

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6949820号
(P6949820)

(45) 発行日 令和3年10月13日(2021.10.13)

(24) 登録日 令和3年9月27日(2021.9.27)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 47/34	(2017.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
A 61 K 47/18	(2006.01)

請求項の数 17 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-506344 (P2018-506344)
(86) (22) 出願日	平成28年8月3日(2016.8.3)
(65) 公表番号	特表2018-522906 (P2018-522906A)
(43) 公表日	平成30年8月16日(2018.8.16)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/045334
(87) 國際公開番号	W02017/024027
(87) 國際公開日	平成29年2月9日(2017.2.9)
審査請求日	令和1年8月2日(2019.8.2)
(31) 優先権主張番号	62/200, 198
(32) 優先日	平成27年8月3日(2015.8.3)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/275, 407
(32) 優先日	平成28年1月6日(2016.1.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	518038146 トルマー インターナショナル リミテッド アイルランド国 ティーO2 ティー29 2 ダブリン 2, フィッツウィリアム プレイス, フィッツウィリアム ホール
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬物の持続投与のための液体ポリマー送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物の体内への投与のための液体ポリマー組成物であって、前記液体ポリマー組成物が、

- a . 少なくとも 1 つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルと、
- b . 生体適合性有機溶媒と

を含み、前記生分解性液体ポリエステルが、ラクチドモノマー残基を含み、モノマー残基が、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択され、

前記生分解性液体ポリエステルが、約 5 kDa ~ 約 40 kDa の間の重量平均分子量を有する、液体ポリマー組成物。 10

【請求項 2】

前記カルボン酸末端基が、GABA (ガンマ - アミノ酪酸) 、GHB (ガンマ - ヒドロキシ酪酸) 、乳酸、グリコール酸、クエン酸、およびウンデシレン酸からなる群より選択される開始剤から形成される、請求項 1 に記載の液体ポリマー組成物。

【請求項 3】

前記生分解性液体ポリエステルが、少なくとも約 50 % のラクチドモノマー残基を含む、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

【請求項 4】

前記生分解性液体ポリエステルが、約 50 % 以下のモノマー残基を含み、前記モノマー

10

20

残基が、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

【請求項 5】

前記生分解性液体ポリエステルが、約 25 : 75 ~ 約 75 : 25 のラクチドとカプロラクトンまたはトリメチレンカーボネートとのモル比を有する 2 つのモノマーのコポリマーを含む、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

【請求項 6】

前記生分解性液体ポリエステルが、75 : 25 ラクチド : カプロラクトンおよび 75 : 25 ラクチド : トリメチレンカーボネートからなる群より選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

10

【請求項 7】

前記生体適合性有機溶媒が、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアルコール、ポリヒドロキシアルコールのエステル、ケトン、およびエーテルからなる群より選択される 1 種または複数の有機溶媒を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

【請求項 8】

前記生体適合性有機溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) 、2 - ピロリドン、N - エチル - 2 - ピロリドン、N - シクロヘキシル - 2 - ピロリドン、N - ヒドロキシエチル - 2 - ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、酢酸、乳酸、エタノール、プロパノール、乳酸メチル、乳酸エチル、酢酸メチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール、グリセロールホルマール、イソプロピリデングリセロール、ジメチルスルホキシド、- カプロラクトン、ブチロラクトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、1,3 - ブチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される 1 種または複数の有機溶媒を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

20

【請求項 9】

動物の体内への投与のための液体ポリマー医薬組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物と、

c. 活性のある薬剤と

30

を含む、液体ポリマー医薬組成物。

【請求項 10】

前記活性のある薬剤が疎水性小分子薬物またはポリマー性薬物である、請求項 9 に記載の液体ポリマー医薬組成物。

【請求項 11】

前記活性のある薬剤が、テストステロンもしくは薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル、またはロイプロリド (リュープロレリン) もしくは薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステルである、請求項 10 に記載の液体ポリマー医薬組成物。

【請求項 12】

約 20 重量 % ~ 約 40 重量 % の間の生分解性液体ポリエステルと、約 40 重量 % ~ 約 60 重量 % の間の生体適合性有機溶媒と、約 10 重量 % ~ 約 30 重量 % の間の活性のある薬剤とを含む、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

40

【請求項 13】

前記液体ポリマー医薬組成物が前記体内に注射されることを特徴とする、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

【請求項 14】

液体ポリマー医薬組成物の投与のための送達システムであって、

a. シリンジと、

b. 請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の前記液体ポリマー医薬組成物と

を含み、前記液体ポリマー医薬組成物が前記シリンジ内に含有されている、送達システム

50

。

【請求項 15】

前記シリンジが前記液体ポリマー医薬組成物を含有する单一のシリンジである、請求項 14 に記載の送達システム。

【請求項 16】

前記シリンジが、2シリンジシステムであり、前記2シリンジシステムのうちの第1のシリンジが前記液体ポリマー組成物を含有し、前記2シリンジシステムのうちの第2のシリンジが前記活性のある薬剤を含有する、請求項14に記載の送達システム。

【請求項 17】

前記体内への投与後、前記生体適合性有機溶媒が散逸し、前記生分解性液体ポリエステルが、in situで生分解性液体ポリマーインプラントを形成する、請求項1から8のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物、または請求項9から12のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、米国特許法 § 119 (e) の下、2015年8月3日に出願された米国仮特許出願第 62/200,198 号、および 2016 年 1 月 6 日に出願された米国仮特許出願第 62/275,407 号（これら両方の全体は、参考として本明細書に援用される）への優先権の利益を主張する。 20

【0002】

本出願は、シリンジまたは針を用いて体内に投与することができ、長期間にわたり薬物を体に送達するために利用することができる生分解性液体ポリマー組成物の分野に関連する。

【背景技術】

【0003】

生分解性ポリマーは、生物医学的適用、例えば、縫合糸、手術用クリップ、ステープル、インプラント、および薬物送達システムなどにおけるその使用について周知である。このようなポリマーとして、ポリグリコライド、ポリラクチド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポリエステルアミド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリ（アミノ酸）、ポリホスファゼン、ポリケタール、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレート（polyhydroxyaloxylate）、およびポリアルキレンオキサレートが挙げられる。 30

【0004】

最初は、生分解性ポリマーは、固体物品、例えば、縫合糸、ステープル、手術用クリップ、インプラントまたはマイクロカプセルおよびマイクロ粒子などを形成するために使用された固体材料であった。ポリマーは固体であったため、生物医学的分野におけるこれらの適用のすべてには、ポリマー性構造を体の外で形成し、次いでこれらの使用のために体内に挿入することが必要とされた。 40

【0005】

米国特許第 5,278,201 号、Dunn ら（「'201特許」）は、固体生分解性ポリマーを生体適合性溶媒に溶解し、標準のシリンジおよび針を使用してこの溶液を体内に注射し、そこで、溶液中のポリマーが、水性の体液と接触した際に沈殿または凝固して、固体インプラントマトリックスを形成することによって、固体インプラントに関する投与の問題を克服した。'201特許に記載された送達システムは、いくつかの利点を提供するが、これらの利点には、ポリマー溶液の製造が容易であること、薬物をポリマー溶液に、投与直前に組み込むことにより、薬物およびポリマーの安定性が増加すること、ならびに製造プロセス中の薬物の損失がないこと、ならびにポリマー溶液および薬物を最終的に滅菌できることが含まれる。しかし、このin situで形成するポリマーシステム 50

に伴ういくつかの欠点が依然として存在する。使用するポリマーは、比較的に高分子量の固体であるため、固体ポリマーと生体適合性溶媒の組合せから形成されるポリマー溶液はかなり粘性があった。粘度が高いため、大きな穴の 18 ~ 21 ゲージ針が投与に必要とされ、かなりの注射の力が必要とされた。加えて、粘性溶液の筋肉組織への注射は容易ではなく、これらのポリマー溶液から形成された固体インプラントは、筋肉組織の局所的刺激を起こす傾向にある。この理由から、前述のポリマー溶液は通常皮下注射され、そこで材料はかなり明確なおよび顕著な隆起を形成する。

【0006】

米国特許第 8,187,640 号、Dunn (「'640 特許」) は、「201 特許の固体インプラントに伴う問題に取り組み、これらを解決した。'640 特許は、生体適合性有機溶媒と組み合わせた生分解性液体ポリマーの溶液組成物について開示しており、液体ポリマー / 溶媒組成物が体内に入ると、この溶媒は散逸し、これによって、フィルム、コーティング、プラグまたは他の塊の形態で粘性液体ポリマー材料を形成する。粘性液体ポリマー材料は、体内への注射の際に凝固せず、むしろ in situ で粘性液体形態のままであり、薬物と合わせた場合、薬物の初期バーストと持続放出の両方を提供する。

【0007】

'640 特許は、生分解性ポリマーの組成を改変することにより、in situ の粘性液体材料からの薬物の放出速度を制御することができるることをさらに開示した。液体ポリマーの組成、すなわち、使用するモノマーの型、またはモノマーのコポリマーもしくはターポリマーに対する比率、ポリマー鎖の末端基、およびポリマーの分子量は、ポリマー材料の親水性または親油性、ならびに液体ポリマーインプラントの分解時間を決定する。より速い放出速度およびより短い放出期間に対して、例えば、1 ~ 3 日などの期間にわたって、より親水性のポリマーを使用することができる。他方では、よりゆっくりとした薬物放出およびより長い放出期間に対して、例えば、7 ~ 90 日などの期間にわたって、より疎水性のポリマーを使用することができる。

【0008】

'640 特許は、ポリマー鎖の末端基の適切なバリエーションの例を開示していない。しかし、実施例のセクションでは、この特許は、開始剤としてアルコール、ドデカノールの使用を開示しており、これによって、ポリマー鎖終端へのヒドロキシ基の挿入が結果として生じる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】米国特許第 5,278,201 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 8,187,640 号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

以下により詳細に記載されているように、本出願の発明者らは、「640 特許に開示されたような低い粘度の液体ポリマー送達システムを作製して、薬物充填した送達システムの皮下投与後の薬物の放出の速度および期間を決定した。投与後最初の 24 時間の間、薬物はバースト放出され、これに続いて、よりゆっくりと放出され、これが 14 日間持続したと決定された。14 日後、有意な量の薬物は放出されなかった。したがって、「640 特許の送達システムは、薬物の長期間の持続送達に対して適切ではないと決定された。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一態様は、動物の体内への投与のための液体ポリマー組成物を提供することである。液体ポリマー組成物は、少なくとも 1 つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒とを有する。生分解性液体ポリエステル中のモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約 5 : 1 ~ 約 90 : 1 の間である。

10

20

30

40

50

【0012】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリジオキサン、そのコポリマー、そのターポリマー、またはその任意の組合せからなる群より選択され得る。

【0013】

一部の実施形態では、カルボン酸は、GABA(ガンマ-アミノ酪酸)、GHB(ガンマ-ヒドロキシ酪酸)、乳酸、グリコール酸、クエン酸、およびウンデシレン酸からなる群より選択され得る。

【0014】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは少なくとも約50%のラクチド残基を有し得る。 10

【0015】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは約75%のラクチド残基を有し得る。

【0016】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択されるモノマー残基を約50%未満の量で有し得る。

【0017】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択される約25%のモノマー残基を有し得る。 20

【0018】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、75:25ラクチド:カプロラクトンおよび75:25ラクチド:トリメチレンカーボネートからなる群より選択され得る。

【0019】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、約15kDa~約30kDaの間の平均分子量を有し得る。

【0020】

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアルコール、ポリヒドロキシアルコールのエステル、ケトン、およびエーテルからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒で少なくとも部分的に構成され得る。 30

【0021】

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-シクロヘキシル(cyclohexyl)-2-ピロリドン、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、酢酸、乳酸、エタノール、プロパノール、乳酸メチル、乳酸エチル、酢酸メチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール(glycofural)、グリセロールホルマール(glycerol formal)、イソプロピリデングリセロール、ジメチルスルホキシド、e-カプロラクトン、ブチロラクトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、1,3-ブチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒で少なくとも部分的に構成され得る。 40

【0022】

一部の実施形態では、組成物は、約20重量%~約40重量%の間の生分解性液体ポリエステルおよび約40重量%~約60重量%の間の生体適合性有機溶媒であってよい。

【0023】

一部の実施形態では、動物はヒトであってよい。

【0024】

本発明の別の態様は、動物の体内への投与のための液体ポリマー医薬組成物を提供することである。液体ポリマー医薬組成物は、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒と、活性のある薬剤とを有する。生分解性液体ポリエステル中のモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は約5：1～約90：1の間である。

【0025】

一部の実施形態では、活性のある薬剤は、3日間を超えて有効な投与量で存在し得る。

【0026】

一部の実施形態では、活性のある薬剤は、1週間を超えて有効な投与量で存在し得る。

【0027】

一部の実施形態では、活性のある薬剤は、1カ月間を超えて有効な投与量で存在し得る。

【0028】

一部の実施形態では、活性のある薬剤は、組成物の0.1重量%～60重量%の間の量で存在し得る。

【0029】

一部の実施形態では、薬物は疎水性小分子薬物であってよい。疎水性小分子薬物は、コルチコステロイド、アゾール薬物、性ステロイド、スタチン薬物、および抗アンドロゲン薬物からなる群より選択され得る。疎水性小分子薬物はまた、テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、メチルプレドニゾン、クロベタゾール、ハロベタゾール、デキサメタゾン、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール、ジメトリダゾール、セクニダゾール、オルニダゾール、チニダゾール、カルニダゾール、パニダゾール(pandazole)、エストロゲン、プロゲスチン(それらのエステルを含む)、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アビラテロン、ガレテロン(galeterone)、オルテロネル、エンザルタミド、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択され得る。

