



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 37 163 T2 2007.11.22

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 047 475 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61N 1/32 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 37 163.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/25645

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 960 687.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/030775

(86) PCT-Anmeldetag: 02.12.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 24.06.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.11.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.02.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 22.11.2007

(30) Unionspriorität:

69858 P 17.12.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(72) Erfinder:

GUPTA, Suneel, K., Sunnyvale, CA 94087, US;  
HAAK, Ronald, P.K., Palo Alto, CA 94301, US

(74) Vertreter:

Müller - Hoffmann & Partner Patentanwälte, 81667  
München

(54) Bezeichnung: IONTOPHORETISCHE VORRICHTUNG MIT PROGRAMMIERBARER ELEKTRISCHER STROMEINSTELLUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf ein Elektrotransportabgabesystem (nachfolgend "ETS", electrotransport delivery system) für transdermale oder transmucosale Abgabe eines Heilmittels (z.B. eines Arzneimittels) an einen Patienten. Noch spezieller bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein tragbares oder Patienten-getragenes ETS mit einem automatisierten Abgaberegler, der irgendwelche Variation in der offensichtlichen Transporteffizienz der Vorrichtung elektrisch kompensiert, um eine gewünschte Arzneimittelabgaberate bereitzustellen.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Der Begriff "Elektrotransport", wie er hier verwendet wird, bezieht sich im allgemeinen auf die Abgabe eines Mittels (z.B. eines Arzneimittels) durch eine Membran, wie Haut, Schleimhautmembran oder Nägel. Die Arzneimittelabgabe wird zumindest teilweise durch die Anwendung eines elektrischen Potentials induziert oder unterstützt. Beispielsweise kann ein therapeutisches Heilmittel in den systemischen Kreislauf eines Tiers (z.B. eines Menschen) durch Elektrotransportabgabe durch die Haut eingeführt werden.

**[0003]** Der Elektrotransportprozess wurde in der transdermalen Verabreichung von Arzneimitteln, einschließlich Lidocainhydrochlorid, Hydrocortison, Fluorid, Penicillin, Dexamethasonnatriumphosphat und vielen anderen Arzneimitteln, als verwendbar festgestellt. Wahrscheinlich ist die gebräuchlichste Verwendung des Elektrotransports bei der Diagnose von zystischer Fibrose durch Abgabe von Pilocarpinsalzen in iontophoretischer Art und Weise. Das Pilocarpin stimuliert die Produktion von Schweiß; der Schweiß wird gesammelt und auf den Chloridgehalt hin analysiert, um das Vorliegen der Erkrankung festzustellen.

**[0004]** Gegenwärtig bekannte Elektrotransportsysteme verwenden mindestens zwei Elektroden, positioniert in engem Kontakt mit einigen Bereichen des Körpers des Tiers (z.B. der Haut). Eine erste Elektrode, bezeichnet als die aktive oder Donorelektrode, gibt das therapeutische Mittel (z.B. ein Arzneimittel oder ein Pro-Pharmakon) durch Elektrotransport in den Körper ab.

**[0005]** Die zweite Elektrode, bezeichnet als Gegen- oder Rückgabeelektrode, schließt den elektrischen Kreis mit der ersten Elektrode durch den Körper des Tiers. Eine Quelle elektrischer Energie, wie eine Batterie, liefert den elektrischen Strom an den Körper durch die Elektroden. Wenn beispielsweise das the-

rapeutische Mittel, das in den Körper abgegeben werden soll, positiv geladen ist (d.h. ein Kation), wird die Anode die aktive Elektrode sein und die Kathode dient als Gegenelektrode, um den Stromkreis zu vervollständigen. Wenn das abzugebende therapeutische Mittel negativ geladen ist (d.h. ein Anion), wird die Kathode die Donorelektrode sein und die Anode die Gegenelektrode.

**[0006]** Alternativ können sowohl die Anode als auch die Kathode verwendet werden, um Arzneimittel entgegengesetzter elektrischer Ladung in den Körper abzugeben. In dieser Situation werden beide Elektroden als Donor- und Gegenelektroden angesehen. Beispielsweise kann die Anode gleichzeitig ein kationisches therapeutisches Mittel freisetzen und agiert als eine "Gegen"-Elektrode für die Kathode. In ähnlicher Weise kann die Kathode gleichzeitig ein anionisches therapeutisches Mittel in den Körper abgeben und als "Gegen"-Elektrode für die Anode agieren.

**[0007]** Ein weitgehend verwendetes Elektrotransportverfahren, die Elektromigration (ebenfalls bezeichnet als Iontophorese) umfasst den elektrisch induzierten Transport von geladenen Ionen. Ein weiterer Typ von Elektrotransport, die Elektroosmose, umfasst den elektrisch erleichterten Fluss eines flüssigen Lösungsmittels, entweder von der Donorelektrode zur Gegenelektrode oder von der Gegenelektrode zur Donorelektrode, unter dem Einfluss des angelegten elektrischen Felds.

**[0008]** Noch ein weiterer Typ von Elektrotransportverfahren, die Elektroporation, umfasst die Bildung von vorübergehend existierenden Poren in einer biologischen Membran durch die Anwendung von Hochspannungspulsen. Ein therapeutisches Mittel kann zum Teil durch die Haut durch passive Diffusion aufgrund der Konzentrationsdifferenz zwischen der Konzentration des Arzneimittels im Donorreservoir des ETS und der Konzentration des Arzneimittels im Gewebe des Tierkörpers abgegeben werden. In jedem vorgegebenen Elektrotransportverfahren können mehr als eines dieser Verfahren gleichzeitig zu einem gewissen Ausmaß auftreten.

