

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6144264号  
(P6144264)

(45) 発行日 平成29年6月7日(2017.6.7)

(24) 登録日 平成29年5月19日(2017.5.19)

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 M 5/315 (2006.01) A 6 1 M 5/315

請求項の数 22 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2014-532386 (P2014-532386)	(73) 特許権者	310021434
(86) (22) 出願日	平成24年9月27日 (2012.9.27)		ベクトン ディキンソン フランス
(65) 公表番号	特表2014-530059 (P2014-530059A)		フランス 38800 ル ボン ドゥ
(43) 公表日	平成26年11月17日 (2014.11.17)		クレ ビー. ビー. 4 リュ アリスティ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/069119		ッド ベルジェ 11
(87) 国際公開番号	W02013/045571	(74) 代理人	110001243
(87) 国際公開日	平成25年4月4日 (2013.4.4)		特許業務法人 谷・阿部特許事務所
審査請求日	平成27年1月19日 (2015.1.19)	(72) 発明者	セバスチアン ジャンピエ
(31) 優先権主張番号	11306236.8		フランス エフ-38000 グルノーブ
(32) 優先日	平成23年9月27日 (2011.9.27)		ル コース ラフォンテーヌ 8
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	パオロ マンジャガッリ
			フランス エフ-38120 フォンタニ
			ル ルート デ リオン 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用注射装置においてプラズマ処理したシリコンオイルのコーティングとしての使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

コーティングの表面に存在する粒子の数又は医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出された粒子の数を減少させる方法であって、該注射装置は、コーティングされた内表面、外筒に滑り嵌合する栓、外筒の内表面と接触している医薬組成物を備えており、当該方法は、該注射装置で医薬組成物を処理する前に、コーティングを調製する以下の方法を具備している。

(1) シリコンオイルの層を有する外筒の内面をコーティングすることと、

(2) シリコンオイル層をプラズマ処理に曝し、それにより、プラズマ処理していないシリコンオイルで外筒をコーティングした注射装置と比較して、コーティングの内表面に存在する粒子の数を減少させ、あるいは医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出される粒子の数を減少させること。

## 【請求項 2】

光遮蔽法により測定した場合、医療用注射装置の中に入れられた溶液中に放出される粒子レベルが溶液と接触する外筒表面の1 mm<sup>2</sup>当たり2.11個未満の粒子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

マイクロ流イメージング法により測定した場合、医療用注射装置の中に入れられた溶液中に放出される粒子レベルが溶液と接触する外筒表面の1 mm<sup>2</sup>当たり10.56個未満の粒子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

医療用注射装置内に入れられた溶液は、リン酸緩衝生理食塩水およびポリソルベート80 (Tween80) を濾過したものの混合物である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

栓はシリコンオイルでコーティングされ、シリコンオイルでコーティングされた栓はプラズマ処理に曝される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは90～400nmの厚さを備える、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、外筒内の栓を移動させるための滑り力を増加させることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記外筒内の栓を移動させるための滑り力は1～8Nである、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記外筒内の栓を移動させるための滑り力は1.5～6Nである、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記外筒はガラスからなることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

シリコンオイルは、ポリジメチルシロキサン (PDMS) を含む、請求項 1 に記載の方法

## 【請求項 12】

シリコンオイルは  $\frac{9 \times 10^{-4} \text{m}^2 / \text{s} \sim 1.2 \times 10^{-3} \text{m}^2 / \text{s}}$  (900～1200センチストークス) の動粘度を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

予め充填された医療用注射装置は、1mLの内部容積と6.35mmの直径を有するシリンジである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは0.1～0.4mgの重量を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 15】

医薬組成物中の粒子のレベルに関する薬局方規範に適合し医薬組成物の長期保存が可能である前記医薬組成物で前記注射装置が充填されている、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

該注射装置内の組成物は、バイオテクノロジー薬剤である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 17】

該注射装置内の組成物は、タンパク質、ペプチド、ワクチン、DNA、又はRNAの一つ又は複数である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 18】

プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは架橋されたシリコンを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 19】

外筒の内表面の少なくとも90%がシリコンオイルでコーティングされている、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 20】

プラズマは高周波によって産生される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 21】

プラズマ処理は、酸素とアルゴンの混合物の下で行う酸化プラズマ (an oxidative plasma) 処理を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 22】

10

20

30

40

50

コーティング表面上に存在する粒子および/又は医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出される粒子は、0.1  $\mu\text{m}$  ~ 100  $\mu\text{m}$  のサイズを有している、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コーティングの表面上に存在する粒子の数を制限し、医療用注射装置に入れられた医薬組成物に放出される粒子の数を制限するために、外筒と、外筒内部で滑り嵌合 (gliding engagement) する栓から成る医療用注射装置においてコーティングとしてプラズマ処理したシリコンオイル層を用いることに関する。

10

【背景技術】

【0002】

外筒内で滑り嵌合する密封栓を含む医療用注射装置は、患者への注射により薬剤を送達するために広く使用されている。

【0003】

このような注射装置には、シリンジ、カートリッジだけでなく、自動注射装置が含まれる。

【0004】

多くの異なるタイプの注射装置が薬を投与するために設計されている。注射装置は、通常、注射される薬剤 (product) を受け入れるための容器及び注射時に薬剤 (product) を容器内から排出するために栓を移動させるプランジャーロッドを含む。空の及び予め充填された使い捨ての注射装置が存在するが、充填済みの装置は、より便利で安全かつ効率的であり、緊急の場合に直接使用することができるため、充填済みの装置が今般好ましい。

20

【0005】

このような注射装置は、一般的に「バイオテクノロジー」薬と呼ばれ、そして現在開発されており、医薬品市場に発売された新しい高付加価値の薬剤を含有するのに適している。

【0006】

これらのバイオテクノロジー薬は、伝統的な医薬品を作成するために使用される単純な分子の代わりに、生体細胞の培養によって作られ、そして、例えばタンパク質、ペプチド、DNA、RNA等の生元素から構成することができるとともに、感受性の高い慎重な扱いを要する薬剤である。

30

【0007】

このような薬剤の主な制約は、それらの環境に対する感受性であり、したがって、注射装置で長時間保存した場合の薬剤の健全性を維持することができる適切な容器を見つける必要がある。

