MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101996900522353**
Data Deposito	**31/05/1996**
Data Pubblicazione	**01/12/1997**

Priorità	460,785
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	M		

Titolo

DISPOSITIVO PER LA SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA MEDIANTE ELETTROTRASPORTO DI FENTANIL E SUFENTANIL.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo: ARC 2400 CIP

"Dispositivo per la somministrazione transdermica mediante elettrotrasporto di fentanil e sufentanil"

di: ALZA Corporation, nazionalità statunitense, 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802 (U.S.A.)

Inventori designati: Southam, Mary; Bernstein, Keith J.; Noorduin, Henk.

Depositata il: 31 MAG. 1996 TO 96A000469

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

L'invenzione si riferisce generalmente alla somministrazione migliorata di un farmaco mediante elettrotrasporto. Specificamente, l'invenzione si riferisce ad un dispositivo, composizione e procedimento per la somministrazione migliorata mediante elettrotrasporto di farmaci analgesici, particolarmente fentanil ed analoghi di fentanil. Una composizione viene provvista sotto forma di formulazione di idrogel per l'impiego in un dispositivo di elettrotrasporto.

SFONDO DELLA TECNICA

La somministrazione transdermica di farmaci, mediante diffusione attraverso l'epidermide, offre miglioramenti rispetto a metodi di somministrazione

FC/lc

più tradizionali, come le iniezioni sottocutanee e la somministrazione orale. La somministrazione transdermica di un farmaco evita l'effetto del primo passaggio attraverso il fegato, che si incontra con la somministrazione orale. La somministrazione transdermica di un farmaco elimina pure il fastidio per il paziente associato alle iniezioni sottocutanee. Inoltre, la somministrazione transdermica può assicurare concentrazioni più uniformi di farmaco nel flusso sanguigno del paziente per i prolungati profili di somministrazione controllata di certi tipi di dispositivi di somministrazione transdermica. Il termine somministrazione "transdermica" comprende in generale la somministrazione di un agente attraverso una superficie corporea, come la pelle, mucosa o unghie di un animale.

La pelle funziona come barriera primaria alla penetrazione transdermica di materiali nel corpo e rappresenta la principale resistenza del corpo alla somministrazione transdermica di agenti terapeutici, come farmaci. Fino ad oggi, gli sforzi sono stati focalizzati sulla riduzione della resistenza fisica o il miglioramento della permeabilità della pelle per la somministrazione di farmaci mediante

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

diffusione passiva.

Sono stati tentati vari procedimenti per aumentare la velocità del flusso transdermico di farmaco, specialmente impiegando miglioratori di flusso chimici.

Altri approcci per aumentare le velocità di somministrazione transdermica del farmaco comprendono l'uso di fonti di energia alternativa come energia elettrica ed energia ultrasonica. La somministrazione transdermica assistita elettricamente è pure indicata come elettrotrasporto. Il termine "elettrotrasporto", come usato in questa sede, si riferisce generalmente alla somministrazione di un agente (per esempio un farmaco) attraverso una membrana, come la pelle, una membrana mucosa o le unghie. La somministrazione viene indotta o aiutata applicando un potenziale elettrico. Per esempio, un agente terapeutico benefico può venire introdotto nella circolazione sistemica di un corpo umano mediante somministrazione per elettrotrasporto attraverso la pelle. Il procedimento di elettrotrasporto largamente usato, la elettromigrazione (definita pure iontoforesi) comporta il trasporto indotto elettricamente di ioni carichi. Un altro tipo di elettrotrasporto, elettroosmosi, comporta il flusso

ACOBACCI & PERANI S.p.A.

di un liquido, il quale liquido contiene l'agente da somministrare, sotto l'influenza di un campo elettrico. Un altro tipo ancora di procedimento di elettrotrasporto, la elettroporazione, comporta la formazione di pori temporanei in una membrana biologica, mediante applicazione di un campo elettrico. Un agente può venire somministrato attraverso i pori sia passivamente (cioè senza assistenza elettrica) che attivamente (cioè sotto l'influenza di un potenziale elettrico). Tuttavia, in qualsiasi procedimento di elettrotrasporto dato, più di uno di questi procedimenti, compresa almeno qualche diffusione "passiva", può essere applicato contemporaneamente, fino ad un certo punto. Per conseguenza, il termine "elettrotrasporto", come usato in questa sede, deve essere inteso nella sua interpretazione più ampia, in modo da comprendere il trasporto indotto o migliorato elettricamente di almeno un agente che può essere caricato, non caricato oppure può essere una miscela, qualunque sia il meccanismo o i meccanismi specifici mediante i quali l'agente viene in realtà trasportato.

I dispositivi di elettrotrasporto impiegano almeno due elettrodi che sono a contatto elettrico con qualche parte della pelle, unghie, membrana mu-

MODIANO & PERANI S.p.A.

cosa o altra superficie del corpo. Un elettrodo, comunemente definito "elettrodo donatore", è l'elettrodo dal quale l'agente viene somministrato al corpo. L'altro elettrodo, tipicamente definito "controelettrodo", serve a chiudere il circuito elettrico attraverso il corpo. Per esempio, se l'agente da somministrare è caricato positivamente, cioè è un catione, l'anodo sarà l'elettrodo donatore, mentre il catodo è il controelettrodo che serve a completare il circuito. Alternativamente, se un agente è caricato negativamente, cioè è un anione, il catodo è l'elettrodo donatore e l'anodo è il controelettrodo. Inoltre, sia l'anodo che il catodo possono essere considerati elettrodi donatori se si devono somministrare sia agenti anioni che cationici, oppure agenti non caricati in soluzione.

Inoltre, i sistemi di somministrazione per elettrotrasporto richiedono generalmente almeno un serbatoio o fonte dell'agente da somministrare al corpo. Esempi di tali serbatoi donatori comprendono una sacca o cavità, una spugna porosa o tampone, ed un polimero idrofilo o matrice di gel. Tali serbatoi donatori sono collegati elettricamente a, e posizionati tra, l'anodo o il catodo e la superficie del corpo, per assicurare una fonte fissa o rinno-

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

vabile di uno o più agenti o farmaci. I dispositivi di elettrotrasporto hanno pure una fonte di energia elettrica come una o più batterie. Tipicamente, in qualsiasi momento, un polo della fonte di energia è collegato elettricamente all'elettrodo donatore, mentre il polo opposto è collegato elettricamente al controelettrodo. Poiché si è visto che la velocità di somministrazione di un farmaco per elettrotrasporto è approssimativamente proporzionale alla corrente elettrica applicata dal dispositivo, molti dispositivi di elettrotrasporto hanno tipicamente un sistema di controllo elettrico che controlla la tensione e/oppure la corrente applicata attraverso gli elettrodi, regolando in tal modo la velocità di somministrazione del farmaco. Questi circuiti di controllo adottano una varietà di componenti elettrici per controllare l'ampiezza, polarità, tempo, forma d'onda, ecc.della corrente e/oppure tensione elettrica fornita dalla fonte di energia. Vedi, per esempio, Mc Nichols e altri, brevetto US 5.047.007.

Fino ad oggi, i dispositivi commerciali di somministrazione di farmaco per via transdermica mediante elettrotrasporto (per esempio il Phoresor, commercializzato da Iomed, Inc. di Salt Lake City, UT; il Dupel Iontophoresis System commercializzato

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

da Empi, Inc. di St. Paul, MN; e Webster Sweat Inducer, modello 3600, commercializzato da Wescor Inc di Logan, UT); hanno generalmente utilizzato una unità di alimentazione di energia elettrica da tavolo ed una coppia di elettrodi di contatto della pelle. L'elettrodo donatore contiene una soluzione di farmaco mentre il controelettrodo contiene una soluzione di un sale elettrolita biocompatibile. L'unità di alimentazione di energia è dotata di controlli elettrici per regolare la quantità di corrente elettrica applicata attraverso gli elettrodi. Gli elettrodi "satellite" sono collegati alla unità di alimentazione di energia elettrica mediante fili o cavi elettricamente conduttori della lunghezza, per esempio, di (1-2 metri). I collegamenti con filo sono soggetti a sconnessione e limitano il movimento e la mobilità del paziente. I fili tra gli elettrodi ed i controlli possono anche essere fastidiosi per il paziente. Altri esempi di unità di alimentazione di energia elettrica da tavolo che impiegano gruppi di elettrodi, "satelliti" sono descritti in Jacobsen e altri, brevetto U.S. 4.141.359 (vedi figure 3 e 4); LaPrade, brevetto U.S. 5.006.108 (vedi figura 9); e Maurer e altri, brevetto U.S. 5.254.081.

