

(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 2007/037475 A1

- (51) 国際特許分類:
A61N 1/30 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/319684
- (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2005-288618 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・テクノロジーズ株式会社 (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): 谷岡 明彦 (TANIOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒1450061 東京都大田区石川町2-3-16-417 Tokyo (JP). 中山 鳩夫

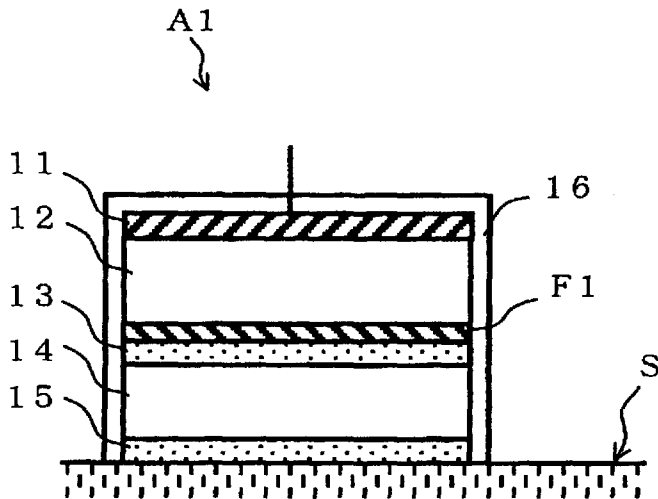
(NAKAYAMA, Mizuo) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジーズ株式会社内 Tokyo (JP). 松村 健彦 (MATSUMURA, Takehiko) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジーズ株式会社内 Tokyo (JP). 秋山 英郎 (AKIYAMA, Hidero) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南1丁目6番10号 トランスキュー・テクノロジーズ株式会社内 Tokyo (JP). 松村 昭彦 (MATSUMURA, Akihiko) [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・テクノロジーズ株式会社内 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: ELECTRODE STRUCTURE FOR IONTOPHORESIS COMPRISING SHAPE MEMORY SEPARATOR, AND IONTOPHORESIS APPARATUS COMPRISING THE SAME

(54) 発明の名称: 形状記憶セパレータを有するイオントフォーシス用電極構造体およびそれを用いたイオントフォーシス装置



(57) Abstract: This invention provides an electrode structure for iontophoresis, comprising a separator that, until use, can prevent material transfer between an electrolysis solution and a liquid medicament and, in use, enables a given material to be moved. More specifically, the electrode structure for iontophoresis comprises at least an electrode connected to a power supply device having the same polarity as an ionic medicament in the electrode structure, an electrolysis solution holding part, for impregnation-holding an electrolysis solution, disposed adjacent to the electrode, an ion exchange membrane, for selecting an ion having a polarity opposite to the polarity of an ionic medicament, disposed adjacent to the electrolysis solution holding part, a liquid medicament holding part for impregnation-holding an ionic medicament, disposed adjacent to the ion exchange membrane, and an ion exchange membrane, for selecting an ion having the same polarity as the ionic medicament, disposed

adjacent to the liquid medicament holding part. A shape memory separator for performing switching between material permeation and blocking of the material through the deformation of a shape memory resin is disposed adjacent to at least one side of the ion exchange membrane for selecting an ion having a polarity opposite to the ionic medicament.

(57) 要約: 本発明は、使用時までには、電解液と薬液との間の物質移動を防止し、使用時には一定の物質の移動を可能とするセパレータを設けたイオントフォーシス用電極構造体に関する。より詳しくは、本発明は、電極構造体中のイオン性薬物と同種の極性の電源装置に接続される電極と、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、電解液保持部に隣接して配置されたイオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜と、イオン交換膜に隣接して配置されたイオン性薬物を含浸保持する薬液保持部と、薬液保持部に隣接して配置された、イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜、とから少なくともなり、イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えることのできる、形状記憶セパレータが配置されてなるイオントフォーシス用電極構造体に関する。

WO 2007/037475 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。

明 細 書

形状記憶セパレータを有するイオントフォレーシス用電極構造体およびそれをを用いた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2005-288618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物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、イオントフォレーシスに用いる電極構造体およびそれをを用いた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物に対してこのイオン性薬物を駆動させる起電力を皮膚に与えて、薬物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号等を参照されたい)。

