

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4800570号  
(P4800570)

(45) 発行日 平成23年10月26日 (2011.10.26)

(24) 登録日 平成23年8月12日 (2011.8.12)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>9/28</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/28</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/7048</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/7048</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>45/00</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/02</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/04</b>

請求項の数 28 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-508341 (P2003-508341)
(86) (22) 出願日	平成14年7月1日 (2002.7.1)
(65) 公表番号	特表2004-530721 (P2004-530721A)
(43) 公表日	平成16年10月7日 (2004.10.7)
(86) 国際出願番号	PCT/AU2002/000865
(87) 国際公開番号	W02003/002102
(87) 国際公開日	平成15年1月9日 (2003.1.9)
審査請求日	平成17年6月9日 (2005.6.9)
(31) 優先権主張番号	PR 6025
(32) 優先日	平成13年6月29日 (2001.6.29)
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)

(73) 特許権者	508366592
	バーバック コーポレイション
	アメリカ合衆国, テキサス 76137,
	フォート ワース, ミーチャム プールバ
	ード 3200
(74) 代理人	100099759
	弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517
	弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087871
	弁理士 福本 積
(74) 代理人	100087413
	弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100117019
	弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多数の徐放性インプラント又はペレットを含む徐放装置であって；  
 各インプラント又はペレットが  
 徐放性支持材；及び  
 徐放性支持材内又は徐放性支持材上に担持される医薬として活性な組成物；  
 を含み、  
 医薬として活性な組成物が  
 少なくとも1つの医薬として活性な成分；及び  
 その担体、  
 を含み、  
 各インプラント又はペレットが、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、既定の  
 必要とされる閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズ及び/又は負荷量  
 のものであり、且つ選択した医薬活性成分に依存して、必要とされる閾値の血液レベルを提  
 供することができる、単一のロッド形インプラントの長さの0.1～0.5倍のものであ  
 り、  
 各インプラント又はペレットが被覆されたロッド型のものであり；  
 当該徐放装置が、使用の際に、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、必要とさ  
 れる閾値のレベル以上での医薬活性成分のゼロ次放出を提供する、徐放装置。

【請求項 2】

各インプラントが、  
医薬活性成分を含有する内層；及び  
不透水性の外層、  
を含む、請求項 1 に記載の徐放装置。

【請求項 3】

各インプラントが、不透水性のコーティングを上 に担持している押し出しされたロッド  
の形態をとり、不透水性コーティングが、液体シロキサン成分を含む液体コーティング組  
成物から形成される、請求項 2 に記載の徐放装置。

【請求項 4】

各インプラントが、選択した医薬活性成分に依存して、所望の閾値の血液レベルを提供  
することができる、単一のロッド形インプラントの長さの 0 . 1 ~ 0 . 5 倍である、請求  
項 1 に記載の徐放装置。

10

【請求項 5】

徐放性インプラントが、0 . 2 ~ 1 5 mm の横断面の直径及び 0 . 2 ~ 7 . 5 mm の軸  
方向の長さを有する通常円筒状の構造のものである、請求項 4 に記載の徐放装置。

【請求項 6】

インプラントの軸方向の長さが 0 . 5 ~ 5 mm である、請求項 5 に記載の徐放装置。

【請求項 7】

インプラント又はペレットが、  
第一の短い期間、必要とされる閾値の血液レベルの 1 . 2 5 ~ 3 倍の医薬活性成分の血液  
レベルを提供する第一のサイズで；且つ  
第二のより長い期間、必要とされる閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血  
液レベルを提供する第二のサイズで、  
提供される、請求項 1 に記載の徐放装置。

20

【請求項 8】

第一の期間が 1 ~ 4 週間であり、且つ第二の期間が 4 ~ 5 2 週間である、請求項 7 に記  
載の徐放装置。

【請求項 9】

医薬として活性な組成物が、アセトン体調製物、タンパク質同化剤、麻酔薬、鎮痛剤、  
制酸剤、抗関節炎薬、抗体、抗痙攣薬、抗菌剤、抗ヒスタミン剤、抗感染症薬、抗炎症薬  
、抗微生物薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、抗潰瘍薬、抗ウイルス薬、行動改善薬、生物学的  
製剤、血液及び血液代替物、気管支拡張薬及び去痰薬、癌治療薬及び関連薬、心血管薬、  
中枢神経薬、コクシジウム抑止薬及び抗コクシジウム薬、避妊薬、造影剤、糖尿病治療薬  
、利尿薬、排卵促進薬、成長ホルモン、成長促進物質、造血剤、止血薬、ホルモン補充療  
法薬、ホルモン及び類似体、免疫賦活剤、鉱物、筋肉弛緩剤、天然物、栄養補助食品及び  
栄養素、肥満治療薬、点眼薬、骨粗鬆症薬、鎮痛薬、ペプチド及びポリペプチド、呼吸器  
系の医薬、鎮痛剤及び精神安定剤、移植術の産物、尿酸化剤、ワクチン及びアジュバント  
並びにビタミンから成る群から選択される少なくとも 1 つの医薬として活性な成分を含む  
、請求項 1 に記載の徐放装置。

30

【請求項 10】

医薬として活性な成分が、大環状ラクトンである抗寄生虫薬、又は昆虫成長制御因子、  
あるいはそれらの混合物を含む、請求項 9 に記載の徐放装置。

40

【請求項 11】

大環状ラクトン成分がイベルメクチンを含む、請求項 10 に記載の徐放装置。

【請求項 12】

医薬担体が、長期間に及ぶ組成物からの医薬として活性な成分の放出を可能にするため  
に選択される、請求項 1 に記載の徐放装置。

【請求項 13】

医薬担体が、医薬として活性な組成物中で、それが投与される動物又はヒトの体温で固  
体である水溶性物質を含む、請求項 12 に記載の徐放装置。

50

## 【請求項 1 4】

医薬担体が、合成ポリマー、糖類、アミノ酸、無機塩、有機塩及びタンパク質、から成る群のうちの 1 又は複数のものから選択される、請求項 1 3 に記載の徐放装置。

## 【請求項 1 5】

医薬担体が、糖類又は無機塩あるいはそれらの混合物である、請求項 1 4 に記載の徐放装置。

## 【請求項 1 6】

医薬として活性な組成物が親油性医薬を含み、医薬担体が、1 又は複数のポリエチレングリコール、ポリオキシステアラート 40、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、脂肪酸のスクロースエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム及びデソキシコール酸ナトリウム、から成る群から選択される 1 又は複数の両親媒性物質を含む、請求項 1 5 に記載の徐放装置。

10

## 【請求項 1 7】

担体が、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、スクロース、塩化ナトリウム、又はデソキシコール酸ナトリウム、あるいはそれらの 2 又はそれ以上の混合物を含む、請求項 1 6 に記載の徐放装置。

## 【請求項 1 8】

医薬担体が、医薬として活性な組成物の全重量に基づいて、重量当たり 10% ~ 30% を構成している、請求項 1 2 に記載の徐放装置。

## 【請求項 1 9】

20

徐放性支持材が、ポリエステル、ポリアミノ酸、シリコン、エチレンビニルアセートコポリマー、ポリグリセロールセバシン酸及びポリビニルアルコールから成る群から選択される生体適合性材料から形成される支持マトリックス又はロッドの形態をとる、請求項 1 に記載の徐放装置。

