

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 872626 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **872626**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61L 15/44
A61K 9/70
A61M 37/00
A61L 15/03**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.06.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.06.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.12.1987**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

13.06.1986 US 874263

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •ALZA Corporation, 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Lee, Eun Soo, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Theeuwes, Felix, Los Altos, CA 94022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Wong S.L., Patrick, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •Yum, Su Il, Los Altos, CA 94022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •Zaffaroni, Alejandro, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Lääkeainetta hidastetusti transdermaalisesti luovuttava laite
Anordning för fördröjd transdermal frisättning av läkemedel**

Lääkeainetta hidastetusti transdermaalisesti luovuttava laite

Keksinnön kohteena on diffuusioperiaatteella lääkeainetta luovuttava laite, ja erityisesti sellainen laite, joka vapauttaa lääkeaineita ennalta määrättyin välein sen jälkeen, että laite on sijoitettu paikalleen.

Esimerkkejä diffuusioperiaattella lääkeainetta luovuttavista laitteista löydetään patenttijulkaisuista US-3 598 122 ja US-3 948 262 (Zaffaroni) ja US-4 379 454 (Campbell et al). Näissä laitteissa lääkeaine tai muu aktiivinen aine vapautetaan diffuusion kautta säiliöstä laitteen aineen vapauttavan pinnan kautta biologiseen ympäristöön, jossa laite sijaitsee. Tällaiset laitteet toimivat hyvin useiden aineiden jakotehtävissä, mutta eivät sovellu sellaisen aineen jakamiseen, jonka annostus vaatii, että terapeutin vaikutuksen syntyminen viivästyy olennaisen ajan sen jälkeen, että laite on sovitettu luovutuskohtaan. Tämä johtuu siitä, että pinta, jonka läpi aine vapautetaan sovituksen aikana, sisältää ainetta sellaisen määrän, joka on olennainen verrattuna määrään kohteessa, joka aiheuttaa terapeutin konsentraation. Näissä laitteissa, joissa käytetään ainesäiliötä, joka sisältää ainetta, jonka konsentraatio on suurempi kuin aineen kyllästyskonsentraatio aineessa, josta säiliö on muodostettu, esiintyy aine aineen vapauttavalla pinnalla aineen kyllästyskonsentraationa materiaalissa, josta vapauttava pinta on muodostettu. Kyllästyskonsentraatio vastaa yksikön suurista termodynaamisista aktiviteettia (yksikköaktiiviteetti). Käytettäessä tunnetun tekniikan mukaisia diffuusioperiaatteella toimivia laitteita on aine välittömästi käytettävissä diffusoitavaksi kohteeseen, ja aineen konsentraatio lisääntyy nopeasti vapautuspinnalla kun konsentraatiogradientti, joka tarvitaan jatkuvassa

diffuusioluovutuksessa, aikaansaadaan absorboimalla aine vapauttavalta pinnalta kohteeseen. Eräissä tapauksissa vapautuksen alkunopeus on liian suuri, ja menetelmä tämän aineen alkusysäyksen pienentämiseksi on esitetty patenttijulkaisussa US-3 923 939 (Baker et al). Myös tässä patentissa sisältää diffuusioympäristön aineen luovuttava pinta aineen kyllästyskonsentraationa materiaalissa, jossa se on dispergoitunut ja luovutus tapahtuu välittömästi yllä selostetulla tavalla.

Ennestään tunnetaan myös laitteita, jotka eivät toimi diffuusioperiaatteella, ja jotka eivät välittömästi luovuta lääkeainetta biologiseen ympäristöönsä, johon ne on asennettu, jotka laitteet esimerkiksi pitävät aineen rikottavissa mikrokapseleissa, tai joissa on nesteen imupumppu, joka on esitetty patenttijulkaisussa US-06/853262 (Theeuwes et al, 17.4.86). Tunnetun tekniikan mukaiset diffuusioperiaattella toimivat luovutuslaitteet eivät kuitenkaan omaa tätä mahdollisuutta.

Sen lisäksi, että tarvitaan viivästys, esiintyy myös tarve aikaansaada peräkkäinen, tiettyä sääntöä noudattava eri aineiden luovutus, joka tarvitaan useiden lääkeaineiden käsittävässä järjestelmässä.

Hiljattain suun kautta tapahtuvat annostusmuodot on esitetty, joilla yritetään toteuttaa monimutkaiset annostukset. Tämä menetelmä vaatii sen, että potilas on yhteistyöhaluinen, ja tällä järjestelmällä aikaansaadaan usein väärä annostus. Kohteen sisään sovitettavat, transdermaalisesti diffuusion kautta luovuttavat laitteet aikaansaavat tarkemman annostuksen, ja ovat mukavampia potilaalle, mutta eri syistä niitä ei ole toistaiseksi voitu käyttää monimutkaisissa eri annostuksen laitteissa, joista jaetaan samoja tai eri lääkeaineita

ennalta määrättyllä välillä yhdestä ainoasta luovutuslaitteesta.

Esillä olevan keksinnön mukaiset laitteet ovat erityisen käyttökelpoisia ennalta määrätyn, viivästetyn terapeuttisen vaikutuksen synnyn aikaansaamiseksi mille tahansa toivotulle ajanjaksolle iholle sovituksen jälkeen. Tällöin laite voidaan poistaa ja uusi sovittaa samanaikaisesti, jolloin aikaansaadaan toivottu lääkeainevapaa väli.

Yritys ratkaista ongelmat, jotka liittyvät eri aineiden yhdistämiseen yhdessä ainoassa diffuusioperiaatteella toimivassa laitteessa on esitetty patenttijulkaisussa US-2 381 621 (Schmelkes), joka esittää siteen märkää haavaa varten, joka sisältää useita lääkeaineita. Lääkeaineet sijaitsevat dispergoituna eri kerroksissa, joita erottaa läpäisemätön aine ennen käyttöä. Sovitettaessa side haavaan se nopeasti absorboi veden, jolloin eri kerrokset muuttuvat läpäiseviksi lääkeaineille, ja vastaavasti levittävät näitä haavalle. Schmelkes:n esittämät laitteet alkavat kaikki luovuttaa lääkeaineita sovitettaessa ne, ja aikaansaavat olennaisesti kerralla tapahtuvan eri lääkeaineiden sovituksen, eikä jonossa tapahtuvasti.

Eräs jatkuvasti tapahtuvan annostuksen etuina, kuten transdermaalisesti lääkeainetta luovuttavan laitteen etuina on, että aikaansaadaan potilaalle mukavampi olo johtuen siitä, että samanaikaisesti poistetaan laite ja sovitetaan toinen laite. Tämä etu häviää mikäli poistaminen ja sovitus tapahtuu eri ajankohtina, tai mikäli terapeuttisen vaikutuksen syntyminen toivotaan sopimattomana ajanheikenä, kuten hieman ennen heräämistä. Käytettäessä samanaikaista diffuusioperiaatteella toimivan luovutuslaitteen sovitusta ja poistamista tunnetun tekniikan mukaisesti ei ole mahdollista

olennaisesti viivyyttää transdermaalisen lääkeaineen luovutusta sovitussajankohdasta laskien, kuten esimerkiksi nukkumaanmenon jälkeen aina hieman ennen heräämiseen asti. Vaikkakin on olemassa muuntyyppisiä ei-diffuusioperiaatteella toimivia luovutuslaitteita, jotka voivat luovuttaa lääkeaineen tietyn viiveen jälkeen, eivät tunnetun tekniikan mukaiset diffuusioperiaatteella toimivat laitteet omaa tätä mahdollisuutta, eivätkä nopeasti pysty luovuttamaan lääkeaineen sopivalla terapeuttisella nopeudella.

