



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1009671A5

NUMERO DE DEPOT : 09600503

Classif. Internat. : A61N

Date de délivrance le : 03 Juin 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) : Southam Mary, La Cuesta 315, Portola Valley, California 94025 (US); Bernstein Keith Jan, Iroquois Trail 29, Somerville, New Jersey 08876 (US); Noorduin Henk, Augustalaan 45, NL-4615 Bergen op Zoom (NL)

PRIORITE(S) 05.06.95 US USA 460785

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 03 Juin 1997
PAR DELEGATION SPECIALE :


L. WUYTS
CONSEILLER

**"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. Une composition est prévue sous la forme d'une formulation d'hydrogel à utiliser dans un dispositif d'électrotransport.

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. Un 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 électrique). Cependant, dans un processus d'électrotransport
5 donné quelconque, plus d'un de ces processus peuvent se produire simultanément dans une certaine mesure. 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
10 électriquement induit d'au moins un agent, 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
15 avec une certaine partie de la peau, des ongles, de la 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
20 la "contre"-électrode, sert à fermer le circuit électrique à travers le corps. Par exemple, si l'agent à 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
25 compléter le circuit. D'une autre manière, si un agent 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
30 donneuses si à la fois des ions anioniques et cationique, 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 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. 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 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 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'amplitude, 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 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, 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 solution d'un sel d'électrolyte biocompatible. L'unité d'alimentation en courant présente des contrôles électriques 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 réutili-

sable, 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
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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-
35 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.

10 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.

15 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

20 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

25 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.

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 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 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 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 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 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 d'administrer l'analgésique (voir US-A-5.232.448). Donc, dans la pratique des dispositifs de PCA commercialement disponibles, la PCA demande la présence de
5 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
10 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
15 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,
20 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
25 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

30 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
35 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
5 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.

10 La présente invention concerne un dispositif d'administration de fentanyl ou sufentanil par électrotransport transdermique en vue de traiter une douleur modérée à sévère associée à des opérations chirurgicales majeures. Une dose par électrotransport transdermique
15 d'environ 20 μg à environ 60 μg de fentanyl, fournie sur un intervalle de délivrance allant jusqu'à environ 20 minutes, est thérapeutiquement efficace dans le traitement d'une douleur post-opératoire modérée à sévère chez des patients humains ayant des poids de corps supérieurs
20 à environ 35 kg. De préférence, la quantité de fentanyl délivrée est d'environ 35 μg à environ 45 μg sur un intervalle de délivrance d'environ 5 à 15 minutes, et de façon particulièrement préférée la quantité de fentanyl délivrée est d'environ 40 μg sur un intervalle de
25 délivrance d'environ 10 minutes. Puisque du fentanyl a une demi-vie de distribution relativement courte une fois qu'il est délivré dans un corps humain (c'est-à-dire d'environ 3 heures), le dispositif pour induire une analgésie comprend de préférence des moyens pour maintenir l'analgésie ainsi induite. Donc le dispositif de
30 délivrance de fentanyl par électrotransport transdermique comprend de préférence des moyens de délivrance d'au moins une dose identique additionnelle, de préférence 10 à 100 doses identiques additionnelles et de façon plus
35 préférée d'environ 20 à 80 doses identiques additionnelles de fentanyl, sur un ou des intervalles de délivrance

identiques ultérieurs, pendant une période de 24 heures. La capacité de fournir de multiples doses identiques à partir d'un dispositif de délivrance de fentanyl par électrotransport transdermique procure également la
5 capacité du traitement de la douleur à une population de patients plus large dans laquelle différents patients demandent des quantités différentes de fentanyl pour contrôler leur douleur. En prévoyant la capacité
10 d'administrer de multiples petites doses de fentanyl par électrotransport transdermique, les patients peuvent se titrer eux-mêmes pour administrer uniquement cette quantité de fentanyl qui est nécessaire pour contrôler leur douleur, et pas plus.

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

20 BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

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

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

La figure 2 est un graphique qui illustre la
qualité de l'analgésie chez des patients auxquels on a administré du fentanyl par électrotransport transdermique, en fonction du temps.

30 La figure 3 est un graphique illustrant l'intensité de la douleur éprouvée par des patients auxquels on a administré du fentanyl par électrotransport transdermique, en fonction du temps.

