

**AT 409 088 B**

(19)



**REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt**

(10) Nummer:

**AT 409 088 B**

(12)

# **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:

9036/96  
US96009264

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61N 1/30**

(22) Anmeldetag:

05.06.1996

(42) Beginn der Patentdauer:

15.10.2001

(45) Ausgabetag:

27.05.2002

(30) Priorität:

05.06.1995 US 465492 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US 4752285A US 5203768A

(73) Patentinhaber:

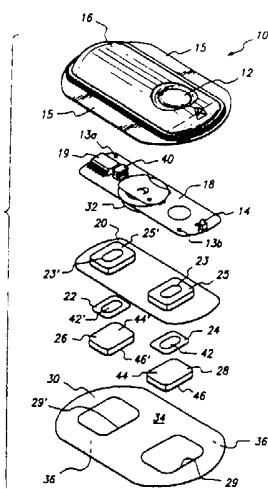
ALZA CORPORATION  
94303 PALO ALTO (US).

## **(54) ELEKTROTRANSPORT-MEDIKAMENTENVERABREICHUNG**

**AT 409 088 B**

(57) Elektrotransporteinrichtung (10) zur transdermalen Verabreichung eines als Fentanyl- oder Sufentanilhalogenids vorliegenden analgetischen Medikamentes, mit einer anodischen Donatorelektrode (22) aus Silber und einer kathodischen Gegenelektrode (24), wobei die Donatorelektrode (22) mit einem das analgetische Medikament enthaltenden enthaltenden Donatorreservoir (26) in elektrischem Kontakt steht. Zur Vermeidung einer Silberionenmigration mit begleitender Hautentfärbung ist vorgesehen, daß das Donatorreservoir (26) mit Ausnahme des analgetischen Medikamentes im wesentlichen halogenidquellenfrei ist und daß in ihm bei Vorliegen eines Fentanylhalogenids mindestens die doppelte, bei Vorliegen eines Sufentanilhalogenids mindestens die vierfache Menge an analgetischem Medikament enthalten ist, als der abzugebenden Medikamentenmenge entspricht. Das Donatorreservoir (26) kann das analgetische Medikament in Form einer in einer hydrophilen Matrix aufgenommenen wässrigen Lösung des Fentanyl- oder Sufentanilhalogenides enthalten.

FIG. 1



Die Erfindung bezieht sich auf eine Elektrotransporteinrichtung zur transdermalen Verabreichung eines als Fentanyl- oder Sufentanilhalogenids vorliegenden analgetischen Medikamentes, mit einer anodischen Donatorelektrode aus Silber und einer kathodischen Gegenelektrode, wobei die Donatorelektrode mit einem das analgetische Medikament enthaltenden Donatorreservoir in elektrischem Kontakt steht.

Eine derartige Einrichtung ist durch die US 5 203 768 A bekannt geworden. Gemäß dieser werden - in Weiterentwicklung der US 4 752 285 A - die Halogenionen (Chlorionen) mit Hilfe einer zusätzlichen Quelle im Überschuss angeboten, um sicher zu gehen, dass die Silberionen abgebunden werden, also keinesfalls gemeinsam mit den positiven Wirkstoffionen migrieren. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Methode nicht optimal ist.

Die transdermale Verabreichung von Medikamenten durch Diffusion durch die Epidermis bietet Verbesserungen gegenüber herkömmlicheren Verfahren wie subkutane Injektionen oder orale Verabreichung. Die transdermale Medikamentenverabreichung vermeidet den hepatischen Erstschritteffekt, auf den man bei der oralen Verabreichung stößt. Die transdermale Medikamentenverabreichung beseitigt auch das Unbehagen des Patienten, das mit subkutanen Injektionen verbunden ist. Außerdem können mit der transdermalen Verabreichung wegen der ausgedehnten Steuerung des Verabreichungsprofils gewisser Arten transdermaler Verabreichungsgeräte gleichmässigere Konzentrationen der Medikamente im Blutstrom des Patienten über eine Zeit erzielt werden. Der Ausdruck „transdermale“ Verabreichung umfasst in weitem Sinn die Verabreichung durch eine Körperoberfläche, wie die Haut, Schleimhaut oder Nägel eines Lebewesens.

Die Haut funktioniert als primäre Barriere für das transdermale Eindringen von Materialien in den Körper und stellt den Hauptwiderstand des Körpers für die transdermale Verabreichung eines Therapeutikums, wie eines Medikaments dar. Heutzutage konzentrieren sich die Anstrengungen auf die Verringerung des physikalischen Widerstandes oder die Verbesserung der Durchlässigkeit der Haut zwecks Verabreichung eines Medikaments durch passive Diffusion. Es wurden verschiedene Verfahren zur Steigerung der transdermalen Durchflussgeschwindigkeit, meist chemische Durchflussverbesserer versucht.

Andere Versuche zur Steigerung der Geschwindigkeiten der transdermalen Medikamentenverabreichung schließen die Verwendung alternativer Energiequellen, wie die elektrische Energie und die Ultraschallenergie ein. Die elektrisch unterstützte transdermale Verabreichung wird auch als Elektrotransport bezeichnet. Der hier verwendete Ausdruck „Elektrotransport“ bezieht sich allgemein auf die Verabreichung eines Mittels (z. B. eines Medikaments) durch eine Membran, wie die Haut, Schleimhautmembranen oder Nägel. Die Verabreichung wird durch das Anlegen eines elektrischen Potentials eingeleitet oder unterstützt. Z. B. kann durch Elektrotransportverabreichung ein heilsames Therapeutikum durch die Haut in den Kreislauf des menschlichen Körpers eingebracht werden. Ein weitverbreitetes Elektrotransportverfahren, Elektromigration (auch Iontophorese genannt), betrifft den induzierten Transport geladener Ionen. Eine weitere Art des Elektrotransports, die Elektroosmose betrifft den Fluß einer Flüssigkeit, die das zu verabreichende Heilmittel enthält, unter der Einwirkung eines elektrischen Feldes. Noch eine weitere Art des Elektrotransportverfahrens, die Elektroporation, betrifft die Bildung von vorübergehend bestehenden Poren in einer biologischen Membran durch Anlegen eines elektrischen Feldes. Durch die Poren kann ein Heilmittel entweder passiv (d. h. ohne elektrische Unterstützung) oder aktiv (d. h. unter Einwirkung eines elektrischen Potentials) verabreicht werden. Allerdings kann bei jedem gegebenen Elektrotransportverfahren mehr als eines dieser Verfahren, einschließlich zumindest einiger „passiver“ Diffusion, in einem gewissen Ausmaß gleichzeitig auftreten. Folglich soll der hier verwendete Ausdruck „Elektrotransport“ in weitestem Sinne interpretiert werden, sodaß er den elektrisch induzierten oder verstärkten Transport wenigstens eines Heilmittels umfaßt, das geladen, ungeladen oder eine Mischung hiervon ist, ungeachtet des besonderen Mechanismus oder der besonderen Mechanismen, mit dem bzw. denen das Heilmittel tatsächlich transportiert wird.

Bei Elektrotransporteinrichtungen werden zumindest zwei Elektroden verwendet, die in elektrischem Kontakt mit einem Hautbereich, den Nägeln, einer Schleimhautmembran oder einer anderen Körperoberfläche stehen. Eine Elektrode, allgemein „Donator“elektrode genannt, ist diejenige Elektrode, von der das Heilmittel dem Körper verabreicht wird. Die andere Elektrode, typischerweise „Gegen“elektrode genannt, dient zum Schließen des elektrischen Kreises durch den Körper. Wenn z. B. das dem Körper zu verabreichende Heilmittel positiv geladen (d. h. ein Kation) ist, so ist

die Anode die Donatorelektrode, wobei die Kathode die Gegenelektrode ist, die zum Schließen des Kreises dient. Wenn das Heilmittel negativ geladen (d. h. ein Anion) ist, so ist die Kathode die Donatorelektrode und die Anode die Gegenelektrode. Zusätzlich kann sowohl die Anode als auch die Kathode als Donatorelektrode angesehen werden, wenn sowohl anionische als auch kathionische Heilmittelionen oder wenn ungeladene gelöste Heilmittel zu verabreichen sind.

