

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年4月5日 (05.04.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/037476 A1

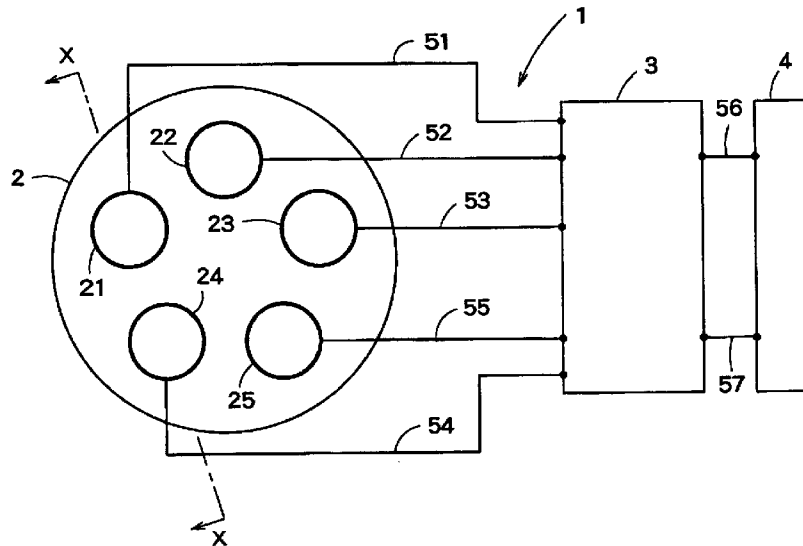
- (51) 国際特許分類:
A61N 1/30 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/319685
- (22) 国際出願日: 2006年10月2日 (02.10.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-287248 2005年9月30日 (30.09.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): トランスキュー・テクノロジー株式会社 (TRANSCUTANEOUS TECHNOLOGIES INC.) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 秋山 英郎

- (AKIYAMA, Hidero) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジー株式会社内 Tokyo (JP). 中山 鳩夫 (NAKAYAMA, Mizuo) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジー株式会社内 Tokyo (JP). 松村 健彦 (MATSUMURA, Takehiko) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジー株式会社内 Tokyo (JP). 松村 昭彦 (MATSUMURA, Akihiko) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジー株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

[続葉有]

(54) Title: IONTOPHORESIS APPARATUS CAPABLE OF CONTROLLING DOSE AND TIMING OF ADMINISTRATION OF SLEEP INDUCER AND ANALEPTIC AGENT

(54) 発明の名称: 睡眠導入剤と興奮剤の投与量および投与時期を制御するイオントフォレーシス装置



(57) Abstract: Disclosed is an iontophoresis apparatus which can control the dose and timing of administration of a sleep inducer and an analeptic agent. The iontophoresis apparatus comprises a power unit, a drug supply means which is connected to the power unit and comprises at least two or more electrode structures each containing an ionic substance, and a current-controlling means for controlling the current to be fed to each of the electrode structures separately. In the apparatus, a predetermined amount of the ionic substance is released with a predetermined timing from each of the electrode structures in accordance with the current fed from the current-controlling means so that the substance can be administered to a living body transdermally, at least one of the two or more electrode structures contains a sleep inducer as the ionic substance, and at least another one of the two or more electrode structures contains an analeptic agent as the ionic substance.

(57) 要約: 本発明は、睡眠導入剤と興奮剤の投与量および投与時期を制御できるイオントフォレーシス装置に関する。より詳しくは、本発明は、電源装置と、該電源装置に接続され、かつイオン性薬剤を保持する

[続葉有]

WO 2007/037476 A1



BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

2以上の電極構造体を少なくとも含んでなる薬剤投与手段と、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御するための電流制御手段とを備え、前記電流制御手段から流れる電流に応じて、前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤を放出して生体へ経皮的に投与するようになり、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として睡眠導入剤を保持するものであり、かつ、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の別の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として興奮剤を保持する、イオントフォーシス装置に関する。

明 細 書

睡眠導入剤と興奮剤の投与量および投与時期を制御するイオントフォレーシス装置

関連出願

- [0001] 本出願は、先に出願された日本国における特許出願である特願2005-287248号(出願日:2005年9月30日)に基づく優先権主張を伴うものである。かかる先の特許出願における全開示内容は、引用することにより本明細書の一部とされる。

発明の背景

[0002] 発明の分野

本発明は、イオントフォレーシス(iontophoresis)によって各種イオン性薬剤を経皮的に投与する技術(経皮ドラッグデリバリー)に関し、特に、睡眠導入剤と興奮剤を、その投与量および投与時期を個別に制御して生体に投与するイオントフォレーシス装置に関するものである。

[0003] 背景技術

生体の所定部位の皮膚ないし粘膜(以下、単に「皮膚」という)の表面上に配置されたイオン性薬剤に対してこのイオン性薬剤を駆動させる起電力を皮膚に与えて、薬剤を皮膚を介して体内に導入(浸透)させる方法は、イオントフォレーシス(iontophoresis、イオントフォレーゼ、イオン導入法、イオン浸透療法)と呼ばれている(特開昭63-35266号等参照)。

- [0004] たとえば、正電荷をもつイオンは、イオントフォレーシス装置の電気系統のアノード(陽極)側において皮膚内に駆動(輸送)される。一方、負電荷をもつイオンは、イオントフォレーシス装置の電気系統のカソード(陰極)側において皮膚内に駆動(輸送)される。

