

(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2005-519873

(P2005-519873A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 47/30**  
**A61K 9/06**  
**A61K 38/27**  
**A61K 47/10**  
**A61K 47/14**

F 1

A 61 K 47/30  
A 61 K 9/06  
A 61 K 47/10  
A 61 K 47/14  
A 61 K 47/34

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 081  
4 C 084  
4 C 167

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く

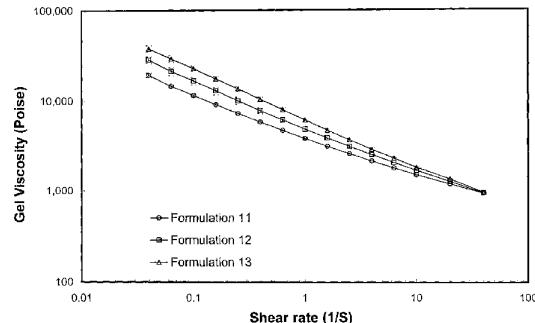
(21) 出願番号	特願2003-543644 (P2003-543644)	(71) 出願人	598158657 アルザ・コーポレーション アメリカ合衆国カリフォルニア州9403 9-7210, マウンテン・ビュー, チャ ーレストン・ロード 1900
(86) (22) 出願日	平成14年11月14日 (2002.11.14)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月13日 (2004.7.13)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/036716	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02003/041757	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成15年5月22日 (2003.5.22)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	60/336,307		
(32) 優先日	平成13年11月14日 (2001.11.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/399,882		
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002.7.31)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カテーテル注入可能なデポー組成物およびそれらの使用

## (57) 【要約】

生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；25にて7重量%以下の水混和性を有し、前記ポリマーを可塑化して、それとゲルを形成するのに有効な量の溶剤；チキソトロピーケー；および、益剤を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を提供する。溶剤としては、芳香族アルコール、芳香族酸のエステル；芳香族ケトンまたはそれらの混合物を含む。本組成物は、実質的に改善された剪断減粘性挙動を有し、注入力を低下させて、注入により、患者の体表面下に組成物を容易に移植可能とする。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- (a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；  
 (b) 25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成し、その溶剤が芳香族アルコールである溶剤；  
 (c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、  
 (d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

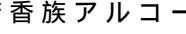
## 【請求項 2】

- (a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；  
 (b) 芳香族アルコール類、芳香族酸のエステル類、芳香族ケトン類およびそれらの混合物からなる群より選択され、その溶剤が25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；  
 (c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、  
 (d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 3】

芳香族アルコールが、構造式(1)：



[式中、Arは、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する、請求項1または請求項2に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 4】

Arが、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、nが、1であり、Lが、少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい低級アルキレンである、請求項3に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 5】

Arが、単環式アリールであり、Lが、低級アルキレンである、請求項4に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 6】

Arが、フェニルであり、Lが、メチレンである、請求項5に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 7】

溶剤が、芳香族アルコールと芳香族酸のエステルとの混合物である、請求項2に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 8】

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールであり、芳香族酸のエステルが、安息香酸の低級アルキルエステルまたはアラルキルエステルである、請求項7に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 9】

芳香族酸のエステルが、ベンジルベンゾエートであり、芳香族酸の低級アルキルエステルが、エチルベンゾエートである、請求項8に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

## 【請求項 10】

10

20

20

30

40

50

ポリマーが、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリカプロラクトン類、ポリ無水物類、ポリアミン類、ポリウレタン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリホスホエステル類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、スクシネート類、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸類)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、ヒアルロン酸；および、これらのコポリマー類、ターポリマー類および混合物からなる群より選択される、請求項1または請求項2に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項11】**

ポリマーが、乳酸基体のポリマーである、請求項1または請求項2に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。 10

**【請求項12】**

ポリマーが、以下のモノマー類：乳酸、グリコール酸およびカプロラクトンの少なくとも2つのコポリマーである、請求項11に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項13】**

- (a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の生物侵食性の生物学的相容性のポリマー；
- (b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。] 20

を有する芳香族アルコール；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

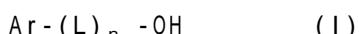
(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項14】**

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー； 30

(b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する芳香族アルコール；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、 40

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項15】**

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体のポリマー；

(b) 芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在し、その芳香族アルコールが、構造式(I)：

$\text{Ar}-(\text{L})_n-\text{OH}$  (1)

[式中、 $\text{Ar}$ は、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、 $n$ は、0または1であり、 $\text{L}$ は、結合部分である。]

を有する溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

10

【請求項 16】

ポリマーが、組成物のほぼ10重量%～ほぼ85重量%を占める、請求項13、14または15のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 17】

ポリマーが、組成物のほぼ20重量%～ほぼ75重量%を占める、請求項17に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 18】

ポリマーが、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリカプロラクトン類、ポリ無水物類、ポリアミン類、ポリウレタン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリホスホエステル類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、スクシネット類、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸類)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、ヒアルロン酸；および、これらのコポリマー類、ターポリマー類および混合物からなる群より選択される、請求項13に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

20

【請求項 19】

ポリマーが、乳酸とグリコール酸とのコポリマーである、請求項13、14または15のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 20】

ポリマーが、以下のモノマー類：乳酸、グリコール酸およびカプロラクトンの少なくとも2つのコポリマーである、請求項19に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

30

【請求項 21】

$\text{Ar}$ が、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、 $n$ が、1であり、 $\text{L}$ が、少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい低級アルキレンである、請求項13、14または15のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 22】

$\text{Ar}$ が、単環式アリールであり、 $\text{L}$ が、低級アルキレンである、請求項21に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 23】

$\text{Ar}$ が、フェニルであり、 $\text{L}$ が、メチレンである、請求項22に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

40

【請求項 24】

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールである、請求項13、14または15のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 25】

溶剤が、芳香族アルコールと芳香族酸のエステルとの混合物である、請求項15に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 26】

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールであり、芳香族酸のエステルが、安息香酸の低級アルキルエステルまたはアラルキルエステルである、請求項25に記載のカテーテル注

50

入可能なデポー組成物。

【請求項 27】

芳香族酸のエステルが、ベンジルベンゾエートであり、芳香族酸の低級アルキルエステルが、エチルベンゾエートである、請求項26に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 28】

芳香族アルコール対芳香族酸のエステルの比が、約1重量%～約99重量%の範囲である、請求項27に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 29】

芳香族アルコール対芳香族酸のエステルの比が、約20重量%～約80重量%の範囲である、  
10 請求項28に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 30】

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ  
(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコール溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤がエタノールであり、エタノールのその量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、  
20

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 31】

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールである、請求項30に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 32】

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ  
(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；  
30

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤がエタノールであり、エタノールのその量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項 33】

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールであり、芳香族酸のエステルが、ベンジルベンゾエートである、請求項32に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。  
40

【請求項 34】

カテーテル注入可能なデポー組成物であって、  
生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；  
25 にて水混和性7重量%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成する  
のに有効な量の芳香族アルコール；および、

益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物。

【請求項 35】

カテーテル注入可能なデポー組成物であって、  
50

生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

芳香族酸のエステル類、芳香族ケトン類およびこれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、その溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

水混和性7%以下を有する有効なチキソトロピー量の芳香族アルコール；および、益剤；

を含み、

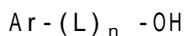
その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物。

【請求項36】

カテーテル注入可能なデポー組成物であって、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 25にて水混和性5%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する芳香族アルコール；および、

(c) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物。

【請求項37】

Arが、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、nが、1であり、Lが、少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい低級アルキレンである、請求項36に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項38】

Arが、単環式アリールであり、Lが、低級アルキレンである、請求項37に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項39】

Arが、フェニルであり、Lが、メチレンである、請求項38に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項40】

ポリマーが、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリカプロラクトン類、ポリ無水物類、ポリアミン類、ポリウレタン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリホスホエステル類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、スクシネット類、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸類)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、ヒアルロン酸；および、これらのコポリマー類、ターポリマー類および混合物からなる群より選択される、請求項34または請求項35に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項41】

ポリマーが、乳酸基体ポリマーである、請求項34または請求項35に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項42】

ポリマーが、以下のモノマー類：乳酸、グリコール酸およびカプロラクトンの少なくとも2つのコポリマーである、請求項34、35または36のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

【請求項43】

さらに、以下の：気孔形成剤；益剤の溶解度調節剤；および、浸透圧剤の少なくとも1つを含む、請求項34、35または36のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組

10

20

30

40

50

成物。

**【請求項 4 4】**

組成物が、25 にて水混和性7重量%より大を有する溶剤を含まない、請求項34、35または36のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 4 5】**

ポリマーが、組成物のほぼ10重量%～ほぼ85重量%を占める、請求項42に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 4 6】**

ポリマーが、組成物のほぼ20重量%～ほぼ75重量%を占める、請求項45に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

10

**【請求項 4 7】**

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールであり、芳香族酸のエステルが、安息香酸の低級アルキルエステルまたはアラルキルエステルである、請求項42に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 4 8】**

芳香族酸のエステルが、ベンジルベンゾエートであり、芳香族酸の低級アルキルエステルが、エチルベンゾエートである、請求項47に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 4 9】**

芳香族アルコール対芳香族酸のエステルの比が、約1重量%～約99重量%の範囲である、請求項47に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

20

**【請求項 5 0】**

芳香族アルコール対芳香族酸のエステルの比が、約20重量%～約80重量%の範囲である、請求項49に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 1】**

カテーテル注入可能なデポー組成物であつて、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコール溶剤；および、

30

(c) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物。

**【請求項 5 2】**

芳香族アルコールが、ベンジルアルコールである、請求項51に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 3】**

カテーテル注入可能なデポー組成物であつて、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

40

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびこれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、その溶剤が、25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；および、

(c) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物。

**【請求項 5 4】**

芳香族酸アルコールが、ベンジルアルコールであり、芳香族酸のエステルが、ベンジルベンゾエートである、請求項53に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

50

**【請求項 5 5】**

チキソトロピー剤が、エタノールである、請求項1～54のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 6】**

エタノールの量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下である、請求項55に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 7】**

エタノールの量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.1重量%以上～5重量%以下である、請求項55に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 8】**

エタノールの量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.5重量%以上～5重量%以下である、請求項55に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 5 9】**

さらに、以下の：気孔形成剤；益剤の溶解度調節剤；および、浸透圧剤の少なくとも1つを含む、請求項1～58のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 0】**

益剤が、薬剤、蛋白質類、酵素類、ホルモン類、ポリヌクレオチド類、核蛋白質類、ポリサッカライド類、グリコ蛋白質類、リポ蛋白質類、ポリペプチド類、ステロイド類、鎮痛剤、局所麻酔剤、抗生物質、化学療法剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗増殖剤、抗有糸分裂剤、血管形成剤、抗凝血剤、線維素溶解剤、成長因子、抗体、眼薬および代謝物質；ならびに、それらの類縁体、誘導体およびフラグメントから選択される、請求項1～請求項59のいずれか1項に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 2】**

益剤が、成長ホルモンである、請求項60に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 2】**

益剤が、成長因子である、請求項60に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 3】**

成長因子が、表皮成長因子(EGFs)、血小板誘導成長因子(PDGFs)、インスリン様成長因子(IGFs)、線維芽成長因子(FGFs)、形質転換成長因子(TGFs)、インターロイキン(ILs)、コロニー刺激因子(CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、インターフェロン(IFNs)、内皮成長因子(VEGF、EGFs)、エリスロ蛋白質(EPOs)、脈管形成蛋白質(ANGs)、胎盤誘発成長因子(PIGFs)および低酸素誘発転写調節剤(HIFs)から選択される、請求項62に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 4】**

益剤が、ポリマー、溶剤および益剤の合計量の0.1重量%～50重量%の量存在する、請求項60に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 5】**

益剤が、粘性のゲルに分散されるかまたは溶解された粒子の形である、請求項60に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 6】**

益剤が、平均粒子寸法0.1～250μを有する粒子の形である、請求項65に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 7】**

益剤が、粒子の形であり、その粒子が、さらに、安定剤、增量剤、キレート剤および緩衝剤からなる群より選択される構成要素を含む、請求項65に記載のカテーテル注入可能なデポー組成物。

**【請求項 6 8】**

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、該カテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性のポリマー；

10

20

30

40

50

(b) 25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成し、その溶剤が芳香族アルコールである溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含む注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

#### 【請求項 6 9】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

(b) 芳香族アルコール類、芳香族酸のエステル類、芳香族ケトン類およびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、その溶剤が25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含む注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

#### 【請求項 7 0】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

(b) 25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(1)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する芳香族アルコール；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

#### 【請求項 7 1】

10

20

30

40

50

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(1)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する芳香族アルコール；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

10

20

30

40

50

### 【請求項 7 2】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在し、その芳香族アルコールが、構造式(1)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

### 【請求項 7 3】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコール溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤がエタノールであり、エタノールのその量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

10

#### 【請求項 7 4】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、その溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤がエタノールであり、エタノールのその量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

20

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

#### 【請求項 7 5】

益剤を被検者に投与する方法であって、

30

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

(b) 25にて水混和性7重量%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコール；および、

(c) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

40

各工程を含む方法。

#### 【請求項 7 6】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

(b) 芳香族酸のエステル類、芳香族ケトン類およびこれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、その溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

(c) 水混和性7%以下を有する有効なチキソトロピー量の芳香族アルコール；および

50

、

(d) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

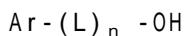
【請求項 7 7】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 25 にて水混和性5%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(1)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する芳香族アルコール；および

(c) 益剤を含み；

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

【請求項 7 8】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の 25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコール溶剤；および、

(c) 益剤を含み；

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を供給し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

各工程を含む方法。

【請求項 7 9】

益剤を被検者に投与する方法であって、

(1) 注入可能なデポー組成物であり、そのカテーテル注入可能なデポー組成物が、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000を有するポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)コポリマー；

(b) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびこれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；および、

(c) 益剤を含み；

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物を有するカテーテルを用意し；

(2) 被検者内の前記被検者部位にデポー組成物を投与し；

(3) その部位に移植片を形成し、その移植片が、その部位にて益剤の持続的放出を生ずる；

10

20

30

40

50

各工程を含む方法。

【請求項 8 0】

カテーテルが、さらに、16ゲージより大の径を有する針を含む、請求項68～79のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 1】

針が、20ゲージより大の径を有する、請求項80に記載の方法。

【請求項 8 2】

針が、22ゲージより大の径を有する、請求項81に記載の方法。

【請求項 8 3】

針が、24ゲージより大の径を有する、請求項82に記載の方法。

【請求項 8 4】

カテーテルが、8フィート未満の長さを有する、請求項80に記載の方法。

【請求項 8 5】

カテーテルが、約3フィート～約6フィートの範囲の長さを有する、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 6】

カテーテルが、外径2mm未満を有する、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 7】

カテーテルが、内径2mm未満を有する、請求項86に記載の方法。

【請求項 8 8】

針が、金属、非金属、セラミックおよび高分子材料ならびにそれらの複合体からなる、請求項80に記載の方法。

【請求項 8 9】

益剤が、薬剤、蛋白質類、酵素類、ホルモン類、ポリヌクレオチド類、核蛋白質類、ポリサッカライド類、グリコ蛋白質類、リポ蛋白質類、ポリペプチド類、ステロイド類、鎮痛剤、局所麻酔剤、抗生物質、化学療法剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗増殖剤、抗有糸分裂剤、血管形成剤、抗凝血剤、線維素溶解剤、成長因子、抗体、眼薬および代謝物質；ならびに、それらの類縁体、誘導体およびフラグメントから選択される、請求項80に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

関連出願に対するクロスリフェレンス

本出願は、2001年11月14日に出願されたU.S.予備出願No.60/336,307および2002年7月31日に出願されたNo.60/399,882の優先権を主張する。

【発明の背景】

【0002】

【発明の分野】

【0003】

本発明は、患者の体内の所望される位置に注入されて移植片を形成し、その移植片が益剤の持続的な放出を生ずることのできるデポー組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、改善された剪断減粘運動および低い注入力を示すデポー組成物に関する。本発明は、また、益剤を患者に投与するためにデポー組成物を使用する方法に関する。

【関連技術の説明】

【0004】

生物分解性のポリマーは、長年にわたって医学的用途に使用されている。生物分解性のポリマーを構成するデバイスの例としては、縫合糸、外科用クリップ、ステープル、移植片および薬剤供給システムが挙げられる。これら生物分解性ポリマーの大半は、グリコリド、ラクチド、カプロラクトンおよびこれらのコポリマーに基づく。

【0005】

10

20

30

40

50

生物分解性のポリマーは、それらが加熱されて種々の形状、例えば、纖維、クリップ、ピン、フィルム等に成形される意味で熱可塑性であるのがよい。あるいは、これらは、架橋反応によって形成される熱硬化性の材料であってもよく、このことは、高温で流動性の液体を溶融または形成しないような高分子材料を導く。熱可塑性および熱硬化性生物分解性のポリマーは、多くの有用な生物・医学用途を有するが、ヒト、動物、鳥、魚および爬虫類を含め、種々の動物の身体におけるそれらの使用には、幾つかの重大な制限が存在する。

#### 【 0 0 0 6 】

熱可塑性または熱硬化性生物分解性のポリマーに組み込まれた薬剤を含有する固体の移植薬剤供給システムは、広く使用されて成功を納めている。このような移植片は、医師によって所望されるよりも大きいことがあり、場合によっては、このような移植片または薬剤供給システムを受容するために、患者の気が進まない切開を通して体内に挿入される必要がある。以下のU.S.特許Nos.5,456,679; 5,336,057; 5,308,348; 5,279,608; 5,234,693; 5,234,692; 5,209,746; 5,151,093; 5,137,727; 5,112,614; 5,085,866; 5,059,423; 5,057,318; 4,865,845; 4,008,719; 3,987,790および3,797,492は、このような薬剤供給システムの典型例であると考えられ、参考とすることによって本明細書に組み込む。これら特許は、益剤を供給するための溜めデバイス、浸透圧供給デバイスおよび脈動供給デバイスを開示している。

#### 【 0 0 0 7 】

小粒子、微細球またはマイクロカプセルのような薬剤供給システムを注入すると、薬剤供給システムを移植するために必要とされる切開を回避することができる。しかし、これらの材料は、必ずしも、生物分解性の移植片についての要求を満足するものではない。これら材料は、事実上、粒状物であり、ある種の人工器官に必要とされる構造的一体性を有する連続フィルムまたは固体移植片を形成せず、粒子は、凝集しやすく、かくして、それらの挙動は、予想することが難しい。ある程度流動性の存在するある種の体腔、例えば、口、歯周ポケット、眼または脛に挿入される時、これらの小粒子、微細球またはマイクロカプセルは、それらのサイズが小さく、かつ、不連続性があるので、維持されにくい。さらに、複雑である場合には、大きな手術をしないでも身体からマイクロカプセルまたは小粒子システムを取り除くことは、固体の移植片でよりもかなり困難である。さらに、これらのポリマーから製造され、かつ、体内に放出するための薬剤を含有する微細球またはマイクロカプセルの製造、貯蔵および注入性には問題が存在する。

#### 【 0 0 0 8 】

前述のチャレンジに答えるべく、種々の薬剤供給システム技術が開発されている。以下のU.S.特許Nos.5,990,194; 5,780,044; 5,733,950; 5,620,700; 5,599,552; 5,556,905; 5,278,201; 5,242,910および4,938,763; ならびに、PCT公開パンフレットW098/27962は、典型例であると考えられ、参考とすることによって本明細書に組み込む。これら特許は、溶剤および/または可塑剤を使用する注入可能な移植片についてのポリマー組成物を開示している。

#### 【 0 0 0 9 】

注入可能な移植片についてこれまで文献に記載されているポリマー組成物は、移植部位でポリマーの迅速な凝固を促進し、かつ、移植片からの薬剤の拡散を促進するために、水性体液に非常にまたは比較的溶解性である溶剤/可塑剤が使用されている。移植片を体内に置き、水性体液にさらす時水溶性ポリマー溶剤を使用するこのような高分子移植片への水の迅速な移動には、シリアルスな問題が存在する。迅速な水の吸収は、サイズおよび形状の不均一な気孔構造を有する移植片を生ずることが多い。典型的には、表面気孔は、 $1/3\text{m}\text{m}$ 以上移植表面から移植片に伸びる指様の気孔構造を取り、このような指様気孔は、移植片の表面で使用環境に開口している。内部気孔は、小さくなりやすく、使用環境に存在する体液にアクセスしにくい。迅速な水の吸収特性は、ポリマー組成物からの益剤の初期迅速放出によって発現される益剤の制御されない放出を生じ、益剤の“突発”に対応して、移植片から放出される。突発は、全てではないが、非常に短い時間、例えば、数時間～

10

20

30

40

50

1日か2日で放出される益剤の実質的な部分を生ずることが多い。このような作用は、特に、制御された供給が所望される場合、すなわち、2週間より長く、1月にわたって制御されて益剤が供給されるかまたは狭い治療ウインドーおよび過剰の益剤の放出が治療を受ける被検者に悪い結果をもたらす場合、または、治療を受ける被検者の体内における益剤、例えば、ホルモン等の自然に生ずる毎日の分布を擬似することが必要とされる場合の状況において許容不能であるかもしれない。

#### 【0010】

したがって、このようなデバイスが移植される時、指様の気孔は、移植片内部への水性体液の非常に迅速な吸収、続いて、有意な量の益剤および拡散の妨害されない益剤の使用環境への拡散の早速かつ迅速な溶解を可能とし、上記考察した突発的な作用を生じさせるのがよい。10

#### 【0011】

さらに、迅速な水の吸収は、硬化された移植片または硬化された皮膚を有する移植片を生じさせるように、早発のポリマー沈殿を生じさせかねない。益剤を含有するポリマーの内部気孔および多くの内部は、体液との接触を遮断され、益剤の放出の有意な減少は、わずかばかりの時間(“遅滞時間(lag time)”)では生じえない。その遅滞時間は、益剤の治療を受ける被検者への制御された持続的放出を表す観点から望ましくない。観察すると、益剤の突発は、移植後直ちに短時間で放出され、益剤が全くまたはほとんど放出されない遅滞時間が存在し、続いて、(益剤が突発後維持されると推定される)益剤の連続供給は、益剤の供給が停止するまで続く。20

#### 【0012】

突発を制御し、益剤の供給を調節および安定化させるための種々のアプローチが文献に記載されている。以下の特許U.S.特許Nos.6,130,200; 5,990,194; 5,780,044; 5,733,950; 5,656,297; 5,654,010; 4,985,404および4,853,218ならびにPCT公開パンフレットW098/27962が典型例であると考えられ、参考とすることによって本明細書に組み込む。幾つかの成功にも拘わらず、これらの方法は、移植によって有効に供給されるであろう多数の益剤について完全に満足するものではない。30

