

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4454019号  
(P4454019)

(45) 発行日 平成22年4月21日(2010.4.21)

(24) 登録日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 9/70	(2006.01) A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 31/337	(2006.01) A 6 1 K 31/337
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

請求項の数 19 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-521510 (P2004-521510)
(86) (22) 出願日	平成15年6月30日 (2003.6.30)
(65) 公表番号	特表2005-533106 (P2005-533106A)
(43) 公表日	平成17年11月4日 (2005.11.4)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/020706
(87) 國際公開番号	W02004/006889
(87) 國際公開日	平成16年1月22日 (2004.1.22)
審査請求日	平成18年5月19日 (2006.5.19)
(31) 優先権主張番号	60/395,840
(32) 優先日	平成14年7月15日 (2002.7.15)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/432,721
(32) 優先日	平成14年12月12日 (2002.12.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	399054697 アルコン、インコーポレイテッド スイス ツェーハー-6331 ヒューネ ンペルク ベッシュ 69
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	カブラ、バーグワティー ピー. アメリカ合衆国 テキサス 76017, アーリントン, シルククレスト トレ イル 6116

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼薬送達のための生体侵食性フィルム

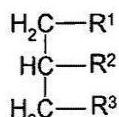
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体侵食性薬物送達フィルム組成物であって、該組成物は、以下：

(i) 眼科学的に受容可能な薬物、(ii) 水溶性フィルム形成ポリマーおよび(iii) 150～4000の分子量を有する脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含み、ここで、該脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルは、式

## 【化1】



(I)

10

を有し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、-H、-OH、-COOH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub><sub>+1</sub>-<sub>2m</sub>、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>、-COOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>、-COO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>COO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>COO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>COOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-<sub>2m</sub>であり；n および n' は、独立して、0～50 であり；そして

20

$m$  および  $m'$  は、独立して、0 ~ 10 である、フィルム組成物。

【請求項 2】

前記水溶性フィルム形成ポリマーが、以下：ヒドロキシプロピルセルロース；ポリビニルアルコール；ポリアクリル酸；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；カルボキシメチルセルロース；およびヒドロキシエチルセルロースからなる群から選択される、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 3】

前記水溶性フィルム形成ポリマーが、以下：ヒドロキシプロピルセルロース；ポリビニルアルコール；およびカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される、請求項 2 に記載のフィルム組成物。

10

【請求項 4】

前記水溶性フィルム形成ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 3 に記載のフィルム組成物。

【請求項 5】

前記フィルム組成物が、25 ~ 99.5% (w/w) のフィルム形成ポリマーを含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

20

【請求項 6】

前記フィルム組成物が、(i) 眼科学的に受容可能な薬物、(ii) 水溶性フィルム形成ポリマーおよび(iii) 脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルから構成される、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 7】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が、独立して、-H、-OH、-COOH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2</sub>

<sub>m</sub> または -OOC<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2</sub><sub>m</sub> であり；

$n$  および  $n'$  が、独立して、0 ~ 25 であり；そして

$m$  および  $m'$  が、独立して、0 ~ 3 である、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、46 以下の融点を有する式(I)の単独の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸グリセリドの混合物を含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

30

【請求項 9】

前記組成物が、42 以下の融点を有する式(I)の単独の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸グリセリドの混合物を含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 10】

前記フィルム組成物が、前記水溶性フィルム形成ポリマーの 0.5 ~ 25 重量 % と等しい量の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 11】

前記フィルム組成物が、前記水溶性フィルム形成ポリマーの 1 ~ 10 重量 % と等しい量の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む、請求項 10 に記載のフィルム組成物。

【請求項 12】

前記フィルム組成物が、前記水溶性フィルム形成ポリマーの 3 ~ 5 重量 % と等しい量の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む、請求項 11 に記載のフィルム組成物。

40

【請求項 13】

前記フィルム組成物が、0.0001 ~ 25% (w/w) の眼科学的に受容可能な薬物を含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

【請求項 14】

前記フィルム組成物が、0.5 ~ 1% (w/w) の眼科学的に受容可能な薬物を含み、該眼科学的の受容可能な薬物がパクリタキセルである、請求項 13 に記載のフィルム組成物。