Weiters erfordern Elektrotransport-Verabreichungseinrichtungen im allgemeinen zumindest ein Reservoir oder eine Quelle des an den Körper zu verabreichen Heilmittels. Beispiele solcher Donatorreservoirs weisen einen Beutel oder Hohlraum, einen Schwamm oder ein Kissen und ein hydrophiles Polymer oder eine Gelmatrix auf. Solche Reservoirs sind an die Anode oder die Kathode und der Körperoberfläche elektrisch angeschlossen oder dazwischen angeordnet, um eine fixe oder erneuerbare Quelle eines oder mehrerer Heilmittel oder Medikamente zu schaffen. Elektrotransporteinrichtungen besitzen typischerweise auch eine elektrische Energiequelle, wie eine oder mehrere Batterien. Typischerweise ist zu einer Zeit ein Pol der Energiequelle mit der Donatorelektrode elektrisch verbunden, während der andere Pol mit der Gegenelektrode elektrisch verbunden ist. Da sich gezeigt hat, daß die Geschwindigkeit der Elektrotransportverabreichung eines Heilmittels angenähert proportional zum von der Einrichtung abgegebenen elektrischen Strom ist, besitzen viele Elektrotransporteinrichtungen typischerweise eine elektrische Steuereinheit, die die Spannung und/oder den Strom an den bzw. durch die Elektroden steuert, wodurch die Geschwindigkeit der Heilmittelverabreichung reguliert werden kann. Bei diesen Steuerschaltungen werden verschiedene elektrische Bauteile zur Steuerung der Amplitude, Polarität, des zeitlichen Verlaufes, der Wellenform usw. des elektrischen Stromes und/oder der elektrischen Spannung der Energiequelle verwendet. S. z. B. US-Patent 5 047 007, McNichols et al.

Heutzutage werden bei handelsüblichen Elektrotransporteinrichtungen zur transdermalen Heilmittelverabreichung (z. B. der von Iomed, Inc. in Salt Lake City, UT verkaufte Phoresor, das von Empi, Inc. in St. Paul, MN verkaufte Dupel Inotophoresesystem, das von Wescor, Inc. in Logan, UT verkauft Webster Sweat Inducer-Modell 3600) im allgemeinen eine auf einen Tisch stellbare elektrische Energieversorgungseinheit und ein Paar Elektroden für den Hautkontakt verwendet. Die Donatorelektrode enthält eine Medikamentenlösung, während die Gegenelektrode eine Lösung aus einem biokompatiblen Elektrolytsalz enthält. Die Energieversorgung besitzt elektrische Steuerungen zur Einstellung des Betrages des durch die Elektroden fließenden elektrischen Stromes. Die „Satelliten“elektroden sind an die elektrische Energieversorgungseinheit durch (z. B. 1 bis 2 m) lange elektrisch leitende Drähte oder Kabel angeschlossen. Die Drahtverbindungen können unterbrochen werden und begrenzen die Bewegungsfreiheit des Patienten. Drähte zwischen den Elektroden und Steuerungen können für den Patienten auch störend und unbequem sein. Andere Beispiele von auf einen Tisch stellbare elektrische Energieversorgungseinheiten mit „Satelliten“elektrodeneinheiten sind im US-Patent 4 141 359 (Jacobson et al, s Fig. 3 und 4), US-Patent 5 006 108 (LaPrade, s. Fig. 9) und US-Patent 5 254 081 (Maurer et al) beschrieben.

Jüngst sind kleine unabhängige Elektrotransport-Verabreichungseinrichtungen vorgeschlagen worden, die an der Haut, manchmal unauffällig unter der Kleidung getragen werden können. Solche kleinen unabhängigen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtungen sind z. B. im US-Patent 5 224 927 (Tapper), US-Patent 5 224 928 (Sibalis et al) und US-Patent 5 246 418 (Haynes et al) beschrieben.

Jüngst hat es auch Vorschläge gegeben, Elektrotransporteinrichtungen mit wiederverwendbarer Steuereinheit zu nutzen, die zur Verwendung mit medikamentenenthaltenden Mehrfacheinheiten ausgebildet sind. Die medikamentenenthaltenden Einheiten werden einfach von der Steuereinheit getrennt, wenn das Medikament zu Ende geht, worauf eine frische medikamentenenthaltende Einheit an die Steuereinheit angeschlossen. Auf diese Weise können die relativ teuren Hardware- Bestandteile der Einrichtung (z. B. Batterien, LEDs, Schaltungs-Hardware usw.) in der wiederverwendbaren Steuereinheit verbleiben und die relativ weniger teuren Donatorreservoir- sowie Gegenreservoir-Matrizen in der einzigen medikamentenenthaltenden Gebrauchs/Wegwerf-Einheit verbleiben, wodurch die Gesamtkosten der Elektrotransportverabreichung gesenkt werden. Beispiele von Elektrotransporteinrichtungen mit wiederverwendbarer Steuereinheit, die an eine medikamentenenthaltende Einheit angeschlossen sind, sind im US-Patent 5 320 597 (Sage jr. et al), US-Patent 5 358 483 (Sibalis), US-Patent 5 135 479 (Sibalis et al, Fig. 12), und in der GB-Patentanmeldung 2 239 803 (Devane et al) beschrieben.

Bei der Weiterentwicklung der Elektrotransporteinrichtungen sind Hydrogele zur Verwendung als Medikament und Elektrolytreservoirmatrizen besonders bevorzugt worden, teilweise wegen des Umstandes, daß Wasser wegen seiner im Vergleich mit anderen flüssigen Lösungsmitteln, wie Alkohole und Glycole, ausgezeichneten Biokompatibilität das bevorzugte flüssige Lösungsmittel bei der Anwendung der Elektrotransport-Medikamentenverabreichung ist. Hydrogele haben einen Wassergehalt von hohem Gleichgewicht und können rasch Wasser absorbieren. Außerdem neigen Hydrogele zu guter Biokompatibilität mit der Haut und Schleimhautmembanen.

Von besonderem Interesse bei der transdermalen Verabreichung ist die Verabreichung analgetischer Medikamente zur Behandlung leichter oder starker Schmerzen. Die Steuerung der Geschwindigkeit sowie der Dauer der Medikamentenverabreichung ist besonders bei der transdermalen Verabreichung analgetischer Medikamente wichtig, um die mögliche Gefahr der Überdosierung und des Unbehagens einer ungenügenden Dosierung zu vermeiden.

Ein Klasse der Analgetika, die bei der transdermalen Verabreichung angewendet wird, sind die synthetischen Opiate, eine Gruppe von 4-Anilin-Piperidinen. Die synthetischen Opiate, z. B. Fentanyl und gewisse seiner Derivate, wie Sufentanil, sind für die transdermale Verabreichung besonders geeignet. Diese synthetischen Opiate zeichnen sich durch rasches Einsetzen der Analgesie, hohe Wirksamkeit und kurze Aktionszeit aus. Sie werden als 80- bzw. 800-mal stärker als Morphin. Diese Medikamente sind schwache Basen, d. h. Amine, deren Hauptfraktion in sauren Medien kationisch ist.

