



österreichisches
patentamt

(10) **AT 413 489 B** 2006-03-15

(12)

Patentschrift

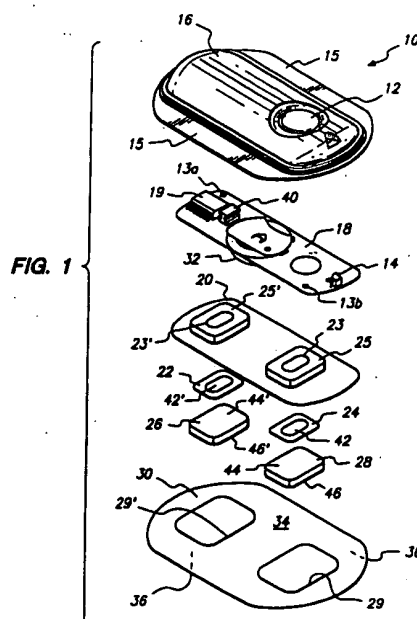
- (21) Anmeldenummer: A 9037/96 (51) Int. Cl.⁷: A61N 1/30
US96/009256
- (22) Anmeldetag: 1996-06-05
- (42) Beginn der Patentedauer: 2005-08-15
- (45) Ausgabetag: 2006-03-15

- (30) Priorität:
05.06.1995 US 463904 beansprucht.

- (73) Patentinhaber:
ALZA CORPORATION
94303 PALO ALTO (US).

- (54) **ELEKTROTRANSPORTEINRICHTUNG ZUR VERABREICHUNG EINES ALS FENTANYLSALZ ODER ALS SUFENTANILSALZ VORLIEGENDEN ANALGETISCHEN MEDIKAMENTS**

- (57) Elektrotransporteinrichtung (10) zur Verabreichung eines als Fentanyl­salz oder als Sufentanilsalz vorliegenden analgetischen Medikaments durch die Körperoberfläche mittels Elektrotransports, mit einem Donatorreservoir (26), welches das Fentanyl­salz oder das Sufentanilsalz in einer wasserhältigen Lösung enthält. Zur Optimierung der Medikamentenabgabe enthält das Donatorreservoir (26) eine Charge des analgetischen Medikamentensalzes, die zur Aufrechterhaltung der Konzentration des Medikamentensalzes in der Lösung über einem vorbestimmten Pegel innerhalb der jeweils zur Behandlung vorgesehenen Zeitdauer genügt, wobei diese Pegelkonzentration bei Vorliegen eines Fentanyl­salzes wenigstens 11 millimolar, vorzugsweise wenigstens 16 millimolar, bei Vorliegen eines Sufentanilsalzes wenigstens 1,7 millimolar beträgt.



AT 413 489 B 2006-03-15

DVR 0078018

Die Erfindung bezieht sich auf eine Elektrotransporteinrichtung zur Verabreichung eines als Fentanyl Salz oder als Sufentanil Salz vorliegenden analgetischen Medikaments durch die Körperoberfläche mittels Elektrotransports, mit einem Donatorreservoir, welches das Fentanyl Salz oder das Sufentanil Salz in einer wasserhaltigen Lösung enthält.

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 hepatitischen Erstschriffeffekt, 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 transdermalen 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 kationische 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 verabreichenden Heilmittels. Beispiele solcher Donatorreservoirs weisen einen Beutel oder Hohlraum, einen Schwamm oder ein Kissen und ein hydrophiles Patentansprüche 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 verkaufte 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 Schleimhautmembranen.

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 Morphine. 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. Pr  at 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 Analgetikum 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 schmerzhaft anzuwenden.

Die Fachwelt hat wenig auf dem Weg der transdermalen Elektrotransporteinrichtungen hervor gebracht, 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.

Ziel der Erfindung ist daher die Schaffung einer analgetischen Abstimmung in einer geeigneten Einrichtung, um den Vorteil der Bequemlichkeit der Elektrotransportverabreichung in einer kleinen unabhängigen patientengesteuerten Einrichtung zu nutzen.

