

(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2004-535431

(P2004-535431A)

(43) 公表日 平成16年11月25日(2004.11.25)

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

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 9/22

4 C O 7 6

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/337

4 C O 8 4

A 6 1 K 31/452

A 6 1 K 31/452

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/727

A 6 1 K 31/727

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-506605 (P2003-506605)  
 (86) (22) 出願日 平成14年6月20日 (2002.6.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月22日 (2003.12.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/019475  
 (87) 国際公開番号 W02003/000156  
 (87) 国際公開日 平成15年1月3日 (2003.1.3)  
 (31) 優先権主張番号 60/300, 404  
 (32) 優先日 平成13年6月22日 (2001.6.22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/325, 623  
 (32) 優先日 平成13年9月27日 (2001.9.27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500119639  
 サザン バイオシステムズ, インコーポ  
 レイテッド  
 アメリカ合衆国 3 5 2 1 1 - 4 4 6 7  
 アラバマ州, バーミングハム, トム マ  
 ーチン ドライブ 7 5 6  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゼロ次長期放出同軸インプラント

## (57) 【要約】

同軸インプラントが、完全に生分解性のポリマー性物質を用いて開発された。本明細書中でいう場合、同軸インプラントとは、コアからの放出速度を制御する半透過性膜によって取り囲まれた薬物含有コアを有するデバイスである。このデバイスは、ポリマー性物質内の薬物分散の均一性を最大化するために、予め製粉する工程および押出す工程を使用して、押出しによって形成される。1実施形態において、このポリマーは、非晶性ポリマーではなく、半結晶性ポリマーを得るために、処理される。薬物含有コアおよびポリマー膜は、同じポリマーであっても異なるポリマーであってもよい。このポリマーは、同じ組成でも異なる組成でもよく、同じかまたは異なる分子量でもよく、そして同じかまたは異なる化学構造（すなわち、結晶性、半結晶性または非晶性）でもよい。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

完全に生分解性の同軸インプラントであって、該インプラントは、送達されるべき活性薬剤を含有するコアおよび速度制御膜を備え、該インプラントは、全ての該活性薬剤が放出されるまで完全に分解しない、インプラント。

## 【請求項 2】

前記活性薬剤が、少なくとも 30 日間にわたって放出される、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 3】

前記インプラントのコアが、該コア内に取り込まれた活性薬剤を有する生分解性ポリマーから形成される、請求項 1 に記載のインプラント。 10

## 【請求項 4】

前記膜が、微小多孔性膜である、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 5】

前記膜が、半透過性膜である、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 6】

前記コアが、活性薬剤とポリマーとの乾燥ブレンド、その後の押出しによって形成される、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 7】

前記コアが、二重押出し処理によって形成される、請求項 1 に記載のインプラント。 20

## 【請求項 8】

前記コアが、液体である、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 9】

前記コアが、純粋薬物である、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 10】

前記膜またはコアを形成するポリマーが、半結晶性、結晶性または非晶性である、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 11】

前記膜を形成するポリマーおよび前記コアを形成するポリマーが、同じポリマーである、請求項 1 に記載のインプラント。 30

## 【請求項 12】

0 次の放出動態で活性薬剤を放出する、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 13】

前記インプラントが、前記膜中または該膜に隣接して活性薬剤を含有する、請求項 1 に記載のインプラント。

## 【請求項 14】

麻酔鎮痛薬またはそのアンタゴニストの送達のための、一体型インプラントまたは同軸インプラントを含む、ポリマー性インプラント。

## 【請求項 15】

前記鎮痛薬またはアンタゴニストが、サフェンタニール、フェンタニール、ナルトレキソンおよびナロキソンからなる群より選択される、請求項 14 に記載のインプラント。 40

## 【請求項 16】

前記ポリマーが、生分解性である、請求項 14 に記載のインプラント。

## 【請求項 17】

前記インプラントが、前記鎮痛薬またはアンタゴニストを含有するコア、および速度制御膜を備える同軸インプラントである、請求項 14 に記載のインプラント。

## 【請求項 18】

0 次の放出動態で、少なくとも 30 日間の期間にわたって、前記鎮痛薬またはアンタゴニストを放出する、請求項 14 に記載のインプラント。

## 【請求項 19】

マトリクス、プロテアーゼ、インプラントまたはコーティングから選択されるデバイスに形成される、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

【請求項 20】

前記デバイスが、血管内移植に適切である、請求項 19 に記載のインプラント。

【請求項 21】

前記デバイスが、ヘパリン、タキソールおよび再狭窄を処置または予防する際に使用される他の薬物からなる群より選択される活性薬剤を含有する、請求項 20 に記載のインプラント。

【請求項 22】

体腔への移植に適切な、請求項 19 に記載のインプラント。

10

【請求項 23】

神経叢に隣接した移植に適切な、請求項 19 に記載のインプラント。

【請求項 24】

前記コア組成物が、異なる組成を有する同心層をさらに備える、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

【請求項 25】

前記コアが賦形剤を含有する、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

【請求項 26】

前記速度制御膜が、孔形成剤を含有する、請求項 1 または 17 に記載のインプラント。

【請求項 27】

20

前記インプラントが、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシ酸、カプロラクトンまたはこれらのコポリマーからなる群より選択されるポリマーを含有する、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

【請求項 28】

前記活性薬剤が、水溶性である、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 29】

前記活性薬剤が、タンパク質またはペプチドである、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 30】

前記インプラントが、末端シールされている、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

30

【請求項 31】

前記インプラントが、延伸または焼なましによって、押出し後にさらに処理される、請求項 1 または 14 に記載のインプラント。

【請求項 32】

前記コアが、非ポリマー性の非水溶性液体および活性薬剤を含有する、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 33】

液体の薬物含有処方物で、予め形成された膜を充填することによって形成される、請求項 1 に記載のインプラント。

【請求項 34】

40

請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載のインプラントの使用方法。

【請求項 35】

同軸インプラントを作製する方法であって、該方法は、活性薬剤およびポリマーを 2 回押出して、該同軸インプラントの前記コアを形成する工程を包含する、方法。

【請求項 36】

前記活性薬剤および前記ポリマーが、前記第一の押出し工程の前に乾燥ブレンドされる、請求項 35 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

( 発明の背景 )

米国政府は、National Institute of Neurological Disorders and Strokeの認可番号第1R43NS39703-01号によって、本発明において権利を有する。

【0002】

本発明は、一般に、均一なゼロ次放出速度論の重大な必要性がある製剤の送達のための長期放出デバイスの分野に属する。

【背景技術】

【0003】

薬物送達の分野は、過去30年間にわたって発達してきており、いまや、1回の投与後に長期間、数週間から数ヶ月にわたって、密な精密度での薬物の送達を適用することができる場所にある。長期制御放出は、いくつかの異なるデバイスを用いて達成されている。例としては、種々の薬物（特に化学療法剤および高度に有効な向神経活性薬）のためのミニ移植性ポンプ、避妊剤のための末端に放出制御孔を伴うシリコンチューブ、同軸インプラント、経皮パッチ、およびマイクロカプセル化処方物が挙げられる。これらは全て、利点と欠点とを有する。ミニポンプは、極度に正確であるが、製造のために非常に高価である。ミニ移植ポンプ、シリコンチューブ、および以前に記載した同軸インプラントは全て、一旦薬物が送達されたら、侵襲性の手順を用いて取り除かねばならない。マイクロカプセル化処方物は、全体に生分解性の材料を用いて形成され得るが、その放出特性は、制御されるものではなく、薬物を初期に大量放出し得る。これは、いくつかの薬物については問題であり、所望の投薬量より過剰に送達される場合、重大な副作用を有し得るか、または十分に高い投薬量で送達されない場合、無効であり得る。経皮パッチは、皮膚を通過し、そして送達の正確さが必須ではない少数の薬物でのみ有用である。

【0004】

癌は、年間100万人を超える米国人において診断され、そしてそれは、米国における5番目の死亡原因である（約1,400人/日）。この疾患の一般的な進行は、しばしば、慢性の救われない痛みに至る。麻薬性鎮痛剤（フェンタニールおよびサフェタニールを含む）の使用は、選り抜きの処置として、より広範に受け入れられつつある。耐性の発達の可能性および毒性の副作用のため、最小限の初期の大量放出を生じる長時間作用性の投薬量形態が必要とされる。上記に記載のように、経皮パッチおよび移植性注入システムを含むいくつかの製品が現在市場にある。経皮パッチは、外来患者の処置のために使用され得、そして投薬量当たり3日間の持続期間を有する。静脈注入およびくも膜下腔内注入は麻酔薬（narcotics）を、より一貫して送達し、そしてより長期間にわたって使用され得る。現在認可されている注入製品は、一般に、外部から装着または移植されるポンプを使用し、かさ高く、移植および除去のために外科的な手順を必要とし、そして非常に高価なシステムである。Duros（登録商標）サフェタニール（サフェタニールの100日送達のために設計された浸透圧ポンプ）は、現在、臨床試験を受けているところである。このインプラントは、ずっとより小さく、より投与が簡易であり、現在認可されているポンプよりも利点を提供するが、投与期間の最後に除去を必要とする。このタイプのインプラントは、WO00/54745において記載される。生分解性インプラントは、除去の必要性を排除し得、それにより患者への更なる利点を提供し、費用および外科的除去手順の不快さを取り除く。

【0005】

生分解性ポリマーを含む材料で作製され得るインプラントが記載されている。例えば、Shalatiらへの米国特許第4,666,704号は、薬物および水不溶性薬物のコア、ならびに水不溶性ポリマーおよび水溶性孔形成剤の有機溶剤のコーティングにより形成され得る外側ポリマー膜を含む制御放出インプラント（代表的には微粒子またはペレットからなる）を記載する。Jaworowiczらへの米国特許出願第20020037309号は、その外側コーティングがアニーリングされて多孔性を減少され、そして大量放出を回避するポリマーで作製されたインプラントを記載する。これらはともに、高価なブ

10

20

30

40

50

ロセシング工程を必要とし、費用を増大させ、そして完全に生分解性ではないものであり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明の目的は、長期間にわたって放出し、かつ非常に制御されたゼロ次放出速度論を提供する、生分解性である制御放出デバイスを提供することである。

【0007】

本発明のさらなる目的は、費用対効果があり、高度に再現性のある、そして効率的な、このようなインプラントを作製する方法を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

全体的に生分解性であるポリマー材料を用いる同軸インプラントが開発されている。本明細書中で言及されるように、同軸インプラントは、コアからの材料の放出速度を制御する半透過性膜または微孔性膜によって取り囲まれた、薬物（これは、固体もしくは液体の薬物であり得るか、または固体もしくは液体マトリックス中の薬物であり得る）を含有するコアを有するデバイスである。本明細書中で使用されるように、「半透過性」とは、薬物が膜ポリマー中に溶解し、そしてそれを通して拡散するデバイスをいい、そして「微孔性」とは、薬物が膜中の孔を通して拡散するデバイスをいう。デバイスは、同軸押し出しの  
20  
ような押し出し加工によって形成され得るか、またはそれは、活性成分を含有する予め形成されたコアにコーティングを適用するか、または予め形成された膜材料に活性なローディングされたコア処方物を充填することにより形成され得る。1つの実施形態では、ポリマーは、無定形ポリマーよりもむしろ、半結晶性ポリマーを生じるように加工される。コアは、薬物を単独または液体キャリアまたは生分解性ポリマーのような別の材料と混合して含有し得る。コアポリマー（用いられる場合）およびポリマー膜（単数または複数）は、同じまたは異なるポリマーであり得る。ポリマーは、同じまたは異なる分子量の、および同じまたは異なる化学構造（すなわち、結晶性、半結晶性、または無定形）の、同じまたは異なる組成（すなわち、ともにポリカプロラクトン、またはともにポリ（ラクチド-  
30  
コ-グリコリド）（異なるモノマー比の）、またはポリ（ラクチド）のコアの外側のポリカプロラクトン）であり得る。緻密なポリマー膜を伴うデバイスの場合、コアは、薬物のレザーバとして作用し、これは、コアポリマーから膜ポリマーに分配して、コアと膜との間の界面で薬物の飽和溶液を形成する。一般に、疎水性ポリマーは、疎水性薬物と共に使用され、そして親水性ポリマーは親水性薬物と共に使用される。非常に親水性である薬物を用いる場合、膜ポリマーとして微孔性生分解性ポリマーを使用することが好ましいものであり得る。別の実施形態では、コアおよび膜の一方が、親水性であり、他方は疎水性である。

20

30

(発明の詳細な説明)

(1. 同軸インプラントの構造および組成物)

薬物送達のための繊維性インプラントを作製するための方法は、周知である。例えば、C  
owsarおよびDunn、12節「Biodegradable and Nonbiodegradable Delivery Systems」145～162頁；Gibsonら、31節「Development of a Fibrous IUD Delivery System for Estradiol/Progesterone」215～226頁；Dunnら、「Fibrous Polymers for the Delivery of Contraceptive Steroids to the Female Reproductive Tract」125～146頁；Polymeric Materials in Medication、C. G. GebelleinおよびCarraher編（Plenum Publishing Corporation、1985）47～59頁の、Dunnら、「Fibrous Del  
40  
50

ivery Systems for Antimicrobial Agents」を参照のこと。

【0009】

繊維を作製するための3つの共通の方法：湿式紡績、乾式紡績および溶解紡績が存在する。湿式紡績は、ポリマー溶液を開口部を通して、非溶媒中へと押し出しポリマーを凝固させる工程を包含する。乾式紡績プロセスにおいて、ポリマー溶液を、力を掛けて開口部を通らせ、そして溶媒を蒸発させる加熱カラムに供給して繊維を形成させる。溶解紡績において、熱可塑性ポリマーを上記のその融点を越えて加熱し、開口部を通して押し出し、そして冷まして繊維を形成させる。同軸紡績と一緒に、薬物を速度制御ポリマー膜と同時に繊維のコアとして押し出す（または「外筒」といわれる）。代表的な同軸スピナレット（spinneret）は、2つの同心環からなる。薬物は、純粋な形態でかまたはポリマー性マトリクスもしくは非ポリマー性マトリクス内で分散されるかのいずれかで、内側の環を通してポンプ輸送され、その場所で薬物はコアを形成する。速度制御ポリマーを外側の環を通してポンプ輸送され、外筒を形成する。材料の両方の流れが、スピナレットから出現する場合、これらは固化して同心軸繊維またはレザバシステムを形成する。2つの材料を同軸スピナレットへとポンプ輸送する速度は、外筒膜の厚さおよび線維のサイズを決定する。

10

【0010】

ポリマーまたは薬物を、押し出しのために、溶媒中に融解または溶解のいずれかによって液体化する。同軸インプラントの調製の好ましい方法は、融解押し出しであり、この方法では2つの押し出し機を使用してコア処方物および膜材料を処理する。コア処方物を同軸ダイの中央チューブに供給し、そして膜材料を同じダイの同軸の外側の環に供給して、その結果、膜材料は、この材料がダイから出るにつれてコア上に均一なコーティングを形成する。コアおよび膜の相対直径を、ダイの大きさ、押し出し条件、2つの押し出し機の相対押し出し速度および相対取出し（take-off）速度によって制御する。この方法において、コア直径および膜厚を独立して制御し得る。

