

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1003274

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1003274

51 Int.Cl.⁶
A61N1/30, A61K31/445, A61K9/70

22 Ingediend: 05.06.96

30 Voorrang:
05.06.95 US 465492

41 Ingeschreven:
06.12.96 I.E. 97/02

47 Dagtekening:
03.11.98

45 Uitgegeven:
04.01.99 I.E. 99/01

73 Octrooihouder(s):
ALZA CORPORATION te Palo Alto, California,
Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
Joseph Brad Phipps te Maple Grove, Minnesota
(US)
Mary Southam te Portola Valley, Californië (US)
Keith Jan Bernstein te Somerville, New Jersey
(US)
Henk Noorduyn te Bergen op Zoom

74 Gemachtigde:
Ir. L.C. de Bruijn c.s. te 2517 KZ Den Haag.

54 Inrichting voor het door middel van een elektrotransport transdermaal afgeven van fentanyl en sufentanil.

57 De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het door middel van elektrotransport afgeven van een pijnstillend geneesmiddel, dat een fentanylhalogenidezout en/of een sufentanilhalogenidezout kan zijn, welke inrichting een zilver bevattende donoranode en een tegenelektrode omvat, waarbij de donoranode in elektrisch contact verkeert met een donoropslagvat dat het geneesmiddel bevat en dat in hoofdzaak vrij is van andere halogenidebronnen dan het geneesmiddelszout.

NL C 1003274

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Bureau voor de Industriële Eigendom worden ingezien.

Inrichting voor het door middel van een elektrotransport transdermaal afgeven van fentanyl en sufentanil.

De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het afgeven
5 van een pijnstillend geneesmiddel, dat een fentanyl en/of een sufentanilzout kan zijn, door een lichaamsoppervlak door middel van elektrotransport, welke inrichting is voorzien van een donoropslagvat, dat een water bevattende oplossing van het geneesmiddelzout bevat.

In WO 93/01807 wordt een inrichting voor transdermale afgifte
10 beschreven die voorzien is van zowel een actief geneesmiddelreservoir waaruit het geneesmiddel actief door middel van iontoforese wordt afgegeven, en een passief geneesmiddelreservoir waaruit tegelijkertijd het geneesmiddel door middel van diffusie wordt afgegeven. Een toelichting van dit systeem wordt beschreven in voorbeeld 1, waarbij de
15 anode samengesteld is uit een polymere matrix die zilverdeeltjes bevat, waarbij de matrix gemaakt wordt door zilverpoeder en verknoopt polyvinylpyrrolidon in een polyisobuteenmatrix te mengen. Het actieve middel is samengesteld uit fentanyl.HCl. Het passieve afgiftereservoir bevat een kern van een waterige gel die samengesteld is uit 1 gew.%
20 basisch fentanyl, 2 gew.% hydroxyethylcellulose en 97 gew.% van een 25-procentige oplossing van ethanol en water. Volgens blz. 22, regels 12-19 verschaft het systeem een basis-afgiftesnelheid van basisch fentanyl van 25 microgram per uur vanuit het passieve geneesmiddelreservoir en een bolus van 25 microgram ionogeen fentanyl gedurende elke
25 5 minuten, waarbij het op elektriciteit werkende deel van het systeem zodanig werkt dat de totale afgiftesnelheid van fentanyl ongeveer 325 microgram per uur is. In WO 93/01807 wordt niet het probleem van tijdelijke verkleuring van de opperhuid beschreven dat veroorzaakt wordt door migratie van zilverionen van de zilveranode naar het lichaam.

30 De transdermale afgifte van geneesmiddelen door diffusie door de opperhuid is een verbetering ten opzichte van meer gebruikelijke afgiftewerkwijzen zoals subcutane injectie en orale afgifte. Door transdermale afgifte van geneesmiddelen wordt de eerste passage langs de lever, zoals die plaatsvindt bij orale afgifte van geneesmiddelen,
35 vermeden. Transdermale afgifte van geneesmiddelen voorkomt tevens ongemak van de patiënt zoals bij subcutane injecties. Bovendien kan transdermale afgifte gedurende de tijd gelijkmatigere concentraties van het geneesmiddel verschaffen aan de bloedsomloop van de patiënt

vanwege de langer regelbare afgifteprofielen van bepaalde typen van transdermale afgifte-inrichtingen. De term "transdermale" afgifte omvat in het algemeen de afgifte van een middel door een lichaamsoppervlak zoals de huid, het slijmvlies of de nagels van een dier.

- 5 De huid dient als eerste barrière voor de transdermale binnendringing van materialen in het lichaam en is de belangrijkste weerstand van het lichaam voor de transdermale afgifte van therapeutische middelen zoals geneesmiddelen. Tot nu toe heeft men zich gericht op het verminderen van de fysische weerstand of op het verhogen van de
- 10 permeabiliteit van de huid voor de afgifte van geneesmiddelen door middel van passieve diffusie. Verschillende werkwijzen voor het verhogen van de snelheid van de transdermale flux van het geneesmiddel heeft men uitgetoetst, in het bijzonder door toepassing van middelen voor het verbeteren van de chemische flux.
- 15 Andere benaderingen voor het verhogen van de snelheid van de transdermale afgifte van geneesmiddelen omvatten de toepassing van alternatieve energiebronnen zoals elektrische energie en ultrasone energie. Door elektrische energie geholpen transdermale afgifte wordt ook wel elektrotransport genoemd. De term "elektrotransport" zoals
- 20 hier wordt gebruikt verwijst in het algemeen naar de afgifte van een middel (bijvoorbeeld een geneesmiddel) door een membraan zoals de huid, het slijmvlies of de nagels. De afgifte wordt geïnduceerd of geholpen door toepassing van een elektrische potentiaal. Een heilzaam therapeutisch middel kan bijvoorbeeld in de systemische omloop van een
- 25 menselijk lichaam worden gebracht door afgifte door de huid door middel van elektrotransport. Een veel toegepaste werkwijze voor de afgifte door middel van elektrotransport is elektromigratie (ook wel iontoforese genoemd) en deze werkwijze omvat het elektrisch geïnduceerde transport van geladen ionen. Een ander type van elektrotransport is
- 30 elektro-osmose en deze werkwijze omvat de stroming van een vloeistof, die het af te geven middel bevat, onder de invloed van een elektrisch veld. Nog een andere werkwijze voor afgifte door middel van elektrotransport is elektrische porievorming dat wil zeggen de vorming van tijdelijke poriën in een biologisch membraan door toepassing van een
- 35 elektrisch veld. Een middel kan of passief (dat wil zeggen zonder elektrische hulp) of actief (dat wil zeggen onder de invloed van een elektrische potentiaal) door de poriën worden afgegeven. In elke werkwijze voor afgifte door middel van elektrotransport kan één of meer

van deze processen met inbegrip van ten minste enige "passieve" diffusie tegelijkertijd tot een zekere hoogte optreden. Dienovereenkomstig moet aan de term "elektrotransport" zoals hier gebruikt wordt de breedst mogelijke interpretatie worden gegeven, zodat het elektrisch
 5 geïnduceerde of versterkte transport van ten minste één middel, dat geladen of ongeladen of een mengsel van geladen of ongeladen middelen kan zijn, wordt omvat, om het even wat het specifieke mechanisme is waardoor het middel in feite getransporteerd wordt.

Inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport zijn
 10 van ten minste twee elektroden voorzien die met een deel van de huid, nagels, het slijmvlies of een ander oppervlak van het lichaam verbonden zijn. De in het algemeen met "donor"-elektrode aangeduide elektrode is de elektrode waarvan het middel aan het lichaam wordt afgegeven. De andere elektrode, die typisch de "tegen"-elektrode genoemd wordt,
 15 dient ervoor het elektrische circuit over het lichaam te sluiten. Wanneer bijvoorbeeld het af te geven middel positief geladen is, dat wil zeggen een kation, is de anode de donorelektrode terwijl de kathode de tegenelektrode is die ervoor dient het circuit te sluiten. Wanneer een middel daarentegen negatief geladen is, dat wil zeggen een
 20 anion, is de kathode de donorelektrode en de anode de tegenelektrode. Daarbij kunnen zowel de anode en de kathode als donorelektroden worden beschouwd wanneer zowel positief en negatief geladen middelen of ongeladen opgeloste middelen worden afgegeven.

De inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport
 25 dienen verder in het algemeen ten minste een opslagvat of bron voor het aan het lichaam af te geven middel te bezitten. Voorbeelden van dergelijke donoropslagvaten zijn een uitholling of holte, een poreuze spons of een poreus kussen en een hydrofiel polymeer of een gelmatrix. Dergelijke donoropslagvaten zijn verbonden met en geplaatst tussen de
 30 anode of kathode en het lichaamsoppervlak voor het verschaffen van een vaste of vervangbare bron van één of meer middelen of geneesmiddelen. Inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport bezitten ook een brond voor elektrische energie zoals één of meer batterijen. Eén pool van de energiebron is voortdurend verbonden met de andere
 35 elektrode en de tegengestelde pool is voortdurend verbonden met de tegenelektrode. Sinds aangetoond is dat de snelheid van afgifte van een geneesmiddel door middel van elektrotransport ongeveer evenredig is met de elektrische stroom die door de inrichting geleverd wordt,

bezitten de meeste inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport een elektrische regelinrichting die de spanning en/of de stroom regelt die over de elektroden wordt aangelegd, waardoor de snelheid van de afgifte van het geneesmiddel geregeld wordt. Deze
 5 regelcircuits bestaan uit een verscheidenheid van elektrische componenten voor het regelen van de amplitude, de polariteit, het tijdstip en de golfvorm en dergelijke van de elektrische stroom en/of spanning, die door de energiebron verschaft wordt. Zie bijvoorbeeld het Amerikaanse octrooischrift 5.047.007 van McNichols et al.

10 Tot nu toe zijn de in de handel verkrijgbare inrichtingen voor het afgeven van geneesmiddelen door middel van transdermaal elektrotransport (bijvoorbeeld de "Phoresor" die door Iomed, Inc. uit Salt Lake City, Utah (VS) in de handel wordt gebracht; de "Dupel Iontophoresis"-inrichting die door Empi, Inc. uit St. Paul, Minnesota
 15 (VS) in de handel wordt gebracht; de "Webster Sweat Inducer", type 3600 die door Wescor, Inc. uit Logan, Utah (VS) in de handel wordt gebracht) in het algemeen voorzien van een tafelmodel van een eenheid voor het leveren van elektrische energie en een paar van met de huid contact makende elektroden. De donorelektrode bevat een oplossing van
 20 het geneesmiddel terwijl de tegenelektrode een oplossing van een zout van een biologisch verenigbaar elektrolyt bevat. De eenheid voor het leveren van elektrische energie is voorzien van elektrische regelaars voor het afregelen van de hoeveelheid stroom die over de elektroden wordt aangelegd. De "satelliet"-elektroden zijn met lange (bijvoor-
 25 beeld 1-2 meter) elektrisch geleidende draden of kabels met de eenheid voor het leveren van de elektrische energie verbonden. De draadverbindingen kunnen worden verbroken en beperken de bewegingsvrijheid en mobiliteit van de patiënt. Draden tussen elektroden en regelaars kunnen ook hinderlijk of ongemakkelijk voor de patiënt zijn. Andere voor-
 30 beelden van tafelmodellen van eenheden voor het leveren van elektrische energie waarbij "satelliet"-elektroden toegepast worden zijn beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 4.141.359 van Jacobsen et al. (zie figuren 3 en 4), 5.006.108 van LaPrade (zie figuur 9) en 5.254.081 van Maurer et al.

35 Sinds kort worden kleine inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport voorgesteld die een bron voor elektrische energie bevatten en die op de huid, soms onopvallend onder kleding, gedurende langere perioden worden gedragen. Dergelijke bronnen voor elektrische

energie bevattende inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport zijn bijvoorbeeld beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 5.224.927 van Tapper, 5.224.928 van Sibalís et al. en 5.246.418 van Haynes et al.

5 Onlangs heeft men geopperd inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport te gebruiken die een voor hergebruik geschikte regelinrichting bezitten die met een aantal geneesmiddel bevattende eenheden gebruikt kan worden. De geneesmiddel bevattende eenheden worden eenvoudigweg ontkoppeld van de regelinrichting wanneer het
10 geneesmiddel opdraakt en een nieuwe geneesmiddel bevattende eenheid wordt vervolgens met de regelinrichting verbonden. Op deze wijze kunnen de relatief dure hardware-componenten van de inrichting (bijvoorbeeld batterijen, LED's, circuit hardware en dergelijke) in de voor hergebruik geschikte regelinrichting worden geplaatst en kunnen de
15 relatief goedkope donoropslagvat- en tegenopslagvatmatrices in de voor eenmalig gebruik geschikte geneesmiddel bevattende wegwerpeenheid worden geplaatst waardoor de algehele kosten van de inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport verlaagd worden. Voorbeelden van inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport die een
20 voor hergebruik geschikte regelinrichting bevatten en afkoppelbaar aangesloten zijn op een geneesmiddel bevattende eenheid, worden beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 5.320.597 van Sage Jr. et al., 5.358.483 van Sibalís en 5.135.479 van Sibalís et al. (figuur 12) en in de Britse octrooiaanvraag 2.239.803 van Devane et al.

25 Een verdere ontwikkeling in inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport zijn hydrogelen die in het bijzonder de voorkeur hebben voor toepassing als opslagmatrices voor het geneesmiddel en het elektrolyt, voor een deel vanwege het feit dat water het vloeibare oplosmiddel is dat de voorkeur heeft voor toepassing in afgifte van
30 een geneesmiddel door middel van elektrotransport vanwege de uitstekende bioverenigbaarheid van water in vergelijking met andere vloeibare oplosmiddelen zoals alcoholen en glycolen. Hydrogelen bezitten een hoog evenwichtsgehalte aan water en kunnen snel water absorberen. Daarbij hebben hydrogelen meestal een goede biologische verenigbaarheid met de huid en met slijmvliezen.
35

Van bijzonder belang in transdermale afgifte is de afgifte van geneesmiddelen voor het beheersen of verminderen van ernstige pijn. Het regelen van de snelheid en de duur van de afgifte van het genees-

middel is in het bijzonder van belang voor transdermale afgifte van pijnstillende geneesmiddelen voor het vermijden van het potentiële risico van een overdosis en het ongemak van een onvoldoende dosering.

In de groep van pijnstillende geneesmiddelen die wordt toegepast in een transdermale afgiftroute is de groep van de synthetische opiaten, een groep van 4-anilinepiperiden. De synthetische opiaten zoals fentanyl en bepaalde derivaten daarvan zoals sufentanil zijn in het bijzonder geschikt voor transdermale toediening. Deze synthetische opiaten zijn gekenmerkt door de snelle start van de pijnstillende werking, de sterke werking en de korte duur van de werking. Geschat wordt dat zij 80 tot 800 maal werkzamer zijn dan morfine. Deze geneesmiddelen zijn zwakke basen, dat wil zeggen aminen, waarvan het grootste deel in zuur milieu kationogeen is.

In een in vivo-onderzoek voor het bepalen van de plasmaconcentratie vergeleken Thysman en Preat (Anesth. Analg. 77 (1993) blz. 61-66) eenvoudige diffusie van fentanyl en sufentanil met afgifte door middel van elektrotransport in een citraatbuffer bij pH 5. Eenvoudige diffusie leidde niet tot detecteerbare plasmaconcentraties. De bereikbare plasmaspiegel hingen af van de maximale flux van het geneesmiddel dat de huid kan passeren en de farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel zoals de afname van de hoeveelheid en distributievolume. Beschreven werd dat afgifte door middel van elektrotransport een aanzienlijk kortere retentietijd bezat (dat wil zeggen de tijd die vereist is voor het bereiken van de hoogste plasmaniveaus) in vergelijking met passieve transdermale afgifte (1,5 uur versus 14 uur). De conclusies van de onderzoekers waren dat elektrotransport van deze pijnstillende geneesmiddelen een snellere bestrijding van pijn kunnen verschaffen dan gebruikelijke pleisters en dat een gepulseerde afgifte van een geneesmiddel (door het regelen van de elektrische stroom) vergelijkbaar was met de constante afgifte van gebruikelijke pleisters. Zie bijvoorbeeld ook Thysman et al., Int. J. Pharma., 101 (1994), blz. 105-113; V. Préat et al., Int. J. Pharm., 96 (1993), blz. 189-196 (sufentanil); Gourlav et al., Pain, 37 (1989), blz. 193-202 (fentanyl); Sebel et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 32 (1987), blz. 529-531 (fentanyl en sufentanil). Passieve afgifte, dat wil zeggen door diffusie, en door elektriciteit geholpen transdermale afgifte van verdovende pijnstillende geneesmiddelen zoals fentanyl voor het bewerkstelligen van een pijnstillend effect zijn beide beschreven in de

octrooiliteratuur. Zie bijvoorbeeld de Amerikaanse octrooischriften 4.588.580 van Gale et al. en 5.232.438 van Theeuwes et al.

De laatste jaren heeft men voor het beheersen van na-operatieve pijn andere inrichtingen onderzocht dan inrichtingen voor afgifte door middel van elektrotransport. Bijzondere aandacht is gegeven aan inrichtingen en systemen waarbij binnen voorafbepaalde grenzen de patiënt de hoeveelheid van het pijnstillend middel dat hij toegediend krijgt kan regelen. De ervaring met deze typen van inrichtingen is in het algemeen dat regeling van de toediening van het pijnstillend middel door de patiënt leidt tot toediening van minder pijnstillend middel dan wanneer de voorgeschreven dosis door een arts zou worden toegediend. Zelfstandige toediening of door de patiënt geregelde zelftoediening is bekend geworden (en zal hier genoemd worden) als door de patiënt geregelde analgesie (PGA).