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

Più recentemente, piccoli dispositivi di somministrazione per elettrotrasporto autocontenuti sono stati proposti per essere applicati alla pelle, talvolta in modo non intrusivo sotto gli indumenti, per lunghi periodi di tempo. Tali piccoli dispositivi di somministrazione per elettrotrasporto autocontenuti sono descritti, per esempio, in Tapper, brevetto U.S. 5.224.927; Sibalis, e altri, brevetto U.S. 5.224.928; e Haynes e altri, brevetto U.S. 5.426.418.

Recentemente è stato suggerito l'utilizzo di dispositivi di elettrotrasporto aventi un controllore riutilizzabile che è atto all'impiego con varie unità contenenti farmaci. Le unità contenenti farmaco vengono semplicemente scollegate dal controllore quando il farmaco è diventato impoverito, quindi si collega al sistema di controllo una unità contenente farmaco fresca. In questo modo, i relativamente più costosi componenti di hardware (come batterie, LED, circuito hardware, ecc.) possono essere contenuti nel controllore riutilizzabile, mentre le matrici relativamente meno costose del serbatoio donatore e del controserbatoio possono essere contenute nell'unità monouso contenente il farmaco, in modo da diminuire il costo totale della

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

somministrazione del farmaco per elettrotrasporto. Esempi di dispositivi per elettrotrasporto costituiti da un sistema di controllo riutilizzabile, collegato in modo rimuovibile ad una unità contenente il farmaco, sono descritti in Sage, Jr e altri, brevetto U.S. 5.320.597; Sibalis, brevetto U.S. 5.358.483; Sibalis e altri, brevetto U.S. 5.135.479 (figura 12); e Devane e altri, domanda di brevetto UK 2 239 803.

In un ulteriore sviluppo dei dispositivi di elettrotrasporto, gli idrogel sono diventati particolarmente favoriti per l'impiego come matrici del serbatoio di farmaco e di elettrolita, in parte per il fatto che l'acqua è il liquido solvente preferito per l'uso nella somministrazione di farmaco per elettrotrasporto per la sua eccellente biocompatibilità rispetto a quella di altri solventi liquidi come alcoli e glicoli. Gli idrogel hanno, in equilibrio, un contenuto di acqua elevato e possono assorbire rapidamente acqua. Inoltre, gli idrogel tendono ad avere una buona biocompatibilità con la pelle e con le membrane mucose.

Di particolare interesse nella somministrazione transdermica è la somministrazione di farmaci analgesici per il controllo di dolore da moderato a

grave. Il controllo della velocità e della durata della somministrazione di farmaco è particolarmente importante per la somministrazione transdermica di farmaci analgesici, onde evitare un potenziale rischio di overdose e il fastidio del dosaggio insufficiente.

Una categoria di analgesici che ha trovato applicazione nella via di somministrazione transdermica è quale degli oppiacei sintetici, un gruppo di 4-anilin piperidine. Gli oppiacei sintetici, come fentanil e alcuni dei suoi derivati quale sufentanil, sono particolarmente adatti per la somministrazione transdermica. Questi oppiacei sintetici sono caratterizzati dal rapido insorgere dell'analgesia, elevata potenza, e breve durata di azione. Si valuta che essi siano da 80 a 800 volte, rispettivamente, più potenti della morfina. Questi farmaci sono basi deboli, cioè ammine, la cui frazione principale è cationica in mezzo acido.

In uno studio in vivo per determinare la concentrazione nel plasma, Thysman e Preat (Anesth. Analg. 77 (1993) pp. 61-66) hanno confrontato la semplice diffusione di fentanil e sufentanil alla somministrazione mediante elettrotrasporto in tampone citrato a pH 5. La semplice diffusione non produce

ACOBACCI & FERRARI S.p.A.

alcuna concentrazione rivelabile nel plasma. I valori ottenibili nel plasma dipendono dal flusso massimo di farmaco che può attraversare la pelle ed alle proprietà farmacocinetiche del farmaco, come il tempo di depurazione ed il volume di distribuzione. È stato riportato che la somministrazione per elettrotrasporto presenta un tempo di attesa (cioè il tempo necessario per raggiungere i valori di picco nel plasma) notevolmente ridotto rispetto alle applicazioni transdermiche passive (1,5 ore contro 14 ore).La conclusione dei ricercatori è stata che l'elettrotrasposto di questi farmaci analgesici può assicurare un più rapido controllo del dolore che non le classiche applicazioni, ed un rilascio pulsato di farmaco (controllando la corrente elettrica) è comparabile alla somministrazione costante con le applicazioni classiche. Vedi pure, per esempio, Thysman e altri, Int. J. Pharma, 101 (1994) pp. 105-113; V. Prèat e altri, Int. J. Pharma, 96 (1993), pp. 189-196 (sufentanil): Gourlav e altri, Pain, 37 (1989), pp. 193-202 (fentanil); Sebel e altri, Eur. J. Clin. Pharmacol. 32 (1987(pp. 529-531((fentanil e sufentanil). La somministrazione transdermica passiva, cioè per diffusione, e la somministrazione transdermica as-

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

sistita elettricamente di farmaci analgesici narcotici, come fentanil, per indurre l'analgesia, sono state ambedue descritte nella letteratura brevettuale. Vedi, per esempio Gale e altri, brevetto U.S. 4.588.580 e Theeuwes e altri, brevetto U.S. 5.232.438.

In questi ultimi anni, il controllo del dolore post-operatorio ha guardato a sistemi di somministrazione diversi dalla somministrazione per elettrotrasporto. Particolare attenzione è stata dedicata a dispositivi e sistemi che permettono, entro limiti predeterminati, al paziente stesso di controllare la quantità di analgesico che il paziente riceve. L'esperienza con questi tipi di dispositivi è generalmente stata che il controllo del paziente sulla somministrazione di analgesico ha portato alla somministrazione di meno analgesico al paziente di quello che sarebbe stato somministrato con le dosi prescritte da un medico. La autosomministrazione o la somministrazione autocontrollata dal paziente è diventata nota (sarà indicata nel seguito) come analgesia controllata dal paziente (PCA).

Dispositivi di PCA noti sono tipicamente pompe elettromeccaniche che richiedono fonti di energia elettrica di alta capacità, corrente alternata o

pacchi di batterie di grande capacità, che sono ingombranti. Per il loro ingombro e la complessità, i dispositivi PCA disponibili in commercio richiedono generalmente che il paziente sia confinato a letto, o in qualche altra posizione praticamente fissa. I dispositivi PCA noti somministrano farmaco al paziente per mezzo di una tubazione o catetere intravenoso che deve essere inserito nella vena, arteria o altro organo previsto da un tecnico di medicina qualificato. Questa tecnica richiede di rompere la barriera della pelle per somministrare l'analgesico. (vedi Zdeb, brevetto U.S. 5.232.448). Così, come realizzato con l'impiego dei dispositivi (PCA disponibili in commercio, la PCA richiede la presenza di personale medico altamente specializzato per iniziare e controllare il funzionamento del dispositivo PCA, con i relativi rischi di infezione. Inoltre, gli stessi dispositivi PCA disponibili in commercio sono talvolta dolorosi da impiegare per il loro accesso percutaneo.

La tecnica ha fornito poco, relativamente ai dispositivi di elettrotrasporto transdermico, che possa competere con i PCA convenzionali in termini di quantità di farmaco somministrato per ottenere una analgesia adeguata ed in modo controllato dal

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

paziente. Inoltre pochi progressi sono stati fatti per provvedere una formulazione di idrogel per elettrotrasporto analgesico, particolarmente per la somministrazione transdermica per elettrotrasporto di fentanil, che sia stabile a lungo termine ed abbia caratteristiche di prestazioni comparabili a quelle delle pompe elettromeccaniche controllate dal paziente, per esempio per la somministrazione di analgesico per via intravenosa. Vi è necessità di provvedere una formulazione analgesica in un dispositivo adatto a trarre vantaggio dalla convenienza della somministrazione per elettrotrasporto in un dispositivo piccolo autocontenuto e controllato dal paziente.