20

【0011】

同軸インプラントを調製する別の方法は、最初に、単純な押し出しプロセスによってコア処方物を調製し、次いでこのモノリシックのコアの表面処理によって膜を形成することである。この表面処理を、ポリマーがその表面に薄い表皮を形成するように、ポリマー賦形剤のためにより高い（elevated）温度または溶媒に曝すことによって表面をアニーリングすることによって達成し、次いで速度制御膜として機能化し得る。膜を、溶液コーティングプロセスによる膜処方物のコーティングを適用することによってもまた、追加し得る。溶液コーティングプロセスを使用して、異なる組成物のさらなる層を適用し得、これによって多層性同軸インプラントを構築し得る。

30

【0012】

同軸インプラントを調製するなお別の方法は、最初に中空管として膜を調製し、次いで管の中心にコア処方物を注入することによって、このコア処方物を追加することである。例えば、コア処方物は、米国特許第5,747,058号、および米国特許出願第09/385,107号（その両方の全体の内容が本明細書によって参考として援用される）に記載される、非ポリマー性マトリクス、非水溶性マトリクスのような液体マトリクス中に組み込まれる薬物から構成され得る。

40

【0013】

一般的に、断面が円形である形状で形成されるが、インプラントはまた、任意の他の断面形状（例えば、楕円、葉状、正方形、または三角形）で調製され得る。

【0014】

薬物は、種々の方法で処方物に添加され得る。コア処方物が液体キャリアを含む場合、薬物およびキャリアは、スラリーを形成するために混合され得る。コア処方物がポリマーを含む場合、薬物およびポリマーは、溶媒混合、乾燥混合、または熔融混合によって混合され得る。より均一な混合は、薬物-マトリクスを2回押し出すことによって得られ得る。

50

好ましい実施形態において、コアは、薬物およびポリマーを乾燥混合し、この混合物を溶融して押出し、そしてこの押出物を粉碎して、第2の押出しのためにフィードストックを形成することによって処方される。コア中の薬物負荷は、液体キャリアまたはポリマーのいずれかがコア処方物に使用される場合、約0.1~80wt%の範囲であり得、そして薬物のみが使用される場合、100%の高さであり得る。より好ましい負荷は、約10~約60wt%の範囲であり、そして最も好ましい負荷は、約20~約50wt%の範囲である。

#### 【0015】

いくつかの場合において、最終的なインプラントは、所望の用量のために適切な長さにコア/膜処方物を切断し、そしてコアの露出された端部をシールすることによって形成される。いくつかの適用について、初期負荷用量は、望ましくあり得、これは、より高い放出の短い期間が存在するように、露出される端部の一方のみをシールするかまたはいずれもシールしないことによって、特定の薬物について達成され得る。いくつかの方法が、インプラントの端部をシールするために使用され得る。インプラントが中実コアを含む場合、膜ポリマーの溶液でコーティングすることによって、または溶融膜ポリマーを適用することによって、または単純に、切断部が作製されるときに熱シールされるように、ホットナイフまたはワイヤで切断することによって、このインプラントは、シールされ得る。インプラントが液体コアを含む場合、端部は、熱シールされるか、またはこれらは、ポリマープラグを膜処方物の管腔内に配置することによってシールされ得る。ポリマープラグが使用される場合、必要に応じて、膜に熱シールされ得る。

10

20

#### 【0016】

同軸インプラントは、薬物の総用量および想定される投与方法に依存して種々のサイズで調製され得る。好ましい実施形態において、全径は、0.05mmと5.0mmの間である。ヒトにおける皮下投与について、1.0mmと4.0mmとの間の全径がより好ましくあり得る。同軸インプラントの長さは、代表的に、約0.3cmと10cmとの間である。皮下インプラントについて、より好ましい長さは、約0.3cmと3.0cmとの間である。

#### 【0017】

膜処方物は、所定の寸法のインプラントについて薬物（活性薬剤）の必要なフラックスを提供するために選択される。最も実地的な適用について、膜の厚みは、インプラントの全径の約2%~約40%以内である。膜の厚みが全径の約5%~約30%の間であることが好ましい。膜は、多孔性でない高密度な膜であり得るか、またはこれらは、約1~約30ミクロンの孔および約5%と約70%との間の孔容積を有し、非常に多孔性であり得る。膜はまた、コアに含まれるよりも少ない負荷で活性成分を含み得るか、またはコアに含まれる活性成分とは異なる活性成分を含み得る。膜が高密度な膜であるか多孔性膜であるかに関わらず、材料の所望の透過性特性は、必ずしも、最初の押出工程またはコーティング工程の間に達成される必要はない。下流処理手段は、膜の最終特性を達成するために使用され得る。半結晶ポリマーが膜中で使用される場合、結晶化度は、冷却速度および条件によって制御され得る。特性はまた、押し出された処方物を延伸（drawing）することによって変更され得る。延伸は、一般的に、2つ以上のセットのゴデット（これは、材料がラインのさらに下に通過するときに、進行的により速い速度で作動する）の周りで材料を通すことによって達成される。この材料は、温度が注意深く制御されて、膜の結晶化度にさらに影響し得るように、ゴデット間の加熱したオープンを通過し得る。延伸はまた、材料の最終直径を制御するために使用され得る。

30

40

#### 【0018】

同軸構造が連続押出しプロセスによって調製されるので、これらは、操作に便利な任意の長さであり得る。処方物が十分に可撓性である場合、スプール上にまたはコイル中にまかれ得、そして切断の前に、このように保持され得る。あるいは、材料は、おそらく数センチメートルまたは数メートルのより短い長さとして収集され得、そして切断の前に保持され得る。同軸ダイのちょうど下流に配置されるフライホイール型カッターを使用して作製

50

されるときに、この材料を最終インプラント長さに切断することがまた可能である。

【0019】

(II. プロセス材料)

(A. ポリマー)

本明細書中で開示されるプロセスを使用して、種々の材料（好ましくは、生体適合性および生分解性ポリマー）から同軸インプラントを形成し得る。本明細書中に規定されるように、生分解性とは、そのポリマーが、インビボで分解または腐食して、より小さな化学種を形成することを意味し、ここで、この分解は、例えば、酵素的プロセス、化学的プロセス、および物理的プロセスから生じ得る。用語「生体適合性」は、レシピエントに対して非毒性であり、そしてレシピエントの身体に対して何の重大な有害な影響も都合の悪い影響も提示しない、ポリマーおよびそのポリマーの任意の分解産物をいうために本明細書中で使用される。適切な生体適合性、生分解性ポリマーの例としては、ポリヒドロキシ酸（例えば、ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）、ポリ（ラクチド - co - グリコリド）、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、およびポリ（乳酸 - co - グリコール酸））、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリエーテルエステル、ポリエチレングリコール、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリホスファジン、ポリカルボネート、ポリアミド、ならびにこれらのコポリマーおよび混合物が挙げられる。好ましい材料は、ポリカプロラクトン、ポリ（ラクチド）、ポリ（グリコリド）、およびこれらのコポリマーである。

10

【0020】

代表的な天然ポリマー材料としては、ポリサッカリドおよびタンパク質が挙げられる。

20

【0021】

(B. 溶媒)

ポリマーおよび活性薬剤が溶媒混合される場合、このプロセスに使用される溶媒の選択は、一般的に、選択されるポリマーおよび活性薬剤、ならびに溶媒除去に使用される特定の手段に依存する。有機溶媒（例えば、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、乳酸エチル、酢酸エチル、ジクロロメタン、および酢酸エチル / アルコール混合物）が、PLGおよびPCLと共に使用するために好ましい。

【0022】

(C. 活性剤)

基本的に、任意の基質または薬剤は、本明細書中に記載されるプロセスを用いて組み込まれ得る。この基質は、好ましくは、活性剤である。本明細書中で使用される場合、用語「活性剤」は、例えば、ヒトのような哺乳動物を含む動物に投与する際に、インビボでの治療的特性、予防的特性、または診断的特性を保有する薬剤をいう。適切な治療活性剤および / または予防活性剤の例としては、タンパク質（例えば、ホルモン、抗原、および増殖因子）；核酸（例えば、アンチセンス分子）；ならびに低分子（例えば、抗生物質、ステロイド、うっ血除去薬、神経活性剤、麻酔薬、鎮静薬）、および抗体（例えば、ヒト化抗体を含む増殖ホルモンレセプターに結合する抗体）、アジュバント、およびこれらの組み合わせが挙げられる。適切な診断活性剤および / または治療性剤の例としては、放射活性同位体および放射線不伝導性（radioopaque）剤が挙げられる。

30

40

【0023】

この活性剤としては、有機分子（例えば、薬物、ペプチド、タンパク質、炭水化物（単糖、オリゴ糖、および多糖を含む）、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、またはタンパク質に結合した低分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸（cDNAを含む任意の形態のDNA、またはRNA、またはそのフラグメント）、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド（アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む）、遺伝子、脂質、ホルモン、ビタミン（ビタミンCおよびビタミンEを含む））またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0024】

代表的な治療活性剤としては、以下が挙げられる：免疫抑制剤、抗酸化剤、麻酔薬、化学

50



治療剤、ステロイド（レチノイドを含む）、ホルモン、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗増殖剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、抗光線加齢剤（antiphotoging agent）、メラノトロピン（melanotropic）ペプチド、非ステロイド性抗炎症化合物およびステロイド性抗炎症化合物、抗精神病薬、ならびにUV吸収体を含む放射性吸収体。活性剤の他の非制限的な例としては、以下が挙げられる：抗感染剤（例えば、ニトロフラゾン、プロピオン酸ナトリウム）、抗生物質（ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシン、ナイスタチン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、およびアジスロマイシンを含む）；スルホンアミド（スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメタジン、スルファジアジン、スルファメラジン、およびスルフイソキサゾールを含む）、および抗ウイルス剤（イドクスウリジンを含む）；抗アレルギー剤（例えば、アンタゾリン、メタピリテン（methapyritene）、クロルフェニラミン、ピリラミン、プロフェンピリダミン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン21-ホスフェート、フルオシノロン、トリアムシノロン、メドリゾン、プレドニゾン、プレニゾン21-コハク酸ナトリウム、および酢酸プレニゾン）；脱感作剤（例えば、ブタクサ花粉抗原、枯草熱花粉抗原、埃抗原および牛乳抗原）；うっ血除去薬（例えば、フェニレフリン、ナファゾリン、およびテトラヒドラゾリン）；縮瞳薬および抗コリンエステラーゼ（例えば、ピロカルピン、サリチル酸エスペリン、カルバコール、ジイソプロピルフルオロホスフェート、ヨウ化ホスホリン、および臭化デメカリウム）；副交感神経遮断薬（例えば、硫酸アトロピン、シクロペントレート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ユーカトロピン、およびヒドロキシアンフェタミン）；交感神経作動剤（例えば、エピネフリン）；鎮静薬および催眠薬（例えば、ペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、セコバルビタールナトリウム、コデイン、（a-ブromoイソバレリル（a-bromo isovarelyl））尿素、カルプロマル）；精神賦活剤（例えば、3-（2-アミノプロピル）酢酸インドール、および3-（2-アミノブチル）酢酸インドール）；精神安定薬（例えば、レセルピン、クロロプロマリン（chlorpromazine）、およびチオプロパゼート）；アンドロゲン性ステロイド（例えば、メチル-テストステロンおよびフルオリメステロン（fluorymesterone））；エストロゲン（例えば、エストロン、17- - エストラジオール、エチニルエストラジオール、およびジエチルスチルベストロール）；プロゲステロン剤（例えば、プロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、クロルマジノン、エチステロン、ノルエチノドレル、19-ノルプロゲステロン、ノルエチンドロン、メドロキシプロゲステロン、および17- - ヒドロキシプロゲステロン）；体液性剤（例えば、プロスタグランジン（例えば、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>およびPGF<sub>2</sub>））；解熱剤（例えば、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、およびサリチルアミド）；鎮痙薬（例えば、アトロピン、メタンテリン、パパベリン、および臭化メトスコポラミン）；抗マラリア薬（例えば、4-アミノキノリン、8-アミノキノリン、クロロキノン、およびピリメタミン）；抗ヒスタミン薬（例えば、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、トリペレナミン、パーフェナジン、およびクロルフェナジン）；心臓作用薬（例えば、ジベンジドロフラム（dibenzhydrolume）サイアザイド、フルメサイアザイド、クロロサイアザイド、およびアミノトレート（aminotrate））、天然および合成の生物活性ペプチドおよび生物活性タンパク質（増殖因子、細胞接着因子、サイトカイン、および生物学的応答変更因子を含む）。

10

20

30

40

50

#### 【0025】

1つの実施形態において、組み込まれた材料はワクチンであり、そして送達される基質は、抗原である。抗原は、細胞、細菌、もしくはウイルス粒子、またはそれらの一部から送達され得る。本明細書中で規定されるように、抗原は、タンパク質、ペプチド、多糖、糖タンパク質、糖脂質、核酸、またはこれらの組み合わせであり得、これらは、動物（例えば、哺乳動物、鳥類、または魚類）における免疫原性応答を誘発する。この免疫原性応答

は、体液媒介され得るか、または細胞媒介され得る。免疫原性応答が指向されるべき物質が抗原性に乏しいという事象において、この物質は、標準的な共有結合技術（例えば、いくつもの市販の試薬キットの１つ）を用いて、キャリア（例えば、アルブミン）またはハプテンに結合体化され得る。好ましい抗原の例としては、ウイルスタンパク質（例えば、インフルエンザタンパク質、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）タンパク質、およびA型肝炎タンパク質、B型肝炎タンパク質またはC型肝炎タンパク質）、および細菌タンパク質、リボ多糖（例えば、グラム陰性細菌の細胞壁および *Neisseria gonorrhoea* のタンパク質）、およびパルボウイルスが挙げられる。

#### 【0026】

好ましい実施形態において、送達される基質は薬物（例えば、非常に強力な麻酔性鎮痛薬）であり、ここで投薬は、安全かつ有効なレベル内に注意して維持されるべきである。例としては、サフェタニールおよびフェタニールが挙げられる。ナルトレキソンおよび他の麻酔性鎮痛薬はまた、インターフェロン、クロモリナトリウムおよび酢酸ロイプロリドまたは他のLHRHアゴニストもしくはLHRHアンタゴニストのような好ましい活性剤である。

10

#### 【0027】

組み込まれる活性剤の量およびこのプロセスにて使用される量は、特定の活性剤、計画した放出レベルでの活性剤の所望の効果、および薬剤が放出されるべき期間に依存して変化する。

