



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 126 T2** 2005.11.03

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 904 779 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 126.8**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 307 962.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **30.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.03.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/70**  
**A61N 1/30**

(30) Unionspriorität:

**941746                      30.09.1997                      US**

(73) Patentinhaber:

**Vyteris, Inc., Fair Lawn, N.J., US**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB**

(72) Erfinder:

**Kupperblatt, Gary B, Flanders, US**

(54) Bezeichnung: **Iontophoretisches Pflaster mit einem Hydrogelreservoir**

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 eingelegt, 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**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein iontophoretisches Pflaster für die transdermale Abgabe von Medikamenten mit einem verbesserten Hydrogel-Reservoir.

**[0002]** Die Verabreichung von Medikamenten unter Verwendung von Iontophorese ist bekannt. Einfach definiert ist Iontophorese die Einführung mittels elektrischem Strom von Ionen von löslichen Salzen in die Gewebe des Körpers zu therapeutischen Zwecken. In derzeit bekannten iontophoretischen Vorrichtungen werden mindestens zwei Elektroden verwendet. Beide dieser Elektroden sind so positioniert, dass sie in innigem elektrischen Kontakt mit einem Teil der Haut des Körpers sind. Eine Elektrode, genannt die aktive oder Geberelektrode, ist die Elektrode, von welcher die ionische Substanz, das Heilmittel, der Medikamentenvorläufer oder das Medikament durch Iontophorese in den Körper abgegeben wird. Die andere Elektrode, genannt die Gegen- oder Rückkehrelektrode, dient dazu, den elektrischen Kreislauf durch den Körper zu schließen. In Verbindung mit der Haut des Patienten, die durch die Elektroden kontaktiert wird, wird der Kreislauf durch Verbindung der Elektroden mit einer Quelle von elektrischer Energie, zum Beispiel einer Batterie, geschlossen. Wenn zum Beispiel die in den Körper abzugebende ionische Substanz positiv geladen, das heißt ein Kation ist, dann ist die Anode die aktive Elektrode und die Kathode dient dazu, den Kreislauf zu schließen. Wenn die abzugebende ionische Substanz negativ geladen, das heißt ein Anion ist, dann ist die Kathode die aktive Elektrode und die Anode ist die Gegenelektrode.

**[0003]** Alternativ können sowohl Anode wie Kathode dazu verwendet werden, Medikamente von entgegengesetzter Ladung in den Körper abzugeben. In einem solchen Fall werden beide Elektroden als aktive oder Geberelektroden betrachtet. Zum Beispiel kann die Anode eine positiv geladene ionische Substanz in den Körper abgeben, während die Kathode eine negativ geladene Substanz in den Körper abgeben kann.

**[0004]** Es ist auch bekannt, dass iontophoretische Abgabevorrichtungen dazu benutzt werden können, ein ungeladenes Medikament oder Mittel in den Körper abzugeben. Dies wird durch einen Elektro-Osmose genannten Vorgang erreicht. Elektro-Osmose ist der transdermale Fluss eines flüssigen Lösungsmittels (zum Beispiel des flüssigen Lösungsmittels, welches das ungeladene Medikament oder Mittel enthält), welcher durch das Vorhandensein eines durch die Geberelektrode über die Haut hinweg angelegten elektrischen Feldes herbeigeführt wird. Wie hierin verwendet, treffen die Ausdrücke „Iontophorese“ und „iontophoretisch“ auf gleiche Weise auf elektrisch betriebene Vorrichtungen zu, welche geladene/ionische Mittel durch Iontophorese abgeben, wie auch auf elektrisch betriebene Vorrichtungen, welche geladene/ionische Mittel durch Elektro-Osmose abgeben.

**[0005]** In dem typischen iontophoretischen Pflaster wird eine Matrix von Reservoirs bereitgestellt, um das Medikament oder Heilmittel oder das nützliche Mittel zu beinhalten. Ein Reservoir kann aus irgendeinem Material sein, das dazu angepasst ist, eine ausreichende Menge Flüssigkeit darin zu absorbieren und zu halten, um Transport von Mittel dadurch mittels Iontophorese zu gestatten. Vorzugsweise wird eine Matrix von Reservoirs verwendet, welche mindestens zum Teil aus einem hydrophilen Polymer zusammengesetzt ist.

**[0006]** Um elektrischen Strom zu leiten, müssen die Reservoirs ausreichend hydratisiert sein, um Ionen hindurch fließen zu lassen. In den meisten Fällen sind die Flüssigkeiten, die verwendet werden um die Matrices der Reservoirs zu hydratisieren, Wasser, es können aber auch andere Flüssigkeiten verwendet werden, um die Matrices der Reservoirs zu aktivieren.

**[0007]** Die Kombination von wasserlöslichem Polymer und Wasser oder Flüssigkeit hat zur Folge, dass das Reservoir ein Hydrogel enthält. An das Reservoir wird mittels eines Stromverteilungselementes elektrischer Strom angelegt. Dieses Element kann die Form einer Metallplatte, einer Folienschicht, eines Siebes oder einer Dispersion von Teilchen annehmen. Die Verwendung von Opfer-Stromverteilungselementen, welche während der Medikamentabgabe oxidiert oder reduziert werden, ist bevorzugt. Jedoch stellen derartige Vorrichtungen Ionen her, wie Silberionen, denen man wegen nachteiliger Wirkungen nicht gestatten darf, auf die Haut übertragen zu werden. Eine bedeutende Ansammlung von Ionen darf auch nicht gestattet werden, weil der Wirkungsgrad der iontophoretischen Vorrichtung in Folge von Konkurrenz mit dem Medikament-Ion beeinträchtigt werden kann.

**[0008]** Deshalb ist es notwendig, dass das Reservoir auch ein Gegenion enthält, das mit dem elektrochemisch erzeugten Ion reagiert. Viele Medikament-Salze besitzen jedoch nicht das richtige Ion, um mit dem elek-

trochemisch erzeugten Ion zu reagieren. Zum Beispiel würden in einigen Fällen wasserlösliche Salze hergestellt werden, die in ihren ionisierten Zuständen in dem Reservoir verbleiben würden. Deshalb ist es wichtig, ein Gegenion in dem Reservoir bereitzustellen, welches auf wirkungsvolle Weise das von der Elektrode erzeugte Ion eliminieren kann.