**[0009]** Demgemäß sollte dem Begriff "Elektrotransport", wie hier verwendet, seine breiteste vernünftigerweise mögliche Interpretation gegeben werden, so dass dieser den elektrisch induzierten oder verstärkten Transport mindestens eines therapeutischen Mittels umfasst, ob geladen, ungeladen oder eine Mischung hiervon. Weiterhin werden die Begriffe Laststrom und Stromfluss durch die Haut als der Stromfluss zwischen den zwei Elektroden definiert.

**[0010]** Elektrotransportsysteme erfordern im Allgemeinen ein Reservoir oder eine Quelle des Mittels oder einen Vorläufer eines derartigen Mittels, das in den Körper durch Elektrotransport abgegeben wer-

den soll. Beispiele derartiger Reservoirs oder Quellen von bevorzugt ionisierten oder ionisierbaren Mitteln umfassen einen Beutel, wie beschrieben im US-Patent 4 250 878 von Jacobsen, oder einen vorgeformten Gelkörper, wie offenbart im US-Patent 4 383 529 von Webster. Derartige Reservoirs sind mit der Anode oder Kathode eines ETS elektrisch verbunden, um eine feste oder erneuerbare Quelle von einer oder mehreren erwünschten therapeutischen Spezies bereitzustellen.

**[0011]** In jüngster Zeit wurde eine Anzahl von US-Patenten im Elektrotransportbereich erteilt, was ein kontinuierliches Interesse in dieser Art und Weise der Arzneistoffabgabe anzeigen. Beispielsweise offenbaren das US-Patent 3 991 755 von Vernon et al., das US-Patent 4 141 359 von Jacobsen et al., das US-Patent 4 398 545 von Wilson, das US-Patent 4 250 878 von Jacobsen, das US-Patent 5 207 752 von Sorenson et al., das US-Patent 5 213 568 von Lattin et al. und das US-Patent 5 498 235 von Flower Beispiele von Elektrotransportsystemen und einige Anwendungen hiervon.

**[0012]** Die WO-A-86/07269 offenbart eine Elektrotransportvorrichtung, die eine erste Elektrode, eine zweite Elektrode, eine Energiequelle, die mit den Elektroden elektrisch verbunden ist, wenigstens ein zu einer Elektrode gehörendes Heilmittel-Reservoir und einen Regler zum Regeln der Energiequelle umfasst. Der Regler umfasst "Computermittel" zum Empfangen programmierter Anweisungen hinsichtlich der Arzneimittelabgabe und zur Übermittlung von Signalen zur Energiequelle für die Regelung der Energieerzeugung und daher Abgabe eines Arzneimittels durch die Haut.

**[0013]** Erst kürzlich wurden Elektrotransportabgabesysteme viel kleiner, insbesondere mit der Entwicklung von miniaturisierten elektrischen Stromkreisen (z.B. integrierten Schaltungen) und leistungsfähigeren leichtgewichtigeren Batterien (z.B. Lithiumbatterien). Die Einführung kostengünstiger miniaturisierter elektronischer Schaltungen und kompakter hochenergetischer Batterien bedeutete, dass das Gesamtsystem klein genug gemacht werden kann, um auf der Haut des Patienten und unter der Kleidung unauffällig getragen zu werden. Dies ermöglicht dem Patienten vollständig ambulant zu bleiben, und in der Lage zu sein, sämtliche normalen Aktivitäten durchzuführen, selbst während der Zeitspannen, wenn das Elektrotransportsystem ein Arzneimittel aktiv abgibt.

**[0014]** Jedoch bleiben einige Nachteile im ETS des Standes der Technik, welche die breitere Anwendung von ETS-Vorrichtungen begrenzen. Ein derartiger Nachteil ist die Schwierigkeit, die Arzneimittelabgaberate an den Verwender des ETS zu regulieren, wenn die offensichtliche Transporteffizienz des ETS für das Arzneimittel im Gebrauch nicht konstant ist.

(Der Begriff "offensichtliche Transporteffizienz", nachfolgend "ATE" ("apparent transport efficiency"), bezieht sich auf eine Messung der Menge an Arzneimittel, die für eine Einheitszeitspanne durch ein "ETS" abgegeben wird. Noch spezieller ist die ATE eines ETS für ein Arzneimittel im Gebrauch gleich der Menge des Arzneimittels, die pro Einheitszeitspanne abgegeben wird, dividiert durch die durchschnittliche elektrische Stromausgabeleistung über die Zeitspanne durch das ETS. Hier ist der "durchschnittliche elektrische Strom" der durchschnittliche Stromfluss zwischen den zwei Elektroden des ETS.)

**[0015]** Die ATE eines ETS für ein Arzneimittel kann als Funktion der Zeit oder als Funktion von anderen Parametern, wie dem pH-Niveau der Donorelektrode, variieren, wenn die Aufrechterhaltung einer konstanten Arzneimittelabgaberate erforderlich ist. Beispielsweise im Falle des Fentanyl-bei-Bedarf-ETS ist es normalerweise notwendig, dass sämtliche Dosen, die für den Verwender in irgendeiner Zeitspanne während der Anwendungsdauer abgegeben werden, gleich sind, so dass der Patient nach jeder Dosis dieselbe Erleichterung bekommt. Wenn die Arzneimittelabgaberate nicht in geeigneter Weise reguliert wird, kann eine schwere Überdosierungs- oder Unterdosierungs-Situation resultieren. Jedoch scheint unter bestimmten Umständen die ATE von Fentanyl, abgegeben durch ein ETS, während der Abgabe durch das ETS wesentlich zu variieren, was die Abgabe von Fentanyl durch ein ETS aus dem Stand der Technik mit einer konstanten Rate schwierig macht.

**[0016]** Eine Stabilisierung der ATE von einigen Arzneimitteln für Menschen scheint schnell möglich zu sein, was ihre Abgabe durch ETS-Technologie im Stand der Technik erleichtern würde. Beispielsweise haben mehrere klinische Pilotstudien, die die elektrisch unterstützte transdermale Abgabe von Metoclopramid einbeziehen, wiederholt gezeigt, dass die ATE für dieses Arzneimittel sich innerhalb einer Anwendungsstunde stabilisiert.

