(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3746787号
(P3746787)
(45)発行日　平成18年2月15日(2006.2.15)　(24)登録日　平成17年12月2日(2005.12.2)

(51)Int.Cl.　F I
A61N 1/30 (2006.01)　A61N 1/30

請求項の数 20　(全 13 頁)

(21)出願番号	特願平7-526343
(86)(22)出願日	平成7年3月24日(1995.3.24)
(65)公表番号	特表平9-511662
(43)公表日	平成9年11月25日(1997.11.25)
(86)国際出願番号	PCT/US1995/003345
(87)国際公開番号	WO1995/027528
(87)国際公開日	平成7年10月19日(1995.10.19)
審査請求日	平成14年3月25日(2002.3.25)
(31)優先権主張番号	225,125
(32)優先日	平成6年4月8日(1994.4.8)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
アルザ・コーポレーション
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４３０３－０８０２，パロ・アルト，ページ・ミル・ロード　９５０，（ピー・オー・ボックス　１０９５０）
(74)代理人
弁理士　社本　一夫
(74)代理人
弁理士　今井　庄亮
(74)代理人
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人
弁理士　栗田　忠彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】改良されたカソード電極アセンブリを有する電気的移送式デバイス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

還元性塩化銀から成る導電性電流分配要素を含むカソードドナー電極アセンブリとアノードカウンター電極アセンブリとに電気的に接続された電源；投与されるべき作用剤を含み、該電流分配要素と電気的に接続されて体表と作用剤伝達関係に配置されるのに適した溜め；及び、前記電流分配要素と溜めとの間に配置された、カチオンに対して選択的に透過性であるカチオン選択性物質から本質的に成る別個の層を有する電気的移送式作用剤投与デバイスにおいて、

前記カチオン選択性物質がアニオン樹脂と負荷カチオン性対イオンとの化合物を含んでなるようにして該カチオン選択性物質にカチオンが負荷されており、該負荷されたカチオンが、塩化銀電流分配要素の還元中に発生する塩化物イオンと反応して、中性に荷電した中性化合物、前記溜めに実質的に不溶性である化合物、及びこれらの組合せから選択される化合物を形成することを特徴とする前記デバイス。

【請求項２】

負荷されたカチオンが銀カチオンと銅カチオンとから成る群から選択される、請求項１記載のデバイス。

【請求項３】

負荷されたカチオンが銀イオンを含み、中性化合物が塩化銀を含む、請求項１又は２に記載のデバイス。

【請求項４】

カチオン選択性物質がカチオン交換物質を含む、請求項１～３のいずれかに記載のデバイス。
【請求項５】
カチオン交換物質が、ポリマーマトリックスに結合したスルホン酸基又はカルボン酸基を有するポリマー類及びコポリマー類から成る群から選択される、請求項４記載のデバイス。
【請求項６】
カチオン選択性物質がカチオンキレート化剤を含む、請求項１～３のいずれかに記載のデバイス。
【請求項７】
カチオン選択性物質が塩化銀電流分配要素の電気化学的還元によって発生する塩化物イオン量に少なくともほぼ化学量論的当量である前記カチオン量を含む、請求項１～６のいずれかに記載のデバイス。
【請求項８】
作用剤が、溶解してアニオン薬物イオンとカチオン性対イオンとを形成する、薬物塩を含む請求項１～７のいずれかに記載のデバイス。
【請求項９】
作用剤がポリペプチドを含み、溜めが該ポリペプチドの等電点より高いｐＨで該ポリペプチドの溶液を含む、請求項１～８のいずれかに記載のデバイス。
【請求項１０】
アノードカウンター電極アセンブリが導電性電流分配要素と、電解質含有溜めとを含み、該カウンター電極アセンブリがカソード電極アセンブリから間隔を置いて離れた位置において体表とイオン伝達関係に配置されるのに適する、請求項１～９のいずれかに記載のデバイス。
【請求項１１】
還元性塩化銀から成る導電性電流分配要素と、電流分配要素を電源に接続させる手段と、投与されるべき作用剤の溶液を含み、電流分配要素と電気的に接続されて体表と作用剤伝達関係に配置されるのに適した溜めとを含む、電気的移送式作用剤投与デバイス中のカソードドナー電極アセンブリからの作用剤投与効率を高める方法であって、該電流分配要素と該溜めとの間にカチオン選択性物質から本質的に成る別個の層を配置することを含む方法において、
前記カチオン選択性物質がアニオン樹脂と負荷されたカチオン性対イオンとから成る化合物を含んでなるように該カチオン選択性物質にカチオンを負荷し、該負荷されたカチオンが、塩化銀電流分配要素の還元中に発生する塩化物イオンと反応して電気的に中性の中性化合物、前記溜めに実質的に不溶性である化合物、及びこれらの組合せから選択される化合物を形成することを特徴とする前記方法。
【請求項１２】
負荷されたカチオンが銀カチオンと銅カチオンとから成る群がら選択される、請求項１１記載の方法。
【請求項１３】
負荷されたカチオンが銀イオンを含み、中性化合物が塩化銀を含む、請求項１１又は１２に記載の方法。
【請求項１４】
カチオン選択性物質がカチオン交換物質を含む、請求項１１～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
カチオン交換物質が、ポリマーマトリックスに結合したスルホン酸基又はカルボン酸基を有するポリマー類及びコポリマー類から成る群から選択される、請求項１４記載の方法。
【請求項１６】
カチオン選択性物質がカチオンキレート化剤を含む、請求項１１～１３のいずれかに記載

