

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4734236号
(P4734236)

(45) 発行日 平成23年7月27日 (2011.7.27)

(24) 登録日 平成23年4月28日 (2011.4.28)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 9/00 (2006.01)
A 6 1 K 47/34 (2006.01)
A 6 1 K 47/20 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 9/00
A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 31/198

請求項の数 30 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-513311 (P2006-513311)
(86) (22) 出願日 平成16年4月26日 (2004.4.26)
(65) 公表番号 特表2006-524705 (P2006-524705A)
(43) 公表日 平成18年11月2日 (2006.11.2)
(86) 国際出願番号 PCT/US2004/012757
(87) 国際公開番号 W02004/096176
(87) 国際公開日 平成16年11月11日 (2004.11.11)
審査請求日 平成19年3月28日 (2007.3.28)
(31) 優先権主張番号 60/465,466
(32) 優先日 平成15年4月25日 (2003.4.25)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506192652
ボストン サイエнтиフィック サイム
ド, インコーポレイテッド
BOSTON SCIENTIFIC S
C I M E D, I N C.
アメリカ合衆国 55311-1566
ミネソタ州 メープル グローブ ワン
シメッド プレイス (番地なし)
(74) 代理人 100068755
弁理士 恩田 博宣
(74) 代理人 100105957
弁理士 恩田 誠
(74) 代理人 100142907
弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形型の薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固形型の薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置であって：

前記装置は、本体部分と、前記本体部分内に配置されかつ本体部分により規定された複数個の貯蔵庫と、を含み、前記貯蔵庫の各々には、多孔性固形モノリスティック構造を有する薬物マトリックスであって、薬物を含有する薬液を前記貯蔵庫内に装填し、その後、薬液を乾燥することによって形成された薬物マトリックスが収容されており、前記薬物マトリックスは、形成された薬物マトリックス内の細孔全体に分散され、かつ各貯蔵庫内の同薬物マトリックスにより占拠されていない空間を充填している、1種以上の賦形剤材料を更に含み；ここで該賦形剤材料は、前記各貯蔵庫からの薬物の放出を増強する、装置。

【請求項 2】

1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種が、周囲条件で固形である、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

該1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種が、周囲条件で液体である、請求項1に記載の装置。

【請求項 4】

該1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種が、周囲条件で半固形又はゲルである、請

10

20

求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

該 1 種以上の賦形剤材料が、非水性である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

該 1 種以上の賦形剤材料の少なくとも 1 種が、ポリマーを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

該ポリマーが、ポリエチレングリコールを含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

該ポリエチレングリコールが、分子量 100 ～ 10,000 Da を有する、請求項 7 に記載の装置。 10

【請求項 9】

該 1 種以上の賦形剤材料の少なくとも 1 種が、過ハロゲン化炭化水素又は未置換の飽和炭化水素を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

該 1 種以上の賦形剤材料の少なくとも 1 種が、ジメチルスルホキシド又はエタノールを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

該 1 種以上の賦形剤材料の少なくとも 1 種が、医薬として許容できる油分を含む、請求項 1 に記載の装置。 20

【請求項 12】

該薬物が、アミノ酸、ペプチド、又はタンパク質を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 13】

該薬物が、糖タンパク質、酵素、ホルモン、インターフェロン、インターロイキン、及び抗体からなる群より選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 14】

該薬物が、ヒト副甲状腺ホルモン、黄体形成ホルモンー放出ホルモン、ゴナドトロピンー放出ホルモンを含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 15】

該薬物が、ナトリウム利尿ペプチドを含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の装置。 30

【請求項 16】

1 個以上の貯蔵庫が、マイクロ貯蔵庫である、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 17】

各貯蔵庫の容積が、10 nL ～ 500 nL である、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 18】

該貯蔵庫が、それぞれ 10 μ L ～ 500 μ L の容積を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 19】

該本体部分が、チップ、ディスク、チューブ、ステント、又は球体の形である、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の装置。 40

【請求項 20】

該本体部分が、シリコン、金属、ポリマー、セラミック、又はそれらの組合せで構成される、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 21】

各貯蔵庫が、薬物の貯蔵庫からの放出を開始するために選択的に破裂される不浸透性の貯蔵庫キャップにより覆われた開口部を有する、請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 22】

50

該貯蔵庫キャップが、電熱除去により分解される金属フィルムを含む、請求項 2 1 に記載の装置。

【請求項 2 3】

各貯蔵庫内で、第一の賦形剤材料が、該薬物マトリックス内の細孔又は間隙の全体に分散され、かつ第二の賦形剤材料が、第一の賦形剤材料又は該薬物マトリックスにより占拠されなかった貯蔵庫空間を占拠している、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 4】

1 種以上の賦形剤材料が、薬物の環境溶媒への曝露時に、薬物の溶解を促進し、薬物の貯蔵庫からの放出を増強する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 5】

1 種以上の賦形剤材料が、環境液体への曝露時に、薬物の凝集又は沈殿を防止し、薬物の貯蔵庫からの放出を増強する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 2 6】

患者への移植のために適合されている、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 7】

該装置が、in vivoにおいて、有機溶媒に関する所定の日最大曝露量未満である有機溶媒量を放出する、請求項 2 6 に記載の装置。

【請求項 2 8】

固形型の薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置の製造方法であって：

その内部に複数の貯蔵庫を有し、かつ薬物の貯蔵及び制御された放出に適した装置本体部分を提供する工程と；

薬物を、揮発性液体媒体中に溶解又は分散し、第一の液体を形成する工程と；

ある量の第一の液体を、各貯蔵庫に沈積する工程と；

該揮発性液体媒体の揮発により第一の液体を乾燥し、各貯蔵庫内に多孔性固形モノリスティック構造を有する薬物マトリックスを作製する工程と、

前記各貯蔵庫内において、該多孔性固形モノリスティック構造を有する薬物マトリックスと、該薬物マトリックスの細孔を充填する少なくとも 1 つの賦形剤材料とを混合して、薬物／賦形剤複合材料を形成する工程と、を含み；

前記薬物／賦形剤複合材料は、単独で又は更なる賦形剤材料と組合わされて、各貯蔵庫に充填されている、方法。

【請求項 2 9】

少なくとも 1 種の賦形剤材料が、該薬物マトリックスと一緒にされた場合に、溶融状態である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

該貯蔵庫がマイクロ貯蔵庫である、請求項 2 8 又は 2 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

本発明は概して、薬物を患者へ送達するために使用する方法及び組成物の分野に関し、より詳細に述べると、固形型のタンパク質又は他の型の活性物質を含有する安定化された薬物製剤に関する。本発明は、不安定なタンパク質又は他の分子の制御された取扱い及び貯蔵のための方法、並びにそのような分子の乾燥型の改善された製造、充填、及び貯蔵にも関する。

【背景技術】

【0002】

水溶液中で不安定である多くの有用なタンパク質及び他の分子は、乾燥固形物として取扱い及び貯蔵される(「乾燥」は、本願明細書においては、実質的に残留水分を含まない、典型的には含水量が10質量%を超えないと定義される。)。バルク乾燥及び凍結乾燥(凍結し-乾燥する)は、タンパク質の構造及び活性を安定化する有用な方法であることはわか

10

20

30

40

50

っている。従来の凍結し-乾燥する方法は、様々な安定剤を含有する水溶液の凍結、それに続く昇華による水の除去のための真空適用、比較的安定しかつ長期貯蔵に適した乾燥した多孔質の固形物の生成に関与している。

【0003】

乾燥固形物(特に粉末)は、粉末の取扱いに影響を及ぼすパッキング力(packing forces)、静電荷、水分及び他の変量に対し感度が良いことが多く、このことは粉末の正確な量の、特にマイクロ量の、再生又は送達を困難にしている。例えば、薬物送達装置からの粉末の放出特性の予測可能性又は反復性を制御することは困難である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

その結果、このような困難を最小化又は排除することは利点であろう。

【課題を解決するための手段】

【0005】

従って特に医薬製剤を含有するマイクロスケールの貯蔵庫から、タンパク質及び他の活性物質の安定した乾燥固形型を、貯蔵及び放出するための改善された方法を提供することが望ましい。

加えてより一般的には、薬物製剤、特に高濃度のタンパク質及びペプチドを、正確に取扱いかつ処理し、安定して貯蔵し、かつ正確に送達するための組成物及び方法を提供することは望ましいであろう。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

(発明の概要)

ひとつの態様において、固形型の薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置が提供される。ひとつの実施態様において、この装置は、本体部分；本体部分内に配置されかつ本体部分により規定された1個以上の貯蔵庫；薬物を含み及び1個以上の各貯蔵庫内に収容された固形マトリックス；並びに、固形マトリックス内の細孔又は間隙に分散されかつ1個以上の貯蔵庫内の、そうでなければ固形マトリックスにより占拠されていないあらゆる空間を実質的に充填している、1種以上の賦形剤材料を含み、ここでこの賦形剤材料は、1個以上の貯蔵庫内に貯蔵された間の薬物の安定性を増強するか、又は各貯蔵庫からの薬物の放出を増強する。

30

様々な態様において、1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種は、周囲条件下で、固形、液体、半-固形、又はゲルの状態である。