#### 【0013】

従来の溶剤基体のデポー組成物で遭遇するさらなる問題は、注入可能な組成物の粘度が、特に、高分子量ポリマーを使用する時は、比較的高く、したがって、この組成物を患者の体内に導入するために必要とされる注入力が非常に高いことである(例えば、U.S.特許N o.6,130,200参照)。しかし、注入後および計量分配期間中のデポーの一体性を維持し、ゲル中の益剤の所望される懸濁特性を促進するためには、高粘度のゲルが望ましい。30

#### 【0014】

この問題を検討するために、この分野の研究には、組成物の全体としての粘度を低下させるべく種々の方法、例えば、より低い分子量のポリマー、より低いポリマー対溶剤比および粘度低下を生ずる薬剤の使用等が挙げられる。例えば、Dunn et alに対するU.S.特許No.5,733,950; 5,780,044および5,990,194ならびに国際出願W098/27962参照。これら特許および刊行物は、より低い注入力がシリンジからのゲルを噴出させるために必要とされ、また、要求されるよりもより小さな針の使用によって被検者に実質的に不快感をより生じさせないように、剪断減粘性およびゲルのより許容可能な注入性を生じさせるチキソトロピーゲル組成物の形成を記載している。40

#### 【0015】

幾つかの成功にも拘わらず、従来文献に記載されているシステムは、完全に満足するものではない。例えば、これらのアプローチは、薬剤粒子の硬化；高い初期放出突発；比較的大量の乳化剤、例えば、組成物の合計重量の約1/3；溶剤の揮発性に関する製造上の問題；蛋白質およびペプチド剤の変性等を生じかねない。さらに、生物侵食性のポリマーが低分子量を有するという要件が製造的観点からかなり制限される。

#### 【0016】

ある種のシステムにて、適当なポリマー溶剤に溶解された生物分解性のポリマー；およ50

び、ある種の実施態様にて、チキソトロピー剤と混合され、実質的に有意に改善された剪断減粘性および、さらには、従来文献に記載されているデポーゲル配合物と比較して、さらに低い注入力を示すデポー組成物を生ずることが発見された。これらのデポー組成物は、エマルジョンを形成することなく改質された流動特性を有するが、なお、使用する時に、被検者にいやな不快感を与えないゲージを有する針および/またはカテーテルを介して容易に注入可能なチキソトロピー組成物を生ずる。また、ゲルにチキソトロピー特性を付与するこのような少量の薬剤の使用は、意図する治療効果について長時間にわたって益剤の必要量を減すことなくより小さなデポー体積および嵩を可能とする。

#### 【発明の概要】

##### 【0017】

本発明は、当分野における前述した必要性に係り、改善された剪断減粘性挙動を示すカテーテル注入可能なデポー組成物を提供し、それによって、さらに低い注入力および小さな径の(例えば、16ゲージ以上の)針および/またはカテーテルの使用を可能とする。特に、カテーテル注入可能なデポー組成物は、益剤の硬化を生ずることなく、剪断減粘性挙動および組成物均質性を高める。また、カテーテル注入可能なデポー組成物は、低い剪断力での組成物の高い粘度を維持しつつ、注入力を低下させ、かくして、組成物を変性しない。組成物は、初期突発作用を制限することなく、益剤の持続的な放出を提供し、ポリマー/溶剤比および生物侵食性のポリマーの分子量に関して配合柔軟性の改善を提供する。

##### 【0018】

1つの態様にて、本発明は、

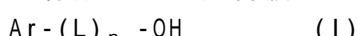
- (a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；
- (b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成し、その溶剤が芳香族アルコールである溶剤；
- (c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、
- (d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。

##### 【0019】

もう1つの態様にて、本発明は、

- (a) 生物侵食性の生物学的相容性のポリマー；
- (b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



を有する芳香族アルコールであり；

- (c) 上記式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分であり；

(d) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

- (e) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。

##### 【0020】

もう1つの態様にて、本発明は、

- (a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000、好ましくは、ほぼ5,000～ほぼ50,000、さらに好ましくは、ほぼ8,000～ほぼ30,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

- (b) 25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成す

10

20

30

40

50

るのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



を有する芳香族アルコール；

(c) 上記式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分であり；

(d) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(e) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。

#### 【0021】

もう1つの態様にて、本発明は、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性のポリマー；

(b) 芳香族アルコール、芳香族酸のエステル、芳香族ケトンおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が、25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。

#### 【0022】

もう1つの態様にて、本発明は、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000、好ましくは、ほぼ5,000～ほぼ50,000、さらに好ましくは、ほぼ8,000～ほぼ30,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 芳香族アルコール、芳香族酸のエステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が25にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在し、その芳香族アルコールが、構造式(I)：

を有し；

(c) 前記ポリマー溶液と混合されてチキソトロピー組成物を形成するのに有効であり、そのチキソトロピー剤が本質的に低級アルカノールからなる群より選択され、その量が溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満であるチキソトロピー量のチキソトロピー剤；および、

(d) 益剤；

を含むカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。

#### 【0023】

低級アルカノールは、2～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコールであり、例としては、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等が挙げられる。好ましいチキソトロピー剤は、エタノールである。本組成物は、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01重量%以上～15重量%以下のエタノール量を含むのがよい。本組成物は、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.1重量%以上～5重量%以下のエタノール量を含むのがよい。本組成物は、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.5重量%以上～5重量%以下のエタノール量を含むのがよい。

#### 【0024】

もう1つの態様にて、本発明は、カテーテル注入可能なデポー組成物であって、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

10

20

30

40

50

(b) 25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する芳香族アルコール；および、

(c) 益剤；

を含み、

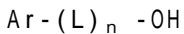
(d) その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物に係る。

#### 【0025】

もう1つの態様にて、本発明は、カテーテル注入可能なデポー組成物であって、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000、好ましくは、ほぼ5,000～ほぼ50,000、さらに好ましくは、ほぼ8,000～ほぼ30,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 25 にて水混和性5%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：



を有する芳香族アルコール；

(c) 上記式中で、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分であり；かつ、

(d) 益剤；

を含み、

その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物に係る。

#### 【0026】

もう1つの態様にて、本発明は、カテーテル注入可能なデポー組成物であって、

(a) 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；

(b) 芳香族酸のエステル、芳香族ケトンおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶剤であり、前記溶剤が、25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する溶剤；

(c) 水混和性7%以下を有する有効なチキソトロピー量の芳香族アルコール；および、

(d) 益剤を含み、

(e) その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物に係る。

#### 【0027】

もう1つの態様にて、本発明は、

(a) ほぼ5重量%～ほぼ90重量%の重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000、好ましくは、ほぼ5,000～ほぼ50,000、さらに好ましくは、ほぼ8,000～ほぼ30,000を有する生物分解性の生物学的相容性乳酸基体ポリマー；

(b) 芳香族酸のエステルであり、前記エステルが25 にて水混和性7%以下を有し、前記ポリマーを可塑化してそれとゲルを形成するのに有効な量存在する芳香族酸のエステル；

(c) 水混和性7%以下を有する有効なチキソトロピー量の芳香族アルコールであり、その芳香族アルコールが、構造式(I)：〔式中、Ar、n およびLは、上記定義した通りである。〕

を有し；かつ、

(d) 益剤；

を含み、

(e) その組成物が1価の低級アルカノールを含まない組成物に係る。

#### 【0028】

もう1つの態様にて、本発明は、被検者の体表面下に上記したカテーテル注入可能な組成物を移植することを含む被検者に益剤を局所または全身投与する方法を含む。好ましくは、本システムは、被検者に移植後最初の24時間以内粘性のゲルの中に存在する益剤の40重量%以下を放出する。さらに好ましくは、移植後最初の24時間以内に30重量%以下の益剤が放出され、移植された組成物は、突発指數12以下、好ましくは、8以下を有する。

#### 【0029】

もう1つの態様にて、本発明は、被検者に液剤を局所または全身投与する方法であって

10

20

30

40

50

- (1) 上記したカテーテル注入可能なデポー組成物を有するカテーテルを用意し；  
 (2) 被検者内の前記被検者部位にてデポー組成物を供給し；  
 (3) その部位にて移植片を形成して、その移植片がその部位にて益剤の持続的な放出を生ずる；  
 各工程を含む方法を含む。

## 【0030】

もう1つの態様にて、本発明は、上記したようなカテーテル注入可能なデポー組成物およびそのようなデポー組成物を投与する方法であって、粘性のゲルが、さらに、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリカプロラクトン類、ポリ無水物類、ポリアミン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサンノン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリホスホエステル類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、スクシネット類、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸類)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、ポリホスホエステル類、ポリサッカライド類、キチン、キトサン、ヒアルロン酸；および、これらのコポリマー類、ターポリマー類および混合物からなる群より選択されるポリマーを含む組成物および方法に係る。好ましい実施態様にて、ポリマーは、乳酸基体のポリマーである。好ましくは、ポリ乳酸ポリマーは、重量平均分子量ほぼ1,000～ほぼ120,000；好ましくは、ほぼ5,000～ほぼ50,000；さらに好ましくは、ほぼ8,000～ほぼ30,000を有するのがよい。

10

20

30

40

50

## 【0031】

好ましい実施態様にて、溶剤は、芳香族アルコール；アリール酸の低級アルキルおよびアラルキルエステル類；アリール、アラルキルおよび低級アルキルケトン類；および、クエン酸の低級アルキルエステル類から選択される。好ましくは、溶剤は、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートおよびエチルベンゾエートから選択される。好ましい実施態様にて、組成物は、25にて7重量%より大の水混和性を有する溶剤を含まない。好ましくは、溶剤は、水混和性7重量%未満、さらに好ましくは、5重量%未満、さらに好ましくは、3重量%未満を有する。

## 【0032】

もう1つの態様にて、本発明は、上記したようなカテーテル注入可能なデポー組成物およびそのような組成物の投与方法であり、その益剤が、薬剤、蛋白質類、酵素類、ホルモン類、ポリヌクレオチド類、核蛋白質類、ポリサッカライド類、グリコ蛋白質類、リボ蛋白質類、ポリペプチド類、ステロイド類、鎮痛剤、局所麻酔剤、抗生物質、化学療法剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗増殖剤、抗有糸分裂剤、血管形成剤、抗凝血剤、線維素溶解剤、成長因子、抗体、眼薬および代謝物質；ならびに、それらの類縁体、誘導体およびフラグメント；およびこれらの種の精製され、単離された組み換え体および化学的に合成される異類から選択される組成物および方法に係る。好ましい実施態様にて、益剤は、ヒト成長ホルモン、メチオニン-ヒト成長ホルモン；デスフェニルアラニンヒト成長ホルモン、アルファー、ベータまたはガンマ-インターフェロン、エリスロポイエチン、グルガコン、カルシトニン、ヘパリン、インターロイキン-1、インターロイキン-2、因子VIII、因子IX、黄体ホルモン、リラキシン、卵胞刺激ホルモン、心房性ナトリウム排泄増加性因子、フィルグラスチム表皮成長因子(EGFs)、血小板誘導成長因子(PDGFs)、インスリン様成長因子(IGFs)、線維芽成長因子(FGFs)、形質転換成長因子(TGFs)、インターロイキン(ILs)、コロニー刺激因子(CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、インターフェロン(IFNs)、内皮成長因子(VEGF、EGFs)、エリスロ蛋白質(EPOs)、アンギオポイエチン(ANGs)、胎盤誘発成長因子(PIGFs)および低酸素誘発転写調節剤(HIFs)である。好ましくは、益剤は、ポリマー、溶剤および益剤合計量の0.1～50重量%の量存在する。好ましい実施態様にて、益剤は、粘性ゲルに分散または溶解された粒子の形であり、益剤は、平均粒子サイズ0.1～250μを有する粒子の形である。ある種の好ましい実施態様にて、益剤は、粒子がさらに安定剤、增量剤、キレート剤および緩衝剤からなる群より選択される構成成分を含む粒子の形である。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0033】

概観および定義：

本発明は、患者の体内に移植後移植された持続性放出益剤供給システムとして働くカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。特に、本発明は、改善された剪断減粘性拳動および低い注入力を示すカテーテル注入可能なデポー組成物に係る。低剪断応力で組成物の粘度を高く維持することにより、組成物が変性されることなく維持される。本発明は、また、益剤を患者に投与するためにカテーテル注入可能なデポー組成物を使用する方法に係る。カテーテル注入可能なデポー組成物は、生物侵食性の生物学的相容性ポリマー；25にて7%以下、好ましくは、25にて5%以下の水混和性を有し、その溶剤が、芳香族アルコール、芳香族酸エステルおよび芳香族ケトンからなる群より選択される溶剤；および、益剤より形成されるゲルである。ある種の実施態様にて、カテーテル注入可能なデポー組成物は、さらに、チキソトロピー組成物を形成するために有効なポリマー溶液と混合されるチキソトロピー量のチキソトロピー剤を含み、そのチキソトロピー剤が、本質的に低級アルコール類からなる群より選択され、その量が、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満である。

## 【0034】

本組成物は、移植システムを取り囲む水性環境からの水の移動を制限することによる益剤の持続された放出を生じ、かくして、長時間にわたって益剤を供給する。水の吸収は、水不混和性の芳香族アルコールにより制御される。本組成物のポリマーが生物侵食性であるので、本移植システムは、液剤が移植片から枯渇された後に手術により取り除く必要がない。

## 【0035】

概して、本発明の組成物は、ゲル様であり、移植の際および薬剤供給の間、なお、それが硬化する際を通して、実質的に、均質な非多孔質構造を形成する。さらに、ポリマーゲル移植片は、水性環境に賦される時、緩やかに硬化し、硬化された移植片は、ガラス転移温度 $T_g$ が37以下で、ゴム状の(非硬質)組成物を維持するのがよい。

## 【0036】

これら組成物中の芳香族アルコールそれ自体がチキソトロピー剤として作用し、かくして、剪断減粘性および組成物均質性を実質的に増加させないので、通常、さらなるチキソトロピーを導入する必要がない。しかし、幾つかの実施態様にて、剪断減粘性および/または均質性は、さらなるチキソトロピー剤を配合することによって、さらに改善され(それによって、放出特性が改善される)。これに関して、これら組成物中の芳香族アルコールそれ自体がチキソトロピー剤として作用しないので、本明細書で記載するチキソトロピー組成物を形成するのに有効なポリマー溶液と混合されるチキソトロピー量のチキソトロピー剤を加えると、従来文献に記載されているデポー組成物と比較して、実質的に驚くほど実質的に有意に改善された剪断減粘性拳動と、さらに低下された注入力を有するカテーテル注入可能なデポー組成物を提供する。幾つかの実施態様にて、多孔質形成剤と益剤の溶解度調節剤を移植システムに加えると、本発明の益剤を変化させることのない典型的な薬学的賦形剤およびその他の添加剤と合わさって移植システムからの所望される放出特性を生じさせる。

## 【0037】

本明細書の好ましい組成物は、益剤を水に飽和させ、それによって、益剤のゼロ次放出を加速するのに必要とされるより高いレベルでポリマー内に益剤を負荷可能とする。さらに、好ましい実施態様は、ゲルが移植24時間以上後の期間非硬質を維持するように、37未満であるガラス転移温度を有する粘性ゲルを生ずる。

## 【0038】

本発明を記載し特許請求するのに、以下の術語は、以下に記載する定義に従い使用されるであろう。

単数は“a”、“an”で表し、“the”は、特に明瞭に定義されない限り、複数の指示対

10

20

30

40

50

象を含む。かくして、例えば、“溶剤(a solvent)”は、単数の溶剤および2つ以上の異なる溶剤の混合物を含み、“益剤(a beneficial agent)”とは、単数の益剤および2つ以上の異なる液剤の組み合わせを含み、“芳香族アルコール(an aromatic alcohol)”とは、単数の芳香族アルコールおよび2つ以上の異なる芳香族アルコールの混合物を含む等である。

#### 【0039】

“益剤(beneficial agent)”という用語は、所望される有益性に影響を及ぼし、単独あるいはその他の薬学的賦形剤または不活性な成分との組み合わせにて、ヒトまたは動物に投与する際の作用に影響を及ぼす薬剤を意味することが多い。

#### 【0040】

本明細書で使用する場合、“ポリヌクレオチド”という用語は、いずれかの鎖長を有するヌクレオチオド、リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドの高分子をいい、二重鎖および单鎖のDNAおよびRNAが挙げられる。当分野で公知のいずれのタイプの修飾、置換およびヌクレオチド間修飾も含まれる。

#### 【0041】

本明細書で使用する場合、“組み換えポリヌクレオチド”という用語は、その起始または手技による、そのゲノム、cDNA、半合成または合成起源のポリヌクレオチドをいい：事实上、それと結合される全部または一部のポリヌクレオチドに関連するものではなく；事实上、それが結合されるもの以外のポリヌクレオチドもをいい；または、天然に存在しないものをもいう。

#### 【0042】

本明細書で使用する場合、“ポリペプチド”という用語は、例えば、ペプチド類、オリゴペプチド類および蛋白質を含むアミノ酸類のポリマーおよびその誘導体、類縁体およびフラグメント；および、天然産および非天然産の当分野公知のその他の修飾体をいう。

#### 【0043】

本明細書で使用する場合、“精製される”および“単離される”という用語は、ポリペプチドまたはヌクレオチド鎖をいう時、その他の同タイプの生物学的巨大分子が実質的に存在することなく、示した分子が存在することを意味する。本明細書で使用される“精製された”という用語は、同タイプの生物学的巨大分子の少なくとも75重量%、さらに好ましくは、少なくとも85重量%、なおさらには、少なくとも95重量%、最も好ましくは、少なくとも98重量%が存在することを意味する。

#### 【0044】

“AUC”という用語は、組成物の移植の時間対移植後の時間“t”によって測定した、被検者中の益剤の血漿濃度を時間に対してプロットすることによる被検者にてのインビオ検定より得られる曲線下の面積を意味する。時間tは、益剤の被検者に対する供給時間に対応する。

#### 【0045】

“突発指数(burst index)”という用語は、益剤の全身供給を意図する個々の組成物について、(i)第1の時間( $t_1$ )における時間数で割った被検者への組成物の移植後の第1の時間について計算されるAUC ÷ (ii)供給時間( $t_2$ )の合計における時間数で割った益剤の供給時間について計算されるAUCで表される商を意味する。例えば、24時間での突発指数は、(i)時間数24で割った被検者への組成物の移植後の最初の24時間について計算されるAUC ÷ (ii)供給時間の合計時間の時間数で割った益剤の供給時間について計算されるAUCで表される商である。

#### 【0046】

“溶解されるかまたは分散された”という語句は、ゲル組成物にて益剤の存在を達成するあらゆる手段を包含し、溶解、分散、懸濁等が挙げられる。

“全身的”という用語は、益剤の被検者への供給または投与に関して、その益剤が被検者の血漿にて生物学的に有意なレベルで検知可能であることを意味する。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

“局所的”という用語は、益剤の被検者への供給または投与に関して、その益剤が被検者の局所部位に供給されるが、被検者の血漿にて生物学的に有意なレベルで検知可能ではないことを意味する。

#### 【0048】

“ゲルビヒカル”という用語は、益剤が存在することなく、ポリマーと溶剤との混合物によって形成される組成物を意味する。

“長時間”という用語は、本発明の移植片からの益剤の放出が、概して、1週間以上、好ましくは、約30日以上にわたるであろう時間を意味する。

#### 【0049】

“初期突発”という用語は、本発明の個々の組成物に関して、(i)移植後の予め決められた初期時間に組成物から放出される益剤の重量 ÷ (ii)移植された組成物から供給されるはずである益剤の合計量によって得られる商を意味する。初期突発は、移植片の形状および表面積に依存して変化するかもしれないことを理解するべきである。したがって、本明細書にて記載する初期突発に関するパーセンテージおよび突発指数は、組成物の標準的なシリングにより分取される形で試験される組成物に適用することを意図するものである。

#### 【0050】

“溶解度調節剤”という用語は、益剤に関して、調節剤の不在における益剤の溶解度から、ポリマー溶剤または水に関して、益剤の溶解度を変化させるであろう薬剤を意味する。調節剤は、溶剤または水への益剤の溶解度を増加または低下させることができる。しかし、非常に水溶性の益剤の場合、溶解度調節剤は、概して、益剤の水に対する溶解度を低下させる調節剤であろう薬剤であろう。益剤溶解度調節剤の効果は、例えば、複合体の形成により、溶解度調節剤の溶剤との、または、益剤それ自体とのあるいはその両方との相互作用により生ずるかもしれない。そのためには、溶解度調節剤が益剤に“関する”時、生ずるかもしれないこのような全ての相互作用または形成を意図する。溶解度調節剤は、粘性ゲルとの組み合わせ以前に、益剤と混合してもよく、あるいは、適宜、益剤の添加前に、粘性のゲルに加えてもよい。

#### 【0051】

“被検者”および“患者”という用語は、本発明の組成物の投与に関し、動物またはヒトを意味する。

あらゆる溶剤は、少なくとも分子レベルで、極わずか、水に溶解性(すなわち、水と混和性)であろうから、本明細書で使用する“不混和性”という用語は、溶剤の7重量%以下、好ましくは、5重量%以下が水に溶解性または水と混和性であることを意味する。これを開示するために、溶剤の水への溶解度の値は、25にて決定されると考えられる。報告されている溶解度値は、必ずしも同一条件で行われていないので、本明細書で挙げる範囲または上限としての水との重量%混和性または溶解性の溶解度の限界は、絶対的ではないかもしれない。例えば、水への溶剤溶解度についての上限が、ここで“7重量%”と挙げられるが、溶剤についてのさらなる制限がない場合、溶剤“トリアセチン”は、水溶解度7.17グラム/100ml水と報告されており、7%の限度内に含まれると考えられる。本明細書で使用される7重量%未満を有する水への溶解度限界とは、溶剤トリアセチンまたはトリアセチン以上の水への溶解度を有する溶剤を含まない。

#### 【0052】

“生物侵食性”という用語は、in situで、徐々に分解、溶解、加水分解および/または侵食される材料をいう。ここで、概して、“生物侵食性”ポリマーは、加水分解性であり、加水分解を通じて始めてin situで生物侵食性であるポリマーである。

#### 【0053】

“チキソトロピー(thixotropic)”という用語は、機械的力、例えば、剪断力の負荷の際に、液化するかまたは少なくとも見掛け上の粘度の減少を示すことのできるゲル組成物をいうその慣用的な意味において使用される。低下の程度は、一部、剪断力に賦した時のゲルの剪断速度の関数である。剪断力が取り除かれる時、チキソトロピーゲルの粘度は、それが剪断力に賦される以前に示す粘度とほぼ同等に回復する。したがって、チキソトロ

