

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4061022号
(P4061022)

(45) 発行日 平成20年3月12日(2008.3.12)

(24) 登録日 平成19年12月28日(2007.12.28)

(51) Int. Cl.		F I
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 28 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2000-524032 (P2000-524032)	(73) 特許権者	598158657
(86) (22) 出願日	平成10年12月9日 (1998.12.9)		アルザ・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2001-525231 (P2001-525231A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州94039-7210, マウンテン・ビュー, チャールストン・ロード 1900
(43) 公表日	平成13年12月11日 (2001.12.11)	(74) 代理人	100101454
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/026158		弁理士 山田 卓二
(87) 国際公開番号	W01999/029364	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成11年6月17日 (1999.6.17)		弁理士 田中 光雄
審査請求日	平成17年11月29日 (2005.11.29)	(72) 発明者	マイケル・ジー・ザック
(31) 優先権主張番号	60/069,340		アメリカ合衆国97701オレゴン州ペン ド、マッグラス・ロード22855番
(32) 優先日	平成9年12月11日 (1997.12.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	審査官	今村 亘
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮輸送剤の流量促進装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

体表面を介して媒体を導入したり引き出したりするために使用する装置(2)において、

少なくとも一つの薄いシート部材(6)であって、前記シート部材(6)は、空間部(27)を形成する形状を有し、かつ、前記シート部材(6)によって形成される平面に沿って前記シート部材(6)の端部(5)から伸び出るとともに前記端部(5)に沿って間隔をあけて配置された体表面を貫通する複数の微小突起(4)を有し、使用時には前記微小突起(4)を有する端部(5)を前記体表面近傍に位置させた状態で前記体表面にほぼ垂直に向けられるものと、

前記空間部(27)の貯留部であって、使用時には前記体表面に前記媒体を接触させるものと、

前記体表面上に前記シート部材(6)を保持する保持手段であって、前記微小突起(4)に設けられた有刺部、角度を付けられた微小突起、曲線状に曲げられた微小突起、接着剤、紐およびバンドの中から選択されたものを備えたことを特徴とする装置。

【請求項2】

前記シート部材(6)は5~100μmの厚みを有することを特徴とする請求項1に記載された装置。

【請求項3】

複数の前記シート部材は、互いに固定されていることを特徴とする請求項1に記載され

た装置。

【請求項 4】

前記シート部材(106)は、所定の間隔を置いて略平行固定されていることを特徴とする請求項3に記載された装置。

【請求項 5】

前記シート部材(6)は、螺旋状に配置され、隣り合う螺旋部間に前記空間部(27)を形成していることを特徴とする請求項1に記載された装置。

【請求項 6】

前記シート部材(6)は、蛇行状に配置され、隣り合う折曲部間に前記空間部(27)を形成していることを特徴とする請求項1に記載された装置。

10

【請求項 7】

前記シート部材(6)は、複数の同心円を形成し、隣り合う曲面部間に前記空間部(27)を形成していることを特徴とする請求項1に記載された装置。

【請求項 8】

前記貯留部(8)は、媒体を含む貯留部であることを特徴とする請求項1に記載された装置。

【請求項 9】

前記媒体は、治療用媒体であることを特徴とする請求項8に記載された装置。

【請求項 10】

前記媒体は、治療用薬剤であることを特徴とする請求項9に記載された装置。

20

【請求項 11】

治療用媒体投与装置(10)を含むことを特徴とする請求項8に記載された装置。

【請求項 12】

前記治療用媒体投与装置(10)は経皮投薬装置をなすことを特徴とする請求項11に記載された装置。

【請求項 13】

前記貯留部(8)は、媒体を受ける貯留部であることを特徴とする請求項1に記載された装置。

【請求項 14】

前記媒体は、生体関連物質であることを特徴とする請求項13に記載された装置。

30

【請求項 15】

前記生体関連物質はグルコースであることを特徴とする請求項14に記載された装置。

【請求項 16】

媒体抽出装置(10)を含むことを特徴とする請求項13に記載された装置。

【請求項 17】

前記媒体抽出装置(10)は、グルコースを抽出するか、あるいは生体内のグルコースの濃度を測定あるいは評価することを特徴とする請求項16に記載された装置。

【請求項 18】

少なくとも前記シート部材(6)の構成部分には、剛体構造の支持部材(15)が掛け渡されていることを特徴とする請求項1に記載された装置。

40

【請求項 19】

前記剛体構造の支持部材(15)は、前記シート部材(6)の前記微小突起(4)の端部(5)とは反対側に位置する第二端部(7)に接触するようになっていることを特徴とする請求項18に記載された装置。

【請求項 20】

前記保持手段は接着剤を有することを特徴とする請求項1の装置。

【請求項 21】

体表面を介して媒体を導入したり引き出したりするために使用する装置において、少なくとも一つの薄いシート部材(6)であって、前記シート部材(6)は、空間部(27)を形成する形状を有し、かつ、体表面を貫通する複数の微小突起(4)を有し、上

50

記微小突起（４）は前記シート部材（６）によって形成される平面に沿って上記シート部材（６）の体表面近接端部（５）から突出すると共に前記端部（５）に沿って間隔をあけて配置されているものと、

前記空間部（２７）の貯留部であって、使用時には前記体表面に前記媒体を接触させるものと、

上記シート部材（６）の他方の端部（７）に接触して広がる支持部と、

前記体表面上に前記シート部材（６）を保持する保持手段であって、前記微小突起（４）に設けられた有刺部、角度を付けられた微小突起、曲線状に曲げられた微小突起、接着剤、紐およびバンドの中から選択されたものを備えたことを特徴とする装置。

【請求項２２】

前記シート部材（６）は５～１００μmの厚みを有することを特徴とする請求項２１に記載された装置。

【請求項２３】

複数の前記シート部材は、互いに固定されていることを特徴とする請求項２１に記載された装置。

【請求項２４】

前記シート部材（１０６）は、所定の間隔を置いて略平行に固定されていることを特徴とする請求項２１に記載された装置。

【請求項２５】

前記シート部材（６）は、螺旋状を有することを特徴とする請求項２１に記載された装置。

【請求項２６】

前記シート部材（６）は、蛇行状を有することを特徴とする請求項２１に記載された装置。

【請求項２７】

前記シート部材は第１の円筒シートを有し、前記装置は前記第１の円筒シートの直径よりも小さな直径を有する第２の円筒シートを更に有することを特徴とする請求項２１の装置。

