(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

FI0001187198

(10) **FI 118719 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **29.02.2008**

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **962702**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **28.06.1996**

(24) Alkupäivä - Löpdag **05.01.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **27.08.1996**

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **PCT/EP95/00032**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

13.01.1994 DE 4400770 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicher Strasse 55, 56567 Neuwied, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Meconi,Reinhold, Alemannenstrasse 42, 56567 Neuwied, SAKSA, (DE)
2 •Seibertz,Frank, Bergstrasse 7, 53557 Bad Hönningen/Ariendorf, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Oy
Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Estradiolin penetroitumista vahvistava tekijä
Faktor för förstärkande av estradiols penetrering

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 364211 A1

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Vaikuttavaa ainetta sisältävä laastari estradiolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän johdannaisen kontrolloitua luovutusta joko yksin tai yhdistettynä gestageeneihin päällikerroksesta varten, tähän yhdistetystä vaikuttava-ainesäiliöstä, joka on valmistettu käyttämällä liima-ainetta ja ainakin yhtä penetraatiota vahvistavaa tekijää ja yhtä uudelleen irrotettavaa suojakerrosta, on tunnettu siitä, että penetraatiota vahvistava tekijä on valittu aineryhmästä, joka perustuu karbonihappoihin.

Ett plåster innehållande verksamt ämne för kontrollerad avgivning av estradiol eller dess farmaceutiskt godtagbara derivat antingen ensamt eller förenat med gestagener från ett ovanskikt, från en därtill förenad behållare med verksamt ämne, vilken framställts genom att använda ett limämne och åtminstone en faktor för förstärkande av penetreringen och ett på nytt lösgörbart skyddsskikt, är kännetecknad av, att faktorn som förstärker penetrationen är vald ur en grupp ämnen som baserar sig på karbonsyror.

ESTRADIOLIN PENETROITUMISTA VAHVISTAVA TEKIJÄ - FAKTOR FÖR FÖRSTÄRKANDE AV ESTRADIOLS PENETRERING

Keksintö koskee vaikuttavaa ainetta sisältävää laastaria estradiolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien johdannaisten kontrolloitua luovutusta joko yksin tai yhdistettynä gestageeneihin varten ihmisen tai eläimen ihoon käyttämällä kosketusliimaa ja ainakin yhtä penetroitumista vahvistavaa tekijää sekä menetelmää sen valmistamiseksi.

Estrogeenipitoiset laastarit ovat jo ennestään tunnettuja. Niiden huonoina puolina on kuitenkin, että ne sisältävät joko etanolia tai että niiden potentiaalisena vaarana on, että vaikuttava aine ajan kuluessa kiteytyy uudelleen tai että estradiolia ei hoitoa varten vapaudu riittävä määrä.

Julkaisuista DE-OS 32 05 258 ja EP 0 285 563 on esitetty, että estradioli ja etanoli samanaikaisesti luovutetaan laastariformuloinnista. Näiden laastareiden valmistus on kuitenkin hyvin monimutkainen ja kantomukavuus päällepanemisen jälkeen riippuen puuttuvasta taipuvuudesta pieni.

Patenttijulkaisussa EP 0 285 563 on esitetty transdermaalinen terapeuttinen järjestelmä estrogeenien ja gestageenien yhdistetylle käytölle. Säiliö sisältää vaikuttavan aineformulaation, kyseessä olevassa tapauksessa membraanin, sekä etanolia ihon läpi tapahtuvan absorption parantavana aineena. Vaikuttavan aineen luovutusta ohjaa tällöin pääasiassa membraani. Liimaaine toimii patenttijulkaisussa esitetyssä laastarissa ainoastaan laastarin iholle kiinnittäjänä. Että se osaltaan pystyy osallistumaan vaikuttavan aineen vapauttamisen ohjaukseen ei ole sen päätehtävä vaan ainoastaan yksi - mahdollisesti jopa ei-toivottu - sivuvaikutus. Tällöin on kyse niin sanotusta "pussilaastarista", koska vaikuttava ainevalmiste sijaitsee pussissa, joka koostuu läpäisemättömästä takapintakerroksesta ja membraanista, jossa liimakerros on. Moni-

mutkaisen rakenteensa vuoksi laastarin valmistus on mutkikas, koska yksittäiskomponentit täytyy valmistaa erikseen ja sitten yhdistää laajemmassa työvaiheessa laastariksi.

