

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4362012号  
(P4362012)

(45) 発行日 平成21年11月11日(2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月21日(2009.8.21)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 N 1/30 (2006.01)

A 6 1 N 1/30

請求項の数 14 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2000-538750 (P2000-538750)	(73) 特許権者	598158657
(86) (22) 出願日	平成10年12月2日 (1998.12.2)		アルザ・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2002-508230 (P2002-508230A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(43) 公表日	平成14年3月19日 (2002.3.19)		43、マウンテインビュー、ホアキン ロ
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/025645		ード 1010
(87) 国際公開番号	W01999/030775	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成11年6月24日 (1999.6.24)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成17年10月3日 (2005.10.3)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	60/069,858		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成9年12月17日 (1997.12.17)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 千葉 昭男
前置審査		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電流がプログラム調整されたイオン導入法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有益な薬剤を送出する電気輸送装置であって、

- (a) 第1の電極；
- (b) 第2の電極；
- (c) これらの電極と電氣的に接続された電源；
- (d) 電源を調節するレギュレータ
- (e) 電極と連結した少なくとも1つの有益薬剤リザーバー；および
- (f) 互換性のある回路基板または回路部品

を含み、

当該レギュレータが、当該薬剤のために当該装置について予め決定された見かけの輸送効率プロフィールから決定された、当該装置に記憶されている所定の負荷電流のパターンに基づいて負荷電流を生成させ；そして生成した負荷電流を電極に供給し、このとき供給された負荷電流が、有益薬剤の見かけの輸送効率に反比例した所望の負荷電流を達成し、その時に一定の有益薬剤送出速度が保持され、

有益薬剤の見かけの輸送効率が  $ATE_0 \cdot (1 - \exp(-K_{ATE} \cdot t))$  であって、所望の平均電流が  $i_0 \cdot \exp(-K_{ATE} \cdot t)$  (式中、 $ATE_0$  と  $i_0$  は、それぞれ初期の見かけの輸送効率および初期の所望の負荷電流であり、 $K_{ATE}$  は速度定数であり、 $t$  は時間である) であり、

負荷電流がパルス電流であって、パルスの大きさ、時間、および負荷サイクルのうちの1つを調節することによって負荷電流が調節され、そして

10

20

前記負荷電流パターンが互換性のある回路基板または回路部品にて実施される；  
前記装置。

【請求項 2】

有益薬剤を送出する電気輸送装置であって、

- (a) 第1の電極；
- (b) 第2の電極；
- (c) これらの電極と電氣的に接続された電源；
- (d) 電源を調節するレギュレータ；および
- (e) 電極と連結した少なくとも1つの有益薬剤リザーバー；

を含み、このときレギュレータが、所望の有益薬剤送出速度をもたらすのに必要な負荷電流を生成し、そして有益薬剤の送出時に見かけの輸送効率が変化するとき、当該所望の有益薬剤送出速度を維持するために、当該薬剤のために当該装置について予め決定された見かけの輸送効率プロフィールから決定された、当該装置に記憶されている所定の負荷電流パターンに従って負荷電流を変化させ、

a) 有益薬剤の見かけの輸送効率が時間とともに直線的に増大し、負荷電流が時間とともに直線的に減少するか、

b) 有益薬剤の見かけの輸送効率が時間とともに非直線的に変化し、負荷電流が時間とともに非直線的に変化するか、又は

c) 有益薬剤の見かけの輸送効率が、負荷電流とともに、2つの電極の一方または両方のpHレベルの変化に従って変化する、  
電気輸送装置。

【請求項 3】

負荷電流が直流であって、前記レギュレータによって負荷電流のレベルに調節される、請求項 2 記載の装置。

【請求項 4】

負荷電流がパルス電流であって、当該電流のパルスの大きさ、時間、および負荷サイクルのいずれかが、前記レギュレータによって調節される、請求項 2 記載の装置。

【請求項 5】

負荷電流のパターンが外部からダウンロードされる、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項記載の装置。

