

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5507030号  
(P5507030)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月28日 (2014. 3. 28)

(51) Int. Cl.		F I		
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/70</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/70 4 0 1</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/662</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/662</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/721</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/721</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/726</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/726</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/727</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/727</b>

請求項の数 11 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-524470 (P2002-524470)	(73) 特許権者	503073787
(86) (22) 出願日	平成13年9月6日 (2001. 9. 6)		アルザ・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2004-508319 (P2004-508319A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 6
(43) 公表日	平成16年3月18日 (2004. 3. 18)		8 8、バカビル ユーバンクス通り 7 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/027551		0
(87) 国際公開番号	W02002/019985	(74) 代理人	100150142
(87) 国際公開日	平成14年3月14日 (2002. 3. 14)		弁理士 相原 礼路
審査請求日	平成20年9月5日 (2008. 9. 5)	(74) 代理人	110000741
(31) 優先権主張番号	60/231, 160		特許業務法人小田島特許事務所
(32) 優先日	平成12年9月8日 (2000. 9. 8)	(72) 発明者	リン, ウエイキ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 3
			5 パロアルト・ピータークーツサークル 7
			2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経路閉鎖を阻害することによる経皮的薬物流動の減少の抑制方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 個もしくはそれ以上の角質層を貫通する微小突起を含んで成る第一の要素；ならびに治療薬および最低 1 種の抗治癒剤を含んで成る最低 1 個の液溜め（前記液溜めは 1 以上の前記微小突起上に乾燥被覆されることによって提供され、前記最低 1 種の抗治癒剤の量は、前記最低 1 種の抗治癒剤の非存在下を除き同一の条件下での前記治療薬の経皮的流動に比較される場合に前記治療薬の経皮的流動の減少の阻害において有効である）を含んで成る、治療薬の経皮的流動を引き起こすためのデバイス。

【請求項 2】

抗治癒剤が、抗凝固剤、抗炎症剤、細胞の移動を阻害する作用物質および浸透圧剤、ならびにそれらの混合物よりなる群から選択され、

抗凝固剤がペントサンポリサルフェート、クエン酸、クエン酸塩、E D T A および 2 0 0 0 から 1 0 , 0 0 0 ダルトンまでの分子量を有するデキストラン、アスピリンおよびナトリウムリアポレートよりなる群から選択され、

抗炎症剤がリン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムおよびリン酸トリアムシノロンナトリウムよりなる群から選択される、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 3】

細胞の移動を阻害する作用物質がラミニンである、請求項 2 記載のデバイス。

【請求項 4】

10

20

前記浸透圧剤が、1以上の前記微小突起上に乾燥被覆するための製剤中で、20で2000キロパスカルより大きい浸透圧を生成させる十分に高い濃度を有する、請求項2記載のデバイス。

【請求項5】

前記浸透圧剤が浸透圧剤の生物学的に適合性の塩である、請求項2記載のデバイス。

【請求項6】

治療薬が高分子作用物質を含んで成る、請求項1記載のデバイス。

【請求項7】

高分子作用物質が、ポリペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、核酸および多糖よりなる群から選択される、請求項6記載のデバイス。

10

【請求項8】

抗治癒剤が：

- (a) 治療薬のいかなる経皮的流動の前；
- (b) 治療薬の経皮的流動の前および間；
- (c) 治療薬の経皮的流動の間；もしくは
- (d) 治療薬の経皮的流動の間および後

に、前記微小突起によって形成された角質層中の経路を通過して送達される、請求項1記載のデバイス。

【請求項9】

微小突起が0.5mm未満の長さを有する、請求項1記載のデバイス。

20

【請求項10】

前記浸透圧剤が中性化合物である、請求項2記載のデバイス。

【請求項11】

請求項1のデバイス、および

皮膚の少なくとも角質層中に崩壊をもたらすために皮膚上に前記デバイスの前記第一の要素を配置するための適用デバイス

を含んで成る、治療薬の経皮的流動を引き起こすためのデバイスを適用するためのキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

(技術分野)

本発明は、経路閉鎖を阻害することによる作用物質の経皮的流動(flux)の減少を抑制することに関する。とりわけ、本発明は、長期の時間の期間にわたって経皮的に送達もしくはサンプリングされている作用物質の経皮的流動の減少の阻害方法に関し、該送達もしくはサンプリングは、ある量の最低1種の抗治癒剤とともに該作用物質を共送達もしくは共サンプリングすることにより作用物質が通過する経路を形成するように皮膚の少なくとも角質層を崩壊することを必要とし、抗治癒剤の該量は、該抗治癒剤(1種もしくは複数)の非存在下を除き実質的に同一の条件下で作用物質の送達もしくはサンプリングがなされる場合に比較して該作用物質の経皮的流動の減少の抑制において有効である。

【0002】

40

(背景技術)

薬物は経口でもしくは注射によるかのいずれかで最も便宜的に投与される。不幸なことに、多くの医薬は、それらが吸収されないかもしくは血流に入る前に悪影響を及ぼされるかのいずれかであるために経口で投与される場合に完全に無効であるかもしくは徹底的に低下された有効性のものであり、そのため所望の活性を示さない。他方、投与中の医薬の改変のないことを保証しつつの血流中への医薬の直接注入は困難、不便かつ不快な手順であり、ときに乏しい患者の応諾をもたらす。経皮的薬物送達はこれらの領域において改善を提供する。しかしながら、多くの例で、受動的経皮的流動を介する多くの作用物質の送達もしくは流動の速度は、治療上有効であるためには限定されすぎる。

【0003】

50

作用物質の経皮的流動の一増大方法は、「電気輸送 (electrotransport)」と称される身体表面を横切る電流の適用に頼る。「電気輸送」は、一般に、作用物質が電氣的ポテンシャルの適用により誘導されるもしくは高められる皮膚、粘膜、爪などのような身体表面を通る有益な作用物質例えば薬物もしくは薬物前駆体の通過を指す。身体表面を通る作用物質の電気輸送は多様な様式で達成してよい。1つの広範に使用される電気輸送過程、イオントフォレーシス (iontophoresis) は、荷電したイオンの電氣的に誘導される輸送を必要とする。別の型の電気輸送過程、電気浸透は、電場の影響下に膜を通る作用物質を含む溶媒の動きを必要とする。なお別の型の電気輸送、電気穿孔は、膜に高電圧の電氣的パルス (1個もしくは複数) を適用することにより形成される孔を通る作用物質の通過を必要とする。多くの例において、これらの過程の1つ以上が異なる程度まで同時に起きていてよい。従って、「電気輸送」という用語は、本明細書で、作用物質が実際に輸送されている特定の機構 (1種もしくは複数) に関係なく、最低1種の荷電したもしくは荷電していない作用物質またはその混合物の電氣的に誘導されるもしくは高められる輸送を包含するように、その最も広範な可能な解釈を与えられる。電気輸送送達は、一般に、経皮的送達間の作用物質の流動を増大させる。

10

## 【0004】

作用物質の流動の別の増大方法は、有益な作用物質、皮膚浸透増強剤で皮膚を前処理することもしくはそれとともに共送達することを必要とする。浸透増強剤物質は、作用物質が送達される身体表面に適用される場合に、身体表面の選択透過性および/もしくは浸透性を増大させること、身体表面を通る親水性経路を創製すること、ならびに/または輸送の間の作用物質の分解を低下させることによるように、それを通るその流動を高める。この方法論は、典型的には、薬物が受動拡散により経皮的に送達される場合に使用される。

20

## 【0005】

経皮的流動を高めるために皮膚を機械的に浸透もしくは崩壊させてそれにより皮膚中に経路を創製するための多くの試みもまた存在した。経皮的薬物流動を高めるための最も早期の試みのいくつかは、(例えば紙やすりで) 皮膚を擦るかもしくは皮膚をテープで剥ぎ取って角質層を崩壊することを必要とした。より最近、小さな貫通/切断要素で角質層を貫通するもしくは切り離す試みが存在する。例えば、Godshallらに発行された米国特許第5,879,326号、Ganderentonらに発行された同第3,814,097号、Grossらに発行された同第5,279,544号、Leeらに発行された同第5,250,023号、Gerstelらに発行された同第3,964,482号明細書、Kravitzらに公布された再発行第25,637号明細書、ならびにPCT公開第WO 96/37155号、同第WO 96/37256号、同第WO 96/17648号、同第WO 97/03718号、同第WO 98/11937号、同第WO 98/00193号、同第WO 97/48440号、同第WO 97/48441号、同第WO 97/48442号、同第WO 98/00193号、同第WO 99/64580号、同第WO 98/28037号、同第WO 98/29298号および同第WO 98/29365号明細書を参照されたい。これらのデバイスは、皮膚の最外層(すなわち角質層)を貫通するための多様な形状および大きさの貫通要素を使用する。これらの参考文献に開示される貫通要素は、一般に、パッドもしくはシートのような薄い平坦な部材から垂直に伸長する。これらのデバイスのいくつか中の貫通要素もしくは微小突起は極めて小さく、いくつかはわずかに約25~400 $\mu\text{m}$ の寸法(すなわち長さおよび幅)、ならびにわずかに約5~50 $\mu\text{m}$ の微小突起厚さを有する。これらの小さい貫通/切断要素は、それを通る高められた経皮的作用物質送達のために相応して小さい微小スリット(microslit)/微小切断を角質層中に作成する。

30

40

## 【0006】

現在、ヒト皮膚の場合に微小スリット/微小切断により創製される経路が皮膚の天然の治癒過程により迅速に閉鎖および封止されることが発見されている。この過程はこの時点で完全に理解されていないとは言え、それは創傷治癒に緊密に関係すると考えられる。創傷治癒は多くの生物学的過程を巻き込む複雑な現象である。創傷治癒過程で数分以内に起

