



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821396.3

[43] 公开日 2005年2月9日

[11] 公开号 CN 1578687A

[22] 申请日 2002.5.15 [21] 申请号 02821396.3

[30] 优先权

[32] 2001.10.31 [33] JP [31] 335293/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/004696 2002.5.15

[87] 国际公布 WO2003/037425 日 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.27

[71] 申请人 透皮技术株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 松村昭彦 鸟泽荣 金村圣志

伊藤義博 小林頼子

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

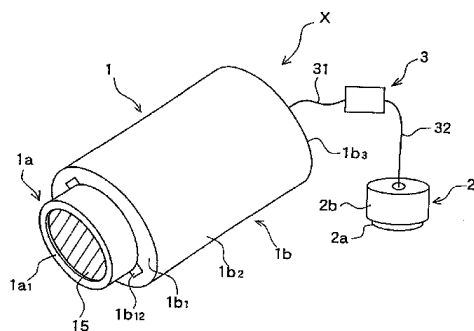
代理人 戈泊程伟

权利要求书2页 说明书24页 附图6页

[54] 发明名称 离子电渗疗法装置

[57] 摘要

一种离子电渗析装置，其通过离子电渗析投送离子性药物，具有与电源连接的离子电渗电极(主动电极)和接地电极(非主动电极)，其中两个电极的结构要素(零件)全部由膜状体构成，同时，并包括具有不同离子选择性的离子交换膜，一种选择与离子药物中离子剂型相同的离子，另一种选择与离子电渗疗法电极中排列的离子药物中离子剂型不同的离子，至少选择与离子药物中离子极性不同的离子交换膜排列在接地电极中。离子电渗疗法装置可以长期稳定地以高输送率给药，并具有优异的生物安全性。



1.一种离子电渗析装置，其特征在于，在由用于通过离子电渗析对离子性药物给药的与电源连接的离子电渗电极（主动电极）和接地电极（非主动电极）组成的离子电渗析装置中，

(A) 上述离子电渗电极由以下部分组成：

(A) -1 与离子性药物的带电离子同相同极性的电源相连接的电极板、

(A) -2 放置在上述电极板前面，浸渍并保持电解液的电解液保持膜、

(A) -3 放置在上述电解液保持膜的前面，对与离子性药物的带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜、

(A) -4 放置在上述离子交换膜的前面，浸渍并保持离子性药物的离子性药物保持膜，以及

(A) -5 放置在上述离子性药物保持膜的前面，对与离子性药物的带电离子相同的离子具有选择性的离子交换膜，而且

(B) 上述接地电极由如下部分组成：

(B) -1 极性与上述离子电渗电极的电极板相反的电极板、

(B) -2 放置在上述电极板的前面，浸渍并保持电解液的电解液保持膜，以及

(B) -3 放置在上述电解液保持膜的前面，对与离子性药物的带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜。

2.如权利要求1所述的离子电渗析装置，其中

(B) 上述接地电极由以下部分组成：

(B) -1 极性与上述离子电渗电极的电极板相反的电极板、

(B) -2 放置在上述电极板的前面，浸渍并保持电解液的电解液保持膜、

(B) -3 放置在上述电解液保持膜的前面，对与离子性药物的带电离子同种离子具有选择性的离子交换膜、

(B) -4 放置在上述离子交换膜的前面浸渍并保持电解液的电解液保持膜、

(B) -5 放置在上述离子交换膜的前面，对与离子性药物的带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜。

3.如权利要求1或2中所述的离子电渗析装置，其中离子电渗电极和接地电极的电解液保持膜，浸渍并保持了乳酸和马来酸钠的混和水溶液。

4.如权利要求1或2中所述的离子电渗析装置，其中离子电渗电极和接地电极的电解液保持膜由浸渍并保持容易氧化或还原物质的材料构成。

5.如权利要求4中所述的离子电渗析装置,其中容易氧化或还原的物质由含有硫酸亚铁和硫酸铁的溶液构成。

5 6.如权利要求1或2中所述的离子电渗析装置,其中离子电渗电极和接地电极分别构成不同的物体,而且至少离子电渗电极由组装形式的结构要素(零件)构成。

7.如权利要求1或2中所述的离子电渗析装置,其中离子电渗电极和接地电极构成为一体化的结构。

10

## 离子电渗疗法装置

### 技术领域

5 本发明涉及一种可用于以离子电渗疗法 (iontophoresis) 经皮渗透 (经皮给药) 各种离子性药物 (具有所需药效的离子性物质) 的装置 (在下面称为离子电渗疗法装置)。

具体而言,本发明涉及一种具有高附加价值的离子电渗疗法装置,按照其结构,能够确保离子电渗疗法的电极(主动电极)和接地电极(非主动电极)处于长期稳定的通电状态(恒定电流和/或恒定电压),且在离子电渗疗法的电极上将带正(+)  
10 负(-)离子的离子性药物的药物(活性)成份高效地输送(驱动)至皮肤(或粘膜)。换句话说,高的输药量获得保证,离子电渗疗法的电极(主动电极)和接地电极(非主动电极)共同促成维持上述稳定的通电状态,并防止对皮肤的不良影响,比如电极反应造成的皮肤炎症。

15

### 背景技术

一种导入(浸透)离子性药物(离子性化学物质)的方法,在皮肤或粘膜(下面称为皮肤)的所需部位,通过皮肤给皮肤以足够的电动势,此电动势足以驱动上述离子性药物,这种方法称为离子电渗疗法(离子导入法或离子浸透疗法)(比如见特开昭 63-35,226 中有关对上述离子电渗疗法的定义)。  
20

如上所述,离子电渗疗法是在预定的大多数下,驱动(输送)一种敷在皮肤上可离子化的或离子性的药物来完成治疗,并将该药物输入皮肤。

比如,带正电荷在离子电渗疗法装置的电气系统的阳极上被驱动(输送)进入皮肤。

25 另一方面,带负电荷的离子,在离子电渗疗法装置电气系统的阴极上被驱动(输送)进入皮肤。

作为适合于在上述离子电渗疗法中使用的离子性药物,有比如如下的药物。

#### (1) 带正电的离子性药物:

30 麻醉剂(盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因等)、肠胃疾病治疗药物(氯化肉毒碱等)、骨骼肌松弛剂(泮库溴铵等)以及抗生素(四环素系制剂、卡那霉素制剂、庆大霉素系制剂等)。

#### (2) 带负电的离子性药物

35 维生素(下面简称为V)制剂(VB<sub>2</sub>、VB<sub>12</sub>、VC、VE、叶酸等)、类皮质激素(水溶性氢化可的松制剂、水溶性地塞米松制剂、水溶性泼尼松龙制剂等)、抗生素(水溶性青霉素制剂、水溶性氯霉素制剂)。

通过离子电渗疗法给予离子性药物的方法及其适合使用的装置,已经研究开发

了多年，并有了各式各样的提案。

作为涉及这种离子电渗疗法的先有技术是利用离子交换膜。下面将要详细地叙述，本发明也是属于利用离子交换膜的一类技术。

为此，为了促进对本发明利用离子交换膜的了解，下面详细说明利用离子交换膜的先有技术代表性的例子。

1. 专利申请公表平 3-504,343 (国际专利公开 WO 90/04433, 国际公开日期: 1990. 5. 3.) (下面称为先有技术 1):

(1) 先有技术 1 公开了一种离子电渗电极，该电极包括 (i) 一个电极板；(ii) 一个储存有待浸渍离子性 (或可离子化) 药物的储存器，以及 (iii) 放置在该储存器外侧 (接触皮肤的一侧) 的离子交换膜，该离子交换膜对具有与上述离子性药物相同极性电荷的离子具有选择性。

(2) 先有技术 1 说明了离子交换膜的功能，在将上述离子性药物输送 (驱动) 到皮肤之际，此离子交换膜制约了与离子性药物极性相反的离子从皮肤向电极板的运动。比如它抑制存在于皮肤上的钠、氯和其他与离子性药物离子种类不同的并有可能形成离子电流通道的离子的运动。

(3) 先有技术 1 说明了由上述离子交换膜能够降低在保留离子性药物的存储器中其他迁移性带电载体，所以能够增加离子性药物的给药效率。

2. 美国专利 4,722,726 (下面称为先有技术 2):

(1) 此先有技术 2 说明了在先有技术 1 的专利说明书中的一项相关技术，并公开了一种采用如下结构的离子电渗疗法的电极：

(i) 此电极被分为含有缓冲液的上室和含有离子性药物的下室，以及

(ii) 上述上室和下室被离子交换膜分隔开。

(2) 此先有技术 2 说明了含有缓冲液的上室能够减轻由于水的水解带来的有害作用，而且离子交换膜能够把离子性药物和上室中的缓冲液分隔开。

但是，在先有技术 2 公开的技术所采用的缓冲液也具有不理想的一面，由于系统中其他种类离子浓度增加，明显降低了离子性药物有效药物成份带电离子的输送效率。

因此，在采用此类缓冲液的技术时必须小心。

3. 特开平 3-94,771 (下面称为先有技术 3)

(1) 此先有技术公开了一种用于离子电渗疗法的电极，该电极由 (i) 一个被柔软性支持件包围而且在内部具有电极板的水分保持部分；(ii) 放置在水分保持部分前面 (皮肤一侧) 的离子交换膜，以及 (iii) 放置在离子交换膜前面 (皮肤一侧) 的药物层 (离子性药物层) 组成。

(2) 此先有技术 3 用来在输送一种高浓度离子性药物时，防止在输送过程中药物被水稀释。

(3) 为此，此先有技术 3 公开了一种离子电渗疗法用电极，它实质上不能透

过药物，但能够透过水，并将输送离子交换膜与生体（皮肤）接触面上的药物构成通过干喷、散布等方法贴紧的药物层。

#### 4.特开平 4-297,277（下面称为先有技术 4）：

（1）此先有技术 4 涉及本申请人的上述日本专利申请，比如先有技术 4 在图 2 中公开了一种离子电渗疗法的电极（主动电极）（在图 2 的情况下，由与使用的离子性药物的离子极性有关的阴极组成主动电极），其结构是由含有阴极板/离子性药物的纱布/阳离子交换膜或含有离子性药物的纱布/阴离子交换膜组成的多层结构。

（2）此先有技术 4 公开的离子电渗疗法是本发明改进的对象，下文说明本发明时，将详细讨论此先有技术 4 的的局限。

当关注在上述先有技术中，在离子电渗电极（主动电极）中使用（放置）的离子交换膜的数目时，先有技术 1~3 公开了一种利用单衣离子交换膜的单层结构，而上述先有技术 4 公开了利用两层离子交换膜的双层结构。在这一点上，先有技术 4 与其他先有技术 1~3 是不同的。

