

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3902272号
(P3902272)

(45) 発行日 平成19年4月4日(2007.4.4)

(24) 登録日 平成19年1月12日(2007.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 37/43	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06	Z N A
請求項の数 23 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願平8-229162	(73) 特許権者	000002934
(22) 出願日	平成8年8月30日(1996.8.30)		武田薬品工業株式会社
(65) 公開番号	特開平9-132524		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公開日	平成9年5月20日(1997.5.20)	(74) 代理人	100114041
審査請求日	平成15年8月11日(2003.8.11)		弁理士 高橋 秀一
(31) 優先権主張番号	特願平7-226457	(74) 代理人	100106323
(32) 優先日	平成7年9月4日(1995.9.4)		弁理士 関口 陽
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	猪狩 康孝
前置審査			兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番2 5-503号
		(72) 発明者	高田 重行
			兵庫県神戸市北区大脇台8番1-319号
		(72) 発明者	小坂井 宏
			神奈川県鎌倉市梶原2丁目27番1-30 1号
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性製剤の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生理活性物質と生体内分解性ポリマーとを含有する徐放性マイクロカプセルの製造法において、該生体内分解性ポリマーを徐放性マイクロカプセルに対する最終含有率が60%(W/W)以上になるように含有させること、及びマイクロカプセル化後に該生体内分解性ポリマーのガラス転移温度以上でガラス転移温度より3 高い温度以下の温度で、24~120時間加熱乾燥することを特徴とする徐放性マイクロカプセルの製造法。

【請求項2】

生理活性物質が分子量200から80,000のペプチドである請求項1記載の製造法。

【請求項3】

生理活性物質が黄体形成ホルモン放出ホルモンまたはその類縁体または誘導体である請求項1記載の製造法。

【請求項4】

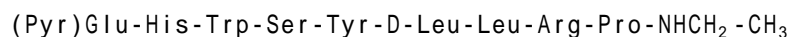
生理活性物質が一般式(I)；

(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (I)

〔式中、R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe、R₂はTyrまたはPhe、R₃はGlyまたはD型のアミノ酸残基、R₄はLeu, IleまたはNle、R₅はGly-NH-R₆(R₆は水素原子または水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆(R₆は前記と同意義)を示す〕で表わされるペプチドまたはその塩である請求項1記載の製造法。

【請求項 5】

生理活性物質が式

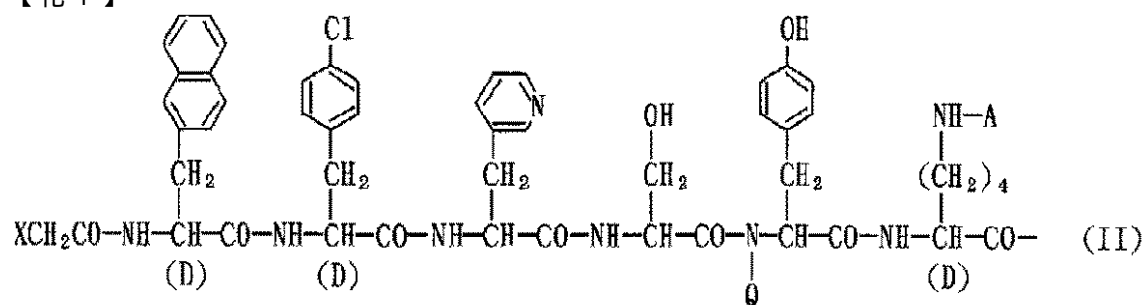


で表わされるペプチドまたはその塩である請求項 1 記載の製造法。

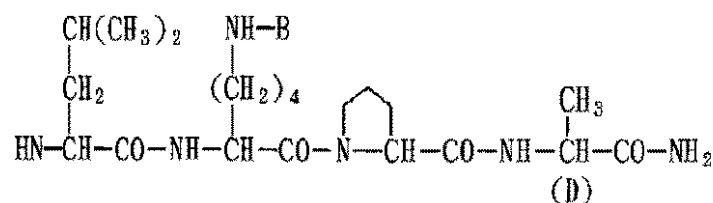
【請求項 6】

生理活性物質が一般式 (II) ;

【化 1】



10



20

〔式中、X は水素原子またはテトラヒドロフリルカルボキサミドを、Q は水素原子またはメチルを、A はニコチノイルまたは N, N' - ジエチルアミジノを、B はイソプロピルまたは N, N' - ジエチルアミジノを示す〕で表されるペプチドまたはその塩である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 7】

一般式 (II) において、X がテトラヒドロフリルカルボキサミドである請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】

一般式 (II) において、X が (2S) - テトラヒドロフリルカルボキサミドである請求項 6 記載の製造法。

30

【請求項 9】

一般式 (II) において、X が (2S) - テトラヒドロフリルカルボキサミド、Q がメチル、A がニコチノイル、B がイソプロピルである請求項 6 記載の製造法。

【請求項 10】

生理活性物質が甲状腺ホルモン放出ホルモンである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 11】

生体内分解性ポリマーの含有量が 70% (W/W) 以上である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 12】

生体内分解性ポリマーが α - ヒドロキシカルボン酸類の単独もしくは共重合体、またはそれらの混合物である請求項 1 記載の製造法。

40

【請求項 13】

生体内分解性ポリマーが乳酸 / グリコール酸の組成率が 100 / 0 ~ 50 / 50 モル% の乳酸 / グリコール酸単独重合体又は共重合体である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 14】

生体内分解性ポリマーが乳酸単独重合体である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 15】

生体内分解性ポリマーの重量平均分子量が 3,000 ~ 30,000 である請求項 1 記載の製造法。

50

【請求項 16】

加熱乾燥時間が 48 ~ 120 時間である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 17】

マイクロカプセル化を、水中乾燥法で行う請求項 1 記載の製造法。

【請求項 18】

生理活性物質の徐放性マイクロカプセルに対する最終含有率が 0.01 ~ 40% (W/W) である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 19】

徐放性マイクロカプセルが、生理活性物質を最終含有率として 5 ~ 15% (W/W)、生体内分解性ポリマーを最終含有率として 80 ~ 95% (W/W) 含有する請求項 4 記載の製造法。

10

【請求項 20】

請求項 1 記載の製造法により得られる徐放性マイクロカプセル。

【請求項 21】

注射用である請求項 20 記載のマイクロカプセル。

【請求項 22】

請求項 20 記載の徐放性マイクロカプセルを含有する性ホルモン依存性疾病治療剤または避妊剤。

【請求項 23】

性ホルモン依存性疾病が前立腺肥大症、前立腺癌、子宮筋腫、子宮内膜症、月経困難症、思春期早発症または乳癌である請求項 22 記載の治療剤。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、投与直後の生理活性物質の過剰量の初期放出が抑制され、投与直後から長期間にわたって一定量の生理活性物質を放出する徐放性マイクロカプセルの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

特表平 2 - 503315 号にはポリマーを用いた固体形態物の製造法において、該固体形態物を構成ポリマーのガラス転移温度あるいはこれより高い温度で保持することを特徴とする固体形態物の製造法が開示されている。

30

又、EPA No. 0586238 には、生理活性物質を含む内水相と、生体内分解性ポリマーを含む外油相からなる W/O 型乳化物を用いた生理活性物質の徐放性マイクロカプセルの製造法において、生体内分解性ポリマーのガラス転移温度以上で、マイクロカプセルの各粒子が互いに付着しない程度の温度に加熱する製造法が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

