

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5043865号
(P5043865)

(45) 発行日 平成24年10月10日 (2012. 10. 10)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012. 7. 20)

(51) Int. Cl.	F I
B 6 5 D 23/08 (2006. 01)	B 6 5 D 23/08 A
A 6 1 J 1/05 (2006. 01)	A 6 1 J 1/00 3 1 1
B 6 5 D 25/34 (2006. 01)	B 6 5 D 23/08 B
	B 6 5 D 25/34 B

請求項の数 20 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2008-550347 (P2008-550347)	(73) 特許権者	505118464
(86) (22) 出願日	平成19年1月9日 (2007. 1. 9)		ショット アクティエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2009-523105 (P2009-523105A)		ドイツ連邦共和国D-55122 マインツ
(43) 公表日	平成21年6月18日 (2009. 6. 18)		ツ ハッテンベルクシュトラーセ10
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/000301	(74) 代理人	100060368
(87) 国際公開番号	W02007/081814		弁理士 赤岡 迪夫
(87) 国際公開日	平成19年7月19日 (2007. 7. 19)	(74) 代理人	100124648
審査請求日	平成21年10月6日 (2009. 10. 6)		弁理士 赤岡 和夫
(31) 優先権主張番号	60/757, 863	(72) 発明者	ヘインズ, ダニエル エドワード
(32) 優先日	平成18年1月11日 (2006. 1. 11)		アメリカ合衆国18436、ペンシルベニア、
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ア、レークアリアル、コルテスロード728
(31) 優先権主張番号	60/795, 596		
(32) 優先日	平成18年4月28日 (2006. 4. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多機能表面を有する医薬品包装および医薬品包装に多機能表面を調製する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) シリコンオイルコーティング、潤滑性フッ素化ポリマーコーティング、非シリコン化オイルコーティング、ワックスコーティング、または脂肪コーティングから選ばれた潤滑性コーティングと、そして

(b) タンパク質妨害ヒドロゲルコーティングまたはタンパク質妨害ポリエーテルコーティング

で被覆された医薬品包装表面を含み、

前記タンパク質妨害ヒドロゲルコーティングまたはタンパク質妨害ポリエーテルコーティングは、前記医薬品包装表面へタンパク質の吸着を未被覆表面上の吸着に比較して少なくとも25%減らすことを特徴とする多機能医薬品包装。

【請求項 2】

前記表面は、バリアー層コーティング、光学的コーティング、および/または破断抵抗コーティングをさらに含んでいる請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項 3】

医薬品包装は、バイアル、プラスチック被覆バイアル、シリンジ、プラスチック被覆シリンジ、アンプル、プラスチック被覆アンプル、カートリッジ、ボトル、プラスチック被覆ボトル、パウチ、ポンプ、スプレーヤー、ストッパー、針、プランジャー、ステント、カテーテル、またはインプラントを含む請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項 4】

医薬品包装は、タイプ1ガラス、タイプ2ガラス、タイプ3ガラス、シリケートガラス、ポレートガラス、ポロシリケートガラス、りん酸塩ガラス、ソーダ石灰ガラス、シリコン化表面を有する包装、またはシラン化表面を有する包装を含む請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項5】

医薬品包装は、アクリル、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアセタール、ポリスチレン、ポリアミド、ポリアクリルアミド、ポリイミド、ポリオレフィン、環状ポリオレフィン共重合体、ゴム、エラストマー、熱硬化性ポリマー、熱可塑性ポリマー、金属または合金を含む請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項6】

前記タンパク質妨害ポリエーテルは、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ペンタグリム、ヘキサグリム、またはそれらの官能化誘導体である請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項7】

前記タンパク質妨害ヒドロゲルは、一以上の溶剤、架橋成分、マトリックス形成成分、および結合基、スペーサー基および官能基を含んでいる活性成分よりなる請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項8】

前記シリコンオイルは、医療グレードPDMSまたはその誘導体である請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項9】

前記潤滑性フッ素化ポリマーコーティングは、ペルフッ素化ポリエーテルまたはフッ素化炭化水素である請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項10】

前記バリアー層コーティングは、 SiO_2 、 Al_2O_3 、 ZrO_2 または TiO_2 である請求項2の多機能医薬品包装。

【請求項11】

前記潤滑性シリコンオイルは、多重反応性ポリシロキサンと非反応性ポリシロキサンとの組合せから製造される請求項1の多機能医薬品包装。

【請求項12】

医薬品包装表面上に、タンパク質妨害ヒドロゲルコーティングまたはタンパク質妨害ポリエーテルコーティングを沈着し、そして、

シリコンオイルコーティング、潤滑性フッ素化ポリマーコーティング、非シリコン化オイルコーティング、ワックスコーティング、または脂肪コーティングから選ばれた潤滑性コーティングを沈着することを含む、請求項1の多機能医薬品包装の製造方法。

【請求項13】

バリアー層コーティングを沈着することをさらに含む請求項12の方法。

【請求項14】

前記タンパク質妨害ポリエーテルは、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ペンタグリム、ヘキサグリム、またはその官能化誘導体である請求項12の方法。

【請求項15】

前記タンパク質妨害ヒドロゲルは、一以上の溶剤、架橋成分、マトリックス形成成分、および結合剤、スペーサー基および官能基を含む活性成分を含んでいる請求項12の方法。

【請求項16】

多重反応性ポリシロキサンと非反応性ポリシロキサンとの組合せから製造された潤滑性シリコンオイルをスプレーによって医薬品包装表面に沈着し、前記シリコンオイルコーティングを硬化させ、前記シリコンオイルコーティングの上にその後のタンパク質妨害ヒドロゲルコーティングを沈着することを含む請求項12の方法。

【請求項17】

前記潤滑性シリコンオイルは、PDMSまたはその誘導体である請求項12の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記潤滑性シリコンオイルは、多重反応性ポリシロキサンと非反応性ポリシロキサンの組み合わせから製造される請求項 12 の方法。

【請求項 19】

前記潤滑性フッ素化ポリマーコーティングは、ペルフルオロ化ポリエーテルまたはフッ素化炭化水素である請求項 12 の方法。

【請求項 20】

前記バリアー層コーティングは、 SiO_2 、 Al_2O_3 、 ZrO_2 または TiO_2 である請求項 13 の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【背景技術】

