



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1009505A3

NUMERO DE DEPOT : 09600506

Classif. Internat. : A61N

Date de délivrance le : 01 Avril 1997

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 05 Juin 1996 à 14H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : ALZA CORPORATION
Page Mill Road 950, PALO ALTO, CALIFORNIA 94303-0802(ETATS-UNIS D'AMERIQUE)

représenté(e)s par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents S.A., Brussels Airport
Bus. Park-Holidaystr. 5-1831 DIEGEM.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE FENTANYL ET DE SUFENTANIL PAR ELECTROTRANSPORT TRANSDERMIQUE.

INVENTEUR(S) : Phipps Joseph B., 14115 62nd Place W., Maple Grove, MN 55311 (US); Bernstein Keith J., 29 Iroquois Trail, Somerville NJ 08876 (US); Southam Mary, 315 La Cuesta, Portolo Valley, CA 94025 (US); Noorduyn Henk, Augustalaan 45, Bergen op Zoom (NL)

PRIORITE(S) 05.06.95 US USA 465492

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 01 Avril 1997
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L.
Directeur.

**"Dispositif de délivrance de fentanyl et de sufentanil
par électrotransport transdermique"**

L'invention est relative d'une manière générale à la délivrance d'un médicament par électrotransport. D'une manière spécifique, l'invention est relative à un dispositif, à une composition et à un procédé pour délivrer de façon améliorée par électrotransport des médicaments analgésiques, en particulier du fentanyl et des analogues de fentanyl.

10 **ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE**

La délivrance transdermique de médicaments, par diffusion à travers l'épiderme, offre des améliorations au sujet de procédés de délivrance plus traditionnels, comme des injections sous-cutanées et une administration par voie orale. La délivrance transdermique de médicament évite l'effet de premier passage hépatique, rencontré par une administration orale du médicament. La délivrance de médicament transdermique élimine aussi un inconfort au patient associé à des injections sous-cutanées. De plus, la délivrance transdermique peut procurer des concentrations plus uniformes de médicament dans le flux sanguin du patient pendant le temps, étant donné les profils étendus de délivrance contrôlée de certains types de dispositifs de délivrance transdermique. Le terme de délivrance "transdermique" comprend largement la délivrance d'un agent à travers une surface de corps, comme la peau, une muqueuse, ou des ongles d'un animal.

La peau fonctionne comme la barrière primaire à la pénétration transdermique de matières dans le corps et elle représente la résistance principale du corps à

la délivrance transdermique d'agents thérapeutiques, tels que des médicaments. Actuellement, des efforts ont été concentrés sur la réduction de la résistance physique et sur l'augmentation de la perméabilité de la peau pour la délivrance de médicaments par diffusion passive. Différentes méthodes pour augmenter la vitesse du flux transdermique de médicaments ont été tentées, en particulier en utilisant des activateurs de flux chimiques.

D'autres approches pour augmenter les vitesses de délivrance transdermique de médicament comprennent l'utilisation de sources d'énergie alternatives, comme de l'énergie électrique et de l'énergie ultrasonique. Une délivrance transdermique assistée par voie électrique est également dénommée électrotransport. Le terme "électrotransport", tel qu'utilisé ici, se réfère d'une manière générale à la délivrance d'un agent (par exemple un médicament) à travers une membrane, telle qu'une peau, une membrane muqueuse ou des ongles. La délivrance est induite ou aidée par application d'un potentiel électrique. Par exemple, un agent thérapeutique avantageux peut être introduit dans la circulation systémique d'un corps humain par une délivrance par électrotransport à travers la peau. Une processus d'électrotransport largement utilisé, l'électromigration (également appelée ionophorèse) développe le transport, électriquement induit, d'ions chargés. Un autre type d'électrotransport, l'électro-osmose, développe l'écoulement d'un liquide, lequel contient l'agent à délivrer, sous l'influence d'un champ électrique. Encore un autre type de processus d'électrotransport, l'électroporation, développe la formation de pores existant de manière transitoire dans une membrane biologique par l'application d'un champ électrique. Un agent peut être délivré à travers les pores, soit de manière passive (c'est-à-dire sans assistance électrique), soit de façon active (c'est-à-dire sous l'influence d'un potentiel électri-

que). Cependant, dans un processus d'électrotransport donné quelconque, plus d'un de ces processus, y compris au moins une certaine diffusion "passive", peuvent se produire simultanément dans une certaine mesure.

5 Conformément à cela, le terme "électrotransport", tel qu'utilisé ici, doit recevoir son interprétation la plus large possible de façon qu'il comprenne le transport électriquement induit ou accentué d'au moins un agent, qui peut être chargé, non chargé, ou un mélange de ceux-

10 ci, quel que soit le ou les mécanismes spécifiques par lesquels l'agent est réellement transporté.

Les dispositifs d'électrotransport utilisent au moins deux électrodes qui sont en contact électrique avec une certaine partie de la peau, des ongles, de la

15 membrane muqueuse ou d'une autre surface du corps. Une électrode, appelée communément l'électrode "donneuse", est l'électrode à partir de laquelle l'agent est délivré dans le corps. L'autre électrode, typiquement appelée la "contre"-électrode, sert à fermer le circuit électrique à travers le corps. Par exemple, si l'agent à

20 délivrer est positivement chargé, c'est-à-dire un cation, alors l'anode est l'électrode donneuse, tandis que la cathode est la contre-électrode qui sert à compléter le circuit. D'une autre manière, si un agent

25 est chargé négativement, c'est-à-dire est un anion, la cathode est l'électrode donneuse et l'anode est la contre-électrode. De plus, à la fois l'anode et la cathode peuvent être considérées comme électrodes donneuses si à la fois des ions anioniques et cationi-

30 que, ou des agents dissous non chargés, sont à délivrer.

De plus, les systèmes de délivrance par électrotransport demandent généralement au moins un réservoir ou source de l'agent à délivrer dans le corps. Comme exemples de tels réservoirs donneurs, on peut

35 citer une poche ou cavité, une éponge ou tampon poreux, et un polymère hydrophile ou une matrice de gel. De

tels réservoirs donneurs sont électriquement connectés à et positionnés entre l'anode ou la cathode et la surface du corps, pour procurer une source fixe ou renouvelable d'un ou de plusieurs agents ou médicaments.

5 Les dispositifs par électrotransport ont également une source de courant électrique, comme une ou plusieurs batteries. D'une manière typique, à un moment quelconque, un pôle de la source de courant est électriquement connecté à l'électrode donneuse, tandis que le pôle

10 opposé est électriquement connecté à la contre-électrode. Puisqu'il a été montré que la vitesse de délivrance du médicament par électrotransport est approximativement proportionnelle au courant électrique appliqué par le dispositif, plusieurs dispositifs d'électrotransport ont

15 d'une manière typique un contrôleur électrique qui contrôle la tension et/ou le courant appliqué par les électrodes, en réglant la vitesse de délivrance du médicament. Ces circuits de contrôle utilisent un grand nombre de composants électriques pour contrôler l'ampli-

20 tude, la polarité, le réglage dans le temps, la forme d'onde, la forme, etc. du courant électrique et/ou de la tension alimentés par la source de courant. Voir par exemple le US-A-5.047.007.

Actuellement, les dispositifs de délivrance de

25 médicament par électrotransport transdermique commerciaux (par exemple le Phoresor, vendu par Iomed, Inc de Salt Lake City, UT ; le Dupel Iontophoresis System vendu par Empi, Inc. de St. Paul, MN ; le Webster Sweat Inducer, modèle 3600, vendu par Wescor, Inc. de Logan,

30 UT) ont utilisé d'une manière générale une unité d'alimentation en courant électrique commandée depuis un pupitre et une paire d'électrodes en contact avec la peau. L'électrode donneuse contient une solution de médicament tandis que la contre-électrode contient une

35 solution d'un sel d'électrolyte biocompatible. L'unité d'alimentation en courant présente des contrôles élec-

triques pour ajuster la quantité du courant électrique appliquée par les électrodes. Les électrodes "satellites" sont connectées à l'unité d'alimentation en courant électrique par de longs fils ou câbles électriquement conducteurs (par exemple 1-2 mètres). Les connexions par fil sont sujettes à disconnexion et elles limitent le mouvement et la mobilité du patient. Les fils entre électrodes et commandes peuvent aussi être ennuyeux ou inconfortables pour le patient. D'autres exemples d'unités d'alimentation en courant électrique à pupitre, qui utilisent des unités d'électrodes "satellites", sont décrits dans les US-A-4.141.359 (voir figures 3 et 4), US-A-5.006.108 (voir figure 9) et US-A-5.254.081.