另外，在关注下面将详细叙述的使用上述离子交换膜的数目时，本发明和上述先有技术 4 同属多层结构。但是，本发明基于与先有技术 4 完全不同的技术概念，因为它具有鲜明的特征，即在主动电极上，当然也在接地电极（中性电极）上都装有离子交换膜的整个离子电渗析装置具有 3~4 层离子交换膜，此外，两个电极的结构都已经进行了改造，一边使药物的带电离子的输送率保持在较高水平，并且大幅度提高处理的便利性。

如上所述，在通过离子电渗析把离子性药物经皮给药的方法中，利用离子交换膜的技术现在是已知的。

但是，上述利用传统的离子交换膜的离子电渗疗法技术缺乏一个概念或构想，即必须防止或消除与离子电渗电极（主动电极）和/或接地电极（非主动电极）的电极板表面上的电化学反应相关的光照缺陷。

换句话说，利用传统的离子交换膜的离子电渗疗法缺乏一种概念，即必须注意离子电渗电极（主动电极）和接地电极（非主动电极）上的所有电化学反应，并消除此类反应造成的缺陷，一边能够建立附加价值比较高的离子电渗疗法技术。

在利用传统的离子交换膜的离子电渗疗法的技术中，具体说在上述先有技术中，主动电极使用了离子交换膜，但接地电极没使用任何离子交换膜，因此它具有如下的缺陷：

（i）很难在长期稳定通电的情况下输送离子性药物（给药）（很难长期以恒定电压或恒定电流持续操作）。比如，由于离子性药物有效成分的带电离子极性不同，主动电极的极性是不同的，而在正（+）极的主动电极上，作为电解液（含有电解质的溶液）的生理食盐水在电极板表面上会分解而产生气泡（氧气、氯气）。由此增大了通电电阻，从而导致离子电渗疗法的疗效（输送离子的效率）逐渐明显削

弱。如上所述在负(-)极的接地电极上产生的气泡(氢气等)也导致这一削弱的现象。

(ii) 皮肤表面与主动电极和/或接地电极接触的部位可能会发生灼伤、炎症(包括电流本身或者由电解产生的  $H^+$  或  $OH^-$  造成的 pH 值急速变化导致的 pH 值致灼伤)。

(iii) 皮肤表面与主动电极的电极板(比如+极)接触的部位,可能会受到如皮肤表面的汗水和/或作为电解液的生理食盐水水解产生的有害物质的损害,这一物质可能是基于  $Cl^-$  (氯离子)的次氯酸(已知这是一种强氧化剂)。

(iv) 皮肤表面与接地电极的电极板(比如-极)接触的部位,可能会受到如皮肤表面的汗水和/或作为电解液的生理食盐水水解产生的有害物质的损害,这一物质可能是高度碱化(产生 NaOH)的结果。

### 发明的公开

本发明人针对解决使用传统离子交换膜的离子电渗疗法技术的输送缺陷和局限已经提出过某些建议(参照特开 2000-229,128、2000-237,326 和 2000-237,328)。

现在已经认识到,对于本发明人等以前提出的离子电渗疗法装置,只要将比如在专利申请公表平 3-504,343(上述先有技术 1)所公开的,由与离子性药物有效成分的带电离子同一种类的电源相连的离子电渗电极板(主动电极板)、放置在上述离子电渗电极板前面的离子性药物以及对放置在上述离子性药物前面的皮肤相接触的上述离子性药物有效成分的带电离子同种离子具有选择性的离子交换膜组成的离子电渗电极(主动电极)采用如下的结构,就能够克服上述传统离子电渗电极中的缺点,即从上述离子电渗电极板一侧观察,在上述离子电渗电极板和离子性药物之间配置如下的结构:

(i) 在上述离子电渗电极板的至少前面放置生理食盐水等电解液;

(ii) 在上述电解液的前面放置对与离子性药物有效成分带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜。

另外认识到,上述本发明人曾经提出过的离子电渗疗法装置,在接地电极(非主动电极)上并未配置离子交换膜,而如果采用以下的接地电极(非主动电极),就能够克服传统接地电极的缺点:即从接地电极的一侧观察

(iii) 在接地电极的至少前面配置生理食盐水等电解液;

(iv) 在上述电解液的前面,配置对离子性药物有效成分带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜。

但是,从避免两个电极(离子电渗电极和接地电极)的电化学反应对皮肤损害的观点出发,本发明人此前提出的上述离子电渗疗法装置(参照特开 2000-229,128、2000-237,326 和 2000-237,328)是优异的,可是如果从将离子性药物输入皮肤的效率角度考虑,换句话说,从离子性药物的高输送率和操作者(用户)的便利性(装

置的可维修性、零件的可交换性和操作性等)的观点出发,仍然有改进的余地。

本发明的目标是,在本发明人此前提议的上述离子电渗疗法装置的基础上,提供具有高附加价值的离子电渗疗法装置,从而确保经皮输送离子性药物的高输送率和高便利性。

5 从以上的观点出发,本发明人对以前提议的离子电渗疗法装置进行了高附加价值化,结果发现,在如下的情况下可以确保提高上述的高输送率(各种离子的高输送效率)和高的便利性:

1 在离子电渗电极中

10 1-1.在板状电极板前面放置的电解液呈利用一种浸渍并保持电解液,而且在电解(电场中)时呈现离子导电性(离子传导性)能力的膜形成的膜状体的方式;

1-2.离子性药物(药液)呈利用一种浸渍并保持离子性药物(药液),而且在电解(电场中)时呈现离子导电性(离子传导性)能力的膜形成的膜状体的形态;

2 在接地电极中

15 2-1.在板状电极板前面配置的电解液,呈利用一种浸渍并保持电解液,而且在电解(电场中)时呈现离子导电性(离子传导性)能力的膜形成的膜状体的形态。

本发明的离子电渗疗法装置是基于上述认识完成的。

按照本发明提供了一种具有高性能(高离子性药物输送率)、高便利性(装置的可维修性、零件可更换性和操作性能)、而且紧凑化的高附加价值离子电渗疗法装置。

20 如果简单地叙述,本发明的第一方面涉及离子电渗治疗装置,在用来以离子电渗疗法输送一种离子性药物时使用的离子电渗治疗装置中,该离子电渗疗法装置具有一个离子电渗电极(主动电极)和一个接地电极(非主动电极),二者都与电源相连接,该装置的特征在于,

(1)上述离子电渗电极包括:

25 (1)-1.与离子性药物的带电离子极性相同的电源相连接的电极板;

(1)-2.放置在上述电极板前面,浸渍并保持电解液的电解液保持膜;

(1)-3.放置在上述离子交换膜前面,对离子性药物的带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜;

30 (1)-4.放置在上述离子交换膜前面,浸渍并保持离子性药物的离子性药物保持膜,以及

(1)-5.放置在上述立下正因为保持膜前面,并对与离子性药物的带电离子同种的离子具有选择性的离子交换膜,而且

(2)上述接地电极包括:

(2)-1.其极性与上述离子电渗电极中的电极板相反的电极板;

35 (2)-2.放置在上述电极板前面,浸渍并保持电解液的电解液保持膜,以及

(2)-3.放置在上述电解液保持膜的前面,对离子性药物带电离子相反的离子



具有选择性的离子交换膜。

再有，如果简单地叙述，作为本发明第一方面变形的本发明第二方面，涉及一种离子电渗疗法装置，其特征在于，它由如下部分构成：

- (2) 上述接地电极同时包括阳离子交换膜和阴离子交换膜，更具体说包括：
- 5 (2) -1.极性与上述离子电渗电极的电极板相反的电极板；
- (2) -2.放置在上述电极板前面，浸渍并保持电解液的电解液保持膜；以及
- (2) -3.放置在上述电解液保持膜前面，对离子性药物带电离子同种的离子具有选择性的离子交换膜；
- (2) -4.放置在上述离子交换膜前面，浸渍了电解液的电解液保持膜；
- 10 (2) -5.放置在上述电解液保持膜的前面，对与离子性药物带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜。

为了提高具有上述离子电渗电极（主动电极）和接地电极（非主动电极）的离子电渗疗法装置的性能，本发明的结构具有如下的特征：

- (i) 离子电渗电极和接地电极中的电解液由含有容易氧化或还原的物质的溶液构成，更具体说，
- 15 (ii) 离子电渗电极和接地电极中的电解液由含有硫酸亚铁和硫酸铁作为容易氧化或还原的物质，或者含有有机酸和/或其盐等的溶液构成。

为了提高离子电渗疗法装置操作性等的便利性，本发明涉及一种离子电渗疗法装置，其中

- 20 一离子电渗电极的上述 (1) -1~ (1) -5 或电极板以外的 (1) -2~ (1) -2 被制造成一体化，以便这些元件容易更换；
- 一接地电极的上述 (1) -1~ (2) -3 或者 (2) -1~ (2) -5，或者电极板以外的 (2) -2~ (2) -3 或 (2) -2~ (2) -5 被制造成一体化，以便轴向元件容易更换。
- 由下面对本发明技术结构的说明，能够很容易地离解本发明离子电渗疗法装置
- 25 的其他特征，比如小型化、紧凑化等特征。

### 附图说明

图 1 是本发明的第一实施方式的离子电渗疗法装置 (X) 的基本结构图 (总体斜视图)；

30 图 2 是本发明第一实施方式的离子电渗疗法装置 (X) 的主要部分断面图；

图 3 是本发明第一实施方式的离子电渗疗法装置 (X) 中离子电渗电极 (1) 和接地电极 (2) 的基本结构图；

图 4 是图 3 所示的离子电渗疗法装置 (X) 变形例子的示意图，即表示接地电极 (2) 的变形例子的图；

35 图 5 是说明本发明第一实施方式的装置 (X) 相当的试验装置的图；

图 6 是说明本发明第二实施方式的离子电渗疗法装置 (X) 的图，和上述图 2

的小直径圆筒状末端（1a）相对应；

图 7 是说明本发明第三实施方式的离子电渗疗法装置（X）的图，和上述图 2 的小直径圆筒状末端（1a）相对应；

图 8 是说明本发明第四实施方式的离子电渗疗法装置（X）的图（断面图）；

5 图 9 是上述图 8 的第四实施方式的离子电渗疗法装置（X）的正面图。

### 符号的说明

X 离子电渗疗法装置

1 离子电渗电极

10 11 电极板

12 电解液保持膜

13 阳离子交换膜

14 离子性药物（As<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>）保持膜

15 15 阴离子交换膜

15 2 接地电极

21 电极板

22 阳离子交换膜

23 阳离子交换膜

24 电解液保持膜

20 25 阳离子交换膜

3 电源

31、32 导线

33 导电弹簧元件

4 皮肤

25 A 皮肤刺激槽

1a 小直径圆筒状末端

1b 大直径圆筒状握把部分

### 实施本发明的最佳方式

30 下文详细叙述本发明技术结构和实施方式。

为了说明本发明的技术结构，参照附图，然而此附图仅用来说明实施方式，本发明并不限于轴向附图。

图 1~ 图 3 是说明本发明第一实施方式的离子电渗疗法装置（X）的图。

35 图 1 是总体斜视图，图 2 是主要部分的断面图。如图所示，本发明的离子电渗疗法装置（X）由离子电渗电极（1）、接地电极（2）和电源（电池）（3）作为主要的结构要素（零件）组成。