#### 【0028】

このプロセスは、１つよりも多くの活性剤を組み込むために使用され得る。活性剤はまた、当該分野において既知の１つ以上の賦形剤（例えば、安定剤）と混合され得る。

20

#### 【0029】

（D．賦形剤および孔形成剤）

所望の多孔度を達成するために膜ポリマーに添加され得る適切な物質としては、スクロース、デキストロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、ラクトース、ポリエチレングリコール、マンニトール、フルクトース、ポリビニルピロリドンまたはこれらの適切な組み合わせが挙げられる。これらの材料はまた、混合されるか、またはコアに組み込まれて充填剤を提供し得、放出速度を変更し得、水のとりこみを増加させ得、pHを制御し得、構造的サポートを提供し得、そして当業者に公知の他の使用を提供し得る。

30

#### 【0030】

（III．使用の方法）

同軸インプラントは、放出が所望される部位で最小限の侵襲性手順を用いて移植される。これらは、套管針またはカテーテルを皮下的、腹腔内的、筋肉内的および管腔内的（腔内、子宮内、直腸、歯周）に用いて移植され得る。

#### 【0031】

同軸インプラントは、マトリクス、インプラント、人工器官またはコーティング（例えば、脈管内）の一部として作製され得る。再狭窄の処置における使用のための好ましい活性剤としては、ヘパリンおよびタキソールが挙げられる。これらのインプラントはまた、神経叢の近く、または膀胱の下、骨盤の神経叢の近くでの薬物の放出において使用され得る。

40

#### 【0032】

同軸インプラントは、薬物が規定の期間にわたって所望の容量で放出されるように設計される。同軸インプラントは、放出達成後に分解するように設計される。

#### 【実施例】

#### 【0033】

本発明は、以下の非制限的な実施例を参照にしてさらに理解される。

#### 【0034】

（実施例１：麻酔性鎮痛薬の送達のための生物分解性同軸インプラント）

同軸押し出しは、ゼロ次速度近くで薬物を送達し得るインプラントを生成するための効率

50

的なプロセスとして評価されている。本研究において、生分解性ポリマーであるポリ(ε-カプロラクトン)(PCL)を、30日間薬物を送達するように設計されたインプラントにて評価した。この研究を実行して、30日間フェンタニールまたはサフェンタニールを送達し得る完全生分解性レザバ型インプラントの開発の実現可能性を決定した。

#### 【0035】

(実験方法)

(材料)

ナルトレキソン塩基(NTX)、フェンタニール塩基およびサフェンタニール塩基を、Mallinckrodt, St. Louis, Missouriから得た。30℃でジクロロホルム中で1.31dL/gの固有の粘性を有するポリ(ε-カプロラクトン)(PCL)および0.65dL/gの固有の粘性を有する75:25ポリ(DL-ラクチド-コ-グリコリド-コ-ε-カプロラクトン)(DL-PLCL)を、Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, ALから得た。

#### 【0036】

(調合物の調製)

すべての調合物を、2つのRandcastle Microtruderおよび同軸ダイを使用して溶解押出し成形(melt-extrusion)プロセスによって調製した。活性剤(NTX、フェンタニール塩基およびサフェンタニール塩基)およびPCLを、ジクロロメタンを使用して溶媒ブレンドした。溶媒のほとんどをエバポレートした後、混合物を、真空乾燥し、そしてRetsch Ultracentrifugal Millを使用して1mmスクリーンに通して粉碎した。粉碎した材料を少なくとも24時間真空中でさらに乾燥した。10重量%または30重量%のいずれかの活性剤を含むブレンドを、調製した。

#### 【0037】

NTXまたはフェンタニール塩基を含む同軸ロッドを、2つの押出し成形機を同時に操作することによって調製した。図1は、押出し成形の間に使用される同軸ダイ10の図を示す。活性剤/PCLブレンドを、第1の押出し成形機12を通してプロセスし、そしてダイ10の中央の開口部14を通して供給し、インプラントコア10を形成した。純粋なPCLを、第2の押出し成形機18を介してプロセスし、そして外部(同軸ダイ10の同軸リング20)へ供給し、膜22を形成した。したがって、得られた同軸ロッドは、活性剤/PCLコア16およびPCL比率コントロール膜22からなる。膜の相対的な厚さは、第1の押出し成形機の速度に関連して、第2の押出し成形機の押出し成形速度を調節することによって制御される。押出し成形の後、約1.5mmの直径を有する個々のインプラントを、2.0cmの長さに切断した。次いで、露出した末端を、ジクロロメタン中のPCLの溶液で末端をコートすることによってシールした。

#### 【0038】

サフェンタニール塩基を含む同軸ロッドを、サフェンタニール/ポリマーブレンドを含有するモノシリクロッドを押出し成形、そして所望の量のサフェンタニール有する長さにロッドを切断することによって調製した。ロッドを、ジクロロメタン中で溶解したポリマーの溶液に浸漬することによってコートした。個々のコーティングを所望の膜厚が達成されるまで適用した。

#### 【0039】

(ナルトレキソン含有量アッセイ)

個々のナルトレキソンインプラントの活性成分を、酢酸エチル中でインプラントを溶解し、HPLC移動相で溶液を希釈し、そして得られた抽出物をHPLCによって分析することによって測定した。

#### 【0040】

(インビトロ溶解)

活性剤の放出を、単純な溶解試験を使用して、インビトロで測定した。個々のナルトレキソンおよびサフェンタニールインプラントを、10mLの緩衝液(0.05%のアジ化ナト

リウムアジドを有するリン酸緩衝化生理食塩水、pH 7.4)と共に、2 - o z の琥珀色の保存ビンに配置し、37 でインキュベートした。定期的に、緩衝液の既知の容量を除去し、そして新しい緩衝液と置き換えた。各サンプルの緩衝液中の薬物の濃度を、HPLCによって測定した。

#### 【0041】

個々のサフェンタニルインプラントを、20 mLの緩衝液を含む8 - o z の琥珀色の保存ビンに配置した。1時間後、緩衝液の全容量を、70 mLまで増加させた。各々のサンプリング時に、10 mLの緩衝液のアリコート除去し、そして10 mLの新しい緩衝液と置き換えた。各サンプルのサフェンタニル濃度を、HPLCによって測定した。

#### 【0042】

(結果および議論)

いくつかの実験を、同軸押出し成形の最適な条件を決定するために行った。表1は、2つのRandcastle Extruderについて、NTX同軸性押出し成形の間に使用されたプロセス条件を示す。

#### 【0043】

(表1：同軸押出し成形条件)

#### 【0044】

【表1】

押出し成形条件	コア押出し成形機	膜押出し成形機
ゾーン1	154°F	150°F
ゾーン2	170°F	158°F
ゾーン3	170°F	163°F
ダイブロック	168°F	165°F
ダイブロック	168°F	165°F
同軸ダイ	170°F	170°F

図2は、種々のインプラント処方物に対する、ナルトレキソン塩基のmg/日での放出を示し、この種々の処方物は、モノリシックなコアおよび異なる膜厚を有するコーティングされたロッドを含む。コアおよび膜厚を、インプラントの内半径( $r_i$ )および外半径( $r_o$ )を測定することによって決定した。期待されるように、膜はインプラントからのNTX塩基の放出速度を制御する。ポリマー膜が厚いほど、同軸インプラントからのナルトレキソン塩基の放出は遅くなる。

#### 【0045】

図3は、1:1の $r_o:r_i$ を有するインプラントに対するコアローディング間の比較を示す。より低くロードされたインプラントが、NTX放出速度の緩やかな減衰を示す。この速度の減衰は、コアポリマー中の、薬物の飽和溶解度に対して薬物の低い初濃度に一部起因する。薬物が放出されて、コア中の活性物の濃度が飽和より低くなるにつれて、ゼロ次の放出プロファイルは維持されない。しかし、最高のコアローディングにおいては、飽和およびゼロ次の放出プロファイルは、より長い持続時間の間、維持され得る。

#### 【0046】

図4は、コア中に10重量%フェンタニール(fentanyl)塩基を含む同軸インプラント由来のフェンタニール塩基の放出を示す。NTXインプラントのように、コア中の濃度が飽和より下になるにつれて、フェンタニールの放出は、一次のオーダーになる。

#### 【0047】

図5および図6は、コア中にそれぞれ10重量%のサフェンタニル塩基および30重量%のサフェンタニル塩基を含む同軸インプラントからのサフェンタニル塩基の放出を示す。

#### 【0048】

10

20

30

40

50

(実施例2：膜中の孔形成剤として塩化ナトリウムを有する、クロモリンナトリウムの送達のための生分解性同軸インプラント)

コア材料(50:50(重量/重量)のクロモリンナトリウム(クロモリン)およびPCL(30のクロロホルム中で0.67dL/gの固有粘度を有する))を、一緒にブレンドし、調合し、そしてRettsch Ultracentrifugal Millを使用して1mmの篩を通してすりつぶした。膜材料(30%(体積/体積)塩化ナトリウム(NaCl)およびPCL(30のクロロホルム中で1.37dL/gの固有粘度を有する))をブレンドし、調合し、そしてコア材料と同様にすりつぶした。コア材料および膜材料とを、最小でも16時間減圧下で乾燥した。

【0049】

10

同軸ロッドを、2つのRandcastle押し出し成形器を同時に作用させることによって生成した。コア材料(クロモリン/PCL)を、第1の押し出し成形器におけるダイの中心開口部を通して供給し、インプラントのコアを成形した。膜材料(NaCl/PCL)を、同軸ダイの外側リングを通る第2の押し出し成形器を通して供給し、膜を成形した。約2mmの直径を有する個々のインプラントを、2cmの長さに切断した。露出した末端を、膜と同じポリマーで密閉した。

【0050】

クロモリンの放出を、簡単な溶解試験を使用してインビトロで決定した。個々のインプラントを、40mLの緩衝液(0.05%のアジ化ナトリウムを有するリン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4))と共に4-oz琥珀ジャー中に配置し、そして37でインキュベートした。周期的に、緩衝液のアリコートを除去し、そして新鮮な緩衝液と入れ換えた。各サンプル中のクロモリン濃度を、HPLCで決定した。

20

【0051】

図7は、NaClが孔形成剤として使用される同軸インプラントからのクロモリンの放出を示す。

【0052】

(実施例3：膜中の孔形成剤として塩化ナトリウムを有する、クロモリンナトリウムの送達のための生分解性同軸インプラント)

コア材料(30のクロロホルム中で0.67dL/gの固有粘度を有するPCLと挽かれ、調合されたクロモリンナトリウム(クロモリン)(50:50(重量/重量)))および膜材料(30のクロロホルム中で1.37dL/gの固有粘度を有するPCLと挽かれ、調合されたクロモリン(30%(体積/体積)))を加工し、そして実施例2と同様に分析した。図8は、このクロモリンが孔形成剤として使用される同軸インプラントからのクロモリンの放出を示す。期待されるように、膜は、クロモリンが放出される速度を制御する。より厚いポリマー膜は、より遅いクロモリンの放出を引き起こす。

30

【0053】

(実施例4：膜中の孔形成剤としてラクトースを使用するクロモリンナトリウムの送達のための生分解性同軸インプラント)

コア材料(30のクロロホルム中で0.67dL/gの固有粘度を有するPCLと挽かれ、調合されたクロモリンナトリウム(クロモリン)(50:50(重量/重量)))および膜材料(30のクロロホルム中で1.37dL/gの固有粘度を有するPCLと挽かれ、調合されたラクトース(30%(体積/体積)))を、プロセスし、そして実施例2と同様に分析した。図9は、同軸インプラントからのクロモリンの放出を示す。グラフは、密封されたインプラントからの放出を、非密封のインプラントの放出と比較する。期待されるように、非密封のインプラントは、密封されたものより速く放出する。

40

【0054】

(実施例5：緻密PEG3K/90:10DL-PLGポリマー膜からのクロモリンナトリウムの送達のための生分解性同軸インプラント)

コア材料(30のクロロホルム中で0.67dL/gの固有粘度を有するPCLと挽かれ、調合されたクロモリンナトリウム(クロモリン)(50:50(重量/重量)))お

50

よび膜材料 (30 のクロロホルム中で 0.89 dL/g の固有粘度を有する PEG 3K / 90 : 10 DL - PLG) を加工し、そして実施例 2 と同様に分析した。

【0055】

図 10 は、緻密親水性ポリマー膜を有する同軸インプラントからのクロモリンの放出を示す。

【0056】

(実施例 6 : 緻密 PCL 膜からのクロモリンナトリウムの送達のための生分解性同軸インプラント)

コア材料 (30 のクロロホルム中で 0.67 dL/g の固有粘度を有する PCL と挽かれ、調合されたクロモリンナトリウム (クロモリン) (50 : 50 (重量 / 重量))) および膜材料 (30 のクロロホルム中で 1.37 dL/g の固有粘度を有する PCL) を加工し、そして実施例 2 と同様に分析した。

【0057】

図 11 は、緻密親水性ポリマー膜を有する同軸インプラントからのクロモリンの放出を示す。

【0058】

(実施例 7 : タンパク質の送達のための生分解性同軸インプラント)

コア供給として窒素ガスを使用して、PCL 中に 30 体積 % の NaCl を含む混合物を、上記のように同軸ダイの外側リングを通して押し出し成形し、約 3 mm の全体直径を有するチュービングを形成した。 - インターフェロンを含むインプラントを、短い長さのチュービングにスクロース酢酸イソブチレート (SAIB) 中に 20 mg の - インターフェロンを含む懸濁物を充填し、チューブの末端を密封することによってチュービングから調製した。

【0059】

リン酸緩衝化生理食塩水中でインキュベートされる場合、インプラントは、数日間インターフェロンを放出した。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図 1】図 1 は、同軸インプラントを作製するための同軸ダイの該略図である。

【図 2 a】図 2 は、同軸インプラントからのナルトレキソン塩基の放出に対する種々の膜厚の効果のグラフ (累積放出 (mg) 対 時間 (日数)) である。図 2 a は、10 重量 % のナルトレキシソンのコア、ならびに 1.1、1.4 および 1.9 の外膜半径 対 内膜半径 ( $r_o : r_i$ ) の比を有するインプラントのグラフである。

【図 2 b】図 2 は、同軸インプラントからのナルトレキソン塩基の放出に対する種々の膜厚の効果のグラフ (累積放出 (mg) 対 時間 (日数)) である。図 2 b は、30 重量 % のナルトレキシソンのコアを有する、1.1、1.4 および 1.9 の  $r_o : r_i$  であるインプラントのグラフである。

【図 3】図 3 は、同軸ポリカプロラクトン (「PCL」) インプラントからのナルトレキシソンの放出に対する、コア負荷 (5 mg および 15 mg) の効果のグラフ (累積放出 (mg) 対 時間 (日数)) である。

【図 4】図 4 は、それぞれ 1.27、1.45、1.59 および 1.83 の  $r_o : r_i$  についての、同軸 PCL インプラントからのフェンタニールの放出に対する、膜厚の効果のグラフ (累積放出 (mg) 対 時間 (日数)) である。

【図 5】図 5 は、コア中の 10 重量 % のサフェンタニールを含む同軸インプラントからのサフェンタニール塩基の放出を示す。

【図 6】図 6 は、コア中の 30 重量 % のサフェンタニールを含む同軸インプラントからのサフェンタニール塩基の放出を示す。

【図 7】図 7 は、30 容量 % の塩化ナトリウム (孔形成剤) / PCL 膜、および 50 重量 % のクロモリンナトリウム / PCL のコアを備える同軸インプラントからのクロモリンナトリウムの放出を示す。 $r_o : r_i = 1.2$  である。