Plus récemment, de petits dispositifs de délivrance par électrotransport, autonomes, ont été proposés pour être portés sur la peau, de façon discrète sous les vêtements, pendant des périodes de temps étendues. De petits dispositifs de délivrance par électrotransport autonomes de ce genre sont décrits par exemple dans les US-A-5.224.927, US-A-5.224.928 et US-A-5.246.418.

Il y a récemment eu des suggestions pour utiliser des dispositifs d'électrotransport ayant un élément de contrôle réutilisable qui est adapté pour être utilisé avec de multiples unités contenant du médicament. Les unités contenant du médicament sont simplement déconnectées de l'élément de contrôle lorsque le médicament s'épuise et une unité contenant du médicament frais est ensuite connectée à l'élément de contrôle. De cette manière, les composants de matériel relativement plus coûteux du dispositif (par exemple batteries, DEL, matériel de circuit, etc.) peuvent être contenus à l'intérieur de l'élément de contrôle réutilisable, et les matrices de réservoir donneur et de contre-réservoir relativement moins coûteuses peuvent être contenues dans l'unité contenant du médicament à

usage unique/à jeter, ce qui diminue le coût total de la délivrance de médicament par électrotransport. Comme exemples de dispositifs d'électrotransport constitués d'un élément de contrôle réutilisable, connecté de manière amovible à une unité contenant du médicament, sont décrits dans les US-A-5.320.597, US-A-5.358.483, US-A-5.135.479 et GB-A-2.239.803.

Suivant un développement ultérieur de dispositifs d'électrotransport, des hydrogels sont devenus particulièrement favorables pour être utilisés comme matrices de réservoir de médicament et d'électrolyte, en partie à la suite du fait que l'eau est le solvant liquide préféré pour être utilisé dans la délivrance de médicament par électrotransport, étant donné son excellente biocompatibilité par rapport à d'autres solvants liquides, tels que des alcools et des glycols. Les hydrogels ont une teneur en eau à haut équilibre et ils peuvent absorber rapidement de l'eau. De plus, les hydrogels tendent à avoir une bonne biocompatibilité avec la peau et avec des membranes muqueuses.

La délivrance de médicaments analgésiques pour le traitement d'une douleur modérée à sévère est d'un intérêt particulier dans la délivrance transdermique. Un contrôle de la vitesse et de la durée de la délivrance du médicament est particulièrement important pour une délivrance transdermique de médicaments analgésiques en vue d'éviter le risque potentiel d'une dose excessive et le désagrément d'un dosage insuffisant.

Une classe d'analgésiques qui a trouvé une application dans la voie de la délivrance transdermique est formée par les opiacés synthétiques, un groupe de 4-aniline-pipéridines. Les opiacés synthétiques, par exemple du fentanyl et certains de ses dérivés, tels que du sufentanil, sont particulièrement bien appropriés pour une administration transdermique. Ces opiacés synthétiques sont caractérisés par leur rapide démarrage

de l'analgésie, leur haute puissance et la courte durée d'action. Ils sont estimés pour être 80 et respectivement 800 fois plus puissants que la morphine. Ces médicaments sont des bases faibles, c'est-à-dire des amines, dont la fraction majeure est cationique dans des milieux acides.

Dans une étude in vivo pour déterminer la concentration dans le plasma, Thysman et Preat (Anesth. Analg. 77 (1993) pp.61-66) ont comparé une simple diffusion de fentanyl et de sufentanil à une délivrance par électrotransport dans un tampon de citrate à un pH de 5. Une simple diffusion ne produit aucune concentration détectable dans le plasma. Les niveaux dans le plasma qui peuvent être atteints dépendent du flux maximum du médicament qui peut traverser la peau et des propriétés pharmacocinétiques du médicament, comme la marge et le volume de distribution. La délivrance par électrotransport est rapportée comme ayant un point de retard significativement réduit (c'est-à-dire le temps nécessaire pour atteindre des niveaux de crête dans le plasma) en comparaison des emplâtres transdermiques passifs (1,5 heure par rapport à 14 heures). Les conclusions des chercheurs sont que l'électrotransport de ces médicaments analgésiques peuvent procurer un contrôle plus rapide de la douleur que des emplâtres classiques, et une libération pulsée du médicament (en contrôlant le courant électrique) est comparable à la délivrance constante d'emplâtres classiques. Voir également par exemple Thysman et coll., Int. J. Pharma., 101 (1994) pp. 105-113 ; V. Préat et coll. Int. J. Pharma., 96 (1993) pp. 189-196 (sufentanil) ; Goulav et coll. Pain, 37 (1989) pp. 193-202 (fentanyl) ; Sebel et coll. Eur. J. Clin. Pharmacol. 32 (1987) pp. 529-531 (fentanyl et sufentanil). Une délivrance transdermique passive, c'est-à-dire par diffusion, et une délivrance assistée électriquement de médicaments analgésiques

narcotiques, comme du fentanyl, pour induire une analgésie ont également tous deux été décrites dans la littérature des brevets. Voir par exemple les US-A-4.588.580 et US-A-5.232.438.

5 Dans les quelques dernières années, le traitement de la douleur post-opératoire a tenu compte de systèmes de délivrance autres qu'une délivrance par électrotransport. Une attention particulière a été
10 donnée à des dispositifs et systèmes qui permettent au patient, dans des limites prédéterminées, de contrôler la quantité d'analgésique que le patient reçoit. L'expérience avec des types de dispositifs a d'une
15 manière générale été qu'un contrôle par le patient de l'administration d'analgésique a pour effet l'administration de moins d'analgésique au patient que cela
20 n'aurait été administré si le dosage avait été prescrit par un médecin. Une administration auto-administrée ou contrôlée par le patient est devenue connue (et sera appelée dans la suite) sous le nom d'analgésie contrôlée par le patient (PCA).

 Des dispositifs de PCA connus sont d'une manière typique des pompes électromécaniques qui demandent des sources de courant électrique de grande capacité, par exemple de courant alternatif, ou de multiples
25 paquets de batteries de grande capacité qui sont volumineux. Etant donné leur volume et leur complexité, les dispositifs de PCA commercialement disponibles demandent généralement que le patient soit confiné dans un lit, ou un autre endroit sensiblement fixe. Les dispositifs de
30 PCA connus délivrent du médicament au patient au moyen d'une ligne intraveineuse ou d'un cathéter, qui doit être inséré dans la veine, artère ou autre organe visé, par un technicien médical qualifié. Cette technique demande que la barrière de la peau soit rompue en vue
35 d'administrer l'analgésique (voir US-A-5.232.448). Donc, dans la pratique des dispositifs de PCA commercia-

lement disponibles, la PCA demande la présence de techniciens médicaux hautement spécialisés pour initier et superviser l'opération du dispositif de PCA conjointement au risque d'infection qui lui est associé. De plus, les dispositifs de PCA commercialement disponibles eux-mêmes sont quelque peu douloureux à utiliser étant donné leur accès percutané (c'est-à-dire par voie intraveineuse ou sous-cutanée).