图 3 中的的是在上述图 1~图 2 所示的本发明离子电渗疗法装置 (X) 中, 表示在如下条件下输送离子性药物时的两个电极, 即离子电渗电极 (X) 和接地电极 (2) 的基本结构图 (主要部分断面图)。

图 3 中的数字 (4) 表示皮肤的部位, 图 3 也表示了由本发明的离子电渗疗法装置 (X) 实现的新的离子电渗疗法输送离子性药物 (给药) 的方法。

(i) 使用抗坏血酸 (维生素 C) 钠 (Na) 盐 (在下面有时简称为  $As^-Na^+$ ) 作为离子性药物。将上述离子性药物浸渍并保持在具有浸渍并保持性能的凝胶膜 (14) 中;

(ii) 使用 1M 的乳酸和 1M 的富马酸的 1:1 混和水溶液作为电解液。上述电解液被浸渍并保持在具有浸渍保持性能的凝胶膜 (12、22) 中;

(iii) 使用的离子交换膜的种类 (离子的选择透过性), 13 和 23 是阳离子交换膜, 15 是阴离子交换膜, 它们放置的位置如图所示;

(iv) 离子电渗电极 (主动电极) 的电极板 (11) 被用作阴极 (-极);

(v) 接地电极 (非主动电极) 的电极板 (21) 被用作阳极 (+极)。

在上述图 1~图 3 中, 图中的数字和上述“课题和解决问题的手段”一节中说明离子电渗疗法装置 (X) 的各结构要素的符号是相对应的。比如, 上述离子电渗疗法装置 (X) 的结构要素“(1) -1”就表示图中的 11。

本发明的离子电渗疗法装置 (X) 的最大特点是, 由于此种离子电渗析的目的是以一定的电动势把离子性药物通过皮肤 (或粘膜) 驱动 (输送) 到体内, 当以一定的电动势加大了离子的移动量 (已知这取决于离子浓度、离子迁移率、离子的价数等) 时, 即在对实现高输送率予以极大关心的同时, 还消除了各电极的电化学反应, 特别是消除了造成基于电化学反应的皮肤炎症缺陷的主要原因 (负面因素), 注目于此装置的操作性和便利性, 提供了高附加价值的离子电渗疗法装置。

在上述以高输送率向体内驱动 (输送) 离子性药物的课题中, 可以说先有技术一直没有取得成功。如在下面所述, 在本发明中, 由于上述的技术结构, 就能够稳定地实现了高的输送率。

消除基于在离子电渗疗法装置电极上发生的电化学反应的皮肤炎症等缺点是一个很大的课题。

在离子电渗析当中, 在电极上必然要发生电化学反应, 即会发生氧化反应 (阴极) 和还原反应 (阳极) 中的任何一种。

通过上述电化学反应, 比如由于作为电解液的生理食盐水被电解, 会引起生成有害的物质 (比如在阳极会生成来源于  $Cl^-$  的已知强氧化剂次氯酸)、急速的 pH 值改变 (比如在阳极急速地酸性化, 而在阴极急速地碱性化) 和产生起泡 (比如在阴极产生氢气  $H_2$ , 在阳极产生氧气  $O_2$  和氯气  $Cl_2$ ), 因此会造成对人的皮肤造成不良影响、刺激皮肤或者不能通电 (伴随着气体产生使电阻最大) 等使用离子电渗治疗装置时致命的缺点。

为了消除在传统离子性药物给药方法中所见到的上述高输送率问题和基于电化学反应的皮肤炎症等缺点，并同时提高装置的操作性和便利性，本发明的离子电渗治疗装置(X)，特别采用如图2~图3所示的呈膜状的各个结构要素(零件)结构作为两个电极。

5 这就是说，离子电渗电极(1)的各个结构要素(零件)(11~15)和接地电极(2)的各个结构要素(零件)(21~23)都是以所谓的板状体、膜状体、离子交换膜的膜状体构成。

本发明中的膜状体，即电极板、电解液保持膜、离子性药物保持膜、阴离子和阳离子交换膜，在将 $As^-Na^+$ 作为离子性药物经皮给药时，它们的特性都如前面所规定。

10 下面更详细地说明将抗坏血酸钠( $As^-Na^+$ )作为离子性药物经皮给药时，本发明的离子电渗治疗装置(X)的上述特征。在此情况下，离子性药物中有效成分的带电离子显然是阴离子( $As^-$ )。

因此，如在图2中所示，离子电渗电极(1)的电极板(11)构成阴极(-极)，15 接地电极(2)的电极板(21)构成阳极(+极)。

毋庸置疑，在离子性药物离解为带正电离子时，上述电极的电极板(11、21)的极性和离子交换膜(13、15、23)的种类(离子选择透过性)都分别是相反的。

图1~图3表示本发明第一实施方式的离子电渗治疗装置(X)的基本结构，符号1表示离子电渗电极(主动电极)，2表示接地电极(非主动电极)，3表示电20 源，4表示皮肤(或粘膜)。

如图3所示，上述离子电渗电极(主动电极)(1)由如下部分构成：

- (i) 负(-)极板(11)；
- (ii) 浸渍并保持上述电解液(1 M 乳酸/1M 富马酸钠)的电解液保持膜(12)；
- 25 (iii) 阳离子交换膜(13)；
- (iv) 浸渍并保持上述离子性药物(抗坏血酸钠)的离子性药物保持膜(14)；
- (v) 阴离子交换膜(15)。

如图3所示，上述接地电极由如下部分构成：

- (i) 正(+)极板；
- 30 (ii) 浸渍并保持上述电解液(1M 乳酸/1M 富马酸钠)的电解液保持膜；
- (iii) 阳离子交换膜。

在本发明中，上述两个电极(1、2)的电解液保持膜(12、22)并不限于由作为电解液的1M 乳酸和1M 富马酸钠构成。它们也可以使用生理食盐水(比如0.9%的NaCl水溶液)，或浸渍并保持了容易进行氧化还原的化合物的材料构成，在35 和电解液中进行电解水(水的氧化还原反应)进行比较时，该化合物的氧化还原电位低于水的氧化还原电位。

由于作为电解液的离子性药物（比如上述  $As^-Na^+$ ）的氧化还原电位一般比水低，所以在本发明中，也可以将这些离子性药物作为容易进行氧化还原的化合物浸渍并保持在上述两个电极（1、2）中的电解液保持膜（12、22）中来构成。由于离子性药物在水解之前就已经被氧化或还原，这样就消除了与水解有关的缺点。

5 下一步，参照本发明离子电渗治疗装置（X）的基本结构图（图 1~图 3），更具体地说明用于实施离子性药物给药方法的离子电渗治疗装置（X）的结构，即依次说明离子电渗电极（主动电极）（1）和接地电极（非主动电极）（2）的具体结构。

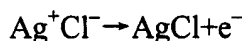
在本发明的离子电渗治疗装置（X）中，离子电渗电极（主动电极）（1）的电极板（11）按照需要构成，而接地电极（非主动电极）（2）的电极板（21）也可按照需要构成。

比如，这些电极可由碳或铂等导电材料组成的惰性电极构成，而如在下面所述，在对使用本发明的离子电渗治疗装置的过程中，在两个电极（1、2）上的皮肤反应进行研究时使用的市售贴片式红斑监测电极（3M Health Care 公司制造的 Red Pot™）也是有用的。

在本发明的离子电渗治疗装置（X）中，可以采用离子电渗析治疗领域已知的活性电极作为上述电极板（11、21）以代替上述惰性电极。

如果举一个上述活性电极的例子，在离子性药物的药物成份为正（+）离子的情况下，具体说，在以盐酸吗啡和氯化锂作为离子性药物的情况下（在此情况下，作为药物成份的吗啡离子和锂离子是正离子，对偶离子氯是负离子），可以使用与这些对偶离子发生反应的银电极作为阳极（+）板。

在上述活性电极的情况下，银电极和氯离子（ $Cl^-$ ）很容易发生反应，通过如下的反应式生成不溶性的  $AgCl$ 。



25 使用上述活性电极的有利之处是，由于上述反应的标准电位低于水在阳极（+）上电解反应的标准电位，能够防止发生水的电解反应。从而能够防止在阳极（正极）上基于  $H^+$  离子的急速酸性化和在阴极（负极）上基于  $OH^-$  离子的急速碱性化。

但是，在本发明的离子电渗治疗装置（X）中，由于如上所述在离子电渗析系统中使用了多个，至少 3 个以上的选择透过性不同的离子交换膜，在活性电极上生成的氯化银（ $AgCl$ ）等不溶性物质（不溶性颗粒）有时会对离子交换膜的特性造成损害，在使用时要十分加以注意。

从上面可以看出，由于本发明的离子电渗析装置（X）使用了离子选择透过性不同的多个离子交换膜，就不用使用特殊的电极材料作为活性电极，优选使用更经济的惰性电极。

35 本发明的离子电渗电极（1）的电解液保持膜（12）由浸渍并保持了电解液的薄膜体构成。此薄膜体与为了浸渍并保持下面叙述的离子性药物而在离子性药物

保持膜中使用的薄膜体属于同一类，详细将在下面叙述。

作为电解液可以使用所需的电解液，但应该避免由于电极反应给人体的皮肤造成损害。

5 从对人体无害的观点出发，适合于本发明的电解液优选是在人体的代谢回路中存在的有机酸及其盐。

比如，优选乳酸、马来酸等，具体优选 1M 的乳酸和 1M 的马来酸钠（Na 盐）的 1:1 水溶液。此电解液能够比较好地溶解于水，能够很好地通过电流，在流经一定电流的情况下，电阻比较小，而在电极上 pH 值也没有很大的变化。

