

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-37868
(P2007-37868A)

(43) 公開日 平成19年2月15日(2007.2.15)

(51) Int. Cl. F 1 テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/30 (2006.01) A 6 1 N 1/30 4 C 0 5 3

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2005-227377 (P2005-227377)	(71) 出願人	504153989 トランスキュー・テクノロジーズ 株式会社 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号
(22) 出願日	平成17年8月5日(2005.8.5)	(74) 代理人	100105131 弁理士 井上 満
		(72) 発明者	松村 健彦 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号
		(72) 発明者	中山 鳩夫 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号
		(72) 発明者	秋山 英郎 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号
		(72) 発明者	松村 昭彦 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号

最終頁に続く

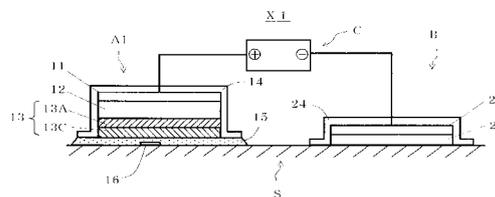
(54) 【発明の名称】 経皮投与装置及びその制御方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 薬剤の皮内への移行速度、移行量を増大させる経皮投薬装置の提供。

【解決手段】 作用側構造体A 1は、電源Cのプラス極に接続された電極部材1 1、当該電極部材1 1と接触を保つ電解液を保持する電解液保持部1 2、当該電解液保持部1 2の前面側(皮膚側)に配置されたアニオン交換膜1 3 A及びカチオン交換膜1 3 Cからなるバイポーラ膜1 3を備え、容器1 4に収容されている。非作用側構造体Bは、電源Cのマイナス極に接続された電極部材2 1、当該電極部材2 1と接触を保つ電解液を保持する電解液保持部2 2を備え、容器2 4に収容されている。バイポーラ膜1 3内での水の電気分解により生じるH⁺イオンがバイポーラ膜1 3の前面側に供給され、これがプラス電圧V 1の作用により皮膚S内に移行するために皮膚SのpH値が低下し、薬剤液層1 5中における薬剤分子だけでなく、マイナスのイオンである薬剤イオンも皮膚S内に移行が可能となる。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 導電型の電圧が印加される電極と、
前記電極からの通電を受ける電解液を保持する電解液保持部と、
前記電解液保持部の前面側に配置されるバイポーラ膜であって、第 1 導電型のイオンを選択的に通過させる第 1 イオン交換膜と第 2 導電型のイオンを選択的に通過させる第 2 イオン交換膜とから構成されるバイポーラ膜とを備えることを特徴とする経皮投薬装置。

【請求項 2】

前記第 1 イオン交換膜が前記第 2 イオン交換膜の前面側に配置されていることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮投薬装置。

10

【請求項 3】

前記第 1 イオン交換膜及び第 2 イオン交換膜の輸率が 0.95 以上であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の経皮投薬装置。

【請求項 4】

前記バイポーラ膜の前面側に薬効成分が第 2 導電型の薬剤イオンに解離する薬剤を含む薬剤液を保持する薬剤液保持部を更に備えることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の経皮投薬装置。

【請求項 5】

前記薬剤液保持部に少なくとも 1 種類のアジュバントが保持されることを特徴とする請求項 4 に記載の経皮投薬装置。

20

【請求項 6】

前記薬剤液保持部に少なくとも 1 種類のワクチンが保持されることを特徴とする請求項 4 又は 5 に記載の経皮投薬装置。

【請求項 7】

前記電極に電圧を間欠的に印加するための制御手段を更に備えることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の経皮投薬装置。

【請求項 8】

皮膚面の pH 値を測定するための pH 測定手段と、
前記 pH 測定手段により測定される pH 値に応じて前記電極に印加する電圧を制御するための制御手段を更に備えることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の経皮投薬装置。

30

【請求項 9】

第 2 導電型の電圧が印加される第 2 電極を更に備えることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の経皮投薬装置。

【請求項 10】

第 1 導電型のイオンを選択的に通過させる第 1 イオン交換膜と第 2 導電型のイオンを選択的に通過させる第 2 イオン交換膜とから構成されるバイポーラ膜の一面を、生体皮膚上に配置された薬効成分が第 2 導電型の薬剤イオンに解離する薬剤を含む薬剤液に当接させ、

前記バイポーラ膜の他面を電解液に接触させ、
前記電解液の側から第 1 導電型の電圧を印加することを特徴とする経皮投薬装置の制御方法。

40

【請求項 11】

前記電圧の印加が間欠的に行われることを特徴とする請求項 10 に記載の制御方法。

【請求項 12】

前記生体皮膚の pH 値に基づいて前記電解液の側から印加する電圧の制御を行うことを特徴とする請求項 10 に記載の制御方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、生体皮膚からの薬剤の投与を促進させることができる経皮投薬装置及びその制御方法に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚に塗布した薬剤を皮内に浸透させる経皮的な投与法は古くから知られているが、近年では、従来経皮投与の対象とは考えられていなかった種々の薬剤を経皮的に投与する試みも行われている。

【0003】

特にワクチンやアジュバントは、ランゲルハンス細胞などの抗原提供細胞が主として存在する表皮層に送達することが必要であるために、経皮投与は、技術的に難度が高いなどの問題を有する皮内注射に代替できるワクチンやアジュバントの投与法の有力な候補と考えられる。

