(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 31 766 T2** 2004.07.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 836 512 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 31 766.4**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/09989**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 921 500.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/40364**
(86) PCT-Anmeldetag: **07.06.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **19.12.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.04.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **03.03.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61N 1/32**

(30) Unionspriorität:
483069 **07.06.1995** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(74) Vertreter:
Hössle Kudlek & Partner, Patentanwälte, 70184 Stuttgart

(72) Erfinder:
PHIPPS, Bradley, J., Plymouth, US; LATTIN, A., Gary, Forest Lake, US; HAAK, P., Ronald, Menlo Park, US; THEEUWES, Felix, Los Altos Hills, US; GUPTA, Suneel, Redwood City, US

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR VERABREICHNUNG VON MEDIKAMENTEN DURCH ELEKTROTRANSPORT**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein eine Vorrichtung zur elektrisch unterstützten Verabreichung eines therapeutischen Mittels (beispielsweise eines Arzneimittels) durch eine Körperoberfläche (beispielsweise die intakte Haut) mit erhöhter Wirksamkeit. Diese Erfindung ist insbesondere auf den Elektrotransport hochwirksamer therapeutischer Mittel anwendbar, die bei kleinen Dosierungsniveaus zu verabreichen sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft In-Vivo-Vorrichtungen zur transdermalen Elektrotransportverabreichung therapeutischer Mittel, typischerweise Arzneimittel. Hier werden die Begriffe "Elektrotransport", "Iontophorese" und "iontophoretisch" in bezug auf eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung therapeutischer Mittel, ob geladen oder ungeladen, durch eine auf einen ein Mittel enthaltenden Vorrat angewendete elektromotorische Kraft verwendet. Das bestimmte zu verabreichende therapeutische Mittel kann vollständig geladen (also zu 100% ionisiert), vollständig ungeladen oder teilweise geladen und teilweise neutral sein. Das therapeutische Mittel oder die therapeutische Spezies kann durch Elektromigration, Elektroosmose oder eine Kombination dieser Prozesse verabreicht werden. Die Elektroosmose wurde auch als Elektrohydrokinese, Elektrokonvektion und elektrisch induzierte Osmose bezeichnet. Im allgemeinen ergibt sich die Elektroosmose einer therapeutischen Spezies in ein Gewebe aus der Migration eines Lösungsmittels, in dem die Spezies enthalten ist, hervorgerufen durch die Anwendung einer elektromotorischen Kraft auf einen die therapeutische Spezies enthaltenden Vorrat.

[0003] Die Begriffe "Elektrotransport", "Iontophorese" und "iontophoretisch" sollen hier (1) die Verabreichung geladener Arzneimittel oder Mittel durch Elektromigration, (2) die Verabreichung ungeladener Arzneimittel oder Mittel durch den Prozeß der Elektroosmose, (3) die Verabreichung von Spezies durch Transportprozesse, welche einen Elektroporationsschritt einschließen (siehe beispielsweise Weaver u. a., US-A-5 019 034), (4) die Verabreichung geladener Arzneimittel oder Mittel durch die kombinierten Prozesse der Elektromigration und der Elektroosmose und/oder (5) die Verabreichung einer Mischung geladener und ungeladener Arzneimittel oder Mittel durch die kombinierten Prozesse der Elektromigration und der Elektroosmose sowie Kombinationen der vorstehenden Prozesse zur Verabreichung geladener oder ungeladener Spezies oder beider bezeichnen.

[0004] Iontophoretische Vorrichtungen zum Verabreichen ionisierter Arzneimittel durch die Haut sind seit den ersten Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts bekannt. Es sei beispielsweise auf das US-Patent 410 009 von Deutsch verwiesen. Bei gegenwärtig bekannten Elektrotransportvorrichtungen werden wenigstens zwei Elektroden oder Elektrodenanordnungen verwendet. Beide Elektroden bzw. Elektrodenanordnungen werden so angeordnet, daß sie sich in engem elektrischem Kontakt mit einem Teil der Haut des Körpers befinden. Eine als aktive Elektrode oder Spenderelektrode bezeichnete Elektrode ist die Elektrode, von der die ionische Substanz, das ionische Mittel, das ionische Medikament, der ionische Arzneimittelvorläufer oder das ionische Arzneimittel durch Iontophorese über die Haut in den Körper überführt wird. Die als Gegenelektrode oder Rückführelektrode bezeichnete andere Elektrode dient dem Schließen des elektrischen Stromkreises durch den Körper. In Zusammenhang mit der durch die Elektroden kontaktierten Haut des Patienten wird der Stromkreis durch Anschließen der Elektroden an eine Quelle elektrischer Energie, beispielsweise eine Batterie, vervollständigt. Falls die an den Körper zu verabreichende ionische Substanz beispielsweise positiv geladen ist, ist die positive Elektrode (die Anode) die aktive Elektrode, und die negative Elektrode (die Kathode) dient dem Vervollständigen des Stromkreises. Falls die zu verabreichende ionische Substanz negativ geladen ist, ist die kathodische Elektrode die aktive Elektrode und die anodische Elektrode die Gegenelektrode.

[0005] Wie vorstehend erörtert wurde, können Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtungen verwendet werden, um ungeladene Arzneimittel oder Mittel, beispielsweise transdermal, an den Körper zu verabreichen. Dies erfolgt durch einen als Elektroosmose bezeichneten Prozeß. Die Elektroosmose ist der (beispielsweise transdermale) Fluß eines flüssigen Lösungsmittels (beispielsweise des das ungeladene Arzneimittel oder Mittel enthaltenden flüssigen Lösungsmittels), der durch das Vorhandensein eines durch die Spenderelektrode an die Haut angelegten elektrischen Felds induziert wird.

[0006] Elektrotransport-Elektrodenanordnungen-/Vorrichtungen weisen im allgemeinen einen Vorrat oder eine Quelle des vorteilhaften Mittels oder Arzneimittels (vorzugsweise eine ionisierte oder ionisierbare Spezies oder einen Vorläufer einer solchen Spezies) auf, das durch Elektrotransport an den Körper zu verabreichen ist. Beispiele solcher Vorräte oder Quellen umfassen eine Tasche, wie in US-A-4 250 878 von Jacobsen beschrieben ist, einen vorgeformten Gelkörper, wie in US-A-4 382 529 von Webster und in US-A-4 474 570 von Ariura u. a. offenbart ist, und einen eine flüssige Lösung enthaltenden Behälter, wie in US-A-4 722 726 von Sanderson u. a. offenbart ist. Diese Arzneimittelvorräte sind mit der Anode oder der Kathode einer Elektrotransportvorrichtung verbunden, um eine feste oder erneuerbare Quelle einer oder mehrerer gewünschter Spezies oder Mittel

bereitzustellen. Ein elektrischer Strom wird typischerweise durch ein Stromverteilungselement, das die Form einer Metallplatte, einer Folienschicht, eines leitenden Schirms oder eines mit einem elektrisch leitenden Füllmittel, wie Silber oder Kohlenstoffteilchen, geladenen Polymerfilms, annehmen kann, dem Vorrat zugeführt. Das Stromverteilungselement, einschließlich aller geeigneter Verbinder und zugeordneter Verbindungsleiter in der Art von Leitungen, und der Vorrat weisen eine Elektrodenanordnung auf.

[0007] Im Stand der Technik wurde erkannt, daß "konkurrierende" ionische Spezies, die die gleiche Ladung (also das gleiche Vorzeichen) wie die durch Elektrotransport verabreichten Arzneimittelionen aufweisen, eine negative Wirkung auf die Wirksamkeit der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung haben. Die Wirksamkeit (E) der Elektrotransportverabreichung einer bestimmten Spezies ist hier als die Rate der Elektrotransportverabreichung dieser Spezies je Einheit des angewendeten Elektrotransportstroms (mg/mA·Stunde) definiert. Im Stand der Technik wurde weiterhin erkannt, daß während des Betriebs dieser Vorrichtungen schon an sich konkurrierende ionische Spezies erzeugt werden. Die erzeugten konkurrierenden Spezies hängen vom Typ des Elektrodenmaterials ab, das in Kontakt mit der Arzneimittellösung steht. Falls die Elektrode beispielsweise aus einem elektrochemisch inerten Material (beispielsweise Platin oder Edelstahl) besteht, war die elektrochemische Ladungsübertragungsreaktion, die an der Elektrodenoberfläche auftrat, gewöhnlich Wasserelektrolyse, weil Wasser das bei Elektrotransport-Arzneimittellösungen stark bevorzugt verwendete flüssige Lösungsmittel ist. Die Wasserelektrolyse erzeugt konkurrierende Hydroniumionen an der Anode (im Fall einer kationischen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung) und konkurrierende Hydroxylionen an der Kathode (im Fall einer anionischen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung). Falls die Elektrode andererseits aus einer elektrochemisch oxidierbaren oder reduzierbaren Spezies besteht, wird die Elektrode selbst unter Bildung einer konkurrierenden ionischen Spezies oxidiert oder reduziert. Beispielsweise erkennen Untereker u. a. in US-A-5 135 477 und Petelenz u. a. in US-A-4 752 285, daß konkurrierende ionische Spezies sowohl an der Anode als auch an der Kathode einer Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung elektrochemisch erzeugt werden. Im Fall einer Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung mit einer anodischen Spenderelektrode aus Silber bewirkt das Anwenden von Strom durch die Silberanode das Oxidieren des Silbers ($Ag \rightarrow Ag^+ + e^-$), wodurch Silberkationen gebildet werden, welche mit dem kationischen Arzneimittel zur Verabreichung in die Haut durch Elektrotransport konkurrieren. In den Patenten von Untereker und Petelenz ist dargelegt, daß durch das Bereitstellen eines kationischen Arzneimittels in Form eines Halogenidsalzes eine chemische Reaktion hervorgerufen wird, welche die "konkurrierenden" Silberionen aus der Spenderlösung entfernt (d. h. durch Reagieren der Silberionen mit dem Halogenid-Gegenion des Arzneimittels unter Bildung einer wasserunlöslichen Silberhalogenid-Ausfällung: $Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$), wodurch eine höhere Wirksamkeit der Arzneimittelverabreichung erreicht wird. Zusätzlich zu diesen Patenten lehren Phipps u. a. im am 7. April 1995 eingereichten WO-A-95/27530 die Verwendung ergänzender Chloridionenquellen in Form von Chloridharzen mit einem hohen Molekulargewicht im Spendervorrat einer transdermalen Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung. Diese Harze sind sehr wirksam beim Bereitstellen von ausreichend Chlorid zum Verhindern einer Silberionenmigration, wegen des hohen Molekulargewichts des Harzkations ist das Harzkation jedoch im wesentlichen unbeweglich und kann daher nicht mit dem Arzneimittelkation zur Verabreichung an den Körper konkurrieren.

[0008] Im Stand der Technik wurde seit langem erkannt, daß durch das Anwenden eines elektrischen Stroms durch die Haut bewirkt wird, daß der elektrische Widerstand der Haut abnimmt. Es sei beispielsweise auf US-A-5 374 242 (**Fig.** 3) verwiesen. Wenn demgemäß der elektrische Widerstand der Haut abfällt, sind niedrigere Spannungen erforderlich, um ein bestimmtes Niveau eines Elektrotransportstroms durch die Haut zu treiben. Dasselbe Phänomen wird bei einer als "Elektroporation" der Haut bezeichneten Technik beobachtet. Es sei auf US-A-5 019 034 von Weaver u. a. verwiesen. Die Elektroporation umfaßt die Anwendung kurzer elektrischer Hochspannungsimpulse zur Erzeugung einer Erscheinung, die als eine transiente (beispielsweise für ausgeschnittene Froschhaut in 10 bis 120 Sekunden auf normale Niveaus abnehmende) Erhöhung der Gewebepermeabilität charakterisiert ist. Die Elektroporation ist auch durch die Erzeugung von Poren in Lipidmembranen durch einen umkehrbaren elektrischen Durchbruch gekennzeichnet. Die Elektroporation verabreicht nicht selbst ein Arzneimittel, sondern sie bereitet das Gewebe lediglich vor, das dadurch für die Verabreichung des Arzneimittels durch beliebige einer Anzahl von Techniken, von denen eine die Iontophorese ist, behandelt wird.

[0009] Gemäß der Erfindung ist folgendes vorgesehen: eine Elektrotransportvorrichtung für die In-Vivo-Verabreichung eines geladenen Mittels durch eine Körperoberfläche, auf die die Vorrichtung bei der Verwendung angewendet wird, bei einer höheren Wirksamkeit der Elektrotransport-Mittelverabreichung, die durch die Mittelverabreichungsrate je Einheit des angewendeten Stroms definiert ist, wobei die Vorrichtung einen Spender-Vorrat, der das geladene Mittel enthält, und eine Verabreichungsfläche aufweist, und eine elektrische Leistungsquelle und eine Stromsteuereinrichtung aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß

die Stromsteuereinrichtung dafür ausgelegt ist, einen angewendeten Impulsstrom mit einer periodischen Wellenform, einer Impulsfrequenz und einem Tastverhältnis bereitzustellen, wobei die Impulsstromdichte durch den angewendeten Impulsstrom, geteilt durch die Verabreichungsfläche, definiert ist, wobei die Vorrichtung bei der Verwendung bewirkt, daß die Körperoberfläche durch Anwenden einer Stromdichte, die größer oder gleich

einem kritischen Stromdichteniveau ist, und Anwenden des Impulsstroms über einen Zeitraum, der größer oder gleich einem kritischen Zeitraum ist, eine höhere Wirksamkeit der Elektrotransport-Mittelverabreichung aufweist, wobei das kritische Stromdichteniveau und der kritische Zeitraum die Werte sind, die eine nicht-vorübergehende bzw. -transitorische Wirksamkeit der Elektrotransport-Mittelverabreichung an die zu behandelnde Körperoberfläche induzieren, die höher ist als die Wirksamkeit derselben Körperoberfläche vor der Behandlung.

[0010] Die vorliegende Erfindung ergibt sich aus der Entdeckung, daß unter spezifischen Bedingungen einer angewendeten Elektrotransport-Stromdichte (hier im allgemeinen in Einheiten von Mikroampere/cm^2 ausgedrückt) und der Anwendungszeit die Wirksamkeit der transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung erhöht ist. Die Wirksamkeit E der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung ist als die Rate der transdermalen Elektrotransportverabreichung (mg/Stunde) je Einheit des angewendeten Elektrotransportstroms (mA) definiert und wird in Einheiten von Milligramm des verabreichten Mittels (beispielsweise Arzneimittels) je Milliamperestunde des angewendeten elektrischen Stroms (mg/mAh) ausgedrückt. Die Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit ist in manchen Aspekten ihrer Bedeutung der Transportzahl analog. Die Transportzahl ist eine einheitslose Größe kleiner als eins, welche den Ladungsbruchteil angibt, der von einer bestimmten ionischen Spezies, beispielsweise einem Arzneimittel oder Mittel, während der Elektrotransportverabreichung übertragen wird.

[0011] Die Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit ist, so wie sie hier definiert ist, in weiterem Sinne anwendbar, so daß sie den Transport ungeladener Spezies einschließt, und sie gibt den Schutzumfang der Erfindung besser wieder.

