

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年6月28日(28.06.2012)



(10) 国際公開番号  
**WO 2012/086700 A1**

- (51) 国際特許分類:  
A61N 1/30 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/079670
- (22) 国際出願日: 2011年12月21日(21.12.2011)
- (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 2010-285848 2010年12月22日(22.12.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 Kagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 蓮井 昭宏 (HASUI, Akihiro) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 白石 篤彦 (SHIRAIISHI, Atsuhiko) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松56

7番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 服部 健一 (HATTORI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 田中 真司 (TANAKA, Shinji) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 高橋 宏和 (TAKAHASHI, Hirokazu) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内 Kagawa (JP). 高橋 誠 (TAKAHASHI, Makoto) [JP/JP]; 〒0028072 北海道札幌市北区あいの里2条1丁目11-16 Hokkaido (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

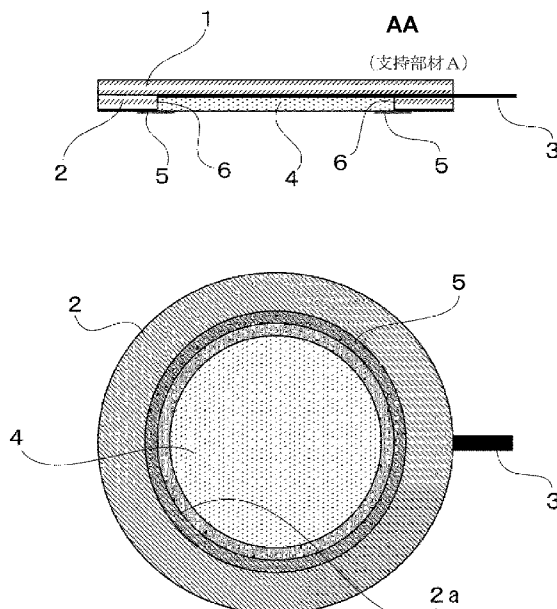
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[続葉有]

(54) Title: ELECTRODE PAD FOR IONTOPHORESIS

(54) 発明の名称: イオントフォレシス用の電極パッド

【図1】



AA Support member A

(57) Abstract: The present invention verifies a method for alleviating dermal irritation (in particular, cumulative dermal irritation) when a local anesthetic is administered by transdermal iontophoresis, and provides an electrode pad imparting greater safety, not only during single-dose administration but also during repeated-dose administration, for pain relief of pain upon injection. An iontophoresis electrode pad comprises: a sheet base material (1); an electrode (3) disposed above the sheet base material; an adhesive sheet (2) provided with an opening, the adhesive sheet being disposed above the sheet base material in a state where the electrode is exposed within the opening; and a drug reservoir (4) containing a local anesthetic, the drug reservoir being disposed in a state of contact with the electrode within the opening of the adhesive sheet. The present invention avoids contact with the skin in a state where the inner peripheral surface of the opening of the adhesive sheet (2) and the outer peripheral surface of the drug reservoir (4) are abutting, and thereby provides relief for dermal irritation.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/086700 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、局所麻酔薬をイオントフォレシス経皮投与した時の皮膚刺激性（特に、累積皮膚刺激性）を軽減させる方法を検証し、穿刺時痛の疼痛緩和に対して、単回投与時のみならず、反復投与時においても、より安全な電極パッドを提供する。シート基材 1 と、シート基材上に配置される電極 3 と、開口を備え当該開口内に電極を露出させた状態でシート基材上に配置される粘着シート 2 と、局所麻酔剤を含有し、粘着シートの開口内で電極に接触した状態で配置される薬剤リザーバ 4 と、を備えたイオントフォレシス電極パッド。粘着シート 2 の開口の内周面と薬剤リザーバ 4 の外周面とが当接した状態で皮膚に接触することを避け、これにより、皮膚刺激を緩和する。

## 明 細 書

発明の名称：イオントフォレシス用の電極パッド

### 技術分野

[0001] 本発明は、穿刺時痛に対する局所麻酔薬のイオントフォレシス経皮投与パッドに関し、具体的には、反復使用における刺激の軽減を目的とした電極パッドに関する。

### 背景技術

[0002] 医療現場では、皮内、皮下、筋肉内、および静脈内などへの注射が頻繁に行われている。薬物投与や血液検査のための採血の他、点滴や献血、血液透析など、持続的に注射針を留置したりすることも珍しくない。

この注射行為における穿刺は、患者の精神的、肉体的苦痛を引き起こすこととなる。したがって、穿刺時の疼痛を緩和することができれば、患者のQOL (quality of life) を向上させると共に、医療処置が容易となる。

[0003] 穿刺痛の疼痛緩和などを目的として、日本ではリドカイン貼付剤（用法：穿刺前に30分間貼付する）などが販売されているが、これらは作用発現が遅く、穿刺前に長時間を要する。

医療現場では医師の診断により、薬を投与するのかどうか、採血するのかどうかが決まる。その診断後から注射による投薬あるいは採血まで、30分以上空くことはほとんどない。このような限られた時間で、穿刺痛を緩和させるために、経皮的にかつ急速に局所麻酔薬を投与する方法が求められている。

[0004] 電気エネルギーを利用して、経皮的に薬物を導入促進させる方法であるイオントフォレシスは、リドカインなどの局所麻酔薬を短時間に、大量に皮内へ導入できるため、従来の経皮吸収を利用した局所麻酔投与よりも、短時間で局所麻酔効果が期待でき、穿刺前の除痛処置で長時間待つことなく、穿刺、医療処置を行うことが可能となる（特許文献1）。

[0005] これまで、イオントフォレシス製剤（電極パッド）において、皮膚安全性

について多くの研究がなされてきた。とりわけ皮膚刺激性に対する通電時の電圧や電流を検討したものや、皮膚中の塩素イオンやカリウムイオンなどの濃度推移による皮膚刺激性の軽減方法についての報告が多い。

[0006] 具体的には、電気的移送式作用剤投与デバイスにおいて、薬物と同時に抗炎症剤を投与し、皮膚刺激を軽減する方法（特許文献2）や、皮膚刺激を減じるために、皮膚に接触する溜めのpHを限定し、皮膚からのカリウム流出を増やさないように工夫されたもの（特許文献3）がある。また電圧と電流を制御して皮膚刺激を減じる方法も試みられている（特許文献4）。

[0007] また、導電層における電流密度の均一化を図ることにより皮膚刺激性を軽減しようとする試みもなされている。特許文献5では、2以上に分割された電極を使用し、かつ電流制限用の抵抗を設けた電極が開示され、電流密度の均一化が図られているが、電極を分割し、かつそれぞれの電極に抵抗を設けているために装置が複雑となり、コストが高くなるという難点がある。

[0008] さらに医療現場での穿刺は、薬物の単回投与や採血のように1回のみで終わることもあるが、血液透析のように、腕の所定位置に週に3回以上穿刺することもある。このような場合に、イオントフォレシス局所麻酔製剤を頻回投与した時の皮膚刺激性情報は、米国で上市されたイオントフォレシス製剤における動物試験に関する報告（非特許文献1）以外に見当たらない。

[0009] 特に局所麻酔薬は、細胞毒性があり、皮膚へ反復的に大量暴露した場合、皮膚組織に損傷（皮膚刺激）が生じやすく、特にイオントフォレシスは、大量に皮内へ局所麻酔薬を導入できるため、反復投与によって皮膚に与えるダメージは相当大きいものである。従って、皮膚刺激性の低い安全性の高いイオントフォレシス電極製剤（電極パッド）の開発が望まれていた。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0010] 特許文献1：米国特許公報 第4141359号

特許文献2：特表平9-511167号 公報

特許文献3：特表平9-504191号 公報

特許文献4：特表平5-245214号 公報

特許文献5：特開2000-24121号 公報

### 非特許文献

- [0011] 非特許文献1：FDAホームページ：[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021504s000\\_Lidosite\\_PharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021504s000_Lidosite_PharmR.pdf) (P35-37)

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

- [0012] 上記のように局所麻酔薬をイオントフォレシスで反復経皮投与した時の累積皮膚刺激性は、ほとんど検討されてこなかったため、実際、反復投与においても安全性の高いイオントフォレシス用電極パッドは開発されていない。本発明は、この問題点に鑑みて検討されたものであり、局所麻酔薬をイオントフォレシス経皮投与した時の皮膚刺激性（特に累積皮膚刺激性）を軽減させる方法を検証し、穿刺時痛の疼痛緩和に対して、単回投与時のみならず、反復投与時においても、より安全な電極パッドを提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

- [0013] イオントフォレシスによる局所麻酔薬の投与（特に、反復投与）を行うと、電氣的及び／又は局所麻酔薬の細胞毒性によると考えられる火傷様の刺激が出現することがある（例えば、図9の写真3）。まず本発明者らは、これらの皮膚刺激の原因について検討を行い、主として次の2つの原因によるものと分析した。

- [0014] ≪「境界面」に起因する皮膚刺激1≫

イオントフォレシス用の電極パッドにおいて、薬剤リザーバとその周囲の部材が接触して皮膚に接触する場合、当該接触面に電流の通りやすい面ができる。水性ゲルである薬剤リザーバと周囲部材との接触面（以下、「境界面」と称す）は、水溶性被膜ができやすく、これが原因で電気が流れやすく、電流密度が高くなる傾向にある。イオントフォレシス適用時に、皮膚が「境

界面」に接触すると、電流が多く流れ、導入される薬物が高濃度となり、皮膚損傷の原因となる。

[0015] ≪「接着部位」に起因する皮膚刺激２≫

イオントフォレシスにより薬物を投与する際、健常な皮膚では、電流が一樣に流れる。しかしながら、損傷皮膚では、表皮または真皮がむき出しになり、浸潤液や血液なども含め電気抵抗が低い部位ができる。そして電流がその電気抵抗の低い部位に集中して流れ、それに伴い薬物導入量も高くなり、それが皮膚損傷の原因となる。

