

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4545315号
(P4545315)

(45) 発行日 平成22年9月15日(2010.9.15)

(24) 登録日 平成22年7月9日(2010.7.9)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 24 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2000-568474 (P2000-568474)	(73) 特許権者	505003528
(86) (22) 出願日	平成11年9月9日(1999.9.9)		カーディアック ベースメイカーズ, イ
(65) 公表番号	特表2002-524409 (P2002-524409A)		ンコーポレイテッド
(43) 公表日	平成14年8月6日(2002.8.6)		アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 - 5 7 9 8
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/020681		ミネソタ, セントポール, ハムライン
(87) 国際公開番号	W02000/013665		アベニュー ノース 4 1 0 0
(87) 国際公開日	平成12年3月16日(2000.3.16)	(74) 代理人	100068755
審査請求日	平成18年8月14日(2006.8.14)		弁理士 恩田 博宣
(31) 優先権主張番号	09/150, 399	(74) 代理人	100105957
(32) 優先日	平成10年9月9日(1998.9.9)		弁理士 恩田 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100142907
(31) 優先権主張番号	09/272, 428		弁理士 本田 淳
(32) 優先日	平成11年3月19日(1999.3.19)	(74) 代理人	100149641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池上 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性化化合物を送達するための材料及び同材料を含むドラッグデリバリー装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 種の活性化化合物が溶解しているか、分散しているかの少なくとも一方である固体キャリアー材料を含んでなる活性化化合物を送達するための材料であって、前記 2 種の活性化化合物がデキサメタゾンナトリウムホスフェート及びデキサメタゾンアセテートであり、前記固体キャリアー材料がシリコンから形成されており、前記固体キャリアー材料が外科的に埋め込み可能な装置に含まれている、材料。

【請求項 2】

前記デキサメタゾンナトリウムホスフェート及び前記デキサメタゾンアセテートが単一の溶媒に互いに少なくとも 1 0 重量%異なる最大溶解度レベルを有する、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 3】

前記溶媒が、3 7 の蒸留された脱イオン水を含んでなる、請求項 2 に記載の材料。

【請求項 4】

前記溶媒が、3 7 の体液を含んでなる、請求項 2 に記載の材料。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の材料を装着してある外科的に埋込可能な装置。

【請求項 6】

2 種の医学的に活性化化合物が充填されている固体キャリアー材料を含んでなるドラッグデリバリー装置であって、前記 2 種の医学的に活性化化合物がデキサメタゾンナトリウ

ムホスフェート及びデキサメタゾンアセテートであり、前記固体キャリアー材料がシリコンからなる、ドラッグデリバリー装置。

【請求項 7】

前記 2 種の医学的に活性な化合物が単一の溶媒に互いに少なくとも 10 重量%異なる最大溶解度レベルを有する、請求項 6 に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 8】

前記固体キャリアー材料がシリンダーを含んでなる、請求項 6 または 7 に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 9】

前記シリンダーの一部分に配置された速度制限膜をさらに含んでなる、請求項 8 に記載のドラッグデリバリー装置。

10

【請求項 10】

前記シリンダーが速度制限膜により完全に覆われている、請求項 8 に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 11】

前記固体キャリアー材料が、迅速放出部分および持続性放出部分を有する、請求項 6 ~ 10 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 12】

前記シリンダーの一部分に接続されたテールをさらに含んでなる、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

20

【請求項 13】

前記テールが X 線により同定可能な材料から形成されている、請求項 12 に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 14】

前記シリンダーが 2 ~ 10 センチメートルの長さを有する、請求項 8 ~ 10、12 または 13 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 15】

前記シリンダーが 2 ~ 5 ミリメートルの直径を有する、請求項 8 ~ 10 または 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 16】

前記シリンダーに接続されたスカートをさらに含んでなる、請求項 8 ~ 10 または 12 ~ 15 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

30

【請求項 17】

前記固体キャリアー材料が 75% の デキサメタゾンナトリウムホスフェート および 25% の デキサメタゾンアセテート を有する、請求項 6 ~ 16 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 18】

前記固体キャリアー材料が 25% の デキサメタゾンナトリウムホスフェート および 75% の デキサメタゾンアセテート を有する、請求項 6 ~ 16 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

40

【請求項 19】

前記固体キャリアー材料が 50% デキサメタゾンナトリウムホスフェート および 50% の デキサメタゾンアセテート を有する、請求項 6 ~ 16 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 20】

前記 2 種の医学的に活性な化合物が、重量%で測定したとき互いに少なくとも 2 倍異なる、単一溶媒中での最大溶解度レベルを有する、請求項 6 ~ 18 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 21】

前記 2 種の医学的に活性な化合物が頻脈性不整脈治療に効力がある、請求項 6 ~ 20 の

50

いずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 2 2】

前記デキサメタゾンナトリウムホスフェートは水性溶媒に可溶性であり、前記デキサメタゾンアセテートは水性溶媒に不溶性である、請求項 6 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 2 3】

前記水性溶媒が 3 7 の体液である、請求項 2 2 に記載のドラッグデリバリー装置。

【請求項 2 4】

前記デキサメタゾンナトリウムホスフェートは体液に可溶性であり、前記デキサメタゾンアセテートは体液に不溶性である、請求項 6 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のドラッグデリバリー装置。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本特許出願は、本願の譲受人に譲渡され、1998年9月9日に出願された「放出を制御したドラッグデリバリー装置」という名称の米国特許出願番号第09/150,339号と関連する。この関連出願は引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(技術分野)

本発明は、化学的、生物学的、医学的、および/または物理学的あるいはその他の活性化特性あるいは特性の組み合わせを有する天然および合成の高分子の品物に関する。本発明はまた、このような品物の調製方法およびこのような品物を含む薬物の送達方法に関する。

20

【0003】

より具体的には本発明は、活性化薬物特性を有する体に埋め込み可能な高分子の品物に関する。

(発明の背景)

さまざまな方法により活性化特性を高分子の品物に賦与することができるということは当技術分野で知られている。一般的な方法の一つは、その品物を加工または製造する以前の混合またはブレンドの段階の間に1または複数種の活性化剤を高分子化合物中に取り込むことである。活性化は配合成分全体にわたって活性化剤を完全に分散させることにより達成される。例えば、合成熱可塑性剤、天然または合成ゴム、およびその他の高分子材料を抗菌性、帯電防止、導電性、およびその他の化学的または物理的に活性化物質とブレンドしてきた。次いで、活性化された高分子材料を成型、注型、押出、カレンダー掛け、および/またはその他の製造または加工操作により、シート、繊維、ロッド、またはその他の形状に成形する。