Dieses Ziel wird mit einer Elektrotransporteinrichtung der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch erreicht, dass das Donatorreservoir eine Charge des analgetischen Medikamentensalzes enthält, die zur Aufrechterhaltung der Konzentration des Medikamentensalzes in der Lösung über einem vorbestimmten Pegel innerhalb der jeweils zur Behandlung vorgesehenen Zeitdauer genügt, wobei diese Pegelkonzentration bei Vorliegen eines Fentanylsalzes wenigstens 11 millimolar, vorzugsweise wenigstens 16 millimolar, bei Vorliegen eines Sufentanilsalzes wenigstens 1,7 millimolar beträgt.

Die erfindungsgemäße Einrichtung schafft ein größeres Ausmaß an Wirksamkeit der Elektrotransportverabreichung analgetischen Fentanyls oder Sufentanils zugleich mit der Schaffung eines größeren Maßes an Sicherheit für den Patienten und an Komfort der Schmerzbehandlung.

Unterhalb des vorbestimmten Pegels beginnt der transdermale Fentanyl- oder Sufentanilfluß von der Konzentration des Medikaments in der Lösung abhängig zu werden. Für Fentanyl bleibt der transdermale Elektrotransportfluß von der Fentanylkonzentration bei oder über etwa 11 bis 16 millimolar (im Folgenden abgekürzt mit „mM“ während der gesamten Verabreichungsdauer mittels Elektrotransports im wesentlichen unabhängig. Durch Aufrechterhaltung der Konzentration der Fentanylsalzlösung auf oder über etwa 11 bis 16 mM im Donatorreservoir bleibt der Elektrotransportfluß im wesentlichen unabhängig von der Medikamentenkonzentration in der Donatorreservoir-Lösung und im wesentlichen proportional zum Pegel des Elektrotransport-

stromes, der von der Verabreichungseinrichtung während der Elektrotransport-Medikamentenverabreichung abgegeben wird. Die Aufrechterhaltung der Konzentration der Fentanyl­salzlösung über etwa 11 mM und vorzugsweise über etwa 16 mM gewährleistet beim jeweils abgegebenen Elektrotransportstrom einen vorhersagbaren Fentanylfluß. Für Sufentanil gilt das Analoges bei einer Sufentanilkonzentration bei oder über etwa 1,7 mM.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Elektrotransporteinrichtung, die sich dadurch auszeichnet, dass das Donatorreservoir ein die Medikamentensalzlösung enthaltendes Hydrogel aufweist, wobei bei Vorliegen einer Fentanyl­salzlösung die Fentanylkonzentration wenigstens 5 mg/ml Wasser im Hydrogel, bei Vorliegen einer Sufentanilsalzlösung wenigstens 1 mg/ml Wasser im Hydrogel beträgt.

Weitere Vorteile und ein volles Verständnis für die spezifischen Anpassungen, Varianten der Verbindungen und physikalischen Eigenschaften der vorliegenden Erfindung können aus der Prüfung der folgenden Zeichnungen, detaillierten Beschreibung, Beispiel und der anliegenden Ansprüche gewonnen werden.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend in Verbindung mit den anliegenden Zeichnungen beschrieben; es zeigen Fig. 1 eine auseinandergezogene schaubildliche Ansicht einer erfindungsgemäßen Elektrotransport-Medikamentenverabreichungseinrichtung und Fig. 2 ein Diagramm des normierten transdermalen Elektrotransportflusses über der Konzentration von Fentanyl-HCl in wässriger Lösung.

Die vorliegende Erfindung betrifft im weitesten verbesserte Einrichtungen für die transdermale Elektrotransportverabreichung von Fentanyl oder Sufentanil in wasserlöslicher Salzform in Formulierungen, um eine analgetische Wirkung auf das Körpersystem zu erzielen. Die vorliegende Erfindung ist durch die Aufrechterhaltung des von der Medikamentenkonzentration im Donatorreservoir während der Elektrotransport-Medikamentenverabreichungsdauer unabhängigen transdermalen Fentanyl/Sufentanilflusses mittels Elektrotransports gekennzeichnet.