【請求項 6】

前記所定の負荷電流のパターンが、時間の一次関数、時間の非線形関数、および2つの電極のいずれかのpHレベルの関数から選択可能である、請求項 2 記載の装置。

【請求項 7】

負荷電流のパターンが

- (a)  $i_0 - K_{ATE} * t$  (式中、 $i_0$ は初期の負荷電流であり、 $K_{ATE}$ は比例定数である)；
- (b)  $i_0 * \exp(-K_{ATE} * t)$  (式中、 $i_0$ は初期の負荷電流であり、 $K_{ATE}$ は比例定数であり、 $t$ は時間である)；および

(c) 2つの電極のいずれかのpHレベルの関数；  
から選択可能である、請求項 2 記載の装置。

【請求項 8】

負荷電流が

- (a) 負荷電流のレベルを変えることによって変えられた直流；および
  - (b) パルスの大きさと負荷サイクルのいずれかをvarえることによって変えられたパルス電流；
- のいずれかである、請求項 2 記載の装置。

【請求項 9】

前記装置がマイクロコントローラとマイクロプロセッサのいずれかを使用して適用される、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記装置が互換性のある回路基板を使用して適用される、請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 1】

見かけの輸送効率が変化しても負荷電流を自動的に調節することによって所望の有益薬剤送出速度が実質的に一定に保持される、請求項 2 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 2】

薬剤がフェンタニールである、請求項 2 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 3】

有益薬剤の見かけの輸送効率が  $ATE_0 + K_{ATE} \cdot t$  であって、所望の負荷電流が  $i_0 - K_{ATE} \cdot t$  であり、このとき  $ATE_0$  と  $i_0$  は、それぞれ初期の見かけの輸送効率および初期の負荷電流であり、 $t$  は時間であり、そして  $K_{ATE}$  は比例定数である、請求項 2 記載の装置。

10

【請求項 1 4】

有益薬剤の見かけの輸送効率が  $ATE_0 \cdot (1 - \exp(-K_{ATE} \cdot t))$  であって、所望の負荷電流が  $i_0 \cdot \exp(-K_{ATE} \cdot t)$  であり、このとき  $ATE_0$  と  $i_0$  は、それぞれ初期の見かけの輸送効率および初期の負荷電流であり、 $K_{ATE}$  は速度定数であり、そして  $t$  は時間である、請求項 2 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、一般には、有益な薬剤(例えば薬物)を患者に経皮的または経粘膜的に供給するための電気輸送送出システム(以後"ETS"と呼ぶ)に関する。さらに詳細には、本発明は、所望の薬物送出速度を得るために、装置の見かけの輸送効率の変化を電氣的に補償する自動化送出レギュレータを有する携帯式または患者着用式のETSに関する。

20

発明の背景

本明細書で使用している"電気輸送(electrotransport)"とは、一般には膜(例えば皮膚、粘膜、または爪など)を介しての薬剤(例えば薬物)の送出を表している。薬物の送出は、電位を加えることによって少なくともある程度は誘起または促進される。例えば、皮膚を介しての電気輸送送出によって、有益な治療用薬剤を動物(例えばヒト)の体循環中に導入することができる。

【0002】

30

電気輸送プロセスは、塩酸リドカイン、ヒドロコルチゾン、フッ化物、ペニシリン、デキサメタゾン燐酸ナトリウム、および他の多くの薬物を含めた薬物の経皮投与において有用であることが見出されている。おそらく、電気輸送の最も普通の用途は、ピロカルピン塩をイオン導入法で供給することによって嚢胞性線維症を診断することである。ピロカルピンにより発汗を促進し、汗を採取し、そして塩化物の含量を分析して疾患の有無を調べる。

【0003】

現在知られている電気輸送システムは、動物の体のある部分(例えば皮膚)と密に接触した状態で配置された少なくとも2つの電極を使用する。第1の電極(活性電極またはドナー電極と呼ばれる)は、電気輸送によって治療用薬剤(例えば、薬物またはプロドラッグ)を体の中に供給する。第2の電極(カウンター電極またはリターン電極と呼ばれる)は、動物の体を通して第1の電極との電気回路を閉じる。電気エネルギー源(例えばバッテリー)により、電極を介して体に電流が供給される。例えば、体に供給しようとする治療用薬剤が正電荷を帯びている場合(すなわちカチオン)、アノードが活性電極となり、カソードは回路を完成させるためのカウンター電極として作用する。供給しようとする治療用薬剤が負電荷を帯びている場合(すなわちアニオン)、カソードがドナー電極となり、アノードがカウンター電極となる。

