

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3822909号
(P3822909)

(45) 発行日 平成18年9月20日(2006.9.20)

(24) 登録日 平成18年6月30日(2006.6.30)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 9/52 (2006.01) A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 31/513 (2006.01) A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34

請求項の数 7 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平9-529631	(73) 特許権者	503459534
(86) (22) 出願日	平成9年5月6日(1997.5.6)		アルカーメス コントロールド セラプテ
(65) 公表番号	特表2000-503663(P2000-503663A)		ィックス インク セカンド
(43) 公表日	平成12年3月28日(2000.3.28)		アメリカ合衆国、02139-4136
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/002431		マサチューセッツ州、ケンブリッジ、シド
(87) 国際公開番号	W01997/041837		ニー ストリート 64
(87) 国際公開日	平成9年11月13日(1997.11.13)	(73) 特許権者	503459970
審査請求日	平成11年6月2日(1999.6.2)		ジャンセン ファーマシューティカ エヌ
審査番号	不服2003-24293(P2003-24293/J1)		. ヴェー.
審査請求日	平成15年12月15日(2003.12.15)		ベルギー、ペー-2340 ベールス、ト
(31) 優先権主張番号	60/041, 551	(74) 代理人	110000040
(32) 優先日	平成8年5月7日(1996.5.7)		特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物分解性生物適合性微粒子を作成するプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生物分解性生物適合性微粒子を作成するプロセスであり、前記微粒子は、活性剤およびハロゲン化炭化水素以外の有機溶媒を含有する生物分解性生物適合性ポリマーマトリクスを含み、前記活性剤がリスペリドン(risperidone)、9-ヒドロキシリスペリドンおよび薬剤として使用可能なそれらの塩類から選択され、前記有機溶媒がベンジルアルコールと酢酸エチルとのブレンドを含むプロセスであって、

前記プロセスが、

A) 1) ポリ(グリコール酸)、ポリ(d, l-乳酸)、ポリ(l-乳酸)およびそのコポリマーから選択される生物分解性、生物適合性ポリマーカプセル封入バインダおよび

10

2) 前記有機溶媒中に溶解もしくは分散した前記活性剤、を含む第一相を作成し、

B) 水に溶解したポリビニルアルコールを含む第二相を作成し、

C) 前記第一相と前記第二相を、スタティックミキサ中で配合して、前記第一相が不連続、第二相が連続的であるエマルジョン(分散剤)を形成し、

D) 前記第一および第二相を冷却液に浸漬し、

E) 前記不連続第一相を、前記活性剤および前記有機溶媒を含有する生物分解性生物適合性ポリマーカプセル封入バインダを含む微粒子の形態で遊離させ、

F) a) 前記微粒子を水のみからなる水性溶剤系と接触させ、少なくとも前記微粒子と接

20

触している時間の内いくらかは、前記水性溶剤系を 25 ~ 40 の範囲に保持する工程、または、

b) 前記微粒子と、水および前記有機溶媒に対する水混和性溶剤を含む水性溶剤系を接触させる工程のいずれかを行い、

前記微粒子中の前記有機溶媒の含有量を前記微粒子の重量の 2% 以下まで減少させる工程を含むプロセス。

【請求項 2】

さらに、前記水性溶剤系から前記微粒子を回収する工程を含む請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記工程 (F) (b) が、5 ~ 40 の範囲で行われる請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記水性溶剤系が、重量で 5 ~ 50% のアルコールを含む請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 5】

前記有機溶剤に対する水混和性溶媒が、C₁ - C₄ アルコールを含む請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 6】

前記 C₁ - C₄ アルコールが、エタノールである請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

診断もしくは治療に用いられる医薬品の製造に関する請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のプロセスによって作成される生物分解性生物適合性微粒子の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れた貯蔵安定性を有する微粒子及び、そのような微粒子の作成方法に関する。より具体的には、本発明は優れた貯蔵寿命を有する制御放出微粒子を含む薬剤組成物に関しており、前記微粒子はポリマーマトリクス内部にカプセル封入された (encapsulated) 活性剤を含む。本発明はまた、そのような微粒子の形成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

周知の様々な方法によって、化合物を微粒子 (例えば、ナノメートルからミリメートルの範囲、具体的にいえば 1 ~ 50 μm の範囲、さらに特定するなら中間サイズが 25 ~ 180 μm である粒子) の形態でカプセル封入することができる。薬物やその他の活性剤の放出を持続させたり遅らせるために生物学的な活性剤或いは薬剤としての活性剤を生物適合性、生物分解性のある造壁性材料 (ポリマー等) 内部にカプセル封入することは特に有益である。このような方法では、カプセル封入される材料 (薬物またはその他の活性剤) を通常、周知の混合技術を用いて、造壁材料を含有する溶剤に溶解、分散もしくは乳化させる。その後溶剤を微粒子から除去することで、微粒子生成物が得られる。

【0003】

周知のマイクロカプセル封入プロセスで使用される溶剤は、ハロゲン化炭化水素、具体的にはクロロホルムや塩化メチレン等である場合が多いが、これらは活性剤及びカプセル封入ポリマーの双方に対する溶剤として作用する。しかしながら、わずかであっても検出できる程度のハロゲン化炭化水素の残留物が最終生成物に存在することは、望ましいことではない。なぜなら、それらは通常毒性を有し、発癌性を有する可能性もあるからである。

【0004】

WO - 95 / 13799 (特許文献 1) には、生物分解性、生物適合性ポリマーバインダと生物学的活性剤を含む生物分解性、生物適合性微粒子を作成するプロセスが開示されて

10

20

30

40

50

いる。それによれば、ハロゲン化炭化水素を含まない二種類以上の実質的に無毒である溶剤のブレンドが、活性剤とポリマーの双方を溶解するために用いられている。この溶剤ブレンドは後で水性抽出媒体に添加されるエマルジョンを形成するため水溶液に分散されるが、そのような媒体がブレンドの溶剤の内少なくとも一方を含有するのが望ましい。それにより、各溶剤の抽出率が制御され、その結果生物学的活性剤を含有する生物分解性、生物適合性微粒子が形成される。

【0005】

ベンジルアルコール及び酢酸エチル溶剤系を用いて作成された微粒子中のカプセル封入リスペリドン (risperidone) が、WO95/13814 (特許文献2) にも開示されている。

10

【特許文献1】

国際公開第95/13799号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第95/13814号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

これらの微粒子状生成物は、しかしながら、貯蔵中に劣化することが知られている。従って、劣化率を下げ、それによってその生成物の貯蔵寿命を延ばし商品価値 (commercial feasibility) を高める改良が望まれている。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

意外にも、現在、残留加工溶剤のレベルを下げることによって生成物の劣化率が下げられることが判明している。ポリマーマトリクスの加水分解のために起こった、または少なくとも部分的にそれを原因とする劣化のプロセス及び加水分解率が生成物中の残留加工溶剤 (例えばベンジルアルコール) のレベルによって直接影響されると考えられる。微粒子内の残留溶剤のレベルを下げることによって、劣化率が下がり、その結果貯蔵寿命が延びる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

30

従って一面では、本発明は生物分解性生物適合性微粒子の作成プロセスを提供しており、前記プロセスは以下の工程で構成される。すなわち生物分解性生物適合性微粒子を作成するプロセスであり、前記微粒子は、活性剤およびハロゲン化炭化水素以外の有機溶媒を含有する生物分解性生物適合性ポリマーマトリクスを含み、前記活性剤がリスペリドン (risperidone)、9 - ヒドロキシリスペリドンおよび薬剤として使用可能なそれらの塩類から選択され、前記有機溶媒がベンジルアルコールと酢酸エチルとのブレンドを含むプロセスであって、

前記プロセスが、

A) 1) ポリ(グリコール酸)、ポリ(d, l - 乳酸)、ポリ(l - 乳酸)およびそのコポリマーから選択される生物分解性、生物適合性ポリマーカプセル封入バイндаおよび