## 【請求項 2 0】

徐放性支持材がシリコン材料を含む、請求項 1 9 に記載の徐放装置。

## 【請求項 2 1】

シリコン材料が、補強充填剤としてフュームドシリカを含むメチル - ビニルシロキサンポリマーから形成される、請求項 2 0 に記載の徐放装置。

## 【請求項 2 2】

30

一回の処置の送達のために梱包される、多数の徐放性インプラント又はペレットを含む徐放性キットであって、

各インプラント又はペレットが、

少なくとも 1 つの医薬として活性な成分；及び

その担体、

を含む医薬として活性な組成物；並びに

徐放性支持材；

を含み、医薬として活性な組成物が徐放性支持材内又は徐放性支持材上に担持されており、

各インプラント又はペレットが、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、既定の必要とされる閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズ及び / 又は負荷量のものであり、且つ選択した医薬活性成分に依存して、必要とされる閾値の血液レベルを提供することができる、単一のロッド形インプラントの長さの 0 . 1 ~ 0 . 5 倍のものであり、

40

各インプラント又はペレットが被覆されたロッド型のものであり；

当該徐放装置が、使用の際に、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、必要とされる閾値のレベル以上での医薬活性成分のゼロ次放出を提供する、キット。

## 【請求項 2 3】

インプラント又はペレットが、

第一の短い期間、所望の閾値の血液レベルの 1 . 25 ~ 3 倍の医薬活性成分の血液レベル

50

を提供する第一のサイズで；且つ  
第二のより長い期間、必要とされる閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血液レベルを提供する第二のサイズで、  
提供される、請求項 2 2 に記載の徐放性キット。

【請求項 2 4】

各インプラントが、  
医薬活性成分を含有する内層；及び  
不透水性の外層、  
を含む、請求項 2 2 に記載の徐放性キット。

【請求項 2 5】

複数の徐放性インプラントが生分解性シース内に包まれる、請求項 2 2 に記載の徐放性キット。

【請求項 2 6】

インプラントの皮下又は筋肉内送達のための注射器具を含む、送達装置を更に含む、請求項 2 2 に記載の徐放性キット。

【請求項 2 7】

処置を必要とする動物（ヒトを除く）の病状の治療的又は予防的処置のための方法であって、多数の徐放インプラント又はペレットを含む徐放送達装置を当該動物に対し投与することを含み；

各インプラントが、

少なくとも 1 つの医薬として活性な成分；及び

その担体、

を含む医薬として活性な組成物；並びに

徐放性支持材；

を含み、医薬として活性な組成物が徐放性支持材内又は徐放性支持材上に担持されており、

各インプラントが、選択された疾患の兆候の処置のための医薬活性成分の、既定の所望な閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズのものであり、且つ選択した医薬活性成分に依存して、必要とされる閾値の血液レベルを提供することができる、単一のロッド形インプラントの長さの 0 . 1 ~ 0 . 5 倍のものであり、

各インプラント又はペレットが被覆されたロッド型のものであり；

当該徐放装置が、使用の際に、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、必要とされる閾値のレベル以上での医薬活性成分のゼロ次放出を提供する、方法。

【請求項 2 8】

インプラント又はペレットが、

第一の短い期間、必要とされる閾値の血液レベルの 1 . 2 5 ~ 3 倍の医薬活性成分の血液レベルを提供する第一のサイズで；且つ

第二のより長い期間、必要とされる閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血液レベルを提供する第二のサイズで、

提供される、請求項 2 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、徐放性医薬組成物、特にインプラント又はペレット型の徐放性組成物に関する。更に具体的には、本発明は、医薬の放出速度の有意な増大を提供する徐放性医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの薬物送達系が当業界で知られている。

【0003】

例えば、生体内への投与後に分解性されない疎水性ポリマー材料を担体として用いる制御薬物放出調製物である。そのような調製物から薬物の放出を制御する2つの方法が存在している；1つは、添加物、例えばアルブミンを用いるものであり（日本特許公報（特開平）第61959号/1995）、そして更に、疎水性ポリマーのみから成る外層を形成することによるものである（日本特許公報（特開平）第187994号/1995）。

【0004】

しかしながら、疾患の兆候が高閾値の血漿レベルの達成を必要とし、そして/あるいは複数の医薬の送達を必要とし、そして/あるいは長期間にわたり高レベルで持続されるべき徐放を必要とする場合、当業界で知られている薬物送達系は、通常、不十分な薬物担持能力及び持続される期間にわたって高い血液レベルを達成するには遅すぎる放出速度を示す。

10

【0005】

1又は複数の寸法（例えば、長さ又は直径）における薬物送達系のサイズを増大させることによって送達される活性成分の量を増大させることも理論的には可能であるが、このことは、例えば、処置される動物にとって有害であり、又は致死的でさえあり得る「過量放出(dose dumping)」に至ることがあるので、期待される結果を達成し得ない。あるいは、当該装置の大きなサイズは、比較的大きい動物、特にウシでも、その使用を妨げることがある。

【0006】

例えば、そのような薬物送達インプラントは、動物の耳に皮下から据えられることがある。これは、当該インプラントのサイズが大きくなりすぎる場合には物理的に不可能である。

20

【0007】

更に、複数のインプラントの使用が、処置される疾患の兆候を首尾よく処置するのに必要とされる医薬の、必要とされる閾値の血液レベルを提供しないことが明らかとなっている。このことも、使用されるインプラントの全体のかさに起因する制限となっている。

【0008】

したがって、本発明の目的は、従来技術に関連する1又は複数の困難及び欠陥を克服し、又は少なくとも緩和することである。

【0009】

30

本発明の第一の観点において、多数の徐放性ミニインプラント又はペレットを含む徐放装置であって；

各インプラントが

徐放性支持材；及び

徐放性支持材内又は支持材上に担持される医薬として活性な組成物；

を含み、

医薬として活性な組成物が

少なくとも1つの医薬として活性な成分；及び

その担体、

を含み、

40

各インプラントが、選択された兆候の処置のための、医薬活性成分の、既定の所望な閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズ及び/又は負荷量のものである、装置、が提供される。

【0010】

出願人は、驚くべきことに、特定の、例えば疾患の兆候を処置するのに必要とされる医薬活性成分の閾値の血液レベルが、兆候を処置するのに個別にはほとんど又は全く価値のない、一連のミニインプラント又はペレットを利用して達成されうることを発見した。

【0011】

好ましくは、当該徐放装置は、医薬活性成分のほぼゼロ次放出を提供しうる。

【0012】

50

好ましくは、組み合わせにおける複数の徐放性ミニインプラント又はペレットは、長期間、例えばイベルメクチン活性成分の場合には約 1 ~ 2 4 週、好ましくは 1 ~ 4 週の間、既定の閾値と少なくとも同じ、医薬活性成分の血液レベルを提供し得る。

【 0 0 1 3 】

1 つの態様において、多数の徐放性ミニインプラント又はペレットは、2 又はそれ以上の異なるサイズのものであってもよく、その結果、それらは、所望の閾値の血液レベルの約 1 . 2 5 ~ 3 倍の、医薬活性成分の血液レベルを長期間から比較的短期間、例えば約 1 ~ 4 週間提供し、そして更には所望の閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血液レベルを、長期間、例えば約 4 ~ 5 2 週にわたり提供する。

【 0 0 1 4 】

更に好ましい態様において、徐放性キットであって、一回の処置の送達のために梱包される、多数の徐放性ミニインプラント又はペレットを含み、

各ミニインプラント又はペレットが

徐放性支持材；及び

徐放性支持材内又は支持材上に担持される医薬として活性な組成物；

を含み、

医薬として活性な組成物が

少なくとも 1 つの医薬として活性な成分；及び

その担体、

を含み、

各インプラントが、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、既定の所望な閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズのものである、キット、が提供される。

【 0 0 1 5 】

好ましくは、ペレットのミニインプラントは、上述のように、少なくとも 2 つの異なるサイズで提供される。

【 0 0 1 6 】

更に好ましくは、ミニインプラント又はペレットは、

第一の比較的短い期間、所望の閾値の血液レベルの約 1 . 2 5 ~ 3 倍の医薬活性成分の血液レベルを提供する第一のサイズで；且つ

第二のより長い期間、所望の閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血液レベルを提供する第二のサイズで、

