

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-237002

(P2007-237002A)

(43) 公開日 平成19年9月20日(2007.9.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 N 1/30 (2006.01)</b>	A 6 1 N 1/30	4 C 0 5 3
<b>A 6 1 N 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 N 1/04	

審査請求 有 請求項の数 1 〇 L (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2007-172174 (P2007-172174)	(71) 出願人	500215838
(22) 出願日	平成19年6月29日 (2007.6.29)		アルザ コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2005-145199 (P2005-145199) の分割		アメリカ合衆国94303-0802 カリフォルニア州, パロアルト, ページ
原出願日	平成8年6月5日 (1996.6.5)		ミルロード 950, ピー.オー.ボックス 10950
(31) 優先権主張番号	08/465,492	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成7年6月5日 (1995.6.5)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100090701
			弁理士 小堀 貞文
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

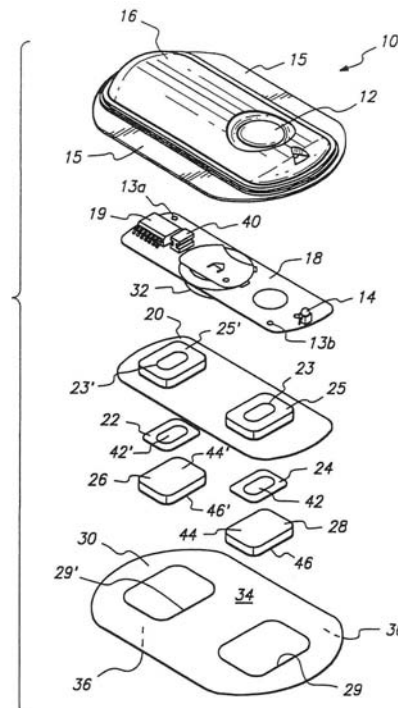
(54) 【発明の名称】 フェンタニル及びサフェンタニルの経皮電氣的輸送送り出しのための装置

(57) 【要約】

【課題】鎮痛薬であるフェンタニル及びサフェンタニルの経皮電氣輸送送り出しにおいて、皮膚の変色を伴わない装置およびその装置に使用されるアノード配合物を提供する。

【解決手段】経皮電氣輸送送り出し装置において、アノード配合物は、フェンタニルハロゲン化物塩及びサフェンタニルハロゲン化物からなる群から選択される少なくとも1つの塩の水溶液を含有する親水性マトリックスを含み、前記塩の装填量は、(i)投与量の少なくとも約2倍であり、;(ii)フェンタニルの経皮電氣輸送送り出しの間、そしてその後の一時的表皮皮膚変色を防止するために十分な量である。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

アノード配合物；前記アノード配合物と接触している銀アノード供与電極；カソード対電極；及び前記供与電極と前記対電極とを連結している電源；を有する、鎮痛薬を経皮的に送り出すための電氣的輸送送り出し装置であって、

前記アノード配合物は、フェンタニルハロゲン化物塩及びサフェンタニルハロゲン化物塩からなる群から選択される少なくとも1つの塩の水溶液を含有する親水性マトリックスを含み、前記塩の装填量は、(i)所定の送り出すべき量の少なくとも約2倍であり；(ii)フェンタニルの経皮電氣輸送送り出しの間、そしてその後の一時的表皮皮膚変色を防止するために十分な量である、前記装置。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は一般的に、改良された電氣的輸送(electrotransport)医薬送り出し(drug delivery)に関する。特に、本発明は鎮痛薬、特にフェンタニル及びフェンタニル類似体の改良された電氣的輸送送り出しのための装置、組成物並びに方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

表皮を通過させての拡散による医薬の経皮送り出しは皮下注射及び経口投与のような、より慣用的な送り出し方法の改良を提供する。経皮医薬送り出しは、経口医薬投与によって出会う肝臓を最初に通過する作用を避ける。経皮医薬送り出しはまた、皮下注射に伴う患者の不快感を排除する。また、経皮送り出しは或るタイプの経皮送り出し装置の延長されコントロールされた送り出し様式に起因し、時間経過にわたって患者の血液流中に医薬の一層均一な濃度を提供することが出来る。用語“経皮”送り出しは、動物の皮膚、粘膜又は爪のような体表面を通過させての薬剤の送り出しを広く包含する。

20

## 【0003】

皮膚は、身体中に物質が経皮浸透することに対して主要な障壁としての機能を果たしそして医薬のような治療薬の経皮送り出しに対して身体の主要な抵抗を示す。今日迄、非活性的(passive)拡散による医薬の送り出しのために皮膚の物理的抵抗を減少させるか又は浸透性を高めることに努力が集中して来た。経皮医薬フラックス(flux)の速度を増大させるための種々の方法、最も顕著には化学的フラックス増進剤を用いる方法が試みられた。

30

## 【0004】

経皮医薬送り出しの速度を増大させるための他の方法は、電氣エネルギー及び超音波エネルギーのような別のエネルギー源の使用を包含する。電氣的に助力された経皮送り出しは、電氣的輸送とも称せられる。本明細書において用いられる用語“電氣的輸送”は一般に、皮膚、粘膜又は爪のような膜を通過させての薬剤(例えば、医薬)の送り出しに関する。その送り出しは、電位の適用によって誘導されるか又は助けられる。例えば、有益な治療薬は皮膚を通過させての電氣的輸送送り出しにより人体の全身循環に導入されることが出来る。広く使用される電氣的輸送方法、電氣的移動(electromigration)(イオン浸透療法とも称される)は荷電されたイオンの電氣的に誘導された輸送を包含する。他のタイプの電氣的輸送、電氣浸透は、電界の影響下の、送り出されるべき薬剤を含有する液体の流れを包含する。なお他のタイプの電氣的輸送方法、エレクトロポレーション(electroporation)は電界の適用により、生物膜中に一時的に存在する孔を形成することを包含する。薬剤は、非活性的に(即ち、電氣の助力無しに)又は活性的に(即ち、電位の影響下に)のいずれかで該孔中を通過させて送りだされることが出来る。しかし、任意の与えられた電氣的輸送方法において、少なくとも幾らかの“非活性的”拡散を包含する、これらの方法の1つよりも多くの方法がある適度までに同時に生じている可能性がある。したがって、本明細書において用いられるものとして用語“電氣的輸送”は、薬剤が実際的に輸送される特定の機構がなんであれ、荷電されていてもよい又は荷電されていなくともよ

40

50

い少なくとも1種の薬剤又はそれらの混合物の電氣的に誘発された又は高められた輸送が包含されるようにその最も広い可能な解釈が提供されるべきであろう。

【0005】

電氣的輸送装置は、身体の皮膚、爪、粘膜又は他の表面の或る部分と電氣的に接触している少なくとも2つの電極を使用する。通常“供与(donor)”電極と呼ばれる1つの電極は、それから薬剤が身体中に送り出される電極である。典型的には“対”電極と呼ばれる他の電極は身体中の電気回路を閉じるのに役に立つ。例えば、送り出されるべき薬剤が正に荷電されているならば、即ちカチオンであるならば、そのときはアノードは供与電極であり、それに対してカソードは回路を完成するのに役に立つ対電極である。別法として、薬剤が負に荷電されているならば、即ちアニオンであるならば、カソードは供与電極でありそしてアノードは対電極である。更に、もしアニオン性薬剤イオンとカチオン性薬剤イオンとの両方が送りだされるべきであるかあるいは荷電されていない溶解された薬剤が送りだされるべきであるならば、その時はアノードとカソードとの両方が供与電極であると考えてもよい。