30

【0004】

露出または作用表面に、ある活性化特性を賦与するために広く用いられる第二の方法は、その表面に活性化物質を含有する化合物を塗布することである。例えば、船舶用防汚塗料、抗カビ性スプレーおよびコーティング、難燃性コーティング、および帯電防止コーティングを品物の表面に塗布してきた。このようなコーティングの活性化は外面の「皮だけ」であり、表面の活性化は活性化されたコーティングが不活性化基体から剥がれ、または機械的に摩耗し、欠け、または洗い流される程度のところまで失われる。この方法は活性化された表面を提供することにおいて、ある種の融通性をもたらすが、それはせいぜいこの方法で塗布できる活性成分の利用可能な範囲という厳しい制約と、それに加えて耐用寿命および効率によって決まる。

40

【0005】

活性化された品物の別の製造方法は、品物を揮発させた化学薬品の蒸気に曝すことである。この古典的な手法は永い間、織物、ポリマーのシートなどに応用されており、それは揮発物質、通常は生物学的に活性化物質を揮発させ、次いで織物またはその他の品物をその

50

蒸気に曝すことを含む。しかしながら、この方法の主な欠点は、それが特殊な建物、換気と回収装置、および安全手順を必要とすることである。活性物質は必然的に活性化される蒸気が適用される品物の融点よりずっと低い揮発温度を有するので、品物が高温に曝される場所では活性がすぐに失われる可能性がある。したがって処理された材料は、湿熱または乾熱に曝された場合、例えば水蒸気滅菌またはその他の高温洗浄手順、強い日光などに曝すことにより急速に不活性化する可能性がある。

【 0 0 0 6 】

反芻動物にエストラジオールを投与するために、制御された放出用インプラントを使用することが米国特許第 4 , 1 9 1 , 7 4 1 号に記載されている。このようなインプラントを埋め込む間、条件は非衛生的であるかも知れず、その結果インプラントの失敗につながる可能性のある感染を引き起こす。感染を減らし、インプラントの保定を改善するために抗生物質または抗菌剤の層、あるいはインプラント表面のコーティングを使用することは、英国特許第 2 1 3 6 6 8 8 A 号に記載されている。抗生物質のコーティングは非滅菌条件下でインプラントの非経口的投与を容易にする。任意のインプラント用針、埋め込みの部位、およびインプラント自体を洗浄する必要性は最小限になるか、または減る。別の感染防止インプラント材料が当技術分野において米国特許第 4 , 5 8 1 , 0 2 8 号などに記述されており、これは血管接合用人工器官またはその他の埋め込まれる装置として用いるのに適した感染防止材料について記述する。

10

【 0 0 0 7 】

埋め込み部位の感染を抑制するために、抗菌剤をインプラント表面に層状に重ねるか、またはコーティングすることができることが知られている。しかしながら、この技術を実施するには幾つかの困難に遭遇することになった。表面に塗布された抗菌剤は、包装時を含むインプラント上のわずかな機械的な動きにより容易にインプラント表面からずれることが分かった。抗菌剤のコーティングが失われれると処理物の活性を著しく低下させる。コーティングの均一性もまた制御が困難である。

20

【 0 0 0 8 】

米国特許第 3 , 8 5 7 , 9 3 4 号は、活性化剤が品物本体全体にわたって移行し、品物全体にわたり、また活性化剤が塗布されていない表面に有効レベルの活性が賦与されるように品物の一表面に活性化剤を塗布することにより非多孔質の高分子の品物を活性化させる方法を提供する。この方法により作製された品物は、品物の一表面に塗布されかつ活性化移行化剤を含有する活性な層を含む。移行化剤の濃度は層に有効レベルの活性を与えるのに必要な濃度以上の濃度であり、かつ層から移行化剤が移行したとき品物全体にわたって有効レベルの活性を賦与するのに十分な濃度である。層中の高濃度の活性な移行化剤はまた、品物に有効な表面活性を補給することができる活性化用材料の溜めを提供する。

30

【 0 0 0 9 】

米国特許第 3 , 8 5 7 , 9 3 4 号の方法および製品は苛酷な加工条件を必要としないので揮発性の活性化剤が普通の温度で便利に使われ、毒性物質を安全に扱うことができ、かつ広範囲の不活性ポリマーにほとんどどのような所望の活性でも与えることができる。不活性な品物の在庫のみが必要であり、所望する活性を所望するときに加えることができる。活性化した品物は、たとえ表面層が除かれても持続し、活性層に包含された活性化剤の溜めから補給される長寿命の特性を有する。

40

【 0 0 1 0 】

米国特許第 4 , 8 1 9 , 6 6 2 号には心臓電極中に導入された化学作用を介して医学的活性を提供する装置および方法が記述されている。この発明は、多孔質の白金電極、可撓性の導電性コイル、および電極をコイルの遠位端末と連結するためのクリンプチューブを含む埋め込み可能な心臓ペースングの導線を含む。クリンプチューブにはクリンプした遠位チューブ末端で電極と通ずる溝があり、治療用薬物を含浸させた母材を収納する。電極は高度の多孔性で、液体または固体の形状の治療用薬物を充填することができる。薬物は、その多孔性により環境に曝されているために心臓ペースング装置のインプラント上に直接放出される。異なる薬物の溶出を異なる速度で与えるために、治療用薬物を運ぶさまざま

50

な異なる材料を溝中に収納することができる。

【0011】

米国特許第4,846,844号には、インプラント表面と接するシリコン流体およびシリコン流体と接する抗菌剤を含む改良型の抗菌インプラントコーティングが記載されている。シリコン流体をまずインプラントに加え、抗菌剤を例えば液状コーティングに加えるダストとしてシリコン流体に加えることができる。塗布の有効性はシリコン流体のインプラント表面と抗菌剤の双方に対する高い親和性に由来するものと断言する。

【0012】

(発明の概要)