[0012] Es wurde herausgefunden, daß die Erhöhung der Elektrotransportwirksamkeit der Haut nicht vorübergehend ist, so daß sie nach Anwendung dieser Erfindung wenigstens einige Minuten bis einige Stunden oder länger andauert. Diese Erfindung induziert (beispielsweise durch einen Vorbehandlungs- oder Voranwendungsschritt, bei dem Spezies verabreicht werden) einen hochwirksamen Arzneimittelübertragbarkeitszustand in der Haut, auf die sie angewendet wird. Der induzierte Zustand hoher Wirksamkeit dauert an und kann verwendet werden, um ein Arzneimittel oder ein anderes therapeutisches Mittel transdermal mit erhöhter Wirksamkeit durch Elektrotransport zu verabreichen. Dies ermöglicht unter gewöhnlichen Umständen die Verabreichung eines Arzneimittels mit einer genaueren Steuerung und bei einem niedrigeren Strom. Dieses Phänomen wurde nur bei der transdermalen Verabreichung eines Arzneimittels oder Mittels durch intakte lebende Haut oder Gewebe (d. h. in vivo) festgestellt und tritt nicht in toter Haut (d. h. ausgeschnittener Haut, durch die Spezies in vitro elektrotransportiert werden) auf.

[0013] Allgemein ausgedrückt, betrifft diese Erfindung die Verabreichung einer geladenen Spezies bei oder oberhalb einer vorbestimmten Schwellen-Stromdichte I_c über wenigstens einen vorbestimmten Zeitraum t_c (beispielsweise für eine vorbestimmte Impulsbreite) durch die Stelle der Arzneimittelverabreichung, beispielsweise intakte Haut. Auf diese Weise tritt bei der behandelten Haut in bezug auf Haut, die nicht auf diese Weise behandelt worden ist, eine statistisch signifikante, nicht vorübergehende Erhöhung der Arzneimittel-Verabreichungswirksamkeit auf. Allgemein ausgedrückt, wird bei Verwendung dieser Erfindung die Wirksamkeit der Verabreichung des Arzneimittels bzw. Mittels erheblich erhöht und die Veränderlichkeit des auf diese weise behandelten Hautsegments verringert oder beseitigt. Weil die Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit nach der Verwendung dieser Erfindung (in bezug auf unbehandelte Haut) erhöht oder weniger veränderlich bleibt, ermöglicht die Verwendung dieser Erfindung die Verabreichung eines Arzneimittels oder Mittels durch intakte Haut durch Elektrotransport mit einer erhöhten Kontrolle und Wirksamkeit.

[0014] Kurz gesagt, arbeitet die erfindungsgemäße Vorrichtung durch:

Verabreichen ionischer Spezies durch Elektrotransport bei einer ausreichenden Stromdichte und über einen ausreichenden Zeitraum, wodurch die Transportwirksamkeit der Körperoberfläche, durch die die ionischen Spezies verabreicht werden, in einen nicht vorübergehenden Zustand einer höheren Wirksamkeit der Verabreichung der Spezies geändert oder umgewandelt wird, und anschließendes

Verabreichen eines Arzneimittels oder Mittels durch die Körperoberfläche, während sie sich in ihrem Zustand hoher Wirksamkeit befindet.

[0015] Gemäß einer bevorzugten Verfahrensweise werden die Stromdichte und die Spezies-Verabreichungszeit so ausgewählt, daß der Zustand der Körperoberfläche mit einer höheren Wirksamkeit der Verabreichung der Spezies beibehalten wird. Diese Erfindung weist auch die bevorzugte Verfahrensweise eines absichtlichen Erneuerns des Zustands einer hochwirksamen Verabreichung der Spezies auf, um die Wirksamkeit der Arzneimittelverabreichung zu optimieren, falls Arzneimittel- oder Mittel-Verabreichungsbedingungen verwendet werden, die ihn nicht periodisch erneuern. Gemäß einer anderen bevorzugten Verfahrensweise wird die vorliegende Erfindung verwendet, um ein Arzneimittel oder Mittel transdermal, also durch die intakte Haut, zu verabreichen. Gemäß einer weiteren bevorzugten Verfahrensweise wird die vorliegende Erfindung verwendet, um ein Arzneimittel oder Mittel durch intakte, lebende menschliche Haut zu verabreichen.

[0016] Bei der Verwirklichung dieser Erfindung wurde herausgefunden, daß die genaue Stromdichte und der genaue Behandlungszeitraum, die erforderlich sind, um unbehandelte Haut in einen Zustand einer hohen

Durchlässigkeit zu versetzen, für das zu verabreichende Arzneimittel oder therapeutische Mittel recht spezifisch sind. Für die Elektrotransportverabreichung von Analgetika, auf die sich diese Erfindung hauptsächlich konzentriert, scheint jedoch eine Behandlung der Körperstelle, durch die das Arzneimittel über einen Zeitraum von wenigstens 5 ms und vorzugsweise wenigstens 10 ms bei einer Stromdichte von wenigstens etwa 40 $\mu A/cm^2$, vorzugsweise wenigstens etwa 50 $\mu A/cm^2$ und am bevorzugtesten wenigstens etwa 70 $\mu A/cm^2$ zu verabreichen ist, die so behandelte Körperstelle in einen in dieser Erfindung definierten Zustand einer hohen Arzneimitteldurchlässigkeit zu verwandeln. Diese Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß die Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit bei Stromdichten im Bereich von etwa 0 bis etwa 30 $\mu A/cm^2$ stark von der Stromdichte abhängt (also nicht konstant ist), im Bereich von etwa 40 bis etwa 70 $\mu A/cm^2$ gemäßigt von der Stromdichte abhängt und bei Stromdichten oberhalb von etwa 70 $\mu A/cm^2$ von der Stromdichte verhältnismäßig unabhängig ist. Diese unerwartete Änderung der Wirksamkeit (in der Theorie wird nicht vorausgesagt, daß sich die Wirksamkeit mit erhöhter Stromdichte ändert) ermöglicht eine transdermale Elektrotransportverabreichung eines Arzneimittels mit einer erheblich erhöhten Wirksamkeit.

[0017] Ein zweites unerwartetes Ergebnis wird bei der Verwirklichung der vorliegenden Erfindung erreicht, welches darin besteht, daß der Übergang der Haut in den Zustand einer höheren Transmissionswirksamkeit nicht vorübergehend ist, wobei die Haut über Minuten bis Stunden nach der anfänglichen Transformation selbst in Fällen in dem Zustand einer höheren und stabileren Wirksamkeit bleibt, in denen die nachfolgend angewendete Elektrotransport-Stromdichte auf ein Niveau unterhalb von I_c verringert wird oder vollständig abgeschaltet wird. Wenn mit anderen Worten die Hautstelle durch Anwenden eines elektrischen Impulsstroms in einen Zustand einer hochwirksamen Mitteldurchlässigkeit versetzt worden ist, bewirken die Stromimpulse mit einem ausreichenden Betrag zum Bereitstellen einer Stromdichte bei oder oberhalb der kritischen Stromdichte I_c und vorzugsweise über Impulsbreiten mit einer Verringerung von wenigstens 5 ms des angewendeten Elektrotransportstroms (und daher der Stromdichte) nicht, daß die Haut sofort in ihren anfänglichen Zustand geringerer Wirksamkeit zurückkehrt. Diese Beobachtung in bezug auf die In-Vivo-Arzneimittelverabreichung ist von entscheidender Wichtigkeit für die Auslegung von Elektrotransportsystemen.

[0018] Der Begriff "nicht vorübergehend" soll hier in bezug auf den Zustand einer hochwirksamen Elektrotransport-Mittelverabreichung eine ausreichende Länge bedeuten, um zu ermöglichen, daß ein verabreichtes Arzneimittel eine therapeutische Wirkung erzielt. Demgemäß kann beispielsweise eine verhältnismäßig kostengünstige Ionenspezies verwendet werden, um die Umwandlung beispielsweise einer Hautstelle in einen hochwirksamen und stabileren Zustand zur Verabreichung ionischer Spezies auszulösen, und es kann danach ein kostspieligeres Arzneimittel oder Mittel mit einer größeren Wirksamkeit und Stabilität durch Elektrotransport verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel oder Mittel kostengünstig ist, kann es verwendet werden, um die Körperverabreichungsstelle in den hochwirksamen und stabileren Zustand zu versetzen, und es kann danach mit größerer Wirksamkeit, also bei einer niedrigeren Stromdichte und einer höheren Stabilität, verabreicht werden.

[0019] Der Begriff "Zustand hoher/höherer Wirksamkeit" soll hier die Umwandlung einer bestimmten Körperstelle oder einer bestimmten Hautstelle in einen Zustand bezeichnen, in dem die Arzneimittel- oder Mittelverabreichung wenigstens 10 (vorzugsweise 20%) wirksamer ist als an derselben Hautstelle vor der Umwandlung gemäß dieser Erfindung. Im allgemeinen ist der Parameter, der diese Wirksamkeitserhöhung am besten widerspiegelt, die in Milligramm des verabreichten Arzneimittels je Milliamperestunde des angewendeten Elektrotransportstroms gemessene Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit.

[0020] Der Begriff "stabilere Wirksamkeit" soll hier die Umwandlung einer Körperoberflächenstelle von einem Zustand einer stärker veränderlichen Elektrotransport-Mittelverabreichungswirksamkeit in einen Zustand geringerer Veränderlichkeit durch Aussetzen der Körperstelle einer Stromdichte oberhalb der kritischen Stromdichte I_c für einen Zeitraum, der länger als die kritische Zeit t_c ist, bedeuten. Es wurde herausgefunden, daß die kritische Stromdichte für die Zwecke einer erhöhten Stabilität lediglich etwa 40 $\mu A/cm^2$ beträgt.

[0021] Es ist gemäß einer bevorzugten Verwirklichung dieser Erfindung wünschenswert, die Arzneimitteldosierung genau ändern zu können, nachdem die Körperstelle in einen Zustand einer hochwirksamen Arzneimittel- oder Mittelverabreichung umgewandelt worden ist. Gemäß dieser Erfindung kann die Gesamtmenge des verabreichten Arzneimittels oder Mittels (also seine Dosierung) durch die folgenden Alternativen eingestellt werden, während die erforderliche Stromdichte zum Aufrechterhalten des wirksamsten und stabilsten Zustands, also unabhängig von dem angewendeten durchschnittlichen Strom, erhalten bleibt: (a) In einem Elektrotransportsystem mit einer gepulsten Ausgabe wird das Tastverhältnis der Vorrichtung eingestellt, während die durchschnittliche Stromdichte über der kritischen Stromdichte gehalten wird, (b) in einer Elektrotransportvorrichtung, bei der eine gepulste Ausgabe verwendet wird, werden der konstante Spitzenstrom und die Impulsbreite aufrechterhalten, während die Impulsfrequenz eingestellt wird, um die Gesamtmenge des verabreichten Arzneimittels oder Mittels einzustellen, oder (c) durch die absichtliche Aufnahme in eine "In-Line-Komponente" oder Teilanordnung einer Elektrotransportvorrichtung für konkurrierende Co-Ionen, die keine therapeutische Wirkung haben, oder die Abgabe von dieser wird das System in einen stabilen Arzneimittelfluß bei einer Stromdichte oberhalb der kritischen Stromdichte umgewandelt. Die Abgabe konkurrierender Co-Ionen für

einen gegebenen Strom zusätzlich zu den Arzneimittel- oder Mittelionen stellt eine angemessene Stromdichte bereit, ermöglicht jedoch eine gesteuerte Modifikation der Menge des verabreichten therapeutischen Mittels. Die Verabreichung konkurrierender Co-Ionen, beispielsweise vom Arzneimittelvorrat, verringert auch die Gesamtmenge des möglicherweise kostspieligen und potenten verabreichten Arzneimittels oder Mittels.

[0022] Eine andere Möglichkeit der Verwendung einer kostengünstigen Ionenspezies zur Auslösung der Hautumwandlung besteht in der Verwendung eines Systems mit einer umgekehrten Polarität. Ein Beispiel eines solchen Systems treibt zuerst für die Zeit, die erforderlich ist, um die Haut in einen Zustand hoher Wirksamkeit umzuwandeln, das anionische Arzneimittel-Gegenion aus dem Spendervorrat und die kationische Substanz aus dem Gegenvorrat und kehrt dann die Polarität um, wodurch das Arzneimittelkation in die Haut bewegt wird.

[0023] Gemäß einer Verwirklichung dieser Erfindung wird das hochwirksame analgetische Arzneimittel, nämlich Fentanyl, durch Elektrotransport bei einer sehr niedrigen Stromdichte unter Bedingungen, bei denen die Fentanyl-Verabreichung gewöhnlich instabil wird, also eine unannehmbare Veränderlichkeit der Arzneimittel-Verabreichungswirksamkeit aufweist, transdermal verabreicht. Das Hinzufügen eines Chloridsalzes, beispielsweise Natriumchlorid, zum Elektrodenanordnungs-Arzneimittelvorrat bietet ausreichend von dem ergänzend verabreichbaren, konkurrierenden Ion (beispielsweise Na^+), um die Fentanyl-Verabreichung zu stabilisieren. Auf diese Weise wird auch die Veränderlichkeit der Fentanyl-Wirksamkeit verringert oder beseitigt. Diese und andere Aspekte dieser Erfindung werden nachstehend erörtert.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0024] Ein besseres Verständnis der vorliegenden Erfindung sowie anderer Aufgaben und Vorteile von dieser werden beim Lesen der folgenden Modi zum Ausführen der Erfindung insbesondere in bezug auf die anliegende Zeichnung verständlich werden, wobei:

[0025] **Fig.** 1 eine Graphik der Wirksamkeit (E) der transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung in Abhängigkeit von der angewendeten Elektrotransport-Stromdichte (I_d) für die In-Vivo-Verabreichung von Fentanyl ist,

[0026] **Fig.** 2 eine Graphik des Elektrotransportstroms in Abhängigkeit von der Zeit ist, worin drei gepulste Stromwellenformen mit unterschiedlichen Tastverhältnissen dargestellt sind,

[0027] **Fig.** 3 eine perspektivische Einzelteilansicht einer transdermalen Elektrotransport-Arzneimittel-Verabreichungsvorrichtung ist, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann,

[0028] **Fig.** 4 eine Graphik des Elektrotransportstroms in Abhängigkeit von der Zeit ist, worin zwei gepulste Stromwellenformen mit demselben Spitzenstrom und derselben Impulsbreite, jedoch mit verschiedenen Impulsfrequenzen dargestellt sind,

[0029] **Fig.** 5 eine Graphik der mittleren Serum-Fentanyl-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit ist, worin dargestellt ist, wie anfängliche zugeführte Elektrotransportdosen die nachfolgende Fentanyl-Verabreichung über einen Zeitraum von 24 Stunden erhöhen,

[0030] **Fig.** 6 eine Graphik der durchschnittlichen Serum-Fentanyl-Konzentration als Funktion der Zeit für angewendete Elektrotransport-Stromdichten von 10, 20 und 40 $\mu A/cm^2$ ist,

[0031] **Fig.** 7 eine Graphik der Serum-Fentanyl-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit für die Verabreichung von Fentanyl bei Impulsfrequenzen von 1, 10 und 625 Hz ist, und

[0032] **Fig.** 8 eine Graphik der Serum-Goserelin-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit für angewendete Elektrotransport-Stromdichten von 50 und 100 $\mu A/cm^2$ ist.