作为其他电解液，可以举出

10 (1) 生理食盐水（0.9%的 NaCl 水溶液）；

(2) 硫酸亚铁（FeSO<sub>4</sub>）和硫酸铁[Fe<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]的混和水溶液（0.2M:0.2M 的等比水溶液）。

在上述生理食盐水的情况下，由于导电性高，在阴阳两个电极上会产生气泡，会出现使作为对抗此现象的离子电渗析装置（X）附件的定电流装置停止的情况。  
15 由于有从阳极产生氯气，使液体变成酸性（生成 HCl）的倾向，必须有充分的针对皮肤损害的对策。

另外，有时在阴极上产生氢气，会有和阳极一样使定电流装置停止的情况。而由于液体由倾向于碱性（生成 NaOH）的倾向，必须充分地准备对待皮肤损害的对策。

20 在上述硫酸亚铁（FeSO<sub>4</sub>）和硫酸铁[Fe<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]的混合水溶液的情况下，由于下面所述的原因，具有在流过电流时防止在电阻下降的电极上产生气泡（气体）好处。

但是，针对在离子电渗析装置（X）的制造过程中有时会有电解液泄漏情况的缺点，比如对装置的耐腐蚀性、硫酸（腐蚀性物质）对人体（皮肤）的影响等都必须有充分的对策。  
25

与本发明的离子电渗电极（1）的负（-）极电极板（11）接触的电解液，优选由含有容易还原的化合物的物质构成。

而与接地电极（2）的正（+）极的电极板（21）接触的电解液，优选含有容易氧化的化合物。

30 放置上述添加了容易氧化或还原化合物的电解液的位置，当然在各个电极板上对应着电化学反应，即在负（-）极上对应着还原反应，在正（+）极上对应着氧化反应。

在本发明中，作为上述添加到电解液中的容易氧化或者还原的化合物，优选是在生产安全性、经济性（廉价而且容易获得）等优异的化合物，比如可以举出硫酸亚铁、硫酸铁等无机化合物、抗坏血酸（维生素 C）或抗坏血酸钠等药物、乳酸等在皮肤表面上存在的酸性化合物、或者草酸、苹果酸、琥珀酸、富马酸等有机  
35

酸和/或其盐等。

正如从上面能够看到的，上述 1M 乳酸和 1M 马来酸钠的等比水溶液，作为电解液是优选的。

5 通过上述水的电解反应（在正极上是氧化，在负极上是还原）容易进行氧化或还原的化合物，比如硫酸铁，在负极上容易把铁离子被还原为亚铁离子。而硫酸亚铁，在正极上容易把亚铁离子氧化为铁离子。

由此，就能够消除由于水的电解反应而造成的缺点，提供了与本发明特定的离子交换膜的配设形态有关优异性能的离子电渗析装置（X）。

10 在此，详细说明使用含有容易氧化或含有的化合物作为上述电解液的有利之处。

在离子电渗电极（1）和接地电极（2）上，发生电化学反应，造成电解质溶液的分解。作为此反应的结果，在两个电极（1、2）上产生气泡妨碍了电极板和电解液的接触。比如在负极上产生氢气，在正极上产生氯气和氧气。

15 当发生这样的情况时，由于气泡使得电极板（11、21）的电阻增大，即使再增大电压也没有电流通过。在上述经皮将  $AsNa^+$  给药的情况下，就不可能长时间（30min 以上）稳定地通电。从离子电渗析装置（X）的实用性的观点出发，这将是一个极大的问题。

为了消除如上所述的不稳定的因素，进行稳定的离子电渗析，抑制在两个电极（11、21）上产生气泡是极为重要的。

20 为了实现上述目的，在两种电解液中添加容易进行氧化或还原反应，但不产生气泡的物质是有用的。

这就是说，当水进行氧化或还原反应时，会产生氧气或者氢气，为了抑制这样的反应，要在电极室的溶液（电解液）中添加比如硫酸亚铁、硫酸铁、抗坏血酸或其钠盐。在比如使用抗坏血酸钠的情况下，在发生氧化反应的正（+）极上，25 让其不产生氧气，而发生抗坏血酸钠的氧化分解，在发生还原反应的负（-）极上，不产生氢气，而发生抗坏血酸钠的还原分解，由此就能够抑制有损通电特性的氧气或氢气的产生。

30 如上所述，由于牺牲性地使用了抗坏血酸钠等在电化学反应中比水更容易进行氧化或还原的物质（具有低于水的氧化还原电位的物质），就能够抑制在两个电极（1、2）上产生气体，得到能够尽可能稳定两性离子电渗析的离子电渗析装置（X）。

在本发明中，作为上述牺牲性的物质，除了上述硫酸亚铁、硫酸铁和抗坏血酸以外，只要能够抑制受到氧化还原的水的电解分解，无疑都是可以使用的。

在使用抗坏血酸钠作为上述牺牲性物质的情况下，抗坏血酸钠产生如下的变化：

- 35 (i) 在发生还原反应的电极（-极）上，产生  $CO_2$  和  $H_2CO_3$  等；  
(ii) 在发生氧化反应的电极（+极）上，产生脱氢抗坏血酸和 2,3-二酮基-6-

古洛糖酸。

如在图3所示，本发明的离子电渗电极（1）上同时使用阳离子交换膜（13）和阴离子交换膜（15）。

5 作为在本发明中对与上述离子电渗析性药物（ $As^-Na^+$ ）有效成分的离子（ $As^-$ ）相反的离子具有选择性的阳离子交换膜（13），可以使用トクヤマ（株）制造的ネオセプタ（NEOSEPTA, CM-1、CM-2、CMX、CMS 和 CMB 等）。

作为在本发明中与上述离子性药物（ $As^-Na^+$ ）的有效成分离子（ $As^-$ ）相同种类的离子具有选择性的阴离子交换膜（15），可以使用トクヤマ（株）制造的ネオセプタ（NEOSEPTA, AM-1、AM-3、AMX、AHA、ACH、ACS 和 ACS-3 等）。

10 本发明的离子电渗电极（1）的离子性药物（ $As^-Na^+$ ）保持膜（14）由浸渍并保持了离子性药物的膜状体构成。

在本发明中，离子性药物除了上述的抗坏血酸钠（ $As^-Na^+$ ）以外，可以不受制约地使用过去已知的任何一种药物。这样的离子性药物的典型例子如前面所述。

在本发明中，

- 15 (1) 上述电解液保持膜（12）和  
(2) 上述离子性药物保持膜（14）

都由浸渍并保持电解液或离子性药物的膜状体构成。作为上述膜状体，可以使用选自如下说明的相同或不同品种的组合。

下面详细说明上述薄膜体。

20 在离子电渗析装置（X）中，从所谓人体皮肤的安全性的观点出发来设定操作条件（电流值、电压值）。因此，在确保此安全性的条件下，如何有效地把离子性药物输送到皮肤内部（给药），即获得高输送率称为最大的问题。考虑到这一点，来说明上述薄膜体，特别是离子性药物保持膜（14）的特性。在本发明中，上述离子电渗析电极板（1）的电解液保持膜（12）和在下面叙述的接地电极（2）的  
25 电解液保持膜（22、24）的薄膜体，使用了与构成离子性药物保持膜（14）的薄膜体基本上同样的薄膜体。

离子电渗析（经皮给药）一般在定电流条件和定电压条件下操作。下面从在定电流条件下操作的观点出发进行说明，但本发明并不限于此。

30 在本发明中，考虑到上述离子电渗析装置（X）的安全性，把操作条件确定如下：

- (1) 定电流条件，具体是 0.1~0.5mA，优选是 0.1~0.3mA；  
(2) 实现上述定电流而且安全的电压条件，具体是 50V 以下，优选在 30V 以下。

35 为了在上述条件下能够有效地输送离子性药物，此薄膜体具有充分的浸渍并保持离子性药物的能力，即使在上述的电场条件下也能够使浸渍并保持的离子性药物向皮肤移动的能力，换句话说，具有使与浸渍并保持的离子性药物同种的离子



向皮肤移动的能力，再换句话说离子导电性（离子传导性）的能力，是十分重要的。

在上述定电流条件下，本发明的离子性药物保持膜（薄膜体）应该具有需要的对离子性药物的浸渍并保持能力和使所需药效成分的离子向皮肤移动的能力（在下面称为离子导电性、离子传导性）。

本发明人进行的多次实验的结果发现，在上述离子电渗电极（1）的膜状体的层状结构中，即在（13）（阳离子交换膜）/（14）（离子性药物保持膜）/（15）（阴离子保持膜）的三层结构中，如果（14）（离子性药物保持膜）的离子性药物的浸渍率在30~40%的范围内，就能够得到比较高的输送率（高给药性能），比如70~80%的输送率。

所谓上述浸渍率30~40%的值，与人类眼球角膜的含水率（36~37%）极为近似，有着惊人的关系。

上述70~80%的输送率的值，与过去的离子电渗析技术相比，是具有极高水准的值。

浸渍率应该在刚刚浸渍以后就立即进行测定，应该排除经过时间的影响。而输送率的测定，应该在把浸渍了离子性药物的离子性药物保持膜放在离子交换膜（13）和（15）之间的同时，组装其他结构零件时，还没有经过极性力和经过时间的变化时进行。

由于还没有客观而综合地评价上述薄膜体的离子性药物浸渍能力、保持能力和使浸渍并保持的离子性药物的药效成分向皮肤移动的能力（离子导电性或离子传导性能力）的指标，应该注意本发明中上述离子性药液的浸渍率和输送率的指标。

作为代替浸渍率和输送率来评价上述薄膜体特性（浸渍能力、保持能力、离子传导性）的其他指标，使用了孔隙率（细孔率）和输送率。

作为在本发明中使用的离子性药物保持膜（14），由于作为接触镜使用的丙烯酸系列树脂具有很高的生体安全性，可以举出丙烯酸系列树脂的水凝胶（丙烯酸系水凝胶膜）的例子。

这种丙烯酸系水凝胶膜是具有三维结构（交联结构）的凝胶体（处于液体和固体中间的形态），在其中添加了作为分散介质的水和电解质（NaCl等）的物质，由于电介质离解的离子的移动而通导电流。换句话说，在上述丙烯酸系水凝胶膜（可称为多孔凝胶膜）中浸渍了电解质水溶液的材料，可以是由具有离子传导性（离子导电性）的高分子粘接材料组成的材料。由于在丙烯酸系水凝胶膜的高分子链的立体网状结构（网络）中浸渍了分散介质和离解的离子在电场内会有离子在网状结构中移动，所以是具有离子传导性（离子导电性）的材料。