La technique a peu produit dans la voie des dispositifs d'électrotransport transdermiques qui puisse entrer en compétition avec les PCA conventionnels en termes de quantité de médicament délivré pour obtenir une analgésie appropriée et cela d'une manière contrôlée par le patient. De plus, peu de progrès ont été faits pour procurer une formulation d'hydrogel pour un électrotransport d'analgésique, en particulier une délivrance par électrotransport transdermique de fentanyl, qui ait une stabilité de longue durée et des caractéristiques de performance comparables aux pompes électromécaniques contrôlées par le patient pour par exemple une délivrance intraveineuse d'analgésique. Il existe un besoin de procurer une formulation d'analgésique dans un dispositif approprié pour tirer profit du caractère approprié de la délivrance par électrotransport dans un petit dispositif autonome, contrôlé par le patient.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention prévoit un dispositif de délivrance améliorée par électrotransport transdermique de fentanyl et d'analogues de fentanyl, en particulier de sufentanil. En tant que tel, le dispositif suivant la présente invention prévoit un degré plus grand d'efficacité dans la délivrance par électrotransport de fentanyl ou sufentanil analgésique, tout en prévoyant simultanément une plus grande mesure de sécurité pour le patient et un confort dans le traitement de la douleur. Les avantages de la présente invention donnés ci-dessus

et d'autres sont fournis par un dispositif de délivrance de fentanyl ou de sufentanil à travers une surface de corps (par exemple une peau intacte) par électrotransport, le dispositif comportant un réservoir donneur anodique contenant une solution au moins partiellement aqueuse d'un sel de fentanyl/sufentanil.

L'invention prévoit une formulation de réservoir donneur pour un dispositif de délivrance par électrotransport de fentanyl/sufentanil comportant une électrode donneuse anodique constituée d'argent, la formulation de réservoir donneur empêchant sensiblement une migration des ions argent dans la peau du patient et une décoloration de celle-ci. Tandis que la technique antérieure a imaginé l'avantage d'utiliser un sel de médicament sous forme d'halogénure pour empêcher la migration d'ions argent électrochimiquement engendrés (voir US-A-5.135.477), on a à présent découvert que pour des sels d'halogénure de fentanyl ou de sufentanil qui sont délivrés, soit de manière continue, soit de manière intermittente, sur de longues périodes de délivrance par électrotransport (par exemple des périodes d'au moins plusieurs heures), la quantité d'halogénure de fentanyl/sufentanil nécessaire dans le réservoir donneur en vue d'empêcher cette migration d'argent doit être bien en excès de la quantité de fentanyl/sufentanil qui est nécessaire dans des buts thérapeutiques. En ce qui concerne le chlorhydrate de fentanyl, la quantité de médicament nécessaire pour empêcher la migration d'ions argent a été déterminée comme étant au moins d'environ trois fois la quantité nécessaire à délivrer dans le patient au moins dans les conditions de délivrance par électrotransport spécifiques (c'est-à-dire le courant d'électrotransport appliqué, la taille/poids/composition du réservoir, et le temps d'application du courant d'électrotransport) qui sont décrites de manière plus détaillée ci-dessous.

D'autres avantages et une évaluation plus complète d'adaptations spécifiques, de variantes de composition et d'attributs physiques de la présente invention peuvent être obtenus de l'examen des dessins,
5 de la description détaillée, des exemples et des revendications qui suivent.

BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

La présente invention est décrite ci-après en faisant référence aux dessins annexés.

10 La figure 1 représente une vue en perspective explosée d'un dispositif de délivrance de médicament par électrotransport suivant la présente invention.

La présente invention est relative d'une manière large à des dispositifs améliorés de délivrance
15 par électrotransport transdermique de fentanyl ou de sufentanil, sous une forme de sel soluble dans l'eau, pour atteindre un effet analgésique systémique. La présente invention concerne une composition de réservoir
20 donneur à base d'halogénure de fentanyl ou de sufentanil qui est adaptée pour être utilisée dans un dispositif de délivrance par électrotransport comportant une électrode
donneuse anodique à base d'argent, cette formulation étant efficace pour empêcher une décoloration de la peau
par des ions argent, formés pendant une oxydation de
25 l'anode à base d'argent, et codélivrés avec le médicament dans la peau du patient.

Comme le fentanyl et le sufentanil sont tous deux des bases, les sels de fentanyl et sufentanil sont typiquement des sels d'addition d'acide, par exemple des
30 sels de citrate, des sels de chlorhydrate, etc.. Les sels d'addition d'acide du fentanyl ont typiquement des solubilités dans l'eau d'environ 25 à 30 mg/ml. Les sels d'addition d'acide de sufentanil ont typiquement des solubilités dans l'eau d'environ 45 à 50 mg/ml.
35 Lorsque ces sels sont placés en solution (par exemple solution aqueuse), les sels se dissolvent et forment des

cations de fentanyl ou de sufentanil protonés et des contre-anions (par exemple du citrate ou du chlorure). Comme tels, les cations de fentanyl/sufentanil sont délivrés par l'électrode anodique d'un dispositif de
5 délivrance par électrotransport. Des électrodes anodiques en argent ont été proposées pour une délivrance par électrotransport transdermique comme un moyen de maintenir une stabilité de pH dans le réservoir anodique. Voir par exemple les US-A-5.135.477 et US-A-4.752.285.
10 Ces brevets reconnaissent également une des imperfections à utiliser une électrode anodique en argent dans un dispositif de délivrance par électrotransport, c'est-à-dire que l'application du courant à travers l'anode d'argent cause l'oxydation de l'argent ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$)
15 en formant ainsi des cations d'argent qui entrent en compétition avec le médicament cationique pour la délivrance dans la peau par électrotransport. Une migration d'ions d'argent dans la peau a pour effet une décoloration épidermique transitoire (TED) de la peau.
20 En plus de ces brevets, la WO 95/27530 enseigne l'utilisation de sources d'ions chlorure supplémentaires sous la forme de résines de chlorure d'un poids moléculaire élevé dans le réservoir donneur d'un dispositif de délivrance par électrotransport transdermique. Tandis
25 que ces résines sont hautement efficaces pour procurer suffisamment de chlorure pour empêcher une migration d'ions argent et la décoloration de la peau associée, ces résines peuvent aussi avoir des réactions défavorables avec le médicament en cours de délivrance (par
30 exemple fixation du médicament à la résine) et/ou avec la peau du patient (c'est-à-dire en contribuant à des réactions d'irritation de la peau). Donc pour les buts de la discussion qui suit, les formulations de réservoir donneur de la présente invention sont admis comme étant
35 sensiblement exempts de telles résines sources secondaires d'ions chlorure. Naturellement, pendant le

fonctionnement d'un dispositif d'électrotransport transdermique, des ions chlorure provenant du corps du patient migrent de la peau dans le réservoir anodique. Ce phénomène inhérent a également lieu pendant le
5 fonctionnement des dispositifs suivant la présente invention et, en tant que telle, la sortie de chlorure à partir de la peau dans le réservoir donneur anodique n'est pas considérée comme étant une "source supplémentaire d'ions halogénure/chlorure", lorsque ce terme est
10 utilisé ici. Tandis que les brevets US-A-5.135.477 et 4.752.285 enseignent que procurer un médicament cationique sous la forme d'un sel d'halogénure empêche la migration d'ions argent (c'est-à-dire par réaction des ions argent avec le contre-ion halogénure du médicament
15 pour former un précipité d'halogénure d'argent insoluble dans l'eau : $\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$), il a à présent été déterminé qu'un excès significatif (c'est-à-dire une quantité bien en excès du sel d'halogénure de fentanyl par rapport à ce qui est nécessaire de délivrer au patient
20 dans des buts d'obtenir une analgésie) d'halogénure de fentanyl doit être prévu dans un réservoir donneur d'un dispositif de délivrance de fentanyl par électrotransport en vue d'empêcher une migration d'ions argent. C'est spécialement vrai pour ces dispositifs de délivrance
25 par électrotransport transdermique qui sont adaptés pour appliquer un courant d'électrotransport pendant des périodes de temps étendues, par exemple supérieures à environ 6 heures.

En général, la quantité "en excès" de l'halogénure de fentanyl nécessaire pour empêcher une migration d'ions argent est hautement dépendante d'un certain nombre de facteurs comprenant le sel d'halogénure particulier utilisé (par exemple du chlorure, du fluorure, du bromure ou de l'iodure du médicament), le niveau
30 du courant d'électrotransport appliqué, la taille/poids/composition du réservoir donneur, le niveau de
35

densité de courant appliquée et la longueur du temps pendant lequel le courant d'électrotransport est appliqué. On a déterminé que, lors d'une délivrance de chlorhydrate de fentanyl à partir de réservoirs donneurs à base d'alcool polyvinylique qui sont utilisés pour délivrer du fentanyl pendant des périodes allant jusqu'à environ 15 heures, la quantité de fentanyl HCl nécessaire pour empêcher une migration d'ions argent pendant une délivrance par électrotransport est environ 2 à 3 fois la quantité de fentanyl HCl qu'il est nécessaire de délivrer dans le patient sur la même période de temps dans le but d'induire ou de maintenir une analgésie.