10

【0006】

更に、電氣的輸送送り出しシステムは、身体に送り出されるべき薬剤の少なくとも1つの液貯め(reservoir, リザーバ)又は源を一般に必要とする。そのような供与液貯め(donor reservoir)の例は、パウチ(小袋)又は窪み(cavity)、多孔質スポンジ又はパッド、そして親水性重合体又はゲルマトリックスを含む。そのような供与液貯めはアノード又はカソード及び体表面に電氣的に接続されており、かつアノード又はカソードと体表面との間で配置されていて1種以上の薬剤または医薬の固定された、又は再新可能な源を提供する。電氣的輸送装置はまた、1つ以上のバッテリーのような電源を有している。典型的には任意の一つの時点で電源の1の極は供与電極に電氣的に接続されており、一方では対向極は対電極に電氣的に接続されている。電氣的輸送医薬送り出しの速度は装置により適用される電流におおよそ比例していることが示されて来たので、多くの電氣的輸送装置は典型的には電極中に適用される電圧及び(又は)電流を制御して、それにより医薬送り出しの速度を調節する電気制御器を有している。これらの制御回路は、電源により供給される電流及び(又は)電圧の、振幅、極性、時間調節、波形整形等を制御するために種々の電気部品を使用する。例えば、McNichols等の米国特許第5,047,007号を参照。

20

30

【0007】

今日までに、市販の経皮電氣的輸送医薬送り出し装置(例えば、ユタ州ソルトレークシティのIomed, Inc.販売のthe Phoresor; ミネソタ州セントポールのEmpi, Inc.より販売のthe Dupel Iontophoresis System; ユタ州ローガンのWescor, Inc.より販売のthe Webster Sweat Inducer モデル3600)は一般的にデスクトップ電源ユニット及び一对の皮膚接触電極を使用して来た。供与電極は医薬溶液を含有しており、一方では対電極は生体適合性の電解質塩の溶液を含有している。電源ユニットは電極中に適用される電流の量を調節するための電気コントロールを有する。“サテライト(satellite)”電極が長い(例えば、1~2メートル)電気伝導性の電線又はケーブルにより電源ユニットに接続されている。電線接続部は接続をはずされそして患者の運動及び可動性を制限する。電極とコントロールとの間の電線はまた、患者にとって煩わしくそして不快なものである。 “サテライト”電極組み立て体を使用するデスクトップ電源ユニットの他の例はジョコブセン(Jacobsen)等の米国特許第4,141,359号(図3及び図4参照)、(LaPrade)の米国特許第5,006,108号(図9参照)及びマウラー(Maurer)等の米国特許第5,254,081号に開示されている。

40

【0008】

更に最近になって、小さな自給式(self-contained, 内蔵式)電氣的輸送送り出し装置は、延長された時間にわたって、ときには繊維による毛羽立ちがないように、皮膚上に着用させることが提案された。そのような小さな自給式電氣的輸送装置は例えばタッパー(

50

Tapper) の米国特許第 5, 224, 927 号、シバリス (Sibalis) 等の米国特許第 5, 224, 928 号及びハイネス (Haynes) 等の米国特許第 5, 246, 418 号に開示されている。

#### 【0009】

複合医薬含有ユニットを用いて使用するために適合されている、再使用可能な制御器を有する電氣的輸送装置を使用する示唆が最近あった。その医薬含有ユニットは、医薬が使い尽くされたときに制御器からの接続を簡単にはずしそしてその後に新しい医薬含有ユニットが制御器に接続される。この方法で、装置の比較的により費用がかかるハードウェア部品 (例えば、バッテリー、複数の LED、回路ハードウェア等) が再使用可能な制御器内に含有されることが出来そして比較的に費用がかからない供与液貯めマトリックス及び対液貯め (counter reservoir) マトリックスが単一の使用 / 使い捨て可能な医薬含有ユニットに含有されることが出来て、それにより電氣的輸送医薬送り出しの全体的コストを低下させることが出来る。医薬含有ユニットに除去可能に接続された再使用可能な制御器から構成される電氣的輸送装置の例はセイジ (Sage), Jr. 等の米国特許第 5, 320, 597 号; シバリスの米国特許第 5, 358, 483 号; シバリス等の米国特許第 5, 135, 479 号 (第 12 図); 及びデバンス (Devans) 等の英国特許出願第 2, 239, 803 号において開示されている。

10

#### 【0010】

電氣的輸送装置の別の開発において、水がアルコール及びグリコールのような他の液体溶媒と比較してのその優れた生体適合性である故に、水が電氣的輸送医薬送り出しにおいて用いるための好ましい液体溶媒である事実に、一部分起因して、ヒドロゲルは医薬及び電解質液貯めのマトリックスとして使用することが特に好まれた。ヒドロゲルは高い平衡水含有量を有しそして水を迅速に吸収出来る。また、ヒドロゲルは皮膚とのそして粘膜との良好な生体適合性を有する傾向がある。

20

#### 【0011】

経皮送り出しにおいて特に興味のあるものの中で、激しい疼痛に対する緩和の管理のために鎮痛薬の送り出しがある。医薬送り出しの速度および持続期間の制御は過投与の潜在的危険性および不十分な投与の不快感を避けるために鎮痛薬の経皮投与のために特に重要である。

#### 【0012】

経皮送り出し経路での適用を見出した 1 つのクラスの鎮痛薬は合成阿片類 (合成オピエート類)、一群の 4 - アニリンピペリジン類である。合成阿片類、例えばフェンタニル、及びサフェンタニルのような或る種のその誘導体は経皮投与に特に十分に適している。これらの合成の阿片製剤はそれらの鎮痛作用の迅速な発現、高い力価及び作用の短い持続時間によって特徴付けられる。それらはそれぞれ、モルヒネよりも 80 倍及び 800 倍高い、一層の効果があると評価されている。これらの医薬は弱い塩基、即ちアミン類であり、それらの主要な部分は酸性媒体中でカチオン性である。

30

#### 【0013】

プラズマ (plasma) 濃度を決定するためのインビボ研究において、タイズマン (Thysman) 及びプリート (Preat) (Anesth. Analg. 77 (1993), pp. 61 - 66) は、フェンタニル及びサフェンタニルの単純な拡散を pH 5 のクエン酸緩衝液中の電氣的輸送送り出しと比較した。単純な拡散は検出出来るプラズマ濃度を全く生成しなかった。達成出来るプラズマ水準は皮膚を横切ることが出来る医薬の最大フラックスそして浄化能力 (clearance) 及び分布の容量のような医薬の薬物運動論的性質により左右された。電氣的輸送送り出しは非活性的経皮貼り布 (patches) と比較した時に有意に減少された遅れ時間 (即ちピークのプラズマ水準に達するのに必要な時間) (14 時間に対して 1.5 時間) を有することが報告された。研究者の結論は、これらの鎮痛薬の電氣的輸送が古典的な貼り布より、疼痛の一層迅速な制御をすることが出来、そして (電流を制御することによる) 医薬の脈動的放出が古典的貼り布の一定の送り出しに匹敵出来ることであった。また、例えばタイズマン (Thysman) 等による Int. J. Pharma

40

50

、101 (1994)、pp. 105~113; V. プリート (Preat) 等による Int. J. Pharm., 96 (1993)、pp. 189~196 (サフェンタニル); ガウアラフ (Gourlav) 等による Pain, 37 (1989)、pp. 193~202 (フェンタニル); ゼーベル (Sebel) 等による Eur. J. Clin. Pharmacol., 32 (1987)、pp. 529~531 (フェンタニル及びサフェンタニル) 参照。鎮痛作用を誘導するための、フェンタニルのような、麻酔性鎮痛薬の、非活性的、即ち拡散による、及び電氣的に助力される経皮送り出しはまた、両方とも特許文献に記載された。例えばゲイル (Gale) 等の米国特許第 4, 588, 580 号及びゼオイベス (Theeuwes) 等の米国特許第 5, 232, 438 号参照。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