の方法。
【請求項１７】
カチオン選択性物質が塩化銀電流分配要素の電気化学的還元によって発生する塩化物イオン量に少なくともほぼ化学量論的当量である前記カチオン量を含む、請求項１１～１６のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
作用剤が、溶解してアニオン薬物イオンとカチオン性対イオンとを形成する、請求項１１～１７のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
作用剤がポリペプチドを含み、溜めが該ポリペプチドの等電点より高いｐＨの該ポリペプチドの溶液を含む、請求項１１～１８のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
前記塩化銀電流分配要素の還元によって発生する塩化物イオンが前記カチオン選択性物質のカチオン性対イオンと反応し、それによって体表に投与すべき作用剤が、前記塩化物イオンと実質的に競合することなく前記溜めから移動することを含む、請求項１１～１９のいずれかに記載の方法。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は経皮電気的移送式作用剤投与のための改良方法と装置に関し、さらに詳しくは、改良されたカソード電極アセンブリと、電気的移送による作用剤投与に同アセンブリを用いる改良方法とに関する。
発明の背景
本発明は、電気的移送による治療剤の経皮投与又は輸送のためのデバイスと方法に関する。本明細書では、“電気的移送(electrotransport)”なる用語は、作用剤含有溜めに起電力(electromotive force)を与えることによって、荷電又は無荷電に拘わらず、治療剤を経皮投与するための方法及びデバイスを意味するために用いられる。投与すべき特定の治療剤は完全に荷電（すなわち、１００％イオン化）、完全に無荷電、又は一部荷電及び一部無荷電であることができる。治療剤又は化学種(species)は、電気的移動(electromigration)、電気的浸透、又は両者の組合せによって投与されることができる。一般に、組織への治療用化学種の電気浸透は、治療用化学種溜めへの起電力の供給の結果としての、化学種を含む溶媒の移動によって生ずる。さらに他の種類の電気的移送プロセス、エレクトロポレーション(electroporation)は、電界の印加による生物学的膜の一時的に存在する孔の形成を含み、この孔を通して作用剤は受動的に（すなわち、電気的補助なしに）又は能動的に（すなわち、電位の影響下で）投与されることができる。しかし、如何なる所定の電気的移送プロセスにおいても、これらのプロセスの１つより多くがある程度まで同時に生ずることがありうる。したがって、本明細書で用いる“電気的移送”なる用語には、その最も広い、可能な解釈を与えるべきであるので、この用語は、作用剤を実際に移送する特定の機構（単数又は複数）に拘わらず、荷電作用剤、無荷電作用剤又はこれらの混合物でありうる、少なくとも１種類の作用剤の電気的に誘導された又は強化された移送を含む。
電気的移送式デバイスは１９００年代の初期から知られている。英国特許第４１０，００９号明細書（１９３４）は、当時当該技術分野に知られた、このような初期デバイスの欠点の１つ、すなわち、特別な低テンション(tension)（低電圧）の電流源と言う必要条件を克服したイオン導入デバイスを開示する、この電流必要条件は、患者を電流源の近くに固定する必要があることを意味した。該英国特許明細書のデバイスは、複数の電極と、経皮投与すべき薬剤又は薬物を含む物質とから化学電池(galvanic cell)を形成することによって製造された。この化学電池は、薬剤をイオン導入によって投与するために必要な電流を生成した。このポータブル(ambulatory)デバイスは、このようにして、患者の日常活動を実質的に殆ど妨害することなくイオン導入薬物投与を可能にした。
さらに最近では、電気的移送分野において、幾つかの米国特許が発行されており、このこ

とはこの形式の薬物投与への関心が再興したことを示す。例えば、Ｖｅｒｎｏｎ等の米国特許第３，９９１，７５５号；Ｊａｃｏｂｓｅｎ等の米国特許第４，１４１，３５９号；Ｗｉｌｓｏｎの米国特許第４，３９８，５４５号；及びＪａｃｏｂｓｅｎ等の米国特許第４，２５０，８７８号は電気的移送式デバイスの数例と、それらの幾つかの用途とを開示する。電気的移送プロセスは塩酸リドカイン、ヒドロコルチゾン、フルオリド、ペニシリン、デキサメタゾン、リン酸ナトリウム及び多くの他の薬物を含めた、薬剤又は薬物の経皮投与に有用であると判明している。恐らく、電気的移送の最も一般的な用途はピロカルピンのイオン導入投与によるのう胞性線維症の診断にある。イオン導入によって投与されたピロカルピンは発汗を刺激する；この汗を回収し、汗の塩化物イオン含量を分析して、この疾患の存在を検出する。

現在知られている電気的移送式デバイスでは、少なくとも２個の電極が用いられる。これらの電極の両方は身体の皮膚の一部に密接に電気的に接触するように配置される。活性電極若しくはドナー電極と呼ばれる、一方の電極はそれからイオン性物質、薬剤、薬物先駆体又は薬物が電気的移送によって身体中に投与される電極である。カウンター、化学的中性、不活性若しくはリターン電極と呼ばれる、他方の電極は身体を通しての電気回路を閉じるように作用する。電極によって接触される患者の皮膚と共に、電気エネルギー源、例えば電池への電極の結合によって回路が完成する。例えば、身体中へ移送されるべきイオン性物質が正に荷電する場合には（すなわち、カチオン）、アノードが活性電極であり、カソードが回路の完成に役立つ。投与すべきイオン性物質が相対的に負に荷電する場合には（すなわち、アニオン）、カソード電極が活性電極であり、アノード電極はカウンター電極になる。

或いは、アノードとカソードとの両方を適当な電荷の薬物又は中性電荷の薬物の身体への投与に用いることができる。このような場合には、両方の電極が活性電極又はドナー電極であると考えられる。例えば、アノードはカチオン又は中性荷電物質を身体中に移送することができ、カソード電極はアニオン又は中性荷電物質を身体中に移送することができる。

さらに、既存の電気的移送式デバイスは一般に、身体中に投与されるべき有効剤（好ましくは、イオン化した若しくはイオン化可能な作用剤、又はこのような作用剤の先駆体）の溜め若しくは供給源を必要とする。作用剤のこのような溜め若しくは供給源の例には、前記Ｊａｃｏｂｓｅｎの米国特許第４，２５０，８７８号に述べられているようなポウチ、Ｗｅｂｓｔｅｒの米国特許第４，３８２，５２９号及びＡｒｉｕｒａ等の米国特許第４，４７４，５７０号に述べられているような予成形ゲル体がある。このような薬物溜めは電気的移送式デバイスのアノード又はカソードに電気的に結合して、１種以上の好ましい作用剤の固定した若しくは再生可能な供給源を形成する。

