

(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2005-334263

(P2005-334263A)

(43) 公開日 平成17年12月8日(2005.12.8)

(51) Int.Cl.⁷

A61N 1/30

F I

A61N 1/30

テーマコード (参考)

4C053

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2004-156594 (P2004-156594)

(22) 出願日 平成16年5月26日 (2004.5.26)

(71) 出願人 000003182

株式会社トクヤマ

山口県周南市御影町1番1号

(72) 発明者 長島 眞澄

山口県周南市御影町1番1号 株式会社ト

クヤマ内

(72) 発明者 福田 憲二

山口県周南市御影町1番1号 株式会社ト

クヤマ内

(72) 発明者 坂田 勲治

山口県周南市御影町1番1号 株式会社ト

クヤマ内

Fターム(参考) 4C053 HH02

(54) 【発明の名称】 イオントフォーシス装置及びイオン交換膜

(57) 【要約】

【課題】 イオントフォーシスによって生体にイオン性薬剤を浸透させるに際して、薬効イオンの式量の小さな薬剤のみならず、式量が大きな薬剤も効率的に生体に投与できるイオントフォーシス装置を得る。

【解決手段】 イオン交換膜を通してイオン性薬剤を生体に浸透させるイオントフォーシス装置とし、該イオン交換膜として、イオン交換性基を有する架橋型の(メタ)アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜を用いる。このようなイオン交換膜としては、多孔質膜を基材として用い、イオン交換性基を有する(メタ)アクリル酸誘導体系重合性単量体、架橋剤及び重合開始剤を含む溶液を多孔質膜に含浸させた後に重合を行い、厚さ5～250μm、イオン交換容量0.1～8.0mmol/g、含水率は5～90%程度のイオン交換膜を得、これを用いると効果的である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) 電極、薬剤含有部ならびにイオン交換膜を有する作用極構造体、(2) 電極を有する対極構造体、及び(3) 作用極構造体ならびに対極構造体と電氣的に結線された電源部からなり、作用極構造体における薬剤含有部に含まれるイオン性の薬剤を、イオン交換膜を通した電気泳動により生体に浸透させるためのイオントフォレーシス装置において、該イオン交換膜として、イオン交換性基を有する架橋型の(メタ)アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜を用いることを特徴とするイオントフォレーシス装置。

【請求項 2】

イオン交換性基を有する架橋型の(メタ)アクリル系樹脂を主成分とするイオントフォレーシス用イオン交換膜。 10

【請求項 3】

イオン交換性基を有する(メタ)アクリル酸誘導体系重合性単量体、架橋剤及び重合開始剤を含有してなる溶液と、多孔質膜とを接触させることにより、該多孔質膜の有する空隙部に前記溶液を浸透させ、ついで重合させることを特徴とするイオントフォレーシス用イオン交換膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体に有用なイオン性の薬剤を、電気泳動を利用して生体に浸透させるイオントフォレーシス(イオン浸透療法)において使用されるイオントフォレーシス装置に関し、詳しくはイオン交換膜を使用する該装置および該装置に使用されるイオン交換膜に関する。 20

【背景技術】

【0002】

生体に有用なイオン性の薬剤を、電気泳動を利用して生体に浸透させるイオントフォレーシスは、イオン浸透療法、イオン導入法、などとも呼ばれ、無痛状態で所望の患部に所望量の薬剤を投与方法として広く知られている。

【0003】

従来、イオントフォレーシスにおいては、イオン性の薬剤を含浸させた薬剤層を生体上に置き、薬剤層を挟んで生体と反対側に作用極を配し、薬剤層と離れた生体上に対極を置き、電源により作用極と対極の間に電流を流すことでイオン性薬剤の薬効イオンを生体に浸透させる。この方法においては、イオン性薬剤のみを、皮膚や粘膜などの生体界面を通して生体内に浸透させることを目的とする。しかしながら、このような電極においては、必ずしもイオン性薬剤が生体界面を通過するとは限らず、逆に、生体側からナトリウムカチオン、カリウムカチオン、塩化物アニオンなどが薬剤層側に浸透する場合も少なくない。特に、生体に有用とされるイオン性薬剤の薬効イオンは、上記のような生体内に存在するイオンに比べて移動度が小さいため、通電した時間に対し目的とする薬剤の投与量(生体への浸透効率)が低いという問題があった。また、このようなイオントフォレーシスでは、薬剤が直接電極と接触しうるため、電極で反応して消費されるだけでなく、生体に悪影響を及ぼす化合物が生成する可能性もあった。さらに、薬剤は通常水溶液として含浸されるため、作用極と対極で水の電気分解が進み、これによって生成した H^+ イオンや OH^- イオンによって薬剤水溶液のpHが変化し、生体に炎症を引き起こすこともあった。 30 40

【0004】

これらの欠点を解消するため、生体界面上にイオン交換膜を置き、該イオン交換膜を通して薬効イオンを生体に浸透させるイオントフォレーシスの新しい手法が提案されている(例えば、特許文献1-4)。ここで提案されている新方式では、生体界面上に目的とする薬効イオンと同符号のイオンのみを透過させるイオン交換膜が配される。このため目的薬剤の薬効イオンと反対符号を持つイオンが生体から滲出することを防ぐことができ、イオン交換膜を配さない場合に比して薬剤の高い投与量が得られる。これらの技術において 50

は、製塩や食品化合物の透析に用いられる市販の織布を補強材（基材）に用いたイオン交換膜が用いられており、イオン交換膜を構成するイオン交換樹脂成分としてはスチレン-ジビニルベンゼン共重合体をベース樹脂とし、該ベース樹脂にイオン交換性基としてスルホン酸基、アンモニウム塩基等を導入したもの（以下、スチレン系イオン交換膜）であった。

【0005】

【特許文献1】特開平3-94771号公報

【特許文献2】特表平3-504343号公報

【特許文献3】特開平4-297277号公報

【特許文献4】特開2000-229128号公報

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、本発明者らの検討によれば、上記スチレン系イオン交換膜を用いた場合には、アスコルビン酸（塩）、ヒスタミン（塩）等の比較的イオン式量の小さなイオン性薬剤では良好な投与量を得られるが、イオン性薬剤の薬効イオンが大きくなるにつれ急速に投与効率が低下し、イオン式量が500程度以上になると極めて投与効率が悪くなるという問題点があることがわかった。

【0007】

従って本発明は、式量の小さなイオン性薬剤のみならず、薬効イオンの式量が大きなイオン性薬剤も効率的に生体に投与できるイオントフォレーシス用装置を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者等は、上記課題を解決すべく種々検討を行った。そしてその結果、イオン交換膜として、イオン交換性基を有する（メタ）アクリル酸誘導体系重合性単量体を重合させて得られたイオン交換樹脂を主たる構成成分とするイオン交換膜を用いると、イオン式量の大きなイオン性薬剤の薬効イオンが効率的に投与可能であることを見出し本発明を完成した。