【0007】

ひとつの実施態様において、1種以上の賦形剤材料は、非水性である。例えば賦形剤材料は、ポリエチレングリコールなどのポリマーを含むことができる。ひとつの実施態様において、ポリエチレングリコールは、分子量約100~10,000Daを有する。別の実施態様において、1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種は、過ハロゲン化炭化水素又は未置換の飽和炭化水素を含む。更に別の態様において、1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種は、ジメチルスルホキシド又はエタノールを含む。更なる態様において、1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種は、医薬として許容できる油分を含む。より更なる態様において、賦形剤材料は、薬物の飽和溶液を含む。

40

【0008】

ひとつの実施態様において、薬物は、アミノ酸、ペプチド、又はタンパク質を含む。様々な態様において、薬物は、糖タンパク質、酵素、ホルモン、インターフェロン、インターロイキン、及び抗体から選択される。例えば薬物は、ヒト副甲状腺ホルモン、黄体形成ホルモン-放出ホルモン、ゴナドトロピン-放出ホルモン、又はそれらのアナログを含むことができる。更に別の態様において、薬物は、ナトリウム利尿ペプチドを含む。

ひとつの実施態様において、1個以上の貯蔵庫はマイクロ貯蔵庫である。例えば、ある特定の態様において、各貯蔵庫の容積は10nL~500nLである。別の態様において、1個以

50

上の貯蔵庫の各々は10 μ L~500 μ Lの容積を有する。

【0009】

本体部分は、様々な形であることができる。様々な態様において、本体部分は、チップ、ディスク、チューブ、球体又はステントの形である。本体部分は、例えば、シリコン(silicon)、金属、セラミック、ポリマー、又はそれらの組合せで構成することができる。

ひとつの好ましい実施態様において、装置は、本体部分の少なくともひとつの表面全域の離れた位置に配置された複数の貯蔵庫を含む。ひとつの実施態様において、各貯蔵庫は、薬物の貯蔵庫からの放出を開始するために選択的に破裂される不浸透性の貯蔵庫キャップにより覆われた開口部を有する。

ひとつの実施態様において、第一の賦形剤材料は、固形マトリックス内の細孔又は間隙の全体に分散され、及び第二の賦形剤材料は、1個以上の各貯蔵庫内の第一の賦形剤材料により占拠されていない貯蔵庫空間を実質的に充填している。

【0010】

好ましい実施態様において、1種以上の賦形剤材料は、薬物の環境溶媒(例えば、生理的液体)に曝された時に、薬物の溶解を促進し、薬物の貯蔵庫からの放出を増強する。ひとつの態様において、1種以上の賦形剤材料は、環境液体に曝された時の薬物の凝集又は沈殿を防ぎ、薬物の貯蔵庫からの放出を増強する。

ひとつの実施態様において、装置は、患者への移植に適合され、この賦形剤材料は、有機溶媒を含有する。好ましくはこの装置は、in vivoにおいて、有機溶媒の所定の一日最大曝露量未満である有機溶媒量を放出する。

【0011】

別の態様において、固形型の薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置の製造法が提供される。ひとつの実施態様において、この方法は以下の工程を含む：乾燥した多孔質のマトリックス型中に薬物を提供する工程；並びに、薬物マトリックスと、マトリックス内の細孔及び間隙を実質的に充填する少なくとも1種の賦形剤材料と一緒にし、薬物/賦形剤複合材料を形成する工程であり、ここで薬物/賦形剤複合材料は、単独で又は他の賦形剤材料と組合せて、薬物の貯蔵及び制御された放出のために、装置の本体部分に配置された1個以上の各貯蔵庫を実質的に充填する工程である。

ひとつの実施態様において、薬物の乾燥した多孔質のマトリックス型が、1個以上の貯蔵庫内に最初に提供され、その後流動化された賦形剤材料が1個以上の貯蔵庫に添加される。ひとつの態様において、この方法は更に、流動化された賦形剤材料を固化する工程を含む。

【0012】

ひとつの実施態様において、薬物の乾燥した多孔質のマトリックス型は、以下の工程を含む方法により形成される：薬物を、揮発性の液体媒体中に溶解又は分散し、第一の液体を形成する工程；ある量の第一の液体を、1個以上の各貯蔵庫に沈積する工程；並びに、揮発性液体媒体の揮発により所定量に乾燥し、1個以上の貯蔵庫中に薬物の乾燥した多孔質のマトリックスを製造する工程である。

別の実施態様において、少なくとも1種の賦形剤材料は、薬物マトリックスと一緒にされた場合に、溶融状態である。

【0013】

更に別の実施態様において、薬物の乾燥した多孔質のマトリックス型及び少なくとも1種の賦形剤材料が最初に、1個以上の貯蔵庫の外側で互いに一緒にされ、薬物/賦形剤複合材料を形成し、その後薬物/賦形剤複合材料が、1個以上の貯蔵庫に装填される。例えば薬物/賦形剤複合材料が、1種以上の貯蔵庫へ装填される前に予備成形物に固化され、各予備成形物は、1個以上の貯蔵庫のひとつに合致しかつこれを実質的に充填するように成形される。別の例において、薬物/賦形剤複合材料は、貯蔵庫へ溶融押出される。

【0014】

別の態様において、薬物を含む固形マトリックス、及びその固形マトリックス内の細孔又は間隙全体に分散された1種以上の賦形剤材料を含む医薬組成物が提供され、ここでこ

10

20

30

40

50

の賦形剤材料は、貯蔵時の薬物の安定性、及びその後の投与時の溶解を増強する。ひとつの態様において、組成物は、複数の個別のペレットの形状である。

更に別の局面において、本体部分；本体部分中に配置されかつ本体部分により規定された1個以上の貯蔵庫；センサー材料を含有しかつ1個以上の各貯蔵庫に含まれる、固形マトリックス；並びに、貯蔵庫中のガスポケットを除去するために、1個以上の各貯蔵庫内のそうでなければ固形マトリックスにより占拠されていない空間を実質的に充填している、1種以上の賦形剤を含むセンサー装置が提供される。

【0015】

(発明の詳細な説明)

マイクロ貯蔵庫の配列を含むマイクロチップ装置のような、封じ込め装置からの制御された放出のための固形型の薬物を製剤する方法が開発されている。これらの製剤が装填された移植可能な薬物送達装置が提供される。

10

【0016】

凍結乾燥された薬物の小型貯蔵庫からのin vitro放出は、貯蔵庫内の気泡の存在により阻害され得ることが認められている。いずれかの理論に限定されるものではないが、これらの気泡は、固形薬物中の空隙から発生し、並びに貯蔵庫の外側から液体が貯蔵庫に侵入しかつ固形薬物に接触し、これにより薬物の溶解及び溶解した薬物の貯蔵庫の外部への拡散を防ぐことを妨げると考えられている。封じ込め装置内の固形薬物による空隙を排除する賦形剤の使用は、空隙を排除する賦形剤が存在しない場合よりも、薬物放出特性(速度論)のより良い制御を提供することができることが発見された。例えば、これらの方法及び改善された製剤は、封じ込め装置内での貯蔵時に固形の活性医薬成分を安定して維持することを助け、気泡が封じ込め装置からの薬物の放出を妨害することを妨げ、及び／又はそれらが必要な患者への放出/投与時に薬物の再溶解を増強することができる。

20

【0017】

これらの方法は、乾燥した多孔質のマトリックス型中に薬物を提供し、その後薬物マトリックスに、マトリックス内の細孔及び間隙を実質的に充填する賦形剤材料を添加することに関する。これらの製剤は、様々な装置及び薬物送達システムにおいて、製造、貯蔵、及び使用することができる。この組成物は、それを通り薬物が放出されるような小さい貯蔵庫開口部を有する薬物送達装置において特に有用である。この賦形剤は、製剤の装置貯蔵庫への装填後、固化されるか又は液体で維持されてもよい。マトリックスの細孔内に賦形剤材料を有することは、賦形剤材料が含まれない場合の濃度と比べ、再溶解プロセスの間により低く薬物の局所的濃度を維持し、これにより再溶解時に薬物の局所濃度が、薬物の溶解度を超え及び貯蔵庫開口部を塞ぐことがあるような再沈殿を引き起こすことを避けるかもしくはこれを最小化し、並びに／又はペプチドもしくはタンパク質の薬物分子の許容できない凝集を最小化することにより、薬物の安定性及び／もしくは再溶解を増強する。

30

【0018】

これらの貯蔵庫装填及び製剤の方法は、例えば貯蔵庫が薬物の代わりに化学-ベースのセンサーで装填されるような、センサー適用における使用に適合させることもできる。

本願明細書において使用される用語「含有する」、「含有している」、「含む」、及び「含んでいる」は、対立が明確に示されない限りは、開かれた限定されない用語であることが意図されている。

40

【0019】

(I. 固形薬物又はセンサーの貯蔵及び放出/曝露のための装置)

(薬物の貯蔵及び送達のための装置)

