

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-514002**(P2004-514002A)**

(43) 公表日 平成16年5月13日(2004.5.13)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C08G 63/08	C08G 63/08	4C076
A61K 38/00	A61K 47/34	4C084
A61K 38/28	A61P 3/10	4J002
A61K 47/34	A61P 43/00 111	4J029
A61P 3/10	C08L 67/04	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-541975 (P2002-541975)	(71) 出願人	591071997
(86) (22) 出願日	平成13年11月8日 (2001.11.8)		シュバルツ ファルマ アクチエンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月12日 (2003.5.12)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012888		SCHWARZ PHARMA AKTI
(87) 国際公開番号	W02002/038646		ENGESSELLSCHAFT
(87) 国際公開日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
(31) 優先権主張番号	100 55 742.2		ートーノーベルシュトラッセ 10
(32) 優先日	平成12年11月10日 (2000.11.10)	(74) 代理人	100061815
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ポリエステル、その製法および前記ポリエステルから製造されるデポー剤

(57) 【要約】

本発明は、押出機中、電解質含有ポリオールが存在でヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造される再吸収可能なポリエステルに関する。特に、本発明は押出機中、硫酸デキストランの存在でラクチドとグリコリドの開環重合により製造される、実質的に硫酸デキストラン不含の新規ポリラクチドグリコリドポリエステル、ならびにその製法およびデポー剤におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

再吸収可能なポリエステルにおいて、該ポリエステルは、押出機中、電解質含有ポリオール
の存在でヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造されることを特徴とする、再吸収
可能なポリエステル。

【請求項 2】

ポリエステルは実質的に電解質含有ポリオール不含のヒドロキシカルボン酸単位を有する
、請求項 1 に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項 3】

ヒドロキシカルボン酸は、ラクチドおよび／またはグリコリドである、請求項 1 または 2
に記載の再吸収可能なポリエステル。 10

【請求項 4】

電解質含有ポリオールは、硫酸デキストランである、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項
に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項 5】

ポリエステルは、7 ~ 40 kDa の分子量を有する、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項
に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項 6】

硫酸デキストランを使用されたモノマー量に対して、1 ~ 6 % (w/w) の濃度で添加す
る、1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の再吸収可能なポリエステル。 20

【請求項 7】

開環重合は、スズ (II) 少なくとも 1000 ppm の存在で、170 ~ 220 °C で行わ
れる、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項 8】

再吸収可能なポリエステルは、0.25 ~ 0.45 dl/g の固有粘度 (クロロホルム中 0
.1 %、25 °C) を有する、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の再吸収可能なポ
リエステル。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載のポリエステルの製法。

【請求項 10】

押出機中、ヒドロキシカルボン酸の開環重合により再吸収可能なポリエステルの製造する
方法において、前記方法は、以下の： 30

(a) 電解質含有ポリオールの存在で、ヒドロキシカルボン酸モノマーを混合し、

(b) (a) からの混合物を押出機に供給し、

(c) 触媒を添加し、

(d) 押出機中で重合する

工程を含む、ポリエステルの製法。

【請求項 11】

方法は、押出機中で以下の薬剤：

(a) ラクタムの形のヒドロキシカルボン酸 40

(b) 使用されたヒドロキシカルボン酸の全体量に対して、電解質含有ポリオール 1 ~
10 %

(c) 使用されたヒドロキシカルボン酸の全体量に対して、重合触媒少なくとも 100
0 ppm

の使用を含む、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

押出機中、ヒドロキシカルボン酸の開環重合により再吸収可能なポリエステルの製造する
方法において、スズ (II) 少なくとも 1000 ppm を触媒として添加することを特徴
とする、再吸収可能なポリエステルの製造する方法。

【請求項 13】

さらに、ポリマー中の触媒含量を30ppm以下の値まで下げることを含む、請求項9から12までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

押出機中で再吸収可能なポリエステルを製造する際の、電解質含有ポリオールの使用。

【請求項15】

ヒドロキシカルボン酸は、グリコリドおよび/またはラクチド単位である、請求項9から14までのいずれか1項に記載の使用または方法。

【請求項16】

電解質含有ポリオールは、硫酸デキストランである、請求項9から15までのいずれか1項に記載の使用または方法。

10

【請求項17】

医薬品を製造するための、請求項1から8までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステルの使用。

【請求項18】

請求項1から8までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステルと薬理学的に活性な作用物質を含む製剤学的調製物。

【請求項19】

再吸収可能なポリエステルは微粒子の形で存在する、請求項19に記載の製剤学的調製物。

【請求項20】

作用物質がペプチドである、請求項18または19に記載の製剤学的調製物。

20

【請求項21】

ペプチドは、少なくとも2週間の期間にわたり、治療学的に有効な量で放出される、請求項18から20までのいずれか1項に記載の製剤学的調製物。

【請求項22】

作用物質は、プロインシュリンC-ペプチドまたはその生物学的に活性な誘導体、塩、フラグメントまたはバイオミメチックスである、請求項18から21までのいずれか1項に記載の製剤学的調製物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の簡単な説明

本発明は、押出機中、電解質含有ポリオールの存在で、ヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造される再吸収可能な新規ポリエステルに関する。

30

【0002】

本発明の背景

急性疾患の治療または持続的な代理治療または予防法のために、医薬品を長い期間にわたり治療学的に適切な方法で放出することができるデポ剤調製物の要求が著しい。

【0003】

このようなデポ剤調製物は、種々の方法、例えば、経口、局所的、吸引または非経口に投与することができる。

40

【0004】

極めて長い時間、変わらない作用物質濃度を所望する全ての作用物質には、例えば、皮下または筋肉に投与するために適切な薬剤形である非経口のデポ剤が特に有利である。これは特に、製剤学的に活性な作用物質が腸管で十分に再吸収されないかまたは分解されない場合である。このような非経口の薬剤形は、例えば、微粒子またはインプラントとして調製することができる。微粒子は、特に有利である。それというのも、その小さなサイズによりカニューレを通過でき、かつ簡単に投与することができるからである。

【0005】

特にペプチドまたはタンパク質のような高分子量を有する作用物質の適切なデポ剤型を製造する際の主な問題は、放出プロファイルが頻繁に不連続的であるかまたは多相である

50

ことである。これを回避するために、ペプチドの放出プロフィールに影響を与える新しい可能性が探求されていた。一方で、例えば、限られた影響力の選択だけしか提供できない微粒子のデポー剤型の製造では、デポー剤型の特性は、デポー剤型の基礎となるポリエステルを変性することにより著しく調節することができる。

【0006】

適切なデポー剤型を製造する際に、生分解性ポリマーが特に有利である。薬理的に活性な作用物質は、このポリマーマトリックス中に埋包され、かつその放出は、ポリマー中の拡散速度ならびにポリマーの分解速度によりコントロールされる。作用物質の放出および分解速度に関するポリマーの特性は、本質的に製剤学的デポー剤の品質を決定する。

【0007】

ヒドロキシカルボン酸をベースとする作用物質植込み剤用の生分解性ポリエステルは、既に1973年にUS 3,773,919に記載されている。この場合に、特にインビボで投与後に、先ず酵素によらずに加水分解されてモノマーになり、次に物質交換されてCO₂とH₂Oになる乳酸およびグルコース酸から成るポリエステルが提唱されている。

【0008】

しかし、記載されたポリエステルは、デポー剤型、特に、微粒子の形で使用する場合には、表面に結合した作用物質が洗い流されることにより、最初に著しく作用物質が大量放出(“burst”)し、ポリエステル材料の分解によりもたらされる作用物質の放出が生じる前に、著しく少ない放出のフェーズが続くという欠点を有する。通常は、できるだけ直線状の作用物質の放出が望まれるため、US 3,773,919に記載されたポリエ

10

20

【0009】

US 3,773,919に記載されたラクチドグリコリド-ポリエステル(PLG-ポリエステル)のもう1つの問題は、ゆっくりした分解速度である。製造の際に頻繁に生じる高分子量のポリエステルは、単にゆっくり分解し、かつポリエステル残留物およびデポー剤中に埋包された作用物質が、例えば、皮下または筋肉中に蓄積されかねない。

【0010】

これに基づき、インビボで所望の時間にわたり直線状の作用物質放出を生じ、かつ同時に十分に加水分解して調節可能であるように生分解性マトリックス材料を開発することが特に重要である。

30

【0011】

相応するデポー剤の放出速度および分解速度をコントロールする可能性は、ポリエステルの分子量を下げることである。

【0012】

EP 058481には、種々の分子量を有するPLG-ポリエステルから成る混合物の使用が記載されている。しかし、この方法は作用物質含有の微粒子を噴霧乾燥により製造するために、殆ど不適切である、極めて不均一で加工しにくいポリエステル混合物を生じる。

【0013】

EP 299730には、D,L-ラクチドとグリコリドの開環重合による生物適合性ポリエステルの製造が記載されており、その際、鎖長が乳酸の添加によりコントロールされている。しかし、得られたPLG-ポリエステルから製造されたデポー調製物は、著しいS状の作用物質の放出を有し、かつ劣悪な機械特性を有するのに加えて、微粒子への加工が困難である。

40

【0014】

EP 407617には、D,L-ラクチドとグリコリドを開環重合させることによる高い加水分解速度を有するPLG-ポリエステルの製造が記載されている。調節は、重合反応の際に反復するグリコリド-ラクチドの主鎖(Ruckgrad)に結合したグリコシドの添加により行われている。このポリエステルをベースとするデポー剤型は、提唱されているが、公開はされていない。

50

【 0 0 1 5 】

E P 3 7 2 2 2 1 には、押出機中での再吸収可能なポリエステルの連続的製造が記載されている。医薬品の投与に適切であるポリエステルの製造は、提唱されているが、公開されていない。所望の粘度特性を有するそれぞれのポリエステルを製造するために、“適切な添加剤”が提唱されている。しかし、これらの添加剤の性質に関する示唆が欠けている。

【 0 0 1 6 】

従って、本発明の課題は、高い作用物質負荷が可能であり、製剤学的デポ剤型で直線的に作用物質の放出を生じ、かつ体内でのポリエステルの蓄積が行われないように一定の速度で分解する作用物質の放出に適合させた再吸収可能なポリエステルを提供することであ

10

【 0 0 1 7 】

本発明の他の課題は、バッチ法での再吸収可能なポリエステルの製造と結びつくスケールアップの問題を解決することであった。より小さな合成バッチから得られる結果は、拡大した合成バッチにおいては、熱力学的根拠から全く再現できないか、または不十分にしか再現できないことは公知である。

【 0 0 1 8 】

前記の課題は、本発明によれば電解質含有ポリオール、特に硫酸デキストランを添加することによる押出機中での再吸収可能なポリエステルの製造により解決された。

【 0 0 1 9 】

20

図：

図 1 は、D S で変性した P L G - ポリエステルもしくは市販の P L G - ポリエステル R G 5 0 2 に基づくインピボでの微粒子の放出プロフィール（ピーグル犬）を示しており、その際、ポリエステルは、それぞれ C - ペプチド約 7 . 5 % で負荷されている。図 1 a は、4 匹（4 % D S ; R G 5 0 2 H）もしくは 6 匹（3 % D S）の犬における C - ペプチドの血漿濃度の平均値を示している。図 1 b ~ 1 d は、3 % D S - P L G（図 1 b）、4 % D S - P L G（図 1 c）および市販の R G 5 0 2 H（1 d）を添加した後の、個々の犬における C - ペプチドの累積放出量を示している。

【 0 0 2 0 】

図 2 は、それぞれ C - ペプチド約 7 . 5 % で負荷された微粒子と、D S で変性した P L G - ポリエステルから成るそれらのマトリックスのインピボでの放出プロフィール（ピーグル犬）を示している。図 2 a は、S n 1 2 0 0 p p m を添加して製造した 3 % D S で調節されたポリエステルの 4 つの個々の放出プロフィールを示す。図 2 b は、1 6 0 0 p p m S n の使用下に製造した 3 % D S で調節されたポリエステルの放出プロフィールを示す。

30

【 0 0 2 1 】

本発明の記載：

意外にも、ヒドロキシカルボン酸、特にグリコリドとラクチドの開環重合の際に、電解質含有ポリオール、特に硫酸デキストラン（D S）の添加により、長い時間にわたり広範囲に及ぶ直線的な放出プロフィールを有する新規の再吸収可能なポリエステルを生じることが示された。

40

【 0 0 2 2 】

従って、本発明の対象は、電解質含有のポリオールの存在で、ヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造される再吸収可能なポリエステルである。

【 0 0 2 3 】

本明細書中で、“ポリエステル”という用語は、重合から種々のヒドロキシカルボン酸が生じるホモポリマーおよびコポリマーを意味する。

【 0 0 2 4 】

本明細書中で、“重合”という用語は、同じモノマー、例えば、ラクチドの重合および種々のモノマー、例えば、ラクチドとグリコリドの共重合であると解釈される。

50

【 0 0 2 5 】

本明細書中で、“モノマー”という用語は、重合されていないポリエステルの構成成分であると解釈される。すなわち、ラクタム形のヒドロキシカルボン酸 - ダイマーもここでは“モノマー”と呼ばれる。

【 0 0 2 6 】

本明細書中で“ヒドロキシカルボン酸”という用語は、二量体のヒドロキシカルボン酸、例えば、ラクチドおよびグリコリドまたはラクタムの形のヒドロキシカルボン酸を意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書中で、“ラクチド”という用語は、L - ラクチド、D - ラクチド、D , L - ラクチドおよびメソラクチドを意味する。 10

【 0 0 2 8 】

本明細書中で、“調節剤”という用語は、再吸収可能なポリエステルの製造の際に、重合プロセスの前に添加され、かつ独立の重合触媒として作用せず、かつ実質的な量でポリエステル中に埋包されるか、またはそこに結合することなく、相応する調製物に分子量およびポリエステルの分解速度および放出特性の影響を与える物質であると解釈される。

【 0 0 2 9 】

本明細書中で、“実質的な量”という用語は、モノマーの全体量に対して 2 0 0 p p m を上回る割合であると解釈される。

【 0 0 3 0 】

本明細書中で、“調製剤”という用語は、ポリマーと少なくとも 1 種の薬理学的の活性な作用物質を含む製剤であると解釈される。 20

【 0 0 3 1 】

重合混合物中の電解質含有ポリマーの含量を変化させることにより、ポリエステルの分子量および加工挙動も、このポリエステルを基礎とするデポー剤型の分解速度および放出プロフィールも特に簡単にかつ有利な方法で調節することができる。