40

2) 前記有機溶媒中に溶解もしくは分散した前記活性剤、を含む第一相を作成し、

B) 水に溶解したポリビニルアルコールを含む第二相を作成し、

C) 前記第一相と前記第二相を、スタティックミキサ中で配合して、前記第一相が不連続、第二相が連続的であるエマルジョン(分散剤)を形成し、

D) 前記第一および第二相を冷却液に浸漬し、

E) 前記不連続第一相を、前記活性剤および前記有機溶媒を含有する生物分解性生物適合性ポリマーカプセル封入バイндаを含む微粒子の形態で遊離させ、

F) a) 前記微粒子を水のみからなる水性溶剤系と接触させ、少なくとも前記微粒子と接

50

触している時間の内いくらかは、前記水性溶剤系を25 ~ 40 の範囲に保持する工程、または、

b) 前記微粒子と、水および前記有機溶媒に対する水混和性溶剤を含む水性溶剤系を接触させる工程のいずれかを行い、

前記微粒子中の前記有機溶媒の含有量を前記微粒子の重量の2%以下まで減少させる工程を含む。

【0009】

本発明のプロセスでは、粒子内の有機溶剤の初期含有量は、通常、粒子の総重量の3.5%を越え、より一般的には4.0%を越える。プロセスによってこの含有量が2%未満まで減少すると都合がよく、望ましくは1.5%未満、最も望ましくは1%未満である。当該有機溶剤はベンジルアルコールと酢酸エチルとのブレンドを含む。

10

【0010】

粒子中の有機溶剤は通常、粒子形成プロセスの結果存在することになる。そのプロセスでは、粒子は有機溶剤またはその有機溶剤を含有する溶剤混合物やブレンド中でマトリクス形成ポリマー材料から生成されてきた。有機溶剤は非ハロゲン化溶剤であることが望ましく、アルコール（例えばベンジルアルコール）、線状または環状エーテル（linear or cyclic ether）ケトンまたはエステル（例えば酢酸エチル）の、少なくとも部分的に水に混和できる溶剤であれば特に望ましい。その有機溶剤がそのような溶剤混合物やブレンド中の一溶剤である場合、その混合物やブレンド中のそれ以外の溶剤が非ハロゲン化溶剤であるのが望ましく、アルコール（例えばエタノールのようなC₁₋₄アルコール）、線状または環状エーテル、ケトンもしくはエステルといった、少なくとも部分的に水との混和性（親和性）を有するものならば特に望ましい。

20

【0011】

水性溶剤系との接触においては、任意の異なる構成を持つ水性溶剤系によって、一つ或いはそれ以上の段階、例えば一度の接触または一連の洗浄によって影響を受けることがある。総接触時間が10分から何時間かの間、例えば1から48時間であれば望ましい。

【0012】

マトリクス形成ポリマー材料は無論、粒子が接触時間中に溶剤系で完全に溶解しないように、用いられる水性溶剤系での溶解度が十分に限定されていなければならない。

【0013】

本発明のプロセスで用いられる粒子が、二相液系を生成することによって作成され、その系では第一の不連続液相が第二の連続液相中に存在するのが特に望ましい。第一液相は、活性剤が溶解もしくは分散している第一溶剤系に溶解したマトリクス生成ポリマーを含む。第一溶剤系はその有機溶剤を任意に一種類またはそれ以上の共溶剤と共に含むのが望ましく、それらの数多くの溶剤は、アルコール類、エーテル類、エステル類及びケトン類であり、ハロゲン化溶剤は含まれないことが望ましい。第一溶剤系中の溶剤の一つがフェニル基等のアリル基のような親水基を持つのが望ましく、それがベンジルアルコールであれば特に望ましい。水への溶解度がより高い、酢酸エチルのような第二の溶剤が、第一溶剤系内に存在することが望ましい。第二液相が、水等の、一種類またはそれ以上の溶剤を含むのが望ましく、その中のポリマーが第一溶剤系中よりは溶解しにくい、第一溶剤系の溶剤が少なくとも部分的にそれに溶解し、その結果溶剤が第一液相から第二液相に拡散することによって粒子を形成するのが望ましい。第二液相が親水コロイドまたは界面活性剤を含有していれば好都合である。

30

40

【0014】

本発明のプロセスは、予備形成した粒子を用いて実施してもよく、またはそれに加えて、溶剤または共溶剤として上記の有機溶剤のみならずマトリクス形成ポリマー及び活性剤を含有した液相を活用して粒子を生成すればより望ましい。粒子の生成は、その後のスプレー乾燥等によって達成してもよく、または水性相等の第二液相を用いてエマルジョン（分散液）を形成することによって粒子を形成すればより望ましい。その場合、上記の通り第一液相は不連続性、第二液相は連続性である。

50

【0015】

さらに言えば、本発明はまた、活性剤と有機溶剤を含有する生物分解性生物適合性ポリマーマトリクス of 微粒子を含んだ粒子状材料を提供する。前記有機溶剤は前記微粒子の総重量の2%以下の割合で含まれている。

【0016】

或いは本発明は、活性剤を含有する生物分解性生物適合性ポリマーマトリクス of 微粒子を含んだ粒子性材料を提供しており、前記微粒子は本発明のプロセスによって作成される。

【0017】

さらにいえば本発明は、本発明による微粒子と共に薬剤として使用可能な担体または付形剤を含む薬剤用組成物を提供する。

10

【0018】

別の視点から見ると、本発明は診断や治療目的で使用される医薬品を製造するための本発明のプロセスで作成した粒子の使用方法を提供する。

【0019】

さらに別の視点から見ると、本発明は、本発明による組成物の投与を含む、人体または人類以外の動物（哺乳類等）の身体の治療法を提供する。

【0020】

本発明は、有効量の薬物を長期間（an extended period of time）制御放出することを意図した微粒子形態の薬剤用組成物を製造するための優れた方法を提供しており、それによればその組成物の貯蔵寿命が延長できる。本発明の方法に従って作られた微粒子については、有効貯蔵寿命が約二年若しくはそれ以上長くなる。本発明はまた、新規の組成物にも関してあり、それ自体が、少なくとも一種類の活性剤、少なくとも一種類の生物分解性生物適合性カプセル封入バインダ、及び重量にして約2%未満の残留溶剤を含み、その残留溶剤は、微粒子の作成中に使用された溶剤からの残留物である。

20

【0021】

水性第二相が親水コロイドや界面活性剤の水溶液であってもよい。水性第二相が水であってもよい。

【0022】

別の望ましい実施態様では、本発明のプロセスに以下の工程が含まれる。すなわち、約5重量%～約50重量%の固形物を含有する第一不連続相（ここでは「油相」或いは「有機相」とも記される）を作成する。その内の約5～約95重量%が生物分解性、生物適合性ポリマーカプセル封入バインダである。そしてポリマーバインダを基準にして約5～約95重量%の活性剤を溶剤ブレンド中に添加する。そのブレンドは第一及び第二の相互混和性（親和性）を有する共溶剤を含み、共溶剤がそれぞれ20で重量にして約0.1～約25%の水溶性を有する。エマルジョン加工媒体が重量にして1～10部のとき1重量部の第一相を含有するエマルジョンを形成し、それによって連続的、または「水性」第二相加工媒体中で不連続第一相組成物のミクロ液滴を形成する。配合した第一及び第二相を水性抽出冷却液に添加する。そのレベルはポリマー及び活性剤1グラムにつき水性冷却液が約0.1～約20リットルで、その冷却液は高水溶性（more water soluble）ブレンドの共溶剤を、使用温度の冷却液に含まれる、その高水溶性共溶剤の飽和レベルの約20%～約70%のレベルで含んでいる。冷却液から微粒子を回収する。そしてその不連続第一相を高温（すなわち室温より高い温度）で水洗するか、水及びその第一の残留溶剤に対する溶剤を含む水溶液で洗浄して微粒子中の残留溶剤のレベルを下げる。微粒子中の残留溶媒のレベルは、重量にして微粒子の約2%にまで減らされるのが望ましい。

30

40

【0023】

本発明のさらに別の実施態様では、生物学的活性剤をハロゲン化炭化水素を含まない溶剤に溶解したポリマーの溶液に溶解させて、ポリマー溶液中でその活性剤を含む分散液を作成するか、もしくはそのポリマー溶液中で活性剤を含むエマルジョンを作成することによ

50

って作成してもよい。

【0024】

或いはまた、本発明は薬剤用として使用可能な担体中に生物分解性、生物適合性微粒子を含む薬剤用組成物に関する。その微粒子はポリマーカプセル封入バインダを含んでおり、そのバインダ中には活性剤及び約2重量%未満の残留溶剤が分散もしくは溶解している。その残留溶剤は、微粒子作成の際使用された溶剤の残留物である。

【0025】

或いは、本発明は生物分解性生物適合性微粒子を含む薬剤用組成物に関する。その微粒子の大きさは約25～約180ミクロンで、薬剤として使用可能な担体に入っている。その微粒子はポリ(グリコール酸)とポリ(D, L-乳酸)のコポリマーを含み、ラクチドのグリコリドに対する分子比は約85:15～約50:50の範囲内で、その中にリスペリドンか9-ヒドロキシリスペリドンを含む活性剤が約35～40%、重量にしてベンジルアルコールの約0.5～約1.5%の範囲で分散または溶解している。