Patenttijulkaisussa EP 0 275 716 on esitetty kaksikerroksinen transdermaalinen järjestelmä samanaikaisen yhden tai useamman polymeerikerrokseen liuotetun tai dispergoidun estrogeenin luovuttamiseksi. Liimakerros sisältää tällöin paitsi vaikuttavaa ainetta transdermaalista absorptiota parantavia aineita. Polymeeri- ja liimakerrokset voivat koostua polyakrylaateista, silikoneista ja polyisobutyleenistä.

Patenttijulkaisussa EP 0 072 251 on esitetty joustava, nestettä absorboiva, lääkkeellinen side. Joustavalle selkäpintakerrokselle kiinnitetty substraatti koostuu hydrofiilisestä matriisista, jonka perustana on hydrofiilisia suurimolekyylisiä polysakkarideja ja/tai polyakryylihappoa, polyakryyliamidia, etyleni-vinyyliasetaatti-kopolymeerejä ja muita polymeerejä kuten esim. nestemäinen faasi, jonka perustana on hiilihydraateista, proteiineista ja moniarvoisista alkoholeista kuten erilaisista vaikuttavista aineista mm. hormoneista, koostuva liuos tai emulsio. Tämän keksinnön mukainen olennainen tunnusmerkki on kosteutta absorboiva liima-aine.

Patenttijulkaisussa EP 0 328 806 on esitetty membraanivapaa, transdermaalinen terapeuttinen järjestelmä, jonka matriisi koostuu polyakrylaattiliimaaineesta, liuottimesta, polyoksietyleeniesteristä, penetroitumista parantavana tekijänä, ja estrogeenista sen johdannaisista ja yhdistelmistä.

Julkaisussa WO 87/07 138 on esitetty estradiolilaastari, jonka pohjana on selkäpintakerros, vaikuttavaa ainetta sisältävä matriisi ja kosketusliimasta, joka on peitetty uudestaan irrotettavalla suojakerroksella. Matriisin ja kosketusliiman valmistus saadaan teknologisesti hyvin monimutkaisten työvaihei-

den, homogenisoinnin, kaasunpoistamisen, päällystämisen, kuivaamisen ja lajittelemisen tuloksena. Eräässä sovellutusmuodossa tulee selkäpintakerros jopa peittää kosketusliimalla, mikä antaa vielä yhden työvaiheen lisää. Yksittäisten osien yhteenliittäminen tapahtuu erillisenä työvaiheena. Laastarin valmistus on myös kokonaisuudessaan hyvin monimutkainen ja vaikea.

Patenttijulkaisussa US 4 624 665 on esitetty järjestelmä, jossa säiliö sisältää vaikuttavaa ainetta mikrokapseloidussa muodossa. Säiliö on peitetty selkäkerroksen ja membraanin väliin. Järjestelmän ulkopuolisin reuna on varustettu kosketusliimalla. Tämän järjestelmän rakenne ja valmistus on hyvin vaikea, koska vaikuttava aine täytyy mikrokapseloida ja jakaa nestemäisessä faasissa, joka sitten muissa työvaiheissa sovitetaan selkäpintakerroksen ja membraanin väliin. Lisäksi järjestelmää tulee sitten varustaa tarttuvalla reunalla ja peittää suojakerroksella.