さらに最近では、ドナー及びカウンター電極アセンブリが“マルチラミネート”構成を有する電気的移送式投与デバイスが開発されている。これらのデバイスでは、ドナー及びカウンター電極アセンブリが（通常は）ポリマーマトリックスの多重層から形成される。例えば、Ｐａｒｓｉの米国特許第４，７３１，０４９号は親水性ポリマーに基づく電解質溜め及び薬物溜め層と、皮膚に接触するヒドロゲル層と、任意に１個以上の半透膜層とを有するドナー電極アセンブリを開示する。Ｓｉｂａｌｉｓの米国特許第４，６４０，６８９号は図６においてドナー電極（２０４）と、第１薬物溜め（２０２）と、半透膜層（２００）と、第２薬物溜め（２０６）と、微孔質皮膚接触膜（２２’）とから成るドナー電極アセンブリを有する電気的移送式投与デバイスを開示する。電極層は炭素化プラスチック、金属ホイル、又は例えば金属化マイラー(mylar)フィルムから形成することができる。

さらに、Ａｒｉｕｒａ等の米国特許第４，４７４，５７０号は、電極アセンブリが導電性樹脂フィルム電極層と、親水性ゲル溜め層と、電流分配及び伝導層と、絶縁性バッキング層とを含むデバイスを開示する。Ａｒｉｕｒａ等は、アルミニウムホイル電極と、炭素繊維不織布電極と、炭素含有ゴムフィルム電極とを含む、幾つかの異なる種類の電極層を開示する。

電気化学的に不活性な物質から成る電極を有する経皮電気的移送式投与デバイス並びに電

気化学的に反応性の物質から成る電極を有するデバイスが知られている。電気化学的に不活性な電極材料の例は白金、炭素、金及びステンレス鋼を含む。残念ながら、電気化学的に不活性な電極材料の使用は、電極表面において水の加水分解によるプロトンと酸素ガス、又はこの代わりにヒドロキシルイオンと水素ガスを発生させる可能性がある。犠牲的な（すなわち、電気化学的に反応性の）電極が、電気化学的に不活性な材料から製造された電極の使用に一般に付随する、水の電解に関連したｐＨ変化とガス発生効果を回避することができることは、先行技術も認識している。犠牲的電極を有する電気的移送式投与デバイスは、Ｐｈｉｐｐｓ等の米国特許第４，７４４，７８７号及び第４，７４７，８１９号と、Ｐｅｔｅｌｅｎｚ等の米国特許第４，７５２，２８５号とに開示され、これらの特許は本明細書に援用される。これらの特許はデバイスの操作中に酸化又は還元される材料から構成される電気的移送式電極を開示する。特に好ましい、電気化学的に反応性の電極材料はアノード電極としての銀と、カソード電極としての塩化銀とを含む。これらの電気化学的反応性電極の考えられる１つの欠点は、これらがひと度酸化又は還元されたならば、薬物イオンと同じ電荷の異質(extraneous)イオンを生じることである。これらの異質イオンはデバイスから身体中への電流の供給に関して薬物と競合することができ、それによって、デバイスの薬物投与効率を低下させることがある。例えば、カチオン薬物の投与に銀アノードを用いる場合に、デバイスの作用が下記反応によって銀電極を酸化させる：

$Ag \rightarrow Ag^{+} + e^{-}$

酸化反応において生ずる銀イオンは、自由に移動させておくならば、身体中への投与に関して薬物カチオンと競合する。米国特許第４，７４４，７８７号、第４，７４７，８１９号及び第４，７５２，２８５号は、薬物を塩化物又は塩酸塩として構成すること(compounding)によって、この異質銀イオンの問題に対処する。銀イオンは薬物の対イオン（すなわち、塩化物イオン）と反応して、水中に実質的に不要である塩化銀を生成し、それによって、溶液から異質銀イオンを除去する。

多くの薬物が塩酸塩形で製造され、販売されているので、これは銀アノードの酸化中に発生する異質銀イオンの問題に対する実際的な解決策を表す。

残念ながら、塩化銀カソードの還元によって発生する異質イオンはこのように実際には制御されない。薬物（例えば、アニオン薬物）の投与に塩化銀カソード電極を用いる場合には、デバイスの作用は下記反応によって塩化銀カソードを還元させる：

$AgCl + e^{-} \rightarrow Ag + Cl$

塩化銀電極の還元中に発生する異質塩化物イオンは、自由に移動させておくならば、身体中への投与に関して薬物（例えば、薬物アニオン）と競合する。

大抵のアニオン薬物塩はアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩として、最も典型的にはナトリウム塩として製造される。大抵のアルカリ金属塩化物とアルカリ土類金属塩化物塩は良好な水溶解度を有するので、カソード還元によって発生する異質塩化物イオンは、薬物対イオンと結合して不溶性化合物を形成することはない。塩化銀は実質的に水不溶性の塩化物塩であり、実際に、商業的に入手可能なアニオン薬物は銀塩として製造されない。

酸化反応又は還元反応（例えば、銀アノードの酸化又は塩化銀カソードの還元）によって発生する異質イオンを制御するために、薬物対イオンを用いること（例えば、塩化物塩としてカチオン薬物を製造又は銀塩としてアニオン薬物を製造）の欠点の１つは、系に配置されることができる薬物対イオンの固定供給源である。ある一定の作用条件下では、遊離の塩化物対イオン（又は遊離の銀対イオン）の量が不充分であり、電極における酸化／還元によって発生する異質イオンの全てを結合することができない。したがって、ある一定の操作条件下では、Ｐｈｉｐｐｓ等の特許及びＰｅｔｅｌｅｎｚ特許に開示された電極／薬物塩製剤は異質イオンの全てを効果的に除去することができず、結局、デバイスからの薬物投与効率を低下させる。

電気的移送式投与デバイスのドナー電極において発生する異質イオンに関連した不利な効果を避けるための代替えアプローチが、Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等の米国特許第４，７２２，７２６号に開示される。この特許は塩溶液が充填した上部室と薬物溶液を含む下部室とを有する。上部室はイオン交換膜によって下部室から分離する。このイオン交換膜は薬物イ