La présente invention prévoit un dispositif de
35 délivrance par électrotransport de sel de fentanyl ou de sufentanil et un procédé mettant en oeuvre un tel

dispositif, pour obtenir un effet analgésique systémique qui est comparable à l'effet obtenu dans des pompes à analgésique connues, contrôlées par le patient, à accès par voie IV. La présente invention prévoit un dispositif de délivrance par électrotransport prévu pour 5 fournir du fentanyl ou du sufentanil à travers une surface de corps, par exemple la peau, en vue d'obtenir l'effet analgésique. Le sel de fentanyl ou de sufentanil est prévu dans un réservoir donneur d'un dispositif 10 de délivrance par électrotransport, de préférence sous la forme d'une solution aqueuse du 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 15 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 20 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 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 30 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 35 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 ou de citrate. De 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 chlorhydra-

te. 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 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 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 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 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 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 l'effet analgésique désiré. D'une manière très préférée

rée, 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 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. 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 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 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 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, 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

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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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").

35 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 5 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.

10 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 15 constitué d'une matière caoutchouteuse ou d'une autre 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' 20 et les découpes destinées à former des ouvertures 23, 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 25 aisément au corps en permettant une liberté de mouvement 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 30 empêcher un court-circuit accidentel pendant une manipulation et une utilisation normales.

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 35 une face en contact avec le corps 36. La face adhésive 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 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).

De préférence, la concentration de fentanyl ou de sufentanil en solution dans le réservoir donneur est maintenue à ou au-dessus du niveau auquel le flux de fentanyl/sufentanil par électrotransport transdermique est indépendant de la concentration de médicament dans le réservoir donneur pendant la période de délivrance de

médicament par électrotransport. Le flux de fentanyl par électrotransport transdermique commence à devenir dépendant de 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 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 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 de fentanyl (par exemple du citrate de fentanyl) ont des gammes de concentrations en poids légèrement différentes, étant donné la différence de poids moléculaire du contre-ion du sel de fentanyl particulier en question. Lorsque la concentration de sel de fentanyl tombe à environ 11 à 16 mM, le flux d'électrotransport transdermique de fentanyl 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'électrotransport appliqué, la concentration de sel de 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 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, ce qui est pour du citrate de sufentanil équivalent à environ 1 mg/ml.

5 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 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 10 sels d'addition d'acide de sufentanil ont typiquement des solubilités dans l'eau d'environ 45 à 50 mg/ml. Lorsque ces sels sont placés en solution (par exemple solution aqueuse), les sels se dissolvent et forment des 15 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 délivrance par électrotransport. Des électrodes anodi- 20 ques 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. Ces brevets reconnaissent également une des imperfec- 25 tions 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 ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$) en formant ainsi des cations d'argent qui entrent en 30 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. Suivant les enseignements de ces brevets, les fentanyl et sufentanil cationiques sont de préférence formulés 35 sous la forme d'un sel d'halogénure (par exemple un

chlorhydrate) de façon que n'importe quel ion d'argent électrochimiquement engendré réagisse avec les contre-ions du médicament (c'est-à-dire des ions halogénure) pour former un halogénure d'argent sensiblement insoluble ($Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$). 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. Ces résines sont hautement efficaces en procurant suffisamment de chlorure pour empêcher une migration d'ions argent, et la décoloration de la peau associée lorsqu'on délivre du fentanyl ou du sufentanil par électrotransport transdermique en utilisant une électrode anodique d'argent.

La présente invention est en outre expliquée par les exemples suivants qui sont illustratifs, mais qui ne limitent pas la portée de la présente invention.

EXEMPLE 1

Les études suivantes sont effectuées pour déterminer le niveau de dosage d'un électrotransport transdermique qui est requis pour atteindre un niveau acceptable d'analgésie chez des patients humains souffrant d'une douleur post-opératoire modérée à sévère. L'étude est effectuée chez 132 patients mâles et femelles post-opératoire dont on s'attend qu'ils aient une douleur modérée à sévère après une intervention chirurgicale, comprenant des interventions orthopédiques (épaule, genou, os long) et abdominales (urologiques, gynécologiques). Les patients portent un ou deux dispositifs de délivrance par électrotransport de fentanyl HCl sur le bras, pendant 24 heures après l'intervention chirurgicale. Les deux dispositifs appliquent un courant d'électrotransport pendant un intervalle de délivrance de 10 minutes après activation d'un commutateur à bouton poussoir sur le dispositif.

