

(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2004-511431

(P2004-511431A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/30	A 6 1 K 47/30	Z B P 4 C O 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C O 8 1
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2002-504922 (P2002-504922)
 (86) (22) 出願日 平成13年2月26日 (2001.2.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月6日 (2003.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/006138
 (87) 国際公開番号 W02002/000137
 (87) 国際公開日 平成14年1月3日 (2002.1.3)
 (31) 優先権主張番号 09/605,661
 (32) 優先日 平成12年6月28日 (2000.6.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 694/MUM/2000
 (32) 優先日 平成12年7月25日 (2000.7.25)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)
 (31) 優先権主張番号 00 1 20871.3
 (32) 優先日 平成12年8月3日 (2000.8.3)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

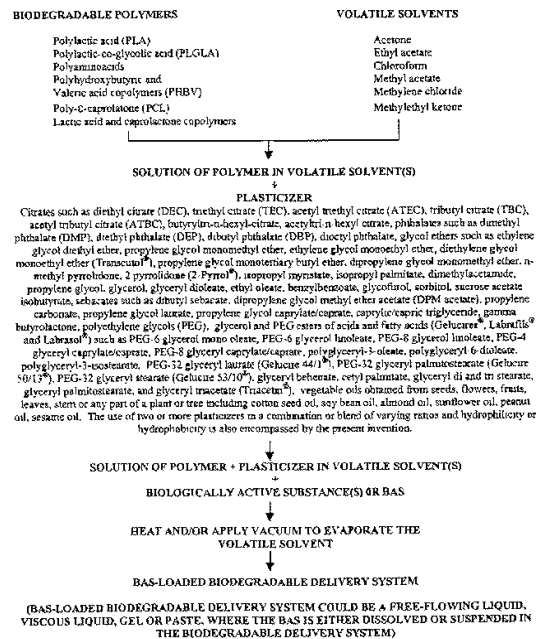
(71) 出願人 503014975
 アトゥル・ジェイ・シュクラ
 A t u l J . S H U K L A
 アメリカ合衆国38018テネシー州コー
 ドバ、ウォールナット・ベンド・ロード8
 37番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100086405
 弁理士 河宮 治
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物活性物質を含む生分解性ビヒクルおよび送達システム

(57) 【要約】

物理的、薬理的、および生物学的に活性な物質 (B A S) を含む生分解性ビヒクルおよび送達システムが提供される。該生分解性ビヒクルは、新規な溶媒の減圧留去法を用いて、生分解性ポリマーと可塑剤を混合することにより調整され得る。この方法は、該生分解性ポリマーまたはコポリマー、および可塑剤または可塑剤の混合物を、揮発性溶媒または揮発性溶媒の混合物中に溶解することを包含する。次に、該揮発性溶媒を、減圧吸引を利用して、または高温で、または減圧吸引と高温の両方の組み合わせを利用して除去する。該生分解性ビヒクルは、体内において充填剤またはスパーサーとして使用可能である。生物活性物質 (B A S) は、生分解性ビヒクルの調製中の任意の段階または調製後、あるいは生分解性送達システムの使用直前に、生分解性ビヒクル中に添加可能である。この生分解性送達システムは、所望の時間にわたる B A S の制御放出を提供する。該生分解性ビヒクルまたは B A S 充填型生分解性送達システムは、動物、鳥またはヒトにおいてピボで、注入、埋め込み、塗布、適用可能である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

(a) 少なくとも 1 つの生分解性ポリマー；および

(b) 少なくとも 1 つの可塑剤；を含み、当該可塑剤が当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性の両方を調節することが可能な、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

【請求項 2】

生物活性物質を少なくとも 1 つ更に含む、請求項 1 に記載の生分解性送達システム。

【請求項 3】

該生分解性ポリマーが、ポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリ乳酸またはポリラクチド、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリ無水物、ポリジオキサノン、ポリ(- デカラクトン)、ポリ(グリコリド - コ - トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1 , 3 - プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン - 1 , 4 - フェニレン - ビス - オキシアセテート)、およびポリ(エステル - アミド)のホモポリマーおよびコポリマー、またはそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の生分解性ビヒクルおよび送達システム。

【請求項 4】

該可塑剤が、クエン酸ジエチル(DEC)、クエン酸トリエチル(TEC)、クエン酸アセチルトリエチル(ATEC)、クエン酸トリブチル(TBC)、クエン酸アセチルトリブチル(ATBC)、ブチルトリ - n - ヘキシル - シトレート、アセチルトリ - n - ヘキシル - シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル(DMP)、フタル酸ジエチル(DEP)、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N - メチル - 2 - ピロリドン、2ピロリドン(2 - Pyrrol(登録商標))、ミリスチン酸イソピピル、パルミチン酸イソピピル、ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール、グリセロール、ジオレイン酸グリセリル、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコフロール、ソルビトール、イソブチル酸酢酸スクロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレングリコールメチルエーテル(DPMアセテート)、炭酸プロピレン、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレングリコール、ブチロラクトン、ポリエチレングリコール(PEG)、綿実油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナッツ油、ごま油といった植物または木の種、花、果実、葉、茎、または任意の部分から得た植物油、PEG - 6グリセロールモノオレエート、PEG - 6グリセロールリノレエート、PEG - 8グリセロールリノレエート、PEG - 4グリセリルカプリレート/カプレート、PEG - 8グリセリルカプリレート/カプレート、ポリグリセリル - 3 - オレエート、ポリグリセリル - 6 - ジオレート、ポリグリセリル - 3 - イソステアレート、PEG - 32グリセリルラウレート(Gelucire 44/1(登録商標))、PEG - 32グリセリルパルミトステアレート(Gelucire 50/13(登録商標))、PEG - 32グリセリルステアレート(Gelucire 53/10(登録商標))といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル(Gelucires(登録商標))、Labrafil(登録商標)およびLabrasol(登録商標)、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、ジオおよびトリステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、およびトリ酢酸グリセリル(Triacetin(登録商標))からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の生分解性ビヒ

10

20

30

40

50

クルおよび送達システム。

【請求項 5】

該生物活性物質が、ステロイド、ホルモン、抗精神病薬、中枢神経系に作用する薬剤（CNS薬）、麻薬作動薬および拮抗薬、排卵調整剤、抗体および抗原、麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗腫瘍薬、抗真菌薬、虫歯および感染予防薬、心血管作動薬、血管新生剤および抗血管新生剤、抗炎症剤、血管拡張薬、気管支拡張薬、アルカロイド、ペプチド、およびタンパク質、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、植物、木、花、果実、芽、種、葉、樹皮、茎、根、および動物組織の全体および一部由来の薬剤または抽出物、成長促進剤、軟および硬組織、細胞、骨といった組織またはその組織由来の薬剤、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよびヒドロキシアパタイトといった骨成長促進剤、生存細胞および細胞株全体、デオキシリボ核酸（DNA）、DNAフラグメント、リボ核酸（RNA）、RNAフラグメント、およびランゲルハンス島および膵臓の膵島といった生物組織からなる群から選ばれ、当該生物活性物質が固体、あるいは可塑剤もしくは可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している形態となり得る、請求項 2 に記載の生分解性送達システム。

10

【請求項 6】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

（a）2つの生分解性ポリマーの組み合わせであって、当該ビヒクルまたは送達システムの分解キネティクスならびにコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能なポリマー；および

20

（b）少なくとも1つの可塑剤であって、当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能な可塑剤；を含む、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

【請求項 7】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

（a）3つの生分解性ポリマーの組み合わせであって、当該ビヒクルまたは送達システムの分解キネティクスならびにコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能なポリマー；および

（b）少なくとも1つの可塑剤であって、当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能な可塑剤；を含む、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

30

【請求項 8】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

（a）2つの生分解性ポリマーの組み合わせであって、当該ビヒクルまたは送達システムの分解キネティクスならびにコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能なポリマー；および

（b）2つの可塑剤の組み合わせであって、当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能な可塑剤；を含む、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

40

【請求項 9】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

（a）3つの生分解性ポリマーの組み合わせであって、当該ビヒクルまたは送達システムの分解キネティクスならびにコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能なポリマー；および

（b）2つの可塑剤の組み合わせであって、当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能な可塑剤；を含む、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

【請求項 10】

生分解性ビヒクルまたは送達システムであって：

（a）少なくとも1つの生分解性ポリマー；および

50

(b) 2つの可塑剤の組み合わせであって、当該生分解性ビヒクルまたは送達システムのコンシステンシーおよび疎水性もしくは親水性を調節可能な可塑剤；を含む、生分解性ビヒクルまたは送達システム。

【請求項11】

生分解性ビヒクルまたは送達システムの調製法であって：

- (a) 生分解性ポリマーを少なくとも1つ選択し；
- (b) 少なくとも1つの揮発性溶媒に当該ポリマーを溶解して溶液を形成し；
- (c) 段階(b)の溶液に可塑剤を少なくとも1つ添加し；そして
- (d) 段階(c)の溶液から当該溶媒を減圧留去する：段階からなる、方法。

【請求項12】

該生分解性ポリマーが、ポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリ乳酸またはポリラクチド、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリ無水物、ポリジオキサノン、ポリ(- デカラクトン)、ポリ(グリコリド - コ - トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1,3 - プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン - 1,4 - フェニレン - ビス - オキシアセテート)、およびポリ(エステル - アミド)のホモポリマーおよびコポリマー、またはそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項11に記載の生分解性ビヒクルおよび送達システム。

10

20

【請求項13】

該揮発性溶媒が、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、ヘキサフルオロイソプロパノール、テトラヒドロフラン、およびヘキサフルオロアセトン1/2水和物からなる群から選ばれる、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

該可塑剤が、クエン酸ジエチル(DEC)、クエン酸トリエチル(TEC)、クエン酸アセチルトリエチル(ATEC)、クエン酸トリブチル(TBC)、クエン酸アセチルトリブチル(ATBC)、ブチルトリ - n - ヘキシル - シトレート、アセチルトリ - n - ヘキシル - シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル(DMP)、フタル酸ジエチル(DEP)、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N - メチル - 2 - ピロリドン、2ピロリドン(2 - Pyrrol(登録商標))、ミリスチン酸イソブチル、パルミチン酸イソブチル、ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール、グリセロール、ジオレイン酸グリセリル、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコフロール、ソルビトール、イソブチル酸酢酸スクロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレングリコールメチルエーテル(DPMアセテート)、炭酸プロピレン、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレングリコール、ブチロラクトン、ポリエチレングリコール(PEG)、綿実油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナッツ油、ごま油といった植物または木の種、花、果実、葉、茎、または任意の部分から得た植物油、PEG - 6グリセロールモノオレエート、PEG - 6グリセロールリノレエート、PEG - 8グリセロールリノレエート、PEG - 4グリセリルカプリレート/カプレート、PEG - 8グリセリルカプリレート/カプレート、ポリグリセリル - 3 - オレエート、ポリグリセリル - 6 - ジオレート、ポリグリセリル - 3 - イソステアレート、PEG - 32グリセリルラウレート(Gelucire 44/1(登録商標))、PEG - 32グリセリルパルミトステアレート(Gelucire 50/13(登録商標))、PEG - 32グリセリルステアレート(Gelucire 53/10(登録商標))といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル(Gel

30

40

50

ucires (登録商標)、Labrafils (登録商標)および Labrasol (登録商標)、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、ジおよびトリステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、およびトリ酢酸グリセリル (Triacetin (登録商標)) からなる群から選ばれる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

(e) 段階 (d) の生成物に生物活性物質を少なくとも 1 つ添加する、段階を更に含み、該生分解性ビヒクルを調整した後すぐ、または該生物活性物質を充填した生分解性送達システムの使用直前に、該生分解性ビヒクルに生物活性物質を少なくとも 1 つ充填する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

該生分解性ポリマーが、ポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリ乳酸またはポリラクチド、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリ無水物、ポリジオキサノン、ポリ(- デカラクトン)、ポリ(グリコリド - コ - トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1,3 - プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン - 1,4 - フェニレン - ビス - オキシアセテート)、およびポリ(エステル - アミド) のホモポリマーおよびコポリマー、またはそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の生分解性ビヒクルおよび送達システム。

10

20

【請求項 17】

該揮発性溶媒が、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、ヘキサフルオロイソプロパノール、テトラヒドロフラン、およびヘキサフルオロアセトン 1 / 2 水和物からなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

該可塑剤が、クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、ブチルトリ - n - ヘキシル - シトレート、アセチルトリ - n - ヘキシル - シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 ピロリドン (2 - Pyrrol (登録商標))、ミリスチン酸イソブピル、パルミチン酸イソブピル、ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール、グリセロール、ジオレイン酸グリセリル、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコフロール、ソルビトール、イソブチル酸酢酸スクロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレングリコールメチルエーテル (DPMアセテート)、炭酸プロピレン、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸 / カプリン酸プロピレングリコール、ブチロラクトン、ポリエチレングリコール (PEG)、綿実油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナッツ油、ごま油といった植物または木の種、花、果実、葉、茎、または任意の部分から得た植物油、PEG - 6 グリセロールモノオレエート、PEG - 6 グリセロールリノレエート、PEG - 8 グリセロールリノレエート、PEG - 4 グリセリルカプリレート / カプレート、PEG - 8 グリセリルカプリレート / カプレート、ポリグリセリル - 3 - オレエート、ポリグリセリル - 6 - ジオレート、ポリグリセリル - 3 - イソステアレート、PEG - 32 グリセリルラウレート (Gelucire 44 / 1 (登録商標))、PEG - 32 グリセリルパルミトステアレート (Gelucire 50 / 13 (登録商標))、PEG - 32 グリセリルステアレート (Gelucire 53 / 10 (登録商標)) といったグリセロールと酸および脂肪酸の PEG エステル (Gel

30

40

50

ucires (登録商標)、Labrafils (登録商標)および Labrasol (登録商標)、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、ジおよびトリステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、およびトリ酢酸グリセリル (Triacetin (登録商標)) からなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

該生物活性物質が、ステロイド、ホルモン、抗精神病薬、中枢神経系に作用する薬剤 (CNS 薬)、麻薬作動薬および拮抗薬、排卵調整剤、抗体および抗原、麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗腫瘍薬、抗真菌薬、虫歯および感染予防薬、心血管作動薬、血管新生剤および抗血管新生剤、抗炎症剤、血管拡張薬、気管支拡張薬、アルカロイド、ペプチド、およびタンパク質、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、植物、木、花、果実、芽、種、葉、樹皮、茎、根、および動物組織の全体および一部由来の薬剤または抽出物、成長促進剤、軟および硬組織、細胞、骨といった組織またはその組織由来の薬剤、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよびヒドロキシアパタイトといった骨成長促進剤、生存細胞および細胞株全体、デオキシリボ核酸 (DNA)、DNA フラグメント、リボ核酸 (RNA)、RNA フラグメント、およびランゲルハンス島および膵臓の膵島といった生物組織からなる群から選ばれ、当該生物活性物質が固体、あるいは可塑剤もしくは可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している形態となり得る、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 20】

生分解性ビヒクルまたは送達システムの調製法であって：

20

- (a) 生分解性ポリマーを少なくとも 1 つ選択し；
- (b) 少なくとも 1 つの揮発性溶媒に当該ポリマーを溶解して溶液を形成し；
- (c) 段階 (b) の溶液に可塑剤を少なくとも 1 つ添加し；
- (d) 段階 (c) の生成物に生物活性物質を少なくとも 1 つ添加し；
- (e) 段階 (d) の生成物から当該溶媒を減圧留去する：段階からなる、方法。

【請求項 21】

該生分解性ポリマーが、ポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリ乳酸またはポリラクチド、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリ無水物、ポリジオキサノン、ポリ(- デカラクトン)、ポリ(グリコリド - コ - トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1, 3 - プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン - 1, 4 - フェニレン - ビス - オキシアセテート)、およびポリ(エステル - アミド) のホモポリマーおよびコポリマー、またはそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 20 に記載の方法。

30

【請求項 22】

該揮発性溶媒が、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、ヘキサフルオロイソプロパノール、テトラヒドロフラン、およびヘキサフルオロアセトン 1 / 2 水和物からなる群から選ばれる、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

該可塑剤が、クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、ブチルトリ - n - ヘキシル - シトレート、アセチルトリ - n - ヘキシル - シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 ピロリドン (2 - Pyrrol (登録商標))、ミリスチン酸イソ

40

50

ブピル、パルミチン酸イソブピル、ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール、グリセロール、ジオレイン酸グリセリル、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコフロール、ソルビトール、イソブチル酸酢酸スクロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレングリコールメチルエーテル（DPMアセテート）、炭酸プロピレン、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸ノカプリン酸プロピレングリコール、ブチロラクトン、ポリエチレングリコール（PEG）、綿実油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナッツ油、ごま油といった植物または木の種、花、果実、葉、茎、または任意の部分から得た植物油、PEG-6グリセロールモノオレエート、PEG-6グリセロールリノレエート、PEG-8グリセロールリノレエート、PEG-4グリセリルカプリレートノカプレート、PEG-8グリセリルカプリレートノカプレート、ポリグリセリル-3-オレエート、ポリグリセリル-6-ジオレエート、ポリグリセリル-3-イソステアレート、PEG-32グリセリルラウレート（Gelucire 44/1（登録商標））、PEG-32グリセリルパルミトステアレート（Gelucire 50/13（登録商標））、PEG-32グリセリルステアレート（Gelucire 53/10（登録商標））といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル（Gelucires（登録商標）、Labrafil（登録商標）およびLabrasol（登録商標））、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、ジオおよびトリステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、およびトリ酢酸グリセリル（Triacetin（登録商標））からなる群から選ばれる、請求項20に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項24】

該生物活性物質が、ステロイド、ホルモン、抗精神病薬、中枢神経系に作用する薬剤（CNS薬）、麻薬作動薬および拮抗薬、排卵調整剤、抗体および抗原、麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗腫瘍薬、抗真菌薬、虫歯および感染予防薬、心血管作動薬、血管新生剤および抗血管新生剤、抗炎症剤、血管拡張薬、気管支拡張薬、アルカロイド、ペプチド、およびタンパク質、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、植物、木、花、果実、芽、種、葉、樹皮、茎、根、および動物組織の全体および一部由来の薬剤または抽出物、成長促進剤、軟および硬組織、細胞、骨といった組織またはその組織由来の薬剤、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよびヒドロキアパタイトといった骨成長促進剤、生存細胞および細胞株全体、デオキシリボ核酸（DNA）、DNAフラグメント、リボ核酸（RNA）、RNAフラグメント、およびランゲルハンス島および膵臓の膵島といった生物組織からなる群から選ばれる、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

生物活性物質（BAS）の、生分解性ポリマー、可塑剤およびBASを含む生分解性送達システムにおける放出キネティクスを調節する方法であって：

該生分解性ポリマー、該可塑剤および該BAS、およびそれらの組み合わせからなる群の少なくとも1つの構成要素の物理化学的性質を変化させて、それにより当該生物活性物質（BAS）の放出キネティクスを調節する、ことを含む、方法。

【請求項26】

該生物活性物質が、ステロイド、ホルモン、抗精神病薬、中枢神経系に作用する薬剤（CNS薬）、麻薬作動薬および拮抗薬、排卵調整剤、抗体および抗原、麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗腫瘍薬、抗真菌薬、虫歯および感染予防薬、心血管作動薬、血管新生剤および抗血管新生剤、抗炎症剤、血管拡張薬、気管支拡張薬、アルカロイド、ペプチド、およびタンパク質、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、植物、木、花、果実、芽、種、葉、樹皮、茎、根、および動物組織の全体および一部由来の薬剤または抽出物、成長促進剤、軟および硬組織、細胞、骨といった組織またはその組織由来の薬剤、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよびヒドロキアパタイトといった骨成長促進剤、生存細胞および細胞株全体、デオキシリボ核酸（DNA）、DNAフラグメント、リボ核酸（RNA）、RNAフラグメント、およびランゲルハンス島および膵臓の膵島といった生物組織からなる群から選ばれる、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

該可塑剤が、クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、ブチルトリ-n-ヘキシル-シトレート、アセチルトリ-n-ヘキシル-シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N-メチル-2-ピロリドン、2ピロリドン (2-Pyrrol (登録商標))、ミリスチン酸イソ
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

10

20

30

40

50

【請求項 28】

該生分解性ポリマーが、ポリエステル、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリ乳酸またはポリラクチド、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリ無水物、ポリジオキサノン、ポリ(-デカラクトン)、ポリ(グリコリド-コ-トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1,3-プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン-1,4-フェニレン-ビス-オキシアセテート)、およびポリ(エステル-アミド)のホモポリマーおよびコポリマー、またはそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

生分解性ポリマー、可塑剤および任意で生物活性物質を含む生分解性送達ビヒクルの分解キネティクスの調節法であって、当該方法が：

該生分解性ポリマー、該可塑剤、任意で該 B A S、およびそれらの組み合わせからなる群の少なくとも 1 つの構成要素の物理化学的性質を変化させて、それにより当該生分解性ビヒクルの分解キネティクスを調節する、ことを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連特許の相互引用

本出願は、2000年6月28日に出願された米国特許出願番号第09/605,661号に対する優先権を主張し、当該出願の教示は、出典明示で多目的に全体を本発明に引用

する。

【0002】

本発明の属する分野

1以上の物理的、薬理的、および生物学的に活性な物質(BAS)と混合可能である生分解性ビヒクルおよび送達システムが提供される。生分解性ビヒクル(いかなるBASも充填されていない)は、動物、鳥およびヒトの腔部または体内組織を満たすための生分解性の充填剤またはスプレーとして使用可能である。BASを充填した送達システムはその送達システムからのBASの放出を長期間制御するために使用可能である。生分解性ビヒクルおよびBAS充填型送達システムのコンシステンシーおよびレオロジー、親水性および疎水性、およびビボでの分解速度は、ポリマーもしくはコポリマーの種類、ポリマーおよびコポリマーの分子量、コポリマー比、および様々な分子量または様々な親水性もしくは疎水性を有するポリマーもしくはコポリマーからなる混合物の割合、可塑剤の種類、可塑剤の濃度、組み合わせで使用される2以上の可塑剤の割合を調節することにより制御される。当該生分解性送達システムからのBASの放出特性もまた、上述の因子により制御される。本発明はまた、これらの生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法を提供する。

10

【0003】

本発明の背景

生分解性ポリマーなる用語は、体内でゆっくりと無毒性の分解産物に変換されるポリマーをいう。例えば、ポリ乳酸またはポリラクチド(PLA)、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリ無水物、ポリリン酸エステル、ポリオルトエステル、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリホスファゼン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリジオキサノン、ポリ(-デカラクトン)、ポリ(グリコリド-コ-トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1,3-プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン-1,4-フェニレン-ビス-オキシアセテート)、ポリ(エステル-アミド)のホモポリマーおよびコポリマーが挙げられる。これらポリマーとそのコポリマーのうちの幾つかは、縫合、創傷部を閉鎖するためのステーブルおよびメッシュ、骨折の固定、整形外科における骨造成術および靭帯再建術、心臓血管外科における結紮クリップおよび血管埋め込み、そして歯の修復といった生物医学的な用途で広範囲に研究されている(Barrows T. Degradable implant materials: a review of synthetic absorbable polymers and their applications. Clinical materials, 1: 233-257, 1986)。それらは、薬物または生物活性物質を所望の期間にわたって放出可能な生分解性薬物送達システムを調製するのにも使用されている。

20

30

【0004】

BASの生分解性送達システムに生分解性ポリマーを使用することの利点は:ポリマーの入手し易さ、使用されるポリマーが無毒性、生物学的適合性かつ生分解性であること、ポリマーの生分解速度が容易に予測可能であること、ポリマーの分解特性の調節が容易であること、一般に使用される生分解性ポリマーの幾つかは規制認可されていること、およびポリマーにより所望の期間にわたってBASの放出が制御可能なことである。

40

【0005】

ポリマー性の送達システムからのBASの放出は、BAS分子、ポリマーおよび他の賦形剤の物理化学的性質、および剤形による。生分解性ポリマーを用いて調製された当該送達システムからのBAS放出特性を決定する重要な因子は、ポリマーの分子量、コポリマー比、ポリマーの親水性または親油性、様々な分子量またはコポリマー比を有するポリマーからなる混合物中の様々なポリマーの割合、可塑剤の親水性または疎水性、様々な種類の可塑剤の混合物中の様々な親水性および疎水性の可塑剤の割合、可塑化の程度、粒子サイズおよびBAS充填率、導入されたBASの親水性または親油性、送達システムおよび生

50

物流体の両方におけるBASの溶解度、製剤の物理学的形状(すなわち液体、ゲルまたはペースト)、および送達システムの調製法である。

【0006】

数種類のBAS送達システムが、生分解性ポリマーから調製されている。これらは、マイクロスフェアおよびマイクロカプセルといった微粒子(Schindler A, Jeffcoat R, Kimmel GL, Pitt CG, Wall ME and Zweidinger R., in: Contemporary Topics in Polymer Science, Pearce EM and Schaeffgen JR, eds., Vol 2, Plenum Publishing Corporation, New York, pp. 251-289, 1977; Mason NS, Gupta DVS, Keller, DW, Yougquist RS, and Sparks R F. Biomedical applications of microencapsulation, (Lim F, ed.), CRC Press Inc., Florida, pp. 75-84, 1984; Harrigan SE, McCarthy DA, Reuning R and Thies C., Midl. Macromol. Monograph, 5: 91-100, 1978; Sanders LM, Burns R, Bitale K and Hoffman P., Clinical performance of nafarelin controlled release injectable: influence of formulation parameters on release kinetics and duration of efficacy., Proceedings of the International Symposium on Controlled Release and Bioactive Materials, 15: 62-63, 1988; Mathiowitz E, Leong K and Langer R., Macromolecular drug release from bioerodible polyanhydride microspheres, in: Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Peppas N and Haluska R, eds., pp. 183, 1985)、フィルム(Jackanicz TM, Nash HA, Wise DL and Gregory JB. Poly lactic acid as a biodegradable carrier for contraceptive steroids., Contraception, 8: 227-233, 1973.; Woodland and JHR, Yolles S, Blake AB, Helrich M and Meyer FJ. Long-acting delivery systems for narcotic antagonist. I. J. Med. Chem., 16: 897-901, 1973)、ファイバー(Eenink MJD, Maassen GCT, Sam AP, Geelen JAA, van Lieshout JBJM, Olijslager J, de Nijsh H, and de Jager E. Development of a new long-acting contraceptive subdermal implant releasing 3-ketodesogestrel., Proceedings of the 15th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Controlled release Society, Lincolnshire, Illinois, pp. 402-403, 1988)、カプセル(Sidman KR, Schwoppe AD, Steber WD, Rudolph SE, Paulin SB. Biodegradable, implantable sustained release system based on glutamic acid copolymers. J. Member. Sci., 7: 277-291, 1980; Pitt CG, Gratzl MM, Jeffcoat MA, Zweidinger R

10

20

30

40

50

and Schindler A. Sustained drug delivery systems II: Factors affecting release rates from poly-ε-caprolactone and related biodegradable polyesters., J. Pharm. Sci., 68 (12): 1534-1538, 1979)、ディスク (Cowsar DR, Dunn RL., Biodegradable and non-biodegradable fibrous delivery systems, in: Long acting Contraceptive Delivery Systems, Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD and Sciarra JJ, eds., Harper & Row, Publishers, Philadelphia, pp. 145-148, 1984)、ウエハー (Brem et al., J. Neurosurgery, 74: 441-446, 1991)、および溶液 (Dunn et al., 米国特許第4,938,763号; 第5,324,519号; 第5,324,520号; 第5,278,201号; 第5,340,849号 第5,368,859号; 第5,660,849号; 第5,632,727号; 第5,599,552号; 第5,487,897号)を含む。これらはすべて(微粒子は除く)、外科的に埋め込まれる必要がある。この方法は、不便でありかつ望ましくない。一方、薬物充填型マイクロスフェアは容易に注射可能である。しかしながら、微粒子固有の欠点が幾つかある。この欠点としては、注射前に再構築が必要であること、いったん注射されたものの除去が不可能であること、および製造方法が比較的複雑であることが挙げられる。