【0009】

30

即ち本発明は、（1）電極、薬剤含有部ならびにイオン交換膜を有する作用極構造体、（2）電極を有する対極構造体、及び（3）作用極構造体ならびに対極構造体と電気的に結線された電源部からなり、作用極構造体における薬剤含有部に含まれるイオン性の薬剤を、イオン交換膜を通した電気泳動により生体に浸透させるためのイオントフォレーシス装置において、該イオン交換膜として、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜を用いることを特徴とするイオントフォレーシス装置である。

【0010】

また他の発明は、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオントフォレーシス用イオン交換膜であり、さらにまた他の発明は、上記イオン交換膜の製造方法に関する。

40

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、式量の小さなイオン性薬剤のみならず、スチレン系イオン交換膜を用いた場合には極めて投与効率の悪かった、式量が300～1000程度の薬効イオンでも効率的に生体に投与することができる。またイオン交換膜を用いるため、生体側から逆イオンが薬剤層側に浸透することもほとんど無いため、比較的高分子量の薬剤イオンの経皮投与装置として極めて優れている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

50

本発明のイオントフォレーシス装置は、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜（以下、特に断らない限り、単にイオン交換膜）を用いることを特徴とし、該イオン交換膜を通してイオン性の薬剤を通過させる過程を含む、電気泳動を利用したイオン性薬剤の生体への投与に使用される装置であり、このイオントフォレーシス装置は、図１に例示したように、作用極構造体１、対極構造体２、およびこれらの構造体と電氣的に結線された電源部３とから構成される。

【００１３】

作用極構造体１は、作用極となる電極４、イオン性の薬剤を含有する薬剤含有部５、およびイオン交換膜６を含む構造体であり、一般には、当該イオン交換膜６は、投与するイオン性薬剤の薬効イオンと同符号のイオンを選択的に透過させるイオン交換膜である。これらが図に示すように、電極、薬剤含有部、イオン交換膜の順番に配置された部分を含む。通常、これらは一つの外装材料（図示しない）の中に積層されてなり、イオン交換膜を生体界面上に配する向きにて使用される。また、投与する薬剤の分解を防ぎ、電極反応で薬剤含有層のｐＨが変化するのを防ぐため、電極と薬剤含有層の間にさらに他のイオン交換膜８を含んでいても良い。この場合、当該他のイオン交換膜８としては、薬効イオンと反対符号のイオンを選択的に透過させるイオン交換膜であることが好ましい。

10

【００１４】

また、該作用極構造体１は、生体界面との間にイオン導電性のゲルや多孔質フィルムや織布などからなるイオンが通過可能なシートなどを含んでいても良い。これらのゲルやシートは、作用極構造体と一体となった構造を取ることもでき、また、使用時のみこれらゲルやシートを生体界面との間に挟むことも可能である。さらに、作用極構造体においては、電極４と他のイオン交換膜８との間にイオン導電性ゲルやイオン性電解質溶液、さらにはイオン性電解質溶液を含浸させた多孔質フィルムや織布を含むこともできる。（いずれも図示しない。）

20

上記作用極構造体１における電極４には、通常の電気化学プロセスにおいて使用される電極がなんら制限されることなく使用できる。例えば、金、白金、銀、銅、ニッケル、亜鉛、炭素などの電子導電体、半導体電極、および銀／塩化銀などの自己犠牲電極などが例示され、これらを単独でまたは組み合わせて使用することができる。好適には、金、白金、銀、炭素などが挙げられる。これらの電極は、板、シート、メッシュ、繊維を不定形に積層させたペーパー状物に成形加工されたものをそのまま使用することもでき、また、イオン交換膜上にメッキや蒸着させて使用することもできる。

30

【００１５】

作用極構造体１における薬剤含有部５は、通常のイオントフォレーシスにおいて使用される薬剤含有層が何ら制限されることなく使用可能である。即ち、イオン性の薬剤を水、エタノールなどの溶剤に溶解させた溶液そのもの、該溶液をポリビニルアルコールやポリビニルピロリドンなどのゲル、多孔質フィルム、ガーゼなどに含浸させたものが使用可能である。また、該薬剤含有部に用いられるイオン性の薬剤としては特に制限されるものではなく、正イオンと負イオンとからなるものであって、この正イオン又は負イオンが生体内に入ることにより薬理効果を発揮する物質であれば特に制限されるものではない。

【００１６】

このようなイオン性薬剤としては、正イオンが効果を有するイオン性薬剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカインなどの麻酔剤、マイトマイシン、塩酸ブレオマイシンなどの抗悪性腫瘍剤、塩酸モルフィネなどの鎮痛剤、酢酸メドロキシprogステロンなどのステロイド類、テトラサイクリン塩酸塩などの抗生物質、ヒスタミン、インシュリンなどが挙げられ、一方、負イオンが効果を発揮するイオン性薬剤としては、ビタミンＢ２、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、ビタミンＥ、葉酸などのビタミン剤、アスピリン、イブプロフェンなどの抗炎症剤、デキサメタゾン系水溶性製剤などの副腎皮質ホルモン、ベンジルペニシリンカリウムなどの抗生物質などが挙げられる。これらのなかでも、本発明の効果が顕著に得られる点で、薬効イオンの式量が３００～１５００であるイオン性薬剤が好ましく、４００～１０００であるイオン性薬剤がより好ましい。

40

50

【 0 0 1 7 】

上記本発明におけるイオン交換膜は、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜である。本発明の効果が発現する詳細な理由は不明であるが、（メタ）アクリル系の樹脂は、重合鎖とイオン交換性基の間にエステル構造やアミド構造などの柔軟な構造を有しているため、イオン交換性基がイオン交換膜（樹脂）内で比較的自由に動くことができ、そのため、イオン式量の大きな薬効イオンが通過する際に、該イオン交換性基が柔軟に移動し、薬効イオンの移動を妨げることが少ないためではないかと考えられる。

【 0 0 1 8 】

他方、スチレン系のイオン交換樹脂を主成分とするイオン交換膜においては、（メタ）アクリル系の樹脂に比して剛直性が高いためではないかと推測されるが、式量の大きなイオンが透過し難い。

【 0 0 1 9 】

また上記本発明におけるイオン交換膜における（メタ）アクリル系イオン交換樹脂は架橋型のものでなくてはならない。非架橋のイオン交換樹脂では、イオン性薬剤を溶解させるために用いる水などの溶剤に対して溶解してしまいイオントフォーシス装置におけるイオン交換膜としての機能を得ることができなくなる。さらに、架橋型のものは強度に優れ、また膜状に形成しやすいという利点も有する。