Bei einer *in vivo*-Studie zur Bestimmung der Plasmakonzentration verglichen Thysman und Preat (*Anesth. Analg.* 77 (1993), S 61-66) eine einfache Fentanyl- und Sufentanil-Diffusion zur Elektrotransportverabreichung in einem Citrat-Puffer bei pH 5. Die einfache Diffusion erzeugte keine merkbare Plasmakonzentration. Die erzielbaren Plasmapegel hingen vom maximalen Fluß des Medikaments, das die Haut durchqueren konnte, und von den pharmakinetischen Eigenschaften des Medikaments ab, wie Klarheit und Volumsverteilung. Die Elektrotransportverabreichung hatte im Vergleich zu passiven Transdermalkissen eine bemerkenswert verringerte Verzögerungszeit (d. h. die Zeit zum Erreichen der Plasmaspitzenpegel) von 1,5 h gegenüber 14 h. Die Schlußfolgerungen der Forscher waren die, daß der Elektrotransport dieser analgetischen Medikamente eine raschere Steuerung der Schmerzen bewirken kann als klassische Kissen und daß die gepulste Abgabe von Medikamenten (durch gesteuerten elektrischen Strom) mit der konstanten Verabreichung klassischer Kissen vergleichbar war. S. auch z. B. Thysman et al, *Int. J. Pharma*, 101 (1994), S 105-113, V. Prétal et al, *Int. J. Pharma*, 96 (1993), S 189-196 (Sufentanil), Gourlav et al, *Pain*, 37 (1989), S 193- 202 (Fentanyl), Sebel et al, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32 (1987), S 529-531 (Fentanyl und Sufentanil). Die passive, d. h. mittels Diffusion, und die elektrisch unterstützte transdermale Verabreichung analgetischer Narkotika, wie Fentanyl, zur Induzierung der analgesie sind beide in der Patentliteratur beschrieben worden. S. z. B. US-Patent 4 588 580 (Gale et al) und US-Patent 5 232 438 (Theeuwes et al).

In den vergangenen Jahren wurde das Augenmerk bei der Behandlung postoperativer Schmerzen auf die Entwicklung anderer als der Elektrotransportverabreichung gerichtet. Besondere Aufmerksamkeit wurde Einrichtungen und Systemen gewidmet, die innerhalb vorbestimmter Grenzen dem Patienten ermöglichen, den Betrag eines Analgetikums zu steuern, das der Patient erhält. Die Erfahrung mit diesen Einrichtungstypen war allgemein die, daß die Steuerung der Verabreichung eines Analgetikums durch den Patienten zur Verabreichung geringer Mengen Analgetikum geführt hat, als wenn bei der Verabreichung die Dosierung von einem Physiker vorgeschrieben worden wäre. Die Selbstverabreichung oder vom Patienten gesteuerte Selbstverabreichung ist als patientengesteuerte Analgesie (patient-controlled analgesia, PCA) bekanntgeworden (und im folgenden so bezeichnet).

Bekannte PCA-Einrichtungen sind typischerweise elektromechanische Pumpen, die elektrische Energiequellen großer Kapazität erfordern, z. B. Wechselstrom oder Mehrfachbatterien großer Kapazität, die sperrig sind. Wegen ihrer Sperrigkeit und Kompliziertheit erfordern im Handel erhältliche PCA-Einrichtungen im allgemeinen, daß der Patient ans Bett an eine andere, im wesentlichen feste Stelle gebunden ist. Bekannte PCA-Einrichtungen geben an den Patienten ein Medikament mittels einer intravenösen Leitung oder eines Katheters ab, der in die vorgesehene Vene, Arterie oder ein anderes Organ durch eine qualifizierte medizinisch-technische Person eingeführt werden muß. Dieser Vorgang erfordert, daß die Hautbarriere durchbrochen werden muß, um das Analgeti-

5 kum zu verabreichen (s. US-Patent 5 232 448, Zdeb). Somit erfordert die PCA bei Anwendung im Handel erhältlicher PCA-Einrichtungen die Anwesenheit hochspezialisierten medizinisch-technischen Personals zur Einleitung und Überwachung des PCA-Betriebes, womit für den Pfleger die Gefahr einer Infektion besteht. Weiters sind die im Handel erhältlichen PCA-Einrichtungen selbst wegen des perkutanen (d. h. intravenösen oder subkutanen) Eingriffes etwas schmerhaft anzuwenden.

10 Die Fachwelt hat wenig auf dem Weg der transdermalen Elektrotransporteinrichtungen hervorgebracht, was mit den herkömmlichen PCAs im Hinblick auf die verabreichte Medikamentenmenge konkurrieren kann, um eine adäquate Analgesie und in patientengesteuerter Weise zu erzielen. Weiters gab es nur einen geringen Fortschritt bei der Schaffung einer Hydrogelabstimmung für den analgetischen Elektrotransport, insbesondere für die transdermale Elektrotransportverabreichung von Fentanyl, die eine langanhaltende Stabilität und Anwendungseigenschaften aufweist, die mit den patientengesteuerten elektromechanischen Pumpen zur z. B. intravenösen Verabreichung eines Analgetikums vergleichbar sind. Daher besteht das Bedürfnis zur Bereitstellung einer analgetischen Zusammensetzung in einer geeigneten Einrichtung, um den Vorteil der Bequemlichkeit der Elektrotransportverabreichung in einer kleinen unabhängigen patientengesteuerten Einrichtung zu nutzen.

15 Ziel der Erfindung ist es, die eingangs genannte Elektrotransporteinrichtung dahingehend zu optimieren, daß die Silberionen die Migration der Wirkstoffionen nicht interferieren. Dieses Ziel wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß das Donatorreservoir mit Ausnahme des analgetischen Medikamentes im wesentlichen halogenidquellenfrei ist und daß in ihm bei Vorliegen eines Fentanylhalogenids mindestens die doppelte, bei Vorliegen eines Sufentanilhalogenids mindestens die vierfache Menge an analgetischem Medikament enthalten ist, als der abzugebenden Medikamentenmenge entspricht.

20 Durch die Erfindung wurde insofern ein neuer Weg beschritten, als unter Vermeidung einer zusätzlichen Halogenidquelle das auf Halogenidbasis beruhende Medikament im Überschuß im Donatorreservoir vorgesehen ist. Der vorhandene Chloridionenüberschuß wird dann offensichtlich durch die Wirkstoffionen gleichsam maskiert. Jedenfalls treten die bislang einem Chloridionenüberschuß anhaftenden Nachteile nicht mehr auf.

25 Die vorliegende Erfindung schafft eine Donatorreservoirformulierung für eine Fentanyl-Sufentanil-Verabreichungseinrichtung mittels transdermalen Elektrotransports, mit einer anodischen Donatorelektrode aus Silber, welche Donatorreservoirformulierung im wesentlichen die Migration von Silberionen in die und die Entfärbung der Haut des Patienten verhindert. Während der Stand der Technik die Vorteile der Verwendung eines Halogenidsalzes als Medikament gelehrt hat, um die 30 Migration elektrochemisch erzeugter Silberionen zu verhindern (s. US-Patent 5 135 477, Untereker et al), ist nun entdeckt worden, daß für Halogenidsalze von Fentanyl oder Sufentanil, die entweder kontinuierlich oder intermittierend über längere Elektrotransport-Verabreichungsdauern (z. B. Dauern von mindestens mehreren Stunden) verabreicht werden, die im Donatorreservoir benötigte 35 Menge der Fentanyl/Sufentanilhalogenide zur Verhinderung der Silbermigration die Menge an Fentanyl/Sufentanil erheblich übersteigen muß, die für die therapeutischen Zwecke benötigt wird. Für Fentanyl-Hydrochlorid ist die zur Verhinderung der Silberionenmigration benötigte Menge des 40 Medikaments mit mindestens der dreifachen Menge bestimmt worden, die zur Verabreichung an den Patienten zumindest unter den jeweiligen Elektrotransport-Verabreichungsbedingungen (d.h. angewandter Elektrotransportstrom, Reservoirgröße, - gewicht und - Zusammensetzung und 45 Anwendungszeit des Elektrotransportstromes) benötigt wird, was nachstehend genauer beschrieben ist.