Lisäksi patenttijulkaisussa EP 0 186 019 on esitetty vaikuttava ainelaastari, johon on lisätty kautsu-liimahartsimassa vedessä turpoavassa polymeerissä ja joista estradiolin vapautuminen voi tapahtua. On kuitenkin osoittautunut, että estradiolin vapautuminen näistä vaikuttava-ainelaastareista on aivan liian pieni eikä vastaa terapeuttisia vaatimuksia.

Patenttijulkaisussa DE-OS 20 06 969 on esitetty laastari tai tartuntaside, jossa on järjestelmävaikutus, jossa hedelmöitymistä ehkäiseviä aineita sovitetaan liima-ainekomponenttiin tai liima-ainekalvoon. Liima-ainekalvo voi koostua akrylaatista.

Patenttijulkaisussa DE-OS 39 33 460 on esitetty estrogeenipitoinen vaikuttava-ainelaastari perustana homo- ja/tai kopolymeerejä, joissa ainakin yksi asyyli- tai metakryylihappojohdannainen on yhdistetty vedessä turpoavien aineiden kanssa.

Patenttijulkaisussa EP 0 430 491 on esitetty transdermaalinen terapeuttinen järjestelmä, joka si-

sältää estradiolin penetraatiota vahvistavia aineosia. Näihin aineisiin kuuluvat tyydyttämättömät rasvahapot, niiden alkyyliestert ja glyseriinit tai alkaanidiolit, kuten esim. propanidioli. Tällä formuloinnilla on kuitenkin se huono puoli, että tyydyttämättömät rasvahapot ovat alttiita hapettumiselle ja siten niille tapahtuu kemiallinen reaktio ja lisäksi propanidioli haihtuu kuivatusvaiheen aikana ei-valvotulla tavalla ja siksi ei voida valmistaa vaikuttavaa ainetta sisältävä laastari, jolla olisi vaadittava vakio koostumus.

Myös patenttijulkaisussa EP 0 371 496 esitetyllä transdermaalisella järjestelmällä on se huono puoli, että se sisältää hapetuksella altista öljyhappoa penetroitumista vahvistavana aineena eikä siksi salli minkäänlaisen vakion järjestelmän, jonka ominaisuudet eivät muuttuisi varastoinnin aikana, muodostamisen.

Patenttijulkaisussa EP 0 569 338 on esitetty laastari estradiolin transdermaalista luovutusta varten käyttämällä penetroitumista vahvistavia aineita. Näihin kuuluvat tyydytetyt ja tyydyttämättömät rasvahapot kuten myös propyleniglykoli. Tyydyttämättömillä rasvahapoilla on se huono puoli, että ne ovat hapettumiselle alttiita ja että propyleeniglykoli kuivatusvaiheen aikana haihtuu ei-valvotulla tavalla. Siksi ei voida valmistaa estradiolipitoista laastaria, jossa olisi vaadittava vakio koostumus, joka ei muuttuisi varastoinnin aikana.

Lisäksi on osoittautunut, että kosketusliimautuvia transdermaalisia terapeuttisia matriisijärjestelmiä, jotka sisältävät vaikuttavan aineen osittain tai kokonaan liuotettuna ei vapauta estradiolia siinä määrin, joka vaaditaan hoitoa varten. On yritetty poistaa tämä haitta siten, että vaikuttavaainelaastarin pintaa on suurennettu. Tällä on kuitenkin se seuraamus, että laastari käyttöajan aikana osittain irtoaa. Siten hoidon aikana vaadittava täy-

dellinen kosketus ihon kanssa ei enään ole mahdollinen ja ihon läpi penetroituva vaikuttava ainemäärä vaihtelee luvattomalla tavalla. Hoito vakiolla vaikuttavan aineen luovutuksella ei siten ole mahdollista.

Keksinnön tarkoitus on siksi poistaa edellä mainitut haitat ja tuoda esiin estrogeenipitoinen laastari, josta vapautuu vaikuttavaa aineetta riittävässä määrin, ja poistaa ei hyväksyttävän laastarikoon haitan.

