

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4038019号
(P4038019)

(45) 発行日 平成20年1月23日(2008.1.23)

(24) 登録日 平成19年11月9日(2007.11.9)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 N 1/30 (2006.01) A 6 1 N 1/30

請求項の数 1 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2000-538749 (P2000-538749)	(73) 特許権者	598158657
(86) (22) 出願日	平成10年12月14日(1998.12.14)		アルザ・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2002-508229 (P2002-508229A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9403
(43) 公表日	平成14年3月19日(2002.3.19)		9-7210, マウンテン・ビュー, チャ
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/026612		ールストン・ロード 1900
(87) 国際公開番号	W01999/030774	(74) 代理人	100101454
(87) 国際公開日	平成11年6月24日(1999.6.24)		弁理士 山田 卓二
審査請求日	平成17年12月1日(2005.12.1)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/068,047		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成9年12月18日(1997.12.18)	(72) 発明者	ジェイ・リチャード・ジョリー
(33) 優先権主張国	米国(US)		アメリカ合衆国55127ミネソタ州ノー
前置審査			ス・オークス、ブラック・オーク・ロード
			6番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気式搬送装置用の複層式流量制御膜体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

体表面を介して治療媒体を搬送する電気式搬送装置において、
 電源と、
 投与電極と、前記治療媒体を収容した投与貯留部と、第1および第2の多孔質膜体を有する投与膜体構造とを備えた投与電極部と、
 対抗電極と、対抗貯留部と、対抗膜体構造とを備えた対抗電極部と、
 前記電源から前記投与電極および対抗電極への電力の供給を制御する制御部とを有し、
 前記投与膜体構造は、投与貯留部と体表面の間に配置され、
 第1の膜体は、第2の膜体より大きい多孔度を有し、第2の膜体の閉塞を防止し、投与電極部を介した治療媒体の搬送速度を維持することを特徴とする電気式搬送装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は薬剤や治療剤を投与する電気式搬送装置に係わり、とりわけ該電気式搬送装置に用いられる流量制御用の膜体に関する。

【0002】

(背景技術)

電気式搬送装置や経皮的張り部材は、健康産業が直面する多数の要望を満たすことのできる投薬システムである。例えば、投与率を抑制したり増加させたりして、薬剤や投与媒体

10

20

の変質劣化を防いで、感染の危険を低減する試みがなされてきている。しかしながら、この試みは薬剤や治療剤の分子が大きくなるにつれて、達成し難くなってきた。このような薬剤や関連媒体に、ペプチド、ポリペプチドや蛋白質がある。

【 0 0 0 3 】

一般に、電気搬送式装置は、少なくとも二つの電極と電源とからなっている。各電極は、生体の皮膚の一部、爪の一部、粘膜の一部、あるいはその他の生体表面膜部と電氣的且つ物理的に接触するようになっている。両電極のうち一方は、能動的電極あるいは投与電極と称し、他方は対向電極あるいは対抗電極と称する。投与電極は、搬送用の薬剤や治療媒体を含んだ投与貯留部を備えている。この構成のもとで、両電極により患者の体表面を介して電気回路が閉鎖される。

10

【 0 0 0 4 】

この薬剤や治療媒体は、電荷を持った分子かイオンであり、電流を供給すると体表面を介して搬送されるようになっている。薬剤や治療媒体が帯びる電荷により、投与電極が負極になるか正極になるかが決まる。例えば、薬剤が正の電荷を帯びた場合には、供与電極は正極になり、対抗電極が負極を形成する。また、薬剤が負の電荷を帯びた場合には、供与電極は負極になり、対抗電極が正極を形成する。

【 0 0 0 5 】

一方、貯留部は、袋状、腔部状、多孔質の海綿状あるいはパッド状をなし、予成形ゲル、または重合複合体を構成している。投与貯留部は、対応する投与電極と電氣的に接続されている。半透性の膜体は、薬剤の搬送量を制御するために所定数の細孔を備えているのが好適する。

20

【 0 0 0 6 】

従来の電気式搬送装置のうちには、薬剤の搬送量を制御するために半透性の膜体を備えたものもある。この半透性の膜体は、供与貯留部と体表面との間に配置され、投与貯留部および体表面に対して電氣的且つイオン伝達可能状態に設けられている。膜体は、対抗貯留部にも用いられ、薬剤や治療媒体の受動的搬送量を制御する。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、この半透性の膜体には、薬剤や治療媒体の受動的搬送量を一層正確で且つ高精度で制御することが求められる場合がある。従来の半透性の膜体の不利な点は、透孔の大きさ（直径が約 0.09 ミクロン）が小さすぎ、透孔の密度（単位平方センチメートル当たり約 4×10^5 個あるいは単位体積当たり 0.003 %）が低く、受動的な搬送を防ぐが、積層したり、組付けた後に十分な電流量を確保できないことである。また、従来のものは、操作時に皮膚上や薬剤貯留部からの油成分あるいは汚染因子により膜体が傷つけられたり、汚損をうける虞れのある点でも不利である。この汚染は、膜体の透孔の閉塞により目詰まりを起こし、薬剤の搬送量に影響を与えることがある。例えば、膜体が流路抵抗を失なうと、薬剤は高いレベルで体表面に受動搬送される可能性がある。また、膜体が過剰な流路抵抗を有する場合には、薬剤の搬送を妨げ、その効能を低下させ、電源が無益に消尽される。薬剤搬送量に対するの制御手段を持たないことは、薬剤がオピオイドといった無痛剤の場合には極めて不利な点となる。