Der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß beginnt von der Konzentration des Fentanyl­salzes in der wässrigen Lösung dann abhängig zu werden, wenn die Fentanyl­salzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM fällt. Die 11 bis 16 mM-Konzentration wird nur auf der Basis des Volumens des verwendeten flüssigen Lösungsmittels, das im Donatorreservoir verwendet wird, nicht aber des Gesamtvolumens des Reservoirs berechnet. Mit anderen Worten, die 11 bis 16 mM-Konzentration schließt das Volumen des Reservoirs nicht ein, das vom Reservoirmatrix- (z. B. einer Hydrogel- oder anderen Matrix) Material dargestellt wird. Weiters basiert die 11 bis 16 mM-Konzentration auf der Anzahl der Mole des Fentanyl­salzes, nicht auf der äquivalenten Anzahl der Mole der freien Fentanylbasis, die in der Donatorreservoirlösung enthalten ist.

Für Fentanyl HCl ist die 11 bis 16 mM-Konzentration etwa 4 bis 6 mg/ml äquivalent. Andere Fentanyl­salze (z. B. Fentanylcitrat) haben geringfügig abweichende Konzentrationbereiche auf Gewichts­basis, basierend auf dem Unterschied des Molekulargewichtes des Gegenions des jeweils in Frage kommenden Fentanyl­salzes.

Wenn die Fentanyl­salzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM fällt, beginnt der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß merklich abzunehmen, selbst wenn der angelegte Elektrotransportstrom konstant bleibt. Zur Gewährleistung eines vorhersagbaren Fentanyl­flusses beim jeweiligen Pegel des Elektrotransportstromes soll daher die Fentanylkonzentration in der im Donatorreservoir enthaltenen Lösung oberhalb von 11 mM und vorzugsweise oberhalb von 16 mM gehalten werden. Dieser Gesichtspunkt der Erfindung hält die Fentanyl­salzkonzentration in der Lösung über einem maximalen Pegel und gewährleistet beim jeweiligen Elektrotransportstrompegel einen vorhersagbaren transdermalen Elektrotransportfluß.

Außer beim Fentanyl haben wasserlösliche Salze von Sufentanil ebenfalls eine minimale

Wasserlösungskonzentration, unter der der transdermale Elektrotransportfluß von der Konzentration des Sufentanilsalzes in der Lösung abhängig wird. Die minimale Konzentration ist für Sufentanil etwa 1,7 mM, die für Sufentanilcitrat etwa 1 mg/ml äquivalent ist.

5 Solange als es keine Bindung des Fentanyls/Sufentanils an das Material der Reservoirmatrix gibt, solange hat das jeweils gewählte Matrixmaterial als Donatorreservoirmatrix nur geringen, wenn überhaupt Einfluß auf die minimale Konzentration, die zur Sicherstellung eines verher-
10 sagbaren transdermalen Elektrotransport-Fentanyl/Sufentanilflusses nötig ist. Insbesondere Hydrogelmatrizen zeigen keine Neigung zur Bindung des Fentanyls oder Sufentanils und sind daher eine bevorzugte Klasse Matrixmaterialien zur Verwendung unter diesem Gesichtspunkt der Erfindung.

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
15 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. 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 Elekt-
20 rode einer Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung abgegeben. Zur transdermalen Elektrotransportverabreichung sind anodische Silberelektroden als ein Weg vorgeschlagen worden, um die pH-Stabilität im anodischen Reservoir aufrechtzuerhalten. S. 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 Elektro-
25 transport-Verabreichungseinrichtung, nämlich daß die Einleitung eines Stromes durch die Silberanode bewirkt, daß das Silber oxydiert ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$), 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 epidermal discoloration, TED) der Haut. Gemäß den Lehren
30 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 ($\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$) bilden. Außer diesen Patenten lehrt die WO 95/27 530 (Phipps et al) die Verwendung von supplementären Chloridionenquellen in Form von Chlorid-
35 harzen mit hohem Molekulargewicht im Donatorreservoir einer transdermalen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung. Diese Harze sind zur Schaffung ausreichender Chloride hoch wirksam, um die Silberionenmigration und die damit verbundene Hautentfärbung zu verhindern, wenn Fentanyl oder Sufentanil mittels Elektrotransports unter Verwendung einer anodischen Silberelektrode transdermal verabreicht wird.

40 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 in einem Donatorreservoir der Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung als wässrige Salzlösung bereitgehalten.