[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等を参照されたい)。この中には、イオントフォレーシス用電極構造体として、電極、電解液保持部、イオン性薬物と反対の極性のイオンを

選択するイオン交換膜、イオン性薬物を含浸保持する薬液保持部、およびイオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜を積層した電極構造体を提案するものがある。

[0006] しかしながら、この電極構造体では、製造した後、使用までの間に、上記イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜を介して、電解液中の成分や薬液中の成分(主にイオン性薬物と反対の極性のイオン成分)が移動することがあり、電解液中の成分や薬液中の成分によっては、悪影響(例えば、薬物成分の変質、薬物の安定性の低下、薬物放出可能量の低下や、異種イオンが混入することによる輸率の低下等)が生ずることがある。

[0007] 従って、イオントフォーシス用電極構造体の使用時までは、電解液と薬液との間の物質移動を防止し、使用時には一定の物質の移動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を鑑みてなされたものであり、イオントフォーシス用電極構造体の使用時までは、電解液と薬液との間の物質移動を防止し、使用時には一定の物質の移動を可能とするセパレータを設けたイオントフォーシス用電極構造体およびそれを用いた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性薬物を保持するイオントフォーシス用電極構造体は、電極構造体中の前記イオン性薬物と同種の極性の電源装置に接続される電極と、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物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前記イオン性薬物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、前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜、とから少なくともなり、前記イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えることのできる、形状記憶セパレータが配置されてな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、前記セパレータが、多孔質となりうる形状記憶樹脂の膜または形状記憶樹脂を含む多孔質膜から形成されており、電極構造体製造時及び保存時は孔が閉じて物質移動を遮断するが、温度変化または電圧印加によって、多孔質に変形し、物質の透過を許容するものである。
- [0011] 本発明の他の好ましい態様においては、前記セパレータが、30℃未満では物質透過を遮断するが、30℃以上の加温により形状記憶樹脂の変形により多孔性となり物質透過を許容する。
- [0012] 本発明の別の好ましい態様においては、前記セパレータが、40℃以上の加温により形状記憶樹脂の変形により多孔性となり物質透過を許容し、その後40℃未満に冷却しても変形が戻らず物質透過を許容する。
- [0013] そして、本発明によるイオンフォレーシス装置は、電源装置と、該電源装置に接続され、かつ上記イオン性薬物を保持する電極構造体を1以上含む2以上の電極構造体を含んでなる薬物投与手段と、前記電極構造体へ流れる電流を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、イオン性薬物を放出して生体へ経皮的に投与するようにしたことを特徴とするものである。
- [0014] 別の本発明によるイオン性薬物を保持するイオンフォレーシス用電極構造体は、電極構造体中の前記イオン性薬物と同種の極性の電源装置に接続される電極と、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物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前記イオン性薬物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、前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜、とから少なくともなり、前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えることのできる、形状記憶セパレータが配置されてなることを特徴とするものである。
- [0015] このように本発明によるイオンフォレーシス用電極構造体においては、イオン交換膜の少なくとも片面に隣接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮

断を切り替えることのできる、形状記憶セパレータを配置したので、イオントフォレーシス用電極構造体の使用時までには、電解液と薬液との間の物質移動を防止し、使用時には一定の物質の移動が可能となる。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]本発明によるイオントフォレーシス用電極構造体の概要を示す図である。
[図2]本発明によるイオントフォレーシス用電極構造体を備えたイオントフォレーシス装置の概要を示す図である。

発明の具体的説明

- [0017] 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に示す態様は、皮膚S上に配置された、本発明の好適態様によるイオントフォレーシス用電極構造体A1の使用状態の模式図である。この電極構造体A1は、イオントフォレーシス装置においてイオン性薬物を経皮的に投与するための作用側電極構造体として用いられる。イオントフォレーシス用電極構造体A1は、イオン性薬物の電荷と同種の極性の電源装置に電線を介して接続される電極11と、電極11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12と、電解液保持部12に隣接して配置された形状記憶セパレータF1と、セパレータF1に隣接して配置されたイオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜13と、イオン交換膜13に隣接して配置された、イオン性薬物を含浸保持する薬液保持部14と、薬液保持部14に隣接して配置された、イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜15とを備え、その全体はカバー16によって収容されている。