【0001】

医薬品産業において著しい成長分野の一つは、凍結乾燥されたそして非経口形のタンパク系薬物製剤である。タンパク質は本来の医薬品包装材料（例えばガラスおよびポリマー）の表面に対し強い親和性を持っているので、永久的な固定化および/または変性へ導くタンパク質と該表面の間の相互作用によって製品の損失を招来する。インスリンのような高濃度タンパク系薬物では、タンパク質吸着を減らす許容される解決法は、1) 過充填によってタンパク質損失を補償する - 表面を不動態化するのに十分な製品を提供するように必要以上の濃度および/または容積を使用して、2) 吸着を減らすため薬物製剤中に犠牲タンパク質および/または界面活性剤を含めること、3) 包装材料のシリコン化 (S. M. Shaw, M. J. C. Crabbe *Biochem. J.* 1994, 304, 121-129) である。非組換え起源からのタンパク質の添加は、クロイツフェルド-ヤコブ病のようなタンパク結合病の可能性の懸念を産む (M. M. Robinson et al *Dev. Bio. Stand.* 1996, 88, 237-241)。もっと特化した（高価な）タンパク系薬物の出現により、包装容器へ過充填するための増加コストは生産者と消費者の両方にとって望ましくない。例えば、Humulin NTM (Eli Lilly によって生産された組換えインスリン) のような高濃度薬物タンパク質は \$ 25 (www.GetCanadianDrugs.com において 2006 年 2 月 6 日の値段) のコストにおいて 10 ml / 毎回投与に 300 ~ 400 μg / ml 濃度において使用され、そして AvonexTM (Biogen によって生産された組換えインターフェロン) のような低濃度薬物タンパク質は \$ 350.00 (www.GetCanadianDrugs.com において 2006 年 2 月 6 日の値段) のコストにおいて 0.5 ml / 毎回投与に 60 μg / ml 濃度が使用される。5% のタンパク吸着の保守的見積りから出発して、もしタンパク損失を最小化するコーティングが提供できれば、Humulin NTM および AvonexTM についてそれぞれ \$ 1.25 および \$ 17.50 / 投与のコスト低減の可能性を持つであろう。

20

30

【0002】

表面へのタンパク質の吸着は種々の要因、すなわち基質表面化学（本来の表面またはその上のコーティング上に存在する官能基）、表面粗さのような表面状態、タンパク質の構造（分子量、アミノ酸分布、等電点）および補助成分（結合剤、崩壊剤、希釈剤、懸濁および分散剤）に依存する。タンパク質の化学的に不均質な構造は、水素結合および種々の相互作用メカニズム（イオン性、疎水性、ファンデルワールス相互作用、からみ合い等）を通じての表面相互作用を許容する。これらのメカニズムを通じての結合を軽減するため、大部分のタンパク薬物製剤は、炭水化物（例えばトレハロース、スクロース）、バッファシステム（例えばリン酸塩、トリス、クエン酸塩）および界面活性剤（例えばポリソルベート 80、またはポリソルベート 20）のような種々の補助剤に依存する。これらのアプローチは良く確立し得るが、しかし補助剤の添加がそれらの活性を修飾させ、包装中に含まれるタンパク薬物の安定性およびタンパクおよびタンパク力価の損失として定量化したタンパク吸着の影響を各製剤についてテストする必要性を招来する異なるタンパク質に対しては必ずしも可能ではない。

40

50

【0003】

包装の表面へのタンパク質結合を妨げる他のアプローチは、医薬品包装シナリオにおいて可能である限り（低コスト、水蒸気滅菌/EtO曝露/ガンマ線/電子線照射の一以上によって滅菌可能、非毒性、2~3年安定性、100%コーティング沈着検証可能）、包装表面へコーティングの適用である。ある表面がタンパク質吸着を妨害するかどうかを決定する一般的に許容し得る理論的パラメータのセットが多量の文献によって確立されている（Ostuni E., Chapman R.G., Holmin R.E., Takayama S., Whiteside G.M., Langmuir 2001, 17, 5605-5620）。一般に、非イオン性で、親水性でそして水素結合を受入れる表面が液体/固体界面においてタンパク吸着を撥ねつける理想的表面と考えられる。このコーティングは、吸着ばかりでなく変性をも回避するため、医薬品包装および/または成分表面（ガラス、ポリマー、コポリマー、金属、合金）とのタンパク質相互作用に対して立体的に障害とならなければならない。文献には、ある種のコーティングがタンパク質吸着を減らす能力を説明する他の理論が提案されている。例えば Gombotz et al (Gombotz W.R., Wang G.H., Horbett T.A., Hoffmann A.S., J. Biomed. Mater. Res. 1991, 12, 1547-1562) を見よ。著者は、コーティング/水界面における構造水に対するコーティング（この場合ポリエチレンオキサイド）の有効性がタンパク質吸着を低減するコーティングの能力に影響すると推論している。

10

【0004】

タンパク質吸着に抵抗する表面および/またはコーティングに関して豊富な一般的知識が存在する。非網羅的なリストは、タンパク質吸着を妨害する、プラズマ利用化学蒸着によって沈着したポリエチレンオキサイド/グリコール様および他のコーティングを含む。例えば、Erika E., Johnston E.E., Bryers J.D., Ratner B.D., Langmuir 2005, 21, 870-881; Sardella E., Gristina R., Senesi G.S., d'Agostino R., Favia P. Plasma Process. Polym. 2004, 1, 63-72; Shen M., Martinson L., Wagner M.S., Castner D.G., Ratner B.D., Hobett T.A.J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2002, 13, 367-390; Shen M., Pan Y.V., Wagner M.S., Hauch K.D., Castner D.G., Ratner B.D., Hobett J.A.J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2001, 12, 961-978; US5,153,072; Lopez G.P., Ratner B.D., J. Polym. Sci. A - Polym. Chem. 1992, 30, 2415-2425; US5,002,794 を見よ。タンパク質吸着を妨害するように沈着した（誘導体化した）アルカンチオールコーティングについては、例えば Li L.Y., Chen S.F., Ratner B.D., Jiang S.Y. J. Phys. Chem. B 2005, 104, 2934-2941; Chirakul P., Perez-Luna V.H., Owen H., Lopez G.P. Langmuir 2002, 18, 4324-4330; Prime K.L., Whitesiders G.M. J. Am. Chem. Soc 1993, 115, 10714-10721; Pale-Grosdemange c., Simon E.S. Prime K.L., Whitesiders G.M. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 12-20 を見よ。タンパク質吸着を妨害するオルガノシランコーティングについては、例えば Seigers C., Biesalski M. Haag R. Chem Eur. J. 2004, 10, 2831-2839; US2003/0092879; Yang Z., Galloway J.A., Yu H. Langmuir 1999, 15, 8404-8411; Lee S.W., Laibinis P.E. Biomaterials 1998, 19, 1660-1675; US6,235,340 を見よ。タンパク質吸着を妨害する