45 Die Dosis des mittels transdermalen Elektrotransports abgegebenen Fentanyls beträgt für menschliche Patienten mit einem Körpergewicht von 35 kg und mehr etwa 20 g 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 Verab-
50 reichungsdauer. 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
55 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 Reservoirabstimmung zur transdermalen Verabreichung der oben genannten Fentanyl/Sufentanildosen mittels Elektrotransports besteht vorzugsweise aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen Fentanyl/Sufentanilsalzes, wie HCl oder Citratsalze. 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/cm² 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 Polymermatrix ist Polyvinylalkohol, wie ein gewaschener und völlig hydrolisierter 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 Pottaschesalz. Ein Gemisch aus der sauren und Pottaschesalzform des Polacrilins funktioniert als 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 Chemical, Midland, MI) bei der Modifizierung der Rheologie einer heißen Polymerlösung bei ihrer Abgabe in eine Gußform oder einen Hohlraum.

Die Hydroxypropylmethylcellulose steigert bei Abkühlung die Viskosität und verringert bemerkenswert die Neigung einer gekühlten Polymerlösung zum Überfüllen der Gußform oder des Hohlraumes.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Fentanyl/Sufentanilsalzhaltige anodische Hydrogelabstimmung etwa 10 bis 15 Gew.-% Polyvinylalkohol, 0,1 bis 0,4 gew.-% Harzpuffer und etwa 1 bis 2 Gew.-% Fentanyl- oder Sufentanilsalz, vorzugsweise das Hydrochloridsalz. Der Rest sind Wasser und Ingredientien, wie Feuchthaltemittel, Verdicker usw. Die Hydrogelabstimmung auf der Basis von Polyvinylalkohol (PVOH) wird durch Mischen aller Materialien, einschließlich des Fentanyl- oder Sufentanilsalzes in einem einzigen Gefäß bei erhöhten Temperaturen von etwa 90°C bis 95°C während zumindest etwa 0,5 h hergestellt. Das heiße Gemisch wird in eine Schaumform gegossen und bei einer Gefriertemperatur von etwa -35°C

über Nacht gelagert, um den PVOH zu vernetzen. Nach Aufwärmen auf Zimmertemperatur erhält man ein widerstandsfähiges elastomeres Gel, das für den Elektrotransport von Fentanyl 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 Hautkontaktfläche von etwa 1 bis 5 cm² und noch bevorzugter etwa 2 bis 3 cm². 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 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 hiervon festzuhalten. Das untere Gehäuse 20 ist am oberen Gehäuse 16 mittels des Adhäsivkissens 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 andererseits 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 Abgabintervall 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 elastomeren Material. Das untere Gehäuse 20 besteht vorzugsweise aus einem plastischen oder elastomeren 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 Gleichstrompegel während der gesamten Tragezeit (z. B. 24 Stunden) zu speisen.

Vorzugsweise wird die Konzentration des Fentanyls oder Sufentanils in der Lösung im Donatorreservoir auf oder über dem Pegel gehalten, bei dem der transdermale Elektrotransport des Fentanyl/Sufentanilflusses von der Medikamentenkonzentration im Donatorreservoir während der Elektrotransport-Verabreichungsdauer unabhängig ist.

Der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß beginnt von der Konzentration des Fentanylsalzes in der wässrigen Lösung dann abhängig zu werden, wenn die Fentanylsalzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM fällt. Die 11 bis 16 mM-Konzentration wird nur auf der Basis des Volumens des verwendeten flüssigen Lösungsmittels, das im Donatorreservoir verwendet wird,