【0008】

伝統的な注射装置は、ガラス製又はプラスチック製の容器およびゴム製の栓からなる。

【0009】

任意選択的に、注射装置の潤滑を改善するために、容器の表面及び/又は栓の表面にコーティングが塗布される。

40

【0010】

しかし、いくつかのケースでは、このような注射装置が、それらの容器との強く長い相互作用に起因して高価値の薬剤の長期保存には適していないことが示されている。

【0011】

実際、薬剤の変質 (凝集、変性等) が経時的に生じることが示されており、それが充填済みの装置の廃棄につながり、それゆえに製薬会社に対して高い損失をもたらす。

【0012】

したがって、バイオテクノロジー薬と適合性のある、薬剤のいかなる変性及び/又は凝集を回避する容器を意味する、医療用容器を備えた充填済み注射装置を有する必要がある

50

。

【0013】

更に、このような充填済み注射装置はまた、容器内の栓を移動するための良好な滑り特性、すなわち低滑り力を備えている必要がある。

【0014】

加えて、充填済み注射装置の表面にコーティングが適用された場合には、患者に薬剤が注射されるまで、各表面上の層の堆積物からコーティング層を保全しておく必要がある。

【0015】

これは、層のいかなる剥離又は破壊現象を回避すべきであることを意味する。

【0016】

これは、特に、注射装置の滑り特性を増強するために要求されるべき潤滑層の場合に当てはまる。

【0017】

最後に、薬剤の保全性、充填済み注射装置のコーティングおよび滑走特性の保全性は、充填済み注射装置の少なくとも貯蔵寿命の間は安定であること、すなわち、長期間にわたって維持される必要がある。

【0018】

米国特許第5338312号明細書及び欧州特許出願公開第0201915号明細書などのいくつかの文献は、注射装置の容器の表面上に層を固定するために架橋される潤滑剤層を使用することによって滑り特性を向上した注射装置を記載している。

【0019】

しかし、前者の注射装置は、必ずしもこのようなバイオテクノロジー医薬及び/又はワクチンのような感受性の高い薬剤に対応していない。

【0020】

更に、これらの文献は、期間内は保全性を保ち、注射装置内の薬と、少なくともいかなる重大な或いは不都合な相互作用を生じないコーティングを提供するという問題を扱っていない。

【0021】

欧州特許第1060031号明細書は、優れた滑走特性のみならず容器の内表面にタンパク質の吸着性の低さを示す潤滑された医療用容器について述べている。

【0022】

それでも、この文献では、ワクチン及び/又はバイオテクノロジー医薬のような感受性の高い薬に対応できるいかなるコーティングも開示していない。

【0023】

実際、記載されたコーティングは、吸着を回避することができる場合であっても、相当の薬剤の変性が起こり得るため、高価値の薬に使用することは向いていない。

【0024】

これは、例えば、ホスホリルコリン、2 - ヒドロキシメタクリレートのように、この文献に記載された、いくつかのポリマーについて当てはまる。

【0025】

さらに、この文献は、長期保管後の、コーティングの期間に亘る保全性に向けられていない。

【0026】

しかしながら、コーティングは、経時的に注射装置に薬を充填する前のみならず、注射装置に薬が配置された後にも、期間を通して安定していることが必要であるので、貯蔵の問題は、充填済みシリンジにとって本質的である。

【0027】

米国特許第6461334号明細書は、コーティング上の薬剤吸着の問題を扱い、照射によって架橋シリコンコーティング又はプラズマ処理によって親水化シリコン共重合体コーティングのいずれかを提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 8 】

別の方法として、特開 2 0 0 5 - 1 6 0 8 8 8 号公報は、栓に対する薬剤吸着を避けるために、栓にポリパラキシリレンコーティングを提供する。

## 【 0 0 2 9 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 2 5 3 6 号が外筒内を滑り嵌合する栓と外筒を備えた医療用注射装置を開示しており、外筒の内部容積は、薬剤を含む遠位部及び推進流体を含む近位部で構成され、前記遠位部及び近位部は異なる表面状態を有しており薬剤はピストンとそれが摺動する近位部から隔離されている。

## 【 0 0 3 0 】

前記遠位及び近位部分の表面状態は、互換性がないかもしれないが、異なる目的に対処することができる。

10

## 【 0 0 3 1 】

他方では、遠位部分は薬剤保全性に適したコーティングで被覆されてもよい。

## 【 0 0 3 2 】

特に、前記コーティングは、親水性コーティング、例えば親水性ポリマー、であってよいし、場合により、バリア効果を得るため、疎水性のプレコーティング、例えばPDMS、で覆ってもよい。

## 【 0 0 3 3 】

一方で、近位部分は、栓の円滑な滑りに適したコーティングで被覆されてもよい。

## 【 0 0 3 4 】

特に、コーティングは、プラズマ処理シリコンから形成されていてもよい。

20

## 【 0 0 3 5 】

外筒の遠位部と近位部との間の分離によって、近接部のコーティングは遠位部に入れられた薬剤と接触することができない；従って前記コーティングは薬剤と相互作用する可能性が高いであろうコーティングの中から選択することができる。

## 【 0 0 3 6 】

最近では、内壁にあるコーティングと薬剤の相互作用により、容器への充填後に出現する可能性がある、医薬組成物中の粒子の存在という、新たな問題がバイオテクノロジー薬の専門家によって提起された。

## 【 0 0 3 7 】

実際、これらの専門家らは、水溶液製剤中に、特定のタンパク質凝集体としての、有意な量の肉眼では見えない粒子（すなわち、0.1 μmから100 μmの間のサイズで構成される粒子）が患者にとって有害な場合があることを観察し、そして彼ら専門家は、このサイズの粒子のレベルを慎重に制御することを勧めている。

30

## 【 0 0 3 8 】

“Overlooking Subvisible Particles in Therapeutic Protein Products: Gaps That May Compromise Product Quality” 「見過ごされた治療用タンパク質製品の中の肉眼では見えない粒子；製品の品質を損なう可能性があるギャップ」 （John F. Carpenter 他著，Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 98, No 4, April 2009）においてこの点を参照できる。

40

## 【 0 0 3 9 】

これらの提言は、米国薬局方（USP 31 <788>）と欧州薬局方（EP 6 <2.9.19>）によって定義された最大許可された粒子レベルに関してより厳しい規範となっている。

## 【 0 0 4 0 】

医薬組成物中に容器からの粒子の放出は避けなければならないため、これらの規範は、製薬会社自身にだけでなく、注射装置の製造業者に重い負担をかけている。

## 【 0 0 4 1 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 2 5 3 6 号には、栓の滑り性を向上させるために医療用注射装置におけるコーティングを形成するための熱分解技術が開示されている。