上述丙烯酸系水凝胶膜的浸渍率和输送率的关系，能够通过控制三维网状结构（网络）的大小和构成树脂的单体的种类和比例很容易进行调节。

在本发明中，浸渍率30~40%，输送率70~80%的丙烯酸系水凝胶膜，可以由

甲基丙烯酸 2-羟基乙酯和二甲基丙烯酸乙二醇酯（单体比 98~99.5:0.5~2）来进行配制。这样的丙烯酸系水凝胶膜（多孔凝胶膜）可以由比如サンコンタクトレンズ（株）获得。可以确认，在本发明中使用的丙烯酸系水凝胶膜（多孔凝胶膜）通常的厚度是 0.1~1.0mm 的范围内时，本发明的上述浸渍率和输送率几乎是相同的。

作为在本发明中使用的另一种离子性药物保持膜（14），有タキロン株式会社制造的嵌段聚氨酯系凝胶膜（ゲルロード™）。

此种材料是由具有聚乙二醇（PEG）、聚丙二醇（PPG）作为嵌段，将此单体与二异氰酸酯配制得到的嵌段聚氨酯系凝胶膜。

上述嵌段聚氨酯系凝胶膜具有通过聚氨酯键交联的三维结构，此材料的浸渍率和输送率以及粘结力的强度，与上述丙烯酸系水凝胶膜一样，都可以通过控制网络网眼的大小和单体的比率很容易进行调节。

在上述嵌段聚氨酯系凝胶膜（多孔凝胶膜）中添加了作为分散介质的水和电解质（丙烯酸金属盐等），形成嵌段的聚酯的酯键上的氧和碱金属盐形成了络合物，当通过电流时，金属盐的离子就向下一个空着的酯键上的氧处移动，从而实现了导电性（离子导电性）。上述嵌段聚氨酯系凝胶膜（多孔凝胶膜）可以作为利用上述导电性（离子导电性）特性的超声波诊断用凝胶贴片来使用。

由于构成嵌段的 PEG-PPG-PEG 共聚物是允许作为化妆品的原料使用的，因此上述嵌段聚氨酯系凝胶膜（多孔凝胶膜）也是对皮肤没有刺激，安全性很高的物质。

作为在本发明中使用的其他离子性药物保持膜（14），也可以使用作为比如固体电池的凝胶状固体电解质片（蓄电池）使用的制造凝胶状固体电解质用的离子导电性多孔片。

在比如特开昭 11-273,452 中公开过这种材料，它以丙烯腈系的聚合物为基础，以孔隙率 20~80% 的多孔聚合物作为基础组成。

更具体说，是丙烯腈含量在 50mol% 以上（优选 70~98mol%），孔隙率 20~80% 的丙烯腈系共聚物。

上述丙烯腈系凝胶状固体电解片（固体电池）可溶于非水溶剂中，在孔隙率 20~80% 的丙烯腈系共聚物片中浸渍了含有电解质的非水溶剂并进行了凝胶化的调制，凝胶体包括从凝胶状到硬膜状的材料。

上述可溶于非水溶剂的丙烯腈系共聚物片，从离子导电性、安全性等的观点出发，优选由丙烯腈/（甲基）丙烯酸 C1~C4 烷基酯共聚物、丙烯腈/醋酸乙烯共聚物、丙烯腈/苯乙烯共聚物、丙烯腈/偏氯乙烯共聚物等构成。在将上述共聚物片制造成多孔片时，采用湿（干）式抄纸法、作为非织造布的一种制造法的针刺法、喷水法、将熔融挤出片材进行拉伸多孔化或者溶剂抽提多孔化等通常的方法。

在本发明中，在上述固体电池中使用的丙烯腈系共聚物离子导电性多孔片当

中，在 高分子链的三维网络中保持着离子性药物，达到上述浸渍率和输送率的凝胶体（从凝胶体到硬膜状体），作为构成本发明离子性药物保持膜（14）基础的薄膜体是有用的。

在本发明中，在上述薄膜体（多孔凝胶膜）中浸渍离子性药物或电解液的条件，  
5 可以从浸渍量、浸渍速度等观点出发决定最适当的的条件。比如可以选择 40°C 下 30min 的浸渍条件。

在本发明中，作为上述电解液保持膜（12）基础的薄膜体，可以利用作为上述离子性药物保持膜（14）基础的各种薄膜体。这些薄膜体在电场中，所浸渍的电解液中离解的离子能够有效地移动。

10 由于上述本发明离子电渗析装置（X）的离子电渗电极的技术结构，使得能够以比过去更长时间而且更稳定地进行高输送率的离子性药物经皮给药的同时，还得到了更高的生体安全性。

即，由于上述离子电渗电极（1）的技术结构，使得能够得到长期而稳定的通电特性，换句话说，能够长期而稳定地把离子性药物经过皮肤（4）以很好的效率送入体内（给药），而在电极上防止了由于电解分解而生成的有害物质，即能够得到高度的生体安全性。  
15

下面参照图 3 说明本发明的离子电渗析装置（X）的接地电极（+电极）（2）的结构。

涉及到过去的离子电渗析的技术，由于对接地电极的结构，主要认为是单纯接地，目前还没有考虑确保稳定的通电特性和生体安全性的提案。  
20

从上述“先有技术”一段中说明的专利申请公表平 3-504,343、特开平 3-94,771 和本申请人的特开平 4-297,277 来看，都证明了这一点。

本发明除了离子电渗析装置（X）的上述离子电渗电极（1）的结构以外，在装置总体结构的关系上，要能够以长期而稳定的高输送率（高效率）通过离子电渗析送入离子性药物，同时还要得到高度的生体安全性，从这些观点出发，对于  
25 接地电极（2），采用了与过去不同的技术结构。

如在图 3 上所示，本发明离子电渗析装置（X）的接地电极（2）由与上述离子电渗电极（1）的电极板（11）极性相反的电极板（21）、放置在上述电极板（21）的前面的电解液保持膜（22）以及放置在上述电解液保持膜（22）的电解液的前面，即在皮肤（4）一侧的，而且对与离子性药物的带电离子相反的离子具有选择性的离子交换膜（23）构成。  
30

对于本发明的离子电渗析装置（X），为了提高生体安全性而在接地电极（2）上安装离子交换膜（23）这一点，是先有技术完全没有见到的最大特征。

对于本发明的离子电渗析装置（X），从在生体安全性的同时还要长时间稳定操作的观点出发，接地电极（2）的电解液保持膜（22）中的电解液，和上述离子电渗电极（1）的电解液保持膜（12）的电解液一样，可以由含有其氧化还原电位  
35

比水低的物质的电解液构成。因此，把在上述接地电极(2)上放置离子交换膜(23)这一点和以及添加容易氧化还原的物质构成上述电解液这一点结合起来，就成为了高附加价值的离子电渗析装置(X)，这是先有技术完全看不到的最大特征。

如在图3中所示，在离子性药物抗坏血酸钠( $As^-Na^+$ )等药效成分带负(-)电的情况下，本发明离子电渗析装置(X)的接地电极(2)由下面的结构组成，其中电极板(21)是阳极(+)，电解液保持膜(22)的电解液与上述离子电渗析电极(1)同样，是1M乳酸和1M马来酸钠的1:1混和水溶液，而离子交换膜(23)是阳离子交换膜。

在本发明中，如上所述的接地电极(2)，其电解液保持膜(22)的电解液可以由含有容易氧化还原的物质，比如含有硫酸铁、包括硫酸亚铁的硫酸铁(两者的等摩尔溶液)、抗坏血酸、抗坏血酸钠的生理食盐水等构成。

参照如在图3上所示的离子电渗析装置(X)说明通过离子电渗析投入离子性药物的方法，如上所述的离子性药物，其药效成分是带有负电(-)的抗坏血酸钠( $As^-Na^+$ )。

在本发明中，离子性药物的药效成分也可以带正电(+)的，同样能够给药。作为这种离子性药物的药效成分是带正电的例子，有比如作为麻醉剂的盐酸普鲁卡因、盐酸利多卡因等。

在此情况下，不用说各个电极板(11、21)的极性和离子交换膜(13、15、23)的离子交换特性都应该与上述投入抗坏血酸钠( $As^-Na^+$ )的情况完全相反。

在使用上述带正电(+)的离子性药物的情况下，通过对上述带负电(-)的抗坏血酸钠( $As^-Na^+$ )给药的情况进行类推，就能够很容易地理解本发明的特征。

作为在本发明中使用的如上述图1~图3所示的电源装置，可以使用需要的电源。

在本发明中，作为上述电源装置(3)的，可以使用电池、恒压装置、恒电流装置(原电池)、恒电压恒电流装置等。

图4是如上述图3所示的第一实施方式的离子电渗析装置(X)的变形例，特别是在接地电极(2)上使用了两张离子交换膜，即使用了阳离子交换膜(23)和阴离子交换膜(25)的变形例。

图4中的符号(24)表示与图3的接地电极(2)的电解液保持膜(22)同样的电解液保持膜。

如图4所示的变形例，在防止接地电极(2)上由于电化学反应而造成对皮肤的损害上是完全有效的。在图4上离子交换膜的排列方式，即在离子电渗析电极(1)一侧，放置不同种类的两片离子交换膜(13、15)，在接地电极(2)一侧，放置不同种类的两片离子交换膜(23、25)，由此从离子电渗析电极(1)上只对人体皮肤(4)供给 $As^-$ ，而从接地电极(2)上只供给 $Na^+$ ，由于几乎完全不供给这以外的物质，所以极大地提高了生体安全性。

## 实施例

### <用等价实验装置进行的实验>

下面说明使用如上面图 4 所示的离子电渗析装置 (X) 的基本结构图和等价的试验装置进行以抗坏血酸钠 ( $AsNa^+$ ) 作为离子性药物进行给药时的实验的例子。

5 通过下面说明的实施例/比较例, 就可以理解本发明的离子电渗析装置 (X) 能够以极高的输送率, 即高效率地经皮对离子性药物进行给药。

#### 1. 关于实验装置

图 5 是和如图 4 所示的离子电渗析装置 (X) 等价的实验装置的大致结构图。

此实验装置的符号的意义如下。

- 10 (1) 符号 11、12、13、14、15、21、22、23、24、25 都与图 3~图 4 相同;
- (2) 离子电渗电极 (1) 的 (11~12) 和接地电极 (2) 的 (21~22) 由电极板和电解液构成, 这里电极板是白钢板, 电解液是在离子电渗电极 (1) 和接地电极 (2) 上使用 1:1 的 1M 乳酸和 1M 马来酸钠的水溶液同时搅拌而构成;
- (3) 作为阳离子交换膜 (13、23) 和阴离子交换膜 (15、25), 各自使用トクヤマ公司制造的ネオセプタ CMX (阳极) 和 AMX (阴极);
- 15 (4) 作为符号 (14) 的离子性药物保持膜的薄膜体, 使用サンコンタクトレンズ (株) 制造的上述丙烯酸系水凝胶膜。
- (5) 作为符号 (24) 的电解液保持膜的薄膜体, 使用了サンコンタクトレンズ公司制造的上述丙烯酸系水凝胶膜, 而作为电解液, 使用了 0.9% 的 NaCl 水溶液。
- 20 (6) 符号 A 表示假想皮肤的假想皮肤槽 (室), 在此槽中充满 0.9% 的 NaCl 水溶液。