30

【 0 0 0 8 】

膜体が体表面に接触すると、膜体の透孔も悪影響を受けることがある。皮膚上の油脂成分、塵埃粒子、その他の汚染因子が半透性の膜体に運ばれて、その透孔を詰まらせるからである。投与貯留部および / あるいは対抗貯留部内の疎水性成分も膜体の透孔を詰まらせたり、あるいは閉塞を起こすことがある。このようにな半透性の膜体に対する損傷により、薬剤搬送量に対する精度、正確性および制御の低下を招来する。

40

【 0 0 0 9 】

さらに、従来の半透性の膜体の膜体構造には、膜体を投与貯留部および / あるいは対抗貯留部に取り付けた時に、膜体の透孔の寸法が変わってしまう不利な点もある。このような半透性の膜体は、圧力および / あるいは熱を加えて接着剤および / あるいは積層により取り付けられるため、膜体の透孔が閉塞されたり変形したりする可能性がある。このような

50

事態になると、薬剤や関連媒体の受動的および／あるいはイオン浸透療法的上の搬送量が悪影響を受ける。

【 0 0 1 0 】

(発明の概要)

本発明が従来に比較して有利な点は、とりわけ半透性の膜体構造を採用していることにある。本発明に係る膜体は、電気式搬送装置のみに適用するものであり、貯留部の疎水性成分や皮膚上の油脂成分や他の汚染因子からの影響力が略無関係となる。本発明は、膜体を貯留部に取り付ける方法にも係り、圧力や熱を加えて接着剤や積層により取り付ける上で生じる問題を招来することなく膜体を貯留部に取り付けられる。

【 0 0 1 1 】

本発明のもう一つの利点は、望ましい実施例でも示すように、低多孔性膜体があるいは二つ以上（好ましくは二枚の）の高多孔性保護層に支持されていることである。さらに、この膜体構造では、従来の電気式搬送システムより早期に定常状態の薬剤搬送を得ることができる。例えば、この膜体構造では、類似の厚みと構造性を備えた単一の低多孔性層に比較して薬剤の搬送に対する抵抗が小さくなる。この結果、本発明では、薬剤の定常搬送量を達成するに必要な時間に影響を与えることなく構造上の一体性を高めることができる。

【 0 0 1 2 】

本発明の他の側面によれば、身体からの油脂成分、接着剤やその他の汚染因子および／または貯留部の疎水性成分により、流量制御膜体に生じる閉塞効果を低減する方法にも関する。このような閉塞効果は、電気式搬送装置における膜体の受動的搬送量に悪影響を与えたり、その受動的搬送量を悪化させたりする。

【 0 0 1 3 】

本発明のもう一つの側面は、投与貯留部と体表面との間に設けた流量制御膜体構造を備えた電気式搬送装置にある。この構造では、貯留部に隣接する低多孔性層およびこの低多孔性層と体表面との間に設けた高多孔性層を備える。また、本発明の他の側面では、高多孔性層を投与貯留部に隣接し、低多孔性層を高多孔性層と体表面との間に設けている。

【 0 0 1 4 】

また、本発明の他の側面によれば、低多孔性層が高多孔性層間に挟持されたところの、第2の高多孔性保護層を備えた電気式搬送装置を示す。この高多孔性膜体（一方あるいは双方）は、低多孔性膜体や流量制御膜体の多孔度に変形をもたらすことなく、積層により電気式搬送装置および／あるいは低多孔性膜に取り付けられてもよい。このようなものとして、膜体構造が投与貯留部に取り付けられた時には、透孔閉塞のかなりものは支障ないと容認できるようになる。この結果、低多孔性層の精度と正確さが大きくは失われることはない。かかる高多孔性層は、低多孔性層が透孔の閉塞やその他の損傷の原因となる身体の油脂成分や汚染粒子に晒されることから保護する。

【 0 0 1 5 】

また、本発明の高多孔性膜体は、薬剤の搬送量が治療剤の搬送量よりも大きくなるような多孔度であることが好ましい。望ましくは、この多孔度は10%より大きいか、あるいはこれと略同等であるか、もっと好ましくは、多孔度は20%より大きいか、あるいはこれと略同等であるのがよい。

【 0 0 1 6 】

本発明に係る低多孔性膜体および流量制御膜体は、薬剤の搬送量が治療剤の搬送量よりも小さくなる多孔度を有するのが好ましい。望ましくは、この多孔度は1%より少ないか、あるいはこれと略同等であるか、もっと好ましくは、多孔度は0.1%より少ないか、あるいはこれと略同等であるのがよい。

【 0 0 1 7 】

また、本発明の他の側面によれば、膜体構造を組付けるために高多孔性膜体および低多孔性膜体を形成する方法にも関する。例えば、膜体はリソグラフィを用いて薄膜を予成形の低多孔性基盤に蒸着してもよい。望ましくは、高多孔性膜体および低多孔性膜体は、予成

