

(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2018-513121

(P2018-513121A)

(43) 公表日 平成30年5月24日 (2018.5.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	4 C 1 6 7
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-547510 (P2017-547510)	(71) 出願人	515007693
(86) (22) 出願日	平成28年3月9日 (2016.3.9)		エンブリキュア・アクチエボラゲット
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月7日 (2017.11.7)		スウェーデン・SE-754・50・ウブ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/050640		サラ・ヴィルディングス・アレー・32ベ
(87) 国際公開番号	W02016/142705		ー
(87) 国際公開日	平成28年9月15日 (2016.9.15)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1503961.3		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成27年3月9日 (2015.3.9)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	スザンヌ・ブレデンベルグ
			スウェーデン・SE-754・50・ウブ
			サラ・ヴィルディングス・アレー・32ベ
			ー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬物投与デバイス

(57) 【要約】

溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスであって、薬物送達要素が、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定する、経皮薬物投与デバイス。薬物送達要素は、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含む。

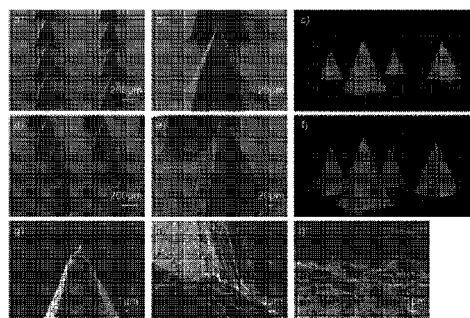


Fig. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスであって、前記薬物送達要素が、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、さらに、前記薬物送達要素が、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含む、経皮薬物投与デバイス。

【請求項 2】

前記多孔質固体材料が、1つ以上のセラミック材料または1つ以上のジオポリマー材料に基づく、請求項 1 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 3】

前記多孔質固体材料が、自己硬化性セラミックから形成される、請求項 2 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 4】

前記多孔質固体材料が、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、または炭酸マグネシウムに基づく、請求項 2 または請求項 3 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 5】

前記多孔質固体材料が、硫酸カルシウム半水和物または酸性リン酸カルシウムである、請求項 4 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 6】

前記活性薬学的成分が、主に前記多孔質固体の細孔内に位置する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 7】

前記活性薬学的成分が、主に前記多孔質固体の外表面上に位置する、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 8】

前記薬物送達要素が、微視的突起のアレイである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 9】

前記薬物送達要素の前記接触面が、微視的突起のアレイを画定するように成形される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 10】

前記薬物送達要素の前記接触面が、微視的な円錐状または角錐状の突起のアレイを画定するように成形される、請求項 9 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 11】

前記薬物送達要素の前記接触面が、マイクロニードルのアレイを画定するように成形される、請求項 9 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 12】

前記溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材が、患者の皮膚に対して変形可能である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 13】

前記溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材が、水膨潤性基材である、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 14】

前記水膨潤性基材が、1つ以上の有機ポリマーを含む、請求項 13 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 15】

前記溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材が、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキストリン、PVA、特にシリコンゴム、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、

10

20

30

40

50

パリレン、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸アンモニウム）、キトサン、ゼラチン、ポリビニルアルコールコポリマー、グリセリルモノオレエート、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルイミン、ポリアクリレート、カラヤガム、コポビドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリビニルアミン、及びポリアクリル酸塩から成る群から選択される１つ以上の有機ポリマーを含む、請求項１２～１４のいずれか１項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項１６】

前記活性薬学的成分が、降圧薬、鎮静薬、睡眠薬、鎮痛薬、または免疫原性物質である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の経皮薬物投与デバイス。

10

【請求項１７】

前記活性薬学的成分が、ベンゾジアゼピン、クロニジン、及びゾルピデム、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項１６に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項１８】

前記活性薬学的成分が、ペプチドまたはタンパク質である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項１９】

治療法で使用するための、請求項１～１８のいずれか１項に記載の経皮薬物投与デバイス。

20

【請求項２０】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療に使用するための、請求項１６または請求項１７に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項２１】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療のための薬品を製造するための、請求項１６または請求項１７に記載の経皮薬物投与デバイスの使用。

【請求項２２】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療方法であって、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、請求項１６または請求項１７に記載の経皮薬物投与デバイスの薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む、方法。

30

【請求項２３】

請求項１～１８のいずれか１項に定義される経皮薬物投与デバイスを製造する方法であって、

（ａ）薬物送達要素（例えば、請求項２～１１のいずれか１項に定義されるもの）を調製するステップと、

（ｂ）前記活性薬学的成分を、前記薬物送達要素の中または上に組み込むステップと（例えば、前記活性薬学的成分は、請求項１６～１８のいずれか１項に定義されるものである）、

（ｃ）前記薬物送達要素の表面を溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材（例えば、請求項１２～１５のいずれか１項に定義されるもの）でコーティングするステップと、を含む、方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、疼痛剤及び／または鎮静剤などの活性成分の経皮投与のための徐放を行う、薬学的組成物を含む新たな経皮薬物投与デバイスに関する。

【背景技術】

【０００２】

本明細書における明らかな先行公開文献の一覧または記載は、必ずしもその文献が従来

50

技術の現状または公知の一般知識の一部であるという承認と解釈されるべきではない。

【0003】

生分解性マイクロニードルは、薬物の経皮徐放を実現するための最も広く研究されているマイクロニードルである。生分解性材料で作られたマイクロニードルは、一般に高い薬物負荷量を有し、使用後に生体に有害な可能性のある廃棄物を生じない。ほとんどの生分解性マイクロニードルは水溶性ポリマーで作られており、これは、皮膚内の間質液との接触後に溶解し、薬物分子を放出することができる (Sullivan, S. P., et al., Nat. Med., 2010. 16 (8): p. 915 - 20, Lee, J. W., et al., Biomaterials, 2008. 29 (13): p. 2113 - 2124)。しかしながら、マイクロニードルを形成するために使用されるポリマー材料は、それらの機械的強度、安定性、及び貯蔵条件に課題を有する。バイオセラミックスに基づくマイクロニードルも知られている (Theiss, F., et al., Biomaterials, 2005. 26 (21): p. 4383 - 4394)。バイオセラミックスは一般に、いくつかの公開された生体内研究で示されたその良好な生分解性及び再吸収性にも関わらず、高い温度及び湿度においてほとんどのポリマーよりも高い機械的強度及び良好な安定性を有する。微細成形 (micromoulding) によって成形及び硬化される特定のセラミックスの性能は、Cai, B., et al., Journal of Materials Chemistry B, 2014. 2 (36): p. 5992 - 5998に開示されている。マイクロCTを使用した観察により、バイオセラミックマイクロニードルが皮膚を穿通するのに十分な機械的強度を有することが示唆されている。

10

20

【0004】

セラミックスは、耐久性があり、体液の腐食作用に耐えるのに十分安定であるという事実に鑑みて、医学界においてますます有用となっている。

【0005】

例えば外科医は、ヒトの臀部、膝、及び他の体部位の修復ならびに置換のためにバイオセラミック材料を使用する。セラミックスは、疾患のある心臓弁を置換するためにも使用されている。インプラントとして、またはさらには金属代替物としてヒト体内で使用される場合、セラミック材料は、骨成長を刺激し、組織形成を促進し、免疫系からの保護を提供することができる。歯科用途は、歯の置換インプラント及び固定具のためのセラミックスの使用を含む。

30

【0006】

セラミックスは、徐放性薬学的製剤中の充填剤または担体として役立つ可能性があることでも知られている。例えば、EP 947 489 A、US 5,318,779、WO 2008/118096、Lasserre and Bajpai, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15, 1 (1998)、Byrne and Deasy, Journal of Microencapsulation, 22, 423 (2005)、及びLevis and Deasy, Int. J. Pharm., 253, 145 (2003)を参照されたい。

40

【0007】

特に、Rimoli et al, J. Biomed. Mater. Res., 87A, 156 (2008)、米国特許出願第2006/0165787号、ならびに国際特許出願第WO 2006/096544号、同第WO 2006/017336号、及び同第WO 2008/142572号は全て、活性成分の徐放のための様々なセラミック物質を開示しており、このうち最後の2つの文献は、全体的または部分的に、セラミック構造の機械的強度によって耐乱用性が加えられたオピオイド鎮痛薬を対象としている。

【0008】

有益な薬剤の生体利用能及び/または活性を増大させるように高表面積成分の少なくとも一部分に結合した有益な薬剤を有する複合材料が、WO 02/13787に開示され

50

ている。高表面積成分は、有益な薬剤の硬度より高い硬度を有する材料から形成され得、金属酸化物、金属窒化物、金属炭化物、金属リン酸塩、炭素質材料、セラミック材料、及びそれらの混合物から形成され得る。有益な薬剤は、噴霧、ブラッシング、ローリング、浸漬コーティング、粉末コーティング、ミスティング、及び/または化学蒸着の手段によって高表面積成分と結合してもよい。

【0009】

マイクロニードル上への直接コーティング及び中空マイクロニードルによる投与を含む、経皮投与による薬物送達を増進させる様々な方法が、Bang aによってExpert Opin. Drug Deliv., 6, 343 (2009)に記載されている。国際公開出願第WO 03/090729号及び同第WO 2009/113856号、米国特許第US 6,334,856号、ならびに米国特許出願第US 2009/0200262号も参照されたい。

10

【0010】

ある経皮薬物投与デバイスの境界面がUS 2007/0123837に開示されている。この境界面は、皮膚を穿通することのできる二次元配置された突出部と、薬物を送達することのできる、それぞれが突出部に対応して配置された複数の開口部とを含む、平板の形態で提供され得る。突出部は、円錐または角錐の形状であり得、平板及び突出部は、金属、合金、またはセラミックから形成され得る。使用中、例えばある経皮薬物投与デバイスでは、液体形態の薬物が、平板上の薬物含有層内に保持され得る。平板が皮膚に対して押し付けられると、複数の突出部が皮膚を穿通し、薬物が、薬物含有層から、突出部に対応して備えられた複数の開口部を介し、皮膚に形成された穴を通して伝達される。

20

【0011】

皮膚を通して生物活性剤を送達するためのデバイスは、国際特許出願第WO 03/092785号にも開示されている。このデバイスは、複数の皮膚穿通部材と、担体として適応され、かつ皮膚穿通部材の少なくとも一部上に提供された多孔質リン酸カルシウムコーティングとを含む。このコーティングは少なくとも1つの生物活性剤を含み、皮膚穿通部材は、金属、セラミックス、プラスチック、半導体、または複合材料から形成され得る。

【0012】

これらの文献のそれぞれは、デバイスと組み合わせて提供される別個の薬物含有層、もしくはデバイスに適用されたコーティングのいずれかの手段によって、活性成分を装填すること、及び/または活性成分を送達デバイスと組み合わせることの可能性に言及する。

30

【0013】

皮膚の弾性及び固さのため、ニードルアレイは、使用者により加えられた力がニードルの全てにまたがって分配され、挿入の効率を低減させる「針の筵 (bed of nails)」効果を経験し得る。これは、不十分かつ不定の薬物送達、及び薬物の消耗につながり得る。

【0014】

ポリビニルピロリドン/ポリ酢酸ビニルで作られた可撓性かつ水溶性の基材を備えるポリマーマイクロニードルを製造する方法が、Moga, K. A., et al., Advanced Materials, 2013, 25 (36): p. 5060-5066に開示されている。しかしながら、高温を伴うエンボス加工プロセスは、熱感受性の薬物を変性させ、セラミックマイクロニードルへの取り付けを不確かにする場合がある。

40

【0015】

水膨潤性ポリマーの層を備える経皮投与デバイスが、米国特許第5,250,023号に開示されている。このデバイスは、皮膚に接着することができ、400 µm未満の直径を有し2 mmよりも短いニードルが、電氣的に生成された圧縮力によって皮膚に挿入される。送達後、ポリマー層の膨潤により引き起こされた力が皮膚からニードルを引き出し、したがって、皮膚へのニードルの貫通は一時的なものでしかない。

【0016】

50

本出願者は、薬物送達要素（多孔質固体に基づくもの）と、可撓性の溶媒膨潤性基材との組み合わせが、先行技術のデバイスに関連する問題の一部に対処可能であり得ることを予想外に見出した。本明細書に開示される本発明のデバイスは、多様な薬物（オピオイド薬を含む）を患者に送達するのにとりわけ有用である。

【0017】

オピオイドは、例えば重度の疼痛、慢性疼痛を有する患者の治療において、または手術後の疼痛を管理するために、医学において鎮痛薬として広く使用されている。実際に、より重度の疼痛の軽減では、より有効な治療薬は存在しないと現在認められている。

【0018】

「オピオイド」という用語は、典型的には、脳、脊髄、及び腸内に見出されるオピオイドレセプターを活性化させる薬物を説明するために使用される。オピオイドには次の3つのクラスが存在する。

（a）天然に存在するアヘンアルカロイド。これらには、モルヒネ及びコデインが含まれる。

（b）天然に存在するアルカロイドと化学構造が類似している化合物。これらのいわゆる半合成体は、後者の化学修飾によって生成され、ジアモルヒネ（ヘロイン）、オキシコドン、及びヒドロコドンのようなものを含む。

（c）フェンタニル及びメサドンなどの完全合成化合物。そのような化合物は、その化学構造の観点で天然に存在する化合物とは完全に異なり得る。

【0019】

オピオイドレセプターの3つの主要クラス（ μ 、 κ 、及び δ ）のうち、オピオイドの鎮痛特性及び鎮静特性は主に、 μ レセプターにおけるレセプター作動作用に由来する。

【0020】

オピオイド鎮痛薬は、急性疼痛（例えば、手術及び突出痛からの回復中）だけでなく、重度の慢性がん疼痛を治療するために、しばしば非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせて使用される。さらに、それらの使用は、慢性の非悪性疼痛の管理において増大している。

