

電気化学インピーダンス法による イオントフォレーシスの等価回路解析

東京工業大学 邊見優太、○生駒俊之、吉岡朋彦、杉山友明、田中順三
東京医科歯科大学 脇田亮、深山治久

Equivalent circuit analysis of iontophoresis through electrochemical impedance spectroscopy
by Yuta HEMMI, ○Toshiyuki IKOMA, Tomohiko YOSHIOKA, Tomoaki SUGIYAMA, Junzo TANAKA,
Ryo WAKITA and Hisaharu FUKAYAMA

1. 研究目的

イオントフォレーシス（以下 IOP）は、イオン化した薬物を外部電場によって経皮／経粘膜で体組織に導入する方法である。経口投与と比較して、経皮／経粘膜の薬物送達には肝臓や胃腸での初回通過効果を受けないという利点がある。また注射と比較しても痛みがなく長時間投与が可能である。これまでの経皮／経粘膜の薬物送達は受動拡散によるものであった。そのため、能動的な薬物送達として IOP の研究が行われている^{1,2}。これまでに一部の麻酔薬と鎮痛薬について、経皮型の直流電場を用いた IOP 電極が米国で販売されている。しかしながら、長時間にわたる投与コントロールについて課題を残している。

そこで我々は、これまでに長時間の投与コントロールと皮膚や口腔粘膜への貼付が可能な IOP 電極を創製してきた。歯科分野での印象材や創傷被覆材として用いられるアルギン酸（Alg）は、正の荷電を有する麻酔薬（リドカイン）と相互作用するカルボキシル基を有するため、投与コントロールに適した薬剤担持層として有用である。さらに Alg は粘膜にも貼付できることが報告³されており、歯科麻酔への応用も期待される。

本課題では、これまでに作製してきた IOP 電極を用い、ヘアレスラットの皮膚と作製した IOP 電極に対する電気化学インピーダンス法による等価回路解析を行った。これにより、皮膚の最外層にある角質層（薬物の浸透の障壁）に効率よく電場を印加できる共振周波数に関して検討した。

2. 研究成果

2. 1 アルギン酸堆積 IOP 電極に濃度を変化させたリン酸緩衝液を用いた等価回路解析

IOP 電極は、電気泳動体積法により、アルミ（Al）表面に Alg を堆積させた。堆積させた Alg ゲル（薬物担持層）は凍結乾燥させた。等価回路解析に用いたセルには電極に付随したチャンバーが二組あり、その間に 8～9 週齢のヘアレスラットの腹部皮膚（角質・表皮・真皮）を挟み込んだ。角質側（皮膚の最外層）には Alg/Al 電極を設置し、真皮側のチャンバーにはリン酸緩衝液を充填した。また、凍結乾燥した Alg/Al 電極には、リン酸緩衝液（PBS）又はそれを 40 倍に希釈した溶液を適量滴下した。電気化学インピーダンス測定は、変調電位の振幅を 100mV、周波数範囲を 0.1 Hz から 30MHz とし、室温で行った。

Fig. 1 に測定した複素インピーダンスのコール・コールプロット（実線）と次に示す等価回路でフィッティング（点線）した結果を示す。この結果から、本システムで測定した等価回路は、直列につながった 3 つの要素回路（左から順に分離した円弧を①、②、③とする）からできている。これらは、抵抗-静電容量（R-CPE）からなる並列要素が 1 つと抵抗-静電容量（RC）からなる並列要素が 2 つの回路に分けられる。リン酸の濃度