提供される。

【 0 0 1 7 】

更に好ましい態様において、各ミニインプラントは、医薬活性成分を含有する内層；及び

不透水性の外層、

を含む。

【 0 0 1 8 】

任意に、当該徐放性キットは更に、徐放性送達装置を含む。例えば、獣医学的な利用において、標準サイズのペレットの皮下送達のための注射器具が、徐放性送達装置として使用され得る。

【 0 0 1 9 】

多数のミニペレットは、処置される動物の体内で個々のミニペレットとして順次分散する、標準的な注射器具における使用のために、単一のカートリッジ内に供され得る。

【 0 0 2 0 】

本発明の更に好ましい形態において、多数の徐放性インプラントは、生分解シース内に梱包され得る。生分解シースは、水溶性材料から形成されうる。

【 0 0 2 1 】

生分解シース内で利用される水溶性材料は、後述する 1 又は複数の水溶性物質から選択

10

20

30

40

50

されうる。

【0022】

本発明に従う各徐放性ミニペレットは、生分解性であってもよい。

【0023】

本発明に従う各徐放性ミニペレットは、好ましくは被覆されたロッド(covered rod)様の形状である。

【0024】

例えば、各徐放性ミニペレットは、選択した医薬活性成分に依存して所望の閾値の血液レベルを提供することができる、単一のロッド形インプラントの長さの約0.1~0.5倍、好ましくは約0.20~0.40倍であってもよい。

【0025】

例えば、獣医学的な利用において、典型的なウシのインプラントは、「Revalor」の商品表記のもと販売され、そして医薬活性成分としてトレンボロンアセテート及びエストラジオールを含んでいる製品である。このインプラントは、4mm x 4mmの寸法を有する。本発明に従う同等のインプラントは、4mm x 2mmの寸法を有することがある。

【0026】

ヒトの典型的なインプラントは、「Norplant」の商品表記で販売され、そしてレボノルゲストレルを活性成分として含む製品である。当該インプラントは、直径02.4mmで、且つ長さが34mmの寸法を有する。本発明に従う同等のインプラントは、2.4mm x 10mmの寸法を有することがある。

【0027】

上文で論じたように、前記ミニペレット又はインプラントは、2又はそれ以上の異なるサイズを示すことがある。通常、長いミニインプラントほど徐放の維持が長い、達成される活性成分の最大血液レベルは低下する。

【0028】

そのような多数のミニペレット系は、有効であるために必要とされる閾値の血漿レベルに達し、且つ長期間に及んでそれらの血液レベルを維持することが困難であったような疾患にこれまで利用不可能であった医薬として活性な成分を用いて、長期間に及ぶ疾患の処置を可能にする。

【0029】

好ましくは、当該徐放性送達装置は、医薬活性成分のほぼゼロ次放出を提供し得る。

【0030】

例えば、獣医学的な利用において、医薬として活性な成分イベルメクチンは、90%以上のイベルメクチン $H_2B_{1a}$ と、5%未満のイベルメクチン $H_2B_{1b}$ の、それぞれ分子量が875.10と861.07の混合物である。イベルメクチンは、動物の寄生虫感染症を予防し、且つ処置するために使用される強力な大環状ラク톤の二糖類の抗寄生虫薬である。当該化合物は、内部寄生虫及び外部寄生虫の両方に対する活性を有するだけでなく、節足動物、昆虫、線虫、フィラリア上科、扁形動物及び原虫に対しても有効である。

【0031】

前記徐放性支持材は、マトリックス又はロッド、好ましくは被覆されたロッド構造の形態を採用することがある。徐放性支持材は、両口の筒状ロッドの形態を採用することがある。

【0032】

当該徐放性支持材は、生分解性又は生体適合性の材料、好ましくは生分解性疎水性材料から形成されうる。当該生分解性材料は、ポリエステル、ポリアミノ酸、シリコン、エチレンビニルアセテートコポリマー及びポリビニルアルコールから成る群から選択されうる。好ましくは、徐放性支持材は、シリコン材料である。シリコンロッドが好ましい。当該シリコン材料は、多孔性シリコン又はバイオシリコン材料、例えば全体の開示が引用によって本明細書に組み入れられる、国際特許出願PCT/GB99/01185に記載のものであってもよい。メソ多孔性、マイクロ多孔性又は多結晶シリコンあるいはそれらの混合物が使用され

10

20

30

40

50

てもよい。

【 0 0 3 3 】

本発明において適用されうる生分解性ポリマーは、限定しないが、ポリエステル、例えばポリ乳酸グリコール酸コポリマー(PLGA)、疎水性ポリアミノ酸、例えばポリアラニン、ポリロイシン、ポリ無水物(polyanhydride)、ポリグリセロールセバシン酸(PGS)、Biopol等によって例示されうる。疎水性ポリアミノ酸は、疎水性アミノ酸から調製されるポリマーを意味する。

【 0 0 3 4 】

本発明において適用され得る非生分解性ポリマーは、限定しないが、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリアクリラート、ポリメタクリラート、例えばポリメチルメタクリラート等、エチレンビニルアセテートコポリマー等によって例示されうる。

【 0 0 3 5 】

更に好ましくは、本出願人が同時継続出願しているオーストラリアの仮特許出願PR7614（この中の開示全体が引用によって本明細書に組み入れられる）に記載のシリコンエラストマーも使用され得る。例えば、当該シリコンエラストマーは、補強充填剤としてフュームドシリカを含むメチルビニルシロキサンポリマーから形成されうる。

【 0 0 3 6 】

上述の医薬として活性な組成物は、少なくとも1つの医薬として活性な成分を含む。医薬として活性な成分は、限定しないが：

アセトン体調製物

タンパク質同化剤

麻酔薬

鎮痛剤

制酸剤

抗関節炎薬

抗体

抗痙攣薬

抗菌剤

抗ヒスタミン剤

抗感染症薬

抗炎症薬

抗微生物薬

抗寄生虫薬

抗原虫薬

抗潰瘍薬

抗ウイルス薬

行動改善薬

生物学的製剤

血液及び血液代替物

気管支拡張薬及び去痰薬

癌治療薬及び関連薬

心血管薬

中枢神経薬

コクシジウム抑止薬及び抗コクシジウム薬

避妊薬

造影剤

糖尿病治療薬

利尿薬

排卵促進薬

成長ホルモン

成長促進物質

造血剤

止血薬

ホルモン補充療法薬

ホルモン及び類似体

免疫賦活剤

鉱物

筋肉弛緩剤

天然物

栄養補助食品及び栄養素

肥満治療薬

点眼薬

骨粗鬆症薬

鎮痛薬

ペプチド及びポリペプチド

呼吸器系の医薬

鎮痛剤及び精神安定剤

移植術の産物

尿酸化剤(Urinary acidifier)

ワクチン及びアジュバント

ビタミン

から成る群から選択される1又は複数のものによっても例示されうる。

【 0 0 3 7 】

医薬として活性な成分は、不水溶性薬、水溶性薬又はそれらの混合物を含んでもよい。

【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50



本発明に従う徐放送達装置に有用な水溶性の医薬活性成分は、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、糖タンパク質、多糖類、及び核酸のような薬物を含む。