**[0009]** Weil das abzugebende Medikament ebenfalls geladen ist, müssen Vorkehrungen getroffen werden, um das Medikament daran zu hindern, in Kontakt mit Gegenionen zu kommen, die eingebracht werden, um das von der Elektrode erzeugte Ion zu eliminieren. In der Technik sind Verfahren bekannt, um dies zu erreichen. Typischerweise wird ein Zwei-Kammern-Modell verwendet, umfassend ein Medikament-Reservoir, das von dem zweiten Reservoir, das die aktive Elektrode enthält, durch eine Membran getrennt sein muss, welche direkten Kontakt zwischen dem Medikament und den Ionenaustauschmedien verhindert.

**[0010]** Membranen, typischerweise Größenausschlussmembranen, werden verwendet, um die beiden Reservoirkammern zu trennen. Die Membran muss so ausgewählt sein, dass sie das Medikament daran hindert, in das Reservoir zu wandern, welches die aktive Elektrode enthält, und dass sie auch das Ionenaustauschmittel daran hindert, in das Medikamentreservoir zu driften. Ein Beispiel einer solchen Zweikammervorrichtung wird in [Fig. 1](#) gezeigt. Ein Zweikammer-Reservoir **1** ist in ein oberes Reservoir **2**, das eine aktive Elektrode **3** enthält, unterteilt. Die Reservoirs befinden sich in einem Schaumstoffring **6**. Das obere Reservoir ist von einem unteren Reservoir **4** durch eine Trennmembran **5** getrennt. In diesem Fall wird das Medikament in dem unteren Reservoir aufbewahrt. Die Unterseite des unteren Reservoirs ist mit einer Trenneinlage **7** abgedichtet, welche vor der Anbringung der iontophoretischen Vorrichtung an einem Patienten entfernt wird. Beispiele von anderen Zweikammer-Membranen können in Haak, US-Patent Nr. 4 927 408 und Phipps, US-Patent Nr. 5 084 008 gefunden werden.

**[0011]** Bei Phipps ist das Reservoir, welches das Medikament enthält, mit dem Gegenion ausgerüstet. In einer Ausführungsform wird dies erreicht, indem eine Elektrode mit einem leitfähigen Stromverteilungselement konstruiert wird; und Mittel zum Verbinden des Stromverteilungselementes mit einer Quelle von elektrischem Strom; einem Reservoir, das ein ionisches oder ionisierbares Medikament enthält; eine Ionenquellenschicht in innigem Kontakt mit dem Stromverteilungselement; und eine Schicht aus selektiv permeablem Material, die auf die Ionenquellenschicht aufgebracht ist, die sich zwischen dem Stromverteilungselement und dem Reservoir befindet. Beispiele von Ionenquellenschichten beinhalten Salzsichten, Ionenaustauschharze oder Chelatierungsmittel. Ebenso verwendbar sind Salze in dünnem Hydrogel-Material oder eine im Wesentlichen entwässerte Schicht, die ein Lösungsmittel absorbieren würde. Das selektiv permeable Material ist in der Lage, Materialien, nach Ladung und Größe zu trennen. Die Konstruktion dieser Vorrichtung ist komplex, indem viele verschiedenen Schichten beteiligt sind, wodurch die Kosten und der Zeitaufwand für ihre Herstellung erhöht werden.

**[0012]** Haak offenbart eine Konstruktion, bei der das Medikamentreservoir in Kontakt mit einer Membran ist, welche ein Hydrogel beinhaltet, das mit einem Ionenaustauschharz oder einem Chelatisierungsmittel beladen ist. Jedoch bringt eine solche Vorrichtung das Medikament in Kontakt mit Ionenaustauschmedien, wie eine Membran oder ein Harz, und dies kann dazu führen, dass ein Teil des Medikamentes immobilisiert wird. Ferner begrenzt das Beschränken der Ionenaustausch-Kapazität der Vorrichtung auf eine dünne Membran anstatt auf ein großes Materialvolumen Material deren Austauschkapazität.

**[0013]** Phipps in US-Patent 5 423 739 offenbart eine iontophoretische Vorrichtung mit zwei Schichten, in der auf die obere Schicht als die Trägerschicht Bezug genommen wird und die untere Schicht die Schicht ist, welche die Haut kontaktiert. Die Schicht, welche die Haut kontaktiert, enthält eine ionische Polymerkomponente. Bei Phipps beinhaltet die Trägerschicht das Medikament oder aktive Mittel und wenig oder keine beweglichen ionisierbaren Substanzen. In einer Ausführungsform haben die beweglichen Ionen des Hydrogels in der Schicht, welche die Haut kontaktiert, eine Ladung entgegengesetzt zu derjenigen des ionisierten aktiven Mittels. Dies bedeutet, dass das ionisierte aktive Mittel und das Polymergerüst die gleiche Ladung haben. Die beiden Schichten sind durch eine impermeable Sperre getrennt und die Vorrichtung wird erst aktiv, wenn diese impermeable Sperre durchbrochen wird. Sobald die impermeable Sperre durchbrochen ist, sind das ionisierte aktive Mittel und die beweglichen Gegenionen in direktem Kontakt miteinander. Dieser Kontakt kann zu unerwünschter Wechselwirkung zwischen diesen beiden Elementen führen und die Medikamentabgabe nachteilig beeinflussen.