【0007】

更に、前述で示した薬物送達システムはすべて、BASを少なくとも1つ充填し、製剤の製造工程において薬物送達システム中に導入される。これら薬物送達システムにおいてBASの用量を個別に調節する(あるいはBASの充填量を変える)ことは、(可能ではないにしても)しばしば困難である。また、薬物送達システムの調製中または最終生成物の保管中に溶媒、化学物質または他の過酷な製造条件に曝されるためにBASの何パーセントかがしばしば分解する可能性がある。

【0008】

それゆえ、自由流動性または粘性のある液体、ゲル、ペーストといった容易に注射可能、埋め込み可能、塗布可能、または適用可能な生分解性ビヒクルおよびBAS充填型生分解性送達システムを開発する必要があり、生分解性ポリマーから別の方法で調製される。更に、使用直前にBASの種類およびBASの用量(BASの用量を個別に調節するため)が調整可能なより用途の広い送達用ビヒクルを開発する必要もある。BASの使用直前にビヒクル中にBASを充填するような送達システムにおいては、BASの安定性を向上させることも可能である。

【0009】

本発明の要約

特定の態様において、本発明は生分解性ビヒクルおよび送達システム調製の組成物および方法に関する。本発明は、生分解性ビヒクルおよびBAS充填型送達システムの組成物、および1以上のBASを生分解性ビヒクルと混合する工程もまた提供する。生分解性ビヒクルは、動物、鳥およびヒトの腔部または体内組織を満たすための生分解性の充填剤またはスプレー(例えば人工組織)として使用可能である。生分解性送達システムを調製するために1以上の生物活性物質(BAS)を生分解性ビヒクルに充填可能であり、所望の期間にわたってBASの放出を制御するために利用可能である。BASを充填した送達システムはその送達システムからのBASの放出を長期間制御するために使用可能である。

【0010】

1つの態様において、本発明は、生分解性ポリマーを少なくとも1つ含む、可塑剤を少なくとも1つ有する生分解性ビヒクルを提供する。当該可塑剤が生分解性ビヒクルのコンシステンシー、疎水性、親水性および分解特性を調節可能であることが好ましい。当該生分解性ビヒクルは、一緒に混合した生物活性物質を少なくとも1つ有するのが好ましい。生

分解性ポリマーまたはその混合物は、当該生分解性ビヒクルの分解キネティクス、および特定の場において当該生分解性ビヒクルのコンシステンシー、疎水性および親水性も同様に調節可能である。可塑剤もしくはその混合物も同様に、当該生分解性ビヒクルの分解キネティクス、コンシステンシー、親水性および疎水性も同様に調節可能である。

【0011】

別の態様において、本発明は：(a)少なくとも1つの生分解性ポリマーであって、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアミド、およびポリ無水物から選ばれたポリマー；および(b)少なくとも2つの可塑剤であって、その可塑剤のうちの1つが親水性でそれ以外の可塑剤が疎水性である可塑剤；および(c)少なくとも1つの生物活性物質を含む生分解性送達システムを提供する。

10

【0012】

本発明に示された生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法は、1以上の生分解性ポリマーおよび1以上の可塑剤を揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物に溶解することを包含する。次にその揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物を減圧吸引を利用して減圧除去、または高温で除去する、あるいは減圧吸引と高温の両方を利用して除去する。その結果生成する生分解性ビヒクルは、自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストとなり得る。この方法は、ビヒクルまたはBAS送達システムを調製するのに高分子量のポリマーが利用される場合、あるいはコンシステンシーの高い生分解性ビヒクルまたはBAS送達システムが所望される場合に特に適している。別法としては、熱を利用してあるいはしないで混合物を攪拌することにより、1以上の生分解性ポリマーを1以上の可塑剤に直接溶解することが可能である。この方法は、生分解性ビヒクルまたはBAS送達システムを調製するのに低分子量のポリマーが利用される場合、またはコンシステンシーの低い生分解性ビヒクルまたはBAS送達システムが所望される場合に特に適している。

20

【0013】

BAS充填型送達システムを調製するために、揮発性溶媒が完全に除去される前の生分解性送達システムの製造工程中の任意の段階で、BASを任意の物理的形状で生分解性ビヒクル中に充填可能である(すなわち、固体、液体、ゲルまたはペーストで、当該BASを可塑剤もしくは可塑剤の混合物、揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物、または揮発性溶媒と可塑剤の混合物中に溶解または懸濁する)。このBAS充填型送達システムは、生分解性ビヒクルを調製した後すぐにBASを充填したり、BAS充填型生分解性送達システムの使用直前に生分解性ビヒクルにBASを混合することによっても製造可能である。単に攪拌用具を用いて混合物を攪拌することにより、あるいは混合物を咀嚼したり混合/混和に使用可能な軟膏用ミルまたは好適な機器、器具、もしくは装置を使用したりすることにより、BASと生分解性ビヒクルとの混合が達成できる。使用直前にBASを生分解性ビヒクルに混合する場合、BASは固体状態、液体状態(BASが可塑剤もしくは可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)、またはゲルまたはペースト(BASが可塑剤または可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)で別々の容器に保存可能である。別法として、着脱可能な間仕切りまたはバルブアセンブリが付属した2本のシリンジまたはシリンジ様機器(例えば、トリガー様の機器を押圧することにより材料を混合可能なポンプ)に似た機器を使用して、BASを生分解性ビヒクルと均一に混合することも可能である。一方のシリンジまたはコンパートメントにBASを充填し、他方のコンパートメントに生分解性ビヒクルを充填する。2つのコンパートメントの内容物を均一に混合させることが可能な着脱可能な間仕切りまたはバルブが、その2つのコンパートメントを分離している。この混合過程は、生分解性ビヒクル中にBASを溶解したり均一に懸濁するために実施される。BAS粒子を生分解性中に懸濁させるために、この混合工程が実施される。その結果生成するBAS充填型生分解性送達システムは、自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストとなり得る。使用直前にBAS充填型送達システムを調製するために、BASおよび生分解性ビヒクルは、キットとして2つ別々の容器中に詰め込むことが可能である。その後ビヒクルおよびBASを、上述の方法により一緒に混合

30

40

50

可能となる。

【0014】

生分解性ビヒクルまたはBAS充填型生分解性送達システムは、最後の詰め込みにおいて放射線照射滅菌法のような適当な方法により滅菌される。別法としては、生分解性ビヒクルまたはBAS充填型生分解性送達システムは、無菌環境で予め滅菌した成分から調整可能である。製造工程で使用される溶媒および可塑剤の滅菌は、濾過、オートクレーブまたは放射線照射といった適当な滅菌法により達成可能である。生分解性ビヒクルまたはBAS充填型生分解性送達システムを調製するのに使用されるポリマーおよびBASも、適当な滅菌法により滅菌可能である。

【0015】

本発明に示された生分解性ビヒクルの利点としては、製造、注射、埋め込み、及び適用が容易であること、生分解性ビヒクルのコンシステンシーまたはレオロジー、および親水性または疎水性の制御が容易であること、当該ビヒクルのピボでの分解のキネティクスの調整に融通がきくこと、生分解性送達システム中のBASの用量が必要量のBASを生分解性ビヒクルと混合することにより調整されること、および特に使用直前にBASを生分解性ビヒクルと混合する場合に、BASの安定性が増すことが挙げられる。BASの安定性向上の主な要因は、特に生分解性ビヒクルの製造中、BASが溶媒、化学物質、または過酷な工程条件に曝されないことである。更に、BASを適当な容器に別々に保存すれば、そのBASは、生分解性ビヒクルは当該ビヒクルと混合するまで接触しない。

【0016】

本発明の生分解性送達システムの利点としては、製造、注射、埋め込み、及び適用が容易であること、生分解性送達システムのコンシステンシーまたはレオロジー、および親水性または疎水性の制御が容易であること、BASの送達システムへの導入が容易であること、生分解性送達システムからのBASの放出が簡単に調整されること、およびピボでの生分解性送達システムの生分解速度の制御が挙げられる。

いかなるBASも混合しない生分解性ビヒクルが、体内において組織または腔部の充填剤またはスペーサーとして利用され得る一方、BASを充填した生分解性ビヒクルは、種々の疾病や病気の処置に利用され得る。

BASを有するまたは有さない最終組成物が、動物、鳥、およびヒトに直接注射、埋め込み、塗布、または適用され得る。

【0017】

更に別の実施態様において、本発明は、a)生分解性ビヒクル；およびb)BASからなるキットを提供する。特定の態様においては、使用直前にBASを生分解性ビヒクルと混合する。特定の態様においては、BASを固体状態、液体状態(BASが可塑剤もしくは可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)、またはゲルまたはペースト(BASが可塑剤または可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)で別々の容器に保存する。別法として、着脱可能な間仕切りまたはバルブアッセンブリが付属した2本のシリンジまたはシリンジ様機器(例えば、トリガー様の機器を押圧することにより材料を混合可能なポンプ)に似た機器を使用して、BASを生分解性ビヒクルと均一に混合することも可能である。

以下に示す詳細な説明および図面を読み取ると、更に実施態様および利点が明らかとなるであろう。

【0018】

図面の簡単な説明

図1は、揮発性溶媒を使用しない生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法を示す。

図2は、生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法を示す。

図3は、生分解性ビヒクルおよび送達システムの別の調製法を示す。

図4は、様々なポリマー対可塑剤の比が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲストレルの累積量に及ぼす影響を示す。

図5は、様々なポリマーの固有粘度が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲス

10

20

30

40

50

トレルの累積量に及ぼす影響を示す。

図 6 は、様々なコポリマー比が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲストレルの累積量に及ぼす影響を示す。

図 7 は、様々な薬物の充填が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基の累積量に及ぼす影響を示す。

図 8 は、様々な可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

図 9 は、様々な可塑剤対ポリマーの比が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

図 10 は、様々な可塑剤の親水性が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。 10

図 11 は、様々なポリマー対可塑剤の比および可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

図 12 は、様々なポリマーの分子量が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

図 13 は、様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるナルトレキソンに及ぼす影響を示す。

図 14 は、様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリンに及ぼす影響を示す。

図 15 は、様々なポリマーの分子量が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。 20

図 16 は、様々なポリマーの分子量がピボで、生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

【0019】

本発明の詳細な説明

特定の実施態様において、本発明は、少なくとも1つのポリマーと少なくとも1つの可塑剤を含む生分解性ビヒクルおよびBAS充填型送達システムの組成物に関する。本発明の送達システムはまた、少なくとも1つの生物活性物質(BAS)も含み得る。本発明はまた、BASを充填した生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法に関する。

【0020】

本発明に従って、ポリマーなる用語は、オリゴマー、ホモポリマー、コポリマーおよびターポリマーを包含する。所望の時間にわたってBASの放出を制御可能で、ピボで無毒性の分解産物に分解可能で、そして様々な親水性および疎水性、様々な分子量、様々な結晶性およびアモルファス状態、および様々なコポリマー比を含む様々な物理化学的性質において利用可能であるマトリクスを形成するために、生分解性ポリマーが本発明において利用される。 30

【0021】

本発明において、可塑剤を様々な割合で使用して、固体状態のポリマーを自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストといった様々なコンテステンシーからなる生分解性ビヒクルまたは送達システムに変換する。可塑剤は、ポリマーの流動性、およびそれ故その製造容易性(Billmeyer, F., Jr. Textbook of Polymer Science, John Wiley and Sons, New York, 1984, p. 472)を改善するためにポリマーに加えられる化学物質である。これは、ポリマーのガラス転移温度(加熱するとガラス状のポリマーがゴム状となり、冷却するとゴム状のポリマーがガラス状に戻る温度)を下げることに達成され、従って性質を変化させることになる。可塑剤は、可塑剤の分子がポリマーの分子と相互作用できる場合にポリマーを可塑化できるだけである。従って可塑剤は、ポリマー鎖間で潤滑剤のように作用し、摩擦を受けた鎖の後ろの鎖の滑りを良くしてセグメントが回転する温度範囲を低温まで広げる(Martin, A., Physical Pharmacy, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, p. 588)。ポ 40 50

リマーの可塑化の度合または程度は、そのポリマーと混合される可塑剤の種類と量次第である。例えば、可塑剤の濃度が高くなるほど、ポリマーの可塑化または柔軟性の程度は高くなる。可塑剤とポリマーが相互に十分適合すれば、ポリマーと混和される可塑剤の濃度次第で、流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストといった様々なコンシステンシーまたはレオロジーからなるポリマーマトリクスを得ることが可能となる。更に、様々な親水性および親油性を含む、様々な物理化学的性質を有する可塑剤が入手可能であるので、結果生成する生分解性ビヒクルまたはBAS充填型生分解性送達システムが、様々な親水性および親油性、そしてコンシステンシーを含む、調整された物理化学的性質を有するように、適当な可塑剤を所望の濃度で選択された適合するポリマーと混合可能となる。本発明は、2以上の可塑剤を、様々な割合からなる組み合わせまたは混合物で使用する製剤もまた包含する。本発明は、様々なコポリマー比または分子量の2以上のポリマーまたはコポリマーを、様々な割合からなる組み合わせまたは混合物で使用する製剤もまた包含する。

10

【0022】

本発明の生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法は、揮発性溶媒もしくは溶媒の混合物に生分解性ポリマーを少なくとも1つ溶解することを包含する。その結果生成するポリマー溶液に可塑剤を少なくとも1つ添加する。その揮発性溶媒を、減圧吸引を利用して減圧留去、または高温で除去する、あるいは減圧吸引と高温の両方の組み合わせを利用して除去する。その結果生成する生分解性ビヒクルおよび送達システムは、自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペースト状の形態となり得る。この方法は、ビヒクルまたはBAS送達システムを調製するのに高分子量のポリマーが利用される場合、あるいはコンシステンシーの高い生分解性ビヒクルまたはBAS送達システムが所望される場合に特に適している。別法としては、熱を利用してあるいはしないで混合物を攪拌することにより、1以上の生分解性ポリマーを1以上の可塑剤に直接溶解することが可能である。この方法は、ビヒクルまたはBAS送達システムを調製するのに低分子量のポリマーが利用される場合、あるいはコンシステンシーの低い生分解性ビヒクルまたはBAS送達システムが所望される場合に特に適している。

20

【0023】

本発明の生分解性送達システムを調製するのに好適なポリマーとしては、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリリン酸エステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、プソイドポリアミノ酸、ポリアミド、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリホスファゼン、ポリジオキサノン、ポリ(- デカラクトン)、ポリ(グリコリド - コ - トリメチレンカーボネート)、ポリ(エチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(1,3 - プロピレンマロネート)、ポリ(エチレン - 1,4 - フェニレン - ビス - オキシアセテート)、ポリ(エステル - アミド)のホモポリマーおよび/またはコポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい実施態様においては、ポリマーとしては、ポリ乳酸またはポリラクチド(PLA)、およびそのコポリマー、ポリグリコール酸またはポリグリコリド、およびそのコポリマー、ポリカプロラクトン(PCL)およびそのコポリマー、ポリヒドロキシブチレートおよびそのコポリマー、およびポリヒドロキシバレレートおよびそのコポリマーが挙げられる。様々な分子量または様々な種類、あるいはコポリマー比を有するポリマー混合物が、物理化学的性質、すなわち生分解性ビヒクルおよび送達システムの分解特性または生分解性送達システムからのBASの放出特性、あるいはその両方を調整するために使用される。

30

40

【0024】

本発明の生分解性送達システムを調整するためにポリマーを溶解するのに使用される溶媒は、ケトン、エーテル、アルコール、アミド、および塩素系溶媒が挙げられる、これらに限定されるものではない。好ましい溶媒は、アセトン、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、クロロホルム、塩化メチレン、イソプロパノール、エチルアルコール、エチルエーテル、メチルエチルエーテル、ヘキサフルオロイソプロパノール、テトラヒドロフラン、およびヘキサフルオロアセトン1/2水和物である。好適な混合物を作り出すた

50

めに揮発性溶媒の混合物が使用されてもよく、この混合物はポリマーおよび可塑剤の両方に溶解可能である。

【0025】

本発明の生分解性送達システムを調製に使用される可塑剤としては、クエン酸ジエチル(DEC)、クエン酸トリエチル(TEC)、クエン酸アセチルトリエチル(ATEC)、クエン酸トリブチル(TBC)、クエン酸アセチルトリブチル(ATBC)、ブチルトリ-n-ヘキシル-シトレート、アセチルトリ-n-ヘキシル-シトレートといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル(DMP)、フタル酸ジエチル(DEP)、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標))、プロピレングリコールモノターシャリーブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N-メチル-2-ピロリドン、2ピロリドン(2-Pyrrol(登録商標))、ミリスチン酸イソブチル、パルミチン酸イソブチル、ジメチルアセトアミド、プロピレングリコール、グリセロール、ジオレイン酸グリセリル、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコフロール、ソルビトール、イソブチル酸酢酸スクロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレングリコールメチルエーテル(DPMアセテート)、炭酸プロピレン、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレングリコール、ブチロラクトン、ポリエチレングリコール(PEG)、綿実油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナッツ油、ごま油といった植物または木の種、花、果実、葉、茎、または任意の部分から得た植物油、PEG-6グリセロールモノオレエート、PEG-6グリセロールリノレエート、PEG-8グリセロールリノレエート、PEG-4グリセリルカプリレート/カプレート、PEG-8グリセリルカプリレート/カプレート、ポリグリセリル-3-オレエート、ポリグリセリル-6-ジオレート、ポリグリセリル-3-イソステアレート、PEG-32グリセリルラウレート(Gelucire 44/1(登録商標))、PEG-32グリセリルパルミトステアレート(Gelucire 50/13(登録商標))、PEG-32グリセリルステアレート(Gelucire 53/10(登録商標))といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル(Gelucires(登録商標))、Labrafils(登録商標)およびLabrasol(登録商標)、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、ジおよびトリステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、およびトリ酢酸グリセリル(Triacetin(登録商標))が挙げられるが、これらに限定されるものではない。様々な割合で混和または混合した2以上の可塑剤の使用もまた本発明に包含される。

【0026】

BAS充填型送達システムを調製するために、揮発性溶媒が完全に除去される前の生分解性送達システムの製造工程中の任意の段階で、BASを任意の物理的形狀で充填可能である(すなわち、固体、液体、ゲルまたはペーストで、当該BASを可塑剤もしくは可塑剤の混合物、揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物、または揮発性溶媒と可塑剤の混合物中に溶解または懸濁する)。それは、生分解性ビヒクルを調製した後すぐにBASを充填したり、BAS充填型生分解性送達システムの使用直前に生分解性ビヒクルにBASを混合することによっても製造可能である。単に攪拌用具を用いて混合物を攪拌することにより、あるいは混合物を咀嚼したり混合/混和に使用可能な軟膏用ミルまたは好適な機器、器具、もしくは装置を使用したりすることにより、BASと生分解性ビヒクルとの混合が達成できる。使用直前にBASを生分解性ビヒクルに混合する場合、BASは固体状態、液体状態(BASが可塑剤もしくは可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)、またはゲルまたはペースト(BASが可塑剤または可塑剤の混合物中に溶解または懸濁している状態)で別々の容器に保存可能である。別法として、着脱可能な間仕切りまたはバルブアセンブリが付属した2本のシリンジまたはシリンジ様機器(例えば、トリガー様の機器を押圧することにより材料を混合可能なポンプ)に似た機器を使用して、BASを

生分解性ビヒクルと均一に混合することも可能である。一方のシリンジまたはコンパートメントにBASを充填し、他方のコンパートメントに生分解性ビヒクルを充填する。2つのコンパートメントの内容物を均一に混合させることが可能な着脱可能な間仕切りまたはバルブが、その2つのコンパートメントを分離している。この混合過程は、生分解性ビヒクル中にBASを溶解したり均一に懸濁するために実施される。BAS粒子を生分解性中に懸濁させるために、この混合工程が実施される。その結果生成するBAS充填型生分解性送達システムは、自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストとなり得る。使用直前にBAS充填型送達システムを調製するために、BASおよび生分解性ビヒクルは、キットとして2つ別々の容器中に詰め込むことが可能である。その後ビヒクルおよびBASを、上述の方法により一緒に混合可能となる。

10

【0027】

最初に生分解性ビヒクルを調製する方法は、当該生分解性ビヒクルを調整したあとすぐにBASを充填したり、あるいはBAS充填型生分解性送達システムの使用直前に当該生分解性ビヒクルにBASを混合する方法であり、図1および2に示されている。

揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物を除去する前にBASを充填して生分解性送達システムを調製する方法が、図2に示されている。しかしながら、揮発性溶媒が完全に除去される前の製造工程中の任意の段階で、BASを任意の物理的形狀で充填可能である（すなわち、固体、液体、ゲルまたはペーストで、当該BASを可塑剤もしくは可塑剤の混合物、揮発性溶媒もしくは揮発性溶媒の混合物、または揮発性溶媒と可塑剤の混合物中に溶解または懸濁する）ことから、BASの添加方法は、図2に示されるものに限定されるものではない。

20

その結果生成するBAS充填型生分解性送達システムは、自由流動性または粘性のある液体、ゲルまたはペーストとなり得、BASが溶解または懸濁可能である。

【0028】

例えばBASとしては、ステロイド、ホルモン、抗精神病薬、中枢神経系に作用する薬剤（CNS薬）、麻薬作動薬および拮抗薬、排卵調整剤、抗体および抗原、麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗腫瘍薬、抗真菌薬、虫歯および感染予防薬、心血管作動薬、血管新生剤および抗血管新生剤、炎症剤、免疫調節薬、血管拡張薬、気管支拡張薬、アルカロイド、ペプチド、およびタンパク質、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、植物、木、花、果実、芽、種、葉、樹皮、茎、根、および動物組織の全体および一部由来の薬剤または抽出物、成長促進剤、軟および硬組織、成長因子、ヒト成長因子、ヒト成長ホルモン、FGF、エリスロポエチン、Nupagen、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、細胞、骨といった組織またはその組織由来の薬剤、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムおよびヒドロキシアパタイトといった骨成長促進剤、生存細胞および細胞株全体、遺伝子、核酸、アンチセンス、デオキシリボ核酸（DNA）、DNAフラグメント、リボ核酸（RNA）、RNAフラグメント、およびランゲルハンス島および膵臓の膵島といった生物組織、インシュリン、ビタミンおよびミネラルサプリメント、鉄分、キレート剤、凝固剤、抗凝固剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0029】

特定の態様において、生物活性剤としては、タキソール、カルムスチン、インターロイキン2、インターフェロンといった抗癌剤、ヒト成長ホルモン、ソマトトロピンホルモンといった成長ホルモン、リスベリドンといった抗精神病薬、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンといった抗生物質、ベンゾカイン、クロロプロカイン、コカイン、プロカイン、プロボキシカイン、テトラカイン、デブラバイン（depravaine）、ピピバカイン、エチドカイン、レボピピバカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、プロポフォル、およびロピバカインといった局所麻酔剤、モルヒネ、オキシコドン、フェentanil、スフェentanil、ブトルファノールといった鎮痛薬、ナルトレキソン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルメフェンといった麻薬拮抗薬、TGFおよびTGF、骨形成ペプチドおよびタンパク、そして硫酸カルシウム、リン酸カルシウ

40

50

ムなどのカルシウム塩といった成長促進剤、およびジクロフェナクといった抗炎症剤が挙げられる。1つの好ましい態様において、本発明は動物に使用するオキシテトラサイクリンを含む生分解性ビヒクルを提供する。

【0030】

他の特定の態様において、生物活性剤としては、プロスタグランジン、エストロゲン、アンドロゲン、およびプロゲステロンといったステロイド；潤滑剤および抗緑内障といった眼科用；キノロンといった抗生物質；唾液代用薬（人工唾液）；ベンゾジアゼピンおよびバルビツレートといった鎮静剤／睡眠薬；成長因子（EPO、FGF、G-CSF）といった創傷処置用；駆虫薬（寄生虫、マラリア）；抗痙攣薬、筋弛緩薬、ヌクレオシド類似物、骨粗鬆症処置（骨成長の補足）、抗パーキンソン病薬、セファロsporinといった抗生物質、アミノグリコシドおよびスルホンアミド、子宮収縮剤およびプロスタグランジンが挙げられる。

10

当業者であれば、他にも本発明の実施に有用な生物活性剤を知っているだろう。

【0031】

物理的形狀（すなわち、液体、ゲルまたはペースト）、コンシステンシーまたはレオロジー、親水性または疎水性、生分解性のビヒクルまたは送達システムのピボでの滞留時間、生分解性のビヒクルまたは送達システムのピボでの生分解速度、およびBAS充填型生分解性送達システムからのBAS放出特性は、多くの因子に依存する。これらの因子としては、以下に示すものが挙げられる：ポリマーまたはコポリマーの種類、ポリマーまたはコポリマーの親水性または親油性、ポリマーまたはコポリマーの濃度、ポリマーまたはコポリマーの分子量、コポリマー比、様々な分子量のポリマーまたはコポリマーの組み合わせ、様々なコポリマー比を有するコポリマーからなる組み合わせ、様々な結晶性、親水性、または疎水性を有する様々な種類のポリマーからなる組み合わせ、可塑剤の種類、可塑剤の親水性または親油性、可塑剤の濃度（ポリマーまたはコポリマー対可塑剤／複数の可塑剤の比）、可塑剤の組み合わせ、BASの種類、BASの充填、BASの親水性または親油性、BASの分子量。更に、ポリマー、可塑剤、およびBASの間の物理化学的相互作用も、生分解性ビヒクルおよび送達システムの上述の性質に影響を及ぼす。

20

【0032】

例えば、本発明を用いると、BAS（特定の物理化学的性質および所望のピボでの濃度を有する）の放出を、例えば時間を所望の長さに、調整することが可能となる。これは適当に選択したポリマーまたは複数のポリマーと、適当に選択した可塑剤または可塑剤の混合物を混合することにより達成される。本発明で示される送達システムからのBASの放出特性を制御するのに加えて、適当なポリマーまたは複数のポリマーと可塑剤との混合もまた、当該送達システムのコンシステンシーまたはレオロジーを制御する。

30

【0033】

分子量が比較的高いかまたは疎水性の高いポリマーは、一般的には体内でゆっくりと分解することから、分子量が比較的高いかまたは疎水性の高いポリマーを選択することにより生分解性ビヒクルまたは送達システムのピボでの滞留時間を延長することがまた可能である。更に、生分解性のビヒクルまたは送達システムの分解キネティクスを調節したり、あるいは様々な分子量のポリマー（例えば、低分子量と中程度の分子量と高分子量、または低分子量と高分子量、または低分子量と中程度の分子量、または中程度の分子量と高分子量）を組み合わせることにより、BAS充填型送達システムからのBASの周期的または断続的に変動する送達を得たりすることが可能となり、それにより生分解性ビヒクル中の低分子量のポリマーが、その混合物中において残りのポリマーよりも非常に速い速度で分解し得る。別法としては、様々な親水性および疎水性の様々なコポリマー比からなるコポリマーの混合物（例えば、様々なコポリマー比からなるラクチド-グリコリド、またはラクチド-カプロラクトン）を用いたり、あるいは様々な結晶性を有する2つの異なるポリマーまたはコポリマーからなる混合物（例えば、ポリカプロラクトンとポリ乳酸、またはポリカプロラクトンとポリ-乳酸-コ-グリコール酸／ポリラクチド-コ-グリコリド（PLGA）からなる混合物）を用いると、結果として様々な生分解キネティクスを有する

40

50

生分解性ビヒクルまたは生分解性送達システムとなることが可能であり、親水性が高いほど、またはアモルファスのポリマーは、その混合物中の残りのポリマーよりも速い速度で分解し得る。

【0034】

いかなるBASも混合しない生分解性ビヒクルが、体内において組織または腔部の充填剤またはスパーサーとして利用され得る一方、BASを充填した生分解性ビヒクルは、種々の疾病や病気の処置に利用され得る。BASを有するまたは有さない最終組成物が、動物、鳥、またはヒトに直接注射、埋め込み、塗布、または適用され得る。