Täten on keksinnön tarkoituksena aikaansaada diffuusioperiaatteella toimiva aineen luovutuslaite, joka mahdollistaa aineen viivästetyn luovutuksen.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada diffuusioperiaatteella toimiva luovutuslaite, joka luovuttaa useita aineita ennalta määrätyn peräkkäisen mallin mukaisesti.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen ylläpitää lääkkeen toimivuus ja laitteen tehokkuus pitkien varastointiaikojen ajan, jolloin laite on inaktivoitu varastoinnin ajan, ja aktivoidaan kun se sovitetaan luovutuskohtaan.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada useiden lääkeaineiden ennalta ohjelmoitu vapautuminen, jolloin yksittäiset lääkeaineet pidetään erillisinä.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada diffuusioperiaatteella toimiva luovutuslaite, joka jatkuvasti vapauttaa terapeutista ainetta biologiseen ympäristöön tietyn ajanjakson jälkeen, jona ei luovuteta lääkettä.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada diffuusioperiaatteella toimiva luovutuslaite, jossa on ainakin yksi viivekalvo, joka muuttaa tilaansa jakopaikkaan

sovituksen jälkeen ja vapauttaa lääkeaineen toivotulla nopeudella ennalta määrättyllä aikavälillä sovituksen jälkeen.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada diffuusioperiaatteella toimiva transdermaalinen luovutuslaite, joka pystyy luovuttamaan lääkeaineen tietyn luovutusmallin mukaisesti.

Edellä mainitut tehtävät aikaansaadaan keksinnön mukaisella diffuusioperiaatteella toimivalla lääketieteellisellä laitteella aineiden luovuttamiseksi, kuten lääkeaineiden tai muiden biologisesti aktiivisten aineiden luovuttamiseksi ohjatulla ja ennalta säädetyllä tavalla. Tässä selostuksessa käytetään termejä "lääkeaine" ja "aine" samalla merkityksellä, ja ne on tulkitettava mahdollisimman laajasti minä tahansa terapeuttisena aktiivisena aineena, joka luovutetaan elävälle organismille tuottamaan toivotun, yleensä positiivisen, vaikutuksen. Diffuusioperiaatteella toimiva luovutuslaite, sen laajimmassa mielessä, käsittää ainesäiliön, josta aine kulkee diffuusion avulla laitteen aineen vapauttavalle pinnalle ja tästä edelleen biologiseen ympäristöön, johon se on sovitettu. Keksinnön eräissä suoritusmuodoissa sijaitsevat yksi tai useampi viivekalvo ainesäiliön ja pinnan välillä, johon aine vapautuu laitteesta, ja tuottaa ainejaon viivästetyn sovituksen aiotulla terapeuttisella nopeudella. Viivekalvo on olennaisesti vapaa ei-liuenneista aineista, ja se voi olla muodostettu aineista, joka ensimmäisessä tilassaan omaa pienen läpäisevyyden, ja joka toisessa tilassaan omaa suuren läpäisevyyden aineelle, jonka vapautusta hidastetaan. Tyypillisesti esiintyy ainakin kertoimen kaksi, ja edullisesti yhden suuruusluokan erotus ensimmäisen ja toisen tilan läpäisevyyden välillä. Tietyissä edullisissa suoritusmuodoissa neste virittää tilan muuttumisen.

Tämän keksinnön tietyjen suoritustapojen mukaisesti aikaansaadaan uusia ominaisuuksia, joilla ne voidaan selvästi erottaa muista diffuusioperiaatteella toimivista luovutuslaitteista. Kuten selostettiin yllä, pienenee tavanomaisissa diffuusioperiaatteella toimivissa laitteissa, kun nämä sovitetaan toimintaan, aineen konsentraatio aineen luovuttavalla pinnalla kohteen absorboidessa aineen pinnalla. Keksintömme tietyn suoritustapojen mukaisesti lisääntyy kuitenkin aineen konsentraatio aineen luovuttavalla pinnalla sen jälkeen, kun laite on sovitettu toimintaan. Tämä johtuu siitä, että viivekalvo toimii siten, että se ylläpitää aineen alkukonsentraation laitteen vapauttavalla pinnalla olennaisesti konsentraation alapuolella, joka esiintyy kun laite toimii aiotulla jatkuvalla luovutusnopeudellaan. On huomattava, että tämä ominaisuus voidaan myös aikaansaada viivekalvolla, joka ei muuta tilaansa. Diffuusioperiaatteella toimiva luovutuslaite, joka käyttää viivekalvoa, joka ei muuta tilaansa on esitetty hakijan rinnakkaisessa hakemuksessa (Urquhart et al, 06/874,262) joka laite myös kuuluu tämän hakemuksen piiriin.

Toinen tunnusomainen piirre, jolla keksintömme mukaiset tietyt suoritustapojet voidaan erottaa muista diffuusioperiaatteella toimivista luovutuslaitteista liittyy aineen konsentraatioon tai saapumiseen aineen luovuttavalle pinnalle. Kuten mainittiin yllä, on tietyissä suoritustapojissa toivottavaa, että viivekalvo ensimmäisessä tilassaan on hyvin ei-läpäisevä viivästetylle aineelle. Kuitenkin on huomattava, että mikään kalvo ei ole täysin läpäisemätön, ja myöskin edullisessa suoritustapojissa saattaa esiintyä pieniä konsentraatioita vapauttavalla pinnalla. Tyypilliset viivekalvot, jotka muuttavat tilaansa omaavat erittäin pienen liukoisuuden aineelle ensimmäisessä tilassaan.

Tämän tuloksena, vaikkakin kalvo on saavuttanut tasapainon säiliön kanssa, ja saattaa olla termodynaamisessa yksikköaktiviteetissaan, on aineen konsentraatio tai saapuminen luovuttavalle pinnalle liian pieni pystyäkseen ylläpitämään terapeuttisesti tehokkaan sovitusnopeuden. Täten, mikäli viivekalvo on aineen vapauttava pinta laitteessa, pieni määrä ainetta pinnalla absorboituu nopeasti kohteeseen sovitusajanhetkenä, ja aine ei ole saatavana ennen kuin kalvo muuttaa tilaansa ja sallitaan konsentraation lisääntyä, kuten on selostettu yllä.

Vastaava tilanne esiintyy vaikkakin laitteessa on toinen kerros, kuten liimakerros, jolla on suuri liukoisuus aineelle, joka sijaitsee viivekalvon ja kohteen välissä. Mikäli tällaisen laitteen sallitaan asettua tietyn ajan, joka on riittävä tasapainon saavuttamiseksi (kun termodynaaminen aktiviteetti säiliössä, viivekalvolla ja liimakerroksessa on sama), olisi aineen konsentraatio liimakerroksessa olennaisesti korkeampi kuin viivekalvolla. Mikäli kuitenkin liimakerroksen paksuus on pieni, on vastaavasti todellinen aineen määrä, joka on käytettävissä välitöntä jakoa varten, vastaavasti pieni. Tämä pieni määrä absorboituu nopeasti, kuten on selostettu yllä, eikä täyty uudestaan kunnes viivekalvo muuttaa tilaansa tai muulla tavalla kuljettaa ainetta suuremmalla, terapeuttisesti tehokkaalla nopeudella. Tähän tilaan päädytään keksinnön mukaisesti pitämällä liimakerros ohuena, joka aikaansaa tuotteelle varastointi-iän, joka on riittävän lyhyt suhteessa aikaan, jona saavutetaan tasapainokonsentraatio siten, että liimakerroksen konsentraatio pidetään pienenä tai näiden yhdistelmällä.

Täten on aineen luovuttaville pinnoille keksintömme eräissä suoritusmuodoissa tunnusomaista se, että ne on olennaisesti vapaita aineista ajanhetkenä, jolloin ne

sovitetaan kohteeseen. Tässä tarkoitetaan termillä "olennaisesti vapaita aineista" joko aineen täydellistä puuttumista tai sitä, että se sisältää aineen määrän, joka on riittämätön aikaansaamaan ja ylläpitämään terapeuttisesti tehokkaan aineen luovutusnopeuden luovutuskohtaan sovitettaessa.