【 0 0 2 0 】

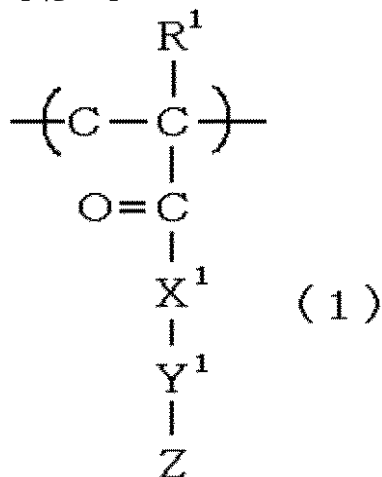
上記本発明におけるイオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂としては、（メタ）アクリル酸誘導体系の重合性単量体を重合して得られる架橋高分子であり、かつリン酸基、アンモニウム基等のイオン交換性を有する基を有している樹脂であれば特に限定されることはない。

【 0 0 2 1 】

このような架橋型の（メタ）アクリル系樹脂としては、代表的には下記式（１）、

【 0 0 2 2 】

【 化 １ 】



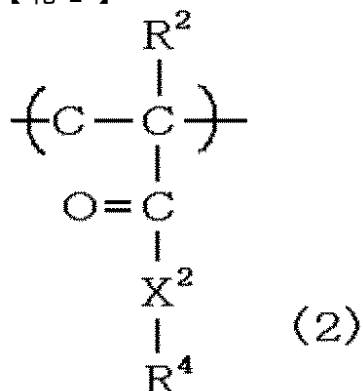
【 0 0 2 3 】

（式中、 R^1 は水素原子又はメチル基を表し、 X^1 はO又はN R' （但し R' は水素原子又はイオン交換性基を有さない1価の有機基を表す）を表し、 Y^1 は結合手又は2価の有機基を表し、Zはイオン交換性基を示す。）

で示される構造単位（構造単位A）と、下記式（２）、

【 0 0 2 4 】

【化 2】



10

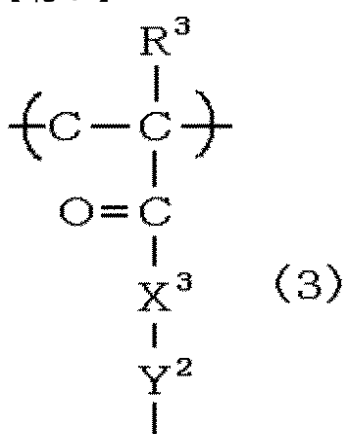
【0025】

(式中、 R^2 は水素原子又はメチル基を表し、 X^2 はO又は NR' (但し R' は水素原子又はイオン交換性基を有さない1価の有機基を表す)を表し、 R^4 はイオン交換性基を有さない1価の有機基を表す。)

で示される構造単位 (構造単位B) と、下記式 (3)、

【0026】

【化 3】



20

30

【0027】

(式中、 R^3 は水素原子又はメチル基を表し、 X^3 はO又は NR' (但し R' は水素原子又はイオン交換性基を有さない1価の有機基を表す)を表し、 Y^2 は架橋鎖となっている2価の有機基を表す。)

で示される構造単位 (構造単位C) とからなり、各構造単位が、その合計を1としたとき、各々、0.05~0.9995、0~0.949、0.005~0.95である架橋型の樹脂が示される。

【0028】

なお本発明における (メタ) アクリル系のイオン交換樹脂においては、上記各構造単位A、B及び/又はCは任意の順番に並んでいてよく、また各々が単一の構造単位のみからなっていてよいし、何れかの構造単位あるいは全ての構造単位が複数の異なるものから構成されていても良い。

40

【0029】

上記式 (1) ~ (3) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 は水素原子又はメチル基を表し、 X^1 、 X^2 、 X^3 はO又は NR' を表す。 X^1 、 X^2 又は X^3 が NR' である場合、該 R' は水素原子又は1価の有機基を表す。当該1価の有機基としては、イオン交換性基を有さないものであれば特に限定されるものではないが、好ましくは炭素数1~20の有機基であり、より好ましくは炭素数1~10の有機基である。このような有機基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基等のアルキル基；2-ヒドロキシエ

50

チル基等の水酸基で置換されたアルキル基、2 - クロロエチル基等のハロゲン原子で置換されたアルキル基等が例示される。

【0030】

上記式(1)において、 Y^1 は結合手又は2価の有機基を表す。当該2価の有機基は特に限定されるものではないが、好ましくは炭素数1~30、より好ましくは炭素数2~20の2価の有機基である。このような有機基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、2 - メチルプロピレン基、ヘキサメチレン基、デカメチレン基等のアルキレン基；2又は3 - ヒドロキシトリメチレン基等の水酸基で置換されたアルキレン基；2 - クロロトリメチレン基等のハロゲン原子で置換されたアルキレン基； $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ あるいは $-(CH_2CH(CH_3)O)_m-CH_2CH(CH_3)-$ で示されるアルキレンオキシ基から誘導される基（但し、 n は1~9、 m は1~6の整数）； $-CH_2CH_2-OC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-(OC(O)CH_2CH_2CH_2CH_2)_1-$ で示される基（但し1は1又は2）等が例示される。

10

【0031】

上記式(1)において Z はイオン交換性基を表す。当該イオン交換性基としては、水溶液中で負又は正の電荷となり得る官能基であれば特に限定されない。このようなイオン交換性基を具体的に例示すると、カチオン交換性基として、カルボン酸基($-COOH$)、リン酸基 $\{-O-P(O)(OH)_2\}$ 、ホスホン酸基 $\{-P(O)(OH)_2\}$ 、及び対応する金属あるいはオニウム塩基等が例示され、アニオン交換性基として、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が挙げられる。

20

【0032】

上記式(2)において、 R^4 はイオン交換性基を有さない1価の有機基であれば特に限定されるものではないが、好ましくは炭素数1~30、より好ましくは炭素数1~20の有機基である。

【0033】

当該 R^4 を具体的に例示すると、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基、2 - エチルヘキシル基、イソデシル基、 n - ラウリル基、シクロヘキシル基、イソボルニル基等のアルキル基；2 - ヒドロキシエチル基、2又は3 - ヒドロキシプロピル基、2 - ヒドロキシブチル基等の水酸基で置換されたアルキル基；2 - クロロエチル基等のハロゲン原子で置換されたアルキル基； $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ あるいは $-(CH_2CH(CH_3)O)_m-CH_3$ で示される末端がアルキル基で封鎖された鎖状エーテル基（但し、 n は1~9、 m は1~6の整数）； $-(CH_2CH_2O)_n-H$ あるいは $-(CH_2CH(CH_3)O)_m-H$ で示される末端に水酸基を有する鎖状エーテル基（但し、 n は1~9、 m は1~6の整数）；テトラヒドロフルフリル基、グリシジル基等の環状エーテル構造を有す基等が例示される。