- [0005] 上記のようなイオントフォレーシス装置としては従来多くの提案がなされている。(たとえば、特開昭63-35266号、特開平4-297277号、特開2000-229128号、特開2000-229129号、特開2000-237327号、特開2000-237328号および国際公開WO03/037425A1を参照されたい)。

[0006] 上述のような従来のイオントフォーシス装置は、原則として一薬剤を経皮的に投与することに適している。もっとも、イオントフォーシス装置を用いて薬剤として睡眠導入剤1種類のみを投与した場合においては、目覚めが悪いという問題が生ずることがある。この問題は、目覚めの時間に別薬剤である興奮剤を投与することにより緩和できる。

[0007] 従って、イオントフォーシス装置において、2種以上の薬剤である睡眠導入剤と興奮剤の投与量および投与時期を制御することを可能とすることは重要な課題である。

発明の概要

[0008] 本発明は、上述した従来技術の問題点に鑑みてなされたものであり、睡眠導入剤と興奮剤の投与量および投与時期を制御することを可能とするイオントフォーシス装置を提供することを目的とするものである。

[0009] 上記の課題を解決するために、本発明によるイオントフォーシス装置は、電源装置と、該電源装置に接続され、かつイオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体を少なくとも含んでなる薬剤投与手段と、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御するための電流制御手段とを備え、前記電流制御手段から流れる電流に応じて、前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤を放出して生体へ経皮的に投与するようにしてなり、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として睡眠導入剤を保持するものであり、かつ、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の別の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として興奮剤を保持することを特徴とするものである。

[0010] 本発明の好ましい態様においては、前記薬剤投与手段が、前記イオン性薬剤を保持する2以上の第1電極構造体、および、第1電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保持しない1以上の第2電極構造体、を含んでなるものである。

[0011] 本発明の他の好ましい態様においては、前記薬剤投与手段が、前記イオン性薬剤を保持する1以上の第1電極構造体、前記イオン性薬剤を保持する1以上の第2電極構造体、前記第1電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保持しない1以上の第2電極構造体、および、前記第2電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保

持しない1以上の第1電極構造体、の4以上の電極構造体を少なくとも含んでなる。

[0012] また、本発明の他の好ましい態様においては、前記イオン性薬剤を保持する電極構造体が少なくとも、該電極構造体中のイオン性薬剤の薬剤成分と同種の極性の電源装置に接続された電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置されたイオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜と、該イオン交換膜に隣接して配置されたイオン性薬剤を含浸保持する薬液保持部と、該薬液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜とからなり、前記イオン性薬剤を保持しない電極構造体が少なくとも、前記イオン性薬剤を保持する電極構造体における電極と反対の極性の電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜とからなる。

[0013] さらに、本発明の他の好ましい態様においては、前記イオン性薬剤を保持しない電極構造体が少なくとも、前記イオン性薬剤を保持する電極構造体における電極と反対の極性の電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜と、該イオン交換膜に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜とからなる。

[0014] また、本発明の別の好ましい態様においては、前記薬剤投与手段が、一体的に構成されていることを特徴とする。

[0015] さらに、本発明の別の好ましい態様においては、前記電流制御手段が、前記電極構造体と前記電源装置との間に設けられた負荷抵抗と、該負荷抵抗に流れる電流を検出する電流検出部と、該電流検出部からの出力に応じて、前記電極構造体に制御された電流を流すフィードバック制御部とを備えたことを特徴とする。

[0016] さらにまた、本発明の他の好ましい態様においては、本発明のイオントフォーレーシス

装置の作動方法であって、前記薬剤投与手段を、生体の皮膚表面に配置し、前記電源装置によって通電し、前記電流制御手段によって、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御し、該制御された電流を前記電極構造体へ流し、前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤である睡眠導入剤と興奮剤を放出させることを少なくとも含んでなることを特徴とする。

- [0017] このように本発明によるイオントフォレーシス装置においては、イオン性薬剤である睡眠導入剤と興奮剤を別個に保持する複数の電極構造体へ流れる電流を個別に制御するための電流制御手段が設置され、電流制御手段から流れる電流に応じて、前記電極構造体から各々、所定の量のイオン性薬剤が、所定の時期、すなわち、所定のタイミングで所定の期間に放出されるようにしたので、睡眠導入剤と興奮剤についてその投与量および投与時期を制御して投与することが可能となる。

図面の簡単な説明

- [0018] [図1]本発明によるイオントフォレーシス装置の底面図である。
[図2]本発明によるイオントフォレーシス装置における薬剤投与手段の断面図である。
[図3]本発明によるイオントフォレーシス装置の回路図である。

発明の具体的説明

- [0019] 上述したように、本発明によるイオントフォレーシス装置は、
電源装置と、該電源装置に接続され、かつイオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体を少なくとも含んでなる薬剤投与手段と、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御するための電流制御手段とを備え、
前記電流制御手段から流れる電流に応じて、前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤を放出して生体へ経皮的に投与するようにしてなり、
前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として睡眠導入剤を保持するものであり、かつ、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の別の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として興奮剤を保持することを特徴とするものである。
- [0020] 以下、本発明を図面に例示した好ましい具体例に基づいて説明する。
図1は、イオントフォレーシス装置1の底面図であり、イオントフォレーシス装置1は、