10

【0004】

しかし、生体皮膚を覆う皮脂膜や角質層が外界の物質に対するバリアとして作用するため、薬剤の投与に許容できる程度の時間内に経皮的に有効量を投与できる薬剤の種類は限定されており、各種ワクチンやアジュバントは、いずれも分子量が大きいなどのため、単に皮膚上に存在させるだけでは殆ど皮内に移行させることができない。

【0005】

また角質層の一部又は全部を剥離又は除去すればある程度皮内への移行速度を高めることはできるが、このような処置は経皮投与本来の安全性、簡便性を失わせるものであって好ましくなく、ワクチンやアジュバントの場合、このような処置を行ってもなお、抗原抗体反応や免疫賦活作用を発現させるに足りる有効量を皮内に移行させるには長時間（2～5時間以上）に渡る投与が必要となる。

20

【0006】

一方、ワクチンやアジュバントは一般に両性電解質であり、溶液のpH値によってプラス又はマイナスの電荷を帯びるため、イオントフォーシスを用いた投与も考えられるが、殆どの場合、分子量当りの電荷量が小さいなどの理由から、電圧の印加による顕著な投与速度、投与量の増大効果は得られない。

【特許文献1】国際公開第00/44438号公報

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記の問題に鑑みてなされたものであり、薬剤の経皮投与における薬剤の皮内への移行速度を増大させることができる経皮投薬装置及びその制御方法を提供することをその目的とする。

【0008】

本発明は、薬剤液中において少なくとも一部がプラス又はマイナスの薬剤イオンに解離する薬剤の皮内への移行速度を増大させることができる経皮投薬装置及びその制御方法を提供することをその目的とする。

【0009】

40

また本発明は、ワクチンやアジュバントなど従来の経皮投与法では投与することができなかった薬剤、有効量を投与するには角質層を除去するなどの処置を行うことが必要であった薬剤、又は有効量の投与に長時間を要していた薬剤を、角質層の除去などの処置を行うことなく、又は従来の経皮投与方法に場合に比して短時間でより多くの量をもって投与することが可能な経皮投薬装置を提供することをその目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、

第1導電型の電圧が印加される電極と、

前記電極からの通電を受ける電解液を保持する電解液保持部と、

50

前記電解液保持部の前面側（皮膚側）に配置されるバイポーラ膜であって、第1導電型のイオンを選択的に通過させる第1イオン交換膜と第2導電型のイオンを選択的に通過させる第2イオン交換膜とから構成されるバイポーラ膜とを備えることを特徴とする経皮投薬装置である。

【0011】

本発明に係る経皮投薬装置は、皮膚上に配置された薬効成分がプラス又はマイナスの薬剤イオンに解離する薬剤液にバイポーラ膜の前面側を当接させた状態で、電極に薬剤イオンとは反対導電型の電圧を印加する態様で使用され、薬剤の経皮投与を促進させるものである。

【0012】

本発明により薬剤の経皮投与が促進されるメカニズムは以下の通りであると考えられている。

【0013】

平時における生体皮膚のpH値は5～6程度であり、この状態において皮膚は弱いカチオン選択性を示し、pH値を（例えば8～9程度に）上昇させることで皮膚のカチオン選択性は高くなり、pH値を（例えば2～4程度に）低下させることで皮膚はアニオン選択性を示すことが知られている。

【0014】

一方、薬剤液中における薬剤は、ある一定の解離度をもって薬剤イオンに解離し、その残りが薬剤分子の状態で薬剤液中に存在しているものと考えられる。

【0015】

例えば、薬効成分がマイナスの薬剤イオンに解離するアニオン性の薬剤の場合、薬剤液中にはマイナスの薬剤イオンと中性の薬剤分子が存在していることになるが、皮膚がカチオン選択性を帯びている場合には、マイナスの薬剤イオンは皮内に移行できず、中性の薬剤分子のみが皮内に移行し得ることになる。

【0016】

従って、薬剤液のpHが一定以上（例えばpH5以上）である場合には、薬剤の薬剤イオンへの解離度が高くなるほど、皮内に移行し得る薬剤分子が減少し、薬剤の投与速度は低下していくことになる。

【0017】

薬効成分がプラスの薬剤イオンに解離するカチオン性の薬剤の場合も同様であり、薬剤液のpHが一定以下（例えばpH4以下）である場合には、薬剤の薬剤イオンへの解離度が高くなるほど、皮内に移行し得る薬剤分子が減少し、薬剤の投与速度は低下していくことになる。

【0018】

本発明の経皮投薬装置は、電極に印加されるプラス又はマイナスの電圧によりバイポーラ膜の前面側（皮膚側）に供給される H^+ イオン又は OH^- イオンを皮膚に移行させ、皮膚のpH値を増大又は低下させることで皮膚のイオン選択性を調整し、もって薬剤の投与速度又は投与量を増大させるものである。

【0019】

即ち、アニオン性の薬剤の経皮投与を行う場合であれば、電極にプラスの電圧を印加することでバイポーラ膜内において水の電気分解を生じさせ、これにより生じた H^+ イオンをバイポーラ膜の前面側に供給することができる。この H^+ イオンは電極に印加されるプラス電圧の作用により皮膚に移行するため、皮膚のpH値を低下させ、皮膚にアニオン選択性を与えることが可能である。従って、薬剤液中の薬剤分子だけでなく、マイナスの薬剤イオンも皮内に移行することが可能となって薬剤の投与速度又は投与量が増大することになる。

【0020】

同様に、カチオン性の薬剤の経皮投与を行う場合であれば、電極にマイナスの電圧を印加することでバイポーラ膜の前面に供給される OH^- イオンを皮膚に移行させ、皮膚のp