最近の数年において、手術後の疼痛の管理は電氣的輸送の送り出し以外の送り出しシステムに注意を向けて来た。患者が受容する鎮痛薬の量を、予め決められた限界内で患者にコントロールさせることを可能にする装置及びシステムに特に注目されて来た。これらのタイプの装置を用いての経験によれば、一般に、鎮痛薬の患者によるコントロールの投与は、医者により規定された投与量が投与されるよりも少ない鎮痛薬の投与が生じたことであった。自己投与された、即ち患者によりコントロールされた自己投与は患者コントロール鎮痛 (PCA) として知られている (そして患者コントロール鎮痛 (PCA) と本明細書中では呼ぶ)。

20

【0015】

既知の PCA 装置は典型的には嵩張る大容量の電源、例えば、交流又は複合大容量バッテリーパックを必要とする電気機械的ポンプである。それらの嵩張り及び複雑さの故に、市販の PCA 装置は、ベッド又は他の本質的に固定された場所に患者を拘束させることを一般に必要とする。既知の PCA 装置は資格のある医療技術者により、意図する静脈、動脈または他の器官に挿入されなければならない静脈内注入線又はカテーテルにより患者に医薬を送り出す。この技術は鎮痛薬を投与するために皮膚障壁が破られることを必要とする。(ツデブ (Zdeb) の米国特許第 5, 232, 448 号参照)。従って、市販の PCA 装置を用いて実施されるとき、PCA は付随する感染の危険性を伴う PCA 装置の操作を開始しそして監督するために高度に熟練した医療技術者の存在を必要とする。更に、市販の PCA 装置はそれ自体、経皮 (即ち静脈内又は皮下) 添加のために使用に幾分苦痛が伴う。

30

【0016】

適当な鎮痛作用を達成させる量の送り出し医薬の点からそして患者によりコントロールされるやり方で、慣用の PCA と競争出来る経皮電氣的輸送装置にとって有利な地位は、当業界では殆ど生じなかった。更に、長期安定性を有しそして例えば、鎮痛薬の静脈内送り出しのために患者によりコントロールされる電気機械的ポンプに匹敵出来る性能特性を有する鎮痛薬電氣的輸送、特にフェンタニル経皮電氣的輸送送り出しのためのヒドロゲル配合物を提供するまでには殆ど進歩していなかった。小さな自給式患者コントロール装置での電氣的輸送送り出しの都合の良さを利用する適当な装置における鎮痛薬配合物を提供することが必要とされる。

40

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明はフェンタニル及びフェンタニルの類似体、特にサフェンタニルの改良された経皮電氣的輸送送り出しのための装置を提供する。そのようなものとして、本発明の装置は鎮痛薬フェンタニル又はサフェンタニルの電氣的輸送において大きな程度の効率を提供すると同時に、疼痛管理において大きな患者安全性及び気楽性を提供する。本発明の上記及び他の利点は電氣的輸送により、体表面 (例えば無傷の皮膚) 中を通過させてフェンタニル又はサフェンタニルを送り出すための装置により提供され、その装置はフェンタニル塩 / サフェンタニル塩の少なくとも部分的に水性の溶液を含有するアノード供与液溜めを有

50

する。

【0018】

本発明は銀から形成されるアノード供与電極 (anodic donorelectrode) を有する経皮電氣的輸送フェンタニル/サフェンタニル送り出し装置 (delivery device) のための供与液貯め配合物 (donor reservoir formulation) を提供し、該供与液貯め配合物は患者の皮膚中への銀イオンの移動を実質的に防止し、そして患者の皮膚の変色を実質的に防止する。先行技術は電気化学的に生成された銀イオンの移動を防止するためにハロゲン化物医薬塩を用いることの利点を教示するがアンテレカ (Untereker) 等の米国特許第 5, 135, 477号参照)、長い電氣的輸送送り出し期間 (例えば、少なくとも数時間の期間) にわたって連続的に又は間欠的に送り出されるフェンタニル又はサフェンタニルのハロゲン化物塩について、この銀の移動を防止するために供与液貯めにおいて必要とされるフェンタニルハロゲン化物/サフェンタニルハロゲン化物の量は、治療の目的のために必要とされるフェンタニル/サフェンタニルの量よりも十分に過剰でなければならないことを、今回見い出した。フェンタニル塩酸塩について、銀イオン移動を防止するために必要とされる医薬の量は、少なくとも特定の電氣的輸送送り出しの条件 (即ち、適用される電氣的輸送電流、液貯めの大きさ/重量/組成及び電氣的輸送電流の適用の時間) 下に患者に送り出すために必要とされる量の少なくとも3倍であると決定され、これらは以下一層詳細に記載する。

10

【0019】

本発明の他の利点そして特定の適応性、組成変化及び物理的特性の十分な評価は以下の図面、詳細な記載、例及び請求の範囲を検討することにより知ることが出来るだろう。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明は、全身的鎮痛作用を達成させるために、水溶性塩の形で、フェンタニル又はサフェンタニルの経皮電氣的輸送送り出しのための改良された装置に広く関係している。本発明は、配合が、銀アノードの酸化中に形成されそして患者の皮膚中に医薬と共に一緒に送り出される銀イオンから、皮膚の変色を防止するのに有効である、銀アノード供与電極を有する電氣的輸送送り出し装置において使用されるのに適合されている、フェンタニル又はサフェンタニルのハロゲン化物供与液貯め組成物に関する。

【0021】

フェンタニル及びサフェンタニルの両方は塩基であるので、フェンタニル及びサフェンタニルの塩は典型的には酸付加塩、例えばクエン酸塩、塩酸塩等である。フェンタニルの酸付加塩は典型的には約 25 ~ 30 mg/ml の水溶解性を有している。サフェンタニルの酸付加塩は典型的には約 45 ~ 50 mg/ml の水溶解性を有している。これらの塩が溶液 (例えば水溶液) 中に入れられたとき、それらの塩は溶解し、次いでプロトン化されたフェンタニルカチオン又はサフェンタニルカチオン及び対アニオン (例えばクエン酸アニオン又は塩素アニオン) を形成する。そのようなものとして、フェンタニル/サフェンタニルカチオンは電氣的輸送送り出し装置のアノード電極から送り出される。銀アノード電極がアノード液貯めにおける pH 安定性を維持するための手段として経皮電氣的輸送送り出しのために提案された。例えば、アンテレカ (Untereker) 等の米国特許第 5, 135, 477号及びペテレンツ (Petelenz) 等の米国特許第 4, 752, 285号参照。これらの特許はまた、電氣的輸送送り出し装置において銀アノード電極を用いての欠点の1つ、即ち、銀アノード中に電流を適用すると銀を酸化させ ( $Ag \rightarrow Ag^+ + e^-$ )、それにより銀カチオンを形成し、これは電氣的輸送により皮膚中への送り出しのためのカチオン性医薬と競合する欠点を認識している。皮膚中への銀イオンの移動は皮膚の一時的表皮変色 (TED) を生ずる。これらの特許に加えて、フィップス (Phipps) 等の WO 95 / 27530号は、経皮電氣的輸送送り出し装置の供与液貯めの中に高分子量の塩化物樹脂の形で補助の塩素イオン源の使用を教示する。これらの樹脂は銀イオン移動及びそれに付随する皮膚の変色を防止するのに十分な塩化物を提供する点で高度に有効であるけれども、これらの樹脂はまた送り出される医薬との有害な反応 (即ち、樹脂への医薬の結合) を

