



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 37 100 T2** 2008.01.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 957 979 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61N 1/30** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 37 100.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/15862**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 934 025.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/011744**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.09.1996**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **03.04.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **23.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.01.2008**

(30) Unionspriorität:  
**536029**                      **29.09.1995**                      **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, NL, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Vyteris, Inc., Fair Lawn, N.J., US**

(72) Erfinder:  
**REDDY, Vilambi Nrk, Bloomingdale, NJ 07403, US;**  
**SAGE, Burton H., Raleigh, NC 27603, US;**  
**DENUZZIO, John D., Chapel Hill, NC 27516, US;**  
**BOCK, Carl R., Durham, NC 27705, US; HAYNES,**  
**John L., Chapel Hill, NC 27514-6534, US**

(74) Vertreter:  
**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803**  
**München**

(54) Bezeichnung: **KOSTENGÜNSTIGE ELEKTRODEN FÜR EINE IONTOPHORETISCHE VORRICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen iontophoretische Vorrichtungen für die transdermale Verabreichung von Arzneimitteln oder Medizin an Patienten, d.h. durch die Haut, und insbesondere eine iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung mit preiswerten Elektroden, die leicht herzustellen sind.

### Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Iontophoretische Arzneimittelzufuhrsysteme sind in den letzten Jahren in zunehmendem Maße ein wichtiges Mittel zur Verabreichung von Arzneimitteln geworden.

**[0003]** Derzeit gibt es zwei Arten von transdermalen Arzneimittelzufuhrsystemen, nämlich "passive" und "aktive". Passive Systeme verabreichen Arzneimittel durch die Haut des Patienten ohne Hilfe, wofür ein Beispiel die Anwendung eines topischen Anästhetikums beinhalten würde, um eine lokale Schmerzlinderung zu ergeben. Aktive Systeme verabreichen andererseits Arzneimittel durch die Haut des Patienten durch die Anwendung einer elektromotorischen Kraft (Iontophorese), um ionisierbare Substanzen (das Medikament) in die Haut zu fördern, so dass sie durch angrenzendes Gewebe und Blutgefäße absorbiert werden können. Solche Systeme bieten Vorteile, die eindeutig durch andere Verabreichungsmodi nicht erreichbar sind, wie subkutane Injektion, die mit dem Problem des Schmerzes, der Gefahr der Infektion und des Traumas des Patienten verbunden ist, sowie die Vermeidung der Einführung des Arzneimittels durch den Magen-Darm-Trakt, bei der sich Probleme mit der Inaktivierung des Medikaments ergeben.

**[0004]** Herkömmliche iontophoretische Vorrichtungen, wie die, die in den US-Patenten Nr. 4820263 (Spevak, et al.), 4927408 (Hack, et al.) und 5084008 (Phipps) beschrieben sind, sorgen für die transdermale Zuführung eines Arzneimittels oder Medikaments durch Iontophorese. Grundsätzlich bestehen herkömmliche iontophoretische Vorrichtungen aus einer Energiequelle, die mit zwei Elektroden verbunden wird, einer Anode und einer Kathode, welche einzeln im ionischen Kontakt mit einem Elektrolyt- oder Arzneimittelreservoir sind, das in Kontakt mit der Haut ist, die mit der iontophoretischen Vorrichtung zu behandeln ist. Wenn der Strom eingeschaltet wird, wird die elektrische Energie verwendet, um den Transport der ionischen Moleküle in den Körper durch die Haut über ionische Leitung zu unterstützen.

**[0005]** WO 94/17853 beschreibt eine aktive Elektrode, die ein chemisch inertes Elektronenleitermaterial, das über einem elektrisch leitenden Material beschichtet ist, umfasst.

**[0006]** Das Zuführen der Arzneimittel über Iontophorese wurde vor langer Zeit erkannt, aber wegen einiger Nachteile und Beschränkungen hat der Einsatz von iontophoretischen Arzneimittelzufuhrvorrichtungen keine weit verbreitete Akzeptanz auf dem medizinischen Gebiet gefunden. Ein Grund besteht darin, dass eine praktische kommerziell durchführbare iontophoretische transdermale Arzneimittelzufuhrvorrichtung noch nicht verfügbar ist. Zwei hauptsächliche Hindernisse bezüglich iontophoretischer Vorrichtungen sind die Kosten der Herstellung und die Zuverlässigkeit. Wie früher angemerkt, besteht ein Problem, dem man im klinischen Gebrauch von transdermalen Arzneimittelzufuhrvorrichtungen begegnet, darin, dass derzeit verfügbare Vorrichtungen nicht besonders wirtschaftlich sind. Im allgemeinen sind andere Methoden der Verabreichung von Medikamenten weniger kostspielig und einfacher zu verwenden. Überlegungen, wie Kosten, Zuverlässigkeit und Bequemlichkeit, haben die allgemeine Akzeptanz von transdermalen Arzneimittelzufuhrvorrichtungen auch behindert. Viele iontophoretische Systeme beinhalten kostspielige Elektrodensysteme, wie eine Ag-Anode und eine AgCl-Kathode, elektronische Steuergeräte und aufwendige Gestaltungen, die schwer kosteneffizient herzustellen sind.

**[0007]** Eine der Schlüsselkomponenten eines iontophoretischen Pflasters, die zu den hohen Kosten der Vorrichtung beiträgt, ist das Elektrodensystem. Das Problem der hohen Kosten des Elektrodensystems ist für Elektroden besonders akut, die für Anwendungen mit lang andauernder Iontophorese (Stunden) und hoher Stromdichte ( $> 50 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) verwendet werden. Dementsprechend besteht ein Bedarf nach einem Elektrodensystem für eine iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung, die die Probleme und die Beschränkungen beseitigen würde, die mit den vorstehend erörterten früheren Vorrichtungen verbunden sind, und doch einfach genug herzustellen und auch kosteneffizient ist.

**[0008]** Ziel der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Elektrodensystems für eine iontophoretische Vorrichtung, das preiswert, einfach herzustellen und zuverlässig ist.

**[0009]** Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Elektrodensystems für eine iontophoretische Vorrichtung, das eine hohe spezifische Kapazität, z.B. etwa 1 mA h/cm<sup>2</sup> oder mehr, liefern kann.

**[0010]** Noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Elektrodensystems für eine iontophoretische Vorrichtung mit guter Stabilität und längerer Lagerfähigkeit.

**[0011]** Noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Elektrodensystems für eine iontophoretische Vorrichtung, das die Vorteile von geringen Spannungsanforderungen aufweist, wodurch der Bedarf nach einer Systembatterie beseitigt oder verringert wird.

**[0012]** Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer transdermalen Arzneimittelzufuhrvorrichtung, die kostengünstige Materialien verwendet, um die Elektrodensysteme zu bilden.

**[0013]** Noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer transdermalen Arzneimittelzufuhrvorrichtung, die einfach, bequem und wirtschaftlich herzustellen und zu verwenden ist.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0014]** Diese und andere Ziele und Zwecke werden entsprechend der vorliegenden Erfindung erfüllt, die in den Ansprüchen 1, 9 und 16 definiert ist. Eine Ausführungsform stellt eine iontophoretische Elektrodenzusammenstellung bereit, die ein Anodenpflaster und ein Kathodenpflaster enthält.

**[0015]** Das Anodenpflaster (anode patch) der iontophoretischen Elektrodenzusammenstellung beinhaltet ein Elektroden-Kompartiment und ein Hautkontakt-Kompartiment, die miteinander in elektrischer (ionischer) Verbindung sind. Das Elektroden-Kompartiment beinhaltet einen Elektrolyten und eine Metallelektrode in elektrischer Verbindung mit dem Elektrolyten. Die vorliegende Erfindung liefert eine Ausführungsform, in der die Metallelektrode ferner mindestens zwei verschiedene elektrochemisch aktive Metalle beinhaltet, so dass ein erstes Metall eine Schicht über einem zweiten Metall liefert. Die Beschichtung, die Bindung und die Schichtung, die hier in Bezug auf die Bildung der Elektroden erörtert werden, können mit Verfahren durchgeführt werden, die den Fachleuten auf dem Gebiet der Herstellung iontophoretischer Elektroden bekannt sind.

**[0016]** In einer Ausführungsform bilden zwei verschiedene elektrochemisch aktive Metalle die Metallelektrode der Anode. Ein elektrochemisch aktives Metall ist ein Metall, das eine anodische Auflösung (Oxidation) eingehen kann. Solche Metalle beinhalten ein unedles Massenmetall oder ein Nicht-Edelmetall oder Metallkomposit, die gute Elektronenleiter sind, aber, wenn überhaupt, nur eine begrenzte chemische Inertheit aufweisen. Ein solches Massenmetall würde mit einem anderen Metall, nämlich einem Edelmetall oder einem anderen chemisch inerten Metall beschichtet. Die Schicht des Edelmetalls (chemisch inerten Metalls) verhindert die chemische Reaktion zwischen dem unedlen Metall und dem Elektrolyten, wenn die Anode bei der Speicherung oder in anderer Weise nicht im Gebrauch ist. In dieser Weise kann die Haltbarkeit der Anode verlängert werden, wobei auch die Kosten der Produktion der Elektrode erheblich verringert werden, da die Elektrode meistens aus unedlem, normalerweise preiswertem unedlem Massenmetall gebildet wird. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Metallelektrode im wesentlichen aus Kupfer, Nickel, Eisen, Aluminium, Zink oder Mischungen davon hergestellt, die mit einer Schicht aus Silber oder einem anderen Edelmetall oder chemisch inerten Metall beschichtet sind. Es ist festgestellt worden, dass eine Anode, die gemäß der vorliegenden Erfindung gebildet wird, eine gute Lagerstabilität und auch ein gutes Spannungsverhalten und Stabilität über einen langen Zeitraum des Gebrauchs in iontophoretischen Arzneimittelzufuhrvorrichtungen zeigt. Bei der Erfüllung der Ziele der Erfindung vermindert außerdem der Gebrauch eines unedlen Metalls, wie Kupfer, als Massengut erheblich die Kosten der Anode.

**[0017]** Zusätzlich kann die Anode, die in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, in einer festen planaren Form, z.B. und nicht beschränkend eine Folie, Laminate, Druckfarbe auf Polymerfolien und dergleichen; oder einer offenen Netzform, z.B. und nicht beschränkend ein gewebtes oder ungewebtes Sieb, eine gestreckte Folie und dergleichen, sein.

**[0018]** Am meisten bevorzugt ist die Anode aus einem gestreckten Kupferfolienetz, das mit einer Silberbeschichtung behandelt ist. Das Kupferfolienetz liefert ein verbessertes Verhalten und eine verbesserte Zuverlässigkeit, wie in den hier angegebenen Beispielen demonstriert. Das Verwenden von Silber nur als Beschichtung verringert erheblich die Kosten und wie die Beispiele, die nachstehend angegeben werden, zeigen, arbeiten die Elektroden der vorliegenden Erfindung zuverlässig. Die Metallelektrode ist im Elektroden-Kompartiment

in Verbindung mit dem Elektrolyten enthalten.

**[0019]** Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt eine Anodenelektrode bereit, die aus im wesentlichen einem elektrochemisch aktiven Metall gebildet ist, das ein guter Elektronenleiter und chemisch inert ist. Nur als Beispiel und nicht als Beschränkung kann Aluminium benutzt werden, da es beide Eigenschaften hat. Zusätzlich verringert Aluminium auch die Herstellungskosten und wie die nachstehend angegebenen Beispiele zeigen, ist es als anodische Elektrode zuverlässig.

**[0020]** Einzelheiten hinsichtlich einiger Aspekte der Struktur und der Funktion von Teilen der iontophoretischen Vorrichtung, nämlich einem innenregulierenden Mittel und einem Kompartiment-Trennmittel, die hier nachstehend besprochen werden, werden vollständiger in einer parallel eingereichten Anmeldung, US Aktenzeichen 08/537186 mit dem Titel „Improved Iontophoretic Reservoir Apparatus“, (Anwaltsaktenzeichen P-2095) beschrieben.

**[0021]** Sobald die iontophoretische Elektrodenanordnung an der richtigen Stelle an dem Patienten platziert ist und aktiviert wird, werden die Metallionen der Metallelektrode positiv geladen und bewegen sich in Richtung des Hautkontakt-Kompartiments. Um die Metallionen am Erreichen der Haut zu hindern, kann die Anode bevorzugt ein innenregulierendes Mittel beinhalten, das in ionischer Verbindung mit dem Elektrolyten und der Metallelektrode ist. Das innenregulierende Mittel verhindert, dass elektrochemisch erzeugte Metallionen in das Hautkontakt-Kompartiment der Anode wandern. Die Anode kann auch ein Kompartiment-Trennmittel beinhalten, vorzugsweise eine Größenausschlussbarriere, die sich zwischen der Metallelektrode und dem Hautkontakt-Kompartiment befindet. Die Größenausschlussbarriere verhindert im wesentlichen den Kontakt von Arzneimitteln in dem Hautkontakt-Kompartiment am Wandern in das Elektroden-Kompartiment und am Kontakt mit der Metallelektrode. Sowohl das innenregulierende Mittel als auch die Größenausschlussbarriere können eine Vielzahl von bekannten Formen aufweisen und unter bestimmten Umständen kann das innenregulierende Mittel auch als Kompartiment-Trennmittel dienen.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung ist auf ein neues Kathodenpflaster (definiert in Anspruch 1) zur Verwendung in einer iontophoretischen Elektrodenanordnung gerichtet. Das Kathodenpflaster beinhaltet ein Elektroden-Kompartiment und ein Hautkontakt-Kompartiment, das elektrisch (ionisch) mit dem Elektroden-Kompartiment verbunden ist. Das Elektroden-Kompartiment beinhaltet einen Elektrolyten, der ein lösliches, ionisierbares, reduzierbares Metallsalz enthält. Beispiele solcher Salze beinhalten Chlorid-, Nitrat- und Sulfatsalze von Kupfer, Silber, Zink und Eisen, sind aber nicht darauf beschränkt. Das Elektroden-Kompartiment beinhaltet ferner eine Kathodenelektrode in elektrischer Verbindung mit dem löslichen, reduzierbaren, ionisierbaren Metallsalz.

**[0023]** Das Kathodenpflaster der vorliegenden Erfindung umfasst eine Kathode, die ein Komposit von zwei Materialien umfasst, ein gutes chemisch inertes Material, das zu einer begrenzten Leitung von Elektronen in der Lage ist, in Kontakt mit dem Elektrolyten auf der einen Seite und auf der anderen Seite in Kontakt mit einem guten elektrisch (elektronisch) leitenden Material mit begrenzter oder ohne chemische Inertheit. Die Beschichtung, die Bindung und die Schichtung, die hier bezüglich der Bildung der Elektroden besprochen werden, können mit Verfahren bewerkstelligt werden, die den Fachleuten auf dem Gebiet der Herstellung von iontophoretischen Elektroden bekannt sind.

**[0024]** Zusätzlich kann die Kathode der vorliegenden Erfindung in einer festen planaren Form, z.B. und nicht beschränkend eine Folie, Laminate, Druckfarbe auf Polymerfolien und dergleichen; oder einer offenen Netzform, z.B. und nicht beschränkend ein gewebtes oder ungewebtes Sieb, eine gestreckte Folie und dergleichen, sein.

**[0025]** Das Material mit guter chemischer Inertheit ist Kohlenstoff. Das chemisch inerte Material ist beschichtet auf einem oder gebunden an ein gut elektrisch leitendes Material, z.B. Silber, Kupfer, Aluminium, Zink, Eisen, Gold, Platin oder eine Vielzahl von bekannten leitenden Polymeren, leitenden Klebstoffen oder leitenden Keramiken. Wenn man versucht, die Herstellungskosten niedrig zu halten, dann sind Gold und Platin natürlich nicht die elektrisch leitenden Materialien der Wahl.

**[0026]** Das Kathodenelektroden-Kompartiment enthält einen Elektrolyten, worin Kationen zur Teilnahme an der elektrochemischen Reaktion vorhanden sind, die an der Kathode stattfindet. Um diese Kationen daran zu hindern, von der Reaktionsstelle weg befördert zu werden und möglicherweise in das Hautkontakt-Kompartiment, kann ein innenregulierendes Mittel verwendet werden, um das Kathodenelektroden-Kompartiment und das Hautkontakt-Kompartiment zu trennen, wodurch die Kationen im Kathodenelektroden-Kompartiment ge-

halten werden.

**[0027]** Eine komplette iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung enthält eine Elektrodenanordnung, die ein Anodenpflaster von einer iontophoretischen Vorrichtung in Verbindung mit dem Kathodenpflaster einer iontophoretischen Vorrichtung wie vorstehend beschrieben umfasst, so dass beim Anordnen des Anoden- und des Kathodenpflasters auf der Haut eines Patienten ein elektrischer Stromkreis mit einer äußeren Stromquelle geschlossen wird, um ein Medikament in die Haut des Patienten zu befördern. Wie vorstehend besprochen, beinhaltet die Iontophorese die Anwendung von elektrischem Strom, um Medikamentionen in die Haut eines Patienten zu befördern. Dementsprechend können Ionen, die eine positive Ladung tragen (in dem Anodenhaut-Kompartiment), an der Anode eines elektrischen Systems in die Haut befördert werden und können Ionen, die eine negative Ladung tragen (in dem Kathodenhaut-Kompartiment), an der Kathode eines elektrischen Systems in die Haut befördert werden. Bevorzugte Ausführungsformen der Elektroden und eine vollständige iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung, sowie andere Ausführungsformen, Gegenstände, Merkmale und Vorteile dieser Erfindung werden aus der folgenden ausführlichen Beschreibung von anschaulichen Ausführungsformen ersichtlich, die in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen zu lesen sind.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0028]** [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht eines Anodenpflasters zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung

**[0029]** [Fig. 1a](#) ist eine Explosionsquerschnittsansicht einer Anodenelektrode, die zwei verschiedene Metalle umfasst.

**[0030]** [Fig. 1b](#) ist eine Explosionsquerschnittsansicht einer Anodenelektrode der vorliegenden Erfindung, die zwei verschiedene Metalle umfasst, wobei das unedle Metall ein Netz ist

**[0031]** [Fig. 1c](#) ist eine Explosionsquerschnittsansicht einer Anode, die ein einzelnes Metall umfasst.

**[0032]** [Fig. 2](#) ist eine Querschnittsansicht eines Kathodenpflasters der vorliegenden Erfindung.

**[0033]** [Fig. 2a](#) ist eine Explosionsquerschnittsansicht der Zweischicht-Ausführungsform der Kathodenelektrode der vorliegenden Erfindung.

**[0034]** [Fig. 2b](#) ist eine Explosionsquerschnittsansicht einer Kathodenelektrode der vorliegenden Erfindung, die zwei Schichten, ein beschichtetes Netz, umfasst.

**[0035]** [Fig. 3](#) stellt den Prüfstand für den 24-stündigen in vitro Pflastertest dar.

**[0036]** [Fig. 4](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer Silberanode veranschaulicht.

**[0037]** [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer Silberchlorid-Kathode veranschaulicht

**[0038]** [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer mit Silber beschichteten Kupferanode veranschaulicht.

