

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4320177号
(P4320177)

(45) 発行日 平成21年8月26日(2009.8.26)

(24) 登録日 平成21年6月5日(2009.6.5)

(51) Int.CI.

F 1

A 6 1 N 1/30 (2006.01)
A 6 1 B 10/02 (2006.01)A 6 1 N 1/30
A 6 1 B 10/00 1 O 3 Z

請求項の数 10 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2002-579061 (P2002-579061)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月4日 (2002.4.4)
 (65) 公表番号 特表2004-535220 (P2004-535220A)
 (43) 公表日 平成16年11月25日 (2004.11.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/010576
 (87) 國際公開番号 WO2002/081024
 (87) 國際公開日 平成14年10月17日 (2002.10.17)
 審査請求日 平成17年4月4日 (2005.4.4)
 (31) 優先権主張番号 60/281,561
 (32) 優先日 平成13年4月4日 (2001.4.4)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503073787
 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 940
 43、マウンテンビュー、ホアキン ロ
 ード 1010
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (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9404
 3マウンテンビュー・アンズベリー・アベニ
 ュー278
 (72) 発明者 ヤング、ウエンディ・エイ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9512
 9サンノゼ・ウエストリバーサイドウェイ
 1071

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗微生物適合性レザバー組成物を含む経皮性電気輸送デリバリー装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される経皮性電気輸送薬剤デリバリーまたは身体分析試料採取装置であつて、陽極および陰極の少なくとも1つがハウジングから構成されるレザバーとを含み、このハウジングが重合体状材料およびハウジングに接触している水性媒体から構成され、この水性媒体が

(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、

(ii) プロピレングリコール、および

(iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の、パラベン類、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン、t-ブチル-ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジン、トリクロサン、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンズエトニウム、塩化セチルピリジニウムおよびクロルヘキシジン塩類、からなる群から選択される抗微生物剤、

から構成され、プロピレングリコールが5重量%～30重量%の範囲内で存在する装置。

【請求項2】

抗微生物剤がメチルパラベン、プロピルパラベンおよびこれらの混合物からなる群から選択される請求項1の装置。

【請求項3】

水性媒体が少なくとも0.005重量%の上記抗微生物剤を含有する、請求項1または

請求項 2 の装置。

【請求項 4】

水性媒体が 0.05 重量% ~ 2 重量% の 上記 抗微生物剤を含有する、請求項 1 または請求項 2 の装置。

【請求項 5】

水性媒体が 0.01 重量% ~ 1 重量% の 上記 抗微生物剤を含有する、請求項 1 または請求項 2 の装置。

【請求項 6】

経皮性電気輸送デリバリーまたは試料採取装置レザバー中の使用のための水性媒体であって、該レザバーが重合体状レザバーハウジング内に含有されており、該水性媒体が (i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、

(ii) プロピレングリコール、および

(iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の、パラベン類、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン、t-ブチル-ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジン、トリクロサン、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンズエトニウム、塩化セチルピリジニウムおよびクロルヘキシジン塩類、からなる群から選択される抗微生物剤、

から構成され、プロピレングリコールが 5 重量% ~ 30 重量% の範囲内で存在する水性媒体。

【請求項 7】

抗微生物剤がメチルパラベン、プロピルパラベンおよびこれらの混合物からなる群から選択される請求項 6 の水性媒体。

【請求項 8】

少なくとも 0.005 重量% の 上記 抗微生物剤を含有する、請求項 6 または請求項 7 の水性媒体。

【請求項 9】

0.005 重量% ~ 2 重量% の 上記 抗微生物剤を含有する、請求項 6 または請求項 7 の水性媒体。

【請求項 10】

0.01 重量% ~ 1 重量% の 上記 抗微生物剤を含有する、請求項 6 または請求項 7 の水性媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

2001年4月4日に出願された米国暫定特許出願番号第 60/281,561 号の出願の権利を 35 U.S.C. § 119(e) の下で請求する。

【0002】

本発明は、有益な剤を患者にデリバリーするかまたは患者から身体分析試料を採取するために設計された経皮性電気輸送デリバリー装置 (transdermal electrotransport delivery device) に関する。この装置は、デリバリー装置の構成中に使用される他の材料による吸着が防止される抗微生物剤を含有する。本発明はさらに、薬剤デリバリー装置から電気輸送により患者に薬剤を経皮的にデリバリーする方法および経皮性電気輸送デリバリー装置の製造方法にも関する。本発明はさらに、電気輸送装置の製造方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

身体表面を通る拡散による薬剤の経皮性デリバリーは、例えば皮下注射や経口デリバリーのようより伝統的なデリバリー方法に改良を与える。経皮性薬剤デリバリーはまた、経口薬剤デリバリーで遭遇する肝臓の第一次通過作用 (hepatic first p

10

20

30

40

50

access effect) も回避する。一般的に、薬剤デリバリーに関して使用される場合の用語「経皮性」は、動物の身体表面、例えば皮膚、粘膜、爪または他の身体表面（例えば器官表面）を通す剤のデリバリーを広義に包括する。

【0004】

皮膚は物質の身体中への経皮性浸透に対する最初の障壁として機能しそして例えば薬剤のような有益な剤の経皮性デリバリーに対する身体の主要な抵抗になる。今まで、受動的拡散による薬剤のデリバリーを促進するための皮膚の物理的抵抗の減少または皮膚の透過性の強化に関して研究が集中してきた。最も特に、化学的な流束促進剤を用いることによる経皮性薬剤流束の速度の種々の増加方法が試みられた。

【0005】

経皮性薬剤デリバリーの速度を高める他の方式は、例えば電気エネルギーおよび超音波エネルギーのような代替エネルギー源の使用を包含する。電気的に補助された経皮性デリバリーは電気輸送 (electrotransport) とも称する。ここで使用される用語「電気輸送」は一般的に、剤を電気輸送により身体にデリバリーする装置および方法並びに身体から身体分析試料を「逆」電気輸送により取り出すかまたは採取する装置および方法をさす。グルコースを試料採取するため（すなわち、血液グルコース濃度の測定用）の逆電気輸送装置の例はガイ (Guy) 他およびグリックフェルド (Glickfeld) 他により開示されている（特許文献1および特許文献2）。有益な剤（例えば、薬剤）のデリバリーまたは身体分析試料の取り出しが一般的に膜、例えば皮膚、粘膜、爪または他の身体表面を通して行なわれ、そこではデリバリーまたは取り出しが電位の適用により誘発または補助される。例えば、有益な剤は人間の身体の循環系の中に皮膚を通す電気輸送デリバリーにより導入することができる。電気泳動と称する（イオン泳動とも称する）広く使用されている電気輸送方法は、荷電されたイオンの電気的に誘発された輸送を含む。電気浸透と称する別のタイプの電気輸送は、電場の影響下におけるデリバリーしようとする剤を含有する液体の流れを含む。電気穿孔 (electroporation) と称するさらに別のタイプの電気輸送は、高電圧電場の適用による生物学的膜の中の一時的に存在する孔の生成を含む。剤は受動的（すなわち、電気補助なしに）または能動的（すなわち、電位の影響下で）のいずれかで経皮性デリバリーされうる。しかしながら、いずれの特定の電気輸送方法でも、少なくとも幾らかの「受動的」拡散を含む1つより多いこれらの方法をある程度まで同時に起きことがある。従って、ここで使用される用語「電気輸送」はその最も広い可能な解釈が与えられるため、剤がそれにより実際に輸送される1つもしくは複数のいかなる具体的な機構でも、それは荷電されていても、未荷電であっても、またはそれらの混合であってもよい少なくとも1種の剤の電気的に誘発もしくは促進される輸送を包含する。

【0006】

電気輸送デリバリー装置は、皮膚、爪、粘膜、または身体の他の表面の一部と電気的に接触する少なくとも2つの電極を使用する。一般に「ドナー」電極と称する1つの電極は、そこから剤が身体中にデリバリーされる電極である。典型的には「逆」電極と称する他の電極は、身体を通る電気回路を閉じる帰路中の重要な部品として機能する。例えば、デリバリーしようとする剤が正に荷電されている、すなわちカチオンである場合には、陽極電極がドナー電極であり、陰極電極が回路を完成するのに必要な逆電極である。或いは、デリバリーしようとする剤が負に荷電されている、すなわちアニオンである場合には、陰極電極がドナー電極でありして陽極電極が逆電極である。さらに、アニオン性およびカチオン性の剤イオンの両方または未電荷の溶解された剤をデリバリーしようとする場合には、陽極および陰極電極の両方がドナー電極であると考えることができる。