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaisesti on laitteessa, joka soveltuu transdermaalista jakoa varten, taustakerros, joka ei ole läpäisevä luovutettavalle aineelle. Aine sijaitsee säiliössä, joka on taustakerroksen vieressä. Aine voi olla liuos, yhdessä muiden komponenttien kanssa, suspensio tai jauhe. Viivekalvo sijaitsee ainesäiliön vieressä. Eräässä tilassaan ei kalvo läpäise ainetta, jolloin aine ei voi diffundoida laitteesta. Toisessa tilassaan on kalvo läpäisevä aineelle, ja mahdollistaa aineen diffuusion halutulla nopeudella.

Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti aktivoidaan viivekalvo kosteuden avulla, jota on jo saatavana jakelupaikasta, kuten ihon pinnalta, erityisesti suljetuilla alueilla. Kalvo voidaan vaihtoehtoisesti kostuttaa upottamalla se astiaan, joka sisältää nestettä ennen sovitusta. Vesi toimii aktivoivana nesteinä mikäli kalvo on hydrofiilinen polymeeri. Muut nesteet, kuten etanoli, voi muuttaa tiettyjen kalvojen läpäisevyyden.

Edullisia kalvopolymeereja ovat hydrofiiliset tai puolihydrofiiliset polymeerit, sisältäen polyvinyylialkoholin, polyvinyylipyrrolidonin, tai hydroksipropyylimetyyliselluloosan. Taustakerros ja kalvo voivat olla kuumasaumatut, jolloin kalvopolymeeri valmistetaan sisäisellä plastisoimisaineella. Vaihtoehtoisesti kerrokset kiinnitetään liimakerroksen avulla, kuten poly-

isobutyleenikopolymeerillä, tai silikonipohjaisella liimalla.

Keksinnön erään muun suoritusmuodon mukaisesti muodostavat aktivoitavat kalvot kammioita, jotka erottavat komponentit toisistaan kunnes ne aktivoidaan. Eräässä suoritusmuodossa estetään yhteensopimattomat aineet vaikuttamasta toisiinsa kalvosulun avulla. Vaihtoehtoisesti sovitetaan aineet, jotka vaikuttavat aineeseen, kammioon aktivointiin saakka, jolloin aineet altistetaan keskenään. Toisessa suoritusmuodossa sovitetaan aineet, jotka vapautetaan eri ajankohtina erillisiin ei-samantasoisiiin kammioihin.

Keksinnön vielä erään suoritusmuodon mukaisesti on hydrofiilinen kalvo laminoitu kuumasaumattavalla aineella, kuten polyetyleenillä, jolloin taustakerros ja laminaatti lämpösaumataan muodostamaan ainesäiliön.

Keksinnön vielä erään suoritusmuodon mukaisesti asennetaan laite, joka ei luovuta lääkeainetta biologiseen ympäristöön kun se asennetaan, ja joka viiveen jälkeen luovuttaa lääkeainetta diffuusion kautta.

Keksinnön muut suoritusmuodot selviävät seuraavien esimerkkien avulla yhdessä kuvioiden kanssa, joissa kuviot 1-7 ovat poikkileikkauskuvia keksinnön mukaisista laitteista, joissa:

- kuvio 1 esittää yhden aineen säiliön ja viivekalvon;
- kuvio 2 on kuvion 1 laite, joka edelleen sisältää nopeudensäätökerroksen ja liimakerroksen;
- kuvio 3 esittää moniaineista laitetta, jossa on kolme viivekalvoa;
- kuvio 4 esittää moniaineista laitetta, jossa aineet erotetaan kalvoin muodostetuissa kammioissa;
- kuvio 5 esittää ei-päätysaumattua laitetta;

kuvio 6 esittää kaksiaiineista kaksikalvoista, ei-päätysaumattua laitetta;
kuvio 7 esittää laitemuodostelmaa, jota käytetään kuvioiden 11, 12 ja 13 saaduissa testituloksissa;
ja kuviot 8-10 ovat teoreettisia kuvia vapautusnopeudesta ja ajasta esitetyillä laitteilla, joissa:
kuvio 8 liittyy kuvion 3 laitteeseen;
kuvio 9 liittyy kuvion 4 laitteeseen; ja
kuvio 10 liittyy kuvion 6 laitteeseen; ja
kuviot 11-13 ovat todellisia vapautuksen nopeuskäyriä aineelle, joka on vapautettu kuvion 7 mukaisesti rakennetusta laitteesta, jossa:
kuvio 11 esittää laitetta, jossa on polyvinyylialkoholi-viivekalvo;
kuvio 12 esittää laitetta, jossa on polyvinyylipyrrolidoni-viivekalvo; ja
kuvio 13 esittää laitetta, jossa on hydroksipropyylimetyyliselluloosa-viivekalvo.

Seuraavassa viitataan kuvioihin. Laitteet esittävät transdermaalisia luovutuslaitteita, ja edustavat keksinnön mukaista edullista suoritusmuotoa. On kuitenkin huomattava, että keksintö koskee myös yleisiä luovutuslaitteita, ja että ei-transdermaalisissa sovellutuksissa eräät komponentit, kuten liimakerrokset ja taustakerrokset voidaan jättää pois. Transdermaalinen luovutuslaite, joka on keksinnön mukainen, voi sisältää läpäisemättömän taustaelimen, ainesäiliön, ja viivekalvon, joka ensimmäisessä tilassaan ei ole läpäisevä aineelle, ja joka toisessa tilassaan on läpäisevä aineelle. Viivekalvo voi olla lasipolymeeri, joka estää aineen diffuusion iholle, ja joka kosteuden läsnäollessa turpoaa absorboimalla veden, ja muuttuu läpäiseväksi aineelle.

Kuviossa 1 esitetty transdermaalinen laite 100 sisältää läpäisemättömän taustatukikerroksen 102, ainematriisin

104, ja viivekalvon 106. Kun tämä pidetään kosketuksessa käyttäjän ihon kanssa liimautuvan yläkerroksen tai vyön, narun tai joustavan narun avulla (ei esitetty) esimerkiksi kalvo 106 muuttaa tilansa, jolloin kalvon 106 läpäisevyys aineelle ja tässä olevan aineen konsentraatio molemmat lisääntyvät.

Taustatukikerros 102 ei ole läpäisevä aineelle. Sopivat aineet sisältävät metalloidun polyesterikalvon, polyetyleenä tai polypropyleeniä. Ainematriisi 104 sisältää ihon läpäisevän lääkeaineen, joka halutaan luovuttaa, liuenneena tai dispergoituna säiliössä tätä varten. Ainematriisi 104 sisältää myös stabiloivia aineita, säkeuttamisaineita, läpäisykiihdyttimiä tai muita lisäaineita, jotka tunnetaan hyvin tunnetun tekniikan mukaisesti.

Viivekalvo 106 on edullisesti olennaisesti vapaa ei-liuenneista aineista, ja on valmistettu aineesta, joka on ei-läpäisevä aineelle ensimmäisessä tilassaan, kuten esimerkiksi kylmässä tai kuivassa, ja joka on läpäisevä aineelle vastaavassa toisessa tilassaan, kuten esimerkiksi lämpimässä tai kosteassa. Lasiset, hydrofiiliset polymeerit, jotka muuttuvat läpäiseviksi kun niihin kohdistetaan vettä, ovat edullisia tietyissä suoritusmuodoissa, koska riittävä määrä vettä muuttamaan tilan saadaan yleensä iholta, erityisesti jos se on vaurioitunut.

Esimerkit sisältävät polyvinyylialkoholin (PVA), polyakryyliamidin, hydroksipropyylimetyyliselluloosan (HPMC), hydroksietyyliselluloosan, hydroksimetyyliselluloosan, polyakryylihapon, polyvinyylipyrolidonin (PVP), ja hydroksietyylimetakrylaatin (HEMA). Alumiini, liivate ja selluloosa ovat myös käyttökelpoisia. Lisäksi voidaan käyttää aktivoituja viivekalvoja. Aktiivointi aikaansaadaan upottamalla laite nesteeseen, ku-

ten etanoliin, veteen tai fosfaattipuskuroituun suolaan, tai sovittamalla eristetty, vapautettava neste laitteen sisälle. Muut mekanismit, joilla viivekalvoa voidaan ohjata muuttumaan ei-läpäisevästä tilasta läpäisevään tilaan sisältyvät myös keksintöön.