## 【 0 0 4 2 】

50

しかしながら、この文献は、粒子の上記の問題に対処していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0043】

【特許文献1】米国特許第5338312号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開第0201915号明細書

【特許文献3】欧州特許第1060031号明細書

【特許文献4】米国特許第6461334号明細書

【特許文献5】特開2005-160888号公報

【特許文献6】国際公開第2011/092536号

10

【非特許文献】

【0044】

【非特許文献1】“Overlooking Subvisible Particles in Therapeutic Protein Products: Gaps That May Compromise Product Quality” 「見過ごされた治療用タンパク質製品の中の肉眼では見えない粒子；製品の品質を損なう可能性があるギャップ」(John F. Carpenter 他著, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 98, No 4, April 2009)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0045】

薬剤中の粒子のレベルに関して薬局方の基準を満たすために、長期間、内部に格納された感受性薬剤との良好な適合性を示し、その上、外筒内の栓が良好に滑るとともに潤滑層が期間に亘り保全性を保つ、医療用注射装置を提供することが必要である。

20

本発明の目的は、そのような注射装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0046】

本発明の目的は、コーティングの表面上に存在する粒子の数を制限し、医療用注射装置に入れられた医薬組成物に放出される粒子の数を制限するために、外筒と外筒の中で滑り嵌合する栓から成る医療用注射装置においてコーティングとしてプラズマ処理したシリコンオイルを用いることである。

【0047】

前記医療用注射装置に入れられた医薬組成物の少なくとも一部は、前記コーティングと接触している。

30

【0048】

本発明の有利な実施形態によれば、コーティングは架橋したシリコンからなる。

【0049】

本発明の有利な実施形態によれば、プラズマ処理したシリコンコーティングを使用しない医療用注射装置と比較して、前記使用は外筒内の栓の滑り力を増大させるためのものである。

【0050】

コーティングの厚さは、有利には90から400nmの間に含まれる。

40

【0051】

栓の滑り力は、1~8 Nの間、好ましくは1.5~6 Nの間に含まれる。

本発明の実施形態によれば、外筒はガラス製である。

【0052】

本発明の実施形態によれば、シリコンオイルは  $9 \times 10^{-4} \text{ m}^2 / \text{s} \sim 1.2 \times 10^{-3} \text{ m}^2 / \text{s}$  (900~1200センチストークス) のポリジメチルシロキサン (PDMS) で、好ましくは  $1 \times 10^{-3} \text{ m}^2 / \text{s}$  (1000センチストークス) のポリジメチルシロキサンで構成されている。

【0053】

本発明の実施形態によれば、注射装置は1mlの内部容積と6.35mmの直径を有するシリン

50

ジである。

【0054】

本発明の実施形態によれば、コーティングの重量は、0.1~0.4mgの間である。

【0055】

本発明の実施形態によれば、注射装置は充填済みシリンジである。

【0056】

本発明の実施形態によれば、注射装置に入れられた医薬組成物は、バイオテクノロジー薬である。

【0057】

本発明のさらなる目的は次のものを有する医療用注射装置である。

10

内面を有する外筒；

外筒に滑り嵌合している栓；そして

医療用注射装置内の医薬組成物と外筒の内表面と接触する医薬組成物、組成物と接触するプラズマ処理したシリコンオイルのコーティングを含む外筒の内表面、プラズマ処理していないシリコンオイルと比較して、シリコンオイルのプラズマ処理は、コーティングの表面に存在する粒子の数を減少させるとともに、医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出される粒子の数を減少させる。

【0058】

前記注射装置の有利な実施形態によれば、以下の事項は独立して又は組み合わせて考慮することができる。

20

【0059】

- 光遮蔽法により測定した場合、医療用注射装置に入れられた溶液中の放出粒子レベルは、溶液と接触する外筒表面の $\text{mm}^2$ 当たり2.11粒子未満であり；

- マイクロ流イメージング法により測定した場合、医療用注射装置に入れられた溶液中の放出粒子レベルは、溶液と接触する外筒表面の $\text{mm}^2$ 当たり10.56粒子未満であり；

- 医療用注射装置内に入れられた前記溶液はリン酸緩衝化生理食塩水および濾過したTween80の混合物を含む；

- 栓は、シリコンオイルでコーティングされている；

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、90~400nmの厚さを含み、

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、外筒内の栓を移動させるための滑り力を増加させる；

30

- 外筒内の栓を移動させるための滑り力は1~8Nの間であり、より好ましくは、該滑り力は1.5~6Nの間である；

- 外筒はガラス製である；

- シリコンオイルは、ポリジメチルシロキサン(PDMS)を含み、

- シリコン油は $9 \times 10^{-4} \text{m}^2 / \text{s} \sim 1.2 \times 10^{-3} \text{m}^2 / \text{s}$  (900~1200センチストークス)の動粘度を含み；

- 医療用注射装置は、1mLの内部容積と6.35mmの直径を有するシリンジである；

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、0.1~0.4mgの間の重量であり、

- 注射装置には、医薬組成物の長期保存を可能にする医薬組成物中の粒子のレベルに関する薬局方基準に適合した医薬組成物が充填されている；

40

- 注射装置は外筒内にバイオテクノロジー薬を含み；

- 注射装置は、外筒内にタンパク質、ペプチド、ワクチン、DNA、又はRNAの一つ又は複数を含み；

- コーティングの表面に存在する粒子及び/又は医療用注射装置に入れられた医薬組成物に放出される粒子は、約0.1 $\mu\text{m}$ と100 $\mu\text{m}$ との間の範囲のサイズを有する。

【0060】

本発明のさらなる目的は、医療用注射装置を取り扱う方法であって、当該注射装置はコーティングされた内面を有する外筒を備え、外筒と滑り嵌合する栓、および、

(1) シリコンオイルの層を有する外筒の内面をコーティングすることと、

50

(2) シリコンオイル層をプラズマ処理に曝し、プラズマ処理していないシリコンオイルで外筒をコーティングした注射装置と比較して、それにより、医薬組成物が外筒の内面に接触しているとき、コーティングの表面に存在する粒子の数を減少させ、あるいは医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出される粒子の数を減少させること、を含んでいる。

