

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4572008号
(P4572008)

(45) 発行日 平成22年10月27日 (2010.10.27)

(24) 登録日 平成22年8月20日 (2010.8.20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 9/00 (2006.01) A 6 1 K 9/00

請求項の数 3 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平7-503345	(73) 特許権者	デ モントフォート ユニヴァーシティ
(86) (22) 出願日	平成6年6月27日 (1994.6.27)		イギリス国 レイセスター エルイー 1
(65) 公表番号	特表平9-501416		9 ビーエイチ ザ ゲイトウェイ (番地なし)
(43) 公表日	平成9年2月10日 (1997.2.10)	(74) 代理人	弁理士 鈴木 弘男
(86) 国際出願番号	PCT/GB1994/001384	(72) 発明者	テイラー マーガレット ジョアン
(87) 国際公開番号	W01995/001186		イギリス国 レイセスターシェアー エルイー 1 2 5 エスエフ エヌアール ラフ
(87) 国際公開日	平成7年1月12日 (1995.1.12)		ボロー ホートン ザ ホリーズ (番地なし)
審査請求日	平成12年7月13日 (2000.7.13)		
審査番号	不服2007-15500 (P2007-15500/J1)		
審査請求日	平成19年6月4日 (2007.6.4)		
(31) 優先権主張番号	9313484.9		
(32) 優先日	平成5年6月30日 (1993.6.30)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾病の治療のための薬物あるいはその他の薬剤の輸送システムであって、該システムは固定化された薬物あるいはその他の薬剤を含む生体適合性の可逆的なマトリックスからなり、該可逆的なマトリックスはその内部に固定された少なくともひとつのレセプターを含み、該レセプターは、共有結合によりマトリックス内部に固定されたものであり、投与した際に該マトリックスの周囲に存在する生体物質である基質とマトリックスの成分に対する複数の結合部位を有し、前記基質の量に対応して活性化されて、マトリックスの立体構造を変化させ、薬物あるいはその他の薬剤を可動化して周囲に放出するものであり、可動化するマトリックスの立体構造の変化は、基質が結合部位と結合することで、基質が結合部位からマトリックスの成分と置換されることにより生じ、固定化するマトリックスの立体構造の変化は、マトリックスの成分が結合部位と結合することで、マトリックスの成分が結合部位から当該結合部位に結合している基質と置換されることにより生じることを特徴とする輸送システム。

【請求項 2】

マトリックスがゲルマトリックスであり、可動化するマトリックスの立体構造の変化が非ゲル化であり、固定化するマトリックスの立体構造の変化がゲル化であることを特徴とする、請求項 1 に記載の輸送システム。

【請求項 3】

輸送システムが pH 4.0 ~ 8.0 の間の変化により、または、 Mn^{++} イオンもしくは C

a⁺⁺イオンの濃度の変化により影響を受けないものであることを特徴とする、請求項1または2に記載の輸送システム。

【発明の詳細な説明】

本発明は、放出制御法による、疾病治療のための薬物またはその他の物質を輸送（デリバー）する薬物システムを構築する方法に関する。

最も知られている「放出制御（コントロールドリリース）」薬物システムとしては、定量スローリリース機構がある（米国特許第4,145,410号を参照）。これらのシステムには、生体内の生来の物質と反応して、その物質に対応して薬物を適切に放出するようなフィードバック機構は存在しない。フィードバック機構は、インビボ（in vivo）においては、全般的な恒常性（ホメオスタシス）の維持に重要であるとされている。

米国特許第4,348,387号には、フィードバック制御されたインシュリン輸送システムを開示しており、ここでは、グルコース-インシュリン配合体（複合体、コンジュゲート）は、結合分子内のグルコース結合部位から遊離のグルコースにより置き換えられる。一旦放出されると、配合されていたインシュリンは、その生物学的活性を保持している。しかしながら、他の物質あるいは薬物がそのように配合され得るか、あるいはそのような配合体となった薬物や物質が有効であるか否かはわかっていない。

