

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-522418

(P2005-522418A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/27	A 6 1 K 37/36	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/00	A 6 1 K 9/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/22	A 6 1 K 9/22	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-561579 (P2003-561579)	(71) 出願人	504004142
(86) (22) 出願日	平成15年1月23日 (2003. 1. 23)		スマート ドラッグ システムズ インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月22日 (2004. 9. 22)		アメリカ合衆国, コネチカット 06379, ポウカタック, サウス ブロード ストリート 181, スイート 102
(86) 国際出願番号	PCT/AU2003/000071		
(87) 国際公開番号	W02003/061634	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/351, 440	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年1月24日 (2002. 1. 24)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100129517
			弁理士 栗田 博道
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 徐放性医薬組成物

(57) 【要約】

成長及び / 又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

徐放性送達装置であって、
シリコン支持材料と；
該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物と
を含み；
該医薬活性組成物が、
成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアと
を含む、徐放性送達装置。

10

【請求項 2】

該装置が、該医薬活性組成物の総重量を基準として、ほぼ20重量%～65重量%の成長及び
／又は繁殖に関連する医薬活性成分の装填キャパシティを示す、請求項1に記載の徐放性
送達装置。

【請求項 3】

該装填キャパシティがほぼ30%～40%である、請求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項 4】

該シリコン支持材料が、支持マトリックス、錠剤又はロッドの形態を成している、請
求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項 5】

該シリコン支持材料が、コーティングされたロッド構造を有している、請求項4に記
載の徐放性送達装置。

20

【請求項 6】

該シリコン支持材料が、強化用充填材としてヒ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ている、請求項4に記載の徐放性送達装置。

【請求項 7】

該装置がほぼゼロ次の医薬活性成分放出を可能にする、請求項2に記載の徐放性送達装
置。

【請求項 8】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、成長ホルモンを分泌する生ベ
クター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1
つ又は2つ以上から選択される、請求項2に記載の徐放性送達装置。

30

【請求項 9】

該医薬活性成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、成長因子、神経栄養因子、線
維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及び細胞接着因子から成る群から選択された1つ又
は2つ以上を含む、請求項8に記載の徐放性送達装置。

【請求項 10】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項9に記載の徐放
性送達装置。

【請求項 11】

該医薬活性成分が、アセトン血症調製剤、アナボリック剤、麻酔剤、鎮痛薬、抗酸剤、
抗関節炎剤、抗体、抗痙攣剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗感染剤、抗炎症剤、抗菌剤
、駆虫剤、抗原虫剤、抗潰瘍剤、抗ウィルス薬、行動修正剤、生物学的製剤、血液及び代
用血液、気管支拡張剤及び去痰剤、癌治療薬及びその関連薬、心血管薬、中枢神経系剤、
コクシジウム発育阻止剤及び抗コクシジウム剤、避妊薬、造影剤、糖尿病治療薬、利尿薬
、排卵誘発剤、増血剤、止血剤、ホルモン補充治療薬、ホルモン及び類似体、免疫賦活剤
、鉱物性物質、筋肉弛緩剤、天然産物、栄養補助食品及び栄養性物質、肥満治療薬、眼科
薬、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬、ペプチド及びポリペプチド、呼吸器薬、鎮静剤及び精神安
定剤、移植生成物、尿酸性化剤、ワクチン及びアジュバント、並びにビタミンから成る群
から選択された1つ以上の医薬活性成分を含む、請求項8に記載の徐放性送達装置。

40

50

【請求項 1 2】

該医薬活性成分がさらに、アデノウイルス、炭疽、BCG、クラミジア、コレラ、シロウイルス、従来型ブタコレラ、コロナウイルス、ジフテリア・破傷風、ジステンパーウイルス、DTaP、DTP、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/Hib型肝炎、ヘルペスウイルス、Hib、インフルエンザ、日本脳炎、ライム病、麻疹、麻疹・風疹、髄膜炎、MMR、流行性耳下腺炎、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、パストツレラ、百日咳、ペストウイルス、ペスト、肺炎球菌症、Polio(IPV)、Polio(OPV)、狂犬病、仮性狂犬病、呼吸器合胞体ウイルス、ロタウイルス、風疹、サルモネラ、破傷風、腸チフス、水痘及び黄熱病に対するワクチンから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択されたワクチン成分を含む、請求項8に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 3】

該医薬キャリアが、長時間にわたって該組成物からの医薬活性成分の放出を許すように選択される、請求項1に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 4】

該医薬キャリアが水溶性物質を含み、該水溶性物質はこれが投与される動物又はヒトの体温で医薬活性組成物中に固体状態で存在する、請求項13に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 5】

該医薬キャリアが、合成ポリマー、糖、アミノ酸、鉱物塩、有機塩及びタンパク質から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項14に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 6】

該医薬キャリアが、糖又は鉱物塩又はこれらの混合物である、請求項15に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 7】

さらに、尿素、アニオン系界面活性剤及びカチオン系界面活性剤から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択された1つ又は2つ以上のリフォールディング剤を含む、請求項13に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 8】

該リフォールディング剤が、カチオンを含むカチオン系界面活性剤であり、該カチオンが、セチルトリメチルアンモニウム・カチオン、セチルピリジニウム・カチオン、テトラデシルトリメチルアンモニウム・カチオン、ドデシルトリメチルアンモニウム・カチオン、混合型n-アルキルジメチルベンジルアンモニウム・カチオン、N,N-ジメチル-N-[2-[2-[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ]エトキシ]エチル]ベンゼンメタンアンモニウム・カチオン、ドデシルジメチルアミノオキシド、N-ラウロイルサルコシナトリウム塩、N-ラウロイル-N-メチルタウリンナトリウム塩、N-ラウリル-イミノジプロピオネートナトリウム塩及び3-(N,N-ジメチルラウリルアンモニオ)プロパンスルホネートナトリウム塩から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項17に記載の徐放性送達装置。

【請求項 1 9】

複数の徐放性小型インプラント又はペレットを含み、
各小型インプラントが

シリコーン支持材料と；

該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含む；

該医薬活性組成物が、

成長及び/又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と

、
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含む、

選択された成長及び/又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の

所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量 (payload) が不十分である、

請求項1に記載の徐放性送達装置。

【請求項20】

各小型インプラントが、カバーされていない、又はカバーされたロッド又はマトリックス・タイプである、請求項19に記載の徐放性送達装置。

【請求項21】

各小型インプラントが、
医薬活性成分を含有する内層と；
不透水性の外層と

10

を含む、請求項20に記載の徐放性送達装置。

【請求項22】

各小型インプラントが、押出されたロッドの形を成し、該ロッドが不透水性コーティングを担持している、請求項21に記載の徐放性送達装置。

【請求項23】

該不透水性コーティングが、液状シロキサン成分を含む液状コーティング用組成物から形成される、請求項22に記載の徐放性送達装置。

【請求項24】

各小型インプラントが、単一ロッド形状のインプラントの長さのほぼ0.1～0.5倍であり、選択された医薬活性成分に応じて所期の閾値血中濃度を提供することができる、請求項19に記載の徐放性送達装置。

20

【請求項25】

徐放性組成物であって、
成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアと
を単位投与形態で含む、徐放性組成物。

【請求項26】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

30

【請求項27】

該医薬活性成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及び細胞接着因子から成る群から選択された1つ又は2つ以上を含む、請求項26に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項28】

該ホルモンが、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のうちの1つ又は2つ以上から成る群から選択される、請求項27に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項29】

該成長ホルモンが天然型又は合成型のヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、魚又はヒツジの成長ホルモンである、請求項28に記載の徐放性単位投与組成物。

40

【請求項30】

該組成物が、小型錠剤インプラントの形態をとる、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項31】

該キャリアが水溶性物質、或いは、2つ又は3つ以上の水溶性物質の組み合わせを含む、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項32】

該キャリアがスクロース、塩化アルカリ金属、又はデオキシコール酸ナトリウム、或いは、2つ又は3つ以上のこれらの混合物を含む、請求項31に記載の徐放性単位投与組成物。

50

【請求項 3 3】

ほぼ1重量%～20重量%の塩化アルカリ金属と；
ほぼ0.5重量%～5重量%の滑剤と；
ほぼ75重量%～97.5重量%の成長ホルモンと
を含む、請求項32に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 3 4】

ほぼ5重量%～15重量%の塩化ナトリウムと；
ほぼ0.5重量%～5重量%のステアリン酸マグネシウムと；
ほぼ80重量%～94.5重量%の組換えブタ・ソマトトロピンと
を含む、請求項33に記載の徐放性単位投与組成物。

10

【請求項 3 5】

単回処置における送達のためにパッケージングされた複数の徐放性小型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、

各小型インプラントが

シリコーン支持材料と；

該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み、

該医薬活性組成物が、成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含み、

20

選択された成長及び／又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量が不十分である、徐放性キット。

【請求項 3 6】

該複数の徐放性小型インプラントが、生体分解性シース内にパッケージングされている、請求項35に記載の徐放性キット。

【請求項 3 7】

単回処置における送達のためにパッケージングされた1つ以上の徐放性小型錠剤インプラントを含む徐放性キットであって、

該小型錠剤インプラント又は各小型錠剤インプラントが

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と

30

；

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物を含み；

該インプラントが、又は各インプラントが一緒になった状態で、同等の即時放出处置手段と比較して実質的に低減されたサイズ及び／又は有効装填量を有する、徐放性キット。

【請求項 3 8】

該小型錠剤インプラント又は各錠剤インプラントの有効装填量が、同等の時間にわたる同等の即時放出处置手段の総有効装填量のほぼ30～70重量%である、請求項37に記載の徐放性キット。

40

【請求項 3 9】

複数の徐放性小型錠剤インプラントが使用される場合、選択された兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所要閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量が不十分である、請求項37に記載の徐放性キット。

【請求項 4 0】

該複数の徐放性小型錠剤インプラントが、生体分解性シース内にパッケージングされている、請求項37に記載の徐放性キット。

【請求項 4 1】

治療的又は予防的処置を必要とする、又は動物の生理学的特性の改善を必要とする動物(ヒトを含む)の状態の治療的又は予防的処置方法であって、該方法が、

50

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアと
を単位投与形態で含む徐放性組成物を、該動物に投与することを含んでなる、治療的又は
予防的処置方法。

