(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3821842号
(P3821842)
(45)発行日　平成18年9月13日(2006.9.13)　(24)登録日　平成18年6月30日(2006.6.30)

(51)Int.Cl.　F I
A61N 1/30 (2006.01)　A61N 1/30

請求項の数 32　(全 24 頁)

(21)出願番号　特願平7-526392
(86)(22)出願日　平成7年4月7日(1995.4.7)
(65)公表番号　特表平9-511664
(43)公表日　平成9年11月25日(1997.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/004037
(87)国際公開番号　WO1995/027529
(87)国際公開日　平成7年10月19日(1995.10.19)
審査請求日　平成14年3月26日(2002.3.26)
(31)優先権主張番号　225,470
(32)優先日　平成6年4月8日(1994.4.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
アルザ・コーポレーション
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４３０３－０８０２，パロ・アルト，ページ・ミル・ロード　９５０，ピー・オー・ボックス　１０９５０
(74)代理人
弁理士　社本　一夫
(74)代理人
弁理士　今井　庄亮
(74)代理人
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人
弁理士　栗田　忠彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬物投与を強化した電気的移送系

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ドナー電極アセンブリと、カウンター電極アセンブリと、ドナー電極アセンブリとカウンター電極アセンブリとに電気的に接続するのに適した電源とを含み；該電極アセンブリの少なくとも１つが、投与されるべき活性剤を含有し、体表と活性剤伝達関係に配置されるのに適した溜めと、該電源と該溜めとに電気的に接続されるのに適した電極とを含み、該電極アセンブリの少なくとも一方の少なくとも一部がイオン交換物質を含み、該イオン交換物質が可動なイオン種（Ｃ２）と実質的に不動なイオン種（Ｐ）とを含み、該不動なイオン種（Ｐ）がデバイスによって発生される起電力に応じて実質的に不動であるように該不動なイオン種（Ｐ）が充分な分子量を有する、電力を供給されるイオン導入式投与デバイスであって、

該可動なイオン種（Ｃ２）が、非競合種を生成する電気化学的反応に参加する可動なイオン種を含み、そして

該可動なイオン種（Ｃ２）が、競合イオン種と反応して少なくとも一種の実質的に不動な種をもたらすことのできる少なくとも一種の酸化可能又は還元可能である可動なイオン種を含むことを特徴とする前記デバイス。

【請求項２】

該電極アセンブリの該一部がその全体に分散されたイオン交換物質を含むイオン透過性マトリツクスを含み、該イオン交換物質が前記一部中にイオン分極を減ずる又は回避するために充分に分散される、請求項１記載のデバイス。

【請求項３】
イオン交換物質がイオン透過性マトリツクス中に均一に分配される、請求項２記載のデバイス。
【請求項４】
イオン交換物質が電極、溜め及び／又は溜めと体表との間に配置される接着剤中に分配される、請求項２記載のデバイス。
【請求項５】
イオン交換物質が親水性ゲルマトリツクス中に分配される、請求項２記載のデバイス。
【請求項６】
分散したイオン交換物質が粒状であり、該粒子が約０．１μ～約１２００μの範囲内の主要サイズを有する、請求項２記載のデバイス。
【請求項７】
可動なイオン種（Ｃ２）が酸化可能又は還元可能である、請求項１記載のデバイス。
【請求項８】
可動なイオン種（Ｃ２）が酸化又は還元されて、それによって競合イオン種の電気化学的発生を回避する、請求項１記載のデバイス。
【請求項９】
ドナー電極がアノードであり、酸化時にアニオンを吸収するインターカレーション化合物から構成され、可動なイオン種（Ｃ２）がインターカレーション化合物によって吸収されるアニオンを含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項１０】
インターカレーション化合物がC_nFeCl_2を含む、請求項９記載のデバイス。
【請求項１１】
可動なイオン種（Ｃ２）が塩化物イオンを含む、請求項９記載のデバイス。
【請求項１２】
ドナー電極がアノードであり、可動なイオン種（Ｃ２）が酸化可能である、請求項１記載のデバイス。
【請求項１３】
酸化可能な種が$Fe(CN)_6^{4-}$を含む、請求項１２記載のデバイス。
【請求項１４】
ドナー電極がカソードであり、可動なイオン種（Ｃ２）が還元可能である、請求項１記載のデバイス。
【請求項１５】
還元可能な種（Ｃ２）が金属カチオンを含む、請求項１４記載のデバイス。
【請求項１６】
ドナー電極がカソードであり、可動なイオン種（Ｃ２）がヒドロニウムイオンを含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項１７】
ドナー電極がカソードであり、還元時にカチオンを吸収するインターカレーション化合物から構成され、可動なイオン種（Ｃ２）がインターカレーション化合物によって吸収されるカチオンを含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項１８】
インターカレーション化合物が遷移金属酸化物、ポリピロール類又はポリアニリン類を含む、請求項１７記載のデバイス。
【請求項１９】
可動なイオン種（Ｃ２）がナトリウムイオンを含む、請求項１７記載のデバイス。
【請求項２０】
ドナー電極がカソードであり、イオン交換物質が銅イオン負荷樹脂を含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項２１】

イオン交換物質が銅－ＡＭＰＳを含む、請求項２０記載のデバイス。
【請求項２２】
活性剤（Ａ）が薬物を含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項２３】
イオン交換物質が約１０００ダルトンから約１０００万ダルトンまでの範囲内の分子量を有する、請求項１記載のデバイス。
【請求項２４】
イオン交換物質が無機物質を含む、請求項１記載のデバイス。
【請求項２５】
イオン交換物質がポリ（アクリル酸）、スチレンとスルホン化ジビニルベンゼンとのコポリマー、及びポリアミンから成る群から選択される、請求項１記載のデバイス。
【請求項２６】
ドナー電極がアノードであり、イオン交換物質がスチレンジビニルベンゼン第４級アミンのフエロシアン化物塩である、請求項１記載のデバイス。
【請求項２７】
不動な種（Ｐ）と活性剤（Ａ）の両方が輸率を有し、不動な種（Ｐ）の輸率が活性剤（Ａ）の輸率の５０％未満である、請求項１記載のデバイス。
【請求項２８】
作用剤（Ａ）投与中の電気的移送式作用剤投与デバイスの電極アセンブリ中の競合種の発生を実質的に回避する方法であって、電極アセンブリの少なくとも一部にイオン交換物質が配置されており、前記イオン交換物質が可動なイオン種（Ｃ２）と不動なイオン種（Ｐ）とを含み、該不動なイオン種（Ｐ）がデバイスによって発生される起電力に応じて実質的に不動であるように該不動なイオン種（Ｐ）が充分な分子量を有する前記方法であって、該可動なイオン種（Ｃ２）が、非競合種を生成する電気化学的反応にデバイスの作用中に参加する可動なイオン種を含むことを特徴とする前記方法。
【請求項２９】
イオン透過性マトリックス内にイオン交換物質を分配することを含み、該イオン交換物質が前記部分内のイオン分極を減ずる又は回避するために充分に分散される、請求項２８記載の方法。
【請求項３０】
イオン交換物質をイオン透過性マトリックス中に均一に分配することを含む、請求項２９記載の方法。
【請求項３１】
イオン交換物質を電極、溜め及び／又は溜めと体表との間に配置される接着剤中に分配することを含む、請求項２９記載の方法。
【請求項３２】
イオン透過性マトリックスが親水性ゲルを含む、請求項２９記載の方法。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は一般に、例えば皮膚又は粘膜のような体表を通しての治療剤の電気的補助投与のための装置に関する。このような装置を本明細書では大ざっぱに電気的移送式デバイスと呼ぶ。
さらに詳しくは、本発明は活性な化学種、作用剤又は薬物を起電力(electromotive force)の供給によって直接又は間接的に患者の体表（例えば、皮膚）を通して投与する電気的移送式薬物投与デバイス又は系に関する。
発明の背景
本発明は、典型的にイオン導入法(iontophoresis)による、治療剤の経皮投与又は輸送のための装置に関する。ここでは、“イオン導入法”又は“イオン導入による”なる用語は、作用剤含有溜めに起電力(electromotive force)を与えることによって、荷電又は無荷電に拘わらす、治療剤を経皮投与するための方法及び装置を意味するために用いられる。

投与すべき特定の治療剤は完全に荷電（すなわち、１００％イオン化）、完全に無荷電、又は一部荷電及び一部無荷電であることができる。治療剤若しくは化学種(species)は電気的移動(electromigration)、電気的浸透、又は両者の組合せによって投与される。電気的浸透はエレクトロヒドロカイネシス(electrohydrokinesis)、電気的対流及び電気的に誘導される浸透とも呼ばれている。一般に、組織への治療化学種の電気的浸透は、治療化学種溜めへの起電力の供給の結果としての、化学種を含む溶媒の移動によって生ずる。したがって、本明細書で用いるかぎり、“イオン導入”及び“イオン導入による(iontophoretic)”なる用語は、（１）電気的移動による荷電薬物又は作用剤の投与、（２）電気的浸透プロセスによる無荷電薬物又は作用剤の投与、（３）電気的移動と電気的浸透との複合プロセスによる荷電薬物又は作用剤の投与、及び／又は（４）電気的移動と電気的浸透との複合プロセスによる荷電若しくは無荷電の薬物又は作用剤の投与を意味する。

電気的移送プロセス中に、イオン含量、水和、絶縁破壊、内因性物質の抽出及びエレクトロポレーションの増加のような、皮膚のある種の調節(modification)又は変化が起こりうる。体表への調節又は変化（例えば、皮膚に置ける孔の形成）によって強化される化学種の電気的補助移送も本明細書で用いる電気的移送の意味に含まれる。

皮膚を通してイオン化薬物を投与するためのイオン導入式デバイスは１８００年代から知られている。Ｄｅｕｔｃｓｈの英国特許第４１０，００９号（１９３４）は、このような初期デバイスの欠点の１つ（すなわち、患者を電流供給源の近くに固定する必要があること）を克服したイオン導入式デバイスを述べている。このＤｅｕｔｓｃｈデバイスは電極と、経皮投与すべき薬物を含む物質とから形成される電池(galvanic cell)によって動力が供給された(powered)。この電池は薬物をイオン導入投与するために必要な電流を生じた。このデバイスはイオン導入薬物投与中に患者が動き回ることを可能にし、患者の日常活動を実質的に殆ど妨げなかった。

現在のイオン導入式デバイスでは、少なくとも２個の電極が用いられる。これらの電極の両方が身体の皮膚の一部に密接に電気的に接触するように配置される。活性電極若しくはドナー電極と呼ばれる、一方の電極はそれからイオン性物質、作用剤、薬剤、薬物先駆体又は薬物がイオン導入によって身体中に投与される電極である。カウンター若しくはリターン電極と呼ばれる、他方の電極は身体を通しての電気回路を閉じるように作用する。患者の皮膚と電極との接触と共に、電気エネルギー源、例えば電池への電極の結合によって回路が完成する。例えば、身体中へ移送されるべきイオン性物質が正に荷電する場合には、正電極（アノード）が活性電極であり、負電極（カソード）は回路の完成に役立つ。投与すべきイオン性物質が負に荷電する場合には、カソード電極が活性電極であり、アノード電極はカウンター電極になる。

さらに、既存のイオン導入式デバイスは一般に、身体中にイオン導入的に投与される又は導入されるべき有効剤若しくは薬物、好ましくはイオン化若しくはイオン化可能な化学種（又はこのような化学種の先駆体）の溜め若しくは供給源を必要とする。このような薬物溜めをイオン導入式デバイスのアノード又はカソードに接続して、１種以上の所望の化学種又は作用剤の固定された又は再生可能な供給源を形成する。