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione provvede un dispositivo per la somministrazione transdermica migliorata mediante elettrotrasporto di fentanil ed analoghi di fentanil, particolarmente sufentanil. Come tale, il dispositivo della presente invenzione assicura un maggior grado di efficienza nella somministrazione per elettrotrasporto di fentanil o sufentanil analgesici, assicurando nello stesso tempo una maggiore sicurezza per il paziente ed un maggior confort nel controllo del dolore. Quanto precede, ed

altri vantaggi della presente invenzione, vengono assicurati mediante un dispositivo per somministrare fentanil o sufentanil attraverso una superficie del corpo (per esempio pelle intatta) mediante elettrotrasporto, il dispositivo avente un serbatoio donatore anodico contenente una soluzione almeno parzialmente acquosa di un sale di fentanil/sufentanil.

La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo per la somministrazione di fentanil o sufentanil mediante elettrotrasporto transdermico per trattare dolore da moderato a acuto associato con le principali procedure chirurgiche. Una dose di elettrotrasporto transdermico da circa 20 µg a circa 60 µg di fentanil, somministrata in un intervallo di somministrazione fino a circa 20 minuti, è terapeuticamente efficace nel trattare dolore postoperatorio da moderato a acuto nei pazienti umani aventi peso corporeo superiore a circa 35 kg. Preferibilmente, la quantità di fentanil somministrato è di circa 35 µg a circa 45 µg , in un intervallo di somministrazione da circa 5 a 15 minuti, e più preferibilmente la quantità di fentanil somministrata è di circa 40 µg in un intervallo di somministrazione di circa 10 minuti. Poiché il fenta-

nil ha, dopo l'introduzione nel corpo umano, ha una semivita di distribuzione relativamente breve (circa 3 ore), il dispositivo per indurre analgesia comprende preferibilmente mezzi per mantenere l'analgesia così indotta. Il dispositivo per somministrazione transdermica di fentanil mediante elettrotrasporto comprende quindi preferibilmente mezzi per somministrare almeno una dose addizionale, più preferibilmente da circa 10 a 100 dosi addizionali, e ancora più preferibilmente da circa 20 a 80 dosi addizionali analoghe di fentanil in successivi intervalli analoghi di somministrazione, per un periodo di 24 ore. La capacità di somministrare dosi multiple identiche da parte di un dispositivo di somministrazione transdermica di fentanil mediante elettrotrasporto assicura pure la possibilità di controllo del dolore ad una popolazione più ampia di pazienti, poiché pazienti differenti richiedono differenti quantità di fentanil per controllare il loro dolore. Assicurando la possibilità di somministrare piccole dosi multiple di fentanil mediante elettrotrasporto transdermico, i pazienti possono essi stessi somministrare soltanto la quantità di fentanil che è richiesta per controllare il loro dolore e niente più.

Altri vantaggi ed una completa valutazione degli specifici adattamenti, variazioni di composizione ed attributi fisici della presente invenzione si possono riscontrare esaminando i disegni seguenti, la descrizione dettagliata, gli esempi e le rivendicazioni allegate.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La presente invenzione è descritta nel seguito con riferimento ai disegni allegati, in cui:

la figura 1 è una vista prospettica esplosa di un dispositivo di somministrazione di farmaco per elettrotrasposto secondo la presente invenzione:

la figura 2 è un grafico che illustra la qualità dell'analgesia in pazienti che sono stati trattati mediante somministrazione transdermica di fentanil per elettrotrasporto in funzione del tempo; e

la figura 3 è un grafico che illustra l'intensità di dolore provata da pazienti cui è stato somministrato fentanil per via transdermica mediante elettrotrasporto, in funzione del tempo.

MODI PER REALIZZARE L'INVENZIONE

La presente invenzione provvede un dispositivo di somministrazione mediante elettrotrasporto di fentanil o sufentanil come sale, ed un procedimento

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

per impiegare il dispositivo stesso, onde ottenere un effetto analgesico sistemico comparabile all'effetto ottenuto con le note pompe analgesiche IV controllate dal paziente. La presente invenzione provvede un dispositivo di somministrazione per elettrotrasporto per somministrare fentanil o sufentanil attraverso una superficie del corpo, per esempio la pelle, per ottenere l'effetto analgesico. Il sale di fentanil o sufentanil viene posto in un serbatoio donatore di un dispositivo di somministrazione per elettrotrasporto, preferibilmente in forma di soluzione acquosa del sale.

La dose di fentanil somministrata mediante elettrotrasporto transdermico è da circa 20 μg a circa 60 μg per un periodo di somministrazione fino a circa 20 minuti in pazienti umani aventi peso corporeo di 35 kg o più. Si preferisce un dosaggio tra circa 35 μg e circa 45 μg e ancora più preferito è un dosaggio di circa 40 μg per il periodo di somministrazione. Il dispositivo dell'invenzione comprende inoltre preferibilmente mezzi per somministrare da circa 10 a 100, e più preferibilmente da circa 20 a 80 altre dosi analoghe in un periodo di 24 ore, per ottenere e mantenere l'effetto analgesico. La dose di sufentanil erogata mediante

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

elettrotrasporto transdermico è da circa 2,3 μg a circa 7,0 μg per un tempo di erogazione fino a circa 20 minuti in pazienti umani aventi un peso corporeo di 35 kg o più. La dose preferita è da circa 4 μg a circa 5,5 μg, e la dose più preferita è di circa 4,7 μg per il periodo di somministrazione. Il dispositivo secondo l'invenzione comprende inoltre preferibilmente mezzi per somministrare da circa 10 a 100, e più preferibilmente da circa 20 a 80 altre dosi analoghe in un periodo di 24 ore, per ottenere e mantenere l'effetto analgesico.

La formulazione del serbatoio anodico contenente il sale di fentanil o sufentanil per la somministrazione transdermica delle dosi summenzionate di fentanil o sufentanil mediante elettrotrasporto è preferibilmente costituita da una soluzione acquosa di un sale di fentanil o sufentanil solubile in acqua, come sale cloridrato o citrato. Più preferibilmente, la soluzione acquosa è contenuta entro una matrice polimerica idrofila quale una matrice di idrogel. Il sale di fentanil o sufentanil è presente in una quantità sufficiente per somministrare le dosi summenzionate per via transdermica mediante elettrotrasporto in un periodo fino a circa 20 minuti, onde ottenere un effetto analgesico

sistemico. Il sale di fentanil o sufentanil costituisce tipicamente da circa 1 a 10 % in peso della formulazione del serbatoio donatore (compreso il peso della matrice polimerica) su base totalmente idrata, e più preferibilmente da circa l'1 al 5% in peso della formulazione del serbatoio donatore su base totalmente idrata. Sebbene non sia critica per questo aspetto della presente invenzione, la densità di corrente per l'elettrotrasporto è tipicamente compresa tra circa 50 e 150 μampere/cm^2 e la corrente di elettrotrasporto applicata è tipicamente compresa tra circa 150 e 240 μampere.

L'idrogel anodico contenente il sale di fentanil o sufentanil può opportunamente essere preparato con uno qualsiasi di un certo numero di prodotti, ma preferibilmente è costituito da un materiale polimerico idrofilo, preferibilmente un materiale di natura polare in modo da migliorare la stabilità del farmaco. Polimeri polari adatti per la matrice di idrogel comprendono una varietà di materiali polimerici naturali e sintetici. Una formulazione di idrogel preferita contiene un polimero idrofilo adatto, un tampone, un umettante, un addensante, acqua ed un sale di fentanil o sufentanil solubile in acqua (per esempio il cloridrato). Una matrice

polimerica idrofila preferita è alcole polivinilico, quale un alcole polivinilico lavato completamente idrolizzato (PVOH), come Mowiol 66-100, commercializzato dalla Hoechst Aktiengesellschaft). Un tampone adatto è una resina a scambio ionico che è un copolimero di acido metacrilico e divinilbenzene sia nella forma di acido che di sale. Un esempio di tale tampone è una miscela di Polacrilin (il copolimero di acido metacrilico e divinilbenzene prodotto dalla Rohm & Haas Philadelphia, PA) ed il suo sale potassico. Una miscela dell'acido e del sale potassico di Polacrilin funziona come tampone polimerico per regolare il pH dell'idrogel a circa 6. L'uso di un umettante nella formulazione di idrogel è vantaggioso per impedire la perdita di umidità da parte dell'idrogel. Un esempio di umettante adatto è la gomma guar. Anche gli addensanti sono favorevoli in una formulazione di idrogel. Per esempio, un addensante costituito da alcole polivinilico come idrossipropil metil cellulosa (per esempio Methocel K100MP prodotta dalla Dow Chemical Midland, MI) contribuisce a modificare la reologia di una soluzione di polimero calda quando viene introdotta in uno stampo o cavità.