20

30

40

50

ヒドロゲルコーティングについては、例えば、US 6,844,028を見よ。タンパク質吸着を妨害するポリ-L-リジン/ポリエチレングリコールコーティングについては、例えば、US 2002/0128234; Huang N.P., Michel R., Voros J., Textor M., Hofer R., Rossi A., Elbert D.L., Hubbell J.A., Spencer N.D. Langmuir 2001, 17, 489-498; Kenansis G.L., Voros J., Elbert D.L., Huang N., Hofer R., Ruiz-Taylor L., Textor M., Hubbell J.A., Spencer N.D. J. Phys. Chem. B 2000, 104, 3298-3309を見よ。ポリエチレンオキサイドグラフトコーティングについては、例えば、Sofia S.J., Premnath V., Merrill E.W. Macromolecules 1998, 31, 5059-5070を見よ。これらの例は、多数の利用できる表面処理および/またはコーティング可能性を代表するが網羅的な蓄積ではない。

10

【0005】

現在、商業的に提供される医薬品包装（本来のまたは被覆した）は上記の有益なタンパク質妨害特徴のすべてを含んでおらず、少数の望ましい特徴を持つ傾向にあるが、しかしなおタンパク質吸着を促進するいくつかを持っている。ガラス（ボロシリケート、ソーダ石灰等）は親水性で水素結合を受付けるが、それは高度にイオン性であり、タンパク質結合を妨害する立体障害を持っていない。表面上の液体製剤条件下（pH 5~9）の負電荷の高密度はタンパク質の正に帯電した残基（すなわちリジン、ヒスチジンおよびアミノ末端）のイオン結合を促進するであろう。表面を不動態化し、シリンジ内に潤滑性を提供するシリコーン化は立体的にブロックされた比較的非イオン性の表面をもたらすが、しかしシリコーンオイルは水素結合受入れ能力を減らすけれども表面を非常に疎水性にする。シリコーンオイル処理は、シリコーン油滴が表面から離れ、そして溶液へ入る時シリンジ中に望ましくない粒状物質の発生を招来し得る。疎水性の表面は水を排除する傾向を有し、タンパク質の吸着を容易化する。タンパク質が会う環境の疎水度は、タンパク質の疎水性コアが表面と相互作用しようとし、そして最小の自由エネルギーコンフォメーションを得るためその本来の表面を露出させる時、タンパク質の変性へ導き得る。医薬的に適切な粒子/凝集体を含んでいる溶液/懸濁液のための非粘着性を持ったフッ素含有疎水性コーティングがプラズマ使用蒸着によって以前調製された。例えばUS 6,599,594を見よ。

20

30

【0006】

液体形で送達される薬物にとっては、送達システム（すなわちシリンジ）の潤滑は包装システムの重要な機能である。潤滑化されたシリンジ仕様は高コストタンパク系薬物のために最も多く使用されそうな仕様である。現在受入れられている潤滑化方法は、シリンジ胴がシリンジ本体を下方へ動く時シリンジ胴の潤滑を提供するための種々のシリコーン処方を使用する。しかしながらこの潤滑方法は、“粘着-滑り”問題を蒙る。胴と本体の間の初期粘着力に打ち勝つためにユーザーが加えることを要する破断力および分配の間ユーザーが維持することを要する滑り力が存在するため、シリコーン化されたシリンジからは正確に分配することが困難である。もしユーザーが溶液の全容積を分配する前に停止するか、または同じシリンジから多数回分配をするならば、ユーザーは再び破断力に打ち勝つことを要する。理論によって制限されるものではないが、破断力の起源はプランジャーとシリンジ本体の圧縮力により潤滑剤（シリコーン）がスライディング表面間の接触点から離れて移動することにより発生するものと信じられる。この粘着-滑り問題を軽減および/または排除する努力がなされている。例えば、US 6,645,635はストッパーで使用のためのテトラフルオロエチレンバリアーコーティングを開示し、US 6,582,823はシリコーン不含潤滑剤として使用することができる摩擦抵抗コーティングとしてペルフルオロポリエーテルの使用を開示する。

40

【0007】

送達前の薬物製剤の安定性は多数の要因によって影響されることができ、主要な要因は

50

製剤依存性および包装依存性である。薬物安定性に影響する一次要因は、浸出分/抽出分または貯蔵時透過する気体種との薬物製剤の相互作用である。貯蔵の間、ガラス、ポリマー、エラストマーおよび金属包装成分は、薬物製剤の種々の成分と相互作用する種（例えば Na^+ 、 K^+ 、 Al^{3+} 、 SiOH^{n-4-n} 、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール）を放出するか、または酸素または二酸化炭素のようなガス種の透過を許容し得る。例えば、注射用水をタイプ1ガラス中に貯蔵する時、アルカリイオン交換がpHを変化させる。イオン交換および/または種々のガスに対する薬物溶液またはその成分の露出を減らすための SiO_2 のようなバリアーコーティングが、薬物製剤中へのガラス成分の放出を最小にするためにプラズマ利用化学蒸着法によって調製された。例えば、DE19629877 M. Walther; EP0821079 M. Walther et al; DE4438359 M. Walther et al; EP07094 M. Walther et al; DE29609958 M. Walther et alを見よ。市場へ到着しそして開発中の増加中の数のバイオ治療薬物について（組換え治療用タンパクデータモニター2004、DMHC1975）薬物安定性を増進する多数の有益機能（すなわち多機能性）を組み込んだ多機能性医薬品包装表面が、特に感受性タンパク溶液系薬物のために必要性が存在する。現在、最小化したタンパク損失、潤滑、および薬物製剤の貯蔵および送達のためのバリアー性の組合せを提供する医薬品包装部品は存在しない。本発明の目標は、2以上のコーティングの逐次的適用によって医薬品包装部品のために2以上の多数有益機能を提供することである。