特に反復投与の場合、電極パッドに塗布されている粘着剤部分によって貼付／剥離行為が繰り返される部位（以下、「接着部位」と称す）は、角質が剥離され電気抵抗が低くなっている場合が多い。反復投与時、貼付位置のズレが原因で、薬剤リザーバが「接着部位」に接触した場合、高濃度の薬物が皮膚内に導入されることとなり、さらなる皮膚損傷を引き起こす。

[0016] これらの刺激原因を詳細に検討し、皮膚刺激性の軽減方法を鋭意検討した結果、驚くべきことに電流制御用の抵抗等の複雑な機器・装置による電流の制御等を行わなくても、電極パッドを適用する際、単に、「境界面」と皮膚が接触することを避けるだけで、イオントフォレシスの通電による皮膚刺激を大きく減ずることができることを見出した。すなわち本発明により、電流が流れやすい「境界面」に皮膚が直接、接触することを防止でき、その結果、イオントフォレシス反復投与に起因する皮膚刺激性を大幅に軽減できる。

[0017] 本発明のイオントフォレシス電極パッドは、「シート基材」と「シート基材上に配置される電極」と「開口を備え当該開口内に電極を露出させた状態でシート基材上に配置される粘着シート」と「局所麻酔剤を含有し、粘着シートの開口内で電極に接触した状態で配置される薬剤リザーバ」とを備える。

そして、粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接した状態で皮膚に接触することを避け、これにより、皮膚刺激を緩和することを特徴としている。

[0018] 具体的な第1局面においては、イオントフォレシス電極パッドは、上記粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接する境界面を有しており、当該境界面を絶縁フィルムで被覆しなる。

[0019] 具体的な第2局面においては、イオントフォレシス電極パッドは、上記粘着シートの開口の内周面と、薬剤リザーバの外周面との間に、所定の間隔（ $r$ ）を設け、粘着シートおよび薬剤リザーバの厚みを実質的に等しくしている。

[0020] 具体的な第3局面においては、イオントフォレシス電極パッドは、上記薬剤リザーバを、粘着シートの厚みよりも高いドーム型（半球よりも低いならかな曲面形状）に構成している。

この場合、特に、薬剤リザーバ表面の皮膚と接触する任意の点について、薬剤リザーバ自体の電気抵抗と、当該点における皮膚との接触圧による接触電気抵抗との和が、リザーバ表面全体に渡って一定となることが好ましい。

### 発明の効果

[0021] 上記構成を備えた本発明のイオントフォレシス電極パッドによれば、粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接した状態で皮膚に接触することがないので、上述した《皮膚刺激1》が軽減される。

また、「粘着シートと皮膚とが接触する部位」と「薬剤リザーバと皮膚とが接触する部位」との間に、必然的に、皮膚と接触しない領域が介在することとなる。この領域がある種のマージンとして機能し、上述した《皮膚刺激2》も軽減される。

したがって、反復使用した場合でも皮膚刺激を緩和できる。

### 図面の簡単な説明

[0022] [図1]本発明の第1実施形態に係る電極パッドを示す図。

[図2]本発明の第2実施形態に係る電極パッドを示す図。

[図3]本発明の第3実施形態に係る電極パッドを示す図。

[図4]比較例の電極パッドを示す図。

[図5]参考例1の電極パッドを示す図。

[図6]参考例2の電極パッドを示す図。

[図7]実験例1において、実施例1の電極パッドをラット背部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真1。

[図8]実験例1において、実施例2の電極パッドをラット背部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真2。

[図9]実験例1において、比較例の電極パッドをラット背部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真3。

[図10]実験例2において、実施例2の電極パッドをボランティア前腕部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真4。

[図11]実験例2において、実施例3の電極パッドをボランティア前腕部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真5。

[図12]実験例2において、比較例の電極パッドをボランティア前腕部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真6。

[図13]実験例2において、参考例2の電極パッドをボランティア前腕部に反復適用したときの皮膚状態を示す写真7。

### 発明を実施するための形態

[0023] 本発明は、穿刺時痛の疼痛緩和において、皮膚刺激（特に、反復投与を原因とする皮膚刺激）が出にくいイオントフォレシス電極パッドであることを特徴とする。具体的には、以下の各実施形態で説明するように、粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接した状態で皮膚に接触することを避け、これにより、皮膚刺激を緩和している。

[0024] 《第1実施形態（図1）》

図1に示したように、シート基材1上（図においては下側。以下同じ）に電極3が配置されている。電極3は、外部装置に接続できるよう側方に突出しているが、シート基材上では、少なくとも薬剤リザーバ4と同じ面積の拡がり有する。

さらにその上には、粘着シート2が配置される。粘着シート2は表面に粘着層を備えており、この粘着層をもって、皮膚に固定される。

[0025] 粘着シート2は円形の開口2aを備え、この開口2a内に電極3が露出するが、その上に、薬剤リザーバ4が配置される。薬剤リザーバ4は、局所麻酔剤を含有していて、粘着シートの開口2a内で電極3に接触した状態で配置される。

[0026] 図1に示した第1実施形態では、粘着シートの開口2aの内周面と、薬剤リザーバ4の外周面とが当接する「境界面」6が存在する。そして、この「境界面」6を絶縁フィルム5で被覆している。

[0027] 絶縁フィルム5が存在することで、皮膚が「境界面」に触れることがなくなり、皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激1〕が生じなくなる。また、薬剤リザーバと粘着剤との間に絶縁フィルムの層を設けるため、粘着剤と薬剤リザーバとの間に、相当程度の距離（マージン）が生じ、そのため反復投与時における、貼付位置のズレによる皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激2〕も生じにくくなる。

[0028] 絶縁フィルム5の材質としては、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ナイロン、ウレタンフィルム等が使用できる。また、絶縁フィルム5の幅は1～10mmが好ましく、2～5mmがさらに好ましい。

1mm以下であると「境界面」を確実に十分に被覆できず、刺激を防止することが不可能となる。また、10mm以上とすると実質的にパッドが大きくなり好ましくない。

#### [0029] 《使用方法》

実際のイオントフォレシス適用の際には、このパッドは、もう1つの別のパッドと共に使用される。当該別のパッドは、「薬剤リザーバ4に薬物を含まない」以外は、実質的に図1に示したパッドと同じものである。

2つのパッドを皮膚に貼り付け、外部装置を用いて、薬剤リザーバ4から皮膚内に向けて電流を流すと、電気エネルギーにより局所麻酔剤が経皮投与される。

以下に説明する、第2、第3の実施形態についても同様である。

## [0030] 《第2実施形態（図2）》

第2実施形態では、図2に示したように、粘着シート2の開口2aの内周面と、薬剤リザーバ4の外周面との間に、所定の間隔（ $r$ ）を設けている。第1実施形態では、絶縁フィルム5を用いて「境界面」を覆っていたが、この第2実施形態では、間隔（ $r$ ）を設けることで、「境界面」自体が存在しない構成をとっている。

このように、電流密度の高い部分（「境界面」）が存在しなくなるので、薬剤リザーバの表面を一定の電流密度にでき、その結果、皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激1〕を防止できる。

さらに、間隔（ $r$ ）がマージンとして機能するので、反復投与において、電極パッドの貼付位置のズレによる皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激2〕も生じにくくなる。

[0031] 薬剤リザーバ4と粘着シート2の間に設けられる間隔（ $r$ ）は、1～10mm程度が好ましく、2～5mmがより好ましい。間隔が1mm以下であると薬剤リザーバ4と粘着シート2の距離が近すぎ、反復投与において、電極パッドの貼付位置のズレによって刺激が生じる可能性がある。一方、間隔が10mm以上であると、実質的にパッドが大きくなるので好ましくない。

[0032] なお、第2実施形態では、シート基材1を基準とした粘着シート2および薬剤リザーバ4の高さ（厚み）は、ほぼ同一に構成している。後に説明するが、粘着シート2の開口2aの内周面と、薬剤リザーバ4の外周面との間に間隔（ $r$ ）を設けたとしても、薬剤リザーバ4がちょうど半球状となる等、高さが高すぎる場合には、所期の効果は得られない。

## [0033] 《第3実施形態（図3）》

第3実施形態では、シート基材1を基準とした薬剤リザーバ4の高さ（厚み）を、粘着シート2のそれよりも大きく構成している。電極パッドを皮膚に貼り付けた場合に、薬剤リザーバ4が高い分だけ、当該リザーバ4の周辺において、粘着シート2と皮膚との間に空間が生じる。この空間は、一種のマージンとして機能し、皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激2〕を緩和する

ことができる。

[0034] このような効果は、図3において間隔（ $r$ ）を設けない場合にも得ることができる。すなわち、図3において、薬剤リザーバ4の外周面と開口2aの内周面とが接触していてもよい。

[0035] そして、間隔（ $r$ ）が存在している場合には、皮膚と薬剤リザーバ4が接触する部位と、粘着層と皮膚が接触する部位と、の間に確保される距離（上記マージン）が大きくなるので、皮膚刺激〔冒頭で説明した皮膚刺激2〕を緩和する効果も大きくなる。

[0036] ただし、第3実施形態の電極パッドのように、薬剤リザーバ4を粘着シート2より高く構成した場合、薬剤リザーバ4の形状によっては、当該リザーバ中の電流密度が不均一となり、これを原因とする皮膚刺激が生じる場合がある。