10

20

30

40

50

形の低多孔性基盤あるいは高多孔性基盤の主な対向面のいずれかにリソグラフィを用いて形成されるのがよい。この高多孔性膜体は、接着剤、あるいは加圧または加熱による密封接着シールを用いて低多孔性膜体に組付けてもよい。好ましくは、高多孔性膜体のうちその外周縁部だけを接着剤や積層により組付けるのがよい。また、低多孔性膜体を高多孔性膜体間にサンドイッチ状態に挟持して低多孔性膜体を損傷から保護するのが好ましい。

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明は、望ましい下記実施例および図面を参照して詳細に説明する。

本発明の一実施例においては、電気式搬送装置に適用した流量制御用の膜体構造に関する。この膜体構造は、電気式搬送装置に組み込まれるようになっており、薬剤および/または治療媒体の搬送量の精度および正確性を向上する。この精度および正確性の向上を図るために、膜体構造に高多孔性層および低多孔性層とを具備させる。実施例では、高多孔性層を投与貯留部と体表面に隣接する低多孔性層との間に設けている。

10

【0019】

組付けや操作前にあっては、高多孔性層は十分な多孔度になっており、透孔の閉塞が生じた際でも、この高多孔性層は低多孔性層よりも多孔度が高くなるようにしている。このような透孔の閉塞は、組付け時には接着剤や薄片により生じ、操作時には汚染因子を受けることにより発生する。この結果、薬剤および/または関連媒体の搬送量は、電気式搬送装置の組付けや操作時に高多孔性層に生じた損傷によっては殆ど影響を受けない。

【0020】

20

また、本発明の他の実施例では、流量制御用の膜体構造が設けられ、これは低多孔性層と体表面との間に設けられた高多孔性層を備えている。組付けや操作前では、高多孔性層は十分な多孔度になっており、電気式搬送装置の組付けや操作時に透孔に閉塞あるいは損傷が生じた際でも、高多孔性層は低多孔性層よりも多孔度が高くなるようにしている。この高多孔性層は、低多孔性層を損傷から保護する。例えば、高多孔性層は、体表面上の油脂成分や汚染粒子により損傷を受けることがある。この場合には、高多孔性層に閉塞が生じるか、透孔が詰まるか、あるいは透孔性が阻害される。このような損傷は、膜体を取付けたり、組付けたりする際にも生じることがある。

【0021】

また、本発明の他の好ましい実施例では、流量制御用の膜体構造は、低多孔性層と体表面との間に配設された第1の高多孔性層と、低多孔性層と投与貯留部との間に配設された第2の高多孔性層とを備えている。この結果、低多孔性層は、薬剤および/または関連媒体の貯留部内の組成成分や汚染因子、あるいは体表面上の油脂成分や汚染粒子から保護される。この低多孔性層は、組付け時の接着剤や薄片からも保護されるようになる。

30

【0022】

また、流量制御用の膜体構造は、低多孔性層を保護するために二個の高多孔性層を有することが望ましい。この構造によれば、薬剤および/または治療剤を正確な搬送率で高い精度と高い信頼度をもって搬送することができる。他の実施例のように、組付けや操作前にあっては、高多孔性層は十分な多孔性度となっており、電気式搬送装置の組付けや操作時に高多孔性層が閉塞あるいは損傷を受けた際でも、高多孔性層は低多孔性層よりも高い多孔度となるようにしている。

40

【0023】

本発明の望ましい実施例によれば、図1に示すように電気式搬送装置10は投与電極12および対抗電極14を備えている。これら投与電極12および対抗電極14は、投与貯留部16および対抗貯留部18に隣接する位置にそれぞれ設けられている。この投与貯留部16は、搬送用の薬剤や関連媒体を貯留し、対抗貯留部18は生体適応電解塩を収容している。この場合、薬剤および/または治療媒体は、投与電極12および対抗電極14から同時、あるいは交互に搬送するようにしてもよい。この際、流量制御用の膜体構造は、対抗電極14および対抗貯留部18との組合せにおいて使用する。

【0024】

50

ここで隔離体 20 は、投与電極 12 および投与貯留部 16 を対抗電極 14 および対抗貯留部（設置する否かは選択的）からそれぞれ隔離する。この隔離体 20 により、投与電極 12（または投与貯留部 16）と対抗電極 14（または対抗貯留部 18）との間でイオンあるいは電子が直接移動することが阻止される。この隔離体 20 は、電気式搬送装置 10 に対するショートをも防止する。この隔離体 20 は、イオンや水成分に対して十分な不浸透性材料から形成され、体表面 100、200、300 を介するイオン媒体の搬送を確保している。好ましくは、隔壁体 20 は、ポリイソブチレン、エチレンビニールアセテート、あるいは貯留部と十分に強い結合を形成する材料からなり、もって構造的な一体性を達成するようにしている。

【0025】

10

図 1 に示すように、電気式搬送装置 10 は、電氣的絶縁材料あるいは非電導性材料から形成された裏壁層 22 を備えている。電源 24 からは電極 12、14 に電流が供給される。この電源 24 は、電池あるいは直列接続された一連の電池群からなる。裏壁層 22 は、電気式搬送装置 10 に対して電氣的に絶縁するため電導性を無視できる材料から形成されているのが好ましい。かかる裏壁層 22 は、外部の湿気に起因する回路のショートを防止するとともに、電気式搬送装置 10 の周辺部品を支持する構造材となる。