【0008】

本発明の一次的目的は、液剤に包装されるタンパク系薬物のための包装溶液を提供することであるけれども、ここに記載される技術は核酸、小分子、ポリヌクレオチド（例えばDNA, RNA, pDNA等、オリゴヌクレオチド）、タンパク質/核酸複合体（例えば遺伝子治療のためのウイルス粒子）のような、液体（溶液）または固体（凍結乾燥した）仕様のどちらでも他のバイオ医薬品に対して直截的延長によって適用することができる。

【発明の開示】

【0009】

本発明は、潤滑性コーティングとタンパク質損失を最小化するコーティング（すなわちタンパク妨害コーティング）でコーティングされた表面を有する多機能医薬品包装（または同義的に医薬品容器）に関する。好ましい潤滑性コーティングは、例えばシリコンオイルまたはフッ素化ポリマー潤滑コーティングを含む。好ましいタンパク質損失を最小にするコーティングは、例えばヒドロゲルコーティングまたはポリエーテルコーティングを含む。多機能医薬品包装表面はまた、例えばバリアーコーティングを含むことができる。多機能コーティングは、ここに参照として取入れる、H. K. Pulker *Coatings on Glass 2nd Ed.* 1999 Elsevier, Amsterdamに教えられている方法のような、この分野で知られた慣用方法により、医薬品包装表面上に沈着することができる。好ましい方法はスプレーコーティング、ディップコーティング、化学蒸着、プラズマ利用化学蒸着、スパッタリング、イオンプレーティング、および蒸発である。各コーティングは同じ方法によってまたは異なる方法によって適用することができる。医薬またはバイオテクノロジー物質または製剤と接触するどのような医薬品包装でも多機能的にコーティングすることができる。多機能的にコーティングすることができる好ましい医薬品包装表面は、バイアル、プラスチック被覆バイアル、シリンジ、プラスチック被覆シリンジ、アンプル、プラスチック被覆アンプル、カートリッジ、びん、プラスチック被覆びん、パウチ、ポンプ、スプレーヤー、ストッパー、プランジャー、キャップ、ステント、カテーテル、およびインプラントと、そしてそれらの追加的部品を含む。機能的利益を提供する追加的コーティングは、透明性または不透明性を提供する光学的コーティング、強度を提供するコーティング、接着コーティング、例えば SiO_2 のような破断抵抗および/またはバリアーコーティングを含む。ガラス（例えばタイプ1、シリケート、ボレート、ポロシリケート、リン酸塩、ソーダ石灰シリケート、タイプ2、

タイプ3、および種々の形の電磁線から製剤を保護するためのそれらの着色バージョン)、アクリル、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリアセタール、ポリスチレン、ポリアミド、ポリアクリルアミド、ポリイミド、ポリオレフィン、環状オレフィンポリマー(例えばtopasTM-COC)、ゴム、エラストマー、熱硬化性ポリマー、金属、または合金製の医薬品包装基材が見込まれる。特にシリコン化またはシラン化された表面を有する医薬品包装材料が見込まれる。

【0010】

未被覆の医薬品包装基材と比較して、本発明のタンパク質妨害被覆した基材は表面へのタンパク質の吸着を約25%以上減らす。好ましいコーティングは表面へのタンパク質の吸着を約50%以上減らし、そして特に好ましいコーティングは表面へのタンパク質の吸着を約75%以上減らす。タンパク質で記載したが、妨害される他のマクロ分子は、溶液中または固体状態の天然に存在するか、または合成されたバイオ分子またはその誘導体(例えば核酸、ポリヌクレオチド、タンパク質、炭水化物、またはタンパク質/核酸複合体)を含む。

10

【0011】

ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ペンタグリム、ヘキサグリム、またはその官能化誘導体のようなポリエーテル類は、ヒドロゲルと共に、タンパク質損失を最小化する特に好適なコーティングである。特に好ましいポリエーテルは、US5,153,072およびUS5,002,794に記載されており、これらを参照としてここに取り入れる。タンパク質損失を最小化する他の好適なコーティングおよびその前駆体は、すべてここに参照として取り入れるDE19629877;EP0821072;DE4438359;EP0709485およびEP29609958に開示されている。

20

【0012】

ヒドロゲルコーティングもタンパク質損失を最小化する(すなわちタンパク質妨害)好ましいコーティングである。特に好ましいヒドロゲルは、ここに参照として取入れたUS6,844,028およびUS2005/0100675に開示されている。これらのヒドロゲル処方は、典型的には溶剤、マトリックス形成成分、架橋成分、結合基、スペーサー基、および例えばアルコキサイド(Rがアルキルである-OR)または2級アミンのような官能基を提供する活性成分の混合物から構成される。

30

【0013】

特に好適な潤滑性コーティングは、ここに参照として取入れるUS5,736,251、US5,338,312およびUS6,461,334に教えられているようなシリコンオイルを含む。やはり好ましいのは、ここに参照として取入れるUS6,599,594に記載されているようなフッ素含有疎水性コーティングである。特に好ましいフッ素化ポリマー潤滑コーティングは、ペルフルオロ化ポリエーテルまたはフッ素化炭化水素を含む。未被覆の医薬品包装基材と比較して、本発明のコートした基材は表面との潤滑性を約25%以上増加する。好ましい潤滑性コーティングは表面の潤滑性を約50%以上増加し、特に好ましい潤滑性コーティングは表面の潤滑性を約75%以上増加する。好ましくは潤滑性コーティングは、タンパク質損失を最小化するコーティングのタンパク質妨害機能を減少させない。