L'idrossipropilmetil cellulosa aumenta di

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

viscosità con il raffreddamento e riduce significativamente la tendenza di una soluzione di polimero raffreddata a debordare dallo stampo o cavità.

In una realizzazione preferita, la formulazione di idrogel contenente il sale di fentanil o sufentanil comprende da circa il 10 al 15% in peso di alcole polivinilico, da 0,1 a 0,4% in peso di resina tampone e da circa 1 a 2% in peso di sale di fentanil o sufentanil, preferibilmente il cloridrato. Il resto è acqua o ingredienti come umettanti, addensanti, ecc. La formulazione di idrogel a base di alcole polivinilico (PVOH) viene preparata miscelando tutti i prodotti, compreso il sale di fentanil o sufentanil, in un unico recipiente ad elevata temperatura di circa tra 90°C e 95°C, per almeno circa 0,5 ore. La miscela calda viene quindi versata in stampi espansi e conservata alla temperatura di congelamento di circa -35°C per una notte, per reticolare il PVOH. Riscaldando a temperatura ambiente, si ottiene un gel elastomero tenace adatto per l'elettrotrasporto del fentanil.

Le formulazioni di idrogel vengono impiegate in un dispositivo di elettrotrasporto quale quello descritto nel seguito. Un dispositivo di elettrotrasporto adatto comprende un elettrodo donatore ano-

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

dico, costituito preferibilmente da argento, ed un controelettrodo catodico, costituito preferibilmente da cloruro di argento. L'elettrodo donatore è in contatto elettrico con il serbatoio donatore contenente la soluzione acquosa di un sale di fentanil o sufentanil. Come si è descritto prima, il serbatoio donatore è preferibilmente una formulazione di idrogel. Il controserbatoio comprende pure preferibilmente una formulazione di idrogel contenente una soluzione (per esempio acquosa) di un elettrolita biocompatibile, quale soluzione salina tamponata con citrato. I serbatoi di idrogel anodico e catodico hanno preferibilmente ciascuno un'area di contatto con la pelle da circa 1 a 5 cm^2, e più preferibilmente da circa 2 a 3 cm^2. I serbatoi di idrogel anodico e catodico hanno preferibilmente uno spessore da circa 0,05 a 0,25 cm, e più preferibilmente circa 0,15 cm. La corrente di elettrotrasporto applicata è di circa 150 µampere a circa 240 µampere, a seconda dell'effetto analgesico desiderato. Più preferibilmente, la corrente di elettrotrasporto applicata è una corrente continua praticamente costante durante il tempo di dosaggio.

Si fa ora riferimento alla figura 1, che illustra un dispositivo di elettro-trasporto esemplifi-

cativo che può venire usato secondo la presente invenzione. La figura 1 mostra una vista prospettica esplosa di un dispositivo di elettrotrasporto 10 avente un interruttore di attivazione sotto forma di un interruttore a pulsante 12 ed un visualizzatore sotto forma di un diodo fotoemittente (LED) 14. Il dispositivo 10 comprende un involucro superiore 16, una scheda di circuito 18, un involucro inferiore 20, un elettrodo anodico 22, un elettrodo catodico 24, un serbatoio anodico 26, un serbatoio catodico 28 ed un adesivo 30 compatibile con la pelle. L'involucro superiore 16 è dotato di alette laterali 15 per contribuire a trattenere il dispositivo 10 sulla pelle di un paziente. L'involucro superiore 16 è preferibilmente costituito da un elastomero stampabile ad iniezione (per esempio etilene vinil acetato). La scheda di circuito stampato 18 comprende un circuito integrato 19 collegato a componenti elettrici discreti 40 ed alla batteria 32. La scheda di circuito 18 è attaccata all'involucro 16 mediante perni (non illustrati nella figura 1) che passano attraverso le aperture 13a e 13b, le estremità dei perni essendo riscaldate/fuse per collegare a caldo la scheda di circuito 18 all'involucro 16. L'involucro inferiore 20 è

collegato all'involucro superiore 16 mediante adesivo 30, la superficie superiore 34 dell'adesivo 30 essendo aderente sia all'involucro inferiore 20 che all'involucro superiore 16, comprese le superfici inferiori delle alette 15.

Sul lato sottostante della scheda di circuito 18 è illustrata (parzialmente) una batteria 32, che è preferibilmente una batteria a bottone e più preferibilmente una cella al litio. Per alimentare il dispositivo 10 si possono anche usare altri tipi di batterie.

Le uscite del circuito (non illustrate nella figura 1) della scheda di circuito 18 fanno contatto elettrico con gli elettrodi 24 e 22 attraverso aperture 23 e 23' nelle depressioni 25 e 25' ricavate nell'involucro inferiore, per mezzo di strisce adesive elettricamente conduttrici 42, 42'. Gli elettrodi 22 e 24, a loro volta, sono in contatto diretto meccanico ed elettrico con i lati superiori 44', 44 dei serbatoi 26 e 28. I lati di fondo 46', 46 dei serbatoi 26, 28 sono a contatto della pelle del paziente attraverso le aperture 29', 29 nell'adesivo 30. Schiacciando l'interruttore a pulsante 12, il circuito elettronico sulla scheda di circuito 18 eroga una corrente continua prestabili-

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

ta agli elettrodi/serbatoi 22, 26 e 24, 28 per un tempo di erogazione di lunghezza prestabilita, per esempio circa 10 minuti. Preferibilmente, il dispositivo trasmette all'utilizzatore una conferma visiva e/oppure sonora dell'inizio del tempo di somministrazione del farmaco, o bolo, mediante il LED 14 che si illumina e/oppure un segnale sonoro emesso da un "beeper". Il farmaco analgesico, per esempio fentanil, viene quindi somministrato attraverso la pelle del paziente, per esempio sul braccio, per il periodo di tempo prestabilito (per esempio 10 minuti). In pratica, un utilizzatore riceve un segnale dell'inizio del periodo di somministrazione di farmaco per mezzo del LED 14 e/oppure un segnale sonoro (un beep emesso dal "beeper").

L'elettrodo anodico 22 è preferibilmente costituito da argento e l'elettrodo catodico 24 è preferibilmente costituito da cloruro di argento. I due serbatoi 26 e 28 sono preferibilmente costituiti da prodotti di idrogel polimerico, come descritto in questa sede. Gli elettrodi 22 e 24 ed i serbatoi 26 e 28 vengono contenuti nell'involucro inferiore 20. Per i sali di fentanil e sufentanil, il serbatoio anodico 26 è il serbatoio donatore che contiene il farmaco, ed il serbatoio catodico 28

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

contiene un elettrolita biocompatibile.