【0026】

電極 12、14 は、金属のような電導性材料から構成されている。これらの電極 12、14 は、好ましくは箔体または遮蔽体から形成されてもよく、あるいは蒸着、塗装／被覆、カレンダーまたは薄膜蒸散といった化学的手段を用いて形成してもよく、あるいは属粉末をバインダー母体に埋設することにより形成してもよい。この金属の具体例を挙げれば、銀、亜鉛、塩化銀、アルミニウム、白金、ステンレススチール、金あるいはチタンがある。最も好ましい実施例では、正の電極は銀により形成し、負の電極は塩化銀により形成したものを備える。

20

【0027】

電極 12、14 は、重合体の母体に分散した電導性の充填物から構成してもよい。例えば、この電導性の充填物は、黒鉛の粉末、カーボン繊維または電極技術分野における従来の充填物であってもよい。また、重合体の母体は、従来の疎水性の重合体であるのが好ましい。これは、各貯留部に存する水溶液成分との反応あるいは相互作用を最小限に留めるためである。投与電極 12 および対抗電極 14 は、互いに非類似の金属、あるいは異なる半電池反応を有していてもよい。これらの電極 12、14 は、必要な電力の少なくとも一部は発生することもある。典型的なガルバーニ電池の電極は、銀と塩化銀との対立構造となっており、これの標準的な電気化学反応および各還元電位は従来より知られている。例えば、CRC 物理化学便覧の第 67 版第 D151～D158 ページ（1987 年発行）を参照されたい。これに記載された事項は、参考のため本文の一部として記載されている。

30

【0028】

電気式搬送装置 10 は、電源 24 に対向するように配された両極に接続された電子制御回路（図示せず）を備えている。この電源 24 は、出力が 3 ボルトのリチウム電池、あるいは薄膜形電池により構成するのが好ましい。接着層 28 は、外周辺部に設けるのが好ましいが、電気式搬送装置 10 を体表面に装着する。この電気式搬送装置 10 は、さらに剥離可能な裏地部（図示せず）を備えている。この裏地部は、電気式搬送装置 10 が体表面に装着されて作動されるまでは接着層 28 を保護している。投与貯留部 16 および対抗貯留部 18 は、イオン浸透治療法に適した組成成分を含有するか、あるいは吸着する能力を有してもよい。例えば、貯留部は、綿あるいはその他の天然または人工の吸着性織布あるいは吸着性物質から形成されたガーゼ、パッド、海綿体であってもよい。貯留部 16、18 は、親水性の重合体や水分も含んでいることが望ましい。もっと好ましくは、貯留部 16、18 は、構造的には重要なことであるが、一部は不溶性の親水性の重合体からなる固体の重合母体物質を備えているのがよい。

40

【0029】

搬送媒体を含む母体物質は、シラスティックといったように架橋構造体のものでもよいし

50

、母体成分として、例えばセルロース、織布、パッドまたは海綿体を用いて予成形し、これに薬剤溶液を吸着させたものでもよい。これに代わって、貯留部 16、18 は、水溶性あるいは水成分で膨潤可能な親水性の重合体といったゲル状の母体成分を有していてもよい。また、これに代わって、上記の重合体を適宜に配合したものを使用してもよい。かかる重合体は、直鎖構造あるいは架橋構造であってもよい。貯留部において重合体の占める全体量は、重量で約 2 % あるいは 50 % 程度であるのが好ましい。好適な親水性の重合体としては、本文で膜体層に関連して述べるものに含まれている。

【0030】

また、貯留部 16、18 は、構造的な剛性を高めるため疎水性の重合体を有していてもよい。この疎水性の重合体は、隔離体 20 あるいは他の隣接部品に対する貯留部 16、18 の積層を行い易くするために熱溶解性であるのが望ましい。疎水性の重合体は、一例として本文で膜体層に関連して述べるものに含まれる。重合体の母体は、薬剤媒体あるいは電解質（および他の組成成分）を不活性重合体に配合することにより形成された重合性母体構造からなる。投与貯留部 16 は、搬送用の薬剤媒体を含み、対抗貯留部 18 は、水溶性生体適合塩といった電解質を含む。貯留部の組成物は、重量で母体の約 25 ~ 90 % の範囲内にあるのが望ましい。疎水性重合体は、薬剤媒体の搬送を促すため透孔（あるいは微小細孔）を開放状態に維持する性質を有する重合体構造を含んでもよい。

【0031】

また、貯留部 16、18 は、染料、顔料、不活性充填物あるいはノおよび鉱物油や珪素といった流動学的物質（レオロジー）を含む事項に関して少なくとも一つを選択的に採用する組成物を含んでいてもよい。また、対抗貯留部 18 は、アルカリ金属塩（例えば、塩化ナトリウム）、ならびにアルカリ土類金属塩（例えば、塩化塩、硫化塩、硝酸塩、炭酸塩あるいは磷酸塩）、有機塩（例えば、アスコルビック塩、クエン酸塩、酢酸塩）、酸化還元物質に関する電解質（例えば、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、キノン、ヒドロキノン、 Ag^{1+} 、 $(\text{IO}_3)^{-1}$ ）やその他の生体適応塩や緩衝剤を含む事項に関して少なくとも一つを選択的に採用する組成物を含んでいてもよい。電解質の塩としては、塩化ナトリウムが生体適応性を向上させるのに好適する。