MODI ZUM AUSFÜHREN DER ERFINDUNG

[0033] Die vorliegende Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß die Wirksamkeit (E) eines transdermalen Elektrotransportmittels (beispielsweise eines Arzneimittels), zumindest bei niedrigeren angewendeten Elektrotransport-Stromdichten, von der angewendeten Elektrotransport-Stromdichte (I_d) abhängt. Dieses Phänomen ist in **Fig.** 1 graphisch dargestellt. Wir haben insbesondere entdeckt, daß wenn Elektrotransport-Stromdichten beim kritischen Stromdichteniveau I_c oder darüber auf die Haut lebender Tiere ausreichend lange, wenigstens so lange wie ein kritischer Zeitraum t_c in der Größenordnung einiger Millisekunden, angewendet werden, die Wirksamkeit (E) der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung zunimmt und vom Niveau der angewendeten Elektrotransport-Stromdichte unabhängig wird. Es ist wichtig zu bemerken, daß der Effekt einer veränderlichen Elektrotransport-Verabreichungswirksamkeit eine begrenzte Ausnahme des weitverbreitet erwähnten Prinzips ist, daß der transdermale Elektrotransport-Arzneimittelfluß vom Niveau des angewendeten Elektrotransportstroms abhängt (also davon linear abhängig ist). Wir haben entdeckt, daß dieses Prinzip nur bei Stromdichten gilt, die beim kritischen Stromdichteniveau I_c oder oberhalb von diesem liegen. Wir haben demgemäß entdeckt, daß bei angewendeten Stromdichten unterhalb des kritischen Stromdichteniveaus I_c die Rate der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung je Einheit des angewendeten Elektrotransportstroms nicht konstant ist, wie frü-

her angenommen wurde. Die Wirksamkeit (E) der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung ist nicht nur bei niedrigeren Stromdichten veränderlich, sondern sie ist auch niedriger als bei Stromdichten oberhalb des kritischen Niveaus I_c. Demgemäß ist die Elektrotransportverabreichung bei angewendeten Stromdichten unterhalb von I_c in der Hinsicht weniger wirksam, daß mehr Elektrotransportstrom angewendet werden muß, um eine vorbestimmte Arzneimittelmenge zu verabreichen. Ein weiterer Aspekt unserer Entdeckung besteht darin, daß die Veränderlichkeit der transdermalen Elektrotransportwirksamkeit von Patient zu Patient bei angewendeten Stromdichten oberhalb des kritischen Niveaus I_c niedriger ist und bei angewendeten Stromdichteniveaus unterhalb des kritischen Niveaus I_c höher ist.

[0034] Im allgemeinen liegt das kritische Stromdichteniveau I_c für die menschliche Haut im Bereich. von etwa 40 bis 100 $\mu A/cm^2$, wenngleich sich das kritische Niveau I_c etwas abhängig von (i) dem bestimmten verabreichten Arzneimittel, (ii) dem bestimmten behandelten Patienten und (iii) dem bestimmten Hautort des die Elektrotransportvorrichtung tragenden Patienten ändert. Typischerweise braucht eine Stromdichte beim kritischen Niveau I_c oder oberhalb von diesem nur einige Millisekunden bis einige Sekunden angewendet werden, bevor die Haut in den Arzneimittel-Übertragungszustand hoher Wirksamkeit übergeht. Angewendete Stromdichten unterhalb des kritischen Niveaus I_c sind jedoch nicht in der Lage, die Haut in den Übertragungszustand hoher Wirksamkeit zu transformieren, selbst wenn diese niedrigen Stromdichten über längere Zeiträume (beispielsweise bis zu mehreren Stunden) angewendet werden. Diese Transformation der Haut in einen Verabreichungszustand höherer Wirksamkeit tritt nur bei lebenden Tieren auf und tritt nicht bei aus lebenden oder toten Tieren ausgeschnittener Haut auf, so daß das Auftreten der Hauttransformation bei In-Vitro-Flußstudien nie herausgefunden wurde.

[0035] Sobald die Haut in den Übertragungszustand hoher Wirksamkeit transformiert worden ist, bleibt sie gewöhnlich einen längeren Zeitraum (beispielsweise bis zu 24 Stunden) in diesem Zustand, selbst wenn danach kein weiterer Elektrotransportstrom auf die Haut angewendet wird oder falls danach nur niedrige Stromdichten (d. h. Stromdichten unterhalb des kritischen Niveaus I_c) auf die Haut angewendet werden. Dieses Ergebnis ist in **Fig.** 5 dargestellt und wird nachstehend erörtert. Die "transformierte" Haut besteht im allgemeinen nur aus den Hautstellen, die in Kontakt mit der Spender- und Gegenelektrode bzw, den Vorräten der Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung stehen und durch die der angewendete Strom geführt wurde. Falls demgemäß eine Hautstelle am Oberarm eines Patienten durch Anwenden von Elektrotransport-Stromdichten beim kritischen Niveau I_c oder oberhalb von diesem transformiert worden ist, wird die Haut am Unterarm (demselben Unterarm), den Beinen, dem Rumpf oder dem anderen Arm des Patienten nicht transformiert. Die Hauttransformation gemäß dieser Erfindung ist ein lokalisiertes Phänomen, das auf jene Abschnitte der Haut begrenzt ist, an denen die Spender- und Gegenelektroden bzw. Vorräte angebracht sind. Weil die Haut an der Gegenelektrodenstelle auch in den Verabreichungszustand höherer Wirksamkeit umgewandelt wird, liegen Vorrichtungen zum Verabreichen von Mitteln von der "Spenderelektrode" und der "Gegenelektrode" oder von beiden Elektroden (beispielsweise durch Ändern der Strompolarität) innerhalb des Schutzumfangs dieser Erfindung.

[0036] Unsere Entdeckung ist besonders entscheidend in jenen Bereichen der transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung, in denen das Arzneimittel bei zwei (oder mehr) verschiedenen Dosierungsniveaus verabreicht wird, wobei ein Dosierungsniveau bei einer Stromdichte unterhalb des kritischen Niveaus I_c zugeführt wird und ein anderes Dosierungsniveau bei einer Stromdichte oberhalb des kritischen Niveaus zugeführt wird. Beispielsweise sind viele Arzneimittel dafür ausgelegt, bei einer niedrigen Dosis-Grundlinienrate über längere Zeiträume zugeführt zu werden, wobei die Grundlinienrate periodisch durch Zeiträume einer höheren Dosierung unterbrochen wird. Beispiele von Arzneimitteln, die auf diese Weise zugeführt werden, sind (1) Schmerzmittel, wie Fentanyl und Sufentanil, die bei einem niedrigen Grundlinienniveau zugeführt werden, um Schmerzen (beispielsweise chronische Schmerzen) zu behandeln, und welche periodisch bei höheren Dosen verabreicht werden, um schwerere Schmerzepisoden zu behandeln, (2) Antiemetika, wie die 5HT3-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron und Granisetron, welche fortlaufend bei niedrigen Niveaus (beispielsweise während Wochen, über die ein Patient einer Chemotherapie unterzogen wird) verabreicht werden und die periodisch bei höheren Dosierungsniveaus (d. h. während der eigentlichen Chemotherapieverabreichung) verabreicht werden, (3) Antiepileptika, wie Phenytoin, welche fortlaufend bei niedrigen Grundlinienniveaus verabreicht werden und periodisch bei höheren Niveaus verabreicht werden, wenn der Patient einen epileptischen Anfall erleidet, und (4) Antidiabetika, wie Insuline, die fortlaufend bei niedrigen Grundlinienniveaus und periodisch (beispielsweise um die Mahlzeiten herum) bei höheren Niveaus verabreicht werden. Das bei diesem Typ einer transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung auftretende Problem besteht darin, daß nach der Verabreichung des Arzneimittels bei der höheren Dosierungsrate (wenn die angewendete Stromdichte oberhalb des kritischen Niveaus I_c liegt), wenn der angewendete Elektrotransportstrom neu eingestellt wird, um das ursprüngliche niedrigere Grundlinienniveau anzuwenden, der transdermale Elektrotransport-Arzneimittelfluß nicht auf dasselbe Grundlinienniveau zurückkehrt. Der Arzneimittelfluß fällt stattdessen auf ein Niveau zurück, das irgendwo zwischen der ursprünglichen Grundlinienrate und der hohen Dosierungsrate liegt, weil die Haut in einen Arzneimittelverabreichungszustand höherer Wirksamkeit transformiert worden ist. Falls die Wirksamkeit beispielsweise um einen Faktor Zwei erhöht wird, nachdem die Haut eine Stromdichte oberhalb der

kritischen Stromdichte erfahren hat und der Strom dann auf den ursprünglichen Grundlinienstrom abgesenkt wird, nimmt die Arzneimittel-Verabreichungsrate das Zweifache derjenigen an, die vor der Transformation auftritt. Die höhere Grundlinienrate könnte zu einer Arzneimittel-Überdosis führen, falls das Elektrotransportsystem diese Verschiebung der Wirksamkeit nicht kompensiert. Zum Beseitigen dieses Problems sollte das Elektrotransportsystem den angewendeten Strom verringern (beispielsweise um in etwa einen Faktor Zwei), nachdem die Haut eine Stromdichte größer als I_c erfahren hat. In bezug auf **Fig.** 1 sei bemerkt, daß der Datenpunkt **2** eine wahrscheinliche Wirksamkeit ist, die bei der Arzneimittel-Verabreichungsstelle auftritt, wenn der Strom (und daher die Stromdichte) nach dem Einwirkenlassen einer Stromdichte bei I_c oder oberhalb von I_c auf die Körperstelle für wenigstens einen Zeitraum t_c verringert wird. Am Datenpunkt "2" ist die Wirksamkeit der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung höher als die Wirksamkeit der Arzneimittelverabreichung, die bei der Stromdichte von 20 $\mu A/cm^2$ ursprünglich auftrat (also vor dem Einwirkenlassen einer Stromdichte oberhalb von I_c).

[0037] Eine elegantere Behandlung dieses Problems besteht darin, einen gepulsten Elektrotransportstrom auf die Haut anzuwenden, wobei der Impulsstrom einen Betrag oberhalb des kritischen Niveaus I_c aufweist, und das Tastverhältnis der Impulse zu modifizieren, um die verabreichte Arzneimittelmenge zu erhöhen oder zu verringern. Der Begriff "Tastverhältnis" bezeichnet hier das Verhältnis zwischen dem "Einschalt-Zeitintervall" und dem Zeitraum eines Zyklus (also das Verhältnis zwischen der Impulsdauer und der Impulsperiode), und er wird gewöhnlich als ein Prozentsatz ausgedrückt. Falls eine Vorrichtung beispielsweise 500 ms eines 1-Sekunden-Zyklus "eingeschaltet" ist, arbeitet die Vorrichtung mit einem Tastverhältnis von 50%. Bei der Verwirklichung der Erfindung wird der Betrag der Stromimpulse angesichts der bekannten Oberfläche ausgewählt, von der das Arzneimittel verabreicht wird, wodurch eine feste und bekannte Stromdichte (also das Verhältnis zwischen dem Strom und der Fläche, von der der Strom fließt) festgelegt ist. Falls dementsprechend auf der Grundlage einer Anwendung der vorstehenden Prinzipien entschieden wird, daß ein spezifischer maximaler Strom für eine gegebene Anodenoberfläche, beispielsweise I_{max}, die vorstehend erörterte Arzneimittelverabreichung erhöhter Wirksamkeit bereitstellt, kann die im Zustand hoher Wirksamkeit verabreichte Arzneimittelmenge durch Erhöhen oder Verringern des Tastverhältnisses erhöht oder verringert werden, ohne daß bewirkt wird, daß sich die angewendete Stromdichte ändert. Durch Wählen der Parameter der Arzneimittelverabreichung bei Verwendung dieser Behandlung wird der Betrag der Stromimpulse so gewählt, daß die resultierende Stromdichte die Haut in den Zustand hoher Wirksamkeit transformiert, und das Tastverhältnis der Stromimpulse wird geändert, um die Arzneimittel-Verabreichungsrate anzupassen, wobei eine niedrige Dosis eines Arzneimittels durch einen pulsierenden Strom hoher Dichte (also größer oder gleich I_c) mit einem niedrigen Tastverhältnis zugeführt wird und eine hohe Dosis des Arzneimittels durch eine Stromdichte desselben Betrags zugeführt wird, wobei jedoch, entsprechend einem höheren Tastverhältnis, bei einer längeren Impulsbreite gepulst wird.

[0038] Dieser Aspekt der Erfindung ist eingehender in **Fig.** 2 dargestellt, wobei Wellenformen für drei verschiedene pulsierende Elektrotransportströme derselben Frequenz dargestellt sind. In **Fig.** 2 ist die Zeit auf der horizontalen Achse dargestellt, während die Stromamplitude auf der vertikalen Achse dargestellt ist. Die drei in **Fig.** 2 dargestellten Stromwellenformen haben alle denselben Betrag und daher die gleiche maximale angewendete Stromdichte I_{max} für eine Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung jeder beliebigen Größe. Diese jeweilige Stromdichte I_{max} ist größer als das kritische Niveau I_c der Stromdichte. Die drei Stromwellenformen haben verschiedene Tastverhältnisse, wobei es sich um den Prozentsatz der Zeit handelt, während derer ein Strom angewendet wird. Die drei Wellenformen haben Tastverhältnisse von 75% (obere Wellenform), 50 (mittlere Wellenform) und 25% (untere Wellenform). Demgemäß gibt die Wellenform mit einem Tastverhältnis von 25 ein Arzneimittel transdermal durch Elektrotransport bei etwa einer Hälfte des Dosierungsniveaus der Wellenform mit einem Tastverhältnis von 50% und etwa einem Drittel des Dosierungsniveaus der Wellenform mit einem Tastverhältnis von 75% ab. Bei allen drei Wellenformen wird das Arzneimittel transdermal durch Elektrotransport durch die Haut zugeführt, die dadurch, daß I_{max} größer als I_c ist, in den Übertragungszustand hoher Wirksamkeit transformiert ist.