[0037] したがって、この皮膚刺激を防止するには、薬剤リザーバ表面の皮膚と接触する任意の点について、薬剤リザーバ自体の電気抵抗と、当該点における皮膚との接触圧による接触電気抵抗との和が、リザーバ表面全体に渡って一定となる形状とすることが好ましい。このような形状としては、図3に示したような、なだらかな曲面形状（ドーム型・凸レンズ型）が例示できる。

[0038] 一方、次に説明する参考例1、2は、好ましくない例である。

《参考例1：図5》

例えば、薬剤リザーバが円柱形状等である場合は、接触圧が不均一となるため、その角部が皮膚に接触する部分に過度な電流が流れ、皮膚刺激の原因となる可能性がある。

《参考例2：図6》

また、薬剤リザーバ自体の電気抵抗が低いにもかかわらず、薬剤リザーバの中心部の高さを、周囲部材の高さより、高く設けすぎると、薬剤リザーバの中心部分の皮膚接触圧が周囲と比較して異常に高くなり、その結果、中央部分に過剰の電流が集中し、皮膚刺激が生じる可能性があるため好ましくない。

[0039] このように、薬剤リザーバ自体が半球状となるのは好ましくないが、図3に示したドーム状は好ましい形状である。

ドーム状の場合、薬剤リザーバの直径を5～40mmとすれば、中心部分の高さは周囲部材より0.1～15mm高くするのが好ましく、より好ましくは0.5～5mmの範囲内である。高低差が0.1mm以下であると「境界面」と皮膚とが接触する可能性があり、高低差を15mm以上とすると、薬剤リザーバ中の電気抵抗にもよるが、中心部分の接触圧が異常に高まり、皮膚刺激の原因となる可能性があり好ましくない。

[0040] 次に、本発明の電極パッドで使用される、局所麻酔剤、薬剤リザーバ、粘着シートについて、それらの材質等を説明する。

[0041] 《局所麻酔剤》

本発明に用いられる局所麻酔剤は、一般的に用いられている局所麻酔剤であればよく、例えば塩酸リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸プロカイン、塩酸ブピバカイン等が挙げられるが、塩酸リドカインが好ましい。

本発明における局所麻酔剤の配合濃度は、0.3～2重量%であり、より好ましくは0.5～1.0重量%である。リドカインの配合量が0.3%未満であると十分な局所麻酔効果を与えることができず、2.0重量%を越えて配合しても飛躍的な効果は望めず、使用されない薬物が増加するばかりであり、経済的にも不利となる。

[0042] 《薬剤リザーバ4》

本発明における薬剤リザーバ4においては、寒天、ゼラチン、アガロース、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、ローカストビーンガム、カラギーナン、ポリアクリル酸、ペクチン、グルコマンナン、ポリアクリルアミド、ジェランガム等の親水性高分子が配合され、親水性高分子は1～40%配合される。

その他薬剤リザーバには、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、グリセリン、プロピレングリコール等の湿潤剤、及び精製水等が適宜適量

配合される。

[0043] 《粘着シート2》

粘着シート2は、その表面に粘着層を有するものであるが、その土台となる部分の材質としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、塩化ビニル樹脂、およびこれらのフィルムの積層物あるいは発泡材等が用いられる。特に、ポリウレタン、ポリエチレンなどの発泡材が好ましく用いられる。ただし、これらを複合的に用いる事も可能である。

粘着シートは開口を有するが、その断面形状が円形、楕円形、四角形状のものが用いられる。

また、表面の粘着層には、ゴム系粘着剤、アクリル系粘着剤、あるいはシリコン系粘着剤等の疎水性粘着剤が好ましく用いられる。

## 実施例

[0044] 次に、本発明の実施例を説明するが、下記の実施例は、本発明の範囲を何ら限定するものではない。まず、実施例中に出てくる「薬物ゲル溶液」および「生食ゲル溶液」について説明する。

《導電性薬物含有ゲル溶液（以下、薬物ゲル溶液）》

塩酸リドカイン0.5gとグリセリン8gを精製水74.5gに溶解し、メチルパラベン0.1gとプロピルパラベン0.05gをプロピレングリコール1.85gに溶解したものを混合し、ポリビニルアルコール15gを加え、加熱溶解後、室温まで放冷した。

《生理食塩水ゲル溶液（以下、生食ゲル溶液）》

グリセリン8gと生理食塩水75gを混合し、メチルパラベン0.1gとプロピルパラベン0.05gをプロピレングリコール1.85gに溶解したものを混合し、ポリビニルアルコール15gを加え、加熱溶解後、室温まで放冷した。

[0045] 《実施例1：図1》

図1中の（支持部材A）は、シート基材1と、その上に配置した電極としての銀箔3（厚み0.05mm）と、さらにその上に配置したフォームテー

プ2（粘着シート：3M製、厚み：約1mm）とで構成される。フォームテープ2の中央部は円形に切除して銀箔が露出する凹部が設けられており、フォームテープの表面には、粘着層が設けられている。

この（支持部材A）の凹部に、「薬物ゲル溶液」を流し込み、凍結解凍を行って電極パッドを作成した。さらに、フォームテープと「薬物ゲル溶液」の境界をリング状のウレタンフィルム（絶縁フィルム5）で覆って、図1に示す電極パッドとした。

#### 《実施例2：図2》

図2中の（支持部材B）は、実施例1の（支持部材A）に対して、凹部の内側にリング状のフォーム材をはめ込んだ点が異なる。

このリング状のフォーム材の内側に、「薬物ゲル溶液」を流し込み、凍結解凍を行ってできた電極パッドから、リング状のフォーム材を静かに取り外して、図2に示す電極パッドとした。

#### 《実施例3：図3》

実施例2と同じ（支持部材B）を使用し、その中央凹部に、「薬物ゲル溶液」を充填したガラス製時計皿を貼り合わせ、凍結解凍を行ってできた電極パッドから、時計皿とリング状フォーム材を取り外し、図3に示す電極パッドとした。

#### 《比較例：図4》

実施例1と同じ（支持部材A）に「薬物ゲル溶液」を流し込み、凍結解凍を行って、図4に示す電極パッドとした。

#### 《参考例1：図5》

実施例1と同じ（支持部材A）に、その中央凹部と整合する開口を有する（剥離剤付き）フォーム材を貼り合わせた。開口内に「薬物ゲル溶液」を流し込み、凍結解凍を行ってできた電極パッドから、上記（剥離剤付き）フォーム材を静かに取り外し、図5に示す電極パッドとした。

#### 《参考例2：図6》

ガラス製時計皿に代えて半球状製氷皿を使用した以外は、実施例3と同じ

ようにして、図6に示す電極パッドとした。

[0046] 以上の各電極パッドを用いて、次のような実験を行った。

#### 《実験例1》

実施例1、2と比較例の電極パッドについて、ラットに対する反復投与による皮膚刺激性を検討した。「生食ゲル溶液」を、比較例にならって（支持部材A）に流し込み、凍結解凍を行って作製した生理食塩水ゲル電極パッド（以下、生食パッチ）をラットの除毛した背部に貼り、パッドに直流電源の陽極を、生食パッチに陰極を接続して、 $0.3\text{ mA/cm}^2 \times 10$ 分の電流量で通電した。この操作を毎日1回5日間行い、投与部位の皮膚反応を観察した。その結果を表1に示す。

結果に示すように、比較例は、3回あるいは4回投与後にゲル周囲に火傷様刺激が生じ、5回投与後には重度の火傷様刺激が累積され（写真3）、投与後数日間、消失しなかった。実施例1や2についても刺激は見られたが、それは比較例よりは軽度なものであった（写真1、2）。

[0047] [表1]

表1 ラットに対する反復投与による皮膚刺激性

|      | 刺激の種類 | 刺激の出現場所       | 刺激の強度* | 参照  |
|------|-------|---------------|--------|-----|
| 実施例1 | 火傷様刺激 | 薬剤リザーバ辺縁部（一部） | ++     | 写真1 |
| 実施例2 | 紅斑    | 散見的           | ±      | 写真2 |
| 比較例  | 火傷様刺激 | 薬剤リザーバ辺縁部（全周） | +++    | 写真3 |

\*刺激の強度：

± ：弱い刺激

＋ ：やや強い刺激

++ ：強い刺激

+++ ：非常に強い刺激

[0048] 《実験例2》

ボランティアの前腕内側に、実施例2、3と比較例、および参考例2の電極パッドについて、ヒトに対する反復投与時の皮膚刺激性を検討した。各パッドと生食パッチをボランティアの前腕内側に貼り、各パッドに直流電源の陽極を、生食パッチに陰極を接続して、 $0.2\text{ mA/cm}^2 \times 10$ 分の電流量

で通電した。この操作を1日おきに9回投与した（比較例および参考例は、5回投与）。最終投与後、その投与部位の皮膚反応を観察した。その結果を表2に示す。

比較例および参考例は、各実施例よりも少ない通電回数であるにもかかわらず、比較例はゲル周囲に、参考例はゲル中心部に、それぞれ強い火傷様刺激が生じた（写真6及び7）。一方、実施例2では紅斑が生じたが（写真4）が、数日後には消失する軽度なものであった。また、実施例3においても紅斑が生じたが（写真5）、こちらも次の日には消失する、軽度なものであった。

#### [0049] [表2]

表2 ボランティアに対する反復投与による皮膚刺激性

|      | 刺激の種類 | 刺激の出現場所       | 刺激の強度* | 参照  |
|------|-------|---------------|--------|-----|
| 実施例2 | 紅斑    | 薬剤リザーバ全面      | +      | 写真4 |
| 実施例3 | 紅斑    | 薬剤リザーバ全面      | ±      | 写真5 |
| 比較例  | 火傷様刺激 | 薬剤リザーバ辺縁部（全周） | ++     | 写真6 |
| 参考例2 | 火傷様刺激 | 薬剤リザーバ中心部に散見的 | ++     | 写真7 |