40

【0014】

薬物溶液またはその成分のイオン交換および/または種々のガスへの露出を減らす特に好適なバリアーコーティングは、例えば、ここに参照として取入れるM Walther et alのDE19629877;EP0821079, DE4438359;EP0709485;DE29609958に開示されているものを含む。

【0015】

好適なコーティングは逐次的に沈着させることができる。好ましくは、タンパク質損失を最小化するコーティングは、潤滑性コーティング、バリアー層(例えばSiO₂, TiO₂, ZrO₂, またはAl₂O₃)、接着層、または光学層のような既存のコーティングの上に適用することができる。代って、タンパク質損失を最小にする好ましいコーティ

50

ングは、潤滑性コーティング、バリアー層（例えば SiO_2 , TiO_2 , ZrO_2 , または Al_2O_3 ）、接着層、または光学層の下に適用することができる。

【0016】

本発明は、潤滑性コーティングおよびタンパク質損失を最小化するコーティングと、そして任意にバリアーコーティング、接着層、光学コーティングおよび/または強化コーティングでコートされた、多機能医薬品包装表面の調製方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

ここで使用される時、タンパク質溶液とは、タンパク質の表面への吸着に効果を持つことができる種々の添加物を含むことができる（典型的には）水溶液に存在する関心ある特定のタンパク質を指す。テストされる典型的なタンパク質溶液は、細胞、組織またはそれらの誘導体のような薬学的に適切な部分を含有する。タンパク質に天然に存在するまた組換え生産させたいかなるポリアミノ酸鎖、ペプチド、タンパク質フラグメントおよびタンパクの異なるタイプ（例えば構造的、膜、酵素、抗原、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、リガンド、レセプター）、それにこれらの化合物の誘導体等が含まれる。特定のタンパク薬物は、抗体（例えば Centocor からの Remicade および ReoPro ; Genentech からの Herceptin ; Wyeth からの Mylotarg ; MedImmune からの Synagis ）、酵素（例えば Genentech からの Pulmozyme ; Genzyme からの Cerezyme ）、組換えホルモン（例えば Genentech からの Protopin , Zymogenetics からの Novolin , Eli Lilly からの Humulin ）、組換えインターフェロン（例えば InterMune Pharmaceutical からの InterMune ; BiogenIdec からの Avonex ; Chiron からの Betaseron ; Amgen からの Infergen ; Schering-Plough からの Intron A ; Hoffman La Roche からの Roferon ）、組換え血液凝固カスケード因子（例えば Genentech からの TNKase ; Centocor からの Retavase ; Genetic Institute からの Refacto ; Bayer からの Kogenate ）、組換えエリスロポイエチン（例えば Amgen からの Eprex ; J & J からの Procrit ）、およびワチン（例えば GSK からの Eprex-B ; Merck & Co. からの組換え HB ）である。

【0018】

用語“多機能”とは、薬物製剤の貯蔵および送達のために使用される医薬品包装のためのコーティングによって提供される二以上の有益な望ましい性質を意味する。これらは限定でなく、タンパク質吸着を最小化し（すなわち撥タンパク質コーティング）、潤滑化を提供し、浸出分、抽出分および気体透過に対するバリアーを提供し、光学的透明性を提供し、光学的不透明を提供し、破断抵抗を提供することを含み、そして滅菌方法と両立する。

【0019】

ここで使用する用語“医薬品包装”とは、溶液または固体状態の薬学的、生物学的またはバイオテクノロジー物質または製剤と接触するいかなる容器または医療器具をも意味する。例は、バイアル、プラスチック被覆バイアル、シリンジ、プラスチック被覆シリンジ、アンプル、プラスチック被覆アンプル、カートリッジ、ボトル、プラスチック被覆ボトル、パウチ、ポンプ、カテーテル、ステント、インプラント、およびタンパク質と接触するそれらの部品を含む。

【0020】

タンパク質損失を最小にするコーティングに関し、コーティング前駆体はどのような化学的ファミリーからでもよい。好ましくは、コーティングは万能で、そしてすべての可能性あるタンパク質製剤の吸着をそのまま妨害するであろう。ある場合には、これはそのとおりではなく、そしてタンパク質性質のいくつかの当初の分析（例えば pI、帯電残基、グリコシル化のような修飾、疎水性度および/または親水性度）がコーティング処方に

10

20

30

40

50

含められる特定の修飾へ導くことができる。種々の包装部品の表面の分析（例えばエネルギー、粗さ、電荷および官能基）も、タンパク質の吸着を減らすためコーティング処方の特定の特性および/または修飾へ導き得る。このことを念頭に置き、好ましいコーティングファミリーはグリコール類、エーテル類、エステル類、アルコール類、メタクリレート類、シラン類およびそれらの誘導化メンバーである。本発明において使用のため特に好ましいコーティング前駆体は、元素C、HおよびOを含んでいる化合物；ポリエチレングリコール、一般にグリムとして知られているグリコールエーテル（例えばモノグリム、エチルグリム、ジグリム、エチルジグリム、トリグリム、ブチルトリグリム、テトラグリム、ペンタグリム、ヘキサグリム、およびそれらのそれぞれの対応するモノアルキルエーテル）、そして例えば末端官能化シランを有するポリエチレングリコールのような官能化誘導体を含む。コーティングの厚みは単層から1000nmの範囲であることができる。好ましくはタンパク質妨害コーティングは1ないし1000nm、最も好ましくは約1ないし500nm、そして約1ないし250nmのコーティングが最も好ましい。

【0021】

ヒドロゲルコーティングは他のクラスの特に好ましいタンパク質損失を最小化するコーティングである。好ましいヒドロゲルおよび表面へヒドロゲルを適用するための方法は、ここに参照として取入れるUS6,844,028、US2004-0115721およびUS2005-0100675に開示されている。これらヒドロゲル処方は、典型的には溶剤、マトリックス形成成分、架橋成分、および活性成分の混合物からなり、活性成分は結合基、スペーサー基、および官能基から構成される。特に好ましいヒドロゲルは、NH₂-PEG-シランまたはメトキシ-PEG-シラン活性成分を含んでいる。