【0030】

一部の実施形態では、薬物はポリマー性薬物であってよい。ポリマー性薬物は、デガレリクス、アバロパラチド(abaloparatide)、ロイプロリド(リュープロレリン)、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、基礎インスリン(basal insulin)、オクトレオチド、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン(deslorelin)、ガニレリクス、アバレリクス、セトロレリクス、テベレリクス(teverelix)、ランレオチド、カーフィルゾミブ、ヒト成長ホルモン、インターフェロン-アルファ、インターフェロン-ベータ、インターフェロン-ガンマ、インターロイキン、カルシトニン、成長ホルモン放出ペプチド、グルカゴン様ペプチド、顆粒球-コロニー刺激因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、骨形態形成タンパク質、エリスロポエチン、ポリ-L-乳酸(PLLA)、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択され得る。ポリマー性薬物はまた、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド(リュープロレリン)、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、基礎インスリン、オクトレオチド、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン、ガニレリクス、アバレリクス、セトロレリクス、テベレリクス、ランレオチド、カーフィルゾミブ、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択され得る。

【0031】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、そのコポリマー、そのターポリマー、またはその任意の組合せからなる群より選択され得る。

【0032】

一部の実施形態では、カルボン酸は、GABA(ガンマ-アミノ酪酸)、GHB(ガンマ-ヒドロキシ酪酸)、乳酸、グリコール酸、クエン酸、およびウンデシレン酸からなる群より選択され得る。

【0033】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは少なくとも約50%のラクチド残基を有し得る。

10

【0034】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは約75%のラクチド残基を有し得る。

【0035】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択されるモノマー残基を約50%未満の量で有し得る。

【0036】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択される約25%のモノマー残基を有し得る。

20

【0037】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、75:25ラクチド:カプロラクトンおよび75:25ラクチド:トリメチレンカーボネートからなる群より選択され得る。

【0038】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、約15kDa~約30kDaの間の平均分子量を有し得る。

【0039】

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、水中で溶媒の10重量%またはそれよりも高い水溶解度を有する1種または複数の生体適合性有機溶媒から少なくとも部分的に構成され得る。

30

【0040】

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアルコール、ポリヒドロキシアルコールのエステル、ケトン、およびエーテルからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒で少なくとも部分的に構成され得る。

【0041】

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、酢酸、乳酸、エタノール、プロパノール、乳酸メチル、乳酸エチル、酢酸メチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール、グリセロールホルマール、イソプロピリデングリセロール、ジメチルスルホキシド、e-カプロラクトン、ブチロラクトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、1,3-ブチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒で少なくとも部分的に構成され得る。

40

【0042】

一部の実施形態では、組成物は、約20重量%~約40重量%の間の生分解性液体ポリ

50

エステル、約40重量%～約60重量%の間の生体適合性有機溶媒、および約10重量%～約30重量%の間の活性のある薬剤であってよい。

【0043】

一部の実施形態では、動物はヒトであってよい。

【0044】

本発明の別の態様は、体内で、*in situ*で生分解性非固体インプラントを形成する方法を提供することである。本方法は、液体ポリマー組成物を体内に注射するステップを含む。液体ポリマー組成物は、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒とを有する。生分解性液体ポリエステル中のモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約5：1～約90：1の間である。

10

【0045】

本発明の別の態様は、活性のある薬剤を身体に送達する方法を提供することである。本方法は、液体ポリマー医薬組成物を体内に注射するステップを含む。液体ポリマー組成物は、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒と、活性のある薬剤とを有する。生分解性液体ポリエステル中のモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約5：1～約90：1の間である。活性のある薬剤は、体内で少なくとも3日間放出される。

【0046】

本発明の別の態様は、動物の体内への投与のための液体ポリマー医薬組成物を提供することである。液体ポリマー医薬組成物は、生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒と、活性のある薬剤とを有する。ポリエステルは、カルボン酸末端基を有するポリ(DL-ラクチド-*c*o-カブロラクトン)である。活性のある薬剤は、テストステロン、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩およびエステルからなる群より選択される。

20

【0047】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、少なくとも約50%のラクチド残基を有し得る。

【0048】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、約50%未満のカブロラクトン残基を有し得る。

30

【0049】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは75：25ラクチド：カブロラクトンであってよい。

【0050】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、約15kDa～約30kDaの間の平均分子量を有し得る。

【0051】

一部の実施形態では、生分解性液体ポリエステルは、約20kDa～約25kDaの間の平均分子量を有し得る。

【0052】

40

一部の実施形態では、生体適合性有機溶媒は、N-メチル-2-ピロリドンで少なくとも部分的に構成され得る。

【0053】

一部の実施形態では、活性のある薬剤はウンデカン酸テストステロンであってよい。

【0054】

一部の実施形態では、活性のある薬剤はデガレリクスおよび酢酸デガレリクスからなる群より選択され得る。

【0055】

一部の実施形態では、活性のある薬剤はアバロパラチドであってよい。

【0056】

50

一部の実施形態では、活性のある薬剤は酢酸ロイプロリドであってよい。

【0057】

一部の実施形態では、組成物は、約20重量%～約40重量%の間の生分解性液体ポリエステル、約40重量%～約60重量%の間の生体適合性有機溶媒、および約10重量%～約30重量%の間の活性のある薬剤であってよい。

【0058】

一部の実施形態では、動物はヒトであってよい。

【0059】

本発明の別の態様は、液体ポリマー医薬組成物の投与のための送達システムを提供することである。送達システムは、シリングコンポーネントと、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルを有する製剤コンポーネントと、活性のある薬剤とを有する。生分解性液体ポリエステル中のモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は約5：1～約90：1の間である。製剤コンポーネントおよび活性のある薬剤はシリングコンポーネント内に含有されている。

10

【0060】

一部の実施形態では、シリングコンポーネントは、製剤コンポーネントと、活性のある薬剤とを含有する単一のシリングであってよい。

【0061】

一部の実施形態では、シリングコンポーネントは、第1のシリングが製剤コンポーネントを含有し、第2のシリングが活性のある薬剤を含有する2シリングシステムであってよい。

20

【0062】

本発明の別の態様は、動物またはヒトの体内への投与のための液体ポリマー組成物を提供することである。液体ポリマー組成物は、カルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリマーと、生体適合性有機溶媒と、治療有効量の薬物とを有する。

【0063】

本発明の別の態様は、液体ポリマー医薬組成物を提供することである。液体ポリマー医薬組成物は、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒と、アンドロゲン欠損症の処置における使用のためのテストステロンならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルからなる群より選択される活性のある薬剤とを有する。モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約5：1～約90：1の間である。

30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

動物の体内への投与のための液体ポリマー組成物であって、

a. 少なくとも1つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が約5：1～約90：1の間である、生分解性液体ポリエステルと、

b. 生体適合性有機溶媒と

を含む、液体ポリマー組成物。

40

(項目2)

前記生分解性液体ポリエステルが、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリジオキサン、そのコポリマー、そのターポリマー、またはその任意の組合せからなる群より選択される、項目1に記載の液体ポリマー組成物。

(項目3)

前記カルボン酸が、GABA(ガンマ-アミノ酪酸)、GHB(ガンマ-ヒドロキシ酪酸)、乳酸、グリコール酸、クエン酸、およびウンデシレン酸からなる群より選択される、項目1および2のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目4)

50

前記生分解性液体ポリエステルが、少なくとも約50%のラクチド残基を含む、項目1から3のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目5)

前記生分解性液体ポリエステルが、約75%のラクチド残基を含む、項目1から4のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目6)

前記生分解性液体ポリエステルが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択されるモノマー残基を、約50%未満の量で含む、項目1から5のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目7)

前記生分解性液体ポリエステルが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択される約25%のモノマー残基を含む、項目1から6のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目8)

前記生分解性液体ポリエステルが、75:25ラクチド:カプロラクトンおよび75:25ラクチド:トリメチレンカーボネートからなる群より選択される、項目1から7のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目9)

前記生分解性液体ポリエステルが、約5kDa～約40kDaの間の重量平均分子量を有する、項目1から8のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目10)

前記生体適合性有機溶媒が、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアルコール、ポリヒドロキシアルコールのエステル、ケトン、およびエーテルからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒を含む、項目1から9に記載の液体ポリマー組成物。

(項目11)

前記生体適合性有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-シクロヘキシリ-2-ピロリドン、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、酢酸、乳酸、エタノール、プロパノール、乳酸メチル、乳酸エチル、酢酸メチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール、グリセロールホルマール、イソプロピリデングリセロール、ジメチルスルホキシド、-カプロラクトン、ブチロラクトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、1,3-ブチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒を含む、項目1から10のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目12)

約20重量%～約40重量%の間の生分解性液体ポリエステルおよび約40重量%～約60重量%の間の生体適合性有機溶媒を含む、項目1から11のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目13)

前記動物がヒトである、項目1から12のいずれか一項に記載の液体ポリマー組成物。

(項目14)

動物の体内への投与のための液体ポリマー医薬組成物であって、

a. 少なくとも1つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が、約5:1～約90:1の間である、生分解性液体ポリエステルと、

b. 生体適合性有機溶媒と、

c. 活性のある薬剤と

を含む、液体ポリマー医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 15)

前記活性のある薬剤が、3日間を超えて有効な投与量で存在する、項目14に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 16)

前記活性のある薬剤が、1週間を超えて有効な投与量で存在する、項目14および15のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 17)

前記活性のある薬剤が、1ヶ月間を超えて有効な投与量で存在する、項目14から16のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 18)

前記活性のある薬剤が、前記組成物の0.1重量%～60重量%の間の量で存在する、項目14から17のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

10

(項目 19)

薬物が疎水性小分子薬物である、項目14から18のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 20)

前記疎水性小分子薬物が、コルチコステロイド、アゾール薬物、性ステロイド、スタチン薬物、および抗アンドロゲン薬物からなる群より選択される、項目19に記載の液体ポリマー医薬組成物。

20

(項目 21)

前記疎水性小分子薬物が、テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、メチルプレドニゾン、クロベタゾール、ハロベタゾール、デキサメタゾン、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール、ジメトリダゾール、セクニダゾール、オルニダゾール、チニダゾール、カルニダゾール、パニダゾール、エストロゲン、プロゲスチン（それらのエステルを含む）、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アピラテロン、ガレテロン、オルテロネル、エンザルタミド、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択される、項目19および20のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

30

(項目 22)

前記薬物がポリマー性薬物である、項目14から21のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 23)

前記ポリマー性薬物が、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド（リュープロレリン）、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、基礎インスリン、オクトレオチド、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン、ガニレリクス、アバレリクス、セトロレリクス、テベレリクス、ランレオチド、カーフィルゾミブ、ヒト成長ホルモン、インターフェロン-アルファ、インターフェロン-ベータ、インターフェロン-ガンマ、インターロイキン、カルシトニン、成長ホルモン放出ペプチド、グルカゴン様ペプチド、顆粒球-コロニー刺激因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、骨形態形成タンパク質、エリスロポエチン、ポリ-L-乳酸（PLLA）、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択される、項目22に記載の液体ポリマー医薬組成物。

40

(項目 24)

前記ポリマー性薬物が、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド（リュープロレリン）、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、基礎インスリン、オクトレオチド、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン、ガニレリクス、アバレリクス、セトロレリクス、テベレリクス、

50

ランレオチド、カーフィルゾミブ、ならびにそれらの塩、エステル、複合体、プロドラッグ、および類似体からなる群より選択される、項目 22 および 23 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 25)

前記生分解性液体ポリエステルが、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、そのコポリマー、そのターポリマー、またはその任意の組合せからなる群より選択される、項目 14 から 24 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 26)

前記カルボン酸が、GABA(ガンマ-アミノ酪酸)、GHB(ガンマ-ヒドロキシ酪酸)、乳酸、グリコール酸、クエン酸、およびウンデシレン酸からなる群より選択される、項目 14 から 25 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

10

(項目 27)

前記生分解性液体ポリエステルが、少なくとも約 50% のラクチド残基を含む、項目 14 から 26 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 28)

前記生分解性液体ポリエステルが、約 75% ラクチド残基を含む、項目 14 から 27 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

20

(項目 29)

前記生分解性液体ポリエステルが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択されるモノマー残基を、約 50% 未満の量で含む、項目 14 から 28 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 30)

前記生分解性液体ポリエステルが、カプロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せからなる群より選択される約 25% モノマー残基を含む、項目 14 から 29 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

30

(項目 31)

前記生分解性液体ポリエステルが、75 : 25 ラクチド : カプロラクトンおよび 75 : 25 ラクチド : トリメチレンカーボネートからなる群より選択される、項目 14 から 30 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 32)

前記生分解性液体ポリエステルが、約 5 kDa ~ 約 40 kDa の間の重量平均分子量を有する、項目 14 から 31 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 33)

前記生体適合性有機溶媒が、水中で溶媒の 10 重量% またはそれよりも高い水溶解度を有する、1 種または複数の生体適合性有機溶媒を含む、項目 14 から 32 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 34)

前記生体適合性有機溶媒が、アミド、酸、アルコール、一塩基酸のエステル、エーテルアルコール、スルホキシド、ラクトン、ポリヒドロキシアルコール、ポリヒドロキシアルコールのエステル、ケトン、およびエーテルからなる群より選択される 1 種または複数の有機溶媒を含む、項目 14 から 33 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

40

(項目 35)

前記生体適合性有機溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-シクロヘキシリ-2-ピロリドン、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、酢酸、乳酸、エタノール、プロパノール、乳酸メチル、乳酸エチル、酢酸メチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール、グリセロールホルマール、イソプロピリデングリセロール、ジメチルスルホキシド、e-カプロラクトン、ブチロラクトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、1,3-ブチレングリコール、メ

50

トキシポリエチレングリコール、メトキシプロピレングリコール、アセトン、メチルエチルケトン、およびテトラヒドロフランからなる群より選択される1種または複数の有機溶媒を含む、項目14から34のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目36)

約20重量%～約40重量%の間の生分解性液体ポリエステルと、約40重量%～約60重量%の間の生体適合性有機溶媒と、約10重量%～約30重量%の間の活性のある薬剤とを含む、項目14から35のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目37)

前記動物がヒトである、項目14から36のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

10

(項目38)

体内で、*in situ*で生分解性非固体インプラントを形成する方法であって、液体ポリマー組成物を前記体内に注射することを含み、前記液体ポリマー組成物が、
a. 少なくとも1つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が、約5：1～約90：1の間である、生分解性液体ポリエステルと、

b. 生体適合性有機溶媒と

を含む、方法。

(項目39)