nicht aber des Gesamtvolumens des Reservoirs berechnet. Mit anderen Worten, die 11 bis 16 mM-Konzentration schließt das Volumen des Reservoirs nicht ein, das vom Reservoirmatrix- (z. B. einer Hydrogel- oder anderen Matrix) Material dargestellt wird. Weiters basiert die 11 bis 16 mM-Konzentration auf der Anzahl der Mole des Fentanyl-salzes, nicht auf der äquivalenten Anzahl der Mole der freien Fentanylbasis, die in der Donatorreservoirlösung enthalten ist. Für Fentanyl HCl ist die 11 bis 16 mM-Konzentration etwa 4 bis 6 mg/ml äquivalent. Andere Fentanyl-salze (z. B. Fentanylcitrat) haben geringfügig abweichende Konzentrationbereiche auf Gewichtsbasis, basierend auf dem Unterschied des Molekulargewichtes des Gegenions des jeweils in Frage kommenden Fentanyl-salzes. Wenn die Fentanyl-salzkonzentration unter etwa 11 bis 16 mM fällt, beginnt der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß merklich abzunehmen, selbst wenn der angelegte Elektrotransportstrom konstant bleibt. Zur Gewährleistung eines vorhersagbaren Fentanylflusses bei einem besonderen Pegel des Elektrotransportstromes wird daher die Fentanylkonzentration in der im Donatorreservoir enthaltenen Lösung vorzugsweise oberhalb von 11 mM und bevorzugter oberhalb von 16 mM gehalten. Außer beim Fentanyl haben wasserlösliche Salze von Sufentanil ebenfalls eine minimale Wasserlösungskonzentration, unter der der transdermale Elektrotransportfluß von der Konzentration des Sufentanilsalzes in der Lösung abhängig wird. Die minimale Konzentration ist für Sufentanil etwa 1,7 mM, die für Sufentanilcitrat etwa 1 mg/ml äquivalent ist.

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. 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 anodischen Reservoir aufrechtzuerhalten. S. 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 ($\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$), 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 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 ($\text{Ag}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{AgX}$) 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. Diese Harze sind zur Schaffung ausreichender Chloride hoch wirksam, um die Silberionenmigration und die damit verbundene Hautentfärbung zu verhindern, wenn Fentanyl oder Sufentanil mittels Elektrotransports unter Verwendung einer anodischen Silberelektrode transdermal verabreicht wird.

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

BEISPIEL 1

Das folgende Experiment wurde zur Bestimmung der erforderlichen minimalen Konzentration des Fentanyl-salzes in einem Donatorreservoir einer transdermalen Elektrotransport-Verabreichungseinrichtung durchgeführt, um sicherzustellen, daß der Fentanylfluß beim trans-

dermalen Elektrotransport annähernd proportional zum Pegel des angewendeten Elektrotransportstromes bleibt.

Es wurde ein anodisches Donatorreservoirgel mit verschiedenen Chargen von Fentanyl-HCl mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

<i>Material</i>	<i>Gew.-%</i>
Wasser	81,3
PVOH	15,0
Fentanyl HCl	1,7
Polacrilin	0,1
0,5 N NaOH	1,9

Die Kombination von Polacrilin und NaOH wirkte als Puffer zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes des Gels bei etwa 5,5. Polacrilin (auch als Amberlite IRP-64 bekannt) wird von Rohm & Haas in Philadelphia, PA verkauft. Die Materialien wurden in einem Gefäß bei erhöhten Temperaturen von 90°C bis 95 °C gemischt, in Gußformen gegossen und über Nacht bei -35°C gelagert, um das PVOH zu vernetzen. Die Gele hatten eine Hautkontaktfläche von 2 cm² und eine Dicke von 1,6 mm. Die Gele hatten eine Fentanyl-HCl-Konzentration von 21 mg/ml Wasser. Auf eine Oberfläche des Gels wurde eine anodische Elektrode aus Silberfolie auflaminiert.

In *in vitro*-Flußstudien wurde der transdermale Elektrotransport-Fentanylfluß aus diesen Gelen unter Verwendung einer Diffusionszelle mit zwei Abteilen und menschlicher Leichenhaut gemessen. Die Gele wurden an der Seite des Stratum corneum einer mittels Hitze abgeschälten menschlichen Leichenepidermis von Rückenhautproben angebracht. Die andere Seite der Epidermis wurde in einem Rezeptorabteil mit einem Volumen von 4 cm³ ausgesetzt, das mit einer Salzlösung (pH 7,4) gefüllt war, die mit einer Dulbecco-Phosphat von ein Zehntel Stärke gepuffert war. Die Gegenelektrode bestand aus einer mit Silberchloridpulver beladenen Polysobutylfolie und wurde im Rezeptorabteil angeordnet.

Die Donator- und Gegenelektrode wurden an einen auf einen Gleichstrom von 200 µA (d. h. 100 µA/cm²) eingestellten Galvanostat elektrisch angeschlossen. Der Strom wurde kontinuierlich für 16 Stunden eingeschaltet, und das Rezeptorabteil wurde während der Dauer von diesen 16 Stunden jede Stunde überprüft.