Dans le cas spécifique d'un dispositif de délivrance par électrotransport comportant un réservoir donneur à base d'alcool polyvinylique contenant du chlorhydrate de fentanyl et ayant un poids total (sur une base hydratée) d'environ 0,3 à 0,8 g, dispositif qui (1) a une électrode donneuse anodique constituée d'argent (par exemple une feuille d'argent ou un film de polymère chargé de poudre d'argent) qui est en contact électrique avec le réservoir donneur, (2) a une source de courant électrique qui applique un courant continu d'environ 190 μ A à 230 μ A à l'électrode donneuse et à la contre-électrode, (3) applique une densité de courant, mesurée sous la forme d'un courant appliqué total divisé par la superficie de contact avec la peau du réservoir donneur, inférieure à environ 0,3 mA/cm², et (4) est capable d'appliquer un tel courant pour jusqu'à environ 80 intervalles de délivrance séparés d'une durée d'environ 8 à environ 12 minutes, la charge de fentanyl HCl nécessaire pour maintenir et induire une analgésie est d'environ 2,5 à 3,5 mg, la charge de fentanyl HCl nécessaire pour empêcher une TED étant encore d'au moins environ 8 à 10 mg, et de préférence d'environ 11 à 13 mg. D'une manière plus spécifique, dans le cas d'un dispositif de délivrance par électrotransport comportant

un réservoir donneur à base d'alcool polyvinylique contenant du chlorhydrate du fentanyl et ayant un poids total (sur une base hydratée) d'environ 0,5 à 0,8 g, ce dispositif appliquant un courant continu d'environ
5 210 μ A aux électrodes et étant capable d'appliquer un tel courant pendant jusqu'à environ 80 intervalles de délivrance séparés d'une durée d'environ 10 minutes, la charge de fentanyl HCl nécessaire pour maintenir et induire une analgésie est d'environ 3 mg, la charge de
10 fentanyl HCl nécessaire pour empêcher une TED étant encore d'au moins environ 9 mg, et de préférence d'environ 12 mg.

En vue de déterminer la charge de sel d'halogénure de fentanyl autre que du fentanyl HCl, il est
15 seulement nécessaire de fournir au réservoir une quantité molaire équivalente d'ions halogénure puisque les sels d'halogénure d'argent ont une solubilité dans l'eau presque uniformément faible. Par exemple, la charge de 8 à 10 mg de fentanyl HCl correspond à une charge
20 molaire d'environ 20 à 25 μ moles. Donc, environ 20 à 25 μ moles de n'importe lequel des autres halogénures de fentanyl (c'est-à-dire de fluorure de fentanyl, de bromure de fentanyl et d'iodure de fentanyl) procurera un degré d'empêchement de migration d'argent équivalent
25 au fentanyl HCl.

En plus du fentanyl, des quantités "en excès" de sels d'halogénure de sufentanil peuvent aussi être utilisées pour empêcher une migration d'ions argent. Etant donné que le sufentanil est environ 7 à 10 fois
30 plus puissant que le fentanyl, seulement environ 0,1 à 0,14 fois la dose de fentanyl est nécessaire pour atteindre un niveau équivalent d'analgésie. Cependant, étant donné que l'efficacité de délivrance par électrotransport transdermique du sufentanil (c'est-à-dire la
35 vitesse du sufentanil délivré par unité de courant d'électrotransport appliqué) est seulement d'environ un

tiers de celle du fentanyl, le courant d'électrotransport appliqué nécessaire pour atteindre le même niveau d'analgésie avec du sufentanil est d'environ 0,3 à 0,4 fois celui nécessaire pour du fentanyl. Donc, la
5 quantité "en excès" de chlorure de sufentanil nécessaire pour empêcher une migration d'ions argent pendant une délivrance par électrotransport de sufentanil est d'une manière correspondante réduite à environ 6 jusqu'à
10 10 μ moles ou environ 2,4 à 4 mg. La quantité de charge de sufentanil HCl pour empêcher une migration d'ions argent est, par rapport à la charge nécessaire pour obtenir un effet analgésique dans un patient, d'au moins environ 4 fois la charge analgésiquement efficace.

Aussi longtemps que la matière de matrice de
15 réservoir n'a sensiblement pas de capacité de fixation d'ions argent (c'est-à-dire au moyen d'un fragment anionique fixe (par exemple COO⁻) tel qu'on le trouve dans des membranes échangeuses de cations), la matière de matrice particulière choisie comme matrice de réservoir
20 donneur a peu d'effet, si elle en a un, sur la charge minimale de sels d'halogénure de fentanyl et de sufentanil qui est efficace pour empêcher une migration d'ions argent dans la peau du patient. Les matrices d'hydrogel en particulier montrent peu de tendance ou
25 pas du tout à lier des ions argent et ainsi elles sont une matière de matrice préférée à utiliser avec cet aspect de la présente invention.

De préférence, la concentration de fentanyl ou de sufentanil en solution dans le réservoir donneur est
30 maintenue à ou au-dessus du niveau auquel le flux de fentanyl/sufentanil par électrotransport transdermique devient dépendant de la concentration de médicament dans le réservoir donneur. Le flux de fentanyl par électrotransport transdermique commence à devenir dépendant de
35 la concentration du sel de fentanyl en solution aqueuse lorsque la concentration de sel de fentanyl tombe en

dessous d'environ 11 à 16 mM. La concentration de 11 à 16 mM est calculée sur base seulement du volume du solvant liquide utilisé dans le réservoir donneur, et non pas sur le volume total du réservoir. En d'autres
5 mots, la concentration de 11 à 16 mM ne comprend pas le volume du réservoir qui est représenté par la matière de matrice de réservoir (par exemple l'hydrogel ou une autre matrice). De plus, la concentration de 11 à 16 mM est basée sur le nombre de moles de sel de fentanyl, et
10 non pas le nombre équivalent de moles de base libre de fentanyl, qui est contenue dans la solution de réservoir donneur. Pour du fentanyl HCl, la concentration de 11 à 16 mM est équivalente à environ 4 à 6 mg/ml. D'autres sels d'halogénure de fentanyl ont des gammes de concen-
15 trations en poids légèrement différentes, étant donné la différence de poids moléculaire du contre-ion du sel de fentanyl particulier en question. Lorsque la concentra- tion de sel de fentanyl tombe à environ 11 à 16 mM, le flux d'électrotransport transdermique de fentanyl
20 commence à décliner de manière significative, même si le courant d'électrotransport appliqué reste constant. Donc, pour assurer un flux de fentanyl que l'on puisse prédire, avec un niveau particulier de courant d'élec- trotransport appliqué, la concentration de sel de
25 fentanyl dans la solution contenue dans le réservoir donneur est de préférence maintenue au-dessus d'environ 11 mM, et plus avantageusement au-dessus d'environ 16 mM. En plus de fentanyl, des sels solubles dans l'eau de sufentanil ont aussi des concentrations en
30 solution aqueuse minimales en dessous desquelles le flux d'électrotransport transdermique devient dépendant de la concentration du sel de sufentanil en solution. La concentration minimale de sufentanil est d'environ 1,7 mM.

35 La présente invention prévoit un dispositif de délivrance par électrotransport de fentanyl ou de

sufentanil à travers une surface de corps, par exemple la peau, en vue d'obtenir un effet analgésique. Le sel de fentanyl ou de sufentanil est de préférence prévu dans un réservoir donneur d'un dispositif de délivrance
5 par électrotransport, sous la forme d'une solution aqueuse de sel.