【発明の概要】

【0021】

本発明によれば、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスが提供され、薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、さらに、薬物送達要素は、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含む。

【0022】

有利なことに、本発明の経皮薬物投与デバイスにより、皮膚を通した患者体内への活性成分の調節可能で制御された均一な放出が提供されることが見出された。溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材と多孔質固体との組み合わせはまた、本デバイスを「穏やかな」条件下で製造することを可能にし、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材と多孔質固体との取り付け及び取り外しの制御を容易にする。

【0023】

「多孔質固体」という用語は、細孔を含有する固体の連続的なネットワークである物質を指す。固体の連続的なネットワークを形成する材料は、無機であることが好ましいが、例えばポリアクリレートもしくはそのコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレートなどの、不活性プラスチックまたはポリマー材料を含んでもよい。

【0024】

活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含む薬物送達要素は、高い機械的強度を本質的に有する材料から直接形成されてもよいし、1つ以上の前駆物質または材料間の化学反応の結果として形成され、したがって三次元ネットワークをインサイツで形成してもよい。こ

10

20

30

40

50

の点において、このネットワークは、次の方法で不活性となるように設計され得る。約マイナス80 ~ 約プラス50 (好ましくは約0 ~ 約40、より好ましくは室温、例えば約15 ~ 約30 など)の温度、約0.1バール~約2バールの圧力(好ましくは大気圧)、約5%~約95%(好ましくは約10%~約75%)の相対湿度、及び/または長期(すなわち、6か月以上)にわたる約460ルクスのUV/可視光への曝露を含む、通常の貯蔵条件下での一般的な物理化学的安定性。そのような条件下では、本明細書に記載の担体材料ネットワークは、約5%未満、例えば約1%未満が上記のように化学的に劣化/分解することが見出され得る。

【0025】

この点において、ここで「高い機械的強度」のネットワークには、多孔質固体材料の構造が、当業者に知られる通例の機械的強度試験技術を使用して(例えば、Instronにより生産された計器などの好適な計器を用いるいわゆる「圧縮試験」または「直径圧縮試験」(「Instron試験」、この試験では、標本を圧縮し、様々な負荷における変形を記録し、圧縮応力及びひずみを計算し、応力-ひずみ図としてプロットし、これを使用して、弾性限界、比例限界、降伏点、降伏強度、及び(いくつかの材料では)圧縮強度を決定する)を使用して)、約1kg力/cm²(9ニュートン/cm²)、例えば約5kg力/cm²(45ニュートン/cm²)、例えば約7.5kg力/cm²、例えば、約10.0kg力/cm²、好ましくは約15kg力/cm²、より好ましくは約20kg力/cm²、例えば約50kg力/cm²、特に約100kg力/cm²、またはさらには約125kg力/cm²(1125ニュートン/cm²)の力が加えられるときに、その全体的な完全性(例えば、形状、サイズ、多孔度など)を維持することも含まれる。

【0026】

硫酸カルシウム及び/またはリン酸カルシウムなどのセラミックスが使用される実施形態では、多孔質固体材料の構造は、一般的により低い力が加えられるときにその全体的な完全性(例えば、形状、サイズ、多孔度など)を維持し得る。これは例えば、上述のものの通例の機械的強度試験技術を使用して、約0.1kg力/cm²(0.9ニュートン/cm²)、例えば約0.5kg力/cm²(4.5ニュートン/cm²)、例えば約0.75kg力/cm²、例えば、約1.0kg力/cm²、好ましくは約1.5kg力/cm²、より好ましくは約2.0kg力/cm²、例えば約5.0kg力/cm²、特に約10.0kg力/cm²、またはさらには約12.5kg力/cm²(112.5ニュートン/cm²)の力が加えられるときであり得る。

【0027】

本発明の特定の実施形態では、多孔質固体は、1つ以上のセラミック材料または1つ以上のジオポリマー材料に基づき得る。好ましくは、多孔質固体は、1つ以上のセラミック材料(例えば、バイオセラミック材料に基づく)。

【0028】

「セラミック」という用語は、金属性要素と非金属性要素との間に形成される化合物を含むものと理解され、この化合物は、多くの場合熱的作用を含む何らかの形態の硬化プロセスによって形成され、かつ/またはそれによって加工可能な酸化物、窒化物、及び炭化物であることが多い。この点において、粘土材料、セメント、及びガラスはセラミックスの定義内に含まれる(Callister, "Material Science and Engineering, An Introduction" John Wiley & Sons, 7th edition (2007))。好ましいセラミック材料は、生体適合性のセラミック材料(すなわち、いわゆる「バイオセラミック材料」)である。

【0029】

セラミックスは、化学結合セラミックス(非水和セラミックス、部分水和セラミックス、もしくは完全水和セラミックス、またはそれらの組み合わせ)を含み得る。化学結合セラミックス系の非限定的な例としては、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、アルミン酸カルシウム、及び炭酸マグネシウムが挙げられる。好ましい化学組成物は、化学結合セラミックスに基づくものを含み、これは、1つ以上の

適切な前駆物質の水和後に制御された量の水を消費してネットワークを形成する。特定の実施形態では、このネットワークは、高い機械的強度を有する。利用可能な好ましい系は、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び炭酸マグネシウムに基づくものである。疑義を避けるため、多孔質固体は、1つより多くのセラミック材料を含んでもよい。

【0030】

本発明の特定の実施形態では、多孔質固体は、自己硬化性セラミックから形成されるセラミック材料に基づく。これら及び他の特定の実施形態の使用は、薬物送達要素の形成を、該形成中に活性薬学的成分が過酷な条件（例えば、60 を超える温度などの高温）に曝露されないような方法で促進する。自己硬化性セラミックの非限定的な例としては、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、及びアルミン酸カルシウム系の材料が挙げられる。この点で言及され得る特定の実施形態としては、アルファ - リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム半水和物、 CaOAl_2O_3 、 $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_3$ 、 $\text{CaO}(\text{SiO}_2)_2$ などが挙げられる。

10

【0031】

用いられるセラミック材料は、硫酸カルシウムなどの硫酸塩、またはリン酸カルシウムなどのリン酸塩に基づくことが好ましい。そのような物質の具体例としては、硫酸カルシウム半水和物（最終生成物硫酸カルシウム）及び酸性リン酸カルシウム（ブラッシュ石）が挙げられる。しかしながら、多孔質固体は、元素ケイ素、アルミニウム、炭素、ホウ素、チタン、ジルコニウム、タンタル、スカンジウム、セリウム、イットリウムのいずれかの酸化物及び/もしくは複酸化物、及び/もしくは窒化物、及び/もしくは炭化物、ならびに/またはケイ酸塩及び/もしくはアルミン酸塩、またはそれらの組み合わせから作られてもよい。そのような材料は、結晶質であっても非晶質であってもよい。

20

【0032】

本発明における多孔質固体を形成するために使用され得るケイ酸アルミニウム及びケイ酸アルミニウム水和物の非限定的な例としては、カオリン、ディッカイト、ハロイサイト、ナクライト、セオライト (ceolite)、イライト、またはそれらの組み合わせ、特にハロイサイトが挙げられる。セラミック材料（例えばケイ酸アルミニウム）の結晶粒度は、体積平均モード（例えば、Malvern マスターサイズ）のレーザー回折によって測定した場合に、約 500 μm 未満、好ましくは約 100 μm 未満、特に約 20 μm 未満であり得る。結晶粒は、任意の形状（例えば、球状、丸みを帯びた、ニードル、板など）であってもよい。

30

【0033】

いずれのセラミック前駆体粉末粒子の平均結晶粒度も、約 100 μm 未満、好ましくは約 1 μm ~ 約 20 μm であり得る。これは、水和を増進させるためである。そのような前駆体材料は、水和中にナノサイズの微細構造体に変換され得る。この反応には、前駆体材料の溶解と、その後の水（溶液）中及び水和されていない残りの前駆体材料上でのナノサイズ水和物の沈殿の繰り返しとが関与する。この反応は好都合なことに、前駆体材料が変換されるまで、かつ/または、時間及び温度、液体中の H_2O 、ならびに/もしくは湿度を使用して部分水和により決定される事前選択された多孔度が測定されるまで継続する。

40

【0034】

本発明の他の（例えば、好ましい）実施形態では、多孔質固体は、1つ以上のジオポリマー材料に基づいてもよい。

【0035】

「ジオポリマー」という用語は、好ましくはシリカの供給源の存在下でアルミノケイ酸塩前駆物質（好ましくは粉末の形態のもの）を水性アルカリ性液（例えば、溶液）と反応させることにより形成され得る、合成または天然のアルミノケイ酸塩のクラスから選択される任意の材料を含むか、またはそれを意味するものとして、当業者により理解される。疑義を避けるため、多孔質固体は、1つより多くのジオポリマー材料を含んでもよい。

【0036】

50

「シリカの供給源」という用語は、ケイ酸塩を含む SiO_2 などの任意の形態の酸化ケイ素を含むものと理解される。シリカが、ガラス、結晶、ゲル、エアロゲル、ヒュームドシリカ（または焼成シリカ）、及びコロイド状シリカ（例えば、Aerossil）を含むいくつかの形態で製造され得ることは、当業者であれば理解するであろう。

【0037】

好適なアルミノケイ酸塩前駆物質は、典型的には（必ずしもそうとは限らないが）それらの性質において結晶質であり、カオリン、ディッカイト、ハロイサイト、ナクライト、ゼオライト、イライト、好ましくは脱ヒドロキシル化された（dehydroxylated）ゼオライト、ハロイサイト、またはカオリン、より好ましくは、メタカオリン（すなわち、脱ヒドロキシル化カオリン）を含む。脱ヒドロキシル化（例えばカオリンの）は、好ましくは、400 超の温度におけるヒドロキシル化アルミノケイ酸塩のか焼（すなわち加熱）によって行われる。例えば、メタカオリンは、Stevenson 及び Sagoe-Crentsil による J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005)、ならびに Zoulgami らによる Eur. Phys. J. AP, 19, 173 (2002) に記載されるように、かつ／または本明細書下文に記載されるように調製され得る。脱ヒドロキシル化アルミノケイ酸塩は、シリカの供給源と、アルミナの供給源（例えば、 Al_2O_3 ）を含む蒸気との縮合によって製造することもできる。

10

【0038】

前駆物質は、Zheng らの J. Materials Science, 44, 3991 - 3996 (2009) に記載されるように、アルミノケイ酸塩のナノメートルサイズの非晶質粉末（または部分的に結晶質の）前駆体を典型的にもたらす、ゾル-ゲル法を使用して製造されてもよい。これは、硬質化（harden）した材料のより微細な微細構造体をもたらす。（そのようなゾル-ゲル経路は、本明細書上文に記載された化学結合セラミック材料のための前駆物質の製造に使用されてもよい。）

20

【0039】

粉末の形態で提供される場合、アルミノケイ酸塩前駆体粒子の平均結晶粒度は、約 500 μm 未満、好ましくは約 100 μm 未満、より好ましくは約 30 μm 未満である。

【0040】

ジオポリマー材料の形成において、そのような前駆物質は、例えば少なくとも約 12、例えば少なくとも約 13 などの pH 値を有する、アルカリ性水溶液中に溶解され得る。水酸化物イオンの好適な供給源としては、アルカリまたはアルカリ土類金属（例えば、Ba、Mg、またはより好ましくは Ca、または特に Na もしくは K、またはそれらの組み合わせ）の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム）などの無機強塩基が挙げられる。金属カチオン対水のモル比は、約 1 : 100 ~ 約 10 : 1、好ましくは約 1 : 20 ~ 約 1 : 2 で変動してよい。

30

【0041】

シリカの供給源（例えば、 SiO_2 などのケイ酸塩）が、何らかの手段で反応混合物に添加されることが好ましい。例えば、水性アルカリ性液は、 SiO_2 を含み、水ガラスとしばしば称されるもの、すなわち、ケイ酸ナトリウム溶液を形成し得る。そのような事例では、液体中の SiO_2 対水の量は、好ましくは最大約 2 : 1、より好ましくは最大約 1 : 1、最も好ましくは最大約 1 : 2 である。この水性液体は、任意選択によりアルミン酸ナトリウムを含有してもよい。

40

【0042】

あるいは、ケイ酸塩（及び／またはアルミナ）は、任意選択により粉末化されるアルミノケイ酸塩前駆体に、好ましくはヒュームシリカ（マイクロシリカ；AEROSIL（登録商標）シリカ）として添加されてもよい。添加され得る量は、好ましくはアルミノケイ酸塩前駆体の最大約 30 重量%、より好ましくは最大約 5 重量%である。

【0043】

この中間アルカリ性混合物中の遊離水酸化物イオンの存在は、原料物質（複数可）由来のアルミニウム及びケイ素原子を溶解させる。ジオポリマー材料はその後、結果として得

50

られる混合物を固化させる（硬化すなわち硬質化させる）ことによって形成され得、このプロセス中、原料物質由来のアルミニウム及びケイ素原子が再配向して、硬い（そして少なくとも大部分が）非晶質のジオポリマー材料を形成する。硬化は、室温で、昇温で、または低下した温度で、例えば、周囲温度付近またはそのすぐ上の温度（例えば、約20～約90、例えばおよそ40など）で行われ得る。硬質化はまた、任意の雰囲気、湿度、または圧力（例えば、真空下または別法）で行われ得る。結果として得られる無機ポリマーネットワークは、一般に、四面体の Al^{3+} 部位上の負電荷がアルカリ金属カチオンによって荷電平衡されている、高度に配位された3次元アルミノケイ酸塩ゲルである。

【0044】

この点において、ジオポリマー系多孔質固体は、アルミノケイ酸塩前駆体を含む粉末と、水、本明細書上文に記載された水酸化物イオンの供給源、及びシリカの供給源（例えば、ケイ酸塩）を含む水性液体（例えば溶液）とを混合してペーストを形成することにより形成され得る。液体対粉末の比は、好ましくは、約0.2～約20（w/w）、より好ましくは約0.3～約10（w/w）である。ケイ酸カルシウム及びアルミン酸カルシウムが、アルミノケイ酸塩前駆体成分に添加されてもよい。

