することができる。界面活性物質の使用は、より大きな微粒子サイズを支持する傾向がある。

【0066】

特に興味深い医薬活性物質としては、インターフェロン、および、インスリン、ヒト成長ホルモン、リユープロリドなどのタンパク質；オキシトシン拮抗薬などのペプチド；酵素および酵素阻害剤；ベンゾジアゼピン(例えば、ミダゾラム)；抗片頭痛薬(例えば、トリプトファン、エルゴタミンおよびその誘導体)；抗感染症薬(例えば、アゾールおよび、細菌性膣症もしくはカンジダ用の治療薬)；ならびに眼科用薬(例えば、ラタノプロスト)が挙げられる。

【0067】

活性物質の詳細なリストとしては、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、抗ムスカリン薬、プロスタグランジン類似体、プロトンポンプ阻害剤、アミノサリチル酸、副腎皮質ステロイド、キレート剤、強心配糖体、ホスホジエステラーゼ阻害剤、チアジド、利尿薬、炭酸脱水酵素阻害剤、降圧薬、抗がん剤、抗うつ薬、カルシウムチャネル遮断薬、鎮痛薬、オピオイド拮抗薬、抗血小板薬、抗凝固薬、線維素溶解剤、スタチン、アドレナリン受容体作動薬、遮断薬、抗ヒスタミン薬、呼吸刺激薬、粘液溶解薬(mucolytic)、去痰薬、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、抗不安薬、統合失調症治療薬、三環系抗うつ薬、5HT<sub>1</sub>拮抗薬、アヘン剤、5HT<sub>1</sub>作動薬、制吐薬、抗てんかん薬、ドーパミン作動薬、抗生物質、抗真菌薬、駆虫薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬、抗糖尿病薬、インスリン、甲状腺毒素、女性ホルモン、男性ホルモン、抗エストロゲン薬、視床下部、下垂体ホルモン、下垂体後葉ホルモン拮抗薬、抗利尿ホルモン拮抗薬、ビスホスホネート、ドーパミン受容体刺激薬、アンドロゲン、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、局所麻酔薬、鎮静薬、抗乾癬薬(antipsoriatic)、銀塩、局所抗菌薬、ワクチンが挙げられる。

【0068】

本発明の実施形態を、単なる例として記載する。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】動的光散乱により決定される、実施例11で調製した微粒子の粒度分布を示す図

である。

【図2】実施例17で調製した微粒子のSEM像を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0070】

ポリウレタンの合成は2段階重合反応である。第1のステップは、PEGおよび触媒としての第一スズオクトアートを使用したカプロラクトンの開環であり、プレポリマーと呼ばれるPCL-PEG-PCLブロックコポリマーをもたらす。次いで、プレポリマーをポリカプロラクトン-ジオールおよびブタンジイソシアネートを用いて鎖延長して最終生分解性ポリウレタンを形成する。ポリカプロラクトン-ジオールは、カプロラクトンおよびジエチレングリコールの反応生成物である。最終ポリマーは、硬質ブロックおよび軟質ブロックへのマイクロスフェア分離を受けると考えられているので、セグメント化ポリウレタンと呼ぶことができる。非常に大まかに言えば、軟質ブロックはプレポリマーで構成されており、硬質ブロックはポリカプロラクトン-ジオールおよびウレタン部分（ジイソシアネート由来）で構成されている。

【0071】

我々は、生分解性ポリマーマトリクスからの生理活性化合物の制御放出を可能にする媒体を製造するために、生理活性分子を生分解性ポリウレタンから作られたマイクロスフェアに組み込んでいる。この実験研究の目的は、エマルジョン溶媒蒸発技術を使用して固体または水性形態のいずれかの代表的なタンパク質分子としてウシ血清アルブミン（BSA）を使用して微粒子を合成することであった。このプロセス中、生理活性分子をポリマーマイクロスフェアに封入し、次いでこれを回収することができる。水中油中水型（w/o/w）エマルジョンでは、水性形態の生理活性分子を有機溶媒に溶解したポリマーとホモジナイズして油中水型エマルジョンを形成する。次いで、このw/o/wエマルジョンを第2の水相に移し、再度ホモジナイズして最終w/o/wエマルジョンを形成する。