【請求項 4 2】

該改善された栄養学特性及び／又は成長関連特性が、成長速度、屠殺体品質、血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、これらの混合物、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAのうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項42に記載の方法。 10

【請求項 4 4】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

該方法が、
シリコーン支持材料と；
該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含む徐放性送達装置を該動物に投与することを含み、 20
該医薬活性組成物が、
成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含む、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 6】

該方法が、
シリコーン支持材料と；
1つ以上の成長関連医薬成分；及び
該医薬成分のためのキャリア
を含む、該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された成長関連医薬活性組成物とを含む、ほぼゼロ次放出を示す徐放性送達装置を、該動物に投与し、 30
1つ以上の成長関連生理学的特性を改善するようにサイズ及び／又は数が選択された1つ以上の徐放性送達装置を該動物に投与することを含む、栄養学的特性及び／又は成長関連特性を改善するために適用可能な、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 7】

該改善された栄養学特性及び／又は成長関連特性が、成長速度、屠殺体品質、血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 8】

該装置が、該医薬活性組成物の総重量を基準として、ほぼ20重量%～65重量%の成長関連医薬活性成分の装填キャパシティを示す、請求項47に記載の方法。 40

【請求項 4 9】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、これらの混合物、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項47に記載の方法。

【請求項 5 0】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項49に記載の方法。

【請求項 5 1】

該徐放性放出装置が、複数の徐放性小型インプラント又はペレットを含み、 50

各小型インプラントが
シリコン支持材料と；
該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物
とを含み、
該医薬活性組成物が、
成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導
体と；
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアと
を含み、

選択された成長及び／又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の
所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量
が不十分である、
請求項44に記載の方法。

10

【請求項52】

各小型インプラントが、単一ロッド形状のインプラントの長さのほぼ0.1～0.5倍であり
、選択された医薬活性成分に応じて、所期の閾値血中濃度を提供することができる、請求
項51に記載の方法。

【請求項53】

該小型インプラントの数及び／又はサイズを、上記特性のうちの1つ又は2つ以上を改善
するように、選択することができる、請求項52に記載の方法。

20

【請求項54】

該動物がブタであり、サイズ4mm x 4cmの1～20個の小型ペレット、サイズ2mm x 2cmの2
～20個の小型ペレット、又はサイズ3mm x 4cmの1～20個の小型ペレットが投与される、請
求項53に記載の方法。

【請求項55】

該小型インプラント又はペレットが、皮下、腹腔内、筋肉注射、鼻腔内挿入又は留置、
直腸内挿入又は留置から選択された経路のうちのいずれか1つ又は2つ以上を介して投与さ
れる、請求項41に記載の方法。

【請求項56】

処置されるべき該動物が、ヒツジ、ウシ、ヤギ、ウマ、ラクダ、ブタ、イヌ、ネコ、フ
エレット、ウサギ、有袋類、バッファロー、ヤク、霊長類、ヒト、ニワトリ、ガチョウ、
七面鳥を含む鳥類、ラット及びマウスを含む齧歯類、魚類並びに爬虫類などから成る群か
ら選択される、請求項41に記載の方法。

30

【請求項57】

処置されるべき該動物が、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ及びヒトから選択される、請求項
56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、該組成物の製造方法、及び、特に、ヒトを含む動物内の
成長特性を改善する際の該組成物の使用に関する。より具体的には、本発明は、成長関連
医薬活性成分を含む徐放性医薬組成物に関連する。

40

【背景技術】

【0002】

数多くの薬物送達システムが当業者に知られている。

【0003】

例えば、キャリアとして疎水性ポリマー材料を使用する制御薬剤放出調製物が挙げられ
る。この疎水性ポリマー材料は、生体内への投与後、非分解性である。このような調製物
からの薬物の放出を制御する方法は2つあり、一方の方法は、アルブミンのような添加剤
を使用すること、そして他方の方法は、疎水性ポリマー単独から成る外層を形成すること

50

である。

【0004】

しかし、病気の兆候が高閾値の血漿中濃度の達成を必要とする場合、及び／又は、複数の薬剤の送達を必要とする場合、及び／又は、継続的な放出が長時間にわたって高レベルで持続されるのを必要とする場合、当業者に知られた薬物送達システムの薬物担持キャパシティは一般に不十分である。

【0005】

加えて、徐放性インプラントを製造するための当業者に知られた技術は、押出しシステムに基づく、シリコンをベースとする技術を利用する。

【0006】

このような技術を商業規模にスケールアップしようとして、諸々の問題に直面している。また、このような押出し技術を医薬活性成分、例えば組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)に適用する上でも諸々の問題に直面している。例えば、このような活性成分は、これらの化学組成に起因してシリコン化学特性を妨害し、或いは、温度感受性を示す。

【0007】

さらに、例えば成長ホルモンの送達のための徐放性薬物送達システムが提案されている。しかし、成長ホルモンの継続的又はコンスタントな投与を可能にする処置手段、例えばAlza型浸透ポンプ・システムは、成長に有害であり、このように処置された動物に摂食量の低下その他の不都合な結果をもたらすことが判った。

【0008】

このことにより、毎日の注射又は隔日の注射を介して処置を行い、間欠的な処置を施すことになる。しかしこのような処置は、次善のものであり、大きな労働力を必要とすることが認識されている。

【発明の開示】

【0009】

従って、本発明の目的は、従来技術に関連する問題及び欠点のうちの1つ又は2つ以上を克服するか、或いは少なくとも軽減することである。

【0010】

従って、本発明の第1の態様において、徐放性送達装置であって、
シリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み；

該医薬活性組成物が、成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含む徐放性送達装置が提供される。

【0011】

驚くべきことに、本発明による徐放性送達装置を利用して、今まで徐放性形態では無効及び／又は次善のものであることが証明されている医薬活性成分、例えば成長ホルモンを送達することができることが判った。

【0012】

徐放性送達装置は、コーティングされた成形ロッド又は分散されたマトリックス構造の形態をとることができる。徐放性送達装置は、国際特許出願PCT/AU02/00865、PCT/AU02/00866及びPCT/AU02/00868及びオーストラリア国仮特許出願PR9515において出願人によって記載されたタイプのものであってよい。これらの開示内容全てを参考のため本明細書に引用する。

【0013】

徐放性小型インプラント又はペレットが好ましい。

【0014】

本発明による徐放性送達装置は、該医薬活性組成物の総重量を基準として、好ましくは20重量%～65重量%、より好ましくは25重量%～50重量%、最も好ましくは約30重量%～40重

10

20

30

40

50

量%の医薬活性成分の装填キャパシティを示す。

【0015】

好ましくは、徐放性送達装置は、ほぼゼロ次の医薬活性成分放出を可能することができる。

【0016】

上述のような医薬活性組成物は、1つ以上の成長及び/又は繁殖に関連する医薬成分を含む。

【0017】

医薬成分は、サイトカイン、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、インスリン様増殖因子(IGF))、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、及び肝細胞増殖因子、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAのうちの1つ又は2つ以上から選択することができる。

【0018】

より好ましくは医薬活性成分は、サイトカイン、造血因子、ホルモン、成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及び細胞接着因子から成る群から選択された1つ又は2つ以上を含む。

【0019】

組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)が特に好ましい。

【0020】

本発明の医薬活性組成物は、兆候及び使用の態様に応じて2つ又は3つ以上の薬物を含むことができる。

【0021】

従って、医薬活性組成物はさらに、以下から成る群から選択された1つ又は2つ以上の活性成分を含むことができる。

アセトン血症調製剤	アナボリック剤
麻酔剤	鎮痛薬
抗酸剤	抗関節炎剤
抗体	抗痙攣剤
抗真菌剤	抗ヒスタミン剤
抗感染剤	抗炎症剤
抗菌剤	駆虫剤
抗原虫剤	抗潰瘍剤
抗ウィルス薬	行動修正剤
生物学的製剤	血液及び代用血液
気管支拡張剤及び去痰剤、	癌治療薬及びその関連薬
心血管薬	中枢神経系剤
コクシジウム発育阻止剤	
及び抗コクシジウム剤	避妊薬
造影剤	糖尿病治療薬
利尿薬	排卵誘発剤
増血剤	止血剤
ホルモン補充治療薬	免疫賦活剤
鉱物性物質	筋肉弛緩剤
天然産物	栄養補助食品及び栄養性物質
肥満治療薬	眼科薬
骨粗鬆症薬	処方せん不要の(OTC)薬剤
疼痛治療薬	呼吸器薬
鎮静剤及び精神安定剤	移植生成物

10

20

30

40

50

尿酸性化剤
ビタミン

ワクチン及びアジュバント

【0022】

本発明による徐放性送達装置において有用な水溶性薬剤は、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、多糖及び核酸のような薬物を含む。

【0023】

本発明は、極度に少量であっても極めて活性である薬剤、及び、継続的な長時間投与が求められる薬剤に特に適している。実質的に増大された量で使用すると、このような薬剤は、今まで長時間にわたっては処置することができなかった疾患及び関連兆候に適用することができる。薬剤の例としては、限定されないが、サイトカイン(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)、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化因子、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を含むタンパク質及びペプチド(例えばBMP(骨形成タンパク質))、抗体及び類似物、これらの誘導体及びこれらの類似体から成る群から選択された1つ又は2つ以上が挙げられる。

10

【0024】

インターフェロンはアルファ、ベータ、ガンマ、又はその他の任意のインターフェロン又はこれらの任意の組み合わせを含んでよい。同様に、インターロイキンは、IL-1、IL-2、IL-3又はその他の任意のものであってよく、コロニー刺激因子は、マルチ-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)、又はその他の任意のものであってよい。その他の活性成分はワクチン抗原、例えば生ワクチンを含んでよい。