10

【0026】

本発明のプロセスの利点は、なかんずく、患者に注入可能な生物分解性、生物適合性系を生成するのに用いることができるという点である。このプロセスを使えば、異なる薬物を含有する微粒子を混合して、ハロゲン化炭化水素を含まない微粒子を生産し、また必要に応じて薬物の放出率を早めたり遅くしたりするようプログラミングすることができる(すなわち、多面的な放出パターンを得られる)。その上、そのプロセスを用いることで最終生成物の残留溶剤が減少することから、優れた貯蔵寿命安定性が得られる。

20

【0027】

本発明のプロセスによって作成される生成物の利点は、7日～200日を越す期間、選択された微粒子のタイプによっては例えば14日～100日の間作用を持続させることができるという点である。望ましい実施態様では、微粒子は14～60日、20～60日、30～60日そして60～100日という作用持続期間に患者に治療が施せるよう設定することができる。作用が90日間持続するようになれば特に有効であると考えられる。作用の持続期間はポリマー組成物、ポリマーと薬剤の比率、微粒子の大きさ、それに治療後の微粒子に残っている残留溶剤の濃度を操作することで制御可能である。

【0028】

本発明のプロセスで作成される微粒子のもう一つの重要な利点は、本発明の方法で使用されるポリマーが生物分解性であるため、実質的に全ての活性剤が患者の体内に運ばれる(deliver)ことが可能で、その結果体内にとどまった(entrapped)活性剤が全て患者の体内に放出されることである。

30

【0029】

本発明のプロセスで作成される微粒子のさらにもう一つの重要な利点は、最終微粒子中の残留溶剤を、一桁近くも減少させることができるということである。それによって、その生成物の有効貯蔵寿命を、本発明の洗浄(つまり接触)工程無しで製造された製品が6ヶ月であるとすれば、洗浄工程を経て製造された粒子については約2年若しくはそれ以上に延長することができる。

【0030】

本発明のプロセスで製造される微粒子のさらにもう一つの利点は、生体内での活性剤の放出特性制御、または望ましくない溶剤や害を及ぼす可能性のある溶剤を減少させるという点で有益であるということである。

40

【0031】

以下の記載内容を明確にするために、以下の定義を付しておく。「微粒子(microparticles)」や「微細球(microspheres)」とは、粒子のマトリクスとして働く生物分解性、生物適合性ポリマー内部に分散または溶解した活性剤を含有する固形粒子を意味する。「所定の水溶性(limited water solubility)」とは、20で約0.1～約25重量%の範囲内で水への溶解性を有することである。「ハロゲン化炭化水素(halogenated hydrocarbons)

50

」とは、ハロゲン化有機溶剤、例を挙げれば塩化メチレン、クロロホルム、塩化メチル、四塩化炭素、二塩化エチレン、塩化エチレン、2, 2, 2, -トリクロロエタン等のC₁-C₄ハロゲン化アルカン列(alkanes)を意味する。「生物分解性の(biodegradable)」とは、体内作用(bodily processes)によって分解し身体によって処理され易い生成物になるので、体内で蓄積して害を及ぼす心配の無い物質を示す。生物分解性を有する生成物は、身体との生物適合性をも有する必要がある。「生物適合性(biocompatible)」とは、人体に対し毒性が無く、薬剤として使用可能で、発癌性が無く、体組織の炎症をさほど誘発しないと考えられる物質を示す。「重量%(weight%)」や2重量にして...%(% by weight)」とは、微粒子の総重量に対する重量部を意味する。例えば、ある薬剤が10重量%であるということ、その薬剤が重量にして10部、ポリマーが重量にして90部ということになる。特に断りが無ければ、ここで用いられるパーセンテージは、文脈より例外であることが明らかな場合を除いて重量に基づいている。

10

【0032】

本発明のプロセスでは、ハロゲン化炭化水素を含まない溶剤を使用して、少なくとも一種類の生物学的活性剤を含む生物分解性、生物適合性微粒子を生成することができる。特に望ましい溶剤とは、二種類以上の溶剤を含む溶剤ブレンドである。その溶剤ブレンドの第一溶剤組成は、活性剤に対しては不適切だが生物分解性、生物適合性ポリマー用として優れた溶剤であるのが望ましい。溶剤ブレンドの第二の溶剤組成は、活性剤用として優れた溶剤であれば望ましい。活性剤は溶剤に溶解または分散している。活性剤に対応する量のポリマーマトリクス材料を活性剤含有機媒体に添加することで、希望する分量の活性剤を含有する生成物が提供される。任意に、その微粒子生成物の全成分をその溶剤ブレンド媒体と一緒にブレンドしてもよい。

20

【0033】

溶剤系は、二種類以上の溶剤のブレンドである。その溶剤ブレンド中の溶剤は、以下の性質を持つのが望ましい。

【0034】

- (1) 相互に混和性を有する
- (2) ブレンド時に、活性剤を溶解もしくは分散させることができる
- (3) ブレンド時に、ポリマーマトリクス材料を溶解させることができる
- (4) 活性剤に対し化学的に不活性である
- (5) 生物適合性を有する
- (6) 使用されているいかなる冷却液ともほとんど混和しない、例えば溶解度が約0.1~25%である
- (7) ハロゲン化炭化水素類以外の溶剤。

30

【0035】

活性剤カプセル封入用として理想的な溶剤ブレンドは、ポリマーカプセル封入剤に対し20で通常約5重量%以上、望ましくは約20重量%以上という、高い溶解度を持つ。溶解度の上限は重要な問題ではないが、約50重量%を越える溶液がポリマーにカプセル封入されていると、その溶液は粘性が高すぎて能率良く扱えず不便であろう。もちろんこれは、カプセル封入用ポリマーの性質とその分子量次第である。

40

【0036】

溶剤系は普通、水または水を基にした、連続相加工媒体及びいかなる冷却液ともほとんど混和しないが、それに対して所定の溶解性を持つのが望ましい。溶剤系が加工媒体に無限に溶解するものであると、乳化相中で微粒子の生成ができなくなる恐れがある。一方、抽出冷却媒体中での溶剤の溶解度が低すぎると、大量の冷却媒体が必要になってしまうであろう。通常、加工媒体への溶剤の溶解度を約0.1~約25%であれば、どのような冷却媒体でもここで使用可能である。冷却媒体を使用する場合、第一溶剤の飽和点の約70~約20重量%を含有する、換言すれば冷却媒体中での溶剤の溶解度が高い方が、第一溶剤が微粒子から冷却媒体に流失する(loss)率を制御する上で好都合であることが多い

50

。

【0037】

本発明の溶剤ブレンドの組成を選択する上で、沸点（すなわち、溶剤が蒸発して必要があれば最終生成物となりやすいかどうか）及び比重（乳化及び冷却の最中に不連続相または油相がどれほど浮かび易くなるか）も考慮される。最終的に、その溶剤系の毒性が低くなければならない。

【0038】

通常、二種類の組成の溶剤ブレンド組成物は、第一溶剤が約25～約75重量%、それに対応して第二溶剤は約75～約25重量%を占める。

【0039】

溶剤としてベンジルアルコールを単独で使用している実験では、微粒子の大きさが、冷却槽の中身を光学顕微鏡検査で検査した結果決定した通りに制御されていた。しかしながら、乾燥させると、全般的に品質が良くないことが判明した。粘着性のせいで回収が困難であることが多かった。また、溶剤残留物が増加する傾向があった。不連続相もしくは油相に対して酢酸エチルとベンジルアルコールの溶剤系を使用すると、微粒子の質と放出特性が向上した。

【0040】

本発明の溶剤ブレンドは、エステル、アルコール及びケトンの内二種類以上のブレンドであることが望ましい。望ましいエステルとは、 R^1COOR^2 の構造で、 R^1 と R^2 が炭素原子1～4個のアルキル部分、換言すればメチル、エチル、プロピル、ブチル、及びそのアイソマーで構成された基から別個に選択されている。本発明を実施する上で用いられる溶剤ブレンドの一組成として使用するのに最も望ましいエステルは、酢酸エチルである。

【0041】

望ましいアルコールとは、 R^3CH_2OH 構造を持つものであり、その場合 R^3 は水素、炭素原子が1～3のアルキル、炭素原子が6～10のアリルから選択される。 R^3 がアリルであるとさらに望ましい。本発明の実施の際使用される溶剤ブレンドの一組成として使用するのに最も望ましいアルコールはベンジルアルコールである。