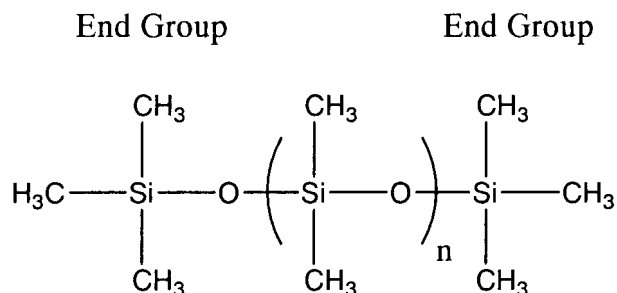
【0022】

タンパク質損失を最小化するコーティング（例えばヒドロゲルまたはポリエーテル）は、例えばバリアーコーティング（例えばSiO₂のような酸化物）または潤滑コーティングのような他の機能性コーティングの上に沈着させることができる。代って、タンパク質損失を最小化するコーティング（例えばヒドロゲルまたはポリエーテル）は、バリアーコーティングまたは潤滑コーティングのような他の機能性コーティングの下に沈着させることができる。

【0023】

非シリコーン化オイル（すなわち植物油）、脂肪、ワックス、およびUSP6,723,350に開示されているような親水性ポリマーのような多数のタイプの既知潤滑剤が存在する。潤滑コーティングに関し、潤滑性表面品質を医薬品包装へ提供する好ましい潤滑コーティングはシリコーンオイル（シリコーン）である。シリコーンはケイ素原子へ結合した側鎖または基を有するケイ素-酸素バックボーンを含んでいる無機ポリマーである。シリコーンはポリシロキサンとも称される。最も普通に遭遇するポリシロキサンはポリジメチルシロキサン（PDMS）である。シリコーンの性質は側鎖の修飾、末端基修飾、バックボーン鎖長、ポリシロキサン合成の間の二以上のポリシロキサンモノマーの架橋によって広汎に変化させることができる。基本モデルポリシロキサンとしてトリメチルシロキサンエンドキャップポリジメチルシロキサン

【化1】



を取ると、ポリシロキサン合成の間異なるシロキサンモノマーを使用し、望ましい潤滑性

質（例えば粘度、反応性、疎水度等）を有するシリコンオイルをもたらす可能な多数の修飾が存在し、側鎖の修飾は一以上のメチル基を $-H$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ のような種々の官能基で置換することを含み、末端基の修飾は一以上のメチル基を架橋目的で $-OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-OC(CH_2)CH_3$ 、 $-OCH_3$ のような種々の反応性基で置換することを含む。シロキサンモノマー/ポリマーのもっと網羅的なしかしすべてではないリストおよびポリシロキサン化学の化学的議論は、*Silicon Compound: Silanes & Silicones Ed. Barry Arkles, Gerald Larson 2004, Gelest Inc.* および *Silicones in Pharmaceutical Applications Andre Colas 2001, Dow Corning Healthcare Industries* に見ることができる。

10

【0024】

医薬品包装に使用される潤滑剤のための特別の配慮は高い化学的純度と低い反応性である。いくつかの具体例においては、これは合成副産物から望む潤滑剤の分離のため得ることができる純度のために使用できるポリシロキサンのタイプを制限する。他の配慮は、潤滑剤の望む性質（粘度、架橋可能性、潤滑度、そのままが希釈して沈着、特定の希釈溶液中の溶解度等）、それが受ける滅菌のタイプ（例えば水蒸気滅菌、ガンマ線、エチレンオキシド滅菌、および脱パイロジェン化のような熱滅菌）、そしてそれが適用される表面のタイプ（例えばガラス、ポリマー、金属、シリンジ本体、シリンジプランジャー、ストッパー、針等）である。医薬品包装使用のため、ポリシロキサンは米国局方または医療グレード純度で販売されている。医薬品包装の使用される二つのタイプのポリシロキサン処方、すなわち既に生成した潤滑剤を持つものと、そして適用前潤滑剤を生成するものがある。ガラスおよびポリマー表面へ希釈有り無しですぐ適用できる添加剤含有シリコンオイルの例は、Dow Corning 360 および Dow Corning 365 35% ジメチコーンNFエマルジョンであろう。金属表面へ希釈有り無しですぐ適用できる添加剤含有シリコンオイルの例は、Dow Corning MDX4-4159 医療グレード分散液であろう。適用前潤滑剤を生成するポリシロキサン処方の例は多成分処方である。最も普通のタイプの処方は、二つの（ポリ）シロキサン成分を提供するようにそれらを架橋するタイプである。架橋は多数のタイプの硬化反応によって達成することができる。支配的な架橋反応は開始のため白金触媒または過酸化物を使用する。架橋を増強するため電磁線（紫外線、ガンマ線）への曝露および加熱のような物理的方法も使用される。白金触媒と組合せたビニルエンドキャップシロキサンおよびヒドロシロキサンが生成したポリシロキサンの純度のために好ましい（唯一の副生成物は ppm 濃度レベルの残存白金である）。

20

30

【0025】

本発明の好ましい具体例においては、使用されるシリコンオイル潤滑剤は US 6, 296, 893 に開示されている多重反応性ポリシロキサンと非反応性ポリシロキサンの組合せからつくられる。他の好適なシリコンオイル、好ましい適用方法、そして医薬品包装における使用は、ここに参照として取入れる US 5, 736, 251、US 5, 338, 312 および US 6, 461, 334 に教えられている。US 5, 736, 251 は、硬化により未被覆表面に比較して摩擦係数を 50 ~ 80% 減らすのに有効な三次元潤滑構造を生成するシリコンコーティングおよび処理を開示する。US 5, 338, 312 は、第1のシリコン架橋ベース層と、物体へ潤滑を提供する第2のシリコン層を開示する。US 6, 866, 656、US 6, 461, 334、US 5, 338, 312、US 5, 736, 251、US 5, 338, 312、US 6, 461, 334、US 6, 296, 893、US 4, 822, 632、WO 88/10130、*Silanes & Silicones Ed. Barry Arkles, Gerald Larson 2004, Gelest Inc.* および *Silicones in Pharmaceutical Applications Andre Colas, 2001* のすべて参照してここに取入れる。