【0061】

本発明のさらなる目的は、コーティングの表面に存在する粒子又は医療用注射装置の中に入った医薬組成物中に放出される粒子の数を減少させる方法であって、当該注射装置はコーティングされた内面を有する外筒、外筒に滑り嵌合する栓、外筒の内面と接触している医薬組成物、該方法は、当該注射装置内に医薬組成物を配置する前に、次のようにコーティングを調製することを含んでいる。

10

(1) シリコンオイルの層を有する外筒の内面をコーティングすることと、

(2) シリコンオイル層をプラズマ処理に曝し、プラズマ処理していないシリコンオイルで外筒をコーティングした注射装置と比較して、それにより、コーティングの内表面に存在する粒子の数を減少させ、あるいは医療用注射装置に入れられた医薬組成物中に放出される粒子の数を減少させること。

【0062】

これらの方法のいずれかの実施形態によれば、以下の事項は単独で又は組み合わせて考えることができる：

- 栓がシリコンオイルでコーティングされ、シリコンオイルでコーティングされた該栓は、プラズマ処理に曝露され；

20

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、90~400nmの厚さを含み；

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、外筒内の栓を移動させるための滑り力を増加させる；

- 外筒内の栓を移動するための滑り力は1~8Nの間にあり、好ましくは、滑り力は1.5~6Nの間であることを特徴とする。

【0063】

- 外筒はガラス製である；

- シリコンオイルは、ポリジメチルシロキサン (PDMS) を含む；

- シリコンオイルは  $9 \times 10^{-4} \text{m}^2 / \text{s} \sim 1.2 \times 10^{-3} \text{m}^2 / \text{s}$  (900~1200センチストークス) の動粘度を含み；

30

- 予め充填された医療用注射装置は、1mLの内部容積と6.35mmの直径を有するシリンジである；

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、0.1~0.4mgの間の重量であり；

- 注射装置には、医薬組成物の長期保存を可能にする医薬組成物中の粒子のレベルに関する薬局方基準に適合した医薬組成物が充填されている；

- 注射装置内の成分は、バイオテクノロジー薬である。

【0064】

- 注射装置内の成分は、タンパク質、ペプチド、ワクチン、DNA、又はRNAの一つ又は複数を含み；

40

- プラズマ処理したシリコンオイルコーティングは、架橋されたシリコンを含み；

- 外筒の内面の表面の少なくとも90%がシリコンオイルでコーティングされ；

- プラズマは、高周波によって生成され；

- プラズマ処理は、酸素とアルゴンの混合物の下で行う酸化プラズマ (an oxidative plasma) 処理を含み；

- 光遮蔽法により測定した場合、医療用注射装置に入れられた溶液中の放出粒子レベルは、溶液と接触する外筒表面の $\text{mm}^2$ 当たり2.11粒子未満であり；

- マイクロ流イメージング法により測定した場合、医療用注射装置に入れられた溶液中の放出粒子レベルは、溶液と接触する外筒表面の $\text{mm}^2$ 当たり10.56粒子未満であり；

- 好ましくは、医療用注射装置内に入れられた前記溶液はリン酸緩衝化生理食塩水およ

50

び濾過したTween80の混合物を含む；

- コーティングの表面に存在する粒子及び / 又は医療用注射装置に入れられた医薬組成物に放出される粒子は、約0.1 μmと100 μmとの間の範囲のサイズを有する。

【図面の簡単な説明】

【0065】

本発明の他の特徴および利点は、添付図面を参照しながら、後述する詳細な説明から明らかになるであろう。

【図1】図1は、本発明に係る医療用注射装置の概略断面図である。

【図2A】図2Aは、光遮蔽法測定の模式図である（また、Hach Lange社製の機器のブランドにちなんで名付けられ「HIAC」測定と呼ぶ。）。 10

【図2B】図2Bは、光遮蔽法測定の模式図である（また、Hach Lange社製の機器のブランドにちなんで名付けられ「HIAC」測定と呼ぶ。）。 10

【図3A】図3Aは、マイクロ流イメージング「MFI」法の測定の模式図である。

【図3B】図3Bは、マイクロ流イメージング「MFI」法の測定の模式図である。

【図4】図4は、HIACによって測定される、プラズマ処理の継続時間の関数でコーティングにおける粒子の減少を示す。

【図5】図5は、MFIで測定した、プラズマ処理の継続時間の関数における塗布時の粒子の減少を示す。

【図6】図6は、保管1ヶ月後の栓の滑り力の評価を示す。

【発明を実施するための形態】 20

【0066】

図1を参照すると、注射装置は、外筒2などの容器、および外筒2内に滑り嵌合する栓3を備える。

【0067】

注射装置の容器2は、ガラス又は医療用途に適した任意の種類プラスチックで作成できる。

【0068】

栓3は、任意のエラストマー材料、例えばゴム、ブチルゴム、シリコンゴムからなることもできる。

【0069】 30

容器2及び / 又は栓3は、任意の適切なコーティング、例えば、親水性、疎水性コーティング、ならびにフッ素化コーティングで積層してもよい。

【0070】

栓3は、例えば、シリンジ又は噴射ポンプのプランジャロッドに接続されるように適合されてもよい。

【0071】

そのためには、任意の適切な連結手段、例えば、ねじ部31などを含む。

【0072】

栓3と対向する外筒2の端部20は、針4、キャップ又はカテーテル、或いは固定針 (staked-needle) に接続されるように適合される。 40

【0073】

外筒2の内壁21は、プラズマ処理されたシリコン層である潤滑剤層5で被覆されている。

【0074】

本発明の一実施形態に係る被膜5の形成は、好ましくは、第一段階で、シリコンオイルで外筒の内壁を被覆することを含む。

【0075】

本発明の好ましい実施形態によれば、潤滑剤層は、外筒2の内壁に噴霧される。

【0076】

そのために、1又は数個のノズルを備えた装置を、外筒2内に導入して、外筒の内壁に均 50

ーにシリコン層を堆積するように、外筒に沿って移動させる。

【0077】

第二段階において、当該方法は、シリコンオイル層にプラズマ処理の露光を含む。

【0078】

そのために、潤滑処理された容器はプラズマ反応器内に配置され、プラズマが反応器内で生成される。

【0079】

数々のプラズマプロセスは、プラズマ処理を実現することが可能である。

【0080】

しかしながら、好ましい実施形態では、プラズマ処理は、例えば、酸素15%~30%とアルゴン30%~70%、好ましくは25%の酸素と75%のアルゴンの、酸素とアルゴンの混合物の下で実現される酸化プラズマ(an oxidative plasma)であろう。