オンと、この薬物イオンと同じ電荷を有するイオンとの通過に対して不透性であり、それによって、薬物が上部室に入るのを防止する。同様に、この膜は薬物イオンと同じ電荷を有する、電極表面で発生したイオン（すなわち、電気化学的に不活性な電極の場合にはプロトン若しくはヒドロキシルイオン、又は電気化学的反応性の電極材料の場合には例えば銀イオンのような金属イオン若しくは塩化物イオンのようなハライド(halide)イオン）が下部室に入って、身体中への投与に関して薬物と競合するのを阻止する。
したがって、例えば薬物のような作用剤の投与に適したカソード電極アセンブリを有する電気的移送式作用剤投与デバイスを提供することが、本発明の目的である。
異質イオンの発生を効果的に制御し、それ故、良好な薬物投与効率を有する還元性カソード電極アセンブリを提供することが、本発明の他の目的である。

発明の開示

本発明の上記その他の目的は、改良されたカソード電極アセンブリを有する電気的移送式作用剤投与デバイスによって満たされる。このカソード電極アセンブリは塩化銀から成る電流分配要素を有する。この電流分配要素は電源(source of electrical power)に接続されるのに適し、デバイスの作用中に還元されて、塩化物イオンを形成する。この電極アセンブリはさらに、投与されるべき作用剤を含有する溜めを含む。この溜めは電流分配要素に電気的に接続し、患者の体表と作用剤伝達関係に置かれるのに適する。電極と溜めとの間には、カチオン交換物質から本質的に成る個別の層が配置される。このカチオン交換物質には、塩化物イオンと反応して実質的に不溶性の塩化物塩を形成することができるカチオン対イオンが負荷される。この負荷されるカチオンは好ましくは、銅イオンと銀イオンから選択され、最も好ましくは銀イオンである。
デバイスの作用中に、電源は塩化銀電流分配要素を還元させ、それによって、電極アセンブリ内の水溶液中に塩化物イオンを発生させる。塩化銀電流分配要素の還元によって生ずる塩化物イオンは電流分配要素から移動して（すなわち、電気的移動によって）電流分配要素に隣接するカチオン交換物質中に入る。塩化物イオンは負荷されたカチオン（例えば、銀カチオン及び／又は銅イオン）と反応して、不溶性の中性に荷電した塩化銀及び／又は塩化銅塩を生成し、これらの塩は実質的に電気的移送力(electrotransportability)を有さない。溜め内では、作用剤が溜めから移動して（例えば、電気的移動及び／又は電気的浸透によって）体表に入り、塩化銀電流分配要素の還元中に発生する塩化物イオンからの競合は実質的にない。

【図面の簡単な説明】

図１は、本発明によるカソード電極アセンブリを有する電気的移送式投与デバイスの概略図であり；
図２は、本発明による他の電気的移送式投与デバイスの概略図である。

発明の実施態様

図１は体表４０を通して有効剤を投与するための電気的移送式投与デバイス１０の概略図である。体表４０は典型的に無傷の皮膚又は粘膜である。電気的移送式投与デバイス１０はドナー電極アセンブリ８と、カウンター電極アセンブリ９と、電源１１（例えば、電池）と、任意の制御回路１６とを含む。
ドナー電極アセンブリ８はドナー電流分配要素１２（本明細書では電極１２とも呼ぶ）と、作用剤溜め１４と、電極１２と溜め１４との間に配置されたカチオン交換物質層３０とを含む。作用剤溜め１４はデバイス１０から電気的移送によって投与されるべき有効剤を含む。ドナー電極アセンブリ８はイオン伝導性接着剤層１７によって体表４０に付着される。
電気的移送式投与デバイス１０は、電極アセンブリ８から間隔を置いて離れた位置において体表４０に配置されるカウンター電極アセンブリ９を含む。カウンター電極アセンブリ９はアノード電流分配要素１２（本明細書ではカウンター電極１３とも呼ぶ）と電解質溜め１５とを含む。カウンター電極アセンブリ９はイオン伝導性接着剤層１８によって体表４０に付着される。ドナー電極アセンブリ８とカウンター電極アセンブリ９とは通常、除去可能な剥離ライナー（図示せず）を含み、これはドナー電極アセンブリ８とカウンター