【0072】

生理活性分子を固体形態のポリマー相に直接添加して、最終水中油中固体型（s/o/w）エマルジョンを形成することもできる。固体形態の生理活性物質を有機溶媒に溶解したポリマーとホモジナイズして油中固体型エマルジョンを形成する。次いで、このs/o/wエマルジョンを水相に移し、ホモジナイズして最終s/o/wエマルジョンを形成する。我々は、再結晶した単結晶または共結晶としての、水性または固体形態のBSAを使用して形成したBSAを含む微粒子の粒径および分布を試験した。実験は、界面活性物質（Tween 80、PEG 6000、PVPおよびPVA）の存在下および非存在下の両方で行った。PVPはポリビニルピロリドンであり、PVAはポリ酢酸ビニルである。

【実施例1】

【0073】

その後のポリウレタン合成のための異なる構造およびブロック長を有する直鎖状生体吸収性プレポリマーの製造

PEGブロック（400、2000および8000 g/mol）とカプロラクトンブロック（500～3500 g/mol）の長さを変化させた。標的プレポリマー分子量は、7000～11000 g/molの間となるように選択した。プレポリマーバッチサイズは約500～600 gとした。プレポリマーを、以下の通りその組成を変化させて調製した（表1参照）：バッチA）プレポリマーAを、7418 g/molの理論分子量を標的にして、PEG 400 32.01 g（16.0 mol %）、カプロラクトン 561.58 g（98.4 mol %）およびスズ（II）オクトアート 0.608 g（0.03 mol %）から作った、バッチB）プレポリマーBを、7592 g/molの理論分子量を標的にして、PEG 2000 149.81 g（2.0 mol %）、カプロラクトン 418.84 g（97.9 mol %）およびスズ（II）オクトアート 0.45 g（0.03 mol %）から作った、バッチC）プレポリマーCを、9027 g/molの理論分子量を標的にして、PEG 8000 461.93 g（10.0 mol %）、カプロラクトン 59.30 g（90.0 mol %）およびスズ（II）オクトアート 0.07 g（0.03

mol %) から作った、バッチ D) プレポリマー D を、7592 g/mol の理論分子量を標的にして、PEG 2000 394.86 g (2.0 mol %)、カプロラクトン 1103.95 g (97.97 mol %) およびスズ (II) オクタート 1.20 g (0.03 mol %) から作った。

【0074】

【表 1】

表 1. 本発明の合成プレポリマー

プレポリマー名 称	PEG	プレポリマ ーの理論 MW	PCAP ブロ ックの理論 MW	PCAP ブロ ック中の CL 単位の数	反応温度 (°C)、時間
プレポリマー A	400	7418	3509	31	155, 5 時間
プレポリマー B	2000	7592	2796	24.5	155, 6 時間
プレポリマー C	8000	9027	514	4.5	155, 5 時間
プレポリマー D	2000	7592	2796	24.5	155, 5 時間

10

20

【0075】

分子量 (Mn および Mw) と分子量分布を、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) システムと組み合わせた三倍角光散乱 (triple angle light scattering) により種々のプレポリマーについて測定した。表 2 を参照されたい。

【0076】

【表 2】

表 2. 光散乱と結合した SEC を使用してプレポリマーを特徴づけた。

プレポリマー名称	Mn (g/mol)	MWD SEC
	SEC	
プレポリマー A	10,711	1.34
プレポリマー B	9,072	1.27
プレポリマー C	10,525	1.00
プレポリマー D	13,731	1.43

30

40

【実施例 2】

【0077】

直鎖状生体吸収性ヒドロゲルプレポリマーおよびポリマー (プレポリマー A およびポリマー 1) の製造

攪拌タンク型反応器に、乾燥 PEG 400 (MW 400 g/mol) 32.01 g (16.0 mol %)、カプロラクトン 561.58 g (98.4 mol %) およびスズ (II) オクタート 0.608 g (0.03 mol %) をこの順で供給した。乾燥窒素を反応器に連続的にパージした。反応器を油浴および 60 rpm の混合速度を使用して 155 に予熱した。PEG 400 を反応器に添加する前にロータリーエバポレーター (rot a - e v a p o r a t o r) で乾燥および溶融させた。次いで、 - カプロラクトンを添