ひとつの態様において、固形型薬物製剤の貯蔵及びそれが必要な患者への送達のための装置が提供される。ひとつの態様において、固形型薬物の貯蔵及び制御された放出のための装置は、本体部分；本体部分に配置されこれにより規定された1個以上の貯蔵庫；薬物を含み及び1個以上の各貯蔵庫内に収容される固形マトリックス；並びに、固形マトリックス内の細孔又は間隙全体に分散されかつ1個以上の各貯蔵庫内のそうでなければ固形マ

50

トリックスにより占拠されていないあらゆる空間を実質的に充填している、1種以上の賦形剤材料を含み、ここで賦形剤材料は、1個以上の貯蔵庫内に貯蔵された間の薬物の安定性を増強するか、又は各貯蔵庫からの薬物の放出を増強する。

【0020】

本願明細書において使用される用語「実質的に充填する」及び「実質的に充填している」は、薬物マトリックスの細孔及び間隙並びに貯蔵庫空隙内に存在する賦形剤材料を伴わない固形薬物マトリックスの薬物製剤の溶解/放出特性と比べ、薬物製剤の溶解/放出特性を改善するのに少なくとも十分量の賦形剤材料で、固形薬物マトリックス及び／又は貯蔵庫の空隙容積を満たしていることを意味する。

【0021】

ひとつの実施態様において、各貯蔵庫は、薬物の貯蔵庫からの放出を開始するために、選択的に破裂(例えば、崩壊)することができる貯蔵庫キャップにより覆われた開口部を有する。好ましい態様において、貯蔵庫キャップは、金属フィルムを含み、かつ2003年8月15日に出願された米国特許出願第10/641,507号において開示されたような電熱アブレーションにより崩壊される。この態様は、図1に例示されており、これは、第一の基体部分18及び第二の基体部分16を含む本体部分12を備える装置10(一部のみ示される)を備える。貯蔵庫14は、本体部分内に規定されている。(ふたつが、この図の本体部分内に配置されているが、一方のみが、第一の基体部分の一部の破断図により見える。)。貯蔵庫の放出開口部は、貯蔵庫キャップ20a及び20bにより覆われている。金属導体22a及び22bは、貯蔵庫キャップへ電流を送るために、貯蔵庫キャップに電気的に連結されている。誘電層25は、

【0022】

図2は、本体部分内の貯蔵庫のひとつの態様の断面図を示し、これは本願明細書に説明されたように薬物製剤が装填されている貯蔵庫を示している。基体30は、貯蔵庫31を含み、これは貯蔵庫キャップ38により覆われた放出開口部33を有する。(この図には示されていないが、本願明細書に説明された薬物装填及び製剤プロセスの完了後、貯蔵庫のより広い充填側は密封される。)金属導体36は、貯蔵庫の開放に望ましい時間、貯蔵庫キャップ38を通じて電流を送り、薬物製剤46の放出を開始することができる。誘電層32及び表面安定化処理層34も示されている。

【0023】

ひとつの実施態様において、固形型の薬物のマトリックスは、凍結乾燥された非晶質の薬物を含有する。ひとつの変種において、賦形剤材料は、その中に薬物は著しい溶解度を有するが、薬物の予め存在する固形マトリックスは特定の用途のための投与の必要条件を妨害する程には溶解せず、かつ加えて薬物/賦形剤の貯蔵庫からの放出時の薬物の再溶解を促進するような、医薬として許容できる溶媒である。

1個以上の貯蔵庫を含む薬物の貯蔵及び送達装置は、多種多様な形状であることができる。例えばこの薬物の貯蔵及び送達装置は、マイクロチップ型化学物質送達装置、ポンプ(移植可能な浸透圧ポンプ又はメカニカルポンプなど)、薬物-溶離型ステント、又はそれらの組合せを含むことができる。

【0024】

図4A-B及び図5は、移植可能な薬物の貯蔵及び送達装置のふたつの可能性のある配置を図示している。図4Aは、チタン製の気密な閉鎖容器54を含む装置50の外側を示している。この図は、本願明細書に開示された固形薬物製剤を含有する貯蔵庫を含む本体部分56の放出側面/表面も示している。図4Bは、装置50の内部部分52を示し、これはASIC 60、マイクロプロセッサ58、キャパシタ62、バッテリー64、及び無線遠隔操作アンテナ66を備えている。図5は、本願明細書に開示された固形薬物製剤を含有する貯蔵庫を含む第一の部分72、及び制御要素(例えば、エレクトロニクス、電源、無線遠隔操作など)を全て含む第二の部分70を備える装置の別の態様を示す。

好ましい態様において、この装置は、持続型薬物送達のための移植可能な装置であり、これは患者への送達/投与のためにそれが放出されるまで薬物製剤を含有する(貯蔵してい

る)1個以上の貯蔵庫を備えている。ひとつの態様において、薬物マトリックスの、マトリックス内の細孔又は間隙全体に分散された液体の医薬として許容できる賦形剤材料を伴う製剤は、長期間にわたり(例えば、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月など)満足できるように安定しているであろう。

【0025】

本願明細書に開示された製剤との併用に適合された移植可能な装置の代表例は、移植可能なポンプ(例えば、Medtronic、MiniMed、及びArrowにより製造されたもののようなメカニカルポンプ、又はDUROS(商標)もしくはViadur(商標)のような浸透圧ポンプ)、ステント(血管又は末梢血管用)、及びマイクロチップ型化学物質送達装置(例えば、Santiniらの米国特許第5,797,898号、Santiniらの米国特許第6,527,762号、Santiniらの米国特許第6,656,162号)を含む。別の態様において、貯蔵庫を伴う装置本体は、薬液のその後の送達、例えば静脈内送達のために、薬物を担体液体と混合するための外部システムの一部であることができる(例えばSantiniらの米国特許第6,491,666号)。更に別の態様において、移植可能な薬物送達装置は、ステントの本体内部、例えばその外面上、その内面上に微細二次加工された貯蔵庫を有する、又はステント本体全体に伸びている孔に装填された、医療用ステントである。このようなステントは任意に、移植の前及び移植途中に医薬製剤を保護するための並びに／又は薬物放出を遅延するための、生分解性又は生体侵食性のコーティングを含むことができる。

【0026】

薬物の制御された放出のための別の方法及び複数の-貯蔵庫装置は、米国特許出願第2002/0107470 A1号、第2002/0072784 A1号、第2002/0138067 A1号、第2002/0151776 A1号、第2002/0099359 A1号、第2002/0187260 A1号、及び第2003/0010808 A1号；PCT国際公開公報第2004/022033 A2号；PCT国際公開公報第2004/026281号；及び、米国特許第6,123,861号に開示されている。

【0027】

(化学センサーの貯蔵及び曝露のための装置)

別の局面において、この貯蔵庫を満たす方法及び組成物は、センサー適用における使用に適合させることができる。例えば、化学物質-ベースのセンサー、例えばゲル-結合した酵素の形を、貯蔵庫に装填し、その後この貯蔵庫は、PEGのような非溶媒でバックフィリング(back filling)することができ、このことは、貯蔵庫内のエアポケットが、化学ベースのセンサーと貯蔵庫の外側の生理的液体(又は関心のある他の環境成分)の接触を妨害することを防ぐ。例えば、範囲のある生物医学的用途のために様々な化学センサーが装填された貯蔵庫の配列を有する検出装置を説明している、Santiniらの米国特許第6,551,838号を参照のこと。

【0028】

(装置本体及び貯蔵庫)

この装置は、1個以上のマイクロ貯蔵庫を含む本体部分、すなわち、基体を備え、各マイクロ貯蔵庫は、マイクロ量の薬物及び賦形剤を含有している。様々な態様において、本体部分は、シリコン、金属、セラミック、ポリマー、又はそれらの組合せを含む。各貯蔵庫は、気密な材料(例えば、金属、シリコン、ガラス、セラミック)で製造され、かつ貯蔵庫キャップにより気密封止されていることが好ましい。様々な態様において、本体部分は、チップ、ディスク、チューブ、球体又はステントの形状である。

【0029】

好ましい態様において、装置は、本体部分の少なくともひとつの表面全域に離れた位置で配置された複数の貯蔵庫を含んでいる。

マイクロ貯蔵庫は、当該技術分野において公知の適当な二次加工技術を用い、構造的な本体部分内で二次加工することができる。代表的二次加工技術は、MEMS二次加工プロセス又は他のマイクロマシンプロセス、様々な穿孔技術(例えば、レーザー、機械、及び超音波による穿孔)、並びに積み上げ(build-up)技術、例えばLTCC(低温同時焼成セラミック)を含む。マイクロ貯蔵庫の表面は任意に、表面の1種以上の特性を変更するように処理又はコー

10

20

30

40

50

ティングすることができる。このような特性の例は、親水性/疎水性、湿潤特性(表面エネルギー、接触角など)、表面の粗さ、電荷、放出特性などを含む。

【0030】

本願明細書において使用される用語「ミクロ貯蔵庫」は、材料を放出可能に含むのに適した凹型固体構造を意味し、ここでこの構造は、マイクロ量の薬物を含む材料で満たすのに適したサイズ及び形状である。ひとつの態様において、ミクロ貯蔵庫の容積は、500 μL と等しいか又はそれ未満(例えば、250 μL 未満、100 μL 未満、50 μL 未満、25 μL 未満、10 μL 未満など)、及び約1nLより大きい(例えば、5nLより大きい、10nLより大きい、約25nLより大きい、約50nLより大きい、約1 μL より大きいなど)。ミクロ貯蔵庫の形状及び寸法は、薬物材料とミクロ貯蔵庫の周りの表面の間の接触面積を最大化又は最小化するように選択することができる。