化学的に、生物学的に、または医学的に活性な化合物を送達するための材料について記述する。材料は、その中に溶解および/または分散した少なくとも2種類の活性な化合物を有する固体キャリアーを含む。少なくとも2種類の活性な化合物は各々医学的または生物学的に活性な化合物である。少なくとも2種類の活性な化合物は、活性な化合物の各々に共通な活性な核を有する。少なくとも2種類の活性な化合物はまた、お互いに異なるただ一つの溶媒中で最大溶解度レベルを有する。一実施形態において、溶媒中の第一の活性な化合物の最大溶解度レベルは、同一溶媒中の第二の活性な化合物の最大溶解度レベルを少なくとも約10重量%上回る。別の実施形態において、溶媒中の第一の活性な化合物の最大溶解レベルは、重量%で測った場合に同一溶媒中の第二の活性な化合物の最大溶解度レベルを約2倍上回る。さらに別の実施形態においては、第一の活性な化合物は一般に親水性であり、第二の活性な化合物は一般に疎水性である。さらに別の実施形態においては、第一の活性な化合物は一般にある溶媒に可溶であり、第二の活性な化合物は一般に同じ溶媒に不溶である。一般に不溶とは、溶媒中の飽和レベルが微量またはほとんど零(例えば約1重量%未満)のレベルとして定義されることになる。

【0013】

固体キャリアーは生体適合性高分子材料を含むことが多い。溶媒は好ましくは約37の水性溶媒である。溶媒には、例えば37(または37.2)の蒸留した脱イオン水、室温37の標準塩類溶液、あるいは約37の体液(例えば血液)を含むことができる。少なくとも2種類の活性(例えば生物学的に)な化合物は好ましくは、異なる置換基を有する前記少なくとも2種類の活性(例えば生物学的に)な化合物の各々と共通の活性(例えば生物学的に)な核を有する化合物を含む。異なる置換基は、少なくとも2種類の活性(例えば生物学的に)な化合物の少なくとも一部分に異なる溶解特性を与える。

【0014】

例えば、少なくとも2種類の医学的に活性な化合物は、異なる置換基を有する前記少なくとも2種類の医学的に活性な化合物の各々と共通の医学的に活性な核を有する化合物を含むことができる。異なる置換基は、少なくとも2種類の医学的に活性な化合物の少なくとも一部分に異なる溶解特性を与えることができる。

また、下記のステップを含む生物学的に活性な成分を患者に送達する方法について記述する。すなわち、a)その中に少なくとも2種類の活性(例えば医学的に)な化合物が溶解および/または分散し、前記少なくとも2種類の活性(例えば医学的に)な化合物の各々が活性(例えば医学的に)な化合物に共通の活性(例えば医学的に)な核を有し、かつ少なくとも2種類の活性(例えば医学的に)な化合物が溶媒中で互いに異なる最大溶解レベルを有する固体キャリアーを含む、活性(例えば医学的に)な化合物を送達するための材料を準備するステップ、および

b)前記材料を患者に埋め込むステップである。

【0015】

(発明の詳細な記載)

下記の詳細な説明においては、この一部を形成し、かつ本発明を実施する特殊な実施形態を例示の目的で示す添付図面を参照する。これら実施形態は当業技術者が本発明を実施することが可能なように十分詳細に記述されており、別の実施形態を利用することができること、また本発明の範囲から逸脱することなしに構造の変更を行うことができることが理

10

20

30

40

50

解されよう。したがって、下記の詳細な説明は限定する意味に受け取られるべきではなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲およびそれらの相当語句により規定される。

【0016】

本発明は、治療用薬物（ステロイド、抗菌剤、興奮薬、抗不整脈薬、抑制薬、抗抑制薬、静真菌薬、抗炎症薬、阻害剤等）などの生物学的活性などの化学的活性を有する少なくとも2種類の化合物をこの中に溶解および/または分散させた固体キャリアーまたは担持材料に関する。2種類の化合物は同じ薬物の少なくとも2つの異なる形態として存在し、前記少なくとも2つの異なる形態は水性環境、特に水、塩類溶液、または血液のいずれかに関して親水性および疎水性が異なる相対的な特性を有する。この物性の相違は溶解性/分散性の測定可能な相違により指し示されることが好ましい。この点で、同じ化合物の異なる形態の試料を比較して、一方の形態は試験用液（例えば、37の精製した/脱イオン水、37の塩類溶液、または平均体温の血液）中においてもう一方の化合物の同じ試験溶液中における溶解性よりも大きい溶解性/分散性（好ましくは溶解性）を有することになる。

10

【0017】

この物性（およびそれを得るための化学的置換手段）の違いはどの手段でもそれにより個々の化合物の治療上の利益または活性に著しい影響を及ぼさない違いであるべきである。これは、単にそれらが同一の化学的活性を助成するだけでなく、個々の化合物の治療上の利益または活性レベルも同一でなくてはならないことを意味する。物性の違いは、溶解性における所期の変化をもたらす基による置換などの任意の周知の手段および合成手順により化合物に与えることができる。例えば、もし化合物の標準形態としてアルキルアミン（またはヘテロ環の窒素原子のアルキル置換）が与えられれば、アルキル基は親油性を増すために鎖長または芳香環を増す、また個々の化合物の親水性を増すためにスルホン酸、カルボン酸などの親水性の基を増すなど、親油性または親水性の傾向をもつ基などの溶解性を変える適切な置換基を与えることができる。これらの手法は当業界でよく知られており、パラスト用の基、溶解性の基、不溶性の基、カップリング用の基、安定化用の基、相容性を高める基などを提供するものがさまざまな分野で呼ばれる。これらの効果を得るために用いられる一般的な基には、これには限定されないが炭化水素基（脂肪基、芳香基、アルキル基、アリル基、アリール基、フェニル基、アシル基、アルケニル基等）；酸素、窒素、硫黄、またはその他の元素成分を含有する有機基（ヘテロ環基、芳香族化合物、エーテル、エステル、カルボン酸、アルコール、糖、デンプン等）；別の基の置換基；またはこれには限定されないが例えばアミン、アミノ基、アミノエステル、スルホン酸、スルホン酸エステル、スルホニル基、カルボン酸基、カルボン酸エステル基、ニトロ、ハロゲン（例えば臭素、ヨウ素、塩素、フッ素）、ホスホン酸、リン酸等を含むような置換などの化合物（すなわち治療用薬物）の基本中心核の直接置換がある。これらのタイプの基は各々、さまざまな化合物の相対的な溶解特性に若干の影響を有することが知られている。

20

30

【0018】

任意の特定の化合物または治療効果のある核の溶解性を変える構造は、いったん同じ薬物の2つの変形物の有効性が選択されたら主として製造の便利さおよび費用の見地から選択されるべきである。化学的に有効なコアまたは核に及ぼす異なる置換の効果は、少なくとも2種類の活性な化合物に互いに異なる溶媒中で最大溶解レベルを与えることである。