【0035】

例えば、抗癌剤または抗血管新生剤を充填した生分解性送達システムは、脳腫瘍、胸部の腫瘍、メラノーマ等といった固体腫瘍中またはその近くに直接注射可能である。それは、固体腫瘍が外科的に取り除かれる部位に注射、埋め込み、または塗布することも可能であり、それ故そうでなければ従来の処置法を用いて処置するのが（不可能ではないにしても）非常に困難である疾病状態に対して部位特異的に送達される。局在型のBAS送達および処置については、BAS充填型生分解性ビヒクルが外科手術においても使用可能であり、手術室で外科医により生分解性ビヒクルに適量の抗生物質、抗炎症剤、局所麻酔または鎮痛薬、もしくはそれらの組み合わせを充填可能であり、次にその結果生成した混合物を手術部位に注射、埋め込み、塗布または適用して、それぞれ手術による局所感染または炎症の可能性を最小限に抑えて痛みを緩和する。現在、整形外科の場合、整形外科手術の大部分は、手術室で非生分解性ポリマーである、ポリメリルメタクリレート（PMMMA）を用いてビーズを調製する。これらのビーズに適量の抗生物質を充填する。次いでこれらのビーズを手術部位で腔部に配置して、骨髄炎といった感染を回避する。しかしながら、非生分解性ポリマービーズは、最終的には抱合して創傷部を塞ぐ前に取り除かれなければならない。その後、患者は抗生物質を静脈内投与されるか、あるいは経口の抗生物質で処置される。手術部位の近くまたは手術部位に注射、埋め込み、塗布または適用可能な抗生物質充填型生分解性ビヒクルを使用することにより、この方法は容易に修正可能である。手術部位の高濃度の抗生物質により、感染が回避可能である。更に、BAS送達システムは、当該システムの生分解特性のために、投与部位から除去する必要はない。硫酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはハイドロキシアパタイトといった骨成長促進剤を充填した生分解性ビヒクルを、適当な部位に注射、埋め込み、適用または塗布可能であり、続いて骨、ディスク、またはスピン手術が必要となる。低分子量のヘパリンのようなBASもまた、該生分解性ビヒクル中に導入することが可能であり、その結果生成する混合物は、精神的な外傷患者および外科患者における深部静脈血栓症（DVT）のような症状を処置するのに使用可能となる。

【0036】

該システムは、避妊薬、抗精神病薬、抗痙攣薬、抗マラリヤ薬、降圧剤、抗生物質、抗ウイルス薬、生物活性タンパクおよびペプチド、ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアおよびウイルス、遺伝子、DNAまたはDNAフラグメント、RNAまたはRNAフラグメントを充填し、体内に注射、埋め込み、塗布または適用して、その薬剤の制御放出を所望の時間提供することが可能である。抗炎症剤、鎮痛薬および麻酔薬といったBASを充填した生分解性送達システムは、関節部または体内の部位に直接注射可能であり、その場所から痛みを消散させ、それ故苦しめていた痛みが緩和されて関節部より動きやすくなる。抗原も該送達システムに導入されて、特定の抗体の産生を誘発するために動物またはヒトに注射、埋め込みまたは適用され得る。骨（フラグメントまたは粉末）、生物学的組織および臓器の成長促進剤のような骨形成タンパク質、および外傷治療因子からなるも当該生分解性送達システムに組み込むことが可能であり、その結果生成する混合物が、投与部位に注射、埋め込みまたは適用される。生細胞および/または組織もしくは複数の組織および臓器の全部もしくは一部も生分解性ビヒクルと混合して、投与部位に注射、埋め込みまたは適用可能である。ワクチンのようなBASの周期的または断続的な送達については、当該生分解性ビヒクルは、様々な分子量のポリマーまたはコポリマーからなる混合物

、または様々なコポリマー比のコポリマーからなる混合物（例えば、50/50 PLGAと85/15 PLGA、または100% PLAと25/75 PLGA）、または様々な疎水性もしくは親油性もしくは結晶性を有する様々な種類の生分解性ポリマーからなる混合物（例えば、1:1のPLA: PCL、または1:3のPLA: PCL、または1:1の50/50 PLGA: PCL）を用いて調製可能である。

【0037】

当該製剤は、滅菌されており、筋肉内、皮下、関節内、座剤（例えば経直腸的なまたは膣への適用）、皮内といった様々の局所的または経腸的な経路に適している。特定の態様において、生物活性剤および生分解性送達システムは、局所的に送達されたり投与されたりする。更に、当該薬剤は経腸的に送達可能である。乾癬のような皮膚損傷の処置には局所投与が好ましく、そのような直接的な適用は実際的であり、臨床的に適応がある。

10

【0038】

有効量の目的化合物が、処置に使用される。本発明に従って使用される化合物の服用量は、化合物および処置される状態によって変動する。例えば、レシピエント患者の年齢、体重、および症状；および治療を施す臨床医または開業医の経験と判断が、選択された投与量に影響を及ぼす因子となり得る。他の因子としては以下のものが挙げられる：投与経路、患者、患者の病歴、疾患過程の重症度、特定化合物の有効性。用量は、患者に許容されない毒性を産生することなく処置される疾病の症状または徴候を改善するのに十分でなければならない。一般的に化合物の有効量とは、臨床医または他の有資格オブザーバーにより示されるように、主観的な症状の緩和か客観的な明白な改善のいずれかを提供する量である。

20

本発明は以下に示す実施例を参照することにより、更に詳細に理解されるであろう。

【0039】

実施例

実施例 1

生分解性ビヒクルの調製

ポリマー（50% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマー）を最小量のアセトンに溶解する。クエン酸トリエチル（TEC）を50% w/wの濃度で、そのポリマー溶液に添加し、攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら60~75に加熱することにより、その混合物からアセトンを減圧留去する。結果生成して得られた製剤は、ゲル様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

30

実施例 2

10% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび90% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、液体様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

【0040】

実施例 3

20% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび80% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

40

実施例 4

30% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび70% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

【0041】

実施例 5

40% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび60% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

実施例 6

50

60% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび40% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、ゲル様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

【0042】

実施例7

70% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび30% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、ゲル様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

実施例8

80% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマーおよび20% w/w TECを用いて、実施例1を繰り返し実施した。その結果得られた製剤は、粘着性の高いペースト状のマトリクスであった。

【0043】

実施例9

以下の表1に示すようなポリマーおよび可塑剤を用いて、実施例1を繰り返し実施した：

【表1】

表1

ポリマーの種類	可塑剤	溶媒	製剤の説明
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	トリ酢酸グリセリル (トリアセチン)	アセトン	ゲル、僅かに濁っている
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル (TEC)	アセトン	ゲル、透明
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)	アセトン	ゲル、僅かに濁っている
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	フタル酸ジメチル (DMP)	アセトン	ゲル、比較的粘性が低い 透明
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	フタル酸ジエチル (DEP)	アセトン	ゲル、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	トリ酢酸グリセリル (トリアセチン)	アセトン	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル (TEC)	アセトン	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)	アセトン	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル (TEC)	アセトン	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	フタル酸ジメチル (DMP)	アセトン	ゲル、比較的粘性が低い 透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	フタル酸ジエチル (DEP)	アセトン	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	N-メチルピロリドン (NMP)	アセトン	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	トリ酢酸グリセリル (トリアセチン)	アセトン	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル (TEC)	アセトン	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)	アセトン	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル (TEC)	アセトン	粘液、透明

【0044】

実施例10

数種のポリマーを、数種の揮発性溶媒に別々に溶解する。数種の可塑剤をそのポリマー溶液に別々に添加し、その結果生成する最終製剤において可塑剤対ポリマーの比は、1:1から4:1の範囲となった。そのポリマー-可塑剤-溶媒混合物に数種の薬物を別々に添加する。次にその溶媒を、高温で減圧留去して、薬物充填型製剤を得る。最終製剤中の薬物含有量は、最大50% w/wまでとなった。

【0045】

数種の製剤については、ポリマーおよび可塑剤の混和物からなる空の製剤を最初に得る。

次に薬物をその空の製剤に別々に添加して、薬物充填型製剤を得る。表2に、ポリマー、可塑剤、溶媒、ポリマー対可塑剤の比、および製剤中の薬物濃度の例が示されている。

【表2】

表2

ポリマーの種類	可塑剤	溶媒	ポリマー対可塑剤の比	薬物	ポリマーマトリクス中の薬物濃度 (% w/w)
ポリカプロラクトン	ジエチレングリコールモノエチルエーテル (TRANSCUTOL [®]),	塩化メチレン	1:1	テストステロン	0.5% - 50% w/w
ポリ乳酸		クロロホルム	1:2	プロゲステロン	
ポリ乳酸-コ-グリコール酸	PEG-8-グリセリルカプリレート/カプレート (LABRASOL [®])	アセトン	1:3	レボノルゲストレル	
乳酸およびカプロラクトンのコポリマー		酢酸エチル	1:4	テオフィリン	
	クエン酸トリエチル (TEC),		1:9	プロプラノロール	
	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)		1:19	アテノロール	
	トリ酢酸グリセリル (TRIACETIN [®])		2:1	メブプロロール クロルプロマジン	
	ポリエチレングリコール (PEG)		2:3	クロニジン	
	N-メチルピロリドン (NMP)		3:2	インシュリン	
			3:1	オキシテトラサイクリン	
			4:1	ナルトレキソン	

10

20

【0046】

実施例11

様々なポリマー対可塑剤の比が製剤の物理的状態および薬物放出特性に与える影響

30

数種のポリ乳酸-コ-グリコール酸(固有粘度、0.59)の試料を測定して、別々にアセトンに溶解する。様々な割合のN-メチルピロリドン(NMP)をそのポリマー溶液に別々に添加した結果、製剤中のポリマー対可塑剤の比は20:80~80:20の範囲となった。次に、その溶液を70~80℃に加熱することによりアセトンを減圧留去する。その結果生成する製剤にレボノルゲストレル(2% w/w)を添加する。表3は、様々なポリマー対可塑剤の比を含有する製剤の物理的状態を示している。表3に記載の製剤からの薬物放出特性は、図3に示されている。

【表3】

表3

様々なポリマー対可塑剤の比を用いて調製した製剤の物理的状態

ポリマー*対NMP比	製剤の物理的状態	製剤中の薬物の物理的状態
20 : 80	非常に流動性の高い液体	溶解
40 : 60	粘液	最初は溶解; しかしながら48時間後に 一部分沈殿
50 : 50	流動性のあるゲル	懸濁
60 : 40	流動性のあるゲル	懸濁
80 : 20	粘着性の高いペースト	懸濁

* 50/50 ポリラクチド-コ-グリコリド (IV=0.59 dL/g)

薬物充填 = 2% w/w

10

20

30

【 0 0 4 7 】

実施例 1 2

様々なポリマーの固有粘度が製剤の物理的状態および薬物放出特性に与える影響

0.15 ~ 0.17 の範囲で様々な固有粘度を有する数種のポリ乳酸 - コ - グリコール酸 (PLGA) の試料を測定して、別々にアセトンに溶解する。適量の N - メチルピロリドン (NMP) をそのポリマー溶液に別々に添加した結果、製剤中のポリマー対可塑剤の割合は、PLGA が 33% で NMP が 67% となった。次に、その溶液を 70 ~ 80 に加熱することによりアセトンを減圧留去する。その結果生成する製剤にレボノルゲストレル (2% w/w) を添加する。表 4 は、様々なポリマーの固有粘度を含有する製剤の物理的状態を示している。表 4 に記載の製剤からの薬物放出特性は、図 4 に示されている。

【表 4】

表4
様々な固有粘度のポリマーを用いて調製した製剤の物理的状態

ポリマーの固有粘度 (dL/g)	製剤の物理的状態*	製剤中の薬物の物理的状態*
0.15	非常に流動性の高い液体	溶解
0.26	流動性のある液体	溶解
0.42	流動性のある液体	溶解
0.59	粘液	溶解
0.74	流動性のあるゲル	溶解
1.07	粘性のあるゲル	溶解

10

*33% w/wの50/50ポリラクチド-コ-グリコリドおよび67% w/wのNMP

薬物充填 = 2% w/w

20

【0048】

実施例13

様々なコポリマー比が製剤の物理的状態および薬物放出特性に与える影響

50/50～85/15の範囲で様々なコポリマー比を有する数種のポリ乳酸-コ-グリコール酸(PLGA)の試料を測定して、別々にアセトンに溶解する。適量のN-メチルピロリドン(NMP)をそのポリマー溶液に別々に添加した結果、製剤中のポリマー対可塑剤の割合は、PLGAが33%でNMPが67%となった。次に、当その溶液を70～80に加熱することによりアセトンを減圧留去する。その結果生成する製剤にレボノルゲストレル(2% w/w)を添加する。表5は、様々なコポリマー比から調製された製剤の物理的状態を示す。表5に記載の製剤からの薬物放出特性は、図5に示されている。

30

【表5】

表5

様々なコポリマー比のポリマーを用いて調製した製剤の物理的状態

ポリマー中のラクチド対グリコリドの比	製剤の物理的状態*	製剤中の薬物の物理的状態*
50/50	黄色っぽい、粘液	溶解
65/35	黄色っぽい、粘液	溶解
75/25	黄白色、 粘性の高い液体	溶解
85/15	淡黄色、僅かに透明、 粘性の高い液体	溶解
100/0	透明、 粘性の高い液体	溶解

*33% w/wの50/50ポリラクチド-コ-グリコリドおよび67% w/wのNMP

薬物充填 = 2% w/w

10

20

【0049】

実施例14

様々の薬物充填が薬物放出に与える影響

ポリマー（25% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマー、固有粘度、0.59）を最小量のアセトンに溶解する。純粋なポリエチレングリコール400（PEG400）をそのポリマー溶液に添加する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら60～75に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を60～75で一晩減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。3種の濃度のオキシテトラサイクリン塩基（10、20、または30% w/w）をその空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37で実施した。図6は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示している。製剤中において薬物の割合が10～30% w/wまで増加すると、360時間の終了時に放出された薬物累積量が増えた。この増加は、薬物充填が多くなるにつれて、製剤の表面上の放出可能な薬物が増えたために起こった。更に、10% w/wの薬物充填に比べて30% w/wの薬物充填では、製剤と溶出液との間の薬物濃度勾配がより高くなることが予想される。

30

【0050】

実施例15

可塑剤の組成が薬物放出に与える影響

ポリマー（25% w/wの50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマー、固有粘度、0.59）を最小量のアセトンに溶解する。純粋なクエン酸トリエチル（TEC）、またはポリエチレングリコール400（PEG400）、またはPEG400とTECの混合物（PEG400/TECの50/50%か75/25%のいずれかからなる混合物）のいずれかをそのポリマー溶液に添加する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら60～75に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を60～75で一晩減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスで

40

50

あった。オキシテトラサイクリン塩基（20% w/w）をその空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37で実施した。図7は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示している。結果、0% PEG400、100% TECから100% PEG400、0% TECまでで調製した製剤中においてPEG400の%が増加するにつれて、薬物の放出は速くなった。これは、PEG400が親水性が非常に高く、水に完全に混和可能である一方で、TECの水溶解度はおよそ6%であるためである。

【0051】

実施例16

様々なポリマーと可塑剤の割合が薬物放出に与える影響

3種の濃度（10、20、または25% w/w）のポリマー（50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマー、固有粘度、0.59）を最小量のアセトンに溶解する。純粋なPEG400（90、80、または75% w/w）をそのポリマー溶液に添加する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら60~75に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を60~75で一晩減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、種々の粘度またはコンシステンシーを有するマトリクスであった。ポリマーが25%の製剤は、ポリマーが10%のものよりも顕著に粘度が高かった。オキシテトラサイクリン塩基（20% w/w）を各空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37で実施した。図8は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示している。製剤中のポリマーの割合が25%から10%まで減少すると、薬物の放出が劇的に増加することが図から明らかである。これは、ポリマーの濃度の25%から10%への減少と、それに相応した可塑剤の濃度の75%から90%への増加の結果、ガラス転移温度、粘度が減少して、製剤中のポリマー鎖の流動性が上昇したためである。それゆえ、ポリマーを10%含む製剤は、ポリマーを25%用いて調製されたものに比べてマトリクスからの薬物の拡散に対する抵抗が顕著に低くなった。

【0052】

実施例17

様々な可塑剤の親水性が薬物放出に与える影響

ポリマー（25% w/w の50/50ラクチド-コ-グリコリドコポリマー、固有粘度、0.59）を最小量のアセトンに溶解する。純粋なポリエチレングリコール400、クエン酸トリエチル（TEC）、またはクエン酸アセチルトリエチル（ATEC）のいずれかをそのポリマー溶液に添加する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら60~75に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を60~75で一晩減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。オキシテトラサイクリン塩基（20% w/w）を各空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37で実施した。図9は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示している。薬物の放出は、PEG400を用いて調製した製剤からが最も速く、ATECを用いて調製したものからが最も遅いことが図から明らかである。TECから調製した製剤からは、中間の薬物放出が見られた。これは、PEG400が水と完全に混和可能である一方、水中でのTECの溶解度はおよそ6%であり、ATECは水溶解度が0.1%未満であってほぼ不溶性であるためである。

【0053】

実施例18

10

20

30

40

50

様々なポリマー対可塑剤の比および可塑剤の組成が薬物放出に与える影響

16.67% w/w または 25% w/w のいずれかの 50/50 ラクチド - コ - グリコリドコポリマー (固有粘度、0.59) および PEG400 と TEC の 50/50% または 75/25% のいずれかの混合物を、最小量のアセトンに溶解することにより空の製剤を調製する。その結果生成した溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら 60 ~ 75 に加熱してその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を 60 ~ 75 で一晚減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。オキシテトラサイクリン塩基 (20% w/w) を各空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37 で実施した。図 10 は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示す。様々な組成のうち 16.67% のポリマーと 83.3% の可塑剤の混合物 (ポリマー : 可塑剤、1 : 5) を用いて調製した製剤からは、ポリマー : 可塑剤が 1 : 3 (25% ポリマーと 75% 可塑剤) の製剤から調製したものに比べてより速い薬物放出が見られたことが図から明らかである。これは、製剤中のポリマーの濃度が 16.67% から 25% まで上昇により、製剤の粘度が上昇して製剤からの薬物の拡散が減少したためである。更に、ポリマー対可塑剤の比は同じであるが様々な可塑剤の組成を有する製剤から放出される薬物の比較から、75% PEG400 と 25% TEC からなる混合物で調製した製剤からは、PEG400 / TEC の 50/50% の混合物から調製したものに比べて、薬物の放出が顕著に速いことが明らかとなった。これは、PEG400 が水と完全に混和可能である一方、TEC の水溶解度はおよそ 6% であるためである。

10

20

【0054】

実施例 19

様々なポリマーの固有粘度が薬物放出に与える影響

4 種の固有粘度 (i.v. = 0.15、0.26、0.59 および 0.76) のポリマー (50/50 ラクチド - コ - グリコリドコポリマー) を最小量のアセトンに溶解する。純粋な PEG400 をそのポリマー溶液に添加する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら 60 ~ 75 に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を 60 ~ 75 で一晚減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、様々な粘度またはコンシステンシーを有する基質であった。固有粘度が 0.76 のポリマーを用いて調製した製剤は、固有粘度が 0.15 のポリマーを用いて調製したのものより粘性が顕著に高かった。オキシテトラサイクリン塩基 (20% w/w) を各空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に当該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37 で実施した。図 11 は、上述の組成で調製した製剤から放出されたオキシテトラサイクリンの累積量を示している。ポリマーの固有粘度が 0.76 から 0.15 に減少することにより、薬物の放出が劇的に増加したことが図から明らかである。これは、ポリマーの固有粘度が減少した結果、製剤の粘度が劇的に減少し、それに相応してマトリクスからの薬物の拡散に対する抵抗が減少したためである。

30

40

【0055】

実施例 20

様々な薬物の溶解度が薬物放出に与える影響

25% のポリマー (50/50 ラクチド - コ - グリコリドコポリマー、固有粘度、0.64) および純粋な PEG400 もしくは PEG400 と TEC の 50/50% 混合物を最小量のアセトンに溶解して、空の製剤を調製した。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら 60 ~ 75 に加熱することによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を 60 ~ 75 で一晚減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトンを除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリ

50

クスであった。固有粘度が 0.76 のポリマーを用いて調製した製剤は、固有粘度が 0.15 のポリマーを用いて調製したものより粘性が顕著に高かった。水和化ナルトレキソン塩基 (20% w/w) が塩酸ナルトレキソン (20% w/w) のいずれかを空の製剤に添加し、十分に混合して確実にその製剤中に当該薬物を均一に分配させる。その薬物を充填した製剤からの薬物の放出は、抗酸化剤としてリン酸ナトリウムを含有する等張リン酸緩衝液中、37 で実施した。図 12 は、上述の組成で調製した製剤から放出された水和化ナルトレキソン塩基または塩酸ナルトレキシソンの累積量を示している。純粋な PEG 400 および PEG 400 と TEC の 50/50% 混合物を用いて調製した双方の製剤からの塩酸ナルトレキシソンの放出は、同じせいぜいからの水和化ナルトレキソン塩基の放出よりも顕著に速い。これは、溶解緩衝液中での塩酸ナルトレキシソンの溶解度が水和化ナルトレキソン塩基の溶解度よりもはるかに高いためである

10

【0056】

20% 塩酸オキシテトラサイクリンまたは 20% オキシテトラサイクリン塩基のいずれかを含有する製剤を用いて同様の薬物放出試験を実施した。25% のポリマー (50/50 ラクチド-コ-グリコリドコポリマー、固有粘度、0.59) および 75% の純粋な PEG 400 を最小量のアセトンに溶解することにより空の製剤を調製する。その溶液を攪拌して均一な混合物を生成する。常時攪拌しながら 60~75 に加熱しすることによりその混合物からアセトンを減圧留去する。空の製剤を 60~75 で一晚減圧オープン中に静置して確実に完全にアセトン除去する。その結果得られた製剤は、粘液様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。その結果生成された製剤に 20% 塩酸オキシテ

20

【0057】

実施例 2.1

生分解性送達システムは、実施例 1~20 に示される方法により調製可能である。生物活性剤を 1 つ添加する代わりに、2 以上の生物活性剤の組み合わせを該送達システムに導入することが可能である。その生物活性剤の組み合わせの幾つかの例としては、レボノルゲストレルとエチニルエストラジオール、トリメトプリムとスルファメトキサゾール、トリメトレキサレートとロイコボリン、イソニアジド、リファンピンとエタンブトール、ダブゾンとリファンピシン、エリスロマイシンとリファンピシン、クロトリマゾールとナイスタチン、アムフォテリシン B とフルシトシン、ヒドロクロロチアジドとアミロイド、ヒドロクロロチアジドとスピロラクトン、ヒドロクロロチアジドとカプトプリル、ポリチアジドとレセルピンが挙げられる。更に可塑剤を 1 つ添加する代わりに、2 以上の可塑剤の組み合わせを添加して、所望のコンシステンシーおよび親水性もしくは疎水性を有する製剤を得ることが可能である。可塑剤の組み合わせの例としては、クエン酸アセチルトリエ

30

40

【0058】

実施例 2.2

生分解性送達システムは、実施例 1~20 に示される方法により調製可能である。患者に投与する直前に、薬局または手術室で医療従事者 (薬剤師、外科医、看護婦) により、BAS を適量の抗癌剤と一緒にビヒクルに充填し、固形癌中に、あるいは固形癌が外科的に除去される部位に直接注射可能である。別法として、抗癌剤を充填した生分解性ビヒクルを、腫瘍中に注入したり、腫瘍が外科医により除去される部位に注射、埋め込み、塗布、または適用することも可能である。

50

【 0 0 5 9 】

実施例 2 3

実施例 2 2 に示すのと同様の処置を脳腫瘍の患者に施すことが可能であり、この処置では、実施例 1 ~ 2 0 に示す方法により生分解性ビヒクルを調製し、適量の抗癌剤を充填する。BAS 充填型送達システムを、腫瘍が除去される脳内の部位に、直接注射、埋め込み、または適用可能である。

【 0 0 6 0 】

実施例 2 4

実施例 1 ~ 2 0 に示すように調製して、抗癌剤、抗炎症剤、局部麻酔剤または鎮痛薬、あるいはそれらの組み合わせといったBASを充填した生分解性ビヒクルは、手術においても可能であり、適量のBASを手術室で外科医により生分解性ビヒクルと混合可能であり、次にその結果生成した混合物を手術部位に注入、埋め込み、塗布または適用して、手術による局所感染または炎症の可能性を最小限に抑えて、痛みを緩和することがそれぞれ可能である。あるいは、抗生物質を充填した生分解性ビヒクルも、外科医により手術部位に注入、埋め込み、塗布または適用可能である。

10

【 0 0 6 1 】

実施例 2 5

整形外科の場合、実施例 1 ~ 2 0 に示す方法により調製して、抗生物質を充填した生分解性ビヒクルを、外科部位近くまたは外科部位に注入、埋め込み、塗布または適用可能である。外科部位での高濃度の抗生物質により、感染を阻止できる。更にこのBAS送達システムは、システムの生分解性の性質により、投与部位から除去される必要がない。

20

【 0 0 6 2 】

実施例 2 6

実施例 1 ~ 2 0 に示す方法により調製して、骨（フラグメントまたは粉末状）、あるいは硫酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはハイドロキシアパタイトといった骨成長促進剤を充填した生分解性ビヒクルを、後で整形外科手術が必要な適当な部位に注入、埋め込み、塗布または適用することも可能である。

実施例 2 7

実施例 1 ~ 2 0 に示す方法により調製して、低分子量のヘパリンを充填した生分解性ビヒクルを、精神的な外傷患者および外科患者における深部静脈血栓症（DVT）のような症状を処置するために使用することも可能である。

30

【 0 0 6 3 】

実施例 2 8

ワクチン、生きたまたは死んだバクテリアといったBASの周期的または断続的な送達については、実施例 1 ~ 2 0 に示す方法により調製した生分解性ビヒクルは、様々な分子量のポリマーまたはコポリマーの混合物を用いて、あるいは50 / 50 PLGAと85 / 15 PLGA、または100%ポリ乳酸（PLA）と25 / 75 PLGAといった様々なコポリマー比からなるコポリマーの混合物、あるいは1 : 1のPLA : PCL、または1 : 3のPLA : PCL、または1 : 1の50 / 50 PLGA : PCLといった様々な疎水性もしくは親油性または結晶性を有する様々な種類の生分解性ポリマーを用いて調製可能である。

40

【 0 0 6 4 】

実施例 2 9

ポリマー（50 / 50 ラクチド - コ - グリコリドコポリマー）を熱を使用してまたはしないで攪拌しながら様々な可塑剤中に直接溶解する。この方法を用いて調製した製剤の実施例を特定して下の表6に示している。結果生成した製剤は、粘液またはゲル様のコンシステンシーを有するマトリクスであった。

【表 6】

表6:熱を使用してまたは使用しないでポリマーを
可塑剤と直接混合することにより調製した製剤の説明

ポリマーの種類	可塑剤	製剤の説明
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル (TEC)	ゲル、透明
DL-ポリ乳酸 (DL-PLA; I.V. = 0.58)	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)	ゲル、僅かに濁っている
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	2-ピロリドン	液体、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル および ポリエチレングリコール400 (TEC + PEG 400)	ゲル
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸アセチルトリエチルおよび ポリエチレングリコール400 (ATEC+ PEG 400)	ゲル
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	クエン酸トリエチル (TEC)	ゲル、僅かに黄色
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	N-メチルピロリドン (NMP)	液体、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル (TEC)	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル (TEC)	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	ポリエチレングリコール400 (PEG-400)	粘液、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸アセチルトリエチルおよび N-メチルピロリドン(NMP) (ATEC + NMP)	液体、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル および N-メチルピロリドン(NMP) (TEC + NMP)	液体、透明
DL-ポリ乳酸-コ-グリコール酸 (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	クエン酸トリエチル および 2-ピロリドン	液体、透明

10

20

【0065】

実施例30

OTCを充填した生分解性送達システムを、実施例14に記載の方法により、2種(図15)および3種(図16)の分子量からなるPLGAの組み合わせを用いて調製する。分子量の高い方のポリマー(固有粘度、0.25)の33.3%を、分子量の低い方のポリマー(固有粘度、0.16)と置き換えることにより、薬物放出のわずかな増加が達成されることが図15から明らかである。様々な分子量のポリマーの正しい組成からなる混合物を用いることにより、図16で見られるように、所望されるOTCの制御放出がウズラにおいてピボで達成された。