在进行实验时, 离子电渗电极 (1) 的 (13~15) 和接地电极 (2) 的 (23~25) 各自被制造成一体化组装到实验装置中。在本发明中, 上述结构零件的一体化是

25 通过导电性粘结剂或者热熔胶进行的。

#### 2. 关于实验条件

- 1) 电流值 (恒定电流): 0.3mA
- 2) 电压值的变化: 0.8~1.2V
- 3) 通电时间: 15~35min

#### 30 3. 实验的结果和考察

在预定的通电时间后, 检验在皮肤槽 (A) 中的抗坏血酸的量 ( $\mu\text{mol}$ )。

结果如下面的表 1 中所示。

- 1) 由表 1 可以看出, 与通电时间相对应, 到达皮肤槽 (A) 的抗坏血酸的量在增加;
- 35 2) 显示出在 0.3mA 通电 35min 后, 输送率达到 80% 的极高值。

(注) 输送率是在流经电解质溶液中的全部电流中, 使特定离子移动的比例 (也

叫 Hittorf 准数)。这可以由流过的电子数和移动离子的子数得到的电量，即电子数计算求出。

输送率的理论计算公式如下所示。

$$M(\text{理论值}) = (I \cdot t) / (F)$$

5 M=流过离子的摩尔数

F (Faraday 常数) = 96500C

I=电量 (A:安培)

t=流过的时间 (sec)

3) 对从上述生体 (皮肤) 安全性的观点出发设定的操作条件 (电流 0.3mA)  
10 下的实验结果, 本发明人以前提供的离子电渗析装置 (参照特开 2000-229,128、2000-237,326、2000-237,328, 这些以前提出的离子电渗析装置还缺少上述各个结构要素 (零件) 都由薄膜体构成的创意), 尽管通过 1mA 的恒定电流, 在长时间 (45min) 以后, 输送率仅限于 50% 左右, 而上述本发明的输送率达到 80% 的特别优异的结果。

15 4) 皮肤槽 (A) 的 pH 值, 在通电时间为 0 时是酸性 (pH 值大约是 6.0), 在 35min 以后, 几乎没有变化。这是由于使用了离子交换膜的效果。

表 1

皮肤槽 (A) 的抗坏血酸量

通电时间 (min)	0	15	20	35
在皮肤槽中 通电后抗坏血酸的量 ( $\mu\text{mol}$ )	0.15	2.13	3.5	5.28

<皮肤实验>

20 使用如图 4 所示结构的离子电渗析装置 (X), 实际对动物和人的皮肤进行离子电渗析 (经皮给药) 实验。离子性药物保持膜和电解液保持膜的基础膜都使用上述サンコンタクトレンズ (株) 的丙烯酸系水凝胶膜 (多孔凝胶膜)。

(1) 关于实验装置

25 与恒定电流装置相连的离子电渗电极 (1), 从皮肤一侧观察, 由阴离子交换膜 (15)、浸渍了抗坏血酸钠 (100mM) 的离子性药物保持膜 (14)、阳离子交换膜 (13)、浸渍了由 1M 乳酸和 1M 马来酸钠的等比溶液组成的电解液的电解液保持膜 (12) 和电极板 (11) 紧紧粘接在一起组成。另外, 接地电极 (2), 从皮肤一侧观察, 由阳离子交换膜 (23)、浸渍了上述电解液的电解液保持膜 (24)、阴离子交换膜 (25)、浸渍了上述电解液的电解液保持膜 (22) 和电极板 (21) 紧密粘接而构成。

30 作为接地电极 (2) 的电极板 (21), 使用了市售的贴片式红斑监测电极。此电极同时兼有电解液保持膜 (22) 的功能。在接地电极 (2) 在与皮肤接触的离子交换膜 (23) 的表面上, 为了更好地导电, 涂布了 Paker Laboratories 公司制造的导

电性凝胶 (Aquasonic 100)。

(2) 关于实验方法

5 预先在皮肤内注射显色试剂, 这种试剂通过抗坏血酸的还原作用, 随着时间会产生很强显色的甲潜 (月代?) (红色) 的沉淀, 通过显色的程度试验出抗坏血酸离子电渗析的效果。

作为上述的显色试剂, 使用了在 0.9% 的 NaCl 水溶液中溶解 2% 浓度的三苯基四唑盐酸盐 (2,3,5-三苯基四唑盐酸盐,  $C_{19}H_{15}ClN_4$ ) 的溶液。此显色试剂具有受到还原作用而和 2 分子氢结合为甲潜 (月代?) 化合物 (鲜红色) 而变色的性能。

在本实验中流过的电流取 0.3mA (恒定电流)。

10 作为比较实验, 使用非离子交换性的 PP 膜代替离子交换膜。此 PP 膜是聚丙烯的多孔间隔壁 (日本ミリポア・リミテッド公司制造, AN 过滤膜, AN06), 没有选择透过性。

(3) 实验结果

结果如在下面表 2 中所示。

15 表 2 的评价基准如下。

-:无反应; ±:微有反应; +:有明显反应; ++:有显著的反应;

表 2

通电时间	抗坏血酸给药: (使用交换膜)			对照:抗坏血酸给药: (使用 PP 膜)		
	15min	20min	35min	15min	20min	35min
色素反应	+	++	++	-	±	+

由此实验可以看出以下各点:

20 1) 由本发明的上述方式在使用离子交换膜的情况下, 在 20min 时显色达到最高, 在使用上述 PP 膜代替离子交换膜的情况下, 在 35min 时, 反应逐渐明显, 在 60min 以后达到最高值, 由生体的皮肤证明了在本发明的方式中使用离子交换膜的有效性。

2) 在本实验中, 在接地电极附近完全没有感觉到皮肤的变化。

25 3) 尽管在对生体安全的电流值范围是大约 0.3mA 下通过 35min 以上, 施加电压 (10V) 的变化大约是 1V。这证明了 1M 乳酸和 1M 马来酸钠的 1:1 混和水溶液作为电解液是有用的, 而乳酸和马来酸都是在生体内存在的有机酸, 这暗示使用这些以外的其他生理化学的有机酸也是安全的。

<离子电渗析装置 (硬结构) 的实施方式>

30 下面参照附图, 从装置的结构要素 (硬结构) 的观点出发, 详细地说明在通过本发明的离子电渗析法投送离子性药物时使用的离子电渗析装置 (X) 中的实施方式。

在附图当中, 为了使图示明确化, 有时会省略一部分结构要素 (零件)、结构要素 (零件) 的相互结合的方式或者一部分剖面。为了使图示明确化, 薄膜体的

厚度并不是准确的厚度。

但是,在附图上省略了的结构通过实施方式的说明和从其他添加的附图中都很容易得到理解。

图 1~图 2 是说明本发明离子电渗析装置 (X) 的第一实施方式的图。图确实  
5 装置的总体斜视图,图 2 是省略了一部分的断面图。

本发明第一实施方式的离子电渗析装置 (X) 如图 1~图 2 所示,由如下有很大区别的 3 个要素构成:

- (i) 圆筒状的离子电渗电极 (1);
- (ii) 作为与所示圆筒状离子电渗电极 (1) 有区别构成的接地电极 (2); 以及
- 10 (iii) 恒定电压和恒定电流的电源 (3)。

上述的恒定电压电源 (3) 在下面简单称为电源 (3)。

在本发明第一实施方式的离子电渗析装置 (X) 当中,接地电极 (2) 是对离子电渗电极 (1) 来说有区别构成的。上述“有区别构成”的意思,指的是如图所示的离子电渗电极 (1) 和接地电极 (2) 不是一体化的,比如离子电渗析治疗者用手  
15 拿着接地电极 (2) 或者与治疗的皮肤以外的皮肤接触成为接地状态。

如图 1~图 2 所示的本发明第一实施方式的离子电渗析装置 (X),其结构的前提是能够把作为离子性药物的抗坏血酸钠 ( $AsNa^+$ ) 输送进去。

因此,放置在图 1~图 2 所示的离子电渗析装置 (X) 内部的各个结构要素(电极板、电解液保持膜、离子性药物保持膜以及离子交换膜)的符号与参照上述图 3  
20 的符号是相同的。

如在图 1~图 2 所示,在本发明第一实施方式的离子电渗析装置 (X) 中,离子电渗电极 (1) 由有很大区别的如下两部分构成:

- (i) 非导电性的小直径圆筒状末端 (1a), 以及
- (ii) 非导电性的大直径圆筒状把持端 (1b)。

上述末端 (1a) 的结构可以在把持端 (1b) 的前面 (1b1) 自由地装卸,而且  
25 在上述末端 (1a) 的内部保持或者容纳由符号 (11~15) 表示的各个要素。

上述要素 (1a、1b) 可以由比如非导电性的塑料构成。

如在图 2 中所示,上述圆筒状末端 (1a) 由前面 (1a1)、本体 (1a2) 和由在把持部分 (1b) 上定位的定位片 (1a3) 组成的,而且前面 (1a1) 具有一个开口 (1a11),  
30 在此露出阴离子交换膜 (15)。

另外,如在图 2 中所示,上述圆筒状保持部分 (1b) 由前面 (1b1)、本体 (1b2) 和后端 (1b3) 组成,而且其前面 (1b1) 具有与上述末端 (1a) 的本体 (1a2) 直径大致相同的开口 (1b11),同时由于上述圆筒状末端 (1a) 的定位片 (1a3) 定位在前面 (1b1) 上,因此具有引导该定位片 (1a3) 的定位孔 (1b12)。

上述圆筒状保持部分 (1b) 具有弹簧固定壁 (1b4),固定和支持着容纳在其内部的由导电性材料制造的弹簧体 (33)。上述弹簧固定壁 (1b4) 如在图 2 中所示,  
35