**[0014]** Phipps schlägt auch vor, dass das verhältnismäßig kleine Gegenion der ionomeren Komponente in der die Haut kontaktierenden Schicht so ausgewählt werden kann, dass es mit der elektrochemisch erzeugten Spezies an der Anode oder der Kathode wechselwirkt. Jedoch verlässt sich diese Anordnung darauf, dass die

beweglichen Gegenionen in der Lage sind, in einem sehr komplexen Matrixsystem in Kontakt mit den elektrochemisch erzeugten Ionen zu gelangen. Wegen der Kompliziertheit verschiedener Hydrogelsysteme kann man nicht immer sicher sein, dass die beweglichen Gegenionen auf die elektrochemisch erzeugten Ionen treffen und mit ihnen reagieren. Ferner existieren auch in dieser Anordnung die unerwünschten Wechselwirkungen zwischen dem ionisierten aktiven Mittel und dem beweglichen Gegenion.

**[0015]** Außerdem zeigt Phipps Beispiele, in denen das aktive Mittel und das ionische Polymergerüst entgegengesetzt geladen sind. Jedoch sind in diesen Fällen das aktive Mittel und das ionische Polymer in direktem Kontakt miteinander, um das aktive Mittel in einen kationischen Zustand umzuwandeln.

**[0016]** Außerdem sind die Reservoirs, welche die aktive Elektrode enthalten, dafür bekannt gewesen, wasserunlösliche, vernetzte Ionenaustauscherharze zu beinhalten, die dazu dienen, das während des iontophoretischen Vorgangs erzeugte Ion zu binden. Ein Beispiel der Verwendung eines nicht-wasserlöslichen Ionenaustauscherharzes in dem Reservoir eines iontophoretischen Pflasters findet sich in Chien, et al., US-Patent Nr. 5 250 022.

**[0017]** Systeme dieser allgemeinen Art werden auch in WO 95/09670 offenbart, welche eine iontophoretische Zweikammer-Vorrichtung offenbart, die erste und zweite Schichten aus hydrophilem Gelpolymer, getrennt durch eine Membran, umfasst. Die erste Schicht enthält darin dispergiert ein Ionenaustauscherharz.

**[0018]** EP-A-509122 offenbart eine iontophoretische Einschicht-Vorrichtung, umfassend ein einziges Reservoir, das Polyelektrolyt als einen Puffer für den pH-Wert enthalten kann.

**[0019]** Ionenaustauscherharze, die nach dem Stand der Technik in dem Hydrogel in dem Reservoir beinhaltet sind, so wie die bei Chien offenbart, haben ein Hydrogel-Reservoir mit einer ungleichmäßigen Konsistenz zur Folge. Die Harze setzen sich oft aus der Matrix heraus ab. Sehr hohe Konzentrationen von Ionenaustauscherharz am Boden des Reservoirs können die Ionenmobilität behindern, was die Wirkung des iontophoretischen Pflasters ernsthaft beeinträchtigen kann.

**[0020]** Gleichmäßige Reservoirs sind auch schwer zu erzielen, wenn die Ionenaustauscherharze verarbeitet werden, wegen der Tatsache, dass die vernetzten Teilchen sich als ein Füllstoff verhalten, so dass die Viskosität hyperbolisch mit der Teilchenkonzentration zunimmt. Die Matrix kann bei der Herstellung oft sehr teigartig werden. Dies hat Herstellungsschwierigkeiten zur Folge, und erhöht in Folge dessen die Kosten des Produktes wegen langer Herstellungszeiten und einer hohen Ausschussquote des fertigen Produktes. Die hohe Viskosität begrenzt auch die Möglichkeiten der Zubereitung bei der Ausgestaltung des Medikamentreservoirs.

**[0021]** Ionenaustauschmembranen andererseits sind physikalische Sperren, die nicht nur für undichte Stellen anfällig sind, sie können auch beschädigt werden und auf diese Weise in hohem Maß ihren Wirkungsgrad verringern.

**[0022]** Es ist daher ein Ziel dieser Erfindung, eine Hydrogel-Reservoirmatrix für ein iontophoretisches Zweikammer-Pflaster herzustellen, die homogen und nicht anfällig für Trennung ist.

**[0023]** Es ist ein anderes Ziel dieser Erfindung, eine Hydrogel-Reservoirmatrix für eine iontophoretische Zweikammer-Vorrichtung bereitzustellen, die leicht hergestellt werden kann und die nicht eine übermäßige Viskosität aufweist.

**[0024]** Noch ein anderes Ziel dieser Erfindung ist, eine Hydrogel-Reservoirmatrix für ein iontophoretisches Zweikammer-Pflaster herzustellen, die nicht von einer dünnen physikalischen Sperre zum Ionenaustausch abhängig ist.

**[0025]** Auch höhere Ionenaustausch-Kapazität pro Volumeneinheit in einer Hydrogel-Reservoirmatrix für ein iontophoretisches Zweikammer-Pflaster ist ein angestrebtes Ziel dieser Erfindung.

**[0026]** Erhöhte Zuverlässigkeit des Abfangens von elektrochemisch erzeugten Ionen ist ein anderes Merkmal der vorliegenden Erfindung.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0027]** Die vorliegende Erfindung stellt eine iontophoretische Vorrichtung, wie in Anspruch 1 dargelegt, bereit

und löst auf diese Weise die Probleme der Hydrogelmatrix des Standes der Technik, indem wasserlösliche Polyelektrolyte als ein Bestandteil der Hydrogel-Reservoirs in iontophoretischen Zweikammer-Pflastern verwendet werden. Diese Polyelektrolyten sind so ausgewählt, dass sie ein festes Gegenion auf der Polymerkette haben, das ein geeignet geladenes Ion binden kann (das heißt Ionenaustausch). Das üblichste Ion, welches für eine solche Wechselwirkung verwendbar ist, ist das an einer Silberelektrode während der Iontophorese erzeugte Silberion. Der Polyelektrolyt wird so ausgewählt, dass er mischbar mit oder sogar löslich in den Polymeren ist, welche die Hydrogelphase in dem Hydrogel-Reservoir ausmachen. In einem solchen Fall wird der Polyelektrolyt nur in einem sehr geringen Maßstab dispergiert.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0028]** [Fig. 1](#) ist ein Diagramm eines iontophoretischen Zweikammer-Pflasters.

**[0029]** [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung anodischer iontophoretischer Medikament-Abgabe in einer in-vitro-Zelle.

