



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I454244 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098129405

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61B18/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/02 美國

61/093464

(71)申請人：提科古製藥美國公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)
美國(72)發明人：安德森 卡特 R ANDERSON, CARTER R. (US)；莫里斯 羅素 L MORRIS,
RUSSELL L. (US)；艾斯全 凱思琳 A EISCHEN, KATHLEEN A. (US)

(74)代理人：魏廣炯

(56)參考文獻：

US 6289241B1

US 6546282B1

US 2003/0212397A1

US 2004/0049147A1

US 2005/0228335A1

US 2008/0058700A1

US 2008/0114284A1

審查人員：陳珮慈

申請專利範圍項數：44 項 圖式數：13 共 0 頁

(54)名稱

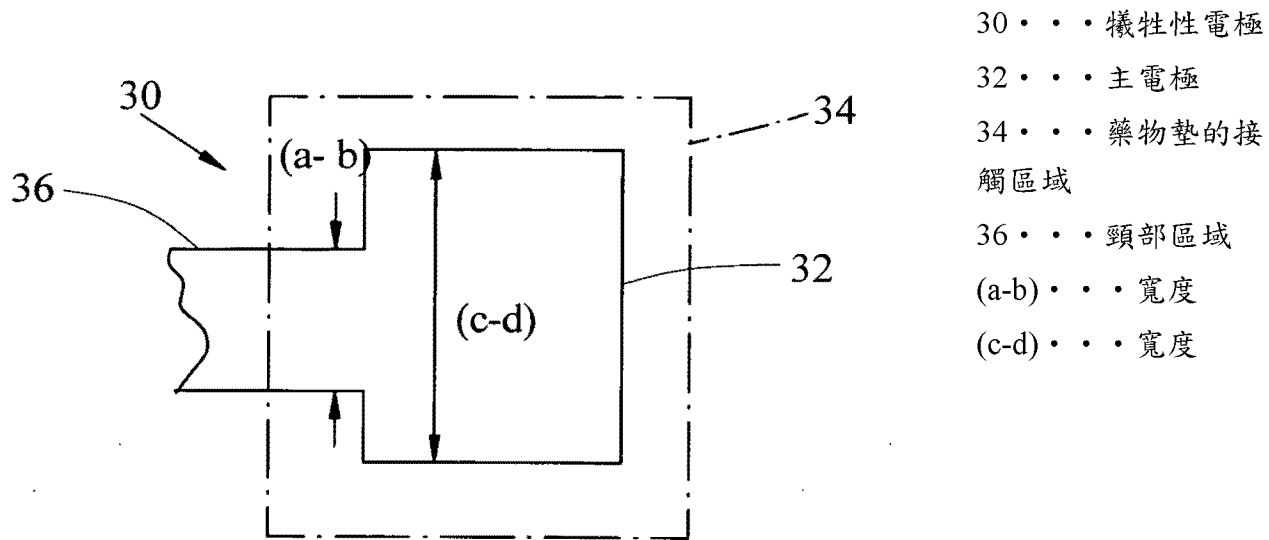
適用於延長電離子透入療法施用期的消耗性電極及其製造、使用方法與裝置

SACRIFICIAL ELECTRODE DESIGN AND DELIVERY SPECIES SUITABLE FOR PROLONGED
IONTOPHORESIS APPLICATION PERIODS

(57)摘要

一種適用於延長電離子透入療法施用期的消耗性電極及其製造、使用方法與裝置，係關於一種可穿戴式電離子透入療法裝置，用來進行一陽極充電藥劑種類的延長傳送，其係來自鹽的配製，該裝置係包括一容易氧化金屬為基礎的犧牲性陽極，且通常係以平面層的形式，其係具有一寬度的連接區域可以充分確保該氧化金屬的完全耗盡，其中該陽極係被組設去具有一於皮膚安全的狀態下至少 6 小時的最小操作生命，與一藥物傳送凝膠墊係電性接觸於該陽極，其係可容納一凝膠，係包含一陽極充電藥劑種類且以鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送。

A wearable iontophoresis device for the prolonged delivery of a positively charged pharmaceutical species from a salt formulation is disclosed that includes a readily oxidizable metal-based sacrificial anode in the form of a generally planar layer having a connecting area that has a width that is sufficient to insure complete consumption of the oxidizable metal wherein the anode is configured to have a minimum operating life of at least 6 hours under skin-safe conditions, and a drug delivery gel pad in electrical contact with said anode for accommodating a gel containing a positively charged pharmaceutical species in salt form formulated for transdermal delivery.



第二圖

公告本

103 年 05 月 30 日修正替換頁

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98129405

※ 申請日：98.09.01 ※IPC 分類：A61B18/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

適用於延長電離子透入療法施用期的消耗性電極及其製造、使用方法與裝置

二、中文發明摘要：

一種適用於延長電離子透入療法施用期的消耗性電極及其製造、使用方法與裝置，係關於一種可穿戴式電離子透入療法裝置，用來進行一陽極充電藥劑種類的延長傳送，其係來自鹽的配製，該裝置係包括一容易氧化金屬為基礎的犧牲性陽極，且通常係以平面層的形式，其係具有一寬度的連接區域可以充分確保該氧化金屬的完全耗盡，其中該陽極係被組設去具有一於皮膚安全的狀態下至少 6 小時的最小操作生命，與一藥物傳送凝膠墊係電性接觸於該陽極，其係可容納一凝膠，係包含一陽極充電藥劑種類且以鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送。

三、英文發明摘要：

A wearable iontophoresis device for the prolonged delivery of a positively charged pharmaceutical species from a salt formulation is disclosed that includes a readily oxidizable metal-based sacrificial anode in the form of a generally planar layer having a connecting area that has a width that is sufficient to insure complete consumption of the oxidizable metal wherein the anode is configured to have a minimum operating life of at least 6 hours under skin-safe conditions, and a drug delivery gel pad in electrical contact with said anode for accommodating a gel

containing a positively charged pharmaceutical species in salt form formulated for transdermal delivery.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(二)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

30 犧牲性電極

32 主電極

34 藥物墊的接觸區域

36 頸部區域

(a-b)寬度

(c-d)寬度

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係一種有關於使用穿戴於皮膚上的電離子透入療法裝置進行穿越皮膚傳送治療劑來引導物質進入體內的系統之技術領域，尤指一種用於為了安全延長的傳送藥劑，該藥劑係被配製成氯化氫，特別是指包括那些如正常的皮膚刺激物例如 donepezil HCl，使用一皮膚穿戴的貼片，係包括一運用消耗性活性金屬的電極系統。

【先前技術】

電離子透入療法的過程已經被發現在許多離子充電治療劑化合物化合物的傳送中有商業上的使用。在這種傳送方法中，離子負載著一電荷被驅動穿過該皮膚，在具有相同電荷的電極處上。該施用時間與電流水平（經常係以毫安培/分鐘為單位），直接與所傳送的藥物量相關，以及藥物傳送的效率可以被電流的比率而被測量，其係被藥物分子所負載，相對於完成沒有藥物治療離子負載的電流，但該等離子具有如藥物治療的相同電荷。

可自我控制與穿戴的電離子透入療法系統，已經發展成電路系統與電源供應整合在一起成一單一、可與一受體皮膚相通連的皮膚穿戴式貼片。對於電離子透入療法裝置的可靠度與功能的一重要考量是在於電極使用的選擇與設計。電極材料可以是惰性的，在電流通過時可以保持不變。舉例來說，包括鉑、金與碳。惰性電極材料，然而，係與電極端的 pH 值改變的可能性相關連，由於水於陽極的電化學氧化與陰極水的減少。這些反應發生連同流通的電流且在陽極產生酸性的改變，與在陰極產生鹼性的改變，如此會引起一般或甚至嚴重的皮膚刺激或燒毀一皮膚穿戴

式的貼片。

pH 值的改變係與惰性電極材料相關連，藉著一犧牲電極材料的使用而會減少，其材料消耗係透過電流通過期間的一電化學反應。舉例來說，在陰極的氯化銀在電流通過的期間係被減少為銀。相反地，犧牲性陽極係被氧化與包括材料，如銀、鋅、或其他容易氧化金屬（對於水易氧化的金屬）。

在電離子透入療法裝置之中，該犧牲性材料內容必須至少能充足去傳送預期的藥物量與持續維持該預期的傳送期。為了完成這些，電極要被設計成持續去作用直到該電極的犧牲性材料完全被用盡，避免在一延長的傳送期間與電極電性連接的過早損壞。

對於延長傳送期的電離子透入療法另一個重要考量因素為關於皮膚的刺激。組成物自身會引起皮膚刺激的迄今並沒有合適於使用電離子透入療法裝置來傳送的。因為這些裝置需要與這些組成物進行皮膚接觸。與設計來傳送這樣組成物至該皮膚來持續一延長期的多個申請案，這是特別顯著的（舉例來說，為期至少 6 小時至 7 天或以上）。

第一 A 圖與第一 B 圖係揭露出先前技術的陽極設計，第一 A 圖係描述一典型先前技術犧牲性銀陽極結構 20，其係包括一主電極 22，位於一藥物墊接觸區域 24。該主電極 22 係顯示具有垂直方向或(c-d)的 y 軸的一寬度與一頸部區域定義成(a-b)，係代表一電性連接 26 的最窄部分，係連接該電極 22 連同一對應的電源。該頸部區域(a-b)也代表在 y 軸上或垂直軸上的該最窄寬度。連同之前的陽極，寬度(a-b) < 5% 的寬度(c-d)已經被發現。如第一 B 圖所示，該狹窄或缺乏足夠的連接區域關於該連接 26，經常造成電性連接在該主電極或犧牲性電極材料耗損之前就

產生過早損壞。這樣的過早損壞係表示於圖號 28。

【發明內容】

透過目前的發展，各種類治療物質的成功延長皮膚安全與有效的皮膚傳送，係包括止痛劑、反催吐劑與包括其本身是中度或重度皮膚刺激的治療物質，現在已經可以透過電離子透入療法來完成。在可相容鹽形式的特定複合物可以被配製成以水為沖淡劑的水凝膠，通常係以約 10% 或以下的濃度與可以使用電離子透入療法被成功與安全地進行穿經皮膚的傳送。該電離子透入療法裝置係包括位於皮膚穿戴貼片內的一容易氧化金屬的一犧牲性電極係以非常低的電流密度可以實行，通常係小於 $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。本發明的貼片可以傳送這樣的複合物穿經皮膚，在一般穩定的 pH 環境為期 6 小時至 7 天或以上。