50 Weitere Vorteile und ein volles Verständnis für die spezifischen Anpassungen, Varianten der Verbindungen und physikalischen Eigenschaften der vorliegenden Erfindung können aus der Zeichnung der detaillierten Beschreibung einem Beispiel und den Patentansprüchen gewonnen werden.

In der Zeichnung zeigt Fig. 1 eine auseinandergesetzte schaubildliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Elektrotransporteinrichtung zur transdermalen Medikamentenverabreichung.

55 Die vorliegende Erfindung betrifft im weitesten verbesserte Einrichtungen für die transdermale Elektrotransport-Verabreichung von Fentanyl oder Sufentanil in wasserlöslicher Salzform, um eine analgetische Wirkung auf das Körpersystem zu erzielen. Die vorliegende Erfindung betrifft eine

5 Fentanyl- oder Sufentanilhalogenidverbindung für ein Donatorreservoir, die zur Verwendung in einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung mit einer anodischen Donatorelektrode aus Silber verwendbar ist, wobei die Formulierung zur Verhinderung der Hautentfärbung durch Silberionen wirksam ist, die während der Oxidation der Silberanode gebildet und zusammen mit dem

Medikament der Haut des Patienten verabreicht werden.

Da Fentanyl und Sufentanil beide Basen sind, sind die Salze von Fentanyl und Sufentanil typischerweise saure Zusatzsalze, z. B. Citratsalze, Hydrochloridsalze usw. Die sauren Zusatzsalze von Fentanyl haben typischerweise eine Wasserlöslichkeit von etwa 25 bis 30 mg/ml. Die sauren Zusatzsalze von Sufentanil haben typischerweise eine Wasserlöslichkeit von etwa 45 bis 50 mg/ml.

10 Werden diese Salze in Lösung (z. B. wäßrige Lösung) gegeben, dann lösen sich die Salze und bilden protonisierte Fentanyl- oder Sufentanilkationen und Gegen- (z. B. Citrat- oder chlorid-) anionen. Als solche werden die Fentanyl/Sufentanilkationen von der anodischen Elektrode einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung abgegeben. Zur transdermalen Elektrotransportverabreichung sind anodische Silberelektroden als ein Weg vorgeschlagen worden, um die pH-Stabilität im

15 anodischen Reservoir aufrechtzuerhalten, siehe z. B. US-Patent 5 135 477 (Untereker et al) und US-Patent 4 752 285 (Petelenz et al). Diese Patente befassen sich auch mit den Unzulänglichkeiten der Verwendung von anodischen Silberelektroden bei einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung, nämlich daß die Einleitung eines Stromes durch die Silberanode bewirkt, daß das Silber oxydiert ( $Ag \rightarrow Ag^+ + e^-$ ), wodurch Silberkationen gebildet werden, die mit dem kationischen Medikament zur Verabreichung in die Haut mittels Elektrotransports konkurrieren. Die Silberionenmigration in die Haut führt zu einer vorübergehenden epidermalen Entfärbung (transient

20 epidermal discoloration, TED) der Haut. Gemäß den Lehren dieser Patente werden das kationische Fentanyl und Sufentanil vorzugsweise als Halogenidsalze (z. B. Hydrochloridsalz) formuliert, sodaß die elektrochemisch erzeugten Silberionen mit den Gegenionen des Medikaments (d.h. Halogenidionen) reagieren und ein im wesentlichen unlösliches Silberhalogenid ( $Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$ )

25 bilden. Außer diesen Patenten lehrt die WO 95/27 530 (Phipps et al) die Verwendung von supplementären Chloridionenquellen in Form von Chloridharzen mit hohem Molekulargewicht im Donatorreservoir einer transdermalen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung. Obwohl diese Harze zur Schaffung ausreichender Chloride hoch wirksam sind, um die Silberionenmigration und

30 die damit verbundene Hautentfärbung zu verhindern, können sie aber auch nachteilige Reaktionen entweder mit dem verabreichten Medikament (d.h. Bindung des Medikaments an das Harz) und/oder mit der Haut des Patienten haben (d.h. zu Hautirritationen beitragen). Daher wird für die Zwecke der folgenden Erörterung angenommen, daß die erfindungsgemäßen Donatorreservoirformulierungen im wesentlichen frei von solchen Harzquellen für sekundäre Chloridionen sind.

35 Während des Betriebes der transdermalen Elektrotransporteinrichtung wandern selbstverständlich die Chloridionen aus dem Körper des Patienten von der Haut ins anodische Reservoir. Diese eigentümliche Erscheinung findet auch während des Betriebes der erfindungsgemäßen Einrichtung statt, und als solches wird das aus der Haut austretende und zum anodischen Donatorreservoir

40 fließende Chlorid nicht als „supplementäre Quelle von Halogenidchloridionen“ betrachtet, wie dieser Ausdruck hier verwendet wird. Wählen die Untereker- und Petelenz-Patente lehren, daß die Vorsehung eine kationischen Medikaments in Form eines Halogenidsalzes die Migration von Silberionen (d.h. durch Reaktion der Silberionen mit dem Halogenidion des Medikaments unter

45 Bildung eines wasserlöslichen Silberhalogenienschlages ( $Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$ ) verhindert, ist nun festgestellt worden, daß ein erheblicher Überschuß (d.h. eine Menge, die weit über dem Fentanyl- salz liegt, das zur Verabreichung an den Patienten zwecks Erzielung der Analgesie benötigt wird) an Fentanyl im Donatorreservoir vorgesehen sein muß, um die Silberionenmigration zu verhindern. Dies trifft insbesondere auf solche transdermalen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtungen zu, die zur Abgabe eines Elektrotransportstromes für einen längeren Zeitraum, z. B. länger als

50 etwa 6 Stunden, ausgebildet sind.

55 Im allgemeinen hängt die zur Verhinderung der Silberionenmigration benötigte Überschußmenge an Fentanylhalogenid von einer Anzahl von Faktoren ab, einschließlich des speziellen Halogenidsalzes (z. B. Chlorid-, Fluorid-, Bromid- oder Jodidsalz des Medikaments), des Pegels des angewendeten Elektrotransportstromes, der Größe, dem Gewicht und der Zusammensetzung des Donatorreservoirs, dem angewendeten Stromdichtepegel und der Länge der Zeit, während der

der Elektrotransportstrom angewendet wird. Wir haben bei der Abgabe von Fentanyl-Hydrochlorid

aus Donatorreservoirs auf Polyvinylalkoholbasis festgestellt, die zur Verabreichung Fentanyl für Dauern bis zu etwa 15 Stunden verwendet wurden, daß die zur Verhinderung der Silberionenmigration benötigte Menge an Fentanyl HCl während einer Elektrotransportverabreichung etwa 2 bis 3 mal so groß ist wie die Menge an Fentanyl HCl, die zur Verabreichung an den Patienten über denselben Zeitraum für die Zwecke der Induzierung und Aufrechterhaltung der Analgesie ist.