[0039] Bei einer weiteren Anwendung dieser Erfindung wird die pulsierende Frequenz einer gepulsten Stromwellenform eingestellt, um die Gesamtmenge des verabreichten Arzneimittels zu steuern, während die Impulsbreite konstant gehalten wird und der Betrag der Stromimpulse bei oder oberhalb von I_c gehalten wird. Auf diese Weise wird die Stromdichte bei dem Niveau, bei dem die Haut in den Zustand hoher Wirksamkeit transformiert wird, oder oberhalb von diesem gehalten. Als Beispiel hierfür sei bemerkt, daß eine Vorrichtung, bei der eine gepulste Stromwellenform mit Stromimpulsen eines Betrags von 0,2 mA, einer Impulsbreite von 10 ms und einer Frequenz von 10 Hz verwendet wird, in etwa halb so viel Arzneimittel verabreicht wie dieselbe Vorrichtung, wenn sie mit einer Frequenz von 20 Hz betrieben wird. Wenn eine konstante Arzneimittel-Verabreichungsfläche, beispielsweise einer Elektrodenanordnung, gegeben ist, gleichen die angewendeten Stromdichten dieser beiden Vorrichtungen einander, und sie liegen oberhalb des kritischen Niveaus I_c hoher Wirksamkeit, so daß beide Vorrichtungen das Arzneimittel transdermal durch Elektrotransport mit einer höheren Wirksamkeit und einer niedrigeren Veränderlichkeit verabreichen als Vorrichtungen, die einen Elektrotransportstrom bei

Stromdichten unterhalb des kritischen Niveaus I_c anwenden. Anhand dieser zwei Beispiele der Erfindung wird ein Fachmann verstehen, daß eine Kombination aus der Frequenz und dem Tastverhältnis verwendet werden kann, um die Rate der Arzneimittelverabreichung zu ändern, während die maximale angewendete Stromdichte I_{max} oberhalb von I_c gehalten wird. **Fig.** 4 zeigt die Wellenformen für eine Vorrichtung, die so betrieben wird, daß sie eine konstante Impulsbreite von 9 ms aufweist, wobei die Frequenz einer mit der unteren Wellenform betriebenen Vorrichtung die Hälfte derjenigen einer Vorrichtung beträgt, die mit der oberen Wellenform betrieben wird (also 50 Hz gegenüber 100 Hz).

[0040] Wie vorstehend erwähnt wurde, wird die Wirksamkeit der Mittelverabreichung erhöht, indem die Stelle einer Stromdichte bei oder oberhalb von I_c für einen Zeitraum ausgesetzt wird, der einer kritischen Zeit t_c gleicht bzw. gleich ist oder größer ist als diese. Allgemein ausgedrückt, muß die Impulsbreite für eine gepulste Elektrotransportvorrichtung größer oder gleich t_c sein. Demgemäß liegt t_c bei einer Verwirklichung dieser Erfindung, bei der Impulsstrom-Elektrotransportvorrichtungen verwendet werden und Fentanyl verabreicht wird, zwischen etwa 0,5 ms und 30 ms. Es wird angenommen, daß die minimale Impulsbreite, die eine Transformation in den Zustand höherer Wirksamkeit bewirkt, für Fentanyl etwa 10 ms beträgt.

[0041] Tabelle 1 zeigt Daten, die die vorstehende Beobachtung unterstützen. Tabelle 1 zeigt Daten zur Arzneimittel-Verabreichungswirksamkeit für eine Vorrichtung, die programmiert ist, bei Frequenzen von 1 Hz, 10 Hz und 625 Hz zu arbeiten. Es wurde ein Tastverhältnis von 31% verwendet.

TABELLE 1

Frequenz Hz	Impulsbreite	Fentanyl-Verabreichungsrate µg/Stunde	
		Ohne Bolus-Behandlung	Nach der Bolus-Behandlung*
625	0,5 ms	7	34
10	31 ms	52**	52**
1	310 ms	48**	48**

*"Bolus-Behandlung" bezeichnet eine direkte Strombolus-Verabreichung von Fentanyl für einen Zeitraum von 30 Minuten bei einer Stromdichte von 0,1 mA/cm^2.

**Die Zahlen in diesen zwei Spalten sind gleich, weil selbst bei einer Impulsbreite von lediglich 31 ms die Hautstelle bereits in ihren hochwirksamen Zustand transformiert worden ist.

[0042] Tabelle 1 zeigt auch, daß die Fentanylverabreichung bei einer hohen Impulsfrequenz von 625 Hz erheblich niedriger ist als bei den niedrigeren Impulsfrequenzen von 1 und 10 Hz. Dieses Phänomen wird als kapazitiver Verlust bezeichnet, wobei dieser Verlust größer wird, wenn die Impulsfrequenz bei einem gegebenen Tastverhältnis zunimmt. Der kapazitive Verlust ergibt sich, weil ein Teil jedes Impulses durch den Prozeß des Aufladens der Haut ohne eine Arzneimittelverabreichung verbraucht wird. Je kleiner die Impulsbreite ist (und je höher damit die Impulsfrequenz ist), desto größer (relativ ausgedrückt) ist der kapazitive Verlust für jeden Impuls. Tabelle 1 zeigt auch, daß bis zum Erreichen einer kritischen Impulsbreite, unabhängig von der Frequenz, keine Transformation der Wirksamkeit der Mittelverabreichung an der Körperstelle auftritt.

[0043] Impulsstrom-Elektrotransportvorrichtungen sind auf dem Fachgebiet wohlbekannt. Solche Vorrichtungen sind in zahlreichen technischen Artikeln und der Patentliteratur, einschließlich Bagniefski u. a. "A Comparison of Pulsed and Continuous Current Iontophoresis", Journal of Controlled Release, 113–122, (1090), McNichols u. a., US-A-5 047 007, Sibalis, US-A-5 135 478, R. Burnette u. a. "Influence of Constant Current Iontophoresis on the Impedance and Passive Na^+ Permeability of Excised Nude Mouse Skin", 77 J. Pharmaceutical Sciences 492 (1988) und Pikal u. a. "Study of the Mechanisms of Flux Enhancement Through Hairless Mouse Skin by Pulsed DC Iontophoresis", 8 Pharmaceutical Research 365 (1991), beschrieben.

[0044] Ein anderes Verfahren zur transdermalen Verabreichung eines therapeutischen Mittels (beispielsweise eines Arzneimittels) durch Elektrotransport bei einer angewendeten Stromdichte beim kritischen Niveau I_c oder oberhalb von diesem, jedoch bei einer niedrigeren Dosierungs/Verabreichungsrate (also einer Rate, die einen niedrigeren Strom erfordert als diejenige, die erreicht wird, wenn ein Strom angewendet wird, der ausreicht, um eine Stromdichte von wenigstens I_c zu erreichen), beinhaltet das absichtliche Einführen konkurrierender Ionen mit der gleichen Ladung (also der gleichen Polarität) wie die Ionen des therapeutischen Mittels. Diese Vorgehensweise ermöglicht unter den beschriebenen spezifischen Bedingungen eine Steuerung der Arzneimitteldosierung sowie das Bereitstellen einer erhöhten Stabilität und einer erhöhten Wirksamkeit des

Elektrotransports des therapeutischen Mittels. Diese Vorgehensweise wird in der Patentliteratur im allgemeinen nicht angeraten, weil ansonsten gewöhnlich die Wirksamkeit der Arzneimittelverabreichung verringert wird. Dieser Aspekt dieser Erfindung ist insbesondere auf die Elektrotransportverabreichung jener Arzneimittel oder therapeutischer Mittel anwendbar, die therapeutisch wirksam sind, wenn sie (i) bei niedrigen transdermalen Flüssen verabreicht werden und/oder (ii) wenn sie bei niedrigen Konzentrationen im Blut vorhanden sind. Allgemein ausgedrückt, ist dieser Aspekt der vorliegenden Erfindung besonders auf die Elektrotransportverabreichung hochwirksamer Arzneimittel oder anderer therapeutischer Mittel anwendbar.

[0045] Die konkurrierenden Ionenspezies können in den Spender-Vorrat gegeben werden (es wird beispielsweise ein biokompatibles Salz zum Spender-Vorrat hinzugefügt), bevor eine Elektrotransport-Mittelverabreichung in situ während des Betriebs der Elektrotransportvorrichtung erzeugt werden kann. Die In-Situ-Erzeugung konkurrierender Ionenspezies kann unter Verwendung einer Sekundärelektrode und einer geeigneten elektrischen Steuerschaltungsanordnung erreicht werden, wie beispielsweise in US-A-5 443 442 von Phipps u. a. beschrieben ist.

[0046] Die Menge der konkurrierenden Spezies, die absichtlich zum Spender-Vorrat hinzugefügt wird, ist für das zu verabreichende Arzneimittel oder die zu verabreichenden Mittel und die relativen elektrophoretischen Beweglichkeiten der Arzneimittelionen und der konkurrierenden Ionenspezies spezifisch. Im allgemeinen sind die konkurrierenden Spezies ionisch und sollten ähnliche Verabreichungseigenschaften aufweisen wie jene des verabreichten Arzneimittels. Die hinzuzufügende Menge der zusätzlich verabreichten Spezies wird so ausgewählt, daß die Gesamtstromdichte über die kritische Stromdichte I_c erhöht wird, bei der die Ionenspezieswirksamkeit normalisiert oder stabilisiert ist, so daß keine Änderung der Verabreichungswirksamkeit mehr auftritt.

[0047] Die Lehren in US-A-5 080 646 von Theeuwes u. a. können verwendet werden, um die geeignete Menge der konkurrierenden Co-Ionenspezies zu bestimmen, die zum Spender-Vorrat einer Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung hinzuzufügen ist. In dem Patent sind die Prozesse erörtert, die am Transport von Spezies durch eine biologische Oberfläche, wie die Haut, die Schleimhaut oder Gewebe, beteiligt sind. Im Patent von Theeuwes u. a. wird eine mathematische Analyse gegeben, die es einem Fachmann ermöglicht, eine geeignete Menge und Spezies konkurrierender Co-Ionen auszuwählen, die zusammen mit dem Arzneimittel oder dem Mittel zu verabreichen sind, wenn eine unannehmbare stochastische Veränderlichkeit des elektrisch unterstützten Arzneimittelflusses auftritt.

[0048] Die Wirksamkeit der transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung kann erhöht werden, wenn ein gepulster Elektrotransportstrom verwendet wird, indem die Impulsbreite größer oder gleich t_c gehalten wird. Im allgemeinen ist hierfür erforderlich, daß die Impulsfrequenz unterhalb von etwa 100 Hz gehalten wird und vorzugsweise kleiner als etwa 10 Hz ist. Der hier verwendete Begriff "gepulster Elektrotransportstrom" bedeutet einen Strom, der sich periodisch ändert. Ein gepulster Elektrotransportstrom, der die Haut in den Zustand einer hochwirksamen Übertragung transformiert, ist ein Strom, bei dem wenigstens ein Teil der periodischen Stromwellenform eine Stromdichte unterhalb von I_c liefert und ein anderer Teil einen ausreichenden Betrag und eine ausreichende Impulsbreite aufweist, um die Transformation der Haut in den Zustand einer höheren Arzneimittel-Verabreichungswirksamkeit zu transformieren. Hierdurch wird dann der zweite der zwei erforderlichen und ausreichenden Parameter (nach der Stromdichte I_c) bereitgestellt, die erfüllt sein müssen, um diese Erfindung anzuwenden. Wie vorstehend erwähnt wurde, wird durch Impulsfrequenzen in den hier erörterten verhältnismäßig niedrigen Bereichen in Kombination mit einem ausreichenden Tastverhältnis die Impulsbreite bereitgestellt, die erforderlich ist, damit die Wirksamkeit der In-Vivo-Arzneimittelverabreichung über die Haut zunimmt. Beispielsweise wurde herausgefunden, daß eine Frequenz von etwa 10 Hz (also eine Periode von etwa 100 ms) und ein Tastverhältnis von 31% eine Impulsbreite von 31 ms liefern, die ausreichte, um eine Hautwirksamkeitserhöhung zum Verabreichen von Fentanyl bei einer Stromdichte von 0,1 mA/cm^2 zu induzieren.

[0049] Es wird nun auf **Fig.** 3 Bezug genommen, worin eine als Beispiel dienende Elektrotransportvorrichtung dargestellt ist, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. **Fig.** 3 zeigt eine perspektivische Einzelteilansicht einer Elektrotransportvorrichtung **10** mit einem Aktivierungsschalter in Form eines Drucktastenschalters **12** und eine Anzeige in Form einer Leuchtdiode (LED) **14**. Die Vorrichtung **10** umfaßt ein oberes Gehäuse **16**, eine Leiterplattenanordnung **18**, ein unteres Gehäuse **20**, eine Anode **22**, eine Kathode **24**, einen Anoden-Vorrat **26**, einen Kathoden-Vorrat **28** und einen hautkompatiblen Klebstoff **30**. Das obere Gehäuse **16** weist seitliche Flügel **15** auf, die dabei helfen, die Vorrichtung **10** auf der Haut eines Patienten zu halten. Das obere Gehäuse **16** besteht vorzugsweise aus einem spritzgießbaren Elastomer (beispielsweise Ethylenvinylacetat). Die gedruckte Leiterplattenanordnung **18** weist einen integrierten Schaltkreis **19** auf, der mit diskreten elektrischen Bauteilen **40** und einer Batterie **32** gekoppelt ist. Die Leiterplattenanordnung **18** ist durch Stäbe (in **Fig.** 3 nicht dargestellt), die durch die Öffnungen **13a** und **13b** verlaufen, am Gehäuse **16** angebracht, wobei die Enden der Stäbe erwärmt/geschmolzen werden, um die Leiterplattenanordnung **18** durch Wärme mit dem Gehäuse **16** zu verbinden. Das untere Gehäuse **20** ist durch einen Klebstoff **30** an dem oberen Gehäuse **16** angebracht, wobei die Oberfläche **34** des Klebstoffs **30** sowohl an dem unteren Gehäuse **20** als

auch an dem oberen Gehäuse **16** einschließlich der unteren Flächen der Flügel **15** haftet.

[0050] (Teilweise) auf der Unterseite der Leiterplattenanordnung **18** ist eine Batterie **32** dargestellt, die vorzugsweise eine Knopfzellenbatterie und am bevorzugtesten eine Lithiumzelle ist. Andere Batterietypen, beispielsweise Batterien mit den Größen AAA und AAAA, können auch zum Versorgen der Vorrichtung **10** mit Leistung verwendet werden.

[0051] Die Schaltungsausgänge (in **Fig.** 3 nicht dargestellt) der Leiterplattenanordnung **18** stellen durch Öffnungen **23**, **23'** in den im unteren Gehäuse gebildeten Vertiefungen **25**, **25'** durch elektrisch leitende Haftstreifen **42**, **42'** einen elektrischen Kontakt mit den Elektroden **24** und **22** her. Die Elektroden **22** und **24** stehen wiederum in direktem mechanischem und elektrischem Kontakt mit den Oberseiten **44'**, **44** der Arzneimittel-Vorräte **26** und **28**. Die Unterseiten **46'**, **46** der Arzneimittel-Vorräte **26** und **28** berühren die Haut des Patienten durch die Öffnungen **29'**, **29** in dem Klebstoff **30**. Beim Herunterdrücken des Druckknopfschalters **12** gibt die elektronische Schaltungsanordnung an der Leiterplattenanordnung **18** einen vorbestimmten Gleichstrom an die Elektroden bzw. Vorräte **22**, **26** und **24**, **28** über ein Verabreichungsintervall einer vorbestimmten Länge von beispielsweise etwa 10 Minuten ab. Vorzugsweise sendet die Vorrichtung dem Benutzer eine sichtbare und/oder hörbare Bestätigung des Einsetzens des Arzneimittelverabreichungs- oder Bolus-Intervalls dadurch, daß die LED **14** leuchtet, und/oder durch ein Tonsignal, beispielsweise von einem "Pieper". Es wird dann ein Arzneimittel (beispielsweise ein Analgetikum, wie Fentanyl) durch die Haut des Patienten, beispielsweise am Arm, für das vorbestimmte Verabreichungsintervall (beispielsweise 10 Minuten) verabreicht. In der Praxis empfängt ein Benutzer durch visuelle Signale (die LED **14** leuchtet) und/oder hörbare Signale (ein Piepen vom "Pieper") eine Rückmeldung in bezug auf das Einsetzen des Arzneimittel-Verabreichungsintervalls. Eine bevorzugte Vorrichtung ist in unserer europäischen Patentanmeldung mit dem Titel "Display for an Electrotransport Device", EP-A-0 814 867, beschrieben.