實施例提供電離子透入療法貼片裝置係可安全地穿戴持續一延長期間，且可以進行陽極充電複合物的傳送，該複合物係可以包含以水為沖淡劑(水性的)的水凝膠的氯化氫鹽。範例貼片係包括一犧牲性陽極包含一特定量的容易氧化金屬，例如銀，其係被設計來消耗經由一延長期間。這些貼片更進一步包括一電流源，其係可以於一低輸出與對皮膚安全的水平下被控制。

一特定示範的實施例提供一單使用、可穿戴的電離子透入療法貼片，專用於 donepezil HCl (donepezil 是一種習知用來治療阿茲海默症的藥) 的傳送，一種在藥學上習知的皮膚刺激物。在該貼片中，一特定數量的藥物係被結合在一水性的水凝膠，其係藉由一吸收的傳送膠墊所實施。該貼片係包括一含銀的陽極與一銀氯陰極與更進一步地組設使用一電流密度小於 $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 且為期達到 7 天來傳送該藥物。

本發明的一個重要方面係與電極及連接導電結構有關。因此，電極特別是陽極已經被建議其犧牲性材料是在該電離子透入療法裝置的延長操作期間被消耗。為了保證該犧牲性陽極材料的完全耗盡與減少由該連接區段的一過早裂開所引起的過早電極損壞，一犧牲性陽極被組設成一連續層，其係需要一連接導電區塊或頸部區塊，通常係 $\geq 5\%$ 該陽極的對應最大寬度尺寸與較佳的是，該連接導電區塊係 $\geq 10\%$ 的對應最大寬度。該陽極更進一步應該包含充足犧牲銀或其他容易氧化金屬來傳送該所要求的治療劑量，其係在所要求的時間區間內，在其用盡之前。該金屬可以是藉著一絲網印刷製程的一層或類似的來實施，與該金屬層的該厚度可以變化，一般係從約 0.0002 英吋(5 微米)至 0.002 英吋(50 微米)。

在特定的實施例中，該陽極層係被運用在一凝膠吸收藥物傳送墊的頂部，其係設計來包含可被施用的由陽極充電氯化氫鹽所配製的一水凝膠。該陽極區域係用來接受凝膠吸收藥物傳送墊，係包含可用來施用的氯化氫鹽。較佳的是，該凝膠墊表面，係運用銀且是不規則或粗糙或其他被組設來增加該有效電極區域與創造一相對高的表面區域，其係大於一具有相同尺寸區域的對應平滑表面電極的該表面區域。這樣的結構可以減少電極與凝膠之間的電阻。

如同所指出的，本發明已經發現電離子透入療法所使用的電極系統可以被執行以皮膚安全且有效的方式甚至對於已知皮膚刺激的藥劑的傳送，包括 donepezil HCl。如同所指出的，該劑的臨床有效的劑量可以被施用達 7 天之久，且在大部分的案例中不會有有害皮膚的症狀，在本發明中都已經被發現。

另外，本發明係提供一種用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，係包括：

包括一容易氧化金屬的且消耗性的一陽極係依一般平面層的形式，該平面層具有一連接頸部區域，該連接頸部區域具有一寬度，該寬度一般係為 5% 或 5% 以上的最大電極寬度尺寸；

其中，該陽極係被組設至一皮膚下安全狀態，且具有一至少有 6 小時的最小操作使用壽命；以及，

一藥物傳送膠墊係與該陽極進行電性接觸，用來提供一膠體包括一陽極充電藥劑種類，該陽極充電藥劑種類係以一鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送。

其中，該連接頸部區域的該寬度係為大於或等於 10% 該陽極的該最大電極寬度尺寸。

其中，該鹽係為一氯化氫(hydrochloride)。

其中，該氯化氫係為 donepezil 氯化氫(HCl)。

其中，該容易氧化金屬可為銀。

其中，該陽極具有一表面，該表面具有一粗糙的組織，該粗糙的組織係與該藥劑傳送墊接觸，藉以增加之間的接觸區域。

其中，該陽極具有一表面，該表面具有一粗糙的組織，該粗糙的組織係與該藥劑傳送墊接觸，藉以增加之間的接觸區域。

其中，該陽極係包括複數個頸部連接區塊。

其中，該電離子透入療法裝置包括複數個電路元件去控制輸出電流，如此藥物傳送係透過使用電流密度小於或等於 $100 \mu \text{A/cm}^2$ 。

其中，該陽極具有 7 天或 7 天以上的最大使用壽命。

其中，該陽極係被形成為位於該藥物傳送膠墊上的一層。

其中，該陽極充電種類是 donepezil。

其中，該電離子透入療法裝置係包括一容易減少的陰極串接該陽極。

其中，該電離子透入療法裝置係於一穩定的 pH 在兩電極上進行操作。

其中，該 donepezil HCl 的濃度通常為 10% 或者少於 10% 與被包含在一水性的水凝膠。

再者，本發明係提供一種用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，係包括：

一些容易氧化金屬形成位於一藥物傳送膠墊基材上的一連續層；

可導電連接部係連接至在一電離子透入療法電路中的連續銀層，該可導電連接部具有一寬度，通常是 5% 或 5% 以上的該陽極的最大寬度；以及，

其中該藥物傳送膠墊具有一粗糙面。

其中，該連續銀層的厚度是從約 5 微米 (μm) 至約 50 微米 (μm)。

其中，該可導電連接部的寬度係為大於或等於 10% 的該陽極的該最大寬度。

此外，本發明係提供一種用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，係包括：

一應用銀的消耗性陽極係依通常的一平面層的形式，該平面層具有一頸部區域，該頸部區域的一寬度通常是 5% 或 5% 以上的最大電極寬度與一可相容的且易減少的陰極；

其中，該應用銀的消耗性陽極係被裝配至具有一至少 6 小時

的最小操作使用壽命；

一可吸收的藥物傳送墊係與該應用銀的消耗性陽極電性接觸來接受與吸收一膠體，該膠體包括一陽極充電種類且以氯化氫鹽的形式來進行傳送；以及，

複數個電路元件去控制輸出電流，且藥物傳送係使用一電流通常是小於等於 $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 來完成。

其中，該頸部區域的該寬度係大於或等於 10% 的該應用銀的消耗性陽極的該最大電極寬度。

其中，該氯化氫是 donepezil HCl。

其中，該應用銀的消耗性陽極具有一粗糙面組織與形成於該藥物傳送墊上的一層。

更進一步，本發明係提供一種製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，係包括 silk screening(絲網印刷)一些容易氧化金屬，該容易氧化金屬係形成一層於一可吸收的藥物傳送膠墊之上，藉以包含一些可導電的水性凝膠，該水性凝膠係包括一藥劑種類。

其中，該消耗性陽極係被製造成具有一頸部區域，該頸部區域通常大於或等於 5% 的該消耗性陽極的最大寬度。

其中，該容易氧化金屬是銀。

其中，該藥物傳送膠墊的具有一粗糙的表面。

其中，更包括配製一些該藥的種類的一鹽於該水性凝膠之中，與引起該水性凝膠至可被吸收至該藥物傳送膠墊上。

其中，該鹽是氯化氫。

其中，該鹽是 donepezil HCl。

更進一步，本發明係提供一種穿越皮膚執行一陽極充電藥劑

物質至一主體用於一皮膚安全狀態中的一延長期之方法，係包括：

提供一可穿戴的電離子透入療法裝置的一陽極充電藥劑種類係被以凝膠的形式添加，該電離子透入療法裝置係包括一容易氧化金屬的且消耗性的一陽極係依一般平面層的形式，該平面層具有一連接頸部區域，該連接頸部區域具有一寬度，該寬度一般係為 5% 或 5% 以上的最大電極寬度尺寸與一藥物傳送膠墊係與該陽極進行電性接觸，用來提供一膠體包括該陽極充電藥劑種類，該陽極充電藥劑種類係以一鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送；以及，

運用該電離子透入療法裝置至一主體的該皮膚，從 6 小時至 7 天。

其中，該藥劑種類是從包括止痛劑、鎮吐藥、有效治療阿茲海默症的藥劑與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

其中，該藥劑種類是 donepezil。

其中，該陽極充電藥劑種類是從包括止痛劑、鎮吐藥、有效治療阿茲海默症的藥劑與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

其中，該陽極充電種類是從包括止痛劑、鎮吐藥與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

其中，該藥劑種類是從包括止痛劑、鎮吐藥與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

其中，該等電路元件係包括一氯化銀陰極。

【實施方式】

請參閱第二圖至第九圖所示，本發明係提供一種適用於延長電離子透入療法施用期的消耗性電極及其製造、使用方法與裝置。且本發明係關於一種於一受體處理皮膚間傳送數個治療物質的方法，特別是當藥物是皮膚刺激物，可以安全地依一種鹽的形式使用一皮膚穿戴電離子透入療法貼片來進行施用。藉著本發明，舉例來說，其已經發現一有效 donepezil (donepezil 是一種習知用來治療阿茲海默症的藥) 劑量可以穿越皮膚的施用於一受體上，持續一段延長的時間而沒有本質上刺激該受體的皮膚。Donepezil 是習知的一皮膚刺激藥劑。該材料安全資料表 (Material Safety Data Sheet, MSDS)，對於這組成物警告其係具有傷害性的，假如被用來與皮膚進行接觸的。

該發明在一方面係關於一個用來延長傳送的整合式電離子透入療法穿越皮膚貼片，且具有一陽極充電的藥物鹽，特別是一種氯化氫物鹽。該貼片是特別有用的，來長時期的藥劑傳送，舉例來說，藉著 donepezil 與其他皮膚刺激物的藥劑。再者，該電極其係用來使用於電離子透入療法的貼片，係包括一數量的犧牲性金屬，特別是銀，以及優先的是通常是以平面的形式與運用。舉例來說，是藉著一絲網印刷法過程 (screen-printing process)。

犧牲性陽極包含銀，已經被發現對於治療劑或藥物以氯化氫 (HCl) 鹽的傳送是非常有用。當銀被氧化，銀離子 (Ag^+) 被產生去結合藥劑的氯離子 (Cl^-) 去形成一不易溶解的氯化銀 (AgCl)。該反應並不會干涉銀金屬氧化與也會減少競爭離子的產生 (離子同樣充電至該藥劑)，該存在係會減少藥劑傳送的效率。