【 0 0 3 2 】

但し、電解質含有ポリオール、特に硫酸デキストランの存在で、バッチ法においてヒドロキシカルボン酸の開環重合をスケールアップする場合には、時として問題が生じる。よって、大量のバッチでは、触媒および硫酸デキストランを添加した後の熱処理は単に不十分にしか調節することができず、このことは、十分に再現可能な結果を生じない。 30

【 0 0 3 3 】

さらに、制御されていない著しい発熱反応は、多数の電解質含有ポリオール、例えば、硫酸デキストリンの分解傾向および爆発性に関して、最も問題である。その結果、バッチ法でのプロセス処理は、安全性の理由から高い装置の出費を伴う。

【 0 0 3 4 】

これに対して、本発明により意外にも、押出機中、電解質含有ポリオールの存在で、ヒドロカルボン酸、特に、ラクチドおよびグリコリドの開環重合が再現可能であり、かつデポー剤型で際立った加工特性および放出挙動を有する本発明によるポリエステルを確実に生じることが見出された。 40

【 0 0 3 5 】

押出機、例えば、二軸スクリュウ押出機は先行技術から公知であり、かつ工業においては、大抵は顆粒の均一化に使用される、本発明によるポリエステルを製造するために使用される押出機は、モノマーまたはモノマー混合物、調整器、重合触媒および場合によっては助剤を投入することができる供給装置を有する。さらにこの重合混合物は、押出機の縦軸に沿って運搬され、その際、正確に調節可能な温度プロフィールを用意するための、別々に制御可能な 1 種以上の加熱素子を通過させる。さらに、反応混合物の極めて著しい初期加熱を回避するために、押出機の第一の感温体は冷却器を適切な方法で含む。

【 0 0 3 6 】

所定の温度プロフィールで重合混合物を強制的に供給する重合を実施することにより、正 50

確に再現可能なパラメーターを用いて連続的な方法の実施が可能であり、このことは、アップスケールングにおいて再現がしにくい不連続的なバッチ法に対して多大な利点を有する。

【 0 0 3 7 】

電解質含有ポリオール、特に D S の添加に関して、本発明によるポリエステルの安全な製造に加えて、押出機の使用を可能にする。それというのも、バッチ法とは異なって、単に少量の物質だけが連続的に反応するからである。従って、バッチ法と比較して、著しい初期温度の発生が生じない。さらに、押出機の脱気領域は、圧力負荷の軽減を保証する。

【 0 0 3 8 】

従って、本発明の対象は、押出機中、電解質含有ポリオールの存在で、ラクトンの形のヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造されるポリエステルである。これらのポリエステルは、本明細書中では“ポリオールで調節されたポリエステル”とも呼ばれる。 10

【 0 0 3 9 】

適切なヒドロキシカルボン酸は、例えば、ラクチド、グリコリド、メチルグリコリド、ジメチルグリコリド、ジエチルグリコリド、ジブチルグリコリド、カプロラクトン、バレロラクトン、プロピオラクトン、ブチロラクトンおよびピバロラクトンである。

【 0 0 4 0 】

押出機中、電解質含有ポリオールの存在で、ラクチドとグリコリドの開環重合により製造されるポリエステルが特に有利である。これらのポリエステルは、本明細書中では“ポリオールで調節された P L G - ポリエステル”とも呼ばれる。 20

【 0 0 4 1 】

押出機中、D S の存在でのラクチドとグリコリドの開環重合により製造されるポリエステルが殊に有利である。これらのポリエステルは、本明細書中では“D S で調節された P L G - ポリエステル”または“D S - P L G - ポリエステル”とも呼ばれる。

【 0 0 4 2 】

本発明のポリエステルの場合には、電解質含有ポリオールは、全くまたは単に僅かな量だけ埋包される。よって、D S - 添加下に押出機中で製造された後のポリエステルの硫黄含量は、規則的に 5 ~ 1 0 p p m の検出範囲を下回り、かつ触媒の割合は 2 0 0 p p m 以下で予想外に僅かである。これから、極めて僅かなポリエステルの部分フラクションだけがスルフェートまたは炭水化物で変性されるということが生じる。 30

【 0 0 4 3 】

本発明による方法により製造された D S - で調節された P L G - ポリエステルは、先行技術から公知の同じ分子量を有する P L G - ポリエステル（例えば、市販のポリエステル R G 5 0 2 H および R G 5 0 3 H ; B o e h r i n g e r I n g e l h e i m 社）に対して、著しく改善された放出プロフィール、ひいては優れた特性を有する（実施例 6、図 1 ~ 2 参照）。これに関する根拠は、一方では押出機中での特に優れた調整能かつ連続的なプロセス条件であり、ならびに他方では電解質含有ポリオールの影響である。

【 0 0 4 4 】

特定の理論に縛られるわけではないが、化学的に変性されていないポリヒドロキシカルボン酸構造から成る主要なフラクションの他に、付加的に、分析により直接にキャラクタリゼーションすることができないが、全体のフラクションの挙動に影響を与える軽度に変性されたポリエステルの微量なフラクションが生じていることを推測することができる。 40

【 0 0 4 5 】

電解質含有ポリオール、特に、硫酸デキストランは、本発明による製造プロセスの調節剤として解釈することができる。

【 0 0 4 6 】

従って、本発明の有利な対象は、押出機中、電解質含有ポリオールの存在でラクトンの形のヒドロキシカルボン酸を開環重合させることにより製造されるポリエステルであり、その際、上記のポリエステルは、実質的に電解質含有ポリオール不含のヒドロキシカルボン酸単位を含有する。 50

【 0 0 4 7 】

実質的に電解質含有ポリオール不含のラクチドおよびグリコリド単位から構成される、本発明によるポリオールで調節された P L G - ポリエステルが特に有利である。

【 0 0 4 8 】

“ 実質的に電解質含有ポリオール不含 ” という用語は、本明細書中では、調節剤として添加される電解質含有ポリオールが、最大で 2 0 0 p p m の割合でポリエステル中に埋包されることであると解釈される。

【 0 0 4 9 】

この場合に、調節剤の電解質置換基として、ポリオールに結合する例えば、スルフェート、ホスフェート、カルボキシル基またはアミノ基が使用される。

10

【 0 0 5 0 】

調節剤のポリオールのフラクションは、同じまたは異なって相互に架橋した単位を構成し、かつ線状または環状の構造を有する。このための例は、炭水化物、例えば、イヌリン、デキストラン、キシラン、シクロデキストリンから成るポリマーまたはオリゴマーならびにヒドロキシル基で置換されたポリエステル、例えば、ポリビニルアルコール (P V A) および P V A と例えばアクリル酸から成るコポリマーである。

【 0 0 5 1 】

調節剤として有利な電解質含有ポリオールは、硫酸デキストラン、ジエチルアミノエチル - デキストラン、キシランスルフェート、シクロデキストリンスルフェートおよび部分的にスルフェート化された P V A であり、その際、硫酸デキストラン (D S) が特に有利である。

20

【 0 0 5 2 】

この場合に、高い分子量 (M G 5 0 0 k D a) を有する硫酸デキストランも中程度の分子量 (8 ~ 3 0 k D a) を有する硫酸デキストランも適切である。4 0 k D a 以下の分子量を有する D S が有利であり、1 0 ~ 3 0 k D a の分子量を有するのが殊に有利である。

【 0 0 5 3 】

硫酸デキストランのような電解質含有ポリオールの有利な濃度範囲は、使用されるモノマーの全体量に対して、1 ~ 1 0 % 、特に 1 ~ 6 % 、殊に 3 ~ 5 % である。

【 0 0 5 4 】

この場合に、押出機の重合混合物中の電解質含有ポリオールの量を変化させることにより、その他のプロセス条件を変えない場合に、表 1 に記載されているように本発明によるポリエステルの分子量および固有粘度を特に簡単な方法でコントロールすることができる。すなわち、添加する D S の濃度が上昇すると、平均分子量および固有粘度が下がる。

30

【 0 0 5 5 】

【 表 1 】

DS の量	充填物の番号	固有粘度 (ChCl ₃)	Mw	Sn (II)
2%	RES-0085	0,38 dl/g	28,8 kDa	1200 ppm
3%	RES-0106	0,30 dl/g	21,1 kDa	1200 ppm
4%	RES-0083	0,24 dl/g	14,3 kDa	1200 ppm

40

【 0 0 5 6 】

平均分子量 7 ~ 5 0 k D a 、特に 1 0 ~ 3 0 k D a を有する本発明によるポリオールで調節された P L G - ポリエステルは有利である。それというのも、これらの P L G - ポリエステルは、デポー剤型を製造するため、特に微粒子を製造するために特に適切であり、かつ特に有利な放出プロファイルを有するからである。

50

【0057】

ポリエステル“平均分子量”とは、本明細書中では、検量線作成のためのポリスチレン標準物の使用下に、テトラヒドロフランを溶離液として使用する場合に、GPC - 分析から得られる分子量(Mw)であると解釈される。

【0058】

本発明の有利な1実施態様において、クロロホルム中の本発明によるDSで調節されたPLG - ポリエステルの0.1%濃度溶液は、25で0.2~0.45dl/gの固有粘度および10~30kDaの分子量を有する。

【0059】

調節剤である乳酸を用いて製造される最も近い先行技術から公知のPLG - ポリエステルと比較して、本発明によるDSで調節されたPLG - ポリエステルは、所望の作用物質放出のプロフィールに良好に適合する速い分解速度を有する。さらに、ポリエステルの蓄積を回避することができる。

10

【0060】

総じて、最初の作用物質の“burst”は著しく減少され、かつ“burst”に続くフェーズは、著しく減少した作用物質の放出を相当に短縮するかもしくは取り除く(図1参照)。同時に、全ての放出期間が延長されるので、インビボでの連続的な作用物質の放出が2~3週間にわたり達成される(図1~2参照)。

【0061】

本発明によるPLG - ポリエステルは、種々の有機溶剤、例えば、ベンゼン、アセトンおよびクロロホルム中で可溶である。本発明の調節されたPLG - ポリエステルの平均ブロック長さは、2.5~4の間であり、かつガラス転移温度は、約40である。

20

【0062】

有利には、押出機中では定義された熱力学的プロフィールを用いて連続的なプロセスを達成することができ、これは本発明によるポリエステルの大規模な生産に適切である。この場合に、押出機の種々の領域で、様々な温度を設定することができるため、正確に定義可能な温度プロフィールを準備することができる。170~220、特に170~200の重合温度が、本発明によるポリエステルの製造するために特に適切であることが明らかである。

【0063】

ヒドロキシカルボン酸の開環重合に適切な触媒は、スズ、亜鉛、チタンまたはアルミニウム化合物であり、その際、スズ(II)化合物、例えば、酸化スズ(II)および特にスズ(II)オクトエートが特に有利である。

30

【0064】

本発明によるポリエステルの製造するための有利な触媒濃度は、使用されたモノマーの全体量に対して1000ppm以上、特に1000~2000ppm、殊に有利には1200~1600ppmである。600ppm未満の触媒含量を添加する際には、これとは反対に本発明によるポリエステルの有機溶剤中で溶解しにくく、このことは加工を困難にする。

【0065】

高い触媒濃度の使用は、毒性的に懸念されないわけではないので、ポリエステルの金属イオン含量は重合の終了後に再び下げるのが有利である。

40

【0066】

従って、本発明の有利な対象は、押出機中、電解質含有ポリオールが存在で、ヒドロキシカルボン酸を開環重合させることにより製造されるポリエステルであり、その際、重合をスズ(II) - 触媒下に行い、かつポリエステルのスズ(II)含量は、30ppm以下、有利には20ppm以下に下げる。

【0067】

先行技術から公知の乳酸で調節されたPLG - ポリエステルと本発明によるDSで調節されたPLG - ポリエステルの主な違いは、表2に纏められている。

50

【 0 0 6 8 】

【 表 2 】

表 2 :

	乳酸で調節されたポリエステル	DSで調節されたポリエステル
ペプチド放出	最大14日間にわたりS状	20～30日間にわたり線状
分解	ゆっくり	速い
親水性	僅か	高い
触媒量	600 ppm まで	有利には1000 ppm まで

10

【 0 0 6 9 】

本発明の他の対象は、本発明による再吸収可能なポリエステルの製法である。

【 0 0 7 0 】

本発明のもう1つの対象は、重合混合物に電解質含有ポリオールを調節剤として添加することに特徴付けられる押出機中でのヒドロキシカルボン酸の開環重合による再吸収可能なポリエステルの製造である。

【 0 0 7 1 】

電解質含有ポリオールの添加は、触媒の添加前に行うのが有利である。調節剤は、押出機中に装入し、1種以上のモノマーと一緒に混合して押出機中に添加するか、または押出機中に装入し、かつ予備混合されたモノマーを添加することができる。これに関する全てのバリエーションは、本発明の対象であり、かつ本明細書中では“重合混合物に電解質含有ポリオール/調節剤を添加する”という用語で解釈される。

20

【 0 0 7 2 】

有利な1実施態様において、本発明は押出機中での開環重合による再吸収可能なポリエステルの製法を含み、その際、モノマーとしてラクチドおよび/またはグリコリドが使用され、DSが調節剤として添加される。

【 0 0 7 3 】

既に上記したように、本発明により意外にも、ヒドロキシカルボン酸の開環重合の際に高い触媒量を使用するのが特に有利であることが確認された。相応するポリエステルは、高い触媒量を添加する場合に、より良好な放出プロフィールを示し、かつ良好に加工することができる。

30

【 0 0 7 4 】

従って、本発明のもう1つの対象は、モノマー混合物に使用されたモノマーの量に対して、触媒として $S_n(II)$ を少なくとも1000 ppm、有利には $S_n(II)$ 1000～2000 ppm、特に有利には $S_n(II)$ 1200～1600 ppm添加することに特徴付けられる押出機中での開環重合によるポリヒドロキシカルボン酸の製法である。

【 0 0 7 5 】

さらに、前記方法は、触媒の除去を含むことができる。相応する開環重合法は、先行技術から公知である。EP 270987には、例えば、ポリマーを二相系で酸またはEDTAで処理することによるポリマーからの触媒の除去が記載されている。