20

【0025】

シリコン支持材料はシリコン・エラストマーから形成することができる。シリコン支持材料は液状シリコンを含むことができる。

【0026】

シリコン支持材料は、任意の好適な形態をとることができる。徐放性支持材料は、支持マトリックス又はロッドの形態、好ましくはコーティングされた成形ロッド構造の形態を成してよい。

30

【0027】

部分コーティングされたロッドを使用することもできる。このような構造はさらに、本発明による徐放性送達装置の放出特性の更なる改変を可能にする。任意に部分的又は全体にコーティングされた偏心的又は非対称的なロッドを使用することもできる。

【0028】

本発明によるプロセスにおいて、シリコン支持材料は、シリコン系ポリマーから形成することができる。シリコン系ポリマーは任意の好適なタイプであってよい。生体適合性を有するシリコン系ポリマーが好ましい。バイオシリコン(biosilicon)成分を含みうる。メチル/ビニルシリコン・ポリマーが好ましい。

【0029】

シリコン系ポリマーには、強化用充填材、例えばヒュームドシリカを含むことができる。IMMIX Technologies LLC、Cri-Sil部門から入手可能な、CS10401又はCS10701の商品名で販売されているヒュームドシリカ、及びこれらのブレンドが好適であることが見出された。NuSilから入手可能な、CSM 4050-1、PLY-7511及びMED 4104の商品名で販売されているシリコン・エラストマー(及びこれらのブレンド)が好適であることも見出された。

40

【0030】

シリコン系ポリマー成分は、徐放性装置の総重量を基準として、約15~80重量%、好ましくは25%を上回る量で存在してよい。シリコン系ポリマーは、液状形態又は「ガム・ストック」であってよい。徐放性装置を形成してコーティングするために使用されるプロセスのタイプによって、優先順位が決定される。所望の物理特性を得るために、複数の

50

形態をブレンドすることが典型的な手順である。

【0031】

射出成形法は、100%までの液状シリコン系ポリマーを利用することができる。圧縮成形又はトランスファー成形は、約0.5～20重量%、好ましくは約2.5～7.5重量%の液状シリコン成分を利用することができる。

【0032】

本発明による方法において利用される架橋剤は任意の好適なタイプであってよい。シロキサン・ポリマー、例えば部分的にメチル化されたポリシロキサン・ポリマーを使用することができる。

【0033】

従って、本発明の更なる態様において、徐放性組成物であって、成長及び/又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；該医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコン医薬キャリアとを単位投与形態で含むことを特徴とする、徐放性組成物が提供される。

【0034】

出願人は驚くべきことに、シリコン成分を含むことを必要とせずに、有効単位投与形態で、例えば圧縮又は押出された錠剤インプラントの形態で、徐放性組成物を配合することができることを見出した。

【0035】

徐放性組成物は単独で利用することができ、或いは好ましくは、上述の徐放性送達装置との組み合わせで利用することができる。

【0036】

徐放性組成物は、上述のような徐放性キット内に、更なる成分として含むことができる。

【0037】

成長及び/又は繁殖に関連する医薬成分は上述のようであってよい。医薬成分は、ホルモン(例えば成長ホルモン、例えば組換えブタ・ソマトトロピンrPST、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)から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択することができる。成長ホルモン、例えば天然型又は合成型のヒト、ブタ、ウシ、又はヒツジなどの成長ホルモンを使用することができる。組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)が好ましい。

【0038】

医薬キャリアは、上述の小型錠剤インプラントを調製する際に利用される医薬キャリアと同じもの、又はこれと類似するものであってよい。

【0039】

水溶性物質、或いは、2つ又は3つ以上の水溶性物質の組み合わせが好ましい。スクロース、塩化ナトリウム、又はデオキシコール酸ナトリウム、又はこれらの混合物が好ましいキャリアである。塩化ナトリウム、又はスクロースとデオキシコール酸ナトリウム(DCA)との混合物が特に好ましい。

【0040】

徐放性成長組成物は、圧縮された錠剤又は押出されたロッドの形態、任意にはカバーされたロッド又は錠剤の形態をとることができる。小型錠剤インプラントが好ましい。錠剤又はロッドにはシリコン・コーティングを施すことができるが、このことは必須ではない。

【0041】

圧縮された錠剤配合物は、上述のような好適な充填材又は賦形剤を含むことができる。滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムが特に好ましい。

【0042】

成長及び/又は繁殖に関連する組成物は従って、

10

20

30

40

50

ほぼ1重量%～20重量%の塩化アルカリ金属塩と；

ほぼ0.5重量%～5重量%の滑剤と；

ほぼ75重量%～97.5重量%の成長ホルモンと

を含む。

【0043】

好ましくは、組成物は、

ほぼ5重量%～15重量%の塩化ナトリウムと；

ほぼ0.5重量%～5重量%のステアリン酸マグネシウムと；

80重量%～94.5重量%の組換えブタ・ソマトトロピンと

を含んでよい。

10

【0044】

徐放性装置の医薬キャリアは、長時間にわたって組成物からの医薬活性成分の放出を許すように選択しうる。

【0045】

キャリアは水溶性物質を含んでよい。水溶性物質は、薬物分散体の内部への水の浸透を制御する役目を有する物質である。投与される動物又はヒトの体温で固体状態(調製物の形態として)で存在し、且つ生理学的に許容可能な水溶性物質である限り、水溶性物質に関する制限はない。

【0046】

水溶性物質、又は2つ又は3つ以上の水溶性物質の組み合わせを使用することができる。水溶性物質は、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(例えばスクロース、マンニトール、グルコース、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウム)、アミノ酸(例えばグリシン及びアラニン)、鉱物塩(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及びこれらの混合物)から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択してよい。糖、好ましくはマンニトール、又は塩、好ましくは塩化ナトリウム、又はこれらの混合物が好ましい。

20

【0047】

医薬キャリアは、医薬活性組成物の総量を基準として、ほぼ0重量%～30重量%、好ましくはほぼ5重量%～15重量%を構成することができる。

30

【0048】

徐放性送達装置は、付加的なキャリア又は賦形剤、充填材、可塑剤、結合剤、顔料及び安定剤を含むことができる。

【0049】

好適な充填材は、タルク、二酸化チタン、澱粉、カオリン、セルロース(ミクロクリスタリン又は粉末状)及びこれらの混合物から成る群から選択することができる。

【0050】

徐放性送達装置が生体適合性物品、例えばインプラントの形態をとる場合、カルシウム充填材、例えばリン酸カルシウムが特に好ましい。

【0051】

40

好適な結合剤としては、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及びこれらの混合物が含まれる。

【0052】

本発明の好ましい態様の場合、徐放性送達装置は、処置されるべき動物体内に挿入するのに適した生体適合性物品の形態をとることができる。

【0053】

生体適合性物品は、医療用機器、装置又は補綴器具、又はこれらの一部を含むことができる。

【0054】

例えば、生体適合性物品は、例えば再建外科、口腔外科、又は美容外科のためのカテー

50

テル、補綴物又は医療用インプラントを含むことができる。骨などの欠陥を置換又は充填するためのインプラント材料が、特に好ましい。

【0055】

このような生体適合性物品内又は生体適合性物品上に医薬活性組成物を組み込むことにより、挿入部位で、徐放性処置効果をもたらす得ることが理解されよう。

【0056】

例えば外科処置後の治癒プロセスを助けるために、例えば成長因子、例えば神経成長因子を含むことができる。

【0057】

本発明の徐放性送達装置は、ロッド状の形状を有してよく、例えばこの形状は、円筒形、角柱形及び楕円柱形から選択される。この器具が注射器タイプの機器を使用して投与される場合、注射器本体及び注射針は典型的には円筒形状を有しているので、円筒形の器具が好ましいが、その他の形状の物体を使用することもできる。

【0058】

本発明の医薬配合物のサイズは、皮下投与の場合、比較的小さく、例えば通常サイズの4分の1～10分の1であってよい。例えば注射器タイプの機器を使用する場合、形態は円筒形であってよく、この場合の横断面の直径は好ましくは0.2～15mm、より好ましくは1～4mmであり、軸方向の長さは好ましくは約1～40mm、より好ましくはほぼ約5～30mmであり、さらに好ましくは約10～20mmである。

【0059】

外層の厚さは、材料特性及び所望の放出速度の関数として選択されることが望ましい。放出速度は、成形ロッドがコーティングされる回数を変化させることにより調節することができる。外層厚は、外層の特定の機能が発揮される限り、重大ではない。外層厚は好ましくは0.05mm～3mmであり、より好ましくは0.05mm～0.25mmであり、そしてさらに好ましくは0.05mm～0.1mmである。

【0060】

本発明による徐放性インプラントは二重層構造を有することが好ましく、これにより長時間にわたるゼロ次放出を達成することができる。

【0061】

医薬配合物の軸方向長さ／内層横断面直径の比は、いずれの場合でも1以上、より好ましくは2以上、そして最も好ましくは3以上であってよい。

【0062】

二重層構造を使用する場合、薬剤を含有する内層と薬物透過性の外層とは別個に又は同時に製造することができる。シリコーンは水で膨潤し、気体透過性であることが知られている。

【0063】

外層材料を溶解する溶液中に医薬配合物の一方の末端を浸漬し、そしてこれを乾燥させることにより、或いは、医薬配合物の一方の末端に、外層材料から形成されたキャップをコーティングすることにより、一方の末端に開いた端部を有する医薬組成物を製造することができる。加えて、この製造は、一方の末端に閉じた端部を備えた外層ケーシング内に、これとは別個に形成された内層を挿入し、そしてまた前記ケーシング内に内層を形成することを含む。

【0064】

本発明の別の態様において、治療的又は予防的処置を必要とする、又は動物の生理学的特性の改善を必要とする動物(ヒトを含む)の状態の治療的又は予防的処置方法であって、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物を、該動物に投与することを含んでなる、治療的又は予防的処置方法が提供される。

【0065】

10

20

30

40

50

好ましくは、この方法は、
シリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含む徐放性送達装置を該動物に投与することを含み、

該医薬活性組成物が、成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含むことを含む。

【0066】

本発明のこの態様による方法は、特に栄養学的特性及び／又は成長関連特性を改善するために適用可能である。従って、本発明のこの態様の好ましい実施態様において、栄養学的特性及び／又は成長関連特性を改善するための動物の処置方法であって、