【請求項 15】

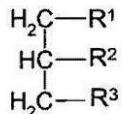
前記フィルム組成物が、以下：界面活性剤、キレート剤および抗酸化剤からなる群から選択される賦形剤を含む、請求項 1 に記載のフィルム組成物。

50

## 【請求項 16】

眼の疾患を処置するための薬学的組成物であつて、該薬学的組成物は、(i)眼科学的に受容可能な薬物、(ii)水溶性フィルム形成ポリマーおよび(iii)150～4000の分子量を有する脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含み、ここで該脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルは、式

## 【化2】



(I)

10

を有し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、-H、-OH、-COOH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>、-COOC<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>、-COO(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>COO(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>COOC<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>であり；

nおよびn'は、独立して、0～50であり；そして

mおよびm'は、独立して、0～10であり、

該眼へ挿入するための生体侵食性薬物送達フィルム組成物として処方されている、薬学的組成物。

20

## 【請求項 17】

前記フィルム組成物が、結膜下インプラントまたはトノン下腔インプラントとして眼に挿入される、請求項16に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 18】

前記眼科学的に受容可能な薬物が、抗増殖性薬物であり、そして前記薬物送達フィルム組成物が、緑内障濾過手術と共に使用される、請求項16に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 19】

前記薬物送達フィルム組成物が、非穿孔性緑内障濾過手術と共に使用される、請求項18に記載の薬学的組成物。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、薬物送達組成物に関する。特に、本発明は、眼薬送達に特に有用である薬物送達フィルムとしての生体侵食性物質の使用に関する。本発明の薬物送達フィルムは、パクリタキセルまたはカンプトセシンのような抗増殖剤を送達するために特に適し、緑内障濾過手術(glaucoma filtration surgery)におけるプレブ機能を維持する。

## 【背景技術】

## 【0002】

40

パクリタキセルまたは「タキソール」は、緑内障濾過手術におけるプレブ機能を維持するためには使用されることが報告されている。パクリタキセルは、生分解性ポリマー(例えば、ポリ無水物またはポリ乳酸)または非分解性の非侵食性ポリマー(エチレンビニルアセテート)から調製されるフィルム中に送達される。生分解性ポリマーの不利益は、非常に短い期間(例えば、1週間未満)でそれらが分解されることが困難であることである。非生分解性の非侵食性薬物投薬形態は、永遠に留まっているかまたは手術的に取り除かれるかのいずれかである。

## 【0003】

緑内障濾過手術と共に使用される抗増殖剤は、生体侵食性ポリマーを使用して眼に送達される。例えば、Leeら、Ophthalmology 103(5):800-80

50

7 (May 1996) を参照のこと。Leeら、Investigative Ophthalmology & Visual Science 29: 1692 - 1697 (1988); およびUppalら、J. Ocular Pharmacology, 10 (2): 471 - 479 (1994) もまた参考のこと。

#### 【0004】

必要とされるものは、眼に薬物を送達するのに適切な改善された生体侵食性薬物送達フィルムである。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

10

##### (発明の要旨)

本発明は、特に眼薬送達に適切な生体侵食性薬物送達フィルムを提供する。このフィルム組成物は、(i) 水溶性フィルム形成ポリマーおよび(ii) 脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む。薬物送達フィルムは、結膜下インプラントまたはトノン下腔インプラントとして特に有用な任意の眼科学的に受容可能な薬物を送達するのに適切である。

#### 【0006】

本発明の薬物送達フィルムは、水溶性フィルム形成ポリマーを含み、そして脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを欠く生体侵食性フィルムよりも可撓性である。あらゆる理論に束縛されが意図されずに、脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステル成分がフィルムの溶解を減速し、そしてこのフィルムからの薬物放出を減速し得ると考えられる。

20

#### 【0007】

本発明の薬物送達フィルムが有する1つのさらなる利点は、これらが生体接着性(bioadhesive)であり、抗増殖剤を送達するために縫内障滲過手術と併用される場合、移植後、それらの位置を維持するために縫合する必要がない。