50

こる最も早期の事象はフィブリン凝塊の形成である。加えて、多くの炎症前メディエーターが創傷治癒の初期相の間に遊離もしくは生成される。これらの因子の遊離が、ケラチノサイト移動、白血球浸潤、タンパク質分解をもたらす線維芽細胞の増殖、タンパク質合成および組織の再構築を誘発する。最後に、皮膚障壁の再形成が達成される。いくつかの例では、これらの経路により提供される経皮的な作用物質流動の増強は、経路の作成の数時間以内に完全に排除される。従って、送達の方法論が微小貫通要素を利用する場合により長い（例えば約1時間より長い）時間の期間にわたって微小切断/微小スリットを通る作用物質の経皮的流動を可能にするために、皮膚の天然の治癒過程を予防するもしくは少なくとも遅延させることができる方法に対する必要性が存在する。

【0007】

本発明はこれおよび関係する必要性を満足する。

【0008】

（発明の開示）

本発明は、経皮的流動が皮膚の少なくとも角質層を崩壊することを必要とする場合に、長期の時間の期間にわたって経皮的に送達もしくはサンプリングされている作用物質の経皮的流動の減少の抑制方法に向けられる。とりわけ、抗治癒剤の存在下に作用物質を共送達もしくは共サンプリングすることにより、皮膚の角質層の崩壊の結果として形成される皮膚中の経路の閉鎖を阻害してそれにより作用物質の経皮的流動の減少を抑制することができることが発見された。

【0009】

従って、第一の態様において、本発明は、送達が皮膚の少なくとも角質層を（例えば貫通することにより）崩壊して作用物質が通過する複数の経路を形成することを必要とする、長期の時間に期間にわたって経皮的に送達もしくはサンプリングされている作用物質の経皮的流動の減少の抑制方法に向けられ、この方法は、ある量の最低1種の抗治癒剤とともに作用物質を共送達もしくは共サンプリングすることを含んで成り、前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤（1種もしくは複数）の非存在下を除き実質的に同一の条件下で前記作用物質を送達もしくはサンプリングすることに比較して前記作用物質の経皮的流動の減少の抑制において有効である。

【0010】

第二の態様において、本発明は、長期の時間の期間の間にならわたっての作用物質の経皮的送達方法に向けられ、この方法は：

（i）皮膚の角質層を通る複数の微小崩壊をもたらして作用物質が通過する経路を形成すること；ならびに

（ii）段階（i）で形成された微小崩壊と作用物質伝達関係に液溜めを配置すること（前記液溜めは作用物質およびある量の最低1種の抗治癒剤を含んで成り、前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤（1種もしくは複数）の非存在下を除き実質的に同一の条件下で前記作用物質を送達することに比較して前記作用物質の経皮的流動の減少の抑制において有効である）

を含んで成る。

【0011】

第三の態様において、本発明は、長期の時間の期間にならわたっての作用物質の経皮的サンプリング方法に向けられ、この方法は：

（i）皮膚の角質層を通る複数の微小崩壊をもたらして作用物質が通過する経路を形成すること；および

（ii）段階（i）で形成された微小崩壊と作用物質伝達関係に液溜めを配置すること（前記液溜めはある量の最低1種の抗治癒剤を含んで成り、前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤（1種もしくは複数）の非存在下を除き実質的に同一の条件下で前記作用物質をサンプリングすることに比較して前記作用物質の経皮的流動の減少の抑制において有効である）

を含んで成る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

上の方法において、皮膚の少なくとも角質層が貫通、切断もしくは（例えば研磨剤もしくはテープ剥離により）別の方法で崩壊され、そして最も好ましくは、皮膚の少なくとも角質層が、作用物質および抗治癒剤が通過する複数の経路を形成するために皮膚の角質層に浸透することができる複数の微小突起を有する皮膚穿孔デバイスで穿孔される。抗治癒剤（１種もしくは複数）は、作用物質が送達もしくはサンプリングされる前；または作用物質の経皮的流動の前および間；または作用物質の経皮的流動の間；または作用物質の経皮的流動の間および後のいずれかに送達される。

## 【 0 0 1 3 】

上の方法において、好ましくは、抗治癒剤（１種もしくは複数）は、抗凝固剤、抗炎症剤、細胞の移動を阻害する作用物質、および溶液中で 20 で約 2000 キロパスカルより大きい、好ましくは約 3000 キロパスカルより大きい浸透圧を生成させるのに有効な量の浸透圧剤、またはそれらの混合物よりなる群から選択される。

10

## 【 0 0 1 4 】

好ましくは、抗凝固剤は、3000 から 12,000 ダルトンまでの分子量を有するヘパリン、ペントサンポリサルフェート、クエン酸、クエン酸塩、EDTA および 2000 から 10,000 ダルトンまでの分子量を有するデキストランから選択される。

## 【 0 0 1 5 】

好ましくは、抗炎症剤は、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムおよびリン酸トリアムシノロンナトリウムよりなる群から選択される。

20

## 【 0 0 1 6 】

好ましくは、細胞の移動を阻害する作用物質は、ラミニンおよび関連ペプチドよりなる群から選択される。

## 【 0 0 1 7 】

好ましくは、浸透圧剤は、塩化ナトリウムのような生物学的に適合性の塩もしくはブドウ糖のような中性化合物、または溶液中で約 2000 キロパスカルより大きい、好ましくは約 3000 キロパスカルより大きい浸透圧を生成させる十分に高濃度を有するグリシンのような両性イオン化合物である。

## 【 0 0 1 8 】

好ましくは、経皮的に送達される作用物質は、ポリペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、核酸および多糖よりなる群から選択される高分子作用物質である。

30

## 【 0 0 1 9 】

好ましくは、ポリペプチドおよびタンパク質は、デスモプレシン、黄体化放出ホルモン（LHRH）および LHRH 類似物（例えばゴセレリン、リュープロリド、ブセレリン、トリプトレリン）、PTH、カルシトニン、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、卵胞刺激ホルモン（FSH）、hGH、インスリン、インスリノトロピン、ならびにエリスロポエチンから選択される群から選択される。

## 【 0 0 2 0 】

好ましくは、オリゴヌクレオチドは、ISIS 2302、ISIS 15839 および他のホスホロチオール化オリゴヌクレオチド、ならびに他のメトキシエチルホスホロチオール化オリゴヌクレオチドよりなる群から選択され、また、多糖は、3000 から 12,000 ダルトンまでの分子量を有する低分子量ヘパリンおよびペントサンポリサルフェートよりなる群から選択される。

40

## 【 0 0 2 1 】

好ましくは、経皮的にサンプリングされる作用物質は身体被検体である。好ましくは、身体被検体はブドウ糖である。

## 【 0 0 2 2 】

好ましくは、作用物質および抗治癒剤（１種もしくは複数）は、受動拡散および/もしくは電気輸送により経皮的に送達される。

## 【 0 0 2 3 】

50

第四の態様において、本発明は、長期の時間の期間にわたって作用物質を経皮的に送達するためのデバイスに向けられ、このデバイスは：

( i ) 皮膚の角質層を通る複数の微小切断を形成して作用物質が通過するための経路を形成するための複数の皮膚を貫通する微小突起を有する要素；ならびに

( i i ) 作用物質およびある量の最低 1 種の抗治癒剤を含んで成る液溜め（前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤（1 種もしくは複数）の非存在下を除き実質的に同一の条件下で前記作用物質を送達することに比較して前記作用物質の経皮的流動の減少の阻害において有効である）

を含んで成る。

【 0 0 2 4 】

10

第五の態様において、本発明は、長期の時間の期間にわたって作用物質を経皮的にサンプリングするためのデバイスに向けられ、このデバイスは：

( i ) 皮膚の角質層を通る複数の微小切断を形成して作用物質が通過するための経路を形成するための複数の皮膚を貫通する微小突起を有する要素；および

( i i ) ある量の最低 1 種の抗治癒剤を含んで成る液溜め（前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤（1 種もしくは複数）の非存在下を除き実質的に同一の条件下で作用物質をサンプリングすることに比較して作用物質の経皮的流動の減少の阻害において有効である）

を含んで成る。

【 0 0 2 5 】

第六の態様において、本発明は：

20

( i ) 皮膚の角質層を通る微小切断を形成するための一列の微小突起をもつデバイス；および

( i i ) ある量の最低 1 種の抗治癒剤を含んで成る液溜め（前記抗治癒剤の前記量は、前記抗治癒剤の非存在下を除き実質的に同一の条件下で作用物質を送達もしくはサンプリングする場合に比較して作用物質の経皮的流動の減少の抑制において有効である）

を含んで成る、長期の時間の期間にわたって作用物質を経皮的に送達もしくはサンプリングするキットに向けられる。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、抗治癒剤（1 種もしくは複数）は、抗凝固剤、抗炎症剤、細胞の移動を阻害する作用物質、および溶液中で 20 で約 2 0 0 0 キロパスカルより大きい、好ましくは約 3 0 0 0 キロパスカルより大きい浸透圧を生成させるのに有効な量の浸透圧剤、またはそれらの混合物よりなる群から選択される。

30

【 0 0 2 7 】

好ましくは、抗凝固剤は、3 0 0 0 から 1 2 , 0 0 0 ダルトンまでの分子量を有するヘパリン、ペントサンポリサルフェート、クエン酸、クエン酸ナトリウムのようなクエン酸塩、E D T A および 2 0 0 0 から 1 0 , 0 0 0 ダルトンまでの分子量を有するデキストランよりなる群から選択される。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、抗炎症剤は、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムおよびリン酸トリアムシノロンナトリウムよりなる群から選択される。

40

【 0 0 2 9 】

好ましくは、細胞の移動を阻害する作用物質は、ラミニンおよび関連ペプチドよりなる群から選択される。

【 0 0 3 0 】

好ましくは、浸透圧剤は、塩化ナトリウムのような生物学的に適合性の塩もしくはブドウ糖のような中性化合物、または溶液中で約 2 0 0 0 キロパスカルより大きい、好ましくは約 3 0 0 0 キロパスカルより大きい浸透圧を生成させる十分に高濃度を有するグリシンのような両性イオン化合物である。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、経皮的に送達される作用物質は、ポリペプチド、タンパク質、オリゴヌク