30

【0066】

本明細書中に挙げられた全ての刊行物、特許、および公開特許は、出典明示であらゆる目的のために全体が本明細書に引用される。好ましい実施態様およびその実施例を参照して本発明は示されているけれども、本発明の範囲はこの示された実施の形態のみに限定されるものではない。当業者には理解されるであろうが、添付の請求の範囲で定義され制限されている本発明の精神と範囲から逸脱することなく、上述の本発明に対して変更および脚色となされることは可能である。

40

【0067】

以上は、主に例示目的で提供されている。本明細書に記載の本発明の動作条件、材料、方法段階および他のパラメーターは、本発明の範囲と精神から逸脱することなく更に様々な方法に変更したり置き換えたりし得ることは当業者には容易に理解されるであろう。例えば本発明で、通常のレシピエントとしてヒトの患者が示されているが、動物に利用することも考慮されている。従って本発明の前述の記載は、限定するものとしてではなくて、単に例示として示されている。

50

【図面の簡単な説明】

- 【図1】揮発性溶媒を使用しない生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法を示す。
- 【図2】生分解性ビヒクルおよび送達システムの調製法を示す。
- 【図3】生分解性ビヒクルおよび送達システムの別の調製法を示す。
- 【図4】様々なポリマー対可塑剤の比が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲストレルの累積量に及ぼす影響を示す。
- 【図5】様々なポリマーの固有粘度が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲストレルの累積量に及ぼす影響を示す。
- 【図6】様々なコポリマー比が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲストレルの累積量に及ぼす影響を示す。
- 【図7】様々な薬物の充填が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基の累積量に及ぼす影響を示す。
- 【図8】様々な可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図9】様々な可塑剤対ポリマーの比が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図10】様々な可塑剤の親水性が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図11】様々なポリマー対可塑剤の比および可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図12】様々なポリマーの分子量が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図13】様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるナルトレキソンに及ぼす影響を示す。
- 【図14】様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリンに及ぼす影響を示す。
- 【図15】様々なポリマーの分子量が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。
- 【図16】図16は、様々なポリマーの分子量がピボで、生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響を示す。

10

20

30

【 図 1 】

FIGURE 1

- 生分解性ポリマー
- ポリ乳酸 (PLA)
 - ポリ乳酸-ε-カプロラクトン (PLGA)
 - ポリアミノ酸
 - ポリヒドロキシ酸類と
 - 吉草酸のコポリマー (PHBV)
 - ポリ-ε-カプロラクトン (PCL)
 - 乳酸とε-カプロラクトンのコポリマー

可塑剤

クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、クエン酸ブチルトリエチルヘキシル、クエン酸-アセチルトリエチルヘキシルといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレンジグリコールジエチルエーテル、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、ジエチレンジグリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、ジプロピレンジグリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N-メチル-2-ピロリドン、2ピロリドン (2-Pyrrol (登録商標))、N-メチル-2-ピロリドン、グリセロール、グリセロール、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、プロピレンジグリコール、グリセロール、イソソルビトール、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコロール、ソルビトール、イソソルビトール、酢酸クロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレンジグリコールメチルエーテル (DPMアセテート)、安息香酸プロピレン、ラウリン酸プロピレンジグリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレンジグリコール、トリ(カプリル/カプリン酸)グリセリル、γ-ブチロラクトン、ポリエチレンジグリコール (PEG)、PEG-6グリセロールモノオレート、PEG-6グリセロールリノレート、PEG-8グリセロールモノオレート、PEG-4グリセロールカプリレート/カプレート、PEG-8グリセロールカプリレート/カプレート、ポリグリセリル-3-オレート、ポリグリセリル-6-オレート、ポリグリセリル-3-オレイン酸ステアレート、PEG-3グリセリルラウレート (Gelucire 44) (登録商標)、PEG-3グリセリルパルミステアレート (Gelucire 50/13 (登録商標))、PEG-3グリセリルステアレート (Gelucire 53/10 (登録商標)) といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル (Gelucires (登録商標))、Labrafils (登録商標) および Labrasol (登録商標)、ペヘン酸グリセリル、パルミチン酸セリル、およびトリステアリン酸グリセリル、パルミステアリン酸グリセリル、およびトリステアリン酸グリセリル (Triacetin (登録商標))、卵黄油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナツ油、ごま油といった植物油または木の油、花、果実、葉、または任意の部分から得た植物油、様々な割合、および親水性もしくは疎水性からなる組み合わせまたは混合における2以上の可塑剤の使用も、本明細書に含まれる。

熱を用いてまたは用いずに攪拌

生分解性の自由流動液、粘液、ゲル、またはペースト (生分解性ビヒクル)

生物活性物質またはBAS

BAS充填型生分解性送達システム

(BAS充填型生分解性送達システムは、自由流動液、粘液、ゲル、またはペーストとなり得、BASはその生分解性送達システム中に溶解しているか懸濁しているかのいずれかである)

【 図 2 】

FIGURE 2

- 生分解性ポリマー
- ポリ乳酸 (PLA)
 - ポリ乳酸-ε-カプロラクトン (PLGA)
 - ポリアミノ酸
 - ポリヒドロキシ酸類と
 - 吉草酸のコポリマー (PHBV)
 - ポリ-ε-カプロラクトン (PCL)
 - 乳酸とε-カプロラクトンのコポリマー

揮発性溶媒

- アセトン
- 酢酸エチル
- クロロホルム
- 酢酸メチル
- 塩化メチレン
- メチルエチルケトン

ポリマーの揮発性溶媒溶液

可塑剤

クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、クエン酸ブチルトリエチルヘキシル、クエン酸-アセチルトリエチルヘキシルといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレンジグリコールジエチルエーテル、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、ジエチレンジグリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、ジプロピレンジグリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N-メチル-2-ピロリドン、2ピロリドン (2-Pyrrol (登録商標))、N-メチル-2-ピロリドン、グリセロール、グリセロール、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、プロピレンジグリコール、グリセロール、イソソルビトール、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコロール、ソルビトール、イソソルビトール、酢酸クロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレンジグリコールメチルエーテル (DPMアセテート)、安息香酸プロピレン、ラウリン酸プロピレンジグリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレンジグリコール、トリ(カプリル/カプリン酸)グリセリル、γ-ブチロラクトン、ポリエチレンジグリコール (PEG)、PEG-6グリセロールモノオレート、PEG-6グリセロールリノレート、PEG-8グリセロールモノオレート、PEG-4グリセロールカプリレート/カプレート、PEG-8グリセロールカプリレート/カプレート、ポリグリセリル-3-オレート、ポリグリセリル-6-オレート、ポリグリセリル-3-オレイン酸ステアレート、PEG-3グリセリルラウレート (Gelucire 44) (登録商標)、PEG-3グリセリルパルミステアレート (Gelucire 50/13 (登録商標))、PEG-3グリセリルステアレート (Gelucire 53/10 (登録商標)) といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル (Gelucires (登録商標))、Labrafils (登録商標) および Labrasol (登録商標)、ペヘン酸グリセリル、パルミチン酸セリル、およびトリステアリン酸グリセリル、パルミステアリン酸グリセリル、およびトリステアリン酸グリセリル (Triacetin (登録商標))、卵黄油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナツ油、ごま油といった植物油または木の油、花、果実、葉、または任意の部分から得た植物油、様々な割合、および親水性もしくは疎水性からなる組み合わせまたは混合における2以上の可塑剤の使用も、本明細書に含まれる。

ポリマー+可塑剤の揮発性溶媒溶液

熱および/または減圧吸引により揮発性溶媒を減圧留去

生分解性の自由流動液、粘液、ゲル、またはペースト (生分解性ビヒクル)

生物活性物質またはBAS

BAS充填型生分解性送達システム

(BAS充填型生分解性送達システムは、自由流動液、粘液、ゲル、またはペーストとなり得、BASはその生分解性送達システム中に溶解しているか懸濁しているかのいずれかである)

【 図 3 】

FIGURE 3

- 生分解性ポリマー
- ポリ乳酸 (PLA)
 - ポリ乳酸-ε-カプロラクトン (PLGA)
 - ポリアミノ酸
 - ポリヒドロキシ酸類と
 - 吉草酸のコポリマー (PHBV)
 - ポリ-ε-カプロラクトン (PCL)
 - 乳酸とε-カプロラクトンのコポリマー

- 揮発性溶媒
- アセトン
 - 酢酸エチル
 - クロロホルム
 - 酢酸メチル
 - 塩化メチレン
 - メチルエチルケトン

ポリマーの揮発性溶媒溶液

可塑剤

クエン酸ジエチル (DEC)、クエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸トリブチル (TBC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、クエン酸ブチルトリエチルヘキシル、クエン酸-アセチルトリエチルヘキシルといったクエン酸塩、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチルといったフタル酸塩、エチレンジグリコールジエチルエーテル、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、ジエチレンジグリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))、プロピレンジグリコールモノメチルエーテル、ジプロピレンジグリコールモノメチルエーテルといったグリコールエーテル、N-メチル-2-ピロリドン、2ピロリドン (2-Pyrrol (登録商標))、N-メチル-2-ピロリドン、グリセロール、グリセロール、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、プロピレンジグリコール、グリセロール、イソソルビトール、オレイン酸エチル、安息香酸ベンジル、グリコロール、ソルビトール、イソソルビトール、酢酸クロース、セバシン酸ジブチルといったセバシン酸塩、酢酸ジプロピレンジグリコールメチルエーテル (DPMアセテート)、安息香酸プロピレン、ラウリン酸プロピレンジグリコール、カプリル酸/カプリン酸プロピレンジグリコール、トリ(カプリル/カプリン酸)グリセリル、γ-ブチロラクトン、ポリエチレンジグリコール (PEG)、PEG-6グリセロールモノオレート、PEG-6グリセロールリノレート、PEG-8グリセロールモノオレート、PEG-4グリセロールカプリレート/カプレート、PEG-8グリセロールカプリレート/カプレート、ポリグリセリル-3-オレート、ポリグリセリル-6-オレート、ポリグリセリル-3-オレイン酸ステアレート、PEG-3グリセリルラウレート (Gelucire 44) (登録商標)、PEG-3グリセリルパルミステアレート (Gelucire 50/13 (登録商標))、PEG-3グリセリルステアレート (Gelucire 53/10 (登録商標)) といったグリセロールと酸および脂肪酸のPEGエステル (Gelucires (登録商標))、Labrafils (登録商標) および Labrasol (登録商標)、ペヘン酸グリセリル、パルミチン酸セリル、およびトリステアリン酸グリセリル、パルミステアリン酸グリセリル、およびトリステアリン酸グリセリル (Triacetin (登録商標))、卵黄油、大豆油、アーモンド油、ひまわり油、ピーナツ油、ごま油といった植物油または木の油、花、果実、葉、または任意の部分から得た植物油、様々な割合、および親水性もしくは疎水性からなる組み合わせまたは混合における2以上の可塑剤の使用も、本明細書に含まれる。

ポリマー+可塑剤の揮発性溶媒溶液

生物活性物質またはBAS

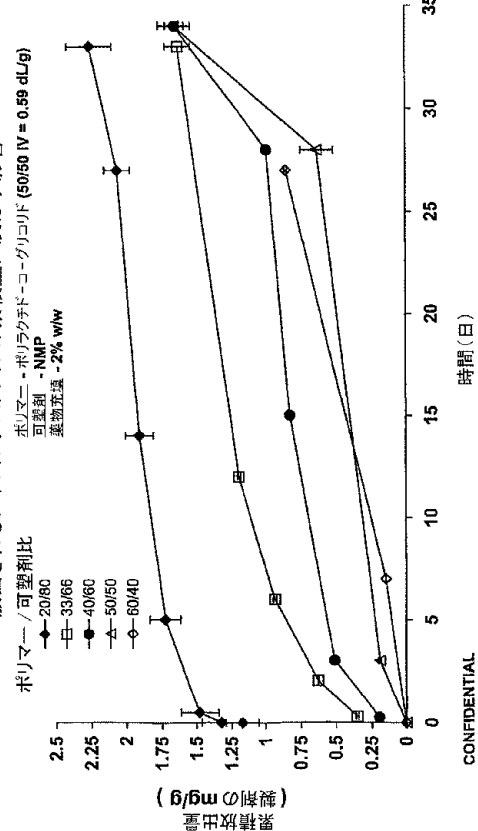
熱および/または減圧吸引により揮発性溶媒を減圧留去

BAS充填型生分解性送達システム

(BAS充填型生分解性送達システムは、自由流動液、粘液、ゲル、またはペーストとなり得、BASはその生分解性送達システム中に溶解しているか懸濁しているかのいずれかである)

【 図 4 】

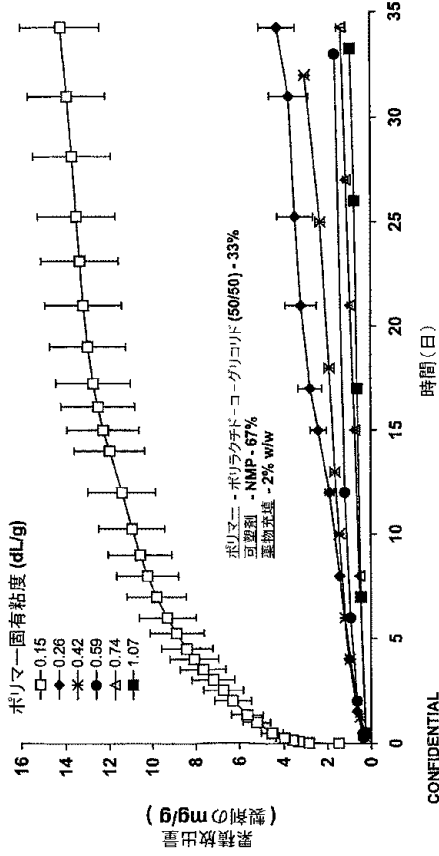
Figure 4 様々なポリマー対可塑剤の比が生分解性送達システムから放出されるレボノルゲステルの薬量に及ぼす影響



CONFIDENTIAL

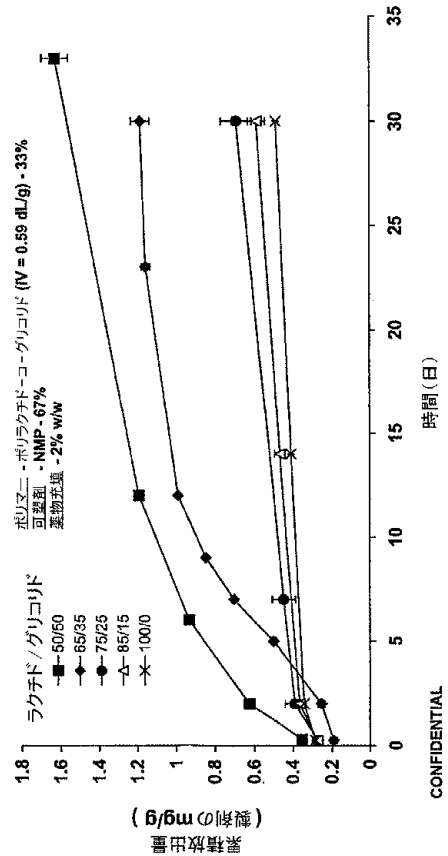
【 図 5 】

Figure 5
様々なポリマーの固有粘度が生分解性送達システムから放出されるレポノルゲスチレルの累積量に及ぼす影響



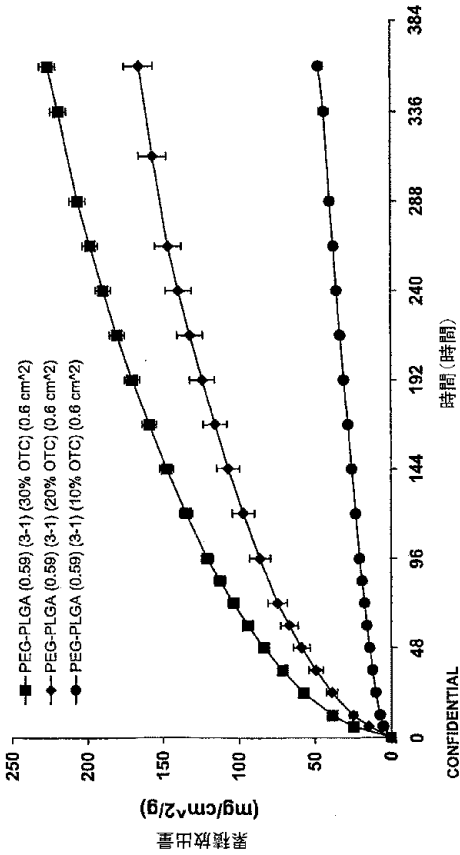
【 図 6 】

Figure 6
様々なコポリマー比が生分解性送達システムから放出されるレポノルゲスチレルの累積量に及ぼす影響



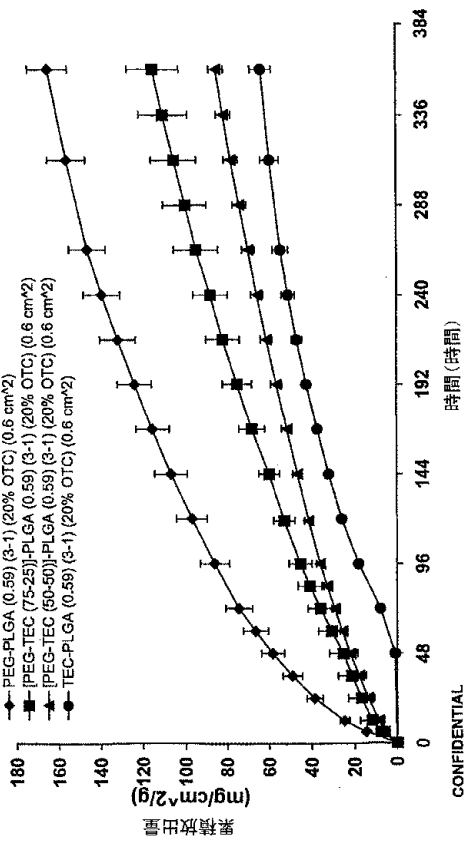
【 図 7 】

Figure 7
様々な薬物の充填が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



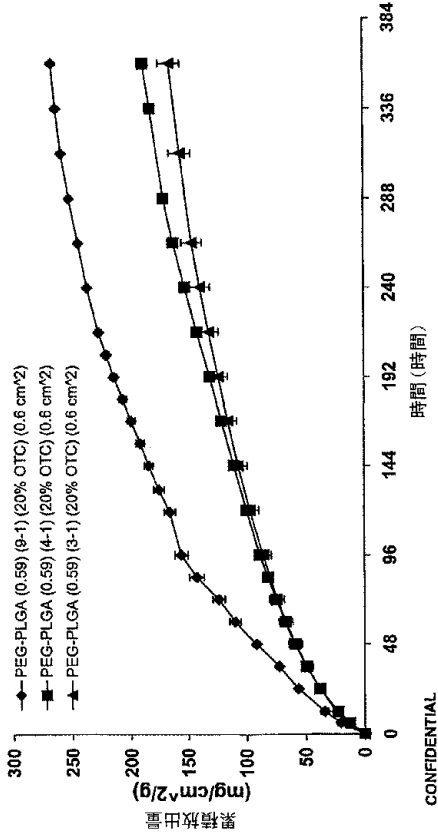
【 図 8 】

Figure 8
様々な可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



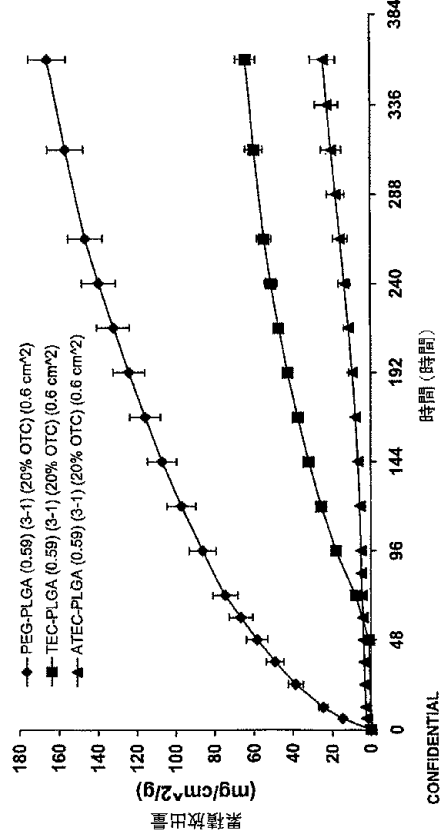
【 図 9 】

Figure 9
様々な可塑剤対ポリマーの比が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



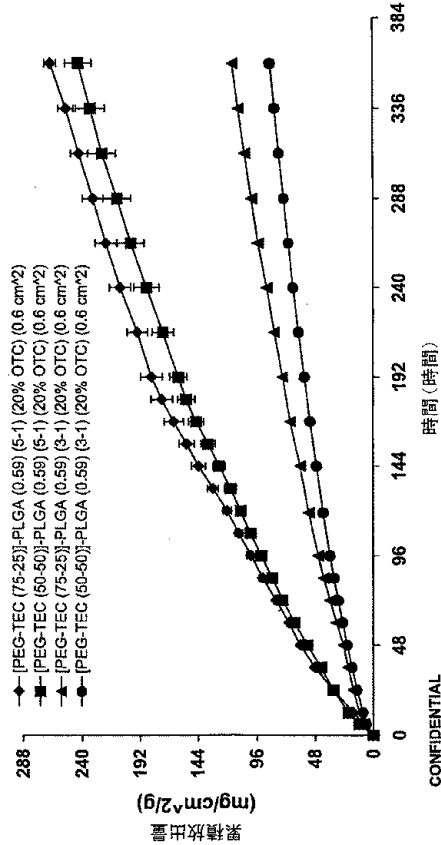
【 図 10 】

Figure 10
様々な可塑剤の親水性が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



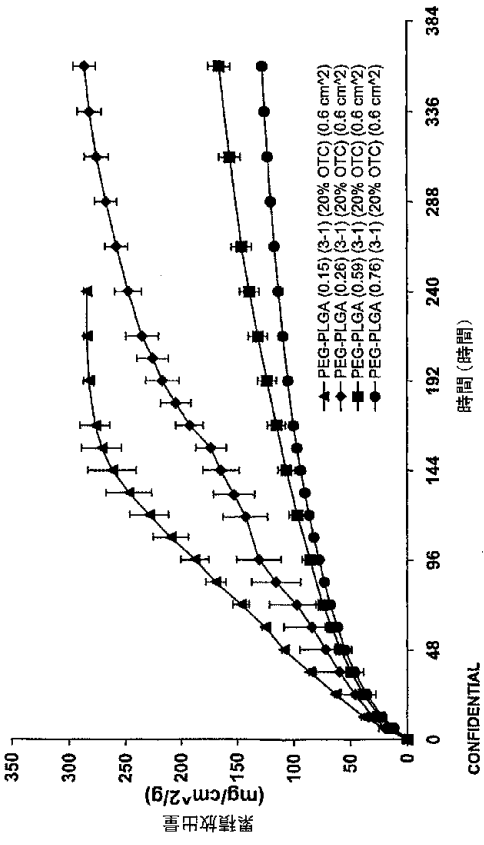
【 図 11 】

Figure 11
様々な可塑剤対ポリマーの比および可塑剤の組成が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



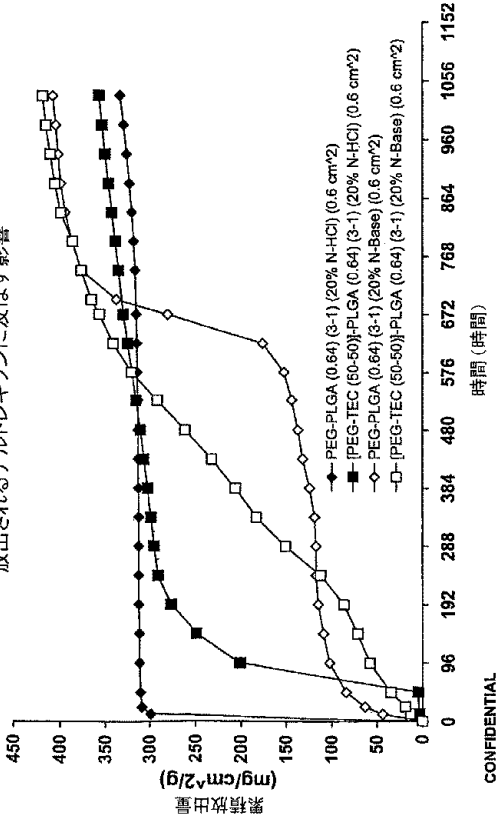
【 図 12 】

Figure 12
様々なポリマーの分子量が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリン塩基に及ぼす影響



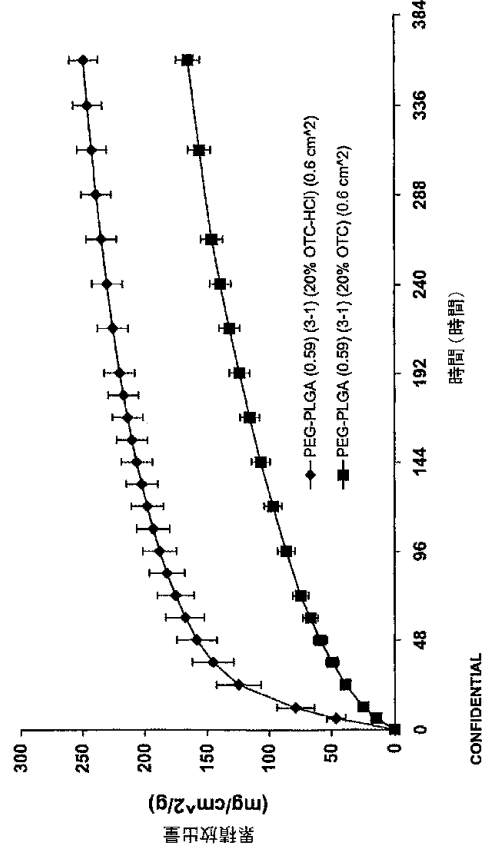
【 図 1 3 】

Figure 13
様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるナルトレキソンに及ぼす影響



【 図 1 4 】

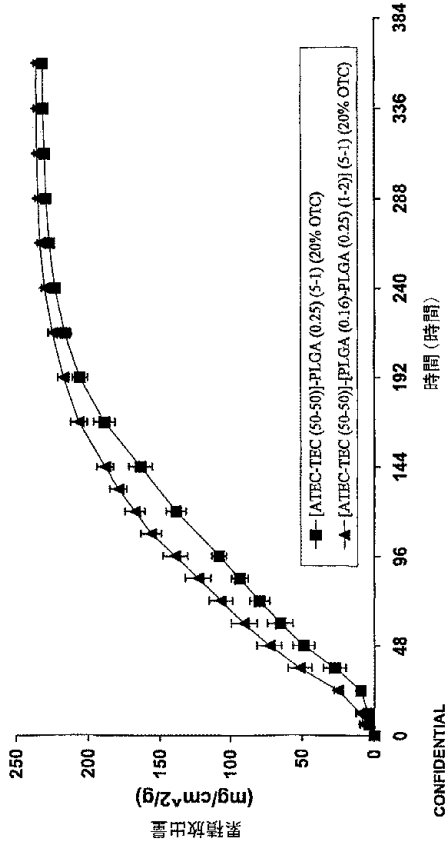
Figure 14
様々な薬物の溶解度が生分解性送達システムから放出されるオキシテトラサイクリンに及ぼす影響



【 図 1 5 】

Figure 15

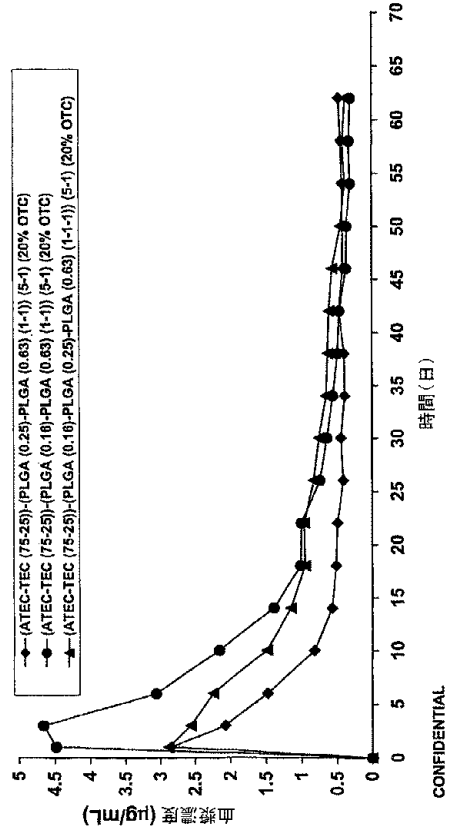
様々な分子量のポリマーからなる組み合わせが生分解性送達システムから放出されるOTC塩基に及ぼす影響



【 図 1 6 】

Figure 16

様々な分子量のポリマーからなる組み合わせがウズラにおいて生分解性送達システムから放出されるOTC塩基に及ぼす影響



【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 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number WO 02/00137 A1

(51) International Patent Classification: A61F 2/00, 13/00, A61K 9/22

(74) Agents: SNYDER, Joseph, R. et al.; Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th Floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/06138

(81) Designated States (national): AR, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RC, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 26 February 2001 (26.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/605,661 28 June 2000 (28.06.2000) US; 694/MTM/2000 25 July 2000 (25.07.2000) IN; 09 1 20871.3 3 August 2000 (03.08.2000) CN

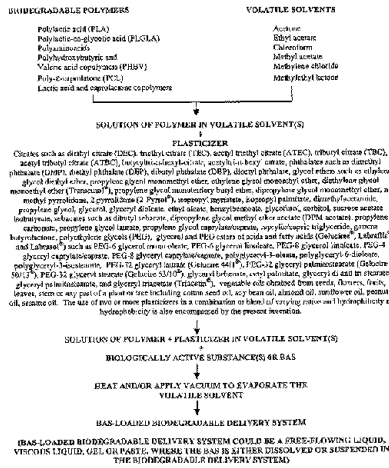
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NF, NG, SN, TD, TG).