10

20

30

40

50

ピーゲルは、シリンジから注入される時、注入プロセスの間にその粘度を一時的に低下させる剪断力に賦すことができる。注入プロセスが完了する時、剪断力は、取り除かれ、そのゲルは、その以前の状態に非常に近く回復する。

#### 【0054】

本明細書で使用する“チキソトロピー剤”は、それが含有される組成物のチキソトロピーを増大させるものであり、剪断減粘性を増進させ、低い注入力の使用を可能とする。

本発明のポリマー、溶剤およびその他の薬剤は、“生物学的相容性”である必要があり；すなわち、それらは、使用環境にて、刺激、炎症または壞死を生じてはならない。使用環境は、流体環境であり、皮下、筋肉内、血管内(高/低流)、心筋内、外膜、腫瘍内または大脳内部、創傷部位、密着結合空間もしくはヒトまたは動物の体腔が挙げられる。

10

#### 【0055】

以下の定義は、本明細書に記載する分子構造に適用する：

本明細書で使用する場合、“式を有する”または“構造を有する”という語句は、制限することを意図するものではなく、“含む(comprising)”という用語が一般に使用されるのと同様に使用される。

#### 【0056】

本明細書で使用する“アルキル”という用語は、必ずしもというわけではないが、典型的には、1～約30炭素原子を含有する飽和された炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、オクチル、デシル等；および、シクロアルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル等をいう。概して、必ずというわけではないが、ここでのアルキル基は、1～約12個の炭素原子を含有する。用語“低級アルキル”とは、1～6個の炭素原子、好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルキル基を指す。“置換されたアルキル”とは、1つ以上の置換基で置換されたアルキルをいい、“ヘテロ原子-含有アルキルおよび“ヘテロアルキル”という用語は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置換されたアルキルをいう。特に断らない限り、“アルキル”および“低級アルキル”という用語は、直鎖、分岐鎖、環式、未置換、置換および/またはヘテロ原子含有アルキルまたは低級アルキルを含む。

20

#### 【0057】

本明細書で使用する“アリール”という用語は、特に断らない限り、1個の芳香族環または互いに縮合されるか、共有結合されるか、または、共通の基、例えば、メチレンまたはエチレン部分に結合されている多数の芳香族環を含有する芳香族置換基をいう。好ましいアリール基としては、1個の芳香族環または2個の縮合されるかまたは結合された芳香族環、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、ベンゾフェノン等が挙げられ、最も好ましいアリール基は、単環式である。“置換されたアリール”とは、1個以上の置換基で置換されたアリール部分をいい、“ヘテロ原子含有アリール”および“ヘテロアリール”とは、少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置換されたアリールをいう。特に断らない限り、“アリール”という用語は、ヘテロアリール、置換されたアリールおよび置換されたヘテロアリール基を包含する。

30

#### 【0058】

“アラルキル”という用語は、アリール基で置換されたアルキル基をいい、ここで、アルキルおよびアリールは、上記定義した通りである。“ヘテロアラルキル”という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。特に断らない限り、“アラルキル”という用語は、ヘテロアラルキルおよび置換されたアラルキルならびに未置換のアラルキル基を含む。概して、本明細書での“アラルキル”という用語は、アリール置換された低級アルキル基、好ましくは、フェニル置換された低級アルキル基であり、例えば、ベンジル、フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル等が挙げられる。

40

#### 【0059】

“ヘテロ原子含有ヒドロカルビル基”におけるような“ヘテロ原子含有”という用語は、1つ以上の炭素原子が炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素、硫黄、リンまたはケイ素で置換されている分子または分子フラグメントをいう。同様に、“ヘテロ環式”という用

50

語は、ヘテロ原子含有である環式置換基をいい、“ヘテロアリール”という用語は、ヘテロ原子含有であるアリール置換基をいう等。

#### 【0060】

前述の定義の幾つかにて言及したように、“置換されたアルキル”、“置換されたアリール”等におけるような“置換された”とは、アルキルまたはアリール部分にて、それぞれ、炭素原子に結合された少なくとも1つの水素原子が1つ以外の非妨害置換基、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ、チオ、アミノ、ハロ等で置換されていることを意味する。

#### 【0061】

##### I. カテーテル注入可能なデポー組成物：

前述したように、長期間にわたって益剤を供給するためのカテーテル注入可能なデポー組成物は、そのデポーを被検者に注入する前に粘性のゲルとして形成するのがよい。粘性のゲルは、益剤がデポーから経時的に放出されるように、益剤を支持し、低い初期突発を有する等の益剤のふさわしい供給特性を付与する。

#### 【0062】

本発明のポリマー、溶剤およびその他の薬剤は、生物学的相容性である必要があり；すなわち、これらは、使用環境にて刺激または壞死を生じない必要がある。使用環境としては、液体環境であり、皮下、筋肉内、血管内(高/低流)、心筋内、外膜、腫瘍内または大脳内部、創傷部位、密着結合空間もしくはヒトまたは動物の体腔が挙げられる。ある種の実施態様にては、益剤は、全身的な副作用を回避または最小とするために、局所的に投与するのがよい。益剤を含有する本発明のゲルは、所望される位置、例えば、皮下、筋肉内、血管内、心筋内、外膜、腫瘍内または大脳内部、創傷部位、密着結合空間もしくはヒトまたは動物の体腔に直接注入/移植してもよく、その所望される位置に塗膜として塗布してもよい。

#### 【0063】

典型的には、粘性のゲルは、デポーとして益剤-粘性ゲル組成物で予め満たした標準的な皮下注射シリンジ、カテーテルまたは套管針から注入されるであろう。注入は、注入が皮下、筋肉内、血管内(高/低流)、心筋内、外膜、腫瘍内または大脳内部、創傷部位、密着結合空間もしくはヒトまたは動物の体腔である時、被検者の不快感を減らすために、最小サイズの針(すなわち、最小径)またはカテーテルを使用して行うのが好ましいことが多い。16ゲージ以上、好ましくは、20ゲージ以上、さらに好ましくは、22ゲージ以上、なおさらには、24ゲージ以上の範囲の針またはカテーテルを通してゲルを注入することができる望ましい。高粘度のゲル、すなわち、粘度約100ポアーズ以上を有するゲルでは、20~30ゲージ範囲の針を有するシリンジからゲルを分取するための注入力は、注入を手動でする時には、困難かまたは到底不可能である。同時に、高粘度のゲルは、注入後および分取の間デポーの一体性を維持することが望ましく、また、ゲル中の益剤の所望される懸濁特性を増進することが望ましい。

#### 【0064】

チキソトロピーゲルは、剪断力に賦される時、低下された粘度を示す。低下の程度は、剪断力に賦される時、一部、剪断速度の関数である。剪断力が取り除かれる時、チキソトロピーゲルの粘度は、それが剪断力に賦される前に示したとほぼ同等の粘度に回復する。したがって、チキソトロピーゲルは、シリンジまたはカテーテルから注入される時、剪断力に賦され、これにより、注入プロセス間に、その粘度が一時的に低下する。注入プロセスが完了する時、剪断力は、取り除かれ、ゲルは、その以前の状態に非常に近く回復する。

#### 【0065】

カテーテル注入可能な組成物の有意な剪断減粘性は、針またはカテーテルを介して、体の外部および/または内部表面上で種々の部位に最小量の益剤を観血的に供給可能とする。さらに、針または注入カテーテルを通しての注入は、所望される位置にて組成物の望ましい量の正確な投与を可能とし、供給部位にてデポーゲル組成物を有意に保持し、投与部位からの益剤の持続的供給を生じさせる。ある種の実施態様にて、注入カテーテルは、組

10

20

30

40

50

成物の正確な供給を助けるために、計量デバイスまたはさらなるデバイスを備えてもよい。

【0066】

ポリマー溶剤およびポリマーによって形成される粘性ゲルにチキソトロピー特性を付与する薬剤が含まれていてもよいポリマーおよびポリマー溶剤の組成物は、上記した所望される特性を付与する。注入されるべきデポーの嵩および体積を必要に増大させないほど十分に少ない量のチキソトロピー剤を使用することがさらに望ましい。これに関して、チキソトロピー剤、すなわち、低級アルカノール類、特に、エタノールがポリマー溶剤でないことが望ましい。以下、さらに十分に記載するように、生物分解性のポリマー類、好ましくは、乳酸基体のポリマーおよび適当なポリマー溶剤から粘性ゲルとして形成されるポリマーデポーに、少量の低級アルカノール類、特に、エタノールを加えると、本明細書で記載する発明の組成物にて前述の望ましい特性を生ずる。

【0067】

A. 生物侵食性の生物学的相容性ポリマー：

本発明の方法および組成物に関して有用であるポリマーは、生物侵食性である、すなわち、これらは、患者の体の水性流体内で、徐々に、加水分解し、溶解し、物理的に侵食されるかまたは分解する。概して、ポリマーは、加水分解または物理的侵食の結果として生物侵食されるが、主たる生物侵食プロセスは、典型的には、加水分解である。

【0068】

このようなポリマーとしては、ポリラクチド類、ポリグリコリド類、ポリラクトン類、ポリ無水物、ポリアミン類、ポリウレタン類、ポリエステルアミド類、ポリオルトエステル類、ポリジオキサン類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリカーボネート類、ポリホスホエステル類、ポリオキサエステル類、ポリオルトカーボネート類、ポリホスファゼン類、スクシネート類、ポリ(リンゴ酸類)、ポリ(アミノ酸類)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキセルロース、キチン、キトサン、ヒアルロン酸；および、これらのコポリマー類、ターポリマー類および混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0069】

現在のところ、好ましいポリマーは、ポリラクチド類、つまり、乳酸のみを基体とするか、または、乳酸、グリコール酸および/またはカプロラクトンを基体とするコポリマーであってもよく、乳酸基体のポリマーであり、これらは、本発明に従い達成することのできる有益な結果に実質的に悪影響を及ぼさないその他の少量のコモノマー類を含んでもよい。本明細書で使用する場合、“乳酸”という用語は、異性体L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸およびラクチドを含み、他方、“グリコール酸”という用語は、グリコリドを含む。ポリラクチドポリマー(一般的にPLAと称す)；ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)コポリマー(一般的にPLGAと称す)；および、ポリ(カプロラクトン-コ-乳酸)(PCL-co-LA)からなる群より選択されるポリマーが最も好ましい。ポリマーは、乳酸/グリコール酸のモノマー比約100:0～約15:85、好ましくは、約75:25～約30:70、さらに好ましくは、約60:40～約40:60を有するのがよく、特に有用なコポリマーは、乳酸/グリコール酸のモノマー比約50:50を有する。

【0070】

ポリ(カプロラクトン-コ-乳酸)(PCL-co-LA)ポリマーは、カプロラクトン/乳酸のコモノマー比約10:90～約90:10；約50:50～好ましくは、約35:65～約65:35；さらに好ましくは、約25:75～約75:25を有する。ある種の実施態様にて、乳酸基体ポリマーは、約0%～約90%のカプロラクトン、約0%～約100%の乳酸、約0%～約60%のグリコール酸のブレンドを含む。

【0071】

乳酸基体のポリマーは、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)により測定して、数平均分子量約1,000～約120,000、好ましくは、約5,000～約50,000、さらに好ましくは、約8,000～約30,000を有する。従来のポリマー-基体の注入可能なデポーと対照的に、本発明は、

10

20

30

40

50

組成物の芳香族アルコールが高分子量ポリマーとさえ優れた剪断減粘性を生ずる限り、より大きな高分子量のポリマーの使用を可能とする。前述のU.S.特許No.5,242,910に示されているように、ポリマーは、U.S.特許No.4,443,340の教示に従い製造することができる。これとは別に、乳酸-基体のポリマーは、U.S.特許No.5,310,865に記載されている技術に従い、乳酸からまたは乳酸(またはさらなるコモノマーの有無で)乳酸とグリコール酸との混合物から直接製造することもできる。これら特許の全てのコンテンツは、参考とすることによって組み込む。適した乳酸-基体のポリマーは、市販入手可能である。例えば、分子量8,000、10,000、30,000および100,000を有する50:50の乳酸:グリコール酸コポリマーは、以降に記載するように、Boehringer Ingelheim(Petersburg, VA)、Medisorb Technologies International L. P.(Cincinnati, OH)およびBirmingham Polymers, Inc.(Birmingham, AL)より市販入手可能である。

## 【0072】

ポリマーの例としては、ポリ(D,L-ラクチド)Resomer<sup>R</sup>(ここで、および以降において、上付きRは、登録商標を表す)L104、PLA-L104、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50:50 Resomer<sup>R</sup>RG502、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50:50 Resomer<sup>R</sup>RG502H、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50:50 Resomer<sup>R</sup>RG503、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50:50 Resomer<sup>R</sup>RG506、ポリL-ラクチド(MW2,000(Resomer<sup>R</sup>L206、L207、Resomer<sup>R</sup>L209、Resomer<sup>R</sup>L214))；ポリD,L-ラクチド(Resomer<sup>R</sup>R104、Resomer<sup>R</sup>R202、Resomer<sup>R</sup>R203、Resomer<sup>R</sup>R206、Resomer<sup>R</sup>R207、Resomer<sup>R</sup>R208)；ポリL-ラクチド-コ-ラクチド90:10(Resomer<sup>R</sup>LR209)；ポリグリコリド(Resomer<sup>R</sup>G205)；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド50:50(Resomer<sup>R</sup>RG504H、Resomer<sup>R</sup>RG504、Resomer<sup>R</sup>RG505)；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド75:25(Resomer<sup>R</sup>RG755、Resomer<sup>R</sup>RG756)；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド(Resomer<sup>R</sup>RG858)；ポリL-ラクチド-コ-トリメチレンカーボネート70:30(Resomer<sup>R</sup>LT706)；ポリジオキサン(Resomer<sup>R</sup>RGX210)(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0073】

さらなる例としては、D,L-ラクチド/グリコリド100:0(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 100DL High、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 100DL Low)；DL-ラクチド/グリコリド85/15(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 8515 DL High、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 8515 DL Low)；DL-ラクチド/グリコリド75/25(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 7525 DL High、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 7525 DL Low)；DL-ラクチド/グリコリド65/35(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 6535 DL High、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 6535 DL Low)；DL-ラクチド/グリコリド54/46(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 5050 DL High、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 5050 DL Low)；および、DL-ラクチド/グリコリド54/46(MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 5050 DL 2A(3)、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 5050 DL 3A(3)、MEDISORB<sup>R</sup>Polymer 5050 DL 4A(3))(Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH)；ならびに、ポリD,L-ラクチド-コ50:50；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド65:35；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド75:25；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド85:15；ポリD,L-ラクチド；ポリL-ラクチド；ポリグリコリド；ポリカプロラクトン；ポリDL-ラクチド-コ-カプロラクトン25:75および、ポリDL-ラクチドコ-カプロラクトン75:25(Birmingham Polymers Inc., Birmingham, AL)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0074】

生物学的相容性ポリマーは、ゲル組成物中に、約5～約90重量%、好ましくは、約10～約85重量%、好ましくは、約15～約80重量%、好ましくは、約20～約75重量%、好ましくは、約30～約70重量%、典型的には、約35～約65重量%粘性ゲルの範囲の量ゲル組成物中に存在し、前記粘性ゲルは、生物学的相容性のポリマーと25にて水混和性7重量%未満を有する溶剤との合計量を占める。溶剤は、移植可能かまたは粘性のゲルを生成させるために、以降に記載する量、ポリマーに加えられるであろう。ここでも、溶剤と本明細書に記載するチキソトロピー剤との組み合わせは、従来達成可能な範囲よりもはるかに広い範囲のポリマー/溶剤比を達成可能とする。

## 【0075】

10

20

30

40

50

**B. 溶剤：**

本発明のカテーテル注入可能なデポー組成物は、生物侵食性ポリマー、チキソトロピー剤および益剤以外に、25 にて水混和性7重量%未満を有する水不混和性溶剤を含有する。もう1つの実施態様にて、本発明のカテーテル注入可能なデポー組成物は、生物侵食性ポリマーと益剤以外に水不混和性の芳香族アルコールを含有し、その組成物は、チキソトロピー剤、例えば、1価低級アルコールを含まない。この実施態様にて、芳香族アルコールは、溶剤およびチキソトロピー剤として働き、生物侵食性のポリマーの溶解を促進し、また、注入の際の剪断減粘性拳動を増進する。好ましくは、本明細書に記載する組成物は、また、25 にて7重量%より大の水混和性を有する溶剤を含まない。

**【0076】**

10

溶剤は、生物学的相容性である必要があり、ポリマーと粘性ゲルを形成し、水の移植片への吸収を制限する。適した溶剤は、上記したように、移植片により水の吸収を実質的に制限し、水に不混和性であることを特徴とするのがよく、すなわち、水への溶解度または混和性せいぜい7重量%を有する。好ましくは、芳香族アルコールの水溶解度は、5重量%以下、さらに好ましくは、3重量%以下、なおさらに好ましくは、1重量%以下である。最も好ましくは、芳香族アルコールの水溶解度は、0.5重量%以下である。好ましい実施態様にて、溶剤は、芳香族アルコール、芳香族酸のエステル類、芳香族ケトン類およびこれらの混合物からなる群より選択される。

**【0077】**

20

水混和性は、以下のように実験的に決定してもよい：水(1~5g)を、制御された温度、約25 で空の透明な容器内に入れ、秤量し、候補溶剤を滴下する。溶液を渦巻かせて、相分離を観察する。相分離の観察により決定して飽和点に到達したように見える時、溶液を一晩放置し、次の日に再チェックする。相分離の観察により決定して、溶液がなお飽和である場合に、添加した溶剤のパーセント(w/w)を決定する。あるいは、さらなる溶剤を追加して、このプロセスを繰り返す。溶解度または混和性は、添加した溶剤の総重量 ÷ 溶剤 / 水混合物の最終重量によって決定される。溶剤混合物を使用する時、これらは、水に加える前に予め混合する。

**【0078】**

30

芳香族アルコールは、構造式(I)：



[式中、Arは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール基であり、nは、0または1であり、Lは、結合部分である。]

を有する。好ましくは、Arは、単環式アリールまたはヘテロアリール基であり、1つ以上の非妨害置換基、例えば、ヒドロキシル、アルコキシ、チオ、アミノ、ハロ等で置換されていてもよい。さらに好ましくは、Arは、未置換の5-または6-員アリールまたはヘテロアリール基、例えば、フェニル、シクロペンタジエニル、ピリジニル、ピリマジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル等である。下付き“n”は、0または1であり、結合部分Lが存在しても存在しなくともよいことを意味する。好ましくは、nは、1であり、Lは、概して、低級アルキレン結合、例えば、メチレンまたはエチレンであり、この結合は、ヘテロ原子、例えば、O、NまたはSを含んでもよい。最も好ましくは、芳香族アルコールがベンジルアルコールとなるように、Arは、フェニルであり、nは1であり、Lは、メチレンである。

40

**【0079】**

50

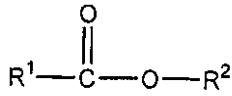
芳香族酸エステルまたはケトンは、生物学的相容性である必要があり、ポリマーと粘性ゲルを形成し、移植片への水の吸収を制限する必要がある。芳香族アルコールと同様、適した芳香族酸エステル類およびケトン類は、上記したように、移植片による水の吸収を実質的に制限するであろうし、水不混和性、すなわち、水溶解度または混和性せいぜい7重量%を有することを特徴とするのがよい。好ましくは、溶剤アルコールの水溶解度は、5重量%以下、さらに好ましくは、3重量%以下、なおさらに好ましくは、1重量%以下である。最も好ましくは、溶剤の水溶解度は、0.5重量%以下である。

## 【0080】

芳香族酸エステルまたはケトンは、芳香族酸の低級アルキルおよびアラルキルエステルおよびアリールならびにアラルキルケトン類から選択することができる。必ずというわけではないが、概して、芳香族酸エステル類およびケトン類は、それぞれ、構造式(II)または(III)：

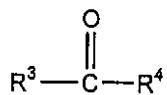
## 【0081】

## 【化1】



(II)

10



(III).