生体内分解性ポリマーを用いた徐放性マイクロカプセルは生理活性物質の初期放出、特に 1 日以内の過剰量の放出が抑制されしかも長期間にわたって生理活性物質放出性を任意にコントロールできることが望ましい。しかし前記公報の記載からは、投与直後のペプチドなどの生理活性物質の過剰量の初期放出が抑制され、投与直後から長期間にわたって一定量の生理活性物質を放出する十分満足できる放出性を有し、医薬品として临床上、非常に優れた徐放性マイクロカプセルを製造することはできない。

40

【0004】

【課題を解決するための手段】

上記問題点を解決するために鋭意研究の結果、生理活性物質と生体内分解性ポリマーとを含有するマイクロカプセルの製造法において、該生体内分解性ポリマーを 60% (W/W) 以上含有させ、かつマイクロカプセル化後に該ポリマーのガラス転移温度以上で約 24 ~ 約 120 時間加熱すると、予想外にも投与直後の生理活性物質の過剰量の初期放出が飛躍的に抑制され、投与直後から非常に長期間にわたって一定量の生理活性物質を放出し、且

50

つ残留有機溶媒が極めて少ない、医薬品として臨床上、非常に優れた性質を有する徐放性マイクロカプセルを製造できることを見出した。この知見に基づいて、本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 5 】

即ち、本発明は、

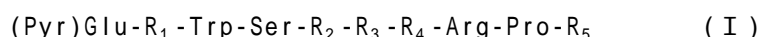
(1) 生理活性物質と生体内分解性ポリマーとを含有する徐放性マイクロカプセルの製造法において、該生体内分解性ポリマーを徐放性マイクロカプセルに対する最終含有率が 6 0 % (W / W) 以上になるように含有させること、及びマイクロカプセル化後に該生体内分解性ポリマーのガラス転移温度以上で約 2 4 ~ 約 1 2 0 時間加熱乾燥することを特徴とする徐放性マイクロカプセルの製造法、

10

(2) 生理活性物質が分子量約 2 0 0 から約 8 0 , 0 0 0 のペプチドである前記 (1) 記載の製造法、

(3) 生理活性物質が黄体形成ホルモン放出ホルモンまたはその類縁体または誘導体である前記 (1) 記載の製造法、

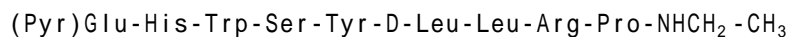
(4) 生理活性物質が一般式 (I) ;



〔式中、 R_1 はHis, Tyr, Trpまたはp - NH_2 - Phe、 R_2 はTyrまたはPhe、 R_3 はGlyまたはD型のアミノ酸残基、 R_4 はLeu, IleまたはNle、 R_5 はGly - $\text{NH} - \text{R}_6$ (R_6 は水素原子または水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)または $\text{NH} - \text{R}_6$ (R_6 は前記と同意義)を示す〕で表わされるペプチドまたはその塩である前記 (1) 記載の製造法、

20

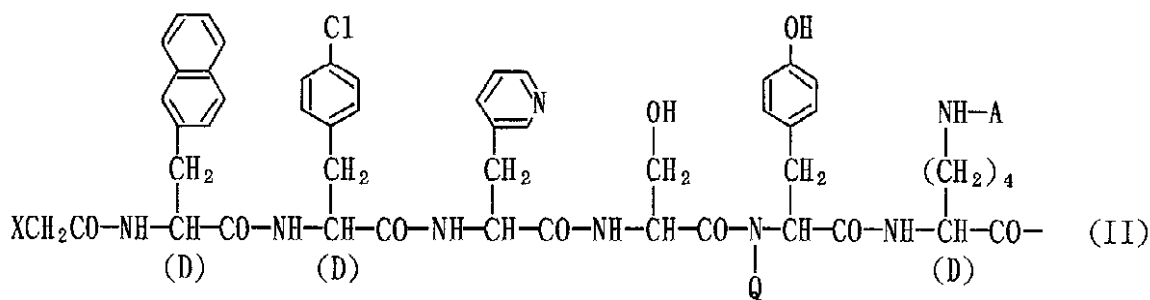
(5) 生理活性物質が式



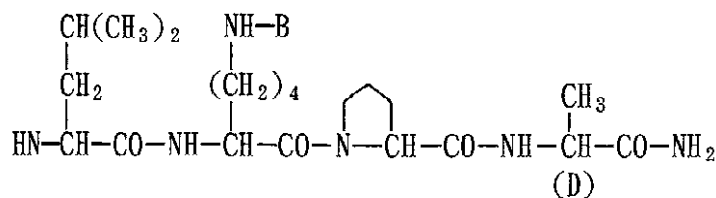
で表わされるペプチドまたはその塩である前記 (1) 記載の製造法、

(6) 生理活性物質が一般式 (II) ;

【化 2】



30



40

〔式中、Xは水素原子またはテトラヒドロフリルカルボキサミドを、Qは水素原子またはメチルを、AはニコチノイルまたはN, N' - ジエチルアミジノを、BはイソプロピルまたはN, N' - ジエチルアミジノを示す〕で表されるペプチドまたはその塩である前記 (1) 記載の製造法、

(7) 一般式 (II) において、Xがテトラヒドロフリルカルボキサミドである前記 (6) 記載の製造法、

【 0 0 0 6 】

(8) 一般式 (II) において、Xが (2 S) - テトラヒドロフリルカルボキサミドである

50

前記(6)記載の製造法、

(9)一般式(II)において、Xが(2S)-テトラヒドロフリルカルボキサミド、Qがメチル、Aがニコチノイル、Bがイソプロピルである前記(6)記載の製造法、

(10)生理活性物質が甲状腺ホルモン放出ホルモンである前記(1)記載の製造法、

(11)生体内分解性ポリマーの含有量が70%(W/W)以上である前記(1)記載の製造法、

(12)生体内分解性ポリマーが - ヒドロキシカルボン酸類の単独もしくは共重合体、またはそれらの混合物である前記(1)記載の製造法、

(13)生体内分解性ポリマーが乳酸/グリコール酸の組成率が約100/0~約50/50モル%の乳酸/グリコール酸単独重合体又は共重合体である前記(1)記載の製造法

10

(14)生体内分解性ポリマーが乳酸単独重合体である前記(1)記載の製造法、

(15)生体内分解性ポリマーの重量平均分子量が約3,000~約30,000である前記(1)記載の製造法、

(16)マイクロカプセルを生体内分解性ポリマーのガラス転移温度からガラス転移温度より約30 高い温度範囲内で加熱乾燥する前記(1)記載の製造法、

(17)マイクロカプセルを生体内分解性ポリマーのガラス転移温度よりは高温で、かつガラス転移温度より5 高い温度以下で加熱乾燥する前記(1)記載の製造法、

(18)加熱乾燥時間が約48~約120時間である前記(1)記載の製造法、

(19)マイクロカプセル化を、水中乾燥法で行う前記(1)記載の製造法、

20

(20)生理活性物質の徐放性マイクロカプセルに対する最終含有率が0.01~40%(W/W)である前記(1)記載の製造法、

(21)徐放性マイクロカプセルが、生理活性物質を最終含有率として5~15%(W/W)、生体内分解性ポリマーを最終含有率として80~95%(W/W)含有する前記(4)記載の製造法、

(22)前記(1)記載の製造法により得られる徐放性マイクロカプセル、

(23)注射用である前記(22)記載のマイクロカプセル、

(24)前記(23)記載の徐放性マイクロカプセルを含有する性ホルモン依存性疾病治療剤または避妊剤、及び

(25)性ホルモン依存性疾病が前立腺肥大症、前立腺癌、子宮筋腫、子宮内膜症、月経困難症、思春期早発症または乳癌である前記(24)記載の治療剤に関する。

30

【0007】

本明細書中でアミノ酸、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB コミッション・オン・バイオケミカル・ノーメンクレーチャー(Commission on Biochemical Nomenclature)による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