Le premier dispositif, porté par 79 des 132 patients, applique un courant d'électrotransport de $150 \mu\text{A}$ qui délivre une dose moyenne de fentanyl de $25 \mu\text{g}$ sur l'intervalle de délivrance de 10 minutes. Le deuxième
5 dispositif, porté par 53 des 132 patients, applique un courant d'électrotransport de $240 \mu\text{A}$, qui délivre une dose moyenne de fentanyl de $40 \mu\text{g}$ sur l'intervalle de délivrance de 10 minutes.

Dans les deux dispositifs, les patients
10 peuvent s'auto-administrer jusqu'à 6 doses par heure. Les patients utilisant le premier dispositif (c'est-à-dire une dose de $25 \mu\text{g}$) peuvent appliquer un maximum de 144 doses. Les patients utilisant le deuxième dispositif (c'est-à-dire une dose de $40 \mu\text{g}$) sont autorisés à
15 appliquer jusqu'à un nombre maximum de 80 doses.

Les deux dispositifs sont des systèmes en deux parties qui comprennent un élément de contrôle électronique réutilisable et une unité contenant du médicament à simple usage/à jeter. Chaque unité de médicament
20 contient un gel donneur anodique contenant du fentanyl HCl et un contre-gel cathodique contenant une solution saline. Tous les gels ont une superficie de contact avec la peau de 2 cm^2 et une épaisseur de $0,16 \text{ cm}$. Le poids approximatif des gels donneurs est de 350 mg . Les
25 gels donneurs anodiques dans les systèmes à dose de $25 \mu\text{g}$ et à dose de $40 \mu\text{g}$ ont la même taille et la même composition, seul le niveau de courant d'électrotransport appliqué est différent. Les unités de contre-
30 électrode cathodique ont chacune un gel à base de PVOH qui contient une solution saline tamponnée par du citrate. Une électrode cathodique en chlorure d'argent est étendue en lame sur une surface du contre-gel. Les gels anodiques à dose de $25 \mu\text{g}$ et $40 \mu\text{g}$ ont la composition suivante :

	<u>Matière</u>	<u>% en poids</u>
	Eau	73,2
	PVOH	10,0
	Fentanyl HCl	1,4
5	Polacrilin	0,3
	Polacrilin potassium	0,1
	Glycérine	5,0
	Résine de cholestyramine	10,0

10 Tous les patients sont initialement dosés à un
niveau acceptable d'analgésie par du fentanyl par voie
intraveineuse (IV) dans la salle de rétablissement
immédiatement après l'intervention chirurgicale. Dans
l'espace de 3 heures après l'intervention, lorsque les
patients ont rencontré les standards institutionnels
15 habituels pour sortir de la salle de rétablissement et
qu'ils sont capables de mettre en oeuvre les dispositifs
de délivrance par électrotransport qu'ils portent, les
patients sont déplacés vers une salle où ils peuvent
s'administrer eux-mêmes du fentanyl par électrotransport
20 transdermique, pour gérer leur douleur. Dans le cas où
le régime de délivrance de fentanyl par électrotransport
est insuffisant pour contrôler la douleur, les patients
sont redosés en fentanyl supplémentaire par une adminis-
tration IV en vue d'obtenir l'analgésie adéquate.

25 Dans le groupe à dose de 25 μg , 38 des 79
patients (c'est-à-dire 48 %) ne demandent pas de fenta-
nyl supplémentaire par IV après avoir quitté la chambre
de rétablissement. Dans le groupe à dose de 40 μg , 47
des 53 patients (c'est-à-dire 89 %) ne demandent pas de
30 fentanyl supplémentaire IV après avoir quitté la chambre
de rétablissement. Sur base de ces pourcentages, il est
déterminé que le régime à dose de 25 μg est suffisant
pour traiter la douleur associée à ces types d'interven-
tions chirurgicales dans environ la moitié des patients
35 et que le régime à dose de 40 μg est suffisant pour
traiter la douleur associée à ces types d'interventions

chirurgicales chez environ 90 % des patients testés. Comme le régime à dose de 25 μg est analgésiquement efficace pour environ la moitié des patients, des régimes à dosage plus faible d'environ 20 à 30 μg et de
5 préférence d'environ 20 à 25 μg de fentanyl sur ces mêmes intervalles de dosage (c'est-à-dire jusqu'à 20 minutes) sont également efficaces, et moins susceptibles d'un surdosage non intentionnel, dans le traitement
10 d'une douleur moins sévèrement aiguë, comme celle subie par un traitement d'hernie, des pierres aux reins, une douleur arthritique, des procédures laparoscopiques, et d'autres états développant une douleur moins sévère que celle associée à des interventions majeures. Les régimes de dosage plus faibles correspondants pour du
15 sufentanil sont d'environ 2,3 μg à environ 3,5 μg , et de préférence d'environ 2,3 μg à environ 2,9 μg , délivrés sur ces mêmes intervalles de dosage (c'est-à-dire jusqu'à 20 minutes).