40

【 0 0 7 6 】

選択的に、酸を添加した後にポリマーを溶剤系から分離することにより、触媒の除去は1相系でも行われる。触媒を分離するために、カルボン酸、例えば、酢酸、マロン酸、クエン酸または乳酸を使用するのが有利である。この方法により、スズ(II)含量を、規則的に30 ppm未満まで、有利には20 ppm未満まで減少させることができる。

【 0 0 7 7 】

1実施態様において、本発明による再吸収可能なポリエステルの製法は、押出機中での以下の薬剤の使用を含む：

50

- (a) ラクタムの形のヒドロキシカルボン酸
- (b) 使用されたヒドロキシカルボン酸の全体量に対して、電解質含有ポリオール 1 ~ 10 %、
- (c) 重合触媒。

【0078】

特に有利な 1 実施態様において、本発明による再吸収可能なポリエステルは、押出機中での以下の薬剤の使用を含む：

- (a) 3 : 1 ~ 1 : 3、有利には 60 / 40 ~ 40 / 60、特に有利には 55 / 45 ~ 45 / 55 の割合のラクチド / グリコリド
- (b) 使用されたモノマーの全体量に対して、硫酸デキストラン 1 ~ 6 %、有利には 3 ~ 5 %、
- (c) モノマーの全体量に対して、スズ (II) 少なくとも 1000 ppm、有利には 1000 ~ 2000 ppm、特に有利には 1200 ~ 1600 ppm。

【0079】

本発明のもう 1 つの対象は、ヒドロキシカルボン酸の重合を含む本発明による再吸収可能なポリエステルの製法であり、この方法は、以下の：

- (a) 電解質含有ポリオールの存在でヒドロキシカルボン酸モノマーを混合し、
- (b) (a) からの混合物を押出機中に供給し、
- (c) 触媒を添加し、
- (d) 押出機中で重合する

工程を含むことに特徴付けられる。

【0080】

本発明の有利な対象は、ラクチドとグリコリドの重合を含む本発明による再吸収可能なポリエステルの製法であり、この方法は、以下の：

- (a) モノマーの全体量に対して、DS 1 ~ 6 % の存在で、60 / 40 ~ 40 / 60 の割合でラクチドとグリコリドを混合し、
- (b) (a) からの混合物を押出機中に供給し、
- (c) スズ (II) 1000 ~ 2000 ppm を添加し、
- (d) 押出機中、170 ~ 220 で重合する

工程を含むことに特徴付けられる。

【0081】

本発明のこの実施態様において、どの順番で工程 (a) で混合した成分を一緒にするかということは重要ではない。よって、例えば、ラクチド、グリコリドおよび DS を同時にまたは次々に押出機中に充填することができる。選択的に、2 種以上の成分、例えば、ラクチドと DS の予備混合物を製造し、次に、これにもう 1 つの成分、例えば、グリコリドを添加することもできる。これに関して可能な全てのバリエーションも保護範囲の対象であり、かつ “電解質含有ポリオールの存在でのヒドロキシカルボン酸モノマーの混合” の用語で示される。

【0082】

本発明による電解質含有ポリオールの添加、特に有利には DS の添加により、押出機中での重合の際に、再吸収可能なポリエステルの特性を特に有利かつ簡単な方法でコントロールすることができる。

【0083】

従って、本発明のもう 1 つの対象は、押出機中で再吸収可能なポリエステルの製造の際の電解質含有ポリオールの使用である。

【0084】

有利な 1 実施態様において、押出機中で再吸収可能なポリエステルの製造の際に、電解質含有ポリオールとして DS を使用する。

【0085】

本発明によるポリエステルは、デポー剤型の薬理学的に活性な作用物質のマトリックスポ

10

20

30

40

50

リマーとして使用するために特に適切である。このようなデポー剤型の例は、特に非経口医薬品、例えば、微粒子、カプセル、インプラント、粉末、顆粒またはペレットであり、または吸入または局所的な薬剤型、例えば、生分解性の創傷用フィルムまたは肺に投与するためのPLGA-ナノ球体である。

【0086】

従って、本発明のもう1つの対象は、本発明によるポリエステルと少なくとも1種の薬理学的活性作用物質を含有する製剤学的調製物である。

【0087】

この場合に、ポリエステルは、作用物質が埋包（分散または溶解）されたポリエステルとして存在することができ、このポリエステルは作用物質を包む事ができるかまたはポリエステルは、表面を作用物質で被覆することができる。

10

【0088】

有利な1実施態様において、ポリエステルは微粒子の形で存在し、この中に作用物質が埋包されている。このような微粒子の製造は、先行技術から公知である。一般的に行われている手法は、例えば、コアセルベーション、油/水分散液からの溶剤抽出または噴霧乾燥である。

【0089】

従って、本発明の対象は、本発明によるポリエステルと少なくとも1種の薬理学的作用物質を含有する製剤学的調製物であり、その際、ポリエステルと作用物質は微粒子中に存在する。

20

【0090】

本発明による調製物は、一般的には薬理学的に活性な作用物質を投与するために適切である。特に有利であるのは、生物学的に活性なペプチドおよびタンパク質を投与するための調製物である。それというのも、これらは通常は経口で全くもしくは不十分に作用するからである。

【0091】

限定されないこのようなペプチドは、次のようなものである；オキシトシン、バソプレッシン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、成長因子、例えば上皮成長因子（EGF）、線維芽細胞成長因子（a-FGF、b-FGF、FGF-9など）、血管内皮成長因子（VEGF）、腫瘍壊死因子（TNF）、血小板成長因子（PDGF）、ニューロトロフィン（NT1-3、BDNF、NGF）、エリスロポエチン又はインスリン様成長因子（IGF）、放出因子、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRF）、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）、ガストリン放出因子又はチロシン放出ホルモン（TRH）、副甲状腺刺激ホルモン（TSH）、黄体形成ホルモン（LH）、濾胞刺激ホルモン（FSH）、ソマトスタチンおよび類似体、ソマトトロピン、ガストリン、プロラクチン、モチリン、カリクレイン、アミリン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド（GLP）、カルシトニン、カルシチオニン関連ペプチド、ナトリウム排泄増加タンパク質、アンギオテンシン、レニン、ブランジキニン、エンケファリン、エンドルフィン、インターフェロン（ 、 、 ）、ケモカイン、造血増殖因子、例えばエリスロポエチン、幹細胞増殖因子（SCF）、インターロイキン（例えばIL-1~IL-12）、顆粒球増殖因子（G-CSFおよびGM-CSF）または単球増殖因子（M-CSF）、ペプチド抗生物質、例えばチロシジン、グラミシジン、バシトラシンまたはナイシン、アンギオペプチン、ヒルジン、トロンボポエチン、ウロガストロン、骨形成タンパク質、例えば骨形態形成タンパク質、抗体並びにそのフラグメントおよび誘導體（Fab、（Fab）₂、二重特異性抗体、scFvなど）、転写因子、ペプチド核酸、ウイルスまたは細菌性の起源のワクチン-ペプチド、腫瘍に基づくペプチド、例えばPSA、PSMA、PSCA、HLA-ペプチドもしくはMHC-抗原、白血球マーカー（例えばCD3、CD11a-c、CD28、CD30、Cdw52）およびそのリガンド（例えばB7）、T細胞受容体およびそのフラグメント、アンギオスタチンペプチド（angiostatic peptide）、例えばアンギオスタチン又はエンドスタチン

30

40

50

、オンコナーゼ、インテグリンおよびインテグリン阻害ペプチド（R G D S - ペプチド）、レクチン、例えばヤドリギレクチン、カルモジュリン、血管作用性小腸ペプチド（V I P）、受精促進ペプチド（F P P）、コカインおよびアンフェタミン調節される転写ペプチド（C A R T）、レプチンおよび誘導体、可溶性受容体、エンドセリン、インスリン、プロインスリンおよびC - ペプチドならびにその生物学的に活性な変体およびフラグメントである。

【0092】

この場合に、デポー剤型として形成される調製物が有利である。ここでは、“デポー剤型”とは、作用物質が少なくとも3日、有利には10日、特に有利には2、3または4週間の時間にわたり治療学的に有効な量で放出される製剤学的薬剤であると解釈される。

10

【0093】

特に有利なペプチドは、例えば、O S W O 98 / 13384に記載されているような糖尿病および糖尿病による後遺症を治療する際に治療学的有効性を有するプロインシュリンから成るヒトプロインシュリンC - ペプチド、31 - アミノ酸 - ペプチドならびにそれらのフラグメントおよび誘導体である。

【0094】

最後に、本発明のもう1つの対象は、上記のような製剤学的調製物を含むキットおよび調製物を投与するための装置である。これは、注射器としてまたは針無しの注入装置から構成することができる。相応する例は、先行技術に記載されており、かつ当業者に公知である。

20

【0095】

このようなキットは、調製物が乾燥した形で存在しており、投与の直前に溶解させるか、または再懸濁させなくてはならない場合には、製剤学的調製物を再懸濁させるための装置を含むこともできる。

【0096】

実施例：

例1：押出機中でのD S - ポリエステルの製造

重合：

まず、D Sを少なくとも3日間、室温で真空（約0.1 m b a r）中で乾燥させた。

【0097】

混合容器中で、D , L - ラクチド 53 m o l %、グリコリド 47 m o l %および予備乾燥させたD S（2～4質量%）を秤量供給した。均質化するために、レーンラッド（R h o e n r a d）ミキサー中で30分間混合した。

30

【0098】

モノマー/D S - 予備混合物を、押出機（L e i s t r i t z D o p p e l s c h n e c k e n - E x t r u d e r t y p L S M 34 G G）の計量供給器に充填し、かつ次に連続的に供給スクリュウを介して押出機中に計量供給した。

【0099】

触媒である亜鉛（I I）2 - エチルヘキサノエートの所定量をトルエン中に溶解させ、かつこの溶液をH P L Cポンプにより連続的に押出機中に計量供給した。運搬速度は、供給速度を考慮にいれて、触媒量が反応混合物中で1200 p p mであるように調節した。

40

【0100】

さらに重合は押出機中、170～220 の温度で実施した。

【0101】

投与

粗製ポリマーを一晩アセトン中で溶解させた。完全に溶解した後に、D , L - 乳酸を添加し、さらに2～3時間攪拌した。得られた不透明な溶液（溶剤混合物中10質量%ポリエステル）を、軽度の窒素圧力を用いて濾別した。

【0102】

濾過したポリエステル溶液を脱塩水で沈殿させた。析出したポリエステルを後洗浄し、濾

50

過し、かつ引き続き最大 3 5 で、重さが一定になるまで乾燥させた。

【 0 1 0 3 】

例 2 : ポリエステルの分析

D S - ポリエステルを例 1 に記載したように製造し、その化学組成、その分子量および他の特徴的特性値に関して分析し、かつ市販の P L G - 標準ポリマーと比較した。結果は、以下の表に挙げられている：

【 0 1 0 4 】

【 表 3 】

試験箇所	DSS-PLG 3% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 4% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 3% DSS, (1200ppm Sn)	Resomer RG502H	Resomer RG503H
M _w [g/mol]	17234	14137	21056	8859	26151
M _n [g/mol]	9486	7952	8493	5476	11469
PD [M _w /M _n]	1.8	1.8	2.5	1.6	2.3
IV [dL/g]	0.25	0.22	0.30	0.21	0.35
T _g [°C]	39.6	40.5	38.9	38.0	41.0
Lac:Glyc	53.2 : 46.8	53.1 : 46.9	51.0 : 49.0	52.5 : 47.5	52.2 : 47.8
ブロック 長さ	3.0	3.4			
KH-含量 [ppm]	13	25		< NWG	< NWG
酸価 [mg KOH/g]	7.9	9.0	6.7	12.6	4.2
水含量 [%]	0.4	0.5		0.4	0.4
スルフェート 灰分 [%]	0.0	0.0		0.0	0.0
Sn-含量 [ppm]	13	14	< 10	145	112
Na-含量 [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
S-含量 [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

M_w : 分子量 (重量平均)、M_n : 分子量 (数平均)、PD : 多分散性、
IV : 固有粘度、Lac : Glyc : ラクチド対グリコリドのモル比、
KH : 炭水化物フラクション、Sn : スズ、Na : ナトリウム、S : 硫黄、
NWG : 検出限度

【 0 1 0 5 】

分析法の記載：

分子量測定：

分子量 (M_w、M_n、P D) は、ポリスチロール - キャリブレーションの使用下に、U 1 50

t r a s t y r a g e l - カラム上でゲル浸透クロマトグラフィー (G P C) により測定した。移動相として、テトラヒドロフラン (T H F) を使用した。検出は、R I および U V により行った。

【 0 1 0 6 】

固有粘度 (I V)

固有粘度は、ウペローデ粘度計 (D I N 5 1 5 6 2 による) により、キャピラルサイズ 0 で測定した。試料溶液は、クロロホルム中のポリマー 0 . 1 % 濃度溶液であった。測定温度は 2 5 であった。

【 0 1 0 7 】

ガラス転移温度 (T g)

ガラス転移温度 (T g) は、示差走査熱分析 (D S C) により測定した。

【 0 1 0 8 】

ラクチド - グリコリド比

コポリマーのラクチド - グリコリド比を ^1H - M N R スペクトル分析により測定した。これに、重水素原子で置換したクロロホルム約 0 . 6 m l 中の分析すべき物質 5 ~ 2 0 m g を溶解させ、かつ 2 5 の温度で 2 0 0 M H z 分光計により ^1H - M N R スペクトルを記録した。内部標準として、テトラメチルシランを使用した。ラクチド - グリコリド比の計算は、ラクチド単位 (約 5 . 2 p p m での多重線) ならびにグリコリド単位 (約 4 . 8 p p m での多重線) の積分の定量的測定により実施した。

【 0 1 0 9 】

ブロック長さの測定

平均ブロック長さの測定を、 ^{13}C - N M R 分光試験により実施した。

【 0 1 1 0 】

炭水化物含量

ポリマーの全炭水化物含量を測定するために、ポリマーを 1 2 モルの硫酸中で加水分解した。グルコースとしての定量的測定は、陰イオン交換クロマトグラフィーによる分離により、および引き続くグルコース参照溶液を用いたキャリブレーションに対する電気化学的検出により行った。