**[0039]** [Fig. 7](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer Aluminiumanode veranschaulicht.

**[0040]** [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode in einem Elektrolyten mit  $\text{ZnCl}_2$  veranschaulicht.

**[0041]** [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode in einem Elektrolyten mit  $\text{ZnSO}_4$  veranschaulicht.

**[0042]** [Fig. 10](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode in einem Elektrolyten veranschaulicht, der  $\text{CuCl}_2$  enthält.

**[0043]** [Fig. 11](#) ist ein Diagramm, das die in vitro Leistungsdaten einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode in einem Elektrolyten veranschaulicht, der  $\text{CuSO}_4$  enthält.

[0044] [Fig. 12](#) stellt einen Testaufbau für einen in vivo 24-Stunden-Test des Pflasters dar.

[0045] [Fig. 13](#) ist ein Diagramm, das die in vivo Leistungsdaten einer Silberanode veranschaulicht.

[0046] [Fig. 14](#) ist ein Diagramm, das die in vivo Leistungsdaten einer Silberchlorid-Kathode veranschaulicht

[0047] [Fig. 15](#) ist ein Diagramm, das die in vivo Leistungsdaten einer mit Silber beschichteten Kupferanode veranschaulicht.

[0048] [Fig. 16](#) ist ein Diagramm, das die in vivo Leistungsdaten einer Aluminiumanode

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0049] Die vorliegende Erfindung betrifft ein preiswertes, einfach herzustellendes, zuverlässiges Elektroden-system für eine iontophoretische Vorrichtung. Das Elektroden-system weist den Vorteil von niedrigen Spannungsanforderungen auf, wodurch weniger Bedarf für eine Systemenergiequelle (Batterie) besteht. Zusätzlich erfordern die Elektroden-systeme der vorliegenden Erfindung keine Pufferung, da keine Protonenelektrochemie oder eine Elektrolyse von Wasser bei den Elektrodenreaktionen beteiligt sind. So gibt es keine Notwendigkeit, gegen pH-Änderungen zu puffern, die bei einigen Elektroden-systemen, die derzeit verwendet werden, eintreten können.

[0050] [Fig. 1](#) zeigt eine Querschnittsansicht eines Anodenpflasters, das in Kombination mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Das Anodenpflaster **10** ist mit einem Gehäuse **12** versehen, das aus einem isolierenden Material hergestellt werden kann, wie einem Polymerschaum. Alternative Gehäusematerialien beinhalten isolierende Kunststoffe, wie Polyvinylchlorid oder Polyethylen.

[0051] Das Anodenpflaster beinhaltet ein Elektroden-Kompartiment **11**, das einen Elektrolyten **15** und eine Metallelektrode oder Anode **14** in elektrischer Verbindung miteinander aufweist.

[0052] Die Anode **14** kann jedes Metall oder Metallkomposit sein, das zur Oxidation befähigt ist, d.h.  $M \Rightarrow M^{n+} + ne^{-}$ . Geeignete Anodenmaterialien beinhalten Silber, Eisen, Aluminium, Zinn, Kupfer, Zink, Nickel, Aluminium, Messing, Metalllegierungen oder Mischungen davon, sind aber nicht darauf beschränkt. Um die preiswerte iontophoretische Vorrichtung zu erhalten, ist es bevorzugt, dass der Hauptteil der Anode **14** aus einem Nicht-Edelmetall oder -metallkomposit gebildet wird. Durch Verwendung von Nicht-Edelmetallen oder -metallkompositen, wie Aluminium, Zinn, Zink, Kupfer, Nickel, Aluminium, Messing, anderen Metalllegierungen oder Mischungen davon, werden bedeutende Kosteneinsparungen und auch eine einfache Herstellung erreicht.

[0053] Wie vorstehend beschrieben und in der [Fig. 1c](#) dargestellt, kann es sich bei der Anode **14** um ein einzelnes Material **149** handeln, das beide gewünschte Eigenschaften aufweist, nämlich gute Elektronenleitfähigkeit und gute chemische Inertheit. Wie in [Fig. 1a](#) dargestellt, ist die Anode **14** bevorzugt eine Elektrode aus zwei Materialien, die aus zwei verschiedenen Metallen gebildet wird. Genauer umfasst die Anode ein Massennmaterial, vorzugsweise ein vorstehend beschriebenes billiges, unedles Massennmetall oder Metallkomposit **142** und eine Beschichtung von einem anderen Metall, wie einem Edelmetall **144**. Wie in der [Fig. 1b](#) dargestellt, ist die Anode **14** bevorzugt aus einem Gitter aus einem Massen- oder unedlen Metall **146** gebildet, das mit einem anderen Edelmetall oder chemisch inerten Metall **148** beschichtet ist. In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform wird der Hauptteil der Anode von Kupfer mit einer Beschichtung von einem chemisch inerten Metall wie Silber gebildet. Der Gebrauch von Kupfer als substantiellem Teil der Anode liefert eine wirksame, preiswerte Anode. Die Silberbeschichtung schützt das Kupfer vor der Reaktion mit der wässrigen Salzumgebung des Elektrolyten vor Gebrauch und stabilisiert die Anode, um eine längere Haltbarkeit zu fördern.

[0054] Zusätzlich kann die Kathode der vorliegenden Erfindung in einer festen planaren Form, z.B. und nicht beschränkend eine Folie, Laminate, Druckfarbe auf Polymerfolien und dergleichen; oder einer offenen Netzform, z.B. und nicht beschränkend ein gewebtes oder ungewebtes Sieb, eine gestreckte Folie und dergleichen, sein.

[0055] Die beschriebene Anode kann wie in [Fig. 1](#) gezeigt in Verbindung mit einem Elektrolyten **15** benutzt werden, wobei der Elektrolyt bevorzugt eine Hydrogelmatrix enthaltend Salzlösung und am meisten bevorzugt enthaltend ein innenregulierendes Mittel ist. Das innenregulierende Mittel wird eingesetzt, um die Metallionen, die durch die elektrochemische Anodenreaktion gebildet werden, einzufangen oder abzustößen, und um zu

verhindern, dass die Metallionen aus dem Elektroden-Kompartiment **11** in das Hautkontakt-Kompartiment **13** wandern. In einer iontophoretischen Elektrode befindet sich das innenregulierende Mittel gewöhnlich zwischen der Elektrode und dem Hautkontakt-Kompartiment. Das innenregulierende Mittel befindet sich z.B. im Elektrolytreservoir, bevorzugt in der Nähe der Stelle, wo die Reservoirvorrichtung mit der Elektrode in Verbindung treten würde. Als Beispiel und nicht als Beschränkung kann sich das innenregulierende Mittel in der Polymermatrix des Elektrolytreservoirs befinden. In einer bevorzugten Ausführungsform beinhaltet das Ionenaustauschmaterial ein Kationenaustauschharz, das in der Matrix des Elektrolytreservoirs verteilt ist. In dieser Ausführungsform wird die räumliche Verteilung des Ionenaustauschharzes zweckmäßigerweise durch die Polymermatrix beibehalten. Infolgedessen kann das Ionenaustauschharz in einer gesonderten Schicht innerhalb der Matrix des Elektrolytreservoirs verteilt sein, bevorzugt als kationische Austauschharze, -teilchen oder -kügelchen.

**[0056]** Zusätzlich kann die Matrix Harzteilchen oder Funktionsgruppen haben, die in das Polymergerüst der Matrix eingebaut sind, wodurch ein dreidimensionales innenregulierendes Mittel erzeugt wird. Alternativ kann es sich bei dem innenregulierenden Mittel um eine Anionenaustauschmembran oder -folie zwischen dem Elektrolytreservoir und dem Anodenhautkontakt-Kompartiment, das geladene Arzneimittelionen enthalten kann, handeln.

**[0057]** Wie oben erwähnt, kann eine Ionenaustauschmembran auch als Kompartiment-Trennmittel **17** dienen, bevorzugt die selektiv durchlässige Membran, wenn die Elektrolytionen und die Arzneimittelionen auf Basis ihrer Ladungseigenschaften getrennt werden können. Daher kann eine selektiv durchlässige Membran, die aus einer Ionenaustauschmembran **17** besteht, verwendet werden, um den Transport von Spezies mit einer gegebenen Ionenladung zu hemmen. Als Beispiel und nicht als Beschränkung dient eine Anionenaustauschmembran, die sich zwischen dem Anodenelektroden-Kompartiment und dem Hautkontakt-Kompartiment befindet, nicht nur als innenregulierendes Mittel zur Verhinderung des Transports von Metallkationen, die in der anodischen elektrochemischen Reaktion erzeugt werden, sondern auch zur Verhinderung des Transports der positiv geladenen Arzneimittelionen in das Elektroden-Kompartiment **11** aus dem Hautkontakt-Kompartiment **13** des Anodenpflasters **10**.

**[0058]** Sobald man Strom fließen lässt und die elektrochemische Reaktion an der Anode stattfindet, wird die Silberschicht schnell erschöpft, gewöhnlich innerhalb von 5 bis 10% der Lebensdauer der Elektrode, z.B. und nicht beschränkend ist die Schicht bei einer Anwendung von 10 Stunden gewöhnlich in 30 bis 60 Minuten des Betriebs der Vorrichtung erschöpft. Während dieser anfänglichen Periode, in der die Schicht der Reaktant ist, kann die Primärreaktion an der Anode wie folgt beschrieben werden:  $\text{Ag} \rightleftharpoons \text{Ag}^+ + \text{e}^-$ . Nachdem die Silberschicht genutzt wurde, wird die Anodenreaktion von der Auflösung von Kupfer dominiert, wie durch  $\text{Cu} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+2} + 2 \text{e}^-$  angegeben.

**[0059]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Anode **14** von einem gestreckten Kupferfoliengitter gebildet. Ein Beispiel für dieses Material wird von Delker Corp., Branford, Connecticut, hergestellt. Die Netzelektrodenkonfiguration stellt eine größere Oberfläche und einen besseren Zugang zwischen der Elektrode und dem Elektrolyten bereit, was eine verbesserte Leistung und Zuverlässigkeit unterstützt. Dementsprechend kann eine verbesserte Spannungsstabilität durch diese Elektrodenkonfiguration erzielt werden. Diese Art der Elektrode wird im nachstehenden Beispiel 1 veranschaulicht.

**[0060]** Unter Rückbezug auf [Fig. 1](#), beinhaltet eine andere Ausführungsform des Anodenpflasters **10** bevorzugt ein Kompartiment-Trennmittel **17**, das sich zwischen dem Elektroden-Kompartiment **11** und dem Hautkontakt-Kompartiment **13** befindet, wenn die Anode verwendet wird, um das Arzneimittel in die Haut des Patienten zu befördern. Das Kompartiment-Trennmittel ist bevorzugt in Form einer Größenausschlussmembran, wie einer Membran YC05, die von Amicon hergestellt wird. Die Größenausschlussmembran wird so ausgewählt, dass der Transport der Arzneimittelionen in die Elektrolytmatrix im Anodenkompartiment verhindert wird. In dieser Weise wird das Arzneimittel im Hautkontakt-Kompartiment zur Abgabe an die Haut eines Patienten gehalten. Eine solche Ausführungsform kann z.B. solche beinhalten, in denen das Hautkontakt-Kompartiment ein festes, halbfestes Material, einen Polymerfilm, halbpermeable oder selektiv permeable Membranen oder Polycarbon- und mikroporöse Membranen beinhaltet, die alle ausgewählt werden können, um den Notwendigkeiten des Systems gerecht zu werden.

**[0061]** Das Anodenpflaster **10** kann auch eine geeignete Schutzfolie **18** beinhalten, die oben auf dem Elektroden-Kompartiment **11** angeordnet wird. Die Schutzfolie **18** stellt einen Schutz gegen Verunreinigung und Beschädigung des Elektroden-Kompartiments des Anodenpflasters der iontophoretischen Vorrichtung bereit.

**[0062]** Das Anodenpflaster **10** beinhaltet gegebenenfalls eine Abziehschicht **16**, die an der Unterseite des Hautkontakt-Kompartiments mit einem Klebstoff befestigt werden kann. Die Abziehschicht **16** schützt die Hautkontakt-Kompartimentoberfläche vor Verunreinigung und Beschädigung, wenn die Vorrichtung nicht verwendet wird. Wenn die Vorrichtung gebrauchsfertig ist, kann die Abziehschicht **16** abgezogen werden, um die Hautkontakt-Kompartimentoberfläche für die Anwendung der Anode für einen Patienten freizulegen.

**[0063]** Eine andere alternative Ausführungsform der Anode besteht in der Herstellung der Anode auf einer dünnen flexiblen Polymerfolie. Die dünne Polymerfolie beinhaltet entweder eine Schicht eines einzelnen Metalls, die vorstehend in [Fig. 1c](#) beschrieben wurde, oder eine Schicht von zwei verschiedenen Metallen, wie vorstehend in [Fig. 1b](#) beschrieben, die an das Folienmaterial gebunden sind.

**[0064]** Eine Druckfarben-Technik kann verwendet werden, um die Elektroden der vorliegenden Erfindung zu bilden, wie in US Aktenzeichen 08/012168, eingereicht am 2.2.93, oder WO-A-94/17853 beschrieben. Verschiedene Druckfarben, die jeweils die gewünschten Materialien enthalten, würden formuliert und separat aufgetragen werden. Die Druckfarbe kann auf die Polymerfolie durch Techniken aufgetragen werden, die Druck, Lithographie, Offset, Tiefdruck, Strahlaufbringung, Siebdruck und dergleichen beinhalten, aber nicht darauf beschränkt sind. Alternativ können das Metall oder die Metalle, welche die Elektrode bilden, auf die Polymerfolie durch Galvanisieren, Vakuumsputtern oder irgendein anderes Verfahren aufgebracht werden, so dass eine gleichmäßige metallische Schicht gebildet wird. Unter Verwendung von Druckfarben-Technik kann ein Hersteller selektiv ein Muster der Form und der Größe der Elektroden bilden und somit die Kosten verringern und die Herstellung vereinfachen.

**[0065]** Unter Bezug auf [Fig. 2](#) wird nun das Kathodenpflaster **20** in einer Schnittansicht gezeigt. Ähnlich dem Anodenpflaster beinhaltet das Kathodenpflaster **20** eine Struktur mit zwei Kompartimenten. Das Kathodenpflaster **20** beinhaltet ein Elektroden-Kompartiment **21** und ein Hautkontakt-Kompartiment **23**, das für die kathodische Abgabe von anionischen (negativ geladenen) Arzneimitteln an den Patienten verwendet werden kann.

**[0066]** Das Kathodenpflaster **20** ist mit einem Gehäuse **22** versehen, das in ähnlicher Weise wie das Anodenpflaster hergestellt werden kann. Das Gehäuse **22** beinhaltet ein Elektroden-Kompartiment, das den kathodischen Elektrolyten (Katholyten) **25** und die Metallelektrode oder -kathode **24** beinhaltet. In einer bevorzugten Ausführungsform beinhaltet der Elektrolyt **25** die Metallionen, die während der elektrochemischen Reaktion reduziert werden.

**[0067]** Das Kathodenpflaster **20** beinhaltet gegebenenfalls eine Abziehschicht **26**, die an der Unterseite des Hautkontakt-Kompartiments mit einem Klebstoff befestigt werden kann. Die Abziehschicht **26** schützt die Hautkontakt-Kompartimentoberfläche vor Verunreinigung und Beschädigung, wenn die Vorrichtung nicht verwendet wird. Wenn die Vorrichtung gebrauchsfertig ist, kann die Abziehschicht **26** abgezogen werden, um die Hautkontakt-Kompartimentoberfläche für die Anwendung der Kathode für einen Patienten freizulegen.

**[0068]** Das Kathodenpflaster **20** kann auch einen geeigneten Schutzfolie **28** beinhalten, die oben auf dem Elektroden-Kompartiment **21** angeordnet wird. Die Schutzfolie **28** stellt einen Schutz gegen Verunreinigung und Beschädigung des Elektroden-Kompartiments des Kathodenpflasters der iontophoretischen Vorrichtung bereit.

**[0069]** In einer bevorzugten Ausführungsform, wie in [Fig. 2a](#) dargestellt, kann die Kathode aus einem Komposit von zwei Materialien **242**, **244** gebildet sein. Ein Pflaster (patch) der Kathode, die aus einem Material gebildet wird, das ein guter Elektronenleiter ist, aber keine oder nur eine begrenzte chemische Inertheit aufweist **242**. Ein solches Material kann als Beispiel und nicht als Beschränkung Kupfer, Silber, Aluminium, Zink, Eisen oder eine Vielzahl von bekannten leitenden Polymeren, leitenden Klebstoffen oder Keramiken oder dergleichen beinhalten. Dieses Material wird dann mit einem chemisch inerten Elektronenleiter **244** beschichtet. Das Beschichtungsmaterial ist aus Kohlenstoff.

**[0070]** In einer alternativen Ausführungsform kann die Kathode in ähnlicher Weise wie die früher beschriebene Anode der bevorzugten Ausführungsform gebildet werden. Wie in [Fig. 2c](#) dargestellt, kann die Kathode der vorliegenden Erfindung von einem Netz **246** gebildet werden, einem Material, das ein guter Elektronenleiter ist, aber keine oder nur eine begrenzte chemische Inertheit aufweist, das mit einem Material **248** beschichtet ist, das ein chemisch inerte Elektronenleiter ist. Genauer gesagt kann die Kathode von einem gestreckten Kupferfoliengitter **246** gebildet werden, das mit einem chemisch inerten Material, wie Kohlenstoff (z.B. Graphit), **248** beschichtet ist. Die gleiche Reaktion, die Reduktion der Metallionen zum Metall, findet an der Kathode

statt.

**[0071]** Eine bevorzugte Ausführungsform der Kathode **24** ist in der [Fig. 2a](#) veranschaulicht und wird auf einer dünnen flexiblen Polymerfolie **240** erstellt. Die dünne Polymerfolie **240** beinhaltet eine Schicht von elektrisch leitendem Material **242**, wie einem metallischen Leiter, d.h. Silber oder Kupfer, gebunden an einer Seite des Folienmaterials. Die Kathode beinhaltet ferner eine Schicht aus einem Material, das chemisch inert ist, aber ein guter oder begrenzter Elektronenleiter **244** ist, wie Kohlenstoff (z.B. Graphit), der an der elektrisch leitenden Materialschicht **242** gebunden ist.

**[0072]** Eine Druckfarben-Technik kann verwendet werden, um die Elektroden der vorliegenden Erfindung zu bilden, wie in US Aktenzeichen 08/012168, eingereicht am 2.2.93, oder WO-A-94/17853 beschrieben. Verschiedene Druckfarben, die jeweils die gewünschten Materialien enthalten, würden formuliert und separat aufgetragen werden. Die Druckfarbe kann auf die Polymerfolie durch Techniken aufgetragen werden, die Druck, Lithographie, Offset, Tiefdruck, Strahlaufbringung, Siebdruck und dergleichen beinhalten, aber nicht darauf beschränkt sind. Alternativ kann, wenn das leitende Material Metall oder ein metallisches Material ist, es auf die Polymerfolie durch Galvanisieren, Vakuumsputtern oder irgendein anderes Verfahren aufgebracht werden, damit eine gleichmäßige metallische Schicht gebildet wird. Unter Verwendung von Druckfarben-Technik kann ein Hersteller selektiv ein Muster der Form und der Größe der Elektroden bilden und somit die Kosten verringern und die Herstellung vereinfachen.