40

【0004】

これとは別に、アノードとカソードの両方を使用して、反対電荷の薬物を体の中に供給することもできる。この場合、両方の電極がドナー電極かつカウンター電極であると考えら

50

れる。例えば、アノードは、カチオン性治療用薬剤の供給と、カソードに対する"カウンター"電極としての作用を同時に果たすことができる。同様に、カソードは、体の中へのアニオン性治療用薬剤の供給と、アノードに対する"カウンター"電極としての作用を同時に果たすことができる。

【 0 0 0 5 】

広く使用されている電気輸送プロセスである電気移動法(イオン導入法とも呼ばれる)では、電気的誘起によって帯電イオンを輸送する。他のタイプの電気輸送プロセスである電気浸透法では、加えた電場の影響下にて、ドナー電極からカウンター電極への液体溶媒の流れを、あるいはカウンター電極からドナー電極への液体溶媒の流れを電気的に起こしやすくする。

10

【 0 0 0 6 】

さらに他のタイプの電気輸送プロセスである電気穿孔法では、高電圧パルスを加えることによって、一時的に存在する孔を生物学的膜に形成させる。治療用薬剤はその一部を、ETSのドナーリザーバー中の薬物濃度と、動物の体組織中の薬物濃度との間の濃度差のために、受動拡散(passive diffusion)により皮膚を介して供給することができる。ある電気輸送プロセスにおいては、これらのプロセスの2つ以上がある程度までは同時になされることがある。

【 0 0 0 7 】

したがって、本明細書で使用している"電気輸送"という用語には、少なくとも1種類の治療用薬剤(帯電物質、非帯電物質、あるいはこれらの混合物であるかどうかに関係なく)の電気的に誘起または増大させた輸送を含むよう、その合理的で可能な最も広い解釈が与えられるものとする。さらに、負荷電流および皮膚を介して流れる電流とは、2つの電極間を流れる電流と定義する。

20

【 0 0 0 8 】

電気輸送システムは一般に、電気輸送によって体の中に供給される薬剤もしくはこのような薬剤の前駆体のリザーバーまたは供給源を必要とする。薬剤(好ましくは、イオン化薬剤またはイオン化可能な薬剤)のリザーバーまたは供給源の例としては、ヤコブセンによる米国特許第4,250,878号に記載のポーチ(pouch)、あるいはウェブスターによる米国特許第4,383,529号に開示の予備形成されたゲル体(gel body)などがある。このようなリザーバーは、1種以上の所望の治療用化学種(therapeutic species)の固定供給源または更新可能な供給源となるよう、ETSのアノードまたはカソードに電気的に接続されている。

30

【 0 0 0 9 】

最近、多くの米国特許が電気輸送分野において特許権を取得しており、この様式の薬物送達に対する関心が続いていることがわかる。例えば、バーモンらによる米国特許第3,991,755号、ヤコブセンらによる米国特許第4,141,359号、ウィルソンによる米国特許第4,398,545号、ヤコブセンによる米国特許第4,250,878号、ソレンソンらによる米国特許第5,207,752号、ラッティンらによる米国特許第5,213,568号、およびフラワーによる米国特許第5,498,235号は、電気輸送システムの例およびこうした電気輸送システムの幾つかの用途を開示している。上記特許のすべてを参照により本明細書に含める。

【 0 0 1 0 】

さらに最近では、特に小型化された電気回路(例えば集積回路)とより強力な軽量バッテリー(例えばリチウム電池)の開発に伴って、電気輸送送出システムがますます小形になってきている。安価で小型化された電気回路とコンパクトで高エネルギーのバッテリーの出現は、全体のシステムを、衣類の下の患者の皮膚に人目につかないよう着用できるように小さくすることができる、ということを意味している。これにより患者は、歩行状態を完全に維持することができ、電気輸送システムがさかんに薬物を送出しているときでも、あらゆる通常の行動を行うことができる。

40

【 0 0 1 1 】

しかしながら、従来技術のETSには依然として幾つかの欠点があり、このためETS装置のより広い応用が制限されている。このような欠点の1つは、使用中の薬物に対するETSの見か