(71) Applicant and (72) Inventor: SHUKLA, Atul, J. (US/US); 837 Walnut Bend Road, Corchova, TN 38018 (US).

Published with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: BIODEGRADABLE VEHICLES AND DELIVERY SYSTEMS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES



(57) Abstract: Biodegradable vehicle and delivery systems of physiologically, pharmacologically and biologically active substances (BAS) are provided. The biodegradable vehicles may be prepared by blending biodegradable polymers and plasticizers using a novel solvent evaporation method. This method involves dissolving the biodegradable polymer or copolymer and a plasticizer or mixtures of plasticizers into a volatile solvent or mixtures of volatile solvents. The volatile solvent is then removed using vacuum or at an elevated temperature or using a combination of both vacuum and elevated temperature. The biodegradable vehicle can be used as filler or spacer in the body. Biologically active substances (BAS) can be added to the biodegradable vehicle at any step during or after preparing the biodegradable vehicle, or just prior to using the biodegradable delivery system. This biodegradable delivery system provides controlled release of the BAS over the desired period of time. The biodegradable vehicle or BAS-loaded biodegradable delivery system can be injected, implanted, smeared or applied in vivo in an animal, bird or human.

WO 02/00137 A1

WO 02/00137 A1



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 02/00137

PCT/US01/06138

**BIODEGRADABLE VEHICLES AND DELIVERY SYSTEMS OF
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to U.S. Patent Application 09/605,661, filed
5 June 28, 2000, the teachings of which are incorporated herein by reference in their entirety
for all purposes.

FIELD OF THE INVENTION

Biodegradable vehicles and delivery systems, which can be mixed with one or
10 more physiologically, pharmacologically and biologically active substance(s) (BAS), are
provided. The biodegradable vehicle (without any BAS-loading) can be used as a
biodegradable filler or spacer to fill in cavities or body tissues in animals, birds and humans.
The biodegradable vehicle can be mixed with one or more BAS. The delivery systems
loaded with BAS can be used to control the release of the BAS from the delivery system for a
15 prolonged period of time. The consistency and rheology, hydrophilicity and hydrophobicity,
and in vivo degradation rates of the biodegradable vehicles and BAS loaded delivery systems
are controlled by modulating the types of polymers or copolymers, molecular weight of
polymers and copolymers, copolymer ratios, and ratios of blends of polymers or copolymers
with different molecular weights or different hydrophilicity or hydrophobicity, types of
20 plasticizers, concentration of plasticizers, ratios of two or more plasticizers used in
combination. The release characteristics of the BAS from the biodegradable delivery system
are also controlled by the above-mentioned factors. The present invention also provides
methods for preparing these biodegradable vehicles and delivery systems.

25 **BACKGROUND OF THE INVENTION**

The term biodegradable polymers refer to those polymers, which are slowly
converted to nontoxic degradation products in the body. Examples include homopolymers
and copolymers of polylactic acid or polylactide (PLA), polyglycolic acid or polyglycolide,
polycaprolactone (PCL), polyanhydrides, polyphosphoesters, polyorthoesters,
30 polyaminoacids, pseudopolyaminoacids, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates,
polyphosphazenes, polyalkylcyanoacrylates, polydioxanone, poly(ϵ -decaloactone),

WO 02/00137

PCT/US01/06138

poly(glycolide-co-trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), poly(ester-amides). Some of these polymers and their copolymers have been studied extensively for biomedical applications such as sutures, staples and mesh for wound closure, fracture
5 fixation, bone augmentation and ligament reconstruction in orthopedics, ligation clips and vascular grafts in cardiovascular surgery, and dental repairs (Barrows T. Degradable implant materials: a review of synthetic absorbable polymers and their applications. Clinical materials., 1:233-257, 1986). They have also been used to prepare biodegradable drug delivery systems capable of releasing the drug or a biologically active substance over the
10 desired length of time.

The advantages of using biodegradable polymers in biodegradable delivery systems of BAS are: ready availability of polymers, polymers used are nontoxic, biocompatible and biodegradable, facile predictability of biodegradation rates of the polymers, ease of modification of the degradation characteristics of the polymers, regulatory
15 approval of some of the commonly used biodegradable polymers, ease of fabrication of the polymers into various types of devices and the possibility of controlling the release of BAS by polymers over the desired length of time.

Release of BAS from a polymeric delivery system depends on the physicochemical characteristics of the BAS molecule, polymer and other excipients, and the
20 dosage form. The important factors governing BAS release characteristics from the delivery systems prepared with biodegradable polymers are polymer molecular weight, copolymer ratio, polymer hydrophilicity or lipophilicity, percentage of various polymers in a blend consisting of polymers with varying molecular weights or copolymer ratios, hydrophilicity or hydrophilicity of the plasticizer, percentage of various hydrophilic and hydrophilic plasticizers
25 in a blend of varying types of plasticizers, degree of plasticization, particle size and percentage of BAS-loading, hydrophilicity or lipophilicity of the incorporated BAS, solubility of the BAS in both the delivery system and in the biological fluids, physical form of the formulation (i.e. liquid, gel or paste), and the method of preparation of the delivery system.

30 Several types of BAS delivery systems have been prepared from biodegradable polymers. These include microparticles such as microspheres and microcapsules (Schindler A, Jeffcoat R, Kimmel GJ, Pitt CG, Wall ME and Zwelinger R., in: Contemporary Topics in Polymer Science, Pearce EM and Schaeffgen JR, eds., Vol. 2, Plenum Publishing Corporation, New York, pp. 251-289, 1977; Mason NS, Gupta DVS,

WO 02/00137

PCT/US01/06138

- Keller, DW, Youngquist RS, and Sparks RF. Biomedical applications of microencapsulation, (Lim F, ed.), CRC Press Inc., Florida, pp. 75-84, 1984; Hanigan SE, McCarthy DA, Reuning R and Thies C., *Midl. Macromol. Monograph*, 5:91-100, 1978.; Sanders LM, Burns R, Bitale K and Hoffman P., Clinical performance of nafcillin controlled release injectable: influence of formulation parameters on release kinetics and duration of efficacy., *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release and Bioactive Materials*, 15:62-63, 1988; Mathiowitz E, Leong K and Langer R., Macromolecular drug release from bioerodible polyanhydride microspheres, in: *Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Peppas N and Hahuska R, eds., pp. 183, 1985),
- 5 of formulation parameters on release kinetics and duration of efficacy., *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release and Bioactive Materials*, 15:62-63, 1988; Mathiowitz E, Leong K and Langer R., Macromolecular drug release from bioerodible polyanhydride microspheres, in: *Proceedings of the 12th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Peppas N and Hahuska R, eds., pp. 183, 1985),
- 10 films (Jackanicz TM, Nash HA, Wise DL and Gregory JB. Polylactic acid as a biodegradable carrier for contraceptive steroids., *Contraception*, 8:227-233, 1973.; Woodland JHR, Yolles S, Blake AB, Helrich M and Meyer FJ. Long-acting delivery systems for narcotic antagonist. I. *J. Med. Chem.*, 16:897-901, 1973), fibers (Eenink MJD, Maassen GCT, Sam AP, Geelen JAA, van Lieshout JBJM, Olijslager J, de Nijs H, and de Jager E. Development of a new
- 15 long-acting contraceptive subdermal implant releasing 3-ketodesogestrel., *Proceedings of the 15th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Controlled Release Society, Lincolnshire, Illinois, pp.402-403, 1988), capsules (Sidman KR, Schwoppe AD, Steber WD, Rudolph SE, Paulin SB. Biodegradable, implantable sustained release systems based on glutamic acid copolymers. *J. Membr. Sci.*, 7:277-291, 1980; Pitt CG,
- 20 Gratzl MM, Jeffcoat MA, Zweidinger R and Schindler A. Sustained drug delivery systems II: Factors affecting release rates from poly-ε-caprolactone and related biodegradable polyesters., *J. Pharm. Sci.*, 68(12):1534-1538, 1979), discs (Cowsar DR, Dunn RL., Biodegradable and non-biodegradable fibrous delivery systems, in: *Long acting Contraceptive Delivery Systems*, Zatzuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD and Sciarra JJ, eds.,
- 25 Harper & Row, Publishers, Philadelphia, pp.145-148, 1984), wafers (Brem et al., *J. Neurosurgery*, 74:441-446, 1991) and solutions (Dunn et al., U.S. Patents 4,938,763; 5,324,519; 5,324,520; 5,278,201; 5,340,849; 5,368,859; 5,660,849; 5,632,727; 5,599,552; 5,487,897). All of these, with the exception of microparticles need to be surgically
- 30 the other hand, can be easily injected. However, there are several inherent disadvantages of microparticles. These include the need for reconstitution before injection, the inability to remove the dose once it is injected, and the relatively complicated manufacturing procedure.

}

}

WO 02/00137

PCT/US01/06138

In addition, all the drug delivery systems described in the aforementioned section contains at least one BAS, which is incorporated into the drug delivery system during the manufacturing of the dosage form. It is often difficult (if not impossible) to individualize BAS dosing (or change the BAS-loading) in these drug delivery systems. Also, there exists a possibility where a certain percentage of BAS often degrades because of its exposure to the solvents, chemicals or other harsh manufacturing conditions during the preparation of the drug delivery system or during storage of the finished product.

Therefore, there clearly exists a need for developing easily injectable, implantable, smearable or applicable biodegradable vehicles and BAS-loaded biodegradable delivery systems such as free-flowing or viscous liquids, gels, and pastes, prepared from biodegradable polymers using alternative methods. Moreover, there is also a need for developing a more versatile delivery vehicle where the type of BAS and the dose of BAS can be tailored (to individualize BAS dosing) just prior to its use. The stability of the BAS can also be enhanced in such a delivery system where the BAS is loaded into the vehicle just prior to use.

SUMMARY OF THE INVENTION

In certain aspects, the present invention relates to compositions and methods of preparing biodegradable vehicles and delivery systems. The present invention also provides compositions of biodegradable vehicles and BAS-loaded delivery systems, and the process of blending one or more BAS with the biodegradable vehicles. The biodegradable vehicles can be used as biodegradable fillers or spacers (e.g., an artificial tissue) to fill in cavities or body tissues in animals, birds and humans. One or more biologically active substances (BAS) can be loaded into the biodegradable vehicle to prepare the biodegradable delivery system, which can be used to control the release of the BAS over a desired period of time.

In one aspect, the present invention provides a biodegradable vehicle comprising at least one biodegradable polymer having at least one plasticizer. Preferably, the plasticizer is capable of modulating the consistency, the hydrophobicity, hydrophilicity and degradation characteristics of the biodegradable vehicle. The biodegradable vehicle preferably has at least one biologically active substance mixed therewith. The biodegradable polymer or blends thereof is/are capable of modulating the degradation kinetics of the biodegradable vehicle and in certain instances, the consistency, the hydrophobicity and the

WO 02/00137

PCT/US01/06138

hydrophilicity of the biodegradable vehicle as well. The plasticizer or blends thereof are also capable of modulating the degradation kinetics, the consistency, the hydrophilicity and the hydrophobicity of the biodegradable vehicle as well.

In another aspect, the present invention provides a biodegradable delivery system comprising: (a) at least one biodegradable polymer, the polymer selected from polyesters, polyorthoesters, polylactides, polyglycolides, polycaprolactones, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyamides and polyanhydrides; and (b) at least two plasticizers, one of the plasticizers being hydrophilic and the other of the plasticizers being hydrophobic; and (c) at least one biologically active substance.

The method of manufacturing the biodegradable vehicles described in the present invention involves dissolving one or more biodegradable polymers and one or more plasticizers in a volatile solvent or mixture of volatile solvents. The volatile solvent or mixture of volatile solvents is/are then removed using vacuum or evaporated at an elevated temperature, or removed using both vacuum and elevated temperature. The resulting biodegradable vehicles can be free flowing or viscous liquids, gels or pastes. This method is particularly suited when polymers of high molecular weights are used to prepare the vehicles or BAS delivery system, or when a high consistency of the biodegradable vehicle or BAS delivery system, is desired. Alternatively, one or more biodegradable polymers can be directly dissolved in one or more plasticizers by stirring the mixture with or without the use of heat. This method is particularly suited when polymers of low molecular weights are used to prepare the biodegradable vehicles or BAS delivery system, or when a low consistency or BAS delivery system is desired.

In order to prepare a BAS-loaded delivery system, the BAS can be loaded into the biodegradable vehicle in any physical form (i.e. solid, liquid, gel or paste, where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or mixtures of plasticizers, volatile solvents or mixture of volatile solvents or mixtures of volatile solvents and plasticizers) at any step during the manufacturing process of biodegradable delivery systems before the volatile solvent is completely removed. The BAS-loaded delivery system can also be manufactured by loading the BAS soon after the biodegradable vehicle is prepared, or blending the BAS to the biodegradable vehicle just prior to the use of the BAS-loaded biodegradable delivery system. Mixing of the BAS with the biodegradable vehicle can be accomplished by simply stirring the mixture with a stirring device, or by triturating the mixture or employing an ointment mill or a suitable device or apparatus or equipment that can be used for blending/mixing. When the BAS is blended with the biodegradable vehicle just prior to use, it

WO 02/00137

PCT/US01/06138

could be stored in a separate container in a solid state, liquid state (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers), or gel or paste (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers). Alternatively, a device, which resembles two syringes or syringe-like devices (e.g. pumps in which materials can be mixed by depressing a trigger-like device) attached together with a removable partition or a valve assembly can also be used to uniformly mix the BAS with the biodegradable vehicle. The BAS is loaded in one syringe or compartment and the biodegradable vehicle is loaded in the other compartment. A removable partition or a valve, which will allow the contents of the two compartments to be mixed uniformly, separates the two compartments. The mixing process is performed in order to dissolve or uniformly suspend the BAS particles in the biodegradable vehicle. The resulting BAS-loaded biodegradable delivery systems can be free flowing or viscous liquids, gels or pastes. In order to prepare a BAS-loaded delivery system just prior to use, the BAS and the biodegradable vehicle can be packaged in two separate containers as a kit. The vehicle and the BAS can then be blended together by the aforementioned methods.

The biodegradable vehicles or BAS-loaded biodegradable delivery systems could be sterilized in the final package by an appropriate technique such as irradiation sterilization technique. Alternatively, the biodegradable vehicles or BAS-loaded biodegradable delivery systems can be prepared from pre-sterilized components in an aseptic environment. Sterilization of the solvents and plasticizers used in the manufacturing process could be accomplished by an appropriate sterilization technique such as filtration, autoclaving or irradiation. The polymer and the BAS used to prepare the biodegradable vehicles and the BAS-loaded biodegradable delivery systems could also be sterilized by an appropriate sterilizing technique.

Advantages of the biodegradable vehicles described in the present invention include the ease of manufacturing, injection, implantation, and application, ease of control over the consistency or rheology and hydrophilicity or hydrophobicity of the biodegradable vehicle, flexibility of tailoring in vivo degradation kinetics of the vehicles, tailoring the dose of the BAS in the biodegradable delivery systems by blending the requisite amount of BAS with the biodegradable vehicle, and enhancing stability of the BAS, especially when it is blended with the biodegradable vehicle just prior to its use. A major reason for the enhanced stability of the BAS is that the BAS is not subjected to exposure to solvents, chemicals or the harsh processing conditions especially during the manufacture of the biodegradable vehicle.

6

WO 02/00137

PCT/US01/06138

Moreover, if the BAS is stored in an appropriate separate container, it does not come in contact with the biodegradable vehicle until it is blended with the vehicle.

Advantages of biodegradable delivery systems of the present invention include ease of manufacturing, injection, implantation, and application, ease of control over the consistency or rheology and hydrophilicity or hydrophobicity of the biodegradable delivery systems, ease of incorporation of BAS into the delivery systems, facile tailoring of the release of BAS from the biodegradable delivery systems, and control of in vivo biodegradation rates of biodegradable delivery systems.

The biodegradable vehicles without blending any BAS may be used as a tissue or cavity fillers or spacers in the body, whereas the biodegradable vehicles loaded with BAS may be used for the treatment of a variety of diseases and pathological conditions.

The final composition with or without the BAS may be injected, implanted, smeared or applied directly in animals, birds and humans.

In still yet another embodiment, the present invention provides a kit comprising a) a biodegradable vehicle; and b) a BAS. In certain aspects, the BAS is blended with the biodegradable vehicle just prior to use. In certain aspects, the BAS is stored in a separate container in a solid state, liquid state (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers), or gel or paste (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers). Alternatively, a device, which resembles two syringes or syringe-like devices (e.g. pumps in which materials can be mixed by depressing a trigger-like device) attached together with a removable partition or a valve assembly can also be used to uniformly mix the BAS with the biodegradable vehicle.

Further embodiments and advantages will become more apparent when read with the detailed descriptions and figures that follow.

25

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows a method of preparing a biodegradable vehicle and delivery systems without the use of volatile solvents.

Figure 2 shows a method of preparing a biodegradable vehicle and delivery systems.

Figure 3 shows an alternate method of preparing biodegradable delivery systems.

7

11

WO 02/00137

PCT/US01/06138

Figure 4 describes the effect of varying polymer to plasticizer ratios on cumulative amount of levonorgestrel released from biodegradable delivery systems.

Figure 5 describes the effect of varying polymer inherent viscosity on cumulative amount of levonorgestrel released from biodegradable delivery systems.

5 Figure 6 describes the effect of varying copolymer ratios on cumulative amount of levonorgestrel released from biodegradable delivery systems.

Figure 7 describes the effect of varying drug loadings on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

10 Figure 8 describes the effect of varying plasticizer compositions on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

Figure 9 describes the effect of varying plasticizer to polymer ratios on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

Figure 10 describes the effect of varying hydrophilicity of plasticizers on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

15 Figure 11 describes the effect of varying polymer to plasticizer ratios and plasticizer compositions on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

Figure 12 describes the effect of varying polymer molecular weights on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

20 Figure 13 describes the effect of varying drug solubility on naltrexone released from biodegradable delivery systems.

Figure 14 describes the effect of varying solubility of drug on oxytetracycline released from biodegradable delivery systems.

25 Figure 15 describes the effect of varying polymer molecular weights on oxytetracycline base released from biodegradable delivery systems.

Figure 16 describes the effect of varying polymer molecular weights on in vivo release of oxytetracycline base from biodegradable delivery systems.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30 In certain embodiments, the present invention relates to compositions of biodegradable vehicles and BAS-loaded delivery systems comprising at least one polymer and at least one plasticizer. The delivery system of the present invention may also comprise

g

WO 02/00137

PCT/US01/06138

of at least one biologically active substance (BAS). It also relates to the method of preparing biodegradable vehicles and delivery systems loaded with BAS.

According to the present invention, the term polymer includes oligomer, homopolymer, copolymer and terpolymer. Biodegradable polymers are used in this invention because they form matrices that can control the release of BAS over a desired length of time, can degrade in vivo into non-toxic degradation products, and are available in varying physicochemical properties including varying hydrophilicity and hydrophobicity, varying molecular weights, varying crystallinity and amorphous states, and varying copolymer ratios.

In the present invention, plasticizers are used in varying ratios to convert a polymer in a solid state to a biodegradable vehicle or delivery system of varying consistency such as a free flowing or a viscous liquid, a gel or a paste. Plasticizers are chemicals added to polymers to improve their flow, and therefore their processibility (Billmeyer, F., Jr. Textbook of Polymer Science, John Wiley and Sons, New York, 1984, p. 472). This is achieved by lowering their glass transition temperature (a temperature at which a glassy polymer becomes rubbery on heating and a rubbery polymer reverts to a glassy one on cooling), thus achieving a change in properties. A plasticizer can only plasticize a polymer when the molecules of the plasticizer can interact with the molecules of the polymer. Hence, the plasticizers act like lubricants between the polymer chains, facilitating slippage of chain past chain under stress and extending the temperature range for segmental rotation to lower temperatures (Martin, A., Physical Pharmacy, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, p. 588). The degree or extent of plasticization of a polymer will depend on the type and amount of plasticizer blended with the polymer. For example, higher the concentration of the plasticizer, greater the extent of plasticization or flexibility of the polymer. If a plasticizer and a polymer are fully compatible with each other, then depending on the concentration of the plasticizer blended with the polymer, it is possible to obtain a polymer matrix of varying consistency or rheology such as a free-flowing or viscous liquid, gel or paste. Moreover, since plasticizers are available with varying physicochemical properties, including varying hydrophilicity and lipophilicity, it is possible to blend an appropriate plasticizer at a desired concentration with a selected compatible polymer such that the resulting biodegradable vehicle or BAS-loaded biodegradable delivery system has the tailored physicochemical characteristics, including varying hydrophilicity and lipophilicity, and consistency. The present invention also includes formulations wherein two or more plasticizers are used in a combination or blend of varying ratios. The present invention also includes formulations wherein two or more polymers or

WO 02/00137

PCT/US01/06138

copolymers with varying copolymer ratios or molecular weights are used in a combination or blend of varying ratios.

Methods of preparing the biodegradable vehicles and delivery systems of the present invention involve dissolving at least one biodegradable polymer in a volatile solvent or a mixture of solvents. At least one plasticizer is added to the resulting polymer solution. The volatile solvent is evaporated using vacuum or removed at an elevated temperature, or evaporated using a combination of both vacuum and elevated temperature. The resulting biodegradable vehicles and delivery systems could be in the form of either free-flowing or viscous liquids, gels or pastes. This method is particularly suited when polymers of high molecular weights are used to prepare the vehicles or BAS delivery system, or when a high consistency of the biodegradable vehicle or BAS delivery system, is desired. Alternatively, one or more biodegradable polymers can be directly dissolved in one or more plasticizers by stirring the mixture with or without the use of heat. This method is particularly suited when polymers of low molecular weights are used to prepare the biodegradable vehicles or BAS delivery system, or when a low consistency or BAS delivery system is desired.

Polymers suitable for preparing the biodegradable delivery systems of the present invention include, but are not limited to, homopolymers and/or copolymers of polycarbonates, polyorthoesters, polyphosphoesters, polyanhydrides, polyaminoacids, pseudopolyamino acids, polyamides, polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes, polydioxanone, poly(ϵ -decalactone), poly(glycolide-co-trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), and poly(ester-amides). In a preferred embodiment, polymers include polylactic acid or polylactide (PLA) and its copolymers, polyglycolic acid or polyglycolide and its copolymers, polycaprolactone (PCL) and its copolymers, polyhydroxybutyrates and their copolymers, and polyhydroxyvalerates and polydioxanone and their copolymers. A mixture of polymers with different molecular weights or different types, or copolymer ratios may be used to tailor physicochemical properties, the degradation characteristics of the biodegradable vehicles and the delivery systems or the release characteristics of BAS from the biodegradable delivery systems, or both.

Solvents used to dissolve the polymer for the preparation of biodegradable delivery system of the present invention include, but are not limited to, ketones, ethers, alcohols, amides, and chlorinated solvents. Preferred solvents are acetone, ethyl acetate,

WO 02/00137

PCT/US01/06138

methyl acetate, methyl ethyl ketone, chloroform, methylene chloride, isopropanol, ethyl alcohol, ethyl ether, methyl ethyl ether, hexafluoroisopropanol, tetrahydrofuran, and hexafluoroacetone sesquihydrate. A mixture of volatile solvents may also be used to create a suitable mixture, which can dissolve both the polymer and the plasticizer.

5 Plasticizers used for the preparation of biodegradable delivery system of the present invention include, but are not limited to, citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyltri-n-hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl
10 phthalate, glycol ethers such as ethylene glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monotertiary butyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]), isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol, glyceryl dioleate, ethyl oleate,
15 benzylbenzoate, glycofrol, sorbitol, sucrose acetate isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol caprylate/caprate, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree such as cotton seed oil, soy bean oil, almond oil, sunflower oil,
20 peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate, PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate, polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl palmitostearate (Gelucire
25 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl triacetate (Triacclin[®]). The use of two or more plasticizers in a combination or blend of varying ratios is also encompassed by the present invention.

30 In order to prepare a BAS-loaded delivery system, the BAS can be loaded in any physical form (i.e. solid, liquid, gel or paste, where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or mixtures of plasticizers, volatile solvents or mixture of volatile solvents or mixtures of volatile solvents and plasticizers) at any step during the manufacturing process of biodegradable delivery systems before the volatile solvent is completely removed. It can also be manufactured by loading the BAS soon after the biodegradable vehicle is prepared, or

WO 02/00137

PCT/US01/06138

blending the BAS to the biodegradable vehicle just prior to the use of the BAS-loaded biodegradable delivery system. Mixing the BAS with the biodegradable vehicle can be accomplished by simply stirring the mixture with a stirring device, or by triturating the mixture or employing an ointment mill or a suitable device or apparatus or equipment that can be used for blending/mixing. When the BAS is blended with the biodegradable vehicle just prior to use, it could be stored in a separate container in a solid state, liquid state (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers), or gel or paste (where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or blends of plasticizers). Alternatively, a device, which resembles two syringes or syringe-like devices (e.g. pumps in which materials can be mixed by depressing a trigger-like device) attached together with a removable partition or a valve assembly can also be used to uniformly mix the BAS with the biodegradable vehicle. The BAS is loaded in one syringe or compartment and the biodegradable vehicle is loaded in the other compartment. A removable partition or a valve, which will allow the contents of the two compartments to be mixed uniformly, separates the two compartments. The mixing process is performed in order to dissolve or uniformly suspend the BAS particles in the biodegradable vehicle. The resulting BAS-loaded biodegradable delivery systems can be free flowing or viscous liquids, gels or pastes. In order to prepare a BAS-loaded delivery system just prior to use, the BAS and the biodegradable vehicle can be packaged in two separate containers as a kit. The vehicle and the BAS can then be blended together by the aforementioned methods.

The procedure for preparing a biodegradable vehicle first, loading the BAS soon after the biodegradable vehicle is prepared, or blending the BAS to the biodegradable vehicle just prior to the use of the BAS-loaded biodegradable delivery system is shown in Figures 1 and 2.