50

加し、最後に触媒スズ（II）オクトアートを添加した。PEG-PCCLプレポリマーの予備重合時間は5時間とした。プレポリマーの理論分子量は7418 g/molであった。

#### 【0078】

ポリマー調製のために、低分子量ポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）ジオール（MW530 g/mol）（PCLDI）6.60 gおよび上記プレポリマー90.2 gを反応器に添加する前にロータリーエバポレーターで乾燥および溶融させた。乾燥窒素を反応器に連続的にパージした。反応器を油浴および75 rpmの混合速度を使用して110℃に予熱した。1:1:2のモル比のPEG-PCCLプレポリマー:PCLDI:BDIで1,4-ブタンジイソシアネート（BDI）2.21 mlを反応器に供給した。重合時間は6分とした。ポリマーをアルミニウムパンにこすり落とし、さらなる試験のためにデシケーター中で保管した（ポリマー1）。

10

#### 【0079】

DSC分析により、ガラス転移温度（ $T_g$ ）および融点（ $T_m$ ）がそれぞれ-57.1℃および52.2℃であることが明らかになった。

#### 【実施例3】

#### 【0080】

異なる構造の直鎖状生体吸収性ポリマーの製造

プレポリマーB（実施例1の表1）およびポリカプロラクトンジオール（MW約530 g/mol）を、予熱した（110℃）反応器に供給する前に、真空下90℃で少なくとも1時間混合、乾燥および溶融させた。反応混合物を窒素下で混合（75 rpm）した。1,4-ブタンジイソシアネートを反応器に供給した。プレポリマー、ポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）ジオールおよびBDI間のモル比は1:1:2とした。反応時間は13分とした。

20

#### 【0081】

DSC分析により、-53.7℃および1.6℃の2つのガラス転移温度（ $T_g$ ）が存在することと融点（ $T_m$ ）が51.3℃であることが明らかになった。

#### 【実施例4】

#### 【0082】

異なる構造の直鎖状生体吸収性ポリマーの製造

プレポリマーが実施例1の表1のプレポリマーCであることを除いて、実施例3のように鎖延長重合を行った。反応時間は15分とした。

30

#### 【0083】

DSC分析により、ガラス転移温度（ $T_g$ ）および融点（ $T_m$ ）がそれぞれ-59.1℃および53℃であることが明らかになった。

#### 【実施例5】

#### 【0084】

異なる構造の直鎖状生体吸収性ポリマーの製造

プレポリマーが実施例1の表1のプレポリマーCであることとプレポリマー、ポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）ジオールおよびBDI間のモル比が0.25:1.75:2であることを除いて、実施例3のように鎖延長重合を行った。反応時間は12分とした。

40

#### 【0085】

DSC分析により、ガラス転移温度（ $T_g$ ）が-38.6℃であることと51.1℃および95.9℃の2つの溶融吸熱（ $T_m$ ）が存在することが明らかになった。

#### 【実施例6】

#### 【0086】

異なる構造の直鎖状生体吸収性ポリマーの製造

プレポリマーが実施例1の表1のプレポリマーCであることとプレポリマー、ポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）ジオールおよびBDI間のモル比が0.05:1.95:2であることを除いて、実施例3のように鎖延長重合を行った。反応時間は20分とした。

50

## 【実施例 7】

## 【0087】

異なる構造の直鎖状生体吸収性ポリマーの製造

プレポリマーが実施例 2 の表 1 のプレポリマー D であることを除いて、実施例 3 のように鎖延長重合を行った。反応時間は 20 分とした。

## 【0088】

DSC 分析により、ポリマーが  $-62.5$  および  $10.6$  のガラス転移温度 ( $T_g$ ) を有することと融点 ( $T_m$ ) が  $52.3$  であることが明らかになった。