L'interruttore a pulsante 12, il circuito elettronico sulla scheda di circuito 18 e la batteria 32 sono sigillati in modo adesivo tra l'involucro superiore 16 e l'involucro inferiore 20. L'involucro superiore 16 è preferibilmente fabbricato in gomma o altro materiale elastomero. L'involucro inferiore 20 è preferibilmente costituito da plastica oppure un materiale elastomero in fogli (come polietilene) che può venire facilmente formato ottenendo le depressioni 25 e 25' e ritagliandolo per creare le aperture 23 e 23'. Il dispositivo montato 10 è preferibilmente resistente all'acqua (cioè a prova di spruzzo) e, più preferibilmente è impermeabile. Il sistema ha un basso profilo che si adatta facilmente al corpo, in modo da permettere la libertà di movimento in corrispondenza ed attorno al punto in cui viene indossato. Il serbatoio anodico 26 del farmaco ed il serbatoio catodico 28 del sale sono inseriti dal lato di contatto della pelle del dispositivo 10 e sono separati quanto basta per impedire un corto circuito elettrico accidentale nelle normali condizioni di uso. Il dispositivo 10 aderisce alla superficie del corpo del paziente (cioè la pelle) per mezzo di un

adesivo periferico 30 che ha un lato superiore 34 ed un lato 36 a contatto del corpo. Il lato adesivo 36 ha proprietà adesive che assicurano che il dispositivo 10 rimanga al suo posto sul corpo durante la normale attività dell'utilizzatore, pur permettendo una ragionevole rimozione dopo il periodo di impiego predeterminato (cioè 24 ore). Il lato adesivo superiore 34 aderisce all'involucro inferiore 20 e trattiene gli elettrodi ed i serbatoi di farmaco entro le depressioni dell'involucro 25 e 25', mentre mantiene l'involucro inferiore 20 attaccato all'involucro superiore 16.

L'interruttore a pulsante 12 è posto sul lato superiore del dispositivo 10 e viene facilmente azionato attraverso gli indumenti. Per attivare il dispositivo 10 per la somministrazione di farmaco si adotta preferibilmente una doppia pressione dell'interruttore a pulsante 12 entro un breve periodo di tempo (per esempio 3 secondi) in modo da minimizzare la possibilità di azionamento involontario del dispositivo 10.

Durante l'attivazione dell'interruttore un segnale acustico avvisa dell'inizio della somministrazione del farmaco, ed a questo punto il circuito alimenta un valore predeterminato di corrente

continua agli elettrodi /serbatoi per un intervallo di somministrazione prestabilito (per esempio 10 minuti). Il LED 14 rimane acceso per tutto il periodo di somministrazione, indicando che il dispositivo 10 si trova nel modo attivo di somministrazione di farmaco. La batteria ha preferibilmente una capacità sufficiente ad alimentare in continuo il dispositivo 10 al valore prestabilito di corrente continua per l'intero periodo di impiego (per esempio 24 ore).

Preferibilmente, la concentrazione di fentanil o sufentanil nella soluzione nel serbatoio donatore viene mantenuta ad un livello corrispondente o superiore a quello in cui il flusso di elettrotrasporto transdermico di fentanil o sufentanil è indipendente dalla concentrazione del farmaco nel serbatoio donatore durante il periodo di somministrazione del farmaco per elettrotrasporto. Il flusso transdermico di elettrotrasporto di fentanil inizia a diventare dipendente dalla concentrazione del sale di fentanil in soluzione acquosa, quando la concentrazione del sale di fentanil scende al di sotto di valori tra circa 11 e 16mM. La concentrazione da 11 a 16 mM viene calcolata basandosi soltanto sul volume di solvente liquido usato nel ser-

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

batoio donatore, non sul volume totale del serbatoio, in altre parole, la concentrazione di 11 a 16 mM non comprende il volume del serbatoio che è rappresentato dalla matrice del serbatoio (come idrogel o altra matrice). Inoltre, la concentrazione da 11 a 16 mM è basata sul numero di moli di sale di fentanil, non sul numero equivalente di moli di base libera di fentanil, che è contenuto nella soluzione nel serbatoio donatore. Per fentanil HCl, la concentrazione da 11 a 16 mM è equivalente ad un valore da circa 4 a 6 mg/ml. Altri sali di fentanil (come fentanil citrato) avranno campi di concentrazione in base al peso leggermente differenti, per la differenza di peso molecolare del controione del particolare sale di fentanil in oggetto. Quando la concentrazione del sale di fentanil scende a valori tra circa 11 e 16 mM, il flusso transdermico di elettrotrasporto di fentanil inizia a diminuire significativamente, anche se la corrente di elettrotrasporto applicata rimane costante. Così, per assicurare un flusso prevedibile di fentanil con un particolare valore di corrente di elettrotrasporto applicata, la concentrazione del sale di fentanil nella soluzione contenuta nel serbatoio donatore viene preferibilmente mantenuta al di sopra di cir-

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

ca 11 mM, e più preferibilmente al di sopra di circa 16 mM. Oltre al fentanil, anche i sali idrosolubili di sufentanil hanno concentrazioni minime in soluzione acquosa al di sotto delle quali il flusso transdermico di elettrotrasporto diventa dipendente dalla concentrazione del sale di sufentanil nella soluzione. La concentrazione minima per il sufentanil è di circa 1,7 mM, che per il sufentanil citrato è equivalente a circa 1 mg/ml.

Poiché il fentanil ed il sufentanil sono ambedue basi, i sali di fentanil e sufentanil sono tipicamente sali di addizione con acido, come sali citrato, sali cloridrato, ecc. I sali di addizione con acido del fentanil hanno tipicamente solubilità in acqua da circa 25 a 30 mg/ml. I sali di addizione con acido del sufentanil hanno tipicamente solubilità in acqua da circa 45 a 50 mg/ml. Quando questi sali sono posti in soluzione (per esempio soluzione acquosa), i sali si disciolgono e formano cationi protonati di fentanil o sufentanil e controanioni (per esempio citrato o cloruro). Come tali, i cationi di fentanil e sufentanil vengono somministrati dall'elettrodo anodico di un dispositivo di somministrazione per elettrotrasporto. Gli elettrodi anodici in argento sono stati proposti per la

somministrazione transdermica per elettrotrasporto come mezzo per mantenere stabilità di pH nel serbatoio anodico. Vedi per esempio Untereker e altri, brevetto U.S. 5.135.477 e Petelenz e altri, brevetto U.S. 4.752.285. Questi brevetti riconoscono pure uno degli inconvenienti dell'uso dell'elettrodo anodico di argento in un dispositivo di somministrazione per elettrotrasporto, e precisamente il fatto che l'applicazione di corrente attraverso l'anodo di argento provoca l'ossidazione dell'argento (AG $\rightarrow$ $Ag^+ + e^-$) formando così cationi argento che competono con il farmaco cationico per la somministrazione nella pelle mediante elettrotrasporto. La migrazione di ioni argento nella pelle porta ad una decolorazione epidermica transitoria (TED) della pelle. Secondo gli insegnamenti di tali brevetti, il fentanil e sufentanil cationico vengono preferibilmente formulati come sale alogenuro (per esempio cloridrato) in modo che tutti gli ioni argento generati elettrochimicamente reagiranno con i controioni del farmaco (cioè ioni alogenuro) per formare un alogenuro di argento praticamente insolubile ($Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$). Oltre a questi brevetti, Phipps e altri, WO95/27530 insegna l'uso di fonti di ione cloruro supplementari sotto forma di

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

resine di cloruro ad alto peso molecolare, nel serbatoio donatore di un dispositivo di somministrazione transdermica per elettrotrasporto. Queste resine sono molto efficaci nel provvedere una quantità di cloro sufficiente ad impedire la migrazione dello ione argento, e la relativa decolorazione della pelle quando si somministra transdermicamente fentanil o sufentanil mediante elettrotrasporto, impiegando un elettrodo anodico di argento.

La presente invenzione viene ulteriormente spiegata dagli esempi seguenti che sono illustrativi ma non intendono limitare lo scopo della presente invenzione.

ESEMPIO 1

I seguenti studi vengono effettuati per determinare il valore della dose transdermica di elettrotrasporto necessaria per ottenere un livello accettabile di analgesia in pazienti umani sofferenti di dolore post-operatorio da moderato a serio. Lo studio è stato effettuato su 132 pazienti maschi e femmina, dopo intervento chirurgico, che si prevede abbiano, dopo l'intervento, un dolore da moderato ad acuto, e tra gli interventi sono previsti interventi ortopedici (spalla, ginocchio, ossa lunghe) e addominali (urologico, ginecologico). I pazienti

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

indossano uno di due differenti dispositivi di somministrazione per elettrotrasporto di fentanil cloridrato sulla parte superiore del braccio, per 24 ore dopo l'intervento. Ambedue i dispositivi applicano corrente per elettrotrasporto per un tempo di somministrazione di 10 minuti dopo l'attivazione di un interruttore a pulsante sul dispositivo. Il primo dispositivo, indossato da 79 dei 132 pazienti, trasmette una corrente di elettrotrasporto di 150 µampere che eroga una dose media di fentanil di 25 µg nei 10 minuti di tempo di somministrazione. Il secondo dispositivo, indossato da 53 dei 132 pazienti, applica una corrente di elettrotrasporto di 240 µampere, che eroga una dose media di fentanil di 40 µg nei 10 minuti di tempo di somministrazione. In ambedue i dispositivi, i pazienti possono autosomministrare fino a 6 dosi ogni ora. I pazienti che impiegano il primo dispositivo (cioè 25 µg/dose) possono applicare un massimo di 144 dosi. I pazienti che utilizzano il secondo dispositivo (cioè 40 µg/dose) possono applicare fino ad un massimo di 80 dosi.