50

けの輸送効率が一定でないときに、ETS使用者への薬物送出の速度を調節するのが難しいことである。〔"見かけの輸送効率(apparent transport efficiency)"(以後"ATE"と記す)とは、"ETS"によって単位時間当たり送出される薬物の量の測定値を表している。さらに詳細に説明すると、使用している薬物に対するETSのATEは、単位時間当たり送出される薬物の量をETSによる当該時間にわたる平均電流出力で除して得られる値に等しい。このとき"平均電流"とは、ETSの2つの電極間を流れる平均電流である。

#### 【0012】

ある薬物に対するETSのATEは、一定の薬物送出速度の保持が要求されるときは、時間の関数として、あるいは他のパラメーター(例えばドナー電極のpHレベル)の関数として変化してよい。例えば、フェンタニール-オンデマンドのETSの場合、一般には、施用中の時間において使用者に供給される用量がすべて等しく、したがって各投与後に患者が同じ放出量を得る、ということが必要である。薬物送出速度が適切に調節されないと、用量が過剰または不充分という重大な状況が生起することがある。しかしながら、特定の条件下においては、ETSによって送出されるフェンタニールのATEは、ETSによる送出時にかなり変化するようにであり、このため従来技術のETSによるフェンタニールの一定速度での送出がうまくいなくなる。

10

#### 【0013】

ある薬物のヒトに対するATEの安定化は速やかに起こるようであり、したがって従来ETS技術による送出は容易である。例えば、電気によるメトクロプラミドの経皮供給を含む幾つかの試験的な臨床研究では、この薬物に対するATEが施用の1時間以内に安定化するようである、ということが繰り返し示された。

20

#### 【0014】

しかしながら、特定の用途(例えば、特定の条件下でのフェンタニールのデマンド供給)においては、従来技術のETS装置のATEが変化し、従来技術のETS装置を使用した場合の許容しうる範囲内での薬物送出速度の維持が妨げられる。

#### 【0015】

したがって、ATEが変化しても一定の薬物送出速度を維持するような改良されたETSが求められている。

#### 発明の概要

本発明は、従来技術がもつ上記の欠点を解消する。本発明は、ATEが変化してもETSに対する一定の薬物送出速度を維持するような装置と方法を提供する。さらに詳細に説明すると、出力電流を自動的に調節してATEの変化を補償する本発明のETSのレギュレータによって一定の薬物送出速度が維持される。

30

#### 【0016】

ETSを使用して所望のレベルの薬物を供給する際の第1のタスクは、特定のパラメーターによって変わるATEプロファイルの正確なモデルを得ることである、ということがわかる。いったん正確なATEモデルが得られれば、必要とされる平均出力電流のプロファイル(すなわち、時間の経過に対して変化した平均出力電流)を算出して一定の薬物送出速度を維持する。本発明は、特定の用途(例えばオンデマンド投与)において出力電流または電流印加時間を自動的に調節して、選択されたATEモデルに対する目標の薬物送出速度を維持するのに必要とされる出力電流プロファイルに合わせる。

40

#### 発明の詳細な開示

##### 1. 見かけの輸送効率

ETSを使用して所望のレベルの薬物を供給する際の第1の工程として、薬物のATEプロファイルの正確なモデルを得なければならない。

#### 【0017】

ETSから供給される薬物の量およびETSに対するATEは、主としてETSの電荷、電流密度、およびドナー電極組成(donor electrode formulation)によって決まる。ATEが印加時間の関数として評価される場合、安定化の動力学は、場合によっては(例えばメトクロプラミドに対しては)かなり速やかなことがある。他の薬物の場合(例えば、特定の条件下でのフェ

50

ンタニールの電気輸送の場合)、ATEは、安定化するのにより長い時間を必要とすることがある。安定化するのにより長い時間を必要とする種々のATEモデルが図1～3に示されている。

#### ATEモデル1

図1は、時間の関数として直線的に増大している最も単純なATEプロフィールモデルである。さらに詳細に説明すると、時間(t)とともに直線的に増大する特定薬物に対するATEプロフィールは

$$ATE(t) = ATE_0 + K_{ATE} * t \quad \text{式(1)}$$

(式中、 $ATE_0$ は施用時間の開始時におけるATEであり、 $K_{ATE}$ は比例定数である)として表すことができる。式(1)は、図1において一定の状態で増大するライン11で示されている。このことは、時間が増大するにつれて、薬物を供給する効率(ATE)も増大し、したがって同じ量の薬物を供給するにはより少なめの負荷電流で済むということを意味している。