Yllättävästi on huomattu, että keksinnön mukainen tehtävä voidaan ratkaista käyttämällä vaikuttavaa ainetta sisältävää laastaria estradiolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien johdannaisten kontrolloitua vapauttamista joko yksin tai yhdistettynä gestageeniin varten, joka koostuu päällikerroksesta, tähän yhdistetystä säiliöstä, joka on valmistettu käyttämällä kosketusliimaa ja uudestaan irrotettavissa olevasta suojakerrosta, jolloin kosketusliima sisältää ainakin yhden penetraatiota vahvistavan tekijän ryhmästä karboksyylihappoihin perustuvia aineita.

Ryhmään karboksyylihappoihin perustuvia aineita kuuluu glykolihappo, omenahappo, viinihappo, mantelihappo, 2-hydroksikanelihappo, 3-hydroksikanelihappo, trans-4-metoksikanelihappo, 2-hydroksioktaanihappo, troopahappo, gallushappo, shikimihappo, bentsiilihappo, bentseeni-1,2,4-trikarboksyylihappo, dimetyyli-3-oksoglutaraatti, 3-metyyli-2-okso-valeriaanahappo, 4-metyyli-2-okso-valeriaanahappo, 2-oksoglutaarihappo, pyrorypälehappo, 4-aminovoihappo, 6-aminoheksaanihappo, 11-aminoundekaanihappo, asparagiinihappo, 2-aminobentsoehappo, 3-aminobentsoehappo, 4-aminobentsoehappo, 4-amino-2-hydroksibentsoehappo, 3-fenyylipropionihappo, 2-fenyylivoihappo, 4-fenyylivoihappo, trans-2-dodeseenidihappo, tridekaanidihappo, tetradekaanidihappo, pentadekaanidihappo, diglykolihappo, piperidiini-4-karboksyylihappo, pyrat-

siini-2-karboksyylihappo, pyratsiini-2,3-dikarboksyylihappo, pyridiini-2-karboksyylihappo ja nikotiinihappo, pimeliinihappomonometyyliesteri, malonihappodiamidi, adipiinihappodiamidi, meripihkahappodiamidi, pyratsiini-2-karboksamidi.

Osuus penetraatiota vahvistavia tekijöitä karboksyylihappoperustalla on 0,01 - 20 p-%.

Estradiolipitoisten kosketusliimojen osat ovat polymeerejä, joita on valittu ryhmästä styroli-butadieeni-styroli-möhkälekopolymeeri, styroli-isopreeni-styroli-möhkälekopolymeeri, styroli-etyleeni-butyleeni-styroli-möhkälekopolymeeri, polyisobutyleeni, etyleeni-vinyyliasetaatti-kopolymeeri, polyvinyylipyrrolidoni, selluloosajohdannaisia, polykaprolaktami, polykaprolaktoni, etyleeni-etyyliakrylaatti-kopolymeeri, polyvinyylieetteri, polyvinyyliasetaali, polyvinyyliasetaatti, butyylikautsu, akryylinitriili-butadieeni-kopoplymeeri, polyetyleeniglykoli ja akryylihappo- ja metakryylihappojohdannaisten pohjaiset polymeerit. Näitä polymeerien pitoisuus estradiolipitoisessa liimamassassa on ainakin 6 p-%.

Vaikuttava-ainelaastari sisältää n. 5 - 94 p-% tarttuvaksi tekevää hartsia. Näitä on esitetty patenttijulkaisussa US 5 126 144 ja ovat ennestään tunnettuja alan ammattimiehelle.

Vaikuttava-ainelaastarin säiliössä on estradiolia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdannaista yksin tai yhdistettynä gestageeniin, pitoisuutena, joka yhteensä on 2 - 15 p-%, nimittäin estradiolia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdannaista molaarisuhteessa gestageeniin 1 : 1 - 1 : 10.