30

【0034】

前記式(3)において、 Y^2 は架橋鎖となっている2価の有機基を表す。当該基としては前記 Y^1 として例示された基と同様である。

40

【0035】

上記構造単位A、B及びCはその合計を1としたとき、各々、0.05~0.9995、0~0.949、0.0005~0.95であり、好ましくは、各々0.1~0.999、0~0.8、0.001~0.5であり、より好ましくは0.3~0.999、0~0.6、0.001~0.3である。また、必要に応じて(メタ)アクリル系以外の重合性単量体に基づく構造単位を有していても良いが、その割合は、上記構造単位A、B及びCの合計を1に対して、該その他の構造単位が1以下、より好ましくは0.5以下、さらに好ましくは0.1以下である。

【0036】

上記のような(メタ)アクリル系イオン交換樹脂を製造する方法は特に制限されるもの

50

ではないが、一般的には上記構造単位 A、B 及び C に対応する (メタ) アクリル酸誘導体系の重合性単量体混合物を重合させることにより得ることができる。なお構造単位 C に対応する重合性単量体は、前記式 (3) における Y³ に更に (メタ) アクリル基と共重合可能な重合性基が一つ又は複数結合した重合性単量体である。

【0037】

構造単位 A に対応する (メタ) アクリル酸誘導体系重合性単量体を具体的に例示すると、カチオン交換性の基を有する重合性単量体として、2 - (メタ) アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸、3 - スルホプロパン (メタ) アクリレート、10 - スルホデカン (メタ) アクリレート及びこれらに対応する塩等のスルホン酸系の重合性単量体類；
2 - (メタ) アクリロイルエチルフタル酸、2 - (メタ) アクリロイルエチルコハク酸、
2 - (メタ) アクリロイルエチルマレイン酸、2 - (メタ) アクリロイルエチル - 2 - ヒドロキシエチルフタル酸、11 - (メタ) アクリロイルオキシデシル - 1, 1 - ジカルボン酸、4 - (メタ) アクリロイルオキシエチルトリメリット酸及びこれらに対応する塩等のカルボン酸系の重合性単量体類；
2 - (メタ) アクリロイルオキシエチル ジハイドロジェンフォスフェート、2 - (メタ) アクリロイルオキシエチル フェニル ハイドロジェンフォスフェート、10 - (メタ) アクリロイルオキシデシル ジハイドロジェンフォスフェート、6 - (メタ) アクリロイルオキシヘキシル ジハイドロジェンフォスフェート、2 - (メタ) アクリロイルオキシエチル 2 - プロモエチル ハイドロジェンフォスフェート及びこれらに対応する塩等のリン酸系の重合性単量体類などが例示され、アニオン交換性の基を有する重合性単量体として、N, N - ジメチルアミノエチル (メタ) アクリレート、N, N - ジエチルアミノエチル (メタ) アクリレート、N, N - ジメチルアミノエチル (メタ) アクリレート・メチルクロライド塩、N, N - ジエチルアミノエチル (メタ) アクリレート・メチルクロライド塩等が例示される。

10

20

【0038】

また構造単位 B に対応する (メタ) アクリル酸誘導体系重合性単量体を具体的に例示すると、メチル (メタ) アクリレート、エチル (メタ) アクリレート、イソプロピル (メタ) アクリレート、テトラヒドロフルフリル (メタ) アクリレート、グリシジル (メタ) アクリレート、2 - ヒドロキシエチル (メタ) アクリレート、2 - ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、3 - ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、2, 3 - ジヒドロキシブチル (メタ) アクリレート、2, 4 - ジヒドロキシブチル (メタ) アクリレート、2 - ヒドロキシメチル - 3 - ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、2, 3, 4 - トリヒドロキシブチル (メタ) アクリレート、2, 2 - ビス (ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシプロピル (メタ) アクリレート、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキシペンチル (メタ) アクリレート、ジエチレングリコールモノ (メタ) アクリレート、トリエチレングリコールモノ (メタ) アクリレート、テトラエチレングリコールモノ (メタ) アクリレート、ペンタエチレングリコールモノ (メタ) アクリレート等の (メタ) アクリレート等が例示される。

30

【0039】

構造単位 C に対応する (メタ) アクリル酸誘導体系重合性単量体は多官能の重合性単量体であり、架橋剤として作用する。当該単量体を具体的に例示すると、エチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ジエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、トリエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、テトラエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ノナエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、テトラデカエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ブチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ネオペンチルグリコールジ (メタ) アクリレート、プロピレングリコールジ (メタ) アクリレート、1, 3 - ブタンジオールジ (メタ) アクリレート、1, 4 - ブタンジオールジ (メタ) アクリレート、1, 6 - ヘキサジオールジ (メタ) アクリレート、1, 9 - ノナンジオールジ (メタ) アクリレート、1, 10 - デカンジオールジ (メタ) アクリレート、グリセリンジ (メタ) アクリレート、トリメチロールプロパントリ (メタ) アクリレート、メチレンビス (メタ) アクリルアミド、ヘキサメチレンジ (メタ) アクリルアミド等が例示される。

40

50

【0040】

これら構造単位 A、B 及び C に対応する（メタ）アクリル酸誘導体系の重合性単量体は各々 1 種又は 2 種以上のものを併用しても良い。

【0041】

さらにまた上記重合性単量体に加えて N - ビニルピロリドン、酢酸ビニル、メチルビニルケトン等のその他の重合性単量体を共重合させたものでもよい。

【0042】

これら重合性単量体を重合させる方法は特に制限されるものではないが、重合性単量体混合物の溶液に熱重合開始剤を配合しておき、加熱する手法が好ましい。当該熱重合開始剤としては、ベンゾイルパーオキサイド、t - ブチルパーオキシ - 2 - エチルヘキサノエート、t - ブチルパーオキシジカーボネート、ジイソプロピルパーオキシジカーボネート、ジラウロイルパーオキサイド、t - ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド、過酸化ジ t - ブチル、過酸化ジクミル、過酸化ジアセチル等の有機過酸化物が特に好適である。重合開始剤は、重合性単量体の合計 100 質量部に対して、0.1 ~ 20 質量部、好適には 0.5 ~ 10 質量部使用するのが好ましい。

10

【0043】

また、重合性単量体同士の混和性を向上させるために、水、アルコール等の溶剤を加えた溶液とすることもできる。さらに、可塑剤類としては、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート、ジメチルイソフタレート、ジブチルアジベート、トリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、ジブチルセバケート、ジベンジルエーテル等を配合して

20

【0044】

上記のような重合性単量体を重合させてイオン交換膜に形成する方法は特に制限されるものではないが、好ましくは、上記したイオン交換性基を有する（メタ）アクリル酸誘導体系重合性単量体（構造単位 A に対応する重合性単量体）、架橋剤（構造単位 C に対応する重合性単量体）、重合開始剤及び必要に応じて配合されるその他の成分（構造単位 B に対応する重合性単量体やその他の単量体、溶剤など）を含有してなる溶液（以下、重合性単量体溶液）と、多孔質膜とを接触させることにより、該多孔質膜の有する空隙部に前記溶液を浸透させ、ついで重合させる方法、即ち、基材（補強材、支持材）を有するイオン交換膜とする方法である。基材を用いることにより、保管、使用時等における破損等を防止するための高い強度と、使用時の皮膚形状に対する良好な追随性を得るための柔軟性を両立させることが極めて容易である。