## 【0082】

を有する。

式(II)のエステルにて、R<sup>1</sup>は、1つ以上の非妨害置換基、例えば、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、チオ、アミノ、ハロ等で置換されていてもよい置換または未置換アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル、好ましくは、置換または未置換アリールまたはヘテロアリール、さらに好ましくは、単環式または二環式アリールまたはヘテロアリール、なおさらに好ましくは、5-または6-員アリールまたはヘテロアリール、例えば、フェニル、シクロペンタジエニル、ピリジニル、ピリマジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリルまたはイソチアゾリル、最も好ましくは、5-または6-員アリールである。R<sup>2</sup>は、1つ以上の非妨害置換基、例えば、ヒドロキシル、カルボキシル、アルコキシ、チオ、アミノ、ハロ等で置換されていてもよいヒドロカルビルまたはヘテロ原子置換されたヒドロカルビル、典型的には、低級アルキルあるいは置換または未置換アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル、好ましくは、低級アルキルあるいは置換または未置換アラルキルまたはヘテロアラルキル、さらに好ましくは、低級アルキルもしくは单環式または二環式アラルキルまたはヘテロアラルキル、なおさらに好ましくは、低級アルキルあるいは5-または6-員アラルキルまたはヘテロアラルキル、最も好ましくは、構造式：-O-(CO)-R<sup>1</sup>を有する1つ以上のさらなるエステル基で置換されていてもよい低級アルキルあるいは5-または6-員アリールである。最も好ましいエステルは、安息香酸およびフタル酸誘導体である。

20

30

30

## 【0083】

式(III)のケトンにて、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、上記特定したいずれのR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>から選択してもよい。

要求される溶解度を有する溶剤を選択することのできる技術的に認識されている安息香酸誘導体としては、1,4-シクロヘキサンジメタノールジベンゾエート、ジエチレングリコールジベンゾエート、ジプロピレングリコールジベンゾエート、ポリプロピレングリコールジベンゾエート、プロピレングリコールジベンゾエート、ジエチレングリコールベンゾエートおよびジプロピレングリコールベンゾエートブレンド、ポリエチレングリコール(200)ジベンゾエート、イソデシルベンゾエート、ネオペンチルグリコールジベンゾエート、グリセリルトリベンゾエート、ペンタエリスリトールテトラベンゾエート、クミルフェニルベンゾエート、トリメチルペンタンジオールジベンゾエートが挙げられるが、これに限定されるものではない。

40

## 【0084】

要求される溶解度を有する溶剤を選択することのできる技術的に認識されているフタル酸誘導体としては、アルキルベンジルフタレート、ビス-クミル-フェニルイソフタレート、ジブトキシエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジメチルフタレート、ジエチル

50

フタレート、ジブチルフタレート、ジイソブチルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ジイソヘプチルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ジイソノニルフタレート、ノニルウンデシルフタレート、ジオクチルフタレート、ジ-イソオクチルフタレート、ジカブリルフタレート、混合アルコールフタレート、ジ-(2-エチルヘキシル)フタレート、直鎖ヘブチル、ノニルフタレート、直鎖ヘブチル、ノニル、ウンデシルフタレート、直鎖ノニルフタレート、直鎖ノニルウンデシルフタレート、直鎖ジノニル、ジデシルフタレート(ジイソデシルフタレート)、ジウンデシルフタレート、ジトリデシルフタレート、ウンデシルドデシルフタレート、デシルトリデシルフタレート、ジオクチルおよびジデシルフタレートのブレンド(50/50)、ブチルベンジルフタレートおよびジシクロヘキシルフタレートが挙げられる。

10

## 【0085】

最も好ましい溶剤は、安息香酸の誘導体であり、例えば、メチルベンゾエート、エチルベンゾエート、n-プロピルベンゾエート、イソプロピルベンゾエート、ブチルベンゾエート、イソブチルベンゾエート、sec-ブチルベンゾエート、t-ブチルベンゾエート、イソアミルベンゾエートおよびベンジルベンゾエートが挙げられるが、ベンジルベンゾエートが特に最も好ましい。

20

## 【0086】

組成物は、また、水不混和性の溶剤以外に、このようないずれかのさらなる溶剤が低級アルカノール以外である限り、1つ以上のさらなる混和性溶剤(“成分溶剤”)を含んでもよい。主要な溶剤と相溶性かつ混和性の成分溶剤は、水とより高い混和性を有し、生ずる混合物は、移植片への水の吸収の有意な制限もなお示すかもしない。このような混合物は、“成分溶剤混合物”と称すことができるであろう。有用な成分溶剤混合物は、主要な溶剤それ自体よりも大なる水溶解度、典型的には、0.1重量%～例えば、50重量%まで、好ましくは、30重量%まで、最も好ましくは、10重量%までを示してもよく、本発明の移植片により示される水の吸収限度に好ましくない悪影響を有しない。

20

## 【0087】

成分混合物にて有用な成分溶剤は、主要な溶剤または溶剤混合物と混和性である溶剤であり、例えば、トリアセチン、ジアセチン、トリブチリン、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルグリセリド類、トリエチルホスフェート、ジエチルフタレート、ジエチルタータレート、鉛油、ポリブテン、シリコーン液、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、オクタノール、エチルラクテート、プロピレングリコール、プロピレンカーボネート、エチレンカーボネート、ブチロラクトン、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、グルセロールホルマール、メチルアセテート、エチルアセテート、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、グリコフロール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カブロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸および1-ドデシルアザシクロ-ヘプタン-2-オンおよびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

## 【0088】

溶剤または溶剤混合物は、ポリマーを溶解して、使用環境に溶解または分散あるいは使用環境から単離される益剤の粒子を放出前に維持することのできる粘性ゲルを形成することができる。本発明の組成物は、突発指数の低い移植片を提供することができる。水の吸収は、ポリマーを溶解または可塑化させるが、水の移植片への吸収を実質的に制限する溶剤または成分溶剤混合物の使用により制御することができる。

40

## 【0089】

溶剤または溶剤混合物は、典型的には、約95重量%～約5重量%、好ましくは、約75重量%～約15重量%、最も好ましくは、約65重量%～約20重量%粘性ゲルの量存在する。特に好ましい実施態様にては、溶剤は、芳香族アルコール、安息香酸の低級アルキルおよびアラルキルエステル類から選択される。現在のところ、最も好ましい溶剤は、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートおよび安息香酸の低級アルキルエステルである。ある種の実施

50

態様にては、溶剤は、芳香族アルコール(式I)、芳香族酸のエステル(式II)およびケトン(式III)の混合物を含む。概して、芳香族アルコール対そのエステルまたはケトンの重量比は、約1%～約99%の範囲、好ましくは、約10%～約90%の範囲、好ましくは、約20%～約80%の範囲、好ましくは、約25%～約75%の範囲であり、約25%～約50%の範囲であることが多い。

### 【0090】

ポリマーと溶剤とを混合することによって形成される粘性ゲルは、混合完了後約1～2日でHaake Rheometerを使用して1秒当たりの剪断速度で測定して、典型的には、粘度約100～約200,000ポアーズ、好ましくは、約500～約50,000ポアーズを示し、約1,000～約50,000ポアーズであることが多い。ポリマーと溶剤との混合は、慣用的な低剪断装置、例えば、Rossダブルプラネタリーミキサーで、約10分～約1時間で達成されるが、それより短い時間も長い時間も、製造される組成物の個々の物理的特性に応じて当業者であれば選択することができるであろう。注入可能な組成物として注入カテーテルを介して移植片を投与する(例えば、注入カテーテルの針を通して供給または注入する)ことが望ましいので、相殺するには、粘性のゲルである移植片を形成する時、ポリマー、溶剤、チキソトロピー剤および益剤組成物は、小さな針の径、例えば、16ゲージ以上、好ましくは、20ゲージ以上、さらに好ましくは、22ゲージ以上、なおさらには好ましくは、24ゲージ以上の針またはカテーテルで力を付与するために十分に低い粘度を有すると考えられよう。カテーテル注入可能な組成物の有意な剪断減粘性は、針またはカテーテルにより、体の外部および/または内部表面上の種々の部位に対して益剤の最小の侵襲供給を可能とする。さらに、針または注入カテーテルを通しての注入は、供給部位にデポーゲル組成物を著しく保持しつつ、所望される部位に組成物の望ましい量を正確に投与可能としつつ、投与部位から益剤の持続的な放出を生じさせる。ある種の実施態様にては、注入カテーテルは、組成物の正確な供給を補助するために、計量デバイスまたはさらなるデバイスを備えてよい。

### 【0091】

注入カテーテルは、例えば、カテーテル本体；または、例えば、カテーテル本体に装着されて、例えば、カテーテル本体の延長軸または長手方向に伸びるカテーテル本体内の注入針または供給溝を有するカテーテル本体を含む。針は、被検者内の所望される部位、例えば、被検者内の特定の組織部位に移植片として組成物を供給または注入するのにカテーテル本体の遠位末端から針の部分または長さを伸張するためにカテーテル本体から伸縮自在に動かすことができる。部位への針を通しての組成物の供給後、針を抜き、組成物は、被検者内のその部位に益剤の持続的放出を生ずることのできる移植片を形成する。針は、例えば、金属製材料、非金属製材料、セラミック材料、高分子材料およびそれらの複合体等であってもよいが、これらに限定されるものではなく、典型的には、ステンレススチール、チタンまたはニッケル/チタン合金、好ましくは、例えば、ポリウレタン、ポリイミド、ポリエーテロケトンまたはその他の柔軟な非毒性プラスチックまたはその複合体を含め、組成物中の高分子材料から形成される。好ましくは、カテーテル本体は、長さ8フィート未満、好ましくは、約3フィート～約6フィートの範囲、好ましくは、約52インチ～約72インチの範囲を有し；内径は、2mm未満(8F, 0.105")、典型的には、1mm未満(3F, 0.039")、好ましくは、0.8mm未満(2.4F, 0.032")の範囲；外径は、2mm未満(8F, 0.105")の範囲、典型的には、1mm未満(3F, 0.039")の範囲、好ましくは、0.94mm(2.8F, 0.037")未満の範囲である。必要とされる場合、注入のためのゲルの粘度の調節は、本明細書に記載する乳化剤で達成することができる。なお、このような組成物は、局在的に残り、必要な場合には、取り除くことができるように適当な寸法安定性を有するべきである。本発明の具体的なゲルまたはゲル様組成物は、このような要件を満足する。

### 【0092】

#### C. チキソトロピー剤

チキソトロピー剤、すなわち、ポリマーゲルにチキソトロピー特性を付与する薬剤は、低級アルカノールから選択される。低級アルカノールは、2～6個の炭素原子を含有し、直鎖または分岐鎖であるアルコールを意味する。このようなアルコールの例としては、エタ

10

20

30

40

50

ノール、イソプロパノール等が挙げられる。重要なことに、このようなチキソトロピー剤は、ポリマー溶剤ではない。(例えば、Development of an in situ forming biodegradable poly-lactide-co-glycolide system for controlled release of proteins, Lambert, W. J., and Peck, K.D., Journal of Controlled Release, 33(1995) 189-195参照。)

チキソトロピー量のチキソトロピー剤のポリマーとポリマー溶剤とのポリマー溶液への添加は、従来文献に記載されているデポー組成物と比較して、驚くほど実質的に有意な改善された剪断減粘性挙動とさらに低減された注入力とを有するカテーテル注入可能なデポー組成物を生ずることを発見した。驚くべきことに、非常に少量のチキソトロピー剤をポリマーとポリマー溶剤との溶液に添加するだけで、ゲルがシリングから分取される時に注入力の所望される低下が達成される。したがって、ポリマー溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の15重量%未満の量のチキソトロピー剤で満足されることが見出された。チキソトロピー剤は、溶剤とチキソトロピー剤との合計重量の0.01~15重量%、好ましくは、0.1~5重量%の量存在すればよく、0.5~5重量%の量であることが多い。

#### 【0093】

本発明のチキソトロピー剤は、組成物の成分の濃度を単に低減することにより粘度を低下させる單なる希釈剤またはポリマー溶剤を構成するものではないことを理解するべきである。慣用的な希釈剤の使用は、粘度を低下させうるが、希釈された組成物を注入する時、先に記載したような突発効果も生じさせかねない。対照的に、本発明のカテーテル注入可能なデポー組成物は、注入した時に、チキソトロピー剤が本来のシステムの放出特性にほとんど影響を及ぼさないように、チキソトロピー剤を選択することにより突発効果を回避するように配合することができる。好ましくは、システムは、被検者に移植した後最初の24時間以内に粘性ゲル中に存在する益剤の40%以下を放出する。さらに好ましくは、益剤の30重量%以下が、移植後最初の24時間以内に放出されるであろうし、移植された組成物は、突発指數12以下、好ましくは、8以下を有する。

#### 【0094】

##### D. 益剤

益剤は、薬学的に許容可能な担体；および、本発明によって達成される有益な結果に実質的に悪影響を及ぼさないさらなる成分、例えば、抗酸化剤、安定剤、透過促進剤等と組み合わされてもよいいずれかの生理学的または薬理学的に活性な1つまたは複数の物質であってもよい。益剤は、ヒトまたは動物の体内に供給されることが公知であり、ポリマー溶解溶剤よりもむしろより容易に水に溶解性のいずれの薬剤であってもよい。これらの薬剤としては、薬剤(drug agent)、医薬品類、ビタミン類、栄養剤等が挙げられる。本記載に合致する薬剤のタイプのうちには、低分子量化合物、蛋白質、ペプチド、遺伝性物質、栄養剤、ビタミン類、フード補給剤、不妊剤、受精抑制剤および受精促進剤が含まれる。

#### 【0095】

本発明により供給することのできる薬剤としては、末梢神経、アドリナリン作働受容体、コリン作働受容剤、骨格筋、心臓血管システム、平滑筋、血液循環系、シノップ部位(synoptic sites)、神経作用関節部位、内分泌およびホルモン系、免疫系、再生系、骨格系、局所ホルモン、食餌および排出系、ヒスタミン系および中枢神経系に作用する薬剤が挙げられる。適した薬剤は、例えば、薬、蛋白質類、酵素類、ホルモン類、ポリヌクレオチド類、核蛋白質類、多糖類、グリコ蛋白質類、リボ蛋白質類、ポリペプチド類、ステロイド類、鎮痛剤類、局所麻酔剤、抗生素質、化学療法剤、免疫抑制剤、抗炎症コルチコステロイド類を含め抗炎症剤、抗増殖剤、抗有糸分裂剤、脈管形成剤、抗凝血剤、線維芽剤、成長因子、抗体、眼薬および代謝物質、類縁体(例えば、合成および置換された類縁体)、誘導体(例えば、その他の巨大分子との攻撃共役体/融合体および当分野公知の手段によって無関係な化学的部位との共有結合共役体を含め)、フラグメント；および、精製単離された組み換え体；ならびに、これら種の化学的に合成された異類から選択することができる。

#### 【0096】

本発明の組成物によって供給することのできる薬剤の例としては、プロカイン、プロカ

10

20

30

40

50

イン塩酸塩、テトラカイン、テトラカイン塩酸塩、コカイン、コカイン塩酸塩、クロロプロカイン、クロロプロカイン塩酸塩、プロパラカイン、プロパラカイン塩酸塩、ピペロカイン、ピペロカイン塩酸塩、ヘキシルカイン、ヘキシルカイン塩酸塩、ナエパイン、ナエパイン塩酸塩、ベンゾキシネット、ベンゾキシネット塩酸塩、シクロメチルカイン、シクロメチルカイン塩酸塩、シクロメチルカイン硫酸塩、リドカイン、リドカイン塩酸塩、ブブピカイン、ブブピカイン塩酸塩、メピビカイン、メピビカイン塩酸塩、プリロカイン、プリロカイン塩酸塩、ジブカインおよびジブカイン塩酸塩、エチドカイン、ベンゾカイン、プロポキシカイン、ジクロニン、プラモキシン、オキシブロカイン、プロクロルペルジンエディシレート、硫酸第1鉄、アミノカプロン酸、メカミラミン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩、アンフェタミン硫酸塩、メタムフェタミン塩酸塩、ベンザムフェタミン塩酸塩、イソプロテレノール硫酸塩、フェンメテトラジン塩酸塩、ベタネコールクロライド、メタコリンクロライド、ピロカルピン塩酸塩、アトロピン硫酸塩、スコポラミンブロマイド、イソプロパミドヨーダイド、トリジヘキセチルクロライド、フェンフォルミン塩酸塩、メチルフェニデート塩酸塩、テオフィリンコリネート、セファレキシン塩酸塩、ジフェニドール、メクリジン塩酸塩、プロクロルペラジンマレート、フェノキシベンズアミン、チエチルペルジンマレート、アニシンドン、ジフェナジオンエリスリチルテトラナイトレート、ジゴキシン、イソフルフェート、アセタゾールアミド、メタゾールアミド、ベンドロフルメチアジド、クロロプロマイド、トラズアミド、クロルマジノニアセテート、フェナグリコドール、アロプリノール、アルミニウムアスピリン、メトレキセート、アセチルスルフィソオキサゾール、エリスロマイシン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチコステロンアセテート、コルチゾンアセテート、デキサメタゾンおよびその誘導体、例えば、ベータメタゾン；トリアムシノロン、メチルテストステロン、17-S-エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール3-メチルエーテル、プレドニソロン、17-ヒドロキシプロゲステロンアセテート、19-nor-プロゲステロン、ノルゲストレル、ノレチンドロン、ノレチステロン、ノレチエデロン、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエチノドレル、アスピリン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリングダック、インドプロフェン、ニトログリセリン、イソソルバイトジナイトレート、プロプラノール、チモール、アテノロール、アルブレノロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドーパ、クロルプロマジン、メチルドーパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、テオフィリン、カルシウムグルコナート、ケトプロフェン、イブプロフェン、セファレキシン、エリスロマイシン、ハロベリドール、ゾメピラック、乳酸第1鉄、ビンカミン、ジアゼパム、フェノキシベンザミン、ジルチアゼム、ミルリノン、マンドール、クアンベンツ、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン、フルルビプロフェン、フェヌフェン、フルプロフェン、トルメチン、アルクロフェナック、メフェナミック、フルフェナミック、ジフィナール、ニモジピン、ニトレングリピン、ニソルジピン、ニカルジピン、フェロジピン、リドフラジン、チアパミル、ガロパミル、アムロジピン、ミオフラジン、リシノールブリル、エナラブリル、エナラブリレート、カプトブリル、ラミブリル、ファモチジン、ニザチジン、スクラルフェート、エチンチジン、テトラトロール、ミノキシジル、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、アミトリプチリンおよびイミプラミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらなる例は、蛋白質およびペプチドであり、これらとしては、骨形成蛋白質、インスリン、コルヒチン、グルカゴン、甲状腺刺激ホルモン、上皮小体および脳下垂体ホルモン、カルシトニン、レニン、プロラクチン、コルチコトロフィン、甲状腺刺激ホルモン、小脳刺激ホルモン、毛膜性腺刺激ホルモン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ウシ成長ホルモン、ブタ成長ホルモン、オキシトシン、バソプレッシン、GRF、ソマトスタチン、リプレッシン、パンクレオザイミン、黄体ホルモン、LHRH、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、ロイプロライド(Ieuprolide)、インターフェロン、例えば、インターフェロンアルファー-2a、インターフェロンアルファー-2bおよびコンセンサスインターフェロン；インターロイキン、成長因子、例えば、上皮成長因子(EGF)、血小板誘導成長因子(PDGF)、線維芽細胞成長因子(FGF)、形質転換成長因子(TGF- $\alpha$ )、形質転換成長因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、エリスロポイエチン(EPO)、インスリン様成長因子

10

20

30

40

50

-I(IGI-I)、インスリン様成長因子(IGF-II)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、腫瘍壞死因子-<sub>a</sub>(TNF-<sub>a</sub>)、腫瘍壞死因子-<sub>b</sub>(TNF-<sub>b</sub>)、インターフェロン-<sub>α</sub>(INF-<sub>α</sub>)、インターフェロン-<sub>β</sub>(INF-<sub>β</sub>)、インターフェロン-<sub>γ</sub>(INF-<sub>γ</sub>)、インターフェロン-<sub>δ</sub>(INF-<sub>δ</sub>)、コロニー刺激因子(CGF)、血管細胞成長因子(VEGF)、トロンボポエチン(TPO)、卵巣細胞誘導因子(SDF)、胎盤成長因子(PIGF)、肝細胞成長因子(HGF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、グリア誘導ノイロトロピン因子(GDNF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、毛様体神経親和性因子(CNTF)、骨形成蛋白質(BMP)、凝血因子、ヒト臍臓ホルモン放出因子；および、これら化合物の類縁体および誘導体；ならびに、これら化合物の薬学的に許容可能な塩類；または、これらの類縁体もしくは誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0097】

本発明の組成物によって供給することのできる薬剤のさらなる例としては、ビンカアルカロイド類(すなわち、ビンプラスチン、ビンクリスチンおよびビノレルビン)、パクリタクセル、エビジポドフィロトキシン(すなわち、エトポシド、テニポシド)、抗生物質(ダクチノマイソン、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキソルビシンおよびイダルビシン)、アントラサイクリン類、ミトキサントロン、ブレオマイシン類、プリカマイシン(ミトラマイシン)およびミトマイシンのような天然物を含め、抗増殖剤/抗有糸分裂剤；酵素(全身的にL-アスパラギンを代謝し、それら固有のアスパラギンを合成することのできない細胞を剥奪するL-アスパラギナーゼ)；抗血小板剤、例えば、G(GP)II<sub>b</sub>III<sub>a</sub>阻害剤およびビトロネクチン受容体アンタゴニスト；抗増殖/抗有糸アルキル化剤、例えば、チッソマスター<sub>d</sub>類(メクロレタミン、シクロホスファミドおよび類縁体、メルファラン、クロラムブシリ)、エチレンイミン類およびメチルメラミン類(ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、アルキルスルホネート-ブサルファン、ニトロソ尿素、(カルムスティン(BCNU)および類縁体、ストレプトゾシン)、トラゼン類-ダカルバジニン(DTIC)；抗増殖/抗有糸分裂抗代謝物質、例えば、ホール酸(folic acid)類縁体(メソトレキセート)、ピリミジン類縁体(フルオロウラシル、フロキシウリジンおよびシタラビン)、プリン類縁体および関連阻害剤(メルカブトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび2-クロロデオキシアデノシン(クラドリビン))；白金配位子錯体(シスプラチン、カルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトーテン、アミノグルテチミド、ホルモン類(すなわち、エストロゲン)；抗凝血剤(ヘパリン、合成ヘパリン塩類；および、トロンビンのその他の阻害剤)；線維芽溶解剤(例えば、組織プラスミノーゲン活性剤、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジビリダモール、チクロピジン、クロピドーゲル、アブシキマブ；抗移動剤、抗分泌剤(プレベルディン)；抗炎症剤、：例えば、アドレノコルチカルステロイド類(コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン、ブレドニソン、ブレドニソロン、6<sup>-</sup>-メチルブレドニソロン、トリアムシノロン、ベータメタソンおよびデキサメタソン)、非ステロイド剤(サリチル酸誘導体、すなわち、アスピリン；パラ-アミノフェノール誘導体、すなわち、アセトミノフェン)；インドールおよびインデン酢酸類(インドメタシン、スリンダックおよびエトダラック)、ヘテロアリール酢酸類(トルメチン、ジクトフェナックおよびケトロラック)、アリールプロピオン酸(イブプロフェンおよび誘導体)、アントラニル酸(メフェナク酸およびメクロフェナム酸)、エノール酸(ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾンおよびオキシフェンタトラゾン)、ナブメトン、金化合物(アウラノフィン、アウロチオグルコース、金ナトリウムチオマレート)；免疫抑制剤：(シクロスボリン、タクロリマス(FK-506)、シロリマス(ラパマイシン)、アザチオブリン、ミコフェノレートモフェチル)；脈間形成剤、血管内皮成長因子(VEGF)、線維芽成長因子(FGF)；アンギオテンシン受容体ブロッカー、二酸化窒素供与体、アンチセンスオリギオヌクレオチドおよびこれらの組み合わせ；細胞サイクル阻害剤、mTOR阻害剤；および、成長因子シグナルransductionキナーゼ阻害剤、これら化合物の類縁体および誘導体；および、これら化合物の薬学的に許容可能な塩類；または、これらの類縁体または誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【0098】

30

40

50

ある種の好ましい実施態様にて、益剤としては、老化成長因子；増殖成長因子；刺激成長因子；形質転換ペプチド成長因子、例えば、遺伝子；前駆体；形質転換後の変種；代謝物；結合蛋白質；受容体；以下の成長因子属の受容体アゴニストおよびアンタゴニスト：表皮成長因子(EGFs)、血小板誘導成長因子(PDGFs)、インスリン様成長因子(IGFs)、線維芽成長因子(FGFs)、形質転換成長因子(TGFs)、インターロイキン(ILs)、コロニー刺激因子(CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、インターフェロン(IFNs)、内皮成長因子(VEGF、EGFs)、エリスロ蛋白質(EPOs)、血管形成蛋白質(ANGs)、胎盤誘導成長因子(PIGFs)および低酸素誘発転写調節剤(HIFs)が挙げられる。