- [0018] 図2は、本発明の好適態様によるイオントフォレーシス用電極構造体(作用側電極構造体)A1と、電源装置Cと、イオントフォレーシス用電極構造体A1の対電極としての非作用側電極構造体B1とを備えたイオントフォレーシス装置X1が、皮膚S上に配置された状態を示す模式図である。

- [0019] イオントフォレーシス用電極構造体A1は、電線を介し、電源装置Cにおけるイオン性薬物と同種の極性側に接続されている。また、非作用側電極構造体B1は、電線を介して電源装置Cにおけるイオン性薬物と反対の極性側に接続された電極21と、電極21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22と、電解液保持

部22に隣接して配置されたイオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜23と、イオン交換膜23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24と、電解液保持部24に隣接して配置されたイオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜25とを備え、その全体はカバー26に收容されている。なお、上記非作用側電極構造体B1は、一つの好ましい態様として例示されるものであり、上記態様に限定されない。また、図2では、イオントフォレーシス用電極構造体A1が電源装置Cの+側、非作用側電極構造体B1が電源装置Cの-側に接続されているが、イオン性薬物の極性に応じ、これが逆となることも当然あり得る。

[0020] イオントフォレーシス装置X1にあっては、電源装置Cによってイオン性薬物を保持する電極構造体A1に通電した場合、イオン性薬物は、電場(電界)により電極の反対側へ電気泳動により移動し、イオン交換膜15を介して経皮的に生体へ投与される。この際、電極側に配置されたイオン交換膜13は、イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するため、イオン性薬物の電極側への移動を防ぎ、一方、皮膚上に配置されたイオン交換膜15は、イオン性薬物と同極性のイオンを選択するため、イオン性薬物を効率的に放出し、皮膚Sに高い輸送効率にてイオン性薬物を投与することが可能となる。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、イオン性薬物の安全な投与を可能とする。また、イオントフォレーシス装置における好ましい通電条件としては、例えば、以下の条件が採用される。定電流条件、具体的には $0.1 \sim 0.5 \text{ mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.1 \sim 0.3 \text{ mA/cm}^2$ 。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。

[0021] 本発明においては、作用側電極構造体、非作用側電極構造体のいずれについても複数の電極構造体を含んで構成することができる。その場合、複数種類のイオン性薬物を1つの作用側電極構造体に保持させてもよい。さらに、極性の異なる複数のイオン性薬物を投与する場合には、アノード側に作用側電極構造体と非作用側電極構造体を設け、カソード側にも作用側電極構造体と非作用側電極構造体を設けることもできる。

[0022] また、複数の電極構造体を薬物投与手段として構成し、一つのパッケージに集合さ

せて取り扱いの便宜等を図ってもよい。この場合のパッケージに用いられる材料は、イオン性薬物の投与に影響を与えない限り特に限定されず、例えば、医療機器用ポリオレフィン等が挙げられる。さらに、薬物を所定時間に所定量確実に投与するために電流制御手段を設けてもよく、この薬物投与手段、電流制御手段および電源装置を、例えば、電源装置をボタン電池とし、電流制御手段を集積回路として構成して小型化することにより、薬物投与手段と、電流制御手段と、電源装置とを一体に構成するようにしてもよい。

[0023] 電極構造体に使用されるセパレータは、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えることのできる、形状記憶セパレータであり、イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣接して設けられる。図1ではイオン交換膜13の電解液保持部12側に隣接して、セパレータF1が設けられているが、薬液保持部14側あるいは両側に設けてもよい。

[0024] 別の本発明の態様にあつては、形状記憶セパレータをイオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣接して設けることもできる。このようにすることで、薬物の投与自体をセパレータによって制御でき、必要などきのみ薬物通過を許容し、効率的な薬物投与をより確実に実現できる。

[0025] ここで、形状記憶樹脂(形状記憶ポリマーないし形状記憶重合体)は、典型的には例えば、所定の温度域(ガラス転移温度以上)で変形加工し、低温において固定化した後、所定の温度域(ガラス転移温度以上)に再加熱すると元の形状に回復する樹脂をいい、現実には形状記憶特性はほとんどの高分子材料が多少なりとも固有に有する性質である。