30

【0045】

当該多孔質膜は特に制限されるものではなく、紙、織布、不織布、多孔質延伸フィルム等が例示される。なかでも、薄くかつ機械的強度の高いイオン交換膜としやすく、よって効率良く薬剤の投与が可能であり、また破損の可能性が少ないなどの利点を得やすい点で、不織布又は多孔質延伸フィルムであることが好ましく、多孔質延伸フィルムが最も好ましい。

【0046】

当該多孔質延伸フィルムは、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。

40

【0047】

該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 - 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

50

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6、ナイロン66等のポリアミド樹脂；ポリイミド樹脂等からなるものが制限なく使用されるが、機械的強度、柔軟性、化学的安定性、耐薬品性に優れることからポリオレフィン樹脂を用いるのが好ましい。ポリオレフィン樹脂としては、ポリエチレン、ポリプロピレンが特に好ましく、ポリエチレンが最も好ましい。

【0048】

上記、前記熱可塑性樹脂からなる多孔質延伸フィルムの性状は、特に限定されないが、薄くかつ強度に優れ、さらに電気抵抗も低いイオン交換膜としやすい点で、孔の平均孔径が $0.005 \sim 5.0 \mu\text{m}$ であることが好ましく、 $0.01 \sim 2.0 \mu\text{m}$ であることが好ましく、 $0.02 \sim 0.2 \mu\text{m}$ であることが特に好ましい。なお、当該平均孔径はバブルポイント法によって測定される値である。同様に、該多孔質フィルムの空隙率は $20 \sim 95\%$ であるものが好ましく、 $30 \sim 90\%$ であるものがより好ましく、 $30 \sim 60\%$ であるものが特に好ましい。また、該多孔質延伸フィルムの厚みはイオン交換膜が後述するような厚さとなるように、 $5 \sim 140 \mu\text{m}$ であることが好ましく、 $10 \sim 120 \mu\text{m}$ であるものがより好ましく、 $15 \sim 55 \mu\text{m}$ であることが特に好ましい。該多孔質延伸フィルムを基材として用いた場合、通常、イオン交換膜の厚さは、基材として用いた多孔質フィルムの厚さ $+0 \sim 20 \mu\text{m}$ 程度の厚さになる。

10

【0049】

このような熱可塑性樹脂からなる多孔質フィルムは、例えば特開平9-212964号公報、特開2002-338721号公報等に記載の方法によって得ることができ、具体的には、熱可塑性樹脂に対し有機液体を混合してシート若しくはフィルム状に成形した後、有機液体を溶剤によって抽出すること、或いは、前記熱可塑性樹脂に対し無機フィラー及び/又は有機フィラーを充填したシートを延伸することにより得ることができる。また、市販品（例えば、旭化成「ハイポア」、宇部興産「ユーポア」、東燃タピルス「セテラ」、日東電工「エクセポール」、三井化学「ハイレット」等）として入手することも可能である。

20

【0050】

また基材として不織布を用いる場合には、該不織布としては、乾式法及び湿式法によって製造されるものが特に制限されることなく使用できる。該不織布の材質としては、例えばポリエステル繊維、ポリプロピレン繊維、ポリアミド繊維、ナイロン繊維、アクリル繊維、レーヨン繊維、ビニロン繊維、ポリウレタン繊維等を用いることができる。

30

【0051】

前記、該不織布の性状は、特に限定されないが、薄くかつ強度に優れ、さらに電気抵抗も低いイオン交換膜としやすい点で、目付量 $20 \sim 100 \text{ g/m}^2$ 、見かけ上の厚さ $30 \sim 250 \mu\text{m}$ であることが好ましい。該不織布を基材として用いた場合、通常、イオン交換膜の厚さは、基材として用いた不織布の見かけ上の厚さ $\pm 0 \sim 30 \mu\text{m}$ 程度の厚さになる。

【0052】

前記重合性単量体溶液と多孔質膜を接触させる方法としては、該多孔質膜の有する空隙部に該溶液が浸透する方法であれば特に限定されるものではなく、例えば該溶液を多孔質膜に塗布したり、スプレーしたりする方法、あるいは重合性単量体溶液中に多孔質膜を浸漬する方法などが挙げられる。上記重合性単量体溶液を塗布あるいはスプレーする方法においては、多孔質膜の空隙部に該溶液が良好に充填されるように減圧下で両者を接触させたり、接触後に加圧処理を行なうなどの方法を採用してもよい。また、基材となる多孔質膜に充填された重合性単量体を重合する場合には、ポリエステル等の表面が平滑なフィルムに挟んで加圧しながら常温から昇温して重合する方法が好適に採用される。フィルムで挟みながら重合することにより、環境中の酸素の影響による重合阻害が防止でき、かつ、重合後の表面を平滑なものとすることができる。重合条件は、使用した重合開始剤の種類や単量体組成物の組成等に応じて適宜決定すればよく、一般的には $80 \sim 120$ 程度に加熱した状態を5分 \sim 10時間程度保持すればよい。

40

50

【0053】

上記のような方法により得られるイオン交換膜は、膜の乾燥重量に占めるイオン交換樹脂の割合（充填率）が、用いた多孔質膜の空孔率及び前記重合性単量体溶液中に占める非重合性成分の割合によるが、一般的には5～95質量%となる。薬剤イオンの透過を容易にして、かつイオン交換膜の強度を高めるために10～90質量%であることが好ましく、特に好ましくは、20～60質量%である。

【0054】

本発明のイオントフォレーシス装置における、上記イオン交換膜としては、前記イオン交換基の量が、イオン交換容量で0.1～8.0mmol/g、特に0.2～5.0mmol/gのものであるのが好ましい。イオン交換容量が高いほどイオン交換膜の電気抵抗値が低くなり定電圧での薬剤投与量が大きくなる。しかしながら、イオン交換容量が5.0mmol/gを超えると製造が困難となり、8.0mmol/gを上回るものは実質的に製造が不可能である。

10

【0055】

また該イオン交換膜としては、乾燥によりイオン交換膜の電気抵抗が増大しないように、含水率が5%以上、好適には10%以上であるのが好ましい。一般に含水率は5～90%程度で保持される。このような範囲の含水率を得るためには、イオン交換基の種類、イオン交換容量及び架橋度等により制御することができる。さらに目的薬剤の高い投与量を得るためには、イオン交換膜の固定イオン濃度は、0.5～15.0mmol/g-水であることが好ましい。