40

【0019】

キャリアー成分から周囲の媒体中に少なくとも1種類の生物学的に活性な成分または医学的に活性な成分を放出する特性はまた、その少なくとも1種類の活性な成分の添加レベルにも左右される可能性がある。添加レベルは、高分子キャリアー中の少なくとも1成分の飽和レベル未満のレベル、高分子キャリアー中の少なくとも1成分の飽和レベル、またはキャリアー中の少なくとも1成分の飽和レベルを超すレベル（例えば過飽和または過負荷）であってもよい。添加が少なくとも1種類の活性な成分の飽和限界未満である場合、得られる活性成分/キャリアー成分マトリックスは溶解型のマトリックスと呼ばれる。この溶解型のマトリックスからの活性成分の放出は、安定なキャリアー材料を介する活性成分

50

の拡散により支配される。一般に水性の性質をもつ生物学的系の中への疎水性の活性成分の形の放出はゆっくり始まる。その後も放出は治療量以下のレベルにおいてさえ多分非常に遅いままである可能性がある。この状況は、長期にわたって埋め込まれる医用装置の意図とは明らかに両立しない。別法で、活性成分の添加がキャリアー中のその活性成分の飽和限界を越す場合、得られる活性成分/キャリアー成分マトリックスは拡散型のマトリックスと呼ばれる。拡散型のマトリックスからの活性成分の放出はまず表面と結合した薬物が容易に溶解し、放出されるマトリックス表面で起こり、空洞または多孔質の構造を残す。この空洞または多孔質の構造は、周囲の媒体からなる進入流体に対して活性成分のより深い層を次々に露出させて活性成分の溶解および放出をもたらす。このプロセスはある期間にわたって続くので、活性成分/キャリアーのポリマーマトリックス材料はより多孔質の構造を呈する。続いて露出される活性成分の内層の放出には、その成分が多孔質の曲がりくねった経路を通して外部へ拡散することを必要とする。多孔性および曲がりの特性は、例えば活性成分の粒径を変えることにより変えることができる。一般に水性の性質をもつ生物学的系の中への親水性の活性成分形態の放出は外部環境への初期の暴露の後、きわめて急速に始まり短期間で使い果たすことになる可能性がある。このようなシステムは、ある一定の長い期間埋め込まれる医用装置の目的とは両立せず、せいぜい短期間の治療をもたらすのみである。これらのシステムはまた、薬物にとって不経済であるかも知れない。急速に放出するシステムは組織にとって局所的に毒性があるかも知れない。

10

【0020】

少なくとも単一の高分子キャリアー中の生物学的に活性な成分または医学的に活性な成分の少なくとも2つの形態の組み合わせが、その少なくとも2つの形態に共通の活性成分の核の放出をもたらす可能性があることが本発明の実施において考慮される。活性な核の放出は、例えばキャリアー装置からの放出においてその形態を酵素分解することにより達成することができる。さらに、少なくとも単一の高分子キャリアー中の生物学的に活性な成分または医学的に活性な成分の少なくとも2つの形態の組み合わせは、上記2つのマトリックス形態の少なくとも単純な組み合わせを特徴とする真の活性成分の放出をもたらす可能性がある。この点については、合成ステロイドデキサメタゾンの2つの形態、すなわちリン酸デキサメタゾン・ナトリウム(DSP、親水性)および酢酸デキサメタゾン(DA、疎水性)のさまざまな画分を含有するマトリックスからのデキサメタゾンのインビトロでの放出を比較する図1に示される。酢酸デキサメタゾン(特にDA100%)の放出が、若干ないしかなりの添加量のリン酸デキサメタゾン・ナトリウム(疎水性)を含有する試験した全ての他のマトリックスよりも遅いことがこれら結果から容易に分かる。さらに、組み合わせた形態のマトリックスから得られる活性成分の放出は、遅い単一の活性構成要素成分単独よりも放出の早期段階においては少なくとも速いはずである。さらに、組み合わせた形態のマトリックスからの活性成分の放出の累積は、速い単一の活性構成要素成分よりも長期的な段階においては少なくとも大きいはずである。再び図1に戻って、最大量のリン酸デキサメタゾン・ナトリウム(特に、DSP100%およびDSP75%/DA25%)を含有する2つの試験母材は、点「A」および「B」で指し示すように放出の開始が遅い。またさらに最適の治療効果のある放出を、高分子キャリアー材料中の少なくとも2種類の活性な生物学的または医学的成分の適切な組み合わせにより設計することができる。もしこの実施例の場合のように治療目標を達成するために、連続的な長期間の放出のみならず急速な初期放出も所望するならば、DSP50%/DA50%からなる母剤が選択されることになる。

20

30

40

【0021】

本発明の実施において、このデータは少なくとも下記のような予期せざる結果を示すと考えられる。2つの形態のデキサメタゾンの双方の100%の系の16週間($t^{1/2} = 4 \text{ wk s}^{1/2}$)後の放出速度は、この試験の薬物の最低の速度または最低の合計量であった。2つの形態の薬物の全ての組み合わせは4週間($t^{1/2} = 4 \text{ wk s}^{1/2}$)後、純粋な送達系のいずれよりも、ある一定期間にわたってより多くの量を放出した。当業界の普通の技術者ならば、ある一定期間にわたる送達速度が主として2つのうちの最もよく溶ける形態に

50

より推進され、選択した溶液に最もよく溶ける形態の送達速度が送達のほぼ限界速度になると予想すると思う。全く驚くべきことにデータは、薬物の2つの形態の3種類の組み合わせ全てが長期間にわたる時間枠（例えば16週間を超えた後）においてより多くの量の薬物を供給したことを示す。これは本発明の実施以前には予想されなかったであろう。

【0022】

また本発明は、薬物、ポリマー、および溶液の2つの異なる形態の間の一般的物理効果に基づいており、この一般的物理効果は特定の薬物の中心核または選択される特定のポリマーには左右されないと考えられる。物性が2種類以上の薬物系に対して分かってくるに従って、今やこの効果を任意の薬学および/または生物学的に許容されるポリマーキャリアー中の薬物の物理的変形物の任意の組み合わせに合わせることができると考えられる。本発明は、任意の薬物、および動物の体または任意の種の動物に受け入れられる任意のポリマーに応用できると考えられる。この利益の意味は、多くのドラッグデリバリーシステムを今や必要交換頻度をより少なくして埋め込むことができ、また今まで低い放出速度または短い放出継続時間のために埋め込み可能なように送達できなかった薬物を今や埋め込み可能であることである。ポリシロキサン（ゴム、エラストマー、あるいはフィルムである）、ポリ（メタ）アクリルまたはポリアクリル樹脂、ポリアミドポリマー、ゼラチンポリマー（好ましくは架橋または硬化した）、ポリウレタン、ポリオレフィン、フッ素化合物系ポリマー（例えばポリテトラフルオロエチレン、Teflon、Kevlar等）、ポリイミド、およびその他の生物学的に許容できるポリマー（特に、非トロンボゲン性および非免疫応答性のもの）などのポリマーキャリアーが本発明の実施において有用である。