活性のある薬剤を体に送達する方法であって、液体ポリマー医薬組成物を前記体に注射することを含み、前記液体ポリマー医薬組成物が、

20

a. 少なくとも1つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が約5：1～約90：1の間である、生分解性液体ポリエステルと、

b. 生体適合性有機溶媒と、

c. 活性のある薬剤と

を含み、前記活性のある薬剤が、少なくとも3日間前記体内に放出される、方法。

(項目40)

動物の体内への投与のための液体ポリマー医薬組成物であって、

a. ポリエステルが、カルボン酸末端基を有するポリ(DL-ラクチド-コ-カプロラクトン)である、生分解性液体ポリエステルと、

30

b. 生体適合性有機溶媒と、

c. テストステロン、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩およびエステルからなる群より選択される活性のある薬剤とを含む、液体ポリマー医薬組成物。

(項目41)

前記生分解性液体ポリエステルが、少なくとも約50%のラクチド残基を含む、項目40に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目42)

前記生分解性液体ポリエステルが、約50%未満のカプロラクトン残基を含む、項目40および41のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

40

(項目43)

前記生分解性液体ポリエステルが75：25ラクチド：カプロラクトンである、項目40から42のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目44)

前記生分解性液体ポリエステルが、約5kDa～約40kDaの間の重量平均分子量を有する、項目40から43のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目45)

前記生分解性液体ポリエステルが、約20kDa～約25kDaの間の重量平均分子量を有する、項目40から44のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

50

(項目 4 6)

前記生体適合性有機溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリドンを含む、項目 4 0 から 4 5 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 4 7)

前記活性のある薬剤がウンデカン酸テストステロンである、項目 4 0 から 4 6 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 4 8)

前記活性のある薬剤が、デガレリクスおよび酢酸デガレリクスからなる群より選択される、項目 4 0 から 4 7 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 4 9)

前記活性のある薬剤がアバロパラチドである、項目 4 0 から 4 8 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 5 0)

前記活性のある薬剤が酢酸ロイプロリドである、項目 4 0 から 4 9 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 5 1)

約 20 重量 % ~ 約 40 重量 % の間の生分解性液体ポリエステルと、約 40 重量 % ~ 約 60 重量 % の間の生体適合性有機溶媒と、約 10 重量 % ~ 約 30 重量 % の間の活性のある薬剤とを含む、項目 4 0 から 5 0 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 5 2)

前記動物がヒトである、項目 4 0 から 5 1 のいずれか一項に記載の液体ポリマー医薬組成物。

(項目 5 3)

液体ポリマー医薬組成物の投与のための送達システムであって、

a . シリンジコンポーネントと、

b . 少なくとも 1 つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が約 5 : 1 ~ 約 90 : 1 の間である生分解性液体ポリエステル、および生体適合性有機溶媒を含む製剤コンポーネントと、

c . 活性のある薬剤と

を含み、前記製剤コンポーネントおよび前記活性のある薬剤が前記シリンジコンポーネント内に含有されている、送達システム。

(項目 5 4)

前記シリンジコンポーネントが前記製剤コンポーネントと、前記活性のある薬剤とを含有する単一のシリンジである、項目 5 3 に記載の送達システム。

(項目 5 5)

前記シリンジコンポーネントが、2 シリンジシステムであり、前記 2 シリンジシステムのうちの第 1 のシリンジが前記製剤コンポーネントを含有し、前記 2 シリンジシステムのうちの第 2 のシリンジが前記活性のある薬剤を含有する、項目 5 3 および 5 4 のいずれか一項に記載の送達システム。

(項目 5 6)

動物またはヒトの体内への投与のための液体ポリマー組成物であって、

a . カルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリマーと、

b . 生体適合性有機溶媒と、

c . 治療有効量の薬物と

を含む、液体ポリマー組成物。

(項目 5 7)

疾患、障害、または他の病気の処置のために、活性のある薬剤の動物への持続放出投与を送達する方法であって、液体ポリマー医薬組成物を前記動物に注射することを含み、前記液体ポリマー医薬組成物が、

a . 少なくとも 1 つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノ

10

20

30

40

50

マー単位のカルボン酸末端基に対する比率が、約 5 : 1 ~ 約 90 : 1 の間である、生分解性液体ポリエステルと、

b. 生体適合性有機溶媒と、

c. 有効量の前記活性のある薬剤と
を含む、方法。

(項目 5 8)

少なくとも 1 つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルであって、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が、約 5 : 1 ~ 約 90 : 1 の間である、生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒と、アンドロゲン欠損症の処置における使用のためのテストステロンならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルからなる群より選択される活性のある薬剤とを含む、液体ポリマー医薬組成物。

10

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図 1】図 1 は、テストステロンと組み合わせて、ドデカノールで開始した、50% DL-ラクチドおよび 50% - カプロラクトンと、溶媒 (N-メチル-2-ピロリドン (NMP)) とを含有する従来技術の液体ポリマー送達システムを皮下注射したラットにおける、経時的なテストステロンの血中レベル (ng / ml) を示すグラフである。記号：液体ポリマー送達システムであり、テストステロンを欠く対照組成物 (菱形)、35% の従来技術の液体ポリマー、25% の溶媒、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 1 (四角)、40% の従来技術の液体ポリマー、40% の溶媒、および 20% のテストステロンで作られた試験組成物 2 (三角)、35% の従来技術の液体ポリマー、25% の溶媒、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 3 (x)、40% の従来技術の液体ポリマー、40% の溶媒、および 20% のテストステロンで作られた試験組成物 4 (-)、ならびに 40% の従来技術の液体ポリマー (75% DL-ラクチドおよび 25% - カプロラクトン)、20% の溶媒、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 5 (丸)。

20

【0065】

【図 2】図 2 は、テストステロンと、75% DL-ラクチドおよび 25% - カプロラクトンを含有する、グリコール酸で開始した液体ポリマーと、溶媒とを含有する 3 つの試験組成物のうちの 1 つを皮下注射したラットにおける、経時的なテストステロンの血中レベル (ng / ml) を示すグラフである。記号：30% の、8 kDa の分子量を有する液体ポリマー、30% の溶媒 NMP、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 A (四角)、30% の、22 kDa の分子量を有する液体ポリマー、30% の溶媒 NMP、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 B (菱形)、30% の、15 kDa の分子量を有する液体ポリマー、30% の溶媒 (30% の NMP と 70% の安息香酸ベンジルの組合せ)、および 40% のテストステロンで作られた試験組成物 C (三角)。

30

【0066】

【図 3】図 3 は、テストステロンのエステル (シピオン酸テストステロン) と、グリコール酸で開始した、75% DL-ラクチドおよび 25% - カプロラクトンを含有する液体ポリマーと、溶媒とを含有する 3 つの試験組成物のうちの 1 つを皮下注射したラットにおける、経時的なテストステロンの血中レベル (ng / ml) を示すグラフである。記号：30% の、22 kDa の分子量を有する液体ポリマー、50% の溶媒 NMP、および 20% のシピオン酸テストステロンで作られた試験組成物 D (四角)、30% の、25 kDa の分子量を有する液体ポリマー、45% の溶媒 NMP、および 25% のシピオン酸テストステロンで作られた試験組成物 E (菱形)、30% の、25 kDa の分子量を有する液体ポリマー、50% の溶媒 NMP、および 20% のシピオン酸テストステロンで作られた試験組成物 F (三角)。

40

【0067】

【図 4】図 4 は、テストステロンのエステル (ウンデカン酸テストステロン) と、グリコール酸で開始した、75% DL-ラクチドおよび 25% - カプロラクトンを含有する液

50

体ポリマーと、溶媒とを含有する4つの試験組成物のうちの1つを皮下注射したラットにおける、経時的なテストステロンの血中レベル (ng/ml) を示すグラフである。記号：20%の、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、60%の溶媒NMP、および20%のウンデカン酸テストステロンで作られた試験組成物G(四角)、30%の、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、50%の溶媒NMP、および20%のウンデカン酸テストステロンで作られた試験組成物H(菱形)、20%の、22kDaの分子量を有する液体ポリマー、60%の溶媒NMP、および20%のウンデカン酸テストステロンで作られた試験組成物I(三角)、ならびに30%の、22kDaの分子量を有する液体ポリマー、50%の溶媒NMP、および20%のウンデカン酸テストステロンで作られた試験組成物J(丸)。

10

【0068】

【図5】図5は、液体ポリマーがドデカノールで開始された液体ポリマー組成物(菱形)からのポリマー性薬物の放出と、同じ液体ポリマーがグリコール酸で開始された液体ポリマー組成物(四角)からのポリマー性薬物の放出とを比較するグラフである。

【0069】

【図6】図6は、液体ポリマーがグリコール酸で開始された液体ポリマー組成物からのポリマー性薬物の放出を示すグラフである。記号：組成物Kは、30%の、14kDaの分子量を有する液体ポリマー、58%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有した(菱形)；組成物Lは、35%の、14kDaの分子量を有する液体ポリマー、53%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有した(四角)；ならびに組成物Mは、40%の、14kDaの分子量を有する液体ポリマー、48%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有した(三角)。

20

【0070】

【図7】図7は、液体ポリマーがグリコール酸で開始された液体ポリマー組成物からのポリマー性薬物の放出を示すグラフである。組成物Nは、30%の、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、58%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有し(四角)；組成物Oは、35%の、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、53%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有し(三角)；ならびに組成物Pは、40%の、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、48%の溶媒NMP、および12%の酢酸ロイプロリドを含有した(丸)。

30

【0071】

【図8A】図8Aおよび8Bは、それぞれ正規化していないおよび正規化した(用量および体重に対して)PKデータを示すグラフであり、組成物Q(四角)およびR(菱形)ならびに対照製剤(三角)を皮下注射したラットにおける経時的なテストステロンの放出を示している。組成物Q(四角)は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有し、22kDaの分子量を有する、乳酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。組成物R(菱形)は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%D L - ラクチドおよび25%トリメチレンカーボネートを含有し、22kDaの分子量を有する、グリコール酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。対照製剤(三角)は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有し、22kDaの分子量を有する、グリコール酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。

40

【図8B】図8Aおよび8Bは、それぞれ正規化していないおよび正規化した(用量および体重に対して)PKデータを示すグラフであり、組成物Q(四角)およびR(菱形)ならびに対照製剤(三角)を皮下注射したラットにおける経時的なテストステロンの放出を示している。組成物Q(四角)は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有し、22kDaの分子量を有する、乳酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。組成物R(菱形)は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%D L - ラクチドおよび25%トリメ

50

チレンカーボネットを含有し、22kDaの分子量を有する、グリコール酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。対照製剤（三角）は、20%のウンデカン酸テストステロンと、75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトンを含有し、22kDaの分子量を有する、グリコール酸で開始した30%の液体ポリマーと、50%のNMPとを含有した。

【発明を実施するための形態】

【0072】

生体適合性有機溶媒と組み合わせた生分解性液体ポリマーを含む液体ポリマー送達システム、例えば、その開示がその全体において本明細書に組み込まれている米国特許第8,187,640号で開示されたものなどにおいて、本明細書中に記載されているようなカルボン酸末端基を有するポリマーを利用することによって、驚くことに、薬物の著しく改善された持続放出が得られることが、予想外に発見された。

10

【0073】

この発見は、「640特許が、より速い放出速度およびより短い放出期間が、液体ポリマーの親水性の増加と共に得られることを開示しているという事実を考慮すると特に驚くべきことであった。当業者が予想していたこととは対照的に、極めて親水性であるカルボン酸末端基を利用することにより、著しく長い薬物の放出期間が得られる。

【0074】

本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意の生物を指す。その用語が本明細書で使用されるときの「動物」の例として、これらに限定されないが、ヒト(Homo sapiens)、伴侶動物、例えば、イヌ、ネコ、およびウマなど、ならびに畜産動物、例えば、ウシ、ヤギ、ヒツジ、およびブタなどが挙げられる。

20

【0075】

本明細書で使用される場合、「生体適合性」という用語は、「生体組織に有害ではない」ことを意味する。

【0076】

本明細書で使用される場合、「生分解性」という用語は、任意の特定の分解機序またはプロセスに関係なく、生理的条件下で1種または複数の水溶性材料へと変換される任意の水不溶性材料を指す。

【0077】

30

本明細書で使用される場合、「液体」という用語は、剪断応力下で連続的変形を受ける組成物の能力を指す。本発明による液体ポリマー組成物および液体ポリマーは、周囲温度および体温において液体の物理的状態を有する。液体ポリマー組成物および液体ポリマーは、確定的な体積を有するが、非晶質であり、確定的な形状を有さない非結晶性の塊である。加えて、本発明による液体ポリマーは、体液にも水にも可溶性でなく、したがって、体内に注射した際にそれら自体が有意に散逸することなく、体内への注射および溶媒の散逸後に粘着性の塊として残留する。加えて、このような液体ポリマー組成物は、標準シリジンを使用した低い程度から中程度の注射の力で、標準ゲージ針または小さなゲージ針（例えば、18~26ゲージ）を介して組成物の送達を可能にする粘度、密度、および流動性を有することができる。本発明の液体ポリマーは、液体ポリマーと生体適合性溶媒とを含む徐放性薬物送達システムの一部として、体内に注射された際、体内で、in situで固体インプラントを形成しないことをさらに特徴とすることができる。本発明の液体ポリマーは、非結晶性、非晶質、非熱可塑性、非熱硬化性、および/または非固体であることをさらに特徴とすることができます。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「分子量」および「平均分子量」という用語は、特に明記しない限り、ポリスチレン標準物質およびテトラヒドロフラン(THF)を溶媒として利用して、従来のゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)装置（例えば、Agilent G1362A Refractive Index Detectorを備えたAgilent 1260 Infinity Quaternary LC）で測定した場合の

50

重量平均分子量を意味する。

【0079】

本明細書で使用される場合、「患者」および「被験体」という用語は、交換可能であり、本発明の組成物または製剤が投与されるまたは投与されることになっている動物を一般的に指す。