Es wurden sechs idente Experimente mit verschiedenen Hautproben durchgeführt und der transdermale Fluß über die sechs Versuche gemittelt. Der transdermale Fentanylfluß stieg während der ersten 8 Stunden der Stromanwendung an, wonach der Fluß annähernd konstant blieb (d. h. der stabile Zustand des Flusses war nach 8 Stunden erreicht). Die Fentanylkonzentration wurde durch Subtrahieren der durch die Haut in die Rezeptorlösung abgegebenen Fentanylmenge vom ursprünglichen Fentanylgehalt im Donatorgel und Dividieren durch das Gewicht des Wassers im Gel abgeschätzt.

Der normierte transdermale Fentanylfluß, der als Prozentsatz des transdermalen Flusses im stabilen Zustand berechnet wurde, wurde über der Fentanylkonzentration im Gel aufgetragen, wie in Fig. 2 gezeigt. Wie am besten aus Fig. 2 ersichtlich, bleibt der normierte Fluß bei Fentanyl-HCl-Konzentrationen über etwa 6 mg/ml bei oder nahe 100 %. Der normierte Fluß beginnt zu fallen, sobald die Fentanyl-HCl-Konzentration unter 6 mg/ml und insbesondere unter etwa 4 mg/ml absinkt. Diese Ergebnisse zeigen, daß bei Absinken der Fentanyl-HCl-Konzentration unter etwa 6 mg/ml ein erheblicherer Teil des angewendeten Elektrotransportstromes durch andere Ionen als die Fentanylionen erfolgt und der Fentanylfluß mehr von der Fentanyl-HCl-Konzentration abhängt. Daher wird die Fentanyl-HCl-Konzentration im Donatorreservoir vorzugsweise über etwa 6 mg/ml gehalten, um beim jeweiligen Pegel des angewendeten Elektrotransportstromes einen vorhersagbaren Fentanylfluß sicherzustellen.

BEISPIEL 2

Es wurden zwei Fentanyl-Hydrochlorid enthaltende anodische Donatorreservoirs mit Gelen der folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

Donatorgelformulierungen:

<i>Material</i>	<i>Gew.-%</i>	<i>Gew.-%</i>
destilliertes Wasser	85,3	86,3
gewaschenes PVOH	12,0	12,0
Fentanyl HCl	1,7	1,7
Hydroxymethylcellulose	1,0	-----

Beide Formulierungen wurden mit Wasser und PVOH bei einer Temperatur zwischen 92°C und 98°C gemischt und danach Fentanyl-Hydrochlorid zugesetzt und danach weiter gemischt. Das flüssige Gel wurde dann in Gußformen mit schalenförmigen Hohlräumen gepumpt. Die Gußformen wurden über Nacht in einem Gefrierschrank bei -35°C eingebracht, um das PVOH zu vernetzen. Die Gele können als anodische Donatorreservoirs verwendet werden, die zur Fentanylverabreichung mittels Elektrotransports zur Analgesie von Patienten geeignet sind.

Zusammenfassend schafft die Erfindung eine Einrichtung zur Verbesserung des transdermalen Elektrotransports wasserlöslicher Salze von Fentanyl und Sufentanil. Die Elektrotransporteinrichtung hat vorzugsweise eine anodische Donatorelektrode aus Silber und ein Donatorreservoir auf Hydrogelbasis. Die Elektrotransporteinrichtung ist vorzugsweise eine vom Patienten gesteuerte Einrichtung. Die Hydrogelformulierung enthält eine Medikamentenkonzentration, die zur Aufrechterhaltung eines Medikamentenflusses mittels transdermalen Elektrotransports mit einem vorbestimmten Strompegel und zur Schaffung eines akzeptablen Analgesiepegels genügt.