本発明は、インビボ（in vivo）において使用可能な、非配合の薬物あるいは物質の放出制御のための輸送システムに関する。

本発明は、疾病治療のための薬物輸送システムを構築する方法を提供し、この方法は、薬物またはその他の物質を生体適合性のマトリックスに固定化することを含み、ここで、このマトリックスは、投与した際にマトリックスの周囲に存在する生体物質に対する少なくともひとつのレセプターを含有しており、該レセプターは、マトリックス内部に固定されていながらも生物学的活性は保持しており、該生体物質の量に対応して活性化され、マトリックスの立体構造の変化を起こし、薬物を可動化し、周囲にのみ放出する。

薬剤物質としては、天然に存在する生体物質、たとえばホルモン（米国特許第4,348,387号におけるようなインシュリンももちろん含まれる）などが挙げられるが、ここでは非配合体の形である。本発明においては配合する必要がないので、配合が不可能と思われる、もしくは配合できるとしても米国特許第4,348,387号に従うシステムにおいては機能しない、または配合すると生体内においては無効もしくは有効性が下がる、または有害となるようなその他のホルモン類や薬物類も、本発明に従って使用できる。

レセプターとしては、結合性の高分子（マクロ分子）、たとえばコンカナバリンA（これはタチナタマメから得られるレクチンの一種）といったレクチンなどがある。この結合性高分子がマトリックス内に固定されるので、米国特許第4,348,387号のシステムの場合のような半透過性の膜、管、あるいはその他の手段を有したシステムは不要である。そのような薬物システムの抑制法は、薬物放出機構の動態を変化させ、感受性を減少させることになる。さらに、この抑制デバイスは分解されると、毒性のレクチン分子が周囲の環境に放出される。本発明は、これらの欠点を克服し、レクチン類をより安全に使用することができるシステムを提供するものである。

当該レセプターは生体物質と可逆的に結合する。生体物質としては、炭水化物類、好ましくはグルコース、フルクトースもしくはマンノース、または、分岐鎖デンプン類、デキストラン類、マンナン類、およびレバン類などのグルコース部位を有する炭水化物重合体、または合成シュクロースの一種であるフィコール-400（ficoll-400）などの合成炭水化物類などが挙げられる。

デキストランの末端のグルコースがコンカナバリンAに結合するとゲルを形成し、インシュリン、またはその他の物質もしくは薬物はマトリックス内に固定化される。

コンカナバリンA分子は、デキストランのポリマー鎖に共有結合することにより、不溶性の凝集体を形成することなくマトリックス内に固定される。このようなシステムにより、マトリックスの構造および機能は保持されている。コンカナバリンAは、次に例示するような従来から知られている方法でデキストランに共有結合させることができる。

○デキストランのビシナルOH基からなるシッフ塩基をヨウ化ナトリウムで酸化し、続く

10

20

30

40

50

て還元、さらに沈澱により精製する；

○直鎖ポリアクリルアミドヒドラジドにアジド結合する；

○直鎖ポリアクリルアミドにグルタルアルデヒド結合する。

マトリックスの立体構造の変化は、レセプターの末端のデキストラン-グルコース分子が、血液はもちろん、その他の組織液、あるいは消化管内液などの生体環境内の遊離のグルコースにより置き換わることによってもたらされる。

立体構造の変化によりマトリックスは非ゲル化し、インシュリンまたはその他の物質もしくは薬物を可動化し、放出する。

本薬物システムは、 α -D-マンノース、 α -D-グルコースならびに α -および β -フルクトースを含む単糖類、および、マルトースならびに α 結合を有するジグルコースを含む二糖類に特異的である。

10

本薬物システムは、周囲の環境における、4.0~8.0の間のpH変化に影響を受けることはなく、また、 Mn^{++} イオンまたは Ca^{++} イオンの濃度変化に影響されることもない。

本薬物システムは、患者に対してインビボ (*in vivo*) で多くの方法により適用され、たとえば、経口低血糖薬を用いて経口的に（インシュリンは活性体の形で吸収されないので経口では使用されない）、あるいは皮下移植などにより適用される。

