

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4642946号  
(P4642946)

(45) 発行日 平成23年3月2日(2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日(2010.12.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 9/00	(2006.01)	A61K 9/00
A61K 47/34	(2006.01)	A61K 47/34
A61L 27/00	(2006.01)	A61L 27/00

請求項の数 24 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願平10-529020
(86) (22) 出願日	平成9年12月18日(1997.12.18)
(65) 公表番号	特表2001-509146(P2001-509146A)
(43) 公表日	平成13年7月10日(2001.7.10)
(86) 國際出願番号	PCT/US1997/023659
(87) 國際公開番号	W01998/027963
(87) 國際公開日	平成10年7月2日(1998.7.2)
審査請求日	平成16年12月20日(2004.12.20)
(31) 優先権主張番号	60/033,439
(32) 優先日	平成8年12月20日(1996.12.20)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	500215838 アルザ コーポレイション アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 43, マウンテンビュー, チャールズ トン ロード 1900
(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 畏
(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(74) 代理人	100097870 弁理士 梶原 斎子
(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゲル組成物および方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

有益薬剤を持続放出するための移植可能な生体分解性組成物であつて、前記組成物は、ポリラクチドポリマー、前記ポリマーとともに粘性ゲルを形成するのに有効な可塑量の少なくとも1つの溶剤、および前記ゲル中に溶解または分散されている有益薬剤を含み、

前記溶剤が、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸n-プロピル、安息香酸イソブロピル、安息香酸ブチル、安息香酸イソブチル、安息香酸sec-ブチル、安息香酸tert-ブチル、安息香酸イソアミル、1,4-シクロヘキサンジメタノールジベンゾエート、ジエチレングリコールジベンゾエート、ジプロピレングリコールジベンゾエート、ポリプロピレングリコールジベンゾエート、プロピレングリコールジベンゾエート、ジエチレングリコールベンゾエートおよびジプロピレングリコールベンゾエート配合物、ポリエチレングリコール(200)ジベンゾエート、イソデシルベンゾエート、ネオペンチルグリコールジベンゾエート、グリセリルトリベンゾエート、ペンタエリスリトールテトラベンゾエート、クミルフェニルベンゾエート、トリメチルペンタジオールジベンゾエート及びそれらの混合物から成る群から選択され、溶剤混合物の水混和性は10重量%またはそれ以下であり、

前記ポリマーが乳酸モノマーまたは乳酸とグリコール酸とのコポリマーを含むポリラクチドポリマーである、前記組成物。

## 【請求項2】

10

20

少なくとも 1 つの溶剤が、安息香酸エチルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

移植後の最初の 21 日間に内にその嵩重量の 40 % またはそれ以下の水を吸収するか；最初の 14 日間に内にその嵩重量の 30 % よりも少ない量の水を吸収するか；最初の 7 日間に内にその嵩重量の 25 % よりも少ない量の水を吸収するか；少なくとも 1 つの性質を有する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

有益薬剤が、cDNA、DNA、ペプチド、タンパク質およびその誘導体および断片、あるいは化学療法薬剤である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

溶剤の総量がゲルベヒクルの 40 重量 % またはそれ以上を構成しており、前記組成物が 8 またはそれ以下のバースト指数を有する、請求項 1 - 4 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 6】

ゲルが移植後も非硬質性を保つ、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

移植後の少なくとも 24 時間、37 以下のガラス転移温度を保有する、請求項 5 または請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

ポリマーがポリ(ラクチド-コ-グリコライド)コポリマーであり、溶剤が組成物に侵入する水の量を制限し、有益薬剤が cDNA、DNA、ペプチド、タンパク質およびその断片および誘導体からなる群から選択され、そして 8 に等しいか、または 8 よりも小さいバースト指数を有する、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 9】

コポリマーが、100:0 ~ 15:85 の範囲の乳酸対グリコール酸のモノマー比を有する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

コポリマーが、1,000 ~ 120,000 の数平均分子量を有する、請求項 8 または 9 に記載の組成物。

30

【請求項 11】

溶剤が、溶剤と混和性の配合溶剤を含有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

配合溶剤が、トリアセチン、ジアセチン、トリブチリン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリエチルグリセライド、リン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、酒石酸ジエチル、鉱油、ポリブテン、シリコーン液、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、オクタノール、乳酸エチル、プロピレングリコール、プロピレンカーボネート、エチレンカーボネート、ブチロラクトン、エチレンオキサイド、プロピレンオキサイド、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、グリセロールホルマル、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、および 1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、ならびにその混合物からなる群から選択される、請求項 11 に記載の組成物。

40

【請求項 13】

配合溶剤が、トリアセチンおよび N-メチル-2-ピロリドン、およびその混合物からなる群から選択される、請求項 11 または 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

乳化剤；孔形成剤；有益薬剤の溶解調整剤；および浸透圧作用剤の少なくとも 1 つを含有する、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

溶解調整剤が、二価金属の塩から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

50

## 【請求項 16】

水溶性の孔形成剤を含む、請求項 14 または 15 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

孔形成剤が、水溶性の糖、塩、溶剤およびポリマーから選択される、請求項 16 に記載の組成物。

## 【請求項 18】

乳化剤が、上記粘性ゲルと分散されている小滴相を形成することができるものである、請求項 14 - 17 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 19】

乳化剤が、アルコール、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、水 10 およびその溶液および混合物から選択される、請求項 18 に記載の組成物。

## 【請求項 20】

組成物が移植可能、注射可能または移植または注射として使用するためのゲルである請求項 1 - 19 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 21】

注射可能な貯留槽ゲル (depot gel) 組成物の製造方法であって、

a) 乳酸モノマーまたは乳酸とグリコール酸とのコポリマーを含むポリラクチドポリマーと、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸 n - プロピル、安息香酸イソプロピル、安息香酸ブチル、安息香酸イソブチル、安息香酸 sec - ブチル、安息香酸 tert - ブチル、安息香酸イソアミル、1,4 - シクロヘキサンジメタノールジベンゾエート、ジエチレングリコールジベンゾエート、ジプロピレングリコールジベンゾエート、ポリプロピレングリコールジベンゾエート、プロピレングリコールジベンゾエート、ジエチレングリコールベンゾエートおよびジプロピレングリコールベンゾエート配合物、ポリエチレングリコール (200) ジベンゾエート、イソデシルベンゾエート、ネオペンチルグリコールジベンゾエート、グリセリルトリベンゾエート、ペンタエリスリトールテトラベンゾエート、クミルフェニルベンゾエート、トリメチルペンタンジオールジベンゾエート及びそれらの混合物から成る群から選択され、溶剤混合物の水混和性が 10 重量 % またはそれ以下である溶剤を混合し、粘性ゲルを形成し；

b) 溶解調整剤と会合されていてもよい有益薬剤を、乳化剤中に溶解または分散させ、有益薬剤含有乳化剤を形成し；次いで 30

c) この有益薬剤含有乳化剤を、上記粘性ゲルと混合し、ここで、この有益薬剤含有乳化剤は、粘性ゲル中で分散された小滴相を形成し；次いで場合により、

d) 1 種または 2 種以上の孔形成剤および浸透圧作用剤を、上記粘性ゲルと混合し；注射可能なゲル組成物を生成することを包含する、上記製造方法。

## 【請求項 22】

対象に有益薬剤を投与するためのキットであって、

請求項 1 - 20 のいずれか一項に記載の組成物、有益薬剤と会合されていてもよい有益薬剤の溶解調整剤を含有し、そして溶解調整剤と会合されていてもよい少なくとも 1 種の有益薬剤が、対象に有益薬剤を投与する時点まで、前記溶剤から分離して保有されている、上記キット。

## 【請求項 23】

請求項 1 - 20 のいずれか一項に記載の組成物の移植可能な薬剤を製造するための使用。

## 【請求項 24】

移植可能な薬剤が、移植後の 24 時間内に、放出期間の持続期間にわたり放出される有益薬剤の量の 20 % よりも多くの量を放出するものである、請求項 23 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

発明の背景発明の分野

本発明は、所望の場所に移植することができ、そして有益薬剤の制御放出を提供することができるゲル組成物に関する。本発明はまた、組成物からの有益薬剤の制御放出方法に関 50

する。

#### 関連技術の説明

生体分解性ポリマーは、かなりの年月にわたり医薬用途で使用されている。生体分解性ポリマーから構成されているデバイスの例には、縫合糸、外科用クリップ、ステープル、インプラントおよび持続放出性医薬放出系が含まれる。これらの生体分解性ポリマーの大部分は、グリコライド、ラクチド、カプロラクトンおよびそのコポリマーを基材とするものである。

生体分解性ポリマーは、加熱することができることを意味し、種々の形態、例えば繊維、クリップ、ステープル、ピン、フィルムなどに成形することができる熱可塑性材料であることができる。別様には、これらは、高温において、融解しないか、または流動性液体を形成しない、高分子量物質をもたらす架橋反応によって形成される熱硬化性材料であることができる。

熱可塑性および熱硬化性生体分解性ポリマーは、多くの有用な生物医療用途を有するが、ヒト、動物、鳥、魚および爬行動物を包含する各種動物の身体における、それらの使用には数種の重要な制限がある。これらのポリマーは一般に、固体物であるから、それらの使用を包含する全ての場合、初めに、身体外でポリマー構造を形成し、次いでこの固体構造物を身体に挿入する必要があった。例えば、縫合糸、クリップおよびステープルはすべて、使用に先立ち、熱可塑性生体分解性ポリマーから形成される。身体中に挿入する場合、これらはそれらの元の形状を保有する。この特性は、或る種の用途では必須であるが、最も必要とされる空隙または空洞を満たすために成型または流動することが望まれる場合には、この特性は好ましくない。

熱可塑性または熱硬化性の生体分解性ポリマーを用いる医薬放出系はまた、しばしば身体の外部で形成されるか、または形成しなければならない。このような場合、医薬をポリマー中に配合し、次いでこの混合物を、或る種の形態、例えば移植用に円柱形、円盤形または繊維形に成型する。このような固体インプラントの場合、この医薬放出系は、切開により身体中に挿入しなければならない。これらの切開は、時には、医療専門家が望むよりも大きくなり、また場合により、このようなインプラントまたは医薬放出系を受容する患者の抵抗を導く。それにもかかわらず、生体分解性および非生体分解性の両方の移植可能な医薬放出系は、広く成功して使用されている。

口腔内移植用に特別にデザインされている速度制御膜および製剤のゼロオーダー放出を備えた貯留槽デバイスの一つは、米国特許第5,085,866号に記載されている。このデバイスは、ポリマーおよび迅速に蒸発する低沸点の第一溶剤およびゆっくり蒸発する高沸点の第二溶剤から構成されている溶剤を含有する溶液が噴霧されている芯から製造されている。

もう一つの代表的浸透圧利用放出系は、米国特許第3,797,492号、同第3,987,790号、同第4,008,719号、同第4,865,845号、同第5,057,318号、同第5,059,423号、同第5,112,614号、同第5,137,727号、同第5,151,093号、同第5,234,692号、同第5,234,693号、同第5,279,608号および同第5,336,057号に記載されている。

拍動式放出デバイスもまた公知であり、このデバイスは、米国特許第5,209,746号、同第5,308,348号および同第5,456,679号に記載されているように、有益薬剤を拍動様相で放出する。

医薬放出系の移植に必要な切開を回避する方法の一つは、これらを小型粒子、微細球状体、またはマイクロカプセルとして注入する方法である。例えば、米国特許第5,019,400号には、非常に低い温度におけるキャスティング方法による制御放出性微細球状体の製造が記載されている。これらの材料は、身体中に放出させることができる医薬を含有していても良く、または含有していないてもよい。これらの材料はシリンジにより身体中に注射することができるが、これらは、生体分解性インプラントに対する要件を常時、満たしているわけではない。これらは粒状物性を有することから、或る種のプロテーゼに要求される構造完全性を有する連続フィルムまたは固体インプラントを形成しない。相当な

10

20

30

40

50

液体が流動している口腔、歯周ポケット、眼または膣などの或る種の身体腔中に挿入する場合、これらの小型粒子、微細球状体、またはマイクロカプセルは、それらの大きさが小さく、また不連続物性を有することから、殆ど保留されない。さらにまた、粒子は、凝集傾向を有し、従ってそれらの挙動は、ほとんど予測することができない。さらに、これらのポリマーから製造され、身体中に放出させる医薬を含有する微細球状体またはマイクロカプセルは、時には、大規模生産が困難であり、またそれらの貯蔵および注入特徴は問題を提供する。さらにまた、マイクロカプセルまたは小型粒子系のもう一つの主要な制限は、これらが長時間の外科的介在なしでは取替えることができない欠点にある。すなわち、これらを注入した後に合併症が生じた場合、固体インプラントの場合に比較して、身体から取り除くことが格別に困難である。微細粒子またはマイクロカプセルのさらにもう一つの制限には、処理中に用いられる極端な温度および変質性溶剤により発生する分解を伴うことなく、タンパク質およびDNA-ベース医薬をカプセルに封入することが困難であることがある。

従来技術により、上記挑戦に応答して各種の医薬放出系が開発されている。例えば、米国特許第4,938,763号およびその分割米国特許第5,278,201号は、動物用の注射可能な、その場で形成される固体生体分解性インプラントに使用するための生体分解性ポリマーに関する。一態様において、熱可塑性系が使用されており、この場合、非反応性ポリマーを水溶性生体適合性溶剤中に溶解し、液体を生成させ、この液体を動物に配置し、ここで溶剤を消散させ、固体インプラントを生成させる。別法として、熱硬化性系が使用されており、この場合、有効量の液状アクリル酸エステル末端生体分解性プレポリマーおよび硬化剤を生成し、次いでこの液状混合物を動物内に配置し、ここで、このプレポリマーを硬化させ、固体インプラントを生成させる。この系は、動物に注射する以前に、この液体に有効レベルの生物学的活性剤を添加することによって、注射可能な固体生体分解性放出系を提供するものと説明されている。