10

#### ATEモデル2

時間の一次関数として変化するATEの他に、ATEは他のパラメーターの関数であってもよい。例えば、フェンタニール・オンデマンドETSの幾つかの場合においては、ATEは、供給される用量の投与回数(the number of doses delivered)の関数として変化することがある。同様に、ドナー電極のpH(放出時間の関数として変化することがある)がATEを変化させることがある。したがって、ATEがドナー電極のpHとともに変化する場合、この関係は

$$ATE(pH) = ATE_0 + K_{ATE} * pH \quad \text{式(2)}$$

として表すことができる。図2における一定の状態で増大しているライン21は、ATEをpHレベルの関数として示している。しかしながら、ATEは、直線的に減少する関数であってもよいし、あるいはpHレベルの非線形関数であってもよい。下記は、非線形特性を有するATE関数の例である。

20

#### ATEモデル3

0.01～0.1mA/cm<sup>2</sup>の直流を使用してフェンタニールを電氣的に経皮供給するという幾つかの場合では、ATEを安定化させるのにはある程度の時間が必要とされるようである。例えば、フェンタニールの特定の製剤、0.1mA/cm<sup>2</sup>の電流、2cm<sup>2</sup>の電極面積、および24時間という施用時間を含む1つの試験的な臨床研究によれば、12時間でのATEは1時間でのその約200%であった。12時間と24時間との間では、増大は約10%にすぎなかった。

【0018】

30

したがって上記の研究から、フェンタニールの幾つかの製剤に対しては、ATEを下記の式

$$ATE = ATE_0 * (1 - \exp(-K_{AT2} * t)) \quad \text{式(3)}$$

(式中、 $K_{AT2}$ は別の比例定数を表している)で示される増加関数として表せることがわかる。この式(3)は、図3中の曲線31で示されている。指数関数的に増大するATE関数のほかに、本発明では他の非線形のATE関数も考えられる。

【0019】

一般には、ATEは多くのパラメーター〔例えば、時間、pHレベル、施用される用量の投与回数(number of doses applied)、および競争イオンなど〕の関数である。すなわち

$$ATE = f(a, b, c, \dots) \quad \text{式(4)}$$

これは、パラメーターの一次関数であっても非線形関数であってもよい一般的な関数である。

40

【0020】

II. 所望の $i_{avg}$ を得る

供給される薬物の総量(AMT)は、ATEと平均電流( $i_{avg}$ )とを乗じたものに正比例する。すなわち

$$AMT = ATE * i_{avg} * K \quad \text{式(5)}$$

(式中、 $K$ は経験的に得られる比例定数である)で示される。式(5)は、ATEと $K$ が既知である場合、電流を所望の $i_{avg}$ に適切に調節することによって所望のレベルのAMTが維持されることを示している。所望の $i_{avg}$ は、所望の負荷電流(sought load current)とも呼ばれる。式(5)はさらに、AMTを一定に保持するためには、 $i_{avg}$ とATEとが互いに反比例す

50

るということを示している。したがって一定レベルの供給を保持するためには、ATEが増大しつつあるときは $i_{avg}$ が減少しなければならず、またATEが減少しつつあるときは $i_{avg}$ が増大しなければならない。

【0021】

したがって、ETSを使用して所望のレベルの薬物を供給する際の第2の工程として、薬物の所望する $i_{avg}$ の正確なモデルが必要とされる。

【0022】

ATEモデル1の場合、 $i_{avg}$ は同じ比例定数を使用して調節しなければならない。すなわち、 $i_{avg}(t) = i_0 - K_{ATE} * t$  式(6)

(式中、 $i_0$ は初期の平均電流である)で示される。上記の式は、図1において直線的に減少するライン13で示されている。当該時間にわたってAMTを一定にするためには、 $i_{avg}$ の減少速度がATEの増加速度に等しくなければならない。