**[0030]** [Fig. 3](#) ist ein Schaubild, welches die Menge der Medikament-Abgabe als eine Funktion der Zeit unter Verwendung des iontophoretischen Pflasters der vorliegenden Erfindung zeigt.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0031]** Die vorliegende Erfindung zielt auf eine Verbesserung bei dem Hydrogel-Reservoir eines iontophoretischen Pflasters ab. Die Verbesserung liegt in der Verwendung eines wasserlöslichen Polyelektrolyten in dem Reservoir, um während der Elektrophorese erzeugte Ionen zu binden. Indem man sich zum Binden dieser Ionen in einem derart komplexen System an Stelle kleiner beweglicher Ionen auf ein Polymer verlässt, wird die Zuverlässigkeit des Systems erhöht.

**[0032]** Das Reservoir selbst muss hydratisiert sein. Überdies liegt das Reservoir in der Form einer Matrix vor. Am bevorzugtesten ist die Matrix der Reservoirs aus einem Matrixbildenden Material zusammengesetzt. Dieses eine Matrix bildende Material ist mindestens zum Teil aus einem hydrophilen Polymermaterial zusammengesetzt. Es können sowohl natürliche wie auch synthetische hydrophile Polymere verwendet werden. Geeignete hydrophile Polymere beinhalten Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohol, Polyethylenoxide, wie Polyox<sup>®</sup>, hergestellt von Union Carbide Corp.; Carbopol<sup>®</sup>, hergestellt von BF Goodrich aus Akron, Ohio; Mischungen aus Polyoxyethylen oder Polyethylenglycolen mit Polyacrylsäure, wie Polyox<sup>®</sup>, gemischt mit Carbopol<sup>®</sup>, Polyacrylamid, Klucel<sup>®</sup>, vernetzte Dextrane wie Sephadex (Pharmacia Fine Chemicals, AB, Uppsala, Schweden); Water Lockte (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa), welches ein Stärke-gepfropftes Natriumacrylat-Acrylamid-Copolymer ist; Cellulose, Derivate wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, wenig substituierte Hydroxypropylcellulose und vernetzte Na-Carboxymethylcellulose wie Ac-Di-Sol (FMC Corp., Philadelphia, Pa.); Hydrogele wie Polyhydroxyethylmethacrylat (National Patent Development Corp.); natürliche Gummis, Chitosan, Pektin, Stärke, Guar gummi, Johannisbrotgummi sowie auch Mischungen davon. Von diesen sind Polyvinylpyrrolidone bevorzugt.

**[0033]** Um elektrischen Strom zu leiten, müssen die Reservoirs ausreichend hydratisiert sein, um Ionen hindurchfließen zu lassen. In den meisten Fällen ist die zum Hydratisieren der Matrices der Reservoirs verwendete Flüssigkeit Wasser, es können aber auch andere nicht-wässrige Flüssigkeiten verwendet werden, um die Matrices der Reservoirs zu „hydratisieren“ (das heißt, zu aktivieren). In dem typischen Fall, in dem die aktivierende Flüssigkeit Wasser ist, sind die Matrices der Reservoirs mindestens teilweise aus einem hydrophilen Material wie einem hydrophilen Polymer, einem Celluloseschwamm oder Cellulose tampon oder anderem, Wasser zurückhaltenden Material zusammengesetzt. Am bevorzugtesten sind die Matrices der Reservoirs mindestens teilweise aus einem hydrophilen Polymer der vorstehend beschriebenen Art zusammengesetzt.

**[0034]** Die vorliegende Erfindung beruht auf der Verwendung von wasserlöslichen Polyelektrolyten. Der Ausdruck Polyelektrolyt bezeichnet eine Klasse von makromolekularen Verbindungen, die wenn sie in einem geeigneten polaren Lösungsmittel, wie Wasser, gelöst sind, spontan eine große Anzahl von Elementarladungen, verteilt entlang der makromolekularen Achse, erlangen oder zu erlangen veranlasst werden können. Siehe Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, J.I. Kroschwitz (Ed.), 1990, pp 788-93.

**[0035]** Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten wasserlöslichen Polyelektrolyte werden so ausgewählt, dass das feste Ion an der Polymerkette ein geeignet geladenes Ion binden kann, das von der Elektrode während der Iontophorese erzeugt wurde. Der Polyelektrolyt wird so ausgewählt, dass er mit den Polymeren,

welche die Hydrogelphase in der Matrix bilden, mischbar oder sogar in ihnen löslich ist.

**[0036]** Ein anderes wichtiges Merkmal des ausgewählten Polyelektrolyten ist, dass er medizinisch verträglich sein muss. Zum Beispiel wäre ein Polyelektrolyt mit Hg- oder Ag-Ionen nicht verträglich. Ferner muss der Polyelektrolyt von medizinischer Qualität sein, so dass keine schädlichen Lösungsmittel oder restlichen Monomere in das iontophoretische Pflaster eingebracht werden.

**[0037]** Das ausgewählte Polymer sollte auch nicht vernetzt sein, und sollte ein Molekulargewicht von etwa 1 000 oder mehr aufweisen. Es können Polyelektrolyte mit stark ionischen Gruppen wie Sulfonate, Carboxylate und Phosphate verwendet werden. Beispiele von Polyelektrolyten, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind die Kationen mit hohem Molekulargewicht Dextrancarbonate, aminierte Styrole, Polyvinylimin, Polyethylenimin, Poly(vinyl-4-alkylpyridinium) und Poly(vinylbenzyltrimethylammonium). Geeignete Anionen mit hohem Molekulargewicht beinhalten Polymethacrylate, Polystyrolsulfonate, Hyaluronate, Alginate, Dextransulfonate, Acrylamidomethylpropansulfonate („Poly-AMPS“) und Natriumpolystyrolsulfonat („NaPSS“). Die anionischen Verbindungen werden bevorzugt, wobei Poly-AMPS und NaPSS noch bevorzugter sind. Der bevorzugteste wasserlösliche Elektrolyt ist NaPSS, welcher unter der Handelsmarke Kayexalate von Spectrum Chemical Mfg. Corp. erhältlich ist. Dieser Polyelektrolyt ist die Natriumform eines sulfonierten Divinylbenzol-Styrol-Copolymers.