Kuviossa 2 esitetty laite 100A sisältää nopeudensäätökalvon 108, joka sijaitsee viivekalvon 106 yhteydessä. Nopeudensäätökalvo 108 voi ohjata laitteesta tulevan aineen vapautusnopeuden, tai aktivointinesteen kyllästytksen, tai molempia. Mikäli kalvo 108 ohjaa aineen vapautusnopeutta, voidaan joko viivekalvo 106 tai kalvo 108 sijoittaa ainematriisiin 104 viereen. Mikäli kalvo ohjaa veden kyllästytksen nopeutta laitteeseen, ja täten aikaa, joka vaaditaan aiheuttamaan kalvon 106 tilan muutoksen, on se sijoitettava esitetyllä tavalla. Nopeudensäätökalvo 108 voi olla valmistettu läpäisevästä, puoliläpäisevästä tai mikrohuokoisesta aineesta, jotka ovat sinänsä tunnettuja, ohjaamaan aineiden tai nesteiden nopeutta luovutuslaitteeseen ja siitä pois.

Kerros 110 on liimakerros, joka keksinnön erään suoritustemuodon mukaisesti sisältää ennalta määrätyn määrän lääkeainetta, joka haluttaessa kyllästää ihon terapeuttisen vaikutuksen nopeuttamiseksi. Usein käytetään silikoniseoksia liimana, vaikkakin tunnetaan monta eri aineita, jotka omaavat tarvittavan lujuuden ja yhteensopivuuden ihon kanssa. Liimapitoinen yläkerros tai muut välineet, jotka pitävät laitteen iholla, voidaan käyttää liimakerroksen 110 sijasta, tai yhdessä tämän kanssa.

Kuviossa 3 on vaihtoehtoisella laitteella 100B useita ainekerroksia 104a, b ja c, joita erottaa viivekalvot 106 a ja b. Aineet kerroksissa 104a, b ja c voivat olla samat, tai ne voi olla eri, tai joku kerros voi sisältää aineen, joka on eri kuin kahdessa muussa ker-

roksessa oleva aine, riippuen toivotusta terapeutti-
sesta vaikutuksesta. Kalvo 106a estää kerroksessa 104a
ja 104b olevien aineiden sekoittumisen, kun toisaalta
kalvo 106b erottaa aineet kerroksissa 104b ja 104c.
Kalvot voivat myös olla paksuudeltaan yhtä paksut tai
eripaksuiset riippuen toivotusta hetkellisestä luovu-
tummallista, ja kalvo 106b on piirretty paksummaksi
kuin kalvo 106a. Nopeudensäättökalvo 108 voi ohjata
veden kyllästysnopeutta laitteeseen 100B siten, että
viivekalvojen 106a ja b aktivointi voidaan viivästyttää
olennaisesti viivekalvon 106 aktivoinnin jälkeen tapah-
tuvaksi, jolloin aikaansaadaan säiliöissä olevien ai-
neiden peräkkäinen luovutus. Käytännössä vesi siirtyy
laitteeseen 100, 100A tai 100B ihon pinnalta tai muusta
lähteestä, tyypillisesti osmoosin tai diffuusion
kautta, ja kulkee välillä sijaitsevan kerroksen 110
kautta, nopeudensäättökalvon 108 kautta, mikäli
tällainen on käytössä, ja edelleen viivekalvoon 106.
Tullessaan kosketukseen veden kanssa muuttuu viivekalvo
106 progressiivisesti enemmän läpäiseväksi aineelle.
Säiliössä 104c oleva aine diffusoituu nopeudensäättö-
kerroksen 108 kautta, ja tämän jälkeen liimakerroksen
110 kautta ihon pinnalle. Veden kulkiessa viivekal-
voille 106b ja 106a nopeudella, jonka määrää kalvo 108,
nämä vuorostaan muuttuvat enemmän läpäiseviksi ai-
neille, ja aineet vapautuvat peräkkäin kerroksista 104b
ja 104a vastaavasti. Koska aineiden luovutusnopeus kus-
sakin säiliössä lisääntyy kohti tasapainonopeutta, li-
sääntyy myös aineen konsentraatio liimassa 110. Kuten
testitulokset alla esittävät, viivekalvot tarvitsevat
pitemmän hydraatioajan paksuuden lisääntyessä. Täten
viivekalvo 106a aktivoituu nopeammin kuin viivekalvo
106b käytettäessä samaa ainetta kummassakin kalvossa.

Kuten todetaan kuviosta 4, on laitteessa 100C useita
ainekammioita 104d, e ja f, jotka muodostetaan
viivekalvon 106d avulla, jossa kammiot 104d ja e ovat

samantasoisia. Erotusosa 106e erottaa kammiot 104d, 104e toisistaan, ja toimii nesteen johtamiseksi viivekalvon 106f sille osalle joka sijaitsee ainekammion 104f alla. Tämän alla sijaitsevan kalvo-osan aktivointi on osittain säädettävissä liitososan 106e paksuuden kautta. Toiminnassa aine vapautuu kammioista 104d, 104e samanaikaisesti, samalla, kun aine kammiossa 104f vapautetaan olennaisessa määrin myöhemmin. Kuten esitetään kuviossa 4, pidetään kaikki aineet erillään, kunnes laite aktivoidaan, vaikkakin eräät aineet vapautetaan samanaikaisesti. Kuviossa 4 esitetään lisäksi ainetta läpäisevä liimakerros 112, jolla liimataan laite ihoon, ja poistettava paperi-kerros 114, joka tyypillisesti on silikonoitua paperia.

Kuvioissa 5 ja 6 esitetään laminoidut laitteet 100D, 100E keksinnön mukaisesti, jotka eivät ole päätysaumattut. Ainesäiliökerrokset 104f, g ja h voivat läpäisykiihdyttimien ja stabilointiaineiden lisäksi sisältää reologisia modifioijia, viskositeetin parantajia, tai tiksotrooppisia/liivatinaineita, jotka estävät ainematriisin virtauksen laitteen rajojen yli. Viivekalvot 106e, f ja g eivät virtaa, koska näillä kalvoilla yleensä on kiinteä, lasimainen reologia ollessaan kuivia. Kosteina tai märkinä viivekalvot jatkuvasti ylläpitävät eheyden.

Kuvion 5 laite on sopiva terapeutin vaikutuksen viivytämiseksi tietyn ajan sovituksen jälkeen. Kuvion 6 laite esittää muodostelmaa, joka pystyy luovuttamaan kaksi ainetta peräkkäin, tai mikäli sama aine sisältyy säiliöihin 104g ja h, pystyy aikaansaamaan ennalta määrätyn jaon keskeytyksen, joka on kytketty ennalta määrättyyn terapeutin syntymisen viiveeseen. Samanaikaisesti sovittamalla tuore laite ja poistamalla käytetty laite kunakin päivänä tai joka toisena päivänä esimerkiksi, voidaan aikaansaada monimutkainen toistuva

aineen jakautumisen malli, joka on erittäin sopiva potilaalle. Täten, mikäli nitroglyseriini on kuvioissa 5 ja 6 esitettyjen suoritusmuotojen jakama lääkeaine, aiheuttaa tämä potilaalle jaksottaisia nitroglyseriinin huuhtoutumisajanjaksoja, jotka vähentävät lääkeaineen sietämisen muodostumisen, joka saattaa liittyä jatkuvaan syöttöön. Tässä kuvion 5 esimerkissä on 24 tunnin laite, ja kuvion 6 laite on 48 tunnin laite. Viivekalvot valitaan siten, että ne tuottavat halutun huuhtoutumisajan, joka yleensä on alueella 4-12 tuntia.