【0042】

望ましいケトンとは R^4COR^5 構造を持つものであり、 R^4 は炭素原子を1～4個持つアルキル部分、すなわちメチル、エチル、プロピル、ブチル及びそのアイソマーから選択され、 R^5 は炭素原子を2～4個持つアルキル部分、すなわちエチル、プロピル、ブチル及びそのアイソマーから選択される。本発明の実施の際使用される溶剤ブレンドの一組成として使用するのに最も望ましいケトンはメチルエチルケトンである。

【0043】

本発明のプロセスで生成される微粒子のポリマーマトリクス材料は生物分解性かつ生物適合性である。そのマトリクス材料は、体内作用で分解され身体で処理され易い生成物である必要がありまた体内に蓄積してはならないことを考慮すると、生物分解性を持つ必要がある。生物分解性を持つ生成物は、微粒子内に溶剤がいくらか残留する可能性もあるため、身体との生物適合性も持たねばならない。

【0044】

ポリマーマトリクス材料としては、ポリ(グリコール酸)、ポリ(d, l-乳酸)、ポリ(l-乳酸)、それらのコポリマー等が挙げられる。業界で入手可能な(commercially available)種々のポリ(ラクチド-コ-グリコリド)材料(PLGA)を、本発明の方法で使用しても良い。例えば、ポリ(d, l-乳酸-コ-グリコール酸)はメディソープ・テクノロジーズ・インターナショナル エル・ピー(Medisorb Technologies International L.P)から、メディソープ(R)(MEDISORB(R))50:50DLの名前で知られる50:50ポリ(d, l-乳酸コ-グリコール酸)等として普通に入手される。この製品のモル組成比は、ラクチド50%、グリコリドが50%である。それ以外に業界で入手できる生成物としてあげられるのは、メディソープ(R)65:35DL、75:25DL、85:15

10

20

30

40

50

DL、及びポリ(d, l-乳酸)(d, l-PLA)である。ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)も、ボーリンガー・インゲルハイム(Boehringer Ingelheim)から、PLGA50:50(レゾマー(R)(Resomer(R))RG 502)、PLGA75:25(レゾマー(R)RG 752)及びd, l-PLA(レゾマー(R)RG 206)等として、そしてバーミンガム・ポリマーズ(Birmingham Polymers)からも普通に入手できる。これらのコポリマーは、分子量及び乳酸とグリコール酸の比率が広範囲にわたるものが、入手可能である。

【0045】

本発明を実施する上で用いられる最も望ましいポリマーはコポリマー、つまりポリ(d, l-ラクチド-コ-グリコリド)である。そのようなコポリマー中のラクチドとグリコリドの分子比が、約85:15~約35:65、さらに言えば約75:25~約50:50)例を挙げれば85:15、75:25、65:35、或いは50:50であるのが望ましい。

10

【0046】

本発明のプロセスが取り組んでいる(address)問題とは、マトリクスポリマー上での活性剤の作用によって貯蔵寿命が不本意に短くなってしまうという事であることが理解できよう。そこではその溶剤若しくは溶剤ブレンドの内少なくとも一種類の溶剤が微粒子の製造に使用されているが、その結果相当濃度の溶剤が最終生成物に残り、活性剤とポリマーとの劣化相互作用を一層進行させてしまう。この問題は、例えば、リスペドリン等の、塩基部分を持つ活性剤及び、塩基触媒加水分解(base-catalysed hydrolysis)の影響を受け易い基や結合(linkage)を持つマトリクスポリマーに見られる。当業者であれば、しかしながら、本発明のコンセプトが上記貯蔵寿命の問題より広範囲にわたることを理解されよう。むしろ本発明は、特に厄介な(tenacious)溶剤残留物を有する生成物を洗浄液で洗浄するという、より一般的な解決法(solution)に関するもので、その洗浄液は、水及び生成物中の厄介な残留物に対する水溶性溶剤を含む。

20

【0047】

ポリマーマトリクス材料の分子量はかなり重要である。分子量は、十分なポリマーコーティングの形成ができるほど高くする必要がある。つまり、ポリマーは優れたフィルム形成材料でなければならない。十分とされる分子量は普通5,000~500,000ダルトンで、望ましくは50,000~400,000、より望ましくは100,000~300,000、とりわけ100,000~200,000、そして約150,000ダルトンであるのが特に望ましい。しかしながら、フィルムの特性はそこで使用されている特定のポリマーマトリクス材料によっても一部影響されるので、全ポリマーに適した分子量範囲を明記するのは非常に困難である。ポリマーの分子量は、ポリマーの生物分解率に及ぶ影響という観点からも重要である。

30

【0048】

薬剤放出の拡散メカニズムに関して、全ての薬物が微粒子から放出され分解するまで、ポリマーは無傷でなければならない。ポリマー付形剤が生体分解(biodegrade)する時に、薬物も微粒子から放出させるようにすることもできる。ポリマー材料の選択が適切であれば、拡散的放出及び生物分解的放出特性を示す微粒子が形成される。このことは、多面的な放出パターンができるため有益である。

40

【0049】

当業者であれば、本発明の洗浄工程によって残留溶剤を除去すれば薬物放出率に影響があることが理解できるであろう。その影響は状況によって、不利にも有利にも働く。例えば、残留溶剤がマトリクスポリマーの可塑剤(plasticizer)として作用する場合、ガラス転移温度が下がると思われるが、それによって活性剤の放出率が加速される可能性がある。放出が早い方が望ましいとされている状況であれば、このような結果は有益であろう。しかしながら、放出率が既に高くなりすぎて患者に対する活性剤の望ましい作用に悪影響を及ぼすようであれば、高くなりすぎた放出率を下げる手段を採ることは、調

50

剤者 (f o r m u l a t o r) の役目となるだろう。必要に応じてそのようにプロセスを一部修正する事は、関連技術の当業者にもできる範囲であり、余分な実験をしなくとも了解され得るであろう。

【 0 0 5 0 】

本発明のプロセスで作成された製剤 (f o r m u l a t i o n) には、活性剤が微粒子ポリマーマトリクス材料に分散した状態で含有されている。微粒子に入っているそのような活性剤の量は普通、約 1 重量% ~ 約 9 0 重量%、望ましくは 3 0 ~ 5 0 重量%、より望ましくは 3 5 ~ 4 0 重量%である。重量%とは、活性剤の重量を微粒子の総重量のパーセンテージとして表したものである。例えば、1 0 重量%の活性剤とは、重量にして 1 0 部の活性剤と 9 0 部のポリマーを表している。

10

【 0 0 5 1 】

微粒子の形成を含む本発明のプロセスを実行するにあたり、溶液の乳化時にカプセル封入用ポリマーがほぼ 1 0 0 % 溶液または溶剤ブレンドに溶解していなくてはならない。活性剤を連続相加工媒体に添加する時には、活性剤が溶剤または溶剤ブレンド中に分散または溶解していても良い。溶剤中の固形物 (活性剤プラス、カプセル封入用ポリマー) が最初に乳化する時の、溶剤ブレンドに含まれるその固形物の量は、普通 5 重量%以上でなければならず、2 0 重量%以上であるのが望ましい。不連続相または油相中の溶剤量を最小限度に抑えると、より高品質の微粒子となり抽出媒体が少なくて済む。

【 0 0 5 2 】

本発明のプロセスによってカプセル封入可能な活性剤は、第三アミノ基のように、少なくとも一つの塩基部分を含むものである。本発明のプロセスによってカプセル封入できる活性剤は、1, 2 - ベンズイソオキサゾール類である。さらに特定すれば、3 - ピペリジニル - 置換 1, 2 - ベンズイソオキサゾール類と、1, 2 - ベンズイソチアゾール類である。本発明のプロセスによる処理用のこの種類の活性剤は、3 - [2 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジニル] エチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - 1 (" リスペリドン (r i s p e r i d o n e) ") 及び、3 - [2 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジニル] エチル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - 1 (" 9 - ヒドロキシリスペリドン (9 - h y d r o x y r i s p e r i d o n e) ")、及びこれらの、薬剤として使用可能な塩類である。リスペリドン (ここではこの語は、薬剤として使用可能な塩類を含むものとする) が最も望ましい。

