

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4153999号
(P4153999)

(45) 発行日 平成20年9月24日(2008.9.24)

(24) 登録日 平成20年7月11日(2008.7.11)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 N 1/30 (2006.01) A 6 1 N 1/30
A 6 1 M 37/00 (2006.01) A 6 1 M 37/00

請求項の数 20 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平10-528903	(73) 特許権者	598158657
(86) (22) 出願日	平成9年12月16日(1997.12.16)		アルザ・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2001-506904(P2001-506904A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9403
(43) 公表日	平成13年5月29日(2001.5.29)		9-7210, マウンテン・ビュー, チャ
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/023274		ールストン・ロード 1900
(87) 国際公開番号	W01998/028037	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成10年7月2日(1998.7.2)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成16年9月9日(2004.9.9)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	60/033,440		弁理士 増井 忠武
(32) 優先日	平成8年12月20日(1996.12.20)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮作用剤流量を強化するための組成物と方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

部材の体表接触面から伸びる複数個の体表貫通突起部を有する部材を含む、体表を通して作用剤を抽出するか又は受動的に導入するためのデバイスであって、

部材の体表接触面の少なくとも一部上で、作用剤をそのなかに蓄える又は作用剤をそれに通過させることができる結合媒体を特徴とし、

前記体表貫通突起部が、前記結合媒体を通して伸びており、角質層を穿刺するよう適合されており、

前記体表貫通突起部が皮膚穿刺突起部(skin piercing protrusion)である、

上記デバイス。

【請求項2】

部材の体表接触面から伸びる複数個の体表貫通突起部を有する部材を含む、体表を通して作用剤を抽出するか又は受動的に導入するためのデバイスであって、

作用剤をそのなかに蓄える又は作用剤をそれに通過させることができ、部材の体表接触面の少なくとも一部上に配置された結合媒体を特徴とし、

前記体表貫通突起部が、前記結合媒体を通して伸びており、角質層を穿刺するよう適合されており、

前記体表貫通突起部が皮膚穿刺突起部である、

上記デバイス。

【請求項3】

部材がそれを貫通する開口を有する、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 4】

結合媒体が開口を横切って伸びる、請求項 3 記載のデバイス。

【請求項 5】

結合媒体が開口を横切って伸びる、請求項 3 記載のデバイス。

【請求項 6】

結合媒体が開口中に存在する、請求項 3 記載のデバイス。

【請求項 7】

結合媒体が約 10 μm ~ 約 100 μm の範囲内の厚さである、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

10

【請求項 8】

結合媒体が約 50 μm 厚さである、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 9】

結合媒体がヒドロゲルを含む、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 10】

結合媒体に体表を通して投与すべき作用剤を予め負荷させる、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 11】

結合媒体がゲル、固体及び粉末から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

20

【請求項 12】

結合媒体がマトリックス物質をさらに含む、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 13】

突起部がブレードを含む、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 14】

複数個のブレードの少なくとも 1 つが体表にデバイスを固定するための手段を含む、請求項 13 記載のデバイス。

【請求項 15】

部材の第 2 面に結合した作用剤投与デバイスをさらに含み、該作用剤投与デバイスが、受動的デバイス、浸透性デバイス及び圧力駆動デバイスから成る群から選択される、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

30

【請求項 16】

作用剤が遺伝子、ポリペプチド及びタンパク質から選択される、請求項 15 記載のデバイス。

【請求項 17】

部材の第 2 面に結合したサンプリング・デバイスをさらに含み、サンプリング・デバイスがリバース電氣的移送式デバイス、受動的デバイス及び浸透性デバイスから成る群から選択される、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 18】

サンプリングされる作用剤が身体電解質、違法薬物及びグルコースから成る群から選択される、請求項 17 記載のデバイス。

40

【請求項 19】

部材がそれを貫通する作用剤伝達開口を有し、前記開口が前記突起部の少なくとも 1 つに隣接して配置される、請求項 1 又は 2 記載のデバイス。

【請求項 20】

結合媒体が開口中に予め配置される、請求項 19 記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、経皮作用剤投与とサンプリングとに関する。さらに詳しくは、本発明は、動物の皮膚を通しての例えばペプチドとタンパク質のような作用剤の経皮投与と、例えばゲル

50

コース、電解質及び、例えば非限定的にアルコール及び違法薬物 (illicit drug) のような、乱用物質 (substance of abuse) の経皮サンプリングとに関する。

背景技術

多量にかつ純粋な形で入手可能になった、医学的に有用なペプチド及びタンパク質の数が増加するにつれて、ヒト身体へのペプチド及びタンパク質の皮膚を通しての又は経皮投与への関心は増大し続けている。ペプチド及びタンパク質の経皮投与はまだ、重大な問題に直面している。多くの場合に、皮膚を通してのポリペプチドの投与速度又は流量 (flux) は、皮膚を通してのポリペプチドの低い流量のために、望ましい治療効果を生じるには不十分である。さらに、ポリペプチド及びタンパク質は皮膚を浸透中に又は浸透後の、標的細胞に達する前に分解されやすい。同様に、例えば塩のような水溶性小分子の受動的流量は限定される。

10

作用剤の経皮投与を高める 1 つの方法は体表を横切る電流の供給又は“電気的移送”に基づく。“電気的移送”は一般に、例えば皮膚、粘膜、爪等のような体表を通しての、例えば薬物又は薬物先駆体のような有益な作用剤の通過に関連する。作用剤の移送は、作用剤を投与する又は作用剤の投与を強化する電流の供給を生じる電位の印加によって誘導又は強化される。体表を通しての作用剤の電気的移送は種々な方法で達成することができる。広く用いられている電気的移送式プロセスの 1 つであるイオン導入は、荷電イオンの電気的に誘導される移送を含む。他の種類の電気的移送式プロセスである電気浸透 (electroosmosis) は、電界の影響下での膜を通しての作用剤を含む溶媒の移動を含む。さらに他の種類の電気的移送であるエレクトロポレーションは、膜に高電圧の電気パルスを提供することによって形成された孔を通しての作用剤の通過を含む。多くの場合に、これらのプロセスの 2 つ以上が同時に異なる程度に起こることができる。したがって、“電気的移送”なる用語は、本明細書では、その最も広く可能な解釈が与えられ、少なくとも 1 種類の荷電作用剤又は非荷電作用剤又はこれらの混合物の、作用剤が実際に移送される特定の機構 (単数又は複数) に拘わらず、電気的に誘導又は強化された移送を包含する。電気的移送式投与は一般に、作用剤投与、特にペプチド投与速度を、受動的又は電気的に補助されない経皮投与に比べて増大させる。しかし、経皮投与速度のさらなる上昇と、経皮投与中のペプチド分解の減少とが非常に望ましい。