米国特許第5,599,552号は、水中で混和性ないし分散性である溶剤、例えばN-メチル-2-ピロリドンを用い、これにより周囲の組織からの水を急速に吸収することができるポリマー溶液を生成させる、熱可塑性および熱硬化性のポリマー組成物を開示している。溶剤の極性は、水中でほぼ少なくとも10%の溶解度を得るのに有効であるものと記載されている。このポリマーマトリックス系は、多孔質スキンにより取り囲まれている多孔質芯部を形成しているものと説明されている。

米国特許第5,242,910号には、歯周病処置用医薬を含有する持続放出性組成物が記載されている。この組成物は、ラクチドとグリコライドとのコポリマー、トリアセチン（溶剤/可塑剤として）および口腔疾病を治癒する薬剤を含有する。この組成物は、ゲル形態を取ることができ、そして針またはカテーテルを用いて、シリンジを経て歯周腔内に挿入することができる。追加の任意成分として、この組成物は、界面活性剤、芳香剤、粘度調整剤、錯化剤、酸化防止剤、その他のポリマー、ガム、ワックス/オイルおよび着色剤を含有することができる。この例の一つに挙げられている代表的粘度調整剤は、ポリエチレングリコール400である。

米国特許第5,620,700号は、口腔内に医薬を局所施用するための、約30重量%までの量で可塑剤を含有していてもよい、ポリマー-医薬マトリックスを開示している。この可塑剤のリストの中には、中でも、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリブチル、フタル酸ジエチル、酒石酸ジエチル、乳酸エチル、トリアセチン（triacetin）およびジアセチン（diacetin）がある。このポリマーマトリックスは、投与以前は、非流動性であり、そして加熱されると、流動性になり、歯周空洞に分配することができ、ここで固化させることができる。この特許には、眼の眼球囊を経る放出または膣内放出により、全身施用することができることが記載されているが、医薬のバースト（burst）およびバーストの制御方法の問題は言及されていない。

米国特許第3,923,939号には、放出デバイスからの活性剤の初期バーストを減少させる方法が記載されており、この方法は、移植以前の放出デバイスの外側表面から、こ

10

20

30

40

50

のデバイスの外側表面から伸びている全体の厚みの少なくとも 5 % の層まで、活性剤を取り除くことによる方法である。

米国特許第 5,556,905 号は、各種のクエン酸の部分エステル化合物からなる可塑剤により修飾されている分解性熱可塑性組成物を開示している。

注射可能なインプラント用の従来技術のポリマー組成物には、水性身体液体中に非常に溶解性であるか、または比較的溶解性であり、これにより移植部位におけるポリマーの迅速な固化が促進され、またインプラントからの医薬の拡散が促進される、溶剤 / 可塑剤が使用されている。しかしながら、水溶性ポリマー溶剤を使用する従来技術のポリマーインプラントが付随する重大な問題に、このインプラントを身体内に配置し、水性体液にさらされた場合、水がポリマー組成物中に急速に浸透する問題がある。この特徴はしばしば、有益薬剤の無制御の放出をもたらす。これは、インプラントからの有益薬剤の「バースト」に相当する、ポリマー組成物からの有益薬剤の初期の急速な放出により証明される。このバーストはしばしば、全部ではなくても、有益薬剤の実質的部分が非常に短い時間、例えば数時間または 1 ~ 2 日間で放出される結果をもたらす。このような作用は、許容することはできず、特に持続放出が望まれる環境、すなわち有益薬剤が一週間または一か月、あるいはそれ以上の期間にわたり放出されることが望まれる環境、あるいは治療ウインドが狭く、過剰の有益薬剤が処置対象に対して有害であることがある場合、または処置対象の身体において、ホルモンなどのように、有益薬剤の一日天然産生様相に類似する必要がある場合に許容することはできない。

有益薬剤のバーストを制御し、そして有益薬剤の放出を温かく、また安定化しようとする試みにおいて、従来技術では、水性環境中への放出を遅らせ、また経過時間にわたる有益薬剤の放出を延長させるために、有益薬剤の粒子を被覆している。別法として、種々の安定剤または放出調整剤、例えば米国特許第 5,656,297 号、同第 5,654,010 号、同第 4,985,404 号および同第 4,853,218 号に記載されているような金属塩が使用されている。若干の成功はもたらされたが、多くの場合に、調整および安定化作用は有益薬剤と金属イオンとの錯体の形成の結果であることから、これらの方法は、インプラントにより効果的に放出される多数の有益薬剤については、完全に充分なものではない。このような錯体が形成されない場合、安定化 / 調整作用は、移植部位に導入された有益薬剤の望ましくないバーストの防止には不適であることがある。

さらにまた、慣用の低粘度の溶剤ベース貯留槽組成物が、溶剤中に溶解されたポリマーから構成されている場合にしばしば存在する問題は、溶剤が貯留槽から拡散し、また水が貯留槽中に浸透するに従い、注射後に、組成物がゆっくり固化する点にある。これらの組成物は、注射するために比較的非粘性であるから、特に有益薬剤が溶剤に溶解し、また溶剤が体液中に急速に分散する場合、溶剤の拡散によって系が形成されるに従い、大割合の医薬が急速に放出される。急速な溶剤放出は、水の吸収により貯留槽が固化するに従い、「バースト」作用 (burst effect) に寄与する。この点に関して、慣用の溶剤ベース組成物は典型的に、医薬のバーストを呈し、組成物中に含有されている医薬の 30 ~ 75 % が初期注射の一日以内に放出される。

従来技術のデバイスが示す、ポリマーインプラント中への急速な水の吸収および体液中の溶剤の拡散は、大きさおよび形状が不均一である有孔構造を有するインプラントをもたらす。代表的に、これらの表面の孔は、インプラント表面からインプラント中に、1 / 3 ミリメーターまたはそれ以上の深さまで伸びている指状有孔構造を呈し、このような指状孔は、インプラントの表面で使用環境に対して開口している。内部の孔は、小さくなる傾向を有し、使用環境に存在する液体をほとんど受け入れない。従って、このようなデバイスを移植した場合、これらの指状孔は、インプラントの内部に水性体液を非常に急速に吸収することができ、これによりかなりの量の有益薬剤が直ちに、また急速に溶解され、使用環境中に有益薬剤が妨害されることなく拡散され、上記したバースト作用が生じる。

さらにまた、急速な水吸収は、早まったポリマー沈殿をもたらすことがあり、硬いインプラントまたは硬い皮膚を有するインプラントを形成させる。内部の孔および有益薬剤を含有するポリマーの内部の孔の多くは、体液との接触から遮断され、また有益薬剤の放出が

10

20

30

40

50

相当減少して意味のない期間（“1 a g”時間）が生じことがある。この1 a g時間は、処置対象への有益薬剤の制御された持続放出を提供するという観点から望ましくない。引き続いて、移植直後の短時間で、有益薬剤のバーストが見出される。この1 a g時間の間、有益薬剤はほとんど放出されないか、または全く放出されず、引き続いて、有益薬剤の供給が枯渇するまで、有益薬剤の放出が継続する（バースト後も、有益薬剤は残留するものとして）。

#### 発明の要旨

本発明は、対象に有益薬剤を全身および局所放出するための方法および移植可能な系を提供する。この方法および系は、処置対象に対して有益薬剤を制御放出し、またこの系からの有益薬剤の初期バーストを制限する。さらにまた、本発明は、有益薬剤の制限された初期バーストを備えたインプラント系の製造方法を提供する。

一態様において、本発明は、対象に有益薬剤を全身または局所投与する方法を包含し、この方法は、粘性ゲルの実質的全体に分散または溶解されている有益薬剤を含有する系を移植することを包含する。この系は、粘性ゲル中に存在する有益薬剤の20重量%またはそれ以下を、対象に移植後の最初の24時間以内に放出する。有益薬剤の10重量%またはそれ以下が、移植後の最初の24時間以内に放出されると好ましい。

もう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を全身投与する方法を包含し、この方法は、粘性ゲルの実質的全体に溶解または分散されている有益薬剤を含有しており、8またはそれ以下のバースト指数（burst index）を有する系を移植することを包含する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、ほぼゼロオーダーの制御様相で、対象に有益薬剤を全身投与する方法を包含し、この方法は、生体適合性ポリマー、7%よりも小さい水溶解性を有し、またポリマーと粘性ゲルを形成する生体適合性溶剤、および有益薬剤を含有しており、当該ポリマーゲルの内部の有益薬剤の装填量が、有益薬剤の水中飽和に要する量よりも多いゲル組成物を移植することを包含する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を全身放出するための移植可能な生体分解性組成物を包含し、この組成物は、ポリマー、このポリマーと粘性ゲルを形成する量の溶剤、およびこのゲル中に溶解または分散されている有益薬剤を含有するものであり、この溶剤は、7重量%よりも小さい水溶解性を有する1種の溶剤または7重量%よりも小さい水溶解性を有する少なくとも1種の溶剤を含有する溶剤混合物を含有し、そしてこの溶剤の量は、ゲルベヒクルの40重量%またはそれ以上を構成する量である。

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を持続放出するための移植可能な生体分解性組成物を包含し、この組成物は、ポリマー、このポリマーと粘性ゲルを形成するのに有効な可塑量の溶剤、およびこのゲル中に溶解または分散されている有益薬剤を含有しており、この溶剤は、7重量%よりも小さい水混和性を有する少なくとも1種の溶剤を混合物中に含有する溶剤混合物を含有する。好ましくは、この溶剤混合物の水混和性は、20重量%またはそれ以下、さらに好ましくは、10重量%またはそれ以下である。

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を放出するための移植可能な生体分解性組成物を包含し、この組成物は、ポリマー、このポリマーと粘性ゲルを形成するのに有効な可塑量の溶剤、およびこのゲル中に溶解または分散されている有益薬剤を含有しており、この溶剤は、安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選択される、7重量%よりも小さい水混和性を有する1種の溶剤または7重量%よりも小さい水混和性を有する少なくとも1種の溶剤を含有する溶剤混合物を含有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を全身放出するための移植可能なゲル組成物を提供し、この組成物は、

A) 生体適合性ポリマー；

B) 7重量%よりも小さい水混和性を有し、ポリマーを溶解し、粘性ゲルを形成することができる生体適合性溶剤であって、下記構造式を有する化合物を包含する群から選択される生体適合性溶剤：

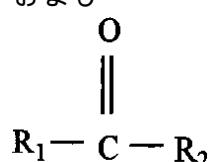
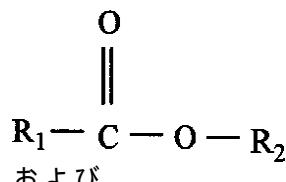
10

20

30

40

50



(各式中、 $\text{R}_1$ は、低級アルキル、アリールまたはアラルキルであり、そして $\text{R}_2$ は、アラルキルまたは低級アルキルであり、そして $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は同一または相違することができ、ただし $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ がそれぞれ、低級アルキルである場合、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ が一緒になつて含有する総炭素原子の数は、4またはそれ以上である) ;

C ) 有益薬剤；

および任意に、1種または2種以上の下記成分：

D ) 乳化剤；

E ) 孔形成剤；

F ) 有益薬剤の溶解調整剤；および

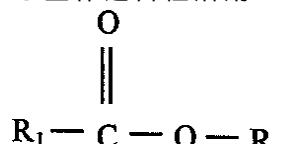
G ) 浸透圧作用剤；

を含有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、移植可能なゲル組成物を提供し、この組成物は、

A ) 生体適合性ポリマー；

B ) 7重量%よりも小さい水混和性を有し、ポリマーを溶解し、粘性ゲルを形成することができる生体適合性溶剤であって、下記構造式を有する化合物を包含する群から選択される生体適合性溶剤：



(式中、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、上記定義のとおりである)  
を含有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、ゲル組成物による水の吸収を制限する方法を提供し、この方法は、ポリマーおよびこのポリマーとゲルを形成する溶剤からゲル組成物を形成することを包含し、ここで、溶剤は、7重量%よりも小さい水混和性を有する。好ましくは、この溶剤は、6重量%またはそれ以下、さらに好ましくは5重量%またはそれ以下の水混和性を有する。

もう一つの態様において、本発明は、注射可能なゲル組成物の製造方法を提供し、この方法は、

A ) 生体適合性ポリマーおよび安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選択される、7%またはそれ以下の水混和性を有する溶剤を混合し、粘性ゲルを形成し；

B ) 有益薬剤の溶解調整剤と会合していくてもよい有益薬剤を、乳化剤中に溶解または分散させ、有益薬剤含有乳化剤を形成し；次いで

C ) この有益薬剤含有乳化剤を上記粘性ゲルと混合し、ここで、この有益薬剤含有乳化剤は、粘性ゲル中に分散された小滴相を形成しており；次いで場合により、

D ) 1種または2種以上の孔形成剤および浸透圧作用剤を、上記粘性ゲルと混合する；ことを包含する。

もう一つの態様において、本発明は、移植可能なゲル組成物の製造方法を提供し、この方法は、

A ) 生体適合性ポリマーおよび安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選

10

20

30

40

50

択される、7%またはそれ以下の水混和性を有する溶剤を混合し、粘性ゲルを形成し；  
B) 有益薬剤の溶解調整剤と会合していてもよい有益薬剤を、この粘性ゲル中に溶解または分散させ；次いで場合により、

C) この有益薬剤含有ゲルを、1種または2種以上の次の成分：乳化剤、孔形成剤、有益薬剤の溶解調整剤および浸透圧作用剤と混合する；  
ことを包含する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、ゲル組成物を提供し、この組成物は、

A) 生体適合性ポリマー；

B) 7重量%よりも小さい水混和性を有する生体適合性溶剤；

C) cDNA、DNA、ペプチド、タンパク質およびその断片および誘導体からなる群から選択される有益薬剤；

10

および任意に、1種または2種以上の下記の成分：

D) 乳化剤；

E) 孔形成剤；

F) 有益薬剤の溶解調整剤；および

G) 浸透圧作用剤；

を含有し、8よりも小さいバースト指数を有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を投与するためのキットを包含し、このキットは、