【0045】

多孔質固体が化学反応（例えば、重合、またはジオポリマーについて本明細書上文に記載されたもの）の手段によって形成される場合、活性成分は、関連する反応物質を含む前駆体混合物と共混合され（co-mixed）、その後、多孔質固体（すなわち、三次元担体材料ネットワーク）自体の形成中に形成される細孔または空隙内に位置してもよい。全ての事例において必須ではないが、いくつかの事例では、中に活性薬学的成分が共形成的に（co-formedly）分散している最終的な担体材料ネットワーク内における細孔の形成を支援するために、細孔形成（porogenic）材料を反応混合物の一部として含めることが必要かもしれない。細孔形成材料としては、例えば、油、液体（例えば水）、糖、マンニトールなどが挙げられる。

【0046】

本発明のある実施形態では、活性薬学的成分は、主に多孔質固体の細孔内に位置する。これが意味するのは、薬物送達要素中に存在する活性薬学的成分の総量の少なくとも50重量％が、多孔質固体の細孔内に位置するということである。特定の実施形態では、薬物送達要素中に存在する活性薬学的成分の少なくとも70％、例えば少なくとも80％（好ましくは少なくとも90％）が、多孔質固体の細孔内に位置する。

【0047】

本発明の特定の実施形態では、活性薬学的成分は、主に多孔質固体の外表面上に位置する。これが意味するのは、薬物送達要素中に存在する活性薬学的成分の総量の少なくとも50重量％が、多孔質固体の外表面上（すなわち、患者の皮膚に接触するよう意図される表面上）に位置するということである。特定の実施形態では、薬物送達要素中に存在する活性薬学的成分の少なくとも70％、例えば少なくとも80％（好ましくは少なくとも90％）が、多孔質固体の外表面上に位置する。活性薬学的成分は、噴霧、ブラッシング、ローリング、浸漬コーティング、粉末コーティング、ミスティング、及び/または化学蒸着の手段によって、薬物送達要素と組み合わせられてもよい。

【0048】

本組成物は、ネットワークの細孔内に共形成的に分散したフィルム形成剤をさらに含んでもよい。本明細書で使用される場合、「フィルム形成剤」という用語は、別の物質もしくは表面（これは微粒子形態であり得る）の上（またはその中）のフィルム、またはその上のコーティングを形成することのできる物質を指す。

【0049】

フィルム形成剤の使用は、経皮薬物投与デバイスの耐タンパー性を向上させ、またさらに有利なことに、組成物の機械的強度を増大させ得る。これらの特徴は、用量ダンピング、及び活性薬学的成分の体外抽出による誤用または薬物乱用の可能性（後者が誤用/乱用のリスクを有するオピオイド鎮痛薬または他の化合物を含む場合）の防止に関連する利点

10

20

30

40

50

を提供する。

【0050】

本経皮薬物投与デバイスは、1つ以上の一般的に用いられる薬学的賦形剤をさらに含んでもよい。好適な賦形剤には、医薬中の活性薬学成分のための担体として典型的に使用される不活性物質が含まれる。好適な賦形剤には、非常に強力な活性薬学成分を用いる薬物送達系を増強して、簡便かつ正確な投薬を可能にするために薬学の技術分野で用いられるものも含まれる。あるいは、賦形剤は、関係する活性薬学成分の取り扱いを補助するために用いられてもよい。

【0051】

この点において、薬学的に許容される賦形剤には充填剤粒子が含まれ、これには、組成物が形成されるいかなる化学反応にも関与しない粒子が含まれる。そのような充填剤粒子は、パラストとして添加される場合もあり、かつ/または機能性を有する組成物をもたらす場合もある。

【0052】

本組成物はまた、任意選択により、多孔質固体中の液体のレオロジーまたは量を制御するために、増量剤、ポロゲン、pH調整剤、分散剤、またはゼラチン化剤 (g e l a t i n g a g e n t) を含有してもよい。そのような賦形剤の総量は、多孔質固体 (またはそれが形成される材料) の全重量の約20重量%に制限される。そのような賦形剤の非限定的な例としては、ポリカルボン酸、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、デンプン、ニトリロ三酢酸 (N T A)、ポリアクリル酸、P E G、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0053】

さらなる薬学的に許容される賦形剤としては、炭水化物、ならびに塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、及びアルミン酸カルシウムなどの無機塩が挙げられる。ジオポリマーに基づく多孔質固体の場合、そのようなさらなる材料がアルミノケイ酸塩前駆体成分に添加されることが好ましい。

【0054】

本発明の組成物は、崩壊剤及び/または超崩壊剤 (s u p e r d i s s i n t e g r a n t) 材料を含んでもよい。そのような材料は、少なくとも部分的に、多孔質固体材料内に提供され得る。

【0055】

用いられ得る崩壊剤または「崩壊性剤」は、本発明の経皮薬物投与デバイスの崩壊/分散を測定可能な度合いまで加速することのできる任意の材料と定義され得る。したがって崩壊剤は、例えば、標準的な米国薬局方 (U n i t e d S t a t e s P h a r m a c o p e i a、U S P) の崩壊試験法に従って測定した場合に約30秒以下の生体外崩壊時間をもたらし得る (F D A G u i d a n c e f o r I n d u s t r y : O r a l l y D i s i n t e g r a t i n g T a b l e t s ; D e c e m b e r 2 0 0 8を参照されたい)。これは例えば、水及び/または粘液 (例えば唾液) と接触して配置されたときに膨潤、ウィッキング、及び/または変形が可能であり、そのように湿潤したときに錠剤製剤を崩壊させる材料によって実現され得る。

【0056】

好適な崩壊剤 (例えば、R o w e e t a l , H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s , 6th e d . (2 0 0 9) に定義されるもの) としては、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、低置換H P C、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、変性セルロースガムなどのセルロース誘導体; 中度架橋デンプン、変性デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、及びアルファ化デンプンなどのデンプン誘導体; ならびにアルギン酸カルシウム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、キトサン、ドクサートナトリウム、グアーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポラクリリンカリウム、及びポリビニルピロリドンなどの他の

10

20

30

40

50

崩壊剤が挙げられる。2つ以上の崩壊剤の組み合わせを使用してもよい。

【0057】

好ましい崩壊剤としては、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウムなどのいわゆる「超崩壊剤」（例えば、Mohana Chandran et al, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011) に定義されるもの）が挙げられる。2つ以上の超崩壊剤の組み合わせを使用してもよい。

【0058】

崩壊剤は、本発明の経皮薬物投与デバイス内で超崩壊剤と合わせられてもよい。

10

【0059】

好ましい実施形態において、崩壊剤及び/または超崩壊剤は、主に薬物送達要素内に（すなわち、多孔質固体材料と一緒に）位置し得る。そのような実施形態では、崩壊剤及び/または超崩壊剤は、薬物送達要素の総重量に基づいて0.5～15重量%の量（例えば、総量）で用いられることが好ましい。好ましい範囲は、約0.1～約5重量%、例えば約0.2～約3重量%など（例えば、約0.5重量%、例えば約2重量%など）である。

【0060】

微粒子形態で用いられる場合、崩壊剤及び/または超崩壊剤の粒子は、約0.1～約100 µm（例えば、約1～約50 µm）の粒径（重量及び/または体積に基づく平均値または平均直径、上記参照）を呈し得る。

20

【0061】

あるいは、崩壊剤及び/または超崩壊剤は、複合賦形剤中の構成要素として存在してもよい。複合賦形剤は、共処理された（co-processed）賦形剤混合物と定義され得る。超崩壊剤を含む複合賦形剤の例は、Parteck（登録商標）ODT、Ludipress（登録商標）、及びProsolv（登録商標）EASYtabである。

【0062】

崩壊剤及び/または超崩壊剤は、主に薬物送達要素内に含有される（すなわち、崩壊剤及び/または超崩壊剤の少なくとも80%が含有される）ことが特に好ましい。

【0063】

本明細書に定義されるように、薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、多孔質固体と活性薬学的成分との組み合わせを含む。

30

【0064】

本明細書に定義されるように、薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、多孔質固体と活性薬学的成分との組み合わせを含む。したがって、薬物送達要素が皮膚と直接接触して配置されることは必須ではない。実際に、薬物送達要素は、コーティング材料（例えば、界面活性分子、例えば、シリコンまたはフルオロアルキル材料などの、薄い多孔質フィルム、または親水性もしくは疎水性の化学物質）でコーティングされてもよい。

【0065】

本発明による薬物投与デバイスの薬物送達要素は、それが使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定する限り、いくつかの形態をとってもよい。

40

【0066】

一実施形態において、薬物送達要素を形成するために使用される組成物は、平坦かつ/または薄くてもよい1つ以上の均質層（例えば、1つ以上の均一な層、要素、板、または円盤の形態のもの）への形成中に成形され、活性薬学的成分及び多孔質固体を含む薬物送達要素を画定してもよい。皮膚に適用される単一の薬物送達要素の典型的な寸法は、約2 cm（例えば、約5 cm）～約10 cm × 約2 cm（例えば、約5 cm）～約10 cmの範囲内であり得る。単一の要素の好ましいサイズ範囲は、約5 cm × 約5 cm、例えば約2 cm × 約2 cmであり、厚さは最大約1 cm、好ましくは最大約0.5 cm、例えば最大約0.02 cmなどである。前述の寸法のいずれも、組み合わせで使用され得る。さら

50

に、同じかまたは異なる寸法の複数の要素（例えば、約 1 mm × 約 1 mm のより小さな要素）が、要素の「モザイク」パターンを作るように同時に皮膚に適用されてもよい。

【0067】

そのような実施形態では、均質層は、使用中に患者の皮膚に接する（本明細書上文に記載されたように直接的あるいは間接的に接触する）位置に対する、実質的に平坦な接触面を画定するように成形され得る。

【0068】

「実質的に平坦な接触面」という用語には、あらゆる事前に形成された突起を除外し、成形プロセスから生じる起伏または変動のみを含む、平坦な接触面が含まれるものと理解される。

10

【0069】

好ましい実施形態において、薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する、微視的突起のアレイを含み得る。このアレイは、薬物送達要素をその形成中に成形することによって形成され得る。あるいは、微視的突起のアレイは、薬物送達要素のサンプルをエッチングすることによって形成されてもよい。

【0070】

一実施形態において、均質層は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する微視的突起のアレイを含む接触面を画定するように成形され得る。

【0071】

「アレイ」という用語は、薬物送達要素の表面上の該微視的突起の任意の配置を指す。ある好ましい実施形態では、微視的突起の実質的に全てが、薬物送達要素の単一の表面上に位置付けられる。微視的突起が規則正しい状態で配置される必要はない。

20

【0072】

典型的に薬物送達要素は、薬物送達要素上の微視的突起の表面密度が、1 平方センチメートル当たり微視的突起約 10 ~ 約 10,000 個の範囲である、微視的突起のアレイを含むことになる。好ましい表面密度は、1 平方センチメートル当たり微視的突起約 20 ~ 約 2000 個（例えば、約 50 ~ 約 1000 個）である。

【0073】

「微視的突起」は（例えば、1 つより多くの側部がそれを概して中心として交わる場合に）頂端（すなわち、丸みを帯びていてもよい点または隆起）を画定する基部及び 1 つ以上の傾斜側部を有する任意の形状、例えば円錐状もしくは角錐状の突起または円錐状の突起の形態で提供され得る。そのような突起は、高さ約 10 μm ~ 約 1500 μm であり、それらの下基部において約 0.1 μm ~ 約 400 μm の幅を有し得る。本発明の実施形態において、微視的突起は、約 1 ~ 約 9 の範囲のアスペクト比を有し得る。最も適切なアスペクト比は、薬物送達要素を形成するために使用される材料の選定に左右され得る。例えば、セラミック材料が使用される場合、好ましいアスペクト比は、約 1 ~ 約 4（例えば約 2 ~ 約 3 など）となる。ポリマー系マイクロニードルの場合、好ましいアスペクト比は、約 1 ~ 約 5 となる。

30

【0074】

微視的突起の提供により、患者の皮膚に接する位置に対して利用可能な薬物要素の接触面の表面積が増大し、それにより、患者の皮膚を介した投与に利用可能な薬物リザーバのサイズ（すなわち、接触面の面積）が増大する。これは、皮膚バリアを通した活性薬学的成分の吸収を促進するように、皮膚バリア内の細孔を介した薬物送達要素からの活性薬学的成分の輸送を向上させる。したがってこれは、活性薬学的成分を患者に投与する際の薬物送達要素の効率を向上させる。そのような微視的突起の使用は、例えば、活性薬学的成分の継続投与が必要とされる慢性疾患の治療において有利である。

40

【0075】

微視的突起の提供により、薬物送達要素が患者の皮膚の外層を穿通することが可能になり、それにより、皮膚バリアを通して患者体内に入る活性薬学的薬剤の流れが促進される。

50

【0076】

結果として得られる表面の少なくとも一部の疎水性または親水性を（界面活性分子の利用の有無に関わらず）増大させるために、他の形状が薬物送達要素の接触面（複数可）に成形されてもよい。したがって、薬物送達要素は、表面における特定の微視的突起（複数可）の接触角が、疎水性となるのに十分に高く（例えば、 $> 90^\circ$ ）、かつ／または親水性となるのに十分に低い（例えば、 $< 90^\circ$ ）、いわゆる「ロータス効果」を用い得る。したがって、成形された構造体は、薬物送達要素の表面が、水分を1つの部分から別の部分、例えば、活性成分を含む細孔が存在する薬物送達要素の任意の部分に導くことができるように設計され得る。