10

20

30

40

50

【図 8】図 8 は、30 容量%の塩化ナトリウム（孔形成剤）/PCL 膜、および 50 重量%のクロモリンナトリウム/PCL のコアを備える同軸インプラントからのクロモリンナトリウムの放出を示す。 $r_o : r_i = 1.30$  および  $1.40$  である。

【図 9】図 9 は、30 容量%のラクトース/PCL 膜と共に 50 重量%のクロモリン/PCL のコアを備える、シールされた同軸インプラントおよびシールされない同軸インプラントからのクロモリンナトリウムの累積放出 (mg) を比較する。 $r_o : r_i = 1.30$  および  $1.50$  である。

【図 10】図 10 は、高密度の親水性ポリマー膜（ポリエチレングリコール 3000 / 90 : 10 DL - ポリエチレングリコール膜）と共に 50 重量%のクロモリン/PCL のコアを備える同軸インプラントからの、クロモリンナトリウムの累積放出 (mg) を示す。 $r_o : r_i = 1.1$ 、 $1.4$  および  $1.7$  である。 10

【図 11】図 11 は、疎水性 PCL ポリマー膜を有する同軸インプラントからの、クロモリンナトリウムの放出 (mg) を示す。

【図 1】

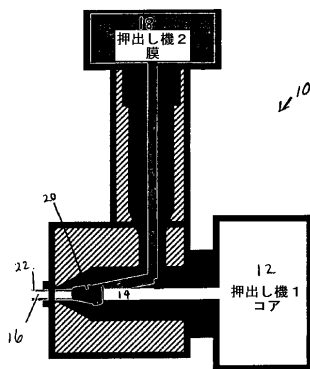


Figure 1. 同軸設備の模式図

【図 2 a】

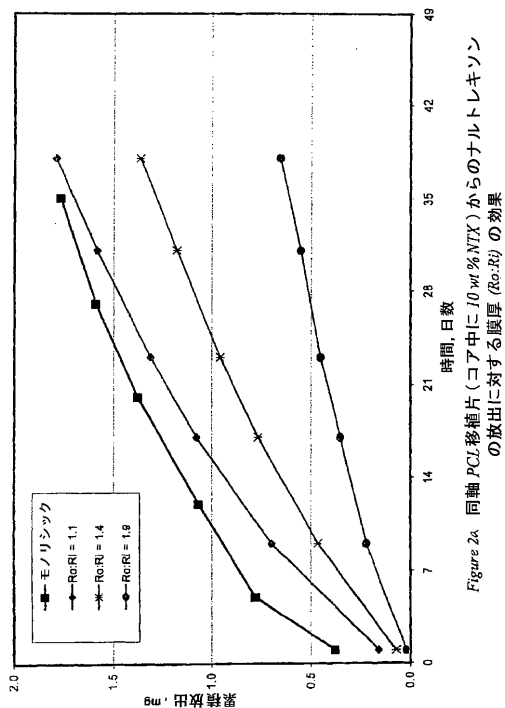
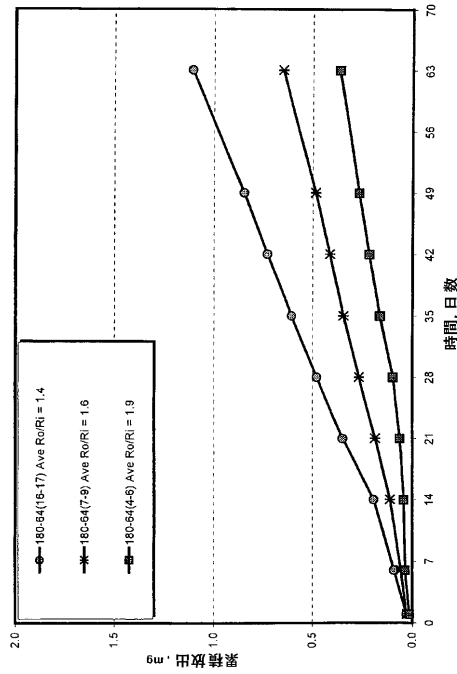


Figure 2a. 同軸 PCL 膜薄片 (コア中に 10 wt% NaTX) からのナトリウムクロモリンの放出に対する膜厚 (Ro/Ri) の効果

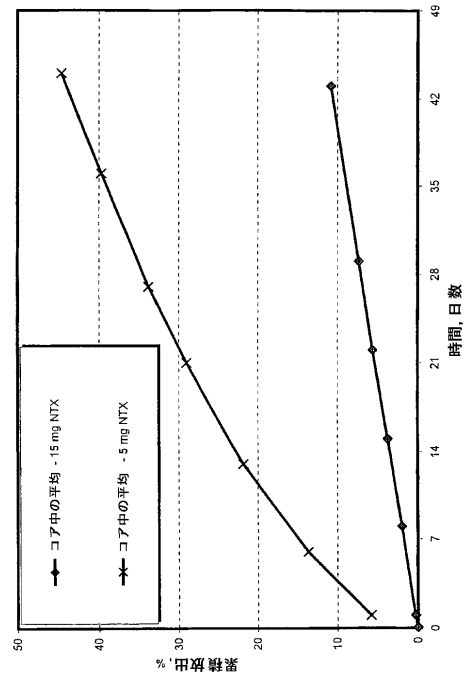
【図 2 b】

Figure 2b 同軸 PCL 移植片 (30 wt% 充填のコア) からのナルトレキシンの放出に対する外筒厚の効果



【図 3】

Figure 3 同軸 PCL 移植片からのナルトレキシンの放出に対するコア負荷の効果



【図 4】

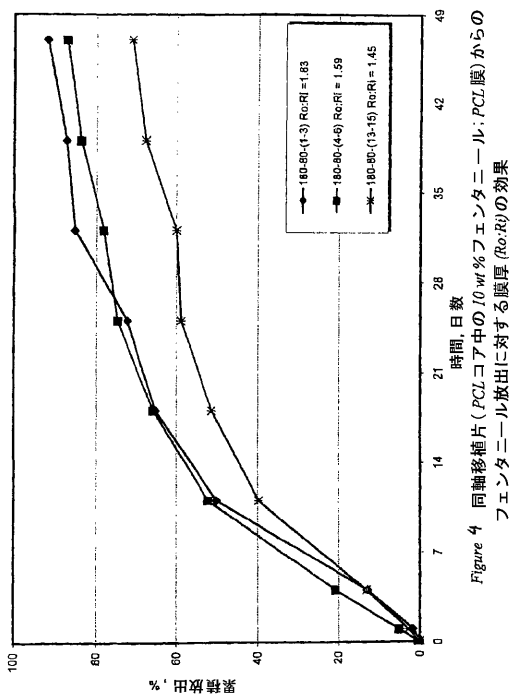


Figure 4 同軸移植片 (PCL コア中の 10 wt% フェンタニール; PCL 膜) からのフェンタニール放出に対する膜厚 (Ro/Ri) の効果

【図 5】

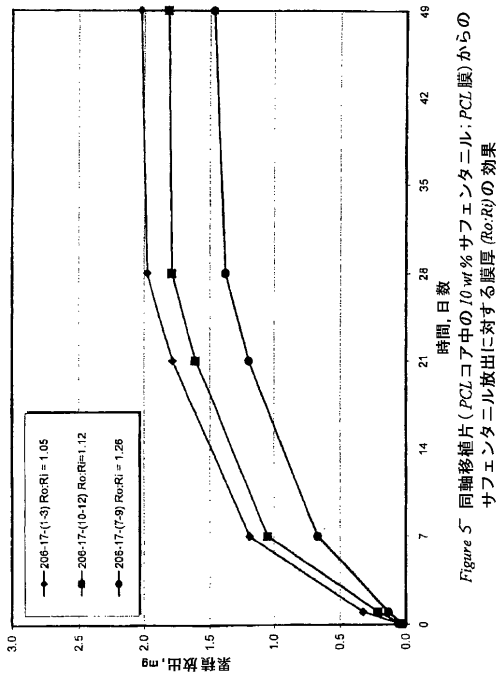


Figure 5 同軸移植片 (PCL コア中の 10 wt% フェンタニール; PCL 膜) からのフェンタニール放出に対する膜厚 (Ro/Ri) の効果



【図 6】

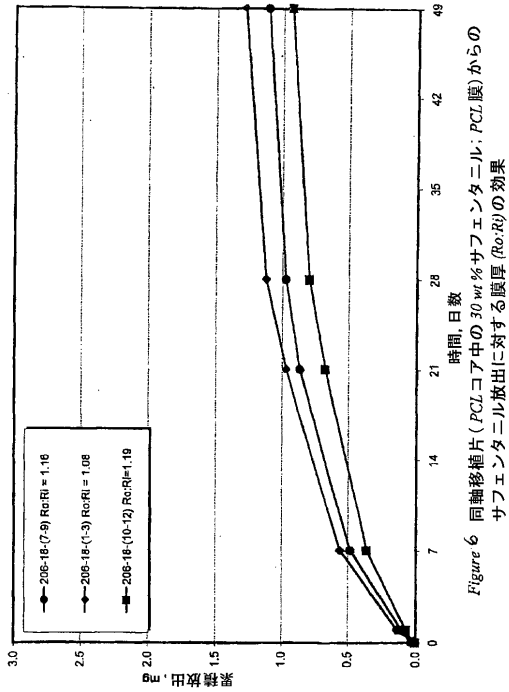
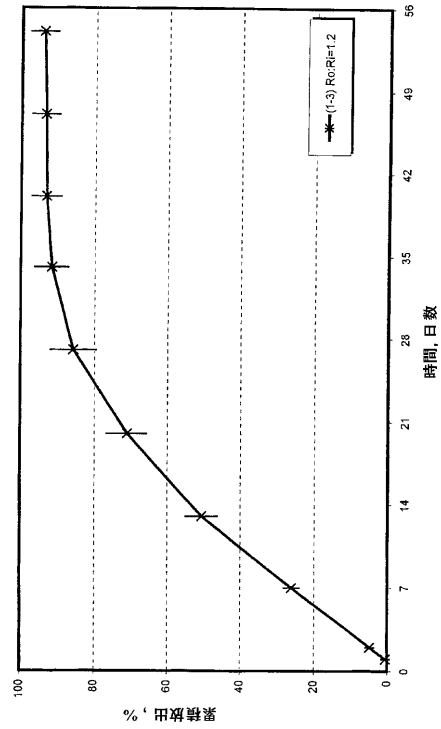


Figure 6 同軸移植片 (PCLコア中の30 wt%サフェンニル; PCL膜) からのサフェンニル放出に対する膜厚 (Ro:Ri) の効果

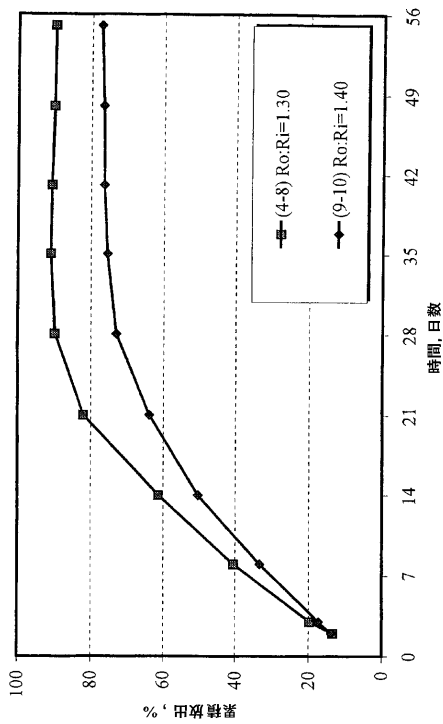
【図 7】

Figure 7. 30 Vol%塩化ナトリウム/PCL膜を備える50 wt%クロモリン/PCLのコアからの同軸移植片からのクロモリンナトリウムの放出



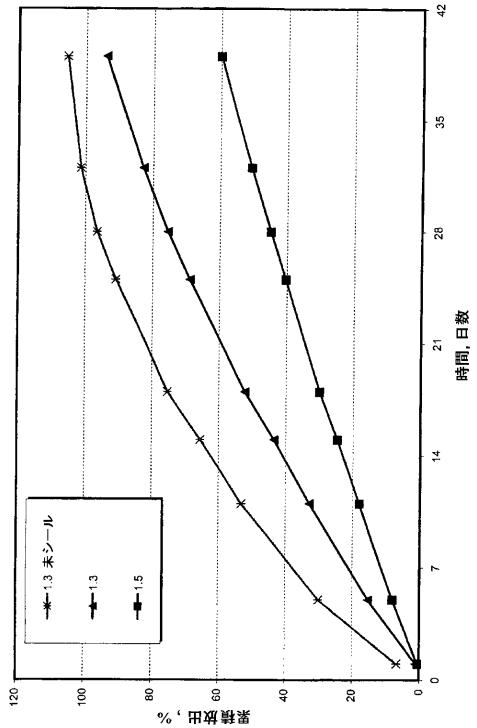
【図 8】

Figure 8. 50 wt%クロモリン/PCL 30 vol%クロモリン/PCL膜の移植片からのクロモリンナトリウムの放出に対する Ro:Ri の効果



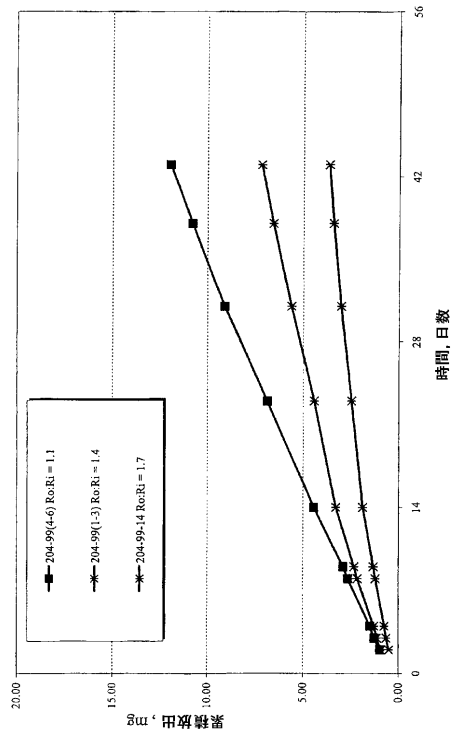
【図 9】

Figure 9. 30 vol%ラクトース/PCL膜を備える50 wt%クロモリン/PCLのコアから構成される同軸移植片からのクロモリンナトリウムの放出



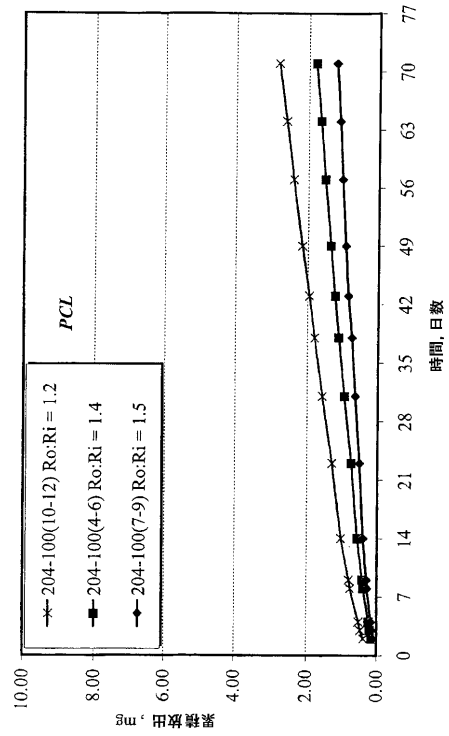
【図 10】

Figure 10. PEG 3K90:10 DL-PLG 膜を備える 50 wt% クロモリン/PCL のコアの放出に対する Ro:Ri の効果



【図 11】

Figure 11. PLG 膜を備える 50 wt% クロモリン/PCL のコアの放出に対する Ro:Ri の効果



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 January 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/000156 A1