恐らく、現在、イオン導入法の最も一般的な用途は、ピロカルピンを経皮投与することによる嚢胞性線維症の診断である。イオン導入投与されたピロカルピンは発汗を刺激する、この汗を回収し、その塩化物イオン含量を分析する。ある一定の限界を越えた塩化物イオン濃度はこの疾患の可能な存在を示唆する。

このようにして、ドナー電極とカウンター電極とを有する電気的移送式デバイス又は系は、各電極が関連する電解槽反応の１／２を受け持つ、２個の電極を有し、これらの間に電流が流れる電気化学的槽から案出されることができる。回路の導電性（例えば金属）部分を通って流れる電流は電子によって運ばれ（電子伝導）、デバイスの液体含有部分（すなわち、ドナー電極中の薬物溜め、カウンター電極中の電解質溜め、及び患者の身体）を通る電流はイオンによって運ばれる（イオン伝導）。金属部分（例えば、金属電極）と液相（例えば、薬物溶液）との間の界面において典型的に起こる酸化還元電荷転移反応によって、電流は金属部分から液相へ転送される。電気的補助薬物移送に関係する種類の酸化還

元電荷転移反応の詳細な説明は、例えばＪ．Ｓ．Ｎｅｗｍａｎ，Ｅｌｅｃｔｒｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｐｒｅｎｔｉｃｅ Ｈａｌｌ，１９７３）とＡ．Ｊ．ＢａｒｄとＬ．Ｒ．Ｆａｕｌｋｎｅｒ，Ｅｌｅｃｔｒｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９８０）に見いだすことができる。

電流が流れると、化学種の酸化と還元が行われる。多様な電気化学的反応を利用することができ、これらの反応は一般に２つの主要なクラスに入る。１つの主要なクラスでは、電気化学的反応が、そのイオン形での薬物のような、荷電状態（すなわち、＋又は－）を有する可動なイオン種の発生を生じる。このような可動なイオン種は電気的移送による投与に関して薬物と競合するので、“競合種”又は“競合イオン”と呼ばれる。このクラスの反応を例示するのは、電極材料が競合イオンを発生しながら反応で消耗される“犠牲的”反応と当該技術分野で呼ばれる反応である。この第１主要クラスの電気化学的反応の他の例は、競合イオンが電極から放出されるデインターカレーション(de-intercalation)反応である。この第１主要クラスの電極は、電極と接触する物質の酸化又は還元によって競合イオンが発生する一般的な状態(common situation)である。この第１主要クラスに入る反応はアノード系(anodic)又はカソード系(cathodic)のいずれかでありうる。

競合カチオンが発生するアノード反応の例を下記に挙げる：

（１） $M^0 \rightarrow M^{Z+} + Ze^-$

［式中、M^0は＋Ｚ状態に酸化される金属であり、M^{Z+}は競合イオンである］；

（２） $M_xWO_3 \rightarrow M_{x-1}WO_3 + M^+ + e^-$

［式中、M^+は競合イオンである］；及び

（３） $H_2Q \rightarrow Q^0 + 2H^+ + 2e^-$

［式中、Q^0はその還元状態において安定である化学種であり、H^+は競合イオンである］。

競合アニオンが発生するカソード反応の例を下記に挙げる：

（４） $AgCl + e^- \rightarrow Ag^0 + Cl^-$

（５） $C_nFeCl_3 + e^- \rightarrow C_nFeCl_2 + Cl^-$

及び

（６） $Cl_2 + 2e^- \rightarrow 2Cl^-$

［式中、Cl^-は反応４、５及び６の各々において競合アニオン種である］。

電気化学的反応の第２主要クラスでは、系の作用中に競合イオンは発生しない。このクラスの反応の１例では、還元又は酸化されるべき化学種が溶液中に存在し、電荷転移酸化又は還元反応が電極表面で触媒作用を受ける。この反応の生成物はガス状であり、溜めに溶解性であり、中性であるか、又はそのイオン形の薬物の荷電状態とは反対の荷電状態で存在する。投与されるべき薬物の荷電状態とは反対の荷電状態を有する反応生成物は、“競合的(competitive)”なる用語が本明細書で用いられるかぎり、“競合的”ではない。競合イオンを発生させない、この後者のクラスのアノード反応の例を下記に挙げる：

（７） $Fe(CN)_6^{4+} \rightarrow Fe(CN)_6^{3+} + e^-$

（８） $C_nFeCl_2 + Cl^- \rightarrow C_nFeCl_3 + e^-$

競合イオンを発生させない、この後者のクラスのカソード反応の例を下記に挙げる：

（９） $M^{Z+} + Ze^- \rightarrow M^0$

（１０） $M_{x-1}WO_3 + M^+ + e^- \rightarrow M_xWO_3$

（１１） $Q^0 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2Q$及び

（１２） $Fe^{3+} + e^- \rightarrow Fe^{2+}$

反応７、９、１１及び１２は、例えば炭素、金、ステンレス鋼又は白金を含む触媒電極(catalytic electrode)の表面のような、実質的に不活性な又は触媒的電極の適当な分極化表面によって触媒される。反応８と１０は、デバイスの作用中にイオン種が電極材料中に組込まれるインターカレーション／挿入反応である。

投与されるべき薬物又は作用剤にそれが（又はそれらが）関するかぎり、電気化学的反応（単数又は複数）中に発生される化学種に注目することは、特定の系が上記主要クラスの

いずれに属するかを決定する試みにおいて特に重要である。特に、発生される化学種が電位勾配の影響下で、選択した薬物又は作用剤と同じ方向（例えば皮膚方向）に電気移動するか否かに注目すべきである。換言すると、イオン種が投与されるべき薬物又は作用剤と競合し、それによって電気的移送系の生体適合性に不利に影響し（例えば、発生する競合イオン種が生体適合性でない場合）、薬物安定性又は薬物投与効率に不利に影響する範囲でのみイオン種が発生されることが重大である。

先行技術では、上記第１のアプローチを用いるイオン導入電極(iontophoresis electrode)が通常、作用剤投与プロセス中にそれらの化学的組成が物質的に変化する意味で“活性”又は“電気的活性”又は“電気化学的に反応性”と呼ばれる電流分配要素又は構造体を含有していた。例えば、それ自体が酸化又は還元された犠牲的電流分配要素が検討されてきた。犠牲的電流分配要素の使用は触媒的電流分配要素の使用に関連した不利な効果（例えば、ｐＨ変化）を避けることができる。犠牲的電流分配要素を有する電極はＰｈｉｐｐｓ等への米国特許第４，７４４，７８７号とＵｎｔｅｒｅｋｅｒ等への米国特許第５，１３５，４７７号とに開示される。インターカレーション電極は上記と同じ発明者に発行された特許に考察されている。

上記第２アプローチを用いるイオン導入電極における電流分配要素は通常、例えばステンレス鋼又は白金のような実質的に不活性な材料を含むように構成されてきた。この用語が当該技術分野で用いられるかぎり“不活性”は通常、材料が触媒的であること、すなわち、この材料が他の化学種へ又は他の化学種から電子を供給する又は受け入れることによって酸化又は還元を触媒するが、それ自体は化学的若しくは物理的に変化することによって反応に関係しないことを意味する。それ故、電極構造体（例えば、電流分配要素）の材料は、それが参加する還元又は酸化反応においてそれ自体が化学的に変化しないと言う意味でのみ“不活性”である。

酸化又は還元反応が電極表面で生ずるときに、イオン種は系を通して電気的中性を維持するように移送されなければならない。電気的補助移送又は電気的移送は、生物学的界面又は膜を通しての、前記生物学的界面又は膜を横切っての電位勾配が与えられるときの特定化学種の質量移送(mass transport)として定義される。この移送には４つの物理的プロセス：受動的拡散、電気的移動、エレクトロポレーション及び対流が寄与する。薬物電気的移送系は良好に特徴づけられているとしても、これらの薬物投与効率を強化する必要が絶えず必要である。この効率の強化は、より小型で、より安価な、より使い道の広いデバイスの開発を可能にする。３種類の物理的移送プロセスの最適化はこのような効率を強化するアプローチの１つである。

イオン導入技術分野では、経皮薬物又は作用剤投与（すなわち、供給電流の単位あたりの薬物の投与量）の薬物投与効率を高めることに種々なアプローチがとられている。この問題はＵｎｔｅｒｅｋｅｒ等への米国特許第５，１３５，４７７号と、両方ともＰｈｉｐｐｓ等への前記米国特許第４，７４４，７８７号と第４，７４７，８１９号において扱われている。上記特許は、装置の作用中の競合種（すなわち、薬物イオンと同じ電荷を有し、身体中への電流の導入に関して薬物と競合するイオン）が減少又は除去されるように、（１）投与されるべき薬物の特定の形態、（２）薬物投与装置の電気化学的活性成分又は（３）これらの両方を（Ｕｎｔｅｒｅｋｅｒ等特許によって）選択することによる電気的移送式薬物投与効率の向上を開示する。Ｕｎｔｅｒｅｋｅｒ等によって提案されたこの基本的解決策は、イオン導入によって投与されるべき特定の作用剤又は薬物が望ましい対イオンを有する形で入手可能でないと言う点で欠点を有する。薬物が適当な塩形で入手可能であるとしても（例えば、銀アノード電極を用いる場合には、薬物対イオンが塩化物であるように薬物は塩化物塩の形状であることが好ましい）、正味の又は総合的な電気化学的プロセス（Ａｇ＋Ｃｌ$^{-}$→ＡｇＣｌ＋ｅ$^{-}$）は薬物塩のみによって供給されうるよりも多くの対イオン（例えば、Ｃｌ$^{-}$）を必要とする可能性がある。このことは特に、溜め内の薬物塩の濃度が一般に比較的小さい、高効力薬物又は高価な薬物に該当する。換言すると、上記特許の教示による、デバイスの効率を高めるための薬物／薬物対イオンと電気的活性成分との特定の組合せは、適当な形状での薬物塩の入手可能性又は溜めに加えることができ

る薬物量に対する制限のために実用的ではないと考えられる。作用剤又は薬物投与効率を強化するために、薬物塩によって供給されるイオン以外に又はこのイオンに加えて、供給源から電気化学的に適当なイオンを供給することによって、これらの制限を克服することが本発明の１つの目的である。

上記Ｕｎｔｅｒｅｋｅｒ等の特許後に、種々な特許が投与されるべき化学種と競合するイオンの流動を抑制するための種々な手段の使用を開示している。Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等への米国特許第４，７２２，７２６号は、例えば電極／電解質溶液と、投与されるべきイオン種の供給源（すなわち、薬物溶液）との間に配置されるイオン移動性抑制手段（すなわち、イオン交換膜材料の個別層）を有するイオン導入式デバイスを開示する。Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等によって用いられたイオン交換膜は、Ｉｏｎｉｃｓ社によって販売されるＡＲ１０３－ＱＺＬ膜と、ＲＡＩ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｒｐ．から販売されるＲａｉｐｏｒｅ４０１０と４０３５膜を含むものであった。Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等特許のデバイスは、その作用中にヒドロニウムイオンとヒドロキシルイオンとを発生する電極を有する。したがって、Ｓａｎｄｅｒｓｏｎのイオン交換膜の目的は、電極／電解質溶液から同じ（すなわち、薬物イオンの電荷と同じ）電荷のイオンの、それらが競合しうる薬物溶液への通過を抑制することである。しかし、Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等はイオン交換媒質(medium)対イオンの選択を重要視していない。Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ等によって開示されたイオン交換膜が、投与されるべき薬物種の電荷とは反対である電荷を有するイオンに対して選択的に透過性であると言う事実が特に重要である。イオン交換物質は、適当に機能するために、薬物イオンと同じ電荷を有するイオンの通過に対する連続的バリヤーを与えなければならない。