【0007】

さらに、電極輸送装置はドナーレザバーを有し、それはドナー電極と患者の身体表面との間に置かれたデリバリーしようとする有益な剤を含有するマトリックスである。好ましくは、電気輸送装置は逆電極と患者の身体表面との間に置かれた生理学的に許容可能な塩溶液（例えば、緩衝された食塩水）を含有する逆レザバーも有する。そのようなレザバー

10

20

30

40

50

の例は、袋もしくは空所、多孔性スポンジもしくはパッド、および親水性重合体またはゲルマトリックスを包含する。そのようなレザバーは電気的に連結されそして陽極または陰極電極と身体表面との間に置かれ、1種もしくはそれ以上の剤の出所となる。

【0008】

ヒドロゲルは、一部では、水が例えばアルコールおよびグリコール類のような他の液体溶媒に匹敵するその優れた生適合性による電気輸送薬剤デリバリーにおける使用のための好ましい液体溶媒であるという事実のために、薬剤および電解質レザバーマトリックスとしての使用に関しては特に好ましい。ヒドロゲルは高い平衡水含有量を有しそして水を急速に吸収することができる。さらに、ヒドロゲルは皮膚および粘膜との良好な生適合性を有する傾向もある。

10

【0009】

電気輸送装置は、例えば1個もしくはそれ以上の電池のような電力源も含む。典型的には、どの時にも、電源の1つの極はドナー電極に電気的に連結されており、反対の極は逆電極に電気的に連結されている。電気輸送薬剤デリバリーの速度は皮膚および装置中を流れる電流量にほぼ比例するため、多くの電気輸送装置は典型的には電極を通して適用される電圧を調節する電気調節器を有しており、それにより電流および薬剤デリバリー速度を調整する。これらの調節回路は、電源により適用される電流および/または電圧の振幅、極性、タイミング、波形の形状などを調節するための種々の電気部品を使用する。例えば、マックニコルス (M a c N i c h o l s) 他の特許を参照のこと (特許文献3参照)。

【0010】

20

電気輸送デリバリー装置は工場だけでなく流通倉庫および市販場所でもしばしば貯蔵される。その結果、装置およびそれらの部品は、ある場合には規制条件に合致しなければならない長い貯蔵寿命を有していかなければならない。例えば、米国食品医薬品局はある種の物質に関しては6~8ヶ月間の貯蔵寿命条件を示している。長い貯蔵寿命を得る際の1つの複雑な要素は、電極レザバー中の水性環境が微生物成長用の優れた培地を提供することである。従って、抗微生物剤を電極レザバーの水性媒体の中に導入して微生物の増殖を抑制すべきである。

【0011】

多くの抗微生物剤が種々の環境で使用してきた。既知の抗微生物剤 (時には殺生物剤と称する) は、塩素化された炭化水素類、有機金属、ハロゲン-放出化合物、金属塩類、有機硫黄化合物、第四級アンモニウム化合物およびフェノール系を包含する。例示化合物は、ソルビン酸、安息香酸、メチルパラベンおよび塩化チルピリジニウムを包含する。例えば、局所用組成物が記載されており、それらの数種はメチルパラベンまたはセチルピリジニウム塩を含む (特許文献4参照)。アルコール類 (例えば、エタノール、フェノキシエタノールおよびベンジルアルコール) 並びにグリコール類 (例えばプロピレングリコール) を食品、薬剤および薬剤中の防腐剤として使用できることが教示されている (非特許文献1参照)。プロピレングリコールはパラベンエステル類と組み合わされる場合には相乗的な防腐効果を示すと言われている (非特許文献1参照)。

30

【0012】

電気輸送装置の概念では、プロピレングリコールは一般に重合体状レザバーマトリックスの可塑化における使用に関して示唆されていた (例えば、特許文献5参照)。さらに、プロピレングリコールはイオン泳動装置ドナーレザバー中で使用されて、比較的疎水性である薬剤および他の賦形剤、例えば角質層脂質改質剤/流束促進剤、を溶解させる (例えば、特許文献6および特許文献7参照)。さらに、例えばメチルベンゼンおよび塩化セチルピリジニウム (C P C) のような防腐剤を場合によりイオン泳動媒体の液体賦形剤中に包含できることが記載されており (特許文献8、8欄、16-21行参照)、そしてその特許の幾つかの実施例はそのような化合物を包含している。のさらに、塩化セチルピリジニウムをイオン泳動により投与できることが開示されており (特許文献9および特許文献10参照)、電気輸送により投与できる多種のタイプの物質が記載されている (特許文献11参照)。

40

50

- 【特許文献 1】米国特許第 5,362,307 号明細書
 【特許文献 2】米国特許第 5,279,543 号明細書
 【特許文献 3】米国特許第 5,047,007 号明細書
 【特許文献 4】米国特許第 5,434,144 号明細書
 【特許文献 5】米国特許第 4,474,570 号明細書
 【特許文献 6】米国特許第 5,527,797 号明細書
 【特許文献 7】米国特許第 5,693,010 号明細書
 【特許文献 8】米国特許第 5,668,120 号明細書
 【特許文献 9】米国特許第 4,585,652 号明細書
 【特許文献 10】米国特許第 5,788,666 号明細書
 【特許文献 11】米国特許第 5,298,017 号明細書
 【非特許文献 1】Cosmetic Microbiology - A Practical Handbook (Cosmetic Microbiology, A Practical Handbook)、D. Brannan (Brannan) 編集、167 頁
 【発明の開示】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0013】種々の抗微生物剤が水性媒体を含有するハウジングを構成する重合体状材料の中に吸収され且つ薬剤デリバリー装置または身体分析試料採取および分析装置の陰極電極により吸着されることが発見された。これらの材料による抗微生物剤のこの吸収が水性媒体中の抗微生物剤の有効性を減少させる。
 【課題を解決するための手段】
 【0014】従って、本発明の一面は、陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される経皮性電気輸送薬剤デリバリー装置であって、陽極および陰極の少なくとも 1 つがそれと関連して電極と (i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、(ii) プロピレングリコール、および (iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤から構成される水性媒体を含有する重合体状材料から構成されるレザバー (reservoir) とを含み、重合体状ハウジング材料、陰極または陽極電極材料並びに薬剤デリバリー装置または身体分析試料採取および分析装置を構成する他の材料の中への抗微生物剤の泳動をプロピレングリコールが防止する装置に関する。
 【0015】本発明の概念で使用される用語「適合性」は、水性媒体に関して使用される場合には、水性媒体中の抗微生物剤が水性媒体が露呈される電気輸送装置の材料により実質的な量で吸収されないであろうことを意味する。特定の水性媒体調合物が装置中の材料に適合性であるかどうかを決めるために、水性媒体の溶液を適当な濃度で製造し、材料の試料を予め決められた期間にわたり 25 時間にわたって浸漬し、そして材料により吸収される抗微生物剤の量を予め決められた期間の時間後に溶液中に存在する抗微生物剤の量の HPLC 分析により測定することができる。吸収された抗微生物剤の量が 1 グラムの材料当たり 0.25 mg より少ないと、好ましくは 1 グラムの材料当たり 0.10 mg より少ないと、最も好ましくは 1 グラムの材料当たり 0.025 mg より少ないと、水性媒体はこの材料と適合性であると考えられる。
 【0016】さらに別の面では、本発明は経皮性電気輸送薬剤デリバリー装置の製造方法に関する。この方法は、(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、(ii) プロピレングリコール、および (iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤から構成される水性媒体を製造しそしてこの水性媒体を陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される装置の 1 つもしくはそれ以上のレザバーマトリックスの中に入れることを含んでなる。好ましくは、陽極レザバーおよび陰極レザバーのいずれかまたは両方を上記の水性媒体を含有する重合体状レザバーマトリックスの中に入れることを含んでなる。
 10
 20
 30
 40
 50

クスから構成することができ、ここで水性媒体はそれが露呈される全ての材料と適合性である。

【 0 0 1 7 】

さらに別の面では、本発明は経皮性電気輸送薬剤デリバリー装置の製造方法に関する。この方法は、(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、(i i) プロピレングリコール、および(i i i) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤から構成される水性媒体を製造しそしてこの水性媒体を陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される装置のレザバーマトリックスの中に入れることを含んでなる。

【 0 0 1 8 】

水性媒体は陽極または陰極の材料およびレザバーハウジングの重合体状材料と適合性である。レザバーハウジングの重合体状材料を包含する陽極または陰極の材料に露呈される場合に、それはその材料と適合性である(c o m p a t i b l e)。