\*刺激の強度：

±           ：弱い刺激  
 +           ：やや強い刺激  
 ++         ：強い刺激  
 +++        ：非常に強い刺激

[0050] 以上の結果より、本発明のイオントフォレシス電極パッドによれば、反復投与時においても非常に安全性が高いことが確認できた。

### 産業上の利用可能性

[0051] 穿刺時の疼痛緩和に対して、局所麻酔薬を安全に投与できるイオントフォレシス製剤（電極パッド）を提供でき、毎日あるいは1日おきに穿刺する血液透析時の穿刺時の疼痛緩和にも使用できる。

### 符号の説明

- [0052] 1 シート基材  
 2 粘着シート（フォームテープ）  
 3 電極（銀箔）

- 4 薬剤リザーバ
- 5 非粘着性絶縁フィルム
- 6 境界面

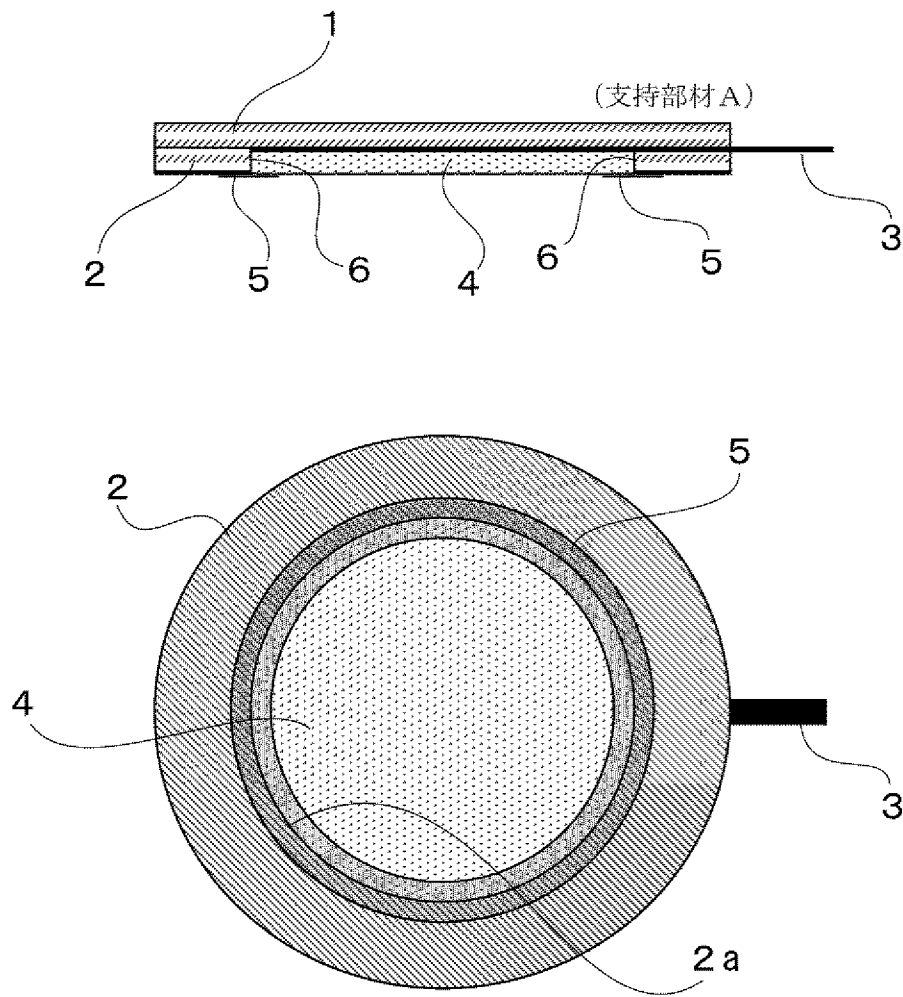
## 請求の範囲

- [請求項1] シート基材と、  
シート基材上に配置される電極と、  
開口を備え当該開口内に電極を露出させた状態でシート基材上に配置される粘着シートと、  
局所麻酔剤を含有し、粘着シートの開口内で電極に接触した状態で配置される薬剤リザーバと、を備え、  
粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接した状態で皮膚に接触することを避け、これにより、皮膚刺激を緩和することを特徴とする、イオントフォレシス電極パッド。
- [請求項2] 上記粘着シートの開口の内周面と薬剤リザーバの外周面とが当接する境界面を有しており、当該境界面を絶縁フィルムで被覆したことを特徴とする、請求項1記載のイオントフォレシス電極パッド。
- [請求項3] 上記粘着シートの開口が円形であって、絶縁フィルムは幅1～10mmのリング状であることを特徴とする、請求項2記載のイオントフォレシス電極パッド。
- [請求項4] 上記粘着シートの開口の内周面と、薬剤リザーバの外周面との間に、所定の間隔（ $r$ ）を設け、  
粘着シートおよび薬剤リザーバの厚みを実質的に等しくしたことを特徴とする、請求項1記載のイオントフォレシス電極パッド。
- [請求項5] 上記間隔（ $r$ ）が1～10mmである、請求項4記載のイオントフォレシス電極パッド。
- [請求項6] 上記薬剤リザーバを、粘着シートの厚みよりも高いドーム型に構成したことを特徴とする、請求項1記載のイオントフォレシス電極パッド。
- [請求項7] 上記ドーム型の薬剤リザーバは、当該リザーバ表面の皮膚と接触する任意の点について、薬剤リザーバ自体の電気抵抗と、当該点における皮膚との接触圧による接触電気抵抗との和が、リザーバ表面全体に

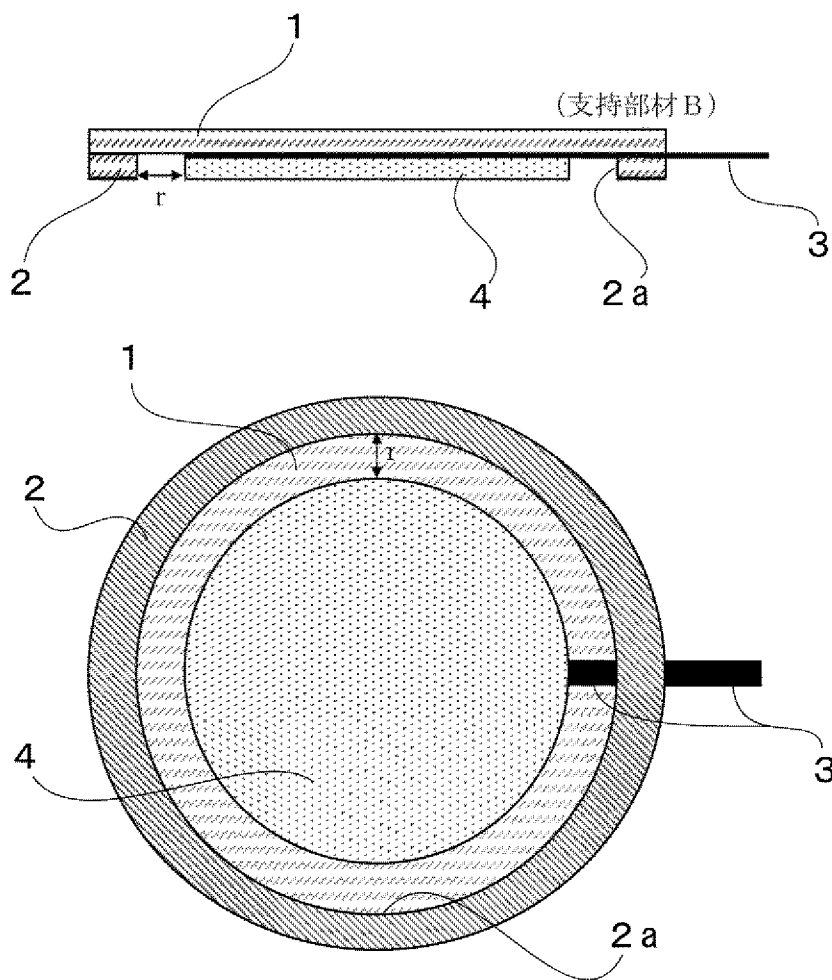
渡って一定となる形状を有することを特徴とする、請求項 6 記載のイオントフォレシス電極パッド。

[請求項 8]       上記粘着シートの開口の内周面と、薬剤リザーバの外周面との間に、所定の間隔（ $r$ ）を設けたことを特徴とする、請求項 6 または 7 記載のイオントフォレシス電極パッド。