50

レオチド、核酸および多糖よりなる群から選択される高分子作用物質である。

【0032】

好ましくは、ポリペプチドおよびタンパク質は、デスモプレシン、黄体化放出ホルモン(LHRH)およびLHRH類似物(例えばゴセレリン、リュープロリド、プセレリン、トリプトレリン)、PTH、カルシトニン、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、卵胞刺激ホルモン(FSH)、hGH、インスリン、インスリノトロピン、ならびにエリスロポエチンから選択される群から選択される。

【0033】

好ましくは、オリゴヌクレオチドは、ISIS 2302、ISIS 15839および他のホスホロチオール化オリゴヌクレオチド、ならびに他のメトキシエチルホスホロチオール化オリゴヌクレオチドよりなる群から選択され、また、多糖は、3000から12,000ダルトンまでの分子量を有する低分子量ヘパリンおよびペントサンポリサルフェートよりなる群から選択される。

10

【0034】

好ましくは、経皮的にサンプリングされる作用物質は身体被検体である。好ましくは、身体被検体はブドウ糖である。

【0035】

(発明の詳細な記述)

定義：

別の方法で述べられない限り、本明細で使用される以下の用語は以下の意味を有する。

20

【0036】

「経皮的流動」という用語は、個体の皮膚中もしくはそれを通るいずれかの作用物質の通過の速度、または個体の皮膚を通して出るいずれかの被検体の通過の速度を意味する。

【0037】

「経皮的」という用語は、皮膚を通る作用物質の送達もしくは抽出を意味する。

【0038】

「経路」という用語は、作用物質の高められた経皮的流動を可能にする、それを崩壊することにより皮膚の角質層中に形成される通路を意味する。皮膚の角質層は、擦ること、テープで剥ぎ取ること、微小切断を創製することなどのような当該技術分野で公知の方法により崩壊することができる。他の方法は米国特許第6,022,316号、同第5,885,211号および同第5,722,397号明細書(その開示はそっくりそのまま本明細書に組み込まれる)に記述される。好ましくは、複数の角質層を貫通する微小突起を有するデバイスで皮膚を崩壊してそれにより角質層中に微小切断を創製することにより、通路が形成される。

30

【0039】

本明細書で使用される「微小突起」という用語は、角質層中に浸透を作成する、500マイクロメートル未満、および好ましくは250マイクロメートル未満の長さを典型的に有する非常に小さい角質層を貫通する要素を指す。角質層に浸透するために、微小突起は好ましくは最低50マイクロメートルの長さを有する。微小突起は、針、中空針、刃、ピン、パンチおよびそれらの組合せのような多様な形状に成型してよい。

40

【0040】

本明細書で使用される「微小突起列」という用語は、角質層を貫通するための一列に配列された複数の微小突起を指す。微小突起列は、図8に示される配置を形成するように、薄いシートから複数の刃をエッチングすること、およびシートの面から刃のそれぞれを折り畳むことにより成型してよい。微小突起列はまた、細片のそれぞれの縁に沿って微小突起を有する複数の細片を結合することによるような他の既知の様式で成型してもよい。微小突起列は液体製剤を注入する中空針を包含してよい。微小突起列の例は、Godshallらに公布された米国特許第5,879,326号、Gander tonらに発行された同第3,814,097号、Grossらに発行された同第5,279,544号、Leeらに発行された同第5,250,023号、Gerst elらに発行された

50

同第3,964,482号明細書、K r a v i t zらに発行された再発行第25,637号明細書、ならびにP C T公開第W O 96/37155号、同第W O 96/37256号、同第W O 96/17648号、同第W O 97/03718号、同第W O 98/11937号、同第W O 98/00193号、同第W O 97/48440号、同第W O 97/48441号、同第W O 97/48442号、同第W O 98/00193号、同第W O 99/64580号、同第W O 98/28037号、同第W O 98/29298号および同第W O 98/29365号明細書(その全部はそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)に記述される。

【0041】

本明細書で使用されるところの「長期の送達」という用語は、最低30分間、好ましくは数時間ないし約24時間の間、より好ましくは約8と24時間との間持続する送達の期間を意味する。

10

【0042】

本明細書で使用されるところの「共送達すること」という用語は、抗治癒剤(1種もしくは複数)が、作用物質が送達される前;作用物質の経皮的流動の前および間;作用物質の経皮的流動の間;ならびに/もしくは作用物質の経皮的流動の間および後に経皮的に投与されることを意味する。

【0043】

本明細書で使用されるところの「共サンプリングすること」という用語は、抗治癒剤(1種もしくは複数)が、作用物質が経皮的流動によりサンプリングされる前;作用物質の経皮的流動の前および間;作用物質の経皮的流動の間;ならびに/もしくは作用物質の経皮的流動の間および後に経皮的に投与されることを意味する。

20

【0044】

経皮的送達の目的上、本明細書で使用されるところの「作用物質」という用語は、いくつかの薬理的(しばしば有益な)効果を提供する問題の作用物質、薬物、化合物、組成物もしくはそれらの混合物を指す。それは、その最も広範な解釈において、所望の、通常は有益な効果を生じさせるために生存する生物体に送達してよいいずれかの製薬学的に許容できる物質として意図される。一般に、これは、限定されるものでないが、抗生物質および抗ウイルス剤のような抗感染症薬;フェンタニル、スフェンタニルおよびブプレノルフィンのような鎮痛薬ならびに鎮痛薬の組合せ剤;麻酔薬;食欲抑制薬;抗関節炎薬;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;止瀉薬;抗ヒスタミン剤;抗炎症剤;抗偏頭痛製剤;スコポラミンおよびオンダンセトロンのような乗物酔製剤;制吐薬;抗腫瘍薬;抗パーキンソン病薬;止痒薬;抗精神病薬;解熱薬;胃腸および尿路を包含する鎮痙薬;抗コリン作用薬;交感神経様作用薬;キサンチン誘導体;ニフェジピンのようなカルシウム拮抗薬を包含する心血管系製剤;ドプタミンおよびリトドリンのような作動薬;遮断薬;抗不整脈薬;アテノロールのような降圧剤;ラニチジンのようなA C E阻害薬;全身、冠、末梢および脳を包含する血管拡張薬;中枢神経系刺激剤;咳およびかぜの製剤;うっ血除去薬;診断薬;副甲状腺ホルモンのようなホルモン;催眠剤;免疫抑制剤;筋弛緩薬;副交感神経遮断薬;副交感神経様作用薬;プロスタグランジン;タンパク質;ペプチド;精神刺激薬;ワクチン、鎮静剤ならびにトランクライザーを

30

40

【0045】

本発明は、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、もしくはそれらの大きさのために経皮的に送達することが困難な他の高分子の制御された送達においてとりわけ有用である。これらの高分子物質は、典型的には最低約300ダルトン、およびより典型的には約300ないし40,000ダルトンの範囲の分子量を有する。本発明により送達してよいポリペプチドおよびタンパク質の例は、制限なしに、L H R H、L H R H類似物(ゴセレリン、リュープロリド、プセレリン、トリプトレリン、ゴナドレリン、ナファレリンおよびリュープロリドのような)、G H R H、G H R F、インスリン、インスリノトロピン、カルシトニン、オクトレオチド、エンドルフィン、T R H、N T - 36(化学名: N - [ [ (

50



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、下垂体ホルモン(例えばHGH、HMG、HCG、酢酸デスモプレシンなど)、卵胞ルテオイド、 $\alpha$ -ANF、放出因子のような増殖因子(GFRF)、 $\alpha$ -MSH、GH、ソマトスタチン、ブラジキニン、ソマトトロピン、血小板由来増殖因子、アスパラギナーゼ、硫酸ブレオマイシン、キモパイン、コレシストキニン、絨毛ゴナドトロピン、コルチコトロピン(ACTH)、エチスロポエチン、エポプロステノール(血小板凝集阻害剤)、グルカゴン、ヒルジンおよびヒルログのようなヒルジン類似物、ヒアルロニダーゼ、インターロイキン-2、メノトロピン(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アクチベーター、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレシン、ACTH類似物、ANP、ANPク

リアランス阻害剤、アンジオテンシンII拮抗薬、抗利尿ホルモンアゴニスト、抗利尿ホルモン拮抗薬、ブラジキニン拮抗薬、CD4、セレダーゼ、CSI、エンケファリン、FABフラグメント、IgEペプチド抑制剤、IGF-1、神経向性因子、コロニー刺激因子、副甲状腺ホルモンおよびアゴニスト、副甲状腺ホルモン拮抗薬、プロスタグランジン拮抗薬、ペンチゲチド(pentigétide)、プロテインC、プロテインS、レニン阻害剤、チモシン-1、血栓溶解薬、TNF、PTH、3000から12,000ダルトンまでの分子量を有するヘパリン、ワクチン、バソプレシン拮抗薬類似物、インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\eta$ 、 $\theta$ 、 $\iota$ 、 $\kappa$ 、 $\lambda$ 、 $\mu$ 、 $\nu$ 、 $\xi$ 、 $\omega$ 、および $\omega$ -1アンチトリプシン(組換え体)ならびにTGF-

を包含する。

10

## 【0046】

20

本発明の方法において1種以上の作用物質が作用物質製剤に組み込まれてよいこと、および、「作用物質」という用語の使用は決して2種もしくはそれ以上のこうした作用物質もしくは薬物の使用を排除しないことが理解されるべきである。

## 【0047】

作用物質は、遊離塩基、酸、荷電したもしくは荷電していない分子、分子複合体の成分、または刺激しない薬理的に許容できる塩のような多様な形態であることができる。また、身体のpH、酵素などにより容易に加水分解される作用物質の単純な誘導体(エーテル、エステル、アミドなどのような)も使用することができる。作用物質は、薬物液溜め中の溶液、懸濁液もしくは双方の組合せ剤であることができる。あるいは、作用物質は微粒子であることができる。