20

作用剤の経皮投与速度を高める 1 つの方法は、有益な作用剤である皮膚透過促進剤による皮膚の前処理、或いは同時投与を含む。“透過促進剤”なる用語は、作用剤が投与される体表に供給されたときに、そこを通る流量を強化する物質を表すために、本明細書では広範囲に用いられる。この機構は作用剤の通過に対する体表の電気抵抗の低下、体表の透過性の増強、体表を通る親水性経路の形成、及び / 又は電気的移送中の作用剤の分解 (例えば、皮膚酵素による分解) の減少を含む可能性がある。

30

例えば、Gross 等へ発行された米国特許第 5, 279, 544 号、Lee 等へ発行された米国特許第 5, 250, 023 号、及び Gerstel 等へ発行された米国特許第 3, 964, 482 号のように、経皮流量を増強するために多くの機械的試みがなされている。これらのデバイスは一般に管状又は円筒形構造を用いているが、Gerstel は皮膚の外層に突き刺すために他の形状の使用を開示している。これらのデバイスの各々は製造上のチャレンジ (manufacturing challenge)、皮膚への構造の限定された機械的取り付け、皮膚への好ましくない刺激、及び / 又は皮膚との限定された導電性接触 (conductive contact) を生じる。

40

発明の説明

本発明は、皮膚穿刺突起部 (skin piercing protrusion) によって経皮流量を高め、大きい接触面積にわたって体表に接触して、皮膚刺激を減じ、作用剤投与又はサンプリングを強化するために適した、高容量で製造可能な (high volume producible) 低コストデバイスである。本発明のデバイスは体表の角質層を穿刺して、物質を導入 (即ち、投与) するか又は引き出す (即ち、サンプリングする) ことができる経路を形成する。1 態様では、本発明は結合媒体 (connecting medium) を通って伸びる、皮膚を穿刺する複数個の突起部を含む。結合媒体は、作用剤を投与又はサンプリングするために体表と実質的に接触す

50

ることを助成する。電氣的移送式デバイスに関しては、結合媒体は接触面積を全ての突起部にまで広げて、特定の位置における電流密度を減じて、刺激を軽減する。

本発明の1態様では、デバイスは、それを通る複数個の開口を有する部材(member)と、該部材と一体化した、該部材の第1面から下方に伸びる複数個のブレードと、該部材の第1面の少なくとも一部を覆う結合媒体とを用いる。本発明のこのデバイスは作用剤投与、作用剤サンプリング又は両方に関連して用いることができる。本発明によって用いるための投与デバイスは、非限定的に、電氣的移送式デバイス、受動的デバイス、浸透性(osmotic)デバイス及び圧力駆動式(pressure driven)デバイスを包含する。本発明によって用いるためのサンプリング・デバイスは、非限定的に、リバース電氣的移送式(reverse electrotransport)デバイス、受動的デバイス及び浸透性デバイスを包含する。

10

【図面の簡単な説明】

図1は、本発明による皮膚穿刺デバイスの拡大断面図であり；

図2は、明瞭さのために結合媒体をそれから除去した、本発明の1実施態様による皮膚穿刺デバイスの底面の拡大透視図であり；

図3は、本発明の1実施態様による電氣的移送式作用剤投与デバイスの1実施態様の拡大透視図であり；

図4は、図3の電氣的移送式作用剤投与系の底面図であり；

図5は、図3の電氣的移送式作用剤投与系の右側立面図であり；

図6は、図3の電氣的移送式作用剤投与系の背面立面図であり；

図7は、図5の組み立て電氣的移送式作用剤投与系のライン7-7に沿って切断した横断面図であり；

20

図8は、本発明の1実施態様による受動的投与系の概略横断面図であり；

図9は、本発明による受動的投与系の他の実施態様の概略横断面図であり；

図10は、本発明の1実施態様による浸透性サンプリング系の概略横断面図である。

発明を実施するための態様

次に図面を詳細に参照すると、本発明の皮膚穿刺デバイス2を図1に一般的に示す。デバイス2は作用剤の経皮投与又はサンプリングに用いられる。“物質”、“作用剤”及び“薬物”なる用語は本明細書では相互交換可能に用いられ、ヒト及び霊長類、家禽、高価な、飼い慣らされた家畜、スポーツ用動物又は飼育場動物を包含する哺乳動物において局在若しくは全身的效果(単数又は複数種類)を生じるため、又は例えばマウス、ラット、モルモット等のような実験動物に投与するための生理学的若しくは薬理的活性物質を広範囲に包含する。これらの用語は、皮膚を通してサンプリングすることができる、例えばグルコース、電解質、アルコール、違法薬物等のような物質をも包含する。例えば作用剤伝導に対する抵抗のような、皮膚の主要なバリアー性は外層(即ち、角質層)によって存在する。表皮の内部分割は一般に、顆粒層、マルピーギ層及び胚芽層として同定される3層を含む。顆粒層、マルピーギ層及び胚芽層を通る作用剤の伝導又は吸収には抵抗が本質的に殆ど又は全く存在しない。本発明のデバイスは、作用剤の投与又はサンプリングの改良のために角質層を穿刺し、結合媒体65(図1)を用いて大きい接触面積にわたって皮膚と接触するために用いられる。

30

本発明の結合媒体65は作用剤投与又はサンプリングデバイスの皮膚接触側48上に予め配置される。1実施態様では、結合媒体65は作用剤の流路であり、作用剤含有又は収集溜め26と皮膚との間のブリッジとして作用し、作用剤がそれを通して妨害なく移送されることを可能にする。結合媒体は作用剤を有さないことも、作用剤を予め負荷されることも可能である。図1の実施態様では、溜め26は結合媒体65から分離されたものとして説明される。しかし、幾つかの実施態様では、溜めと結合媒体とが分離しないように、例えば溜め中のマトリックスと結合媒体とが同じ物質であることができるように、デバイスの使用前に作用剤が結合媒体中に移動されることを理解すべきである。さらに、結合媒体65がサンプリングされる作用剤又は投与されるべき作用剤の溜めであることができる点で、分離した溜めは存在しなくてもよい。換言すると、結合媒体は投与されるべき作用剤又はサンプリングされる作用剤を蓄えることができる。