Ｐａｒｓｉへの米国特許第４，７３１，０４９号は、投与されるべき薬物が最初にイオン交換媒質又は固定したリガンドアフィニティ媒質に結合する薬物溜めを用いるイオン導入式デバイスを開示する。例えば水素イオン（H^+）、ナトリウムイオン、カリウムイオン、ヒドロキシルイオン、塩化物イオン及びスルフェートイオンのようなイオンが電極において発生するか又はイオン溜めにによって供給され、結合した薬物イオンと置換され、それによって患者の身体中への投与のために薬物イオンを放出する。Ｐａｒｓｉは親水性ポリマーに基づく電解質溜め層と、薬物溜め層と、皮膚接触ヒドロゲル層と、任意の１つ以上の半透膜層とを有するドナー電極アセンブリを開示する。イオン交換媒質はビーズ、粉末、充填繊維(packed fibers)、繊維織物若しくは繊維ニット、微孔質若しくは高分子膜、又は液体樹脂の形状であると開示される。Ｐａｒｓｉは電気化学的に触媒的である電極を用いる、すなわち、これらの電極は上述のような電気化学的反応を触媒する物質（例えば、炭素、黒鉛、又は例えば白金族金属のような金属）から構成される。Ｐａｒｓｉはその用途において、薬物がイオン交換樹脂若しくは媒質又は固定したリガンドアフィニティ媒質に結合されることができ、この理由から、薬物イオンの電荷とは反対の電荷を有さなければならない系に限定される。Ｐｅｔｅｌｅｎｚ等への米国特許第４，９１５，６８５号は、Ｐａｒｓｉによって開示された系に密接に関係した系を開示する。

Ｈａａｋ等への米国特許第４，９２７，４０８号は、新規なドナー電極パッドを有する電気的移送系を開示する。このパッドは作用剤溜めと、選択的透過性膜によって分離された電解質溜めとを含む。微孔質ポリマー、すなわち、浸透する化学種のサイズに基づいて選択的透過性である膜と、浸透する化学種の電荷に基づいて選択的透過性であるイオン交換膜とがＨａａｋの電極パッドに有用であると開示される。Ｈａａｋの電荷選択性膜は、例えばイオン交換又はキレート化(chelation)によって、特に妨害する(interfering)又は好ましくない化学種に結合するように選択されることができる。例えば、妨害する金属をこの手段によって除去することができる。

拡散する化学種の特定のサイズ又は分子量に関して選択的である選択的透過性膜に関する実質的に付加的な詳細を与える国際特許第ＷＯ９１／１６９４３号が、上記Ｈａａｋ等の第４，９２７，４０８号特許に関連する。

ヨーロッパ特許出願第ＷＯ９１／１５２６０号（ＰＣＴ／ＵＳ９１／０２０３０）は、１実施態様において、２層の活性電極要素を有するイオン導入式デバイスを開示する。単一

層活性電極要素基づく開示される。この第ＷＯ９１／１５２６０号に開示される実施態様では、アニオンポリマー、カチオンポリマー又は両性ポリマーが用いられる。好ましい構造では、電極の２層の間に不透性層が挿入される。貯蔵寿命の強化が第ＷＯ９１／１５２６０号出願の特別な目的である。

Ｍｉｌｌｅｒ等への米国特許第４，５８５，６５２号は“荷電した”又は導電性であり、荷電状態と中性若しくは絶縁性状態との間を電気化学的に循環されることができるポリマーを含む電極を用いるバイオアクティブ(bioactive)物質の投与を開示する。このポリマーは荷電状態において配置され、このポリマーが中性状態に循環されるときにバイオアクティブ対イオンが投与される。荷電ポリマーの例はポリ（ビニルフェロセン）である。導電性ポリマーの例はポリ（ピロール）、置換ポリ（チオフェン）及び同様なポリ（複素環）（poly(heterocyclic)）物質である。

Ｊ．Ｂ．Ｐｈｉｐｐｓへの米国特許第５，０５７，０７２号は、電流分配要素とイオン性薬物(ionic drug)を含む薬物溜めとを用いるイオン導入式電極を開示する。電流分配要素は薬物溜めから、投与されるべき薬物の電荷とは反対の電荷を有する膜又は物質によって分離される。このカチオン又はアニオン選択性の物質層又は被膜は電流分配要素に直接貼付され(applied)、電流分配要素の酸化又は還元中に発生するイオンの、薬物溜め中への移動を防止する。

Ｊ．Ｂ．Ｐｈｉｐｐｓへの米国特許第５，０８４，００８号は、塩層又はイオン供給源層と直接又は密接に接触する電流分配要素を有する、改良されたイオン導入式電極を開示する。サイズ選択性膜（すなわち、半透膜）又は投与されるべき薬物の電荷とは反対の電荷を有するイオンに関して電荷選択性である物質が、塩層又はイオン供給源層と直接又は密接に接触する。薬物投与プロセス中にそれ自体が酸化又は還元される電流分配要素を用いる、イオン導入式電極の改良された構造が好ましく利用される。

デバイスの効率を強化するための電荷選択性層又は膜の使用を開示する上記特許はＤｏｎｎａｎの排除理論(theory of Donnan exclusion)に基づいて作用する。電荷選択性膜（例えば、イオン交換膜）の場合のＤｏｎｎａｎの排除は、膜の固定された電荷が同じ電荷のイオン又は物質が該膜を通過する可能性を静電反発によって減ずることを意味する。固定された電荷の種類とイオン経路内の電荷密度とが、定義されうる特性を有する化学種、すなわち膜上の固定された電荷とは反対である電荷を有する化学種の通過を容易にする。電荷選択性膜を有する電気的移送式デバイスに関連したＤｏｎｎａｎ排除理論の利用は、デバイス全体内又はデバイスの要素内に分極を生じる傾向があると言う欠点を有する。分極の増加は作用剤又はイオンの投与に必要な電圧を高める傾向がある。電気的移送式デバイス内の電圧上昇は通常、デバイスを作動させるための電池数の増加、したがって、デバイスのサイズ、デバイスの複雑さ、デバイスコスト又はこれらの要素の組合せの増大を必要とする。

サイズ選択性膜の場合のサイズ排除は、膜の孔サイズが特定の分子又はイオンを通過させるには小さすぎることを意味する。物理的なサイズ制限又は分子量制限は、膜と通る化学種の通過を防止又は妨害する。サイズ選択性膜の使用も、“排除される”化学種が同じ（＋／－）電荷を有する傾向があるならば、上述のような分極を生じる可能性がある。

本発明は先行技術において経験された問題を克服するものであり、単独の又は組合せた先行技術文献(references)に示唆又は開示されていない。さらに、本発明の利用は、より小さく、より複雑でないかつより安価な電気的移送式デバイスの製造を可能にする。さらに、本発明は先行技術デバイスによって可能であるよりも広範囲に多様な塩及びより少ない薬物含量の使用を可能にする。

発明の開示

本発明は、電気的移送式薬物又は作用剤投与の強化に個別層、膜、イオン移動性抑制手段又は帯が必要ないと言う発見に由来する。特に、本発明は１態様では競合イオンを実質的に不動にする手段を提供し、他の態様では競合イオンを発生させない電気化学的反応を促進する手段を提供する、イオン交換物質の組込みに関する。

１態様では、本発明は電極と、少なくとも１種の分配又は分散されたイオン交換物質とを

含む電気的移送式投与デバイスのための電極アセンブリである。本発明のイオン交換物質は可動なイオン種と実質的に不動なイオン種とを含む。１つの実施(practice)では、イオン交換物質又はイオン交換高分子は薬物溜め中に均一又は均質に分散される。これより好ましくない実施では、薬物又は塩（カウンター）溜めと患者の皮膚との間に配置されて、この溜めを患者に固定するのを助ける“インーライン”皮膚接触接着剤内に、イオン交換物質が均一に分散される。より好ましい実施では、電極自体が導電性組成物とイオン交換物質とを含む複合構造体である。

選択される可動なイオン種は、電気的移送式デバイスの作用中に発生する競合種と反応して、この競合種を実質的に不動にする又は他のやり方でこの競合種を外部起電力に対して実質的に不反応性にするような種類である。適当なイオン交換物質は一般に、それが分散される媒質中に実質的に不溶性である。一般に、このことはイオン交換物質が（１）溜めマトリックスを“水和させる”ために用いられる液体溶媒（最も典型的には、溜めマトリックスは水の優れた生体適合性のために水によって水和される）及び（２）電極又は溜めのマトリックスのポリマー中に実質的に不溶性である。低分子量の水溶性画分は電気的移送によって好ましくなく患者に投与される可能性を有するので、イオン交換物質が最少の水溶性画分を有することがより好ましい。イオン交換物質の水溶性画分は、樹脂を水中で洗浄し、この物質の重量損失を計算することによって決定することができる。イオン交換物質は好ましくは約０．１重量％未満、最も好ましくは約０．００１重量％未満の水溶性画分を有する。溜め内に分散されるイオン交換物質は電極又は電流分配要素と直接又は密接に接触する。本明細書に述べるイオン交換物質は、デバイスの作用中に発生する殆ど又は全てのイオン種が作用剤受容者の皮膚表面に達する前にイオン交換物質の可動なイオン種と相互作用し、それによって固定されるならば、電気的移送式デバイスのイオン伝導性部分内の本質的にいずれにも配置されることができる。イオン交換物質は電気的移送式デバイスの任意のイオン伝導性部分（単数又は複数）内に分散されることができるが、分散されたイオン交換物質をデバイスの患者体表接触部分からできるだけ遠く離して配置することが好ましい。したがって、イオン交換物質が薬物溜めと皮膚との間に配置された皮膚接触接着剤層中に分散されることは最も好ましくなく、イオン交換物質が薬物溜め中の分散されることがより好ましく、デバイスの電流分配要素（すなわち、電極）中に分散されることが最も好ましい。

正に荷電した薬物イオン、D^+を投与するために犠牲的電極を選択する場合に（かつ例えば濃度のような他の全ての要素が等しいと推定すると）、酸化プロセスにおいてアノードで発生する競合イオンは正に荷電した金属イオンである。イオン交換物質は、正に荷電した競合イオン（単数又は複数種類）を不動にするか又は少なくとも起電力若しくは電気的移動傾向に対して実質的に不反応性にすると言う明白な意図で、発生する競合イオン（単数又は複数種類）を考慮して選択される。したがって、本発明の電極アセンブリは、分散したイオン交換物質の包含によって、投与されるべき薬物又は作用剤と競合する酸化的に発生するイオンのイオン導入式投与を効果的に減ずる。これは薬物又は他の有効剤(beneficial agent)の投与に関連した効率を効果的に高める。デバイスの作用中に発生するカチオン（特に金属カチオン）が好ましくない毒性を有する可能性があることも、本発明の他の利点である。このような毒性の化学種が皮膚に達することを防止し、これに付随して、例えば金属カチオンによる可能な毒性を減ずることが本発明の特別な利点である。本発明の他の利点は、金属カチオンが時には惹起する薬物分解(degradation)プロセスを減ずることである。