30

40

50

有するか、そして（又は）患者の皮膚との有害な反応（即ち、皮膚刺激反応への寄与）を有する可能性がある。したがって、以下の記載の目的のために、本発明の供与液貯め配合物はそのような第2の塩素イオン源樹脂が実質的に存在しないことが当然のことであろう。勿論、経皮電氣的輸送装置の操作中、患者の身体からの塩素イオンは皮膚からアノード液貯め中に移動する。この固有の現象はまた本発明の装置の操作中起こるそしてそのようなものとして、皮膚からアノード供与液貯め中への塩素イオンの流出は、本明細書で用いられる用語としての“ハロゲンイオン/塩素イオンの補充源”であるとは考えられない。アンテレカ及びペテレンツ（Petelenz）の特許は、ハロゲン化物塩の形でカチオン性医薬の提供が、（即ち、銀イオンを医薬のハロゲン対イオンと反応させて水不溶性ハロゲン化銀沈殿物を形成することにより： $Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$ ）銀イオンの移動を防止すること

10

#### 【0022】

一般に、銀イオン移動を防止するために必要とされるフェンタニルハロゲン化物の“過剰”量は、使用される特定のハロゲン化物塩（例えば、医薬の塩化物塩、フッ化物塩、臭化物塩又は沃化物塩）、適用される電氣的輸送電流の水準、供与液貯めの大きさ/重量/組成、適用される電流密度水準、及び電氣的輸送電流が適用される時間の長さによって非常に左右されるだろう。約15時間までの間、フェンタニルを送り出すために使用されるポリビニルアルコールをベースとする供与液貯めからフェンタニル塩酸塩を送り出すにあたって、電氣的輸送送り出し中に銀イオン移動を防止するために必要とされるフェンタニルHClの量は、鎮痛作用を誘発させ、且つ維持する目的のために同じ時間にわたって患者に送り出すために必要とされるフェンタニルHClの量の約2～3倍であることを、本発明者は確認した。

20

#### 【0023】

（1）装置が、供与液貯めと電氣的に接触している銀から形成されるアノード供与電極（例えば、銀ホイル又は銀粉末装入重合体フィルム）を有し、（2）装置が、供与電極及び対電極に約190  $\mu$ A～230  $\mu$ AのDC電流を適用する電源を有し、（3）装置が、合計適用電流を、供与液貯めの皮膚接触面積で割り算して測定されたものである、約0.3 mA/cm未満の電流密度を適用し、そして（4）装置が、約8～約12分の持続期間の約80までの別々の送り出し間隔についてそのような電流を適用することが出来る、特定の場合であって、フェンタニル塩酸塩を含有しそして約0.3～0.8gの（水和された基準に基づく）合計重量を有する、ポリビニルアルコールをベースとする供給液貯めを有する電氣的輸送送り出し装置の特定の場合において、鎮痛作用を誘発させ且つ維持するために必要とされるフェンタニルHClの装入量は約2.5～3.5mgであり、なおTEDを防止するために必要とされるフェンタニルHClの装入量は少なくとも約8～10mg、そして好ましくは少なくとも約11～13mgである。更に特定的には、装置が電極に約210  $\mu$ AのDC電流を適用し、そして約10分の持続期間の約80までの別々の送り出し間隔についてそのような電流を適用することが出来る場合であって、フェンタニル塩酸塩を含有しそして約0.5～0.8gの（水和された基準に基づく）合計重量を有するポリビニルアルコールをベースとする供与液貯めを有する電氣的輸送送り出し装置の場合において、鎮痛作用を誘発し且つ維持するために必要とされるフェンタニルHClの装入量は約3mgであり、なおTEDを防止するために必要とされるフェンタニルHClの装入量は少なくとも約9mgであり、そして好ましくは少なくとも約12mgである。

30

40

#### 【0024】

フェンタニルHCl以外のフェンタニルのハロゲン化物塩の装入量を決定するためにはハロゲン化物塩がかなり均一に低い水溶性を有しているので液貯めに当モル量のハロゲン

50

イオンを供給することを必要とするだけである。例えばフェンタニルHClの8~10mgの装入量は約20~25 $\mu$ モルのモル装入量に相当する。したがって、他のフェンタニルハロゲン化物（即ち、フェンタニルフッ化物、フェンタニル臭化物又はフェンタニル沃化物）のいずれかの約20~25 $\mu$ モルはフェンタニルHClと均等な程度の銀移動防止を提供するだろう。

#### 【0025】

フェンタニルに加えて、銀イオン移動を防止するために“過剰”量のサフェンタニルハロゲン化物塩がまた使用されることが出来る。サフェンタニルはフェンタニルより約7~10倍の一層の効能があるので、鎮痛作用の均等な水準を達成させるためにはフェンタニル投与量の約0.1~0.14倍の投与量が必要とされるだけである。しかし、サフェンタニルの経皮電氣的輸送送り出し効率（即ち、適用される電氣的輸送電流の単位当りの送り出されるサフェンタニルの速度）はフェンタニルの約1/3でしかないので、サフェンタニルを用いて同じ水準の鎮痛作用を達成させるために必要とされる適用電氣的輸送電流はフェンタニルについて必要とされる電流の約0.3~0.4倍である。従って、サフェンタニルの電氣的輸送送り出し中に、銀イオン移動を防止するために必要とされるサフェンタニル塩化物の“過剰”量は、約6~10 $\mu$ モル、即ち約2.4~4mgに、対応して減少される。患者においての鎮痛薬の効果を達成させるために必要とされる装入量に関連しての、銀イオン移動を防止するために必要とされるサフェンタニルHClの量は、鎮痛作用的に有効な装入量の少なくとも約4倍である。

10

#### 【0026】

液貯めマトリックス材料が、（即ち、カチオン交換膜において見い出されるような固定アニオン（例えば、COO<sup>-</sup>）部分による）銀イオン結合能力を実質的に有していない限り、供与液貯めマトリックスとして選ばれる特定のマトリックス材料は、患者の皮膚中への銀イオン移動を防止するのに有効であるフェンタニル及びサフェンタニルのハロゲン化物塩の最少装入量に、もしあるとしてもほんの僅かしか影響を有しない。特にヒドロゲルマトリックスは銀イオンと結合する傾向を殆ど有しないか、又は全く有しない。それ故に、この面の本発明に関して使用するために好ましいマトリックス材料である。

20

#### 【0027】

好ましくは、供与液貯めにおける溶液中のフェンタニル又はサフェンタニルの濃度は、経皮電氣的輸送フェンタニル/サフェンタニルフラックス（flux）が供与液貯め中の医薬濃度に依存するようになる水準で、又はそれ以上で維持される。経皮電氣的輸送フェンタニルフラックスは、フェンタニル塩濃度が約11~16mM以下に低下したときに、水溶液中のフェンタニル塩の濃度に依存するようになり始める。その11~16mMの濃度は液貯め中に使用される液体溶媒の容量にのみに基づいて計算されて、液貯めの合計容量に基づいては計算されない。言い換えると、その11~16mMの濃度は液貯めマトリックス（例えば、ヒドロゲル又は他のマトリックス）材料により表される液貯めの容量を包含しない。更にその11~16mMの濃度は供与液貯め溶液中に含有されるフェンタニル塩のモル数に基づいていて、フェンタニル遊離塩基のモルの当量数には基づいていない。フェンタニルHClについて、その11~16mM濃度は約4~6mg/mlに均等である。他のフェンタニルハロゲン化物塩は、関連の特定のフェンタニル塩の対イオンの分子量における差に基づいてやや異なる重量基準の濃度範囲を有するであろう。フェンタニル塩濃度が約11~16mMに低下したとき、例え適用される電氣的輸送電流が一定の状態にあっても、フェンタニル経皮電氣的輸送フラックスは重大に下方に傾斜し始める。従って、特定の水準の適用される電氣的輸送電流を用いて予期できるフェンタニルフラックスを確保するために、供与液貯め中に含有される溶液中のフェンタニル塩濃度は好ましくは11mM以上、一層好ましくは約16mM以上に維持される。フェンタニルに加えて、サフェンタニルの水溶性塩は、また、それ以下では経皮電氣的輸送フラックスが溶液中のサフェンタニル塩の濃度に依存するようになるという最少水溶液の濃度を有する。サフェンタニルについてのその最少濃度は約1.7mMである。