また、本明細書中で使用される略号は次のような意味を示す。

NAcD2NaI : N-アセチル-D-3-(2-ナフチル)アラニル

D4ClPhe : D-3-(4-クロロフェニル)アラニル

40

D3Pal : D-3-(3-ピリジル)アラニル

NMeTyr : N-メチルチロシル

DLys(Nic) : D-(イプシロン-N-ニコチノイル)リシル

Lys(Nisp) : (イプシロン-N-イソプロピル)リシル

DhArg(Et2) : D-(N,N'-ジエチル)ホモアルギニル

【0008】

本発明に用いられる生理活性物質としては特に限定されないが、生理活性を有するペプチド、抗腫瘍剤、抗生物質、解熱、鎮痛、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸

50

収抑制剤、血管新生抑制剤などが挙げられる。

本発明で用いられる生理活性物質としては、生理活性を有するペプチドが好ましい。該ペプチドとしては、2個以上のアミノ酸によって構成されるもので、分子量約200～約80,000のものが好ましい。

とりわけ、分子量約300～40000のものがより好ましい。最も好ましくは、分子量約1000～20000のペプチドである。

該ペプチドの具体例としては、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)またはその類縁体(例、LH-RHアゴニスト、LH-RHアンタゴニスト等)である。LH-RHアゴニストの代表例として、例えば一般式(I)；

(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (I)

〔式中、R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe、R₂はTyrまたはPhe、R₃はGlyまたはD型のアミノ酸残基、R₄はLeu, IleまたはNle、R₅はGly-NH-R₆(R₆は水素原子または水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆(R₆は前記と同意義)を示す。〕で表わされるペプチド(以下、単にペプチド(I)と称することがある)またはその塩が挙げられる〔米国特許第3,853,837,同第4,008,209,同第3,972,859,英国特許第1,423,083,プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻第6509～6512頁(1981年)参照〕。

【0009】

ペプチド(I)において、R₃で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までの-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, -Aibu)などがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル, t-ブトキシ, t-ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(I)の酸塩(例、炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩等)、金属錯体化合物(例、銅錯体、亜鉛錯体等)もペプチド(I)と同様に使用しうる。

ペプチド(I)の代表的なペプチドとして、例えばR₁=His, R₂=Tyr, R₃=D-Leu, R₄=Leu, R₅=NHCH₂-CH₃であるペプチド(本ペプチドの酢酸塩は、一般名酢酸リュープロレリンと称し、以下TAP-144と略記することもある)が挙げられる。

【0010】

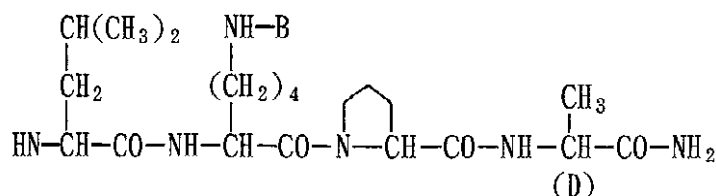
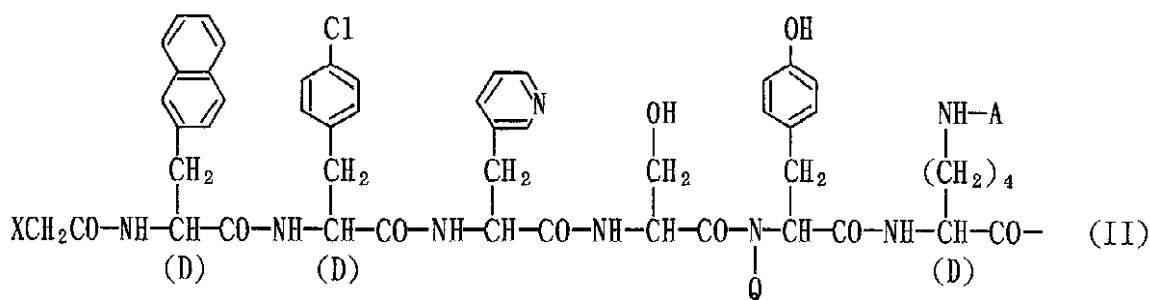
また、生理活性を有するペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4,086,219号,同第4,124,577号,同第4,253,997号,同第4,317,815号参照)であって、一般式(II)

【化3】

10

20

30



10

〔式中、Xは水素原子またはテトラヒドロフリルカルボキサミドを、Qは水素原子またはメチルを、AはニコチノイルまたはN,N'-ジエチルアミジノを、BはイソプロピルまたはN,N'-ジエチルアミジノを示す〕で表されるペプチド(以下、単にペプチド(II)と称することがある)またはその塩が挙げられる。

20

ペプチド(II)において、Xは好ましくはテトラヒドロフリルカルボキサミドである。Xは、さらに好ましくは(2S)-テトラヒドロフリルカルボキサミドである。また、Aは好ましくはニコチノイルである。Bは好ましくはイソプロピルである。

ペプチド(II)が1種以上の不斉炭素原子を有する場合、2種以上の光学異性体が存在する。このような光学異性体およびこれらの混合物も本発明に含まれる。

【0011】

ペプチド(II)またはその塩は、自体公知の方法により製造できる。このような方法としては、例えば特開平3-101695、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、35巻、3942頁、(1992)などに記載の方法あるいはこれに類する方法が挙げられる。

30

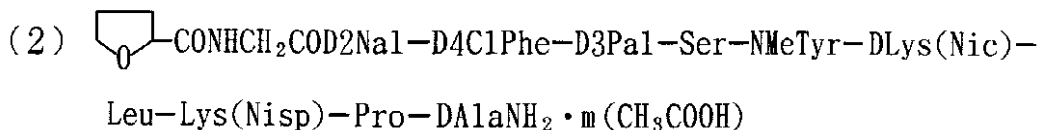
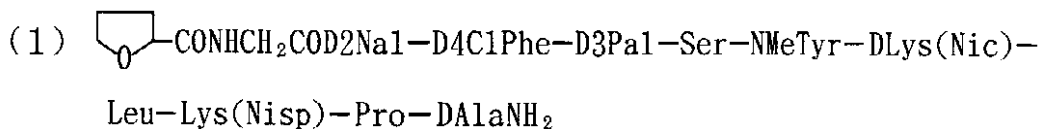
ペプチド(II)の塩としては、好ましくは、薬理的に許容される塩が用いられる。このような塩としては、無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸など)、有機酸(例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、パモイン酸など)などとの塩が挙げられる。ペプチド(II)の塩は、さらに好ましくは有機酸(例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、パモイン酸など)との塩である。ペプチド(II)の塩は、特に好ましくは酢酸との塩である。これらの塩は、モノないしトリ塩のいずれであってもよい。好ましくは、ジないしトリ塩である。

【0012】

ペプチド(II)またはその塩の好ましい例を以下に示す。

【化4】

40



10

〔式中、mは1ないし3の実数を示す〕

(3) NAcD₂NaI-D₄C₁Phe-D₃Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et₂)-Leu-hArg(Et₂)-Pro-DAlaNH₂

(4) NAcD₂NaI-D₄C₁Phe-D₃Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et₂)-Leu-hArg(Et₂)-Pro-DAlaNH₂ · n(C₂H₅COOH)