Im speziellen Fall einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung mit einem Donatorreservoir auf Polyvinylalkoholbasis, das Fentanyl-Hydrochlorid enthält und ein Gesamtgewicht (auf einer hydrierten Basis) von etwa 0,3 bis 0,8 g besitzt, wobei die Einrichtung (1) eine in elektrischem Kontakt mit dem Donatorreservoir stehende anodische Donatorelektrode aus Silber (z. B. eine Silberfolie oder eine mit Silberpulver beladene Polymerfolie), (2) eine elektrische Energiequelle, die Gleichstrom von etwa 190  $\mu$ A bis 230  $\mu$ A an die Donator- und die Gegenelektrode abgibt, (3) eine Stromdichte von, gemessen als der durch die Hautkontaktfläche des Donatorreservoirs dividierte Gesamtstrom, weniger als etwa 0,3 mA/cm<sup>2</sup> beträgt, aufweist und (4) zur Anwendung solch eines Stromes für bis zu etwa acht eigenen Verabreichungsdauern von etwa 8 bis 12 Minuten Dauer ausgebildet ist, ist die zur Induzierung und Aufrechterhaltung der Analgesie benötigte Charge Fentanyl HCl etwa 2,5 bis 3,5 mg, die zur Verhinderung von TED benötigte Charge Fentanyl HCl aber mindestens etwa 8 bis 10 mg und vorzugsweise zumindest etwa 11 bis 13 mg. Insbesondere im Fall einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung mit einem Donatorreservoir auf Polyvinylalkoholbasis, das Fentanyl-Hydrochlorid enthält und ein Gesamtgewicht (auf einer hydrierten Basis) von etwa 0,5 bis 0,8 g besitzt, wobei die Einrichtung einen Gleichstrom von etwa 210  $\mu$ A an die Elektroden abgibt und zur Abgabe solche eines Stromes für etwa acht eigene Verabreichungsdauern von etwa 10 Minuten Dauer ausgebildet ist, beträgt die zur Induzierung und Aufrechterhaltung der Analgesie benötigte Charge Fentanyl HCl etwa 3 mg, die zur Verhinderung von TED benötigte Charge Fentanyl HCl aber mindestens etwa 9 mg und vorzugsweise zumindest etwa 12 mg.

Zur Bestimmung der Charge eines anderen Halogenidsalzes von Fentanyl als Fentanyl HCl ist nur notwendig, eine äquivalente molare Menge von Halogenidionen in das Reservoir einzubringen, da die Silberhalogenalsalze eine ziemlich einheitliche niedrige Wasserlöslichkeit besitzen. Z. B. entspricht die Charge von 8 bis 10 mg Fentanyl HCl einer molaren Charge von etwa 10 bis 25  $\mu$ M. Somit schaffen etwa 20 bis 25  $\mu$ M eines der anderen Fentanylhalogenide (d.h. Fentanylfluorid, Fentanylbromid oder Fentanyljodid) ein äquivalentes Maß an die Silbermigration verhinderndem Fentanyl HCl.

Außer Fentanyl können auch Überschümmengen von Sufentanilhalogenidsalzen zur Verhinderung der Silberionenmigration verwendet werden. Da Sufentanil etwa 7 bis 10 mal stärker als Fentanyl wirkt, werden nur etwa die 0,1- bis 0,14-fache Fentanylosis benötigt, um einen gleichwertigen Pegel der Analgesie zu erzielen. Allerdings beträgt deswegen, weil der Wirkungsgrad der transdermalen Elektrotransportverabreichung von Sufentanil (d.h. der je Einheit des angewendeten Elektrotransportstromes verabreichte Menge Sufentanil) nur etwa ein Drittel desjenigen von Fentanyl ist, der benötigte Elektrotransportstrom zur Erzielung desselben Analgesiespiegels bei Sufentanil etwa das 0,3- bis 0,4-fache desjenigen, der bei Fentanyl benötigt wird. Daher ist die zur Verhinderung der Silberionenmigration während der Elektrotransportverabreichung benötigte Überschümmenge an Sufentanilchlorid entsprechend auf etwa 6 bis 10  $\mu$ M oder etwa 2,4 bis 4mg verringert. Die zur Verhinderung der Silberionenmigration benötigte Menge an Sufentanil HCl-Charge ist bezüglich der zur Erzielung einer analgetischen Wirkung auf den Patienten benötigten zumindest etwa 4 mal so groß wie die analgetisch wirksame Charge.

Solange das Reservoirmatrixmaterial im wesentlichen keine Silberionen-Bindungseigenschaften aufweist (d.h. mittels eines fixen anionischen (z. B. COO-) Anteiles, wie er bei Kationenaustauschmembranen gefunden wird), hat das jeweils als Donatorreservoirmatrix gewählte Material wenig bis gar keinen Einfluß auf die Minimalcharge der Halogenidsalze von Fentanyl und Sufentanil, die zur Verhinderung der Silberionenmigration in die Haut des Patienten wirkt. Insbesondere zeigen Hydrogelmatrizen wenig bis keine Neigung, Silberionen zu binden und sind daher ein bevorzugtes Matrixmaterial zur Verwendung unter diesem Gesichtspunkt der Erfindung.

Vorzugsweise wird sie Konzentration des Fentanyls oder Sufentanils in der Lösung im Donatorreservoir auf oder über einem Pegel gehalten, bei dem der transdermale Fentanyl/Sufentanilfluß von der Konzentration des Medikaments im Donatorreservoir abhängig zu werden beginnt.

Für Fentanyl beginnt der transdermale Elektrotransportfluß von der Fentanylsalzkonzentration in wässriger Lösung abhängig zu werden, sobald die Fentanylsalzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM pro flüssigem Lösungsvolumen, abfällt. Die Konzentration von 11 bis 16 mM bezieht sich auf das Volumen der im Donatorreservoir verwendeten flüssigen Lösung, nicht aber auf das Gesamtvolume des Reservoirs. Mit anderen Worten, die „Konzentration“ von 11 bis 16 mM schließt nicht das Volumen des Reservoirs mit ein, das von der Reservoirmatrix (z. B. einer Hydrogel- oder anderen Matrix) dargestellt wird. Weiters basiert die „Konzentration“ von 11 bis 16 mM auf der Anzahl der Mole des Fentanylsalzes, nicht aber der äquivalenten Anzahl der Mole der freien Fentanylbasis, die in der Donatorreservoirlösung enthalten ist. Für Fentanyl-HCl ist die „Konzentration“ von 11 bis 16 mM etwa der Konzentration von 4 bis 6 mg/ml äquivalent. Andere Fentanylhalogenidsalze haben geringfügig abweichende Konzentrationsbereiche auf Gewichtsbasis, die auf dem Unterschied der Molekulargewichte der Gegenionen des in Frage kommenden Fentanylsalzes beruhen. Wenn die Fentanylsalzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM pro Lösungsvolumen abfällt, so beginnt der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß bemerkenswert abzunehmen, selbst wenn der angelegte Elektrotransportstrom konstant bleibt. Daher wird zur Gewährleistung eines vorhersagbaren Fentanylflusses bei einem jeweiligen Elektrotransportstrompegel die Fentanylsalzkonzentration in der im Donatorreservoir enthaltenen Lösung vorzugsweise über etwa 11 mM und bevorzugter über etwa 16 mM aufrechterhalten. Außer bei Fentanyl haben auch was-  
selösliche Salze von Sufentanil eine minimale Wasserlöslichkeitskonzentration, unter der der transdermale Elektrotransportfluß von der Konzentration des Sufentanilsalzes in der Lösung abhängig wird. Die minimale „Konzentration“ von Sufentanil liegt bei etwa 1,7 mM.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung zur Verabreichung von Fentanyl oder Sufentanil durch die Körperoberfläche, z. B. die Haut, um eine analgetische Wirkung zu erzielen. Das Fentanyl- oder Sufentanilsalz ist vorzugsweise in einem Donatorreservoir als wässrige Salzlösung bereitgehalten.