Bekende PGA-inrichtingen zijn typisch elektromechanische pompen die bronnen voor elektrische energie met een grote capaciteit vereisen zoals wisselstroom of meervoudige grote batterijpakketten met een grote capaciteit. Vanwege hun grootte en ingewikkeldheid maken de in de handel verkrijgbare PGA-inrichtingen het in het algemeen noodzakelijk dat de patiënt aan bed gebonden is of gebonden is aan een bepaalde plaats. Bekende PGA-inrichtingen geven het geneesmiddel aan de patiënt af door middel van een intraveneuze leiding of een catheter die in de gewenste ader, slagader of een gewenst ander orgaan door een gekwalificeerde verpleger moet worden ingebracht. Deze techniek vereist dat de huidbarrière verbroken moet worden voor het toedienen van het pijnstillend geneesmiddel (zie het Amerikaanse octrooischrift 5.232.448 van Zdeb). Derhalve vereist de toepassing van in de handel verkrijgbare PGA-inrichtingen de aanwezigheid van hoog gekwalificeerd medisch personeel voor het starten van en voor het toezicht houden op de werking van de PGA-inrichting, waarbij het risico van infectie aanwezig is. Het gebruik van in de handel verkrijgbare PGA-inrichtingen is verder enigszins pijnlijk wegens de doordringing van de huid (dat wil zeggen intraveneuze of subcutane toegang).

De stand van de techniek heeft op het gebied van inrichtingen voor transdermale afgifte door middel van elektrotransport weinig opgeleverd dat kan wedijveren met de gebruikelijke PGA-inrichtingen met betrekking tot de afgegeven hoeveelheid van een geneesmiddel voor het bereiken van een voldoende analgesie en met betrekking tot een door

een patiënt geregelde wijze. Weinig vooruitgang heeft men verder ge-
boekt met het verschaffen van een hydrogelformulering voor pijnstil-
lend elektrotransport, in het bijzonder voor de transdermale afgifte
van fentanyl door middel van elektrotransport, die lang in stand
5 blijft en die resultaten vertoont die vergelijkbaar zijn met de door
de patiënt geregelde elektromechanische pompen voor bijvoorbeeld in-
traveneuze afgifte van pijnstillende middelen. Derhalve bestaat er
behoefte aan een pijnstillende formulering in een geschikte inrich-
ting, waarbij gebruik wordt gemaakt van het voordeel van afgifte door
10 middel van elektrotransport in een kleine, een energiebron bevattende,
door de patiënt geregelde inrichting.

De onderhavige uitvinding verschaft een inrichting voor een verbe-
terde transdermale afgifte van fentanyl en analoga van fentanyl, in
het bijzonder sufentanil, door middel van elektrotransport. De inrich-
15 ting volgens de onderhavige uitvinding verschaft een betere doeltref-
fendheid van de afgifte door middel van elektrotransport van pijnstil-
lend fentanyl of sufentanil en verschaft een betere veiligheid voor de
patiënt en een gemakkelijkere beheersing van de pijn. De voorgaande en
andere voordelen van de onderhavige uitvinding worden verschaft door
20 een inrichting voor het door middel van elektrotransport afgeven van
fentanyl of sufentanil door een lichaamsoppervlak (bijvoorbeeld onbe-
schadigde huid), welke inrichting een anodedonoropslagvat bezit dat
ten minste een uit water bestaande oplossing van een fentanyl/sufenta-
nilzout bevat.

25 De uitvinding verschaft een formulering met donoropslagvat voor
een inrichting voor het door middel van elektrotransport afgeven van
fentanyl/sufentanil, welke inrichting voorzien is van een zilver be-
vattende donoranode, waarbij de formulering voor het donoropslagvat in
hoofdzaak migratie van zilverionen naar de patiënt en verkleuring van
30 de huid van de patiënt voorkomt. Hoewel in de stand van de techniek
het voordeel bekend is dat toepassing van een geneesmiddelhalogenide-
zout de migratie van elektrochemisch gegenereerde zilverionen voorkomt
(zie het Amerikaanse octrooischrift 5.135.477 van Untereker et al.),
is nu gevonden dat wanneer halogenidezouten van fentanyl of sufentanil
35 continu of met tussenpozen gedurende langere afgifteperioden door
middel van elektrotransport (bijvoorbeeld perioden van ten minste
enkele uren) worden afgegeven, de hoeveelheid fentanyl- en/of sufenta-
nilhalogenide in het donoropslagvat die noodzakelijk is voor het voor-

komen van migratie van zilverionen veel groter is dan de hoeveelheid fentanyl- en/of sufentanilhalogenide die noodzakelijk is voor therapeutische doeleinden. Voor fentanylhydrochloride is bepaald dat de hoeveelheid van het geneesmiddel, die nodig is voor het voorkomen van migratie van zilverionen, onder de specifieke afgifte-omstandigheden door middel van elektrotransport (dat wil zeggen aangelegde elektrotransportstroom, grootte, gewicht en samenstelling van het opslagvat en de tijd waarin de elektrotransportstroom wordt aangelegd) ten minste ongeveer drie keer de hoeveelheid moet zijn die nodig is voor afgifte aan de patiënt. De specifieke omstandigheden worden hierna in meer detail beschreven.

Andere voordelen en een beter begrip van specifieke aanpassingen, variaties in samenstellingen en fysische kenmerken van de onderhavige uitvinding worden toegelicht aan de hand van de tekening, de beschrijving, de voorbeelden en de conclusies.

De onderhavige uitvinding wordt verder aan de hand van de tekening beschreven, waarin figuur 1 een vergroting van een perspectivische tekening van een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport overeenkomstig de onderhavige uitvinding is weergegeven.

De onderhavige uitvinding heeft in het algemeen betrekking op verbeterde inrichtingen voor het door middel van elektrotransport transdermaal afgeven van fentanyl of sufentanil in een in water oplosbare zoutvorm voor het verkrijgen van een systemisch pijnstillend effect. De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een fentanyl- of sufentanilhalogenide bevattende samenstelling voor een donoropslagvat, dat in een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport, die voorzien is van een zilver bevattende anode, kan worden toegepast, waarbij de formulering op doeltreffende wijze verkleuring van de huid door zilverionen, die door oxidatie van de zilver bevattende anode gevormd worden en samen met het geneesmiddel aan de huid van de patiënt afgegeven worden, voorkomt.

Omdat fentanyl en sufentanil beide basen zijn, zijn de zouten van fentanyl en sufentanil typische zuuradditiezouten, bijvoorbeeld citraatzouten en hydrochloridezouten en dergelijke. De zuuradditiezouten van fentanyl kunnen in water met hoeveelheden van ongeveer 25 tot 30 mg/ml worden opgelost. De zuuradditiezouten van sufentanil kunnen met hoeveelheden van ongeveer 45 tot 50 mg/ml in water worden opgelost. Wanneer deze zouten in oplossing (bijvoorbeeld waterige oplossing)

worden gebracht, lossen de zouten op onder vorming van geprotoneerde fentanyl- of sufentanilkationen en tegenanionen (bijvoorbeeld citraat of chloride). De fentanyl- en/of sufentanilkationen worden als zodanig door de anode van een inrichting voor afgifte door middel van elektro-

5 transport afgegeven. Zilver bevattende elektroden zijn voorgesteld voor inrichtingen voor transdermale afgifte door middel van elektrotransport voor het op een bepaalde waarde handhaven van de pH in het anode-opslagvat. Zie bijvoorbeeld de Amerikaanse octrooischriften 5.135.477 van Untereker et al. en 4.752.285 van Petelenz et al. Deze

10 octrooischriften erkennen ook één van de tekortkomingen van de toepassing van een zilveranode in een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport, namelijk dat bij aanleggen van stroom over de zilveranode het zilver geoxideerd wordt ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$) onder vorming van zilverkationen, die wedijveren met het kationogene geneesmiddel

15 voor afgifte aan de huid door middel van elektrotransport. Migratie van zilverionen naar de huid leidt tot een tijdelijke verkleuring van de opperhuid (TOV). Naast deze octrooischriften wordt in WO-95/27530 van Phipps et al. de toepassing beschreven van extra bronnen van chloride-ionen in de vorm van chloride bevattende harsen met een hoog

20 molecuulgewicht, die aanwezig zijn in het donoropslagvat van een inrichting voor transdermale afgifte door middel van elektrotransport. Hoewel deze harsen zeer doelmatig zijn voor het verschaffen van voldoende chloride voor het voorkomen van migratie van zilverionen en verkleuring van de huid, hebben deze harsen ook een negatieve invloed

25 op het af te geven geneesmiddel (dat wil zeggen binding van het geneesmiddel door de hars) en/of op de huid van de patiënt (dat wil zeggen bijdragen aan irritatiereactie van de huid). In de volgende discussie wordt derhalve aangenomen dat de formuleringen voor het donoropslagvat volgens de onderhavige uitvinding in hoofdzaak vrij is