【0077】

薬物送達要素が微視的突起のアレイを含み、この微視的突起は互いに直接接触していない（例えば、それらは、同じ多孔質固体材料から構成された層を介して連結されていない）が、代わりに基材（すなわちバッキング層）を介して一緒に連結されていることが、最も好ましい。例えば、微視的突起間の接触面の領域が基材（すなわち、バッキング層）から形成される一方で、薬物送達要素が形成される多孔質固体は、経皮薬物投与デバイス内で微視的突起内にのみ存在してもよい。そのような実施形態では、基材が除去されたら、微視的突起は一緒に連結された状態ではなくなる。

【0078】

前述の微視的突起パターンの組み合わせが、薬物送達要素内に用いられてもよい。

【0079】

さらなる実施形態では、均質層は、薬物送達要素の接触面から突出するマイクロニードルのアレイを画定するように成形されてもよい。

【0080】

「マイクロニードル」という用語は、 $4\ \mu\text{m} \sim 700\ \mu\text{m}$ の長さを有し、かつ下基部において $1\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の幅を有する鋭い突起を含むものと理解され、これは、マイクロニードルのアレイを含む接触面を患者の皮膚に接して配置すると、皮膚にミクロンサイズの微小細孔またはマイクロチャネルを作り出す。これは、活性薬学的成分のより迅速な送達、ならびに／または、例えば、さもなければ皮膚バリアを貫通することのできないペプチド、タンパク質抗原、及び他の免疫原性物質（例えば、ワクチン）といったより大きな分子の送達を促進する。

【0081】

薬物送達要素の接触面から突出するように成形されたマイクロニードルのサイズは、皮膚バリア内へのニードルの貫通の程度を変化させるように、薬物送達要素内に分散される活性薬学的成分の性質に応じて変更してもよい。

【0082】

薬物送達要素が形成される均質層は、固体マイクロニードルのアレイを画定するように成形されてもよく、さらに、中空マイクロニードルのアレイを画定するように成形されてもよい。中空マイクロニードルの使用により、活性薬学的成分のより大きな分子を、マイクロニードルの先端に形成された穴を介して、患者の皮膚に形成された微小細孔またはマイクロチャネル内に直接、正確に送達することが可能になる。そのような穴はいずれも、 $10\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ の直径を有し得る。

【0083】

患者の皮膚を貫通するマイクロニードルの使用は、活性薬学的成分の迅速な作用発現が必要とされる急性障害の治療において有利である。そのような状況下で有用な実施形態は、経皮薬物投与デバイスを患者の皮膚上に提供すると活性薬学的成分の即時放出をもたらすものである。患者の皮膚に微小細孔またはマイクロチャネルを作ると、薬物分子が患者の血流中に吸収され得る速度が、平坦な接触面または複数の微視的突起を含む接触面の使用と比較して加速される。

【0084】

薬物送達要素が実質的に平坦な接触面を画定するように、または接触面から突出する微

10

20

30

40

50

視的突起もしくはマイクロニードルのアレイを含む接触面を画定するように、組成物の均質層の形態で提供される実施形態では、この均質層は、活性薬学的成分と多孔質固体またはその前駆体（複数可）とを含む湿塊を生成型に充填し、本明細書上文で言及した硬化または結合ステップを原位置で形成することによって、形成され得る。

【0085】

成形型は、結果として得られる均質層の所望の幾何学形状を画定するように選定され、湿塊は、化学的に硬質化されて（すなわち、化学反応によって硬質化ないしは硬化されて）多孔質固体を形成することが好ましい。特定の実施形態では、活性薬学的成分は、湿塊の硬質化中に存在し、この結果、活性薬学的成分が、硬質化した固体の細孔内に共形成的に分散することになる。他の実施形態では、活性薬学的成分は、固体が形成された後に多孔質固体内に導入される。

10

【0086】

そのような成形された要素は、多孔質固体（例えば、セラミックまたはジオポリマー材料）、またはその前駆体（複数可）と、活性物質とを、水性溶媒（例えば、水）などの液体と併せてまたはその中で一緒に混合し、そのように湿性ペーストをもたらし、このペーストを所望の形状に直接成形することによって、形成されてもよい。ペーストは、好ましくは、ポリマー成形型、またはポリマーコーティングされた金属もしくはセラミックの成形型（例えば、テフロンコーティング）に成形される。成形後、ペーストは、最終的な所望の形状に（好ましくは温かく湿性の環境で）硬質化され得る。例えば、ジオポリマー系担体材料の場合、アルミノケイ酸塩前駆体を、水性アルカリ性液（例えば、溶液）と一緒に、好ましくはシリカの供給源（本明細書上文に記載されたもの）の存在下で、また本明細書上文に記載された活性成分（及び/またはフィルム形成剤などの他の賦形剤）の存在下で反応させ、その後、結果として得られる混合物を硬質化させて必要な均質層形状にすることによって、硬化を行ってもよい。あるいは、事前に形成されたジオポリマーを、さらなるアルミノケイ酸塩前駆体及び水性アルカリ性液（例えば、溶液）と一緒に、活性成分そして任意選択によりシリカの供給源の存在下で反応させ、その後上述のように硬化を行ってもよい。この点において、この混合物は、成形型内に移され、均質層として放置固化されてもよい。

20

【0087】

そのような実施形態では、組成物の均質層が中に形成される成形型は、薬物送達要素のためのプリスター包装を形成してもよく、このプリスターの底部は、接触面から突出するように形成されたあらゆる微視的突起またはマイクロニードルに対するネガ型を形成する。

30

【0088】

そのような成形型は、エッチング（化学的または物理的（例えば、レーザーの手段による））またはソフトリソグラフィーなどの既知の微小機械技術によって形成されてもよい。ソフトリソグラフィーは、マスターが初めにシリコンウエハ上に生成されるいくつかの異なるナノファブリケーション技術、例えばUVフォトリソグラフィーの一般名である。ここでは、デバイスレイアウトがスライド（transparency）上またはクロムマスク上に印刷され、一部の領域が透明になり、その他がUV光に対して斜位になる。次にシリコンウエハが光硬化性レジストでスピンコーティングされ、これがマスクを通してUV光に曝露される。ウエハは次に、未硬化の光レジストを除去するエッチング溶液に供されて、マスターが作られる。次にこのマスターを成形型として使用して、エラストマー内でネガ構造を鋳造する。このエラストマー鋳物は、最終生成物であるか、または次にシリコンマスターの構造と同様の構造を有する鋳物の別の型（generation）を作るための成形型として使用されるかのいずれかである（さらなる情報については、例えば、Madou, Fundamentals of Microfabrication: The Science of Miniaturization, 2nd ed. (2002)、Boca Raton: CRC Press, 723、及びWeigl et al, Advanced Drug Delivery Reviews (2003)

40

50

55, 349 - 377を参照されたい)。

【0089】

「基材」という用語は、薬物送達要素が取り付けられるバッキング層を指す。言及され得る特定の基材は、可撓性フィルムの形態で提供されるものである。基材は、それが患者の皮膚に対して変形できるように（周囲条件下で）十分に可撓性であることが好ましい。すなわち、基材は剛性であるべきではなく、むしろ、使用者が送達デバイスの輪郭を容易に調整して、デバイスが適用される皮膚の領域の輪郭とそれが実質的に一致することができるよう、柔軟であるべきである。微視的突起のアレイを含む薬物送達要素と組み合わせた可撓性基材の使用は、患者への活性成分の送達を促進する。可撓性基材の使用は、皮膚を貫通するのに必要とされる労力を低減させ、かつ、突起が皮膚内へ効果的に貫通することを阻害し得る「針の筵」効果を最小限に抑える。「針の筵」効果は、剛性基材が使用される際に生じる。剛性基材が使用されるとき、薬物投与デバイスを構成する微視的突起の一部は皮膚を貫通しない可能性があり、その他は基材の動きと共に引き抜かれる可能性がある。これらの問題の両方が、不十分かつ不定の薬物送達、及び薬物の消耗につながり得る。

10

【0090】

基材を形成する材料は、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性である必要がある。好ましい実施形態において、基材は溶媒膨潤性である。すなわち、その材料は、好適な溶媒と接触させると体積を増大させることができるべきである。特定の実施形態では、溶媒膨潤性基材は、患者の間質液及び／または粘液（例えば唾液）などの水性媒体と接触させると膨潤する基材である。そのような実施形態では、基材は、「水膨潤性」基材と見なされ得る。そのような基材の使用により、経皮薬物投与デバイスをヒトの体組織と接触させると、自然に存在する水分（例えば、皮膚内の間質液）に起因してバッキング層が膨潤することが可能になる。「膨潤する」という用語は、所与の材料の体積の増大を指す。特定の実施形態では、本発明の溶媒膨潤性基材は、好適な溶媒と接触させると体積を少なくとも100%（例えば、少なくとも200%、例えば少なくとも500%など）増大させることのできる材料から作られる。特に好ましい溶媒膨潤性基材は、体積を500%～1000%増大させることのできる材料から作られたものである。

20

【0091】

本発明のある好ましい実施形態において、溶媒膨潤性基材は、水膨潤性基材（すなわち、水膨潤性バッキング層）である。

30

【0092】

典型的に、基材は、1つ以上のポリマー、好ましくは1つ以上の有機ポリマーから作られる。本発明の経皮薬物投与デバイスにおける基材として使用するのに好適なポリマーとしては、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキストリン、PVA（ポリビニルアルコール）、特にシリコンゴム、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、ポリジメチルシロキサン（PDMS）、ポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）、パリレン、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸アンモニウム）、キトサン、ゼラチン、ポリビニルアルコールコポリマー、グリセリルモノオレエート、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルイミン、ポリアクリレート、及びカラヤガムが挙げられる。好ましいポリマーとしては、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキストリン、PVA、特にゼラチン、ポリビニルアルコールコポリマー、グリセリルモノオレエート、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルイミン、ポリアクリレート、アルギン酸塩、及びカラヤガムが挙げられる。該ポリマーの混合物が、本発明のデバイス内に使用するための基材を形成するために使用されてもよい。例えば、PVAが、1つ以上の他の好適なポリマー（例えば、コロハガム、セスバニアガム、及び／またはシクロデキストリン）と組み合わせて使用され得る。

40

【0093】

本発明の別の実施形態では、溶媒膨潤性基材は、溶媒可溶性基材（すなわち、溶媒可溶性バッキング層）である。「溶媒可溶性基材」という用語は、周囲条件下において所与の

50

溶媒中で100mlの溶媒当たり約0.1～約20g（例えば、100mlの溶媒当たり約1～約20g（例えば、約10g）など）の溶解度を有する材料から作られた基材を指す。好ましい実施形態において、溶媒可溶性基材は、水溶性基材である。水中の基材の溶解度は、周囲条件下において100mlの溶媒当たり約0.1～約20g（例えば、100mlの溶媒当たり約1～約20g（例えば、約10g）など）であることが、概して好ましい。

【0094】

本発明の経皮薬物投与デバイスにおける溶媒可溶性基材として使用するのに好適なポリマーとしては、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキストリン、PVA、特にゼラチン、アルギン酸アンモニウム、キトサン、コポリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリビニルアミン、ポリアクリル酸塩、及びカラヤガムが挙げられる。該ポリマーの混合物が、本発明のデバイス内に使用するための基材を形成するために使用されてもよい。

10

【0095】

他の好ましい実施形態では、基材は、1つ以上のポリマーから作られ、これらのポリマーは、薬物送達要素と接触させられたら架橋される。基材がゼラチンから作られている場合、架橋は、グルタルアルデヒドまたは同様の架橋剤を使用して実現され得る。架橋は、基材が薬物送達要素と接触させられたらそれを強化するために、他の基材材料に対して行われてもよい。

20

【0096】

本経皮薬物投与デバイスは、溶媒膨潤性及び／または溶媒可溶性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える。溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材は、概して、薬物送達要素が形成されたら、該要素と接触させられる。薬物送達要素が1つ以上のセラミック材料または1つ以上のジオポリマー材料からのものである実施形態では、溶媒膨潤性基材は、セラミックまたはジオポリマー材料が硬化もしくは別様に形成されて剛性固体になったら導入されることが好ましい。

【0097】

溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材は、典型的に、溶媒中に基材材料を含む溶液として導入される。これにより、基材が薬物送達要素と適合するように容易に成形され、薬物送達要素が形成される多孔質固体の細孔内に組み込まれることが可能になる。多孔質固体の細孔内への基材の組み込みは、薬物送達要素に対する基材の結合を大幅に向上させる。加えて、これにより、活性成分に有害作用を有し得る過酷な条件に多孔質固体及びその中に含有されたあらゆる活性成分を曝露する必要なく、強力に結合されたデバイスを形成することが可能になる。

30

【0098】

本発明の経皮薬物投与デバイスは、皮膚を通した患者体内への活性成分の調節可能で制御された均一な放出を提供する。これには、活性成分の即時放出ならびに持続放出または遅延放出が含まれる。

【0099】

本発明の所与の態様、特徴、またはパラメータに関する優先度及び選択肢は、文脈が別途指示しない限り、本発明の他の態様、特徴、及びパラメータの全てに関する、ありとあらゆる優先度及び選択肢との組み合わせにおいて開示されているものと見なされるべきである。

40

【0100】

例えば、ある好ましい実施形態において、本発明は、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスに関し、

薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、さらに、薬物送達要素は、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含み、

溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材は、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキ

50

ストリン、PVA、特にシリコンゴム、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、パレン、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、アルギン酸塩(例えば、アルギン酸アンモニウム)、キトサン、ゼラチン、ポリビニルアルコールコポリマー、グリセリルモノオレエート、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルイミン、ポリアクリレート、カラヤガム、コポビドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリビニルアミン、及びポリアクリル酸塩から成る群から選択される1つ以上の物質から形成され、

多孔質固体材料は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、アルミン酸カルシウム、及び炭酸マグネシウム(前述のいずれの溶媒和化合物をも含む)から成る群から選択される物質から形成される。