#### 【0039】

本発明は、極端に少量でも非常に活性で、且つ持続される長期の投与が求められる医薬に特に適している。実質的に増大した量で使用される場合、そのような医薬は、従来長期間に及ぶ処置が不可能であった疾患の兆候にも適用されうる。当該医薬は、限定しないが、サイトカイン（例えば、インターフェロン及びインターロイキン）、造血因子（例えば、コロニー刺激因子及びエリスロポエチン）、ホルモン（例えば、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、及びインスリン）、成長因子（例えば、ソマトメジン、神経成長因子）、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子；細胞接着因子；免疫抑制剤；酵素（例えば、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、組織プラスミノゲン活性因子、ウロキナーゼ、及びプロウロキナーゼ）、血液凝固因子（例えば、血液凝固因子VIII）、骨代謝に関与するタンパク質（例えば、BMP（骨形成タンパク質））、並びに抗体、から成る群から選択される1又は複数のものによって例示されうる。

#### 【0040】

インターフェロンは、アルファ、ベータ、ガンマ、又はあらゆる他のインターフェロン、あるいはあらゆるそれらの組み合わせ、を含んでもよい。同様に、インターロイキンは、IL-1、IL-2、IL-3、又はその他のもの、であってもよく、そしてコロニー刺激因子は、multi-CSF（多能性CSF）、GM-CSF（顆粒球-マクロファージCSF）、G-CSF（顆粒球CSF）、M-CSF（マクロファージCSF）、又はその他のもの、であってもよい。

#### 【0041】

ワクチンは特に好ましい。本発明に従う徐放送達装置において有用なワクチンは、限定しないが：

アデノウイルス	炭疽菌	
BCG	クラミジア	
コレラ	サーコウイルス	
古典的なブタコレラ	コロナウイルス	
ジフテリア - 破傷風菌（小児用DT）	ジフテリア - 破傷風菌（成人用tD）	
ジステンパーウイルス	DTaP	30
DTP	E. コリ (E. coli)	
アイメリア（コクシジウム症）	ネコ免疫不全ウイルス	
ネコ白血病ウイルス	口蹄病	
ヘモフィルス	A型肝炎	
B型肝炎	B型肝炎/Hib	
ヘルペスウイルス	Hib	
インフルエンザ	日本脳炎	
らい病	はしか	
はしか - 風疹	髄膜炎菌	
MMR	おたふく風邪	40
マイコプラズマ	パラインフルエンザウイルス	
パルボウイルス	パステラ	
百日咳	ペスチウイルス	
疫病	肺炎球菌	
ポリオ (IPV)	ポリオ (OPV)	
仮性狂犬病	狂犬病	
呼吸性シンシチアルウイルス	ロタウイルス	
風疹	サルモネラ	
破傷風	腸チフス	
水痘	黄熱病	50

から成る群から選択される 1 又は複数のものによって例示されうる。

【 0 0 4 2 】

本発明に従う医薬として活性な組成物において利用され得る医薬は、更に低分子量薬、例えば水溶性抗がん剤、抗生物質、抗炎症薬、アルキル化剤、及び免疫抑制剤、によっても例示されうる。これらの薬物の例は、アドリアマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、フルオロウラシル、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルピシン、ヒドロキシウレア、ネオカルチノスタチン、シゾフィラン、リン酸エストラムスチンナトリウム、カルボプラチン、ベータラクタム、テトラサイクリン、アミノグリコシド、及びホスホマイシン、を含む。

【 0 0 4 3 】

本発明の医薬として活性な組成物は、疾患及び利用方法に依存して、2 又はそれ以上の薬物を含み得る。

【 0 0 4 4 】

例えば、寄生虫感染の制御のための獣医学的な利用において、イベルメクチンとブラジカンテルの組み合わせ、又はゼラノールとトレムボロン(trembolone)の組み合わせも使用され得る。

【 0 0 4 5 】

本発明に従う徐放送達装置において利用され得る、不水溶性の医薬として活性な成分は、親油性の医薬を含む。

【 0 0 4 6 】

親油性の医薬は、それが調製物の形態として、当該調製物が投与されうる動物又はヒトの体温で固体である限り、あらゆる親油性の物質でありうる。「親油性」は、本明細書で 사용되는場合、水における物質の溶解度が低いことを意味し、これは具体的には、Pharmacopeia of Japan 13th Edition (1996)に記載のように、以下の性質：実質的に不溶性（10000ml以上の量の溶媒が1g又は1mlの溶質を溶解するのに必要とされる）、溶解するのが非常に困難（1000ml以上で、且つ10000ml未満の量の溶媒が1g又は1mlの溶質を溶解するのに必要とされる）、又は溶解するのが困難（100ml以上で、且つ1000ml未満の量の溶媒が1g又は1mlの溶質を溶解するのに必要とされる）、を含む。

【 0 0 4 7 】

親油性医薬の具体例は、限定しないが、抗寄生虫薬（例えば、アベルメクチン、イベルメクチン、スピラマイシン）、抗微生物薬（例えば、セフトロフル；アモキシシリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、及びリンコマイシン）、抗炎症薬（例えば、デキサメタゾン及びフェニルブタゾン）、ホルモン（例えば、レボチロキシン）、副腎皮質ステロイド（例えば、パルミチン酸デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、及び酢酸ハロプレドン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、インドメタシン及びアスピリン）、動脈閉塞の治療薬（例えば、プロスタグランジンE1）、抗ガン薬（例えば、アクチノマイシン及びダウノマイシン）、糖尿病の治療薬（例えば、アセトヘキサミド）、及び整骨療法のための治療薬（例えば、エストラジオール）、から成る群から選択される 1 又は複数のものを含む。

【 0 0 4 8 】

疾患又は利用方法に依存して、複数の親油性薬物が含まれることがある。直接的な治療効果を有する親油性薬物に加え、当該薬物は、生体活性を有する物質、及び生体活性を促進し、又は誘導するような物質であってもよく、これはワクチンのためのアジュバント、例えばサポニンを含む。そのような場合において、インプラント内へのワクチンの組み込みは、アジュバントを有するワクチンの徐放調製物をもたらす。

【 0 0 4 9 】

上述のように、本発明に従う医薬として活性な組成物は、医薬として活性な成分のための担体を更に含む。

【 0 0 5 0 】

医薬担体は、当該組成物からの長期間の医薬として活性な成分の放出を可能にするもの

10

20

30

40

50

が選択されうる。

【0051】

当該担体は、水溶性物質を含んでもよい。

【0052】

水溶性物質は、薬物分散系の内側への水の浸潤を制御する役割を果たす物質である。投与されうる動物又はヒトの体温で固体（調製物の形態として）である限り、水溶性の物質の観点で、且つ、生理学的に許容される水溶性物質の観点で、制限はない。

【0053】

1つの水溶性物質、あるいは2又はそれ以上の水溶性物質の組み合わせが使用され得る。水溶性物質は、具体的には、合成ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール、ポリエチレンポリプロピレングリコール）、糖類（例えば、スクロース、マンニトール、グルコース、コンドロイチン硫酸ナトリウム）、多糖類（例えば、デキストラン）、アミノ酸（例えば、グリシン及びアラニン）、無機塩（例えば、塩化ナトリウム）、有機塩（例えば、クエン酸ナトリウム）及びタンパク質（例えば、ゼラチン及びコラーゲン並びにそれらの混合物）、から成る群のうちの1又は複数のものから選択されうる。

【0054】

更に、水溶性物質が有機溶媒及び水の両方の中で溶解する両親媒性物質である場合、それは、例えばその溶解性を変化させることによって親油性薬物の放出を制御する作用を有する。両親媒性物質は、限定しないが、ポリエチレングリコール又はその誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール又はその誘導体、脂肪酸とアルキル硫酸ナトリウムの糖エステル、そして更に具体的には、ポリエチレングリコール、ポリオキシステアレート40、ポリオキシエチレン[196]ポリオキシプロピレン[67]グリコール、ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコール、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、脂肪酸のスクロースエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、平均分子量が1500超のデソキシコール酸ナトリウム（又はデオキシコール酸ナトリウム(DCA)）、から成る群から選択される1又は複数のものを含んでもよい。