【0032】

低多孔性膜体 30 は、体表面 100 と投与貯留部 16 との間に位置している。高多孔性膜体 31 は、低多孔性膜体 30 と投与貯留部 16 との間に配置されている。低、高多孔性膜体 30、31 には、略均等に分布する透孔が全域にわたって厚み方向に沿って裏面から表面に貫通する状態に形成されている。電気式搬送装置 10 は、薬剤およびノあるいは治療媒体を体表面 100 を介して搬送するのに使用することができる。

【0033】

薬剤が接触部を介して搬送される表面積は約 1 ~ 200 cm^2 の範囲であってもよいが、その範囲は約 2 ~ 30 cm^2 の範囲であるのが好適する。この表面積の下限値は、所望の搬送率および利用可能な電源の強さにより制限される。これに対して、表面積の上限値は、適用できる体表面の広さ、身体の輪郭を理由とする連続使用の可能性や患者の装着し心地の如何によって制限を受ける。

【0034】

この電気式搬送装置 10 は、作動およびその停止を患者に許すようになっており、且つこれが可能な形状に形成された制御部（図示せず）を備えているのが好ましい。この制御部は、投薬療法に沿ってプログラムされてもよく、例えば生体の自然の周期あるいは 24 時間周期のリズムに合致するよう自動的に作動、その停止を繰り返すようにプログラムされてもよい。また、望ましくはマイクロプロセッサを用いて電流を時間の関数として制御し、パルス、サインカーブ、立ち上がりカーブ、立ち下がりカーブあるいはスパイクなどの電流波形を生ずるようにしてもよい。

【0035】

本発明の構造部品は、融成配合、溶剤鋳型あるいは押出し成形といった従来の製法により形成されてもよい。

10

20

30

40

50

【0036】

図2は、本発明の望ましいもう一つの実施例を示す。この実施例における電気式搬送装置10は、低多孔性膜体の流量制御膜体42と体表面200との間に設けた高多孔性膜体44を備えている。この高多孔性膜体44は、薬剤の搬送量が治療剤の搬送量よりも実質的に大きくなるように十分高い多孔度を有しているのが望ましい。この多孔度は、約10%よりも大きいか、あるいはそれに等しいのが好ましく、もっと好ましいのは、約20%よりも大きいか、あるいはそれに等しいのがよい。一方、低多孔性膜体の流量制御膜体42は、薬剤の搬送量が治療剤の搬送量に実質的に等しくなるように十分低い多孔度を有しているのが望ましい。この多孔度は、約1%よりも小さいか、あるいはそれに等しいのが好ましく、もっと好ましいのは、約0.1%よりも小さいか、あるいはそれに等しいのがよい。高多孔性膜体44は、流量制御膜体42を体表面上の油脂成分や汚染粒子から保護する。この高多孔性膜体44は、流量制御膜体構造40を体表面200に装着する際、流量制御膜体42をイオン伝達形接着剤からも保護する。

10

【0037】

図3は、本発明のさらに望ましいもう一つの実施例を示す。この実施例では二個の高多孔性層52、56を備えている。一方の高多孔性層52は、低多孔性層54と投与貯留部16あるいは対抗貯留部18との間に配置されている。他方の高多孔性層56は、低多孔性層54と体表面300との間に配置されている。高多孔性層56は、多孔度が約10%よりも大きいか、あるいはそれに等しいのが好ましく、もっと好ましいのは、約20%よりも大きいか、あるいはそれに等しいのがよい。この高多孔性層56は、低多孔性層54を閉塞あるいは損傷から保護する。こういった損傷は、体表面から運ばれる油脂成分や粒子あるいはその他の汚染因子に起因する。

20

【0038】

この高多孔性層56は、流量制御膜体構造50を体表面300に装着する際、低多孔性層54を高多孔性層56に塗布されることのあるイオン伝達形接着剤からも保護する。この結果、搬送量に影響を与える、透孔の目詰まりや閉塞、その他の損傷の危険性が大幅に低下するか、もしくは排除される。高多孔性層52は、低多孔性層54を投与貯留部16および/あるいは対抗貯留部18内の組成成分および/あるいは汚染因子から保護する。

【0039】

図4は、本発明のさらに望ましいもう一つの実施例を示す。この実施例では、流量制御膜体構造60は、外周辺部68を積層することにより電気式搬送装置10に取付けられるのが望ましい。この流量制御膜体構造60は、熱溶着および/あるいは圧力溶着により外周辺部68に沿って密封状態に固定された二つの高多孔性層62、66の間に配置された低多孔性層64を備えている。このため、低多孔性層64は高多孔性層62、66の間に固定されている。

30

【0040】

これら高多孔性層62、66は、透孔の寸法、寸法分布および間隔分布については好適なものを備えている。例えば、高多孔性層の透孔は十分な間隔をもって分布し、薬剤や媒体が実質的に不均等に搬送されるのを防いでいる。望ましくは、高多孔性層の透孔の寸法は、薬剤の搬送量が治療剤の搬送量を超えるように十分大きく設定されているのがよい。透孔の寸法分布は、治療剤の均等な搬送量を得るために十分狭くなっているが望ましい。

40

【0041】

また、本実施例の流量制御膜体も、透孔の寸法、寸法分布および間隔分布については好適なものを備えている。低多孔性層の透孔寸法は、治療剤の搬送を行うに十分大きいが、受動的搬送を防ぐために十分小さいのが好ましい。低多孔性層における透孔の寸法分布は、薬剤の不均等な搬送を防ぐために十分狭くなっているが望ましい。また、低多孔性層における透孔の間隔分布は、薬剤の実質的に不均等な搬送流量を防ぐために十分均一であるのが望ましい。