30

40

#### 【0028】

50



本発明は、鎮痛作用を達成させるために体表面、例えば皮膚を通過させてフェンタニル又はサフェンタニルを送り出すための電氣的輸送送り出し装置を提供する。フェンタニル塩又はサフェンタニル塩は塩の水溶液として電氣的輸送送り出し装置の供与液貯め中に用意される。

【0029】

経皮電氣的輸送によって送り出されるフェンタニルの投与量は35kg以上の体重を有するヒトの患者において、約20分までの送り出し時間にわたって約20 $\mu$ g～約60 $\mu$ gが好ましい。該送り出し期間に、約35 $\mu$ g～約45 $\mu$ gの投与量が一層好ましく、約40 $\mu$ gの投与量が最も好ましい。本発明の装置は、鎮痛作用を達成させ且つ維持するために24時間の期間にわたって好ましくは約10～100、一層好ましくは約20～80の追加の同様な投与を送り出すための手段をさらに含むのが好ましい。

10

【0030】

経皮電氣的輸送により送り出されるサフェンタニルの投与量は35kg以上の体重を有するヒトの患者において、約20分までの送り出し時間にわたって約2.3 $\mu$ g～約7.0 $\mu$ gが好ましい。該送り出し期間に、約4 $\mu$ g～約5.5 $\mu$ gの投与量が一層好ましく、そして約4.7 $\mu$ gの投与量が最も好ましい。本発明の装置は、鎮痛作用を達成させ且つ維持するために24時間の期間にわたって好ましくは約10～100、一層好ましくは約20～80の追加の同様な投与を送り出すための手段をさらに含む。

【0031】

電氣的輸送によりフェンタニル/サフェンタニルの上記投与量を経皮的に送り出すためのフェンタニル塩/サフェンタニル塩を含有するアノード液貯め配合物はHCl塩又はクエン酸塩のような水溶性フェンタニル塩/サフェンタニル塩の水溶液から構成されるのが好ましい。最も好ましくは、水溶液はヒドロゲルマトリックスのような親水性重合体マトリックス内に含有される。フェンタニル塩/サフェンタニル塩は、全身的鎮痛作用を達成させるために、約20分までの送り出し期間にわたって電氣的輸送により上記投与量を経皮的に送り出すのに十分な量で存在する。フェンタニル塩/サフェンタニル塩は、典型的には十分に水和された基準で、(重合体マトリックスの重量を含む)供与液貯め配合物の約1～10重量%を占め、一層好ましくは十分に水和された基準で供与液貯め配合物の約1～5重量%を占める。本発明にとって臨界的ではないけれども、適用される電氣的輸送電流密度は典型的には約50～150 $\mu$ A/cm<sup>2</sup>の範囲にありそして適用される電氣的輸送電流は典型的には約150～240 $\mu$ Aの範囲にある。

20

30

【0032】

アノードのフェンタニル塩/サフェンタニル塩-含有ヒドロゲルは任意の多くの材料から適当に造られることが出来るが、親水性重合体材料、好ましくは医薬の安定性を高めるように性質において極性である親水性重合体材料から形成されるのが好ましい。ヒドロゲルマトリックスのために適当な極性重合体は種々の合成及び天然に存在する重合体材料を包含する。好ましいヒドロゲル配合物は、適当な親水性重合体、緩衝剤、湿潤剤、増粘剤、水、及び水溶性のフェンタニル塩又はサフェンタニル塩(例えばHCl塩)を含有する。好ましい親水性重合体マトリックスは、洗浄され且つ十分に加水分解されたポリビニルアルコール(PVOH)、例えばヘキスト アクチェンゲゼルシャフトから市販されているMowiol 66-100のようなポリビニルアルコールである。適当な緩衝剤は、酸形及び塩形の両方での、メタクリル酸とジビニルベンゼンとの共重合体であるイオン交換樹脂である。そのような緩衝剤の1つの例はポラクリリン(Polacrilin)(ペンシルバニア州フィラデルフィアのローム・アンド・ハース(Rohm & Haas)社から市販のメタクリル酸とジビニルベンゼンとの共重合体)とそのカリウム塩との混合物である。ポラクリリンの、酸形とカリウム塩形との混合物はヒドロゲルのpHを約pH6に調節するための重合体緩衝剤としての機能を果たす。ヒドロゲル配合物中での湿潤剤の使用はヒドロゲルからの水分の損失を阻止するために有益である。適当な湿潤剤の例はグアアルガム(guar gum)である。増粘剤はまたヒドロゲル配合物において有益である。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えばミシガン州、ミッドランドのDowケミカル(Chem

40

50

ical)社から市販のMethocel K100MP)のようなポリビニルアルコール増粘剤は、それが型又は窪み中に分配されたとき、熱い重合体溶液のレオロジーを変性することの助けとなる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、冷却の際に粘度を増大させそして型又は窪みを一杯にし過ぎる冷却された重合体溶液の傾向を有意に減少させる。

#### 【0033】

1つの好ましい態様において、アノードのフェンタニル塩/サフェンタニル塩含有ヒドロゲル配合物は、約10~15重量%のポリビニルアルコール、0.1~0.4重量%の樹脂緩衝剤及び約1~2重量%のフェンタニル塩又はサフェンタニル塩、好ましくは塩酸塩を含む。残りは水及び湿潤剤、増粘剤等のような成分である。ポリビニルアルコール(PVOH)をベースとするヒドロゲル配合物は少なくとも約0.5時間約90~95

10

#### 【0034】

ヒドロゲル配合物は、以下に記載されるような電氣的輸送装置において使用される。適当な電氣的輸送装置は、好ましくは銀から構成されるアノード供与電極及び好ましくは塩化銀から構成されるカソード対電極を含む。供与電極はフェンタニル塩/サフェンタニル塩の水溶液を含有する供与液貯めと電氣的に接触している。上に記載したように、供与液貯めは好ましくはヒドロゲル配合物である。対液貯めはまた、クエン酸塩緩衝食塩水のような生体適合性電解質の溶液(例えば水溶液)を含有するヒドロゲル配合物からなる。アノードのヒドロゲル液貯め及びカソードのヒドロゲル液貯めは各々好ましくは約1~5 cm<sup>2</sup>、一層好ましくは約2~3 cm<sup>2</sup>の皮膚接触面積を有する。アノードのヒドロゲル液貯め及びカソードのヒドロゲル液貯めは、好ましくは約0.05~0.25 cm、一層好ましくは約0.15 cmの厚さを有する。適用される電氣的輸送電流は所望の鎮痛作用に依存して約150 μA~約240 μAである。最も好ましくは、適用される電氣的輸送電流は投与間隔の間に実質的に一定のDC電流である。