生体皮膚に装着される薬剤投与手段2と、電流制御手段3と、電源装置4を備えて構成される。薬剤投与手段1は、複数の電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)を含んで構成される。そして、薬剤投与手段2における電極構造体のうち、第1電極構造体(21, 22, 23)は、電線(51, 52, 53)を通して電流制御手段3に接続され、第1電極構造体(21, 22, 23)の対電極である第2電極構造体(24, 25)は電線(54, 55)を通して電流制御手段3に接続されている。さらに、電流制御手段3は電線(56, 57)を通じて電源装置4に接続されている。なお、ここで図示はしていないが、第2電極構造体は1つであってもよく、その場合は、図1において、第2電極構造体25と電線55を削除し、第2電極構造体24が電線54を通して電流制御手段3に接続されるものとなる。

- [0021] 上記具体例では、薬剤投与手段2における各電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)は一つのパッケージに集合して一体的に構成されているが、これらは互いに離れて構成されてもよく、また複数の電極構造体のうち一部のみを一つのパッケージに集合させて構成してもよい。
- [0022] また、上記具体例において、薬剤投与手段2、電流制御手段3および電源装置4は互いに離れた位置に配置されているが、例えば、電源装置4をボタン電池とし、電流制御手段3を集積回路として構成して小型化することにより、薬剤投与手段2と、電流制御手段3と、電源装置4とを一体に構成するようにしてもよい。
- [0023] また、本発明における薬剤投与手段においては、イオン性薬剤である睡眠導入剤と興奮剤を単独で投与できるように、それぞれの薬剤を保持する電極構造体の対電極を有することができるが、睡眠導入剤と興奮剤が同じ電荷にイオン化するときは、対電極は1つとしてもよい。
- [0024] 図2において、第1電極構造体21がイオン性薬剤を保持し、第2電極構造体24がイオン性薬剤を保持しない対電極である場合について、電極構造体の具体的構成を挙げて説明する。
- [0025] 図2は、図1における薬剤投与手段2を線X-X'で切断した断面図である。図2において、薬剤投与手段2は、皮膚6上に配置されている。そして、電極構造体21および24は、1つのパッケージ7に裏打ちされて構成されている。

[0026] 第1電極構造体21は少なくとも、第1電極構造体21中のイオン性薬剤の薬剤成分と同種の極性の電源装置3に電線51を介して接続された電極211と、電極211に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部212と、電解液保持部212に隣接して配置されたイオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜213と、イオン交換膜213に隣接して配置されたイオン性薬剤を含浸保持する薬液保持部214と、薬液保持部214に隣接して配置された、イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜215とからなり、

電源装置3に電線54を介して接続された第2電極構造体24は少なくとも、第1電極構造体21における電極211と反対の極性の電極241と、電極241に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部242と、電解液保持部242に隣接して配置された、第1電極構造体21中のイオン性薬剤の帯電イオンと反対のイオンを選択するイオン交換膜243とからなる。

[0027] なお、第2電極構造体24は、イオン性薬剤を保持する場合には上記第1電極構造体21と同様の電極構造とするが、イオン性薬剤を保持しない場合であっても、上記第1電極構造体21と同様の電極構造とすることもできる。

[0028] イオン性薬剤を保持する電極構造体21に通電した場合、薬液保持部214中のイオン性薬剤は、電場(電界)により電極211の反対側へ電気泳動により移動し、イオン交換膜215を介して皮膚中に投与される。この際、電極211側に配置されたイオン交換膜213は、イオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するため、イオン性薬剤の電極211側への移動を防ぎ、一方、皮膚上に配置されたイオン交換膜215は、イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するため、イオン性薬剤を効率的に放出し、皮膚中に高い輸送効率にてイオン性薬剤を投与することが可能となるとともに、イオン性薬剤と反対極性のイオンが生体側から薬液保持部側214へ移行することが防止される。また、電極において発生した H^+ や OH^- の皮膚側への移動も抑制され皮膚上におけるpH変化が抑制される。さらに、本発明における電極構造体は、上述のような構成を有することにより、電気化学反応に基づく皮膚のダメージを防止し、イオン性薬剤の安全な投与を可能とする。

[0029] 次に、図3において、イオントフォーシス装置1の電流制御手段の好ましい具体例

について説明する。イオンフォレーシス装置1は、図3に示されるような回路を備えることにより所定の時期に所定の量のイオン性薬剤を放出することを可能とし、さらには皮膚のインピーダンス、経時変化にかかわらず、イオン性薬剤を保持する各電極構造体へ所定値の電流が流れるように制御することを可能とする。

- [0030] 図3に示すように、イオンフォレーシス装置1における電流制御手段3は、電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)と電源装置4との間に設けられた負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)と、負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)に流れる電流を検出する電流検出部300(101, 102, 103, 104, 105および11)と、電流検出部300(101, 102, 103, 104, 105および11)からの出力に応じて、電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)に制御された電流を流すフィードバック制御部301(12, 13および81, 82, 83, 84, 85)とを備えている。
- [0031] そして、上記電流検出部300は、負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)に流れる電流を検出する電流検出回路(101, 102, 103, 104, 105)と、電流検出回路(101, 102, 103, 104, 105)からの出力をデジタル信号に変換し、フィードバック制御部(12, 13および81, 82, 83, 84, 85)へ出力するA/Dコンバーター11とから構成される。
- [0032] また、上記フィードバック制御部301は、電流検出部(101, 102, 103, 104, 105および11)からの出力に応じて、電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)にフィードバック信号を出力するCPU12と、フィードバック信号をアナログ信号へ変換するD/Aコンバーター13と、電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)と負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)の間に設けられ、かつD/Aコンバーター13からの出力に応じて、電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)に制御された電流を流すトランジスタ(81, 82, 83, 84, 85)とから構成される。トランジスタ(81, 82, 83, 84, 85)は、そのエミッタが負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)に接続され、そのベースが前記D/Aコンバーター13に接続され、そのコレクタが電極構造体(21, 22, 23, 24, 25)に接続されている。
- [0033] 電流検出回路(101, 102, 103, 104, 105)としては、好ましくは、差動アンプを用いる。差動アンプは、各負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)の両端の電圧値を検出し、これら電圧値と上記各負荷抵抗の抵抗値から電流値を検出することができる。