10

20

30

40

50

H値を増大させることでカチオン選択性を与えることができる。従って、薬剤液中の薬剤分子だけでなく、プラスの薬剤イオンも皮内に移行することが可能となって薬剤の投与速度又は投与量が増大することになる。

【0021】

また定量的な確認がなされた訳ではないが、本発明では、電極に印加される電圧によりバイポーラ膜から供給される H^+ イオン又は OH^- イオンが皮膚に向けて泳動することによる泳動流を生じるが、この泳動流によって薬剤液中の薬剤イオン及び薬剤分子の皮内への移行が加速される効果（電気浸透効果/electroosmosis）も併せて達成されているものと考えられる。

【0022】

本発明における第1イオン交換膜は、第1導電型のイオンを選択的に通過させるイオン交換膜であり、第1導電型のイオン交換基（対イオンが第1導電型のイオンである交換基）が導入されたイオン交換膜を使用することができる。本発明の第1イオン交換膜には、市場において入手できる任意のカチオン交換膜又はアニオン交換膜を使用することができ、特に好ましくは、多孔質フィルムの孔の一部または全部に、第1導電型のイオン交換基が導入されたイオン交換樹脂を充填させたタイプのイオン交換膜を使用することができる。

10

【0023】

なお、上記における「第1導電型のイオンの選択的な通過」は、第1導電型のイオンが第2導電型のイオンよりも通過し易い状態を言い、必ずしも第2導電型のイオンが一切通過できない状態や第1導電型のイオンの通過に一切の制約を生じない状態を言う訳ではない。

20

【0024】

本発明における第2イオン交換膜は、第2導電型のイオンを選択的に通過させるイオン交換膜であり、第2導電型のイオン交換基（対イオンが第2導電型のイオンである交換基）が導入されたイオン交換膜を使用することができる。本発明の第2イオン交換膜には、市場において入手できる任意のカチオン交換膜又はアニオン交換膜を使用することができ、特に好ましくは、多孔質フィルムの孔の一部または全部に、第2導電型のイオン交換基が導入されたイオン交換樹脂を充填させたタイプのイオン交換膜を使用することができる。

30

【0025】

なお、上記における「第2導電型のイオンの選択的な通過」は、第2導電型のイオンが第1導電型のイオンよりも通過し易い状態を言い、必ずしも第1導電型のイオンが一切通過できない状態や第2導電型のイオンの通過に一切の制約を生じない状態を言う訳ではない。

【0026】

本発明のバイポーラ膜は、上記の如き第1イオン交換膜及び第2イオン交換膜から構成されるが、必ずしも両者は接合などにより一体化されている必要はなく、単に両者を並べて（積層して）構成することも可能である。ただし、バイポーラ膜における水の電気分解を発生し易くするためには、両者を密着させて、即ち空気や他の層を介在させないで配置

40

【0027】

本発明における電解液は、電極とバイポーラ膜とを導通させる役割及びバイポーラ膜に水分を供給する役割を有するものであり、任意の電解質を溶解した電解液を使用することができるが、本発明では、バイポーラ膜における水の電気分解により発生する H^+ イオン又は OH^- イオンが電極側に移動することで導通を確保することが可能であるため、本発明の電解液保持部は、電解質が含まれない純水を電解液に保持するものとするのも可能である。なお、バイポーラ膜への水分は薬剤液の側からも供給されるものとするのも可能である。

【0028】

50

なお、本発明における電解液保持部は、経皮投薬装置において上記電解液が保持される部分を示称するものであり、必ずしも容器などの有形の部材から形成されることは必要ではない。また電解液保持部は、電解液を液体状態で保持するものとしても良く、ガーゼ、綿、濾紙、ゲルなどの担体に含浸させて保持するものとしても良い。

【0029】

上記の通り、本発明の経皮投薬装置は、皮膚上に配置された薬剤液にバイポーラ膜の前面側を当接させた状態で電極に第1導電型の電圧を印加することにより薬剤の皮内への移行を促進させるものであるが、皮膚上への薬剤液の配置は、薬剤液を皮膚上に塗布することにより行うことができ、或いは薬剤液を含浸させたガーゼ、綿、濾紙、ゲルなどの担体を皮膚上に載置することにより行うこともできる。

10

【0030】

また上記における第1導電型の電圧は、プラス又はマイナスの電圧を意味するが、本発明の経皮投薬装置における電極にプラスとマイナスのいずれの電圧を印加するかは、薬剤液中における薬剤イオンの導電型により定められ、薬剤イオンがマイナスのイオンである場合には、電極にはプラスの電圧が印加され、薬剤イオンがプラスのイオンである場合には、電極にはマイナスの電圧が印加される。なお、薬剤がタンパク質やペプチド類などの両性電解質である場合には薬剤液のpH値によって薬剤イオンの導電型が変わるため、その場合には薬剤液のpH値に応じて電極に印加される電圧の極性が定められる。

【0031】

本発明では、必ずしも薬剤の経皮投与が行われる全時間に渡って、電極への電圧の印加を行うことは必要ではない。

20

【0032】

即ち本発明は、電極への電圧の印加によりバイポーラ膜において生成された H^+ イオン又は OH^- イオンを皮膚に移行させることにより皮膚にアニオン選択性又はカチオン選択性を与えるものであるが、一旦アニオン選択性又はカチオン選択性が与えられた皮膚は、電極への電圧の印加を停止させても、即ち H^+ イオン又は OH^- イオンの皮膚への移行を停止させても、ある程度の時間に渡って与えられたイオン選択性を保持するため、その間は電極への電圧の印加を行わなくても本発明における薬剤の皮内への移行速度、移行量の増大効果が維持される。

