

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7254719号

(P7254719)

(45)発行日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(24)登録日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	23/00	(2006.01)	A 6 1 P	23/00

請求項の数 17 (全42頁)

(21)出願番号	特願2019-566745(P2019-566745)
(86)(22)出願日	平成30年6月13日(2018.6.13)
(65)公表番号	特表2020-523303(P2020-523303 A)
(43)公表日	令和2年8月6日(2020.8.6)
(86)国際出願番号	PCT/CA2018/050714
(87)国際公開番号	WO2018/227293
(87)国際公開日	平成30年12月20日(2018.12.20)
審査請求日	令和3年6月10日(2021.6.10)
(31)優先権主張番号	62/518,800
(32)優先日	平成29年6月13日(2017.6.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	300066874 ザ・ユニバーシティ・オブ・ブリティッシュ・コロンビア カナダ国 V 6 T 1 Z 3 ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、アグロノミー・ロード 1 0 3 - 6 1 9 0、ユニバーシティ・インダストリー・リエゾン・オフィス
(74)代理人	100109634 弁理士 舩谷 威志
(74)代理人	100129263 弁理士 中尾 洋之
(72)発明者	ジャクソン、ジョン・ケー・ カナダ V 7 V 1 G 4 ブリティッシュ・コロンビア州、ウエスト・バンクーバー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬物送達用のポリマーペースト組成物

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a)  $0.15 \sim 0.5$  dL / g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、

(b)  $1,450$  ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、

(c)  $1$  以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または前記塩の溶媒和物とを含み、

前記低分子量の生体適合性グリコールと前記疎水性の水不溶性ポリマーとの比は、 $70\% : 30\% \sim 40\% : 60\%$  であり、

柔らかいインプラントを形成することを特徴とする組成物。

10

## 【請求項 2】

さらに、ジブロックコポリマーを含む請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記  $0.15 \sim 0.5$  dL / g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である請求項 1 または 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記 PLGA は、 $75 : 25$  以下の乳酸 (LA) : グリコール酸 (GA) の比を有する請求項 1、2 または 3 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記疎水性の水不溶性ポリマーは、(i)  $0.15 \sim 0.3$  dL / g または (ii)  $0$

20

． 1 5 ~ 0 . 2 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記低分子量の生体適合性グリコールは、 7 6 ダルトン ~ 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記低分子量の生体適合性グリコールは、ポリエチレングリコール ( P E G )、メトキシポリエチレングリコール ( m e P E G ) およびプロピレングリコールから選択される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

0 . 1 5 ~ 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する前記疎水性の水不溶性ポリマーは、 5 0 : 5 0 の L A : G A 比を有する P L G A であり、前記低分子量の生体適合性グリコールは、 3 0 0 ダルトン ~ 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する P E G または m e P E G である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

P E G または m e P E G と P L G A との比は、 6 0 % : 4 0 % ~ 4 0 % : 6 0 %、または、 6 0 % : 4 0 % ~ 5 0 % : 5 0 % である請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記低分子量の生体適合性グリコールは、 P E G 3 0 0 である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ジブロックコポリマーは、全体の 1 3 % ~ 2 6 % であり、前記ジブロックコポリマーは、疎水性の水不溶性ポリマーの代用である請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ジブロックコポリマーは、1 種の疎水性モノマーと 1 種の親水性モノマーとを有する、または、前記ジブロックコポリマーは、両親媒性である請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記親水性モノマーは、P E G および M e P E G から選択され、前記疎水性モノマーは、P L G A、ポリ乳酸 ( P L A )、ポリ - L - 乳酸 ( P L L A ) およびポリカプロラクトン ( P C L ) から選択される請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

1 以上の薬物化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または前記塩の溶媒和物は、抗癌剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗線維化剤、麻酔剤および鎮痛剤のカテゴリーの 1 つ以上から選択される請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記抗がん剤は、アクチノマイシン、全トランスレチノイン酸、アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビンORELビンの1つ以上から選択され、または、

前記麻酔薬は、プロカイン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン/ラロカイン、ピペロカイン、プロポキシカイン、プロカイン/ノボカイン、プロパラカイン、テトラカイン/アメトカイン、アルチカイン、プピバカイン、シンコカイン/ジブカイン、エチドカイン、レボプピバカイン、リドカイン/リグノカイン/キシロカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカインおよびトリメカインの

10

20

30

40

50

1 つ以上から選択される局所麻酔薬である請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物を、薬学的に許容される希釈剤または担体とともに含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

病状の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達に適した生分解性ポリマーペーストに関する。より詳細には、本発明は、薬物を制御して放出する注射可能なポリマーペーストに関する。

10

【背景技術】

【0002】

関連出願への相互参照 本出願は、2017年6月13日に出願された「薬物送達用のポリマーペースト」という米国仮特許出願第62/518,800号の利益を主張する。

【0003】

前立腺癌

前立腺癌（PCa）の解剖学的構造および病理は、局所的な治療法に有用である。低リスクの早期局所性のPCaは、進行および転移の長期的な確率が低いことが多く、手術または放射線等の治療は、付随する有意な癌に特有の利益が得られず、患者を不必要に治療のリスクに曝すことがある。手術および放射線は、優れた長期の無癌率につながるが、PCaに関連する死は、治療を受けている5~48人の患者のうち1人に抑えられると推定される<sup>1、2</sup>。「過剰治療」のリスクを最小限にするため、早急に治療しない積極的サーベイランス（AS）は、適当な低~中リスクの癌の特徴を有する一部の男性にとって、さらに利用される選択肢となっている。

20

【0004】

臨床的および病理学的パラメーターに基づいて、PCaに対する成績を評価する大規模研究により、明確に定義されたPCaリスクカテゴリが確立された<sup>3</sup>。cT1~cT2a、Gleasonスコア6、PSA<10として定義される低リスクのPCaは、進行および根治的治療の必要性が低く、ASに容易に適応できる。低リスクおよびこれに続く中リスクのPCaに対するASは、良好な成績を示しており、5年で男性の最大50%に過剰治療を回避させ得る<sup>4</sup>。ASはより低リスクのPCaの推移に関する病識を与え、PCaの過剰検出および過剰治療から生じる人々の健康問題も扱う。ASを離脱して最終的な治療を開始する要因としては、血清PSA値の上昇、生検での組織学的進行、下部尿路症状の発生、または経過観察時の患者の不安が挙げられる。

30

【0005】

ASは過剰治療のリスクを最小限に抑えることを目的とするが、癌が転移しないという前提に基づいており、1~2年ごとに生検する必要がある。この計画を採用すると、癌が未治療である状態での生活に不安を生じるとともに、患者の30~40%において全腺治療（放射線または手術）が遅れることになる<sup>5</sup>。低リスクおよび中リスクのPCaの一部の男性にとって、ASは望ましくないことがあるが、手術および放射線に関連する短期および長期の合併症は、許容できないリスクを引き起こす。さらに、手術または放射線療法での治療的治療の利益は、10年未満の経過観察期間では小さく、よって、目先の利益ではなく疾病管理における生活の質への悪影響に関連する<sup>6、7</sup>。

40

【0006】

このため、PCaに対する低侵襲性の局所療法に対する関心が高まっている<sup>8-10</sup>。2つの目標は、癌の局所領域を根絶すること、および正常な膀胱機能、性機能および腸機能を維持することにある。凍結療法<sup>11、12</sup>および高強度集束超音波（HIFU）<sup>13</sup>等のいくつかの低侵襲アブレーション法が開発されており、現在FDAで承認されている。しかしながら、これらは、良性細胞および癌細胞を無差別に殺傷する切除療法であり、機能

50

障害およびフィステル（瘻孔）を引き起こす可能性がある。

#### 【 0 0 0 7 】

##### 上部尿路上皮癌

尿路上皮癌（U C s）は、下部尿路（膀胱または尿道）または上部尿路（U U T：腎盂腎杯腔および尿管）に発生する<sup>14</sup>。U C sの90%超が膀胱に局在し、上部管（U T C）で10%未満が発生する。膀胱癌の患者は、通常、早期疾患、かつ表在性尿路上皮に局在する癌と診断される。これは、尿道を介して診断機器を簡単にアクセスさせ得ることによる。しかしながら、U T C sの多くの患者は、早期に診断されず、既に浸潤性疾患に進行していることがある。また、組織が特定の筋系を伴って脆弱であり、生検により常に疾患レベルを正確に説明できるわけでないため、U T C sの病期分類も難しい場合がある。

10

#### 【 0 0 0 8 】

診断された場合、膀胱カフ切除を伴う根治的腎尿管切除術（R N U）は、U T Cの標準治療と考えられる<sup>15、16</sup>。この処置としては、腎臓、尿管、膀胱カフの完全切除が挙げられる。腫瘍細胞の流出は、かかる処置において問題となる場合がある。また、多くの患者は、この治療の候補ではない。低リスク疾患の患者には、内視鏡アブレーションまたは部分切除等のより保存的な治療が提供される<sup>14</sup>。明らかに、後の診断では、これらのU T Cの患者の予後は不良である。特に、シスプラチンをベースとする投薬計画は、片方の腎臓を摘出した場合に悪化することがある腎毒性に関連しているので、これらの患者に対する化学療法の選択は制限される。マイトマイシンCおよびゲムシタビン等の膀胱癌の治療に使用される他の薬物は、好適な毒性プロファイルを有する。しかしながら、膀胱癌の治療に使用する場合、これらの薬物は、膀胱内（膀胱に直接）に高濃度で送達され、2時間の保持により腫瘍切除後の組織への適正な薬物が取り込まれ得る。最近、薬物ドセタキセルは、膀胱癌を局所的に治療し、全身送達によるU T Cを治療する化学療法の選択肢として検討中である。ゲムシタビンとドセタキセルとの組み合わせも、いずれかの薬剤を単独で使用することに對する改良として検討されている<sup>17</sup>。

20

#### 【 0 0 0 9 】

U U T組織を薬液で局所的に治療することができないため（腎盂にはアクセス可能であるが、薬液は膀胱に直ぐに流れ込むため）、1つの会社（U r o g e n（商標））がマイトゲルと呼ばれるマイトマイシンのゲル製剤を開発した。このゲルは、体内で熱可逆性ゲル転移を起こすため、液体として注射され、腎盂に半固形状のゲルを形成する。ブルロニック系ゲルは、ゆっくりと溶解するが、標的部位において組織に薬物のある程度保持することができる。

30

#### 【 0 0 1 0 】

##### 慢性陰嚢痛の背景

慢性陰嚢痛（Chronic scrotal contents pain：C S C P）は、すべての年齢の男性を苦しめる一般的な存在であり、30代半ばから後半にピークに達すると報告されている<sup>18、19</sup>。スイスで実施された研究では、年間100,000人あたり350～400症例の推定発生率が報告されている<sup>20</sup>。C S C Pは、少なくとも3ヶ月の精巣、精巣上体、精管または副精巣構造に関係する間欠的または連続的な片側または両側の痛みである<sup>21</sup>。C S C Pの病因は様々であり、陰嚢内の原因および陰嚢外の原因に分類される。陰嚢外の原因としては、腸骨鼠径神経、陰部大腿神経または陰部神経の刺激が挙げられる。これには、鼠径ヘルニア／ヘルニア修復、尿石症または後腹膜腫瘍等が含まれる。陰嚢内の原因としては、感染症、以前の陰嚢手術、精管切除後痛または解剖学的異常が挙げられる。

40

#### 【 0 0 1 1 】

C S C Pに対する効果的な治療の選択肢は限られており、データは主に非無作為化の小規模研究からなる。保存的療法としては、痛みの教育およびカウンセリングに加えて、休息支援、氷支援および陰嚢支援が挙げられる。治療用の標準化プロトコルはない<sup>21</sup>が、医学的な治療の主力としては、代替の三環系抗うつ薬またはガバペンチンと非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D s）との併用<sup>22</sup>が挙げられる。精巣上体精巣炎が鑑別診断され

50

た場合、抗生物質が試用される。この他、非侵襲的な選択肢としては、骨盤底理学療法、鍼治療または経皮的電気神経刺激（TENS）が挙げられるが、これらはCSCPの頻繁または永続的な制御に結び付けられない。リドカインは、精巣痛を有する男性に対する短期的緩和に、ステロイド注射と併用された<sup>23</sup>。2009年の症例報告では仙骨神経刺激の成功例が示されが、この報告を検証した更なる研究はない<sup>24</sup>。2012年には、パルス高周波アブレーションを使用した慢性精巣痛の治療に関するケースシリーズが報告されたが、これも頻繁または永続的な制御に結びついていない<sup>25</sup>。ボツリヌス毒素を使用した精索注射に関する2014年の非盲検試験では、最大3か月間のある程度良好な結果が示されたが、6か月の経過観察では、効果が限定的であった<sup>26</sup>。最も直近の研究では、慢性精巣痛を有する一部の男性には、ビタミンB12およびテストステロンの過剰投与が有効であると報告されたが、このタイプの治療は、テストステロン治療に関連する前立腺癌のリスク増加に結びつく<sup>27</sup>。

10

#### 【0012】

外科的管理は、保存的および内科的な治療の適切な試みにも係らず、持続性の陰嚢痛を有する人のために確保されている。過去には、陰嚢痛の手術は、痛みの原因と考えられる陰嚢の領域に焦点を合わせていた。精巣上体摘出術、血管精巣摘除術、精索静脈瘤摘出術および精巣摘除術は、すべて試されたが、侵襲的であり、精巣の喪失のリスクを伴い、長期間の疼痛管理が低い。Polackwich et al.による研究では、血管切除術後痛症候群の男性における血管吻合術または血管精巣全摘術は、患者の82%にある程度の緩和をもたらした<sup>28</sup>。精管切除後痛に対する精巣上体切除術は、Horie et al.によって研究され、痛みスコアの平均減少率が67%であった<sup>29</sup>。精巣上体痛に対する精巣上体切除術は、慢性精巣上体炎と比較して精巣上体嚢胞に対してより著しい疼痛の有意な低下をもたらした<sup>30</sup>。

20

#### 【0013】

解剖学に基づく外科的介入とは対照的に、顕微外科的精索除神経（MSCD）は、初期精索ブロックに反応する男性の陰嚢内痛の複数の原因に対して、効果的な疼痛緩和を与える。複数の研究により、患者の約70%（範囲49 - 96%）でMSCDに対する結果が完全奏効率であることが示されている<sup>31 - 35</sup>。MSCDは、初期の外科的管理ツールとして、または他の外科的介入が失敗した後において利用することができる<sup>36</sup>。他の外科的処置と同様に、MSCDは、全身麻酔薬の使用を伴うため、精巣萎縮または精巣喪失のリスクと同時に、高価な外科的処置にも係らず持続性疼痛が存在する。

30

#### 【0014】

全体的に、CSCPの治療は、その多面的な病因および不明瞭な症状のために困難であり、患者および医師に大きな負担を強いている。CSCPを有する患者の多くは、未治療の疼痛、複数の医師との相談の要求、仕事の喪失、および麻薬曝露のリスクを抱えている<sup>31</sup>。2013年欧州泌尿器科学会のガイドラインで強調されるように、慢性陰嚢痛は、「否定的な認知、行動、性的または感情的な結果に結びつく場合が多い」<sup>37</sup>。2011年の研究では、疼痛を有さない男性と比較して、精巣痛を有する男性は、オーガズム機能、性交満足度および性的欲求のスコアが低下していることがわかった。全体的な性的満足度および国際勃起機能スコアも、このグループにおいて有意に低かった<sup>38</sup>。したがって、CSCPの管理において、治療薬の効果的な送達に対する未達の臨床的要求が残っている。

40

#### 【0015】

CSCPの痛みを緩和するには、精索ブロックが有益な治療の選択肢である。疼痛サイクルを開くのにリドカインの単回局所注射<sup>39</sup>は、末梢神経ブロックに対して100mg（1%リドカイン10mL）の用量で提案されている<sup>40</sup>。このリドカインの局所送達は、迅速な効果の発現（3分）と短時間持続（60 - 120分）という特徴がある。リドカイン単独の最大投与量の4.5mg/kgを使用することができ、エピネフリンを追加した場合、この量を6mg/kgにさらに増加することができる。エピネフリンは、血管収縮剤として作用し、リドカインの全身吸収を遅延させ、作用の持続時間を延長する<sup>4</sup>

50

1、42。

#### 【0016】

血管収縮および血流の低下を含む一般的に望ましくない交感神経刺激性の副作用を引き起こすエピネフリンを使用する代わりに、局所的に存在し、より長期間にわたって少量の薬物を放出するリドカイン用の薬物担体を使用することが好ましい。

#### 【0017】

従来の化学療法では、切除手術後または転移性疾患を治療するために、薬物が全身的に送達される。しかしながら、局所腫瘍を治療するためのより良い方法は、制御放出薬物製剤を疾患部位に送達することである。標的組織へのアクセスが困難であり、局所的に送達された薬物の溶液が、その領域からかなり迅速に散逸し、殆ど効果をもたらさないため、現在、このように利用可能な製剤は殆ど存在しない。特定の組織（前立腺または上部尿路上皮等）は、患者において日常的にアクセスされ（前立腺の場合は針生検、UUTの場合は内視鏡検査によって）、局所薬物送達の潜在的な部位を提供する。標的組織が規定された境界を有する臓器に限定されるが、前立腺に対しては、注射可能な徐放性ポリマーペーストが適している。UTCを治療するために、薬物を腎盂へ直接送達することには、尿管をポリマーペーストで長時間閉鎖することができないため問題がある。この領域への送達には、尿が流れるように短時間で分解または溶解する注射剤を使用する必要があるが、局所組織への取り込みを可能する一部の薬物付加製剤が存在する。

#### 【0018】

##### 注射可能なポリマーペースト

薬物は、通常、経口または注射により送達され、全身への取り込みと体の大半の部分への循環とを可能にする。例えば、糖尿病に対してはインスリン、心臓病に対してはスタチンのような多くの薬物では、この投与経路が理想的である。しかしながら、多くの疾患は局所性であり、好適な方法は作用部位に薬物を直接送達することである。例えば、慢性局所性疼痛に対する鎮痛剤、局所腫瘍に対する抗癌剤、関節炎および関節痛の症状を緩和するための抗関節炎薬。したがって、特定の身体部位に薬物を送達するために局所的に注射可能なシステムを設計する多くの試みがなされている。この標的アプローチは、薬物を送達する従来の方法にしばしば伴う全身毒性も最小限に抑える可能性がある。抗癌剤の静脈内送達は、しばしば重篤な副作用を引き起こし、全身性の毒性により、通常、薬物の投与量が制限される。局所ポリマー薬物送達システムは、全身性の副作用を軽減し、高局所用量の送達を可能にする。

