

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24760570

研究課題名(和文)電気分解堆積法を用いたイオントフォレシス電極の創製

研究課題名(英文)Preparation of novel iontophoresis electrodes by an electrolytic deposition method

研究代表者

吉岡 朋彦 (Yoshioka, Tomohiko)

東京工業大学・理工学研究科・助教

研究者番号：50452016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、電圧をかけて皮膚・粘膜から薬剤を体内に導入するイオントフォレシス電極の開発を目的とした。水の電気分解反応を利用してアルギン酸のハイドロゲルをアルミニウム表面に堆積して、イオントフォレシス電極を作製した。そのハイドロゲルはアルミニウム表面の酸化物との相互作用によって強く結合した。電極には正荷電の麻酔薬リドカインが静電的に担持でき、電場下で放出されることを示した。さらにラット皮膚と作製した電極の界面の交流インピーダンス測定から、薬剤の経皮吸収に特定周波数の交流電場を用いることで吸収効率を上げることができる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study is concerned with the preparation of novel iontophoresis electrodes delivering drugs through the skin into the body. The electrodes were prepared by electrochemical deposition of alginate gels on aluminum substrates. The deposited gels were tightly bonded on the substrates through the interaction between alginate and surface oxides of the substrates. The electrodes prepared loaded lidocaine electrostatically, and released the drug by applying external electric fields. Equivalent circuits for the electrode/rat skin system were analyzed, so that the use of AC iontophoresis is thought to be effective for transdermal drug delivery with the electrode prepared.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：材料工学、構造・機能材料

キーワード：イオントフォレシス 経皮吸収 DDS

1. 研究開始当初の背景

薬剤の投与方法の一つに皮膚や粘膜を介して体内に吸収させる方法がある。本法では経口投与で見られる薬剤の過剰投与による副作用や、注射に伴う苦痛がないことが特徴である。このような経皮・経粘膜の薬剤送達は電場によって促進されることが知られ、『イオントフォレシス』と呼ばれている。イオントフォレシスでは、電場のコントロールによって薬剤の『送達速度』や『送達量』を任意で設定することが可能である。

イオントフォレシスでは、電流によって薬剤吸収を促進できるため、米国の Vysteris 社や Iomed 社は、鎮痛剤やペプチドを吸収させる簡便な電極を販売している。しかしながら、このような電極では薬剤を染みこませたパッチ（肌に貼付するあて布）と金属電極を重ね合わせて電場をかけているにすぎない。そのため、薬剤を化学的相互作用によって多量に担持でき、かつ皮膚や粘膜への貼付性を有する電極があれば、イオントフォレシスの適用範囲は口腔内麻酔や、糖尿病におけるインスリン注射に代わる薬剤投与方法など、大きく拡がることを期待される。

電場下での薬剤放出担体として『ハイドロゲル』は広く研究がなされており、S. Murdan によって総説にまとめられている (J. Contr. Release, 92, 1, 2003)。多価のハイドロゲルは電場に応じて、膨張・収縮し薬剤を放出することが報告されている。また、W. R. Gombotz らはアルギン酸のハイドロゲルは薬剤担持材料となるだけでなく、粘膜の貼付性を有することを報告している (Adv. Drug Delivery Rev. 31, 267, 1998)。しかしながら、これらの研究ではハイドロゲルと電極との接合については言及されていない。

一方、ハイドロゲルを水の電気分解反応によって金属電極上へ堆積させる方法が報告されている。M. Cheong らは、水の電気分解反応に伴う pH 変化を利用して Pt や NiTi 表面へのアルギン酸ハイドロゲル堆積を報告した (Colloids Surf. A, 328, 73, 2008)。また、水の電気分解反応を利用したキトサンハイドロゲルのステンレス合金上への堆積も報告されている (A. Simchi et al., Mater. Lett., 63, 2253, 2009)。しかしながら、これらの報告ではハイドロゲルと金属電極との接合性については全く言及されていない。また、イオントフォレシス電極としての適応可能性についても不明である。

以上のことから、薬剤担持ハイドロゲル層を電気化学的に基材電極に接合させることで、皮膚のみならず口腔内等の粘膜貼付可能な新規イオントフォレシス電極作製の可能性が示唆される。しかしながら、ハイドロゲルと基材電極間の界面接合や、ハイドロゲル堆積のための電気化学的な反応制御について精査が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤担持層として負電荷を有するアルギン酸のハイドロゲルを基材電極表面に堆積させ、堆積条件や相互作用解析、交流インピーダンス測定による電気化学的特性評価によって、その界面構造を最適化し新規なイオントフォレシス電極の開発を目指す。具体的には、(1)ハイドロゲルの電極への堆積法の確立、(2)ハイドロゲルを堆積させた電極の電気化学的特性の計測、(3)作製した電極のイオントフォレシスの有効性、について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) アルギン酸の電気化学堆積