20

30

【 0 0 5 3 】

本発明のプロセスを使って添加することのできる生物学的活性剤を他にも挙げる。水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム等の胃腸治療薬；非ステロイド性抗受精剤；副交感神経興奮様薬；ハロペリドール、ブロムペリドール、フルフェナジン、スルピリド、カルピプラミン、クロカプラミン、モサプラミン (m o s a p r a m i n e)、オランゼピン (o l a n z e p i n e)、そしてセルチンドル (s e r t i n d o l e) といった精神治療薬；クロルプロマジン H C L、クロザピン、メソリダジン、メチアピン (m e t i a p i n e)、レセルピン、チオリダジン、その他のメジャー
トランクライザー；クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、メプロバメート、テマゼパムその他のマイナートランクライザー；鼻うっ血除去薬 (r h i n o l o g i c a l d e c o n g e s t a n t s)；コデイン、フェノバルビタール、ソジウムペントバルビタール、ソジウムセコバルビタールその他の鎮静睡眠剤 (s e d a t i v e - h y p n o t i c s)；テストステロン及びテストステロンプロピオネートといったステロイド類；スルホンアミド類；交感神経様作動薬；ワクチン類；ビタミン類及び必須アミノ酸のような栄養素；必須脂質類 (e s s e n t i a l f a t s) 等；4 - アミノキノリン類、8 - アミノキノリン類、ピリメタミンその他の抗マラリア剤；マジンドール、フェンテルミン、スマトリプタン (s u m m a t r i p t a n)、その他の抗偏頭痛剤 (a n t i - m i g r a i n e a g e n t s)；エルドーパのような抗パーキンソン病剤 (a n t i - P a r k

40

50

inson agents) ;アトロピン、臭化メトスコポラミンその他の鎮痙剤 ; 鎮痙剤及び、胆汁療法 (bile therapy)、消化剤、酵素その他の抗コリン作用薬 ; デキストロメトルファン、ノスカピンその他の鎮咳薬 ; 気管支拡張剤 ; 抗高血圧剤化合物、ラウオルフィアルカロイド類、心臓血管拡張剤 (coronary vasodilators)、ニトログリセリン、有機硝酸塩類 (organic nitrates)、ペンタエリスリトテトラニトレート (pentaerythritotetranitrate) その他の心臓血管作用薬 ; 塩化カリウムのような電解質代替物 ; カフェイン入り / 無しのエルゴタミン、水素化麦角アルカロイド、ジヒドロエルゴクリスチンメタン sulfate)、及びそれらの配合のような麦角アルカロイド ; アトロピン硫酸塩、ベラドンナ剤、ヒヨスチン水素酸塩等のアルカロイド類 ; 鎮痛剤 ; コデイン、ジヒドロコジエノン (dihydrocodienone)、メペリジン、モルヒネ及びその他の麻酔剤 ; サリチル酸塩、アスピリン、アセトアミノフェン、d-プロポキシフェン及びその他のような非麻酔薬 ; セファロスポリン類、クロランフェニカル (chloranphenical)、ゲンタマイシン、カナマイシンA、カナマイシンB、ペニシリン系抗生物質 (the penicillins)、アンピシリン、ストレプトマイシンA、アンチマイシンA、クロロパムテニオール (chloropamtheniol)、メトロミダゾール (metromidazole)、オキシテトラサイクリンペニシリンG、テトラサイクリン系抗生物質 (the tetracyclines) その他の抗生物質 ; 抗がん剤 20 ; メフェニトイン、フェノバルビタール、トリメタジオンといった抗痙攣薬 ; チエチルペラジンのような鎮吐剤 ; クロロフィナジン (chlorophinazine)、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、ペルフェナジン、トリペレナミンその他の抗ヒスタミン剤 ; ホルモン剤、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、非ホルモン剤、アロプリノール、アスピリン、インドメタシン、フェニルブタゾンその他の抗炎剤 ; プロスタグランジン類 ; チオテバ、クロラムブチル、シクロフォスファミド、メルファラン、窒素マスタード、メトトレキサートその他の細胞傷害薬 (cytotoxic drugs) ; 次に挙げる微生物のアンチゲン類 ; ナイセリア - ゴノリア (Neisseria gonorrhoea)、マイコバクテリウム - ツベルクローシス、ヘルペスウイルス (フモニス (humonis)、タイプ1と2)、カンジダ - アルビカンス (Candida albicans)、カンジダ - トロピカリス (Candida tropicalis)、トリコモナス - ワギナリス、ヘモフィルス - ワギナリス、B群ストレプトコクス - エコリ (Group B Streptococcus ecoli)、マイクロプラズマ - ホミニス (Microplasma hominis)、ヘモフィラス - ドウクレイ (Hemophilus ducreyi)、グラヌロマ - インギナレ (Granuloma inguinale)、リンフォパシア - ヴェネレウム (Lymphopathia venereum)、トレポネー - マパリダム、ブルセラ - アボルトス、ブルセラ - メリテンシス、ブルセラ - スイス、ブルセラ - カニス、カンピロバクター - フィタス、カンピロバクター - フィタス - インテスティナリス (Campylobacter fetus intestinalis)、レプトスピラ - ポーモーナ (Leptospira pomona)、リステリア - モノサイトゲネス、ブルセラ - オビス、馬ヘルプスウイルス1 (Equine herpes virus 1)、馬動脈炎ウイルス、IBR - IBPウイルス、BVD - MBウイルス、クラミジア - シッタシ、トリコモナス - フィータス、トキソプラズマ - ゴンチ、エスケリキア - コリ (Escherichia coli)、アクチノバシラス - エクウリ、サルモニア - アボルトス - オヴィス (Salmonella abortus ovis)、サルモネラ - アボルトス - エクイ (Salmonella abortus equi)、シュードモナス - アエルギノーザ、コリネバクテリウム - エクイ、コリネバクテリウム - ピオゲネス、アクチノバチルス - セミニス (actinobacillus seminis)、マイコプラズマ - ボヴィゲニタリウム、アスペルギルス - フミガーツス、アブシジア - ラモサ (Absidia ramos 50

a)、トリパノソーマ - エキペルズム、バベシア - カバリ (*Babesia caballi*)、クロストリジウム - テタニ、その他；上記微生物を阻止する抗体；及び、以下に述べるような酵素類；リボヌクレアーゼ、ノイラミン酸、トリプシン、グリコゲンホスホリラーゼ、精液乳酸デヒドロゲナーゼ、精液ヒアルロニダーゼ、アデノシントリフォスファターゼ、アルカリフォスファターゼ、アルカリフォスファターゼ - エステラーゼ、アミノ基を有するペプチダーゼ、トリプシン、キモトリプシン、アミラーゼ、ムラミダーゼ、アクロソームプロテイナーゼ、ジエステラーゼ、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、琥珀酸デヒドロゲナーゼ、ベータ - グリコフォスファターゼ、リパーゼ、ATPアーゼ アルファ - ペプタテ ガンマグルタミロトランスペプチダーゼ (*ATP - ase alpha - peptate gammaglutamylotranspeptidase*)、ステロール - 3 - ベータ - オール - デヒドロゲナーゼ、そしてDPN - ジ - アプロラーゼ (*DPN - di - aprorase*)。

10

【0054】

それ以外の適切な活性剤としては、以下のものが挙げられる。ジエチルスチルベストロール、17 - ベータ - エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノールその他のようなエストロゲン類；ノルエチンドロン、ノルゲストリル (*norgestryl*)、エチノジオールジアセテート、リネストレノール、メドロキシプロゲステロンアセテート、ジメスチステロン (*dimesthisterone*)、メゲストロールアセテート、酢酸クオルマジノン、ノルゲステメート (*norgestimate*)、ノレチステロン、エチステロン、メレンゲストロール、ノルエチノドレル、その他のようなプロゲステン類；及び、ノニルフェノキシポリオキシエチレングリコール (*nonylphenoxy polyoxyethylene glycol*)、塩化ベンゼトニウム、クロリンダノールその他のような殺精薬化合物。

20

【0055】

これ以外に高分子薬品 (*macromolecular bioactive agents*) を添加してもよく、以下に例を挙げるが、それに限定されるものではない。血液凝固因子、造血因子、シトカイン、インタ - ロイキン、コロニー刺激因子、発育因子、及びそれらの類似体とフラグメントである。

【0056】

微粒子を大きさやタイプによって混合し、多相的な方法で患者に活性剤を送達 (*delivery*) する目的で提供し及び/または異なる活性剤を異なる時間に、或いは活性剤の混合物を同時に投与してもよい。例えば、二次的な抗生物質、ワクチン、或いは望まれる活性剤を、微粒子の形態もしくはカプセル封入されていない従来の形態で一次的活性剤とブレンドして患者に投与してもよい。

30

【0057】

不連続相または油相溶剤系中の成分の混合物を、連続相加工媒体内で乳化させる。連続相媒体とは、前記の成分を含有する微粒子の分散液 (*dispersion*) が自身の中で形成されるものである。

【0058】

必須要件ではないが、その連続相加工媒体を、不連続相か油相の溶剤系を形成する溶剤の内少なくとも一つで飽和させるのが望ましい。そうすることによってエマルジョン (分散剤) が安定し、冷却前に溶剤が微粒子から移るのを防止することができる。同様に、米国特許第 4, 389, 330 号明細書のように真空を適用してもよい。酢酸エチルとベンジルアルコールが溶剤系の組成である場合、そのエマルジョンの水性もしくは連続相が 1 ~ 8 重量%の酢酸エチル及び 1 ~ 4 重量%のベンジルアルコールを含有するのが望ましい。