#### 【0019】

PLGAは、ポリマー薬物送達システムの一般的な構成要素である。これは、FDAが承認した、乳酸（D、L-LA）およびグリコール酸（GA）の生体ポリマーであり、薬物送達担体および組織工学の足場の双方として使用される<sup>43、44</sup>。PLGAの分解は、限定されないが、GAに対するLAの比、結晶化度、ポリマーの重量平均分子量、マトリックスの形状、添加された薬物の種類および量を含む多くの要因に依存する<sup>45、46</sup>。GAに対するLAの比は、分解における主要な要因であり、より親水性が高いGAの量が多いポリマーは、一般的に分解が速くなる。PLGAの分解生成物は、加水分解生成物のLAおよびGAである。いずれもクエン酸サイクルに入り、水と二酸化炭素として排出されるか、GAの場合、主に腎臓から変化することなく排出される<sup>46</sup>。一時的な炎症のような軽度の毒性が一部のPLGAベースのインプラントで報告されている<sup>47</sup>が、それらは、曝露時間の増加と分解生成物のクリアランスの減少とを反映している可能性がある。

#### 【0020】

超音波またはMRI誘導システムにより、針またはカテーテルシステムを標的領域に正確に案内することができるため、注射可能な薬物付加ポリマーペーストは、局所薬物送達に恰好である。その他には、アセトンまたはポリビニルピロリドン等の有機溶媒と、体内に注射されると溶媒の消失により固化する薬物とで構成される注射可能な液体（例えば、Atrigel（商標））が記載されている<sup>48</sup>。潜在的に敏感な組織領域に有機溶媒を導入すると、不要な局所毒性が誘発されるので、かかるシステムには欠陥がある。ステン

10

20

30

40

50

トの薬物付加ポリマーコーティング、注射可能な小球体<sup>4 9</sup>、血管周囲フィルム<sup>5 0</sup>および注射可能なポリマーペーストを含む局所薬物送達システムが記載されている<sup>5 1</sup>。これらの例では、抗増殖薬パクリタキセルを使用して、再狭窄、癌および関節炎に関連する増殖性の事象を抑制した。

#### 【0021】

文献に記載された初期のポリマーペーストシステムは、体温を超えると注射（溶融）可能なポリプロラクトンとメトキシポリエチレングリコールとの混合物に基づくが、薬物を放出するために、37℃でインプラントに固定された<sup>5 2</sup>。インプラントは脆くて硬く、高温での送達は敏感な部位への注射には不適切であった。室温で注射可能であり、インビボで固体インプラントを形成するトリブロックコポリマーとメトキシポリエチレングリコールとの混合物から作製された注射可能なパクリタキセル付加ポリマーペーストも記載されている<sup>5 1</sup>。薬物パクリタキセルおよびその他の疎水性薬物の放出速度がゆっくり過ぎて、活性薬物の適切な組織レベルに達せず、かつポリマーの分解プロファイルが長過ぎて、再治療注射を潜在的に阻害する限りにおいて、このペーストは十分に機能しなかった。様々な組成のジブロックコポリマーを固体（ペーストではない）小球体に添加することは、以前から記載されている<sup>4 9</sup>。この場合、小球体からのジブロックの消失により、疎水性薬物の放出の増加とともに、マトリックスの水への開放および分解の促進を可能にした。小球体制剤は、ペーストとはまったく異なる。それらは注射下に流動しないので、液体懸濁液で注射する必要がある。そのため、それらは、標的組織領域から容易に散逸することができる。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0022】

本発明は、制御された薬物送達のための改良されたポリマーペーストに関する。本明細書に記載された組成物は、被験者の体内へのペースト混合物の製剤化および注射を可能にし、それによりペースト混合物が局所部位でインプラントを形成することができる。一態様では、本発明は、選択された低粘度の水不溶性ポリマーを使用して、ペースト製剤の粘度を調整するとともに、付加された薬物（drug(s) payload）の放出速度を調節することにより、ポリマーペースト送達システムからの薬物放出を制御する。ペーストは、必要時に急速に分解し、薬物および/または薬物の組み合わせの放出を制御可能である、柔軟なハイドロゲル様のインプラントを形成する単純なポリマーから製造することができる。本発明は、PEGおよびPLGAの規定された比率および組成のみが、インビボでワックス状の薬物送達沈着物を形成するために、効果的に使用することができるという驚くべき発見に基づく。さらに、ジブロックコポリマーの添加により、インサイチュで組成物からの薬物の放出をさらに制御または微調整できることが発見された。

#### 【0023】

本明細書では、薬物放出特性が制御された非溶媒系の生分解性ポリマーペーストが提供される。さらに、本明細書に記載されたペースト組成物のいくつかは、注射用として十分に低い粘度を有するが、インビトロでは、薬物拡散による制御された放出を可能にするため、より固い製剤に設計される。これに代えて、粘膜付着性膨潤剤の添加により、膀胱に使用するための製剤の流出時間をさらに遅延させる。

#### 【0024】

体腔等の水性環境に配置すると、低分子量の生体適合性グリコールが、マトリックスから溶出することができ、疎水性の水不溶性ポリマーが、インプラントがワックス状になる半水和状態で部分的に固化することができる。本明細書で使用する低分子量の生体適合性グリコールは、水溶性ポリマーであるが、インプラントの寿命にわたってマトリックスから完全に溶解せず、ワックス形態を生じる。本発明のさらなる態様は、低分子量の生体適合性グリコールと、疎水性の水不溶性ポリマーと、薬物と、必要に応じて、生体適合性ジブロックコポリマーとを含む組成物であって、組成物が室温またはほぼ室温で半固体であり、シリンジを介して被検者に注入可能な組成物を含む。本発明のこの態様は、被験者の

特定の注射部位で、薬物の長期の制御放出を提供しつつ、柔軟かつ快適で、組織を圧迫しないという利点を有する。

【0025】

また、本発明は、インビトロおよびインビボでインプラントを形成するために、上記組成物を使用する方法を提供する。インビボでの方法としては、薬物含有インプラントを形成する被験者の身体の一部への組成物の注射が挙げられる。

【0026】

また、本発明は、本発明に係るインプラント形成用組成物を含む注射デバイスを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0027】

第1の態様において、(a) 約0.15～約0.5 dL/gの固有粘度(IV)を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物を提供する。

【0028】

さらなる態様において、(a) 約0.15～約0.55 dL/gの固有粘度(IV)を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0029】

さらなる態様において、(a) 最大約0.55 dL/gの固有粘度(IV)を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1つ以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0030】

さらなる態様において、(a) 最大約0.50 dL/gの固有粘度を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物を提供する。

【0031】

さらなる態様において、(a) 最大約60,000ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0032】

さらなる態様において、(a) 最大約76,000ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0033】

さらなる態様において、(a) 約4,300ダルトン～約60,000ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0034】

さらなる態様において、(a) 約4,200ダルトン～76,000ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物とを含む組成物が提供される。

【0035】

10

20

30

40

50



さらなる態様において、(a) 約 3,200 ダルトン ~ 80,000 ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450 ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1 以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物を含む組成物が提供される。

【0036】

さらなる態様において、(a) 約 2,200 ダルトン ~ 76,000 ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450 ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1 以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物を含む組成物が提供される。

【0037】

さらなる態様において、(a) 約 2,200 ダルトン ~ 70,000 ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450 ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1 以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物を含む組成物が提供される。

【0038】

さらなる態様において、(a) 約 2,200 ダルトン ~ 60,000 ダルトンの分子量を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、(b) 1,450 ダルトン以下の分子量を有する低分子量の生体適合性グリコールと、(c) 1 以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物を含む組成物が提供される。

【0039】

さらなる態様において、薬学的に許容される希釈剤または担体とともに、本明細書に記載されるような組成物を含む薬学的組成物が提供される。

【0040】

さらなる態様において、薬剤の製造のための、本明細書に記載されるような組成物の使用が提供される。

【0041】

さらなる態様において、薬物が使用される病状の治療のための、本明細書に記載されるような組成物の使用が提供される。

【0042】

さらなる態様において、病状の治療に使用するための、本明細書に記載されるような組成物が提供される。

【0043】

さらなる態様において、(a) 本明細書に記載されるような組成物と、(b) 使用説明書とを含む商用パッケージが提供される。

【0044】

組成物は、さらに、ジブロックコポリマーを含む。組成物は、さらに、膨潤剤を含む。組成物は、さらに、ジブロックコポリマーおよび膨潤剤を含む。

【0045】

約 0.15 ~ 約 0.5 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.15 ~ 約 0.25 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.25 ~ 約 0.5 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.15 ~ 約 0.55 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.15 ~ 約 0.60 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.10 ~ 約 0.5 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.10 ~ 約 0.6 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) である。約 0.15 ~ 約 0.45 dL/g の固有粘度 (IV) を有する疎水性

10

20

30

40

50

の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 ( P L G A ) である。約 0 . 3 d L / g 以下の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸 - コ - グリコール酸 ( P L G A ) である。

【 0 0 4 6 】

疎水性の水不溶性ポリマーは、約 2 , 2 0 0 ダルトン ~ 7 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 4 , 3 0 0 ダルトン ~ 6 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 4 , 2 0 0 ダルトン ~ 6 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 4 , 3 0 0 ダルトン ~ 7 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性水不溶性ポリマーは、約 4 , 3 0 0 ダルトン ~ 7 5 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性水不溶性ポリマーは、約 4 , 3 0 0 ダルトン ~ 5 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 3 , 3 0 0 ダルトン ~ 6 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 2 , 3 0 0 ダルトン ~ 6 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する。

10

【 0 0 4 7 】

P L G A は、7 5 : 2 5 以下の乳酸 ( L A ) : グリコール酸 ( G A ) の比を有する。P L G A は、6 5 : 3 5 以下の乳酸 ( L A ) : グリコール酸 ( G A ) の比を有する。P L G A は、5 0 : 5 0 以下の乳酸 ( L A ) : グリコール酸 ( G A ) の比を有する。P L G A は、5 0 : 5 0 ~ 7 5 : 2 5 の乳酸 ( L A ) : グリコール酸 ( G A ) の比を有する。P L G A は、8 5 : 1 5 以下の乳酸 ( L A ) : グリコール酸 ( G A ) の比を有する。

【 0 0 4 8 】

疎水性の水不溶性ポリマーは、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 3 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する。疎水性の水不溶性ポリマーは、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 2 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する。

20

【 0 0 4 9 】

低分子量の生体適合性グリコールは、約 7 6 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する。低分子量の生体適合性グリコールは、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する。低分子量の生体適合性グリコールは、約 7 6 ダルトン ~ 約 9 0 0 ダルトンの分子量を有する。低分子量の生体適合性グリコールは、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 9 0 0 ダルトンの分子量を有する。

【 0 0 5 0 】

低分子量の生体適合性グリコールは、ポリエチレングリコール ( P E G )、メトキシポリエチレングリコール ( m e P E G ) およびプロピレングリコールから選択される。低分子量の生体適合性グリコールは、P E G および m e P E G である。P E G または m e P E G は、3 0 0 ダルトン ~ 1 , 4 5 0 ダルトンの平均分子量を有する。

30

【 0 0 5 1 】

組成物は、5 0 : 5 0 の L A : G A 比を有する P L G A である、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する P E G または m e P E G である、低分子量の生体適合性グリコールとを含む。組成物は、6 5 : 3 5 の L A : G A 比を有する P L G A である、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する P E G または m e P E G である、低分子量の生体適合性グリコールとを含む。組成物は、7 5 : 2 5 の L A : G A 比を有する P L G A である、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの分子量を有する P E G または m e P E G である、低分子量の生体適合性グリコールとを含む。組成物は、7 5 : 2 5 以下の L A : G A 比を有する P L G A である、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、約 3 0 0 ダルトン ~ 約 1 , 4 5 0 ダルトンの P E G または m e P E G である、低分子量の生体適合性グリコールとを含む。組成物は、5 0 : 5 0 の L A : G A 比を有する P L G A である、約 0 . 1 5 ~ 約 0 . 5 d L / g の固有粘度 ( I V ) を有する疎水性の水不溶性ポリマーと、約 3 0 0 ダル

40

50

トン～約900ダルトンの分子量を有するPEGまたはmePEGである、低分子量の生体適合性グリコールとを含む。

【0052】

PLGAに対するPEGまたはmePEGの比は、約80%：20%～約40%：60%である。PLGAに対するPEGまたはmePEGの比は、約70%：30%～約40%：60%である。PLGAに対するPEGまたはmePEGの比は、約80%：20%～約50%：50%である。PLGAに対するPEGまたはmePEGの比は、約60%：40%～約40%：60%である。PLGAに対するPEGまたはmePEGの比は、約60%：40%～約50%：50%である。

【0053】

低分子量の生体適合性グリコールは、PEG300である。低分子量の生体適合性グリコールは、PEG600である。低分子量の生体適合性グリコールは、PEG900である。

【0054】

ジブロックコポリマーは、全ペーストポリマーの13%～26%であり、ジブロックコポリマーは、疎水性の水不溶性ポリマーを代替する。ジブロックコポリマーは、全ペーストポリマーの13%～26%である。ジブロックコポリマーは、全ペーストポリマーの10%～30%であり、ジブロックコポリマーは、疎水性の水不溶性ポリマーを代替する。ジブロックコポリマーは、全ペーストポリマーの5%～40%であり、ジブロックコポリマーは、疎水性の水不溶性ポリマーを代替する。

【0055】

ジブロックコポリマーは、1種の疎水性モノマーと1種の親水性モノマーとを有する。

【0056】

親水性モノマーは、PEGおよびMePEGから選択され、疎水性モノマーは、PLGA、ポリ乳酸(PLA)、ポリ-L-乳酸(PLLA)およびポリカプロラクトン(PCL)から選択される。親水性モノマーは、PEGおよびMePEGから選択され、疎水性モノマーは、ポリ乳酸(PLA)、ポリ-L-乳酸(PLLA)およびポリカプロラクトン(PCL)から選択される。親水性モノマーは、PEGおよびMePEGから選択され、疎水性モノマーは、PLGA、ポリ乳酸(PLA)およびポリ-L-乳酸(PLLA)から選択される。親水性モノマーは、MePEGであり、疎水性モノマーは、PLGAである。親水性モノマーは、PEGであり、疎水性モノマーは、PLLAである。親水性モノマーは、PEGであり、疎水性モノマーは、PLGAである。ジブロックコポリマーは、両親媒性である。ジブロックコポリマーは、PLLA-mePEGである。ジブロックコポリマーは、PLLA-PEGである。ジブロックコポリマーは、PLA-mePEGである。ジブロックコポリマーは、PLA-PEGである。

【0057】

1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物は、抗癌剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗線維症剤および鎮痛剤のカテゴリのうちの1以上から選択される。1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物は、疎水性である。1以上の薬物化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物または上記塩の溶媒和物は、親水性である。

【0058】

抗癌剤は、アクチノマイシン、全トランスレチノイン酸、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カベシタピン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニボシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレル

10

20

30

40

50

ピンの1つ以上から選択される。

【0059】

麻酔薬は、プロカイン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン/ラロカイン、ピペロカイン、プロポキシカイン、プロカイン/ノボカイン、プロパラカイン、テトラカイン/アメトカイン、アルチカイン、ブピバカイン、シンコカイン/ジブカイン、エチドカイン、レボブピバカイン、リドカイン/リグノカイン/キシロカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカインおよびトリメカインの1つ以上から選択される局所麻酔薬である。麻酔薬は、プロカイン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン、ピペロカイン、プロポキシカイン、プロカイン、プロパラカイン、テトラカイン、アルチカイン、ブピバカイン、シンコカイン、エチドカイン、レボブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカインおよびトリメカインの1つ以上から選択される局所麻酔薬である。麻酔薬は、リドカインである。

10

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1】図1は、PLGA、PEGおよびジブロックコポリマーの異なる重量比を有するポリマーペーストの粘度を示す。

【図2】図2は、いくつかのポリマーペースト混合物からのPEG300（商標）の放出を示す。

【図3】図3は、PEG：PLGA（50：50）ポリマーペーストからの4%のドセタキセル、4%のピカルタミド、および10%（A）および4%（B）のVPC-27の放出を示す。

20

【図4】図4は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（57：37：13または50：24：26）からのドセタキセル（A）、ピカルタミド（B）、およびVPC-27（C）の放出を示す。

【図5】図5は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（57：37：13w/w%）からの0.25%のドセタキセル、4%のピカルタミド、および4%のVPC-27の放出を示す。

【図6】図6は、PEG：PLGA：ジブロックペーストからのドセタキセル（0.5%）、ピカルタミド（4%）およびVPC-27（4%）の放出速度に関して、PLGA：ジブロック比（A）43%：7%、（B）37%：13%、（C）31%：19%、（D）25%：25%の変化の影響を示す。

30

【図7】図7は、PEG：PLGAポリマーペースト（63：37または76：24）からのドセタキセル（A）、ピカルタミド（B）およびVPC-27（C）の放出を示す。

【図8】図8は、PEG：PLGAポリマーペースト（50：50（A）または55：45（B）または60：40）からのドセタキセル（1%）、ピカルタミド（4%）およびVPC-27（4%）の放出を示す。

【図9】図9は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのラパマイシン（1%）、ドセタキセル（1%）およびVPC-27（4%）の放出を示す。

40

【図10】図10は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのセファレキシム（A）2%および（B）4%、6%、8%および10%の放出を示す。

【図11】図11は、種々のペースト形状（円筒状、三日月状および半球状（A））、およびPEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からの異なるリドカイン濃度（2%、4%、6%、8%、10%（B））でのリドカインの放出を示す。

【図12】図12は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（63：37w/w%または50：37：13w/w%）からの1%ドセタキセル（A）、4%エンザルタミド（B）または4%VPC-27（C）の放出を示す。

50

【図 13】図 13 は、ジブロックコポリマー（分子量：3333、PLLA：40%、MePEG2000：60%）によるドセタキセル、ピカルタミドまたはVPC-27の可溶化を示す。