L'intensité de douleur est appréciée vis-à-vis
20 de la ligne de base immédiatement avant activation de la première dose sur demande et à nouveau aux temps de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 et 24 heures après que les dispositifs ont été activés pour la première fois. On demande aux patients d'évaluer l'intensité de la douleur
25 en marquant sur un long ruban de 10 cm, contenant une échelle de 1 à 100, 1 étant associé à aucune douleur et 100 étant associé à la douleur d'intensité la plus sévère. La qualité d'analgésie est évaluée par un taux catégoriel d'excellent, bon, assez bon ou insatisfaisant
30 conformément au même programme de temps que celui prévu pour les mesures d'intensité de douleur.

La qualité d'analgésie et les données d'intensité de douleur pour les 53 patients utilisant les dispositifs par électrotransport de dose de 40 μg sont
35 indiquées sur les figures 2 et respectivement 3.

Des sites de la peau en dessous des gels d'anode et de cathode ont été évalués à 1, 6 et 24 heures après l'enlèvement des dispositifs et les effets topiques (par exemple une irritation) ont été évalués.

5 Les données d'effets topiques sont fournies au Tableau 1.

TABLEAU I

Heures après enlèvement	Site de peau ETS	Score	Oedème (%)	Erythème %	Etendue d'érythème (%)	Prurit (%)	Papules (%)	Pustules (%)
1	Anode	0	74	15	19	91	92	100
		1	8	49	32	6	6	0
		2	19	36	49	4	2	0
	Cathode	0	92	72	74	94	94	100
		1	6	19	13	4	6	0
		2	2	9	13	2	0	0
6	Anode	0	74	15	17	89	92	100
		1	11	43	34	8	8	0
		2	15	40	49	4	0	0
	Cathode	3	0	2	0	0	0	0
		0	92	68	68	91	91	100
		1	4	19	13	9	6	0
24	Anode	2	4	9	19	0	4	0
		3	0	4	0	0	0	0
		0	83	34	36	91	96	98
	Cathode	1	9	40	38	8	4	2
		2	8	26	36	2	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
Cathode	0	91	70	70	91	89	98	
	1	6	19	15	8	8	0	
	2	4	8	15	2	4	2	
	3	0	4	0	0	0	0	

Erythème :

0 = aucun

1 = rougeur à peine perceptible

2 = rougeur définie

5 3 = rougeur de type "betterave"

Oedème, papules, pustules, étendue d'érythème :

0 = aucun

1 = <50% de zone occluse

2 = >50% de zone occluse

10 Prurit :

0 = aucun

1 = doux

2 = modéré

3 = sévère.

15

EXEMPLE 2

Deux gels à base de PVOH de réservoir donneur anodique contenant du chlorhydrate de fentanyl sont réalisés en ayant les compositions suivantes :

Formulations de gel donneur :

20

Matière	% en poids	% en poids
Eau purifiée	86,3	85,3
PVOH lavé	12,0	12,0
Fentanyl HCl	1,7	1,7
Hydroxyméthylcellulose	---	1,0

25

Avec les deux formulations, l'eau et le PVOH sont mélangés à une température comprise entre 92 et 98°C , ce qui est suivi par l'addition de chlorhydrate de fentanyl et un autre mélange subséquent. Le gel
 30 liquide est ensuite pompé dans des moules en mousse ayant une cavité en forme de disque. Les moules sont placés dans un congélateur pendant la nuit à -35°C pour laisser le PVOH réticuler. Les gels peuvent être
 35 utilisés comme réservoirs donneurs anodiques appropriés pour une délivrance de fentanyl par électrotransport

transdermique, destinée à atteindre une analgésie pour un patient.

