

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 974418 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **974418**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61N 1/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.05.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.12.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.12.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **22.05.1996 PCT/US1996/007380**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
05.06.1995 US 460785

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •ALZA Corporation, 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Southam, Mary, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Bernstein, Keith J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Noorduyn, Henk, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Laite fentanyylin ja sufentaniilin ihon kautta tapahtuvaan elektrokulj etusantoon
Anordning för transdermal elektrotransporttillförsel av fentanyl och s ufentaniil**

Laite fentanyylin ja sufentaniilin ihon kautta tapahtuvaan elektrokuljetusantoon - Anordning för transdermal elektrotransporttillförsel av fentanyl och sufentanil

5

Tekniikan ala

Keksintö koskee yleisesti parannettua elektrokuljetuslääkkeen-
antoa. Erityisesti keksintö koskee laitetta, koostumusta ja
menetelmää kipulääkkeiden, erityisesti fentanyylin ja fenta-
10 nyylianalogien parannettuun elektrokuljetusantoon. Koostumus
aikaansaadaan elektrokuljetuslaitteessa käyttöön tarkoitetun
hydrogeeliformulaation muodossa.

Tekniikan tausta

15 Lääkkeiden anto ihon kautta diffuusiolla orvaskeden läpi antaa
parannuksia verrattuna perinteisempiin antomenetelmiin, kuten
ihonalaisiin injektioihin ja oraaliseen antoon. Ihon kautta
tapahtuvalla lääkkeenannolla vältetään mahjsassa tapahtuvan
ensikierron metabolian vaikutus, jota esiintyy oraalisella
20 lääkkeenannolla. Ihon kautta tapahtuvalla lääkkeenannolla
poistetaan myös potilaan vaiva, joka liittyy ihon läpi tapah-
tuviin injektioihin. Lisäksi ihon kautta tapahtuva anto voi
antaa lääkkeen tasaisemmat konsentraatiot potilaan verenkie-
rossa ajan funktiona johtuen määrättyjen ihon kautta antoon
25 tarkoitettujen laitetyyppien jatkuvasti kontrolloiduista anto-
profiileista. Käsite "ihon kautta tapahtuva anto" käsittää
laajasti aineen annon eläimen kehon pinnan, kuten ihon, lima-
kalvon tai kynsien kautta.

30 Iho toimii pääasiallisena sulkuna materiaalien ihon kautta ke-
hoon tunketumista vastaan ja edustaa kehon tärkeintä vastusta
terapeuttisten aineiden kuten lääkkeiden ihon kautta tapahtu-
valle annolle. Tähän mennessä ponnistelut ovat kohdistuneet
ihon fysikaalisen vastuksen pienentämiseen tai ihon läpäise-
35 vyyden lisäämiseen lääkkeiden antamiseksi passiivisella dif-
fuusiolla. On yritetty erilaisia menetelmiä transdermaalisen

lääkevirtauksen nopeuksen lisäämiseksi, varsinkin kemiallisia virtauksenlisääjiä käyttäen.

Muita lähestymistapoja ihon kautta tapahtuvan lääkkeenannon
5 nopeuksien lisäämiseksi ovat mm. vaihtoehtoisten energialähteiden kuten sähköenergian ja ultraäänienergian käyttö. Sähköavusteista ihon läpi antoa kutsutaan myös elektrokuljetukseksi. Käsite "elektrokuljetus" viittaa tässä käytettäessä yleisesti aineen (esimerkiksi lääkkeen) antoon membraanin,
10 kuten ihon, limakalvon tai kynsien kautta. Anto indusoidaan tai sitä autetaan sähköpotentiaalia käyttämällä. Edullista terapeuttista ainetta voidaan lisätä ihmiskehon systeemiin verenkiertoon esimerkiksi elektrokuljetuslaitteella ihon kautta. Erääseen laajalti käytettyyn elektrokuljetusprosessiin, elektromigraatioon (kutsutaan myös iontoforesiksi),
15 liittyy varautuneiden ionien sähköisesti indusoitu kuljetus. Erääseen toiseen elektrokuljetustyyppiin, elektro-osmoosiin, liittyy nesteen virtaus, joka neste sisältää annettavaa ainetta sähkökentän vaikutuksen alaisena. Yhä edelleen toiseen
20 elektrokuljetusprosessityyppiin, elektroporaatioon, liittyy ohimenevästi esiintyvien huokosten muodostaminen biologiseen membraaniin sähkökenttää käyttämällä. Ainetta voidaan antaa huokosten kautta joko passiivisesti (ts. ilman sähköä apua) tai aktiivisesti (ts. sähköpotentiaalilla vaikutuksen alla).
25 Missä hyvänsä määrättyssä elektrokuljetusprosessissa voi kuitenkin tapahtua samanaikaisesti jossakin määrin useampia kuin yhtä näistä prosesseista, mukaan lukien ainakin jonkin verran "passiivista" diffuusiota. Niinpä käsitteelle "elektrokuljetus" tässä käytettäessä olisi annettava laajin tulkinta
30 niin, että se sisältää ainakin yhden aineen sähköisesti indusoidun tai lisääntyneen kuljetuksen, joka ainakin yksi aine voi olla varautunut ja/tai varautumaton, riippumatta siitä, millä hyvänsä erityisellä mekanismilla tai mekanismeilla ainetta itse asiassa kuljetetaan.
35 Elektrokuljetuslaitteissa käytetään ainakin kahta elektrodia, jotka ovat sähköisessä kontaktissa ihon, kynsien, limakalvon

tai kehon muun pinnan osan kanssa. Yksi elektrodi, jota kutsutaan tavallisesti "luovuttajaelektrodiksi", on elektrodi, josta aine vapautetaan kehoon. Toinen elektrodi, jota kutsutaan tyypillisesti "vastaelektrodiksi", toimii sähkökentän sulkemiseksi kehon läpi. Esimerkiksi jos annettava aine on positiivisesti varautunut, ts. kationi, niin anodi on luovuttajaelektrodi, kun taas katodi on vastaelektrodi, joka toimii virtapiirin sulkien. Vaihtoehtoisesti, jos aine on negatiivisesti varautunut, ts. anioni, niin katodi on luovuttajaelektrodi, ja anodi on vastaelektrodi. Lisäksi, sekä anodia että katodia voidaan pitää luovuttajaelektrodeina, jos on määrää antaa sekä anionisen että kationisen aineen ioneja tai varautumattomia liuenneita aineita.

Lisäksi elektrokuljetusantojärjestelmät vaativat yleensä ainakin yhtä säiliötä tai kehoon annettavan aineen lähdettä. Esimerkkejä sellaisista luovuttajasäiliöistä ovat mm. pussi tai ontelo, huokoinen sieni tai tyyny, ja hydrofiilinen polymeeri- tai geelimatriisi. Sellaiset luovuttajasäiliöt on sähköisesti yhdistetty anodiin ja katodiin ja kehon pintaan, ja sijoitettu niiden väliin aikaansaamaan yhden tai usean aineen tai lääkkeen kiinteän tai uudistettavan lähteen. Elektrokuljetuslaitteissa on myös sähkövirtalähde, kuten yksi tai useita paristoja. Tyypillisesti virtalähteen toinen napa on minä hyvänsä ajankohtana yhdistetty sähköisesti luovuttajaelektrodiin, kun taas vastakkainen napa on sähköisesti yhdistetty vastaelektrodiin. Koska on osoitettu, että elektrokuljetuslääkkeenannon nopeus on likimäärin suhteellinen laitteen käyttämään sähkövirtaan, useissa elektrokuljetuslaitteissa on tyypillisesti sähkönkontrolloija, joka kontrolloi elektrodien kautta lisättyä jännitettä ja/tai virtaa, säädellen täten lääkkeenantonopeutta. Näissä kontrollivirtapiireissä käytetään erilaisia sähkökomponentteja virtalähteen toimittaman sähkövirran ja/tai jännitteen taajuuden, polaarisuuden, ajoituksen, aaltomuodon ja vastaavien seikkojen kontrolloimiseksi. Katso esimerkiksi US-patenttijulkaisua 5,047,007, McNichols et al..

Tähän mennessä kaupallisissa transdermaalisissa elektrokuljetuslääkkeenantolaitteissa (esimerkiksi Phoresor, myy yhtiö Iomed, Inc., Salt Lake City, UT; Dupel Iontophoresis System, myy yhtiö Empi, Inc, St. Paul, MN; Webster Sweat Inducer, malli 3600, myy yhtiö Wescor, Inc., Logan, UT) on yleensä käytetty pöydälle sijoitettavaa virtalähdeyksikköä ja paria ihon kanssa kontaktissa olevia elektrodeja. Luovuttajaelektrodi sisältää lääkeliuosta, kun taas vastaelektrodi sisältää liuosta, jossa on bioyhteensopivaa elektrolyyttisuolaa. Virtalähdeyksikössä on sähkökontrollit elektrodien kautta annetun sähkövirran määrän säätämiseksi. "Satelliittielektrodit" yhdistetään virtalähdeyksikköön pitkillä (esimerkiksi 1- - 2-m) sähköä johtavilla johdoilla tai kaapeleilla. Johtoliitokset ovat irtoamiselle alttiina ja rajoittavat potilaan liikettä ja liikkuvuutta. Elektrodien ja kontrollien väliset johdot voivat myös olla potilaalle hankalia tai epämukavia. Muita esimerkkejä pöydälle sijoitettavista sähkövirtalähdeyksiköistä, joissa käytetään "satelliittielektrodikokoonpanoja", kuvataan US-patenttijulkaisuisissa 4,141,359, Jacobsen et al. (katso kuvioita 3 ja 4); 5,006,108, LaPrade (katso kuviota 9); ja 5,254,081, Maurer et al..