20

【0056】

さらに、本発明のイオントフォレーシス装置に用いるイオン交換膜の膜厚は、多孔質フィルムを基材とした場合、5～150μmであることが好ましく、より好ましくは10～130μm、特に好ましくは15～60μmである。また、不織布を基材とした場合には、30～250μmであることが好ましく、より好ましくは50～200μmである。イオン交換膜が厚い方が物理的な強度が高くなり、一方で、薄い方が生体表面への追従性に優れ、かつイオン交換膜の電気抵抗も低いものとなる。

【0057】

また、本発明のイオントフォレーシス装置において、上記イオン交換膜が直接皮膚等の生体表面に接するように使用する場合には、該イオン交換膜が平滑である方が、密着性に優れたものとなり好ましい。

30

【0058】

また、本発明に用いるイオン交換膜は、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜であれば他のイオン交換膜の製造方法によって製造してもよく、例えば上述したのと同様の重合性単量体溶液を用いてキャスト法により製造してもよいし、あるいはイオン交換性基を有さない架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とする膜を製造し、その後、公知の方法でイオン交換性基を導入しても良い。

【0059】

本発明のイオントフォレーシス用装置は、上記作用極構造体1に加えて、対極構造体2と電源部3とを有する。当該対極構造体2は、対極となる電極4'を含む構造体であり、通常のイオントフォレーシス用装置において対極となる電極を含む部分に使用される構成を何ら制限されることなくとり得る。即ち、電極そのもの、イオン導電性のゲルや、多孔質フィルムや織布などからなるシート上に電極を配置した物、さらには多孔質延伸フィルムを基材としたイオン交換膜あるいはこれ以外のイオン交換膜上に電極を配置したものなどが挙げられる。好適には、対極となる電極4'、イオン性電解質を含有する電解質含有部9、イオン交換膜10がこの順番に積層され、イオン交換膜を生体界面に配置する構造であることが好ましい。このとき、当該対極構造体におけるイオン交換膜10は、イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜であってもよいし、他のイオン交換膜（例えばスチレン系イオン交換膜）であっても良い。機械的強度に優れる点で、多孔質膜、より好ましくは多孔質延伸フィルムを基材とするイオン交

40

50

換膜であることが好ましい。該イオン交換膜 10 は、目的薬剤の薬効イオンと同符号あるいは反対符号のイオンのいずれを選択的に透過させるものであっても良いが、好適には、目的薬剤が生体から対極構造体へ透過するのを防ぐために、目的薬剤の薬効イオンと反対符号のイオンを選択的に透過させるイオン交換膜であることが好ましい。

【0060】

該対極構造体 2 における電解質含有部 9 は、イオン性の電解質を水、エタノールなどの溶剤に溶解させた溶液そのもの、該溶液をポリビニルアルコールやポリビニルピロリドンなどのゲル、多孔質フィルム、ガーゼなどに含浸させたものが使用可能である。イオン性の電解質には、塩化ナトリウム、塩化カリウムなど水、エタノールなどの溶媒に溶解してイオン性を示す物であれば何ら制限されることなく使用できる。

10

【0061】

また、該対極構造体 2 では、作用極構造体 1 の場合と同様に、電極 4' との間にさらにイオン交換膜を含むことや、イオン交換膜と生体界面との間にイオン導電性のゲルや多孔質フィルムや織布などからなるイオンが通過可能なシートなどを含むこと、さらには、電極と最近接するイオン交換膜との間にイオン導電性ゲルやイオン性電解質溶液、さらにはイオン性電解質溶液を含浸させた多孔質フィルムや織布を含むこともできる（いずれも図示しない）。

【0062】

本発明のイオントフォレーシス装置における電源部 3 には、通常のイオントフォレーシス装置にて使用される電源部が何ら制限されることなく使用可能である。作用極構造体 1、対極構造体 2、電源部 3 が独立している場合には、バッテリーや系統電源と接続可能な外部電源が使用することができ、この場合には、電圧あるいは電流安定化システムや、パルス電流を印加するためのシステムなどの電源制御システムを併せ持つことが好ましい。

20

【0063】

本発明のイオントフォレーシス装置を携帯用のものとする場合には、電源として電池を使用することが好ましい。該電池としては、コイン型の酸化銀電池、空気亜鉛電池、リチウムイオン電池などが挙げられる。このような小型電池を電源として用いることにより、図 3 に示すような、作用極構造体 1、対極構造体 2、電源部 3 を一つの外装材料の中に組み込んだ、小型で持ち運び容易なイオントフォレーシス装置とすることができる。なお、このような携帯型のイオントフォレーシス装置とするときには、外装材としても、柔軟性の高い樹脂やゴムを用いることにより、皮膚形状に対する高い追随性が得られ、より好ましい。

30

【0064】

本発明のイオントフォレーシス用装置の使用方法は特に限定されるものではなく、公知の方法に従って使用すればよく、一般には、作用極構造体 1 と対極構造体 2 とを薬剤の浸透対象である生体表面に密着させ、ついで電源部 3 から電圧をかけて電流を流せばよい。この場合、作用極構造体 1 におけるイオン交換膜 6 を薬剤含有部 5 と生体表面の間に位置するように配設することにより、薬剤含有部 6 中に存在するイオン性薬剤から生ずる薬理効果を有するイオンがイオン交換膜 6 を通り生体内に浸透する。

【実施例】

40

【0065】

本発明を更に具体的に説明するため、以下、実施例及び比較例を掲げて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例および比較例に示すイオン交換膜の特性は、以下の方法により測定した値を示す。

【0066】

(1) イオン交換容量および含水率；

イオン交換膜を 1 (mol/l) HCl 水溶液に 10 時間以上浸漬した。その後、陽イオン交換膜の場合には、1 (mol/l) NaCl 水溶液で水素イオン型をナトリウムイオン型に置換させ、遊離した水素イオンを水酸化ナトリウム水溶液を用いて電位差滴定装置 (COMTITE-900、平沼産業株式会社製) で定量した (Amol)。一方、陰

50

イオン交換膜の場合には、 1 (mol/l) NaNO_3 水溶液で塩化物イオン型を硝酸イオン型に置換させ、遊離した塩化物イオンを硝酸銀水溶液を用いて電位差滴定装置 (COMTITE-900、平沼産業株式会社製) で定量した (Amol)。

【0067】

次に、同じイオン交換膜を 1 (mol/l) HCl 水溶液に4時間以上浸漬し、イオン交換水で十分水洗した後膜を取り出しティッシュペーパー等で表面の水分を拭き取り湿潤時の重さ (Wg) を測定した。次に膜を 60°C で5時間減圧乾燥させその重量を測定した (Dg)。

【0068】

イオン交換容量 = $A \times 1000 / W$ [mmol/g - 乾燥重量]

10

含水率 = $100 \times (W - D) / D$ [%]

固定イオン濃度 = イオン交換容量 / 含水率 $\times 100$ [mmol/g - 水]