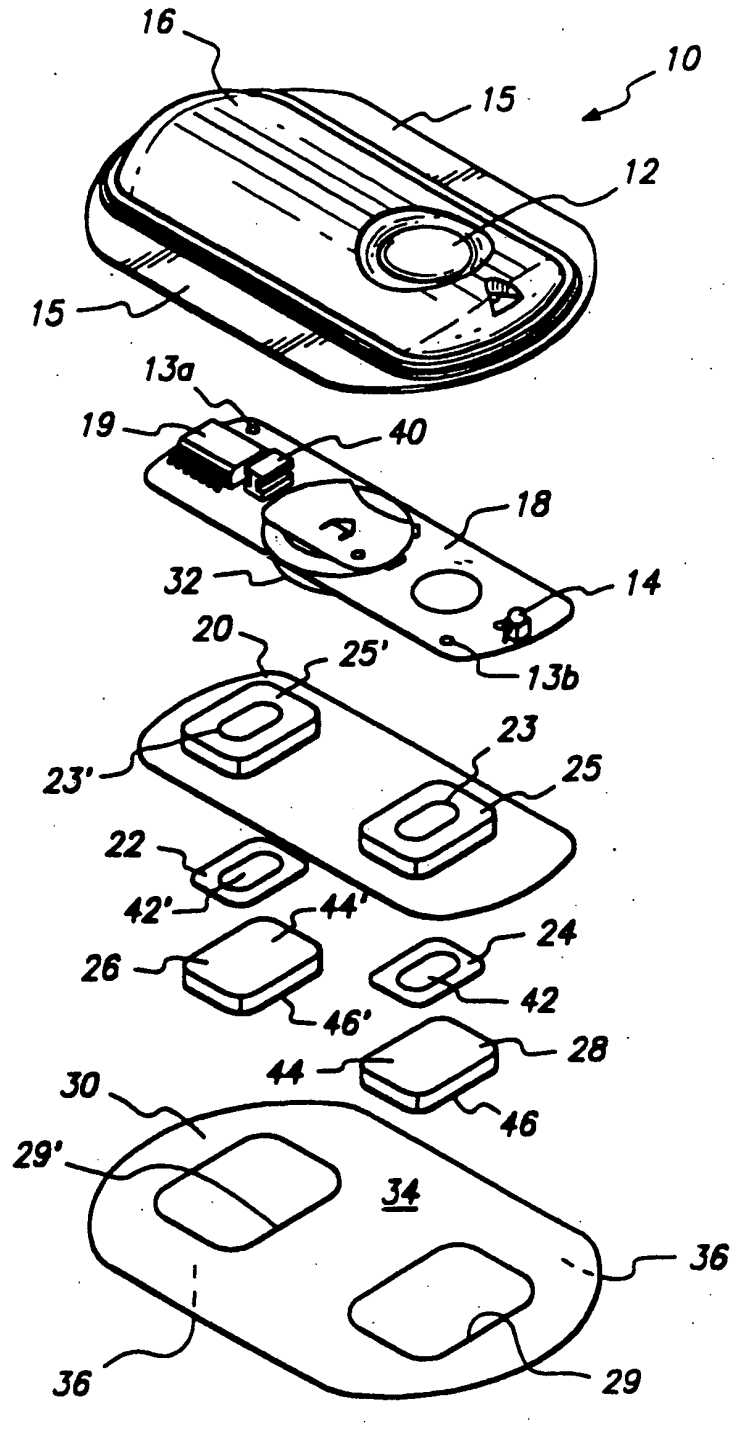
Patentansprüche:

1. Elektrotransporteinrichtung (10) zur Verabreichung eines als Fentanylsalz oder als Sufentanilsalz vorliegenden analgetischen Medikaments durch die Körperoberfläche mittels Elektrotransports, mit einem Donatorreservoir (26), welches das Fentanylsalz oder das Sufentanilsalz in einer wasserhaltigen Lösung enthält, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Donatorreservoir (26) eine Charge des analgetischen Medikamentensalzes enthält, die zur Aufrechterhaltung der Konzentration des Medikamentensalzes in der Lösung über einem vorbestimmten Pegel innerhalb der jeweils zur Behandlung vorgesehenen Zeitdauer genügt, wobei diese Pegelkonzentration bei Vorliegen eines Fentanylsalzes wenigstens 11 millimolar, vorzugsweise wenigstens 16 millimolar, bei Vorliegen eines Sufentanilsalzes wenigstens 1,7 millimolar beträgt.
2. Einrichtung nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Donatorreservoir (26) ein die Medikamentensalzlösung enthaltendes Hydrogel aufweist, wobei bei Vorliegen einer Fentanylsalzlösung die Fentanylkonzentration wenigstens 5 mg/ml Wasser im Hydrogel, bei Vorliegen einer Sufentanilsalzlösung wenigstens 1 mg/ml Wasser im Hydrogel beträgt.