10

シリコン支持材料と；

1つ以上の成長関連医薬成分；及び

該医薬成分のためのキャリア

を含む、該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された成長関連医薬活性組成物とを含む、ほぼゼロ次放出を示す徐放性送達装置を、該動物に投与し、

1つ以上の成長関連生理学的特性を改善するようにサイズ及び／又は数が選択された1つ以上の徐放性送達装置を該動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

【0067】

出願人は驚くべきことに、この徐放性組成物を使用すれば、動物における栄養学的特性及び／又は成長関連特性を改善することができる一方、従来技術において直面した徐放性処置の不都合な影響の1つ又は2つ以上が軽減又は排除されることを見出した。例えば、徐放性送達装置は、毎週、隔週、毎月又は最大半年毎に投与する計画を立てることができる。

20

【0068】

本発明のこの態様に従って改善することができる栄養学的特性及び成長関連特性は、成長速度(飼料変換率を含む)、屠殺体品質(背脂肪の測定を含む)、血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度から成る群から選択された1つ又は2つ以上を含む。

【0069】

徐放性組成物は、上述のような任意の好適な形態をとることができる。本発明のこの態様の好ましい実施態様の場合、送達装置は、上述のような1つ又は2つ以上の小型インプラント又はペレットを含む。

30

【0070】

小型インプラント又はペレットの数及び／又はサイズは、上記特性の1つ又は2つ以上を改善するように選択することができる。

【0071】

例えば、ブタの場合、好ましくはサイズ4mm x 4cmの1~20個の小型インプラントを、より好ましくはサイズ4mm x 4cmの2~10個の小型インプラントが好適であることが判っている。

【0072】

或いは、サイズ2mm x 2cmの2~20個の小型ペレット、好ましくはサイズ2mm x 2cmの5~20個の小型ペレットを使用することもできる。

40

【0073】

最も好ましくは、サイズ3mm x 4cmの1~20個、好ましくは5~20個の小型インプラントを使用することができる。

【0074】

本発明のこの態様に基づく医薬組成物の成長関連医薬組成物は、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAを含む任意の好適なタイプであってよい。好ましくは、成長関連薬剤成分は、成長ホルモン、より好ましくは、相同成長ホルモン、天然成長ホルモン又は合成成長ホルモンから選択された1つ以

50

上の外生的成長ホルモン、これらの類似体、誘導体又はフラグメントを含む。

【0075】

組換え成長ホルモン、例えば組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)が好ましい。

【0076】

成長関連医薬成分は、上記実施態様とは別に、又は上記実施態様に加えて、他の成長ホルモン及び/又は因子を含んでもよい。任意には、上述の他の医薬成分を含むことができる。

【0077】

成長関連医薬組成物において利用されたキャリアは、任意の好適なタイプであってよい。キャリアは塩(NaCl)及び/又は上述のような糖成分を含むことができる。出願人は驚くべきことに、このような成分を含むことにより、成長関連成分、例えば成長ホルモンのin vivoでの性能を助けることができることを見出した。理論に縛られたくはないが、キャリアは成長ホルモンのin vivoでの凝集の防止および生物活性の維持を助け得ることが提唱されとなる。

【0078】

キャリアは上記実施態様とは別に、又は上記実施態様に加えて、1つ又は2つ以上のリフォールディング剤を含むことができる。リフォールディング剤は任意の好適なタイプであってよい。

【0079】

リフォールディング剤は、尿素、アニオン系界面活性剤及びカチオン系界面活性剤から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択することができる。カチオン系界面活性剤が好ましい。

【0080】

カチオン系界面活性剤は：

セチルトリメチルアンモニウム・カチオン

セチルピリジニウム・カチオン

テトラデシルトリメチルアンモニウム・カチオン

ドデシルトリメチルアンモニウム・カチオン

混合型n-アルキルジメチルベンジルアンモニウム・カチオン

N,N-ジメチル-N-[2-[2-[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ]エトキシ]エチル]

ベンゼンメタンアンモニウム・カチオン

ドデシルジメチルアミノオキシド

N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩

N-ラウロイル-N-メチルタウリンナトリウム塩

N-ラウリル-イミノジプロピオネートナトリウム塩

3-(N,N-ジメチルラウリルアンモニオ)プロパンスルホネートナトリウム塩

から成る群から選択されたカチオンを含むことができる。

【0081】

投与方法は、皮下、腹腔内、筋内注射、鼻腔内挿入又は留置、例えば座剤又は経口投与を利用した直腸内挿入又は留置を含むことができる。

【0082】

好ましい形態の場合、徐放性送達装置は、キットの形態をとることができる。

【0083】

従って本発明のこの態様において、単回処置における送達のためにパッケージングされた複数の徐放性小型インプラント又はベレットを含む徐放性キットであって、

各小型インプラントが

シリコーン支持材料と；

該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物

と

を含み、

10

20

30

40

50

該医薬活性組成物が、成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含み、

選択された成長及び／又は繁殖に関連する兆候を処置するための医薬活性成分の所定の所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量(payload)が不十分である、
徐放性キットが提供される。

【0084】

好ましくは、これら複数の徐放性小型インプラントは、生体分解性シース内にパッケージングされている。

10

【0085】

上記実施態様とは別に、又は上記実施態様に加えて、徐放性キットは、

単回処置における送達のためにパッケージングされた1つ以上の徐放性小型錠剤インプラントを含むことができ、該小型錠剤インプラント又は各小型錠剤インプラントが成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物を含み、

該小型インプラントが、又は各インプラントが一緒になった状態で、同等の即時放出处置と比較して実質的に低減されたサイズ及び／又は有効装填量(payload)を有する。

【0086】

20

好ましくは、該小型錠剤インプラント又は各錠剤インプラントの有効装填量(payload)は、同等の時間にわたる同等の即時放出处置の総有効装填量(total payload)の約30～70重量%である。

【0087】

より好ましくは、複数の徐放性小型錠剤インプラントが使用される場合、選択された兆候を処置するための医薬活性成分の所定の所要閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量(total payload)が不十分である。

【0088】

好ましい形態において、複数の徐放性小型錠剤インプラントは、生体分解性シース内にパッケージングされている。

30

【0089】

処置されるべき動物は、マウス、ラット、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、バッファロー、ヤク、鳥類、ヒト、ニワトリ、ガチョウ、七面鳥、齧歯類、魚類並びに爬虫類などから成る群から選択することができる。

【0090】

本発明による方法は、成長特性などの結果を良好に改善する必要条件となる閾値医薬活性成分血中濃度に達するために高投与レベルが必要となる大型の動物、例えばウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ及びヒトに特に適用することができる。

【0091】

40

添付図面及び実施例を参照しながら、本発明を以下により詳しく説明する。但し云うまでもなく、下記の説明は一例にすぎず、上述の本発明の一般性を制限するものと決して解釈すべきではない。

【実施例】

【0092】

実施例1

PST配合物のA部分を下記の通り調製した。

まず、白金マスターバッチ(Pt MB)を、2本ロール式ミルで下記のを混合することにより調製した：

7.0g、60デュロメーターのシリコーン系材料(ベース1)

50

0.06gの白金触媒組成物。

白金触媒組成物をシリコン流体で1:3に希釈した。

これでPST配合物のA部分が完成した。

【0093】

次いでPST配合物のB部分を下記の通り調製した。

先ず、下記のを2本ロール式ミルで混合した：

23.5gのrPST(凍結乾燥済)

1.80gのヒドリドMB(33重量%のヒドリド流体を含有)

5.2gのシリコン流体

20% w/wの糖又は塩を含有する17.5g、40デュロメーターのシリコン系材料。

10

【0094】

下記表1は、各1回分の材料を形成するために使用されるそれぞれの成分の量を示す。

【0095】

【表1】

表1

調製物番号	B側	予混合されたベース	EX849ベース	Pt MB
1	3.0g	1.10g 80% w/w 精製塩	0g	0.30g
2	3.0g	1.10g 80% w/w 精製塩	0g	0.30g
3	3.0g	1.10g 80% w/w 精製塩	0g	0.30g
4	3.5g	0.64g 80% w/w 精製塩	0.64g	0.35g
5	3.5g	0.64g 80% w/w 精製塩	0.64g	0.35g
6	3.5g	0.64g 80% w/w 精製塩	0.64g	0.35g
7	3.5g	0.32g 80% w/w 精製塩	0.96g	0.35g
8	3.5g	0.32g 80% w/w 精製塩	0.96g	0.35g
9	3.5g	0.32g 80% w/w 精製塩	0.96g	0.35g
10	3.5g	1.28g 80% w/w 精製糖	0g	0.35g
11	3.5g	0.64g 80% w/w 粗塩	0.64g	0.35g
12	3.5g	0.64g 80% w/w 粗塩	0.64g	0.35g
13	3.5g	1.28g 20% w/w PEPPG	0g	0.35g
14	3.5g	1.28g 20% w/w PEPPG	0g	0.35g

20

30

40

【0096】

それぞれのインプラントを「冷間」圧縮成形(<20)し、続いて、15分間にわたって70のインキュベーション炉内に入れた。この熱処理はインプラントの有効性に対して明白な影響をもたらさなかった。次いで全ての試料を液状シリコンで浸漬コーティングし、10分間にわたって65 で乾燥させた。液状シリコンによるコーティング・プロセスを多数回繰り返して、異なる放出速度を得ることができる。

【0097】

実施例2

実施例1を繰り返して、3mm x 4cmの寸法及び下記表2に示す組成を有する小型インプラ

50

ントを生成した。

【 0 0 9 8 】

【 表 2 】

表 2

NaCl	PST	NaCl	シリコーン
5%	122mg	18. 5mg	229. 4mg
10%	121mg	37. 0mg	210. 00mg
20%	110mg	68. 00mg	153. 00mg

10

【 0 0 9 9 】

実施例 3

上記の種々の調製物の組成を有する小型インプラントを、ブタ、ヒツジ及びウシを含む種々の動物に皮下投与した。動物の頸静脈から毎日、第14日まで全血を採取し、第14日に動物を致死させた。血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度の血漿分析を、標準技術を活用して行った。