【図 14】図 14 は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのリドカイン（10%）およびデスオキシメタゾン（1%）の放出を示す。

【図 15】図 15 は、PEG：PLGAペースト（50：50、55：45および60：40）からのリドカイン（8%）の放出を示す。

【図 16】図 16 は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのスニチニブ（1%）の放出を示す。

10

【図 17】図 17 は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのタムスロシン（2%）の放出を示す。

【図 18】図 18 は、PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）からのリドカイン（8%）、セファレキシム（2%）およびイブプロフェン（5%）の放出を示す。

【図 19】図 19 は、マウスにおけるヒト前立腺癌（ST-PC3）の指標（representation）として、マウス血清PSA（A）および絶対腫瘍サイズ（B）に関して、薬物（すなわち、ドセタキセル（1%）、ピカルタミド（1%）、VPC-27（4%））付加PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）のコントロールペースト（すなわち、薬物なし）に対する効果を示す。ドセタキセルの種々の濃度の影響を決定するための研究。

20

【図 20】図 20 は、マウスにおけるヒト前立腺癌の指標（representation）として、マウス血清PSA（A）および絶対腫瘍サイズ（B）に関して、ドセタキセルおよび薬物（すなわち、ピカルタミド（4%）およびVPC-27（4%））付加PEG：PLGA：ジブロックポリマーペースト（50：37：13w/w%）のドセタキセルの種々の量（すなわち、0%、0.25%、0.5%、1%）の効果を示す。

【図 21】図 21 は、薬物付加ペースト（1%ドセタキセルおよび4%ピカルタミド、1%ドセタキセル、4%ピカルタミドおよび4%VPC-27、1%ドセタキセル、あるいは1%ドセタキセルおよび4%VPC-27）の腫瘍内注射後の、血清PSA濃度（A）および $\text{cm}^3$ 当たりの腫瘍体積（B）を示す。

30

【図 22】図 22 は、経時的に観察される血清濃度の測定値（A）および半対数プロット（B）として、リドカインペーストの異なる用量（すなわち、23mg/kg、29mg/kg、36mg/kg、40mg/kgおよび45mg/kg）で、ラットにリドカインペースト（PEG/PLGA 50/50中）を局所注射した後のリドカインの全身吸収を示す。

【図 23】図 23 は、膨潤剤（すなわち、2%ヒアルロン酸ナトリウム（SH））および種々の量のジブロックコポリマー（すなわち、10%、20%、30%および40%）を含有するペーストの吸水率を、SHなしおよびジブロックなしと比較して示す。

【図 24】図 24 は、膨潤剤（すなわち、2%ヒアルロン酸ナトリウム（SH））のありなしおよびジブロックコポリマーのありなしのペーストからの5%ゲムシタピンの放出を示す。ペーストは、高いPEG300（商標）含有量（すなわち、53%、58%および76%）であった。

40

【図 25】図 25 は、3頭のブタでの膨潤剤（2%SH）を含有するゲムシタピンペーストの全身吸収（5F尿管カテーテルを使用した腎盂内への15mLの5%ゲムシタピンペーストの投与）を示すために、5%ゲムシタピンペーストをブタ腎盂に注射した後の尿中排泄（A）および5%ゲムシタピンペースト（68%PEG：30%PLGA）をブタ腎盂に注射した後の血清ゲムシタピン濃度（B）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0061】

本発明の実施形態では、疎水性の水不溶性ポリマーを使用して、生体適合性ポリマーペ

50

ーストの粘稠度、およびその後の様々な薬物の放出を制御する。

#### 【0062】

固有粘度 (IV) は、分子サイズを測定するための粘度測定法である。IV は、キャピラリーを通過する純粋な溶媒の流れ時間に対する、狭いキャピラリーを通過するポリマー溶液の流れ時間に基づく。IV の単位は、通常、グラムあたりのデシリットル (dL/g) で報告される。IV は、簡便かつ入手が安価であり、再現性を有する。ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) は、分子サイズを測定するためのクロマトグラフィー法として使用される。分子サイズは、標準ポリマー (例えば、クロロホルム中のポリスチレン標準) を使用した校正で得られたダルトン単位の分子量 (MW) で表すことができる。スチレンの分子量は 104 ダルトンであり、既知のポリスチレンの標準は容易に入手できる。GPC で得られた MW は、非常に方法に依存しており、研究所同士の間での再現性は低い。これに代えて、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)、高温ゲル浸透クロマトグラフィー (HT-GPC) または質量分析 (MALDI TOF-MS) によって、分子量を測定してもよい。

10

#### 【0063】

疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリエステルである。疎水性の水不溶性ポリマーは、ポリ乳酸-グリコール酸コポリマー (PLGA) であり、LA:GA の比は、75:25 以下である。LA:GA の比は約 50:50 である。これらの実験で使用した PLGA を提供する Durect Corporation (商標) は、50:50 および 65:35 の LA:GA ポリマーについて、ダルトン単位での分子量に対するヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) 中の dL/g での固有粘度 (IV) をフラフで示している。同様に、Durect (商標) は、75:25 PLGA および 85:15 PLGA について、dL/g での IV 値を計算する場合、溶媒としてクロロホルムを使用した。IV とダルトン単位での分子量との関係は、LA:GA の比によって異なる。本明細書で記載する場合、0.15~0.25 dL/g の固有粘度は、任意の範囲であるが、0.25~0.5 dL/g 範囲の IV も適切であろう。これに代えて、範囲は約 0.15 dL/g ~ 約 0.5 dL/g でもよい。

20

#### 【0064】

50:50 PLGA を使用する場合、0.15~0.25 dL/g の範囲は、約 4,300 ダルトン~約 6,700 ダルトンの範囲にほぼ等しく、0.25~0.5 dL/g の範囲は、約 6,700 ダルトン~約 26,600 ダルトンの範囲にほぼ等しい。65:35 PLGA を使用する場合、0.15~0.25 dL/g の範囲は、約 6,500 ダルトン~約 14,200 ダルトンの範囲にほぼ等しく、0.25~0.5 dL/g の範囲は、約 14,200 ダルトン~約 39,000 ダルトンの範囲にほぼ等しい。0.15~0.5 dL/g のより広い範囲は、50:50 PLGA では約 4,300 ダルトン~約 26,600 ダルトン、65:35 PLGA では約 6,500 ダルトン~約 39,000 ダルトンに等しい。従って、PLGA のダルトン範囲は、4,300~約 39,000 である。これに代えて、PLGA のダルトン範囲は、75:25 (すなわち、最大 56,500 ダルトンの分子量) を使用する場合、4,300~約 40,000 またはそれ以上である。50:50、65:35 および 75:25 の LA:GA ポリマーの場合、0.5 g/dL の IV は、26,600、39,000 および 56,500 の分子量にほぼ対応する。試験すると、0.25 dL/g の IV を有する Durect (商標) 50:50 は、約 6,700 ダルトンであり、0.47 dL/g の IV を有する Durect (商標) 75:25 は、約 55,000 ダルトンであり、0.55 dL/g ~ 0.75 dL/g の IV を有する Durect (商標) 85:15 は、約 76,000 ダルトン~約 117,000 ダルトンの範囲である。

30

40

#### 【0065】

Durect Corporation (商標) によって提供される IV のダルトン単位への計算は、次の通りである (LA:GA の各比率について)。50:50 の場合、0.25 dL/g の IV は、約 6,700 ダルトンであり、0.35 dL/g の IV は、約

50

12, 900ダルトンであり、0.45 dL/gのIVは、約21, 100であり、0.55 dL/gのIVは、約31, 100であり、0.65 dL/gのIVは、約43.500ダルトンである。65:35の場合、0.15 dL/gのIVは、約6, 500ダルトンであり、0.25 dL/gのIVは、約14, 200ダルトンであり、0.35 dL/gのIVは、約23, 700ダルトンであり、0.45 dL/gのIVは、約34, 600ダルトンであり、0.55 dL/gのIVは、約47, 000ダルトンであり、0.65 dL/gのIVは、約60, 500ダルトンである。75:25の場合、0.15 dL/gのIVは、約11, 200ダルトンであり、0.25 dL/gのIVは、約23, 800ダルトンであり、0.35 dL/gのIVは、約39, 000ダルトンであり、0.45 dL/gのIVは、約56, 500ダルトンであり、0.55 dL/gのIVは、約76, 000ダルトンである。

10

#### 【0066】

特に関心があるのは、0.15 dL/g ~ 0.25 dL/gのIV（すなわち、4, 300ダルトン ~ 6, 700ダルトンの分子量）を有するLA:GAの比が50:50のPLGAペーストである。しかしながら、0.25 dL/g ~ 0.5 dL/gのIV（すなわち、約6, 700 ~ 約26, 600ダルトンの分子量）を有するLA:GAの比が50:50のPLGAペーストも有用である。

#### 【0067】

PLGAポリマーの分子量は、IV = 0.15 ~ 0.5 dL/gの固有粘度（IV）として報告されている。PLGAポリマーIVは、< 0.3 dL/gである。PLGAポリマー密度は、0.15 ~ 0.25 dL/gである。LA:GAの50:50比および0.3 dL/g未満の固有粘度を有するPLGAの低分子量型は、緩和な加熱により低分子量の生体適合性グリコールと完全に混和され、室温で粘性または液体ペーストのいずれをも形成する。高粘度ペーストの場合、最大0.5 dL/gの固有粘度を有する50:50比のPLGA材料は、ポリエチレングリコール（PEG）とともに使用される。これらの適用では、1450未満の分子量を有するPEGまたはmePEGが使用される。低分子量の生体適合性グリコールは、約76 ~ 約1450の分子量を有する。PEGまたはmePEGは、300 ~ 1450の平均分子量を有する。

20

#### 【0068】

低分子量の生体適合性グリコールを使用して、PLGAを流動化してペーストとし、インプラントに固定する。低分子量の生体適合性グリコールとしては、PEG、mePEGおよびプロピレングリコールが挙げられる。PEG系グリコール（すなわち、mePEGまたはPEG）は、最大1450の分子量を有する。これに代えて、PEG系賦形剤は、900の分子量を有する。さらに、これに代えて、PEG系賦形剤は、約300の分子を有する。PEG 300（商標）は、生体適合性があり、肝臓その他での必要な分解を要することなく、腎臓を介して直接除去される。

30

#### 【0069】

PLGA:PEGペーストには、様々な薬物が付加され、約1 ~ 2か月の期間にわたって付加された薬物の放出を制御可能である。低分子量のジブロックコポリマーも、PLGA:PEG組成物中で相分離することなく、全組成物の粘度を僅かに変化させるのみで、必要に応じて混合される。ジブロックコポリマーの存在は、ポリマーマトリックスからの薬物放出のさらなる制御（加速）を可能にし、ゆっくり放出される特定の薬物がより迅速に放出される。

40

#### 【0070】

ジブロックコポリマーは、2つの異なるタイプのモノマーからなる。モノマーは疎水性である。モノマーは親水性である。ジブロックコポリマーは、1種の疎水性モノマーと1種の親水性モノマーとを含む。ジブロックコポリマーは、両親媒性である。親水性モノマーは、例えば、PEGまたはMePEGである。疎水性モノマーは、例えば、PLGA、PLA、PLLまたはPCLである。以下の表1は、特性および有用な特徴を決定するために作製および試験された一連の組成物を示す。

50

## 【 0 0 7 1 】

表 1 は、試験された様々のポリマー組成物の例を示す。

【 表 1 】

PLGA IV または代替	%	ケリコール	%	選択的なシ ブロックポリマー	%	注射形態	注射性能 (針サイズ/力)	水中での 硬化開始 時間
0.15-0.25	25	PEG 300™	75			液状ペースト	23ゲージ/容易	1分
0.15-0.25	37	PEG 300™	63			ペースト	22ゲージ/容易	1分
0.15-0.25	50	PEG 300™	50			ペースト	22ゲージ/中程度	1分
0.15-0.25	24	PEG 300™	50	シブロック	26	ペースト	22ゲージ/中程度	1~2分
0.15-0.25	37	PEG 300™	50	シブロック	13	ペースト	22ゲージ/中程度	1~2分
0.15-0.25	40	PEG 750™	60			ペースト	22ゲージ/中程度	1~2分
0.15-0.25	40	PEG 900™	60			ペースト	22ゲージ/困難	3~5分
0.15-0.25	30	PEG 1450™	70			ワックス/ペースト	16ゲージ/困難 37℃必要	1分
0.15-0.25	40	トキシPEG 750	60			ペースト	22ゲージ/中程度	1~2分
0.15-0.25	50	ポリエチレンケリコール	50			高粘度ペースト	16ゲージ/困難	1時間
0.25-0.50	35	PEG 300™	65			中粘度ペースト	16ゲージ/容易	5分
0.47-0.55*	50	PEG 300™	50			高粘度ペースト	16ゲージ/困難	1時間
0.47-0.55*	40	PEG 300™	60			粘度ペースト	16ゲージ/容易	0.5~1 時間
0.47-0.55*	30	PEG 300™	70			ペースト	16ゲージ/容易	3~5分
0.47-0.55*	20	PEG 300™	80			液状ペースト	16ゲージ/非常に 容易	1分だが溶 解する。
* PLGAは、Durect製ではなく、これらのPLGAのIV値は、75:25のLA : GAの比に基づいて見積もられた。								
粘性注射剤（注射のために圧力が必要-注射前にワックス状、遅延硬化時間）								
0.25-0.50	35	ポリエチレンケリコール	65			大半固体/ペースト	16ゲージ/過剰な 力	1~2時間
0.15-0.25	50	Pluronic L101™	50			高粘度ペースト	16ゲージ/困難	1時間
PLLA 2K	40	PEG 300™	60			ワックス	16ゲージ/過剰	5分
PCLdiol 1250	60	PEG 300™	40			ワックス	18ゲージ/過剰	2分で硬い インプラントに 硬化
通常のゲージ針または適度な力の使用では注射不可能								
0.55-0.75	20	PEG 300™	80			不均質ペースト	注射不可	n/a
0.55-0.75	30	PEG 300™	70			不均質ペースト	注射不可	n/a
0.55-0.75	40	PEG 300™	60			不均質ペースト	注射不可	n/a
0.55-0.75	50	PEG 300™	50			不均質ペースト	注射不可	n/a

## 【 0 0 7 2 】

本明細書に記載される薬物送達組成物は、様々な「ペースト」形態で存在する。ペースト形態としては、使用されるポリマー、使用されるポリマーの量および温度に応じて、液状ペースト、ペーストまたはワックス状ペーストが挙げられる。

## 【 0 0 7 3 】

本明細書に記載される薬物送達組成物は、必要に応じて、数時間～数ヶ月にわたって1つ以上の薬物を放出する。本明細書に記載される組成物は、対象に対して1つ以上の薬物の局所送達するために使用される。これらの組成物を使用して送達される薬物としては、限定されず、抗癌薬、抗炎症剤、抗菌剤、抗線維症剤、鎮痛剤が挙げられる。本発明の組成物とともに使用される抗癌剤としては、ドセタキセル、パクリタキセル、マイトマイシン、シスプラチン、エトポシドピンカ薬物、ドキソルピシン薬物、ラパマイシン、カンプトテシン、ゲムシタビン、フィナステリド（または他の細胞毒性薬物）；ピカルタミド、エンザルタミド、VPC-27、タモキシフェン、スニチニブ、エルロチニブが挙げられる。



。抗癌生物剤は、抗体に基づく治療等の製剤中でも使用され、その例としては、ハーセプチン、アバスタチン、エルピタックス、あるいは放射性標識抗体またはP S M A放射性リガンド等の標的放射線療法が挙げられる。抗炎症剤としては、イブプロフェンのような非ステロイド薬類、プレドニゾンのようなステロイド薬類が挙げられる。局所鎮痛剤または局所麻酔剤としては、例えば、プロカイン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン/ラロカイン、ピペロカイン、プロボキシカイン、プロカイン/ノボカイン、プロパラカイン、テトラカイン/アメトカイン、アルチカイン、プピバカイン、シンコカイン/ジブカイン、エチドカイン、レボプピバカイン、リドカイン/リグノカイン/キシロカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカインおよびトリメカインの1つ以上が挙げられる。抗生物質としては、ペニシリン、セファレキシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、マクロダンチン等が挙げられる。薬物は、疎水性または親水性である。特定の薬剤は、ドセタキセル、V P C - 2 7、ピカルタミド、セファレキシン(A)、スニチニブ、タムスロシン、デソキシメタゾン、ゲムシタピン、ラパマイシンおよびイブプロフェンの1つ以上から選択される。

#### 【0074】

疎水性薬物は、疎水性の水不溶性ポリマー（例えば、P L G A）に強い親和性で結合するため、インプラントからの緩徐な溶出と制御された放出とが可能である。かかる薬物は、ペースト混合物中で（少なくとも部分的に）溶解する傾向にある。親水性薬物は、ペーストに混合されるが、マトリックスは水性環境で部分的に水和されるため、これらの薬物はインプラントから迅速に溶出する。局所感染を治療するために、抗菌剤がペーストに含有される場合等の状況によって望ましい場合があり、抗菌剤での治療計画に合わせて7日間で全ての薬物がペーストから消失するのが好ましい。

#### 【0075】

薬物送達組成物は、様々な疾患または状態を治療または予防するために調製および利用される。治療することができる疾患または状態としては、例えば、癌、疼痛、炎症状態、線維症状態、良性腫瘍（良性前立腺過形成を含む。）、および感染が挙げられる。

#### 【0076】

局所麻酔剤は、通常、アミノアミドおよびアミノエステル2つのクラスのいずれかに分類される。殆どの局所麻酔剤には、接尾辞「-caine」が付されている。アミノエステルグループの局所麻酔剤は、プロカイン、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジメトカイン/ラロカイン、ピペロカイン、プロボキシカイン、プロカイン/ノボカイン、プロパラカイン、およびテトラカイン/アメトカインの1つ以上から選択される。アミノアミドグループの局所麻酔剤は、アルチカイン、プピバカイン、シンコカイン/ジブカイン、エチドカイン、レボプピバカイン、リドカイン/リグノカイン/キシロカイン、メピバカイン、プリロカイン、ロピバカイン、およびトリメカインの1つ以上から選択される。局所麻酔剤も組み合わせ（例えば、リドカイン/プリロカインまたはリドカイン/テトラカイン）可能である。