30

## 【0048】

送達デバイス中で使用される作用物質の量は、所望の結果を達成するために治療上有効な量の該作用物質を送達させるのに必要な量であることができる。実務において、これは、特定の作用物質、送達の部位、病状の重症度および所望の治療効果に依存して非常に広範に変動することができる。従って、該方法に組み込まれる作用物質の治療上有効な量について特定の一範囲を定義することは実際的でない。

## 【0049】

経皮的サンプリングの目的上、本明細書で使用されるどころの「作用物質」という用語は、サンプリングされるべき身体被検体を指す。本明細書で使用されるどころの「被検体」という用語は、個体が身体の内側の濃度もしくは活性を知りたいかもしれない、本発明に教示される技術もしくは当該技術分野で以前に知られている技術により生物学的膜を通る通過に適するいずれかの化学的もしくは生物学的物質もしくは化合物を意味する。ブドウ糖は、それが皮膚を通る通過に適する糖でありかつ個体、例えば糖尿病を有する者は彼らの血液ブドウ糖濃度を知りたいかもしれないため、被検体の特別な一例である。被検体の他の例は、限定されるものでないが、ナトリウム、カリウム、ビリルビン、尿素、アンモニア、カルシウム、鉛、鉄、リチウム、サリチレート、アルコール、合法物質、非合法薬物などを挙げるることができる。

40

## 【0050】

「治療的な」量もしくは速度という用語は、所望の薬理的(しばしば有益な)結果を遂げるのに必要とされる作用物質の量もしくは速度を指す。

50

## 【 0 0 5 1 】

「受動的」経皮的送達という用語は、受動拡散により身体表面（例えば皮膚）を通る作用物質の通過を記述するのに本明細書で使用される。典型的には、受動的送達デバイスは、高濃度の薬物を含有する薬物液溜めを有する。該デバイスは、延長された時間の期間の間、身体表面に接触して配置され、そして液溜めからかつ患者の身体（ずっとより低い薬物濃度を有する）中に拡散させる。受動的薬物送達の主な駆動力は皮膚を横切る薬物の濃度勾配である。この型の送達において、薬物は身体の皮膚層を通る拡散により血流に達する。受動的送達に好ましい作用物質は、薬物は皮膚の脂質層を通して拡散しなければならないことを考えれば、疎水性の非イオン性作用物質である。

## 【 0 0 5 2 】

「電気輸送」という用語は、身体表面（例えば皮膚）を横切る電場の適用により少なくとも部分的に誘導される皮膚、粘膜もしくは爪のような身体表面もしくは膜を通る物質（例えば薬物もしくはプロドラッグ）の通過を記述するのに本明細書で使用される。広範に使用される一電気輸送過程、イオントフォーシスは、荷電したイオンの形態の治療薬の電氣的に誘導される輸送を必要とする。例えば塩の形態（溶解された形態の荷電した作用物質イオンの場合）のイオン化可能な治療薬が、イオントフォーシスの送達に好ましい。荷電した作用物質イオンは適用される電場内で電気移動により動くからである。別の型の電気輸送過程、電気浸透は、電場の影響下で生物学的膜（例えば皮膚）を通る液体（この液体はそこに溶解された荷電したおよび／もしくは荷電していない治療薬を含有する）の動きを必要とする。別の型の電気輸送、電気穿孔は、高電圧パルスをそれに適用することによる生存する生物学的膜中の一過性に存在する孔の形成、およびそれを通る治療薬の送達を必要とする。しかしながら、いずれの所定の電気輸送過程においても、これらの過程の1種以上が若干の程度まで同時に起こっているかもしれない。従って、「電気輸送」という用語は、作用物質が実際に輸送される特定の機構に関係なく、荷電して（すなわちイオンの形態にあって）いてももしくは荷電していなくてもよい最低1種の作用物質またはそれらの混合物の電氣的に誘導されるもしくは高められる輸送を包含するように、その最も広範な可能な解釈で、本明細書で使用される。

## 【 0 0 5 3 】

「抗治癒剤」という用語は、皮膚の天然の治癒過程を予防もしくは減少させてそれにより皮膚の角質層中の微小スリット／微小切断のような崩壊により形成された経路の閉鎖を予防するように単独でもしくは組合せて作用する作用物質を意味する。適する抗治癒剤の例は、限定されるものでないが：

(1) ブドウ糖のような中性化合物、塩化ナトリウムのような塩、およびアミノ酸のような両性イオン化合物を包含する浸透作用物質。

## 【 0 0 5 4 】

該製剤（乾燥製剤であるかもしくはそれから再構成されるところの）は、20 で約2000 kPaより大きい、そしてより好ましくは約3000 kPaより大きい浸透圧を有するべきである。浸透圧は、関係：

$$= i M R T$$

から計算され、

式中、 $i$  はファントホッフ係数であり、 $M$  は溶質のモル濃度であり、 $R$  は普遍気体定数（ $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ）であり、そして $T$  はケルビン度での温度である。

## 【 0 0 5 5 】

中性の化合物について、 $i$  は1であり、そして2000 kPaでの濃度は0.8 Mであり；また、約3000 kPaではそれは1.2 Mである。

## 【 0 0 5 6 】

中性の化合物は；

(a) ジメチルスルホキシドのような有機溶媒。

(b) ホウ酸などのような中性状態の酸。

(c) 最低1個のアルコール基を含んで成りかつ92から500までの範囲にわたる分子

10

20

30

40

50

量を有するエーテルアルコール、およびエチレンオキシドのポリマー。この群の化合物は、エトキシジグリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、PEG - 4、PEG - 6、PEG - 8およびPG - 9などを包含する；

(d) プロピレングリコールおよびブタンジオールなどのような2個のアルコール基を含んで成る脂肪族アルコール；

(e) グリセロールおよび1, 2, 6 - ヘキサントリオールなどのような3個のアルコール基を含んで成る脂肪族アルコール；

(f) エリトリールおよびトレイトールなどのような四水酸基(tetrahydric)アルコール；

(g) アドニール、キシリールおよびアラビールなどのような五水酸基アルコール；

(h) ソルビール、マンニール、ガラクトールなどのような六水酸基アルコール；

(i) 1個のケトンもしくはアルデヒド基および最低2個のアルコール基を含んで成る脂肪族化合物。この群の化合物はデオキシリボース、リブロース、キシロース、プシコース、ソルボースなどを包含する。

(j) イノシールなどのような環状多価アルコール；

(k) アピオース、アラビノース、リキソース、リボース、キシロース、ジギトキソース、フコース、ケルシトール、キノボース、ラムノース、アロース、アルトロース、フルクトース、ガラクトース、ブドウ糖、グルース、ハマメロース、イドース、マンノース、タガトースなどのような単糖；

(l) ショ糖、トレハロース、プリメベロース、ピシアノース、ルチノース、シラビオース、セロビオース、ゲンチオビオース、乳糖、ラクツロース、麦芽糖、メリビオース、ソホロースおよびツラノースなどのような二糖を包含する。

#### 【0057】

i = 2を伴う塩について、約2000 kPaでの塩の濃度は約0.4 Mであり；約3000 kPaではそれは約0.6 Mである。これらの塩は：塩化ナトリウム、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、ヒドロアクリル酸、乳酸、ピバル酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、グリセリン酸、ソルビン酸、マンデル酸、アトロラクチン酸、トロピン酸、キニン酸、グルクロン酸、グルコン酸、グルン酸、グルコヘプトン酸、ベンジル酸、アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、アミノメチルプロパンジオール、トロメタミン、トリエタノールアミン、ガラクトサミンおよびグルコサミンの塩の形態を包含する。

#### 【0058】

i = 3を伴う塩について、約2000 kPaでの塩の濃度は約0.3 Mであり；約3000 kPaではそれは約0.4 Mである。これらの塩は：リン酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、タルトロン酸、オキサロ酢酸、リンゴ酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、シトラマル酸および酒石酸の塩の形態を包含する。

#### 【0059】

i = 4を伴う塩について、約2000 kPaでの塩の濃度は約0.2 Mであり；約3000 kPaではそれは約0.3 Mである。これらの塩は：アコニチン酸、クエン酸およびイソクエン酸の塩の形態を包含する。

#### 【0060】

両性イオン化合物について、iは約1であり、また、約2000 kPaでの濃度は約0.8 Mであり；約3000 kPaではそれは約1.2 Mである。

#### 【0061】

両性イオン化合物は：グリシン、アラニン、プロリン、トレオニンおよびバリンのようなアミノ酸、グリシルグリシンのようなジアミノ酸、4 - モルホリンプロパンスルホン酸(MOPS)、(2 - { [ トリス(ヒドロキシメチル)メチル ] アミノ } - 1 - エタンスルホン酸(TES)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸

10

20

30

40

50

( H E P E S )、 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンプロパンスルホン酸一水和物 ( H E P P S O )、トリシン、ピシン、C H E S および C A P S などのような緩衝剤を包含する。

( 2 ) クエン酸、クエン酸塩 ( 例えばクエン酸ナトリウム )、デキストラン硫酸ナトリウム、E D T A、ペントサンポリサルフェート、オリゴヌクレオチド、アスピリン、低分子量ヘパリンおよびナトリウムリアポレートのような抗凝固剤。

( 3 ) ベタメタゾン 2 1 - リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド 2 1 - リン酸二ナトリウム、塩酸ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン 2 1 - リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニソロン 2 1 - リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニソロン 2 1 - コハク酸ナトリウム塩、リン酸パラメタゾン二ナトリウム、プレドニソロン 2 1 - コハク酸ナトリウム塩、プレドニソロン 2 1 - m - スルホ安息香酸ナトリウム塩、塩酸プレドニソロン 2 1 - ジエチルアミノ酢酸、リン酸プレドニソロンナトリウム、塩酸プレドニソロン 2 1 - ジエチルアミノ酢酸、トリアムシノロンアセトニド 2 1 - リン酸二ナトリウムのような抗炎症剤；アスピリンおよび他のサリチル酸塩、プロムフェナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナメート、メフェナム酸、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチンのような N S A I D の塩の形態；ならびにアンチフラミン 1 およびアンチフラミン 2 のような抗炎症性ペプチド；ならびに ( 4 ) ラミニンおよび関連ペプチド、ならびにフィブロネクチン関連ペプチドのような細胞の移動を遂げる作用物質を挙げるができる。