【0023】

2つの形態の治療効果のある単一の核を含有する単一キャリアーからの放出について別の実施例を図2に示す。図2は、2つの異なる形態のリドカインを用いたリドカインの放出に関する複合材母材の溶出試験の結果を示す。これらの結果はシリコンゴムからの抗不整脈薬リドカインの放出を示す。この短期間の試験における薬物の添加は自由に決めてかまわないが20%を選択した。リドカイン基剤（「ベース」）の水溶解度は、リドカイン塩酸（「LHCI」）塩より低いことが知られている。以前例示したステロイドの放出試験と一貫して、最も水溶性の高い画分を含有する複合材母材は、試験したその他の母材よりも急速に放出した。上記のステロイド系とは対照的に、最も水溶性の高い画分を含有する母材が最大累積量のリドカインを放出したことを容易に見ることができる。リドカイン混合物の放出速度特性と、ある一定期間にわたって放出されたリドカインの量の劇的な違いをグラフから容易に見ることができる。

【0024】

同じ薬物の2つの異なる溶解度をもつ変形物の組み合わせの利益を下記に記す。単一の薬物が母材またはキャリアー組成物から供給される場合、薬物の送達速度が装置の存続期間にわたって著しく変わる可能性があることが注目された。また、特に薬物の送達が予防または長期使用である場合には、有効レベルの送達ができるだけ間に合う装置を提供することが望ましい。すなわち、ドラッグデリバリーシステムが比較的長寿命または長期的基準で設けられなければならない場合には、一般に費用のかかる外科的操作を必要とする侵襲性の操作および患者に対する死の脅威の頻度ができるだけ小さくなるように、個々の装置それぞれがそれ自身可能な最長の期限を有することが望ましいことになる。

【0025】

2種類の変形物の組み合わせにより制御可能な送達速度であるのみならず、いずれかの変形物との対比において単独で送達される、同じ化合物の核をもつ2種類の溶解性変形物がキャリアー媒体中に供給される場合、たとえ単一キャリアー媒体でも、変形物が個々の化合物の合計重量と同一の合計重量で組み合わせられると化合物の有効送達時間の長さが延びることが本発明の実施において見出された。すなわち標準のキャリアーを用いて、a) 親水性の変形物1g、b) 疎水性の変形物1g、およびc) 疎水性の変形物0.5gと親水性の変形物0.5gのブレンド（および別に中間の割合のもの、通常0.10~0.90

10

20

30

40

50

および0.90~0.10の間の比率)を対比した場合、液体環境に浸漬されると成分ブレンドは化合物の送達において長寿命をもたらすことになる。たとえ不溶性バインダー(可溶性バインダ中では全ての材料が急速に放出されるはずである)中に運ばれた親水性化合物が、そこで最大量の化合物が使用中に装置から浸出することが期待される水性環境中で用いられるとしても、疎水性の変形物との組み合わせまたはブレンドは単一化合物に対して有効な送達寿命を増加させる。これは薬物の生物学的または治療学的活性とは無関係の物理現象であるように思われる。送達キャリアー中の同じ薬物の少なくとも2種類の変形物の割合を均衡または最適化することにより、有効量の化合物の送達速度および送達時間の長さを制御し、最適化することができる。したがって本発明は、機械的な手段を用いることなしに送達時間の長さおよび送達速度を最大にすることができる費用に対して効果

10

【0026】

生物学的に活性な製品に応用される本発明は、下記の実施例に照らしてより十分に理解されるであろう。

頻拍性不整脈の治療には下記の問題があることが知られている。すなわち、A)心房性または心室性不整脈の発生の兆候を予防することができないこと、B)適切な安全余裕度を保ちながら周知の衝撃波形を伴う無痛、低エネルギーの、心房または心室の除細動治療を施すことができないこと、C)心臓などの標的器官に長期にわたり局所的に薬物の送達を施すことができないこと、およびD)これらの欠点を克服する装置を埋め込む手段がない

20

【0027】

心外膜および心内膜治療のための徐放性ドラッグデリバリーは、何年もいろいろな形で記載されてきた。心外膜治療においては、FolkmanおよびLongにより1964年

に最初にそれが記載された(“Drug Pacemakers in the Treatment of Heart Block”, New York Acad. Sci., June 11, 1964, p. 857)。彼らは、心臓活性薬の候補を充填することのできるワックスまたはシリコンラバーカプセル技術を記載した。開胸式動物試験において、カプセルは心外膜組織へと通された。このように配置された後、カプセルは、心拍数に定量可能な効果を生み出すその薬剤を4、5日放出した。この期間の後、増加した心拍数は徐々に正常に戻った。1983年に、Stokesら(“Drug Eluting Electrodes. Improved Pacemaker Performance”, IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. BME-29, 1982, p. 614)は、ペースング閾値を下げる目的のステロイド心内膜ペースング電極を記載した。1987年に、Stokesらは(“Epicardial Lead Having Low Threshold. Low Polarization Myocardial Electrode”, US H356, Nov. 3, 1987)ドラッグデリバリー能力のある心筋ペースング電極を記載した。具体的に記載されているわけではないが、心筋電極は一般的に、心臓組織中へ電極をねじ込むまたはある方法で突き刺すために開胸外科処置を必要とする。1987年から、ミシガン大学のLevyのグループ(米国特許第5,387,419号;PCT出願US94/02838;および“Drug Delivery Polyurethane as Myocardial Implant for Antiarrhythmic Therapy”, Proc. Intern. Symp. Cont. Rel. Bioact. Mat., Vol. 1

