

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

イオン性薬剤と、非イオン性医薬添加剤とを含有することを特徴とする、イオントフォレーシス用組成物。

【請求項 2】

前記非イオン性医薬添加剤が保存剤である、請求項 1 に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 3】

前記非イオン性医薬添加剤が、メチルパラベン、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルおよびD-ソルビトールからなる群から選択される少なくとも一つのものである、請求項 1 に記載のイオントフォレーシス用組成物。

10

【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物を保持することを特徴とする、イオントフォレーシス用電極構造体。

【請求項 5】

イオン性薬剤の薬剤成分と同種の極性の電源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、前記イオン性薬剤と、非イオン性医薬添加剤とを含有する組成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構成されることを特徴とする、イオントフォレーシス用電極構造体。

20

【請求項 6】

前記非イオン性医薬添加剤が保存剤である、請求項 5 に記載のイオントフォレーシス用組成物。

【請求項 7】

前記非イオン性医薬添加剤が、メチルパラベン、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルおよびD-ソルビトールからなる群から選択される少なくとも一つのものである、請求項 5 に記載のイオントフォレーシス用

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

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、薬剤を長期間安定に保持し、かつ高い輸率で経皮的に投与する上で有用なイオントフォレーシス用組成物および電極構造体に関するものである。

40

【背景技術】**【0002】**

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 (特許文献 1 等参照)。

【0003】

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

50

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。

【0004】

上記のようなイオン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、特許文献1～7参照）。

【0005】

上述のようなイオンフォレーシス装置においては、十分な治療効果を確保するためイオン性薬剤を高い輸率にて生体へ投与することが求められる。しかしながら、保存期間中にイオン性薬剤の物理化学的状態を保持するため、イオンフォレーシス装置においてイオン性薬剤とともに医薬品添加剤を使用する場合、通電時に、医薬品添加剤がイオン性薬剤と競合し、輸率の低下を招くことがある。したがって、イオンフォレーシス装置において、薬剤を安定に保持し、かつ薬剤の高い輸率を確保することは、重要な課題である。

10

【特許文献1】特開昭63-35266号

【特許文献2】特開平4-297277号

【特許文献3】特開2000-229128号

【特許文献4】特開2000-229129号

【特許文献5】特開2000-237327号

【特許文献6】特開2000-237328号

【特許文献7】国際公開WO03/037425A1

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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、非通電時にはイオン性薬剤を安定に保持し、かつ通電時には高い輸率にて生体内へ移行させることを可能とするイオンフォレーシス組成物および電極構造体を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記の課題を解決するために、本発明によるイオンフォレーシス用組成物は、イオン性薬剤と、非イオン性医薬添加剤とを含有することを特徴とするものである。

30

【0008】

また、本発明の他の態様によれば、本発明によるイオンフォレーシス用電極構造体は、

イオン性薬剤の薬剤成分と同種の極性の電源に接続された電極と、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と、イオン交換膜に隣接して配置された、イオン性薬剤と、非イオン性医薬添加剤とを含有する組成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構成されることを特徴とする。

【発明の効果】

40

【0009】

このように本発明によるイオンフォレーシス用組成物および電極構造体においては、イオン性薬剤とともに、非イオン性医薬添加剤を含有するようにしたので、イオン性薬剤を安定に保持するとともに、通電時には、イオン性薬剤の高い輸率を確保することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

イオンフォレーシス用組成物

本発明による組成物は、非イオン性医薬添加剤を含有することを一つの特徴とするものである。本発明における医薬添加剤は非イオン性であるため、通電時にはイオン性薬剤の

50

電気泳動による移動を妨げず、イオン性薬剤の高い輸率を確保し、非通電時にはイオン性薬剤の物理化学的狀態を安定化させることができる。

【0011】

本発明における非イオン性医薬添加剤は、好ましくは保存剤とされる。さらに、非イオン性医薬添加剤は、好ましくはメチルパラベン、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチルまたはD-ソルビトールからなる群から選択される少なくとも一つのものである。

【0012】

また、本発明におけるイオン性薬剤との具体例としては、例えば、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）、ビタミン（ビタミンB2、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンE等）、副腎皮質ホルモン（ヒドロコルチゾン系水溶性製剤、デキサメサゾン系水溶性製剤、プレドニソロン系水溶性製剤等）、抗生物質（ペニシリン系水溶性製剤、クロウムフェニコール系水溶性製剤）等が挙げられる。

10

【0013】

したがって、本発明による組成物において、イオン性薬剤と、非イオン性医薬添加剤との好ましい組み合わせは、上述されるイオン性薬剤と非イオン性医薬添加剤とから選択されるものとされる。

20

【0014】

また、本発明による組成物において、上述のイオン性薬剤および非イオン性医薬添加物の他、水、電解液等を適宜添加してもよい。

【0015】

また、本発明による組成物においては、イオン性薬剤および非イオン性医薬添加剤の量およびそれらの比率は、個々の疾患におけるイオン性薬剤の必要量、イオン性薬剤の安定性等に応じ、当業者によって決定される。

【0016】

また、本発明による組成物は、イオン性薬剤と、上記医薬添加剤とを適宜混合することにより製造される。温度、攪拌速度等の混合条件は、イオン性薬剤および非イオン性医薬添加剤の性質等を勘案して適宜決定される。