【請求項２８】

前記保持手段は接着剤を有することを特徴とする請求項２１の装置。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（技術分野）

本発明は経皮媒体の投与および抽出に係わり、とりわけペプチドや蛋白質といった媒体を皮膚を介して補給する経皮投与や、体内からグルコース、生体関連物質あるいはアルコールや非合法薬剤といった依存性物質を皮膚を介して取り出す経皮抽出に関する。

【０００２】

（背景技術）

近年では、医学的に有用なペプチドや蛋白質が、高い純度で多量入手が可能になるに伴い、これらのペプチドや蛋白質を生体の皮膚を通して投与しようとする関心が益々高まっている。しかしながら、ペプチドや蛋白質を経皮的に投与することには、障害がある。この障害の多くは、分子が大きく、かつ分子量が高く皮膚に存する毛穴や毛嚢などの自然路に対する通過能力に欠けるため、生体の皮膚を通過するポリペプチドの割合や流量が所望の治験を示す程多くないことである。さらに、ポリペプチドや蛋白質は、目的の細胞に到達しないうちに、皮膚を通過する過程で簡単に変質劣化してしまう難点がある。また、食塩といった水に溶解する小分子の受動的な流入量は限られたものでしかない。

【０００３】

この投入剤の経皮通過量を増大する方法としては、体表面に電流を適用するか、あるいは電気輸送に依存するものがある。この電気輸送法は、一般には皮膚、粘膜、爪などといった体表面を介して薬剤あるいは薬剤先駆物質などの有益な媒体を通過させるのに使われる

10

20

30

40

50

。この媒体の電気輸送は、電位差に基づく電流を適用することにより誘発あるいは高められ、媒体の投入を可能にしたり、その投入を高めたりする。体表面を通過させることによる媒体の電気輸送は、種々の態様で行われている。広く行われている電気輸送法にイオン搬送があり、これは帯電イオンの輸送を電氣的に誘発するものである。また、別のものに電気浸透があり、これは電界の影響力のもとで媒体を溶かした溶媒を生体膜を介して移動させるものである。電気穿孔は、電気輸送のもう一つの態様であり、これは生体膜に高電圧に基づく電気パルスを適用することにより毛穴から媒体を通過させるものである。いずれの方法を適用するにしても、これらの現象のうち二つ以上のものが色々な割合で同時に生じている場合が多い。このため、ここで使用する文言「電気輸送」は、可能な限り最も広く解釈するものとし、媒体が実際に輸送される特定の機序の存否に無関係に荷電媒体あるいは非荷電媒体うち少なくとも一方、あるいはこれらの混合物を含む。

10

【0004】

一般に、電気輸送は、受動的あるいは非電氣的経皮投入に比較してポリペプチドといった分子量の大きい媒体の経皮輸送量を高める。このような事情にありながらも、経皮投入率をさらに高める一方で、ポリペプチドの変質劣化を減少させることが極めて望まれている。

【0005】

この経皮投入率を高める方法としては、前工程であるいは同時に有益剤として皮膚浸透促進剤を使用するものがある。この「皮膚浸透促進剤」という文言は、広く解釈するものとし、媒体を通過させる体表面に適用する物質で体表面に対する流入率を高めるものを指す。この機序は、媒体の通過に対する体表面の電気抵抗を減少して体表面の透過率あるいは選択的透過性を促進し、体表面を介する親水性通路を生成するとともに、皮膚酵素といった媒体の変質劣化を減少させるものである。

20

【0006】

経皮入量を増大させるため皮膚を物理的に傷める発明が多くなされてきている。このようなものに、合衆国特許第3,814,097号(ガンダートン等(Ganderton et al))、合衆国特許第5,279,544号(グロス等(Gross et al))、合衆国特許第5,250,023号(リー等(Lee et al))、合衆国特許第5,611,806号(ヤン(Jang))、合衆国特許第3,964,482号(ガーステル等(Gerstel et al))、合衆国特許再発行第25,637号(クラビッツ等(Kravitz))、国際公開公報WO96/37155、WO97/48440およびWO97/48441がある。

30

【0007】

これらの特許公報に記載された装置では、一般に管状や筒状の構造を有しているが、ガーステル等(Gerstel et al)の米国特許発明や後者の二つの国際公開公報では、皮膚の上層部を貫通させるために上記とは別の形状を採用している。これらの国際公開公報に記載された貫通部材は、皮膚表面に装着されたパッドや金属シートといった薄肉な平坦部材から略垂直に延びている。この平坦部材が可撓性であり、貫通部材が管状をなしているため、種々の問題が生じている。例えば、製造の困難性をはじめ、上面に圧力が加わった場合に平坦部材が変形したり、微小ブレードや微小チューブにより皮膚への侵入が不足したり不均一になったりする。この結果、経皮剤の流入量が減少し、限られた通路に流入薬剤が集中して炎症を募らせる事態を招いている。合衆国特許第5,611,806号に記載されたヤン(Jang)の貫通部材は、軸部材に間欠的に設けられた円盤部から周方向に延びた尖端部を備えている。経皮投薬をする前処理として円盤部を皮膚表面に転がすようになっている。

40

【0008】

国際公開公報WO97/48440およびWO97/48441に記載されたものでは、装置を作製する際に難点がある。第一の難点は、薄肉な可撓性金属シートあるいは金属プレートには、経皮投与や抽出用の媒体が通過するための開口部をフォトエッチングにより開口部を形成する必要があることである。また、このフォトエッチングは、微小ブレード

50

を形成する際にも用いられる。さらに、第二の穴明け工程では、微小ブレードを金属シートの平面に対して略垂直となるように折り曲げる必要がある。また、この開口部（略50～300個/cm²）の数の多さから、金属シートに微小な開口部を正確に明けたり、微細な穴明け操作をすることは問題が多く、手間取りがちである。

【0009】

（発明の説明）

本発明は、経皮剤の流量を増加するに適する装置を提供することにより、本発明に係る装置は微小な突起を備え、一貫して着実に体表面（例えば皮膚）に侵入して媒体物質の通過率あるいは抽出率を高めるものである。本装置は、低い経費で量産化が図られる。本発明に係る装置では、複数の微小な突起でもって皮膚の角質層に侵入し、薬剤といった物質を導入したり、生体関連物質を引き出す（抽出する）ための通過路を形成する。本発明の主な利点は、装置の幅方向にわたって形成された微小な突起により、開口部が同一な大きさで同一な深さになるので、均一な侵入が可能となることである。さらに、本発明では患者の間で反復継続的に侵入度合の均一化をも図ることができる。