【 0 0 6 2 】

抗凝固剤、抗炎症剤および細胞の移動を阻害する作用物質の濃度の範囲は、製剤中で 0 . 1 と 1 0 % との間である。

【 0 0 6 3 】

( 発明を実施するための様式 )

薬物の拡散に対する抵抗性のような皮膚の主要な障壁特性は、皮膚の最外層すなわち角質層とともに存する。表皮の内部領域すなわち裏張り層 ( b a c k i n g l a y e r ) は、一般に、顆粒層、マルピーギ層および胚芽層として普遍的に同定される三層を含んで成る。これらの層を通る作用物質の輸送もしくは吸収に対する抵抗性は本質的にほとんどもしくは全く存在しない。従って、経皮的流動を高めるために、本発明により身体表面中に経路を創製するために使用される微小突起は、作用物質が皮膚を通る抵抗をほとんどもしくは全く伴わずに経皮的に送達もしくはサンプリングされるために、角質層を通して浸透する必要のみがある。

【 0 0 6 4 】

経皮的流動を高めるために、皮膚を機械的に浸透もしくは崩壊してそれにより皮膚中に経路を創製するための多くの試みが存在した。

【 0 0 6 5 】

しかしながら、微小スリット / 微小切断により創製される経路は、皮膚の天然の治癒過程により迅速に閉鎖かつ封止される。従って、これらの経路により提供される経皮的物質流動の増強は、経路の作成から数時間以内に完全に排除される。本発明は、経路が作成された後の経路閉鎖による作用物質の経皮的流動の減少を阻害する。

【 0 0 6 6 】

その態様の 1 つにおいては、皮膚を微小突起列デバイスで処理して、制限された深さまで身体表面の最外層中に経路と呼ばれる小さな切断、スリットもしくは穴を形成する。微小突起は、針、中空針、ピン、パンチおよびそれらの組合せのような多様な形状に成型してよい。作用物質送達もしくはサンプリング液溜めを、作用物質を送達もしくはサンプリングするために身体表面の前処理された領域に接触して配置する。作用物質送達もしくはサンプリング液溜めは、作用物質と共送達される抗治癒剤 ( 1 種もしくは複数 ) を含有する。この抗治癒剤は経路が閉鎖することを予防もしくは少なくとも阻害し、そして、これ

10

20

30

40

50

ゆえに、送達もしくはサンプリングされるべき作用物質の経皮的流動の減少を阻害する。あるいは、抗治癒剤液溜めおよび作用物質送達もしくはサンプリング液溜めは異なる液溜めであってよい。

#### 【 0 0 6 7 】

図 8 は、複数の微小突起 1 2、液溜め 1 4、付着性の裏張り層 1 6 および不透過性の裏張り層 1 8 を包含する経皮的送達もしくはサンプリング貼付剤 1 8 を具体的に説明する。液溜め 1 4 は微小突起 1 2 の皮膚遠位側に具体的に説明されているとは言え、液溜めは他の位置に配置されてもまたよいことが理解されるべきである。例えば、液溜め 1 4 は、微小突起 1 2 を支持する基材シートの皮膚近位もしくは皮膚遠位側の別個の層により提供されてよい。液溜め 1 4 は微小突起に被覆することにより提供してよく、かつ/もしくは、液溜めは貼付剤 1 0 の他の部分に被覆することにより提供してよい。本発明は作用物質および抗治癒剤を包含するとして記述されているとは言え、作用物質および抗治癒剤は同一の液溜めもしくはデバイス中の異なる液溜め中で提供してもよいことが理解されるべきである。

10

#### 【 0 0 6 8 】

本発明のデバイスは、作用物質の送達、作用物質のサンプリングもしくはその双方に関連して使用することができる。とりわけ、本発明のデバイスは、経皮的薬物送達、経皮的被検体サンプリングもしくはその双方に関連して使用される。本発明での使用のための経皮的送達デバイスは、限定されるものでないが、受動的デバイス、電気輸送デバイス、浸透圧デバイスおよび圧力駆動デバイスを挙げることができる。本発明での使用のための経皮的サンプリングデバイスは、限定されるものでないが、受動的デバイス、逆電気輸送デバイス、陰圧駆動デバイスおよび浸透圧デバイスを挙げることができる。本発明の経皮的デバイスは、皮膚浸透増強剤のような作用物質の流動の他の増大方法と組合せて使用してよい。

20

#### 実施例

以下の製剤および実施例は、当業者が本発明をより明瞭に理解かつ実施することを可能にするために示される。それらは、本発明の範囲を制限するとしてみなされるべきでなく、しかし単にその具体的説明および代表であるとしてみなされるべきである。

#### 実施例 1

薬物の流動の減少を、異なる電荷の特徴を提示する 3 種のモデル薬物、すなわち高度に負に荷電した化合物ペントサンポリサルフェート ( P P S )、p H 5 . 5 で 2 個の正電荷を担持する合成モデルデカペプチド D E C A D、および中性多糖イヌリンで研究した。これらの化合物は、浸透増強剤の使用もしくは皮膚障壁の物理的崩壊を伴わずに皮膚に有意に浸透しない。

30

#### 【 0 0 6 9 】

本実験において、P P S、D E C A D およびイヌリンを、微小突起列での前処理により創製された皮膚中の経路を通る受動拡散により送達させた。前処理は、皮膚の角質層を通る複数の微小スリット/微小切断を創製するのに十分な力を用いて皮膚上に微小突起列を置くことを必要とする。その後、微小突起列を皮膚から除去し、そしてその後、なんらかの形態の作用物質送達デバイスもしくは作用物質液溜めを、作用物質の送達もしくはサンプリングを遂げるために経路の上に置く。微小突起を薬物送達の際に皮膚中に残す場合よりも前処理後に経路閉鎖がより迅速にかつより再現可能に起こるように思われるため、一体型の系の代わりに前処理を使用した。P P S の濃度は抗凝固剤の効果に必要とされる濃度より下であった。全部の薬物は水に溶解し、そして溶液を 2 % ヒドロキシエチルセルロースでゲル化した。P P S、D E C A D およびイヌリンの濃度はそれぞれ 0 . 1 m g / m L、1 3 m g / m L および 2 . 5 m g / m L であった。P P S および D E C A D はトリチウムで放射標識した。インスリンは<sup>14</sup>C で放射標識した。

40

#### 【 0 0 7 0 】

無毛モルモット ( H G P ) において、系の適用の時点で一横腹の皮膚を両側で人的に伸張させた。微小突起列の適用は衝撃適用デバイスを用いて実施した。適用された系は、2

50

cm<sup>2</sup>の面積を有しかつ0.025mmの厚さを有するステンレス鋼シート、シートの面に対しおよそ90°の角度で曲がった台形に成型された刃より構成される微小突起列を中央に含有する、2cm<sup>2</sup>の液溜めをもつ発泡体の二重付着性リング（直径3.8cm、厚さ0.16cm）を含んで成り、微小突起は545マイクロメートルの長さおよび1cm<sup>2</sup>あたり72個の微小突起の微小突起密度を有した。適用後に伸張張力を解放した。付着性リングを皮膚上に付着されたままにし、そして微小突起列を除去した。薬物製剤（350μL）を薬物区画に分注し、そして裏張り膜をリングの付着性の外表面に適用して系を封止した。全体で6匹のHGPを同一の薬物製剤で処理した。適用後1時間および24時間に、各群からの3匹のHGPからの系を除去し、そして残余の薬物を皮膚から洗浄した。これらの時間間隔の間に浸透していた薬物の量を、貼付剤の除去後2日間、放射活性の尿排泄を測定することにより決定し、そしてiv注入後に排泄されたパーセンテージから補正した（以前の研究は、<sup>3</sup>H-PPS、<sup>3</sup>H-DECADおよび<sup>14</sup>C-イヌリンについて、注入後2日にわたり排泄されたパーセンテージがそれぞれ32%、65%および94%であったことを示していた）。結果（表I）は、1時間と24時間との間で、流動が全部の薬物について最低1桁だけ減少したことを示し、微小突起による皮膚の貫通により形成された経路が少なくとも部分的に閉鎖していたことを示す。

10

【0071】

【表1】

表 I

20

微小突起前処理後のモデル薬物の流動

薬物流動(μg/(cm<sup>2</sup> h))

	1時間	24時間
PPS 0.05 mg/mL	0.177 ± 0.039	0.015 ± 0.002
DECAD 12 mg/mL	1.77 ± 0.39	0.097 ± 0.035
イヌリン 2.5 mg/mL	13.9 ± 1.6	0.489 ± 0.123

実施例 2

化学的作用物質による経路の崩壊の阻害を、微小突起列での皮膚の前処理および24時間の作用物質を含有する製剤の適用後に研究した。定量は、経路の色素含浸の評価により実施した。

30

【0072】

HGPにおいて、適用の時点で一横腹の皮膚を両側で人的に伸張させた。微小突起列の適用は衝撃適用デバイスを用いて実施した。適用された系は、2cm<sup>2</sup>の面積を有しかつ0.025mmの厚さを有するステンレス鋼シート、シートの面に対しおよそ90°の角度で曲がった台形に成型された刃より構成される微小突起列を中央に含有する、2cm<sup>2</sup>の液溜めをもつ発泡体の二重付着性リング（直径3.8cm、厚さ0.16cm）を含んで成った。微小突起は545マイクロメートルの長さおよび1cm<sup>2</sup>あたり72個の微小突起の微小突起密度を有した。適用後に、伸張張力を解放した。付着性リングを皮膚上に付着されたままにし、そして微小突起列を除去した。水中の試験される化合物および場合によってはゲル化剤（2%のヒドロキシエチルセルロース（HEC）もしくは50%のシリカゲル）を含有する製剤（350μL）を薬物液溜めに分注し、そして裏張り膜をリングの付着性の外表面に適用して系を封止した。モルモットは反対側で異なる製剤を含有する第二の系を受領した。適用24時間後に、各群からの3個の系を除去し、そして残余の製剤を皮膚から洗浄した。皮膚を1%メチレンブルー溶液で染色した。過剰の色素を70%イソプロピルアルコールパッドで徹底的に除去し、そして部位の写真を撮影した。写真を0ないし5の尺度で評価し、5は微小突起列の適用直後に得られた色素取り込みであり、そして0は対照製剤との24時間接触後に得られた色素取り込みである。0.5もしくはそれより大きい点数を有意とみなした。多様な浸透圧剤、抗凝固剤、抗炎症剤、ゲル化