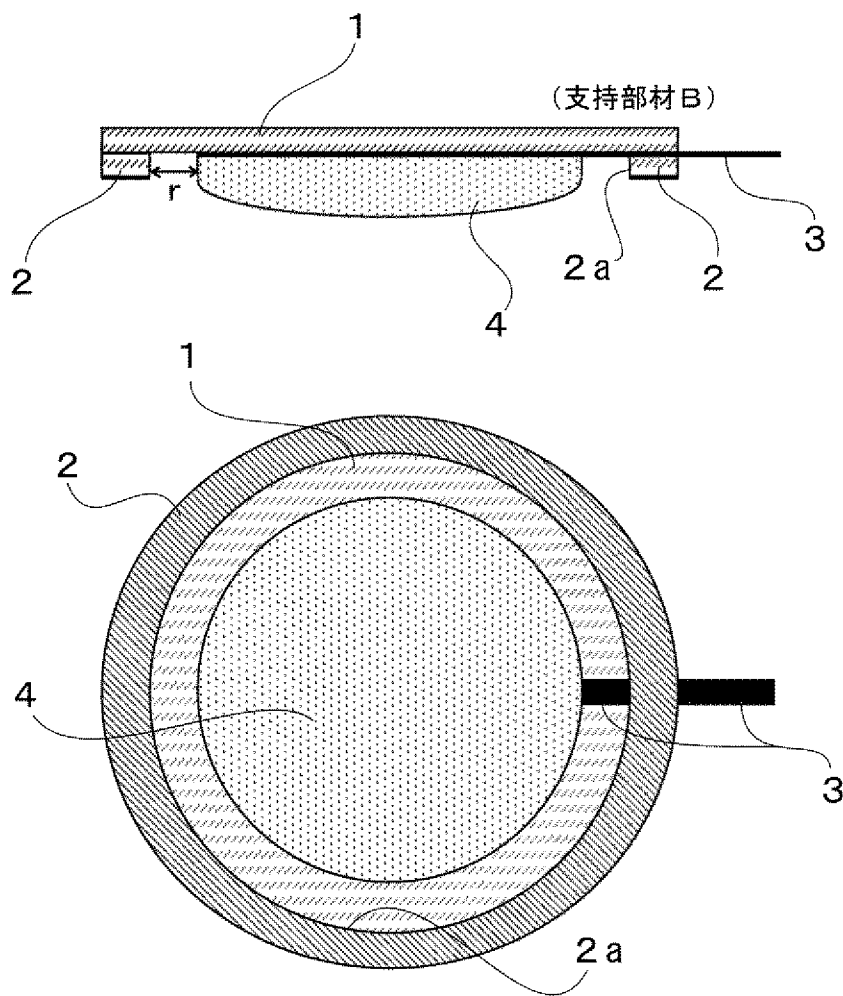
[図1]



[図2]

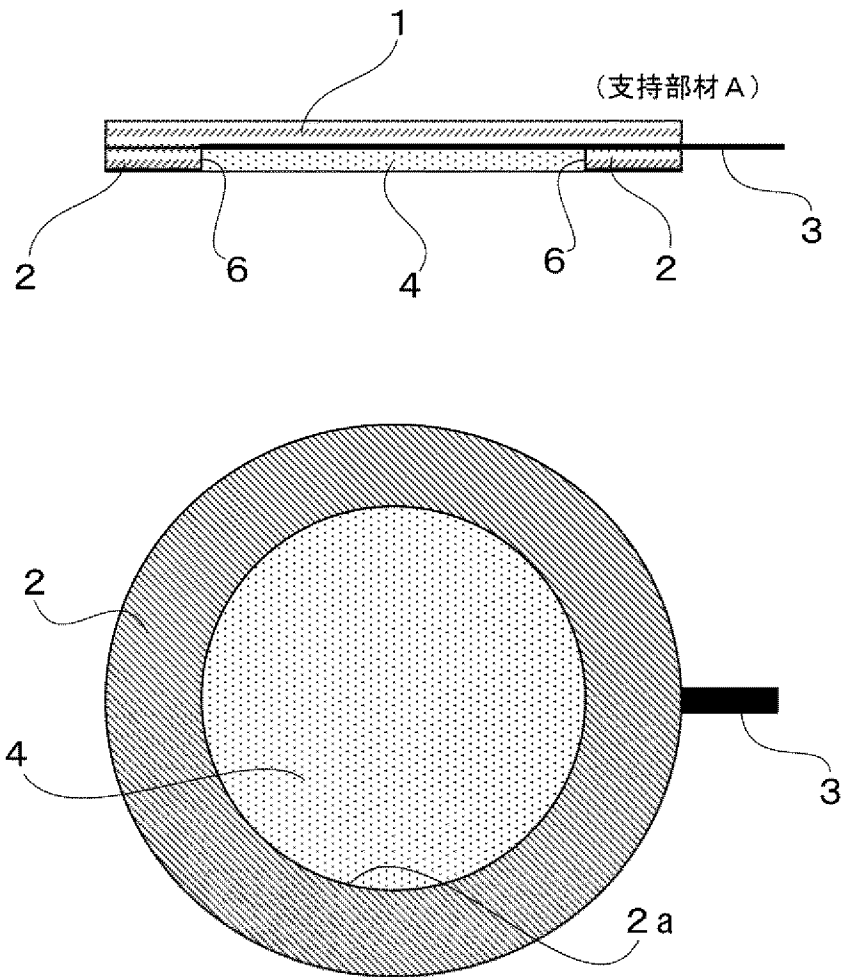


[図3]



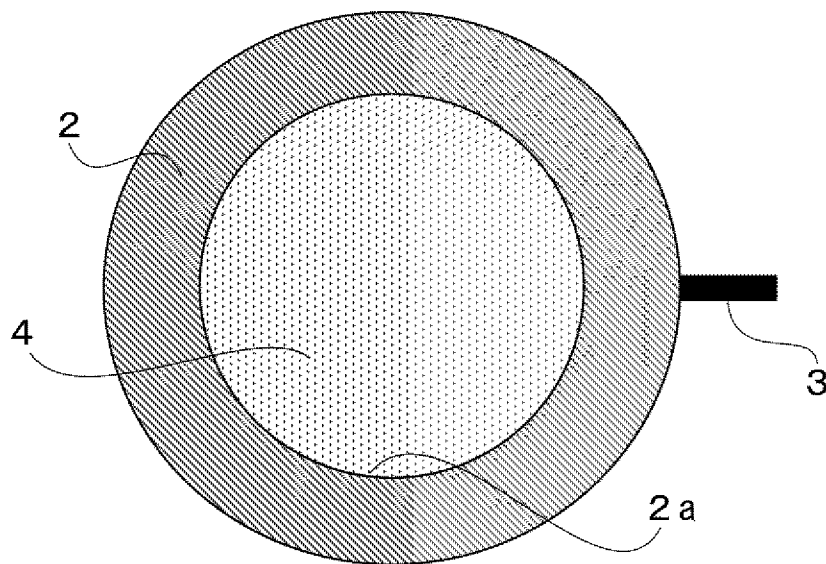
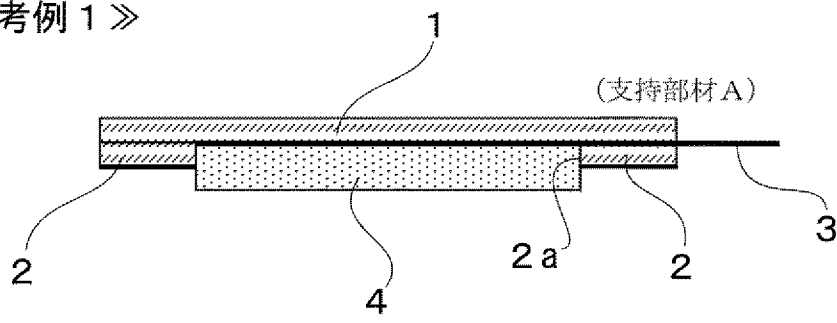
[図4]

《比較例》



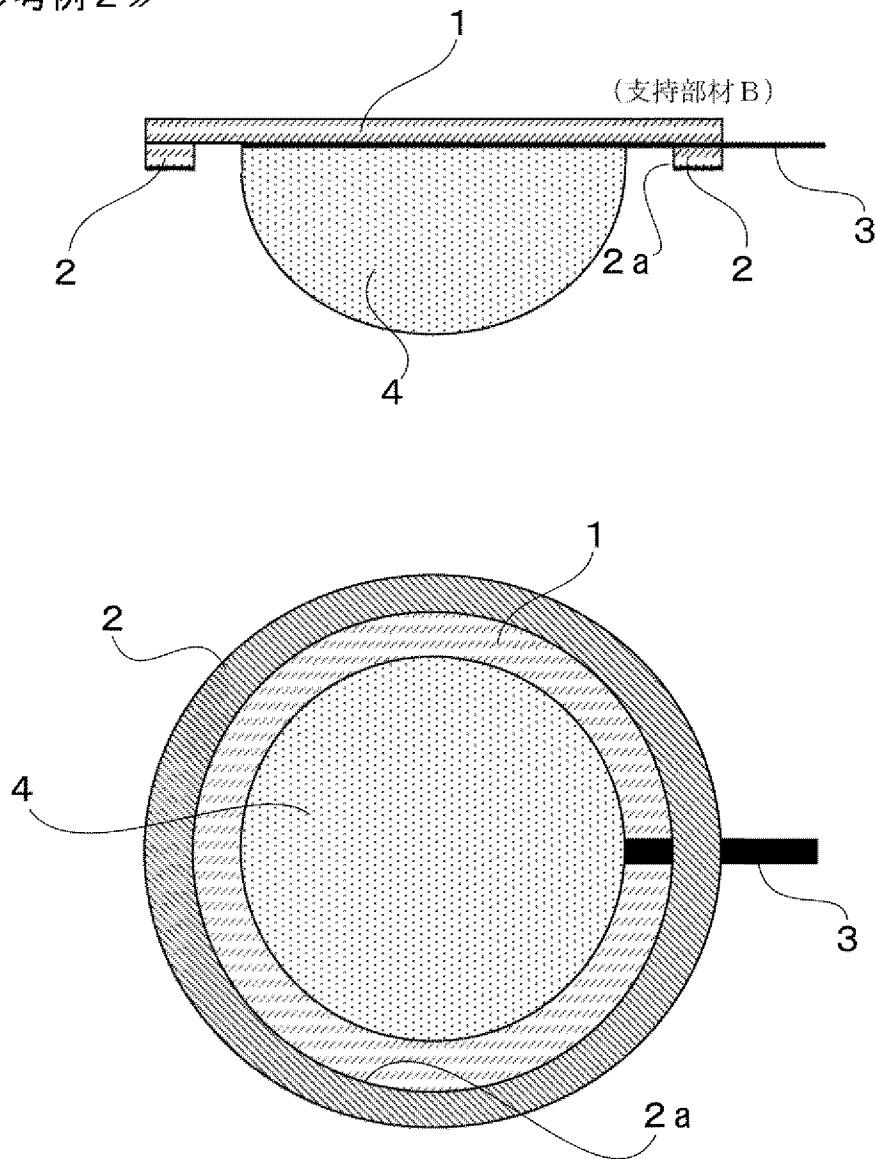
[図5]