【0033】

従って、本発明における電極への電圧の印加は、間欠的に行うことも可能であり、或いは一旦皮膚に必要なアニオン選択性又はカチオン選択性を与えた以降は、電極に印加する電圧を低下させることも可能である。

30

【0034】

また本発明の経皮投薬装置では、電極に印加する電圧のプロファイルを制御することで、皮膚のpH値の変化量を薬剤液のpH値の変化量よりも大きくすることが可能である。

【0035】

従って、薬効などとの関係で薬剤液のpH値をある一定の値（或いは一定の値以上又は以下）に保ちたい場合には、電極に印加する電圧のプロファイルを制御することで、皮膚に必要なイオン選択性を付与するに足りる十分なpH値の変化を与える一方で、薬剤液のpH値をあまり変化させないようにすることも可能である。

40

【0036】

なお、本明細書において「薬剤」の語は、調製の有無を問わず、何らかの薬理作用を有し、病気の治療、回復、予防、健康の維持、増進、或いは美容の維持、増進、痩身などの目的で生体に投与される物質の意味で用いている。また本明細書における「薬剤」の語には、抗原抗体反応や免疫賦活作用を発現させるワクチン、アレルゲン、アジュバントも含まれ、従って「薬理作用」の語には抗原抗体反応や免疫賦活作用も包含される。

【0037】

本明細書における「薬剤イオン」の語は、薬剤がイオン解離することにより生じる薬理作用を担うイオンを意味しており、薬剤の薬剤イオンへの解離は、薬剤を水、酸、アルカ

50

りなどの溶媒に溶解させることにより生じるものであっても良く、更に電圧の印加やイオン化剤の添加等を行うことにより生じるものであっても良い。

【0038】

また本明細書における「薬剤液」は、薬剤を溶解させた液体状の溶液だけでなく、溶媒中において薬剤の少なくとも一部が薬剤イオンに解離する限り、薬剤を溶媒に懸濁又は乳濁させたもの、軟膏状又はペースト状に調整されたものなど各種の状態のものを含む。また薬剤液は、液体、懸濁液、乳濁液、軟膏、ペーストの状態で使用しても良く、これらをガーゼ、濾紙、ゲルなどの担体に含浸させて使用しても良い。

【0039】

本明細書における「第1導電型」は、プラス又はマイナスの電気極性を意味し、「第2導電型」は第1導電型と反対の電気極性（マイナス又はプラス）を意味する。 10

【0040】

本発明における第1イオン交換膜は、第2イオン交換膜の前面側に配置することが好ましく、これにより第1イオン交換膜と第2イオン交換膜の界面における水の電気分解を効率よく発生させることが可能になる。

【0041】

本発明における第1イオン交換膜及び第2イオン交換膜の輸率は、0.95以上、特に好ましくは0.98以上とすることが好ましく、これにより第1イオン交換膜と第2イオン交換膜の界面における水の電気分解を効率よく発生させることが可能になる。

【0042】

なお第1、第2イオン交換膜の輸率は、第1、第2イオン交換膜中のイオン交換樹脂の種類、量、イオン交換樹脂に導入するイオン交換基の種類、導入量などによって制御することが可能である。 20

【0043】

また上記における第1イオン交換膜の輸率は、電解液と薬剤液の間に第1イオン交換膜のみを配置した状態で電解液側に第1導電型の電圧を印加した際に、第1イオン交換膜を介して運ばれる総電荷のうち電解液中の第1導電型のイオンが薬剤液側に移行することにより運ばれる電荷の割合であり、第2イオン交換膜の輸率は、電解液と薬剤液の間に第2イオン交換膜のみを配置した状態で電解液側に第1導電型の電圧を印加した際に、第2イオン交換膜を介して運ばれる総電荷のうち薬剤液中の第2導電型のイオンが電解液側に移行することにより運ばれる電荷の割合である。 30

【0044】

本発明の経皮投薬装置は、バイポーラ膜の前面側に薬効成分が第2導電型の薬剤イオンに解離する薬剤を含む薬剤液を保持する薬剤液保持部を更に備えることが可能であり、これにより薬剤投与の利便性を高めることが可能になる。

【0045】

本発明の経皮投薬装置は、薬剤液保持部に少なくとも1種以上のアジュバントを保持することが可能であり、この経皮投薬装置によれば、皮膚面における角質層の剥離や除去を行うことなく、又は従来経皮投与に比してより短時間でアジュバントを投与することが可能になる。本発明において好ましく使用できるアジュバントには、LT、CT、CpG、ETA、PTなどが含まれる。 40

【0046】

本発明の経皮投薬装置は、薬剤液保持部に少なくとも1種以上のワクチンを保持することが可能であり、この経皮投薬装置によれば、皮膚面における角質層の剥離や除去を行うことなく、又は従来経皮投与に比してより短時間でワクチンを投与することが可能になる。本発明において好ましく使用できるワクチンには、インフルエンザ、ガン、肝炎（A型、B型）などのワクチンが含まれる。

【0047】

本発明の経皮投薬装置は、電極に電圧を間欠的に印加するための制御手段を更に備えることが可能であり、薬剤の経皮投与の簡便性を高めることができる。 50

【0048】

本発明の経皮投薬装置は、皮膚のpH値を測定するためのpH測定手段と、このpH測定手段により測定されるpH値に応じて電極に印加する電圧を制御するための制御手段を更に備えることが可能であり、これにより皮膚のpH値を適切な値に保持することが可能となり、薬剤の投与速度又は投与量の増大を達成すると同時に、薬剤投与の安定性、安全性を一層高めることが可能になる。