在其末端连接着一根与电源（3）相连的导线（31）。

对于使两个要素（1a、1b）定位能够自由地装卸，可以由上述圆筒状末端（1a）的定位片（1a3）和上述圆筒状保持部分（1b）的定位孔（1b12）来进行。这就是说，把定位片（1a3）装入定位孔（1b12）中，按顺时针方向或者反时针方向旋转圆筒状的末端（1a）就使两个零件定位。由于在圆筒状末端（1a）上由上述弹簧体（33）施加了弹性回复力，从而使两者能够定位而稳定地自由装卸。

如图 1~图 2 所示，在本发明第一实施方式的离子电渗析装置（X）中，其接地电极由有很大区别的两个要素组成：

- (i) 具有非导电性的圆筒状末端（2a），以及
- 10 (ii) 具有非导电性的圆筒状本体（2b）。

而且这两个要素（2a、2b）可以通过和上面离子电渗电极（1）的两个要素（1a、1b）同样的机构安装，使得能够自由地装卸。

在如图 2 所示的上述小直径圆筒状末端（2a）的内部，容纳着上述结构要素（21、22、23）。在上述大直径圆筒状本体（2b）的内部容纳着导电性的弹簧体（34）。上述弹簧体（34）的一端固定支持在大直径圆筒状本体（21）的底部，同时连接着来自电源（3）的导线（32），另一端则给结构要素（21），即接地电极（2）的电极板（21）施加弹性回复力，使受到此力的末端（2a）和本体（2b）确实被定位。

在本发明中，作为上述第一实施方式的离子电渗析装置（X）的一个变形例子，也可以把作为电源的电池容纳在大直径圆筒状保持部分（1b）内部的空间中。

图 6 说明了本发明离子电渗析装置（X）的第二实施方式，此图与涉及上述第一实施方式的图 2 的小直径圆筒状末端（1a）相对应。

第二实施方式，其小直径圆筒状末端（1a）的结构与上述第一实施方式（参照图 2）不同，在末端（1a）本体（1a2）的后端装有带螺纹槽或滑动槽的底盖（1a4）。当然，在本体（1a2）后端的内侧装有与上述底盖（1a4）的螺纹槽或滑动槽相对应的槽，由此把底盖（1a4）进行固定，同时能够对弹簧体（33）的弹簧应力进行调节。

图 7 说明本发明离子电渗析装置（X）的第三实施方式，此图与涉及上述第一实施方式的图 2 的小直径圆筒状末端（1a）的末端部分相对应。

在此第三实施方式中的特征在于，在圆形阴离子交换膜（15）的外周向外延伸是离子性药物保持膜（14），形成了同心圆的形状。

在此情况下，如果使用对皮肤具有良好粘结力的凝胶膜，比如タキロン（株）制造的ゲルロード（商品名），即具有 PEG-PPG 嵌段的嵌段聚氨酯凝胶膜作为离子性药物保持膜（14）的基础膜（多孔凝胶膜），就有阴离子交换膜（15）确实地贴紧在皮肤面上的有利点。

上述第三实施方式是上述的意识形态的变形例，当然也可以说这是上述第二实

施方式的变形例。

图 8~图 9 说明本发明第四实施方式的离子电渗析装置(X)，图 8 表示断面图，图 9 表示正面图。

在此第四实施方式的长条状离子电渗电极(1)中，圆筒状的长条本体(1b)形成保持部分，同时在其内部容纳着上述结构要素(11~15)、弹簧体(32)和电源(3)。

接地电极(2)与上述定额实施方式(参照图 6)的结构大致相同。在接地电极(2)圆筒状体(1a)的内部容纳的结构要素(22~23)与上述第二实施方式的结构要素(11~15)不同，当然在第四实施方式中的这部分构成了接地电极(2)(负极)。

在上述第四实施方式的情况下，离子电渗析装置(X)的操作人员(使用者)由于不用象上述第一~第三实施方式那样由操作人员(使用者)把持接地电极来实现接地，从而提高了便利性。

由于接地电极(2)装在靠近离子电渗电极(1)之处，就能够有效地进行接地。

#### 发明的效果

按照本发明得到如下优异的使用效果。

(i) 在离子电渗电极(主动电极)和接地电极中，由于特别在特定的浸渍并保持膜中保持了离子性药物和电解液，采用了特定的离子交换膜的安装方式，所以能够长期保持稳定的通电状态(恒定电流和/或恒定电压)，而且对在离子电渗电极中的离子性药物的带正(+)电或带负(-)电的有效药物成份具有很高的输送率，同时能够以很好的效率输送到皮肤(或粘膜)中。

(ii) 由于离子电渗电极(主动电极)和接地电极有助于如上所述长期维持稳定的通电状态，同时由于特定的离子交换膜的使用方式(安装方式)，就能够消除由于电极反应对皮肤的恶劣影响。

(iii) 在离子电渗电极(主动电极)和接地电极中，由于在电极板附近把涉及离子输送的其他全部零件都做成薄膜体，就能够实现装置的小型化，特别提高维修、操作等装置的利益。

(iv) 在本发明的离子电渗析装置中，由于构成两个电极(主动电极和接地电极)的各个结构要素(零件)，即电极板、电解液保持膜、离子性药物保持膜、(阳和阴)离子交换膜中的任何一个都是预先组装的，或者根据各种治疗目的调节浸渍保持预先所需的药液和所需的药液浓度作为离子性药物保持膜，因此能够制造成套件。因此，在使用离子电渗析装置时，操作人员(使用者)可以供给治疗目的选择上述成套制品，明显提高了装置的便利性。

另外，能够力图通过套件化使装置小型化，防止误治疗(因为是由专家进行的套件化)。

### 在产业上利用的可能性

本发明的离子电渗析装置，在长期稳定通电的状态下，能够经皮高效率地将离子性药物给药。

- 5 本发明的离子电渗析装置，不仅从输送离子性药物效率的观点出发，而且从确保对皮肤有很高安全性的观点出发，制定了在主动电极和接地电极上放置离子交换膜的方式，所以安全性是优异的。

再有，本发明的离子电渗析装置的两个电极都是由薄膜体构成的，由于薄膜体能够做到套件化，在装置的小型化、零件的可交换性、防止误治疗和装置的操作性能等方面都是极为优异的。