**[0038]** Interessanterweise hat die Verwendung einer makroskopischen, vernetzten Polyelektrolyt-Zusammensetzung mit der gleichen chemischen Identität wie NaPSS eine Hydrogelmatrix mit den vorstehend erwähnten Problemen zur Folge. Noch spezifischer ist Amberlite IRP-69 ein Kationenaustauscherharz pharmazeutischer Qualität, erhältlich von Rohm and Haas Company. Es wird als ein trockenes, feines Pulver geliefert und ist von einem sulfonierten Copolymer von Styrol und Divinylbenzol abgeleitet. Kombination von 15% dieses Harzes mit 15% Polyvinylpyrrolidon und 70% Wasser, um eine Hydrogelmatrix zur iontophoretischen Medikamentabgabe zu erzeugen, wirkt rheologische Probleme auf. Wenn der gesamte Feststoffgehalt über 35% ist, wird die Flüssigkeit hochviskos und schwierig zu verarbeiten. Wenn die Menge an PVP zu gering ist, setzt sich das Ionenaustauscherharz aus der Flüssigkeit ab. Das bedeutet, dass es für einige Medikamente nicht möglich ist, genügend Ionenaustauscherharz zuzusetzen, ohne das Reservoir sehr groß zu machen. Das Medikament-Reservoir darf aber nicht zu groß werden, denn dies erhöht die Verdünnung des Medikamentes und neigt dazu, die Dosiseffizienz des Pflasters zu verringern.

**[0039]** Überdies fehlt den Zubereitungen, welche das Ionenaustauscherharz enthalten, häufig ausreichende Klebrigkeit. Klebrigkeit ist ein wichtiges Merkmal eines Hydrogel-Reservoirs, denn ein nicht-klebriges Hydrogel kann sich von den Elektroden der Vorrichtung trennen und Ausfall der Vorrichtung verursachen.

**[0040]** Im Gegensatz hierzu ist ein ähnliches Reservoir, das unter Verwendung des wasserlöslichen NaPSS-Polyelektrolyten der vorliegenden Erfindung hergestellt ist, ausreichend klebrig, um Probleme der Abtrennung zu vermeiden. Außerdem ist die Zusammensetzung nicht zu viskos, setzt sich beim Stehen nicht ab und ist leichter zu verarbeiten.

**[0041]** Die Menge an Polymer oder anderer Substanz, die verwendet wird, um die Reservoir-Matrix zu erzeugen, kann unterschiedlich sein, ist aber typischerweise etwa 1 bis 50%.

**[0042]** Die in dem Hydrogelmatrix-Reservoir enthaltene Menge an wasserlöslichem Polyelektrolyten kann von 0-100% der Matrix sein, wobei 10-100% der bevorzugte Bereich ist.

**[0043]** Der höhere Bereich an wasserlöslichem Polyelektrolyten ist in dem Fall geeignet, in dem der Polyelektrolyt in der Lage ist, von sich aus ein Gel zu bilden.

**[0044]** In der vorliegenden Erfindung kann irgendein Medikament, das fähig zur iontophoretischen Freisetzung ist, verwendet werden. Zum Beispiel sind Medikamente, die bei der Schmerzbehandlung verwendet werden, wie Morphin, Sufentanil, Remifentanil, Ketorolac®, Butorphanol, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycorphan und Buprenorphin in dieser Erfindung verwendbar.

**[0045]** Antiemetika wie Ondanstron, Granistron und Metoclopramid können verwendet werden.

**[0046]** Migränemittel einschließlich Dihydroergotamin, 311 C Naratriptan und Sumatriptan können auch verwendet werden.

**[0047]** Auch Medikamente, die als Peptide eingeordnet werden können, sind zur iontophoretischen Freisetzung befähigt. Beispiele von solchen Verbindungen beinhalten Calcitonin, das verwendet wird, um Osteoporose zu behandeln, Octreotid, das verwendet wird, um den Auswirkungen von Wachstumshormon entgegen zu wirken, und Enkephaline, Endorphine und Analoga zur Schmerzbehandlung.

**[0048]** Andere Medikamente, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar wären, beinhalten Analgetika, Antithrombotika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Mittel gegen Entzündung, Mittel gegen Übergewicht und Antipsychotika, sind aber nicht darauf beschränkt. Andere Klassen von Medikamenten, die in der vorliegenden Erfindung Anwendung finden würden, sind den Kennern der iontophoretischen Medikamentenfreisetzung bekannt.

**[0049]** Die beiden Kammern des iontophoretischen Pflasters können mittels einer Anzahl von Verfahren getrennt werden, die in dem Stand der Technik, wie vorstehend beschrieben, offenbart werden. In der vorliegenden Erfindung sind permeable Größenausschluß-Membranen die bevorzugten Mittel zum Trennen des Reservoirs, das die aktive Elektrode enthält, und des Medikamentreservoirs. Die Größenausschluß-Membran muss in der Lage sein, Medikamentmoleküle daran zu hindern, in das die aktive Elektrode enthaltende Reservoir zu diffundieren, und auch dazu, Ionenaustausch-Polyelektrolyte daran zu hindern, hinunter in das Medikamentreservoir zu diffundieren, dabei aber den für das Stattfinden des iontophoretischen Vorganges notwendigen Übergang kleiner Ionen gestatten. Die Medikamentmoleküle sind gewöhnlich viel kleiner als der Ionenaustausch-Polyelektrolyt, und sie sind der begrenzende Faktor bei der Auswahl der Membran. Als ein Beispiel einer Größenausschluß-Membran, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, ist YCO-5, erhältlich von Amicon, geeignet. YCO-5 ist eine aus Celluloseacetat bestehende Membran. Natürlich kann jede Größenausschluß-Membran, welche die vorstehend dargelegten Leistungskriterien erfüllt, verwendet werden.