Läheisemmässä menneisyydessä on ehdotettu iholla kannettavia itsenäisiä elektrokuljetusantolaitteita, toisinaan tahdikkaasti vaatetuksen alla, pitkiä ajanjaksoja. Sellaiset pienet itsenäiset elektrokuljetusantolaitteet kuvataan esimerkiksi US-patenttijulkaisuisissa 5,224,927, Tapper; 5,224,928, Sibal, et al.; ja 5,246,418, Haynes et al.. Julkaisussa WO 93/01807 kuvataan itsenäinen transdermaalinen lääkkeenantojärjestelmä, jossa on sekä aktiivinen lääkesäiliö, joka antaa lääkettä iontoforeesilla, ja passiivinen lääkesäiliö, joka vapauttaa lääkettä diffuusiolla. Yhdessä esimerkissä esitetään järjestelmä fentanylin antamiseksi ihon kautta, ja eräässä toisessa esimerkissä esitetään järjestelmä sufentaniilin antamiseksi ihon kautta. Julkaisussa kuvataan myös joukko aikaisempia patenttijulkaisuja ja julkaisuja, jotka liittyvät passiivisiin ja iontoforeettisiin transdermaalisiin lääkkeenantojärjestelmiin.

Hiljattain on ehdotettu elektrokuljetuslaitteiden käyttöä, joissa on uudelleenkäytettävä kontrolloija, joka soveltuu käyttöön moninkertaisten lääketta sisältävien yksiköiden kanssa. Lääkettä sisältävät yksiköt irroitetaan yksinkertaisesti kontrolloijasta kun lääke ehtyy, ja sen jälkeen kontrolloijaan yhdistetään tuore lääketta sisältävä yksikkö. Tällä tavalla laitteen suhteellisesti kalliimmat laitteistokomponentit (esimerkiksi paristot, LEDit, virtapiirilaitteisto ja vastaavat) voidaan sisällyttää uudelleen käytettävän kontrolloijan sisälle, ja suhteellisesti huokeammat luovuttajasäiliö- ja vastasäiliömatriisit voidaan sisällyttää kertakäyttöiseen/poisheitettävään lääketta sisältävään yksikköön, alerntaen täten elektrokuljetuslääkkeenannon kokonaiskustannuksia. Esimerkkejä elektrokuljetuslaitteita, jotka koostuvat uudelleenkäytettävästä kontrolloijasta, joka on yhdistetty irrotettavasti lääketta sisältävään yksikköön, kuvataan US-patenttijulkaisuissa 5,320,597, Sage, Jr. et al.; 5,358,483, Sibalis; 5,135,479, Sibalis et al. (kuvio 12); ja GB-patenttihakemuksessa 2 239 803, Devane et al..

20

Edelleen eräässä elektrokuljetuslaitteiden kehityksessä ovat hydrogeelit tulleet erityisen suosituiksi lääke- ja elektrolyttisäiliömatriiseissa käyttöön, osaksi johtuen siitä seikasta, että vesi on edullista elektrokuljetuslääkkeenannon nestemäistä liuotinta johtuen sen erinomaisesta bioyhteensopivuudesta verrattuna muihin nestemäisiin liuottimiin, kuten alkoholeihin ja glykoleihin. Hydrogeeleillä on suuri tasapainovesipitoisuus, ja ne voivat imeä vettä. Lisäksi hydrogeeleillä on taipumus hyvään bioyhteensopivuuteen ihon ja limakalvojen kanssa.

30

Erityisen kiinnostavaa ihon läpi tapahtuvassa annossa on kipulääkkeiden anto kohtuullisen/vakavan kivun hoitamiseksi. Lääkkeen annon nopeuden ja keston kontrolli on erityisen tärkeää kipulääkkeiden ihon kautta annossa, jotta vältettäisiin mahdollinen yliannostuksen vaara ja riittämättömän annostelun aiheuttama epämukavuus.

35

Yksi kipulääkeluokka, jolla on saanut käyttöä ihon kautta annossa, on synteettiset opiaatit, 4-aniliinipiperidiinien eräs ryhmä. Synteettiset opiaatit, esimerkiksi fentanyyli ja määrätyt sen johdannaisista, kuten sufentaniili, soveltuvat erityisen hyvin ihon kautta antoon. Näille synteettisille opiaateille on tunnusomaista niiden kivunlievityksen nopea alkaminen, suuri teho, ja vaikutuksen lyhyt kesto. Niiden arvioidaan olevan vastaavasti 80 ja 800 kertaa morfiinia tehokkaampia. Nämä lääkkeet ovat heikkoja emäksiä, ts. amiineja, joiden pääosa on happamissa väliaineissa kationista.

Eräässä in vivo -tutkimuksessa plasmakonsentraation määrittämiseksi Thysman ja Preat (Anesth. Analg. 77 (1993) s. 61-66) vertasivat fentanyylin ja sufentaniilin yksinkertaista diffuusiota elektrokuljetusantoon sitraattipuskurissa happamassa pH-arvossa 5. Yksinkertainen diffuusio ei tuottanut mitään havaittavaa plasmakonsentraatiota. Saavutettavissa olevat plasmatasot riippuivat lääkkeen maksimivirtauksesta, joka voi kulkea ihon läpi, ja lääkkeen farmakokineettisistä ominaisuuksista, kuten puhdistumasta ja jakautumistilavuudesta. Elektrokuljetusannolla kuvattiin olevan selvästi lyhentynyt viiveaika (ts. huippuplasmatasojen saavuttamiseen vaadittava aika) verrattuna passiivisiin transdermaalisiin laastareihin (1,5 tuntia verrattuna 14 tuntiin). Tutkijoiden johtopäätökset olivat, että näiden kipulääkkeiden elektrokuljetus voi aikaansaada kivun nopeamman kontrollin kuin klassiset laastarit, ja lääkkeen pulssitettu vapautuminen (sähkövirtaa kontrolloimalla) oli verrattavissa klassisten laastareiden vakiovapautumiseen. Katso myös esimerkiksi julkaisuja: Thysman et al., Int. J. Pharma., 101 (199;4) s. 105-113; V. Preat et al., Int. J. Pharma., 96 (1993) s. 189-196 (sufentaniili); Gourlav et al., Pain, 37 (1989) s. 193-202 (fentanyyli); Sebel et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 32 (1987) s. 529-531 (fentanyyli ja sufentaniili). Narkoottisten kipulääkkeiden, kuten fentanyylin passiivinen, ts. diffuusiolla tapahtuva, ja sähköavusteinen ihon kautta anto kivunlievityksen indusoimiseksi, on myös molemmat kuvattu patenttikirjallisuudessa. Katso esimerkiksi US-patent-

tijulkaisuja: 4,588,580, Gale et al.; ja 5,232,438, Theeuwes et al..

Viimeisinä useina vuosina leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa
5 on etsitty muita antojärjestelmiä kuin elektrokuljetusanto.
Eriyistä huomiota ovat saaneet laitteet ja järjestelmät, jotka
sallivat ennalta määrättyissä rajoissa, potilaan kontrolloida
saamansa kipulääkkeen määrää. Kokemus näillä laitetyypeillä
10 on yleensä ollut, että potilaan kontrolloima kipulääkkeen anto
on antanut tulokseksi vähäisemmän kipulääkkeen potilaalle
annon kuin olisi annettu jos lääkäri olisi määrännyt annostelun.
Itseanto tai ppotilaskontrolloitu itseanto on tullut tunnetuksi
(ja sitä kutsutaan tässä) PVA:ksi (patient-controlled analgesia).

15

Tunnetut PCA-laitteet ovat tyypillisesti sähkömekaanisia pump-
puja, jotka vaativat suurikapasiteettisia virtalähteitä, esimerkiksi
vaihtovirta- tai moninkertaisia suurikapasiteettisia paristopak-
kauksia, jotka ovat kookkaita. Kaupallisesti saatavat PCA-laitteet
20 vaativat koostaan ja monimutkaisuudestaan johtuen yleensä
potilaan sitomista vuoteeseen tai johonkin muuhun oleellisen
kiinteään sijaintipaikkaan. Tunnetut PCA-laitteet antavat
lääkettä potilaalle laskimonsisäistä reittiä tai katetrilla,
jonka pätevä lääkintähenkilö on sijoittanut aiottuun laskimoon,
25 valtioon tai muuhun elimeen. Tämä tekniikka vaatii ihoesteen
rikkomista kipulääkkeen antamiseksi. (Katso US-patenttijulkaisua
5,232,448, Zdeb). Täten PCA vaatii kaupallisesti saatavia PCA-
laitteita käyttäen toteutettuna hyvin ammattitaitoisten lääkintähenkilöiden
läsnäoloa PCA-laitteen toiminnan käynnistämiseksi ja valvomiseksi
30 siihen liittyvän infektiovaaran ohella. Lisäksi itse kaupallisesti
saatavien PCA-laitteiden käyttö on jonkin verran kivuliasta
niiden ihon läpi (ts. laskimonsisäisen tai ihonalaisen) tapahtuvan
pääsyn johdosta.