図 1 は本発明の一つの態様に従う電気輸送薬剤デリバリーまたは試料採取装置の透視拡大図である。

図 2 はポリビニルアルコールゲル上の C . アルビカンスコロニー生成単位の 1 o g 対時間のグラフである。

図 3 はポリビニルアルコールゲル上の A . ニガーコロニー生成単位の 1 o g 対時間のグラフである。

図 4 はレザバーハウジング用に使用される材料である P E T G を含有するレザバー溶液中のパラベン類の濃度に対するプロピレングリコールの影響を示す 0 、 1 5 、または 3 0 重量 % のプロピレングリコールを有する試験溶液中のプロピルパラベンの回収率対時間のグラフである。

図 5 は陰極電極材料を含有するレザバー溶液中のパラベン類の濃度に対するプロピレングリコールの影響を示す 0 、 1 5 、または 3 0 重量 % のプロピレングリコールを有する試験溶液中のプロピルパラベンの回収率対時間のグラフである。

本発明の実施方式

上記のように、本発明の一面は皮膚または粘膜を通して薬剤を患者にデリバリーするかまたは身体分析試料を患者から採取するように設計された経皮性電気輸送装置に関する。経皮性電気輸送装置は、陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される。ドナーおよび / または逆電極 (陽極または陰極のいずれか) は、電極と重合体状レザバーマトリックスおよびハウジングと接触する水性媒体から構成されるハウジングから構成されるレザバーとを含み、この水性媒体は(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、(i i) プロピレングリコール、および(i i i) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤から構成され、そしてプロピレングリコールは重合体レザバーマトリックス、陰極または陽極電極並びに露呈される他の材料の中への抗微生物剤の泳動を防止する。

【 0 0 1 9 】

本発明で使用される抗微生物剤の多くは、典型的には約 5 % (w / v) より低いそしてより典型的には 1 % (w / v) より低い劣悪な水溶解度を有する。劣悪な水溶解度を有する抗微生物剤の例は、パラベン類 (例えはメチルパラベン、エチルパラベンおよびプロピルパラベン) 、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A) 、ブチル化ヒドロキシトルエン、 t - ブチル - ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジンおよびトリクロサンを包含する。これらの抗微生物剤は、充分な量のプロピレングリコール (すなわち、水和されたレザバーの合計重量を基準として約 5 0 重量 % までそして好ましくは約 5 - 4 0 重量 %) と組み合わされる場合には、レザバー中に可溶性であるがかなりの部分はイオン性電荷を担持しない。それ故、抗微生物剤は、レザバー内の溶液中の場合には、一般的に実質的に中性の (すなわち正味 0 の) イオン電荷を有する。好ましくは、レザバーの p H は約 4 . 0 ~ 約 9 . 0 でありそして最も好ましくは約 5 . 0 ~ 約 8 . 0 である。しかしながら、

10

20

30

40

50

抗微生物剤を荷電することもできた。好ましくは、抗微生物剤を荷電された抗微生物剤をデリバリーできない極性の電極に連結されたレザバーの中に入れた。抗微生物剤はレザバー中の微生物成長を抑制するように設計されているため、それは一般的に抗微生物剤を皮膚にまたは皮膚を通してデリバリーしない設計特徴がある。それ故、抗微生物剤は装置操作中でさえ電気輸送レザバー内に残る傾向がある。

【0020】

装置操作は元々、カチオンを陽極レザバーから泳動させそしてアニオンを陰極レザバーから皮膚の中に泳動させる。荷電した抗微生物剤の例は、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンズエトニウム、塩化セチルピリジニウムおよびクロルヘキシジン塩類を包含する。

【0021】

これらの未荷電および荷電された抗微生物剤の両者は高度に有効な抗微生物剤であり、そして細菌および真菌 (fungi) の両方を包含する多くの微生物を死滅させるかまたは少なくとも成長抑制しうる。抗微生物剤はレザバー中の微生物成長を抑制するのに充分な量で存在する。一般的に、レザバーは水およびプロピレングリコールを含有する。レザバーは少なくとも約0.005重量%の抗微生物剤を含有する。より特に、レザバーは約0.005～約2重量%の抗微生物剤を含有しそして最も好ましくは約0.01～約1重量%の抗微生物剤を含有する。水性媒体の重量を計算する際には、プロピレングリコールの重量は含まれるがゲルマトリックスの（それが存在する程度までの）重量は含まれない。

【0022】

プロピレングリコールはレザバー中に約5重量%～約50重量%の範囲内で存在する。水性媒体の重量を計算する際には、ゲルマトリックスの（それが存在する程度までの）重量は含まれない。

【0023】

抗微生物剤およびプロピレングリコールは実質的にいずれかの経皮性電気輸送デリバリーまたは試料採取装置の陽極または陰極レザバーの中で使用することができる。一般に、荷電された、未荷電の、またはそれらの混合でありうる形態の薬剤／分析試料の電気的に誘発または促進される輸送により、輸送しようとする特定の薬剤または分析試料に対して必要な1つもしくは複数のいかなる具体的な機構でも、電気輸送装置は薬剤の経皮性デリバリーまたは例えばグルコースのような身体分析試料の経皮性試料採取を行なう。

【0024】

電気輸送は、拡散だけにより皮膚を通して薬剤をデリバリーする受動的な（すなわち、電気的に補助しない）経皮性デリバリーシステムと比べて薬剤／分析試料デリバリーの流束または速度を増加させるための電位の利用に基づく。特に適用可能な機構はイオン泳動によるものであり、そこでは薬剤／分析試料が荷電された（イオン化された）形態で投与または採取される。以上でさらに論じたように、薬剤をカチオンとして投与する場合には、薬剤は最初は薬剤デリバリー装置の陽極レザバーの中に存在する。他方で、薬剤をアニオンとして投与する場合には、薬剤は最初は薬剤デリバリー装置の陰極レザバーの中に存在する。それぞれ陽極レザバーおよび陰極レザバーから同時にデリバリーされるカチオンおよびアニオン形態の両方の薬剤を有することも可能である。

【0025】

抗感染症剤、例えば抗生物質および抗ウイルス剤；鎮痛薬、例えばフェンタニール、スフェンタニール、およびブブレノフィン、並びに鎮痛薬組み合わせ；麻酔薬；食欲抑制剤；抗関節炎剤；抗喘息剤、例えばテルブタリン；抗痙攣剤；抗鬱剤；抗糖尿病剤；抗下痢剤；抗ヒスタミン剤；抗炎症剤；抗片頭痛調剤；抗運動疾病調剤、例えばスコポラミンおよびオンドンセトロン；抗嘔吐剤；抗新生物剤；抗パーキンソン薬；抗化膿剤；抗精神病剤；抗発熱剤；胃腸および尿を包含する抗痙攣剤；抗コリン作用剤；交感神経作用剤；キサンチン誘導体；カルシウム経路プロッカー、例えばニフェジピン、を包含する心臓血管調剤；ベータ-作用薬、例えばドブタミンおよびリトドリン；ベータプロッカー；抗不整脈剤；抗高血圧症剤、例えばアテノロール；ACE抑制剤、例えばラニチジン；利尿剤；

10

20

30

40

50

全身、冠状、末梢および脳を包含する血管拡張剤；中枢神経系刺激剤；咳および風邪調剤；うっ血除去薬；診断薬；ホルモン類、例えば甲状腺ホルモン；催眠薬；免疫抑制剤；筋肉弛緩剤；副交感神経遮断剤；副交感神経作用剤；プロスタグランジン類；蛋白質；ペプチド類；精神刺激剤；鎮静剤および安定剤を包含するがそれらに限定されない電気輸送により経皮性デリバリーできるいずれの薬剤でも本発明で使用することができる。

【0026】

具体的な例は、バクロフェン、ベクロメタソン、ベータメタソン、ブスピロン、クロモリンナトリウム、ジルチアゼム、ドキサゾシン、ドロベリドール、エンカイニド、フェンタニール、ヒドロコルチソン、インドメタシン、ケトプロフェン、リドカイン、メトトレキサート、メトクロラミド、ミコナゾール、ミダゾラム、ニカルジピン、ピロキシカム、プラゾシン、スコポラミン、スフェンタニール、テルブタリン、テストステロン、テトラカイン、およびベラパミルを包含する。