本発明は、添付の図面を参照する以下の説明からさらに明らかになるが、これらの図面は本発明の実施態様のシステムの中のひとつを単に例示するものである。

図において：

図1は、グルコースが結合したコンカナバリンA分子を模式的に表したものであり；

20

図2は、不活性型の輸送システムを模式的に表したものであり；

図3は、活性型の輸送システムを模式的に表したものであり；

図4~図10は、インビトロ (*in vitro*) における薬物システムの実験結果を示したものである。

図に示すように、薬物輸送システムはコンカナバリンA分子11に基づいている。各コンカナバリンA分子11には、糖類に特異的で、特にグルコース13に高いアフィニティーを有する4個の結合部位12が存在する（図1を参照）。しかし、この結合部位12へのグルコース13の結合は可逆的である。

薬物輸送システムの不活性型（図2を参照）は、炭水化物であるデキストランの末端グルコース部位15として存在するグルコースから構成されている。デキストランは多くの末端グルコース部位を有する分岐鎖多糖類であり、このグルコース部位がコンカナバリンA分子11の結合部位12に結合し、これにより、コンカナバリンA分子を互いに交差結合させて粘性のゲルマトリックスを形成する。コンカナバリンA分子は、コンカナバリンA分子11の結合部位12がグルコース分子15と自由に反応できる状態で、デキストランのポリマー鎖14に共有結合18をしている。インシュリン16をあらかじめデキストランゲルに混合しておくと、この混合物にコンカナバリンAを加えたときに、デキストランとコンカナバリンAとの間にゲルが形成され、インシュリンは遊離を抑えられてゲルマトリックス内部に固定化される（図2参照）。

30

生体環境内における遊離のグルコース17の濃度が増加すると、デキストランの末端グルコース部位のコンカナバリンAに対する結合は減少する（図3参照）。コンカナバリンA分子の結合部位において、遊離のグルコースがデキストラン末端グルコース15と置き換わる。マトリックスは立体構造の変化を起こし、インシュリンを可動化し、周囲に放出する。コンカナバリンA分子11は、共有結合18を介してデキストランに固定されたままである。放出されたインシュリンの機能に反応して、遊離のグルコースの濃度が下がると、置き換えられたデキストラン末端グルコースはコンカナバリンA分子に再結合し、マトリックスは再びゲル化し、再度インシュリンをマトリックス内に保持する。

40

すなわち、本薬物システムの機構は反復性であり、多くの遊離のグルコースの攻撃に反応してインシュリンを放出し、これは、インビボ (*in vivo*) における膵臓細胞でのフィードバック機構を模倣したものである。

実施例は、種々の条件下でのモデルマーカー物質であるタートラジンの放出を測定するこ

50

とにより、本薬物システムの感受性試験をインビトロ (*in vitro*) で行った。

以下に示すように、2種類のゲルシステムを用意した：

1. 単純システム：

400mgのポリシュクロース400と75mgのタートラジンを混合し、水を加えて1 gとし、水和させた。この溶液を、コンカナバリンA 200mgを含む1 gの水溶液に加え、ゲル化するまでよく混合し、使用前に4～10℃で24時間保存した。

2. 共有結合システム：

100mgのデキストラン500,000に水を加えて0.5 gとし、水和させ、よく混合した。10mgのヨウ化ナトリウムを水0.5mgに加えて混合し、20分間放置した。ついで、200mgのコンカナバリンAを含む水溶液0.5 gを加えてゲル化するまで混合し、5分間放置した。ガス換気装置内で、10mgのホウ素化水素ナトリウムを含む0.5 gの水溶液を加え、気泡が分散し、液色が黄色から白色に変わるまで攪拌した。96%のエタノールを沈澱が生じるまで滴下し、生じた沈澱を濾過し、さらにエタノールで洗浄した。沈澱を乾燥し、蒸留水を加えて2 gとして再度水和した。沈澱は多数回繰り返し生じた。最後に、ポリシュクロース400を、たとえば15%の濃度になるように加え、水を加えて2 gとして沈澱を再び水和する。この2 gのゲル試料は、75mgのタートラジンも含んでいた。ゲルをよく混合し、使用前に4～10℃で24時間保存した。