【 0 1 1 1 】

水含量

水含量の測定は、水を乾燥オーブン中で十分に加熱した後に、比色定量的カール・フィッシャー滴定法により行った。

【 0 1 1 2 】

スズ、ナトリウムおよび硫黄含量

スズ、ナトリウムおよび硫黄含量の測定は、硝酸とフッ化水素酸から成る混合物中でポリマーの圧力処理をした後に、I C P - 原子発光分光法により行った。

【 0 1 1 3 】

例 3 : スズ (I I) の除去

ポリマー 4 0 k g を 1 0 0 0 リットル攪拌装置中に装入した。引き続き、アセトン 3 9 0 リットルを添加した。攪拌しながらポリマーを溶解させた。引き続き、D , L - 乳酸 5 4 k g (4 5 リットル) を添加し、かつこの溶液をさらに 2 ~ 3 時間攪拌した。

【 0 1 1 4 】

この溶液を 5 μ - フィルターを介して予備濾過し、沈殿装置 (二成分ノズル) 中にポンプ供給し、かつこの中で脱塩水と混合した。沈殿後に、水 - アセトン - 混合物をサイフォンを介して排出し、かつポリマーを水で洗浄した。さらに、ポリマーを最大 3 0 でアレキサンダー卸し器 (A l e x a n d e r r e i b e) を用いて篩い上で粉碎し、かつ引き続き濾過乾燥機において水を除去した。

【 0 1 1 5 】

例 4 : 微粒子の製造

ポリマーもしくはポリマー混合物 0 . 5 5 g をそれぞれ酢酸 6 m l 中に溶解させ、C - ペ

10

20

30

40

50

ブチド 0.045 g を水 0.55 ml と酢酸 3.0 ml 中に溶解させ、かつゆっくりポリマー溶液中に溶解した。この溶液を Buechi 190 噴霧乾燥機中で 60 で噴霧し、かつ微粒子が細かく、さらさらな粉末として得られるまで乾燥させた。

【0116】

例 5：製剤学的遅延型調製物 C - ペプチド

C - ペプチドアセテート (Polypeptide Laboratories) 22.5 mg 含有の微粒子 300 mg を、溶剤 (0.9% 食塩、0.1% Tween) 1.5 ml 中に再懸濁させた。得られた懸濁液を、十分に振盪した後に患者に投与した。

【0117】

例 6：乳酸で調節された市販のポリエステルと比較したインビボでの DS - ポリエステルの放出速度 10

それぞれ 7.5% C - ペプチドで負荷した、DS で調節されたポリマーまたは市販の標準ポリマーを基礎とする微粒子 300 mg をビーグル犬に皮下投与した。所定の時間で、動物の血液を取り、かつ LC - MS により C - ペプチド - 血漿含有量を定量した。結果は、図 1 および 2 に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【図 1 a】

図 1 a は、4 匹 (4% DS ; RG 502 H) もしくは 6 匹 (3% DS) の犬における C - ペプチドの血漿濃度の平均値を示す図である。

【図 1 b】

図 1 b は、3% DS - PLG を添加した後の、個々の犬における C - ペプチドの累積放出量を示す図である。 20

【図 1 c】

図 1 c は、34% DS - PLG を添加した後の、個々の犬における C - ペプチドの累積放出量を示す図である。

【図 1 d】

図 1 d は、市販の RG 502 H を添加した後の、個々の犬における C - ペプチドの累積放出量を示す図である。

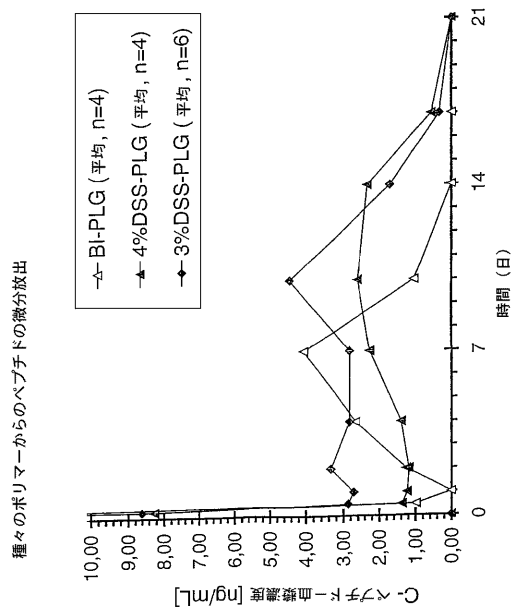
【図 2 a】

図 2 a は、Sn 1200 ppm を添加して製造された 3% DS で調節されたポリエステルの 4 つの個々の放出プロファイルを示す図である。 30

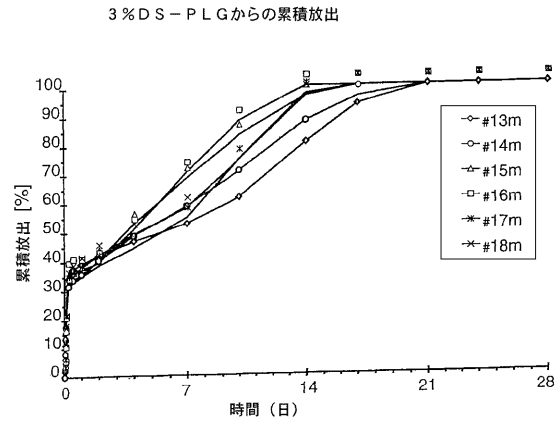
【図 2 b】

図 2 b は、1600 ppm Sn の使用下に製造された 3% DS で調節されたポリエステルの放出プロファイルを示す図である。

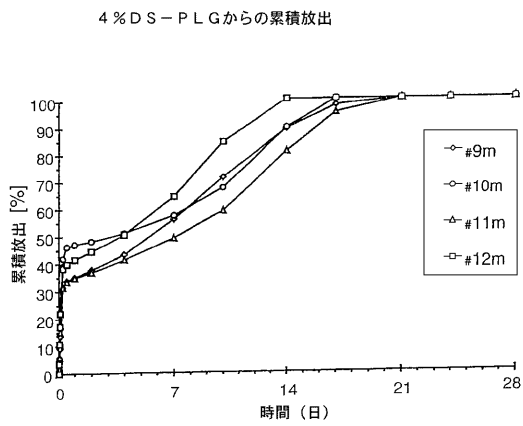
【図 1 a】



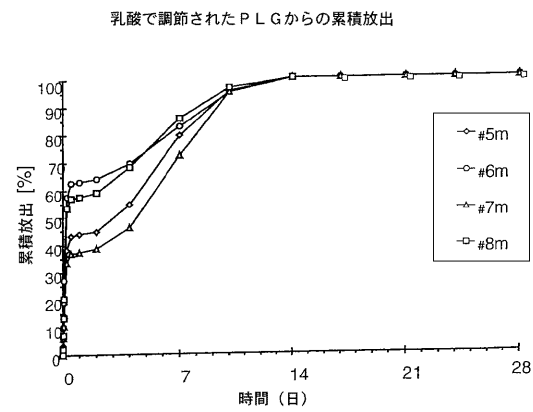
【図 1 b】



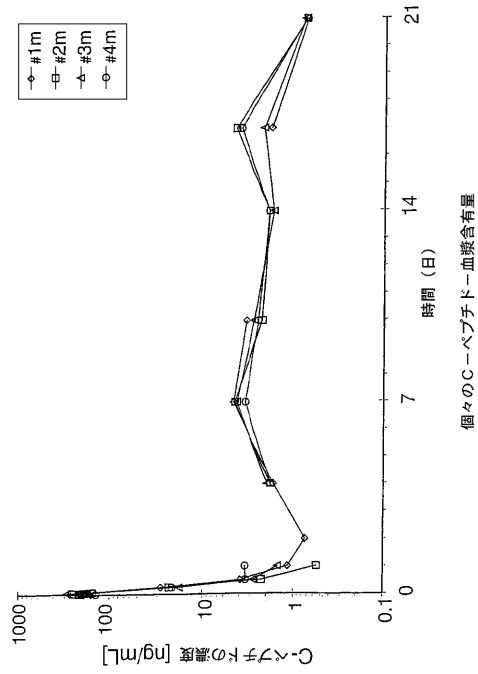
【図 1 c】



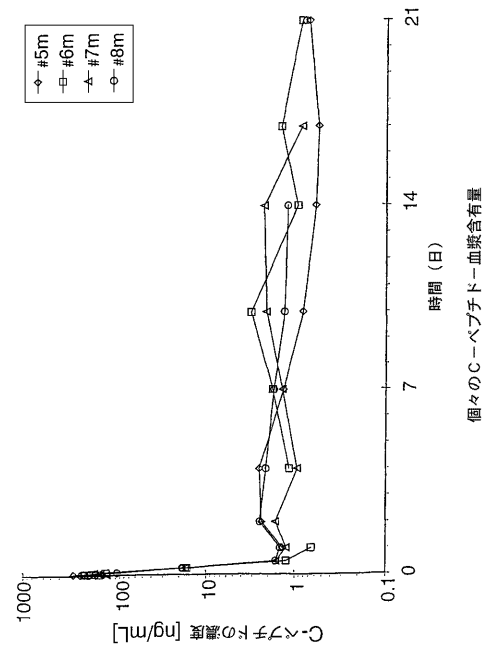
【図 1 d】



【図 2 a】



【図 2 b】



【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38646 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: C08G 63/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12888

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. November 2001 (08.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 55 742.2 10. November 2000 (10.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LI, Youxin [CN/DE];
Forstbachstrasse 10, 40723 Hilden (DE). MOHR, Detlef
[DE/DE]; Domstrasse 33, 50668 Köln (DE). SEIFFERT,
Tim [DE/DE]; Flörker Strasse 46, 42697 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHACHT, Dietrich; Schwarz
Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL POLYESTERS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND DEPOT MEDICAMENTS PRODUCED
FROM THESE POLYESTERS

(54) Bezeichnung: NEUE POLYESTER, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND AUS DEN POLYESTERN HERGE-
STELLTE DEPOT-ARZNEIFORMEN

(57) Abstract: The invention relates to novel absorbable polyesters, produced by ring-opening polymerisation of hydroxycarboxylic
acids in the presence of a polyol containing an electrolyte, in an extruder. In particular, the invention relates to novel polylactide
glycolide polyesters which are essentially free of dextran sulphate and which are produced by ring-opening polymerisation of lactide
and glycolide in the presence of dextran sulphate in the extruder; to the production of the same and to their use in depot medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue resorbierbare Polyester, hergestellt durch Ringöffnungs-Polymerisation von
Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyol im Extruder. Insbesondere betrifft die Erfindung neue, im we-
sentlichen von Dextransulfat freie Polylactidglycolide-Polyester, die durch Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid
in Gegenwart von Dextransulfat im Extruder hergestellt wurden, sowie deren Herstellung und deren Verwendung in Depot-Arznei-
formen.

WO 02/38646 A2

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

-1-

Neue Polyester, Verfahren zu ihrer Herstellung und aus den Polyestern hergestellte Depot-Arzneiformen

5 **Kurzbeschreibung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue resorbierbare Polyester, hergestellt durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder.

10

Hintergrund der Erfindung

15 Für die Behandlung chronischer Erkrankungen oder für dauerhafte Substitutions- oder Prophylaxetherapien besteht ein großer Bedarf an Depotformulierungen, die in der Lage sind, einen Arzneistoff über einen längeren Zeitraum in therapeutisch relevanter Weise freizusetzen.

20 Solche Depotformulierungen können auf verschiedene Weise, wie z.B. oral, topisch, inhalativ oder parenteral verabreicht werden.

25 Für alle Wirkstoffe, für die sehr lange andauernde, gleichbleibende Wirkstoffkonzentrationen erwünscht sind, sind parenterale Depots, z.B. zur subkutanen oder intramuskulären Verabreichung geeignete Arzneiformen, von besonderem Interesse. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn der pharmazeutisch aktive Wirkstoff bei enteraler Gabe nicht ausreichend resorbiert oder abgebaut wird. Solche parenterale Arzneiformen können beispielsweise als Mikropartikel oder Implantate formuliert werden. Mikropartikel sind von besonderem Interesse, da sie auf Grund ihrer geringen Größe kanülangängig sind und einfach appliziert werden können.

30

Ein Hauptproblem bei der Herstellung geeigneter Depotformen, insbesondere von Wirkstoffen mit höherem Molekulargewicht wie Peptide oder Proteine ist, dass das Freisetzungsprofil häufig diskontinuierlich oder mehrphasig ist. Um dies zu vermeiden, wird nach Möglichkeiten gesucht, das Freisetzungsprofil von Peptiden zu beeinflussen. Während die Herstellung der Depotformen, z.B. der Mikropartikel, nur eine begrenzte Auswahl an Ein-

35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

2

flußmöglichkeiten bietet, können die Eigenschaften der den Depotformen signifikant durch die Modifikation der den Depotformen zugrunde liegenden Polyester moduliert werden.

Bei der Herstellung geeigneter Depotformen sind bioabbaubare Polymere von besonderem Interesse. Pharmakologisch aktive Wirkstoffe werden in diesen Polymermatrices eingebettet und ihre Freisetzung durch die Diffusionsgeschwindigkeit im Polymer sowie die Polymerabbaurate reguliert. Die Eigenschaften des Polymers hinsichtlich der Wirkstofffreisetzungs- und Abbaurate bestimmen somit ganz wesentlich die Qualität des pharmazeutischen Depots.

10 Bioabbaubare Polyester für Wirkstoffeinbettungen auf Basis von Hydroxycarbonsäuren wurden bereits 1973 in der US 3,773,919 beschrieben. Dabei wurden insbesondere Polyester aus Milch- und Glykolsäure vorgeschlagen, die nach in vivo Applikation zunächst nicht-enzymatisch zu Monomeren hydrolysiert und dann vollständig zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt werden:

Die beschriebenen Polyester haben jedoch bei Verwendung in Depotformen, insbesondere Mikropartikeln, den Nachteil einer anfänglich starken Wirkstoffanflutung ("burst") durch Auswaschung des oberflächengebundenen Wirkstoffs, die gefolgt ist von einer Phase stark verminderter Freisetzung, ehe eine vom Polyestermassenabbau getragene Wirkstofffreisetzung einsetzt. Da in der Regel eine möglichst lineare Wirkstofffreisetzung gewünscht ist, sind die in der US 3,773,919 beschriebenen Polyester nur sehr bedingt zur Herstellung von Depotformen geeignet.