#### 【0077】

さらに、注射に使用される局所麻酔剤は、血管収縮剤と混合して滞留時間を延長することができ、血管収縮剤と組み合わせ（例えば、塩酸プリロカインおよびエピネフリンの組み合わせ、リドカイン、プピバカインおよびエピネフリンの組み合わせ、リドカインおよびエピネフリンの組み合わせ、またはアルチカインおよびエピネフリンの組み合わせ）で使用すると、局所麻酔剤の最大用量を高められる。

#### 【0078】

本明細書に記載される組成物で使用する抗癌剤は、アルキル化剤（二官能性および単官能性）、アントラサイクリン、細胞骨格破壊剤、エポチロン、トポイソメラーゼ阻害剤（IおよびII）、キナーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体および前駆体類似体、ペプチド抗生物質、プラチナ系薬剤、ピンカアルカロイドおよびレチノイドとして分類される。アルキル化剤は、二官能性のアルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、クロラムブシルおよびメルファラン）または単官能性のアルキル化剤（例えば、ダカルバ

ジン（DTIC）、ニトロソウレアおよびテモゾロミド）である。アントラサイクリンとしては、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンおよびバルルビシンが挙げられる。細胞骨格破壊剤またはタキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、アブラキサンおよびタキソテールである。エポチロンは、エポチロンまたは関連する類似体である。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、ボリノスタットまたはロミデプシンである。トポイソメラーゼIの阻害剤としては、イリノテカンおよびトポテカンが挙げられる。トポイソメラーゼIIの阻害剤としては、エトポシド、テニポシドまたはタフルポシドが挙げられる。キナーゼ阻害剤は、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ベムラフェニブまたはビスモデギブから選択される。ヌクレオチド類似体および前駆体類似体は、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタビン、シタラビン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサートまたはチオグアニン/チオグアニンから選択される。ペプチド抗生物質は、ブレオマイシンまたはアクチノマイシンと同類である。プラチナ系薬剤は、カルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチンから選択される。レチノイドは、トレチノイン、アリトレチノインまたはベキサロテンである。ピンカアルカロイドおよび誘導体は、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンから選択される。

10

#### 【0079】

本明細書に記載される組成物とともに使用される抗癌剤は、アクチノマイシン、全トランスレチノイン酸、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンの1つ以上から選択される。これに代えて、抗癌剤は、生物学的薬剤であってもよく、ハーセプチン（トラスツズマブ）、アド-トラスツズマブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペルツズマブ、アバスチン、エルビタックス、または放射性標識抗体またはPSMA放射性リガンド等の標的放射線療法から選択される。抗癌剤は、アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体、上皮成長因子受容体（EGFR）拮抗剤またはチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。抗血管新生剤は、アバスチン、上皮成長因子受容体（EGFR）拮抗剤またはチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）から選択できる。Bacillus Calmette - Guerin（BCG）等の免疫モジュレーター。

20

30

#### 【0080】

本明細書で使用される「薬物」とは、小分子および生物学的薬物（例えば、タンパク質、ペプチド、核酸）を含む任意の治療分子（therapeutic moiety）を指す。さらに、生物学的薬物は、抗体および抗原を含むことを意味する。本明細書で 사용되는ように、薬物なる用語は、特定の実施形態では、任意の治療分子または治療分子のサブセットを含む。例えば、潜在的に重複するサブセットの1つ以上に限定されず、疎水性薬物、親水性薬物、癌治療剤、局所麻酔剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、または局所および/または持続放出の恩恵を受ける可能性のある薬物の1つ以上の薬物である。

40

#### 【0081】

本明細書で使用される「抗体」は、免疫グロブリンのスーパーファミリーに属するポリペプチドである。特に、「抗体」としては、免疫グロブリン分子または免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な断片（すなわち、抗原結合部位を含む分子）、免疫グロブリン重鎖（アルファ（ $\alpha$ ）、ミュー（ $\mu$ ）、デルタ（ $\delta$ ）またはイプシロン（ $\epsilon$ ））またはその可変ドメイン（VHドメイン）、免疫グロブリン軽鎖（カッパ（ $\kappa$ ）またはラムダ（ $\lambda$ ））

50

またはその可変ドメイン（V Lドメイン）、または免疫グロブリン分子または免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な断片をエンコードするポリヌクレオチドが挙げられる。抗体としては、単鎖抗体（免疫グロブリン軽鎖または免疫グロブリン重鎖）、単ドメイン抗体、抗体可変フラグメント（F v）、単鎖可変フラグメント（s c F v）、s c F vジッパー、s c F v - F c、ジスルフィド結合F v（s d F v）、F a bフラグメント（例えば、C L V LまたはC H V H）、F（a b'）フラグメント、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体が挙げられる。本明細書で使用する場合、「抗原」とは、任意のエピトープ結合断片および上記のいずれかをエンコードするポリヌクレオチド（D N AまたはR N A）を指す。

#### 【0082】

本明細書で使用する場合、「ペースト」とは、付与される負荷および温度に応じて、固体および液体の特性を有する、本明細書に記載される任意の組成物である。具体的には、ペーストの粘度は、室温で約0.1～約200パスカル秒（P a・s）の範囲であればよく、当業者に知られている任意の方法によって測定される。多数のタイプの粘度計およびレオメーターが当技術分野で知られている。例えば、コーンおよびプレートレオメーター（すなわち、A n t o n P a a r（商標）、M C R 5 0 2）。

#### 【0083】

本明細書で使用する場合、「膨潤剤」とは、膨潤剤が混合されたペーストが水性環境に配置されると、本明細書に記載されるようなペーストの体積を増加させる生体適合性剤を包含することを意味する。膨潤剤は、ヒアルロン酸塩（例えば、ヒアルロン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース）、またはポリアクリル酸誘導体（例えば、カルボマー）から選択される。膨潤剤は、注射可能な組成物についての使用に有利に認められる。また、ペーストの注射性能を妨げない（例えば、粒子が粗過ぎず、沈殿せず、再分散し易い）膨潤剤を使用することは有益であろう。膨潤剤が、本明細書に記載されるように、ペーストのポリマーの全体的な%を減少させることなく（すなわち、ペースト全体に対して少ない割合で）、適量の膨潤を提供することができる場合も有利である。さらに、高比率での膨潤および急速な膨潤特性（例えば、注射後数分以内での膨潤）を示す膨潤剤が有益であろう。

#### 【0084】

##### 方法

##### ペースト調製

ペーストは、ポリマーをガラス瓶に秤量し、60で攪拌することにより調製した。ポリマーは、均一な溶融物を形成した。薬物を添加する場合、ポリマーペーストの調製後に添加する。ペーストポリマー（すなわち、疎水性の水不溶性ポリマー、低分子量の生体適合性グリコール、および使用する場合、ジブロックコポリマーおよび/または膨潤剤）の値は、薬物と混合する前に、100%から合計%として準備される。薬物が添加される場合、それに関連する%は、薬物を含有する組成物全体のパーセントであり、「薬物添加前ペースト（p r e - d r u g p a s t e）」成分の%は、薬物を添加する前のそれらの割合に基づく。例えば、4%は、100gペースト中での4gの薬物を意味する。薬物は、水簾または乳鉢および乳棒を使用して混合された。

#### 【0085】

ペーストの注射性能は、多くのパラメーター（すなわち、針サイズ、針長、体積、組織背圧、ペーストを投与する人の力）に依存する。通常、14ゲージの針を使用して、ペーストをシリンジ内に容易に吸引し、18ゲージまたはさらに小さい針を使用して、小さい圧力で組織ゾーンに容易に注射されることが好ましい。しかしながら、特定の用途および針のゲージによっては、より高粘度のペースト（すなわち、注射がより困難）が好適な場合がある。

#### 【0086】

粘度測定 コーンプレートレオメーター（A n t o n P a a r（商標）、M C R 5 0 2）を使用して粘度測定を行い、一定温度でのせん断速度の関数として記録された。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 7 】

膨潤剤を含有するペーストによる吸水 乳鉢および乳棒を使用して、膨潤剤（ヒアルロン酸ナトリウム）にベースペースト（PEG：PLGA）の量を増加させつつ混合することにより、膨潤剤を含有するペーストを調製した。各ペースト製剤について、約20mgのペーストサンプル（n=3）をフィルター膜（0.45μm）上に計量し、37℃の水に浸した後、繰り返し計量した。各時点で、過剰の水は、真空ポンプを使用して慎重に除去された。

## 【 0 0 8 8 】

## インビトロ薬物放出分析

インビトロ放出試験用に薬剤付加ペーストを分注することができる。ペースト（50～100mg）を試験管の底部に配置し、放出媒体を添加する（5～10mL、sink条件）。放出媒体は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS、10mM、pH7.4）または1%アルブミンを含有するPBSである。試験管は、試験終了まで37℃のインキュベーター内に保持される。放出サンプルを適切な時点で採取し、完全な放出媒体（上澄み）と交換され、紫外線（UV）検出によって逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC-UV）を使用して総薬物について分析する。

## 【 0 0 8 9 】

表1. RP-HPLCで使用するクロマトグラフィーパラメータ

## 【表1】

パラメータ	仕様
HPLC	ウォーターズ（1525ハイドラHPLCポンプ、2489 UV／可視検出器、717フラスオートサンプラー）
検出器	UV／可視
流速	1 mL/min
カラム	C-18、ノバパック、4 μm、3.9 x 150 mm
カラム温度	周囲温度、温度制御なし
注入量	20 μL
溶出	アイソクラティック

## 【 0 0 9 0 】

表2. 移動相、保持時間、および実験薬物に対するUV検出波長

10

20

30

40

50

【表 2】

薬物	移動相組成 (v/v)	保持時間 (min)	UV検出波長 (nm)
ヒ <sup>®</sup> カルタミト <sup>®</sup> / エンサ <sup>®</sup> ルタミト <sup>®</sup>	30/30/40 アセトニトリル/メタノール/水 (氷酢酸でpH3.4に調整)	3分	272
ト <sup>®</sup> セタキセル	30/30/40 アセトニトリル/メタノール/水 (氷酢酸でpH3.4に調整)	6分	228
VPC-27	300/180/35 アセトニトリル/メタノール/水 +200 $\mu$ Lの氷酢酸	4.3分	244
ラバ <sup>®</sup> マイシン	200/175/125 アセトニトリル/メタノール/水	2.9分	278
セファレキシ <sup>®</sup>	20/80 アセトニトリル/水 (氷酢酸でpH3.4に調整)	5分	254
リト <sup>®</sup> カイン	50/50 アセトニトリル/酢酸アンモニウム20mM (pH 6.4)	3.2分	220
デ <sup>®</sup> ソキシメタゾン	50/50 アセトニトリル/酢酸アンモニウム20mM (pH 6.4)	2分	244
スニチニブ <sup>®</sup>	55/45 アセトニトリル/酢酸アンモニウム20mM (pH 6.4)	4分	431
タムスロシ <sup>®</sup>	50/50 アセトニトリル/酢酸アンモニウム20mM (pH 6.4)	2.3分	220
イブ <sup>®</sup> プロフェン	50/50 アセトニトリル/酢酸アンモニウム20mM (pH 6.4)	1.9分	220
ケ <sup>®</sup> ムシタヒン	3/97 メタノール/水 (氷酢酸でpH3.4に調整)	2.3分	272

## 【0091】

腫瘍内ペースト注射 無胸腺オスnu/nuマウス（去勢されていない）の左側腹部に、マトリゲル（商標）に懸濁した  $4 \times 10^6$  LNCaP細胞を皮下注射した。単一部位の腫瘍がキャリパー測定により  $150 \sim 200 \text{ mm}^3$  に達すると、治療の割り当てを開始した。21ゲージの針を使用して、薬物付加ペースト（30  $\mu$ L）を腫瘍内に注射した。血清前立腺特異抗原（PSA）レベルを経時的に測定し、腫瘍サイズをモニタした。

## 【0092】

別の実験では、腫瘍が  $100 \text{ mm}^3$  のサイズに達すると、5～6匹の動物の群に、30～40  $\mu$ Lのペーストを腫瘍内に投与した。腫瘍の成長および血清PSAレベルを、続く12週間モニタした。ラットの皮下へのペーストの局所送達。

## 【0093】

各群6匹の5群のラット（オス、Sprague Dawley（商標））の脇腹に、ペースト製剤（0.1 mL）を1回皮下注射した。ペースト製剤は、PEG300（商標）とPLGAとの50：50混合物がベースとされた。リドカインは、ペースト1g当たり80、100、120、140および160 mgでペーストに混合された。各グループに

対応する用量は、1 kg あたり 23、29、36、40 および 45 mg のリドカインであった。

#### 【0094】

注射後0、0.25、1、4、24、48、168、336、504 および 672 時間に、4 週間にわたって伏在静脈から血液を採取した。ラット血清中のリドカイン濃度を、超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (UHPLC-MS/MS) を使用して決定した。その後、Phoenix 64 (商標) (Build 6.3.0.395) WinNonlin 6.3 (商標) を使用して、各データセットに非コンパートメント分析を適用し、関連する薬物動態パラメーターを決定した。

#### 【0095】

##### ペーストの腎盂注射

尿管カテーテルの留置後、3 頭のブタの腎盂内に 1 ~ 2 mL の高分子ペーストを注射した。尿管カテーテルの抜去後、尿道カテーテルを配置し、24 時間にわたって 3 時間間隔で尿を採取した。24 時間にわたって耳静脈から血液を採取し、超高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (UHPLC-MS/MS) を使用して、ゲムシタビン濃度を決定した。

#### 【実施例】

#### 【0096】

実施例 1. PLGA、PEG およびジブロックコポリマーの異なる比率を使用して製造されたポリマーペーストの粘度

ポリマーペーストは、2 または 3 つの構成要素：ポリ- (乳酸-コ-グリコール酸) (PLGA)、(DL-ラクチド)-メトキシポリエチレングリコール (PDLLA-mePEG) と呼ばれる DL-ラクチド (DLLA) (必要に応じて) およびポリメトキシポリエチレングリコール (mePEG) のジブロックコポリマー、および分子量 300 Da を有するポリエチレングリコール (PEG 300 (商標)) からなる生体適合性製剤である。ヘラでの水簸によりペーストに、薬物または薬物混合物を混合することができ、ペーストは 20 G 針を介して注射することができる。PLGA は、等量の LA および GA (50 : 50 のポリ [DL-ラクチド-コ-グリコリド]) で構成され、1 ~ 2 か月の分解時間を有する。ポリマー薬物送達ペーストは、37 で注射可能な粘性溶液である。水性組織環境への注射後、ペーストは、ワックス状の固体に変化し、混合された薬物の持続放出プラットフォームとして機能する。

#### 【0097】

異なる重量比の PLGA (Durect (商標)、アラバマ州) (IV = 0.15 ~ 0.25 dL/g、LA と GA との 50 : 50 比)、300 Da の分子量を有する PEG (Polysciences (商標)、米国)、およびジブロックコポリマー (自社で合成、MW = 3333 Da、40% PLGA および 60% メトキシポリエチレングリコール (w : w) を含む。) を使用して、ポリマーペーストを製造した。ジブロックコポリマーを使用して、ポリマーペーストの分解プロファイルおよび薬物の放出プロファイルを調整する。ジブロックコポリマーは、両親媒性の特性により、疎水性の薬物のカプセル化に役立つ。水溶液において、ジブロックは、親水性の PEG または mePEG 鎖に囲まれたポリ (DL 乳酸) (PDLLA) コア中に、疎水性の薬物を受け入れ可能なミセル中に自発的に配置することができる<sup>53-55</sup>。

#### 【0098】

成分をガラスバイアル内に秤量し、37 で一晩攪拌して、均質な混合物を形成した。コーンプレートオメーター (Anton Paar (商標)、MCR 502) を使用して粘度測定を行い、一定温度でせん断速度として記録した。PEG および PLGA で構成されるペーストは、低 PLGA 含有量で非常に低い粘度を有するため、80% PEG のペーストの粘度は 1 Pa·s 未満であった。図 1 は、PLGA の濃度が増加すると、40% PEG および 60% PLGA 組成物について、ペースト粘度が 100 Pa·s を超えるまで非常に急速に上昇したことを示す。また、図 1 は、PLGA の代わりに、ジブロックコ

10

20

30

40

50

ポリマーを添加すると、粘度が大幅に低下する結果、50%PEGおよび37%PLGAを伴う13%ジブロックにおいて、粘度が10Pa・s未満になり、26%ジブロックを使用してさらに低下したことも示す。

【0099】

#### 実施例2．ポリマーペーストからのPEG300（商標）の放出

実施例1に記載されるように、PLGA、PEGおよびジブロックコポリマーからポリマーペーストの7つの組成物を製造した。7つの異なるポリマーペーストのそれぞれについて、各バイアルを僅かな角度で保持することによって、8×100mgを8×20mlの事前に計量したシンチレーションバイアルの角部に計量した。バイアルを依然角度を保ったまま、各バイアルに10mlの水を加え、水に曝されている間、ペーストがバイアルの角部に残るようにした。10分後、各ペーストの外表面が僅かに白くなり、ペーストの硬化が示され、その後、バイアルを垂直位置に向け直した。この手順により、水の乱流に曝された際の硬化ペーストの早すぎる破壊を防止した。バイアルに蓋をして、37のオープンに入れた。任意の時点でバイアルを取り出し、水を吸引し、内容物を37のインキュベーターで1時間乾燥させた後、室温で1日真空乾燥しました。次いで、バイアルを再計量して、ポリマーペーストから水に溶解した水溶性ポリマー（PEGまたはジブロック）の重量損失を決定した。図2は、PEGまたはジブロックの殆どが2日までに放出されたことを示す。放出された%ポリマーの値は、各製剤中に存在するPEGおよびジブロックの初期重量とほぼ一致した。