拡散実験

厚さ0.3mm (1 / 8 インチ) のリングガスケットで隔置され、ポアサイズが0.025 μm～0.45 μmの2つのセルロースフィルター (たとえば、ポアサイズ0.1 μmのワットマン社製セルロースフィルターなど) からなる拡散セルを用意した。膜の間にゲルを入れ、気泡を抜き、負荷量のタートラジンを加えた。セルの片側はタートラジンの過飽和溶液 (15℃以上の時15%) を含有する貯水部であり、反対側はバルク液 (通常は純水) であり、この中に、糖やその他の試験添加物を加えることができ、臨床環境をシミュレートする。バルク液と拡散セルとをよく攪拌し、5分間隔、またはフロースルーシステムにより連続的にサンプリングし、試験を行った。

結果：図4は、2%のグルコースの存在下では、対照実験 (すなわち、グルコース不含) の場合と比較すると、バルク液内へのタートラジンの放出が増加していることを示している。流量の増加はおおよそ2倍であった。

図5は、糖尿病における状態を模倣する目的で、周囲のグルコース濃度の変動に対応して本システムが機能することを示すものである。2%のグルコース溶液に接触させた後、バルク液をグルコースを含まない溶液と置換し、以前と同様にシステムをモニターした。グルコース不含の場合とは逆に、グルコースが存在すると、本システムからのタートラジンの放出が再度増加した。

図6は、本システムが1%～5%の間の濃度のグルコースに応答することを示したものである。応答の強さは使用した濃度と関連しているようには見えない。0.5%のグルコースの添加は応答を誘発するようには見えなかった。

図7は、本システムの特異性を示すものである。本システムは特異性が高く、タートラジンの流量は、単糖類であるα-D-マンノース、α-D-グルコース、ならびにαおよびβ-フルクトースに応答している。反対に、L-グルコースは応答を起こさず、これは、レクチンのレセプターに対して相補性がないためである。α-D-ガラクトースにも応答しない。二糖類の場合には、ラクトースおよびセロビオースには応答しないが、α-結合を有するマルトースおよびジグルコースには応答する (図示はしていない)。

図8は、本システムの塩類に対する応答を示したものである。バルク液に、グルコース存在下および非存在下で0.3～1%のNaCl添加しても、本システムの感受性に対する応答はみられなかった。このことから、ゲルが浸透圧の変化に反応しているという可能性を除外することができる。

図9は、Ca⁺⁺イオンおよびMn⁺⁺イオンに対する本システムの応答を示したものであり、これらのイオンは、炭水化物がレクチン分子に結合する際に必要であることが知られている。対照には痕跡量の両イオンを含んでいるが、各々のイオンの影響は、応答に対して影響

10

20

30

40

50

があった場合にのみモニターされた。Ca⁺⁺イオンおよびMn⁺⁺イオンは単独でも組合せでも本システムに影響を与えなかった。

図10は、本システムに対するpHの影響を示したものである。pHの4.0～8.0の変化はほとんど影響がなかった。通常、レクチンが四量体として存在するpH5.8～7.0の間では、ゼラチン様の周囲によって、レクチンがpHの影響から保護されているが、それ以上またはそれ以下のpHにおいては、レクチンは二量体または凝集体として存在していると考えられる。このことから、本システムは、消化管内の不利なpH条件下においても機能する。

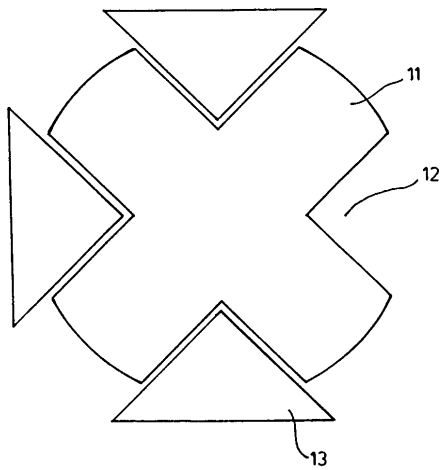
本発明は上述の実施例のみに限定されるものではなく、当業者にとっては既知の多くの応用が可能であり、それらも本発明の範ちゅうに含まれる。

たとえば、インシュリン以外の血糖値を制御する目的の物質または薬物を投与する場合、その薬物あるいは物質は、フィードバック機構ではなく、糖の制御投与により放出され、文字どおり、スプーン一杯の砂糖が薬を減らすわけである。