- (51) International Patent Classification: A61F 2/02 (81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, 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.
- (21) International Application Number: PCT/US02/19475 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 20 June 2002 (20.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 22 June 2001 (22.06.2001) US 60/200,404 27 September 2001 (27.09.2001) US 60/325,623
- (71) Applicant: SOUTHERN BIOSYSTEMS, INC. [US/US]; 756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211 (US).
- (72) Inventors: GIBSON, John, W.; 4558 Washington Valley Road, Springville, AL 35246 (US). TIPTON, Arthur, Jr.; 100 Hollywood Building, Birmingham, AL 35209 (US). HOLL, Richard, Jr.; 2722 Marring Glory Road, Ft. Collins, CO 80526 (US). MEADOR, Stacey; 10963 Vance Street, Vance, AL 35490 (US).
- (74) Agents: PABST, Patrea et al.; Holland & Knight LLP, One Atlantic Center, 1201 West Peachtree Street, N.E., Suite 2000, Atlanta, GA 30309-3400 (US).
- Published:**  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 03/000156 A1

(54) Title: ZERO-ORDER PROLONGED RELEASE COAXIAL IMPLANTS

(57) Abstract: A coaxial implant has been developed using entirely biodegradable polymeric materials. As referred to herein, a coaxial implant is a device having a core containing drug, surrounded by a semi-permeable membrane that controls the rate of release from the core. The device is formed by extrusion, using a pre-milling and extruding step to maximize uniformity of drug dispersion within the polymeric material. In one embodiment, the polymer is processed to yield a semi-crystalline polymer, rather than an amorphous polymer. The core containing the drug and the polymer membrane(s) can be the same or different polymer. The polymer can be the same or different composition (i.e., both polycaprolactone, or both poly(lactide-co-glycolide) of different monomer ratios, or polycaprolactone outside of a core of poly(lactide)), of the same or different molecular weights, and of the same or different chemical structure (i.e., crystalline, semi-crystalline or amorphous). The core acts as a reservoir of drug, which partitions from the core polymer to form a saturated solution of at least 10% drug at the polymer membrane.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

**ZERO-ORDER PROLONGED RELEASE COAXIAL IMPLANTS****Background of the Invention**

5       The U.S. government may have rights in this invention by virtue of National Institute of Neurological Disorders and Stroke grant No. 1R43NS39703-01.

10       The present invention is generally in the field of prolonged release devices for delivery of pharmaceuticals where there is a critical need for uniform, zero-order release kinetics.

15       The field of drug delivery has developed over the last thirty years to the point where it is now possible to tailor delivery of the drugs with close precision, over prolonged periods of time, from weeks to months, following a single administration. Prolonged controlled release has been achieved using several different devices. Examples include mini-implantable pumps for a variety of drugs especially chemotherapeutics and highly potent neuroactive drugs, silicon tubing with release controlling pores in the ends for birth control agents, co-axial implants, transdermal patches and microencapsulated formulations. All have advantages and disadvantages. 20       The mini-pump is extremely precise, but very expensive to manufacture. The mini-implantable pumps, silicon tubing and previously described co-axial implants all must be removed using an invasive procedure once the drug has been delivered. The microencapsulated formulations can be made using entirely biodegradable materials, but the release properties are not as 25       controlled, and there can be an initial burst of drug. This is problematic for some drugs, which may have serious side effects if delivered in excess of the desired dosage, or which may be ineffective if not delivered in a sufficiently high dosage. Transdermal patches are only useful for the few drugs that will pass through the skin, and where precision of delivery is not mandatory.

30       Cancer is diagnosed in over one million Americans annually, and it is the cause of one in five deaths in the United States (approximately 1,400/day). Common progression of the disease often leads to chronic unrelieved pain. The use of narcotic analgesics including fentanyl and

WO 03/000156

PCT/US02/19475

sufentanil are becoming more widely accepted as the treatment of choice. Because of the potential for developing tolerance as well as the toxic side effects, long-acting dosage forms that produce minimal initial burst are needed. As discussed above, several products including transdermal patches and implantable infusion systems are currently on the market. Transdermal patches can be used for outpatient treatment and have a duration of three days per dose. Intravenous infusion and intrathecal infusion deliver narcotics more consistently and can be used for longer periods of time. Currently approved infusion products generally use an externally-worn or implanted pump, are bulky, require surgical procedures to implant and to explant, and are very expensive systems. Duros® sufentanil, an osmotic pump designed for 100-day delivery of sufentanil, is currently undergoing clinical testing. This implant is much smaller and easier to administer, which provides advantages over the currently approved pumps, but requires removal at the end of the dosing period. This type of implant is described in WO 00/54745. A biodegradable implant could eliminate the need for removal thereby providing an added advantage to the patient, eliminating the cost and discomfort of the surgical explant procedure.

Implants that may be made of materials including biodegradable polymers have been described. For example, U.S. Patent No. 4,666,704 to Shalati, et al., describes a controlled release implant, typically consisting of microparticle or pellets, that includes a core of a drug and water-insoluble drug and an outer polymeric membrane that can be formed by a coating of an organic solution of a water insoluble polymer and water soluble pore-forming agent. U.S. Patent application NO. 20020037309 to Jaworowicz, et al., describes an implant made of a polymer where the outer coating is annealed to decrease porosity and avoid burst release. Both of these require extensive processing steps, increasing cost, and may not be completely biodegradable.

It is therefore an object of the present invention to provide a controlled release device which is biodegradable, that releases over a

WO 03/000156

PCT/US02/19475

prolonged period of time, and that provides very controlled zero-order release kinetics.

It is a further object of the present invention to provide a method of making such implants that is cost-effective, highly reproducible, and efficient.

#### Summary of the Invention

A coaxial implant has been developed using entirely biodegradable polymeric materials. As referred to herein, a coaxial implant is a device having a core containing drug (which can be solid or liquid drug, or drug in a solid or liquid matrix), surrounded by a semi-permeable or microporous membrane that controls the rate of release of material from the core. As used herein, "semi-permeable" refers to device where drug dissolves into the membrane polymer and diffuses therethrough, and "microporous" refers to a device where the drug diffuses through pores in the membrane. The device can be formed by an extrusion process such as coaxial extrusion or it can be formed by applying a coating to a preformed core that contains the active ingredient or filling the active-loaded core formulation into a preformed membrane material. In one embodiment, the polymer is processed to yield a semi-crystalline polymer, rather than an amorphous polymer. The core may contain the drug alone or mixed with another material such as a liquid carrier or biodegradable polymer. The core polymer, when used, and the polymer membrane(s) can be the same or different polymer. The polymer can be the same or different composition (i.e., both polycaprolactone, or both poly(lactide-co-glycolide) of different monomer ratios, or polycaprolactone outside of a core of poly(lactide)), of the same or different molecular weights, and of the same or different chemical structure (i.e., crystalline, semi-crystalline or amorphous). In the case of a device with a dense polymer membrane, the core acts as a reservoir of drug, which partitions from the core polymer into the membrane polymer to form a saturated solution of drug at the interface between the core and membrane. Generally, a hydrophobic polymer is used with a hydrophobic drug and a hydrophilic polymer is used with more hydrophilic drugs. With very hydrophilic drugs,

WO 03/000156

PCT/US02/19475

it may be preferable to use a microporous biodegradable polymer as the membrane polymer. In another embodiment, one of the core and the membrane is hydrophilic and the other is hydrophobic.

#### Brief Description of the Drawings

5 Figure 1 is a schematic of the coaxial die to make the coaxial implant.

Figures 2a and 2b are graphs of the effect of various membrane thicknesses on the release of naltrexone base from coaxial implants, cumulative release (mg) versus time (days). Figure 2a is of an implant having a 10 weight % naltrexone core, and ratio of the outer membrane radius to the inner membrane radius ( $r_o:r_i$ ) of 1.1, 1.4, and 1.9. Figure 2b is of an implant having a 30 weight % naltrexone core, with  $r_o:r_i$  of 1.4, 1.6 and 1.9.

Figure 3 is a graph of the effect of core loading (5 and 15 mg) on release of naltrexone from coaxial polycaprolactone ("PCL") implants, cumulative release (percentage) versus time (days).

Figure 4 is a graph of the effect of membrane thickness on the release of fentanyl from coaxial PCL implants, cumulative release (mg) versus time (days), for  $r_o:r_i$  of 1.27, 1.45, 1.59, and 1.83, respectively.

Figure 5 shows the release of sufentanil base from coaxial implants containing 10 wt % sufentanil base in the core.

Figure 6 shows the release of sufentanil base from coaxial implants containing 30 wt % sufentanil base in the core.

Figure 7 shows the release of cromolyn sodium from coaxial implants containing 30 vol. % sodium chloride(pore forming agents)/PCL membrane and 50 wt % cromolyn sodium/PCL core.  $r_o:r_i = 1.2$ .

Figure 8 shows the release of cromolyn sodium from coaxial implants containing 30 vol. % sodium chloride(pore forming agents)/PCL membrane and 50 wt % cromolyn sodium/PCL core.  $r_o:r_i = 1.30$  and 1.40.

Figure 9 compares the cumulative release (mg) of cromolyn sodium from sealed and unsealed coaxial implants containing 50 wt % cromolyn/PCL core with a 30 vol % lactose/PCL membrane.  $r_o:r_i = 1.30$  and 1.50.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

Figure 10 shows the cumulative release of cromolyn sodium (mg) from coaxial implants containing 50 wt % cromolyn/PCL core with a dense hydrophilic polymer membrane, polyethylene glycol 3000/90:10 DL-polyethylene glycol membrane,  $r_o:r_i = 1.1, 1.4$  and  $1.7$ .

5 Figure 11 shows the release of cromolyn sodium (mg) from coaxial implants with a hydrophobic PCL polymer membrane.

#### Detailed Description of the Invention

##### I. Coaxial Implant Structure and Composition

Methods for making fibrous implants for drug delivery are well known. See, for example, Cowsar and Dunn, Chapter 12 "Biodegradable and Nonbiodegradable Delivery Systems" pp. 145-162; Gibson, et al., Chapter 31 "Development of a Fibrous IUD Delivery System for Estradiol/Progesterone" pp. 215-226; Dunn, et al., "Fibrous Polymers for the Delivery of Contraceptive Steroids to the Female Reproductive Tract" pp. 125-146; Dunn, et al., "Fibrous Delivery Systems for Antimicrobial Agents" from Polymeric Materials in Medication ed. C.G. Gebelein and Carraher (Plenum Publishing Corporation, 1985) pp 47-59.

There are three common methods for producing fibers: wet spinning, dry spinning and melt spinning. Wet spinning involves extruding a solution of a polymer through an orifice into a nonsolvent to coagulate the polymer. In the dry-spinning process, a solution of a polymer is forced through an orifice and fed into a heated column that evaporates the solvent to form a filament. In melt-spinning, a thermoplastic polymer is heated above its melting point, extruded through an orifice, and cooled to form a filament.

25 With coaxial spinning, the drug is extruded as the core of the fiber at the same time as the rate-controlling polymer membrane (also referred to as a "sheath"). A typical coaxial spinneret consists of two concentric rings. The drug, either in pure form or dispersed within a polymeric or nonpolymeric matrix, is pumped through the inner ring, where it forms the core. The rate-

30 controlling polymer is pumped through the outer ring to form the sheath. As both streams of material emerge from the spinneret, they solidify to form the coaxial fiber or reservoir system. The rate at which the two materials are



WO 03/000156

PCT/US02/19475

pumped to the coaxial spinneret determines the thickness of the sheath membrane and the size of the fiber.

The polymer or drug is liquified for extrusion either by melting or dissolution in a solvent. The preferred method of preparation of coaxial implants is melt extrusion in which two extruders are used to process the core formulation and the membrane material. The core formulation is fed to the center tube of a coaxial die and the membrane material is fed to a concentric outer ring of the same die such that the membrane material forms a uniform coating on the core as the materials exit the die. The relative diameters of the core and membrane are controlled by the dimensions of the die, the extrusion conditions, the relative extrusion rates of the two extruders, and the relative take-off speed. In this way, the core diameter and membrane thickness can be independently controlled.

Another method of preparing the coaxial implant is to first prepare a core formulation by a simple extrusion process and then form the membrane by a surface treatment of the monolithic core. The surface treatment may be accomplished by annealing the surface by exposure to elevated temperature or to a solvent for the polymer excipient so that the polymer forms a thin skin at the surface, which then functions as a rate controlling membrane. The membrane also may be added by applying a coating of the membrane formulation by a solution coating process. The solution coating process could be used to apply additional layers of different compositions thereby constructing multilayer coaxial implants.

Yet another method of preparing the coaxial implant is to first prepare the membrane as an empty tube, and then add the core formulation by injecting it into the center of the tube. As an example, the core formulation may consist of drug incorporated into a liquid matrix such as the non-polymeric, non-water soluble matrix described in U.S. Patent 5,747,058 and U.S. Patent Application No. 09/385,107, the entire contents of both hereby incorporated by reference.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

Although generally formed in a geometry where the cross-section is a circle, the implant can also be prepared with any other cross-sectional geometry, for example, an ellipsoid, a lobe, a square, or a triangle.

The drug can be added to the formulation in a variety of ways. If the  
5 core formulation contains a liquid carrier then the drug and carrier can be mixed to form a slurry. If the core formulation contains a polymer, the drug and polymer can be mixed by solvent-blending, dry blending, or melt blending. More uniform mixing may be obtained by extruding the drug-matrix twice. In the preferred embodiment, the core is formulated by dry  
10 blending the drug and polymer, melt extruding the blend, and grinding the extrudate to form a feedstock for the second extrusion. The drug loading in the core may be in the range of about 0.1 to 80 wt % when either liquid carriers or polymers are used in the core formulation and as high as 100% when only drug is used. A more preferred loading is in the range of about 10  
15 to about 60 wt % and the most preferred loading is in the range of about 20 to about 50 wt %.