## 【0099】

本発明は、また、全身的な副作用を回避または最小とするためにこのような薬剤の局所施用のために化学療法剤とともに施用することを見出した。化学療法剤を含有する本発明のゲルは、化学療法剤を経時的に持続供給するために腫瘍に直接注入してもよい。場合によっては、特に腫瘍の切除後に、ゲルは、生ずる空孔に移植してもよく、または、塗膜として残りの組織に施用してもよい。ゲルが手術後に移植される場合、小径の針を通過させる必要がないので、より高い粘度を有するゲルを使用することが可能である。本発明の実施に従い供給することのできる典型的な化学療法剤としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、BCNU、ピンクリスチン、カンプトテシン、エトプサイド、サイトカイン、リボザイム、インターフェロン、オリゴヌクレオチド；および、腫瘍遺伝子の翻訳または転写を阻害するオリゴヌクレオチド鎖、前述の官能基誘導体および概して公知の化学療法剤、例えば、U.S.特許5,651,986に記載されている化学療法剤が挙げられる。本出願は、水溶性の化学療法剤、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチンならびにパクリタキセルの水溶性誘導体の持続的な供給にて特に有用性を有する。突発指数を最小とする本発明のこれら特性は、あらゆる種類の水溶性益剤の投与にて特に有益であり、これら化合物は、非常に有用であり、有効であるが、副作用を有するかもしれない。

## 【0100】

上記しなかったほどに、前述のU.S.特許No.5,242,910に記載されている益剤もまた使用することができる。本発明の1つの特別な有益性は、物質、例えば、蛋白質の例として、酵素リソチームおよびcDNA；および、ウイルスおよび非ウイルスのベクターに組み込まれたDNAが挙げられるがこれらは、微細球に微細封入または加工することが難しく、高温に暴露し、その他の加工技術に存在することの多い溶剤を変性することによって生ずる分解レベルを伴わずに本発明の組成物に組み込むことができる。

## 【0101】

益剤は、好ましくは、典型的には、平均粒子サイズ約0.1～約250ミクロン、好ましくは、約1～約200ミクロン、多くは、30～125ミクロンを有する粒子の形でポリマーと溶剤とから形成される粘性ゲルに組み込まれる。例えば、平均粒子サイズ約5ミクロンを有する粒子は、50%シュクロースおよび50%ニワトリのリソチーム(乾燥重量基準)；および、10～20%のhGHおよび15～30mMの酢酸亜鉛の混合物を含有する水性混合物を噴霧乾燥または凍結乾燥することによって製造されている。このような粒子は、図面に示したある種の例で使用されている。慣用的な凍結乾燥法もまた適当な凍結および乾燥サイクリルを使用してサイズの変化する益剤粒子を形成させるために使用することができる。

## 【0102】

ポリマーおよび溶剤から形成される粘性ゲル中の益剤の粒子の懸濁液または分散液を形成するためには、いずれの慣用的な低剪断デバイスも使用することができ、例えば、周囲条件でRossダブルプラネタリーミキサーを使用することができる。このように、益剤の有効な分布は、実質的に、益剤を分解することなく達成することができる。

## 【0103】

益剤は、典型的には、組成物中に、ポリマー、溶剤および益剤の合計重量の約0.1%～約50重量%、好ましくは、約1%～約40重量%、さらに好ましくは、約2%～約30重量%、多くは、2～20重量%の量溶解または分散される。組成物中に存在する益剤の量に応じて、種々の放出特性および突発指数を達成することができる。さらに詳しくは、所定のポリマーおよ

10

20

30

40

50

び溶剤について、これら成分の量および益剤の量を調節することによって、組成物から益剤の拡散よりもポリマーの分解により依存する放出特性を達成することができるし、その逆もできる。この点で、より低い益剤負荷速度で、概して、放出速度が経時に増大するポリマーの分解を反映する放出特性を達成することができる。より高い負荷速度では、概して、放出速度が経時に減少する益剤の拡散によって生ずる放出特性を達成することができる。中間の負荷速度では、所望される場合、実質的に一定の放出速度が達成されうるように、合わさった放出特性を達成することができる。突発を最小とするために、ゲル組成物、すなわち、ポリマー、溶剤および益剤の全体の30重量%以下のオーダーの益剤の負荷が好ましく、負荷20%以下がさらに好ましい。

## 【0104】

10

益剤の放出速度および負荷は、意図する持続供給期間にわたって益剤の治療学的に有効な供給を生ずるように調節されるであろう。好ましくは、益剤は、益剤が分取される薬溜めを生ずるように、益剤の飽和水濃度より高い濃度でポリマーゲル中に存在するであろう。益剤の放出速度は、個々の状況、例えば、投与される益剤に依存し、約0.1マイクログラム/日～約30ミリグラム/日のオーダー、好ましくは、約1マイクログラム/日～約20ミリグラム/日、さらに好ましくは、約10マイクログラム/日～約10ミリグラム/日のオーダーの放出速度、約24時間～約180日、好ましくは、24時間～約120日、さらに好ましくは、24時間～約90日、多くは、3日～約90日の期間を達成することができる。

## 【0105】

20

さらに、益剤の投与は、注入されるデポーゲルの量を調節することによって調節することができる。供給が短時間内で行われるほど、より多量供給することができる。概して、突発指数が許容される場合、より高い放出速度が可能である。ゲル組成物が手術により移植されるか、または、“後に残して”デポーとして使用される例では、病気の状態またはもう1つの状態を治療するための手術が同時に実施される時、移植片が注入される場合に通常投与されるであろうよりも高い投与量を与えることが可能である。さらに、益剤の投与量は、移植されたゲルまたは注入されたカテーテル注入可能なゲルの体積を調節することによって制御することができる。好ましくは、システムは、被検者に移植後最初の24時間内に粘性ゲル中に存在する益剤の40重量%以下を放出する。さらに好ましくは、益剤の30重量%以下は、移植後最初の24時間内に放出されるであろうし、移植された組成物は、突発指数12以下、好ましくは、8以下を有する。

30

## 【0106】

E. 任意のさらなる成分

その他の成分は、それらが所望され、組成物に有用な特性を付与する限り、ゲル組成物中に存在してもよく、例えば、ポリエチレングリコール、吸湿剤、安定剤(例えば、tween20、tween80等の界面活性剤；糖、例えば、シュクロース、トレホロース等、塩類、抗酸化剤)；気孔形成剤；增量剤(例えば、ソルビトール、マンニトール、グリシン等)；キレート剤(例えば、2価金属イオン類、具体的には、亜鉛、マグネシウム、カルシウム、銅等)；緩衝剤(例えば、ホスフェート、アセタン、スクシネート、ヒスチジン、TRIS等)およびその他が挙げられる。組成物が水性環境で溶解性または不安定性であるペプチドまたは蛋白質を含む時、例えば、安定剤であるのがよい溶解度調節剤を組成物中に含むことが非常に望ましい。種々の調節剤は、U.S.特許Nos.5,654,010および5,656,297に記載されており、その開示は、本明細書で参考とすることによって組み込む。hGHの場合、例えば、2価金属、好ましくは、亜鉛の塩量を含むことが好ましい。このような調節剤および安定剤の例は、益剤と錯形成または会合してもよく、安定化または調節放出効果を生じ、例えば、金属力チオン、好ましくは、2価であり、組成物中に、炭酸マグネシウム、炭酸亜鉛、炭酸カルシウム、酢酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、その他の酸中和剤等として存在するのがよい。使用されるこのような薬剤の量は、いずれの場合にも、形成される錯体の性質；または、益剤と薬剤との間の会合の性質に依存するであろう。溶解度調節剤または安定剤対益剤のモル比約100：1～1：1、好ましくは、10：1～1：1が、典型的には

40

50

使用することができる。

#### 【0107】

気孔形成剤としては、体液と接触した時、溶解、分散または分解してポリマーマトリックスに気孔または溝を生ずる生物学的相容性の材料が挙げられる。典型的には、水溶性である有機および非有機材料、例えば、糖(例えば、シュクロース、デキストロース)、水溶性塩類(例えば、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、塩化カリウムおよび炭酸ナトリウム)、水溶性の溶剤、例えば、N-メチル-2-ピロリドンおよびポリエチレングリコール；および、水溶性のポリマー類(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等)が、気孔形成剤として使用するのに便利である。このような材料は、ポリマーの重量の約0.1%～約100%の可変量存在してもよいが、典型的には、ポリマーの重量の50%未満、さらに典型的には、ポリマーの重量の10～20%未満であるのがよいであろう。10

#### 【0108】

##### II. 有用性および投与

移植片の投与手段は、注入に限定されるものではないが、その供給モードが好ましいことが多い。移植片が後に残る生成物として投与される場合、手術の完了後存在する体腔に適合するように形成されるか、または、滞留組織または骨上にゲルをブラシするかパレットすることによって流動性ゲルとして施用するのがよい。このような施用は、典型的には、カテーテル注入可能な組成物で存在する濃度より高い益剤の負荷を許容することができる。20

#### 【0109】

益剤を含まない本発明の組成物は、傷の治癒、骨修復およびその他の構造的な支持体として有用である。

本発明の種々の態様のさらなる理解は、以下の実施例に従う図面に記載の結果により達成されるであろう。

#### 【0110】

##### 実施例 1

組成物のカテーテル注入可能なデポーに使用されるゲルビヒクルは、以下のように調製した。ガラス容器をMettler PJ3000上でトップローダー平衡で風袋を測定した。50 : 50Resomer<sup>R</sup>RG502(PLGA RG502)として入手可能なポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)をガラス容器に秤量した。PLGAを含有するガラス容器の風袋を秤量し、対応する溶剤を加えた。種々のポリマー/溶剤組み合わせに対してパーセンテージとして表される量を以降の表1に記載する。ポリマー/溶剤混合物をステンレススチールスクエア-チップスパチュラで手動で攪拌すると、白色ポリマー粒子を含有する粘着性の琥珀色ペースト様物質を生成した。ポリマー/溶剤混合物を入れた容器をシールし、39℃に平衡させた温度制御インキュベータに入れた。ポリマー/溶剤混合物は、それが清澄な琥珀色の均質なゲルの概観を有する時、インキュベータから取り出した。インキュベーションの時間間隔は、1～4日の範囲で、溶剤およびポリマータイプならびに溶剤とポリマーとの比に依存した。その後、混合物を(65℃)のオープン内に30分間置いた。PLGA-504は、オープンから取出す際に混合物に溶解していた。30

#### 【0111】

さらなるデポーゲルビヒクルは、以下の溶剤または混合物で調製した：ベンジルベンゾート、ベンジルアルコール、プロピレングリコールおよびエタノールならびに以下のポリマー類。ポリ(D,L-ラクチド)Resomer<sup>R</sup>L104、PLA-L104、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50 : 50 Resomer<sup>R</sup>RG502、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50 : 50 Resomer<sup>R</sup>RG502H、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)50 : 50 Resomer<sup>R</sup>RG503、ポリL-ラクチドMW2,000(Resomer<sup>R</sup>L206、Resomer<sup>R</sup>L207、Resomer<sup>R</sup>L209、Resomer<sup>R</sup>L214)；ポリD,L-ラクチド(Resomer<sup>R</sup>R104、Resomer<sup>R</sup>R202、Resomer<sup>R</sup>R203、Resomer<sup>R</sup>R206、Resomer<sup>R</sup>R207、Resomer<sup>R</sup>R208)；ポリL-ラクチド-コ-D,L-ラクチド90 : 10(Resomer<sup>R</sup>LR209)；ポリDL-ラクチド-コ-グリコリド75 : 25(Resomer<sup>R</sup>RG752、Resomer<sup>R</sup>RG755、Resomer<sup>R</sup>RG756)；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド85 : 15(Resomer<sup>R</sup>RG858)；ポリL-ラクチド-コ-トリメチレンカーボネート70 : 30(Resomer<sup>R</sup>RG858)；40

somer<sup>R</sup> LT706) ; ポリジオキサノン(Resomer<sup>R</sup> X2109)(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Peterburg, VA) ; D,L-ラクチド/グリコリド100:0(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL Low) ; DL-ラクチド/グリコリド85/15(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL Low) ; DL-ラクチド/グリコリド75/25(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL Low) ; DL-ラクチド/グリコリド65/35(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL Low) ; DL-ラクチド/グリコリド54/46(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 4A(3)) ; (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH)およびポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド50:50；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド65:35；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド75:25；ポリD,L-ラクチド-コ-グリコリド85:15ポリDL-ラクチド；ポリL-ラクチド；ポリグリコリド；ポリ- -カプロラクトン；ポリDL-ラクチド-コ-カプロラクトン25:75；および、ポリDL-ラクチド-コ-カプロラクトン75:25(Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)。代表的なゲルビヒクルは、以下の表1に記載する。

## 【0112】

【表1】

表1

配合物	ポリマー gm(%)	ベンジルベンゾエート gm(%)	ベンジルアルコール gm(%)	プロピレン glycole 値 gm(%)
1	5.0365	4.5093	0.5178	-
2	5.0139	3.7553	1.2560	-
3	5.0350	4.5193	-	0.5206
4	5.0024	3.7545	-	1.2508
5	5.0068	5.0044	-	-

## 【0113】

実施例 2

レオロジー挙動を種々の溶剤と配合したデポービヒクルについて試験した。50重量%のポリマー(PLGA RG502)と50重量%の溶剤(ベンジルアルコール)とを含むビヒクルを実施例1に概説した方法に従い調製した。比較目的のために、ベンジルアルコールを含む溶剤(例えば、配合物5)またはエタノールと組み合わせたベンジルベンゾエートもまた調製した。表2は、試験で使用した配合物を列挙する。

## 【0114】

【表2】

表2

配合物	ポリマー (%)	ベンジルベンゾエート (%)	ベンジルアルコール (%)	エタノール (%)
5	50.0	50.0	0.0	0.0
6	50.0	0.0	50.0	0.0
7	45.0	52.8	0.0	2.2

## 【0115】

配合物5,6および7を種々の剪断速度下で粘度について試験した。それぞれ、ベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物5)およびチキソトロピー剤としてのエタノールとともにベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物7)を使用する時と対照的に、ベンジルアルコールを溶剤として使用した時(例えば、配合物6)、図1に示す

10

20

30

40

50

ように、有意な剪断減粘性挙動が観測された。

【0116】

実施例 3

デポービヒクルを分取するために必要とされる注入力は、実施例2で特定した3つの配合物について評価した。配合物は、室温で、24ゲージの注射針を通して1ml/分で注射した。図2に示すように、それぞれ、ベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物5)およびチキソトロピー剤としてのエタノールとともにベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物7)を使用する時と対照的に、ベンジルアルコールを溶剤として使用する時(例えば、配合物6)、有意な注入力の低下が観測された。注目に値するのは、時に、剪断減粘性挙動により、溶剤としてベンジルアルコールおよびチキソトロピー剤としてエタノールを含むベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物7)は、有意な注入力の低下を示し、他方、より低い剪断速度でベンジルベンゾエートを使用する配合物(例えば、配合物5)以上の粘度を維持し；かくして、動物に注入後にデパーを変性することなく維持する。

10

【0117】

実施例 4

デポービヒクルを分取するために要求される注入力を一連のビヒクルについて評価した。種々の重量パーセントでPLGA RG502を含有する配合物を各々以下のように溶剤と合わせた：100%ベンジルベンゾエート；75重量%ベンジルベンゾエート、25重量%ベンジルアルコール；および、100%ベンジルアルコール。配合物の総重量が100%となるように、溶剤の量を加えた。例えば、PLGA 502の場合、溶剤45重量%、55重量%を使用した。ついで、配合物を1ml/分で24-ゲージの注射針に配合物を通すのに必要な注入力について室温で試験した。図3にみられるように、ベンジルアルコールは、デポービヒクル配合物に柔軟性を与え、それによって、はるかに高いPLGA分子量を有するデポービヒクルの配合を可能としつつ、同様のベンジルベンゾエート含有配合物と比較して理にかなって低い注入力を維持する。さらに、配合物中のPLGA-502のいずれの所定のパーセンテージについても、注入力は、図4に示すように、ベンジルアルコールのパーセンテージの増加につれて減少する。

20

【0118】

実施例 5

レオロジー挙動を本発明で記載するようにベンジルアルコール単独とともにチキソトロピー剤としてエタノールを配合したデポービヒクルについて試験した。50重量%のポリマー(PLGA RG502)および溶剤としてのベンジルアルコール、チキソトロピー剤として、それぞれ、5および10%エタノールを含むビヒクル配合物(例えば、配合物9および10)を実施例1に概説した方法に従い調製した。比較目的のため、ベンジルアルコールのみを含む溶剤(例えば、配合物8)もまた調製した。表3は、試験に使用した配合物を列挙する。配合物8、9および10を種々の剪断速度下で粘度について試験した。図5に示すように、溶剤ベンジルアルコールとともにチキソトロピー剤としてエタノールを使用する時、ベンジルアルコール単独を使用する配合物(例えば、配合物8)と比較して、さらに有意な剪断減粘性挙動が観測された(例えば、配合物9&10)。

30

【0119】

【表3】

表3

配合物	ポリマー (%) <sup>1</sup>	ベンジルベンゾ エート(%)	ベンジルアルコー ル(%)	エタノール (%)
8	50.0	0.0	50.0	0.0
9	50.0	0.0	47.5	2.5
10	50.0	0.0	45.0	5.0

1=PLGA RG502 ポリマー(MW16,000)

40

50

## 【0120】

実施例 6

デポービヒクリルを分取するのに必要とされる注入力を実施例5に特定した3つの配合物について評価した。配合物は、1ml/分で24ゲージの注射針を通して室温で注入した。図6に示すように、エタノールを溶剤ベンジルアルコールと一緒にチキソトロピー剤として使用する時、ベンジルアルコール単独を使用する配合物(例えば、配合物8)と比較して、さらに低減された注入力が観測された。

## 【0121】

実施例 7

レオロジー挙動を本発明に記載するベンジルベンゾエートおよびベンジルアルコールの混合物と一緒にチキソトロピー剤としてのエタノールとともにデポービヒクリルについて試験した。50重量%ポリマー(PLGA RG502)と、溶剤としてのベンジルベンゾエートおよびベンジルアルコールならびにチキソトロピー剤として5および10%エタノールとをそれぞれ含むビヒクリル配合物(例えば、配合物12~15)を実施例1に概説した方法に従い調製した。比較目的のために、チキソトロピー剤としてエタノールを含まない溶剤混合物(例えば、配合物11)もまた調製した。表4は、試験で使用した配合物を列挙する。

## 【0122】

配合物11~15は、種々の剪断速度下で粘度について試験した。図7および8に示すように、エタノールを溶剤としてのベンジルベンゾエートおよびベンジルアルコールの混合物と一緒にチキソトロピー剤として使用する時(例えば、図7における配合物12&13および図8における配合物14&15)、チキソトロピー剤としてのエタノールを含まないベンジルベンゾエートおよびベンジルアルコールの混合物を使用する配合物(例えば、配合物11)と比較してより著しい剪断減粘性挙動が観測された。

## 【0123】

## 【表4】

表4

配合物	ポリマー (%) <sup>1</sup>	ベンジルベンゾ エート(%)	ベンジルアルコー ル(%)	エタノール (%)
11	50.0	37.5	12.5	0.0
12	50.0	35.6	11.9	2.5
13	50.0	33.7	11.3	5.0
14	50.0	37.5	10.0	2.5
15	50.0	37.5	7.5	5.0

1=PLGA RG502 ポリマー(MW16,000)

## 【0124】

実施例 8

デポービヒクリルを分取するのに要求される注入力を実施例7に特定した3つの配合物について評価した。配合物は、1ml/分で24-ゲージの注射針を通して室温で注入した。図9および10に示すように、溶剤としてのベンジルベンゾエートとベンジルアルコールとの混合物と一緒にエタノールをチキソトロピー剤として使用する時(例えば、図9の配合物12&13および図10の配合物14&15)、チキソトロピー剤としてエタノールを含まない混合物を使用する配合物(例えば、配合物11)と比較して、さらに低い注入力が観測された。剪断減粘性挙動により、溶剤としてベンジルアルコールおよび/またはチキソトロピー剤としてエタノールを含む配合物は、注入力の有意な低下を示しつつも、低剪断速度でベンジルベンゾエート単独を含む配合物に等しいかまたはそれ以上であり；かくして、動物に注入後もデポーを変性させることなく維持する。

## 【0125】

10

20

30

40

50

実施例 9hGH粒子調製

ヒト成長ホルモン(hGH)粒子(酢酸亜鉛を含有してもよい)を以下のように調製した: Concentration/Dialysis Selectorジアフィルターリング装置を使用し、hGH溶液(5mg/mL)の水溶液(BresaGen Corporation, Adelaide, Australia)を10mg/mLまで濃縮した。ジアフィルターリングhGH溶液を5倍体積のトリスまたはホスフェート緩衝溶液(pH7.6)で洗浄した。ついで、慣用的な技術を使用し、噴霧乾燥または凍結乾燥によりhGHの粒子を形成した。hGH(5mg/mL)(およびZn錯体粒子を製造する時、酢酸亜鉛の任意の種々のレベル(0~30mM))を含有するホスフェート緩衝溶液を、以下のパラメータに設定してYamato Mini Spray dryerを使用して噴霧乾燥した:

10

20

## 【0126】

## 【表5】

噴霧乾燥機パラメータ	設定
噴霧空気	2psi
導入口温度	120°C
アスピレータダイアル	7.5
溶液ポンプ	2~4
メイン空気バルブ	40~45psi

## 【0127】

以下の凍結および乾燥サイクリルに従いDurastop μ P Lyophilizerを使用し、hGH(5 mg/mL)を含有するトリス緩衝溶液(5または50 mM: pH7.6)から凍結乾燥させた粒子を調製した:

## 【0128】

## 【表6】

凍結サイクル	・30°Cまで2.5C/分でランプダウンさせ、30分間保持
	・30°Cまで2.5C/分でランプダウンさせ、30分間保持
乾燥サイクリル	10°Cまで0.5C/分でランプアップさせ、960分間保持
	20°Cまで0.5C/分でランプアップさせ、480分間保持
	25°Cまで0.5C/分でランプアップさせ、300分間保持
	30°Cまで0.5C/分でランプアップさせ、300分間保持
	5°Cまで0.5C/分でランプアップさせ、5000分間保持