[0052] Die Anode **22** besteht vorzugsweise aus Silber, und die Kathode **24** besteht vorzugsweise aus Silberchlorid. Beide Vorräte **26** und **28** bestehen vorzugsweise aus Polymer-Hydrogelmaterialien, wie hier beschrieben wird. Die Elektroden **22**, **24** und die Vorräte **26**, **28** werden vorzugsweise vom unteren Gehäuse **20** gehalten. Wenn das durch Elektrotransport verabreichte Arzneimittel kationisch ist, ist der anodische Vorrat **26** der "Spender-Vorrat", der das Arzneimittel enthält, und der kathodische Vorrat **28** enthält einen biokompatiblen Elektrolyten. Wenn das durch Elektrotransport verabreichte Arzneimittel anionisch ist, ist der kathodische Vorrat **28** der "Spender-Vorrat", der das Arzneimittel enthält, und der anodische Vorrat **26** enthält einen biokompatiblen Elektrolyten.

[0053] Der Druckknopfschalter **12**, die elektronische Schaltungsanordnung an der Leiterplattenanordnung **18** und die Batterie **32** sind zwischen dem oberen Gehäuse **16** und dem unteren Gehäuse **20** durch Klebstoff "gedichtet". Das obere Gehäuse **16** besteht vorzugsweise aus Gummi oder einem anderen elastomeren Material. Das untere Gehäuse **20** besteht vorzugsweise aus Kunststoff oder einem elastomeren Schichtmaterial (beispielsweise Polyethylen), das leicht zur Bildung von Vertiefungen **25**, **25'** geformt werden kann und zur Bildung von Öffnungen **23**, **23'** geschnitten werden kann. Die montierte Vorrichtung **10** ist vorzugsweise wasserbeständig (also spritzsicher) und am bevorzugtesten wasserdicht. Das System hat ein niedriges Profil, das sich leicht an den Körper anpaßt, wodurch an der Tragstelle und um diese herum eine Freiheit der Bewegung erlaubt wird. Die Anode bzw. der Arzneimittel-Vorrat **26** und die Kathode bzw. der Salz-Vorrat **28** befinden sich auf der Hautkontaktseite der Vorrichtung **10** und sind ausreichend getrennt, um einen versehentlichen elektrischen Kurzschluß während der normalen Handhabung und Verwendung zu verhindern.

[0054] Die Vorrichtung **10** haftet durch einen peripheren Klebstoff **30** mit einer Oberseite **34** und einer Körperkontaktseite **36** an der Körperoberfläche (beispielsweise der Haut) des Patienten. Die Haftseite **36** weist Hafteigenschaften auf, wodurch gewährleistet wird, daß die Vorrichtung **10** während der normalen Benutzeraktivität an ihrem Platz am Körper bleibt, und sie ermöglicht dennoch eine vernünftige Entfernung nach dem vorbestimmten Tragezeitraum (von beispielsweise 24 Stunden). Die obere Haftseite **34** haftet am unteren Gehäuse **20** und hält die Elektroden und die Arzneimittel-Vorräte innerhalb der Gehäusevertiefungen **25**, **25'** und hält auch das untere Gehäuse 20 am oberen Gehäuse **16** befestigt.

[0055] Der Druckknopfschalter **12** befindet sich an der Oberseite der Vorrichtung **10** und wird leicht durch Kleidung betätigt. Ein doppeltes Drücken des Druckknopfschalters **12** innerhalb eines kurzen Zeitraums von beispielsweise drei Sekunden wird vorzugsweise verwendet, um die Vorrichtung **10** zur Verabreichung eines Arzneimittels zu aktivieren, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer unbeabsichtigten Betätigung der Vorrichtung **10** minimiert wird.

[0056] Beim Aktivieren des Schalters signalisiert ein hörbares Alarmsignal den Beginn der Arzneimittelverabreichung, und die Schaltung liefert zu dieser Zeit den Elektroden/Vorräten über ein vorbestimmtes Verabreichungsintervall (von beispielsweise 10 Minuten) ein vorbestimmtes Gleichstromniveau. Die LED **14** bleibt während des Verabreichungsintervalls "eingeschaltet", wodurch angegeben wird, daß sich die Vorrichtung **10** in einem aktiven Arzneimittel-Verabreichungsmodus befindet. Die Batterie weist vorzugsweise eine ausreichende Kapazität auf, um die Vorrichtung 10 beim vorbestimmten Gleichstromniveau für den gesamten Tragezeitraum (beispielsweise 24 Stunden) kontinuierlich mit Energie zu versorgen.

[0057] Die vorliegende Erfindung ist besonders nützlich bei der Transformation der menschlichen Haut bei der transdermalen Elektrotransportverabreichung von Arzneimitteln an Menschen. Die Erfindung ist jedoch auch bei der Verabreichung von Arzneimitteln an andere Tiere verwendbar und nicht auf Menschen beschränkt.

[0058] Die Begriffe "Mittel" und "Arzneimittel" werden hier austauschbar verwendet und sollen in weitestem Sinne als jede therapeutisch aktive Substanz interpretierbar sein, die an einen lebenden Organismus verabreicht wird, um eine gewünschte, gewöhnlich vorteilhafte Wirkung zu erzeugen. Dies schließt im allgemeinen therapeutische Mittel in allen wesentlichen therapeutischen Bereichen ein, welche folgende umfassen, jedoch nicht auf diese beschränkt sind: Infektionsbekämpfungsmittel, wie Antibiotika und Antivirusmittel, Analgetika und Analgetikakombinationen, Anästhetika, Anorexika, Antiarthritika, Antiasthmamittel, krampflösende Mittel, Antidepressiva, Antidiabetika, antidiarrhöische Mittel, Antihistaminika, entzündungshemmende Mittel, Antimigränezubereitungen, Antikinetosemittel, brechreizhemmende Mittel, antineoplastische Mittel, Antiparkinsonmittel, antipruritische Mittel, antipsychotische Mittel, Antipyretika, Antispastika, einschließlich gastrointestinaler und Urin-Antispastika, anticholinergische Mittel, Sympathomimetika, Xanthin-Ableitungen, kardiovaskulare Mittel, einschließlich Kalziumkanal-Blocker, Betablocker, Antiarrhythmetika, Antihypertonika, Diuretika, Vasodilatatoren, einschließlich allgemeiner, koronarer, peripherer und zerebraler Vasodilatatoren, Stimulantien für das Zentralnervensystem, Husten- und Erkältungsmittel, blutandrangshemmende Mittel, Diagnostika, Hormone, Hypnotika, immunitätshemmende Mittel, Muskelentspannungsmittel, Parasympatholytika, Parasympathomimetrika, Proteine, Peptide, Polypeptide und andere Makromoleküle, Psychostimulantien, sedierende Mittel und Beruhigungsmittel.

[0059] Die vorliegende Erfindung kann verwendet werden, um transdermal durch Elektrotransport die folgenden Arzneimittel zu verabreichen: Interferone, Alfentanyl, Amphotericin B, Angiopeptin, Baclofen, Beclomethason, Betamethason, Biphosphonate, Bromcriptin, Buserelin, Buspiron, Calcitonin, Ciclopirox, Olamin, Kupfer, Cromolynnatrium, Desmopressin, Diclofenacdiflorason, Diltiazem, Dobutamin, Dopaminantagonisten, Dopaminagonisten, Doxazosin, Droperidol, Enalapril, Enalaprilat, Fentanyl, Encainid, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, GH-RF, GHRH, Gonadorelin, Goserelin, Granisetron, Haloperidol, Hydrocortison, Indomethacin, Insulin, Insulinotropin, Interleukine, Isosorbiddinitrat, Ketoprofen, Ketorolac, Leuprolid, LHRH, Lidocain, Lisinopril, LMW-Heparin, Melatonin, Methotrexat, Metoclopramid, Miconazol, Midazolam, Nafarelin, Nicardipin, NMDA-Antagonisten, Octreotid, Ondansetron, Oxybutynin, PGE_1, Piroxicam, Pramipexol, Prazosin, Prednisolon, Prostaglandine, Scopolamin, Seglitid, Sufentanil, Terbutalin, Testosteron, Tetracain, Tropisetron, Vapreotid, Vasopressin, Verapamil, Warfarin, Zacoprid, Zink und Zotasetron.

[0060] Es wird auch angenommen, daß die Erfindung bei der transdermalen Elektrotransportverabreichung von Peptiden, Polypeptiden und anderen Makromolekülen verwendbar ist, die typischerweise ein Molekulargewicht von wenigstens etwa 300 Dalton und typischerweise im Bereich von etwa 300 bis 40000 Dalton aufweisen. Spezifische Beispiele von Peptiden und Proteinen in diesem Größenbereich umfassen ohne Einschränkung LHRH, LHRH-Analogformen, wie Buserelin, Gonadorelin, Nafarelin und Leuprolid, GHRH, Insulin, Heparin, Calcitonin, Endorphin, TRH, NT-36 (chemischer Name: N = [[(s)-4-Oxo-2-azetidinyl]carbonyl]-L-histidyl-L-prolinamid), Liprecin, Hirnanhangdrüsenhormone (beispielsweise HGH, HMG, HCG, Desmopressinacetat usw.), Follikelluteoide, αANF, den Wachstumshormon-Abgabefaktor (GHRF), βMSH, TGF-β, Somatostatin, atrielles natriuretisches Peptid, Bradykinin, Somatotropin, vom Thrombozyten abgeleitete Wachstumsfaktoren, Asparaginase, Bleomycinsulfat, Chymopapain, Cholecystokinin, chorionisches Gonadotropin, Corticotropin (ACTH), epidermale Wachstumsfaktoren, Erythroporetin, Epoprostenol (Thrombozytenaggregationshemmer), das Follikelstimulationshormon, Glucagon, Hiruloge, Hyaluronidase, Interferone, insulinartige Wachstumsfaktoren, Interleukine, Menotropine (Urofollitropin (FSH) und LH), Oxytocin, Streptokinase, Gewebeplasminogenaktivator, Urokinase, Vasopressin, ACTH-Analogformen, ANP, ANP-Clearance-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten, antidiuretische Hormonagonisten, antidiuretische Hormonantagonisten, Bradykininantagonisten, CD4, Ceredase, CSFs, Enkephaline, FAB-Fragmente, IgE-Peptidunterdrücker, IGF-1, Neuropeptid Y, neurotrophe Faktoren, Opiatpeptide, Parathyroidhormon und -agonisten, Parathyroidhormonantagonisten, Prostaglandinantagonisten, Pentigetid, Protein C, Protein S, Ramoplanin, Renininhibitoren, Thymosin Alpha-1, Thrombolytika, TNF, Impfstoffe, Vasopressinantagonist-Analogformen, Alpha-1-Antitrypsin (rekombinierend).

[0061] Allgemein ausgedrückt, ist es am bevorzugtesten, eine wasserlösliche Form des zu verabreichenden Arzneimittels oder Mittels zu verwenden. Arzneimittel- oder Mittelvorstufen, also Spezies, welche die ausgewählten Spezies durch physikalische oder chemische Prozesse, wie Ionisation, Dissoziation, Lösung oder kovalente chemische Modifikation, bilden (also Arzneimittelvorstufen), liegen innerhalb der hier gegebenen Definition von "Mittel" oder "Arzneimittel". Ein "Arzneimittel" oder ein "Mittel" ist als geladene oder ungeladene Spezies einschließend zu verstehen, wie vorstehend beschrieben wurde.

[0062] Wenngleich sich die Darlegung auf die Elektrotransport-Verabreichung von ionischen Spezies konzentriert hat, ist die vorliegende Erfindung auch auf die Elektrotransport-Verabreichung ungeladener Spezies, beispielsweise durch Elektroosmose, anwendbar. Demgemäß ist die Transformation der Haut in den hochwirksamen Transportzustand nicht auf den elektrisch unterstützten Transport ionischer Spezies beschränkt, sondern

betrifft auch die elektroosmotische Verabreichung ungeladener (also nicht ionisierter) Spezies.
[0063] Die folgenden Beispiele erläutern einige der Vorteile der vorliegenden Erfindung.