30

40

50

4, 1987, p. 257) は、開胸式動物モデルにおいて誘発された心室性頻拍 (VT) における、心外膜に位置するポリマー性薬剤充填パッチの急性効果を記載した。これらの研究は、動物モデルにおいて、誘発された VT を通常の単一リズム (NSR) に戻すこのような系の能力を示した。1994年に、Labhassetwarら ("Epicardial Administration of Ibutilide from Polyurethane Matrices: Effects on Defibrillation Threshold and Electrophysiologic Parameters", J. Cardiovasc. Pharm., Vol. 24, 1994, pp. 826-840) は、急性イヌモデルにおいて、心外膜に配置されたイブチライド含有パッチを用いた細動除去閾値の低下を初めて記載した。1992年に、Moaddab (米国特許第 5, 154, 182号) は、心外膜に「外科的に取り付け」られる、薬剤を送達可能で、埋込可能なパッチ電極を記載した。そのような装置は、細動除去閾値の低下および炎症の低減などの目的で心外膜空間に薬剤の候補を放出することが期待される。

【0028】

既に引用した技術はそれぞれ、心臓付近に配置される心臓電極からの薬剤候補の徐放を取り入れている。心内膜に配置される装置は、明らかな大きさの制限により薬剤充填量に制限があることがある。心外膜に配置される装置はより大きな物理的大きさを有するものの、装置の直接的な適用のために多大な外科的介入が埋込時に必要であるためそれらは悪化する。引用されたこれらの限界を考慮すると、装置の大きさを実質的に大きくしないで装置の交換頻度を減少させるように、不整脈の予防と治療のための心外膜ドラッグデリバリーを提供できる装置を提供することが少なくとも望ましい。

【0029】

本発明は、基本的にシリンダー状デザインの、装着されたドラッグデリバリーマトリックスにも関する。「装着されたドラッグデリバリーシステム」とは、ペーシング装置、電気刺激装置または細動除去器など、ある特定の機能的用途を有しドラッグデリバリーシステムが装着された装置のことであり、放出される薬剤は装置に対し一次的関係 (例えば機能を支援する) または二次的関係 (機能とは独立した効果) のいずれかを有する。そのような装置の埋め込みまたは独立なドラッグデリバリーマトリックスが達成される技術も記載される。

【0030】

ドラッグデリバリーマトリックスに関して、一般的なマトリックス組成物は非常にさまざまである。典型的には、上述のように、薬剤候補を所望の化学的狀態で所望の物理的形狀に保つまたは収容するために、不活性なポリマー性バインダーを用いる。不活性な非生分解性バインダー材料として、ポリジメチルシロキサン (シリコーン)、ポリウレタン、ポリアミド、ポリイミドおよびポリエステルの使用にほとんど集中してきた製造業者もある。他の材料も報告されてきたが、埋め込み時に生分解性であるものも生分解性でないものもある。結合材中に収納された薬剤物質は、典型的には、既にその医療効果がキャラクター化されている単一の公知物質である。

【0031】

本発明によれば、延長された効率の高い薬剤物質 (本明細書において、薬剤核、共通核、薬剤ファミリーと称する) の放出が、非浸透性カプセルまたはカバーでマトリックスを覆うまたはカプセル化する他に、あるいはそれとは別に、適切な薬剤形態の選択、薬剤形態の混合により達成できる。これらの技術の組合せが、持続的放出に対して累積的な効果を持つと期待される。図1および図3は、放出の延長効果を示している。図1は、共通なデキサメタゾン核を有する2種の形態のデキサメタゾン (12% 充填) のファミリーのシリンダー状マトリックスからの放出をまとめている。使用された2つの形態のステロイドは、デキサメタゾンソジウムホスフェート (DSP) およびデキサメタゾンアセテート (DA) である。これらの形態の3種の組合せ、25% DSP / 75% DA ; 50% DSP / 50% DA ; および75% DSP / 25% DA が調査された。初期には、水溶性ステロイ

10

20

30

40

50

ド形態の核、D S Pの分率をより多く含むマトリックスがより多く薬剤を放出したことが分かる。疎水性形態薬剤に対してその逆も示している。図1はステロイド形態の放出が2年後にも観察可能であることも示している。図3は、シリンダー状マトリックスからのD S Pの放出時の収納効果を示している。同図において、薬剤放出を実施するための開口部を有する金属性カプセル内に収納された同じマトリックスに比べ、収納されていないマトリックスはより速くD S Pを放出した。

【0032】

これらの装置の企図された埋め込み技術には、2つの手法がある。第1の手法は、刺創を用いて心膜空間内にドラッグデリバリー装置を配置する。小さな刺創が心膜を露出させる場所で体液の増加を緩和する目的で心膜に接近できる外科的技術を用いるのが望ましい。心膜の切開の後、以下にさらに述べるドラッグデリバリーマトリックスを空間内に挿入する。必要であればある程度の位置調整をして傷を閉じる。

10

【0033】

第2の手法は、修飾された心内膜リード埋め込み技術の使用を含む、「最低限に侵襲性の」細動除去リード埋め込み操作の使用を含む。カテーテルおよびガイドワイヤ操作を行い、例えば右心室、好ましくは低圧の右心房の制限のない壁を穿孔する。破ると同時に、以下にさらに述べる一般的にシリンダー状の装置を、心膜内空間に進める。切迫した目的には、この技術は、長期のドラッグデリバリーシステムを直接心筋表面に配置して所望の薬剤を送達するのに有用であろう。

【0034】

上述の組成物を充填したドラッグデリバリー装置のさまざまな実施形態が図4A~8に示されている。これらのドラッグデリバリー装置は薬剤組成物の長期の放出を容易にし、上記の技術により配置できる。図4Aおよび4Bはドラッグデリバリー装置100の実施形態を示している。ドラッグデリバリー装置100は、シリコーンなどのポリマー性バインダーからできていて、上述の薬剤組成物が充填されている。例えば、ドラッグデリバリー装置100には、第1の化合物デキサメタゾンソジウムホスフェートおよび第2の化合物デキサメタゾンアセテートが充填されている。他の実施形態では、ドラッグデリバリー装置100には、第1の化合物デキサメタゾンソジウムホスフェート75%および第2の化合物デキサメタゾンアセテート25%が充填されている。他の実施形態では、ドラッグデリバリー装置100には、第1の化合物デキサメタゾンソジウムホスフェート25%および第2の化合物デキサメタゾンアセテート75%が充填されている。さらに他の実施形態では、ドラッグデリバリー装置100には、第1の化合物デキサメタゾンソジウムホスフェート50%および第2の化合物デキサメタゾンアセテート50%が充填されている。さらなる実施形態では、ドラッグデリバリー装置100は、第1の化合物リドカイン塩基および第2の化合物リドカイン塩酸塩を含む。別な実施形態では、ドラッグデリバリー装置100は、不整頻拍治療に効力のある第1および第2の化合物を含む。ドラッグデリバリー装置100は、薬剤組成物の長期の放出ができるようになっている。ある実施形態において、ドラッグデリバリー装置100はシリンダー形状を有し2~10センチメートルの長さ110を有する。他の実施形態において、ドラッグデリバリー装置100は、2~5ミリメートルの直径112を有する。この範囲をはずれる構造も医学的に処方されれば利用できる。より小さなサイズは、例えば実質組織内操作およびインプラントにおいて必要である。