30

## 【0129】

実施例 10HGH-ステアリン酸粒子調製

以下のようにして、ヒト成長ホルモン(hFH)粒子を調製した: 凍結乾燥させたhGH(3.22グラム、Pharmacia-Upjohn, Stockholm, Sweden)およびステアリン酸(3.22グラム、95%純度、Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO)をブレンドし、粉碎した。10,000ポンドの力で5分間、粉碎した材料を13mm丸形ダイで圧縮した。圧縮した錠剤を粉碎し、70メッシュスクリーンで篩にかけ、続いて、400メッシュスクリーンで篩にかけ、サイズ範囲38~212ミクロンを有する粒子を得た。

40

## 【0130】

実施例 11ブピバカイン-ステアリン酸粒子調製

以下のようにして、ブピバカイン粒子を調製した: ブピバカイン塩酸塩(100グラム、Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO)を63-125ミクロンの篩に通した。ブピバカイ

50

ン粒子およびステアリン酸(100グラム、95%純度、Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO)をブレンドし、粉碎した。5,000ポンドの力で5分間、粉碎した材料を13mm丸形ダイで圧縮した。圧縮した錠剤を粉碎し、120メッシュスクリーン、続いて、230メッシュスクリーンの篩にかけ、サイズ範囲63~125ミクロンを有する粒子を得た。

## 【0131】

実施例 12薬剤負荷

上記のようにして調製した益剤/ステアリン酸を含む圧縮した粒子をゲルビヒクルに10~20重量%の量加え、乾燥粉末が完全に湿潤するまで手動でブレンドした。ついで、スクエアーチップ金属スパチュラを備えたCaframo機械的攪拌機を使用して慣用的に混合することにより明るい乳黄色の粒子/ゲル混合物を完全にブレンドした。生ずる配合物を以下の表5に示す。最終的に均質なゲル配合物を貯蔵または分取するために3、10または30ccの使い捨てシリンジに移した。

## 【0132】

## 【表7】

表5

配合物	ポリマー (%)	ベンジルベンゾエ ート(%)	ベンジルアルコール (%)	エタノール (%)
16 <sup>a</sup>	45.0 <sup>1</sup>	45.0	0.0	0.0
17 <sup>a</sup>	39.6 <sup>1</sup>	49.5	0.0	0.9
18 <sup>a</sup>	45.0 <sup>1</sup>	33.8	11.3	0.0
19 <sup>a</sup>	45.0 <sup>2</sup>	33.8	11.3	0.0
20 <sup>b</sup>	58.5 <sup>3</sup>	31.5	0.0	0.0
21 <sup>b</sup>	58.5 <sup>3</sup>	0.0	31.5	0.0
22 <sup>b</sup>	67.5 <sup>3</sup>	0.0	22.5	0.0
23 <sup>b</sup>	67.5 <sup>4</sup>	0.0	22.5	0.0
24 <sup>c</sup>	60.0 <sup>4</sup>	0.0	20.0	0.0
25 <sup>a</sup>	45.0 <sup>1</sup>	0.0	45.0	0.0

1=PLGA RG-502 ポリマー(MW16,000) ;

2=PLGA-L/G50/50 ポリマー(MW22,600) ;

3=エステル末端基を有する PLGA L/G 50/50(MW8,000) ;

4=酸末端基を有する PLGA L/G 50/50(MW10,000) ;

a=5%hGH, 5%SA ;

b=10%ブピバカイン ;

c=10%ブピバカイン、10%SA。

## 【0133】

典型的な数の移植可能なゲルを前述の方法に従い調製し、時間の関数として益剤のインピトロ放出について試験し、また、時間の関数として益剤の血清または血漿濃度により測定される益剤の放出を測定するためにラットにてインピボ研究した。

## 【0134】

実施例 13hGHインピボ研究

本発明の移植システムによるhGHの全身投与の際のhGHの血清レベルを測定するためにラットにおけるインピボ研究を行ない、その実験記録を以下に公表する。デポーゲルhGH配

10

20

30

40

50

合物を特注の0.5cc使い捨てシリンジに負荷した。使い捨ての18ゲージ1“注射針をシリンジに取り付け、循環浴を使用して37℃に加熱した。デポーゲルhGH配合物を免疫抑制したラットに注射し、注射後、1時間、4時間、1日、2日、4日、7日、10日、14日、21日および28日に、血清試料を収集した。血清試料は、全て、分析前に4℃で貯蔵した。放射免疫検定法(RIA)を使用し、変性しなかったhGHについて試料を分析した。研究の終わりに、ラットは、肉眼臨床観測のために殺し、無傷を観測するためにデポーを取出した。

#### 【0135】

図11&12は、本発明の組成物を含め、種々のデポー組成物からラットにて得られるヒト成長ホルモン(“hGH”)の典型的なインビボ放出特性を示す。ベンジルアルコールを含むデポー配合物のインビボ放出特性は、(ベンジルアルコールを含まない)対照配合物に匹敵する。かくして、本発明のデポー組成物は、益剤のインビボ放出特性に関わりなく有意に注入力を低下させる。

#### 【0136】

研究の終わりに(すなわち、28日目に)、デポーをラットから取出した。概して、動物に各々注射されたデポーに相当する一片の無変性の丸形デポーが回収された。

#### 【0137】

##### 実施例 14

##### ブピバカインインビボ研究

本発明の移植システムによるブピバカインの全身投与の際のブピバカインの血漿レベルを測定するためにラット(4匹/群)におけるインビボ研究を行ない、その実験記録を以下に公表する。デポーゲルブピバカイン配合物を特注の0.5cc使い捨てシリンジに負荷した。使い捨ての18ゲージ注射針をシリンジに取り付け、循環浴を使用して37℃に加熱した。デポーゲルブピバカイン配合物をラットに注射し、血液を特定の時間間隔(1時間、4時間、および、1日、2日、5日、7日、9日および14日)で取出し、LC/MS使用してブピバカインについて分析した。研究の終わり(すなわち、14日目)に、ラットは、肉眼臨床観測のために殺し、無変性を観測するためにデポーを取出した。

#### 【0138】

図13、14&15は、本発明の組成物を含め、種々のデポー組成物からラットにて得られるブピバカインの典型的なインビボ放出特性を示す。ベンジルアルコールを含むデポー配合物のインビボ放出特性は、(ベンジルアルコールを含まない)対照配合物に匹敵する。かくして、本発明のデポー組成物は、益剤のインビボ放出特性に関わりなく有意に注入力を低下させる。

#### 【0139】

研究の終わりに(すなわち、14日目に)、デポーをラットから取出した。概して、動物に各々注射されたデポーに相当する一片の無変性の丸形デポーが回収された。

#### 【0140】

##### 実施例 15

##### デポー配合物中のhGHの安定性

デポーゲルhGH配合物を5℃で貯蔵した。予め決められた時点で、デポーゲル配合物(0.3mL)を冷却した有機溶剤(塩化メチレン/アセトン、5%、3x3mL)で処理して、デポー配合物からポリマーと溶剤とを抽出した。生ずる残渣hGHをPBS緩衝液(2mL, pH7.4)に溶解させ、hGHの純度を限外クロマトグラフィー(SEC)により分析した。図16は、本発明の配合物を含め、種々のデポーゲルhGH配合物中のhGHの安定性を5℃で時間の関数として示す。ベンジルアルコールを含むデポー配合物中のhGHの安定性は、ベンジルアルコールを含まない対照配合物に匹敵する。かくして、本発明のデポー配合物は、益剤、例えば、hGHの安定性に関わりなく注入力を有意に低下させる。

#### 【0141】

##### 実施例 16

##### 注入力に影響を及ぼすパラメータ

以下のパラメータが、予め設定した温度で所定の配合物についての注入力に影響を及ぼす。

10

20

30

40

50

す：シリンジの半径(r)；注射針の内径(R)；注射針の長さ(L)；注入速度(Q)。これら4つのパラメータの注入力に及ぼす効果は、1つのコンファーメーションの中心近傍で部分要因デザインアプローチ(fractional factorial design approach)(8トライアル)を使用して測定した。このデザインの詳細は、表6(トライアル1~9)にまとめて示す。注入力は、以下の式(n=3)を使用して使用した：PLGA RG 502/BB/BA(40/45/15重量%)を含有するビヒクルにリソチーム粒子(10重量%30μm)を負荷させた。注入力と試験パラメータとの間の関係は、以下のようなJMPソフトウェアー(これは、Power Law予測と非常に類似している)を使用して得られた：

【0142】

【数1】

$$F = 0.028 \cdot \frac{r^{2.475} \cdot L^{0.770} \cdot Q^{0.716}}{R^{2.630}}$$

【0143】

【表8】

表6

試験	注射針 内径 <sup>a</sup> (mm)	注射針 長さ <sup>b</sup> (mm)	シリンジ 内径 <sup>c</sup> (mm)	注入速度 (mL/分)	注入力(N)	
					平均	標準偏差
1	0.191	12.7	2.3	0.05	14.6	0.8
2	0.292	50.8	3.25	0.5	172.2	5.3
3	0.292	12.7	3.25	0.05	8.6	0.2
4	0.191	12.7	3.25	0.5	176.0	2.6
5	0.292	50.8	2.3	0.05	13.4	0.3
6	0.292	12.7	2.3	0.5	30.0	2.5
7	0.191	50.8	3.25	0.05	127.0	2.3
8	0.191	50.8	2.3	0.5	161.4	4.5
9	0.241	25.4	2.3	0.25	48.8	0.5

a 以下のゲージを有する注射針を使用した：24G (ID=0.292mm)、25G(ID=0.241mm)および27G (ID=0.191mm)；

b 以下の長さを有する注射針を使用した：0.5 インチ(12.7mm)、1 インチ(25.4mm)、2 インチ(50.8mm)；

c 2つの異なるシリンジ(Hamilton):250 μL(ID=2.30mm); 500 μL(ID=3.25mm)。

【0144】

実施例 17

#### 薬剤粒子サイズおよびデポー配合物の注入力に及ぼす負荷効果

粒子サイズおよび、益剤、すなわち、薬剤の負荷量は、デポー配合物の注入力に強く影響を及ぼすさらなる因子である。薬剤粒子サイズおよびデポー配合物の注入力に及ぼす負荷効果を測定するためにデボーゲルリソチーム配合物を使用した。リソチームの種々の量(5~30%負荷)および粒子サイズ(5~50 μm)を含有する本発明の種々のデボーゲルリソチーム配合物を、27ゲージ2 " 注射針を使用して、注入力について試験した。注入速度は、50 μl/分に設定した。試験した配合物を表7にまとめて示す。図17に示すように、デポー配合物の注入力は、薬剤粒子負荷の増大につれて増大する。10重量%の粒子負荷では、ゲル配合物の組成に関わりなく、対応するゲル配合物と比較して、注入力は、約50%増大する。注入力は、ゲル配合物中のベンジルアルコールの量に比例するようであり、さらに、ベ

10

20

30

40

50

ンジルアルコールが本発明のデポーゲル配合物の注入力を有意に低下させることを示す。

【0145】

【表9】

表7

配合物	PLGA RG 502 (wt%)	ベンジルベン ゾエート (BB, wt%)	ベンジルア ルコール (BA, wt%)	粒子負荷 (wt%)	粒子サイズ (μm)
25	38.0	42.8	14.2	5	5
26	34.0	38.3	12.8	15	5
27	38.0	42.8	14.2	5	50
28	34.0	38.3	12.8	15	50
29	36.0	40.5	13.5	10	20
30	38.0	-	57.0	5	5
31	34.0	-	51.0	15	5
32	38.0	-	57.0	5	50
33	34.0	-	51.0	15	50
34	36.0	-	54.0	10	20
35	30.8	34.7	11.6	23	50
36	28.0	31.5	10.5	30	50
37	30.8	-	46.2	23	50
38	28.0	-	42.0	30	50
39	40.0	45.0	15.0	0	-
40	40.0	-	60.0	0	-

10

20

30

【0146】

実施例 18

PDGF前配合物の調製

種々の血小板誘導成長因子(PDGF)前配合物を以下のように調製した:

透析

透析のために、以下の緩衝液を調製した:

(A) ヒスチジン緩衝液(10mM, pH6, 2L)を以下のように調製した。L-ヒスチジン(3.10g)をメスフラスコ(2L)で秤量した。Milli-Q水(1800ml)をフラスコに加え、固体が溶解するまで混合物を攪拌した。HCl(0.1N, 8ml)を加え、そのpHをチェックし、6に調整した。溶液をmilli-Q水で希釈して2Lの体積とした。

40

【0147】

(B) スクシネート緩衝液(10mM, pH6, 2L)を以下のように調製した。コハク酸(5.91g)をメスフラスコ(250ml)で秤量し、milli-Q水(250ml)を加えて、コハク酸溶液(0.2M)を得た。NaOH溶液(4g, 50% w/w)をメスフラスコ(250ml)で測定し、milli-Q水で希釈してNaOH溶液(0.2M)を得た。コハク酸溶液(0.2M, 100ml)をメスフラスコ(2L)内でNaOH溶液(0.2M, 165ml)およびmilli-Q水(1600ml)とを混合し、そのpHをチェックし、6に調整した。溶液をmilli-Q水で希釈して2Lの体積とした。

【0148】

PDGF-BBのバルク溶液(bulk solution)、すなわち、PDGFの酢酸塩緩衝水溶液を室温まで

40

50

融解させた。400から250nmまで1cmパス長さキュベット(path length cuvette)を使用して、PDGF-BB溶液の種々のアリコートをUV吸光度測定のために適当に希釈した。吸光度を280nmで記録し、log(吸光度)対log(波長)補外を使用して400から330nmの範囲で光散乱について補正した。消光係数0.574mL/mg×cmを使用して、PDGF-BBの濃度を測定した。(溜め(100mL)とPellicon XL PLCCC 5000 MWCO再生セルロース膜とを有する)Millipore Tangential Flow Filtration Systemを使用して、PDGF-BB溶液を濃縮し、その蛋白質を2つの部分に分割した。製造者の指針に従い、蛋白質の1つの半分をヒスチジン緩衝液(10mM, pH6)に対してジアフィルタリング(diafiltered)し；蛋白質の他半分をスクシネート緩衝液(10mL, pH6)に対してジアフィルタリングした。ジアフィルタレーション(diafiltration)後、各部分からのアリコートを上記したような吸光度測定のために適当に希釈し、逆相および限外高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析した。Millipore TFFの指針に従い、TFFシステムから蛋白質溶液を取出した。

10

20

30

40

## 【0149】

PDGF-BB前配合物

PDGF-BBの種々の前配合物は、種々の賦形剤、例えば、シュクロース、tween 20、酢酸亜鉛またはこれらの組み合わせを上記ジアフィルタリングしたPDGF-BB溶液に加え、その溶液をヒスチジンまたはスクシネートのいずれかで緩衝させて、(表8および9に表記するように)溶液中の最終PDGF-BB濃度ほぼ5mg/mLを得た。これらの溶液を以下に記載する条件下凍結乾燥して、乾燥PDGF-BB配合物を得た。

## 【0150】

凍結乾燥

凍結乾燥凍結サイクリルは、4 の保存温度の平衡で2.5 /分で開始し、この温度に30分間保持した。ついで、温度を -50 まで2.5 /分で下げ、3時間保持した。第1の乾燥サイクルの間、減圧を印加し、保存温度を以下のように上昇させた：(i) 0.14 /分で24時間 - 20 に；(ii) 0.14 /分で24時間 - 15 に；(iii) 0.14 /分で12時間0 に。第2の乾燥サイクルについては、保存温度を以下のように上昇させた：(i) 0.14 /分で12時間20 に；(ii) 0.14 /分で4時間30 に。乾燥後、保存温度を0 または4 に下げ、機器から取出すまでその温度に保持した。保存ストッパーを使用して、ガラス瓶に封をし、試験を止め、ガラス瓶を取出した。

## 【0151】

実施例 19PDGF前配合物のゲルビヒクル内での初期安定性

表8および9に列挙するように凍結乾燥させた全ての蛋白質配合物を蛋白質配合物約10重量%の負荷でPLGA RG502/ベンジルベンゾエート(BB)/ベンジルアルコール(BA)40/45/15の組成でゲルビヒクルに混合した。5 で1日間貯蔵した後、上記実施例15に記載したように、塩化メチレンとアセトン(50/50の比)との有機溶剤混合物でその混合物を抽出した。PDGF-BBの純度を逆相HPLC(rpHPLC)および限外クロマトグラフィー(SEC)により分析した。ゲルビヒクルと混合した後のPDGF-BB配合物の安定性のデータを表8および9にまとめて示す。概して、PDGF-BBの識別可能な分解は、実施例18に記載したように、賦形剤に配合され、本発明のゲルビヒクルと混合されたPDGF-BB配合物中には見出せなかった。

## 【0152】

【表10】

表8

配合物	SA・1	SA・2	SA・3	SA・4	SA・5	バルク PDGF
PDGF(mg)	1	1	1	1	1	
シュクロース(mg)	1	1	0	0	0	
Tween 20(mg)	0	0.2	0.2	0	0	
スクシネート(mg)	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	
酢酸亜鉛(mg)	0	0	0	0	0.02	
グルビヒクル(mg) <sup>a</sup>	20.16	21.96	12.96	11.16	11.34	
SECによる%PDGF モノマー	98.90	98.82	98.02	98.51	98.56	99.27
SECによる%PDGF ダ イマー	1.10	1.18	1.98	1.49	1.41	0.73
rpHPLCによる RRT=0.93での%ピーク	11.5	11.1	10.7	12.7	11.0	11.1
rpHPLCによる RRT=1.00での%ピーク	87.3	87.6	87.6	86.2	87.8	87.7
rpHPLCによる RRT=1.10での%ピーク	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2
rpHPLCによる %その他のピーク	0.0	0.1	0.6	0.0	0.0	0.0

a=PLGA RG502/BB/BA-40/45/15

【0153】

10

20

30

【表11】

表9

配合物	HA・1	HA・2	HA・3	HA・4	HA・5	バルク PDGF
PDGF(mg)	1	1	1	1	1	
シュクロース(mg)	1	1	0	0	0	
Tween 20(mg)	0	0.2	0.2	0	0	
ヒスチジン(mg)	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	
酢酸亜鉛(mg)	0	0	0	0	0.02	
ゲルビヒクル(mg) <sup>a</sup>	20.79	22.59	13.59	11.79	11.97	
SEC による%PDGF モノマー	99.15	99.15	99.07	99.01	99.04	99.27
SEC による%PDGF ダ イマー	0.85	0.85	0.93	0.99	0.96	0.73
rpHPLC による RRT=0.93 での%ピーク	11.3	11.0	10.9	10.8	10.9	11.1
rpHPLC による RRT=1.00 での%ピーク	87.6	87.8	87.7	88.0	88.0	87.7
rpHPLC による RRT=1.10 での%ピーク	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2
rpHPLC による %その他のピーク	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0

<sup>a</sup>=PLGA RG502/BB/BA-40/45/15

【0154】

30

実施例 20

PDGF粒子の調製

ヒスチジン緩衝液中にシュクロースを含み、スクシネート緩衝液中にシュクロースを含まないPDGF-BB配合物は、上記実施例18と同様にして調製した(表10)：PDGF-BBバルク溶液を融解させる。溶液を合わせ、計量シリンドー内で体積を測定する。アリコートを取り出し、UV吸光度測定のために適当に希釈する。400から250nmまで1cmパス長さキュベット(path length cuvette)で吸光度を記録する。吸光度を280nmで記録し、log(吸光度)対log(波長)補外を使用して400から330nmの範囲で光散乱について補正する。消光係数0.574ml/mgxcmを使用して、PDGF-BBの濃度を測定する。100mlの溜めとPellicon XL PLCC 5000 MWCO再生セルロース膜とを有するMillipore Tangential Flow Filtration Systemを使用し、必要な場合には、濃縮し、TFF指針に従い、その蛋白質の半分を10mMのヒスチジンpH6にジアフィルタリングし；必要な場合には、濃縮し、他半分を10mLスクシネートpH6に対してジアフィルタリングする。ジアフィルタレーション(diafiltration)後、各々からアリコートを取り出し；UV吸光度を測定するために適当に希釈し；逆相および限外HPLCにより分析する。Millipore TFFの指針に従い、TFFシステムから全ての蛋白質溶液を取出す。10mMヒスチジン中のPDGF-BBについて、蛋白質(最終濃度でのPDGF-BB~5mg/ml)との1:1最終比を与えるまでシュクロースを加える。10mMのスクシネートpH6中のPDGF-BBについて、10mMのスクシネートで希釈して、最終蛋白質濃度ほぼ5mg/mlを与える。アリコート配合物をガラス凍結乾燥瓶に入れ、実施例18に記載した条件下で凍結乾燥して、凍結乾燥させた乾燥PDGF-BB配合物を得た。凍結乾燥させたPDGF配合物を瑪瑙乳鉢中乳棒で粉碎した。粉碎した

40

50

粒子は、US#230メッシュスクリーン(63μm)を通して篩にかけ、US#500メッシュスクリーン(25μm)上に収集する。

【0155】

【表12】

表10

配合物	PDGF-BB (wt%)	スクシネット (wt%)	ヒスチジン (wt%)	シュクロース (wt%)
41	81	19	-	
42	43	-	14	43

10

【0156】

実施例 21

PDGFデポー配合物の調製

PDGFデポー配合物を2工程で調製した。第1の工程は、以下に記載する方法を使用してゲル配合物を調製することであった。適当量の予め照射PLGA RG 502および溶剤をKeyenceハイブリッドミキサーボール(高密度ポリエチレン(HDPE)製)に分取した。混合ボールを密閉し、ハイブリッドミキサー(Model HM-501, Keyence Corp., Japan)に入れ、混合速度(回転数2000rpm, 回転800rpm)で(5~10分)混合した。

【0157】

ゲル中の粒子の混合は、ガラスシリング(10mlまたは25ml)内で室温で行った。PDGF粒子およびゲルを最初に秤量し、シリングに移した。ついで、PDGF粒子およびゲル混合物は、スクエアーチップスパチュラを備えたCaframo機械攪拌機を使用して慣用的に混合することにより完全にブレンドした。生ずる配合物は、表11に表記する。

【0158】

【表13】

表11

配合物	ポリマー(%) (PLGA RG-502, MW=16,000)	ベンジルベン ゾエート (%)	ベンジルアルコール (%)
43 <sup>a</sup>	31.5	43.9	14.6
44 <sup>b</sup>	31.5	43.9	14.6
45 <sup>a</sup>	31.5	29.3	29.2
46 <sup>b</sup>	31.5	29.3	29.2

20

30

<sup>a</sup>=10%配合物 41;

<sup>b</sup>=10%配合物 42.