La dose de fentanyl délivrée par électrotransport transdermique est d'environ 20 μg à environ 60 μg sur un temps de délivrance allant jusqu'à environ 20
10 minutes chez les patients humains ayant des poids de corps de 35 kg ou davantage. Un dosage préféré est d'environ 35 μg à environ 45 μg et un dosage très préféré est d'environ 40 μg pour la période de délivrance. Le dispositif suivant l'invention comprend en outre
15 de préférence des moyens pour délivrer environ 10 à 100, et de préférence environ 20 à 80, doses identiques additionnelles sur une période de 24 heures, en vue d'obtenir et de maintenir l'effet analgésique.

La dose de sufentanil délivrée par électrotransport transdermique est d'environ 2,3 μg à environ
20 7,0 μg sur un temps de délivrance allant jusqu'à environ 20 minutes chez des patients humains ayant des poids de corps de 35 kg ou davantage. Un dosage préféré est d'environ 4 μg à environ 5,5 μg , et un dosage très
25 préféré est d'environ 4,7 μg pour la période de délivrance. Le dispositif suivant l'invention comprend de préférence en outre des moyens pour délivrer environ 10 à 100, et de préférence environ 20 à 80, doses identiques additionnelles sur une période de 24 heures, en vue
30 d'obtenir et de maintenir l'effet analgésique.

La formulation du réservoir anodique contenant du sel de fentanyl/sufentanil pour la délivrance transdermique des doses mentionnées ci-dessus de fentanyl/sufentanil par électrotransport est de préférence constituée d'une solution aqueuse d'un sel de fentanyl/sufentanil soluble dans l'eau, comme des sels de HCl. De
35

préférence, la solution aqueuse est contenue à l'intérieur d'une matrice de polymère hydrophile, comme une matrice d'hydrogel. Le sel de fentanyl/sufentanil est présent en une quantité suffisante pour délivrer les doses mentionnées ci-dessus par voie transdermique par électrotransport sur une période de délivrance allant jusqu'à environ 20 minutes, pour obtenir un effet analgésique systémique. Le sel de fentanyl/sufentanil comprend d'une manière typique environ 1 à 10 % en poids de la formulation de réservoir donneur (comprenant le poids de la matrice de polymère) sur une base totalement hydratée, et de préférence environ 1 à 5 % en poids de la formulation de réservoir donneur sur une base totalement hydratée. Bien que cela ne soit pas critique pour cet aspect de la présente invention, la densité de courant d'électrotransport appliquée est avantageusement de l'ordre d'environ 50 à 150 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ et le courant d'électrotransport appliqué est avantageusement de l'ordre d'environ 150 à 240 μA .

L'hydrogel anodique contenant du sel de fentanyl/sufentanil peut avantageusement être constitué d'un nombre quelconque de matières, mais de préférence il est constitué d'une matière polymère hydrophile, avantageusement une matière qui est polaire en nature de façon à accroître la stabilité du médicament. Les polymères polaires appropriés pour la matrice d'hydrogel comprennent une variété de matières polymères synthétiques et apparaissant dans la nature. Une formulation d'hydrogel préférée contient un polymère hydrophile approprié, un tampon, un humectant, un épaississant, de l'eau et un sel de fentanyl ou de sufentanil soluble dans l'eau (par exemple un sel de HCl). Une matrice de polymère hydrophile préférée est de l'alcool polyvinylique, tel qu'un alcool polyvinylique lavé et totalement hydrolysé (PVOH), par exemple du Mowiol 66-100 qui est mis dans le commerce par Hoechst Aktiengesellschaft.

Une résine échangeuse d'ions qui est un copolymère d'acide méthacrylique et de divinylbenzène à la fois sous une forme d'acide et de sel est un tampon approprié. Comme exemple d'un tel tampon on peut citer un mélange de Polacrilin (le copolymère d'acide méthacrylique et de divinylbenzène disponible chez Rohm & Haas, Philadelphie, PA) et son sel de potassium. Un mélange des formes acide et sel de potassium de Polacrilin fonctionne comme tampon polymère pour ajuster le pH de l'hydrogel à environ un pH de 6. Une utilisation d'un humectant dans la formulation d'hydrogel est avantageuse pour inhiber la perte d'humidité à partir de l'hydrogel. Un exemple d'humectant approprié est de la gomme guar. Des épaississants sont aussi avantageux dans une formulation d'hydrogel. Par exemple, un épaississant d'alcool polyvinylique, tel que de l'hydroxypropylméthylcellulose (par exemple du Methocel K100MP disponible chez Dow Chemical, Midland, MI) aide à modifier la rhéologie d'une solution de polymère très chaude, lorsqu'elle est distribuée dans un moule ou une cavité. L'hydroxypropylméthylcellulose augmente en viscosité au refroidissement et elle réduit de manière significative la propension d'une solution de polymère refroidie à déborder du moule ou de la cavité.

Suivant une forme de réalisation préférée, la formulation d'hydrogel anodique contenant du sel de fentanyl/sufentanil comprend environ 10 à 15 % en poids d'alcool polyvinylique, 0,1 à 0,4 % en poids de tampon à base de résine et environ 1 à 2 % en poids de sel de fentanyl ou de sufentanil, de préférence le chlorhydrate. Le restant est de l'eau et les constituants tels que des humectants, des épaississants, etc. La formulation d'hydrogel à base d'alcool polyvinylique (PVOH) est préparée par mélange de toutes les matières, y compris le sel de fentanyl ou de sufentanil, dans un seul récipient à des températures élevées d'environ 90 à

95°C, pendant au moins environ 0,5 heure. Le mélange chaud est ensuite versé dans des moules en mousse et entreposé à une température de congélation d'environ -35°C pendant la nuit, pour réticuler le PVOH. Après
5 chauffage à la température ambiante, un gel élastomère dur est obtenu à un état approprié pour un électrotransport de fentanyl.

Les formulations d'hydrogel sont utilisées dans un dispositif d'électrotransport tel que décrit ci-dessous. Un dispositif d'électrotransport approprié
10 comprend une électrode donneuse anodique, de préférence constituée d'argent, et une contre-électrode cathodique, de préférence constituée d'un chlorure d'argent. L'électrode donneuse est en contact électrique avec le
15 réservoir donneur contenant la solution aqueuse d'un sel de fentanyl/sufentanil. Comme décrit ci-dessus, la réservoir donneur est de préférence une formulation d'hydrogel. Le contre-réservoir comprend aussi de préférence une formulation d'hydrogel contenant une
20 solution (par exemple aqueuse) d'un électrolyte biocompatible, telle qu'une solution saline tamponnée par du citrate. Les réservoirs d'hydrogel anodique et cathodique ont de préférence chacun une zone de contact avec la peau d'environ 1 à 5 cm², et de préférence d'environ 2
25 à 3 cm². Les réservoirs d'hydrogel anodique et cathodique ont de préférence une épaisseur d'environ 0,05 à 0,25 cm, et d'une manière davantage préférée environ 0,15 cm. Le courant d'électrotransport appliqué est d'environ 150 µA à environ 240 µA, en fonction de
30 l'effet analgésique désiré. D'une manière très préférée, le courant d'électrotransport appliqué est un courant continu sensiblement constant pendant l'intervalle de dosage.

Une référence est à présent faite à la figure
35 1 qui illustre un dispositif d'électrotransport donné à titre d'exemple, qui peut être utilisé suivant la

présente invention. La figure 1 montre une vue en perspective explosée d'un dispositif d'électrotransport 10 ayant un commutateur d'activation sous la forme d'un commutateur à bouton poussoir 12 et une visualisation sous la forme d'une diode électroluminescente (DEL) 14.

5 Le dispositif 10 comprend un corps supérieur 16, une unité de plaquette de circuits 18, un corps inférieur 20, une électrode anodique 22, une électrode cathodique 24, un réservoir d'anode 26, un réservoir de cathode 28

10 et un adhésif compatible avec la peau 30. Le corps supérieur 16 présente des ailes latérales 15 qui aident au maintien du dispositif 10 sur une peau de patient. Le corps supérieur 16 est de préférence constitué d'un élastomère moulable par injection (par exemple de

15 l'éthylène acétate de vinyle). L'unité de plaquette de circuits imprimés 18 comprend un circuit intégré 19 couplé à des composants électriques discrets 40 et à une batterie 32. L'unité de plaquette de circuits 18 est attachée au corps 16 par des montants (non représentés

20 sur la figure 1) passant à travers des ouvertures 13a et 13b, les extrémités des montants étant chauffées/fondues en vue de piquer à chaud l'unité de plaquette de circuits 18 sur le corps 16. Le corps inférieur 20 est attaché au corps supérieur 16 au moyen de l'adhésif 30,

25 la surface supérieure 34 de l'adhésif 30 étant amenée à adhérer à la fois sur le corps inférieur 20 et le corps supérieur 16, y compris les surfaces inférieures des ailes 15.