#### 【0008】

##### (発明の詳細な説明)

他に示されない限り、%の事項で表現されるすべての成分量は、%w/wとして表現される。

#### 【0009】

30

本発明の薬物送達フィルム組成物は、(i) 水溶性フィルム形成ポリマー、および(ii) 脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む。水溶性フィルム形成ポリマーは公知であり、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ヒドロキシプロピルセルロース；ポリビニルアルコール；ポリアクリル酸；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；カルボキシメチルセルロース；およびヒドロキシエチルセルロース。このようなポリマーは、市販されるか、または当該分野の公知の方法によって作製され得る。好ましい水溶性フィルム形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコールおよびカルボキシメチルセルロースである。本発明の薬物送達フィルム組成物に使用するための最も好ましい水溶性フィルム形成ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロースである。一般的に、本発明の薬物送達フィルム組成物は、全組成物重量の25~99.5%に等しい量の水溶性フィルム形成ポリマーを含む。

40

#### 【0010】

本明細書中で使用される場合、「水溶性フィルム形成ポリマー」は、生分解性のみであり、水溶性でないポリマー（例えば、ポリ無水物およびポリ乳酸（例えば、ポリ乳酸グリコール酸、すなわち、「PLGA」））を含まず、生分解性も水溶性でもないポリマー（例えば、エチルビニルアセテート）も含まない。

#### 【0011】

好ましくは、本発明の組成物内に含まれるポリマー成分のみが、水溶性フィルム形成ポリマーである。

#### 【0012】

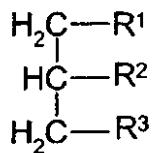
水溶性フィルム形成ポリマーに加えて、本発明の組成物はまた、150~4000の分

50

子量を有する脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含み、ここで脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルは、以下の式

【0013】

【化3】



(I)

10

を有し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、独立して、-H、-OH、-COOH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>-、-COOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>-、-COO(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>COO(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OC<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>COO(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>COOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>-であり； $n$  および  $n'$  は、独立して、0～50 であり；そして  $m$  および  $m'$  は、独立して、0～10 である。

【0014】

20

式(I)の脂肪酸グリセリドおよび脂肪酸エステルは、公知である。このような化合物は、市販されるか、または当該分野の公知の方法によって作製され得る。例えば、モノグリセリド化合物、ジグリセリド化合物およびトリグリセリド化合物は、

NuChek Prep (Elysian, Minnesota)、Quest International (Hoffman Estates, Illinois) および Eastman Chemical Company (Kingsport, Tennessee) (これらの供給業者は、このような化合物を、Myverol (登録商標) および Myvacet (登録商標) ブランドの名で製造する) ならびに Gattefossé (Saint-Priest, France) (この供給業者は、このような化合物を、Gelucire (登録商標)、Suppocire™、Ovucire™ および Monosteol (登録商標) ブランドの名で製造する) のような供給業者から市販される。

30

【0015】

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が、独立して、-H、-OH、-COOH、-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub> または -OOC-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1-2m</sub>- であり； $n$  および  $n'$  が、独立して、0～25 であり；そして  $m$  および  $m'$  が、独立して、0～3 である式(I)の化合物が好ましい。

【0016】

40

本発明の薬物送達フィルム組成物に使用するための式(I)の市販の脂肪酸グリセリドの1つは、Myverol (登録商標) 18-92 として市販されるモノグリセリド (Eastman Chemical Company から入手可能) である。Myverol 18-92 (精製されたヒマワリ油のグリセロール分解 (glycerolysis) の蒸留生成物) は、その製造者によって以下の脂肪酸分布を有する：7.0%グリセリルモノパルミテート (C16:0)、4.5%グリセリルモノステアレート (C18:0)、18.7%グリセリルモノオレエート (C18:1) および 67.5%グリセリルモノリノレエート (C18:2)。

【0017】

好ましくは、本発明の薬物送達フィルム組成物は、46 以下の融点を有する式(I)の単一の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸グリセリドの混合物を含む。最も好ましくは、式(I)の単一の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸グリセリドの混合物は、42 以下の融点