《参考例 1》



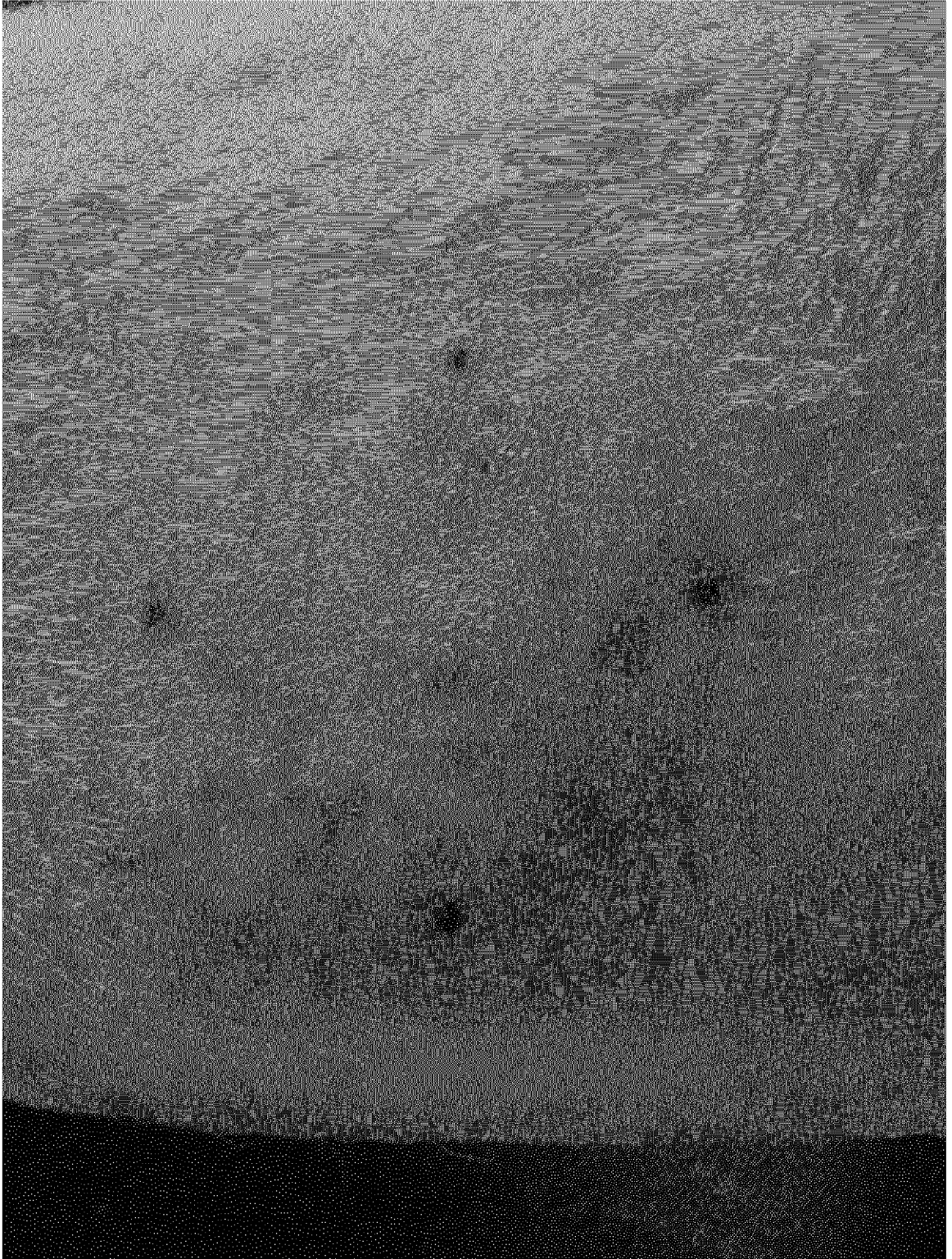
[図6]

《参考例 2》



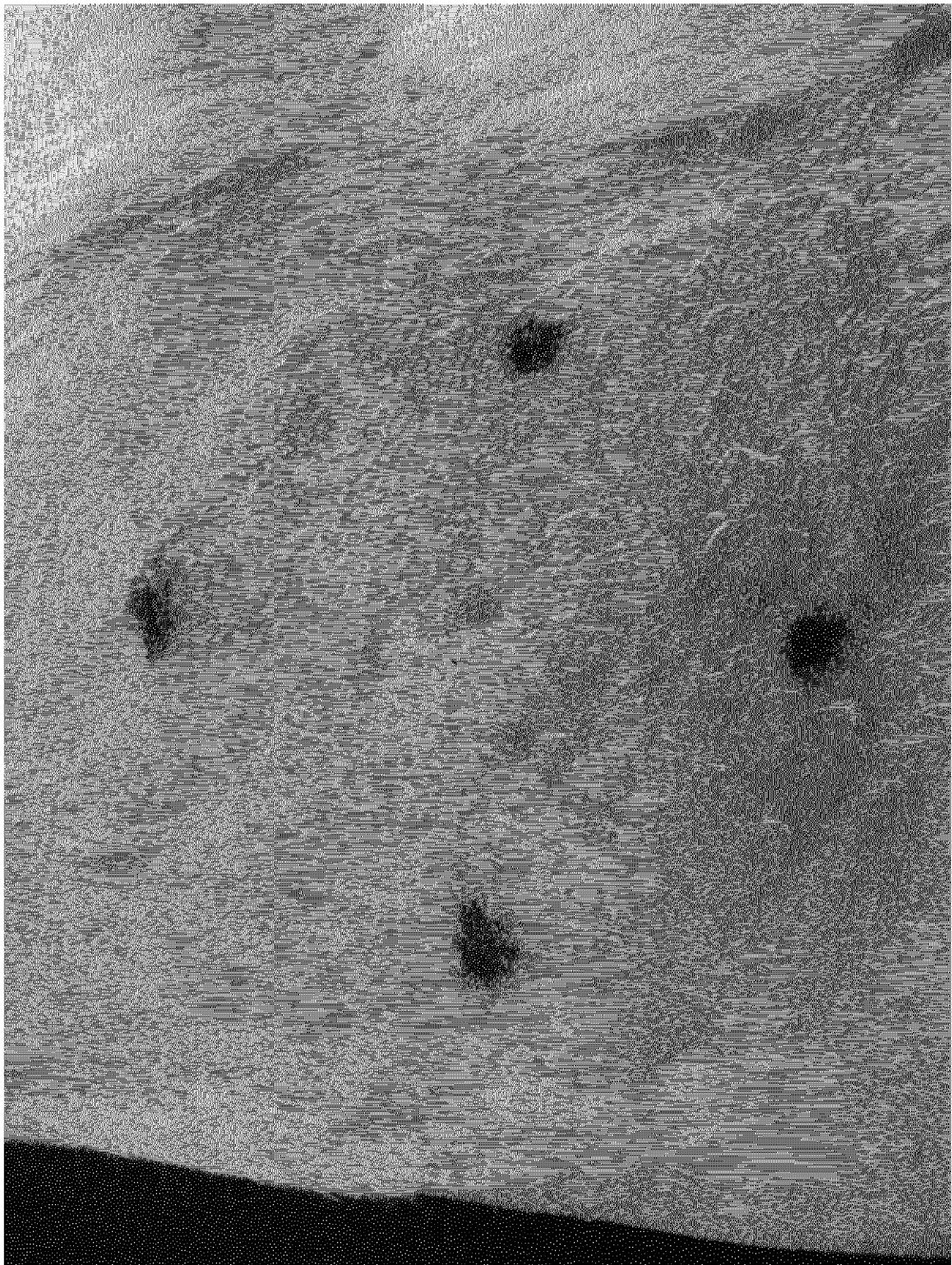
[図7]