10

【0081】

プラズマは、50~300 W、好ましくは150~220 Wの範囲の電力の無線周波数(すなわち、10~20 MHzの周波数、好ましくは11~14 MHz)において、絶対値で10~100 mTorrの真空下で製造することができる。

【0082】

コーティングの露光時間は典型的には、1秒と60秒の間、好ましくは10~40秒になるように選択される。

【0083】

20

このようなパラメータは、プラズマ反応器の幾何学的形状、注射装置の体積、プラズマ反応器内部の注射装置の配置、潤滑剤層の厚さ等、使用される機器だけでなく、処理の目的に応じた適切な処理が選択されるであろうことは、当業者には明らかであるべきである。

【0084】

プラズマ処理の結果として、コーティングのシリコンが架橋される。

【0085】

好ましい実施形態によれば、潤滑剤層5は、例えば、ポリジメチルシロキサン(PDMS)などのシリコン層である。

【0086】

30

シリコン層の動粘度は、好ましくは  $9 \times 10^{-4} \text{ m}^2 / \text{ s} \sim 1.2 \times 10^{-3} \text{ m}^2 / \text{ s}$  (900~1200センチストークス)の間に含まれ得る。

【0087】

より好ましくは、潤滑剤層は、 $1 \times 10^{-3} \text{ m}^2 / \text{ s}$  (1000センチストークス)のPDMSである。

【0088】

潤滑層は、そのように、外筒の内壁21の主要部を被覆するように塗布される。

【0089】

好ましくは、潤滑剤被膜5は、外筒2の内面の少なくとも90%を覆う。

【0090】

40

好ましくは、潤滑剤被膜5は、90nmと400nmの間に含まれる、さらに好ましくは約150nmの厚さを有する。

【0091】

本発明の有利な実施形態によれば、栓もさらに滑り力を低減するために同様に潤滑される。

【0092】

好ましい例では、ゴム栓は、West Pharmaceutical Servicesにより販売されているFlurotecRバリアでカバーされ、さらに、PDMS DC-360でシリコン処理されている。

【0093】

粒子が医薬組成物6および潤滑剤被膜5の相互作用によって誘導されるので、粒子の数と

50

コーティングの表面領域との間に直接的な関連が存在する：つまり、コーティングの表面が広くなればなるほど、粒子量が高くなる。

【0094】

本発明の実施態様の、コーティングによれば、溶液6中に存在する粒子のレベルは、HIA Cで測定した場合には潤滑性コーティング表面の $\text{mm}^2$ 当たりの粒子が2.11以下で、MFIにより測定した場合には潤滑性コーティング表面の $\text{mm}^2$ 当たりの粒子が10.56以下であることが示されている。

【0095】

図1の拡大図に示すように、充填済み医療用注射装置の寿命の間、コーティングに関連する肉眼で見えない粒子の存在は、本発明によって解決される3つの問題を提起することができる。

10

【0096】

最初の問題は、医薬組成物6に放出され、溶液中にこのように存在しているシリコーン粒子A（例えば液滴）から成る。

【0097】

第二の問題は、薬液6中に存在し、医薬組成物6とシリコーン粒子Aの相互作用によって形成された、凝集又は変性した薬剤（Bと呼ぶ）から成る。

【0098】

第三の問題は、外筒の壁に沿って栓の機械的な摩擦によって医薬組成物6に放出されたコーティング5からのシリコーン粒子（Cと呼ぶ）から成る。

20

【0099】

本発明の実施形態に係るプラズマ処理されたシリコーン層によって、コーティングの表面上に存在する粒子のレベルが有意に減少するが、それは、注射装置の寿命に亘って、医薬組成物中に放出される、又は医薬組成物と接触する、肉眼で見えない粒子のレベルが低減することを意味している。

【0100】

その結果、外筒の表面におけるタンパク質の吸着の危険性と同様に、シリコーン液滴で生成された吸着による溶液自体のタンパク質の凝集による危険性も、大幅に低減される。

【0101】

したがって、充填済み注射装置のコーティングが経時的に安定していることは、容器の表面に存在するコーティングとの潜在的な相互作用によって生じる薬剤の変性や凝集が生じない又はこれ以上生じないことを意味する。

30

【0102】

加えて、シリコーン粒子は、医薬組成物中にごく微量しか放出されないのので、それらはタンパク質凝集のモニタリングに有害なバックグラウンドノイズを発生しない。

【0103】

本発明の一実施形態に係る医療用容器内のコーティングはまた、良好な機械的特性を示している。

【0104】

例えば、温度の劇的な変化の下でも、（たとえば、輸送のための）強い動きの下でも、コーティングの剥離や崩壊は発生しない。

40

【0105】

コーティングは外筒に留まり、成分がそこから除去されることは無い。

【0106】

本発明の実施形態による更なる効果は、良好な滑り特性及び良好な機械的特性などの、上記の技術的効果が、例えば、12~24ヶ月、長期間の間安定して発揮されることにある。

【0107】

このことは、充填済み医療用容器が、充填された後、異なる条件や姿勢で保管され、長距離輸送した後、長期間保管後、そして最後に患者への医薬組成物を注射するために使用される場合には、特に重要である。

50

## 【0108】

本発明の実施形態の別の利点は、古典的な (classic) シリコンオイルはすでにそのような用途に認められ使用される化学成分のみで構成されているので、更なる化学種が医療用容器内に導入されないことにある。

## 【0109】

これは、予測できない副作用のリスクを減少させる。

## 【0110】

HIACで測定した場合、薬剤と接触している外筒の表面の粒子レベルが2.11個/mm<sup>2</sup>以下、そして、MFIで測定した場合、薬剤と接触している外筒の表面の粒子レベルが10.56個/mm<sup>2</sup>以下であれば、得られた医療用注射装置は、上記の要件、すなわち、ワクチンやバイオテクノロジー薬との高い適合性、良好な滑り性能、良好な機械的特性及び、長期間（例えば、12~24ヶ月）にわたってこれらの特性を維持するという要件、を満たす。

10

## 【0111】

プラズマ処理されていないシリコンオイルコーティングを含む類似の容器と比較して、プラズマ処理したシリコンを有する容器中に存在する粒子の量を比較に測定した場合には、上記の値は、それぞれ、少なくとも70%（MFIにより測定）の粒子の減少と、少なくとも90%（HIACにより測定）の粒子の減少に当たる。