【0027】

本発明は、寸法のために経皮的にまたは経粘膜的にデリバリーするのが難しいペプチド類、ポリペプチド類、蛋白質、または他の巨大分子の調節デリバリーにおいても有用である。これらの巨大分子物質は典型的には少なくとも約300ダルトンの分子量、そしてより典型的には約300～40,000ダルトンの範囲内の分子量を有する。本発明の装置を用いてデリバリーできるペプチド類および蛋白質の例は、LHRH、LHRH同族体、例えばブセレリン、ゴセレリン、ゴナドレリン、ナフレリン、ナチュレチン、ロイプロリド、GHRH、GHRF、インシュリン、インシュリノトロピン、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（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、下垂体ホルモン類（例えば、HGH、HMG、HCG、酢酸デスモプレシン）、卵胞ルテオイド類、a-ANF、成長因子放出因子（GFRF）、b-MSH、ソマトスタチン、プラジキニン、ソマトトロピン、血小板由来成長因子、アスパラギナーゼ、硫酸ブレオマイシン、キモババイン、コレシストキニン、コリン性ゴナドトロピン、コルチコトロピン（ACTH）、エリスロボイエチン、エボプロステノール（血小板凝集抑制剤）、グルカゴン、ヒルログ、ヒアルロニダーゼ、インターフェロン、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）およびLH）、オキシトシン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性剤、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレシン、ACTH同族体、ANP、ANPクリアランス抑制剤、アンギオテンシンII拮抗薬、抗利尿ホルモン作用薬、抗利尿ホルモン拮抗薬、プラジキニン拮抗薬、CD4、セレダーゼ、CSF類、エンケファリン類、FAB断片、IGEペプチド抑制剤、IGF-1、好中球因子、コロニー刺激因子、甲状腺ホルモンおよび作用薬、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、蛋白質C、蛋白質S、レニン抑制剤、チモシンアルファ-1、血栓崩壊剤、TNF、ワクチン類、バソプレシン拮抗薬同族体、アルファ-1抗トリプシン（組み換え）、およびTGF-ベータを包含するが、それらに限定されない。

【0028】

本発明の装置および方法によりデリバリーできる特に興味ある薬剤はフェンタニールおよびスフェンタニールであり、それらはそれらの急速な鎮痛効果および短い作用期間により特徴づけられる相乗的アヘン剤である。それらは極めて有効でありそしてモルヒネより80および800倍であると推定される。両方の薬剤はアミン化合物であり、従って主要部分が酸性の水性媒体中でカチオン形態である弱塩基である。フェンタニールまたはスフェンタニールが陽極レザバーから投与される薬剤として使用される場合には、陰極レザバーは典型的には実質的に薬剤を含まない。経皮性電気輸送フェンタニールおよびスフェンタニールデリバリー装置の例は、開示内容が引用することにより本発明の内容となる国際特許第96/39222号、国際特許第96/39223号、および国際特許第96/39224号に開示されている。

【0029】

10

20

30

40

50

陰極電極および陽極電極は、電気伝導性材料、例えば金属、から構成される。例えば、電極は金属箔、金属網から、または金属析出でもしくは適当な裏材の塗装でまたはカレンダーかけ、フィルム蒸発により、または電気伝導性材料を重合体結合剤マトリックス中に混合することにより、製造することができる。適する電気伝導性材料の例は、炭素、グラファイト、銀、亜鉛、アルミニウム、白金、ステンレス鋼、金およびチタンを包含する。例えば、上記のように、陽極電極はこれも電気化学的に酸化可能である銀から構成することができる。陰極電極は炭素および電気化学的に還元可能である塩化銀から構成することができる。銀は哺乳動物に対するその比較的低い毒性のために他の金属より好ましい。陰極で起きる電気化学的還元反応：



10

がほとんどの動物で広く用いられそして無毒であるクロリドイオンを製造するため、塩化銀が好ましい。

【0030】

或いは、伝導性充填剤、例えば金属粉末、粉末状グラファイト、炭素繊維、または他の既知の電気伝導性充填剤材料、を含有する重合体マトリックスから電極を製造することもできる。重合体をベースにした電極は、伝導性充填剤を重合体マトリックス、好ましくは親水性および疎水性重合体の混合物、の中に混合することにより、製造することができる。疎水性重合体は構造的一体性を与え、親水性重合体はイオン輸送を促進させうる。例えば、亜鉛粉末、銀粉末、粉末状炭素、炭素繊維およびそれらの混合物を疎水性重合体マトリックスの中に混合することができ、伝導性充填剤の好ましい量は約30～約90容量%の範囲内であり、残りは重合体マトリックスまたは他の不活性添加剤である。

20

【0031】

陽極および陰極に電気的に連結されている電力源はいずれの種類であってもよい。例えば、逆およびドナー電極が異なる金属であるかまたは異なる半電池反応を有する場合には、これらの電極がそれ自体の電力を発生しうるガルバーニ電対 (galvanic couple) を構成することができる。そのようなガルバーニ電対を与える代表的な材料は、亜鉛ドナー電極および塩化銀逆電極を包含する。そのような組み合わせは約1ボルトの電位を発生するであろう。ガルバーニ電対が使用される場合には、ドナー電極および逆電極は動力発生工程の必須部分である。そのようなガルバーニ電対で動力を受けるシステムは、何らかの調節手段が不存在なら、身体組織および/または流体がシステムと共に完全回路を形成する場合に自動的に作動する。本発明で使用できるガルバーニ電対システムの多くの別の例がある。

30

【0032】

しかしながら、ほとんどの場合、ガルバーニ電極電対により供給される動力を増加させることが必要である。これは別個の電力源の使用で行なうことができる。そのような動力源は典型的には、1つの電極が動力源の1つの極に連結されそして他の電極が反対の極に連結されるように、陰極電極と陽極電極との間に、直列または並列で連結された、電池または複数の電池である。一般に、1つもしくはそれ以上の3ボルトボタン電池が電気輸送装置に動力を与えるために適する。好ましい電池は3ボルトリチウムボタン電池である。

【0033】

40

動力源は、電気輸送装置の操作を調節するための電子調節回路を包含することができる。この調節回路は患者が手動的に、例えばオンデマンド薬剤投与処方を用いて、システムをオンおよびオフにすることまたはシステムをある種の所望する周期性でオンおよびオフにして、例えば、身体の自然なまたは日周期性パターンに合あわせるように設計することができる。さらに、調節回路は患者に投与できる薬用量の回数を制限することもできる。比較的簡単な調節器またはマイクロプロセッサーは電子調節回路として機能しそして電流を時間の関数として調節することができ、或いは例えばパルスまたは正弦波のような複雑な電流波形を発生することができる。調節回路はバイオセンサーおよび生体信号を監視するあるタイプのフィードバックシステムも包含することができ、治療法を評価し、そしてそれに応じて薬剤デリバリーを調整することができる。代表例は、インシュリンの調節投

50

とのための血糖水準の監視である。

【0034】

陽極および陰極レザバー中の水性媒体は、電気輸送によりそこを通る剤の輸送を可能にするために、充分な量の液体を中に吸収し且つ保持するのに適するいずれの材料であってもよい。例えば、木綿または天然および合成の両方の他の吸収性の布から構成されるガーゼ、パッドまたはスポンジを使用することができる。より好ましくは、水性媒体は、少なくとも部分的には、1種もしくはそれ以上の親水性重合体から構成される。水が好ましいイオン輸送媒体であり且つ親水性重合体が比較的高い平衡水含有量を有するため、親水性重合体が典型的に好ましい。最も好ましくは、レザバー中の水性媒体は少なくとも一部が親水性重合体から構成される重合体マトリックスである。不溶性の親水性重合体マトリックスの方が可溶性の親水性重合体より、それらの構造的性質（例えば吸収する水による少ない膨潤）の点で、好ましい。10

【0035】

水性媒体はゲルであることができ、ゲルは水中に不溶性または可溶性である親水性重合体から製造される。そのような重合体は各成分といずれかの比で配合することができるが、レザバーの数%から約50重量%までが好ましい。重合体は線状であってもまたは架橋結合されてもよい。