40

【0059】

通常、界面活性剤か親水コロイドを連続相加工媒体に添加して溶剤のミクロ液滴が凝固するのを防止し、エマルジョン (分散剤) 中の溶剤ミクロ液滴の大きさを制御する。界面活性剤または親水コロイドとして使用可能な化合物としては、特に限定されるものではないが、ポリ (ビニルアルコール)、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ (ビニル

50

ピロリドン)、トウィーン(R)80(Tween(R)80)、トウィーン(R)20(Tween(R)20)等が挙げられる。加工媒体中の界面活性剤もしくは親水コロイドの濃度は、エマルジョンを安定させるに十分な程度でなければならず、微粒子の最終的な大きさにも影響する。通常、加工媒体中の界面活性剤もしくは親水コロイドの濃度は、使用される界面活性剤や親水コロイド、不連続相や油相溶剤系、及び加工媒体にも依るが、加工媒体に対し約0.1%~約10重量%になる。望ましい分散媒体の配合は、水中のポリ(ビニルアルコール)の溶液が0.1~10重量%、より望ましくは0.5~2重量%である。

【0060】

エマルジョンを生成するには、混合相を機械的に攪拌してもよく、または活性剤と造壁材料を含有する不連続相を連続相加工媒体に少しずつ滴下してもよい。エマルジョン形成中の温度は特に重要ではないが、微粒子の大きさや質それに連続相への活性剤の溶解度に影響が出る可能性がある。もちろん、活性剤がなるべく連続相に存在しないようにするのが好ましい。加えて、使用する溶剤ブレンドと連続相加工媒体によっては、溶剤と加工媒体が固まったり粘性が高くなりすぎて実用にならなくなるので、温度を下げすぎてはならない。一方で、加工媒体が蒸発したり或いは液状加工媒体が維持されなくなるので、温度を上げすぎてはならない。さらに、微粒子に含まれている特定の活性剤の安定性に悪影響が及ぶので、エマルジョンの温度をあまり上げることができない。従って、分散プロセスは、安定した操作条件が維持される温度、望ましくは、活性剤と付形剤の選択によるが、約20~約60の範囲の温度で実施することができる。

【0061】

上記のように、活性剤を含有する微粒子を作成する目的で、有機または油(不連続)相と水性相を配合する。有機相と水性相は大部分、またはほとんど、エマルジョン(分散剤)の連続相を構成する水性相とは混和性がない。有機相は活性剤の他に造壁ポリマー、すなわちポリママトリクス材料を含む。有機相は、活性剤を本発明の有機溶剤系に溶解または分散させて作成される。有機相と水性相を、混合手段、スタティックミキサの影響下で配合する。配合した有機及び水性相をスタティックミキサでくみ上げて供給し(pump)、ポリママトリクス材料にカプセル封入された活性剤を含有する微粒子を含むエマルジョンを形成し、その後大量の冷却水に導入して、ポリママトリクス材料にカプセル封入された活性剤を含有する微粒子を得るのが望ましい。望ましくはその後、微粒子を冷却水入りの槽内でかき混ぜて微粒子から有機溶剤の大部分を除去すると、硬化(harden)した微粒子が形成される。スタティックミキサを用いた特に望ましい方法は、WO/13799のラムスタック他(Ramstack et al.)に開示されている。

【0062】

スタティックミキサを用いることによる利点の一つは、生物学的または薬剤用の活性剤を含有する微粒子の大きさの分布を狭く細かく限定する(a narrow and well defined size distribution)ことができる一方で、研究室用から商業用バッチサイズに至るまで精密かつ信頼できるスケールアップが可能になることである。この方法のさらに別の利点は、さまざまなバッチサイズについて、大きさの分布が細かく限定されている活性剤を含有する微粒子を形成する際に、同一の設備を使用できるということである。加工技術の向上に加え、スタティックミキサはダイナミックミキサに比べて維持費がかからず場所もとらない上、消費エネルギーが低く(low energy demands)投資額がかなり低く抑えられる。

【0063】

微粒子をスタティックミキサから移動させて冷却槽に入れた後、連続相加工媒体を薄めて微粒子中の溶剤の大部分を抽出によって除去する。この抽出冷却工程では、微粒子が、乳化の際に使用したのと同じ連続相加工媒体中に浮遊していてもよく、親水コロイドや界面活性剤が含まれていてもいなくてもよく、或いは、他の液体でもよい。抽出媒体は微粒子から溶剤の大部分を除去するが、それらを溶解することはない。或いはまた、抽出の間、溶剤が溶け込んでいる抽出媒体を任意で除去して新たな抽出液と交換してもよい。

【0064】

冷却工程が完了した後、微粒子を上記のように遊離することもできるし、希望によっては、空気にさらしたり或いは真空乾燥、乾燥剤等別の従来の乾燥技術によって乾燥させてもよい。このプロセスは、最大約80重量%、望ましくは約50重量%までのコア・ローディング (core loadings) が得られるので、活性剤をカプセル封入する上で非常に有効である。

【0065】

ある溶剤ブレンドを、エマルジョン中に有機または油相液滴を形成するために使用する時、望ましいとされる酢酸エチル/ベンジルアルコールのブレンドの場合には、その溶剤ブレンド中の溶剤の内一つ、例えば第一溶剤である酢酸エチルが、冷却工程の間に他の溶剤より早く抽出されることがある。その結果、第二溶剤（ここではベンジルアルコール）が高い割合で残留する。ベンジルアルコールは沸点が高いため、微粒子を空気やその他従来の蒸発手段にさらしても容易に除去されない。この手法の能率を上げるために、早く抽出される方の溶剤 (more rapidly extracted solvent) の一部を、エマルジョンを添加する前に冷却抽出媒体に添加してもよい。早く抽出される溶剤の、冷却抽出媒体中における濃度は通常、抽出に使用される温度での媒体中の溶剤の飽和点の約20～約70%である。こうすると、そのエマルジョンを冷却液に添加した際、早く抽出される方の溶剤の抽出が遅れ、抽出速度の遅い第二の溶剤が除去され易くなる。

【0066】

冷却液に添加される急速抽出溶剤「スパイク (spike)」の量が正確であるということは、最終微粒子の品質にとって重要である。溶剤が多すぎる（すなわち飽和点付近）と、活性剤を含む微粒子表面が明らかに (visible) 多孔質になり、放出率が不用意に高くなる恐れがある。冷却媒体中の溶剤が少なすぎると、抽出が遅い方の溶剤 (more slowly extracted solvent) の残留レベルが高くなり、微粒子の品質が悪化する。冷却媒体の温度も、溶剤の溶解度や抽出率に影響するため重要である。

【0067】

温度及び溶剤スパイクの量はいずれも、最終的に望まれる生成物の特性、すなわち非常に多孔質で、速やかに微粒子を放出する、或いは多孔質度が低く放出が遅い、という微粒子の特性に寄与するよう調節してもよい。

【0068】

冷却液は淡水、水溶液、或いはその他の適切な液体であってもよく、その体積 (volume)、量、タイプはそのエマルジョン相で使用されている溶剤によって決まる。冷却水が水であるのが望ましい。通常、冷却液の体積は飽和体積の10倍前後（すなわち、エマルジョン（分散剤）中の溶剤の体積を完全に吸収するには体積が10倍の冷却液が必要である）になる。溶剤系によっては、しかしながら、冷却液の体積を飽和体積の約2倍～約20倍まで、変更してもよい。また、バッチサイズ（微粒子生成物）に関して冷却体積の要件を説明すると都合が良い（微粒子生成物）。この比率は、抽出工程の有効性を示すもので、ある設備一式に関するバッチサイズを表す (dictate) こともある。その比率が大きければ大きいほど、生成物の重量あたり一層大きな体積が必要となる。一方、比率が小さいと、同じ分量の冷却液からより多くの生成物が得られる。この比率は、生成される微粒子1グラムあたり冷却液が約0.1～約10リットルの間で変えることができる。1グラムあたり約1リットル未満の比率でプロセスを行うのが望ましい。

【0069】

ベンジルアルコールと酢酸エチルという望ましい溶剤を配合して用いるとき、冷却液中の酢酸エチルの含有量が生成された微粒子中の残留溶剤レベルに影響を及ぼすように思われる。冷却液中の酢酸エチル含有量が低いと、微粒子中のベンジルアルコール残留率が高く、一方酢酸エチルはほとんど検出されない。冷却液中の酢酸エチル含有量が高い場合、微粒子によってベンジルアルコールよりも酢酸エチルの方が多く保持されるだろう。冷却液の体積が冷却される活性剤とポリマーカプセル封入材料1グラムあたり約1リットルであ