**[0073]** Der Mehrschichtaufbau der Kathode, der auf einer Schutzfolie aus Polymerfolie gebildet ist, liefert eine ausgezeichnete Leitfähigkeit sowohl in der horizontalen als auch der vertikalen Achse der Kathode. Die vorliegende Erfindung ergibt eine Kathodenelektrode, die aus einem in hohem Maß chemisch inerten und guten Elektronenleiter sowohl in der horizontalen als auch der vertikalen Achse formuliert ist, dieses wird bewerkstelligt, indem Material mit hoher Elektronenleitfähigkeit und geringer oder ohne chemische Inertheit mit Materialien kombiniert wird, die chemisch inert sind, aber eine begrenzte oder gute Elektronenleitfähigkeit aufweisen, wie z.B. Kohlenstoff, der mit Silber beschichtet ist. Genauer gesagt ist Kohlenstoff ein in hohem Maß polarisierter Leiter, d.h. Kohlenstoff leitet nur in eine Richtung gut. Die dünne Beschichtung des Kohlenstoffs, die auf die Kathode der vorliegenden Erfindung aufgetragen ist, ist leitend polarisiert, so dass die ausgezeichnete Leitfähigkeit nur entlang der vertikalen Achse der Kathode besteht, wie in den Fig. gezeigt.

**[0074]** Durch Verwendung einer metallischen Schicht aus Silber, Kupfer, Aluminium, usw. in der Kathode, die alle eine ausgezeichnete Leitfähigkeit in der horizontalen Richtung entlang der Folie aufweisen, wird daher Leitfähigkeit sowohl in der horizontalen als auch in der vertikalen Achse erzielt. Die metallische Schicht leitet in Richtung beider Achsen, wodurch die Leitfähigkeit des Kohlenstoffs entlang der horizontalen Achse verbessert wird. Diese Art der Struktur gewährleistet eine gleichmäßige Stromsammlung und -verteilung. Eine auf diese Weise konstruierte Kathode ist sehr wirkungsvoll, ermöglicht aber dennoch Kosteneinsparungen und eine einfache Herstellung, was die Ziele der vorliegenden Erfindung sind. Überdies schützt die chemische Inertheit der Kohlenstoffschicht die metallische Schicht vor dem Abbau während der Lagerung und des Gebrauchs. Dies ist besonders wichtig, wenn man unedle Metalle, wie Kupfer oder Aluminium, verwendet, die in der Regel während der Lagerung abgebaut werden.

**[0075]** Unter Rückbezug auf [Fig. 2](#), beinhaltet das Kathodenpflaster **20** vorzugsweise ein innenregulierendes Mittel **27** zwischen dem Kathoden-Kompartiment **21** und dem Hautkontakt-Kompartiment **23**. Das vorstehend beschriebene innenregulierende Mittel wird verwendet, um zu verhindern, dass die Kupferkationen in der Elektrolytkammer das Hautkontakt-Kompartiment erreichen. Zusätzlich verhindert das innenregulierende Mittel, dass die Metallionen, die im Elektrolyten vorhanden sind, von der Kathodenelektrode weg transportiert werden und an der elektrochemischen Reaktion  $M^{n+} + ne^{-} \rightleftharpoons M$ , die an der Kathodenelektrode stattfindet, teilnehmen. Um die Verfügbarkeit des Metallkations für die elektrochemische Reaktion sicherzustellen, ist es bevorzugt, dass das innenregulierende Mittel in Form einer anionischen Membran oder anionischer Kügelchen vorliegt, die als eine Barriere dienen, um die Metallkationen vor dem Transport in das Hautkontakt-Kompartiment zu bewahren, indem sie sie abstoßen und die Metallkationen im Elektroden-Kompartiment halten.

**[0076]** Eine andere Überlegung bei der Gestaltung eines Elektrodenystems für eine iontophoretische Vorrichtung betrifft die Überspannung des Elektrodenpaars. Überspannung wird als die Abweichung vom thermodynamischen Gleichgewichtspotential definiert. Genauer ist die Überspannung die Extraspannung, die man zuführen müsste, um die Elektrodenreaktion mit einer bestimmten Geschwindigkeit aufrechtzuerhalten. In Bezug auf iontophoretische Vorrichtungen besitzt ein gutes Elektrodenystem eine geringe Überspannung, typischerweise  $< 100$  mV bei interessierenden Stromdichten der Iontophorese. Zusätzlich zeigt eine gute Elektrode ein stabiles Spannungsverhalten. Stabilität wird als grundsätzlich flache Spannungskurve über den gesam-

ten Zeitraum der Anwendung definiert.

**[0077]** Im bevorzugten Elektrodensystem der vorliegenden Erfindung zeigen eine im wesentlichen Kupfer- oder Aluminiumanode und eine Kohlenstoff/Silber-Kathode mit einem Kupfer/Zinksalz-Katholyten sowohl gute Überspannungseigenschaften als auch eine gute Spannungsstabilität (wie in den nachstehenden Beispielen gezeigt). Da die bevorzugten Elektrodensysteme keine ausreichende Spannung für den Elektrolyten liefern, um eine Elektrolyse des Wassers zu erreichen, werden keine H<sup>+</sup>- oder OH<sup>-</sup>-Ionen erzeugt. Dementsprechend tritt keine pH-Veränderung auf. Es ist wichtig, den pH nicht zu ändern, damit der Patient keinen Unannehmlichkeiten von durch den pH verursachtem Brennen auf der Haut erfährt.

**[0078]** Wie oben erläutert, erfordern iontophoretische Vorrichtungen mindestens zwei Elektroden, eine Anode und eine Kathode, um ein Potential zur Verfügung zu stellen, um Arzneimittelionen in die Haut eines Patienten zu befördern. Beide Elektroden sind so angeordnet, dass sie im engen elektrischen Kontakt mit der Haut sind, wodurch der elektrochemische Stromkreis, der durch die Anode und die Kathode der iontophoretischen Vorrichtung gebildet wird, vervollständigt wird. Die Elektroden können ferner als aktive Elektrode, von der ein ionisches Arzneimittel dem Körper zugeführt wird, und als indifferente oder Erdungselektrode, die zur Vervollständigung des elektrochemischen Stromkreises dient, definiert werden. In einigen Fällen ist in Abhängigkeit von den Elektrodenmaterialien eine Batterie oder eine andere Stromquelle mit den Elektroden verbunden, um die elektrische Kraft (Energiequelle) zur Verfügung zu stellen, um die Arzneimittelionen in den Körper zu befördern.

**[0079]** Das ionische Arzneimittel kann von der Anode, der Kathode oder von beiden gleichzeitig oder wechselweise zugeführt werden. Wenn z.B. die ionische Substanz, die in den Körper befördert werden soll, positiv geladen ist, dann ist die positive Elektrode oder Anode die aktive Elektrode, und die negative Elektrode oder Kathode dient als indifferente oder Erdungselektrode, um den elektrochemischen Stromkreis zu vervollständigen. Wenn alternativ die ionische Substanz, die zugeführt werden soll, negativ geladen ist, dann ist die negative Elektrode die aktive Elektrode und die positive Elektrode die indifferente oder Erdungselektrode.

**[0080]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bilden die Anode und die Kathode ein galvanisches Paar, das genügend Strom produziert, um die Elektrodenreaktion anzutreiben. Selbst wenn dieses galvanische Paar keinen genügenden Potentialunterschied liefert, um die Elektrodenreaktion anzutreiben, verringert sich der Energiebedarf der iontophoretischen Vorrichtung.

**[0081]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird durch das Anodenpflaster und das Kathodenpflaster kein galvanisches Paar gebildet, wodurch die Vorrichtung eine externe Stromquelle benötigt, um die Elektrodenreaktion anzutreiben oder zu unterstützen. Der positive Pol der externen Stromquelle wird mit dem Anodenpflaster der Vorrichtung verbunden und der negative Pol der externen Stromquelle wird mit dem Kathodenpflaster der Vorrichtung verbunden.

**[0082]** Unabhängig davon, ob ein galvanisches Paar gebildet wird, ist es am meisten bevorzugt, dass die Anode im wesentlichen aus Kupfer oder Aluminium gebildet wird und die kathodische elektrochemische Reaktion die Reduktion von Kupfer oder Zink aus einem Elektrolyten ist, der das entsprechende Salz enthält. Der bevorzugte Katholyt **36** sind Chlorid- oder Sulfatsalze von Kupfer oder Zink in einer Gelmatrix. Wenn Spannung an die Vorrichtung angelegt wird, plattieren in der bevorzugten Ausführungsform Kupferionen, die in der Elektrolytlösung gebildet werden, auf der Kathode **34**. Die entsprechende elektrochemische Reaktion ist wie folgt:  $\text{Cu}^{+2} + 2\text{e}^{-} \Rightarrow \text{Cu}$

**[0083]** Die Kupferionen, Cu<sup>+2</sup>, werden der Kathode durch den Elektrolyt zugeführt. Obgleich Kupferchlorid das bevorzugte kathodische Elektrolytsalz ist, kann irgendein biokompatibles lösliches Metallsalz benutzt werden. Geeignete Metallsalze beinhalten Kupfersulfat, Zinkchlorid, Zinksulfat und andere Zink- und Kupfersalze, sind aber nicht darauf beschränkt.

**[0084]** Die folgenden Beispiele werden zur Erläuterung und nicht zur Beschränkung aufgeführt.

#### Beispiel 1 24-Stunden-Pflastertest in vitro (erläuternd)

**[0085]** Das folgende Beispiel liefert eine allgemeine Beschreibung, wie jedes der in vitro Beispiele unter Verwendung verschiedener Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung durchgeführt wurde. Jedes Beispiel 2 bis 7 liefert die Informationen, die speziell auf die Art der Anode, der Kathode, des Elektrolyten, des innenregulierenden Mittels oder des Kompartimentseparators, die darin verwendet wurden, gerichtet sind.

**[0086]** Wie nachstehend angegeben, wurde dieses (in vitro) Beispiel 1 mit einer herkömmlichen Silber-Anode, Silberchlorid-Kathode und einem Natriumchlorid-Katholyten ausgeführt. Das Ziel dieses Beispiels ist die Bestimmung der Leistungsfähigkeit von Elektrode/Pflaster für unterschiedliche elektrochemische Konfigurationen, indem Potentiale, pH-Effekte, elektrochemische Abscheidung und Ionentransport überwacht werden. Der experimentelle Aufbau für dieses Beispiel war wie folgt:

#### Materialien:

Anodenkompartiment-Trennmittel: Größenausschlussmembran YCO5  
 Kathodenkompartiment-Trennmittel: Anionenaustauschmembran AXM-7001  
 Kationenaustauschharz IRP69  
 Seakem Goldagarose  
 Faissou Schaum (1/8 Zoll, 1/16 Zoll, 1/32 Zoll)  
 BDTS Ag/AgCl-Drahtreferenz  
 Salzlösung  
 Ausgeschnittene Schweinehaut  
 Elektrodenmaterial:  
 Anode (Gitter 6 Ag Delker 1077)  
 Kathode mit Chlorid versehenes Gitter 6 Ag Delker 1077  
 Elektrolyt  
 Anoden-Hautkompartiment: 3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl  
 Kathoden-Hautkompartiment: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl

#### Ausrüstung:

Energieversorgung  
 Keithly Data Guckert  
 Pflaster-Prüfstand  
 250 ml, 500 ml Becher  
 Mikrowelle  
 2 cm<sup>2</sup> Agarose-Stopfenform  
 Mikrometer

#### Herstellung Pflaster:

**[0087]** Der Faissou-Schaum wird in Donutringe mit der gewünschten Innenfläche und Dicke geschnitten. Zunächst werden die Elektroden mit einer Walzenpresse auf die gewünschte Fläche zugeschnitten. Heraus-schneiden des Anodenseparators und des Kathodenseparators auf die gewünschte Fläche. Die Pflaster werden dann unter Verwendung der Schaumringe, der Separatoren, der BDTS Drahtreferenz und der Elektroden konstruiert, so dass das Pflaster die gewünschten Spezifikationen erfüllt. [Fig. 1](#) zeigt eine typische Pflasterkonfiguration für einen Ag-Anodenpflaster und [Fig. 2](#) zeigt eine typische Konfiguration für ein AgCl-Kathodenpflaster. Es ist zu überprüfen, dass die Schaumgummiringe um die verschiedenen Elektrodenteile gut versiegelt sind.

#### Herstellung Lösung:

**[0088]** Zur Herstellung des Elektrolyten wird eine Mischung der gewünschten Menge von Agarose mit dem gewünschten Elektrolyten (für Beispiele, siehe unten) hergestellt. Die Mischung wird erwärmt, bis die Agarose in Lösung ist. Dieses wird normalerweise durch eine Farbänderung von dunkel zu klar angezeigt. In den Fällen, in denen IRP69 in Lösung ist, erwärmen, bis die Lösung siedet.

#### Beispiele für übliche Elektrolytlösungen:

Anolyt: 3 Gew.-% Agarose/25 Gew.-% IRP69/10 mM NaCl  
 Katholyt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl

#### Beladen des Pflasters mit dem Elektrolyten:

**[0089]** Der vorbereitete Elektrolyt wird in das passende Pflasterkompartiment gegeben und abgekühlt. Versiegeln des Anoden- und Kathoden-Kompartiments durch Platzieren eines 3M Acryl-Klebstofffilms auf der

Oberseite. Dies verringert den Verlust an H<sub>2</sub>O durch Verdampfung im Pflaster.

Vorbereiten des Prüfstands:

**[0090]** [Fig. 3](#) zeigt den vorbereiteten Prüfstand. Der Prüfstand wird durch Füllen des Prüfstands **30** mit 0,9 Gew.-% Salzlösung **31**, bis der Flüssigkeitsspiegel die Hälfte der Porex-Scheiben **32** bedeckt, die unterhalb der oberen Platte **33** des Prüfstands gelegen sind, vorbereitet. Aufschrauben der oberen Platte **33** auf den vorgesehenen Platz. Anordnen des Agarosestopfens **34** auf den Porex und Platzieren eines BDTS-Referenzdrahts **35a** (Anodenseite), **35b** (Kathodenseite) in den Stopfen. Als nächstes Platzieren eines Stücks der ausgeschnittenen Schweinhaut **36** über dem Agarosestopfen **34** und Platzieren der Abdeckplatten **38** auf dem Stopfen. Anschrauben der Abdeckplatten **38** an den vorgesehenen Ort, wobei sorgfältig sichergestellt wird, dass die Haut **36** näherungsweise auf einem Niveau mit der Oberseite der Abdeckplatte **38** ist.

Start des Experiments:

**[0091]** Anordnen eines Anodenpflasters **10**, wie in [Fig. 1](#) dargestellt, und eines Kathodenpflasters **20**, wie in [Fig. 2](#) dargestellt, auf dem Prüfstand **37** von [Fig. 3](#). Sicherstellen, dass die Abdeckplatten **38** vor Platzierung der Pflaster trocken sind, um zu verhindern, dass die Pflaster **10** und **20** während des Durchlaufs abgehen. Verbinden der positiven Leitung der Energieversorgung mit der Anode **14** und der negativen Leitung mit der Kathode **24**. Als nächstes Verbinden der Überwachungsvorrichtung (nicht in der Fig. gezeigt) mit dem Pflaster, um die Elektrodenpotentiale (Anode V1–V2, Kathode V7–V8); Separatorspannungen (Anode V2–V3, Kathode V6–V7); Hautspannungen (Anode V3–V4, Kathode V5–V6); die Zellspannung (V4–V5); die Gesamtspannung (V1–V8) und den Strom (über 100 Ohm Widerstand (V8–V9)) zu messen. Als nächstes Einschalten des Stroms an der Energieversorgung auf das gewünschte Niveau. Einschalten der Überwachungsvorrichtung, um den Messwert für die Zeit = 0 zu erhalten. Einschalten der Energieversorgung **39** und Stromdurchlauf über 24 Stunden.

Ende des Experiments:

**[0092]** Am Ende der 24 Stunden Abschalten der Energieversorgung **39**. Wenn die Energieversorgung abgeschaltet ist, Entfernen der Überwachungsvorrichtung von den Pflastern. Entfernen der Pflaster vom Stand und Trennen der verschiedenen Kompartimente des Pflasters. Messung der pH-Änderungen im Pflaster. Extrahieren der Gele und Messen der Elektrolytsalz-Konzentrationen, in diesem Fall der Na<sup>+</sup>- und Cl-Konzentrationen.

Datenanalyse:

**[0093]** Die [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) veranschaulichen die Elektroden-Leistungsdaten in der Pflasterkonfiguration, die mit der herkömmlichen Ag-Anode von [Fig. 4](#) und AgCl-Kathode von [Fig. 5](#) auf der in vitro Standardtestplattform mit ausgeschnittener Schweinhaut erhalten wird. Einzelheiten des Pflasters und der Testbedingungen sind vorstehend beschrieben worden. Die Anode wurde aus einem Silbernetz Delker (6 Ag 10077) und die Kathode aus einem Silber-Netz Delker, das mit Silberchlorid beschichtet war (6 Ag 10077 mit Chlorid versehen), gebildet. Zusätzlich umfasste der Kathodenelektrolyt 150 mM NaCl-Salzlösung plus 3 Gew.-% Agarose. Der Test wurde über einen Zeitraum von 24 h und bei einer Stromdichte von 0,4 mA/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Viermal wiederholte Versuche (N = 4) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit festzustellen.

**[0094]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den vier Durchläufen hin. Im allgemeinen wurde festgestellt, dass die Polarisationen stabil, niedrige und reproduzierbar waren, was auf eine gute Elektrodenleistung über den Zeitraum von 24 h hinweist. Die primäre elektrochemische Reaktion an der Anode ist die Auflösung des Silbers in Silberionen und die primäre Reaktion an der Kathode ist die Reduktion von Silberchlorid in Silber.

Beispiel 2 (erläuternd)

**[0095]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Silber beschichteten Kupferanode. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

**[0096]** [Fig. 6](#) stellt Anoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit mit Silber beschichteten Kupferanoden (Ag/Cu) auf der in vitro-Standardtestplattform mit ausgeschnittener Schweinhaut erhalten wird. Die Anodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/32 Zoll/

"0.1 mil" Ag-beschichtetes 4Cu 7–100 Delker-Netz/3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/4 Zoll)/Größenausschlussmembran YC05/3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebsstromdichte war 0,2 mN/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Drei Wiederholungsversuche (N = 3) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0097]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den drei Durchläufen hin. Im allgemeinen steigt das Anodenpotential auf ein Maximum (100 bis 150 mV) innerhalb der ersten Stunde und verringert sich dann allmählich auf einen stationären Zustandswert von 40 mV in 5 bis 6 h und bleibt dann für den Rest der Testdauer relativ konstant (15 bis 16 h). Es ist anzumerken, dass die Anodenpolarisation stabil, niedrig und reproduzierbar ist, was auf eine gute Elektrodenleistung über den Testzeitraum von 24 Stunden hinweist.