The procedure of loading BAS before removing the volatile solvent or mixture of volatile solvents to prepare biodegradable delivery systems is shown in Figure 2. However, the method of addition of the BAS is not limited to that shown in Figure 2, since the BAS can be loaded in any physical form (i.e. solid, liquid, gel or paste, where the BAS is dissolved or suspended in the plasticizer or mixtures of plasticizers, volatile solvents or mixture of volatile solvents or mixtures of volatile solvents and plasticizers, at any step during the manufacturing process, before the volatile solvent is completely removed.

The resulting BAS-loaded biodegradable delivery systems can be free flowing or viscous liquids, gels or pastes, wherein the BAS can be dissolved or suspended.

12

WO 02/00137

PCT/US01/06138

Examples of BAS include, but are not limited to, steroids, hormones, antipsychotic agents, agents that act on the central nervous system (CNS - agents), narcotic agonists and antagonists, fertility regulating agents, antibodies and antigens, anesthetics, analgesics, antibiotics, antiviral agents, antineoplastic agents, antifungal agents, cavity and infection preventing agents, cardiovascular agents, angiogenic and antiangiogenic agents, 5 anti-inflammatory agents, immunomodulators, vasodilators, bronchodilators, alkaloids, peptides and proteins, vaccines, live or killed bacteria and viruses, agents or extracts derived from whole or parts of plants, trees, flowers, fruits, buds, seeds, leaves, barks, stem, roots, and animal tissues, growth promoting agents, soft and hard tissues, growth factors, human 10 growth factor, human growth hormone, FGF, erythropoietin, Nupagen, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), cells, tissues such as bones or agents derived there from, bone growth promoting agents such as calcium phosphates, calcium sulfate and hydroxyapatites, whole viable cells and cell-lines, genes, nucleic acid, antisense, deoxyribonucleic acid (DNA), DNA fragments, ribonucleic acid (RNA), RNA fragments, and biological tissues 15 such as islets of Langerhans and pancreas, insulin, vitamin and mineral supplements, iron, chelating agents, coagulants, anticoagulants, and the like.

In certain aspects, the bioactive agents include anticancer agents such as taxol, carmustine, interleukin 2, interferon, growth hormones such as human growth hormone, somatotropin hormone, antipsychotic agents such as risperidone, antibiotics such as 20 gentamicin, tetracycline, oxytetracycline, topical anesthetic agents such as benzocaine, chlorprocaine, cocaine, procaine, propoxycaine tetracaine, depravaine, bupivacaine, clidocaine, levobupivacaine, lidocaine, mepivacaine, prilocaine, propofol and ropivacaine, analgesic agents such as morphine, oxycodone, fentanyl, sufentanyl, butorphanol, narcotic antagonists such as naloxone, nalorphine, naloxone, nalmeferne, growth promotive 25 agents such as TGF alpha and TGF beta, bone morphogenic peptides and proteins and calcium salts such as calcium sulfate, calcium phosphate, and anti-inflammatory agents such as dichlofenac. In one preferred aspect, the present invention provides a biodegradable vehicle comprising oxytetracycline for veterinary use.

In certain other embodiments, the biologically active agents include, but are 30 not limited to, steroids such as proglanidins, estrogens, androgens, and progestins; ophthalmics such as lubricants and anti-glaucoma; antibiotics such as quinolones; saliva substitutes, sedative/hypnotics such as benzodiazepines and barbituates; wound care such as growth factors (EPO, FGF, G-CSF); antiparasitics (worms, malaria); anticonvulsants, muscle relaxants, nucleoside analogs, osteoporosis preparations (supplement bone growth),

WO 02/00137

PCT/US01/06138

antiparkinsonian agents, antibiotics such as cephalosporins, aminoglycosides and sulfonamides, oxytocic agents and prostaglandins.

Those of skill in the art will know of other biological agents useful in the practice of the present invention.

5 The physical form (i.e. liquids, gels or pastes), consistency or rheology, hydrophilicity or hydrophobicity, in vivo duration of stay of the biodegradable vehicles or delivery systems, in vivo biodegradation rate of biodegradable vehicles or delivery systems, and BAS release characteristics from BAS-loaded biodegradable delivery systems depend on a number of factors. These include: type of polymer or copolymer, hydrophilicity or
10 lipophilicity of polymer or copolymer, concentration of polymer or copolymer, molecular weight of polymer or copolymer, copolymer ratios, combination of polymers or copolymers with different molecular weights, combination of copolymer with varying copolymer ratios, combination of different types of polymer with varying crystallinity, hydrophilicity or hydrophobicity, type of plasticizer, hydrophilicity or lipophilicity of plasticizer, concentration
15 of plasticizer (polymer or copolymer to plasticizer/plasticizers ratios), combination of plasticizers, type of BAS, loading of BAS, hydrophilicity or lipophilicity of BAS, molecular weight of BAS. In addition, the physicochemical interactions between the polymer, plasticizer and BAS also affect the above-mentioned properties of biodegradable vehicles and delivery systems.

20 For example, using the present invention, it is possible to tailor the release of a BAS (with specific physicochemical properties and the desired in vivo concentration), for the desired length time. This is achieved by blending an appropriately selected polymer or polymers with an appropriately selected plasticizer or mixtures of plasticizers. Besides controlling the release characteristics of the BAS from the delivery system described in the
25 present invention, a blend of the appropriate polymer or polymers and plasticizer also controls the consistency or rheology of the delivery system.

It is also possible to extend the in vivo duration of stay of the biodegradable vehicle or delivery system by selecting a higher molecular weight or highly hydrophobic polymer, since polymers with higher molecular weights or high hydrophobicity generally
30 degrade slowly in the body. Furthermore, it is possible to modify the degradation kinetics of the biodegradable vehicle or delivery system, or obtain pulsatile or intermittently fluctuating delivery of the BAS from the BAS-loaded delivery systems by combining polymers of different molecular weights (e.g. low, intermediate and high molecular weights or low and high molecular weights or low and medium molecular weights or medium and high

WO 02/00137

PCT/US01/06138

molecular weights), whereby the low molecular weight polymer in the biodegradable vehicle may degrade at a much faster rate than the rest of the polymer in the blend. Alternatively, using blends of copolymers of different copolymer ratios of varying hydrophilicity and hydrophobicity (e.g. different copolymer ratio of lactido-glycolide or lactido-caprolactone) or using blends of two different polymers or copolymers with different crystallinity (e.g. blends of polycaprolactone and polylactic acid or polycaprolactone and poly-lactic-co-glycolic acid/poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)) can also result in a biodegradable vehicle or biodegradable delivery system with varying degradation kinetics where the more hydrophilic or amorphous polymer may degrade at a much faster rate than the rest of the polymers in the blend.

The biodegradable vehicle without any BAS may be used as a biodegradable tissue or cavity filler or spacer in the body, whereas, BAS-loaded biodegradable delivery system may be used for the treatment of a variety of diseases and pathological conditions. The final composition with or without the BAS may be injected, implanted, smeared or applied in animals, birds or humans.

For example, the biodegradable delivery system loaded with an antitumor agent or antiangiogenic agent can be directly injected into or adjacent to solid tumors such as brain tumor, breast tumors, melanomas, etc. It can also be injected, implanted or smeared at a site from where a solid tumor has been surgically removed, thus affording site-specific delivery for disease states that are otherwise very difficult, (if not impossible) to treat using the conventional methods of treatment. For localized BAS delivery and treatment, BAS-loaded biodegradable vehicle can also be used in surgeries where appropriate quantities of an antibiotic, an anti-inflammatory agent, a local anesthetic or analgesic, or combinations thereof can be loaded in the biodegradable vehicle by the surgeon in an operating room, and the resulting mixture can then be injected, implanted, smeared or applied at the site of surgery to minimize the chances of localized infections or inflammation and reduce pain respectively, due to surgery. In the case of orthopedic surgery, currently, the majority of the orthopedic surgeons prepare beads in the operating room with a non-biodegradable polymer, polymethylmethacrylate (PMMA). These beads are loaded with an appropriate dose of an antibiotic. These beads are then placed in the cavity at the site of surgery to prevent infections such as osteomyelitis. However, the non-degradable polymer beads have to be eventually removed before closing the wound with a suture, and the patients are then given an intravenous dose of an antibiotic or treated with an oral antibiotic. This procedure can easily be corrected with the use of an antibiotic loaded biodegradable vehicle that can be injected,

WO 02/00137

PCT/US01/06138

implanted, smeared or applied near or at the site of surgery. High concentrations of the antibiotic at the site of surgery can prevent infections. Moreover, the BAS delivery system need not be removed from the site of administration because of the biodegradable nature of the system. The biodegradable vehicle loaded with bone growth promoting agents such as calcium sulfate, calcium phosphate or hydroxyapatite can be injected, implanted, applied or smeared at an appropriate site, where it is needed following bone, disc or spine surgery. BAS such as low molecular weight heparin can also be incorporated into the biodegradable vehicle and the resulting mixture can be used to treat conditions such as deep venous thrombosis (DVT) in trauma or surgical patients.

10 The system could be loaded with a contraceptive agent, antipsychotic agent, anticonvulsants, antimalarial, antihypertensive agent, antibiotics, antiviral agents, biologically active protein and peptides, vaccines, live or killed bacteria and viruses, genes, DNA or DNA fragments, RNA or RNA fragments, and injected, implanted, smeared or applied in the body to provide a controlled release of the agents for the desired length of time. Biodegradable
15 delivery system loaded with BAS such as antiinflammatory agents, analgesics and anesthetics could be injected directly into joints or sites in the body from where the pain is emanating, thus providing relief from the excruciating pain and making the joints more mobile. Antigens may also be incorporated into the delivery system and injected, implanted or applied in animals or humans to induce the production of specific antibodies. Bones (fragments or
20 powder), morphogenic proteins such as growth promoting agents of biological tissues and organs and wound-healing factors, can also be incorporated into the biodegradable vehicle, and the resulting mixture is injected, implanted or applied at the site of administration. Live cells and/or whole or a part of a tissue or tissues and organs can also be blended with the biodegradable vehicle and injected, implanted or applied at the site of administration. For
25 pulsatile or intermittent delivery of BAS such as vaccines, the biodegradable vehicle can be prepared with blends of varying molecular weights of polymers or copolymers, or with blends of copolymers of varying copolymer ratios (e.g. 50/50 PLGA and 85/15 PLGA or 100% PLA and 25/75 PLGA) or blends of different types of biodegradable polymers with varying hydrophobicity or lipophilicity or crystallinity (e.g. 1:1 of PLA:PCL or 1:3 of
30 PLA:PCL or 1:1 of 50/50 PLGA:PCL).

The formulation, which is sterile, is suitable for various topical or parenteral routes, such as intramuscular, subcutaneous, intra-articular, by suppository (e.g. per-rectum or vaginal application), intradermal. In certain aspects, the biological active agents and biodegradable delivery systems are delivered or administered topically. Additionally, the

16

WO 02/00137

PCT/US01/06138

agents can be delivered parenterally. Topical administration is preferred in treatment of lesions of the skin as in psoriasis, where such direct application is practical and clinically indicated.

An effective quantity of the compound of interest is employed in treatment.

5 The dosage of compounds used in accordance with the invention varies depending on the compound and the condition being treated. For example, the age, weight, and clinical condition of the recipient patient; and the experience and judgment of the clinician or practitioner administering the therapy are among the factors affecting the selected dosage. Other factors include: the route of administration, the patient, the patient's medical history, 10 the severity of the disease process, and the potency of the particular compound. The dose should be sufficient to ameliorate symptoms or signs of the disease treated without producing unacceptable toxicity to the patient. In general, an effective amount of the compound is that which provides either subjective relief of symptoms or an objectively identifiable improvement as noted by the clinician or other qualified observer.

15

This invention will be understood with greater particularity by reviewing the following examples:

EXAMPLES

EXAMPLE 1

20

Preparation of a biodegradable vehicle:

A polymer (50% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer) was dissolved in minimum quantity of acetone. Triethyl citrate (TEC), at a concentration of 50% w/w, was added to the polymer solution and was stirred to yield a uniform mixture. Acetone was evaporated from the mixture by heating at 60-75°C with constant stirring. The resulting 25 formulation obtained was a matrix with a gel-like consistency.

EXAMPLE 2

25

Example 1 was repeated using 10% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 90% w/w TEC. The resulting formulation obtained was a matrix with a liquid-like consistency.

30

EXAMPLE 3

Example 1 was repeated using 20% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 80% w/w TEC. The resulting formulation obtained was a matrix with a viscous liquid-like consistency.

EXAMPLE 4

17

. . .

WO 02/00137

PCT/US01/06138

Example 1 was repeated, using 30% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 70% w/w TEC was used. The resulting formulation obtained was a matrix with a viscous liquid-like consistency.

EXAMPLE 5

5 Example 1 was repeated, using 40% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 60% w/w TEC was used. The resulting formulation obtained was a matrix with a viscous liquid-like consistency.

EXAMPLE 6

10 Example 1 was repeated, using 60% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 40% w/w TEC was used. The resulting formulation obtained was a matrix with a gel-like consistency.

EXAMPLE 7

15 Example 1 was repeated, using 70% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 30% w/w TEC was used. The resulting formulation obtained was a matrix with a gel-like consistency.

EXAMPLE 8

Example 1 was repeated, using 80% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer and 20% w/w TEC was used. The resulting formulation obtained was a matrix with thick sticky paste.

20 EXAMPLE 9

Example 1 was repeated with the following polymers and plasticizers as shown in Table 1 below:

WO 02/00137

PCT/US01/06138

TABLE 1

TYPE OF POLYMER	PLASTICIZER	SOLVENT	DESCRIPTION OF THE FORMULATION
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	GLYCERYL TRIACETATE (TRIACETIN)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY CLOUDY
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	ACETONE	GEL, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY CLOUDY
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	DIMETHYL PHTHALATE (DMP)	ACETONE	GEL, LESS VISCOUS, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	DIETHYL PHTHALATE (DEP)	ACETONE	GEL, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	GLYCERYL TRIACETATE (TRIACETIN)	ACETONE	GEL, LESS VISCOUS, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	DIMETHYL PHTHALATE (DMP)	ACETONE	GEL, LESS VISCOUS, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	DIETHYL PHTHALATE (DEP)	ACETONE	GEL, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	N-METHYL PYRROLIDONE (NMP)	ACETONE	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	GLYCERYL TRIACETATE (TRIACETIN)	ACETONE	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	ACETONE	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)	ACETONE	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	ACETONE	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT

5

EXAMPLE 10

Several polymers were separately dissolved in several volatile solvents.

Several plasticizers were separately added to the polymer-solutions, such that the ratio of polymer to plasticizer in the final formulations ranged from 1:19 to 4:1. Several drugs were separately added to the polymer-plasticizer-solvent blends. The solvents were then

10 evaporated at an elevated temperature to obtain drug-loaded formulations. The drug content in the final formulations constituted up to 50% w/w.

For several formulations, blank formulations of polymers and plasticizers blends were first obtained. The drugs were then separately added to the blank formulations to obtain drug-loaded formulations. Table 2 lists examples of polymers, plasticizers, solvents,

15 polymer to plasticizer ratio and concentration of drugs in the formulations.

WO 02/00137

PCT/US01/06138

TABLE 2

TYPE OF POLYMERS	PLASTICIZERS	SOLVENTS	POLYMER TO PLASTICIZER RATIOS	DRUGS	CONCENTRATION OF DRUGS (% w/w) IN POLYMER MATRICES
POLYCAPROLACTONE	DIETHYLENE GLYCOL	METHYLENE CHLORIDE	1:1	TESTOSTERONE	
POLYLACTIC ACID	MONOETHYL ETHER ("RANSCUTOL [®] "),	CHLOROFORM	1:2	PROGESTERONE	0.5% - 50% w/w
POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID	PEG-8, GLYCERYL CAPRYLATE/CAPRATE (LABRASOL [®])	ACETONE	1:3	LEVONORGESTREL	
COPOLYMERS OF LACTIC ACID AND CAPROLACTONE	ETHYL ACETATE		1:4	THEOPHYLLINE	
	TRIETHYL CITRATE (TEC)		1:9	PROPRANLOL	
	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)		2:1	ATENOLOL	
	GLYCERYL TRIACETATE (TRIACETIN [®])		2:3	MEFOPROLOL CHLORPROMAZINE	
	POLYETHYLENE GLYCOLS (PEG)		3:2	CLONIDINE	
	N-METHYL PYRROLIDONE (NMP)		3:1	INSULIN	
			4:1	OXYTETRACYCLINE NALTREXONE	

EXAMPLE 11Effect of varying polymer-to-plasticizer ratios on the physical state of formulations and drug release characteristics

5 Several samples of polylactic-co-glycolic acid (inherent viscosity - 0.59) were weighed and separately dissolved in acetone. Varying ratios of N-methyl pyrrolidone (NMP) were separately added to the polymer-solutions, such that the ratio of polymer to plasticizer in the formulations ranged from 20:80 to 80:20. Acetone was then evaporated by heating the solutions at 70-80°C. Levonorgestrel (2% w/w) was added to the resulting formulations. Table 3 describes the physical state of the formulations containing varying polymer-to-plasticizer ratios. Drug release characteristics from the formulations depicted in Table 3 are shown in Figure 3.

10

WO 02/00137

PCT/US01/06138

TABLE 3

Physical state of formulations prepared with varying polymer-to-plasticizer ratios

Polymer* to-NMP Ratio	Physical State of the Formulation	Physical State of Drug in the Formulation
20 : 80	Very flowable liquid	Dissolved
40 : 60	Viscous liquid	Dissolved initially; however precipitated partially after 48 hrs
50 : 50	Flowable gel	Suspended
60 : 40	Flowable gel	Suspended
80 : 20	Thick paste	Suspended

5

* 50/50 Polylactide-co-glycolide (IV=0.59 dL/g)
Drug loading = 2% w/w

EXAMPLE 12

10

Effect of varying polymer inherent viscosities on the physical state of the formulations and drug release characteristics

Several samples of polylactic-co-glycolic acid (PLGA) with varying inherent viscosities ranging from 0.15 - 1.07 were weighed and separately dissolved in acetone. An appropriate quantity of N-methyl pyrrolidone (NMP) was added to the polymer-solutions such that the ratio of polymer to plasticizer in the formulations was 33% PLGA and 67% NMP. Acetone was then evaporated by heating the solutions at 70-80°C. Levonorgestrel (2% w/w) was added to the resulting formulations. Table 4 describes the physical state of the formulations containing varying polymer inherent viscosities. Drug release characteristics from the formulations depicted in Table 4 are shown in Figure 4.

15

21

WO 02/00137

PCT/US01/06138

TABLE 4

Physical state of formulations prepared with polymer of varying inherent viscosities

Polymer Inherent Viscosity (dL/g)	Physical State of the Formulation*	Physical State of Drug in the Formulation*
0.15	Very flowable liquid	Dissolved
0.26	Flowable liquid	Dissolved
0.42	Flowable liquid	Dissolved
0.59	Viscous liquid	Dissolved
0.74	Flowable gel	Dissolved
1.07	Viscous gel	Dissolved

- 5 *33% w/w of 50/50 Polylactide-co-glycolide and 67% w/w NMP
Drug loading = 2% w/w

EXAMPLE 13

- 10 Effect of varying copolymer ratios on physical state of formulations and drug release characteristics

- Samples of pure polylactic acid and poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) with varying copolymer ratios ranging from 50/50 to 85/15 were weighed and separately dissolved in acetone. An appropriate quantity of N-methyl pyrrolidone (NMP) was added to the polymer-solutions such that the ratio of polymer to plasticizer in the formulations was 33% PLGA and 67% NMP. Acetone was then evaporated by heating the solutions at 70-80°C. Levonorgestrel (2% w/w) was added to the resulting formulations. Table 5 describes the physical state of the formulations prepared from varying copolymer ratios. Drug release characteristics from the formulations depicted in Table 5 are shown in Figure 5.

WO 02/00137

PCT/US01/06138

TABLE 5

Physical state of formulations prepared with polymers of varying copolymer ratios.

Ratio of Lactide to Glycolide in Polymer	Physical State of the Formulation*	Physical State of Drug in the Formulation*
50/50	Yellowish, viscous liquid	Dissolved
65/35	Yellowish, viscous liquid	Dissolved
75/25	Pale yellow, highly viscous liquid	Dissolved
85/15	Straw colored, slightly translucent, highly viscous liquid	Dissolved
100/0	Clear, highly viscous liquid	Dissolved

5

* 33% w/w of Polylactide-co-glycolide and 67% w/w NMP
Drug loading = 2% w/w

EXAMPLE 14

10

Effect of varying drug loadings on drug release

A polymer (25% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.59) was dissolved in a minimum quantity of acetone. Pure polyethylene glycol 400 (PEG 400) was added to the polymer solution. The solution was stirred to yield a uniform mixture. Acetone was evaporated from the mixture by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulation was kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulation obtained was a matrix with a viscous liquid like consistency. Three different concentrations of oxytetracycline base (either 10, 20 or 30% w/w) were added to the blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 6 shows the cumulative amount of oxytetracycline released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. Increasing the percentage of drug in the formulations from 10 to 30% w/w increased the cumulative amount of drug released at the end of 360 hours. This increase occurred because, at higher drug-loadings, more drug is available on the surface of the formulations for release. Moreover, a higher

25

3

WO 02/00137

PCT/US01/06138

drug concentration gradient between the formulation and the dissolution medium is expected at 30% w/w drug-loading compared to the one at 10% w/w drug loading.

EXAMPLE 15

Effect of plasticizer compositions on drug release

5 A polymer (25% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.59) was dissolved in a minimum quantity of acetone. Either pure triethyl citrate (TEC), or polyethylene glycol 400 (PEG 400), or blends of PEG 400 and TEC (either 10 50/50% or 75/25% blends of PEG 400/TEC) was added to the polymer solution. The resulting solutions were stirred to yield uniform mixtures. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were matrices with a viscous liquid like consistency. Oxytetracycline base (20% w/w) was added to each blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded 15 formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 7 shows the cumulative amount of oxytetracycline released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. Increasing the percentage of PEG 400 in the formulations prepared from 0% PEG 400 and 100% TEC to 100% PEG 400 and 0% TEC resulted in faster drug release. This is because PEG 400 is very hydrophilic and is completely miscible in water, whereas, the aqueous solubility of TEC is approximately 6%. 20

EXAMPLE 16

Effect of varying ratios of polymer and plasticizer on drug release

Three different concentrations (10, 20 or 25% w/w) of a polymer (50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.59) were dissolved in a minimum 25 quantity of acetone. Pure PEG 400 (90, 80 or 75% w/w) was added to the polymer solutions. The solutions were stirred to yield uniform mixtures. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were matrices with varying viscosities or consistency. The formulation with 25% polymer was considerably more viscous than the one with 10% 30 polymer. Oxytetracycline base (20% w/w) was added to each blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 8 shows the cumulative amount of oxytetracycline

WO 02/00137

PCT/US01/06138

released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. It is evident from the figure that decreasing the percentage of polymer in the formulations from 25% to 10% dramatically increased the drug release. This is because a decrease in polymer concentration from 25% to 10% and a corresponding increase in the plasticizer concentration from 75% to 90% resulted in a decrease in the glass transition temperature, viscosity and an increase in polymer chain mobility of the formulations. Hence, the formulation with 10% polymer offered considerably less resistance for drug diffusion through the matrix compared to the one prepared with 25% polymer.

EXAMPLE 17

Effect of varying plasticizer hydrophilicity on drug release

A polymer (25% w/w of 50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.59) was dissolved in a minimum quantity of acetone. Either pure polyethylene glycol 400, triethyl citrate (TEC) or acetyl triethyl citrate (ATEC) was added to the polymer solution. The resulting solutions were stirred to yield uniform mixtures. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were matrices with a viscous liquid like consistency. Oxytetracycline base (20% w/w) was added to each blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 9 shows the cumulative amount of oxytetracycline released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. It is evident from the figure that drug release was fastest from formulations prepared with PEG 400, and slowest from those prepared with ATEC. Intermediate drug release was observed from formulations prepared from TEC. This is because PEG 400 is completely miscible with water, whereas, the solubility of TEC in water is approximately 6% and ATEC is almost insoluble in water with an aqueous solubility of less than 0.1%.

EXAMPLE 18

Effect of varying polymer to plasticizer ratios and plasticizer compositions on drug release

Blank formulations were prepared by dissolving either 16.67% w/w or 25% w/w of 50/50 poly(lactide-co-glycolide) copolymer (inherent viscosity of 0.59) and either 50/50% or 75/25% blends of PEG 400 and TEC in a minimum quantity of acetone. The resulting solutions were stirred to yield uniform mixtures. Acetone was evaporated from the

3

3

WO 02/00137

PCT/US01/06138

mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were matrices with a viscous liquid like consistency. Oxytetracycline base (20% w/w) was added to each blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 10 shows the cumulative amount of oxytetracycline released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. It is evident from the figure that faster drug release was observed from formulations prepared with a 16.67% polymer and 83.3% of plasticizer blends of varying compositions (polymer to plasticizer ratio of 1:5) compared to those prepared from formulations with polymer to plasticizer ratios of 1:3 (25% polymer and 75% plasticizer). This is because increasing the polymer concentration in the formulations from 16.67% to 25% increased the viscosity of the formulations and decreased the drug diffusion from the formulations. Moreover, a comparison of drug released from formulations with similar polymer to plasticizer ratios but varying plasticizer compositions revealed that drug release was considerably faster from formulations prepared with blends of 75% PEG 400 and 25% TEC compared to those prepared from 50/50% blend of PEG 400/TEC. This is because the PEG 400 is completely miscible in water, whereas, the aqueous solubility of TEC in water is approximately 6%.

EXAMPLE 19

Effect of varying polymer inherent viscosities on drug release

Four different inherent viscosities (i.v. = 0.15, 0.26, 0.59 and 0.76) of a polymer (50/50 lactide-co-glycolide copolymer) were dissolved in a minimum quantity of acetone. Pure PEG 400 was added to the polymer solutions. The solutions were stirred to yield uniform mixtures. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were matrices with varying viscosities or consistency. The formulation prepared with the polymer of inherent viscosity of 0.76 was considerably more viscous than the one prepared with the polymer of inherent viscosity of 0.15. Oxytetracycline base (20% w/w) was added to each blank formulation and mixed thoroughly to ensure uniform distribution of the drug in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 11 shows the cumulative amount of oxytetracycline released from formulations prepared with the above-

WO 02/00137

PCT/US01/06138

mentioned compositions. It is evident from the figure that decreasing the inherent viscosity of polymer from 0.76 to 0.15 dramatically increased the drug release. This is because a decrease in polymer inherent viscosity resulted in a dramatic decrease in the viscosity of the formulation and a corresponding decrease in resistance to drug diffusion from the matrix.

5 EXAMPLE 20

Effect of varying drug solubility on drug release

Blank formulations were prepared by dissolving 25% of a polymer (50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.64) and pure PEG 400 or 50/50% blends of PEG 400 and TEC in a minimum quantity of acetone. The solutions were stirred to
10 yield a uniform mixture. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The resulting formulations obtained were a matrix with viscous liquid-like consistency. Either hydrated naltrexone base (20% w/w) or naltrexone hydrochloride (20% w/w) was added to the blank formulations and mixed
15 thoroughly to ensure uniform distribution of the drugs in the formulations. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer. Figure 12 shows the cumulative amount of either hydrated naltrexone base or naltrexone hydrochloride released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. The release of naltrexone hydrochloride is considerably faster from formulations prepared with both pure
20 PEG 400 and 50/50% blends of PEG 400 and TEC than the release of the hydrated naltrexone base from similar formulations. This is because the solubility of the naltrexone hydrochloride in the dissolution buffer is much greater than that of the hydrated naltrexone base.