【0080】

本明細書で使用される場合、「ポリマー」という用語は、線状、分枝、グラフトおよび/または星の形状であり得るポリマー、コポリマーおよび/またはター・ポリマーを一般的に指す。ポリマーの例として、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、および核酸が挙げられる。

10

【0081】

本明細書で使用される場合、「小分子」という用語は、900ダルトン未満の分子量を有する有機化合物を意味する。

【0082】

特に明記しない限り、本明細書で開示されているコポリマーにおけるモノマー間のすべての比率はモル比である。

【0083】

本発明の液体ポリマー組成物は、生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒とを含み、液体ポリマー（複数可）および有機溶媒（複数可）と一緒に混合またはブレンドすることにより調製され、この混合またはブレンドは、均一な、流動性のある液体を室温で達成するのに適切なデバイスを使用して、約10～50の範囲の温度（例えば、約25）で任意の方法により実施され得る。このようなデバイスの例として、機械攪拌装置、ミキサー、またはローラーミルが挙げられる。ポリマーと溶媒は両方とも液体であるため、これらは、容易に混合され、均一な溶液または懸濁物を形成する。

20

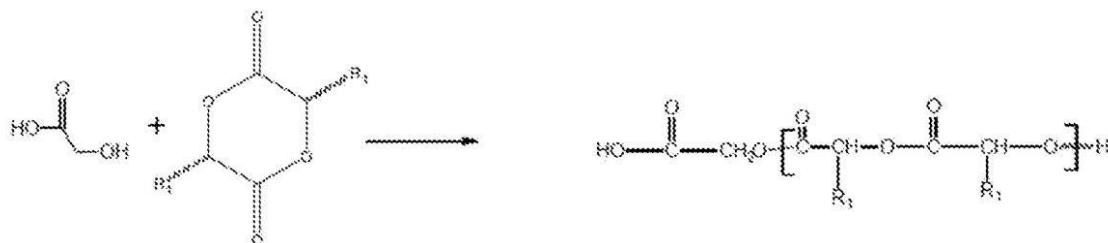
【0084】

カルボン酸末端基、例えば、グリコール酸末端基などを有するポリマーは、スズ、例えば、スズのオクタノエートの形態などの適切な触媒の存在下で、1種または複数のアルケンまたは脂環式モノマーを、カルボン酸または水、好ましくはヒドロキシ酸と合わせることにより、標準的鎖成長重合技術により作製され得る。適切なカルボン酸は、アルキル鎖を含有するものであり、求核剤であり、ポリマーを作製するために使用されるモノマーまたはモノマーおよび溶媒の組合せにおいて可溶性である。適切な開始剤の例として、これらに限定されないが、GABA（ガンマ-アミノ酪酸）、GHB（ガンマ-ヒドロキシ酪酸）、乳酸、グリコール酸、クエン酸、および水が挙げられる。典型的には、酸末端基を有する生分解性ポリマーは、モノマー、例えば、ラクチドおよび/またはカブロラクトンなどの開環重合により作製され、この開環重合は、水または式 $N_u - R - COOH$ のカルボン酸化合物（式中、 N_u は求核性部分、例えば、アミンまたはヒドロキシルなどであり、 R は任意の有機部分であり、 $-COOH$ はカルボン酸官能基である）により開始される。分子の求核性部分が作用することによって、触媒および熱の存在下で開環重合が開始し、1つの末端にカルボン酸官能基を有するポリマーを生成する。代表的な重合方程式を式Aとして以下に示す。

30

40

【化1】



式 A

10

【0085】

代わりに、カルボン酸末端基は、重合後修飾によりポリマー鎖の末端に作り出すことができる。

【0086】

本発明に従い使用することができる液体ポリマーは生分解性であり、室温（例えば、約25）から体温（例えば、約37）まで、液体（流動性のある）形態のままであってよい。液体であることの特徴は、ポリマーの分子量ならびにモノマーの選択および比率を制御することにより達成される。加えて、液体ポリマーは、注射前の体積粘性率を有することができ、これによって、組成物が容易に投与できるようになり、一部の実施形態では、移植された材料からの生物学的に活性な作用物質の所望の制御放出プロファイルを得るのに有効となる。液体ポリマーは室温で液体であるため、固体ポリマーで調製したポリマー/溶媒組成物と比較して、より低い濃度の生体適合性溶媒を組成物に使用して、シリンジに吸引可能な(syringeable)製剤を得ることが可能となる。

20

【0087】

この適用に使用することができる適切な液体ポリマーの例として、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリラクチド(DL-ラクチド、D-ラクチド、L-ラクチド)、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレート、ポリアルキレンオキサレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ(リンゴ酸)、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸、キチンおよびキトサン、ならびに上記材料のコポリマー、ターポリマー、および組合せまたは混合物が挙げられる。一実施形態では、液体ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコライド、ポリカプロラクトン、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリジオキサン、そのコポリマー、そのターポリマー、またはその任意の組合せからなる群より選択される。好みの材料として、ラクチド、グリコライド、カプロラクトン、p-ジオキサン、トリメチレンカーボネート、1,5-ジオキセバン-2-オン、1,4-ジオキセバン-2-オン、酸化ヒチレン、プロピレンオキシド、セバシン酸無水物、ジケテンアセタール/ジオール、および乳酸を用いて作製された、結晶化度およびその後の固化を制限するより低い分子量および非晶質領域を有する、ポリマー、コポリマーまたはターポリマーが挙げられる。

30

【0088】

本発明による適切な液体ポリマーの非限定的例として、中でも、約75/25～約50/50の範囲のラクチド/カプロラクトンのモル比を有し、任意選択で、ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)の0.10g/dL溶液中、25で決定された場合、約0.06～約0.38dL/gの固有粘度を有する、DL-ラクチドとカプロラクトンのコポリマー、約70/30～約40/60のモル比を有し、任意選択で、約0.08～約0.24dL/gの固有粘度を有する、カプロラクトンと1,4-ジオキサンのコポリマー、ラクチドとトリメチレンカーボネートのコポリマー、例えば、75/25ポリ(DL-ラクチド-co-トリメチレンカーボネート)、約90/10～約50/50の

40

50

モル比を有し、任意選択で、約0.09～約0.25dL/gの固有粘度を有するカブロラクトンとトリメチレンカーボネートのコポリマー、および約0.06dL/gの固有粘度を任意選択で有するポリ(L-乳酸)が挙げられる。一般的に、本発明の液体ポリマーおよび液体ポリマー組成物は、ヘキサフルオロイソプロパノールの0.10g/dL溶液中で決定された場合、25で0.05～0.50dL/gの固有粘度を有することができる。

【0089】

組成物の実施形態では、生分解性液体ポリマーは約75/25～約25/75のモル比(好ましい比率は約50/50)、および約5,000ダルトン～約40,000ダルトンの間、好ましくは約15,000ダルトン～約30,000ダルトンの間、より好ましくは、約20,000～約25,000ダルトンの間の平均分子量を有する、2つのモノマーのコポリマーである。生分解性液体ポリマーの分子量は、以下の実施例で例示されているように、約8,000ダルトン、約14,000ダルトン、約15,000ダルトン、約22,000ダルトン、または約25,000ダルトンであってよい。

【0090】

本発明の適切な液体ポリマーのさらなる例として、少なくとも約50%のラクチド(DL-ラクチドを含む)残基、少なくとも約55%のラクチド残基、少なくとも約60%のラクチド残基、少なくとも約65%のラクチド残基、少なくとも約70%のラクチド残基、または少なくとも約75%のラクチド残基を有する生分解性液体ポリエステルが挙げられる。本発明の適切な液体ポリマーの他の例として、カブロラクトン、トリメチレンカーボネートおよびそれらの組合せから選択されるコモノマーの残基を、約5%超かつ約50%未満の量で有する、約45%未満のこのような残基を有する、約40%未満のこのような残基を有する、約35%未満のこのような残基を有する、約30%未満のこのような残基を有する、または約25%未満のこのような残基を有する生分解性液体ポリエステルが挙げられる。さらなる実施形態は、約75:25のDL-ラクチド：-カブロラクトンおよび75:25のDL-ラクチド：トリメチレンカーボネートの液体ポリエステルを含む。

【0091】

本発明の生分解性液体ポリエステルはまた、少なくとも1つのカルボン酸末端基を有することを特徴とする。さらに、ポリエステルは、約5:1～約90:1の間、約10:1～約90:1の間、約15:1～約90:1の間、約20:1～約90:1の間、約30:1～約80:1の間、約40:1～約70:1の間、約50:1～約60:1の間、または約55:1であるモノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率を有することができる。代わりに、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約90:1未満、約80:1未満、約70:1未満、約60:1未満、または約55:1未満であり得る。モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率は、約5:1～約90:1の範囲内の、任意の整数の比率から任意の他の整数の比率の範囲であり得る。

【0092】

本発明の液体ポリマーは、液体であるという特徴を達成するのに適切な分子量を有する。特に、ポリマーの分子量は、約5,000ダルトン～約40,000ダルトン、約10,000ダルトン～約35,000ダルトン、約8,000ダルトン～約25,000ダルトン、約15,000ダルトン～約30,000ダルトン、または約20,000～約25,000ダルトンであり得る。ポリマーの分子量はまた、約5,000ダルトン～約11,000ダルトンの間、約6,000ダルトン～約10,000ダルトンの間、約7,000ダルトン～約9,000ダルトンの間、または約8,000ダルトンであり得る。生分解性液体ポリマーの分子量は、以下の実施例に例示されているように、約8,000ダルトン、約14,000ダルトン、約15,000ダルトン、約22,000ダルトン、または約25,000ダルトンであってよい。ポリマーの分子量は、約5,000ダルトン～約40,000ダルトンの範囲内の任意のダルトン数から任意の他のダルトン数の範囲であり得る。加えて、本発明の液体ポリマーは、約1.30～約2.50、約1.

10

20

30

40

50

35～約2.25、または約1.40～約2.00の多分散性値を有することができる。

【0093】

本発明に従い使用することができる溶媒は無毒性であり、親水性もしくは疎水性のいずれかの溶媒であり得、またはポリマーおよび／もしくはポリマー／溶媒組成物の中の生物学的に活性な作用物質の所望の放出プロファイルおよび溶解度に応じて、親水性溶媒、疎水性溶媒または親水性および疎水性溶媒の組合せであってよい。本発明に従い使用することができる適切な親水性の生体適合性有機溶媒は、水中で溶媒の10重量%またはそれよりも高い水溶解度を有する。親水性の生体適合性有機溶媒の例として、アミド、例えば、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-シクロヘキシリ-2-ピロリドン、N-ヒドロキシエチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、およびジメチルホルムアミドなど；酸、例えば、酢酸および乳酸など；アルコール、例えば、エタノールおよびプロパノールなど；一塩基酸のエステル、例えば、乳酸メチル、乳酸エチル、および酢酸メチルなど；エーテルアルコール、例えば、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、グリコフロール、グリセロールホルマール、およびイソプロピリデングリセロール(Solkeetal.)など；スルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシドなど；ラクトン、例えば、-カブロラクトンおよびブチロラクトンなど；ポリヒドロキシアルコール、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、および1,3-ブチレングリコールなど；ポリヒドロキシアルコールのエステル、例えば、メトキシポリエチレングリコールおよびメトキシプロピレングリコールなど；ケトン、例えば、アセトンおよびメチルエチルケトンなど；ならびにエーテル、例えば、テトラヒドロフランなどが挙げられる。

【0094】

本発明に従い使用することができる適切な疎水性生体適合性有機溶媒は、水中で溶媒の10重量%未満の水溶解度を有する。疎水性生体適合性有機溶媒の例として、モノカルボン酸、ジカルボン酸、およびトリカルボン酸のエステル、例えば、酢酸エチル、酪酸エチル、オレイン酸エチル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸エチル、パルミチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、マロン酸ジエチル、コハク酸ジエチル、アジピン酸ジメチル、コハク酸ジメチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、クエン酸トリエチル、トリブチリン、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリヘキシル、ブチリルクエン酸トリヘキシル、およびクエン酸トリブチルなど；カプリル酸および／またはカプリン酸と、グリセロールまたはアルキレングリコールとのエステル、例えば、MIGLYOL 810または812(SASOL GERMANY GMBH)(カプリル酸トリグリセリド／カプリン酸トリグリセリド)、MIGLYOL 818(カプリル酸トリグリセリド／カプリン酸トリグリセリド／リノール酸トリグリセリド)、MIGLYOL 829(カプリル酸トリグリセリド／カプリン酸トリグリセリド／コハク酸トリグリセリド)、およびMIGLYOL 840(ジカプリル酸プロピレングリコール／カプリン酸プロピレングリコール)；芳香族アルコール、例えば、ベンジルアルコールなど；芳香族酸のエステル、例えば、安息香酸エチルおよび安息香酸ベンジルなど；炭酸のエステル、例えば、炭酸プロピレンおよび炭酸ジメチルなど；アミド、例えば、N,N-ジエチル-トルアミド、N-ドデシル-2-ピロリドン、N-オクチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-カブロラクタム、およびN-ドデシル-カブロラクタムなど；脂肪酸、例えば、ヘプタン酸およびオレイン酸など；ならびに油、例えば、ゴマ油、ピーナッツ油、およびヒマシ油などが挙げられる。

【0095】

有機溶媒は、典型的には、組成物の総重量に対して、約10重量パーセント～約70重量パーセント、約15重量パーセント～約65重量パーセント、約20重量パーセント～約60重量パーセント、約25重量パーセント～約55重量パーセント、約25重量パーセント～約50重量パーセント、約25重量パーセント～約45重量パーセント、約25重量パーセント～約40重量パーセント、または約25重量パーセント～約35重量パーセントの範囲の量で組成物に加えられる。他の実施形態では、本発明の組成物中の溶媒の