## 【0112】

これらの測定のための実験プロトコールを以下に詳細に説明する。

## 【0113】

好ましい実施形態では、滑り力、すなわち、外筒2内で栓3を移動させるために必要な力は、プラズマ処理をしていないシリコンオイル潤滑剤を含む同様の容器と比較して、0.75から1.0Nに増加する。

20

## 【0114】

滑り力を増加させることは、通常、当業者は強く避けるが、本出願人は、この増加を、医療用注射装置の期待される特性の、粒子レベルの劇的な減少で、補完させることができた。

## 【0115】

結果として、本発明の一実施形態に係る医療用注射装置は、有利な事には、充填済み注射装置、すなわち、販売又はエンドユーザに配達される前に医薬組成物で充填される注射装置、として使用することができる。

30

## 【0116】

医薬組成物は、治療又は診断目的で、製薬業界で製造され患者に配達される任意の流体を意味する。

## 【0117】

特に、本発明に係る医療用注射装置に充填する医薬組成物は、例えば、ワクチン、免疫グロブリン又は任意の他のバイオテクノロジーの薬剤などのタンパク質を含有する薬剤であっても良い。

## 【0118】

例えば、医療用注射装置は充填済みシリンジである。

40

## 【0119】

粒子レベル測定方法

外筒の表面上に存在する粒子のレベルを測定するために、注射装置は、溶液で満たされ、前記溶液中に放出された粒子のレベルが測定される。

## 【0120】

使用される溶液は、リン酸緩衝生理食塩水10g / L及びTween 80 2.13 mg / Lの混合物を、0.22ミクロンStericup (TM) フィルターで濾過したものが用いられる。

## 【0121】

次いで、溶液をシリンジに入れる前に2時間貯蔵される。

## 【0122】

50

シリンジが充填されると、それらは48時間の間攪拌され、粒子の測定が実現される。

【0123】

検出および定量すべき粒子のサイズに応じて、さまざまな方法及び機器が使用される。

【0124】

本発明の実施形態によれば、潤滑された医療用注射装置で定量化された粒子は、1  $\mu\text{m}$  から100  $\mu\text{m}$ の間サイズ、好ましくは1  $\mu\text{m}$ と10  $\mu\text{m}$ の間である。

【0125】

100  $\mu\text{m}$ を超える粒子は「可視粒子」と呼ばれているのに対して、1から100  $\mu\text{m}$ までの範囲のサイズでは、粒子は「肉眼では見えない粒子」と呼ばれる。

【0126】

そのような粒子サイズにとって、最適な計数方法は光学技術に基づいている：第一の方法は、光オブスキュレーション (LO) であり、第二の方法は、マイクロ流イメージング (MFI) であって、両者は以下に詳細に記載されている。

【0127】

#### 光遮蔽

光遮蔽は、通常、非経口溶液中に存在する肉眼では見えない粒子を検出および測定するために使用される。

【0128】

図2Bに示されるように、粒子Pは、矢印の方向に測定ゾーンMZを通過するとき、粒子は (例えば波長680nmのレーザダイオード等の光源Lによって生成された) 光ビームを遮る (影S) ので、その検出器Dでの信号の強さの変化をもたらす。

【0129】

この信号変化は、既知のサイズのポリスチレン球を使用して作成された検量線 (キャリブレーションカーブ) に基づいて、粒子の球相当直径と同等であるとされる。

【0130】

この技術に基づく装置は、例えば、ハックランゲ (Hach Lange) のHIACブランドで販売されている。

【0131】

このような光遮蔽装置の利点は、それが、自動化された高速で、使用が容易である。

【0132】

このような装置で測定される粒子サイズの範囲は、典型的には2 ~ 400  $\mu\text{m}$ の間に含まれる。

【0133】

良好な精度を提供するために、装置は、容器を一つずつ分析することを許可しないことを意味し、(単一の1mlシリンジの容積よりも大きい3 ml以上の) かなりの容量の溶液で使用しなければならない。

【0134】

したがって、図2Aに示すように、いくつかのデバイス1 (1個のみがここで示されている) は、中間くらいの容器10 (例えば、ビーカー) に排出されなければならない、そして、前記中間容器10が光遮蔽装置によって分析される。

【0135】

粒子レベル測定を実行するために使用される流体は、WFI (注射用水) である。

【0136】

手順 (プロトコル) は以下の通りである。

【0137】

HIAC装置は、まずWFIとイソプロパノールアルコールの混合物 (50/50の割合) で、次にWFIだけで、洗浄する。

【0138】

すべてのガラス容器 (検査しなければならない容器の内容物を排出するための中間容器) も同様に、10  $\mu\text{m}$ のサイズを有する粒子の数が1粒子 / ml未満であるように、WFIで洗