En abrégé, la présente invention prévoit un dispositif destiné à améliorer l'électrotransport
5 transdermique de sels solubles dans l'eau de fentanyl et de sufentanil. Le dispositif d'électrotransport comporte de préférence une électrode donneuse anodique en argent et un réservoir donneur à base d'hydrogel. Le
10 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 procurer un niveau acceptable d'analgésie.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif (10) pour délivrer du fentanyl par électrotransport transdermique, le dispositif comprenant un réservoir donneur (26) contenant le fentanyl sous une forme à délivrer par électrotransport, un contre-réservoir (28), une source de courant électrique (32) électriquement connectée aux réservoirs (26, 28) et un circuit de commande (19, 40) pour contrôler la grandeur et le réglage dans le temps du courant d'électrotransport appliqué,

caractérisé en ce qu'il est prévu pour délivrer du fentanyl par électrotransport transdermique, sensiblement à l'exclusion d'une délivrance par diffusion passive de celui-ci, et en ce que

les réservoirs (26, 28), la source de courant (32) et le circuit de commande (19, 40) sont efficaces pour délivrer par électrotransport environ 20 μg à environ 60 μg de fentanyl sur une période de délivrance allant jusqu'à environ 20 minutes.

2. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif (10) délivre environ 35 μg à environ 45 μg de fentanyl sur une période de délivrance d'environ 5 à 15 minutes.

3. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif (10) délivre environ 40 μg de fentanyl sur la période de délivrance.

4. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif (10) est utilisé pour traiter une douleur moins sévère et en ce que le dispositif (10) délivre environ 20 μg à environ 30 μg de fentanyl sur la période de délivrance.

5. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la période de délivrance est d'environ 10 minutes.

6. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le dispositif est efficace pour délivrer jusqu'à environ 100 doses supplémentaires de 20 μg à 60 μg de fentanyl par électrotransport sur une ou plusieurs périodes de délivrance ultérieures, chaque période de délivrance ayant une durée allant jusqu'à environ 20 minutes.

7. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) comprend une formulation de sel de fentanyl.

8. Dispositif suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le sel de fentanyl comprend environ 1,9 à 2,0 % en poids de la formulation.

9. Dispositif suivant la revendication 8, caractérisé en ce que le sel de fentanyl est du chlorhydrate de fentanyl.

10. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) comprend de l'alcool polyvinylique.

11. Dispositif (10) pour délivrer du sufentanil par électrotransport transdermique, le dispositif comprenant un réservoir donneur (26) contenant le sufentanil sous une forme à délivrer par électrotransport, un contre-réservoir (28), une source de courant électrique (32) électriquement connectée aux réservoirs (26, 28) et un circuit de commande (19, 40) pour contrôler la grandeur et le réglage dans le temps du courant d'électrotransport appliqué,

caractérisé en ce qu'il est prévu pour délivrer du sufentanil par électrotransport transdermique, sensiblement à l'exclusion d'une délivrance par diffusion passive de celui-ci, et en ce que

les réservoirs (26, 28), la source de courant (32) et le circuit de commande (19, 40) sont efficaces

pour délivrer par électrotransport environ 2,30 μg à environ 7,0 μg de sufentanil sur une période de délivrance allant jusqu'à environ 20 minutes.

5 12. Dispositif suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le dispositif (10) délivre environ 4 μg à environ 5,5 μg de sufentanil sur une période de délivrance d'environ 5 à 15 minutes.

10 13. Dispositif suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le dispositif (10) délivre environ 4,7 μg de sufentanil sur la période de délivrance.

15 14. Dispositif suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le dispositif (10) est utilisé pour traiter une douleur moins sévère et en ce que le dispositif (10) délivre environ 2,3 μg à environ 3,5 μg de sufentanil sur la période de délivrance.

15 15. Dispositif suivant la revendication 11, caractérisé en ce que la période de délivrance est d'environ 10 minutes.

20 16. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce que le dispositif est efficace pour délivrer jusqu'à environ 100 doses supplémentaires de 2,3 μg à 7,0 μg de sufentanil par électrotransport sur une ou plusieurs périodes de délivrance ultérieures, chaque période de délivrance ayant une durée allant jusqu'à environ 20 minutes.