30 van dergelijke secundaire bronnen van chloride-ionen in de vorm van chloride-ionen bevattende harsen. Tijdens de werking van een inrichting voor transdermale afgifte door middel van elektrotransport zullen natuurlijk chloride-ionen vanuit het lichaam van de patiënt via de huid naar het anode-opslagvat migreren. Dit inherente fenomeen vindt

35 tevens plaats tijdens de werking van de inrichtingen volgens de onderhavige uitvinding en derhalve worden chloride-ionen, die getransporteerd worden van de huid naar het anode-donoropslagvat, niet beschouwd als een "extra bron van halogenide- en/of chloride-ionen". Hoewel in

de octrooischriften van Untereker en Petelenz beschreven wordt dat het verschaffen van een kationoogeen geneesmiddel in de vorm van een halogenidezout de migratie van zilverionen voorkomt (dat wil zeggen door reactie van de zilverionen met de halogenidetegenionen van het genees-
5 middel onder vorming van een in water onoplosbaar neerslag van zilverhalogenide; $\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$), is nu bepaald dat een grote overmaat (dat wil zeggen een hoeveelheid die een grote overmaat is ten opzichte van de hoeveelheid van het fentanylhalogenidezout die noodzakelijker-
10 wijs aan de patiënt moet worden afgegeven voor het verkrijgen van analgesie) van fentanylhalogenide in het donoropslagvat van een inrichting voor afgifte van fentanyl door middel van elektrotransport verschaft moet worden teneinde migratie van zilverionen te voorkomen. Dit is in het bijzonder het geval voor inrichtingen voor transdermale afgifte door middel van elektrotransport waarover gedurende langere
15 tijden, bijvoorbeeld meer dan ongeveer 6 uur, een elektrotransportstroom wordt aangelegd.

In het algemeen zal de "overmaat" fentanylhalogenide, die noodzakelijk is voor het voorkomen van migratie van zilverionen, sterk afhankelijk zijn van een aantal factoren waaronder het toegepaste halogenidezout (bijvoorbeeld chloride, fluoride, bromide of jodidezout van
20 het geneesmiddel), het niveau van de aangelegde elektrotransportstroom, de grootte, gewicht en samenstelling van het donoropslagvat, het niveau van de aangelegde stroomdichtheid en de tijd waarin de elektrotransportstroom wordt aangelegd. Bij het afgeven van fentanyl-
25 hydrochloride uit op polyvinylalcohol gebaseerde donoropslagvaten, die toegepast worden voor het afgeven van fentanyl gedurende een periode van ten hoogste ongeveer 15 uur, is de hoeveelheid fentanyl-HCl die nodig is voor het voorkomen van migratie van zilverionen tijdens de afgifte door middel van elektrotransport ongeveer 2 tot 3 keer de
30 hoeveelheid fentanyl-HCl, die voor afgifte aan de patiënt gedurende dezelfde periode noodzakelijk is voor het verkrijgen en handhaven van analgesie.

In het specifieke geval van een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport die een op polyvinylalcohol gebaseerd donor-
35 opslagvat bezit dat fentanylhydrochloride bevat en een totaal gewicht (betrokken op een gehydrateerde toestand) van ongeveer 0,3 tot 0,8 g bezit, waarbij inrichting (1) een zilver bevattende donoranode (bijvoorbeeld zilverfolie of met zilverpoeder beladen polymeerfilm) bezit

die in elektrisch contact verkeert met het donoropslagvat, (2) een elektrische energiebron bezit die een gelijkstroom van ongeveer 190 μA tot 230 μA aan de donor- en tegen elektroden verschaft, (3) een stroomdichtheid verschaft, die uitgedrukt wordt als de totale aangelegde stroom gedeeld door het met de huid contactmakende oppervlak van het donoropslagvat, van minder dan ongeveer 0,3 mA/cm^2 , en (4) het vermogen bezit voor het verschaffen van een dergelijke stroom voor ten hoogste ongeveer tachtig onafhankelijke afgifte-intervallen van ongeveer 8 tot ongeveer 12 minuten, waarbij de hoeveelheid fentanyl-HCl die noodzakelijk is voor het verkrijgen en handhaven van analgesie ongeveer 2,5 tot 3,5 mg is en waarbij de hoeveelheid fentanyl-HCl die noodzakelijk is voor het voorkomen van TOV ten minste ongeveer 8 tot 10 mg is en bij voorkeur ten minste ongeveer 11 tot 13 mg is. In het geval van een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport die voorzien is van een op polyvinylalcohol gebaseerd donoropslagvat dat fentanylhydrochloride bevat en dat een totaal gewicht (betrokken op een gehydrateerde toestand) van ongeveer 0,5 tot 0,8 g bezit, waarbij de inrichting een gelijkstroom verschaft van ongeveer 210 μA aan de elektroden en het vermogen bezit een dergelijke stroom gedurende ten hoogste ongeveer 80 onafhankelijke afgifte-intervallen met een duur van ongeveer 10 minuten te verschaffen, is de hoeveelheid fentanyl-HCl die noodzakelijk is voor het verkrijgen en handhaven van analgesie in het bijzonder ongeveer 3 mg en de hoeveelheid fentanyl-HCl die nodig is voor het voorkomen van TOV is ten minste ongeveer 9 mg en bij voorkeur ten minste ongeveer 12 mg.

Voor het bepalen van de hoeveelheid van een halogenidezout van fentanyl anders dan fentanyl-HCl, is het slechts noodzakelijk een equivalente molaire hoeveelheid van halogenide-ionen in het opslagvat te brengen, omdat de zilverhalogenidezouten een bijna gelijke lage oplosbaarheid in water bezitten. De hoeveelheid van 8 tot 10 mg fentanyl-HCl komt bijvoorbeeld overeen met een molaire hoeveelheid van ongeveer 20 tot 25 μmol . Een hoeveelheid van ongeveer 20 tot 25 μmol van elk van de andere fentanylhalogeniden (dat wil zeggen, fentanylfuoride, fentanylbromide of fentanyljodide) zal derhalve migratie van zilverionen evengoed voorkomen als fentanyl-HCl.

Naast fentanyl kan ook een overmaat van sufentanilhalogenidezouten ook worden toegepast voor het voorkomen van migratie van zilverionen. Omdat sufentanil ongeveer 7 tot 10 keer actiever is dan fentanyl, is

slechts 0,1 tot 0,14 keer de hoeveelheid van de fentanyl dosis noodzakelijk voor het verkrijgen van een overeenkomstig niveau van analgesie. Omdat de doelmatigheid van de transdermale afgifte door middel van elektrotransport van sufentanil (dat wil zeggen de snelheid waarmee sufentanil wordt afgeleverd per eenheid van de aangelegde elektrotransportstroom) echter slechts ongeveer éénderde is van die van fentanyl, is de aangelegde elektrotransportstroom die noodzakelijk is voor het verkrijgen van hetzelfde niveau van analgesie met sufentanil ongeveer 0,3 tot 0,4 keer die welke nodig is voor fentanyl. De overmaat sufentanilchloride die noodzakelijk is voor het voorkomen van migratie van zilverionen door tijdens de afgifte van sufentanil door middel van elektrotransport is derhalve overeenkomstig verminderd tot ongeveer 6 tot 10 μmol of ongeveer 2,4 tot 4 mg. De hoeveelheid sufentanil-HCl die noodzakelijk is voor het voorkomen van migratie van zilverionen ten opzichte van de hoeveelheid die noodzakelijk is voor het verkrijgen van een pijnstillend effect in een patiënt is ten minste ongeveer 4 keer de pijnstillend doelmatige hoeveelheid.

Zolang het matrixmateriaal van het opslagvat in hoofdzaak geen bindend vermogen voor zilverionen bezit (dat wil zeggen door middel van gebonden anionogene deeltjes, bijvoorbeeld COO^- , zoals die in kationuitwisselingsmembranen aangetroffen worden), heeft de keuze van een bepaald matrixmateriaal voor de matrix van het donoropslagvat weinig tot geen effect op de minimale hoeveelheid halogenidezouten van fentanyl en sufentanil die doelmatig is voor het voorkomen van migratie van zilverionen naar de huid van de patiënt. Hydrogelmatrixes vertonen in het bijzonder weinig of geen neiging tot het binden van zilverionen en zijn derhalve een matrixmateriaal, dat de voorkeur heeft door toepassing in dit deel van de onderhavige uitvinding.