【0010】

また、本発明では、使用時に幅方向が患者の体表面に垂直な方向に指向する薄肉シートを有する剛性構造を採用している。この薄肉シートは、このシートと同一面に位置し、生体に隣接する端部から体表面を貫通すべく外部に延出する複数の微小突起を備えている。この薄肉シートは、生体に対するシートの端部に加えられた圧力を従来装置に比べて少ない損失で微小突起に伝える。薄肉シートにより構成された剛性構造により、本装置のいかなる部分も歪みを生ずることがないので、加えた押圧力の散逸がなく外部から与えられた力を微小突起に確実に伝え、簡単かつ完全に皮膚への反復的な侵入が可能となる。この薄肉シートによる剛性構造に基づき皮膚に対する微小突起の侵入度合いが改善されるので、とりわけ媒体の流量が増加する利点がある。伝達された外力により全ての微小突起が皮膚に完全に近く侵入して皮膚の角質層に多くの微小孔を形成し、経皮媒体の流れを反復継続的に行う。選択的というより望ましいことではあるが、この剛性構造体は内部に経皮媒体を貯留した空間部を備えていてもよい。この空間部は、生体を通過させたり、生体から抽出する媒体を含む貯留部を収容することができる。

【0011】

本発明では穴明け工程を別途に必要としないため、垂直方向に微小ブレードを有する薄肉シートを穴明け操作により形成する従来装置と比較し、複数の微小突起を備えた薄肉シートを簡単かつ低価格で製造することができる。

【0012】

また、本発明では、空間で分け隔てられ略並列に配置された複数のシート部材が設けられている。各シート部材は、生体の隣接端から下方に延びる微小突起を複数備えている。

【0013】

また、本発明では、蛇行状に折り曲げられたシート部材を用い、このシート部材は生体の隣接端から下方に延びる微小突起を複数備えている。

【0014】

また、本発明では、互いに同心円となるように配置された筒状のシート部材を複数備え、各シート部材は生体の近接端から下方に延びる微小突起を複数備えている。

【0015】

また、本発明では、緩い螺旋を形成するように巻かれたコイル状のシート部材が設けられ、このシート部材は、生体の近接端から下方に延びる微小突起を複数備えている。

【0016】

さらに、選択的というより望ましいことではあるが、本発明では、生体に近接する端部とは反対側でシート部材の端部に接触する剛性の支持部材が設けられている。本発明に係る装置は、媒体の生体への流入および生体からの抽出の双方に使用することができる。とりわけ、本装置は媒体の経皮的投与、生体関連物質の経皮的抽出あるいは双方に関係して用いられる。本発明で用いられる投与装置は、限定的な意味ではないが電気輸送装置、受動

10

20

30

40

50

装置、浸透装置および圧力駆動装置を含む。また、本発明で用いられる抽出装置は、限定的な意味ではないが逆電気輸送装置、受動装置、浸透装置および負圧駆動装置を含む。

【0017】

本発明に関する図面では、全図面を通して同一部材には同一符号を付している。

【0018】

(発明を実施するための形態)

図に基づいて詳細にみると、図1には媒体の経皮投与および経皮抽出用の皮膚侵入シート部材および貯留装置2が示されている。ここで使われる「物質」、「媒体」および「薬剤」は互換性を有し、生理学的あるいは薬学的に活性のある実体物で、人間、霊長類、鳥類、貴重な愛玩動物、狩猟および畜産用家畜、実験用マウス、ラット、テンジクネズミなどに局部的あるいは全身的效果を生じるものを示す。また、これらの文言は、いずれも経皮的に通過するもので、グルコースや組織細胞で見られる生体関連物質、体液、血液ならびにアルコール物質、合法薬剤および違法薬剤などを含む。皮膚の特性で水溶性薬剤の電気輸送に抵抗となる主な障害は、例えば皮膚の外層を成す角質層にある。表皮の内面層は一般に肉芽層、マルピーギ層および胚胞層として知られる三層からなる。これら肉芽層、マルピーギ層および胚胞層は、角質層に対する媒体の輸送抵抗よりも遙に小さい抵抗しか持っていない。しかして、媒体の投与あるいは抽出が無抵抗あるいは僅かな抵抗で行われるように、微小突起4は少なくとも角質層を介して侵入する。

【0019】

本発明の装置2は、図2に示す細片部6あるいは薄肉シート部材の端部5(生体の隣接端と称する)から外方に延びる複数の微小突起4を備えている。シート部材6は、例えば略5 μm ~略100 μm (好ましく略25 μm ~略50 μm)という小さな厚みを有するため、概して変形し易い可撓性を示す。一般に平坦なシート部材6を全長にわたってコイル状に形成したり(図1)、折り曲げたり(図4および図7)、曲線状に形成したり(図3)、積み重ねたり(図15)、あるいは別の形状に形成すると、投与あるいは抽出の対象となる媒体を含む貯留装置を収容するための複数の空間部27、127を備えた剛性構造を構築する。この場合、当業者には既知の手法ではあるが、スペーサーを空間部27に配し、あるいはボルトやピンなどの締付部材により取り付けてシート部材6の隣接する巻き部(図1)間あるいは隣接する曲面部(図4)間の間隔寸法を一定に保つてもよい。微小突起が体表面に置かれた際、シート部材6の側面对側面の変形や反りを防止するため、図1および図5に示すように支持部材15をシート部材6の生体から離れた離反端部7(上端部と称することもある)に設けるのが望ましい。

【0020】

この支持部材15の形状にあつては、限定的な意味でないが例えば図1および図5に示すように種々の形状がある。かかる支持部材15は、これの上端部に加えられた外力をシート部材6の離反端部7に伝え、各微小突起4が皮膚への貫通のため略同一の押圧力を受けるようになっている。この離反端部7に伝えられ皮膚方向に指向する外力は、微小突起4を少なくとも角質層に通過させる。