40

50

【 0 0 2 6 】

フッ素化ポリマー化合物は、医薬品包装表面の潤滑コーティングのために使用することができる適切な潤滑剤の他の好ましいクラスである。好ましい潤滑化合物は、例えば参照としてここに取り入れる米国特許出願 2 0 0 4 / 0 2 3 1 9 2 6 に開示されているペルフッ素化ポリエーテルまたはフッ素化炭化水素、および US 6 , 6 4 5 , 4 8 3 に開示されている潤滑剤である。

【 0 0 2 7 】

いくつかの具体例においては、潤滑コーティング（例えばシリコンまたはフッ素化ポリマー）はバリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）またはタンパク質損失を最小化するコーティングのような機能性コーティングの上に沈着される。代って、潤滑コーティングはバリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）またはタンパク質損失を最小化するコーティングのような他の機能性コーティングの下に沈着させることができる。潤滑コーティングの厚みは単層から約 1 0 0 0 nm の範囲であることができる。好ましくは潤滑コーティングは約 1 ないし約 1 0 0 0 nm、もっとも好ましくは潤滑コーティングは約 1 ないし 5 0 0 nm である。

【 0 0 2 8 】

水蒸気および二酸化炭素のような気体種の透過を変動する程度で阻止する能力を有する、医薬品包装表面へ適用することができる多数のタイプのバリアーコーティングがある。それによりこれらコーティングはその中に貯蔵された物質に対し保護を提供する。バリアーコーティングは、医薬品包装表面に対し、変動する程度でベース物質からの成分の浸出および/またはベース物質との陽イオン/陰イオンのイオン交換を阻止するために適用することができる。好ましいバリアーコーティングおよびバリアーコーティングの適用方法は、ここに参照として取り入れる DE 1 9 6 2 9 8 7 7、ep 0 8 2 1 0 7 9、DE 4 4 3 8 3 5 9、EP 0 7 0 9 4 8 5、DE 2 9 6 0 9 9 5 8、および US 2 0 0 3 / 0 1 3 4 0 6 0、US 2 0 0 4 / 0 2 4 7 9 4 8、US 2 0 0 5 / 0 2 2 7 0 0 2 に開示されている。いくつかの具体例においては、バリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）はタンパク質損失を最小化するコーティングの上に沈着される。代って、バリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）はタンパク質損失を最小化するコーティングの下に沈着させることができる。特に好ましいバリアーコーティングは、タンパク質損失を最小化するコーティングのタンパク質妨害機能を妨害しないコーティングである。

【 0 0 2 9 】

本発明の好ましい具体例は、バリアーコーティングとタンパク質損失を最小化するコーティング、バリアーコーティングとタンパク質損失を最小化するコーティングと潤滑性コーティングを使用する。いくつかの具体例においては、バリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）は潤滑コーティングのような他の機能性コーティングの上に、またはタンパク質損失を最小化するコーティングの上に沈着される。代ってバリアーコーティング（例えば SiO_2 のような酸化物）は潤滑コーティングまたはタンパク質損失を最小化するコーティングのようなコーティングの下に沈着させることができる。バリアーコーティングの厚みは単層から約 5 0 0 nm の範囲であることができる。好ましくはバリアーコーティングは約 5 ないし 5 0 0 nm、最も好ましくは潤滑コーティングが約 1 0 ないし 3 0 0 nm である。例えば約 1 0 0 nm のような 5 ないし 2 0 0 nm のバリアーコーティングが最も好ましい。

【 0 0 3 0 】

多種多機能コーティングは互いに選んだコーティングに依存して種々のメカニズムによって接着する。理論に拘束されるものではないが、種々のコーティングは吸着、物理的からみ合い、水素結合、共有結合、および静電気相互作用によって接着する。

【 0 0 3 1 】

さらに考究することなく、当業者は以上の説明を使用して本発明をその全範囲において利用できると信じられる。以上好ましい特定具体例は、それ故単に例証であり、開示の残部を限定しない。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0032】

1) 潤滑性コーティングプラスタンパク質損失を最小化するコーティング

種々の被覆した表面へのタンパク質の吸着を確立するためタンパク質のマトリックスおよび製剤がテストされる。これらのテストは、シリンジ中で(タイプ1ガラスとCOCポリマー材料)“Multiplexed protein adsorption assay”と題する米国特許出願60/617,192に記載された方法によって実施される。そこでは被覆された表面は異なる条件下へ多数のタンパク質へ同時に曝露させることができる。

【0033】

蛍光標識(AmershamからのCy-3染料)インスリンおよびヒストンが、タンパク質妨害が同時に潤滑性を維持しつつ達成されるかを検討するため液剤中でシリンジ内表面と接触させられる二つのテストタンパク質として使用される。シリンジの内表面は、タンパク質損失を最小化するコーティングと、次いでシリコンオイルコーティングで逐次的に被覆される。タンパク質妨害ヒドロゲルコーティングはUS2004/0115721の実施例に記載され、そしてブロッキングによってさらに修飾される。この実施例において使用されるシリコンオイルコーティングはUS6,296,893に記載されている。

【0034】

6種の異なる被覆物体が調整される。

1) TNSはシリコン化されないTopasTMを指し、2) TSはシリコン化したTopasTMを指し、3) THはタンパク質損失を最小化するヒドロゲルコーティングを有するTopasTMを指し、4) THSはタンパク質損失を最小化するヒドロゲルコーティングと、次いでシリコンオイルコーティングを有するTopasTMを指し、5) GHはタンパク質損失を最小化するヒドロゲルコーティングを有するタイプ1ガラスを指し、そして6) GHSはタンパク質損失を最小化するヒドロゲルコーティングと、次いでシリコンオイルコーティングを有するタイプ1ガラスを指す。図1に示した結果は、TopasTMおよびタイプ1ガラス上のヒドロゲルコーティングによって発揮されるタンパク質妨害は、潤滑性のためシリコンオイルコーティングが二次的に沈着された後でさえも維持されることを示している。タンパク質妨害コーティングのタンパク質妨害能力は潤滑性を提供する第2のコーティングの付加によっても維持されることを示す驚くべき結果である。