A) 生体適合性ポリマー；

20

B) ポリマーを溶解し、そして粘性ゲルを形成するのに適する、7重量%またはそれ以下の水混和性を有する溶剤；

C) 有益薬剤；

および任意に、1種または2種以上の下記の成分：

D) 乳化剤；

E) 孔形成剤；

F) 有益薬剤と会合していてもよい有益薬剤の溶解調整剤；および

G) 浸透圧作用剤；

を含有し、上記有益薬剤と会合していてもよい、少なくとも1種の有益薬剤が、対象に有益薬剤を投与する時点まで、溶剤から分離して保持されている。

30

さらにもう一つの態様において、本発明は、有益薬剤の全身放出用の移植可能な組成物を包含し、この組成物は、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)コポリマー、このポリマーと粘性ゲルを形成するのに有効な可塑量の溶剤、およびcDNA、DNA、ペプチド、タンパク質およびその断片および誘導体からなる群から選択される有益薬剤を含有し、この組成物は、8よりも小さいバースト指数を有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、有益薬剤の持続放出用の移植可能な組成物を包含し、この組成物は、ポリ(ラクチド-コ-グリコライド)コポリマー、このポリマーと粘性ゲルを形成するのに有効な可塑量の安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選択される溶剤および有益薬剤を含有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、有益薬剤の移植可能な組成物を包含し、この組成物は、粘性ゲルおよびそこに溶解または分散されている有益薬剤を含有し、この粘性ゲルは、移植後の少なくとも最初の24時間、37よりも低いガラス転移温度を保有している。

40

さらにもう一つの態様において、本発明は、対象に有益薬剤を投与する方法を包含し、この方法は、生体適合性ポリマーおよび7%またはそれ以下の水溶解性を有する溶剤から形成される粘性ゲルの実質的全体に溶解または分散されている有益薬剤およびこの有益薬剤の溶解調整剤を含有し、この系は、8よりも小さいバースト指数を有する。

さらにもう一つの態様において、本発明は、移植可能な系を包含し、この系は、生体適合性ポリマーおよび7%またはそれ以下の水溶解性を有する溶剤から形成される粘性ゲルの実質的全体に溶解または分散されている有益薬剤およびこの有益薬剤の溶解調整剤を含有

50

し、この系は、8よりも小さいバースト指数を有する。

【図面の簡単な説明】

本発明の上記目的およびその他の目的、特徴および利点は、添付図面と組み合わせて、下記の詳細な説明を読むことによって、さらに容易に理解されるものと見做される。

図1は、p s i gで、20ゲージの針を通して、2cc/分で乳化した粘性ゲル組成物および非乳化粘性ゲル組成物を分配するのに要する分配力を示すグラフである；

図2は、経過日数の3種の相違する組成物からのリソチームのインビトロ放出プロフィールを示すグラフである；

図3は、水のみ、エタノールの水性混合物および乳化剤を含有していない粘性ゲルの種々の剪断速度における粘度プロフィールを示すグラフである；

10

図4Aおよび4Bは、種々のポリマー-溶剤混合物（これらの中の一部は、本発明の一部を構成する）にかかる水吸収の度合を示すグラフであり、溶剤の水混和性が減少するほど、インプラント中への水吸収量が減少することを証明している；

図5Aおよび5Bは、それぞれPLGAおよび溶剤、トリアセチルおよび安息香酸ベンジルから形成されたゲルからの非安定化ヒト成長ホルモンおよびアエン-安定化ヒト成長ホルモンのインビオ放出速度プロフィールを示すグラフである。

発明の詳細な説明

本発明は、生体適合性ポリマーおよび生体適合性溶剤から粘性ゲルとして形成されており、そして有益薬剤がこのゲル全体に実質的に溶解または分散されている移植可能な系を対象に移植することによって、対象に有益薬剤を全身または局所投与する方法に関する。溶剤を適当に選択することによって、このインプラント系の周囲の水性環境からの水の移動が制限され、有益薬剤が延長された期間にわたり対象に放出され、これにより有益薬剤の制御されたバーストおよびその後の持続放出を備えた有益薬剤の放出が達成される。

20

水中で7重量%よりも小さい溶解性を有する溶剤を使用した場合、系中に有益薬剤の溶解調整剤が存在するか、または存在しないかにかかわらず、有益薬剤のバーストの適当な制御および持続放出が達成されることが見出された。

代表的に、本発明で有用なインプラント系は、移植後の最初の24時間で、当該インプラント系から対象に放出される有益薬剤の総量の20%またはそれ以下、好ましくは15%またはそれ以下、さらに好ましくは10%またはそれ以下を放出する。形成される粘性ゲルは好ましくは、生体浸食性であり、この場合、インプラント系は、有益薬剤がこのインプラントから消耗された後に、外科的に取り除く必要はない。

30

溶剤が水に対して実質的に不混和性である、すなわち水溶解性が7重量%よりも小さく、これによりポリマーインプラント中への水の浸透速度が制御され、究極的に有益薬剤のバーストが制御され、また有益薬剤が持続放出される、ポリマー-溶剤組成物を使用することによって、水吸収およびバーストを制御することができる。一般に、本発明の組成物は、ゲル状であり、そして移植時点および医薬放出期間中、たとえ固化したとしても、インプラント全体に実質的に均一の孔構造を形成する。さらにまた、このポリマーゲルインプラントは、水性環境に付されると、ゆっくり固化するが、この固化したインプラントは、37以下ガラス転移温度を有するゴム状（非硬質）組成物のままであることができる。

40

この組成物は、移植前には、高度に粘性であるから、この組成物を注射により移植しようとする場合、その粘度を乳化剤により変えることができ、これによりゲル組成物が針を通過することを可能にするのに充分に低い粘度を有するゲル組成物を得ることができる。また、このインプラント系には、代表的調剤助剤およびその他の本発明の有利な特徴を変えない他の添加剤とともに、孔形成剤および有益薬剤の溶解調整剤を添加し、インプラント系からの所望の放出プロフィールを得ることができる。インプラント系への溶解調整剤の添加は、特定の状況下における最低バーストおよび持続放出を備えたインプラント系に、7%またはそれ以上の溶解度を有する溶剤を使用することを可能にする。しかしながら、本発明において、インプラント系は、溶剤が単独で存在するか、または溶剤混合物として存在するかにかかわらず、7重量%よりも小さい水溶解度を有する、少なくとも1種の溶

50

剤を使用すると好ましい。7重量%またはそれ以下の水溶解度を有する溶剤およびさらに大きい溶解度を有していてもよい1種または2種以上の混和性溶剤を含有する溶剤混合物が使用された場合、制限された水吸収度および最低バーストならびに持続放出特性を有するインプラント系を得ることができることが見出された。

#### 定義

「有益薬剤」の用語は、単独であるか、または別の調剤助剤または不活性成分と組み合わされているかにかかわらず、ヒトまたは動物に投与されると、所望の有益な効果、多くの場合に薬理学的效果を発揮する薬剤を意味する。

「AUC」の用語は、組成物の移植時点から、移植後の経過時間“t”までを測定して、経過時間に対する対象中の有益薬剤の血漿濃度をグラフに描くことによる、対象におけるインビオ分析から得られる曲線下の面積を意味する。経過時間tは、対象に対する有機薬剤の放出期間に相当する。10

「バースト指数」(burst index)の用語は、有益薬剤の全身放出を目的とする特定の組成物に関して、(i)対象に組成物を移植した後の最初の24時間のAUCを、数値24で割り算することにより計算されたAUCを、(ii)有益薬剤の放出期間についてのAUCを、放出期間の総持続期間の時間数で割り算することにより計算されたAUCにより割り算することによって得られる商を意味する。

「溶解または分散」の用語は、ゲル組成物中に有益薬剤の存在を確立する全部の手段を包含するものとし、溶解、分散、懸濁などを包含する。

「全身」の用語は、対象に対する有益薬剤の放出または投与に関して、有益薬剤が対象の血漿中に生物学的に有意のレベルで検出できることを意味する。20

「局所」の用語は、対象に対する有益薬剤の放出または投与に関して、有益薬剤が対象の局所部位に放出されるが、対象の血漿中には生物学的に有意のレベルで検出されないことを意味する。

「ゲルベヒクル」(gel vehicle)の用語は、有益薬剤の不存在下に、ポリマーと溶剤との混合物により形成される組成物を意味する。

「延長された期間」の用語は、本発明によるインプラントからの有益薬剤の放出が生じる期間を意味し、一般に、約1週間またはそれ以上であり、好ましくは約30日間またはそれ以上の期間である。

「初期バースト」(initial burst)の用語は、本発明の特定の組成物に関して、(i)移植後の予め定められた初期経過期間に、組成物から放出される有益薬剤の重量を、(ii)移植された組成物から放出させる有益薬剤の総量により割り算することにより得られる商を表わす。この初期バーストは、インプラントの形状および表面積により変えることができるものと理解されるべきである。従って、本明細書に記載されている初期バーストと組合わされているパーセンテージおよびバースト指数は、標準シリジングから組成物を分配する形態で試験された組成物に適用されるものとする。30

「溶解調整剤」(solubility modulator)の用語は、有益薬剤に関して、ポリマー溶剤または水に対する有益薬剤の溶解度を、当該調整剤の不存在下における有益薬剤の溶解度から変更する助剤を意味する。この調整剤は、溶剤または水に対する有益薬剤の溶解度を増加または減少させることができる。しかしながら、高度に水溶性である有益薬剤の場合、この溶解調整剤は一般に、有益薬剤の水溶解度を減少させる助剤である。この有益薬剤の溶解調整剤の効果は、溶解調整剤と水との、または有益薬剤それ自身との、あるいはその両方との相互反応から、例えば複合体を形成することにより得られる。本発明の目的にかかわり、溶解調整剤が有益薬剤と「会合」(associated)された場合に生じうる相互反応または形成の全部が意図される。溶解調整剤は必要に応じて、粘性ゲルと組合わせる前に、有益薬剤と混合することができ、あるいは有益薬剤を添加する以前の粘性ゲルに添加することもできる。40

「対象」の用語は、本発明の組成物の投与に関連して、動物または人間を意味する。

少なくとも分子レベルで、全部の溶剤は或る非常に制限された程度に、水に溶解するから(すなわち、水混和性であるから)、本明細書で使用されているものとして、「不混和性50

」の用語は、溶剤の 7 重量% またはそれ以下が水に溶解または混和することを意味する。この説明の目的にかかわり、水中における溶剤の溶解度値は、20 で測定されたものと解釈されるべきである。報告されている溶解度値は常に、同一条件で得られたものではないものと一般に認識されていることから、本明細書に水との混和性または溶解性について重量パーセントとして範囲の一部または上限として示されている溶解限界は、絶対的なものではない。一例として、本明細書において、水中の溶剤溶解度の上限が、「7 重量%」であると記述されており、そして溶剤にかかわる追加の制限が示されていない場合、水 1000 ml 中で 7.17 g の報告されている水溶解度を有する溶剤「トリアセチン」(triacetin) は、7% の限界内に包含されるものと考えられるべきである。本明細書で使用されているものとして、7 重量% よりも小さい水溶解度限界は、溶剤トリアセチンを包含せず、またトリアセチンと等しいか、またはトリアセチンよりも大きい水溶解度を有する溶剤を包含しない。

本発明のポリマー、溶剤およびその他の助剤は生体適合性でなければならない。すなわち、これらは使用環境で刺激または壞死を生じさせてはならない。この使用環境は、液体環境であり、ヒトまたは動物の皮下または筋肉内、あるいは体腔を包含することができる。本発明で有用であることができるポリマーは、生体分解性であることができ、これらに制限されないものとして、ポリアクチド類、ポリグリコライド類、ポリカプロラクトン類、ポリ酸無水物類、ポリアミン類、ポリウレタン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサンノン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、サクシネート類、ポリ(マレイン酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサンおよびそのコポリマー、ターポリマーおよび混合物を包含することができる。

本発明で好適なポリマーは、ポリラクチド類である。すなわち、本発明に従い達成することができる有利な成果に実質的に有害ではない少量の別種の成分を含有していくてもよい、乳酸のみを基材とすることができます乳酸ベースポリマー、あるいは乳酸とグリコール酸とのコポリマーであることができる、乳酸ベースポリマーである。本明細書で使用されているものとして、「乳酸」の用語は、異性体 L - 乳酸、D - 乳酸、DL - 乳酸およびラクチドを包含し、一方、「グリコール酸」の用語は、グリコライドを包含する。通常、PLGA と称されるポリ(ラクチド - コ - グリコライド)コポリマーは、最も好適である。ポリマーは、約 100 : 0 ~ 約 15 : 85、好ましくは約 60 : 40 ~ 約 75 : 25 の乳酸 / グリコール酸モノマー比を有することができ、特に有用なコポリマーは、約 50 : 50 の乳酸 / グリコール酸モノマー比を有する。

乳酸ベースポリマーは、気相クロマトグラフィにより測定して、約 1,000 ~ 約 120,000、好ましくは約 5,000 ~ 約 30,000 の数平均分子量を有する。前記米国特許第 5,242,910 号に示されているように、ポリマーは、米国特許第 4,443,340 号の教示に従い製造することができる。別法として、乳酸ベースポリマーは、乳酸または乳酸とグリコール酸との混合物(別種の成分を含有しているか、または含有していない)から、米国特許第 5,310,865 号に記載の技術に従い製造することができる。これらの特許の全部の内容を引用して、ここに組み入れる。適当な乳酸ベースポリマーは、市販されている。例えば、5,000、10,000、30,000 および 100,000、好ましくは約 8,000 ~ 13,000、最も好ましくは約 10,000 の分子量を有し、またポリマー鎖の加水分解感受性および引き続く分解性を変更するための広く種々の末端基を有する 50 : 50 乳酸 / グリコール酸コポリマーは、Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA) から販売されている。

生体適合性ポリマーは、粘性ゲルの約 5 ~ 約 80 重量%、好ましくは約 30 ~ 約 70 重量%、多くの場合に約 40 ~ 約 60 重量% の範囲の量で、ゲル組成物中に存在させる。この粘性ゲルは生体適合性ポリマーおよび溶剤の総量を含有する。溶剤は、以下で説明する量でポリマーに添加し、移植可能な、または注射可能な粘性ゲルを提供する。