In any case, the final implant is formed by cutting the core/membrane formulation to the appropriate length for the desired dose and sealing the exposed ends of the core. For some applications, an initial loading dose may  
20 be desired, which can be accomplished for certain drugs by sealing only one or neither of the exposed ends so that there is a brief period of higher release. Several methods can be used to seal the ends of the implants. If the implant contains a solid core it can be sealed by coating with a solution of the membrane polymer or by applying the molten membrane polymer, or simply  
25 by cutting the implant with a hot knife or wire such that it is heat sealed as the cut is made. If the implant contains a liquid core, the ends may be heat sealed, or they may be sealed by placing a polymer plug into the lumen of the membrane formulation. When a polymer plug is used, it may be optionally heat sealed to the membrane.

30 The coaxial implants may be prepared in a variety of sizes depending on the total dose of drug and the envisioned method of administration. In a preferred embodiment, the overall diameter is between 0.05 and 5.0 mm.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

For subcutaneous administration in humans, an overall diameter of between 1.0 and 4.0 mm may be more preferred. The length of the coaxial implant is typically between about 0.3 cm and 10 cm. For subcutaneous implantation, a more preferred length is between about 0.3 cm and 3.0 cm.

5 The membrane formulation is selected to provide the needed flux of drug (active agent) for an implant of given dimensions. For most practical applications, the membrane thickness will be within about 2% to about 40% of the overall implant diameter. It is preferred that the membrane thickness be between about 5% to about 30% of the total diameter. The membranes  
10 may be dense membranes with no porosity or they may be highly porous having pores of about 1 to about 30 microns and pore volumes of between about 5% and about 70%. The membrane may also contain the active ingredient at a lower loading than is contained in the core, or it may contain a different active ingredient than is contained in the core. Regardless of  
15 whether the membrane is a dense membrane or a porous membrane, the desired permeability properties of the material need not necessarily be achieved during the initial extrusion or coating step. Downstream processing means may be employed to achieve the final properties of the membrane. When semicrystalline polymers are used in the membrane, the crystallinity  
20 can be controlled by the cooling rate and conditions. The properties can also be altered by drawing the extruded formulation. Drawing is generally accomplished by passing the material around two or more sets of godets which are operated at progressively faster speeds as the material passes further down the line. The material may pass through heated ovens between  
25 the godets so that the temperature can be carefully controlled to further influence the crystallinity of the membrane. Drawing may also be used to control the final diameter of the material.

Because the coaxial structures are prepared by a continuous extrusion process, they can be any length that is convenient for handling. If the  
30 formulation is sufficiently flexible, it can be wound onto a spool or into a coil and held in this way prior to cutting. Alternatively, the material can be collected as shorter lengths of perhaps a few centimeters or meters and held

WO 03/000156

PCT/US02/19475

prior to cutting. It is also possible to cut the material to the finished implant length as it is produced using a flywheel type of cutter that is situated just downstream of the coaxial die.

## II. Process Materials

### 5 A. *Polymer*

The processes disclosed herein can be used to form coaxial implants from a variety of materials, preferably biocompatible and biodegradable polymers. Biodegradable, as defined herein, means the polymer will degrade or erode *in vivo* to form smaller chemical species, wherein the degradation  
10 can result, for example, from enzymatic, chemical, and physical processes. The term "biocompatible" is used herein to refer to a polymer and any degradation products of the polymer that are non-toxic to a recipient and present no significant, deleterious or untoward effects on the recipient's body. Examples of suitable biocompatible, biodegradable polymers include  
15 polyhydroxy acids, such as poly(lactide)s, poly(glycolide)s, poly(lactide-co-glycolide)s, poly(lactic acid)s, poly(glycolic acid)s, and poly(lactic acid-co-glycolic acid)s, polyanhydrides, polyorthoesters, polyetheresters, polyethylene glycol, polycaprolactone, polyesteramides, polyphosphazines, polycarbonates, polyamides, and copolymers and blends thereof. Preferred  
20 materials are polycaprolactone, poly(lactide)s, poly(glycolide)s, and copolymers thereof.

Representative natural polymer materials include polysaccharides and proteins.

### B. *Solvent*

25 If the polymer and active agent are solvent blended, the selection of the solvent used in the process generally depends on the polymer and active agent chosen, as well as the particular means of solvent removal to be employed. Organic solvents, such as acetone, methyl ethyl ketone, tetrahydrofuran, ethyl lactate, ethyl acetate, dichloromethane, and ethyl  
30 acetate/alcohol blends, are preferred for use with PLGs and PCL.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

### C. Active Agent

Essentially any substance, or agent, can be incorporated using the processes described herein. The substance preferably is an active agent. As used herein, the term "active agent" refers to an agent which possesses therapeutic, prophylactic, or diagnostic properties *in vivo*, for example when administered to an animal, including mammals, such as humans. Examples of suitable therapeutic and/or prophylactic active agents include proteins, such as hormones, antigens, and growth factors; nucleic acids, such as antisense molecules; and smaller molecules, such as antibiotics, steroids, decongestants, neuroactive agents, anesthetics, sedatives, and antibodies, such as antibodies that bind to growth hormone receptors, including humanized antibodies, adjuvants, and combinations thereof. Examples of suitable diagnostic and/or therapeutic active agents include radioactive isotopes and radioopaque agents.

The active agent can include organic molecules such as a drug, peptide, protein, carbohydrate (including monosaccharides, oligosaccharides, and polysaccharides), nucleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, synthetic polypeptide or protein, or a small molecule linked to a protein, glycoprotein, steroid, nucleic acid (any form of DNA, including cDNA, or RNA, or a fragment thereof), nucleotide, nucleoside, oligonucleotides (including antisense oligonucleotides), gene, lipid, hormone, vitamin, including vitamin C and vitamin E, or combination thereof.

Representative therapeutic active agents include immunosuppressants, antioxidants, anesthetics, chemotherapeutic agents, steroids (including retinoids), hormones, antibiotics, antivirals, antifungals, antiproliferatives, antihistamines, anticoagulants, antiphotaging agents, melanotropic peptides, nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory compounds, antipsychotics, and radiation absorbers, including UV-absorbers. Other non-limiting examples of active agents include anti-infectives such as nitrofurazone, sodium propionate, antibiotics, including penicillin, tetracycline, oxytetracycline, chlorotetracycline, bacitracin, nystatin, streptomycin, neomycin, polymyxin, gramicidin, chloramphenicol,

WO 03/000156

PCT/US02/19475

erythromycin, and azithromycin; sulfonamides, including sulfacetamide, sulfamethizole, sulfamethazine, sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfoxazole, and anti-virals including idoxuridine; antiallergenics such as antazoline, methapyritene, chlorpheniramine, pyrilamine

5 prophenpyridamine, hydrocortisone, cortisone, hydrocortisone acetate, dexamethasone, dexamethasone 21-phosphate, fluocinolone, triamcinolone, medrysone, prednisolone, prednisolone 21-sodium succinate, and prednisolone acetate; desensitizing agents such as ragweed pollen antigens, hay fever pollen antigens, dust antigen and milk antigen; decongestants such

10 as phenylephrine, naphazoline, and tetrahydrazoline; miotics and anticholinesterases such as pilocarpine, eserine salicylate, carbachol, diisopropyl fluorophosphate, phospholine iodide, and demecarium bromide; parasympatholytics such as atropine sulfate, cyclopentolate, homatropine, scopolamine, tropicamide, eucatropine, and hydroxyamphetamine;

15 sympathomimetics such as epinephrine; sedatives and hypnotics such as pentobarbital sodium, phenobarbital, secobarbital sodium, codeine, (a-bromoisovaleryl) urea, carbromal; psychic energizers such as 3-(2-aminopropyl) indole acetate and 3-(2-aminobutyl) indole acetate; tranquilizers such as reserpine, chlorpromazine, and thiopropazate;

20 androgenic steroids such as methyl-testosterone and fluormesterone; estrogens such as estrone, 17- $\beta$ -estradiol, ethinyl estradiol, and diethyl stilbestrol; progestational agents such as progesterone, megestrol, melengestrol, chlormadinone, ethisterone, norethynodrel, 19-norprogesterone, norethindrone, medroxyprogesterone and 17- $\beta$ -hydroxy-

25 progesterone; humoral agents such as the prostaglandins, for example PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>; antipyretics such as aspirin, sodium salicylate, and salicylamide; antispasmodics such as atropine, methantheline, papaverine, and methscopolamine bromide; antimalarials such as the 4-aminoquinolines, 8-aminoquinolines, chloroquine, and pyrimethamine, antihistamines such as

30 diphenhydramine, dimenhydrinate, tripeleminamine, perphenazine, and chlorphenazine; cardioactive agents such as dibenzhydroflume thiazide, flumethiazide, chlorothiazide, and aminotrate, natural and synthetic bioactive

WO 03/000156

PCT/US02/19475

peptides and proteins, including growth factors, cell adhesion factors, cytokines, and biological response modifiers.

In one embodiment, the incorporated material is a vaccine and the substance to be delivered is an antigen. The antigen can be derived from a cell, bacteria, or virus particle, or portion thereof. As defined herein, antigen may be a protein, peptide, polysaccharide, glycoprotein, glycolipid, nucleic acid, or combination thereof, which elicits an immunogenic response in an animal, for example, a mammal, bird, or fish. The immunogenic response can be humoral or cell-mediated. In the event the material to which the immunogenic response is to be directed is poorly antigenic, it may be conjugated to a carrier, such as albumin, or to a hapten, using standard covalent binding techniques, for example, with one of the several commercially available reagent kits. Examples of preferred antigens include viral proteins such as influenza proteins, human immunodeficiency virus (HIV) proteins, and hepatitis A, B, or C proteins, and bacterial proteins, lipopolysaccharides such as gram negative bacterial cell walls and *Neisseria gonorrhoea* proteins, and parvovirus.

In the preferred embodiment, the substance to be delivered is a drug such as a narcotic analgesic, which is very potent, and where the dosage must be narrowly maintained within the safe and effective levels. Examples include sufentanil and fentanyl. Naltrexone and other narcotic antagonists are also preferred active agents as are interferon, cromolyn sodium and leuprolide acetate or other LHRH agonists or antagonists.

The amount of active agent to be incorporated and the amount used in the process will vary depending upon the particular active agent, the desired effect of the active agent at the planned release levels, and the time span over which the agent should be released.

The process can be used to incorporate more than one active agent. The active agent also can be mixed with one or more excipients, such as stabilizing agents, known in the art.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

**D. Excipients and Pore Forming Agents**

Suitable materials that can be added to the membrane polymer to achieve the desired porosity include sucrose, dextrose, sodium chloride, sorbitol, lactose, polyethylene glycol, mannitol, fructose, polyvinyl pyrrolidone or appropriate combinations thereof. These materials can also be mixed with or incorporated into the core to provide bulking, alter release rates, increase water uptake, control pH, provide structural support, and other uses known to those skilled in the art.

**III. Methods of Use**

The coaxial implants are implanted using minimally invasive procedures at a site where release is desired. These can be implanted using trocars or catheters subcutaneously, intraperitoneally, intramuscularly, and intralumenally (intravaginally, intrauterine, rectal, periodontal).

The coaxial implants can be fabricated as part of a matrix, graft, prosthetic or coating, for example, intravascularly. Preferred actives for use in the treatment of restenosis include heparin and taxol. These implants can also be used in release of drug near the nerve plexus, or below the bladder, near the pelvic nerve plexus.

The coaxial implant is designed so that the drug is released in the desired dosage over a defined period of time. The coaxial implant is designed so that it degrades after release is achieved.

The present invention will be further understood by reference to the following non-limiting examples.

**Example 1: Biodegradable Coaxial implants for Delivery of Narcotic Analgesics.**

Coaxial extrusion has been evaluated as an efficient process for producing implants capable of delivering drugs at near zero-order rates. In this study the biodegradable polymer, poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) was evaluated in implants designed to deliver drug for 30 days. The study was undertaken to determine the feasibility of developing a fully biodegradable reservoir-type implant capable of delivering fentanyl or sufentanil for 30 days.



## EXPERIMENTAL METHODS

**Materials**

Naltrexone base (NTX), fentanyl base, and sufentanil base were obtained from Mallinckrodt, St. Louis, Missouri. Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) having an inherent viscosity of 1.31 dL/g in chloroform at 30° C and 75:25 poly (DL-lactide-co-glycolide-co-, $\epsilon$ -caprolactone) (DL-PLCL) having an inherent viscosity of 0.65 dL/g were obtained from Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL.

**Formulation Preparation**

All formulations were prepared by a melt-extrusion process using two Randcastle Microtruders and a coaxial die. The active (NTX, fentanyl base, or sufentanil base) and PCL were solvent blended using dichloromethane. After most of the solvent had been evaporated, the mixtures were vacuum dried and ground through a 1-mm screen using a Retsch Ultracentrifugal Mill. The ground material was further dried under vacuum for at least 24 hours. Blends containing either 10 or 30 wt % active were prepared.

Coaxial rods containing NTX or fentanyl base were prepared by operating the two extruders simultaneously. Figure 1 shows a schematic of the coaxial die 10 used during the extrusion. The active/PCL blends were processed via the first extruder 12 and fed through the center orifice 14 of the die 10 to form the implant core 16. Pure PCL was processed via the second extruder 18 and fed to the outer, concentric ring 20 of the coaxial die 10 to form the membrane 22. The resulting coaxial rod thus consists of an active/PCL core 16 and a PCL rate-controlling membrane 22. The relative thickness of the membrane is controlled by adjusting the extrusion rate of the second extruder relative to that of the first. After extrusion, individual implants with a diameter of approximately 1.5 mm were cut to a length of 2.0 cm. The exposed ends were then sealed by coating the ends with a solution of PCL in dichloromethane.

Coaxial rods containing sufentanil base were prepared by extruding monolithic rods containing sufentanil/polymer blends and cutting the rods to a length giving the desired amount of sufentanil. The rods were coated by

WO 03/000156

PCT/US02/19475

dipping into a solution of polymer dissolved in dichloromethane. Individual coatings were applied until the desired membrane thickness was achieved.

#### Naltrexone Content Assay

- The active content of individual naltrexone implants was determined
- 5 by dissolving the implant in ethyl acetate, diluting the solution with HPLC mobile phase, and analyzing the resulting extract by HPLC.

#### In Vitro Dissolution

- Active release was determined *in vitro* using a simple dissolution test.
- Individual naltrexone or fentanyl implants were placed in 2-oz. amber jars
- 10 with 10 mL of buffer (phosphate buffered saline, pH 7.4, with 0.05% sodium azide) and incubated at 37° C. Periodically, a known volume of buffer was removed and replaced with fresh buffer. The drug concentration in each sample of buffer was determined by HPLC.

- Individual sufentanil implants were placed in 8-oz amber jars
- 15 containing 20 mL of buffer. After one hour, the total amount of buffer was increased to 70 mL. At each sampling time, a 10-mL aliquot of buffer was removed and replaced with 10 mL of fresh buffer. The concentration of sufentanil in each sample was determined by HPLC.

#### RESULTS AND DISCUSSION

- 20 Several experiments were conducted to determine the optimal conditions for the coaxial extrusion. Table 1 shows the process conditions used during the NTX coaxial extrusion for the two Randcastle Extruders.