【0101】

さらに好ましい実施形態において、本発明は、溶媒膨潤性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスに関し、

薬物送達要素は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、さらに、薬物送達要素は、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含み、

溶媒膨潤性基材は、ゼラチンから形成されたバッキング層であり、

多孔質固体材料は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはそれらの水和物から成る群から選択される物質から形成される。

【0102】

上記の実施形態におけるゼラチンの代替物として、バッキング層は、コロハガム、セสบニアガム、及びシクロデキストリンから成る群から選択される1つ以上のポリマーと組み合わせたPVAから形成されてもよい。

【0103】

本発明の経皮送達デバイスは、1つ以上の薬学的活性成分を含有し、かつ、それまたはそれらを、疾患もしくは状態の治療または防止、あるいは疾患もしくは状態の症状の寛解の目的で患者に送達させることができる。本発明の経皮薬物投与デバイスは、広範な薬物を患者に送達するのに有用であり得る。したがって、本発明の経皮送達デバイスは、医学において有用である。

【0104】

本発明の経皮送達デバイスは、比較的低い用量を必要とする薬物の送達のため、かつ/または初回通過代謝が回避されるべき薬物のために特に有用である。本経皮送達デバイスは、患者への特定の活性成分の持続放出を提供することもできる。

【0105】

薬物送達要素内に用いられる活性薬学的成分は、好ましくは、様々な薬理学的クラスの物質、例えば、抗細菌剤、抗ヒスタミン薬及びうっ血除去薬、抗炎症剤、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬、局所麻酔薬、抗真菌薬、抗アメーバ薬(amoebicidal)または殺トリコモナス剤(trichomonocidal agents)、鎮痛薬、抗不安剤、抗凝固剤、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗凝血薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗緑内障剤、抗マラリア薬、抗菌薬、抗悪性腫瘍薬、抗肥満剤、統合失調症治療薬、降圧薬、自己免疫障害剤、抗インポテンス剤、抗パーキンソン剤、抗アルツハイマー剤、解熱薬、抗コリン薬、抗潰瘍剤、血中グルコース低下剤、気管支拡張薬、中枢神経系作用薬、心血管作動薬、向知性薬、避妊薬、コレステロール低下剤、脂質異常症に対して作用する薬剤、細胞分裂阻害薬、利尿薬、殺菌薬(germicide)、ホルモン剤、抗ホルモン剤(anti-hormonal agents)、睡眠剤、免疫原性剤、変力薬、筋弛緩薬、筋収縮薬、医学賦活剤(physic energizers)、鎮静薬、交感神経模倣薬、血管拡張薬、血管収縮薬、精神安定薬、電解質補充剤、ビタミン、尿酸排泄薬、強心配糖体、膜流出阻害薬、膜輸送タンパク質阻害薬、去痰薬、下剤、コントラスト剤、放射性医薬品、造影剤、ペプチド、酵素、成長因子、ワクチン、微量ミネラ

10

20

30

40

50

ル元素を含む。疑義を避けるため、「活性薬学的成分」という用語は、適切な薬理活性を有するペプチド、タンパク質、抗原、及び免疫原性物質（例えば、ワクチン）を含む。

【0106】

活性薬学的成分は、例えば、急性または慢性の疼痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、不安障害、及び睡眠障害の治療に有用であるもの、ならびに成長ホルモン（例えば、エリスロポエチン）、タンパク質同化ステロイドなどといった、乱用の可能性が高いものを含むことが好ましい。乱用の可能性がある物質の完全な一覧は、当業者には容易に見出すことができ、例えば、次のウェブリンクに列記される活性成分を参照されたい：<http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>。

10

【0107】

具体的に言及され得る非オピオイド薬物質としては、モダフィニル、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、及びヒドロキシアンフェタミン（hydroxyamphetamine）、より好ましくはメチルフェニデートなどの覚醒剤；プロマゼパム、カマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロチアゼパム、クロキサゼパム、デロラゼパム、エスタゾラム、フルジアゼパム、フルラゼパム、ハラゼパム、ハロキサゼパム、ケタゾラム、ロルメタゼパム、メダゼパム、ニメタゼパム、ノルジアゼパム、オキサゾラム、ピナゼパム、プラゼパム、テマゼパム、テトラゼパム、より好ましくはアルプラゾラム、クロナゼパム、ジアゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、及びトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン；ならびにザレ

20

プロン、ゾルピデム、ゾピクロン、及びエスゾピクロンなどの他の非ベンゾジアゼピン鎮静薬（例えば、短時間作用睡眠薬）が挙げられる。

【0108】

本組成物中に用いられ得る好ましい薬学的活性成分には、オピオイド鎮痛薬が含まれる。「オピオイド鎮痛薬」という用語は、天然に存在するか合成かを問わず、オピオイドまたはモルヒネ様の特性を有し、かつ／または、少なくとも部分的な作動薬活性を有し、オピオイドレセプター、特に μ -オピオイドレセプターに結合し、それによって鎮痛作用を生じることのできる任意の物質を含むよう、当業者により理解される。薬物常用者による製剤の不正使用及び薬物抽出の可能性の問題は、オピオイドで特に顕著である。

【0109】

言及され得るオピオイド鎮痛薬としては、アヘン中に天然に存在するフェナントレン（例えばモルヒネ、コデイン、テバイン、及びそれらのDiels-Alder付加物など）、及びアヘン化合物の半合成誘導体（例えばジアモルヒネ、ヒドロモルホン、オキシモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、エトルフィン、ニコモルヒネ、ヒドロコデイン、ジヒドロコデイン、メトポン、ノルモルヒネ、及びN-（2-フェニルエチル）ノルモルヒネなど）を含む、アヘン誘導体ならびにオピエートが挙げられる。言及され得る他のオピオイド鎮痛薬としては、モルフィナン誘導体（例えばラセモルファン、レボルファン、デキストロメトルファン、レバロルファン、シクロルファン、ブトルファン、及びナルブフィンなど）；ベンゾモルファン誘導体（例えばシクラゾシン、ペンタゾシン、及びフェナゾシンなど）；フェニルペリジン（例えばペチジン（メペリジン）、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、ケトベミドン、カルフェンタニル、アニレリジン、ピミノジン、エトヘプタジン、アルファプロジン、ベータプロジン、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）、ジフェノキシラート、及びロペラミドなど）、フェニルヘプタミンまたは「佐敷」化合物（例えばメサドン、イソメサドン、プロボキシフェン、及び酢酸レボメタジール塩酸塩（LAAAM）など）；ジフェニルプロピルアミン誘導体（例えばデキストロモラミド、ピリトラミド、ベジトラミド、及びデキストロプロボキシフェンなど）；混合作動薬／拮抗薬（例えばブプレノルフィン、ナロルフィン、及びオキシロルファンなど）、ならびに他のオピオイド（例えばチリジン、トラマドール、及びデゾシンなど）を含む、オピオイドまたはモルヒネ様の特性を有する完全合成化合物が挙げられる。言及され得るさらなるオ

30

40

50

ピオイド鎮痛薬としては、アрилプロジン、ベンジルモルヒネ、クロニタゼン、デソモルヒネ、ジアムプロミド、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、エブタゾシン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、ヒドロキシペチジン、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メブタジノール、メタゾシン、ミロフィン、ナルセイン、ノルピパノン、パブプレタム (papveretum)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェノペリジン、及びプロピラムが挙げられる。

【0110】

より好ましいオピオイド鎮痛薬としては、ブプレノルフィン、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、特にフェンタニルが挙げられる。

10

【0111】

言及され得る糖尿病の治療に有用な活性薬学的薬剤としては、インスリン、メトホルミン、グリベンクラミド、グリピジド、グリキドン、グリクロピラミド、グリメピリド、グリクラジド、レバグリニド、ナテグリニド、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬（例えばアカルボースなど）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、リナグリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アミリン、及びブラムリンチドが挙げられる。

【0112】

他の好ましい活性薬学的成分としては、ベンゾジアゼピン、クロニジン、及びゾルピデム、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0113】

本発明の文脈において言及され得るさらなる活性薬学的成分としては、抗原（これはワクチンの基礎を形成し得る）及び/または酵素が挙げられる。

【0114】

本発明の経皮薬物投与デバイスは、広範な活性薬学的成分を患者に送達するのに有用であり得る。上記に開示された薬物に加えて、本発明の経皮薬物投与デバイスは、ワクチンを患者に送達するのに有用であり得る。例えば、本経皮薬物投与デバイスは、インフルエンザ及びエボラなどの疾患のためのワクチンを送達するのに有用であり得る。

【0115】

特に好ましい活性薬学的成分としては、降圧薬、鎮静薬、睡眠薬、鎮痛薬、及び免疫原性物質（例えば、ワクチン）が挙げられる。

30

【0116】

上に列記された活性成分は、いかなる特定の組み合わせで組成物中に配合されてもよい。

【0117】

オピオイド鎮痛薬を含む薬物投与デバイスの場合では、乱用抑止特性をさらに向上させるために、経皮吸収が限定されているかまたは経皮吸収されないオピオイド拮抗薬が、オピオイドと一緒に組成物中に含まれてもよい。製剤を後の注入のために不正使用しようとする試みがあれば、拮抗薬も放出され、したがって、乱用により生じる所望の薬理作用が潜在的に防止される。オピオイド拮抗薬及び部分的なオピオイド拮抗薬の例としては、ナロキソン、ナルトレキソン、ナロルフィン、及びシクラゾシンが挙げられる。

40

【0118】

活性薬学的成分はさらに、塩形態、または例えばそれらの錯体、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグなどの任意の他の好適な形態で、あるいは任意の物理的形態で、例えば、非晶質状態で、結晶質もしくは部分結晶質の材料として、共結晶として、または多形性形態などで、あるいは関連性があれば、任意の鏡像異性体形態、ジアステレオマー形態、もしくはラセミ形態を含む任意の立体異性形態で、あるいは上記のいずれかの組み合わせで用いられてもよい。

【0119】

言及され得る活性成分の薬学的に許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙

50

げられる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離酸または遊離塩基形態の活性成分を、適切な酸または塩基の1つ以上の等価物と、任意選択により溶媒中で、またはその塩が中で不溶性である媒体中で反応させ、続いて、標準的技術を使用して（例えば、真空中で、凍結乾燥によって、または濾過によって）該溶媒または該媒体を除去することによって、形成され得る。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用し、塩の形態の活性成分の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製されてもよい。

【0120】

薬学的に許容される付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、及び硫酸などの鉱酸から得られるもの；酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、アリアルスルホン酸などの有機酸から得られるもの；ならびにナトリウム、マグネシウム、または好ましくはカリウム及びカルシウムなどの金属から得られるものが挙げられる。

10

【0121】

本発明の経皮薬物投与デバイスは、本明細書に記載の方法に従って製造され得る。本発明の一態様では、本発明の経皮薬物投与デバイスを製造する方法が開示され、この方法は、

（a）本明細書に定義される薬物送達要素を調製するステップと、

（b）本明細書に定義される活性薬学的成分を、薬物送達要素の中または上に組み込むステップと、

（c）薬物送達要素の一部分を、本明細書に定義される溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材でコーティングするステップと、を含む。

20

【0122】

本方法のある好ましい実施形態において、薬物送達要素は、1つ以上のセラミック材料または1つ以上のジオポリマー材料から形成される。そのような実施形態では、1つ以上のセラミック材料または1つ以上のジオポリマー材料は、成型型内で形成され、固化されて（または何らかの手段で硬化されて）固体構造体を形成し得る。そのような固体構造体は、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面と、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材との接触のための第2の表面とを有し得る。

【0123】

薬物送達要素を含む材料が固化（または硬化）したら、薬物送達要素の表面は、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材でコーティングされ得る。

30

【0124】

そのような方法において、活性薬学的成分は、製造方法の間の任意の段階でデバイス内に組み込まれてよい。例えばそれは、薬物送達要素の形成の前またはその間（例えば、前駆体材料の硬化前）に薬物送達要素内に組み込まれてもよい。あるいは、活性薬学的成分は、薬物送達要素が形成された後にその中に組み込まれるか、またはその上にコーティングされてもよく、その場合、活性薬学的成分は、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材が薬物送達要素の表面上にコーティングされた後に、薬物送達要素の中または上にコーティングされることが好ましい（しかし必須ではない）。活性薬学的成分が薬物送達要素上にコーティングされる実施形態では、その活性成分は、噴霧、ブラッシング、ローリング、浸漬コーティング、粉末コーティング、ミスティング、及び／または化学蒸着の手段によって、薬物送達要素と組み合わせられてもよい。

40

【0125】

本発明のこの態様の特に好ましい実施形態では、

（a）活性薬学的成分が、薬物送達要素を調製するのに必要な成分と混合され、

（b）薬物送達要素が、（a）で得られた混合物から形成され、

（c）（b）で形成された薬物送達要素が、溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材でコーティングされる。

【0126】

本発明のこの態様の特に好ましい別の実施形態では、

50

(a) 薬物送達要素が形成され、

(b) 活性薬学的成分が、薬物送達要素と、活性薬学的成分（または該活性成分を含有する溶液）で該要素をコーティングすること、及び／またはその中に該要素を浸漬することによって結合され、

(c) 溶媒膨潤性かつ／または溶媒可溶性基材が、ステップ(b)の生成物に適用される。

【0127】

本経皮薬物投与デバイスの薬物送達要素は、薬理学的有効量の活性成分を含有する。ここで「薬理学的有効量」とは、単独で投与されるか別の活性成分との組み合わせで投与されるかを問わず、治療される患者（これはヒトまたは動物（例えば哺乳動物）患者であり得る）に所望の治療効果を与えることのできる、活性成分の量を指す。そのような効果は、客観的（すなわち、何らかの試験またはマーカーによって測定可能）であっても、主観的であっても（すなわち、対象が効果の徴候を示すかまたは効果を感じても）よい。