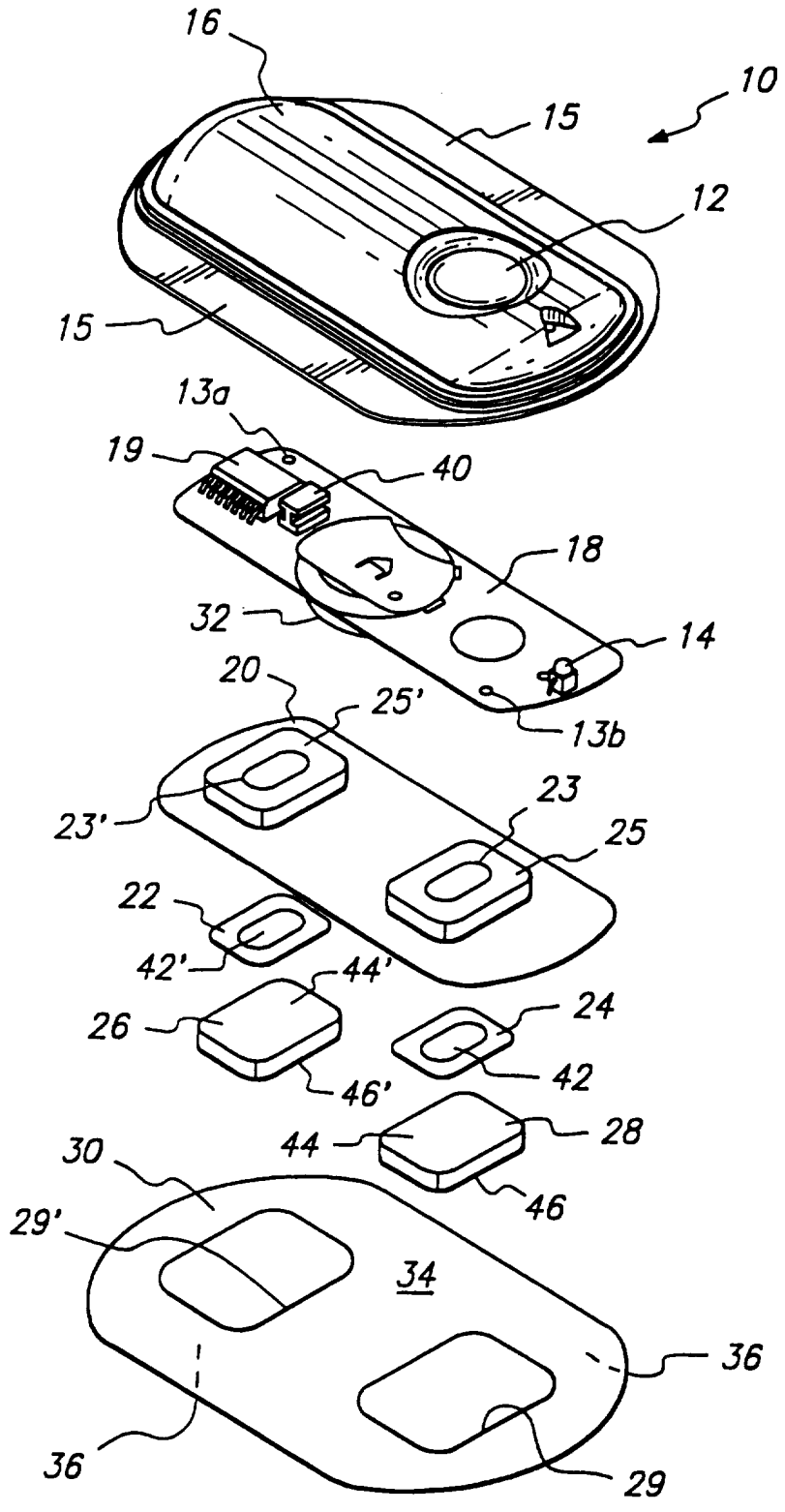
25 17. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) comprend une formulation de sel de sufentanil.

30 18. Dispositif suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le sel de sufentanil comprend environ 1,9 à 2,0 % en poids de la formulation.

35 19. Dispositif suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le sel de sufentanil est du chlorhydrate de sufentanil.

20. Dispositif suivant l'une des revendications 11 à 19, caractérisé en ce que le réservoir donneur (26) comprend de l'alcool polyvinylique.