20

【 0 1 0 0 】

飼料摂取量、成長率を測定することにより、そして、血液をサンプリングすることにより、ブタを毎日モニタリングし、これにより、飼料変換率、尿素及びグルコースの血中濃度を計算した。第15日に超音波によって背脂肪を測定した。これらの結果を表3～6に示す。

【 0 1 0 1 】

【表 3】

表 3

血漿中尿素濃度—mmol/L

サイズ (3mm 直径)	インプラント (% NaCl)	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
4 x 1cm	5	7	6.8	3.9	3.6	4.6	7.1
4 x 1cm	5	16	4.9	3.5	4.0	4.3	5.3
4 x 1cm	5	44	5.4	3.9	4.7	5.9	6.7
4 x 1cm	10	2	4.9	3.7	3.5	3.5	5.9
4 x 1cm	10	4	5.7	3.3	3.2	3.2	5.4
4 x 1cm	10	6	4.6	2.2	3.0	2.8	4.6
4 x 1cm	20	8	5.8	2.5	2.8	3.6	5.0
4 x 1cm	20	12	4.7	2.7	2.3	2.4	5.4
4 x 1cm	20	14	6.6	3.5	4.4	5.1	2.9
平均			5.5	3.2	3.5	3.9	5.4

10

20

【表 4】

(表 3 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
2 x 2cm	5	3	4.8	4.4	4.5	4.2	4.8
2 x 2cm	5	5	5.0	3.8	4.4	4.6	3.7
2 x 2cm	5	13	5.2	4.6	4.1	3.7	5.6
2 x 2cm	10	21	5.9	3.7	3.8	3.2	5.9
2 x 2cm	10	26	6.4	3.8	5.0	3.2	4.7
2 x 2cm	10	35	6.7	5.4	5.2	4.1	5.4
2 x 2cm	20	38	5.2	3.7	4.3	3.6	4.9
2 x 2cm	20	40	5.6	4.6	5.8	6.0	4.3
2 x 2cm	20	43	6.1	4.0	5.2	5.0	3.9
平均			5.7	4.2	4.7	4.2	4.8

30

40

【表 5】

(表 3 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
4 x 2cm	5	23	4.6	3.4	3.8	3.0	3.2
4 x 2cm	5	32	4.9	3.9	3.9	4.1	5.5
4 x 2cm	5	33	6.3	4.8	3.2	3.1	7.1
4 x 2cm	10	37	6.9	4.8	4.1	3.4	3.8
4 x 2cm	10	46	4.9	3.3	3.3	2.7	4.5
4 x 2cm	20	36	6.7	3.6	3.2	2.8	3.2
平均			5.7	4.0	3.6	3.2	4.5

10

【表 6】

(表 3 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
PST注射		17	5.2	4.1	3.7	5.6	5.5
PST注射		18	6.6	4.5	3.3	3.3	4.7
PST注射		24	4.5	3.9	4.0	3.7	3.8
PST注射		25	6.8	5.2	4.4	4.8	6.5
PST注射		27	4.4	3.1	3.5	3.3	4.4
PST注射		29	6.4	4.5	3.9	3.8	6.8
PST注射		30	6.3	4.3	4.2	4.0	6.6
PST注射		31	4.7	3.1	3.1	2.8	4.9
PST注射		47	6.9	4.8	3.7	3.8	4.6
平均			5.8	4.1	3.8	3.9	5.3

20

30

【表 7】

(表 3 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
対照		1	4.6	5.8	5.3	4.8	4.7
対照		9	4.4	4.7	4.7	5.1	4.3
対照		10	8.2	8.5	8.3	8.8	8.6
対照		11	6.6	6.7	6.6	5.3	7.0
対照		20	6.8	7.5	6.6	7.0	8.2
対照		22	6.0	6.4	7.0	6.4	6.8
対照		34	3.9	4.6	4.9	5.0	5.6
対照		39	5.8	6.5	6.0	4.9	5.3
対照		42	5.5	5.6	6.8	6.0	6.5
平均			5.7	6.2	6.2	5.9	6.3

10

20

【表 8】

(表 3 のつづき)

平均血中尿素濃度-陰性対照との比較

P値	1cm	0.62	0.00001	0.00002	0.00314	0.15210
T検定	2cm	0.846	0.0005	0.003	0.004	0.015
(一対)	2 x 2cm	0.9543	0.0014	0.0001	0.0003	0.0426
	PST注射	0.97794	0.00047	0.00001	0.00124	0.11997

30

【 0 1 0 2 】

【表 9】

表 4

血漿中グルコース-mmol/L

サイズ (3mm 直径)	インプラント (% NaCl)	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
4 x 1cm	5	7	5.4	6.7	6.0	6.8	5.0
4 x 1cm	5	16	5.1	5.7	5.1	5.8	4.6
4 x 1cm	5	44	6.0	6.1	5.6	6.4	5.6
4 x 1cm	10	2	5.8	6.8	7.8	9.8	6.5
4 x 1cm	10	4	5.2	6.2	6.2	6.0	5.2
4 x 1cm	10	6	5.4	5.3	6.0	6.3	4.8
4 x 1cm	20	8	5.8	7.6	6.7	7.2	5.6
4 x 1cm	20	12	5.3	7.5	7.5	8.4	5.2
4 x 1cm	20	14	4.8	6.7	5.6	6.2	5.6
平均			5.4	6.5	6.3	7.0	5.4

10

20

【表 10】

(表 4 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
2 x 2cm	5	3	5.6	5.3	5.8	7.2	5.1
2 x 2cm	5	5	5.3	5.7	5.4	6.0	5.0
2 x 2cm	5	13	5.3	6.1	5.5	6.8	5.0
2 x 2cm	10	21	5.2	6.4	6.1	6.9	5.1
2 x 2cm	10	26	5.4	6.4	6.9	9.2	9.0
2 x 2cm	10	35	6.0	6.1	6.1	7.0	6.3
2 x 2cm	20	38	5.7	5.7	5.4	6.5	5.9
2 x 2cm	20	40	6.6	7.2	6.1	7.2	8.8
2 x 2cm	20	43	5.4	6.0	5.6	5.8	5.7
平均			5.6	6.1	5.9	7.0	6.2

30

40

【表 1 1】

(表 4 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
4 x 2cm	5	23	5.7	6.4	6.0	7.6	6.5
4 x 2cm	5	32	5.6	6.1	6.4	5.9	5.6
4 x 2cm	5	33	5.8	7.0	6.8	8.8	6.0
4 x 2cm	10	37	4.8	6.2	5.7	8.0	6.4
4 x 2cm	10	46	5.1	5.8	6.3	6.3	5.1
4 x 2cm	20	36	5.4	8.5	6.6	8.5	6.8
		平均	5.4	6.7	6.3	7.5	6.1

10

【表 1 2】

(表 4 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
PST注射		17	5.0	5.0	5.0	5.5	4.9
PST注射		18	5.2	5.9	5.7	6.2	5.1
PST注射		24	4.9	5.2	5.0	5.4	5.0
PST注射		25	5.4	5.2	5.9	5.8	5.0
PST注射		27	5.4	4.5	5.3	5.8	4.9
PST注射		29	4.8	5.5	5.5	6.0	5.1
PST注射		30	5.4	5.5	5.7	6.3	5.3
PST注射		31	5.6	6.0	6.0	6.5	5.1
PST注射		47	5.1	5.5	5.6	5.7	5.8
		平均	5.2	5.3	5.5	5.9	5.1

20

30

【表 1 3】

(表 4 のつづき)

サイズ	インプラント	畜舎番号	第0日	第1日	第2日	第4日	第7日
対照		1	5.1	4.6	4.8	5.6	5.9
対照		9	5.3	5.1	5.1	6.3	5.1
対照		10	5.3	5.4	5.4	5.3	5.3
対照		11	5.9	5.4	5.2	4.8	5.3
対照		20	4.7	4.6	5.1	4.8	4.8
対照		22	4.8	4.6	4.8	5.4	4.9
対照		34	5.9	5.4	5.4	5.7	5.2
対照		39	5.0	5.1	4.9	5.2	5.1
対照		42	5.5	5.4	5.3	5.4	7.8
		平均	5.3	5.0	5.1	5.4	5.5

10

20

【 0 1 0 3】

【表 1 4】

表 5

第15日におけるPST背脂肪測定 (mm)

対照		PST		4 x c m		1cm		2cm	
1	14	17	9	23	11	2	11	3	12.5
9	15.5	18	12	32	11.5	4	9.5	5	10.5
10	15	24	10.5	33	9.5	6	9	13	12.5
11	14.5	25	13.5	37	11.5	8	10	21	12
20	14.5	27	11.5	46	13	12	12	26	13
22	12.5	29	12.5			14	14	35	13.5
34	10	30	12.5			7	13		
39	14	31	10			16	13.5		
42	11	47	10.5						
平均	13.4		11.3		11.3		11.5		12.3
SD	1.9		1.4		1.25		1.91		1.03
	P値		0.016		0.04		0.05		0.21

30

40

【 0 1 0 4】

50

インプラントを施されたブタを陰性対照と比較されたい。平均背脂肪は11.6cmであり、 p 値=0.01である。

【 0 1 0 5 】

インプラントを施されたそれぞれの群を、 p 値>0.05の陽性対照と比較されたい。

【 0 1 0 6 】

【 表 1 5 】

表 6

飼料変換率

第0日～第7日-1 cm				第0日～第14日-1 cm			
畜舎番号	飼料	重量	FCR	畜舎番号	飼料	重量	FCR
7	13.54	5.6	2.42	7	26.66	6.8	3.92
16	14.63	5.2	2.81	16	29.6	10.6	2.79
44	15.99	6	2.67	44	32.8	11.8	2.78
2	18.95	9.4	2.02	2	38.87	14.8	2.63
4	15.79	8.8	1.79	4	34.59	15.8	2.19
6	13.54	6.4	2.12	6	28.77	11	2.62
8	17.32	9	1.92	8	36.65	13.6	2.69
12	16.72	7.6	2.20	12	39.28	14.6	2.69
14	11.63	3.8	3.06	14	22.67	5.8	3.91
平均	15.35	6.87	2.33	平均	32.21	11.64	2.91