【0128】

好ましくは、薬物送達要素は、所望の治療効果を生じる投薬間隔にわたって十分な用量の薬物を提供するように（例えば本明細書に記載のように）適応され得る。

【0129】

したがって、薬物送達要素内に用いられ得る活性成分の量は、医師または当業者によって、個々の患者に最も好適となるものに関して決定され得る。これは、治療される状態の種類及び重症度、ならびに治療される具体的な患者の年齢、体重、性別、腎機能、肝機能、及び応答によって異なる可能性が高い。本発明の薬物投与デバイスのある特定の利点は、それらが小児への薬物投与に好適であり得ることである。本デバイスは、手術前の前投薬のために（成人そして特に小児で）使用されてもよい。

【0130】

クロニジン及びその塩（特にクロニジン塩酸塩）などの降圧剤を含む薬物送達要素は、高血圧症（高血圧）の治療に有用である。本発明のさらなる態様によれば、高血圧症の治療方法が提供され、本方法は、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、本発明による経皮薬物投与デバイスのかかる薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む。別の実施形態では、高血圧症の治療のための薬品を製造するための、本発明の経皮薬物投与デバイスの使用が提供される。

【0131】

クロニジン塩酸塩は、不安障害、多動性障害、及び疼痛などのさらなる状態の治療にも有用である。したがって、本発明のさらなる態様によれば、不安障害、多動性障害、または疼痛の治療方法が提供され、本発明は、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、本発明による経皮薬物投与デバイスのかかる薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む。別の実施形態では、不安障害、多動性障害、または疼痛の治療のための薬品を製造するための、本発明の経皮薬物投与デバイスの使用が提供される。

【0132】

薬物送達要素が1つ以上のオピオイド鎮痛薬を含む場合、かかるオピオイド鎮痛薬化合物の適切な薬理学的有効量には、投与されると疼痛の（例えば、持続した）緩和をもたらすことのできるものが含まれる。本明細書における疼痛への言及は、術後疼痛への言及を含む。

【0133】

オピオイド鎮痛薬を含む薬物送達要素は、疼痛、特に重度かつ／または慢性の疼痛の治療に有用である。本発明のなおもさらなる態様によれば、疼痛の治療方法が提供され、本方法は、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、本発明による経皮薬物投与デバイスのかかる薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む。別の実施形態では、疼痛の治療のための薬品を製造するための、本発明の経皮薬物投与デバイスの使用が提供される。

【 0 1 3 4 】

薬物送達要素が1つ以上の睡眠薬を含む場合、かかる化合物の適切な薬理学的有効量には、投与されると不眠症の（例えば、持続した）緩和をもたらすことのできるものが含まれる。

【 0 1 3 5 】

ベンゾジアゼピンまたはゾルピデムなどの睡眠薬を含む薬物送達要素は、不眠症の治療に有用である。本発明のなおもさらなる態様によれば、不眠症の治療方法が提供され、本方法は、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、本発明による経皮薬物投与デバイスのかかる薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む。別の実施形態では、不眠症の治療のための薬品を製造するための、本発明の経皮薬物投与デバイスの使用が提供される。

10

【 0 1 3 6 】

メトホルミンまたはインスリンといった糖尿病の治療に有用な薬物を含む薬物送達要素は、糖尿病の治療に有用である。本発明のなおもさらなる態様によれば、糖尿病の治療方法が提供され、本方法は、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、本発明による経皮薬物投与デバイスのかかる薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む。別の実施形態では、糖尿病の治療のための薬品を製造するための、本発明の経皮薬物投与デバイスの使用が提供される。

【 0 1 3 7 】

疑義を避けるため、ここで「治療」には、状態の（治療的を含む）治療処置、ならびに対症療法、予防、または診断が含まれる。

20

【 0 1 3 8 】

本発明の経皮薬物投与デバイスは、使用中（すなわち、経皮薬物投与デバイスが患者の皮膚と接触させられたとき）の溶媒膨潤性基材の膨潤が、皮膚の外層への薬物送達要素の貫通を促進するという利点を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、基材の体積の増大は、皮膚の方向に向かって薬物送達要素に力が伝達されることにつながると考えられる。薬物送達要素が微視的突起を含む場合、これらの微視的突起は、患者の皮膚を貫通することができ、基材の膨潤は、薬物送達要素の全体にわたってより向上し一貫した貫通を引き起こす。

【 0 1 3 9 】

30

加えて、溶媒膨潤性かつ/または溶媒可溶性基材は、支持層として機能し得、同時に薬物送達を他の方法で支援し得る。本発明で使用される薬物送達要素と基材との間の結合は、薬物投与デバイスの製造直後に特に強力であり得る。体液との接触後、基材は、膨潤し、薬物送達要素を患者の皮膚と接触させたまま該要素から分離することができる。送達要素が微視的突起のアレイを含む実施形態では、薬物送達要素からの基材の分離は、有利なことに、微視的突起を患者の皮膚内に埋め込まれたままにし、突起が薬物デポとして機能することを可能にし得る。これはまた、偶発的なマイクロニードルの除去のリスク、ならびに薬物送達中に基材によって引き起こされるいかなる不快感及び不自由をも低減する。

【 0 1 4 0 】

40

本発明の経皮薬物投与デバイスはまた、その製造プロセスが、デバイス内に含まれる活性成分（複数可）の性能にとって有害となり得る過酷な条件（例えば高温）を必要としないという利点を有し得る。

【 0 1 4 1 】

本発明の経皮薬物投与デバイスはまた、薬物送達要素内に含まれる組成物中に初めに存在する活性成分（複数可）の用量の過半量（例えば、約50%超、例えば約60%など、例えば約70%、特に約80%）の用量ダンピング（すなわち、不随意的放出）、あるいは等しく重要なことに故意の体外抽出のいずれかのリスクが、有害な薬理作用などの望ましくない結果、またはその活性成分の乱用の可能性（例えば、そのような放出がある個人によって体外で故意に引き起こされる場合）を生じさせる可能性の高い時間枠内において回避及び/または低減されるという利点を有する。

50

【0142】

本発明の経皮薬物投与デバイスはまた、薬物送達要素内に含まれる組成物が、確立された薬学的処理方法を用いて調製され得、かつ、食品もしくは医薬品での使用が許可されているかまたは同様の規制状況である材料を用い得るという利点を有し得る。

【0143】

本発明の経皮薬物投与デバイスはまた、薬物送達要素内に含まれる組成物が、疼痛の治療に使用するものであろうとなかろうと、先行技術で既知の薬学的組成物と比べ、より効力があり、毒性が低く、より長時間作用し、より強力であり、より少ない副作用を生じ、より容易に吸収され、かつ/またはより良好な薬物動態プロファイルを有し、かつ/または他の有用な薬理特性、物理特性、もしくは化学特性を有し得るという利点を有し得る。

10

【0144】

「約」という言葉が、規模 (dimension) (例えば、値、温度、圧力 (加力 (exerted force))、相対湿度、サイズ及び重量、粒径または結晶粒度、細孔径、時間枠など)、量 (例えば、粒子、組成物中の個々の構成要素、または組成物の成分の相対量 (例えば、数または百分率)、及び活性成分の用量、粒子の数などの絶対量)、偏差 (定数、分解度などからの偏差) の文脈において本明細書中に用いられる場合は常に、そのような変数は近似であり、したがって本明細書に明記される数から $\pm 10\%$ 、例えば $\pm 5\%$ 、好ましくは $\pm 2\%$ (例えば、 $\pm 1\%$) 変動し得ると理解されよう。本発明は、以下の実施例によって例示される。

【図面の簡単な説明】

20

【0145】

【図1】図1は、可撓性パッキング層を備えるセラミックマイクロニードルを製作するための微細成形プロセスを示す。

【図2】図2は、BCMN-GのSEM、蛍光3-D画像：BCMN-G450の横断面図(a)；BCMN-G450の拡大図(b)；BCMN-G450の3-D再構成画像(c)；BCMN-G600の横断面図(d)；BCMN-G600の拡大図(e)；BCMN-G600の3-D再構成画像(f)；マイクロニードル先端の拡大図(g)；角錐体の底部の拡大図(h)；ニードルと基材との境界面の拡大図(i)を示す。

【図3a】図3は、特別に作られた垂直拡散セルを示す。

【図3b】同上。

30

【図4a】図4は、BCMN-G450及びBCMN-G600からの薬物放出：クロニジンを事前装填したものからの薬物放出率の平均a)；クロニジンでコーティングされたものからの薬物放出率の平均b)；事前装填されたBCMN-G450の10回の繰り返しからの薬物放出率c)；コーティングされたBCMN-G450の10回の繰り返しからの薬物放出率d)を示す。

【図4b】同上。

【図4c】同上。

【図4d】同上。

【図5】図5は、薬物放出前のBCMN-G600(a)；薬物放出後のBCMN-G600(b)；薬物放出前の膜(c)；及び薬物放出後の膜(d)のSEM画像を示す。

40

【図6】図6は、BCMN-G450の手動挿入後のブタの皮膚の光学顕微鏡画像a)；BCMN-G600の手動挿入後のブタの皮膚の光学顕微鏡画像b)；挿入痕及び破壊された角質層を示すブタの皮膚の拡大画像c)及びd)を示す。

【図7a】図7aは、SCMNからの薬物放出を比較するために使用される合成皮膚模擬実験装置を示す。

【図7b】図7bは、BCMN-Gからの薬物放出を比較するために使用される垂直拡散セルを示す。

【図8】図8は、BCMN-Gの薬物放出プロファイルを示す。

【図9】図9は、SCMNの薬物放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

50

【0146】

実施例1 - 可撓性かつ自己膨潤性の基材 (BCMN - G) を備えるバイオセラミックマイクロニードルの製作

ニードルパッチを製造するため、ステンレス鋼上で微細製作法によりマスター鑄型をまず調製した。この研究に使用した2つの鑄型は、高さ450 μm 、基部幅285 μm 、及び先端間820 μm 、ならびに高さ600 μm 、基部幅380 μm 、及び先端間916 μm であった。両方の設計で、ニードル先端半径は5 μm であった。これらの長さは、角質層の穿通後に生きた表皮に達するように選択した。市販の合成シリコンで作られたマスター鑄型のネガ複製を、中間体として調製した。

【0147】

アルファ硫酸カルシウム半水和物 (粒径 < 100 μm) をモデル薬及び水と十分に混合し、均質なペースト (2.5の粉末/液体比) にした。バイオセラミックマイクロニードルを調製するため、セラミックペーストをポジ複製の空洞内に充填した。ニードルを周囲条件で少なくとも10時間硬化させた。次に、温めたゼラチン溶液 (0.2 g / ml) を成形型の上に注ぎ、周囲条件下で一晩、2%のグルタルアルデヒド水溶液を用いてデシケーター内で架橋させた。この可撓性パッキング層を備えるセラミックマイクロニードルを制作するための微細成形プロセスは、図1に示されている。

【0148】

実施例2 - BCMN - Gの性質決定

完成したマイクロニードルアレイ、BCMN - G 450 (450 μm の高さを有するマイクロニードルのため) 及びBCMN - G 600 (600 μm の高さを有するマイクロニードルのため) を、Leo 1550 FEG顕微鏡 (Zeiss, UK) を用いる走査電子顕微鏡 (SEM) 下で観察した。マイクロニードルをより良好に観察するため、ローダミンBをセラミックペースト中にブレンドし、結果として得られたニードルを、Eclipse TE2000 - E倒立顕微鏡 (Nikon, Melville, NY) 下で観察した。

【0149】

このバイオセラミックスを、鋭い先端を有する角錐形状のニードルに造成した (半径は5 μm 未満とすることができる) (図2a ~ b及びd ~ e)。セラミックニードルの表面は粗く、大量の細孔及びチャネルを有した (図2g)。したがって、ゼラチン基材は、ニードル基部内の細孔及びチャネル内に浸透し、ニードルアレイと緊密な微小機械的結合 (図2h及びi) を形成し得ると結論された。共焦点蛍光顕微鏡を使用して、ローダミン (rodamine) Bが装填されたBCMN - Gを画像化した。蛍光画像からの3 - D再構成は、装填された蛍光染料が先端から基部までニードル内に均質に分布し得ることを示した (図2c及びf)。

【0150】

実施例3 - 薬物送達研究

この研究では、クロニジン塩酸塩をモデル薬として使用した。この薬物は、直接混合またはコーティングによってBCMN - G内に装填した。直接混合のBCMN - Gでは、薬物粉末を均質に混合しセラミックペーストにしてからネガ型内に適合させた。他のBCMN - Gのための薬物コーティングを調製するためには、50 μl のクロニジンエタノール溶液 (20 mg / ml) をアレイ表面上に延展し、室内条件で乾燥させた。

【0151】

特別に作られた垂直拡散セルを使用して、BCMN - Gからの薬物放出を生体外で精査した (図3)。合成膜 (47 mm、0.4 μm 、Nuclepore (登録商標)、Whatman) をまず水で平衡化させ、ドナーチャンバとレシーバーチャンバとの間に固定した。クロニジン塩酸塩が装填されたBCMN - Gをこの合成膜上に置いた。レセプターチャンバに20 mlの蒸留水を充填し、蒸発損失を低減させるためにParafilm (登録商標) (Alpha Laboratories, Hampshire, UK) を用いてドナーチャンバを封止した。皮膚の温度及び良好な混合を維持するように、拡散セル

10

20

30

40

50

を 37 で振盪器上に置いた。既定の時間間隔 (0 . 5 時間、1 時間、2 時間、及び 4 時間) において、1 ml のアリコートをしリンジによって拡散セルから回収し、1 ml の蒸留水と交換した。溶液中のクロニジン塩酸塩の濃度を、光ダイオードアレイ検出器 (Waters , Corp . , Milford , MA , USA) 及び YMC - Triart C 18 カラム (2 . 0 mm ID x 12 mm、3 μ m ; YMC , Japan) を用いる均一溶媒の逆相高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用して分析した。放出された薬物の割合を、製剤中の全薬物含有量から計算した。残りのニードルアレイ及び膜を収集し、走査電子顕微鏡 (SEM、Leo 1550 FEG、Zeiss , UK) 下で観察した。