10

【0031】

本願明細書において使用される用語「マイクロ量」とは、1nL~10 μL の少量を意味する。ひとつの態様において、マイクロ量は1nL~1 μL である。別の態様において、マイクロ量は10nL~500nLである。

別の実施態様において、貯蔵庫は、ミクロ貯蔵庫よりも大きく、かつマイクロ量よりも大きい薬物製剤の量を含む。例えば、各貯蔵庫の容積は、例えば10 μL よりも大きい(例えば、少なくとも20 μL 、少なくとも50 μL 、少なくとも100 μL 、少なくとも250 μL など)、及び1,000 μL 未満(例えば、900 μL 未満、750 μL 未満、500 μL 未満、300 μL 未満など)である。これらは、各々、マクロ貯蔵庫及びマクロ量と称される。ミクロ-又はマクロ-スケールの容積/量のいずれかが明白に指定されないならば、用語「貯蔵庫」は、両方を含むことが意図される。

20

【0032】

好ましい実施態様において、この装置は、マイクロチップ化学物質送達装置を含む。別の態様において、この装置は、「マイクロチップ」とは称されない非-シリコンベースの材料で構成されたポリマーチップ又は装置を備えることができる。ひとつの態様において、この装置は、浸透圧ポンプ、例えば、VIADUR(商標)(Bayer Healthcare Pharmaceuticals and Alza Corporation)などの市販の装置に含まれるDUROS(商標)浸透圧ポンプ技術(Alza Corporation)を備えることができる。

【0033】

(薬物又はセンサー材料)

(薬物)

本願明細書において使用される用語「薬物」は、本質的に治療用又は予防用の物質であり、これは、特に販売及び医療に有用な期間にわたり、例えば薬物が投与されることが必要になるまでの薬物送達装置内での貯蔵期間、薬物の安定性を維持又は延長する目的で、固形型で提供されることが望ましい。固形薬物マトリックスは、純粋型、又はその中に薬物が含まれるかもしくは分散される別の材料の固形粒子型であることができる。本願明細書において使用される薬物の「純粋型」は、活性医薬成分(API)、残留水分、及びAPIの調製時にAPIと共に分離されかつ賦形剤として添加されないような特定の分子比でAPIと組合せられたいずれかの化学物質種(例えば、対イオン)を含む。その乾燥した固形マトリックス型において、薬物は、易流動性の粉末、凝集された「ケーキ」、又はそれらの組合せであってよい。用語「乾燥固形物」は、粉末、結晶、微粒子、非晶質及び晶質の混合粉末、モノリシック構造の固形混合物などを含む。用語「予備成形物」及び「ペレット」は、固化された賦形剤材料と共に装填された薬物マトリックスの小型の固形型を意味する。

40

【0034】

これらの薬物は、小型の分子、大型の(すなわちマクロ-)分子、又はそれらの組合せを含むことができる。ひとつの態様において、大型分子薬物は、タンパク質又はペプチドである。様々な他の態様において、薬物は、アミノ酸、ワクチン、抗ウイルス剤、遺伝子送達ベクター、インターロイキンインヒビター、免疫調節剤、向神経性因子、神経保護剤、抗新生物形成物質、化学療法剤、多糖、抗凝固剤(例えば、LMWH：五糖類)、抗生物質(例

50

えば、免疫抑制剤)、鎮痛薬、及びビタミンから選択することができる。好ましい態様において、薬物はタンパク質である。適当なタンパク質の種類の例は、糖タンパク質、酵素(例えば、タンパク質分解性酵素)、ホルモン又は他のアナログ(例えば、LHRH、ステロイド、コルチコステロイド、成長因子)、抗体(例えば、抗-VEGF抗体、腫瘍壊死因子阻害剤)、サイトカイン(例えば、 α -、 β -、又は γ -インターフェロン)、インターロイキン(例えば、IL-2、IL-10)、及び糖尿病/肥満に関連した治療薬(例えば、インスリン、エキセナチド、PYY、GLP-1及びそのアナログ)を含む。ひとつの態様において、薬物は、例えばロイプロリドのような、ゴナドトロピン-放出(LH-RH)ホルモンアナログである。別の例証の態様において薬物は、副甲状腺ホルモン、例えばヒト副甲状腺ホルモン又はそのアナログ、例えばhPTH (1-84)又はhPTH (1-34)を含む。更なる態様において薬物は、ヌクレオシド、ヌクレオチド、並びにそれらのアナログ及び複合体から選択される。更に別の態様において薬物は、ナトリウム利尿活性を有するペプチド、例えば心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、B-型(又は脳)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、C-型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)、又はマンバ(dendroaspis)ナトリウム利尿ペプチド(DNP)を含む。

10

【0035】

本願明細書に開示された方法は、水溶液などの溶液中で不安定である分子を含有する薬物に特に有用である。用語「溶液中で不安定」は、生体活性の喪失を生じることなく、それらを意図された用途に不適切なものにするような反応又は構造もしくは配座の変化を受ける分子を意味する。これらの変化を誘導するメカニズムの種類の例は、自己分解、凝集、脱アミド化、酸化、切断、リフォールディング、加水分解、配座の変化、及び他の化学的メカニズムを含む。例えばタンパク質分解酵素は、自己消化(autolysis)を受けることがわかっている。別の例として、一部のタンパク質型は、凝集又は脱アミド化を受ける。タンパク質でなくとも不安定であることがある。

20

【0036】

(センサー材料)

別の態様において、本願明細書において説明された装置及び方法を、1個以上の貯蔵庫中にセンサー材料(固形型の特定のひとつ)を貯蔵及び曝露するために、使用するか又は容易に適合することができる。多種多様なセンサー材料を、最終用途に応じて使用することができる。本願明細書において使用される用語「センサー材料」は、本質的にいずれかの反応性化学物質種を意味する。これらの反応性化学物質種は、薬物化合物であることができる。ひとつの態様において、検出のための装置は、複数の個別の貯蔵庫を含み、及び任意に放出のための1種以上の薬物を含む。

30

【0037】

ひとつの態様において、この装置は、貯蔵庫の裏側(充填側)にゲル-結合した酵素を混和している化学物質-ベースのセンサーを備える。賦形剤材料は、貯蔵庫中のエアポケットが生理的液体と化学物質ベースのセンサーの間の接触を妨害することを防止するPEGであることができる。

センサー装置のひとつの態様において、賦形剤材料は、半-透過膜を含むか又はセンサー材料の上に形成する。例えばNafionは、センサー材料としてのグルコースオキシダーゼと共に半-透過膜として使用することができる。

40

【0038】

(賦形剤の加工)

乾燥又は凍結乾燥プロセスにおいて、この薬物は、1種以上の添加剤(すなわち、加工賦形剤)により加工されてもよい。このような添加剤の代表例は、界面活性剤、癒着防止剤(lyoprotectant)、及び凍結防止剤(cryoprotectant)を含む。適当な添加剤の選択は、使用される特定の薬物及び乾燥/凍結乾燥プロセスに応じて決まるであろう。ひとつの態様において、このような添加剤は、医薬として許容できる賦形剤を含有する。特定の製剤に関する加工賦形剤の選択及び量は、様々な要因に応じて決まり、かつ当業者により選択することができる。このような要因の例は、薬物の種類及び量、固形型の薬物の粒径及び形態、薬物の化学的性質又は特性、並びに最終製剤の所望の特性及び投与経路を含む。医薬と

50

して許容できる加工賦形剤の種類は、増量剤、湿潤剤、安定剤、結晶成長阻害剤、抗酸化剤、抗微生物剤、保存剤、緩衝剤(例えば、酸、塩基)、界面活性剤、乾燥剤、分散剤、浸透圧調節剤、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン)、崩壊剤(例えば、セルロース)、流動促進剤(例えば、タルク)、希釈剤(例えば、乳糖、リン酸二カルシウム)、着色剤、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、硬化植物油)及びそれらの組合せを含む。他の適当な医薬として許容できる加工賦形剤は、非経口投与について承認されたほとんどの担体を含み、水、生理食塩水、リンゲル液、ハンクス液、及びブドウ糖、乳糖、デキストロース、マンニトール、エタノール、グリセロール、アルブミンなどの溶液を含む。ひとつの態様において、加工賦形剤は、1種以上のシクロデキストリンを含むことができる。

【0039】

10

(空隙に分散している賦形剤材料)

賦形剤材料は、薬物(又はセンサー材料)の固形マトリックス型に液体型で添加され、その結果これは実質的に細孔、空隙及び間隙を充填するよう薬物を浸透させ、かつ薬物の貯蔵及び送達装置の貯蔵庫に含まれる場合に、気泡又はエアポケットをマトリックスから除去することができる。一旦賦形剤材料が配置された場合(例えば、固形薬物マトリックスの細孔を含浸する場合)、その後液体型賦形剤材料は、液体型でありつづけるか、又は固形もしくは半-固形型に転換されるかのいずれかであることができる。賦形剤材料は、薬物又はセンサー材料の取扱い、安定性、溶解度、及び分散性を増強することが好ましい。