【0055】

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、スクロース、塩化ナトリウム又はDCAあるいはそれらの2又はそれ以上の混合物が好ましい。

【0056】

尚、水溶性物質は、水溶性であり、且つin vivoでなんらかの活性を有する物質、例えば低分子量薬、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、多糖類、又はワクチンとして使用される抗原性物質、すなわち水溶性薬、を含むことがある。

【0057】

医薬担体は、医薬として活性な組成物の全重量に基づいて、重量当たり約1%～30%、好ましくは重量当たり約10%～20%を構成しうる。

【0058】

各徐放性インプラント又はミニインプラントは、追加の担体又は賦形剤、潤滑剤、充填剤、可塑剤、結合剤、着色剤及び安定剤を含むことがある。

【0059】

適当な充填剤は、タルク、二酸化チタン、デンプン、カオリン、セルロース（マイクロクリスタリン又は粉末状のもの）及びそれらの混合物から成る群から選択されうる。

【0060】

適当な結合剤は、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース並びにそれらの混合物を含む。

【0061】

本発明に従う徐放性インプラントは、ロッド様の形状を有することがあり、例えば、これは円筒、角柱、及び楕円筒から選択される。当該装置が注射型の器具を用いて投与される場合、円筒状の装置が好ましいのは、注射の本体及び注射針が典型的に円筒の形状を有

10

20

30

40

50

するためである。

【 0 0 6 2 】

本発明に従う徐放性インプラントは、本出願人が同時継続出願している、表題「Preparation of sustained release pharmaceutical composition」のオーストラリア仮特許出願PR7614に従い製造されてもよく、これは引用によってその全体の開示が本明細書に組み入れられる。

【 0 0 6 3 】

横断面から見た、本発明の医薬製剤の内層は、異なる水溶性の医薬を含む2又はそれ以上の層を含むことがある。これらの層は、単一の重心を有する同心円の形態をとることがあり、又は各重心が断面の異なる点に位置する多数の内層として現れることもある。医薬製剤が1より多い内層を含む場合、内層には1又は複数の医薬が存在することがある。例えば、医薬は、各層が異なる医薬を含むか、又は1又は全ての内層に1より多い医薬が存在するように、存在し得る。

10

【 0 0 6 4 】

本発明の医薬製剤のサイズは、例えば、皮下投与の場合、比較的小さく、例えば通常サイズの $1/4 \sim 1/10$ であってもよい。例えば、注射型の器具を用いる場合、構造は円筒であってもよく、そしてこの場合の横断面の直径は、好ましくは $0.2 \sim 1.5 \text{ mm}$ であり、軸方向の長さは、好ましくは約 $0.2 \sim 7.5 \text{ mm}$ 、好ましくは約 $0.5 \sim 5 \text{ mm}$ 、更に好ましくは約 $1 \sim 4 \text{ mm}$ である。

【 0 0 6 5 】

20

本発明に従う徐放性インプラントは、好ましくは、長期のゼロ次放出を達成するために、二層構造を有することがある。二層構造は、医薬活性成分を含む内層；及び不透水性の外層、を含むことがある。

【 0 0 6 6 】

不透水性の外層は、シリコン材料から形成されうる。更に好ましくは、不透水性の外層は、液体シロキサン成分を含む液体コーティング組成物から形成されうる。

【 0 0 6 7 】

出願人は、驚いたことに、二層構造を有する徐放性ミニインプラントが、予期しなかった放出プロファイルを示すことを発見した。予想に反して、最大血清レベルは、徐放が維持される期間のみならず、インプラントの長さにより変化する（表9を参照のこと）。我々は理論に縛られたくはないが、特に小分子の場合、放出は、被覆されたロッドインプラントの開口端からだけでなく、不透水性の外層を介しても生じていると仮定される。

30

【 0 0 6 8 】

そのような放出機構は、単純にインプラントの長さを変えることによって、放出の速度及び時間の両方を設計するのに重要な自由を提供する。このように、例えば、サイズが変更するインプラントは、様々な所望の治療計画を実行するのに含められ得る。

【 0 0 6 9 】

二層構造が使用される場合、医薬を含む内層及び不透水性の外層は、別々に又は同時に製造されうる。装置の断面において単一の重心を有する円筒状の徐放装置が、例えば以下の方法によって製造されうる：

40

- (1) ロッド形の内層の最初の製造、それに続く、液体を含んで溶解した外層材料によるロッドのコーティング及び乾燥；
- (2) 別々に製造された内層の、外層材料から製造されたチューブ内への挿入；又は
- (3) ノズルを用いる内層及び外装の同時押し出し及び成形。

【 0 0 7 0 】

しかしながら、当該製造方法は、これらの例に限定されない。不透水性の外層が単一の作業で得ることができない場合、例えば、透水性が防がれうるまで外層の製造工程を繰り返す必要があるだろう。いずれにせよ、生じた組成物は、その後適当な長さに切断される

50

。連続的な切断は、両方の末端が開口している、本発明に従う徐放装置を生成する。

【0071】

望ましくは、ロッド様インプラントは、外側のコーティング層を含む。当該外層の厚さは、材料の特性及び所望の放出層速度に応じて選択されるべきである。外層の厚さは、外層の特定の機能が満たされる限り、重要ではない。外層の厚さは、好ましくは0.05mm～3mm、更に好ましくは0.05mm～0.25mm、そして最も好ましくは0.05～0.1mmである。

【0072】

一方の末端のみが開口端の医薬製剤は、医薬製剤の一方の末端を、外層材料を溶解する溶液中に浸漬し、そしてそれを乾燥することによって、あるいは医薬製剤の一方の末端を外層材料から作られたキャップで覆うことによって製造されうる。尚、当該製造は、別々に製造される、一方の末端がクローズドエンドの覆いの外層内への内層の挿入、そして更に前記覆いにおける内層の形成、を含んで成ることがある。

10

【0073】

本発明の更なる観点において、処置を必要とする動物（ヒトを含む）の兆候の治療的又は予防的処置のための方法であって、多数の徐放ミニインプラント又はペレットを含む徐放送達装置を当該動物に対し投与することを含み；

各ミニインプラント又はペレットが

徐放性支持材；及び

徐放性支持材内又は支持材上に担持される医薬として活性な組成物；

20

を含み、

医薬として活性な組成物が

少なくとも1つの医薬として活性な成分；及び

その担体、

を含み、

各インプラントが、選択された兆候の処置のための医薬活性成分の、既定の所望な閾値の血液レベルを個別に提供するのに不十分なサイズのものである、

方法が提供される。

【0074】

上述のように、医薬の負荷量は、従来技術と比較して、本発明に従う徐放送達装置によって増大しうるということが明らかとなっている。例えば、これまで処置不能であった疾患は、現在では本発明の装置を用いて長期間にわたり処置され得る。

30

【0075】

例えば、寄生虫感染、例えばダニに苦しんでいる動物において、当該動物は、抗寄生虫薬、例えばイベルメクチンを含む徐放送達装置を利用して処置されうる。これまで、寄生虫の疾患の処置を可能にするために必要とされる血液濃度の閾値を徐放のアプローチを利用して達成することは、必要な血液濃度の閾値がそのような機構を利用して達成されなかったもので、不可能であった。

【0076】

好ましくは、当該ミニインプラント又はペレットは、少なくとも2つの異なるサイズで提供される。

40

【0077】

更に好ましくは、当該ミニインプラント又はペレットは、第一の比較的短い期間、所望の閾値の血液レベルの約1.25～3倍の医薬活性成分の血液レベルを提供する第一のサイズで；且つ