【0021】

図には種々の形状の装置が具体的に例示されているが、本発明の範囲は、これらの具体的に示された特定の形状に限られるものではない。これら実施例のそれぞれにおいて、本装置2はシート部材(あるいは複数のシート部材)6、106(図3および図15参照)を備え、その幅方向は体表面(例えば皮膚)に略垂直方向に指向し、垂直壁部を形成し、シート部材6の離反端部7に加えた外力を効率的(シート部材6を曲げたり反らすことなく)微小突起4に伝達する。シート部材6において、皮膚に対する離反位置から皮膚近接位置に到る幅寸法は、選択的事項ではあるが、媒体貯留装置用の空間部27を形成するのに十分であることが望ましい。この空間部27の容積や数については、構造保持性、シート部材6の可撓性、装置2の大きさ、媒体貯留装置に対する皮膚接触領域および治療に要する貯留容積(貯留装置から薬剤投与を行う場合)といった様々な要素に依存する。

【0022】

10

20

30

40

50

この装置の特定の構造を具現化したものを図15に示す。この構造では、複数のシート部材106は互いに積み重ねられて装置2'を形成している。各シート部材106は、ボルト105が挿入された一对の穴部102、103を備えている。スペーサ107(例えば管部材)は、隣接するシート部材106間に設けられ、これらの間に空間部127を形成している。互いに空間を形成したシート部材106は、ボルト105にナット104を締めつけたり、他の締結部材を使用することにより一体物(ユニット)として構成されている。図15に示すように、この装置に形成された空間部127は、投与すべき有益な媒体を含むか、あるいは生体関連物質を受ける貯留母体材(例えばゲル)により満たすことができる。ここでスペーサとしては、隣接するシート部材106間に空間部127を形成するのに、媒体貯留装置8(空間部127に含まれる媒体貯留部)と皮膚との間の邪魔にならない限り、管状部材だけでなく他の形状(例えば矩形や方形体)のものも適用できる。さらには、二組以上のボルト105や締結ピンを用いてスペーサ107とシート部材106とを組み付けてもよい。

10

【0023】

微小突起4は、微小ブレードでもよく、あるいは生体の皮膚の貫通に種々の形状に形成されてもよい。そして、支持部材15の上端部(離反端部)に押圧力が加わると、これら微小突起4は皮膚の角質層を貫通して体表面を介する媒体の投入あるいは抽出を増大するようにする。ここでの文言「体表面」は、皮膚、粘膜、人体あるいは動物の爪から植物の表皮まで広く使われる。かかる微小突起4は、体表面を貫通して本システムから生体内に対する媒体の通過、あるいはその逆のプロセスを良好にする。2図に示すスペーサ9は、微小突起4の間に形成されて微小ブレードの密集度合いを示すとともに、微小突起4の長さ寸法を越えて体表面内に侵入することを止めている。投与あるいは抽出に伴い媒体は、媒体貯留部あるいは媒体受領部を収容した空間部27、127から、これら空間部27、127と体表面との間に配された流量制御膜(図示せず)といった媒体量調節材を介して一定の割合で放出されたり、空間部27、127に集められたりする。

20

【0024】

このような微小ブレードないしは微小突起4は、図2に示すように単一材料から形成され、少なくとも皮膚の角質層は貫通できるように十分鋭く且つ十分な長さ寸法に設定されている。本発明の実施形態では、微小突起4およびシート部材6は、媒体を殆ど透過させないか、あるいは全く透過させないようになっている。各微小突起4の幅寸法は、任意の寸法範囲に設定できるものである。微小突起4が体表面に挿入された後に、微小突起4と体表面とが交差する部分における微小突起4の幅寸法は、少なくとも25 μ m程度である。微小ブレードの必要な長さ寸法は、貫通すべき体表面によって様々に異なったり、少なくとも角質層の自然厚みによって決まってくる。ここで本発明の主要な特徴として、微小突起4は少なくとも皮膚の角質層を介して表皮を貫くようになっていることである。微小突起4においては、殆どの適用侵入深さ範囲が略50 μ m~略200 μ mであるのに対して略25 μ m~略400 μ mの侵入深さを達成できる長さ寸法と形状を備えている。微小突起4は、先端部が角度を持ったり傾斜したりしており、微小突起4を皮膚組織に挿入するに必要な押圧力が少なく済むようにしている。各微小突起4の先端部は、同一の角度を有していてもよいし、あるいは皮膚に侵入するために適したものであれば、互いに異なる角度を有していてもよい。微小突起4の先端部の変形例として、この先端部は、例えば左右側面に対して窪む凹状あるいは左右側面に対して膨らむ凸状の曲面部を形成してもよい。あるいは、微小突起4の先端部は、角度のついた任意の数の分割片に分けて、第一分割片は垂直面に対して急であり、第二分割片は垂直面に対して緩やかといったように形成してもよい。

30

40

【0025】

本発明のシート部材6は、皮膚に対する固定状態を向上させるために微小突起取付部材を設けて、患者自身あるいは患者の体表面が動いても体表面を介する媒体通過路が継続的に保持されるようにしてもよい。微小突起4の全面あるいは部分的に有刺部材を設けて、シート部材6や本装置関連部材を皮膚に固定する一助となるようにしてもよい。微小ブレー

50

ド固定用の有刺部材については、国際公開公報W O 9 7 / 4 8 4 4 0 および合衆国特許第 5 , 3 1 2 , 4 5 6、合衆国特許第 5 , 5 6 9 , 2 7 2 にそれぞれ詳しく記載されており、本発明ではこれらの公報に記載された形状をも適用できるものである。しかしながら、この有刺部材は微小突起取付部材を具体化する上の例示に過ぎない。さらに、微小ブレードに対する固定部材としては、装置を皮膚に接触状態に保持する他の部材を使用することもでき、限定的な意味ではないが、例えば空間部 2 7、1 2 7 内に接着性の媒体貯留部を設けたり、周辺接着剤、テープ、紐や弾性バンドを用いることができる。図 6、7、8 に示す微小突起 4 が有する形状では、体表面への侵入を促進するばかりでなく、装置を体表面に固定する役割も果たす。図 6 に示す微小突起 4 は、傾斜したり角度を有したりしている。シート部材 6 の部分 7 2、7 6 において、複数からなる微小突起 4 はシート部材 6 の長手方向に沿って右方向に傾斜している。また、シート部材 6 の一部 7 4 において、微小突起 4 はシート部材 6 の長手方向に沿って左方向に傾斜している。このため、シート部材 6 を図 7 に示すように、線 7 8 に沿って折り曲げて蛇行状パターンを構成した時には、微小突起 4 の全てが同一方向に傾斜する。この形状により、シート部材 6 およびこれを構成する部材は、体表面の粘弾性的特性に対して侵入を促進すべく装置を押圧する際に、体表面に沿って微小突起 4 の傾斜方向にスライドする。さらに、この形状により装置を体表面に固定するのを補助する。これは、各微小突起 4 の先端部 8 0 が上述した有刺部材として作用するからである。