溶剤は、生体適合性でなければならず、ポリマーとともに粘性ゲルを形成しなければなら

10

20

30

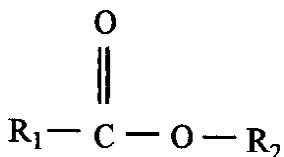
40

50

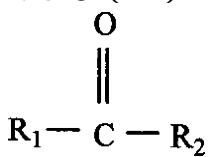
ず、またインプラント中への水吸収を制限しなければならない。この溶剤は、上記性質を示す単種の溶剤または溶剤混合物であることができる。別段の記載のないかぎり、「溶剤」の用語は、単種の溶剤または溶剤混合物を意味する。適当な溶剤は、インプラントによる水の吸収を実質的に制限し、また水と不混和性である、すなわち 7 重量%よりも小さい水中溶解度を有する特徴を有することができる。好ましくは、溶剤は、5 重量%またはそれ以下の量で、さらに好ましくは 3 重量%またはそれ以下の量で、さらに好ましくは 1 重量%またはそれ以下の量で、水に溶解する。最も好ましい水中の溶剤溶解度は、0.5 重量%またはそれ以下である。

水混和性は、次のとおりにして実験により測定することができる；水（1～5 g）を約 20 の制御温度で風袋測定した透明容器に入れ、重量を測定し、次いで候補者の溶剤を滴下して添加する。この溶液を渦巻状に攪拌し、相を分離させる。相分離の観察により測定して、飽和点に達したものと見做された時点で、溶液を一夜にわたり放置し、次いで翌日に、再検査する。相分離の観察により測定して、溶液が依然として飽和されている場合、その溶媒の添加パーセント（w/w）を測定する。さらに溶剤を添加する以外は、この操作を反復する。溶解度または混和度は、添加された溶剤の総重量を、溶剤 / 水混合物の最終重量により割り算することにより決定される。例えば、トリアセチン 20% および安息香酸ベンジル 80% の溶剤混合物を使用する場合、これらは、水に添加する前に、予め混合する。

本発明で有用な溶剤は一般、上記したように 7 重量%よりも小さい水溶解度を有する。上記溶解度パラメーターを有する溶剤は、アリール酸、例えば安息香酸、フタル酸、サリチル酸の低級アルキルおよびアラルキルエステル、クエン酸の低級アルキルエステル、例えばクエン酸トリエチルおよびクエン酸トリブチルなど、およびアリール、アラルキルおよび低級アルキルケトンから選択することができる。好適溶剤の中には、（i）下記構造式：



および（i）



（各式中、R<sub>1</sub>は、アリールまたはアラルキルであり、R<sub>2</sub>は、低級アルキルまたはアラルキルであり、そしてR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一または相違していてもよく、ただしR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がそれぞれ、低級アルキルである場合、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>中の総炭素原子は一緒になって、4 個または 5 個以上である）

を有する化合物および（i i）フタル酸、イソフタル酸およびテレフタル酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルおよび（i i i）クエン酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選択される、前記範囲の溶解度を有するものである。その目的に關して、低級アルキルは、炭素原子 1～6 個を有し、非干渉性置換基により置換されていてもよい直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味し、アラルキルは、（低級アルキル）フェニル、例えばアルキル部分に炭素原子 1～6 個を含有する、ベンジル、フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを意味し、そしてアリールは、非干渉性置換基により置換されていてもよいフェニルを意味する。本発明で有用な溶剤の多くは、市販されており（Aldrich Chemicals、Sigma Chemicals）、あるいは酸ハライドを用いて、必要に応じて、米国特許第 5,556,905 号（この特許を引用してここに組み入れる）に記載されているようなエステル化触媒を用いる、各アリールアルカン酸の慣用のエステル化により製造することができ、またケトンの場合、それらの各二級アルコール先駆体の酸化により製造することができる。

10

20

30

40

50

必要な溶解度を有する溶剤を選択することができる、当技術で認識されている安息香酸誘導体は、次の化合物を包含する：1，4-シクロヘキサンジメタノールジベンゾエート、ジエチレングリコールジベンゾエート、ジプロピレングリコールジベンゾエート、ポリブロピレングリコールジベンゾエート、プロピレングリコールジベンゾエート、ジエチレングリコールベンゾエートおよびジプロピレングリコールベンゾエート配合物、ポリエチレングリコール（200）ジベンゾエート、イソデシルベンゾエート、ネオペンチルグリコールジベンゾエート、グリセリルトリベンゾエート、ペンタエリスリトールテトラベンゾエート、クミルフェニルベンゾエート、トリメチルベンタジオールジベンゾエート。

必要な溶解度を有する溶剤を選択することができる、当技術で認識されているフタル酸誘導体は、次の化合物を包含する：アルキルベンジルフタレート、ビスクミル-フェニルイソフタレート、ジブトキシエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ジイソブチルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ジイソヘプチルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ジイソノニルフタレート、ノニルウンデシルフタレート、ジオクチルフタレート、ジイソオクチルフタレート、ジカプリルフタレート、混合アルコールフタレート、ジ-（2-エチルヘキシル）フタレート、直鎖状ヘプチル、ノニル、フタレート、直鎖状ヘプチル、ノニル、ウンデシルフタレート、直鎖状ノニルフタレート、直鎖状ノニルウンデシルフタレート、直鎖状ジノニル、ジデシルフタレート（ジイソデシルフタレート）、ジウンデシルフタレート、ジトリデシルフタレート、ウンデシルドデシルフタレート、デシルトリデシルフタレート、ジオクチルフタレートとジデシルフタレートとの配合物（50/50）、ブチルベンジルフタレート、およびジシクロヘキシルフタレート。

好適溶剤は、前記アリール酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルを包含する。代表的酸は、安息香酸およびフタル酸類、例えばフタル酸、イソフタル酸、およびテレフタル酸である。最も好適な溶剤は、安息香酸の誘導体であり、これらに制限されないものとして、安息香酸メチル、安息香酸エチル、安息香酸n-プロピル、安息香酸イソプロピル、安息香酸ブチル、安息香酸イソブチル、安息香酸sec-ブチル、安息香酸tert-ブチル、安息香酸イソアミルおよび安息香酸ベンジルを包含し、安息香酸ベンジルは最も特に好適である。好適溶剤混合物は、安息香酸ベンジルが主要溶剤である混合物および安息香酸ベンジルとトリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチルまたはN-メチル-2-ピロリドンのいずれかとから構成されている混合物である。好適混合物は、安息香酸ベンジルが、存在する溶剤の総量の50%またはそれ以上、さらに好ましくは60%またはそれ以上、最も好ましくは80%またはそれ以上の重量で存在するものである。特に好適な混合物は、安息香酸ベンジル/トリアセチンおよび安息香酸ベンジル/N-メチル-2-ピロリドンの重量による80/20混合物である。

7重量%よりも小さい水混和性を有する上記溶剤は、1種または2種以上の追加の混和性溶剤「配合溶剤」（component solvents）と混合することができるところが、驚くべきことに見出された。主要溶剤と適合でき、また混和性である配合溶剤は、より大きい水混和性を有していてもよく、生成する混合物は依然として、インプラント中の水吸収の有意の制限を示すことができる。このような混合物を、「配合溶剤混合物」と称する。有用な配合溶剤混合物は、本発明のインプラントが示す水吸収の制限に有害に作用することなく、主要溶剤それら自体よりも大きい水溶解度、代表的に0.1重量%から50重量%までの間（50重量%を包含する）、好ましくは30重量%までの間（30重量%を包含する）、最も好ましくは10重量%までの間（10重量%を包含する）を示すことができる。約0.1重量%～約7重量%の水溶解度を有する配合溶剤混合物は、特に好適である。

配合溶剤混合物に有用な配合溶剤は、主要溶剤または溶剤混合物と混和性である溶剤であり、これらに制限されないものとして、トリアセチン、ジアセチン、トリブチリン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、トリエチルグリセライド、リン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、酒石酸ジエチル、鉛油、ポリブテン、シリコーン液、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール、オクタノール、乳酸エチル、プロピレングリコール、プロピレンカーボネート、エチレンカーボネート、ブチロラクトン、エチレンオキサイド、プロピレンオキサイド、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、グリセロールホルマル、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、および1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オン、ならびにその混合物を包含する。

特に好適な態様において、主要溶剤は、安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルから選択され、そしてポリマーは乳酸ベースポリマー、最も好ましくは、約8,000

～約13,000、好ましくは約10,000の数平均分子量を有するPLGAである。

本発明において、最も好ましい溶剤は、安息香酸ベンジルおよび安息香酸の低級アルキルエステルである。安息香酸エステルは、単独で、または本明細書に記載の別種の混和性溶剤、例えばトリアセチルとの混合物として、使用することができる。インプラントは、その中全体に、有益薬剤が溶解または分散されている粘性ゲルとして製造され、このような組成物は、初期バーストが重要項目であるか、否かにかかわらず、有益薬剤の全身投与、または局所投与の両方に有用である。さらにまた、安息香酸エステルの使用は、増大された水浸透性の制御をもたらし、これにより有益薬剤の安定性が増大される。移植後のゲル組成物中への小さい水吸収性、すなわち制限された水浸透性が、本発明の実行者に、拡散による有益薬剤の移送を可能にし、そしてポリマーの生体浸食性を制御することによって、有益薬剤の放出プロフィールの制御を強化する。好適組成物は、水中に有益薬剤を飽和させるのに要する以上のレベルで、有益薬剤をポリマー内部に装填することを可能にし、これにより有益薬剤のゼロオーダー放出が容易にされる。従って、好適組成物は、37

よりも低いガラス転移温度を有する粘性ゲルを提供する。このような温度で、ゲルは、移植後の24時間またはそれ以上の時間にわたり非硬質のままとどまる。

溶剤または溶剤混合物は、ポリマーを溶解し、有益薬剤の粒子を溶解または分散させることができ、また放出前に、使用環境から単離することができる粘性ゲルを形成することができる。本発明による組成物は、小さいバースト指数を有するインプラントを提供する。水の吸収は、ポリマーを溶解するか、または可塑化する溶剤または配合溶剤混合物の使用によって制御される。

水吸収を制限することの重要性は、時間の関数として種々の組成物の集団的(bulk)水吸収を例示する図4A～4Bおよびバースト指数を測定した代表的組成物を例示する表1を参照することによって認識することができる。

水吸収は、有益薬剤の不存在下に、種々のポリマーベヒクル、すなわち50%ポリマー-50%溶剤について測定した。図4Aに示されているように、大きい方の水混和性を有する溶剤、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)を用いて形成されたゲルベヒクルによる水吸収度は、いずれか別種の溶剤-ポリマー組合せに比較して、大きい。ベヒクルの溶剤部分に、80重量%安息香酸ベンジルと20重量%NMPとの組合せを含有する場合の水吸収度は、NMP単独の場合の1/3よりも小さい。安息香酸ベンジルを含有するインプラントは、その他の溶剤単独、または安息香酸ベンジルとの混合物の場合に比較して、小さい水吸収度を有する。従って、安息香酸ベンジルとトリアセチルとの80/20混合物は、重量に基づき、10%よりも少ない割合で水を吸収し、またトリアセチル単独の場合よりも小さい水吸収度を示すことができる。図4Bは、各種溶剤単独の比較を示しており、安息香酸エステル、特に安息香酸ベンジルの利点をまた、証明している。各種溶剤にかかわる水吸収度および前記表1で再現されているバースト指数の総体的比較は、小さい水吸収値と小さいバースト指数との間に相関関係があることを示している。本発明によるゲル組成物は、本明細書に記載されている水浸透試験で試験して、最初から7日間以内はそれらの嵩重量の25%またはそれ以下、最初から14日間は30%、そして最初から21日間は40%の水を吸収することができる。

表 1

溶 剂	水混和性	貯留槽 ゲル <sup>1</sup>	ポリマー <sup>2</sup>	酢酸アエン (mM)	処理方法 <sup>3</sup>	動物数	バースト 指数
安息香酸 ベンジル	水不溶性 (Merck)	D	PLGA-502	0	L	7 8	4.2 2.4
		K	PLGA-502	0	SD	21 22	3.6 2.4
		E	PLGA-502	7.5	L	9 10	4.5 2.3
		L	PLGA-502	7.5	SD	23 24	2.6 2.1
		F	PLGA-502	15	L	11 12	1.5 2.0
		F	PLGA-502	15	L	25 26	2.2 0.64
トリアセチン	水に 7 % 溶解 (Merck)	A	PLGA-502	0	L	1 2	8.5 13
		I	PLGA-502	0	SD	17 18	12 10
		B	PLGA-502	7.5	L	3 4	4.1 2.1
		J	PLGA-502	7.5	SD	19 20	6.3 3.5
		C	PLGA-502	15	L	5 6	4.8 3.5
NMP	水混和性 (Merck)	G	PLGA-502	0	L	13 14	13 14
		H	PLGA-502	15	L	15 16	6.1 5.5

1. 全部の貯留槽ゲル (depot gels) は、10% hGHを含有していた。

30

2. 全部の貯留槽ゲルにかかわり、hGHは、(50:50) 溶剤/ポリマーペ  
ヒクル中に装填した。

3. L=凍結乾燥； SD=噴霧乾燥。  
溶剤選択による水吸収度の制御および付随する初期バーストの制御に加えて、有益薬剤の水溶性を調整する助剤を好適溶剤と組み合わせて使用することができ、これによりインブ  
ラントからの有益薬剤のバーストを制御することができる。移植後の最初の24時間に放出  
された有益薬剤のパーセントおよびバースト指数は、有益薬剤と会合させた溶解調整剤  
を使用することによって、1/3~2/3またはそれ以上まで減少させることができる。  
このような調整剤は代表的に、コーティング、錯体を形成する物質、または別様に会合す  
る物質、または有益薬剤を安定化する物質、例えば金属イオン、その他の安定化剤、ワ  
ックス、脂質、オイル、非極性エマルジョンなどである。このような溶解調整剤の使用は、  
さらに大きい水溶解性を有する溶剤または混合物の使用を可能にすることことができ、全身用  
途で8またはそれ以下のバースト指数を得ることを可能にすることことができ、あるいは局所  
用途で、移植後の最初の24時間の有益薬剤の放出を、投与された有益薬剤の20%より  
多くないようになることができる。この放出は、15%よりも多くないことが好ましく  
、10%よりも多くないことが最も好ましい。