【0023】

ATEモデル2の場合、pHとATEとの間の相関関係がわかれば、そしてドナー電極中のセンサーによりpHがシフトしたことが示されれば、

$$i_{avg}(pH) = i_0 - K_{ATE} * pH \quad \text{式(7)}$$

という関係にしたがって、 $i_{avg}$ を調節して性能仕様内の供給速度を維持することができる。図2中の直線的に減少しているライン23が上記の式を示している。ATEモデル1の場合の実施態様と同様に、一定のAMTレベルを保持するためには、 $i_{avg}(pH)$ がATE(pH)に反比例する。

【0024】

この実施態様では、センサーによりpHレベルのシフトが測定されるが、本発明の範囲内にて考えられる他の実施態様では、センサーはさらに、ETSによって既に供給された用量レベル、瞬時的な電流および/または電圧、処置された皮膚の抵抗性、あるいは $i_{avg}$ に対する適切な調節値を生成させるのに役立つ他のいかなるパラメーターも測定することができる。

【0025】

ATEモデル3の場合、一定のAMTを保持するためには、下記のように $i_{avg}$ を減少させる必要がある。

【0026】

$$i_{avg}(t) = i_0 * \exp(-K_{AT2} * t) \quad \text{式(8)}$$

これは、図3中における曲線33として示されている。

【0027】

しかしながら他の特定の状況下においては、フェンタニールのATEは、一定のAMTが求められる場合は、

$$i_{avg}(t) = i_0 * (1 - \exp(-K_{AT2} * t)) \quad \text{式(9)}$$

のように $i_{avg}$ を増大させる必要がある、というように時間の関数として変化する。

【0028】

最後に、式(4)に示されているような一般的なATE関数の場合、一定のAMTを保持するためには、この一般的な関数にしたがって所望の $i_{avg}$ 関数を求める。

【0029】

III. 負荷電流 $i_L$

いったん所望の $i_{avg}$ が決定されたら、所望の $i_{avg}$ を生成させるためにETSを実施して負荷電流 $i_L$ を調節する。ETS内のレギュレータにより、所定の負荷電流パターンにしたがって負荷電流 $i_L$ が生成される。図4は、電源51、レギュレータ53、センサー59、および一對の電極55と57を含んだこうしたETSの好ましい実施態様を示している。

【0030】

外部電源51は、レギュレータ53に接続された軽量の携帯式バッテリーであるのが好ましいが、レギュレータ53に個別に接続された多数のバッテリーで構成されていてもよい。

【0031】

10

20

30

40

50

レギュレータ53は、電源51から電力を受け取り、所定の負荷電流パターンにしたがって電極55と57との間に流れる負荷電流 $i_L$ を供給する。負荷電流は、電極55から処置された皮膚60を介して電極57へと流れる。薬物のリザーバーは、電極55と57の一方または両方に取り付けられている。レギュレータ53はさらに、センサー59から検知された情報を受け取るが、レギュレータ53は、センサー59があってもなくても作動することができる。

#### 【0032】

上記のATEモデル2に関して負荷電流 $i_L$ を供給するレギュレータ53の代表的な実施態様においては、センサー59により電極55のpHレベルが決定される。しかしながら、センサー59を他のデバイスまたは皮膚表面に接続して、ETSによって既に供給された用量レベル、瞬時的な電流および/または電圧、処置された皮膚の抵抗性、あるいは他のパラメーターを測定することができる。

10

#### 【0033】

代表的な好ましい実施態様においては、レギュレータに、マイクロコントローラ、マイクロプロセッサ、他のプログラム可能な電子デバイス、あるいは電気回路設計分野の当業者に公知の手段を組み込む。次いで、所望の平均負荷電流 $i_{avg}$ を外部プロセッサからレギュレータにダウンロードする。この実施態様は、ETSプログラマーを有する医者のところに患者が自分のETSを持っていく場合に使用することができる。ETSを使用して患者に投与しようとする薬物を医者が処方する場合、医者は、適切な $i_{avg}$ 関数をETSプログラマーからETSにダウンロードする。次いでETSが、ダウンロードされた $i_{avg}$ から適切な負荷電流 $i_L$ のパターンを選択して生成する。これとは別の実施態様においては、負荷電流 $i_L$ のパターンが直接ダウンロードされ、これによりETSは、ダウンロードされた $i_{avg}$ から負荷電流 $i_L$ のパターンを算出する工程にスキップすることができる。