〔式中、nは1ないし3の実数を示す〕

ペプチド(II)またはその塩は特に好ましくは上記(1)、(2)である。

【0013】

また、さらに生理活性を有するペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4,087,390号,同第4,093,574号,同第4,100,117号,同第4,253,998号参照)、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン〔(Pyr)Glu-His-ProNH₂の構造式で表わされ、以下TRHと略記することもある〕その塩およびその誘導体〔特開昭50-121273号(USP No. 3959247)、特開昭52-116465号(USP No. 4100152)公報参照〕、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、バソプレシン、バソプレシン誘導体〔デスモプレシン〔日本内分泌学会雑誌、第54巻第5号第676~691頁(1978)〕参照〕、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトーゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体〔米国特許第4,277,394号、ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照〕、エンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン類(例、 α 型、 β 型、 γ 型等)、インターロイキン類(例、I、II、III等)、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4,229,438号参照)、およびその他の胸腺因子〔医学のあゆみ、第125巻、第10号、835-843頁(1983年)〕、腫瘍壊死因子(TNF)、コロニー誘発因子(CSF)、モチリン、ダイノルフィン、ボムベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラディキニン、ウロキナーゼ、アスパラギナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP、神経成長因子、細胞増殖因子、神経栄養因子、血液凝固因子の第VIII因子、第IX因子、塩化リゾチーム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミシジン、バシトラシンおよびエリスロポエチン(EPO)、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類(ヨーロッパ特許公開第436189号,同第457195号,同第496452号,特開平3-94692号,同3-130299号公報参照)などが挙げられる。

20

30

40

【0014】

前記抗腫瘍剤としては、ブレオマイシン、メソトレキセート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、ダウノルピシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフル-5-フルオロウラシル、クレスチン、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、グリチルリチン、ポリI:C、ポリA:U、ポリICLCなどが挙げら

50

れる。

上記抗生物質としては、例えばゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロリジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムなどが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

前記の解熱、鎮痛、消炎剤としては、サリチル酸、スルピリン、フルフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタシン、モルヒネ、塩酸ベチジン、酒石酸レボルファノール、オキシモルフォンなどが挙げられる。

10

鎮咳去痰剤としては、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸アロクラマイド、塩酸クロフェダノール、塩酸ピコペリダミン、クロペラスチン、塩酸プロトキロール、塩酸イソプロテレノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンなどが挙げられる。

鎮静剤としては、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、硫酸アトロピン、臭化メチルスコポラミンなどが挙げられる。

筋弛緩剤としては、メタンスルホン酸ブリジノール、塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウムなどが挙げられる。

20

抗てんかん剤としては、フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミドナトリウム、クロルジアゼポキシドなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、メトクロプロミド、塩酸ヒスチジンなどが挙げられる。

抗うつ剤としては、イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、硫酸フェネルジンなどが挙げられる。

抗アレルギー剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリペレナミン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。

【 0 0 1 6 】

強心剤としては、トランスパイオキソカンファー、テオフィロール、アミノフィリン、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。

30

不整脈治療剤としては、プロプラノール、アルプレノロール、ブフェトロール、オキシブレノロールなどが挙げられる。

血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン、ジルチアゼム、塩酸トラゾリン、ヘキサベンジン、硫酸バメタンなどが挙げられる。

降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムプロミド、ペントリニウム、塩酸メカミルアミン、塩酸エカラジン、クロニジンなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム、グリピザイド、塩酸フェンフォルミン、塩酸ブフォルミン、メトフォルミンなどが挙げられる。

抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

40

止血剤としては、トロンボプラスチン、トロンビン、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、 γ -アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが挙げられる。

抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸などが挙げられる。

ホルモン剤としては、プレドニゾロン、リン酸ナトリウムプレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキセストロール、酢酸ヘキセストロール、メチマゾールなどが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

50

麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、塩酸ナロキソンなどが挙げられる。

骨吸収抑制剤としては、(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビスフォスホン酸などが挙げられる。

血管新生抑制剤としては、血管新生抑制ステロイド〔サイエンス (Science) 第 2 2 1 巻 7 1 9 頁 (1 9 8 3 年) 参照〕、フマギリン (ヨーロッパ特許公開第 3 2 5 1 9 9 号公報参照)、フマギロール誘導体 (ヨーロッパ特許公開第 3 5 7 0 6 1 号、同第 3 5 9 0 3 6 号、同第 3 8 6 6 6 7 号、同第 4 1 5 2 9 4 号公報参照) などが挙げられる。

これらのうち、水溶性の生理活性物質の製剤の場合に過剰の初期放出が認められることが多いため、本発明は水溶性の生理活性物質に適用するのがより好ましい。

10

【 0 0 1 8 】

生理活性物質の水溶性は、水とオクタノールとの分配率で定義され、水/オクタノール溶解度の比が 0.1 以上の生理活性物質への適用が好ましく、1 以上の生理活性物質への適用がより好ましい。油水分配率の測定は、「物理化学実験法」鮫島実三郎著、裳華房刊、昭和 3 6 年に記載された方法に従えばよい。すなわち、まず試験管中に n - オクタノールおよび pH 5.5 の緩衝液 (1 対 1 の等量混合物) を入れる。該緩衝液としてはたとえばゼーレンゼン (S erensen) 緩衝液 [Ergeb. Physiol. 1 2, 3 9 3 (1 9 1 2)]、クラークルプス (Clark-Lubs) 緩衝液 [J. Bact. 2, (1), 1 0 9, 1 9 1 (1 9 1 7)]、マクルベイン (MacIlvaine) 緩衝液 [J. Biol. Chem. 4 9, 1 8 3 (1 9 2 1)]、ミカエリス (Michaelis) 緩衝液 [Die Wasser-stoffionenkonzentration, p. 1 8 6 (1 9 1 4)]、コルソフ (Kolthoff) 緩衝液 [Biochem. Z, 1 7 9, 4 1 0 (1 9 2 6)] などが挙げられる。これに生理活性物質を適宜量投入し、さらに栓をして恒温槽 (2 5) に浸し、しばしば強く振盪する。そして生理活性物質が両液層間に溶解、平衡に達したと思われる頃、液を静置あるいは遠心分離し、上下各層より別々にピペットにて一定量の液をとり出し、これを分析して各層の中における生理活性物質の濃度を決定し、n - オクタノール層中の生理活性物質の濃度/水層中の生理活性物質の濃度の比をとれば、油水分配率となる。

20

【 0 0 1 9 】

生理活性物質はそれ自身であっても、薬理的に許容される塩 (例えば、生理活性物質がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸、例えば、塩酸、硫酸、硝酸や有機酸、例えば炭酸、コハク酸等との塩、生理活性物質がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属や有機塩基化合物、例えばトリエチルアミン等の有機アミン類、例えばアルギニン等の塩基性アミノ酸類との塩) であってもよい。

30

徐放性マイクロカプセルにおいて、ペプチドなどの生理活性物質の配合量は生理活性物質の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、マイクロカプセルに対して好ましくは約 0.01 ~ 約 4.0 % (W/W) が用いられる。さらに好ましくは約 0.1 ~ 約 3.0 % (W/W) が用いられる。

【 0 0 2 0 】

本発明のマイクロカプセルの基剤に、生体内分解性ポリマーを用いるのがよい。

40

本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーが望ましい。末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーは、GPC 測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する生体内分解性ポリマーである。

末端基定量による数平均分子量は以下のように算出される。

約 1 ~ 約 3 g の生体内分解性ポリマーを、アセトン (2 5 ml) とメタノール (5 ml) の混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液中のカルボキシル基を室温 (2 0) での攪拌下 0.05 N アルコール性水酸化カリウム溶液で速やかに滴定し、次式より数平均分子量を算出する。

