



FI000104700B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 104700 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.03.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61L 15/44, A61K 9/70

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

906155

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

13.12.1990

(24) Alkupäivä - Löpdag

13.06.1989

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

13.12.1990

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US89/02561

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

14.06.1988 US 206546 P

14.12.1988 US 284283 P

(73) Haltija - Innehavare

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Osborne, James L., 2365 Thompson Court, Mountain View, CA 94043, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Nelson, Melinda, 1127 Hollenbeck Road, Sunnyvale, CA 94087, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Encore, David James, 18291 Montpere Way, Saratoga, CA 95070, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Yum, Su H, 1021 Runnymede Court, Los Altos, CA 94022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Gale, Robert M., 1276 Russell Avenue, Los Altos, CA 94022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 •Campbell, Patricia S., 140 Middlefield Road, Palo Alto, CA 94301, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Jaakonkatu 3 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

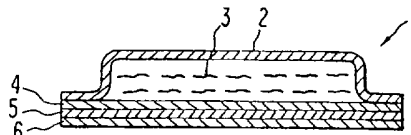
Menetelmä tuotteen valmistamiseksi aktiivisen aineen ihonläpäisevään antoon
Förfarande för framställning av en produkt för administrering genom huden av ett aktivt ämne

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee alikylläisiä kontrolloidulla nopeudella vapauttavia laitteita (1) aineen vapauttamiseen. Ainesäiliössä (3) ja tarrassa (5) olevan aineen tasapainotettu alkukonsentraatio on saturaatiota alhaisempi. Aineen alkupanos säiliössä (3) on riittävä estämään säiliössä (3) olevan aineen aktiivisuuden alenemisen enempää kuin noin 75 % ja edullisesti ei enempää kuin noin 25 % ennaltamääritellyn antoajan aikana. Tarran (5), nopeutta kontrolloivan membraanin (4) ja säiliön (3) paksuudet valitaan niin, että ainakin noin 75 % aineen tasapainotetusta alkupanoksesta on säiliökerroksessa (3). Laitteet (1) ovat

käyttökelpoisia vapauttamaan aineita, jotka ovat nestemäisiä ruumiinlämpötilassa, kuten esimerkiksi bentstropiini, sekoveriini, nikotiini, arekoliini, polyetyleeniglykolimolauraatti, glyserolimono-oleaatti ja etanoli.



Uppfinningen avser undersaturerade hastighetskontrollerade anordningar (1) för tillförsel av en substans. Den initiala jämviktskoncentrationen av substansen i reservoaren (3) för substansen och fästa (5) är lägre än saturering. Den initiala andelen av substansen i reservoaren (3) är tillräcklig för att undvika sänkningen av aktiviteten av i reservoaren (3) närvarande substans mera än cirka 75 % och förmånligt inte mera än cirka 25 % under en förutbestämd administreringsperiod. Tjocklekarna av fästa (5), hastighetskontrollerande membran- (4) och reservoar- (3) skiktet väljs så, att åtminstone 50 % och förmånligt åtminstone 75 % av den initiala andelen av substansen är vid jämvikt i reservoarskiktet (3). Anordningarna (1) är lämpade till tillförsel av substanser, som är flytande vid kroppstemperaturer, såsom till exempel bensotropin, secoverin, nikotin, arekolin, polyetylenglykolmonolaurat, glycerolmonolaurat, glycerolmonooleat och etanol.

Menetelmä tuotteen valmistamiseksi aktiivisen aineen ihonläpäisevään antoon

5 Tämä keksintö koskee menetelmää tuotteiden valmistamiseksi ihonläpäisevään antoon, jotka on tarkoitettu vapauttamaan biologisesti aktiivisia aineita ihon läpi olennaisesti vakioilla nopeuksilla pidennettyjä ajanjaksoja, ja erityisemmin sellaisia laitteita, joissa vapautettava aktiivinen aine on laitteessa läsnä konsentraatioina, jotka ovat kylläistä alhaisempia.