BEISPIEL 1

Stromdichte und erhöhte Wirksamkeit

[0064] In dieser Untersuchung wurde die Wirkung des angewendeten Stroms auf die Wirksamkeit der Elektrotransport-Arzneimittelverabreichung untersucht. Die Wirksamkeit der Arzneimittelverabreichung wird durch die Rate der Arzneimittelverabreichung je Einheit des angewendeten Stroms ausgedrückt. Bei der Untersuchung wurden Elektrotransportvorrichtungen auf achtzehn gesunde männliche Freiwilliger für die Dauer etwa eines Tages angewendet.
[0065] Die beiden Elektrotransportbehandlungen umfaßten die Verabreichung von Fentanyl von einem Spender-Vorrat, der eine wäßrige Lösung von Fentanyl-HCl und eine Hautkontaktfläche von 5 cm^2 aufwies, bei einem Grundlinienstrom von 100 µA. Demgemäß betrug die angewendete Elektrotransport-Stromdichte 20 $\mu A/cm^2$ (= 100 µA/5 cm^2). Sechs der achtzehn Freiwilligen wurden während der ersten Behandlungsstunde durch Anwenden von Stromniveaus von 1300 µA (also bei einer angewendeten Elektrotransport-Stromdichte von 200 $\mu A/cm^2$) 4 Bolus-Dosen über eine Dauer von 2,5 Minuten bei 15-Minuten-Intervallen zugeführt. Nach dem Zuführen der vier Boli in der ersten Behandlungsstunde empfingen diese sechs Freiwilligen eine fortlaufende transdermale Elektrotransportzufuhr von Fentanyl bei einer Stromdichte von 20 $\mu A/cm^2$ über 2 bis 24 Stunden. Die restlichen zwölf Freiwilligen empfingen eine fortlaufende transdermale Elektrotransportzufuhr von Fentanyl bei einer Stromdichte von 20 $\mu A/cm^2$ über den gesamten Verabreichungszeitraum von 24 Stunden. Nach dem Behandlungszeitraum wurden die Elektrotransportvorrichtungen entfernt. Die Hautstelle wurde dann gewaschen, um alles restliche Fentanyl zu entfernen.
[0066] Blutproben wurden, beginnend mit der Anwendung von Strom von den Elektrotransportvorrichtungen über den ganzen 24-Stunden-Zeitraum genommen. Die Serum-Fentanyl-Konzentrationen wurden verwendet, um die mittleren transdermalen Fentanyl-Flüsse unter Verwendung für die Testpersonen spezifischer pharmacokinetischer Parameter und herkömmlicher Verfahren zu berechnen.
[0067] **Fig.** 5 zeigt, daß, sobald eine Hautstelle ein minimales Stromniveau (für eine festgelegte Elektrodenfläche) für eine ausreichende Dauer empfängt, ein Zustand einer hohen Elektrotransportwirksamkeit erreicht wird. **Fig.** 5 zeigt die mittlere Serum-Fentanyl-Konzentration im Blut der Testpersonen über den Testzeitraum von 24 Stunden. Wie in der obersten Kurve (<> *** <> *** <>) in **Fig.** 5 dargestellt ist, wiesen die sechs Freiwilligen, die die vier 280 $\mu A/cm^2$-, 2,5-Minuten-Boluszuführungen in der ersten Stunde empfingen, eine höhere Wirksamkeit der transdermalen Fentanyl-Verabreichung auf als die Gruppe der zwölf Testpersonen, die als drei Vierergruppen in den drei unteren Kurven dargestellt sind (zum Betonen der inhärenten Veränderlichkeit), die nur den konstanten Gleichstrom von 20 $\mu A/cm^2$ empfangen haben. Sobald der hochwirksame Transportzustand erreicht wurde, wird durch die Haut je Einheit des angewendeten Stroms mehr Arzneimittel verabreicht. Weiterhin dauerte der Effekt die gesamten 24 Stunden der Behandlung an. Dies wird durch die vertikale Trennung zwischen der oberen Kurve und den drei unteren Kurven in **Fig.** 5 angegeben.
[0068] Insbesondere wiesen die sechs Freiwilligen, die die vier 260 $\mu A/cm^2$-Dosen in der ersten Behandlungsstunde empfangen haben, einen mittleren transdermalen Fentanyl-Fluß von 113 µg/Stunde auf, während die zwölf Freiwilligen, die nur den 20-$\mu A/cm^2$-Grundlinienstrom empfangen haben, einen mittleren transdermalen Fentanyl-Fluß von 57 µg/Stunde aufwiesen. Dies weist darauf hin, daß die Wirksamkeit durch die Boli mit einer anfänglichen hohen Stromdichte um etwa einen Faktor Zwei erhöht wurde.

BEISPIEL 2

Stromdichte und Fentanyl-Fluß

[0069] Diese Untersuchung wurde angestellt, um die Beziehung zwischen der Stromdichte und dem Arzneimittelfluß bei der transdermalen Elektrotransportverabreichung von Fentanyl zu untersuchen. Elektrotransportvorrichtungen, welche konstante Gleichströme abgeben, wurden über eine Dauer von 24 Stunden auf 8 gesunde männliche Freiwillige angewendet. Die drei in dieser Untersuchung behandelten Elektrotransport-Behandlungsbereiche unterschieden sich nur in den Niveaus des angewendeten Elektrotransportstroms (und daher in den Stromdichteniveaus). Die Elektrotransportvorrichtungen verabreichten Fentanyl durch die Haut von einem Spender-Hydrogel mit einer Hautkontaktfläche von 5 cm^2. Die Gele waren mit einer wäßrigen Lösung von Fentanyl-HCl getränkt. Die in dieser Untersuchung verwendeten Stromdichteniveaus betrugen 10, 20 und 40 $\mu A/cm^2$. Nach dem Behandlungszeitraum von 24 Stunden wurden die Elektrotransportvorrichtungen entfernt. Die Hautstelle wurde dann gewaschen, um alles restliche Fentanyl zu entfernen. Alle 8 Freiwilligen empfingen jede Behandlung mit einem Abstand von etwa 1 Woche.

[0070] Für jede Behandlung wurden Blutproben über einen Zeitraum von 24 Stunden, beginnend mit der Anwendung von Strom von den Elektrotransportvorrichtungen, genommen. Die Serum-Fentanyl-Konzentrationen über die ersten 24 Stunden sind in **Fig.** 6 dargestellt. Die obere Kurve (-- Δ -- Δ -- Δ --) in **Fig.** 6 war die 200-µA-Behandlung (d. h. 40 µA/cm^2) , die mittlere Kurve (- □ – □ – □ -) die 100-µA-Behandlung (d. h. 20 µA/cm^2) und die untere Kurve (-- O -- O -- O --) die 50-µA-Behandlung (d. h. 10 µA/cm^2). Wie in Beispiel 1 wurden die Serum-Fentanyl-Konzentrationen von jedem Patienten verwendet, um die mittlere Arzneimittelrate und die mittlere Gesamtmenge des verabreichten Arzneimittels zu berechnen. Ein Arzneimittelverabreichungs-Wirksamkeitsniveau für jede Behandlung wurde durch Dividieren der mittleren Fentanyl-Rate durch die auf die Haut angewendete Stromdichte abgeleitet.

[0071] Die durchschnittlichen transdermalen Fentanyl-Raten betrugen bei den angewendeten Stromdichten von 10, 20 bzw. 40 µA/cm^2 19, 73 und 173 µg/Stunde. Diese Daten zeigen eine nichtlineare Beziehung zwischen dem angewendeten Strom und dem transdermalen Elektrotransport-Arzneimittelfluß innerhalb des Elektrotransport-Stromdichtebereichs von 10 bis 40 µA/cm^2. Eine fast zehnfache Erhöhung der Arzneimittelrate wurde beobachtet, wenn der Strom um das Vierfache von 50 µA auf 200 µA erhöht wurde. Dieses unerwartete Ergebnis zeigt, daß die Wirksamkeit der Fentanyl-Verabreichung infolge der Änderung der Stromdichte von 10 auf 40 µA/cm^2 um einen Faktor von etwa 2,5 erhöht war.

BEISPIEL 3

[0072] Diese Untersuchungen wurden angestellt, um die Beziehung zwischen der Stromdichte und dem Arzneimittelfluß bei der transdermalen Elektrotransportverabreichung von Goserelin zu untersuchen. Bei der Untersuchung wurden einen konstanten Strom anwendende Elektrotransportvorrichtungen auf 12 normale männliche Freiwillige über eine Dauer von 8 Stunden angewendet.

[0073] Die zwei Elektrotransport-Behandlungsbereiche bei dieser Untersuchung unterschieden sich nur in den angewendeten Stromdichteniveaus. Die Elektrotransportvorrichtungen verabreichten Goserelin durch die Haut von Polyvinylalkohol-(PVOH)-basierten Spender-Hydrogelen mit einer Hautkontaktfläche von 4 cm^2. Die Gele enthielten eine wäßrige Goserelin-Lösung. Die bei dieser Untersuchung verwendeten Stromdichteniveaus waren 50 und 100 µA/cm^2. Nach einem Behandlungszeitraum von 8 Stunden wurden die Elektrotransportvorrichtungen entfernt. Die Hautstelle wurde dann gewaschen, um alles restliche Goserelin zu entfernen. Alle 12 Freiwilligen empfingen jede Behandlung im Abstand von sieben Tagen.

[0074] Für jede Behandlung wurden sieben Blutproben über einen Zeitraum von 24 Stunden, beginnend mit der Anwendung von Strom von den Elektrotransportvorrichtungen, genommen. Serum-Goserelin-Konzentrationen von jedem Patienten wurden verwendet, um den mittleren Arzneimittelfluß und die mittlere Gesamtmenge des verabreichten Arzneimittels zu berechnen.

[0075] **Fig.** 8 zeigt die Goserelin-Blutplasmakonzentrationen für die Dauer von 8 Stunden der Elektrotransportverabreichung für die zwei Stromdichten (d. h. 50 und 100 µA/cm^2). Die 100 µA/cm^2-Kurve ist die obere Kurve in **Fig.** 8, während die untere Kurve in **Fig.** 8 durch die 50 µA/cm^2-Daten gegeben ist. Anhand dieser Konzentrationsdaten wurden die transdermalen Goserelin-Flüsse berechnet. Der durchschnittliche transdermale Goserelin-Fluß betrug bei einer angewendeten Stromdichte von 50 µA/cm^2 5,8 µg/Stunde, während der durchschnittliche transdermale Goserelin-Fluß bei einer angewendeten Stromdichte von 100 µA/cm^2 21,6 µg/Stunde betrug. Demgemäß wurde durch die Daten eine nichtlineare Beziehung zwischen der angewendeten Stromdichte und dem Arzneimittelfluß dargestellt. Eine fast vierfache Erhöhung des Arzneimittelflusses wird beobachtet, wenn die Stromdichte von 50 auf 100 µA/cm^2 ansteigt. Diese Daten legen auch die Existenz einer kritischen Stromdichte I_c nahe, welche für die transdermale Elektrotransportverabreichung von Goserelin zwischen 50 und 100 µA/cm^2 liegt, oberhalb derer je Einheit des angewendeten Stroms mehr Arzneimittel durch die Haut verabreicht wird.

[0076] Im letzten Beispiel wird ein gepulster Elektrotransportstrom verwendet, und es ist daher nur für einen bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung relevant, bei dem der angewendete Elektrotransportstrom ein gepulster Strom mit Stromimpulsen ist, die eine Impulsbreite von wenigstens 5 ms und bevorzugter eine Impulsbreite von wenigstens 10 ms aufweisen.

BEISPIEL 4

Impulsfrequenz und Fentanyl-Fluß

[0077] In dieser Untersuchung wurde die Wirkung der Impulsfrequenz auf die Elektrotransportverabreichung von Fentanyl bei Verwendung gepulster Stromwellenformen untersucht. Die bei dieser Untersuchung eingesetzten Frequenzen betrugen 1, 10 und 625 Hz.

[0078] Die Elektrotransportvorrichtungen waren konfiguriert, um einen 200-µA-Rechteckwellen-Stromimpuls mit einem Tastverhältnis von 31% zu verabreichen. Die Elektrotransportvorrichtungen verabreichten Fentanyl

durch die Haut von einem Spender-Hydrogel mit einer Hautkontaktfläche von 2 cm^2. Demgemäß betrug die Stromdichte während der angewendeten Elektrotransport-Stromimpulse 100 $\mu A/cm^2$ (= 200 $\mu A/2\ cm^2$). Die Gele wurden mit einer wäßrigen Lösung von Fentanyl-HCl getränkt. Nach Behandlungszeiträumen veränderlicher Dauer wurden die Elektrotransportvorrichtungen entfernt. Die Hautstelle wurde dann gewaschen, um alles restliche Fentanyl zu entfernen.

[0079] Für jede Behandlung wurden Blutproben, beginnend mit der Anwendung von Strom von den Elektrotransportvorrichtungen, genommen. Es wurden Serum-Fentanyl-Niveaus von jedem Patienten verwendet, um den mittleren Arzneimittelfluß zu berechnen.

[0080] **Fig.** 7 zeigt, daß die Verwendung einer Rechteckwellenfrequenz von 625 Hz zu einem minimalen Fentanyl-Fluß führte. Dies ist in der unteren nahezu horizontalen Kurve in **Fig.** 7 dargestellt. Die Verwendung der unteren Impulsfrequenzen von 1 und 10 Hz führte zu einem erhöhten Fentanyl-Fluß. Dies ist in den oberen zwei Kurven aus **Fig.** 7 dargestellt. Es wurde zwischen 1 und 10 Hz keine statistisch signifikante Differenz des Fentanyl-Flusses beobachtet. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die Verwendung niedrigerer Impulsfrequenzen zu einer höheren Wirksamkeit der Elektrotransportverabreichung von Fentanyl führt.

[0081] Die vorstehende Darlegung legt einem Fachmann auf diesem Gebiet viele Alternativen, Permutationen und Variationen der Erfindung nahe, ohne daß vom Schutzumfang der Erfindung abgewichen wird. Die vorstehende Darlegung ist als erläuternd und nicht als erschöpfend anzusehen. Der Schutzumfang der Erfindung ist durch die anliegenden Ansprüche definiert.

Patentansprüche

1. Elektrotransportvorrichtung für die In-vivo-Verabreichung eines geladenen Mittels bzw. Agens durch eine Körperoberfläche, auf die die Vorrichtung bei der Verwendung angewendet wird, bei einer höheren Wirksamkeit (E) der Elektrotransport-Mittelverabreichung, die durch die Mittelverabreichungsrate je Einheit des angewendeten Stroms definiert ist, wobei die Vorrichtung (**10**) einen Spender-Vorrat (**26**, **46**), der das geladene Mittel enthält und einen Verabreichungsbereich bzw. eine Verabreichungsfläche aufweist, und eine elektrische Leistungsquelle (**32**) und eine Stromsteuereinrichtung (**19**, **40**) aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß
die Stromsteuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, einen angewendeten Impulsstrom mit einer periodischen Wellenform, einer Impulsfrequenz und einem Tastverhältnis bereitzustellen, wobei die Impulsstromdichte durch den angewendeten Impulsstrom, geteilt durch die Verabreichungsfläche, definiert ist, wodurch die Vorrichtung bei der Verwendung bewirkt, daß die Körperoberfläche durch Anwenden einer Stromdichte, die größer oder gleich einem kritischen Stromdichteniveau (I_c) ist, und Anwenden des Impulsstroms über einen Zeitraum, der größer oder gleich einem kritischen Zeitraum (t_c) ist, eine höhere Wirksamkeit (E) der Elektrotransport-Mittelverabreichung aufweist, wobei das kritische Stromdichteniveau (I_c) und der kritische Zeitraum (t_c) die Werte sind, die eine nicht vorübergehende Wirksamkeit der Elektrotransport-Mittelverabreichung an die zu behandelnde Körperoberfläche induzieren, die höher ist als die Wirksamkeit derselben Körperoberfläche vor der Behandlung.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Mittelverabreichungswirksamkeit (E) stabiler ist, wenn die angewendete Stromdichte oberhalb des kritischen Niveaus (I_c) liegt, und weniger stabil ist, wenn die angewendete Stromdichte unterhalb des kritischen Niveaus (I_c) liegt.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung (**10**) dafür ausgelegt ist, auf die intakte menschliche Haut angewendet zu werden und die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, eine angewendete Stromdichte von wenigstens etwa 40 $\mu A/cm^2$ bereitzustellen.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Mittel Fentanyl ist und die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, eine angewendete Stromdichte von wenigstens etwa 40 $\mu A/cm^2$ für wenigstens etwa 10 ms bereitzustellen.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Mittel Goserelin ist und die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, die periodische Stromwellenform zu ändern und zu steuern, um eine angewendete Stromdichte von wenigstens etwa 50 $\mu A/cm^2$ für wenigstens etwa 10 ms bereitzustellen.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei t_c wenigstens 5 ms beträgt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die periodische Stromwellenform einen Strombetrag aufweist, der eine zweite angewendete Stromdichte von weniger als I_c bereitstellt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die zweite angewendete Stromdichte in etwa null ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, das Tastverhältnis und die Arzneimittel-Verabreichungsrate zu ändern.

10. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, die Frequenz und die Arzneimittel-Verabreichungsrate zu ändern.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Spender-Vorrat wenigstens eine geeignete konkurrierende Spezies enthält.