40

50

結合媒体 65 は製造してから、乾燥状態で貯蔵して使用時に再水和するか、又は水和状態で包装することができる。好ましい実施態様では、結合媒体は、最少の抽出可能な生成物又は分解生成物を有する、薬剤学的に受容される等級のイオン伝導性ヒドロゲルであり、機能的状態で 20% ~ 90% の範囲内、又は 30% ~ 70% の範囲内の水量を吸収又は含有する。好ましくは、結合媒体は、ポリマー・フラグメントが皮膚に浸透するのを阻止するために軽度に架橋し、接着性又は粘着性を有するヒドロゲルである。

結合媒体 65 は上述したような、及びさらに例えば、イオン性であることができる少なくとも幾つかのペンダント置換基を有する有機ポリマーと、極性天然物質と、半合成物質と、セルロース誘導体と、アルギネート誘導体と、澱粉誘導体と、デキストランと、多糖と、含水ゲル化 (hydrous-gelled) 線状ポリオレフィン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン及びポリエポキシドバックボーンから成る群から選択されたバックボーンを (アルキル、アリール又はアラルキル) アルコール、アミド、ケトン、窒素複素環及びエステル・ペンダント置換基並びに任意のこれらの組合せから成る群から選択されたバックボーン置換基と共に有するヒドロゲルポリマーとを包含する、非常に多様な物質のいずれかであることができる。結合媒体は例えばゲル、固体、ヒドロゲル、粉末、液体、粘稠な液体、綿若しくは他の吸収性布帛から製造されたガーゼのような種々な形態であることができ、並びに天然及び合成の両方のパッド及びスポンジを用いることができる。米国特許第 5,385,543 号に記載された、任意の適当な物質を本発明に関連して用いることができる。Phillips 等に発行された米国特許第 5,423,739 号は、結合媒体として用いることができるイオン導入性 (iontophoretic) 材料及び物質を述べている。

デバイス 2 は、表面 48 の少なくとも一部上に結合媒体 65 (図 1) を有する部材又はプレート 6 の片面から下方に伸びる複数個の突起部 4 を含む (デバイス 2 が突起部を示すために逆になった状態であり、明瞭さのために結合媒体を除去されている図 2 を参照のこと)。突起部 4 はブレード (図 1 と 2)、ピン (図示せず) 又は皮膚若しくは体表を穿孔するための種々な形態のいずれかであることができる。圧力がデバイスに加えられた時に、突起部 4 は表皮の角質層を突き通して、体表を通しての物質の投与又はサンプリングを高める。本明細書で用いる限り、“体表”なる用語は一般に、動物又はヒトの皮膚、粘膜及び爪並びに植物の外表面を意味する。突起部 4 は結合媒体 65 を通って伸びて、体表を穿孔して、系から身体中へ (又はこの逆) の良好な作用剤伝導を生じる。部材 6 は、作用剤含有又は収集溜め 26 から放出される又は溜め 26 中に収集される作用剤の運動を強化するためのブレード 4 間の開口 8 を有して形成される。1 実施態様では、開口 8 は、ブレード 4 が部材 6 の面に対して実質的に直角である状態に曲げられる前にブレード 4 の各々によって占められていた部材部分に相当する。デバイス当たりの開口数と、デバイス当たりのブレード数とは独立している。さらに、デバイスは開口の周囲に複数個のブレードを有する 1 つのみの大きい開口を有することができる。溜め 26 と部材 6 との間に配置された、例えば流量制御膜 (flux control membrane) (図示せず) のような、作用剤速度制御物質を通して、作用剤は溜め 26 からの放出又は溜め 26 中への収集の制御された速度で投与又はサンプリングされることができる。

突起部又はブレード 4 は一般には単一物質片から形成され、皮膚の角質層を穿孔するために十分に鋭敏でかつ長い。1 実施態様では、ブレード 4 と部材 6 とは本質的に不浸透性であるか又は作用剤の通過に対して不浸透性である。各ブレードの幅は任意の範囲の幅であることができる。ブレード 4 は皮膚組織中にブレードを押し込むために要する挿入力をさらに減ずるために傾斜した (即ち、角度をつけた) 前縁 64 (図 2) を有することができる。各ブレードの前縁は全て同じ角度であることも、皮膚を穿孔するために適した異なる角度であることもできる。或いは、各ブレードの前縁が例えば凸形状又は凹形状を有する弓状 (即ち、弯曲した) 形状であることができる。

本発明のデバイス 2 は、体表の運動中に体表を通る連続的作用剤伝導経路が保護されるように、皮膚に対するデバイスの取り付けを改良する。図 2 に示した実施態様では、ブレード 4 の少なくとも 1 つ上のパーブ (barb) 5 の形状の突起部はデバイス 2 と、それと組み

10

20

30

40

50

合わせて用いられる任意の対応デバイス又は構造とを皮膚に固定することを助成する。パ
 ープ50は1つのブレードから全てのブレードまでの任意の数のブレード上に存在するこ
 とができる。パープ50は1つのブレードから全てのブレードまでの任意の数のブレード
 上に存在することができる。パープ50は、デバイスを皮膚と接触させて保持するための
 他の手段を用いることができるので、任意である。本発明は非常に多様なブレード形態と
 組み合わせて用いることができ、例えば、WO97/48440；WO97/48441
 ；及びWO97/48442を参照することができ、これらの出願の任意の開示された形
 態が本発明によって用いることができる。

本発明の任意のブレードアレイ (blade array) デバイス2のパターンはフォトエッチン
 グ方法によって作成することができる。例えばステンレス鋼又はチタンのような金属の薄
 い部材6に、ブレード様構造を含有するパターンをフォトリソグラフィ (photo-lithog
 raphically) によってエッチングする。一般に、典型的に約7 μ m~約100 μ m、好ま
 しくは約25 μ m~約50 μ mの厚さを有する部材6上に、薄いラミネートのドライレジ
 スト (dry resist) 又はウェットレジスト (wet resist) を貼付する。このレジストを所
 望のパターンを有するマスクを用いてコンタクト露光させ (contact exposed)、その後
 に現像する。これらの操作は印刷回路板の製造方法と殆ど同じ方法で行われる。次に、部
 材6を酸性溶液を用いてエッチングする。部材に通してパターンをエッチングした後に、
 部材中の開口8に対応する複数個の開口を有するダイ上に、部材6を配置する。部材6中
 の開口8及びダイ中の開口に対応する複数個の突起部を有するポンチを最初に部材及びダ
 イの上方に配置する。初期段階では、ブレード4は部材6の残部と同じ面に存在する。次
 に、ポンチ上の突起部は開口中に押し込まれ、部材6の面に対して実質的に垂直であるよ
 うにブレードを下方に曲げる。完成した構造は、デバイス2を体表に施用するときに物質
 を通過させるための隣接開口8をブレード4に備える。長方形の開口8を図面に示すが、
 本発明は非限定的に方形、三角形、円形及び長円形を包含する任意の形状の開口の使用を
 含む。