[0026] このセパレータは、好ましくは多孔質となりうる形状記憶樹脂の膜または形状記憶樹脂を含む多孔質膜から形成されており、電極構造体製造時及び保存時は孔が閉じて物質移動を遮断するが、一定の刺激によって、多孔質に変形し、物質の透過を許容するものである。この透過が許容される物質としては、少なくとも、イオン交換膜を通過することが予定されたイオンが含まればよく、その他の物質を通過させてもよい。このようなセパレータを設けることで、イオントフォーシス用電極構造体の使用時までは、電解液と薬液との間の物質移動を防止し、使用時には物質の移動を可能

とすることができるので、製造後使用までの間に、イオン交換膜を介して電解液中の成分や薬液中の成分(主にイオン性薬物と反対の極性のイオン成分)が移動することによる悪影響を防ぐことができる。

[0027] 上述の形状記憶樹脂を変形させる一定の刺激としては、熱(温度)や、電気刺激が挙げられる。例えば、30℃未満では物質透過を遮断するが、30℃以上の加温により形状記憶樹脂の変形により多孔性となり物質透過を許容する樹脂を用いると、電極構造体を冷所に保管している間は物質透過を遮断するが、電極構造体を生体に装着した場合には、体温による加温で物質透過させるセパレータとすることができる。また、例えば、電圧が加えられない状態では物質透過を遮断するが、電圧印加により形状記憶樹脂の変形により多孔性となり物質透過の許容する樹脂を用いると、電極構造体を保管している間は物質透過を遮断するが、イオントフォーシスにより薬物投与を開始すべく電圧を印加した場合には、物質透過させるセパレータとすることができる。

[0028] 形状記憶樹脂の一定の刺激による変形は、可逆的でも不可逆的であってもよい。不可逆的な変形をする形状記憶樹脂を用いた場合は、薬物などの電極構造体の構成物質がその一定の刺激に耐えられる限り、生体装着時に適用できない強度な刺激を一度与えることにより、セパレータの物質透過を許容できるようになる。例えば、使用直前に一度40℃に加温してセパレータの物質透過を許容させたり、使用直前に一度100Vの電圧を印加してセパレータの物質透過を許容させたりした後、生体に装着してイオントフォーシスにより薬物投与を開始することができる。可逆的な変形をする形状記憶樹脂を用いた場合は、断続的な薬物投与を行う場合に、投与時のみセパレータの物質透過を許容するようにすることができる。

[0029] 本発明におけるセパレータに用いることのできる形状記憶樹脂としては、所定の条件で形状が復元する形状記憶樹脂であれば特に限定されないが、例えば、ポリエステル、ポリウレタン、スチレン・ブタジエン、ポリノルボルネン、トランスポリイソプレン、ポリN-イソプロピルアクリルアミド、エチレングリコール-プロピレングリコール共重合体が挙げられる。

[0030] セパレータの形状としては、例えば厚み1 μm ~ 1mm、孔径が0.01 μm ~ 100 μ

mのものが挙げられる。形状記憶セパレータの形成にあたっては、例えば粒状の形状記憶樹脂を圧縮等して多孔質材料を得た後、あるいは形状記憶樹脂を発泡させて多孔質材料を得た後、所定の温度域で圧縮して連続気泡を消失させると、所定温度以下では、連続気泡がないため物質透過を遮断するが、所定温度以上に加熱すると連続気泡を有する多孔質材料に戻り、物質透過を許容するようになる。

[0031] このような形状記憶セパレータの具体例としては、AIChE Journal Vol.49, No.4 896～909頁に記載のような多孔フィルム、すなわち、膜厚100 μ m、孔径0.28 μ m、多孔率69%を有するポリエチレン製多孔フィルムに、温度応答性高分子であるグラフトポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)をプラズマ・グラフト孔充填重合法によって付着させることによって、透過性を温度制御するものが挙げられる。

[0032] 電極構造体を使用される電極としては、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。

[0033] 電極構造体を使用される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物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で使用可能である。電解液としては、適用する薬物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、1M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。

[0034] 一般には、電解液は、薬物と相互作用を生じないものが好ましい。しかしながら、本発明では、電解液が、例えば薬物成分の変質、薬物の安定性の低下、薬物放出可能量の低下や、異種イオンが薬液に混入することによる輸率の低下等の薬物との相互作用を生じるものであっても好適に用いることができる点で優れている。