【 0 0 2 6 】

図 8 に示すシート部材 6 は、曲線状に延びる微小突起 4 を備えている。この微小突起 4 は、シート部材 6 の長手方向に沿って左方向に延びている。この結果、シート部材 6 が図 1 あるいは図 2 に見られるように曲線状に形成された場合には、シート部材 6 およびこれを構成する部材は、体表面の粘弾性的特性に対して侵入を促進すべく装置を押圧する際に、微小突起 4 の延出方向で時計回りに曲げられることがある。各微小突起 4 の先端部 8 0 が上述した有刺部材として作用するため、この形状は、装置を体表面に固定するのを補助する。

【 0 0 2 7 】

一連の微小突起 4 が形成するパターンは、エッチングを伴う写真石版術により形成することができる。ステンレススチールやチタンといった金属より形成した薄肉シートから写真石版術でブレード状の構造をなすパターンが形成される。一般には、箔片状の乾式レジストあるいは湿式レジストをシート部材 6 に適用する。このシート部材は、例えば略 $7 \mu\text{m}$ ~ 略 $100 \mu\text{m}$ の範囲（好ましくは略 $25 \mu\text{m}$ ~ 略 $50 \mu\text{m}$ の範囲）の厚みを有している。このレジストは、所望のパターンを備えた被覆部材（マスク）を用い、シート部材に接触させた状態で露出し、その後現像する。この操作は、印刷回路基盤を作製する際と同様な方法により行なわれる。しかる後に、シート部材 6 は酸性溶液を用いてエッチングを受ける。このエッチングによりシート部材 6 にパターンが形成された後に、シート部材 6 は折り曲げられ、媒体貯留部を収容するための空間部 2 7 を有する螺旋形状、蛇行形状、同心円形状など所望のものに形成される。これにより、シート部材 6 の皮膚側から離れた端部 5 に微小突起 4 が形成される。シート部材 6 の隣接平面部（図 1 および図 5 参照）には、シート部材 6 を体表面に当てた時に薬剤といった媒体を経皮投与するための媒体貯留部 8（例えば図 5 のゲル性貯留部）を配する空間部 2 7 間に垂直壁部を形成する。

【 0 0 2 8 】

エッチング操作の一例として、乾式レジストは例えば D Y N A C H E M F L（カルフォルニア州、タスティン（T u s t i n）に所在するダイナチエン（D y n a c h e m から入手可能である））が使用できる。これをシート部材 6 の一側面あるいは両側面に $12.5 \mu\text{m}$ の厚さに塗布して、標準の手法で露光する。ついで、適宜のスプレイエッチャー（例えばカルフォルニア州、アナハイム（A n a h e i m）に所在するウエスタン テック アソシエーション（W e s t e r n T e c h A s s o c .）から D Y N A M I L V R P 1 0 / N M として市販）を用いて略 5 0 で約 2 分間にわたってレジストおよびシート部材 6 上に塗布する。このスプレイエッチャーは、塩化鉄、水溶液および塩酸との混

10

20

30

40

50

合液である。このレジストを除去するには、標準の腐食性薬剤を用いる。

【0029】

このエッチング操作の変形例としては、湿式レジストは例えばSHIPLEY 111S（マサチューセッツ州、マルボロ（Marlborough）に所在するシップレイ社（Shipley Corporation）から入手可能である）が使用できる。これをシート部材6の一側面あるいは両側面に略50で7.5μmの厚に塗布して、標準の手法で露光する。ついで、適宜のエッチング液（例えば塩化鉄）を略49でレジストおよびシート部材に塗布する。このレジストを洗い落とすには、標準の腐食性薬剤を用いる。

【0030】

これらシート部材6および微小突起4は、マイクロブレードを形成するのに十分な強度および加工性を有する材料により作製する。この材料には、例えばガラス、セラミック、補強性重合体（例えばカーボン繊維による補強）、金属あるいは金属合金が挙げられる。この金属および合金には、限定的な意味ではないが、ステンレススチール、鉄、鋼、亜鉛、錫、銅、金、白金、アルミニウム、ゲルマニウム、ジルコニウム、チタンおよびチタン合金が含まれる。各微小突起およびシート部材の表面は、金、白金、イリジウム、チタンあるいはロデュームのメッキにより処理されてもよい。ガラスについては、珪素をはじめ多様なものを含み、なかでもPHOTOCERAMとして知られるものがコーニング社から市販されている。重合体では、限定的な意味ではないが、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、ポリエチレン、BAKELITE、セルロースアセテート、エチルセルロース、スチレン/アクリロニトリル共重合体、スチレン/ブタジエン共重合体、アクリロニトリル/ブタジエン/スチレン（ABS）共重合体、塩化ポリビニールおよびポリアクリレートやポリメタクリレートを含むアクリル酸重合体が例示される。

【0031】

本発明の各実施例において、微小突起4や媒体貯留部の数は、所望の侵入量、投与や抽出に用いる媒体、使用する投与や抽出装置（電気輸送、受動的、浸透的あるいは圧力駆動など）およびその他の要素によって種々異なってくるものである。一般に、単位あたりの微小突起の数（微小ブレードの密度）が多くなるほど、経皮的通過路数が増加するために皮膚に媒体が集中する度合いは少なくなる。このため、電気輸送および抽出では、単位あたりの微小突起の数が少ないほど、狭い経路に集中して媒体の経皮投与を行なわなければならない。媒体が経皮通路に集中する度合いが高くなると、皮膚反応の回数が多くなり皮膚反応に重篤性が観察されるようになる（炎症）。したがって、皮膚反応の重篤性を緩和するためには、微小ブレード密度を大きくするのが一般に好ましい。

【0032】

本発明は、例えばグルコースといった生体関連物質を皮膚を介して抽出する場合にも適用できる。抽出すべき生体関連物質は、微小突起4により角質層に明けられた開口部を通じて引き出され、図5に示す貯留部8に集められる。グルコースといった生体関連物質を検出するセンサーは、貯留部8内に配置されている。変形例として、この貯留部8は装置から取り外し、適宜な処理により生体関連物質の量を決定するようにしてもよい。このような装置は、患者の血液中のグルコース濃度を監視するのに有用であり（抽出したグルコースの量を血中のグルコース濃度と比較する適宜のソフトウェアにより）、また、例えば患者にインスリンを投与したり、食事療法を変更したり、運動に関する治療養生を調整する際にも有用である。