**[0017]** Jedoch variiert in bestimmten Anwendungen z.B. der Bedarfsabgabe von Fentanyl unter bestimmten Bedingungen, die ATE von ETS-Vorrichtungen aus dem Stand der Technik, was eine Aufrechterhaltung der Arzneimittelabgaberate in einem akzeptablen Bereich bei ETS-Vorrichtungen aus dem Stand der Technik verhindert.

**[0018]** Daher gibt es einen Bedarf für ein verbessertes ETS, das eine konstante Arzneimittelabgaberate aufrechterhält, wenn die ATE variiert.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0019]** Die vorliegende Erfindung überwindet die oben diskutierten Nachteile des Standes der Technik. Die vorliegende Erfindung ist eine Vorrichtung, die

eine konstante Arzneimittelabgaberate für ein ETS aufrechterhält, während die ATE variiert. Noch spezieller wird die konstante Arzneimittelabgaberate durch den Regler des ETS der vorliegenden Erfindung aufrechterhalten, der den Ausgabestrom automatisch einstellt, um eine variierende ATE zu kompensieren.

**[0020]** Es wird gezeigt, dass die erste Aufgabe die Abgabe eines gewünschten Niveaus eines Arzneimittels unter Verwendung eines ETS ist, um ein genaues Modell des ATE-Profil zu erhalten, das mit einem speziellen Parameter oder Parametern variiert. Wenn einmal ein genaues ATE-Modell erhalten ist, wird dann das erforderliche durchschnittliche Ausgabestromprofil (d.h. der durchschnittliche Ausgabestrom variiert mit der Zeit) berechnet, um eine konstante Arzneimittelabgaberate aufrechtzuerhalten. Die vorliegende Erfindung stellt den Ausgabestrom oder die Zeit der Stromanwendung in bestimmten Anwendungen, wie einer Dosierung auf Bedarf, ein, um mit dem Ausgabestromprofil überein zu stimmen, das benötigt wird, um die Ziel-Arzneimittelabgaberate für das ausgewählte ATE-Modell aufrechtzuerhalten.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0021]** [Fig. 1](#) ist ein Zeitlinienauftrag eines ATE und eines  $i_{\text{durch}}$  (durchschnittlicher Laststrom) für eine konstante Arzneimittelabgaberate, wenn die ATE eine mit der Zeit linear ansteigende Funktion darstellt.

**[0022]** [Fig. 2](#) ist ein Auftrag der ATE und des  $i_{\text{durch}}$  für eine konstante Arzneimittelabgaberate, wenn die ATE eine mit dem pH-Niveau linear ansteigende Funktion darstellt.

**[0023]** [Fig. 3](#) ist ein Zeitlinienauftrag der ATE und des  $i_{\text{durch}}$  für eine konstante Arzneimittelabgaberate, wenn die ATE eine mit der Zeit exponentielle ansteigende Funktion darstellt.

**[0024]** [Fig. 4](#) ist ein Blockschema einer bevorzugten exemplarischen Ausführungsform eines Reglers.

#### DETAILLIERTE OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

##### I. Offensichtliche Transporteffizienz

**[0025]** Als ein erster Schritt bei der Abgabe eines gewünschten Spiegels eines Arzneimittels unter Verwendung eines ETS muss ein genaues Modell des ATE-Profil des Arzneimittels erhalten werden.

**[0026]** Die Menge an von einem ETS abgegebenen Arzneimittel und die ATE für ein ETS werden in erster Linie durch elektrische Ladung, Stromdichte und Donorelektrodenformulierung des ETS bestimmt. Wenn die ATE als Funktion der Anwendungszeit beurteilt wird, kann die Stabilisierungskinetik manchmal sehr

schnell sein, z.B. für Metoclopramid. Im Falle von anderen Arzneimitteln, wie Fentanyl-Elektrotransport unter bestimmten Bedingungen, kann die ATE länger brauchen, bis sie sich stabilisiert. Eine Vielzahl von ATE-Modellen, die länger brauchen, um sich zu stabilisieren, sind in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 3](#) veranschaulicht.

#### ATE-Modell 1

**[0027]** [Fig. 1](#) zeigt das einfachste ATE-Profilmodell, das eine mit der Zeit linear ansteigende Funktion darstellt. Noch spezieller kann das ATE-Profil für ein spezielles Arzneimittel, das linear mit der Zeit ( $t$ ) ansteigt, als Modell dargestellt werden durch:

$$\text{ATE}(t) = \text{ATE}_0 + K_{\text{ATE}} \cdot t \quad \text{Gleichung(1)}$$

worin  $\text{ATE}_0$  die ATE zu Beginn der Anwendungszeit, und  $K_{\text{ATE}}$  eine Proportionalitätskonstante darstellt. Gleichung (1) wird durch eine konstant ansteigende Linie **11** in [Fig. 1](#) gezeigt. Dies bedeutet, dass, wenn die Zeit fortschreitet, sich die Effizienz der Abgabe des Arzneimittels (die ATE) vergrößert, was weniger Laststrom erfordert, um dieselbe Menge von Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

#### ATE-Modell 2

**[0028]** Zusätzlich zum ATE, das als eine lineare Funktion der Zeit variiert, kann dieses ebenfalls eine Funktion von anderen Parametern sein. Beispielsweise könnte die ATE in einigen Fällen eines Fentanyl-bei-Bedarf-ETS sich als Funktion der Anzahl der abgegebenen Dosen ändern. In ähnlicher Weise könnte der pH-Wert der Donorelektrode, der sich als Funktion der Abgabearbeit ändern könnte, die ATE verändern. Wenn daher die ATE mit dem pH-Wert der Donorelektrode variiert, kann die Beziehung formuliert werden durch:

$$\text{ATE}(\text{pH}) = \text{ATE}_0 + K_{\text{ATE}} \cdot \text{pH} \quad \text{Gleichung(2)}$$

Eine konstant ansteigende Linie **21** in [Fig. 2](#) zeigt die ATE als eine Funktion des pH-Werts. Jedoch kann die ATE eine linear abnehmende Funktion sein, oder diese kann ebenfalls eine nicht-lineare Funktion des pH-Werts darstellen. Das folgende ist ein Beispiel einer ATE-Funktion, die nicht-lineare Charakteristika aufweist.