末端基定量による数平均分子量 = $20000 \times A / B$

50

A : 生体内分解性ポリマーの質量 (g)

B : 滴定終点までに添加した 0.05 N アルコール性水酸化カリウム溶液の量 (ml)

例えば、1種類以上の α -ヒドロキシ酸類から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端定量による数平均分子量とがほぼ一致する。これに対し、環状二量体から触媒を用いて開環重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を実質的には有しない重合体では、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量を大きく上回る。この相違によって、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体は、末端に遊離のカルボキシル基を有しない重合体と明確に区別することができる。

【0021】

末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は各種分析・解析条件(例えば移動相の種類, カラムの種類, 基準物質, スライス幅の選択, ベースラインの選択等)によって変動する相対値である。そのため、両者の一義的な数値による関連づけは困難であるが、例えばGPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.4倍から約2倍、好ましくは約0.5倍から約2倍、さらに好ましくは約0.8倍から約1.5倍の範囲であることをいう。また、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量を大きく上回るとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約2倍を超えることをいう。

【0022】

前記生体内分解性ポリマーの重量平均分子量は、好ましくは約3,000~約30,000、さらに好ましくは約5,000から約25,000、特に好ましくは約7,000から約20,000である。

また、生体内分解性ポリマーの分散度(重量平均分子量/数平均分子量)は、好ましくは約1.2から約4.0である。分散度は、さらに好ましくは、約1.5から約3.5である。

【0023】

末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーの具体例としては、例えば α -ヒドロキシ酸類、通常、 α -ヒドロキシカルボン酸(例、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸等)、ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸等)、ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸等)等の1種以上から無触媒脱水重縮合で合成された重合体、共重合体、あるいはこれらの混合物、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリアミノ酸(例、ポリ- α -ベンジル-L-グルタミン酸等)、無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)等が用いられる。

重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記した α -ヒドロキシ酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。

本発明で用いられる生体内分解性ポリマーは公知の方法、例えば特開昭50-17525号、同56-45920号、同57-118512号、同57-150609号、同61-28521号、同62-54760号公報、ヨーロッパ特許公開第481732号公報に記載の方法あるいはこれらに準じた方法に従い製造することができる。

【0024】

末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーは、好ましくは(1)乳酸単独重合体、(2)乳酸/グリコール酸共重合体または(3)グリコール酸と一般式(III)

【化5】



10

20

30

40

50

(式中、Rは炭素数2から8のアルキル基を表す)で示されるヒドロキシカルボン酸との共重合体(以下、グリコール酸共重合体(A)と略称する)およびポリ乳酸(以下ポリ乳酸(B)と略称する)を混合した生体内分解性ポリマーである。

末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーは、特に好ましくは乳酸単重合体または乳酸/グリコール酸共重合体である。

生体内分解性ポリマーとして乳酸/グリコール酸共重合体又は単重合体を用いる場合、その組成率(乳酸/グリコール酸)(モル%)は約100/0ないし約50/50が好ましく、さらに好ましくは約90/10ないし約60/40である。乳酸/グリコール酸の組成率(モル%)は、特に好ましくは約80/20ないし約70/30である。又乳酸単重合体も好ましい。

10

【0025】

前記乳酸単重合体および乳酸/グリコール酸共重合体は、公知の製造法、例えば特開昭61-28521号公報に記載の製造法に従って製造できる。

乳酸単重合体の分解・消失速度は分子量によって大きく変化するが、長期間(例えば1~4カ月)型徐放性製剤とするには、前記の重量平均分子量の範囲の乳酸単重合体为好ましい。

【0026】

乳酸/グリコール酸共重合体の分解・消失速度は組成あるいは分子量によって大きく変化するが、一般的にはグリコール酸分率が低いほど分解・消失が遅いため、グリコール酸分率を低くするかあるいは分子量を大きくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、グリコール酸分率を高くするかあるいは分子量を小さくすることによって放出期間を短くすることもできる。比較的長期間(例えば1カ月)型徐放性製剤とするには、前記の組成率および重量平均分子量の範囲の乳酸/グリコール酸共重合体为好ましい。前記の組成率および重量平均分子量の範囲の乳酸/グリコール酸共重合体よりも分解が速い乳酸-グリコール酸共重合体を選択すると初期バーストの抑制が困難であり、逆に前記の組成率および重量平均分子量の範囲の乳酸/グリコール酸共重合体よりも分解が遅い乳酸-グリコール酸共重合体を選択すると有効量の生理活性物質が放出されない期間を生じやすい。

20

【0027】

前記した一般式(III)中、Rで示される炭素数2から8の直鎖もしくは分枝状のアルキル基としては、例えばエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが用いられる。好ましくは、炭素数2から5の直鎖もしくは分枝状のアルキル基が用いられる。具体例としては、例えばエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどが用いられる。特に好ましくは、Rはエチルである。

30

一般式(III)で示されるヒドロキシカルボン酸としては、例えば2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸などが用いられる。このうち特に、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸为好ましい。一般式(III)で示されるヒドロキシカルボン酸は、特に好ましくは2-ヒドロキシ酪酸である。これらのヒドロキシカルボン酸はD-体、L-体およびD、L-体の何れでもよいが、D-体/L-体の組成率(モル%)が約75/25ないし約25/75の範囲のものが好ましい。さらに好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約60/40ないし約40/60の範囲のヒドロキシカルボン酸である。特に好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約55/45ないし約45/55の範囲のヒドロキシカルボン酸である。

40

【0028】

グリコール酸共重合体(A)において、共重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフト

50

の何れでもよい。好ましくは、ランダム共重合体である。

一般式(III)で示されるヒドロキシカルボン酸は、1種または2種以上適宜の割合で用いてもよい。

グリコール酸共重合体(A)におけるグリコール酸と一般式(III)で示されるヒドロキシカルボン酸との組成率は、グリコール酸が約10ないし約75モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合が好ましい。さらに好ましくは、グリコール酸が約20ないし約75モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合である。特に好ましくは、グリコール酸が約40~約70モル%、残りがヒドロキシカルボン酸である場合である。これらグリコール酸共重合体(A)は、重量平均分子量が約2,000から約50,000のものが用いられる。重量平均分子量は、好ましくは約3,000から約40,000である。重量平均分子量は、さらに好ましくは約8,000から約30,000である。また、これらのグリコール酸共重合体(A)の分散度(重量平均分子量/数平均分子量)は、好ましくは約1.2から約4.0である。分散度は、特に好ましくは約1.5から約3.5である。

上記グリコール酸共重合体(A)は、公知の製造法、例えば特開昭61-28521に記載の方法に従って製造できる。

【0029】

ポリ乳酸(B)としては、L-体、D-体およびこれらの混合物の何れでもよいが、D-体/L-体(モル%)が約75/25ないし約20/80の範囲のものが好ましい。さらに好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約60/40ないし約25/75の範囲のポリ乳酸(B)である。特に好ましくは、D-体/L-体(モル%)が約55/45ないし約25/75の範囲のポリ乳酸(B)である。該ポリ乳酸(B)の重量平均分子量は、好ましくは約1,500から約30,000である。重量平均分子量は、さらに好ましくは約2,000から約20,000である。重量平均分子量は、特に好ましくは約3,000から約15,000である。また、ポリ乳酸(B)の分散度は、好ましくは約1.2から約4.0である。分散度は、特に好ましくは約1.5から約3.5である。