【0042】

望ましくは、低多孔性層における透孔の平均開口寸法は、最も広い場合で約1mm～搬送

50

薬剤や関連媒体の分子寸法程度である。透孔の形状は、平均半径を約 0.01 ミクロン～搬送薬剤や関連媒体の分子寸法とする筒状に形成されているのが望ましい。もっと望ましくは、平均半径は約 0.01 ミクロン～5 ミクロン、さらには望ましくは、約 0.01 ミクロン～200 ミクロンであるのがよい。高多孔性層における透孔の平均半径、あるいは透孔の最大幅平均開口寸法は、5 ミクロン以上であるのが望ましい。

【0043】

好ましくは、本発明に係る流量制御膜体構造は、多孔度、透孔分布、透孔の均一性、寸法、形状および大きさといった点から高い精度と正確性が得られるリソグラフィ（石版印刷術）を用いて形成するのがよい。低多孔性層を形成する好ましい一方法は、低多孔性基盤を抵抗性あるいはエネルギー感受性材料により被覆することである。高多孔性基盤は、高多孔性層を形成するのに用いてもよい。また、透孔はレーザー穿孔により形成してもよい。

10

【0044】

抵抗性材料は、適宜のエネルギー源に晒すことにより硬化する。膜体は、溶剤をエネルギー源からシールドされた非硬化状態の抵抗性材料に加えることにより基盤から取り外される。この溶剤処理工程は、化学的エッチングとも称される。予成形のマスク部材を用いて抵抗性材料の特定部分を遮蔽するようにしてもよい。

【0045】

このリソグラフィ技術の例としては、電子ビームリソグラフィ、X線リソグラフィおよびイオンビームリソグラフィが挙げられる。好ましくは、フォトリソグラフィを用いて本発明の低、高多孔性層を形成するようにするのがよい。本発明で使用するリソグラフィ技術は、カークオスマー（Kirk Othmer）著の「ポリマー科学および技術の百科事典」の第11巻（1988年度版）に記載された方法を含む。この方法は、関連部分で参考として本文の一部に記載されている。

20

【0046】

本発明に係る膜層は、抵抗性あるいはエネルギー感受性材料により形成されている。一例として、リソグラフィ技術を用いた場合には、陰陽像を形成するレジスト材料を使用するのが好ましい。この材料は、上述の「ポリマー科学および技術の百科事典」の第9巻（1987年度版）の第97ページ～139ページにかけて記載されている。この材料は、参考として本文の一部としている。

【0047】

このような材料の一例として、親水性および疎水性の重合体が挙げられる。この親水性および疎水性の重合体は下記のものを含む。

30

【0048】

すなわち、共重合ポリエステル（例えば、デラウェア州、ウイリミントン（Wilmington, DE）に所在するDuPont De Nemours & Co., 製のハイドレル（HYDRELTM）、ポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、ポリエチレン酸化物（例えば、ユニオンカーバイド社製のポリオックス（POLYOXTM）、アクロンのBFグッドリッチ社（BF Goodrich of Akron）のカーボポール（CARBOPOLTM）、OH、ポリエチレン酸化物あるいはポリエチレングリコールとポリアクリル酸との配合物（例えば、カーボポール（CARBOPOLTM）配合のポリオックス（POLYOXTM）、ポリアクリルアミド、クルセル（KLUCELTM）、架橋構造形デキストラン（例えば、スエーデンのウプサラのABに所在のファーマシア・ファインケミカル社製のセファデックス（SEPHADEX）、澱粉接合形アクリレート・アクリルアミドポリ共重合ナトリウム（例えば、アイオワ州ムスカチンに所在のグレイン・プロセッシング社（Grain Processing Corp. of Muscatine, Iowa）製のウォーターロック（WATERLOCKTM）、セルロース誘導体（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換形ヒドロキシプロピルセルロース、架橋形カルボキシルメチルセルロースナトリウム（例えば、ペンシルバニア州、フィラデルフィア所在のAc-Di-Sol社製）、ハイドロゲル（例えば、全国特許開発社（National Patent De

40

50

velopment Corp.) から入手可能なポリヒドロキシエチル メタクリレート)、天然ガム、キトサン、ペクチン、澱粉、ガーゴム、イナゴ豆ゴム、およびこれらの配合物や組合せ物、ならびにこれらの等価物。この他の材料で好適するものは、J. R. スコットおよび W. J. ロッフ (J. R. Scott & W. J. Roff) 著の「一般のポリマー便覧」の第 11 巻 (CRC プレスの 1971 年度版) に記載された方法を含む。この方法は、関連部分で参考として本部の一部に記載されている。