【0040】

用語「賦形剤材料」は、意図された経路による送達及び投与を促進するように意図された製剤のいずれかの非-活性成分を意味する。これが医薬として許容できることは好ましく、このことは、その装置に必要な量で、世界中の規制機関による治療のための臨床使用のための市販承認を妨害しないような、剤形内の活性成分以外の成分であることを意味する。

20

賦形剤材料は、薬物の非溶媒である。本願明細書において使用される用語「非溶媒」とは、その中への薬物の溶解度が、薬物-含有マトリックスの10%未満が、薬物の貯蔵及び放出装置の有用な製品寿命を通じ貯蔵庫中の溶媒に溶解するというように十分に低いことを意味する。

【0041】

様々な態様において、1種以上の賦形剤材料の少なくとも1種は、周囲条件で固形、液体、半-固形、又はゲルである。本願明細書において使用される「周囲条件」は、約20℃及び大気圧である。

30

ひとつの態様において、賦形剤材料は、例えば、薬物の貯蔵又は投与を増加する(例えば、溶解度を増強することにより)ために選択された望ましい様式で、薬物分子と相互作用する(例えば、分子レベルで)化合物を含む。このような賦形剤材料は、「送達修飾剤」として当該技術分野において公知であることができる。例えば送達修飾剤は、副甲状腺ホルモン(PTH)の経口送達において使用することが当該技術分野において知られている。この送達修飾剤は、組織の脂質層を通る薬物通過を促進することができる。

【0042】

ひとつの態様において、賦形剤材料は非-水性である。ひとつの態様において、非-水性賦形剤材料は、医薬として許容できる液体である。

40

一部の態様において、賦形剤材料はポリマーを含む。ひとつの態様において、このポリマーは、ポリエチレングリコール(PEG)、例えば典型的には分子量約100~10,000ダルトンを有するものを含む。ひとつの態様において、賦形剤材料は、PEG200である。別の態様において、賦形剤材料は、体温、例えば約35~40℃で固形であるPEGである。ひとつの態様において、例えば体温では固形であり、及び体温よりわずかに高い温度では液体であるPEGが使用される(例えば、PEG1450)。他のポリマーは、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、それらのコポリマー(PLGA)、又はエチレン-酢酸ビニル(EVA)などである。別の態様において、賦形剤材料は、医薬として許容できる油分(例えば、ゴマ油)である。

【0043】

50

ひとつの態様において、賦形剤材料は、飽和した薬液を含む。すなわち、賦形剤材料は、薬物の溶媒中に溶解した薬物で形成された溶液を含む。この溶液は、溶媒は薬物の固形マトリックス型を溶解しないように、飽和されている。この飽和溶液は、固形マトリックス中の細孔及び空隙を実質的に充填する、非-溶媒の賦形剤材料として作用する。

【0044】

別の態様において、賦形剤材料は、医薬として許容できる過ハロゲン化炭化水素又は未置換の飽和した炭化水素を含む。例えば、Kneppらの米国特許第6,264,990号を参照し、この特許は無水非プロトン性疎水性非極性液体、例えば生体適合性の過ハロゲン化炭化水素類又は未置換の飽和炭化水素類、例えばペルフルオロデカリン、ペルフルオロブチルアミン、ペルフルオロトリプロピルアミン、ペルフルオロ-N-メチルデカヒドロキニジン、ペルフルオロ-オクトヒドロキノリジン、ペルフルオロ-N-シクロヘキシルピリジン、ペルフルオロ-N,N-ジメチルシクロヘキシルメチルアミン、ペルフルオロ-ジメチル-アダマンタン、ペルフルオロトリ-メチルビスシクロ(3.3.1)ノナン、ビス(ペルフルオロヘキシル)エテン、ビス(ペルフルオロブチル)エテン、ペルフルオロ-1-ブチル-2-ヘキシルエテン、テトラデカン、メトキシフルラン及び鉱油を開示している。

10

【0045】

ひとつの態様において、医薬として許容できる賦形剤材料は、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール又はエタノールを含む。

これはマイクロチップ装置内での使用のために一般に可溶性/混和性の医薬として許容できる賦形剤材料を使用することが望ましいが、そのような制限は、例えば薬物製剤の貯蔵庫からの放出を加速する補充手段があるか、又はそうではなく放出が浸透圧ポンプによるような「非受動的」であるかのいずれかの場合のように、全ての場合において又は全ての貯蔵手段の使用において必要ではないことも想起されている。

20

【0046】

ある実施態様において、賦形剤材料は、通常剤形中の成分として認められないものであることができる。移植可能な薬物送達装置が、小容積の1個以上の個別の貯蔵庫、例えばマイクロ貯蔵庫を備える場合、これは、例えば毒性の懸念のために、大量に使用することが不可能である有機溶媒を使用することが望ましいことがある。様々な態様において、装置の貯蔵庫容積が、賦形剤への一日の曝露が例えば「ICH Guideline Q3C : Impurities : Residual Solvents」に説明された所定の極量を超えないことを確認するのに十分な程に小さい場合には、表1に列記された溶媒を賦形剤材料として使用することができる。

30

【0047】

【表 1】

表 1：賦形剤材料及び曝露限界

賦形剤	一日極量 (mg)	賦形剤	一日極量 (mg)
ベンゼン	0.02	1, 1, 2-トリクロロエタン	0.8
四塩化炭素	0.04	キシレン	21.7
1, 2-ジクロロエタン	0.05	酢酸	50
1, 1-ジクロロエタン	0.08	アセトン	50
1, 1, 1-トリクロロエタン	15	アニソール	50
アセトニトリル	4.1	1-ブタノール	50
クロロベンゼン	3.6	2-ブタノール	50
クロロホルム	0.6	酢酸ブチル	50
シクロヘキサン	38.8	tert-ブチルメチルエーテル	50
1, 2-ジクロロエタン	18.7	クメン	50
ジクロロメタン	6.0	ジメチルスルホキシド	50
1, 2-ジメトキシエタン	1.0	エタノール	50
N, N-ジメチルアセトアミド	10.9	酢酸エチル	50
N, N-ジメチルホルムアミド	8.8	エチルエーテル	50
1, 4-ジオキサン	3.8	ギ酸エチル	50
2-エトキシエタノール	1.6	ギ酸	50
エチレングリコール	6.2	ヘプタン	50
ホルムアミド	2.2	酢酸イソブチル	50
ヘキサン	2.9	酢酸イソプロピル	50
メタノール	30.0	酢酸メチル	50
2-メトキシエタノール	0.5	3-メチル-1-ブタノール	50
メチルブチルケトン	0.5	メチルエチルケトン	50
メチルシクロヘキサン	11.8	メチルイソブチルケトン	50
N-メチルピロリドン	5.3	2-メチル-1-プロパノール	50
ニトロメタン	0.5	ペンタン	50
ピリジン	2.0	1-ペンタノール	50
スルホラン	1.6	1-プロパノール	50
テトラヒドロフラン	7.2	2-プロパノール	50
テトラリン	1.0	酢酸プロピル	50
トルエン	8.9		

【0048】

(II. 製剤製造法)

ひとつの実施態様において、(a)乾燥した多孔質のマトリックス型中に薬物を提供する工程；及び、(b)薬物マトリックスへ、投与時に薬物の再溶解を促進するマトリックス内の細孔及び間隙を十分に充填する液体の医薬として許容できる賦形剤材料を添加する(すなわち、「バックフィリング」)工程を含む、薬物製剤の製造法が提供される。賦形剤は、投与の必要条件に応じて固化されるか又は液体であり続けてよい。細孔及び間隙を液体の医薬として許容できる賦形剤材料で充填することにより、空気(又は他の気体)は有利なことに排除され、その理由はその気体の存在は他の点で投与時(例えば、薬物製剤の生理的

液体への露出時)に薬物の再溶解を阻害するからである。賦形剤材料は、安定性に加え、飽和されていない生理的媒体中の濃度へ溶解時の薬物の局所濃度を効果的に低下することにより、生理的媒体への放出時の薬物の再溶解も増強し；賦形剤材料の非存在は、乾燥型の製剤された薬物を、溶解時に過剰飽和及び沈殿、変性及び／又は凝集することがある。この製剤は、様々な装置及び薬物送達システムにおいて製造、貯蔵、及び使用することができる。

【0049】

(III. 薬物製剤の装置貯蔵庫への装填法)

固形型の薬物を含む薬物製剤を、薬物の貯蔵及び送達装置に装填するために様々な方法を使用することができる。第一の技術において、薬物は、固形薬物の揮発性液体媒体中への溶解もしくは分散によるか、又は溶融薬物製剤を形成するための加熱のいずれかにより、流動化される。その後流動化された薬物は、貯蔵庫に導入され、かつ少なくとも部分的に固形薬物型に転換される(例えば、揮発性液体媒体の除去又は溶融材料の冷却により)。第二の技術において、固形薬物製剤は、適当なペレットに形成され、これが次に貯蔵庫に装填される。

【0050】

(送達装置貯蔵庫内の直接の薬物製剤法)