A similar drug release study was performed with formulations containing either 20% oxytetracycline hydrochloride or 20% oxytetracycline base. The blank
25 formulations were prepared by dissolving 25% of a polymer (50/50 lactide-co-glycolide copolymer, inherent viscosity of 0.59) and 75% of pure PEG 400 in a minimum quantity of acetone. The solutions were stirred to yield a uniform mixture. Acetone was evaporated from the mixtures by heating at 60-75°C with constant stirring. The blank formulations were kept in a vacuum oven at 60-75°C overnight to ensure complete removal of acetone. The
30 resulting formulations obtained were a matrix with viscous liquid-like consistency. Either 20% oxytetracycline hydrochloride or 20% oxytetracycline base was added to the resulting formulations and mixed thoroughly to ensure uniform drug distribution. Drug release from the drug-loaded formulations was performed at 37°C in isotonic phosphate buffer containing sodium sulfite as an antioxidant. Figure 13 shows the cumulative amount of oxytetracycline

WO 02/00137

PCT/US01/06138

released from formulations prepared with the above-mentioned compositions. It is evident from the figure that the release of oxytetracycline hydrochloride is considerably faster than the release of oxytetracycline base from similar formulations. This is because of the greater aqueous solubility of the hydrochloride salt than the base.

5

EXAMPLE 21

Biodegradable delivery systems could be prepared by the procedures shown in Examples 1-20. Instead of adding a single biologically active agent, a combination of two or more biologically active agents could be incorporated together in the said delivery system.

Examples of some of the combinations of the biologically active agents include

- 10 levonorgestrel and ethinyl estradiol, trimethoprim and sulfamethoxazole, trimetrexate and leucovorin, isoniazid, rifampin and ethambutol, dapsone and rifampicin, erythromycin and rifampicin, clotrimazole and nystatin, amphotericin B and flucytosine, hydrochlorothiazide and amiloride, hydrochlorothiazide and spironolactone, hydrochlorothiazide and captopril, polythiazide and reserpine. Moreover, instead of adding a single plasticizer, a combination of
- 15 two or more plasticizers could be added to obtain a formulation with the desired consistency and hydrophilicity or hydrophobicity. An example of a combination of plasticizer is acetyl triacetate citrate (ATEC), n-methyl pyrrolidone (NMP) and a vegetable oil such as sesame oil, olive oil, safflower oil, sunflower oil, cottonseed oil or almond oil.

EXAMPLE 22

20

Biodegradable vehicle could be prepared by the procedures shown in Examples 1-20. The vehicle could be loaded with BAS in a pharmacy or in an operating room by the health practitioner (a pharmacist, surgeon, nurse), just prior to administration to the patient, with an appropriate quantity of an antitumor agent and injected directly into a solid tumor or at a site from where a solid tumor has been surgically removed. Alternatively,

25 biodegradable vehicle loaded with an antitumor agent can also be injected into the tumor, or injected, implanted, smeared or applied at the site from where the tumor is removed by the surgeon.

EXAMPLE 23

30

A similar treatment described in Example 22 can be offered to patients with brain tumors where the biodegradable vehicle prepared by the methods shown in Examples 1-20 and loaded with an appropriate quantity of an antitumor agent. The BAS-loaded delivery system can be injected, implanted or applied directly at the site in the brain from where the tumor has been removed.

28

WO 02/00137

PCT/US01/06138

EXAMPLE 24

The biodegradable vehicle prepared as shown in examples 1-20 and loaded with a BAS such as an antibiotic an anti-inflammatory agent, a local anesthetic or analgesic, or combinations thereof can also be used in surgeries where appropriate quantities of the

5 BAS, can be mixed with the biodegradable vehicle by the surgeon in an operating room, and the resulting mixture can then be injected, implanted, smeared or applied at the site of surgery to minimize the chances of localized infections or inflammation and reduce pain respectively, due to surgery. Alternatively, an antibiotic loaded biodegradable vehicle can also be injected,

10

EXAMPLE 25

In the case of orthopedic surgery, a biodegradable vehicle prepared by the method shown in examples 1-20 and loaded with an antibiotic can be injected, implanted, applied or smeared near or at the site of surgery. High concentrations of the antibiotic at the site of surgery can prevent infections. Moreover, the BAS delivery system need not be

15 removed from the site of administration because of the biodegradable nature of the system.

EXAMPLE 26

The biodegradable vehicle prepared with the methods described in examples 1-20 and loaded with bone (fragments or powdered) or bone growth promoting agents such as calcium sulfate, calcium phosphates or hydroxyapatite can be injected, implanted, applied or

20 smeared at an appropriate site where it is needed following orthopedic surgery.

EXAMPLE 27

The biodegradable vehicle prepared with the methods described in examples 1-20 and loaded with a low molecular weight heparin can also be used to treat conditions such as deep venous thrombosis (DVT) in trauma or surgical patients.

25

EXAMPLE 28

For pulsatile or intermittent delivery of BAS such as vaccines, live or killed viruses or bacteria, the biodegradable vehicle prepared with the methods described in examples 1-20 can be prepared with blends of varying molecular weights of polymers or copolymers, or with blends of copolymers of varying copolymer ratios such as 50/50 PLGA and 85/15 PLGA or 100% polylactic acid (PLA) and 25/75 PLGA, or blends of different types of biodegradable polymers with varying hydrophobicity or lipophilicity or crystallinity such as 1:1 of PLA:PCL or 1:3 of PLA:PCL or 1:1 of 50/50 PLGA:PCL.

30

EXAMPLE 29

29

WO 02/00137

PCT/US01/06138

The polymer (50/50 lactide-co-glycolide copolymer) was dissolved directly in various plasticizers with stirring with or without the use of heat. Specific examples of formulations prepared using this method are listed in Table 6 below. The resulting formulations obtained were a matrix with a viscous liquid or gel-like consistency.

5 Table 6: Description of formulations prepared by directly mixing the polymer with the plasticizer with or without the use heat

TYPE OF POLYMER	PLASTICIZER	DESCRIPTION OF THE FORMULATION
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	GEL, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC ACID (DL-PLA; I.V. = 0.58)	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)	GEL, SLIGHTLY CLOUDY
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	2-PYRROLIDONE	LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE AND POLYETHYLENE GLYCOL 400 (TEC + PEG 400)	GEL
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	ACETYL TRIETHYL CITRATE AND POLYETHYLENE GLYCOL 400 (ATEC + PEG 400)	GEL
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	GEL, SLIGHTLY YELLOW
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.58)	N-METHYL PYRROLIDONE (NMP)	LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	ACETYL TRIETHYL CITRATE (ATEC)	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	TRIETHYL CITRATE (TEC)	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	POLYETHYLENE GLYCOL 400 (PEG 400)	VISCOUS LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	ACETYL TRIETHYL CITRATE AND N-METHYL PYRROLIDONE (NMP) (ATEC + NMP)	LIQUID, TRANSPARENT
DL-POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (DL-PLGA; I.V. = 0.15)	TRIETHYL CITRATE AND N-METHYL PYRROLIDONE (NMP) (TEC + NMP)	LIQUID, TRANSPARENT

WO 02/00137

PCT/US01/06138

polymer, the desired controlled release of the OTC was achieved in vivo in quail, as seen in Figure 16.

5 All publications, patents and patent publications mentioned in this specification are herein incorporated by reference into the specification in their entirety for all purposes. Although the invention has been described with reference to preferred
embodiments and examples thereof, the scope of the present invention is not limited only to those described embodiments. As will be apparent to persons skilled in the art, modifications
and adaptations to the above-described invention can be made without departing from the spirit and scope of the invention, which is defined and circumscribed by the appended claims.

10 The foregoing is offered primarily for purposes of illustration. It will be readily apparent to those of ordinary skill in the art that the operating conditions, materials, procedural steps and other parameters of the invention described herein may be further modified or substituted in various ways without departing from the spirit and scope of the
invention. For example, the invention has been described with human patients as the usual
15 recipient, but veterinary use is also contemplated. Thus, the preceding description of the invention should not be viewed as limiting but as merely exemplary.

WO 02/00137

PCT/US01/06138

WHAT IS CLAIMED IS:

- 1 1. A biodegradable vehicle or delivery system comprising:
2 (a) at least one biodegradable polymer; and
3 (b) at least one plasticizer; said plasticizer being capable of modulating
4 both the consistency and hydrophobicity or hydrophilicity of said biodegradable vehicle or
5 delivery system.
- 1 2. The biodegradable delivery system of claim 1 further comprising at
2 least one biologically active substance.
- 1 3. The biodegradable vehicle and delivery system of claim 1 wherein said
2 biodegradable polymer is selected from a group consisting of homopolymers and copolymers
3 or blends thereof, of polyesters, polyphosphoesters, polyorthoesters, polylactic acid or
4 polylactides, polyglycolic acid or polyglycolides, polycaprolactones,
5 polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates,
6 polyaminoacids, pseudopolyamino acids, polyamides, polyanhydrides, polydioxanone,
7 poly(ϵ -decaloactone), poly(glycolide-co-trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate),
8 poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-
9 oxyacetate), and poly(ester-amides).
- 1 4. The biodegradable vehicle and delivery system of claim 1 wherein said
2 plasticizer is selected from a group consisting of citrates such as diethyl citrate (DEC),
3 triethyl citrate (TEC), acetyl triethyl citrate (ATBC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl
4 citrate (ATBC), butyryltri-n-hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as
5 dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl
6 phthalate, glycol ethers such as ethylene glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl
7 ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]),
8 propylene glycol monotertiary butyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-
9 2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]), isopropyl myristate, isopropyl palmitate,
10 dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol, glyceryl dioleate, ethyl oleate,
11 benzylbenzoate, glycofurol, sorbitol, sucrose acetate isobutyrate, sebacates such as dibutyl
12 sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate (DPM acetate), propylene carbonate,
13 propylene glycol laurate, propylene glycol caprylate/caprate, gamma butyrolactone,
14 polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained from seeds, flowers, fruits, leaves, stem

WO 02/00137

PCT/US01/06138

15 or any part of a plant or tree such as cotton seed oil, soy bean oil, almond oil, sunflower oil,
16 peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of acids and fatty acids (Gelucires[®],
17 Labraflis[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono oleate, PEG-6 glycerol linoleate,
18 PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate, PEG-8 glyceryl
19 caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-diolate, polyglyceryl-3-isostearate,
20 PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl palmitostearate (Gelucire
21 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl behenate, cetyl palmitate,
22 glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl triacetate (Triacetin[®]).

1 5. The biodegradable delivery system of claim 2 wherein said
2 biologically active substance is selected from the group consisting of steroids, hormones,
3 antipsychotic agents, agents that act on the central nervous system (CNS - agents), narcotic
4 agonists and antagonists, fertility regulating agents, antibodies and antigens, anesthetics,
5 analgesics, antibiotics, antiviral agents, antineoplastic agents, antifungal agents, cavity and
6 infection preventing agents, cardiovascular agents, angiogenic and antiangiogenic agents,
7 anti-inflammatory agents, vasodilators, bronchodilators, alkaloids, peptides and proteins,
8 vaccines, live or killed bacteria and viruses, agents or extracts derived from whole or parts of
9 plants, trees, flowers, fruits, buds, seeds, leaves, barks, stem, roots, and animal tissues,
10 growth promoting agents, soft and hard tissues, growth promoting agents, cells, tissues such
11 as bones or agents derived there from, bone growth promoting agents such as calcium
12 phosphates, calcium sulfate and hydroxyapatites, whole viable cells and cell-lines,
13 deoxyribonucleic acid (DNA), DNA fragments, ribonucleic acid (RNA) RNA fragments, and
14 biological tissues such as islets of Langerhans and pancreas. The biologically active
15 substance can be in the form of a solid, or dissolved or suspended in a plasticizer or
16 mixtures of plasticizers.

1 6. A biodegradable vehicle or delivery system comprising:
2 (a) a combination of two biodegradable polymers, said polymers capable
3 of modulating the degradation kinetics as well as consistency and hydrophobicity or
4 hydrophilicity of the vehicle or delivery system; and
5 at least one plasticizer, said plasticizer being capable of modulating the
6 consistency and hydrophobicity or hydrophilicity of said biodegradable vehicle or delivery
7 system.

1 7. A biodegradable vehicle or delivery system comprising:

WO 02/00137

PCT/US01/06138

2 (a) a combination of three biodegradable polymers, said polymers capable
3 of modulating the degradation kinetics as well as consistency and hydrophobicity or
4 hydrophilicity of the vehicle or delivery system; and

5 (b) at least one plasticizer, said plasticizer being capable of modulating the
6 consistency and hydrophobicity or hydrophilicity of said biodegradable vehicle or delivery
7 system.

1 8. (e) A biodegradable vehicle or delivery system comprising:

2 (a) a combination of two biodegradable polymers, said polymers capable
3 of modulating the degradation kinetics as well as consistency and hydrophobicity or
4 hydrophilicity of the vehicle or delivery system; and

5 (b) a combination of two plasticizers, said plasticizers being capable of
6 modulating the consistency and hydrophilicity or hydrophobicity of said biodegradable
7 vehicle or delivery system.

1 9. A biodegradable vehicle or delivery system comprising:

2 (a) a combination of three biodegradable polymers, said polymers capable
3 of modulating the degradation kinetics as well as consistency and hydrophobicity or
4 hydrophilicity of the vehicle or delivery system; and

5 (b) a combination of two plasticizers, said plasticizers being capable of
6 modulating the consistency and hydrophilicity or hydrophobicity of said biodegradable
7 vehicle or delivery system.

1 10. A biodegradable vehicle or delivery system comprising:

2 (a) at least one biodegradable polymer; and
3 a combination of two plasticizers, said plasticizers being capable of
4 modulating the consistency and hydrophilicity or hydrophobicity of said biodegradable
5 vehicle or delivery system.

1 11. A method of preparing a biodegradable vehicle or delivery system
2 comprising the steps of:

3 (a) selecting at least one biodegradable polymer;

4 (b) dissolving said polymer in at least one volatile solvent to form a
5 solution;

6 (c) adding at least one plasticizer to said solution of step (b); and

WO 02/00137

PCT/US01/06138

- 7 (d) evaporating said solvent from the solution of step (c).
- 1 12. The method of claim 11 wherein said biodegradable polymer is
2 selected from a group consisting homopolymers and copolymers or blends thereof, of
3 polyesters, polyphosphoesters, polyorthoesters, polylactic acid or polylactides, polyglycolic
4 acid or polyglycolides, polycaprolactones, polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes,
5 polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyaminoacids, pseudopolyamino acids,
6 polyamides, polyanhydrides, polydioxanone, poly(ϵ -decaloactone), poly(glycolide-co-
7 trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene
8 malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), and poly(ester-amides).
- 1 13. The method of claim 11 wherein said volatile solvent is selected from a
2 group consisting of acetone, methyl acetate, ethyl acetate, chloroform, dichloromethane,
3 methyl ethyl ketone, hexafluoroisopropanol, tetrahydrofuran and hexafluoroacetone
4 sesquihydrate.
- 1 14. The method in claim 11 wherein said plasticizer is selected from a
2 group consisting of citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl
3 triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyltri-
4 hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl
5 phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl phthalate, glycol ethers such as ethylene
6 glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether,
7 diethylene glycol monoethyl ether (Transcator[®]), propylene glycol monotertiary butyl ether,
8 dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]),
9 isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol,
10 glyceryl dioleate, ethyl oleate, benzylbenzoate, glycofurol, sorbitol, sucrose acetate
11 isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate
12 (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol
13 caprylate/caprate, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained
14 from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree such as cotton seed oil,
15 soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of
16 acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono
17 oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate,
18 PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate,
19 polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl

WO 02/00137

PCT/US01/06138

20 palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl
 21 behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl
 22 triacetate (Triacclin[®]).

1 15. The method in claim 11 further comprising the step of:
 2 (e) adding at least one biologically active substance to the product of step (d)
 3 wherein the said biodegradable vehicle is loaded with at least one biologically active
 4 substance soon after preparing the biodegradable vehicle or just prior to using the
 5 biodegradable delivery system loaded with the biologically active substance.

1 16. The method in claim 15 wherein said biodegradable polymer is
 2 selected from a group consisting homopolymers and copolymers or blends thereof, of
 3 polyesters, polyphosphoesters, polyorthoesters, polylactic acid or polylactides, polyglycolic
 4 acid or polyglycolides, polycaprolactones, polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes,
 5 polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyaminoacids, pseudopolyamino acids,
 6 polyamides, polyanhydrides, polydioxanone, poly(ϵ -dicalactone), poly(glycolide-co-
 7 trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene
 8 malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), and poly(ester-amides).

1 17. The method of claim 15 wherein said volatile solvent is selected from a
 2 group consisting of acetone, methyl acetate, ethyl acetate, chloroform, dichloromethane,
 3 methyl ethyl ketone, hexafluoroisopropanol, tetrahydrofuran and hexafluoroacetone
 4 sesquihydrate.

1 18. The method of claim 15 wherein said plasticizer is selected from a
 2 group consisting of citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl
 3 triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyryltri-n-
 4 hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl
 5 phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl phthalate, glycol ethers such as ethylene
 6 glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether,
 7 diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monotertiary butyl ether,
 8 dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]),
 9 isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol,
 10 glyceryl dioleate, cetyl oleate, benzylbenzoate, glycofurool, sorbitol, sucrose acetate
 11 isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate

WO 02/00137

PCT/US01/06138

12 (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol
13 caprylate/caprate, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained
14 from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree such as cotton seed oil,
15 soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of
16 acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono
17 oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate,
18 PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate,
19 polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl
20 palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl
21 behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl
22 triacetate (Triacetin[®]).

1 19. The method of claim 15 wherein said biologically active substance is
2 selected from the group consisting of steroids, hormones, antipsychotic agents, agents that act
3 on the central nervous system (CNS - agents), narcotic agonists and antagonists, fertility
4 regulating agents, antibodies and antigens, anesthetics, analgesics, antibiotics, antiviral
5 agents, antineoplastic agents, antifungal agents, cavity and infection preventing agents,
6 cardiovascular agents, angiogenic and antiangiogenic agents, anti-inflammatory agents,
7 vasodilators, bronchodilators, alkaloids, peptides and proteins, vaccines, live or killed bacteria
8 and viruses, agents or extracts derived from whole or parts of plants, trees, flowers, fruits,
9 buds, seeds, leaves, barks, stem, roots, and animal tissues, growth promoting agents, soft and
10 hard tissues, growth promoting agents, cells, tissues such as bones or agents derived there
11 from, bone growth promoting agents such as calcium phosphates, calcium sulfate and
12 hydroxyapatites, whole viable cells and cell-lines, deoxyribonucleic acid (DNA), DNA
13 fragments, ribonucleic acid (RNA) RNA fragments, and biological tissues such as islets of
14 langerhans and pancreas. The biologically active substance can be in the form of a solid, or
15 dissolved or suspended in a plasticizer or mixtures of plasticizers.

1 20. A method of preparing a biodegradable vehicle or delivery system
2 comprising the steps of:
3 (a) selecting at least one biodegradable polymer
4 (b) dissolving said polymer in at least one volatile solvent to form a
5 solution;
6 (c) adding at least one plasticizer to said solution of step (b);

37

WO 02/00137

PCT/US01/06138

7 (d) adding at least one biologically active substance to the product of step
8 (c); and

9 (e) evaporating said solvent from the product of step (d).

1 21. The method of claim 20 wherein said biodegradable polymer is
2 selected from a group consisting homopolymers and copolymers or blends thereof, of
3 polyesters, polyphosphoesters, polyorthoesters, polylactic acid or polylactides, polyglycolic
4 acid or polyglycolides, polycaprolactones, polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes,
5 polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyaminoacids, pseudopolyamino acids,
6 polyamides, polyanhydrides, polydioxanone, poly(ϵ -decalactone), poly(glycolide-co-
7 trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene
8 malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), and poly(ester-amides).

1 22. The method of claim 20 wherein said volatile solvent is selected from a
2 group consisting of acetone, methyl acetate, ethyl acetate, chloroform, dichloromethane,
3 methyl ethyl ketone, hexafluoroisopropanol, tetrahydrofuran and hexafluoroacetone
4 sesquihydrate.

1 23. The method of claim 20 wherein said plasticizer is selected from a
2 group consisting of citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl
3 triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyryltri-n-
4 hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl
5 phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl phthalate, glycol ethers such as ethylene
6 glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether,
7 diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monotertiary butyl ether,
8 dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]),
9 isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol,
10 glyceryl dioleate, ethyl oleate, benzylbenzoate, glycofuroil, sorbitol, sucrose acetate
11 isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate
12 (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol
13 caprylate/caprate, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained
14 from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree such as cotton seed oil,
15 soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of
16 acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono
17 oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate,

WO 02/00137

PCT/US01/06138

18 PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate,
19 polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl
20 palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl
21 behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl
22 triacetate (Triacetin[®]).

1 24. The method of claim 20 wherein said biologically active substance is
2 selected from the group consisting of steroids, hormones, antipsychotic agents, agents that act
3 on the central nervous system (CNS - agents), narcotic agonists and antagonists, fertility
4 regulating agents, antibodies and antigens, anesthetics, analgesics, antibiotics, antiviral
5 agents, antineoplastic agents, antifungal agents, cavity and infection preventing agents,
6 cardiovascular agents, angiogenic and antiangiogenic agents, anti-inflammatory agents,
7 vasodilators, bronchodilators, alkaloids, peptides and proteins, vaccines, live or killed bacteria
8 and viruses, agents or extracts derived from whole or parts of plants, trees, flowers, fruits,
9 buds, seeds, leaves, barks, stem, roots, and animal tissues, growth promoting agents, soft and
10 hard tissues, growth promoting agents, cells, tissues such as bones or agents derived there
11 from, bone growth promoting agents such as calcium phosphates, calcium sulfate and
12 hydroxyapatites, whole viable cells and cell-lines, deoxyribonucleic acid (DNA), DNA
13 fragments, ribonucleic acid (RNA) RNA fragments, and biological tissues such as islets of
14 Langerhans and pancreas.

1 25. A method for modulating the release kinetics of a biologically active
2 substance (BAS) in a biodegradable delivery system comprising a biodegradable polymer, a
3 plasticizer and a BAS, said method comprising:
4 varying the physicochemical properties of at least one member of the group
5 consisting of said biodegradable polymer, said plasticizer, BAS and combinations thereof,
6 thereby modulating the release kinetics of said biologically active substance (BAS).

1 26. The method of claim 25, wherein said biologically active substance is
2 selected from the group consisting of steroids, hormones, antipsychotic agents, agents that act
3 on the central nervous system (CNS - agents), narcotic agonists and antagonists, fertility
4 regulating agents, antibodies and antigens, anesthetics, analgesics, antibiotics, antiviral
5 agents, antineoplastic agents, antifungal agents, cavity and infection preventing agents,
6 cardiovascular agents, angiogenic and antiangiogenic agents, anti-inflammatory agents,
7 vasodilators, bronchodilators, alkaloids, peptides and proteins, vaccines, live or killed bacteria

WO 02/00137

PCT/US01/06138

8 and viruses, agents or extracts derived from whole or parts of plants, trees, flowers, fruits,
 9 buds, seeds, leaves, barks, stem, roots, and animal tissues, growth promoting agents, soft and
 10 hard tissues, growth promoting agents, cells, tissues such as bones or agents derived there
 11 from, bone growth promoting agents such as calcium phosphates, calcium sulfate and
 12 hydroxyapatites, whole viable cells and cell-lines, deoxyribonucleic acid (DNA), DNA
 13 fragments, ribonucleic acid (RNA) RNA fragments, and biological tissues such as islets of
 14 langerhans and pancreas.

1 27. The method of claim 25 wherein said plasticizer is selected from a
 2 group consisting of citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl
 3 triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATEC), butyryltri-n-
 4 hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl
 5 phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl phthalate, glycol ethers such as ethylene
 6 glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether,
 7 dioethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monotertiary butyl ether,
 8 dipropylene glycol monomethyl ether, N-methyl-2-pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]),
 9 isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol,
 10 glyceryl dioleate, ethyl oleate, benzylbenzoate, glycolfurool, sorbitol, sucrose acetate
 11 isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate
 12 (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol
 13 caprylate/caprate, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), vegetable oils obtained
 14 from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree such as cotton seed oil,
 15 soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil, glycerol and PEG esters of
 16 acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono
 17 oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate,
 18 PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate,
 19 polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl
 20 palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl
 21 behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl
 22 triacetate (Triacetin[®]).

1 28. The method of claim 25 wherein said biodegradable polymer is
 2 selected from a group consisting homopolymers and copolymers or blends thereof, of
 3 polyesters, polyphosphoesters, polyorthoesters, polylactic acid or polyactides, polyglycolic

WO 02/00137

PCT/US01/06138

4 acid or polyglycolides, polycaprolactones, polyalkylcyanoacrylates, polyphosphazenes,
5 polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyaminoacids, pseudopolyamino acids,
6 polyamides, polyanhydrides, polydioxanone, poly(ϵ -decaloactone), poly(glycolide-co-
7 trimethylene carbonate), poly(ethylene carbonate), poly(iminocarbonate), poly(1,3-propylene
8 malonate), poly(ethylene-1,4-phenylene-bis-oxyacetate), and poly(ester-amides).

1 29. A method for modulating the degradation kinetics of a biodegradable
2 delivery vehicle comprising a biodegradable polymer, a plasticizer and optionally a
3 biologically active substance said method comprising:
4 varying the physiochemical properties of at least one member of the group
5 consisting of said biodegradable polymer, said plasticizer, optionally a BAS and
6 combinations thereof, thereby modulating the degradation kinetics of said biodegradable
7 vehicle.

WO 02/00137

1/16

PCT/US01/06138

FIGURE 1**BIODEGRADABLE POLYMERS**

Poly(lactic acid (PLA))
 Poly(lactic-co-glycolic acid (PLGLA))
 Poly(aminoacids)
 Poly(hydroxybutyric and
 Valeric acid copolymers (PHEBV))
 Poly-ε-caprolactone (PCL)
 Lactic acid and caprolactone copolymers

+

PLASTICIZER

Citrates such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyryltri-n-hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), diethyl phthalate, glycol ethers such as ethylene glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monoteriary butyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, n-methyl pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]), isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol, glyceryl dioleate, ethyl oleate, benzylbenzoate, glycofurol, sorbitol, sucrose acetate isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol caprylate/caprate, caprylic/capric triglyceride, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), glycerol and PEG esters of acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafil[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate, PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate, polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl triacetate (Triacetin[®]). vegetable oils obtained from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree including cotton seed oil, soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil. The use of two or more plasticizers in a combination or blend of varying ratios and hydrophobicity or hydrophilicity is also encompassed by the present invention.

Stir with or without heat

BIODEGRADABLE FREE-FLOWING LIQUID, VISCOUS LIQUID, GEL OR PASTE
 (BIODEGRADABLE VEHICLE)

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE(S) OR BAS

BAS-LOADED BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM

(BAS-LOADED BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM COULD BE A FREE-FLOWING LIQUID, VISCOUS LIQUID, GEL OR PASTE, WHERE THE BAS IS EITHER DISSOLVED OR SUSPENDED IN THE BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM)

WO 02/00137

2/16

PCT/US01/06138

FIGURE 2

BIODEGRADABLE POLYMERS

Poly(lactic acid (PLA)
 Poly(lactic-co-glycolic acid (PLGLA)
 Poly(aminoacids)
 Poly(hydroxybutyric and
 Valeric acid copolymers (PHBV)
 Poly-ε-caprolactone (PCL)
 Lactic acid and caprolactone copolymers

VOLATILE SOLVENTS

Acetone
 Ethyl acetate
 Chloroform
 Methyl acetate
 Methylene chloride
 Methyl ethyl ketone

SOLUTION OF POLYMER IN VOLATILE SOLVENT(S)

+
 PLASTICIZER

Citrate esters such as diethyl citrate (DEC), triethyl citrate (TEC), acetyl triethyl citrate (ATEC), tributyl citrate (TBC), acetyl tributyl citrate (ATBC), butyryltri-n-hexyl-citrate, acetyltri-n-hexyl citrate, phthalates such as dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl phthalate, glycol ethers such as ethylene glycol diethyl ether, propylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]), propylene glycol monoteriary butyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, n-methyl pyrrolidone, 2 pyrrolidone (2-Pyrrol[®]), isopropyl myristate, isopropyl palmitate, dimethylacetamide, propylene glycol, glycerol, glyceryl dioleate, ethyl oleate, benzylbenzoate, glycofurool, sorbitol, sucrose acetate isobutyrate, sebacates such as dibutyl sebacate, dipropylene glycol methyl ether acetate (DPM acetate), propylene carbonate, propylene glycol laurate, propylene glycol caprylate/caprate, caprylic/capric triglyceride, gamma butyrolactone, polyethylene glycols (PEG), glycerol and PEG esters of acids and fatty acids (Gelucires[®], Labrafils[®] and Labrasol[®]) such as PEG-6 glycerol mono oleate, PEG-6 glycerol linoleate, PEG-8 glycerol linoleate, PEG-4 glyceryl caprylate/caprate, PEG-8 glyceryl caprylate/caprate, polyglyceryl-3-oleate, polyglyceryl-6-dioleate, polyglyceryl-3-isostearate, PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 44/1[®]), PEG-32 glyceryl palmitostearate (Gelucire 50/13[®]), PEG-32 glyceryl stearate (Gelucire 53/10[®]), glyceryl behenate, cetyl palmitate, glyceryl di and tri stearate, glyceryl palmitostearate, and glyceryl triacetate (Thiaocin[®]). vegetable oils obtained from seeds, flowers, fruits, leaves, stem or any part of a plant or tree including cotton seed oil, soy bean oil, almond oil, sunflower oil, peanut oil, sesame oil. The use of two or more plasticizers in a combination or blend of varying ratios and hydrophilicity or hydrophobicity is also encompassed by the present invention.