Kuviot 8, 9 ja 10 esittävät teoreettisia vapautusnopeuksia ja aikakäyriä kuvioiden 3, 4 ja 6 suoritusmuodoille. Kuviossa 8 vapautuu säiliössä 104c oleva aine ensin, ja tätä seuraa peräkkäin säiliöiden 104b ja 104a aineet. Nopeudensäätökalvo 108 ohjaa aktivointinesteen syöttöä, kuten veden, käytettäessä hydrofiilista viivekalvoa, jolloin viivekalvot 106, 106b ja 106a aktivoidaan peräkkäin.

Kuviossa 9 on esitetty laitteen 100C vapautusmalli. Kuvioissa 9a ja 9b on esitetty aineen vapautuminen samanaikaisesti vastaavasti matriiseista 104e ja 104d. Aine vapautuu myöhemmin matriisista 104f, ja pidetään eri vapautusnopeudella.

Kuviossa 10 esitetään laitteen 100E huuhtoutumisvaikutus, ja siinä kalvo 108 ohjaa sekä veden kyllästysnopeutta laitteeseen ja laitteen aineen vapautumisnopeutta. Osoitettu puuttuva aikaväli 101 edustaa olennaisesti vakioaineen vapautumisnopeutta, joka aikaansaadaan kalvolla 108. Kalvo 108 valitaan myös ohjaamaan veden kyllästysnopeutta siten, että kalvo 106f muuttuu läpäiseväksi aineelle vasta sitten kun säiliössä 104h oleva ainemäärä on kulutettu olennaisesti loppuun. Tämä mahdollistaa aineen veritasojen putoamisen aikavälillä, joka kuluu aikavälin 101 päättymisestä kunnes syöttö

säiliöstä 104g saavuttaa tehokkaan nopeuden, joka tapahtuu kun käyrä 104g nousee jatkuvasti käyrän 104h tavoin.

Kun keksintöä edellä on selostettu yleisesti, selostetaan seuraavassa keksintöä esimerkkien muodossa.

Esimerkit 1-3

Vapautusnopeudet ajan funktiona keksinnön mukaisesti 38 μm paksun Hytrelkalvon läpi, joka simuloi veden kuljetusominaisuuksia ihmisen ihossa 35°C vesikylpyyn määritettiin nitroglyseriinin luovutuslaitteelle, joka oli kuviossa 7 esitettyä tyyppiä. Taustakerros 7a on muodostettu yhdistetystä laminaatista, jossa on värjätty polypropyleeni, polyesteri, alumiini ja etyleenivinyyliasettaatti. Ainesäiliö 7b sisältää yhden osan nitroglyseriiniä 9 osassa laktoosia, 9,3 osaa silikoninesettä ja 0,7 osaa kolloidista silikonidioksidia. Vapautusnopeutta ohjaava kalvo 7c on 50 μm paksu, ja se muodostuu etyleenivinyyliasettaatti kopolymeeristä (EVA), jossa on 9% vinyyliasettaattia nopeusohjaimena. Kerros 7d on silikoniliima, Kerros 7e on viivekalvo, ja se on valmistettu polyvinyylialkoholista (kuvio 11), polyvinyylipyrrolidiinista (kuvio 12) tai hydroksipropyylimetyyliselluloosasta (kuvio 13) kuviossa esitetyillä paksumuksilla. Kerros 7f on lisäliimakerros. Kuviodiden 12, 13 ja 14 ohjauskäyrät ovat teoreettiset vapautusnopeudet 38 μm paksun Hytrel kalvon läpi 35°C vesikylpyyn Transderm-Nitro[®] nitroglyseriinin luovutuslaitteessa, joka on saatavissa Ciba-Geigy Corporation:lta, ja joka vastaa kuvion 7 laitetta ilman kerroksia 7e ja 7f.

Kuvioista 11, 12 ja 13 selviää, että laitteet, jotka sisältävät viivekalvot, verrattuna kontrolleihin, eivät välittömästi vapauta ainetta kun Hytrel-kalvo, joka simuloi nopeutta, jolla vesi on käytettävissä laitteessa

iholta, jolle se sijoitetaan, paljastetaan vesikylvylle. Tämä johtuu siitä, että Hytrel-kalvo, joka valittiin tähän testiin johtuen siitä, että se läpäisee nitroglyseriiniä hyvin, ei tarjoa juuri lainkaan vastusta aineen diffusoinnille testin laitteista veteen, ja koska keksinnön mukaiset aineen vapauttavat pinnat 7e olivat olennaisesti vapaita aineesta kun ne altistettiin kylvylle, kun toisaalta kontrollien vastaavat pinnat 7d sisältävät nitroglyseriiniä termodynaamisella yksikköaktiiviteetilla.

Kuviot osoittavat, että viivekalvot pystyvät elävässä organismissa toimimaan kytkiminä, jotka estävät aineen vapautuksen kunnes laite on suljettu ja varustettu riittävällä kosteudella iholta aktivoituakseen. Kontrollit vievät elävässä organismissa välittömästi nitroglyseriiniä iholle ja aloittavat nitroglyseriinin toimituksen. Keksinnön mukaiset laitteet aikaansaavat kuitenkin kaikki esitetyt viiveet ennen kuin aikaansaadaan vapautus toivotulla jatkuvalla nopeudella.

Kuten todettiin yllä, lisääntyy aineen konsentraatio aineen vapauttavassa pinnassa viivejakson aikana, kun se toisaalta kontrollien osalta pienenee. Polyvinyyli-alkoholilla on pisin viivemalli, ja polyvinyyli-pyrolidonilla on lyhyin vastaavalla viivekalvon paksuudella. On myös ilmeistä, että vapautusominaisuuksia voidaan säätää muuttamalla viivekalvojen paksuutta. Paksut viivekalvot aiheuttavat pitemmän viiveen kuin ohuet viivekalvot.

Kuvioiden 1, 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 mukaiset laitteet voidaan tuottaa tavanomaisin pussitus- laminointi- ja ekstrudointimenetelmin, jotka tunnetaan ennestään. Kuvioiden 4 laite, ja vastaavat laitteet, jotka käsittävät erilliset samatasoiset kammiot, voidaan myös tuottaa

eri menetelmin. Erään keksinnön menetelmän mukaisesti lääkeaineliuskkoja ekstrudoidaan jatkuvasti viivekalvoalustalle. Nestemäinen viivekalvo päällystetään liuskkojen päälle täyttäen välin samatasoisten liuskkojen välillä. Lisäkerrokset laminoidaan tai ekstrudoidaan viivekalvon yli. Tuote liimataan tai kuumasaumataan ja leikataan muotoonsa. Vaihtoehtoisesti sovitetaan lääkeainematriisin erilliset lohkot viivekalvon esileikattuihin tiloihin.

Keksinnön mukaisesti voidaan aikaansaada monta eri rakennetta, joilla voidaan aikaansaada laaja joukko erilaisia vapautusnopeus- ja viiveominaisuuksia. Lisäksi eri aineet tai saman aineen eri konsentraatiot vapautetaan ennaltamäärätyin aikaväleihin, jolloin aikaansaadaan hyvät terapeuttiset tulokset pienellä ainemäärällä. Edelleen voidaan lääke jakaa monimutkaisen mallin mukaisesti riippumatta potilaan mukautumisesta ja puuttumatta hänen elämäntyyliinsä. Erään suoritusmuodon mukaisesti sisältää kammio 104d aineen stabiilimman suolamuodon ja kammio 104e sisältää pH-arvoa säätävän aineen. Väliseinän 106e tullessa läpäiseväksi muodostuu suolan ja emäksen seos, joka mahdollistaa aineen optimaaliset läpäisyominaisuudet. Kammiot 104e ja 104d ovat vaihtoehtoisia ratkaisuja. Näissä olevat aineet ovat kemiallisesti ei-yhteensopivia. Tämä on hyvä ratkaisu erityisesti mikäli jommankumman tai molempien pilaantuminen esiintyisi varastoinnin aikana.