エッチング方法の1実施態様では、ドライレジスト (例えば、カリフォルニア州、Tus
 t i n に存在するDyna chemから入手可能な“Dyna chem FL”) を部材
 6の片面又は両面に12.5 μ mの厚さに貼付し、標準的な方法で露光させる。次に、適
 当なスプレーエッチング剤 (spray etcher) (例えば、カリフォルニア州、Anahei
 mに存在するWestem Tech. Assoc. から入手可能な“Dynamil
 VRP 10/NM”) を用いて、塩化第2鉄と塩酸との混合物をレジスト及び部材6上に
 125 $^{\circ}$ F (51.7 $^{\circ}$ C) において2分間スプレーする。標準的な苛性ストリッパー (ca
 ustic stripper) をレジスト除去に用いる。

エッチング方法の他の実施態様では、ウェットレジスト (例えば、マサチューセッツ州、
 Marlboroughに存在するShipley Corporationから入手可
 能な“Shipley 111S”) を部材6の片面又は両面に約70 $^{\circ}$ F (21.1
 $^{\circ}$ C) において7.5 μ mの厚さに貼付し、標準的な方法で露光させる。次に、適当なエッチ
 ング剤 (例えば、塩化第2鉄) をレジストと部材上に120 $^{\circ}$ F (48.9 $^{\circ}$ C) において
 スプレーする。標準苛性ストリッパーをレジスト除去に用いる。

一般に、ブレード4はパンチされた後の部材6の表面48に対して約60度の角度である
 が、角質層の透過及び角質層への取り付けを促進する垂直位置から前方又は後方へ任意の
 角度をなして、ブレード4を配置することができる。さらに、例えばパープ、開口等
 のような他の固定手段を、ある角度をなすブレードと共に用いて、デバイスの固定をさら
 に強化することができる。

部材6とブレード4とは、例えばガラス、セラミック、硬質ポリマー、金属及び金属合金
 のような、ブレードを製造するために十分な強度と加工可能性 (manufacturability) と
 を有する物質から製造することができる。金属及び金属合金の例は、非限定的に、ステ
 ンレス鋼、鉄、鋼、スズ、亜鉛、銅、銀、白金、アルミニウム、ゲルマニウム、ニッケル、
 ジルコニウム、チタン及び、ニッケル、モリブデン又はクロムを有するチタン合金を包含
 する。部材とブレードの各々は銀、金、白金、インジウム、チタン、モリブデンめっき又

10

20

30

40

50

は蒸着若しくはスパッターされた生体適合性金属の薄い層を有して、不活性、生体適合性及び貯蔵中の縁の鋭敏さの保護を備えることができる。ガラスの例は、例えば、ニューヨーク州、コーニングにおけるC o r n i n gから入手可能な不透明ガラスを包含する。ポリマーの例は、非限定的に、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリプロピレン、“B a k e l i t e”、酢酸セルロース、エチルセルロース、スチレン/アクリロニトリルコポリマー、スチレン/ブタジエンコポリマー、アクリロニトリル/ブタジエン/スチレン(A B S)コポリマー、ポリ塩化ビニル及び、ポリアクリレート及びポリメタクリレートを含めたアクリル酸ポリマーを包含する。

デバイス2の任意の実施態様のブレード4及び開口8の数は、所望の流速度(flux rate)、サンプリング又は投与される作用剤、用いる投与又はサンプリング・デバイス(即ち、電気的移送式、受動的、浸透性、圧力駆動式等)及び当業者に明白であるような、他のファクターに関して変化しうる。一般に、単位面積当たりのブレード数(即ち、ブレード密度)が大きければ大きいほど、皮膚を通るより多数の経路が存在することになるので、皮膚を通る作用剤の流量はいっそう均一になる。したがって、単位面積当たりのブレード数が小さければ小さいほど、経路が少なくなるので、皮膚を通る作用剤の流量はより濃縮される。皮膚経路中の作用剤の高濃度は典型的に皮膚反応(例えば、刺激)の高い発生率及び/又は重症度を生じる。それ故、大きいブレード密度は皮膚反応の発生率及び/又は重症度を低下させる。

本発明の1実施態様は体表を横切る電流の供給又は“電気的移送”に依存する。これに関して本発明は如何なる意味でも限定されないので、本発明が非常に多様な電気的移送式系に関連して用いられることは、当業者(those working in the field)によって理解されるであろう。電気的移送式系の例に関しては、T h e e u w e s等への米国特許第5, 147, 296号、T h e e u w e s等への米国特許第5, 080, 646号、T h e e u w e s等への米国特許第5, 169, 382号、P h i p p s等への米国特許第5, 423, 739号、H a a k等への米国特許第5, 385, 543号、G y o t y等への米国特許第5, 310, 404号及びG y o t y等への米国特許第5, 169, 383号を参照することができ、これらに開示された電気的移送式系のいずれも本発明によって用いることができる。

図3~7は、本発明に関連して用いることができる代表的な電気的移送式投与デバイス10を説明する。デバイス10は上部ハウジング16と、回路板アセンブリ18と、下部ハウジング20と、アノード電極22と、カソード電極24と、アノード溜め26と、カソード溜め28と、皮膚適合性接着剤(skin-compatible adhesive)30を含む。上部ハウジング16は、患者の皮膚上のデバイス10の保持を助成する側方ウィング15を有する。印刷回路板アセンブリ18は、分離した成分(component)40とバッテリー32とに結合した集積回路19を含む。回路板アセンブリ18は、開口13aと13bを貫通するポスト(図3に示さず)によってハウジング16に取り付けられ、ポストの末端は、回路板アセンブリ18をハウジング16にヒートステイクする(heat stake)ために、加熱/溶融される。下部ハウジング20は接着層30によって上部ハウジング16に取り付けられ、接着層30の上面34は下部ハウジング20と、ウィング15の下面を含めた上部ハウジング16との両方に接着する。回路板アセンブリ18の下側には、ボタンセルバッテリー(button cell battery)32が(部分的に)示される。必要性に依存して、デバイス10に動力を与えるために、他の種類のバッテリーを用いることもできる。