20

#### 【0035】

さて、本発明に従って使用されることが出来る例示の電氣的輸送装置を描いている図1を参照する。図1は押しボタンスイッチ12の形での作動スイッチ及び光発射性ダイオード(LED)14の形でのディスプレイを有する、電氣的輸送装置10の透視分解図を示す。装置10は上部ハウジング16、回路板アセンブリ18、低部ハウジング20、アノード電極22、カソード電極24、アノード液貯め26、カソード液貯め28及び皮膚適合性接着剤30を含む。上部ハウジング16は患者の皮膚上に装置10を保持するのを助ける側方翼15を有する。上部ハウジング16は射出成形可能なエラストマー(例えばエチレンビニルアセテート)から構成されるのが好ましい。印刷回路板アセンブリ18は、個別電気部品40に結合された集積回路19及びバッテリー32を含む。回路板アセンブリ18は開口13a及び13b中を通過している支柱(図1に示さず)によってハウジング16に取り付けられており、それらの支柱の末端は回路板アセンブリ18をハウジング16に加熱固定化するために加熱/溶融されている。低部ハウジング20は接着剤30により上部ハウジング16に取り付けられており、接着剤30の上部表面34は低部ハウジング20及び翼15の底表面を含む上部ハウジング16の両方に接着されている。

30

40

#### 【0036】

回路板アセンブリ18の下側に、好ましくはボタンセルバッテリーそして最も好ましくはリチウムセルであるバッテリー32が(部分的に)示される。他のタイプのバッテリーがまた、装置10を、電力で動かすために使用されてよい。

#### 【0037】

回路板アセンブリ18の回路出力口(図1に示さず)は、電氣的に伝導性の接着剤ストリップ42、42'により低部ハウジングに形成されたへこみ25、25'中の開口23、23'を通過している電極24及び22との電氣的接触を行っている。代わって、電極

50

22及び24は、液貯め26及び28の頂部側44'、44と直接に機械的且つ電氣的接触を行っている。液貯め26、28の底側46'、46は接着剤30の開口29'、29を介して患者の皮膚に接触する。押しボタンスイッチ12を押した際、回路板アセンブリ18上の電子回路が所定の長さ、例えば約10分の送り出し間隔で電極/液貯め22、26及び24、28に所定のDC電流を送る。好ましくは装置は、例えば“ビーパー（指令電波発生装置：beeper）”からの文字及び（又は）可聴音シグナルとなるLED14により医薬送り出しの開始、ポーラス、間隔の可視的及び（又は）可聴的確認を使用者に伝える。次に鎮痛薬、例えばフェンタニルは所定の（例えば10分の）送り出し間隔で、例えば腕上の患者の皮膚中を通過して送り出される。実施にあたって、視覚（LED14は文字となる）及び（又は）可聴シグナル（“ビーパー”からの発信音）により医薬送り出し間隔開始に関して、使用者はフィードバックを受け取る。 10

#### 【0038】

アノード電極22は好ましくは銀から形成されておりそしてカソード電極24は好ましくは塩化銀から形成されている。液貯め26及び28の両方は好ましくは本明細書において記載されているような重合体ヒドロゲル材料から形成されている。電極22、24及び液貯め26、28は低部ハウジング20により保持されている。フェンタニル塩及びサフェンタニル塩について、アノード液貯め26は医薬を含有する“供与”液貯めであり、そしてカソード液貯め28は生体適合性の電解質を含有している。

#### 【0039】

押しボタンスイッチ12、回路板アセンブリ18上の電子回路及びバッテリー32は上部ハウジング16と低部ハウジング20との間で接着的に“シールされて”いる。上部ハウジング16は好ましくはゴム又は他の弾性材料から構成されている。低部ハウジング20は好ましくは、容易に成形されてへこみ25、25'を形成し、次いでカットされて開口23、23'を形成することが出来る、プラスチック又は弾性のシート材料（例えばポリエチレン）から形成される。組み立てられた装置10は好ましくは耐水性（即ち、はね防止（splash proof））でありそして最も好ましくは防水性である。そのシステムは身体に容易に順応してそれにより着用部位で及びその周りで運動の自由性を可能にする低い断面を有する。アノード/医薬液貯め26及びカソード/塩液貯め28は装置10の皮膚接触側に配置されておりそして正常な取り扱い及び使用の間に偶発的な電気ショートを防止するために十分に離されている。 20 30

#### 【0040】

装置10は、上方側34及び身体接触側36を有する周囲接着剤30により患者の身体表面（例えば皮膚）に接着する。接着側36は通常の使用者の活動中身体上の適所に装置10を維持することを確実にする接着性を有しており、なお所定（例えば24時間）の着用期間の後に合理的な取り外しを可能にする。上部接着剤側34は低部ハウジング20に接着し、ハウジングへこみ25、25'内に電極及び医薬液貯めを保持し、また、上部ハウジング16に取り付けられた低部ハウジング20を保持する。

#### 【0041】

押しボタンスイッチ12は装置10の頂部側上に配置され、そして布地を介して容易に作動される。短い時間、例えば3秒内に押しボタンスイッチ12の2回押しが医薬の送り出しのために装置を作動化させるために使用されて、それにより不注意による装置10の作動化の可能性を最小にすることが好ましい。 40

#### 【0042】

スイッチ作動化の際、可聴性アラームが医薬送り出しの開始の信号を送り、その時に回路は所定（例えば10分）の送り出し間隔で電極/液貯めに所定の水準のDC電流を供給する。LED14は送り出し間隔期間を通じて“オン”の状態になっていて、装置10が活性医薬送り出しの様式にあることを示す。バッテリーは、全体（例えば24時間）の着用期間に所定の水準のDC電流で装置10に連続して電力を送るのに十分な容量を有しているのが好ましい。

#### 【0043】

本発明の例示であるが、本発明の範囲を限定するものではない以下の例により、本発明を更に説明する。

【実施例 1】

【0044】

装置が24時間までの期間にわたって着用され、そして40  $\mu\text{g}$ の投与量を送り出すために約10分の送り出し間隔にわたって240  $\mu\text{A}$ の電氣的輸送電流（即ち、87  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ の電流密度）を適用し、そして24時間の着用期間にわたってそのような投与量の80までを送り出すことが出来る装置であって、約0.6gの重量を有し、かつ約2.8  $\text{cm}^2$ の皮膚接触面積を有する供与液貯めゲルを有する経皮フェンタニル電氣的輸送送り出し装置から、一時的表皮変色を生ずる、銀イオン移動を防止するために必要であるフェンタニル塩酸塩医薬装入量の量を決定するために以下の実験を行った。かくして、その装置は治療の目的の3.2mg（80  $\times$  40  $\mu\text{g}$  = 3.2mg）迄のフェンタニルを送り出す能力を有する。

10

【0045】

フェンタニルHCl - 含有ポリビニルアルコール（PVOH）ヒドロゲルをベースとする供与液貯め（各々の液貯めは約0.15gの合計重量を有する）は以下の組成を用いて造られた：

材料	(重量%)
水	80.8
PVOH	15.0
フェンタニルHCl	2.0
ポラクリリン	0.1
0.5N NaOH	2.1

20

【0046】

それらの材料を90 でジャケットを付けたビーカー中で混合しそして液体ゲルの0.15g分別量をフォーム型中に送り込み、次いで-15 ~ -50 の範囲の温度で一夜凍結させた。ゲルは1.0  $\text{cm}^2$ の面積及び1.6mmの厚さを有する円盤の形を有した。

【0047】

銀ホイルを各々のゲルの1表面に積層して銀ホイルアノード及びフェンタニル含有ゲル液貯めから構成されるアノード供与電極アセンブリを形成した。対電極アセンブリはクエン酸緩衝化食塩水（pH4）を含有した同様な大きさのPVOHゲルを用いて造られた。塩化銀カソード電極（即ち、塩化銀粉末装入ポリイソブチレンフィルム）は対ゲル（counter gel）の1表面に積層された。それらの電極は、240  $\mu\text{A}$ （87  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ）の一定のDC電流を適用する、注文で造られた電力源に電氣的に接続された。