【0036】

適する親水性重合体は、コポリエステル類、例えばハイトレル^(R)（デラウェア州、
ウィルミントンのデュポン・デ・ネモアス・アンド・カンパニー（DuPont De
Nemours & Co.））、ポリビニルピロドン類、ポリビニルアルコール、ポ
リエチレンオキシド類、例えばポリオックス（POLYOX）（ユニオン・カーバイド・
コーポレーション（Union Carbide Corp.））、カルボ極（CARB
OPOL）^(R)（オハイオ州、アクロンのBFグッドリッヂ（BF Goodrich
））、ポリオキシエチレンまたはポリエチレングリコール類とポリアクリル酸の配合物、
例えばカルボ極^(R)と配合されたポリオックス^(R)、ポリアクリルアミド、クルセル
(KLUCEL)^(R)、架橋結合されたデキストラン、例えばセファデックス（SEP
HADEX）^(R)（スウェーデン、アップサラのファーマシア・ファイン・ケミカルズ
・AB（Pharmacia Fine Chemicals, AB）、澱粉-グラフト-ポリ（アクリル酸ナトリウム-コ-アクリルアミド）重合体であるウォーターロック
(WATER LOCK)^(R)（アイオワ州、ムスカチンのグレイン・プロセッシング
・コーポレーション（Grain Processing Corp.））、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
置換されたヒドロキシプロピルセルロース、および架橋結合されたNa-カルボキシメチ
ルセルロース、例えばAc-ディソル（Ac-DiSol）（ペンシルバニア州、フィラ
デルフィアのFMCコーポレーション（FMC Corporation）、ヒドロゲル、
例えばポリメタクリル酸ヒドロキシエチル（ナショナル・パテント・デベロップメント
・コーポレーション（National Patent Development Corp.））、親水性ポリウレタン類、天然ゴム類、チトサン、ペクチン、澱粉、グアーゴ
ム、イナゴ豆ゴムなど、並びにそれらの混合物を包含する。これらの中で、レザバーの内
容物の約5～約35重量%の、好ましくは約19～約23重量%の、範囲内の量のポリビ
ニルアルコール類が好ましい。このリストは本発明における使用に適する材料の单なる例
示である。他の適する親水性重合体は、引用することにより本発明の内容となるJ. R.
スコット（Scott）およびW. J. ロフ（Roff）のハンドブック・オブ・コモン
・ポリマーズ（Handbook of Common Polymers）（CRC Press（CRC Press）、1971）に見られる。30
40

【0037】

場合により、疎水性重合体を存在させて構造一体性を改良することができる。好ましくは、隣接層に対する積層を強化するために、疎水性重合体は熱融合性である。適する疎水性重合体はポリイソブチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン類および50

ポリアルケン類、ゴム類、共重合体、例えばクラトン (K R A T O N) (R)、ポリ酢酸ビニル、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリアミド類、例えばナイロン類、ポリウレタン類、ポリ塩化ビニル、アクリル系またはメタクリル系樹脂、例えばアクリル酸またはメタクリル酸とアルコール類、例えばn-ブタノール、1-メチルペントノール、2-メチルペントノール、3-メチルペントノール、2-エチルブタノール、イソオクタノール、n-デカノールとのエステル類の、単独でのまたはエチレン系不飽和单量体、例えばアクリル酸、メタクリル酸、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルコキシメチルアクリルアミド類、N-アルコキシメチルメタクリルアミド類、N-tert-ブチルアクリルアミド、イタコン酸、N-分枝鎖状アルキルメラミン酸類、ジアクリル酸グリコール類およびそれらの配合物と共に重合された、重合体を包含するがそれに限定されず、ここでアルキル基の炭素数は10-24である。上記の疎水性重合体のほとんどは熱融合性である。
10

【0038】

陽極および陰極レザバー中の媒体は、所望する薬剤、電解質、または他の1種もしくは複数の成分を不活性重合体と例えば溶融配合、溶媒流し込みまたは押し出しの方法により配合することにより、製造することができる。典型的には、ドナーレザバー媒体はデリバリーしようとする薬剤を含有し、逆レザバー媒体は典型的には例えば塩化ナトリウムのような生適合性塩である電解質を含有する。例えば、逆レザバーは約0.01~約1.0重量%の電解質塩、例えば塩化ナトリウム、約0.1~約1.0重量%のクエン酸塩または匹敵する物質および約0.1~約1.0重量%のクエン酸三ナトリウム二水和物または匹敵する物質を含有し、ここでクエン酸およびクエン酸三ナトリウム二水和物は緩衝液系として機能する。ドナーおよび逆レザバーの少なくとも一方、そして好ましくは両方もプロピレングリコールおよび抗微生物剤を含有する。
20

【0039】

薬剤および電解質の他に、陽極および陰極レザバーは他の従来物質、例えば不活性充填剤、ヒドロゲルマトリックスなど、を含有することもできる。薬剤、水およびヒドロゲルの他に、ドナーレザバーは米国特許第5,023,085号に開示されているような流束促進剤、米国特許第5,624,415号に開示されているような緩衝液、国際特許第95/27530号に開示されているような樹脂および他の既知の賦形剤を含有することができる。具体的な追加成分は、約0.01~約1.0重量%の量のナトリウムEDTAまたは約0.1~約2.5重量%の量のL-ヒスチジンもしくはL-ヒスチジンHC1を包含する。
30

【0040】

さらに、剤がデリバリーされる速度を調節するために米国特許第5,080,646号および第5,147,296号に開示されているような1種もしくはそれ以上の速度調節膜をドナーレザバーと身体表面との間に置くことができ、或いはそれを動力源が「オフ」モードである時に受動的な剤デリバリーを制限するために使用することもできる。

【0041】

次に、本発明に従い使用できる例示電気輸送装置を描寫する図1を参照する。図1は、プッシュボタンスイッチ12の形態の作動スイッチおよび発光ダイオード(LED)14の形態のディスプレイを有する電気輸送装置10の透視拡大図を示す。装置10は、上部ハウジング16、回路板組立品18、下部ハウジング20、陽極電極22、陰極電極24、陽極レザバー26、陰極レザバー28および皮膚適合性接着剤30を含んでなる。上部ハウジング16は、患者の皮膚の上で装置10を保つのを助ける横翼15を有する。上部ハウジング16は好ましくは、射出成形可能なエラストマー(例えば、エチレン酢酸ビニル)から構成される。
40

【0042】

印刷回路板組立品18は、離れた電機部品40および電池32に連結している集積回路19を含んでなる。印刷回路板組立品18は、開口部13aおよび13bの中を通る柱(示されていない)によりハウジング16に連結されており、柱の端部は回路板組立品18
50

をハウジング 16 に熱溶接するために加熱 / 溶融される。下部ハウジング 20 は上部ハウジング 16 に接着剤 30 により連結され、接着剤 30 の上表面 34 は下部ハウジング 20 と翼 15 の底表面を含む上部ハウジング 16 との両方に付着される。

【 0 0 4 3 】

電池 32 は回路板組立品 18 の下側に (部分的に) 示されており、それは好ましくはボタン電池でありそして最も好ましくはリチウム電池である。装置 10 を動かすために別のタイプの電池を使用することもできる。

【 0 0 4 4 】

回路板組立品 18 の回路出力 (図 1 に示されていない) が下部ハウジング内に形成された窪み 25、25' 中の開口部 23、23' を通して、電気伝導性接着剤片 42、42' により、電極 22 および 24 と電気的に接触させる。一方、電極 22 および 24 はレザバー 26 および 28 の頂部側面 44'、44 と直接機械的および電気的に接触する。レザバー 26、28 の底側面 46'、46 は患者の皮膚に接着剤 30 中の開口部 29'、29 を通して接触する。

10

【 0 0 4 5 】

プッシュボタンスイッチ 12 の押し下げで、回路板組立品 18 上の電子回路が予め決められた D C 電流を予め決められた長さのデリバリー間隔、例えば約 10 - 20 分間、にわたり電極 / レザバー 22、26 および 24、28 にデリバリーする。好ましくは、明かりがついたりおよび / または聞き取れる音信号形態、例えば「発信音 (b e e p e r)」、を出す視覚的および / または聴覚的確認を L E D 14 により、装置は使用者に対して薬剤または巨大丸剤デリバリーの開始や間隔を伝達する。薬剤は次に患者の皮膚、例えば腕、を通して予め決められたデリバリー間隔にわたってデリバリーされる。

20

【 0 0 4 6 】

陽極電極 22 は好ましくは銀から構成されそして陰極電極は好ましくは例えばポリイソブチレンのような重合体マトリックス材料中に充填された炭素および塩化銀から構成される。両方のレザバー 26 および 28 は好ましくはここに記載された重合体ヒドロゲル材料から構成される。電極 22、24 および レザバー 26、28 は下部ハウジング 20 により保持される。フェンタニールおよびスフェンタニール塩類に関しては、陽極レザバー 26 が薬剤を含有する「ドナー」レザバーであり、そして陰極レザバー 28 が生適合性電解質を含有する。本発明によると、レザバー 26 および 28 のいずれかまたは両方はプロピレングリコールおよび抗微生物剤を含有する。