20

30

40

【0035】

図5は、他の実施形態のドラッグデリバリー装置120である。ドラッグデリバリー装置120は、生体適合性材料で形成された、例えばシリンダー122または好適な基底状形状を含んでなる。シリンダー122には上述の薬剤組成物が充填されており、薬剤組成物の長期間放出ができるようになっている。ドラッグデリバリー120はさらに、速度制限膜124をその上に配置していてもよい。ある実施形態において、速度制限膜124はシリンダー122を完全に包み込んでいる。

【0036】

50

図6は、他の実施様態のドラッグデリバリー装置130である。ドラッグデリバリー装置130は一般的に、シリコンなどの生体適合性材料で形成された、例えばシリンダー形状122または好適な基底状形状を含んでなる。シリンダー132には上述の薬剤組成物が充填されており、薬剤組成物の長期間放出ができるようになっている。ドラッグデリバリー装置130は、シリンダー形状132の少なくとも一部の周囲に配置された速度制限膜124をさらに含む。ドラッグデリバリー装置130は、埋め込み後に組織へのドラッグデリバリー装置130の付着を助けるように織られたスカート136をさらに含む。ある実施様態において、前記スカート136はDACRON材料で形成されている。スカート136は、好都合には凝固および組織の内殖を促進する。

【0037】

図7に示されるさらに別な実施様態において、ドラッグデリバリー装置150は、上述の薬剤組成物の長期的な放出ができるようになっていて、ドラッグデリバリー装置150は、迅速放出部分および持続性放出部分を含んでいる。ドラッグデリバリー装置150は一般的に、シリコンなどの生体適合性材料で形成された、例えばシリンダー形状152または好適な基底状形状を含んでなる。シリンダー152には上述の薬剤組成物が充填されており、薬剤組成物の長期間放出ができるようになっている。ある実施様態において、ドラッグデリバリー装置150は、シリンダー形状152の一部のみの周囲に配置された速度制限膜154をさらに含む。他の実施様態において、ドラッグデリバリー装置150の持続性放出部分は、薬剤組成物の放出に干渉またはそれを防ぐ材料でシリンダー形状152を覆うまたはカプセル化することにより提供される。

【0038】

図8に示されるさらに別な実施様態において、ドラッグデリバリー装置170は、上述の薬剤組成物の長期的な放出ができるようになっている。ドラッグデリバリー装置170は一般的に、シリコンなどの生体適合性材料で形成された、例えばシリンダー形状174または好適な基底状形状を含んでなる。シリンダー174には上述の薬剤組成物が充填されており、薬剤組成物の長期間放出ができるようになっている。ある実施様態において、ドラッグデリバリー装置170は、縫合糸状テールのようなテール172をさらに含む。テール172はドラッグデリバリー装置170が埋め込まれた後、その回収に役立つ。テール172は、ドラッグデリバリー装置170の再配置または除去および交換のため掴むことができる。さらに、テール172はX線により確認可能な材料で形成することができる。

【0039】

このとき、ハイブリッドドラッグデリバリー - 電極装置により、電気刺激および長期薬剤送達の両方が可能であることも企図される。このハイブリッド装置の遠い端は制限のない壁の開口部を通して進み、近い端はパルス発生装置に適切に結合される。

本発明は、不整脈事象の発症を遅らせるまたは防ぐ目的で、薬理的な介入を装置介入と結びつけることができる。さらに本発明は、細動除去閾値エネルギー基準を、痛みを許容できる、または好ましくは無痛の性質に変える手段を提供する。さらに、本発明は、標的器官としての心臓に長期的な薬剤送達を提供する。最後に、本発明は最低限に侵襲性であると考えられる埋め込み技術に適合した装置を記載している。

【0040】

薬剤/化合物送達速度、程度およびパーセンテージの基本的な改善および制御の他に、本発明の実施には独特な特徴がある。例えば、2種の関連する化合物がその2種の間ではっきりと親水性/疎水性である場合、2種の薬剤はポリマーマトリックス内で2つの異なる方法で運ばれることが記された。疎水性マトリックス(例えばシリコンポリマー中)の2種は、1)溶解した種(例えばポリマーと親和性のある疎水性種)および2)分散した種(例えばポリマーと親和性のない疎水性種)として運ばれることが示されてきた。溶解または分散した形態である種に他の種のキャリアオーバーがいくらかあるかもしれないが、それぞれの薬剤は、大部分がある形態の1種の薬剤/化合物を含んでなる。

【0041】

10

20

30

40

50

溶解した薬剤とともに分散した薬剤を送達する機構も独特であると考えられる。例えば、シリコーン樹脂などの疎水性バインダー中で溶解した薬剤/化合物が疎水性であり分散した薬剤が親水性である場合、以下の送達方法が起こっていると考えられる。水蒸気または他の分子形態の水がシリコーン樹脂（水蒸気が浸透できると知られている）を通して移動すると考えられる。水は、化合物の親水性分散粒子により吸収される。水の吸収により、ポリマーに閉じこめられている分散した化合物が膨潤する。さらに水を吸収して膨潤が増すにつれ、分散した粒子の周囲のポリマーには力がかかり、膨張圧力下でひび割れるのが見られた。

【0042】

水中の粒子の液相またはペースト相がポリマー中で形成され、隣接する粒子が、その前は2つの分散した粒子を隔てていた割れたポリマーを通して細い流れに加わる可能性がある。本発明のシステムの操作の機構の非限定的な仮説は、溶解形態で液体媒体中に放出される親水性薬剤がポリマー中に空洞を残すことである。この空洞構造は、ポリマー中に溶解した（固体状態溶液）疎水性薬剤からなる。この空洞は液体媒体と接する比較的大きな表面積を持ち、疎水性薬剤をも放出させる可能性がある。