【0035】

2) 潤滑性コーティングプラスタンパク質損失を最小化するコーティング

タンパク質の広い範囲をテストするため蛍光標識したIgGとリゾチームを加えて実施例1を繰り返す。図2に示した結果は、TopasTMおよびタイプ1ガラス上のヒドロゲルコーティングによって発揮されたタンパク質妨害は潤滑性のためシリコンオイルが沈着された後でさえも維持されることを示す実施例1に示す結果と同様である。

【0036】

3) 潤滑性コーティングプラスタンパク質損失を最小化するコーティング

シリコンオイルコーティングを有するシリンジに実施例1および2で使用したタンパク質損失を最小化するヒドロゲルコーティングをスプレー塗布する。シリコンオイルコーティングプラスタンパク質損失を最小化するコーティングを有するシリンジと比較して、シリコンオイルコーティングを有するシリンジの破断/スライディング力を測定するためInstron5564を使用して摩擦力測定が実施される。図3に示した結果は、両方のシリンジタイプの潤滑性は統計学的に類似であることを示し、各平均力プロファイルに対する標準偏差は±1ニュートンである。これは潤滑性コーティングの潤滑性が潤滑性コーティング層の下にタンパク質妨害コーティング層を付加しても維持されるという驚くべき結果である。

【0037】

10

20

30

40

50

以上の実施例は、本発明の一般的または特定の記載された反応剤および/または条件で以上の実施例に記載されたそれらを置換することによって同様な成功度をもって繰り返すことができる。以上の記載から当業者は本発明の本質的特徴を容易に確かめることができ、そしてその精神および範囲を逸脱することなく種々の用途および条件に適応させるため種々の変更および修飾をなすことができる。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】潤滑性コーティングおよびタンパク質損失を最小化するコーティングを有するシリンジに対する蛍光標識したインスリンおよびヒストンのタンパク質吸着結果。

【図2】潤滑性コーティングおよびタンパク質損失を最小化するコーティングを有するシリンジに対する蛍光標識したインスリン、ヒストン、I g Gおよびリゾチームのタンパク質吸着結果。

【図3】シリコンオイルコーティングを有するシリンジ対シリコンオイルおよびタンパク質損失を最小化するコーティングを有するシリンジの破断およびスライディング力比較。

10

【図1】

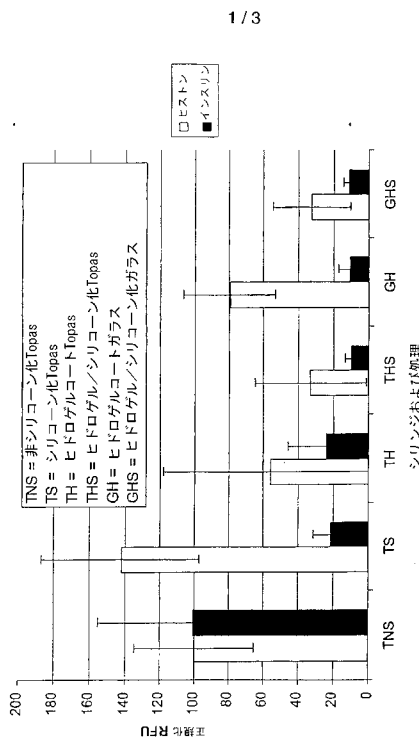


FIG. 1

【図2】

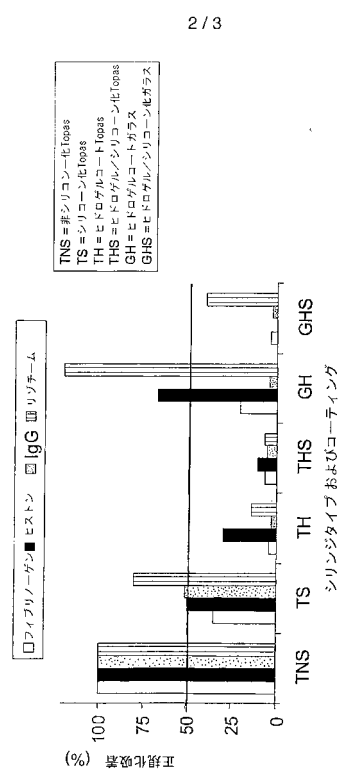


FIG. 2

【 図 3 】

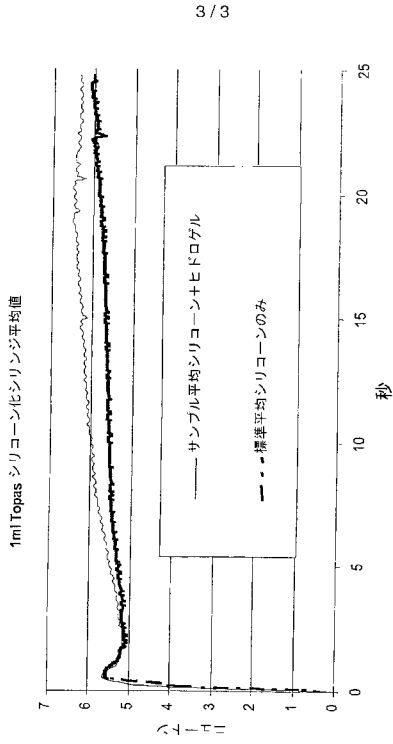


FIG. 3

フロントページの続き

- (72)発明者 ブルジオ, ルイス
アメリカ合衆国 6 3 3 8 5、ミズリー、ウェンツビル、バレーオークスドライブ 4 0 7
- (72)発明者 ビッカー, マチアス
ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 6、マインツ、ウルメンシュトラッセ 1 8
- (72)発明者 コーラー, ホルスト
スイス国 CH - 9 0 3 2、エンゲルブルク、クロイツシュトラッセ 2 0
- (72)発明者 ブキ, ジャスミナ
スイス国 CH - 9 0 0 0、ザンクトガレン、ゲルベウエッグ 1
- (72)発明者 ホルメス, ロベルト
スイス国 CH - 9 1 1 6、ウォルフアーツウィル、ペールウエック 1 2

審査官 会田 博行

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

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B65D 23/00
B65D 25/00
A61J 1/00