**TABLE 1: Coaxial Extrusion Conditions**

Extrude Conditions	Core Extruder	Membrane Extruder
Zone 1	154°F	150°F
Zone 2	170°F	158°F
Zone 3	170°F	163°F
Die Block	168°F	165°F
Die Block	168°F	165°F
Coaxial Die	170°F	170°F

WO 03/000156

PCT/US02/19475

Figure 2 shows the release of naltrexone base in mg/day for various implant formulations including the monolithic core and coated rods having different membrane thicknesses. The core and membrane thicknesses were determined by measuring the inner ( $r_i$ ) and outer ( $r_o$ ) radii of the implant. As expected, the membrane controls the rate of release of NTX base from the implant. The thicker the polymer membrane, the slower the release of naltrexone base from the coaxial implant.

Figure 3 shows a comparison between core loadings for implants having a  $r_o:r_i$  of 1.1. The lower loaded implants show a gradual decline in the rate of NTX release. This declining rate is due in part, to the low initial concentration of drug relative to the saturation solubility of drug in the core polymer. As drug is released and the concentration of active in the core falls below saturation, a zero-order release profile is not maintained. At the highest core loading, however, saturation and a zero-order release profile can be maintained for a longer duration.

Figure 4 shows the release of fentanyl base from coaxial implants containing 10 wt % fentanyl base in the core. As with the NTX implants, the release of fentanyl becomes first order as the concentration in the core falls below saturation.

Figures 5 and 6 show the release of sufentanil base from coaxial implants containing, respectively, 10 and 30 wt % sufentanil base in the core.

**Example 2: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of Cromolyn Sodium with Sodium Chloride as a Pore-Forming Agent in the Membrane**

The core material (50:50 wt/wt cromolyn sodium (cromolyn) and PCL with an inherent viscosity of 0.67dL/g in chloroform at 30° C) was blended together, compounded, and ground through a 1-mm screen using a Retsch Ultracentrifugal Mill. The membrane material (30 % vol/vol sodium chloride (NaCl) and PCL with an inherent viscosity of 1.37 dL/g in chloroform at 30° C) was blended, compounded, and ground the same as the core material. The core and membrane material were dried under vacuum for a minimum of 16 hours

WO 03/000156

PCT/US02/19475

Coaxial rods were produced by operating the two Randcastle extruders simultaneously. The core material (cromolyn/PCL) was fed through the center orifice of the die on the first extruder to form the implant core. The membrane material (NaCl/PCL) was fed through the second  
 5 extruder through the outer ring of the coaxial die to form the membrane. Individual implants with a diameter of approximately 2 mm were cut to a length of 2 cm. The exposed ends were sealed with the same polymer as the membrane.

Cromolyn release was determined *in vitro* using a simple dissolution  
 10 test. Individual implants were placed in 4-oz amber jars with 40 mL of buffer (phosphate buffered saline, pH 7.4, with 0.05 % sodium azide) and incubated at 37°C. Periodically, aliquots of buffer were removed and replaced with fresh buffer. The cromolyn concentration in each sample was determined by HPLC.

Figure 7 shows the release of cromolyn from coaxial implants with NaCl being used as the pore-forming agent.

**Example 3: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of Cromolyn Sodium with Cromolyn Sodium as a Pore-Forming Agent in the Membrane**

20 The core material (50:50 wt/wt cromolyn sodium (cromolyn) milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 0.67dL/g in chloroform at 30° C) and the membrane material (30 % vol/vol cromolyn milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 1.37 dL/g in chloroform at 30° C) were processed and analyzed the same as in Example 2.  
 25 Figure 8 shows the release of cromolyn from coaxial implants with cromolyn being used as a pore-forming agent. As expected, the membrane controls the rate at which cromolyn is released. A thicker polymer membrane causes slower release of cromolyn.

**Example 4: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of Cromolyn Sodium with Lactose as a Pore-Forming Agent in the Membrane**

30 The core material (50:50 wt/wt cromolyn sodium (cromolyn) milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 0.67dL/g in

chloroform at 30° C) and the membrane material (30 % vol/vol lactose milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 1.37 dL/g in chloroform at 30° C) were processed and analyzed the same as in Example 2.

Figure 9 shows the release of cromolyn from coaxial implants. The graph compares the release from a sealed implant to the release of an unsealed implant. As expected, the unsealed implant releases faster than the sealed.

**Example 5: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of Cromolyn Sodium from a Dense PEG 3K/90:10 DL-PLG Polymer Membrane**

The core material (50:50 wt/wt cromolyn sodium (cromolyn) milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 0.67dL/g in chloroform at 30° C) and the membrane material (PEG 3K/90:10 DL-PLG with an inherent viscosity of 0.89 dL/g in chloroform at 30° C) were processed and analyzed the same as in Example 2.

Figure 10 shows the release of cromolyn from coaxial implants with a dense hydrophilic polymer membrane.

**Example 6: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of Cromolyn Sodium from a Dense PCL Membrane**

The core material (50:50 wt/wt cromolyn sodium (cromolyn) milled and compounded with PCL with an inherent viscosity of 0.67dL/g in chloroform at 30° C) and the membrane material (PCL with an inherent viscosity of 1.37 dL/g in chloroform at 30° C) were processed and analyzed the same as in Example 2.

Figure 11 shows the release of cromolyn from coaxial implants with a dense hydrophobic polymer membrane.

**Example 7: Biodegradable Coaxial Implants for Delivery of a Protein**

Using nitrogen gas as the core feed, a mixture comprising 30 vol % NaCl in PCL was extruded as described above through the outer ring of a coaxial die to form tubing having an overall diameter of about 3 mm. Implants containing  $\alpha$ -interferon were prepared from the tubing by filling a short length of tubing with a suspension containing 20 mg of  $\alpha$ -interferon in sucrose acetate isobutyrate (SAIB) and sealing the ends of the tube.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

The implants, when incubated in phosphate buffered saline, released interferon for several days.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

We claim:

1. A completely biodegradable coaxial implant comprising a core containing active agent to be delivered and a rate-controlling membrane, wherein the implant does not degrade completely until all the active agent is released.
2. The implant of claim 1 wherein the active agent is released for at least 30 days.
3. The implant of claim 1 wherein the core of the implant is formed of a biodegradable polymer having active agent incorporated therein.
4. The implant of claim 1 wherein the membrane is a microporous membrane.
5. The implant of claim 1 wherein the membrane is a semi-permeable membrane.
6. The implant of claim 1 wherein the core is formed by dry blending of active agent and polymer, followed by extrusion.
7. The implant of claim 1 wherein the core is formed by a double extrusion process.
8. The implant of claim 1 wherein the core is a liquid.
9. The implant of claim 1 wherein the core is pure drug.
10. The implant of claim 1 wherein the polymer forming the membrane or core is semi-crystalline, crystalline or amorphous .
11. The implant of claim 1 wherein the polymer forming the membrane and the core is the same polymer.
12. The implant of claim 1 releasing active agent with zero order release kinetics.
13. The implant of claim 1 wherein the implant comprises active agent in or abutting the membrane.
14. A polymeric implant for delivery of a narcotic analgesic or antagonist thereof comprising a monolithic or coaxial implant.
15. The implant of claim 14 wherein the analgesic or antagonist is selected from the group consisting of sufentanil, fentanyl, naltrexone, and naloxone.

WO 03/000156

PCT/US02/19475

16. The implant of claim 14 wherein the polymer is biodegradable.
17. The implant of claim 14 wherein the implant is a coaxial implant comprising a core containing the analgesic or antagonist and a rate-controlling membrane.
18. The implant of claim 14 releasing the analgesic or antagonist over a period of at least thirty days with zero order release kinetics.
19. The implant of claim 1 or 14 formed into a device selected from a matrix, prosthetic, graft, or coating.
20. The implant of claim 19 wherein the device is suitable for implantation intravascularly.
21. The implant of claim 20 wherein the device comprises an active agent selected from the group consisting of heparin, taxol and other drugs for use in treating or preventing restenosis.
22. The implant of claim 19 suitable for implantation into a body lumen.
23. The implant of claim 19 suitable for implantation adjacent to a nerve plexus.
24. The implant of claim 1 or 14 wherein the core composition further comprises concentric layers having different compositions.
25. The implant of claim 1 or 14 wherein the core comprises excipient.
26. The implant of claim 1 or 17 wherein the rate-controlling membrane comprises pore forming agents.
27. The implant of claim 1 or 14 wherein the implant comprises a polymer selected from the group consisting of polyethylene glycol, polyhydroxyacid, caprolactone, or copolymer thereof.
28. The implant of claim 1 wherein the active agent is water soluble.
29. The implant of claim 1 wherein the active agent is a protein or peptide.



WO 03/000156

PCT/US02/19475

30. The implant of claim 1 or 14 wherein the implant has sealed ends.
31. The implant of claim 1 or 14 wherein the implant is further process post-extrusion by drawing or annealing.
32. The implant of claim 1 wherein the core contains a non-polymeric, non-water soluble liquid and an active agent.
33. The implant of claim 1 formed by filling a preformed membrane with a liquid, drug-containing formulation.
34. A method of use of the implant of any of claims 1-33.
35. A method of making a coaxial implant comprising the steps of twice extruding active agent and polymer to form the core of the coaxial implant.
36. The method of claim 35 wherein the active agent and the polymer are dry blended before the first extrusion step.

WO 03/000156

1/12

PCT/US02/19475

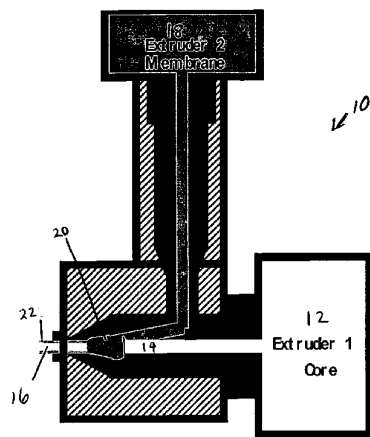


Figure 1. Schematic of Coaxial Setup

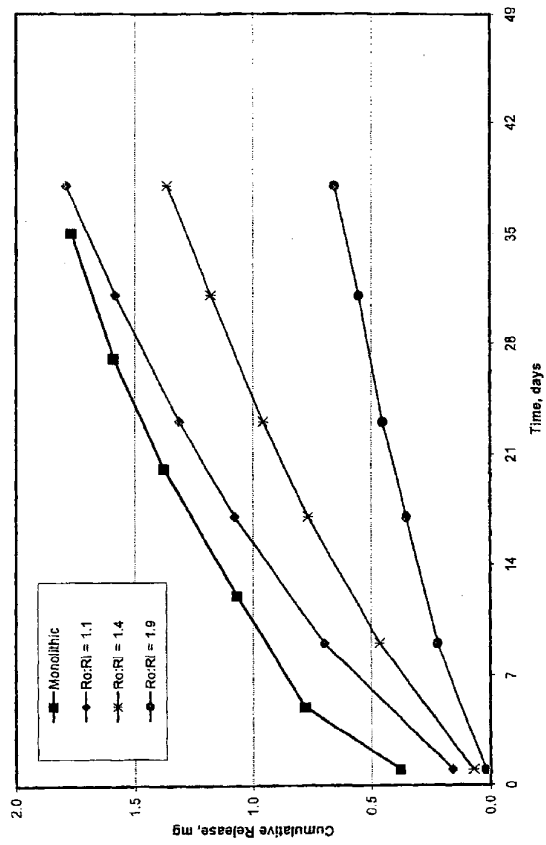


Figure 2a. The Effect of Membrane Thickness (Ro:Ri) on the Release of Naltrexone from Coaxial PCL Implant: 10 wt % NTX in Core

Figure 2b The Effect of Sheath Thickness on Release of Naltrexone  
from Coaxial PCL Implants (Core 30 wt% Loaded)

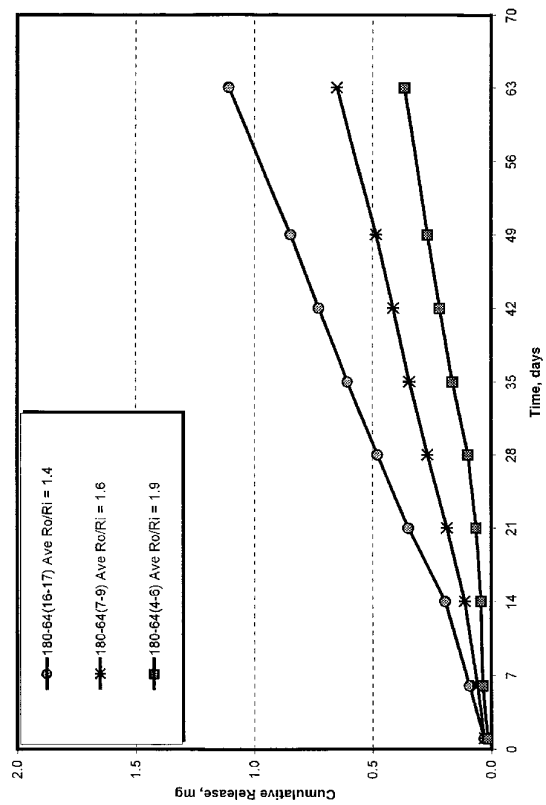
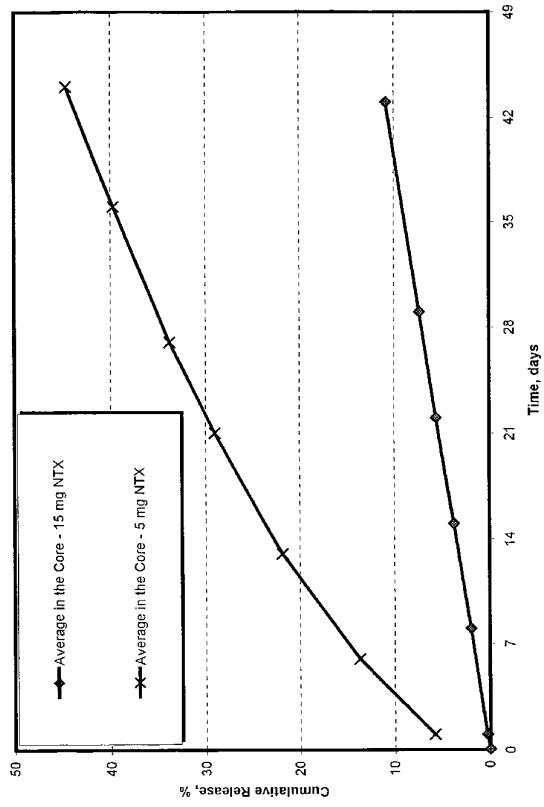


Figure 3. The Effect of Core Loading on Release of Naltrexone from Coaxial PCL Implants