30

【 0 0 4 7 】

プッシュボタンスイッチ 12、回路板組立品 18 上の電子回路および電池 32 は上部ハウジング 16 と下部ハウジング 18 との間に接着剤で「密封される」。上部ハウジング 16 は好ましくはゴムまたは他の弾性材料から構成される。下部ハウジング 20 は、容易に成形できて窪み 25、25' を形成しそして切断して開口部 23、23' を形成しうる重合体状シート材料から構成される。下部ハウジング、特に陽極レザバー 26 および陰極レザバー 28 を含有する部分、は重合体状材料から構成される。プロピレングリコールの作用により、抗微生物剤は重合体状材料の中に実質的に吸収されない。適する重合体状材料は、ポリエチレンテレフタレート、重合体をより非晶質にするシクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタレート (ポリエチレンテレフタレートグリコールまたは P E T G と称する)、ポリプロピレンおよびそれらの混合物を包含する。好ましい重合体状材料は両者とも市販されているポリエチレンテレフタレートおよび P E T G であり、そして P E T G が最も好ましい。適する P E T G はイースタン・ケミカル・プロダクツ・インコーポレーテッド (E a s t e r n C h e m i c a l P r o d u c t s, I n c.) から表示コダー (K O D A R) (R) P E T G コポリエステル 6763 として入手可能である。

40

【 0 0 4 8 】

組み立てられた装置 10 は好ましくは耐水性 (すなわち、撥水性) でありそして最も好ましくは防水性である。このシステムは身体に容易に順応する薄い側面 (l o w p r o

50

file) を有しており、それにより装着部位およびその周囲での動きを自由にする。陽極レザバー 26 および陰極レザバー 28 は装置 10 の皮膚と接触する側面に置かれそして正常な取り扱いおよび使用中の偶発的な電気短絡を防止するのに充分なほど離される。

【0049】

装置 10 は患者の身体表面(例えば皮膚)に、上部側面 34 および身体接触側面 36 を有する周辺の接着剤 30 により、付着する。接着剤側面 36 は、装置 10 が確実に正常な使用者作動中に身体に定位置にとどまり且つ予め決められた(例えば 24 時間の)装着期間後の無理のない除去をなお可能にする接着性質を有する。上部接着剤側面 34 は下部ハウジング 20 に付着しそして電極および薬剤レザバーをハウジング窪み 25、25' 内に保有し且つ上部ハウジング 16 に連結された下部ハウジング 20 を保有する。装置には一般的に、最初は接着剤 30 の身体接触側面 36 に連結されておりそして患者に対する連結前に除去されるリリースライナー(示されていない)が装着されている。リリースライナーは典型的にはシリコーン処理されたポリエチレンエチレンテレフタレートであり、それはプロピレングリコールの存在下では抗微生物剤をリリースライナー中に有意な程度まで吸収しない。プッシュボタンスイッチ 12 が装置 10 の頂部側面上に置かれそして衣服を通して容易に作動される。短時間、例えば 3 秒間、以内のプッシュボタンスイッチ 12 の二回押しを好ましく使用して薬剤デリバリーのために装置 10 を作動させ、それにより装置 10 の偶発的作動の発生を最少にする。

【0050】

スイッチの作動で、聴覚警告が薬剤デリバリーの開始に信号を与え、その時点で回路が予め決められた水準の DC 電流を電極/レザバーに対して予め決められた(例えば、10 分間)のデリバリー間隔で供給する。LED 14 はデリバリー間隔中は照明されたままであり、装置 10 が活性薬剤デリバリーモード中であることを示す。電池は好ましくは装置 10 に予め決められた DC 電流を装着期間全体(例えば、24 時間)にわたり連続的に動力を与えるのに充分な能力を有する。集積回路 19 は、予め決められた量の薬剤が患者に対して予め決められた時間にわたりデリバリーされそして次にスイッチが再び作動されるまで操作を停止しそして予め決められた回数の薬用量が投与された後にはドナーレザバー中の追加薬剤の存在にもかかわらずさらなるデリバリーできないように設計することができる。

【0051】

以上で示したように、レザバーを形成するために使用できる適当な重合体状材料はポリエチレンテレフタレート、シクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレンおよびそれらの混合物を包含する。好ましくは、材料はポリエチレンテレフタレートまたはクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタレートである。重合体状材料は所望する形状(例えば、下部ハウジングの形態)に熱成形または他の適当な技術により成形することができる。

【0052】

本発明の種々の面は以下の実施例および比較例から理解されうる。しかしながら、本発明は実施例に示された代表的態様により限定されるものではない。

【実施例 1】

【0053】

本発明の抗微生物剤およびプロピレングリコール調合物の抗微生物効果を説明するために、変動量のメチルパラベン、プロピルパラベンおよびプロピレングリコールを含有するポリビニルアルコールヒドロゲル調合物を製造しそして 1 種のカビ種および 1 種の酵母種を用いて試験した。これらの微生物を抗微生物防腐有効性試験に関して特殊処理した。この実施例中の全ての百分率は断らない限り重量百分率である。ヒドロゲル上のカビおよび酵母接種体の生存率を、

米国薬局方 23 <51> 抗微生物防腐剤 - 効果 ; 英国薬局方 (B.P.) 付録 X V I C 坑微生物防腐の効力および欧洲薬局方 (E.P.) V I I I . 15 坑微生物防腐の効力

に記載された方法に従い評価した。

10

20

30

40

50

【0054】

接種体中で使用された微生物は以下の通りである：

カンジダ・アルビカンス ATCC10231

アスペルギルス・ニガー ATCC16404

試験で使用した調合物は以下の通りである：

調合物1（5重量%のプロピレンジコール）：

U S P 精製水	71.80%	
洗浄されたポリビニルアルコール	23.00%	
プロピレンジコール	5.00%	
メチルパラベン	0.18%	10
プロピルパラベン	0.02%	

調合物は約5.0のpHを有していた。

調合物2（10重量%のプロピレンジコール）：

U S P 精製水	67.00%	
洗浄されたポリビニルアルコール	23.00%	
プロピレンジコール	10.00%	
メチルパラベン	0.18%	
プロピルパラベン	0.02%	

調合物は約5.0のpHを有していた。

比較調合物3（対照・パラベン類なし）：

U S P 精製水	67.00%	
洗浄されたポリビニルアルコール	23.00%	
プロピレンジコール	10.00%	

調合物は5.0のpHを有していた。

ヒドロゲルの製造：

調合物1の製造

250mlのジャケット付きガラスビーカーの中に71.80gのU S P 精製水、5.00gのプロピレンジコール、0.18gのメチルパラベンおよび0.02gのプロピルパラベンを加えることにより、調合物1のヒドロゲル調合物の試料を製造した。生じた混合物をガラス搅拌棒を用いて5~10分間にわたり搅拌した。23.00gの洗浄されたポリビニルアルコールをビーカーに加えた。ゴムストッパーに熱電対温度計およびデルリン（D e l r i n）パドル付きガラス搅拌棒を装着しそしてビーカーの口に挿入した。混合物を搅拌しながら90~95に暖めそしてこの温度に約60分間にわたり保った。熱いポリ（ビニルアルコール）溶液を約60に冷却しそして60mlポリプロピレン注射器の中に移した。ポリプロピレン注射器および内容物を予め60に暖められたアルミニウムロックヒーターの中に入れそして両側が接着剤でリリースライナーで被覆された1.0cm²×1/16インチ厚さのポリエチレンハウジングの中に配置した。配置後に、ハウジングを凍結・解凍処理にかけた。

【0055】

各々の原料の量を増加、減少または全く排除したこと以外は同じ技術を用いて、調合物2（10重量%のプロピルパラベン）および調合物3（0重量%のプロピルパラベン）を基にしたヒドロゲル調合物の試料を製造した。

酵母およびカビ接種体の製造

下記の媒体を試験で使用した：

サバウラウド・デキストロース・アガーヌ（S a b o u r a u d D e x t r o s e A g a r）（S D A）、ディフコ・コード（D i f c o C o d e）番号0305-17-3、または同等品

0.1%のポリソルベート（P o l y s o r b a t e）80を添加したトリプチカーゼ・ソイ・プロス（T r y p t i c a s e S o y B r o t h）、B B L番号11768または同等品、B B L番号11925または同等品、