0.1 mm 厚の金属板 (Pt、Ag、Al、Ti、SUS316L) を基板として用いた。金属板はアセトンで超音波洗浄し、窒素ガスを用いて乾燥させた。その後 10 分間 UV/Ozone 照射下に置き、表面を清浄化した。アルギン酸の電気化学堆積は、2 電極式の電気化学セルを用いて行った。種々の金属基板は陽極にセットし、対極には Pt を用いた。電極間距離は 10 mm とした。0.5% のアルギン酸水溶液 20 mL 中に電極を浸漬し、直流電流を 1.0 mA/cm² で、10 分間室温で印加した。

堆積したアルギン酸の金属への結合強度を調べた。種々の金属板の 100 mm² の面積に、それぞれ乾燥重量で 1.0 mg となるようにアルギン酸を堆積させ、凍結乾燥した後、エポキシ系接着剤を用いてもう一方の金属板に接着しアルギン酸堆積物の引き剥がし試験 (クロスヘッドスピード 0.5 mm/min) を行った。

(2) 薬剤放出挙動

Al 表面にアルギン酸を堆積させた電極に、正荷電の麻酔薬であるリドカインを吸収させ、皮膚モデルとしてセロファン膜を用いた *in vitro* 経皮吸収モデルセルを作製して、直流電場下でのリドカイン放出性を調べた。直流電場を 0~5 V とし、60 分まで電圧を印加した。

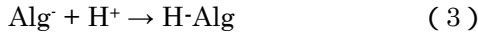
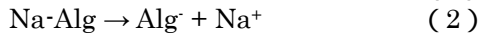
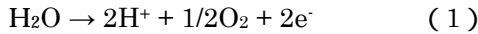
(3) 交流インピーダンス測定

作製した電極を 0.5% アルギン酸水溶液に浸漬し、電極をポテンショスタット (ソーラトロン社 1287 型) に接続して、周波数応答アナライザ (ソーラトロン社 1260 型) によって測定信号を解析した。変調電位の振幅は 100 mV とし、周波数範囲は 0.1 mHz から 32 MHz とした。

さらに、ラットから摘出した皮膚を用いて、*in vitro* 経皮吸収モデルセルにアルギン酸を Al に堆積させた電極とともにセットし、ラット皮膚と電極の交流インピーダンスを測定した。アクセプターチャンバーは PBS で満たした。変調電位の振幅は 100 mV とし、周波数範囲は 0.1 mHz から 32 MHz とした。

4. 研究成果

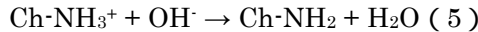
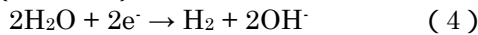
電気化学的反応を利用して種々の金属表面にアルギン酸のハイドロゲル層を形成させた。金属として Pt, Ag, Al, Ti、もしくは SUS316L をアルギン酸水溶液中に浸漬し、直流電流を流すことによってアルギン酸ハイドロゲルが陽極に形成することを明らかにした。これは、下記の式で示すように、水の電気分解反応によって陽極で発生するプロトンが、アルギン酸 (Alg) のカルボキシル基をプロトン化し、カルボキシル基間の水素結合によってゲル化・堆積したと考えられる。



電流密度および時間の制御によって、堆積量は制御可能であった。

堆積したアルギン酸ハイドロゲルの金属への接合性を調べたところ、Al が他の金属と比較して有意に接合強度が高かった。堆積したアルギン酸ハイドロゲルを凍結乾燥後に金属表面からの剥離強度を調べたところ、Al 以外の金属では金属と堆積したアルギン酸との界面で剥離が起こったが、Al では堆積したアルギン酸が強固に固着していることが明らかとなった。これはアルギン酸のカルボキシル基と Al 表面に形成した酸化物層との相互作用によるものと推察された。

同様に、キトサンのハイドロゲル堆積についても検討を行った。キトサンの酢酸水溶液中で、電流密度を 5 mA/cm^2 とし、60 分間室温で印加した。Al を陰極とした際に、キトサンハイドロゲルが堆積することが明らかとなった。これは、下記の式で示すように、水の電気分解によって陰極で発生する水酸化物イオンによって、チャージを失ったキトサン (Ch-NH_2) が凝集するためと考えられる。



しかしながら、キトサンの場合はアルギン酸のようにハイドロゲルが金属への強い固着は見いだせなかった。これはキトサンのアミノ基と金属表面の酸化物層との相互作用が弱いことが原因と推察された。