10

20

30

【表 1 6】

(表6のつづき)

第0日～第7日-2 cm				第0日～第14日-2 cm			
畜舎番号	飼料	重量	FCR	畜舎番号	飼料	重量	FCR
3	13.21	6.2	2.13	3	27.23	11.8	2.31
5	11.57	4.2	2.75	5	22.44	7	3.21
13	15.65	7.4	2.11	13	33.26	12.4	2.68
21	12.71	7.2	1.77	21	29.33	12.8	2.29
26	14.46	8.4	1.72	26	32.43	14.2	2.28
35	16.35	6.4	2.55	35	33.13	12.8	2.59
38	16	6.4	2.50	38	33.2	14.2	2.34
40	21.65	10.6	2.04	40	45.05	17.2	2.62
43	16.27	6.6	2.47	43	30.33	9.6	3.16
平均	15.32	7.04	2.23	平均	31.82	12.44	2.61

10

20

【表 1 7】

(表6のつづき)

第0日～第7日-4 x2 cm				第0日～第14日-4x2 cm			
畜舎番号	飼料	重量	FCR	畜舎番号	飼料	重量	FCR
23	19.87	9	2.21	23	40.97	17.2	2.38
32	19	8.4	2.26	32	38.35	16.4	2.34
33	18.89	10.2	1.85	33	36.99	15.4	2.40
37	17.69	9.2	1.92	37	35.87	15	2.39
46	15.64	8.8	1.78	46	35.05	15	2.34
36	16.46	7.8	2.11	36			
平均	17.925	8.90	2.02	平均	37.45	15.80	2.37

30

40

【表 18】

(表6のつづき)

第0日～第7日-PST注射				第0日～第14日- PST注射			
畜舎番号	飼料	重量	FCR	畜舎番号	飼料	重量	FCR
17	14.61	5.4	2.71	17	30.61	14	2.19
18	12.81	5.6	2.29	18	25.28	11.6	2.18
24	17.9	10.8	1.66	24	38.25	20.2	1.89
25	15.93	7.8	2.04	25	30.6	14.2	2.15
27	14.67	7.2	2.04	27	32.36	17.4	1.86
29	16.7	9.4	1.78	29	32.71	16.2	2.02
30	17.28	9.2	1.88	30	34.14	18.8	1.82
31	17.56	7.2	2.44	31	35.54	16.6	2.14
47	15.96	7.8	2.05	47	30.45	13.8	2.21
平均	15.94	7.82	2.10	平均	32.22	15.87	2.05

10

20

【表 19】

(表6のつづき)

第0日～第7日-対照				第0日～第14日-対照			
畜舎番号	飼料	重量	FCR	畜舎番号	飼料	重量	FCR
1	15.36	4.6	3.34	1	32.66	11.8	2.77
9	15.71	7.2	2.18	9	32.31	13.4	2.41
10	21.22	6.4	3.32	10	43.28	14.2	3.05
11	20.82	7.4	2.81	11	42.46	13.6	3.12
20	20.92	7.8	2.68	20	41.24	14.4	2.86
22	20.89	8.6	2.43	22	42.71	16.6	2.57
34	19.13	8	2.39	34	39.82	18	2.21
39	16.91	3.4	4.97	39	33.14	10.2	3.25
42	19.26	7.6	2.53	42	36.32	15	2.42
平均	18.91	6.78	2.96	平均	38.22	14.13	2.74

30

40

【0107】

液状シリコン・コーティングの数に応じて、制御放出を可能にする新しい配合物を開発した。これらを表7に示す。

【0108】

50

【表 20】

表 7

PSTの新しい配合物- 1cm x 4インプラント (3mm 直径)のin vitro 放出データ。一日当たりのrPST放出量 (mg)。

	第2日	第3日	第4日	第7日	第9日	第14日
15% NaCl 1コート・シリコーン	1.857	0.961	2.669	4.236	5.23	4.15
10% NaCl 1コート・シリコーン	1.919	1.218	3.382	5.369	6.628	5.26
5% NaCl 1コート・シリコーン	1.379	0.354	0.984	1.562	1.929	1.531
10% NaCl 2コート・シリコーン	1.302	0.231	0.642	1.019	1.258	0.998
10% NaCl 3コート・シリコーン	1.534					
15%マンニトール 1コート・シリコーン	1.981	0.879	2.44	3.873	4.782	3.795
10%マンニトール1コート・シリコーン	1.703	0.457	1.27	2.016	2.486	1.975
5%マンニトール1コート・シリコーン	0.917	0.056	0.156	0.258	0.307	0.2043
10%マンニトール2コート・シリコーン	1.657	0.097	0.271	0.43	0.53	0.421
10%マンニトール3コート・シリコーン	1.672	0.231	0.642	1.019	1.258	0.998
5% NaCl 5%マンニトール1コート	2.058	0.334	0.927	1.472	1.817	1.442
5% NaCl 10%マンニトール1コート	2.906	0.93	2.583	4.1	5.062	4.017
10% NaCl 5%マンニトール1コート	3.029	0.961	2.669	4.236	5.23	4.14
7.5% NaCl 7.5%マンニトール1コート	2.674	0.93	2.583	4.1	5.062	4.017
7.5% NaCl 7.5%マンニトール2コート	1.749	0.57	1.584	2.514	3.104	2.463
7.5% NaCl 7.5%マンニトール3コート	1.873	0.159	0.442	0.702	0.866	0.687

10

20

30

【0109】

実施例4

組換えブタ・ソマトトロピン (rPST)の圧縮錠剤インプラントの実験室規模の調製

40

錠剤形成手順は下記の通りであった：

- ・「ベース配合物」をポリエチレンテレフタレート容器 (ポリエチレンの蓋)内に計量して供給し、そしてその重量を記録し；
- ・ステアリン酸マグネシウムの必要量を計算し、そしてポリエチレンテレフタレート容器内に計量して供給し；
- ・この配合物を約15分間にわたってタンブルすることによって混合し；
- ・錠剤を調製し (下記に詳細を示す)；そして、
- ・錠剤形成 (下記に詳細を示す)に続いて、錠剤をポリエチレン試料バイアル内に入れ、シールし、ラベル (試料番号、試験番号、試料のタイプ、収集されたデータ及び貯蔵条件) 付けし、そして貯蔵した (4)。

50

【 0 1 1 0 】

錠剤形成プロトコルは下記のことを伴う：

- ・錠剤形成用ダイ・キャビティに粉末を充填し；
- ・粉末を圧縮し；
- ・必要装填量(約5, 10, 30, 40, 60及び70mg)に達するまで、上記工程を繰り返し；
- ・下側パンチを持ち上げることにより、ダイ・キャビティから錠剤全体(又はその部分)を突き出す。

プレス圧力：約1200 psi

条件：温度=20

湿度=周囲

錠剤特性

寸法：公称2.95mm直径 x 必要に応じた長さ(mm)

錠剤1つ当たりの質量：1.0mm錠剤当たり公称5mg

【 0 1 1 1 】

錠剤形成前に乳鉢及び乳棒を利用して、塩化ナトリウム(NaCl)を微粉砕する。

錠剤バッチの詳細を表8に示す。

【 0 1 1 2 】

【表 2 1】

表 8

バッチID	rPST-NaCl 質量 (g) (%rPST-NaCl)	ステアリン酸Mg 質量(g)	錠剤のデータ
1	2.217(97.3) Smart Tab M	0.062	154個の錠剤 平均長さ=3mm/錠 平均質量=14.8mg/錠 純粋rPST 13mg/錠
2	2.325(97.3) Smart Tab A	0.065	144個の錠剤 平均長さ=3.4mm/錠 平均質量=16.6mg/錠 純粋rPST 13mg/錠 (PST純度は90%でしかない)

【 0 1 1 3 】

多数の圧縮錠剤を、皮下注射によってブタにインプラントした。改善された飼料変換効率、脂肪低減などの結果を表9に示す。

【 0 1 1 4 】

10

20

30

40

【表 2 2】

表 9

	ブタ の数	インプラント のサイズ PST	第0～7日		
			飼料摂取量 (kg)	増加重量 (kg)	FCR
群1 PST注射A	6	5mg/日	16.33	8.30	1.97
群2 PST注射M	6	5mg/日	16.78	9.43	1.78
群8 偽対照	6	—	17.18	6.03	2.85
群4 Smart Tab M	6	1週間当たり3 x 13mg	13.95	7.53	1.85
群5 Smart Tab A	6	1週間当たり3 x 14mg	16.77	8.00	2.10

10

20

【0 1 1 5】

実施例 5

実施例4に示すブタ試験を、インプラントの数を変えながら、7、14及び21日間にわたって繰り返した。

30

その結果を表10及び11に示す。

【0 1 1 6】

【表 2 3】

表 1 0

	ブタ の数	日	インプラ ントのサ イズ PST	第0～7日				
				飼料摂取量 (kg)	増加重量 (kg)	FCR	P2mm	P2mm 変化
群4 Smart Tab M	6	0～7	3 x 13mg	13.95	7.53	1.85	10.2	-0.1
群5 Smart Tab A	6	0～7	3 x 14mg	16.77	8.00	2.10	11.0	+0.8
群8 偽対照	6		-	17.18	6.03	2.85	12.2	+0.9

10

20

【表 2 4】

(表 1 0 のつづき)

	ブタ の数	日	インプラ ントのサ イズ PST	第7～14日				
				飼料摂取量 (kg)	増加重量 (kg)	FCR	P2mm	P2mm 変化
群4 Smart Tab M	6	7～14	1 x 6.5mg	14.59	4.53	2.69	10.7	-0.5
群5 Smart Tab A	6	7～14	3 x 14mg	17.68	7.27	2.43	12.2	+1.2
群8 偽対照	6		-	18.10	6.63	2.73	12.9	+0.7

30

40

【表 2 5】

(表 1 0 のつづき)