ポリ乳酸(B)の製造法については、乳酸の二量体であるラクチッドを開環重合する方法と乳酸を脱水重縮合する方法が知られている。本発明で使用する比較的分子量のポリ乳酸(B)を得るためには、乳酸を直接脱水重縮合する方法が好ましい。該製造法は、例えば特開昭61-28521に記載されている。

【0030】

グリコール酸共重合体(A)とポリ乳酸(B)は、例えば(A)/(B)で表わされる混合比(重量%)が約10/90ないし約90/10の範囲で使用される。混合比(重量%)は、好ましくは約20/80ないし約80/20である。混合比(重量%)は、さらに好ましくは約30/70ないし約70/30である。(A)、(B)のうち何れかの成分が多すぎると(A)もしくは(B)成分を単独で使用した場合とほとんど同じ生理活性物質放出パターンを有する製剤しか得られず、混合基剤による放出後期の直線的な放出パターンが期待できない。グリコール酸共重合体(A)およびポリ乳酸(B)の分解・消失速度は分子量あるいは組成によって大きく変化するが、一般的にはグリコール酸共重合体(A)の分解・消失速度の方が速いため、混合するポリ乳酸(B)の分子量を大きくする、あるいは(A)/(B)で表わされる混合比を小さくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、混合するポリ乳酸(B)の分子量を小さくする、あるいは(A)/(B)で表わされる混合比を大きくすることによって放出期間を短くすることもできる。さらに、一般式(III)で示されるヒドロキシカルボン酸の種類や割合を変化させることにより、放出期間を調節することもできる。

徐放性マイクロカプセルにおいて、生体内分解性ポリマーの含有率はポリマーの種類などによって異なるが、マイクロカプセルに対して好ましくは60%以上(W/W)が用いられる。さらに好ましくは70%(W/W)以上が用いられる。

とりわけ、生理活性物質が式(I)で表わされるペプチドである場合、生理活性物質は、徐放性マイクロカプセル中の最終含有率として5~15%(W/W)、生体分解性ポリマーは、同最終含有率として80~95%(W/W)含有しているのが好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

本明細書での重量平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が 1 2 0 , 0 0 0、5 2 , 0 0 0、2 2 , 0 0 0、9 , 2 0 0、5 , 0 5 0、2 , 9 5 0、1 , 0 5 0、5 8 0、1 6 2 の 9 種類のパリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー (G P C) で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、G P C カラム K F 8 0 4 L x 2 (昭和電工製)、R I モニター L - 3 3 0 0 (日立製作所製) を使用、移動相としてクロロホルムを用いた。

【 0 0 3 2 】

以下に、本発明の製造法について詳述する。

本発明において生理活性物質と生体内分解性ポリマーとを含有するマイクロカプセルを製造する方法としては、例えば生理活性物質を含む溶液を内水相とし、生体内分解性ポリマーを含む溶液を油相とする W / O 型乳化物から製造する方法等が用いられる。具体的には、以下のような公知のマイクロカプセル化方法、例えば水中乾燥法、相分離法あるいは噴霧乾燥法などによりマイクロカプセル化する方法またはこれに準ずる方法が用いられる。まず、水に生理活性物質を溶解もしくは懸濁し、これに必要であればゼラチン、寒天、アルギン酸、ポリビニールアルコールあるいは塩基性アミノ酸 (例、Lys、His 等) などの薬物保持物質を加えて溶解もしくは懸濁し、内水相液とする。薬物保持物質は、特に好ましくはゼラチンである。

内水相における薬物の濃度は、好ましくは 0 . 1 ないし 2 0 0 % (W / V) である。さらに好ましくは 2 0 ないし 1 1 0 % (W / V) である。特に好ましくは 3 0 ないし 1 0 0 % (W / V) である。

薬物保持物質と生理活性物質の重量比は 1 0 0 : 1 ~ 1 : 1 0 0、好ましくは 1 0 : 1 ~ 1 : 5 0、さらに好ましくは 1 0 : 1 ~ 1 : 1 0 である。

これらの内水相液中には、生理活性物質の安定性、溶解性を保つための pH 調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらに生理活性物質の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類 (メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサールなどを添加してもよい。

【 0 0 3 3 】

このようにして得られた内水相液を、生体内分解性ポリマーを含む溶液 (油相) 中に加え、ついで乳化操作を行い、W / O 型乳化物 (エマルション) をつくる。該乳化操作は、公知の分散法、例えば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型ホモミキサーなどのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが用いられる。

上記生体内分解性ポリマーを含む溶液 (油相) は、該ポリマーを有機溶媒中に溶解したものが用いられる。該溶媒としては、沸点が約 1 2 0 以下で、かつ水と混和しない性質のもので、生体内分解性ポリマーを溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化炭化水素 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、脂肪酸エステル (例、酢酸エチル、酢酸ブチルなど)、エーテル類 (例、エチルエーテル、イソプロピルエーテルなど)、芳香族炭化水素 (例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど) 等が用いられる。これらは 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはハロゲン化炭化水素、さらに好ましくはジクロロメタンが用いられる。

油相におけるポリマーの濃度は、最終的にマイクロカプセルにおける生体内分解性ポリマーの含有率が 6 0 % (w / w) 以上、好ましくは 7 0 ~ 9 9 % (w / w) になる限り特に限定されないが、該ポリマーの分子量、溶媒の種類によって異なり、好ましくは約 0 . 1 ないし約 8 0 % (W / W) である。さらに好ましくは約 1 ないし約 7 0 % (W / W) である。特

10

20

30

40

50

に好ましくは約 10 ないし約 60% (W/W) である。

【0034】

ついで、このようにして調製された W/O 型エマルジョンをマイクロカプセル化工程に付す。

(1) 水中乾燥法

W/O 型エマルジョンを例えば水中乾燥法によりマイクロカプセルとする場合は、該 W/O エマルジョンをさらに第 3 相目の水相 (外水相) 中に加え、W/O/W 型の 3 相エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。

W/O/W 型エマルジョンは、W/O 型エマルジョンをつくるのに用いたと同様な乳化操作によりつくられる。

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が用いられる。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら常圧もしくは徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。

外水相としては調製した W/O 型エマルジョンの 1 ~ 約 10000 倍の体積の外水相を使用する。さらに好ましくは約 10 ~ 約 2000 倍、より好ましくは約 50 ~ 約 500 倍である。

外水相に W/O 型乳化物を添加する際、外水相の温度をあらかじめ例えば約 10 ~ 約 20 に調整しておいてもよい。

【0035】

上記外水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定な O/W 型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤 (オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤 (ポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステル [ツイーン (Tween) 80、ツイーン (Tween) 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体 [HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ] など)、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが用いられる。乳化剤としては、これらの中の 1 種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。乳化剤は、特に好ましくはポリビニールアルコールである。乳化剤の濃度 (w/v) は、外水相に対し、約 0.01% から約 20% の範囲から適宜選択でき、より好ましくは約 0.05% から約 10% の範囲で用いられる。

【0036】

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性物質、薬物保持物質、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水などに分散して凍結乾燥する。凍結乾燥中の粒子どうしの凝集を防ぐために、凝集防止剤 [例、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類 (例、コーンスターチ等) などの水溶性糖類、グリシン、アラニン等のアミノ酸類、ゼラチン、フィブリン、コラーゲン等のタンパク質、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩等] を加えてもよい。凝集防止剤は、特に好ましくはマンニトールである。マイクロカプセルと凝集防止剤との混合比 (重量比) は約 50 : 1 ~ 約 1 : 1、好ましくは約 20 : 1 ~ 約 1 : 1、さらに好ましくは約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 である