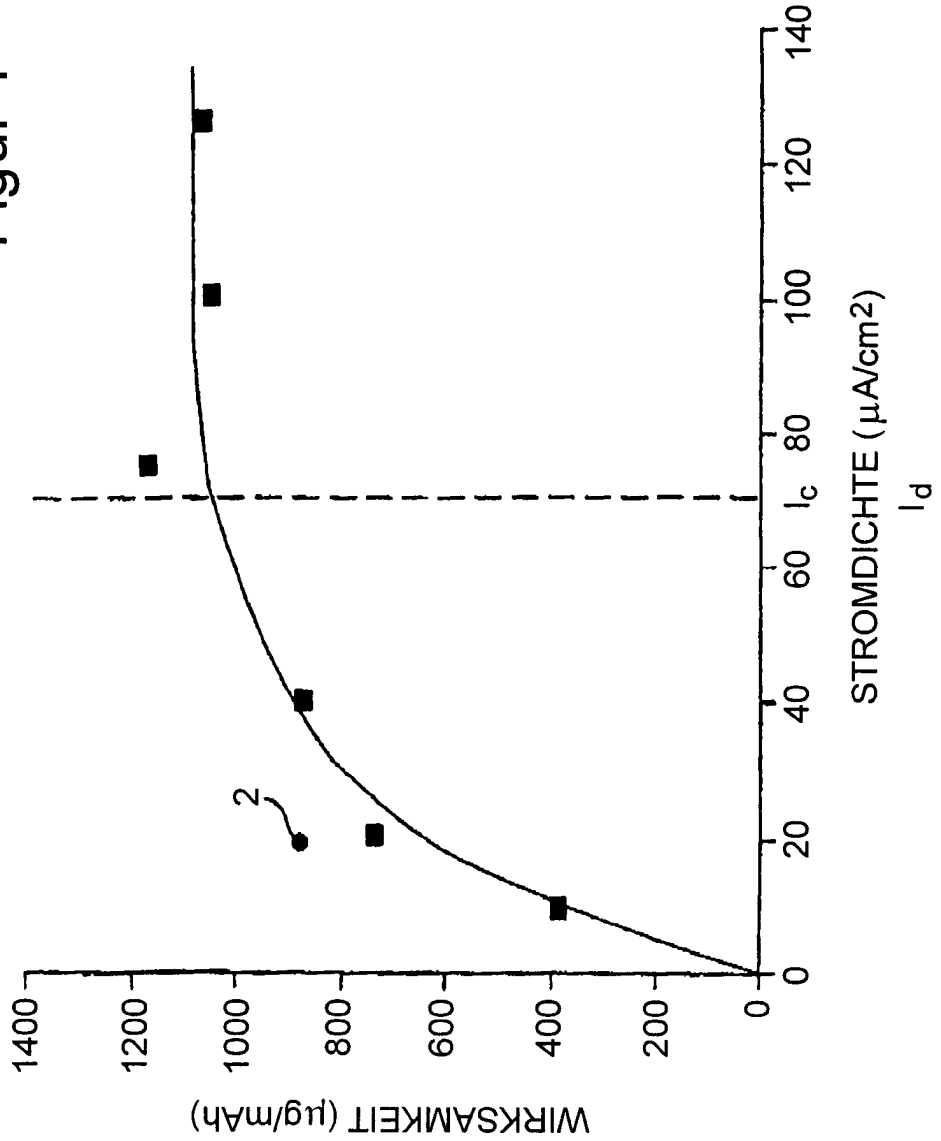
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, die Frequenz des angewendeten Impulsstroms auf weniger als etwa 100 Hz zu ändern und zu steuern.

13. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Steuereinrichtung (**19**, **40**) dafür ausgelegt ist, die Frequenz des angewendeten Impulsstroms auf weniger als etwa 10 Hz zu ändern und zu steuern.

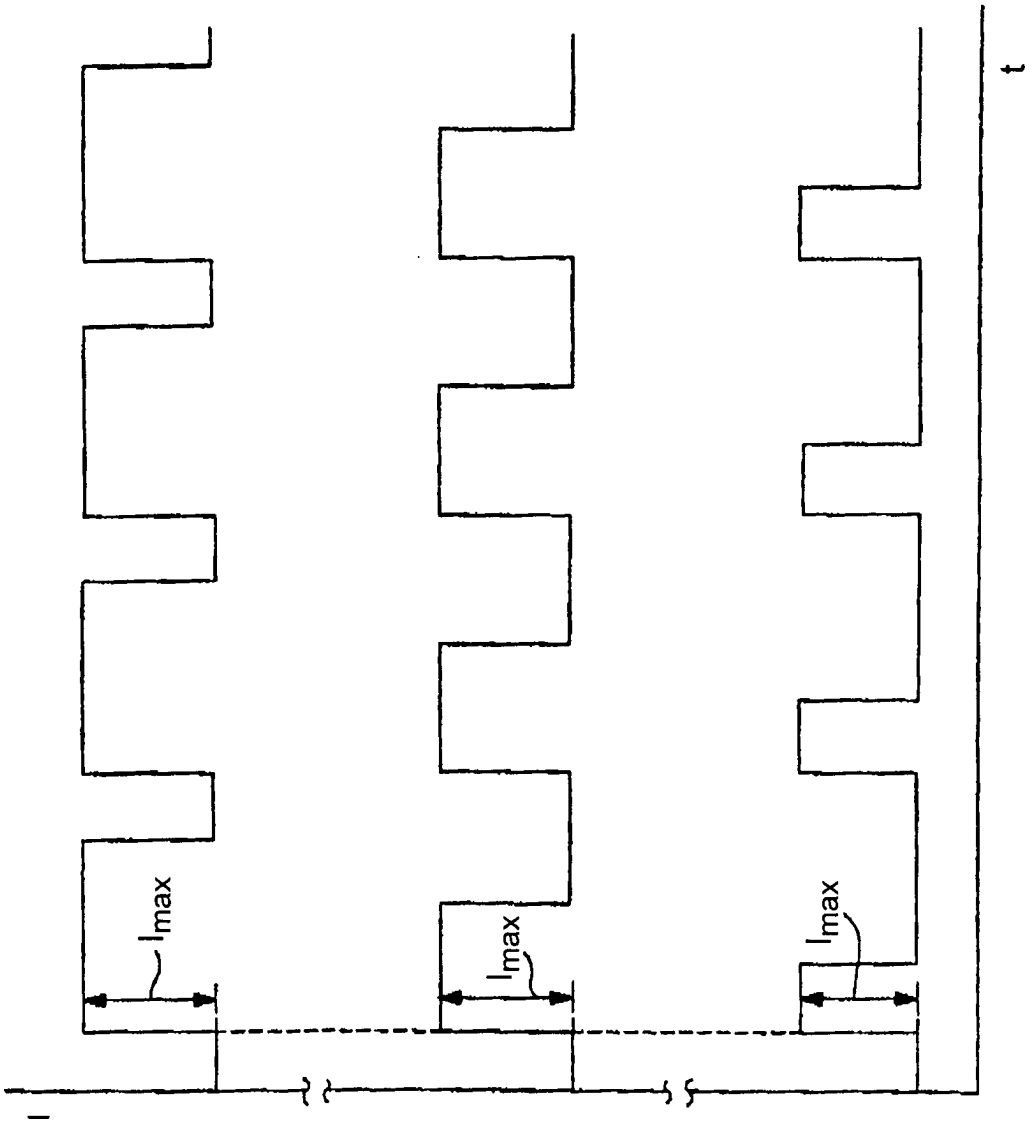
Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