10

20

30

40

50

れば、0 - 10 で冷却液中の酢酸エチルは約2 - 4重量%であるのが最も望ましい。

【0070】

冷却工程の後、微粒子を、従来の分離手段によって水性冷却溶液から遊離させる。その流体は、微粒子からデカント (decant) してもよく、或いは微粒子懸濁液を濾過してもよい。例えば濾過分離管 (a sieve column) を用いることもできる。希望によっては、それ以外にも、分離技術を様々に配合して利用できる。なかでも濾過が望ましい。

【0071】

濾過された微粒子はその後本発明の洗浄工程にかけられ、そこでさらにその中に含まれる残留溶剤のレベルが、望ましくは約0.2 ~ 2.0%の範囲まで下げられる。実際には、望ましいとされる酢酸エチル/ベンジルアルコールの二重溶剤の場合、残留ベンジルアルコールのレベルは、本発明の洗浄工程を行わないと、通常まだ4 - 8%のレベルであることが分かっている。微粒子中の残留在留溶剤がこのレベルでは、まだ劣化のプロセスが加速されてしまうと思われ、その結果貯蔵寿命が減少する。微粒子の劣化は、例えば、塩基性活性剤 (a basic active agent) が原因でマトリクスポリマーの加水分解し易い結合部分 (the hydrolyzable linkages) が望ましくない加水分解を起こすことによって生じる事もある。従って、本発明の洗浄工程を行うことによって微粒子中の残留ベンジルアルコールやその他の溶剤の含有量を減らし、劣化プロセスを遅らせるのである。

【0072】

上記のように、洗浄溶液は水を単独で、或いは望ましくは、水及び水と混和性を有する溶剤を含む。それは、微粒子中の残留溶剤に対しても有効な溶剤である。本発明のプロセスでいえば、残留溶剤がベンジルアルコールである場合、C₁ - C₄脂肪族アルコール類を洗浄溶液で使用するのが望ましい。そのようなアルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、及びそれらのアイソマー類である。最も望ましいアルコールはエタノールである。

【0073】

洗浄溶液中のアルコール濃度は、特定の状況によって変更可能である。通常、アルコールの含有量は通常50重量%未満で、最低約5%である。よって、望ましいアルコール濃度の範囲は普通、重量にして約5% ~ 約50%になる。その濃度が約15% ~ 約30%の範囲内であれば一層望ましい。

【0074】

洗浄溶液の温度も、洗浄工程の効率にとって重要である。通常、温度が上昇すれば、残留物の含有量を望みのレベルまで下げるのに必要な時間が短くなる。

【0075】

その一方で、温度が高すぎると、微粒子のマトリクスポリマーの軟化温度が近似したり (approach)、限度を超えてしまい (exceed)、それが原因でクランピングや粘着性が起こるといふ不都合が生じる恐れがある。反対に温度が低すぎると、マトリクス材料が硬くなりすぎて、そのために残留物の抽出が遅くなり、その結果プロセスのコストが非常に高くなってしまふ恐れがある。温度範囲が約5 ~ 約40 であると好都合で有効であることが判明している。使用される温度が室温の範疇、すなわち約10 ~ 約30 であれば望ましい。洗浄剤として水を単独で使用する場合、高めの温度、すなわち室温を越える温度が使用されるであろう。約25 ~ 約40 が望ましく、最も望ましい温度は約37 である。

【0076】

通常は、複数、大抵は二回か三回の洗浄工程を行うのが望ましいと思われる。そのような工程が終わる毎に、濾過、デカント、遠心分離等の周知の分離手段によって洗浄液から微粒子を分離する。なかでも濾過が望ましい。

【0077】

各分離工程後に、希望があれば、先の洗浄液とほぼ同様の温度で、従来の乾燥手段を用い

10

20

30

40

50

て微粒子を完全に或いは部分的に乾燥させてもよい。約 10 ~ 約 30 の温度範囲での乾燥圧縮空気の使用が特に有効かつ便利で、望ましい。

【 0 0 7 8 】

時に微粒子の形状が不規則になることもあるが、微粒子生成物は通常、球形の粒子に作られる。微粒子の大きさは、直径がサブミクロンからミリメートルまで、様々に変更することができる。1 - 500 ミクロン、さらに言えば 25 - 180 ミクロンの微粒子が作成されるのが望ましい。それにより、標準ゲージの針を用いてその微粒子を患者に投与することができる。

【 0 0 7 9 】

薬剤入りの (d r u g - l o a d e d) 微粒子が、いったん患者に投与されると、患者の体内で継続的に、或いは断続的に (p u l s e d m a n n e r) その薬剤を放出し、繰り返し注入する必要が無いようにするのが望ましい。

10

【 0 0 8 0 】

活性剤入りの微粒子は、乾燥した材料として得られ貯蔵される。患者に投与する前に、その乾燥微粒子を薬剤として使用可能な液体媒質、例えばカルボキシメチルセルロースの 2 . 5 重量% 溶液に浮遊させ、その懸濁液を体内に注入する。

【 0 0 8 1 】

微粒子は大きさやタイプで混合してもよく、それによって多相的な方法及び/または異なる活性剤を異なる時間に、或いは活性剤の混合物を同時に患者に投与する方法で、その活性剤を患部に送ることができる。例えば、二次的な抗生物質、ワクチン、或いは希望の活性剤を、微粒子の形態もしくは従来技術によるカプセル封入されない形態で一次的活性剤とブレンドして患者に投与してもよい。

20

【 0 0 8 2 】

マトリクスポリマーを不完全なものにする恐れのある基を含まないこれらの材料に対し、本発明の洗浄工程をさらに実施することは、生体内での活性剤の放出特性を制御する、或いは望ましくなかったり害を及ぼす恐れのある溶剤を減少させるといった点において有益であることが分かるだろう。

【 0 0 8 3 】

以下の実施例及びそれに付随する図面を用いて本発明をさらに説明するが、それらの実施例は本発明を限定するものではない。

30

【 0 0 8 4 】

図 1 は、最終生成物中のベンジルアルコールレベルの低下を、エタノール：水洗浄液のエタノール濃度 (5 % , 1 5 % , 2 0 % , 2 5 %) の関数として示したグラフである。

【 0 0 8 5 】

図 2 は、微粒子の濃度が最終生成物中の残留ベンジルアルコール (B A) のレベルに及ぼす影響を示すグラフである。

【 0 0 8 6 】

図 3 は、洗浄工程の温度が最終生成物中の残留ベンジルアルコール (B A) のレベルに及ぼす影響を示すグラフである。

【 0 0 8 7 】

図 4 は、残留溶剤 (ベンジルアルコール) のレベルがポリマーマトリクスの分子量の減少に及ぼす効果を示すグラフである。

40

【 実施例 1 】

【 0 0 8 8 】

標準的な 125 グラムのバッチにおいて、75 : 25 メディソープ (R) (M e d i s o r b (R)) ラクチド : グリコリドコポリマー 75 g と、リスペリドン 50 g をベンジルアルコール 275 g 及び有機相である酢酸エチル 900 . 25 g に溶解させる。水性相は、ポリビニルアルコール 90 . 0 g、水 8910 g、酢酸エチル 646 . 4 g、そしてベンジルアルコール 298 . 3 g を含む。有機相及び水性相を、ポンプでスタティックミキサに供給しエマルジョンを形成する。そうしてできたエマルジョンを、17 kg の水、4

50

487.8 gの酢酸エチル、371.0 gの炭酸ナトリウム、及び294.0 gの重炭酸ナトリウムを含む冷却液に通す。約10分で20時間後、そのようにしてできた微細球を、次に濾過し、11.25 kgのエタノールと33.75 kgの水から成る第一洗浄液 (a first wash) で、10分で2時間洗浄する。その後その微細球を濾過し、11.25 kgのエタノールと33.75 kgの水から成る溶液で、25分で6時間洗浄する。756 gのクエン酸、482 gの燐酸ナトリウム、及び45.0 kgの水から成る第三洗浄液を使用して、濾過済の生成物に対し25分で1時間洗浄する。その後生成物を水ですすぎ、濾過、乾燥させる。このような手法に従って生成した3つのバッチのリスペリドン含有量は、重量にして37.4%、37.0%そして36.6%である。ベンジルアルコールレベルは、重量にして1.36%、1.26%そして1.38%であった。酢酸エチルのレベルは重量にして0.09%、0.08%、そして0.09%であった。