30

【0048】

その電氣輸送システムは、6人の男性のボランティアの上部外側の腕に適用され、そしてこのシステムからの電流適用の最大時間（即ち、80  $\times$  10分 = 13.3時間）より約10%長い15時間の期間にわたって着用された。15時間の着用期間にわたって、そのシステムは連続的に電流を適用し、その後そのシステムは取り外され、次いで各々の被験者の腕は、アノード電極アセンブリにより形成される銀イオンの移動により起こされる一時的表皮変色（TED）が生じたかどうかを綿密に調べられた。被験者は、1時間で再び調べられ、更に、初期のTEDの読み取り確認するためのシステムの取り外しの後24時間で再び調べられた。全ての6人の被験者において、アノード電極アセンブリが付着された部位でTEDは起こらなかった。これは、約1.8 ~ 2重量%、即ちこれらのゲル中の約3mgのフェンタニルHClの装入量が、15時間の着用期間にわたって患者の皮膚中への、銀アノードの酸化により形成される、銀イオンの移動を防止するのに十分な量の塩素イオンを提供することを示している。したがって、13.3時間の最大投与期間にわたって同じ水準の電氣的輸送電流を適用する電氣的輸送システムは最大使用の条件下でさえ同様にTEDを示さないであろう。これらのPVOHをベースとする供与ゲル液貯め中の2重量%のフェンタニルHCl装入量は、より大きな液貯めに規模を拡大することが出

40

50

来る。したがって、約 0.6 g の合計重量を有するフェンタニル HCl - 含有 PVOH をベースとする供与液貯めであって、その医薬の対イオン以外の塩素イオンの他の源を実質的に含有しない液貯めについて、たとえ 24 時間の着用期間にわたって装置から送り出されることが出来るフェンタニルの最大量が約 3.2 mg フェンタニルだけであっても、フェンタニル HCl 装入量は少なくとも約 11 mg (即ち 1.8 重量%  $\times$  0.6 g = 11 mg) であるべきである。したがって、最大の使用の条件下でこの装置において銀移動を防止するために、過剰装入量が治療目的のために必要とされるフェンタニルの量の約 3 ~ 4 倍である、過剰量のフェンタニル HCl がアノード供与液貯め中に装入されなければならない。

【0049】

10

本発明の好ましい態様には以下が含まれる。

1. 装置が銀アノード供与電極 (22) 及びカソード対電極 (24) を含み、供与電極 (22) が鎮痛薬を含有する供与液貯め (26) と電氣的に接触しており、供与液貯め (26) が鎮痛薬ハロゲン化物以外のハロゲン化物の源を実質的に含有していない、フェンタニルハロゲン化物塩およびサフェンタニルハロゲン化物塩からなる群から選ばれる鎮痛薬を経皮的に投与するための電氣的輸送装置 (10) において、

該供与液貯め (26) が、鎮痛作用を達成するために必要とされる量よりも少なくとも約 2 倍多い装入量の該鎮痛薬ハロゲン化物塩を含有することを特徴とする、前記電氣的輸送装置 (10)。

2. 鎮痛薬がフェンタニル HCl 又はサフェンタニル HCl である、1 記載の装置。

20

3. 鎮痛薬がフェンタニルハロゲン化物からなり、そしてその装入量が鎮痛的に有効な量より少なくとも約 2 倍多い、1 記載の装置。

4. 鎮痛薬がサフェンタニルハロゲン化物からなり、そしてその装入量が鎮痛的に有効な量よりも少なくとも約 4 倍多い、1 記載の装置。

5. 装置が供与電極 (22) 及び対電極 (24) に電氣的輸送電流を適用する電源 (32) を含む、1 記載の装置。

【0050】

6. フェンタニル又はサフェンタニルの電氣的輸送送り出し中又はその後で、装置が一時的表皮皮膚変色を実質的に起こさない、1 記載の装置。

7. 少なくとも約 6 時間の送り出しの期間にわたって、装置が鎮痛薬を送り出すように適合されている、1 記載の装置。

30

8. 送り出し期間が、鎮痛薬送り出しの複数の間隔からなる時間の累積期間である、7 記載の装置。

9. 供与液貯め (26) が、約 0.5 g ~ 0.8 g の、水和された基準での重量を有し、装置が約 100 までの別々の送り出し間隔にわたって供与電極 (22) 及び対電極 (24) に約 190  $\mu$ A ~ 230  $\mu$ A の DC 電流を適用する電流源 (32) を有し、各々の送り出し間隔が約 8 ~ 12 分の持続時間を有し、そして供与液貯め (26) がフェンタニル塩酸塩の少なくとも約 9 mg を含有している、1 記載の装置。

10. 供与液貯め (26) がフェンタニル塩酸塩の少なくとも約 12 mg を含有している、9 記載の装置。

40

【0051】

11. 装置 (10) が銀アノード供与電極 (22) 及びカソード対電極 (24) を含み、供与電極 (22) が、鎮痛薬を含有する供与液貯め (26) と電氣的に接触しており、供与液貯め (26) が鎮痛薬ハロゲン化物以外のハロゲン化物の源を実質的に含有していない、フェンタニルハロゲン化物塩及びサフェンタニルハロゲン化物塩からなる群から選ばれる鎮痛薬を電氣的輸送により経皮的に投与するための装置 (10) を造る方法において、

方法が鎮痛的に有効な量よりも少なくとも約 2 倍多い装入量の鎮痛薬ハロゲン化物塩を供与液貯め (26) 中に入れることにより特徴付けられる、装置 (10) の製法。

12. 鎮痛薬がフェンタニル HCl 又はサフェンタニル HCl である、11 記載の方

50

法。

13. 鎮痛薬がフェンタニルハロゲン化物からなり、かつその装入量が鎮痛的に有効な量よりも少なくとも約2倍多い、11記載の方法。

14. 鎮痛薬がサフェンタニルハロゲン化物からなり、かつその装入量が鎮痛的に有効な量よりも少なくとも約4倍多い、11記載の方法。

15. 装置(10)が、供与電極(22)及び対電極(24)に電氣的輸送電流を適用する電源(32)を含む、11記載の方法。

【0052】

16. フェンタニル若しくはサフェンタニルの電氣輸送送り出し中又はその後で、装置(10)が一時的表皮皮膚変色を実質的に起こさない、11記載の方法。

17. 少なくとも約6時間の期間にわたって、装置(10)が鎮痛薬を送り出すように適合されている、11記載の方法。

18. 期間が、鎮痛薬送り出しの複数の間隔からなる累積期間である、17記載の方法。

19. 約0.5~0.8gの、水和された基準での重量を有する供与液貯め(26)を用意することを包含し、装置(10)が約100までの別々の送り出し間隔にわたって供与電極(22)及び対電極(24)に約190 $\mu$ A~230 $\mu$ AのDC電流を適用する電源(32)を有し、各々の送り出し間隔が約8~12分の持続期間を有し、そして供与液貯め(26)中にフェンタニル塩酸塩の少なくとも約9mgを装入する、11記載の方法。

20. 供与液貯め(26)中にフェンタニル塩酸塩の少なくとも約12mgを装入することを包含する、18記載の方法。

【0053】

21. 下記アノードフェンタニル配合物と接触している銀アノード供与電極(22)、カソード対電極(24)、及び該供与電極(22)とそして該対電極(24)と連結されている電源(32)を有する電氣的輸送送り出し装置(10)のためのアノードフェンタニル配合物であって、フェンタニルハロゲン化物塩の水溶液を含有する親水性マトリックスを含む配合物において、