20

#### 【0034】

他の代表的な実施態様においては、 $i_{avg}$ 関数があらかじめETSに記憶されている。患者または医者が、あらかじめ記憶されている関数から適切な $i_{avg}$ 関数を選択する。これとは別の実施態様においては、負荷電流 $i_L$ のパターンがETSに記憶されており、これにより患者または医者は、適切な負荷電流 $i_L$ のパターンを直接選択することができる。

#### 【0035】

さらに他の代表的な実施態様においては、ETS内部のレギュレータが互換性のある回路基板または回路部品で実現されており、このとき1通り以上の負荷電流 $i_L$ のパターンが互換性の回路のそれぞれにおいて実施される。患者または医者は、投与しようとする特定の薬物に対して適切な互換性の基板または部品を挿入することができる。

30

#### 【0036】

ここで負荷電流パターンについてより詳細に説明する。負荷電流 $i_L$ が直流である場合は、生成される負荷電流パターンが、負荷電流 $i_L$ を、負荷電流のレベルを変えることによって、調節する。

#### 【0037】

他の実施態様において、負荷電流 $i_L$ がパルス(方形波)電流である場合は、生成される負荷電流パターンが、負荷電流 $i_L$ を、 $i_L$ パルスの大きさを変えることによって、あるいは $i_L$ パルスの負荷サイクルを変えることによって調節する。例えば、 $0 \sim 0.05\text{mA}/\text{cm}^2$ 、10%負荷サイクルパルスの $i_{avg}$ は $0.005\text{mA}/\text{cm}^2$ である。本実施態様の目的に適うよう、周波数は100 Hz未満とする。上記の $i_{avg}$ を2倍にすることは、負荷サイクルを10%に一定に保持しつつ負荷電流 $i_L$ を $0 \sim 0.1\text{mA}/\text{cm}^2$ に増大させることによって、あるいは負荷電流 $i_L$ を $0 \sim 0.05\text{mA}/\text{cm}^2$ に保持しつつ負荷サイクルを2倍の20%にすることによって達成される(これらの関係は概算であることに留意)。他の変調電流が使用される場合は、波形を変えることによって負荷電流 $i_L$ を変えることができる。直流またはパルス電流の場合、所望の薬剤送出速度を得るために(特にオンデマンドの供給用途において)電流印加のトータル時間を調節することもできる。

40

#### 【0038】

他の実施態様においては、電極55と57の両端に供給する電圧をレギュレータ53によって制

50



御して所望の $i_{avg}$ を達成する。これは、2つの電極55と57の間の負荷電圧と負荷電流 $i_L$ がオームの法則(電圧=電流\*抵抗)に従うので、したがってセンサーによって皮膚の抵抗性がわかっている場合は、負荷電圧を調節することによって負荷電流が調節されるので可能である。

#### 【0039】

これらの方法は、上記のアプローチを使用して実施することができる。電流波形または出力電圧(したがって制御出力電流)は、回路素子(例えばプロセッサやコントローラ)をあらかじめプログラミングすることによって、あるいは回路部品や回路基板を変えることによって制御することができる。

#### 【0040】

少なくともある程度イオン化されている限り、いかなる薬剤も使用することができる。"薬物(drug)"および"薬剤(agent)"という用語は、本明細書では互換的に使用されており、最も広くて適切な解釈〔すなわち、生体に供給されて所望の効果(通常は有益な効果)をもたらす治療学的に活性な物質〕を有するよう意図されている。例えば、"薬物"および"薬剤"という用語は、抗感染薬(例えば、抗生物質や抗ウイルス薬)、鎮痛薬(例えば、フェンタニール、サフェンタニール、ブプレノルフィン、および鎮痛薬組み合わせ物)、麻酔薬、抗関節炎薬、抗喘息薬(例えばテルブタリン)、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗糖尿病薬、下痢止め薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、抗偏頭痛薬(antimigranes)、アンチモーション・シickness製剤(antimotion sickness preparations)(例えば、スコポラミンやオンダンセトロン)、抗腫瘍薬、抗パーキンソン薬、止痒剤、抗精神病薬、解熱薬、鎮痙薬(胃腸と泌尿器を含む)、抗コリン作用薬、交感神経興奮剤、キサンチンとその誘導体、心臓血管疾患用製剤(ニフェジピン等のカルシウムチャネル遮断薬)、ベータ作用薬(例えば、ドブタミンやリトドリン)、ベータ遮断薬、抗不整脈薬、抗高血圧薬(例えばアテノロール)、ACE阻害薬(例えばリシノプリル)、利尿薬、血管拡張薬(一般血管、冠動脈、抹消血管、および脳血管を含む)、中枢神経系興奮剤、咳・風邪用製剤、充血除去剤、診断薬、ホルモン(例えば副甲状腺ホルモン)、睡眠薬、免疫抑制薬、筋肉弛緩剤、副交感神経遮断薬、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、タンパク質、ペプチド、精神興奮剤、鎮静薬、およびトランクライザーを含めたあらゆる治療学的カテゴリーからの治療学的な化合物および分子を含むが、これらに限定されない。