40

50

剤、ならびに異なる pH のゲルおよび多様な添加物を試験した（表 I I）。浸透圧剤のなかで、最も有効な作用物質は、多価アルコール、1, 2, 6 - ヘキサントリオール、グルクロン酸、エチレンオキシドジエチレングリコールのポリマー、五水酸基アルコール、アドニトール、六水酸基アルコール、ソルビトール、ポリアミン、トロメタミン、および単糖、ブドウ糖であった。抗凝固剤のなかで、クエン酸、EDTA、ならびにデキストラン 5000 が、経路閉鎖の予防において最も有効な作用物質であった。抗炎症剤、リン酸ベタメタゾン二ナトリウム、ならびにケトプロフェンナトリウム塩が有意の効果を提示した。角質溶解剤サリチル酸もまた経路閉鎖に対する影響を有した。低い pH もまた経路閉鎖を阻害した。刺激しない濃度の界面活性剤（陰イオン性、陽イオン性および非イオン性）は影響を有しなかった。不活性の作用物質は経路閉鎖を阻害することに失敗した。グリセロールおよびクエン酸に曝露された部位はまたインディアインクでも染色して、経路がより大きな大きさにされた化合物について開放であったことを確認した。

【 0 0 7 3 】

【表 2】

表 II

微小突起列前処理後にメレンブルーで評価される場所の化合物質による  
経路閉鎖の抑制

添加物の分類	添加物	濃度	点数
浸透圧剤	ジメチルスルホキシド	10% (1.3 M)	1.0 ± 0.0
	エタノール	0% (4.3 M)	0 ± 0
	イソプロピルアルコール	30% (5 M)	0.2 ± 0.2
	プロピレングリコール	70% (9.2 M)	1.0 ± 0.6
		50% (6.6 M)	1.3 ± 0.1
		30% (3.9 M)	0.7 ± 0.2
	1-3ブタンジオール	50% (5.5 M)	0.2 ± 0.2
	2-3ブタンジオール	50% (5.5 M)	2.2 ± 0.2
	1-2ブタンジオール	50% (5.5 M)	2.0 ± 0.8
	1-4ブタンジオール	50% (5.5 M)	3.0 ± 0.3
	ジエチレングリコール	50% (4.7 M)	3.2 ± 0.2
	チオシレングリコール	50% (4.1 M)	0.3 ± 0.3
	エトキシレングリコール	50% (3.7 M)	0.5 ± 0.3
	トリエチレングリコール	50% (3.3 M)	3.7 ± 0.3
		30% (2 M)	3.3 ± 0.3
		10% (0.7)	1.3 ± 0.3
	PEG-4	50% (2.6 M)	2 ± 0.6
	PEG-12	50% (0.9 M)	0 ± 0
	PEG-350	50% (0.03 M)	0 ± 0

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40



【表3】

	グリセリン	70% (7.6 M)	2.7 ± 0.3
		50% (5.4 M)	3.0 ± 0.2
		30% (3.3 M)	2.7 ± 0.2
	1,2,6-ヘキサントリオール	50% (3.7 M)	3.8 ± 0.2
		23% (1.7 M)	3.0 ± 0.5
		11% (0.8 M)	2.0 ± 0.3
	イノシトール	10% (0.6 M)	1.5 ± 0.3
	エリトール	30% (2.5 M)	3.3 ± 0.4
	アトニトール	50% (3.3 M)	3.7 ± 0.3
		23% (1.5 M)	3.5 ± 0.3
		11% (0.7 M)	3.0 ± 0.3
	ソルビトール	50% (2.7 M)	3.3 ± 0.3
		23% (1.3 M)	3.3 ± 0.3
		11% (0.6 M)	1.3 ± 0.6
	リボース	50% (3.3 M)	2.3 ± 0.3
	D-ブドウ糖	50% (2.8 M)	4.0 ± 0.3
		23% (1.3 M)	3.5 ± 0.5
		11% (0.6 M)	1.8 ± 0.6
		5% (0.3 M)	1.5 ± 0.0
	L-ブドウ糖	23% (1.3 M)	3.5 ± 0.3
	ショ糖	50% (1.5 M)	1.7 ± 0.6
	トレハロース	50% (1.5 M)	1.5 ± 0.0

【0075】

10

20

30

40

【表4】

	NaCl	3.5% (0.6 M)	1.8 ± 0.2
	酢酸ナトリウム	4.9% (0.6 M)	1.7 ± 0.1
	酢酸アンモニウム	4.9% (0.6 M)	2.1 ± 0.1
	グリコール酸ナトリウム塩	24% (2.4 M)	2.7 ± 0.1
		12% (1.2 M)	2.6 ± 0.1
		6% (0.6 M)	1.7 ± 0.1
	グルコン酸ナトリウム塩	30% (1.4 M)	4.5 ± 0.0
		13% (0.6 M)	3.3 ± 0.0
		10% (0.5 M)	2.7 ± 0.2
	グルクロン酸ナトリウム塩	13% (0.6 M)	3.0 ± 0.3
		10% (0.5 M)	3.5 ± 0.3
		5% (0.2 M)	1.0 ± 0.0
	塩化アンモニウム	3.2% (0.6 M)	2.6 ± 0.1
	塩酸トロメタミ	50% (3.2 M)	3.7 ± 0.3
		9.5% (0.6 M)	2.3 ± 0.3
	塩酸ガラクトサミン	50% (2.3 M)	2.8 ± 0.3
	リンゴ酸二ナトリウム塩	11% (0.6 M)	2.1 ± 0.3
	酒石酸二ナトリウム塩	12% (0.6 M)	1.5 ± 0.4
	グリシン	9% (1.2 M)	1.8 ± 0.3

10

20

30

40

【0076】

【表5】

界面活性剤	トデシル硫酸ナトリウム	0.01%	0 ± 0
	塩化セチルピリジニウム	0.01%	0 ± 0
	トウイン20	1%	0.2 ± 0.2
不活性作用物質	乾式シリカ (Cab.O.Sil <sup>7</sup> )	14%	0 ± 0
	シリカゲル(2-25 μm)	50%	0 ± 0
	ヒドロキシエチルセルロース	3%	0 ± 0
		2%	0 ± 0
		0.75%	0 ± 0
pH	4.5	0.15 M 酢酸緩衝液	0.8 ± 0.4
	7	0.15 M MOPS 緩衝液	0 ± 0
	9	0.15 M Boric ホウ酸緩衝液	0.3 ± 0.2
抗凝固剤	EDTA	5%	1.3 ± 0.2
	クエン酸二ナトリウム塩	3%	1.2 ± 0.2
		1%	0.3 ± 0.2
		0.5%	0 ± 0
	デキストラン5000	5%	2.2 ± 0.4
	オリゴヌクレオチド <sup>*</sup> (ISIS 2302)	5%	0.7 ± 0.2
	ペンタンポリサルフェート	5%	0.5 ± 0.0
		0.01%	0 ± 0

10

20

30

【0077】

【表 6】

	ヘパリン	2%	0.3 ± 0.2
抗炎症剤	リン酸ベタメタゾンナトリウム	2%	2.3 ± 0.4
	ケトプロフェンナトリウム	2%	2.3 ± 0.6
カルシウムサプリメント	塩化カルシウム	2%	0.7 ± 0.4
アクチン重合阻害剤	サイトカラシンド	0.025%	1.5 ± 0.0
ラミニンおよび 関係するペプチド	ラミニン	0.05%	1.0 ± 0.3
	Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Val	0.05%	0.5 ± 0.5
	Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg-NH <sub>2</sub>	0.05%	0.3 ± 0.3
フィブロネクチンに 関係するペプチド	Arg-Gly-Asp	1%	0.7 ± 0.4
雑多	インスリン	3 mM	0.2 ± 0.2

## 実施例 3

高度に負に荷電した化合物、ペントサンポルサルフェート ( P P S ) は、浸透増強剤の使用もしくは皮膚障壁の物理的崩壊を伴わずに有意に皮膚に浸透しない。本実験において、 P P S を、微小突起列により創製された皮膚中の経路を通る受動拡散により送達した。 P P S の濃度は経路の崩壊の阻害に必要とされる濃度より下であった ( 表 I I を参照されたい ) 。従って、本実験で使用された濃度で、 P P S は経路閉鎖に対するいかなる活性も欠く薬物のように挙動した。該実験の目的は、実施例 2 で同定された経路の崩壊の阻害剤がインビボで皮膚を通る薬物流動もまた改善したことを示すことであった。

## 【 0 0 7 8 】

全部のモルモットにおいて、系の適用の時点で一横腹の皮膚を両側で人的に伸張した。微小突起列の適用は衝撃適用デバイスを用いて実施した。適用された系は、2 c m<sup>2</sup>の面積を有しかつ 0 . 0 2 5 m m の厚さを有するステンレス鋼シート、シートの面に対しおよそ 9 0 ° の角度で曲がった台形に成型された刃より構成される微小突起列を中央に含有する、2 c m<sup>2</sup>の皮膚接触面積を有するヒドロゲルを含有する薬物を含む発泡体の二重付着性リング ( 直径 3 . 8 c m 、厚さ 0 . 1 6 c m ) を含んで成り、微小突起は 5 4 5 μ m の長さおよび 1 c m<sup>2</sup>あたり 7 2 個の微小突起の微小突起密度を有した。適用後に、伸張力を解放した。付着性リングを皮膚上に付着されたままにし、そして微小突起列を除去した。水中に<sup>3</sup>H - P P S を含有するヒドロゲル ( 0 . 1 m g / m L の P P S 濃度、2 % H E C 、 3 5 0 μ L ) を薬物区画に分注し、そしてプラスチックのカバーをリングの付着性の外表面に適用して系を封止した。追加の群の H G P を、製剤が 3 % クエン酸三ナトリウム塩もしくは 5 0 % 1 , 2 , 6 - ヘキサントリオールを含有したことを除き同一の方法で