(揮発性液体媒体使用法)

ひとつの態様において、この方法は、(a)揮発性の液体媒体中に溶解又は分散された薬物を含有する液体を提供する工程；(b)ある量の液体を、薬物の貯蔵及び送達装置の少なくとも1個の貯蔵庫に沈積する工程；(c)揮発性液体媒体の揮発により所定量に乾燥し、少なくとも1個の貯蔵庫の内側に薬物の乾燥した多孔質のマトリックスを作製する工程；並びに、(d)薬物マトリックスに、マトリックス内の細孔及び間隙を充填するか又は実質的に充填する液体賦形剤材料を添加する工程を含む。液体賦形剤材料は、そうでなければ薬物マトリックスにより占拠されていない少なくとも1個の貯蔵庫内の空間の全て又は実質的に全てを充填することが好ましい。この方法のひとつの態様を、図2に示している。空の貯蔵庫31が提供され、最初に薬液40(又は懸濁液など)が充填される。この溶液は、乾燥(又は凍結乾燥など)され、固形で多孔質の薬物マトリックス42を生じる。その後、流動化された賦形剤材料44が、マトリックスに添加され、浸透された賦形剤を伴う薬物マトリックスである薬物製剤46を生じる。

【0051】

(工程(a))

当該技術分野において公知の技術を用い、薬物は、適当な揮発性液体媒体と組合せ、薬物の溶液又は懸濁液又は乳濁液を形成することができる。ひとつの態様において、揮発性液体媒体は、薬物の溶媒を含み、その結果この液体ビヒクルは、溶媒中に溶解した活性物質の溶液を含む。別の態様において、揮発性液体媒体は、薬物の非-溶媒を含み、その結果この液体ビヒクルは、非-溶媒中に分散された活性物質の懸濁液又は乳濁液を含む。

【0052】

本願明細書において使用される「揮発性液体媒体」は、凍結乾燥又は乾燥を受ける前/受ける間その中に薬物が提供される液体ビヒクルを意味する。これは、薬物に関する溶媒又は非-溶媒であってよく、並びにこれは揮発され(例えば、蒸発又は昇華又はそれらの組合せにより)、溶解された又は懸濁された薬物を残留する。揮発性液体媒体の選択は、少なくとも一部は、選択された薬物及び凍結乾燥又は乾燥の望ましい条件(例えば、温度、圧力、揮発速度など)によって決まる。揮発性液体媒体は、薬物とのその反応を最小化し、かつ液体媒体が揮発する前の薬物の崩壊を促進することを避けるように選択されることが好ましい。

【0053】

揮発性液体媒体は、水性又は非-水性であってよい。水性揮発性液体媒体の代表例は、水、生理食塩水、リンゲル液、ハンクス液、及びブドウ糖、乳糖、デキストロース、マンニトール、エタノール、グリセロール、アルブミンなどの水溶液を含む。

揮発性液体媒体は、例えば先に説明されたもののような、1種以上の添加剤を含んでもよい。これらの添加剤の例は、界面活性剤及び他の賦形剤材料を含む。気-液界面に対し感受性のあるタンパク質から安定したタンパク質製剤型を調製するひとつの態様において、添加剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、特にポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを含む(すなわち、TWEEN(商標)80、ポリソルベート80)。Haらの論文(J. Pharma. Sci., 91(10): 2252-64 (2002))を参照のこと。

【0054】

ある態様において、薬物送達装置は、小さい貯蔵庫容積を含む。小さい貯蔵庫容積のために、通常剤形の製造時には考慮されないような多くの揮発性液体を使用することができる。完成した剤形中の残留液体に対する一日曝露が、表1の極量(参照: ICH Guideline Q3 C: Impurities: Residual Solvents)を超えない場合は、列記された揮発性賦形剤を、必要ならば剤形の製造時に使用することができる。

(工程(b))

揮発性液体媒体を溶媒とする薬物の溶液又は懸濁液は、微量注入又は当該技術分野において公知の他の技術などの、様々な技術により、貯蔵庫に沈積することができる。

【0055】**(工程(c))**

用語「乾燥」は、揮発性液体媒体を、蒸発、昇華、又はそれらの組合せにより除去することを意味する。ひとつの態様において、所定量の液体を、工程(b)の沈積後及び工程(c)の乾燥前に凍結する。任意に、工程(c)の乾燥は、凍結量の再加熱、所定量の液体を大気圧以下に曝すこと、又はこれら両方を含むことができる。

乾燥及び凍結乾燥プロセスは、当該技術分野において標準のバルク加工技術であるか、又はこの技術から適応される。典型的凍結乾燥装置は、真空乾燥のためのチャンバー、減圧源、凍結機構、熱源、及び蒸気除去システムからなる。一部の薬物に関して、凍結乾燥プロセスにおける減圧は0.1mmHgと低い。ひとつの態様において、米国特許出願第2004/0043042 A1号に開示されたような、マイクロスケール乾燥及び／又は凍結乾燥の方法及び装置が使用される。

【0056】**(工程(d))**

乾燥後、液体賦形剤材料が薬物マトリックスに添加され、これはマトリックス内の細孔及び間隙を充填又は実質的に充填する。この方法のひとつの態様において、液体の乾燥固形物への沈積工程後の、この液体の固形物内の空隙の浸透は、多くの技術により促進することができる。これらの技術の例は、浸透を実現するのに十分な真空吸引、液体の粘度を低下することにより浸透を実現するのに十分なシステムへの加熱、又はこれらの技術の組合せを含む。加えて、領域内に残留する気体が薬物の再溶解又は放出を阻害する場合、薬物マトリックス及び第一の充填液で充填されていない貯蔵庫内の容積が、もしあるならばこれを占拠するために、同じ液体又は異なる液体を使用することができる。

【0057】**(溶融物充填)**

ひとつの実施態様において、ホットメルト押出におけるように、薬物は、装置充填時に、溶融した賦形剤材料内に分散又は溶解される。ホットメルト押出の標準的実践は、100℃を超える温度に関係している。ひとつの態様において、感熱性薬物は、貯蔵庫充填が完了するまで、溶液混合物の融点以上に維持される賦形剤材料と混合され、ここでこの貯蔵温度及び予想される使用温度は、融点以下である。好ましい態様において、ポリエチレングリコール(PEG)が、賦形剤材料として使用され、ホットメルト押出は、多くのペプチド及びタンパク質の薬物について許容されるような比較的低温(<60℃)で実行される。

【0058】**(予備成形された薬物の送達装置貯蔵庫への移動)**

別の実施態様において、固形薬物製剤は、基体の窪み(すなわち、金型)、又は個別の貯蔵庫において成形され、個別の予備成形物(すなわち、ペレット又はケーキ)を作製する。

この予備成形物は、金型の窪みの形を保持し、これは例えば移植可能なポンプ又は他の移植可能な薬物送達装置のような、薬物の貯蔵及び送達装置内の貯蔵庫に移すことができる。あるいはその予備成形物(又はより可能性のある複数の予備成形物)は、長期貯蔵及び標準(単純な)送達システム(例えば、注射器)による後の使用のために、容器(例えば、ガラスバイアル)に移すことができる。

【0059】

ひとつの実施態様において、結合剤が予備成形物に添加され、損傷を伴わずに注型及び取扱いされるのに十分な構造的完全性を提供する。例えば、結合剤は、金型内の固形薬物マトリックスへ、液体形で添加された賦形剤材料であることができ、これは薬物マトリックスの浸潤後に、液体から固形又は半-固形へと転換される。好ましい態様において、結合剤は、低分子量PEGなどのポリマーである。例えば、このプロセスは、結合剤をその融点に加熱すること、これを薬物の予備成形物に射出すること、減圧下でのわずかな加熱により予備成形物にこれを浸潤させること、その後結合剤を室温に冷却しかつ固化させることを含む。得られる固形予備成形物は、固形の賦形剤材料により被包された(encapsulate d)凍結乾燥された薬物粒子を含む。

10

【0060】

ひとつの実施態様において、薬物製剤は、ペレット形(すなわち、予備成形物)で作製され、これは、(a)揮発性液体媒体中に溶解又は分散された薬物を含む液体を提供する工程；(b)ある量の液体を、少なくとも1個の貯蔵庫に沈積する工程；(c)揮発性液体媒体を揮発することにより、所定量に乾燥し、少なくとも1個の貯蔵庫内に薬物の乾燥した多孔質のマトリックスを作製する工程；(d)薬物マトリックスに、マトリックス内の細孔及び間隙を充填する液体賦形剤材料を添加する工程；(e)液体の医薬として許容できる賦形剤材料を固化し、薬物及び賦形剤のペレットを形成する工程；並びに、(f)少なくとも1個の貯蔵庫からペレットを除去する工程により得られる。

20

【0061】

バルク量の薬物製剤を、例えば、薬物製剤の複数のペレットを形成するために、複数の貯蔵庫におけるプロセスを連続して又は同時に実行することにより作製することができる。これらの複数のペレットは一緒にし、かつ薬物の安定した貯蔵のために、バイアル又は他の容器に装填することができる。バイアル又は他の容器は、薬物製剤の再構成(例えば、医薬として許容できる液体中に溶解するか、又は医薬として許容できる液体もしくは気体中に分散することにより)並びに投与(例えば、経口投与又は注射、経肺、又は他の非経口投与経路により)を促進するように適合されることが好ましい。