Sur la face inférieure de l'unité de plaquette de circuits 18 est représentée (partiellement) une

30 batterie 32, qui est de préférence une pile à bouton, et de façon plus préférée une pile au lithium. D'autres types de batterie peuvent aussi être employés pour alimenter le dispositif 10.

35 Les sorties (non représentées sur la figure 1) de l'unité de plaquette de circuits 18 permettent un

contact électrique avec les électrodes 24 et 22 par des ouvertures 23, 23' dans les évidements 25, 25' formés dans le corps inférieur, au moyen de rubans adhésifs électriquement conducteurs 42, 42'. Les électrodes 22 et 24 sont à leur tour en contact direct mécanique et électrique avec les faces supérieures 44', 44 des réservoirs 26 et 28. Les faces inférieures 46', 46 des réservoirs 26, 28 sont en contact avec la peau du patient à travers les ouvertures 29', 29 prévues dans l'adhésif 30. Après enfoncement du commutateur à bouton poussoir 12, le circuit électronique de l'unité de plaquette de circuits 18 fournit un courant continu prédéterminé aux électrodes/réservoirs 22, 26 et 24, 28 pendant un intervalle de délivrance de longueur prédéterminée, par exemple d'environ 10 minutes. De préférence, le dispositif transmet à l'utilisateur une confirmation visuelle et/ou audible du démarrage de l'intervalle de délivrance de médicament, ou de bol, au moyen de la DEL 14 devenant allumée et/ou d'un signal sonore audible provenant par exemple d'un "émetteur de bip-bip". Du médicament analgésique, par exemple du fentanyl, est alors délivré à travers la peau du patient, par exemple sur le bras, pendant l'intervalle de délivrance prédéterminé (par exemple de 10 minutes). En pratique, un utilisateur reçoit une réaction concernant le démarrage de l'intervalle de délivrance de médicament par des signaux visuels (la DEL devient allumée) et/ou audibles (un bip provenant du "bip-bip").

L'électrode anodique 22 est de préférence constituée d'argent et l'électrode cathodique 24 est de préférence constituée de chlorure d'argent. Les deux réservoirs 26 et 28 sont de préférence constitués de matières à base d'hydrogel polymère, comme décrit précédemment. Les électrodes 22, 24 et les réservoirs 26, 28 sont retenus par le corps inférieur 20. Pour des sels de fentanyl et de sufentanil, le réservoir anodique

26 est le réservoir "donneur" qui contient le médicament et le réservoir cathodique 28 contient un électrolyte biocompatible.

5 Le commutateur à bouton poussoir 12, le circuit électronique sur l'unité de plaquette de circuits 18 et la batterie 22 sont "scellés" de manière adhésive entre le corps supérieur 16 et le corps inférieur 20. Le corps supérieur 16 est de préférence constitué d'une matière caoutchouteuse ou d'une autre
10 matière élastomère. Le corps inférieur 20 est de préférence constitué d'une matière en feuille plastique ou élastomère (par exemple du polyéthylène) qui peut être aisément moulée pour former les évidements 25, 25' et les découpes destinées à former des ouvertures 23,
15 23'. Le dispositif assemblé 10 est de préférence résistant à l'eau (c'est-à-dire résistant aux éclaboussures) et il est très avantageusement étanche à l'eau. Le système présente un profil bas qui se conforme aisément au corps en permettant une liberté de mouvement
20 au site porteur et autour de celui-ci. Le réservoir de médicament/anodique 26 et le réservoir cathodique/de sel 28 sont situés sur la face en contact avec la peau du dispositif 10 et ils sont suffisamment séparés pour empêcher un court-circuit accidentel pendant une manipulation et une utilisation normales.
25

Le dispositif 10 adhère à la surface du corps du patient (par exemple la peau) au moyen d'un adhésif périphérique 30 qui présente une face supérieure 34 et une face en contact avec le corps 36. La face adhésive
30 36 a des propriétés adhésives qui assurent que le dispositif 10 reste en place sur le corps pendant une activité d'utilisateur normale, et elle permet encore un enlèvement raisonnable après la période de port prédéterminée (par exemple 24 heures). La face adhésive
35 supérieure 34 adhère au corps inférieur 20 et retient les électrodes et réservoirs à médicament à l'intérieur

des évidements de corps 25, 25' ainsi qu'elle retient le corps inférieur 20 attaché au corps supérieur 16.

Le commutateur à bouton poussoir 12 est localisé sur la face supérieure du dispositif 10 et il est aisément actionné à travers les vêtements. Un double pressage du commutateur à bouton poussoir 12 dans un court intervalle de temps, par exemple de 3 secondes, est de préférence utilisé pour activer le dispositif 10 à délivrer du médicament, en réduisant ainsi au minimum la probabilité d'un actionnement par inadvertance du dispositif 10.

Lors de l'activation du commutateur, une alarme audible signale le démarrage de la délivrance de médicament au moment où le circuit fournit un niveau prédéterminé de courant continu aux réservoirs/électrodes pendant un intervalle de délivrance prédéterminé (par exemple de 10 minutes). La DEL 14 reste "en marche" pendant l'intervalle de délivrance en indiquant que le dispositif 10 est dans un mode de délivrance actif de médicament. La batterie a de préférence une capacité suffisante pour alimenter de manière continue le dispositif 10 au niveau prédéterminé de courant continu pendant l'entière période de port (par exemple de 24 heures).

La présente invention est en outre expliquée à l'aide des exemples suivants qui sont illustratifs mais ne limitent pas la portée de la présente invention.

EXEMPLE 1

L'étude suivante a été effectuée pour déterminer la quantité de charge de médicament à base de chlorhydrate de fentanyl qui est nécessaire pour empêcher une migration d'argent, avec pour effet une décoloration épidermique et transitoire, depuis un dispositif de délivrance de fentanyl par électrotransport transdermique comportant un gel de réservoir donneur d'un poids d'environ 0,6 g et présentant une superficie de contact

avec la peau d'environ 2,8 cm², ce dispositif étant porté pendant une période allant jusqu'à 24 heures et appliquant un courant d'électrotransport de 240 μ A (c'est-à-dire une densité de courant de 87 μ A/cm²) pendant un intervalle de délivrance d'environ 10 minutes pour délivrer une dose de 40 μ g, et pouvant délivrer jusqu'à 80 doses de ce type pendant une période de port de 24 heures. Donc, le dispositif est capable de délivrer jusqu'à 3,2 mg de fentanyl (80 x 40 μ g = 3,2 mg) dans des buts thérapeutiques.

Les réservoirs donneurs à base d'hydrogel d'alcool polyvinylique (PVOH), contenant du fentanyl HCl, sont faits avec la composition suivante, chaque réservoir ayant un poids total d'environ 0,15 g :

	<u>Matière</u>	<u>% en poids</u>
15	Eau	80,8
	PVOH	15,0
	Fentanyl HCl	2,0
	Polacrilin	0,1
20	NaOH 0,5 N	2,1

Les matières sont mélangées dans un becher chemisé, à 90°C, et ensuite des portions de 0,15 g du gel liquide sont distribuées dans des moules en mousse et congelées pendant la nuit à des températures de l'ordre de -15 à -50°C. Les gels ont une forme de disque avec une superficie de 1,0 cm² et une épaisseur de 1,6 mm.