De concentratie van fentanyl of sufentanil in de oplossing in het donoropslagvat wordt bij voorkeur gehandhaafd op een niveau dat gelijk is aan of hoger is dan het niveau waarbij de transdermale elektrotransportflux van fentanyl en/of sufentanil afhankelijk wordt van de geneesmiddelconcentratie in het donoropslagvat. De transdermale elektrotransportflux van fentanyl begint afhankelijk te worden van de concentratie van het fentanylzout in de water bevattende oplossing wanneer de fentanylzoutconcentratie lager wordt dan ongeveer 11 tot 16 mM. De geneesmiddel van 11 tot 16 mM is slechts berekend op basis van het volume van het vloeibare oplosmiddel dat in het donoropslagvat

aanwezig is en niet op het totale volume van het opslagvat. Met andere woorden, de concentratie van 11 tot 16 mM omvat niet het volume van het opslagvat dat door het matrixmateriaal (bijvoorbeeld hydrogel of andere matrix) van het opslagvat voorgesteld wordt. Concentratie van 11 tot 16 mM is verder gebaseerd op het aantal molen fentanylzout en niet op het overeenkomstige aantal molen van vrij fentanyl dat deel uitmaakt van de oplossing van het donoropslagvat. Voor fentanyl-HCl komt de concentratie van 11 tot 16 mM overeen met ongeveer 4 tot 6 mg/ml. Andere fentanylhalogenidezouten zullen enigszins verschillende op gewicht gebaseerde concentratietrajecten bezitten vanwege het verschil in molecuulgewicht van het tegenion van het bijzondere fentanylzout. Wanneer de fentanylzoutconcentratie lager wordt dan ongeveer 11 tot 16 mM, begint de transdermale elektrotransportflux van fentanyl aanzienlijk af te nemen, zelfs wanneer de aangelegde elektrotransportstroom constant gehouden wordt. Voor het verzekeren van een voorspelbare fentanylflux met een bepaald niveau van aangelegde elektrotransportstroom wordt de fentanylzoutconcentratie in de oplossing, die aanwezig is in het donoropslagvat, bij voorkeur gehandhaafd op een waarde hoger dan ongeveer 11 mM en bij voorkeur boven ongeveer 16 mM. Naast fentanyl bezitten wateroplosbare zouten van sufentanil tevens waarden voor de minimale concentraties in waterige oplossingen aan onder de transdermale elektrotransportflux afhankelijk wordt van de concentratie van het sufentanilzout in de oplossing. De minimale concentratie van sufentanil is ongeveer 1,7 mM.

De onderhavige uitvinding verschaft een inrichting voor het door middel van elektrotransport afgeven van fentanyl of sufentanil door een lichaamsoppervlak, bijvoorbeeld de huid, voor het verkrijgen van een pijnstillend effect. Het fentanyl- of sufentanilzout wordt bij voorkeur verschaft via een donoropslagvat van een inrichting voor afgifte door middel van elektrotransport als een water bevattende oplossing van het zout.

De fentanyldosis die door transdermale elektrotransport afgegeven wordt is bij voorkeur ongeveer 20 µg tot ongeveer 60 µg gedurende een afgifteperiode van ten hoogste ongeveer 20 minuten in menselijke patiënten die een lichaamsgewicht van 35 kg of meer bezitten. Gedurende de afgifteperiode is de dosering bij voorkeur ongeveer 35 µg tot ongeveer 45 µg en in het bijzonder ongeveer 40 µg. De inrichting volgens de uitvinding omvat bij voorkeur verder een middel voor het afgeven

van ongeveer 10 tot 100 en in het bijzonder van ongeveer 20 tot 80 extra vergelijkbare doses gedurende een periode van 24 uur voor het verkrijgen en handhaven van het pijnstillende effect.

De sufentanildosis die afgegeven wordt door middel van transdermale elektrotransport is bij voorkeur ongeveer 2,3 µg tot ongeveer 7,0 µg gedurende een afgiftetijd van ten hoogste 20 minuten in menselijke patiënten, die een lichaamsgewicht van 35 kg of meer bezitten. Tijdens de afgifteperiode is de dosering bij voorkeur ongeveer 4 µg tot ongeveer 5,5 µg en in het bijzonder ongeveer 4,7 µg. De inrichting volgens de uitvinding omvat bij voorkeur verder een middel voor het afgeven van ongeveer 10 tot 100 en bij voorkeur ongeveer 20 tot 80 extra vergelijkbare doses gedurende een periode van 24 uur voor het verkrijgen en handhaven van het pijnstillende effect.

De fentanyl- en/of sufentanilzout bevattende formulering voor het anode-opslagvat voor het transdermaal afgeven van de bovengenoemde doses fentanyl en/of sufentanil door middel van elektrotransport omvat bij voorkeur een water bevattende oplossing van een in water oplosbaar fentanyl- en/of sufentanilhalogenidezout zoals HCl-zouten. De water bevattende oplossing is in het bijzonder aanwezig in een hydrofiele polymere matrix zoals een hydrogelmatrix. Het fentanyl- en/of sufentanilzout is aanwezig in een hoeveelheid die voldoende is voor het transdermaal afgeven van de bovengenoemde doses door middel van en elektrotransport gedurende een afgifteperiode van ten hoogste ongeveer 20 minuten voor het verkrijgen van een systemisch pijnstillend effect. Het fentanyl- en/of sufentanilzout maakt typisch 1 tot 10 gew.% van de formulering voor het donoropslagvat uit (met inbegrip van het gewicht van de polymere matrix), betrokken op een volledig gehydrateerde toestand, en in het bijzonder ongeveer 1 tot 5 gew.% van de formulering van het donoropslagvat, betrokken op een volledig gehydrateerde toestand. Hoewel volgens de onderhavige uitvinding het niet kritisch is, ligt de aangelegde elektrotransportstroombichtheid typisch in het traject van ongeveer 50 tot 150 µA/cm² en ligt de aangelegde elektrotransportstroom typisch in het traject van ongeveer 150 tot 240 µA.

De fentanyl- en/of sufentanilzout bevattende anode-hydrogel kan van elk materiaal gemaakt worden, maar omvat bij voorkeur een hydrofiel polymeermateriaal, bij voorkeur één dat polair van aard is zodat het de stabiliteit van het geneesmiddel verhoogt.

Geschikte polaire polymeren voor de hydrogelmatrix omvatten een

verscheidenheid aan synthetische en natuurlijk voorkomende polymere materialen. Een hydrogelformulering die de voorkeur heeft bevat een geschikt hydrofiel polymeer, een buffer, een bevochtigingsmiddel, een verdikkingsmiddel, water en een in water oplosbaar fentanyl- of sufentanilzout (bijvoorbeeld HCl-zout). Een hydrofiele polymermatrix die de voorkeur heeft is polyvinylalcohol zoals een gewassen en volledig gehydrolyseerde polyvinylalcohol (PVOH), bijvoorbeeld Mowiol 66-100 dat door Hoechst Aktiengesellschaft in de handel wordt gebracht. Een geschikte buffer is een ionuitwisselingshars in zowel een zuurvorm als een zoutvorm die een copolymeer is van methacrylzuur en divinylbenzeen. Een voorbeeld van een dergelijke buffer is een mengsel van Polacrilin (het copolymeer van methacrylzuur en divinylbenzeen dat door Rohm & Haas, Philadelphia, PA in de handel wordt gebracht) en het kaliumzout daarvan. Een mengsel van de zure en kaliumzoutvormen van Polacrilin fungeert als een polymere buffer voor het regelen van de pH van de hydrogel op een waarde van ongeveer pH 6. Toepassing van een bevochtigingsmiddel in de hydrogelformulering is voordelig voor het remmen van het verlies van vocht uit de hydrogel. Een voorbeeld van een geschikt bevochtigingsmiddel is guargom. Verdikkingsmiddelen zijn ook voordelig in een hydrogelformulering. Een polyvinylalcohol omvattend verdikkingsmiddel zoals hydroxypropylmethylcellulose (bijvoorbeeld Methocel K100MP dat door Dow Chemical, Midland, MI in de handel wordt gebracht) helpt bijvoorbeeld de reologie van een hete polymeeroplossing te modificeren wanneer deze in een matrijs of holte gebracht wordt. De viscositeit van hydroxypropylmethylcellulose neemt toe bij koelen en voorkomt in hoge mate de neiging van een afgekoelde polymerooplossing het overstromen van een matrijs of holte.

In een voorkeursuitvoering omvat de fentanyl- en/of sufentanilzout bevattende anode-hydrogelformulering ongeveer 10 tot 15 gew.% polyvinylalcohol, 0,1 tot 0,4 gew.% bufferhars en ongeveer 1 tot 2 gew.% fentanyl- of sufentanilzout, bij voorkeur het hydrochloridezout. Het overige is water en bestanddelen zoals bevochtigingsmiddelen, verdikkingsmiddelen en dergelijke. De op polyvinylalcohol (PVOH) gebaseerde hydrogelformulering wordt bereid door het mengen van alle materialen met inbegrip van het fentanyl- of sufentanilzout in een vat gedurende ten minste ongeveer 0,5 uur bij verhoogde temperaturen van ongeveer 90°C tot 95°C. Het hete mengsel wordt vervolgens in uit schuim bestaande matrijzen gegoten en gedurende de nacht bij een temperatuur

van ongeveer -35°C opgeslagen voor het verknopen van PVOH. Bij het opwarmen tot omgevingstemperatuur wordt een taaie elastomere gel verkregen die geschikt is voor elektrotransport van fentanyl.