40

本発明による組成物の制限された水吸収度はしばしば、他の組成物においては溶解調整剤

50

のような別種の成分が必要である場合でも、溶解調整剤を用いることなく組成物を製造することができる機会を提供することができる。表1に記載の例では、Znイオンを存在させることなく、PLGA、安息香酸ベンジルおよびヒト成長ホルモンの組成物に、適当なバースト指数が得られる。同様な結果が、別種の有益薬剤、例えばインターフェロン類（インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2bおよびコンセンサスインターフェロンを包含する）を用いて得ることができる。

溶剤およびポリマーの選択が、それら自体により水吸収を格別に制限する組成物をもたらす場合、浸透圧作用剤またはその他の助剤および水の吸収を所望のレベルに強める水誘引剤を添加することが望ましいこともある。このような助剤は、例えば糖などであることができ、当技術で周知である。

従来技術の方法を用いて形成されたインプラントの表面の指状孔。代表的に、本発明による組成物は、実質的に均一のスponジ状ゲルであり、インプラントの内部の孔は、インプラントの表面上の孔とほとんど同一である。本発明の組成物は、従来技術のデバイスに比較して、長期間にわたりゲル状粘稠度を保有し、延長された期間にわたり有益薬剤を放出することができる。この理由は、本発明によるインプラントが一般に、対象の体温、例えばヒトの場合に37よりも低いガラス転移温度、Tgを有することによる。本発明で有用な溶剤は、水と不混和性であるから、このインプラントによる水吸収が制限され、そして孔は封鎖構造に似た傾向で形成されており、大きな孔やインプラントの表面上で開口し、表面からインプラントの内部に伸びている孔はそれほど多くは有していない。さらにまた、これらの表面の孔はしばしば、移植直後に、体液からの水分がインプラントに導入される機会を制限し、これによりバースト作用が制御される。これらの組成物はしばしば、移植前には、高度に粘性であることから、これらの組成物を注射により移植しようとする場合、この粘度を、粘度減少性の混和性溶剤の使用によって、または乳化剤の使用によって修正することができ、あるいは加熱して、ゲル組成物の針の通過を可能にするのに充分に低い剪断抵抗性を有するゲル組成物を得ることができる。

所望の、または要求される、最初の24時間に放出される有益薬剤の量にかかる限界は、周囲の状況、例えば総合放出持続期間、有益薬剤のための治療ウインドウ、過剰投与による潜在的有害作用、有益薬剤の価格、および所望の効果のタイプ、例えば全身または局所効果に依存する。移植後の最初の24時間で、有益薬剤の20%またはそれ以下が放出されると好ましい（ここで、パーセンテージは、放出持続期間にわたり放出される有益薬剤の総量に基づく）。放出持続期間が比較的短い場合、例えば7~14日間よりも短い場合、あるいは有益薬剤が僅かな副作用をもって広い治療ウインドウを有する場合、あるいは有益薬剤が局所で作用する場合、最初の24時間に、高い方の放出パーセントを許容することができる。

選択された特定の溶剤または溶剤混合物、ポリマーおよび有益薬剤、ならびに任意の有益薬剤の溶解調整剤に応じて、全身放出を目的とする本発明による組成物は、8またはそれ以下、好ましくは6またはそれ以下、さらに好ましくは4またはそれ以下、最も好ましくは2またはそれ以下のバースト指数を有するゲル組成物を提供することができる。10またはそれ以下、好ましくは7またはそれ以下、さらに好ましくは5またはそれ以下、最も好ましくは3またはそれ以下のバースト指数を有する有益薬剤の全身放出を目的とするインプラントを得るために、7重量%よりも小さい水混和性を有する溶剤とPLGAとの組成物が特に有利である。粘性ゲルを形成するためにポリマーを充分に可塑化し、同時に、本発明による組成物の望ましいバースト指数および放出パーセントに適合するためには、本明細書で説明した溶剤混合物の使用が、特に有利である。

有益薬剤の局所放出を目的とする組成物は、全身使用を目的とするものと同一の方法で形成される。しかしながら、対象への有益薬剤の局所放出は、有益薬剤の血漿レベルにより検出することができないことから、このような系は、本明細書で規定されているとおりのバースト指数によるよりも、予め定められた初期期間に放出される有益薬剤のパーセンテージにより特徴が確認されなければならない。最も代表的に、この期間は、移植後の最初の24時間であり、このパーセンテージは、この期間（例えば、24時間）に放出される

10

20

30

40

50

有益薬剤の量を、放出持続期間中に放出される有益薬剤の重量により割り算し、100を掛け算した数値である。本発明の組成物は、大部分の用途で、20%またはそれ以下、好ましくは15%またはそれ以下、最も好ましくは10%またはそれ以下の初期バーストを有する。特に好ましいインプラント系は5%またはそれ以下の初期バーストを有する。

かなり多くの場合、有害な作用を防止するために、局所投与中の有益薬剤の初期バーストは、減少させることができ。例えば、化学療法薬剤を含有する本発明によるインプラントは、腫瘍中に直接注射するのに適している。しかしながら、多くの化学療法薬剤は、全身投与した場合、毒性の副作用を示す。従って、腫瘍中への局所投与は、有望な処置方法であることができる。しかしながら、化学療法薬剤は、血管系またはリンパ系に入ることができる、ここで副作用を示すことがある場合、このような薬剤の大量のバーストは、回避する必要がある。従って、このような場合、前記のとおりの制限されたバースト指數を有する本発明のインプラント系は有利である。

溶剤または溶剤混合物は代表的に、粘性ゲルの重量、すなわちポリマーと溶剤との総量の約70～約30%、多くの場合、60～40%の量で存在させると好ましい。ポリマーと溶剤とを混合することによって形成される粘性ゲルは代表的に、Haake流動計(Rheometer)を用い、混合完了後の約1～2日目に、1.0/秒の剪断速度および25で測定して、約1,000～約200,000ポイズ、好ましくは約5,000～約50,000ポイズの粘度を示す。ポリマーと溶剤との混合は、慣用の低剪断装置、例えばRoss二重遊星形ミキサーを、約10分間～約1時間、用いて達成することができるが、生成される組成物の特定の物理学的特徴に応じて、当業者は、さらに短い時間またはさらに長い時間を選択することができる。多くの場合、インプラントは注射可能な組成物として投与することが好ましいことから、粘性ゲルであるインプラントを生成させる場合、ポリマー/溶剤/有益薬剤組成物は、小さい径、例えば18～20ゲージの針を通過させることができるように充分に小さい粘度を有するように考慮する。必要に応じて、注射可能なゲルの粘度の調整は、前記乳化剤を用いて達成することができる。しかしながら、このような組成物は、局所にとどまることができ、また必要に応じて取り除くことができるような適度の寸法安定性を有していなければならない。本発明の特別のゲルまたはゲル状組成物は、このような要件を満たしている。

ポリマー組成物を注射可能なゲルとして投与しようとする場合、ポリマーの溶解レベルは、生成するゲルとバランスさせる必要があり、これにより粘性ゲルの針からの供給に応答することができる力および潜在的バースト効果が得られる。高度に粘性のゲルは、重大なバースト作用を示すことなく、有益薬剤を放出させることができるが、このゲルの針を通しての供給を困難にすることがある。これらの場合、組成物に、乳化剤を任意に添加することができる。また、粘度は一般に、組成物の温度が上昇するほど低下することから、或る種の用途では、加熱によってゲルの粘度を減少させ、さらに容易に注射することができる組成物を得ることができる。

一例として、図1に示されているように、50:50乳酸:グリコール酸ポリマー40重量%およびトリアセチン60重量%から製造されたゲルは、標準20ゲージの針を通して、2cc/分でゲルを分配するために、約40psigを要した。他方、同量のポリマーおよびN-メチル-2-ピロリドン60重量%から製造されたゲルは、約8psigを要するのみである。図1はまた、本発明による粘性ゲルに乳化剤を添加した場合(この場合、10%エタノール溶液33重量%を添加)、必要な分配力は、約2psigのみであることを示している。本発明による貯留槽ゲル組成物の剪断減粘特性は、不当な分配圧力を要することなく、これらの組成物を標準ゲージの針を用いて、ヒトを包含する動物中に容易に注射することを可能にする。

ポリマーおよび溶剤から、慣用の静的混合装置または機械的混合装置、例えばオリフィスミキサーを用いて形成された粘性ゲルを乳化剤と混合する場合、この乳化剤は、代表的に約100ミクロンよりも小さい平均直径を有する顕微鏡サイズの分散小滴から構成されている分離相を形成する。連続相は、ポリマーおよび溶剤から形成される。小滴状有益薬剤は、この連続相または小滴相のどちらかに溶解または分散させることができる。生成する

10

20

30

40

50

チキソトロピック組成物において、小滴状乳化剤は、剪断方向に広がり、そしてポリマーおよび溶剤から形成される粘性ゲルの粘度を実質的に減少させる。一例として、25において1.0/秒で測定して、約5,000～約50,000ポイズの粘度を有する粘性ゲルの場合、Hakke流動計により測定して、25において、10%エタノール／水溶液により乳化すると、100ポイズ以下の粘度の減少を達成することができる。

使用する場合、乳化剤は、注射可能な貯留槽ゲル組成物の重量、すなわちポリマー、溶剤、乳化剤および有益薬剤の総量に基づき、約5～約80重量%、好ましくは約20～約60重量%、多くの場合に、30～50重量%の量で存在させる。乳化剤は、例えばポリマー溶剤または溶剤混合物と充分には混和しない溶剤を包含する。代表的乳化剤は、水、アルコール類、ポリオール類、エステル類、カルボン酸類、ケトン類、アルデヒド類およびその混合物を包含する。好適乳化剤は、アルコール類、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、水、およびその溶液および混合物である。水、エタノール、およびイソプロピルアルコールならびにその溶液および混合物は、特に好適である。乳化剤の種類は、分散される小滴の大きさに影響を与える。例えば、エタノールは、21において、塩化ナトリウム0.9重量%を含有する等張塩類溶液を用いて得られる小滴に比較して、10倍大きい程度であることができる平均直径を有する小滴を生じさせる。

本発明の種々の態様をさらに説明するために、図3は、50:50乳酸:グリコール酸コポリマー50重量%およびトリアセチン50重量%から形成された粘性ゲルを用いて、2:1の重量比(ゲル:乳化剤)でエタノール10容量%を含有する水性混合物および水単独を用い、相違する剪断速度における粘度を、乳化剤が用いられていない粘性ゲルの粘度と比較して示している。

乳化剤は、組成物の成分の濃度を単に減少させることによって、粘度を減少させる單なる稀釈剤を構成するものではないことが理解される。慣用の稀釈剤の使用は、粘度を減少することができるが、また稀釈された組成物を注射した場合、前記のバースト作用を生じさせことがある。これに対して、本発明による注射可能な小滴状組成物は、溶剤および乳化剤を選択することによって、バースト作用が回避されるように組成することができ、これにより適所に注射されると、乳化剤は、元の系の放出性質に対してほとんど衝撃を与えない。

本発明のインプラント系は、粘性ゲルとして形成されることから、このインプラントの投与手段は、注射に制限されない。しかしながら、この放出方式は、多くの場合に好適である。インプラントが後に残る物として投与される場合、手術の完了後に存在する体腔中に適合して形成することができ、あるいは残留する組織または骨の上に流動性ゲルとして、ゲルをプラスチックまたはパレッティングすることによって施用することができる。このような施用方法により、注射可能な組成物に代表的に存在する濃度以上の有益薬剤をゲルに装填することができる。

有益薬剤は、全部の生理学的および薬理学的活性物質(1種または2種以上)であることができ、これらは本発明により得ることができる有利な結果に実質的に有害に作用しない医薬上で許容される担体および追加の成分、例えば酸化防止剤、安定剤、浸透増強剤などと組み合わされていてもよい。有益薬剤は、ヒトまたは動物の身体に放出できことが知られており、そしてポリマー溶解性溶剤よりも、水に優先的に溶解する薬剤のいずれかであることができる。これらの薬剤は、医薬薬剤、処置剤、ビタミン類、栄養剤などを包含する。この定義に適合する種類の薬剤中には、低分子量化合物、タンパク質、ペプチド、遺伝子物質、栄養物質、ビタミン類、食品補助剤、避妊薬、受胎抑制薬および受胎促進剤が含まれる。

本発明によって放出させることができる医薬薬剤は、末梢神経、アドレナリン作用性レセプター、コリン作用性レセプター、骨格筋、心臓血管系、平滑筋、血液循環系、シナプス部位、ニューロエフェクター結合部位、エンドクリンおよびホルモン系、免疫系、再生系、骨格系、オータコイド系、食事および排泄系、ヒスタミン系および中枢神経系に作用する医薬を包含する。適当な薬剤は、例えば、タンパク質類、酵素類、ホルモン類、ポリヌクレオチド類、核タンパク質類、多糖類、糖タンパク質類、リポタンパク質類、ポリペプ