10

【実施例2】

【0089】

洗浄プロセスが微粒子特性に及ぼす効果

リスペリドン含有微細球のサンプルを一連の洗浄実験にかけて、最終生成物特性への影響を判断し、好ましい洗浄条件を特定した。サンプルには、75:25メディソープ(R)ラクチド:グリコリドコポリマーにカプセル封入されたリスペリドンが含まれていた。洗浄実験前、その薬物の含有量は重量にして36.8%、そしてベンジルアルコールのレベルは重量にして5.2%であった。その微細球を洗浄媒体に移し、設定時間毎にサンプルを取り出して、真空乾燥した。

20

【0090】

図1に、最終生成物中のベンジルアルコールレベルの低下を、エタノール:水洗浄液のエタノール濃度(5%、15%、20%、25%)の関数として示す。エタノールレベルが高いほど、最終生成物中の残留ベンジルアルコールを減少させることができた。

【0091】

図2は、微細球1グラムに対して溶液が0.1~1.0リットルの範囲である時、洗浄工程での微細球の濃度が最終生成物の残留ベンジルアルコール(BA)のレベルに影響を及ぼさないことを示している。

【0092】

図3に、洗浄工程の温度が最終生成物中の残留ベンジルアルコール(BA)のレベルに及ぼす影響を示す。

30

【0093】

表1は、洗浄時間が増加し、さらにエタノール濃度が増加しそれに対応してベンジルアルコール濃度が減少するにつれて、最終微細球のガラス転移温度(Tg)が上昇することを示す。

【0094】

【表1】

エタノール洗浄時間と濃度がガラス転位温度Tgに及ぼす効果

洗浄時間 (Hours)	5% エタノール	15% エタノール	20% エタノール	25% エタノール
0.75	24.2℃	26.5℃	30.1℃	30.8℃
3	26.5℃	26.5℃	32.5℃	35.1℃
24	30.9℃	28.7℃	37.3℃	40.1℃

40

【0095】

ベンジルアルコールのレベルを様々に変えて、リスペリドン含有微細球について室温での安定性を調べた。図4は、生物分解性、生物適合性ポリマーの加水分解率を用いて測定した劣化プロセスが、最終生成物内の残留溶剤レベルに強く影響されることを証明している。分子量減少(decay)定数は、10個の異なる微細球サンプルに関する残留ベンジ

50

ルアルコールレベルに対して計算したものである。

【図面の簡単な説明】

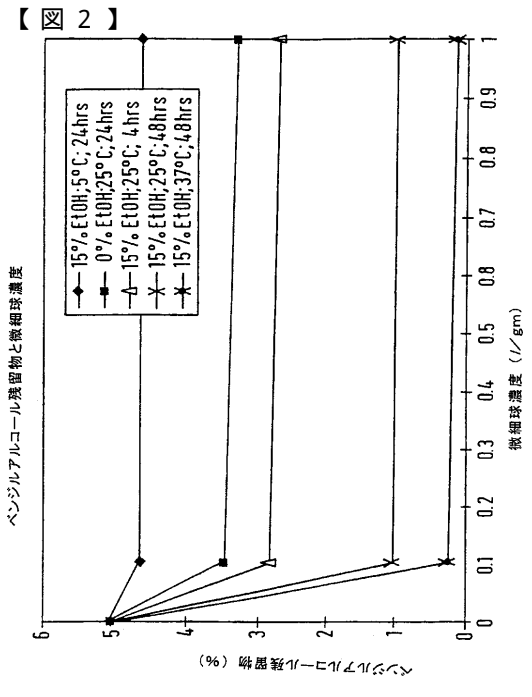
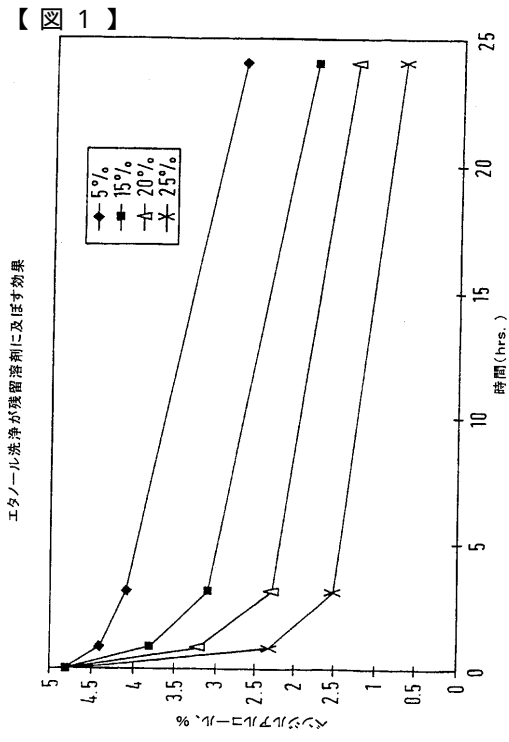
【0096】

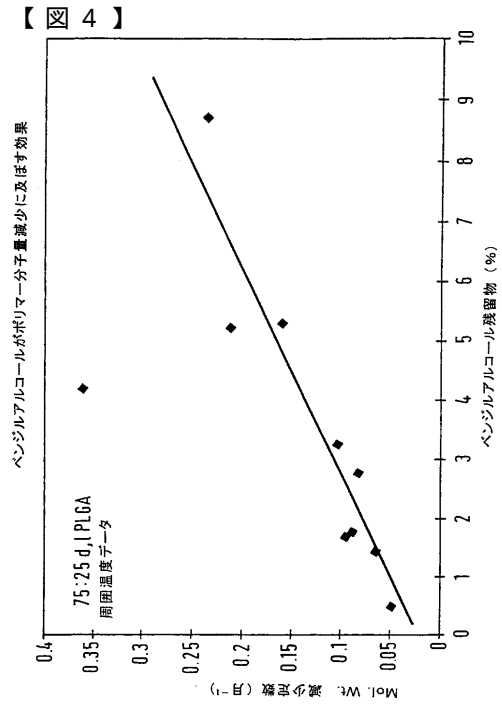
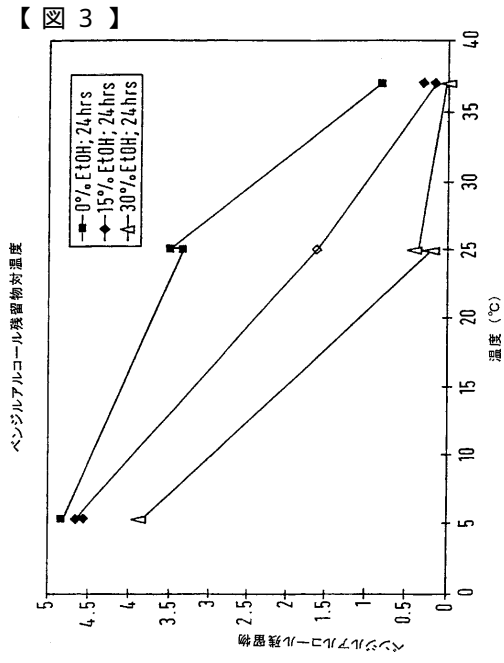
【図1】図1は、最終生成物中のベンジルアルコールレベルの低下を、エタノール：水洗浄液のエタノール濃度（5%、15%、20%、25%）の関数として示したグラフである。

【図2】図2は、微粒子の濃度が最終生成物中の残留ベンジルアルコール（BA）のレベルに及ぼす影響を示すグラフである。

【図3】図3は、洗浄工程の温度が最終生成物中の残留ベンジルアルコール（BA）のレベルに及ぼす影響を示すグラフである。

【図4】図4は、残留溶剤（ベンジルアルコール）のレベルがポリマーマトリクスの分子量の減少に及ぼす効果を示すグラフである。





フロントページの続き

- (72)発明者 リッキー、マイケル、イー
アメリカ合衆国、45140 オハイオ州、ラブランド、モーリーン コート 2938
- (72)発明者 ラムスタック、ジェイ、マイケル
アメリカ合衆国、45036 オハイオ州、レバノン、オーチャード アベニュー 326 ダブ
リュー
- (72)発明者 リーバイス、ダニー、エイチ
アメリカ合衆国、35640 アラバマ州、ハートセル、ウィン ヴァレスロード 383
- (72)発明者 メッセン、ジャン、ルイ
ベルギー、ペー 2275 ヴェッセルデルザンド、メレイン 17

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 吉住 和之

審判官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開昭63-91325(JP,A)
特開平1-156912(JP,A)
国際公開第95/13799(WO,A1)
国際公開第95/13814(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/52

A61K31/513

A61K47/34