電極アセンブリ９とを体表４０に施用する前に除去される。
電解質溜め１５は薬理学的に受容される塩を含む。溜め１５に適した電解質は塩化ナトリウム、アルカリ性塩類、塩化物塩、硫酸塩類、硝酸塩類、炭酸塩類、リン酸塩類並びにアスコルビン酸塩類、クエン酸塩類、酢酸塩類及びこれらの混合物のような有機塩を含む。溜め１５は緩衝剤をも含むことができる。
デバイス１０が貯蔵中であるときは、デバイスが開放回路を形成するので、電流は流れない。デバイス１０を患者の皮膚又は粘膜上に配置し、デバイスのイオン伝導性部分（例えば、溜め１４と１５、接着剤層１７と１８及びカチオン交換層３０）がイオンを通過させるほど充分に水和されると、電極の間の回路が閉じて、電源が電流をデバイスと患者の身体に通して供給し始める。デバイス１０の導電性（すなわち金属）部分（電極１２と１３に電源１１を接続するために用いられる部分）を流れる電流は電子によって運ばれ（電子伝導）、デバイス１０の水和部分（例えば、カチオン交換層３０、作用剤溜め１４、電解質溜め１５及びイオン伝導性接着剤層１７と１８）を通って流れる電流はイオンによって運ばれる（イオン伝導）。電流がデバイスを通って流れるためには、電極１２と１３における酸化及び還元の電荷転送反応によって電荷が電極１２と１３から化学種へ転送されることが必要である。
本発明によるとカソードドナー電極１２は電気化学的に還元されることができる塩化銀から構成される。電極１２はカチオン交換層３０に隣接する面に塩化銀被膜を有する銀ホイルの形状をとることができる。或いは、電極１２は塩化銀粉末と任意に例えば粉状黒鉛、炭素繊維等のような他の導電性フィラーとが負荷したポリマーマトリックスであることができる。
層３０は電極１２と溜め１４の両方と密接に接触し、これらの間にイオン選択性バリヤーを形成する。層３０はカチオン交換物質から構成される。カチオン交換物質は一般に、ポリマーバックボーンに１個以上のイオン化可能な基を有し、他のカチオンとの交換で放出されることができるカチオンを含むことができる樹脂である。カチオン交換樹脂は交換基の化学的官能性(chemical functionality)に依存して、弱い樹脂と強い樹脂とに分割することができる。
例えばカチオン交換樹脂のような、カチオン交換マトリックスは通常、硬質マトリックスと、これに結合した活性（通常は酸性）基とから成る。カチオン交換マトリックスとして広範囲に用いられる物質の１種はスチレンとジビニルベンゼンとのコポリマーである。このコポリマーは一般に、水溶液中での懸濁重合を用いて製造される。この製造方法は三次元で多孔質の硬質かつ高度に不溶性の構造を有する小ビーズの形状の樹脂を生じる。
イオン交換マトリックス内の架橋度がマトリックスの特徴を大きく決定する。この架橋度は一般に約２％～約２０％の範囲であり、架橋は構造体の硬質と構造体内に含まれる孔のサイズとを調節する(moderate)。架橋はこのように樹脂マトリックスの多孔度、膨潤度及びカチオン交換速度に影響を与える。架橋度の制御によって、カチオン交換樹脂の種々な特徴を細心に選択することができる。
樹脂の交換特性は乾燥樹脂１ｇあたりの交換物質のミリ当量(millieruivalent)での交換容量によって典型的に表現される。この特徴は主として架橋度によって決定される。この交換容量は一般に、１～１０ミリ当量／ｇ樹脂の範囲内である。
樹脂を特徴づける他の要素はイオン交換時の膨潤度である。膨潤度はいわゆる微細網状(microreticular)（すなわち、ゲル状）樹脂の対するほぼ0から微細網状開放構造(microreticular open structure)物質に対する２５％程度までの範囲であることができる。
上述したように、イオン交換物質はポリマーマトリックスに結合した活性基を含む。活性基は例えば強酸性カチオン交換樹脂のスルホン酸基（－SO_3H）と、弱酸性カチオン交換樹脂のカルボキシル基（－ＣＯＯＨ）とのような基を含みうる。典型的に、弱酸性イオン交換樹脂はほぼｐＨ５以下で活性であるが、強酸性樹脂は広範囲なｐＨにわたって酸性とアルカリ性の両方の条件下において活性である。
カチオン交換膜の例はＢａｌｌｅｓｔｒａｓｓｅ等，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｃｔｒｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９８７年１１月，１３４巻，１１号

，２７４５～２７４９号による“Ａｃｒｙｌｉｃ Ｉｏｎ－Ｔｒａｎｓｆｅｒ ３５ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ”に述べられている。この他のカチオン交換膜はスルホン化スチレンポリマー及びスルホン化フルオロカーボンポリマー、例えばＥ．Ｉ．ＤｕＰｏｎｔ ｄｅ Ｎｅｍｏｕｒｓ ＆ Ｃｏ．（デラウェア州，ウイルミントン）から販売されるＮａｆｉｏｎ™膜；Ｉｏｎｉｃｓ社（マサチューセッツ州，ウォータータウン）によってＡＲ１０３－ＱＺＬなる名称で販売される膜；ＲＡＩ Ｒｅｓｅａｒｃｈ社（ニューヨーク州，ロングアイランド）によってＲａｉｐｏｒｅ（登録商標）４０１０なる名称で販売されるカチオン交換膜；Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（カリフォルニア州，ヘラクレス）によってＡＧ ５０Ｗ－Ｘ１２なる名称で販売されるカチオン交換樹脂；及びＲｏｈｍ ＆ Ｈａａｓ（ペンシルバニア州，フィラデルフィア）によってＡｍｂｅｒｌｉｔｅ（登録商標）なる名称で販売されるカチオン交換膜を含む。カチオン交換樹脂の他に、同様な機能を果たすことができる他の種類の物質も使用可能であることは、容易に理解されるであろう。例えば、粉状又は液状の形態の非樹脂状イオン交換物質も本発明によって使用可能である。このような非樹脂状イオン交換物質は適当な活性基の導入によって改質することができる。このような非樹脂状イオン交換物質の例はセルロース、ヘテロポリ酸の塩、及びカチオンイオン交換基を有する微粒状シリカである。さらに、例えばＢｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（カリフォルニア州，ヘラクレス）によって販売されるＣｈｅｌｅｘ樹脂のような酸性キレート化樹脂も層３０中のカチオン交換物質として用いることができる。

層３０中のカチオン交換物質は、塩化物イオンと反応して、中性に荷電した実質的に水不溶性の塩化物塩を形成することができるカチオンを有するように製造される。適当なカチオンの例は、例えば銅（すなわち、第１銅であり、第２銅ではない）及び銀のような金属カチオンである。水銀と鉛も実質的に水に不要な塩化物塩を形成するが、水銀と鉛は患者に不注意に投与された場合に中毒の可能性があるために避けることが好ましい。これらの金属カチオンの中で、銀の生体適合性のためと、塩化銀が非常に水難溶性であるために、銀が好ましい。一般に、層３０は塩化銀電極１２の還元中の発生する塩化物イオンの実質的に全てを効果的に結合するために、充分な量のカチオン（例えば、銀イオン）を含むことが好ましい。本発明は層３０に負荷されるカチオン量の特定の範囲に限定されないが、膜３０に負荷されるカチオンの非常に少量でさえもデバイスの薬物投与効率に少なくとも軽度の有益な効果を及ぼすことは理解されるであろう。もちろん、薬物投与効率を最大にするためには、層３０が塩化銀電極の還元中に発生する塩化物イオンの実質的に全てを結合するために、充分な量のカチオンを含むことが最も好ましい。塩化銀電極の還元中に発生する塩化物イオンの全てを効果的に結合するために、膜３０は最も好ましくは、電流分配膜／電極アセンブリの作用寿命（すなわち、薬物の治療有効量が電気的移送によって投与される時間）中に塩化銀電流分配膜の電気化学的還元によって発生する塩化物イオン量に対して少なくともほぼ化学量論的当量である前記カチオン量を含む。使用中に、塩化銀電極１２は還元され、電極１２に隣接する水性液体中に可動な塩化物イオンを生じる。電気化学的に発生する塩化物イオンは電極１２から移動し（すなわち、電気的移動によって）、カチオン交換膜３０の対イオン（例えば、銀カチオン又は銅カチオン）と反応して、中性に荷電した実質的に不溶性の塩化銀又は金属塩化物の沈殿を形成する。この塩化物塩の沈殿は、その水難溶性と中性電荷とのために、検知されうる量で電気的移動によって投与されない。これは薬物を遊離状態に残し、異質塩化物イオンからの競合を減じて、溜め１４から身体中に移動させる（例えば、電気的移動又は電気的浸透によって）。これは薬物の高い移動数(transference number)を生じる、すなわち、デバイスによって供給される電流単位につきより多くの薬物が投与される。