【0049】

本発明の低、高多孔性膜体を作製する際に使用する疎水性重合体の一例として下記の材料を含む。

【0050】

すなわち、ポリカーボネイト、ポリイソブチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリアルケン、ゴム、KRATONTM、ポリビニールアセテート、エチレンビニールアセテート共重合体、ポリアミド、ナイロン、ポリウレタン、塩化ポリビニール、n-ブタノール、1-メチルペンタノール、2-メチルペンタノール、3-メチルペンタノール、2-エチルブタノール、イソオクタノール、n-デカノールといったアルコールのアクリルまたはメタアクリル酸エステル、ならびにこれらの組合せである。さらに、上記材料は、アルコールのアクリルまたはメタアクリル酸エステルと、アクリル酸、メタアクリル酸、アクリルアミド、メタアクリルアミド、n-アルコキシメチルアクリルアミド、n-アルコキシメチルメタアクリルアミド、n-ターシャリイ-ブチルアクリルアミド、イタコン酸、アルキル群で 10 ~ 24 の炭素を有する n-鎖式アルキルマレイン酸、グリコールジアクリルレートあるいはこれらの混合物または組合せといった一つまたはそれ以上のエチレン形不飽和単量体と共重合したものも含む。

【0051】

なお、低多孔性膜体用の疎水性重合体あるいは親水性重合体、ならびに高多孔性膜体用の疎水性重合体あるいは親水性重合体は、それぞれ熱溶解性であるのが望ましい。

【0052】

さらに、上記の材料に加えて、流量制御用膜体および低多孔性膜体は、ポリカーボネイトまたはナイロンにより形成されることが好ましい。また、低多孔性膜体をポリカーボネイトにより形成した場合には、この低多孔性膜体の透孔の大きさは約 0.01 ~ 14 ミクロンで、透孔密度は 1 センチメートル当たり約 $6 \times 10^8 \sim 1 \times 10^5$ 個であるのが望ましい。また、低多孔性膜体をナイロンにより形成した場合には、この低多孔性膜体の透孔の大きさは約 0.22 ~ 5.0 ミクロンで、透孔密度は 1 センチメートル当たり約 $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-6}$ 個であるのが望ましく、もっと望ましいのは約 $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-4}$ 個であるのがよい。

【0053】

本実施例では、好ましくは二枚のポリカーボネイト製の高多孔性膜体の間に配置されたナイロン製の低多孔性膜体を含む三層の膜体構造を含むのがよい。この低多孔性膜体の透孔の大きさは約 1.0 ミクロンであり、高多孔性膜体の透孔の大きさは約 5.0 ミクロンである。これら低多孔性膜体および高多孔性膜体は、略同一の透孔密度、透孔の寸法分布および透孔の間隔分布を有している。ポリカーボネイト製の高多孔性膜体の外周辺部は、接着剤により密封されてもよい。この密封は、加熱および加圧により膜体の外周辺部を密封接着するのが好ましい。

【0054】

例えば、この低多孔性膜体は、ポリカーボネイト膜体にガンマ線を照射する従来技術により形成してもよい。このように放射線を照射された膜体は、ついで例えば、従来から行なわれているように、水酸化ナトリウムによる化学的エッチングにより処理される。

【0055】

本発明の電気式搬送装置は、治療薬および/あるいは薬剤を皮膚、粘膜あるいは爪といった患者の体表面に搬送するに用いられる。一連の操作条件に対して (例えば、透孔、使用電流、体表面の接触面積、分子の大きさ、流量率など)、貯留部に溜めた薬剤あるいは関

10

20

30

40

50

連媒体は、皮膚を介して搬送するに十分な治療量あるいは治療濃度に設定されている。

【0056】

ここで使用される媒体とは、当該技術において可能な範囲で最も広義に解釈するものとし、望ましく且つ一般的に恩恵的效果をもたらすもの薬剤を含む。例えば、薬剤とは全て治療的範疇に属する治療組成成分および治療分子に関し、限定する意味ではないが、下記のものを含む。

【0057】

すなわち、非感染剤（例えば、抗生物質および抗ウイルス剤）、無痛剤（例えば、フェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィンおよび無痛剤の組合せ）、麻酔剤、抗関節痛剤、抗喘息剤（例えば、テルブタリン）、抗引きつけ剤、抗鬱剤、抗糖尿剤、抗下痢剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗偏頭痛剤、酔止剤（例えば、スコポラミンおよびオンダンセトロン）、抗新生物、抗パーキンソン病剤、抗掻痒症剤、抗精神病剤、抗発熱剤、抗痙攣剤（胃腸および膀胱を含む）、抗コリン作動性剤、交感神経興奮剤、キサンチン誘導体およびこの誘導体、心臓血管系薬理組成物（ニフェディピンといったカルシウム拮抗剤）、ベータ拮抗剤（例えば、ドブタミンおよびリトドリン）、ベータ阻害剤、抗不整脈剤、抗高血圧剤（例えば、アテノロール）、ACE阻害剤（例えば、リシノプリル）、利尿剤、静脈拡張剤（全身、冠状、末梢および中枢）、中枢神経系昂揚剤、咳風邪治療薬、充血緩和剤、診断薬、ホルモン（例えば、副甲状腺ホルモン）、催眠剤、免疫抑制剤、筋弛緩剤、副交感神経抑制剤、副交感神経興奮剤、プロスタグランジン、蛋白質、ペプチド、精神昂揚剤、鎮痛および鎮静剤などである。