## 【0089】

## 【表 3】

表 3. 本発明に関する合成生体吸収性ポリマー

ポリマー 名称	PEG	プレポリ マー名称	プレポ リマー の理論 MW	CAP ブ ロック の理論 MW	プレポ リマー	CAP ジ オール モル比	BDI	反応温 度(°C)、 時間
ポリマー 1	400	プレポリ マー A	7418	3509	1	1	2	110, 6 分
ポリマー 2	2000	プレポリ マー B	7592	2796	1	1	2	110, 13 分
ポリマー 3	8000	プレポリ マー C	9027	514	1	1	2	110, 15 分
ポリマー 4	8000	プレポリ マー C	9027	514	0.25	1.75	2	110, 12 分
ポリマー 5	8000	プレポリ マー C	9027	514	0.05	1.95	2	110, 20 分
ポリマー 6	2000	プレポリ マー D	7592	2796	1	1	2	110, 20 分

## 【実施例 8】

## 【0090】

選択された数の生体吸収性ポリマーについて分子量決定を行った。これを表 4 に示す。ポリマーの分子量はその機械的特性を決定し、その分解特性に影響を及ぼす。そのため、分子量値を決定することの重要性は明らかである。

## 【0091】

これらの型のポリマーは、最も良い場合でも  $100,000 (M_n)$  の分子量を有すると予想される。合理的な機械的特性を有するまたは化合物をポリマーとみなすための  $M_n$  についての最小値は  $30,000$  である。本発明では、 $M_n$  の分子量値は我々の期待値を超え、ほとんどの場合で約  $80,000$  の値が得られた。

## 【0092】

## 【表 4】

表 4. 選択された生体吸収性ポリマーについての分子量分析

実施例 番号	ポリマー 名称	PEG	プレポリマー名 称	Mw (g/mol) SEC	Mn (g/mol) SEC	MWD SEC
2	ポリマー1	400	プレポリマーA	158,124	88,428	1.79
3	ポリマー2	2000	プレポリマーB	132,328	77,345	1.71
4	ポリマー3	8000	プレポリマーC	100,009	83,869	1.19
5	ポリマー4	8000	プレポリマーC	116,019	94,375	1.24
6	ポリマー6	2000	プレポリマーD	80,992	56,215	1.45

10

## 【実施例 9】

## 【0093】

ホットプレスを使用した熱可塑性ポリマーの加工 - フィルム製造

表 3 の生体吸収性ポリマー 1、2、3、4 および 6 を、ホットプレスを使用して加工する前に真空下で一晩乾燥させた。上および下プレート温度を 160 に設定した。2 枚のテフロンシートを型とホットプレートの間に置いた。溶融時間は 2 分とし、引き続いて圧力 (約 170 bar) 下で 30 秒維持した。正確な量のポリマーを使用して型に充填した。室温に冷却した後、試料を機械的に打ち抜き、さらなる分析のために冷凍庫に保った。

20

## 【実施例 10】

## 【0094】

リン酸緩衝食塩水溶液中 37 および 50 でのポリマー分解および膨潤研究

合成ポリマーの生体吸収性およびその生理活性薬剤を放出する能力を証明するために、いくつかのポリマーを選択して生分解および膨潤試験を行った。

## 【0095】

30

分解試験および膨潤用のポリマー試料は、フィルムをホットプレスし、そこから標本を打ち抜くことにより、生分解性ポリマーから製造した。2 種の異なる型の分解試験が存在した: pH 7.4 のリン酸緩衝食塩水溶液中 37 で 12 カ月間の試験および pH 7.4 のリン酸緩衝食塩水溶液中 50 で 12 カ月間の加速試験 (適切な場合)。初めに、試料を毎週、そして 1 カ月後には 1 カ月に 1 回またはさらに少ない頻度で採取した。

## 【0096】

ポリマー 1 についての分解および膨潤結果は表 5 に見ることができる。

## 【0097】

## 【表 5】

表 5. 37℃および 50℃の PBS 緩衝液中でインキュベートしたポリマー1 の膨潤および侵食

インキュベーション時間	平均膨潤 (%)		残っている平均質量 (%)	
	37℃	50℃	37℃	50℃
1 日	1	2	99	99
1 週間	0	1	99	99
1 カ月	1	0	99	99
2 カ月	-1	1	97	99
3 カ月	0	1	98	98
6 カ月	1	0	99	98
12 カ月	-	-	98	87