10

20

30

40

50

量は、約 10 重量パーセント～約 70 重量パーセントの範囲内の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントの範囲であり得る。溶媒の濃度は、全組成物に対して、約 10 重量パーセント～約 90 重量パーセント、約 15 重量パーセント～約 85 重量パーセント、約 20 重量パーセント～約 80 重量パーセント、約 25 重量パーセント～約 75 重量パーセント、約 30 重量パーセント～約 70 重量パーセント、約 35 重量パーセント～約 65 重量パーセント、約 40 重量パーセント～約 60 重量パーセント、約 45 重量パーセント～約 55 重量パーセントの範囲の組成物中の液体ポリマーのレベルを可能にする。他の実施形態では、本発明の組成物中の液体ポリマーの量は、約 10 重量パーセント～約 90 重量パーセントの範囲内の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントの範囲であり得る。一実施形態では、液体ポリマー組成物は、約 20 重量%～約 40 重量% の間の生分解性液体ポリエステル、約 40 重量%～約 60 重量% の間の生体適合性有機溶媒、および任意選択で、約 10 重量%～約 30 重量% の間の活性のある薬剤を含む。液体ポリマー / 溶媒の濃度により、標準シリンジおよび小さなゲージ針（例えば、約 18～26 ゲージ）を用いて液体ポリマー / 溶媒組成物を容易に注射することが可能となる。本発明の組成物は、ヒト被験体または他の動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、またはブタなどの体内に投与することができる。
10

【 0096 】

活性のある薬剤を有する液体ポリマーおよび有機溶媒組成物は、シリンジまたは針などのデバイスを使用して、被験体の体内または物体（例えば、メッシュ、カテーテル、ねじ、プレート、びょう、ピン、ステープル、スポンジなど）の上に適用または注射することができる。組成物をその上に有するデバイスを、被験体の体内に配置することができる。注射の適切な経路として、これらに限定されないが、任意の非経口経路、例えば、皮下、筋肉内、および皮内経路などが挙げられる。他の投与経路として、これらに限定されないが、局所投与、または舌下投与（例えば、フィルム上または同様のシステム）が挙げられる。注射または使用後、有機溶媒は散逸し、ポリマーおよび活性のある薬剤の液体ボーラスが残る。本発明の移植されたポリマー / 溶媒組成物の液体ポリマーコンポーネントは、流動し、移植された材料から散逸する際に有機溶媒が残した空隙を満たす。移植された液体ポリマー材料は、粘稠度が変動する（流動性を有する）液体として残留することによって、移動可能および圧縮可能のまま、時間経過と共に被験体の体内で徐々に生分解するようになる。液体ポリマーは体液にも水にも可溶性ではないので、体内組織の中のボーラスは、溶解により体液中に散逸せず、粘着性の塊として残留する。
20

【 0097 】

液体ポリマー / 溶媒組成物は、制御放出組成物として使用することによって、送達システムを提供することができ、この送達システムでは、薬物または他の生物学的に活性な作用物質を液体ポリマー / 溶媒組成物に加えることによって、体への注射または他の経路での投与前の液体ポリマー医薬組成物を形成する。体液への曝露の際に、有機溶媒は水性の組織流体に溶解または散逸して、封入されたまたは捕捉された活性剤の放出のためにより粘性の液体ポリマーが残る。溶媒の溶解または散逸により本発明の組成物から形成される液体ポリマーインプラントを使用して、初期バーストの低いおよび薬物放出が持続する生物学的に活性な作用物質の放出を制御することができる。
30

【 0098 】

本発明の液体ポリマー医薬組成物は、驚くほど長い期間にわたり患者において薬物を放出し、驚くほど高い総量の薬物を放出し、初期バーストプロファイルのモジュレーションを可能することによって、所望する通りに、高いまたは低い初期バーストを達成することが判明した。様々な実施形態では、本発明の液体ポリマー医薬組成物内の活性のある薬剤は、例えば、患者における薬剤の血清レベルを 3 日間超、1 週間超、2 週間超、3 週間超、4 週間超、1 ル月間超、2 ル月間超、3 ル月間超、4 ル月間超、5 ル月間超、6 ル月間超、9 ル月間超、または 1 年間超測定することによって決定されるように、患者において放出される。薬剤のこのようなレベルは、薬理学的または治療的効果を有するレベルであり得る。
40
50

【0099】

本発明の実施形態は、本明細書の他の箇所で詳細に記載されているように、活性のある薬剤を含む、液体ポリマー医薬組成物を投与することによって、疾患、障害、または他の病気を処置する、これらに対する治療を提供する、治癒する、または予防する方法である。これらの方法は、微生物感染または病原体による任意の他の感染症、自己免疫障害、アレルギー、炎症、がん、内分泌性障害、代謝障害、神経学的障害、心理学的障害、心血管障害、または本明細書中に記載されている活性のある薬剤により処置される任意の他の疾患、障害、もしくは他の病気を処置する、これらに対する治療を提供する、治癒する、または予防するために使用することができる。

【0100】

本出願に対して適切な活性のある薬剤（例えば、薬物）は、生物学的作用を提供し、疾患、障害、または他の病気の処置、治療、治癒および/または予防において、局在的または全身的に作用する生物学的に活性な作用物質である。薬物の例として、限定せずに、抗菌薬、抗感染薬（anti-infective）、抗寄生生物薬物、例えば、アベルメクチンなど、抗原、抗アレルギー薬（anti-allergenic）、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗がん薬物、うっ血除去薬、縮瞳薬、抗コリン作用薬、交感神経様作用薬（sympathomimetic）、鎮静薬、睡眠薬、精神賦活薬（psychic energizer）、トランキライザー、内分泌性/代謝性薬剤、ホルモン、GLP-1アゴニスト、アンドロゲンステロイド、エストロゲン、プロゲステロン作用薬（progestational agent）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、ソマトトロピン、麻薬アンタゴニスト、液性剤（humoral agent）、プロスタグランジン、鎮痛薬、抗痙攣薬、抗マラリア薬、抗ヒスタミン薬、心臓作用剤、抗パーキンソン剤、抗高血圧剤、ワクチン、抗ウイルス薬、抗精神病薬、免疫抑制薬、麻酔薬、抗真菌薬、抗増殖剤、抗凝血薬、解熱薬、抗痙攣薬、増殖因子、細胞接着性因子、サイトカイン、生物学的応答調節物質、および栄養剤が挙げられる。

【0101】

薬物は、例えば、小分子有機化合物またはポリマー、例えば、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、DNA、またはRNA物質などであってよい。小分子薬物は、疎水性薬物、例えば、コルチコステロイド、例えば、ブレドニゾン、ブレドニゾロン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、メチルブレドニゾン、トリアムシノロン、クロベタゾール、ハロベタゾール、およびデキサメタゾン；アゾール薬物、例えば、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール、ジメトリダゾール、セクニダゾール、オルニダゾール、チニダゾール、カルニダゾール、およびパニダゾールなど；性ステロイド、例えば、テストステロン、エストロゲン、例えば、エストラジオール、およびプロゲスチン（それらのエステルを含む）など；スタチン薬物、例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、およびロスバスタチンなど；ならびに抗アンドロゲン薬物、例えば、アビラテロン、ガレテロン、オルテロネル、およびエンザルタミドなど、ならびに前述のものの塩、エステル、複合体、プロドラッグおよび類似体であってよい。

【0102】

本出願に対して適切なペプチドおよびポリマー性薬物の例として、デガレリクス、アバロパラチド、ロイプロリド（リュープロレリン）、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、基礎インスリン、オクトレオチド、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン、ブセレリン、ヒストレリン、デスロレリン、ガニレリクス、アバレリクス、セトロレリクス、テベレリクス、ランレオチド、カーフィルゾミブ、ヒト成長ホルモン、インターフェロン-アルファ、インターフェロン-ベータ、インターフェロン-ガンマ、インターロイキン、カルシトニン、成長ホルモン放出ペプチド、グルカゴン様ペプチド、顆粒球コロニー刺激因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、骨形態形成タンパク質、エリスロポエ

10

20

30

40

50

チン、ポリ-L-乳酸(PLL A)、ならびにそれらの塩、複合体、プロドラッグ、および類似体が挙げられる。

【0103】

利用し得る特定の追加の薬物の例として、親水性および疎水性の小分子薬物、例えば、酒石酸リバスチグミン、シスプラチン、カルボプラチニン、パクリタキセル、ラパマイシン、タクロリムス(フジマイシン(fuji mycin))、ボルテゾミブ、トラメチニブ、メトレキセート、リオシグアト、マシテンタン、スマトリプタン、アナストロゾール(anastrozole)、フルベストラント、エキセメスタン、ミソプロストール、卵胞刺激ホルモン、アキシチニブ、パリカルシトール、ポマリドミド、デュタステリド(dutasteride)、ドキシサイクリン、ドキソルビシン、シプロフロキサシン、キノロン、イベルメクチン、エブリノメクチン、ドラメクチン、レフルノミド、テリフルノミド、ハロペリドール、ジアゼパム、リスペリドン、オランザピン、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン(clopazine)、イロベリドン、ルラシドン、パリベリドン、クエチアピン、ジプラシドン、ブピバカイン、リドカイン、ロピバカイン、ナルトレキソン、フェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ロペラミド、アファメラノタイド(afamelanotide)(メラノタン(melanotan)I)、メラノタンII、フィンゴリモドなど、ならびにそれらの塩、複合体、プロドラッグ、および類似体が挙げられる。

10

【0104】

本発明において利用し得る1つの適切な薬物は、テストステロンまたはそのエステルであり、これには、これに限定されないが、テストステロンウンデカン酸エステル(testosterone undecylate)としても公知のウンデカン酸テストステロンが含まれる。ウンデカン酸テストステロンは、アンドロゲン補充療法において、主に男性の性腺機能低下症の処置に対して使用されるホルモンテストステロンのエステルである。ウンデカン酸テストステロンはまた、男性の避妊薬としても使用できる。以前から公知であり、当技術分野で記載されているように、ウンデカン酸テストステロンは、18歳超の男性に、初回の750mg、3mLの筋肉内用量を投与し、これに続いて、その4週後、別の750mg、3mLの筋肉内用量を投与し、その後10週ごとにさらに750mg、3mLの筋肉内用量を投与し得る。本発明のさらなる実施形態は、テストステロンまたはウンデカン酸テストステロンの液体ポリマー医薬組成物、ならびに上記に記載されている量および投薬スケジュールで、および本明細書の他の箇所で開示されたような投与経路により、アンドロゲン欠損症を有する被験体、例えば、性腺機能低下症を有する男性などに投与することによる、アンドロゲン欠損症、特に男性の性腺機能低下症の処置におけるその使用を含む。

20

30

【0105】

本発明において利用し得る別の適切な薬物は、ホルモンデガレリクスまたはそのエステル、例えば、酢酸デガレリクスなどである。デガレリクスおよびそのエステルは、前立腺がんのホルモン処置において使用することができる。以前に公知であり、当技術分野で記載されているように、デガレリクスは、ホルモン依存性の進行性前立腺癌を有する患者に、最初のセットの2つの120mgの皮下用量(すなわち、全部で240mg)を投与し、これに続いて、その後28日ごとに80mgの皮下用量を投与し得る。本発明のさらなる実施形態は、デガレリクスまたはそのエステルの液体ポリマー医薬組成物、ならびに上記に記載されている量および投薬スケジュールで、および本明細書の他の箇所で開示されたような投与経路により、それを必要とする患者に投与することによる、がん(前立腺および乳がんを含む)、子宮内膜症、子宮筋腫、または中枢性性的早熟(central precocious puberty)(CPP)の処置におけるその使用を含む。例えば、デガレリクスを含有する液体ポリマー組成物は、ホルモン依存性の進行性前立腺癌を有する男性に投与することにより、前立腺がんを処置するために使用することができる。

40

【0106】

50

本発明において利用し得る別の適切な薬物はアバロパラチドである。アバロパラチドは、骨粗鬆症に対する潜在的な処置として関心を集め、上皮小体ホルモン関連タンパク質（PTHrP）の類似体薬物である。関連する薬物テリパラチドと同様に、しかしどスホスホネートとは異なり、アバロパラチドは同化作用性（すなわち、骨成長）薬剤である。以前から公知であり、当技術分野で記載されているように、アバロパラチドの経皮的および皮下注射用製剤は現在臨床開発中である。本発明のさらなる実施形態は、アバロパラチドの液体ポリマー医薬組成物、ならびに本明細書の他の箇所で開示されたような量および投薬スケジュールで、および投与経路により、骨粗鬆症を有する患者に投与することによる、骨粗鬆症の処置におけるその使用を含む。

【0107】

10

本発明において利用し得る別の適切な薬物は酢酸ロイプロリド、すなわち、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体（黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニストとしても公知）ロイプロリド（リュープロレリンとしても公知）の塩である。酢酸ロイプロリドは、様々な形態のがん、特に前立腺および乳がん、ならびに子宮内膜症、子宮筋腫、および（CPP）の処置における使用を見出した。以前から公知であり、当技術分野で記載されているように、酢酸ロイプロリドを用いた進行性前立腺がんの処置は、7.5mgの筋肉内用量を毎月投与するか、22.5mgの筋肉内用量を3カ月ごとに投与するか、30mgの筋肉内用量を4カ月ごとに投与するか、または45mgの筋肉内用量を6カ月ごとに投与することからなり得る。以前から公知であり、当技術分野で記載されているように、酢酸ロイプロリドを用いた子宮内膜症の処置は、3.75mgの筋肉内用量を6カ月までの間毎月投与するか、または2つの11.25mgの用量を3カ月の間隔で投与することからなり得る。以前から公知であり、当技術分野で記載されているように、酢酸ロイプロリドを用いた子宮筋腫の処置は、3.75mgの筋肉内用量を3カ月までの間毎月投与するか、または単回の11.25mgの筋肉内用量からなり得る。本発明のさらなる実施形態は、ロイプロリドまたはそのエステルの液体ポリマー医薬組成物、ならびに上記に記載されている量および投薬スケジュールで、および本明細書の他の箇所で開示されたような投与経路により、それを必要とする患者に投与することによる、がん（前立腺および乳がんを含む）、子宮内膜症、子宮筋腫、またはCPPの処置におけるその使用を含む。