【0033】

また、本発明は電流を体表面に適用する電気輸送を利用している。当業者には知られているように、本発明は限定的な意味ではないが、広い範囲で電気輸送に関連して実施できるものである。この電気輸送システムを用いた文献例としては、合衆国特許第5,147,296（ティーウエス等（Theeuwes et al.））、合衆国特許第5,080,646（ティーウエス等（Theeuwes et al.））、合衆国特許第5,169,382（ティーウエス等（Theeuwes et al.））、合衆国特許第5,4

10

20

30

40

50

23, 739 (フィップス等 (Phipps et al))、合衆国特許第5, 385, 543 (ハーク等 (Haak et al))、合衆国特許第5, 310, 404 (ジョリイ等 (Gory et al)) および合衆国特許第5, 169, 383 (ジョリイ等 (Gory et al)) があり、いずれの電気輸送システムも本発明に使用できるものである。

【0034】

本装置2および支持部材15が電気輸送システムに用いられた場合には、電極や他の導電部材とは電氣的に絶縁して空間部27、127に収容され、媒体を投与したり受領する貯留部に対して短絡事故が起きないようにすることが好ましい。これは、シート部材6、106や支持部材15に電気絶縁材料や絶縁コーティングを施すことにより行うことができる。

10

【0035】

図9ないし図13は、本発明に関連して用いる電気輸送/抽出装置10の例を示す。この装置10は、上部ハウジング16、回路基盤18、下部ハウジング20、投与電極22、復帰電極24、空間部27に配された投与貯留部、復帰貯留部28および皮膚適応性接着剤30を備えている。そして、本装置10の上部ハウジング16は、横方向に延びる翼部31を有し、装置10を皮膚に装着する際に補助する。印刷回路基盤18は、別部品に組み込まれた集積回路19およびバッテリー32を備える。この印刷回路盤18は、上部ハウジング16にこれの皮膚近接側から延設され開口部13a、13bを通過する支柱(図示せず)を介して装着されている。この支柱の両端は、印刷回路盤18を上部ハウジング16に熔融接続するため熱熔融するようになっている。また、下部ハウジング20は皮膚適応性接着部30を介して上部ハウジング16に装着されている。皮膚適応性接着部30の上面部34は、翼部31の底面部も含めて上部ハウジング16および下部ハウジング20に接着されている。

20

【0036】

印刷回路盤18の下面部には、部分的に示すようにボタン式セルバッテリー32が設けられている。本電気輸送装置10では、ボタン式セルバッテリー32に代わって他の蓄電池を使用できる。

【0037】

また、本装置10は、バッテリー32、電子回路19、40、投与や復帰電極22、24および復帰貯留部28、シート部材6を備えた装置2および投与貯留部8は一体に集積され内蔵型ユニットを構成している。電極22、24、投与貯留部8および復帰貯留部28は下部ハウジング20に保持されている。また、印刷回路盤18からの出力(図18では示さず)により、下部ハウジング20に形成された窪み部25、25'に明けられた開口部23、23'を介して導電性接着片42、42'により電極22、24に対する電気接触が行われる。これらの電極22、24は、薬投与貯留部8および復帰貯留部28の上面部44'、44に直接的に機械的かつ電氣的に接触している。復帰貯留部28の底面部46は、皮膚適応性接着部30に形成された開口部29を介して患者の皮膚に接触するようになっている。また、投与貯留部8の底面部46'は、皮膚適応性接着部30に形成された開口部29'を介して患者の皮膚に接触するようになっている。投与貯留部8内の媒体(例えば薬剤)は、液体状を呈しており、水溶液であるのが好ましい。この溶液は、媒体の自由移動を可能にする海綿体といった固形の母体材料やハイドロゲルといった親水性母体材料に含有されている。貯留部の母体材料は、図16に示すようにシート部材106間に生じた空間部127を満たし、投与貯留部8が生体の皮膚に接触する状態になっている。上部接着部34および体面接触接着部36を備えた皮膚適応性接着剤30により、本装置10を患者の体表面(例えば皮膚)に装着することが可能になる。この場合、各実施例を通じて装置2に先に述べたような固定部材を設けることができる。皮膚適応性接着剤30の体面接触接着部36は、装置2および復帰電極貯留部が位置する領域を除いては本装置の全下面を被覆する。この体面接触接着部36は、通常の使用では本装置10が体表面に位置決め状態に保持されるようにしているものの、例えば着用後24時間が経過すると

30

40

50

、体表面から容易に剥がされるようになっている。また、上部接着部 34 は、下部ハウジング 20 に接着し、両電極および両貯留部を窪み部 25、25' 内に保持するとともに、装置 2 を下部ハウジング 20 に保持し、この下部ハウジング 20 を上部ハウジング 16 に取り付ける。

【0038】

この媒体電気輸送 / 抽出装置の実施例では、装置 10 には薄張膜が貼り付けられ不使用時には皮膚適応性接着剤 30 の接着層が損なわれることなく保全されるようになっている。使用時には、装置を体表面に装着するに先立って薄張膜は皮膚適応性接着剤 30 の接着層から剥がされる。本装置 10 は、押しボタン式のスイッチ 12 を備えており、このスイッチ 12 を押すと、発光ダイオード 14 が点灯して本装置 10 が作動したことを知らせるようになっている。薬剤などの媒体は、電気輸送により患者の皮膚（例えば腕部）を介して所定の時間投与される。