[0035] 薬液保持部は、イオン性薬物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、イオン性薬物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物を皮膚側へ移行させる能力(イオン伝達性、イオン導電性)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等を挙げることができる(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、含浸後の重量をWとして場合の $100 \times (W - D) / D$ [%])は、好ましくは30~40%である。

[0036] 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イオン交換膜、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イオン交換膜が挙げられる。

[0037] 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、好ましくは10~90質量%であり、より好ましくは20~60質量%である。

[0038] 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。

[0039] 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；ポリイ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。

[0040] さらに、上記熱可塑性樹脂からなる多孔質フィルムの平均孔径は、好ましくは0.005～5.0 μ mであり、より好ましくは0.01～2.0 μ mであり、さらに好ましくは0.02～0.2 μ 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。

[0041] また、多孔質フィルムの空隙率は、好ましくは20～95%であり、より好ましくは30～90%であり、さらに好ましくは30～60%である。さらに、多孔質フィルムの厚みは、最

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5~140 μm であり、より好ましくは10~130 μm であり、さらに好ましくは15~55 μm 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+0~20 μm である。

[0042] 上述したように、本発明によるイオンフォレーシス用電極構造体においては、イオン性薬物を保持することを特徴とするものである。

[0043] 薬物の具体例としては、以下のものが挙げられる。

イオン性薬物としては、例えば、局所麻酔剤(塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等)、胃腸疾患治療薬(塩化カルニチン等)、骨格筋弛緩剤(臭化バンクロニウム等)、抗生物質(テトラサイクリン系製剤、カナマイシン系製剤、ゲンタマイシン系製剤)等が挙げられる。

[0044] また、負にイオン化するイオン性薬物としては、ビタミン(リン酸リボフラビン、ニコチン酸、アスコルビン酸、葉酸等)、副腎皮質ホルモン(ヒドロコルチゾン系水溶性製剤、リン酸プレドニゾロンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム等のデキサメサゾン系、プレドニソロン系水溶性製剤等)、抗菌薬(キノロン系製剤)等が挙げられる。

[0045] ワクチンとしては、例えば、BCGワクチン、A型肝炎ワクチン、黒色腫ワクチン、麻疹ワクチン、ポリオワクチン、インフルエンザワクチン等が挙げられる。

[0046] また、アジュバントとしては、例えば、MPL(Monophosphoryl lipid A)、DMPC(dimyristoylphosphatidylcholine)、QS-21、DDA(Dimethyldioctadecyl ammonium chloride)、RC-529等が挙げられる。

[0047] さらに、ワクチンとアジュバントとの好ましい組み合わせとしては、例えば、正にイオン化したワクチンとRC-529、負にイオン化したワクチンとDDA、BCGワクチンとMPL、A型肝炎ワクチンとDMPC、黒色腫ワクチンとQS-21等が挙げられる。

[0048] また、上記ワクチンとアジュバントとの組み合わせの他、好ましい薬物の組み合わせとしては、例えば、降圧剤と降圧利尿剤との組み合わせとして、リシノプリルとヒドロクロロチアジド、メチルドパとヒドロクロロチアジド、塩酸クロニジンとクロルタリドン、および塩酸ベナゼプリルとヒドロクロロチアジド等が挙げられ、糖尿病薬の組み合わせとしてインスリンと塩酸メホルミンが挙げられ、その他の組み合わせとして、塩酸オザグレ

ルとオザグレルナトリウム、塩酸コデインと塩酸プロメタジン等が挙げられる。

- [0049] また、本発明におけるイオントフォーシス用電極構造体に保持されるイオン性薬物は、疾患の種類、患者の状態等により適宜複数種類を組み合わせてもよい。これは、電極構造体ごとに異なるイオン性薬物を保持させることができるが、単一の電極構造体中で複数種類を組み合わせてもよい。
- [0050] イオン性薬物の量は、患者に適用した際に予め設定された有効な血中濃度を有効な時間得られるように、個々のイオン性薬物毎に決定され、薬液保持部等の大きさや厚みおよび薬物放出面の面積、電極装置における電圧、投与時間等に応じ、当業者によって設定される。
- [0051] 上述したような各構成材料の詳細については、特開平3-146511号、特開2004-300292号および本出願人に係る国際公開WO03/037425A1を参照してもよく、本発明はこれらの文献に記載された内容を含めるものとする。