- [0034] また、負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)は、好ましくは固定抵抗とされる。固定抵抗における抵抗値は、予め設定された各電極構造体に流す電流値等により適宜設定することができるが、イオンフォレーシス装置の作動状態に与える影響等を勘案すれば、約10Ω以下であることが好ましい。
- [0035] 次に、図3において、イオンフォレーシス装置1の動作を説明する。
- まず、電源装置4から各固定抵抗(91, 92, 93, 94, 95)へ流れる電流が、電流検出回路(101, 102, 103, 104, 105)によって検出され、検出された電流に応答した信号は、A/Dコンバーター11を介してCPU12に伝達される。次に、CPU12は、A/Dコンバーター11からの信号に応答して、所定のデータ処理を行い、フィードバック信号をD/Aコンバーター13へ伝達する。次に、D/Aコンバーター13はCPU12からのフィードバック信号に応答した電流をトランジスタに流す。そして、トランジスタ(81, 82, 83, 84, 85)から流れる電流に応じて、電極構造体(21, 22, 23)から所定の量のイオン性薬剤が所定の時期に放出され、イオン薬剤は経皮的に生体14に投与される。
- [0036] CPU12は所定のアルゴリズムを内蔵し、このアルゴリズムに基づいてデータ処理を行い、各電極構造体において所定の量のイオン性薬剤を所定の時期に放出するためのフィードバック信号を出力するものである。各電極構造体に対して電流が流れる順序、その時期および各電極構造体間の組み合わせ等については、上記具体例におけるCPUのプログラムを適宜変更することにより実施可能である。
- [0037] さらに、CPU12は皮膚のインピーダンス、経時変化にかかわらず、各電極構造体へ所定値の電流が流れるように制御することができる。このような制御は、例えば、以下の多変量制御に従って行うことができる。
- [0038] 各負荷抵抗(91, 92, 93, 94, 95)における各電流の実測値をそれぞれ I_{91} 、 I_{92} 、 I_{93} 、 I_{94} 、 I_{95} および V_{91} 、 V_{92} 、 V_{93} 、 V_{94} 、 V_{95} とし、その各電圧の実測値を V_{91} 、 V_{92} 、 V_{93} 、 V_{94} および V_{95} とする。そして、電流ベクトル $I_i = (I_{91}, I_{92}, I_{93}, I_{94}, I_{95})$ 、電圧ベクトル $V_i = (V_{91}, V_{92}, V_{93}, V_{94}, V_{95})$ とするとき、式(1) $I_i = MA + MB \times V_i$ が成立する。ここで、MAは、 V_i に依存しない、系の内部状態を示す行列であり、MBは、イオン性薬剤に対する、皮膚抵抗およびイオンフォレーシス装置の内部抵抗を示す行列である。そして、電流検出回

路により逐次計測される I_i および V_i と、式(1)とから、 MA および MB が推定される。そして、この推定された MA および MB と、式(1)から導かれる式(2) $V_i = Inv(MB) (I_i - MA)$ とから、予め設定した電流値 I_i を実現するための、コントロール電圧 V_i が算出される。CPU12は、このようにして決定されたコントロール電圧 V_i を実現するためのフィードバック信号を出力し、最終的に所定値の電流が各電極構造体へ流れるように制御する。従って、本発明の好ましい態様によれば、イオンフォレーシス装置における電流制御手段は、所定値の電流が電極構造体へ流れるように制御するものである。

[0039] また、イオンフォレーシス装置1における好ましい通電条件としては、以下の条件が採用される。

(1) 定電流条件、具体的には $0.1 \sim 0.5 \text{mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.1 \sim 0.3 \text{mA/cm}^2$ 、

(2) 上記定電流を実現させかつ安全な電圧条件、具体的には50V以下、好ましくは30V以下という条件である。

[0040] なお、本発明において、電極構造体の総数量、ならびに第1電極構造体および第2電極構造体の数量の組み合わせは、上記具体例に限定されるものではなく、適宜これらの数量を変更しても実施可能である。そのための構成については、当業者であれば上記具体例から容易に想到され得るであろう。例えば、電極構造体の数量の増減は、図3におけるトランジスタ、固定抵抗および電流検出回路等を必要数分だけ増減させることにより実施可能である。

[0041] また、本発明におけるイオンフォレーシス装置において、各電極構造体に保持されるイオン性薬剤は、睡眠導入剤と興奮剤であるが、それぞれは、複数薬剤の組み合わせであってもよい。

[0042] 電極構造体に保持されるイオン性薬剤としては、正にイオン化する睡眠導入剤としては、以下のものが挙げられる。

睡眠薬: バルビタール、アモバルビタール、ブロムワレリル尿素、塩酸リルマザホン、フルニトラゼパム、塩酸フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラム、ブロチゾラム、エスタゾラム、ロルメタゼパム、ゾピクロン、クアゼパム。

精神安定薬:炭酸リチウム、カルバマゼピン。

抗うつ薬:塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸マプロチリン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸トラゾドン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン水和物、塩酸ミルナシプラン、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチプチリン、クエン酸タンドスピロン。