#### ATE-Modell 3

**[0029]** In einigen Fällen der elektrisch unterstützten transdermalen Bereitstellung von Fentanyl unter Verwendung eines direkten Stroms von 0,01 bis 0,1 mA/cm<sup>2</sup> scheint die ATE einige Zeit zu benötigen, um sich zu stabilisieren. Beispielsweise war in einer klinischen Pilotstudie, die eine spezielle Formulierung von Fentanyl einbezieht, bei einem Strom von 0,1

mA/cm<sup>2</sup>, einer Elektrodenfläche von 2 cm<sup>2</sup> und einer 24-Stunden-Anwendungsdauer die ATE bei Stunde 12 etwa 200% von derjenigen der Rate bei Stunde 1. Zwischen Stunde 12 und 24 war die Zunahme nur etwa 10%.

**[0030]** Daher gibt die vorangehende Studie für einige Formulierungen von Fentanyl an, dass die ATE als ansteigende Funktion der nachfolgenden Gleichung gestaltet werden könnte:

$$\text{ATE} = \text{ATE}_0 \cdot (1 - \exp^{-\text{KAT2} \cdot t}) \quad \text{Gleichung(3)}$$

worin KAT2 eine zweite Proportionalitätskonstante darstellt. Diese Gleichung (3) wird durch die Kurve 31 in [Fig. 3](#) gezeigt. Zusätzlich zu einer exponentiell ansteigenden ATE-Funktion werden andere nicht-lineare ATE-Funktionen von dieser Erfindung in Erwägung gezogen.

**[0031]** Im Allgemeinen ist die ATE eine Funktion von vielen Parametern, z.B. Zeit, pH-Wert, Anzahl von eingesetzten Dosen und konkurrierenden Ionen, d.h.:

$$\text{ATE} = f(a, b, c, \dots) \quad \text{Gleichung(4)}$$

**[0032]** Dies ist eine allgemeine Funktion, die eine lineare oder nicht-lineare Funktion der Parameter sein könnte.

## II. Erhalt des gewünschten $i_{\text{durch}}$

**[0033]** Die Gesamtmenge des abgegebenen Arzneimittels (AMT) ist direkt proportional zur ATE multipliziert mit dem Durchschnittsstrom ( $i_{\text{durch}}$ ), d.h.:

$$\text{AMT} = \text{ATE} \cdot i_{\text{durch}} \cdot K \quad \text{Gleichung(5)}$$

worin K eine empirisch abgeleitete Proportionalitätskonstante darstellt. Gleichung (5) zeigt, dass, wenn die ATE und K bekannt sind, das gewünschte Niveau von AMT durch geeignetes Einstellen des Stroms auf ein gewünschtes  $i_{\text{durch}}$  erhalten wird. Das gewünschte  $i_{\text{durch}}$  wird ebenfalls als der gesuchte Laststrom bezeichnet. Weiterhin gibt Gleichung (5) an, dass der  $i_{\text{durch}}$  und die ATE zueinander umgekehrt proportional sind, um eine konstante AMT beizubehalten. Um daher ein konstantes Abgabenniveau aufrechtzuerhalten, muss  $i_{\text{durch}}$  abnehmen, wenn die ATE zunimmt, und  $i_{\text{durch}}$  muss zunehmen, wenn die ATE abnimmt.

**[0034]** Daher ist als ein zweiter Schritt bei Abgabe eines gewünschten Niveaus eines Arzneimittels unter Verwendung eines ETS ein exaktes Modell des gewünschten  $i_{\text{durch}}$  eines Arzneimittels erforderlich.

**[0035]** Unter dem ATE-Modell 1 muss  $i_{\text{durch}}$  mit der selben Proportionalität eingestellt werden, d.h.:

$$i_{\text{durch}}(t) = i_0 - K_{\text{ATE}} \cdot t \quad \text{Gleichung(6)}$$

worin  $i_0$  den anfänglichen Durchschnittsstrom darstellt. Die obige Gleichung ist durch eine linear abnehmende Linie 13 in [Fig. 1](#) gezeigt. Die Abnahmerate des  $i_{\text{durch}}$  muss gleich der Zunahmerate der ATE sein, um die AMT über die Zeit konstant sein zu lassen.

**[0036]** Mit dem ATE-Modell 2, wenn die Funktionalität zwischen dem pH-Wert und der ATE verstanden wird, und wenn ein Sensor in der Donorelektrode angibt, dass der pH-Wert sich verändert hat, dann kann  $i_{\text{durch}}$ , um die Abgaberate in den Leistungsspezifikationen aufrechtzuerhalten, gemäß der Beziehung:

$$i_{\text{durch}}(\text{pH}) = i_0 - K_{\text{ATE}} \cdot \text{pH} \quad \text{Gleichung(7)}$$

eingestellt werden.

**[0037]** Eine linear abnehmende Linie 23 in [Fig. 2](#) zeigt die obige Gleichung. Ähnlich zur Ausführungsform bei ATE-Modell 1 ist der  $i_{\text{durch}}(\text{pH})$  umgekehrt proportional zur ATE(pH), um ein konstantes AMT-Niveau aufrechtzuerhalten.