【0108】

20

本発明の組成物中の活性のある薬剤の濃度は、組成物中に含まれている薬物に依存し、組成物の0.1重量%～60重量%またはそれよりも高い範囲であってよい。典型的には、組成物中の薬剤の濃度は、組成物の10重量%～50重量%の間、例えば、組成物の20重量%～40重量%の間である。他の実施形態では、本発明の組成物中の活性のある薬剤の量は、約1重量パーセント～約60重量パーセントの範囲内の任意の整数のパーセントから任意の他の整数のパーセントの範囲であり得る。

【0109】

30

本明細書で開示されている組成物の有益な特徴は、活性のある薬剤の改善された持続放出であるため、活性のある薬剤の量は、本明細書で開示されている時間枠による、薬剤を用いた長期処置に対して適切である。本発明の他の実施形態は、持続放出に適切な量の活性のある薬剤を有する、本明細書に記載されているような液体ポリマー組成物を含む液体ポリマー医薬組成物の单一投与量製剤を含む。例えば、このような単一投与量製剤は、3日間超、1週間超、2週間超、3週間超、4週間超、1カ月間超、2カ月間超、3カ月間超、4カ月間超、5カ月間超、6カ月間超、9カ月間超、または1年間超の間患者の処置に対して十分な活性のある薬剤を含むことができる。組成物は、必要に応じて、繰り返し（例えば、毎月、3カ月ごと、6カ月ごとなど）投与してもよい。

【0110】

40

活性のある薬剤は、液体の形態または液体ポリマー／溶媒組成物中に溶解もしくは分散している、微細に分割された固体の形態であってよい。薬剤は、所望の治療効果、所望の放出プロファイル、および所望の放出期間を達成するのに十分な量で組成物に組み込まれる。溶液が、標準または小さなゲージのシリンジ針（例えば、18～26のゲージ）を介

50

した注射に対して許容される流体粘性を有する限り、液体ポリマー／溶媒溶液に分散または溶解される薬剤の量について重大な上限はない。液体ポリマー／溶媒溶液に組み込まれる薬剤の量の下限は、薬剤の活性、所望の治療レベルを達成するのに必要とされる放出速度、および処置のための時間の長さに依存する。可溶性の活性のある薬剤も不溶性の活性のある薬剤も液体ポリマー／溶媒システムに組み込むことができる。

【0111】

本発明による活性のある薬剤を含む液体ポリマー／溶媒組成物は、適切には、溶媒中の活性のある薬剤の「溶液」または「懸濁物」のいずれかであってよい。特に、液体ポリマーは溶媒に溶解されるが、活性のある薬剤は、溶媒に溶解してもよいし（溶液中として）、または不均一な混合物の一部として懸濁および沈降に対して十分に大きな固体粒子を形成してもよい（懸濁物中として）ことを理解されたい。10

【0112】

組成物は、様々なアジュバントまたは添加物、例えば、着色剤、希釈剤、担体、賦形剤、および安定剤などを含み得る。

【0113】

本発明のさらなる実施形態は、シリングコンポーネント、製剤コンポーネントおよび活性のある薬剤を含む、動物への液体ポリマー医薬組成物の投与のための送達システムである。製剤コンポーネントは、モノマー単位のカルボン酸末端基に対する比率が約5:1～約90:1の間である、少なくとも1つのカルボン酸末端基を含む生分解性液体ポリエステルと、生体適合性有機溶媒とを含む。本実施形態では、製剤コンポーネントおよび活性のある薬剤はシリングコンポーネント内に含有されている。シリングコンポーネントは、製剤コンポーネントと、活性のある薬剤と含有する単一のシリングであってよく、これには、限定せずに、各チャンバー内に含有された組成物（例えば、製剤コンポーネントおよび活性のある薬剤）を被験体への投与前に混合するよう構成された混合シリングまたはデュアルチャンバーシリングが含まれる。代わりに、シリングコンポーネントは、2シリングシステムであってもよく、2シリングシステムの第1のシリングが製剤コンポーネントを含有し、2シリングシステムの第2のシリングが活性のある薬剤を含有する。本実施形態では、投与前に第1のシリングと第2のシリングとが協同して、製剤コンポーネントと活性のある薬剤の混合を可能にし、次いでこれを患者に注射で投与することができる。20

【0114】

本発明の他の実施形態は、本明細書に記載されているような液体ポリマー医薬組成物を含み、これには、例えば、組成物中の活性のある薬剤により処置可能なものとして本明細書で開示されている状態の処置における使用のための、活性のある薬剤がテストステロン、デガレリクス、アバロバラチド、ロイプロリドならびに薬学的に許容されるそれらの塩およびエステルの群より選択されるものが含まれる。

【0115】

本発明での使用に対して適切な液体ポリマー医薬組成物は、動物への投与用に、特にヒトへの投与用に、最終的に滅菌されていてもよい。最終滅菌は、非限定的例として、電子ビーム滅菌、または当業者に公知の他の方法により達成し得る。

【0116】

本発明者らは、カルボン酸末端基を有する生分解性液体ポリマーを、生体適合性有機溶媒と合わせて含む液体ポリマー送達システムを含有する組成物からの薬物の放出速度は、動物の体内への送達システムの投与後、著しく改善された薬物の持続放出を提供することを発見した。実施例において以下に記載されているように、放出期間は、生分解性液体ポリマーの開始剤末端基の正体が異なる同様の液体ポリマー送達システムを利用した場合に得られる放出期間を超えて著しく延長されている。40

【0117】

本発明は、以下の非限定的例により例示される。

【実施例】

【0118】

50

(実施例 1 : 従来技術の試験組成物)

米国特許第8,187,640号の実施例1に開示されている通り、50/50 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマーを作製した。ポリマーはドデカノールを開始剤として使用して作製した。このポリマーを、溶媒N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(例えば、'640特許の実施例3、4または5を参照されたい)と等しい濃度で合わせて、その後の実験において対照として使用する、薬物を含まない組成物を得た。

【0119】

実質的に上に記載されているように、およびテストステロンを試験薬物として使用して、5つの異なる試験組成物を作製した。最初の4つの試験組成物(それぞれ試験組成物1~4)は、液体ポリマー、溶媒、および薬物の比率を互いに変えた。試験組成物1は、40%のテストステロン、35%の液体ポリマー、および25%のNMP溶媒を含有した。組成物2は、20%のテストステロン、40%の液体ポリマー、および40%のNMP溶媒を含有した。組成物3は、40%のテストステロン、35%の液体ポリマー、および25%のNMP溶媒を含有した。組成物4は、20%のテストステロン、40%の液体ポリマー、および40%のNMP溶媒を含有した。試験組成物5は、液体ポリマーの組成が異なった。対照組成物および試験組成物1~4は、50%のDL-ラクチドおよび50%のカプロラクトンである液体ポリマーを利用したのに対して、試験組成物5は、ドデカノールで開始された、75%DL-ラクチドおよび25%カプロラクトンである液体ポリマーを含有した。試験組成物5は、40%のテストステロン、40%の液体ポリマー、および20%のNMP溶媒を含有した。

【0120】

(実施例2:従来技術の組成物からの放出プロファイル)

去勢した雄のラットを6つの群に分け、実施例1に記載されている対照組成物および試験組成物1~5を用いてこれらを試験した。より具体的には、各ラットには、100mg/kgのテストステロン当量の適当な組成物の皮下注射を施し、対照動物には約10mgの適当な組成物を施した。テストステロンの血清レベルを70日の期間にわたりある間隔で測定した。結果は図1に示されている。

【0121】

図1に示されている通り、ポリマーおよび溶媒を含有するが、テストステロンを欠く対照組成物が与えられたラットでは、テストステロンの血清レベルは検出不可能であった(図1(菱形))。5つの試験組成物のそれぞれに対するテストステロンレベルは、実験全体にわたり同様であった(図1:試験組成物1(四角)、試験組成物2(三角)、試験組成物3(x)、試験組成物4(-)、および試験組成物5(丸))。試験群のそれぞれは、注射後間もなく、テストステロンレベルにおいて初期バースト放出のスパイクを示し、14日後、放出される薬物の量は21日目まで急速に低下し、30日目までには、テストステロンは本質的に検出されなかった。

【0122】

(実施例3:テストステロンを含有する本発明の組成物)

75/25 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25%カプロラクトン)は、ドデカノールの代わりにグリコール酸をポリマー開始剤として使用した(これは、「640特許において開示されなかった、カルボン酸末端基を有するポリマーをもたらした)ことを除いて、米国特許第8,187,640号の実施例1において開示されたものと実質的に同様の方法を使用して作製した。これらのポリマーを、等しい濃度で溶媒(NMP)と合わせることによって、薬物を含まないポリマー/溶媒組成物を得た。

【0123】

簡単に説明すると、8kDa、15kDa、22kDa、または25kDaの標的重量平均分子量を有する、この実施例3に記載されている、および/または以下に続く実施例に記載されている本発明の液体ポリマーを生成するために、以下のプロセスを使用した。

【0124】

10

20

30

40

50

窒素入口、減圧可能な攪拌ガイド付きのオーバーヘッド攪拌機、ならびに真空トラップおよび真空ポンプに繋がる真空出口を備えた、500 mLの2部分からなるガラス反応器を組み立て、油浴に配置した。油浴を100℃にセットし、反応器を真空下に置いて、任意の残留する水分を除去した。

【0125】

8 kDaの標的重量平均分子量を有する液体ポリマーを生成するために、316.46 g m (2.20モル)のDL-ラクチド、83.54 g m (0.73モル)の-カプロラクトンおよび11.6 g m (0.1525モル)のグリコール酸を秤量した。15 kDaの標的平均分子量を有する液体ポリマーを生成するために、395.6 g m (2.7モル)のDL-ラクチド、52.2 g m (0.91モル)の-カプロラクトンおよび5.1 g m (0.07モル)のグリコール酸を秤量した。15 kDaの平均分子量を有する液体ポリマーを生成するために、316.8 g (2.2モル)のDL-ラクチド、83.4 g (0.73モル)の-カプロラクトンおよび5.8 g (0.08モル)のグリコール酸を秤量した。25 kDaの平均分子量を有する液体ポリマーを生成するために、395.3 g (2.7モル)のDL-ラクチド、104.5 g (0.91モル)の-カプロラクトン、および4.0 g (0.05モル)のグリコール酸を秤量した。この実施例に示されているポリマーおよび開始剤の量は例示的であり、ポリマーおよび開始剤の正確な量は、異なるロットのポリマーが使用された場合わずかに異なり得ることに注意されたい。所望のまたは標的の平均分子量を達成するために使用した計算は、当業者の能力の範囲内である。

10

20

【0126】

各ポリマー組成物に対して、反応器に対する真空を窒素で破壊し、ガラス漏斗を介して反応器にDL-ラクチド、グリコール酸および-カプロラクトンを充填した。攪拌機を10~50 rpmに変えて、油浴を160℃にセットし、システムを真空ページし、窒素を3回逆流させた。次いで、反応器をわずかな窒素ページ下に置いた。

【0127】

約0.3 g mの2-エチルヘキサン酸スズ(II)(tin (II) 2-ethylhexanoate) (オクタン酸スズ)を秤量して10 mLメスフラスコに入れ、無水トルエンでマークまで希釈することによって、触媒溶液を調製した。8 kDaポリマーに対して、モノマー重量に基づき、0.03重量%のオクタン酸スズの添加に必要とされる量を0.12 g (4 mL)として計算し、これを注入した。15 kDaおよび22 kDaポリマーに対して、モノマー重量に基づき、0.03重量%オクタン酸スズの添加に必要とされる量を0.15 g (5 mL)として計算し、これを注入した。所望のまたは標的の平均分子量を達成するために使用した触媒計算は、当業者の能力の範囲内である。

30

【0128】

この実施例およびその後の実施例に記載されているすべてのポリマー組成物に対して、モノマーを溶融し、油浴が160℃に到達したら、6インチの鈍な先端の20 gの針を備えたシリンドリを介して、攪拌しながら触媒を注入した。重合反応は16~18時間継続した。適当な反応時間後、真空トラップを氷浴に浸し、窒素入口を密閉した。真空を攪拌反応ミックスに4~6時間ゆっくりと適用し、最終的に-22~-25 in. Hgの真空とした。未反応のモノマーを真空トラップに収集した。適当な時間後、真空を中断し、反応器を窒素でページし、油浴から除去し、液体ポリマーをガラスまたはPYREX(登録商標) (低熱膨張プラスチックボロシリケートガラス)容器に注ぎ入れ、冷却した。すべてのポリマー組成物に対して収率は約85%であった。

40

【0129】

ポリマーの重量平均分子量を、屈折率検出器付きのガス透過クロマトグラフィー(GPC) (例えば、Agilent G1362A Refractive Index Detector付きのAgilent 1260 Infinity Quaternary LC)で決定した。

【0130】

50

ポリマー、溶媒および薬物を使用した本発明の様々な製剤を生成するために、以下の手順を全般的に使用した。上記で論じたように生成されたポリマーを秤量して、ポリプロピレン瓶に入れ、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(または、以下の組成物Cの中では、NMPと安息香酸ベンジルの示された混合物)を液体ポリマーに加えた。混合物をオープン内で加熱することによって、NMPのポリマーへの溶解および/または分散を助けた。完全に均一な溶解のためには、SPEEDMIXER(商標)(すなわち、高速ミキサー;BlackTek, Landrum, SC)またはローラーミルを用いた混合が必要とされた。生成した溶液は粘性であったが、より流動性のある液体ポリマーであり、この時点では、薬物を含まないポリマー/溶媒組成物であった。活性医薬成分(薬物)(例えば、テストステロン、シピオン酸テストステロン、ウンデカン酸テストステロン、この実施例3およびまた以下の実施例5、7および13を参照)をポリマー溶液に加え、均一に分散するまで混合した。

【0131】

上に記載されているような新規の液体ポリマーを使用し、テストステロンを試験薬物として使用して、3つの異なる本発明の試験組成物を作製した。試験組成物Aは、8kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、30%のNMP溶媒、および40%のテストステロンの組成を有した。試験組成物Bは、22kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、30%のNMP溶媒、および40%のテストステロンの組成を有した。試験組成物Cは、15kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、40%のテストステロン、およびNMPと安息香酸ベンジルの30/70混合物である、30%の溶媒の組成を有した。