10

20

30

40

50

チド類、ステロイド類、鎮痛薬、局所麻酔薬、抗生物質、抗炎症性コルチコステロイド類、眼科用医薬およびこれらの種の合成類縁化合物から選択することができる。

本発明の組成物により放出させることができる医薬の例には、これらに制限されないものとして、下記の医薬が包含される：プロクロルペルジンエジシレート (prochlorperazine edisylate)、硫酸第一鉄、アミノカプロン酸、メカミラミン (mecamylamine) 塩酸塩、プロカインアミド (procainamide) 塩酸塩、アンフェタミン (amphetamine) 塩酸塩、メタムフェタミン (methamphetamine) 塩酸塩、ベンザムフェタミン (benzamphetamine) 塩酸塩、イソプロテレノール (isoproterenol) 塩酸塩、フェンメトラジン (phenmetrazine) 塩酸塩、ベタンコール (bethanechol) 10 クロライド、メタコリン (methacholine) クロライド、ピロカルピン (pilocarpine) 塩酸塩、アトロピン (atropine) 塩酸塩、スコポラミン (scopolamine) ブロマイド、イソプロパミド (isopropamide) ヨウダイド、トリジヘキセチル (tridihexethyl) クロライド、フェンホルミン (phenformin) 塩酸塩、メチルフェニデート (methylphenidate) 塩酸塩、テオフィリン (theophylline) コリン酸塩、セファレキシン (cephalexin) 塩酸塩、ジフェニドール (diphenidol)、メクリジン (meclizine) 塩酸塩、プロクロルペラジン (procloperazine) マレイン酸塩、フェノキシベンズアミン、チエチルペルジン (thiethylperazine) マレイン酸塩、アニシンドン (anisindone)、ジフェナジオンエリスリチル (diphenadion erythrityl) 四硝酸塩、ジゴキシン (digoxin)、イソフルロフェート (isofluorophate)、アセタゾールアミド (acetazolamide)、メタゾールアミド (methazolamide)、ベンドロフルメチアジド (bendroflumethiazide)、クロロプロマイド (chloropromazine)、トラザミド (tolazamide)、クロルマジノン (chlormadinone) 酢酸塩、フェナグリコドール (phenaglycodol)、アロプリノール (allopurinol)、アルミニウムアスピリン (aspirin)、メトトレキセート (methotrexate)、アセチルスルフィソキサゾール (acetylsulfisoxazole)、エリスロマイシン (erythromycin)、ハイドロコーチゾン (hydrocortisone) 20 30 )、ハイドロコルチコステロン (hydrocorticosterone) 酢酸塩、コリゾン (cortisone) 酢酸塩、デキサメタゾン (dexamethasone) およびその誘導体、例えばベタメタゾン (betamethasone)、トリアムシノロン (triamcinolone)、メチルテストステロン (methyltestosterone)、17-S-エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール 3-メチルエーテル、プレドニソロン (prednisolone)、17-ヒドロキシプロゲステロン 酢酸塩、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲストレル (norgestrel)、ノレチンドロン (norethindrone)、ノレチステロン (norethisterone)、ノレチエデロン (norethiederone)、プロゲステロン (progesterone)、ノルゲステロン (norgesterone)、ノルエチノドレル (norethynodrel)、アスピリン (aspirin)、インドメタシン (indomethacin)、ナプロキセン (naproxen)、フェノプロフェン (fenoprofen)、サリンダック (sulindac)、インドプロフェン (indoprofen)、ニトログリセリン (nitroglycerin)、イソソルビド (isosorbide) 二硝酸塩、プロプラノロール (propranolol)、チモロール (timolol)、アテノロール (atenolol)、アルプレノロール (alprenolol)、シメチジン (cimetidine)、クロニジン (clonidine)、イミプラミン (imipramine)、レボドーパ (levodopa)、クロルプロマジン (chlorpromazine)、メチルドーパ (methyl dopa)、ジヒドロキシフェニルアラニン、テオ 40 50

フィリン (theophylline)、グルコン酸カルシウム、ケトプロフェン (ketoprofen)、イブプロフェン (ibuprofen)、セファレキシン (cephalexin)、エリスロマイシン (erythromycin)、ハロペリドール (haloperidol)、ゾメピラック (zomepirac)、乳酸第一鉄、ビンカミン (vincamine)、ジアゼパム (diazepam)、フェノキシベンズアミン、ジルチアゼム (diltiazem)、ミルリノン (milrinone)、マンドール (mandol)、クアンベンズ (quanbenz)、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン (ranitidine)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、フェヌフェン (fenufen)、フルプロフェン (fluprofen)、トルメチジン (tolmetin)、アルクロフェナック (alclofenac)、メフェナミック (mefenamic)、フルフェナミック (flufenamic)、ジフイナル (difuinal)、ニモジピン (nimodipine)、ニトレンジピン (nitrendipine)、ニソルジピン (nisoldipine)、ニカルジピン (nicardipine)、フェロジピン (felodipine)、リドフラジン (lidoflazine)、チアパミル (tiapamil)、ガロパミル (galllopamil)、アムロジピン (amlodipine)、ミオフラジン (mioflazine)、リシノールブリル (lisinolpril)、エナラブリル (enalapril)、エナラブリレート (enalaprilat)、カプトブリル (captopril)、ラミブリル (ramipril)、ファモチジン (famotidine)、ニザチジン (nizatidine)、スクラルフェート (sucralfate)、エチンチジン (etintidine)、テトラトロール (tetratolol)、ミノキシジル (minoxidil)、クロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide)、ジアゼパム (diazepam)、アミトリptyline (amitriptyline)、およびイミプラミン (imipramine)。追加の例として、タンパク質およびペプチド類があり、これらには、これらに制限されないものとして、骨形態形成タンパク質、インシュリン、コルチシン (colchicine)、グルカゴン (glucagon)、甲状腺刺激ホルモン、傍甲状腺および下垂体ホルモン、カルチトニン (calcitonin)、レニン (renin)、プロラクチン (prolactin)、コルチコトロフィン (corticotrophin)、向甲状腺ホルモン、卵胞刺激ホルモン、絨毛膜ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ウシソマトロピン、ブタソマトロピン、オキシトシン (oxytocin)、バソプレシン (vasopressin)、G R F、ソマトスタチン (somatostatin)、ライプレッシン (lypressin)、パンクレオザイミン (pancreozymin)、黄体形成ホルモン、L H R H、L H R Hアゴニストおよびアンタゴニスト、ロイプロライド (leuprolide)、インターフェロン類、例えばインターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b およびコンセンサスインターフェロン、インターロイキン類、成長ホルモン類、例えばヒト成長ホルモンおよびその誘導体、例えばメチオニン-ヒト成長ホルモンおよびデス-フェニルアラニン-ヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモンおよびブタ成長ホルモン、受胎抑制剤、例えばプロスタグランジン (prostaglandins)、受胎促進剤、成長因子、例えばインシュリン様成長因子、凝固因子、ヒトパンクレアーゼホルモン放出因子、これら化合物の類縁体および誘導体、ならびにこれらの化合物の医薬として許容される塩、あるいはこれらの類縁体および議導体が含まれる。

本発明にはまた、全身的副作用を回避するか、または最低にするために、化学療法薬を局所施用する場合の化学療法薬を用いる用途が見出される。化学療法薬を含有する本発明によるゲルは、腫瘍組織中に直接に注射して、経過時間にわたり化学療法薬を持続放出することができる。幾つかの場合に、特に腫瘍の切除後に、生じる空洞中にこのゲルを直接に移植することができ、あるいはコーティングとして、残存する組織に施用することができる。ゲルが手術後に移植される場合、高い方の粘度を有するゲルを使用することができる。この理由は、このようなゲルは、小さい径の針を通過することができないからである。本発明の実施に従い放出させることができる代表的化学療法薬は、例えばカルボプラチン

(carboplatin)、シスプラチン(cisplatin)、パクリタキセル(paclitaxel)、BCNU、ビンクリスチン(vincriistine)、カムプトテシン(camptothecin)、エトプシド(etoposide)、サイトキン類(cytokines)、リボザイム類(ribozymes)、インターフェロン類、オリゴヌクレオチド類および腫瘍遺伝子の翻訳または転写を抑制するオリゴヌクレオチド配列、上記化学療法薬および一般に公知の化学療法薬の機能性誘導体、例えば米国特許第5,651,986号に記載されているものを包含する。この用途は、水溶性化学療法薬、例えばシスプラチンおよびカルボプラチンならびにパクリタキセルの水溶性誘導体の持続放出に、特別の有用性を有する。バースト作用を最低にする本発明の特徴は、全ての種類の水溶性有益薬剤の投与に特に有利であり、特に、臨床的に有用であり、また効果的であるが、有害な副作用を有する化合物に有利である。10

前記の段落に記載されていない前記米国特許第5,242,910号に記載の有益薬剤をまた、使用することができる。本発明の特別の利点の一つは、酵素リソチーム、およびウイルスおよび非ウイルスの両方のベクター中に組み込まれたcDNAおよびDNAなどのマイクロカプセル化が困難であるか、あるいは微小球体に処理することが困難である物質を、高温およびその他の処理技術にしばしば存在する変性性溶剤にさらされることにより生じるレベルの分解を伴うことなく、本発明の組成物中に配合することができる点にある。

有益薬剤は、代表的に約0.1～約100ミクロン、好ましくは約1～約25ミクロン、そして多くの場合、2～10ミクロンの平均粒子サイズを有する粒子の形態で、ポリマーおよび溶剤から形成された粘性ゲル中に配合すると好ましい。例えば、約5ミクロンの平均粒子サイズを有する粒子は、スクロース50%およびニワトリリソチーム50%（乾燥重量に基づく）およびhGH 10～20%と酢酸アエン15～30mMとの混合物を含有する水性混合物を、噴霧乾燥または凍結乾燥させることによって製造される。このような粒子を、図面に示されている或る例として使用した。慣用の真空凍結乾燥法を利用して、適当な凍結および乾燥サイクルを用い、種々の大きさの有益薬剤粒子を形成することができる。20

ポリマーおよび溶剤から形成された粘性ゲル中の有益薬剤の粒子の懸濁液または分散液を形成するために、いずれか慣用の低剪断装置、例えばRoss二重遊星形ミキサーを周辺条件で使用することができる。この方法で、有益薬剤の分解を実質的に伴うことなく、有益薬剤の効果的な分布を得ることができる。30

有益薬剤は代表的に、ポリマー、溶剤および有益薬剤の総量の約1～約50重量%の量で、好ましくは約5～約30重量%の量で、多くの場合、10～20重量%の量で組成物中に溶解または分散させる。組成物中に存在する有益薬剤の量に応じて、相違する放出プロフィールおよびバースト指数を得ることができる。さらに詳細に言えば、一定のポリマーおよび溶剤について、これらの成分の量および有益薬剤の量を調整することによって、組成物からの有益薬剤の拡散に比較して、ポリマーの分解にさらに依存する放出プロフィールを得ることができ、あるいはその逆も実施できる。この点に関して、遅い有益薬剤装填速度において、ポリマーの分解を反映する放出プロフィールが一般に得られ、この場合、放出速度は時間経過に従い増加する。早い装填速度においては、有益薬剤の拡散により生じる放出プロフィールが一般に得られ、この場合、放出速度は時間経過に従い減少する。中間の装填速度においては、所望により、実質的に一定の放出速度を得ることができるよう、組み合わされた放出プロフィールを得ることができる。バーストを最低にするために、総合ゲル組成物、すなわちポリマー、溶剤および有益薬剤の重量により、30%またはそれ以下の程度の有益薬剤の装填および20%またはそれ以下の装填は、さらに好適である。40

有益薬剤の放出速度と装填量とを調整して、意図する持続放出期間にわたり有益薬剤の治療的に効果的な放出が得られる。好ましくは、有益薬剤は、有益薬剤が分散される医薬貯留槽を得るために、有益薬剤の水中飽和濃度以上である濃度で、ポリマーゲル中に存在させる。有益薬剤の放出速度は、特定の状況、例えば投与される有益薬剤に依存するが、約50

0.1～約100マイクログラム/日、好ましくは約1～約10マイクログラム/日の程度の放出速度を、約7日～約90日間の期間にわたり得ることができる。放出がさらに短い期間にわたり生じさせる場合、さらに多量が放出される。一般に、さらに大きいバーストが許容されうる場合、さらに早い放出速度も可能である。ゲル組成物を外科的に移植するか、あるいは病気状態またはその他の状態を処置するために手術が同時に行われる場合、「後に残される」貯留槽として使用すると、このインプラントが通常の注射により投与されるのに比較して、さらに多い用量を投与することができる。さらにまた、有益薬剤の用量は、移植するゲルの容積または注射される注射可能なゲルの容積を調節することによって制御することができる。リゾチームにかかる図2から判るように、さらに高度の粘性を有する系の場合、バースト作用を回避することができ、また最初の一日間中に組成物中の有益薬剤の1重量%程度を放出させることができる。

図5Aおよび5Bは、本発明の好適組成物から、ラットにおいて得られたヒト成長ホルモン(hGH)の代表的放出プロフィールを示している。この比較から、安息香酸ベンジルの利点は明白である。hGH-安息香酸ベンジルインプラントは、hGHが安定化されていない場合(図5A)およびhGHがアエンイオンにより安定化されている場合(図5B)の両方の場合に、小さいバーストを示し、放出期間にわたりhGHのほぼゼロオーダーの持続放出を示す。

組成物に望まれるか、または有用な性質を付与するために、別種の成分、例えばポリエチレングリコール、疎水剤、安定剤、孔形成剤、およびその他をゲル組成物に存在させることができる。組成物が、水性環境中で安定または不安定であるペプチドまたはタンパク質を含有する場合、溶解調整剤、例えば安定剤を組成物中に含有させることができが格別に望ましいことがある。種々の溶解調整剤は、米国特許第5,654,010号および同第5,656,297号に記載されており、これらの記載を引用してここに組み入れる。一例として、hGHの場合、或る量の二価金属の塩、好ましくはアエン塩を含有させると好ましい。有益薬剤と錯体を形成することができるか、あるいは会合して安定化または調節放出効果を奏する、このような調整剤および安定剤の例は、炭酸マグネシウム、炭酸アエン、炭酸カルシウム、酢酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸アエン、硫酸アエン、塩化アエン、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、その他の制酸剤などとして、組成物中に存在する金属カチオン、好ましくは二価金属カチオンを包含する。このような助剤の使用量は、形成される場合、形成される錯体の種類または有益薬剤とこのような助剤との組み合わせ種類に依存する。代表的に、約100:1～1:1、好ましくは10:1～1:1の溶解調整剤または安定剤対有益薬剤モル比を使用することができる。

孔形成剤は、体液と接触すると、溶解または分解して、ポリマーマトリックスに孔または溝を生成する生体適合性物質を包含する。代表的に、水溶性である有機または非有機物質、例えば糖(例えば、スクロース、デキストロース)、水溶性塩(例えば、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、塩化カリウム、および炭酸ナトリウム)、水溶性溶剤(例えば、N-メチル-2-ピロリドン、およびポリエチレングリコール)および水溶性ポリマー(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど)を、孔形成剤として都合よく使用することができる。このような物質は、ポリマーの重量に基づき約0.1%～約100%で変化する量で存在させることができるが、代表的には、ポリマーの重量に基づき50%よりも少ない量、さらに典型的には、10～20%よりも少ない量で存在させることができる。