第二のより長い期間、所望の閾値の血液レベル又はその付近の、医薬活性成分の血液レベルを提供する第二のサイズで、提供される。

【0078】

更に好ましい態様において、各ミニインプラントは、医薬活性成分を含有する内層；及

50

び

不透水性の外層、  
を含む。

【0079】

投与方法は、皮下又は筋肉内注射、皮内注射、腹腔内注射、眼内又は耳内、鼻内挿入又は留置、膈内又は硬膜内、直腸内挿入又は留置、例えば、座薬としての、又は経口投与を利用してのものを含むことがある。

【0080】

処置されうる動物は、ヒツジ、ウシ、ヤギ、ウマ、ラクダ、ブタ、イヌ、ネコ、フェレット、ウサギ、有袋類、バウファロー、ヤク、霊長類、ヒト、鳥類、例えばニワトリ、ガチョウ及びシチメンチョウ、げっ歯類、例えばラット及びマウス、魚類、爬虫類等から成る群から選択されうる。

10

【0081】

本発明に従う方法は、高い投与量レベルが、選択された疾患の兆候の処置の成功のために必須の閾値の医薬の活性成分の血液レベルを達成するのに必要とされる、より大きな動物、例えばウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ及びヒトに特に適用可能である。

【0082】

本発明は、続いて、以下の付随の実施例を参照して更に完全に説明される。しかしながら、以下の説明は単に例示であり、そして上述の発明の一般性に対する限定としてなんら解されるべきではないと理解されるはずである。

20

【実施例】

【0083】

実施例 1

以下の表で特定した比率のイベルメクチンと担体材料の混合物を製造した。得られた固体は粉碎され、そして篩(212 µm)を通過させられた。このようにして得られた粉末の一部並びにSilastic(商標)Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750の成分A及びSilastic(商標)Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750の成分Bは、薬物分散液の成分を与えるために混合された。Silastic(商標)Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750の成分A及びSilastic(商標)Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750の成分Bは、コーティング層の成分を与えるために混合された。このようにして得られた薬物分散液の成分及びコーティング層の成分は、薬物分散液がコーティング層により同心円状にコーティングされるように押し出すことによってそれらを成形可能にする二重押し出し機から押し出すことによって成形され、そして硬化のために室温で放置され、これは円筒状の調製物 1 (当該調製物の長さは 500 mm であり、当該調製物の直径は 3 または 4 mm である) を得るために切断された。

30

【表 1】

表 1

試料番号	型	直径 (mm)	粉末 (%)	組成／粉末 (%)				イベルメクチン (IVM) 含量 (mg/mm)	全長 (mm)
				IVM	PEPPG	DCA	SUC		
1	CR	3	50	85	15	-	-	2.45	500
2	CR	3	50	70	30	-	-	1.99	500
3	CR	4	50	85	15	-	-	4.26	500
4	CR	3	40	80	-	13	7	1.89	500
5	CR	3	50	80	-	13	7	2.43	500
6	CR	3	50	75	-	25	-	2.13	500
7	CR	3	50	75	-	-	25	2.23	500
8	M	3	50	75	-	25	-	3.15	500
9	CR	3	30	50	-	33	17	1.06	500

## 略語

C R = 被覆されているロッド

M = マトリックス

I V M = イベルメクチン

P E P P G = ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

D C A = デオキシコール酸ナトリウム

S U C = スクロース

## 【 0 0 8 4 】

円筒状の調製物 1 は、続いて、本発明に従う徐放ミニペレットを提供するために、表 2 ~ 5 A に示すような種々の長さに切断される。

## 【 0 0 8 5 】

## 試験 1

調製物 1 は、イヌ、ヒツジ及びウシを含む種々の動物に皮下投与され、全血が、当該動物から頸静脈を介して、且つラットの場合には決定日にエーテルで麻酔して、回収され、そして次因、血漿中のイベルメクチンの濃度が高性能液体クロマトグラフィーによって決定された。

【表 2】

表 2 A-ウシ

インプラント	型	粉末 %	組成				4 cm 投与量	処置 A — 8 cm				処置 B — 4 cm			
			IVM	PEPPG	DCA	SUC		4 cm	2x4 cm	2x10x1 cm	0.4 cm	0.2 cm	4 cm	1 cm	0.4 cm
JN-96Ab	CR	50	85	15	-	-	98	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-96Bb	CR	50	70	30	-	-	80	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-97Db*	CR	50	85	15	-	-	170	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-96Ea	CR	40	80	-	13	7	76	25	26	27	28	29	30	31	32
JN-96Eb	CR	50	80	-	13	7	97	33	34	35	36	37	38	39	40
JN-96Hb	CR	50	75	-	25	-	85	41	42	43	44	45	46	47	48
JN-96Ib	CR	50	75	-	-	25	89	49	50	51	52	53	54	55	56
JN-96Kb	M	50	75	-	25	-	126	57	58	59	60	61	62	63	64
JN-080-M	CR	30	50	-	33	17	42	65	66	67	68	69	70	71	72
偽薬							0	73	74	75	76	77	78	79	80

10

20

30

40



【表 3】

表2B-ウシ

処置番号	インプラント	イベルメクチン (ng/ml)									
		週									
		1	2	4	6	8	10	12	14	16	
1	JN-096-Ab	7.3	5.4	3.3	3.6			0.61			
2		5.4	2.1		2.9			0.68			
3		6.9	6.9	5.5	6.2			1.1			
4		4.8	7.0	5.7	6.0			1.2			
5		1.5	1.9	2.1	1.8			0.46			
6		2.6	2.9	4.0	3.5			0.51			
7		3.8	4.2	2.8	3.5			0.5			
8		4.4	5.2	5.8	3.8			0.73			
9	JN-096-Bb	2.9	2.9	ND	ND			ND			
10		3.1	5.3	4.3	1.6			1.1			
11		8.4	11.0	8.3	3.8			1.5			
12		13	13.0	19.0	7.6			1.3			
13		4.6	4.1	2.6	1.3			0.54			
14		5.9	5.1	3.3	1.5			0.71			
15		8.6	8.6	6.4	2.6			0.66			
16		3.1	6.1	4.6	2.1			0.79			
17	JN-096-Db	8.0	8.2	4.5	3.7			1.2			
18		12.0	10.0	6.3	5.6			1.2			
19		13.0	19.0	24	17			2.6			
20		13.9	18.0	10	8.8			3.0			
21		4.5	3.8	2.5	3.1			0.47			
22		4.3	4.3	2.6	2.5			0.57			
23		5.4	9.0	5.0	4.6			0.8			
24		15.0	15.0	10.0	8.0			0.65			
25	JN-096-Ea	5.0	4.8	1.7	2.0			1.2			
26		7.6	5.2	3.8	2.6			1.0			
27		5.5	7.1	4.0	4.1			0.82			
28		11.0	13.0	7.4	5.9			1.4			
29		3.2	2.6	2.1	2.1			1.9			