25 Ein weiteres Problem der in der US 3,773,919 beschriebenen Lactidglycolid-Polyester (PLG-Polyester) ist die langsame Abbaurate. Bei der Herstellung häufig entstehende hochmolekulare Polyester werden nur langsam abgebaut und können zur Akkumulation sowohl von Polyesterresten als auch zu eingeschlossenem Wirkstoff in den Depots, z.B. unter der Haut oder im Muskel führen.

30 Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, ein bioabbaubares Matrixmaterial zu entwickeln, das so einstellbar ist, dass es in vivo über einen gewünschten Zeitraum zu einer linearen Wirkstofffreisetzung führt und gleichzeitig weitgehend hydrolysiert wird.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

3

Eine Möglichkeit, die Freisetzungsrates und die Abbaurates des korrespondierenden Depots zu steuern, ist es, das Molekulargewicht des Polyesters zu reduzieren.

5 EP 058 481 beschreibt die Verwendung eines Gemisches aus PLG-Polyestern mit verschiedenen Molekulargewichten. Das Verfahren führt jedoch zu einem sehr heterogenen, schwierig verarbeitbaren Polyestergermisch, dass zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Mikropartikeln mittels Sprühtrocknung nur wenig geeignet ist.

10 EP 299 730 beschreibt die Herstellung eines biokompatiblen Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von D,L-Lactid und Glycolid, wobei die Kettenlänge durch Zugabe von Milchsäure gesteuert wird. Die aus den resultierenden PLG-Polyestern hergestellten Depotformulierungen weisen jedoch eine stark sigmoide Wirkstofffreisetzung auf und haben zudem schlechte mechanische Eigenschaften, die eine Verarbeitung zu Mikropartikeln erschweren.

15 EP 407 617 beschreibt die Herstellung eines PLG-Polyesters mit erhöhter Hydrolysegeschwindigkeit durch Ringöffnungspolymerisation von D,L-Lactid und Glycolid. Die Modulation erfolgt durch Zugabe von Glycosiden, die bei der Polymerisationsreaktion an das repetitive Glycolid-Lactid Rückgrad gebunden werden. Auf diesem Polyester basierenden Depotformen werden zwar vorgeschlagen, jedoch nicht offenbart.

20 EP 372 221 beschreibt die kontinuierliche Herstellung resorbierbarer Polyester in einem Extruder. Die Herstellung von Polyestern, die zur Verabreichung von Arzneistoffen geeignet sind, wird zwar vorgeschlagen, nicht aber offenbart. Zur Herstellung der jeweils gewünschten Viskositätsseigenschaften der Polyester werden „geeignete Zusätze“ empfohlen. Allerdings fehlt jeder Hinweis auf die Beschaffenheit dieser Zusätze.

30 Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen resorbierbaren Polyester zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Wirkstoffbeladung ermöglicht, in einer pharmazeutischen Depotform zu einer linearen Wirkstofffreisetzung führt und in einer Rate abgebaut wird, die der Wirkstofffreisetzung angepasst ist, so daß keine Akkumulation des Polyesters im Körper erfolgt.

35 Eine weitere Aufgabe der Erfindung war es, die mit der Herstellung resorbierbarer Polyester im Batchverfahren verbundenen Upscaling-Probleme zu lösen. Es ist bekannt, dass

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

4

sich in kleineren Syntheseansätzen gewonnene Resultate in vergrößerten Syntheseansätzen aus thermodynamischen Gründen nicht oder nur unzureichend reproduzieren lassen.

- 5 Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die Herstellung resorbierbarer Polyester durch Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere Dextransulfat, im Extruder.

Abbildungen:

- 10 Die Abbildungen 1 zeigen in-vivo Freisetzungsprofile (in Beagle-Hunden) von Mikropartikeln, die auf DS-modifizierten PLG-Polyestern bzw. auf kommerziell erhältlichem PLG-Polyester RG 502 beruhen, wobei die Polyester jeweils mit etwa 7,5% C-Peptid beladen wurden. Abbildung 1a zeigt einen Mittelwert der C-Peptid Plasmakonzentrationen in vier (4% DS; RG 502H), bzw. sechs (3%DS) Hunden. Die Abbildungen 1b-1d zeigen kumulative Freisetzungsmengen von C-Peptid in einzelnen Hunden nach Gabe von 3%DS-PLG (Abb. 1b), 4%DS-PLG (Abb.1c) und käuflichem RG502H (1d).

- 20 Die Abbildungen 2 zeigen in vivo Freisetzungsprofile (in Beagle-Hunden) von Mikropartikeln, die jeweils mit etwa 7,5% C-Peptid beladen wurden und deren Matrix aus DS-modifizierten PLG-Polyestern besteht. Abbildung 2a zeigt vier individuelle Freisetzungsprofile von mit 3% DS-modulierten Polyestern, die unter Einsatz von 1200 ppm Sn hergestellt wurden, Abbildung 2b zeigt Freisetzungsprofile von mit 3% DS-modulierten Polyestern, die unter Einsatz von 1600 ppm Sn hergestellt wurden

25

Beschreibung der Erfindung:

- 30 Es zeigte sich überraschenderweise, dass der Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere von Dextransulfat (DS), bei der Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren, insbesondere von Glycolid und Lactid, zu neuen resorbierbaren Polyestern mit einem über einen längeren Zeitraum weitgehend linearem Freisetzungsprofil führt.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

5

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher resorbierbare Polyester, die durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols hergestellt wurden.

- 5 Unter dem Ausdruck „Polyester“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl Homopolymere als auch Copolymere, die aus der Polymerisation verschiedener Hydroxycarbonsäuren entstehen, subsumiert.

- Unter dem Ausdruck „Polymerisation“ wird in dieser Patentanmeldung sowohl die Polymerisation gleicher Monomere, z.B. Lactid, als auch die Copolymerisation verschiedener Monomere, wie z.B. Lactid und Glycolid verstanden.

- Unter „Monomeren“ werden in dieser Patentanmeldung die unpolymersierten Bausteine von Polyestern verstanden, daß heißt, auch Hydroxycarbonsäure-Dimere in Lactonform werden hier als „Monomere“ bezeichnet.

- Unter dem Ausdruck „Hydroxycarbonsäuren“ werden in dieser Patentanmeldung auch dimerische Hydroxycarbonsäuren wie Lactid und Glycolid bzw. Hydroxycarbonsäuren in Lactonform subsumiert.

- 20 Unter „Lactid“ wird in dieser Patentanmeldung L-Lactid, D-Lactid, D,L-Lactid und meso-Lactid subsumiert.

- Unter „Moderator“ wird in dieser Patentanmeldung ein Stoff verstanden, der bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters vor dem Polymerisationsprozess zugesetzt wird und der das Molekulargewicht und die Abbaurate des Polyesters und die Freisetzungseigenschaften entsprechender Formulierungen beeinflusst, ohne als eigenständiger Polymerisationskatalysator zu wirken und ohne in substantieller Menge in das Polyester eingebaut oder daran gebunden zu werden.

- 30 Unter „substantieller Menge“ wird in dieser Patentanmeldung ein Anteil von über 200 ppm bezogen auf den Monomeren-Gesamtansatz verstanden.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

6

Unter dem Begriff „Formulierung“ wird in dieser Patentanmeldung jede Zubereitung verstanden, die ein Polymer und mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff umfasst.

5 Durch die Variation des Gehalts der elektrolythaltigen Polyole im Polymerisationsgemisch können das Molekulargewicht und die Verarbeitungseigenschaften des Polyesters, aber auch die Abbaubaurate und das Freisetzungsprofil der auf diesen Polyestern beruhenden Depotformen in besonders einfacher und vorteilhafter Weise eingestellt werden.

10 Allerdings treten beim Upscaling der ringöffnenden Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Batchverfahren in Gegenwart von elektrolythaltigen Polyolen, insbesondere von Dextransulfat, bisweilen Probleme auf. So lässt sich die Temperaturführung nach Zugabe von Katalysator und Dextransulfat in großen Ansätzen nur unzureichend kontrollieren, was zu nicht ausreichend reproduzierbaren Resultaten führt.

15 Zudem ist die ungezügelte, stark exotherme Reaktion auch im Hinblick auf die Zersetzungsneigung und Explosivität mancher elektrolythaltiger Polyole, wie z.B. Dextransulfat, äußerst problematisch, so daß die Prozessführung im Batchverfahren aus Sicherheitsgründen mit erhöhtem apparativen Aufwand verbunden ist.

20 Demgegenüber wurde von den Erfindern überraschenderweise gefunden, dass die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydrocarbonsäuren, insbesondere von Lactid und Glycolid, in Gegenwart von elektrolythaltigen Polyolen in einem Extruder reproduzierbar und sicher zu den erfindungsgemäßen Polyestern führt, die in Depotformen ausgezeichnete Verarbeitungs- und Freisetzungseigenschaften haben.

25 Extruder, wie z.B. Doppelschneckenextruder, sind aus dem Stand der Technik bekannt und werden in der Industrie meist zum Homogenisieren von Granulaten verwendet. Der zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester verwendete Extruder hat Einfüllvorrichtungen, in die die Monomere oder Monomerengemische, der Modulator, der Polymerisationskatalysator und etwaige Hilfsstoffe eingebracht werden können. Das Polymerisationsgemisch wird sodann entlang der Longitudinalachse des Extruders befördert, wobei ein oder mehrere separat regulierbare Heizelemente passiert werden, die für ein genau einstellbares Temperaturprofil sorgen. Ferner enthält das erste Temperaturelement des

30

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

7

Extruders zweckmäßigerweise eine Kühlung, um eine zu starke initiale Erwärmung des Reaktionsgemisches zu verhindern.

5 Durch die Durchführung der Polymerisation unter Zwangsförderung des Polymerisationsgemisches bei vorgegebenem Temperaturprofil ist somit die Durchführung eines kontinuierlichen Verfahrens mit exakt reproduzierbaren Parametern möglich, was erhebliche Vorteile gegenüber dem diskontinuierlichen, im Upscaling nur sehr schwer reproduzierbaren Batchverfahren aufweist.

10 Im Hinblick auf den Zusatz elektrolythaltiger Polyole, insbesondere von DS, erlaubt der Einsatz des Extruders zudem die sichere Herstellung des erfindungsgemäßen Polyesters, da im Gegensatz zum Batchverfahren kontinuierlich nur kleine Substanzmengen umgesetzt werden. Somit tritt im Vergleich zum Batchverfahren keine starke initiale Temperaturentwicklung auf. Zudem gewährleisten die Entgasungszonen des Extruders eine Druckentlastung.

15 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Lactonform in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als „Polyol-modulierte Polyester“ bezeichnet.

20 Geeignete Hydroxycarbonsäuren sind beispielsweise Lactid, Glycolid, Methylglycolid, Dimethylglycolid, Diethylglycolid, Dibutylglycolid, Caprolacton, Valerolacton, Propiolacton, Butyrolacton und Pivalolacton.

25 Besonders bevorzugt werden Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als „Polyol-modulierte PLG-Polyester“ bezeichnet.

30 Ganz besonders bevorzugt werden Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid in Gegenwart von DS im Extruder. Diese Polyester werden in dieser Patentanmeldung auch als „DS-modulierte PLG-Polyester“ oder „DS-PLG-Polyester“ bezeichnet.

35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

8

- Bei den erfindungsgemäßen Polyestern wurde das elektrolythaltige Polyol nicht oder nur in sehr geringer Menge eingebaut. So ist der Schwefelgehalt der Polyester nach Herstellung im Extruder unter DS-Zusatz regelmäßig unterhalb der Nachweisgrenze von 5-10 ppm, und auch der Kohlenhydratanteil ist mit unter 200 ppm unerwartet gering. Daraus ergibt sich, das, wenn überhaupt, nur sehr wenige Teilfraktionen des Polyesters mit Sulfat oder Kohlenhydraten modifiziert sind.
- Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten DS-modulierten PLG-Polyester weisen gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten PLG-Polyester (z.B. die kommerziell erhältlichen Polyester RG502H und RG 503H; Boehringer Ingelheim) mit gleichem Molekulargewicht ein deutlich verbessertes Freisetzungsprofil und damit überlegene Eigenschaften auf (siehe Ausführungsbeispiel 6, Abbildungen 1-2). Ein Grund hierfür sind zum einen die besonders gut einstellbaren und kontinuierlichen Prozessbedingungen im Extruder sowie zum anderen der Einfluss des elektrolythaltigen Polyols.
- Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden sein zu wollen, kann vermutet werden, dass es neben der Hauptfraktion, die aus chemisch unmodifizierten Polyhydroxycarbonsäure-Strukturen besteht, zusätzlich Spurenanteile leicht modifizierter Polyester gibt, die analytisch nicht direkt charakterisierbar sind, die aber das Verhalten der Gesamtfraction beeinflussen.
- Elektrolythaltige Polyole, insbesondere Dextransulfat, können somit als Moderatoren des erfindungsgemäßen Herstellungsprozesses aufgefasst werden.
- Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Lactonform in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyols im Extruder, wobei besagter Polyester im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freie Hydroxycarbonsäure-Einheiten enthält.
- Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Polyol-modulierte PLG-Polyester, die aus im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freien Lactid und Glycolid-Einheiten aufgebaut sind.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

9

Unter dem Ausdruck "im wesentlichen frei von elektrolythaltigen Polyolen" wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass das elektrolythaltige Polyol, das als Moderator zugesetzt wird, zu einem Anteil von höchstens 200 ppm in das Polyester eingebaut wird.

- 5 Als Elektrolytsubstituenten des Moderators können dabei beispielsweise Sulfate, Phosphate, Carboxylgruppen oder Aminogruppen dienen, die an Polyole gebunden sind.

- Der Polyolanteil des Moderators kann aus gleichen oder verschiedenen miteinander verknüpften Einheiten aufgebaut sein und lineare oder zyclische Struktur aufweisen. Beispiele hierfür sind Polymere oder Oligomere aus Kohlenhydraten wie Inuline, Dextrane, 10 Xylane, Cyclodextrine sowie mit Hydroxygruppen substituierte Polyester wie Polyvinylalkohol (PVA) und schließlich Copolymere aus PVA mit z.B. Acrylsäure.