De hydrogelformuleringen worden toegepast in een inrichting voor elektrotransport zoals hierna beschreven wordt. Een geschikte inrichting voor elektrotransport omvat een donoranode, bij voorkeur één die zilver omvat, en een tegenkathode, bij voorkeur één die zilverchloride omvat. De donorelektrode is aangesloten op het donoropslagvat dat de waterige oplossing van een fentanyl- en/of sufentanilzout bevat. Zoals hierboven beschreven is, is het donoropslagvat bij voorkeur een hydrogelformulering. Het tegenopslagvat omvat bij voorkeur ook een hydrogelformulering, die een (bijvoorbeeld water bevattende) oplossing van een biologisch verenigbaar elektrolyt zoals een met citraat gebufferde zoutoplossing bevat. De anodische en kathodische hydrogelopslagvaten bezitten bij voorkeur elk een contactgebied voor de huid van ongeveer 1 tot 5 cm^2 en bij voorkeur ongeveer van 2 tot 3 cm^2 . De anodische en kathodische hydrogelopslagvaten bezitten bij voorkeur een dikte van ongeveer 0,05 tot 0,25 cm en met meer voorkeur ongeveer 0,15 cm. De aangelegde elektrotransportstroom is ongeveer 150 μA tot ongeveer 240 μA , afhankelijk van het gewenste pijnstillende effect. De aangelegde elektrotransportstroom is bij voorkeur gedurende het doseringsinterval in hoofdzaak constante gelijkstroom.

Verwezen wordt nu naar figuur 1 waarin een voorbeeld van een inrichting voor elektrotransport weergegeven is die volgens de onderhavige uitvinding toegepast kan worden. Figuur 1 toont een vergroting van een in perspectief weergegeven tekening van een inrichting voor elektrotransport 10 die voorzien is van een aan/uit-schakelaar in de vorm van een drukknop 12 en een afleesvenster in de vorm van een licht uitzendende diode (LED) 14. Inrichting 10 omvat een bovenste houder 16, een printplaat 18, een onderste houder 20, een anode 22, een kathode 24, een anodisch opslagvat 26, een kathodisch opslagvat 28 en een met de huid verenigbaar hechtend middel 30. De bovenste houder 16 bezit laterale vleugels 15 die helpen de inrichting 10 op de huid van de patiënt te houden. De bovenste houder 16 is bij voorkeur samengesteld uit een extrudeerbaar elastomeer (bijvoorbeeld ethyleenvinylacetaat). De printplaat 18 omvat een geïntegreerde schakeling 19, dat gekoppeld is aan discrete elektrische componenten 40 en batterij 32. De printplaat 18 is met de houder 16 verbonden door middel van pennen

(niet weergegeven in figuur 1) die door openingen 13a en 13b steken, waarbij de einden van de pennen door hitte gesmolten worden voor de printplaat 18 aan de houder 16 te bevestigen. De onderste houder 20 wordt aan de bovenste houder 16 verbonden door middel van hechtend
 5 middel 30, waarbij het bovenste oppervlak 34 van het hechtende middel 30 gehecht is aan zowel de onderste houder 20 en de bovenste houder 16 met inbegrip van de onderste oppervlakken van vleugels 15.

Aan de onderzijde van de printplaat 18 is (voor een deel) een batterij 32 weergegeven die bij voorkeur een knoopbatterij is en in
 10 het bijzonder een lithiumcel. Andere batterij-typen kunnen ook worden toegepast voor het leveren van energie aan inrichting 10.

De uitgangen (niet weergegeven in figuur 1) van de printplaat 18 maken elektrisch contact met de elektroden 24 en 22 door openingen 23 en 23' in de verdiepingen 25 en 25', die gevormd zijn in de onderste
 15 houder, door middel van elektrisch geleidende hechtstrippen 42 en 42'. Elektroden 22 en 24 zijn op hun beurt in direct mechanisch en elektrisch contact met de bovenzijden 44' en 44 van opslagvaten 26 en 28. De onderzijden 46' en 46 van opslagvaten 26 en 28 maken contact met de huid van de patiënt door de openingen 29' en 29 in het hechtend middel
 20 30. Na het drukken op de drukknop 12 levert het elektrisch circuit op de printplaat 18 een van tevoren bepaalde gelijkstroom aan de elektroden 22 en 26 en de opslagvaten 24 en 28 voor een afgifte-interval met een voorafbepaalde duur, bijvoorbeeld ongeveer 10 minuten. Bij voorkeur zendt de inrichting een visueel en/of hoorbare bevestiging van
 25 het begin van de afgifte van het geneesmiddel of de pil naar de gebruiker door middel van oplichten van LED 14 en/of een hoorbaar geluidssignaal van bijvoorbeeld een "pieper". Vervolgens wordt het pijnstillende geneesmiddel, bijvoorbeeld fentanyl, door de huid van de patiënt, bijvoorbeeld op de arm, gedurende een van tevoren bepaalde
 30 (bijvoorbeeld 10 minuten) afgifte-interval afgegeven. In de praktijk ontvangt een gebruiker terugkoppeling van het begin van het afgifte-interval van het geneesmiddel door visuele (LED 14 licht op) en/of hoorbare signalen (een piep van de "pieper").

De anode 22 bevat bij voorkeur samengesteld uit zilver en de kathode 24 bevat bij voorkeur zilverchloride. Beide opslagvaten 26 en 28
 35 zijn bij voorkeur samengesteld uit polymere hydrogelmaterialen zoals hier beschreven is. Elektroden 22 en 24 en opslagvaten 26 en 28 zijn aanwezig in de onderste houder 20. In het geval van fentanyl- en su-

fentanilzouten is het anodische opslagvat 26 het "donor"-opslagvat dat het geneesmiddel bevat en bevat het kathodische opslagvat 28 een biologisch verenigbaar elektrolyt.

De drukknop 12, de printplaat 18 en de batterij 32 zijn hechtend
 5 "verzegeld" tussen de bovenste houder 16 en de onderste houder 20. De
 bovenste houder 16 is bij voorkeur van rubber of een ander elastomeer
 materiaal. De laagste houder 20 is bij voorkeur van kunststof of een
 elastomeer materiaal omvattend vel (bijvoorbeeld polyetheen) dat ge-
 makkelijk gevormd kan worden onder vorming van verdiepingen 25 en 25'
 10 en die uitgesneden kunnen worden onder vorming van openingen 23 en
 23'. De samengestelde inrichting 10 is bij voorkeur waterafstotend
 (dat wil zeggen spatbestendig) en is in het bijzonder waterdicht. Het
 systeem bezit een laag profiel dat zich gemakkelijk aanpast aan het
 lichaam en voldoende bewegingsvrijheid op en rond de draagplaats ver-
 15 schaft. Het anode/geneesmiddelopslagvat 26 en het kathode/zoutopslag-
 vat 28 zijn geplaatst op de met de huid contactmakende zijde van in-
 richting 10 en zijn voldoende gescheiden voor het voorkomen van onbe-
 doelde elektrische kortsluiting tijdens normale hantering en gebruik.

De inrichting 10 hecht aan het lichaamsoppervlak van de patiënt
 20 (bijvoorbeeld de huid) door middel van een perifeer hechtend middel 30
 dat is voorzien van een bovenzijde 34 en een met het lichaam contact-
 makende zijde 36. De hechtende zijde 36 bezit hechteigenschappen die
 verzekeren dat de inrichting 10 op zijn plaats op het lichaam blijft
 tijdens normale activiteit van de gebruiker en aanvaardbare verwijde-
 25 ring na de van tevoren bepaalde (bijvoorbeeld 24 uur) draagperiode
 mogelijk maakt. De bovenste hechtende zijde 34 hecht aan de onderste
 houder 20 en houdt de elektroden en geneesmiddelopslagvaten in de
 houderverdiepingen 25 en 25' en zorgt ervoor dat de onderste houder 20
 met de bovenste houder 16 verbonden blijft.

30 De drukknop 12 is geplaatst op de bovenzijde van de inrichting 10
 en kan gemakkelijk door de kleding in werking gezet worden. Een dubbe-
 le drukbeweging op de drukknop 12 in een korte tijd, bijvoorbeeld drie
 seconden, wordt bij voorkeur toegepast voor het inschakelen van de
 inrichting 10 voor het afgeven van het geneesmiddel, waarbij de nei-
 35 ging van onopzettelijke inschakeling van de inrichting 10 geminimali-
 seerd wordt.

Na het inschakelen geeft een hoorbaar alarmsignaal de aanvang van
 de afgifte van het geneesmiddel aan, waarbij het circuit een van tevo-

ren bepaald niveau gelijkstroom aan de elektroden/opslagvaten gedurende een van tevoren bepaalde (bijvoorbeeld 10 minuten) afgifte-interval verschaft. De LED 14 blijft "aan" gedurende het afgifte-interval waarbij deze aangeeft dat de inrichting 10 in de actieve toestand van geneesmiddelafgifte verkeert. De batterij bezit bij voorkeur voldoende capaciteit voor het continu aandrijven van de inrichting 10 op het van tevoren bepaalde niveau van gelijkstroom gedurende de gehele draagperiode (bijvoorbeeld 24 uur).