35

Tekniikan alalla on transdermaalisten elektrokuljetuslaitteiden
suunnalla tuotettu vähän sellaista, mikä voi kilpailla

tavanomaisten PCA'iden kanssa annetun lääkkeen määrän suhteen riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi ja potilaan kontrolloimana. Lisäksi on tapahtunut vähän edistystä hydrogeeliformulaation aikaansaamiseksi kivunlievityselektrokuljetukseen, erityisesti fentanyylin ihon kautta tapahtuvaan elektrokuljetusantoon, jolla on pitkäaikaisstabiilisuutta ja suorituskykyominaispiirteet, jotka ovat verrattavissa potilaan kontrolloimiin sähkömekaanisiin pumppuihin, esimerkiksi kipulääkkeen laskimonsisäiseen antoon. On tarvetta aikaansaada kivunlievitysformulaatio sopivassa laitteessa, jotta hyödyttäisiin elektrokuljetusannon mukavuudesta pienessä, itsenäisessä, potilaan kontrolloimassa laitteessa.

Keksinnön kuvaus

15 Keksinnössä aikaansaadaan laite fentanyylin ja fentanyyli-analogien, erityisesti sufentaniilin parannettuun ihon kautta tapahtuvaan elektrokuljetusantoon. Sellaisenaan keksinnön mukaisella laitteella aikaansaadaan suurempi tehokkuusaste kipua lievittävän fentanyylin tai sufentaniilin elektrokuljetusannossa, 20 aikaansaaden samanaikaisesti potilaan turvallisuuden ja mukavuuden suuremman laajuuden kivunhoidossa. Keksinnön edellä olevat ja muut edut aikaansaadaan laitteella, joka on tarkoitettu fentanyylin tai sufentaniilin antoon kehon pinnan (esimerkiksi ehjän ihon) kautta elektrokuljetuksella, jolloin 25 laitteessa on anodinen luovuttajasäiliö, joka sisältää ainakin osaksi vesipohjaista fentanyyli/sufentaniili-suolaliuosta.

Keksintö koskee laitetta fentanyylin tai sufentaniilin antamiseksi ihon kautta tapahtuvalla elektrokuljetuksella suuriin 30 kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvän kohtuullisen/vakavan kivun hoitamiseksi. Ihon kautta annettu elektrokuljetusannos noin 20 - 60 μg fentanyyliä, annettuna antovälillä jopa noin 20 min, on terapeuttisesti tehokas kohtuullisen/vakavan leikkauksenjälkeisen kivun hoitamiseksi ihmispotilailla, joiden 35 kehonpainot ovat yli noin 35 kg. Edullisesti annettu fentanyylimäärä on noin 35 - 45 μg antovälillä noin 5 - 15 min, ja edullisimmin annettu fentanyylimäärä on noin 40 μg antovälillä

noin 10 min. Koska fentanyyllillä on suhteellinen lyhyt jakautumispuoliintumisaika ihmiskehoon annon jälkeen (ts. noin 3 tuntia), laite kivunlievityksen indusoimiseksi sisältää edullisesti välineen näin indusoidun kivunlievityksen ylläpitämiseksi. Täten laite fentanyyllin antoon ihon kautta elektrokuljetuksella sisältää edullisesti välineen ainakin yhden samanlaisen lisäannoksen, edullisemmin noin 10 - 100 lisäannoksen, ja edullisimmin noin 20 - 80 fentanyyllilisiä annoksen antamiseksi seuraav(a/ie)n samanlais(t)en antoajanjakso(je)n aikana 24 tunnin aikana. Kyky antaa useita identtisiä annoksia fentanyyllille tarkoitetusta transdermaalisesta elektrokuljetusantolaitteesta antaa myös kyvyn hoitaa kipua laajemmalle potilaspopulaatiolle, jossa eri potilaat vaativat eri fentanyylimääriä kipunsa kontrolloimiseksi. Aikaansaamalla kyvyn antaa fentanyyllin useita pieniä ihon kautta annettavia elektrokuljetusannoksia potilaat voivat titrata itsensä antamaan vain sen fentanyylimäärän, jota tarvitaan heidän kipunsa kontrollointiin, eikä enempää.

20 Keksinnön muut edut ja erityisten sovellutusten, koostumusten vaihtelun ja fysikaalisten tuntomerkkien täydellisempi arvio ilmenee seuraavia piirroksia, yksityiskohtaista kuvausta, esimerkkejä ja oheisia patenttivaatimuksia tarkastelemalla.

25 Piirrosten lyhyt kuvaus

Keksintö kuvataan tämän jälkeen oheisten piirrosten yhteydessä, joissa:

30 Kuviossa 1 on perspektiivihajotuskuva keksinnön mukaisesta elektrokuljetuslääkkeenantolaitteesta;

35 Kuviossa 2 on kaavio, jossa kuvataan kivunlievityksen laatua ajan funktiona potilailla, joille on annettu fentanyyliä ihon kautta elektrokuljetuksella; ja

Kuviossa 3 on kaavio, jossa kuvataan fentanyyliä ihon kautta elektrokuljetuksella saaneiden potilaiden kokeman kivun intensiteettiä ajan funktiona.

5 Tavat keksinnön suorittamiseksi

Keksinnössä aikaansaadaan fentanyyli- tai sufentaniilisuola-
elektrokuljetusantolaite, ja menetelmä sen käyttämiseksi, sys-
teemisen kivunlievitysvaikutuksen saavuttamiseksi, joka on
verrattavissa vaikutukseen, joka saavutetaan tunnetuilla IV-
10 pääsyisillä potilaskontrolloiduilla kivunlievityspumpuilla.
Keksinnössä aikaansaadaan elektrokuljetusantolaite fentanyylin
tai sufentaniilin antaamiseksi kehon pinnan, esimerkiksi ihon
kautta kivunlievitysvaikutuksen saavuttamiseksi. Fentanyyli-
tai sufentaniilisuola toimitetaan elektrokuljetusantolaitteen
15 luovuttajasäiliössä, edullisesti vesipohjaisena suolaliuokse-
na.

Ihon läpi tapahtuvalla elektrokuljetuksella annetun fentanyy-
lin annos on noin 20 - 60 μg antoajalla jopa noin 20 min ih-
20 mispotilailla, joiden kehonpainot ovat 35 kg tai yli. Edulli-
nen on annostelu noin 35 - 45 μg , ja edullisin on annostelu
noin 40 μg antoajanjaksolla. Edullisesti keksinnön mukainen
laite sisältää lisäksi välineen noin 10 - 100, ja edullisemmin
noin 20 - 80 muuta samanlaista annosta varten 24 tunnin aikana
25 kivunlievitysvaikutuksen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

Ihon kautta tapahtuvalla elektrokuljetuksella annettu sufen-
taniiliannos on noin 2,3 - 7,0 μg antoaikana jopa noin 20 min
ihmispotilailla, joiden kehonpainot ovat 35 kg tai yli. Edul-
30 linen on annostelu noin 4 - 5,5 μg , ja edullisin on annostelu
noin 4,7 μg antoajanjakson aikana. Lisäksi keksinnön mukainen
laite sisältää edullisesti välineen noin 10 - 100, ja edulli-
semmin noin 20 - 80 muun samanlaisen annoksen antamiseksi 24
tunnin ajanjaksona kivunlievitysvaikutuksen saavuttamiseksi ja
35 ylläpitämiseksi.

Edellä mainittujen fentanyyli/sufentaniiliannosten ihon kautta elektrokuljetuksella antamiseen tarkoitettu fentanyyli/sufentaniilisuolaa sisältävä anodinen säiliöformulaatio koostuu edullisestivesiliukoisen fentanyyli/sufentaniilisuolan, kuten HCl- tai sitraattisuolojen vesiliuoksesta. Edullisimmin vesiliuos sisältyy hydrofiiliseen polymeerimatriisiin kuten hydrogeelimatriisiin. Fentanyyli/sufentaniilisuolaa on läsnä riittävä määrä edellä mainittujen annosten antamiseksi ihon kautta elektrokuljetuksella antoajanjaksolla jopa noin 20 min systeemin kivunlievitysvaikutuksen saavuttamiseksi. Fentanyylisufentaniilisuola käsittää tyypillisesti noin 1 - 10 paino-% luovuttajasäiliöformulaatiosta (joka sisältää polymeerimatriisin painon) täysin hydratoidulta pohjalta, ja edullisemmin noin 1 - 5 paino-% luovuttajasäiliöformulaatiosta täysin hydratoidulta pohjalta. Vaikka käytetty elektrokuljetusvirtatiheys ei ole keksinnön tälle näkökannalle kriittistä, se on tyypillisesti alueella noin $50 - 150 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, ja käytetty elektrokuljetusvirta on tyypillisesti alueella noin $150 - 240 \mu\text{A}$.