本発明の他の実施では、上記イオン交換物質（単数又は複数種類）が、それが分散される電極構造又は要素にある程度の好ましい性質を与えるように選択される。例えば、イオン交換物質はそれが分散されるアセンブリ成分に親水性又は他の好ましい性質を与えることができる。

本発明のさらに他の実施では、イオン交換物質が電極アセンブリの幾つかの個別のイオン伝導性部分の各々に通して均一に分散又は分配されることができる。このアプローチは総合的な電極厚さを感じ、分極を減じ、このデバイスの薬物又は作用剤投与効率を強化する

傾向がある。
“不動の(immobile)”又は“固定した(immobilized)”なる用語は、本明細書では広範囲に用いられる。これらの用語は、起電力に応じたサイズ又は電荷状態のために薬物イオンと競合しない（又は限定された程度にのみ移動することができる）化学種を生成又は発生させる物理化学的プロセス又は相互作用のいずれをも意味するように広範囲に解釈されるべきである。特に、限定する訳ではなく、この用語によって意図される物理化学的プロセス又は“相互作用”は付着、沈降、中和、インターカレーション、会合(association)、錯体化又はキレート化を含む。相互作用、“捕捉(capture)”又は“結合プロセス”の正味の効果は競合種を実質的に不動にすることである。この相互作用はイオン交換物質内又はイオン交換物質の付近で起こりうる又はイオン交換物質は、発生する競合種が体表中に移動するのを本質的に防止されるかぎり、イオン交換物質の外部で又はイオン交換物質から離れて競合種と相互作用する可動な種の供給源を与えうる。不可逆的な相互作用が好ましいが、可逆的に維持される、好ましくない競合種の移動度若しくは濃度が投与されるべき作用剤の移動度若しくは濃度よりも実質的に低く減ぜられるかぎり、可逆的な相互作用も適切である。好ましくは、競合種の移送数は、本発明のデバイスが作用中であるときに投与される活性剤の移送数の５０％未満、より好ましくは１％未満である。
“イオン交換物質”なる用語は本明細書では広範囲に用いられる。この用語は、可動なイオン種と実質的に不動なイオン種とを含み、不動なイオン種が薬物若しくは作用剤と同じ電荷を有するが、供給起電力に応じてその移動度を実質的に減じるために充分な質量、サイズ又は分子量を有するような、本質的に如何なる物質をも意味するように広範囲に解釈されるべきである。しかし、大抵の化学種が起電力に応じて少なくともある程度の移動度を有することを理解するべきである。イオン交換物質の一部を成す不動なイオン種を説明するために用いられる他の用語は、ポリマー、コポリマー、オリゴマー、イオノマー、高分子電解質(polyelectrolyte)、樹脂、コロイド、ミセル、粒子等を含む。本発明のイオン交換物質は合成物質でも天然物質でもよい。
本明細書で用いられるイオン交換物質は一般に組成において主として有機（すなわち、炭化水素系）であるが、イオン交換物質が組成において主として無機（例えば、セラミック組成物）であることも本発明の考慮(contemplation)の範囲内である。一般的に述べると、不動なイオン種は電気的移送によって投与されるべき薬物又は作用剤の分子量よりも少なくとも約１０倍大きい範囲内の数平均分子量を有する。好ましいポリマーの不動なイオン種は架橋されて、それによって水中で実質的に不溶性になる。
上記考察の殆どは、競合イオン種が発生される種類の電気化学的反応に関する。上記に認められるように、競合イオン種が発生されない第２種類の反応が存在する。この後者の種類の反応では、分散されるイオン交換物質は反応物の少なくとも１種類を供給する。イオン交換物質は、反応物を供給する（それらの一部又は全体で）ことによって、競合イオンが発生されない反応（単数又は複数）の出現の見込みを強化する。これを説明すると、アニオン薬物D^-の電気的移送を促進するために、イオン交換物質は上記反応９と１２によって示唆されるように、カソードにおいて還元される可動なカチオンを供給する。これらの還元反応はカソード表面において触媒される。
カソードがインターカレーション物質（例えば、$M_{x-1}WO_3$又はＭｉｌｌｅｒ等の米国特許第４，５８５，６５２号によって提案されるような導電性ポリマー）である場合には、イオン交換物質はインターカレーション反応に参加することができるイオン種を供給すると考えられる。例えば、カソードが部分的に酸化された状態のタングステン酸ナトリウムである場合には、イオン交換物質が、上記反応１０によって示されるように、デバイスの作用中にカソード構造中にインターカレートされることができるナトリウムイオン又は他のイオンの供給源を供給すると考えられる。
第三の例として、イオン交換物質は、そのイオン形の薬物に対して荷電状態において反対であるイオン種を供給することができ、このイオン種はカソードにおいて還元されず、カソード中にインターカレートもされないが、その代わりに非競合生成物の形成に重要な反応物である。この種のシナリオは上記反応１１によって示唆される。この場合には、イオ

ン交換物質はヒドロニウムイオン、H_3O^+の供給源である。可動なヒドロニウムイオンを有するイオン交換物質は先行技術（例えば、Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ米国特許第４，７２２，７２６号）において、カソードにおけるヒドロキシルイオンの発生（例えば、反応：$H_2O+e^-\rightarrow 1/2H_2+OH^-$による）による溜めｐＨへの影響を中和するための緩衝剤として用いられている。これに反して、本発明のこの例はイオン交換物質を、非競合種の形成を促進するヒドロニウムイオンの供給源として用いる（例えば、$H_3O^++OH^-\rightarrow 2H_2O$）。

本発明の上記例はアノード反応とカソード反応とに重点を置いている。アノード反応はアノードにおいて発生する競合イオンの“捕捉”のためのイオン交換物質の使用を説明するために選択された。カソード反応は、競合イオンを発生させない反応の“促進”のためのイオン交換物質の使用を説明するために用いられた。これは考察を簡単にするためになされたものであり、イオン交換物質の使用を１つの目的又は他の目的のために特定の種類の電極（すなわち、アノード又はカソード）に限定する意図はない。イオン交換物質はいずれの電極におけるいずれの目的のためにも、投与されるべき特定の薬物に適当であるように用いることができる。さらに、上記で説明した原理をデバイスのカウンター電極に関して用いて、毒性の又は他の点で“好ましくない”種のカウンター溜め中への又はカウンター溜めからの発生又は供給を、このような種が“競合的”（この用語が本明細書で用いられるように）であるか否かを関係なく、防止することができる。

“複合電極構造体”、“複合薬物溜め”、“複合電極”又は“複合材料”は、これらの用語を本明細書で用いるかぎり、溜め、電極、材料又は構造体が少なくとも２種類の物理的又は化学的に異なる相を含むことを意味する。イオン交換物質は１種類以上の他の物質又は相中に分散される１つの相を含む。本発明によると、イオン交換物質は複合構造体中に分散される（すなわち、イオン交換物質の個別の層、膜又は高濃縮帯は存在しない）ので、イオン交換物質を通してのイオン移動が生じる必要はない。好ましい実施では、イオン交換物質を電気的活性(electroactive)物質と混合して、それによって複合電極を形成する、又はこれよりは好ましくないが、イオン交換物質を薬物溜め内で薬物物質と混合して、それによって“複合”薬物溜め構造体を形成する。

換言すると、本発明のイオン交換物質は、デバイスの１つの要素を他の要素から分離する、個別の又は連続した構造体（例えば、膜又は層）として存在しない。その代わりに、イオン交換物質が電気的移送系の電極、薬物溜め、皮膚接着剤又は他の構造体（又は各構造体）の範囲内に又は全体に分配される。一般的に述べると、分散されるイオン交換物質は粒状であり、約０．１～１２００μの範囲内の主要サイズを有する。この範囲の下限の粒度、例えば、約１～６００μ、最も好ましくは約５～１５０μの範囲内の粒度が加工する場合及び製造可能性の見地から好ましい。イオン交換物質は、効果的であるためには、系において薬物又は作用剤－伝達関係になければならない。このことは、イオン交換物質が配置される場合に関係なく、電気的移送中の薬物又は作用剤流と相互作用可能でなければならないことを意味する。

本明細書で用いる“分配される”なる用語は、デバイス構造中に“均一に分配される”ことを意味するとは必ずしも意図されない。“分配される”なる用語は、イオン交換物質が粒子、グレイン(grain)、ペレット、コロイド又はミセルのいずれであっても、デバイスの作用部分内のサイス選択性又は電荷選択性によるイオン分極が実質的に回避されるように充分に分散されることを意味する。

【図面の簡単な説明】

図１は本発明による電気的移送式デバイスの断面図である。

図２は本発明によるイオン導入式電極アセンブリを示す線図である。

図３は本発明による第２イオン導入式電極アセンブリを示す線図である。

発明の詳細な説明

次に、本明細書に含める図１を参照する。図１には、イオン導入式薬物投与デバイスに用いるように意図される単一の実質的に円形のドナー電極アセンブリ１０の断面図を概略的に示す。電極アセンブリ１０がデバイスの操作のために必要な２個の電極アセンブリの１

つにすぎないこと、及び電気エネルギーの必要な供給源（例えば、電池）も図示されないことを理解すべきである。
電極アセンブリ１０は、断面において一般に“Ｕ”形状であり、好ましくは可撓性である絶縁性サポート又はハウジングを含む。好ましい実施態様では、サポート１２は自立性の非導電性ポリマーフォームから製造される。この実施態様では、ハウジング１２の周辺面１４が任意にその上に配置された皮膚適合性の感圧性バイオメディカル接着剤１６を有する、この接着剤はイオン導入式薬物投与中に電極アセンブリ１０を患者の皮膚の適所に維持する。電極アセンブリ１０は例えばストラップ(strap)のような他の手段（図示せず）によっても適所に維持されることができる、又はある場合には、マトリックス２１（以下で考察）がそれ自体、電極アセンブリ１０を皮膚に接着させるために充分に接着性であり、この場合には接着剤１６が不要である。マトリックス２１が充分に接着性である場合には、イオン交換物質をマトリックス２１中に分散させることができる。これらの状況下で、イオン交換物質は患者に関して薬物又は作用剤伝達関係（この用語が本明細書で用いられるかぎり）に置かれる。この実施態様では、周辺接着剤は省略されることができるか又は余分である。
電極アセンブリ１０は電気的活性な電極２０を含む。電極２０は外部コネクタワイヤ２２と、タブ若しくはプレート２４を含む電流分配要素と、任意のスクリーン２６とを含む。スクリーンはゲルマトリックス２１と電流分配要素との間の良好な接触を保証するためにのみ用いられる。１つの実施態様では、電極２０は銀から構成される。
電極２０は他の構造をも取りうる。例えば、米国特許第５，１４７，２９７号第３欄第４４～６０行に記載される電極は本発明の実施に使用可能である。さらに、本明細書で用いるかぎり、“電極”なる用語は、関連した薬物溜め又は電極溜めを必要とするとは意図されないが、これらを含むことができる。
図１には、１つの実施形では、ゲル又はゲルマトリックス２１を含む薬物溜め１８をも示す。ゲルマトリックス２１は皮膚バリヤーを横切って経皮投与されるべき薬物又は作用剤種（図示せず）を含む。薬物はマトリックス２１中に均一に分散される。１ｘ１０$^{-4}$Ｍから１．０Ｍ以上までの範囲内の薬物濃度を用いることができ、この範囲の下方の部分の薬物濃度が好ましい。（ドナー電極アセンブリの薬物溜めに関して記載したようなゲルマトリックスをカウンター電極アセンブリに関連した電解質溜めに用いることができる。）
数種類の可能なゲルマトリックスのいずれも使用可能である。寒天、ポリビニルアルコール又はポリビニルピロリドンゲル等が当業者に周知であり、有利に用いられる。溜め１８の下部周辺を画定するために何らかの種類のバリヤーを用いる場合には、非自立性の低粘性物質が使用可能である。作用剤又は電解質のために有用な好ましい溜め材料は米国特許第５，０８４，００６号に開示される。特許第５，０８４，００６号に記載される溜め材料は、約１０～６０重量％の親水性ポリマーと、約１０～６０重量％の疎水性ポリマーと、約５０重量％までの作用剤又は約６０重量％の電解質とを含む。
作用時に、電極アセンブリは患者の皮膚と接触して配置され、感圧性接着剤１６が薬物溜め１８をハウジング１２によってそれと接触させて維持するように、充分にしっかりと加圧する。電極アセンブリ１０は電気エネルギー源（通常は、電池）と、任意に電流制御器を介して接続される。次に、第２電極アセンブリ（すなわち、カウンター電極）が電極アセンブリ１０の部位とは分離するが隣接する部位において患者の皮膚と接触して配置されて、回路を完成する。活性化時に、経皮薬物又は作用剤の投与が生ずる。
本発明によると、電極アセンブリ１０は均一又は均質に分散したイオン交換物質１９を含む。図示するように、イオン交換物質１９が薬物溜め１８全体に均一に分配されるように、イオン交換物質１９は親水性ゲルマトリックス２１中に混入される。この特徴は本発明を、イオン交換物質を用いる先行技術電気的移送系から区別する。先行技術では、イオン交換物質がイオン交換物質から実質的に完全に構成された個別の層又は膜として用いられる。
図１に示す電極アセンブリも上記用語の幾つかを説明する。イオン交換物質１９は薬物溜め１８中に分散され、治療剤と混合される。イオン交換物質は薬物溜めの構造全体に分散