【0049】

本発明の経皮投薬装置は、第1導電型の電圧が印加される電極の対極としての第2電極を備えることができる。

【0050】

また本発明は、

第1導電型のイオンを選択的に通過させる第1イオン交換膜と第2導電型のイオンを選択的に通過させる第2イオン交換膜とから構成されるバイポーラ膜の一面を、生体皮膚上に配置された薬効成分が第2導電型の薬剤イオンに解離する薬剤液に当接させ、

前記バイポーラ膜の他面を電解液に接触させ、

前記電解液の側から第1導電型の電圧を印加することにより前記薬剤液中の薬剤の生体への移行を促進させることを特徴とする経皮投薬装置の制御方法である。

【0051】

本発明では電解液の側から印加される第1導電型の電圧によりバイポーラ膜から供給されるH⁺イオン又はOH⁻イオンが生体皮膚に移行し、生体皮膚にアニオン選択性又はカチオン選択性が付与されることとなる結果、薬剤の皮内への移行速度又は移行量を増大させることができる。

【0052】

この場合において、電圧の印加は間欠的に行うことができ、或いは皮膚面のpH値に基づいて電解液の側から印加する電圧の制御を行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

以下、図面に基づいて、本発明の実施形態を説明する。

【0054】

図1は、本発明に係る経皮投薬装置の構成を示す概略断面図である。

【0055】

なお、以下では、説明の便宜上、薬効成分がマイナスの薬剤イオンに解離する薬剤（例えば、ビタミン剤であるアスコルビン酸）を投与するための経皮投薬装置を例として説明するが、薬効成分がプラスの薬剤イオンに解離する薬剤（例えば、麻酔薬である塩酸リドカインや麻酔薬である塩酸モルヒネなど）を投与するための経皮投薬装置の場合は、以下の説明における各電極部材に接続される電源端子の極性（プラスとマイナス）及び各イオン交換膜の極性（カチオン交換膜とアニオン交換膜）が逆転することになる。またpHによって薬剤イオンの極性が変わる両性電解質の薬剤を投与するための経皮投薬装置の場合には、pHに応じていずれのタイプの経皮投薬装置を用いるかを選択することになる。

【0056】

図示されるように、本発明の経皮投薬装置X1は、大きな構成要素（部材）として、作用側構造体A1、非作用側構造体B及び電源Cを備えている。

【0057】

作用側構造体A1は、電源Cのプラス極に接続された電極部材11、当該電極部材11と接触を保つ電解液を保持する電解液保持部12、当該電解液保持部12の前面側（皮膚側）に配置されたアニオン交換膜13A及びカチオン交換膜13Cからなるバイポーラ膜13を備え、その全体がカバー又は容器14に収容されている。

【0058】

一方、非作用側構造体Bは、電源Cのマイナス極に接続された電極部材21、当該電極部材21と接触を保つ電解液を保持する電解液保持部22を備え、その全体がカバー又は

10

20

30

40

50

容器 24 に収容されている。

【0059】

この経皮投薬装置 X1 において、電極部材 11、21 には、任意の導電性材料が特に制限無く使用できるが、電極部材 11、21 における水の電気分解によりガスが発生して通電性が低下することを防止するために、銀/塩化銀などの活性電極を使用することが好ましい。

【0060】

電解液保持部 12、22 には、バイポーラ膜 13 又は皮膚への通電性を確保するための任意の電解質を溶解した電解液を使用することが可能であるが、水よりも酸化還元電位の低い電解質を溶解した電解液を使用することで電極部材 11、21 における上記ガスの発生を防止することが可能であり、その場合には、電極部材 11、21 に活性電極を使用することは不要となる。

10

【0061】

電解液保持部 12、22 は、電解液を液体状態で保持するものとして構わないが、ガーゼ、綿、濾紙、或いはアクリル系、ポリウレタン系のゲルなどの担体に電解液を含浸させて保持することも可能である。

【0062】

イオン交換膜には、イオン交換樹脂を膜状に形成したものの他、イオン交換樹脂をバインダーポリマー中に分散させ、これを加熱成型などにより製膜することで得られる不均質イオン交換膜や、イオン交換基を導入可能な単量体、架橋性単量体及び重合開始剤などからなる組成物、又は、イオン交換基を導入可能な官能基を有する樹脂を溶媒に溶解させたものを、布や網などの基材、或いはポリオレフィン樹脂、フッ素系樹脂、ポリアミド樹脂などからなる多孔質フィルムの基材に含浸充填させ、重合又は溶媒除去を行った後にイオン交換基の導入処理を行うことにより得られる均質イオン交換膜など各種のものが知られており、アニオン交換膜 13A、カチオン交換膜 13C には、これらのイオン交換膜を特別な制限無く使用することができる。

20

【0063】

アニオン交換膜 13A に導入される陰イオン交換基としては、1~3級アミノ基、4級アンモニウム基、ピリジル基、イミダゾール基、4級ピリジニウム基、4級イミダゾリウム基等を挙げることができ、強塩基性基である4級アンモニウム基や4級ピリジニウム基を使用することにより、輸率の高いアニオン交換膜を得ることができるなど、導入する陰イオン交換基の種類によってアニオン交換膜の輸率を制御することが可能である。

30

【0064】

カチオン交換膜 13C に導入される陽イオン交換基としては、スルホン酸基、カルボン酸基、ホスホン酸基等を挙げることができ、強酸性基であるスルホン酸基を使用することにより、輸率の高いカチオン交換膜を得ることができるなど、導入する陽イオン交換基の種類によってカチオン交換膜の輸率を制御することが可能である。