20

Anodinen fentanyyli/sufentaniilisuolaa sisältävä hydrogeeli voidaan sopivasti tehdä mistä hyvänsä materiaaleista, mutta edullisesti se koostuu hydrofiilisestä polymeerimateriaalista, edullisesti sellaisesta, joka on luonteeltaan poolista lääkkeen stabiilisuuden lisäämiseksi. Hydrogeelimatriisiin sopivat pooliset polymeerit käsittävät erilaisia synteettisiä ja luonnollisesti esiintyviä polymeerimateriaaleja. Eräs edullinen hydrogeeliformulaatio sisältää sopivaa hydrofiilistä polymeeriä, puskuria, kostutusainetta, sakeutusainetta, vettä ja vesiliukoista fentanyyli- tai sufentaniilisuolaa (esimerkiksi, HCl-suolaa). Eräs edullinen hydrofiilinen polymeerimatriisi on polyvinyylialkoholia, kuten pestyä ja täysin hydrolysoitua polyvinyylialkoholia (PVOH), esimerkiksi, Mowiol 66-100:aa, jota on kaupallisesti saatavissa yhtiöstä Hoechst Aktiengesellschaft. Erästä sopivaa puskuria on ioninvaihtohartsin, joka on metakryylihapon ja divinyylibentseenin kopolymeeriä sekä hapetta suolamuodossa. Yksi esimerkki sellaisesta puskurista

35

on seosta Polacrilinista (metakryylihapon ja divinyylilientseenin kopolymeeriä, jota on saatavissa yhtiöstä Rohm & Haas, Philadelphia, PA) ja sen kaliumsuolasta. Polacrilinin happo- ja suolamuodon seos toimii polymeerisenä puskurina hydrogeelin pH:n säätämiseksi happamaan pH-arvoon noin 6. Kostutusaineen käyttö hydrogeeliformulaatiossa on suotuisaa kosteuden hydrogeelistä menetyksen estämiseksi. Eräs esimerkki sopivasta kostutusaineesta on guarkumi. Sakeutusaineet ovat myös edullisia hydrogeeliformulaatiossa. Esimerkiksi polyvinyylialkoholisakeutusaine, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosa (esimerkiksi Methocel K100MP, jota on saatavissa yhtiöstä Dow Chemical, Midland, MI) auttaa kuumen polymeeriliuoksen reologian modifioinnissa, kun se vapautetaan muottiin tai onteloon.

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa kohottaa viskositeettiä jäähtyessä ja vähentää merkittävästi jäähdytetyn polymeeriliuoksen taipumusta ylitäyttää muotin tai ontelon.

Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa anodinen fentanyyli/sufentaniilisuolaa sisältävä hydrogeeliformulaatio käsittää noin 10 - 15 paino-% polyvinyylialkoholia, 0,1 - 0,4 paino-% hartsipuskuria, ja noin 1 - 2 paino-% fentanyyli- tai sufentaniilisuolaa, edullisesti hydrokloridisuolaa. Loppuosa on vettä ja valmistusaineita kuten kostutusaineita, sakeutusaineita ja vastaavia. Polyvinyylialkoholi (PVOH) -pohjainen hydrogeeliformulaatio valmistetaan sekoittamalla kaikki materiaalit, mukaan lukien fentanyyli- tai sufentaniilisuolan, yhdessä ainoassa astiassa korotetuissa lämpötiloissa noin 90 - 95 °C ainakin noin 0,5 tunnin ajan. Sitten kuuma seos kaadetaan vaahtomuovi-
muotteihin, ja säilytetään yön yli pakastuslämpötilassa noin -35 °C PVOH:n verkkouttamiseksi. Ympäristön lämpötilaan lämmitettäessä saadaan jäykkää elastomeerigeeliä, joka on sopivaa fentanyylin elektrokuljetukseen.

Hydrogeeliformulaatioita käytetään elektrokuljetuslaitteissa kuten tässä edellä kuvatussa. Eräs sopiva elektrokuljetuslaite sisältää anodisen luovuttajaelektrodin, joka koostuu edulli-

sesti hopeasta, ja katodisen vastaelektrodin, joka koostuu edullisesti hopeakloridista. Luovuttajaelektrodi on sähkökontaktissa luovuttajasäiliön kanssa, joka sisältää fentanyyli/sufentaniilisuolan vesiliuosta. Kuten edellä kuvattiin, luovuttajasäiliö on edullisesti hydrogeeliformulaatiota. Edullisesti myös vastasäiliö käsittää hydrogeeliformulaatiota, joka sisältää (esimerkiksi vesipohjaista) liuosta bioyhteensopivasta elektrolyytistä, kuten sitraattipuskuroidusta suolaliuoksesta. Anodisella ja katodisella hydrogeelisäiliöllä on kummallakin edullisesti ihokontaktialue noin 1 - 5 cm², ja edullisemmin noin 2 - 3 cm². Anodisen ja katodisen hydrogeelisäiliön paksuus on edullisesti noin 0,05 - 0,25 cm, ja edullisemmin noin 0,15 cm. Käytetty elektrokuljetusvirta on noin 150 - 240 µA, halutusta kivinlievitysvaikutuksesta riippuen. Edullisimmin käytetty elektrokuljetusvirta on annosteluaikavälillä oleellisen vakiosuuruista tasavirtaa.

Nyt viitataan kuvioon 1, jossa kuvataan eräs esimerkinomainen elektrokuljetuslaite, jota voidaan käyttää keksinnön mukaisesti. Kuviossa 1 esitetään perspektiivihajotuskuva elektrokuljetuslaitteesta 10, jossa on käynnistyskatkaisin, joka on painonappikatkaisin 12, ja näyttö, joka on LED-diodin 14 muodossa. Laite 10 käsittää ylävaipan 16, piirilevykokoonpanon 18, alavaipan 20, anodielektrodin 22, katodielektrodin 24, anodisäiliön 26, katodisäiliön 28 ja ihon kanssa yhteensopivaa tarraa 30. Ylävaipassa 16 on sivusiivekkeet 15, jotka auttavat laitteen 10 pitämisessä potilaan iholla. Ylävaippa 16 koostuu edullisesti ruiskumuovattavasta elastomeeristä (esimerkiksi etyleenivinyylisetaatista). Painettu piirilevykokoonpano 18 käsittää mikropiirin 19 liitettynä erillisiin sähkökomponentteihin 40 ja paristoon 32. Piirilevykokoonpano 18 on kiinnitetty vaippaan 16 asemilla (ei esitetä kuviossa 1), jotka kulkevat aukkojen 13a ja 13b kautta, jolloin asemien päät on kuumennettu/sulatettu piirilevykokoonpanon 18 paistamiseksi lämmöllä vaippaan 16. Alavaippa 20 on kiinnittynyt ylävaippaan 16 tarran 30 avulla, jolloin tarran 30 yläpinta 34 on kiinnit-

tynyt sekä alavaippaan 20 että ylävaippaan 16, mukaan lukien siivekkeiden 15 alapintoihin.

5 Piirilevykokoonpanon 18 alasivulla näkyy (osaksi) paristo 32, joka on edullisesti nappiparisto, ja edullisimmin litiumparisto. Virtalaitteeseen 10 voidaan käyttää myös muita paristotyyppisiä.

10 Piirilevykokoonpanon 18 piirinaavat (ei näytetä kuviossa 1) muodostavat sähkökontaktin elektrodien 24 ja 22 kanssa alavaippaan muodostettujen painanteiden 25,25' aukkojen 23,23' kautta, sähköä johtavien tarranauhojen 42,42' avulla. Elektrodit 22 ja 24, puolestaan, ovat suorassa mekaanisessa - ja sähkökontaktissa säiliöiden 26 ja 28 yläpuolien 44',44 kanssa.

15 Säiliöiden 26,28 alapuolet 46',46 ovat kontaktissa potilaan ihon kanssa tarrassa 30 olevien aukkojen 29',29 kautta. Painonappikatkaisinta 12 alas painettaessa piirilevykokoonpanolla 18 olevat virtapiirit antavat elektrodeihin/säiliöihin 22,26 ja 24,28 ennalta määrättyä tasavirtaa ennalta määrätyn pituisen antoajanjakson, esimerkiksi noin 10 min ajan. Edullisesti

20 laite välittää käyttäjälle näkyvän ja/tai kuultavan varmistuksen lääkkeenanto- tai bolusajanjakson alkamisesta LEDin 14 avulla, joka valaistuu, ja/tai kuultavan äänisignaalin avulla esimerkiksi piipittävästä laitteesta. Tällöin potilaan ihon

25 kautta, esimerkiksi käsivarressa, vapautuu kipulääkettä, esimerkiksi fentanyyliä, ennalta määrätyn antoajanjakson (esimerkiksi 10 min). Käytännössä käyttäjä saa palautetta lääkkeenantoajanjakson alkamisesta näkyvillä (LED 14 syttyy) ja/tai kuuluvilla signaaleilla (piipityksellä piipityslaitteesta).

30 Anodielektrodi 22 koostuu edullisesti hopeasta, ja katodielektrodi 24 koostuu edullisesti hopeakloridista. Molemmat säiliöt 26 ja 28 koostuvat edullisesti tässä kuvatuista polymerihydrogeelimateriaaleista. Elektrodeja 22, 24 ja säiliöitä

35 26, 28 pitää paikoillaan alavaippa 20. Fentanyyli- ja sufentaniilisuoloja varten anodisäiliö 26 on "luovuttajasäiliö",

joka sisältää lääkkeen, ja katodisäiliö 28 sisältää bioyhteensopivaa elektrolyyttiä.