30

【0017】

電極構造体

本発明によるイオントフォレーシス用電極構造体は、上述のイオントフォレーシス用組成物を保持することを特徴とするものである。

【0018】

以下、本発明による電極構造体を、図面に例示した好ましい具体例に基づいて説明する。

【0019】

図1に示す態様は、作用電極構造体2として、本発明による電極構造体を備えたイオントフォレーシス装置1が皮膚7の表面に配置された状態を示すものである。イオントフォレーシス装置1は、さらに、電源装置2と、作用電極構造体2の対電極としての非作用電極構造体3（グラウンド電極構造体）とを備えている。そして、作用電極構造体2は、電源装置3における薬剤Aの帯電イオンと同種の極性側に、コード5を介して接続された電極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剤Aの帯電イオンと反対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、イオン性薬剤Aと、非イオン性医薬添加剤Bとを含有する組成物を含浸保持する薬液保持部24と、薬液保持部34に隣接して配置されたイオン性薬剤Aの帯電イオンと同種のイオンを選択するイオン交換膜25とから構成されている。一方、非作用電極構造体4はコード6を介して電源装

40

50

置 3 に接続されており、作用電極構造体 2 における電極 2 1 と反対の極性の電極 4 1 と、電極 4 1 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 4 2 と、電解液保持部 4 2 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イオンを選択するイオン交換膜 4 3 とから構成されている。

【 0 0 2 0 】

図 1 に示される通り、通電前にあっては、イオン性薬剤 A は、非イオン性医薬添加剤 B により薬液保持部 2 4 中に安定に保持される。そして、図 2 に示される通り、通電時にはイオン性薬剤 A は、電場（電界）により電極 2 1 の反対側へ泳動して、イオン交換膜 2 5 を介して効率的に放出される。この際、医薬添加剤 B は非イオン性であるため、イオン性薬剤 A は、非イオン性医薬添加剤に電気泳動を妨げられず、効率的に皮膚中に投与される。

10

【 0 0 2 1 】

本発明における電極構造体の電極としては、例えば、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。

【 0 0 2 2 】

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で使用可能である。

【 0 0 2 3 】

また、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。例えば、乳酸、フマル酸等が好ましく、具体的には、1 M の乳酸と 1 M 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。

20

【 0 0 2 4 】

また、電極構造体を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、CLE 0 4 - 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、ALE 0 4 - 2、AIP - 2 1) 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。

30

【 0 0 2 5 】

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 ~ 9 5 質量%とすることができ、好ましくは 1 0 ~ 9 0 質量%であり、より好ましくは 2 0 ~ 6 0 質量%である。

40

【 0 0 2 6 】

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

50

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。

【0027】

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。

10

【0028】

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0.005～5.0 μ mであり、より好ましくは0.01～2.0 μ mメートルであり、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。同様に、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 μ mであり、より好ましくは10～130 μ mであり、さらに好ましくは15～55 μ 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+0～20 μ mである。

20

30

【0029】

また、薬液保持部は、薬剤等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、薬剤等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化された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。

40

【0030】

イオン性薬剤の量は、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、個々のイオン性薬剤毎に決定され、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。そして、非イオン性医薬添加剤の量は、上述の通り、イオン性薬剤の量および安定性等に応じて適宜決定することができる。

【0031】

50

また、上述のような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、以下の条件が採用される。

(1) 定電流条件、具体的には $0.01 \sim 0.7 \text{ mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.1 \sim 0.5 \text{ mA/cm}^2$ 、

(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 50 V 以下、好ましくは 30 V 以下

という条件である。

【0032】

なお、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。

10

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明による電極構造体を備えた、イオントフォレーシス装置の非通電時の概要を示す図。

【図2】本発明による電極構造体を備えた、イオントフォレーシス装置の通電時の概要を示す図。

【符号の説明】

【0034】

A イオン性薬剤

B 非イオン性医薬添加剤

20

1 イオントフォレーシス装置

2 作用電極構造体

3 電源装置

4 非作用電極構造体

21, 41 電極

22, 42 電解液保持部

23, 25, 43 イオン交換膜

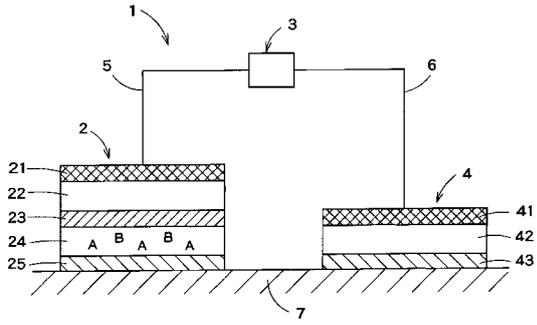
24 薬液保持部

5, 6 コード

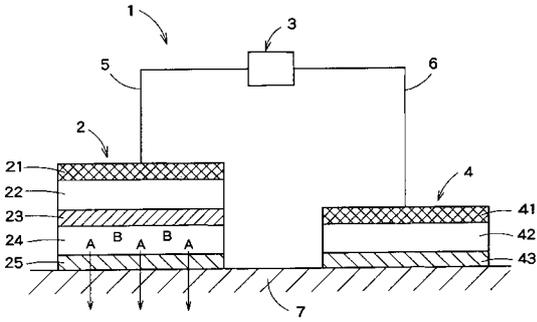
7 皮膚

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

- (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 恵比寿MFビル14号8F トランスキュー・テクノロ
ジーズ株式会社内
- (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 恵比寿MFビル14号8F トランスキュー・テクノロ
ジーズ株式会社内
- (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 恵比寿MFビル14号8F トランスキュー・テクノロ
ジーズ株式会社内
- (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 恵比寿MFビル14号8F トランスキュー・テクノロ
ジーズ株式会社内

Fターム(参考) 4C053 BB07 BB32 HH01