Hiezu 2 Blatt Zeichnungen



FIG. 1



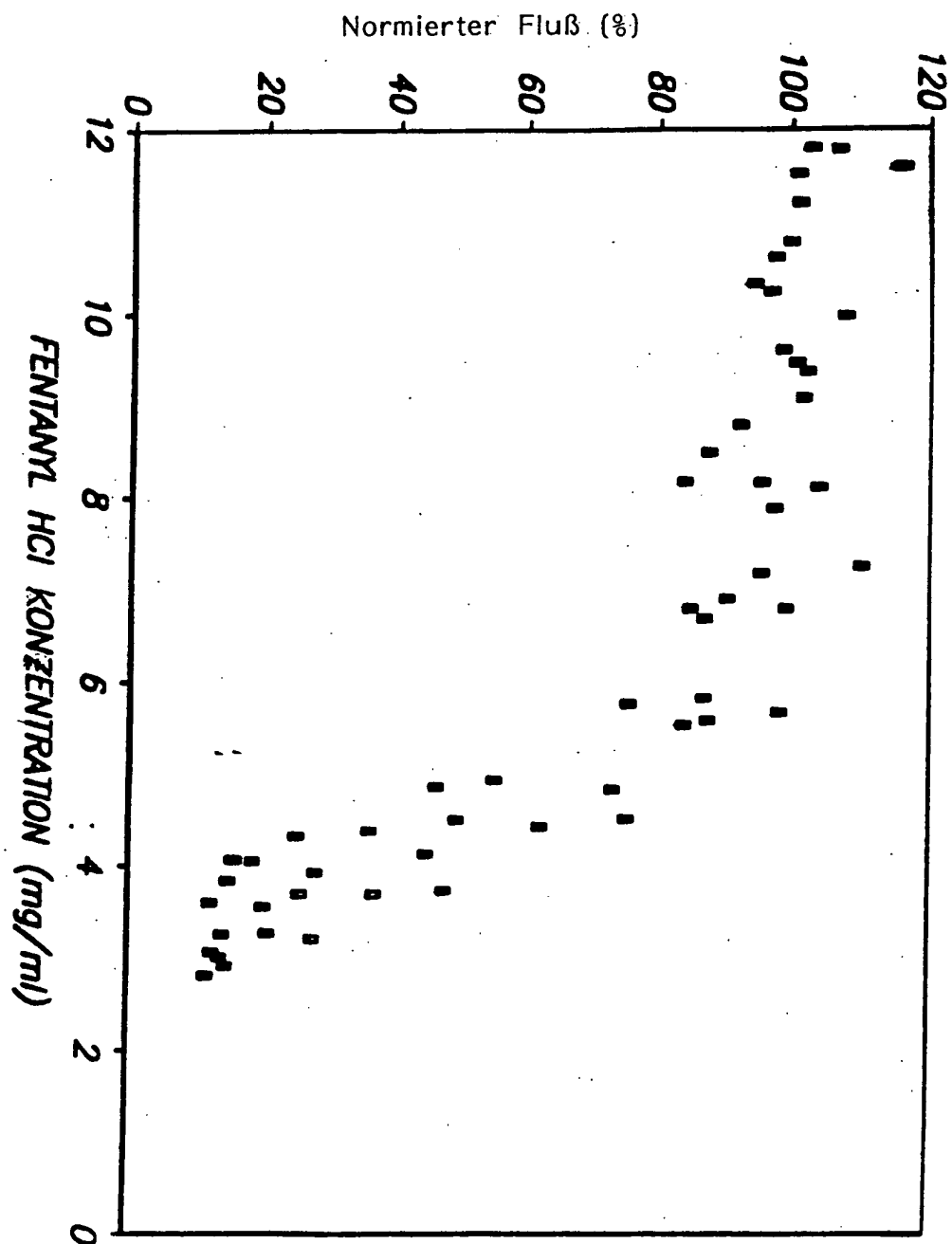


FIG. 2