Estradiolipitoinen säiliö voi sisältää ainakin yhden apuaineen ryhmästä, joka sisältää väriainetta, täyteainetta, vanhenemisen estoainetta, pehmitintä, ja antioksidantteja. Nämä apuaineet ovat ennestään tunnettuja alan ammattimiehelle esim. patenttijul-

kaisusta DE 37 43 946. Estradiolipitoinen säiliö sisältää tavallisesti apuaineita osuuksina, jotka ovat n. 5 p-%.

Vaikuttava-ainelaastari koostua yhdestä tai useammasta kerroksesta. Vaikuttava-ainesäiliön paksuus voi olla 0,02 - 1,0 mm.

Aineet läpäisemätöntä selkäpintakerrosta ja uudestaan irrotettavaa suojakerrosta varten on myös ennestään tunnettuja alan ammattimiehelle (esim. DE 38 43 239).

Estradiolipitoinen säiliö voidaan valmistaa liuoksesta, dispersiosta tai myös sulasta.

Lisäksi säiliö voi koostua useammasta kerroksesta.

Siinä tapauksessa, että säiliö ei osoita tarpeellista ominaistarttuvuutta ihoon, voi laastari olla varustettu kosketusliimakerroksella tai kosketusliimautuvalla reunalla. Tällä tavalla on taattu, että transdermaalinen laastari pysyy koko käyttöajan kiinnitettynä ihoon.

Transdermaalisen estradiolipitoisen laastarin erityisen edullinen rakenne koostuu matriisijärjestelmästä, jossa tunnetusti matriisi ottaa käsiinsä vaikuttavan aineen luovutuksen ohjauksen ja tämä tottelee Higuchin ^{1}t lakia. Tämä ei kuitenkaan tarkoita, etteikö erityisissä tapauksissa myös membraani-järjestelmä ole sopiva. Tällöin on säiliön ja kosketusliimakerroksen väliin järjestetty vaikuttavan aineen luovutusta ohjaava membraani.

Seuraavassa keksintöä kuvataan yksityiskohtaisesti seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1:

66,7 g hydratun kolofoniumin trietyleeniglykolieisteriä (Staybelite Ester 3E/Fa. Hercules)

8,9 g hydratun kolofoniumin glyseriiniesteriä (Staybelite Ester 10 E/Fa. Hercules),

8,9 g etyyliselluloosaa ja
1 g butyylihydroksianisolia homogenisoidaan lämpötilassa 165□C n. 1½ h sekoittamalla.
Sen jälkeen lisätään
10,0 g DL-omenahappoa ja sekoitetaan n. 2 h.
Sen jälkeen lisätään
2,5 g estradiolia ja sekoitetaan vielä 2 h lämpötilassa 165□C.

Näin saatu vaikuttavaa ainetta sisältävä liimamassa päällystetään uudelleen kuumasulatus-päällystyslaitteella (suutinpäällystysjärjestelmä) sillä tavalla irrotettavalle suojakerrokselle (Hostaphan RN 100 toispuolisesti silikonilla kerrostettu - Fa. Kalle), että tuloksena saatu vaikuttavaa ainetta sisältävä säiliö, jonka pintapaino on 80 g/m^2. Tämän säiliön päälle sivellään läpinäkymätön selkäpintakerros (polyesterikalvo, 15 □m paksu) kautsuuliimalla. Sen jälkeen lävistetään 16 cm^2 suuria vaikuttava-ainelaastaria.

Analytiikka

- vaikuttavan aineen vapautuminen 16 cm^2 suurista transdermaalisista laastareista määritetään USP XXII:ssä esitetyn pyörivän pullomenetelmän mukaan 0,9 % keittosuolaliuoksessa lämpötilassa 37□C.
- Hiiren ihon penetraation mittaamiseksi käytetään ihoa karvattomista hiiristä pingotettuna Franz-riviin. Iholle liimataan estradiolipitoinen laastari, jonka pinta on 2,54 cm^2 ja vaikuttava-aineluovutus mitataan lämpötilassa 37 □C (akseptoriväliaine: 0,9 % keittosuolaliuos) (kirjallisuus: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1. painos) - 1991)).