抗不安薬:エチゾラム、クロチアゼパム、アルプラゾラム、フルタゾラム、ロラゼパム、フルジアゼパム、ブロマゼパム、メキサゾラム、ジアゼパム、クロキサゾラム、クロルジアゼポキシド、プラゼパム、ヒドロキシジン。

抗ヒスタミン薬:塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、酒石酸アリメタジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘプタジン。

[0043] また、負にイオン化する睡眠導入剤としては、以下のものが挙げられる。

睡眠薬:ペントバルビタールカルシウム、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、抱水クロラール。

抗不安薬:クロラゼパ酸二カリウム、ロフラゼパ酸エチル。

[0044] 他方、正にイオン化する興奮剤としては、以下のものが挙げられる。

興奮覚醒薬:カフェイン、塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート、ペモリン、フルスルチアミン。

抗うつ薬:クエン酸タンドスピロン。

脳循環改善薬:シチコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム、塩酸メクロフェノキサート、塩酸チアプリド、酒石酸イフェンプロジル、ニセルゴリン、イブジラスト、メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン、フマル酸ニゾフェノン、塩酸ファスジル、ノルエピネフリン。

[0045] また、負にイオン化する興奮剤としては、以下のものが挙げられる。

脳循環改善薬:ガンマー-アミノ酪酸、ホパンテン酸カルシウム。

[0046] 睡眠導入剤の主な副作用に、睡眠薬の効果が起床時や起床後まで持ち越されるための寝起きの悪さや日中のぼんやり感、睡眠薬の持つ筋弛緩作用のためのふらつ

きや脱力感、および睡眠薬の効果が起床後まで持ち越されるための頭重や倦怠感が挙げられるが、覚醒時または覚醒直前に興奮剤を投与することにより、これらの副作用が大幅に軽減できる。

- [0047] また、電極構造体の電極としては、たとえば、炭素、白金のような導電性材料からなる不活性電極が好ましく用いられ得る。また、電解液保持部としては、電解液を含浸保持する特性を有する薄膜体で構成することができる。なお、この薄膜体は、後述するイオン性薬剤を含浸保持するための薬液保持部に使用される材料と同種のものが使用可能である。
- [0048] 電解液としては、適用する薬剤等の条件に応じて適宜所望のものが使用できるが、電極反応により生体の皮膚に障害を与えるものは回避すべきである。本発明において好適な電解液としては、生体の代謝回路において存在する有機酸やその塩は無害性という観点から好ましい。たとえば、乳酸、フマル酸等が好ましく、具体的には、1 Mの乳酸と1Mのフマル酸ナトリウムの1:1比率の水溶液が好ましい。このような電解液は、水に対する溶解度が高く、電流をよく通すものであり、定電流で電流を流した場合、電気抵抗が低く電源装置におけるpHの変化も比較的小さいため好ましい。
- [0049] また、電極構造体に使用されるイオン交換膜としては、カチオン交換膜とアニオン交換膜を併用することが好ましい。カチオン交換膜としては、好ましくは、(株)トクヤマ製ネオセプタ(NEOSEPTA, CM-1, CM-2, CMX, CMS, CMB, CLE04-2)等が挙げられる。また、アニオン交換膜としては、好ましくは、(株)トクヤマ製ネオセプタ(NEOSEPTA, AM-1, AM-3, AMX, AHA, ACH, ACS, ALE04-2, AIP-21)等が挙げられる。また、他の好ましい例としては、多孔質フィルムの空隙部の一部または全部に、陽イオン交換機能を有するイオン交換樹脂が充填されたカチオン交換膜、または陰イオン交換機能を有するイオン交換樹脂が充填されたアニオン交換樹脂が挙げられる。
- [0050] ここで、上記イオン交換樹脂としては、パーフルオロカーボン骨格にイオン交換基が導入されたフッ素系のもの、またはフッ素化されていない樹脂を骨格とする炭化水素系のものが使用できるが、製造工程の簡便さから炭化水素系のイオン交換樹脂が好ましく用いられる。また、イオン交換樹脂の上記多孔質フィルムへの充填率は、多

孔質フィルムの空隙率によって異なるが、例えば、5～95質量%とすることができ、好ましく10～90質量%であり、より好ましくは20～60質量%である。

- [0051] また、上記イオン交換樹脂が有するイオン交換基としては、水溶液中で負または正の電荷を有する基を生じる官能基であれば、特に限定されない。このような官能基は、遊離酸または塩の形で存在していてもよい。陽イオン交換基としては、例えば、スルホン酸基、カルボン酸基、ホスホン酸基等が挙げられ、好ましくはスルホン酸基である。また、陽イオン交換基の対カチオンとしては、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン等のアルカリ陽イオンやアンモニウムイオン等が挙げられる。また、陰イオン交換基としては、例えば、1～3級アミノ基、4級アミノ基、ピリジル基、イミダゾール基、4級ピリジウム基または4級イミダゾリウム基等が挙げられ、好ましくは4級アンモニウム基または4級ピリジウム基である。また、陰イオン交換基の対カチオンとしては、塩素イオン等のハロゲンイオンやヒドロキシイオン等が挙げられる。
- [0052] また、上記多孔質フィルムとしては、表裏を連通する細孔を多数有するフィルムもしくはシート状のものが特に制限されることなく使用されるが、高い強度と柔軟性を両立させるために、熱可塑性樹脂からなるものであることが好ましい。この多孔質フィルムを構成する熱可塑性樹脂としては、エチレン、プロピレン、1-ブテン、1-ペンテン、1-ヘキセン、3-メチル-1-ブテン、4-メチル-1-ペンテン、5-メチル-1-ヘプテン等の α -オレフィンの単独重合体または共重合体等のポリオレフィン樹脂；ポリ塩化ビニル、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体、塩化ビニル-塩化ビニリデン共重合体、塩化ビニル-オレフィン共重合体等の塩化ビニル系樹脂；ポリテトラフルオロエチレン、ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリフッ化ビニリデン、テトラフルオロエチレン-ヘキサフルオロプロピレン共重合体、テトラフルオロエチレン-ペルフルオロアルキルビニルエーテル共重合体、テトラフルオロエチレン-エチレン共重合体等のフッ素系樹脂；ナイロン66等のポリアミド樹脂；ポリアミド樹脂等が挙げられるが、機械的強度、柔軟性、化学的安定性、耐薬品性等を勘案すれば、好ましくはポリオレフィン樹脂であり、より好ましくはポリエチレンまたはポリプロピレンであり、さらに好ましくはポリエチレンである。
- [0053] 上記熱可塑性樹脂からなる多孔質フィルムの性状は、特に限定されないが、薄くか