**[0038]** In dieser Ausführungsform bestimmt der Sensor die pH-Wertverschiebung, aber in anderen Ausführungsformen, die mit dieser Erfindung erworben werden, kann der Sensor ebenfalls das Dosierungsniveau festlegen, das bereits durch die ETS abgegeben wurde, das Niveau des momentanen Stroms und/oder der momentanen Spannung, des Widerstands der behandelten Haut oder irgendeines anderen Parameters, der hilft, die geeignete Einstellung von  $i_{\text{durch}}$  zu erzeugen.

**[0039]** Bei dem ATE-Modell 3 muss der  $i_{\text{durch}}$  wie folgt verringert werden:

$$i_{\text{durch}}(t) = i_0 \cdot \exp^{-\text{KAT2} \cdot t} \quad \text{Gleichung(8)}$$

um ein konstantes AMT aufrechtzuerhalten. Dies wird als Kurve 33 in [Fig. 3](#) gezeigt. Unter bestimmten anderen Situationen variiert jedoch die Fentanyl-ATE als Funktion der Zeit derart, dass, wenn ein konstantes AMT erwünscht ist, dann muss  $i_{\text{durch}}$  wie folgt erhöht werden:

$$i_{\text{durch}}(t) = i_0 \cdot (1 - \exp^{-\text{KAT2} \cdot t}) \quad \text{Gleichung(9)}$$

**[0040]** Schließlich wird für jede allgemeine ATE-Funktion, wie in Gleichung (4) gezeigt, eine gewünschte  $i_{\text{durch}}$ -Funktion gemäß der allgemeinen Funktion erhalten, um ein konstantes AMT aufrechtzuerhalten.

## III. Laststrom $i_L$

**[0041]** Wenn einmal der gewünschte  $i_{\text{durch}}$  festgelegt ist, dann wird ein ETS etabliert, um den Laststrom  $i_L$  zu regulieren und den gewünschten  $i_{\text{durch}}$  zu erzeu-

gen. Ein Regler im ETS erzeugt einen Laststrom  $i_L$  gemäß eines vorbestimmten Laststrommusters. **Fig. 4** zeigt eine exemplarisch bevorzugte Ausführungsform eines derartigen ETS, einschließlich einer elektrischen Stromquelle **51**, eines Reglers **53**, eines Sensors **59** und eines Paares von Elektroden **55** und **57**.

**[0042]** Die externe elektrische Stromquelle **51** ist bevorzugt eine leichtgewichtige tragbare Batterie, die mit dem Regler **53** verbunden ist, aber die Stromquelle **51** kann ebenfalls eine Anzahl von Batterien darstellen, die individuell mit dem Regler **53** verbunden sind.

**[0043]** Der Regler **53** empfängt seinen elektrischen Strom von der Stromquelle **51** und liefert den Laststrom  $i_L$ , der zwischen den Elektroden **55** und **57** fließt, gemäß eines vorbestimmten Laststrommusters. Der Laststrom fließt von der Elektrode **55** durch die behandelte Haut **60** und zur Elektrode **57**. Reservoir(e) von Arzneimittel wird(werden) an einen oder beide der Elektroden **55** und **57** befestigt. Der Regler **53** empfängt ebenfalls vom Sensor **59** abgetastete Informationen, aber der Regler **53** ist in der Lage, mit oder ohne Sensor **59** zu arbeiten.

**[0044]** In einer exemplarischen Ausführungsform des Reglers **53**, der den Laststrom  $i_L$  für das oben beschriebenen ATE-Modell 2 liefert, bestimmt der Sensor **59** das pH-Niveau der Elektrode **55**. Jedoch kann der Sensor **59** mit anderen Vorrichtungen oder Hautflächen verbunden werden, um das Dosierungs niveau festzulegen, das bereits durch das ETS abgegeben wurde, das Niveau des momentanen Stroms und/oder der momentanen Spannung, dem Widerstand der behandelten Haut oder irgendeinen anderen Parameter.

**[0045]** In einer exemplarischen bevorzugten Ausführungsform wird der Regler in ein Mikrokontrollgerät, einen Mikroprozessor oder eine andere programmierbare elektronische Vorrichtung oder durch irgendwelche möglichen Mittel, wie sie dem Fachmann im Stand der Technik der elektrischen Schaltungsdesigns bekannt sind, einbezogen. Der gewünschte durchschnittliche Laststrom  $i_{durch}$  wird dann von einem externen Prozessor für den Regler heruntergeladen. Diese Ausführungsform kann verwendet werden, wenn ein Patient sein/ihr ETS zu einem Arzt bringt, der einen ETS-Programmierer hat. Wenn der Arzt ein Arzneimittel verschreibt, das dem Patienten mit dem ETS verabreicht werden soll, dann lädt der Arzt eine geeignete  $i_{durch}$ -Funktion für das ETS aus dem ETS-Programmierer herunter. Das ETS wählt und erzeugt dann ein geeignetes Muster des Laststroms  $i_L$  aus dem heruntergeladenen  $i_{durch}$ . In der Alternative wird das Muster des Laststroms  $i_L$  direkt heruntergeladen, was dem ETS ermöglicht, den Schritt des Berechnens des Musters des Laststroms  $i_L$  aus

einem heruntergeladenen  $i_{durch}$  zu überspringen.

**[0046]** In einer weiteren exemplarischen Ausführungsform werden die  $i_{durch}$ -Funktionen zuvor für das ETS gespeichert. Der Patient oder der Arzt wählen dann eine geeignete  $i_{durch}$ -Funktion aus den zuvor gespeicherten Funktionen aus. Alternativ werden die Muster des Laststroms  $i_L$  im ETS gespeichert, was dem Patienten oder dem Arzt ermöglicht, direkt ein geeignetes Muster des Laststroms  $i_L$  auszuwählen.