【0132】

(実施例4: テストステロンを含有する本発明の組成物からの放出プロファイル)

去勢した雄のラットを3つの群に分け、実施例3に記載されている試験組成物A~Cを用いてこれらを試験した。各ラットには、100mg/kgのテストステロン当量の適当な組成物の皮下注射を施した。少なくとも80日の期間にわたり約7日の間隔でテストステロンの血清レベルを測定した。簡単に説明すると、血液試料は、用量前、用量後30分、1、3および10時間、ならびに1、3、7、10、14、17、21、24、28、31、35、42、49、56、63、70、77、84、92、108、および120日目、またはその後の実施例において他に示された日に、液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)による血清テストステロン濃度の測定のために収集および処理した。この実験の結果は図2に示されている。

【0133】

図2に示されている通り、3つの試験群のそれぞれは注射後間もなくテストステロンレベルにおいて初期バースト放出のスパイクを示し、これに続いて、少なくとも60日目までは、約5ng~約20ngの間のテストステロンレベルを示した(試験組成物A(四角)、試験組成物B(菱形)、試験組成物C(三角))。

【0134】

本発明のすべての試験組成物において、少なくとも3ng/mlのテストステロンの治療レベルは60日間維持され、これとは対照的に、従来技術の同様の組成物で得られたのは21日であった。これは驚くべき結果であった。なぜなら、本発明の試験製剤はカルボン酸(すなわち、グリコール酸)をポリマー開始剤として利用したが、この開始剤は、「640特許に開示されたデカノール開始剤より有意に親水性であるからである。「640において開示されたようなより親水性のポリマーでは、より速い放出速度が得られるものと予想されていたので、当業者はカルボン酸で開始された本出願のポリマーシステムの使用が、大幅に持続した放出期間を提供するとは予想していなかった。

【0135】

しかし、実施例1~4に示されている試験は、カルボン酸で開始されたポリマーを含有する液体ポリマー送達システムが、ステロイド薬物のような疎水性薬物、例えば、テストステロンなどの予想外に長い薬物放出期間を驚くことに提供することを確証している。上

10

20

30

40

50

記実施例において見られた初期バースト放出を最小限に抑えるまたは排除しようと試みるために、テストステロンなどの疎水性薬物を、より疎水性のそのエステルで置き換えて追加の試験を行った。

【0136】

(実施例5：テストステロンエステルを含有する本発明の組成物)

グリコール酸をポリマー開始剤として利用して、上記実施例3に記載されている方法を使用して、75/25 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン)を作製した。実施例3に記載されている通り、このポリマーを溶媒と合わせて、薬物を含まないポリマー/溶媒送達システムを得た。

【0137】

本発明の3つの異なる試験組成物を、実質的に上に記載されているようにおよびシピオン酸テストステロンを試験薬物として使用して作製した。試験組成物Dは、22kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、50%のNMP溶媒、および20%のシピオン酸テストステロンの組成を有した。試験組成物Eは、25kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、45%のNMP溶媒、および25%のシピオン酸テストステロンの組成を有した。試験組成物Fは、25kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、50%のNMP溶媒、および20%のシピオン酸テストステロンの組成を有した。

【0138】

(実施例6：本発明のシピオン酸テストステロン組成物からの放出プロファイル)

去勢した雄のラットを3つの群に分け、実施例5に記載されている試験組成物D(図3、(四角))、E(図3、(菱形))またはF(図3、(三角))を用いてこれらを試験した。各ラットには70mg/kgのテストステロン当量の適当な組成物の皮下注射を施した。テストステロンの血清レベルを、少なくとも80日の期間にわたり約7日の間隔で実施例4に記載されているように測定した。結果は図3に示されている。

【0139】

図3に示されている通り、液体ポリマー/溶媒/テストステロンエステル組成物を注射した3つ群のいずれもが、注射後のテストステロンレベルにおいて、初期バースト放出のスパイクを示さなかった。むしろ、すべての3つのケースにおいて、テストステロンレベルは、注射後最初の数日間はすばやく上昇し、約18日目でピークに到達し、次いで約60日目まで低減した。

【0140】

(実施例7：テストステロンエステルを含有する本発明の組成物)

グリコール酸をポリマー開始剤として利用して、上記実施例3に記載されているように、75/25 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン)を作製した。実施例3に記載されている通り、このポリマーを溶媒と合わせて、薬物を含まないポリマー/溶媒を得た。

【0141】

本発明の4つの異なる試験組成物を、実質的に上に記載されているようにおよびウンデカン酸テストステロンを試験薬物として使用して作製した。試験組成物Gは、8kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、20%の液体ポリマー、60%のNMP溶媒、および20%のウンデカン酸テストステロンの組成を有した。試験組成物Hは、8kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、50%のNMP溶媒、および20%のウンデカン酸テストステロンの組成を有した。試験組成物Iは、22kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、20%の液体ポリマー、60%のNMP溶媒、および20%のウンデカン酸テストステロンの組成を有した。試験組成物Jは、22kDaの分子量を有する液体ポリマーを含有し、30%の液体ポリマー、50%のNMP溶媒、および20%のウンデカン酸テストステロンの組成を有した。

【0142】

(実施例8：本発明のウンデカン酸テストステロン組成物からの放出プロファイル)

10

20

30

40

50

去勢した雄のラットを4つの群に分け、実施例7に記載されている試験組成物G、H、IまたはJのうちの1つを用いてこれらを試験した。各ラットには、70mgのテストステロン当量の適当な組成物の皮下注射を施した。テストステロンの血清レベルを、少なくとも80日の期間にわたり約7日の間隔で実施例4に記載されているように測定した。結果は図4に示されている。

【0143】

図4に示されている通り、液体ポリマー/溶媒/テストステロンエステル組成物を注射した4つの群のいずれもが、注射後のテストステロンレベルにおいて、初期バースト放出のスパイクを示さなかった（試験組成物G（四角）、試験組成物H（菱形）、試験組成物I（三角）、および試験組成物J（丸））。むしろ、すべてのケースにおいて、テストステロンレベルは、注射後最初の数日間はすばやく上昇し、約18日目でピークに到達し、次いで約80日目まで低減した。

【0144】

実施例5～8に示されている試験は、カルボン酸で開始されたポリマーを含有する液体ポリマー送達システムが、疎水性薬物、例えば、テストステロンのようなステロイド薬物のエステルの予想外に長い放出期間を驚くことに提供することを確認している。カルボン酸末端基を有するポリマーを有する液体ポリマー送達システムと、エステル形態の疎水性薬物との組合せから、薬物の同様に長い放出期間が、送達システムからの薬物のバースト放出を伴わずに得られた。

【0145】

（実施例9：ペプチド薬物を利用した本発明と従来の技術との比較）

実施例1の従来技術の液体ポリマー組成物および実施例3の本発明の液体ポリマー組成物からのペプチド薬物の放出を比較するために試験を実施した。具体的には、酢酸ロイプロリド溶液ならびに実施例1（例えば、実施例1の試験組成物5のような、ドデカノールで開始された、75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有する液体ポリマー、ただし、この実施例9では薬物がペプチド、酢酸ロイプロリドである）または実施例3（例えば、実施例3の試験組成物Aのような、グリコール酸で開始された、75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有する液体ポリマー、ただし、この実施例9では薬物がペプチド、酢酸ロイプロリドである）に記載されている方法を使用して生成された75%D L - ラクチドおよび25% - カプロラクトンを含有する液体ポリマー溶液を混合し、秤量してバイアルに入れて、30%の液体ポリマー、58%w/wのNMPおよび12%w/wの酢酸ロイプロリドを含有する組成物を形成した。

【0146】

室温のリン酸緩衝食塩水（PBS）をバイアルに加えた。オービタルインキュベーター振盪機内に、37および125rpmでバイアルを配置した。選択された時点において1mLのPBSを分析用に取り出し、新鮮な緩衝液と置き換えた。in vitroの放出実験をPBS pH 7.4中で実施し、液体ポリマー組成物から放出された酢酸ロイプロリドのパーセンテージを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。結果は図5に示されており、この中で、ドデカノールで開始した従来技術の液体ポリマーからの経時的な薬物放出（菱形）が、グリコール酸で開始された本発明の液体ポリマーからの経時的な薬物放出（四角）と比較されている。

【0147】

図5に示されている通り、投与後第1日の間の即時のスパイクにおいて、ペプチド薬物の放出が従来技術の組成物から生じ、この最初のスパイク後、本質的にはこれ以上の薬物は放出されなかった。

【0148】

対照的に、本発明の組成物からはスパイクの放出は生じなかった。むしろ、63日（1512時間）の期間にわたりペプチド薬物の定常的な放出が得られ、その後、薬物放出は遅くなった。

【0149】

10

20

30

40

50

(実施例10：酢酸ロイプロリドを含有するNMP中の14kDa液体ポリマー溶液の調製)

グリコール酸をポリマー開始剤として利用して、上記実施例3に記載されているように、75/25DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン)を作製した。実施例3に記載されている通り、このポリマーを溶媒と合わせて、薬物を含まないポリマー/溶媒組成物を得た。次いで、ポリマー/溶媒組成物をペプチド薬物、酢酸ロイプロリド(LA)溶液と合わせて、この実施例で使用した組成物を形成した。

【0150】

より具体的には、実施例3に一般的に記載されているような方法を使用して、75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン液体ポリマー組成物を調製し、NMP溶媒と合わせた。また実施例3に記載されているように、ポリマーの重量平均分子量を、屈折率検出器付きのガス透過クロマトグラフィー(GPC)(例えば、Agilent G1362A Refractive Index Detector付きのAgilent 1260 Infinity Quaternary LC)により決定した。この実施例では、14kDaの重量平均分子量を有する液体ポリマーを生成した。

【0151】

酢酸ロイプロリド(LA)(4.5グラム)を5.5グラムのNMP(NMP中45/55w/w酢酸ロイプロリド溶液)に溶解した。完全な溶解には、室温でスピードミキサーまたはローラーミルを用いた混合が必要とされた。次いで、例えば、デュアルチャンバーの単一シリングまたは2つの異なるシリングを使用することによって、2つの組成物(ポリマー/溶媒および薬物/溶媒)を使用直前に(例えば、注射またはin vitroの放出アッセイ)混合し、次いで秤量してバイアルに入れる。in vitroの放出実験のため、実施例9および以下の実施例11に記載されているように、室温のPBSをバイアルに加えた。バイアルをオービタルインキュベーター振盪機内に37および125rpmで配置した。選択された時点において、1mLのPBSを分析用に取り出し、新鮮な緩衝液と置き換えた。

【0152】

酢酸ロイプロリド、14kDaの分子量を有する液体ポリマーおよび溶媒(NMP)を含有する3つの組成物を作製した。各組成物は、12%w/wの濃度で酢酸ロイプロリドを含有した。組成物Kは、ポリマーを30%の濃度で、およびNMPを58%の濃度で含有した。組成物Lは、ポリマーを35%の濃度で、およびNMPを53%の濃度で含有した。組成物Mは、ポリマーを40%の濃度およびNMPを48%の濃度で含有した。実施例3で得た、ある量の液体ポリマー(グリコール酸で開始された、75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトンを含有する液体ポリマー)を、上記に示されている適量の溶媒と合わせ、次いで酢酸ロイプロリドと合わせることによって、組成物を作製した。

【0153】

(実施例11：ロイプロリドを有する14kDa液体ポリマー組成物からの放出プロファイル)

実施例9に記載されているin vitroの放出実験(すなわち、リン酸緩衝食塩水(PBS)pH7.4中、HPLCで決定)を実施した。この実験において、酢酸ロイプロリドのin vitroでの放出について、実施例10の組成物K、LおよびMを試験した。結果は図6に示されている。図6に示されている通り、すべての試験した組成物からのペプチド薬物の放出は同様であった。より低い濃度の液体ポリマーおよびより高い濃度の溶媒を含有した組成物からの放出がより速いことが観察された。放出は、組成物K(菱形)(30%の濃度のポリマーおよび58%の濃度のNMP)からが最も速く、組成物M(三角)(40%の濃度のポリマーおよび48%の濃度のNMP)からが最も遅く、実験の1600時間(66日間)の間、定常的に継続した。組成物K(菱形)、L(四角)、およびM(三角)のそれぞれからの放出のパターンは同様であった。

10

20

30

40

50

【0154】

(実施例12：酢酸ロイプロリドを含有する、NMP中の8kDa液体ポリマー溶液)
グリコール酸をポリマー開始剤として利用して、上記実施例3に記載されている通り、75/25 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン)を作製した。実施例3に記載されているように、このポリマーを溶媒と合わせて、薬物を含まないポリマー/溶媒組成物を得た。次いで、実施例10に記載されている通り、ポリマー/溶媒組成物をペプチド薬物、酢酸ロイプロリド(LA)溶液と合わせて、この実施例で使用する組成物を形成した。この実施例では、液体ポリマーは8kDaの重量平均分子量を有した。

【0155】

酢酸ロイプロリド、8kDaの分子量を有する液体ポリマー、および溶媒(NMP)を含有する3つの組成物を作製した。各組成物は、酢酸ロイプロリドを12%w/wの濃度で含有した。組成物Nは、ポリマーを30%の濃度で、およびNMPを58%の濃度で含有した。組成物Oは、ポリマーを35%の濃度で、およびNMPを53%の濃度で含有した。組成物Pは、ポリマーを40%の濃度で、およびNMPを48%の濃度で含有した。実施例3で得た、ある量の液体ポリマー(グリコール酸で開始された、75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトンを含有する液体ポリマー)を、上記に示されている適量の溶媒と合わせ、次いで実施例10において一般的に記載されているように酢酸ロイプロリドと合わせることによって、組成物を作製した。

【0156】

(実施例13：ロイプロリドを有する、8kDa液体ポリマー組成物からの放出プロファイル)

実施例9に記載されている通りのin vitroの放出実験を実施した。この実験において、実施例12からのN、OおよびPの組成物を、酢酸ロイプロリドのin vitro放出について試験した。結果は図7に示されている。