10

20

30

40

【表 4】

表2B つづき

処置番号	インプラント	イベルメクチン (ng/ml)									
		週									
		1	2	4	6	8	10	12	14	16	
30		2.5	2.1	1.7	1.4			0.5			
31		4.4	4.9	2.8	3.1			0.51			
32		4.5	5.2	3.1	3.0			0.44			
33	JN-096-Eb	5.4	4.6	3.3	3.1			0.92			
34		9.1	10	5.3	5.2			1.3			
35		4.4	4.3	8.3	6.5			0.38			
36		4.4	8.4	6.5	7.4			2.1			
37			2.4	2.0	2.3			0.41			
38		2.3	2.5	1.3	1.7			0.3			
39		4.5	5.6	2.4	2.3			0.39			
40		3.2	5.6	4.9	3.8			0.58			
41	JN-096-Hb	3.3	4.3	5.5	5.0			0.87			
42		7.8	7.8	6.2	5.3			1.7			
43		4.3	4.7	3.9	2.6			0.7			
44		5.0	11.0	12.0	6.8			1.4			
45		1.8	2.4	1.5	1.5			0.46			
46		3.7	4.3	2.8	2.1			0.73			
47		3.5	6.4	4.9	4.2			0.74			
48		4.4	4.3	3.9	3.1			0.74			
49	JN-096-Ib	3.3	2.9	1.8	0.88			0.49			
50			2.3	2.1	1.6			0.72			
51		3.3	5.2	4.6	4.0			0.66			
52		4.3	3.7	0.31	ND			ND			
53		1.5	1.5	1.2	0.90			0.25			
54		2.3	2.6	1.7	1.1			0.36			
55		2.3	2.2	2.0	1.5			3.6			
56		3.8	3.5	3.6	2.4			0.63			
57	JN-096-Kb	2.3	1.3	ND	ND			ND			
58		ND	2.1	3.2	1.4			ND			

10

20

30

40

【表 5】

表2B つづき

処置番号	インプラント	イベルメクチン(ng/ml)									
		週									
		1	2	4	6	8	10	12	14	16	
59		3.8	4.4	1.5	0.49			ND			10
60		9.0	5.5	0.52	ND			ND			
61		17.0	13.0	6.2	3.4			1.0			
62		2.2	3.0	3.0	2.3			0.63			
63		3.2	6.9	4.7	2.1			0.66			
64		2.1	3.1	4.4	2.4			1.2			
65	JN-080-M	3.3	2.9	2.8	2.1			0.76			
66		4.6	4.8	6.1	3.6			0.75			
67		8.8	9.0	6.4	5.4			1.3			
68		5.5	5.1	8.4	5.0			0.84			20
69		2.5	2.0	1.7	1.5			0.38			
70		2.7	2.3	3.5	1.6			0.75			
71		2.0	2.9	1.8	2.5			0.29			
72		2.9	1.7	2.6	2.4			0.58			
73	コントロール	ND	ND	ND	ND			ND			
74		ND	ND	ND	ND			ND			
75		ND	ND	ND	ND			-			
76		5.3	ND	ND	ND			ND			30
77		ND	ND	ND				ND			
78		ND	ND	ND				ND			
79		ND	ND	ND				ND			
80		ND	ND	ND				ND			

【表 6】

表3 A-ヒツジ

インプラント	型	粉末 %	組成				4 cm投与量	処置-4 cm		
			直径	IVM	DCA	SUC		4 x 1 cm	4x2x0.5 cm	4x4x0.25 cm
JN-095A	CR	30	2 mm	100	-	-	37.6	1	2	3
JN-095B	CR	30	2 mm	75	-	25	28.4	4	5	6
JN-095G	CR	30	2 mm	50	50	-	18.8	7	8	9
JN-095F	CR	30	2 mm	25	25	-	28.4	10	11	12
JN-080-M	CR	30	3 mm	50	33	17	42.0	13	14	15

10

20

30

40

【表 7】

表3B-ヒツジ

	イベルメクチン (ng/ml)					
	第0週	第1週	第2週	第3週	第4週	第6週
JN-095A 1 cm	0	ND	0.61	0.55	0.38	0.21
JN-095A 0.5 cm	0	1	1	0.78	0.57	0.38
JN-095A 0.25 cm	0	ND	0.78	0.65	0.56	0.4
JN-095B 1 cm	0	ND	0.76	0.54	0.36	0.25
JN-095B 0.5 cm	0	1.5	1.3	1.1	0.79	0.40
JN-095B 0.25 cm	0	2.1	1.5	1.1	0.69	0.51
JN-095G 1 cm	0	ND	0.75	0.53	0.48	0.34
JN-095G 0.5 cm	0	1.8	1.6	1.5	1.1	0.75
JN-095G 0.25 cm	0	2.9	2.6	1.7	1.1	0.62
JN-095F 1 cm	0	1.5	1.4	1.2	0.94	0.64
JN-095F 0.5 cm	0	ND	0.71	0.67	0.39	0.32
JN-095F 0.25 cm	0	1.6	1.1	1	0.66	0.54
JN-080M 1 cm	0	ND	ND	ND	ND	ND
JN-080M 0.5 cm	0	2.3	2.5	1.9	0.93	0.28
JN-080M 0.25 cm	0	4.5	3.7	2.6	1.4	0.81

10

20

30

【表 8】

表 4 A - イヌ

インプラント 型	粉末 %	組成			処置 A - 2.4cm						処置 B - 1.2cm			
		IVM	DCA	SUC	1.2cm 投与量	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	2x0.6 cm	3x0.4 cm	6x0.2 cm
						+	+	+	+	+				
JN-090B	30	90	-	10	5.16	1	2	3	4	5	6	7	8	
JN-090E	30	90	6.5	3.5	5.28	9	10	11	12	13	14	15	16	
JN-090D	30	80	-	20	4.56	17	18	19	20	21	22	23	24	
JN-090F	30	80	13	7	4.68	25	26	27	28	29	30	31	32	

10

20

30

40

【表 9】

表 4 B-イヌ

インプラント	全長	長さの 組み合わせ	処置番号	イベルメクチン (ng/ml)							
				第1週	第2週	第3週	第4週	第6週	第8週	第10週	第12週
JN-090-B	2.4	1.2x2	1	2.9	3.9	2.6	2.0		1.2		
JN-090-B	2.4	1.2x1, 0.6x2	2	4.5	4.8	3.3	2.6		1.5		
JN-090-B	2.4	1.2x1, 0.4x3	3	4.9	4.8	3.1	1.8		0.38		
JN-090-B	2.4	1.2x1, 0.2x6	4	8.0	7.1	4.1	3.1		1.4		
JN-090-B	1.2	1.2x1	5	2.2	2.1	1.1	1.0		0.34		
JN-090-B	1.2	0.6x2	6	2.0	1.8	1.1	0.84		0.26		
JN-090-B	1.2	0.4x3	7	4.0	3.0	1.5	0.88		0.4		
JN-090-B	1.2	0.2x6	8	2.1	1.6	1.1	0.45		0.3		
JN-090-E	2.4	1.2x2	9	6.1	7.3	6.0	4.7		3.3		
JN-090-E	2.4	1.2x1, 0.6x2	10	3.9	4.4	5.4	4.6		5.3		
JN-090-E	2.4	1.2x1, 0.4x3	11	5.7	6.2	5.1	4.2		2.8		
JN-090-E	2.4	1.2x1, 0.2x6	12	8.7	7.4	5.0	4.6		2.4		
JN-090-E	1.2	1.2x1	13	1.7	2.2	1.8	1.3		1.7		
JN-090-E	1.2	0.6x2	14	2.6	2.9	1.7	2.0		2.2		
JN-090-E	1.2	0.4x3	15	1.9	1.8	1.2	1.2		0.91		
JN-090-E	1.2	0.2x6	16	3.9	2.7	2.4	2.3		1.6		
JN-090-D	2.4	1.2x2	17	4.3	5.9	3.6	1.7		1.0		