有益薬剤を含有していない本発明の組成物は、傷の治癒、骨の修復およびその他の構造支持目的に有用である。

本発明の種々の態様をさらに理解するために、前記図面に示されている結果を下記の例に従い得た。

#### 例1

リゾチーム粒子は、スクロース50%およびニワトリリゾチーム50%(乾燥重量に基づく)を噴霧乾燥させることによって製造した。

10

20

30

40

50

粘性ゲル材料は、トリアセチン 60 重量%を、50 : 50 乳酸 : グリコール酸コポリマー 40 重量%とともに、37 に一夜にわたり加熱することによって製造した。この粘性ゲルを連続攪拌しながら室温まで冷却させた。この粘性ゲルにリソチーム粒子を、20 : 80 リソチーム : ゲル(重量による)の割合で添加した。この配合物を、5 分間混合した。使用の直前に、エタノール 10 %、等張塩類溶液 90 %を乳化剤として添加した。この乳化剤は、注射可能貯留槽ゲル組成物全体の 1/3 を構成していた。製造された組成物は、注射するのに適している。

図 2 は、図 1 にかかわり上記した組成物から得られたインピトロ放出速度を示している。50 : 50 乳酸 : グリコール酸コポリマー 40 重量%およびトリアセチン 60 重量%から形成されたゲルは、濃厚であり、従って、注射は困難であるが、僅かなバースト(有益薬剤の 2 %よりも少ない量が最初の 8 日間で放出される)を示す。50 : 50 乳酸 : グリコール酸コポリマー 40 重量%および N - メチル - 2 - ピロリドン 60 重量%から形成されたゲルは、稀薄であり、注射可能であるが、大きいバースト(有益薬剤の 70 %よりも多い量が最初の 8 日間で放出される)を示す。50 : 50 乳酸 : グリコール酸コポリマー 27 重量%、トリアセチン 40 重量%およびエタノール 10 %、等張塩類溶液 90 %の 33 重量%から形成されたゲルは、稀薄であり、注射可能であり、また僅かなバースト(有益薬剤の 10 %よりも少ない量が最初の 8 日間で放出される)を示す。各場合、リソチームが有益薬剤であり、そして有益薬剤、ポリマーおよび溶剤の総組成の 20 重量%を構成する。

#### 例 2 - h GH 粒子の製造

ヒト成長ホルモン (h GH) 粒子(酢酸アエンを含有していてもよい)を下記のとおりにして製造した：

h GH 溶液 (5 mg / ml) の水溶液 (BresaGen Corporation, Adelaide, Australia) を、Concentration/Dialysis Selector ジアフィルタリング (diafiltration) 装置を用いて、10 mg / ml に濃縮した。このジアフィルタリングされた h GH 溶液を次いで、5 倍容積のトリス (tris) またはリン酸塩緩衝溶液 (pH 7.6) で洗浄した。慣用の技術を用いて噴霧乾燥または真空凍結乾燥させることによって、h GH の粒子を形成した。h GH (5 mg / ml) および種々のレベルの酢酸アエン (0 ~ 30 mM) を含有するリン酸塩緩衝溶液 (5 または 50 mM) を、下記のパラメーターに設定した Yamamoto Mini Spray dryer を用いて噴霧乾燥させた：

#### 噴霧乾燥機パラメーター 設定

空気霧化	2 psi
初期温度	120
吸水機ダイアル	7.5
溶液ポンプ	2 ~ 4
主要通気バルブ	40 ~ 45 psi

2 ~ 100 ミクロンのサイズ範囲を有する h GH 粒子が得られた。真空凍結乾燥粒子は、h GH (5 mg / ml) および種々のレベルの酢酸アエン (0 ~ 30 mM) を含有するトリス緩衝溶液 (5 または 50 mM) から、下記の凍結および乾燥サイクルに従い、Durrastop μP Lyophilizer を用いて製造した：

凍結サイクル 2.5°C / 分で -30°C まで下げ、次いで 30 分間維持

2.5°C / 分で -30°C から -50°C まで下げ、次いで 60 分間維持

乾燥サイクル 0.5°C / 分で 10°C まで上昇させ、次いで 960 分間維持

0.5°C / 分で 20°C まで上昇させ、次いで 480 分間維持

0.5°C / 分で 25°C まで上昇させ、次いで 300 分間維持

0.5°C / 分で 30°C まで上昇させ、次いで 300 分間維持

0.5°C / 分で 5°C まで下げ、次いで 5000 分間維持

2 ~ 100 ミクロンのサイズ範囲を有する h GH 粒子が得られた。

#### h GH アエン錯体形成溶液の製造

10

20

30

40

50

トリス緩衝液およびリン酸塩緩衝液を用いて、酢酸アエン溶液を製造した。所望のモル容積のトリズマ (trizma) 塩酸塩およびトリズマ塩基を別々に製造した (5または50 mM)。トリズマ塩基溶液のpHを測定し、次いで対応するトリズマ (trizma) 塩酸塩溶液を添加し、トリズマ塩基溶液のpHを調整し、7.6の最終pHを得た。この緩衝溶液に、所望のモル容積の酢酸アエンを添加した。所望のモル容積の一塩基性リン酸ナトリウムおよび二塩基性リン酸ナトリウムを別々に製造した (5または50 mM)。各リン酸塩溶液に、ナトリウムアジド (0.2% w/w) を添加した。この二塩基性溶液のpHを測定し、次いで対応する一塩基性溶液を添加し、二塩基性溶液のpHを調整し、7.6の最終pHを得た。この緩衝溶液に、所望のモル容積の酢酸アエンを添加した。酢酸アエンを含有するトリスまたはリン酸塩緩衝液を、ジアフィルタリングされたhGH溶液に添加し、最終の所望の酢酸アエンモル容積 (5~30 mM)を得た。最終hGH濃度は、5 mg/mlであった。

#### ゲルベヒクルの製造

Mettler PJ3000トップローダー秤上でガラス容器の風袋を測定した。ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG502 (PLGA-502) を秤量し、このガラス容器に入れた。PLGA-502を含有するガラス容器の風袋を測定し、次いで相当する溶剤を添加した。種々のポリマー/溶剤組合せにかかるパーセンテージで表わされる量を、下記表2に示す。このポリマー/溶剤混合物を、ステンレス鋼製の四角形先端を有するスパチュラにより手で攪拌し、白色ポリマー粒子を含有する粘着性のコハク色ペースト状物質が得られた。このポリマー/溶剤混合物を含有する容器を密封し、次いで39に平衡化された温度制御インキュベーターに入れた。清明なコハク色の均質ゲルが現れた時点で、ポリマー/溶剤混合物を容器から取り出した。インキュベーション時間は、溶剤およびポリマーの種類および溶剤とポリマーとの比に依存して、1日から4日間までの範囲の間である。次のポリマーを使用し: ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) L104, PLGA-L104、コード番号33007; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG206, PLGA-206、コード番号8815; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG502, PLGA-502、コード番号0000366; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG502H, PLGA-502H、コード番号260187; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG503, PLGA-503、コード番号0080765; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG506, PLGA-506、コード番号95051; ポリ (D,L-ラクチド-コ-グリコライド) 50:50 RESOMER (登録商品名) RG755, PLGA-755、コード番号95037 (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)、そして次の溶剤または溶剤混合物を使用し: 三酢酸グリセリル (Eastman Chemical Co., Kingsport, TN); 安息香酸ベンジル ("BB"); 安息香酸エチル ("EB"); 安息香酸メチル ("MB"); トリアセチン ("TA") およびクエン酸トリエチル ("T-C") (Aldrich Chemical Co., St Louis, MO)、追加の貯留槽ゲルベヒクルを製造する。溶剤組合せ、例えばトリアセチン20%および安息香酸ベンジル80%を用いる場合、この溶剤混合物は、予め重量測定した乾燥ポリマーに直接に添加した。代表的ポリマーフィクル分子量は、14,400~39,700 (M<sub>w</sub>) [6,400~12,200 (M<sub>n</sub>)] の範囲であった。代表的ゲルベヒクルを、下記表2に示す。

10

20

30

40

表2：ゲルベヒクル

溶剤/ポリマー	溶剤	ポリマー	溶剤量	ポリマー量	ゲル重量	比
50/50	BB	PLGA-502	5g	5g	10g	1.0
50/50	TA/BB混合物	PLGA-502	5g	5g	10g	1.0
60/40	TA/BB混合物	PLGA-502	6g	4g	10g	1.5
70/30	TA/BB混合物	PLGA-502	7g	3g	10g	2.3
80/20	TA/BB混合物	PLGA-502	8g	2g	10g	4.0
50/50	EB	PLGA-502	5g	5g	10g	1.0
50/50	TA/EB混合物	PLGA-502	5g	5g	10g	1.0
50/50	BB	PLGA-502	25g	25g	50g	1.0
55/45	BB	PLGA-502	27.5g	22.5g	50g	1.2
50/50	BB	PLGA-502	50g	50g	100g	1.0
50/50	TA/BB混合物	PLGA-502	50g	50g	100g	1.0
50/50	BB	PLGA-502H	5g	5g	10g	1.0
50/50	BB	PLGA-503	50g	50g	100g	1.0

10

医薬装填

上記のとおりに製造された、噴霧乾燥または真空凍結乾燥された、酢酸アエンを含有しているか、または含有していない h GH 粒子 (10 ~ 20 % w / w) を、特定の清明なコハク色の貯留槽ゲルベヒクルに添加し、次いで乾燥粉末が完全に湿潤するまで、手で攪拌した。次いで、このミルク様淡黄色の粒子 / ゲル混合物を、結合した四角形先端を有する金属製スパチュラを備えた C a f r a m o 機械ミキサーを用いる常習的混合により充分に配合した。生成する組成物を、下記表3および4に示す。“L”は、真空凍結乾燥した h GH 粒子を表わし、そして“SD”は、噴霧乾燥した h GH 粒子を表わす。最終的均質ゲル組成物を、保存または分配用の 3 c c 、 10 c c または 30 c c の使い捨てシリンジに移した。

20

表3：インビボ h GH

組成物	ポリマー		溶剤		医薬粒子			トリズマ緩衝剤 (mM)
	レベル	PLGA	レベル	種類	レベル	処理方法	アエンレベル(mM)	
A	45%	502	45%	TA	10%	L	0	50
B	45%	502	45%	TA	10%	L	7.5	50
C	45%	502	45%	TA	10%	L	15	50
D	45%	502	45%	BB	10%	L	0	50
E	45%	502	45%	BB	10%	L	7.5	50
F	45%	502	45%	BB	10%	L	15	50
G	45%	502	45%	NMP	10%	L	0	50
H	45%	502	45%	NMP	10%	L	15	50
I	45%	502	45%	TA	10%	SD	0	50
J	45%	502	45%	TA	10%	SD	7.5	50
K	45%	502	45%	BB	10%	SD	0	50
L	45%	502	45%	BB	10%	SD	7.5	50

30

表4：インビボhGH（全部の場合に、アエンレベルは15 mMであった）

組成物	ポリマー		溶 剤		医薬粒子		トリズマ緩衝剤 (mM)
	レベル	PLGA	レベル	種類	レベル	処理方法	
F	45%	502	45%	BB	10%	L	50
N	45%	502	45%	80%BB/20%TA	10%	L	5
P	45%	502H	45%	TA	10%	L	5
O	45%	502H	45%	BB	10%	L	5
R	45%	502	45%	EB	10%	L	5
S	45%	502	45%	TC	10%	L	5
T	40%	502	40%	BB	20%	L	5
W	45%	502-2	45%	BB	10%	L	5
X	45%	502	45%	TA	10%	L	5

例3 - リゾチームのインピトロ試験

インピトロ試験において、ニワトリの卵白からのリゾチーム (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) を使用し、大きい水溶性を有する溶剤NMPおよび本発明で有用な小さい水溶性を有する溶剤トリアセチンおよび安息香酸ベンジルを用い、相違するベヒクル組成物を試験した。貯留槽ゲル組成物を、3cc使い捨てシリンジから分配し、Delrin (登録商品名) カッププラットホームまたは250μメッシュ1平方インチポリプロピレンスクリーン上で重量測定した。次いで、貯留槽ゲル組成物を含有するカップまたはスクリーンを、レセプター緩衝液10mlを含有するプラスチック製バイアル中に浸漬した。このプラスチック製バイアル上にスナップ - オンリップを配置し、蒸発を防止した。貯留槽ゲル組成物を含有するバイアルを、37℃に平衡化したHakake振盪水浴中に浸した。各時点で、ピンセットを使用し、貯留槽ゲル組成物を含有するDelrin (登録商品名) カッププラットフォームまたはポリエチレンスクリーンプラスチック製バイアルに移した。使い捨てトランスファーピペットを使用し、レセプター試料をHPLCバイアルに移した。このレセプター緩衝液は、ナトリウムアジド(0.2%)を含有するpH7に調整された、リン酸塩緩衝した塩類溶液PBSであった。大部分の場合、レセプター緩衝液は、ツイーン(tween)-80(0.1%)を含有していた。採取間隔は、代表的に、2時間、4時間、8時間、1日、2日、3日、4日、7日、10日、および2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間であった。冷蔵オートサンプラー(4℃)を備えた、勾配溶出逆相高速液体クロマトグラフィ(Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography) (RP-HPLC) 分析を使用し、全部のレセプター試料を、リゾチーム濃度にかかわり分析した。結果は、安息香酸ベンジルおよび安息香酸ベンジル溶剤混合物を用いる、本発明による組成物が、NMPを用いて形成されたゲル組成物によって示されるバーストに比較して、実質的に小さいバーストを示すことを示した。

例4 - インピトロ水含有量試験

Delrin (登録商品名) カッププラットホームを用いるインピトロ医薬放出にかかわる例3に記載の方法と同一の方法を使用したが、貯留槽ゲルベヒクルを含有するカッププラットフォーム全体を取り出し、吸い取り乾燥させ、次いで特定の経過時間間隔で乾燥プラスチック製バイアル中に入れた。レセプター溶液は、水であり、そして残りの試料について各経過時間間隔で取り替えた。初期および最終貯留槽ゲルベヒクルの重量を記録し、重量変化を得た。