10 Laitteita ihonläpäisevään vapauttamiseen laajalle joukolle biologisesti aktiivisia aineita on tunnettu jonkin aikaa, ja edustavia järjestelmiä on esitetty US-patenttijulkaisuissa 3 598 122, 3 598 123, 3 742 951, 4 031 894, 4 060 084, 4 144 317, 4 201 211 ja 4 379 454, jotka liitetään tähän viitteeksi. Tällaiset laitteet käsittävät yleensä läpäisemättömän taustan, lääkkeen tai aktiivisen aineen säiliön, nopeutta kontrolloivan
15 membraanin ja tarrakerroksen, jotka voidaan laminoida tai sulkea lämmöllä yhteen ihonläpäisevään vapauttamiseen tarkoitettun laitteen tuottamiseksi. Vaikka alikylläisiä järjestelmiä tunnetaan, ks. esim. US-patenttijulkaisu 4 379 454, halutaan yleensä, että aineen säiliö sisältää annettavan aineen sopivassa väliaineessa konsentraatiossa, joka on väliaineessa kylläistä konsentraatiota suurempi. Tämä tehdään, jotta pidetään yllä aineen yksikköaktiivisuuslähdettä niin, että aineen vapauttamisnopeus pysyy olennaisen vakiona tarkoitettun vapauttamisajanjakson; jolloin alunperin ylikylläisenä läsnä oleva lääke on varasto tai säiliö viimekädessä vapautettavan aineen
20 nostukseen. Jos aineen konsentraatio laskee alle yksikköaktiivisuuden vapauttamisvaiheen aikana, on lääkkeen vapautumisnopeudella myös taipumus laskea. Yleensä halutaan myös minimoida laitteeseen käytön jälkeen jäävän lääkkeen määrä, ja tämän toteuttamiseksi laitteissa käytetään tavallisesti väliainetta, johon vapautettavalla aineella on rajallinen liukoisuus. Vaikka tällaiset tyypilliset laitteet on havaittu käyttökelpoisiksi laajan joukon erilaisia aineita annossa, olemme törmänneet huomattaviin ongelmiin tuottaessa laitteita, jotka on tarkoitettu vapauttamaan ainetta,
25 joka voi liuottaa tai pehmittää lääketieteellisesti hyväksyttäviä kontaktitarroja. Tällaiset aineet ovat tavallisesti, mutteivät aina, öljymäisiä, ei-polaarisia materiaaleja, jotka ovat nestemäisiä ympäristön lämpötiloissa, ja ovat joko lääketieteellisten kontaktitarrojen liuottimia tai ovat näihin hyvin liukoisia aiheuttaen siten näiden tarrojen tarttumisen menetyksen. Jälkimmäisessä tapauksessa aine ei tosiasiaassa liuota tarraa, vaan sen sijaan pehmittää tarran ja saa sen turpoamaan, menettämään koosapysymisensä ja tarttumisensa ja huonontamaan sen muita fysikaalisia ominaisuuksia. Tässä käytettynä aine on lääketieteellisesti hyväksyttävien aineiden "liuotin", ja
35

tällaiset tarrat ovat tällaisiin aineisiin "liukoisia", jos aine joko liuottaa tai pehmittää edellä kuvattuja tarroja.

5 Aineet, jotka ovat tällaisia liuottimia, voivat olla lääkkeitä, läpäisevyyttä lisääviä aineita tai muita ihonläpäisevästi vapautettavia aineita. Edustavia tällaisista aineista ovat lääkkeet, kuten bentstropiiniemäs, antikolinerginen aine, joka on käyttökelpoinen parkinsonismin hoidossa, kouristusta lievittävät lääkkeet sekoveriini ja dekssekoveriini, nikotiini, joka on käyttökelpoinen tupakoinnista vieroituksessa, ja arekoliini, kolinerginen ja suolistoloisia tuhoava aine. Edustavia läpäisevyyttä lisääviä aineita ovat mm. polyetyleeniglykolimonolauraatti (PGML), glyserolimonolauraatti (GML), ja glyserolimono-oleaatti (GMO) ja etanoli. Vaikka etanoli ei ole öljymäinen, ei-polaarinen neste, se on esimerkki materiaalista, joka voi suurissa konsentraatioissa toimia määrättyjen lääketieteellisesti hyväksytyjen kontaktitarrojen liuottimena.