20

30

40

50

接種体の懸濁液を被験有機体の各々について標準的工程に従い製造し、そして5継代より少ない培養物だけを使用した。懸濁液を標準的工程に従い約 1.0×10^8 コロニー生成単位(CFU)/mlに調節した。試験ヒドロゲル上への接種直前に、接種体濃度をプア・プレート・メソッド(Pour Plate Method)(引用することにより本発明の内容となる米国薬局方1995および刊行物バイオロジー・オブ・マイクロオーガニズムズ(Biology of Microorganisms)、3版、1979に示された記述を参照のこと)により確認した。プア・プレート・メソッドはサバウラウド・デキストロース・アガーを酵母およびカビ用に使用した。SDA板にC.アルビカンス(Albicans)およびA.ニガー(Nigeger)種を接種しそして次に20-25で5-7日間にわたりインキュベートした。インキュベーション後に、コロニーを計数した。3回の板の間で計数された平均コロニー数を希釈因子により掛け算してシステム当たりの有機体の数を得た。
10

接種工程：

種々のヒドロゲル試料を試験するために、保護リリースライナーを無菌条件下で除去し、そしてゲルが充填された3つのフォームハウジングを殺菌性ペトリ皿の中に入れた。各ヒドロゲルに $3 \mu L$ の微生物懸濁液(約 3.0×10^5 CFU/システム)を接種した。接種直前に、リリースライナーを交換しそして接種したヒドロゲルをフォイル袋の中に入れ、それをヒートシーラーを用いて密封した。接種したシステムを含有する密封パッケージを20-25でインキュベートした。インキュベーションから1、2、7、14、22、および28日後に、3種の接種したヒドロゲルを回収した。この工程を試験した2種の微生物の各々について繰り返した。
20

ヒドロゲル試験試料の評価：

試料を評価するために、20mlのTSPを0.1%のポリソルベート80と共に含有するスクリューでふたをしたチューブの中に最初に各ヒドロゲルを入れることによりそれを抽出した。各チューブを200rpmで30分間にわたり振りしそして次に高速で1分間にわたり攪拌した。プア・プレート・メソッドを用いて、抽出物の逐次希釈物をSDA上で酵母およびカビについて板培養した。板を次にインキュベートしそして以上で論じた方法で計数した。

結果：

試験の結果は図2(C.アルビカンス)および図3(A.ニガー)に示されており、そしてプロピレングリコールおよびパラベン類を含有するヒドロゲル調合物が米国薬局方23微生物学的試験<51>抗微生物防腐剤有効性に示された抗微生物防腐効力条件に合致することを示している。この効力条件は、生存酵母およびカビの濃度が28日間の試験全体にわたり初期濃度以下にとどまることである。
30

【0056】

プロピレングリコールおよびパラベン類の全ての試験した濃度で、全ての被験カビおよび酵母の生存微生物数は試験28日目に少なくとも 210g 減少した。

【0057】

実験結果のさらなる分析は、プロピレングリコールおよびパラベン類を含有するヒドロゲル調合物は、生存酵母およびカビ数が14日時点で最小 210g 減少し、28日時点で真菌の増加がないという英國薬局方で述べられた局所用調剤に関する抗微生物防腐条件も満たすことを示している。
40

【0058】

さらに、これらのヒドロゲル調合物は生存酵母およびカビ数が14日時点で最小 210g 減少し、28日時点で被験真菌の増加がないという歐州薬局方のA部で述べられた局所用調剤に関する抗微生物防腐条件も満たす。

【0059】

2回試験の各々におけるパラベン類の抗微生物効力はそれより高いプロピレングリコール濃度を有する調合物においてはより大きくなる傾向があることに注目すべきである。

【実施例2】

10

20

30

40

50

【0060】

プロピレングリコールがレザバー溶液からのプロピルパラベンの損失防止を助けることを示すためにも実験を行なった。これらの試験の結果を以下11で記載された試験の詳細と共に図4および5に示す。

【0061】

ゲルマトリックスを水和するために使用したものと同様な試験溶液を用いて試験を行なった。この試験溶液を2つのタイプの材料に露呈した。第一の材料はレザバーハウジングを製造するために使用される材料であるポリエチレンテレフタレートグリコール(PEG)であった。第二の材料は陰極電極を製造するために使用される材料質であり、それはポリイソブチレン/AgCl/カーボンブラック調合物である。

10

【0062】

ベース試験溶液は、5.0のpHを有するクエン酸塩緩衝液中の0.18重量%のメチルパラベンおよび0.02重量%のプロピルパラベンであった。3種の溶液を試験した。第一の試験溶液はベース溶液と同じであったが特別にプロピレングリコールを加えなかつた。第二の変種は15重量%のプロピレングリコールであるベース溶液であり、そして第三の変種は30重量%のプロピレングリコールであるベース溶液であった。

【0063】

3種の試験溶液の各々を25で56日間にわたり密封状態に保たれた別個の5.0ml瓶の中で3.0mlの3種の各試験溶液に露呈することにより、3種の溶液の各々を試験した。瓶の中に入れた試験材料試料の各々の実際の質量を、試験試料中の材料の表面積対溶液の容量が材料の表面積対実際のレザバー中に存在する溶液の容量の比と概略該当するように、選択した。各瓶から0、1、7、28および56日目に200μL量の試料を採取した。試料をメチルパラベンおよびプロピルパラベンの存在に関してHPLCにより分析した。3種の試験溶液および2種の試験材料の6種の可能な組み合わせの各々を3回試験した。3回の試験からのデータを初期濃度に正規化しそして図4および5に示されたように平均±semとしてプロットした。

20

【0064】

本発明をある種の好ましい態様を参照しながら記述してきたが、特許請求の範囲により規定されている本発明の範囲から逸脱せずにその改変を当業者により行なうことは明らかである。

30

本発明の好ましい態様を整理して記載すれば、下記のとおりである。

1. 陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される経皮性電気輸送薬剤デリバリーまたは身体分析試料採取装置であって、陽極および陰極の少なくとも1つが電極とハウジングから構成されるレザバーとを含み、このハウジングが重合体状材料およびハウジングに接触している水性媒体から構成され、この水性媒体が

(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、

(ii) プロピレングリコール、および

(iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤

から構成され、プロピレングリコールが抗微生物剤を装置に適合性にさせる量で存在する装置。

40

2. 水性媒体が約4.0～約9.0の範囲内のpHを有する、上記1の装置。

3. 水性媒体が約5.0～約8.0の範囲内のpHを有する、上記1の装置。

4. 水性媒体が緩衝液を含む、上記1の装置。

5. 重合体状ハウジング材料がポリエチレンテレフタレート、シクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレン共重合体、およびそれらの混合物よりなる群から選択される、上記1の装置。

6. 陰極レザバーが電解質塩の水性媒体を含有しそして実質的に薬剤を含まない、上記1の装置。

7. 陽極が陽極電解質および陽極レザバーを含み、該陽極レザバーが薬剤を含有する、上記6の装置。

50

8. 該陽極レザバー中の薬剤が電流が電力源から流れる時にデリバリーされうる形態のフェンタニールである、上記7の装置。

9. 抗微生物剤がメチルパラベン、エチルパラベンおよびプロピルパラベン、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン、t-ブチル-ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジンおよびトリクロサンよりなる群から選択される、上記1の装置。

10. 抗微生物剤がパラベンである、上記9の装置。

11. 水性媒体が少なくとも約0.005重量%の抗微生物剤を含有する、上記1の装置。

12. 水性媒体が約0.005重量%～約2重量%の抗微生物剤を含有する、上記1の装置。

13. 水性媒体が約0.01重量%～約1重量%の抗微生物剤を含有する、上記1の装置。

14. プロピレングリコールが約5重量%～約50重量%の範囲内で存在する、上記1の装置。

15. プロピレングリコールが約5重量%～約30重量%の範囲内で存在する、上記1の装置。

16. 陽極および陰極の少なくとも1つが電極とハウジングから構成されるレザバーとを含み、このハウジングが重合体状材料およびハウジングに接触している水性媒体から構成され、この水性媒体が

(i) 薬剤もしくは電解質塩、

(ii) プロピレングリコール、および

(iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤から構成され、該プロピレンが抗微生物剤を装置に適合性にさせる、陽極、陰極、並びに陽極および陰極に電気的に連結されている電力源から構成される電気輸送装置からの電気輸送により薬剤を患者に経皮性デリバリーするかまたは患者からの身体分析試料を採取する方法であって、この方法が電力源からの電流を供給してレザバーの1つからまたはそれへの電気輸送により薬剤を経皮性デリバリーするかまたは患者からの身体分析試料を採取する方法。