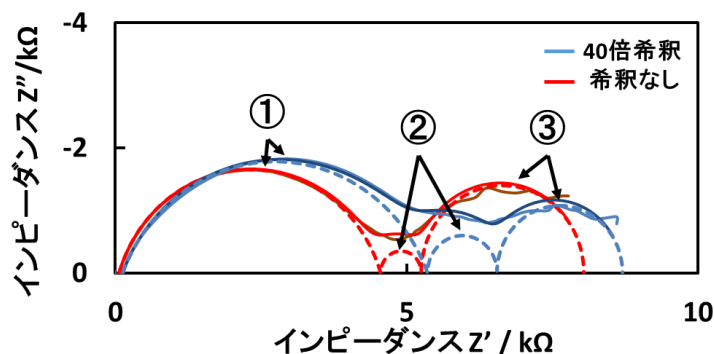


Fig. 1 希釈したリン酸緩衝液を薬物担持層に含浸させて、ラット皮膚を用いたインピーダンス測定結果。実線は計測値、点線はフィッティングした結果。

を変えたことにより、②の成分のみがその抵抗値と静電容量に大きな変化が観測された。すなわち、②の成分は Alg 層と Al 電極の界面からなる RC 要素回路と考えられる。一方、角質層と IOP 電極の界面には大きな抵抗があることが知られているため、①の成分が角質層と Alg 層の界面でつくられる R-CPE 要素回路と分かる。ここで、この①の円弧に対する R-PCE 回路の単位面積当たりの抵抗値は $1.1 \pm 0.2 \text{ k}\Omega/\text{cm}^2$ となり、これまでに報告されているヘアレスラットの角質層の抵抗値 ($1.5 \pm 0.6 \text{ k}\Omega/\text{cm}^2$)⁴ とほぼ一致していた。また、①の成分の円弧の共振周波数は 300Hz であった。さらに③の成分は、これらの結果から真皮層からなる要素となる。

2. 2 アルギン酸堆積 IOP 電極にリドカイン溶液を用いた等価回路解析

2. 1 と同じセルと Alg/Al 電極を用い、薬物として 1.0wt% のリドカイン塩酸水溶液を滴下して、ヘアレスラットの腹部皮膚を挟み込み、電気化学インピーダンス測定を同じ条件で行った。Fig.2 には、コール・コールプロット（上）とボード線図（下）とを示す。等価回路解析は、直列につながった 3 つの要素回路（左から順に分離した円弧を①、②、③とする）で解析を行った。その結果、ボード線図に示すように、測定値とフィッティングの値は良い一致を示した。①の成分の R-CPE 回路の抵抗値は、 $5 \pm 2 \text{ k}\Omega/\text{cm}^2$ と大きくなった。これは、リドカインがリン酸イオンと比べて皮膚への浸透が遅いためと考えられる。また、共振周波数は、160Hz であった。これらの結果から、薬物透過の障壁になる角質層に効率よく電圧を印加する周波数は 300 ～数 KHz であると考えられる。

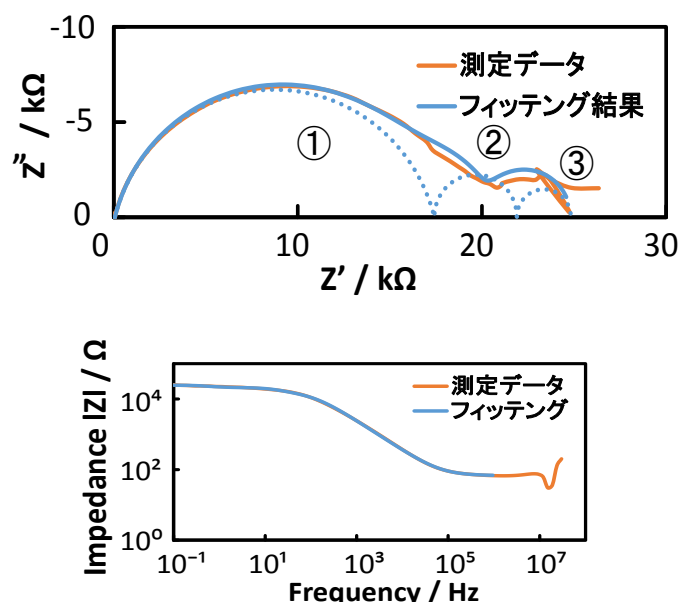


Fig. 2 リドカイン塩酸水溶液を薬物担持層に担持させ、ラット皮膚を用いたインピーダンス測定結果。

3. 謝辞

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 口腔機能再建学講座 麻酔・生体管理学教室 海野雅浩名誉教授、(独)物質・材料研究機構 大橋直樹博士には、本研究に関して有益なご助言を頂いた。ここに深謝する。

4. 参考文献

- (1) H. Haida, S. Ando, S. Ogami, R. Wakita, H. Kohase, N. Saito, T. Yoshioka, T. Ikoma, J. Tanaka, M. Umino, H. Fukayama, "In vitro evaluation of calcium alginate gels as matrix for iontophoresis electrodes", J. Med. Dent. Sci., **59**, 9-16 (2012).
- (2) Ebisawa T, Nakajima A, Haida H, Wakita R, Ando S, Yoshioka T, Ikoam T, Tanaka J, Fukayama H, "Evaluation of calcium alginate gel as electrode material for alternating current Iontophoresis of lidocaine using excised rat skin", J. Med. Dent. Sci., **61**, 41-48 (2014).
- (3) W.R. Gombotz and S. F. Wee, "Protein release from alginate matrices", Ad. Drug Delivery Rev., **31**, 267-285 (1998).
- (4) T. Ngawhirunpat, T. Hatanaka, K. Katayama, H. Yoshikawa, J. Kawakami, I. Adachi, "Changes in electrophysiological properties of rat skin with age", Biol. Pharm. Bull., **25**, 1192-1196 (2002).