処理した。適用後 1 および 2 4 時間に、各群からの 3 個の系を除去し、そして残余の薬物を皮膚から洗浄した。これらの時間間隔の間に浸透された薬物の量を、トリチウムの尿排泄を測定することにより決定した（以前の研究は、HGP において、静脈内に注入された  $^3\text{H}$ -PPS 由来のトリチウムの 3.2% が尿中に排泄されることを示した）。図 1 に示されるところの結果は、1 時間と 2 4 時間との間に流動が約 1.2 倍だけ減少したことを示し、経路閉鎖を立証する。クエン酸および 1, 2, 6 - ヘキサントリオールは流動のこの減少を阻害した。1, 2, 6 - ヘキサントリオールの存在下での流動は、1 と 2 4 時間との間に 2 倍未満だけ減少した。輸送された総量は、図 2 に示されるところの対照と比較して、クエン酸および 1, 2, 6 - ヘキサントリオールの存在下でそれぞれ約 4 および 7 倍増大した。

10

#### 実施例 4

第二の実験は PPS を用いて実施した。条件は、微小突起列がより短い刃（長さ 194 マイクロメートル）およびより大きい微小突起密度（ $1\text{ cm}^2$  あたり 190 個の微小突起）を有したことを除き、実施例 3 で記述されたものに同一であった。PPS 濃度は  $0.16\text{ mg/mL}$  であり、そして経路の崩壊の阻害に必要とされる濃度のなお下であった。評価を 1 時間の代わりに 45 分で実施した。加えて、追加の群の動物は、3% クエン酸三ナトリウム塩および 50% 1, 2, 6 - ヘキサントリオールの混合物を含有する製剤を受領した。先例の実施例に類似に、図 3 に示される結果は、0.75 と 2 4 時間との間で流動が劇的に減少したことを示し、経路遮断を立証する。使用された添加物は 45 分の PPS の流動を改変せず、それらが浸透を強める特性を提示しなかったことおよび経路がこの期間の間有意に閉鎖していなかったことの表示である。2 4 時間で、クエン酸および 1, 2, 6 - ヘキサントリオールは流動の減少を有意に阻害した。クエン酸三ナトリウム塩および 1, 2, 6 - ヘキサントリオールの混合物の存在下での流動は、45 分と 2 4 時間との間で観察された PPS の流動の減少の完全な阻害をもたらした。輸送された PPS の総量を図 4 に示す。3% クエン酸三ナトリウム塩および 50% 1, 2, 6 - ヘキサントリオールの存在下で観察された効果は付加的より大きい。これはおそらく、これら 2 種の作用物質が異なる創傷治癒機構に効果的である（クエン酸はおそらく凝血塊形成を予防している一方、1, 2, 6 - ヘキサントリオールはおそらくケラチノサイト移動のような別の再生過程を予防している）ことの表示である。

20

#### 実施例 5

追加の実験を、PPS を用いて実施した。条件は実施例 4 で記述されたものに同一であった。グルコン酸ナトリウム塩、グルクロン酸ナトリウム塩およびブドウ糖を、3% クエン酸を含みもしくは含まず  $0.6\text{ M}$  濃度で評価した。図 5 に示されるところの先例の実施例に類似に、結果は、1 時間と 2 4 時間との間で流動が劇的に減少したことを示し、経路閉鎖を立証する。2 4 時間で、全部の化合物および組合せ剤は PPS の流動を有意に増大させた。輸送された PPS の総量を図 6 に示す。これらの結果は、実施例 4 で提示された結論を支持し、そして、より低濃度の抗治癒剤が微小突起経路の閉鎖の阻害でなお非常に有効であることを立証する。

30

#### 実施例 6

実現可能性の研究を、B 型肝炎表面抗原 [HBsAg] をコードするプラスミド DNA ワクチン (pCMV - AYW - HBs - Mkan) の受動的皮内送達をマクロフラックス (Macroflux) を使用して達成することができるかどうかを決定するために、無毛モルモット (HGP) で実施した。全部のモルモットにおいて、系の適用の時点で一横腹の皮膚を両側で人的に伸張した。微小突起列の適用は衝撃適用デバイスを用いて実施した。適用された系は、中央に  $1\text{ cm}^2$  の液溜めをもつ発泡体の二重付着性リング（直径  $2.5\text{ cm}$ 、厚さ  $0.08\text{ cm}$ ）を含んだ。

40

【0079】

微小突起列の 2 種の形状の一方を使用した。2 種の列の仕様は下の表に示す。各形状は  $2\text{ cm}^2$  の総表面積および  $1\text{ cm}^2$  の活性総刃表面積を有する。

【0080】

50

【表 7】

型	微小突起長さ	突起/cm <sup>2</sup>
8-1A	545 μm	72
21-10A2	430 μm	190

選択された型の微小突起列を、付着性発泡体に付着させ、そして液溜めの底で覆った（適用後、微小突起列は皮膚に接触する）。適用後、伸張力を解放し、そして微小突起列をその場に残した。緩衝液（トリス 5 mM pH 7.6）中に 3.5 mg/mL のプラスミド DNA ワクチンを含む液体製剤（90 μL）を薬液溜め中に分注し、そして裏張り膜をリングの付着性の外表面に適用して系を封止した。追加の HGP は、製剤がプラスミド DNA およびトリス緩衝液に加えて 1% トウイン（Tween）80 もしくは 3% クエン酸三ナトリウム塩のいずれかを含有したことを除き同一の方法で処理した。適用後 1 時間に、各群からの 2 個の系を除去し、そして残余の製剤を皮膚から洗浄した。その時点で浸透された薬物の量を、皮膚部位から採取された 6 mm 直径の完全な厚さの皮膚生検で決定した。生検を消化緩衝液（ドデシル硫酸ナトリウム / プロテイナーゼ K）に溶解し、そして関連する DNA 含量を、ポリメラーゼ連鎖（PCR）反応、次いで PCR 生成物の電気泳動により評価した。皮内に注入された 10 μg のプラスミド DNA よりなった陽性対照群を包含した。陰性対照は微小突起列の使用を伴わずに皮膚上に適用されたプラスミド DNA よりなった。結果は、プラスミド DNA は、受動送達下に微小突起列デバイスを使用して成功裏に送達することができることを立証した（図 7）。プラスミド DNA は、プラスミド DNA を微小突起列の使用を伴わずに適用した場合に皮膚中で検出することができなかった（陰性対照）。群間の比較は、大部分の有効な製剤がクエン酸三ナトリウム塩を含有したことを示した。1 時間で、対照製剤と比較して、送達されたプラスミド DNA の 10 倍以上の増大が、クエン酸三ナトリウム塩の存在下で観察された。トウイン（Tween）80 を含有する製剤中の送達されるプラスミド DNA の有意の増強は存在しなかった。クエン酸とともにの 21-10A 微小突起列の使用は、8-1A 微小突起列に比較して 2.5 倍の送達されるプラスミド DNA の量の増大をもたらし、これは、21-10A 列中の突起のより多い数と矛盾しない。

#### 実施例 7

実施例 2 ~ 6 は、目的の薬物が経路閉鎖の阻害剤の共送達により高められたそれらの流動を有する可能性があることを立証する。とりわけ、抗凝固剤特性を提示する化合物が経路の崩壊の予防において有効であることが示された。これらの化合物が経路の崩壊を予防しそして従って薬物分子の送達を延長させることができる場合は、局所的にそれらの抗凝固剤活性を発揮するのに十分高い濃度でそれらが送達される場合にそれらがそれら自身の送達を延長することができることが明らかである。抗凝固剤特性を提示する薬物を用いる送達実験は、PPS およびホスホロチオール化オリゴヌクレオチド ISIS 2302 を用いて HGP で実施されている。PPS は間質性膀胱炎のような炎症性の病状の管理で使用される薬物であり、また、ホスホロチオール化オリゴヌクレオチド ISIS 2302 は、ICAM1 分子をコードしかつ抗炎症特性を提示する mRNA に対するアンチセンス薬物である。双方の分子は高度に負に荷電した化合物であり、そして浸透増強剤の使用もしくは皮膚障壁の物理的崩壊を伴わずに有意に皮膚に浸透しない。

#### 【0081】

300 mg/mL の濃度の PPS を用い、6.5 ± 1.1 mg の総用量を、実施例 3 で記述されたものと同じの 2 cm<sup>2</sup> の受動的前処理系から HGP に 24 時間で送達した（適用は、2 cm<sup>2</sup> の面積を有しかつ 0.025 mm の厚さを有するステンレス鋼シート、シ

10

20

30

40

50

ートの面に対しおよそ90°の角度で曲がった台形に成型された刃より構成される微小突起列を使用して人的に実施し、微小突起は430μmの長さおよび1cm<sup>2</sup>あたり190個の微小突起の微小突起密度を有した)。尿中の排泄された用量(2mg)は85%以上が無傷であることが見出された。これは、300mgの一日用量が1ないし3%の生物学的利用性(3ないし9mgが吸収される)を提示するPPSの経口投与とよい対照をなす。加えて、経口送達後に、吸収された用量の5%未満が尿中で無傷で見出され、微小突起列を使用するPPSの経皮投与は肝を効果的に迂回することを示した。