される。薬物溜めは、このようなものとして、上記で定義したような、“複合”構造体である。用語に関係なく、本明細書で定義したような、イオン交換物質から完全に又は実質的に成る、個別な、識別可能層、被膜、高濃縮帯又は領域が存在しないことが、これまでに認識されていない本発明の主要な利点の１つである。

分散したイオン交換物質の使用は幾つかの利点を有する。第一に、上述したように、Ｄｎｎａｎ排除による分極効果が大きく減ぜられるか又は除去される。イオン交換物質は分散され、個別の連続膜又は層を形成しないので、このような分極効果を示さないイオン経路が形成される。第二に、分散したイオン交換物質を含む電極アセンブリは、このような物質の個別な又は識別可能な層若しくは膜を有する同じアセンブリよりも製造しやすい。一般的に述べると、イオン交換物質と投与されるべき薬物又は作用剤（イオン交換物質を薬物溜めに分配する場合には）とは相互に均一に混合又は分散されることのみを必要とする。また、イオン交換物質の大きな表面積と分散の均一性とのために、イオン交換物質はイオン種を均一に分配させ、それ故、低イオン含量の領域（すなわち、分極を増大させる、特定電荷イオンの不均一な濃度を有する領域）の形成を限定する均一な導電性複合体を形成する。最後に、イオン交換物質は競合イオンを捕捉するため又は、競合イオンを発生させない反応を促進するためのイオン種の容易な供給源である。このことは、画定された又は個別の膜を有し、特定のプロセスが起こりうる前に化学種がこの膜の位置まで拡散されなければならない電極アセンブリを凌駕する明確な利点である。

イオン交換物質が電極アセンブリ又は構造体の異なる部分若しくはセグメントに異なる濃度で存在することも、本発明の範囲内である。しかし、イオン交換物質は構造体の如何なるセグメントにおいても、Ｄｏｎｎａｎ排除又はサイズ選択性の考察による有意な分極を惹起するような濃度であってはならない。

本発明の最も好ましい実施では、イオン交換物質を上述したように電気的活性物質（単独の又は溜めに加えた）に近位に分散又は分配させることができる。電極中のイオン交換物質の分配は（ｉ）イオン交換物質がドナー電極アセンブリ内に分配されるときに電気的移送による薬物流動を最適化する；（ii）イオン交換物質と、電気化学的活性物質によって発生される競合種との間の早期相互作用の機会を与える、又は競合種を発生しない反応の促進を強化する；及び（iii）イオン交換物質が患者の皮膚の近くに又は患者の皮膚と直接接触して（例えば、イオン交換物質が皮膚接触接着剤中に分散される）配置される場合に生じうる皮膚刺激を軽減すると言う可能な利益を有する。

Ｐａｒｓｉの米国特許第４，７３１，０４９号とは対照的に、本発明は薬物をイオン交換媒質又はリガンドアフィニティ媒質に結合させることを必要としない。実際に、本発明の好ましい実施では、イオン交換物質１９は有意な量の治療剤を結合又は吸収しないように意図的に選択される。治療剤がイオン交換物質に結合した場合には、その結果として、“遊離”薬物又は投与可能な種の量の減少が生ずる。遊離の又は投与可能な作用剤若しくは化学種の量の減少は薬物投与の総合効率を低下させる可能性がある。Ｐａｒｓｉによって開示されるイオン交換物質は本発明に開示するイオン交換物質とは反対の電荷を有する。

上記考察は主として、電極アセンブリ１０がアノードであることを想定している。有意な追加の説明がなくとも、本発明の電極がアノードにもカソードにも使用可能であることは分かるであろう。例えば、電極アセンブリ１０がカソードである場合には、電流分配要素２６は銀／塩化銀メッシュを含むことができる。

図２は本発明による他の活性電極アセンブリ８０の断面図である（簡明さのために、アセンブリ８０の多くの細部を省略してある）。この実施態様では、ヒドロゲル薬物溜め８２（ヒドロゲルとして製造又は実質的に乾燥ポリマーの水和から形成）は活性薬物（Ａ）８５を含む。活性薬物８５は一般にカチオン形又はアニオン形を有する。分散したイオン交換物質８３は活性剤８５と同じ電荷を有する荷電部分（Ｐ）を有する。活性剤とイオン交換物質との可動な対イオンＣ１とＣ２（８４－１と８４－２）は、活性剤８５の電荷とは反対のイオン電荷を有する。イオン導入作用中に、電気化学的に発生したイオンＥ（８６）は該対イオンの一方又は両方と相互作用して、実質的に中性の、不溶性又は不動な物質Ｓ（８７）を形成する。

上記を説明すると、Ａがカチオン、例えばプロトン化ヒドロモルホン(protonated hydromorphone)である場合に、イオン交換物質はペンダントカチオン基を有する有機樹脂（例えば、コレスチラミン）であり、対イオンＣ１とＣ２はアニオン（例えば、塩化物）であり、電極８８は金属（例えば、銀）を含み、Ｅ（８６）はカチオン（例えば、銀イオン）であり、Ｓ（８７）は実質的に不動な物質（例えば、塩化銀）である。
Ａがアニオン、例えばケトプロフェンである場合に、イオン交換物質もペンダントアニオン基を有する有機樹脂［例えば、Ｒｏｈｍ　＆　Ｈａａｓ社（ペンシルバニア州，フィラデルフィア）から商業的に入手可能なＡｍｂｅｒｌｉｔｅ　ＩＲＰ－６９、スチレンとジビニルベンゼンとのスルホン化コポリマー］であり、対イオンＣ１とＣ２はカチオン（例えば、銀イオン）であり、電極８８はハロゲン化物塩（例えば、塩化銀）を含み、Ｅ（８６）はアニオン（例えば、塩化物）であり、Ｓ（８７）は実質的に不動な物質（例えば、塩化銀）である。
図３は本発明によるさらに他の活性電極アセンブリ９０の断面図である。簡明さのために、アセンブリ９０の多くの細部を省略してある。この実施態様では、ヒドロゲル薬物溜め９２は、一般にカチオン形又はアニオン形を有する活性剤（Ａ）を含む。分散したイオン交換物質９３は活性剤と同じ電荷を有する荷電部分（Ｐ）を有する。活性剤とイオン交換物質との可動な対イオン（Ｃ１とＣ２）は、活性剤の電荷とは反対のイオン電荷を有する。イオン導入作用中に、イオン交換物質の対イオン（Ｃ２）と、任意に活性剤の対イオン（Ｃ１）とは電極９８に移動して、非競合種（Ｓ）を発生する電気化学的反応で沈降する。
さらに詳しくは、活性剤がカチオン（例えば、ヒドロモルホン）である場合に、イオン交換物質成分はペンダントカチオン基を有する有機樹脂（例えば、コレスチラミン）であり、対イオンＣ２はアニオン（例えば、フェロシアン化物）であり、活性剤対イオンはアニオン（例えば、塩化物）であり、電極９８は導電性物質（例えば、導電性炭素）を含み、非競合種Ｓはアニオン（例えば、フェリシアン化物）である。
Ａがアニオン（例えば、ケトプロフェン）である場合に、イオン交換物質はペンダントアニオン基を有する有機樹脂（例えば、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　ＩＲＰ－６９）である。対イオンＣ２は金属カチオン（例えば、Cu^{2+}）であり、活性剤対イオンはカチオン（例えばNa^{+}）であり、電極９８は導電性物質（例えば、導電性炭素）を含み、非競合種Ｓは金属（例えば、銅）である。
上記実施例の各々において、分散したイオン交換物質は両性であることも可能であり、例えば、アニオン基とカチオン基の両方を有する樹脂［例えば、Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＡＧ５０１－Ｘ８，Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（米国，カリフォルニア州，リッチモンド）］であることができる、但し、両性ポリマーＣ２の実質的に全ての可動な対イオンがイオン化活性剤であるか又は該イオン化活性剤とは反対に荷電した他のイオンであるとする。ポリアニオン又はポリカチオン樹脂複合体の部分的中和塩が両性化学種の特定の例である。
電極アセンブリの分離要素に含まれる正及び負の両方に荷電した作用剤の移送のための実施態様を用いることができる。この場合に、両方の電極アセンブリは活性剤と任意に、イオン交換物質（単数又は複数）とを含む。別々の電極アセンブリに含まれる２種類の同様に荷電した活性剤を連続的に投与するための実施態様も可能である。この場合に、電極要素の極性は可逆的でありうる。活性剤は身体に導入されるべきである物質の組合せでもよい。場合によっては、同じ電荷の１種類より多い活性剤を身体中に導入することが望ましい。それ故、数種類の活性剤が同じ活性電極要素に含まれることができる。
本発明の活性又はドナー電極アセンブリの組成はそれらの物理的性質を制御する又は変えるための成分を含むことができる。活性剤放出速度を制御するために薬物溜めに界面活性剤を加えることができる。水分の蒸発損失を制御するために保湿剤を加えることができる。製品の貯蔵寿命を延長するために防腐剤を含むことができる。かさ密度を制御するために又はヒドロゲルの皮膚への接着を強化するために不活性な充填剤を加えることができる。皮膚、電極又は系の他の構造要素へのヒドロゲルの接着を強化するために粘着付与剤を