写真1（実施例1の反復投与後の皮膚）



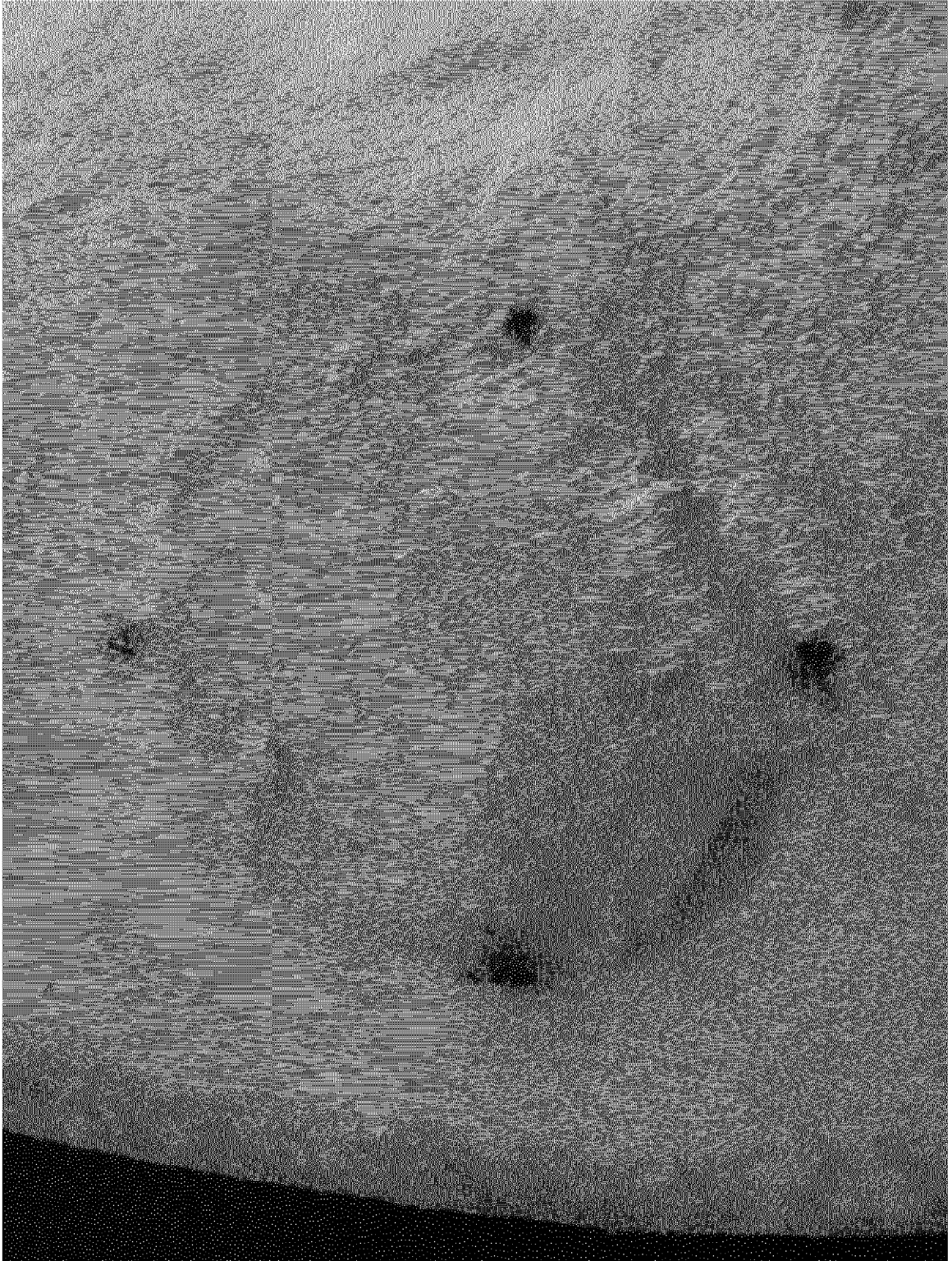
[図8]

写真2（実施例2の反復投与後の皮膚）



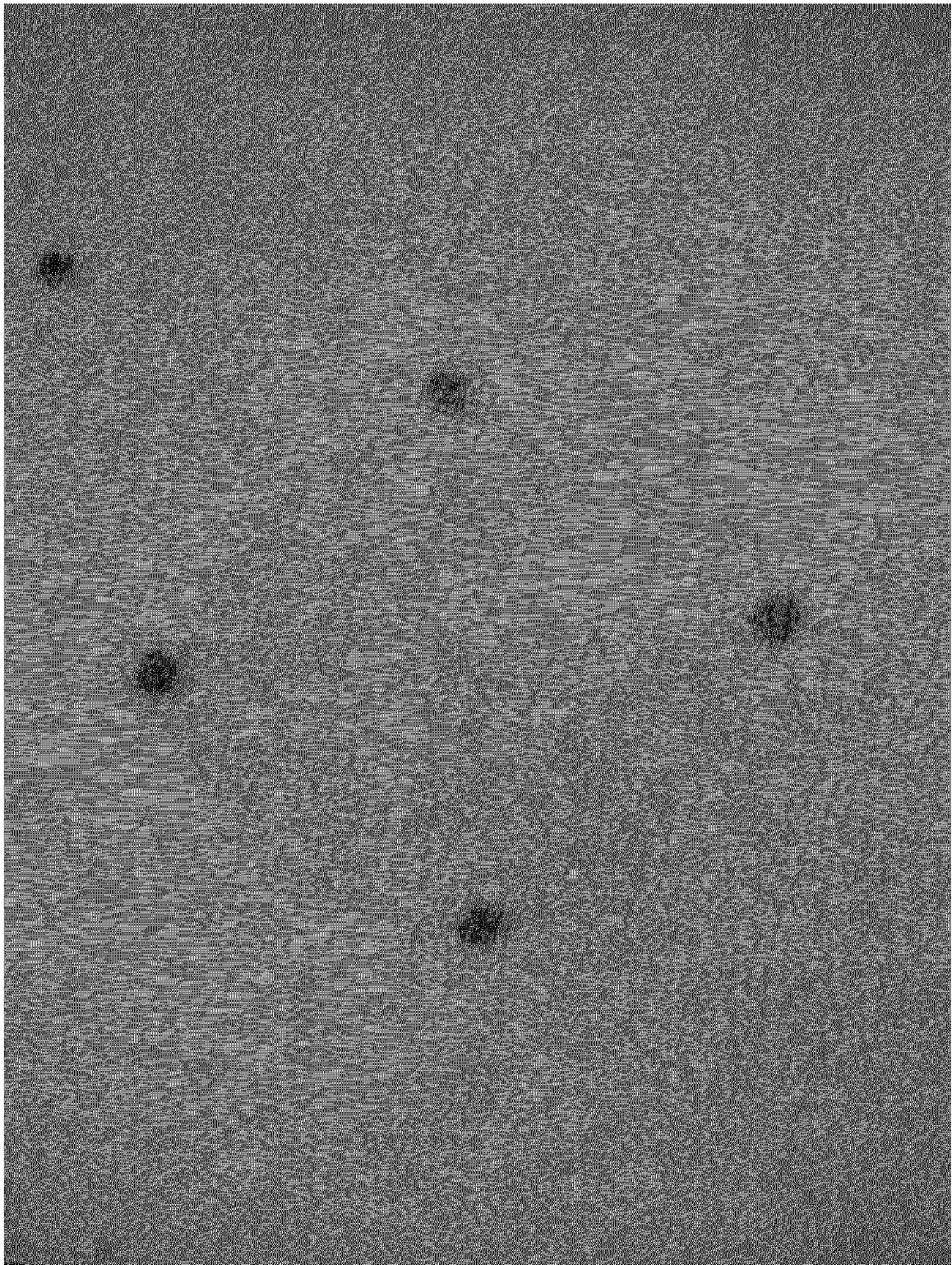
[図9]

写真3（比較例の反復投与後の皮膚）



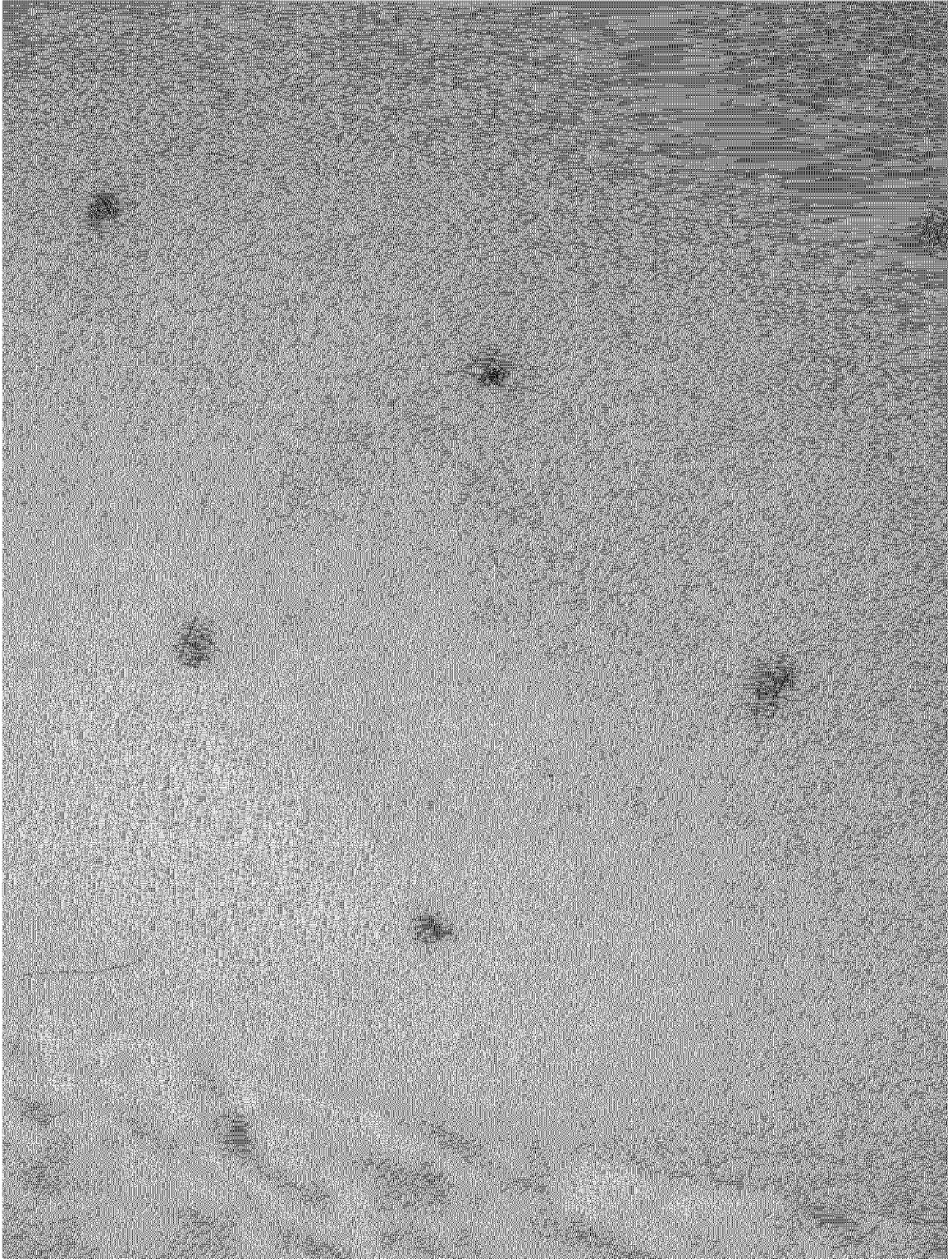
[図10]