つ強度に優れ、さらに電気抵抗が低いイオン交換膜を形成することを勘案すれば、その平均孔径は、好ましくは $0.005\sim 5.0\mu\text{m}$ であり、より好ましくは $0.01\sim 2.0\mu\text{m}$ メートルであり、さらに好ましくは $0.02\sim 0.2\mu\text{m}$ である。なお、上記平均孔径は、バルブポイント法(JISK3832-1990)に準拠して測定される平均流孔径を意味する。同様に、多孔質フィルムの空隙率は、好ましくは $20\sim 95\%$ であり、より好ましくは $30\sim 90\%$ であり、さらに好ましくは $30\sim 60\%$ である。さらに、多孔質フィルムの厚みは、最終的に形成されるイオン交換膜の厚みを勘案すれば、好ましくは $5\sim 140\mu\text{m}$ であり、より好ましくは $10\sim 130\mu\text{m}$ であり、さらに好ましくは $15\sim 55\mu\text{m}$ である。このような多孔質フィルムにより形成されるアニオン交換膜またはカチオン交換膜の厚さは、通常、多孔質フィルムの厚さ+ $0\sim 20\mu\text{m}$ である。

- [0054] また、薬液保持部は、イオン性薬剤を含浸保持する薄膜体により構成される。このような薄膜体としては、イオン性薬剤を含浸し保持する能力が充分であり、所定の電場条件のもとで含浸保持したイオン性薬剤を皮膚側へ移行させる能力(イオン伝達性、イオン導電性)の能力が充分であることが重要である。良好な含浸保持特性と良好なイオン伝達性の双方を具備する材料としては、アクリル系樹脂のヒドロゲル体(アクリルヒドロゲル膜)、セグメント化ポリウレタン系ゲル膜、あるいはゲル状固体電解質形成用のイオン導電性多孔質シート(例えば特開昭11-273452に開示された、アクリロニトリルが50モル%以上、好ましくは70~98モル%以上であり、空隙率が20~80%であるアクリロニトリル共重合体をベースにした多孔質重合体)等を挙げることができる。また、上記のような薬液保持部を含浸させる場合、その含浸率(乾燥時の重量をD、含新語の重量をWとして場合の $100\times(W-D)/D[\%]$)は、好ましくは30~40%である。
- [0055] また、複数の電極構造体を一つのパッケージに集合させ、薬剤投与手段を一体的に構成する場合、パッケージに用いられる材料は、イオン性薬剤の投与に影響を与えない限り特に限定されないが、例えば、医療機器用ポリオレフィン等が挙げられる。
- [0056] 上述したような各構成材料の詳細については、本出願人に係る前記特許文献7に記載されており、本発明はこの文献に記載された内容を含めるものとする。

請求の範囲

- [1] 電源装置と、該電源装置に接続され、かつイオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体を少なくとも含んでなる薬剤投与手段と、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御するための電流制御手段とを備え、
前記電流制御手段から流れる電流に応じて、前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤を放出して生体へ経皮的に投与するようになり、
前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として睡眠導入剤を保持するものであり、かつ、前記イオン性薬剤を保持する2以上の電極構造体の別の少なくとも1つが、前記イオン性薬剤として興奮剤を保持することを特徴とする、イオントフォレーシス装置。
- [2] 前記薬剤投与手段が、
前記イオン性薬剤を保持する2以上の第1電極構造体、および、
第1電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保持しない1以上の第2電極構造体、
を含んでなる、請求項1に記載のイオントフォレーシス装置。
- [3] 前記薬剤投与手段が、
前記イオン性薬剤を保持する1以上の第1電極構造体、
前記イオン性薬剤を保持する1以上の第2電極構造体、
前記第1電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保持しない1以上の第2電極構造体、および、
前記第2電極構造体の対電極としての前記イオン性薬剤を保持しない1以上の第1電極構造体、
の4以上の電極構造体を少なくとも含んでなる、請求項1に記載のイオントフォレーシス装置。
- [4] 前記イオン性薬剤を保持する電極構造体が少なくとも、該電極構造体中のイオン性薬剤の薬剤成分と同種の極性の電源装置に接続された電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置されたイオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換