10

【0043】

本発明のシステムは、化合物の改良された経皮的送達にも多大な可能性を提供する。その環境では、化合物は、収納部分（この場合ポリマーマトリックス）から接着剤を通して、皮膚および血管へ、少なくとも2つの異なる界面をしばしば通過しなければならない。これらの界面のいくつかは親水性から疎水性物質までさまざまである。本発明の実施において親水性/疎水性化合物の混合物を持つことにより、さまざまな界面を超える推進力は、親水性/親水性、親水性/疎水性、疎水性/親水性および疎水性/疎水性のいかなる組合せも取り扱うことができる。両物質が存在するので、遭遇するいかなる界面をも超えて送達する可能性が大きくなる。

20

【0044】

本デリバリーシステムは、医療用デリバリーシステム、特に *in vivo* デリバリーシステムに対して強調される。本デリバリーシステムは、長期間の放出により不整脈事象の発症を予防または遅らせるのに役立つ。本デリバリー技術および物質は他のシステムにも用いることができる。

上記の記載は説明のためであり限定的ではないことを理解されたい。上記の記載を読み理解すれば当業者には他の多くの実施形態が明らかであろう。したがって、本発明の範囲は添付された特許請求の範囲およびそのような請求範囲を持つ等価物の全範囲に関して決定されるべきである。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】 シリコーンゴムのキャリアーポリマーの場合のデキサメタゾンの放出に関する複合材母材の溶出試験を示すグラフである。

【図2】 シリコーンゴムのキャリアーポリマーの場合のリドカインの放出に関する複合材母材の溶出試験を示すグラフである。

【図3】 リン酸デキサメタゾン・ナトリウムの放出に関するデータを示すグラフである。

40

【図4A】 一実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の側面図である。

【図4B】 一実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の端面図である。

【図5】 別の実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の側面図である。

【図6】 一実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の側面図である。

【図7】 一実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の側面図である。

【図8】 一実施形態に従って作製したドラッグデリバリー装置の側面図である。

【 図 1 】

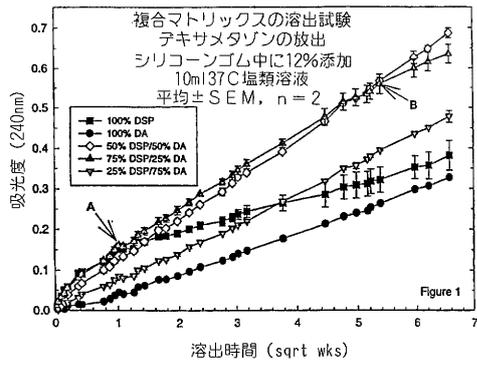


Fig. 1

【 図 2 】

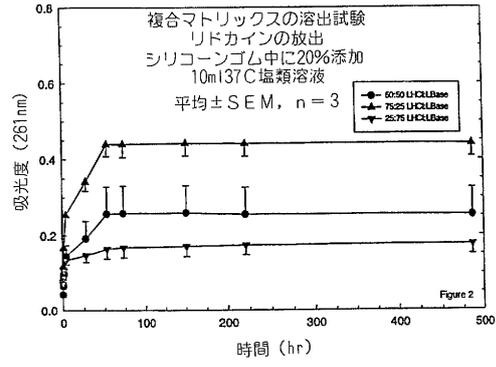


Fig. 2

【 図 3 】

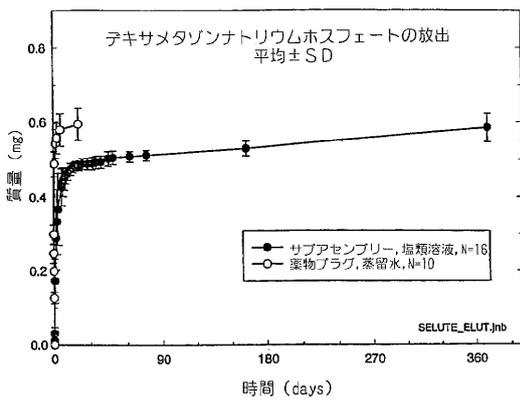


Fig. 3

【 図 4 B 】

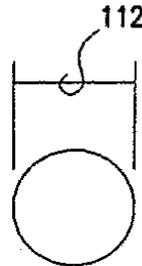


FIG. 4B

【 図 5 】

【 図 4 A 】

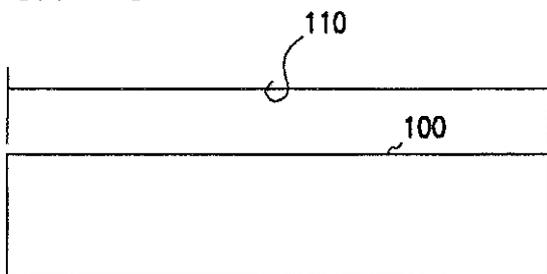


FIG. 4A

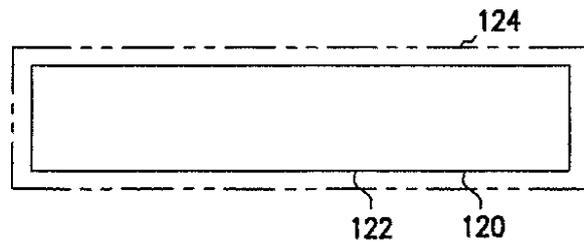


FIG. 5

【 6 】

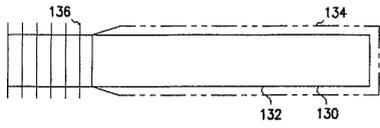


FIG. 6

【 7 】

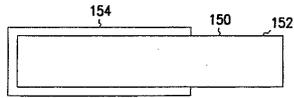


FIG. 7

【 8 】

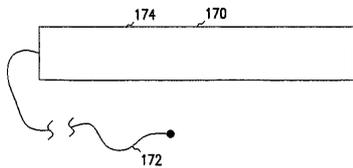


FIG. 8

フロントページの続き

- (72)発明者 ヘイル,ロナルド ダブリュ.ジュニア
アメリカ合衆国,ミネソタ 55113,ローズビル,ウエスタン アベニュー ノース 2312
- (72)発明者 ケンナイト,ブルース エイチ.
アメリカ合衆国,ミネソタ 55311,メイプルグローブ,エイティサード アベニュー ノース
16552

審査官 清野 千秋

- (56)参考文献 特開昭59-219219(JP,A)
国際公開第96/024330(WO,A1)
特開昭63-022031(JP,A)
J. Pharm. Belg., 1990年,45(2),pp.111-119

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/573
A61K 9/22
A61K 9/48
A61K 47/34
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)