デバイス10は一般にバッテリー32と、電子回路構成部分(electronic circuitry)19、40と、電極22、24と、作用剤溜め26、28と、皮膚穿刺デバイス2とから構成され、これらの全てが自給式ユニットに組み込まれる。電極22、24と溜め26、28とは下部ハウジング20によって保有される。アノード電極22は好ましくは例えば銀のような金属から構成され、カソード電極24は好ましくは例えば塩化銀のような金属ハロゲン化物から構成される。回路板アセンブリ18の出力(図3に示さず)は、下部ハウジング20中に形成されたくぼみ25、25'中の開口23、23'を通して、導電性接着ストリップ42、42'によって、電極24と22に電気的に接触する。次に、電極2

10

20

30

40

50

2と24は作用剤溜め26と28の上面44', 44に直接、機械的かつ電氣的に接触する。作用剤溜め28の下面46は、接着層30中の開口29を通して、患者の皮膚に接触する。作用剤溜め26の下面46'は、皮膚穿刺デバイス2中の複数個の開口8を通して、結合媒体に接触する。溜め26中の作用剤は典型的に、図1に見ることができるように、作用剤溜めが結合媒体65に接触するように開口8を満たす粘稠なゲルである。上記で考察したように、典型的に作用剤は、拡散のために又は溜めと結合媒体とが同じ材料であるために、最初は溜めと結合媒体の両方に存在する。溜め26と28の両方は好ましくはポリマーゲル物質から構成される。液体作用剤溶液又は懸濁液が溜め26と28の少なくとも一方に含有される。

デバイス10は患者の体表(例えば、皮膚)に、接着剤層30(上部接着面34と身体に接触する接着面36とを有する)と任意に、本明細書で考察する実施態様のいずれかのデバイス2上の固定要素とによって接着する。さらに任意に、結合媒体65は皮膚との接触の維持を助成するために粘着性又は接着性であることができる。接着面36は、デバイス2とカソード電極とが配置されているところを除いた、デバイス10の全裏面を覆う。接着面36は、デバイス10が使用者の通常活動中に身体上の適所に留まり、その上、予め定められた(例えば、24時間)装着時間後の妥当な除去を可能にすることを保証する接着性を有する。上部接着面34は下部ハウジング20に接着して、ハウジングくぼみ25、25'内に電極と作用剤溜めとを保ち、デバイス2を下部ハウジング20に、下部ハウジング20を上部ハウジング16に留める。

作用剤投与デバイスの1実施態様では、デバイスが使用されないときに、デバイスの結合性を維持するためにデバイス10上に剥離ライナー(図示せず)が存在する。使用時には、デバイスを皮膚に貼付する前に、デバイスから剥離ライナーを除去する。デバイス10はプッシュボタン・スイッチ12をも有し、プッシュボタン・スイッチ12は押圧時にデバイス10を作動させ、このことをLED14を点灯させることによって使用者に明らかにする。薬物は患者の皮膚(例えば、腕上)を通して電氣的移送によって予め定められた投与間隔(delivery interval)にわたって投与される。

電氣的移送式系に用いるための中性又は非荷電ヒドロゲルの例は、加熱若しくは冷却結晶化プロセスによって架橋したポリビニルアルコール又は、架橋したポリオックス(polyox)とカルボポール(carbopol)若しくはポリアクリル酸との組合せである。結合媒体は固定した電荷又は可動な対電荷(counter charge)を有するイオン交換樹脂のように電氣的に荷電されることもできる。好ましい実施態様は作用剤イオンの電荷とは反対の固定した電荷を有する樹脂である。イオンの荷電した樹脂又はイオン交換樹脂の例はcholestyramine(登録商標)である。

本発明の他の実施態様では、デバイスの底部(即ち、皮膚に直面する)面上に予め配置された(predisposed)結合媒体65を有する、受動的経皮投与又はサンプリング・デバイスが用いられる。これに関して、本発明は限定されないので、本発明が非常に多様な受動的経皮系に関連して用いられうることは当業者によって理解されるであろう。受動的系の例に関しては、非限定的に、Campbell等への米国特許第4,379,454号、Gale等への米国特許第4,588,580号、Campbell等への米国特許第4,832,953号、Gale等への米国特許第4,698,062号、Campbell等への米国特許第4,867,982号、及びHunt等への米国特許第5,268,209号を参照することができ、これらに開示された系のいずれも本発明によって用いることができる。受動的経皮投与デバイスの2例を図8と9に説明される。

図8には、受動的経皮投与デバイス88は経皮投与されるべき治療剤(例えば、薬物)を含有する溜め90を含む。溜め90は好ましくはその中に分散された作用剤を含有するマトリックスの形状である。溜め90は作用剤に対して不透過性であるバッキング層92と、任意の速度制御膜94との間に差し込まれる。図8では、溜め90は、例えば、その形状を維持するために十分に粘稠であるポリマーのような物質から形成される。溜め90のために例えば水性ゲルのような、より低粘性の物質を用いるならば、バッキング層92と速度制御膜94とは漏出を防ぐためにそれらの周辺の周囲を一緒にシールされる。膜94

10

20

30

40

50

の下方には、デバイス 2 中の開口（図示せず）を通して膜 9 4 に接触するまで伸びる、その皮膚接触面上の結合媒体 6 5 付きの皮膚穿刺デバイス 2 が配置される。デバイス 8 8 はデバイス 2 の周辺の周囲の接触接着層 9 6 と、任意に、既述された実施態様のいずれかの固定要素とによって体表に接着する。大抵の場合に、結合媒体 6 5 は最初は作用剤を含有する。除去可能な剥離ライナー（図示せず）が通常、接着層 9 6 の暴露面に沿って備えられ、デバイス 1 0 を体表に接着する前に除去される。

或いは、拡大図 9 に示すように、経皮治療デバイス 9 8 をフレキシブル接着性オーバーレイ 1 0 0 によって体表に取り付けることができる。デバイス 9 8 は好ましくは、その中に分散した作用剤を含有するマトリックスの形状である作用剤含有溜め 9 0 から構成される。結合媒体 6 5 が開口 8 を通って伸びて溜め 9 0 に接触する。或いは、溜め 9 0 中のマトリックスは開口 8 を通って伸びて、最初に結合媒体 6 5 に接触する、又は溜めと結合媒体とは同じであることができる。不透過性バックング層 1 0 2 は溜め 9 0 の片面に隣接して備えられる。接着性オーバーレイ 1 0 0 はデバイスを体表上に維持する。接着性オーバーレイ 1 0 0 はデバイス 9 8 の残りの要素と一緒に製造することも、又はデバイス 9 8 の残りの要素とは別々に製造することもできる。ある一定の製剤によっては、接着性オーバーレイ 1 0 0 は図 8 に示すように接触接着剤 9 6 よりも好ましいと考えられる。このことは例えば作用剤溜めが接触接着層 9 6 の接着性に不利な影響を与える物質（例えば、油性界面活性剤）を含有する場合に該当する。不透過性バックング層 1 0 2 は溜め 9 0 よりもやや大きく、このようにして溜め中の作用剤がオーバーレイ 1 0 0 中の接着剤と不利に相互作用するのを防止することが好ましい。任意に、図 8 の膜 9 4 と同様な速度制御膜（図 9 に示さず）を溜め 9 0 の体表側に備えることができる。除去可能な剥離ライナー（図示せず）も通常はデバイス 9 8 に備えて、デバイス 9 8 を体表に貼付する直前に除去する。

