

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 3 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2004-538347 (P2004-538347A)

【公表日】平成 16 年 12 月 24 日 (2004.12.24)

【年通号数】公開・登録公報 2004-050

【出願番号】特願 2003-506884 (P2003-506884)

【国際特許分類】

**C 0 8 G 67/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 9/107 (2006.01)**

**A 6 1 K 9/72 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/34 (2006.01)**

**C 0 8 L 101/16 (2006.01)**

【F I】

C 0 8 G 67/04 Z B P

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 47/34

C 0 8 L 101/16

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 6 月 21 日 (2005.6.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 5】

「炭素環式脂肪族環」は置換又は非置換炭化水素環をいう。炭素環式脂肪族環は芳香族ではない。炭素環式脂肪族環は、単環、又は縮合した、らせん状の (spiro) 又は架橋された二環式環系である。単環炭素環式脂肪族環は、環中に約 4 ~ 約 10 炭素原子、好ましくは 4 ~ 7 炭素原子、最も好ましくは 5 ~ 6 炭素原子を含有する。二環式炭素環式脂肪族環は、環中に 8 ~ 12 炭素原子、好ましくは 9 ~ 10 炭素原子を含有する。炭素環式脂肪族環は、非置換又は環上で 1 ~ 4 置換基に置換されたものでもよい。好ましい炭素環式脂肪族環置換基としてハロゲン、シアノ、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、フェノキシ基又はこれらの組み合わせが挙げられる。更に好ましい置換基は、ハロゲンおよびハロアルキル基が挙げられる。好ましい炭素環式脂肪族環として、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル基も挙げられる。更に好ましい炭素環式脂肪族環として、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル基が挙げられる。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 6】

必要であれば、界面活性剤は微粒子薬剤上に表面コーティングされた形状のエアロゾル構成と組み合わせられてもよい。この場合、実質的な非極性溶媒に対しかかなりの溶解性を有する実質的な非イオン性界面活性剤を使用することは、薬剤が限定された又は最小の溶解

性を示す非極性溶媒中で界面活性剤の溶液を使用して薬剤微粒子のコーティングを促進するため有利であることが多い。

コーティング微粒子薬剤中で使用される界面活性剤の量は、好ましくは薬剤の0.1～10重量%更に好ましくは1～10重量%である。界面活性剤が表面コーティングとして存在する場合、量は好ましくは実質的に界面活性剤の単分子コーティングが形成されるように選択される。しかし、本発明の配合構成物は実質的に界面活性剤を含まない、即ち、薬剤の0.0001重量%未満等の界面活性剤の有効安定化量未満しか含有しないことが好ましい。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

ポリ(エチレングリコール)(PEG)プレポリマー

ポリオキシエチレンジカルボン酸(10.0g)(上記ポリオキシエチレンジカルボン酸の調製(PEGプレポリマーA)又はポリのケン化により(エチレングリコール)ビスカルボキシメチルエーテル(PEGプレポリマーB)調製した。)を200mL無水酢酸中30分間窒素雰囲気下で還流し、ロータリーエバポレータを使用して乾燥するまで蒸発留去した。残留物を無水エーテルで抽出し、真空下で乾燥した。

CPPプレポリマー

CPP(10.0g)を200mL無水酢酸中で30分間窒素下で還流し、未反応のジカルボン酸をろ過により除去し、溶媒を蒸発留去した。残留物をジメチルホルムアミド(DMF)及びエチルエーテルで再結晶し、次に乾燥エチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥した。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

50mLの2.5%PVAが添加された4mLメチレンクロライド中に100mgポリマーを溶解することにより、コポリマーのミクロ粒子を調製した。混合物を8000rpmで3分間均一化し、室温で1時間攪拌して遠心分離し、洗浄して凍結乾燥した。この方法でPSA:PEG9:1及びPSA:PEG7:3ポリマーから調製した微粒子は、わずかに2μmを超える平均粒径を有していた。

25-50mgポリマーを2mLメチレンクロライドに溶解し、5mL0.1-0.3%PVA溶液の存在下で1分間音波処理することにより、ターポリマーのナノ微粒子(サイズ262~435nm)を適切に調製した。得られた混合物を0.1-0.3%PVA中へ投入し、混合溶液を室温で2時間攪拌してから遠心分離し、洗浄して凍結乾燥した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