**[0047]** In noch einer weiteren exemplarischen Ausführungsform wird der Regler innerhalb eines ETS mit austauschbaren Leiterplatten oder Bauteilen mit ein oder mehreren Mustern des Laststroms  $i_L$ , der in jede der austauschbaren Leiterplatten implementiert ist, einbezogen. Der Patient oder der Arzt können dann eine geeignete austauschbare Leiterplatte oder Bauteil für ein spezifisches zu verabreichendes Arzneimittel einfügen.

**[0048]** Eine detailliertere Beschreibung des Laststrommusters wird hier bereitgestellt. Wenn der Laststrom  $i_L$  einen direkten Strom darstellt, bewirkt das erzeugte Laststrommuster Einstellungen des Laststroms  $i_L$  durch Änderung des Niveaus des Laststroms.

**[0049]** In einer weiteren Ausführungsform, wenn der Laststrom  $i_L$  ein gepulster Strom (Rechteckform) ist, bewirkt das erzeugte Laststrommuster die Einstellung des Laststroms  $i_L$  entweder durch Änderung der Amplitude oder durch Änderung des Tastgrads des Pulses  $i_L$ . Beispielsweise ist  $i_{durch}$  von 0 bis 0,05 mA/cm<sup>2</sup> eines 10%-Tastgradpulses 0,005 mA/cm<sup>2</sup>. Für diese Ausführungsform wird festgelegt, dass die Frequenz weniger als 100 Hz beträgt. Ein Verdoppeln des vorangehenden  $i_{durch}$  wird durch Erhöhen des Laststroms  $i_L$  auf 0 bis 0,1 mA/cm<sup>2</sup> erreicht, während der Tastgrad bei 10% konstant gehalten wird, oder Verdoppeln des Tastgrads auf 20%. während der Laststrom  $i_L$  bei 0 bis 0,05 mA/cm<sup>2</sup> aufrechterhalten wird. (Es ist festzuhalten, dass diese Beziehungen Näherungen darstellen.) Wenn anders modulierter Strom verwendet wird, kann der Laststrom  $i_L$  durch Ändern der Form der Wellenform geändert werden. Im Falle eines direkten Stroms oder gepulsten Stroms könnte die Gesamtzeit der laufenden Anwendung ebenfalls eingestellt werden, um eine gewünschte Heilmittelabgaberate bereitzustellen, insbesondere bei Bedarfsabgabeanwendungen.

**[0050]** In einer weiteren Ausführungsform wird die an die Elektroden **55** und **57** angelegte Spannung durch den Regler **53** kontrolliert, um den gewünschten  $i_{durch}$  zu erreichen. Dies ist möglich, weil die Lastspannung und der Laststrom  $i_L$  zwischen zwei Elektroden **55** und **57** dem Ohmschen Gesetz folgen (Spannung = Strom \* Widerstand), da der Laststrom durch Regeln der Lastspannung reguliert wird, wenn

der Hautwiderstand durch den Sensor bekannt ist.

**[0051]** Diese Verfahren können unter Verwendung der oben beschriebenen Näherungen umgesetzt werden. Elektrische Stromwellenformen oder Ausgangsspannungen (die ihrerseits den Ausgabestrom kontrollieren) können durch vorprogrammierte Schaltungselemente, wie Prozessoren oder Kontrollgeräte, oder durch Ändern der Bauteile oder Leiterplatten kontrolliert werden.

**[0052]** Jegliches Heilmittel kann verwendet werden, solange es zumindest teilweise ionisiert ist. Die Begriffe "Arzneimittel" und "Heilmittel" werden hier austauschbar verwendet und sollen in ihrer breitesten vernünftigen Interpretation vorliegen, nämlich irgendeiner therapeutisch aktiven Substanz, die an einen lebenden Organismus abgegeben bzw. freigesetzt wird, um einen gewünschten, in der Regel heilenden bzw. vorteilhaften Effekt zu erzeugen. Beispielsweise umfassen die Begriffe "Arzneimittel" und "Heilmittel" therapeutische Verbindungen und Moleküle aus sämtlichen therapeutischen Kategorien, einschließlich aber nicht begrenzt auf antiinfektiöse Mittel (wie Antibiotika und antivirale Mittel), Analgetika (wie Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin und analgetische Kombinationen), anästhetische Mittel, Antiarthritis, Antiasthmatische (wie Terbutalin), Antikonvulsive, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antihistaminika, antiinflammatorische Mittel, Antimigränemittel (antimigranes), Zubereitungen gegen Reisekrankheit (antimotion sickness preparations) (wie Scopolamin und Ondansetron), antineoplastische Mittel, Antiparkinsonmittel, antipruriginose Mittel, Antipsychotika, Antipyretika, Antispasmodika (einschließlich gastrointestinal und Harntrakt), Anticholinergika, Sympathomimetika, Xanthin und Derivate hieron, kardiovaskuläre Zubereitungen (einschließlich Calciumkanalblocker, wie Nifedipin, β-Agonisten (wie Dobutamin und Ritodrin), β-Blocker, Antiarrythmika, Antihypertensiva (wie Atenolol), ACE-Inhibitoren (wie Lisinopril), Diuretika, Vasodilatoren (einschließlich allgemein, koronar, peripher und cerebral), Stimulanzen des zentralen Nervensystems, Husten- und Erkältungszubereitungen, Dekongestiva, Diagnostika, Hormone (wie Schilddrüsenhormone), Hypnotika, Immunosuppressiva, Muskelrelaxantien, Parasympatholytika, Parasympathomimetika, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Psychostimulanten, Sedative und Tranquillizer.