15 Säiliössä ja tarrakerroksissa olevan aineen alkukonsentraatiosta huolimatta laitteet tasapainottuvat seisoessaan. Siten, jos aine on tarrakerroksen liuotin, olemme havainneet, että olennaisia määriä kulkee säiliöstä nopeutta kontrolloivan membraanin läpi ja tarrakerrokseen ennen käyttöä. Migraatio jatkuu, kunnes aineen termodynaaminen aktiivisuus on yhtä suuri kuin aineen aktiivisuus säiliössä. Siten olennainen määrä ainetta voi kulkea tarrakerrokseen ja vapautuu iholle kontrolloimattomasti ennen kuin nopeutta kontrolloiva membraani voi saada aikaan mitään vaikutusta säiliössä jäljellä olevaan aineeseen. Myös aineen suuret konsentraatiot tarrakerroksessa ja suora kontakti ihon kanssa voi aiheuttaa ärsytystä tai tuottaa ei-toivotun korkeita plasmatasoja alkuvaiheen aikana iholle lisäyksen jälkeen ja ennen kontaktitarrakerroksessa alussa olevan aineen tyhjentymistä. Potilaalle haitallisten vaikutusten lisäksi, jotka tarra-aineessa olevan aineen suuret konsentraatiot voivat aiheuttaa, on määrättyillä tarroilla taipumus menettää tarttumisominaisuutensa kun vapautettava aine on liuottanut tai pehmittänyt ne.

30 Keksintömme mukaisesti olemme valmistaneet nopeutta kontrolloivan, alikylläisen laitteen ihonläpäisevään antoon, jossa laitteessa on jatkuva tarra, joka välittää ainetta, joka on jatkuvan tarran liuotin ja jolla on parantuneet vapauttamisominaispiirteet. Keksintömme määrättyissä suoritusmuodoissa voidaan saavuttaa olennaisen vakio vapautumisnopeus olennaisen osan ennalta määrätystä antoajanjaksosta. Laitteessa käytetään alikylläistä säiliötä, joka sisältää riittävän määrän ainetta estämään aktiivisuuden alenemisen enempää kuin 75 % ja edullisesti ei enempää kuin noin 25 % ennalta määrätyn antoajanjakson aikana. Laite on myös edullisesti suunniteltu niin,

ettei enempää kuin, ja edullisesti olennaisesti vähemmän kuin, puolet laitteessa olevan aineen kokonaismäärästä on tarrassa ja nopeutta kontrolloivissa membraanikerroksissa tasapainottumisen jälkeen ja ennen käyttöä.

- 5 Keksinnön oleelliset tunnusmerkit on esitetty oheisissa patenttivaatimuksissa.

10 Keksinnöllä saadaan edullisesti lääkettä kontrolloidulla nopeudella antavia laitteita, joissa on jatkuvat tarrat kontrolloituun antoon lääkkeille, jotka ovat jatkuvan tarran liuottimia, kuten tupakoinninlopetusapuaine nikotiini, antikolinerginen bentstropiini, ja tertiäärinen amiini sekoveriini, 1-sykloheksyyli-4-C[etyyli(p-metoksi- α -metyyli-

15 Muita edullisia suoritusmuotoja voidaan valmistaa vapauttamaan lääkkeitä läpäisevyyttä parantavien aineiden yhteydessä, kuten esim. etanoli, PGML, GML ja GMO. Pyrkimykset tuottaa ihonläpäisevästi vapauttavia laitteita näille aineille ja läpäisemistä parantaville aineille edellä esitetyn tekniikan tason esitysten mukaisesti perustuivat ilman menestystä edellä mainittujen seikkojen yhdistelmään. On myös odotettavissa, että samanlaisia ongelmia kohdataan muiden aineiden suhteen, jotka aineet
20 ovat lääketieteellisten tarrojen liuottimia, ja tällä keksinnöllä on käyttöä tällaisten muiden aineiden kanssa.

25 Niinpä tämän keksinnön kohde on menetelmä kontrolloidulla nopeudella ihonläpäisevästi vapauttavan tuotteen valmistamiseksi, jossa on jatkuva tarra ja alikylläinen aineen säiliö, jolla tuotteella on parantuneet aineenvapautumisnopeusominaisuudet.

30 Edelleen keksinnön kohteena on ihonläpäisevästi vapauttavan tuotteen valmistusmenetelmä aineiden antoon, jotka aineet ovat jatkuvien tarrojen (tässä määriteltyjä) liuottimia.