FIG. 1



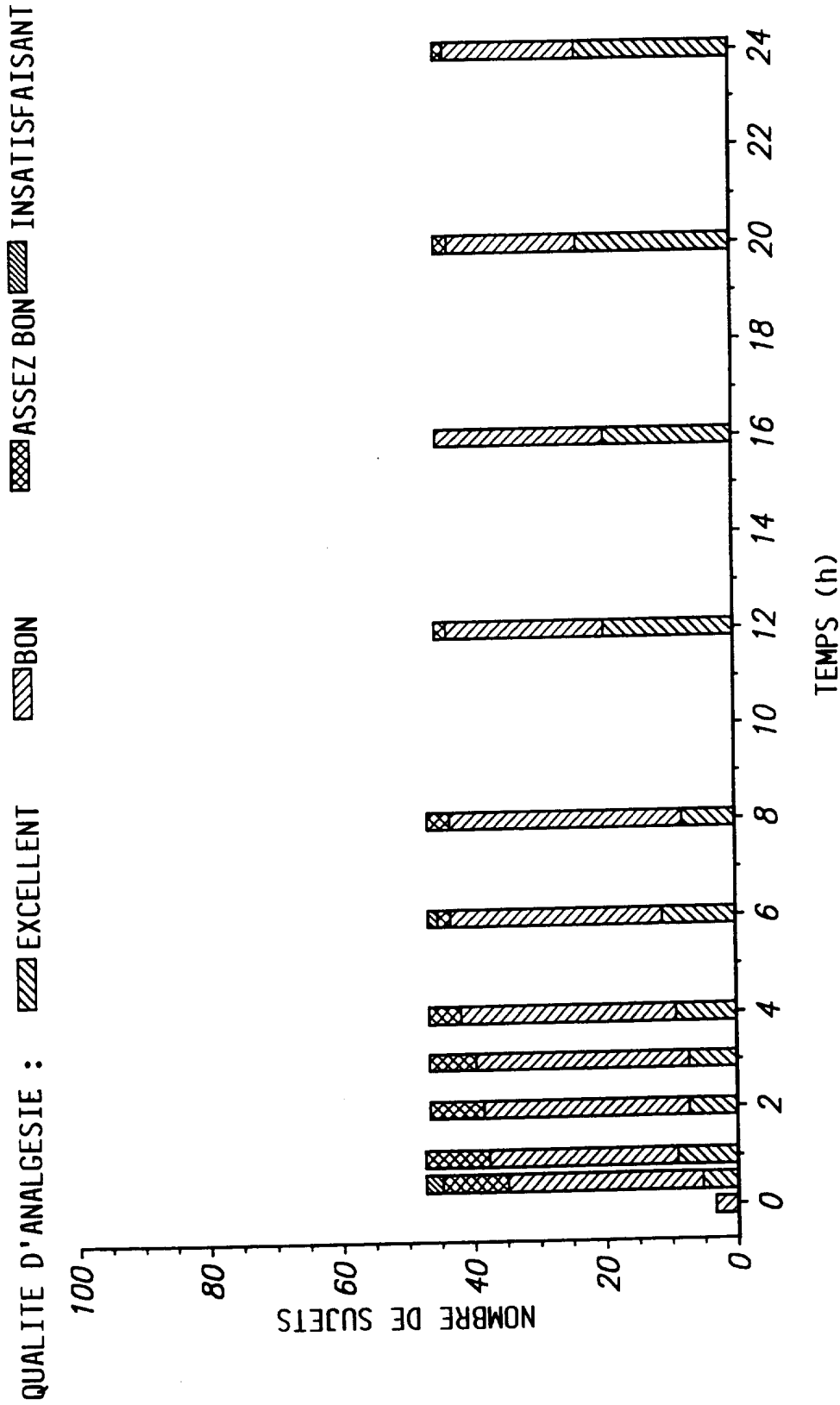


FIG. 2

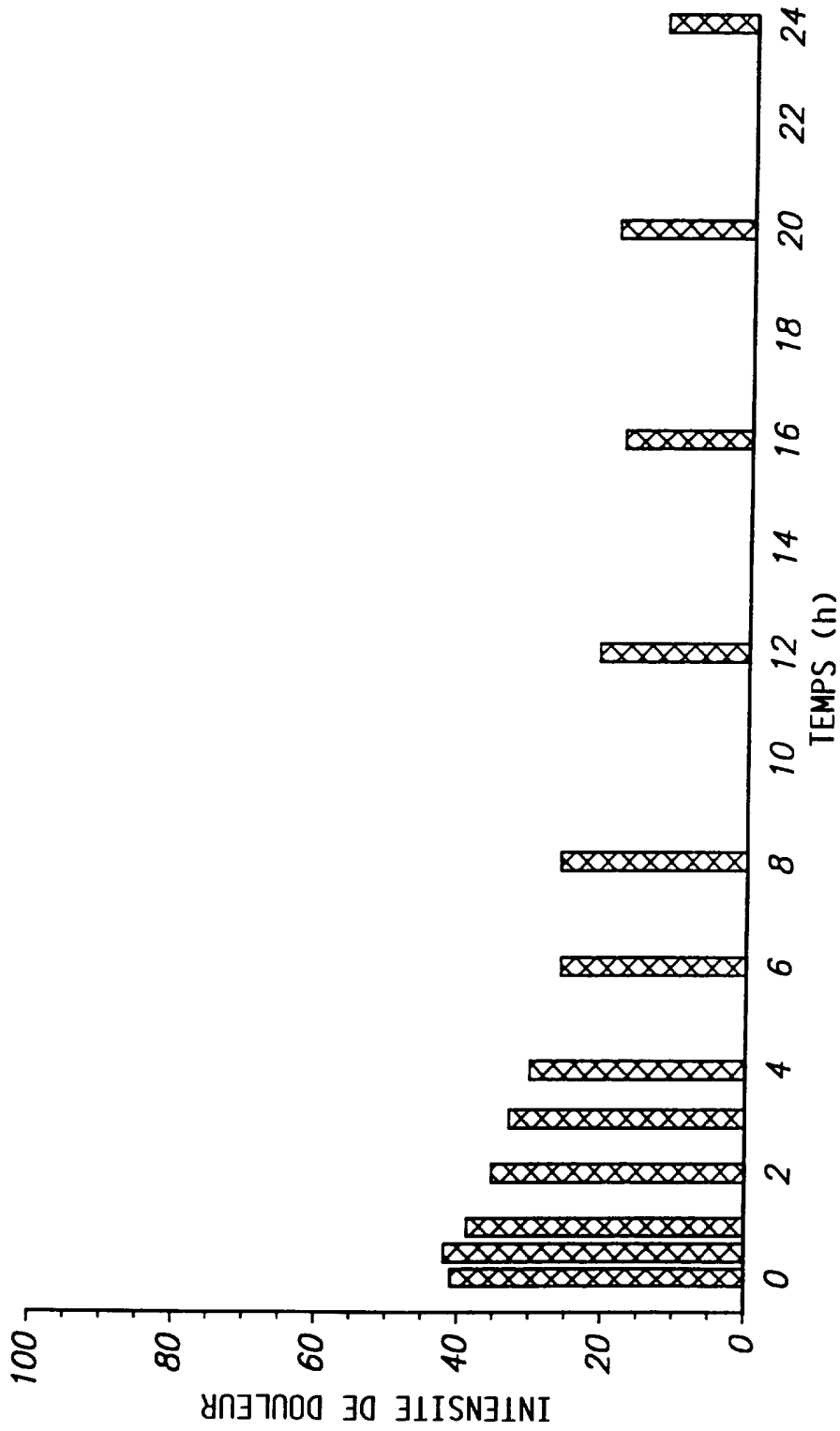


FIG. 3



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 6116
BE 9600503

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)
X	WO-A-93 01807 (ALZA CORP)	1-6, 11-17	A61N1/30
A	* page 21, ligne 21 - page 24, ligne 9; figures *	7-9,18, 19	
A,D	--- WO-A-90 03825 (ALZA CORP)	1-7, 10-16	
A,D	* page 14, ligne 16 - page 15, ligne 11; revendications 1-14; figures *		
A,D	--- US-A-5 232 438 (THEEUWES FELIX ET AL)	1-7, 11-17	
A,D	ANESTHESIA & ANALGESIA, vol. 77, no. 1, Juillet 1993, pages 61-66, XP000576408 THYSMAN AND PRÉAT: "In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: pharmacokinetics and acute antinociceptive effects" * page 62, ligne 1 - page 65, ligne 55; figures *	1-6, 11-16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
	-----		A61N
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 Octobre 1996		Rakotondrajaona, C	
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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</p> <p>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</p>			

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C48)

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

BO 6116
BE 9600503

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.

08-10-1996

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5232438		WO-A- 9003825	19-04-90
		US-A- 5169383	08-12-92
		US-A- 5147296	15-09-92

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

B0 6116
BE 9600503

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.

08-10-1996

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-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-5232438	03-08-93	US-A- 5080646	14-01-92
		US-A- 5169382	08-12-92
		US-A- 5322502	21-06-94
		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

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82