【0100】

#### 実施例3．ポリマーペーストからのドセタキセル、VPC-27およびピカルタミドの放出

実施例1に記載された方法を使用して、PLGA（50：50 IV=0.15~0.25dL/g）およびPEG300（商標）の50：50、55：45、60：40の重量比組成、PEG：PLGA：ジブロックの50：37：13比、またはPEG：PLGA：ジブロックの50：24：26比から、ポリマーペーストを製造した。ジブロックコポリマーの存在により、薬物放出のより詳細な制御が可能になる。このジブロックコポリマーは、薬物がコアに分配され、見かけの溶解度を増加させ得る疎水性コアを有するジブロックミセルを形成することにより、疎水性薬物の水溶性を増加させることを上述した。ペーストへの適用では、水がペーストマトリックスに入ると、水溶性ジブロックが溶解し始め、分子レベルで分散した薬物は、ジブロック環境で「ミセル化」され、薬物放出が増加する。薬物VPC-27、ピカルタミドまたはドセタキセルは、標準的なスパチュラ水簸技術によって混合しつつ、種々の重量比でペーストに直接添加された。一般的な方法のセクション（インビトロ薬物放出分析、表1および表2）に記載される説明に従って、薬物放出を検討した。

【0101】

図3は、50：50（PEG：PLGA）ペーストからのVPC-27、ドセタキセル、およびピカルタミドの放出を示す。ドセタキセル（4%w/w）およびピカルタミド（4%w/w）は、同様のプロファイルで放出され、5日間にわたって放出が急速に生じ（10%の薬物が放出）、その後40日間にわたってよりゆっくりとした徐放が続く、カプセル化された薬物のさらに20%が放出された（図3A）。VPC-27（10%w/w）は、ペーストからゆっくりと放出され、45日目までの放出がカプセル化された薬物全体の約15%に達した（図3A）。VPC-27の濃度が4%に減少したとき、ドセタキセルおよびピカルタミドの放出プロファイルは、互いに類似していたが、10%VPC-27を含有するペーストよりも全体的に少しゆっくりであった。しかしながら、VPC-27の放出速度は、4%w/wの薬物付加を使用した他の2つの薬物とほぼ同じであった（図3B）。

【0102】

図4は、PEG：PLGA：ジブロックペースト50：37：13w/w%または50：24：26w/w%からのドセタキセル、ピカルタミドおよびVPC-27の放出を示す。図4Aは、13%および26%のジブロック付加ペーストからのドセタキセルの放出

速度が、図 3 に示す 50 : 50 ペースト混合物 (ジブロックなし) と比較して増加することを示す。図 4 A は、さらに 10 日目までに、図 3 に示す 50 : 50 ペーストから 17 % 未満が放出されたのに対し、13 % および 26 % のジブロックペーストからカプセル化されたドセタキセルの 40 ~ 60 % が放出されたことを示す。ジブロックコポリマーの PEG : PLGA ペーストへの添加は、ピカルタミド (図 4 B) および VPC - 27 (図 4 C) の放出速度に関して同様の効果があった。10 日目までに、ジブロックのなしの 50 : 50 ペーストからの両方の薬物の放出が 17 % 未満であったのに対し、13 % のジブロック付加で両方の薬物の放出が約 60 % であり、26 % のジブロック含有ペーストでは約 100 % であった。

#### 【0103】

図 5 は、PEG : PLGA : ジブロックペースト (50 : 37 : 13 w/w %) からのドセタキセル (0.25 %)、ピカルタミド (4 %) および VPC - 27 (4 %) w/w の放出を示す。薬物放出は、1 日以内の小さな急速放出と、次の 35 日間にわたる薬物のゆっくりとした放出によって特徴付けられた。1 日後、24 % のドセタキセル、8 % のピカルタミド、12 % の VPC - 27 が放出され、続いて徐放され、35 日目に、32 % のドセタキセル、16 % のピカルタミドおよび 19 % の VPC - 27 に達した (図 5)。

#### 【0104】

図 6 は、PEG : PLGA : ジブロックペースト (50 : Y : X w/w %) からのドセタキセル (0.5 %)、ピカルタミド (4 %) および VPC - 27 (4 %) の放出速度に関して、PLGA : ジブロックペースト比の変化による影響を示す。ジブロック (X) を 7、13、19 から 25 % まで変化させ、PLGA (Y) はそれに応じて 43、37、31 から 25 % w/w まで変化させた。

#### 【0105】

図 6 は、ジブロックペースト含有量を増加させ (7 %、13 %、19 %、25 %)、PLGA 含有量を減少させることによって、薬物放出速度が増加したことを示す。例えば、低ジブロック濃度では、ドセタキセルは、1 日目に 20 % で急速に放出され、21 日目には 34 % に達した (図 6 A)。一方、高ジブロック濃度では、ドセタキセルは、1 日目に 67 % で急速に放出され、21 日目には 78 % に達した (図 6 D)。効果は、ピカルタミドについても同様に顕著であり、VPC - 27 についてはより顕著であった (図 6)。

#### 【0106】

図 7 は、多量の PEG が、PEG : PLGA ペースト (63 : 37 または 76 : 24) からのドセタキセル (4 %)、ピカルタミド (4 %) および VPC - 27 (4 %) の放出速度にどのように影響するのかを示す。PLGA に対する PEG の比率が高過ぎると、PLGA が過度に分散し、粘着性固体を形成できないため、ペーストが非常に流動性になり、インピボで崩壊する傾向にある。ドセタキセルは、高 PEG 含有ペーストから迅速に放出され、11 日目には 40 % ~ 50 % の放出薬物に達した (図 7 A)。ピカルタミドも VPC - 27 も高 PEG ペーストのいずれからとも迅速に放出されなかったが、放出は、継続的であり、28 日後でも連続した (図 7 B および 7 C)。11 日目には、いずれの高 PEG ペースト製剤からの薬物放出は、ピカルタミドおよび VPC - 27 の両方について 22 % 未満であった。

#### 【0107】

図 8 は、ジブロックなしの PEG : PLGA ペーストからのドセタキセル (1 %)、ピカルタミド (4 %) および VPC - 27 (4 %) の放出プロファイルを示す。50 : 50、55 : 45、60 : 40 の PEG : PLGA (w/w %) で、3 つのペーストを調製した。ペーストは、粘着性を保持し、薬物の放出は、PEG 含有量の増加とともに増加した。18 日目には、50 : 50 ペーストでの 3 つの薬物の放出は約 2 ~ 5 %、55 : 45 ペーストについては約 10 %、60 : 40 ペーストについては 10 ~ 20 % であった。

#### 【0108】

#### 実施例 4 . ポリマーペーストからのラパマイシンの放出

50 % PEG 300、37 % PLGA (IV 0.15、50 : 50 比) および 13 %

10

20

30

40

50



ジブロックポリマーで構成され、ドセタキセル、ラパマイシンおよびVPC-27（それぞれ1%、1%および4% w/w）の薬物混合物を含有するポリマーペーストを、一般的な方法のセクションで記載したように製造した。上述したように、薬物放出実験を実施した（インビトロ薬物放出分析、表1および表2）。

【0109】

図9は、PEG:PLGA:ジブロックペースト（50:37:13）からのドセタキセル、ラパマイシンおよびVPC-27の放出速度を示す。ドセタキセルは、持続して放出され、8日目には略45%の薬物放出に達した。VPC-27は、同様に放出され、8日目には略20%の放出に達した。ラパマイシンは、非常にゆっくり放出され、8日目でもカプセル化された薬物の僅か4%しか放出されなかった。

10

【0110】

#### 実施例5. ポリマーペーストからのセファレキシンの放出

50%PEG300、37%PLGA（IV 0.15、50:50比）および13%ジブロックポリマーで構成され、2~19%でのセファレキシン付加ポリマーペーストを、実施例1および3で記載されたように調製した。セファレキシンについて、この薬物は水溶性であるため、アルブミンはPBSに含まなかった。一般的な方法のセクション（インビトロ薬物放出分析、表1および表2）に記載された説明に従って、薬物放出を検討した。図10は、セファレキシンがポリマーペーストから迅速に放出され、ほぼ全ての薬物が1日目で薬物付加ペーストから放出されたことを示す。

【0111】

20

#### 実施例6. ポリマーペーストからのリドカインの放出に関するペースト形状および薬物付加の影響

2~10% w/wでのリドカイン（非HCl形態）付加PEG:PLGA:ジブロックペースト（50:37:13）を上述したように混合した。種々のペーストの形状を実現するために、8% w/wのペーストをシリンジに入れ、100mgのサンプルを18ゲージの針を介して、冷却された（約2℃）20mlのガラスシンチレーションバイアルの底部に、傾斜したバイアルの下角部には円筒状または三日月状として、またはバイアルの底部の中央には半球状の「小塊」として押し出した。低温は、この温度で非常に粘性の高いペーストの形状を維持するのに役立った。10mlの冷却されたPBSを非常に穏やかに加え、バイアルを10分間放置して、ペーストの外面を若干白色化した。その後、バイアルを37℃のインキュベーターに配置した。所定の時点で、10mlのPBSを除去し、別の10mlの室温のPBSに交換した。一般的な方法のセクション（インビトロ薬物放出分析、表1および表2）に記載された説明に従って、薬物放出を検討した。

30

【0112】

リドカインは、2日目には約50%~70%の急速相で、全ての幾何学的形態から放出された（図11A）。その後、特に半球状の場合、放出速度がゆっくりとなり、この形状の場合、7日目までに、三日月状および円筒状のそれぞれから88%および92%が放出されたのに対して、約65%の薬物が放出された。全てのペースト形状は、7~28日間で少量のリドカインを放出した。異なる% w/wでの付加を使用したリドカインの放出速度は、類似しており、図11Bに示される。

40

【0113】

#### 実施例7. ポリマーペーストからのドセタキセル、VPC-27およびエンザルタミドの放出

上述した方法を使用して、PEG300（商標）およびPLGA（50:50 IV=0.15）の63:37組成またはPEG:PLGA:ジブロックの50:37:13比から、ポリマーペーストを製造した。薬物VPC-27、エンザルタミドまたはドセタキセルを、標準的なスパチュラ水簸技術で混合することにより、種々の重量比でペーストに直接添加した。一般的な方法のセクション（インビトロ薬物放出分析、表1および表2）に記載された説明に従って、薬物放出を検討した。図12に示すように、全ての薬物は、高PEG含有量のペーストよりもジブロック含有ペーストからより迅速に放出された。高

50

PEG含有量のPEG:PLGAペースト(63:37)から、VPC-27は、明らかな放出の急速相を伴うことなく、ゆっくりと放出された(図12C)が、PEG:PLGA:ジブロック含有ペースト(50:37:13)からは急速相が生じ、結果として50日目までに薬物の略35%が放出された(図12C)。ドセタキセルは、両方のペーストから良好に放出され(50日目までに約50%が放出された)(図12A)、エンザルタミドは、カプセル化された薬物全体の約40%が50日目まで放出された(図12B)。

【0114】

#### 実施例8. ジブロックコポリマーによる薬物の可溶化

ジブロックコポリマー(分子量3333、PLLA 40%、MePEG2000 60%)を、0~45mg/mlの濃度の様々な量で、2mlガラスバイアルに計量した。薬剤ドセタキセル、ピカルタミドおよびVPC-27を、アセトニトリルのストック溶液から1:9(薬物1部、ジブロックコポリマー9部)の薬物ポリマー比で添加し、約1mlを追加した。全ての内容物は溶液中にあり、バイアルは窒素下で穏やかに加熱した後、一晚真空乾燥した。その後、バイアルを37℃に加温し、37℃の1mlのPBSを添加した。バイアルをボルテックスして内容物を溶解した後、内容物を微量遠心機により1500rpmで遠心分離し、0.2μmフィルターでろ過して透明な溶液を得た。次に、一般的な方法のセクションに記載されたRP-HPLCを使用して、各溶液中の各薬物の濃度を測定した(インビトロ薬物放出分析、表1および表2)。図13に示すように、薬物はジブロックコポリマーによって効果的に可溶化された。VPC-27およびドセタキセルの場合、3.5~5mg/mlの範囲の薬物濃度が達した。20mg/mlのジブロック濃度を超えると、図13に示すように、ピカルタミドは溶液中に保持されなかった。

【0115】

#### 実施例9. PEG:PLGA:ジブロックペースト(50:37:13)からのリドカイン(10%)およびデスオキシメタゾン(1%)の放出

リドカインを10%で、デスオキシメタゾンを1%で使用して、実施例7のように、ペーストを製造した。上述したように、RP-HPLCを使用して薬物放出を測定した(インビトロ薬物放出分析、表1および表2)。

【0116】

図14は、リドカインが1日目での50%の急速放出および35日目までに80%に達する徐放を伴って、上記で観察されたのと同様に放出されたことを示す。同様に、デスオキシメタゾンは、1日目に50%の急速に放出され、35日目までに100%の放出に達した。注射可能なリドカインペーストは、局所注射部位の近くに薬物を保持し、リドカインの全身摂取を遅延させる。推奨される薬物付加は10%であり、最大注射可能量は、最大単回投与量300mg未満に留めるために、精索内への3gのペーストである必要がある。リドカインは、持続的に放出され、ペーストは劣化する。

【0117】

#### 実施例10. ジブロックなしの様々なPEG:PLGAペーストからのリドカインの放出

実施例1に記載されるように、ペーストを製造した。図15は、ジブロックなしのPEG:PLGAペーストからのリドカイン放出を示す。50:50、55:45、60:40PEG:PLGA(w/w%)および8%リドカイン(w/w)で、3つのペーストを調製した。ペーストは粘着性を維持し、薬物放出は高い薬物含有量のペーストにおいて速かった。PEG含有量が少ないと、急速放出の量が僅かに減少し、18日目までに全てのペーストから100%のリドカインが放出された。

【0118】

#### 実施例11. PEG:PLGA:ジブロックポリマーペースト(50:37:13)からのスニチニブの放出

実施例7のように、ペーストを製造し、薬物スニチニブを1%w/wで添加した。上述のように、RP-HPLCを使用して薬物放出を測定した(インビトロ薬物放出分析、表1および表2)。スニチニブの放出が図16に示し、35%の放出を伴う1日目の急速相と、44日目に約55%に達する徐放相とによって特徴付けられる。

## 【 0 1 1 9 】

実施例 1 2 . P E G : P L G A : ジブロックポリマーペースト ( 5 0 : 3 7 : 1 3 ) から  
のタムソロシンの放出

実施例 6 に記載されたように、タムソリンを 2 % w / w で P E G : P L G A : ジブロッ  
クポリマーペースト ( 5 0 : 3 7 : 1 3 P E G : P L G A : ジブロック ) に付加した。  
上述のように、R P - H P L C を使用して薬物放出を測定した ( インビトロ薬物放出分析  
、表 1 および表 2 ) 。タムソロシンの放出が図 1 7 に示され、1 日目の 4 7 % の急速相に  
よって特徴付けられる。放出は 6 日目までに 7 0 % 、 2 1 日目までに 8 0 % に達する。

## 【 0 1 2 0 】

実施例 1 3 . P E G : P L G A : ジブロックポリマーペースト ( 5 0 : 3 7 : 1 3 ) から  
のリドカイン ( 8 % ) 、セファレキシン ( 2 % ) およびイブプロフェン ( 5 % ) の放出

実施例 3 で上述したように、3 つの薬物をペーストに添加した。リドカイン、セファレ  
キシンおよびイブプロフェンについての H P L C 分析は、上述した一般的なクロマトグラ  
フ設定を使用して実施された ( インビトロ薬物放出分析、表 1 および表 2 ) 。3 つの薬物  
の放出を図 1 8 に示す。セファレキシンは非常に迅速に放出され、3 日目に 8 0 % で最大  
に達した。リドカインおよびイブプロフェンの放出は同様であり、1 日目で 5 4 % の薬物  
の急速放出と、続く 3 5 日目までに約 7 0 % に達する 1 0 ~ 1 5 日間にわたるゆっくりと  
した薬物放出とによって特徴付けられた。

## 【 0 1 2 1 】

実施例 1 4 . マウスにおけるヒト前立腺癌腫瘍の成長に対する薬物添加ポリマーペースト  
の影響

ドセタキセル ( 1 % ) 、ピカルタミド ( 1 % ) および V P C - 2 7 ( 4 % ) を含有する  
P E G : P L G A : ジブロックポリマーペースト ( 5 0 : 3 7 : 1 3 ) を、上述のように  
製造し、腫瘍内に注射された ( 腫瘍内ペースト注射を参照、図 1 9 ) 。

## 【 0 1 2 2 】

別の実験では、マウスのグループを、ドセタキセル単独、ピカルタミドおよびドセタキ  
セル、ドセタキセルおよび V P C - 2 7 または 3 つの全ての薬剤を含有する製剤で治療し  
た。ドセタキセルおよびピカルタミドの両方またはドセタキセル単独を投与された治療グ  
ループは、ゆっくりとした腫瘍の成長を示し、V P C - 2 7 も含有するペーストを投与され  
たグループよりも血清 P S A レベルの遅延した増加を示した。

## 【 0 1 2 3 】

実施例 1 6 . インビボでのリドカインの局所放出および血清からの喪失

各グループに 6 匹を含む 5 群のラット ( オス、S p r a g u e D a w l e y ) の脇腹  
に、1 回のペースト製剤 ( 0 . 1 m L ) の皮下注射を行った。ペースト製剤は、P E G 3  
0 0 ( 商標 ) および P L G A の 5 0 : 5 0 混合物をベースとした。リドカインは、ペース  
ト 1 g あたり 8 0 、 1 0 0 、 1 2 0 、 1 4 0 および 1 6 0 m g でペーストに混合された。  
各グループに対応する用量は、1 k g あたり 2 3 、 2 9 、 3 6 、 4 0 および 4 5 m g のリ  
ドカインであった。ペーストを 3 7 ° で加温すると溶解する小さな結晶が認められる 1 6  
0 m g / g レベルを除き、リドカインは全ての濃度で溶解して透明なペーストを形成した  
。全ての製剤は投与前に 3 7 ° に加温され、注射はスムーズであった。

## 【 0 1 2 4 】

血清中に検出された全身リドカインの濃度は非常に低かった ( 図 2 2 A および 2 2 B 参  
照 ) 。各グループの血清で検出された最大濃度は、全ての試験強度で 5 μ g / m L または  
5 0 0 0 n g / m L の治療範囲の上限を全て下回った。8 0 、 1 0 0 、 1 2 0 、 1 4 0 、  
1 6 0 m g / g のペースト製剤の最大血清濃度は、それぞれ 5 5 7 . 2 6 ± 8 1 . 1 5 、  
5 7 8 . 9 0 ± 1 6 2 . 5 9 、 6 3 8 . 0 3 ± 1 9 0 . 6 1 、 8 5 5 . 9 8 ± 1 9 6 . 1  
8 、 1 1 4 8 . 8 8 ± 8 3 8 . 9 7 n g / m L であった。最高投与レベル ( 1 6 0 m g /  
g ペーストまたは 4 5 m g / k g ) は、従来のリドカイン溶液を使用して、ヒトに局所投  
与されたリドカインの用量 ( 4 . 5 m g / k g ) の 1 0 倍であるためである。