Tämän keksinnön nämä ja muut kohteet ilmenevät seuraavasta kuvauksesta viitaten seuraaviin kuviin, joissa:

35 kuva 1 on poikkileikkaus tämän keksinnön mukaisesti saatujen ihonläpäisevästi vapauttavien laitteiden suoritusmuodosta;

kuva 2 on poikkileikkaus tämän keksinnön mukaisesti saatujen ihonläpäisevästi vapauttavien laitteiden toisesta suoritusmuodosta;

kuvat 3, 5, 6 ja 7 ovat kuvauksia in vitro -vapautumisnopeuksista suoraan altaaseen 32 °C:ssa (kuva 3) tai 35 °C:ssa (kuvat 5, 6 ja 7) ajan funktiona tämän keksinnön suoritusmuodoilla; ja

kuvassa 4 verrataan tämän keksinnön mukaisilla suoritusmuodoilla saatuja kuvauksia in vitro -vapautumisnopeudesta 32 °C:ssa suoraan altaaseen ajan funktiona verrattuna kuvaukseen in vitro -virtauksesta 32 °C:ssa ihmisruumiin ihon läpi altaaseen ajan funktiona.

10

Viitaten nyt kuviin 1 ja 2 (kuten viitenumerot, jotka viittaavat yhteisiin elementteihin) esitetään tämän keksinnön mukaisesti saadut ihonläpäisevästi vapauttavat laitteet 1 ja 10. Laitteet 1 ja 10 muodostuvat läpäisemättömästä taustasta 2, aineen säiliöstä 3, aineen vapautumisnopeutta kontrolloivasta membraanista 4, kontaktitarrasta 5, jonka aine läpäisee, ja irrotettavasta pintapaperista 6, joka soveltuu poistettavaksi tarrakerroksesta ennen asettamista iholle henkilöllä, jolle ainetta on annettava. Kuten edellä mainittiin, on vapautettava aine tarrakerroksen 5 muodostavan tarran liuotin. Tässä suhteessa säiliö voi sisältää useampia kuin yhden aineen, mikäli ainakin yksi aineista on tarran liuotin. Tyypillisesti yksi aineista voisi olla lääke ja toinen aine voisi olla esim. läpäisevyyttä parantava aine tai toinen lääke.

20

Kuvien 1 ja 2 suoritusmuodot poikkeavat siinä, että kuvan 1 suoritusmuodon ainesäiliö 3 on vähemmän viskoosi kuin kuvan 2 säiliö 3 niin, että läpäisemätön tausta 2 on ääri laidaltaan kiinnittynyt nopeutta kontrolloivaan membraaniin 4 muodostamaan pussin, joka sulkee säiliön 3 täysin estäen sen valumisen tai vuotamisen. Kuvan 2 suoritusmuodossa säiliöllä 3 on riittävä viskositeetti säilyttämään rakenteellisen eheydensä ilman ääreistä tai ulkokehällä olevaa sulkua. Vaikka kuvat 1 ja 2 liittyvät kerrostettuihin laitteisiin, voivat muut tarran, säiliön ja nopeutta kontrolloivien membraanien järjestelyt olla käyttökelpoisia ja sisältää esim. tarran, jossa on aineen mikrokapseleita dispergoituina läpi koko nopeutta kontrolloivaan membraaniin tavalla, joka esitetään edellä mainitussa US-patenttijulkaisussa 3 598 123.

30

Tämän keksinnön mukaisesti saadut ihonläpäisevästi vapauttavat laitteet 1 ja 10 on tarkoitettu käytettäväksi potilaalla edeltä määrätyn käyttöajanjakson, tyypillisesti noin 1-7 päivää. Antoajan aikana haluttaisiin kontrolloida laitteesta vapautettavan aineen määrää niin, että ainetta voidaan antaa potilaalle ennalta määrättyllä ja kontrolloidulla tavalla. Aineen vapautumisnopeuden tai virtauksen in vitro ihonläpäisevästi vapauttavasta laitteesta suoraan äärettömään altaaseen ajan funktiona voi-

35

daan ajatella käsittävän 2 vaihetta, ensin alun "tasaantumis"-vaiheen ja toisen, seuraavan "tasapainotila"-vapautumisvaiheen. Alun tasaantumisvaiheen aikana ainetta vapautuu suurella nopeudella tuloksena aineen alkuperäisestä panoksesta tarraan 5 ja nopeutta kontrolloiviin membraanikerrokseen 4. Tämä alkusysäysvapautuminen vähenee suhteellisen nopeasti funktiona $t^{-1/2}$ kunnes aineen alkuperäinen panos tarra-kerroksessa loppuu, ja alkaa "tasapainotila"-faasi, jossa ainetta vapautuu säiliöstä 3.