				第14～21日				
	ブタ の数	日	インプラ ントのサ イズ PST	飼料摂取量 (kg)	増加重量 (kg)	FCR	P2mm	P2mm 変化
群4 Smart Tab M	6	14～21	1 x 13mg	16.75	6.97	2.40	11.3	+0.6
群5 Smart Tab A	6	14～21	3 x 14mg	19.50	7.47	2.61	12.1	-0.1
群8 偽対照	6		-	18.64	7.00	2.66	13.1	+0.2

10

20

【表 2 6】

表 1 1

				第0～21日				
	ブタ の数	日	インプラ ントの サイズ PST	飼料摂取量 (kg)	増加重量 (kg)	FCR	P2mm	P2mm 変化
群4 Smart Tab M	6	0～7 7～14 14～21	3 x 13mg 1 x 1.6mg 1 x 13mg	45.30	18.27	2.51	11.3	+1.0
群5 Smart Tab A	6	0～7 7～14 14～21	3 x 14mg 3 x 14mg 3 x 14mg	53.91	22.73	2.37	12.1	+1.8
群8 偽対照	6	-	-	53.91	19.67	2.74	13.1	+1.8

30

40

【0 1 1 7】

驚くべきことに、Smart Tab M配合物の場合、単一の13mgインプラントを活用した飼料

50

変換率は、毎日注射する投与計画のものとほぼ同等である。

【0118】

最良の脂肪低減(P2によって測定)は、Smart Tab M配合物を活用して達成される。

【0119】

本明細書中に開示して定義した本発明の範囲は、上述の個々の特徴、或いは文言又は図面から明らかな個々の特徴のうちの2つ又は3つ以上から成る別の組み合わせ全体にわたって広がる。これら全ての種々異なる組み合わせの全ては、本発明の種々の別の態様を構成する。

【0120】

云うまでもなく、本明細書に使用される「comprises(含む)」(その文法的な変化形)という用語は「includes(含む)」という用途と同等であり、その他の要素又は特徴の存在を排除するものとみなすべきでない。

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月11日(2003.12.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

徐放性送達装置であって、

強化用充填材としてヒ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ているシリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み；

該医薬活性組成物が、

成長及び/又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアと

を含む、徐放性送達装置。

【請求項2】

該装置が、該医薬活性組成物の総重量を基準として、ほぼ20重量%~65重量%の成長及び/又は繁殖に関連する医薬活性成分の装填キャパシティを示す、請求項1に記載の徐放性送達装置。

【請求項3】

該装填キャパシティがほぼ30%~40%である、請求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項4】

該シリコン支持材料が、支持マトリックス、錠剤又はロッドの形態を成している、請求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項5】

該シリコン支持材料が、コーティングされたロッド構造を有している、請求項4に記載の徐放性送達装置。

【請求項6】

該装置がほぼゼロ次の医薬活性成分放出を可能にする、請求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項7】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項2に記載の徐放性送達装置。

【請求項8】

該医薬活性成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及び細胞接着因子から成る群から選択された1つ又は2つ以上を含む、請求項7に記載の徐放性送達装置。

【請求項9】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項8に記載の徐放性送達装置。

【請求項10】

該医薬活性成分が、アセトン血症調製剤、アナボリック剤、麻酔剤、鎮痛薬、抗酸剤、抗関節炎剤、抗体、抗痙攣剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、抗感染剤、抗炎症剤、抗菌剤、駆虫剤、抗原虫剤、抗潰瘍剤、抗ウィルス薬、行動修正剤、生物学的製剤、血液及び代用血液、気管支拡張剤及び去痰剤、癌治療薬及びその関連薬、心血管薬、中枢神経系剤、コクシジウム発育阻止剤及び抗コクシジウム剤、避妊薬、造影剤、糖尿病治療薬、利尿薬、排卵誘発剤、増血剤、止血剤、ホルモン補充治療薬、ホルモン及び類似体、免疫賦活剤、鉱物性物質、筋肉弛緩剤、天然産物、栄養補助食品及び栄養性物質、肥満治療薬、眼科薬、骨粗鬆症薬、疼痛治療薬、ペプチド及びポリペプチド、呼吸器薬、鎮静剤及び精神安定剤、移植生成物、尿酸性化剤、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た1つ以上の医薬活性成分を含む、請求項7に記載の徐放性送達装置。

【請求項11】

該医薬活性成分がさらに、ワクチン成分を含む、請求項7に記載の徐放性送達装置。

【請求項12】

該医薬活性成分がさらに、アデノウィルス、炭疽、BCG、クラミジア、コレラ、シクロウィルス、従来型ブタコレラ、コロナウィルス、ジフテリア・破傷風、ジステンパーウィルス、DTaP、DTP、E.coli、アイメリア(コクシジウム症)、ネコ免疫不全ウィルス、ネコ白血病ウィルス、口蹄病、ヘモフィルス、A型肝炎、B型肝炎、B/Hib型肝炎、ヘルペスウィルス、Hib、インフルエンザ、日本脳炎、ライム病、麻疹、麻疹・風疹、髄膜炎、MMR、流行性耳下腺炎、マイコプラズマ、パラインフルエンザウィルス、パルボウィルス、パストツレラ、百日咳、ペストウィルス、ペスト、肺炎球菌症、Polio(IPV)、Polio(OPV)、狂犬病、仮性狂犬病、呼吸器合胞体ウィルス、ロタウィルス、風疹、サルモネラ、破傷風、腸チフス、水痘及び黄熱病に対するワクチンから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択されたワクチン成分を含む、請求項11に記載の徐放性送達装置。

【請求項13】

該医薬キャリアが、長時間にわたって該組成物からの医薬活性成分の放出を許すように選択される、請求項1に記載の徐放性送達装置。

【請求項14】

該医薬キャリアが水溶性物質を含み、該水溶性物質はこれが投与される動物又はヒトの体温で医薬活性組成物中に固体状態で存在する、請求項13に記載の徐放性送達装置。

【請求項15】

該医薬キャリアが、合成ポリマー、糖、アミノ酸、鉱物塩、有機塩及びタンパク質から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項14に記載の徐放性送達装置。

【請求項16】

該医薬キャリアが、糖又は鉱物塩又はこれらの混合物である、請求項15に記載の徐放性送達装置。

【請求項17】

さらに、尿素、アニオン系界面活性剤及びカチオン系界面活性剤から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択された1つ又は2つ以上のリフォールディング剤を含む、請求項13に記載の徐放性送達装置。

【請求項18】

該リフォールディング剤が、カチオンを含むカチオン系界面活性剤であり、該カチオンが、セチルトリメチルアンモニウム・カチオン、セチルピリジニウム・カチオン、テトラデシルトリメチルアンモニウム・カチオン、ドデシルトリメチルアンモニウム・カチオン

、混合型n-アルキルジメチルベンジルアンモニウム・カチオン、N,N-ジメチル-N-[2-[2-[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ]エトキシ]エチル]ベンゼンメタンアンモニウム・カチオン、ドデシルジメチルアミノオキシド、N-ラウロイルサルコシンナトリウム塩、N-ラウロイル-N-メチルタウリンナトリウム塩、N-ラウリル-L-イミノジプロピオネートナトリウム塩及び3-(N,N-ジメチルラウリルアンモニオ)プロパンスルホネートナトリウム塩から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項17に記載の徐放性送達装置。

【請求項19】

複数の徐放性小型インプラント又はペレットを含み、
各小型インプラントが

強化用充填材としてヒ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ているシリコーン支持材料と；

該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み；

該医薬活性組成物が、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と

、
前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含み、

選択された成長及び／又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量(payload)が不十分である、

請求項1に記載の徐放性送達装置。

【請求項20】

各小型インプラントが、カバーされていない、又はカバーされたロッド又はマトリックス・タイプである、請求項19に記載の徐放性送達装置。

【請求項21】

各小型インプラントが、

医薬活性成分を含有する内層と；

不透水性の外層と

を含む、請求項20に記載の徐放性送達装置。

【請求項22】

各小型インプラントが、押出されたロッドの形を成し、該ロッドが不透水性コーティングを担持している、請求項21に記載の徐放性送達装置。

【請求項23】

該不透水性コーティングが、液状シロキサン成分を含む液状コーティング用組成物から形成される、請求項22に記載の徐放性送達装置。

【請求項24】

各小型インプラントが、単一ロッド形状のインプラントの長さのほぼ0.1～0.5倍であり、選択された医薬活性成分に応じて所期の閾値血中濃度を提供することができる、請求項19に記載の徐放性送達装置。

【請求項25】

徐放性組成物であって、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを含み、前記組成物が、

ほぼ1重量%～20重量%の塩化アルカリ金属と；

ほぼ0.5重量%～5重量%の滑剤と；

ほぼ75重量%～97.5重量%の成長及び／又は繁殖に関連する医薬成分とを含む、徐放性組成物。

【請求項 26】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 27】

該医薬活性成分が、サイトカイン、造血因子、ホルモン、成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、及び細胞接着因子から成る群から選択された1つ又は2つ以上を含む、請求項26に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 28】

該ホルモンが、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のうちの1つ又は2つ以上から成る群から選択される、請求項27に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 29】

該医薬活性成分が、成長ホルモンである、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 30】

該成長ホルモンが天然型又は合成型のヒト、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、魚又はヒツジの成長ホルモンである、請求項29に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 31】

該組成物が、小型錠剤インプラントの形態をとる、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 32】

ほぼ5重量%～15重量%の塩化ナトリウムと；

ほぼ0.5重量%～5重量%のステアリン酸マグネシウムと；

ほぼ80重量%～94.5重量%の組換えブタ・ソマトトロピンと

を含む、請求項25に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項 33】

単回処置における送達のためにパッケージングされた複数の徐放性小型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、

各小型インプラントが

強化用充填材としてヒ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ているシリコーン支持材料と；

該シリコーン支持材料中又は該シリコーン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み、

該医薬活性組成物が、成長及び/又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含み、

選択された成長及び/又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び/又は有効装填量が不十分である、徐放性キット。