Die Dosis des mittels transdermalen Elektrotransports abgegebenen Fentanyls beträgt für menschliche Patienten von 35 kg und mehr etwa 20 µg bis etwa 60 µg über eine Verabreichungsdauer von bis zu 20 min. Bevorzugt ist eine Dosierung von etwa 35 µg bis etwa 45 µg und am meisten bevorzugt ist eine Dosierung von etwa 40 µg für die Verabreichungsdauer. Die erfindungsgemäße Einrichtung weist weiters vorzugsweise Mittel zur Verabreichung von etwa 10 bis 100 und bevorzugter etwa 20 bis 80 Zusätzen wie Dosen über eine Dauer von 24 h auf, um die analgetische Wirkung zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Die mittels transdermalen Elektrotransports verabreichte Fentanyldosis beträgt für menschliche Patienten mit einem Körpergewicht von 35 kg und mehr etwa 2,3 µg bis etwa 7,0 µg über eine Verabreichungszeit bis etwa 20 Minuten. Bevorzugt ist eine Dosierung von etwa 4 µg bis etwa 5,5 µg und am bevorzugtesten ist eine Dosierung von etwa 4,7 µg für die Verabreichungsdauer. Die erfindungsgemäße Einrichtung weist ferner vorzugsweise Mittel zur Verabreichung von etwa 10 bis 100, bevorzugter etwa 20 bis 80 Zusätzen gleicher Dosen über einen Zeitraum von 24 Stunden auf, um die analgetische Wirkung zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Die Fentanyl/Sufentanilsalzhaltige anodische Reservoirformulierung zur transdermalen Verabreichung der oben genannten Fentanyl/Sufentanildosen mittels Elektrotransports besteht vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Fentanyl/Sufentanilsalzes, wie eines HCl-Salzes. Am bevorzugtesten ist die wässrige Lösung in einer hydrophilen Polymermatrix enthalten, wie einer Hydrogelmatrix. Das Fentanyl/Sufentanilsalz ist in einem Ausmaß vorhanden, das zur transdermalen Verabreichung der oben erwähnten Dosen mittels Elektrotransports über eine Verabreichungsdauer bis zu 20 Minuten ausreicht, um eine analgetische Wirkung auf das Körpersystem zu erzielen. Das Fentanyl/Sufentanilsalz enthält typischerweise aus etwa 1 bis 10 Gew.-% der Donatorreservoirabstimmung (einschließlich des Gewichtes der Polymermatrix) auf völlig hydrierter Basis und bevorzugter etwa 1 bis 5 Gew.-% der Donatorreservoirabstimmung auf völlig hydrierter Basis. Obwohl für diesen Gesichtspunkt der Erfindung nicht kritisch, liegt die bevorzugte Elektrotransport-Stromdichte typischerweise im Bereich von etwa 50 bis 150 µA/cm<sup>2</sup> und der angelegte Elektrotransportstrom typischerweise im Bereich von etwa 150 bis 240 µA.

Das Fentanyl/Sufentanilsalzhaltige anodische Hydrogel kann passenderweise aus mehreren Materialien hergestellt werden, besteht aber vorzugsweise aus einem hydrophilen Polymermaterial, vorzugsweise einem, das in seiner Natur polar ist, sodaß es die Medikamentenstabilität verstärkt.

Geeignete polare Polymere für die Hydrogelmatrix bestehen aus verschiedenen synthetischen und natürlich vorkommenden Polymermaterialien. Eine bevorzugte Hydrogelabstimmung enthält ein geeignetes hydrophiles Polymer, einen Puffer, ein Feuchthaltemittel, einen Verdicker, Wasser und ein wasserlösliches Fentanyl- oder Sufentanilsalz (z. B. ein HCl-Salz). Eine bevorzugte hydrophile 5 Polymermatrix ist Polyvinylalkohol, wie ein gewaschener und völlig hydrolysierte Polyvinylalkohol (PVOH), z. B. bei der Hoechst Aktiengesellschaft erhältliches Mowiol 66-100. Ein geeigneter Puffer ist ein Ionenaustauschharz, das ein Copolymer von Methacrylsäure und Divinylbenzol in sowohl saurer als auch Salzform ist. Ein Beispiel solch eines Puffers ist ein Gemisch aus Polacrilin (das Copolymer von Methacrylsäure und Divinylbenzol von Rohm & Haas, Philadelphia, PA) und dessen Kaliumsalz. Ein Gemisch aus der sauren und Kaliumsalzform des Polacrilins funktioniert als 10 polymerischer Puffer zur Einstellung des pH-Wertes des Hydrogels auf etwa pH 6. Die Verwendung des Feuchthaltemittels in der Hydrogelabstimmung fördert die Vermeidung von Feuchtigkeitsverlusten des Hydrogels. Ein Beispiel eines geeigneten Feuchthaltemittels ist Guargummi. Verdicker sind ebenfalls in der Hydrogelabstimmung förderlich. Z. B. unterstützt ein Polyvinylalkohol-Verdicker, wie Hydroxypropylmethylcellulose (z. B. Methocel K100MP, erhältlich bei Dow 15 Chemical, Midland, MI) bei der Modifizierung der Rheologie einer heißen Polymerlösung bei ihrer Abgabe in eine Gußform oder einen Hohlraum.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält die anodische Fentanyl/Sufentanilsalz enthaltende Hydrogelformulierung aus etwa 10 bis 15 Gew.-% Polyvinylalkohol, 0,1 bis 0,4 Gew.-% 20 Harzpuffer und etwa 1 bis 2 Gew.-% Fentanyl- oder Sufentanilsalz, vorzugsweise das Hydrochloridsalz. Der Rest ist Wasser und Ingredientien wie Feuchthaltemittel, Verdicker usw. Die Hydrogelformulierung auf Polyvinylalkohol-PVOH-basis wird durch Mischen aller Materialien, einschließlich des Fentanyl- oder Sufentanilsalzes, in einem einzigen Gefäß bei erhöhten Temperaturen von etwa 90°C bis 95°C über zumindest etwa 0,5 h hergestellt. Das heiße Gemisch wird dann in Gußformen gegossen und über Nacht bei einer Gefriertemperatur von etwa -35°C gelagert, um das PVOH zu vernetzen. Nach Aufwärmen auf Zimmertemperatur wird ein zähes Elastomergel erhalten, das für den Elektrotransport des Fentanyls geeignet ist.

Die Hydrogelabstimmungen werden in einer Elektrotransporteinrichtung wie nachstehend erläutert verwendet. Eine geeignete Elektrotransporteinrichtung weist eine anodische Donatorelektrode, vorzugsweise aus Silber, und eine kathodische Gegenelektrode, vorzugsweise aus Silberchlorid, auf. Die Donatorelektrode steht in elektrischem Kontakt mit dem Donatorreservoir, das die wässrige Lösung eines Fentanyl/Sufentanilsalzes enthält. Wie vorstehend erläutert, ist das Donatorreservoir vorzugsweise eine Hydrogelabstimmung. Das Gegenreservoir weist ebenfalls vorzugsweise eine Hydrogelabstimmung auf, die eine (z. B. wässrige) Lösung eines biokompatiblen Elektrolyten enthält, wie eine citratgepufferte Salzlösung. Das anodische und kathodische Hydrogelreservoir hat vorzugsweise jeweils eine Hautkontaktefläche von etwa 1 bis 5 cm<sup>2</sup> und noch bevorzugter etwa 2 bis 3 cm<sup>2</sup>. Das anodische und kathodische Hydrogelreservoir hat vorzugsweise eine Dicke von etwa 0,05 bis 0,25 cm und noch bevorzugter etwa 0,15 cm. Der angelegte Elektrotransportstrom beträgt in Abhängigkeit von der erwünschten analgetischen Wirkung etwa 150 µA bis 40 etwa 240 µA. Am meisten bevorzugt ist der Elektrotransportstrom während der Dosierzeit ein im wesentlichen konstanter Gleichstrom.