加えることができる。電極アセンブリが実質的に固体である、すなわち、その稠度が、物質が知覚可能に流動しないような稠度であるように、物理的性質が調節されることが好ましい。
組成物にそれを着色する成分を加えることもできる。電極要素の着色は特定の電極又は電極要素に混入される活性剤を同定するためのコードとして用いることができる。
ゲルマトリックスのポリマーとして用いられるポリマーは本質的に如何なる非イオン合成及び／又は天然生成ポリマー化合物も含むことができる。活性剤が極性である及び／又はイオン性であることができる場合には、極性が作用剤溶解性の可能性を高めるので、極性が好ましい。ゲルマトリックスは任意に水膨潤性である。イオン導入式電極要素への使用に適した合成ポリマーはポリ（アクリルアミド）、ポリ（２－ヒドロキシルエチルアクリレート）、ポリ（２－ヒドロキシプロピルアクリレート）、ポリ（Ｎ－ビニル－２－ピロリドン）、ポリ（ｎ－メチロールアクリルアミド）、ポリ（ジアセトンアクリルアミド）、ポリ（２－ヒドロキシルエチルメタクリレート）、ポリ（アリルアルコール）によって例示される。ヒドロキシル官能性縮合ポリマー（すなわち、ポリエステル類、ポリカーボネート類、ポリウレタン類）も適切な極性合成ポリマーの例である。ゲルマトリックスとしての使用に適した極性天然生成ポリマー（又はこれらの誘導体）は、セルロースエーテル類、メチルセルロースエーテル類、セルロースとヒドロキシル化セルロース、メチルセルロースとヒドロキシルメチルセルロース、例えばグアーガム、イナゴマメガム、カラヤガム、キサンタンガムのようなガム類、ゼラチン、及びこれらの誘導体類によって例示される。使用可能な対イオンが、活性剤とは反対に荷電した薬物イオン又は他のイオンであるかぎり、イオン性ポリマーをマトリックに用いることができる。
本発明に有用な代表的イオン交換物質は、ポリ（アクリル酸）、ポリ（アクリルスルホン酸）、ポリ（アクリルリン酸）とポリ（アクリルグリコール酸）、ポリビニルアミン類、ポリスチレン類、ポリエピクロロヒドリン／テトラエチレントリアミン類、芳香族アミン基を含めてペンダントアミン基を有するポリマー類、任意に粘着付与剤類とのこれらの組合せを含み、これらのイオン交換物質は接着剤組成物中に含めることができる。イオン交換物質は組成において主として無機であることができる。ケイ酸塩及びアルミン酸塩の誘導体類、ゼオライト類、荷電した表面部位と大きい表面積とを有するセラミック物質、粘土物質及びポリホスファゼン類(polyphosphazenes)が可能な無機イオン交換物質である。本発明の開示は本発明に有用な多くの有機及び無機イオン交換物質を当業者に示唆する見込みがある。
粘着付与剤は下記物質：ポリブテン、テルペン樹脂類、ロジン樹脂、パラフィン油類、グリコール類、グリセリン、及びソルビトールによって例示される。含めることが可能な保湿剤はグリコール類、グリセリン、及びソルビトールによって例示される。
本発明に有用な薬物、治療剤又は活性剤はイオン化されうる又は荷電形に転化されうる、さもなくば電気的移送によって投与されうる、如何なる薬剤化合物又は化学物質をも含む。本明細書における治療剤は、動物と人とを含めた宿主に治療効果を得る目的のために投与される。宿主中に導入されるように意図された多様な活性剤をマトリックスと組合せることができる。一般に、これは主要治療分野の全てにおける治療剤を含み、これらの治療剤は、限定する訳ではなく、抗生物質と抗ウイルス剤のような抗感染薬、フェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィンを含めた鎮痛薬と鎮痛複合薬、麻酔薬、食欲減退薬、抗関節炎薬、例えばテルブタリンのような抗喘息薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、下痢止め、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、抗偏頭痛薬、例えばスコポラミン及びオンダンセトロンのような乗り物酔い治療剤、抗おう吐薬、抗腫瘍薬(antineoplastics)、抗パーキンソン病薬、かゆみ止め、抗精神病薬、解熱薬、胃腸及び尿路を含む鎮痙薬、抗コリン作動薬、交感神経興奮剤(sympathomimetric)、キサンチン誘導体、例えばニフェジペンのようなカルシウムチャンネル遮断薬を含む心血管系製剤、ベータ遮断薬、例えばドブタミン及びリトドリンのようなベータアゴニスト、抗不整脈薬、例えばアテノロールのような抗高血圧薬、例えばリニチジン(rinitidine)のようなＡＣＥ阻害剤、利尿薬、全身、冠状、末梢及び脳血管を含む血管拡張薬、中枢神経系刺激薬、咳き薬及び風邪薬、うっ血除去薬

、診断薬、例えば上皮小体ホルモンのようなホルモン、ビスホスホリエート類(bisphosphoriates)、催眠薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、副交感神経遮断薬、副交感神経作用薬(parasympathomimetric)、プロスタグランジン、タンパク質、ペプチド、精神刺激薬、鎮静薬及びトランキライザーを含む。

本発明はまた、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質及び他のこのような種の制御投与に有用である。これらの物質は典型的に少なくとも約３００ダルトン、さらに典型的には少なくとも約３００～４０，０００ダルトンの範囲内の分子量を有する。このサイズ範囲内のペプチド及びタンパク質の特別の例には、限定する訳ではなく、ＬＨＲＨ、例えばブセレリン、ゴナドレリン、ナファレリン及びロイプロリドのようなＬＨＲＨ類似体、ＧＨＲＨ、ＧＨＲＦ、インシュリン、インスロトロピン、ヘパリン、カルシトニン、オクトレオチド、エンドルフィン、ＴＲＨ、ＮＴ－３６（化学名：Ｎ＝［［（Ｓ）－４－オキソ－２－アゼチジニル］カルボニル］－Ｌ－ヒスチジルーＬ－プロリナミド）、リペルシン(lipercin)、下垂体ホルモン（例えば、ＨＧＨ，ＨＭＧ，ＨＣＧ，酢酸デスモプレッシン等）、卵胞ルテオイド、αＡＮＦ、例えば成長因子放出因子（ＧＦＲＦ）のような成長因子、βＭＳＨ、ソマトスタチン、ブラディキニン、ソマトトロピン、血小板由来増殖因子、アスパラギナーゼ、硫酸ブレオマイシン、キモパパイン、コレシストキニン、絨毛性性腺刺激ホルモン、コルチコトロピン（ＡＣＴＨ）、エリスロポイエチン、エポプロステノール（血小板凝固阻害因子）、グルカゴン、ヒルログ(hirulog)、ヒアルロニダーゼ、インターフェロン、インターロイキンー１、インターロイキンー２、メントロピン(mentropin)類（ウロフォリトロピン（ＦＳＨ）とＬＨ）、オキシトシン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性因子、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスモプレッシン、ＡＣＴＨ類似体、ＡＮＰ、ＡＮＰクリアランス阻害因子、アンギオテンシンＩＩアンタゴニスト、抗利尿ホルモンアゴニスト、ブラディキニンアンタゴニスト、ＣＤ４、セレダーゼ、ＣＳＩ類、エンケファリン類、ＦＡＢフラグメント、ＩｇＥペプチド抑制因子、ＩＧＦ－１、神経栄養因子、コロニー刺激因子、上皮小体ホルモンとアゴニスト、上皮小体ホルモンアンタゴニスト、プロスタグランジンアンタゴニスト、ペンチゲチド(pentigetide)、プロテインＣ、プロテインＳ、レニン阻害因子、チモシンα－１、血栓溶解薬、ＴＮＦ、ワクチン、バソプレッシンアンタゴニスト類似体、α－１抗トリプシン（組換え体）及びＴＧＦ－βがある。

他の作用剤には、硫酸ピロカルピン、塩酸リドカイン、ヒドロコルチゾン誘導体類、サリチル酸ナトリウム、酢酸、フルオリドアニオン、リチウム、ペニシリンとセファロスポリンのような抗生物質、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、ヒドロモルホン、ジアゼパム塩類、抗高血圧剤、気管支拡張剤、ペプチドホルモンと調節剤、及びタンパク質がある。

これらの作用剤を用いて形成される電極アセンブリは一般に活性及びドナー電極として用いられる。

下記実施例は、本発明の電極組成物を得るために用いられる方法と物質を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定するために用いるべきではない。

実施例Ｉ

この実施例は金属－樹脂複合体カソードの使用を実証する。２種類の銅複合体電極組成物を銅負荷アニオン交換樹脂と、ポリイソブチレンと、カーボンブラックとから製造した。この実施例では、還元性種は、大きい比較的不動なアニオンと組み合わされる可動な金属イオンである。特に、イオン対は不動なイオン種と可動な銅対イオンとである。水和時に、銅樹脂が、下記反応によって電気化学的に還元可能である銅カチオンを与える：$Cu^{2+}+2e^{-}\rightarrow Cu$不動なイオン種は、この樹脂は非常に大きい分子量を有するので、電気的移送投与に関してアニオン薬物と有効に競合しない。この樹脂はカソード電極に接続したＤＣ電源によって確立される電界の影響下でも実質的に不動である。ナトリウムジクロフェナク（ジクロフェナクアニオン）は、カソードから電気的移送によって、アニオン樹脂からの競合なく投与された。

カムブレードミキサー、５０cm^3Ｂｒａｂｅｎｄｅｒミキサー［Ｂｒａｂｅｎｄｅｒ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ（ニュージャージー州，ハーケンザック）によって製造］によっ

て、高分子量ＰＩＢ（１２００万ダルトンの分子量を有するＶＩＳＴＡＮＥＸグレードＭＭ　Ｌ－１００）を低分子量ＰＩＢ（３５，０００ダルトンの分子量（ＭＷ）を有するＶＩＳＴＡＮＥＸグレードＬＭ－ＭＳ，両方ともＥｘｘｏｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ社，テキサス州，ヒューストンによって販売）と約１：１の重量比で混合することによって、ポリイソブチレン（ＰＩＢ）を製造した。混合ボウルを約１１０～１２０℃（２３０～２５０°Ｆ）に予熱してから、高分子量ＰＩＢを加えた。高ＭＷ　ＰＩＢの温度と混合速度（１５～２０ｒｐｍ）を、粘度が低ＭＷ　ＰＩＢのほぼ粘度にまで低下するまで、続けた。この時点において、低ＭＷ　ＰＩＢをミキサーに絶えず供給しながら、温度を９０℃（２００°Ｆ）に低下させた。低ＭＷ　ＰＩＢの添加が終了した後に、温度を約８０℃（１７５°Ｆ）に低下させ、混合を約２０～３０分間続けた。

強イオン交換樹脂（スルホネート末端基）と弱イオン交換樹脂（カルボキシレート末端基）の両方に銅を負荷させることによって、銅－樹脂を製造した。強イオン交換樹脂はＡＭＢＥＲＬＩＴＥ　ＩＲＰ－６９であり、弱イオン交換樹脂はＡＭＢＥＲＬＩＴＥ　ＩＲＰ－８８であり、両方ともＲｏｈｍ　＆　Ｈａａｓ（ペンシルバニア州，フィラデルフィア）から入手可能であった。