Une feuille en argent est appliquée sur une surface de chacun des gels pour former une unité d'électrode donneuse anodique constituée d'une anode à base de feuille d'argent et du réservoir de gel contenant du fentanyl. Les unités de contre-électrodes sont réalisées en utilisant des gels de PVOH de même taille qui contiennent une solution saline tamponnée par du citrate (pH de 4). Une électrode cathodique en chlorure d'argent (c'est-à-dire un film de polyisobutylène chargé de

poudre de chlorure d'argent) est appliquée en lame sur une surface des contre-gels. Les électrodes sont électriquement connectées à des sources de courant faites sur mesure qui appliquent un courant continu
5 constant de 240 μA (87 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

Les systèmes d'électrotransport sont appliqués à la partie supérieure extérieure des bras de six volontaires mâles et ils sont portés pendant une période de 15 heures, qui est environ 10 % plus longue que le
10 temps maximum d'application de courant de ce système (c'est-à-dire 80 x 10 minutes = 13,3 heures). Pendant la période de port de 15 heures, les systèmes appliquent un courant de manière continue après quoi les systèmes sont ôtés et le bras de chaque sujet est examiné étroitement pour déterminer si une décoloration épidermique
15 transitoire (TED), provoquée par une migration d'ions d'argent formés dans l'unité d'électrode anodique, s'est produite. Les sujets sont à nouveau examinés une heure et à nouveau 24 heures après l'enlèvement du système pour confirmer la lecture de TED initiale. Dans les six
20 sujets, aucune TED ne s'est produite au site de fixation de l'unité d'électrode anodique. Cela indique qu'une charge de fentanyl HCl d'environ 1,8 à 2 % en poids, ou d'environ 3 mg dans ces gels, procure une quantité
25 suffisante d'ions chlorure pour empêcher une migration d'ions argent, formés par oxydation de l'anode d'argent, dans la peau du patient pendant la période de port de 15 heures. Donc, un système d'électrotransport qui applique le même niveau de courant d'électrotransport sur une
30 période de dosage maximale de 13,3 heures ne montrera de même pas de TED, même dans des conditions d'usage maximales. La charge de 2 % en poids de fentanyl HCl dans ces réservoirs de gel donneur à base de PVOH peut être accrue pour des réservoirs plus grands. Donc, pour
35 un réservoir donneur à base de PVOH contenant du fentanyl HCl et ayant un poids total d'environ 0,6 g, le

réservoir ne contenant sensiblement pas d'autre source d'ions chlorure que les contre-ions de médicament, la charge de fentanyl HCl peut être d'au moins environ 11 mg (c'est-à-dire 1,8 % en poids x 0,6 g = 11 mg) même si la quantité maximale de fentanyl qui peut être délivrée à partir du dispositif sur la période de port de 24 heures est seulement d'environ 3,2 mg de fentanyl. Donc, en vue d'empêcher une migration d'argent dans ce dispositif dans des conditions d'usage maximales, une quantité en excès de fentanyl HCl doit être chargée dans le réservoir donneur anodique, cette charge en excès étant d'environ 3 à 4 fois la quantité de fentanyl nécessaire dans des buts thérapeutiques.

En abrégé, la présente invention procure un dispositif amélioré pour l'électrotransport transdermique de sels solubles dans l'eau de fentanyl et de sufentanil, le dispositif comportant une électrode donneuse anodique à base d'argent et de préférence un réservoir donneur à base d'hydrogel. Le dispositif d'électrotransport est de préférence un dispositif contrôlé par le patient. La formulation d'hydrogel contient une concentration de médicament qui est suffisante pour inhiber une migration d'ions argent vers la peau du porteur du dispositif d'électrotransport, et donc pour empêcher une décoloration épidermique transitoire, et pour procurer un niveau acceptable d'analgésie.

REVENDICATIONS

1. Dispositif d'électrotransport (10) pour administrer par voie transdermique un médicament analgésique choisi parmi le groupe comprenant des sels d'halogénure de fentanyl et des sels d'halogénure de sufentanil, le dispositif comprenant une électrode donneuse anodique à base d'argent (22) et une contre-électrode cathodique (24), l'électrode donneuse (22) étant en contact électrique avec un réservoir donneur (26) contenant le médicament analgésique, le réservoir donneur (26) étant sensiblement exempt de sources d'halogénure autres que l'halogénure de médicament analgésique, ce dispositif étant caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) contient une quantité de charge de sel d'halogénure de médicament analgésique qui est au moins environ 2 fois plus grande qu'une quantité nécessaire pour atteindre un effet analgésique.

2. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament analgésique est de fentanyl HCl ou du sufentanil HCl.

3. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament analgésique comprend de l'halogénure de fentanyl et en ce que la quantité de charge est au moins environ 2 fois plus grande que la quantité analgésiquement efficace.

4. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament analgésique comprend un halogénure de sufentanil et en ce que la quantité de charge est au moins environ 4 fois plus grande que la quantité analgésiquement efficace.

5. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend une source de courant électrique (32) qui applique un courant d'électrotransport à l'électrode donneuse et à la contre-électrode (22, 24).

6. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il ne provoque sensiblement pas de décoloration épidermique transitoire de la peau, pendant ou après une délivrance par électrotransport du fentanyl ou du sufentanil.

7. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est adapté pour fournir le médicament analgésique sur une période d'au moins environ 6 heures.

8. Dispositif suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le période de délivrance est une période cumulative de temps constituée de plusieurs intervalles de délivrance de médicament analgésique.

9. Dispositif suivant l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) a un poids, sur une base hydratée, d'environ 0,5 à 0,8 g, le dispositif comportant une source de courant électrique (32) qui applique un courant continu d'environ 190 μ A à 230 μ A à l'électrode donneuse et à la contre-électrode (22, 24) sur jusqu'à environ 100 intervalles de délivrance séparés, chaque intervalle de délivrance ayant une durée d'environ 8 à 12 minutes, et en ce que le réservoir donneur (26) contient au moins environ 9 mg de chlorhydrate de fentanyl.

10. Dispositif suivant la revendication 9, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) contient au moins environ 12 mg de chlorhydrate de fentanyl.

11. Procédé de réalisation d'un dispositif (10) pour administrer par électrotransport transdermique un médicament analgésique choisi parmi le groupe comprenant des sels d'halogénure de fentanyl et des sels d'halogénure de sufentanil, ce dispositif (10) comprenant une électrode donneuse anodique à base d'argent (22) et une contre-électrode cathodique (24), l'électrode donneuse (22) étant en contact électrique avec un réservoir donneur (26) contenant le médicament analgési-

que, le réservoir donneur (26) étant sensiblement exempt de sources d'halogénure autres que l'halogénure de médicament analgésique, ce procédé étant caractérisé par une placement d'une quantité de charge de sel d'halogénure de médicament analgésique dans le réservoir donneur (26) qui est au moins environ 2 fois plus grande qu'une quantité analgésiquement efficace.

12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le médicament analgésique est du fentanyl HCl ou du sufentanil HCl.

13. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le médicament analgésique comprend un halogénure de fentanyl et en ce que la quantité de charge est au moins environ 2 fois plus grande que la quantité analgésiquement efficace.

14. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le médicament analgésique comprend un halogénure de sufentanil et en ce que la quantité de charge est au moins environ 4 fois plus grande que la quantité analgésiquement efficace.

15. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que le dispositif (10) comprend une source de courant électrique (32) qui applique un courant d'électrotransport à l'électrode donneuse et à la contre-électrode (22, 24).

16. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce que le dispositif (10) ne provoque sensiblement pas de décoloration épidermique transitoire de la peau pendant ou après une délivrance par électrotransport du fentanyl ou du sufentanil.

17. Procédé suivant l'une des revendications 11 à 16, caractérisé en ce que le dispositif (10) est adapté pour délivrer le médicament analgésique pendant une période d'au moins environ 6 heures.

18. Procédé suivant la revendication 17, caractérisé en ce que la période est une période cumulative constituée de plusieurs intervalles de délivrance de médicament analgésique.

5 19. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 11 à 18, comprenant une réalisation du réservoir donneur (26) avec un poids, sur une base hydratée, d'environ 0,5 g à 0,8 g, le dispositif (10) comportant une source de courant électrique (32) qui
10 applique un courant continu d'environ 190 μ A à 230 μ A à l'électrode donneuse et à la contre-électrode (22, 24) sur jusqu'à environ 100 intervalles de délivrance séparés, chaque intervalle de délivrance ayant une durée d'environ 8 à 12 minutes, et un chargement d'au moins
15 environ 9 mg de chlorhydrate de fentanyl dans le réservoir donneur (26).