30

【0062】

ひとつの実施態様において、薬物製剤のペレットは、例えば、当該技術分野において公知である、乾式圧縮技術により製造され、その後これらのペレットは、通常の「ピックアッププレス式」技術を用い、貯蔵庫に装填される。これらのペレットは、例えば、抵抗器二次加工産業において使用される技術に適合することにより、マイクロマシン打抜きダイを用い、所望の形状に圧縮成形することができる。別の態様において、静電塗装/充填技術が使用される。これらの技術又は他の技術により装填された固形薬物型は、多孔質のマトリックスの形であってもよく、そうでなくともよい。多孔質のマトリックスの型である場合は、その後これらの細孔は、放出/溶解を促進するために、本願明細書に説明されたように、賦形剤材料によりバックフィリングされる。

40

【0063】

薬物が多孔質であるかどうかにかかわらず、移動されたペレットが装填された貯蔵庫—特にマイクロ貯蔵庫—は、貯蔵庫内の泡は薬物製剤の放出/溶解を妨害し得るので、このような泡につながり得るガスポケットを除去する(すなわち、排除させる)ために、同じ又は異なる賦形剤材料で「満タンにする(top off)」ことができる。泡の除去は、マイクロ貯蔵庫又は薬物放出のために小さいもしくはマイクロサイズの開口部を有する他の貯蔵庫にとって、特に重要である。

本発明は、下記の限定されない実施例を参照し更に理解することができる。

50

【実施例】

【0064】

マイクロチップ薬物送達装置からの、強力な黄体形成ホルモン-放出ホルモン(LHRH)アナログであるロイプロリドの異なる製剤の放出性能を評価した。考察された製剤は、液相型、溶解促進する賦形剤を含有した凍結乾燥型、及び追加材料を含まなかった凍結乾燥型であった。装置の貯蔵庫からの異なる薬物型の放出は、電気抵抗アブレーションを用い貯蔵庫を開口し実行した。この放出は、フローセル装置を用い行った。放出の活性化後、移動相(リン酸緩衝した生理食塩水溶液)を、セルを通して定期的な間隔で流した。個々の溶離画分を収集し、各画分中の放出及び回収されたロイプロリドの量を、ロイプロリドモノマーに特異的な方法を用いるHPLC解析により決定した。

10

【0065】

(実施例1)：PEG 1450の二次充填によるマイクロ貯蔵庫からの凍結乾燥されたロイプロリドの放出

(薬液のマイクロチップ装填)

マイクロチップの貯蔵庫は、薬物の水溶液で充填した。この溶液は、商業的業者から入手した酢酸ロイプロリドを、水中に溶解することにより調製した。他の材料は、この溶液に添加しなかった。等量のロイプロリド遊離塩基濃度として表わされたロイプロリド濃度は、190mg/mLであった。各貯蔵庫には、溶液100nLを充填した。

【0066】

(チップ上凍結乾燥)

20

チップを充填した直後に、チップとその内容物を凍結し、このチップを、凍結乾燥機の予冷した棚に移した(-40℃)。水性溶媒を、減圧下で昇華した(凍結乾燥)。メルトバックは認められず、凍結乾燥したケーキは、圧力を平衡化した時点で、それらの形状及び容積を維持したので、凍結乾燥は成功したように見えた。

【0067】

(溶解促進する賦形剤の添加)

公称分子量1450g/mole(PEG 1450, 融点約42℃)のポリエチレングリコールを、その融点以上に加熱し、ロイプロリドの凍結乾燥したケーキ上に分散した。各ケーキ上に分散されたPEG 1450の容積は、100nLであった。ケーキによるPEG 1450の迅速な取込みが観察された。凍結乾燥されたロイプロリド及びPEG 1450を含むチップを、約50℃の真空チャンバー内に約1時間配置し、ロイプロリド-PEG 1450マトリックス内に捕獲された気体(空気)の脱気を促進した。

30

【0068】

(薬物放出の測定)

PEG 1450中のロイプロリドの固形-固形分散を含むチップの貯蔵庫は、接着性フィルムを用いて密閉した。密閉したチップは、フローセル内にパッケージし、放出は24時間間隔で活性化した。90分間隔で、ある容量の移動相をフローセルを通して通過させ、ロイプロリドモノマーに特異的な逆相HPLC法を用い、ロイプロリド含量をアッセイした。ロイプロリドは、流出流れ中で検出した。再現可能な放出速度論及び大量回収(mass recovery)が認められ、大量回収は典型的には理論収量の90%を超えていた。代表的放出プロファイルを図3に示している。

40

【0069】

(実施例2)：二次充填を伴わない凍結乾燥されたロイプロリドの放出—先行技術

(薬液によるマイクロチップの装填)

マイクロチップの貯蔵庫は、薬物の水溶液で充填した。この溶液は、商業的業者から入手した酢酸ロイプロリドを、水中に溶解することにより調製した。他の材料は、この溶液に添加しなかった。等量のロイプロリド遊離塩基濃度として表わされたロイプロリド濃度は、180mg/mLであった。各貯蔵庫には、溶液100nLを充填した。

【0070】

(チップ上凍結乾燥)

50

チップを充填した直後に、チップとその内容物を凍結し、このチップを、凍結乾燥機の予冷した棚に移した(-40℃)。水性溶媒を、減圧下で昇華した(凍結乾燥)。メルトバックは認められず、凍結乾燥したケーキは、圧力を平衡化した時点で、それらの形状及び容積を維持したので、凍結乾燥は成功したように見えた。

【0071】

(薬物放出の測定)

乾燥した凍結乾燥物を含むチップの貯蔵庫は、接着性フィルムを用いて密閉した。密閉したチップは、フローセル内にパッケージし、放出は24時間間隔で活性化した。90分間隔で、ある容量の移動相をフローセルを通して通過させ、ロイプロリドモノマーに特異的な逆相HPLC法を用い、ロイプロリド含量をアッセイした。ロイプロリドは、流出画分中で検出した。変動性の放出速度論及び大量回収が認められた。凍結乾燥されたケーキの空隙容積がPEG 1450により排除されているような凍結乾燥されたロイプロリドの放出と比べ、放出速度論は、均一に遅く、かつ大量回収はより低かった。乾燥した凍結乾燥ロイプロリドの代表的放出プロファイルを図3に示している。

10

【0072】

(実施例3)：液相ロイプロリドの放出；DMSO中のロイプロリド

凍結乾燥したロイプロリド製剤の放出特性を比較する基として、液相ロイプロリドを含有するチップから放出を行った。

(マイクロチップへの薬液の装填)

マイクロチップの貯蔵庫は、ジメチルスルホキシド(DMSO)を溶媒とする薬物の溶液で充填した。この溶液は、商業的業者から入手した酢酸ロイプロリド及びDMSOを含有した。他の物質は、この溶液に添加しなかった。等量のロイプロリド遊離塩基濃度として表わされたロイプロリド濃度は、170mg/mLであった。各貯蔵庫には、溶液100nLを充填した。

20

【0073】

(薬物放出の測定)

DMSO中に液相ロイプロリドを含有するチップの貯蔵庫は、接着性フィルムを用いて密閉した。密閉したチップは、フローセル内にパッケージし、放出は24時間間隔で活性化した。90分間隔で、ある容量の移動相をフローセルを通して通過させ、ロイプロリドモノマーに特異的な逆相HPLC法を用い、ロイプロリド含量をアッセイした。ロイプロリドは、流出画分中で検出した。再現可能な放出速度論及び大量回収が認められ、大量回収は典型的には理論値の80%を超えていた。代表的放出プロファイルを図3に示している。

30

【0074】

(実施例4)：液相ロイプロリドの放出；水中のロイプロリド

凍結乾燥されたロイプロリド製剤の放出特性を比較する基として、液相ロイプロリドを含有するチップから放出を行った。

(マイクロチップの薬液による装填)

マイクロチップの貯蔵庫は、水を溶媒とする薬物の溶液で充填した。この溶液は、商業的業者から入手した酢酸ロイプロリド及び水を含有した。他の物質は、この溶液に添加しなかった。等量のロイプロリド遊離塩基濃度として表わされたロイプロリド濃度は、200mg/mLであった。各貯蔵庫には、溶液100nLを充填した。

40

【0075】

(薬物放出の測定)

水性ロイプロリドを含有するチップの貯蔵庫は、接着性フィルムを用いて密閉した。密閉したチップは、フローセル内にパッケージし、放出は24時間間隔で活性化した。90分間隔で、ある容量の移動相をフローセルを通して通過させ、ロイプロリドモノマーに特異的な逆相HPLC法を用い、ロイプロリド含量をアッセイした。ロイプロリドは、流出画分中で検出した。再現可能な放出速度論及び大量回収が認められ、大量回収は典型的には理論値の85%を超えていた。代表的放出プロファイルを図3に示している。