Es wird nun auf Fig. 1 Bezug genommen, die eine Ausführungsbeispiel einer Elektrotransporteinrichtung zeigt, die in Einklang mit der Erfindung verwendet werden kann. Fig. 1 zeigt eine auseinandergezogene schaubildliche Ansicht einer Elektrotransporteinrichtung mit einem Aktivierungsschalter in Form eines Druckknopfschalters 12 und einer Anzeige in Form einer lichtemittierenden Diode (LED) 14. Die Einrichtung 10 besteht aus einem oberen Gehäuse 16, einer Platineneinheit 18, einem unteren Gehäuse 20, einer Anode 22, einer Kathode 24, einem Anodenreservoir 26, einem Kathodenreservoir 28 und einem hautverträglichen Adhäsivkissen 30. Das obere Gehäuse 16 hat seitliche Flügel 15, die das Halten der Einrichtung 10' an der Haut eines Patienten unterstützen. Das obere Gehäuse 16 besteht vorzugsweise aus einem spritzgießbaren Elastomer (z. B. Ethylenvinylacetat). Die Platineneinheit 18 weist eine integrierte Schaltung 19 auf, die mit Einzelbestandteilen 40 und einer Batterie 32 verbunden ist. Die Platineneinheit 18 ist am Gehäuse 16 mit (in Fig. 1 nicht gezeigten) Füßchen befestigt, die durch Öffnungen 13a und 13b ragen und deren Enden erhitzt bzw. geschmolzen werden, um die Platineneinheit 18 am Gehäuse 16 im Abstand hievon festzuhalten. Das untere Gehäuse 20 ist am oberen Gehäuse 16 mittels des Adhäsivkis- 55

sens 30 befestigt, dessen Oberseite 34 an sowohl das untere Gehäuse 20 als auch das obere Gehäuse 16 einschließlich der Unterseite der Flügel 15 angeklebt.

An der Unterseite der Platineneinheit 18 ist (teilweise) eine Knopfbatterie 32 gezeigt. Es können auch andere Batterietypen zur Speisung der Einrichtung 10 vorgesehen sein.

Die (in Fig. 1 nicht gezeigten) Ausgänge der Platineneinheit 18 stehen mit den Elektroden 22, 24 durch Öffnungen 23, 23' in im unteren Gehäuse 20 ausgebildeten Vertiefungen 25, 25' mittels elektrisch leitender Klebestreifen 42, 42' in Kontakt. Die Elektroden 22, 24 stehen anderseits in direktem mechanischen und elektrischen Kontakt mit den Oberseiten 44, 44' der Medikamentenreservoirs 26, 28. Die Unterseiten 46, 46' der Medikamentenreservoirs 26, 28 berühren die Haut des Patienten durch Öffnungen 29, 29' im Adhäsivkissen 30. Nach Drücken des Druckknopfschalters 12 gibt die elektronische Schaltung auf der Platineneinheit 18 einen vorbestimmten Gleichstrom an die Elektroden/ Reservoirs 22, 26 und 24, 28 für ein Abgabeintervall vorbestimmter Länge ab. Vorzugsweise überträgt die Einrichtung an den Benutzer eine sichtbare und/oder hörbare Bestätigung der Einschaltung des Dauer der Medikamentenabgabe bzw. Bolus mittels der LED 14, die beleuchtet wird, und/oder eines hörbaren Tonsignals z. B. eines „Piepsers“. Nun wird ein analgetisches Medikament, z. B. Fentanyl, durch die Haut des Patienten, z. B. am Arm, für die vorbestimmte Verabreichungsdauer (z. B. 10 Minuten) verabreicht. In der Praxis erhält der Benutzer eine Rückkopplung des Einschaltens der Dauer der Medikamentenverabreichung (die LED 14 wird eingeschaltet) und/oder hörbare Signale (einen „Pieps“ vom „Piepser“).

Die Anode 22 besteht vorzugsweise aus Silber und die Kathode 24 vorzugsweise aus Silberchlorid. Beide Reservoirs 26 und 28 bestehen vorzugsweise aus einem polymeren Hydrogel. Die Elektroden 22, 24 und die Reservoirs 26, 28 sind im unteren Gehäuse 20 gehalten. Für das Fentanyl- und das Sufentanilsalz ist das anodische Reservoir 26 das „Donator“-Reservoir, das das Medikament enthält, und das kathodische Reservoir 28 enthält einen biokompatiblen Elektrolyten.

Der Druckknopfschalter 12, die elektronische Schaltung auf der Platineneinheit 18 und die Batterie 32 sind zwischen dem oberen Gehäuse 16 und dem unteren Gehäuse 20 adhäsiv „eingesiegelt“. Das obere Gehäuse 16 besteht vorzugsweise aus Gummi oder einem anderen elastomerem Material. Das untere Gehäuse 20 besteht vorzugsweise aus einem plastischen oder elastomerem Flachmaterial (z. B. Polyethylen), das zur Bildung der Vertiefungen 25, 25' einfach gegossen und zur Bildung der Öffnungen 23, 23' leicht geschnitten werden kann. Die zusammengebaute Einrichtung 10 ist vorzugsweise wassersicher (d. h. spritzwasserdicht) und am meisten bevorzugt wasserdicht. Das System hat ein niedriges Profil, das sich leicht dem Körper anpaßt und somit an der und rund um die Tragestelle Bewegungsfreiheit ermöglicht. Die anodische Medikamentenreservoir 26 und das kathodische Salzreservoir 28 sind an der Hautkontaktseite der Einrichtung 10 und in ausreichendem gegenseitigen Abstand angeordnet, um während der normalen Handhabung und Verwendung einen zufälligen elektrischen Kurzschluß zu verhindern.

Die Einrichtung 10 klebt an der Körperoberfläche (z. B. der Haut) des Patienten mit Hilfe des umfänglichen Adhäsivkissens 30, das eine Oberseite 34 und eine Körperkontaktseite 36 besitzt. Die adhäsive Seite 36 hat adhäsive Eigenschaften, die sicherstellen, daß die Einrichtung 10 während der normalen Aktivitäten des Benutzers auf dem Körper an Ort und Stelle bleibt und dennoch die zumutbare Abnahme nach der vorbestimmten Tragezeit (z. B. 24 Stunden) erlaubt. Die adhäsive Oberseite 34 klebt am unteren Gehäuse 20 und hält die Elektroden und Medikamentenreservoirs innerhalb der Gehäusevertiefungen 25, 25' sowie das untere Gehäuse 20 am oberen Gehäuse 16 fest.

Der Druckknopfschalter 12 ist an der Oberseite der Einrichtung 10 angeordnet und leicht durch die Kleidung zu betätigen. Vorzugsweise wird zur Aktivierung der Einrichtung zur Abgabe des Medikaments der Druckknopfschalter 12 innerhalb eines kurzen Zeitraumes, z. B. drei Sekunden, zweimal gedrückt, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer unbeabsichtigten Aktivierung der Einrichtung 10 minimiert wird.

Nach der Schalterbetätigung startet ein hörbares Alarmsignal die Verabreichung des Medikaments, zu welcher Zeit die Schaltung einen Gleichstrom mit vorbestimmtem Pegel für eine vorbestimmte Verabreichungsdauer (z. B. 10 Minuten) an die Elektroden/Reservoirs abgibt. Die LED 14 bleibt während der gesamten Verabreichungsdauer eingeschaltet und zeigt somit an, daß sich die Einrichtung 10 im aktiven Verabreichungszustand befindet. Die Batterie hat vorzugsweise eine ausreichende Kapazität, um die Einrichtung 10 kontinuierlich auf dem vorbestimmten Gleichstrom-

pegel während der gesamten Tragezeit (z. B. 24 Stunden) zu speisen.

Die Erfindung wird weiters anhand der folgenden Beispiele erläutert, die illustrativ sind, nicht aber den Rahmen der Erfindung beschränken.