20. Procédé suivant la revendication 19, comprenant un chargement d'au moins environ 12 mg de chlorhydrate de fentanyl dans le réservoir donneur (26).

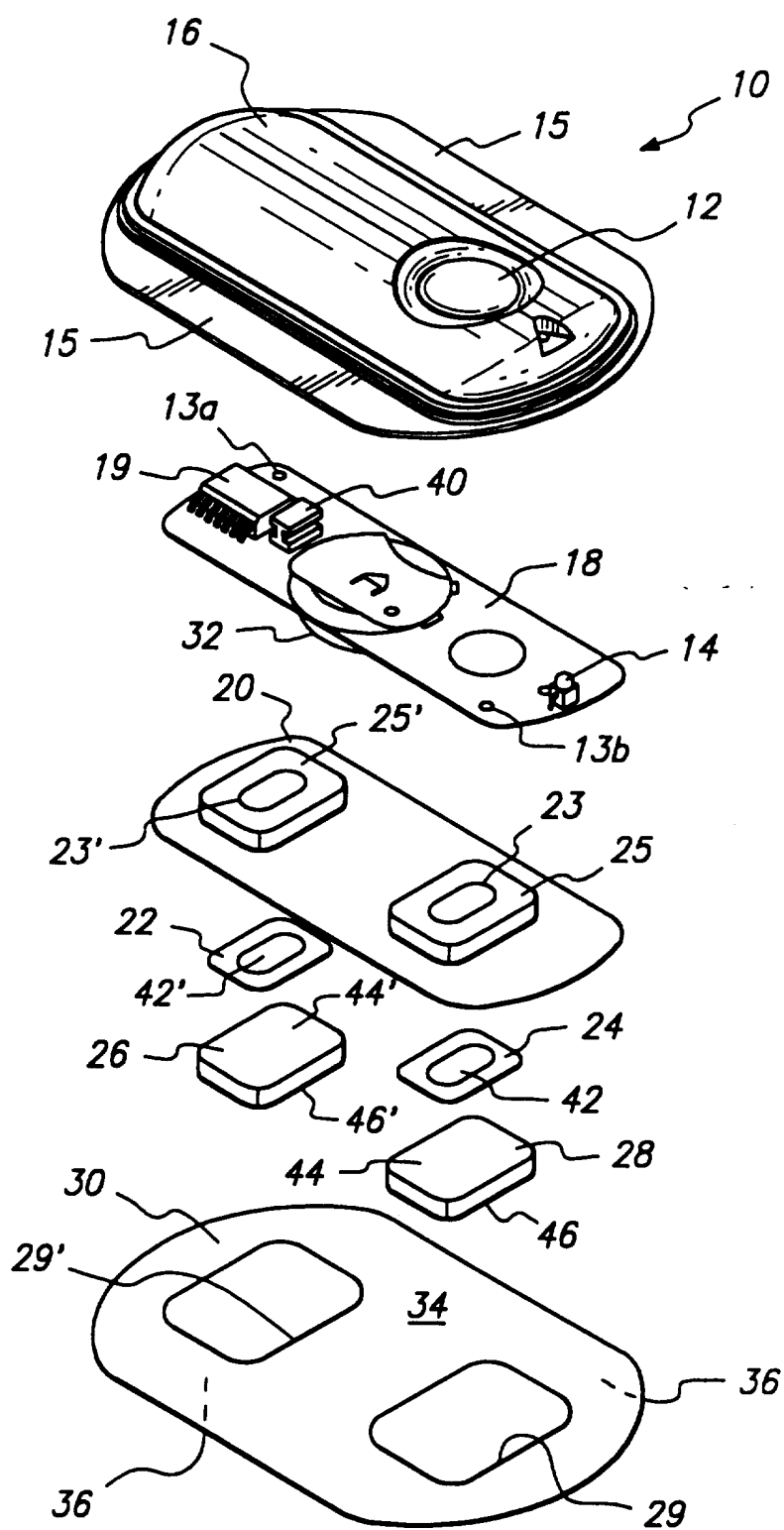
20 21. Formulation de fentanyl anodique pour un dispositif de délivrance par électrotransport (10) comportant une électrode donneuse anodique à base d'argent (22) en contact avec la formulation, une contre-électrode cathodique (24) et une source de
25 courant électrique (32) couplée à l'électrode donneuse et à la contre-électrode (22, 24), la formulation comprenant une matrice hydrophile contenant une solution aqueuse d'un sel d'halogénure de fentanyl, cette formulation étant caractérisée par une charge d'halogénure de
30 fentanyl qui (i) est au moins environ 2 fois plus grande qu'une charge minimale nécessaire pour obtenir un effet analgésique pendant la période de thérapie et (ii) est suffisante pour sensiblement empêcher une décoloration épidermique transitoire de la peau pendant et après une
35 délivrance par électrotransport transdermique de fentanyl.

22. Formulation suivant la revendication 21, caractérisée en ce que le sel d'halogénure de fentanyl comprend environ 1,7 % à 2,0 % en poids de la formulation.

5 23. Formulation suivant la revendication 21, caractérisée en ce que l'halogénure de fentanyl comprend environ 1,9 à 2,0 % en poids de la formulation.

10 24. Formulation suivant l'une quelconque des revendications 21 à 23, caractérisée en ce que l'halogénure de fentanyl est du chlorhydrate de fentanyl.

25. Formulation suivant l'une quelconque des revendications 21 à 24, caractérisée en ce que la matrice hydrophile comprend de l'alcool polyvinylique.

FIG. 1



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6224
BE 9600506

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	WO 93 01807 A (ALZA CORP) * page 20, ligne 32 - page 24, ligne 9; figures *	1-8, 10-17, 21-25	A61N1/30
A	WO 91 08795 A (ALZA CORP) * page 11, ligne 6 - page 18, ligne 7; figures *	1,5-8, 11, 15-18,21	
A	WO 90 03825 A (ALZA CORP) * page 14, ligne 16 - page 15, ligne 11; revendications 1-14; figures *	1,6,11, 15	
A,D	ANESTHESIA & ANALGESIA, vol. 77, no. 1, Juillet 1993, pages 61-66, XP000576408 THYSMAN AND PRAAT: "In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: pharmacokinetics and acute antinociceptive effects" * page 62, ligne 1 - page 65, ligne 55; figures *	1,5-8, 11,15-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
A	US 5 298 017 A (THEEUWES FELIX ET AL) * colonne 6, ligne 38 - colonne 13, ligne 26; figures *	1-7, 11-17, 20-24	A61N
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 Novembre 1996		RAKOTONDRAJONA, C	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 6224
BE 9600506

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-11-1996

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9301807	04-02-93	US-A- 5203768	20-04-93
		AT-T- 127340	15-09-95
		AU-A- 2426792	23-02-93
		DE-D- 69204676	12-10-95
		DE-T- 69204676	08-02-96
		EP-A- 0596036	11-05-94
		ES-T- 2076779	01-11-95
		JP-T- 6509254	20-10-94
		PT-A- 100720	31-05-94
		US-A- 5464387	07-11-95
		ZA-A- 9205513	03-08-93
WO-A-9108795	27-06-91	US-A- 5167616	01-12-92
		AU-A- 6972591	18-07-91
		CA-A- 2031873	15-06-91
WO-A-9003825	19-04-90	US-A- 5080646	14-01-92
		AU-B- 658246	06-04-95
		AU-A- 2987692	11-02-93
		AU-B- 627786	03-09-92
		AU-A- 4425489	01-05-90
		CA-A- 1337300	10-10-95
		CA-A- 1336781	22-08-95
		EP-A- 0436658	17-07-91
		JP-T- 4505861	15-10-92
		PT-B- 91890	09-08-95
		US-A- 5322502	21-06-94
		US-A- 5169383	08-12-92
		US-A- 5169382	08-12-92
		US-A- 5147296	15-09-92
		US-A- 5232438	03-08-93
US-A-5298017	29-03-94	AUCUN	