【0159】

実施例 22

デポー配合物中でのPDGFの安定性

デポーゲルPDGF配合物を、それぞれ、5、25および40で、異なる時間貯蔵した。予め決められた時点で、デポーゲルPDGF-BB配合物(0.3ml)を冷却した有機溶剤(塩化メチレン/アセトンの50/50混合物、5で、3×3.0ml)で処理した。生ずる残渣PDGF-BBをPBS緩衝液(2ml, pH7.4)に溶解させ、PDGFの純度を逆相HPLC(rpHPLC)および限外クロマトグラフィー(SEC)HPLCの両方により分析した。図18~20は、それぞれ、5(図18)、25(図19)および40(図20)での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物中でのPDGF(SECによる%モノマー)の安定性を示す。表12は、それぞれ、5、25および40での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物でrpHPLCにより試験

40

50

したPDGFの化学的安定性をまとめて示す。図18～20および表12に示したように、シュクロースを含有するデポーゲル配合物は、測定したあらゆる温度で、シュクロースを含まないデポーゲルPDGF配合物と比較して、最少量のモノマー含量の喪失および化学的分解で、驚くほど良好な安定性を示した。シュクロースは、本発明の種々のデポー配合物に有意な安定化効果を有する。

【 0 1 6 0 】

【表14-1】

表12

配合物	温度	時間 (日)	RP-HPLC(%ピーク面積)			
			(RRT=0.93) でのピーク	(RRT=1.00) でのピーク	(RRT=1.09) でのピーク	その他の ピーク
バルク PDGF		0	11.1	87.7	1.2	0
43		0	13.03±0.12	85.04±0.43	1.2±0.35	0.72±0.09
	5°C	14	12.77±0.28	85.94±0.17	1.06±0.03	0.23±0.19
	5°C	28	12.17±0.32	86.03±0.77	1.11±0.34	0.69±0.08
	5°C	90	12.14±0.35	86.14±0.42	0.78±0.01	0.94±0.08
	25°C	14	9.57±0.14	89.52±0.18	ショルダー	0.91±0.03
	25°C	28	8.24±0.12	90.98±0.09	ショルダー	0.78±0.04
	25°C	90	8.96±0.21	90.16±0.23	(N/A)	0.88±0.01
	40°C	14	7.22±0.06	91.96±0.09	ショルダー	0.83±0.02
	40°C	28	5.54±0.13	93.80±0.09	ショルダー	0.66±0.09
44						
		0	13.25±0.16	84.97±0.34	1.5±0.36	0.28±0.86
	5°C	14	13.07±0.04	85.32±0.34	1.43±0.36	0.18±0.03
	5°C	28	12.93±0.08	85.62±0.43	1.27±0.37	0.18±0.06
	5°C	90	14.07±0.25	83.87±0.41	1.39±0.44	0.67±0.28
	25°C	14	12.19±0.10	86.28±0.52	1.25±0.33	0.28±0.13
	25°C	28	11.79±0.27	86.82±0.09	1.30±0.35	0.10±0.02
	25°C	90	14.57±0.11	83.84±0.57	1.43±0.46	0.17±0.00
	40°C	14	12.93±0.08	85.65±0.26	1.26±0.39	0.16±0.07
	40°C	28	13.09±0.24	85.18±0.17	1.59±0.43	0.15±0.04
45						
		0	12.39±0.28	85.91±0.26	0.96±0.02	0.73±0.04
	5°C	14	12.21±0.29	86.05±0.34	1.10±0.32	0.64±0.36
	5°C	28	11.38±0.18	87.11±0.70	0.81±0.04	0.97±0.08
	25°C	14	8.50±0.19	90.40±0.27	ショルダー	1.10±0.08
	25°C	28	7.73±0.19	91.25±0.18	ショルダー	1.02±0.04
	25°C	90	7.48±0.64	91.67±0.66	(N/A)	0.86±0.01
	40°C	14	ショルダー	99.17±0.00	ショルダー	0.83±0.04
	40°C	28	ショルダー	99.56±0.00	ショルダー	0.44±0.03

【0161】

10

20

30

40

【表14-2】

表12(つづき)

配合物	温度	時間 (日) でのピーク	RP-HPLC(%ピーカ面積)			
			(RRT=0.93) でのピーク	(RRT=1.00) でのピーク	(RRT=1.09) でのピーク	その他の ピーク
46		0	12.71±0.14	85.90±0.26	1.1±0.01	0.3±0.03
	5°C	14	13.04±0.25	85.10±0.60	1.45±0.37	0.41±0.13
	5°C	28	12.67±0.20	86.05±0.17	1.04±0.02	0.24±0.05
	5°C	90	14.65±0.08	83.65±0.07	1.04±0.01	0.66±0.13
	25°C	14	12.94±0.06	85.27±0.43	1.50±0.33	0.29±0.10
	25°C	28	12.64±0.19	85.55±0.34	1.51±0.41	0.30±0.09
	25°C	90	14.11±0.15	84.68±0.10	1.01±0.01	0.21±0.04
	40°C	14	12.10±0.18	85.76±0.34	1.26±0.39	0.87±0.46
	40°C	28	11.12±0.22	88.05±0.88	ショルダー	0.19±0.03

10

20

30

40

## 【0162】

## 実施例 23

デポー配合物からのPDGFのインビトロ放出

本発明のデポーゲルPDGF配合物からのPDGFのインビトロ放出は、以下のように行った。デポーゲルPDGF配合物(80~120mg)をティーバッグに入れ、20mLシンチレーションバイアルに入れ、そのバイアルに、放出媒体(5mL, ホスフェート緩衝サリン(PBS)+0.1%Tween 20, pH7.4)を加えた。バイアルを、緩やかに攪拌しつつ、37℃水浴でインキュベートした。最初の5日間、媒体を毎日取り換え、ついで、その後、放出期間の終了まで週に2回取り換えた。デポーから放出されるPDGFの量は、限外クロマトグラフィー(SEC)HPLCにより測定した。図21に示すように、本発明のデポー配合物からのPDGFの持続的な放出が1ヶ月にわたって達成された。

## 【0163】

## 実施例 24

注入力に及ぼすカテーテル長さの効果

本発明のデポー配合物の注入力に及ぼすカテーテル長さの効果を評価するために、ポリイミドカテーテル(016 "ID72")を種々の長さに切り取り、表7中の配合物40の注入力を試験した。3つの異なる注入速度を使用した。図22に示すように、注入力は、カテーテルの長さとともに直線的に増加する。注入速度が速いほど、注入力は大きい。

## 【0164】

## 実施例 25

デポー配合物の注入力

本発明の種々の配合物は、異なる注入速度(50および100μl/分)での注射針(27ゲージ, 2")または固定した注入速度(50μl/分)でのNitinolカテーテル(25ゲージ, 72")を通しての注入力について試験した。配合物および注入力のデータを表9にまとめて示す。表9から理解されるように、配合物にてベンジルアルコールの量が多くなるほど、配合物の注入力は、概して、少ない量のベンジルアルコールでのそれよりも小さくなる。さらに、薬剤粒子を負荷されたデポー配合物は、概して、それぞれのゲル配合物よりも高い注入力を示す。

## 【0165】

【表15】

表13

配合物	PLGA RG502 (wt%)	ベンジ ルベン ゾエー ト (wt%)	ベンジ ルアル コール (wt%)	注入力(N)		
				注射針(27 ゲージ, 2 ")を 有するシリンジ(500 $\mu$ l)		カテーテル(25 ゲージ, 72 ")を 有するシリ ンジ(250 $\mu$ l)
				50 $\mu$ l/分 <sup>c</sup>	100 $\mu$ l/分 <sup>c</sup>	50 $\mu$ l/分 <sup>a</sup>
34 <sup>a</sup>	31.5	0	58.5	-	45.5±6.7	23.1±1.3
35 <sup>b</sup>	35	0	65	18.2±3.1	30.2±4.4	35.6±2.2
36 <sup>a</sup>	31.5	43.9	14.6	-	88.1±3.6	60.9±5.8
37 <sup>b</sup>	35	48.8	16.2	36.9±1.3	66.7±0.4	26.7±0.4
38 <sup>a</sup>	36	27	27		109.4±1.3	69.3±5.3
39 <sup>b</sup>	40	30	30	48.5±1.3	96.3±1.3	28.9±0.4
40 <sup>a</sup>	36	40.5	13.5		184.1±3.6	114.3±4.9
41 <sup>c</sup>	40	45	15	84.1±0.4	146.3±1.3	54.7±2.7

a=50  $\mu$  m リソチーム粒子 10%負荷;

b=ゲル配合物のみ;

c=注入速度( l/分)。

## 【0166】

上記例として示した実施態様は、本発明を限定するというよりも、あらゆる点で、本発明を例示するものである。かくして、本発明は、当業者であれば、本明細書に含まれる記載から誘導することのできる詳細な実施にて多くの変更が可能である。このような変更および変形は、全て、本発明の範囲および精神に入ると考えられる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0167】

本発明の前述およびその他の目的、特徴および有益性は、以下の図面に関する詳細な説明を読むと、さらに容易に理解されるであろう。図面にて:

【図1】図1は、種々の溶剤に配合したデポービヒクル、すなわち、配合物5、6および7のレオロジー挙動を示すグラフである。

【図2】図2は、24-ゲージの注射針から室温で1ml/分で配合物5,6および7を分取するために要求される注入力を示すグラフである。

【図3】図3は、ベンジルベンゾエートまたはベンジルアルコールと組み合わせてポリ(ラクチド-コ-グリコリド)の重量平均分子量を変えて配合したカテーテル注入可能なデポー組成物を24ゲージの注射針から室温で1ml/分で分取するのに要求される注入力を示すグラフである。

【図4】図4は、ベンジルベンゾエートもしくはベンジルアルコールまたはそれらの混合物と組み合わせてポリ(ラクチド-コ-グリコリド)の重量平均分子量を変えて配合したデポー組成物を24ゲージの注射針から室温で1ml/分で分取するのに要求される注入力を示すグラフである。

【図5】図5は、種々の溶剤に配合したデポービヒクル、すなわち、配合物8、9および10のレオロジー挙動を示すグラフである。

【図6】図6は、24-ゲージの注射針から室温で1ml/分で種々のデポー組成物、すなわち、配合物8、9および10を分取するために要求される注入力を示すグラフである。

【図7】図7は、種々の溶剤に配合したデポービヒクル、すなわち、配合物11、12および1

10

20

30

40

50

3のレオロジー挙動を示すグラフである。

【図 8】図8は、種々の溶剤に配合したデボービヒカル、すなわち、配合物11、14および15のレオロジー挙動を示すグラフである。

【図 9】図9は、24-ゲージの注射針から室温で1ml/分で種々のデポー組成物、すなわち、配合物11、12および13を分取するために要求される注入力を示すグラフである。

【図 10】図10は、24-ゲージの注射針から室温で1ml/分で種々のデポー組成物、すなわち、配合物11、14および15を分取するために要求される注入力を示すグラフである。

【図 11】図11は、本発明の配合物を含め、種々のデポー組成物(配合物16～18)から得られるヒト成長ホルモン(“hGH”)のインビボ放出特性を示すグラフである。

【図 12】図12は、種々のデポー組成物(配合物18および19)から得られるヒト成長ホルモン(“hGH”)のインビボ放出特性を示すグラフである。 10

【図 13】図13は、本発明の配合物を含め、種々のデポー組成物(配合物20および21)から得られるブピバカインのインビボ放出特性を示すグラフである。

【図 14】図14は、本発明の配合物を含め、種々のデポー組成物(配合物22および21)から得られるブピバカインのインビボ放出特性を示すグラフである。

【図 15】図15は、本発明の配合物を含め、デポー組成物(配合物23および24)から得られるブピバカインのインビボ放出特性を示すグラフである。

【図 16】図16は、5 での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物にてのhGHの安定性を示す。

【図 17】図17は、益剤の負荷レベルおよび粒子サイズの関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物の注入力を示す。 20

【図 18】図18は、5 での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物にてのPDGFの安定性を示す。

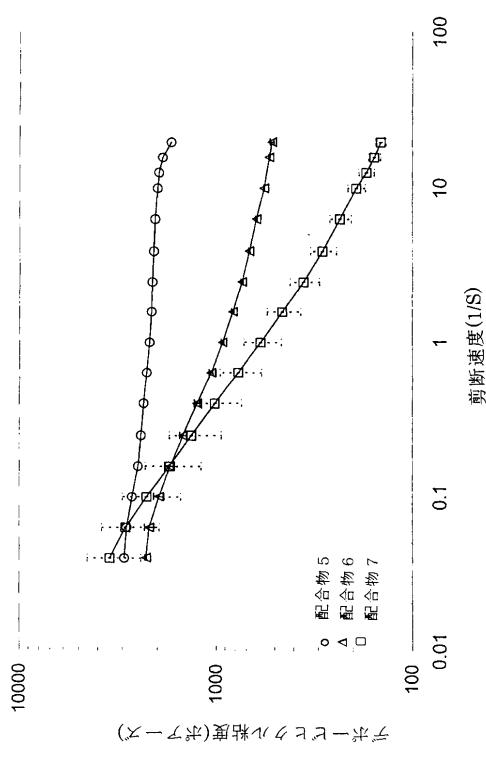
【図 19】図19は、25 での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物にてのPDGFの安定性を示す。

【図 20】図20は、40 での時間の関数としての、本発明の配合物を含め、種々のデポー配合物にてのPDGFの安定性を示す。

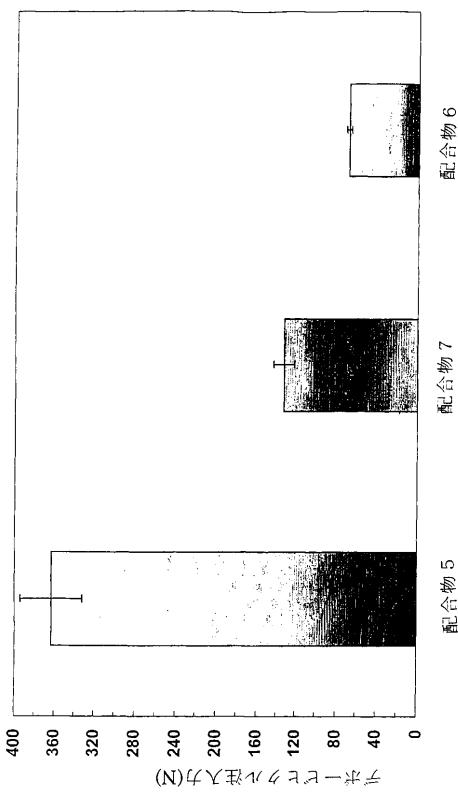
【図 21】図21は、本発明の組成物を含め、種々のデポー組成物(配合物43～46)から達成されるPDGFのインビトロ放出を示すグラフである。

【図 22】図22は、本発明のデポー配合物(配合物40)の、カテーテル長さの関数としての、注入力を示す。 30

【図1】



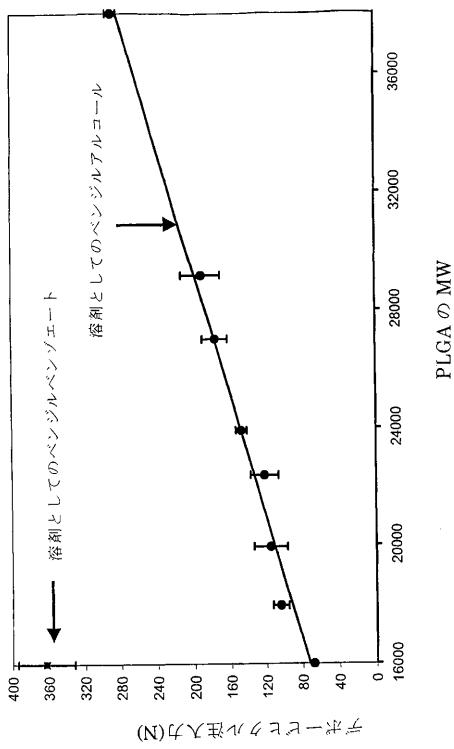
【図2】



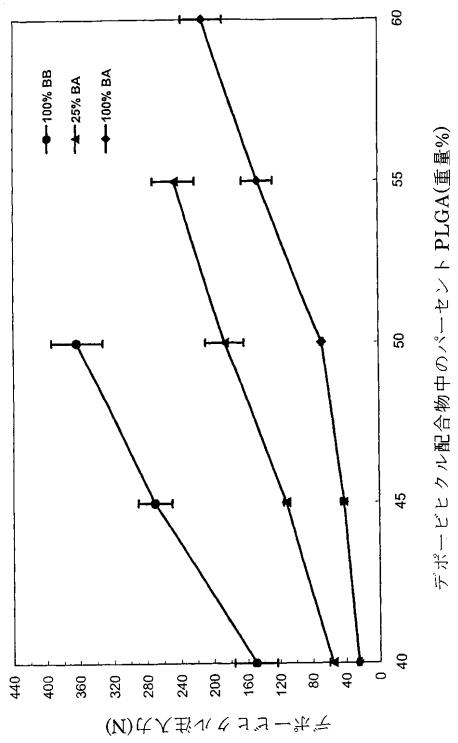
配合物 5 配合物 6 配合物 7

配合物 6

【図3】

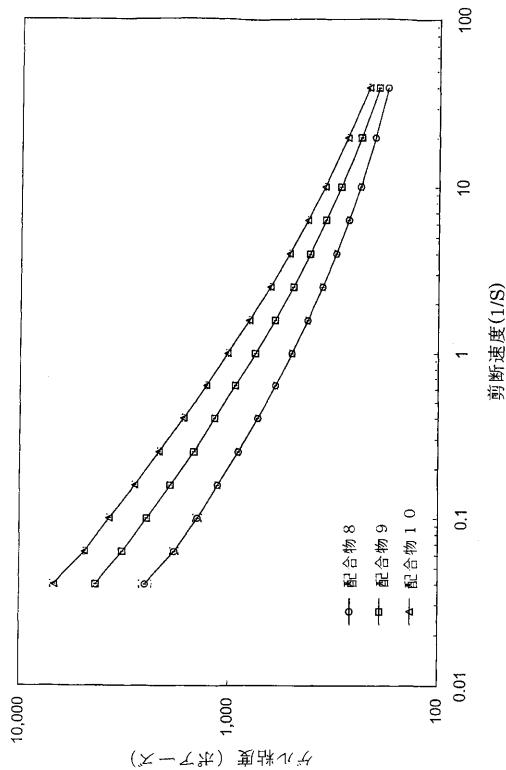


【図4】

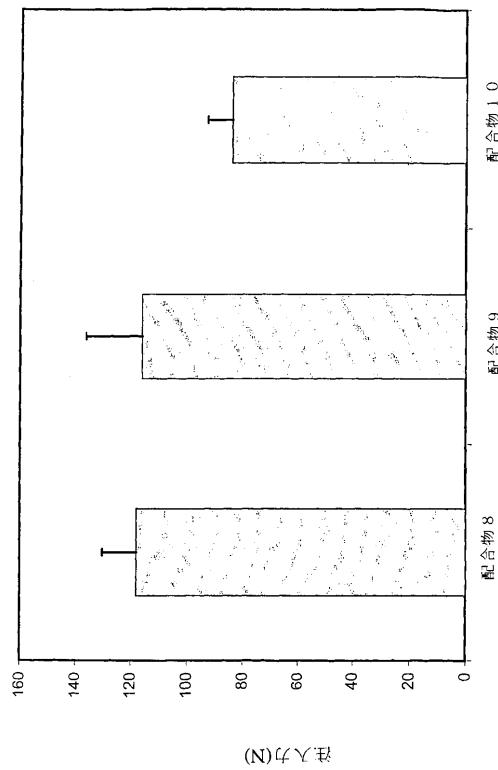


デポービヒカル配合物中のペーセントPLGA(重量%)