50

を有する。

**【0018】**

薬物送達フィルム組成物は、水溶性フィルム形成ポリマーの0.5～25重量%に等しい量の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルを含む。好ましくは、薬物送達フィルム組成物中の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステル成分の量は、水溶性フィルム形成ポリマーの1～10%重量%に等しい。最も好ましくは、脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステル成分の量は、水溶性フィルム形成ポリマーの3～5重量%に等しい。

**【0019】**

本発明の薬物送達フィルム組成物はまた、眼科学的に受容可能な薬物を含む。このような薬物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：抗生物質、抗炎症性薬物、抗緑内障薬物および抗増殖薬物。好ましい薬物は、パクリタキセルである。本発明の組成物内に含まれる薬物の量は、処置される状態の性質および重症度、ならびに患者の移植部位および薬物の個性に依存して変化する。しかし、一般的に、薬物送達フィルムは、薬物送達フィルム組成物の0.0001～25%に等しい薬物の量を含む。

10

**【0020】**

(i) 眼薬、(ii) 水溶性フィルム形成ポリマーおよび(iii) 150～4000の分子量を有する式(I)の脂肪酸グリセリドまたは脂肪酸エステルに加えて、本発明の薬物送達フィルム組成物は、必要に応じて1種以上の賦形剤を含む。薬学的組成物のための多くの賦形剤が公知である。適切な賦形剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：界面活性剤および安定化剤。適切な界面活性剤としては、チロキサポール、ポリソルベート20、ポリソルベート60およびポリソルベート80およびポリエトキシル化ヒマシ油誘導体（例えば、Cremophor ELおよびHCO-40）が挙げられる。適切な安定化剤としては、エデト酸2ナトリウムのようなキレート剤、およびアスコルビン酸およびクエン酸のような抗酸化剤が挙げられる。

20

**【0021】**

組成物は、眼に挿入するのに適切な任意の形態のフィルムに形造られる。このような形態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：丸型、長方形型、正方形型および三角形。例えば、本発明の薬物送達フィルム組成物がパクリタキセルを含み、そして緑内障濾過手術に使用するために意図される場合、フィルムは、0.1～0.6mmの高さである4.8mm<sup>2</sup>ディスクとして形造られ得る。

30

**【0022】**

1つの実施形態において、本発明の組成物は、穿孔性緑内障濾過手術（例えば、トラベクレクトミー）および非穿孔性緑内障濾過手術（例えば、ビスコカナロストミー）と併用される。表示「穿孔性」または「非穿孔性」とは、手術が前眼房を貫通する工程を包含する否かをいう。緑内障濾過手術の両方の型の一環として、ブレブは、眼房水のアウトフローのレザバとして手術的に作製される。ブレブが手術的に作製された後、抗増殖剤を含む本発明の薬物送達フィルムは、ブレブ中に配置され、ブレブを閉じる組織増殖または創傷治癒を減少するかまたは排除することによってブレブ画分を維持する。好ましくは、フィルムは、80～100μgの全用量を患者に送達するような量の抗増殖剤のパクリタキセルを含む。特に好ましい実施形態において、フィルムは、0.4～0.6mmの高さである4.8mm<sup>2</sup>ディスクであり、そして0.5～1%（w/w）のパクリタキセルを含む。好ましくは、本発明の薬物送達フィルムは、非穿孔性緑内障濾過手術と併用される。

40

**【0023】**

本発明の薬物送達フィルム組成物は、結膜下インプラントまたはトノン下腔インプラントとして使用するのに特に適切であるが、また眼内の他の位置（硝子体内位置を含む）に使用され得る。

**【実施例】**

**【0024】**

以下の実施例は、例示を意図し、本発明を制限するのではない。

**【0025】**

50

## (実施例 1 )

2つの異なるパクリタキセルフィルムを、メタノール中にヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、Myverol 18-92およびパクリタキセルを溶解することによって調製した。この溶液を容器に入れ、そして(ディスクの形をした)フィルムを、メタノールをエバボレートすることによって得た。これらの2つのフィルムの組成およびサイズを表1に示す。