【 0 1 5 2 】

上述のように 2 つの異なる方法を使用して薬物が装填された BCMN - G 450 及び BCMN - G 600 からの薬物放出を、合成膜を使用して垂直拡散セル内で評価した。この膜は、それが低い拡散抵抗と 2 つのチャンバを分離させるのに十分な機械的強度とを有したことを所与として選定した。薬物が装填されたニードルを固体バックング層と共に含む対照と BCMN - G を比較した。

【 0 1 5 3 】

この研究では、クロニジン塩酸塩をモデル薬として使用した。全ての BCMN - G が、持続した様式で薬物を放出した：薬物含有量の 45 % ~ 55 % が 4 時間以内に放出された (図 4 a 及び b)。マイクロニードルの幾何学形状、すなわち、BCMN - G 450 及び BCMN - G 600 は、薬物放出にさほど影響しなかった、すなわち、 $p > 0 . 05$ が t 検定により評価された。薬物でコーティングされたニードルは、薬物がアレイ内に組み込まれたニードルよりも有意に速く放出した ($p = 0 . 05$)。これらの結果はまた、ニードルからのクロニジンの放出が最初の 4 時間中ほぼ一定の速度におけるものであったことを示す。

【 0 1 5 4 】

図 4 c 及び d は、事前装填及びコーティングされた BCMN - G 450 それぞれからの薬物放出率間の変動を示す。サンプル間のこの相違は、ゼラチン基材の不均等な水吸収に主に起因すると考えられた。ゼラチン層をニードルの背面上に被覆し、架橋させ、空気中で乾燥させた。このプロセスは、基材を平坦で均一な表面として制御することを困難にした。基材の不規則な表面は、水吸収ひいては薬物放出の差を引き起こすことになる。

【 0 1 5 5 】

薬物放出の前後の BCMN - G 及び合成膜を、SEM を用いて観察した (図 5)。4 時間の薬物放出後、ゼラチン基材上に明らかなニードル残留物は見出されなかった。基材に残された痕跡は、ニードル間の距離と概して一致した (図 5 a 及び b)。痕跡の位置は、薬物放出中の基材の膨潤及び乾燥がおそらく原因で、正確には一致しなかった。薬物放出後、この膜を、膜上の細孔特徴を隠すゼラチン及び硫酸カルシウムの結晶の層で被膜した (図 5 c 及び d)。結晶残留物が膜上に残り、ニードルが水との接触後に分解し再結晶化したことが示された。したがって、薬物放出の機序は、セラミック細孔を通した薬物分子の拡散と、バイオセラミックニードルの分解との両方に依存すると考えられる。

【 0 1 5 6 】

実施例 4 - 皮膚貫通研究

全層のブタの耳の皮膚を、BCMN - G の貫通能力を評価するために選定した。ブタの耳の皮膚は、ヒトの皮膚と同様の皮膚層の厚さを示す優れたモデルである。この全層ブタ皮膚を使用して、BCMN - G の挿入の能力を精査した。

【 0 1 5 7 】

ブタから切除したばかりのブタの耳を地域の屠殺場から入手し、冷たい流水下で洗浄した。全層皮膚を鈍的切開により下層の軟骨から単離し、クリッパーを用いてあらゆる毛を除去した。この皮膚を複数の切片 (約 3 cm²) に裁断し、必要になるまで - 70 で貯蔵した。

【 0 1 5 8 】

凍結皮膚の切片を水中に浸漬することによって解凍し、次に吸収性紙で軽く叩いて表面上の過剰水分を除去した。親指の穏やかな圧力により、BCMN-Gを皮膚の切片に30秒間適用した。ニードルを挿入後直ちに取り外し、皮膚を分割し、クリオスタット型内のOCT化合物中に埋め込んだ。これらのOCT皮膚サンプルを凍結させ、厚さ30 μ mの切片にスライスした。これらの組織切片をガラススライド上に置き、Eclipse TE2000-E(Nikon, Melville, NY)を使用して観察した。

【0159】

皮膚の組織断面は、BCMN-G600の手動挿入後に鋭い痕跡が皮膚に刻まれ、角質層が破壊されたことを示した(図6)。予想された通り、BCMN-G600により生じた挿入痕は、BCMN-G450によるものよりも深かった。さらに、バイオセラミックニードルの無傷の先端がいくつか皮膚内に埋め込まれているのが見出された。

【0160】

実施例5 - 薬物放出研究

この試験で使用された薬物送達要素

(i) 構造

【表1】

	基部幅	高さ	先端から先端までの距離	アレイサイズ
SCMN—まばらに配置されている	250	200	820	
SCMN—密に配置されている	150	100	150	
BCMN-G600	380	600	916	13×13
BCMN-G450	285	450	820	15×15

【0161】

(ii) 組成

SCMN及びBCMN-Gのセラミック組成は同じである。

【表2】

	硫酸カルシウム半水和物	水
量	5 g	2 mL

【0162】

薬物装填：SCMNは、セラミックス中に1.14重量%または2.25重量%の薬物を含有する。各SCMNアレイは、15または30mgのゾルピデムを含有する。BCMN-Gは、セラミックス中に10.7重量%の薬物を含有する。各BCMN-Gアレイは、10~15mgのクロニジン塩酸塩を含有する。

【0163】

薬物は、ニードル内に、またSCMNについては固体バックングにも装填した。しかしBCMN-Gについてはニードル内にのみ薬物を装填した。

【0164】

試験法

合成皮膚模擬実験装置(SSS)に基づくベンチトップ法を使用して、異なるSCMNからの薬物放出を比較した(図7a参照)。皮膚内のマイクロニードルが利用可能な水分の量が限定されていたため、生体外溶解試験であるUSP IIは、性能の評価に好適で

ない。市販の経皮パッチを使用して検証されたものである S S S 法は、扱いやすい試験法であり、限定された湿度下における経皮製剤及びジオポリマー系製剤の予備スクリーニングを行うのに好適である。セルロース薬物リザーバ (W e t t e x (登録商標)、F r e u d e n b e r g , S w e d e n) の小片を正形状 ($2 \times 2 \text{ cm}^2$) で調製し、400 μl の $\text{pH } 6.8 \pm 0.5$ リン酸緩衝液で湿らせた。S C M N 板をセルロースリザーバすなわち合成皮膚模擬実験装置 (S S S) 上に置き、蒸発を低減させるために P a r a f i l m (登録商標) で被覆した。試験中、放出された薬物を S S S 上に収集した。既定の時点において、S S S を収集し、湿らせた S S S の新しい小片と交換した。この薬物含有 S S S を次に、 $\text{pH } 1 \pm 0.5$ の H C l 水溶液中に浸漬して、収集された薬物分子を放出させた。薬物濃度を U V / V I S 分光光度計によって測定した。

10

【0165】

垂直拡散セルを使用して、B C M N - G からの薬物放出を比較した (図 7 b)。この拡散セルは、2 つのチャンバ：レセプター及びドナーから構成されていた。レセプターチャンバに 20 mL の蒸留水を充填した。合成膜をこれらのチャンバの間に置き、接合具によって定置に固定した。膜及び接合具の位置決めの際、膜の下の空気を最小限に抑えた。マイクロニードルアレイをドナーチャンバ内の膜上に置き、いかなる蒸発をも回避するために P a r a f i l m (登録商標) で被覆した。薬物放出中、拡散セルは 37 で振盪器上に置いた。1 mL のアリコートでレセプターチャンバから収集し、1 mL の蒸留水と交換した。上述のように H P L C を使用して、薬物濃度を決定した。

20

【0166】

性能

B C M N - G は、最初の 4 時間以内に薬物含有量のおよそ 50 % を放出し (図 8)、一方で S C M N は、薬物含有量のおよそ 10 % を放出した (図 9)。この差は主に、マイクロニードルアレイの設計に起因するものである。第 1 に、薬物は B C M N - G アレイのニードル部分にしか装填されなかったため、全薬物含有量は、S C M N よりも大幅に低かった。結果として、これは、マイクロニードル内の未放出用量の浪費を低減させ、送達中の拡散距離を低減させ得る。加えて、膨潤性基材はニードルを推進することになり、これは、曝露され得る表面積を増大させて、さらなる放出及びニードルの分解を促進する。

【0167】

実施例 6 - 迅速に妖怪可能なバック層を備えるマイクロニードル

30

以下の混合物をバック層に使用して、マイクロニードルパッチを調製した。

実施例 6 a : P V A (ポリビニルアルコール) 及びコロハガム

実施例 6 b : P V A 及びセスバニアガム

実施例 6 c : P V A 及びシクロデキストリン

【0168】

関連する成分 (例えば、実施例 6 a のパッチでは P V A 及びコロハガム) の水溶液を、ある範囲の重量比で調製した。これらの溶液を、マイクロニードルを含むセラミック層上に置いた。バック層は、室温で 2 ~ 24 時間にわたって空気乾燥させた。

【0169】

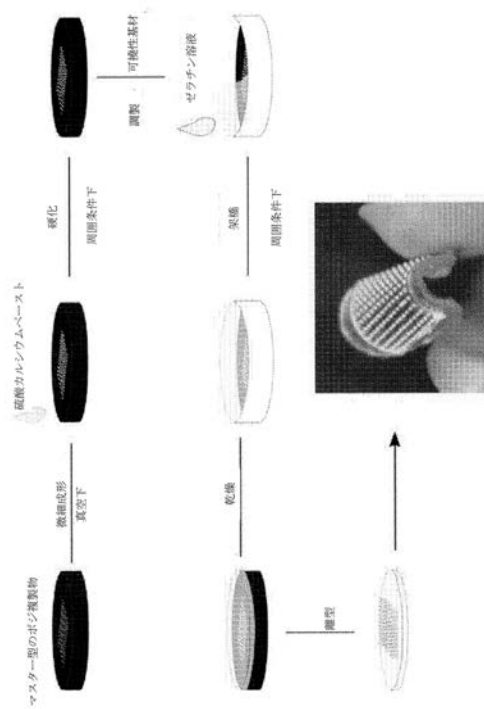
各マイクロニードルにおいて、P V A の量は、バック層内の他の成分の重量に対して 60 重量% 以上であった。バック層の組成及び厚さは、溶解速度に影響する。

40

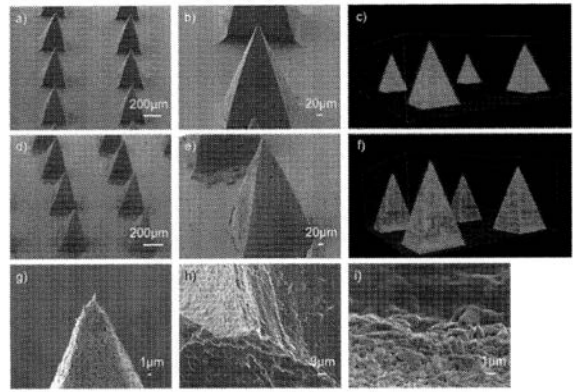
【0170】

本試験は濡れた布の上で行った。バック層は、わずか 2 分以内にマイクロニードルから剥離することができた。バック層はまた、わずか 5 分以内に溶解することができた。