定義：

1. 該用語”電極”或”陽極”，其中所使用，係被定義成容易氧化金屬的部分，就如在電離子透入療法貼片的銀係可以與一陽極充電藥劑溶液接觸。
2. 如其中所使用，該用語電極或陽極的”頸部區域”或”頸部連接區段”是該電極最狹窄的區域來與藥劑溶液接觸。典型地，該頸部區域是位於該藥劑儲存槽的一邊緣，係最鄰近於該電源與在電路中提供與該電源進行電性接觸。
3. 該用語”延長傳送”係被定義為可維持從電離子透入療法貼片的藥物傳送，達至少 6 小時之久，可以長達 7 天甚至更久。
4. 該用語”皮膚-安全”與不會實質上刺激一受體的皮膚，如同其中所使用的係指包括貼片、該操作會造成 2.5 或以下的皮膚紅斑分數，特別是 2.0 或以下，或更指的是 1.00 或以下，約在移除該貼片 2 小時後。在這樣的傷痕系統中，0=沒有紅斑、1=非常輕微的紅斑(幾乎無法察覺的)、2=清楚的紅斑、3=中度至重度紅斑、4=重度紅斑至輕微焦痂的形成。

電極：

關於本發明，我們也可以發現犧牲性陽極的特定設計或結構，可以提供更佳的保護，來防止過早的損壞，舉例來說，電極的損壞導因於電極的電性連接部分在電極區域犧牲性金屬材料用盡之前的過早裂痕。於是，已經被發現的是假如該平面電極的頸部區域是具有一寬度，通常是 5% 或以上的該最大電極寬度，不管是在 x 方向或 y 方向，或者最多到環繞整個電極，該導體弧是充足的，所以該電極在用來計算犧牲性金屬的用盡的完全延長傳送期之操作，是相當可靠的。

為了最小化犧牲性金屬的浪費，如銀與也為了最小化該電極對於該藥物槽的接觸電阻，一個最佳化的表面已經被找到。該最佳化表面已經被發現是一個粗糙表面外形，其中，電極表面的高點與低點的差異是整個電極表面的 25% 或以上。藉著使用一個粗糙表面外形，該有效接觸表面區域介於犧牲性金屬與該藥物之間，對比基於對應平坦平面的該區域而言，可以增加 50% 或以上。這樣的粗糙表面外形電極可能被視為是一高表面區域電極，其中該電極的該真實表面區域超出一對應實際電極的表面區域，其係被定義為該高表面區域電極的相同長度與寬度尺寸。

第二圖至第五 B 圖，係圖示出目前概念的犧牲性陽極設計。第二圖，在另一方面，係為本發明的一陽極（犧牲性電極）設計，以圖號 30 表示，係包括一主電極 32 係位於模型的一藥物墊的接觸區域 34 與具有一大範圍的電性連接至一電力源或頸部區域 36。這個圖顯示出一電極結構其中， $(a-b) > 10\%$ 的 $(c-d)$ 。

第三圖顯示本發明另一犧牲性電極 40 的實施例，其係包括一主電極 42，係位於一藥物墊的接觸區域 44 且其係提供多個電性連接至一電力源，顯示成一成對的連接 46，48。這實施例具有一組合的頸部區域寬度 $(a-b)$ ，其係同樣大於 10% 的該電極的該主電極的該最大寬度 $(c-d)$ 。

第二圖與第三圖所示的多個實施例中，該藥物墊的該接觸區域超出該主電極的該區域。如此，在這些實施例中，該主電極中沒有延伸該藥物墊的該接觸區域之外，所以該頸部區域係被單獨定義藉著一或更多的電性連接，係延伸從該主電極超出該藥物的該接觸區域。

一個進一步的實施例係如第四 A 圖的圖號 50 所示，其中該

主電極係顯示一圓形裝置主電極 52，係超出該寬度或延伸該藥物墊接觸區域 54 之外，其係顯示於模型中。如此，對比於第二圖與第三圖所示的實施例，該主電極係延伸於該藥物墊的該接觸區域之外與一實施例的例子，其中該主電極的至少一部份延伸超出該藥物墊所定義的該區域。在第四 A 圖所示的實施例中，因為該主電極的一部份延伸超出該藥物墊所定義的區域，該頸部區域包含該電極。一電性連接係以圖號 56 顯示。如此，該實施例中的該頸部區域係如第四 A 圖所示，係皆包括該電性連接與該主電極延伸超出該藥物墊所定義區域的該部分。

第四 B 圖係描述一主電極是呈一矩形的主電極 60，同樣也超出該模型的該藥物墊接觸區域 62，連同電性連接 64（電性連接至一電力源）。如第四 A 圖所示，實施例中的該頸部區域係如圖所示。第四 B 圖包括該電性連接與該主電極延伸超出該藥物墊所定義的範圍的該部分。

關於第四 A、四 B 圖的實施例所示，這些是裝置構造的例子，其中該主電極具有一超出該藥物墊的該接觸區域的一區域，其中一些例子中，該主電極的該區域可能超出該藥物墊的該區域 5% 或以上，如 10% 或以上，包括 15% 或以上。

取決於一給予要求的結構，該主電極可能延伸超出該藥物墊的所有側邊或該藥物墊的某些側邊。

第五 A 圖係為一犧牲性陽極電極層（銀層）70（基材上的銀層，該基材係用來運送該銀層）放下成一光滑平面 72 或一基材層，係產生一電極區等同於該光滑平面的該區域的一示意圖。

第五 B 圖係顯示一犧牲性陽極層 80 具有一粗糙面 82（顯示出一粗糙平面銀層，其係接觸一用來運送一銀層的基材，該粗糙

面具有一最小厚度係小於 50% 的最大厚度)，可能對應該藥物墊所提供的該粗糙平面，其中該電極可能是被放下，如此覆蓋該藥物墊的材料最小厚度是 50% 或以下的該最大厚度。然而，不管怎樣，這是相當明顯的，係利用一粗糙平面將顯著地增加該電極的該有效表面區域與創造一反應材料的相對高的區域，其係較大該電極所佔的區域且係透過長度與寬度尺寸所決定。這使得一較大量的消耗性電極材料能夠在一較小的區域，而且也可以擴大包括藥物的該藥物墊與減少該接觸電阻的電極之間，介於一配製的藥物材料與該電極之間。這樣的一個構造可以增加該接觸區域 50% 到 100%，其係在該電極覆蓋區域上。如第五 B 圖所示的實施例，其係提供一高平面區域電極的例子。

其中值得注意的是在本發明特定的實施例中，如同上述的一頸部區域可能存在，但是一高平面區域電極可能不存在。在其他實施例中，一頸部區域可能不存在，但是一高平面區域電極可能存在。在另一些實施例中，一頸部區域與一高平面區域電極可能都存在。

皮膚穿戴式貼片：

本發明的該貼片更好的是自我控制關於一關注物質的傳送，如一氯化氫鹽配製成一水的水凝膠形式，適合用來進行穿越皮膚的施用。該貼片使用電離子透入療法來傳送組成物，更佳的是，係完整地整合或組合裝置，其中需要僅是從組裝中移除，與運用在一病患或受體的皮膚或要求僅是簡單組件在被運用在皮膚之前。該貼片施用於皮膚可以完成該電性的電離子透入療法電路與該裝置，立即開始治療組成物的穿越皮膚施用處理。較佳的是，到達臨床有效水準所需時間的持續期間是不超過約 6 小時，與該水平

可以被保持達 7 天或以上。

本發明的適合用來傳送 donepezil HCl 或其他藥物物質的貼片的一實施例係以第六 A 圖(爆炸視圖)中的圖號 100 表示與包括一不能滲透、不能導電、彈性的支持層 102，其係在該貼片的頂層或上層，與可能被連接至一可剝落的釋放層 104。支持層 102 具有醫療等級黏著材料運用於該支持層下方的該內與低表面的一周圍黏著的樣品(外圍以圖號 106 表示)，該黏著劑應該是一種適用於對一病患或受體的皮膚在某種程度上，相對長期的黏著，係也可封住該貼片的周圍與避免任何材料的洩漏超出該黏著邊界。這樣的材料是非常容易獲得的商業物品。

該貼片更進一步包括一電路組件 110，其係包括一電力源可能依一對串接鋰電池 112 的形式，一絲網印刷銀陽極電極 114，銀-銀氯絲網印刷陽極電極 116。如第六 B 圖所示，該電路可能也包括一串接的電晶體與電阻去提供輸出電流水平控制。所示的該電路是藉著對皮膚的施用來完成與提供一結構的例子，係可以被使用來操作一電離子透入療法貼片與提供電流水平控制。這樣的電路是已知的而且有許多應用上的變化，會被所屬技術領域技術人員所思及。在某些例子中，該電路是被裝配來提供上述的傳送電流。

兩邊醫療等級帶的一層 122 係在一組合的狀態被包括來提供該裝置的元件的內部黏著，係包括該可剝落支持層 102 與該電路組件 110 之間的黏著劑，吸收墊 124，126 與該電極 114，116 與一成型醫療等級發泡帶部 128，係形成凹槽設計來包含吸收墊 124，126。

可吸收且包含凝膠的墊 124，126 其中之一係與每一電極有

關且電性連接。一凝膠墊係用來包含與保留該興趣的治療組成物可以被施用與當該貼片用在皮膚上時，一對應的可導電材料是被包含在其他凝膠墊之內，來使得該電路可以被完成。

值得注意的是，究竟該墊包含材料可被施用係與該陽極或該陰極相關，係取決於該材料本身的該電荷。因此，本發明的實施例被施用的該氯化氫或其他鹽材料，是被陽極充電與從該墊 124 同樣被施用，係與該陽極 114 與該陰極墊 126 相關連，其係被吸入連同沒有加入藥品的導電凝膠材料。如同所指出的，在貼片中的凹槽，係用來接受與包含該吸收凝膠墊，係被提供成藉著一成型發泡的障礙 128，如圖所示。

該陽極與該陰極墊結構係較佳的具有一不織(non-woven)材料，來保持包含藥物的水凝膠材料在結構上的連續性與可能包括複數層，可能到達三層的材料。材料的例子可能是適合該吸收不織的模型，係包括棉花，聚丙烯(polypropylene)，聚乙烯(polyethylene)與聚酯(polyester)。最佳的是，該吸收的材料是聚丙烯(polypropylene)。一實施例的一例子係包括一厚的針穿的聚丙烯層，一薄，可滲透的聚乙烯網層，與一薄，閉塞的周圍聚丙烯層係以第六 A 圖中的 124a 與 126a 來表示。該層係可被接上保險絲而不用黏著劑，所有這三層係被切割成相同的外周圍形狀。該閉塞層 124a, 126a 係被完全切割或是有穿孔的，如此該內部區域變成可穿過的。該可穿過的區域是被成型成與該陽極 114 與陰極 116 電極的外形一致，藉著允許該凝膠去移動穿過該層與接觸該電極的整個區域，當該裝置是為了使用而被組合時。

重要的是，該閉塞環 124a 與 126a 為了凝膠的移動提供一障

礙，如此該外部表面保持相對地乾燥在儲存的期間，假如該藥墊是被分離地儲存與可能被設計來作為該墊 124，126 的黏著連接至在該裝置啟動的期間，使用黏著材料在該環中的一對應的電極凹槽。

該凝膠較佳的是被配製成具有一黏滯性範圍，較佳的是介於 8000-120000 厘泊(cenipoise)之間，但是這不是限制，只要該凝膠保持形狀可以成功地被組合在該貼片上即可。在該系統有用的該凝膠可能被配製藉著溶解一合適大小的量的配方藥物在一交叉結合或可交叉結合的凝膠劑中，例如 HPMC(hydroxypropylmethylcellulose)，如此一具有合適黏滯性可導電凝膠就可以產生。其他凝膠劑，例如 PVP(polyvinylpyrrolidone)，PEO(polyethyleneoxide)，或 PVA(polyvinylalcohol)等可以被使用。成功的凝膠可以被配製從一 HPMC 粉末以 2% w/w(重量百分比)包含在一可吸收的綿布上。

如包裝，本發明該整合的電離子透入療法貼片是被設計來包含該治療材料來加以施用，較佳的是依凝膠的形式被吸收至該可吸收的複合墊 124 在製造時可被包含於該貼片內。所以，對於使用者剩下的操作只是去打開該包裝與運用該貼片至所欲處理的一感染區域。依照這樣的方式，受體可以成功地處理藉著簡單的定位該貼片於皮膚上，透過使用黏著劑在想要的位置上。

如同所指出的，該水凝膠吸收墊也可以被分開儲存在相同的包裝內，且簡單地運用至該貼片，當該包裝被打開時。

一較佳實施例被使用來當一例子，係用來施用 donepezil HCl。Donepezil HCl，一種 cholestrase 抑制劑是被指出用

來作為輕微或中度的阿茲海默症(Alzheimer's)的處理，在美國是第七的主要死因。伴隨著高頻率劑量的控制，在認知官能障礙上是一限制因素。口服藥劑做法臨床的有效性也受到周邊 cholinergic 系統的作用所引起之胃腸的副作用而受限制。如同所指示，藉著在 Material Safety Data Sheet (MSDS) 中的 Sequoia 研究，Donepezil HCl 已經被確認為是一明確的皮膚刺激物，且被認為若與皮膚接觸，是具有傷害性的。

隨著目前的發展，電離子透入療法已經成功地被使用一技巧去達到理想的治療水平，如使用低成本、容易處理、易於使用的活性貼片，其係利用一低水平的 DC 電流去推動可溶解鹽的同樣充電離子去非入侵性地穿越皮膚。Donepezil (MW=415.96, pKa=8.9)，在其氯化氫鹽的形式，是被陽極充電在 pH 值=6.0 與所以會有一理想的替補用於陽極的電離子透入療法傳送，假如該負極的指示相關於皮膚刺激可以被克服。

當本發明的特定實施例，已經被描述成與 Donepezil HCl 的傳送連接，如上述摘要，本發明是適用於多種活性劑的傳送。舉例來說，其他活性劑找到使用在阿茲海默症的處理，可以被傳送經由本發明的裝置，例如但不受這些限制：rivastigmine, galantamine, tacrine, amiridine, minaprine, huperzine 與 huprine 等治療劑。

另外，關注的另一種形式活性劑可以存在於本發明的裝置上是一種抗催吐劑。關注的特定抗催吐劑係包括，但不以此為限：alose tron, azaser tron, bemesetron, ondansetron, palonosetron, ramosetron, tropisetron 與 zatosetron 等治療劑。

另外，關注的也有止痛劑。關注的止痛劑係包括，但不以此為限：fentanyl(強效止痛劑)，syfentanil，carfentanil，lofentanil，alfentanil，hydromorphone，oxycodone，propoxyphene，pentazocine，methadone，tilidine，butorphanol，buprenorphine，levorphanol，codeine(鎮痛止咳劑)，oxymorphone，meperidine 與 dihydrocodeinone 等治療劑。

當然，其他類型的劑可以使用本發明的裝置來被施用，且該發明依其最寬廣的意義而言，不受限於上述特定活性劑的傳送。

透過多個實驗的進行，可以證明與說明本發明所設計之該犧牲性電極是可靠的且在延長傳送期間對於皮膚是安全的，使用 donepezil HCl 當成一模型的複合物。

在一第一實驗中，範例 1，電流測量與血液分析是被處理來驗證該藥物在整個施用期間有依連續的方式被傳送。在一第二實驗中，範例 2，一個評估已經被處理來決定本發明所建立的該延長傳送裝置具有最小的刺激可能性。在一第三實驗中，範例 3，一個實驗被處理來決定本發明建立的一延長傳送裝置具有最小皮膚敏化作用可能性。

範例 1：

一個可穿戴電子藥物傳送裝置係被使用來證明與說明電離子透入療法傳送的可行性與電流的影響，在 Donepezil HCl 傳送，在無毛髮老鼠的治療藥劑上，透過使用本發明所設計之犧牲性電極。

實驗方法：

貼片包括一銀(Ag)陽極與銀/氯化銀(Ag/AgCl)陰極，透過

使用 7 伏特的電源。一串接的電晶體被使用在每一貼片去讓該電流達到一預定水平。陽極與陰極吸收墊吸收該藥物與鹽的配方一整夜以及於下一天使用。該電流水平的設定與該期望的藥劑/日期(從之前效率的試管測量建立得來)，係如下所述：

組別 編號 Group No.	處理 (電流水平) Treatment (current level) (mA：毫安培)	動物編號 No. of animals	目標劑量水平 (毫克/天) Target dose level (mg/day)
1	IV	3	—
2	Passive (0 mA)	4	0
3	0.13 mA	4	2.5
4	0.26 mA	4	5.0
5	0.39 mA	4	7.5

表 1：實驗設計顯示出具有目標劑量的多個實驗組別

電流在整個施用期間會被監控去確保合適的連接。貼片是被放置在每一動物上達 24 小時且血液樣本會在預定的時間點被收集直到 72 小時。藥物係從血漿樣本中被抽出藉著蛋白質沉澱與藉著 RP-HPLC 分析，係使用螢光測試在 325nm 的激化與 390nm 的發射。藥品活動分析係透過使用 WinNonlin 來完成。

結果與討論：

一固定的電流水平是被保持在所有組別之中，指出該電極的可靠度(第七圖)。

隨著增加電流水平，傳送穿經無毛髮鼠的皮膚的 donepezil 量的一顯著的增加可以被看見，對比於如第八圖所示的被動傳送。

從 IV 丸劑(bolus)服藥清除值(第九圖，表 2)係被使用來計算每天傳送的劑量(表 3)。

Parameter (參數)	Units (單位)	Value (值)
Elimination rate const. (λ_z)	(1/hr)	0.19
Volume of distribution (V_z)	(ml/kg)	12766.66
Clearance	(ml/hr/kg)	2285.733
AUC _{0-a}	(hr*ug/ml)	1.076667

表 2：IV 丸劑(bolus)藥品活動參數(n=3)

Group (組別)	Dose delivered ± SD (mg/day) (傳送劑量)	Desired level (mg/day) (理想水平)
2 (passive)	0	0
3 (0.13 mA)	2.55 ± 0.75	2.5
4 (0.26 mA)	5.83 ± 0.37	5.0
5 (0.39 mA)	8.75 ± 2.83	7.5

表 3：用於不同組別的傳送劑量

結論：

Donepezil HCl 是成功地一電離子透入方式在整個延長期間被傳送，沒有被打斷或過早損壞的證據。穿越皮膚的電離子透入傳送可以達到每天 2.5 毫克，5.0 毫克與 7.5 毫克理想的治療水平。

範例 2：

主要的皮膚刺激測試結果：

目的：這個測試是被設計來決定在兔子剃完毛髮的皮膚上的該測試電離子透入療法貼片的該皮膚的刺激可能性，如同所要求的藉著對於醫療裝置生物相容性的調節。

測試樣本的準備：該測試物品係被準備藉著滴入 0.5 毫升的凝膠在該電離子透入療法裝置的每一電極墊上。該凝膠係被一平均地分散在該墊上，以及允許去吸收大約 24 小時。

實驗方法摘要：施用之前，該凝膠墊係被放置在貼片標籤藥物上，該鹽的凝膠墊係被放置在貼片標籤鹽化物上。

再者，負極控制貼片係被準備，藉著放置乾燥墊於黏著貼片上。該準備的貼片係被用在三隻成年白化病鼠剃好毛髮的背部皮膚上，兩個測試物品（藥與鹽化物），以及在 paravertebral 皮膚每一側上的一負極控制貼片。每一動物的身軀係以一彈性的蹦帶包覆固定，係以 hypoallergenic 帶持續至少 6 小時的暴露。對於皮膚刺激的觀察是被處理在打開後 60 ± 6 分鐘，與在 24 ± 2 ， 48 ± 2 ，與 72 ± 2 小時。該組織反應係依紅斑(erythema)與水腫(edema)總量的證據來決定速率。

紅斑(erythema)與水腫(edema)的總量的得分係由測試物品與控制端對每一隻兔子持續 24，48，72 小時的觀察期來進行計

算。該總得分係被分為 6(2 個觀察端乘以 3 個觀察期)去決定該主要刺激分數觀察平均。對於每隻兔子該測試端的該主要刺激分數係被合計與從該控制主要刺激分數總數減去。這個值要除以動物的總數去獲得該主要刺激指標。該測試物品的一個可忽略、輕微、中度或重度的反應係可基於該主要刺激指標(PII)而被分類。

表 4：在兔子的主要刺激反應類別

RESPONSE CATEGORY 反應類別	COMPARATIVE MEAN SCORE (PII) 相對平均分數
Negligible(可忽略)	0 to 0.4
Slight(輕微)	0.5 to 1.9
Moderate(中度)	2 to 4.9
Severe(重度)	5 to 8

值得注意的是：該主要刺激指標(PII)係由加總每一隻動物的該主要刺激分數與將總分除以動物數量的方式來決定。

結果：見表 5，主要刺激指標(PII)等於 0

結論：該測試物品係被認為是非刺激的。

表 5：測試與控制合計

每一兔主要刺激得分的計算

RABBIT #3951 (兔子)	60 MINUTES (分鐘)		24 HOUR (小時)		48 HOUR (小時)		72 HOUR (小時)		SUM OF OBSERVATIONS (觀察加總)	OBSERVATION AVERAGE (觀察平均)
	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)		
Total TEST (Drug Scores)(總 和測試， 藥物分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Total TEST (Saline) Scores(總 和測試， 鹽的分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Total CONTROL Scores (所有控制 分數)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1/6
Primary Irritation Score(主要刺激分數) Test Observation Average (-) Control Observation Average										0*

*Negative value is reported as zero.(負值被報告為 0)

RABBIT #3952 (兔子)	60 MINUTES (分鐘)		24 HOUR (小時)		48 HOUR (小時)		72 HOUR (小時)		SUM OF OBSERVATIONS (觀察總和)	OBSERVATION AVERAGE (觀察平均)
	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)		
Total TEST (Drug Scores)(總 和測試， 藥物分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Total TEST (Saline) Scores(總 和測試， 鹽的分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Total CONTROL Scores (所有控制 分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Primary Irritation Score(主要刺激分數) Test Observation Average (-) Control Observation Average										0*

RABBIT #3953 (兔子)	60 MINUTES (分鐘)		24 HOUR (小時)		48 HOUR (小時)		72 HOUR (小時)		SUM OF OBSERVATIONS 觀察總和	OBSERVATION AVERAGE 觀察平均
	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)	LEFT (左)	RIGHT (右)		
Total TEST (Drug Scores)(總 和測試， 藥物分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6

Total TEST (Saline) Scores(總和測試, 鹽的分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Total CONTROL Scores (所有控制分數)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
Primary Irritation Score 主要刺激分數 Test Observation Average (-) Control Observation Average										0*

RABBIT # 兔子	PRIMARY IRRITATION SCORES 主要刺激分數	IRRITATION RESPONSE CATEGORY 刺激反應類別
3951	0	0 to 0.4 ----- Negligible(可忽略的)
3952	0	
3953	0	
Total	0	
Primary Irritation Index (PII)(主要刺激指標)Total/3	0	

技術文獻(TECHNICAL REFERENCES):

1.16 CFR, Part 1500.41, Method of Testing Primary Irritant Substances, 1-1 97.

2.ISO 10993-10: 2002 Standard, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10-Tests for Irritation and Sensitization" pp. 6-10, 21.

3.Marzulli, F.N., Maibach, H. I., Dermatotoxicology 4th Edition, pp. 201 - 208, Hemisphere Publishing Corp. New York, NY, 1991.

4.U.S. EPA - Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS), Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.1200 Acute Dermal Toxicity.

範例 3：

重覆貼片皮膚的敏化作用測試

對於醫療裝置修正調整的 Buehler 方法

目的：這個測試是被設計來評估該電離子透入療法測試物品的過敏風險性或引起過敏的量。這個測試是被使用當成一個程序來篩選天竺鼠中接觸的過敏原以及推測施行在人體時的結果，但並不會建立人體敏化作用的真實風險。

測試樣本準備：本發明中該測試物品包含一電離子透入療法裝置，係具有電極，包括白色吸收墊，具有清楚(clear)的藥物與含鹽的凝膠。

實驗方法摘要：十隻測試天竺鼠係被貼上該測試物品，與五隻天竺鼠係以控制組上的空白處理(control blank)。該繃帶與貼片在 6 小時的暴露之後被移除。在 24 小時的休息時間之後，每一端被觀察每一動物的紅斑(erythema)與浮腫(edema)。對於三個應用的總數為期三個星期，這個程序每個星期會被重覆一次。接著兩個星期的休息期之後，該動物被局部地貼上該合適測試物品在該九隻測試動物上，與該控制組上的空白在該控制組動物上。該貼片係在 6 小時的暴露之後被移除。該皮膚貼片端係在移除貼片之後觀察紅斑與浮腫長達 24 與 48 小時。每一動物係被評估一敏化作用反應基於該皮膚的分數。該測試結果係基於該敏化作用反應的影響與嚴重性。

該研究的結果係被摘錄在表 6-表 9：

結論：該測試物品是被視為一非敏化劑。

表 6：皮膚刺激摘要

MEASURED CRITERIA (測量標準)	24 HOURS (小時)	48 HOURS (小時)
Test Group Challenge Score Totals (測試組刺激分數的總合)	0	0
Severity (Total/10) (嚴重度)	0/10	0/10
Incidence % (發生率)	0%	0%
Control Group Challenge Score Totals (控制組刺激分數的總合)	0	0
Severity (Total/5) (嚴重度)	0/5	0/5
Incidence % (發生率)	0%	0%

表 7：在打開之後，誘導皮膚觀察 24 小時

ANIMAL # (動物)	PATCH 1 (貼片 1)		PATCH 2 (貼片 2)		PATCH 3 (貼片 3)	
	TEST GROUP (測試組)					
	NS	Drug ^a	NS	Drug ^a	NS	Drug ^a
39801	0	0	0	0	0	0
39802	0	0	0	0	0	0
39803	0	0	0	0	0	0
39804	0	0	0	0	0	0
39805	0	0	0	0	0	0
39806	0	0	0	0	0	0
39807	0	0	0	0	0	0
39808	0	0	0	0	0	0
39809	0	0	0	0	0	0
39810	0	0	0	0	0	0
	NEGATIVE CONTROL GROUP (反向控制組)					
	NS	Drug ^b	NS	Drug ^b	NS	Drug ^b
39811	0	0	0	0	0	0
39812	0	0	0	0	0	0
39813	0	0	0	0	0	0
39814	0	0	0	0	0	0
39815	0	0	0	0	0	0

^a = Drug patch with Sponsor supplied test article (主辦者提供測試物品的藥物貼片)

^b = Drug patch with Normal Saline only (Sponsor supplied) (主辦者提供僅包括正常鹽化物的藥物貼片)

表 8：刺激皮膚的觀察(打開之後 24 小時)

ANIMAL # 動物	24 HOURS (小時)		48 HOURS (小時)	
	Test Group Patches (測試組貼片)			
	NS	Drug ^a	NS	Drug ^a
39801	0	0	0	0
39802	0	0	0	0
39803	0	0	0	0
39804	0	0	0	0
39805	0	0	0	0
39806	0	0	0	0
39807	0	0	0	0
39808*	-	-	-	-
39809	0	0	0	0
39810	0	0	0	0
TOTAL OF SCORES (總分)	0	0	0	0
SEVERITY (TOTAL/10) (嚴重度)	0/10	0/10	0/10	0/10
INCIDENCE % (發生率)	0%	0%	0%	0%
ANIMAL # (動物)	NEGATIVE CONTROL GROUP (反向控制組別)			
	NS	Drug ^b	NS	Drug ^b
39811	0	0	0	0
39812	0	0	0	0
39813	0	0	0	0
39814	0	0	0	0
39815	0	0	0	0

* Animal found dead on day 19, considered to be unrelated to the test article (動物被發現在第 19 天死亡，被認為是與該測試物品無關)

^a = Drug patch with Sponsor supplied test (主辦者提供測試的藥物貼片)

^b = Drug patch with Normal Saline only (Sponsor supplied) (主辦者提供僅包括正常鹽化物的藥物貼片)

表 9：正向控制(於 2007/03/28 進行)

ANIMAL # 動物	24 HOURS SCORE 24 小時分數	48 HOURS SCORE 48 小時分數
TEST GROUP (測試組別)		
35464	2	1
35465	1	1
35466	2	1
35467	2	2
35468	2	2
35469	2	2
35470	2	2
35471	1	1
35472	2	1
35473	2	2
TOTAL OF SCORES (總分)	18	15
SEVERITY (TOTAL/10) (嚴重度)	18/10	15/10
INCIDENCE % (發生率)	100%	100%
NEGATIVE CONTROL GROUP (反向控制組別)		
35474	0	0
35475	0	0
35476	0	0
35477	0	0
35478	0	0
TOTAL OF SCORES (總分)	0	0
SEVERITY (TOTAL/5) (嚴重度)	0/5	0/5
Incidence % (發生率)	0%	0%

技術文獻(TECHNICAL REFERENCES):

- 1.Dermatotoxicology, Marzulli, F.N. and Maibach, H.I., editors, 4th edition, 1991, pp 381-3385, Hemisphere Publishing Corporation, New York.
- 2.ISO 10993-10: 1995 Standard, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10-Tests for Irritation and Sensitization" pp. 13-15.
- 3.Principles and Methods of Toxicology, Wallace Hayes, A., editor, 3rd edition, 1994. Dermatotoxicology Chapter 21, pp. 777, Raven Press, New York.
- 4.Ritz H.L. and Buehler E.V. (1980). Procedure for Conducting the Guinea Pig Assay. Current Concepts in Dermatology, Drill V.A. and Lazar P. (eds), Academic Press, New York, NY, pp 25-40.
- 5.U.S. EPA - Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS), Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.2600 Skin Sensitization.

前文係針對本發明之可行實施例為本發明之技術特徵進行具體說明；惟，熟悉此項技術之人士當可在不脫離本發明之精神與原則下對本發明進行變更與修改，而該等變更與修改，皆應涵蓋於如下申請專利範圍所界定之範疇中。

【圖式簡單說明】

第一 A 圖：係習用犧牲性銀陽極結構之示意圖。

第一 B 圖：係習用犧牲性銀陽極結構過早損壞的之損壞結構示意圖。

第二圖：係本發明可行實施例利用延伸連接區域的陽極設計之示意圖。

第三圖：係本發明可行實施例利用多個電性連接的另一陽極設計之示意圖。

第四 A 圖：係本發明可行實施例利用圓形形狀的陽極設計之示意圖。

第四 B 圖：係本發明可行實施例利用矩形形狀的陽極設計之示意圖。

第五 A 圖：係習用金屬陽極層之剖面示意圖。

第五 B 圖：係本發明可行實施例金屬陽極層之剖面示意圖。

第六 A 圖：係本發明可行實施例的一電離子透入療法貼片結構之爆炸示意圖。

第六 B 圖：係本發明可行實施例中適用於第六 A 圖中貼片的之範例電路示意圖。

第七圖：係本發明可行實施例中描述數個組別的無毛髮老鼠於在 24 小時電離子透入療法實驗中之電流水平示意圖。

第八圖：係本發明可行實施例描述劑傳送與電流水平的關係

對比 donepezil HCl 被動服藥之示意圖。

第九圖：係本發明可行實施例描述於 IV 服用 donepezil 藥丸數據之示意圖。

【主要元件符號說明】

· 習用部份 ·

20 犧牲性銀陽極結構

22 主電極

24 藥物墊接觸區域

26 電性連接

28 過早損壞

(a-b) 寬度

(c-d) 寬度

· 本發明部份 ·

30 犧牲性電極

32 主電極

34 藥物墊的接觸區域

36 頸部區域

40 犧牲性電極

42 主電極

44 藥物墊的接觸區域

46, 48 成對的連接

50 犧牲性電極

52 圓形裝置主電極

54 藥物墊接觸區域

56 電性連接

60 矩形的主電極

62 藥物墊接觸區域

64 電性連接

70 犧牲性陽極電極層

72 光滑平面

74 基材層

80 犧牲性陽極層

82 粗糙面

100 貼片

102 支持層

104 釋放層

106 外圍

110 電路組件

112 串接鋰電池

114 電極

116 電極

120 串接的電晶體與電阻

122 兩邊醫療等級帶的一層

124 吸收墊

124a 閉塞層

126 吸收墊

126a 閉塞層

128 障礙

(a-b) 寬度

(c-d) 寬度

七、申請專利範圍：

1. 一種用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，係包括：

包括一容易氧化金屬的且消耗性的一陽極係依一般平面層的形式，該平面層具有一連接頸部區域，該連接頸部區域具有一寬度，該寬度一般係為 5% 或 5% 以上的最大電極寬度尺寸，可使得該陽極在預期的操作使用壽命內保持電連接；

其中，該陽極係被組設至一皮膚下安全狀態，且具有一至少有 6 小時的最小操作使用壽命，在延長的操作期間，該陽極是完全被耗盡的；以及，

一藥物傳送膠墊係與該陽極進行電性接觸，用來提供一膠體包括一陽極充電藥劑種類，該陽極充電藥劑種類係以一鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該連接頸部區域的該寬度係為大於或等於 10% 該陽極的該最大電極寬度尺寸。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該鹽係為一氯化氫(hydrochloride)。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該氯化氫係為 donepezil 氯化氫(HCl)。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其

中，該容易氧化金屬係為銀。

6. 如申請專利範圍第 3 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該容易氧化金屬係為銀。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該鹽係為 donepezil 氯化氫(HCl)，該容易氧化金屬係為銀。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極具有一表面，該表面具有一粗糙的組織，該粗糙的組織係與該藥劑傳送墊接觸，藉以增加之間的接觸區域。

9. 如申請專利範圍第 5 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極具有一表面，該表面具有一粗糙的組織，該粗糙的組織係與該藥劑傳送墊接觸，藉以增加之間的接觸區域。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極係包括複數個頸部連接區塊。

11. 如申請專利範圍第 7 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極係包括複數個頸部連接區塊。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該電離子透入療法裝置包括複數個電路元件去控制輸出電

流，如此藥物傳送係透過使用電流密度小於或等於 $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 且大於 $0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

1 3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極具有 7 天或 7 天以上的最大使用壽命。

1 4. 如申請專利範圍第 1 2 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極具有 7 天或 7 天以上的最大使用壽命。

1 5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極係被形成為位於該藥物傳送膠墊上的一層。

1 6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極充電種類是 donepezil。

1 7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該電離子透入療法裝置係包括一容易減少的陰極串接該陽極。

1 8. 如申請專利範圍第 1 7 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該電離子透入療法裝置係於一穩定的 pH 在兩電極上進行操作。

1 9. 如申請專利範圍第 3 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該氯化氫係為 donepezil 氯化氫(HCl)，該 donepezil

HCl 的濃度為 10% 或者少於 10% 且大於 0% 與被包含在一水性的水凝膠。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該陽極充電藥劑種類是從包括止痛劑、鎮吐藥、有效治療阿茲海默症的藥劑與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，其中，該裝置係與電源供應整合在一起。

22. 一種用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，係包括：

容易氧化金屬形成位於一藥物傳送膠墊基材上的一連續層，在消耗性之陽極延長的操作期間，該金屬是完全被耗盡的；

可導電連接部係連接至在一電離子透入療法電路中的連續層，該可導電連接部具有一寬度，通常是 5% 或 5% 以上的該陽極的最大寬度，可使得該陽極在預期的操作使用壽命內保持電連接；以及，

其中該藥物傳送膠墊具有一粗糙面。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，其中，該連續銀層的厚度是從約 5 微米 (μm) 至約 50 微米 (μm)。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述之用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，其中，該可導電連接部的寬度係為大於或等於 10% 的該陽極的該最大寬度。

25. 如申請專利範圍第23項所述之用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，其中，該可導電連接部的寬度係為大於或等於10%的該陽極的該最大寬度。

26. 如申請專利範圍第22項所述之用於可長期使用操作一電離子透入療法裝置的一消耗性陽極，其中，該陽極係與電源供應整合在一起。

27. 一種用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，係包括：

一應用銀的消耗性陽極係依通常的一平面層的形式，該平面層具有一頸部區域，該頸部區域的一寬度是5%或5%以上的最大電極寬度，可使得該陽極在預期的操作使用壽命內保持電連接及一可相容的且易減少的陰極；

其中，該應用銀的消耗性陽極係被裝配至具有一至少6小時的最小操作使用壽命，在延長的操作期間，該陽極是完全被耗盡的；

一可吸收的藥物傳送墊係與該應用銀的消耗性陽極電性接觸來接受與吸收一膠體，該膠體包括一陽極充電種類且以氯化氫鹽的形式來進行傳送；以及，

複數個電路元件去控制輸出電流，且藥物傳送係使用一電流通常是小於等於 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 且大於 $0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 來完成。

28. 如申請專利範圍第27項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該頸部區域的該寬度係大於或等於10%的該應用銀的消耗性陽極的該最大電極寬度。

29. 如申請專利範圍第27項所述之用於延長一從鹽配製

而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該氯化氫是 donepezil HCl。

30. 如申請專利範圍第 27 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該應用銀的消耗性陽極具有一粗糙面組織與形成於該藥物傳送墊上的一層。

31. 如申請專利範圍第 27 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該陽極充電種類是從包括止痛劑、鎮吐藥與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

32. 如申請專利範圍第 27 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該等電路元件係包括一氯化銀陰極。

33. 如申請專利範圍第 27 項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該裝置係與電源供應整合在一起。

34. 一種製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，係包括 silk screening 容易氧化金屬，該容易氧化金屬係足夠形成一層於一可吸收的藥物傳送膠墊之上，藉以包含一些可導電的水性凝膠，該水性凝膠係包括一藥劑種類；

其中，該容易氧化金屬具有一連接頸部區域，該連接頸部區域可使得該容易氧化金屬在預期的操作使用壽命內保持電連接。

35. 如申請專利範圍第 34 項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該消耗性陽極係被製造成具有一頸部區域，該頸部區域大於或等於 5% 的該消耗性陽極的最大寬

度。

36. 如申請專利範圍第34項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該容易氧化金屬是銀。

37. 如申請專利範圍第35項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該容易氧化金屬是銀。

38. 如申請專利範圍第34項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該藥物傳送膠墊的具有一粗糙的表面。

39. 如申請專利範圍第34項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，更包括配製一些該藥的種類的一鹽於該水性凝膠之中，與引起該水性凝膠至可被吸收至該藥物傳送膠墊上。

40. 如申請專利範圍第39項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該鹽是氯化氫。

41. 如申請專利範圍第39項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該鹽是 donepezil HCl。

42. 如申請專利範圍第34項所述之用於延長一從鹽配製而來的陽極充電種類的傳送之電離子透入療法裝置，其中，該藥劑種類是從包括止痛劑、鎮吐藥與正常皮膚的刺激物質所成的群組中選取其一。

43. 如申請專利範圍第34項所述之製造一消耗性陽極來使用在藥物傳送的方法，其中，該容易氧化金屬係與電源供應整合在一起。

44. 一種用於延長一從鹽配製而來的陽極充電藥劑種類的傳送之可戴置的電離子透入療法裝置，係包括：

包括一容易氧化金屬的且消耗性的一陽極係依一般平面層的形式，該平面層具有一連接頸部區域，該連接頸部區域具有一寬度，該寬度一般係為 5% 或 5% 以上的最大電極寬度尺寸，可使得該陽極在預期的操作使用壽命內保持電連接；

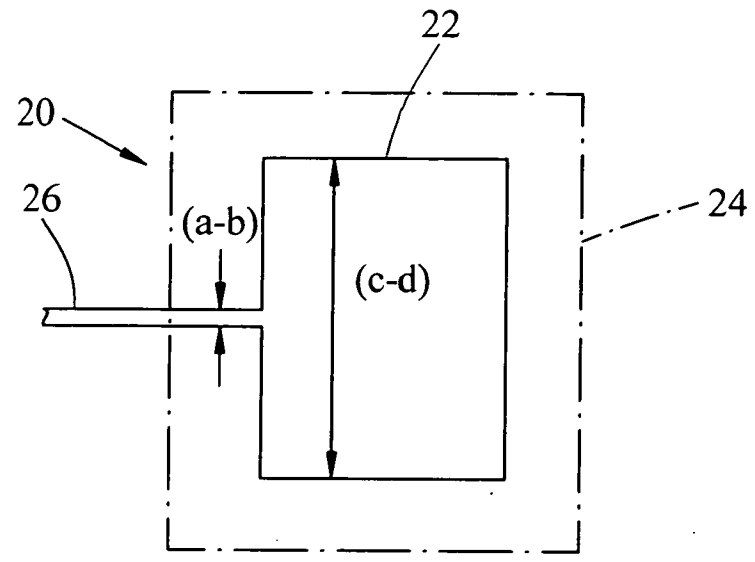
其中，該陽極係被組設至一皮膚下安全狀態，且具有一至少有 6 小時的最小操作使用壽命；

一藥物傳送膠墊係與該陽極進行電性接觸，用來提供一膠體包括一陽極充電藥劑種類，該陽極充電藥劑種類係以一鹽的形式被配製來進行穿越皮膚的傳送；以及

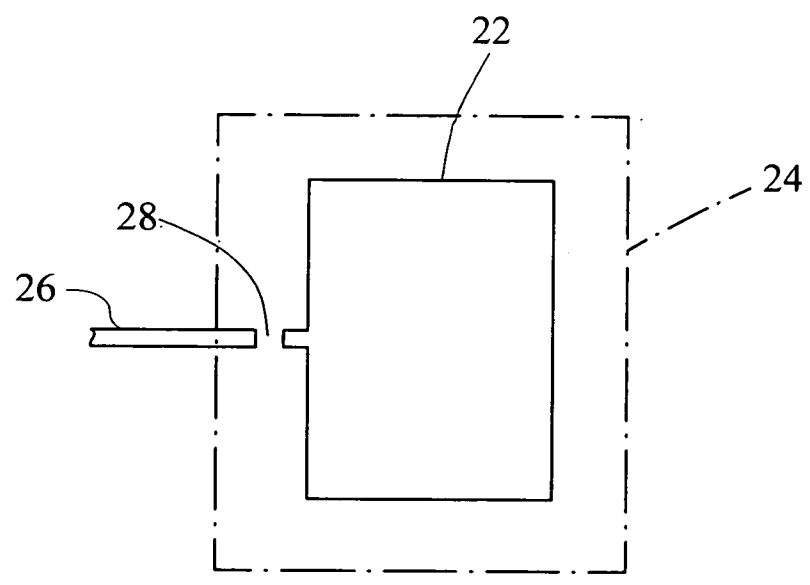
一電源供應係與該裝置整合在一起。

八、圖式：

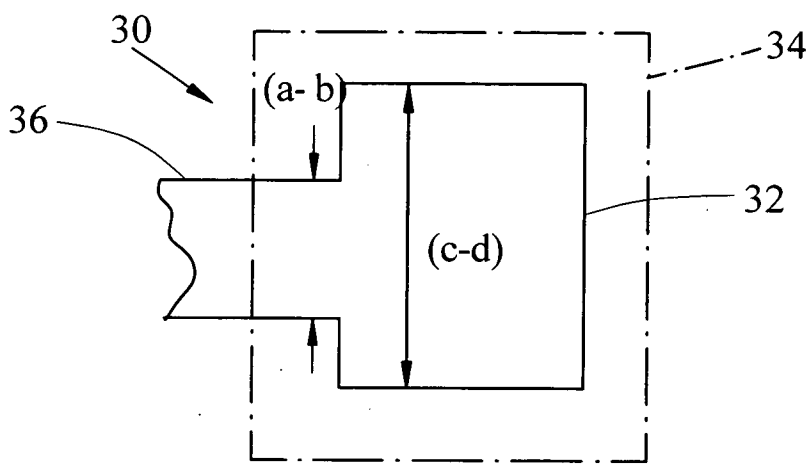
如次頁



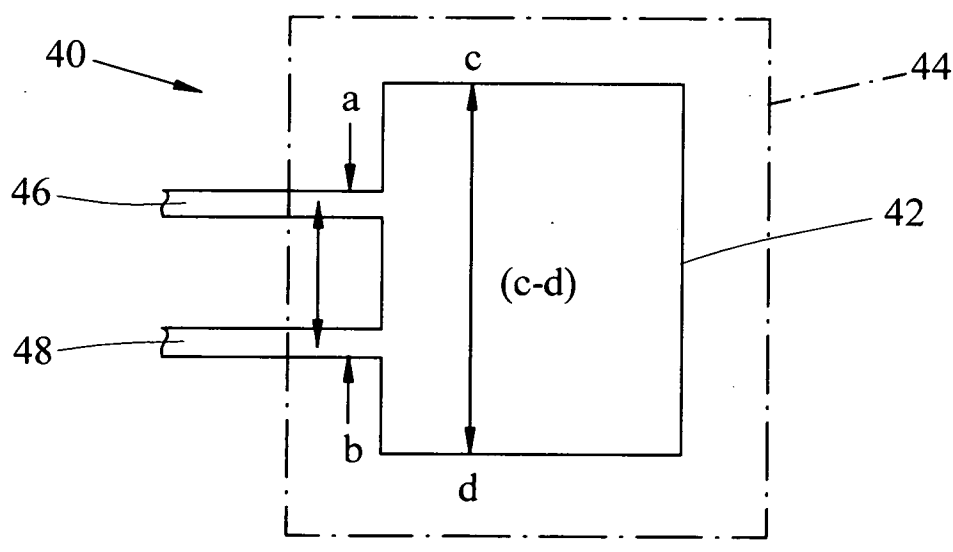
第一A圖



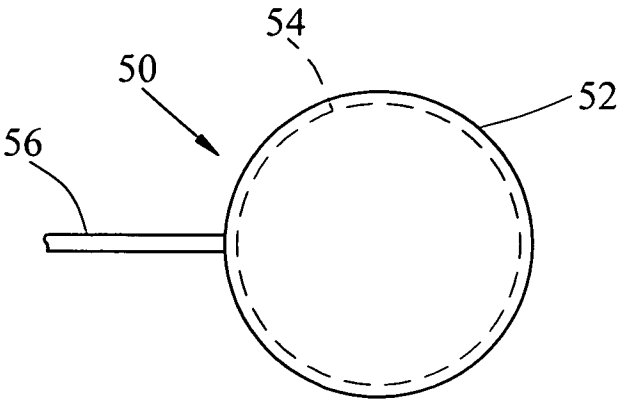
第一B圖



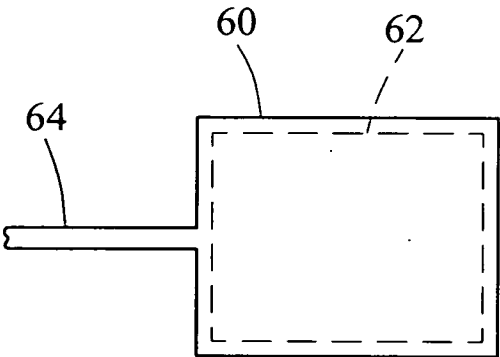
第二圖



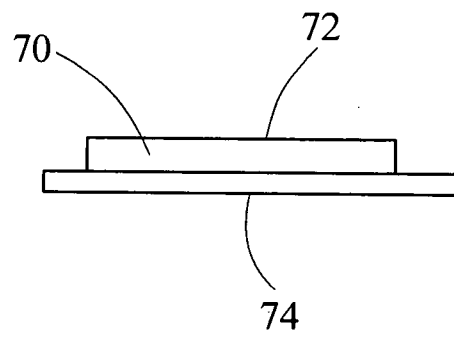
第三圖



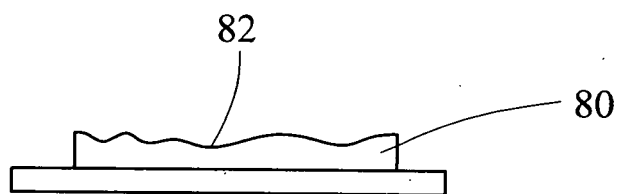
第四A圖



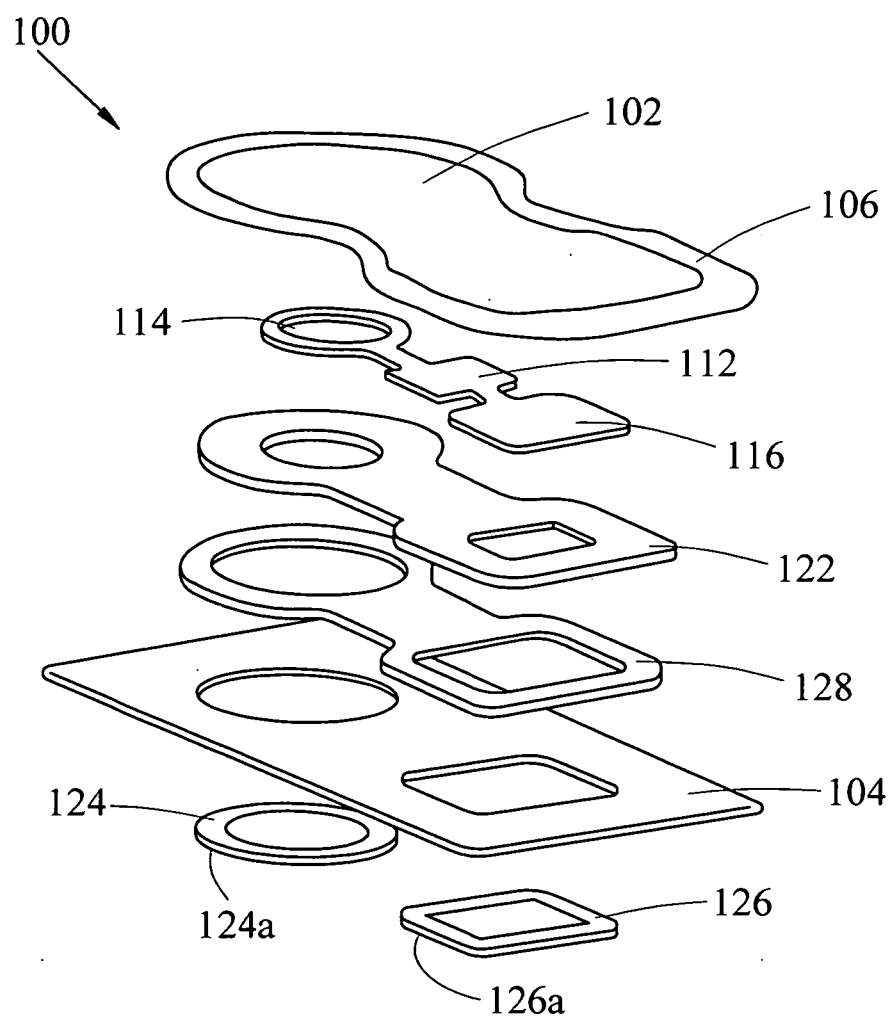
第四B圖



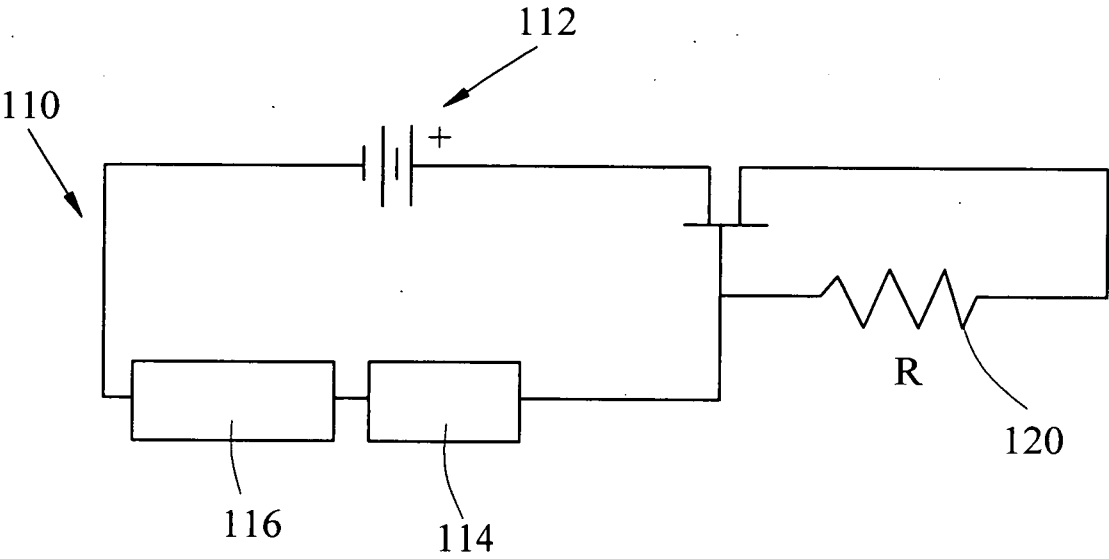
第五A圖



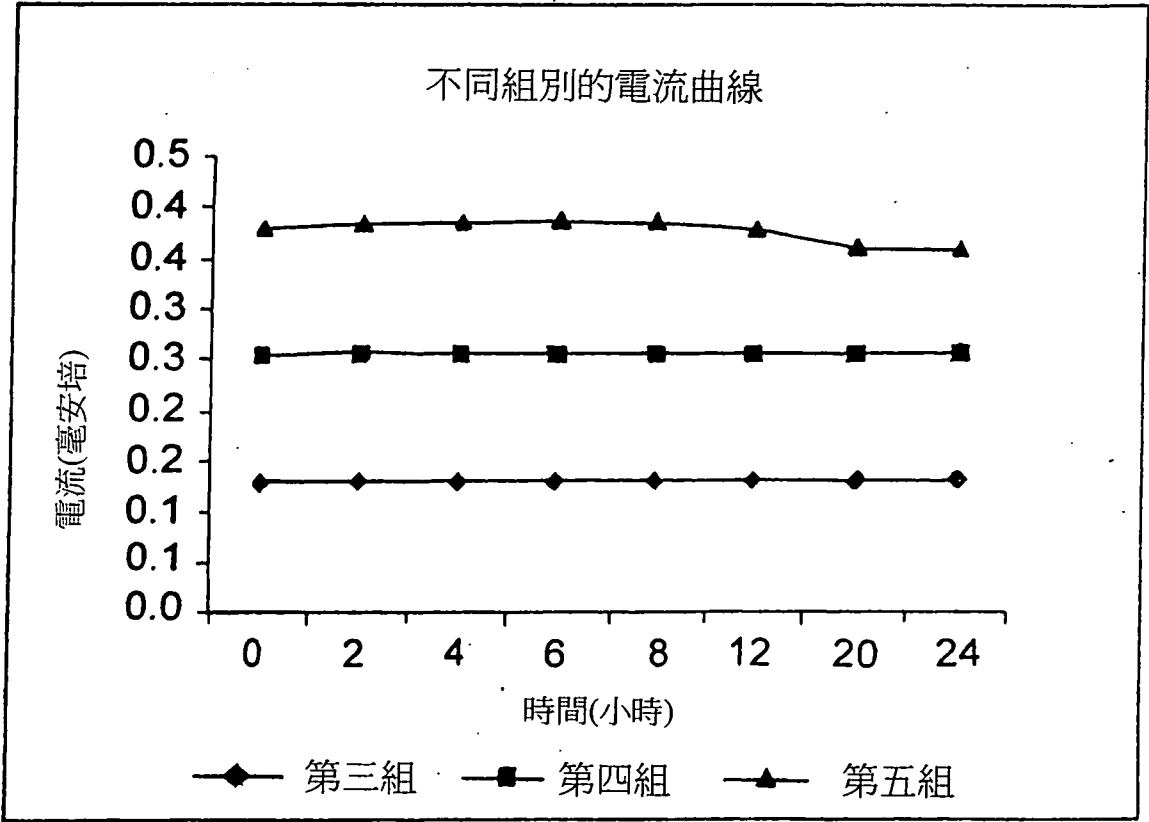
第五B圖



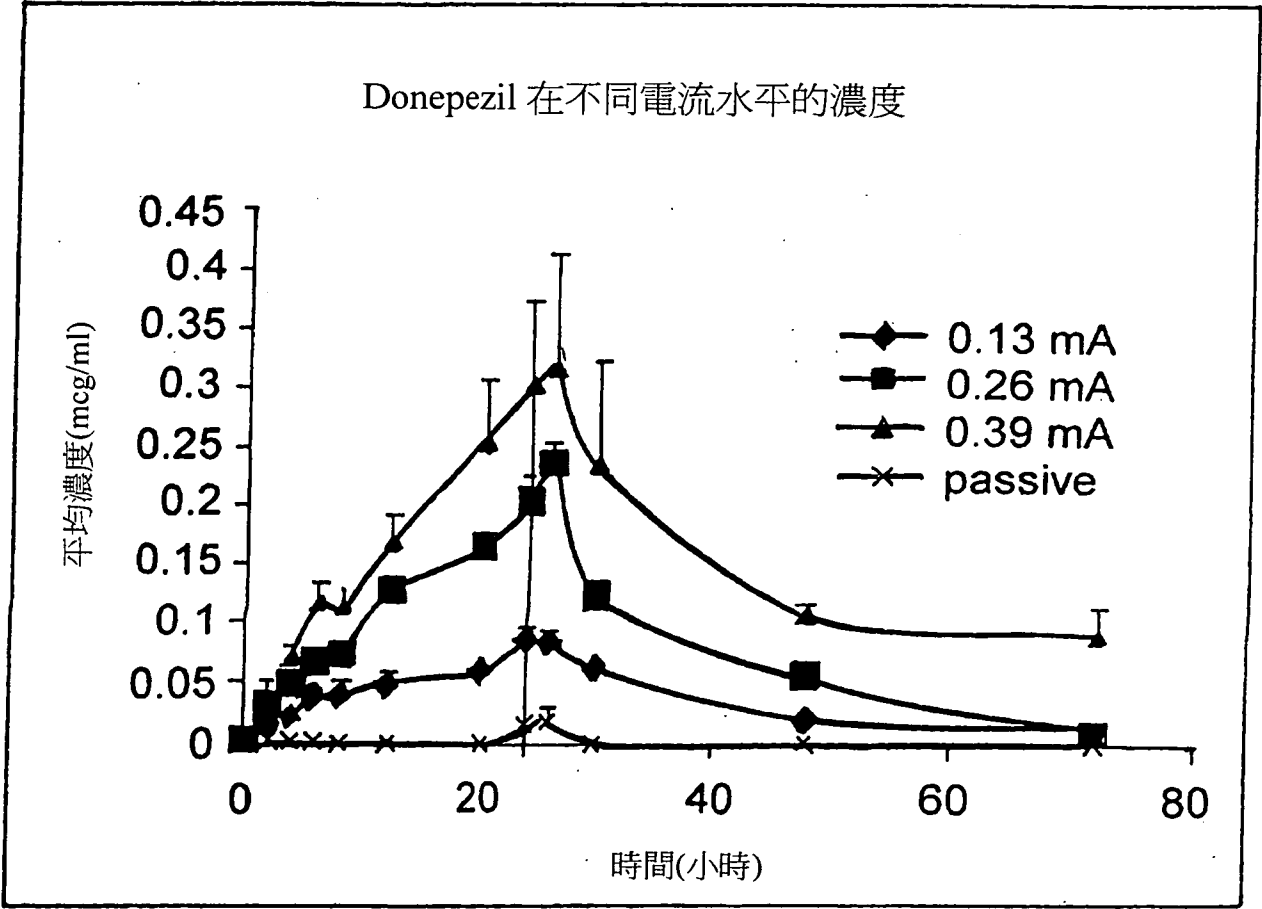
第六A圖



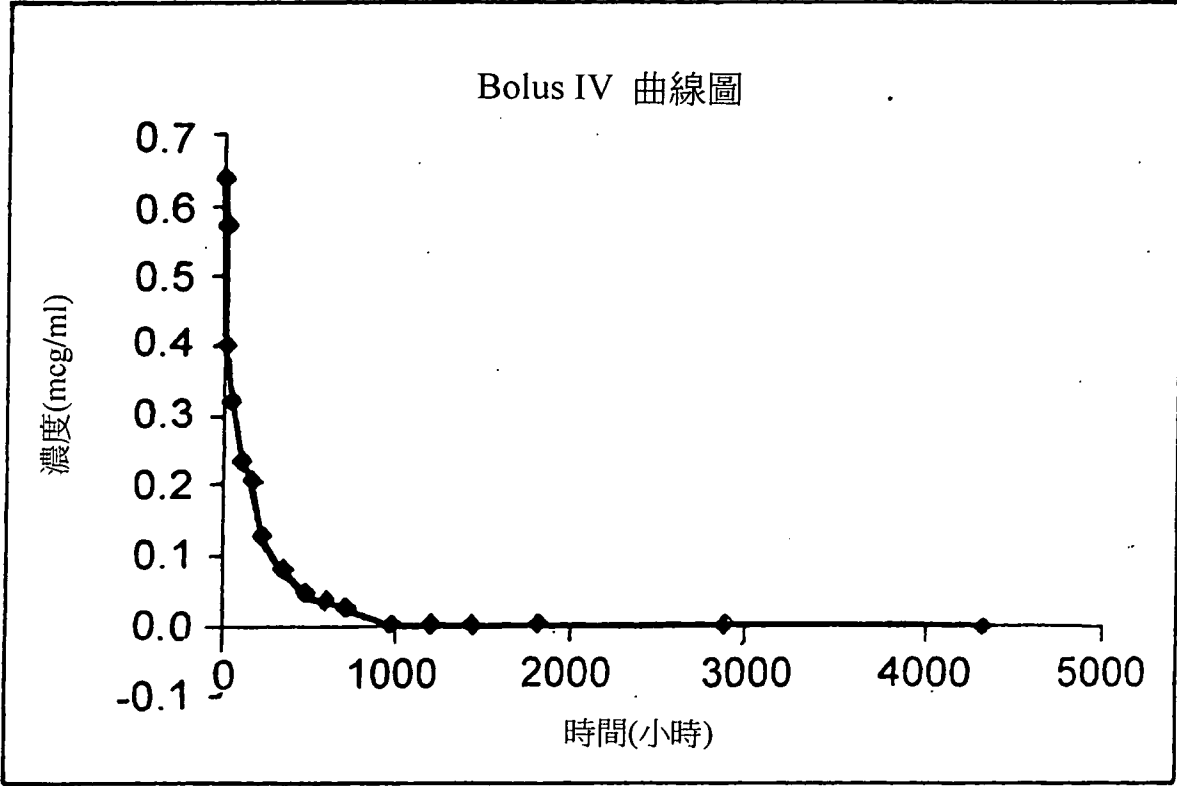
第六B圖



第七圖



第八圖



第九圖