【0026】

【表1】

表 1

	フィルムA	フィルムB
組成物 (W/W%)	0.84 % パクリタキセル 99.16 % HPC	0.82 % パクリタキセル 1.94 % Myverol 18-92 97.24% % HPC
フィルム調製のために使用される溶媒	メタノール	メタノール
フィルムディスクの平均重量	9.60 ± 0.43 mg	10.03 ± 0.50 mg
フィルムディスクの平均厚さ	0.45 - 0.50 mm	0.45 - 0.50 mm
フィルムディスクの直径	4.8 mm	4.8 mm

## (実施例 2 )

16の異なるパクリタキセルフィルムを調製し(実施例1に記載されるのと同じ方法を使用する)、そしてパクリタキセル放出についての簡単な薬物放出モデルで評価した。16の全てのフィルムは、水溶性フィルム形成ポリマーのみとしてHPCを含んだ。この16のフィルム組成物の残りを、以下の表2に示す。丸型ディスク(約0.35~0.55mmの厚さ;約4.8mmの直径)を、各フィルムに穴を開けるかまたは各フィルムから切りだし、そして溶解媒体として80mlのリン酸緩衝化生理食塩水を含むプラスチックボトルに配置した。このボトルの蓋を締め、そして室温にて往復振盪機に配置した(振盪速度=100rpm)。各サンプリングの間隔で、0.5ml溶解媒体を取り出し、そして0.5mlのメタノールと直ぐに混合し、薬物を安定化した。溶解媒体中の薬物量を、HPLCを使用して決定した。結果を図2に示す(Rについてn=6、全ての他のフィルムサンプルについてn=3)。

【0027】

10

20

30

【表2】

表2

フィルムサンプル	パクリタキセル ( $\mu\text{g}$ )	脂肪酸グリセリドの量 ( HPC の重量 % )	脂肪酸グリセリド
C	30	2	Myverol 18-92
D	43	2	Myverol 18-92
E	75	2	Myverol 18-92
F	100	3.5	Myverol 18-92
G	140	3.5	Myverol 18-92
H	65	5	Myverol 18-92
I	93	5	Myverol 18-92
J	100	5	Myverol 18-92
K	140	5	Myverol 18-92
L	75	10	Myverol 18-92
M	65	5	C16:0
N	65	5	C18:1
O	65	5	C16:0 & C18:1
P	65	5	C18:2, C18:1, C16:0 & C18:0
Q	65	5	C18:2, C18:1
R	80	0	なし

C 1 6 : 0 = グリセリルモノパルミテート

C 1 8 : 0 = グリセリルモノステアレート

C 1 8 : 1 = グリセリルモノオレエート

C 1 8 : 2 = グリセリルモノリノレエート

図1に示されるように、この簡単な薬物放出モデルは、互いの異なるフィルムサンプルとあまり異ならなかった。例えば、0%脂肪酸グリセリド（サンプルR）を有するフィルムは、他のフィルムサンプルのおよそ中間の放出プロフィールを示した。より感受性でかつより代表的な方法を開発した。

## 【0028】

## (実施例3)

13の異なるパクリタキセルフィルムを調製し（実施例1に記載されるのと同じ方法を使用する）、そしてパクリタキセル放出についてより感受性でかつより代表的な薬物放出モデルで評価した。13の全てのフィルムは、水溶性フィルム形成ポリマーのみとしてHPCを含んだ。この16のフィルム組成物の残りを、以下の表3に示す。丸型ディスク（約0.35~0.55mmの厚さ；約4.8mmの直径）を、各フィルムに穴を開けるかまたは各フィルムから切りだし、そして12~14,000の分子量カットオフを有する分離透析チューブに配置した。この透析チューブの末端を密閉した後、それらを溶解媒体