5

### BEISPIEL 1

Die folgende Studie wurde zur Bestimmung der Menge einer Fentanyl Hydrochlorid-Medikamentencharge durchgeführt, die zur Verhinderung der zu vorübergehender Epidermisfärbung führenden Silbermigration nötig ist und von einer transdermalen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung für Fentanyl mit einem Donatorreservoirgel abgegeben wird, das etwa 0,6 g wiegt und eine Hautkontaktfäche von etwa  $2,8 \text{ cm}^2$  besitzt, welche Einrichtung für eine Dauer von 24 Stunden getragen wird und einen Elektrotransportstrom von  $240 \mu\text{A}$  (d. h. eine Stromdichte von  $87 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) über eine Verabreichungsdauer von etwa 10 Minuten zur Verabreichung einer  $40 \mu\text{g}$ -Dosis abgibt und die während der 24 Stunden-Tragezeit bis zu 80 solcher Dosen verabreichen kann. Somit hat die Einrichtung die Fähigkeit, bis zu  $3,2 \text{ mg}$  Fentanyl ( $80 \times 40 \mu\text{g} = 32 \text{ mg}$ ) zu therapeutischen Zwecken abzugeben.

Es wurden Fentanyl-HCl enthaltende Donatorreservoirs auf der Basis eines Polyvinylalkohol-(PVOH-) Hydrogels, wobei jedes Reservoir ein Gesamtgewicht von etwa 0,15 g hatte, mit den folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

20

	<u>Material</u>	<u>Gew.-%</u>
	Wasser	80,8
	PVOH	15,0
	Fentanyl HCl	2,0
25	Polacrilin	0,1
	0,5 N NaOH	2,1

25

Die Materialien wurden in einem ummantelten Gefäß bei  $90^\circ\text{C}$  gemischt, worauf 0,15 g aliquote Teile des flüssigen Gels in Gußformen eingebracht und über Nacht bei Temperaturen im Bereich von  $-15$  bis  $-50^\circ\text{C}$  gefroren wurden. Die Gele hatten Scheibenform mit einer Fläche von  $1,0 \text{ cm}^2$  und einer Dicke von 1,6 mm.

30

Auf eine Oberfläche jedes Gels wurde eine Silberfolie auflaminiert, um eine anodische Donatorelektrodeneinheit zu schaffen, die aus der Silberfolienanode und dem Fentanyl enthaltenden Gelreservoir bestand. Die Gegenelektrodeneinheiten wurden unter Verwendung von gleichgroßen PVOH-Gelen hergestellt, die eine citratgepufferte Salzlösung (pH 4) enthielten. Auf eine Oberfläche der Gegengele wurde eine kathodische Silberchloridelektrode (d. h. eine mit Silberchloridpulver beladene Polyisobutylenfolie) auflaminiert. Die Elektroden wurden an handelsübliche Energiequellen elektrisch angeschlossen, die einen konstanten Gleichstrom von  $240 \mu\text{A}$  ( $87 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) abgaben.

35

Die Elektrotransportsysteme wurden an den Oberarmen von sechs männlichen Freiwilligen angebracht und für eine Dauer von 15 Stunden getragen, was etwa 10 % länger als die Maximalzeit der Stromanwendung für dieses System ist (d.h.  $80 \times 10 \text{ Minuten} = 13,3 \text{ h}$ ). Während der 15 Stunden-Tragedauer lieferten die Systeme kontinuierlich Strom, wohin die Systeme entfernt wurden und der Arm jedes Menschen genau untersucht wurde, um festzustellen, ob vorübergehende Epidermisfärbung (transient epidermal discoloration, TED) aufgetreten war, die von der Migration in der anodischen Elektrodeneinheit gebildeter Silberionen verursacht wurde. Die Menschen wurden wieder nach einer Stunde und wieder 24 Stunden nach Abnahme des Systems untersucht, um die anfänglichen TED-Werte zu bestätigen. Bei allen sechs Menschen trat an der Stelle der Befestigung der anodischen Elektrodeneinheit keine TED auf. Dies zeigt an, daß eine Fentanyl-HCl-charge von etwa 1,8 bis 2 Gew.-% oder etwa 3 mg dieser Gele eine ausreichende Menge Chloridionen hervorruft, um während der 15 Stunden-Tragedauer die Migration von Silberionen, die bei der Oxidation der Silberanode gebildet werden, in die Haut der Patienten zu verhindern. Daher wird ein Elektrotransportsystem, mit dem dasselbe Pegel Elektrotransportstrom über eine maximale Dosierdauer von 13,3 Stunden angewendet wird, selbst unter den Bedingungen eines maximalen Gebrauches gleichermaßen keine TED zeigen. Die 2 Gew.-%-Fentanylcharge in diesen auf PVOH

5 basierenden Donatorgelreservoirs kann maßstäblich auf größere Reservoirs übertragen werden. Somit sollte für ein Fentanyl-HCl enthaltendes, auf PVOH basierendes Donatorreservoir mit einem Gesamtgewicht von etwa 0,6 g, wobei das Reservoir im wesentlichen keine andere Chloridionenquelle außer den Medikamenten-Gegenionen enthält, die Fentanyl-HCl-Charge zumindest 11 mg betragen (d. h. 1,8 Gew.-% x 0,6 g = 11 mg), selbst wenn die Maximalmenge Fentanyl, die von der Einrichtung während der 24 Stunden-Tragezeit verabreicht wird, nur etwa 3,2 mg Fentanyl beträgt. Um die Silbermigration in dieser Einrichtung unter den Bedingungen des maximalen Gebrauches zu verhindern, muß daher eine Überschüßmenge an Fentanyl-HCl in das anodische Donatorreservoir eingebracht werden, welche Überschüßcharge etwa das 3- bis 3-fache der Menge Fentanyl ist, die für die therapeutischen Zwecke benötigt wird.

10

15 Zusammenfassend schafft die Erfindung eine verbesserte Einrichtung zum transdermalen Elektrotransport wasserlöslicher Salze von Fentanyl und Sufentanil, welche Einrichtung eine anodische Donatorelektrode aus Silber und ein vorzugsweise ein Donatorreservoir auf Hydrogelbasis aufweist. Die Elektrotransporteinrichtung ist vorzugsweise eine vom Patienten gesteuerte Einrichtung. Die Hydrogelformulierung enthält eine Medikamentenkonzentration, die zur Verhinderung der Silberionenmigration zur Haut des Trägers der Elektrotransporteinrichtung und somit zur Verhinderung einer vorübergehenden Epidermisentfärbung sowie zur Schaffung eines akzeptablen Analgesiepegeis ausreicht.

20

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Elektrotransporteinrichtung (10) zur transdermalen Verabreichung eines als Fentanyl- oder Sufentanilhalogenids vorliegenden analgetischen Medikamentes, mit einer anodischen Donatorelektrode (22) aus Silber und einer kathodischen Gegenelektrode (24), wobei die Donatorelektrode (22) mit einem das analgetische Medikament enthaltenden Donatorreservoir (26) in elektrischem Kontakt steht, dadurch gekennzeichnet, daß das Donatorreservoir (26) mit Ausnahme des analgetischen Medikamentes im wesentlichen halogenidquellenfrei ist und daß in ihm bei Vorliegen eines Fentanylhalogenids mindestens die doppelte, bei Vorliegen eines Sufentanilhalogenids mindestens die vierfache Menge an analgetischem Medikament enthalten ist, als der abzugegenden Medikamentenmenge entspricht.
2. Elektrotransporteinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Donatorreservoir (26) das analgetische Medikament in Form einer in einer hydrophilen Matrix aufgenommen wässrigen Lösung des Fentanyl- oder Sufentanilhalogenides enthalten.
3. Elektrotransporteinrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fentanyl- oder Sufentanilhalogenid in einer Menge von 1,0 bis 10 Gew.-% des gesamten Inhaltes des Donatorreservoirs (26) vorliegt.
4. Elektrotransporteinrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Matrix in an sich bekannter Weise aus Polyvinylalkohol besteht.

#### HIEZU 1 BLATT ZEICHNUNGEN

45

50

55

**FIG. 1**