## 【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

50

#### 実施例 17 . ペースト中の膨潤剤の使用

68% PEG300 (商標)、30% PLGA および 2% の膨潤剤を使用して、ペーストを製造した。薬剤には、カルボキシメチルセルロース、カルボマーまたはヒアルロン酸ナトリウムが含まれた。これらのペーストは、長さ 70 cm の 5 F 尿管カテーテルを介して効果的に注射された。水中では、明らかに膨潤挙動が観察された。

【0126】

薬剤ゲムシタピンは、ヒアルロン酸ナトリウム含有ペーストに 5% (m/m) で混合された。5 F カテーテルを介して、このペーストをブタの腎盂に注射した。尿中のゲムシタピンレベルは、初期では高く、5 ~ 7 時間後に横這いになった (図 25 A 参照)。血清ゲムシタピンレベルは、非常に低かったが、全てのブタで検出可能であった (図 25 B 参照)。ペーストは尿管の閉塞を引き起こさず、抜去後の尿道カテーテル上にペーストの破片が検出された。

10

【0127】

#### 実施例 18 . ゲムシタピン放出に対する膨潤剤、ヒアルロン酸ナトリウムの使用

2% のヒアルロン酸ナトリウム (SH) を含有し、ジブロックコポリマーの量を増加させたペーストを調製して、これらのペーストの膨潤および劣化を 1 時間にわたって観察した。SH の含有は、水中でのペーストの急速な膨潤に関連した。

【0128】

図 23 に示すように、2% SH を含有するペーストは、水との接触後に急速に膨潤した。0 および 10% のジブロックを含有するペーストは、高いジブロックコポリマー含有量であるペーストよりも少ない水を吸収した。さらに、これらのペーストも観察時間にわたって崩壊しなかった。20、30 および 40% のジブロックコポリマーを含有するペーストは、即座に水を吸収して初期重量の約 2 倍になった。20% ペーストは少なくとも 1 時間にわたってその重量を保持するが、30% および 40% DB ペーストは 1 時間で初期重量の 30 および 100% を喪失した。全体として、DB の量が多い程、吸水および膨潤がより速くなり、迅速にペーストが崩壊することを可能とする。

20

【0129】

#### 実施例 19 . 様々のポリマーペーストからのゲムシタピンの放出

図 24 に示すように、ジブロックコポリマーを含有しないペーストは、高 PEG300 レベル (すなわち、76%) および低 PLGA (すなわち、22%) である場合を除き、ゲムシタピンの遅延放出を示した。他の全ての組成物は、0 ~ 4.5 時間で急速放出し、その後持続放出を示した。

30

【0130】

本明細書では、本発明の様々の実施形態を開示するが、当業者の共通の一般的知識に従って、本発明の範囲内で多くの適合および修正を行うことができる。そのような修正は、実質的に同じ方法で同じ結果を達成するために、本発明の任意の態様の既知の同等物の置換を含む。数値範囲には、範囲を規定する数値が含まれる。本明細書では、「comprising」という語は、「含むが、これに限定されない」という語句と実質的に同等の開放された用語として使用され、「comprises」という語は対応する意味を有する。本明細書で使用される単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。従って、例えば、「a thing」への言及には、そのようなものが複数含まれる。本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明の実施形態に対する先行技術であることを認めるものではない。本発明は、実施例および図面を参照して実質的に上述されたすべての実施形態および変形を含む。

40

【0131】

#### 参考文献

1. Schroder, F.H. et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. New England Journal of Medicine 360, 1320-1328 (2009).
2. Crawford, E.D. et al. Comorbidity and Mortality Results From a Randomi

50

zed Prostate Cancer Screening Trial. *Journal of Clinical Oncology* 29, 355-361 (2011).

3. Jung, J.W., Lee, J.K., Hong, S.K., Byun, S.S. & Lee, S.E. Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *BJU International* 115, 907-12 (2015).

4. Cooperberg, M.R. et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29, 228-34 (2011).

5. Klotz, L. et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28, 126-31 (2010).

6. Hamdy, F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 375, 1415-1424 (2016).

7. Donovan, J.L. et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 375, 1425-1437 (2016).

8. Eggener, S. et al. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *European Urology* 58, 57-64 (2010).

9. Ahmed, H.U. et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *Journal of Urology* 185, 1246-54 (2011).

10. Lindner, U. et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy. *European Urology* 57, 1111-4 (2010).

11. Ritch, C.R. & Katz, A.E. Prostate cryotherapy: current status. *Curr Opin Urol* 19, 177-81 (2009).

12. Tsivian, M. & Polascik, T.J. Focal cryotherapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 11, 147-51 (2010).

13. Lukka, H. et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review. *Clinical Oncology* 23, 117-27 (2011).

14. Lughezzani, G. et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 62, 100-14 (2012).

15. Audenet, F., Yates, D.R., Cussenot, O. & Roupret, M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 31, 407-13 (2013).

16. Roupret, M. et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 63, 1059-71 (2013).

17. Gitlitz, B.J. et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 98, 1863-9 (2003).

18. Wesselmann, U., Burnett, A.L. & Heinberg, L.J. The urogenital and rectal pain syndromes. *Pain* 73, 269-294 (1997).

19. Granitsiotis, P. & Kirk, D. Chronic Testicular Pain: An Overview. *European Urology* 45, 430-436 (2004).

20. Strebel, R.T. et al. Chronic Scrotal Pain Syndrome: Management among Urologists in Switzerland. *European Urology* 47, 812-816 (2005).

21. Levine, L.A. & Hoeh, M.P. Evaluation and Management of Chronic Scrotal Content Pain. *Current Urology Reports* 16, 36 (2015).

22. Sinclair, A.M., Miller, B. & Lee, L.K. Chronic orchialgia: consider gabapentin or nortriptyline before considering surgery. *International Journal of Urology* 14, 622-5 (2007).

10

20

30

40

50

23. Davis, B.E., Noble, M.J., Weigel, J.W., Foret, J.D. & Mebust, W.K. Analysis and management of chronic testicular pain. *The Journal of Urology* 143, 936-939 (1990).
24. McJunkin, T.L., Wuollet, A.L. & Lynch, P.J. Sacral nerve stimulation as a treatment modality for intractable neuropathic testicular pain. *Pain Physician* 12, 991-5 (2009).
25. Basal, S. et al. A novel treatment of chronic orchialgia. *Journal of Andrology* 33, 22-6 (2012).
26. Khambati, A., Lau, S., Gordon, A. & Jarvi, K.A. OnabotulinumtoxinA (Botox) nerve blocks provide durable pain relief for men with chronic scrotal pain: a pilot open-label trial. *J Sex Med* 11, 3072-7 (2014). 10
27. Cui, T. & Terlecki, R. Prevalence of Relative Deficiencies in Testosterone and Vitamin B12 Among Patients Referred for Chronic Orchialgia: Implications for Management. *American Journal of Men's Health* (2016).
28. Polackwich, A.S. et al. Vasectomy Reversal for Postvasectomy Pain Syndrome: A Study and Literature Review. *Urology* 86, 269-272 (2015).
29. Hori, S., Sengupta, A., Shukla, C.J., Ingall, E. & McLoughlin, J. Long-Term Outcome of Epididymectomy for the Management of Chronic Epididymal Pain. *The Journal of Urology* 182, 1407-1412 (2009).
30. Lee, J.Y. et al. Efficacy of Epididymectomy in Treatment of Chronic Epididymal Pain: A Comparison of Patients With and Without a History of Vasectomy. *Urology* 77, 177-182 (2011). 20
31. Heidenreich, A., Olbert, P. & Engelmann, U.H. Management of Chronic Testalgia by Microsurgical Testicular Denervation. *European Urology* 41, 392-397 (2002).
32. Strom, K.H. & Levine, L.A. Microsurgical Denervation of the Spermatic Cord for Chronic Orchialgia: Long-Term Results From a Single Center. *The Journal of Urology* 180, 949-953 (2008).
33. Parekattil, S.J. & Gudeloglu, A. Robotic assisted andrological surgery. *Asian Journal of Andrology* 15, 67-74 (2013). 30
34. Oomen, R.J., Witjens, A.C., van Wijck, A.J., Grobbee, D.E. & Lock, T.M. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. *Pain* 155, 1720-6 (2014).
35. Marconi, M. et al. Microsurgical Spermatic Cord Denervation as a Treatment for Chronic Scrotal Content Pain: A Multicenter Open Label Trial. *The Journal of Urology* 194, 1323-1327 (2015).
36. Larsen, S.M., Benson, J.S. & Levine, L.A. Microdenervation of the Spermatic Cord for Chronic Scrotal Content Pain: Single Institution Review Analyzing Success Rate After Prior Attempts at Surgical Correction. *The Journal of Urology* 189, 554-558 (2013). 40
37. Engeler D., B.A.P., Borovicka J., Cotterell A., Dinis-Oliveira P., Elneil S., Hughes J., Messelink E.J., Van Ophoven A., Reisman Y., De C. Williams A.C. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology* (2014).
38. Ciftci, H. et al. Evaluation of Sexual Function in Men with Orchialgia. *Archives of Sexual Behavior* 40, 631-634 (2011).
39. Levine, L. Chronic orchialgia: evaluation and discussion of treatment options. *Therapeutic Advances in Urology* 2, 209-214 (2010).
40. (2017).
41. Catterall, W.A. & Mackie, K. in *Goodman & Gilman's: The Pharmac* 50

ological Basis of Therapeutics, 12e (eds. Brunton, L.L., Chabner, B.A. & Knollmann, B.C.) (McGraw-Hill Education, New York, NY, 2011).

42. Benowitz, N.L. in Poisoning & Drug Overdose, 6e (ed. Olson, K.R.) (The McGraw-Hill Companies, New York, NY, 2012).

43. Bouissou, C., Rouse, J.J., Price, R. & van der Walle, C.F. The influence of surfactant on PLGA microsphere glass transition and water sorption: remodeling the surface morphology to attenuate the burst release. *Pharmaceutical Research* 23, 1295-305 (2006).

44. Jain, R.A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials* 21, 2475-2490 (2000).

45. Siegel, S.J. et al. Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64, 287-293 (2006).

46. Makadia, H.K. & Siegel, S.J. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* 3, 1377-1397 (2011).

47. Athanasiou, K.A., Niederauer, G.G. & Agrawal, C.M. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/ polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials* 17, 93-102 (1996).

48. Dunn, R.L. in *Modified-Release Drug Delivery Technology* 647-655 (Informa Healthcare, 2002).

49. Jackson, J.K., Hung, T., Letchford, K. & Burt, H.M. The characterization of paclitaxel-loaded microspheres manufactured from blends of poly (lactic-co-glycolic acid)(PLGA) and low molecular weight diblock copolymers. *International Journal of Pharmaceutics* 342, 6-17 (2007).

50. Jackson, J.K. et al. Characterization of perivascular poly(lactic-co-glycolic acid) films containing paclitaxel. *International Journal of Pharmaceutics* 283, 97-109 (2004).

51. Jackson, J.K. et al. The Suppression of Human Prostate Tumor Growth in Mice by the Intratumoral Injection of a Slow-Release Polymeric Paste Formulation of Paclitaxel. *Cancer Research* 60, 4146-4151 (2000).

52. Winternitz, C.I., Jackson, J.K., Oktaba, A.M. & Burt, H.M. Development of a polymeric surgical paste formulation for taxol. *Pharmaceutical Research* 13, 368-75 (1996).

53. Zhang, X., Jackson, J.K. & Burt, H.M. Determination of surfactant critical micelle concentration by a novel fluorescence depolarization technique. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 31, 145-150 (1996).

54. Jackson, J.K., Zhang, X., Llewellyn, S., Hunter, W.L. & Burt, H.M. The characterization of novel polymeric paste formulations for intratumoral delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 270, 185-198 (2004).

55. Zhang, X., Jackson, J.K. & Burt, H.M. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol. *International Journal of Pharmaceutics* 132, 195-206 (1996).

10

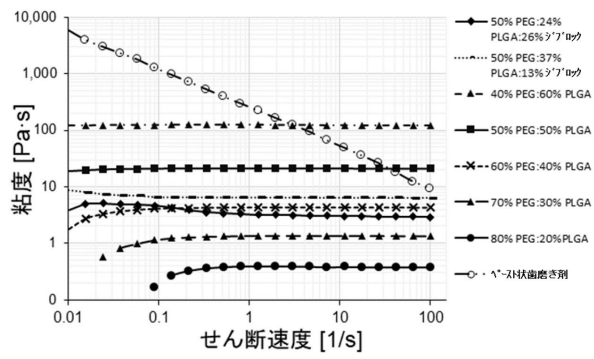
20

30

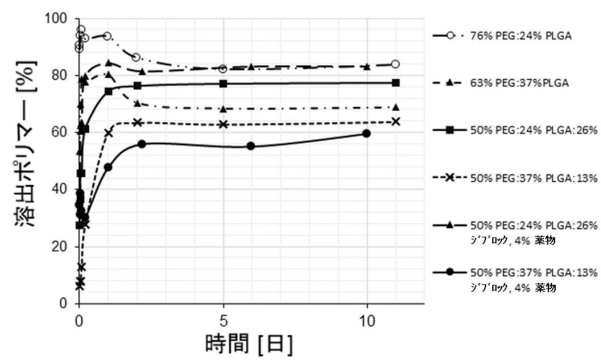
40

【図面】

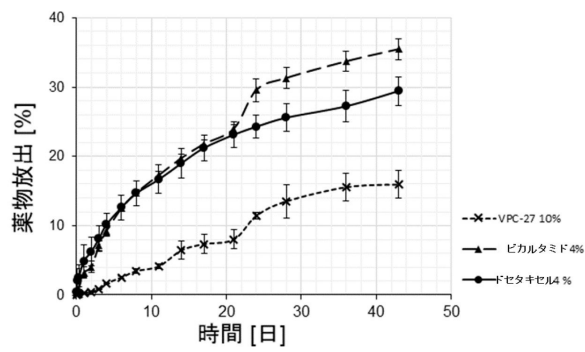
【図 1】



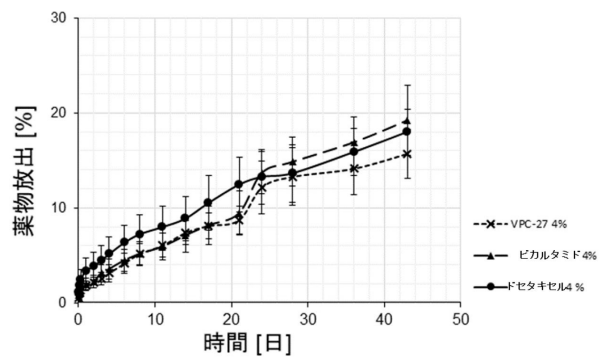
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