10

20

30

40

50

浄する。

【0139】

セルプローブとガラス容器の清浄度をチェックするために、それぞれの検査実行の間、WFIでの空白（ブランク）が起動される。

【0140】

その後、薬局方規範が、容器からフラッシュのWFIで実施される。

【0141】

これは、中間容器10内に、容器のノズルを介してWFIを吐出するために、栓が遠位方向に向かって移動することを意味する。

【0142】

通常、プログラムは、最初の検査実行で3mlを捨て、気泡を回避するためにさらに3 mlを捨て、4回の検査実行からなる。

【0143】

1mlの注射装置の場合、必要な分析容積を得るため、15個の注射装置から一般的な受け入れ容器（レシピエント）10に排出される。

【0144】

#### マイクロ流イメージング

MFIは、流動する流れ中に浮遊した粒子の画像を取り込むことによって動作するフロー顕微鏡技術である。

【0145】

異なる倍率設定値は、所望のサイズ範囲及び画質に合わせて利用可能である。

【0146】

画像は、数、大きさ、透明性、形状パラメータを含む粒子のデータベースを構築するために使用される。

【0147】

上記データベースは、任意の測定されたパラメータを使用して、粒子サイズ分布を生成、サブ集団を単離、するための情報を得ることができる。

【0148】

適切な機器は、例えばBrightwell Technologies社から販売されている（例えば：MFI D PA4200）。

【0149】

溶液は、容器の噴射口からポンプおよびフローセルを通過する。

【0150】

図3Bに示されるように、カメラCは、既知のフレームレートを有するフローセルFCの小ゾーンMZの複数の画像を取得する。

【0151】

各画像に、校正された背景を持つ画素のコントラストの差は、粒子Pがあることを意味する。

【0152】

粒子は、次いでデジタル画像化される。

【0153】

（サイズ、形状等）補足特性は、このように与えられる。

【0154】

粒子の画像化によって、この装置の利点は、気泡とシリコンオイル液滴との両者の差を明確にできることである。

【0155】

測定した粒子サイズ範囲は、典型的には1~100  $\mu\text{m}$ である。

【0156】

手順（プロトコル）は以下の通りである。

【0157】

10

20

30

40

50

まず、測定が正確であることを保証するため、フローセルが清廉であることがチェックされる。

【0158】

次いで、フローセルとチューブの清浄度を、WFI（粒子数が100個/mLのより下でなければならない。）を用いた空白（ブランク）によって制御される。

【0159】

（例えば、5又は10 μmの大きさと3000粒子/mlの濃度の）認定ピーズによる実行が行われてもよい。

【0160】

測定プログラムは、通常、0.2mlの洗浄で分けられた0.5mlの検査実行で構成されています。 10

【0161】

この場合、光遮蔽のために使用した分析手順（プロトコル）とは異なり、複数のシリンジが共通の受け入れ容器（レシピエント）に排出されることはない。

【0162】

代わりに、図3Aに示されるように、分析する各シリンジの栓3が除去され、溶液0.5mlをシリンジ2から機器にピペットで移される。

【0163】

すすぎ工程は、各シリンジの分析の間で行われる。

【0164】

粒子をカウントするための選択された方法に応じて、測定された粒子レベルは、有意に異なる可能性がある。 20

【0165】

本発明の実施例によれば、前述のHIACにより測定される粒子レベルは、外筒と溶液との間の接触面で、2.11個未満/mm<sup>2</sup>であるのに対して、前述したMFIによる測定によると、外筒と溶液との間の接触面で、10.56個未満/mm<sup>2</sup>であることを示す。

【0166】

#### 滑り特性の測定

滑り力を評価するために、Daikyo Flurotec (R) 栓によって閉じられた1mlの長いガラスシリンジは、容器内の栓の滑りを誘導するために、牽引圧縮ベンチ (Lloyd LRX Plus) に接続される前に、WFIで満たされている。 30

【0167】

そして、この間のコーティングの振る舞いを評価するために、滑り力の測定は、シリンジ表面上にコーティングを形成した直後を意味する「T0」時点、及び40 で相対湿度75%の下で1ヶ月後を意味する「T1」時点で、0.25mgのシリコンでコーティングされプラズマ処理されたシリンジ上で、滑り力の測定が行われる。

【0168】

並行して、視覚的なチェックが、剥離又は崩壊（ブレイクアップ）が1ヶ月の期間中に発生していないことを確認するために行われる。

【0169】

そのような実験の結果は、プラズマ処理直後の滑り力は3.9 N と6.6 Nの間であって、一方、1ヶ月後のT1では、滑り力が3.4と6.6 Nの間であることが、図6で見ることができる。 40

【0170】

したがって、プラズマ処理されたコーティングは、滑り測定値が1N と8Nの間の許容範囲内を保っていることから、経時的に劣化していないと結論することができる。

【0171】

#### 実験データ

以下に、1mlの長いガラスのシリンジからなる医療用容器で得られた実験データを示す

【0172】

そのようなシリンジは、外筒は6.35mmの内径を有する。

【0173】

栓は、Flurotec (R) バリアを施し、さらに、PDMS DC-360でシリコン処理したゴム栓である。

【0174】

厚さ90～400nm、平均150nmの厚さを有するシリコン層を得るため、0.1から0.4mgのシリコンオイルがスプレー装置によって外筒内に噴霧されている。

【0175】

使用されるシリコンオイルは、1000-ctsk DC-360 PDMSであった。

10

【0176】

次いで、酸素とアルゴンの混合物で高周波によるプラズマ処理は、50～300 Wの電力で、絶対値10～100 mTorrの真空下の範囲で行われた。

【0177】

粒子レベルは、上述の実験プロトコールに従って、HIAC光遮蔽法とMFI法の両方によって測定される。

【0178】

第一の測定法では、粒子レベルは、1500未満の粒子/mLであった。

【0179】

図4は、HIACによって測定され、プラズマ処理の継続時間の関数としてのコーティング上の粒子レベルの低下を示している。

20

【0180】

曲線(b)は0.40ミリグラムのシリコンの重量に相当し、曲線(a)は、0.25mgのシリコンの重量に相当する。

【0181】

シリコンの重量が大きいほど、より長いプラズマ処理を同一の粒子レベルに到達するために適用しなければならない。

【0182】

第二の測定法では、粒子レベルは、7500未満の粒子/mlであり、さらに、4800未満の粒子/mLであった。

30

【0183】

図5は、MFIで測定したプラズマ処理の継続時間の関数におけるコーティング上の粒子の減少を示す。

【0184】

箱ひげ図(b)は0.40mgのシリコンコーティングの注射装置に対応し、一方、箱ひげ図(a)は、0.15mgのシリコンコーティングの注射装置に相当する。

【0185】

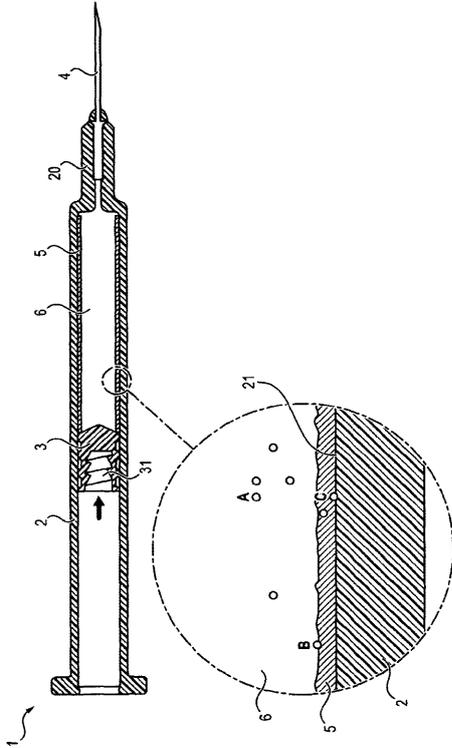
薬学的組成物と接触する外筒の表面は約710 mm<sup>2</sup>であるので、粒子レベルは、コーティングしたmm<sup>2</sup>当たり2.11粒子未満、そして、コーティングしたmm<sup>2</sup>当たり10.56粒子未満、にそれぞれ、相当している。