**[0053]** Noch bevorzugter gibt die Elektrotransportvorrichtung der vorliegenden Erfindung Arzneimittel und/oder Heilmittel ab, einschließlich Baclofen, Beclomethason, Betamethason, Buspiron, Cromolynna-trium, Diltiazem, Doxazosin, Droperidol, Encainid, Fentanyl, Hydrocortison, Indometacin, Ketoprofen, Lidocain, Methotrexat, Metoclopramid, Miconazol, Midazolam, Nicardipin, Piroxicam, Prazosin, Scopolamin, Sufentanil, Terbutalin, Testosteron, Tetracain

und Verapamil.

**[0054]** Bevorzugt kann die Elektrotransportvorrichtung der vorliegenden Erfindung ebenfalls Peptide, Polypeptide, Proteine und andere Makromoleküle abgeben. Von derartigen Molekülen ist im Stand der Technik bekannt, dass sie aufgrund ihrer Größe schwierig transdermal oder transmucosal abzugeben bzw. freizusetzen sind. Beispielsweise können derartige Moleküle Molekulargewichte im Bereich von 300 bis 40.000 Dalton aufweisen und umfassen, sind aber nicht begrenzt auf LHRH und Analoge hiervon (wie Buserelin, Gosserelin, Gonadorelin, Naphrelin und Leuprorelin), GHRH, GHRF, Insulin, Insulinotropin, Heparin, Calcitonin, Octreotid, Endorphin, THR, NT-36 oder N-[[s)-4-Oxo-2-azetidinyl]carbonyl]-L-histidyl-L-prolinamid], Liprecin, pituitäre Hormone (wie HGH, HMG, HCG, Desmopressinacetat), follikel (follicle) Luteoide, α-ANF, Wachstumsfaktor-Freisetzungsfaktor (GFRF), b-MSH, Somatostatin, Bradykinin, Somatotropin, von Plättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor, Asparaginase, Bleomycinsulfat, Chymopapain, Cholecystokinin, chorionisches Gonadotropin, Corticotropin (ACTH), Erythropoietin, Epoprostenol (Plättchen-Aggregationsinhibitor), Glucagon, Hirulog, Hyaluronidase, Interferon, Interleukin-2, Menotropine (wie Urofollitropin (FSH) und LH), Oxytocin, Streptokinase, Gewebeplasminogen-Aktivator, Urokinase, Vasopressin, Desmopressin, ACTH-Analoge, ANP, ANP-Clearance-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten, antidiuretische Hormon-Agonisten, antidiuretische Hormon-Antagonisten, Bradykinin-Antagonisten, CD4, Ceredase, CSF, Enkephaline, FAB-Fragmente, IgE-Peptid-Suppressoren, IGF-1, neurotropische Faktoren, Kolonie-stimulierende Faktoren, Schilddrüsenhormon und -agonisten, Schilddrüsenhormon-Antagonisten, Prostaglandin-Antagonisten, Pentigetid, Protein C, Protein S, Renin-Inhibitoren, Thymosin α-1-Antitrypsin (rekombinant) und TGF-β.

### Patentansprüche

1. Elektrotransportvorrichtung zum Abgeben eines Heilmittels gemäß einem erwünschten Heilmittel-Abgaberatenprofil, wobei die Elektrotransportvorrichtung folgendes aufweist:
  - (a) eine erste Elektrode;
  - (b) eine zweite Elektrode;
  - (c) eine Energiequelle, die mit den Elektroden elektrisch verbunden ist;
  - (d) wenigstens ein zu einer Elektrode gehörendes Heilmittelreservoir;
  - (e) einen Regler zum Regeln der Energiequelle, **durch gekennzeichnet**, dass der Regler im Einsatz einen gesuchten Laststrom, bei welchem gesuchten Laststrom das Heilmittel gemäß dem erwünschten Heilmittel-Abgaberatenprofil abgegeben wird, gemäß einem durch die Vorrichtung gespeicherten vorbestimmten Laststrommuster erzeugt, wobei das vorbe-

stimmte Laststrommuster aus einer vorbestimmten offensichtlichen Transporteffizienz für die Vorrichtung für das Heilmittel bestimmt worden ist, wobei die offensichtliche Transporteffizienz des Heilmittels entweder

- a) mit der Zeit linear größer wird und der gesuchte Laststrom mit der Zeit linear kleiner wird;
- b) sich mit der Zeit nichtlinear ändert und der gesuchte Laststrom sich mit der Zeit nichtlinear ändert; oder
- c) sich zusammen mit dem gesuchten Laststrom gemäß Änderungen bei dem pH-Wert von einer oder beiden der Elektroden ändert.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das vorbestimmte Laststrommuster eine lineare Funktion des Laststroms über der Zeit, eine nichtlineare Funktion des Laststroms über der Zeit oder eine Funktion des Laststroms über dem pH-Wert von einer der Elektroden ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das vorbestimmte Laststrommuster beschrieben wird durch die folgende Funktion:

(a)

$$i_0 - K_{ATE} \cdot t$$

wobei  $i_0$  der anfängliche Laststrom ist und  $K_{ATE}$  eine Proportionalitätskonstante ist; oder durch die folgende Funktion:

$$(b) \quad i_0 * \exp(-K_{ATE} * t)$$

wobei  $i_0$  der anfängliche Laststrom ist und  $K_{ATE}$  eine Proportionalitätskonstante ist und  $t$  eine Zeit ist; oder (c) eine Funktion des pH-Werts von einer der Elektroden ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei:

der Laststrom ein Gleichstrom ist, der im Einsatz durch den Regler auf den Pegel des gesuchten Laststroms eingestellt wird; oder

der Laststrom ein gepulster Strom ist, dessen Amplitude, Zeit oder Tastgrad der Pulse im Einsatz durch den Regler eingestellt wird.