Ambedue i dispositivi sono sistemi in due parti che comprendono un gruppo di controllo elettronico riutilizzabile ed una singola unità monouso

contenente il farmaco. Ciascuna unità di farmaco contiene un gel donatore anodico contenente fentanil cloridrato ed un controgel catodico contenente soluzione salina. Ambedue i gel hanno una superficie di contatto con la pelle di 2 cm^2 ed uno spessore di 0,16 cm. Il peso approssimato dei gel donatori è di 350 mg. I gel donatori anodici nei sistemi di dosaggio da 25 µg e da 40 µg hanno la stessa dimensione e composizione, soltanto il valore della corrente di elettrotrasporto applicata è differente. Il gruppo di controelettrodo catodico ha un gel a base di PVOH che contiene soluzione salina tamponata con citrato. Un elettrodo catodico in cloruro di argento viene applicato per laminazione su una superficie del controgel. I gel anodici da 25 µg e 40 µg di dose hanno la composizione seguente:

Prodotto	% in peso
acqua	73,2
PVOH	10,0
Fentanil HCl	1,4
Polacrilin	0,3
Polacrilin potassio	0,1
Glicerina	5,0
Resina di colesterammina	10,0

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

Tutti i pazienti vengono inizialmente stabilizzati ad un valore accettabile di analgesia mediante fentanil intravenoso (IV) nella sala di rianimazione appena dopo l'intervento. Entro 3 ore dall'intervento, quando i pazienti hanno raggiunto i normali standard previsti per l'allontanamento dalla camera di rianimazione e sono in grado di azionare il loro dispositivo di somministrazione per elettrotrasporto, i pazienti vengono trasferiti in una sala ove possono autosomministrare il fentanil mediante elettrotrasporto transdermico per il controllo del loro dolore. Nel caso che il regime di somministrazione per elettrotrasporto del fentanil fosse insufficiente al controllo del dolore, i pazienti vengono ritrattati con una dose supplementare di fentanil per somministrazione endovenosa, onde raggiungere una analgesia adeguata.

Nel gruppo della dose da 25 μg, 38 dei 79 pazienti, (cioè il 48%) non ha richiesto fentanil supplementare per via intravenosa dopo aver lasciato la sala di rianimazione. Nel gruppo della dose da 40 μg, 47 dei 53 pazienti (cioè l'89%) non ha richiesto fentanil supplementare per via intravenosa dopo aver lasciato la sala di rianimazione. In base a queste percentuali, è stato determinato che

BOGRACCI & [illegible] S.p.A.

il regime di dosaggio a 25 μg è sufficiente a trattare il dolore associato a questi tipi di procedure chirurgiche in circa metà dei pazienti; ed il regime di dosaggio di 40 μg è sufficiente a trattare il dolore dovuto a questi tipi di procedure chirurgiche in circa il 90% dei pazienti esaminati. Poiché il regime di dosaggio da 25 μg è analgesicamente efficace per circa metà dei pazienti, regimi di dosaggio inferiori, di circa da 20 a 30 μg, e preferibilmente da circa 20 a 25 μg di fentanil durante gli stessi intervalli di dosaggio (cioè fino a 20 minuti) sono pure efficaci e meno suscettibili di sovradosaggio non intenzionale, nel trattamento di dolore meno acuto, quale quello che si prova dopo l'intervento dell'ernia, calcoli al fegato, dolore artritico, interventi di laparoscopia, ed altre condizioni che comportano dolori meno acuti di quelli associati con gli interventi chirurgici principali. I corrispondenti regimi di dosaggio inferiori per sufentanil sono da circa 2,3 μg a circa 3,5μg, e preferibilmente da circa 2,3 μg a circa 2,9 μg, erogati negli stessi intervalli di tempo (cioè fino a 20 minuti). L'intensità del dolore viene valutata come linea di partenza immediatamente priva dell'attivazione della prima dose a ri-

chiesta e nuovamente ai tempi 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 , 8, 16, 20 e 24 ore dopo la prima attivazione dei dispositivi. Ai pazienti è stato richiesto di valutare l'intensità del dolore, segnando su una striscia della lunghezza di 10 cm, contenente una scala da 1 a 100, con 1 associato all'assenza di dolore e 100 associato al dolore più acuto. La qualità dell'analgesia è stata valutata classificandola con un punteggio di eccellente, buona, scarsa o insoddisfacente, seguendo lo stesso schema di tempo per le misurazioni dell'intensità del dolore.

La qualità dell'analgesia ed i dati sull'intensità del dolore per i 53 pazienti che impiegano i dispositivi di elettrotrasporto con la dose da 40 μg sono riportate rispettivamente nelle figure 2 e 3.

La pelle che si trova sotto il gel anodico e catodico viene valutata alle ore 1,6 e 24, con rimozione del dispositivo e valutazione per gli effetti topici (per esempio irritazione). I dati sugli effetti topici sono riportati nella tabella 1.

TABELLA 1

ore dalla rimoz.	elettrodo applicato	punteggio	edema (%)	eritema (%)	estensione dell'erit. (%)	prurito (%)	papule (%)	pustole (%)
	Anodo	0	74	15	19	91	92	100
		1	8	49	32	6	6	0
		2	19	36	49	4	2	0
	Catodo	0	92	72	74	94	94	100
		1	6	19	13	4	6	0
		2	2	9	13	2	0	0
6	Anodo	0	74	15	17	89	92	100
		1	11	43	34	8	8	0
		2	15	40	49	4	0	0
		3	0	2	0	0	0	0
	Catodo	0	92	68	68	91	91	100
		1	4	19	13	9	6	0
		2	4	9	19	0	4	0
		3	0	4	0	0	0	0
24	Anodo	0	83	34	36	91	96	96
		1	9	40	36	6	4	2
		2	8	26	36	2	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
	Catodo	0	91	70	70	91	89	96
		1	6	19	15	6	6	0
		2	4	6	15	2	4	2
		3	0	4	0	0	0	0

Eritema : 0 = assente

1 = rossore appena percettibile

2 = rossore evidente

3 = rossore "barbabietola"

Prurito: 0 = assente

1 = modesto

2 = moderato

3 = forte

Edema, papule, pustole, dimensione dell'eritema:

0 = assente

1 = < di 50% dell'area coperta

2 = > di 50% dell'area coperta.

©ACOBACCI & PERANI S.p.A.

ESEMPIO 2

Si preparano due serbatoi donatori anodici in gel a base di PVOH, contenenti fentanil cloridrato, contenenti fentanil cloridrato, avente la composizione seguente:

Formulazioni del gel donatore

Prodotto	% in peso	% in peso
acqua purificata	86,3	85,3
PVOH lavato	12,0	12,0
Fentanil HCI	1,7	1,7
Idrossimetilcellulosa	--	1,0

Con ambedue le formulazioni, l'acqua e il PVOH vengono miscelati ad una temperatura tra 92°C e 98°C, dopo di che si aggiunge il fentanil cloridrato e si mescola nuovamente. Il gel liquido viene quindi pompato in stampi espansi aventi una cavità discoidale. Gli stampi vengono posti in un congelatore per una notte a -35°C per reticolare il PVOH. I gel possono venire usati come serbatoi donatori anodici adatti per la somministrazione di fentanil per via transdermica mediante elettrotrasporto, per ottenere l'analgesia del paziente.