【0065】

また陰イオン交換基の導入処理としては、アミノ化、アルキル化などの種々の手法が、また陽イオン交換基の導入処理としては、スルホン化、クロロスルホン化、ホスホニウム化、加水分解などの種々の手法が知られているが、このイオン交換基の導入処理の条件を調整することにより、イオン交換膜の輸率を調整することが可能である。

40

【0066】

また、イオン交換膜中のイオン交換樹脂量や膜のポアサイズ、ポア率などによってもイオン交換膜の輸率を調整することが可能である。例えば、多孔質フィルム中にイオン交換樹脂が充填されたタイプのイオン交換膜の場合にあっては、0.005~5.0 μm、より好ましくは0.01~2.0 μm、最も好ましくは0.02~0.2 μmの平均孔径(バブルポイント法(JIS K 3832-1990)に準拠して測定される平均流孔径)の多数の小孔が、20~95%、より好ましくは30~90%、最も好ましくは30~60%の空隙率で形成された5~140 μm、より好ましくは10~120 μm、最も好ま

50

しくは15～55 μm の膜厚を有する多孔質フィルムを使用し、5～95質量%、より好ましくは10～90質量%、特に好ましくは20～60質量%の充填率でイオン交換樹脂を充填させたイオン交換膜を使用することができるが、この多孔質フィルムが有する小孔の平均孔径、空隙率、イオン交換樹脂の充填率によってもイオン交換膜の輸率を調整することが可能である。

【0067】

具体的には、アニオン交換膜13Aとしては、(株)トクヤマ製ネオセプタAM-1、AM-3、AMX、AHA、ACH、ACSなどの陰イオン交換基が導入されたイオン交換膜を使用することができ、カチオン交換膜13Cとしては、(株)トクヤマ製ネオセプタCM-1、CM-2、CMX、CMS、CMBなどの陽イオン交換基が導入されたイオン交換膜を使用することができる。

10

【0068】

アニオン交換膜13Aとカチオン交換膜13Cの界面における電気分解がなるべく低い印加電圧で生じるようにするために、アニオン交換膜13A及びカチオン交換膜13Cには輸率のなるべく高いものを使用することが好ましい。アニオン交換膜13A及びカチオン交換膜13Cの好ましい輸率の範囲は0.95以上であり、特に好ましい範囲は0.98以上である。

【0069】

容器乃至カバー14、24は、電解液保持部12、22からの水分の蒸発や漏れ出し、或いは外部からの異物の混入を防ぐことができ、取扱中において破損を生じない程度の強度を有するプラスチック、金属フィルムなどの任意の素材から形成することができる。容器乃至カバー14、24の底部14b、24bには皮膚や薬剤液層との密着性を高めるための粘着剤層を設けることが可能である。

20

【0070】

また経皮投薬装置X1の保管中における電解液保持部12、22からの水分の蒸発や漏れ出し、或いは外部からの異物の混入を防ぐためのライナーをバイポーラ膜13の前面側及び/又は電解液保持部22の前面側に貼付することができる。

【0071】

電源Cとしては、電池、定電圧装置、定電流装置、定電圧・定電流装置、可変電圧電源などを使用することができる。

30

【0072】

図2は、上記経皮投薬装置X1の使用態様を示す説明図である。

【0073】

経皮投薬装置X1は、図示の態様でバイポーラ膜13の前面側(カチオン交換膜13Cの前面側)を皮膚S上に配置された薬剤液層15に当接させ、電解液保持部22を皮膚Sの別の部位に当接させた状態で、電極部材11及び12にそれぞれプラス及びマイナスの電圧を印加するようにして使用される。また図中の16は、投薬中の皮膚S上のpH値をモニターするためのpHセンサーである。当然のことながら、このpHセンサー16は、投薬中のpH値をモニターする必要がない場合には使用しなくて良い。

【0074】

ここで薬剤液層15には、薬効成分がマイナスの薬剤イオンに解離する薬剤が含まれている。薬剤液層15は、液体などの状態の薬剤液を皮膚S上に塗布することで形成することが可能であり、或いは薬剤液をガーゼ、綿、濾紙、或いはアクリル系、ポリウレタン系のゲルなどの担体に含浸させたものを皮膚S上に配置したものであっても良い。

40

【0075】

図3、4は投薬中に電極部材11に印加される電圧プロファイル(実線)とpHセンサー16により検知されるpH値の推移(破線)を示している。

【0076】

図3のプロファイルでは、第1のフェーズにおいて、所定時間 t_1 に渡って継続的にプラス電圧 V_1 が印加される。

50

【0077】

このとき、バイポーラ膜13内での水の電気分解により生じる H^+ イオンがバイポーラ膜13の前面側に供給され、これがプラス電圧 V_1 の作用により皮膚S内に移行するために皮膚SのpH値が低下し、皮膚Sにアニオン選択性を与えることができる。従って、薬剤液層15中における薬剤分子だけでなく、マイナスのイオンである薬剤イオンも皮膚S内に移行することが可能となる。

【0078】

第1のフェーズでは、プラス電圧 V_1 により薬剤イオンが電極部材11側に引き寄せられる作用と、 H^+ イオンの皮膚S側への移動により生じる泳動流によって薬剤イオンが皮膚S側に流される作用（電気浸透作用）とが競合するが、いずれにしてもある程度の量の薬剤イオンの皮内への移行は生じるものと考えられる。また上記泳動流による電気浸透作用により、薬剤分子が皮内に移行する量にも増大を生じる。従って、経皮投薬装置X1を使用しない場合との比較では、この薬剤イオンの皮内への移行分及び電気浸透作用による薬剤分子の皮内への移行分が純増となり、薬剤の投与速度又は投与量が確実に増大することになる。