Painonappikatkaisin 12, piirilevykokoonpanolla 18 oleva mikro-
 5 piiri ja paristo 32 on "suljettu" tarralla ylävaipan 16 ja
 alavaipan 20 välille. Ylävaippa 16 koostuu edullisesti kumista
 tai muusta elastomeerimateriaalista. Alavaippa 20 koostuu
 edullisesti muovi- tai elastomeeriarkkimateriaalista (esimer-
 kiksi polyetyleenistä), joka voidaan helposti muottipuristaa
 10 painanteiden 25,25' muodostamiseksi ja leikata aukkojen 23,23'
 muodostamiseksi. Koottu laite 10 on edullisesti vettä kestävä
 (ts. roiskeenkestävä ja on edullisimmin vedenkestävä. Järjes-
 telmällä on alhainen profiili, joka mukautuu helposti kehon
 mukaan sallien täten liikevapauden pitokohdassa ja sen ympä-
 15 rillä. Anodi/lääkesäiliö 26 ja katodi/suolasäiliö 28 sijaitse-
 vat laitteen 10 ihon kanssa kontaktissa olevalla puolella ja
 ovat toisistaan riittävästä erillään, jotta vältettäisiin va-
 hingossa tapahtuva oikosulun muodostuminen normaalin käsitte-
 lyn ja käytön aikana.

20

Laite 10 tarttuu potilaan kehon pinnalle (esimerkiksi iholle)
 kehätarran 30 avulla, jolla on yläpuoli 34 ja kehon kanssa
 kontaktissa oleva puoli 36. Tarrasivulla 36 on liimaominai-
 suuksia, mikä varmistaa, että laite 10 pysyy keholla paikoil-
 25 laan normaalin käyttäjän aktiivisuuden aikana, ja sallii silti
 kohtuullisen irrotuksen ennalta määrätyn pitoajanjakson (esi-
 merkiksi 24 tunnin) kuluttua. Ylätarrasivu 34 tarttuu alavaip-
 paan 20 ja pitää elektrodit ja lääkesäiliöt vaippapainanteiden
 25,25' sisäpuolella samoin kuin pitää alavaipan 20 kiinnitty-
 30 neenä ylävaippaan 16.

Painonappikatkaisin 12 sijaitsee laitteen 10 yläpuolella, ja
 se voidaan helposti käynnistää vaatetuksen läpi. Edullisesti
 laitteen 10 käynnistämiseen lääkkeen antamiseksi käytetään
 35 painonappikatkaisimen 12 kaksoispainamista lyhyen ajanjakson,
 esimerkiksi kolmen sekunnin sisällä, jolloin minimoidaan täten
 laitteen 10 tahattoman käynnistyneen todennäköisyyden.

Katkaisimen aktivoitaessa kuultava hälytysääni viestittää lääkkeenannon alkamisesta, jolloin virtapiiri toimittaa elekt-
rodeihin/säiliöihin ennalta määrättyä tasavirtatasoa ennalta
määrätyn (esimerkiksi 10 min) antoajanjakson. LED 14 pysyy
5 "päällä" joko antoajanjakson osoittaen, että laite 10 on ak-
tiivisessa lääkkeenantomoodissa. Edullisesti paristolla on
riittävä kapasiteetti antaakseen laitteelle jatkuvasti ennalta
määrättyä tasavirtatasoa koko käyttöajanjakson (esimerkiksi 24
tuntia).

10

Edullisesti fentanyylin tai sufentaniilin konsentraatio luovuttajasäiliössä olevassa liuoksessa pidetään vähintään (at or above) tasolla, jolla transdermaalinen elektrokuljetus-fentanyyli/sufentaniili-virtaus on luovuttajasäiliön lääkekonsentraatiosta riippumaton elektrokuljetuslääkkeenvapautusajanjakson aikana. Transdermaalinen elektrokuljetusfentanyylivirtaus alkaa tulla vesiliuoksen fentanyylisuolan konsentraatiosta riippuvaksi, kun fentanyylisuolakonsentraatio laskee tasolle alle noin 11 - 16 mM. Konsentraatio 11 - 16 mM lasketaan vain
20 luovuttajasäiliössä olevan nestemäisen liuottimen tilavuuden, eikä säiliön kokonaistilavuuden perusteella. Ts. konsentraatioon 11 - 16 mM ei lasketa mukaan säiliön tilavuutta, jota edustaa säiliömatiisi(-, esimerkiksi hydrogeeli- tai muu matriisi)materiaali. Lisäksi konsentraatio 11 - 16 mM perustuu
25 fentanyylisuolamoolien lukumäärään, eikä vapaan fentanyyliemäksen moolien ekvivalenttimäärään, joka sisältyy luovuttajasäiliöliuokseen. Fentanyyli·HCl:llä konsentraatio 11 - 16 mM vastaa määrää noin 4 - 6 mg/ml. Muilla fentanyylisuoloilla (esimerkiksi fentanyylisitraatilla) on hieman poikkeavat painopohjaiset konsentraatioalueet kyseessä olevan erityisen fentanyylisuolan vastaionin molekylimassan erosta johtuen. Fentanyylisuolakonsentraation laskiessa tasolle noin 11 - 16 mM fentanyylin transdermaalinen elektrokuljetusvirtaus alkaa vähetä huomattavasti, myös jos jäytetty elektrokuljetussähkövirta pysyy vakiona. Täten ennalta ennustettavissa olevan fentanyylivirtauksen varmistamiseksi erityisellä käytetyn elektrokuljetussähkövirran tasolla luovuttajasäiliön sisältämän

35

fentanyylisuolan konsentraatio pidetään edullisesti tasolla yli noin 11 mM, ja edullisemmin yli noin 16 mM. Fentanyylin lisäksi myös sufentaniilin vesiliukoisilla suoloilla on minimaaliset vesiliuoskonsentraatiot, joiden alapuolella
5 transdermaalinen elektrokuljetusvirtaus muuttuu liuoksessa olevan sufentaniilisuolan konsentraatiosta riippuvaksi. Sufentaniilin minimikonsentraatio on noin 1,7 mM, joka sufentaniilisitraatilla vastaa määrää noin 1 mg/ml.

10 Koska fentanyyli ja sufentaniili ovat molemmat emäksiä, fentanyyli- ja sufentaniilisuolat ovat tyypillisesti happoadditiosuoloja, esimerkiksi sitraattisuoloja, hydrokloridisuoloja ja vastaavia. Fentanyylin happoadditiosuoloilla on tyypillisesti vesiliukoisuudet noin 25 - 30 mg/ml. Sufentaniilin happoadditiosuoloilla on tyypillisesti vesiliukoisuudet noin 45
15 - 50 mg/ml. Kun näitä suoloja lisätään liuokseen (esimerkiksi vesiliuokseen), suolat liukenevat ja muodostavat protonoituneita fentanyyli- tai sufentaniilikationeja ja vasta(-, esimerkiksi sitraatti- tai kloridi)anioneita. Sellaisina fentanyyli/sufentaniilikationit vapautuvat elektrokuljetusantolaitteen anodielektrodilta. Hopeisia anodielektrodeja on ehdotettu ihon kautta tapahtuvaan elektrokuljetusantoon eräänä
20 tapana pH-stabiilisuuden säilyttämiseksi anodisessa säiliössä. Katso esimerkiksi US-patenttijulkaisuja: 5,135,477, Untereker et al.; ja 4,752,285, Petelenz et al.. Näissä patenttijulkaisuissa tunnustetaan myös yksi hopeisen anodielektrodin elektrokuljetusantolaitteessa käytön heikkouksista, ts. että virran lisääminen hopea-anodin läpi aiheuttaa hopean hapettumista ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$), jolloin täten muodostuu hopeakationeja, jotka
25 kilpailevat kationisen lääkkeen kanssa vapautuksesta ihoon elektrokuljetuksella. Hopeaionin vaeltamisesta ihoon on seurauksena ohimenevää ihon orvaskeden värinmuutosta (TED). Näiden patenttijulkaisujen opetusten mukaan kationinen fentanyyli ja sufentaniili formuloidaan edullisesti halogenidisuolana
30 (esimerkiksi hydrokloridisuolana) niin, että mitkä hyvänsä sähkökemiallisesti muodostuneet hopeaionit reagoivat lääkevas- taionien (ts. halogenidi-ionien) kanssa muodostaen oleellisen

liukenematonta hopeahalogenidia ($\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$). Näiden patenttijulkaisujen lisäksi julkaisussa WO 95/27530, Phipps et al., esitetään täydennyskloridi-ionilähteiden käyttö suurimolekyylimassaisten kloridihartsien muodossa transdermaalisen elektrokuljetusantolaitteen luovuttajasäiliössä. Nämä hartsit ovat hyvin tehokkaita aikaansaamaan riittävästi kloridia hopeaionin vaeltamisen ja siihen liittyvän ihon värinmuutoksen estämiseksi, kun fentanyyliä tai sufentaniilia annetaan ihon kautta elektrokuljetuksella hopea-anodielektrodia käyttäen.

Keksintöä selitetään seuraavilla esimerkeillä, jotka ovat keksintöä kuvaavia mutteivät rajoittavia.