Riassumendo, la presente invenzione provvede

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

un dispositivo per migliorare l'elettrotrasporto transdermico di sali idrosolubili di fentanil e sufentanil. Il dispositivo per elettrotrasporto ha preferibilmente un elettrodo donatore anodico in argento ed un serbatoio donatore a base di idrogel. Il dispositivo per elettrotrasporto è preferibilmente un dispositivo controllato dal paziente. La formulazione di idrogel contiene una concentrazione di farmaco che è sufficiente ad assicurare un livello accettabile di analgesia.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo (10) per somministrare transdermicamente fentanil mediante elettrotrasporto, il dispositivo comprendente un serbatoio donatore (26) contenente il fentanil in una forma tale da poter essere somministrata mediante elettrotrasporto, un controserbatoio (28), una fonte di energia elettrica (32) elettricamente collegata ai serbatoi (26,28) ed un circuito di controllo (19,40) per controllare la grandezza ed i tempi della corrente applicata per l'elettrotrasporto, il dispositivo (10) caratterizzato dal fatto che:

i serbatoi (26, 28), la fonte di energia (32) ed il circuito di controllo (19, 40) sono efficaci per somministrare mediante elettrotrasporto da circa 20 μg a circa 60 μg di fentanil in un periodo di tempo di somministrazione fino a circa 20 minuti.

2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui il dispositivo (10) somministra da circa 35 μg a circa 45 μg di fentanil in un tempo di somministrazione da circa 5 a 15 minuti.

3. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui il dispositivo (10) somministra circa 40 μg di fentanil nel periodo di somministrazione.

4. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in

IACOBACCI & PERANI S.p.A.

cui il dispositivo (10) viene usato per trattare dolori meno acuti ed il dispositivo (10) somministra da circa 20 µg a circa 30 µg di fentanil nel periodo di somministrazione.

5. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui il periodo di somministrazione è di circa 10 minuti.

6. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, il dispositivo essendo utile a somministrare fino a circa 100 ulteriori dosi da 20 µg a 60 µg di fentanil mediante elettrotrasporto durante uno o più periodi di somministrazione successivi, ciascun periodo di somministrazione avente una durata fino a circa 20 minuti.

7. Dispositivo secondo la rivendicazione 1,in cui il serbatoio donatore (26) comprende una formulazione di sale di fentanil.

8. Dispositivo secondo la rivendicazione 7, in cui il sale di fentanil comprende da circa 1,9 a 2,0% in peso della formulazione.

9. Dispositivo secondo la rivendicazione 8, in cui il sale di fentanil è fentanil cloridrato.

10. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui il serbatoio donatore (26) comprende alcole polivinilico.

11. Dispositivo (10) per somministrate transdermicamente sufentanil mediante elettrotrasporto, il dispositivo comprendente un serbatoio donatore (26) contenente sufentanil in una forma atta ad essere somministrata mediante elettrotrasporto, un controserbatoio (28), una fonte di energia elettrica (32) collegata elettricamente ai serbatoi (26, 28) ed un circuito di controllo (19, 40) per controllare la grandezza ed i tempi della corrente applicata per l'elettrotrasporto, il dispositivo (10) essendo caratterizzato dal fatto che:

i serbatoi (26, 28), la fonte di energia (32) ed il circuito di controllo (19, 40) sono efficaci per somministrare mediante elettrotrasporto da circa 2,3 µg a circa 7,0 µg di sufentanil in un tempo di somministrazione fino a circa 20 minuti.

12. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il dispositivo (10) somministra da circa 4 µg a circa 5,5 µg di sufentanil in un tempo di somministrazione da circa 5 a 15 minuti.

13. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il dispositivo (10) somministra circa 4,7 µg di sufentanil nel periodo di somministrazione.

14. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il dispositivo (10) viene usato per trattare

dolore meno acuto ed il dispositivo (10) somministra da circa 2,3 µg a circa 3,5 µg di sufentanil nel periodo di somministrazione.

15. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il periodo di somministrazione è di circa 10 minuti.

16. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, il dispositivo essendo atto a somministrare fino a circa 100 ulteriori dosi da 2,3 µg a 7,0µg di sufentanil, mediante elettrotrasporto, in uno o più periodi di somministrazione successivi, ciascun periodo di somministrazione avente una durata fino a circa 20 minuti.

17. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il serbatoio donatore (26) comprende una formulazione di sale di sufentanil.

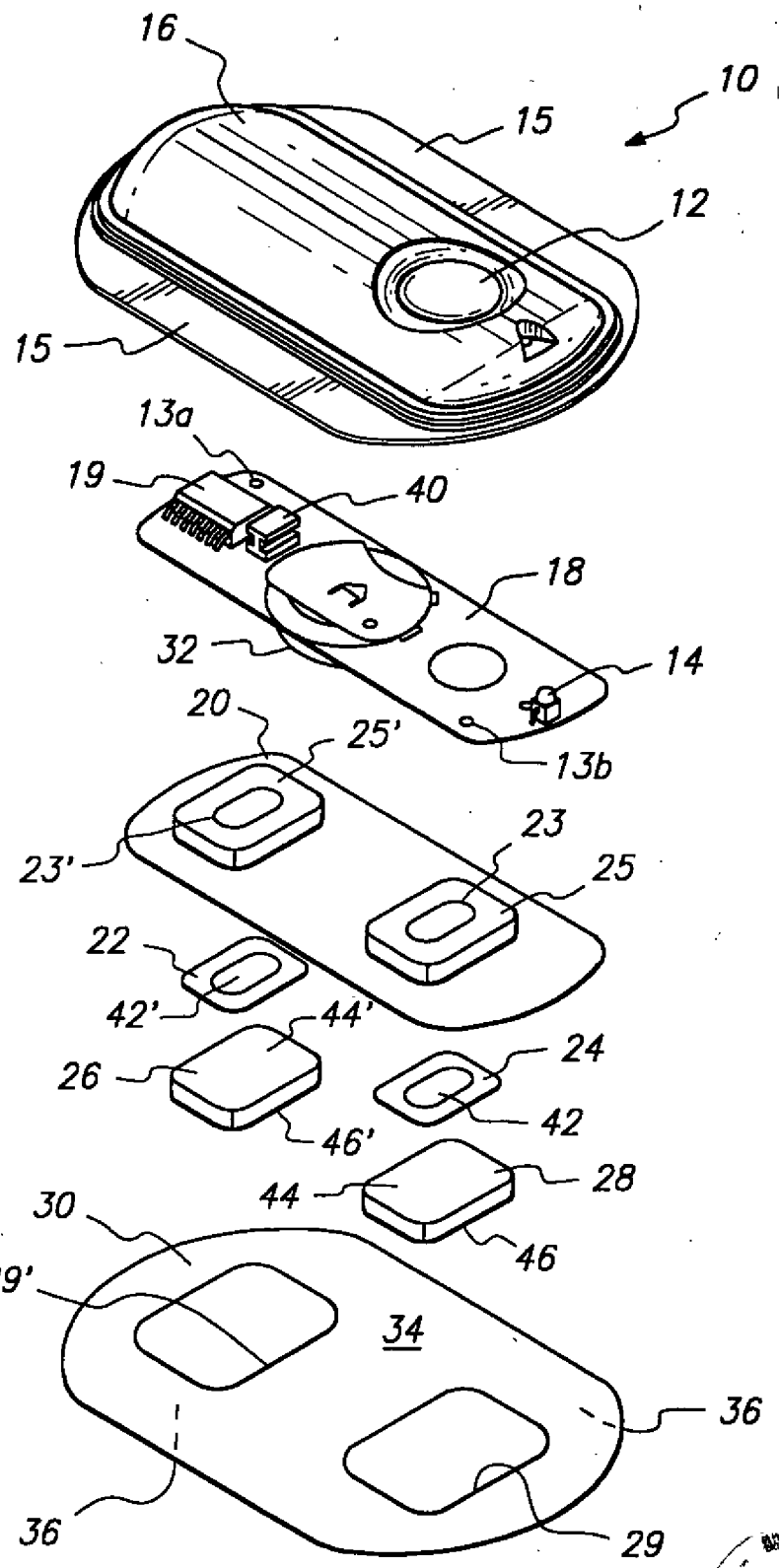
18. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il sale di sufentanil comprende da circa 1,9 a 2,0% in peso della formulazione.