【0079】

第1のフェーズの後、所定時間 t_2 の電圧印加の停止（第2のフェーズ）と所定時間 t_3 のプラス電圧 V_1 と同一又は異なるプラス電圧 V_2 の印加（第3のフェーズ）が繰り返される。

【0080】

第2のフェーズにおいては、皮膚Sはある緩和時間をもって本来のpH値に復帰しようとするために徐々にpH値を上昇させるが、皮膚Sのアニオン選択性が失われる前に、第3のフェーズにおいて電圧 V_2 を印加すれば、第2、第3のフェーズを通じて皮膚Sのアニオン選択性を保つことができる。

【0081】

第2のフェーズでは、拡散による薬剤分子の皮内への移行に加えて、拡散による薬剤イオンの皮内への移行が生じるために経皮投薬装置X1を使用しない場合よりも薬剤の投与速度又は投与量が増大することになり、第3のフェーズでは、第1のフェーズにおいて上記したと同様のメカニズムにより薬剤の投与速度又は投与量が増大することになる。

【0082】

図4のプロファイルでは、第4のフェーズにおいて、所定時間 t_4 に渡って継続的に所定のプラス電圧 V_3 が印加された以降は、第2のフェーズにおいて、 V_3 よりも小さい所定のプラス電圧 V_4 が継続的に印加される。

【0083】

図4における第4のフェーズでは、図3における第1のフェーズと同様の態様で皮膚SのpH値が低下してアニオン選択性が与えられ、第5のフェーズでは、皮膚Sの緩和によるpH値の上昇とプラス電圧 V_4 による緩やかなpH値の低下とが拮抗する結果、皮膚のpH値は一定に保たれる。

【0084】

第4のフェーズでは、図3における第1のフェーズと同様のメカニズムにより薬剤の投与速度又は投与量が増大し、第5のフェーズでは、プラス電圧 V_4 により薬剤イオンが電極部材11側に引き寄せられる作用及び H^+ イオンの泳動流によって薬剤イオン及び薬剤分子が皮膚S側に流される作用（電気浸透作用）はともに第4のフェーズより小さくはなるが、第4のフェーズと同様のメカニズムにより薬剤の投与速度又は投与量が増大する。

【0085】

なお、上記いずれのプロファイルにおいても、皮膚Sの部位や薬剤の種類、薬剤液のpH値、量（薬剤液層16の厚み）などに応じて時間 $t_1 \sim t_3$ 、電圧 $V_1 \sim V_4$ は適宜調整することができる。

【0086】

図5は、本発明の他の実施形態に係る経皮投薬装置X2を示す説明図である。

10

20

30

40

50

【0087】

この経皮投薬装置 X 2 は、バイポーラ膜 1 3 の前面側に薬剤液保持部 1 5 a を備える点、薬剤液保持部 1 5 a の前面側に pH センサ 1 6 を備える点及び不図示の配線により pH センサ 1 6 に接続され、その検知値に基づいて電源 C の出力を制御するための制御回路 F を備える点において経皮投薬装置 X 1 と相違するが、その他の点においては経皮投薬装置 X 1 と同一の構成を有している。

【0088】

ここで経皮投薬装置 X 2 の薬剤液保持部 1 5 a は、薬効成分がマイナスの薬剤イオンに解離する薬剤を含む薬剤液を保持するものであり、薬剤液保持部 1 5 a は、薬剤液を液体などの状態のまま保持するものとしても良く、或いは薬剤液をガーゼ、綿、濾紙、或いは

10

【0089】

pH センサ 1 6 には市販のガラス電極 pH センサや I S F E T などを用いた半導体 pH センサなど、皮膚の表面又は皮膚内の pH 値の測定に適する任意のタイプのものを使用することができる。

【0090】

経皮投薬装置 X 2 では、生体皮膚に薬剤液保持部 1 5 a 及び電解液保持部 2 2 を当接させた状態で制御回路 F からの信号に基づいて電源 C から電極部材 1 1、2 1 にプラス及びマイナスの電圧が印加されることで薬剤液保持部 1 5 a から皮内への薬剤投与が促進される。

20

【0091】

制御回路 F は、pH センサ 1 6 により測定される pH 値が所定の値以上の場合に電源 C からの電圧を出力させ、所定の値以下となった場合に電源 C からの電圧を停止し、或いは出力電圧を低下させることで、図 3 又は図 4 に示す態様で電源 C の出力制御を行うものとする。

【0092】

また制御回路 F は、予め定められたプログラムに従って、投薬の開始からの経過時間のみに基づいて図 3 又は図 4 に示す態様で電源 C の出力制御を行うことも可能であり、この場合には、経皮投薬装置 X 2 は pH センサ 1 6 を備えることを要しない。

【0093】

以上、いくつかの実施形態に基づいて本発明を説明したが、本発明は、これらの実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲の記載内において種々の改変が可能である。

30

【0094】

例えば上記実施形態では、非作用側構造体 B が電解液保持部 2 2 やケース 2 4 を備える場合について説明したが、非作用側構造体 B は電極部材 1 1 と反対電圧（又はアース）を生体皮膚に作用させることができる部材を備えてさえいれば、電解液保持部 2 2 やケース 2 5 を備えないなど、他の任意の構成とすることが可能である。