Ylläselostettujen suoritusmuotojen mukaisesti on lisäksi todettava miten keksinnön mukaisesti aikaansaadaan tehokas ja joustava tapa ohjelmoida tai koordinoita yhden tai usean aineen vapautuminen yhdestä ainoasta laitteesta yhdessä ainoassa sovellutuksessa. Lääkärit voivat määrätä monimutkaisen lääkkeen jakeluohjelman täydellä varmuudella siitä että ohjelmaa

tullaan noudattamaan. Potilaan ei tarvitse muuttaa päivittäisiä tapojaan lääkkeen nauttimiseksi, eikä hän myöskään voi unohtaa tai sekoittaa lääkkeitä ja niiden nauttimishetkiä keskenään. Edellen voidaan lääkkeen määrää vähentää, koska terapeutin menetelmä voidaan määritellä tarkemmin viivekalvoilla, joko erikseen tai yhdessä tavanomaisten nopeudensäätekälvöjen kanssa. Sovittamalla lääkkeen viipymisaika, erityisesti sellaisten lääkkeiden kuten nitraattien kanssa, joita vastaan potilaat kehittävät sietökyvyn, aineen tehokkuus paranee samalla kun potilaan mukavuus pidetään samalla tasolla. Lisäksi voidaan käyttää aineita, joilla on rajoitettu biologinen puoliintumisaika, pienemmässä määrin, jolloin toistuvasti ja peräkkäin voidaan syöttää uudelleen aineen ennalta määrättyjä määriä keksinnön mukaisesti.

Vaikkakin keksintöä on selostettu esimerkin avulla ei se rajoitu siihen. Alan ammattimies voi tehdä parannuksia keksinnön puitteissa, ja keksintöä rajoittaa ainoastaan seuraavat patenttivaatimukset.

Patenttivaatimukset

1. Transdermaalinen luovutuslaite ainakin yhden aineen luovuttamiseksi ohjatusti iholle, joka laite käsittää säiliön (104), joka on tarkoitettu sisältämään aineen ja jossa on pinta, jonka läpi aine vapautuu iholle, **tunnettu** siitä, että se käsittää viive-elimin (106), joka sijaitsee ihon ja säiliön (104) välissä, joka viive-elin on pääasiassa läpäisemätön aineelle ensimmäisessä tilassaan ja läpäisevä toisessa tilassaan, jolloin säiliöstä iholle terapeuttisesti tehokkaalla nopeudella tapahtuvan aineen vapautumisen alullepanoa viivästetään ennalta määrätyn ajan sen jälkeen kun laite on sovitettu iholle, kunnes viive-elin muuttuu ensimmäisestä tilastaan toiseen tilaansa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että viive-elin on olennaisesti vapaa liukenemattomista aineista.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että ensimmäinen tila on kuiva ja toinen tila on kostea.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että viive-elin kostutetaan ihon nesteillä.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että viive-elin on polymeerikalvo ryhmästä, joka koostuu hydrofiilisestä polymeeristä ja puolihydrofiilisestä polymeeristä.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että se edelleen käsittää toisen säiliön (104c), joka on tarkoitettu sisältämään aineen ja joka sijaitsee ensimmäisen säiliön (104b) ja ihon välissä sekä jossa on ainetta vapauttava pinta, jonka läpi aine ensimmäisestä ja toisesta säiliöstä vapautetaan iholle, joka viive-elin (106b) sijaitsee ensimmäisen ja toisen säiliön välissä; jolloin aineen luovutus ensimmäisestä säiliöstä viivästetään suhteessa aineen luovutukseen toisesta säiliöstä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että se käsittää toisen viive-elimien (106), joka sijaitsee ihon ja toisen säiliön (104c) välissä, joka viive-elin on pääasiassa läpäisemätön aineelle ensimmäisessä tilassaan ja läpäisevä toisessa tilassaan; jolloin aineen vapautusnopeus toisesta säiliöstä iholle terapeuttisesti tehokkaalla nopeudella viivästetään, kunnes viive-elin muuttuu ensimmäisestä tilastaan toiseen tilaansa.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että toinen viive-elin (106) on polymeerikalvo ryhmästä, joka koostuu hydrofiilisestä polymeeristä ja puolihydrofiilisestä polymeeristä.
9. Patenttivaatimuksen 5 tai 8 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että polymeerikalvo valitaan ryhmästä, joka koostuu polyvinyylialkoholista, polyvinyylipyrrolidonista, hydroksi-propyyli-metyyliselluloosasta, polyakryyliamidista, hydroksietyyliselluloosasta, hydroksimetyyliselluloosasta, polyakryylihaposta ja hydroksietyylimetakrylaatista.
10. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että se edelleen käsittää ainakin yhden nopeudensäätöelimen (108), jolla säädetään nopeutta, jolla ainakin toinen elimistä (106, 106b) hydratoituu, kun se sijoitetaan käyttöympäristöönsä.
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että nopeudensäätöelin (108) sijaitsee ensimmäisen ja toisen viive-elimien tai toisen viive-elimien (106) ja ihon välissä.
12. Patenttivaatimuksen 6 mukainen laite, **tunnettu** siitä, että ensimmäinen ja toinen säiliö (104b, 104c) ovat tarkoitettut sisältämään samoja tai eri aineita.