- 10 具有上述各种特性的本发明离子电渗析装置，虽然来自历史上已经提出过的方案，但是是正式的实用装置，在产业上的价值是很大的。

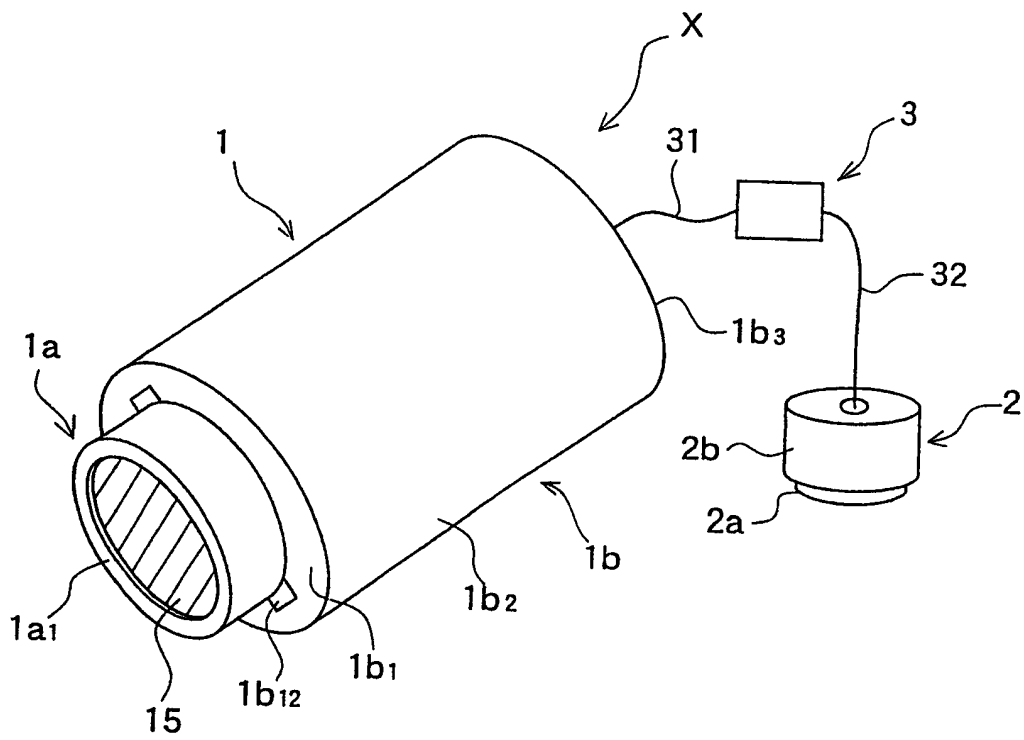


图1

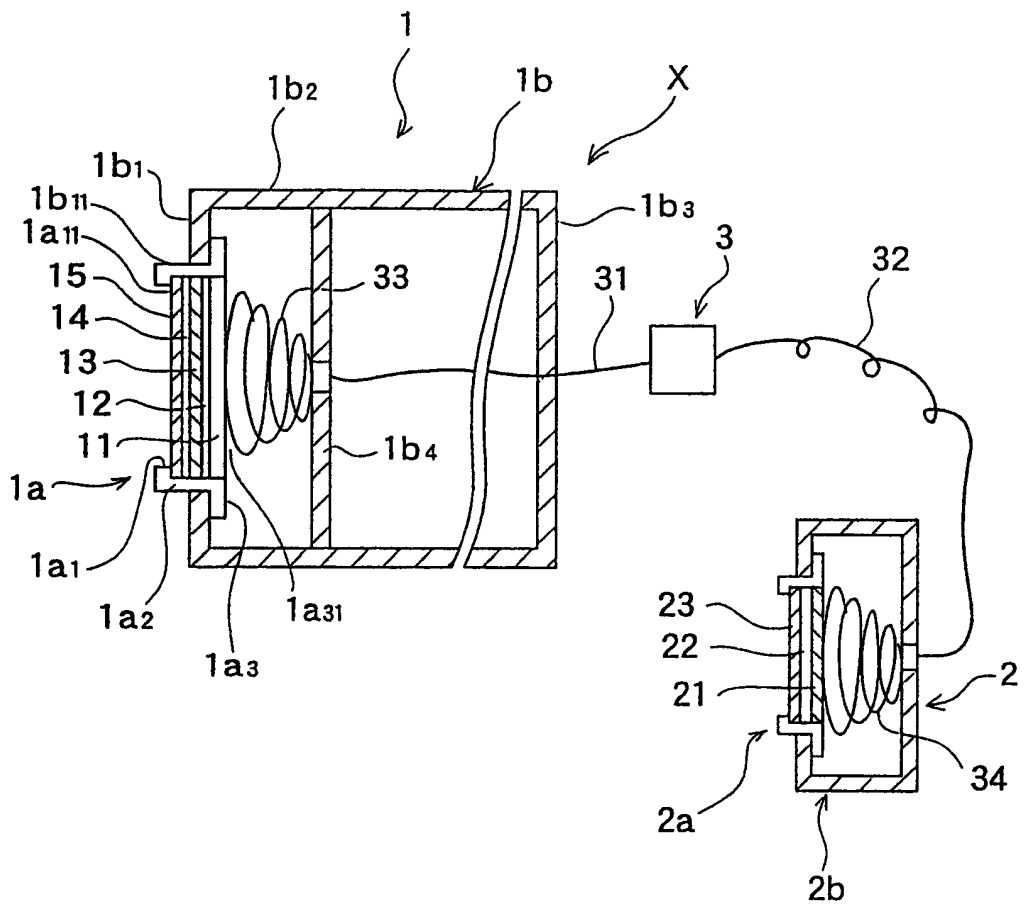


图2

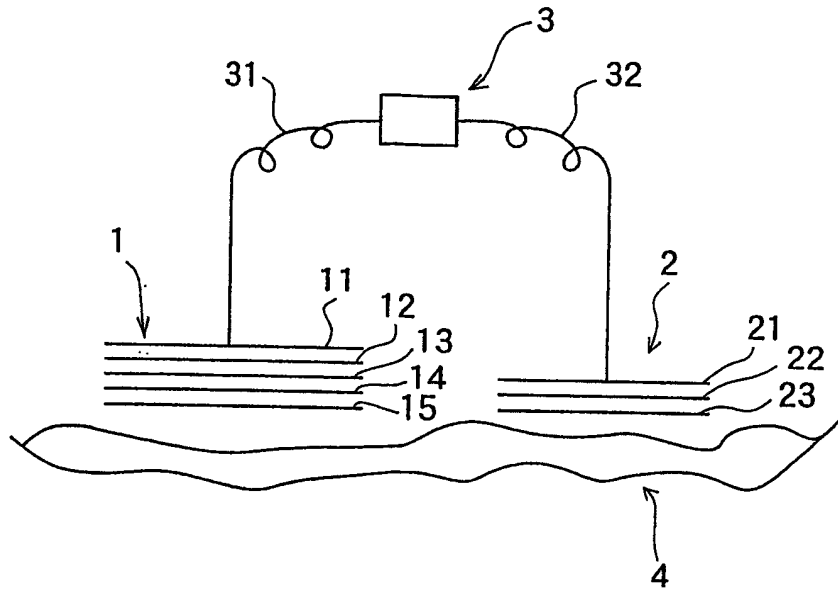


图3

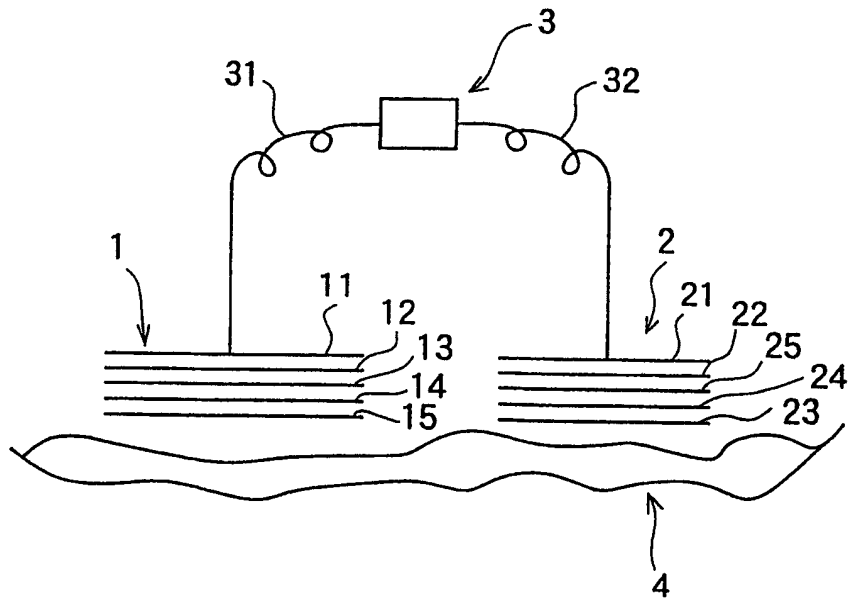


图4

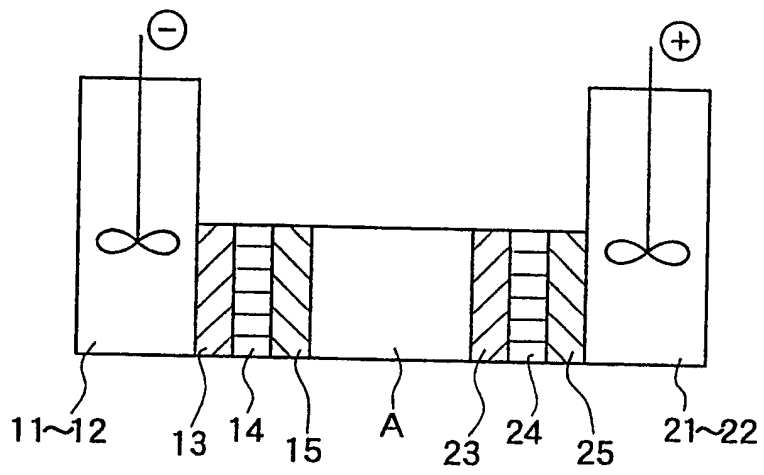


图5

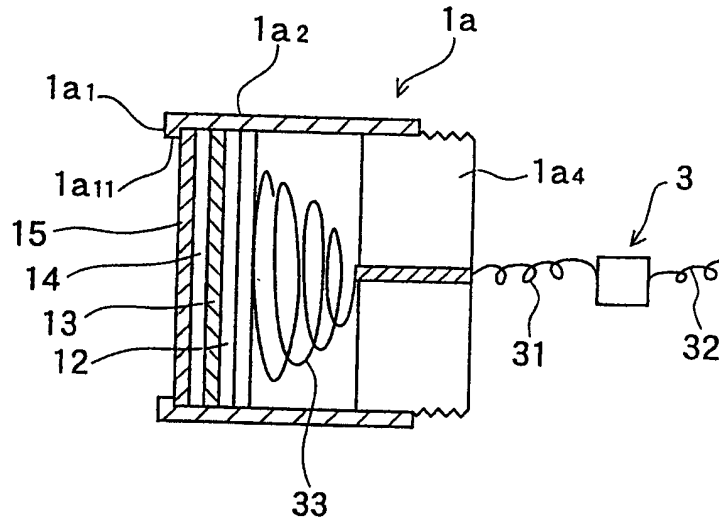


图6

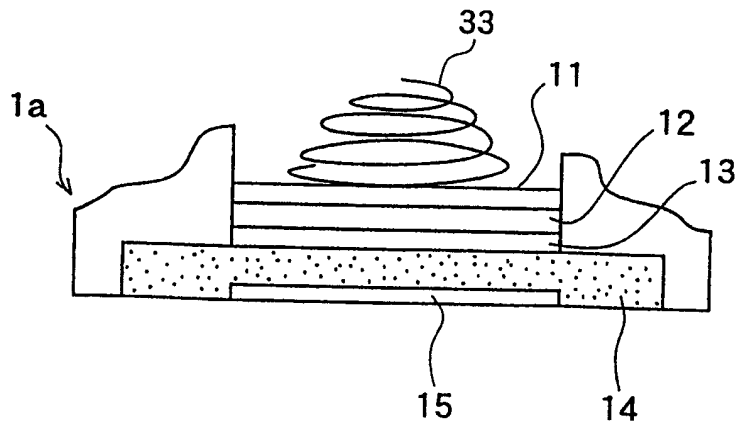


图7



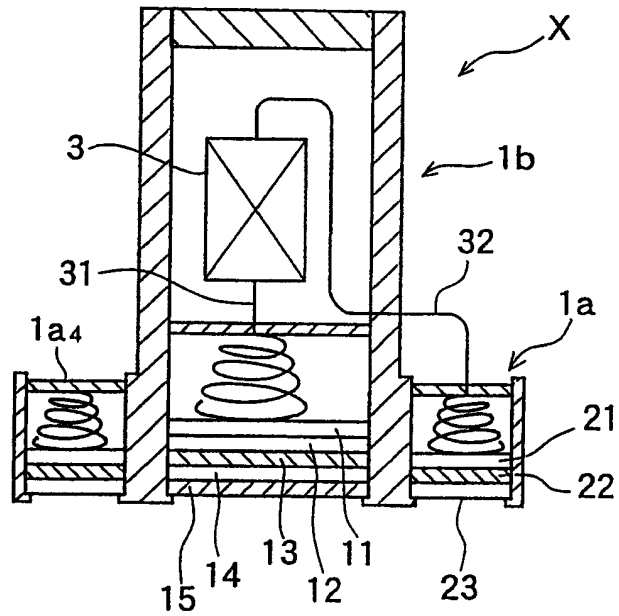


图8

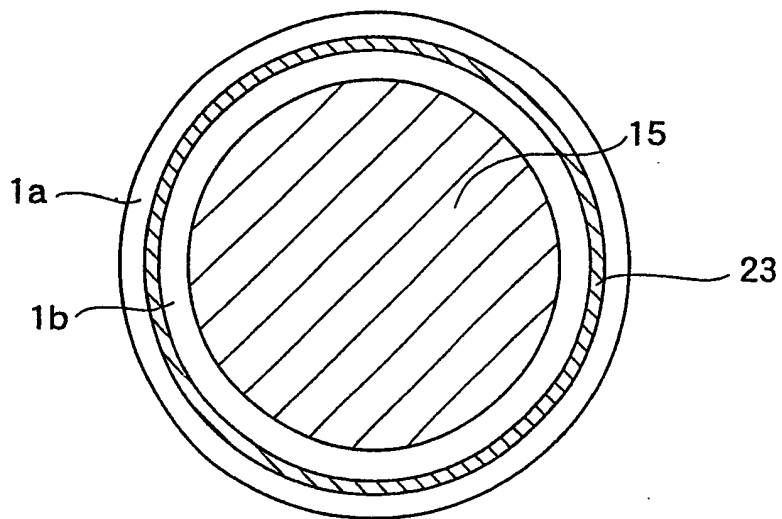


图9