20

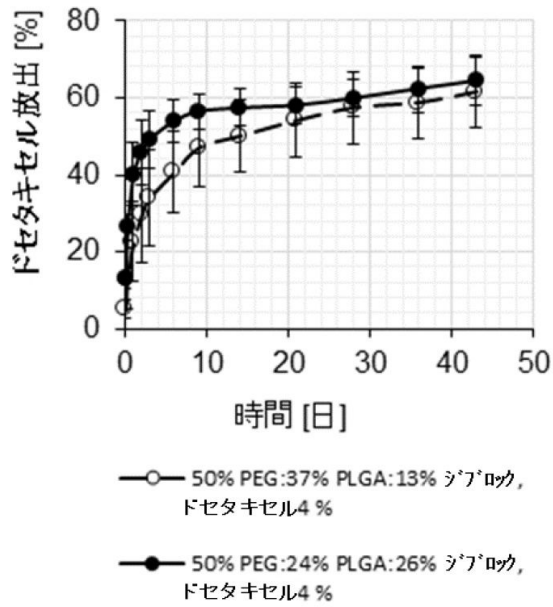
30

40

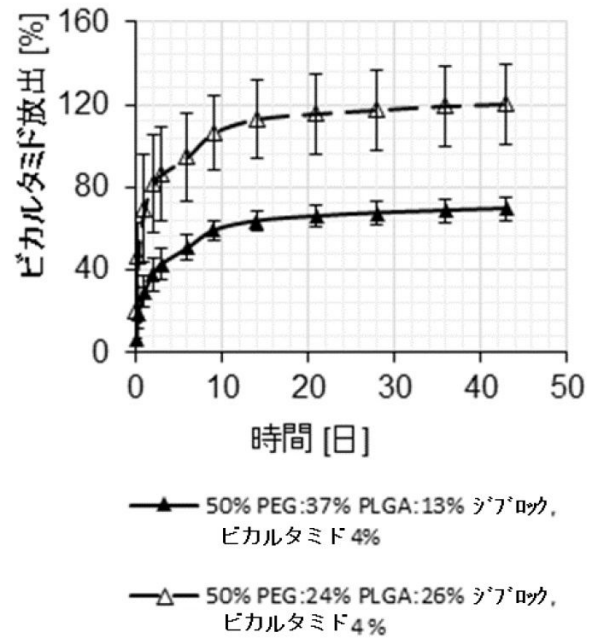
50



【図 4 A】



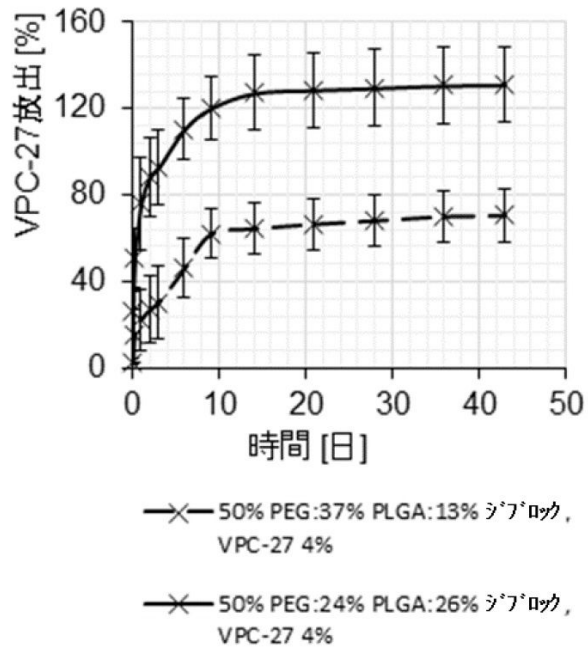
【図 4 B】



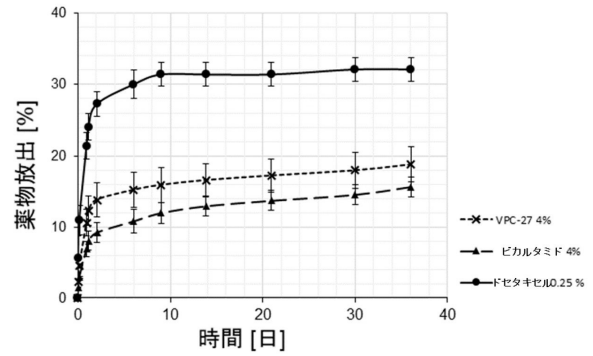
10

20

【図 4 C】



【図 5】

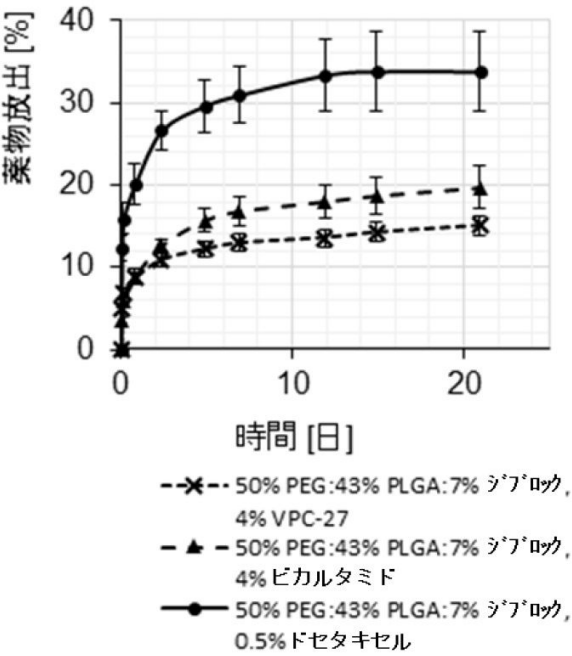


30

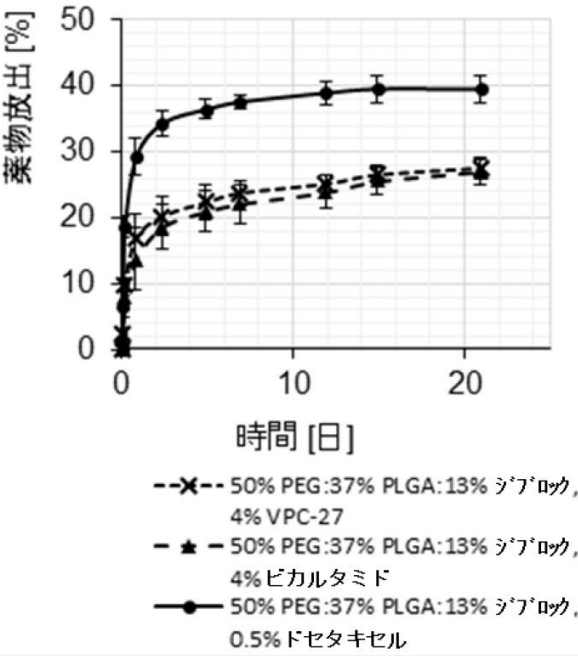
40

50

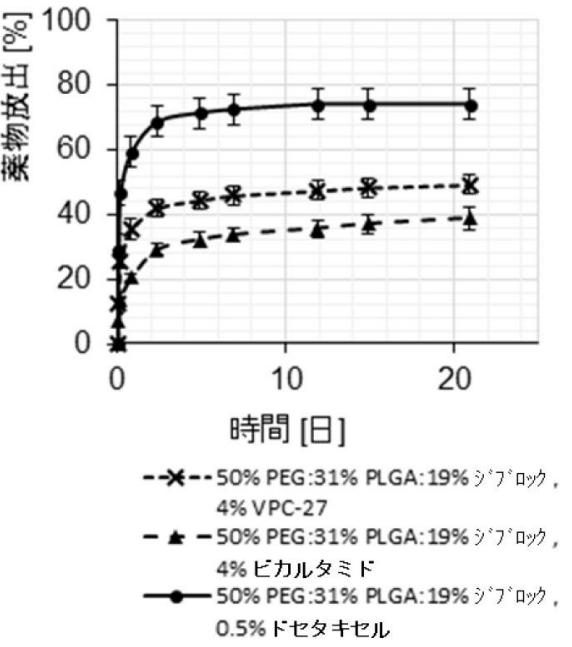
【図 6 A】



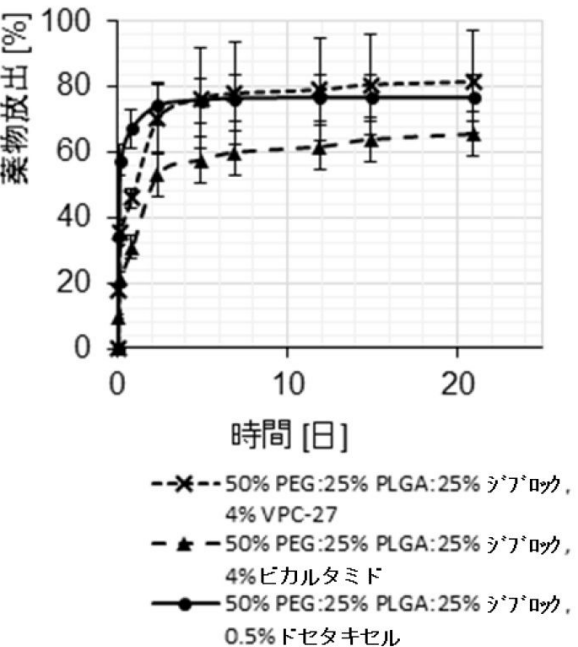
【図 6 B】



【図 6 C】



【図 6 D】



10

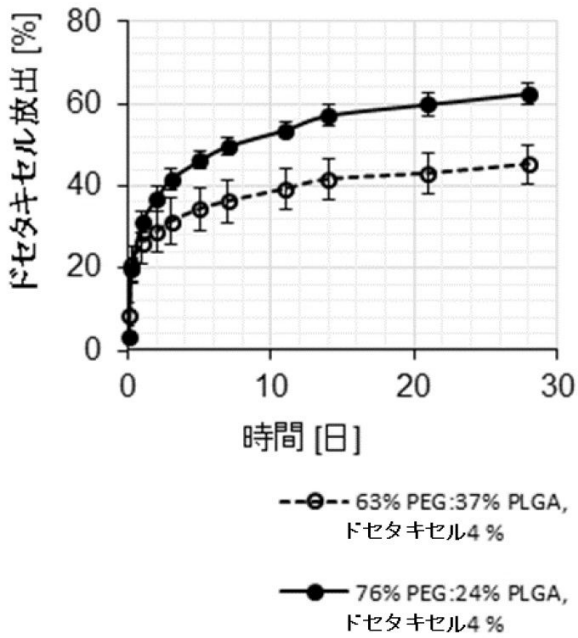
20

30

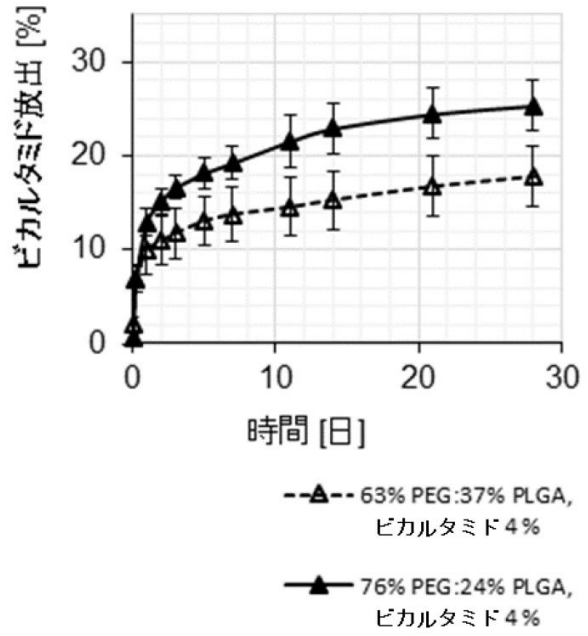
40

50

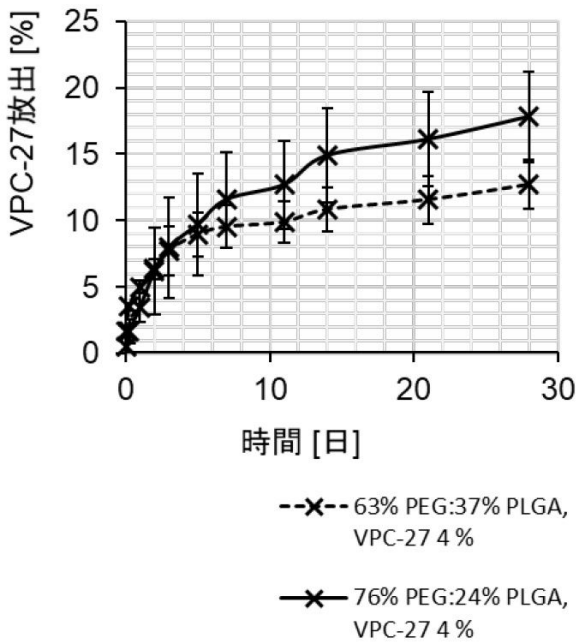
【図 7 A】



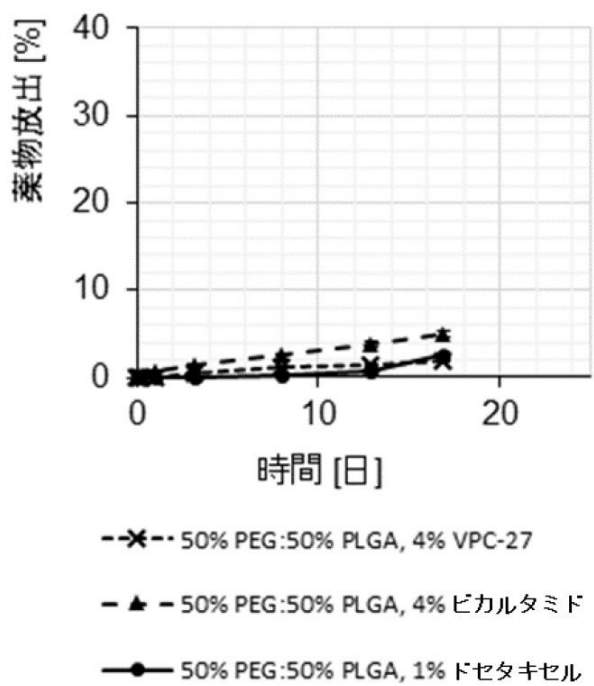
【図 7 B】



【図 7 C】



【図 8 A】



10

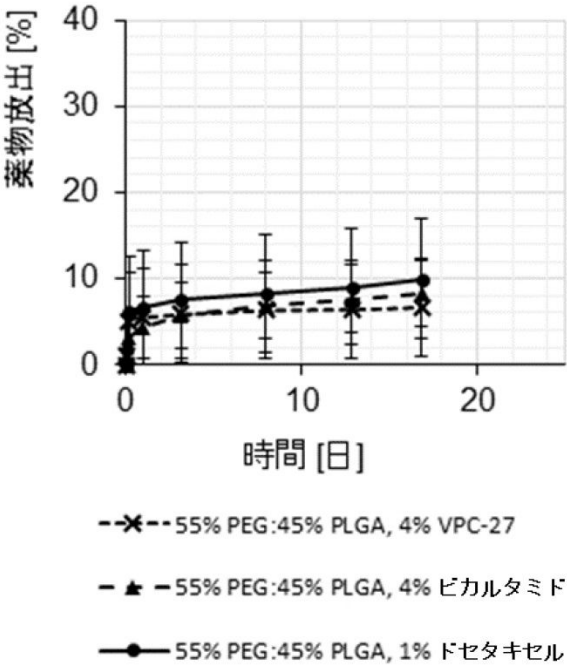
20

30

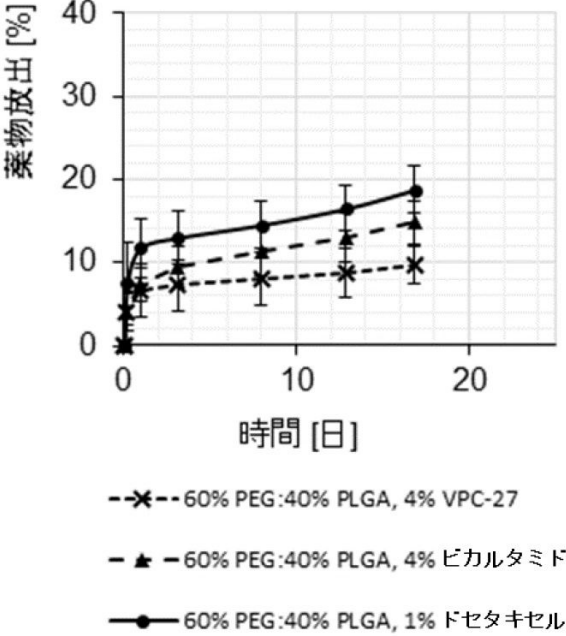
40

50

【図 8 B】



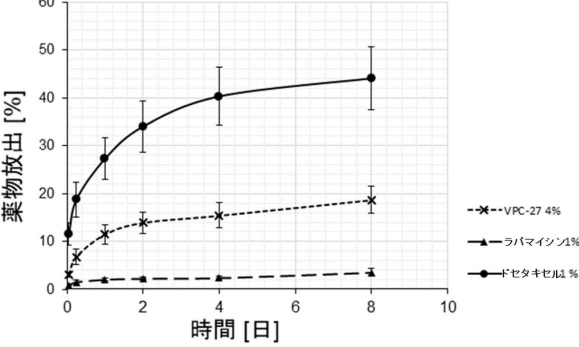
【図 8 C】



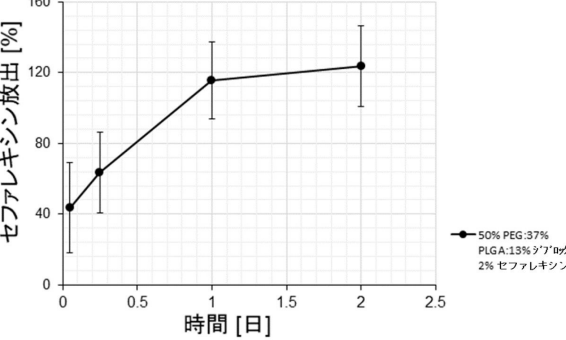
10

20

【図 9】



【図 10 A】

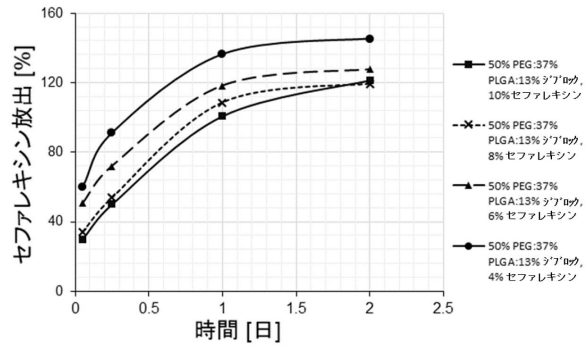


30

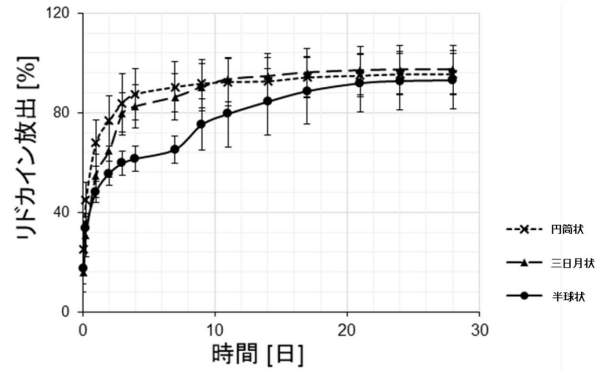
40

50

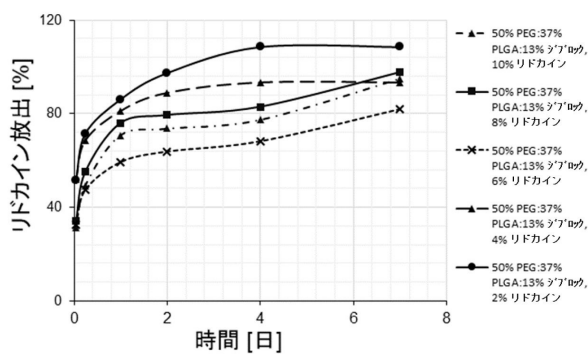
【図 10 B】



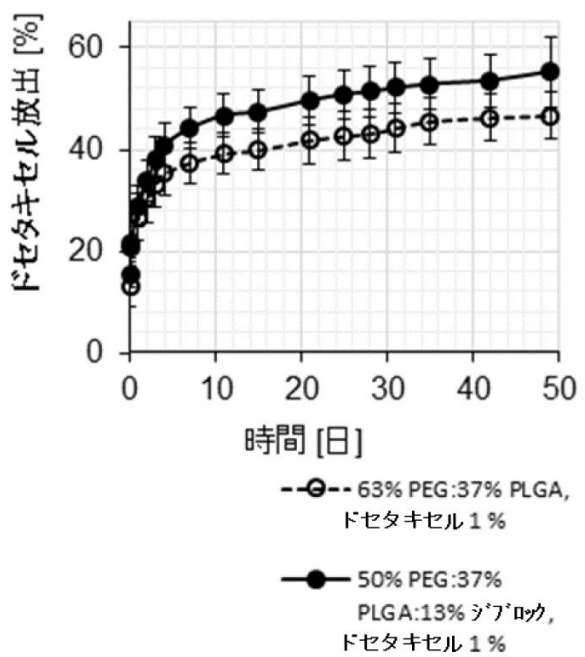
【図 11 A】



【図 11 B】



【図 12 A】



10

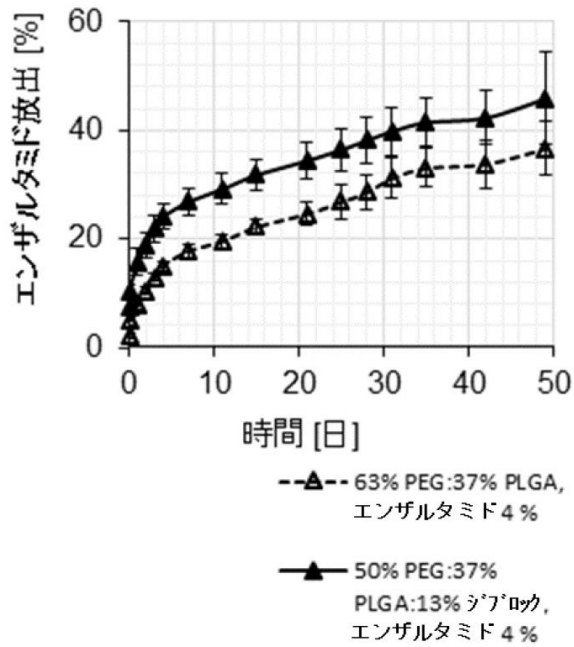
20

30

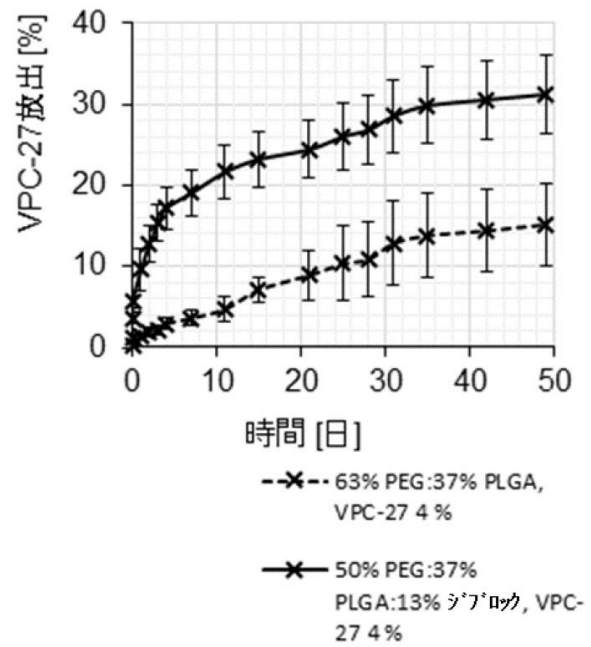
40

50

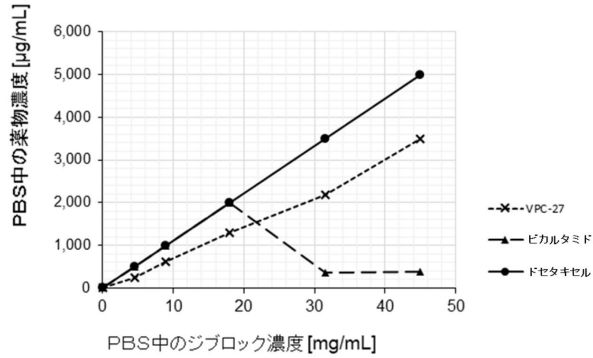
【図 1 2 B】



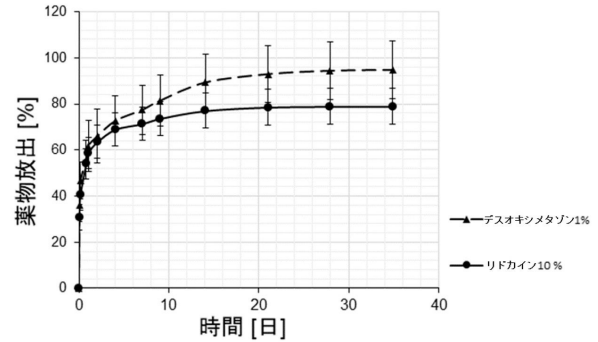
【図 1 2 C】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

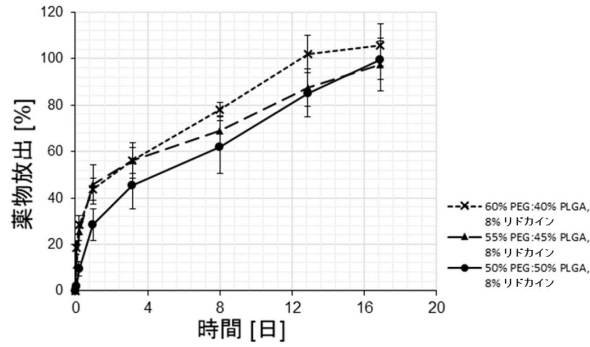
20

30

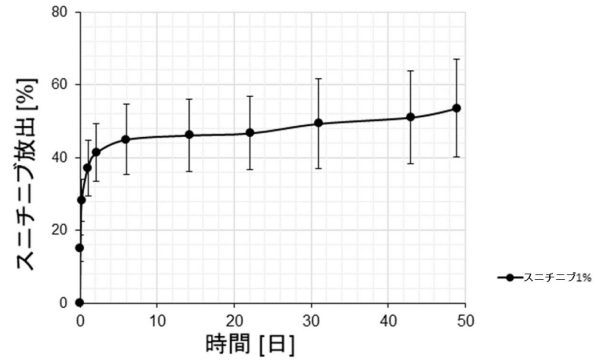
40

50

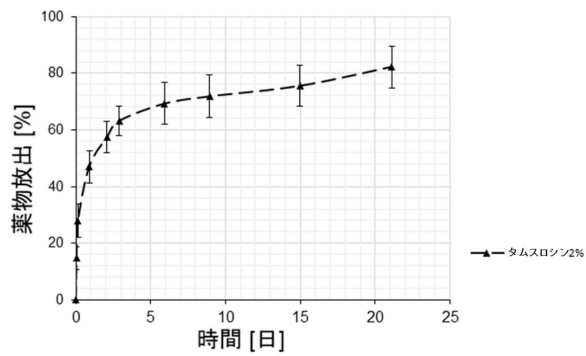
【図 15】



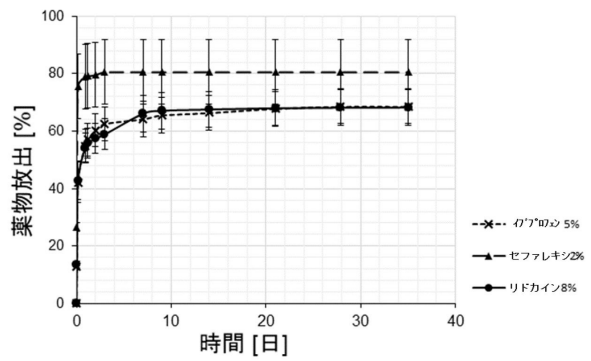