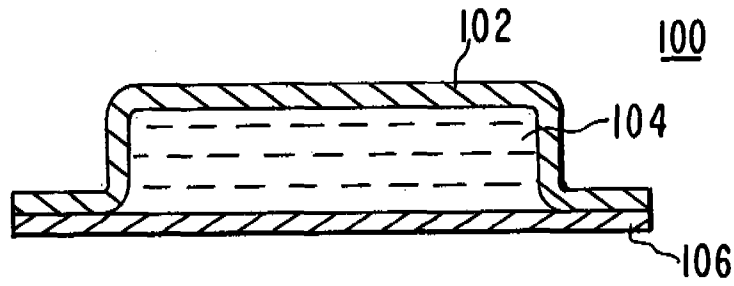


FIG. 1

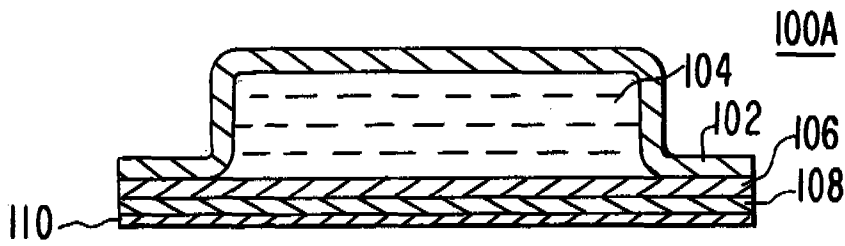


FIG. 2

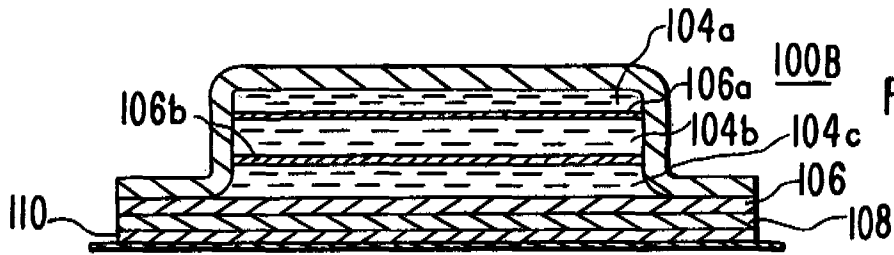


FIG. 3

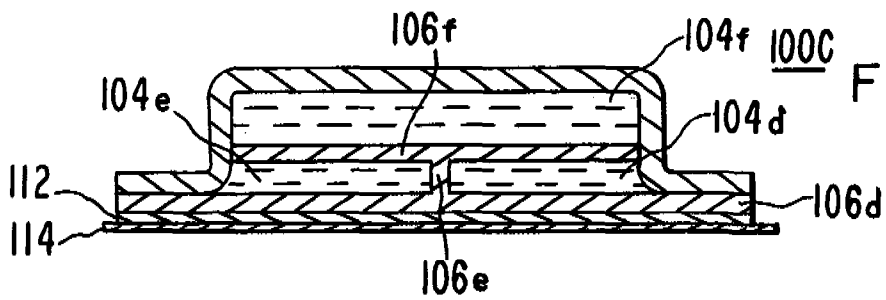
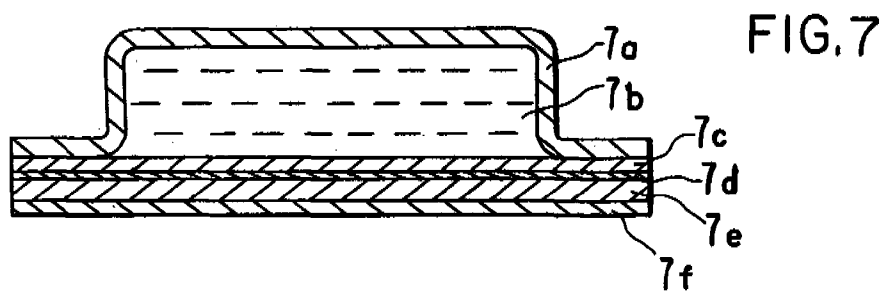
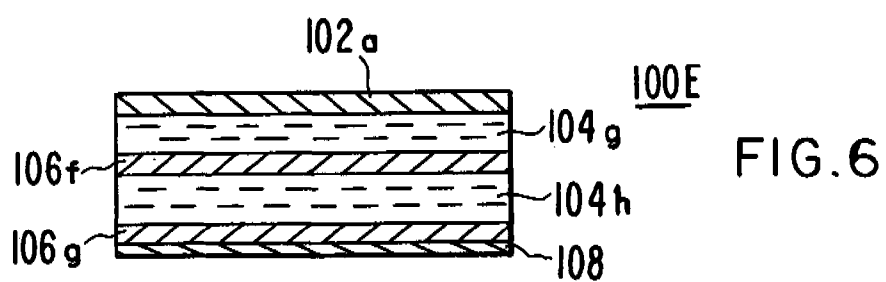
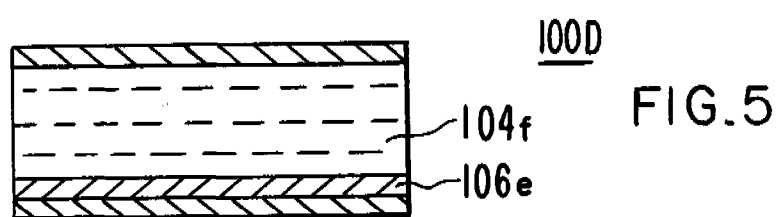


FIG. 4



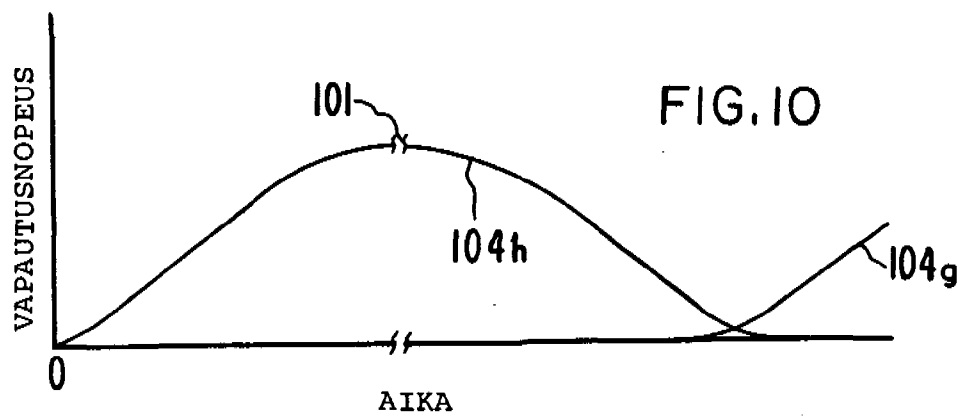
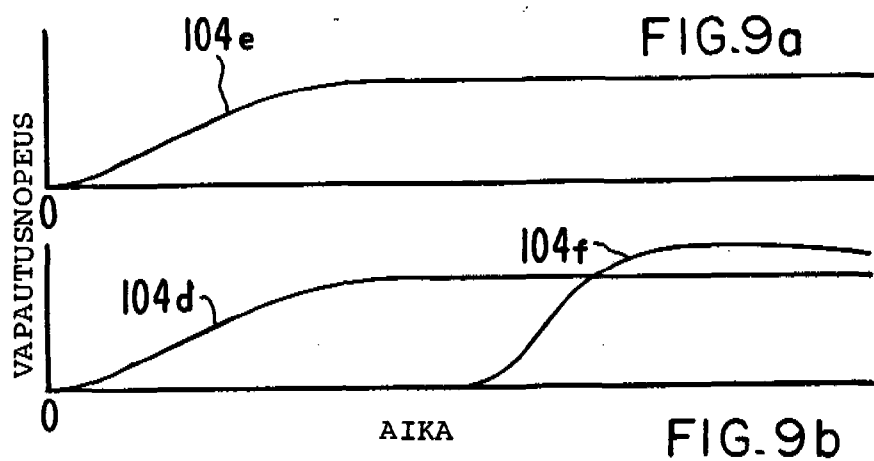
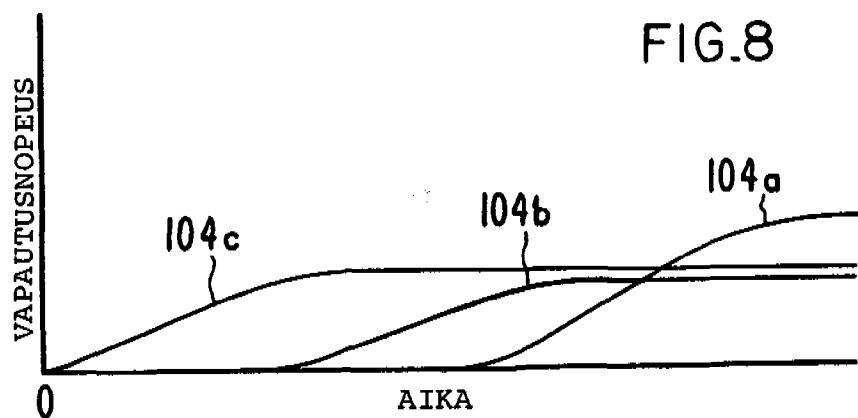