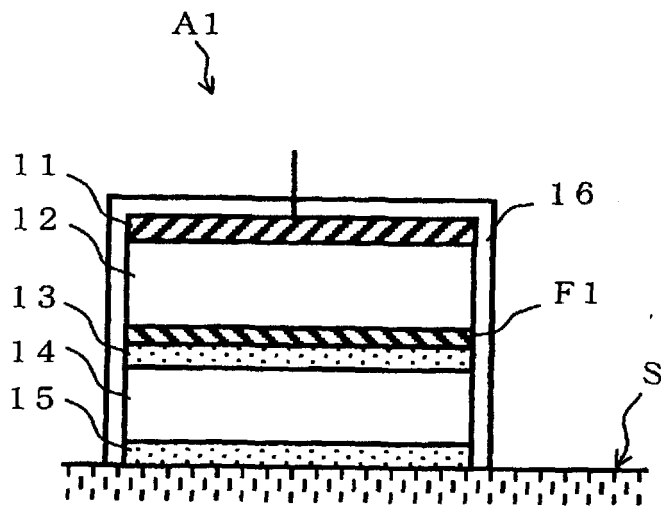
請求の範囲

- [1] イオン性薬物を保持するイオントフォーシス用電極構造体であって、
電極構造体中の前記イオン性薬物と同種の極性の電源装置に接続される電極と、
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物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前記イオン性薬物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、前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択
するイオン交換膜、とから少なくともなり、
前記イオン性薬物と反対の極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面
に隣接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えること
のできる、形状記憶セパレータが配置されてなることを特徴とする、イオントフォーシ
ス用電極構造体。
- [2] 前記セパレータが、多孔質となりうる形状記憶樹脂の膜または形状記憶樹脂を含む
多孔質膜から形成されており、電極構造体製造時及び保存時は孔が閉じて物質移
動を遮断するが、温度変化または電圧印加によって、多孔質に変形し、物質の透過
を許容するものである、請求項1に記載のイオントフォーシス用電極構造体。
- [3] 前記セパレータが、30℃未満では物質透過を遮断するが、30℃以上の加温により
形状記憶樹脂の変形により多孔性となり物質透過を許容する、請求項2に記載のイ
オントフォーシス用電極構造体。
- [4] 前記セパレータが、40℃以上の加温により形状記憶樹脂の変形により多孔性となり
物質透過を許容し、その後40℃未満に冷却しても変形が戻らず物質透過を許容す
る、請求項2に記載のイオントフォーシス用電極構造体。
- [5] 電源装置と、該電源装置に接続され、かつ請求項1に記載の電極構造体を1以上
含む2以上の電極構造体を含んでなる薬物投与手段と、前記電極構造体へ流れる
電流を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、イオン性薬物