強い銅樹脂の製造は、脱イオン水約１００ｇ中に塩化銅２水和物（$CuCl_2-2H_2O$）約２０．２ｇを最初に溶解することを含んだ。イオン交換樹脂約１００ｇを塩化銅溶液に約１０分間にわたって加えた。この混合物を約２５℃において一晩機械的に撹拌した。混合を停止した後に、混合物を濾過して、液体を除去した。残留する樹脂を脱イオン水約７５ｍｌによって２回洗浄した。第２塩化銅溶液（同じ濃度）を樹脂に加えて、約２５℃において一晩撹拌した。混合物を濾過して、液体を除去し、残留する濾液を脱イオン水７５ｍｌ量によって、濾液が無色になるまで（約５回）洗浄した。洗浄した濾液をメタノール２００ｍｌによってすすぎ洗いした。すすぎ洗いした濾液を０．０１ｋｇ／cm^2（０．４インチＨｇ）及び４０℃において約１８時間真空乾燥させ、強い銅樹脂を得た。

弱い銅樹脂の製造において、同じ方法に従った。最初に、塩化銅２水和物（$CuCl_2-2H_2O$）約５５ｇを脱イオン水約３００ｇ中に溶解した。イオン交換樹脂約１００ｇを塩化銅溶液に約１０分間にわたって加えた。この混合物を約２５℃において機械的に一晩撹拌した。混合を停止した後に、液体を混合物からデカントした。残留する樹脂を脱イオン水約１００ｍｌによって２回洗浄した。第２塩化銅溶液（脱イオン水約２７５ｍｌ中に$CuCl_2-2H_2O$約５５ｇ）を樹脂に加えて、約２５℃において一晩撹拌した。再び、この混合物をデカントして、液体を除去して、樹脂スラリーを残した。このスラリーを重力濾過して、残留するフィルターケーキを脱イオン水５ｘ１００ｍｌ量によって洗浄した。洗浄した樹脂をメタノール３ｘ１００ｍｌ量によってすすぎ洗いした。すすぎ洗いした樹脂を一晩風乾させて、弱い銅樹脂約１１０ｇを得た。

銅－樹脂、ＰＩＢ及びカーボンブラック（ＳＨＡＷＮＩＧＡＮ　Ａｃｅｔｙｌｅｎｅ　Ｂｌａｃｋ，Ｃｈｅｖｒｏｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ（テキサス州，ヒューストン））を約６．６cm^3バッチサイズで８cm^3容積を有するＢｒａｂｅｎｄｅｒミキサーに加えることによって、複合体カソードを製造した。この電極の組成を表Ｉに記載する。

表Ｉ

成分	強い樹脂（容量%）	弱い樹脂（容量%）
ＰＩＢ	５４．９	５５．６
銅－樹脂	３１．４	３０．６
カーボンブラック	１３．６	１３．８

このバッチをカレンダーリングの前に約２５～４０℃の温度において約２５分間混合した。次に、バッチを各々が０．０８ｍｍ（３ｍｉｌ）の厚さを有する、剥離ライナーの２枚のシートの間に挿入し、約９０℃に加熱された１対のカウンター回転カレンダーロールに

通して３～５回パスで供給した。得られたフィルムは強いフィルムと弱いフィルムとしてそれぞれ、０．８５ｍｍと０．６０ｍｍ（３４ｍｉｌと２４ｍｉｌ）の最終厚さを有した。

ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）ヒドロゲル材料を用意することによって、カソード薬物溜めを形成した。最初に、ナトリウムジクロフェナク（Ｓｉｇｍａ社，ミズーリ州，セントルイスから入手可能）を混合容器中の適当量の水に加え、ジクロフェナクが完全に溶解するまで混合した。約８５～９５℃の温度に維持した混合容器にＰＶＡを加え、約１時間、ＰＶＡが溶解するまで撹拌した。次に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）をこの混合物に加えて、スラリーが目視検査によって均一に見えるまで撹拌を続けた。この溶液を０．２ｃｍ（１／１６インチ）厚さと１ｃｍ^{2}円形横断面積を有する独立気泡フォーム型（Ａｖｅｒｙ社，オハイオ州，ペインスビルから入手可能）に移した。この溶液を冷却させて、ディスク形を有するヒドロゲルを形成した。得られたヒドロゲルの組成は約６重量％のＰＶＡ、４重量％のＨＰＭＣ、２重量％のナトリウムジクロフェナク及び８８重量％の水であった。

ジクロフェナクの電気的移送投与はＰｏｒｅｔｉｃｓ社（カリフォルニア州，リヴァーモアに存在）から入手可能な、０．０９μｍの孔度と３．６ｘ１０^5／ｃｍ^{2}の密度とを有するＰｏｒｅｔｉｃｓ微孔質膜に通して実施した。このＰｏｒｅｔｉｃｓ膜は経皮流動を試験するためのモデル物質として用いる。ＰＶＡ／ジクロフェナクヒドロゲルディスクをＰｏｒｅｔｉｃｓ膜の“ドナー”側に配置し、完全強度の(full strength)Ｄｕｌｂｅｃｃｏリン酸塩緩衝化生理食塩水を含むレセプター溶液をＰｏｒｅｔｉｃｓ膜の“レセプター”側に接触させた。銀ワイヤアノードをレセプター溶液中に入れ、ガルバノスタットに付着させて、回路を完成した。ジクロフェナクをＰｏｒｅｔｉｃｓ膜に通して投与するために、１００μＡ／ｃｍ^{2}の定常電流密度をカソードに供給した。電気的移送の始動後の１時間目に開始して、２時間間隔で、レセプター区画から採取したサンプルのジクロフェナク濃度を測定することによって、ジクロフェナク流動（μｇ／ｃｍ^2・時）を算出した。ジクロフェナク濃度はＨｅｗｌｅｔｔ　Ｐａｃｋａｒｄ（カリフォルニア州，パロアルト）から商業的に入手可能な高性能液体クロマトグラフによって測定した。強い及び弱い銅－樹脂複合体電極の両方に関する時間の関数としてジクロフェナク流動を表ＩＩに記載する。

表ＩＩ

電気的移送時間間隔（時）	ジクロフェナク流動（μｇ／ｃｍ²・時）弱い樹脂	ジクロフェナク流動（μｇ／ｃｍ²・時）強い樹脂
０～２	８	９
２～４	２２	２２
４～６	３０	２８
６～８	３１	３０
８～１０	３２	３５
１０～１２	３４	４０
１２～１４	３４	４０
１４～１６	３２	３６
１６～１８	３０	３５
１８～２０	２８	３４
２０～２４	２７	３３

弱い複合体による流動は強い複合体によるよりも幾らか低く、作用電圧（示さず）は強い複合体によるよりも高いが、弱い複合体は貯蔵中に薬物に依存して、より少なくイオン交換する。したがって、１つの好ましい配置は弱い樹脂複合体の薄い層に積層した強い樹脂複合体である。

実施例ＩＩ

この実施例では、実施例Ｉで開示したカソード電極系と同様に、電気化学的に酸化可能な種を有するポリマー樹脂から成るアノード電極を用いて、ポリマーベース(polymer-based)薬物溜めからカチオン薬物を投与する。この電極は第４級アミン樹脂のフェロシアン化物形、例えばフェロシアン化物塩の形状のスチレンジビニルベンゼン第４級アンモニウム樹脂から構成される。この種類の樹脂は、例えば水酸化物形のＡＧ１－Ｘ８（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，カリフォルニア州，リッチモンドによって販売）のようなカチオン樹脂のアニオン交換によって、樹脂の水酸化物アニオンの適当量を標準イオン交換方法を用いてフェロシアン化物アニオンと交換することによって、製造することができる。交換後に、樹脂は固定した正電荷と可動なフェロシアン化物アニオンとを含むバックボーンを有する。イオン交換樹脂を、ガルバノスタットに接続する金属ホイル電流分配要素に接触させて配置する。このガルバノスタットは１００μＡ／ｃｍ^{2}の定常電流密度を供給するように設定される。

電流の供給中に、フェロシアン化物アニオンが樹脂から放出されて、下記反応に従って電気化学的に酸化される：$Fe(CN)_6^{4-} \rightarrow e^- + Fe(CN)_6^{3-}$

この反応はアノード電極系からの投与に関してカチオン薬物と競合するカチオン種を生成しない。この反応の酸化電位は水の酸化電位よりも低いので、フェロシアン化物アニオンは水に優先して酸化され、したがって、水の酸化によるヒドロニウムイオンの発生は実質的に回避される。

薬物溜めは、ナトリウムジクロフェナクの代わりにカチオン麻酔性鎮痛薬を用いて、実施例Ｉにおけるように製造される。

実施例ＩＩＩ

この実施例では、ナトリウムケトプロフェン（すなわち、ケトプロフェンアニオン）を電気的移送投与するための電気化学的に還元可能なカソード電極を製造する。このカソード電極は水溶性ポリマーの銅　２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホネート（ＡＭＰＳ）を含む。このカソードの作用中に下記反応に従って可動な銅カチオンは電気化学的に還元される：$Cu^{2+}+2e^{-}\rightarrow Cu$
アニオンポリマーＡＭＰＳアニオンは比較的高分子量を有し、それ故に、カソード電極に電気的に接続したＤＣ電源によって確立される電界の影響下でも比較的不動である。したがって、ポリマーＡＭＰＳアニオンは電気的移送投与に関してケトプロフェンアニオンと競合しない。
薬物溜めは、実施例Ｉに述べたものと同様な、但しナトリウムジクロフェナクの代わりにナトリウムケトプロフェンを用いた、ＰＶＡベースヒドロゲルマトリックスでよい。
銅ＡＭＰＳ物質の薄い層をＰＶＡ薬物溜め上に配置する。ＤＣ電源に良好に電気的に接続するために、銅ＡＭＰＳ層上に導電性カチオン繊維マットを配置する。

実施例ＩＶ

この実施例では、電気的移送によってカチオン薬物を投与するために、アノード複合体インターカレーション電極を用いる。この複合体電極は、例えばポリイソブチレンのような適当なポリマー結合剤と混合した、好ましくは粉末、繊維又はフレークの形状であるインターカレーション型物質から構成される。アノード電極に用いるためのインターカレーション物質は酸化可能であるべきであり、それらの還元された状態であるときに、好ましくは、空気及び水の存在下で安定である。酸化時に、複合体アノードのインターカレーション物質は、好ましくは、周囲媒質からのアニオン（例えば、OH^{-}又はCl^{-}）をその構造中に導入して、局所電荷を中性に維持する。この種類のインターカレーション物質の例は金属塩化物（例えば、$FeCl_2$）によってインターカレートされた黒鉛である。他のインターカレーション物質は酸化されたときにそれらの構造からカチオン（例えば、H^{+}）を放出する。
実施例ＩＩＩにおけるように、この複合体アノードのイオン伝導性及び／又は電子伝導性は親水性のイオン伝導性物質（例えば、ポリビニルアルコール）又は電子伝導性物質（例えば、カーボンブラック）の添加によって任意に強化されることができる。

実施例Ｖ

この実施例では、電気的移送によってアニオン薬物を投与するために、カソード複合体インターカレーション電極を用いる。この複合体電極は、例えばポリイソブチレンのような適当なポリマー結合剤と混合した、好ましくは粉末、繊維又はフレークの形状であるインターカレーション型物質から構成される。カソード電極を用いるためのインターカレーション物質は還元可能であるべきであり、それらの酸化された状態であるときに、好ましくは、空気及び水の存在下で安定である。還元時に、複合体カソードのインターカレーション物質は、好ましくは、周囲媒質からのカチオン（例えば、Na^{+}）をその構造中に導入して、局所電荷を中性に維持する。この種類のインターカレーション物質の例は，例えばタングステン酸塩、モリブデン酸塩及びバナジン酸塩のような遷移金属酸化物、又は例えばポリピロール及びポリアニリンのような有機ポリマーである。他のインターカレーション物質は還元されたときにそれらの構造からアニオン（例えば、Cl^{-}）を放出する。この種類のインターカレーション物質の例は金属塩化物（例えば、$FeCl_3$）によってインターカレートされた黒鉛である。この実施例では、イオン交換物質は銀イオンを供給して、発生される塩化物イオンと反応させる。
実施例ＩＩＩにおけるように、この複合体カソードのイオン伝導性及び／又は電子伝導性は親水性のイオン伝導性物質（例えば、ポリビニルアルコール）又は電子伝導性物質（例えば、カーボンブラック）の添加によって任意に強化されることができる。