下記表2は、凍結乾燥型を含む、溶解促進する賦形剤の添加又は非添加のロイプロリド製剤に関する放出特性の比較を示している。

50

【0076】

【表2】

表2：ロイプロリド製剤の放出特性

製剤	回収(12時間後)、 理論的充填の割合として表現	回収(12時間後)の 累積50%の時間
水液相	89%	2.8時間
DMSO液相	84%	1.1時間
凍結乾燥物、二次充填なし	37%	4.3時間
凍結乾燥物、PEG 1450による二次充填	94%	2.1時間

10

【0077】

図3は、ロイプロリドの溶液型及び固形型の代表的放出を図示している。再現可能な放出速度論及び収量は、液相製剤及びPEG 1450マトリックス中の凍結乾燥されたロイプロリドについて認められた。凍結乾燥したロイプロリドについて得られた放出速度論のみが、典型的には、変動性かつ緩徐であった。このことは、液体賦形剤材料に加え、固形賦形剤材料の使用は、本質的に薬物放出速度論を増強することが明らかにされた。しかしタンパク質のような少なくとも一部の薬物については、固形賦形剤材料は、液体賦形剤材料、特に水性賦形剤材料と比べ、より長期間の安定性を付与することがあると考えられる。

20

【0078】

本願明細書に引用された特許及び他の刊行物並びに引用されているものに関する物質は、参照として具体的に組込まれている。本願明細書に説明された方法及び装置の修飾及び変更は、先の詳細な説明から当業者には明らかであろう。このような修飾及び変更は、添付された「特許請求の範囲」内である。

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】図1は、本願明細書に説明された薬物送達装置の貯蔵庫及び本体部分のひとつの態様の透視断面図である。

30

【図2】図2は、貯蔵庫に固形薬物マトリックスを装填し、及び賦形剤材料をバックフィリングするプロセス工程のひとつの態様を例示している。

【図3】図3は、固形型ロイプロリドを含む様々な製剤の経時的な標準化されたロイプロリド回収のグラフである。

【図4A】図4A-Bは、各々、本願明細書に説明された薬物製剤が装填される移植可能な薬物送達装置のひとつの態様の外部及び内部透視図である。

【図4B】図4A-Bは、各々、本願明細書に説明された薬物製剤が装填される移植可能な薬物送達装置のひとつの態様の外部及び内部透視図である。

【図5】図5は、本願明細書に説明された薬物製剤が装填される移植可能な薬物送達装置の別の態様の外部透視図である。

40

【図 1】

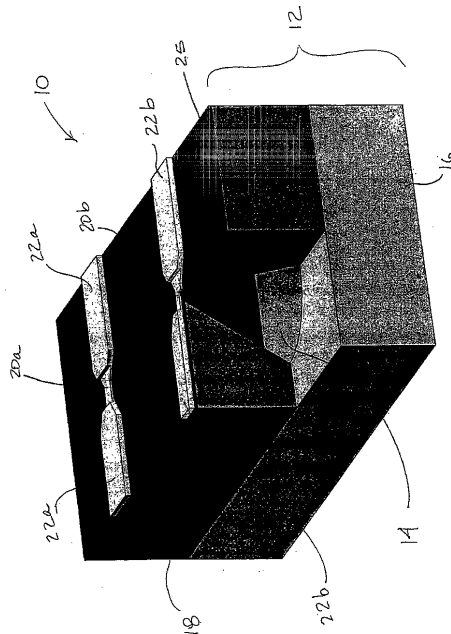
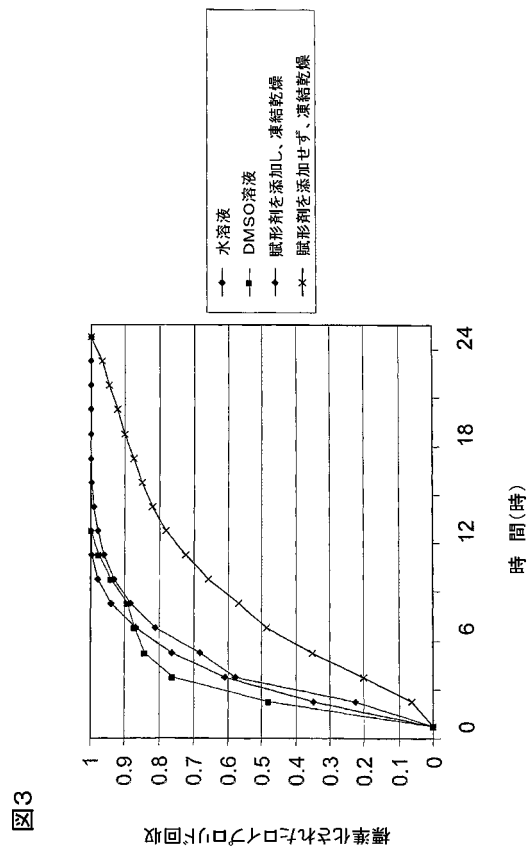


FIG. 1

【図 3】



【図 2】

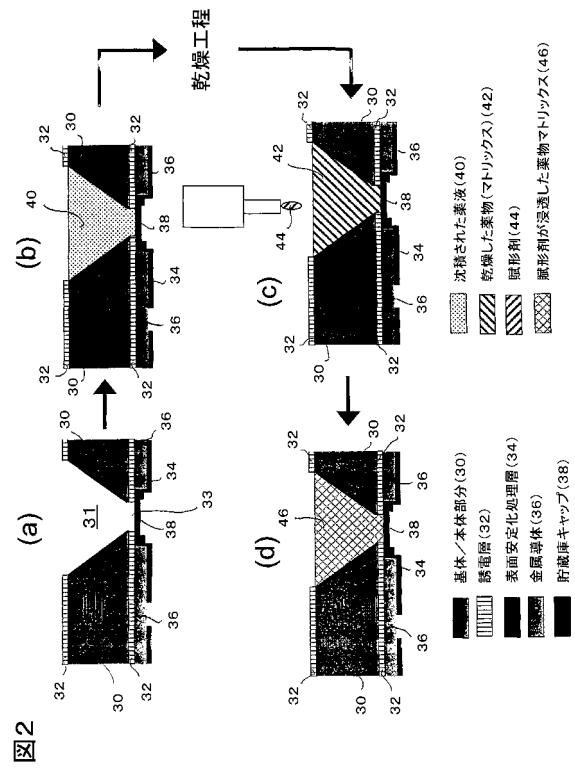


図2

【図 4 A】

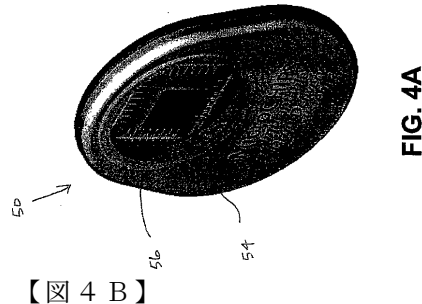


FIG. 4A

【図 4 B】

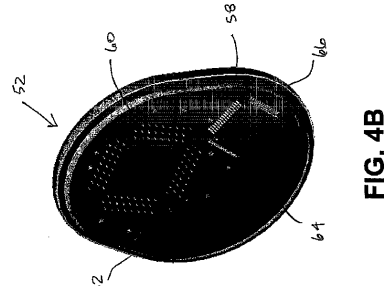
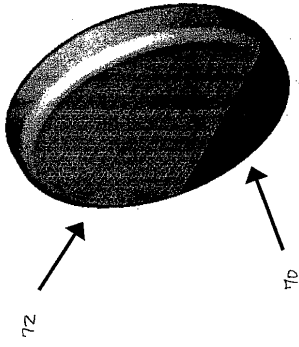


FIG. 4B

【図 5】

FIG. 5



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 38/22	(2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 38/04	(2006.01)	A 6 1 K 37/43	
A 6 1 K 38/43	(2006.01)	A 6 1 K 37/48	
A 6 1 K 38/21	(2006.01)	A 6 1 K 37/66	H
A 6 1 K 39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395	M
A 6 1 F 2/84	(2006.01)	A 6 1 M 29/00	
A 6 1 J 3/00	(2006.01)	A 6 1 J 3/00	3 0 0 Z

(72)発明者 ジャメス エイチ. プレスコット
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ トロウブリッジ ストリート
 8 5 # 3

(72)発明者 スコット エー. ウーランド
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 1 マサチューセッツ州 ロスリンダレ サウス ストリート 9 8 2

(72)発明者 マルク エー. スタプレス
 アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ロゲルス ストリート 1 0
 # 9 0 6

(72)発明者 ジョン ティー. サンチニ ジュニア
 アメリカ合衆国 0 1 8 6 3 マサチューセッツ州 ノース チェルムスフォールド マイナルド
 サークル 1 2

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 国際公開第0 1 / 0 4 1 7 3 6 (WO, A 1)
 特表2 0 0 3 - 5 1 6 3 4 3 (JP, A)
 特表2 0 0 0 - 5 1 5 1 3 1 (JP, A)
 特表2 0 0 1 - 5 0 4 8 0 2 (JP, A)
 特表2 0 0 2 - 5 1 3 3 9 0 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A61K 9/00-9/72
 A61K 47/00-47/48
 A61K 31/00-31/198
 A61K 38/00-37/66
 A61K 39/00-39/395
 A61F 2/84
 A61J 3/00