【0082】

追加の実験を、送達の代替の様式を試験するためにPPSを用いて実施した。50mg/mLの濃度のPPSを用い、1.9±0.1mgの総用量を、100μA/cm<sup>2</sup>の電流、および2cm<sup>2</sup>の面積を有しかつ0.025mmの厚さを有するステンレス鋼シート、シートの面に対しおよそ90°の角度で曲がった台形に成型された刃より構成される微小突起列を用いる電気輸送により4時間で送達し、微小突起は480μmの長さおよび1cm<sup>2</sup>あたり241個の微小突起の微小突起密度を有した。同一の微小突起列および同一のPPS濃度との比較により、一体型の薬物液溜めを伴う経皮的微小突起列、ならびに微小突起列での前処理および薬物液溜めのその後の適用からの総用量は、それぞれ2.2±0.2mgおよび1.4±0.2mgであった。集合的に、これらの結果は、PPSが、おそらくその抗凝固剤特性の結果として延長された時間の期間の間、皮膚を通して効果的に送達される可能性があることを立証する。

【0083】

ホスホロチオール化オリゴヌクレオチドISIS 2302を、2cm<sup>2</sup>の面積、480μmの微小突起長さおよび1cm<sup>2</sup>あたり241個の微小突起をもつ微小突起列を使用して24時間送達した。薬物濃度の影響、統合された処理に対する微小突起列の前処理、および電気輸送に対する受動的な送達を評価した。表IIIに要約される結果は、この化合物がおそらくその抗凝固剤特性の結果として、延長された時間の期間の間、皮膚を通して効果的に送達される可能性があることを立証する。

【0084】

【表8】

表III  
ISIS 2302の経皮送達  
送達された総用量(mg)

薬物濃度 (mg/mL)	微小突起	前処理	統合された処理	
	受動的	電気輸送	受動的	電気輸送
5	0.17 ± 0.02	0.47 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.35 ± 0.05
50	2.6 ± 0.7	6.4 ± 0.5	7.4 ± 1.5	8.3 ± 1.4
200	10.0 ± 1.9	15.6 ± 3.8	14.0 ± 3.2	15.2 ± 1.8

延長された時間の期間の間(すなわち24時間)かつ経路の崩壊を予防する補助物質の助けなしで微小突起技術を使用して治療的レベルで送達される可能性がある目的の薬物は、局所送達のために抗凝固剤特性を提示しかつ約2000より大きい分子量を有する全部の化合物を包含する。これらの化合物は、ペントサンポリサルフェート、オリゴヌクレオチド、低分子量ヘパリン、ヒルジンおよびヒルログのようなヒルジン類似物を包含する。

【0085】

本発明はその技術思想もしくは本質的な特徴から離れることなく他の特定の形態で例示

されることができ、当業者により認識されるであろう。現在開示される態様は従って、具体的に説明すると全態様でみなされ、そして制限的であるとみなされない。前述の記述よりはむしろ付録として付けられる請求の範囲により示されるところの本発明の範囲、ならびにその意味および同等物の範囲内にある全部の変更は、その中に包含されることを意図している。

【図面の簡単な説明】

本発明は、今や、付随する図面への言及でより詳細に記述することができ、ここで；

【図 1】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート流動に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

【図 2】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート送達に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

10

【図 3】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート流動に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

【図 4】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート送達に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

【図 5】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート送達に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

【図 6】 発明にかかる、受動的経皮的ペントサンポリサルフェート送達に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

【図 7】 発明にかかる、受動的経皮的 DNA 送達に対する経路閉鎖の阻害剤の影響のグラフである。

20

【図 8】 発明にかかる、本発明の作用物質を経皮的に送達もしくはサンプリングするためのデバイスの側面図である。

【図 1】

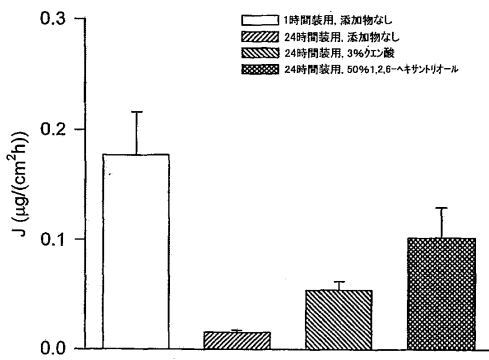


FIG. 1

【図 2】

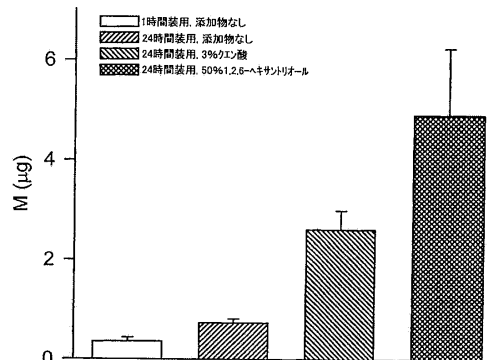


FIG. 2



【 図 3 】

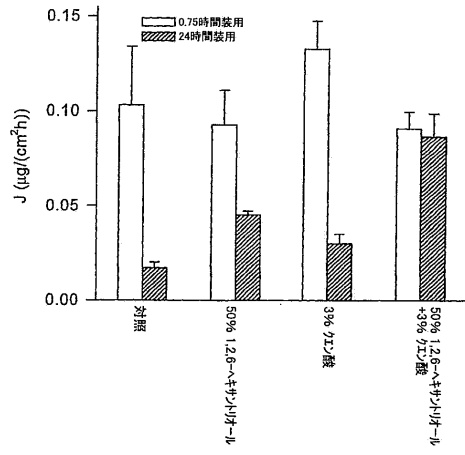


FIG. 3

【 図 4 】

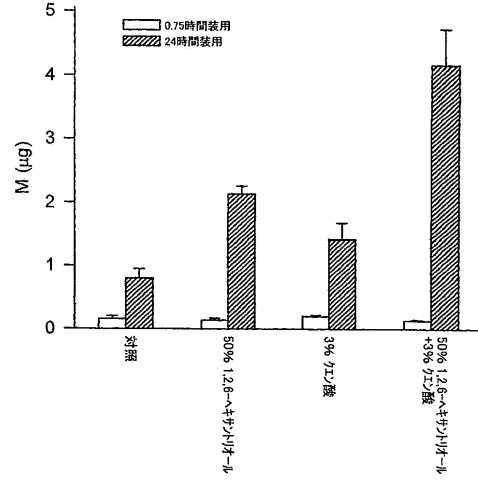


FIG. 4

【 図 5 】

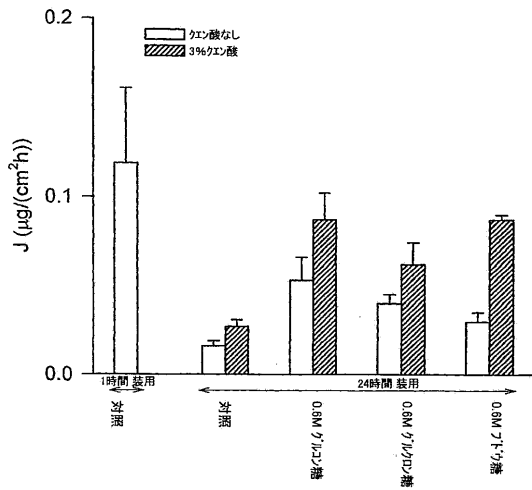


FIG. 5

【 図 6 】

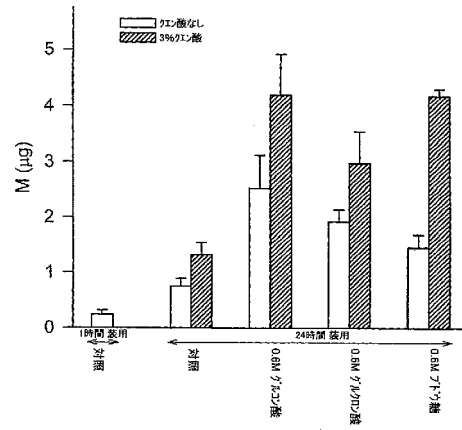


FIG. 6

【 図 7 】

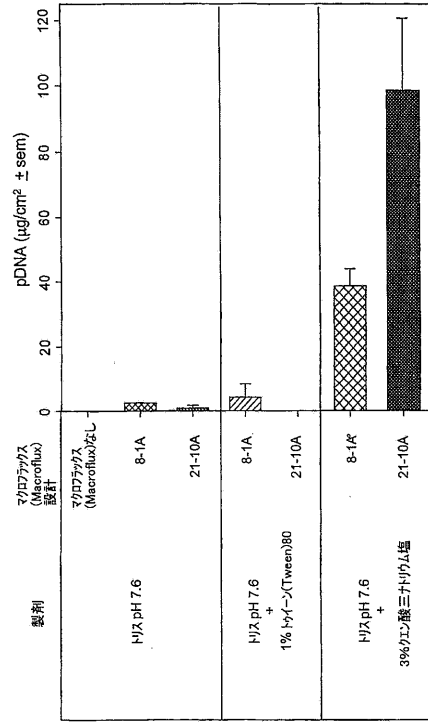


FIG. 7

【 図 8 】

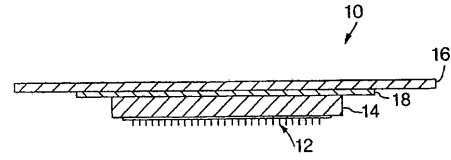


FIG. 8

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 M 35/00	(2006.01)	A 6 1 M 35/00	Z
A 6 1 M 37/00	(2006.01)	A 6 1 M 37/00	

- (72)発明者 コーミアー, マイケル・ジエイ・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
- (72)発明者 ダッドナ, ピーター・イー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロパーク・アンダーソンウェイ 3 5
- (72)発明者 ジョンソン, ジュアニタ・エイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 0 2 ベルモント・サンジュアンブールバード 2 8 2 2
- (72)発明者 マトリアノ, ジェイムズ・エイ  
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・リダドライブ 2 3 8 4

審査官 浅野 美奈

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

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	9 / 7 0
A 6 1 K	3 1 / 6 6 2
A 6 1 K	3 1 / 7 2 1
A 6 1 K	3 1 / 7 2 6
A 6 1 K	3 1 / 7 2 7
A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 M	3 5 / 0 0
A 6 1 M	3 7 / 0 0