10

20

30

40

50

として 80 ml のリン酸緩衝化生理食塩水を含むプラスチックボトルに配置した。このボトルの蓋を締め、そして室温にて往復振盪機に配置した（振盪速度 = 100 rpm）。各サンプリングの間隔で、0.5 ml 溶解媒体を取り出し、そして 0.5 ml のメタノールと直ぐに混合し、薬物を安定化した。溶解媒体中の薬物量を、HPLC を使用して決定した。結果を図 2 に示す（Rについて n = 6、全ての他のフィルムサンプルについて n = 3）。特に、本発明の薬物送達フィルムが、結膜下部位またはトノン下腔部位に移植される場合、この方法は、実際の移植状態をより密接に示すと考えられる。

【0029】

【表 3】

10

表 3

フィルムサンプル	パクリタキセル ( $\mu\text{g}$ )	脂肪酸グリセリドの量 ( HPC の重量% )	脂肪酸グリセリド
E	75	2	Myverol 18-92
S	80	2.5	Myverol 18-92
T	75	3.5	Myverol 18-92
U	80	3.5	Myverol 18-92
H	65	5	Myverol 18-92
W	70	10	Myverol 18-92
X	80	3.5	C18:2
Y	80	3.5	C13:0
Z	80	3.5	C18:2, C18:1, C16:0 & C18:0
M	65	5	C16:0
N	65	5	C18:1
O	65	5	C16:0 & C18:1
R	80	0	なし

20

30

40

C13:0 = グリセリルモノトリデカノエート

C16:0 = グリセリルモノパルミテート

C18:0 = グリセリルモノステアレート

C18:1 = グリセリルモノオレエート

C18:2 = グリセリルモノリノレエート

さらに、サンプルからの薬物放出の累積量を、5つのサンプルについて図 3において時間に対してプロットする（サンプル H、M、N、O および R）。このグラフは、同じ量の異なる脂肪酸グリセリド成分を含む組成物からの薬物放出プロファイルを比較する。

【0030】

図 4 は、放出プロファイルの脂肪酸グリセリドの効果示す：脂肪酸グリセリドの濃度が高くなると、薬物の放出は低くなる。このグラフは、異なる量の同じ脂肪酸グリセリド成分を含む4つの薬物送達フィルム組成物からの薬物放出プロファイルを比較する（サンプル E、H、W および R）。

50

## 【0031】

本発明は、特定の好ましい実施形態を参照して記載してきた；しかし、その精神または本質的な特徴から逸脱することなくその他の特定の形態またはその改変物に具現化され得ることが理解されるべきである。従って、上記に記載の実施形態は、全ての局面で制限ではなく例示であると考えられ、本発明の範囲は、先行する記載によるよりはむしろ添付の請求の範囲によって示される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0032】