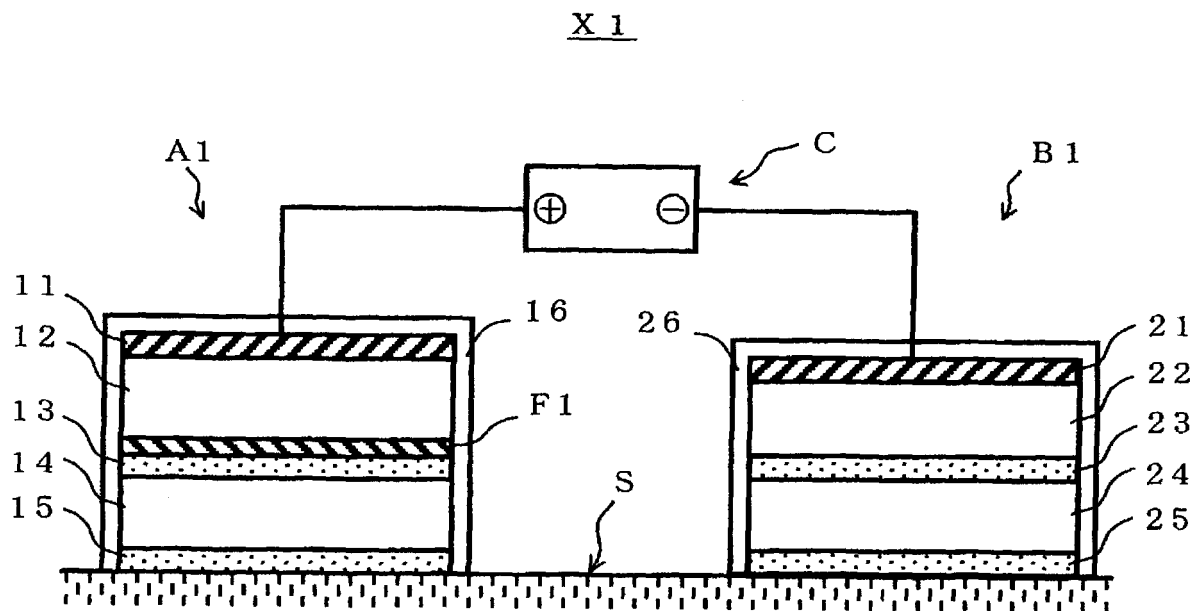
を放出して生体へ経皮的に投与するようにしてなる、イオントフォーシス装置。

- [6] イオン性薬物を保持するイオントフォーシス用電極構造体であって、
電極構造体中の前記イオン性薬物と同種の極性の電源装置に接続される電極と、
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物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前記イオン性薬物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、前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択
するイオン交換膜、とから少なくともなり、
前記イオン性薬物と同極性のイオンを選択するイオン交換膜の少なくとも片面に隣
接して、形状記憶樹脂の変形により物質の透過と物質の遮断を切り替えることのでき
る、形状記憶セパレータが配置されてなることを特徴とする、イオントフォーシス用
電極構造体。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N1/30 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-123246 A (Becton, Dickinson and Co.), 11 May, 1999 (11.05.99), Par. No. [0056] & US 6228206 B1 & EP 0894509 A2 & DE 69828116 T & CA 2244332 A1	1-6
A	JP 11-503043 A (Novartis AG.), 23 March, 1999 (23.03.99), Page 13, lines 16 to 22; Fig. 2 & WO 1996/031251 A1 & CA 2217014 A	1-6
A	WO 1991/016943 A1 (Alza Corp.), 14 November, 1991 (14.11.91), Page 13, line 20 to page 17, line 9; Fig. 2 & JP 05-506158 A & US 4927408 A & US 5496266 A & US 5993435 A & US 5647844 A & US 5857992 A	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 November, 2006 (10.11.06)

Date of mailing of the international search report
21 November, 2006 (21.11.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319684

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-505091 A (Elf Aquitaine), 17 April, 2001 (17.04.01), Page 14, lines 11 to 22 & WO 1998/019735 A1 & US 6064908 A & FR 2755372 A1	1-6
A	WO 2003/037425 A1 (R & R Ventures Incorporation), 08 May, 2003 (08.05.03), Page 33, line 24 to page 34, line 12; Fig. 4 & US 2005/70840 A1 & EP 1440707 A1 & CA 2464155 A & CN 1578687 A	1-6

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		
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		
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
A	JP 11-123246 A (ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー (BECTON, DICKINSON AND COMPANY)) 1999.05.11, 【0056】 & US 6228206 B1 & EP 0894509 A2 & DE 69828116 T & CA 2244332 A1	1-6
A	JP 11-503043 A (ノバルティス・アクチエンゲゼルシャフト) 1999.03.23, 第13頁16行-22行, 第2図 & WO 1996/031251 A1 & CA 2217014 A	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 10.11.2006	国際調査報告の発送日 21.11.2006	
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) 今村 亘 電話番号 03-3581-1101 内線 3346	31 9434

C (続き) . 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
A	WO 1991/016943 A1 (ALZA CORPORATION) 1991. 11. 14, 第 13 ページ 20 行—第 17 ページ 9 行, 第 2 図 & JP 05-506158 A & US 4927408 A & US 5496266 A & US 5993435 A & US 5647844 A & US 5857992 A	1-6
A	JP 2001-505091 A (エルフ・アキテーヌ) 2001. 04. 17, 第 14 ページ 11 行—22 行 & WO 1998/019735 A1 & US 6064908 A & FR 2755372 A1	1-6
A	WO 2003/037425 A1 (アール アンド アール ベンチャーズ株式会 社(R&R VENTURES INCORPORATION)) 2003. 05. 08, 第 33 ページ 24 行 —第 34 ページ 12 行, 第 4 図 & US 2005/70840 A1 & EP 1440707 A1 & CA 2464155 A & CN 1578687 A	1-6