【0157】

図7に示されている通り、すべての試験した組成物からのペプチド薬物の放出は同様であった。より低い濃度の液体ポリマーおよびより高い濃度の溶媒を含有した組成物からの放出がわずかにより速いと観察された。すべての組成物からの放出は実験の1600時間(66日間)の間、定常的であった。組成物N(四角)、O(三角)、およびP(丸)のそれぞれからの放出パターンは同様であった。さらに、実施例12の組成物からの放出は、実施例10の組成物からの放出よりいくらか急速であった(図6を参照されたい)。しかし、この差異は有意であるようにはみえない。

【0158】

(実施例14：テストステロンを含有する、NMP中の22kDa液体ポリマー溶液)
この実施例は、本発明の製剤および方法のさらなる実証として、代替の液体ポリマー組成物および代替のカルボン酸開始剤の使用を評価した。具体的には、75/25 DL-ラクチド/カプロラクトン液体ポリマー(75%DL-ラクチドおよび25% -カプロラクトン)を、上記実施例3に記載されているように作製したが、ただし、乳酸をポリマー開始剤として使用した。加えて、グリコール酸をポリマー開始剤として使用して、実施例3に一般的に記載されている方法を使用して、75/25 DL-ラクチド/トリメチレンカーボネート(TMC)液体ポリマー(75%DL-ラクチド/25%トリメチレンカーボネート(TMC)ポリマー)も生成した。実施例3に記載されているように、これらのポリマーのそれぞれを溶媒(NMP)と合わせて、薬物を含まないポリマー/溶媒組成物を得、次いで、実施例3に一般的に記載されている方法を使用して、これらのポリマー/溶媒組成物のそれぞれをウンデカン酸テストステロンとさらに合わせた。

【0159】

ウンデカン酸テストステロン、22kDaの分子量を有する液体ポリマー、および溶媒(NMP)を含有する2つの試験組成物を作製した。各組成物は、ウンデカン酸テストステロンを20重量%の濃度で含有した。組成物Qは、乳酸で開始された、75%DL-ラ

10

20

30

40

50

クチド / 25% - カプロラクトンポリマーを 30 重量 % の濃度で、および NMP を 50 重量 % の濃度で含有した。組成物 R は、グリコール酸で開始された 75% DL - ラクチド / 25% トリメチレンカーボネート (TMC) ポリマーを 30 重量 % の濃度で、および NMP を 50 重量 % の濃度で含有した。対照製剤は、グリコール酸で開始された 75% DL - ラクチド / 25% - カプロラクトンポリマーを 30 重量 % の濃度で、および NMP を 50 重量 % の濃度で (実施例 7 からの組成物 J に対応する) 含有した。

【 0160 】

(実施例 15 テストステロンを有する 22 kDa 液体ポリマー組成物からの放出プロファイル)

去勢した雄の Sprague Dawley ラットを 2 つの群に分け、実施例 14 に記載されている試験組成物 Q および R を用いてそれぞれ試験した。各ラットには、34 mg のウンデカン酸テストステロンの標的用量を送達するために、適当な組成物の皮下注射を施した。テストステロンの血清レベルを、120 日超にわたり、約 7 日の間隔で測定した。簡単に説明すると、血液試料を収集および処理して、用量前、および用量後 120 日を超えてある間隔で、液体クロマトグラフィー / 質量分析 (LC / MS / MS) で血清テストステロン濃度を測定した。結果は図 8A および 8B (対照組成物 (実施例 7 からの組成物 J と同等) (三角) ; 試験組成物 Q (四角) ; 試験組成物 R (菱形)) に示されている。図 8A は、この実験からの正規化されていないデータとしてテストステロン放出 (ng / mL) を示し、図 8B は、個々の動物に与えられた製剤の量と、個々の動物の体重の両方に対して正規化したデータとしてテストステロン放出 (1 mg / kg 当たりの ng / mL) を示している。

【 0161 】

図 8A および 8B に示されている通り、試験組成物 Q および R からのテストステロンの放出は、規模およびパターンにおいて対照組成物と同様であった。すべてのケースにおいて、テストステロンレベルは、注射後の最初の数日間はすばやく上昇し、約 18 日目でピークに到達し、次いで、長時間にわたり徐々に低減した。試験組成物 Q および R は 126 日の時点を超えてテストステロンを放出し続けた。この実施例も同様に、カルボン酸末端基を有する液体ポリマーを含有する、本発明の液体ポリマー送達システムが、ウンデカン酸テストステロンなどの in vivo での薬物の予想外に長い放出期間を驚くことに提供することを実証している。加えて、この実施例は、本発明の液体ポリマー組成物が、DL - ラクチドおよび - カプロラクトンから形成されたポリマーに限定されず、カルボン酸末端基は、グリコール酸開始剤により形成された末端基に限定されない (すなわち、様々な液体ポリマーおよびカルボン酸末端基を付加する様々な開始剤が本発明により有用である) ことを示している。

【 0162 】

上に記載されている発明の様々な変形が当業者には明らかである。このような変形は、以下の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図される。

【図1】

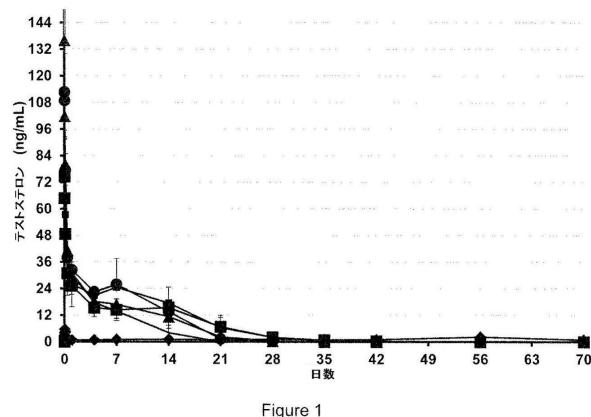


Figure 1

【図2】

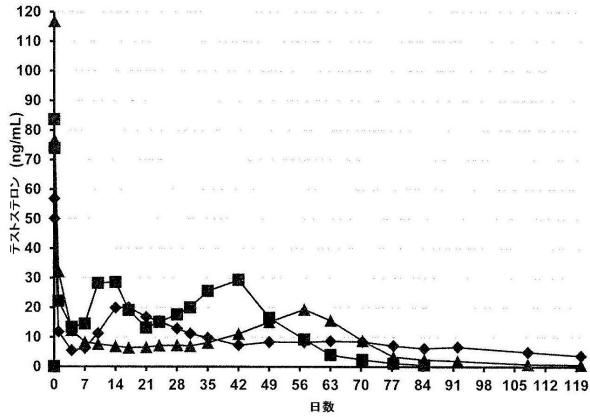


Figure 2

【図3】

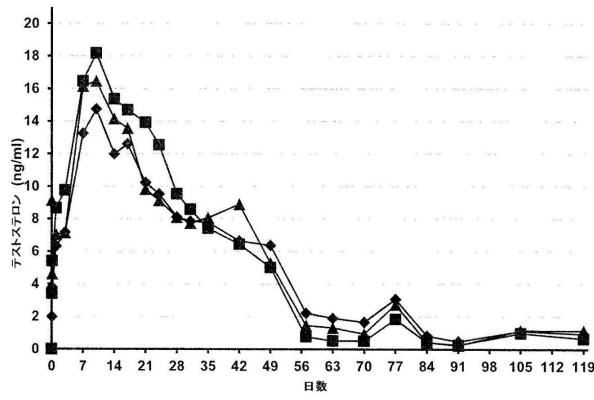


Figure 3

【図4】

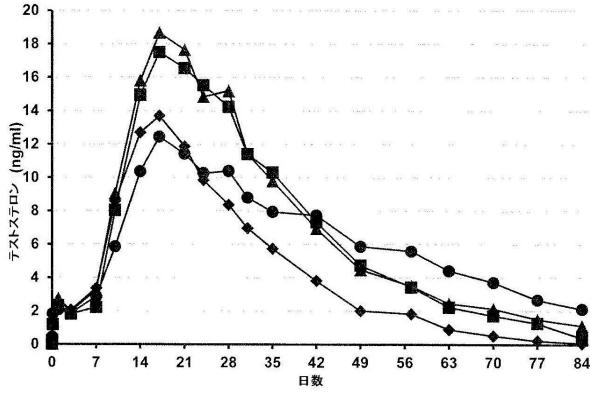


Figure 4

【図5】

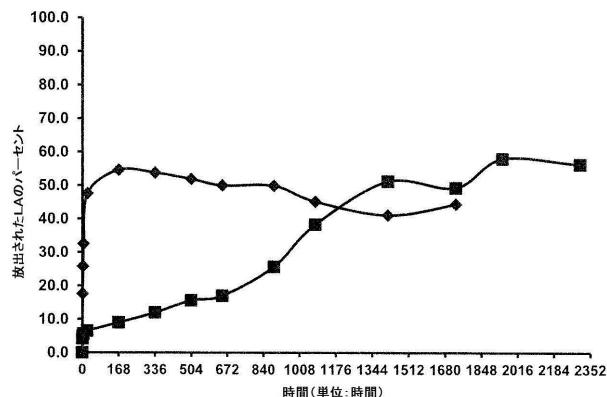


Figure 5

【図6】

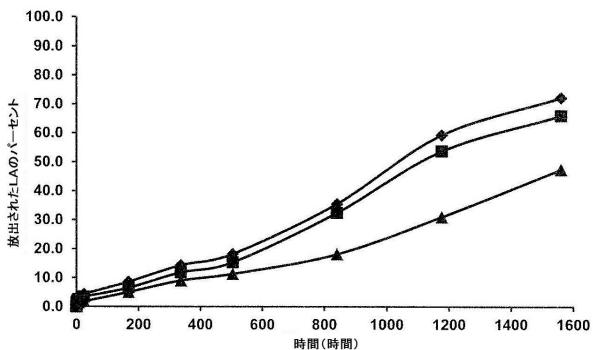


Figure 6

【図7】

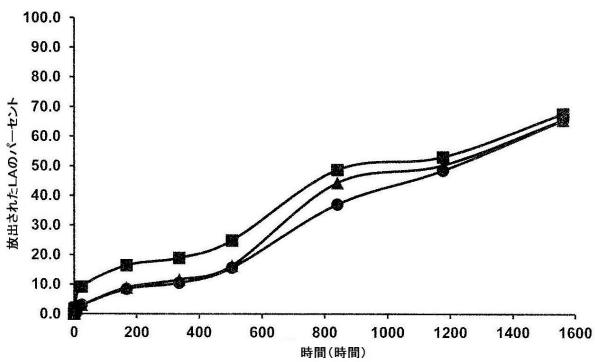


Figure 7

【図8A】

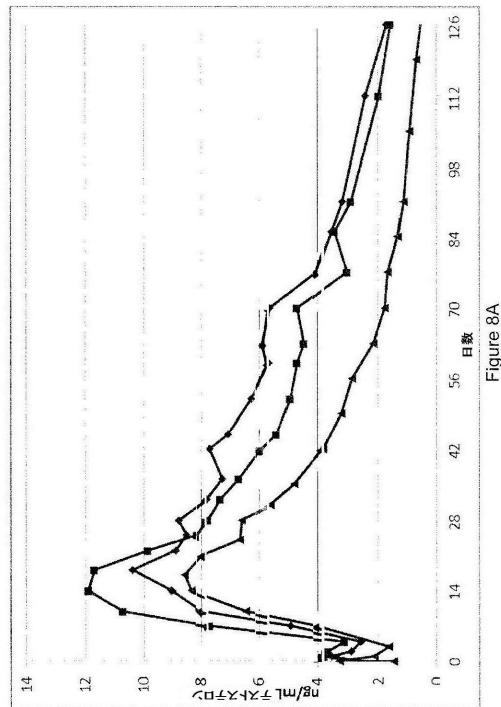


Figure 8A

【図8B】

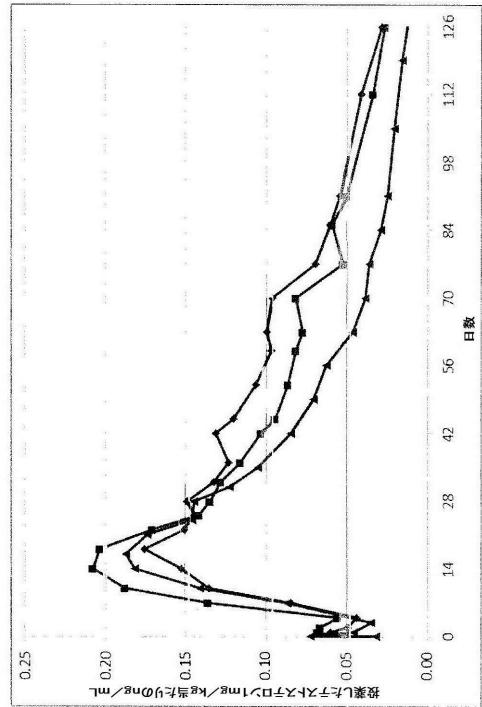


Figure 8B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/22	(2006.01) A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/20	(2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	45/00	(2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/568	(2006.01) A 6 1 K 31/568
A 6 1 K	38/08	(2019.01) A 6 1 K 38/08

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ダウニング, ジョン ミルトン

アメリカ合衆国 コロラド 80521, フォート コリンズ, レイクサイド アベニュー
1508

(72)発明者 サクセナ, ピピン

アメリカ合衆国 イリノイ 60188, キャロル ストリーム, シーベリー サークル 1
341

(72)発明者 ミドルトン, ジョン

アメリカ合衆国 コロラド 80525, フォート コリンズ, マクムーリー アベニュー
4920, ディー-1

審査官 吉田 知美

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0181068(US, A1)

特表2011-518182(JP, A)

特表2000-509084(JP, A)

特表2013-533230(JP, A)

特表2014-532082(JP, A)

特表2009-523798(JP, A)

特開2012-012418(JP, A)

国際公開第2009/060473(WO, A2)

特表2008-524235(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 K 9/00 - 9/72