【請求項 34】

該複数の徐放性小型インプラントが、生体分解性シース内にパッケージングされている、請求項33に記載の徐放性キット。

【請求項 35】

単回処置における送達のためにパッケージングされた1つ以上の徐放性小型錠剤インプラントを含む徐放性キットであって、

該小型錠剤インプラント又は各小型錠剤インプラントが

成長及び/又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と

；

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコーン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物を含み；

前記組成物が、

ほぼ1重量%～20重量%の塩化アルカリ金属と；

ほぼ0.5重量%～5重量%の滑剤と；

ほぼ75重量%～97.5重量%の成長及び／又は繁殖に関連する医薬成分と

を含み；

該インプラントが、又は各インプラントが一緒になった状態で、同等の即時放出处置手段と比較して実質的に低減されたサイズ及び／又は有効装填量を有する、徐放性キット。

【請求項36】

該小型錠剤インプラント又は各錠剤インプラントの有効装填量が、同等の時間にわたる同等の即時放出处置手段の総有効装填量のほぼ30～70重量%である、請求項35に記載の徐放性キット。

【請求項37】

複数の徐放性小型錠剤インプラントが使用される場合、選択された兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所要閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量が不十分である、請求項35に記載の徐放性キット。

【請求項38】

該医薬活性成分が、成長ホルモンである、請求項35に記載の徐放性単位投与組成物。

【請求項39】

該複数の徐放性小型錠剤インプラントが、生体分解性シース内にパッケージングされている、請求項35に記載の徐放性キット。

【請求項40】

治療的又は予防的処置を必要とする、又は動物の生理学的特性の改善を必要とする動物（ヒトを含む）の状態の治療的又は予防的処置方法であって、該方法が、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のための非シリコン医薬キャリアとを単位投与形態で含む徐放性組成物を、該動物に投与することを含んでなり；

前記組成物が、

ほぼ1重量%～20重量%の塩化アルカリ金属と；

ほぼ0.5重量%～5重量%の滑剤と；

ほぼ75重量%～97.5重量%の成長及び／又は繁殖に関連する医薬成分と

を含む、治療的又は予防的処置方法。

【請求項41】

該改善された栄養学特性及び／又は成長関連特性が、成長速度、屠殺体品質、血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、これらの混合物、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAのうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

該医薬活性成分が、成長ホルモンである、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

該方法が、

シリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含む徐放性送達装置を該動物に投与することを含み、

該医薬活性組成物が、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含む、請求項41に記載の方法。

【請求項46】

治療的又は予防的処置を必要とする、又は動物の生理学的特性の改善を必要とする動物(ヒトを含む)の状態の治療的又は予防的処置方法であって、該方法が、

1つ以上の成長関連生理学的特性を改善するようにサイズ及び／又は数が選択される1つ以上の徐放性送達装置を該動物に投与することを含んでなり、該装置が

強化用充填材としてヒ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ているシリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物とを含み、

該医薬活性組成物が、成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と、

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアとを含む、治療的又は予防的処置方法。

【請求項47】

該徐放性送達装置がほぼゼロ次の医薬活性成分放出を示す、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

該改善された栄養学特性及び／又は成長関連特性が、成長速度、屠殺体品質、血漿中尿素濃度及び血漿中グルコース濃度から成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項49】

該装置が、該医薬活性組成物の総重量を基準として、ほぼ20重量%～65重量%の成長関連医薬活性成分の装填キャパシティを示す、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

該医薬活性成分が、サイトカイン、ホルモン、成長因子、これらの混合物、成長ホルモンを分泌する生ベクター及び生細胞、並びに、成長ホルモンをコードするRNA及びDNAから成る群のうちの1つ又は2つ以上から選択される、請求項48に記載の方法。

【請求項51】

該医薬活性成分が、組換えブタ・ソマトトロピン(rPST)を含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

該徐放性放出装置が、複数の徐放性小型インプラント又はペレットを含み、

各小型インプラントが

シリコン支持材料と；

該シリコン支持材料中又は該シリコン支持材料上に担持された医薬活性組成物

と

を含み、

該医薬活性組成物が、

成長及び／又は繁殖に関連する1つ以上の医薬成分、その類似体又はその誘導体と；

前記医薬成分、その類似体又はその誘導体のためのキャリアと

を含み、

選択された成長及び／又は繁殖に関連する兆候を治療するための医薬活性成分の所定の所期閾値血中濃度を個別に提供するには、各インプラントのサイズ及び／又は有効装填量が不十分である、

請求項46に記載の方法。

【請求項53】

各小型インプラントが、単一ロッド形状のインプラントの長さのほぼ0.1～0.5倍であり

、選択された医薬活性成分に応じて、所期の閾値血中濃度を提供することができる、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

該小型インプラントの数及び／又はサイズを、上記特性のうちの1つ又は2つ以上を改善するように、選択することができる、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

該動物がブタであり、サイズ4mm x 4cmの1～20個の小型ペレット、サイズ2mm x 2cmの2～20個の小型ペレット、又はサイズ3mm x 4cmの1～20個の小型ペレットが投与される、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

該小型インプラント又はペレットが、皮下、腹腔内、筋肉注射、鼻腔内挿入又は留置、直腸内挿入又は留置から選択された経路のうちのいずれか1つ又は2つ以上を介して投与される、請求項40に記載の方法。

【請求項57】

処置されるべき該動物が、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、バフファロー、ヤク、霊長類、ヒト、ニワトリ、ガチョウ、七面鳥を含む鳥類、ラット及びマウスを含む齧歯類、魚類並びに爬虫類などから成る群から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項58】

処置されるべき該動物が、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ及びヒトから選択される、請求項57に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU03/00071
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : A61K 9/58, 9/52, 31/56, 38/18, 38/19, 38/27, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48; A61P 1/04, 3/10, 5/32, 7/10, 9/00, 15/00, 19/10, 21/02, 23/00, 25/00, 31/00, 35/00, 37/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) REFER ELECTRONIC DATABASE CONSULTED BELOW		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPAT, DERWENT & keywords: controlled, sustained, release, bioerodible, implant, pellet, capsule, tablet, rod, depot, growth, factor, reproduct+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6274159 B1 (Marotta et al.) August 14, 2001 See whole document, particularly the abstract, column 2 line 43-49, column 3 line 35-47 & 56-62, column 4 line 26-29, claims 1-4.	1-5, 7-9, 11, 13-16, 19-20, 24, 35-36
X	US 5824049 A (Ragheb et al.) October 20, 1998 See whole document, particularly the abstract, figure 1, column 3 line 14-21 & 56-57, column 5 line 14-25, column 7 line 12-21 & 34-51, column 12 line 9, claim 2.	1-5, 7-9, 11, 13-16, 19-20, 24-29, 31-32, 35-36, 41-43, 51-53
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 February 2003		Date of mailing of the international search report 12 MAR 2003
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer G.J. MCNEICE Telephone No : (02) 6283 2055

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU03/00071

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5851547 A (Fujioka et al.) December 22 1998 See whole document, particularly the abstract, figures 1 & 2A, column 3 line 57 - column 4 line 27, column 5 line 41 - column 6 line 63, column 7 line 46-52, example 6, claims 1, 8, 12-13.	1-5, 7-9, 11, 13-16, 19-32, 35-43, 55-57
X	WO 99/42110 A1 (Thorn Bioscience) August 26 1999 See whole document, particularly the abstract, pg. 4 line 4 - pg. 5 line 4, pg. 6 line 12 - pg. 8 line 7, pg. 8 line 28 - pg. 9 line 23, claims 6, 8, 19.	25-29, 30-32, 37-39, 41-43, 55-57
X	US 4957119 A (de Nijs) September 18, 1990 See whole document	25-29, 30-32, 37-43, 55-57
X	WO 01/43749A2 (Pharmacia & Upjohn Company) June 21, 2001 See the whole document, particularly the abstract, pg. 4 line 26 - pg. 5 line 21, pg. 7 line 26 - pg. 8 line 10, pg. 9 line 19-22, pg. 10 line 4 - pg. 11 line 16, pg. 12 line 15-22, pg. 13 line 12, claims 6 & 12.	1-4, 7-11, 13-16, 19-20, 24-32, 35, 37-39, 41-44, 55-57
X	EP 0539751 B1 (Atrix Laboratories) May 5, 1993 See the whole document, particularly column 2 line 9-36, column 5 line 25 - column 7 line 54, column 11 line 49 - column 15 line 45	25-32, 37-44, 55-57
X	Remington: The Science and Practice of Pharmacy (book). 1995 by Mack Publishing Company, edited by AR Gennaro. See page 1671 column 2 under implants - page 1672 column 1 end of first paragraph.	1, 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU03/00071

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
US	6274159	US	5876308		
US	5824049	AU	55888/96	CA	2178541
		JP	9099056	US	5609629
		US	5873904	US	6096070
		US	2003028244	AU	49959/97
US	5851547	AU	12809/95	CA	2139058
		EP	659406	JP	7187994
		WO	9517881	CN	1142763
				NZ	277548
US	4957119	AU	20449/88	CA	1309949
		DK	4386/88	EP	303306
		HK	1002020	JP	1070410
		NZ	225399	PT	88220
		ZA	8805034	US	5150718
WO	200143749	AU	200117561	BR	200016012
		US	2002131988	EP	1237556
EP	539751	AU	26054/92	CA	2079831
		NZ	244581	NZ	286487
		US	2002001608	US	5487897
		US	6071530	US	5599552
		CA	2063729	EP	484387
		NO	920302	US	5077049
		US	5368859	AU	66142/94
		EP	649662	EP	1147781
				JP	5305135
				US	5324519
				US	5660849
				AU	60718/90
				HK	1005426
				WO	9101126
				CA	2117394
				JP	7163654
END OF ANNEX					

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 5/04	A 6 1 P 5/04	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	1 7 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 7 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(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

(72)発明者 マーティノッド, 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

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA51 AA94 BB21 BB32 BB36 CC30 DD02A DD16A DD22A

DD29A DD49A DD51A DD54A DD67A EE27A EE41A FF31 FF68

4C084 AA03 BA44 DB22 MA05 MA34 MA35 MA36 NA12 ZC042 ZC612