実施例ＶＩ

この実施例では、銀イオンの供給源（すなわち、銀　２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホネート（ＡＭＰＳ）ポリマー物質）を金属カソード電極（例えば、白金又は銀）を有するデバイスのカソード薬物溜めに加える。このデバイスの正常な作用中に、銀

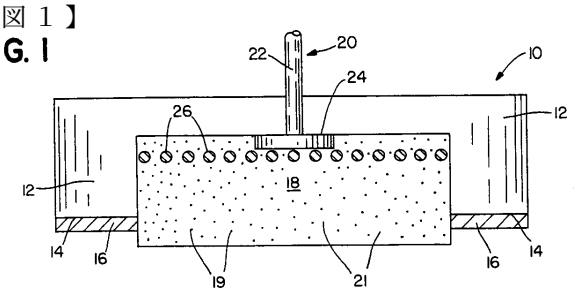
イオンが金属カソードに移動し、還元されて、銀金属になる。もちろん、ポリマーＡＭＰＳアニオンは溶液中に留まるが、それらの高分子量のために、これらのアニオンは比較的不動であり、それ故、最小の電気的移送競合を示すにすぎない。
好ましい実施態様では、カソードは塩化銀から構成される。作用中に、銀イオンは還元されて、塩化銀カソードに付着するので、カソードの付近では銀イオンが枯渇する。カソードへの銀の移動が緩慢であるならば、カソード電位が、塩化銀の還元が生じるようなレベルにまで上昇する。次に、塩化物イオンがヒドロゲル中に移動して、銀－ＡＭＰＳと反応して、不活性の塩化銀を形成する。
銀ＡＭＰＳ物質は、炭酸銀を酸ＡＭＰＳゲル、Ｊｏａｔｓ社（ミネソタ州，チャンプリン）から商品名：ＡＣＣＥＬＯＭＥＲ１００で入手可能な、非架橋２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸ポリマーの１５％水溶液に加えることによって製造される。この酸ＡＭＰＳの下記反応によって炭酸銀と反応することによって、銀塩に転化される：

$$Ag_2CO_3 + 2H\text{－}AMPS \rightarrow 2Ag\text{－}AMPS + CO_2 + H_2O$$

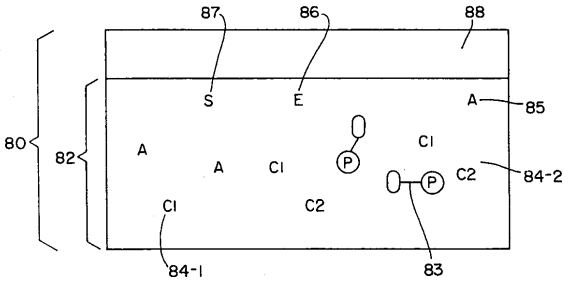
ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）ヒドロゲルを銀ＡＭＰＳと混合し、ナトリウムジクロフェナク（すなわち、ジクロフェナクアニオン）の水溶液をＰＶＡゲルに吸収させる。塩化銀カソードをジクロフェナク含有ＰＶＡゲル上に配置して、カソード電極／薬物溜めアセンブリを形成する。
本発明の実施態様は、次の通りである。
１．ドナー電極アセンブリ（９０）と、カウンター電極アセンブリと、ドナー電極アセンブリ（９０）とカウンター電極アセンブリとに電気的に接続するのに適した電源とを含み；該電極アセンブリの少なくとも１つが、投与されるべき活性剤を含有し、体表と活性剤伝達関係に配置されるのに適した溜め（９２）と、該電源と該溜め（９２）とに電気的に接続されるのに適した電極（９８）とを含み、該電極アセンブリの少なくとも一方の少なくとも一部がイオン交換物質（９３）を含み、該イオン交換物質（９３）が可動なイオン種（Ｃ２）と実質的に不動なイオン種（Ｐ）とを含む、電力を供給されるイオン導入式投与デバイスにおいて、
該可動なイオン種（Ｃ２）が、競合イオン種の発生を実質的に回避するように反応する反応物を含むことを特徴とする前記デバイス。
２．該電極アセンブリの該一部がその全体に分散されたイオン交換物質（９３）を含むイオン透過性マトリックスを含み、該イオン交換物質（９３）が前記部分中にイオン分極を減ずる又は回避するために充分に分散される、上記１記載のデバイス。
３．イオン交換物質（９３）がイオン透過性マトリックス中に均一に分配される、上記２記載のデバイス。
４．イオン交換物質（９３）が電極（９８）、溜め（９２）及び／又は溜め（９２）と体表との間に配置される接着剤中に分配される、上記２記載のデバイス。
５．イオン交換物質（９３）が親水性ゲルマトリックス中に分配される、上記２記載のデバイス。
６．分散したイオン交換物質（９３）が粒状であり、該粒子が約０．１μ～約１２００μの範囲内の主要サイズを有する、上記２記載のデバイス。
７．可動なイオン種（Ｃ２）が酸化可能又は還元可能である、上記１記載のデバイス。
８．可動なイオン種（Ｃ２）が酸化又は還元されて、それによって競合イオン種の電気化学的発生を回避する、上記１記載のデバイス。
９．電極（９８）がアノードであり、酸化時にアニオンを吸収するインターカレーション化合物から構成され、可動なイオン種（Ｃ２）がインターカレーションヨン化合物によって吸収されるアニオンを含む、上記１記載のデバイス。
１０．インターカレーション化合物がC_nFeCl_2を含む、上記９記載のデバイス。
１１．可動なイオン種（Ｃ２）が塩化物イオンを含む、上記９記載のデバイス。
１２．電極（９８）がアノードであり、可動なイオン種（Ｃ２）が酸化可能である、上記１記載のデバイス。
１３．酸化可能な種が$Fe(CN)_6^{4-}$を含む、上記１２記載のデバイス。

１４．電極（９８）がカソードであり、可動なイオン種（Ｃ２）が還元可能である、上記１記載のデバイス。
１５．還元可能な種（Ｃ２）を金属カチオンを含む、上記１４記載のデバイス。
１６．電極（９８）がカソードであり、可動なイオン種（Ｃ２）がヒドロニウムイオンを含む、上記１記載のデバイス。
１７．電極（９８）がカソードであり、還元時にカチオンを吸収するインターカレーション化合物から構成され、可動なイオン種（Ｃ２）がインターカレーション化合物によって吸収されるカチオンを含む、上記１記載のデバイス。
１８．インターカレーション化合物が遷移金属酸化物、ポリピロール類又はポリアニリン類を含む、上記１７記載のデバイス。
１９．可動なイオン種（Ｃ２）がナトリウムイオンを含む、上記１７記載のデバイス。
２０．電極がカソードであり、イオン交換物質（９３）が銅イオン負荷樹脂を含む、上記１記載のデバイス。
２１．イオン交換物質（９３）が銅－ＡＭＰＳを含む、上記２０記載のデバイス。
２２．活性剤（Ａ）が薬物を含む、上記１記載のデバイス。
２３．イオン交換物質（９３）が約１０００ダルトンから約１０００万ダルトンまでの範囲内の分子量を有する、上記１記載のデバイス。
２４．イオン交換物質（９３）が無機物質を含む、上記１記載のデバイス。
２５．イオン交換物質（９３）がポリ（アクリル酸）、スチレンとスルホン化ジビニルベンゼンとのコポリマー、及びポリアミンから成る群がら選択される、上記１記載のデバイス。
２６．電極（９８）がアノードであり、イオン交換物質（９３）がスチレンジビニルベンゼン第４級アミンのフェロシアン化物塩である、上記１記載のデバイス。
２７．不動な種（Ｐ）と活性剤（Ａ）の両方が輸率を有し、不動な種（Ｐ）の輸率が活性剤（Ａ）の輸率の５０％未満である、上記１記載のデバイス。
２８．作用剤（Ａ）投与中の電気的移送式作用剤投与デバイスの電極アセンブリ（９０）中の競合種の発生を実質的に回避する方法であって、電極アセンブリ（９０）の少なくとも一部にイオン交換物質（９３）を配置することを含み、前記イオン交換物質（９３）が可動なイオン種（Ｃ２）と不動なイオン種（Ｐ）とを含み、該不動なイオン種（Ｐ）がデバイスによって発生される起電力に応じて実質的に不動であるように該不動なイオン種（Ｐ）が充分な分子量を有する前記方法において、
該可動なイオン種（Ｃ２）がデバイスの作用中に反応して、作用剤（Ａ）のイオン導入式投与中の競合イオン種の発生を実質的に回避する反応物を含む
ことを特徴とする前記方法。
２９．イオン透過性マトリックス内にイオン交換物質を（９３）を分配することを含み、該イオン交換物質（９３）が前記部分内のイオン分極を減ずる又は回避するために充分に分散される、上記２８記載の方法。
３０．イオン交換物質（９３）をイオン透過性マトリックス中に均一に分配することを含む、上記２９記載の方法。
３１．イオン交換物質（９３）を電極（９８）、溜め（９２）及び／又は溜め（９２）と体表との間に配置される接着剤中に分配することを含む、上記２９記載の方法。
３２．イオン透過性マトリックスが親水性ゲルを含む、上記２９記載の方法。

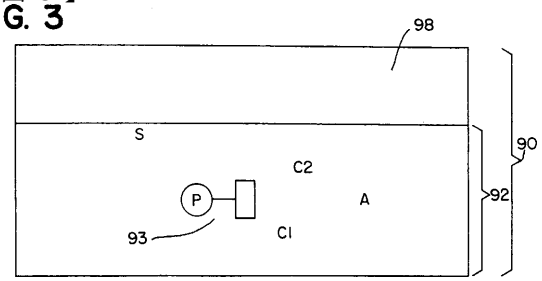
【図１】
FIG. 1



【図２】
FIG. 2



【図３】
FIG. 3



フロントページの続き

(74)代理人
弁理士 小林 泰
(74)代理人
弁理士 戸水 辰男
(72)発明者 フィップス，ジョゼフ・ビー
アメリカ合衆国ミネソタ州５５３１１，メイプル・グローブ，シックスティセカンド・プレイス・ノース １４１１５
(72)発明者 モーディー，リン・シー
アメリカ合衆国ミネソタ州５５１１６，セント・ポール，スー・プレイス ６７３
(72)発明者 グヨリー，ジェイ・リチャード
アメリカ合衆国カリフォルニア州サン・ノゼ，ブーレット・ドライブ １３８８
(72)発明者 シーウウェス，フェリックス
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０２２，ロス・アルトス，アルタモント・ロード ２７３５０

審査官 西山 智宏

(56)参考文献 特表平０３－５０４３４３（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５１６２０４２（ＵＳ，Ａ）
特表平０５－５０７０１７（ＪＰ，Ａ）
特開昭６４－０３２８７２（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０４７４４７８７（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61N 1/00