## 【 0 0 9 8 】

ポリマー 2 についての分解および膨潤結果は表 6 に見ることができる。

## 【 0 0 9 9 】

## 【表 6】

表 6. 37℃および 50℃の PBS 緩衝液中でインキュベートしたポリマー2 の膨潤および侵食

インキュベーション時間	平均膨潤 (%)		残っている平均質量 (%)	
	37℃	50℃	37℃	50℃
1 日	17	30	98	99
1 週間	18	31	99	99
1 カ月	19	21	99	99
2 カ月	17	29	99	99
3 カ月	17	31	99	97
6 カ月	20	30	99	96
12 カ月	ND	ND	98	91

## 【 0 1 0 0 】

ポリマー 3 についての分解および膨潤結果は表 7 に見ることができる。このポリマーの P B S への溶解は速かったので、膨潤測定は試験の最初の 5 分で可能であるだけであった。

## 【 0 1 0 1 】



## 【表 7】

表 7. 37℃および 50℃の PBS 緩衝液中でインキュベートしたポリマー3 の膨潤および侵食

インキュベーション時間	平均膨潤 (%)		残っている平均質量 (%)	
	37℃	50℃	37℃	50℃
1 分	91	ND	ND	ND
2 分	108	ND	ND	ND
3 分	107	ND	ND	ND
4 分	164	ND	ND	ND
5 分	212	ND	ND	ND

10

## 【 0 1 0 2 】

ポリマー 4 についての分解および膨潤結果は表 8 に見ることができる。このポリマーの PBS への溶解は速かったので、膨潤および侵食測定は試験の最初の 6 時間で可能であるだけであった。

20

## 【 0 1 0 3 】

## 【表 8】

表 8. 37℃および 50℃の PBS 緩衝液中でインキュベートしたポリマー4 の膨潤および侵食

インキュベーション時間	平均膨潤 (%)		残っている平均質量 (%)	
	37℃	50℃	37℃	50℃
1 時間	150	143	91	91
2 時間	221	231	88	88
3 時間	254	234	84	91
4 時間	237	244	83	79
6 時間	282	244	81	63

30

## 【 0 1 0 4 】

ポリマー 6 についての分解および膨潤結果は表 9 に見ることができる。

## 【 0 1 0 5 】

40

## 【表 9】

表 9. 37℃および 50℃の PBS 緩衝液中でインキュベートしたポリマー6 の膨潤および侵食

インキュベーション 時間	平均膨潤 (%)		残っている平均質量 (%)	
	37℃	50℃	37℃	50℃
1 日	18	33	98	99
1 週間	18	33	99	99
1 カ月	18	38	99	99
2 カ月	19	43	99	99
3 カ月	19	45	99	97
6 カ月	ND	ND	99	96

## 【実施例 11】

## 【0106】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標) を用いたジクロロメタン (DCM) 溶液中 5 % ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 6 0.5 g を DCM 10 g に溶解し、油相 (O) を形成した。ウシ血清アルブミン (BSA) 0.1 g を蒸留水 ( $dH_2O$ ) 0.5 g に溶解して内水相 ( $W_1$ ) を形成した。Tween 80 (登録商標) 1.5 g を  $dH_2O$  48.5 g に溶解して外水相 ( $W_2$ ) を形成した。 $W_1$  および O を、高せん断ミキサーを使用して 4000 rpm で 5.5 分間ホモジナイズして油中水型 ( $W_1/O$ ) エマルジョンを形成した。結果として生じた  $W_1/O$  エマルジョン 5 g を外水相 ( $W_2$ ) に移し、7000 rpm でホモジナイズして最終水中油中水型 ( $W_1/O/W_2$ ) エマルジョンを形成した。油相から溶媒を除去するために、エマルジョンを、マグネチックスターラーを使用して 650 rpm で 24 時間撹拌した。

## 【実施例 12】

## 【0107】

界面活性物質を用いない DCM 溶液中 5 % ポリマーを使用した微粒子の調製

外水相が  $dH_2O$  50 g のみからなることを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