40

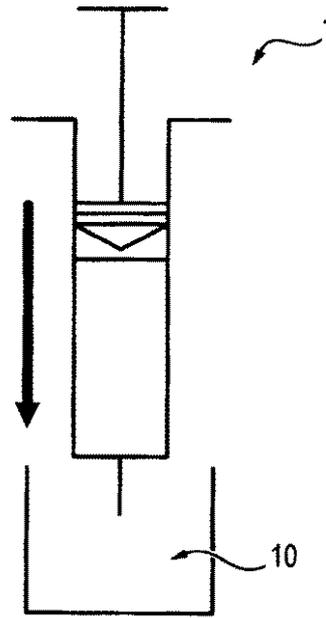
【0186】

本発明の特定の実施形態を図面を参照して説明されるが、当業者は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、そのような実施形態に対する修正及び変更を行うことができる。したがって、上記の詳細な説明は、限定ではなく例示することを意図している。本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義され、特許請求の範囲と均等の意味および範囲内に入る本発明の全ての変更は、その範囲内に包含されるべきである。

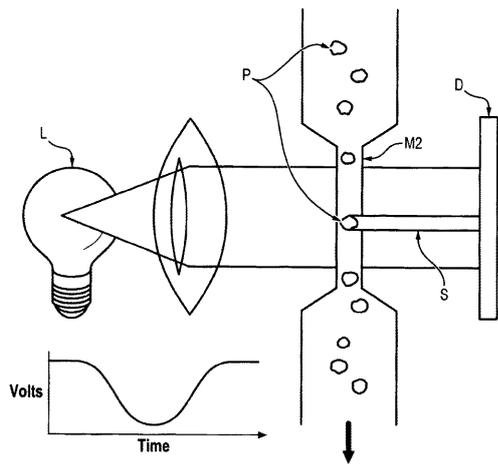
【 図 1 】



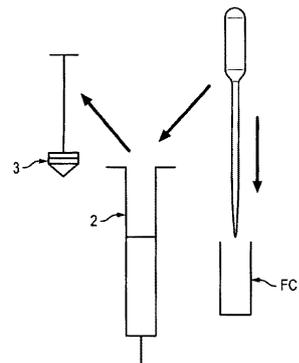
【 図 2 A 】



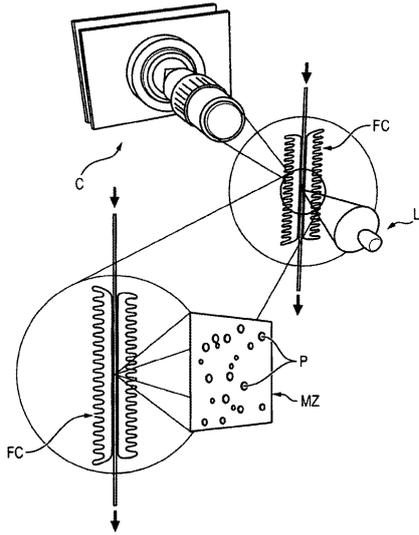
【 図 2 B 】



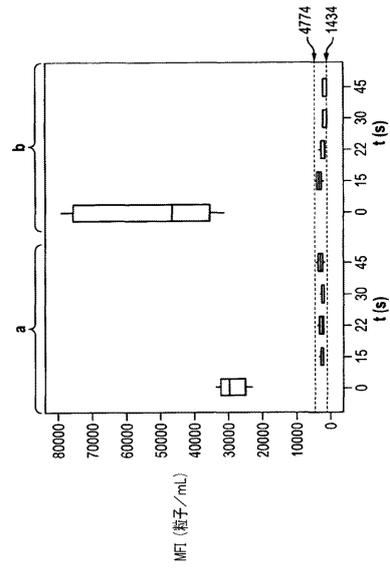
【 図 3 A 】



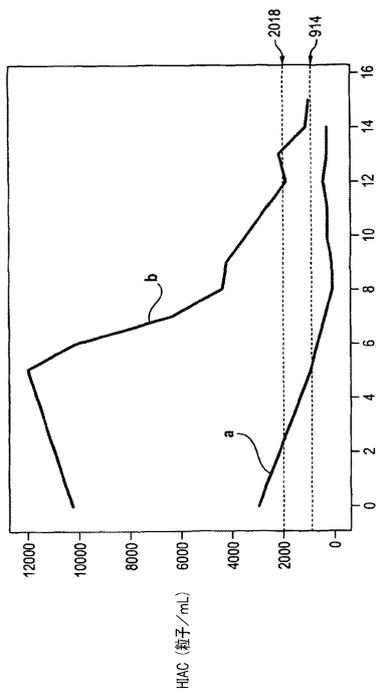
【 図 3 B 】



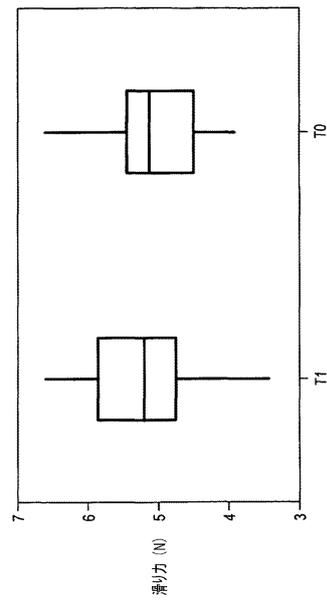
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



## フロントページの続き

- (72)発明者 セバスチアン ジュフロワ  
フランス エフ - 3 8 0 0 0 グルノーブル リュ ビザネ 3 8
- (72)発明者 セドリック フーシェ  
フランス エフ - 3 8 0 0 0 グルノーブル リュ ティエール 1 0
- (72)発明者 イヴ アンフル  
フランス エフ - 3 8 7 6 0 ヴァルス アンバックス ミウネール 1

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 特表2002-505177(JP, A)  
米国特許出願公開第2001/0004466(US, A1)  
特開2000-15661(JP, A)  
国際公開第2009/030975(WO, A1)  
国際公開第2010/034004(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |         |           |
|---------|-----------|
| A 6 1 M | 5 / 3 1 5 |
| A 6 1 L | 3 1 / 0 0 |