#### 【0041】

本発明の電氣的輸送装置は、バクロフェン、バクロメタゾン、ベータメタゾン、ブスピロン、クロモリン・ナトリウム、ジルチアゼム、ドクサゾシン、ドロペリドール、エンカイニド、フェンタニール、ヒドロコルチゾン、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、メトクロプラミド、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、サフェンタニール、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含めた薬物および/または薬剤を供給するのがさらに好ましい。

#### 【0042】

本発明の電氣的輸送装置はさらに、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、および他の巨大分子を供給するのが好ましい。このような分子は、それらの大きさのために経皮的または経粘膜的に供給するのが難しいことが当業界において知られている。例えば、このような分子は300~40,000ダルトンの範囲の分子量を有してよく、こうした分子としては、LHRHとその類縁体(例えば、ブセレリン、ゴスセレリン、ゴナドレリン、ナフレリン、およびロイプロリド)、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すなわち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-プロリナミド、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)、フォリシル・ルテオイド(follicile luteoids)、-ANF、成長因子放出因子(GFRF)、-MSH、ソマトスタチン、ブラジキニン、ソマトトロピン、血小板誘導成長因子、アスパラギナーゼ、硫酸プレオマイシン、キモパバイン、コレシストキニン、絨毛性ゴナドトロピン、コルチコトロピン(ACTH)、エリスロポ

10

20

30

40

50

イエチン、エポプロステノール(血小板凝集阻害薬)、グルカゴン、ヒルログ(hirulog)、ヒアルロニダーゼ、インターフェロン、インターロイキン-2、メノトロピン(例えば、ウロフォリトロピン(FSH)や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、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレシン、ACTH類縁体、ANP、ANPクリアランス阻害薬、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、ブラジキニン拮抗薬、CD4、セレダーゼ、CSF、エンケファリン、FABフラグメント、IgEペプチド抑制剤、IGF-1、神経栄養因子、コロニー刺激因子、副甲状腺ホルモンと作用薬、副甲状腺ホルモンと拮抗薬、プロスタグランジン拮抗薬、ペンチゲチド(pentigettide)、タンパク質C、タンパク質S、レニン阻害薬、サイモシン-1抗トリプシン(組換え体)、およびTGF- $\beta$ などがあるが、これらに限定されない。

10

#### 【0043】

好ましい形態に関して本発明を説明してきたが、当業者であれば、特許請求の範囲の精神と範囲を逸脱することなく種々の改良形や変形が可能であることは言うまでもない。

#### 【図面の簡単な説明】

図1は、ATEが時間に関して直線的に増大する関数である場合の、一定の薬物送出速度に対するATEと $i_{avg}$ の時間ラインプロットである。

図2は、ATEがpHレベルに関して直線的に増大する関数である場合の、一定の薬物送出速度に対するATEと $i_{avg}$ のプロットである。

図3は、ATEが時間に関して指数関数的に増大する関数である場合の、一定の薬物送出速度に対するATEと $i_{avg}$ の時間ラインプロットである。

20

図4は、レギュレータの好ましい代表的な実施態様の概略構成図である。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 グブタ, スニール・ケイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 7, サニーベイル, エルソナ・ドライブ 1 3 3 1
- (72)発明者 ハーク, ロナルド・ピー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 1, パロ・アルト, ラモナ・ストリート 7 2 4

審査官 川端 修

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

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A61N 1/30