【0095】

或いは経皮投薬装置そのものには非作用側構造体 B を設けずに、例えば、生体皮膚又は生体皮膚上に配置された薬剤液層上に作用側構造体を当接させる一方、アースとなる部材にその生体の一部を当接させた状態で作用側構造体に電圧を印加して薬剤の生体内への移行を促進させることも可能である。

40

【0096】

或いは非作用側構造体 B を、電極部材と、電極部材の前面側に配置された電解液保持部と、この電解液保持部の前面側に配置された第 1 導電型のイオンを選択的に通過させるイオン交換膜と、このイオン交換膜の前面側に配置された電解液保持部と、この電解液保持部の前面側に配置された第 2 導電型のイオンを選択的に通過させるイオン交換膜とから構成することも可能であり、これにより、通電時の皮膚面における pH 値の安定を得ることも可能である。

50

【 0 0 9 7 】

そして上記のいずれの場合でも実施形態として示した経皮投薬装置と同様に、本発明の基本的効果である、皮膚に適切なイオン選択性を付与することで薬剤の生体への移行速度又は移行量を増大させる効果を達成することが可能であり、いずれも本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 9 8 】

また上記実施形態において示した電圧プロファイルは例示的なものであり、皮膚のイオン選択性を適切に制御できる他の態様の電圧プロファイルを用いて薬剤の経皮投与を行うことも可能であり、本発明は実施形態中の電圧プロファイルによる限定を受けない。

【 0 0 9 9 】

また上記実施形態では、作用側構造体、非作用側構造体、電源、制御回路などがそれぞれ別体として構成されている場合について説明したが、これらの全部又は一部を単一のケーシング中に組み込み、或いは、これらを組み込んだ装置全体をシート状又はパッチ状に形成して、その取扱性を向上させることも可能であり、そのような経皮投薬装置も本発明の範囲に含まれる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 0 0 】

【 図 1 】 本発明の一実施形態に係る経皮投薬装置の構成を示す説明図。

【 図 2 】 本発明の一実施形態に係る経皮投薬装置の使用態様を示す説明図。

【 図 3 】 本発明の経皮投薬装置の電極に印加される例示的な電圧プロファイルを示す説明図。

10

20

【 図 4 】 本発明の経皮投薬装置の電極に印加される例示的な電圧プロファイルを示す説明図。

【 図 5 】 本発明の他の実施形態に係る経皮投薬装置の構成を示す説明図である。

【 符号の説明 】

【 0 1 0 1 】

X 1、X 2 経皮投薬装置

A 1、A 2 作用側構造体

1 1 電極部材

1 2 電解液保持部

1 3 バイポーラ膜

1 3 A アニオン交換膜

1 3 C カチオン交換膜

1 4 容器

1 5 薬剤液層

1 5 a 薬剤液保持部

1 6 pH センサ

B 非作用側構造体

2 1 電極部材

2 2 電解液保持部

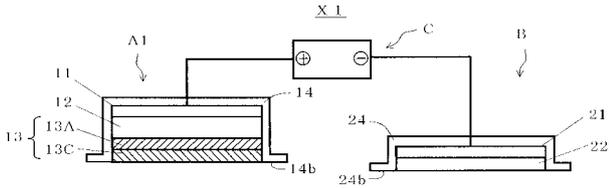
2 4 容器

C 電源

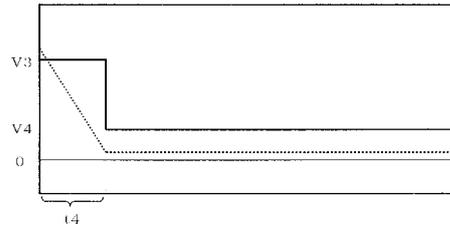
30

40

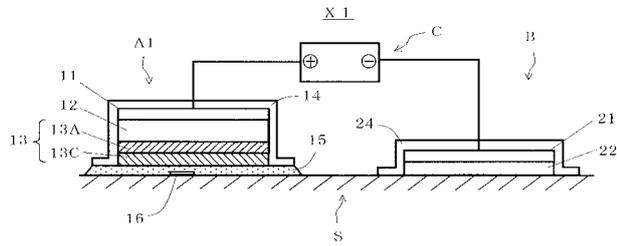
【図 1】



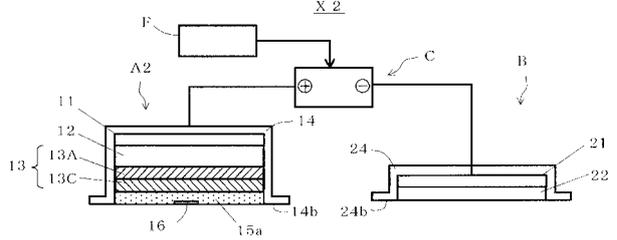
【図 4】



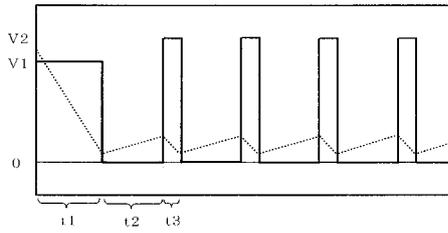
【図 2】



【図 5】



【図 3】



フロントページの続き

(72)発明者 金村 聖志

東京都八王子市上柚木3 - 1 0 - 3 - 5 0 6

(72)発明者 谷岡 明彦

東京都大田区石川町2 - 3 - 1 6 - 4 1 7

Fターム(参考) 4C053 HH02 HH04