【0037】

(2) 相分離法

相分離法によりマイクロカプセルを製造する場合は、該 W/O エマルジョンに攪はん下、コアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合体を析出、固化させる。

コアセルベーション剤としては、高分子重合体の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは 2 種以上混合して用いてもよい。このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り

10

20

30

40

50

返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱離を行う。

【0038】

(3) 噴霧乾燥法

噴霧乾燥法によりマイクロカプセルを製造する場合には、上記W/Oエマルションを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥器）の乾燥室内へ噴霧し、極めて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒および水を揮発させ、微粒状のマイクロカプセルを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、W/Oエマルションの噴霧と同時にマイクロカプセルの凝集防止を目的として、前記凝集防止剤の水溶液を別ノズルより噴霧することも有効である。

とりわけ、前記式（I）で表わされる生理活性物質の徐放性マイクロカプセルの製造法においては、水中乾燥法によりマイクロカプセル化するのが好適である場合が多い。

このようにして得られたマイクロカプセルは、必要があれば減圧下加温乾燥しマイクロカプセル中の水分および溶媒の除去をより完全に行う。

【0039】

前記水中乾燥法、相分離法または噴霧乾燥法で得られたマイクロカプセルを要すれば減圧下、基剤として用いた生体内分解性ポリマーのガラス転移温度以上で該マイクロカプセルが溶融せず、又各粒子が互いに付着しない程度の温度に加熱乾燥し、マイクロカプセル中の水分および有機溶媒の脱離をより完全に行うと共に徐放性の改善を行う。有機溶媒は、1000 ppm 未満、好ましくは500 ppm 未満、より好ましくは100 ppm 未満程度まで除くのがよい。

ガラス転移温度とは、示差走査熱量計（DSC）を用い、加温速度毎分10または20で昇温した際に得られる中間点ガラス転移温度（T_{mg}）をいう。

加熱の時期は、徐放性マイクロカプセルの凍結乾燥または加温乾燥に引き続いて行うことが好ましいが、特に限定されるものではなく、例えば小分け後でも可能である。

【0040】

加熱温度が基剤として用いた生体内分解性ポリマーのガラス転移温度未満では、生理活性物質の過剰量の初期放出性改善の効果がなく、また高温過ぎるとマイクロカプセルの融着、変形、生理活性物質の分解、劣化等の危険性が増大する。加熱温度は一概にいけないが、基剤として用いた生体内分解性ポリマーの物性（例、分子量、安定性等）、生理活性物質、マイクロカプセルの平均粒子径、加熱時間、マイクロカプセルの乾燥程度、加熱方法等を考慮し適宜決定することができる。

好ましくは、基剤として用いた生体内分解性ポリマーのガラス転移温度以上で、該マイクロカプセルが溶融せず、又各粒子が互いに付着しない程度の温度で加熱乾燥する。より好ましくは、基剤として用いた生体内分解性ポリマーのガラス転移温度からガラス転移温度より約30 高い温度範囲内で加熱乾燥する。とりわけ、前記（1）乳酸単独重合体および（2）乳酸/グリコール酸共重合体が用いられた場合は、これらのガラス転移温度以上ガラス転移温度より5 高い温度以下の温度（特にガラス転移温度より3~4 高い温度）で加熱乾燥すると、徐放性が顕著に改善される。又、加熱乾燥時の温度が基剤として用いた生体内分解性ポリマーのガラス転移温度から5 高い温度を超えた温度であると、マイクロカプセル同志の凝集が有機溶媒残存が多い加熱乾燥初期に起きやすいことから、ガラス転移温度より3~4 高い温度で加熱するのが好ましい。

【0041】

加熱乾燥時間も加熱温度、処理するマイクロカプセル量などによって異なるが、一般的にはマイクロカプセル自体の温度が所定の温度に達した後、約24~約120時間が好ましい。さらに約48~約96時間が好ましい。とりわけ、上限に関しては、加熱時間は残存有機溶媒、水分が許容値以下であれば何時間でもよいが、ガラス転移温度以上の条件下ではマイクロカプセルは軟化しており、マイクロカプセル同志の物理的接触あるいはマイクロカプセル積層時の荷重により、変形する。従って、有機溶媒、水分の残存が許容値以下になったら、速やかに加熱乾燥を終了することが好ましい。

10

20

30

40

50

加熱方法は特に限定されないが、マイクロカプセルが均一に加熱される方法であればいかなる方法を用いてもよい。

該加熱乾燥方法の好ましい具体例として、例えば恒温槽、流動槽、移動層あるいはキルン中で加熱乾燥する方法、マイクロ波で加熱乾燥する方法などが用いられる。これらの中で、恒温槽中で加熱乾燥する方法が好ましい。

【0042】

本発明方法によって製造された徐放性マイクロカプセルは、そのまま細粒剤として生体に投与することができるが、また、種々の製剤に成型して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。

上記製剤としては、注射剤、経口投与製剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、経鼻投与製剤、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）などが用いられる。これらの製剤中含有させる生理活性物質の量は、生理活性物質の種類、投与剤型、対象とする疾患などにより変化し得るが、通常は、1製剤当たり約0.001mgから約5g、好ましくは約0.01mgから約2gである。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる公知の方法により製造することができる。

たとえば、本発明方法により製造された徐放性マイクロカプセルは分散剤（例、Tween 80、HCO 60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジールアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤に成形し、注射剤とすることができる。

さらに、本発明の製造法により作製される徐放性マイクロカプセルはプレフィルドシリンジのチャンバー内に充填されてもよいし、また、分散媒と徐放性マイクロカプセルをいわゆるダブルチャンバープレフィルドシリンジ（DPS）内の異なるチャンバーに分離して充填してもよい。

さらに、上記の徐放性マイクロカプセルの注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤（たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

【0043】

たとえば経口投与製剤にするには、自体公知の方法に従い、本発明方法により製造された徐放性マイクロカプセルをたとえば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

【0044】

たとえば経鼻投与製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明方法により製造された徐放性マイクロカプセルを固状、半固状または液状の経鼻投与剤とすることができる。たとえば、上記固状のものとしては、該マイクロカプセルをそのまま、あるいは賦形剤（例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガ

10

20

30

40

50

ム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)などを加えてもよい。

【0045】

たとえば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明方法により製造された徐放性マイクロカプセルを油性または水性の固状、半固状あるいは液状の座剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、該マイクロカプセルを溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが用いられる。また、水性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが用いられる。

本発明方法によって製造された徐放性マイクロカプセルは、注射剤として用いることが好ましい。

本発明方法により製造される徐放性マイクロカプセルの平均粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1から約500 μm の範囲が挙げられる。平均粒子径は、好ましくは約1から約300 μm 、さらに好ましくは約2から約200 μm である。

本発明方法によって製造されたマイクロカプセルは、生理活性物質を、2~3日から約1年、通常、約1週間から2~3ヶ月に亘る長期間に亘って徐々に放出することができる。

【0046】

本発明方法によって製造された徐放性マイクロカプセルは低毒性であり安全に用いられる。

本発明方法により製造された徐放性マイクロカプセルの投与量は、主薬である生理活性物質の種類と含量、剤形、薬物放出の持続期間、投与対象動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血哺乳動物)、投与対象疾病(例、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、乳癌等のホルモン依存性の疾病および避妊など)により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、成人(体重50kg)1人に1回あたりの投与量として、該マイクロカプセルの重量が約1mgないし約10g、好ましくは約5mgないし約2gの範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁液の容量は、約0.1ないし5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