## 【実施例 13】

## 【0108】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標) を用いた固体タンパク質配合物、DCM 溶液中 5 % ポリマーを使用した微粒子の調製

BSA を水相に相対して固体配合物に使用した (バリンとの共結晶として) ことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。この固体 BSA 配合物 0.1 g を油相に直接添加し、ホモジナイズして油中固体型 (s/o) エマルジョンを形成した。

## 【実施例 14】

## 【0109】

界面活性物質を用いない固体タンパク質配合物、DCM 溶液中 5 % ポリマーを使用した微粒子の調製

BSA を水相に相対して固体配合物に使用した (バリンとの共結晶として) ことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。この固体 BSA 配合物 0.1 g を油相に直接添加し、ホモジナイズして油中固体型 (s/o) エマルジョンを形成した。外水相は  $dH_2$

O 50 gのみからなっていた。

【実施例 15】

【0110】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標)を用いた DCM 溶液中 2.5% ポリマーを使用した微粒子の調製

2.5% ポリマー溶液を形成するためのポリマー 0.25 g を DCM 10 g に溶解したことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 16】

【0111】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標)を用いた DCM 溶液中 5% ポリマーを使用した微粒子の調製

( $W_1/O$ ) エマルジョンの  $W_2$  への添加速度を減少させたことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 17】

【0112】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標)を用いた酢酸エチル (EA) 溶液中 1% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.1 g を EA 10 g に溶解したことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 18】

【0113】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標)を用いた EA 溶液中 2.5% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.25 g を EA 10 g に溶解したことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 19】

【0114】

界面活性物質として Tween 80 (登録商標)を用いた EA 溶液中 5% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.5 g を EA 10 g に溶解したことを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 20】

【0115】

界面活性物質として PEG 6000 を用いた EA 溶液中 1% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.1 g を EA 10 g に添加し、外水相が  $dH_2O$  48.5 g 中 PEG 6000 1.5 g からなることを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 21】

【0116】

界面活性物質として PVP を用いた EA 溶液中 1% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.1 g を EA 10 g に添加し、外水相が  $dH_2O$  48.5 g 中 PVP 1.5 g からなることを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 22】

【0117】

界面活性物質として PVA を用いた EA 溶液中 1% ポリマーを使用した微粒子の調製

ポリマー 0.1 g を EA 10 g に添加し、外水相が  $dH_2O$  48.5 g 中 PVA 1.5 g からなることを除いて実施例 11 のように配合物を調製した。

【実施例 23】

【0118】

微粒子の粒径決定

10

20

30

40

50

動的光散乱は、形成した微粒子の粒度分布を決定するために使用することができる方法である。動的光散乱粒度測定では、体積中位径  $D(v, 0.5)$  は粒度分布の 50 % が上にあり、50 % が下にある直径である。 $D(v, 0.9)$  は、体積分布の 90 % がこの値より下にある値である。 $D(v, 0.1)$  は、体積分布の 10 % がこの値より下にある値である。スパンは、以下の式で示される、10 %、50 % および 90 % 分位数 (quantile) に基づく分布の幅である：

【0119】

【数1】

$$\text{スパン} = \frac{D[v, 0.9] - D[v, 0.1]}{D[v, 0.5]}$$

10

【0120】

種々の微粒子調製物を溶媒除去および遠心分離後に回収し、2000 rpm で攪拌ながら、Malvern Mastersizer 中  $dH_2O$  (分散媒体として作用する) に直接添加して測定した。図1は、実施例11で調製した微粒子から得られた典型的な粒度分布曲線を示している。

【0121】

表10は、実施例11、実施例12、実施例13、実施例14、実施例15、実施例16、実施例18、実施例19、実施例20、実施例21、実施例22で調製した微粒子についての平均粒径 ( $D(v, 0.5)$ ) および粒度分布 (スパン) を要約している。

20

【0122】

## 【表 10】

表 10. 実施例 11～実施例 22 で調製した種々の微粒子調製物の  $D(v, 0.5)$  およびスパン

微粒子	バッチ番号	
	$D(v, 0.5)$	スパン
実施例 11	39.8	1.5
実施例 12	68.9	1.3
実施例 13	26.8	2.3
実施例 14	117.3	3.5
実施例 15	98.3	6.8
実施例 16	71.2	1.8
実施例 18	23.2	7.1
実施例 19	50.8	2.7
実施例 20	1621.5	1.3
実施例 21	31.2	8.2
実施例 22	23.9	8.0