10 Voorbeeld 1

Het volgende experiment werd uitgevoerd voor het bepalen van de hoeveelheid fentanylhydrochloride die noodzakelijk is voor het voorkomen van migratie van zilverionen, wat leidt tot een tijdelijke verkleuring van de opperhuid, uit een inrichting voor het door middel van elektrotransport afgeven van fentanyl, die voorzien is van een donor-opslagvatgel die ongeveer 0,6 g weegt en die een met de huid contactmakend oppervlak van ongeveer 2,8 cm² bezit, welke inrichting gedragen wordt gedurende een periode van ten hoogste 24 uur en die een elektrotransportstroom van 240 µA (dat wil zeggen, een stroomdichtheid van 87 µA/cm²) afgeeft gedurende een afgifte-interval van ongeveer 10 minuten voor het afgeven van een dosis van 40 µg en die ten hoogste 80 van dergelijke doses kan afgeven gedurende de draagperiode van 24 uur. De inrichting heeft derhalve het vermogen 3,2 mg fentanyl (80 x 40 µg = 3,2 mg) voor therapeutische doeleinden af te geven.

Op hydrogelen van fentanyl-HCl bevattende polyvinylalcohol (PVOH) gebaseerde donoropslagvaten met een totaal gewicht van ongeveer 0,15 g werden met de volgende samenstelling gemaakt:

	<u>Materiaal</u>	<u>(gew.%)</u>
30	Water	80,8
	PVOH	15,0
	Fentanyl-HCl	2,0
	Polacrilin	0,1
	0,5 N NaOH	2,1

35

De materialen werden in een beker, die voorzien was van een koelmantel, bij 90°C gemengd en vervolgens werden hoeveelheden van 0,15 g van de vloeibare gel in uit schuim bestaande matrijzen gebracht en

gedurende de nacht bij een temperatuur van -15 tot -50°C bevroren. De gelen hadden een schijfvorm met een oppervlakte van $1,0\text{ cm}^2$ en een dikte van $1,6\text{ mm}$.

Op een oppervlak van elk van de gelen werd een zilverfolie aange-
5 bracht onder vorming van een samengestelde donoranode, die de anode van zilverfolie en het uit fentanyl bevattende gel bestaande opslagvat omvatte. Samenstellen van tegenelektroden werden gemaakt met toepassing van PVOH-gelen met vergelijkbare grootte die een met citraat gebufferde zoutoplossing (pH 4) bevatten. Een zilverchloride bevatten-
10 de kathode (dat wil zeggen zilverchloridepoeder bevattende polyisobuteenfilm) werd op een oppervlak van de tegengelen aangebracht. De elektroden werden aangesloten op aangepaste energiebronnen die een constante gelijkstroom van $240\text{ }\mu\text{A}$ ($87\text{ }\mu\text{A}/\text{cm}^2$) verschaften.

De elektrotransportsystemen werden op de buitenzijde van de boven-
15 arm van zes mannelijke vrijwilligers aangebracht en gedragen gedurende een periode van 15 uur dat ongeveer 10% langer is dan de maximale tijd van de huidige toepassing van dit systeem (dat wil zeggen 80×10 minuten = $13,3$ uur). Gedurende de draagperiode van 15 uur verschaften de systemen continu stroom, waarna de systemen verwijderd werden en de
20 arm van elke proefpersoon nauwkeurig onderzocht werd op eventuele tijdelijke verkleuring van de opperhuid (TOV) door in de samengestelde anode gevormde zilverionen. De proefpersonen werden wederom één uur en 24 uur na het verwijderen van het systeem onderzocht voor het bevestigen van de eerste TOV-waarde. Bij alle zes proefpersonen trad geen TOV
25 op aan de contactzijde van de samengestelde anode. Dit geeft aan dat de hoeveelheid fentanyl-HCl van ongeveer 1,8 tot 2 gew.% of ongeveer 3 mg van deze gelen een voldoende grote hoeveelheid chloride-ionen verschaft voor het voorkomen van migratie van zilverionen, die gevormd worden door oxidatie van de zilver bevattende anode, naar de huid van
30 de patiënt gedurende de draagperiode van 15 uur. Een elektrotransport-systeem dat een elektrotransportstroom van hetzelfde niveau gedurende een maximale doseringsperiode van $13,3$ uur verschaft zal derhalve eveneens geen TOV vertonen, zelfs onder maximale toepassingsomstandigheden. De hoeveelheid van 2 gew.% fentanyl-HCl in deze uit op PVOH
35 gebaseerde gelen bestaande donoropslagvaten kunnen opgeschaald wordt tot grotere opslagvaten. Een op fentanyl-HCl bevattende PVOH gebaseerd opslagvat met een totaal gewicht van ongeveer 0,6 g, waarbij het opslagvat in hoofdzaak geen andere bron voor chloride-ionen bevat dan de

chloride-ionen van het geneesmiddel, dient de hoeveelheid fentanyl-HCl derhalve ten minste ongeveer 11 mg (dat wil zeggen $1,8 \text{ gew.}\% \times 0,6 \text{ g} = 11 \text{ mg}$) te zijn, zelfs wanneer de maximale hoeveelheid fentanyl dat door de inrichting gedurende de draagperiode van 24 uur kan worden afgegeven slechts ongeveer 3,2 mg fentanyl is. Voor het voorkomen van migratie van zilverionen in deze inrichting onder maximale toepassingsomstandigheden moet een overmaat fentanyl-HCl derhalve in het anode-opslagvat worden gebracht, waarbij de overmaat ongeveer 3 tot 4 keer zoveel is als de hoeveelheid fentanyl die nodig is voor therapeutische doeleinden.

De onderhavige uitvinding verschaft een verbeterde inrichting voor het transdermale elektrotransport van in water oplosbare zouten van fentanyl en sufentanil, welke inrichting een zilver bevattende anode en bij voorkeur een op een hydrogel gebaseerd donoropslagvat bezit. De inrichting voor elektrotransport is bij voorkeur een door de patiënt geregelde inrichting. De hydrogelformulering bevat een geneesmiddelconcentratie die voldoende is voor het remmen van migratie van zilverionen naar de huid van een drager van de inrichting voor elektrotransport en zodoende tijdelijke verkleuring van de opperhuid voorkomt en een aanvaardbaar niveau van analgesie verschaft.

Conclusies

1. Inrichting (10) voor het door middel van elektrotransport afgeven van een pijnstillend geneesmiddel, dat een fentanylhalogenidezout en/of een sufentanilhalogenidezout kan zijn, welke inrichting een zilver bevattende donoranode (22) en een tegenelektrode (24) omvat, waarbij de donoranode (22) in elektrisch contact verkeert met een donoropslagvat (26) dat het geneesmiddel bevat en dat in hoofdzaak vrij is van andere halogenidebronnen dan het geneesmiddelzout, met het kenmerk, dat het donoropslagvat (26) een hoeveelheid van het geneesmiddelhalogenidezout bevat die ten minste 2 maal zo groot is als de hoeveelheid, die nodig is voor het verkrijgen van een pijnstillend effect.

2. Inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het pijnstillende geneesmiddel fentanyl-HCl of sufentanil-HCl is.

3. Inrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het pijnstillende geneesmiddel fentanylhalogenide omvat en dat de hoeveelheid ten minste ongeveer 3 maal zo groot is als de pijnstillende werkzame hoeveelheid is.

4. Inrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het pijnstillende geneesmiddel een sufentanilhalogenide omvat en dat de hoeveelheid ten minste ongeveer 4 maal zo groot als de pijnstillend werkzame hoeveelheid is.

5. Inrichting volgens één der conclusies 1 tot 4, met het kenmerk, dat de inrichting een bron voor elektrische energie (32) omvat die een elektrotransportstroom aan de donorelektrode en de tegenelektrode (22, 24) verschaft.

6. Inrichting volgens één der conclusies 1 tot 5, met het kenmerk, dat de inrichting geen verkleuring van de opperhuid tijdens of na de afgifte van het geneesmiddel door middel van elektrotransport veroorzaakt.

7. Inrichting volgens één der conclusies 1 tot 6, met het kenmerk, dat de inrichting het geneesmiddel gedurende een afgifteperiode van ten minste ongeveer 6 uur kan afgeven.

8. Inrichting volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de afgifteperiode een cumulatieve periode is die een veelvoud van intervallen van geneesmiddelafgifte omvat.

9. Inrichting volgens één der conclusies 1 tot 8, met het kenmerk,

dat het donoropslagvat (26) in de gehydrateerde toestand een gewicht van ongeveer 0,5 tot 0,8 g bezit, de inrichting een bron voor elektrische energie (32) bezit die een gelijkstroom van ongeveer 190 μ A tot 230 μ A aan de donorelektrode en tegenelektrode (22, 24) verschaft
 5 gedurende ten hoogste ongeveer 100 afzonderlijke intervallen, waarbij elk interval ongeveer 8 tot 12 minuten duurt, en het donoropslagvat (26) ten minste ongeveer 9 mg fentanylhydrochloride bevat.