作製したアルギン酸堆積電極をポテンシオスタットに接続し、周波数応答アナライザによって測定信号を解析した。周波数範囲を 0.1 mHz から 32 MHz まで測定したところ、金属に Al を用いた場合でナイキストプロットに半円弧が見られた。これは Al 表面の酸化物によるファラデーインピーダンスと考えられる。このため、表面酸化物によってアルギン酸が強固に結合したものと考えられた。

さらに作製した電極に、麻酔薬であるリドカインを担持させ、薬剤経皮吸収のモデルセルを用いて電場下での薬物放出挙動を評価した。皮膚モデルとしてセロファン膜を用い

た。リドカインは、電極から電圧依存で放出されセロファン膜を透過することを確認した。

同様のセルを用いてラットから採取した皮膚について、皮膚と電極界面の交流インピーダンス測定を行った。その結果、ラット皮膚 - 電極の等価回路モデルを構築することに成功した。周波数を $330 \text{ Hz} \sim 530 \text{ Hz}$ とした際に、皮膚角質層に効率的に電圧が印加されることが明らかとなった。これは作製したアルギン酸堆積 Al 電極を使って効率よく経皮的に薬剤を送達させるためには、イオントフォレシスの電気抵抗である皮膚に電圧を印加することが望ましく、これは交流電場を使うことで解決できる可能性を示した。作製した電極は交流イオントフォレシスへの応用が期待される。

以上のことから、水の電気分解反応を利用してアルギン酸のハイドロゲルを Al 表面に堆積することができ、そのハイドロゲルは金属酸化物との相互作用によって強く結合することが明らかとなった。アルギン酸ハイドロゲルには正荷電の麻酔薬リドカインが静電的に担持でき、直流電場下でハイドロゲルから放出されることを示した。さらにラット皮膚と作製した電極の界面の交流インピーダンス測定から、薬剤の経皮吸収に交流電場を用いることで吸収効率を上げることができる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 5 件)

1. 吉岡朋彦、生駒俊之、海老澤智子、松本勝洋、中島淳、灰田悠、安藤寧、脇田亮、深山治久、田中順三、“アルギン酸電極を用いたリドカインの交流イオントフォレシス、”日本セラミックス協会 2014 年年会、2014 年 3 月 17 日、慶応義塾大学 (神奈川)
2. Tomoko Ebisawa, Katsuhiro Matsumoto, Atsushi Nakajima, Haruka Haida, Shizuka Ando, Tomohiko Yoshioka, Toshiyuki Ikoma, Junzo Tanaka, and Haruhisa Fukayama, “AC Iontophoresis of Lidocaine with Alginate-Acid Gel Electrodes,” The 4th International Symposium on Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials (AMDI-4), December 14, 2013, Nagoya University (Nagoya, Japan)
3. Tomoko Ebisawa, Katsuhiro Matsumoto, Astushi Nakajima, Haruka Haida, Shizuka Ando, Tomohiko Yoshioka, Toshiyuki Ikoma,

Junzo Tanaka, Haruhisa Fukayama,
“Calcium Alginate Gels as Electrode
Material for Iontophoresis of
Lidocaine,” The 7th International
Conference on the Science and
Technology for Advanced Ceramics
(STAC-7), June 20, 2013, Mielparque
Yokohama (Kanagawa, Japan)

4. Tomohiko Yoshioka, Norio Saito,
Toshiyuki Ikoma, Naoki Ohashi,
Tomoko Ebisawa, Haruka Haida,
Atsushi Nakajima, Ryo Wakita,
Haruhisa Fukayama, Masahiro
Umino, and Junzo Tanaka,
“Electro-responsive drug delivery of
electrochemically deposited alginate
acid gels on metals,” The 3rd
International Symposium on
Advanced Materials Development and
Integration of Novel Structured
Metallic and Inorganic Materials
(AMDI-3), November 5, 2012, Hotel
Nikko Toyohashi (Aichi, Japan)
5. Tomohiko Yoshioka, Norio Saito,
Toshiyuki Ikoma, Naoki Ohashi,
Haruka Haida, Atsushi Nakajima, Ryo
Wakita, Haruhisa Fukayama,
Masahiro Umino, and Junzo Tanaka,
“Electrochemically deposited gels for
transdermal drug delivery,” 9th World
Biomaterials Congress, June 4-5, 2012,
Century City International
Convention Center (Chengdu, China).

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bio.ceram.titech.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 朋彦(YOSHIOKA TOMOHIKO)

東京工業大学・理工学研究科・助教

研究者番号：50452016