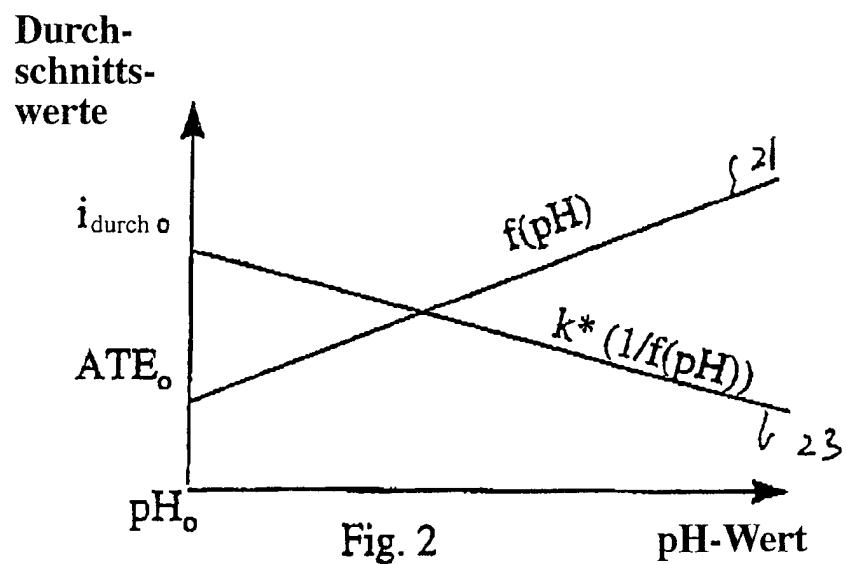
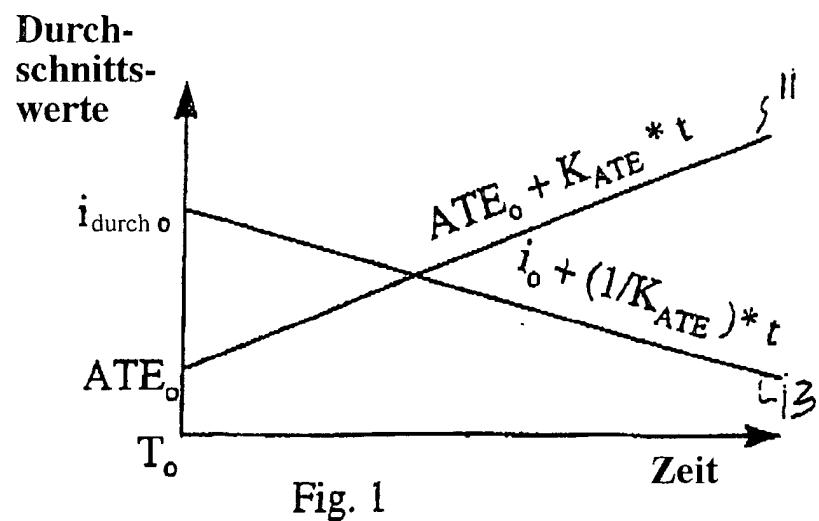
5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das vorbestimmte Laststrommuster von extern herunter geladen wird.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Vorrichtung eine austauschbare Leiterplatte oder ein austauschbares Bauteil aufweist.

7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Heilmittel Fentanyl ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen



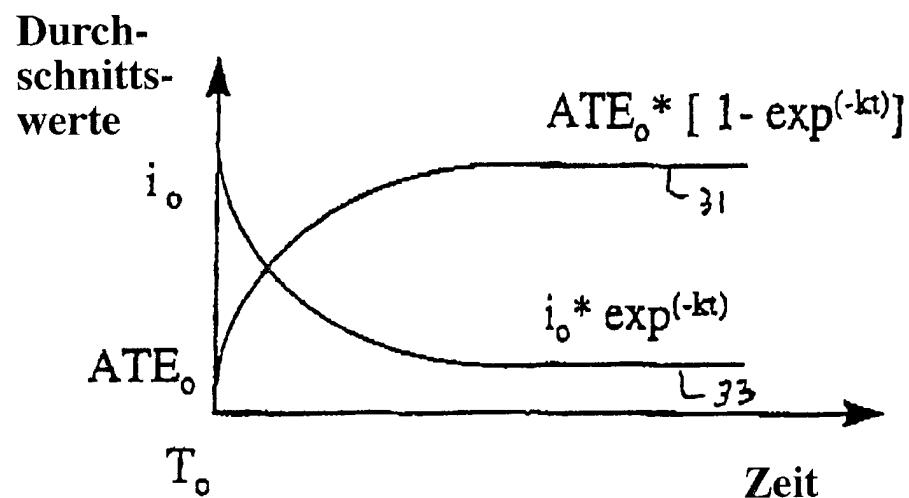


Fig. 3

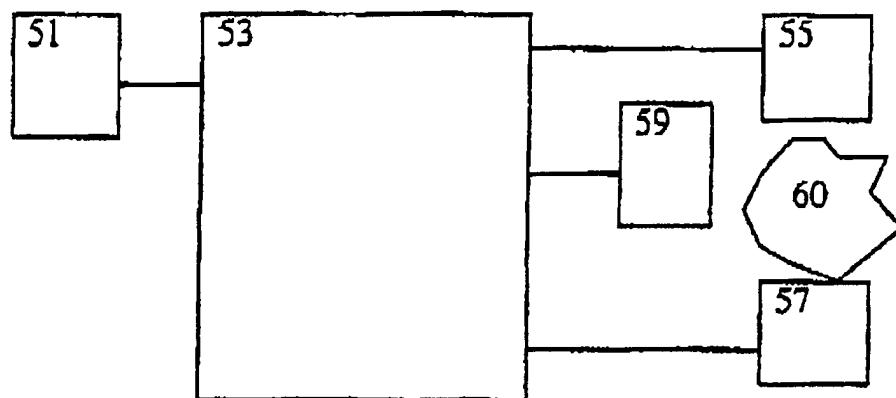


Fig. 4