**[0098]** Der Anstieg und Abstieg des Elektrodenpotentials in der Anfangsperiode wird dem Wechsel in der Anodenreaktion von Ag-Elektrochemie zu Cu-Elektrochemie zugeschrieben. Wenn der Strom zuerst eingeschaltet wird, wird die Ag-Oberfläche im Kontakt mit 10 mM NaCl wie in Gleichung 6-1 zu AgCl oxidiert und die Polarisation ist niedrig.



**[0099]** Da die Cl-Ionenkonzentration niedrig ist, verarmt die Elektrodenoberfläche aber schnell an Cl-Ionen gemäß Gleichung 1 und die Elektrodenreaktion geht dann zur Ag-Auflösung bei einem höheren Potential über, angegeben durch:



**[0100]** Dies erklärt den ansteigenden Teil des Anodenpotentials in der Anfangsperiode. Mit der elektrochemischen Auflösung der Ag-Schicht wird das Elektrodenkupfer freigelegt und die Kupfer-Auflösungsreaktion beginnt (siehe Gleichung 3), was die Elektrodenpotentialbahn zu Absenkung zwingt, und schließlich in 5 bis 6 Stunden einen stationären Zustand erreicht, der durch die Kupfer-Auflösungsreaktion dominiert wird.



**[0101]** Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Anoden-Kompartiment auf die Kupferkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Kupferionen-Konzentrationen in der Anoden-Schweinehaut sind in Tabelle 1 dargestellt.

**[0102]** Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, war die Kupferionen-Konzentration in der Anoden-Schweinehaut kleiner als 5 ppm (unterhalb der Nachweisgrenze des AA-Analysegeräts), was die wirksame Regulierung des Transports der elektrochemisch erzeugten Kupferionen an der Anode vor dem Erreichen der Haut durch die Kationenaustauschkügelchen belegt.

**[0103]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloherflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 6 gemessen.

Tabelle 1

Daten Kupferionen-Konzentration in in vitro-Haut mit Ag/Cu-Anode

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	< 5
Anodenhaut 1	< 5
Anodenhaut 2	< 5
Anodenhaut 3	< 5

## Beispiel 3 (erläuternd)

**[0104]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer Aluminiumanode. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

**[0105]** [Fig. 7](#) stellt Anoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit Aluminiumanoden auf der in vitro-Standardtestplattform mit ausgeschnittener Schweinehaut erhalten wird. Die Anodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/32 Zoll)/4Al8-100 Delker-Netz/3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/4 Zoll)/Größenausschlussmembran YC05/3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebsstromdichte war 0,2 mA/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche (N = 4) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0106]** Die Daten weisen auf eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit bei den 4 Durchlaufen hin. Das Anodenpotential ist relativ stabil und flach bei -0,74 V über die gesamten 24 h des Tests, was auf ein reproduzierbares Verhalten hinweist. Die primäre elektrochemische Reaktion an der Anode ist die Oxidation von Al in Al<sup>3+</sup>:



**[0107]** Aber das Elektrodenpotential, das gemessen wird, ist positiver als das normale Gleichgewichtspotential, was auf hohe Polarisationen an der Elektrode hinweist. Der Großteil dieser Verschiebung im Potential wird aber durch das Passivierungsphänomen von Aluminium in wässrigen Salzlösungen verursacht, die eine Verschiebung des normalen Gleichgewichtspotentials um mindestens 1 V in den positiven Bereich verursachen. Daraus können wir folgern, dass die Polarisationen an der Aluminiumelektrode tatsächlich gering sind, was auf eine gute Elektrodenleistung hinweist.

**[0108]** Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Anoden-Kompartiment auf die Aluminiumkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Aluminiumionen-Konzentrationen in der Anoden-Schweinehaut sind in Tabelle 2 dargestellt. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, war die Kupferionen-Konzentration in der Anoden-Schweinehaut kleiner als 5 ppm (unterhalb der Nachweisgrenze des AA-Analysegeräts), was die wirksame Regulierung des Transports der elektrochemisch erzeugten Kupferionen an der Anode vor dem Erreichen der Haut durch die Kationenaustauschkügelchen belegt.

**[0109]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 6 gemessen.

Tabelle 2

Daten Aluminiumionen-Konzentration in in vitro-Haut mit Aluminiumanode

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	< 5
Anodenhaut 1	< 5
Anodenhaut 2	< 5
Anodenhaut 3	< 5
Anodenhaut 4	< 5

Niedrigere Pflasterspannung

**[0110]** Die folgenden Folgerungen basieren auf den Thermodynamik- und Spannungs-Gleichgewichts-

verhältnissen durch Vergleich der Beispiele 1 bis 3.

[0111] Aus den Thermodynamik- und Spannungs-Gleichgewichtsverhältnissen kann gezeigt werden, dass die Pflasterspannung, die erforderlich ist, um ein iontophoretisches Pflaster zu betreiben, sich verringert, wenn das Anodenpotential sich verringert und das Kathodenpotential sich erhöht. Aus dem Vergleich der Daten von

[0112] [Fig. 7](#) mit [Fig. 6](#) und [Fig. 4](#) ist offensichtlich, dass eine Aluminiumanode verglichen mit einer Ag/Cu-Anode oder einer Ag-Anode bei einem um 1 V negativeren Potential arbeitet. Daher führt die Verwendung von Aluminium als Anodenmaterial zu einer Verringerung der Pflasterarbeitsspannung um mindestens 1 V verglichen mit einem Ag- oder Ag/Cu-Anodenpflaster.

#### Beispiel 4

[0113] Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode der vorliegenden Erfindung unter Verwendung eines ZnCl<sub>2</sub>-Elektrolyten. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

[0114] [Fig. 8](#) stellt Kathoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit der mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode und einem Zinkchlorid-Elektrolyten auf der in vitro-Standardtestplattform mit durchschnittlicher Schweinehaut erhalten wird. Die Kathodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM ZnCl<sub>2</sub> (1/8 Zoll)/C/Ag-Druckfarbe/3 Gew.-% Agarose + 150 mM ZnCl<sub>2</sub> (1/4 Zoll)/Anionenaustauschmembran ESC-7001/3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebsstromdichte war 0,2 mA/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Drei Wiederholungsversuche (N = 3) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

[0115] Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den 3 Durchläufen hin. Das Kathodenpotential ist relativ stabil und flach bei -1,1 V über die gesamten 24 h, was auf ein stabiles reproduzierbares Verhalten hinweist. Die primäre elektrochemische Reaktion an der Kathode ist die Reduktion von Zn<sup>2+</sup> in Zn:



[0116] Das Potential an der Kathode ist sehr niedrig (< 100 mV), was auf eine gute Elektrodenleistung hinweist.

[0117] Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Kathoden-Kompartiment auf die Zinkkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Zinkionen-Konzentrationen in der Kathoden-Schweinehaut sind in Tabelle 3 dargestellt. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, war die Zinkionen-Konzentration in der frischen ungebrauchten Haut 14 ppm und in der Kathodenhaut 27 ppm, was belegt, dass die Anionenaustauschmembran im wesentlichen den Transport der Zinkkationen von dem Kathoden-Kompartiment zur Haut blockiert.

[0118] Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloherflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 5 gemessen.

Tabelle 3

Daten Zinkionen-Konzentration in in vitro-Haut mit C/Ag-Druckfarben-Kathode & Zinkchlorid-Elektrolyten

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	14
Kathodenhaut 1	30
Kathodenhaut 2	24
Kathodenhaut 3	28

Beispiel 5

**[0119]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode unter Verwendung eines ZnSO<sub>4</sub>-Elektrolyten der vorliegenden Erfindung. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

**[0120]** [Fig. 9](#) stellt Kathoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit der mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode und einem Zinksulfat-Elektrolyten auf der in vitro-Standardtestplattform mit durchschnittlicher Schweinehaut erhalten wird. Die Kathodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM ZnSO<sub>4</sub> (1/8 Zoll)/C/Ag-Druckfarbe/3 Gew.-% Agarose + 150 mM ZnSO<sub>4</sub> (1/4 Zoll)/Anionenaustauschmembran ESC-7001/3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebsstromdichte war 0,2 mA/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche (N = 4) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0121]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den 4 Durchläufen hin.

**[0122]** Das Kathodenpotential ist relativ stabil und flach bei -1,2 V über die gesamten 24 h, was auf ein stabiles reproduzierbares Verhalten hinweist. Die primäre elektrochemische Reaktion an der Kathode ist die Reduktion von Zn<sup>2+</sup> in Zn:



**[0123]** Das Potential an der Kathode ist niedrig, was auf eine gute Elektrodenleistung hinweist.

**[0124]** Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Kathoden-Kompartiment auf die Zinkkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Zinkionen-Konzentrationen in der Kathoden-Schweinehaut sind in Tabelle 4 dargestellt.

**[0125]** Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, war die Zinkionen-Konzentration in der frischen ungebrauchten Haut 17 ppm und in der Kathodenhaut 41 ppm, was belegt, dass die Anionenaustauschmembran im wesentlichen den Transport der Zinkkationen von dem Kathoden-Kompartiment zur Haut blockiert.

**[0126]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 5 gemessen.

Tabelle 4

Daten Zinkionen-Konzentration in in vitro-Haut mit C/Ag-Druckfarben-Kathode & Zinksulfat-Elektrolyten

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	17
Kathodenhaut 1	37
Kathodenhaut 2	38
Kathodenhaut 3	46
Kathodenhaut 4	41

Beispiel 6

**[0127]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode der vorliegenden Erfindung unter Verwendung eines  $\text{CuCl}_2$ -Elektrolyten. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

**[0128]** [Fig. 10](#) stellt Kathoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit der mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode und einem Kupferchlorid-Elektrolyten auf der in vitro-Standardtestplattform mit ausgeschnittener Schweinehaut erhalten wird. Die Kathodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{CuCl}_2$  (1/8 Zoll)/C/Ag-Druckfarbe/3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{CuCl}_2$  (1/4 Zoll)/Anionenaustauschmembran ESC-7001/3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2  $\text{cm}^2$  und die Betriebsstromdichte war 0,2  $\text{mA/cm}^2$ . Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche (N = 4) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0129]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den 4 Durchläufen hin. Allgemein sinkt das Kathodenpotential von 0 auf -125 mV in den ersten 2 bis 3 h und bleibt dann relativ konstant für den restlichen Zeitraum (21 bis 22 h). Es ist anzumerken, dass die Kathodenpolarisation stabil, niedrig und reproduzierbar ist, was auf ein gutes Elektrodenverhalten über den Zeitraum von 24 h hinweist.

**[0130]** Die primäre elektrochemische Reaktion an der Kathode ist die Reduktion von  $\text{Cu}^{2+}$  in Cu:



**[0131]** Die beobachtete Senkung in der Elektrodenpolarisation während der anfänglichen Periode kann durch den Übergang in der Elektrochemie von einer Einelektronen- zu einer Zweielektronenreduktion des Kupferions erklärt werden.

**[0132]** Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Kathoden-Kompartiment auf die Kupferkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Kupferionen-Konzentrationen in der Kathoden-Schweinehaut sind in Tabelle 5 dargestellt. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, war die Kupferionen-Konzentration in der frischen ungebrauchten Haut < 5 ppm und in der Kathodenhaut 13 ppm, was belegt, dass die Anionenaustauschmembran im wesentlichen den Transport der Kupferkationen von dem Kathoden-Kompartiment zur Haut blockiert.

**[0133]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 5 gemessen.

Tabelle 5

Daten Kupferionen-Konzentration in in vitro-Haut mit C/Ag-Druckfarben-Kathode & Kupferchlorid-Elektrolyten

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	< 5
Kathodenhaut 1	12
Kathodenhaut 2	14
Kathodenhaut 3	15
Kathodenhaut 4	11

Beispiel 7

**[0134]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vitro-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode der vorliegenden Erfindung unter Verwendung eines  $\text{CuSO}_4$ -Elektrolyten.

**[0135]** Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 1.

**[0136]** [Fig. 11](#) stellt Kathoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit der mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode und einem Kupfersulfat-Elektrolyten auf der in vitro-Standardtestplattform mit ausgeschnittener Schweinehaut erhalten wird. Die Kathodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{CuSO}_4$  (1/8 Zoll)/C/Ag-Druckfarbe/3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{CuSO}_4$  (1/4 Zoll)/Anionenaustauschmembran ESC-7001/3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug  $2 \text{ cm}^2$  und die Betriebsstromdichte war  $0,2 \text{ mA/cm}^2$ . Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche ( $N = 4$ ) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0137]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den 4 Durchläufen hin. Allgemein sinkt das Kathodenpotential von 0 auf  $-125 \text{ mV}$  in den ersten 1 bis 2 h und bleibt dann relativ konstant für den restlichen Zeitraum (22 bis 23 h). Es ist anzumerken, dass die Kathodenpolarisation stabil, niedrig und reproduzierbar ist, was auf ein gutes Elektrodenverhalten über den Zeitraum von 24 h hinweist.

**[0138]** Die primäre elektrochemische Reaktion an der Kathode ist die Reduktion von  $\text{Cu}^{2+}$  in Cu:



**[0139]** Am Ende des Versuchs wurde die Schweinehaut unter dem Kathoden-Kompartiment auf die Kupferkonzentration unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie analysiert. Für die Zwecke der Grundlinie wurde auch gleichzeitig eine Probe von frischer unbenutzter Schweinehaut analysiert. Die Ergebnisse der Kupferionen-Konzentrationen in der Kathoden-Schweinehaut sind in Tabelle 6 dargestellt. Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, war die Kupferionen-Konzentration in der frischen ungebrauchten Haut  $< 5 \text{ ppm}$  und in der Kathodenhaut  $77 \text{ ppm}$ , was belegt, dass die Anionenaustauschmembran im wesentlichen den Transport der Kupferkationen von dem Kathoden-Kompartiment zur Haut blockiert.

**[0140]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 5 gemessen.

Tabelle 6

Daten Kupferionen-Konzentration in in vitro-Haut mit C/Ag-Druckfarben-Kathode & Kupfersulfat-Elektrolyten

	Konzentration (ppm)
frische unbenutzte Haut	< 5
Kathodenhaut 1	43
Kathodenhaut 2	71
Kathodenhaut 3	87
Kathodenhaut 4	105

#### Beispiel 8 (erläuternd)

**[0141]** Das folgende Beispiel liefert eine allgemeine Beschreibung, wie jedes der in vivo Beispiele unter Verwendung verschiedener Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung durchgeführt wurde. Jedes Beispiel 9 bis 11 liefert die Informationen, die speziell auf die Art der Anode, der Kathode, des Elektrolyten, des innen-regulierenden Mittels oder des Kompartimentseparators, die darin verwendet wurden, gerichtet sind.

**[0142]** Wie nachstehend angegeben, wurde dieses (in vivo) Beispiel 8 mit einer herkömmlichen Silber-Anode, Silberchlorid-Kathode und einem Natriumchlorid-Katholyten ausgeführt. Das Ziel dieses Beispiels ist die Bestimmung der Leistungsfähigkeit von Elektrode/Pflaster für unterschiedliche elektrochemische Konfigurationen, indem Potentiale, pH-Effekte, elektrochemische Abscheidung und Ionentransport überwacht werden.

**[0143]** Wie in [Fig. 12](#) dargestellt, ist die in vivo-Testvorrichtung **220** wie folgt konfiguriert: ein Anodenpflaster **110** mit einem Anodenelektroden-Kompartiment **111** in ionischer Verbindung mit einem Hautkontakt-Kompartiment **113**. Das Hautkontakt-Kompartiment **113** und das Anodenelektroden-Kompartiment **111** sind durch ein Kompartiment-Trennmittel **117** getrennt. Das Anodenelektroden-Kompartiment **111** enthält auch eine Anode **114** und einen Elektrolyten (Anolyten) **115**. Das Hautkontakt-Kompartiment wird an der Kaninchenhaut **136** befestigt. Ein Kathodenpflaster **120** mit einem Kathodenelektroden-Kompartiment **121** in ionischer Verbindung mit einem Hautkontakt-Kompartiment **123**. Das Hautkontakt-Kompartiment **123** und das Kathodenelektroden-Kompartiment **121** sind durch ein Kompartiment-Trennmittel **127** getrennt. Das Kathodenelektroden-Kompartiment **121** enthält auch eine Kathode **124** und einen Elektrolyten (Katholyten) **125**. Das Hautkontakt-Kompartiment wird an der Kaninchenhaut **136** befestigt. In elektrischer Verbindung sowohl mit dem Anodenpflaster **110** als auch dem Kathodenpflaster **120** der in vivo Testvorrichtung **220** ist ein Referenzpflaster **135**, das an der Kaninchenhaut **136** zwischen dem Anodenpflaster **110** und dem Kathodenpflaster **120** befestigt ist. Das Referenzpflaster **135** enthält eine Referenzelektrode und einen -elektrolyten (nicht gezeigt).

**[0144]** Der experimentelle Aufbau für dieses Beispiel war wie folgt:

Ziel:

**[0145]** Bestimmung der Leistungsfähigkeit von Elektrode/Pflaster für unterschiedliche elektrochemische Konfigurationen durch Überwachung von Potentialen, pH-Effekten, elektrochemischer Abscheidung, Ionentransport und Hautreizung.

Materialien:

Anoden-Separator: Größenausschlussmembran YC05  
 Kathoden-Separator: Anionenaustauschmembran AXM-7001  
 Kationenaustauschharz IRP69  
 Seakem Goldagarose  
 Faissou Schaum (1/8 Zoll, 1/16 Zoll, 1/32 Zoll)  
 BDTS Ag/AgCl-Drahtreferenz  
 Salzlösung  
 Elektrodenmaterial:  
 Anode: (Gitter 6 Ag Delker 1077)  
 Kathode: mit Chlorid versehenes Gitter 6 Ag 1077 Delker

## Ausrüstung:

Energieversorgung  
 250 ml, 500 ml Becher  
 Mikrowelle  
 Voltmeter  
 Kaninchen  
 Kaninchen-Steuergerät  
 Kaninchen-Haltevorrichtung  
 Steuergerät-Pflasterlitze

## Herstellung Pflaster:

**[0146]** Die Pflaster **110** und **120** werden mit den geeigneten Faisson-Schäumen, Separatoren, BDTS Ag/AgCl-Referenzen und Elektroden für das zu untersuchende Elektrodensystem konstruiert. Das integrierte Pflaster ist mit einem 9-Stift-Verbindungselement versehen, so dass eine Pflasterlitze leicht für Spannungsmessungen verbunden werden kann.

## Herstellung Lösung:

**[0147]** Zur Herstellung des Elektrolyten **115** und **125** wird eine Mischung der gewünschten Menge von Agarose mit dem gewünschten Elektrolyten (für Beispiele siehe unten) hergestellt. Die Mischung wird erwärmt bis die Agarose in Lösung ist. Dies wird normalerweise durch eine Farbänderung von dunkel zu klar angezeigt. In den Fällen, in denen IRP69 in Lösung ist, erwärmen, bis die Lösung siedet.