10 10. Inrichting volgens één der conclusies 1 tot 9, met het kenmerk, dat het donoropslagvat (26) ten minste ongeveer 12 mg fentanylhydrochloride bevat.

11. Anodische fentanylformulering voor een inrichting (10) voor afgifte door middel van elektrotransport die een zilver bevattende donoranode (22), die in contact verkeert met de formulering, een tegenelektrode (24) en een bron voor elektrische energie (32), die is
 15 aangesloten op de donorelektrode en de tegenelektrode (22, 24), bezit waarbij de formulering een hydrofiele matrix omvat die een water bevattende oplossing van een fentanylhalogenidezout bevat, met het kenmerk, dat de formulering een hoeveelheid van het fentanylhalogenide bezit die: (i) ten minste ongeveer 2 maal zo groot is als de minimale
 20 hoeveelheid die nodig is voor het verschaffen van een pijnstillend effect gedurende de duur van de therapie; en (ii) voldoende is voor het in hoofdzaak voorkomen van verkleuring van de opperhuid tijdens en na transdermale afgifte van fentanyl door middel van elektrotransport.

12. Anodische fentanylformulering volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat de formulering ongeveer 1,7 tot 2,0 gew.% van het fentanylhalogenidezout bevat.

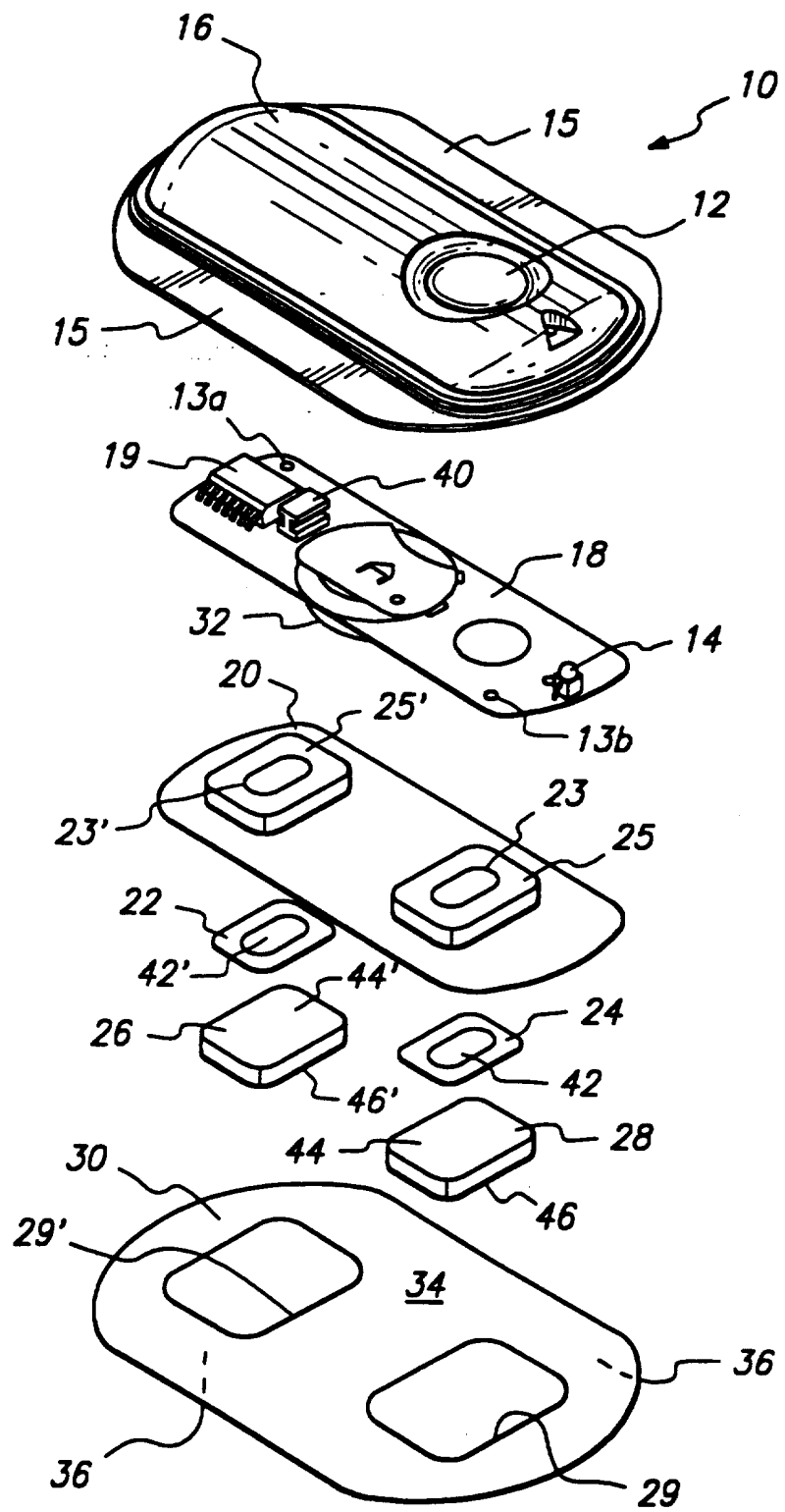
13. Anodische fentanylformulering volgens conclusie 11 of 12, met het kenmerk, dat de formulering 1,9 tot 2,0 gew.% van het fentanylhalogenide bevat.

30 14. Anodische fentanylformulering volgens één der conclusies 11 tot 13, met het kenmerk, dat het fentanylhalogenide fentanylhydrochloride is.

15. Anodische fentanylformulering volgens één der conclusies 11 tot 14, met het kenmerk, dat de hydrofiele matrix polyvinylalcohol
 35 omvat.

1/1

FIG. 1



1003274



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133579

NL 1003274

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
A	WO 93 01807 A (ALZA CORP) 4 Februari 1993 * bladzijde 20, regel 32 - bladzijde 24, regel 9; figuren *	1-8, 10-15	A61N1/30
A	WO 91 08795 A (ALZA CORP) 27 Juni 1991 * bladzijde 11, regel 6 - bladzijde 18, regel 7; figuren *	1,5-8,11	
A	WO 90 03825 A (ALZA CORP) 19 April 1990 * bladzijde 14, regel 16 - bladzijde 15, regel 11; conclusies 1-14; figuren *	1,6	
A,D	THYSMAN AND PRÉAT: "In vivo iontophoresis of fentanyl and sufentanil in rats: pharmacokinetics and acute antinociceptive effects" ANESTHESIA & ANALGESIA, deel 77, nr. 1, Juli 1993, bladzijden 61-66, XP000576408 * bladzijde 62, regel 1 - bladzijde 65, regel 55; figuren *	1,5-8	
A	US 5 298 017 A (THEEUWES FELIX ET AL) 29 Maart 1994 * kolom 6, regel 38 - kolom 13, regel 26; figuren *	1-7, 11-14	Onderzochte gebieden van de techniek
			A61N
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Vooronderzoeker (EOB)
'S-GRAVENHAGE		15 Juni 1998	Rakotondrajaona, C
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133579
NL 1003274

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ;
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

15-06-1998

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9301807 A	04-02-1993	US 5203768 A	20-04-1993
		AT 127340 T	15-09-1995
		AU 2426792 A	23-02-1993
		DE 69204676 D	12-10-1995
		DE 69204676 T	08-02-1996
		DK 596036 T	04-12-1995
		EP 0596036 A	11-05-1994
		ES 2076779 T	01-11-1995
		IE 71032 B	15-01-1997
		JP 6509254 T	20-10-1994
		MX 9204304 A	01-01-1993
		PT 100720 A	31-05-1994
		US 5464387 A	07-11-1995
		ZA 9205513 A	03-08-1993
WO 9108795 A	27-06-1991	US 5167616 A	01-12-1992
		AU 6972591 A	18-07-1991
		CA 2031873 A	15-06-1991
		PT 96151 A	30-09-1991
WO 9003825 A	19-04-1990	US 5080646 A	14-01-1992
		AU 658246 B	06-04-1995
		AU 2987692 A	11-02-1993
		AU 627786 B	03-09-1992
		AU 4425489 A	01-05-1990
		CA 1337300 A	10-10-1995
		CA 1336781 A	22-08-1995
		DK 59491 A	03-04-1991
		EP 0436658 A	17-07-1991
		JP 4505861 T	15-10-1992
		KR 9614099 B	14-10-1996
		PT 91890 A,B	30-04-1990
		US 5322502 A	21-06-1994
		US 5169383 A	08-12-1992
		US 5169382 A	08-12-1992
		US 5147296 A	15-09-1992
		US 5232438 A	03-08-1993
US 5298017 A	29-03-1994	GEEN	