- Als Moderatoren bevorzugte elektrolythaltige Polyole sind Dextransulfat, Diethylaminoethyl-Dextran, Xylansulfat, Cyclodextrinsulfat und teilsulfatierter PVA, wobei Dextransulfat 15 (DS) besonders bevorzugt wird.

- Geeignet ist dabei sowohl Dextransulfat mit hohem (MG 500 kDa) als auch mit mittlerem (8-30 kDa) Molekulargewicht. Bevorzugt wird DS mit einem Molekulargewicht unter 40 20 kDa, ganz besonders bevorzugt mit einem MG von 10-30 kDa.

- Die bevorzugten Konzentrationsbereiche für elektrolythaltige Polyole wie Dextransulfat sind 1-10%, besonders 1-6 %, ganz besonders 3-5%, bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Monomeren.

- 25 Durch die Variation der Menge des elektrolythaltigen Polyols im Polymerisationsgemisch des Extruders lassen sich dabei das Molekulargewicht und die inhärente Viskosität der erfindungsgemäßen Polyester bei ansonsten unveränderten Prozessbedingungen in besonders einfacher Weise steuern, wie Tabelle 1 zeigt: Mit steigender Konzentration zugesetzten DS sinkt das mittlere Molekulargewicht und die inhärente Viskosität. 30

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

10

DS-Menge	Chargen Nummer	Inhärente Viskosität (ChCl ₃)	Mw	Sn (II)
2%	RES-0085	0,38 dl/g	28,8 kDa	1200 ppm
3%	RES-0106	0,90 dl/g	21,1 kDa	1200 ppm
4%	RES-0083	0,24 dl/g	14,3 kDa	1200 ppm

- Bevorzugt werden erfindungsgemäß Polyol-modulierte PLG-Polyester mit einem mittleren Molekulargewicht von 7-40 kDa, besonders von 10-30 kDa, da diese PLG-Polyester zur Herstellung von Depotformen, insbesondere zur Herstellung von Mikropartikeln besonders geeignet sind und ein besonders vorteilhaftes Freisetzungsprofil aufweisen.

- Unter dem „mittleren Molekulargewicht“ eines Polyesters wird in dieser Patentanmeldung das Molekulargewicht (Mw) verstanden, das sich aus GPC-Analyse unter Verwendung von Polystyrolstandards zur Kalibrierung ergibt, wenn Tetrahydrofuran als Eluent verwendet wird.

- In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat eine 0,1%ige Lösung des erfindungsgemäß DS-modulierten PLG-Polyesters in Chloroform bei 25°C eine inhärente Viskosität von 0,2-0,45 dl/g und ein Molekulargewicht von 10-30 kDa.

- Im Vergleich zu den aus dem nächsten Stand der Technik bekannten PLG-Polyester, die mit Hilfe des Modulators Milchsäure hergestellt wurden, haben die erfindungsgemäß DS-modulierten PLG-Polyester eine raschere Abbaurrate, die dem gewünschten Profil der Wirkstofffreisetzung besser angepasst ist. Zudem kann eine Akkumulation des Polyesters verhindert werden.

- Insgesamt wird der initiale Wirkstoff-„burst“ deutlich reduziert und die dem „burst“ folgende Phase stark verminderter Wirkstofffreisetzung erheblich verkürzt bzw. eliminiert (siehe Abbildung 1). Gleichzeitig wird die Gesamtfreisetzungsdauer verlängert, so daß in vivo eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von 2-3 Wochen erreicht wird (siehe Abbildungen 1-2).

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

11

Die erfindungsgemäßen PLG-Polyester sind löslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Aceton und Chloroform. Die mittlere Blocklänge der erfindungsgemäß modulierten PLG-Polyesters liegt zwischen 2,5 und 4 und die Glasübergangstemperatur beträgt etwa 40°C.

5

Vorteilhafterweise lässt sich im Extruder ein kontinuierlicher Prozess mit definiertem thermodynamischem Profil etablieren, der in exzellenter Weise zur großtechnischen Produktion der erfindungsgemäßen Polyester geeignet ist. Dabei können in verschiedenen Zonen des Extruders unterschiedliche Temperaturen vorgegeben werden, so daß ein exakt definierbares Temperaturprofil bereitgestellt werden kann. Es stellte sich heraus, dass Polymerisationstemperaturen von 170-220°C, insbesondere von 170-200°C, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester besonders geeignet sind.

10

Geeignete Katalysatoren für die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren sind Zinn-, Zink-, Titan- oder Aluminiumverbindungen, wobei Zinn (II)-Verbindungen, wie Zinn (II)-Oxid und insbesondere Zinn (II)-Octoat besonders bevorzugt werden.

15

Bevorzugte Katalysator-Konzentrationen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polyester sind Konzentrationen von über 1000 ppm, insbesondere 1000-2000 ppm und ganz besonders 1200-1600 ppm, bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Monomeren. Bei Zusatz eines Katalysatorgehalts unter 600 ppm sind die erfindungsgemäßen Polyester hingegen schlechter in organischen Lösungsmitteln löslich, was die Aufarbeitung erschwert.

20

Da der Einsatz der hohen Katalysator-Konzentrationen toxikologisch nicht unbedenklich ist, wird der Metallionen-Gehalt des Polyesters nach abgeschlossener Polymerisation bevorzugt wieder abgereichert.

25

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher ein Polyester, hergestellt durch die Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolytischen Polyols im Extruder, wobei die Polymerisation unter Zinn (II)-Katalyse verläuft und der Zinn (II)-Gehalt des Polyesters auf unter 30 ppm, bevorzugt unter 20 ppm, abgereichert wird.

30

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

12

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den aus dem Stand der Technik bekannten Milchsäure modulierten PLG-Polyestern und den erfindungsgemäß DS-modulierten PLG-Polyestern werden in Tabelle 2 zusammengefasst:

5 Tabelle 2:

	Milchsäure-modulierte Polyester	DS-modulierte Polyester
Peptidfreisetzung	Sigmoid über maximal 14 Tage	Linear über 20-30 Tage
Abbau	Langsam	Schnell
Hydrophilität	Gering	Hoch
Katalysatormenge	Bis 600 ppm	Bevorzugt über 1000 ppm

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester.

Ein Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung resorbierbarer Polyester durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass dem Polymerisationsgemisch elektrolythaltige Polyole als Moderatoren zugesetzt werden.

Die Zugabe des elektrolythaltigen Polyols erfolgt bevorzugt vor der Zugabe des Katalysators. Der Moderator kann im Extruder vorgelegt werden, gemeinsam mit einem oder mehreren Monomeren gemischt in den Extruder gegeben werden oder zu den im Extruder vorgelegten und vorgemischten Monomeren gegeben werden. Alle diesbezüglichen Varianten sind Gegenstand der Erfindung und werden in dieser Patentanmeldung unter dem Ausdruck „dem Polymerisationsgemisch wird ein elektrolythaltiges Polyol/ein Moderator zugesetzt“ subsumiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Erfindung Verfahren zur Herstellung resorbierbarer Polyester durch Ringöffnungs-Polymerisation im Extruder, wobei als Monomere Lactid und/oder Glycolid zum Einsatz kommen und wobei DS als Moderator zugesetzt wird.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

13

Wie bereits weiter oben ausgeführt wurde von den Erfindern überraschenderweise festgestellt, dass der Einsatz hoher Katalysatormengen bei der Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren besonders vorteilhaft ist. Die entstehenden Polyester weisen bei der Zugabe höherer Katalysatormengen ein besseres Freisetzungsprofil auf und lassen sich besser aufarbeiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Polyhydroxycarbonsäuren durch Ringöffnungspolymerisierung im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass dem Monomerenmisch als Katalysator mindestens 1000 ppm Sn (II), bevorzugt 1000-2000 ppm Sn (II), besonders bevorzugt 1200-1600 ppm Sn (II), bezogen auf die eingesetzte Menge Monomeren, zugesetzt werden.

Ferner kann das Verfahren die Entfernung des Katalysators umfassen. Entsprechende Reinigungsmethoden sind aus dem Stand der Technik bekannt. EP 270 987 beschreibt beispielsweise die Entfernung von Katalysator aus Polymeren durch Behandlung der Polymere mit Säuren oder EDTA in Zweiphasensystemen.

Alternativ kann die Entfernung des Katalysators auch in einem Einphasensystem erfolgen, indem das Polymer nach Zugabe von Säuren aus dem Lösungsmittelsystem abgetrennt wird. Bevorzugt werden zur Abtrennung des Katalysators Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Malonsäure, Citronensäure oder Milchsäure verwendet. Durch dieses Verfahren kann der Zinn (II)-Gehalt regelmäßig auf unter 30 ppm, bevorzugt auf unter 20 ppm gesenkt werden.

In einer Ausführungsform umfasst das Herstellungsverfahren des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder:

- (a) Hydroxycarbonsäuren in Lactonform
- (b) 1-10% eines elektrolythaltigen Polyols, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren
- (c) Polymerisationskatalysator.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst das Herstellungsverfahren des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyester den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder:

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

14

- (a) Lactid/Glycolid im Verhältnis 3:1 bis 1:3, bevorzugt 60/40-40/60 und ganz besonders bevorzugt 55/45-45/55
- (b) 1-6 %, bevorzugt 3-5% Dextransulfat, bezogen auf die Gesamt-Monomerenmenge
- 5 (c) mindestens 1000 ppm Zinn (II), bevorzugt 1000-2000 ppm Zinn (II), besonders bevorzugt 1200-1600 ppm, bezogen auf die Gesamt-Monomerenmenge,

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyesters, umfassend das Polymerisieren von Hydroxycarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:
- 10

- (a) Mischen der Hydroxycarbonsäuremonomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol
- 15 (b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder
- (c) Zugabe von Katalysator
- (d) Polymerisieren im Extruder

- Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen resorbierbaren Polyesters, umfassend das Polymerisieren von Lactid und Glycolid, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:
- 20

- (a) Mischen von Lactid und Glycolid im Verhältnis 60/40-40/60 in Gegenwart von 1-6% DS, bezogen auf die Gesamtmonomerenmenge
- 25 (b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder
- (c) Zugabe von 1.000 - 2000 ppm Zinn (II)
- (d) Polymerisieren im Extruder bei 170-220°C,

- 30 In diesen Ausführungsformen der Erfindung ist es nicht kritisch, in welcher Reihenfolge die in Schritt (a) gemischten Komponenten zusammengegeben werden. So können beispielsweise Lactid, Glycolid und DS gleichzeitig oder sukzessive in den Extruder eingefüllt werden. Alternativ kann eine Vormischung zweier oder mehrerer Komponenten, z.B. Lactid und DS, hergestellt werden, zu der dann eine weitere Komponente z.B. das
- 35 Glycolid gegeben wird. Alle diesbezüglich möglichen Varianten sind Gegenstand des

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

15

Schutzbereichs und werden unter dem Ausdruck "Mischen der Hydroxycarbonsäure-Monomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol" subsumiert.

- 5 Durch den erfindungsgemäßen Zusatz von elektrolythaltigen Polyolen, besonders bevorzugt von DS, bei der Polymerisation im Extruder können die Eigenschaften von resorbierbaren Polyestern in besonders vorteilhafter und einfacher Weise gesteuert werden.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung eines elektrolythaltigen Polyols bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird als elektrolythaltiger Polyol bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder DS verwendet.

- 15 Die erfindungsgemäßen Polyester sind insbesondere zur Verwendung als Matrixpolymere für Depotformen pharmakologisch aktiver Wirkstoffe geeignet. Beispiele solcher Depotformen sind besonders parenterale Arzneiformen wie Mikropartikel, Kapseln, Implantate, Pulver, Granulate oder Pellets aber auch inhalative oder topische Arzneiformen, wie z.B. bioabbaubare Wundfolien oder PLGA-Nanosphären zur pulmonalen Applikation.

- 20 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Formulierung, enthaltend einen erfindungsgemäßen Polyester und mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff.

- 25 Dabei kann der Polyester als Polyester vorliegen, in das der Wirkstoff eingebettet (dispergiert oder gelöst) ist, der Polyester kann den Wirkstoff umhüllen oder der Polyester kann an der Oberfläche mit Wirkstoff beschichtet sein.

- 30 In einer bevorzugten Ausführungsform liegt der Polyester in Form von Mikropartikeln vor, in das der Wirkstoff eingebettet ist. Die Herstellung solcher Mikropartikel ist aus dem Stand der Technik bekannt. Gängige Techniken sind z.B. Koazervation, Lösungsmittelextraktion aus einer Öl-Wasser Dispersion oder Sprühtrocknung.

- 35 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Formulierung, enthaltend einen erfindungsgemäßen Polyester und mindestens einen pharmakologischen Wirkstoff, wobei das Polyester und der Wirkstoff in Mikropartikeln vorliegen.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

16

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind generell zur Verabreichung pharmakologisch aktiver Wirkstoffe geeignet. Von besonderem Interesse sind die Formulierungen zur Verabreichung von biologisch aktiven Peptiden und Proteinen, da diese in der Regel oral nicht oder unzureichend wirksam sind.