**[0148]** Beispiele für übliche Elektrolytlösungen:

Anolyt: 3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl  
 Katholyt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl  
 Referenzelektrolyt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl  
 Anodenhaut-Kompartiment: 3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl  
 Kathodenhaut-Kompartiment: 3 Gew.-% Agarose/150 mM NaCl

## Beladen des Pflasters mit dem Elektrolyten:

**[0149]** Der vorbereitete Elektrolyt **115**, **125** wird in das passende Pflasterkompartiment **111**, **121** gegeben und abgekühlt. Versiegelung der Anode **114**, der Kathode **124** und des Hautkontakt-Kompartiments **113**, **123** durch Platzieren eines 3M Acryl-Klebstofffilms auf der Oberseite des Kompartiments. Dies verringert den Verlust an H<sub>2</sub>O durch Verdampfung im Pflaster **110**, **120**.

## Vorbereiten des Kaninchens

**[0150]** Ein binokulares Pflaster (Testvorrichtung **220**) wird auf der rasierten, glatten Haut des Kaninchens **136** in Position gebracht und das Steuergerät auf dem Rücken des Kaninchens positioniert und mit Klebeband fixiert. Der positive Pol des Steuergeräts wird an die Anodenelektrode **114** geklemmt und der negative Pol des Steuergeräts wird an die Kathodenelektrode **124** geklemmt. Das Kaninchen wird in einen Haltekäfig gebracht und örtlich fixiert. Die Pflasterlitze wird an dem Pflaster befestigt.

## Durchführen des Experiments:

**[0151]** Durchführung einer Spannungsmessung an der Testvorrichtung **220** bevor der Strom eingeschaltet wird. Als nächstes Anstellen des Steuergeräts und Aufnahme einer weiteren Spannungsmessung. Die Spannungsmessungen werden periodisch während des ganzen Versuchs durchgeführt. Als nächstes Verbinden der Überwachungsvorrichtung (nicht in der Fig. gezeigt) mit dem Pflaster, um die Elektrodenpotentiale (Anode V1–V2, Kathode V7–V6); Separatorspannungen (Anode V2–V3, Kathode V5–V6); Hautspannungen (Anode V3–V4, Kathode V4–V5); die Widerstandsspannung (V7–V8) zu messen. Während Druck an jeweils eine Elektrode angelegt wird und gleichzeitig Spannungsmessungen durchgeführt werden, kann eine Bestimmung bezüglich der Qualität des Pflasterkontakts durchgeführt werden. Wenn die Spannungsfuktuationen mehr als 500 mV betragen, würde dies auf einen schlechten Pflasterkontakt hinweisen.

## Beenden des Experiments:

**[0152]** Am Ende der 24 Stunden Laufzeit wird die Energieversorgung abgeschaltet und die Überwachungs-vorrichtung von den Pflastern entfernt. Die verschiedenen Kompartimente des Pflasters werden dann getrennt. Die pH-Änderungen im Pflaster werden gemessen. Die Gele werden extrahiert, um die Elektrolytsalz-Konzentrationen, in diesem Beispiel 8, die Na<sup>+</sup>- und Cl-Konzentrationen, zu messen. Bei einem Fall, dass kein Ag/AgCl-System ist, sollten das Anodenhaut-Kompartiment und das Kathodenhaut-Kompartiment auf den Metallionengehalt analysiert werden. Sofort nach Entfernung des Pflasters sollte die Hautreizung unter Verwendung der Draize-Skala gemessen werden. Messung der Hautreizung erneut nach 1 h, 4 h und nach einem Tag nach der Vervollständigung des 24-stündigen Durchgangs.

## Datenanalyse:

**[0153]** Die [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) veranschaulichen die Elektroden-Leistungsdaten in der Pflasterkonfiguration, die mit der herkömmlichen Ag-Anode von [Fig. 13](#) und AgCl-Kathode von [Fig. 14](#) auf der in vivo Standardtest-plattform unter Verwendung lebender Kaninchen erhalten wird. Einzelheiten des Pflasters und der Testbedin-gungen sind vorstehend beschrieben worden. Die Anode wurde aus einem Delker-Silbernetz (6 Ag 10077) und die Kathode aus einem Delker-Silbernetz, das mit Silberchlorid beschichtet war (6 Ag 10077 mit Chlorid ver-sehen), gebildet. Zusätzlich umfasste der Kathodenelektrolyt 150 mM NaCl-Salzlösung plus 3 Gew.-% Agarose. Der Test wurde über einen Zeitraum von 24 h und bei einer Stromdichte von 0,4 mA/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Drei-mal wiederholte Versuche (N = 3) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit festzustellen.

**[0154]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den drei Durchlaufen hin. Die in vivo Elektroden-Leistungsdaten sind sehr ähnlich zu den in vitro-Daten. Im allgemeinen wurde festgestellt, dass die Pola-risationen stabil, niedrig und reproduzierbar waren, was auf eine gute Elektrodenleistung über den Zeitraum von 24 h hinweist. Die primäre elektrochemische Reaktion an der Anode ist die Auflösung des Silbers in Sil-berionen und die primäre Kathodenreaktion ist die Reduktion von Silberchlorid in Silber.

**[0155]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wur-de ein pH von 5 bis 6 gemessen.

**[0156]** Am Ende des Versuchs, nachdem die Pflaster von dem Tier entfernt wurden, wurde die Haut unter dem Pflaster untersucht und unter Verwendung der Draize-Bewertungsskala auf Reizungseffekte (Ödem/Erythem) bewertet. Im allgemeinen lagen die Draize-Bewertungen im Bereich von 0 bis 2 unmittelbar nach Beendigung des 24-Stunden-Tests. Die Hautreizungseffekte verschwanden aber 24 h nach Ende des Tests, was darauf hin-weist, dass die Reizungseffekte von vorübergehender Natur waren.

## Beispiel 9 (erläuternd)

**[0157]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vivo-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Silber beschichteten Kupferanode. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 8.

**[0158]** [Fig. 15](#) stellt Anoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit mit Silber beschichteten Kupferanoden (Ag/Cu) auf der in vivo-Standardtestplattform mit lebenden Kaninchen erhalten wird. Die Ano-denpflasterkonfiguration ist wie folgt:

3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/32 Zoll)/"0.1 mil" Agbeschichtetes 4Cu 7-100 Del-ker-Netz/3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/4 Zoll)/Größenausschlussmembran YC05/3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebs-stromdichte war 0,2 mA/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt.

**[0159]** Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode über-wacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche (N = 4) wurden durch-geführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0160]** Die Daten weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit bei den vier Durchlaufen hin. Die in vivo Elektroden-Leistungsdaten sind sehr ähnlich zu den in vitro Daten. Im allgemeinen steigt das Anodenpotential auf ein Maximum (100 bis 150 mV) innerhalb der ersten Stunde und verringert sich dann allmählich auf einen statio-

nären Zustandswert von 40 mV in 5 bis 6 h und bleibt dann für den Rest der Testdauer relativ konstant (15 bis 16 h). Es ist anzumerken, dass die Anodenpolarisation stabil, niedrig und reproduzierbar ist, was auf eine gute Elektrodenleistung über den Testzeitraum von 24 Stunden hinweist.

**[0161]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 6 gemessen.

**[0162]** Am Ende des Versuchs, nachdem die Pflaster von dem Tier entfernt wurden, wurde die Haut unter dem Pflaster untersucht und unter Verwendung der Draize-Bewertungsskalen auf Reizungseffekte (Ödem/Erythem) bewertet. Die Ergebnisse der Bewertung der Reizung sind in Tabelle 7 angegeben und die Daten zeigen eindeutig keine Reizungseffekte.

Tabelle 7

Draize-Bewertungsergebnisse nach 24 h Iontophorese mit Ag/Cu-Anode

Hautreizung	Erythem	Ödem
Anode 1	0	0
Anode 2	0	0
Anode 3	0	0
Anode 4	0	0

Beispiel 10 (erläuternd)

**[0163]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vivo-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer Aluminiumanode. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 8.

**[0164]** [Fig. 16](#) stellt Anoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration dar, die mit Aluminiumanoden auf der in vivo-Standardtestplattform mit lebenden Kaninchen erhalten wird. Die Anodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/32 Zoll)/4Al8-100 Delker-Netz/3 Gew.-% Agarose + 25 Gew.-% IRP69 + 10 mM NaCl (1/4 Zoll)/Größenausschlussmembran YC05/3 Gew.-% Agarose + 10 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug 2 cm<sup>2</sup> und die Betriebsstromdichte war 0,2 mN/cm<sup>2</sup>. Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistrierung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Zwei Wiederholungsversuche (N = 2) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0165]** Die Daten weisen auf eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit bei den 2 Durchläufen hin. Das Anodenpotential ist relativ stabil und flach bei -0,75 V über die gesamten 24 h des Tests, was auf ein stabiles, reproduzierbares Verhalten hinweist. Die in vivo Elektrodenleistung ist sehr ähnlich zu den in vitro Daten. Die Polarisationen der Anodenelektrode sind niedrig, was auf eine gute Elektrodenleistung hinweist.

**[0166]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 6 gemessen.

**[0167]** Am Ende des Versuchs, nachdem die Pflaster von dem Tier entfernt wurden, wurde die Haut unter dem Pflaster untersucht und unter Verwendung der Draize-Bewertungsskalen auf Reizungseffekte (Ödem/Erythem) bewertet. Die Ergebnisse der Bewertung der Reizung sind in Tabelle 8 angegeben und die Daten zeigen eindeutig keine Reizungseffekte.

Tabelle 8

Draize-Bewertungsergebnisse nach 24 h Iontophorese mit Aluminiumanode

Hautreizung	Erythem	Ödem
Anode 1	0	0
Anode 2	0	0

Beispiel 11

**[0168]** Die Zielsetzung des folgenden Beispiels ist die Bestimmung des in vivo-Verhaltens von Elektrode/Pflaster von einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode unter Verwendung eines  $\text{ZnCl}_2$ -Elektrolyten der vorliegenden Erfindung. Der experimentelle Testaufbau für dieses Beispiel ist wie der experimentelle Testaufbau in Beispiel 8.

**[0169]** Die Kathoden-Leistungsdaten für die Pflasterkonfiguration werden mit einer mit Kohlenstoff beschichteten Silberkathode und einem Zinkchlorid-Elektrolyten auf der in vivo-Standardtestplattform mit lebenden Kaninchen erhalten. Die Kathodenpflasterkonfiguration ist wie folgt: 3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{ZnCl}_2$  (1/8 Zoll)/C/Ag-Druckfarbe/3 Gew.-% Agarose + 150 mM  $\text{ZnCl}_2$  (1/4 Zoll)/Anionenaustauschmembran ESC-7001/3 Gew.-% Agarose + 150 mM NaCl (1/8 Zoll). Die freigelegte Elektrodenfläche betrug  $2 \text{ cm}^2$  und die Betriebsstromdichte war  $0,2 \text{ mN/cm}^2$ .

**[0170]** Der Test wurde 24 h bei Raumtemperatur ausgeführt. Die einzelnen Daten zum Elektrodenpotential wurden mit einer Ag/AgCl-Drahtreferenzelektrode überwacht und mit einer Fluke-Datenregistriereinrichtung aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, sind alle beschriebenen Spannungsdaten zu Ag/AgCl als Referenz. Vier Wiederholungsversuche ( $N = 4$ ) wurden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

**[0171]** Die Daten weisen auf eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit bei den 4 Durchläufen hin. Das Kathodenpotential ist relativ stabil und flach bei  $-1,1 \text{ V}$  über die gesamten 24 h, was auf ein stabiles reproduzierbares Verhalten hinweist. Die in vivo Elektrodenleistung ist sehr ähnlich zu den in vitro Daten. Die Polarisation an der Kathode ist sehr niedrig, was auf eine gute Elektrodenleistung hinweist.

**[0172]** Es erfolgten auch pH-Messungen am Ende des Versuchs auf der Elektrodenoberfläche und auf den Geloberflächen im Elektroden-Kompartiment. Es wurden keine schädlichen pH-Effekte beobachtet und es wurde ein pH von 5 gemessen.

**[0173]** Am Ende des Versuchs, nachdem die Pflaster von dem Tier entfernt wurden, wurde die Haut unter dem Pflaster untersucht und unter Verwendung der Draize-Skalen auf Reizungseffekte (Ödem/Erythem) bewertet. Die Ergebnisse der Bewertung der Reizung sind in Tabelle 9 angegeben und die Daten zeigen eindeutig keine Reizungseffekte.

Tabelle 9

Draize-Bewertungsergebnisse nach 24 h Iontophorese mit C/Ag-Kathode und Zinkchlorid-Elektrolyt

Hautreizung	Erythem	Ödem
Anode 1	0	0
Anode 2	0	0
Anode 3	0	0
Anode 4	0	0

Beispiel 12 – Wirkung der IRP-Kügelchen-Beladung

**[0174]** Um die Wirkung der Kationenaustauschkügelchen-Beladung bei der Regulierung des Transports von an der Anode erzeugten Metallionen festzustellen, erfolgten in vitro Iontophoreseversuche mit Ag/Cu-Anoden

wie in [Fig. 6](#) beschrieben mit unterschiedlicher Kugelchenbeladung in den Anodenkompartimenten. Die Schweinehaut wurde am Ende des Experiments auf den Kupfergehalt analysiert, um die Wirkung der Kugelchenbeladung bei der Regulierung des Kupferionen-Transports zur Haut festzustellen. Die Pflasterkonfiguration, der Aufbau, die Bedingungen und das Verfahren für alle Tests sind wie in [Fig. 6](#) beschrieben. Zum Variieren der Kugelchenbeladung wurde die Dicke der Anodenkompartimente unter der Elektrode von 1/4 Zoll bis 1/16 Zoll verändert. Drei Pflaster (N = 3) wurden mit einem 1/4 Zoll dicken Anodenkompartiment, vier (N = 4) mit einem 1/8 Zoll dicken Anodenkompartiment und vier (N = 4) mit einem 1/16 Zoll dicken Anodenkompartiment untersucht.

**[0175]** Die Anoden-Leistungsdaten bei allen Pflastern waren denen ähnlich, die in [Fig. 6](#) beobachtet wurden.

**[0176]** Die Daten für die Analyse des Kupfergehalts in der Schweinehaut am Ende des Experiments ist in Tabelle 10 dargestellt. Die frische unbenutzte Haut wies kein Kupfer auf (< 5 ppm, unterhalb der Nachweisgrenze). Mit einem 1/4 Zoll dicken Kompartiment wurde kein Kupfer in der Haut nachgewiesen (< 5 ppm, unterhalb der Nachweisgrenze), was das wirksame Abfangen der Kupferionen, die an der Anode erzeugt wurden, durch die Kationenaustausch-Kugelchen, und die Hinderung, dass sie die Haut erreichen, eindeutig belegt. Wenn die Dicke des Anodenkompartiments aber auf 1/8 Zoll und 1/16 Zoll (und damit die Kugelchenbeladung gesenkt wurde) verringert wurde, wurde erhöhte Mengen von endlichen Kupfermengen nach Iontophorese in der Haut ermittelt (11 ppm bei 1/8 Zoll dickem Kompartiment und 56 ppm bei 1/16 Zoll dickem Kompartiment). Die Daten zeigen eindeutig die Rolle, die die Kugelchen bei der Regulierung des Transports von Metallkationen, die an der Elektrode erzeugt werden, beim Erreichen der Hautoberfläche spielen.

Tabelle 10

Daten Kupferkonzentration (ppm) in Schweinehaut nach 24 Stunden Iontophorese mit Ag/Cu-Anoden und unterschiedlicher Kugelchenbeladung

	1/4" dickes Anoden-komp.	1/8" dickes Anoden-komp.	1/16" dickes Anoden-komp.
frische unverbrauchte Haut	< 5	< 5	< 5
Anodenhaut 1	< 5	11	75
Anodenhaut 2	< 5	8	49
Anodenhaut 3	< 5	15	57
Anodenhaut 4	< 5	9	41
Durchschnitt Anodenhaut	< 5	10,75	55,5

**[0177]** Das Elektrodensystem und die gesamte iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung der vorliegenden Erfindung ist im Aufbau einfach, was eine einfache Herstellung ermöglicht, und wird bevorzugt aus verhältnismäßig preiswerten Materialien gebildet, was die Vorrichtung wirtschaftlich macht. Das Elektrodensystem beinhaltet eine Anode, die überwiegend aus einem unedlen Massenmetall hergestellt wird, und eine Kathode, die aus einem flexiblen Polymermaterial unter Verwendung von Kohlenstoff-Druckfarbe hergestellt wird. Diese Elektrodensysteme sind außerordentlich kosteneffektiv und haben veranschaulichte gute Spannungseigenschaften für den Gebrauch in einer iontophoretischen Vorrichtung.

**[0178]** Die iontophoretische Vorrichtung der vorliegenden Erfindung überwindet auch einige andere Nachteile von bekannten Vorrichtungen, einschließlich des Verringerns/Beseitigens von durch den pH verursachtem Brennen und Tätowierungen. Brände, die durch Änderungen des pH an der Haut verursacht werden, sind in der Gestaltung der vorliegenden Erfindung beseitigt worden, indem Protonenelektrochemie vollständig vermieden wird. Das System wird unterhalb einer Spannung betrieben, die Protonenelektrochemie, d.h. die Elektrolyse von Wasser, verursacht, und die gemessenen Überspannungen der Elektrodensysteme sind niedrig und stabil. Eine Tätowierung wurde durch den Gebrauch eines Ionenaustauschmittels im Elektrolyten der Anode zum Abfangen von Metallionen, die darin erzeugt werden, vermieden, und dies verhindert, dass Metallionen in das Arzneimittelkompartiment und schließlich in die Haut des Patienten eindringen.

**[0179]** Somit stellt das iontophoretische Arzneimittelzufuhrsystem einschließlich des preiswerten Elektrodens-

systems der vorliegenden Erfindung signifikante Vorteile gegenüber derzeit verfügbaren Vorrichtungen bereit. Es ist wirtschaftlich, leicht herzustellen, leistungsfähig, bequem zu verwenden und sicher.

**[0180]** Obwohl die anschaulichen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung mit Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben worden sind, ist verständlich, dass die Erfindung nicht auf diese genauen Ausführungsformen begrenzt ist, und dass viele andere Änderungen und Modifikationen durch den Fachmann erfolgen können, ohne den Umfang der Erfindung wie in den Ansprüchen definiert zu verlassen.

### Patentansprüche

1. Kathoden-Pflaster für eine iontophoretische Vorrichtung, umfassend ein Elektroden-Kompartiment, wobei das Elektroden-Kompartiment einen Elektrolyten und eine Kathodenelektrode umfassend chemisch inertes elektronenleitendes Material, das auf ein elektronenleitendes Material aufgetragen ist, beinhaltet, wobei der Elektrolyt ein ionisierbares, reduzierbares Metallsalz beinhaltet, und ein Hautkontakt-Kompartiment, wobei das Hautkontakt-Kompartiment einen Elektrolyten für den ionischen Kontakt mit der Haut des Patienten beinhaltet, wobei das Hautkompartiment ionisch mit dem Elektroden-Kompartiment verbunden ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass das chemisch inerte elektronenleitende Material Kohlenstoff ist.

2. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 1 definiert, bei dem das elektronenleitende Material ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer, Aluminium, Zink, Eisen, Gold, Platin, leitfähigen Polymeren, leitfähigen Keramiken und leitfähigen Klebstoffen.

3. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 2 definiert, bei dem das elektronenleitende Material in einer Form ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: gedruckter Farbe auf Polymerfilm, Netz, Laminat und Folie.

4. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 3 definiert, bei dem das elektronenleitende Material ein Netz ist.

5. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 2 definiert, bei dem das lösliche, ionisierbare, reduzierbare Metallsalz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Nitrat-, Sulfat- und Chloridsalzen von Kupfer, Zink, Silber und Eisen.

6. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 5 definiert, ferner umfassend ein innenregulierendes Mittel, das zwischen dem Kathoden-Kompartiment und dem Hautkontakt-Kompartiment angeordnet ist, um zu verhindern, dass die Metallkationen in dem Elektrolyten in das Hautkontakt-Kompartiment transportiert werden.

7. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 6 definiert, bei dem das innenregulierende Mittel Anionenaustauschkügelchen umfasst.

8. Kathoden-Pflaster wie in Anspruch 7 definiert, bei dem das Ionenaustauschmittel eine Anionenaustauschmembran umfasst.

9. Iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung, umfassend:

ein Anoden-Pflaster, umfassend:

ein Anodenelektroden-Kompartiment, wobei das Anodenelektroden-Kompartiment einen Elektrolyten und eine Anodenelektrode in elektrischer Verbindung mit dem Elektrolyten beinhaltet, wobei die Anodenelektrode mindestens zwei verschiedene elektrochemisch aktive Metalle umfasst, so dass ein erstes Metall chemisch inert ist und einen Überzug über einem zweiten Metall liefert;

und

ein Anodenhautkontakt-Kompartiment, das darin einen Elektrolyten für den ionischen Kontakt mit der Haut eines Patienten beinhaltet und in elektrochemischer Verbindung mit dem Anodenelektroden-Kompartiment ist; und ein Kathoden-Pflaster, umfassend:

ein Kathodenelektroden-Kompartiment, wobei das Kathodenelektroden-Kompartiment einen Elektrolyten enthaltend ein lösliches, ionisierbares, reduzierbares Metallsalz und eine Kathodenelektrode umfassend ein chemisch inertes elektronenleitendes Material, das auf ein elektronenleitendes Material aufgetragen ist, beinhaltet, und

ein Kathoden hautkontakt-Kompartiment, wobei das Hautkontakt-Kompartiment elektrochemisch mit dem Kathodenelektroden-Kompartiment verbunden ist und einen Elektrolyten für den ionischen Kontakt mit der Haut des Patienten beinhaltet,

wobei durch Anlegen des Hautkontakt-Kompartiments des Anoden-Pflasters an die Haut des Patienten und

auch Anlegen des Hautkontakt-Kompartiments des Kathoden-Pflasters an die Haut des Patienten ein elektrischer Stromkreis vervollständigt wird, um das Arzneimittel in die Haut des Patienten zu treiben, dadurch gekennzeichnet, dass das chemisch inerte elektronenleitende Material Kohlenstoff ist.

10. Iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung wie in Anspruch 9 definiert, bei der die Kathodenelektrode ferner umfasst:

ein flexibles polymeres Material, das gebunden auf einer Seite davon aufweist

eine Schicht von einem elektronenleitenden Material und

eine Schicht von einem inerten Elektronenleiter, die an der leitfähigen Materialschicht gebunden ist.

11. Iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung wie in Anspruch 10 definiert, bei der das erste Metall der Anodenelektrode ein Nicht-Edelmetall-Grundmetall ist und das zweite Metall ein Edelmetall ist.

12. Iontophoretische Arzneimittelzufuhrvorrichtung wie in Anspruch 11 definiert, ferner umfassend ein innenregulierendes Mittel, das zwischen dem Kathodenelektroden-Kompartiment und dem Hautkontakt-Kompartiment angeordnet ist, um im wesentlichen zu verhindern, dass Metallkationen in dem Elektrolyten des Kathodenelektroden-Kompartiments in das Hautkontakt-Kompartiment wandern.

13. Iontophoretische Vorrichtung wie in Anspruch 12 definiert, ferner umfassend eine Stromquelle mit einem positiven Pol, der mit der Anode elektrisch verbunden ist, und einem negativen Pol, der mit der Kathode elektrisch verbunden ist.

14. Iontophoretische Vorrichtung wie in Anspruch 13 definiert, bei der das Kathodenhautkontakt-Kompartiment darin ein negativ geladenes ionisierbares Arzneimittel beinhaltet.

15. Iontophoretische Vorrichtung wie in Anspruch 13 definiert, bei der das Kathodenhautkontakt-Kompartiment darin ein positiv geladenes ionisierbares Arzneimittel beinhaltet.

16. Kathodenelektrode, umfassend ein chemisch inertes Elektronenleitermaterial, das auf ein elektronenleitendes Material aufgetragen ist, dadurch gekennzeichnet, dass das chemisch inerte elektronenleitende Material Kohlenstoff ist.

17. Kathodenelektrode nach Anspruch 16, bei der das elektronenleitende Material ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer, Aluminium, Zink, Eisen, Gold, Platin, leitfähigen Polymeren, leitfähigen Keramiken und leitfähigen Klebstoffen.

18. Kathodenelektrode nach Anspruch 17, bei der das elektronenleitende Material ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus gedruckter Farbe auf Polymerfilm, Netz, Laminat und Folie.