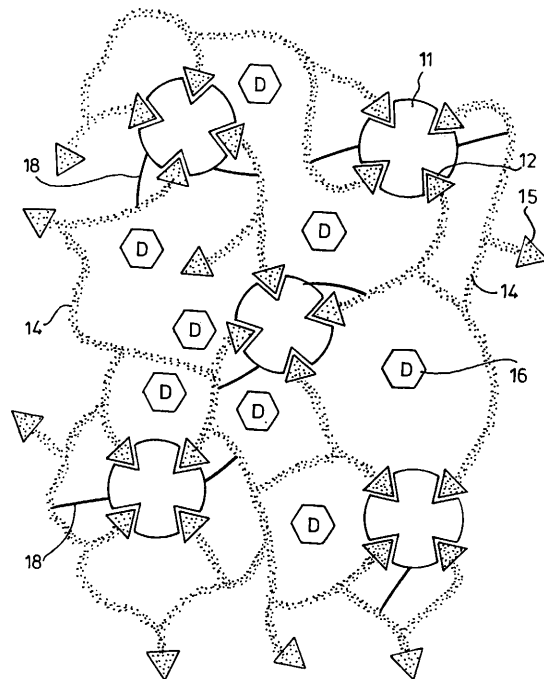
レセプターは、複雑で分岐した基質に対する結合部位を有していれば、天然に存在するものでも合成のものでもどのような分子でもよい。該基質は結合することによりゲルを形成するが、「遊離の」基質と置き換わることができ、この遊離の基質は、生来的にまたは人工的に誘起されて薬物あるいは他の物質を放出することができる。毒性がない、あるいは毒性が低い、コンカナバリンA以外のレクチン、たとえばエンドウ (*Pisium sativum*) レクチンなども用いることができる。