Nicht-limitierende Beispiele für solche Peptide sind Oxytocin; Vasopressin; adrenocorticotropes Hormon (ACTH); Wachstumsfaktoren wie z.B. epidermale Wachstumsfaktoren (EGF), Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (a-FGF, b-FGF, FGF-9 etc), vascular endothelial growth factor (VEGF), Tumor Nekrose Faktor (TNF), Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), Neurotrophine (NT 1-3, BDNF, NGF), Erythropoetin oder Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF); Releasing Faktoren wie z.B. luteinisierendes hormon releasing Hormon (LHRH), Wachstumshormon-releasing Faktor (GRF), Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH), Gastrin-releasing factor oder Tyrosin-releasing Hormon (TRH); Thyroid-stimulierendes Hormon (TSH); Parathyroid Hormon (PTH), luteinisierendes Hormon (LH); Follikel-stimulierendes Hormon (FSH); Somatostatin und Analoga; Somatotropin; Gastrin; Prolactin; Motilin; Kallikrein; Amylin; Glucagon; glucagon like peptide (GLP); Calcitonin; calcitonin-related peptide; natriuretische Proteine; Angiotensine; Renin; Bradykinin; Enkephaline; Endorphine; Interferone (Alpha, Beta, Gamma); Chemokine; Hematopoetische Wachstumsfaktoren wie z.B. Erythropoetin; Stammzellenwachstumsfaktor (SCF), Interleukine (z.B. IL-1 bis IL12), Granulozytenwachstumsfaktoren (G-CSF und GM-CSF) oder Monozytenwachstumsfaktoren (M-CSF); Peptidantibiotika wie z.B. Tyrocidin, Gramicidin, Bacitracin oder Nisin; Angiopeptin; Hirudin; Thrombopoetin, Urogastrone; Knochenbildende Proteine wie das bone morphogenic protein, Antikörper sowie deren Fragmente und Abkömmlinge (Fab, (Fab)₂, Diabodies, scFVs etc.); Transkriptionsfaktoren; Peptidnucleinsäuren; Vaccin-Peptide viraler oder mikrobieller Herkunft; tumor-basierte Peptide wie z.B. PSA, PSMA, PSCA; HLA-Peptide bzw. MHC-Antigene; Leukozyten-Marker (z.B. CD3, CD 11a-c, CD28, CD30, Cdw52) und ihre Liganden (z.B. B7); T-Zell-Rezeptoren und deren Fragmente; angiostatische Peptide wie Angiostatin oder Endostatin; Onconase; Integrine und Integrin-inhibierende Peptide (RGDS-Peptide); Lektine wie z.B. Mistel-Lektin; Calmodulin; vasoactive intestinal peptide (VIP); Fertilization Promoting Peptide (FPP); Cocaine and amphetamine regulated transcript peptide (CART); Leptin und Derivate; Lösliche Rezeptoren; Endothelin; Insulin; Proinsulin und C-Peptid sowie deren biologisch aktive Varianten und Fragmente.

35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

17

Dabei werden Formulierungen bevorzugt, die als Depotform ausgebildet sind. Als „Depotform“ werden hier pharmazeutische Zubereitungen verstanden, die den Wirkstoff über einen Zeitraum von mindestens drei Tagen, bevorzugt zehn Tagen, ganz bevorzugt von 2, 3 oder 4 Wochen in therapeutisch wirksamer Menge freisetzen.

5

Ein besonders bevorzugtes Peptid ist das humane Proinsulin C-Peptid, ein 31-Aminosäuren-Peptid aus dem Proinsulin mit therapeutischer Wirksamkeit bei der Behandlung von Diabetes und diabetischer Folgeerkrankungen sowie deren Fragmente und Derivate wie in der OS WO 98/13384 beschrieben.

10

Schließlich ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Kit umfassend eine pharmazeutische Formulierung wie oben beschrieben und eine Vorrichtung zur Verabreichung der Formulierung. Diese kann als Spritze oder nadellose Injektionsvorrichtung ausgebildet sein. Entsprechende Beispiele sind im Stand der Technik beschrieben und

15

dem Fachmann bekannt.

Ein solches Kit kann auch eine Vorrichtung zur Resuspension der pharmazeutischen Formulierung umfassen, wenn die Formulierung in trockener Form vorliegt und unmittelbar vor der Applikation gelöst oder resuspendiert werden muß.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

18

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1: Herstellung eines DS-Polyesters im Extruder**5 Polymerisation:

Zunächst wird das DS mind. 3 Tage bei Raumtemperatur im Feinvakuum (ca. 0,1 mbar) getrocknet.

In ein Mischfaß werden 53 mol% D,L-Lactid, 47 mol% Glycolid und das vorgetrocknete DS (2 bis 4 Gew.%) eingewogen. Zur Homogenisierung wird 30 min in einem Rührmischer gemischt.

Die Monomer/DS-Vormischung wird in eine Dosierwaage des Extruders (Leistritz Doppelschnecken-Extruder typ LSM 34 GG) eingefüllt und dann kontinuierlich über Dosierschnecken in den Extruder eindosiert.

Eine definierte Menge des Katalysators Zinn(II) 2-ethylhexanoat wird in Toluol gelöst und diese Lösung dann mittels einer HPLC Pumpe kontinuierlich in den Extruder eindosiert. Die Förderate wird unter Berücksichtigung der Feedrate so eingestellt, dass die Katalysatormenge in der Reaktionsmischung 1200 ppm beträgt

Die Polymerisation wird sodann im Extruder bei Temperaturen zwischen 170-220 °C durchgeführt.

25 Aufarbeitung

Das Rohpolymer wird über Nacht in Aceton gelöst. Nach vollständigem Lösen wird D,L-Milchsäure zugesetzt und weitere 2-3 h gerührt. Die erhaltene trübe Lösung (10 Gew.% Polyester in Lösungsmittelgemisch) wird mit leichtem Stickstoffdruck abfiltriert.

30 Die filtrierte Polyesterlösung wird mit entmineralisiertem Wasser gefällt. Das ausgefallene Polyester wird nachgewaschen, gefiltert und anschließend bei max. 35°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

19

Beispiel 2: Polyester- Analyse

DS-Polyester, die wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt wurden, wurden im Hinblick auf ihre chemische Zusammensetzung, ihr Molekulargewicht und andere charakteristische Kennzahlen analysiert und mit kommerziellen PLG-Standardpolymeren verglichen.

Das Resultat wird in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben:

Prüfpunkt	DSS-PLG 3% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 4% DSS, (1600ppm Sn)	DSS-PLG 3% DSS, (1200ppm Sn)	Resomer RG502H	Resomer RG503H
M _w [g/mol]	17234	14137	21056	8859	26151
M _n [g/mol]	9486	7952	8493	5476	11469
PD [M _w /M _n]	1,8	1,8	2,5	1,6	2,3
IV [dL/g]	0,25	0,22	0,30	0,21	0,35
T _g [°C]	39,6	40,5	38,9	38,0	41,0
Lac : Glyc	53,2 : 46,8	53,1 : 46,9	51,0 : 49,0	52,5 : 47,5	52,2 : 47,8
Blocklänge	3,0	3,4			
KH-Gehalt [ppm]	13	25		< NWG	< NWG
Säurezahl [mg KOH/g]	7,9	9,0	6,7	12,6	4,2
Wassergehalt [%]	0,4	0,5		0,4	0,4
Sulfata- sche [%]	0,0	0,0		0,0	0,0
Sn-Gehalt [ppm]	13	14	< 10	145	112
Na-Gehalt [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
S-Gehalt [ppm]	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

10 M_w: Molekulargewicht (Gewichtsmittel), M_n: Molekulargewicht (Zahlenmittel), PD: Polydispersität, IV: inhärente Viskosität, Lac : Glyc: molares Verhältnis Lactid zu Glycolid, KH: Kohlenhydratanteil, Sn: Zinn, Na: Natrium, S: Schwefel, NWG: Nachweisgrenze

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

20

Beschreibung der analytischen Verfahren:5 Molekulargewichtsbestimmung:

Die Molekulargewichtsdaten (M_w , M_n , PD) wurden mittels Gelpermeations-
chromatographie (GPC) auf Ultrastaygel-Säulen unter Verwendung einer Polystyrol-
Kalibrierung bestimmt. Als mobile Phase diente Tetrahydrofuran (THF). Die Detektion
10 erfolgte mittels RI und UV.

Inhärente Viskosität (IV)

15 Die inhärenten Viskositäten werden mittels eines Schott Ubbelohde Viskosimeters
(gemäß DIN 51562) mit der Kapillargröße 0 bestimmt. Probelösung ist eine 0,1%ige
Lösung des Polymers in Chloroform. Die Messtemperatur beträgt 25°C.

20 Glasübergangstemperatur (T_g)

Die Glasübergangstemperatur T_g wird mittels differential scanning calorimetrie (DSC) er-
mittelt.

25

Lactid-Glycolid Verhältnis

Das Lactid-Glycolid Verhältnis der Copolymere wird mittels ¹H-NMR Spektroskopie bes-
timmt. Dazu werden 5 – 20 mg der zu analysierenden Substanz in ca. 0,6 mL Deutero-
30 chloroform gelöst und ¹H-NMR Spektren an einem 200 MHz Spektrometer bei einer Tem-
peratur von 25°C aufgenommen. Als interner Standard dient Tetramethylsilan. Die Ber-
echnung des Lactid-Glycolid-Verhältnisses wird durch quantitative Bestimmung der Inte-
grale der Lactideinheiten (multiplett bei ca. 5,2 ppm) sowie der Glycolideinheiten (multi-
plett bei ca. 4,8 ppm) durchgeführt.

35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

21

Bestimmung der Blocklänge

- 5 Die Bestimmung der mittleren Blocklänge wird mittels ^{13}C -NMR spektroskopischer Untersuchung durchgeführt.

Kohlenhydratgehalt

- 10 Zur Bestimmung des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Polymere werden die Polymere in 12molarer Schwefelsäure hydrolysiert. Die quantitative Bestimmung als Glukose erfolgt nach anionenaustauschchromatographischer Trennung und anschließender elektrochemischen Detektion bezogen auf eine Kalibrierung mit einer Glukose-Referenzlösung.

15

Wassergehalt

Die Bestimmung des Wassergehaltes erfolgt mittels coulometrischer Karl-Fischer Titration nach Ausheizen des Wassers im Trockenofen.

20

Zinn-, Natrium- und Schwefelgehalt

- 25 Die Bestimmung von Zinn, Natrium und Schwefel erfolgt mittels ICP-Atomemissionsspektroskopie nach Druckaufschluss der Polymere in einer Mischung aus Salpetersäure und Flusssäure.

Beispiel 3: Zinn (II)-Entfernung

30

40 kg Polymer wird in einem 1.000 l Rührwerksapparat vorgelegt. Anschließend wird 390 l Aceton zugesetzt. Das Polymer wird unter Rühren gelöst. Anschließend wird 54 kg (45 l) D,L-Milchsäure zugesetzt und die Lösung weitere 2-3 h gerührt.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

22

- Die Lösung wird über ein 5µ-Filter vorfiltriert, in die Fällungsapparatur (Zweistoffdüse) gepumpt und darin mit entmineralisiertem Wasser versetzt. Nach der Fällung wird das Wasser-Aceton-Gemisch über ein Siphon abgelassen und das Polymer mit Wasser gewaschen. Sodann wird das Polymer bei maximal 30°C mit einer Alexanderreibe über ein Sieb zerkleinert und schließlich auf einem Filtertrockner vom Wasser befreit.

Beispiel 4: Mikropartikelherstellung

- 0,55 g Polymer, bzw. Polymermischung wurde jeweils in 6 mL Eisessig gelöst, 0,045 g C-Peptid in 0,15 mL Wasser und 3,0 mL Eisessig gelöst und langsam in die Polymerlösung eingelöst. Die Lösung wird in einem Büchi 190 Sprühtrockner bei 60°C versprüht und getrocknet, bis die Mikropartikel als feines, rieselfähiges Pulver gewonnen werden können.

Beispiel 5: Pharmazeutische Retardformulierung C-Peptid

- 300 mg Mikropartikel, die 22,5 mg C-Peptid Acetat (Polypeptide Laboratories) enthielten werden in 1,5 mL Lösungsmittel (0,9% Kochsalz, 0,1% Tween) resuspendiert. Die erhaltene Suspension wird dem Patienten nach gründlichem Aufschütteln appliziert.

Beispiel 6: in vivo Freisetzungsrates DS-Polyester in Vergleich zu Milchsäure-modulierten kommerziellen Polyestern

- Beagle-Hunden wurde subkutan jeweils 300 mg Mikropartikel, beladen mit 7,5% C-Peptid, und basierend entweder auf DS-modulierten Polymeren oder auf käuflichen Standardpolymeren, appliziert. Zu den angegebenen Zeiten wurde den Tieren Blut entnommen und der C-Peptid-Plasmaspiegel mittels LC-MS quantifiziert. Die Resultate werden in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

23

Ansprüche

1. Resorbierbarer Polyester, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyester durch
Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elek-
5 trolythaltigen Polyols im Extruder hergestellt wurde.
2. Resorbierbarer Polyester nach Anspruch 1, weiterhin dadurch gekennzeichnet, das
der Polyester im wesentlichen von elektrolythaltigen Polyolen freie Hydroxycarbon-
säure-Einheiten aufweist.
- 10 3. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die
Hydroxycarbonsäuren Lactid und/oder Glycolid sind.
4. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der
15 elektrolythaltige Polyol Dextransulfat ist.
5. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin
dadurch gekennzeichnet, dass der Polyester ein Molekulargewicht von 7 bis 40 kDa
aufweist.
- 20 6. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das
Dextransulfat in einer Konzentration von 1-6 %, (w/w) bezogen auf die eingesetzte
Menge Monomeren, zugesetzt wird.
- 25 7. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die
Ringöffnungs-Polymerisation bei 170-220°C in Gegenwart von mindestens 1.000
ppm Zinn (II) erfolgt.
8. Resorbierbarer Polyester nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin
30 dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare Polyester eine inhärente Viskosität
von 0,25-0,45 dl/g (0.1% in Chloroform, 25°C) hat.
9. Verfahren zur Herstellung eines Polyesters nach einem vorhergehenden An-
sprüche.
- 35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

24

10. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, wobei das Verfahren nacheinander die folgenden Schritte umfasst:
- 5 (a) Mischen der Hydroxycarbonsäuremonomere in Gegenwart von elektrolythaltigem Polyol
 - (b) Einfüllen der Mischung aus (a) in den Extruder
 - (c) Zugabe von Katalysator
 - (d) Polymerisieren im Extruder
- 10 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren den Einsatz der folgenden Reagenzien im Extruder umfasst:
- (a) Hydroxycarbonsäuren in Lactonform
 - 15 (b) 1-10% eines elektrolythaltigen Polyols, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren
 - (c) mindestens 1000 ppm Polymerisationskatalysator, bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzter Hydroxycarbonsäuren.
- 20 12. Verfahren zur Herstellung eines resorbierbaren Polyesters durch Ringöffnungs-Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren im Extruder, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 1000 ppm Zinn (II) als Katalysator zugesetzt wurden.
13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, ferner umfassend die Ab-
- 25 reicherung des Katalysatorgehalts im Polymer auf einen Wert unter 30 ppm.
14. Verwendung eines elektrolythaltigen Polyols bei der Herstellung eines resorbierbaren Polyesters im Extruder.
- 30 15. Verwendung oder Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Hydroxycarbonsäuren Glycolid und/oder Lactid-Einheiten sind.
16. Verwendung oder Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der elektrolythaltige Polyol Dextransulfat ist.