10

20

30

## 【実施例 24】

## 【0123】

40

## 微粒子の画像分析

走査型電子顕微鏡法 (SEM) は、粒子形態を研究するために一般的に使用される技術である。実施例 17 で調製した微粒子を Polaron SC515 SEMコーティングシステムを使用した画像法の前に金コーティングした。次いで、これらを JEOL 6400 走査型電子顕微鏡で観察した。画像を、Scandiumソフトウェアを使用してとらえた。図 2 は、10 ミクロン未満の大きさの平均粒径を有する概して球形の粒子の形成を示している。

【図 1】

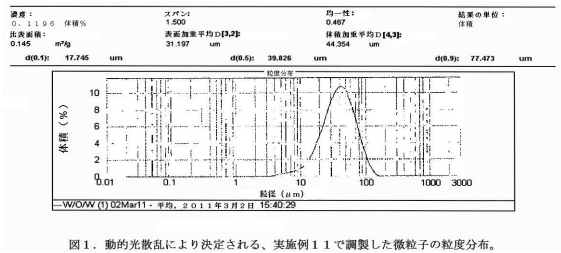


図 1. 動的光散乱により決定される、実施例 1 1 で調製した微粒子の粒度分布。

【図 2】

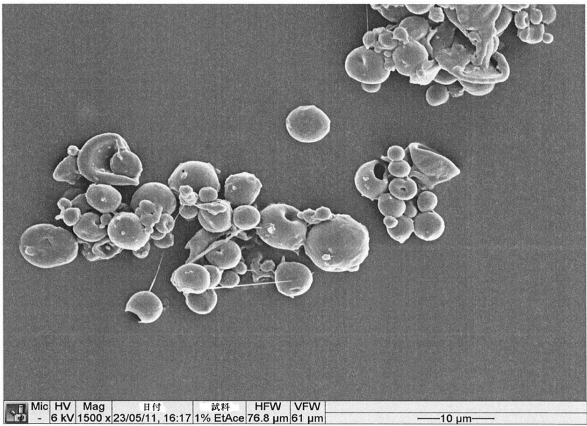


図 2. 実施例 1 7 で調製した微粒子の SEM 像。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
C 0 8 G	18/42	(2006.01)	C 0 8 G	18/42	0 8 0
C 0 8 G	18/48	(2006.01)	C 0 8 G	18/48	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)	A 6 1 K	31/5575	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	5/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 7
			A 6 1 P	43/00	1 1 2

(74)代理人 100114465

弁理士 北野 健

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(74)代理人 100149076

弁理士 梅田 慎介

(72)発明者 ロス, アリステアー

イギリス ジー 7 4 5 ピーピー イースト キルブライド, ビール パーク キャンパス, レッドウッド プレイス 1

(72)発明者 ロー, ジェニファー, エス.

イギリス ジー 4 オーアールイー グラスゴー, ユニバーシティ オブ ストラスクライド, ストラスクライド インスティテュート オブ ファーマシー アンド バイオメディカル サイエンス内

(72)発明者 マクインズ, フィオナ, イー.

イギリス ジー 4 オーアールイー グラスゴー, ユニバーシティ オブ ストラスクライド, ストラスクライド インスティテュート オブ ファーマシー アンド バイオメディカル サイエンス内

審査官 中川 裕文

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 2 2 7 4 ( J P , A )

特開平 0 6 - 0 7 2 8 6 3 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 0 6 9 9 1 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 0 2 7 8 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 8 J 3 / 0 0 - 3 / 2 8

9 9 / 0 0

C 0 8 G 1 8 / 0 0 - 1 8 / 8 7

7 1 / 0 0 - 7 1 / 0 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

3 8 / 0 0

4 5 / 0 0

3 1 / 5 5 7 5

4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
A 6 1 P      3 / 1 0  
              5 / 1 0  
              2 7 / 0 2  
              3 1 / 1 2  
              4 3 / 0 0