**[0050]** Die iontophoretische Abgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise flexibel genug, um sich den Umrissen des Körpers anzupassen. Während sie nicht auf irgendeine besondere Größe oder Form beschränkt ist, ist die Vorrichtung typischerweise etwa 5,08 bis 7,62 cm (zwei oder drei inch) lang, etwa 3,81 cm (eineinhalb inch) breit und hat eine Dicke von ungefähr 0,64 cm (ein Viertel inch). Die kombinierten Haut-kontaktierenden Flächen der Elektrodenbaugruppen können von weniger als 1 cm<sup>2</sup> bis größer als 200 cm<sup>2</sup> schwanken. Die durchschnittliche Vorrichtung hat jedoch Elektrodenbaugruppen mit einer kombinierten Hautkontaktierenden Fläche in dem Bereich von etwa 5 bis 50 cm<sup>2</sup>. Wie sie konstruiert sind, sind Elektrodenbaugruppen elektrisch voneinander isoliert, bis die Vorrichtung auf den menschlichen Körper aufgebracht wird, wodurch ein Stromkreis durch das menschliche Gewebe zwischen den Elektrodenbaugruppen geschlossen wird.

**[0051]** Das wohltätige Mittel oder Medikament in dem Fall des Geberelektroden-Reservoirs, und das Elektrolytsalz in dem Fall des Gegenelektroden-Reservoirs, können der Medikamentreservoir-Matrix entweder zu dem Zeitpunkt der Herstellung der Vorrichtung oder zu dem Zeitpunkt der Verwendung zugesetzt werden. Wenn zum Beispiel das Medikament oder der Elektrolyt der Medikament enthaltenden Reservoirmatrix zu dem Zeitpunkt der Herstellung der Vorrichtung zugesetzt wird, kann die Vermischung des Medikamentes oder des Elektrolyten mit den Komponenten der Medikamentreservoir-Matrix mechanisch entweder durch Vermahlen, Extrusion oder Heißschmelz-Mischen erreicht werden. Die sich ergebenden Reservoirs im trockenen Zustand können dann zum Beispiel durch Gießen aus der Lösung, durch Extrusion oder durch Schmelzverarbeitung hergestellt werden. Zusätzlich zu dem Medikament und dem Polyelektrolyten können die Reservoirs auch andere herkömmliche Materialien enthalten, wie Farbstoffe, Pigmente, inerte Füllstoffe und andere Hilfsstoffe.

**[0052]** Andererseits können die Reservoirs mit keinem Medikament oder Elektrolyten hergestellt werden. In einem solchen Fall können das Medikament und der Elektrolyt den Reservoirs zugesetzt werden, indem eine Lösung des Medikamentes und eine Lösung des Polyelektrolyten der richtigen Reservoirmatrix und Kammer zum Zeitpunkt der Verwendung zugesetzt werden.

**[0053]** Andere Inhaltsstoffe wie antimikrobielle Mittel und Antioxidantien können auch in vorteilhafter Weise in dem Hydrogel-Reservoir der vorliegenden Erfindung beinhaltet sein.

#### Beispiel 1

#### Inhaltsstoffe

15% BASF K90F Polyvinylpyrrolidon

15% Kayexalate® USP-Qualität Natriumpolystyrolsulfonat (NaPSS)

1 % Nipastat Phenonip® (eine antimikrobielles Konservierungsmittel)  
 0,09% NaCl  
 Wasser zum Ausgleich

**[0054]** Diese Zubereitung wurde gemischt, um die festen Komponenten aufzulösen.

**[0055]** Drei Zusammensetzungen mit den vorstehenden Zubereitungen wurden hergestellt. Sie wurden mit A1, A2 und A3 bezeichnet.

**[0056]** Die vorstehend beschriebenen Zusammensetzungen wurden in 2cm<sup>2</sup>-Anodenpflaster, deren Konstruktion nachstehend beschrieben wird, verbracht. Nachdem sich jede Zusammensetzung in der oberen Kammer des Pflasters befand, wurde sie in situ mit einem Elektronenstrahl hoher Energie bestrahlt, um die Zusammensetzung zu vernetzen. Natürlich ist das Ausmaß der sich ergebenden Vernetzung um so größer, je höher die angewendete Dosis ist.

**[0057]** Zusammensetzung A1 erhielt 2,3 mrad Strahlung. Die Zusammensetzungen A2 und A3 erhielten beide jeweils 1 mrad Strahlung.

**[0058]** Hierauf wurden die Pflaster, welche die Zusammensetzungen A1, A2 und A3 enthielten, in einem in-vitro System bewertet, um festzustellen, ob das sich ergebende Pflaster in der Lage war, seine beabsichtigte Funktion zu erfüllen.

**[0059]** Die Pflaster wurden unter Verwendung eines Zweikammer-Modells, wie schematisch in [Fig. 1](#) gezeigt, hergestellt. Das untere, Medikament enthaltende Reservoir wird hergestellt, indem ein steifer, offenzelliger hydrophiler Polyethylen-Schaumstoff verwendet wird, der von Porex Technologies Corp., Fairburn, GA als Teil Nr. 4896 erhältlich ist. Auf die Oberseite des unteren Reservoirs wird eine Trennmembran, wie YCO-5 von Amicon, die ab einem Molekulargewicht **500** nicht mehr durchlässt, verbracht. Die Unterseite des unteren Reservoirs wird mit einer Klebeinlage abgedichtet. Das obere Reservoir wird unter Verwendung von Streifen aus mit Klebstoff beschichtetem Polyethylen-Schaumstoff, wie diejenigen, die von der Specialty Tapes Division der Firma Avery Dennison erhältlich sind, hergestellt. Es wird ein Schaumstoff mit 1/8 inch Dicke verwendet. Es werden ausgestanzte Löcher in dem Schaumstoff hergestellt, um das Einführen der Elektrode zu gestatten. Delker Corporation liefert das für die Silberelektrode verwendete Silbergewebe, Teil Nummer 6AG-10-077.