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Analyysituloksia

Esim.	Estradio-	in vitro-	marsuihopene-

	lipitoi-suus □g/16 cm^2	vapautus □g/16cm^2 . 4 h	traatio □g/16 cm^2 · 24 h
1	2120	367	114
DE 3933460 mukai-sesti	3200	1080	96

* 48 h-arvo - 24 h-arvo

Niin kuin taulukossa on esitetty, saadaan selvästi parempi penetraatio hiiren ihon läpi niin kuin vertausesimerkillä patenttijulkaisun DE 39 33 460 mukaisesti on todistettu.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Vaikuttavaa ainetta sisältävä laastari estradiolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien johdannaisten kontrolloitua luovutusta varten joko yksin tai yhdistettynä gestageeneihin, joka koostuu päällikerroksesta, tähän yhdistetystä vaikuttava-ainesäiliöstä ja joka on valmistettu käyttämällä kosketusliimaa, jossa on ≥ 6 p-% polymeeriä ja 5 - 94 p-% tarttuvaksi tekevää hartsia ja ainakin yhtä penetraatiota vahvistavaa tekijää, ja irrotettava suojakerros, t u n n e t t u siitä, että penetraatiota vahvistava tekijä on valittu aine ryhmästä, joka perustuu karboksyylihappoihin, joihin kuuluu glykolihappo, omenahappo, viinihappo, mantelihappo, 2-hydroksikanelihappo, 3-hydroksikanelihappo, trans-4-metoksikanelihappo, 2-hydroksioktaanihappo, troopahappo, gallushappo, shikimihappo, bentsiilihappo, bentseeni-1,2,4-trikarboksyylihappo, dimetyyli-3-oksoglutaraatti, 3-metyyli-2-okso-valeriaanahappo, 4-metyyli-2-okso-valeriaanahappo, 2-oksoglutaarihappo, palorypälehappo, 4-aminovoihappo, 6-aminoheksaanihappo, 11-aminoundekaanihappo, asparagiinihappo, 2-aminobentsoehappo, 3-aminobentsoehappo, 4-aminobentsoehappo, 4-amino-2-hydroksibentsoehappo, 3-fenyylipropionihappo, 2-fenyylivoihappo, 4-fenyylivoihappo, trans-2-dodeseenidihappo, tridekaanidihappo, tetradekaanidihappo, pentadekaanidihappo, diglykolihappo, piperidiini-4-karboksyylihappo, pyratsiini-2-karboksyylihappo, pyratsiini-2,3-dikarboksyylihappo, pyridiini-2-karboksyylihappo ja nikotiinihappo, pimeliinihappomonometyyliesteri, malonihappodiamidi, adipiinihappodiamidi, pyratsiini-2-karboksamidi, meripihkahappodiamidi ja että säiliö sisältää penetraatiota vahvistavaa tekijää pitoisuutena 0,01 - 20 p-%.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että säiliö

sisältää vaikuttavaa ainetta pitoisuutena, joka on yhteensä 2 - 15 p-%.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että yhdistetyssä annossa estradiolin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän johdannaisen ja gestageenin moolisuhde on 1 : 1 - 1 : 10.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että säiliö sisältää aina 5 p-% saakka apuaineita ryhmästä, joka koostuu väriaineista, täyteaineista, vanhenemista estävistä aineista ja pehmittimistä yhdessä antioksidanttien kanssa.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että säiliö on muodostettu useasta kerroksesta.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että säiliön paksuus on alueella 0,02 - 1,0 mm.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen vaikuttava-ainelaastari, t u n n e t t u siitä, että säiliö siinä tapauksessa, että sen oma tarttuvuus ihoon on riittämätön on varustettu kosketusliimautuvalla lisäkerroksella tai kosketusliimautuvalla reunalla.

8. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukaisen vaikuttava-ainelaastarin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että säiliö valmistetaan liuoksesta, dispersiosta tai sulatteesta.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisen vaikuttava-ainelaastarin käyttö lääkeaineen valmistamiseksi terapeuttista tarkoitusta varten ihmis- ja eläinlääketieteessä.

PATENTKRAV

1. Aktivt ämne innehållande plåster för kontrollerad avgivning av estradiol eller dess farmaceutiskt riskfria derivater ensamt eller i kombination med gestagener bestående av ett bakre skikt, en därmed förbunden aktivt ämne innehållande reservoar, som är framställd under användning av vidhäftningsmedel med ≥ 6 vikt-% polymer och 5-94 vikt-% kladdiggörande harts och åtminstone en penetrationsförstärkare och ett lösgörbart skyddsskikt, k ä n n e t e c k n a t därav, att penetrationsförstärkaren är utvald från gruppen av substanser på basis av kolsyror, bestående av glykolsyra, äppelsyra, vinsyra, mandelsyra, 2-hydroxikanelsyra, 3-hydroxikanelsyra, trans-4-metoxikanelsyra, 2-hydroxioktansyra, tropasyra, gallussyra, shikimi-syra, benzilsyra, benzol-1,2,4-trikolsyra, dimetyl-3-oxoglutarat, 3-metyl-2-oxo-valeriansyra, 4-metyl-2-oxo-valeriansyra, 2-oxoglutarsyra, pyrodruvsyra, 4-aminosmörsyra, 6-aminohexansyra, 11-aminoundekansyra, asparginsyra, 2-amino-benzoesyra, 3-aminobenzoesyra, 4-aminobenzoesyra, 4-amino-2-hydroxi-benzoesyra, 3-fenylpropionsyra, 2-fenylsmörsyra, 4-fenyl-smörsyra, trans-2-dodekendisyra, tridekandisyra, tetradekandisyra, pentadekandisyra, diglykolsyra, piperidin-4-kolsyra, pyrazin-2-kolsyra, pyrazin-2,3-dikolsyra, pyridin-2-kolsyra och nikotinsyra, pimelinsyramonometylester, malon-syradiamid, adipinsyradiamid, pyrazin-2-kolsyraamid, bärnstenssyradiamid, och är innehållen i reservoaren i en koncentration av 0,01 till 20 vikt-%.

2. Aktivt ämne innehållande plåster enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reservoaren innehåller aktivt ämne i en koncentration av sammanlagt 2-15 vikt-%.

3. Aktivt ämne innehållande plåster enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att vid en kombinerad administrering är molarförhållandet av estradiol eller dess farmaceutiskt riskfria derivater och gestagener 1:1 till 1:10.

4. Aktivt ämne innehållande plåster enligt något av kraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reservoaren innehåller upp till 5 vikt-% hjälpämnen från gruppen bestående av färgämnen, fyllnadsämnen, åldringsskyddsmedel och mjukqörare med antioxidanter.

5. Aktivt ämne innehållande plåster enligt något av kraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reservoaren är bildad av flera skikt.

6. Aktivt ämne innehållande plåster enligt något av kraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att tjockleken hos reservoaren ligger i området av 0,02-1,0 mm.

7. Aktivt ämne innehållande plåster enligt något av kraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att reservoaren är i fallet av otillräcklig egenvidhäftning vid huden försedd med ett tillkommande vidhäftande skikt eller en vidhäftande kant.

8. Förfarande för framställning av ett aktivt ämne innehållande plåster enligt något av kraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att reservoaren bildas utifrån lösning, dispersion eller smälta.

9. Användning av det aktivt ämne innehållande plåstret enligt något av kraven 1-8 för framställlning av ett läkemedel för terapeutiska ändamål inom human- och veterinärmedicinen.