17. 水性媒体が約4.0～約9.0の範囲内のpHを有する、上記16の方法。

18. 水性媒体が約5.0～約8.0の範囲内のpHを有する、上記16の方法。

19. 水性媒体が緩衝液を含む、上記16の方法。

20. 重合体状ハウジング材料がポリエチレンテレフタレート、シクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレン共重合体、およびそれらの混合物よりなる群から選択される、上記16の方法。

21. 陰極レザバーが電解質塩の水性媒体を含有しそして実質的に薬剤を含まない、上記16の方法。

22. 陽極が陽極電解質および陽極レザバーを含み、該陽極レザバーが薬剤を含有する、上記16の方法。

23. 該陽極レザバー中の薬剤が電流が電力源から流れる時にデリバリーされうる形態のフェンタニールである、上記22の方法。

24. 抗微生物剤がメチルパラベン、エチルパラベンおよびプロピルパラベン、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン、t-ブチル-ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジンおよびトリクロサンよりなる群から選択される、上記16の方法。

25. 抗微生物剤がパラベンである、上記24の方法。

26. 水性媒体が少なくとも約0.005重量%の抗微生物剤を含有する、上記16の方法。

10

20

30

40

50

27. 水性媒体が約0.005重量%～約2重量%の抗微生物剤を含有する、上記16の方法。

28. 水性媒体が約0.01重量%～約1重量%の抗微生物剤を含有する、上記16の方法。

29. プロピレングリコールが約5重量%～約50重量%の範囲内で存在する、上記16の方法。

30. プロピレングリコールが約5重量%～約30重量%の範囲内で存在する、上記16の方法。

31. 経皮性電気輸送デリバリーまたは試料採取装置レザバー中の使用のための水性媒体であって、該レザバーが重合体状レザバーハウジング内に含有されており、該水性媒体が

(i) 薬剤もしくは電解質塩またはそれらの混合物、

(ii) プロピレングリコール、および

(iii) 水性媒体中での微生物成長を抑制するのに充分な量の抗微生物剤

から構成され、プロピレングリコールが抗微生物剤を装置に適合性にさせる量で存在する水性媒体。

32. 水性媒体が約4.0～約9.0の範囲内のpHを有する、上記31の水性媒体。

33. 水性媒体が約5.0～約8.0の範囲内のpHを有する、上記31の水性媒体。

34. 水性媒体が緩衝液を含む、上記31の水性媒体。

35. 重合体状ハウジング材料がポリエチレンテレフタート、シクロヘキサンジメチロールで改質されたポリエチレンテレフタート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレン共重合体、およびそれらの混合物よりなる群から選択される、上記31の水性媒体。

36. 陰極レザバーが電解質塩の水性媒体を含有しそして実質的に薬剤を含まない、上記31の水性媒体。

37. 陽極が陽極電解質および陽極レザバーを含み、該陽極レザバーが薬剤を含有する、上記31の水性媒体。

38. 該陽極レザバー中の薬剤が電流が電力源から流れる時にデリバリーされうる形態のフェンタニールである、上記37の水性媒体。

39. 抗微生物剤がメチルパラベン、エチルパラベンおよびプロピルパラベン、没食子酸プロピル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン、t-ブチル-ヒドロキノン、クロロキシレノール、クロロヘキシジン、ジクロロベンジルアルコール、デヒドロ酢酸、ヘキセチジンおよびトリクロサンよりなる群から選択される、上記31の水性媒体。

40. 抗微生物剤がパラベンである、上記39の水性媒体。

41. 水性媒体が少なくとも約0.005重量%の抗微生物剤を含有する、上記31の水性媒体。

42. 水性媒体が約0.005重量%～約2重量%の抗微生物剤を含有する、上記31の水性媒体。

43. 水性媒体が約0.01重量%～約1重量%の抗微生物剤を含有する、上記31の水性媒体。

44. プロピレングリコールが約5重量%～約50重量%の範囲内で存在する、上記31の水性媒体。

45. プロピレングリコールが約5重量%～約30重量%の範囲内で存在する、上記31の水性媒体。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】本発明の一つの態様に従う電気輸送薬剤デリバリーまたは試料採取装置の透視拡大図である。

【図2】ポリビニルアルコールゲル上のC.アルビカンスコロニー生成単位の10g対時

10

20

30

40

50

間のグラフである。

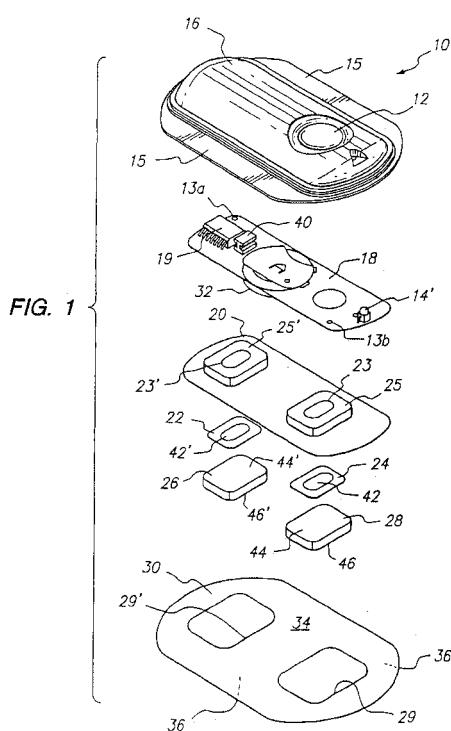
【図3】ポリビニルアルコールゲル上のA.ニガーコロニー生成単位の10g対時間のグラフである。

【図4】レザバーハウジング用に使用される材料であるP E T Gを含有するレザバー溶液中のパラベン類の濃度に対するプロピレングリコールの影響を示す0、15、または30重量%のプロピレングリコールを有する試験溶液中のプロピルパラベンの回収率対時間のグラフである。

【図5】陰極電極材料を含有するレザバー溶液中のパラベン類の濃度に対するプロピレングリコールの影響を示す0、15、または30重量%のプロピレングリコールを有する試験溶液中のプロピルパラベンの回収率対時間のグラフである。

10

【図1】



【図2】

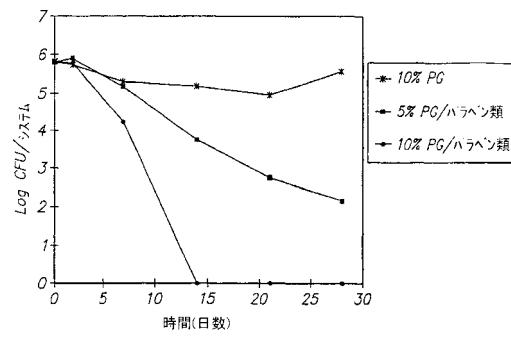


FIG. 2

【図3】

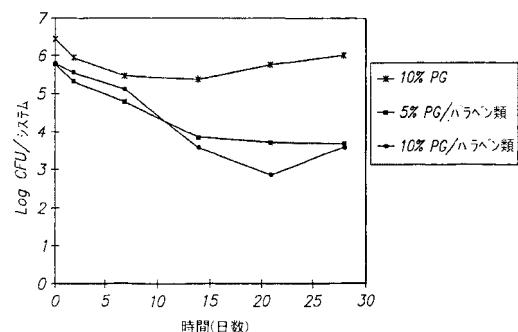


FIG. 3

【図4】

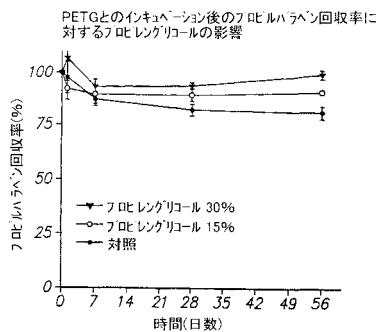
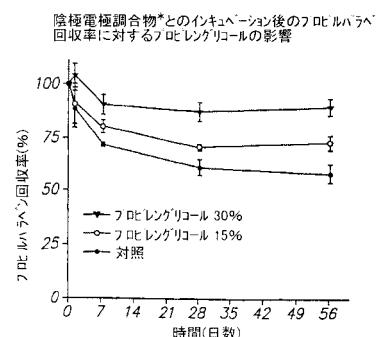


FIG. 4

【図5】



*ホリソフチレン/AgCl/カーボンブラック
FIG. 5

フロントページの続き

審査官 川端 修

(56)参考文献 国際公開第00/025858 (WO, A1)

米国特許第05533995 (US, A)

国際公開第00/074772 (WO, A1)

特開2001-057967 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/30

A61B 10/02