【0058】

もっと望ましくは、本発明に係る電気式搬送装置の搬送する薬剤および/もしくは媒体は下記のものを含む。

【0059】

すなわち、バクロフェン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブスピローネ、クロモリンナトリウム、ディルチアゼム、ドクサゾシン、ドロペリドール、エンカイナイド、フェンタニル、ヒドロコルチゾン、インドメタシン、ケトプロフェン、リドカイン、メトレキセイト、ミコナゾール、ミダゾラム、ニカルディフィン、ピロキサカム、プラゾシン、スコポラミン、スフェンタニル、テルブタリン、テストステロン、テトラカインおよびベラパミルがある。

【0060】

本実施例では、本発明に係る電気式搬送装置は、望ましくはペプチド、ポリペプチド、蛋白質およびその他の巨視的分子をも搬送する。このように大きな分子を有する場合には、その大きさのため従来では経皮的あるいは粘膜を介する輸送が困難とされていた。このような巨視的分子は、例えば300～40000ダルトンの分子量を有し、限定的な意味ではないが、下記のものを含む。

【0061】

LHRH、ブッセレリンやゴッセレリン、ゴナドレリン、ナフレリンおよびロイプロライドといったLHRH類似物質、GHRH、GHRF、インスリン、インスリノトロピン、ヘパリン、カルシトニン、オクトレオチド、エンドルフィン、TRH、NT-36あるいはN-[[[(S)-4-オクソ-2-アゼチディニル]カルボニル]L-ヒスチディル-L-プロリナミド]、リプレシン、HGH、HMG、HCG、デスモプレシンアセテートといった脳下垂体ホルモン、卵胞黄体、 α -ANF、成長要因放出要素(GFRF)、 β -MSH、ソマトスタチン、ブラディキニン、ソマトトロピン、血小板誘導形成要素、アスパラギナーゼ、硫化ペロマイシン、キモパパイン、コレシストキニン、コリオニックゴナドトロピン、コルチコトロピン(ACTH)、エリスロポアイチン、エポプロステノール(血小板集合阻害剤)、グルカゴン、ヒルログ、ヒアルロン酸分解酵素、インターフェロン、インターロイキン-2、メントロピン（例えば、ウロフォリトロピン(FSH)およびLH)、オキシトシン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化剤、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレシン、ACTH類似物質、ANP、ANPクリアラ

10

20

30

40

50

ンス阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗剤、抗利尿ホルモン拮抗筋、抗利尿ホルモン拮抗剤、ブラディキニン拮抗剤、CD4、セレダーゼ、CSF、エンケファリン、FAB断片、IgEペプチド抑制剤、IGF-1、向神経性要素、コロニー増進要素、副甲状腺ホルモンおよびその拮抗筋、副甲状腺ホルモン拮抗剤、プロスタグランジン拮抗剤、ペンテジエチド、蛋白質C、蛋白質S、レニン阻害剤、チモシナルファ-1アンチトリプシン（組み換え物質）およびTGF-ベータがある。

【0062】

この発明の電気式搬送装置では、とりわけ高効能薬や麻薬といった危険な副作用を有する薬剤を輸送するのに有利である。一例を挙げれば、本発明の膜体構造によれば、薬剤あるいは関連媒体の受動的搬送をなくしたり、大幅に減少させることにより薬剤を過剰に投与（不用意あるいは意図的にしろ）してしまう危険性を回避できるか、あるいは激減させることができる。

10

【0063】

膜体構造60は、図5に示すように外周辺部68に沿って設けた接着剤により密封するようにしてもよい。膜体が加熱あるいは加圧により良好には密封状態に接着しない場合や、膜体が自己接着性でない場合には、接着剤を用いることは特に有用である。好適な接着剤としては、ヘラクレス社（Hercules Corporation of New Jersey）から入手可能なステイペライト（STAYBELITETM）エステルNo.5およびNo.10、リーガルレッズ（REGAL-REZTM）、あるいはピッコタック（PICCOTACTM）が例示的に挙げられる。

20

【0064】

また、図5に見られるように膜体構造60を密封する際には、外周辺部68が自己接着性を有する上部および下部の高多孔性膜体62、66を用いてもよい。膜体構造60が密封された時には、低多孔性膜体64は、高多孔性膜体62、66内に封じ込まれた恰好となる。自己接着性物質としては、ポリスチレンブタジエン、ポリ（スチレン-イソプレン-スチレン）ブロックコポリマー、ポリイソブチレンコポリマー、ならびに参考として本文の一部とした合衆国特許第4,391,278号、合衆国特許第4,474,570号および合衆国特許第4,702,732号に開示されたポリマーを含む。

【0065】

本発明を説明するとともに、好ましい実施例の詳細を説明してきたが、本発明の要旨を逸脱しない範囲で変更および等価部材の置換を行なってもよいことは明らかである。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】 膜体構造を備えた電気式搬送装置の一例を示す概略的断面図である。

【図2】 膜体構造の一例を示す概略的断面図である。

【図3】 他の膜体構造の例を示す概略的断面図である。

【図4】 圧力および加熱により密封状態に積層された膜体構造の一例を示す概略的断面図である。

【図5】 自己接着性膜体あるいは接着剤により密封された膜体構造の一例を示す概略的断面図である。

フロントページの続き

(72)発明者 ロナルド・ピー・ハーク

アメリカ合衆国 9 4 3 0 1 カリフォルニア州パロ・アルト、ラモナ・ストリート 7 2 4 番

審査官 今村 亘

(56)参考文献 特開平 0 7 - 1 2 4 2 6 5 (J P , A)

特開平 0 4 - 5 0 5 8 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61N 1/30