10

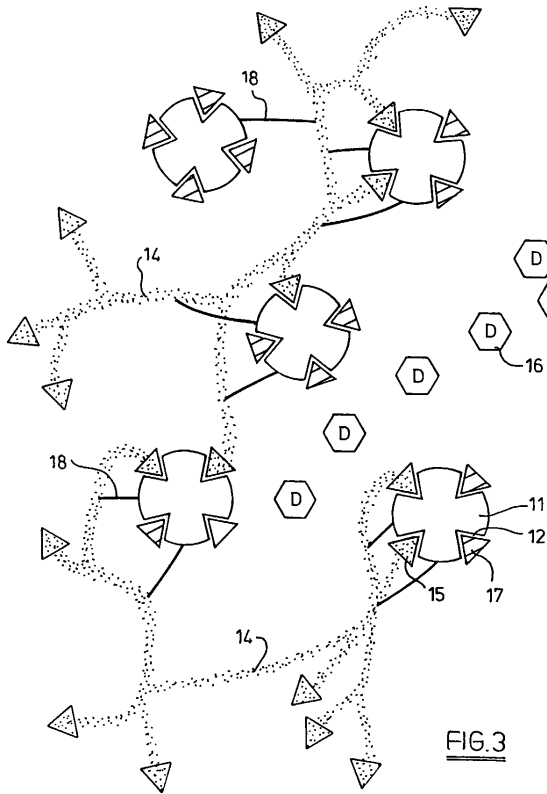
【図 1】

FIG.1

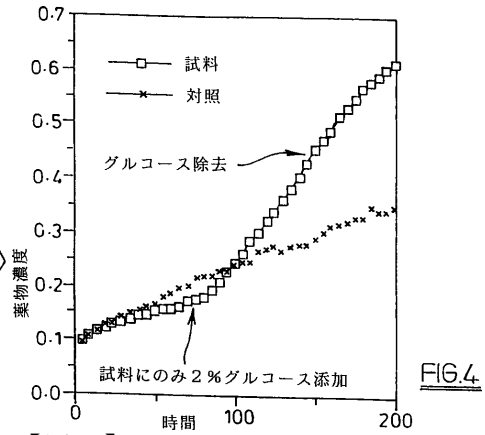
【図 2】

FIG.2

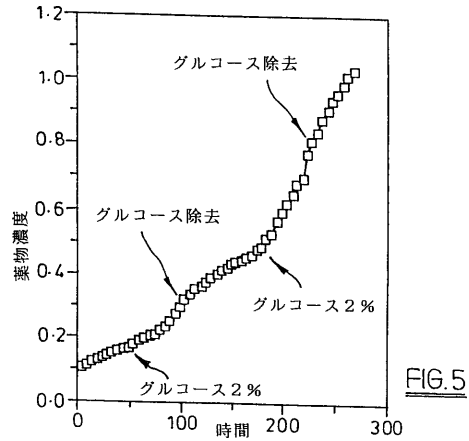
【図 3】



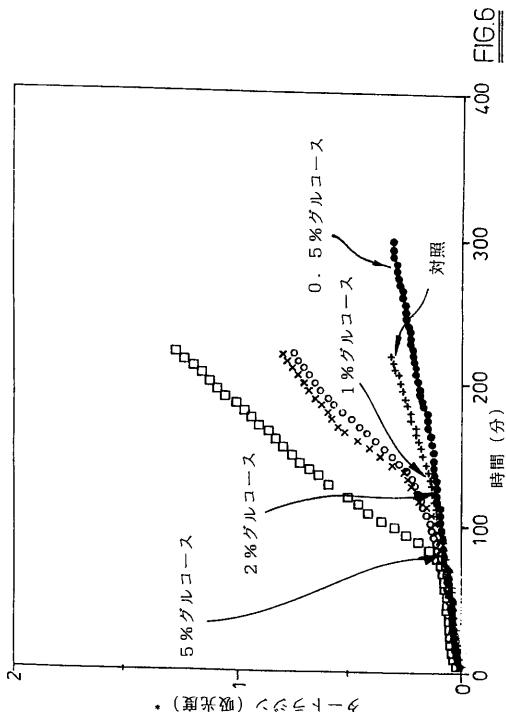
【図 4】



【図 5】

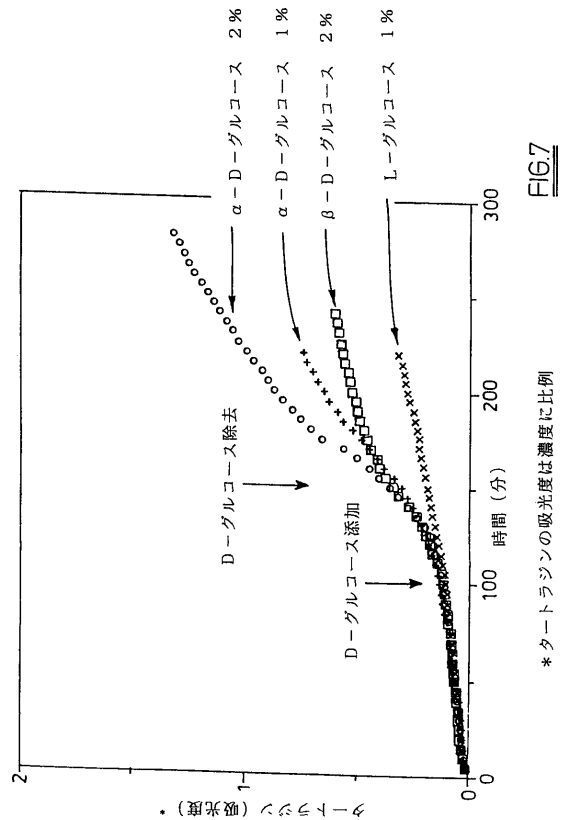


【図 6】

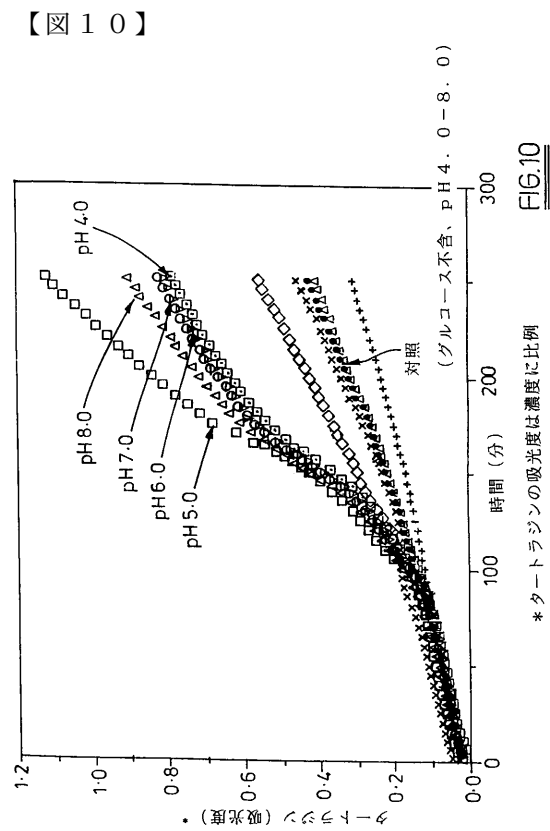
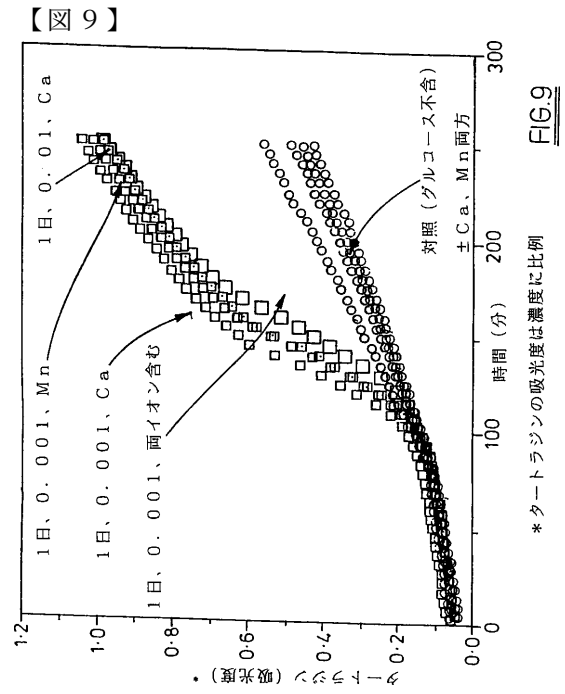