10

20

30

40

【表 10】

表 4 B つづき

インプラント	全長	長さの 組み合わせ	処置番号	イベルメクチン (ng/ml)							
				第1週	第2週	第3週	第4週	第6週	第8週	第10週	第12週
JN-090-D	2.4	1.2x1, 0.6x2	18	5.6	5.4	5.4	3.7		1.7		
JN-090-D	2.4	1.2x1, 0.4x3	19	6.2	5.8	4.5	3.0		1.0		
JN-090-D	2.4	1.2x1, 0.2x6	20	11	7.1	4.3	3.0		0.88		
JN-090-D	1.2	1.2x1	21	NT	2.1	1.7	1.5		0.46		
JN-090-D	1.2	0.6x2	22	2.8	2.3	1.6	1.0		0.37		
JN-090-D	1.2	0.4x3	23	2.9	2.2	1.4	1.3		0.85		
JN-090-D	1.2	0.2x6	24	4.0	4.0	2.5	1.8		0.44		
JN-090-F	2.4	1.2x2	25	3.2	4.4	3.8	4.0		2.9		
JN-090-F	2.4	1.2x1, 0.6x2	26	NS	6.3	5.6	5.6		4.9		
JN-090-F	2.4	1.2x1, 0.4x3	27	6.1	8.2	7.0	4.9		3.0		
JN-090-F	2.4	1.2x1, 0.2x6	28	9.9	11.0	NS	5.6		Died		
JN-090-F	1.2	1.2x1	29	NS	3.5	2.6	2.3		0.94		
JN-090-F	1.2	0.6x2	30	1.5	2.1	2.0	1.2		1.1		
JN-090-F	1.2	0.4x3	31	3.1	3.8	3.4	3.0		1.4		
JN-090-F	1.2	0.2x6	32	5.8	6.2	4.4	3.9		2.8		

10

20

30

40



【表 1 1】

表 5 A - イヌ

第1週のデータ1-イヌ (血清濃度 ng/ml)						処置A-2.4cm					処置B-1.2cm				
インプラント	型	粉末 %	組成			1.2cm 投与量	1.2 cm +	1.2 cm +	1.2 cm +	1.2 cm +	1.2 cm +	1.2 cm	2x0.6 cm	3x0.4 cm	6 x 0.2 cm
			IVM	DCA	SUC										
1	CR	30	90	-	10	5.16	2.9	4.5	4.9	8.0	2.2	2.0	4.0	2.1	
2	CR	30	90	6.5	3.5	5.28	6.1	3.9	5.7	8.7	1.7	2.6	1.9	3.9	
3	CR	30	80	-	20	4.56	4.3	5.6	6.2	11	NT	2.8	2.9	4.0	
4	CR	30	80	13	7	4.68	3.2	NS	27	28	29	30	31	32	

略語

C R = 被覆されているロッド

M = マトリックス

I V M = イベルメクチン

P E P P G = ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

D C A = デオキシコール酸ナトリウム

10

20

30

40

50

SUC = スクロース

NT = 未試験

NS = 無試料

【 0 0 8 6 】

実施例 2

ラット実験

実験のプロトコール

ラット (Sprague Dawley) が、7つのグループに振り分けられ、そして2~20mg/kg (ラットあたり1~10mg) のイベルメクチンの最終投与量に対応した異なる長さのインプラントをインプラントされた。各群から一匹のラットが種々の時点でと殺され、そして血清試料が回収された。

【 0 0 8 7 】

種々の長さのインプラントの出発時のイベルメクチン含量を、表7の製剤の詳細とともに表6に記載する。

【表12】

表6

種々の長さに切断されるインプラントの出発時のイベルメクチン(mg)

インプラントの長さ	JN-090-E
0.2 cm	0.88
0.4 cm	1.76
0.6 cm	2.64
0.8 cm	3.52
1.0 cm	4.40
1.5 cm	6.60
2.0 cm	8.80

【表13】

表7

試験されるインプラント製剤

インプラント 番号	インプラント の型	組成/粉末 %			直径	イベルメクチン(IVM) 含量(mg/mm)
		IVM	DOC	SUC		
JN-090-E	CR	90	6.5	3.5	1.5 mm	0.44

【 0 0 8 8 】

達成された結果を表 8 及び 9 に記載する。

【表 1 4】

表 8

群の体重及びイベルメクチンの投与量 (mg/kg)

JN-090-E	体重 (g)	投与量 (mg/kg)
0.2 cm	426 + 11	2.1 + 0.1
0.4 cm	411 + 44	4.3 + 0.5
0.6 cm	411 + 13	6.4 + 0.2
0.8 cm	417 + 20	8.5 + 0.4
1.0 cm	396 + 20	11.1 + 0.6
1.5 cm	379 + 21	17.4 + 0.9
2.0 cm	399 + 34	22.2 + 1.8

10

20

【表 1 5】

表 9

血清イベルメクチンレベル ( $\mu\text{g/ml}$ )

JN-090-E	最大IVM血清 レベル ( $\mu\text{g/ml}$ )	インプラント される数 2cm	2cmインプラント の推定血清レベル ( $\mu\text{g/ml}$ )	最大血清レベルが 維持される期間 (週)
0.2 cm	3.2	10	32	1
0.4 cm	6.7	5	33.5	1
0.6 cm	5.8	3.3	19	2
0.8 cm	7.1	2.5	17.8	3
1.0 cm	8.4	2	16.8	4
1.5 cm	8.6	1.3	11.2	22
2. cm	11.0	1.0	11.0	24

30

40

【0089】

結論

1 本発明の対象であるインプラントの使用（単一のより大きなインプラントの複数の小さなインプラントへの分割）は、より短い時間枠に及びイベルメクチンのより高い血清レベルをもたらす（表 9 を参照のこと）。

【0090】

2 より大きなインプラント（例えば、1.5又は2cm）の使用は、ピークの血清レベルは同

50

じ大きさのインプラントが複数の小さいインプラント（例えば、0.2cm又は0.4cm）に分割される場合に達成されるもののわずかに「1 / 3」であるが、より長い時間枠に及んで維持されるより高い血清レベルを提供する。

【0091】

3 表9の結果は、

(a)本発明の対象であるインプラントの使用が、より小さなインプラントからの更に迅速な放出をもたらすこと、

(b)全てのインプラントが、被覆されたロッドの末端から、且つ被覆されたロッドの側面からイベルメクチンを放出すること（したがって、より高い血清レベルが、インプラントの長さが増大するほど達成される）、

をはっきりと示す。このことは、IVMが、シリコンの不透水性層の存在に関係なく被覆されたロッドの壁から拡散しうることを意味する。

【0092】

本明細書で開示し、且つ限定した発明は、明細書等又は図面で言及した、又はそれから自明の2又はそれ以上の個々の特徴の全ての他の組み合わせに及ぶと解される。

【0093】

また、用語「含んで成る」（又はその文法的な変形）は、本明細書で使用する場合、用語「含む」と同じであり、そして交換可能に使用されることがあり、且つ他の要因又は特徴の存在を排除するものと解されるべきでないとは解される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/28	(2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/30	(2006.01)	A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00
A 6 1 M	37/00	(2006.01)	A 6 1 M	37/00

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 マルティノッド, サージ アール.

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 4 0 - 5 4 2 7, グロトン, スカイライン ドライブ 3  
7

(72)発明者 ブランドン, マルコム

オーストラリア国, ビクトリア 3 1 0 5, ブリーン, タナミ コート 8

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第01/034112(WO, A1)

国際公開第95/017881(WO, A1)

特開平04-230621(JP, A)

欧州特許出願公開第00990450(EP, A1)

国際公開第99/015166(WO, A1)

国際公開第01/037811(WO, A1)

特開平09-225040(JP, A)

特表平11-508224(JP, A)

特開平06-321803(JP, A)

特開平05-500620(JP, A)

特開昭64-045318(JP, A)

特表平04-504122(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/28

A61K 31/7048

A61K 45/00

A61K 47/02

A61K 47/04

A61K 47/12

A61K 47/18

A61K 47/20  
A61K 47/26  
A61K 47/28  
A61K 47/30  
A61K 47/32  
A61K 47/34  
A61K 47/42  
A61M 37/00  
A61P 33/00