測定値に基づいて、イオン交換容量は上式により求めた。

【0069】

(2) 膜抵抗

白金黒電極を備えた2室セル中にイオン交換膜を挟み、イオン交換膜の両側に 3 (mol/l) 硫酸水溶液を満たし、交流ブリッジ (周波数 1000 サイクル/秒) により 25°C における電極間の抵抗を測定し、該電極間の抵抗とイオン交換膜を設置しない場合の該電極間の抵抗の差により求めた。上記測定に使用する膜は、あらかじめ 3 (mol/l) 硫酸水溶液中で平衡にしたものを用いた。

20

【0070】

(3) 仮想皮膚系での薬剤透過量

10 質量%のポリビニルアルコール (日本合成製 $\text{NH}-20$) の水溶液を用い、溶媒除去後のポリビニルアルコールの膜厚が $6 \mu\text{m}$ となるようにポリテトラフルオロエチレンシート上に塗布し、その後、 150°C で10分間乾燥して水を除去して仮想皮膚を得た。次いで、ろ紙 (アドバンテック製化学分析用ろ紙 5C) 及び該仮想皮膚と測定対象とするイオン交換膜、薬剤の電極への到達を防ぐ保護イオン交換膜を図2に示すセルに設置し、薬液室に所定濃度の薬剤の水溶液を満たし、仮想皮膚室には、 0.9 質量%の塩化ナトリウム水溶液、2つの電極室には 0.1 (mol/l) 乳酸ナトリウム水溶液を満たした。なお、保護イオン交換膜には、測定対象のイオン交換膜が陽イオン交換膜の場合には、比較例1で得られた陰イオン交換膜を用い、測定対象が陰イオン交換膜の場合には比較例2で得られた陽イオン交換膜を用いた。次いで、セルを 25°C に保ったまま薬液室と仮想皮膚室を攪拌しながら、所定の定電流密度または定電圧で3時間通電した。通電終了後、直ちに仮想皮膚室の液を抜き取って液体クロマトグラフィーにて薬剤量を測定した。同様の操作を通電を行わずに実施してブランク値を測定し、通電した場合の薬剤量との差を計算して薬剤透過量とした。

30

【0071】

(4) 生体皮膚系での薬剤透過量

仮想皮膚 (ポリビニルアルコールのキャスト膜) の代わりに生体皮膚として、ミニブタ (Yucatane Micropig、5ヶ月齢、メス) の背部皮膚を用い、仮想皮膚系と同じ方法で生体皮膚系での薬剤透過量を測定した。

40

【0072】

製造例1

80% の N, N -ジメチルアミノエチルメタクリレート・メチルクロライド塩水溶液を 37 g 、ノナエチレングリコールジメタクリレート 26 g 、ヒドロキシエチルメタクリレート 37 g 、 t -ブチルパーオキシエチルヘキサノエート 3 g からなる重合性単量体組成物 (溶液) を調製し、この組成物 100 g を 500 ml のガラス容器に入れ、これに各 $12\text{ cm} \times 13\text{ cm}$ の多孔質フィルム (重量平均分子量 25 万のポリエチレン製、膜厚 $25 \mu\text{m}$ 、平均孔径 $0.03 \mu\text{m}$ 、空隙率 37%) を大気圧下、 25°C で10分浸漬し、この多孔質フィルムに重合性単量体組成物を含浸させた。続いて、上記多孔質フィルムをガラ

50

ス容器中から取り出し、 $100\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステルフィルムでこの多孔質フィルムの両側を被覆した後、 3 kg/cm^2 の窒素加圧下、 70°C で2時間、次いで 90°C で3時間加熱重合して4級アンモニウム型陰イオン交換膜を得た。

【0073】

得られた陰イオン交換膜のイオン交換容量、含水率、固定イオン濃度、膜抵抗、膜厚を測定した。結果を表1に示す。

【0074】

【表 1】

製造例	多孔質膜	組成(質量比)						イオン交換膜特性					
		DMC	9EG	4EG	HEMA	P-1M	PO	イオン交換基	イオン交換容量 [mmol/ g-乾燥膜]	含水率 [%]	固定 イオン濃度 [mmol/ g-水]	膜抵抗 [$\Omega \cdot \text{cm}^2$]	膜厚 [μm]
1	A	37	26		37		3	4級アンモニウム型	0.60	14	4.3	0.50	32
2	A	61	7		32		3	4級アンモニウム型	0.86	28	3.1	0.19	32
3	A	60		2	38		3	4級アンモニウム型	0.77	19	4.1	0.14	30
4	A	72	1		27		3	4級アンモニウム型	0.95	20	4.8	0.15	28
5	B	37	26		37		3	4級アンモニウム型	0.85	72	1.2	0.35	150
6	A		8		39	53	3	りん酸型	0.54	14	3.9	4.6	31
7	A			5	40	55	3	りん酸型	0.55	28	2.0	3.4	31
8	A		15		35	50	3	りん酸型	0.20	14	1.4	3.8	29

●多孔質膜

A: 多孔質フィルム 重量平均分子量25万のポリエチレン製、膜厚25 μm 、平均孔径0.03 μm 、空隙率37%B: 不織布 ポリアクリレート/ポリエチレン複合繊維、見かけ膜厚180 μm 、目付量70g/ m^2 、空隙率65%

●DMC : N,N-ジメチルアミンエチルメタクリレート・メチルクロライド塩(80%水溶液)

●9EG : ノナエチレングリコールジメタクリレート

●4EG : テトラエチレングリコールジメタクリレート

●HEMA : ビドロキシエチルメタクリレート

●P-1M : 2-(メタ)アクリロイルオキシエチル ジハイドロジェンフオスフェート

●PO : t-ブチルパーオキシエチルヘキサノエート

製造例 2 ~ 4

重合性単量体組成物を表 1 に示した組成に代えた以外は製造例 1 と同様にして陰イオン交換膜を製造した。得られた膜の物性を表 1 に示した。

【 0 0 7 6 】

製造例 5

多孔質膜を表 1 に示した不織布に代えた以外は製造例 1 と同様にして陰イオン交換膜を製造した。得られた膜の物性を表 1 に示した。

【 0 0 7 7 】

製造例 6 ~ 8

重合性単量体組成物を表 1 に示した組成に代えた以外は製造例 1 と同様にして陽イオン交換膜を製造した。得られた膜の物性を表 1 に示した。

【 0 0 7 8 】

比較製造例 1

クロロメチルスチレン 380 g、ジビニルベンゼン 20 g、t-ブチルパーオキシエチルヘキサノエート 20 g からなる重合性単量体組成物を調整し、この重合性単量体組成物 420 g を 500 ml のガラス容器に入れ、これに各 20 cm × 20 cm の多孔質フィルム（重量平均分子量 25 万のポリエチレン製、膜厚 25 μm、平均孔径 0.03 μm、空隙率 37%）を大気圧下、25℃ で 10 分浸漬し、この多孔質フィルムに単量体組成物を含浸させた。続いて、上記多孔質フィルムを単量体組成物中から取り出し、100 μm のポリエステルフィルムでこの多孔質フィルムの両側を被覆した後、3 kg/cm² の窒素加圧下、80℃ で 5 時間加熱重合した。次いで、得られた膜状物を 30 質量% トリメチルアミン 10 重量部、水 5 重量部、アセトン 5 重量部よりなるアミノ化浴中、室温で 5 時間反応せしめ 4 級アンモニウム型陰イオン交換膜を得た。