Esimerkki 1

Seuraavat tutkimukset suoritettiin transdermaalisen elektrokuljetusannostelutason määrittämiseksi, jota vaaditaan hyväksyttävän kivunlievitystason saavuttamiseksi ihmisapotilailla, jotka kärsivät kohtuullisesta/vakavasta leikkauksenjälkeisestä kivusta. Tutkimus suoritettiin 132 mies- ja naispuolisella leikkauspotilaalla, joilla odotettiin olevan kohtuullista/vakavaa kipua kirurgian jälkeen, mukaan lukien ortopedisten (olkapää, polvi, lonkkaluu) ja vatsan (urologisten, gynekologisten) kirurgisten toimenpiteiden jälkeen. Potilaat kantoivat toista kahdesta erilaisesta elektrokuljetusfentanyyli-HCl-antolaitteesta käsivarren yläosassa 24 tunnin ajan leikkauksen jälkeen. Molemmat laitteet antoivat elektrokuljetussähkövirtaa antoaikavälin 10 min laitteen päällä olevan painonappikatkaisimen aktivoitaessa. Ensimmäinen laite, joka oli 79:llä potilaalla 132:sta, antoi elektrokuljetussähkövirtaa $150 \mu\text{A}$, joka antoi keskimääräisen fentanyyliannoksen $25 \mu\text{g}$ 10-min antoajanjakson aikana. Toinen laite, joka oli 53 potilaalla 132:sta, antoi elektrokuljetussähkövirtaa $240 \mu\text{A}$, joka antoi keskimääräisen fentanyyliannoksen $40 \mu\text{g}$ 10-min antoajanjakson aikana.

Molemmilla laitteilla potilaat pystyivät antamaan itse jopa 6 annosta tunnissa. Potilaat, jotka käyttivät ensimmäistä (ts. annoksen $25 \mu\text{g}$) laitetta, pystyivät ottamaan enintään 144 an-

nosta. Potilaiden, jotka käyttivät toista (ts. annoksen 40 μg) laitetta, sallittiin ottaa enintään 80 annosta.

Molemmat laitteet olivat kaksiosaisia järjestelmiä, jotka sisälsivät uudelleen käytettävän elektronisen kontrollointilaitteen ja kertakäyttöisen/pois heitettävän lääkettä sisältävän yksikön. Kukin lääkeyksikkö sisälsi anodista, fentanyyli·HCl:-ää sisältävää luovuttajageeliä ja katodista, suolaa sisältävää vastageeliä. Kaikilla geeleillä oli ihokontaktiala 2 cm^2 ja paksuus 0,16 cm. Luovuttajageelien likimääräinen paino oli 350 mg. Anodiset luovuttajageelit 25- μg :isen annoksen ja 40- μg :isen annoksen järjestelmissä olivat kooltaan ja koostumukseltaan samanlaiset, vain käytetty elektrokuljetussähkövirtataso oli erisuuri. Kussakin katodisessa vastaelektrodikokoonpanossa oli PVOH-pohjaista geeliä, joka sisälsi sitraattipuskuroitua suolaliuosta. Katodinen hopeakloridielektrodi laminoitiin vastageelin toiselle puolelle. 25- μg :isen ja 40- μg :isen annoksen anodisilla geeleillä oli seuraava koostumus:

20	Materiaali	(paino-%)
	Vesi	73,2
	PVOH	10,0
	Fentanyyli·HCl	1,4
	Polakriliini	0,3
25	Polakriliinikalium	0,1
	Glyseroli	5,0
	Kolestyramiiniharts	10,0

Kaikki potilaat titrattiin aluksi hyväksyttävälle kivunlievitystasolle laskimonsisäisellä (IV) fentanyylillä toipumishuoneessa välittömästi leikkauksen jälkeen. 3 tunnin sisällä leikkauksen jälkeen, kun potilaat olivat täyttäneet tavalliset toipumishuoneesta poistamisen laitosstandardit ja pystyivät käyttämään kantamaansa elektrokuljetuslaitetta, potilaat siirrettiin osastolle, jossa he pystyivät ottamaan itse fentanyyliä ihon kautta tapahtuvalla elektrokuljetuksella kipunsa hoitamiseksi. Siinä tapauksessa, että fentanyylin elektrokul-

jetusanto-ohjelma oli riittämätön kivun kontrolloimiseksi, potilaat titrattiin uudelleen täydennysfentanyylillä IV-annolla riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi.

5 25- μg :isen annoksen ryhmässä 38 potilasta 79:stä (ts. 48 %) ei vaatinut täydennys-IV-fentanyyliä toipumishuoneesta poistuttuaan. 40- μg :isen annoksen ryhmässä 47 potilasta 53:sta (ts. 89 %) ei vaatinut täydennys-IV-fentanyyliä toipumishuoneesta poistuttuaan. Näiden %-osuuksien perusteella määritettiin, et-

10 tä 25- μg annoshoito-ohjelma oli riittävä näihin kirurgisten toimenpiteiden tyyppeihin liittyvän kivun hoitamiseen noin puolella potilaista; ja 40- μg annoshoito-ohjelma oli riittävä näihin kirurgisten toimenpiteiden tyyppeihin liittyvän kivun hoitamiseen noin 90 %:illa testatuista potilaista. Koska 25-

15 μg :inen annoshoito-ohjelma oli kivunlievityksessä tehokas noin puolella potilaista, myös alhaisemmat annosteluhoito-ohjelmat noin 20 - 30 μg ja edullisesti noin 20 - 25 μg fentanyyliä näillä samoilla annosteluaikaväleillä (ts. enintään 20 min) ovat tehokkaita, ja vähemmän alttiita tahattomalle yliannoste-

20 lulle hoidettaessa vähemmän vakavaa akuuttia kipua, kuten sellaista, jota koetaan tyrän hoidossa, munuais kivissä, niveltulehduskivussa, vatsaontelontähystystoimenpiteissä, ja muissa tiloissa, joihin liittyy vähemmän vakavaa kipua kuin suuriin leikkauksiin liittyvä. Vastaavat alhaisemmat annosteluhoito-

25 ohjelmat sufentaniililla ovat noin 2,3 - 3,5 μg , ja edullisesti noin 2,3 - 2,9 μg annettuna näillä samoilla annosteluaikaväleillä (ts. enintään 20 min).

Kivun intensiteettiä määritettiin perustasolla vastaavasti

30 ennen ensimmäisen vaadittaessa otetun annoksen aloitusta, ja jälleen ajankohtina 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 ja 24 tuntia laitteiden ensimmäisen aktivoinnin jälkeen. Potilaita pyydettiin määrittämään kipuintensiteetin merkitsemällä 10 cm pitkälle suikaleelle, jolla oli asteikko 1 - 100, jolloin

35 1:een ei liity kipua ja 100:aan liittyy vakavaintensiteettisin kipu. Kivunlievityksen laatu arvioitiin luokitteluarvostelulla

erinomaiseksi, hyväksi, kohtuulliseksi tai epätyytyttäväksi samalla aikataululla kuin kivun intensiteetin määrittämisessä.

5 Kivunlievityksen laatu ja kipuintensiteettitiedot 53 potilaalla, jotka käyttivät annoksen 40 µg elektrokuljetuslaitteita, esitetään kuvioissa 2 ja 3, vastaavasti.

10 Ihokohdat anodi- ja katodigeelien alapuolella määritettiin ajankohtina 1, 6 ja 24 tuntia laitteiden poiston jälkeen, ja arvioitiin paikallisten (-, esimerkiksi ärsytys)vaikutusten suhteen. Tiedot paikallisista vaikutuksista esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

15	Tuntia poistamisen jälkeen	ETS Ihon kohta	Pistemäärä	Turvotus (%)	Punoitus (%)	Punotuksen laajuus (%)	Kutina (%)	Näppylöitä (%)	Märkärakkuloita (%)
20	1	Anodi	0	74	15	19	91	92	100
			1	8	49	32	6	6	0
			2	19	36	49	4	2	0
25		Katodi	0	92	72	74	94	94	100
			1	6	19	13	4	6	0
			2	2	9	13	2	0	0
30	6	Anodi	0	74	15	17	89	92	100
			1	11	43	34	8	8	0
			2	15	40	49	4	0	0
35		Katodi	3	0	2	0	0	0	0
			0	92	68	68	91	91	100
			1	4	19	13	9	6	0
40	24	Anodi	2	4	9	19	0	4	0
			3	0	4	0	0	0	0
			0	83	34	36	91	96	98
45		Katodi	1	9	40	38	8	4	2
			2	8	26	36	2	0	0
			3	0	0	0	0	0	0
50		Anodi	0	91	70	70	91	89	98
			1	6	19	15	8	8	2
			2	4	8	15	2	4	0
55		Katodi	3	0	4	0	0	0	0

Punoitus: 0 = ei lainkaan

Kutina: 0 = ei lainkaan

40 1 = juuri havaittavaa punoitusta

1 = lievä

2 = selvää punoitusta

2 = kohtalainen

3 = "pieksemispunoitusta"

3 = vakava

Turvotus, näppylöitä, märkärakkulat, punoituksen laajuus:

45 0 = ei lainkaan

1 = <50 % sisään suljetusta alasta

2 = >50 % sisään suljetusta alasta

Esimerkki 2

Valmistettiin kaksi fentanyylihydrokloridia sisältävää, anodista, PVOH-pohjaista luovuttajasäiliögeeliä, joilla oli seuraavat koostumukset:

5

Luovuttajageeliformulaatiot:

	Materiaali	Paino-%	Paino-%
	Puhdistettu vesi	86,3	85,3
	Pesty PVOH	12,0	12,0
10	Fentanyyli·HCl	1,7	1,7
	Hydroksimetyyliselluloosa	-	1,0

Molemmilla formulaatioilla vesi ja PVOH sekoitetaan lämpötilassa välillä 92 ja 98 °C, minkä jälkeen lisätään fentanyylihydrokloridia, ja sekoitetaan seuraavaksi edelleen. Sitten nestemäinen geeli pumpataan vaahtomuovimuotteihin, joissa on kiekonmuotoinen ontelo. Muotit sijoitetaan yöksi pakastimeen -35 °C:seen PVOH:n verkkouttamiseksi. Geelejä voidaan käyttää anodisina luovuttajasäiliöinä, jotka soveltuvat fentanyylin ihon läpi tapahtuvaan elektrokuljetusantoon kivunlievityksen saavuttamiseksi potilaalla.