【表 3】

ポリエーテル-無水物の性質									
ポリエーテル-無水物*a	収率 (%)	PEG:SA:CPP 供給 (wt. %)	PEG:SA:CPP <sup>1</sup> H NMR (wt. %)*b	Mw (Daltons)	Mn (Daltons)	PDI	T <sub>m1</sub> (°C)	T <sub>m2</sub> (°C)	
PEG5-SA95	86.4	5:95:0	4.4:95.6:0	80487	25947	3.10	c	81.3	
PEG10-SA90	82.5	10:90:0	9.2:91.8:0	80759	31769	2.54	c	80.4	
PEG30-SA70	85.6	30:70:0	28.6:71.4:0	56547	25627	2.21	49.8	79.9	
PEG40-SA60	81.4	40:60:0	37.6:62.4:0	49130	20583	2.39	d	d	
PEG50-SA50	83.1	50:50:0	46.8:53.2:0	41611	18737	2.22	d	d	
PEG30-SA50-CPP20	81.2	30:50:20	33.1:49.4:17.5	67013	28938	2.32	50.9	63.0	
PEG30-SA35-CPP35	78.3	30:35:35	34.7:35.4:29.9	66515	27003	2.46	d	d	
PEG30-SA20-CPP50	77.1	30:20:50	30.7:24.6:44.7	58080	24240	2.40	50.5	c	
a: ポリエーテル-無水物を180 °C, 0.04~0.05Torr、30分で重合。 b: <sup>1</sup> H-NMRスペクトル中に表された水素の積分高さから概算。 c: 検出されず。 d: 試験せず。									

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0137

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0137】

3. 4; エアロゾル薬キャリアとしてのポリ(エーテル-無水物)

微粒子はそれらの空気動学的直径により肺中に付着することが判明しているため、マイクロスフィアサイズ及び密度は、乾燥粉状エアロゾル設計に非常に重要である。微粒子の密度が  $1 \text{ g / cm}^3$  であると仮定すると、微粒子の空気動学的直径が球状微粒子の有する飛行中直径とされる。ストークスの法則 (Bird RB, et al. *Transport phenomena*. New York: John Wiley and Sons 1960, p.59) から導かれる球状微粒子の空気動学的直径 ( $d_a$ ) の量的関係は下式の通りである。

【数1】

$$d_a = d \sqrt{\frac{\rho}{\rho_a}} \quad (1)$$

ここで、 $d$  = 幾何学的直径、 $\rho$  = 微粒子質量密度 ( $\text{g / cm}^3$ )、及び  $\rho_a$  = 水質量密度 ( $1 \text{ g / cm}^3$ ) である。方程式 (1) は、球状微粒子の空気動学的直径が密度及び直径を1のパラメーターに収束することを示す。初期の重要な研究では、Landahlらにより口、咽喉、及び肺中の堆積及び不活性埋伏は、空気動学的直径のみに依存することが明らかにされた (Landahl H. *Bull Math Biophys* 1950, 12, 43-56)。堆積及び不活性埋伏は、 $> 1 \text{ }\mu\text{m}$  直径の微粒子の肺中への付着の2つの最も重要な機構である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0141

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0141】

3. 5; 注入用薬キャリア用ポリ(エーテル-無水物)

肺疾患用薬投与に適しているが、約5質量%PEGを有する「ステルス」リポソームが静脈内注射の後、非常に長い循環時間を提供することが示された (Gref R et al., *Science* 1994, 263, 1600-1603)。従って、50質量%程度のPEGを含有するPEG:SAポリマーも同様に静脈内注射の後の長時間循環する「ステルス」微粒子用材料として使用できる可能性が期待された。この場合、PLGAに比べ高い生分解率を有するこれらシステムは、システム細網内皮系により除去される前にそれらの治療用薬搭載量のより高い割合を放出できる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0142

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0142】

3. 6; 集中複合設計 (central composite design) によるポリマー系エアロゾルのシステム設計

本発明のポリマー系エアロゾル微粒子の重要な物理的性質 (ミクロ粒子サイズ、密度及び空気動学的直径) に対する、種々の微粒子調製変数の効果を調査するため、2つのレベルの要素設計を使用した。多くの分野で有用なこの方法論は、行なわれる実施例の数を最小化し、かつ多くの設計入力間の量的関係を明らかにできる。次にそれらの関係は、最初の設計では明白に試験されなかった結果を得ることのできる予測の道具として使用でき

る。最適化された被包パラメーターは：有機相中のポリマー濃度、有機相中のホスファチジルコリン濃度、第一エマルジョンの水性薬相のポリマー有機相に対する割合（比）、第二エマルジョンの乳化速度、及び最終的な水相の界面活性剤濃度（図 10 及び表 4 参照）である。この方法を使用して、1 - 30  $\mu\text{m}$  の質量平均径及び 1 - 9  $\mu\text{m}$  の空気動力学的直径を有するポリーマイクロスフィアを製造できるプロトコルを作成した。