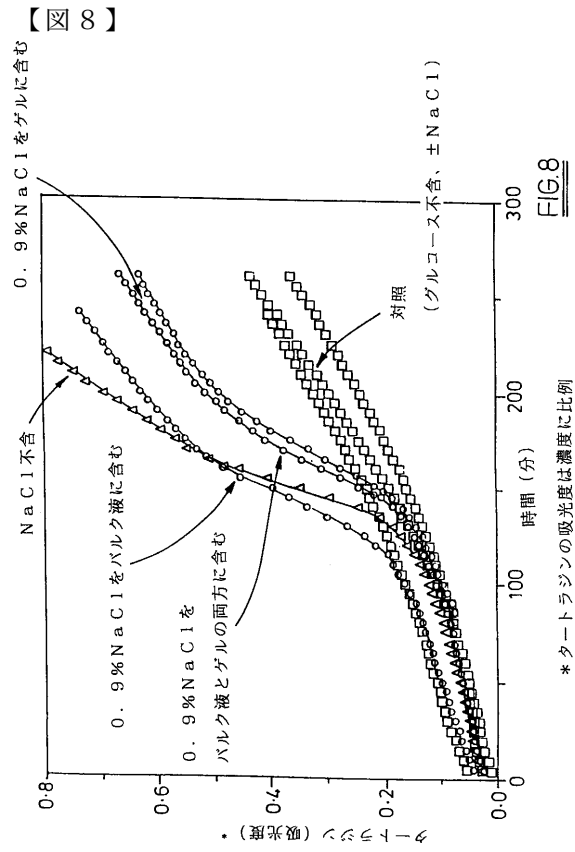


* タートラジンの吸光度は濃度に比例

【図 7】



* タートラジンの吸光度は濃度に比例



フロントページの続き

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 天野 貴子

審判官 大久保 元浩

- (56)参考文献 国際公開第92/17167 (WO, A1)
特表昭56-500965 (JP, A)
特表平7-507268 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 47/36
A61K 9/00