図２は、好ましい電気的移送式投与デバイス２０の１例を示す。デバイス２０は電源（例えば、電池又は電池シリーズ）並びに任意の、例えば電流制御器（例えば、抵抗体又はトランジスターに基づく電流制御回路）のような制御回路要素、オン／オフスイッチ、及び／又は電源の電流出力を経時的に制御するのに適合したマイクロプロセッサーを含むことができる。

デバイス２０はドナー電極アセンブリ３８とカウンター電極アセンブリ３９とを含む。電極アセンブリ３８と３９は相互から、電気的絶縁体２６によって分離され、それらによって単一自立式(self-contained)ユニットを形成する。ドナー電極アセンブリ３８はカソードドナー電流分配要素又は電極２２と、薬物溜め２４と、電極２２と薬物溜め２４とを分離するカチオン交換物質層３０とを含む。カウンター電極アセンブリ３９はアノードカウンター電流分配要素又は電極２３と、電解質を含むリターン溜め２５とを含む。

電極２３は金属ホイル（例えば、銀若しくは亜鉛）又は、金属粉末、粉状黒鉛、炭素繊維若しくは他の適当な導電性物質を負荷したポリマーマトリックスから形成することができる。溜め２４と２５はポリマーマトリックス又はゲルマトリックスであることができる。

絶縁体２６は、デバイス２０の短絡を防止するためのバリヤーとして作用する非電気伝導性かつ非イオン伝導性物質から構成される。絶縁体２６はエアギャップ、イオン不透性ポリマー若しくは接着剤又は、イオン流に対する他の適当なバリヤーであることができる。

デバイス２０はイオン伝導性接着剤層２７と２８によって皮膚に接着される。デバイス２０は、皮膚への施用直前に除去される除去可能な剥離ライナー２９をも含む。

イオン伝導性接着剤層１７、１８、２７及び２８の代替え手段として、溜め２４と２５の（例えば、ゲル）マトリックスが単独で又は適当な粘着付与性樹脂の添加によって充分に粘着性である場合には、イオン導入投与デバイス１０と２０は、皮膚に対して自己接着性であることができる。イオン伝導性接着剤層１７、１８、２７及び２８の他の代替え手段、又はこれらの層の接着性を補助するための他の手段は接着性オーバーレイである。皮膚に受動的経皮投与デバイスを固定するために用いられる慣習的接着性オーバーレイのいずれも使用可能である。イオン伝導性接着剤層１７、１８、２７及び２８の他の代替え／補充手段は、電極アセンブリが患者の皮膚に直接接触する面を有することを可能にする、電極アセンブリ８、９、３８及び／又は３９を囲む周辺接着剤層である。

一般に、電極アセンブリ８と９又は電極アセンブリ３８と３９の複合皮膚接触面積は約１ｃｍ^{2}から２００ｃｍ^{2}以上までの範囲であることができ、典型的には約５～５０ｃｍ^{2}の範囲である。

図２に示したドナー電極アセンブリ３８と、絶縁体２６と、カウンター電極アセンブリ３９との並列配列の代替えとして、電極アセンブリを同心的に配列して、カウンター電極アセンブリ３９を中心に配置して、環状形状の絶縁体２６によって囲み、次にこの絶縁体２６を環状形状のドナー電極アセンブリ３８によって囲むことができる。必要な場合には、電極アセンブリを逆にして、カウンター電極アセンブリが中心に配置されたドナー電極アセンブリを囲むようにする。電極のこの同心的配列は円形、楕円形、長方形又は多様な幾何学的形態のいずれであることもできる。

溜め１４、１５、２４及び２５のマトリックスとして用いるための適当なポリマーは、限定する訳ではなく、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソプレン類とポリアルケン類、例えばポリイソブチレンのようなゴム、Ｋｒａｔｏｎ（登録商標）のようなコポリマー類、ポリ酢酸ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー類、ナイロン類を含めたポリアミド類、ポリウレタン類、ポリ塩化ビニル、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース及びこれらのブレンドのような疎水性ポリマーと；例えば、ヒドロゲル、ポリエチレンオキシド、Ｐｏｌｙｏｘ（登録商標）、ポリアクリル酸をブレンドしたＰｏｌｙｏｘ（登録商標）又はＣａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体類、ペクチン、澱粉、グァーガム、イナゴマメゴム等のような親水性ポリマー、並びにこれらの混合物を含む。

溜め１４、１５、２４及び２５の接着特性は樹脂状粘着付与剤の添加によって強化することができる。このことは、非粘着性ポリマーマトリックスを用いる場合に特に重要である。適当な粘着付与剤の例は、商標Ｓｔａｙｂｅｌｉｔｅ　Ｅｓｔｅｒ＃５と＃１０、Ｒｅｇａｌ－Ｒｅｚ及びＰｉｃｃｏｔａｃで販売される（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ社（デラウェア州，ウィルミントン）によって全て販売）製品を含む。さらに、このマトリックスはレオロジー剤(rheological agent)を含むことができ、この適当な例は鉱油及びシリカを含む。