19. Dispositivo secondo la rivendicazione 18, in cui il sale di sufentanil è sufentanil cloridrato.

20. Dispositivo secondo la rivendicazione 11, in cui il serbatoio donatore (26) comprende alcole polivinilico.

PER INCARICO
Ing. Paolo CIAN
in proprio e per gli altri

FIG. 1



Per incarico di ALZA CORPORATION

Ing. Paolo CIAN
N. cr. ALBO 365
(In proprio e per gli altri)

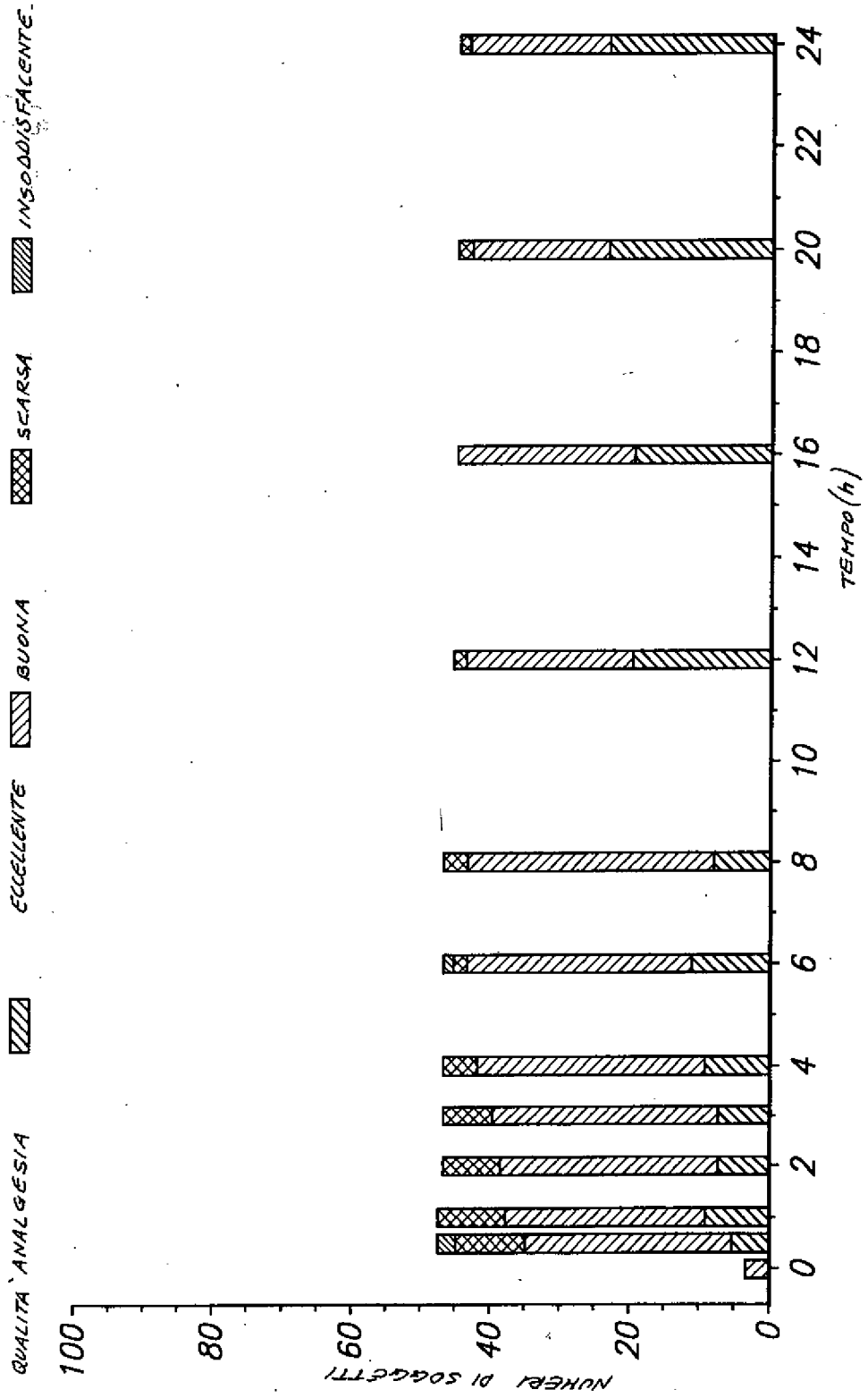


FIG. 2

Per incarico di ALZA CORPORATION

Ing. Paolo CIANI
(N. iscriz. Albo 565)
(in proprio e per gli altri)

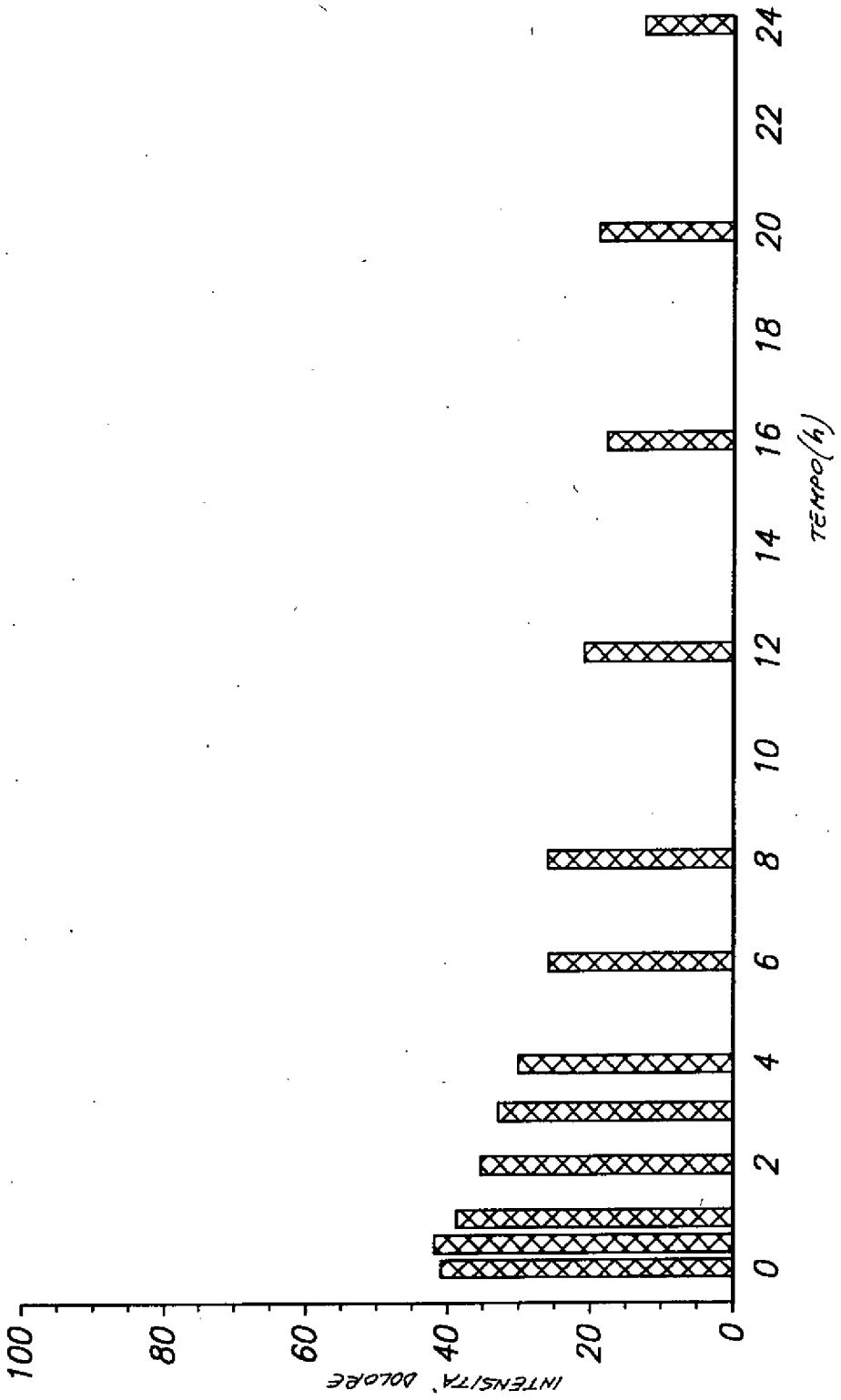


FIG. 3

Per incarico di ALZA CORPORATION

Ing. Paolo CIAN
Iscriz. Albo 565
(in proprio e per gli altri)