Es folgen 16 Blatt Zeichnungen

FIG-1

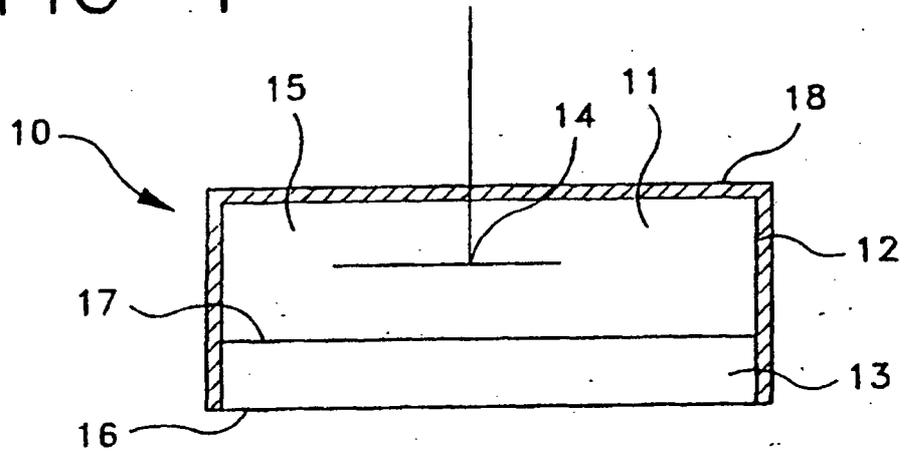


FIG-1A

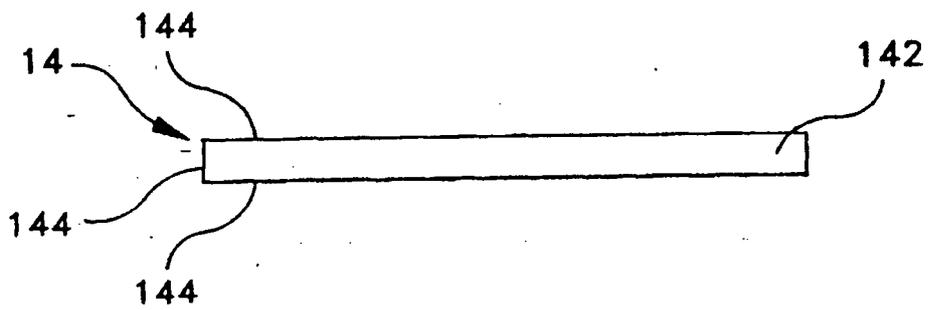


FIG-1B

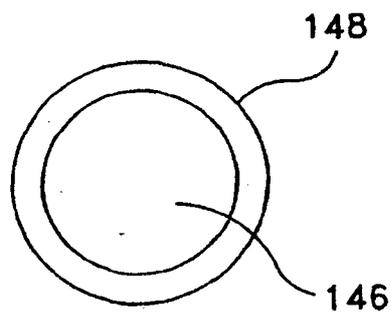


FIG-1C

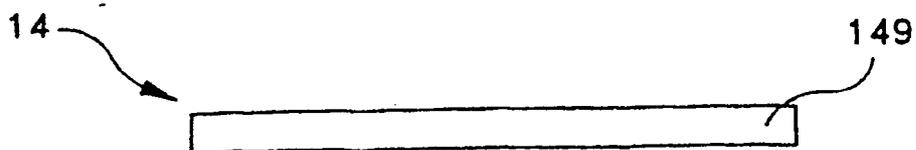


FIG-2

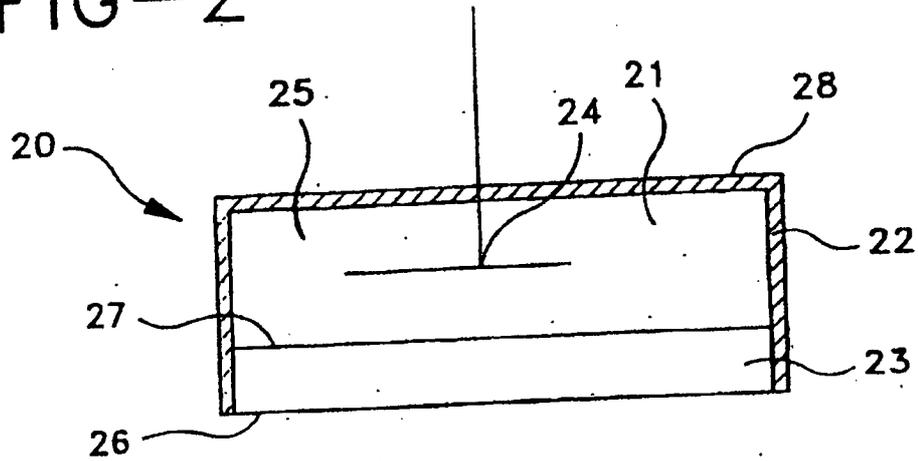


FIG-2A

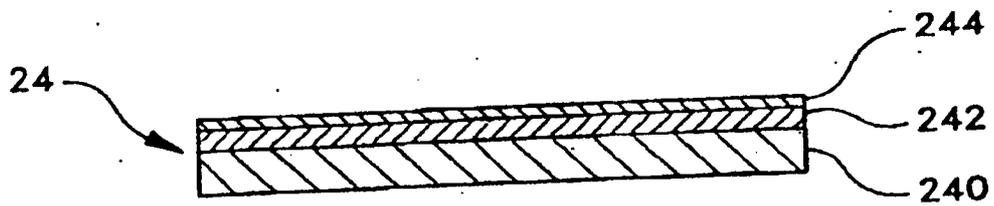


FIG-2B

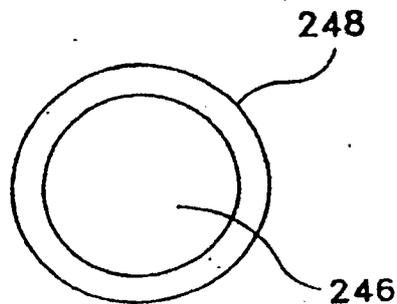




FIG--4 ANODEN-SPANNUNGSDATEN

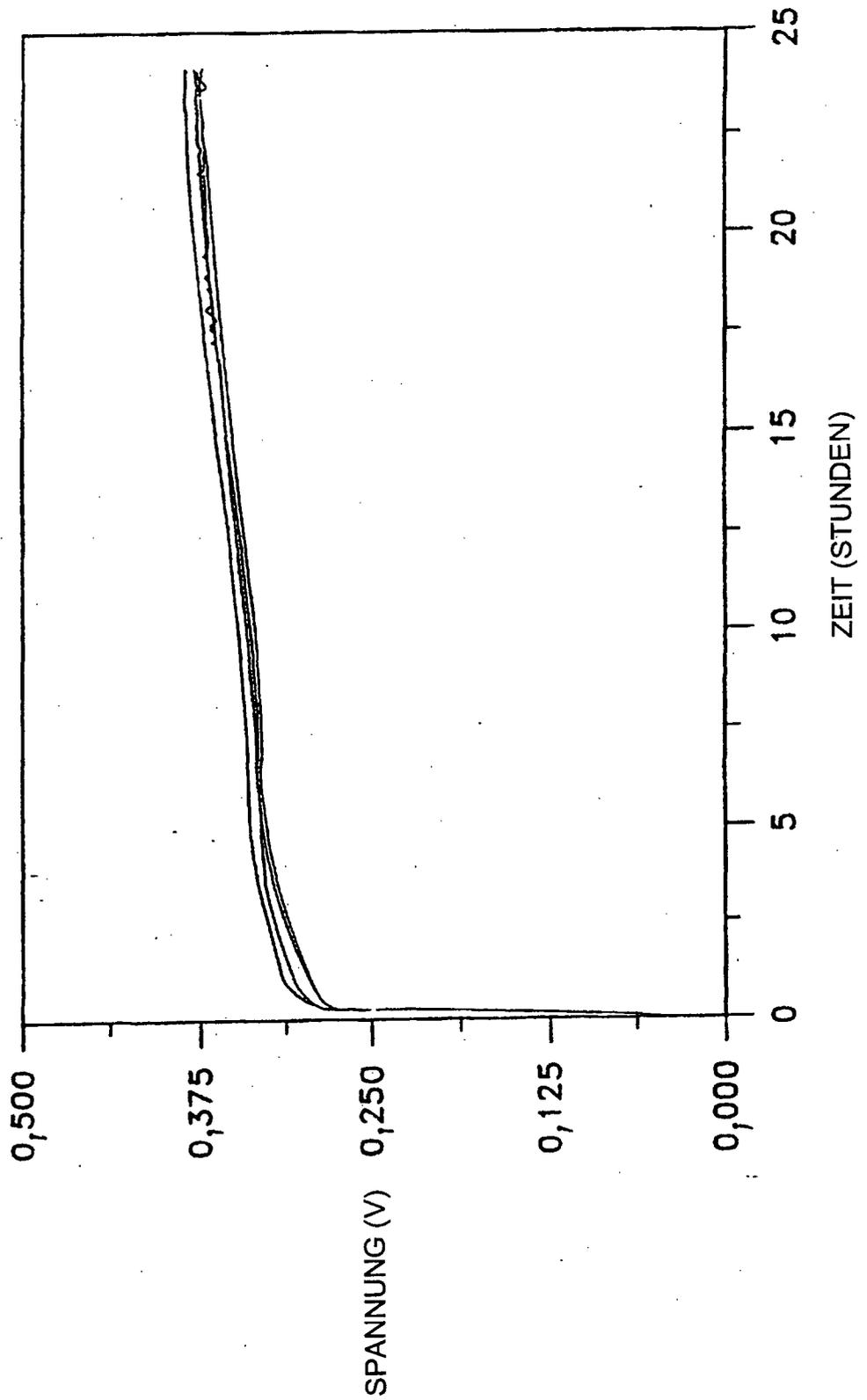


FIG-5 KATHODEN-SPANNUNGSDATEN

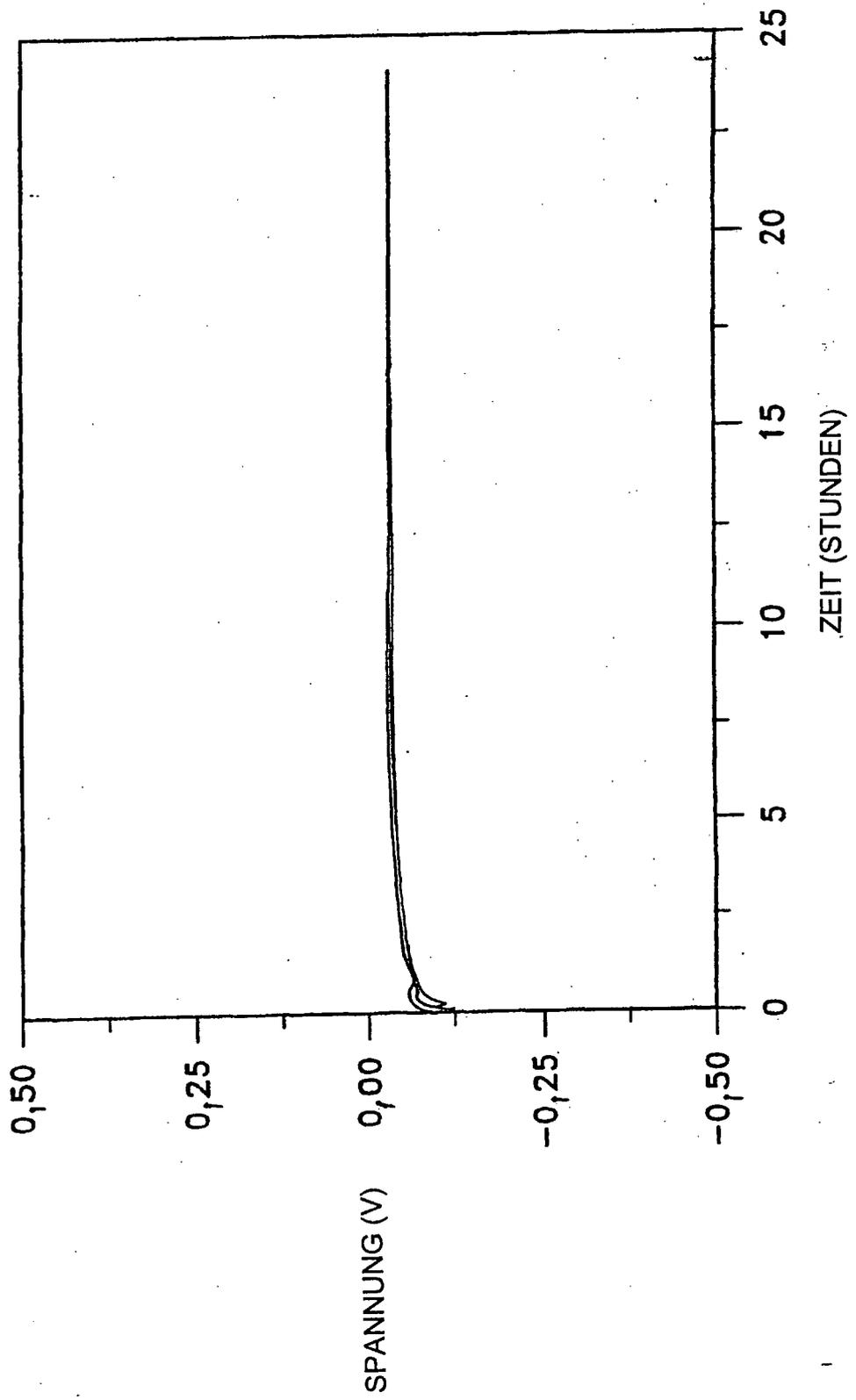


FIG-6 ANODEN-SPANNUNGSDATEN

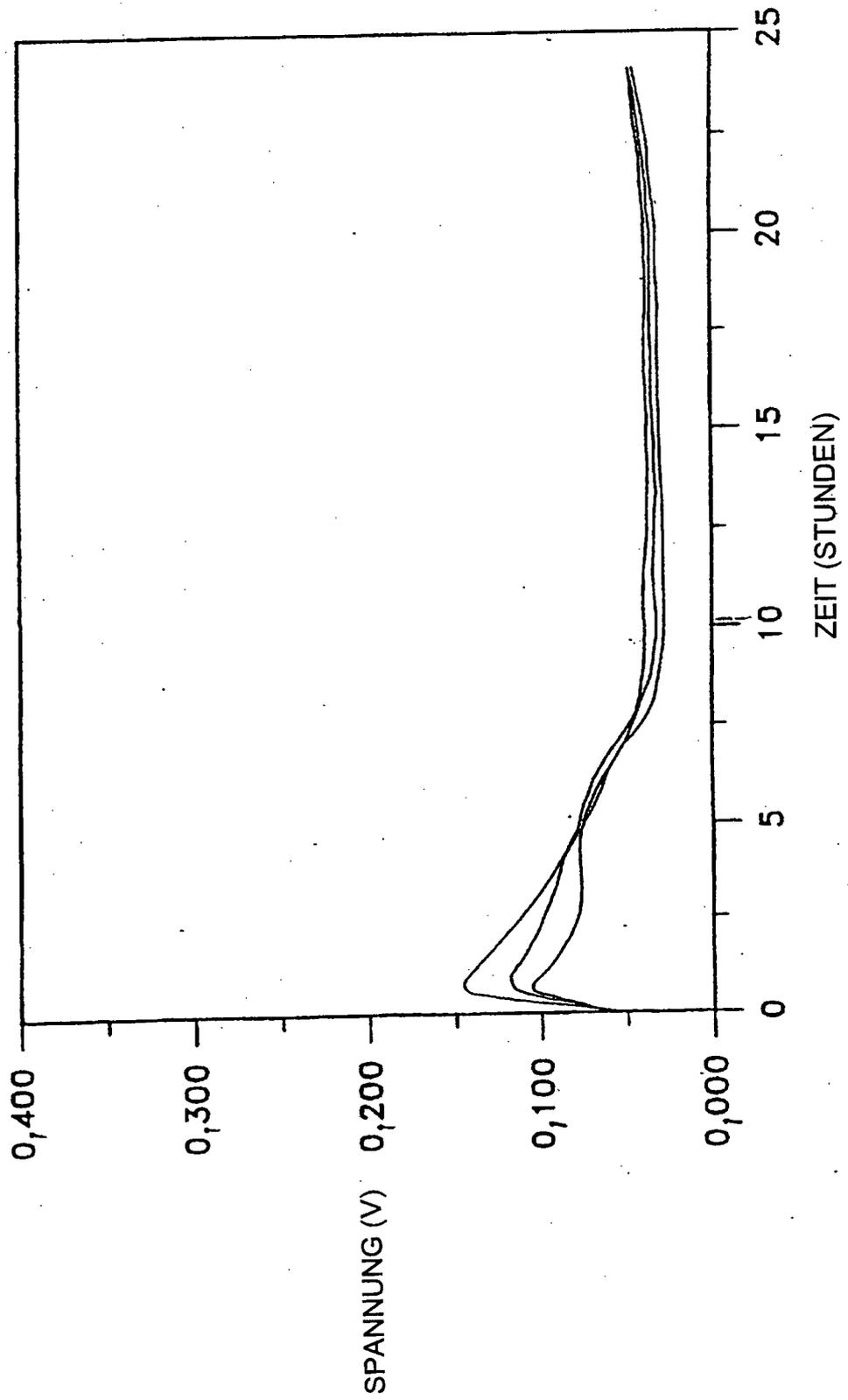


FIG-7 ANODEN-SPANNUNGSDATEN

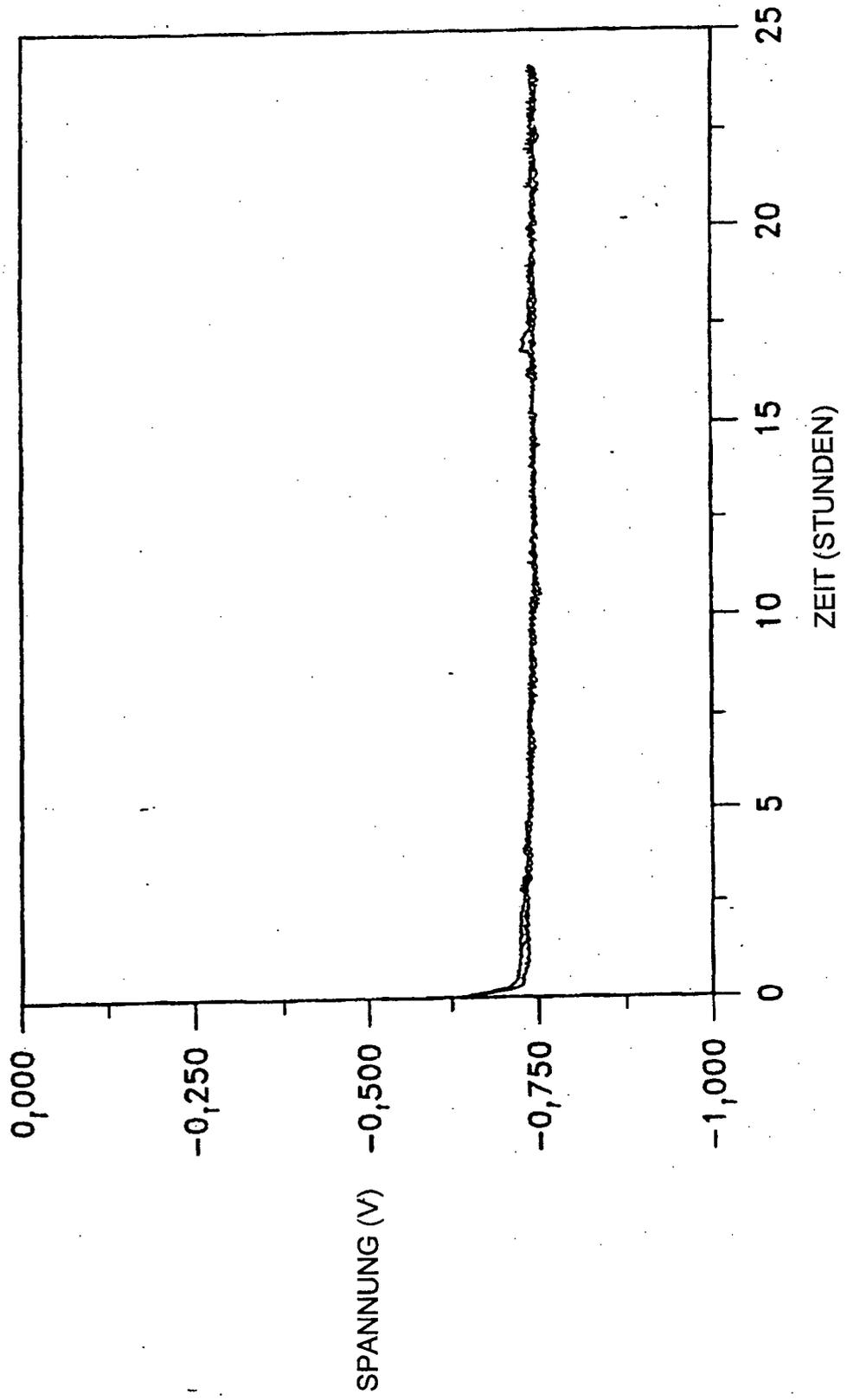


FIG-8 KATHODEN-SPANNUNGSDATEN