“薬物”又は“治療剤”なる表現は、相互交換可能に用いられ、生活する生物にカソードドナー電極アセンブリから電気的移送によって投与されて所望の、通常は有益な効果を生ずることができる治療有効物質として、それらの最も広い解釈を有するように意図される。大抵の場合に、薬物又は治療剤はカソード薬物／治療剤溜めに含まれる溶液中でアニオン又は中性に荷電される。一般に、これは主要な治療分野の全てにおける治療剤を含み、限定する訳ではなく、例えば抗生物質と抗ウイルス剤のような抗感染薬、鎮痛薬と鎮痛複合薬、麻酔薬、食欲減退薬、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、下痢止め、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、抗偏頭痛薬(antimigraine preparation)、乗り物酔い防止剤、抗おう吐薬、抗腫瘍薬、抗パーキンソン病薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱薬、胃腸及び尿路を含む鎮痙薬、抗コリン作動薬、交感神経作用薬、キサンチン誘導体類、カルシウムチャンネル遮断薬を含めた心血管製剤、ベータ遮断薬、ベーターアゴニスト、抗不整脈薬、抗高血圧薬、ＡＣＥ阻害剤、利尿薬、全身、冠状、末梢及び脳血管を含む血管拡張薬、中枢神経系刺激薬、咳き薬及び風邪薬、うっ血除去薬、診断薬、ホルモン類、催眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、副交感神経遮断薬、副交感神経作用薬、プロスタグランジン、蛋白質、ペプチド、ポリペプチド、精神刺激薬、鎮静薬及びトランキライザーを含む。

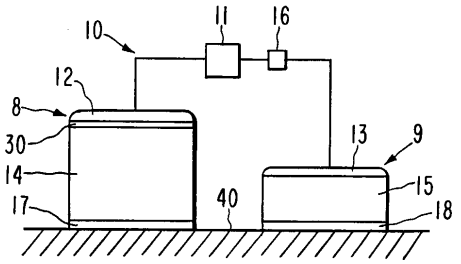
アニオン薬物の特定の例は、サリチル酸ナトリウムとアセチルサリチル酸(acetyl-salieyclic acid)、例えばジクロフェナク(dieclofenac)、ケトプロフェンとケトロラクのような非ステロイド系抗炎症剤、ヘパリン、例えばデキサメタソンリン酸ナトリウム、プレドニソロンリン酸ナトリウム及びテストステロンリン酸ナトリウムのようなある種のステロイド；例えばナトリウムクロモリン、インドメタシン、ナトリウムワルファリンのような抗アレルゲン薬；例えばメトトレキセートのようなある種の抗腫瘍／抗代謝物薬；例えばレチン酸(retinoic acid)のような抗アクネ(acne)薬；例えばプロスタグランジン類、トロンボキサン、プロスタサイクリン、ロイコトリエン類及びこれらの類似体のようなある種のアラキドン酸代謝産物を含む。

本発明はまた、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質の制御投与にも有用である。これらの高分子物質は典型的に少なくとも約３００ダルトンの分子量、より典型的には約３００～４０，０００ダルトンの範囲内の分子量を有する。一般に、ポリペプチド又はタンパク質上の正味電荷は、ポリペプチド／タンパク質溜めのｐＨをポリペプチド又はタンパク質の等電点より高く維持することによって、負に（すなわち、アニオンとして）維持されることができる。ペプチドとタンパク質の特定の例は、限定する訳ではなく、ＬＨＲＨ、例えばブセレリン、ゴナドレリン、ナフレリン及びロイプロリドのようなＬＨＲＨ類似体、ＧＨＲＨ、ＧＨＲＦ、インシュリン、インスロトロピン、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（化学名：Ｎ－［［（ｓ）－４－オキソー２－アゼチジニル］カルボニル］－Ｌ－ヒスチジルーＬ－プロリンアミド）、リプレシン、下垂体ホルモン（例えば、ＨＧＨ，ＨＭＧ，ＨＣＧ，酢酸デスモプレッシン等）、卵胞ルテオイド(luteoid)、αＡＮＦ、例えば成長因子放出因子（ＧＦＲＦ）、βＭＳＨ、ソマトスタチン、ブラディキニン、ソマトトロピン、血小板由来増殖因子のような成長因子類、アスパルギナーゼ、硫酸ブレオマイシン、キモパパイン、コレシストキニン、絨毛性性腺刺激ホルモン、コルチコトロピン（ＡＣＴＨ）、エリスロポイエチン、エポプロステノール（血小板凝固阻害因子）、グルカゴン、ヒルログ(hirulog)、ヒアルロニダーゼ、インターフェロン、インターロイキン－１、インターロイキン－２、メノトロピン類（ウロフォリトロピン（ＦＳＨ）とＬＨ）、オキシトシン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性因子、ウロキナーゼ、バソプレッシン、デスモプレッシン、ＡＣＴＨ類似体、ＡＮＰ、ＡＮＰクリアランス阻害因子、アンギオテンシンＩＩアンタゴニスト、抗利尿ホルモンアゴニスト、抗利尿ホルモンアンタゴニスト、ブラディキニンアンタゴニスト、ＣＤ４、セレダーゼ、ＣＳＦ類、エンケファリン、ＦＡＢフラグメント、ＩｇＥペプチド抑制因子、ＩＧＦ－１、神経栄養因子、コロニー刺激因子、上皮小体ホルモンとアゴニスト、上皮小体ホルモンアンタゴニスト、プロスタグランジンアンタゴニスト、ペンチゲチド(pentigetide)、プロテインＣ、プロテインＳ、レニン阻害因子、チモシンα－