溜め 9 0 の製剤は水性ベース（aqueous based）でも、非水性ベース（nonaqueous based）でもよい。製剤は作用剤を必要な流量で作用剤を投与するように設計される。水性製剤は典型的に水と、ゲル化剤としての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セルロース、ヒドロキシエチルメタクリレート及び、ソフトコンタクトレンズに用いられるポリマーのような親水性ポリマー約 1 ~ 6 0 重量%とを含む。典型的に非水性製剤はシリコーン流体、シリコーンゴム、炭化水素ポリマー、ポリイソブチレン、ゴム又は鉱油から構成される。鉱油ベース・ゲル（mineral oil-based gel）も典型的に、例えばコロイド状二酸化ケイ素のようなゲル化剤 1 ~ 2 重量%を含有する。

そのなかに作用剤を有する溜めマトリックスは投与される作用剤、吸収抑制剤（uptake inhibiting agent）（存在する場合）及びそのためのキャリアーと適合しなければならない。水性ベース系を用いる場合には、溜めマトリックスは好ましくは親水性ポリマー（例えば、ヒドロゲル）である。非水性ベース系を用いる場合には、溜めマトリックスは好ましくは疎水性ポリマーから構成される。適当なポリマーマトリックスは経皮薬物投与分野において周知である。

定常な作用剤投与速度が望ましい場合には、作用剤はマトリックス又はキャリアー中に飽和を越える濃度で存在し、この過剰量は系の作用剤投与期間の望ましい長さの関数である。しかし、作用剤と吸収抑制剤（存在する場合）とが連続的にかつ同じ範囲において（co-extensively）同じ体表部位に、作用剤による皮膚刺激を軽減又は除去するために十分な量でかつ十分な時間にわたって投与されるかぎり、本発明から逸脱せずに、作用剤は飽和未満のレベルにおいて存在することができる。

作用剤の他に、結合媒体は染料、顔料、不活性充填剤、透過促進剤、賦形剤粘着付与剤（tackifier）、中性ポリマー、界面活性剤、試薬、緩衝剤、可塑剤（plasticizer）、及び当該技術分野で公知の、薬剤製品又は経皮デバイスの他の慣用的な成分を含有することもできる。

溜め中に存在する作用剤量と溜めのサイズとは一般に非限定的であり、その放出される形で望ましい局所及び/又は全身の生理的及び/又は薬理学的効果をもたらすことに有効である作用剤量に等しいか又はこの作用剤量よりも大きい量である。

作用剤が投与される好ましい形は一般に、用いられる投与系の種類を決定し、この逆も同

10

20

30

40

50

じである (vice versa)。即ち、拡散によって作用剤を投与する“受動的系”又は電氣的移送によって作用剤を投与する電氣を動力源とする系の選択は、大抵は、作用剤の形態によって決定される。例えば、受動的投与系に夜と、作用剤が角質層を通過して拡散するとき作用剤が水溶性塩形であるよりも、その遊離塩基形又は酸形で投与されることが好ましいことが一般に認められている。他方では、電氣的移送式投与デバイスによると、作用剤が一般に水に溶解性であるべきであることが認められている。無傷の皮膚を通過しての受動的経皮作用剤投与と電氣的移送による経皮作用剤投与との経路が異なることが一般に考えられ、受動的投与は皮膚の脂質領域 (即ち、疎水性領域) を通過して生じ、電氣的移送式投与は例えば毛包及び汗腺に関連した孔のような親水性経路若しくは孔を通過して生じる。穿孔された皮膚の場合には、水性である生成経路を通過してのかなりの受動的流量を期待することができる。穿孔された皮膚の場合に受動的投与される作用剤は一般に親水性 (例えば、水溶性塩形) であり、電氣的移送式投与のための作用剤の好ましい形態も親水性 (例えば、水溶性塩形) である。受動的投与では、イオン化作用剤 (例えば、水溶性) と非イオン化作用剤 (例えば、親水性) との組合せを用いることができる。

溶媒によって運ばれる結合流動 (connective flow) によって作用剤を投与する浸透性及び圧力駆動系では、作用剤がキャリアー溶媒中に十分な溶解性を有することが好ましい。これに関して本発明は特定のデバイスに限定されないもので、本発明が非常に多様な浸透性及び圧力駆動系に関連して用いられうことは当業者によって理解されるであろう。浸透性及び圧力駆動デバイスの例に関しては、E c k e n h o f f への米国特許第 4, 340, 480号、T h e e u w e s 等への米国特許第 4, 655, 766号、E c k e n h o f f への米国特許第 4, 753, 651号、G r o s s 等への米国特許第 5, 279, 544号、T h e e u w e s 等への米国特許第 4, 655, 766号、G r o s s 等への米国特許第 5, 242, 406号、及び E c k e n h o f f への米国特許第 4, 753, 651号を参照することができ、これらのいずれも本発明によって用いることができる。