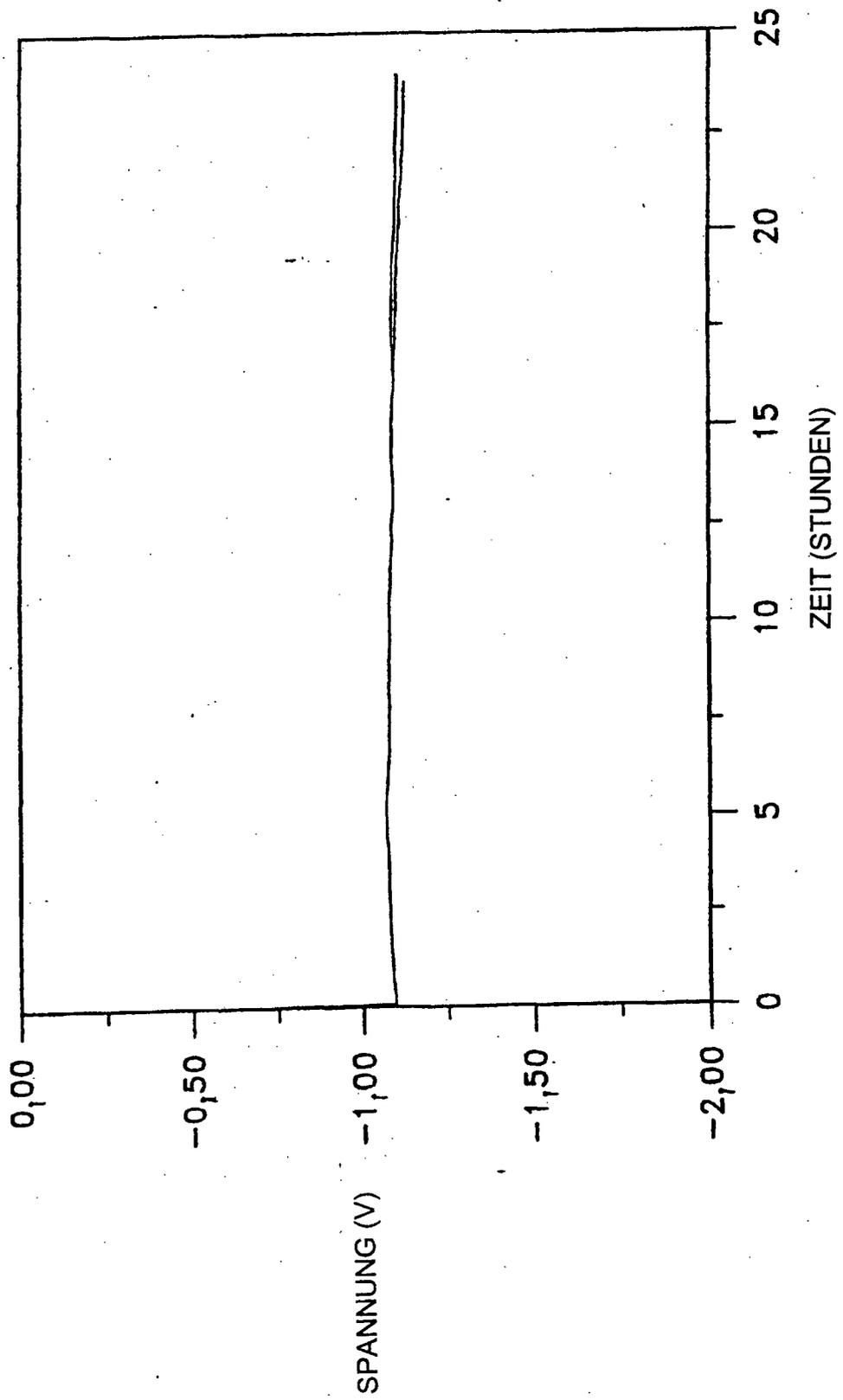


FIG-9

KATHODEN-SPANNUNGSDATEN

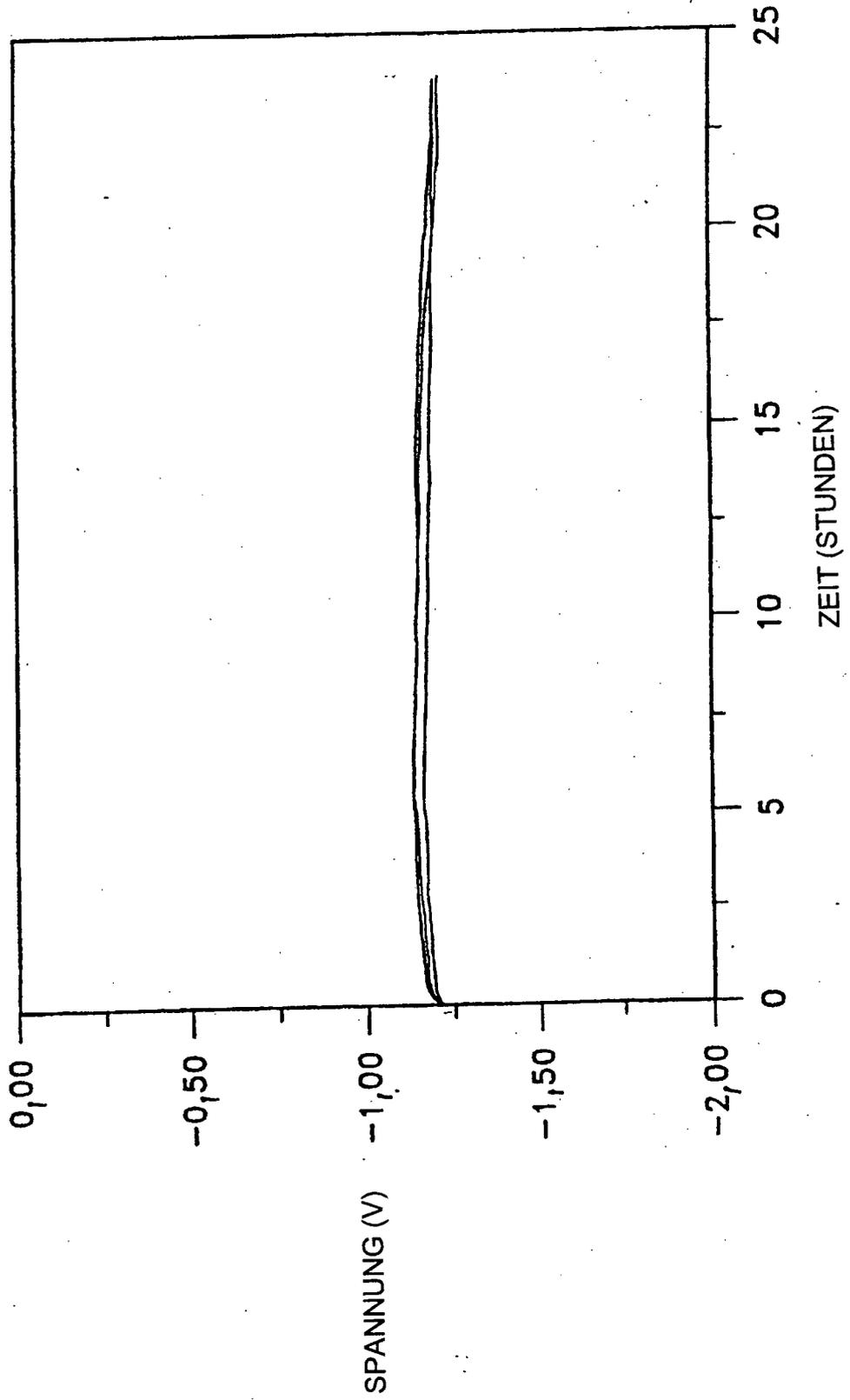


FIG-10

KATHODEN-SPANNUNGSDATEN

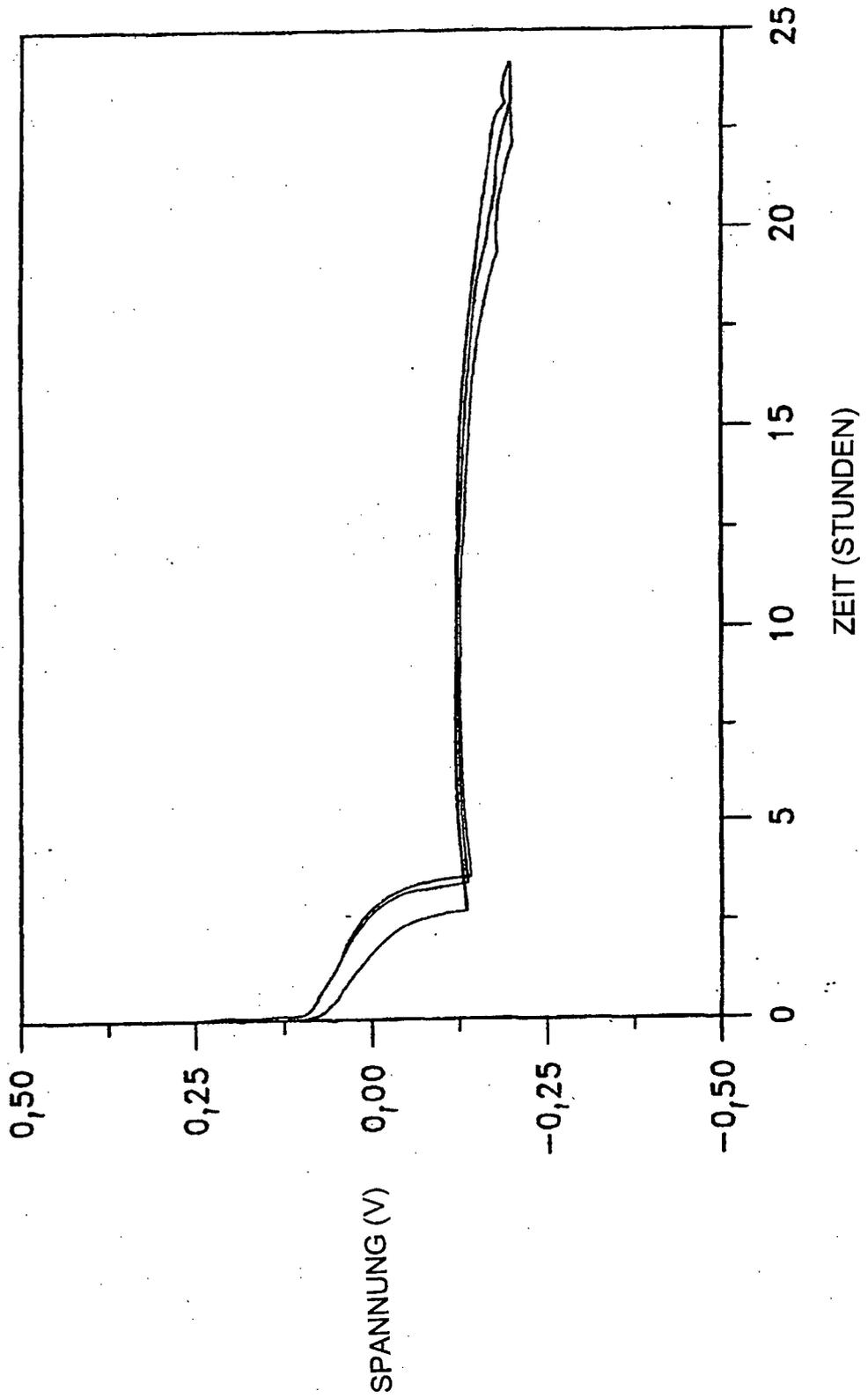


FIG-11

KATHODEN-SPANNUNGSDATEN

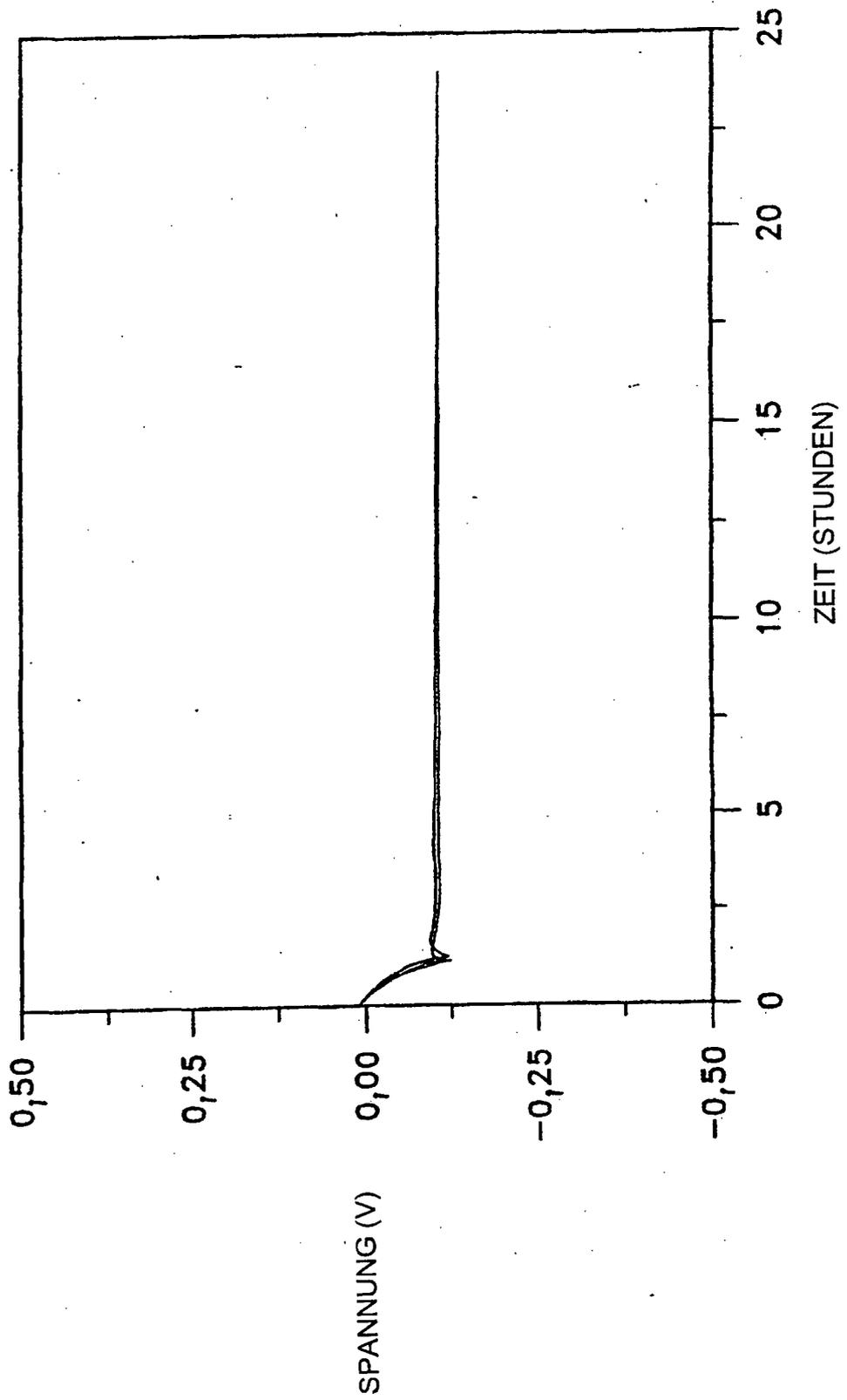


FIG-12

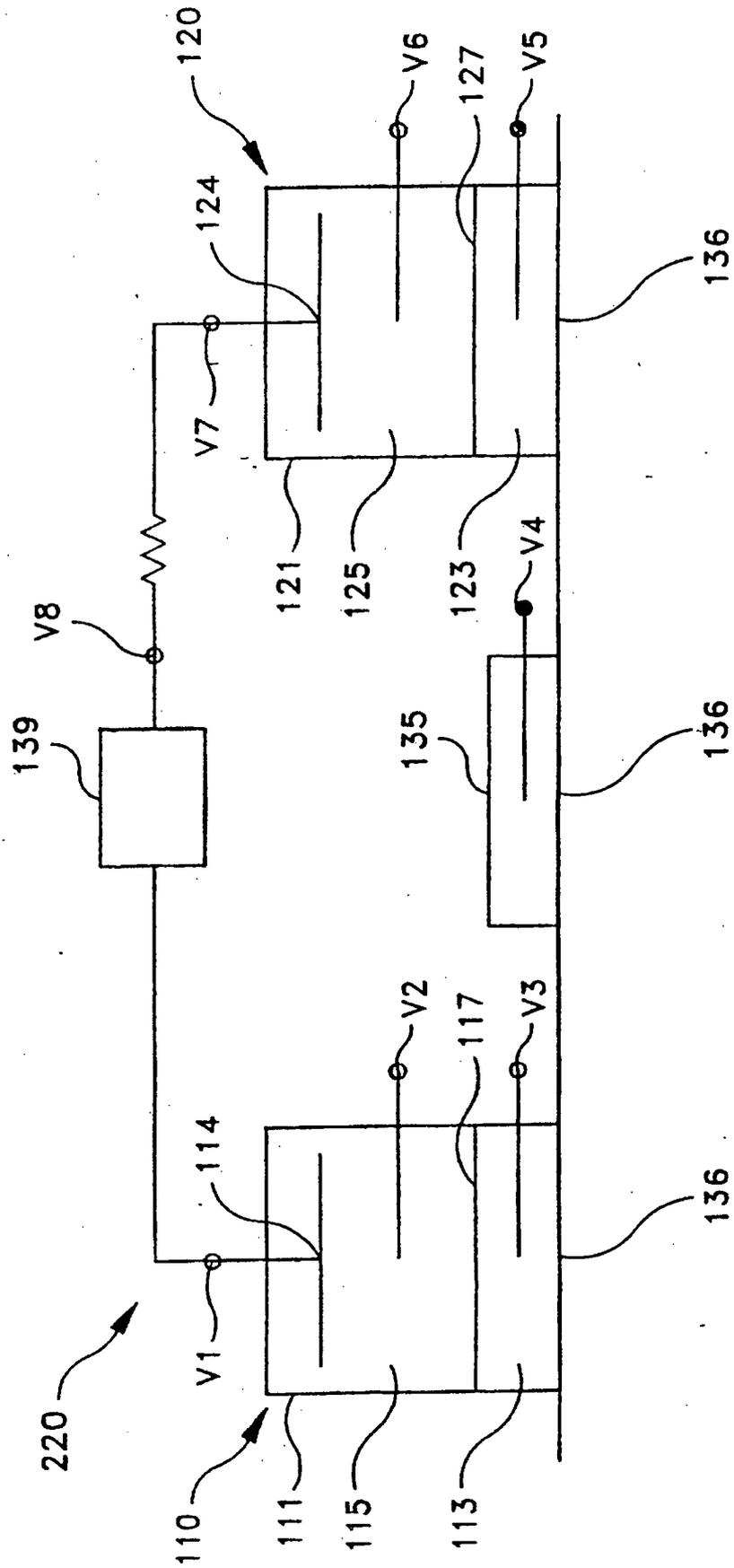


FIG-13

ANODEN-SPANNUNGSDATEN - IN VIVO-VERSUCH KANINCHEN

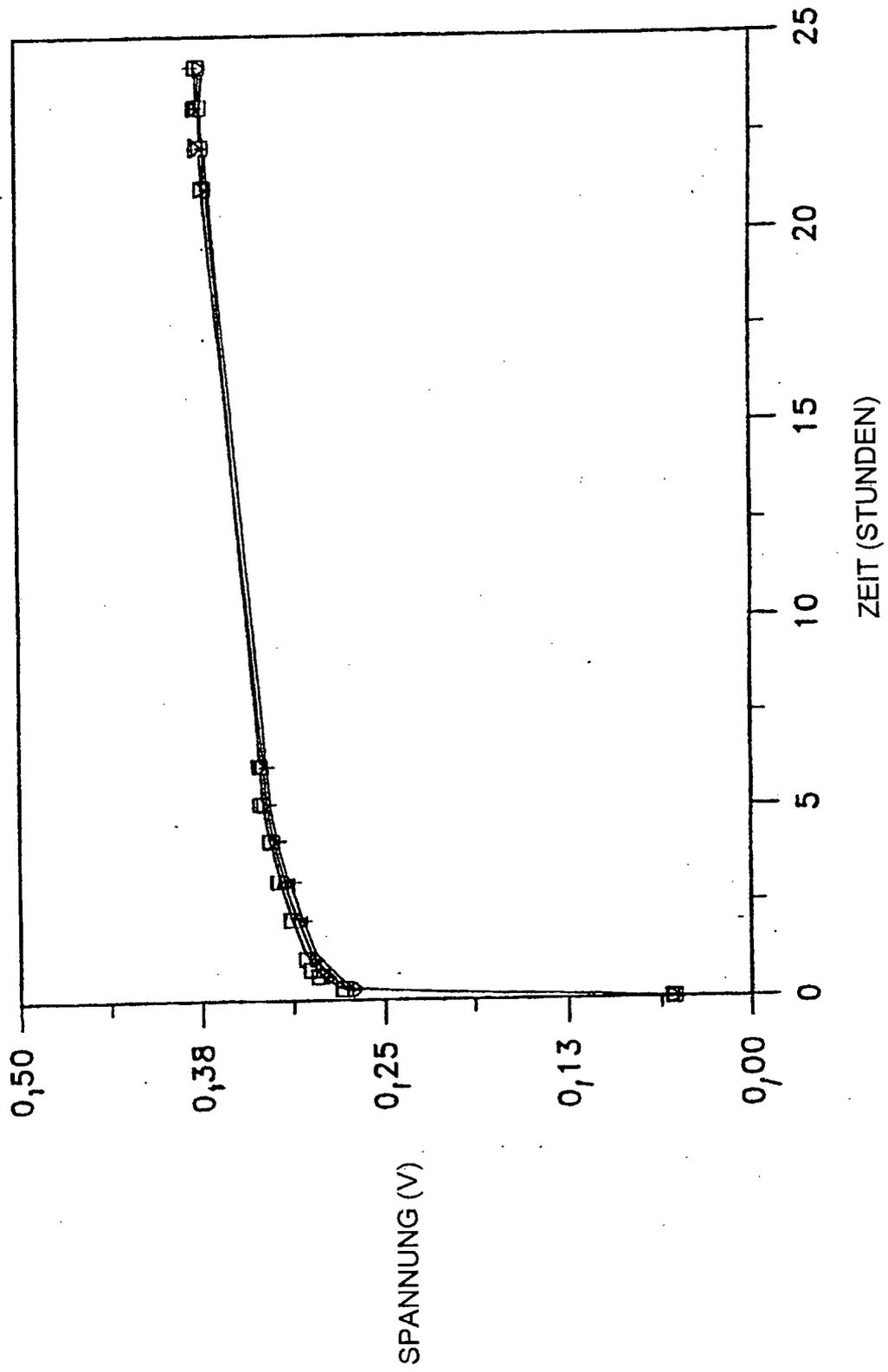


FIG-14 KATHODEN-SPANNUNGSDATEN - IN VIVO-VERSUCH KANINCHEN.

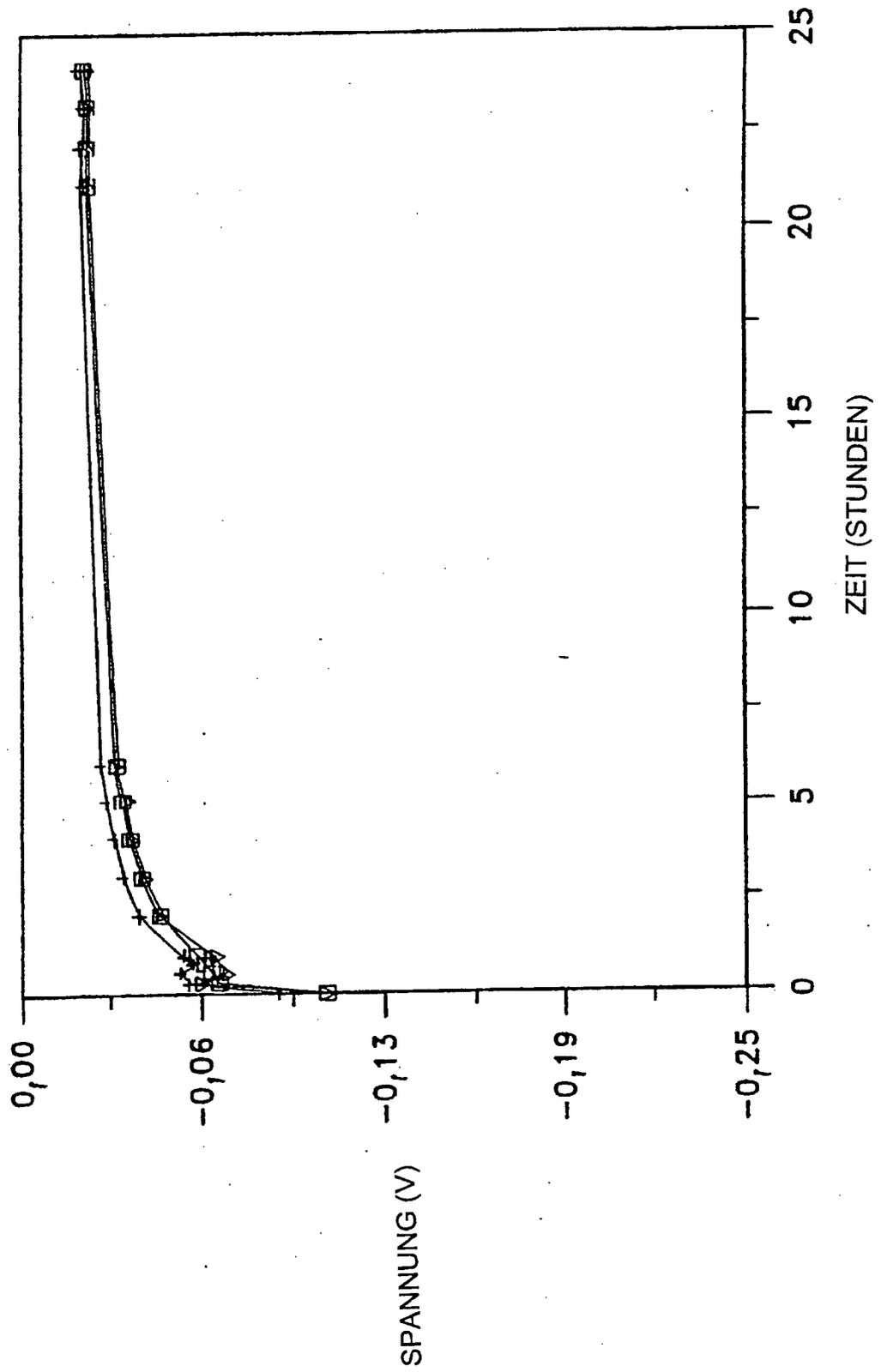


FIG-15

ANODEN-SPANNUNGSDATEN - IN VIVO-VERSUCH KANINCHEN

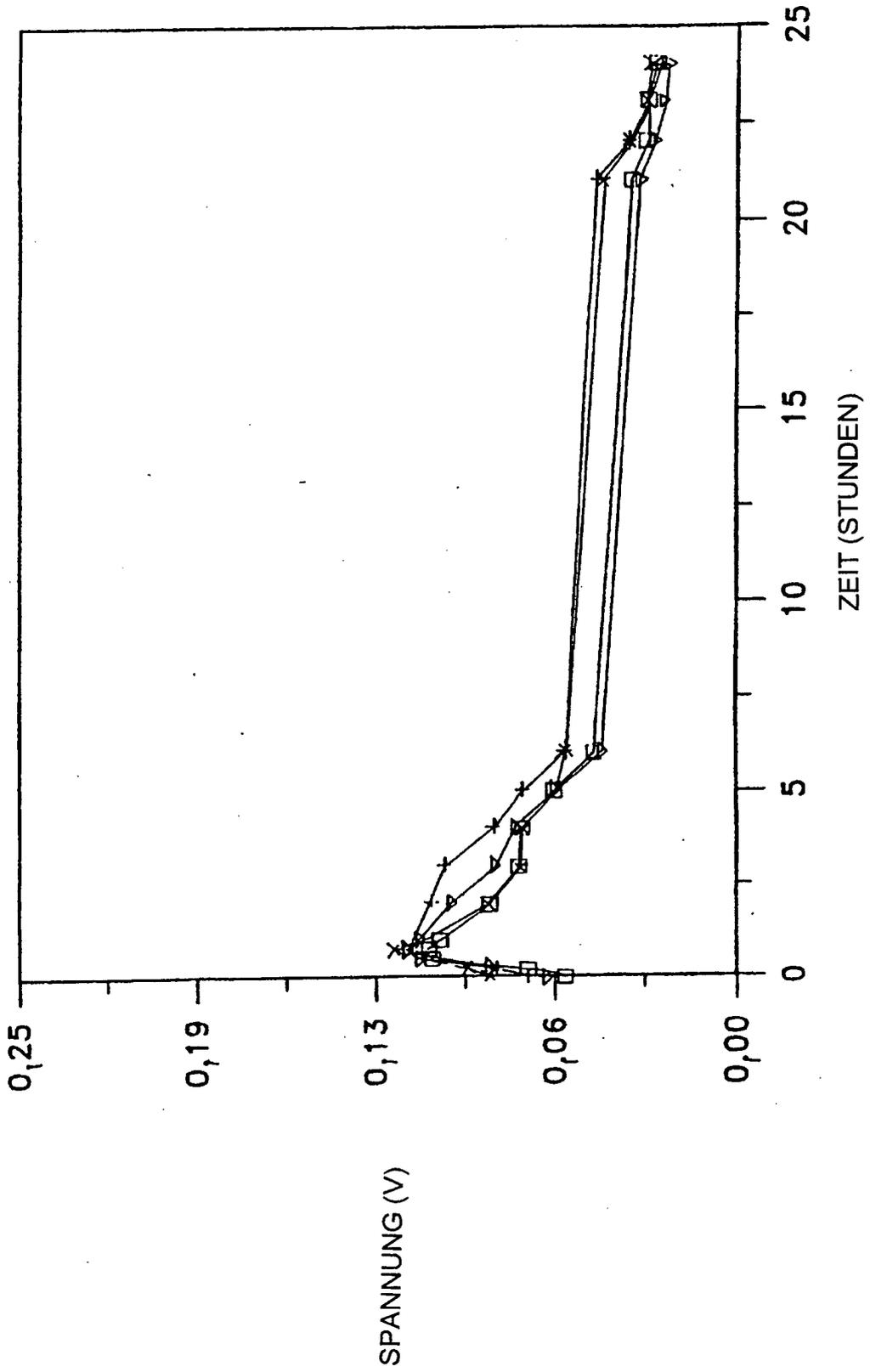


FIG-16

ANODEN-SPANNUNGSDATEN - IN VIVO-VERSUCH KANINCHEN