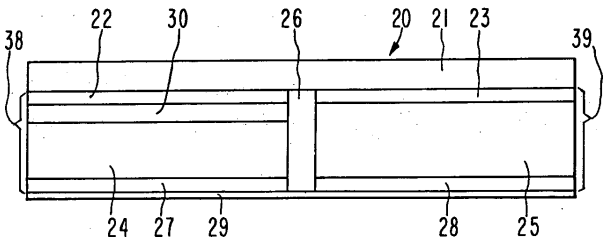
１、血栓溶解薬、ＴＮＦ、ワクチン、バソプレッシンアンタゴニスト類似体、α－１抗トリプシン（組換え体）及びＴＧＦ－βを含む。
本発明をこのように一般的に述べ、ある一定の好ましいその実施態様を詳述したが、本発明に対する種々な変更が、下記請求の範囲のみによって定義される本発明の範囲から逸脱せずに、当業者によってなされうることは容易に明らかであろう。
本発明の実施態様は次の通りである。
１．還元性塩化銀から成る導電性電流分配要素（１２）を含むカソードドナー電極アセンブリ（８）と、アノードドナー電極アセンブリ（９）とに電気的に接続した電源（１１）；投与されるべき作用剤を含み、電流分配要素（１２）と電気的に接続し、体表（４０）と作用剤伝達関係に配置されるのに適した溜め（１４）；及び電流分配要素（１２）と溜め（１４）との間に配置された、カチオンに対して選択的に透過性の物質から本質的に成る分離した層（３０）を有する電気的移送式作用剤投与デバイス（１０）において、
カチオンを負荷されたカチオン選択性物質がアニオン樹脂と、負荷されたカチオン対イオンとの化合物を含み、前記負荷されたカチオンが塩化銀電流分配要素（１２）の還元中に発生する塩化物イオンと反応して、中性に荷電した化合物、前記溜めに実質的に不溶性である化合物、及びこれらの組合せから選択される化合物を形成することを特徴とする前記デバイス（１０）。
２．負荷されたカチオンが銀カチオンと銅カチオンとから成る群がら選択される、上記１記載のデバイス。
３．負荷されたカチオンが銀イオンを含み、中性化合物が塩化銀を含む、上記１又は２に記載のデバイス。
４．カチオン選択性物質がカチオン交換物質を含む、上記１～３のいずれかに記載のデバイス。
５．カチオン交換物質が、ポリマーマトリックスに結合したスルホン酸基又はカルボン酸基を有するポリマー類及びコポリマー類から成る群から選択される、上記４記載のデバイス。
６．カチオン選択性物質がカチオンキレート化剤を含む、上記１～３のいずれかに記載のデバイス。
７．カチオン選択性物質が塩化銀電流分配要素（１２）の電気化学的還元によって発生する塩化物イオン量に少なくともほぼ化学量論的当量である前記カチオン量を含む、上記１～６のいずれかに記載のデバイス。
８．作用剤が、溶解してアニオン薬物イオンとカチオン対イオンとを形成する、薬物塩を含む上記１～７のいずれかに記載のデバイス。
９．作用剤がポリペプチドを含み、溜め（１４）が該ポリペプチドの等電点より高いｐＨで該ポリペプチドの溶液を含む、上記１～８のいずれかに記載のデバイス。
１０．アノードカウンター電極アセンブリ（９）が導電性電流分配要素（１３）と、電解質含有溜め（１５）とを含み、該カウンター電極アセンブリ（９）がカソード電極アセンブリ（８）から間隔を置いて離れた位置において体表（４０）とイオン伝達関係に配置されるのに適する、上記１～９のいずれかに記載のデバイス。
１１．還元性塩化銀から成る導電性電流分配要素（１２）と、電流分配要素（１２）を電源（１１）に接続させる手段と、投与されるべき作用剤の溶液を含み、電流分配要素（１２）と電気的に接続し、体表（４０）と作用剤伝達関係に配置されるのに適した溜め（１４）とを含む、電気的移送式作用剤投与デバイス（１０）中のカソードドナー電極アセンブリ（８）からの作用剤投与効率を高める方法であって、該電流分配要素（１２）と該溜め（１４）との間にカチオン選択性物質から本質的に成る分離した層（３０）を配置することを含む方法において、
カチオン選択性物質に、塩化銀電流分配要素（１２）の還元中に発生する塩化物イオンと反応して、電気的に中性の化合物、前記溜めに実質的に不溶性である化合物、及びこれらの組合せから選択される化合物を形成するカチオンを負荷させて、該カチオン選択性物質がアニオン樹脂と負荷されたカチオン対イオンとから成る化合物を含むようにすることを

特徴とする前記方法。
１２．負荷されたカチオンが銀カチオンと銅カチオンとから成る群がら選択される、上記１１記載の方法。
１３．負荷されたカチオンが銀イオンを含み、中性化合物が塩化銀を含む、上記１１又は１２に記載の方法。
１４．カチオン選択性物質がカチオン交換物質を含む、上記１１～１３のいずれかに記載の方法。
１５．カチオン交換物質が、ポリマーマトリックスに結合したスルホン酸基又はカルボン酸基を有するポリマー類及びコポリマー類から成る群がら選択される、上記１４記載の方法。
１６．カチオン選択性物質がカチオンキレート化剤を含む、上記１１～１３のいずれかに記載の方法。
１７．カチオン選択性物質が塩化銀電流分配要素（１２）の電気化学的還元によって発生する塩化物イオン量に少なくともほぼ化学量論的当量である前記カチオン量を含む、上記１１～１６のいずれかに記載の方法。
１８．作用剤が、溶解してアニオン薬物イオンとカチオン対イオンとを形成する、上記１１～１７のいずれかに記載の方法。
１９．作用剤がポリペプチドを含み、溜め（１４）が該ポリペプチドの等電点より高いｐＨの該ポリペプチドの溶液を含む、上記１１～１８のいずれかに記載の方法。
２０．溜め（１４）を体表（４０）とイオン伝達関係に配置し、電流分配要素（１２）を電源（１１）に電気的に接続することによって、塩化銀電流分配要素（１２）の還元によって発生する塩化物イオンからの競合が実質的になく、体表（４０）に作用剤を投与することを含む、上記１１～１９のいずれかに記載の方法。

【図１】
FIG.1



【図２】
FIG.2



フロントページの続き

(74)代理人
弁理士 小林 泰
(74)代理人
弁理士 戸水 辰男
(72)発明者 ハーク，ロナルド・ピー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０２５，メンロ・パーク，アルパイン・ロード ２６４７

審査官 西山 智宏

(56)参考文献 米国特許第０５０８４００８（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61N 1/00