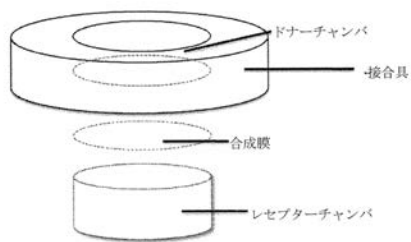
【図 1】



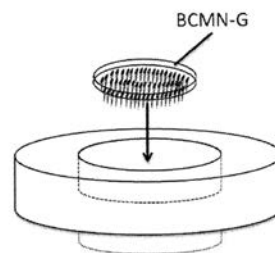
【図 2】



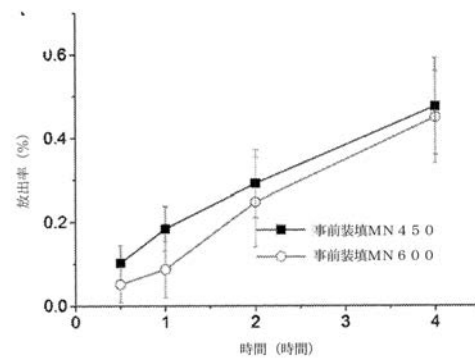
【図 3 a】



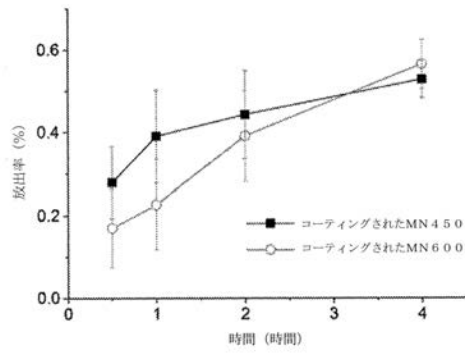
【図 3 b】



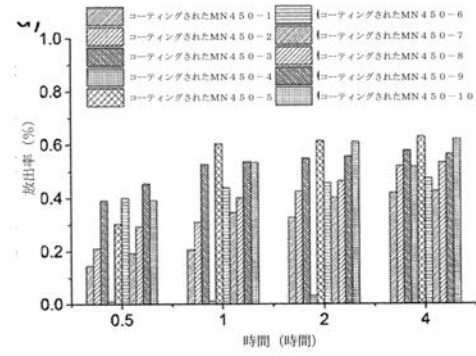
【図 4 a】



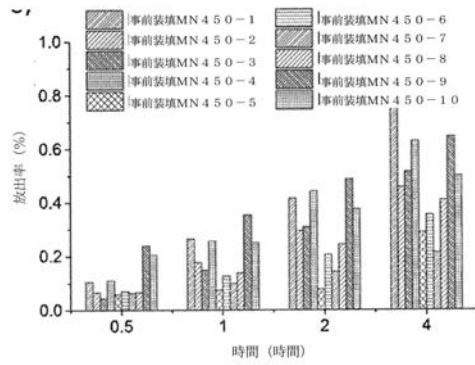
【図 4 b】



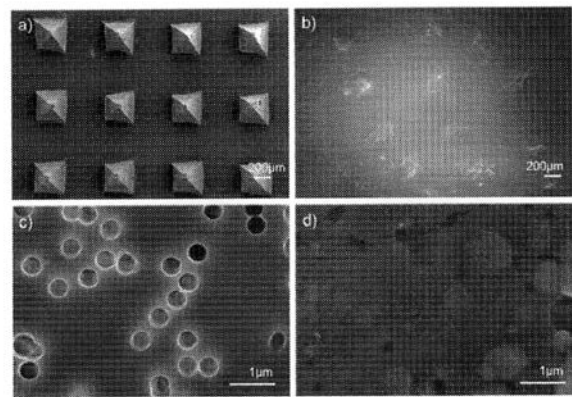
【図 4 d】



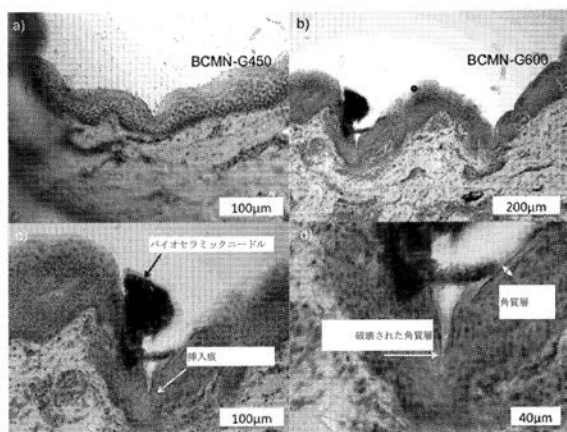
【図 4 c】



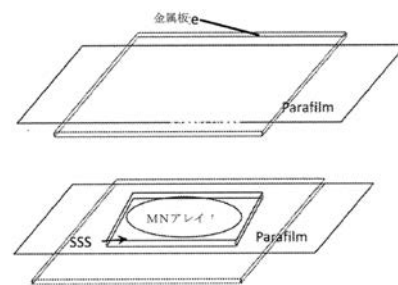
【図 5】



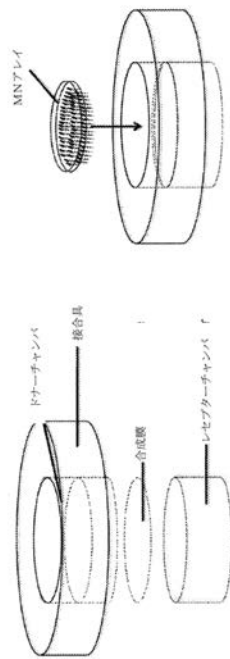
【図 6】



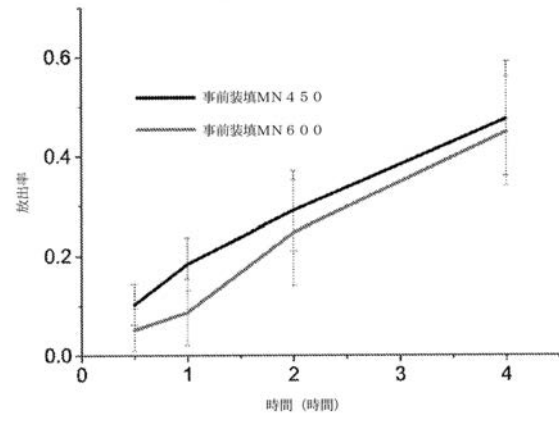
【図 7 a】



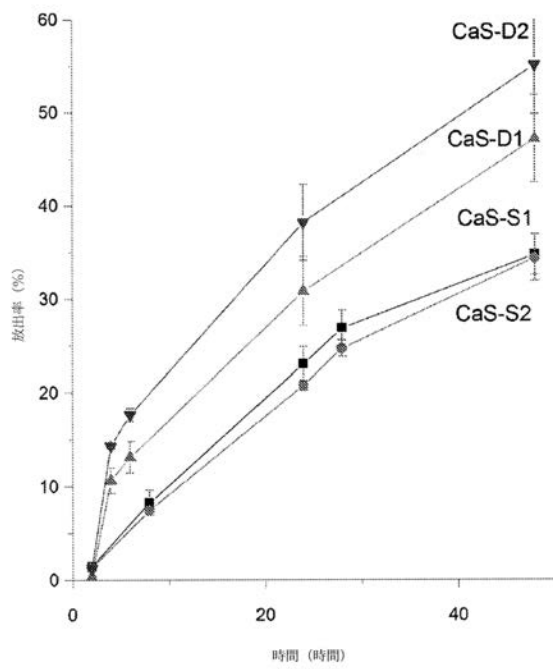
【図 7 b】



【図 8】



【図 9】



【手続補正書】

【提出日】平成29年4月21日(2017.4.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つ以上の有機ポリマーを含む水膨潤性基材に取り付けられた薬物送達要素を備える経皮薬物投与デバイスであって、前記薬物送達要素が、使用中に患者の皮膚に接する位置に対する接触面を画定し、さらに、前記薬物送達要素が、活性薬学的成分及び多孔質固体材料を含み、前記多孔質固体材料が、1 つ以上のセラミック材料または1 つ以上のジオポリマー材料に基づく、経皮薬物投与デバイス。

【請求項 2】

前記多孔質固体材料が、自己硬化性セラミックから形成される、請求項 1 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 3】

前記多孔質固体材料が、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、炭酸カルシウム、または炭酸マグネシウムに基づく、請求項 1 または請求項 2 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 4】

前記多孔質固体材料が、硫酸カルシウム半水和物または酸性リン酸カルシウムである、請求項 3 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 5】

前記活性薬学的成分が、主に前記多孔質固体の細孔内に位置する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 6】

前記活性薬学的成分が、主に前記多孔質固体の外表面上に位置する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 7】

前記薬物送達要素が、微視的突起のアレイである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 8】

前記薬物送達要素の前記接触面が、微視的突起のアレイを画定するように成形される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 9】

前記薬物送達要素の前記接触面が、微視的な円錐状または角錐状の突起のアレイを画定するように成形される、請求項 8 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 10】

前記薬物送達要素の前記接触面が、マイクロニードルのアレイを画定するように成形される、請求項 8 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 11】

前記水膨潤性基材が、患者の皮膚に対して変形可能である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の有機ポリマーが、コロハガム、セスバニアガム、シクロデキストリン、PVA、シリコンゴム、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、パリレン、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、アルギン酸塩(例えば、アルギン酸アンモニウム)、キ

トサン、ゼラチン、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルイミン、ポリアクリレート、カラヤガム、コポビドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マルトデキストリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアミン、及びポリアクリル酸塩から成る群から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 13】

前記活性薬学的成分が、降圧薬、鎮静薬、睡眠薬、鎮痛薬、または免疫原性物質である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 14】

前記活性薬学的成分が、ベンゾジアゼピン、クロニジン、及びゾルピデム、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 13 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 15】

前記活性薬学的成分が、ペプチドまたはタンパク質である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 16】

治療法で使用するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 17】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療に使用するための、請求項 13 または請求項 14 に記載の経皮薬物投与デバイス。

【請求項 19】

疼痛の治療または防止に使用するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイスであって、前記活性薬学的成分が、オピオイド鎮痛薬であり、前記デバイスが、手術前に患者に前投薬するために使用される、経皮薬物投与デバイス。

【請求項 20】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療のための薬品を製造するための、請求項 13 または請求項 14 に記載の経皮薬物投与デバイスの使用。

【請求項 21】

疼痛の治療または防止のための薬品を製造するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイスの使用であって、前記活性薬学的成分が、オピオイド鎮痛薬であり、前記薬品が、手術前に患者に前投薬するために使用される、使用。

【請求項 22】

不眠症、高血圧症、不安障害、多動性障害、疼痛、または糖尿病の治療方法であって、かかる状態を患っているか、またはかかる状態になりやすい患者の皮膚に接して、請求項 13 または請求項 14 に記載の経皮薬物投与デバイスの薬物送達要素の接触面を位置付けることを含む、方法。

【請求項 23】

疼痛の治療または防止の方法であって、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の経皮薬物投与デバイスの薬物送達要素の接触面を、患者の皮膚に接して位置付けることにより、手術前に前記患者に前投薬することを含み、前記活性薬学的成分が、オピオイド鎮痛薬である、方法。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に定義される経皮薬物投与デバイスを製造する方法であって、

(a) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義される薬物送達要素を調製するステップと、

(b) 前記活性薬学的成分を、前記薬物送達要素の中または上に組み込むステップと、

(c) 前記薬物送達要素の表面を、1 つ以上の有機ポリマーを含む水膨潤性基材でコーティングするステップと、を含む、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2016/050640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/4168 A61K31/437
ADD.

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)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2009/094394 A1 (GEORGIA TECH RES INST [US]) 30 July 2009 (2009-07-30) page 2, line 13 - page 5, line 23 page 9, line 6 - page 15, line 2 page 16, line 12 - page 17, line 8 page 18, line 30 - page 20, line 16 page 23 - page 28; examples 1-3 claims 1-29 ----- -/--	1,6-23 4,5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2016

Date of mailing of the international search report

28/06/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gómez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2016/050640

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 823 850 A1 (CHINESE ACAD TECH INST PHYSICS [CN]) 14 January 2015 (2015-01-14)	1,6-23
Y	page 3, paragraph 7-11 page 3, paragraph 24 - page 4, paragraph 27 page 9, paragraph 104 page 10, paragraph 111-113 page 17, paragraph 199 - page 18, paragraph 199 claims 1-27 -----	4,5
X	WO 2007/095859 A1 (UNIV HONG KONG SCIENCE & TECHN [CN]) 30 August 2007 (2007-08-30) page 2, line 19 - page 3, line 8 page 6, lines 3-21 page 16, line 22 - page 17, line 2 page 19 - page 21; examples 1-3 page 25 - page 26; examples 7-9 claims 1-25 -----	1-3, 6-13, 16-23
Y	BING CAI ET AL: "Self-setting bioceramic microscopic protrusions for transdermal drug delivery", J. MATER. CHEM. B, vol. 2, no. 36, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 5992-5998, XP002758798, the whole document -----	4,5
A	WO 2012/032337 A2 (OREXO AB [SE]) 15 March 2012 (2012-03-15) page 20, line 12 - page 21, line 9 page 21, line 26 - page 22, line 25 page 26 - page 28; example 1 -----	1-23
A	WO 2009/113856 A1 (STICHTING TECH WETENSCHAPP [NL]; UNIV TWENTE [NL]) 17 September 2009 (2009-09-17) cited in the application page 2, line 18 - page 3, line 26 page 6, line 21 - page 7, line 14 page 15, lines 9-12 claims 1-31 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/050640

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009094394	A1	30-07-2009	NONE
EP 2823850	A1	14-01-2015	CN 103301092 A 18-09-2013
			EP 2823850 A1 14-01-2015
			US 2015030642 A1 29-01-2015
			WO 2013131215 A1 12-09-2013
WO 2007095859	A1	30-08-2007	CN 101389374 A 18-03-2009
			US 2007280878 A1 06-12-2007
			WO 2007095859 A1 30-08-2007
WO 2012032337	A2	15-03-2012	AU 2011300524 A1 21-02-2013
			CA 2809927 A1 15-03-2012
			EP 2613784 A2 17-07-2013
			JP 5843864 B2 13-01-2016
			JP 2013536875 A 26-09-2013
			KR 20140003405 A 09-01-2014
			NZ 608598 A 27-03-2015
			US 2013273119 A1 17-10-2013
			WO 2012032337 A2 15-03-2012
WO 2009113856	A1	17-09-2009	CN 102026910 A 20-04-2011
			CN 103691054 A 02-04-2014
			EP 2100850 A1 16-09-2009
			EP 2262722 A1 22-12-2010
			ES 2552722 T3 01-12-2015
			JP 5517956 B2 11-06-2014
			JP 2011513082 A 28-04-2011
			JP 2014076378 A 01-05-2014
			US 2011276003 A1 10-11-2011
			US 2014066855 A1 06-03-2014
			WO 2009113856 A1 17-09-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)		A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)		A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)		A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)		A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)		A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 38/00	
A 6 1 M 37/00 (2006.01)		A 6 1 M 37/00	5 2 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . テフロン

(72)発明者 ビン・カイ
スウェーデン・S E - 7 5 4 ・ 5 0 ・ ウプサラ・ヴィルディングス・アレー・3 2 ペー

(72)発明者 ホーカン・エンクヴィスト
スウェーデン・S E - 7 5 4 ・ 5 0 ・ ウプサラ・ヴィルディングス・アレー・3 2 ペー

(72)発明者 ウェイ・シア
スウェーデン・S E - 7 5 4 ・ 5 0 ・ ウプサラ・ヴィルディングス・アレー・3 2 ペー

F ターム(参考) 4C076 AA73 AA82 AA95 BB31 CC01 CC07 CC11 CC21 DD24 DD25
DD26 DD27 EE03 EE06 EE07 EE09 EE10 EE12 EE13 EE27
EE32 EE36 EE38 EE39 EE42 EE47 EE48 FF32 FF34 FF68
GG16
4C084 AA02 AA17 MA63 NA10 NA11 NA12 NA13 ZA022 ZA052 ZA082
ZA422 ZC352
4C086 AA01 AA02 BC38 BC56 CB05 MA02 MA05 MA34 MA63 NA10
NA11 NA12 NA13 ZA02 ZA05 ZA08 ZA42 ZC35
4C167 AA72 BB05 BB06 BB23 CC01 EE08 GG46