【図1】図1は、実施例2に記載される簡単な薬物放出方法を使用して薬物送達フィルム組成物の薬物放出プロフィールを比較する。

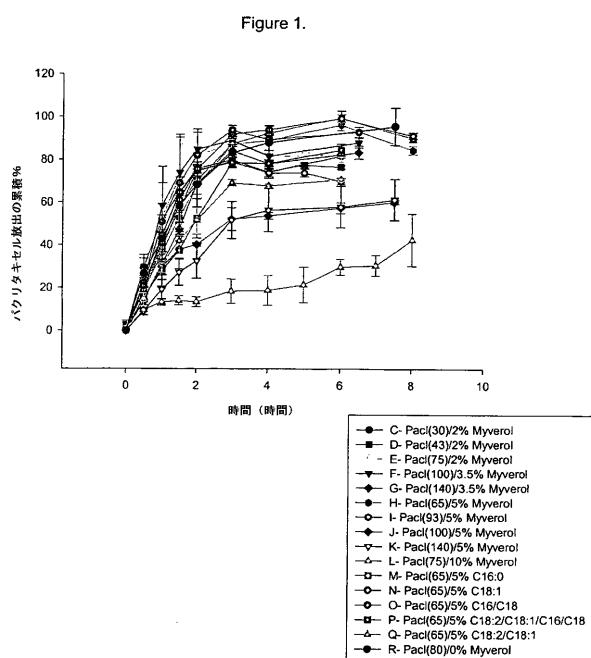
10

【図2】図2は、実施例3に記載されるより感受性の薬物放出方法を使用して薬物送達フィルム組成物の薬物放出プロフィールを比較する。

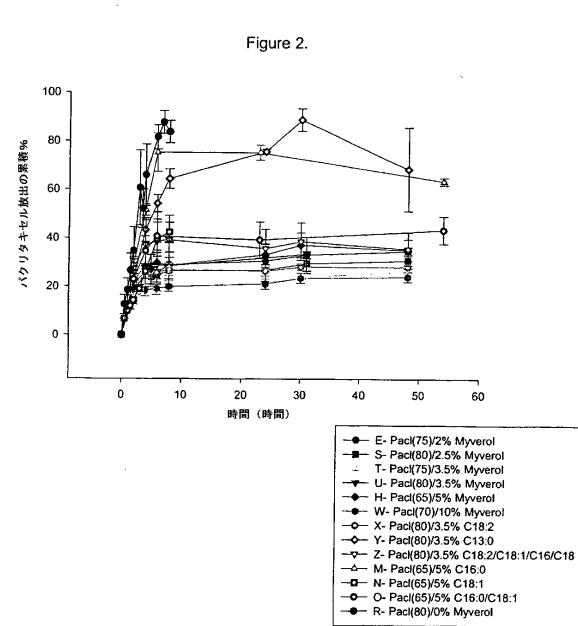
【図3】図3は、5つの薬物送達フィルム組成物：同じ量の異なる脂肪酸グリセリド成分を含む4つの組成物と脂肪酸グリセリド成分を含まない1つの組成物の薬物放出プロフィールを比較する（サンプルH、M、N、OおよびR）。

【図4】図4は、異なる量の同じ脂肪酸グリセリド成分を含む4つの薬物放出フィルムの薬物放出プロフィールを比較する（サンプルE、H、WおよびR）。

【図1】

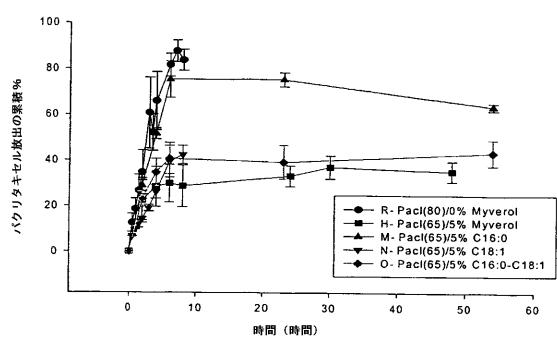


【図2】



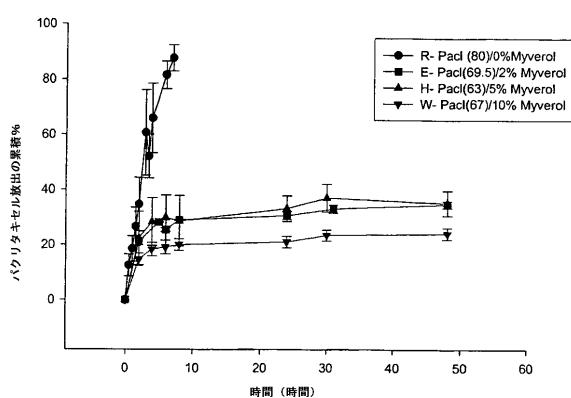
【図3】

Figure 3.



【図4】

Figure 4.



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38  
A 6 1 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06

(72)発明者 ハウוויー, ジャネット ディー.  
アメリカ合衆国 テキサス 76248, ケラー, ストーンリッジ ドライブ 2126  
(72)発明者 ティアン, ユウキン  
アメリカ合衆国 テキサス 76034, コレービル, ポプラー コート 5605  
(72)発明者 マーシュ, デイビッド アレン  
アメリカ合衆国 テキサス 76132, フォート ワース, オーバートン リッジ ブルー  
バード 5401, アパートメント 1515  
(72)発明者 グラフ, ガスタブ  
アメリカ合衆国 テキサス 76031, クレバーン, カウンティー ロード 809 65  
00

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 特開昭64-071822(JP,A)  
特開平04-077434(JP,A)  
特開昭52-015811(JP,A)  
特開平05-017370(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72  
A61K 47/00-47/48