Yhteenvetona, keksinnössä aikaansaadaan laite fentanyylin ja sufentaniilin vesiliukoisten suolojen ihon läpi tapahtuvan elektrokuljetuksen parantamiseksi. Edullisesti elektrokuljetuslaitteessa on anodinen hopealuovuttajaelektrodi ja hydrogeelipohjainen luovuttajasäiliö. Elektrokuljetuslaite on edullisesti potilaan kontrolloima laite. Hydrogeeliformulaatio sisältää lääkekonsentraation, joka on riittävä kivunlievityksen hyväksyttävän tason aikaansaamiseen.



Patenttivaatimukset

1. Laite (10) fentanyylin antoon ihon kautta elektrokuljetuksella, joka sisältää luovuttajasäiliön (26), joka sisältää fentanyyliä elektrokuljetuksella annettavassa muodossa, vastasäiliön (28), sähkövirtalähteen (32), joka on yhdistetty sähköisesti säiliöihin (26,28) ja kontrollivirtapiiriin (19,40) käytetyn elektrokuljetussähkövirran kontrolloimiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

10 luovuttajasäiliö (26) on ainoa fentanyylilähde laitteessa ja sisältää fentanyyliä määrän antamaan ainakin 10 annosta, joissa on 20 - 60 μg fentanyyliä, jolloin kontrollivirtapiiri sisältää potilaan kontrolloiman katkaisijan, joka aktivoi laitteen ja jolloin säiliöt (26,28), virtalähde (32) ja kontrollivirtapiiri (19,40) on suunniteltu antamaan elektrokuljetuksella noin 20 - 60 μg fentanyyliä antoajanjaksolla jopa noin 20 min, ja jolloin kontrollivirtapiiri on suunniteltu katkaisemaan käytetyn elektrokuljetussähkövirran antoajanjakson jälkeen.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, laite (10) antaa noin 35 - 45 μg fentanyyliä antoajanjaksona noin 5 - 15 min.

25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että laite (10) antaa noin 40 μg fentanyyliä antoajanjaksona.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että laitetta (10) käytetään vähemmän vakavan kivun hoitamiseen, ja että laite (10) antaa noin 20 - 30 μg fentanyyliä antoajanjaksona.

35 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että antoajanjakso on noin 10 min.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että se on tehokas antamaan jopa noin 100 muuta 20- -
60- μ g:ista fentanyyliannosta elektrokuljetuksella yhden tai
usean seuraavan antoajanjakson aikana, jolloin kunkin anto-
5 ajanjakson kesto on jopa noin 20 min.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että luovuttajasäiliö (26) käsittää fentanyylisuolafor-
mulaatiota.

10

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että fentanyylisuola käsittää noin 1,9 - 2,0 paino-%
formulaatiosta.

15 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että fentanyylisuola on fentanyylihydrokloridia.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että luovuttajasäiliö (26) käsittää polyvinyylialkoho-
20 lia.

11. Laite (10) sufentaniilin antoon ihon kautta elektrokulje-
tuksella, joka laite sisältää luovuttajasäiliön (26), joka
sisältää sufentaniiliä elektrokuljetuksella annettavassa
25 muodossa, vastasäiliön (28), sähkövirtalähteen (32), joka on
yhdistetty sähköisesti säiliöihin (26,28) ja kontrollivirta-
piiriin (19,40) käytetyn elektrokuljetussähkövirran kontrol-
loimiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

30 luovuttajasäiliö (26) on ainoa sufentaniililähde laitteessa ja
sisältää sufentaniiliä määrän antamaan ainakin 10 annosta,
joissa on 2,3 - 7,0 μ g sufentaniilia, jolloin kontrollivirta-
piiri sisältää potilaan kontrolloiman katkaisijan, joka akti-
voi laitteen, ja jolloin säiliöt (26,28), virtalähde (32) ja
35 kontrollivirtapiiri (19,40) on suunniteltu antamaan elekt-
rokuljetuksella noin 2,3 - 7,0 μ g sufentaniilia antoajanjak-
solla jopa noin 20 min, ja jolloin kontrollivirtapiiri on

suunniteltu katkaisemaan käytetyn elektrokuljetussähkövirran antoajanjakson jälkeen.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
5 siitä, että laite (10) antaa noin 4 - 5,5 μg sufentaniiliä antoajanjaksolla noin 5 - 15 min.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
10 siitä, että laite (10) antaa noin 4,7 μg sufentaniiliä antoajanjakson aikana.

14. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
15 siitä, että laitetta (10) käytetään vähemmän vakavan kivun hoitamiseen ja että laite (10) antaa noin 2,3 - 3,5 μg sufentaniiliä antoajanjakson aikana.

15. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että antoajanjakso on noin 10 min.

20 6. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että laite on tehokas antamaan jopa noin 100 muuta 2,3-
- 7,0- μg :ista sufentaniiliannosta elektrokuljetuksella yhden
tai usean seuraavan antoajanjakson aikana, jolloin kunkin
antoajanjakson kesto on jopa noin 20 min.

25 17. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että luovuttajasäiliö (26) käsittää sufentaniilisuola-
formulaatiota.

30 18. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että sufentaniilisuola käsittää noin 1,9 - 2,0 paino-%
formulaatiosta.

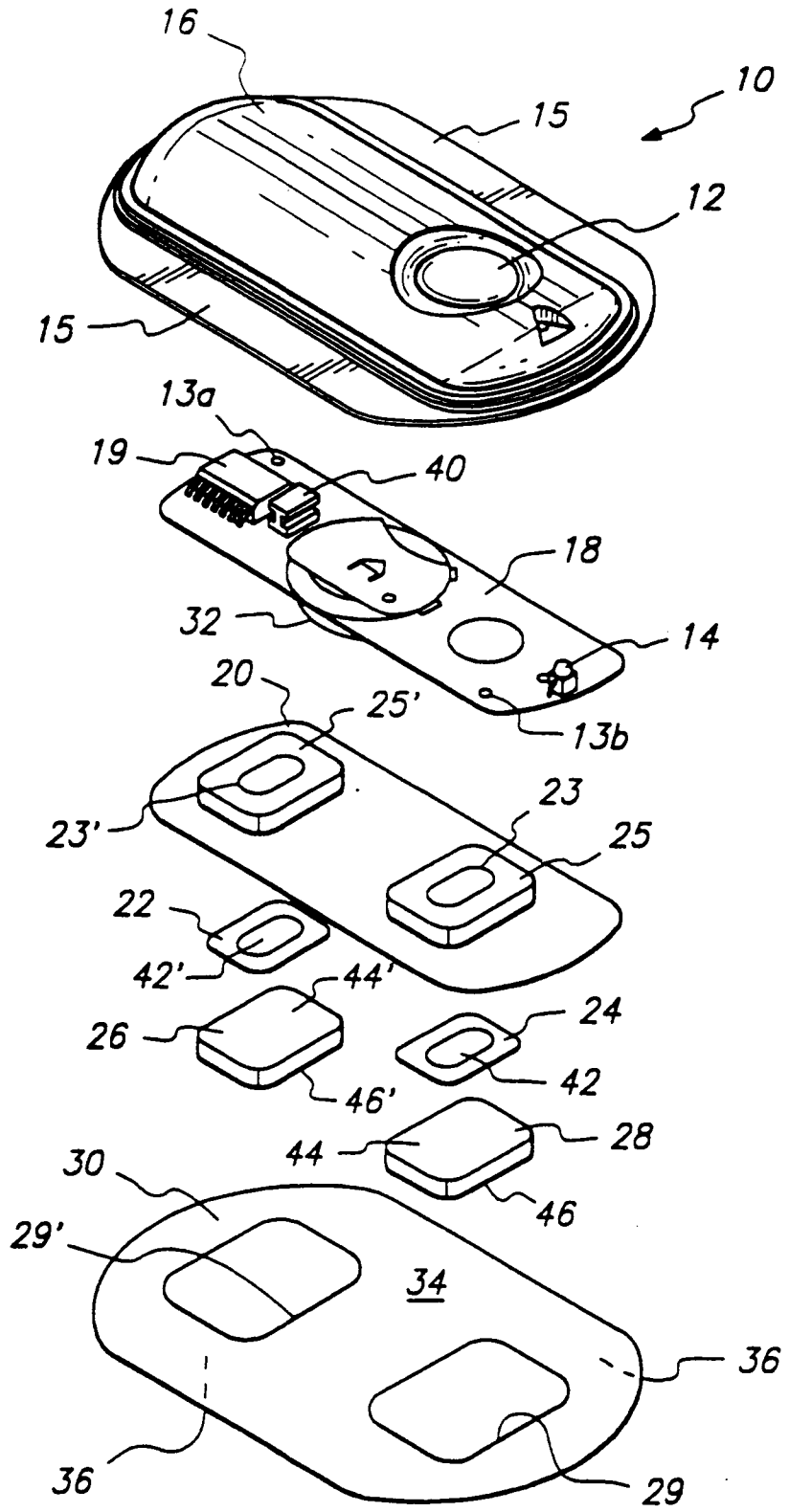
35 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että sufentaniilisuola on sufentaniilihydrokloridia.