10

【0039】

また、本発明の実施例では、受動的経皮輸送 / 抽出装置が装置 2 に使用されている。当業者には知られているが、本発明は限定的意味ではないが広い範囲の様々な受動的経皮輸送 / 抽出装置とともに実施することができる。この受動的経皮輸送 / 抽出装置に係る文献としては、合衆国特許第 4,379,454 (キャンベル等 (Campbell et al))、合衆国特許第 4,588,580 (ゲール等 (Gale et al))、合衆国特許第 4,832,953 (キャンベル等 (Campbell et al))、合衆国特許第 4,698,062 (ゲール等 (Gale et al))、合衆国特許第 4,867,982 (キャンベル等 (Campbell et al)) および合衆国特許第 5,268,209 (ハント等 (Hunt et al)) があり、いずれの受動経皮輸送 / 抽出システムも本発明に使用できるものである。これの一例として図 14 に受動経皮輸送 / 抽出システムを示す。支持部材 15 は選択的に設けられるものであるが、シート部材 6 の皮膚に対する離反端部を埋設した状態で外部ハウジング 53 内に収容されている。また、この支持部材 15 は、体表面に装着する発泡性パッドあるいはバンド 57 を備えている。この場合、シート部材 6 の端部の全てが支持部材 15 に埋設される必要はない。この支持部材 15 は、十分な剛性をもっており、押圧力が加えられた時に変形せず、その押圧力を均等にシート部材 6 の上端部に装置の幅および長手方向にわたって伝達するようになっている。必ずしも必要となるわけではないが、受動的経皮輸送 / 抽出装置では、発泡性パッド 57 の体表面接触部分には周皮的に接着剤を設けるのが望ましい。

20

30

当業者には明らかであろうが、本発明は特定の装置に限定する意味はないものの、浸透性、圧力駆動形媒体輸送あるいは媒体抽出システムに関連して実施することができる。浸透性、圧力駆動形媒体輸送システムに係る文献としては、合衆国特許第 4,340,480 (エッケンホフ (Eckenhoff))、合衆国特許第 4,655,766 (ティューwes 等 (Theeuwes et al))、合衆国特許第 4,753,651 (エッケンホフ (Eckenhoff))、合衆国特許第 5,279,544 (グロス等 (Gross et al))、合衆国特許第 5,242,406 (グロス等 (Gross et al)) および合衆国特許第 4,753,651 (エッケンホフ (Eckenhoff)) があり、いずれのシステムも本発明とともに使用できるものである。

40

【0040】

本発明は、皮膚を含む体表面および生体膜を介して投与する広範囲の薬剤の範疇に属する媒体の輸送に関して有用性を有する。この発明では、一般に主要な治療分野で用いられる全ての薬剤を含む。また、本発明は、天然生成型、化学合成型あるいは組み換え型に関係なく、蛋白質、ペプチド、これらの断片の経皮的投与に対して有用である。さらに、本発明は、ワクチン、寡核酸型薬剤や多核酸型薬剤などの核酸型薬剤、遺伝子の輸送に関連しても用いられる。これらの物質は、例えば分子量としては少なくとも 300 ドルトン程度を有しており、広くは凡そ 300 ダルトンから 40000 ドルトンの範囲にある。本発明に関する装置 2 は、限定的な意味ではないが、逆電気輸送 (グルコースなどの非電荷物質を抽出する場合における逆イオン搬送や逆電気浸透)、浸透および受動的拡散を含む抽出

50

装置に関連しても用いられる。文献を例示すれば、合衆国特許第4,756,314(エッケンホフ等(Eckenhoff et al))、合衆国特許第5,438,984(シェンドルファー(Schoendorfer))、合衆国特許第5,279,543(グリックフェルド等(Glickfeld et al))および合衆国特許第5,362,307(ガイ等Guy et al))がある。

【0041】

当業者には明らかなように、具体的な実施にあたっては本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変更できるものである。したがって、本発明については、特定の好ましい実施例に基づいて説明してきたが、これらは例示的に挙げたもので本発明の範囲を制限するものではない。本発明は、これまでの記載してきた説明よりも、むしろ請求の範囲に基づいており、これと等価的な範囲内での変更は本発明の範囲に属するものである。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の第一実施例において皮膚侵入シート部材および剛性支持部材を示す斜視図である。