写真4（実施例2の反復投与後の皮膚）



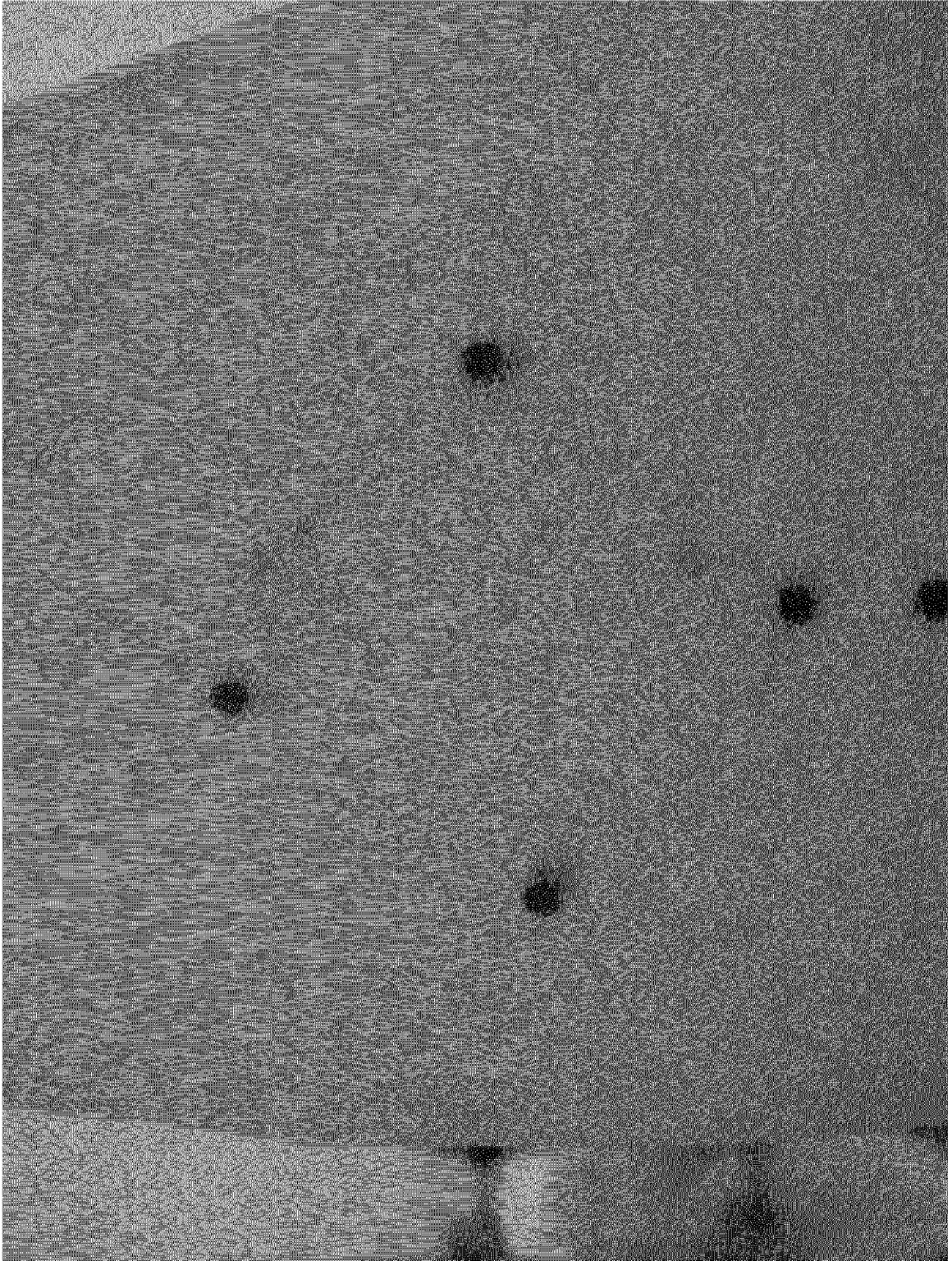
[図11]

写真5（実施例3の反復投与後の皮膚）



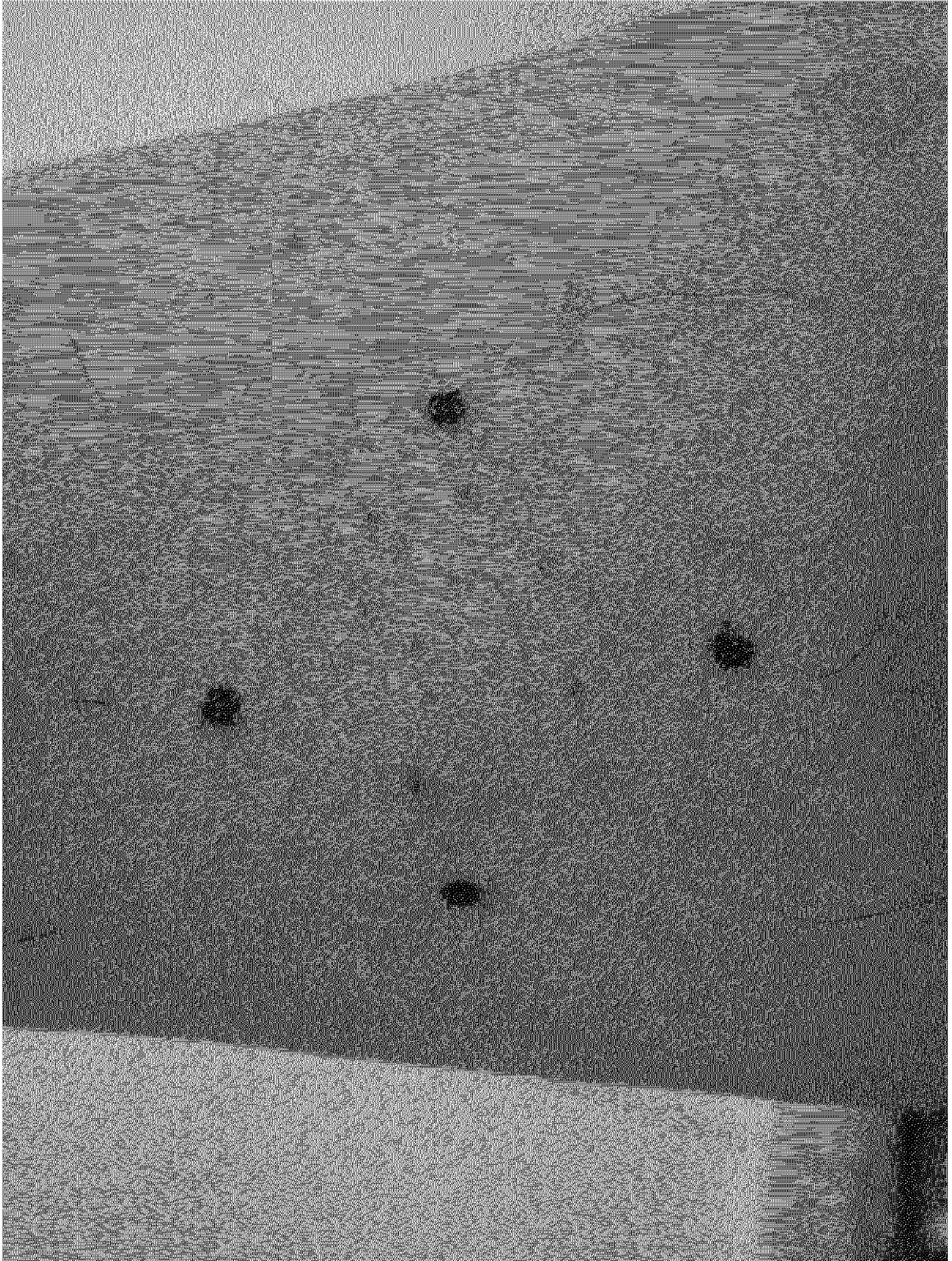
[図12]

写真6（比較例の反復投与後の皮膚）



[図13]

写真7（参考例2の反復投与後の皮膚）



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079670

## 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 | 1996-2012 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2012 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2012 |

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. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>A    | WO 2007/043605 A1 (Transcutaneous Technologies Inc.),<br>19 April 2007 (19.04.2007),<br>paragraphs [0019] to [0025], [0031]; fig. 3, 4<br>& US 2007/0197955 A1 & EP 1944058 A1 | 1, 4, 5<br>2, 3, 6-8  |
| A         | WO 2007/029611 A1 (Transcutaneous Technologies Inc.),<br>15 March 2007 (15.03.2007),<br>entire text; all drawings<br>& US 2010/0030128 A1                                      | 1-8                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 January, 2012 (12.01.12)

Date of mailing of the international search report  
24 January, 2012 (24.01.12)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

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（I P C））

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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 2 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 2 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 2 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<br>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<br>請求項の番号       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| X<br>A          | WO 2007/043605 A1（トランスキュー・テクノロジー株式会社）<br>2007.04.19, [0019]-[0025], [0031], 第3,4図 & US 2007/0197955<br>A1 & EP 1944058 A1 | 1, 4, 5<br>2, 3, 6-8 |
| A               | WO 2007/029611 A1（トランスキュー・テクノロジー株式会社）<br>2007.03.15, 全文, 全図 & US 2010/0030128 A1                                          | 1-8                  |

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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 1 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 1 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

佐藤 智弥

3 I

3 7 3 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 3 4 6