【図 16】



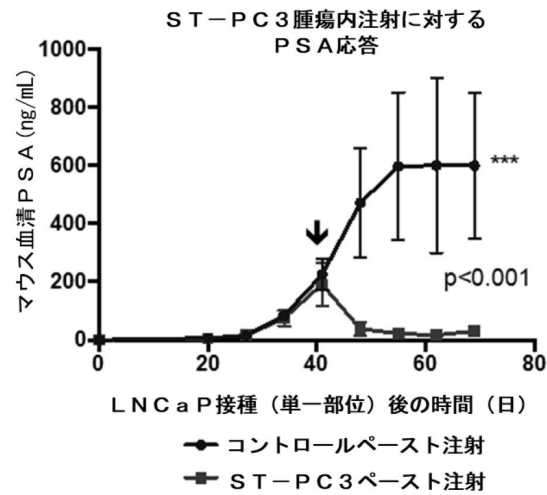
【図 17】



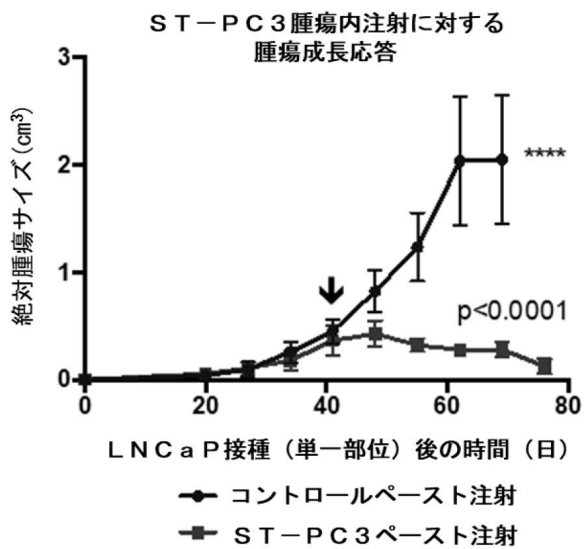
【図 18】



【図 19 A】



【図 19 B】



10

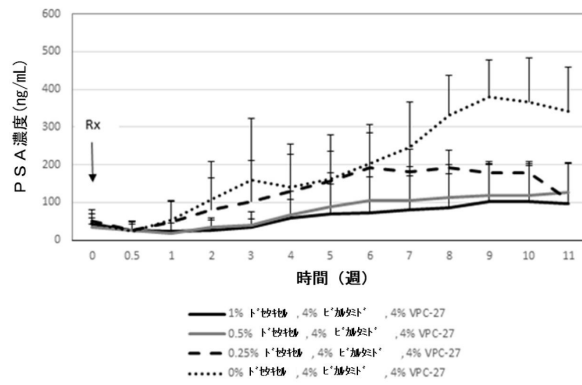
20

30

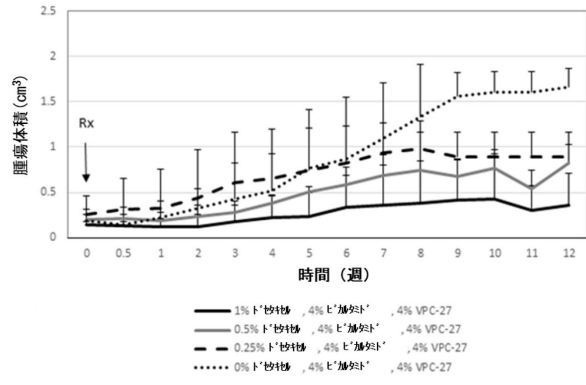
40

50

【図 20 A】

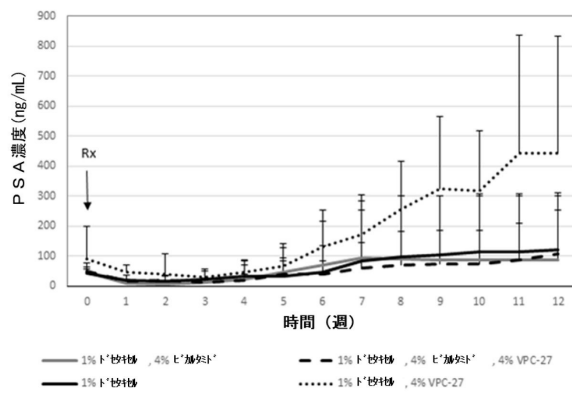


【図 20 B】

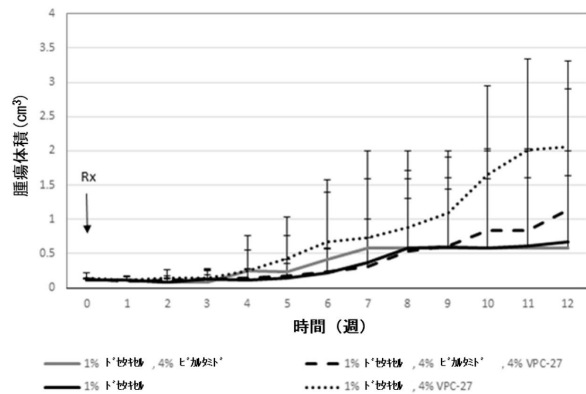


10

【図 21 A】

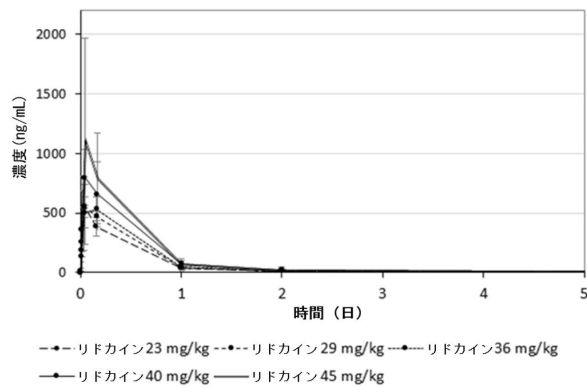


【図 21 B】

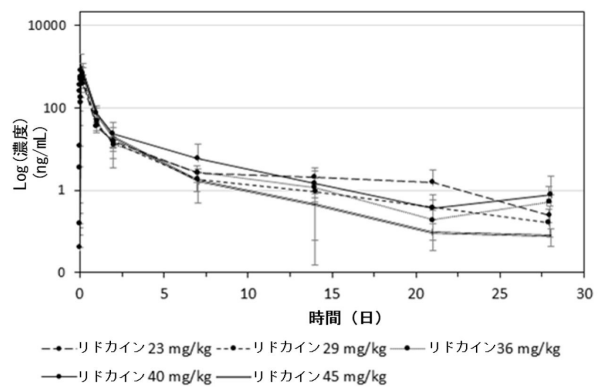


20

【図 22 A】



【図 22 B】



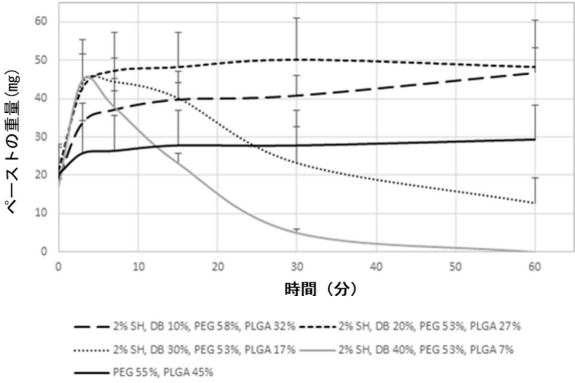
30

40

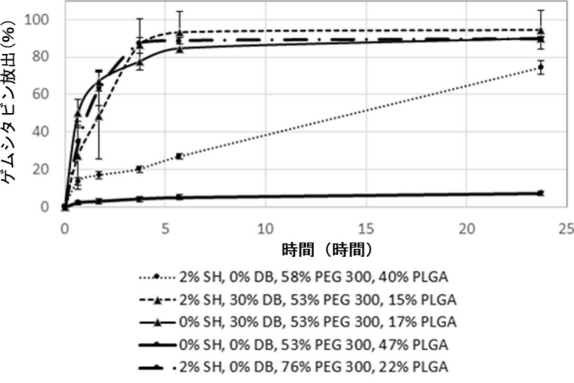
50



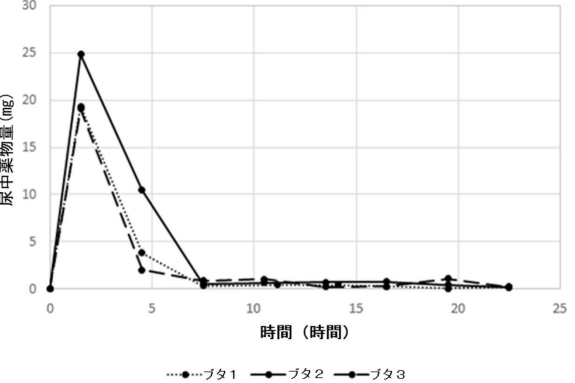
【図 2 3】



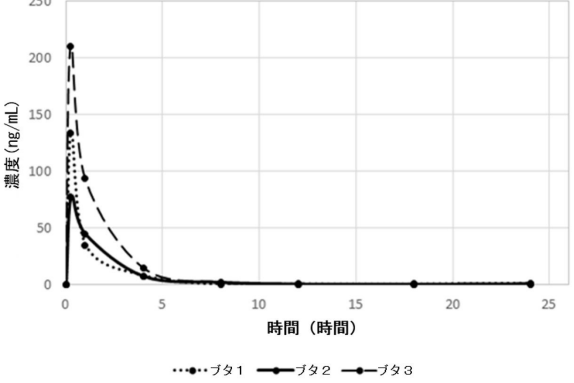
【図 2 4】



【図 2 5 A】



【図 2 5 B】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- ,トラバース アベニュー 3 1 4 3  
(72)発明者 グリーブ,マーチン イー.  
カナダ V 6 R 1 E 8 プリティッシュコロンビア州,バンクーバー、ドラモンドドライブ 4 6 9 3  
(72)発明者 シュミット,ヴェロニカ  
カナダ V 6 H 3 Z 6 プリティッシュコロンビア州,バンクーバー,オーク ストリート 2 6 6  
0,ジャック ベル リサーチ センター内  
(72)発明者 ケッシュ,クラウディア  
ドイツ 4 5 1 4 7 エッセン,アルデグレバーシュトラッセ 3 2  
審査官 山村 祥子  
(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 0 1 4 5 5 ( J P , A )  
特表 2 0 1 2 - 5 2 9 9 2 2 ( J P , A )  
特表 2 0 0 3 - 5 1 7 8 8 6 ( J P , A )  
特表 2 0 0 7 - 5 2 4 6 2 8 ( J P , A )  
特表 2 0 1 1 - 5 3 0 5 6 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 5 - 5 3 5 6 3 8 ( J P , A )  
改訂 医薬品添加物ハンドブック,第1版,2007年,7 8 2 - 7 8 5、8 3 8 - 8 4 5  
(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)  
A 6 1 K 4 7 / 0 0  
A 6 1 K 9 / 0 0  
A 6 1 L 2 7 / 0 0  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )