



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 665 351 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 9/70
A 61 L 15/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 3172/85

㉔ Anmeldungsdatum: 22.07.1985

㉓ Priorität(en): 23.07.1984 US 633762

㉔ Patent erteilt: 13.05.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.05.1988

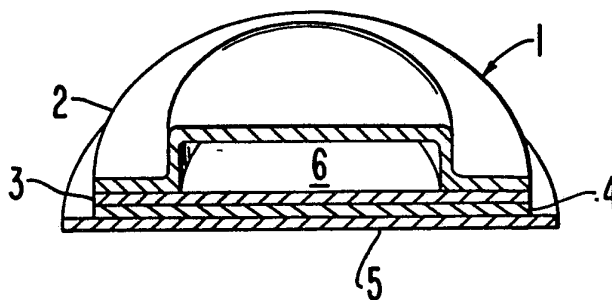
㉗ Inhaber:
Alza Corporation, Palo Alto/CA (US)

㉗ Erfinder:
Gale, Robert M., Los Altos/CA (US)
Goetz, Victor, Palo Alto/CA (US)
Lee, Eun S., Redwood City/CA (US)
Taskovich, Lina T., Palo Alto/CA (US)
Yum, Su Il, Los Altos/CA (US)

㉗ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Transdermales Abgabesystem zur Verabreichung von Fentanyl.**

⑤⑦ Es werden transdermale Abgabesysteme zur Abgabe von Fentanyl und dessen analgetisch wirksamen Derivaten während längerer Zeiträume angegeben, wobei diese Systeme die Basenform des Arzneimittels bei einer Geschwindigkeit von 0,5 bis 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ während eines wesentlichen Teils der brauchbaren Lebensdauer abgeben. Die Systeme können eine Freigabeoberfläche von 5 bis 100 cm^2 aufweisen und verwenden vorzugsweise einen damit ausgerichteten aminbeständigen Klebstoff. Bevorzugte geschwindigkeitsgeregelter Systeme verwenden ein wässriges ethanolisches Gel zur Herabsetzung des Arzneimittelgehalts.



PATENTANSPRÜCHE

1. Transdermales Abgabesystem zur Verabreichung von Material aus der Gruppe von Fentanyl und dessen analgetisch wirksamen Derivaten, gekennzeichnet durch die Kombination von

(a) Reservoirvorrichtungen, welche die Basenform des Materials in ausreichenden Mengen enthalten, um innert Stunden auf intakte menschliche Haut Analgesie zu bewirken und das Material mit ausreichender Geschwindigkeit abzugeben, um während eines Zeitraums von nicht weniger als 12 Stunden Analgesie beizubehalten, und die eine hautnahe Oberfläche einer vorbestimmten Fläche aufweisen, und

(b) Mittel zur Beibehaltung der hautnahen Oberfläche in einer Beziehung zur Übertragung von Arzneimittel auf intakte menschliche Haut.

2. Abgabesystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir so beschaffen ist, dass die Basenform des Materials durch intakte Haut mit einer Geschwindigkeit im Bereich von 10 bis 300 $\mu\text{g/h}$ während eines wesentlichen Anteils dieses Zeitraums abgegeben wird.

3. Abgabesystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirvorrichtung einen Hautpermeationserhöher für das Material enthält.

4. Abgabesystem nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die vorbestimmte Fläche im Bereich von 5 bis 100 cm^2 liegt und die Abgabegeschwindigkeit des Materials im Bereich von 0,5 bis 10 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ liegt.

5. Abgabesystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirvorrichtung einen hautnahen Freigabeoberflächenbereich im Bereich von 5 bis 100 cm^2 aufweist, wobei das Reservoir zwischen 0,1 und 50 Gew. % der Basenform des Materials in adäquaten Mengen und in einer Konzentration enthält, um die Abgabe des Materials durch intakte menschliche Haut bei einer Geschwindigkeit im Bereich von 0,5 bis 10 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ während wenigstens 12 Stunden zu ermöglichen.

6. Abgabesystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Material aus Fentanylbasis besteht.

7. Abgabesystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Fläche im Bereich von 10 bis 50 cm^2 und die Abgabegeschwindigkeit im Bereich von 1 bis 5 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ liegt.

8. Abgabesystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Beibehaltung des Reservoirs in einer materialübertragenden Beziehung zur Haut ein aminbeständiger Klebstoff ist, der in dem Strömungsweg des Materials von dem Reservoir auf die Haut angeordnet ist.

9. Abgabesystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es ferner die Freigabegeschwindigkeit regelnde Mittel umfasst, die in dem Strömungsweg des Materials zu der Haut angeordnet sind, wobei diese Mittel den Materialfluss aus dem System auf einen Wert begrenzen, der geringer ist als der Materialdurchfluss durch die Haut, auf die sie angewendet werden.

10. Abgabesystem nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es ferner Mittel zur Permeationserhöhung enthält, um die Permeabilität der Haut, auf die das System aufgebracht ist, für das Material zu erhöhen.

11. Abgabesystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Permeationserhöhung der Reservoirvorrichtung beigemischt ist.

12. Abgabesystem nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Regelung der Freigabegeschwindigkeit den Materialfluss aus dem System wesentlich stärker begrenzt als den Fluss des Permeationserhöhers aus dem System.

13. Abgabesystem nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir aus einem wässrigen Gel be-

steht, das 0 bis 47% an 95%igem Ethanol, 1 bis 10% Geliermittel und 0,1 bis 10% des Materials umfasst, wobei es sich jeweils um Gew.-% handelt.

14. Abgabesystem nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das wässrige Gel 20 bis 35% des Ethanols, 1 bis 5% Geliermittel und 0,1 bis 2% des Materials enthält, wobei es sich jeweils um Gew.-% handelt.

15. Abgabesystem nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Regelung der Freigabegeschwindigkeit wesentlich durchlässiger gegenüber Ethanol als gegenüber dem Material ist.

16. Abgabesystem nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Material anfänglich in dem Reservoir bei im Gleichgewicht gehaltenen Werten von nicht mehr als 0,5 mg/cm^2 enthalten ist.

17. Abgabesystem nach Ansprüchen 6 und 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Haltung des Systems auf der Haut aus einem aminbeständigen Klebstoff besteht, der auf dem Mittel zur Regelung der Freigabegeschwindigkeit angeordnet ist, und das Material aus Fentanyl besteht.

18. Abgabesystem nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenbereich im Bereich von 10 bis 50 cm^2 liegt.

19. Abgabesystem nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir aus einer polymeren Matrix besteht, in der das Material in einer Menge von 5 bis 50 Gew. % enthalten ist.

20. Abgabesystem nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel, um das System in einer materialabgebenden Beziehung zu der Haut zu halten, einen aminbeständigen Klebstoff aufweist, der in dem Strömungsweg des Materials von dem Reservoir zu der Haut angeordnet ist.

21. Abgabesystem nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix aus Polyisobutylen und/oder Siliconpolymeren besteht.

22. Abgabesystem nach Ansprüchen 9 und 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Materialfluss aus dem System auf einen geringeren Wert als der Materialfluss durch die Haut, auf die es aufgebracht wird, begrenzt wird.

23. Abgabesystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir so beschaffen ist, dass die Freigabegeschwindigkeit im Bereich von 1 bis 5 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ liegt und das Material Fentanyl ist.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein Abgabesystem zur Verabreichung von Fentanyl an einen Patienten durch intakte Haut über einen längeren Zeitraum bei einer im wesentlichen konstanten Geschwindigkeit.

Fentanyl und seine analgetisch wirksamen Derivate (nachfolgend als «Derivate» bezeichnet), wie beispielsweise Sufentanyl, Carfentanyl, Lofentanyl und Alfentanyl, sind seit langem als äusserst wirksame und effektive Anästhetika und Analgetika bekannt. Fentanyl ist in der US-PS 3 164 600 beschrieben und seine von der FDA in den Vereinigten Staaten anerkannte Verwendung ist in Physician's Desk Reference, 1984, Seiten 1027 bis 1029, unter Bezugnahme auf das von McNeil Lab für Janssen Pharmaceutica, Inc. hergestellte Arzneimittel SUBLIMAZE® beschrieben. In der Anwendung wird Fentanyl normalerweise als das Citrat entweder als eine Bolusinjektion oder -infusion oder eine kontinuierliche Infusion zum Zweck der Erzeugung von Anästhesie oder Analgesie verabreicht.

Es wurde die Applikation transdermaler Arzneimittelabgabetechnologie auf die Verabreichung einer breiten Vielzahl

von Arzneimitteln vorgeschlagen, und verschiedene Systeme zur Erreichung dieser Zielsetzung sind in zahlreichen technischen Zeitschriften und Patenten angegeben. Die US-Patentschriften 3 598 122, 4 144 317, 4 201 211, 4 262 003 und 4 379 454, die sämtlich hier mit einbezogen sind, sind typische Beispiele verschiedener transdermaler Arzneimittellabagesysteme nach dem Stand der Technik, wobei diese Systeme die Fähigkeit besitzen, geregelte Arzneimittelmengen an Patienten während ausgedehnter Zeiträume in einer Dauer von mehreren Stunden bis mehreren Tagen abzugeben. Keine der obigen Patentschriften oder irgendein anderer Stand der Technik, der den Erfindern bekannt war, beschreibt ein transdermales Abgabesystem, das die Abgabe von Fentanyl oder dessen Derivaten bezweckt, noch sind sie über adäquate Daten bezüglich der Hautpermeabilität oder therapeutischen transdermalen Abgabegeschwindigkeiten unterrichtet, um ein derartiges System zu entwerfen. Ferner besitzen Fentanyl und seine Derivate bestimmte einzigartige Eigenschaften, die bezüglich eines transdermalen Abgabesystems eine Kombination von Beschränkungen auferlegen, die bisher auf andere Systeme nicht zukamen.

Fentanyl und dessen Derivate sind hochwirksame, rasch metabolisierte Arzneimittel mit einem relativ engen therapeutischen Index, die bei Überdosierung äusserst unerwünschte Nebeneffekte, am bemerkenswertesten Atmungsdepression, erzeugen, die, wenn sie unkontrolliert verbleiben, den Tod verursachen können. Sie sind auch relativ teuer und haben ein hohes Potential für Missbrauch. Es wurde festgestellt, dass diese Eigenschaften zahlreiche und manchmal widersprechende Gestaltungsbeschränkungen einer praktischen transdermalen Abgabevorrichtung auferlegen. Beispielsweise wäre es erwünscht, dass die Vorrichtung das Arzneimittel mit einer im wesentlichen konstanten Geschwindigkeit während wenigstens etwa 24 Stunden abgibt, während gleichzeitig die Menge des Arzneimittels sowohl innerhalb des unverbrauchten als auch des verbrauchten Systems auf einem Minimum gehalten wird. Ein anderes Beispiel einander widerstrebender Beschränkungen besteht darin, dass das Ausmass, zu dem das System die Freigabegeschwindigkeit oder -rate regelt, relativ hoch sein sollte, um sicherzustellen, dass überschüssige Mengen des Arzneimittels in dem Fall, dass die Haut eines Patienten geschädigt ist oder eine abnorm hohe Permeabilität besitzt, nicht abgegeben werden. Die Freigabegeschwindigkeit je Flächeneinheit des Systems kann jedoch nicht bei einem solch niedrigen Wert gewählt werden, dass der Beginn der analgetischen Wirkung über fünf Stunden hinaus verzögert wird oder dass adäquate Dosierungen von vernünftig bemessenen Systemen nicht erhalten werden. Zusätzlich zu diesen generellen Gestaltungskriterien wurden nun verschiedene Eigenschaften von Fentanyl und dessen Derivaten festgestellt, wie beispielsweise Hautpermeabilität und Arzneimittelbindung in der Haut, welche zusätzliche einander widersprechende Gestaltungsbeschränkungen auferlegen.

Gemäss der Erfindung wurden Verfahren zur transdermalen Abgabe von Fentanyl oder dessen Derivaten und transdermale Abgabesysteme zur Durchführung derselben entwickelt, die zur kontinuierlichen Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten durch intakte Haut zur Linderung von Schmerzen geeignet sind.

Eine Aufgabe der Erfindung besteht somit in einem Verfahren zur kontinuierlichen transdermalen Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in transdermalen therapeutischen Systemen, die zur Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten bei einer praktisch konstanten Geschwindigkeit während eines ausgedehnten Zeitraums zur Erzeugung von Analgesie brauchbar sind.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in einem hinsichtlich des Ausmasses begrenzten, hinsichtlich der Dauer spezifizierten transdermalen therapeutischen System für die Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten an den systemischen Kreislauf.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht in transdermalen therapeutischen Systemen für die Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten, worin die Menge des restlichen Arzneimittels auf ein Minimum herabgesetzt ist.

Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht in Verfahren und Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung von Fentanyl oder dessen Derivaten, wobei der Beginn der analgetischen Wirkung innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eintritt.

Diese und andere Aufgaben und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung unter Bezugnahme auf die beigelegten Zeichnungen, worin

Fig. 1 einen Querschnitt durch eine schematische, perspektivische Ansicht einer Ausführungsform des transdermalen therapeutischen Systems gemäss der Erfindung vor der Applikation auf die Haut,

Fig. 2 eine Querschnittsansicht durch eine andere Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 3 eine Querschnittsansicht durch eine andere Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 4 eine graphische Darstellung des in vitro Hautdurchflusses gegen die Zeit für eine spezifische Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 5 eine graphische Darstellung des in vitro Hautdurchflusses gegen die Zeit für eine andere spezifische Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 6 eine graphische Darstellung des in vitro Durchflusses gegen die Zeit für andere spezifische Ausführungsformen der Erfindung,

Fig. 7 eine graphische Darstellung des in vitro Hautdurchflusses gegen die Zeit für andere spezifische Ausführungsformen der Erfindung und

Fig. 8 eine graphische Darstellung des in vitro Hautdurchflusses gegen die Zeit für andere spezifische Ausführungsformen der Erfindung wiedergeben.

Gemäss der Erfindung wurde gefunden, dass Fentanyl oder dessen Derivate an den menschlichen Körper über den transdermalen Weg zur Auslösung von Analgesie verabreicht werden können, falls sie durch etwa 5 bis 100 cm² und bevorzugt etwa 10 bis 50 cm² intakte Haut über einen ausgedehnten Zeitraum bei einer Geschwindigkeit im Bereich von etwa 0,5 bis 10 µg/cm²/h und vorzugsweise bei einer Geschwindigkeit im Bereich von etwa 1 bis 5 µg/cm²/h verabreicht werden. Bei dieser Abgabe ist es möglich, durch geeignete Auswahl des Oberflächenbereichs der Arzneimittellabgabevorrichtung Gesamtarzneimittelaufnahmemengen zu erhalten, welche einen adäquaten Titrationsbereich für individuelle Patientenbedürfnisse liefern, während eine sichere und wirksame Dosierungsform beibehalten wird. Gemäss der Erfindung erzielbare Verabreichungsgeschwindigkeiten in gleichmässigem Zustand liegen bei etwa 10 bis 300 µg/h und vorzugsweise bei etwa 25 bis 150 µg/h. Die Verabreichung wird während wenigstens 12 Stunden und für bis zu 7 Tagen beibehalten, wobei eine geregelte Führung von 1 bis 3 Tagen als bevorzugt angesehen wird.

Es wurde gefunden, dass ein relativ weiter Permeabilitätsbereich für normale menschliche Haut gegenüber Fentanyl besteht und diese Permeabilität nicht nur von Person zu Person und Stelle zu Stelle variiert, sondern auch in hohem Masse von der chemischen Form des Arzneimittels abhängt. Es wurde festgestellt, dass Fentanylcitrat, die Form, in der Fentanyl derzeit verabreicht wird, eine solch niedrige Hautpermeabilität aufweist, dass es zur transdermalen Abgabe

selbst unter Verwendung von Durchdringungsverstärkern überhaupt nicht geeignet ist. Anstatt dessen wurde festgestellt, dass, um die oben angegebenen Abgaberraten zu erhalten, das Arzneimittel in das transdermale therapeutische System in Form der Base einverleibt werden sollte. Die ermittelten Daten zeigen, dass die Permeabilität normaler menschlicher Haut gegenüber Fentanylbase etwa $4 \pm 1,8$ (S.D.) $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}$ beträgt, wobei die beobachteten Extreme bei 1,2 und 5,7 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}$ liegen.

Im Hinblick auf die anderen oben angegebenen Fentanyl-derivate wird angenommen, dass die folgenden Beziehungen zwischen relativer Permeabilität und Wirksamkeit vorliegen:

Tabelle 1

Arzneimittel	Relative Wirksamkeit (Fentanyl = 1)
1) Fentanyl	1
2) Sufentanyl	15
3) Carfentanyl	34
4) Lofentanyl	15
5) Alfentanyl	0,25

Relative Hautdurchdringung

(1) > (2) ≥ (3) > (4) > (5)

Diese Beziehungen ermöglichen die therapeutische transdermale Verabreichung dieser Fentanyl-derivate innerhalb der hier angegebenen Parameter.

Während die vorliegende Erfindung die Abgabe von Fentanyl in therapeutischen Mengen während kontinuierlicher Zeiträume aus Transdermalsystemen vom Matrixtyp, die sich in erster Linie auf die Hautpermeabilität stützen, in Betracht zieht, um die Arzneimittelfuhrate zu regeln, geben bevorzugte Ausführungsformen das Arzneimittel aus einem geschwindigkeitsgeregelten transdermalen System ab, in dem das System selbst das Maximalausmass regelt, bei dem das Arzneimittel durch die Haut abgegeben wird.

Der Durchfluss J_{net} des durch die Haut aus einem geschwindigkeitsgeregelten transdermalen therapeutischen System abgegebenen Arzneimittels wird durch die folgende Beziehung wiedergegeben:

$$\frac{1}{J_{\text{net}}} = \frac{1}{J_{\text{Haut}}} + \frac{1}{J_{\text{System}}} \quad (1)$$

Um somit ein transdermales therapeutisches System zu liefern, in dem wenigstens 50% (und vorzugsweise mehr) der Regelung des Ausmasses durch das JSystem, der Fluss aus dem System in ein unbegrenztes Absinken, geliefert wird, ist es notwendig, J_{Haut} , den Durchfluss durch die Haut unter Verwendung eines Hautpermeationsverstärkers, erheblich zur erhöhen. Zu geeigneten Permeationsverstärkern gehören ohne Begrenzung beispielsweise Ethanol und andere höhere Alkohole, N-Decylmethylsulfoxid (N-DMS), Polyethylen-glycolmonolaurat, -dilaurat und verwandte Ester, Glycerinmonoolat und verwandte mono-, di- und trifunktionelle Glyceride, Diethyltoluamid, A zone®, ein Produkt der Nelson Research Corp., N,N-Dimethylauramid, N,N-Dimethylauraminoxid und dergleichen.

Da eine konservative Analyse der existierenden Daten nahelegt, dass die Permeabilität normaler Haut gegenüber Fentanylbase im Bereich von etwa 1 bis 10 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}$ liegt, wobei die meiste Haut im Bereich von etwa 2 bis 5 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}$ liegt, sollte vorzugsweise ausreichend Permeationserhöher für geschwindigkeitsgeregelte Systeme vorgesehen werden, um J_{Haut} der Haut mit niedrigster Permeabilität zu einem Wert nicht weniger als J_{System} zu steigern. Die Anwendung

von Formel (1) zeigt klar, dass, wenn J_{Haut} bei gleichbleibendem J_{System} ansteigt, J_{net} sich dem Wert von J_{System} selbst nähert. Somit sollte vorzugsweise ausreichend Permeationserhöher abgegeben werden, um die Permeabilität selbst der undurchdringlichsten Haut auf einen Wert wenigstens gleich J_{System} zu erhöhen. Dies erzeugt ein System, in dem wenigstens 50% von J_{net} durch das System geregelt wird. Es wäre bevorzugt, wenn das System wenigstens 70% geregelt wäre, und diese Zielsetzung kann erreicht werden, wenn die Permeabilität der Haut auf wenigstens das 2,4-fache von J_{System} im stationären Zustand erhöht wird.

Wenn transdermale Systeme gemäss der Erfindung auf die Haut aufgebracht werden, wird das Arzneimittel aus dem System in die Haut übertragen, wo es in den Blutstrom absorbiert wird, um seine systemische analgetische Wirksamkeit zu erzeugen. Es wurde gefunden, dass die Haut Fentanylbindungsstellen enthält, die abgesättigt werden müssen, bevor irgendeine signifikante Absorption in den Blutstrom eintritt. Die Variation von Person zu Person und Stelle zu Stelle scheint im Bereich von etwa 25 bis 75 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ des Fentanyls in Basenform oder dessen Derivaten zu liegen, und die Anfangssättigung dieser Stellen sollte rasch fortschreiten, um einen raschen Beginn der Analgesie herbeizuführen. Da die meistens transdermalen therapeutischen Systeme eine anfängliche vorübergehend erhöhte Freigabe von Arzneimittel liefern, die bei einer beträchtlich höheren Geschwindigkeit als der später erhaltenen Geschwindigkeit im stationären Zustand eintritt, ist der Einschluss zusätzlicher Mengen Arzneimittel an der Hautberührungsoberfläche der Vorrichtung kein absolutes Erfordernis. Die hierin beschriebenen Systeme können das Arzneimittel bei Anfangsgeschwindigkeiten abgeben, welche den Beginn der Analgesie innerhalb von zwei bis vier Stunden nach Applikation einleiten sollten, jedoch können gegebenenfalls Arzneimittel zu der Klebschicht oder anderen Hautberührungsschicht zugegeben werden, um die Bindungsstellen schneller abzusättigen.

Die Hautbindungsstellen sind auch wichtig hinsichtlich der Festsetzung einer oberen Grenze bezüglich der Grösse des transdermalen therapeutischen Systems und umgekehrt der unteren Grenze bezüglich der brauchbaren Abgabegeschwindigkeit.

Die in den Bindungsstellen enthaltene gesamte Arzneimittelmenge ist direkt proportional dem Oberflächenbereich des Abgabesystems und ist unabhängig von der Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel abgegeben wird. Wenn ein erfindungsgemässes 100 cm^2 -System von maximaler Grösse verwendet wird, könnte die gesamte Arzneimittelmenge innerhalb der Bindungsstellen wenigstens 2,5 bis 7,5 mg betragen. Wenn ein derartiges System entfernt wird, muss die Gesamtmenge an gebundenem Arzneimittel vom Körper absorbiert sein, bevor die Wirkung des Arzneimittels aufhört. Im Hinblick auf die hohe Wirksamkeit von Fentanyl und dessen Derivaten wird es bevorzugt, dass die Menge des in der Haut gelösten Arzneimittels bei oder unterhalb eines Werts von 3,75 mg gehalten wird, um eine prompte Beendigung der Therapie zu ermöglichen.

Wenn kontinuierliche Analgesie erwünscht ist, wird das verbrauchte System entfernt und ein frisches System auf eine neue Stelle appliziert. Da die Sättigung der Hautbindungsstellen gewöhnlich bei im wesentlichen der gleichen Geschwindigkeit erfolgt wie die Absorption von gebundenem Arzneimittel, bleiben die Blutwerte im wesentlichen konstant.

Nachdem somit die Erfordernisse für transdermale therapeutische Systeme zur Verabreichung von Fentanyl in Basenform und dessen Derivaten und Methoden zu deren transdermalen Verabreichung generell beschrieben wurden, werden in der nachfolgenden Beschreibung verschiedene spezifische Ausführungsformen der Erfindung angegeben.

Unter Bezugnahme auf Fig. 1 umfasst eine bevorzugte Ausführungsform eines transdermalen therapeutischen Systems 1 gemäss der Erfindung eine Tasche oder einen Beutel, der aus einer undurchlässigen Rückseite 2, einer geschwindigkeitsregelnden Membran 3 und einer aminbeständigen Kontaktklebschicht 4, die von einer abziehbaren Schutzunterlage 5 bedeckt ist, gebildet wird. Die undurchlässige Rückseite 2 ist so ausgebildet, dass sie ein zentrales Volumen ergibt, welches ein Arzneimittelreservoir 6 in Form eines Gels mit darin gelöstem und suspendiertem Arzneimittel enthält. Obgleich bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung, wie in Fig. 1 gezeigt, einen aminbeständigen in Ausrichtung befindlichen Klebstoff verwenden, können andere Mittel verwendet werden, um das System auf der Haut zu halten. Zu derartigen Mitteln gehören ein peripherer Klebstoffring ausserhalb des Arzneimittelweges aus dem System in die Haut, wobei in diesem Fall der Klebstoff nicht aminbeständig sein muss. Die Verwendung von Klebstoffauflagen oder anderen Befestigungsmitteln wie beispielsweise Schnallen, Gürtel und elastische Armbänder werden auch in Betracht gezogen.

In den vorstehenden Patentschriften wird eine grosse Vielzahl von Materialien beschrieben, die zur Herstellung der verschiedenen Schichten der transdermalen Fentanylabgabesysteme gemäss der Erfindung verwendet werden können. Die Erfindung zieht daher auch die Verwendung von anderen als den hier speziell angegebenen Materialien in Betracht, einschliesslich solcher, die später mit ihrer Fähigkeit zur Ausübung der notwendigen Funktionen in der Technik bekannt werden.

Vielfältige Zusammensetzungen als Arzneimittelreservoir können gemäss der Erfindung verwendet werden und umfassen sowohl wässrige als nichtwässrige Systeme. Eine allgemeine Formulierung für das bevorzugte wässrige Gelsystem ist in Tabelle 2 wiedergegeben, wobei das Gelierungsmittel Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder andere bekannte Gelierungsmittel sind.

Tabelle 2
Zusammensetzung des Gelreservoirs (Gew./Gew.%)

Material	Breiter Bereich	Bevorzugter Bereich
Ethanol 95%	0-47	20-35
Gelierungsmittel	1-10	1-5
Basenform des Arzneimittels	0,1-10	0,1-2%
H ₂ O	Rest	Rest

Die in Tabelle 2 beschriebenen Wasser-Ethanolssysteme besitzen bestimmte einzigartige Eigenschaften, wenn sie in Kombination mit geschwindigkeitsregelnden Membranen verwendet werden, wie beispielsweise Polyethylen von niedriger Dichte (LDPE), Ethylen-Vinylacetat (EVA)-Copolymere (0-40% und bevorzugt 5-18% VA) heissiegelbare Polyester und elastomere Polyesterblockcopolymere wie beispielsweise HYTRIL® Polymere, die von DuPont geliefert werden und in der US-PS 4 127 127 beschrieben werden, die hier als Bezugnahme mit einbezogen wird, welche im wesentlichen eine Regelung der Fentanylfreigabegeschwindigkeit ohne merkliche Beeinflussung der Ethanolfreigabegeschwindigkeit ausüben. Dies erzeugt eine dynamische Situation, in der sich die relative Konzentration des Ethanols in dem Reservoir mit Bezug auf die relative Konzentration von Wasser und Arzneimittel bei Verwendung des Systems verändert. Da Fentanyl und dessen Derivate wesentlich löslicher in Ethanol als in Wasser sind, nimmt die thermodynamische

Wirksamkeit des Arzneimittels in dem Reservoir nicht ab, was normalerweise erwartet würde, wenn das Arzneimittel aus dem System abgegeben wird. Die treibende Kraft, welche eine Wanderung des Arzneimittels durch die geschwindigkeitsregelnde Membran verursacht, ist die thermodynamische Wirksamkeit des Arzneimittels in dem Lösungsmittel anstelle der absoluten Konzentration. Somit verursacht die raschere Erschöpfung des Ethanols einen Anstieg der Sättigungskonzentration des Arzneimittels in dem wässrigen Reservoir. Durch geeignete Einstellung der Ethanol- und Arzneimittelabgabegeschwindigkeiten aus dem System kann die Wirksamkeit des Arzneimittels konstant gehalten werden oder sogar eine Zunahme während der Lebenszeit des Systems herbeigeführt werden.

Die geschwindigkeitsregelnde Membran kann eine Dicke von etwa 0,013 bis 0,13 mm (0,5 bis 5 mils) und vorzugsweise etwa 0,25 bis 0,076 mm (1 bis 3 mils) aufweisen. Zur Erzielung einer adäquaten Systemlebensdauer beträgt die Gelfüllung etwa 10 bis 50 mg/cm², was eine Trockenfüllung von etwa 0,01 bis 5 mg/cm² ergibt.

Unter Bezugnahme auf Fig. 2 wird ein transdermales therapeutisches System gemäss der Erfindung vom Multilaminattyp gezeigt. Ein derartiges transdermales therapeutisches System 11 umfasst eine Mehrzahl von miteinander zu einer einheitlichen Struktur verbundenen Schichten. Die oberste Schicht 12 umfasst das Rückseitenteil, Schicht 16 umfasst ein polymeres Arzneimittelreservoir, Schicht 13 umfasst eine geschwindigkeitsregelnde Membran und Schicht 14 umfasst einen aminbeständigen Kontaktkleber. Schicht 15 ist ein abziehbares Rückseitenteil, das vor Gebrauch entfernt werden kann. Die Elemente 12, 13, 14 und 15 können aus ähnlichen Materialien gefertigt sein, wie die in den entsprechenden Elementen der Fig. 1, während Schicht 16 vorzugsweise ein polymeres Material ist, das plastifiziert werden kann und Permeationserhöher enthält, in denen das Arzneimittel gelöst und dispergiert ist. Eine typische Formulierung für ein laminiertes transdermales System ist in Tabelle 3 wiedergegeben, wobei die geschwindigkeitsregelnde Membran vorzugsweise aus den oben angegebenen Materialien sowie aus mikroporösen Materialien ausgewählt ist.

Tabelle 3
Laminiertes System

Material	Gew./Gew.%
Reservoir	
Mit Mineralöl plastifiziertes Polyisobutylene (PIB/MO) oder Siliconpolymere	50-95%
Arzneimittel in Basenform	5-50%
Kontaktkleber	
PIB/MO oder aminbeständiges Silicon	0,025-0,076 mm

Eine andere Ausführungsform der Erfindung ist in Fig. 3 wiedergegeben, in der das transdermale therapeutische System 21 ein einfacher Monolith ist. Das System 21 umfasst einen Rückseitenteil 22, der gegenüber Fentanyl undurchlässig ist, eine Freigabeabdeckung 25, die gleichfalls undurchlässig ist und geeignet ist, in einfacher Weise von der Arzneimittelreservoir/Kontaktkleberschicht 23 entfernt zu werden, die aus einem Kontaktkleber mit darin gelöstem und gegebenenfalls darin dispergierten Arzneimittel besteht. Ein derartiges System besitzt den Vorteil, dass es leicht hergestellt werden kann, jedoch in Abwesenheit einer geschwindigkeitsregelnden Membran Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit abgibt, die vor allem durch die Permeabilität der Haut an der Stelle der Applikation auf die spezielle Person bestimmt wird. Während somit dieses System angewendet werden

kann, um Arzneimittlabgabegeschwindigkeiten innerhalb der hier beschriebenen Bereiche zu ergeben, kann die tatsächliche Abgabegeschwindigkeit nicht so genau geregelt werden, wie mit den in den Fig. 1 und 2 allgemein beschriebenen Systemen. Zu geeigneten Materialien zur Herstellung der Kontaktkleber Reservoirschicht gehören EVA-Polymere mit etwa 0 bis 18% Vinylacetatgehalt und Polyisobutylen/Mineralöl mit einem Gehalt von 15 bis 25% Polyisobutylen von hohem Molekulargewicht (ein durchschnittliches Molekulargewicht von 1 200 000), 20 bis 30% Polyisobutylen von niedrigem Molekulargewicht (durchschnittliches Molekulargewicht 35 000) und als Rest leichtes Mineralöl mit einer Viskosität bei 38 °C von etwa 10 mPas. Ausser dem Arzneimittel kann die Arzneimittelreservoir-Kontaktkleberschicht auch Additive, Permeationserhöher und andere Materialien, wie allgemein in der Technik bekannt, enthalten.

Spezifische Beispiele verschiedener transdermaler therapeutischer Systeme gemäss der Erfindung, die Fentanyl bei den gewünschten Geschwindigkeiten während ausgedehnter Zeiträume verabreichen können, werden in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Um jedoch das restliche Arzneimittel in verbrauchten Systemen auf ein Mindestmass herabzusetzen, wurde festgestellt, dass die Anfangskonzentration des Fentanyls in dem Matrixmaterial so gewählt sein soll, dass es weniger als 0,5 mg/cm² beträgt. Aus diesem Grund werden die wässrigen Ethanolreservoirsysteme, welche die Erzielung gleichmässiger Wirksamkeit bei dieser niedrigen Konzentration ermöglichen, derzeit als bevorzugt gemäss der Erfindung erachtet. In den folgenden Beispielen beziehen sich sämtliche Prozentangaben auf das Gewicht, falls nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1

Es wurden transdermale therapeutische Systeme gemäss Fig. 1 unter Verwendung eines wässrigen ethanolanischen Gelreservoirs in 10, 20 und 40 cm² Grössen hergestellt. Fentanylbase wurde zu 95%igem Ethanol zugegeben und zur Lösung des Arzneimittels gerührt. Gereinigtes Wasser wurde zu der Ethanol-Fentanyl-Lösung in ausreichenden Mengen zugesetzt, um ein Gemisch mit einem Gehalt an 14,7 mg/g Fentanyl in einer 30%igen Ethanol-Wasser-Lösung zu erzeugen. Zwei Prozent Hydroxyethylcellulose als Gelmittel wurden zu dieser Lösung langsam unter Rühren zugegeben und vermischt, bis ein gleichmässiges Gel erhalten wurde (etwa eine Stunde). Eine 0,05 mm dicke Kontaktkleberschicht wurde auf einem mit Fluorkohlenstoff-diacrylat behandelten Polyesterfilm, der die Freigabeabdeckung für das System umfasste, durch Lösungsguss eines aminbeständigen medizinischen Siliconklebstoffs auf den Polyesterfilm aus einer Lösung in Trichlortrifluorethan ausgebildet. Eine 0,05 mm dicke geschwindigkeitsregelnde Membran aus EVA (9% VA) wurde mit dem freiliegenden Klebstoff unter Druck laminiert. Ein ein Multilaminat aus Polyethylen, Aluminium, Polyester und EVA umfassender Rückseitenteil wurde gleichfalls vorgesehen und das wässrige Gel zwischen den Rückseitenteil und die Freigabeabdeckung-Klebstoff/geschwindigkeitsregelnde Membran auf einer rotierenden Heissiegelmaschine bei einer Gelfüllung von 15 mg/cm² in die Tasche gefüllt. Versiegelte Taschen in den Grössen von 10, 20 und 40 cm² wurden ausgestanzt und unmittelbar zur Vermeidung von Ethanolverlust in Taschen gefüllt. Die mit Taschen versehenen Systeme überliess man wenigstens zwei Wochen der Gleichgewichtseinstellung, um eine Gleichgewichtskonzentration von Arzneimittel und Ethanol in den geschwindigkeitsregelnden und Klebstoffschichten zu erreichen. Nach dieser Zeit enthielt das Arzneimittelreservoir keinerlei überschüssiges Arzneimittel mehr und die Arzneimittelkonzentration in dem Reservoir hatte sich auf 8,8 mg/g der Sätti-

gungskonzentration von Fentanyl in 30%igem Ethanol verringert. Der in vitro Fentanyldurchfluss durch Leichenhaut in ein unbegrenztes wässriges Absinken bei 32 °C wurde gemessen und ist in Fig. 4 wiedergegeben. Wie ersichtlich, nahm der Fentanylfluss rasch auf etwa 1,35 µg/cm²/h in wenig mehr als vier Stunden zu und blieb danach praktisch konstant. Die Arzneimittelsättigung in der Haut fand während der Zeit statt, da der Arzneimittelfluss auf den Wert seines stationären Zustandes anstieg. Nach etwa 24-stündigem Betrieb ist praktisch das gesamte Ethanol abgegeben und die Transportgeschwindigkeit von Fentanyl durch die Haut ist auf den Wert verringert, der erhalten wird, wenn kein Ethanol vorliegt. Es wäre wünschenswert, dass die Verwendung des Systems an diesem Punkt unterbrochen wird. Die Systeme enthielten ursprünglich etwa 200 µg/cm² Fentanyl und gaben während der 24-stündigen brauchbaren Lebensdauer etwa 50 µg/cm² ab, was eine Abgabe von etwa 25% der ursprünglichen Arzneimittelfüllung ergab.

Beispiel 2

Es wurden ähnliche Systeme wie die in Beispiel 1 beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, dass das Arzneimittelreservoir 47 Gew.% Ethanol in Wasser und 3,2 mg/g Fentanylbase enthielt. Die ursprüngliche Arzneimittelfüllung betrug 26 mg/cm², und die Regelmembran war ein 0,038 mm EVA-Film (12% VA). Die in vitro Transportgeschwindigkeit durch die Haut ist in Fig. 5 gezeigt. Wie ersichtlich, brauchten diese Systeme länger, um den stationären Zustand zu erreichen, wegen der ursprünglich niedrigeren Wirksamkeit (46%) des Fentanyls, wenn jedoch die Fentanylwirksamkeit aufgrund des Transports von Ethanol aus dem System anstieg, wurde während 70 Stunden eine praktisch konstante Freigabe im stationären Zustand von etwa 4,5 µg/cm²/h beibehalten.

Beispiel 3

Es wurden ähnliche Systeme wie die in Beispiel 1 beschriebenen hergestellt, die sich von Beispiel 1 dadurch unterscheiden, dass die ursprüngliche Gelkonzentration 20 Gew.% Ethanol bei einer Fentanylkonzentration von 8,2 mg/g enthielt und in Systeme mit einer Gelfüllung von 25 mg/cm² verarbeitet wurden. Nach der Periode der Gleichgewichtseinstellung fällt die Arzneimittelkonzentration auf etwa 4,2 mg/g in dem Reservoir ab, wobei der Rest sich in dem Klebstoff und der geschwindigkeitsregelnden Membran im Gleichgewicht einstellt. Nach Befestigung auf der Haut während etwa 24 Stunden hat der Fentanylgehalt auf etwa 50 µg/cm² abgenommen. Als Ergebnis der Freigabe sowohl von Alkohol als auch von Fentanyl aus dem System liegt die Konzentration des Fentanyls in dem System nach etwa 72 Stunden bei der Sättigungskonzentration in der dann verbleibenden wässrigen Lösung, die nicht mehr als etwa 5% Ethanol enthält. Zu diesem Zeitpunkt wird das System rechtzeitig entfernt und hat einen restlichen Arzneimittelgehalt von weniger als 25 µg/cm². Dies führt zu einem höheren Prozentsatz der Arzneimittlabgabe als in den vorangehenden Systemen.

Beispiel 4

Ein transdermales therapeutisches Multilaminatsystem des mit Bezug auf Fig. 2 beschriebenen Typs wurde durch Zugabe von Polyisobutylen PIB von niedrigem Molekulargewicht (mittleres Molekulargewicht von 35 000) und PIB von hohem Molekulargewicht (mittleres Molekulargewicht 1 200 000) in einen Rührbehälter in einem Verhältnis von 1,25 zu 1 hergestellt. Leichtes Mineralöl (MO) wurde in den gleichen Behälter bei einem Verhältnis von etwa 1,125 zu 1 Teil (PIB) zugegeben. Heptan wurde zugesetzt, und das Ge-

misch wurde gerührt, bis die Polymeren gelöst waren. Es wurde ausreichend Fentanylbase zu der Lösung zugegeben, um ein Gemisch aus 20% Fentanyl in dem PIB/MO zu erzeugen. Das Polymer-Arzneimittelgemisch wurde auf eine Einschlussrückseite wie in Beispiel 1 beschrieben durch Lösungsguss aufgebracht und der Abdampfung überlassen, wobei ein etwa 0,05 mm dickes Arzneimittelreservoir gebildet wurde. Ein mit Mineralöl gesättigter mikroporöser Polypropylenfilm wurde mit der Reservoirschicht unter Druck laminiert. Ein wie oben beschriebenes PIB/MO-Gemisch, das jedoch ausreichend zusätzliches Fentanyl enthielt, um eine 2%ige Füllung von Fentanyl als ungelösten Feststoff zu ergeben, wurde in einer etwa 0,05 mm dicken Schicht auf einen Freigabeabdeckungsfilm aus siliconisiertem Polyester gegossen und die so gebildeten Verbundlamine wurden unter Bildung einer Vorrichtung, wie in Fig. 3 gezeigt, miteinander laminiert. Einzelne Systeme wurden aus diesem laminierten Film in Grössen von 2,5, 5, 10 und 20 cm Kreisen ausgestanzt und verpackt. Der nach diesem Beispiel erzeugte in vitro Fentanylfluss aus den Systemen durch Leichenhaut bei 32 °C in eine unbegrenzte Absenkung ist in Fig. 6 wiedergegeben. Es wurden auch Proben hergestellt, die von den oben beschriebenen dadurch abwichen, dass sie eine feste Arzneimittelfüllung von 3,2% aufwiesen. Wie aus Fig. 6 ersichtlich, waren 2% festes Arzneimittel angemessen, um einen raschen Beginn der Therapie ohne eine unnötig hohe anfängliche Arzneimittelfreigabegeschwindigkeit zu erzeugen, und nach der anfänglichen Übergangsperiode ergaben beide Systeme eine gleichbleibende Freigabegeschwindigkeit von etwa 1,8 µg/cm²/h während bis zu 70 Stunden.

Beispiel 5

Ein monolithisches System gemäss Fig. 3 wurde hergestellt, indem ein PIB/MO-Fentanylbasengemisch wie in Fig. 4 angegeben hergestellt wurde, das auf eine Einschlussrückseite durch Lösungsguss aufgebracht wurde und nach Abdampfung des Lösungsmittels mit der siliconisierten Freigabeabdeckung laminiert wurde. Die PIB-Matrices wurden mit 10, 20 und 30% Fentanylfüllung hergestellt, und die Arzneimitteltransportgeschwindigkeiten aus derartigen Systemen durch menschliche Leichenhaut bei 32 °C in eine unbegrenzte Absenkung wurden gemessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 wiedergegeben. Die Systeme zeigten die typischen zeitabhängigen Arzneimittelfreigabegeschwindigkeiten aus einem Monolith, jedoch kontinuierliche Abgabe bei relativ konstanten Geschwindigkeiten durch die Haut während bis zu 80 Stunden innerhalb der gemäss der Erfindung geforderten Bereiche.

Beispiel 6

Ein monolithisches System, ähnlich dem in Beispiel 5 beschrieben, wurde unter Verwendung von aminbeständigem Siliconklebstoff der Dow Corning und medizinischer Siliconflüssigkeit von $20 \cdot 10^{-6}$ m²/s (20 Centistoke) mit 10 und 20% darin dispergierter Fentanylbase hergestellt. Arzneimittelpermeationsgeschwindigkeiten aus derartigen Systemen durch Leichenhaut in eine unbegrenzte Absenkung sind in Fig. 8 gezeigt.

Beispiel 7

Die Wirkung der Ethanolkonzentration auf die Permeabilität von Leichenhaut gegenüber Fentanylbase wurde untersucht, indem die in vitro Arzneimittelpermeationsgeschwindigkeiten durch Leichenhaut in eine unbegrenzte Absenkung für Systeme mit verschiedenen Konzentrationsgehalten an ethanolischen Gelen gemessen wurden, wobei die in Tabelle 4 gezeigten Ergebnisse erhalten wurden.

Tabelle 4

% Ethanol	Fentanyl-Hautdurchfluss (Jnet)
47%	8,7
30%	4,5
20%	4,8
0-10%	3,71

Aufgrund dieser Daten scheint es, dass etwa 40% Ethanol erforderlich sind, um eine signifikante Steigerung der Hautpermeabilität zu erzeugen, und dass wenigstens etwa 20% Ethanol in einem geschwindigkeitsgeregelten wässrigen Ethanolssystem verwendet werden sollten, um dem systemischen Kreislauf ein signifikantes Ausmass an Arzneimittelregulation zu erteilen.

Nachdem somit die Erfindung allgemein beschrieben wurde und bestimmte spezifische Ausführungsformen derselben einschliesslich der Ausführungsform, die nach Ansicht der Anmelderin die beste Art der Durchführung der Erfindung wiedergibt, beschrieben wurden, ist ersichtlich, dass vom Fachmann verschiedene Modifikationen der Erfindung ohne Abweichung vom Rahmen der Erfindung, die lediglich durch die nachfolgenden Ansprüche begrenzt ist, ausgeführt werden können.

FIG. 1

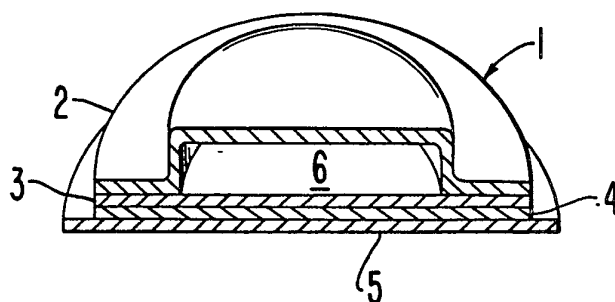


FIG. 2

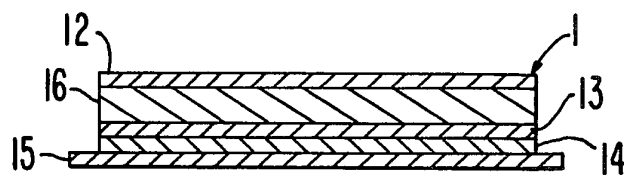


FIG. 3

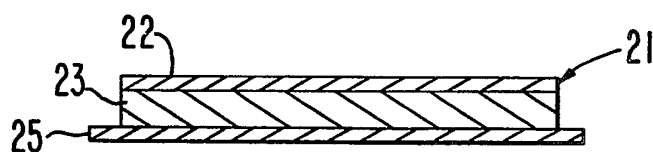


FIG. 4

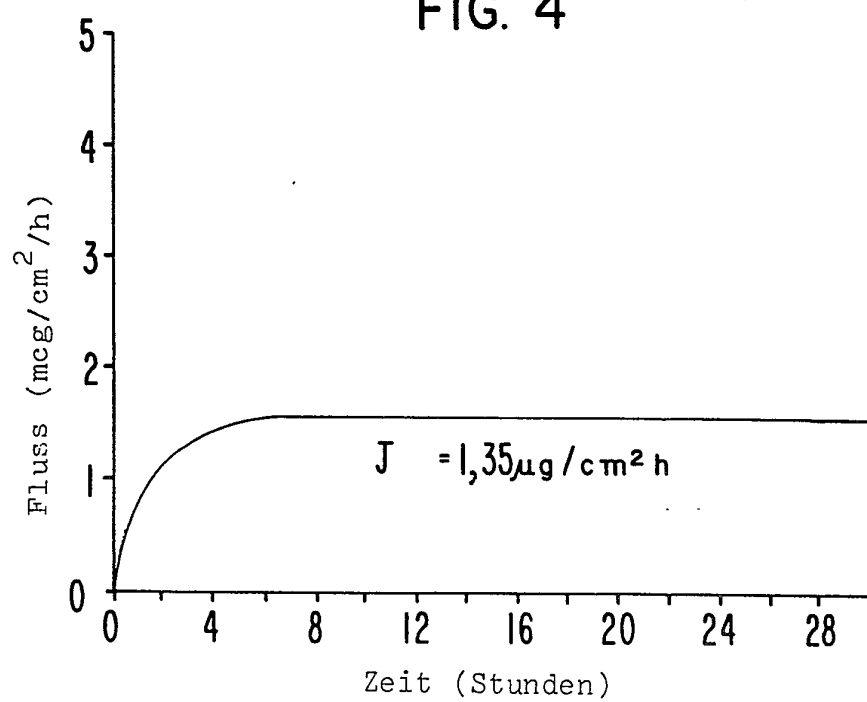


FIG. 5

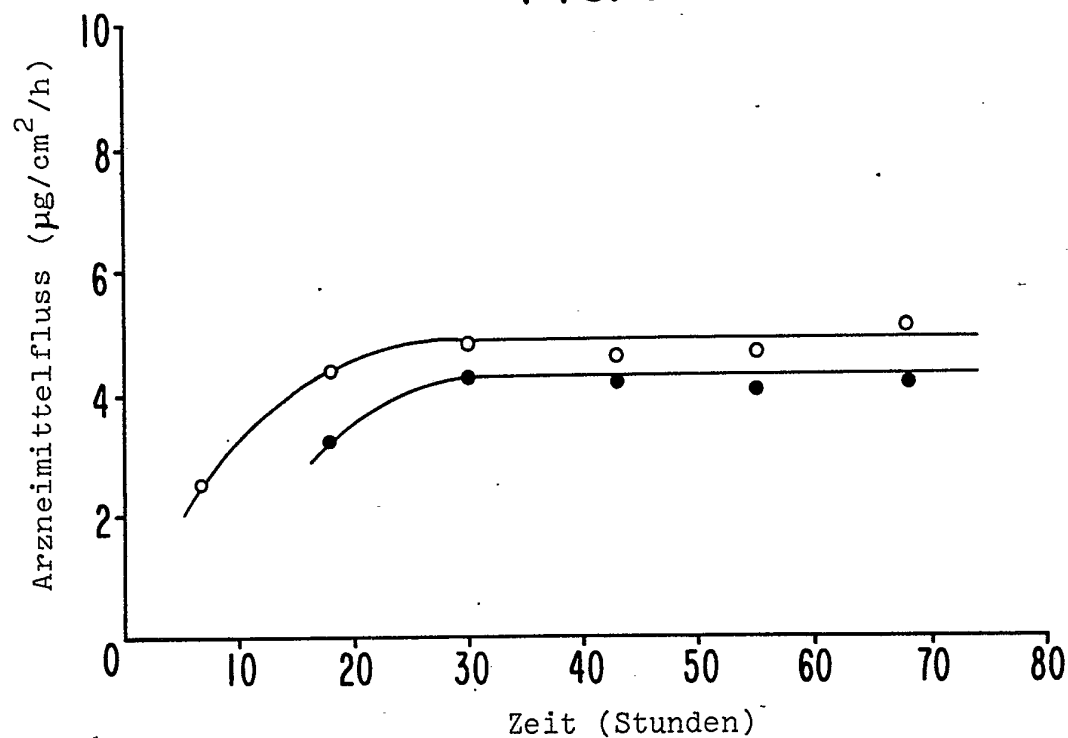


FIG. 6

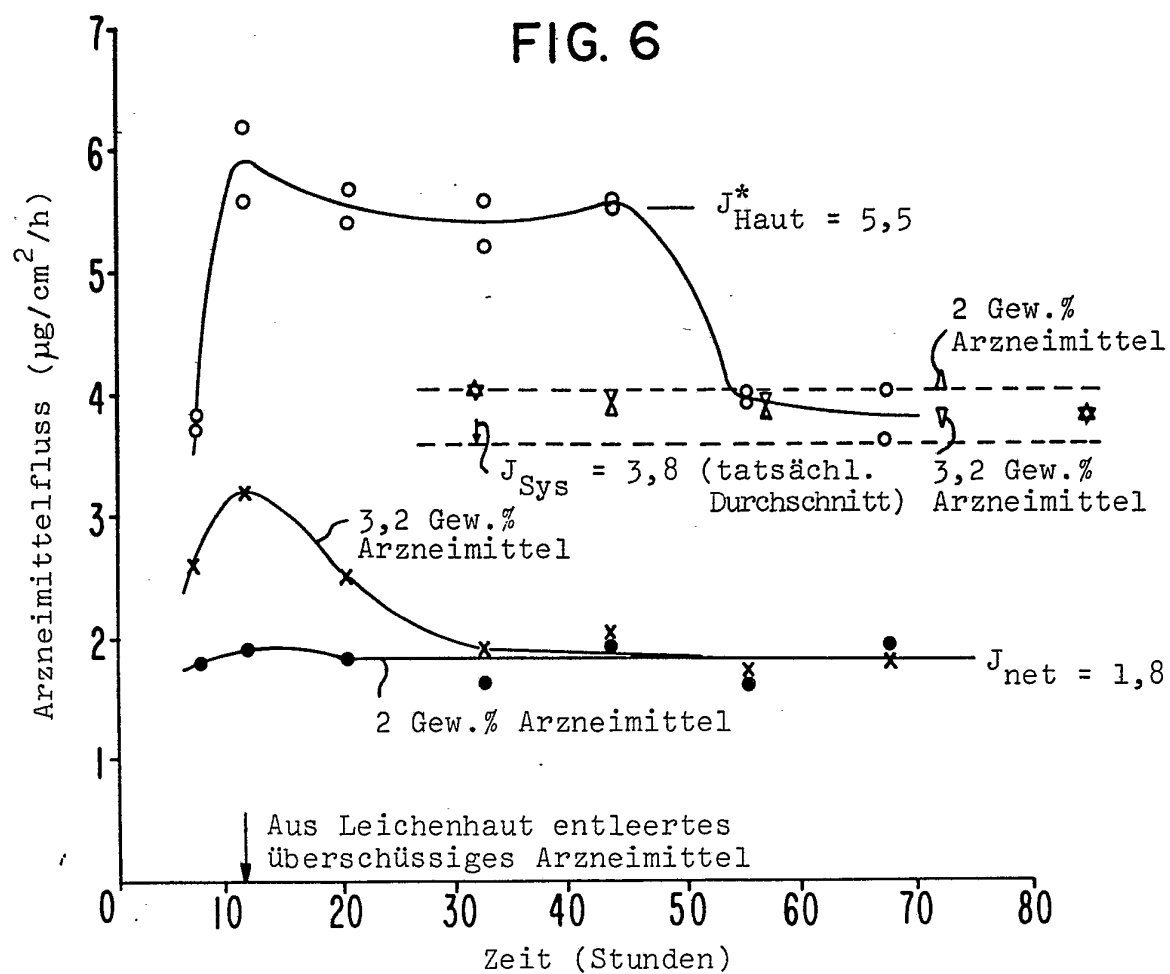


FIG. 7

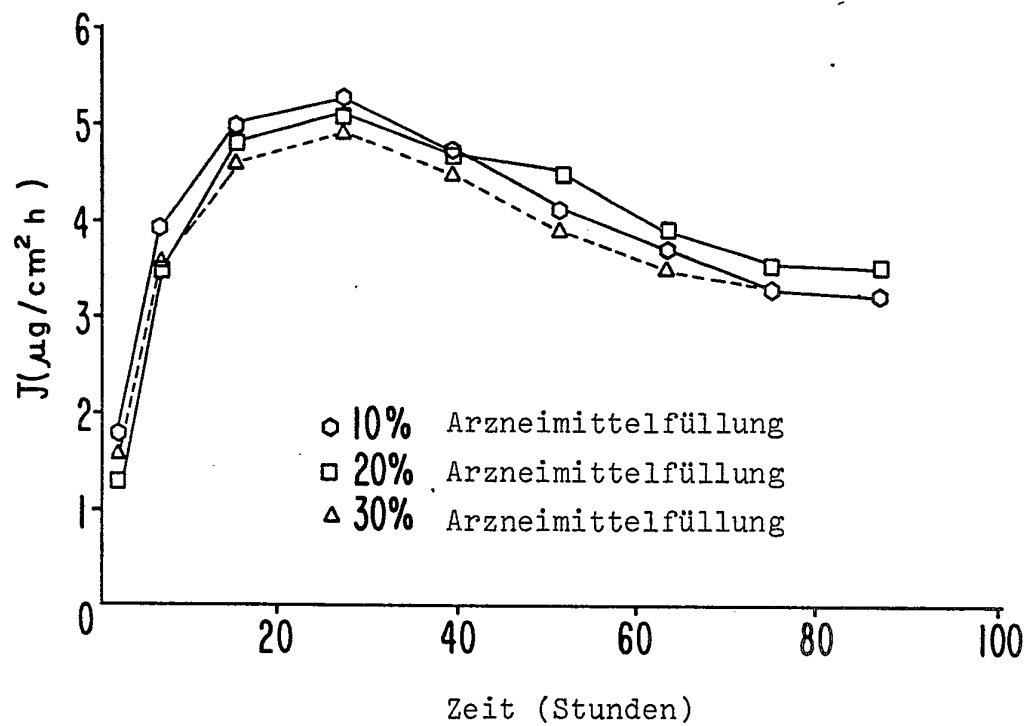


FIG. 8