本発明は、皮膚を包含する体表及び膜を通して通常投与される、広範囲な種類の薬物のいずれの種類内の作用剤の投与に関連しても有用である。一般に、これは非限定的に、本明細書で用いるかぎり、“作用剤”、及び“治療剤”なる表現は相互交換可能に用いられ、所望の通常有利な効果を生じるために生活する生物に投与される任意の薬剤学的に受容可能な作用剤及び好ましくは治療有効物質 (例えばドラッグ又はプロドラッグ) 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。一般に、これは、非限定的に、例えば抗生物質と抗ウイルス剤のような抗感染薬、例えばフェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィンのような鎮痛薬と鎮痛複合薬 (analgesic combinations)、麻酔薬、食欲減退薬、抗関節炎薬、例えばテルブタリンのような抗喘息薬、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、抗偏頭痛剤、例えばスコポラミン及びオンダンセトロンのような乗り物酔い治療剤 (antimotion sickness preparation)、抗おう吐薬、抗腫瘍薬 (antineoplastics)、抗パーキンソン病薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱薬、胃腸及び尿路抗コリン作動薬を含む鎮痙薬、交感神経作用薬 (sympathomimetics)、キサンチン誘導体、例えばニフェジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬を含む心血管系製剤、ベータ遮断薬、例えばドブタミン及びリトドリンのようなベータアゴニスト、抗不整脈薬、例えばアテノロールのような抗高血圧薬、例えばラニチジン (ranitidine) のような A C E 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、例えば上皮小体ホルモンのようなホルモン、ビスホスホリエート (bisphosphoriates)、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 (parasympathomimetics)、プロスタグランジン類、精神刺激薬、鎮静薬及びトランクライザーを包含する主要な治療分野の全てにおける薬物を含む。

本発明はまた、天然に生成した、又は化学的に合成された、又は組換え的に作製されたのいずれであっても、タンパク質、ペプチド及びそのフラグメントの経皮投与にも有用である。本発明はさらに、オリゴヌクレオチド薬物、ポリヌクレオチド薬物、及び遺伝子を包含するヌクレオチド系 (nucleotidic) 薬物の投与に関連して用いることもできる。これ

10

20

30

40

50

らの物質は典型的に少なくとも約300ダルトンの分子量、さらに典型的には少なくとも約300~40,000ダルトンの範囲内の分子量を有する。このサイズ範囲内のペプチド及びタンパク質の特定の例は、非限定的に、LHRH、例えばゴセレリン、ブセレリン、ゴナドレリン、ナファレリン(napharelin)及びロイプロリドのようなLHRH類似体、GHRH、GHRF、インシュリン、インスルトロピン(insultropin)、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-2-アゼチジニル]カルボニル]-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド)、リプレシン(liprecin)、下垂体ホルモン(例えば、HGH、HMG、HCG、デスモプレシン酢酸)、卵胞ルテオイド、ANF、例えば成長因子放出因子(GFRF)、MSH、GH、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、アスパラギナーゼ、硫酸プレオマイシン、キモパイン、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、HCG、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、メノトロピン(menotropin)類(例えば、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、組織プラスミノゲン活性因子、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレシン、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、ブラジキニンアンタゴニスト、セレダーゼ、CSI類(CSI's)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、エンケファリン類、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-1、血栓溶解薬、TNF、ワクチン、バソプレシンアンタゴニスト類似体、-1抗トリプシン(組換え体)及びTGF- β を包含する。

上述したように、本発明のデバイス2は、非限定的に、リバーシブル電気的移送(即ち、イオン導入法及び/又は電気的浸透)、浸透、及び受動的拡散を包含するサンプリング・デバイスと共に用いることもできる。図10は結合媒体65付きのデバイス2に関して前述した実施態様のいずれかと組み合わせた浸透性サンプリング・デバイス104を説明する。浸透性サンプリング・デバイスを用いて、非限定的に、グルコース、電解質、アルコール及び法的に是認されない物質(例えば、乱用薬物(drugs of abuse))を含めた多様な作用剤のいずれかを体表からサンプリングするために用いることができる。浸透性サンプリング・デバイス104はフレキシブル接着性オーバーレイ100によって体表に取り付ける。デバイス104は、サンプリングすべき作用剤を蓄える層94から半透過膜95によって分離された塩層106から成る。この層94は、層(例えば、ヒドロゲル)が体表から抽出された流体を通過させるが、サンプリングされた作用剤を保持する点で性質として吸収剤である。その上部に結合媒体65を有するデバイス2は、デバイス2上の突起部が体表を穿刺し、結合媒体65が体表と良好に接触するように層94と接触する。塩層106は結合媒体65と層94とを通して浸透によって身体から流体を抽出する。身体から抽出された流体はサンプリングされた作用剤を含有する。作用剤を含有する流体が層94を通過するとき、作用剤は層94中に保持され、流体は塩層106によって吸収される。好ましくは、塩層は、そのなかに流体を保持するように、自由に膨張するか、又は半透過膜95中に封入される。サンプリングされた作用剤はその場で直接測定されうるか、又は層94から引き出されて、慣用的な手段によってサンプリングされうる。

或いは、塩層106と、層94と、半透過膜95とを一緒にして、吸収された流体とサンプリングされた作用剤とを蓄える吸収性ヒドロゲルの1つの層にすることができる。さらに、この1つの層を結合媒体65として形成することによって、デバイスを非常に簡単化することができる。

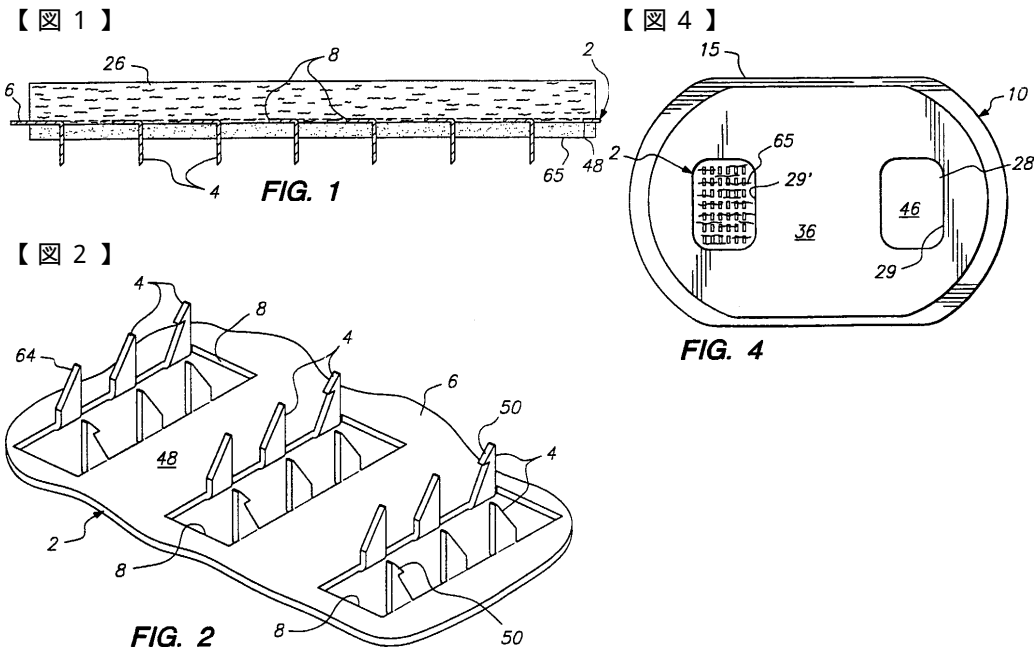
下記実施例は、この実施例と他のその同等物は当業者に本発明の開示と図面とを考慮するならば明らかになるので、本発明を単に例証する。