**[0060]** Die Reservoirs können mittels Pipette oder mit einer Injektionsnadel gefüllt werden. In den unter Verwendung der vorstehenden Hydrogel-Zubereitung durchgeführten Experimenten enthielten die Medikament-Reservoirs ein selbst hergestelltes, kationisches Peptidmedikament mit einem Molekulargewicht von etwa 600, das als ein Wachstumshormon freisetzendes Peptid (GHRP, Growth Hormone Releasing Peptide) wirkt. Eine dieses GHRP enthaltende Zusammensetzung wurde in das untere Reservoir verbracht und wurde unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

1,5 Gramm Peptidmedikament, radioaktiv markiert  
 0,32 Gramm Eisessig  
 1,5 Gramm Glycerin  
 1,68 Gramm entionisiertes Wasser

**[0061]** Die vorstehenden Inhaltsstoffe wurden gemischt, um eine Zubereitung mit einer Medikamentkonzentration von 100 mg/ml zu erhalten. Die Essigsäure ist darin, um das Peptid zu ionisieren.

**[0062]** Medikamentabgabe in einem in-vitro-Modell wurde verwendet, um die Leistung des Pflasters, welches die Hydrogel-Zusammensetzung von Beispiel 1 enthielt, zu bewerten. Das in-vitro-Modell wird schematisch in [Fig. 2](#) gezeigt und ist allgemein auf dem Fachgebiet bekannt. (W.J. Addicks, G.L. Flynn und N. Weiner, „Validation of a Flow-through Diffusion Cell for use in Transdermal Research“, Pharmaceutical Research, vol. 4, 1987, pp. 337-341). Gemäß [Fig. 2](#) wurde ein iontophoretisches Pflaster **8**, wie vorstehend beschrieben, auf eine Haut oder Membran **9**, wie herausgeschnittene Schweinehaut, verbracht. Herausgeschnittene Schweinehaut kann gemäß bekannten Verfahren hergestellt werden, einschließlich denen, die in Kligman, A.M., et al., Arch. Dermatol., 88:702-05 (1963) beschrieben sind. Die Haut wurde über einer in-vitro-Zelle **10**, die eine Kathode **11** enthielt, angebracht. Es wurde der Anode **12** und der Kathode **11** ein konstanter Gleichstrom angelegt. Die in-vitro-Zelle **10** wurde mit Rezeptorflüssigkeit **13** versorgt. Die Rezeptorflüssigkeit hatte die folgende Zusammensetzung:



Wasser	3 Liter
1N NaOH	17,5 ml
PEG 400 (Carbowax 400 NF, Union Carbide)	70 ml
Tensid (Pluronic P103, BASF P103)	3 ml
NaCl	17,54 g
Puffer HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethan-sulfonsäure von Sigma	7,15 g
Natriumazid	0,306 g

**[0063]** Die vorstehenden Inhaltsstoffe wurden gemischt, um eine Lösung zur Verwendung als eine Rezeptorflüssigkeit mit einem pH-Wert von 7,4 zu erhalten.

**[0064]** Nachdem der Strom eingeschaltet war und das Medikament anfang, über die Membran **9** transportiert zu werden, wurde die Rezeptorflüssigkeit **13** in der in-vitro-Zelle jede Stunde mittels einer Pumpe **14** entfernt, die sich außerhalb der in-vitro-Zelle **10** befand. Die Flüssigkeit wurde dann in einem Fraktionssammler **15** gesammelt und die Menge des abgegebenen Medikamentes wurde mit radioaktiven Bestimmungsmitteln, die nicht gezeigt sind, als eine Funktion der Zeit bestimmt.

**[0065]** Unter Verwendung der Hydrogel-Zubereitungen der vorliegenden Erfindung A1, A2 und A3, wie vorstehend beschrieben, wurde ein konstanter Strom von 250 Mikroampere pro Quadratcentimeter **24** Stunden lang angelegt. Die in-vitro-Abgabe des Medikamentes wurde dann als Fluss, in Mikrogramm pro Stunde, als eine Funktion der Zeit gemessen. Die Ergebnisse werden in [Fig. 3](#) gezeigt. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass Hydrogel-Zusammensetzungen gemäß der beanspruchten Erfindung zur iontophoretischen Medikamentabgabe fähig sind.

**[0066]** Es versteht sich für den Fachmann, dass viele mögliche Hydrogel-Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung möglich sind, und daher ist die Erfindung nicht auf die in den Beispielen gezeigten Zusammensetzungen beschränkt. Gleichmaßen ist eine weite Vielfalt von geeigneten Polyelektrolyten den Fachleuten bekannt, und die vorliegende Erfindung ist nicht auf die spezifisch Erwähnten beschränkt.

### Patentansprüche

1. Iontophoretische Vorrichtung mit zwei Kammern, welche sich übereinander befinden und durch eine permeables Mittel getrennt sind und wobei sich ein Hydrogel-Reservoir, enthaltend eine aktive Opferanode, in einer der beiden Kammern befindet und einen wasserlöslichen Polyelektrolyten und ein Fluid umfasst.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, in welcher das Hydrogel-Reservoir ferner zusätzlich zu dem wasserlöslichen Polyelektrolyten und dem Fluid ein Matrixbildendes Material umfasst.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei das Matrix-bildende Material ein hydrophiles Polymer ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei das hydrophile Polymer ein Polyvinylpyrrolidon ist.

5. Vorrichtung nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der wasserlösliche Polyelektrolyt Natriumpolystyrolsulfonat ist.

6. Vorrichtung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der wasserlösliche Polyelektrolyt ein oder mehrere Ionen aus der Gruppe bestehend aus Sulfonaten, Carboxylaten und Phosphaten beinhaltet.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Fluid Wasser ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei das Fluid Wasser ist, das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon ist und der wasserlösliche Polyelektrolyt wasserlösliches Natriumpolystyrolsulfonat ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, in welcher das Hydrogel-Reservoir etwa 15% Polyvinylpyrrolidon und etwa 15% Natriumpolystyrolsulfonat enthält.