20. Patenttivaatimuksen 11 mukainen laite, t u n n e t t u
siitä, että luovuttajasäiliö (26) käsittää polyvinyylialkoho-
lia.

20
11
26

20
11
26

FIG. 1



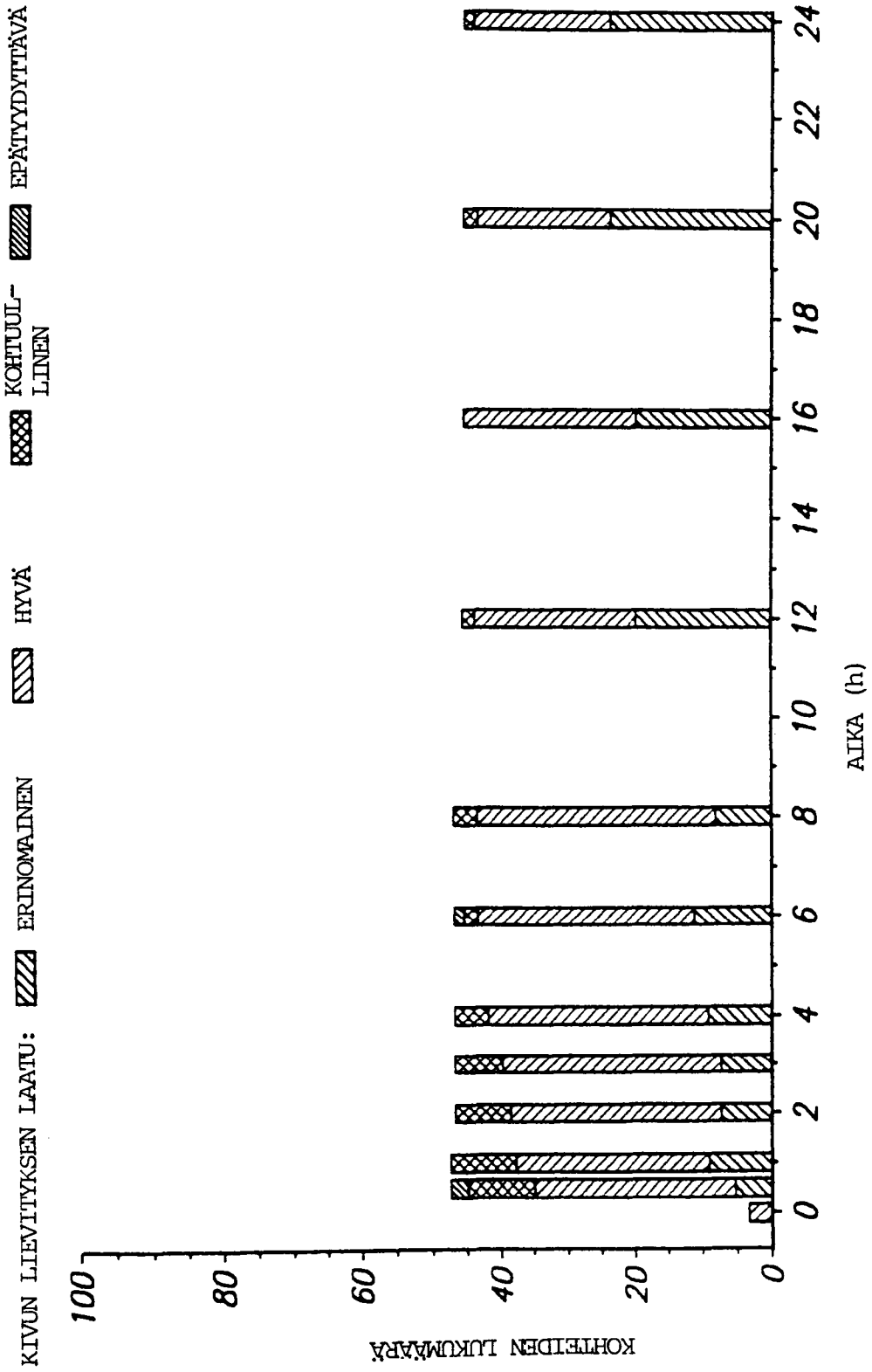


FIG. 2

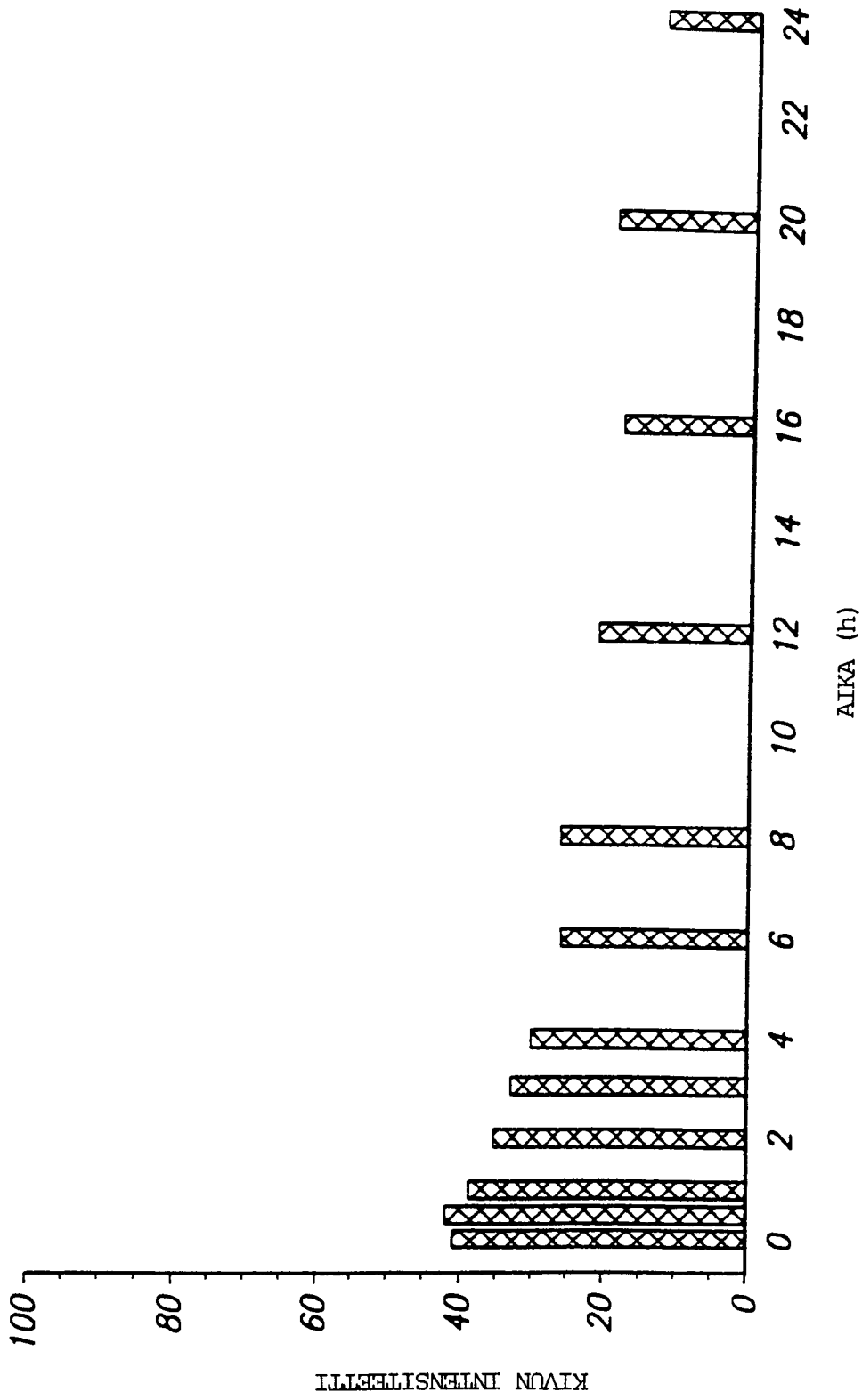


FIG. 3

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
974418	A61N 1/30

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat A61N 1/30
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	WO 93/01807 (A61K 9/70, Alza Co., julk. 4.2.1993)	
A	WO 90/03825 (A61N 1/30, Alza Co., julk. 19.4.1990)	
<p>*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este</p>		
Päiväys	Tutkija	
8.12.2002	Ann-Charlotte Kahlson-Sjöblom	