【図2】 コイル状に形成する前において図1の皮膚侵入シート部材の前面部の部分的側面図である。

【図3】 本発明の第二実施例において皮膚侵入シート部材を示す斜視図である。

【図4】 本発明の第三実施例において皮膚侵入シート部材を示す斜視図である。

【図5】 連続螺旋部分間に形成した空間部に収容する貯留部とともに、剛体性支持部材および皮膚侵入シート部材を図1の5-5線に沿って示す断面図である。

20

【図6】 本発明の第四実施例においてパターンを形成する前の皮膚侵入シート部材を示す前面部の部分的側面図である。

【図7】 皮膚侵入シート部材にパターンを形成した後の図6の底面を示す斜視図である。

【図8】 皮膚侵入シート部材に形成した微小突起の変形例を示す。

【図9】 本発明の実施例において媒体の電気輸送/抽出システムを示す分解斜視図である。

【図10】 図9における媒体の電気輸送/抽出システムの底面図である。

【図11】 図9における媒体の電気輸送/抽出システムの右側面図である。

【図12】 図9における媒体の電気輸送/抽出システムの背面図である。

30

【図13】 図11における媒体の電気輸送/抽出システムを13-13線に沿って切断した断面図である。

【図14】 本発明の実施例において、受動的媒体の輸送/抽出システムの概略的断面図である。

【図15】 別の実施例として示す皮膚侵入シート部材の分解斜視図である。

【図1】

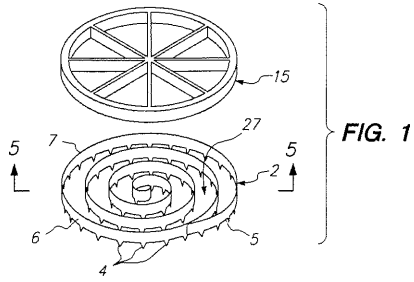


FIG. 1

【図2】

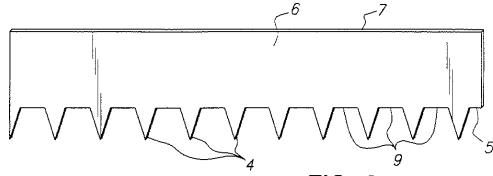


FIG. 2

【図3】

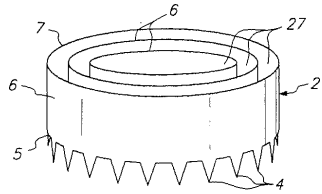


FIG. 3

【図7】

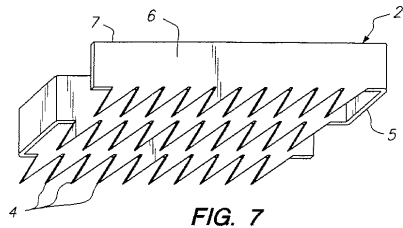


FIG. 7

【図8】

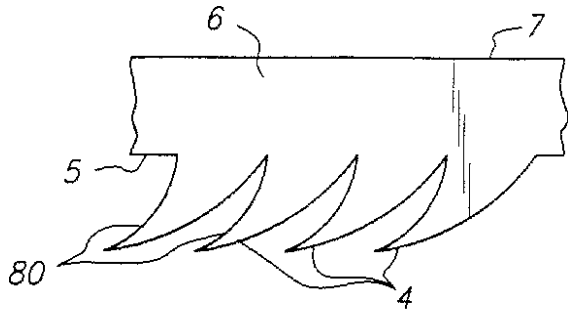


FIG. 8

【図4】

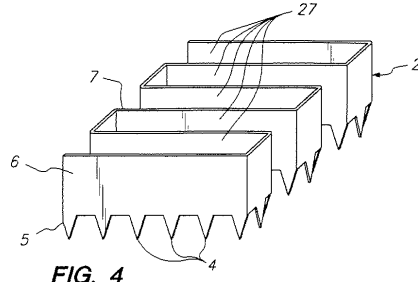


FIG. 4

【図5】

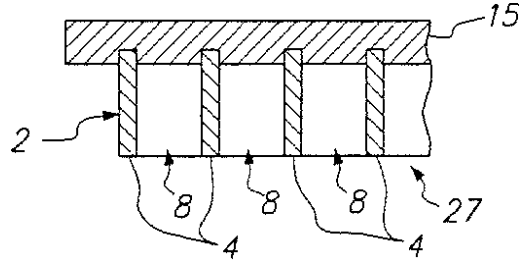


FIG. 5

【図6】

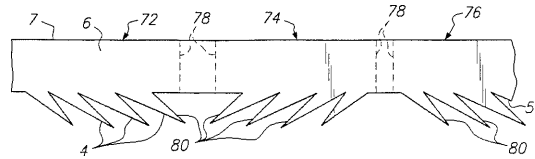


FIG. 6

【図9】

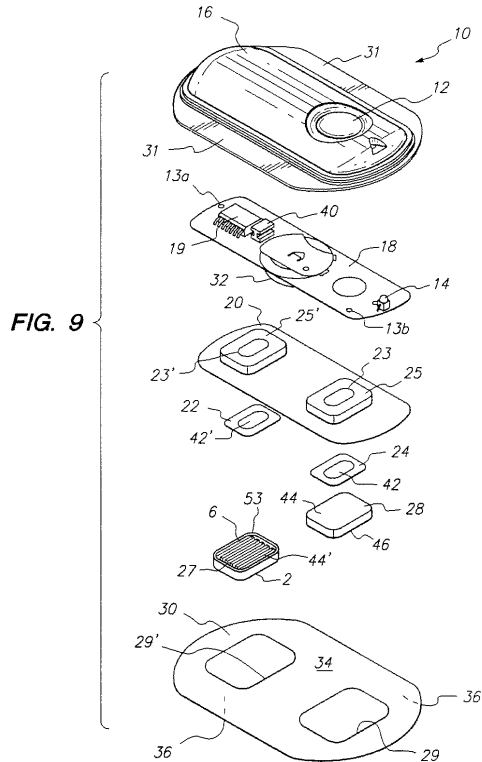


FIG. 9

【 10 】

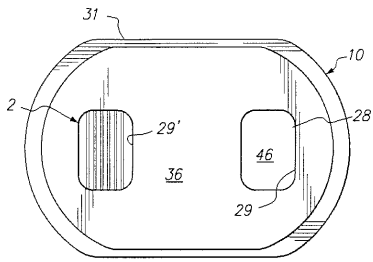


FIG. 10

【 11 】

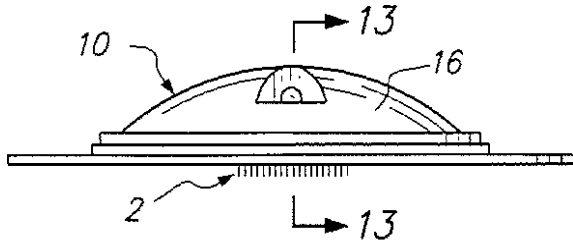


FIG. 11

【 12 】

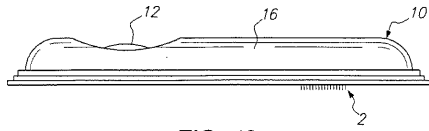


FIG. 12

【 15 】

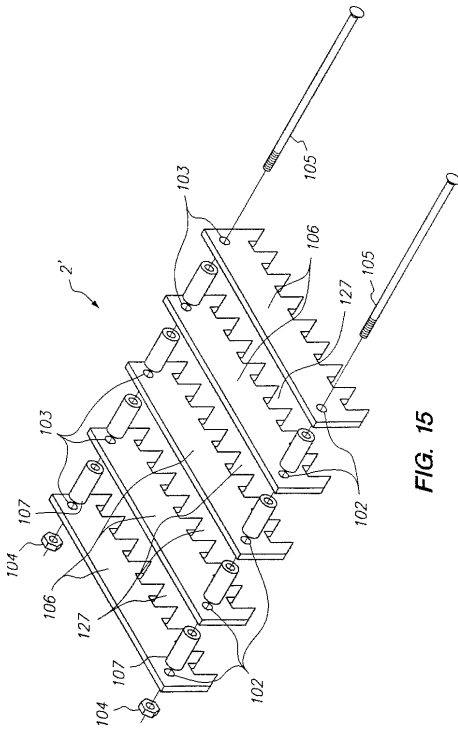


FIG. 15

【 13 】

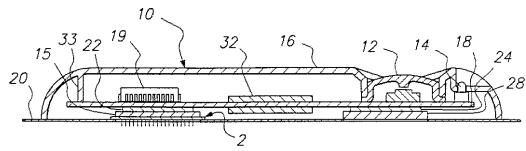


FIG. 13

【 14 】

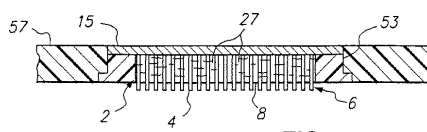


FIG. 14

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第96/017648(WO,A1)
国際公開第97/003718(WO,A1)
実開昭48-084184(JP,U)
国際公開第96/000109(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61N 1/30

A61M 37/00