10. Vorrichtung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, wobei die aktive Elektrode eine Anode ist.

11. Vorrichtung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, wobei die aktive Elektrode eine Kathode ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei der wasserlösliche Polyelektrolyt ein oder mehrere Anionen mit hohem Molekulargewicht aus der Gruppe bestehend aus Polymethacrylaten, Polystyrolsulfonaten, Polyhyaluronat, Polyalginat, Dextransulfonaten, Acrylamidomethylpropansulfonaten, Polycarboxylaten und Polyphosphaten beinhaltet.

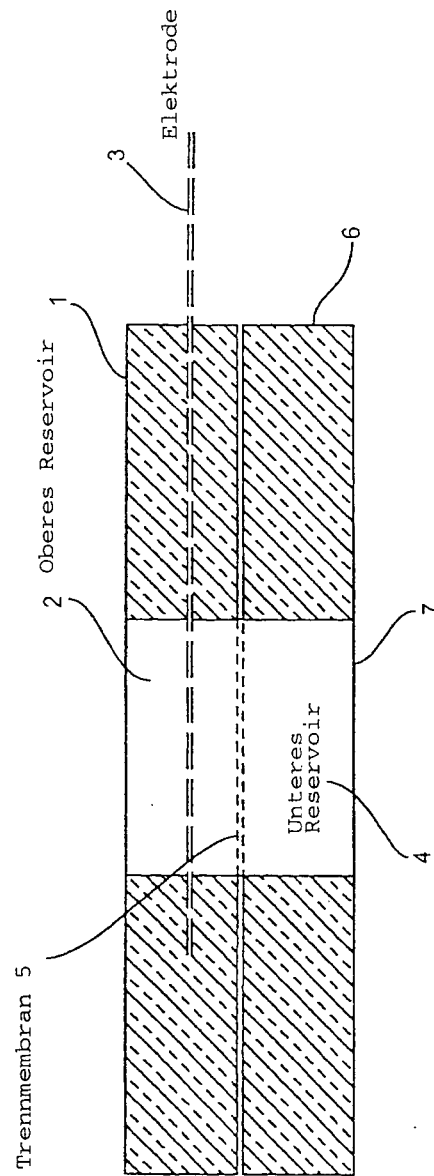
13. Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei der wasserlösliche Polyelektrolyt ein oder mehrere Kationen mit hohem Molekulargewicht aus der Gruppe bestehend aus aminierten Styrolen, Polyvinyliminen, Polyethylenimin, Poly(vinyl-4-alkylpyridinium) und Poly(vinylbenzyltrimethylammonium) beinhaltet.

14. Vorrichtung nach irgendeinem vorhergehenden Anspruch, wobei die Kammer, die nicht die aktive Elektrode enthält, ein Medikament enthält, welches Remifentanyl ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG-1



2/3

FIG-2 Anodische iontophoretische Medikamentabgabe - Plattform für in-vitro-Zelle

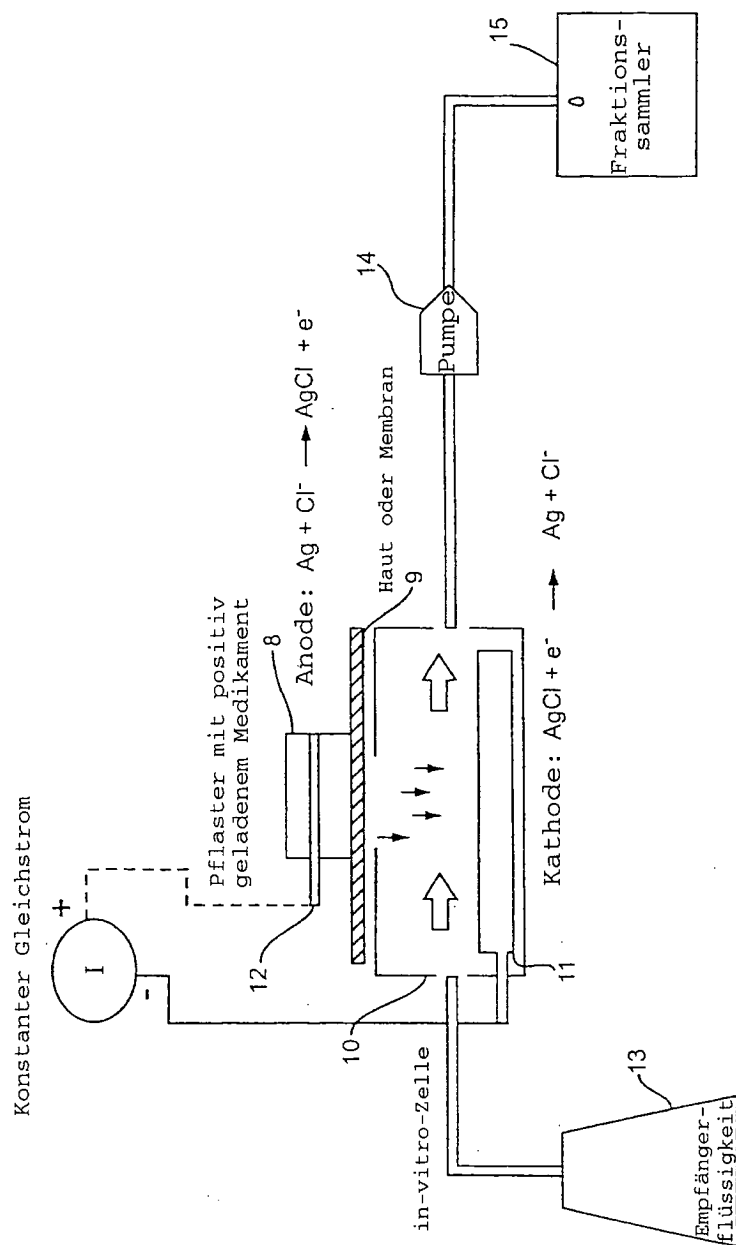


FIG-3 in-vitro-Abgabe einer Medikamentenverbindung