35

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

25

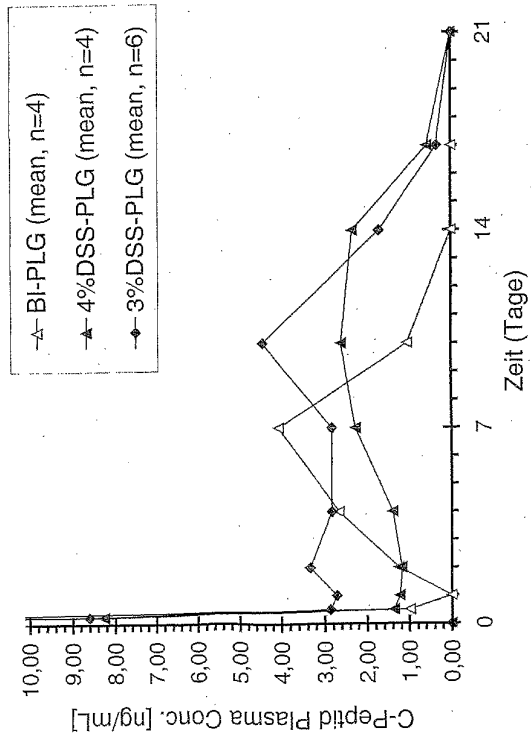
17. Verwendung eines resorbierbaren Polyesters nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
18. Pharmazeutische Formulierung umfassend einen resorbierbaren Polyester nach
5 einem der vorhergehenden Ansprüche und einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff.
19. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass
10 der resorbierbare Polyester in Form von Mikropartikeln vorliegt.
20. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der Wirkstoff ein Peptid ist.
21. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 das Peptid über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen in einer therapeutisch wirksamen Menge freigesetzt wird.
22. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
20 der Wirkstoff Proinsulin C-Peptid oder ein biologisch aktives Derivat, Salz, Fragment oder Biomimetikum desselben ist.

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

1/6

Abbildung 1 a:
Differenzielle Freisetzung von Peptid aus verschiedenen Polymeren



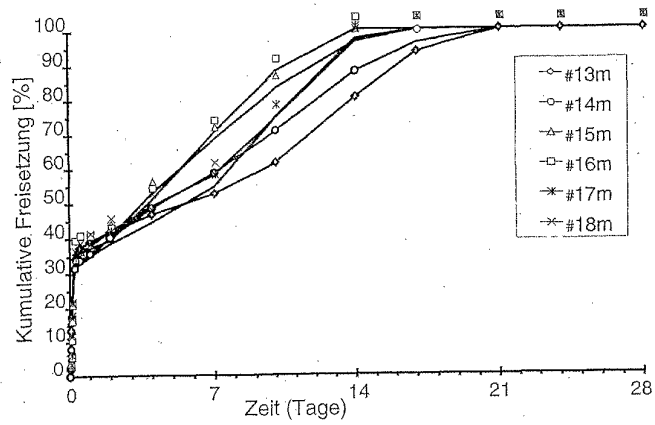
ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

2/6

Abbildung 1b:
Kumulative Freisetzung aus 3%DS-PLG



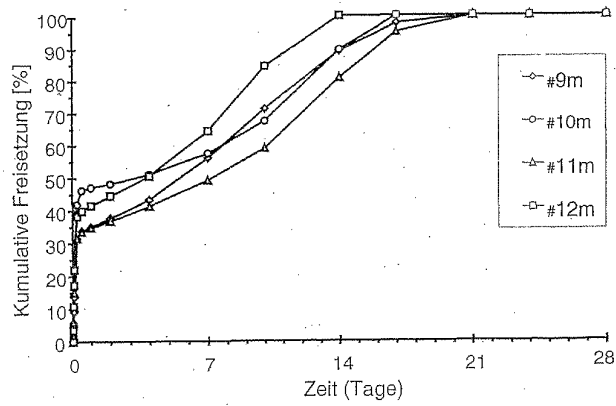
ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

3/6

Abbildung 1c:
Kumulative Freisetzung aus 4%DS-PLG



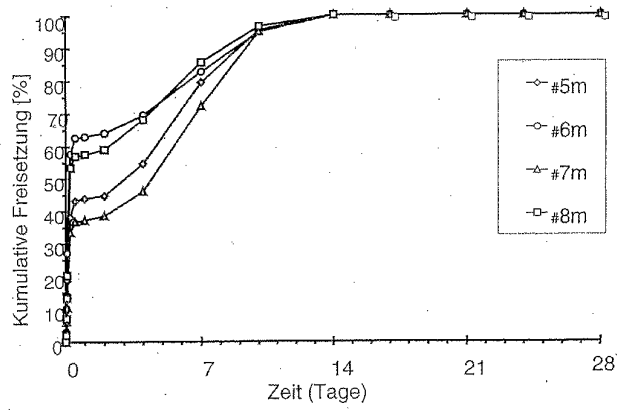
ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

4/6

Abbildung 1d:
Kumulative Freisetzung aus Milchsäure-moduliertem PLG

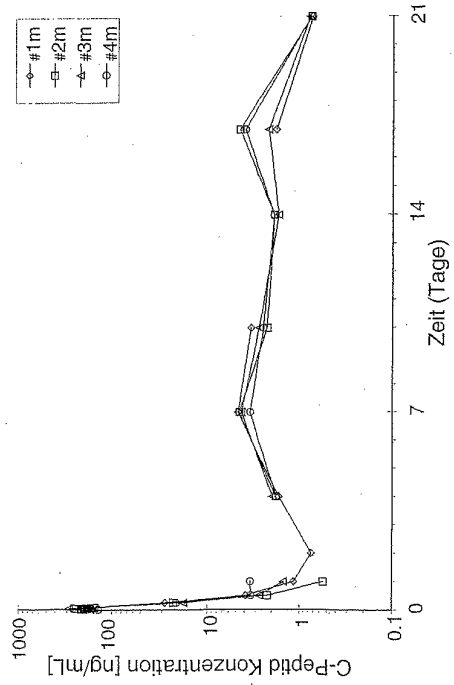


ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

5/6



ERSATZBLATT (REGEL 26)

Abbildung 2a: Individuelle C-Peptid Plasmaspiegel

WO 02/38646

PCT/EP01/12888

6/6

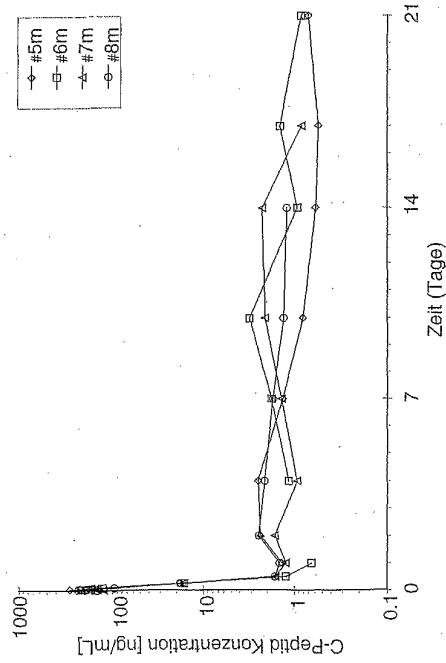


Abbildung 2b: Individuelle C-Peptid Plasmaspiegel

ERSATZBLATT (REGEL 26)

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/038646 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C08G 63/60,
63/68, A61K 9/16

SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/JP01/12888

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. November 2001 (08.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 55 742.2 10. November 2000 (10.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DI]; Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LI, Youxin [CN/DE];
Forstbachstrasse 10, 40723 Illiden (DE). MOHR, Detlef
[DE/DE]; Domstrasse 33, 50668 Köln (DE). SEIFFERT,
Tim [DE/DE]; Fürker Strasse 46, 42697 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHACHT, Dietrich; Schwarz
Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

Erklärungen gemäß Regel 4.17:
hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent
(GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)
hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL POLYESTERS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND DEPOT MEDICAMENTS PRODUCED
FROM THESE POLYESTERS

WO 02/038646 A3 (54) Bezeichnung: NEUE POLYESTER, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND AUS DEN POLYESTERN HERGE-
STELLTE DEPOT-ARZNEIFORMEN

(57) Abstract: The invention relates to novel absorbable polyesters, produced by ring-opening polymerisation of hydroxycarboxylic
acids in the presence of a polyol containing an electrolyte, in an extruder. In particular, the invention relates to novel polylactide
glycolide polyesters which are essentially free of dextran sulphate and which are produced by ring-opening polymerisation of lactide
and glycolide in the presence of dextran sulphate in the extruder, to the production of the same and to their use in depot medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue resorbierbare Polyester, hergestellt durch Ringöffnungs-Polymerisation von
Hydroxycarbonsäuren in Gegenwart eines elektrolythaltigen Polyol im Extruder. Insbesondere betrifft die Erfindung neue, im we-
sentlichen von Dextransulfat freie Polylactidglycolid-Polyester, die durch Ringöffnungs-Polymerisation von Lactid und Glycolid
in Gegenwart von Dextransulfat im Extruder hergestellt wurden, sowie deren Herstellung und deren Verwendung in Depot-Arznei-
formen.

WO 02/038646 A3

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

1. August 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

【手続補正書】

【提出日】平成15年1月11日(2003.1.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

電解質含有ポリオールが存在で、ラクトンの形で存在するヒドロキシカルボン酸の開環重合により製造される再吸収可能なポリエステルにおいて、開環重合を170～220の温度で、押出機中で行い、かつ該ポリエステルは200ppm未満までの電解質含有ポリオールを含有することを特徴とする、再吸収可能なポリエステル。

【請求項2】

開環重合を170～200の温度で行う、請求項1に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項3】

開環重合を、使用されたモノマーの量に対して、Sn(II)1000～2000ppmの存在で実施する、請求項1または2に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項4】

ポリエステルは、7～40kDaの分子量を有する、請求項1から3までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項5】

ヒドロキシカルボン酸は、ラクチドおよび/またはグリコリドである、請求項1から4までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項6】

電解質含有ポリオールは、硫酸デキストランである、請求項1から5までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項7】

電解質含有ポリオールとして、硫酸デキストランを使用されたモノマーの量に対して、1～6%(w/w)の濃度で添加する、請求項1から6までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項8】

再吸収可能なポリエステルは、0.25～0.45dl/gの固有粘度(クロロホルム中0.1%、25)を有する、請求項1から7までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステル。

【請求項9】

請求項1から8までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステルの製法。

【請求項10】

方法が以下の：

- a) ラクタムの形で存在するヒドロキシカルボン酸を電解質含有ポリオールと混合し、
- b) (a)からの混合物を押出機に供給し、
- c) 触媒を添加し、
- d) 押出機中で170～220の温度で重合する

工程を含む、請求項1から8までのいずれか1項に記載の再吸収可能なポリエステルの製法。

【請求項11】

触媒を、相応するヒドロキシカルボン酸モノマーの全体量に対して、少なくとも1000ppmの濃度で添加する、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

工程 (a) の電解質含有ポリオールを、使用されたモノマーの量に対して、1 ~ 6 % (w / w) の濃度で添加する、請求項 9 から 11 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

さらに、ポリマー中の触媒含量を 30 ppm 以下の値まで下げることを含む、請求項 9 から 12 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

ヒドロキシカルボン酸は、グリコリドおよび/またはラクチド単位である、請求項 9 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

電解質含有ポリオールは、硫酸デキストランである、請求項 9 から 14 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

医薬品を製造するための、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の再吸収可能なポリステルの使用。

【請求項 17】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の再吸収可能なポリステルおよび薬理学的に活性な作用物質を含有する製剤学的調製物。

【請求項 18】

再吸収可能なポリステルは、微粒子の形で存在する、請求項 17 に記載の製剤学的調製物。

【請求項 19】

作用物質はペプチドである、請求項 17 または 18 に記載の製剤学的調製物。

【請求項 20】

ペプチドは、少なくとも 2 週間の期間にわたり、治療学的に有効な量で放出される、請求項 17 から 19 までのいずれか 1 項に記載の製剤学的調製物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/12888
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C08G63/60 C08G63/68 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08G A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 929 196 A (KISSEL THOMAS ET AL) 27 July 1999 (1999-07-27) claims 1,8,9	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 June 2002		Date of mailing of the international search report 18/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Von Kuzenko, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No.
PCT/EP 01/12888

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5929196 A	27-07-1999	DE 4406172 A1	31-08-1995
		AT 192765 T	15-05-2000
		CA 2196698 A1	31-08-1995
		DE 59508331 D1	15-06-2000
		DK 797609 T3	07-08-2000
		WO 9523175 A1	31-08-1995
		EP 0797609 A1	01-10-1997
		ES 2146751 T3	16-08-2000
		GR 3034115 T3	30-11-2000
		PT 797609 T	31-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12888
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C08G63/60 C08G63/68 A61K9/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C08G A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, MPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 929 196 A (KISSEL THOMAS ET AL) 27. Juli 1999 (1999-07-27) Ansprüche 1,8,9	1
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die gegenseitig einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beschriebenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann einleuchtend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
11. Juni 2002		18/06/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2230 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Von Kuzenko, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12888

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5929196 A	27-07-1999	DE 4406172 A1	31-08-1995
		AT 192765 T	15-05-2000
		CA 2196698 A1	31-08-1995
		DE 59508331 D1	15-06-2000
		DK 797609 T3	07-08-2000
		WO 9523175 A1	31-08-1995
		EP 0797609 A1	01-10-1997
		ES 2146751 T3	16-08-2000
		GR 3034115 T3	30-11-2000
		PT 797609 T	31-10-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/02	
C 0 8 L 67/04	A 6 1 K 37/26	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ユクシン リ
ドイツ連邦共和国 ランゲンフェルト リカルダ - フーフ - シュトラーセ 8 4

(72)発明者 デトレフ モア
ドイツ連邦共和国 ビベラッハ ブレンドリンヴェーク 1 3

(72)発明者 ティム ザイフェルト
ドイツ連邦共和国 ゴーリンゲン フュルカー シュトラーセ 4 6

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC21 EE24A FF32
4C084 AA02 AA03 BA44 CA62 DB34 MA05 MA17 MA66 NA11 ZC032
ZC352
4J002 AB05X CF19W GB04
4J029 AA02 AB01 AB04 AD01 EG02 EG03 EG05 EG07 EG09 EH01
EH02 EH03 HD01 JE013 JF371 KB05 KD17 KE17 LA20