SOLUTION OF POLYMER + PLASTICIZER IN VOLATILE SOLVENT(S)

HEAT AND/OR APPLY VACUUM TO EVAPORATE THE
 VOLATILE SOLVENT

BIODEGRADABLE FREE-FLOWING LIQUID, VISCOUS LIQUID, GEL OR PASTE
 (BIODEGRADABLE VEHICLE)

+
 BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE(S) OR BAS

BAS-LOADED BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM

(BAS-LOADED BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM COULD BE A FREE-FLOWING LIQUID, VISCOUS LIQUID, GEL OR PASTE, WHERE THE BAS IS EITHER DISSOLVED OR SUSPENDED IN THE BIODEGRADABLE DELIVERY SYSTEM)

WO 02/00137

3/16

PCT/US01/06138

FIGURE 3

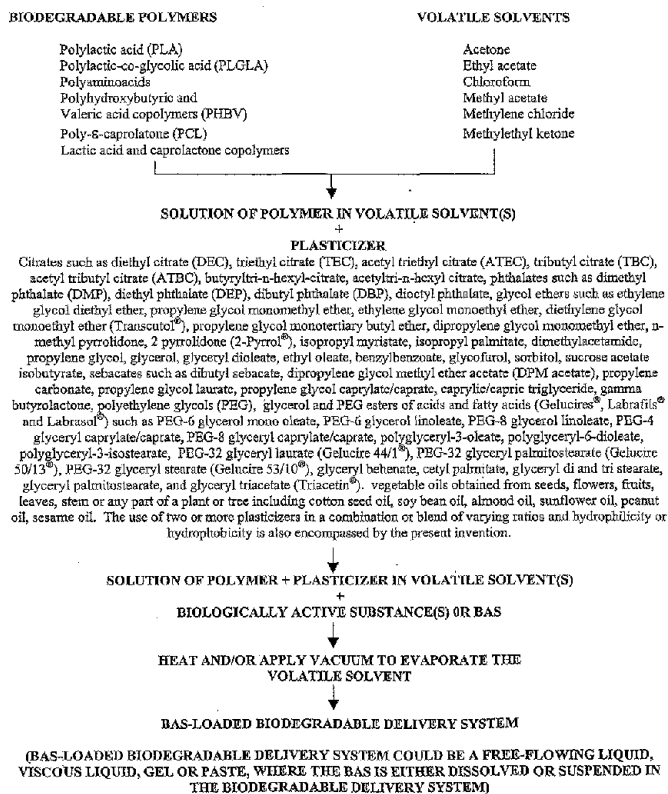
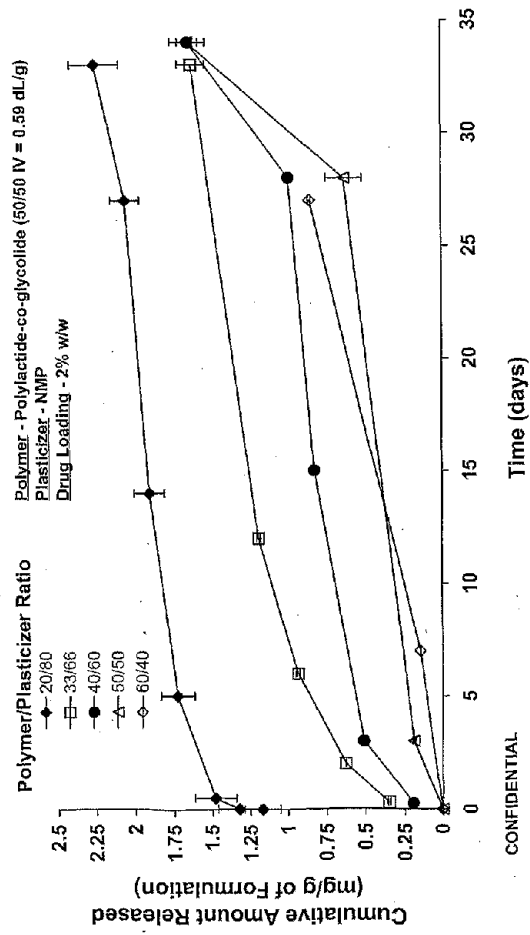
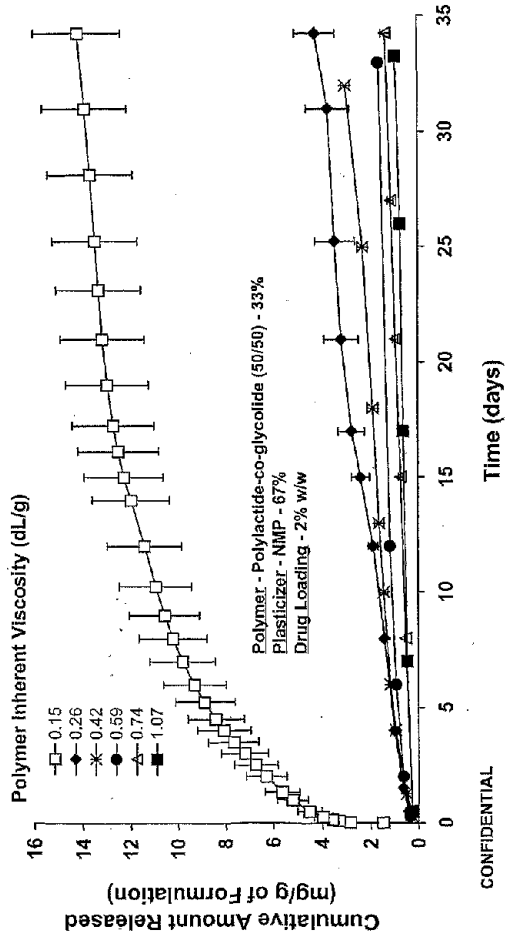


Figure 4
Effect of Varying Polymer to Plasticizer Ratios on Cumulative Amount of Levonorgestrel Released from Biodegradable Delivery Systems



CONFIDENTIAL

Figure 5
Effect of Varying Polymer Inherent Viscosity on Cumulative Amount of Levonorgestrel Released from Biodegradable Delivery Systems



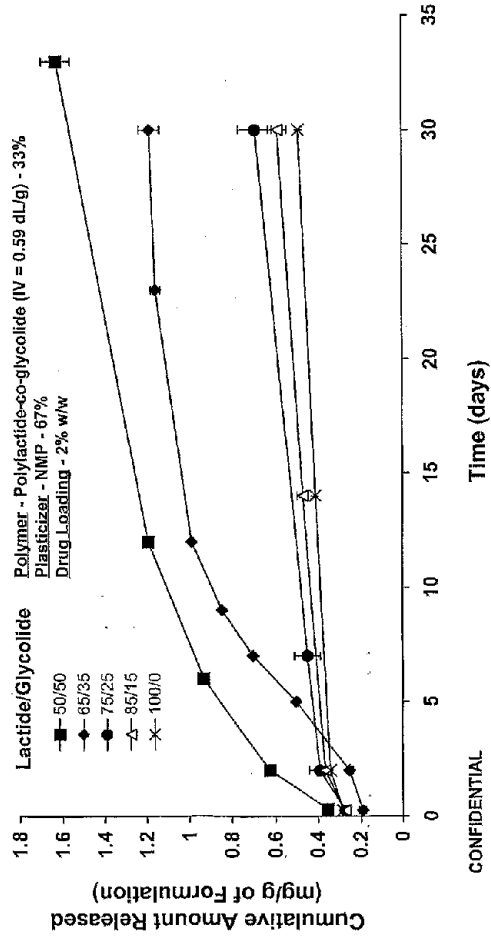
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

6/16

PCT/US01/06138

Figure 8
Effect of Varying Copolymer Ratios on Cumulative Amount of
Levonorgestrel Released from
Biodegradable Delivery Systems



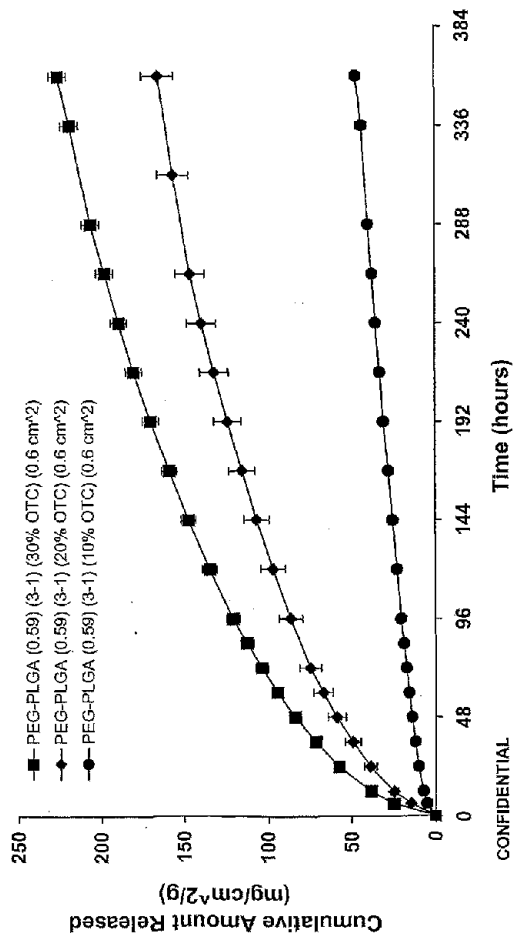
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

PCT/US01/06138

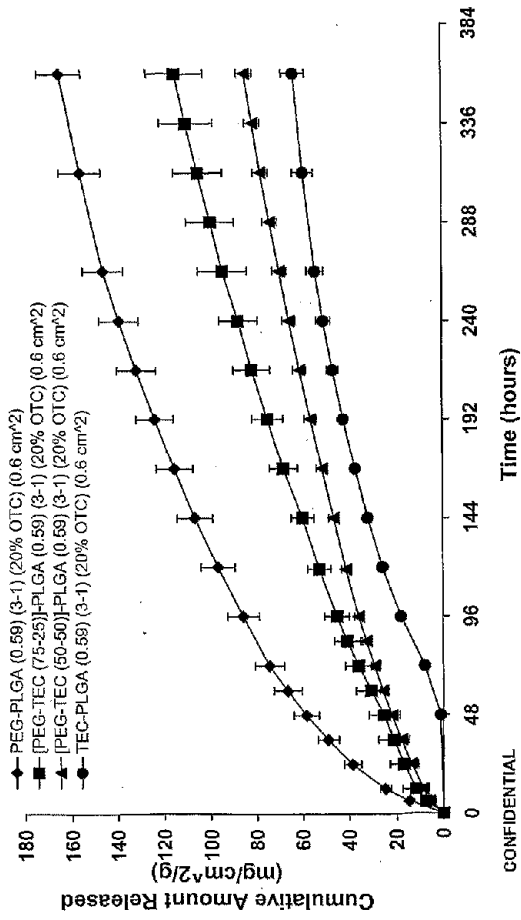
7/16

Figure 7
Effect of Varying Drug Loadings on Oxytetracycline Base Released from Biodegradable Delivery Systems



CONFIDENTIAL

Figure 8
Effect of Varying Plasticizer Compositions on Oxytetracycline Base Released from Biodegradable Delivery Systems

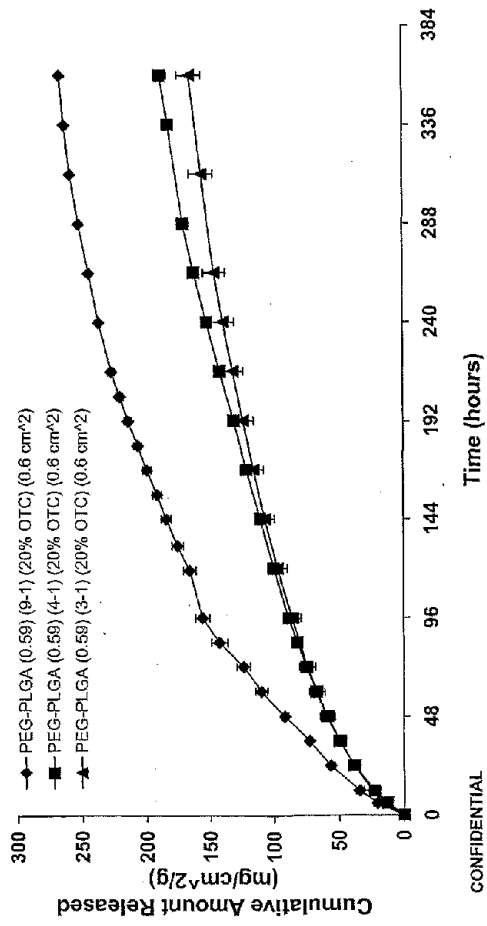


WO 02/00137

PCT/US01/06138

9/16

Figure 9
Effect of Varying Plasticizer to Polymer Ratios on
Oxytetracycline Base Released from
Biodegradable Delivery Systems



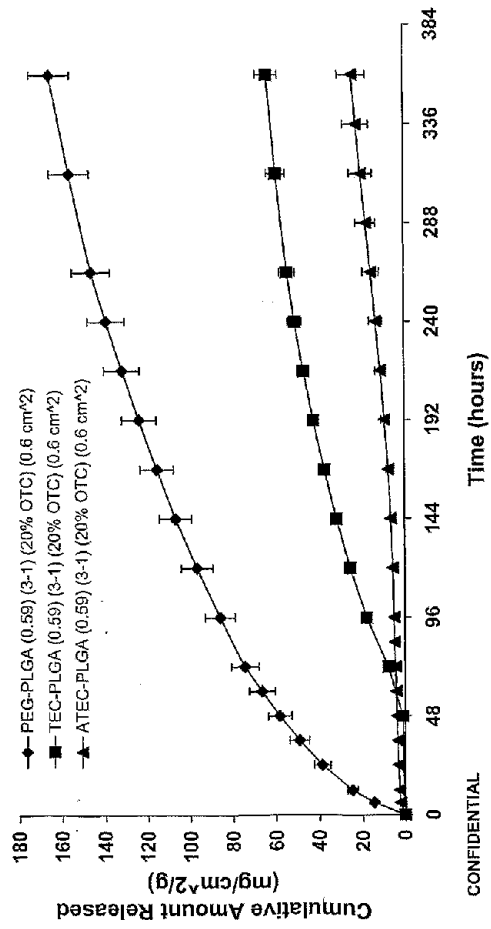
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

10/16

PCT/US01/06138

Figure 10
Effect of Varying Hydrophilicity of Plasticizers on
Oxytetracycline Base Released from
Biodegradable Delivery Systems



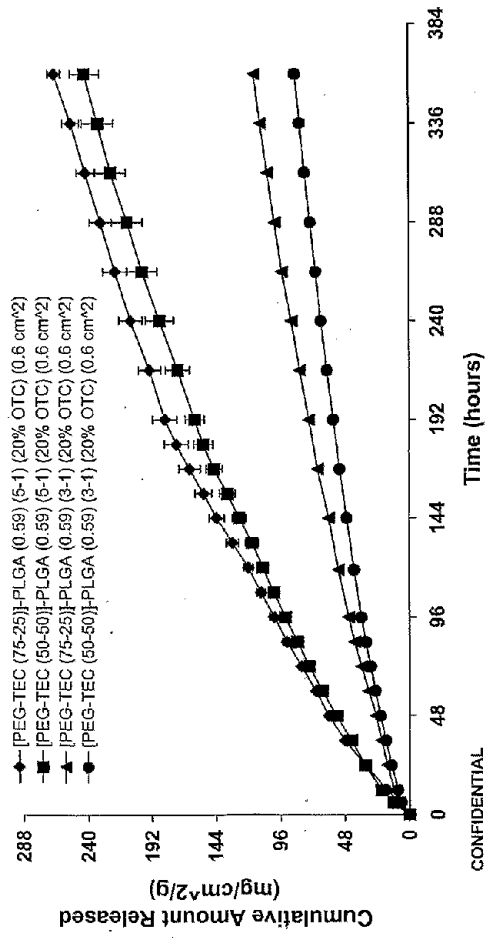
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

11/16

PCT/US01/06138

Figure 11
Effect of Varying Plasticizer to Polymer Ratios and Plasticizer Compositions on Oxytetracycline Base Released from Biodegradable Delivery Systems



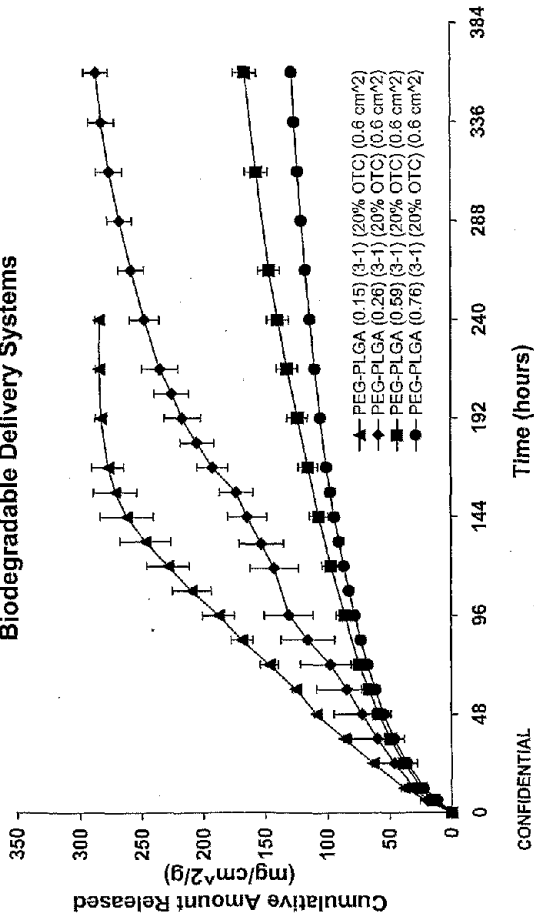
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

12/16

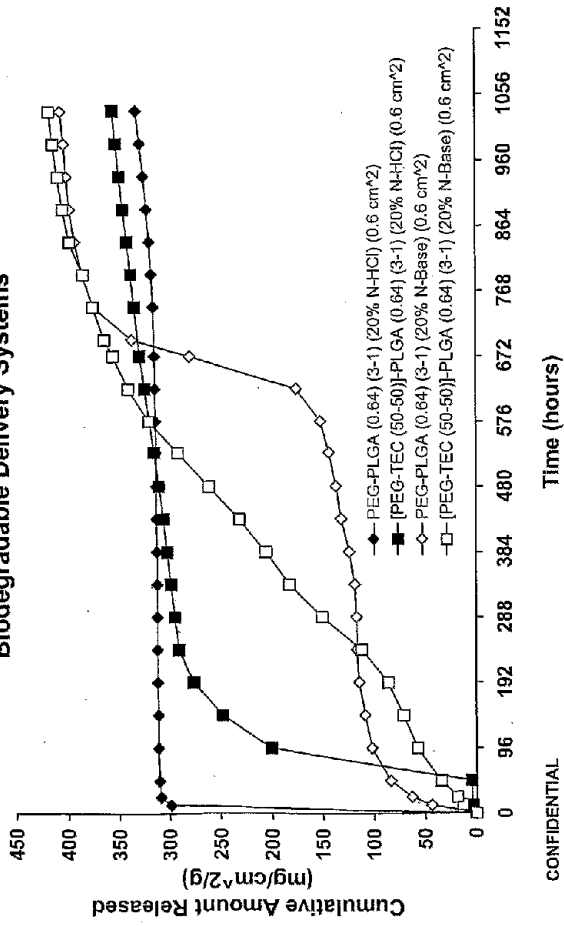
PCT/US01/06138

Figure 12
Effect of Varying Polymer Molecular Weights on
Oxytetracycline Base Released from
Biodegradable Delivery Systems



CONFIDENTIAL

Figure 13
Effect of Varying Drug Solubility on Maltrexone Released from Biodegradable Delivery Systems



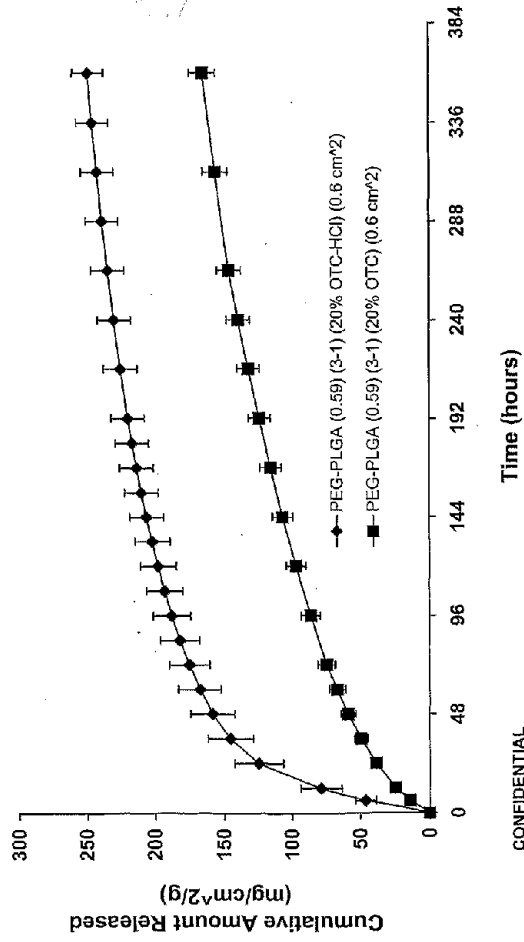
CONFIDENTIAL

WO 02/00137

PCT/US01/06138

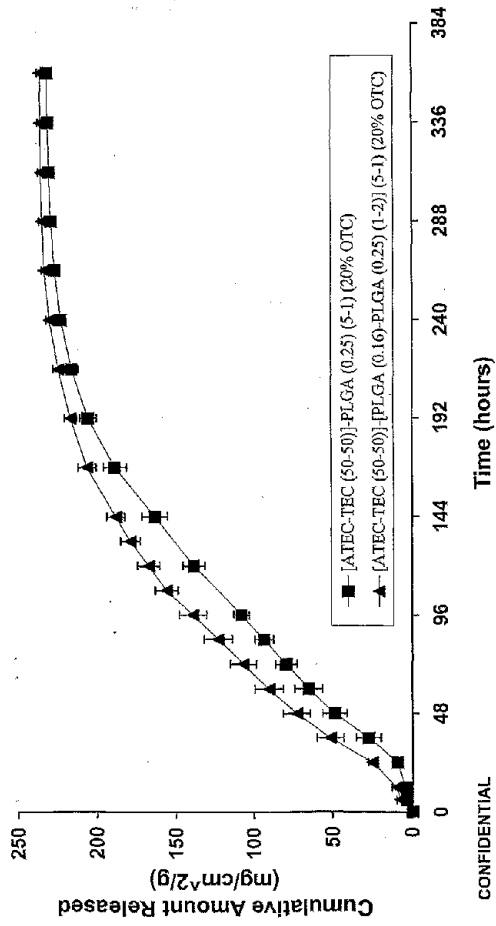
14/16

Figure 14
Effect of Varying Solubility of Drug on Oxytetracycline
Released from Biodegradable Delivery Systems



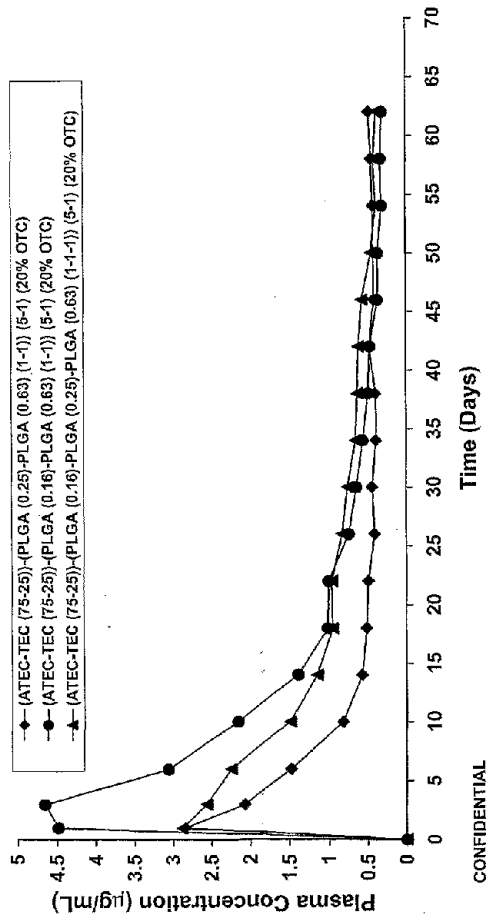
CONFIDENTIAL

Figure 15
Effect of Varying Combination of Polymer Molecular Weights on OTC
Base Released from Biodegradable Drug Delivery Systems

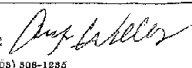


CONFIDENTIAL

Figure 16
Effect of Varying Combination of Polymer Molecular Weights
on OTC Base Released from Biodegradable Drug Delivery
Systems in Quail



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/00388
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61F 9/00, 18/00, A61K 9/00 US CL : 424/420, 423, 429, 400, 604, 890.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/426, 423, 429, 400, 604, 890.1		
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) EBS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,324,519A (DUNN et al) 28 June 1994 see entire document	1-10
X	US 5,324,520 A (DUNN et al) 28 June 1994 see entire document	1-10
X	US 5,340,849 A (DUNN et al) 23 August 1994 see entire document	1-10
X	US 5,525,646 A (LUNDGREN et al) 11 June 1996 see entire document	1-6, 11-14
X	US 5,487,897 A (POLSON et al) 30 January 1996	1-10
X	US 4,343,787 A (KATZ) 10 August 1982	1-6, 9-29
<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:		
"A" document containing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention	
"B" earlier document published on or after the international filing date	"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	
"C" 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 (to specify)	"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	
"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 MAY 2001	01 AUG 2001	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-2220	Authorized officer TODD D WARE  Telephone No. (703) 306-1226	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00	F

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, 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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, S G, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 アトゥル・ジェイ・シュクラ

アメリカ合衆国 3 8 0 1 8 テネシー州コードバ、ウォールナット・ベンド・ロード 8 3 7 番

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA11 AA95 BB11 BB15 BB16 BB29 BB30 BB31 BB32
 CC01 CC04 CC06 CC11 CC15 CC27 CC30 CC31 CC32 CC35
 DD38A DD39A DD45A DD46A DD47A DD52A DD59A DD60A EE01A EE13A
 EE23A EE24A EE25A EE26A EE41A EE48A EE53A FF01 FF11 FF32
 FF35 GG01
 4C081 AB04 AC06 BA16 BB06 CA111 CA161 CA171 CA201 CA231 CA241
 CC01 CE02 CF011 CF031 CF21 DA12 EA02