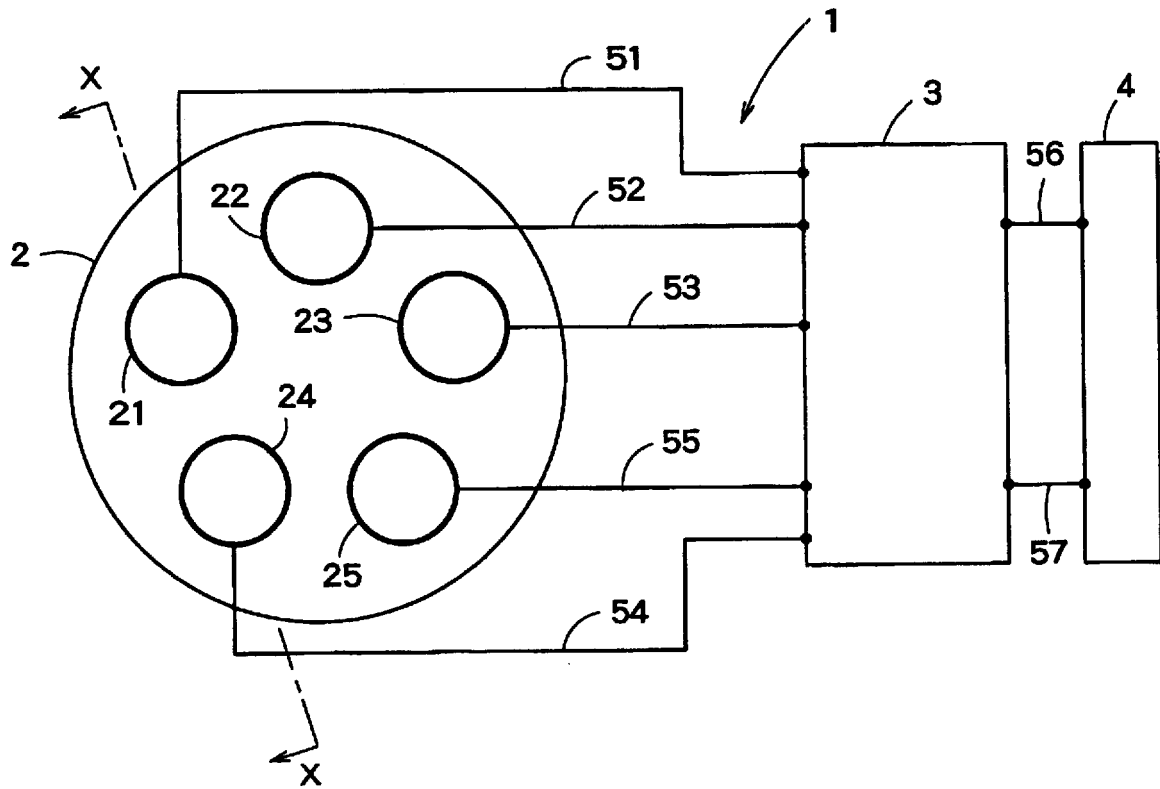
膜と、該イオン交換膜に隣接して配置されたイオン性薬剤を含浸保持する薬液保持部と、該薬液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜とからなり、

前記イオン性薬剤を保持しない電極構造体が少なくとも、前記イオン性薬剤を保持する電極構造体における電極と反対の極性の電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜とからなる、請求項1に記載のイオンフォレーシス装置。

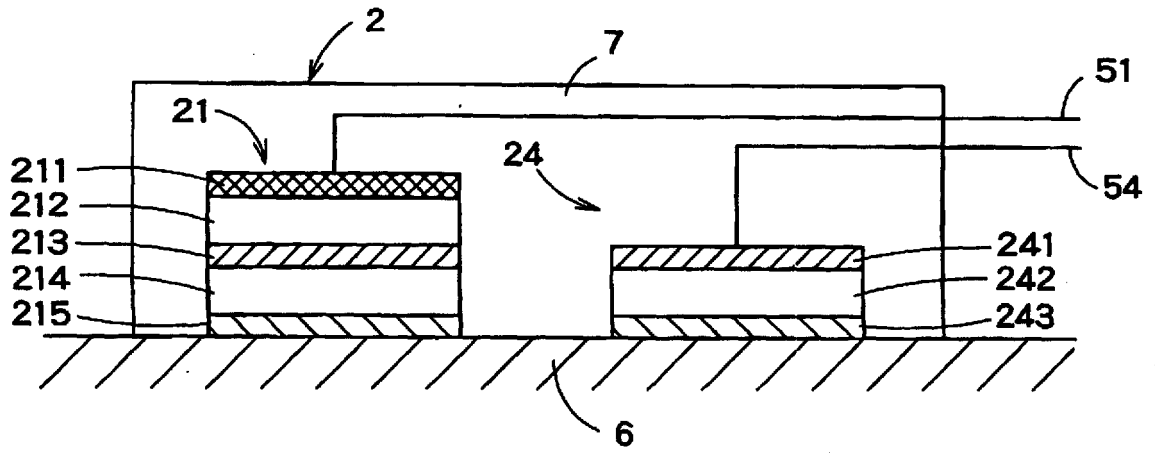
- [5] 前記イオン性薬剤を保持しない電極構造体が少なくとも、前記イオン性薬剤を保持する電極構造体における電極と反対の極性の電極と、該電極に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜と、該イオン交換膜に隣接して配置された電解液を含浸保持する電解液保持部と、該電解液保持部に隣接して配置された、前記イオン性薬剤の帯電イオンと反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜とからなる、請求項4に記載のイオンフォレーシス装置。
- [6] 前記薬剤投与手段が、一体的に構成されていることを特徴とする、請求項1に記載のイオンフォレーシス装置。
- [7] 前記電流制御手段が、前記電極構造体と前記電源装置との間に設けられた負荷抵抗と、該負荷抵抗に流れる電流を検出する電流検出部と、該電流検出部からの出力に応じて、前記電極構造体に制御された電流を流すフィードバック制御部とを備えたことを特徴とする、請求項1に記載のイオンフォレーシス装置。
- [8] 請求項1に記載のイオンフォレーシス装置の作動方法であって、
前記薬剤投与手段を、生体の皮膚表面に配置し、
前記電源装置によって通電し、
前記電流制御手段によって、前記電極構造体へ流れる電流を個別に制御し、該制御された電流を前記電極構造体へ流し、
前記電極構造体から各々、所定の時期に所定の量のイオン性薬剤である睡眠導入剤と興奮剤を放出させること