【 0 0 7 9 】

得られた陰イオン交換膜のイオン交換容量、含水率、固定イオン濃度、膜抵抗、膜厚を測定した。結果を表 2 に示す。

【 0 0 8 0 】

【表 2】

比較製造例	多孔質膜	組成(質量比)				イオン交換膜特性					
		CMS	St	DVB	PO	イオン交換基	イオン交換容量 [mmol/g-乾燥膜]	含水率 [%]	固定イオン濃度 [mmol/g-水]	膜抵抗 [Ω・cm ²]	膜厚 [μm]
1	A	95	0	5	5	4級アンモニウム型	1.8	22	8.2	0.08	32
2	A	0	90	10	5	スルホン酸型	2.4	29	8.3	0.08	31
ネオセプタ AMX	織布					4級アンモニウム型	1.5	25	6.0	0.35	150
ネオセプタ CMX	織布					スルホン酸型	1.6	28	5.7	0.36	160

●多孔質膜

A: 多孔質フィルム 重量平均分子量 25 万のポリエチレン製、膜厚 25 μm、平均孔径 0.03 μm、空隙率 37%

●CMS : クロロメチルスチレン

●St : スチレン

●DVB : ジビニルベンゼン

●PO : t-ブチルパーオキシエチルヘキサノエート

【 0 0 8 1 】

比較製造例 2

表 1 に示す単量体組成物を、比較製造例 1 と同様にして多孔質フィルムに充填した。続いて、上記多孔質フィルムを単量体組成物中から取り出し、100 μm のポリエステルフィルムで多孔質フィルムの両側を被覆した後、3 kg/cm² の窒素加圧下、80℃ で 5 時間加熱重合した。次いで、得られた膜状物を 98% 濃硫酸と純度 90% 以上のクロロスルホン酸の 1 : 1 混合物中に 40℃ で 45 分間浸漬し、スルホン酸型陽イオン交換膜を得た。

10

20

30

40

50

【0082】

得られた陽イオン交換膜のイオン交換容量、含水率、固定イオン濃度、膜抵抗、膜厚を測定した。結果を表2に示した。

【0083】

実施例1～5

陰イオン性の薬剤である、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩の10 mmol / L 溶液を用い、電流密度 0.5 mA/cm^2 の定電流条件で仮想皮膚を用いた薬剤透過量を測定した。用いたイオン交換膜と薬剤透過量の結果を表3に示す。

【0084】

【表3】

10

	使用した被検イオン交換膜	薬剤濃度 [mmol/l]	電流密度 [mA/cm ²]	透過量 [μmol/cm ²]
実施例1	製造例1の膜	10	0.5	2.0
実施例2	製造例2の膜	10	0.5	2.8
実施例3	製造例3の膜	10	0.5	3.4
実施例4	製造例4の膜	10	0.5	3.1
実施例5	製造例5の膜	10	0.5	2.5
比較例1	ネオセプタ AMX	10	0.5	0
比較例2	比較製造例1の膜	10	0.5	0.02
比較例3	なし	10	0.5	1.5

20

使用薬剤:デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩

【0085】

比較例1

従来のイオントフォレーシスに使用される織布を基材とするイオン交換膜として、陰イオン交換膜であるネオセプタAMX（トクヤマ製；膜物性は表1に記載）を用いた以外は、実施例1と同様にして薬剤透過量を測定した。結果を表3に示す。

【0086】

30

比較例2

スチレン系のイオン交換樹脂を主成分とするイオン交換膜として、比較製造例1で製造した陰イオン交換膜を用いた以外は、実施例1と同様にして薬剤透過量を測定した。結果を表3に示す。

【0087】

比較例3

測定対象イオン交換膜を使用せず、仮想皮膚のみを用いて実施例1と同様にして薬剤透過量を測定した。結果を表3に示した。

【0088】

実施例6、比較例4、5

40

陰イオン性の薬剤である、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩の10 mmol / L 溶液を用い、電流密度 0.5 mA/cm^2 の定電流条件で、生体皮膚系での薬剤透過量を測定した。生体皮膚にはミニブタ（Yucatane Micropig、5ヶ月齢、メス）の背部皮膚を使用した。用いたイオン交換膜と薬剤透過量の結果を表4に示す。

【0089】

【表 4】

	使用した被検 イオン交換膜	薬剤濃度 [mmol/l]	電流密度 [mA/cm ²]	透過量 [μmol/cm ²]
実施例6	製造例4の膜	10	0.5	4.2
比較例4	ネオセプタ AMX	10	0.5	0
比較例5	比較製造例1の膜	10	0.5	0.05

使用薬剤:デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム塩

【0090】

10

実施例7～9、比較例6～8

陽イオン性の薬剤である、リドカイン塩酸塩の10mmol/L溶液を用い、電流密度0.5mA/cm²の定電流条件で薬剤透過量を測定した。用いたイオン交換膜と薬剤透過量の結果を表5に示す。

【0091】

【表 5】

	使用した被検 イオン交換膜	薬剤濃度 [mmol/l]	電流密度 [mA/cm ²]	透過量 [μmol/cm ²]
実施例7	製造例6の膜	10	0.5	30
実施例8	製造例7の膜	10	0.5	31
実施例9	製造例8の膜	10	0.5	31
比較例6	ネオセプタ CMX	10	0.5	17
比較例7	比較製造例2の膜	10	0.5	20
比較例8	なし	10	0.5	1.3

20

使用薬剤:リドカイン塩酸塩

【図面の簡単な説明】

【0092】

30

【図1】本発明のイオントフォーシス用装置の代表的な構成を示す模式図。

【図2】実施例において、薬剤透過量を測定するために用いた装置の模式図。

【符号の説明】

【0093】

1：作用極構造体

2：対極構造体

3：電源部

4, 4'：電極

5：イオン性薬剤含有部

6：イオン交換性基を有する架橋型の（メタ）アクリル系樹脂を主成分とするイオン交換膜 40

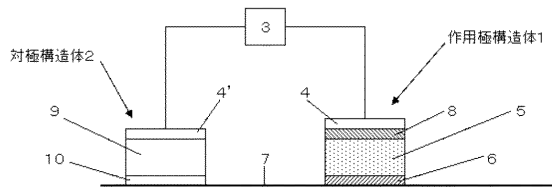
7：生体表面（界面）

8：イオン交換膜

9：電解質含有部

10：イオン交換膜

【 図 1 】



【 図 2 】