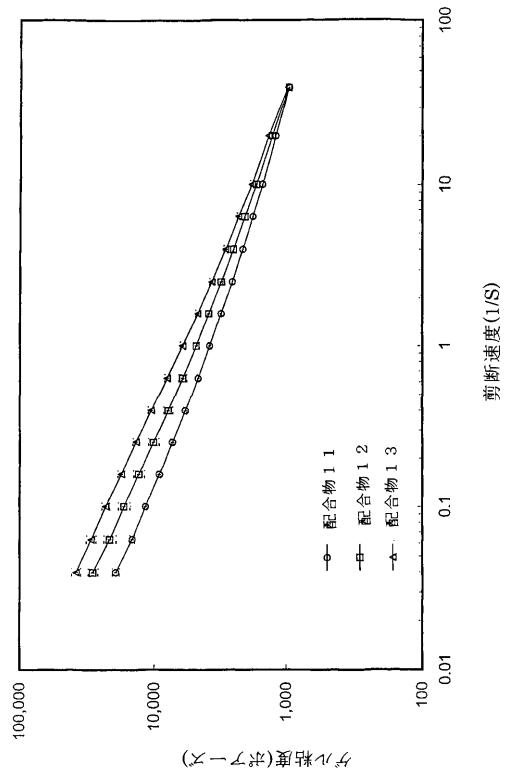
【図5】



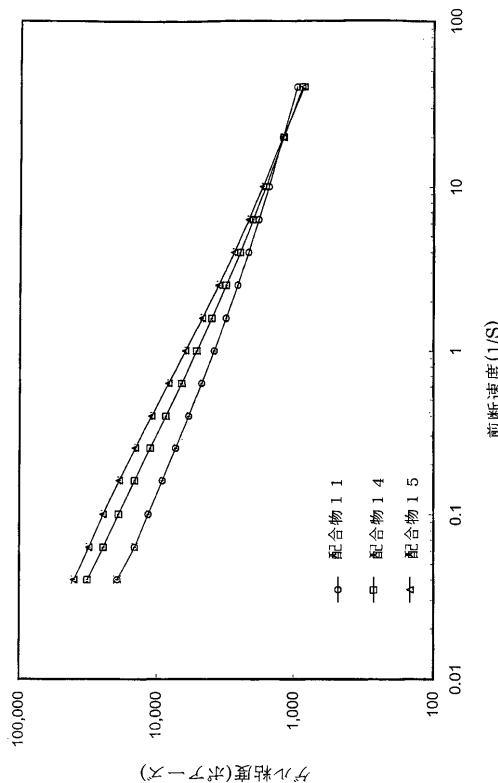
【図6】



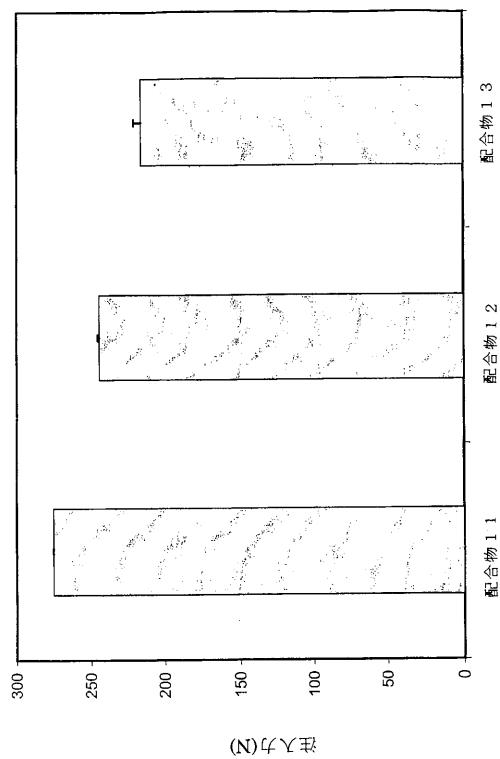
【図7】



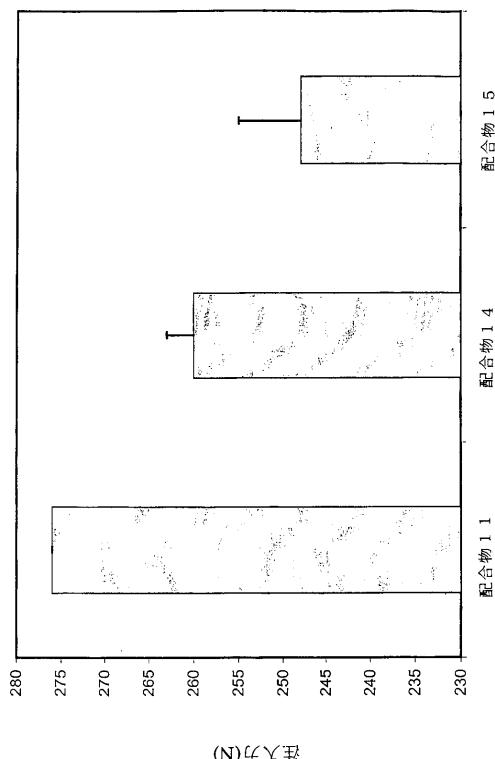
【図8】



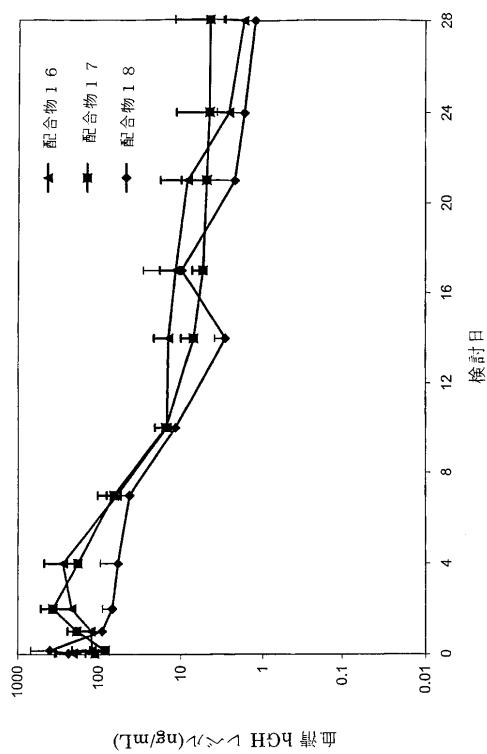
【図9】



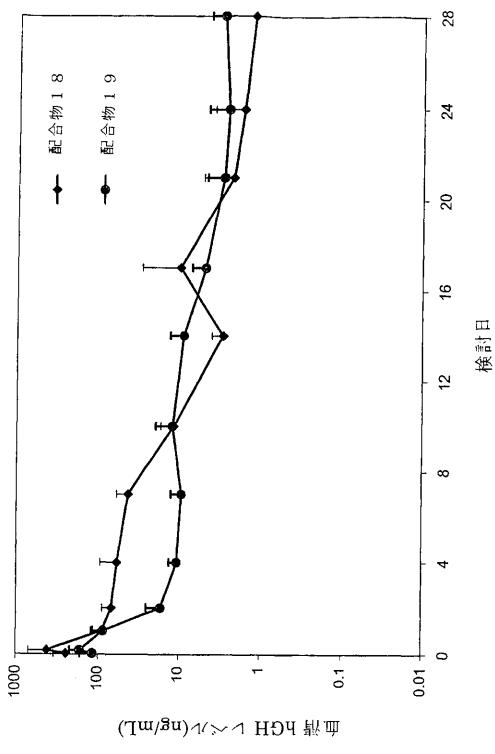
【図10】



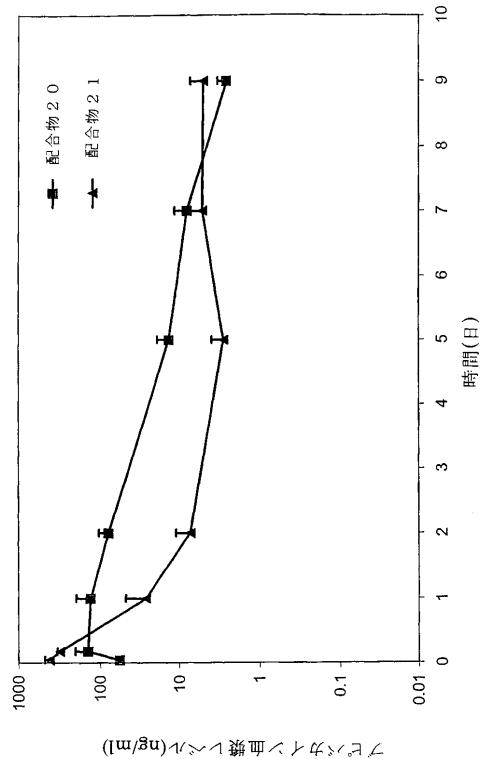
【図11】



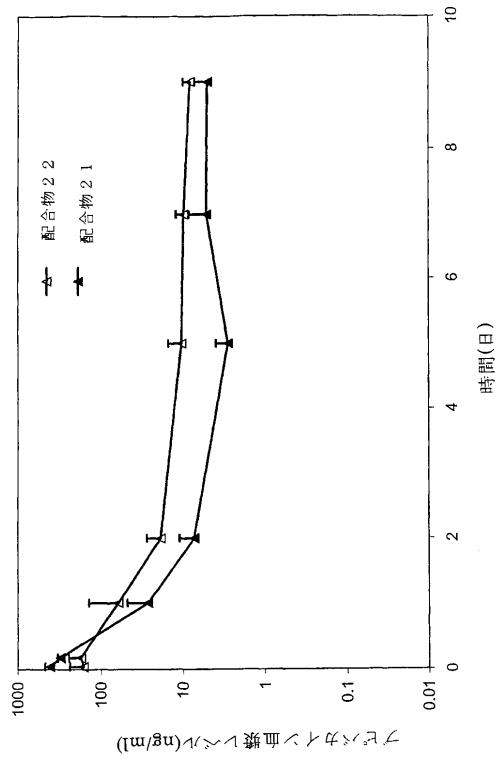
【図12】



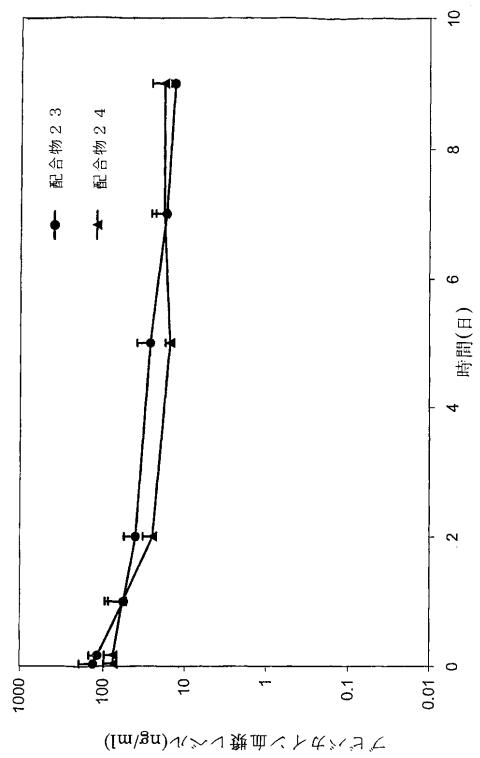
【図13】



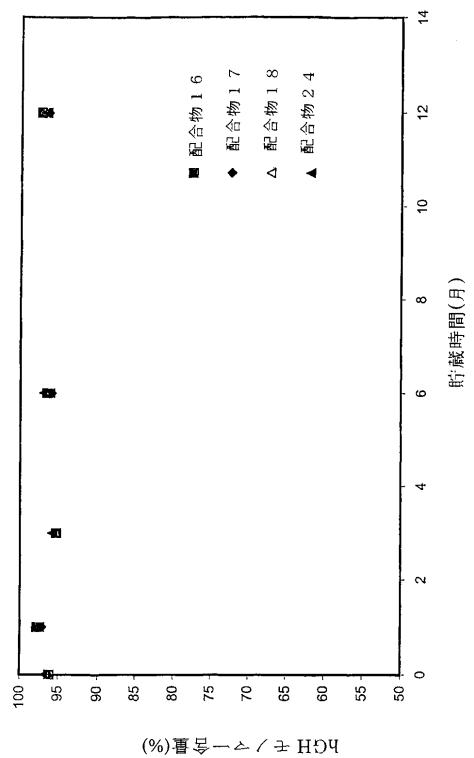
【図14】



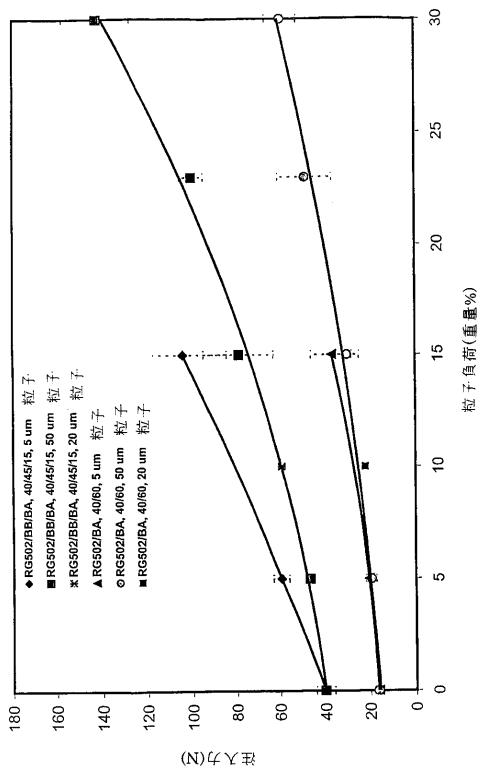
【図15】



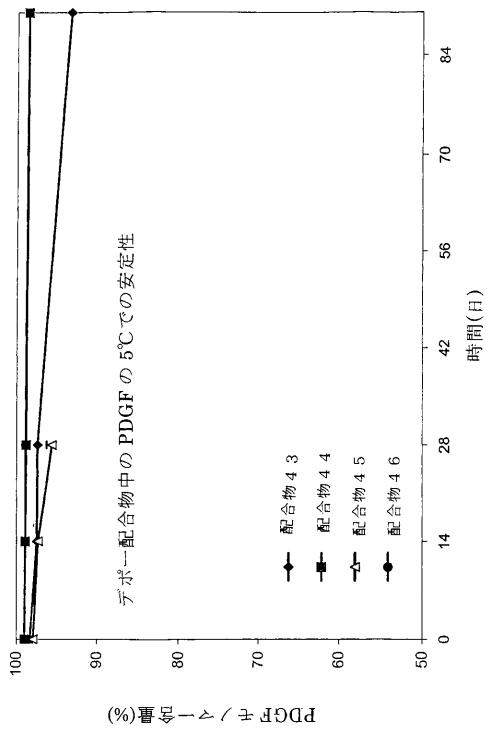
【図16】



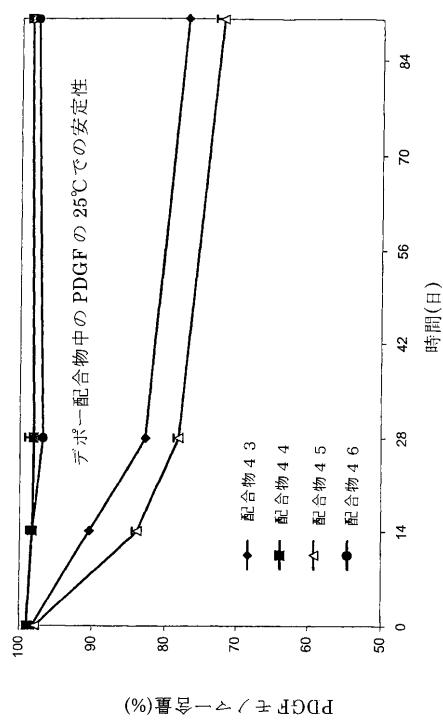
【図 17】



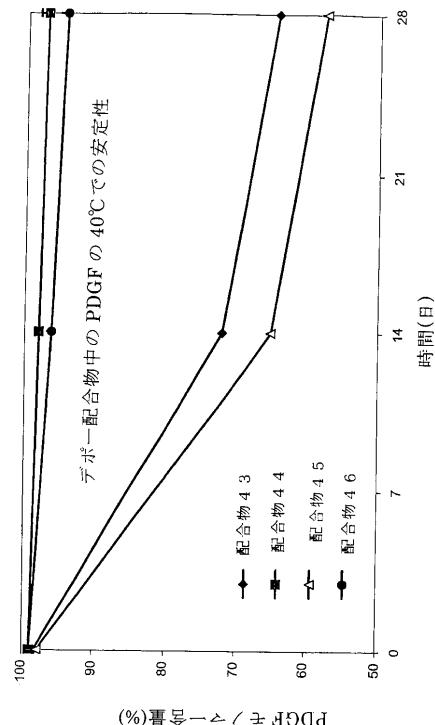
【図 18】



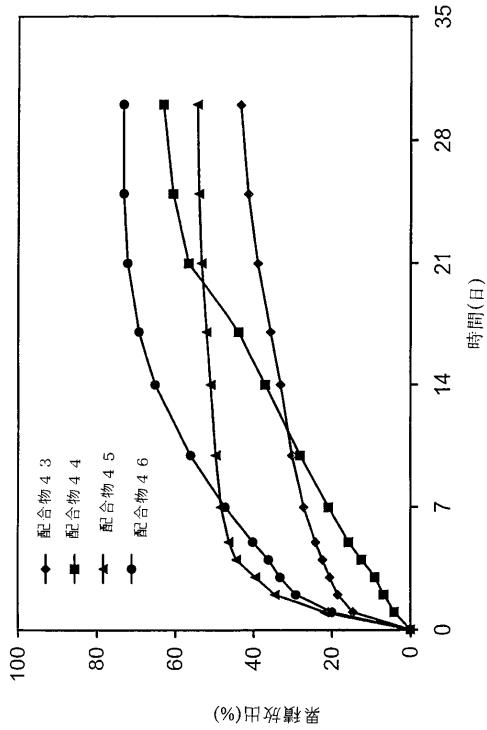
【図 19】



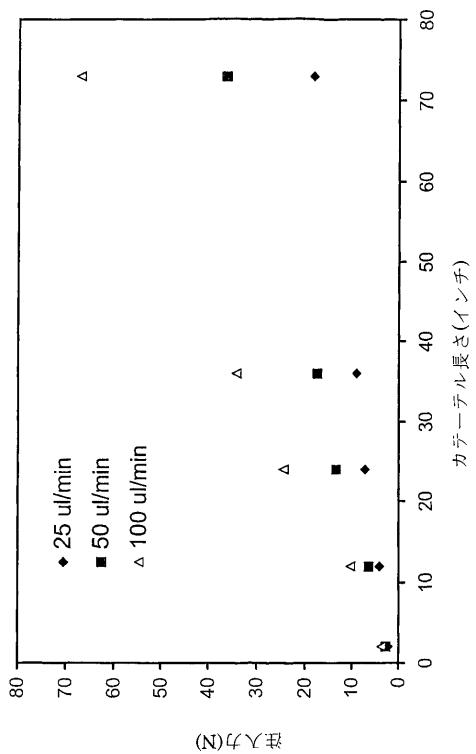
【図 20】



【図21】



【図22】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/36716															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/00																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K																	
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category<sup>a</sup></th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 93 24150 A (ZENECA LTD) 9 December 1993 (1993-12-09) page 26, paragraph 2 -page 29, paragraph 1 examples 16-20 claims</td> <td style="padding: 2px;">1-89</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 95 13799 A (MEDISORB TECHNOLOGIES INTERNAT) 26 May 1995 (1995-05-26) example 1</td> <td style="padding: 2px;">1-13, 34</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 98 27963 A (ALZA CORP) 2 July 1998 (1998-07-02) example 2 &amp; US 613 200 A cited in the application</td> <td style="padding: 2px;">1-89</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/--</td> </tr> </tbody> </table>			Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 93 24150 A (ZENECA LTD) 9 December 1993 (1993-12-09) page 26, paragraph 2 -page 29, paragraph 1 examples 16-20 claims	1-89	X	WO 95 13799 A (MEDISORB TECHNOLOGIES INTERNAT) 26 May 1995 (1995-05-26) example 1	1-13, 34	X	WO 98 27963 A (ALZA CORP) 2 July 1998 (1998-07-02) example 2 & US 613 200 A cited in the application	1-89		---	-/--
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 93 24150 A (ZENECA LTD) 9 December 1993 (1993-12-09) page 26, paragraph 2 -page 29, paragraph 1 examples 16-20 claims	1-89															
X	WO 95 13799 A (MEDISORB TECHNOLOGIES INTERNAT) 26 May 1995 (1995-05-26) example 1	1-13, 34															
X	WO 98 27963 A (ALZA CORP) 2 July 1998 (1998-07-02) example 2 & US 613 200 A cited in the application	1-89															
	---	-/--															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.															
<sup>a</sup> 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 document 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																	
Date of the actual completion of the international search  23 June 2003		Date of mailing of the international search report  03/07/2003															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Epskamp, S															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/36716
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 74650 A (ALZA CORP) 14 December 2000 (2000-12-14) example 1 -----	1-89
P,X	WO 02 067991 A (GENENTECH INC) 6 September 2002 (2002-09-06) examples claims -----	1-89

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US 02/36716

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 68-89 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 02/36716

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9324150	A	09-12-1993	AT 407702 B AT 901993 A AU 682310 B2 AU 4084793 A BE 1006143 A3 CA 2136751 A1 CH 688911 A5 CH 690491 A5 CZ 9402937 A3 DE 4392401 T0 DK 135394 A ES 2107357 A1 FI 945553 A FR 2691631 A1 WO 9324150 A1 GB 2282066 A ,B GR 1001550 B HK 133097 A HU 70177 A2 IE 930358 A1 IL 105710 A IT MI931099 A1 JP 8501064 T LU 88559 A1 MC 2330 A NL 9320034 T NO 944535 A NZ 252268 A RU 2152225 C1 SE 501970 C2 SE 9404115 A SG 44645 A1 SK 143494 A3 US 6034175 A US 5889110 A US 2002198315 A1 ZA 9303358 A	25-05-2001 15-10-2000 02-10-1997 30-12-1993 24-05-1994 09-12-1993 29-05-1998 29-09-2000 15-03-1995 24-07-1997 28-11-1994 16-11-1997 25-01-1995 03-12-1993 09-12-1993 29-03-1995 29-04-1994 24-10-1997 28-09-1995 01-12-1993 19-03-2001 28-12-1993 06-02-1996 05-04-1995 31-05-1994 03-04-1995 25-01-1995 20-12-1996 10-07-2000 03-07-1995 28-11-1994 19-12-1997 11-07-1995 07-03-2000 30-03-1999 26-12-2002 15-09-1994
WO 9513799	A	26-05-1995	AT 212830 T AU 684324 B2 AU 1101095 A AU 697887 B2 AU 3683197 A CA 2176716 A1 DE 69429820 D1 DE 69429820 T2 DK 729353 T3 EP 0729353 A1 EP 0998917 A1 ES 2172574 T3 JP 9505308 T PT 729353 T WO 9513799 A1 US 5654008 A US 5650173 A	15-02-2002 11-12-1997 06-06-1995 22-10-1998 20-11-1997 26-05-1995 21-03-2002 14-11-2002 27-05-2002 04-09-1996 10-05-2000 01-10-2002 27-05-1997 31-07-2002 26-05-1995 05-08-1997 22-07-1997
WO 9827963	A	02-07-1998	AT 203157 T AU 5609798 A	15-08-2001 17-07-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 02/36716

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9827963	A		AU 739469 B2 AU 5615498 A DE 69705746 D1 DE 69705746 T2 DK 949905 T3 EP 0949905 A2 EP 0959873 A2 ES 2158611 T3 GR 3036599 T3 HK 1020009 A1 JP 2002512597 T JP 2001509146 T NZ 335851 A PT 949905 T WO 9827962 A2 WO 9827963 A2 US 2003044467 A1 US 6468961 B1 US 2002034532 A1 US 6331311 B1 US 6130200 A	11-10-2001 17-07-1998 23-08-2001 31-10-2001 22-10-2001 20-10-1999 01-12-1999 01-09-2001 31-12-2001 02-11-2001 23-04-2002 10-07-2001 23-02-2001 28-12-2001 02-07-1998 02-07-1998 06-03-2003 22-10-2002 21-03-2002 18-12-2001 10-10-2000
WO 0074650	A	14-12-2000	AU 5462900 A CA 2372994 A1 CZ 20014338 A3 EP 1183010 A2 HU 0201626 A2 JP 2003501375 T NO 20015888 A WO 0074650 A2	28-12-2000 14-12-2000 13-03-2002 06-03-2002 28-12-2002 14-01-2003 31-01-2002 14-12-2000
WO 02067991	A	06-09-2002	US 2002173552 A1 WO 02067991 A1	21-11-2002 06-09-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 L 27/00	Y
A 6 1 L 27/00	A 6 1 M 37/00	
A 6 1 M 37/00	A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 5/06	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/36	

(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100077506

弁理士 戸水 辰男

(72)発明者 チェン, グオファ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 94086, サニーベイル, サンセット・アベニュー 399

(72)発明者 ヒューストン・ポール・リッキー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94542,ヘイウォード,ブラックストーン・コート 388  
9

(72)発明者 クレイナー,ローサー・ウォルサー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 94022・口座：アルトス・口座：アルトス・コード 295

(72)発明者 ライト・ジェレミー・コーウィン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94024-4135,ロス・アルトス,クエスター・ドライブ  
631