を少なくとも含んでなる、方法。

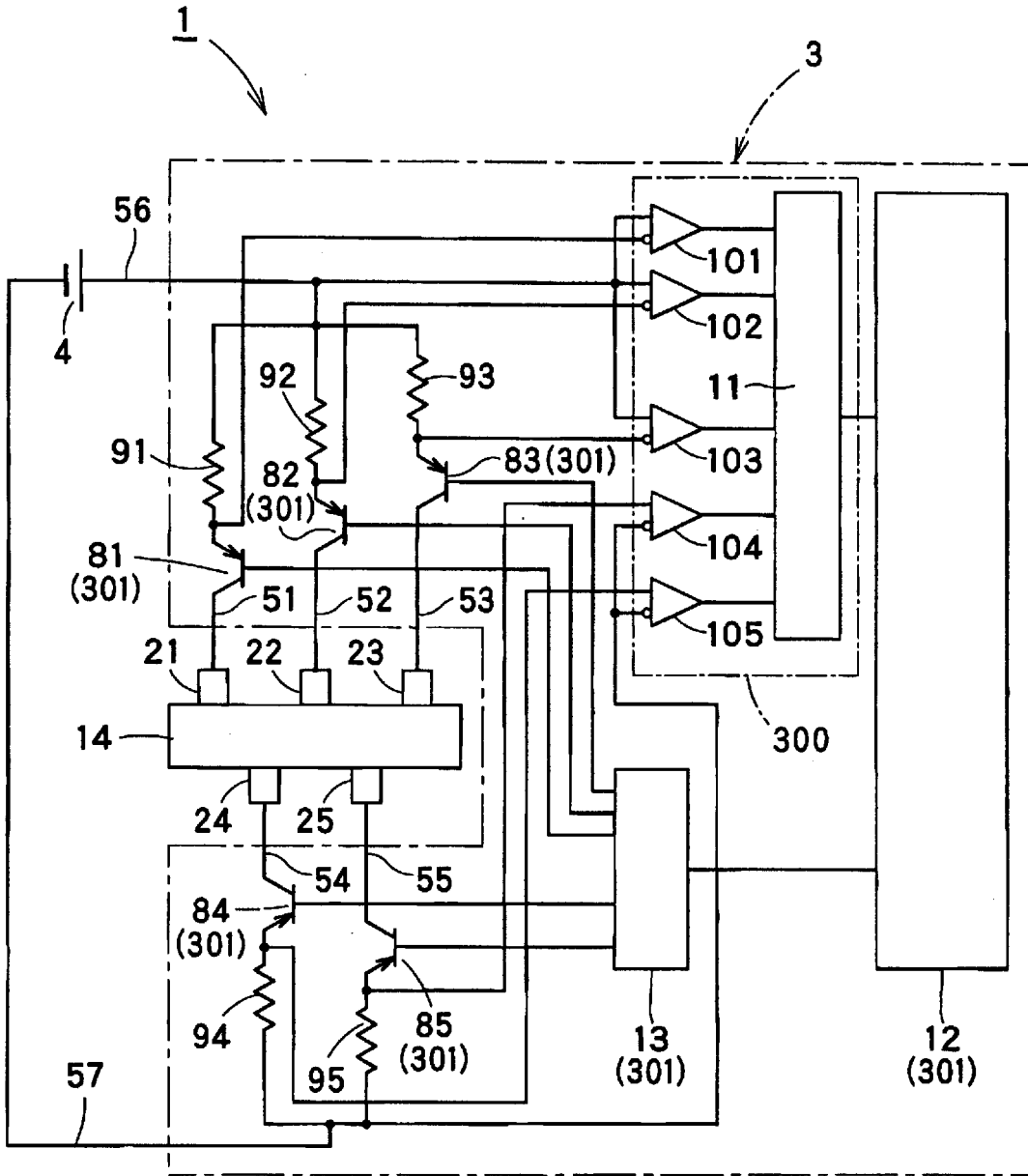
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319685

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 8 is relevant to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods".

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- the
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61N1/30(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61N1/30, A61K9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | JP 7-16518 B2 (ドラッグ デリバリー システムズ インコーポレイテッド) 1995.03.01, 全文、全図 & WO 1986/007269 A1 | 1-7 |
| Y | JP 2000-316991 A (久光製薬株式会社) 2000.11.21, 段落【0034】 & US 6915159 B1 & EP 1177814 A1 | 1-7 |
| Y | JP 2000-288098 A (アール アンド アール ベンチャーズ株式会社) 2000.10.17, 全文、全図 (ファミリーなし) | 4, 5 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
07.11.2006

国際調査報告の発送日
26.12.2006

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 北村 英隆
 電話番号 03-3581-1101 内線 3346

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 8 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 8 に係る発明は「人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法」に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。