【0047】

特に、本発明で用いられる前記ペプチド(I)または(II)及びそれらの塩は、LH-RH作動作用または拮抗作用を有し、ペプチド(I)または(II)及びそれらの塩を含有する本発明の製造法で製造された徐放性マイクロカプセルは、ホルモン依存性の疾病、例えば前立腺肥大症、前立腺癌、子宮筋腫、子宮内膜症、月経困難症、思春期早発症または乳癌等の治療剤および避妊剤として用いられる。とりわけ、ペプチド(I)又はその塩を上記治療剤および避妊剤として用いる場合の成人(体重50kgとして)1人への1回あたりの投与量は、該ペプチド(I)として約1mg~100mg、好ましくは2mg~50mgである。

【0048】

【発明の実施の形態】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

なお、以下の記載において、Tmgは前述の中間点ガラス転移温度を示す。

【実施例】

10

20

30

40

50

実施例 1

1 g の酢酸リュープロレリン (TAP - 144) と 157.5 mg のゼラチンとを、70 ~ 80 に加温した蒸留水 1.0 ml に加え加温溶解した。ゼラチンが固化しない程度に若干加温しておいた溶解液に、7.85 g の乳酸 / グリコール酸共重合体 (乳酸 / グリコール酸 = 75 / 25 モル%、粘度 0.155、重量平均分子量約 11000 ; 和光純薬、尚、粘度及び重量平均分子量は、下記のようにして求めた。) を 13.15 g のジクロロメタンに溶解した溶液 2.1 g を加え、小型ホモジナイザーで数分間攪拌乳化し、W / O 型エマルジョンを得た。このエマルジョンを 10 ~ 20 に冷却した後、あらかじめ 10 ~ 20 に調節しておいた 0.1 % (w/v) ポリビニールアルコール水溶液 5000 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用いて W / O / W 型エマルジョンとした。この W / O / W 型エマルジョンを 20 ~ 35 で攪拌してジクロロメタンを揮散させ、内部の W / O 型エマルジョンを固化させた後、遠心分離機を用いて捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物及びポリビニールアルコール等を洗浄除去した。捕集されたマイクロカプセルを少量の蒸留水に懸濁し D - マンニトール 1.5 g を添加溶解後、得られたマイクロカプセル懸濁液を減圧下凍結乾燥に付しマイクロカプセルを得た。

重量平均分子量 :

該共重合体 0.20 g をテトラヒドロフラン (THF) 10 ml に溶かし、試料溶液とする。別に重量平均分子量が約 964000、約 196000、約 55700 及び約 8700 のポリスチレン標準品 (それぞれ、東ソーのカタログ No. F - 10, F - 2, A - 50000 及び A - 10000 を使用) をそれぞれ 0.1 g とり THF 10 ml に溶かし、標準溶液 A とする。また同分子量が約 379000, 約 91000, 約 29800 及び約 5000 のポリスチレン標準品 (それぞれ、東ソーのカタログ No. F - 4, F - 1, A - 25000 及び A - 5000 を使用) をそれぞれ 0.1 g とり、THF 10 ml に溶かし、標準溶液 B とする。試料溶液及び標準溶液 A, B 100 µl につき、次の条件のゲル浸透クロマトグラフ (GPC) 法で操作し、下記の計算で重量平均分子量 (Mw) を求めた。

(操作条件)

検出器 : 示差屈折計 [Shodex RI SE - 51 (昭和電工) 又はこれと同等の性能を有するもの]。

カラム : プレカラム Shodex A - 800 p (50 × 6 mm 内径) に Shimadzu HSG - 30 (500 × 7.9 mm 内径), Shimadzu HSG - 20 (500 × 7.9 mm 内径), Shimadzu HSG - 15 (500 × 7.9 mm 内径) 及び Shimadzu HSG - 10 (500 × 7.9 mm 内径) を充てん剤の孔径が減少する順に接続する。またはこれらと同等の性能を有するもの。

カラム温度 : 50 付近の一定温度

移動相 : テトラヒドロフラン

流量 : 1.0 ml / 分

注入量 : 100 µl

(計算)

ポリスチレン標準溶液 A 及び B から得た保持時間と分子量の対数をプロットして検量線を作成する。次に、試料溶液から得た共重合体溶出成分を 30 秒間隔に分画し、その分画を面積自動積分法により測定する。

【数 1】

$$\bar{M}_w = \sum (A_i \cdot M_i) / \sum A_i$$

ここに、 A_i : 検量線から求めた分子量 (\bar{M}_i) に相当する画分の面積

\bar{M}_i : A_i の保持時間を GPC 検量線に当てはめて得られた分子量

粘度 :

該共重合体約 1.0 g を精密に量り、クロロホルムに溶かし、正確に 100 µl とし、試料

10

20

30

40

50

溶液とする。試料溶液及びクロロホルムにつき、25 でウベローデ型粘度計を用いて、流下時間を測定し、下式に従い、粘度を求めた。

【数2】

$$\text{粘度} = \frac{\log_e \left(\frac{\text{試料溶液の流下時間 (秒)}}{\text{クロロホルムの流下時間 (秒)}} \right)}{\text{試料の採取量 (g)}}$$

【0049】

10

実施例 2

共重合体として、乳酸/グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 = 75 / 25 モル%、粘度 0.154、重量平均分子量約 10300；和光純薬、粘度及び重量平均分子量は、実施例 1 に記載のようにして求めた）を用い、他は実施例 1 と同様な方法でマイクロカプセルを得た。

実施例 3

共重合体として、乳酸/グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 = 75 / 25 モル%、粘度 0.155、重量平均分子量約 11500；和光純薬、粘度及び重量平均分子量は、実施例 1 に記載のようにして求めた）を用い、他は実施例 1 と同様な方法でマイクロカプセルを得た。

20

【0050】

実施例 4

実施例 1 で得られたマイクロカプセルを、減圧下、基剤である乳酸/グリコール酸共重合体の Tmg () よりも 3 高い 50 で、約 24 時間加熱乾燥を行い粉末状の徐放性マイクロカプセルを得た。

実施例 5

実施例 1 で得られたマイクロカプセルを、減圧下、基剤である乳酸/グリコール酸共重合体の Tmg () よりも 3 高い 50 で、約 48 時間加熱乾燥を行い粉末状の徐放性マイクロカプセルを得た。

【0051】

30

実施例 6

実施例 1 で得られたマイクロカプセルを、減圧下、基剤である乳酸/グリコール酸共重合体の Tmg () よりも 3 高い 50 で、約 96 時間加熱乾燥を行い粉末状の徐放性マイクロカプセルを得た。

実施例 7

実施例 1 で得られたマイクロカプセルを、減圧下、基剤である乳酸/グリコール酸共重合体の Tmg () よりも 3 高い 50 で、約 120 時間加熱乾燥を行い粉末状の徐放性マイクロカプセルを得た。

【0052】

【発明の効果】

40

本発明の製造法によれば、投与直後の生理活性物質の過剰量（例、50%など）の初期放出が飛躍的に抑制され、投与直後から非常に長期間、2～3日から約1年、通常、約1週間から2～3ヶ月にわたって一定量の生理活性物質を放出し、且つ残留有機溶媒が極めて少ない、医薬品として臨床上、非常に優れた性質を有する徐放性マイクロカプセルが容易でかつ好収率で得られる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
C 0 7 K 14/58 (2006.01)		C 0 7 K 14/58	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1

審査官 清野 千秋

(56) 参考文献 特開平 0 6 - 1 9 2 0 6 8 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 9 7 3 3 4 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 6 9 9 1 7 (J P , A)

(58) 調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61K 9/00

A61K 47/00

A61K 38/00