WO 03/000156

5/12

PCT/US02/19475

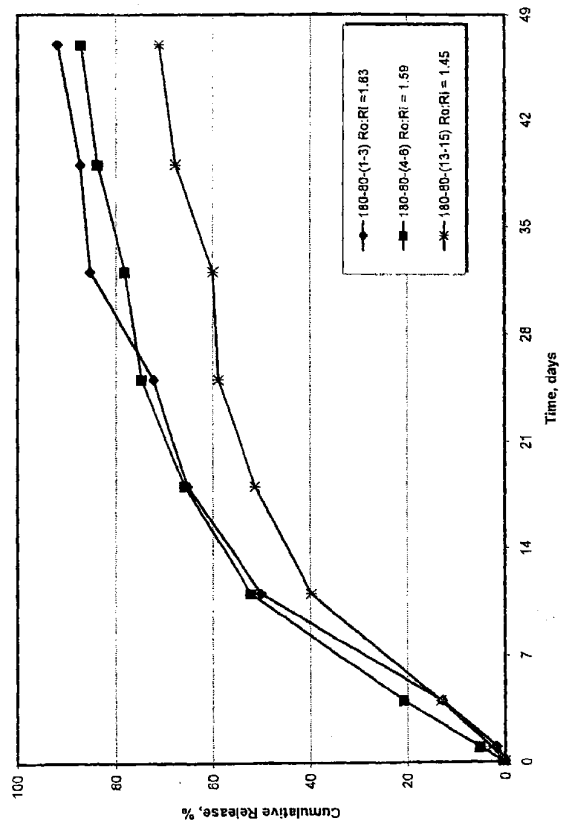


Figure 4 The Effect of Membrane Thickness (Ro:Ri) on the Release of Fentanyl from Coaxial Implants: 10 wt % Fentanyl in PCL Core; PCL Membrane

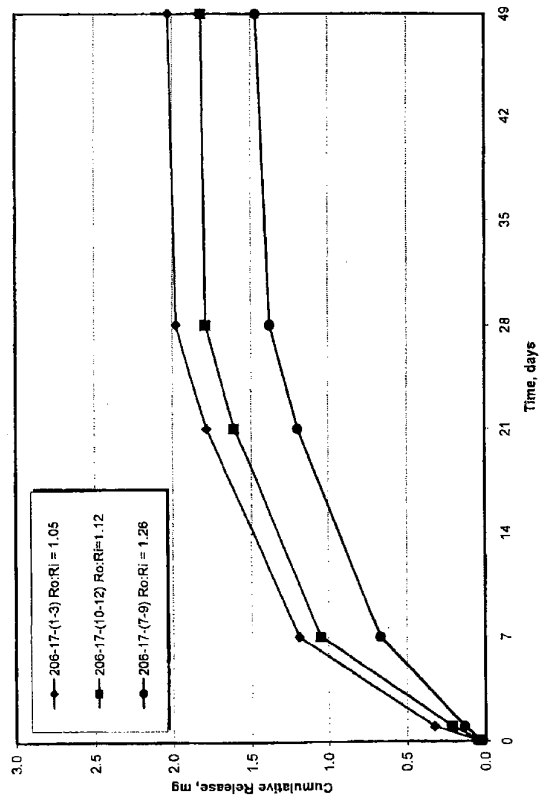


Figure 5 The Effect of Membrane Thickness (Ro:Ri) on the Release of Sufentanil from Coaxial Implants: 10 wt % Sufentanil in PCL Core, PCL Membrane

WO 03/000156

7/12

PCT/US02/19475

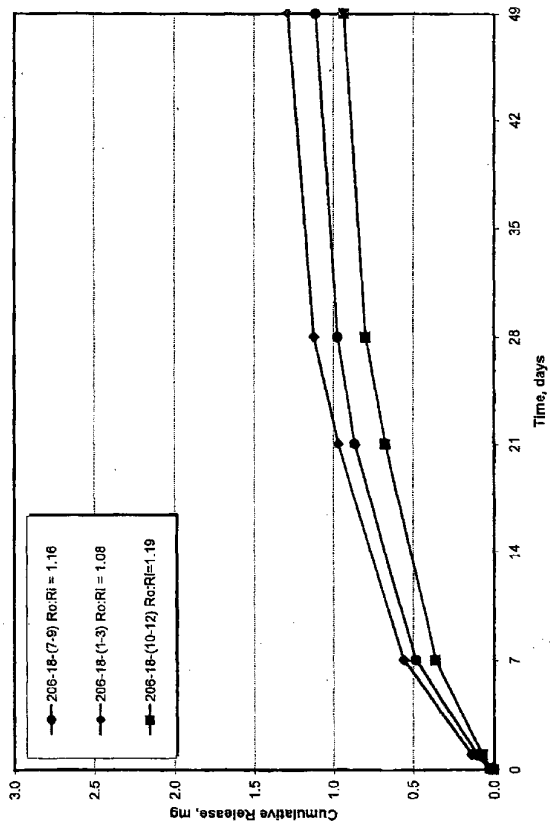


Figure 6 The Effect of Membrane Thickness (Ro:Ri) on the Release of Sufentanil from Coaxial Implants: 30 wt % Sufentanil in PCL Core; PCL Membrane



WO 03/000156

8/12

PCT/US02/19475

Figure 7. Release of Cromolyn Sodium from 50 wt% Cromolyn/PCL Core with a 30 Vol% Sodium Chloride/PCL Membrane Coaxial Implant

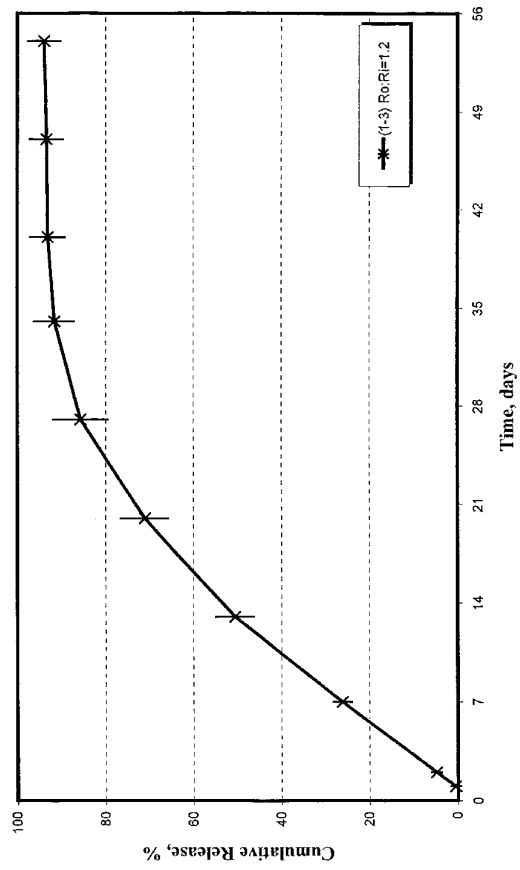
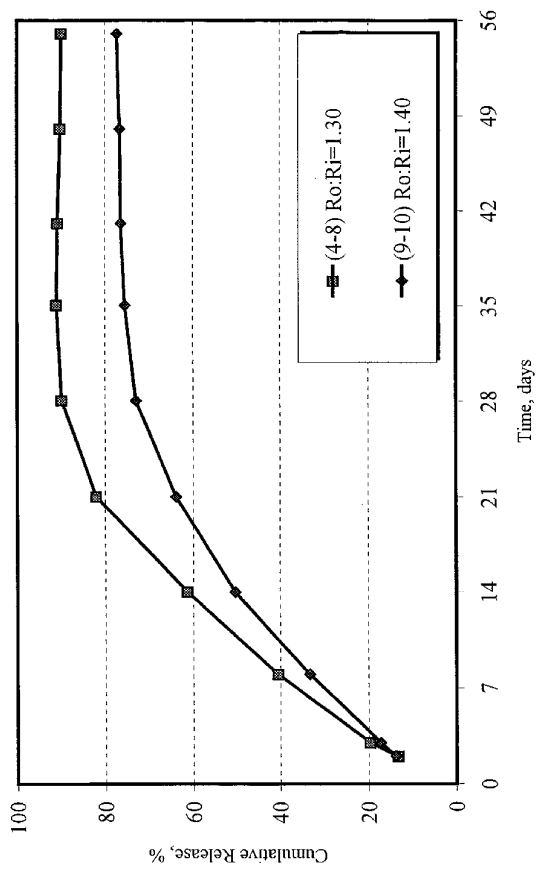


Figure 8. Effect of Ro:Ri on the Release of Cromolyn Sodium from 50 wt% Cromolyn/PCL Core, 30 vol% Cromolyn/PCL Membrane Implant

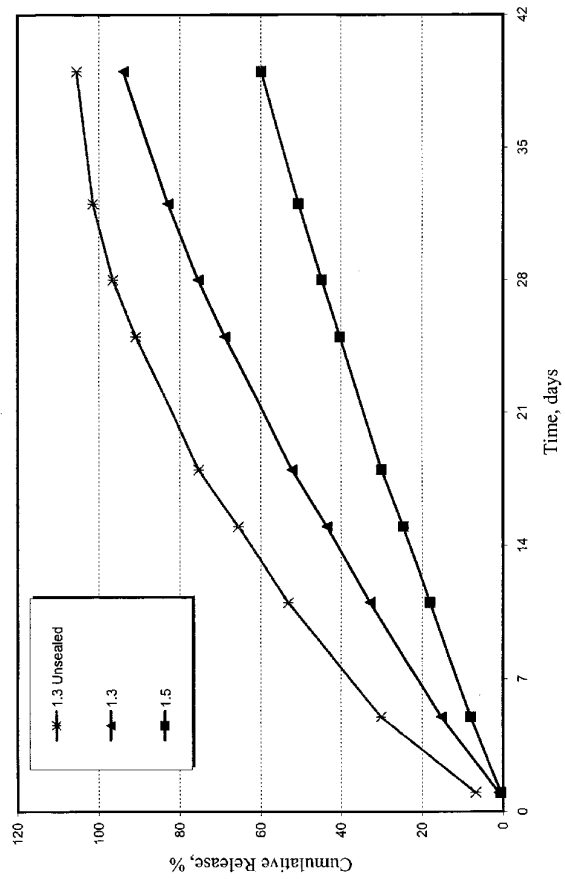


WO 03/000156

10/12

PCT/US02/19475

Figure 9. Release of Cromolyn Sodium from Coaxial Implants Consisting of 50 wt% Cromolyn/PCL Core with 30 vol% Lactose/PCL Membrane

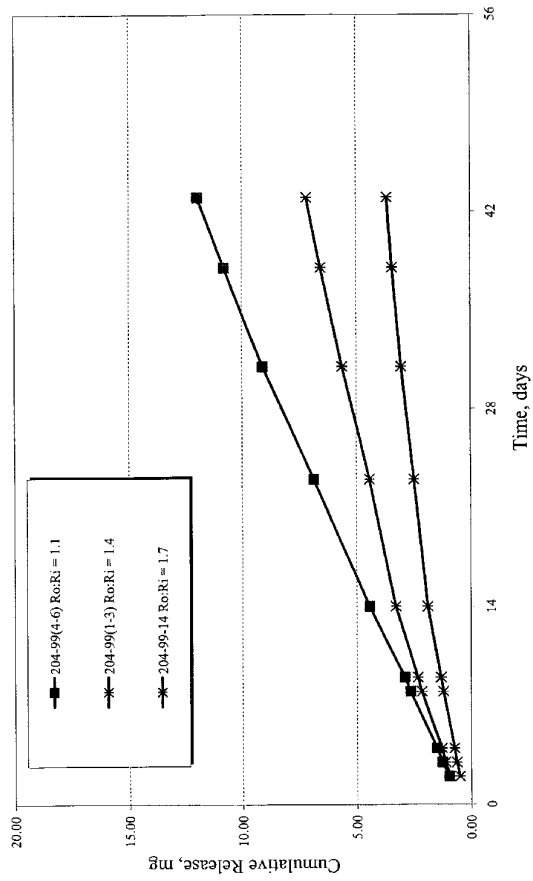


WO 03/000156

11/12

PCT/US02/19475

Figure 10. Effect of Ro:Ri on Release of 50 wt % Cromolyn/PCL Core with a PEG 3K/90:10 DL-PLG Membrane

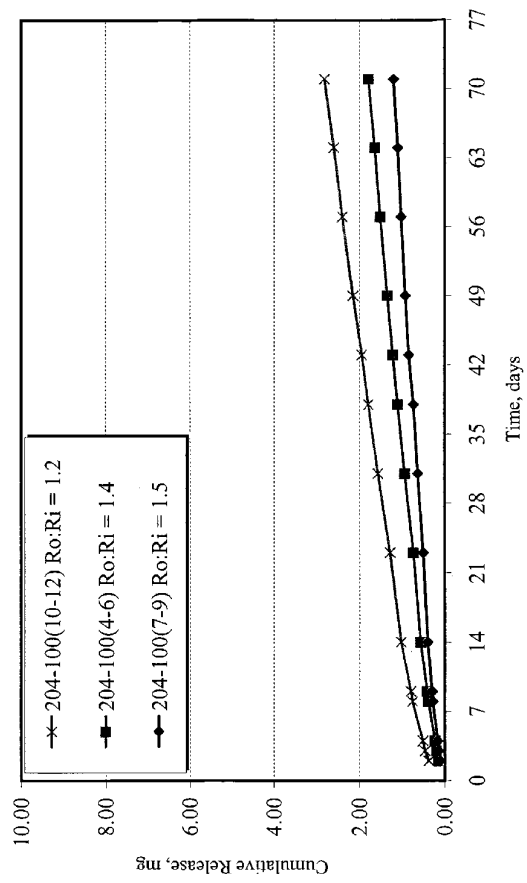


WO 03/000156

12/12

PCT/US02/19475

Figure 11. Effect of Ro:Ri on Release of a 50 wt % Cromolyn/PCL Core with a PCL Membrane



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/19475
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61F 4/02 US CL : 424/425, 424, 426 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) U.S. : 424/423, 424, 426 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,340,584 A (SPICER ET AL) 23 August 1994, see entire document.	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "E" earlier document published on or after the international filing date "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "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 "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 AUGUST 2002		Date of mailing of the international search report 31 OCT 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer CARLOS AZPURU Telephone No. (703) 306-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)\*

## 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 38/00	A 6 1 K 47/30	
A 6 1 K 47/30	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 K 37/02	

(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, NO, 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

(72) 発明者 ギブソン, ジョン ダブリュー.  
 アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 2 4 6, スプリングヴィル, ワシントン パレー ロード  
 4 5 5 8

(72) 発明者 ティプトン, アーサー ジェイ.  
 アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 2 0 9, バーミンガム, ハリウッド ビルディング 1 0 0

(72) 発明者 ホル, リチャード ジェイ.  
 アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 2 6, フォート コリンズ, モーニング グローリー ロード 2 7 2 2

(72) 発明者 メドー, ステイシー  
 アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 4 9 0, ヴァンス, ヴァンス ストリート 1 0 9 6 3

F ターム(参考) 4C076 AA38 AA94 BB32 CC01 EE01A EE17A EE23A EE24A FF31  
 4C084 AA03 BA03 CA62 DC50 MA05 MA34 MA67 NA12 ZA082  
 4C086 AA01 AA02 BA02 BC21 CB23 EA27 MA02 MA03 MA05 MA07  
 MA34 MA67 NA12 ZA08