Vaporizer VA-06を備えたKarl Fischer Apparatus, Mitsubishi Moisture Meter CA-06を用いて、貯留槽ゲルベヒクルから水含有量を得た。結果を、選択されたゲルにかかわり図4A~4Bに示す。これらの結果は、本発明のゲル組成物は、NMPを単独で用いて形成されたゲル組成物に比較して、実質的に少ない水吸収性を有することを示している。

例5 - hGHインビボ試験

ラットにおけるインピボ試験を、オープンプロトコールに従って行い、本発明のインプラント系を経て h G H を全身投与した場合の h G H の血漿レベルを測定した。噴霧乾燥した ( S D ) または真空凍結乾燥した ( L ) 、貯留槽ゲル h G H 組成物を、オーダーメイドの 0.5 c c 使い捨てシリンジに装填した。このシリンジに、使い捨て 16 ゲージの針を付け、次いで循環浴を用いて 37 ℃ に加熱した。貯留槽ゲル h G H 組成物を、ラットに注射し、次いで特定の経過時間間隔で、血液を採取した。全部の血清試料は、分析以前、4 ℃ で保存した。試料は、ラジオイムノアッセイ ( R I A ) を用い、完全 h G H 含有量について分析した。トリアセチンおよび安息香酸ベンジルにかかる代表的結果が、図 5 A および 5 B に示されており、本発明の組成物によるバーストの優れた制御を証明している。

例 6

10

等量のインターフェロンアルファ - 2 a および - 2 b 、コンセンサスインターフェロン、メチオニンヒト成長ホルモン、デス - フェニルアラニンヒト成長ホルモン、カルボプラチニンおよびインシュリン様成長因子を用い、例 2 に従い、本発明のインプラント系を製造した。例 5 に従いラットに投与された医薬含有粘性ゲルの量は、各薬剤の相対的生物学的活性を考慮して調節する。これらのインプラント系をラットに移植し、全身レベルの活性薬剤を得た。

例 7

カルボプラチニンを含有するインプラント系を例 6 に従い製造し、腫瘍を持つラットの固形腫瘍中に直接に注入した。このインプラント系は、腫瘍へのカルボプラチニンの局所放出に適している。

20

例 8

インターフェロンアルファ - 2 a 0.5 mg 、 1.5 mg および 3 mg を含有し、それぞれスクロース 0.5 mg 、 1 mg および 2 mg で安定化されており、そして残りの部分が安息香酸ベンジル 50 mg および適用できる P L G A ( 約 10,000 の数平均分子量 ) 45 ~ 49 mg である、移植可能な貯留槽 100 mg を、例 2 に従い製造した ( ただし、アエンは添加しない ) 。このインプラントは、制限されたバーストを示し、移植に適している。これらのインプラント系をラットに移植し、全身レベルのインターフェロンアルファ - 2 a を得た。

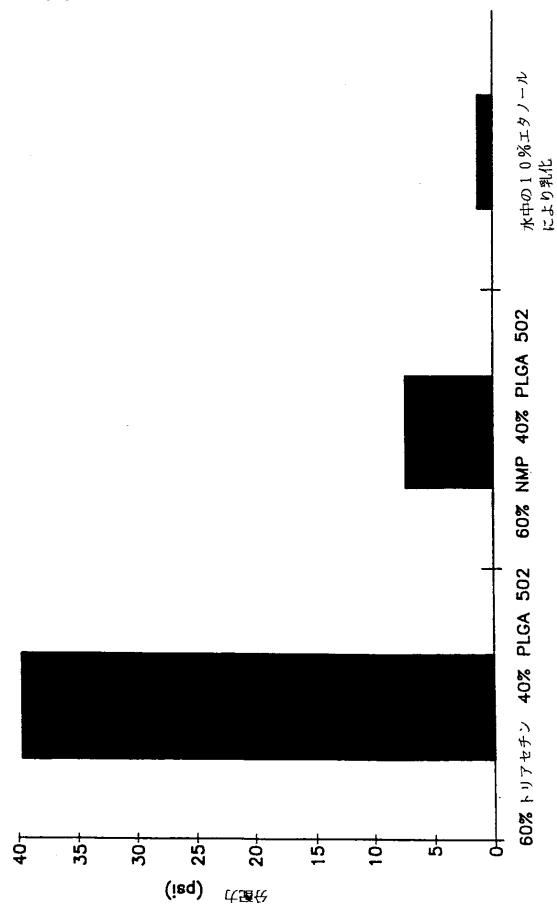
本発明の各種態様に従い、一つまたは二つ以上の利点を得ることができる。さらに詳細に言えば、移植した場合、小さいまたは最低のバースト作用を示す、全身投与および局所投与用の有益薬剤を含有する移植可能または注射可能な粘性ゲルが得られる。さらにまた、簡単な処理工程を用いて、手術を要することなく、標準針を通過する低い分配圧力を用いて、動物の適所に注射することができるか、または動物に移植することができるゲル組成物を得ることができる。適所に配置されると、この組成物は、バースト作用を実質的に回避し、望ましい有益薬剤放出プロフィールを提供する。さらにまた、有益薬剤が充分に投与されると、充分に生体分解性であることから、当該組成物を取り除く必要はない。さらにもう一つの利点として、本発明は、ペプチドおよび核酸ベースの医薬などの或る種の有益薬剤を分解することができる微細粒子化技術またはマイクロカプセル化技術の使用を回避させ、また使用環境から取り除くことが困難であることがある微細粒子またはマイクロカプセルの使用を回避させる。この粘性ゲルは、水、極端な温度、または別種の溶剤を必要とすることなく形成されることから、懸濁された有益薬剤の粒子は、乾燥状態のままであり、またそれらの元の形状のままである。これは、その安定性に寄与する。さらにまた、塊として形成されることから、注射可能な貯留槽ゲル組成物は、所望により、使用環境から回収することができる。

30

上記の具体的態様は、全部の観点で、本発明を説明しようとするものであり、制限しようとするものではない。従って、本発明は、詳細な実施に関して、本明細書に含まれている説明から、当業者が誘導することができる多くの変更をなすことができる。全部のこのような変更および修正は、請求の範囲により規定されている本発明の範囲および精神内にあるものと見做される。

40

【図1】



【図2】

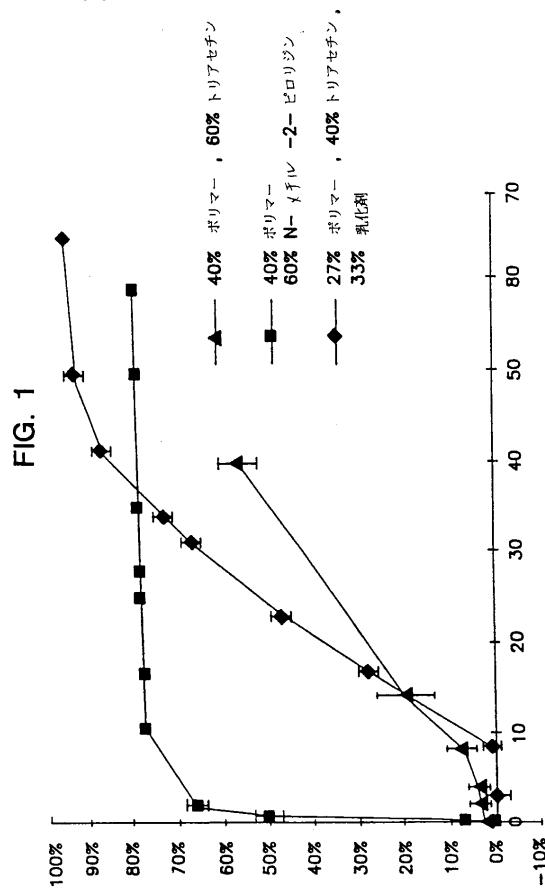


FIG. 2

経過時間 (日)

【図3】

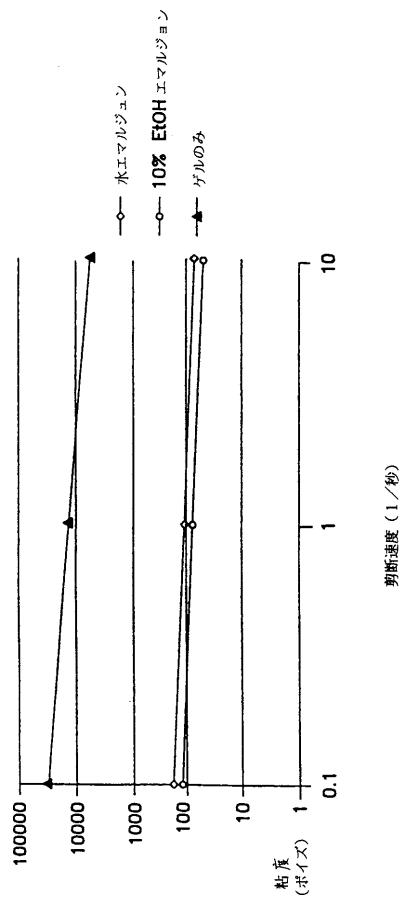


FIG. 3

【図4A】

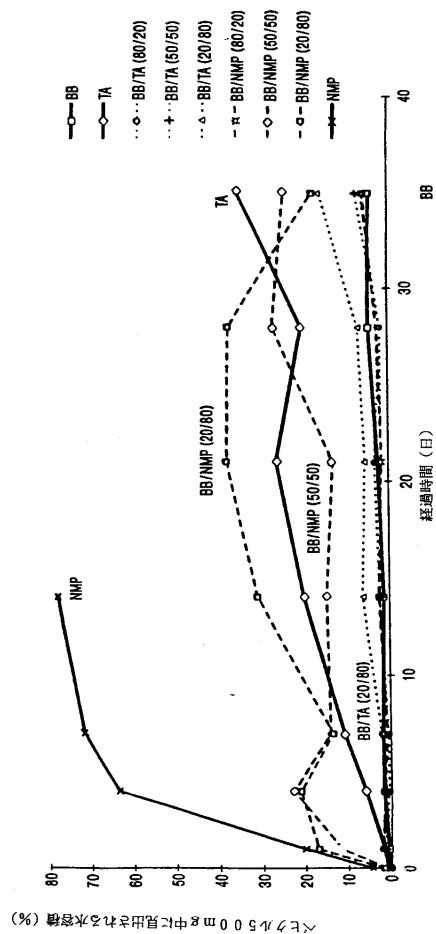


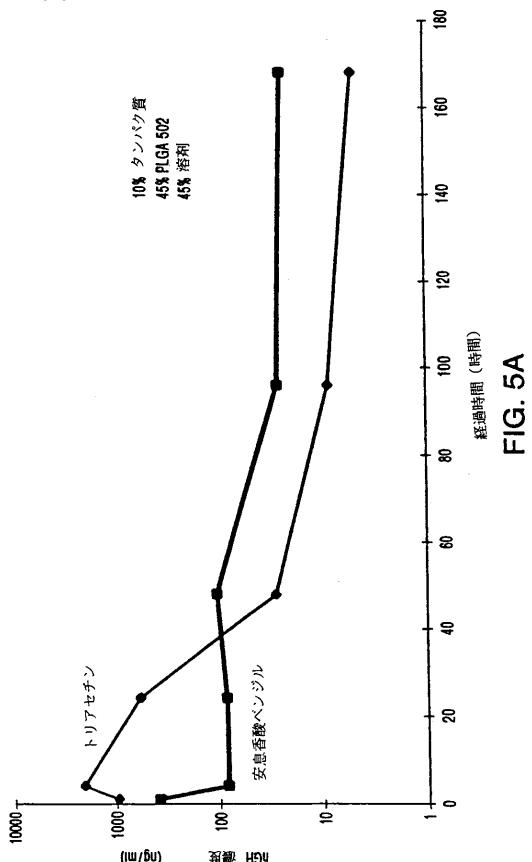
FIG. 4A

経過時間 (日)

【図 4 B】



【図 5 A】



【図 5 B】

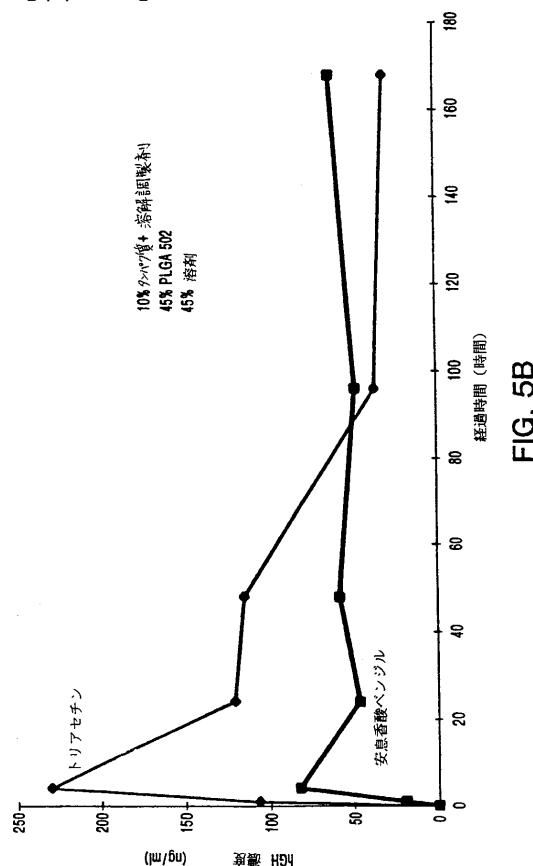


FIG. 4B

FIG. 5A

FIG. 5B

---

フロントページの続き

- (72)発明者 プロドベック,ケビン,ジェイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア,パロ アルト,サウス コート ストリート 2383
- (72)発明者 ゲイナー-ドアー-テ,アン,ティ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア,オークランド,ブロードウェイ テラス 13063
- (72)発明者 シエン,セオドレ,ティ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア,レッドウッド シティ,ドックサイド サークル 18

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表平08-502289(JP,A)  
特表平08-501064(JP,A)  
特表平04-503163(JP,A)  
国際公開第95/027481(WO,A1)  
特表2002-512597(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

- A61K 9/00  
A61K 47/00  
A61L 27/00  
CA/REGISTRY(STN)