FIG.II

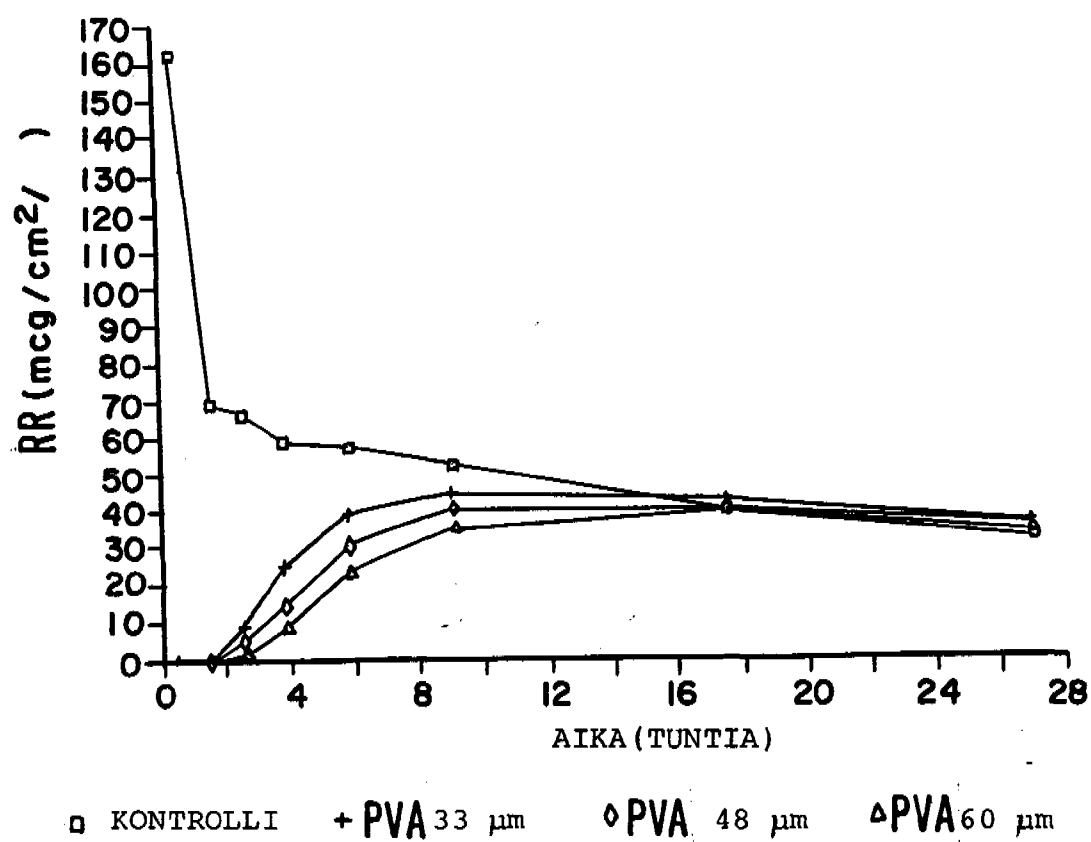


FIG.I2

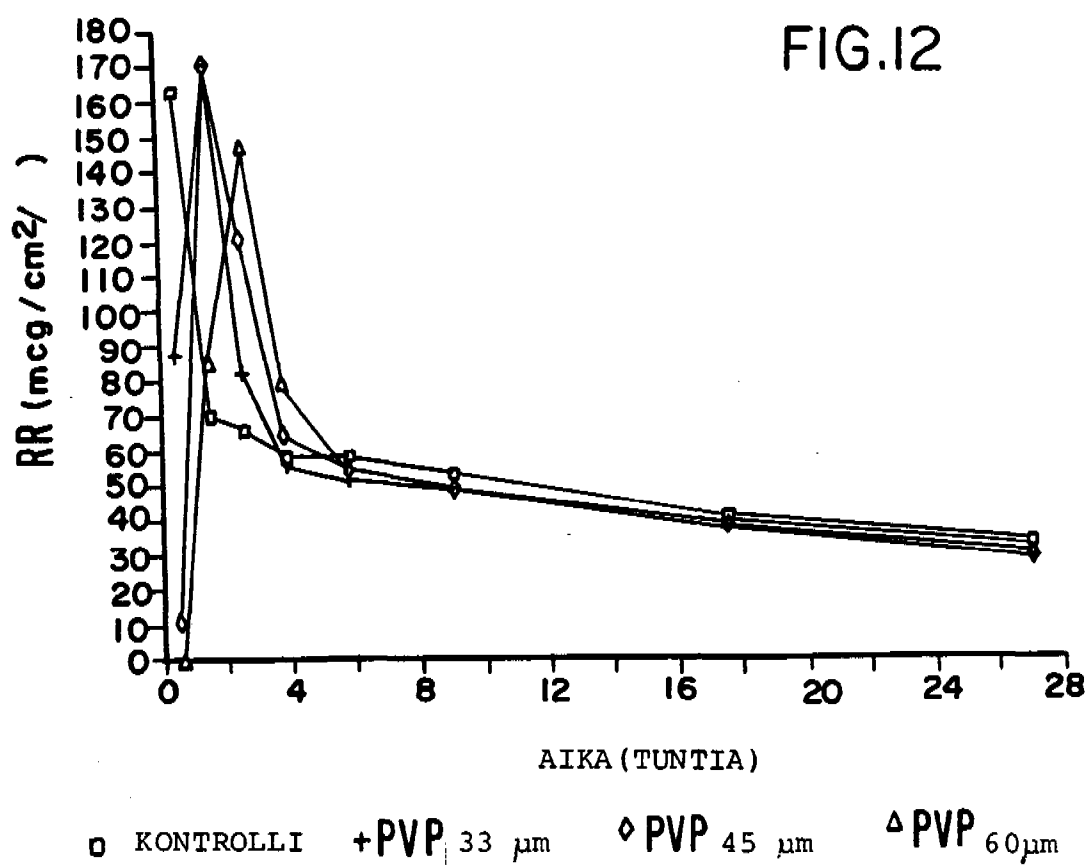
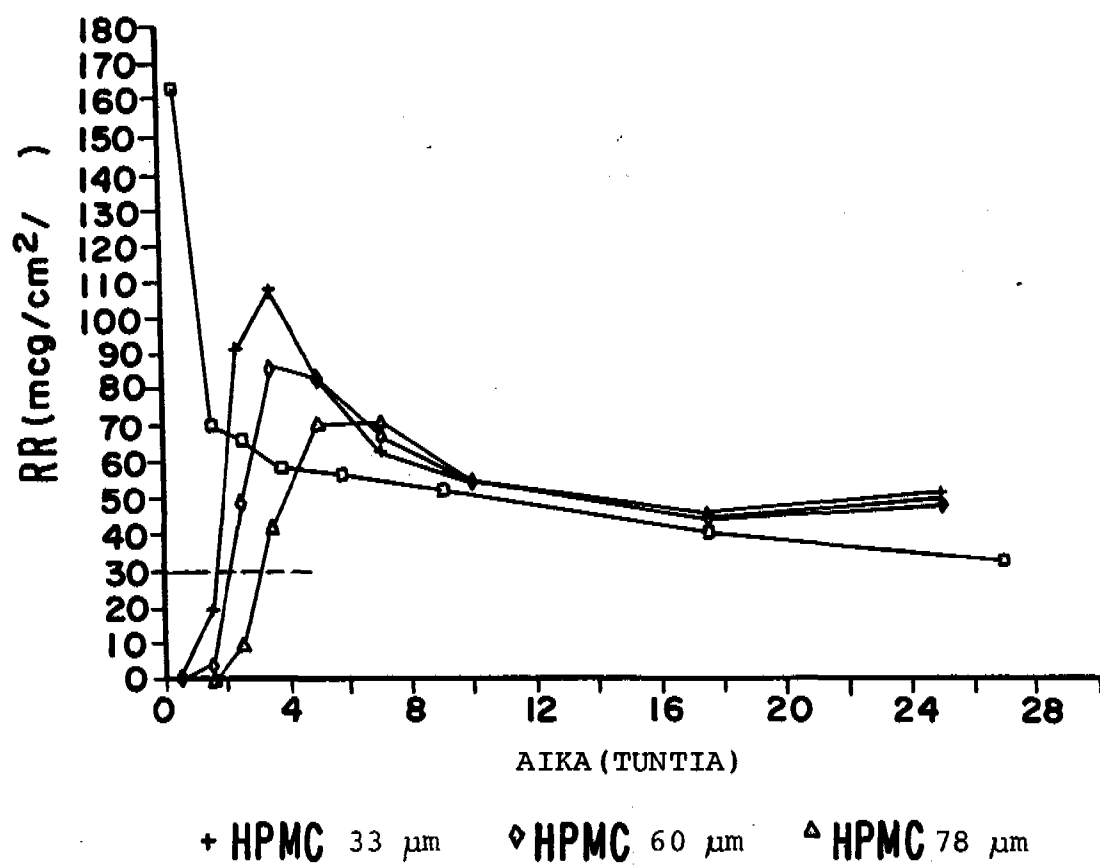


FIG.13



PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

[illegible]