実施例1

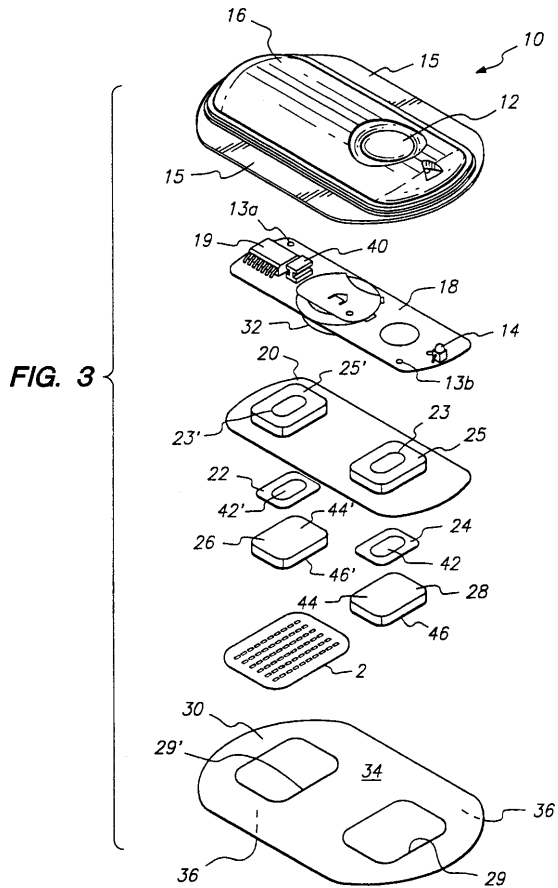
本発明の効果を、モデル デカペプチド薬物の電氣的移送式投与中の無毛モルモットの薬物流量及び皮膚抵抗に対するその効果に関して評価する。デバイスの明細を次に述べる。デバイスは、2個のブレードを有する複数個の長方形開口を有する部材から成り、各開口の0.25mm²空隙領域の各端部に1つのブレードが存在する。開口は対をなして整列し、先行開口対に対して全ての他の開口対は90度の角度で配向する。ブレードの全ては約500µm長さである。256空隙領域/cm²と、512ブレード/cm²とが存在する。0.1mA/cm²の定常電流を供給する電氣的移送式系が用いられる。これは、Dulbelcoリン酸塩緩衝化生理食塩水吸収ゲル(Dulbelco=s phosphate buffered saline imbibing gel)を含むカソードカウンター溜めと、pH7.5において緩衝化されたデカペプチドの水溶液を含有するヒドロキシエチルセルローズゲルを含むドナーアノード溜めとから成る。電氣的移送式系を軽度麻酔された無毛モルモットの皮膚上に配置する。デカペプチド流量を、このペプチドの尿中排泄を測定することによって、評価する。本発明の使用は通常の電氣的移送式デバイスに比べて、移送期間にわたって増加したデカペプチド流量を生じる。

10

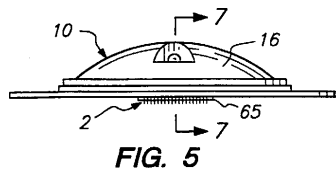
本発明の要旨又は重要な性質から逸脱せずに、本発明が他の特定の形でも具現化されうことは、当業者によって理解されるであろう。それ故、現在開示した実施態様はあらゆる点で例証的であり、限定的ではないと見なされる。本発明の範囲は上記説明によってではなく、添付請求の範囲によって表示され、本発明の同等物の意味と範囲内に入るあらゆる変化は本発明に含まれるように意図される。



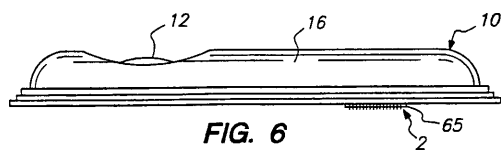
【 図 3 】



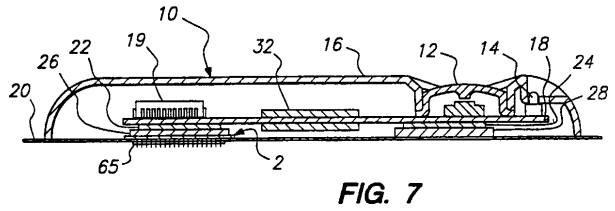
【 図 5 】



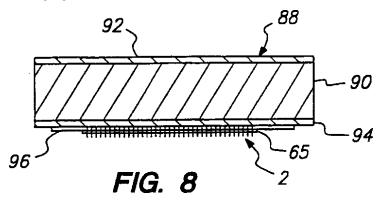
【 図 6 】



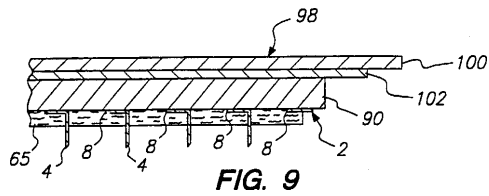
【 図 7 】



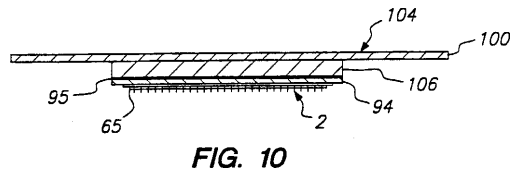
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ジーウウェス, フェリックス
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 2 2 , ロス・アルトス・ヒルス, アルタモント・ロード
2 7 3 5 0
- (72)発明者 ヌーカーマンズ, アーマンド・ピー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 3 , パロ・アルト, アルプタス・アベニュー 3 5 1 0
- (72)発明者 コーミア, マイケル・ジェイ・エヌ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 3 , マウンテン, ビュー, アンズベリー・アベニュー
2 7 8

審査官 川端 修

- (56)参考文献 特開平 0 2 - 2 9 9 6 6 8 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 1 7 6 4 8 (W O , A 1)
国際公開第 9 6 / 0 0 0 1 1 0 (W O , A 1)
特開平 0 3 - 1 5 1 9 8 2 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 3 9 9 9 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61N 1/30

A61M 37/00