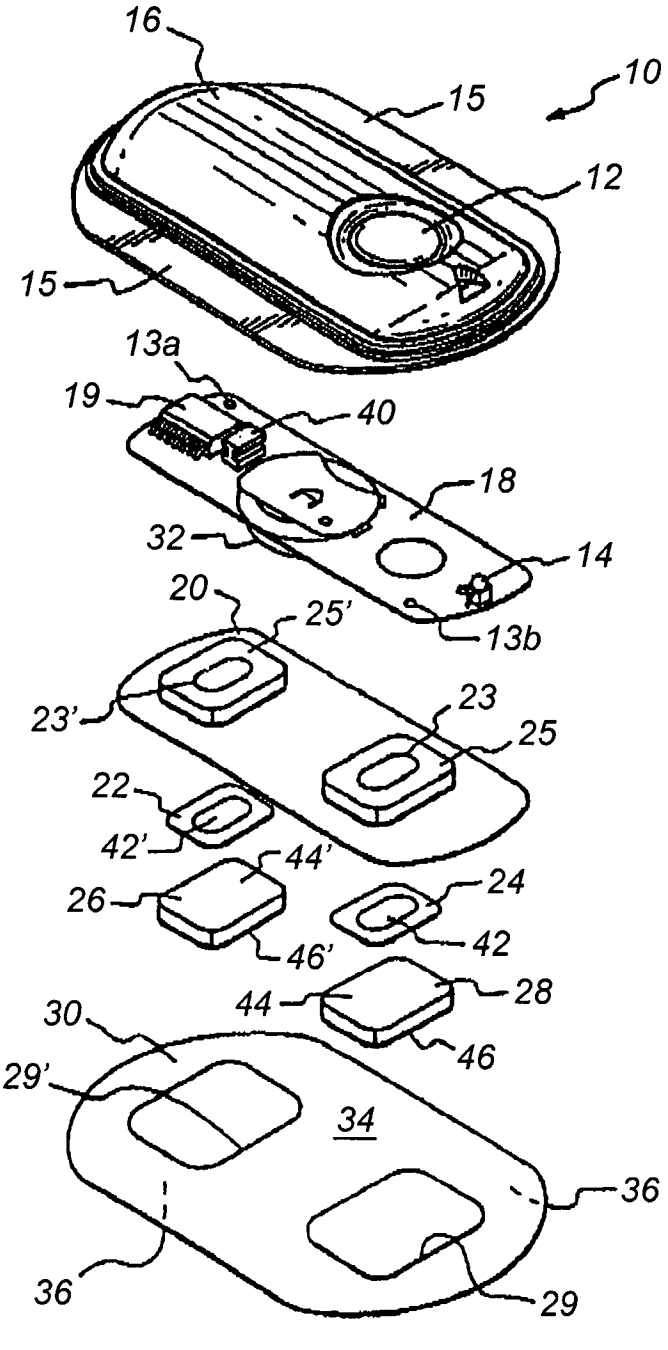
Figur 1



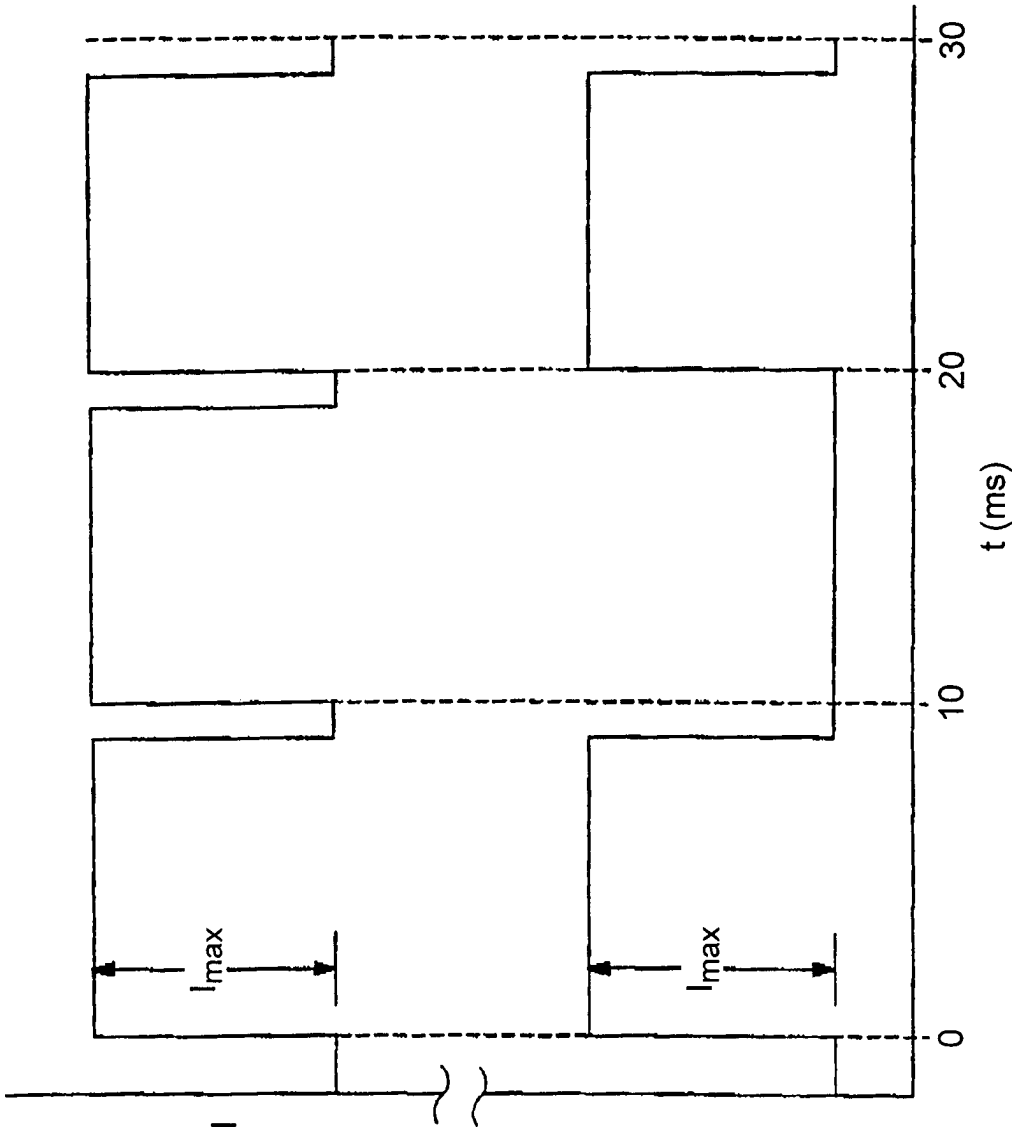
Figur 2



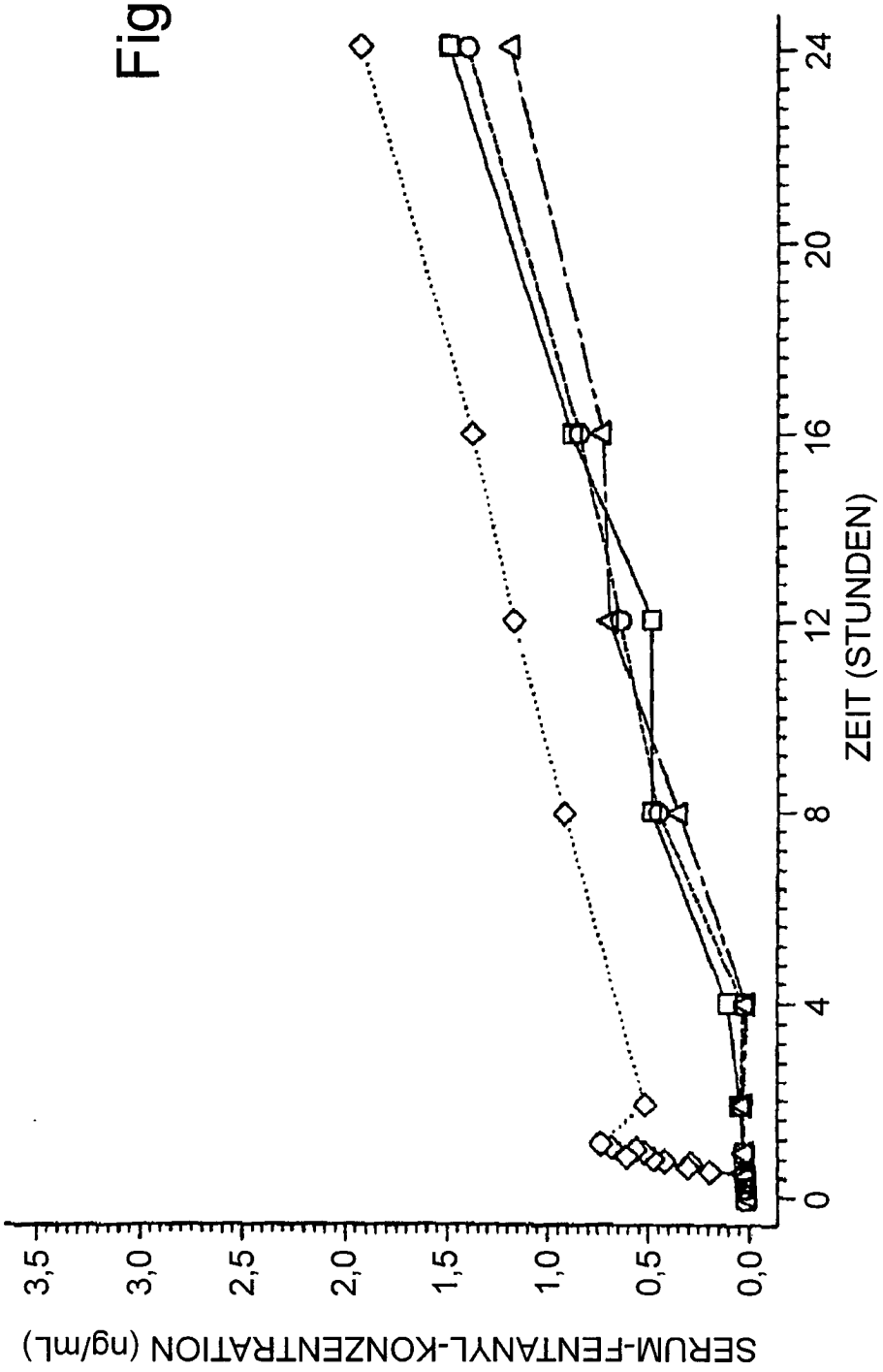
Figur 3


16
10
15
12
15
13a
19
40
18
32
14
20
25'
13b
23'
23
25
22
42'
44'
26
24
42
46'
44
28
30
46
29'
34
36
36
29

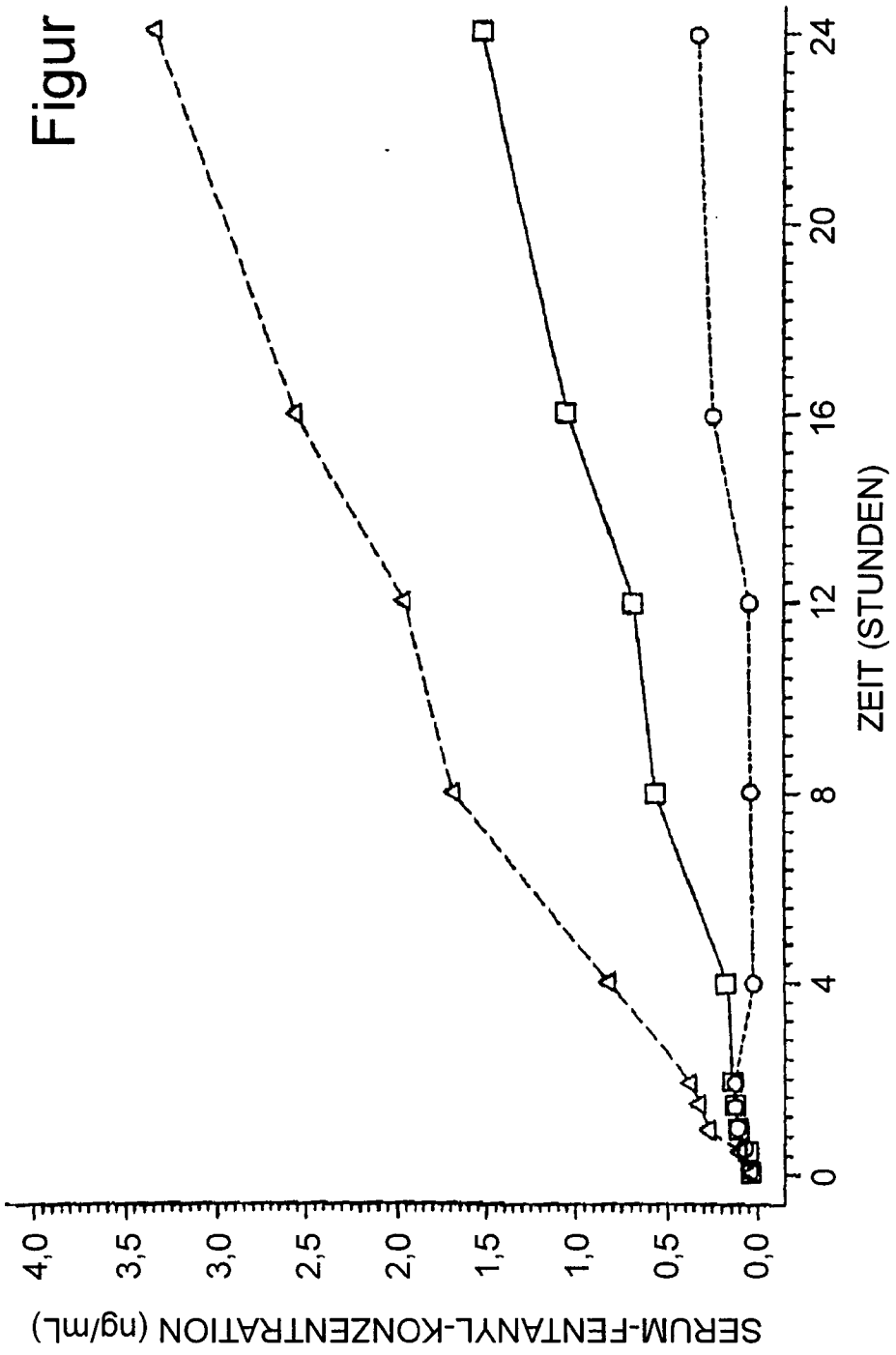
Figur 4



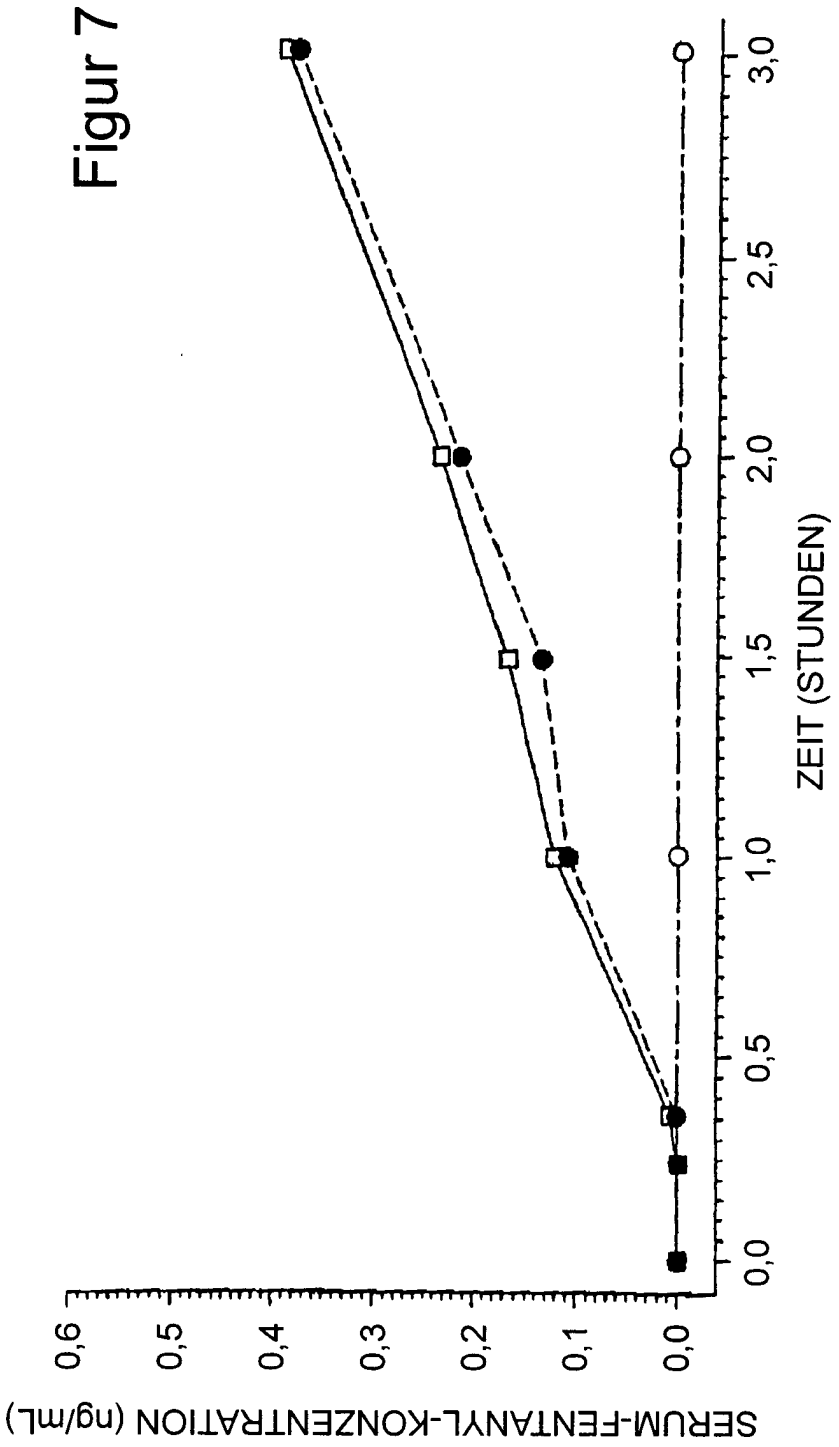
Figur 5


SERUM-FENTANYL-KONZENTRATION (ng/mL)
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0
4
8
12
16
20
24
ZEIT (STUNDEN)

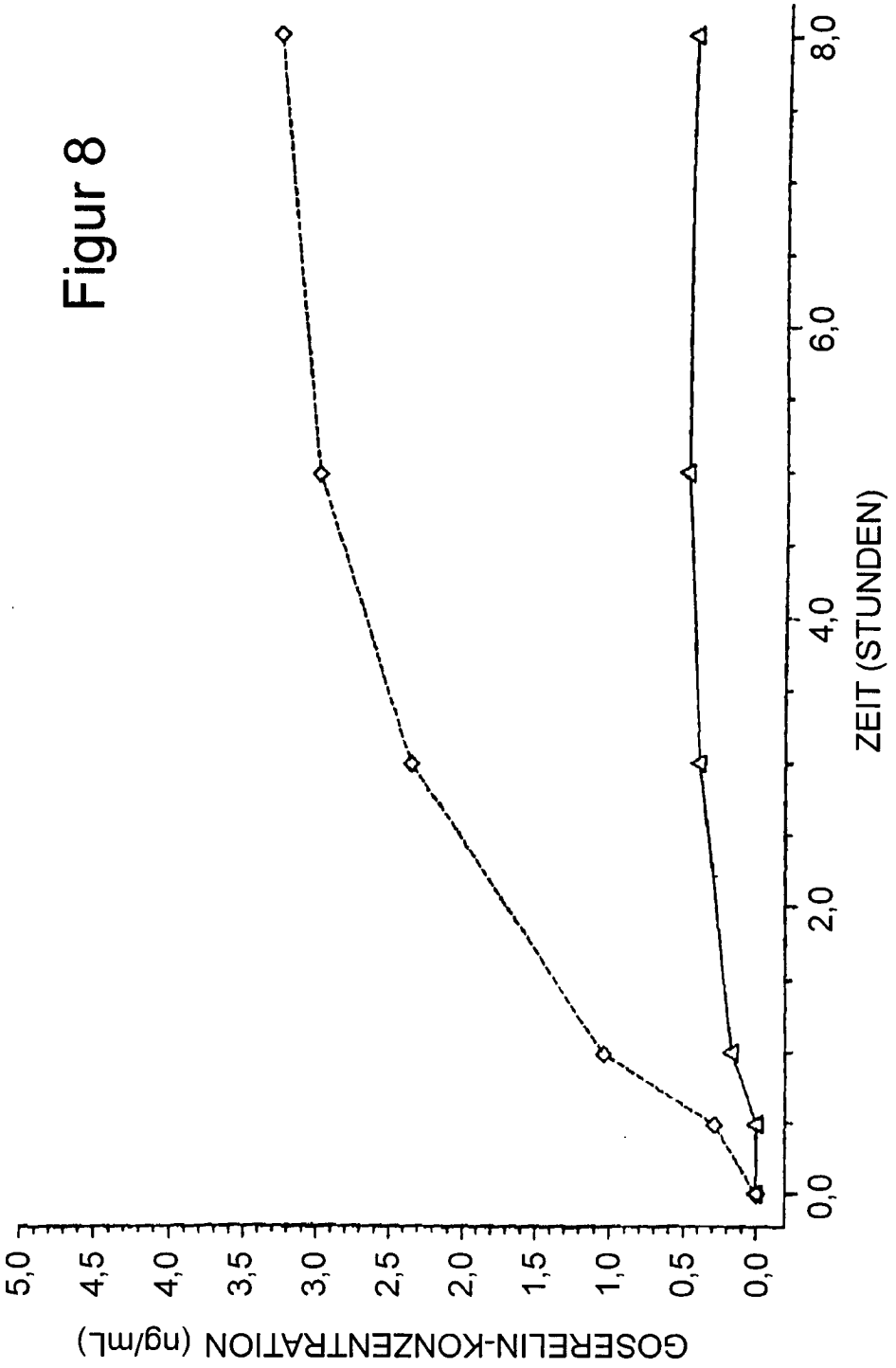
Figur 6


SERUM-FENTANYL-KONZENTRATION (ng/mL)
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0
4
8
12
16
20
24
ZEIT (STUNDEN)

Figur 7


SERUM-FENTANYL-KONZENTRATION (ng/mL)
0,0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
ZEIT (STUNDEN)
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0

Figur 8


GOSERELIN-KONZENTRATION (ng/mL)
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,0
2,0
4,0
6,0
8,0
ZEIT (STUNDEN)