該配合物が(i)治療の期間中に鎮痛作用を達成させるために必要とされる最少装入量よりも少なくとも約2倍多い量であり；そして(ii)そこからのフェンタニルの経皮電氣輸送送り出しの間に、そしてその後の一時的表皮皮膚変色を実質的に防止するのに十分な量である、フェンタニルハロゲン化物装入量により特徴付けられる、上記アノードフェンタニル配合物。

22. フェンタニルハロゲン化物塩が配合物の約1.7重量%~2.0重量%を占める、21記載の配合物。

23. フェンタニルハロゲン化物が配合物の約1.9~2.0重量%を占める、21記載の配合物。

24. フェンタニルハロゲン化物がフェンタニル塩酸塩である、21記載の配合物。

25. 親水性マトリックスがポリビニルアルコールからなる、21記載の配合物。

【0054】

本発明の好ましい態様には以下が含まれる。

1. アノード配合物；前記アノード配合物と接触している銀アノード供与電極；カソード対電極；及び前記供与電極と前記対電極とを連結している電源；を有する、鎮痛薬を経皮的に送り出すための電氣的輸送送り出し装置であって、

前記アノード配合物は、フェンタニルハロゲン化物塩及びサフェンタニルハロゲン化物塩からなる群から選択される少なくとも1つの塩の水溶液を含有する親水性マトリックスを含み、前記塩の装填量は、(i)所定の送り出すべき量の少なくとも約2倍であり；(ii)フェンタニルの経皮電氣輸送送り出しの間、そしてその後の一時的表皮皮膚変色を防止するために十分な量である、前記装置。

2. 前記塩がフェンタニルハロゲン化物塩から選択される1に記載の装置。

10

20

30

40

50

3 . フェンタニルハロゲン化物塩がフェンタニル塩酸塩である 2 記載の装置

4 . アノード配合物が約 1 . 7 重量% - 2 . 0 重量%のフェンタニルハロゲン化物塩を含む 2 または 3 に記載の装置。

5 . 親水性マトリックスがポリビニルアルコールを含む 1 - 4 のいずれかに記載の装置。

6 . さらに、鎮痛薬の送り出しを所定の送り出し量に制限するための手段を有する 1 - 5 のいずれかに記載の装置。

【産業上の利用可能性】

【0055】

要するに、本発明は、銀アノード供与電極及び好ましくはヒドロゲルをベースとする供与液貯めを有する装置であって、フェンタニルの水溶性塩及びサフェンタニルの水溶性塩の経皮電氣的輸送のための改良された装置を提供する。本電氣的輸送装置は好ましくは患者によるコントロールの装置である。ヒドロゲル配合物は、電氣的輸送装置の着用者の皮膚への銀イオン移動を防止し、そしてしたがって一時的表皮変色を防止するのに十分であって、そして鎮痛作用の許容出来る水準を提供するのに十分である医薬濃度を含有する。

10

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】本発明に従う電氣的輸送医薬送り出し装置の透視分解図である。

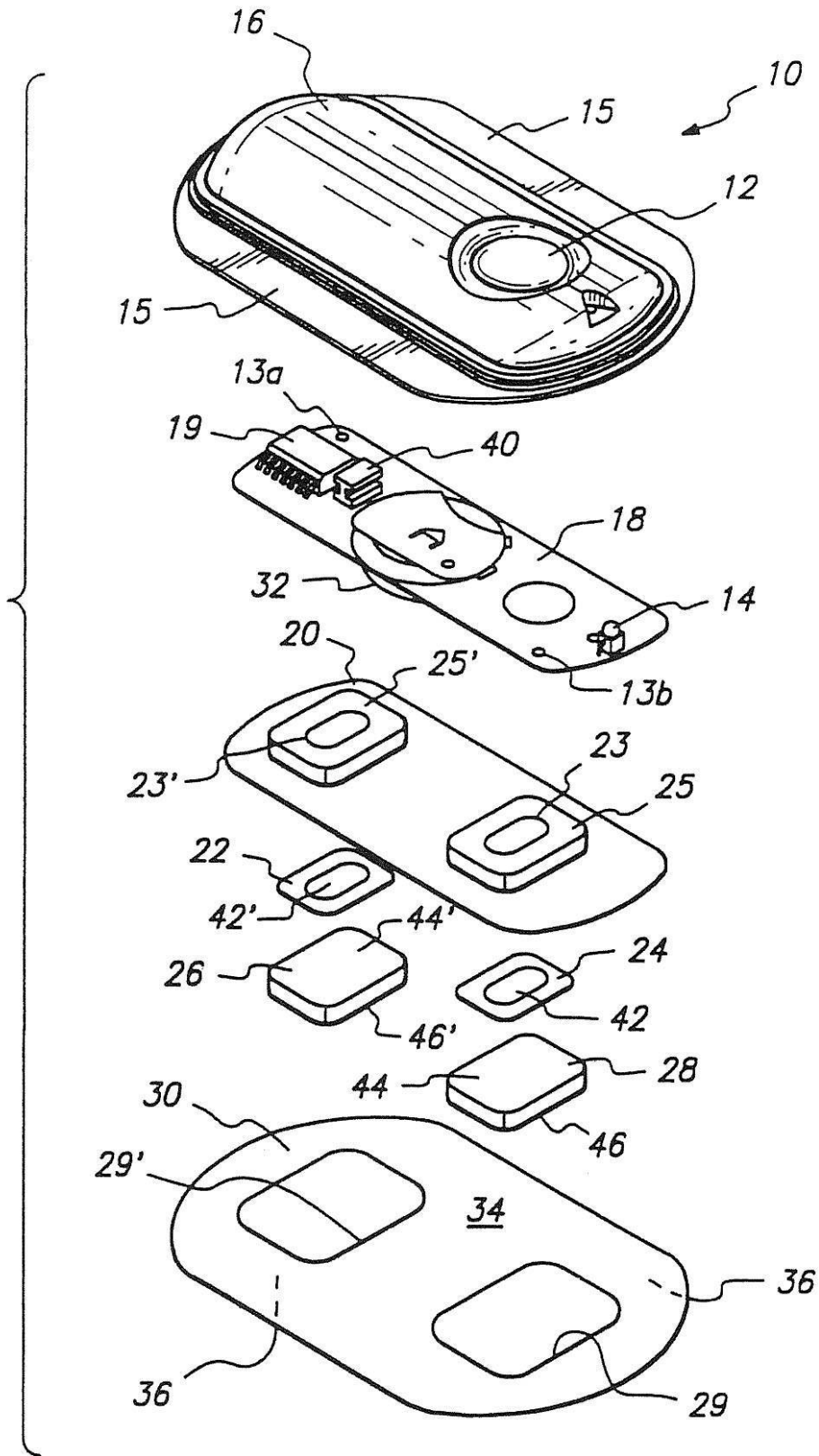
【符号の説明】

【0057】

- 10 電氣的輸送装置
- 22 銀アノード供与電極
- 24 カソード対電極
- 26 供与液貯め
- 32 電源

20

【図1】





---

フロントページの続き

- (72)発明者 フィップス, ジョセフ ビー .  
アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 ミネソタ州メイプル グローブ, シックスティーセカンド ブレイ  
ス ダブリュ 1 4 1 1 5
- (72)発明者 サザム, メアリー  
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州ポートラ バレイ, ラ クエスタ 3 1 5
- (72)発明者 バーンシュタイン, ケイス ジェイ .  
アメリカ合衆国 0 8 8 7 6 ニュージャージー州サマービル, アイロクオイス トレイル 2 9
- (72)発明者 ノアドウィン, ヘンク  
オランダ国ベルゲン オブ ゾーム, アウグスタラン 4 5
- Fターム(参考) 4C053 BB07 BB32 HH01