Kuvassa 5 ja 6 esitetty t_{ss} edustaa aikaa, jolloin alun tasaantumisvaihe päättyy ja tasapainotilan vapautumisfaasi alkaa. Vapautumisnopeuden vaihtelu ajan myötä tasapainotilan aikana riippuu laitteen rakenteesta. Tekniikan tason yksinkertaisilla massiivisilla laitteilla on vapauttamisnopeuden teoreettinen vaihtelu funktiona $t^{-1/2}$:sta, kun taas tekniikan tason laitteilla, joilla on yksikköaktiivisuussäiliöt ja vapautumisnopeutta kontrolloivat membraanit, on teoreettiset vapautumisnopeudet, jotka vaihtelevat t^0 :n mukaisesti, ts. ne ovat vakioita. Tämän keksinnön mukaisilla laitteilla on teoreettinen vapautumisnopeus, joka vaihtelee funktiona t^n :stä, jossa $-1/2 \leq n < 0$ ja edullisilla suoritusmuodoilla on in vitro-vapautumisnopeudet, jotka lähestyvät 0-luokan laitteilla saavutettuja.

Tämän keksinnön mukaisten edullisten suoritusmuotojen mukaisesti tasapainovapautumisnopeutta in vitro voidaan pitää olennaisen vakiona alun tasaantumisvaiheen päättymisestä ennalta määrätyn antoajan päättymiseen. Tässä käytettynä aineen vapautumisnopeutta in vitro pidetään "olennaisen vakiona", jos tasapainotila ei vaihtele enempää kuin noin $\pm 50\%$, ja edullisesti ei yli $\pm 25\%$ annon tasapainotilavaiheen aikana.

Tässä käytettynä käsitettä "aine" käytetään laajimmassa merkityksessään tarkoittamaan mitä hyvänsä materiaalia, joka on vapautettava ihmisen tai eläimen kehoon tuottamaan edullisen, terapeutin tai muun aiotun vaikutuksen, kuten esim. läpäisevyyden lisäämisen, eikä se rajoitu lääkkeisiin tai farmaseuttisiin tuotteisiin. Aineen maksimaalisen sallittavan konsentraation tarrassa määräävät sellaiset tekijät kuin aineen konsentraatio, jolla tarraominaisuudet heikkenevät, aineen konsentraatio, jolla havaitaan esim. ärsytysongelmia tai ihonläpäisevän aineen virtauksen suuria alkuvirtauksia. Kun tällaisia ei-toivottuja vaikutuksia tapahtuu, on tarrassa olevan aineen alkuaktiivisuuden välttämättä oltava alhaisemmalla tasolla. Koska laite tasapainottuu seisossaan, on tarrassa olevan aineen aktiivisuus (muttei välttämättä konsentraatio) viimekädessä sama kuin säiliökerroksessa olevan aineen aktiivisuus.

Keksintömme mukaisilla ihonläpäisevästi vapauttavilla laitteilla on seuraavat ominaispiirteet.

1. Laitteissa käytetään jatkuvaa tarraa laitteen pysyttämiseksi iholla;
- 5 2. Vapautettava aine on jatkuvan tarran liuotin;
3. Aineen alkuperäinen tasapainotettu konsentraatio säiliössä 3 ja tarrassa 5 on alle kylläisyyden, vaihtoehtoisesti ilmaistuna, aktiivisuus on alle 1,0;
4. Säiliö 3 käsittää aineen liuotettuna laimennusaineeseen, jonka suhteen nopeutta kontrolloiva membraani 4 on olennaisen läpäisemätön;
- 10 5. Edullisissa suoritusmuodoissa aineen alkupanos säiliössä 3 on riittävä estämään säiliössä olevan aineen aktiivisuuden alenevan enempää kuin noin 75 % eikä edullisesti enempää kuin noin 25 % ennalta määrätyn antoajan aikana; ja
6. Edullisissa suoritusmuodoissa tarran paksuus, nopeutta kontrolloiva membraani ja säiliökerrokset valitaan niin, että ainakin 50 % ja edullisesti ainakin
- 15 75 % aineen tasapainotetusta alkupanoksesta on varastokerroksessa.

Keksintömme mukaisen järjestelmän suunnittelemiseksi olisi määritettävä sopivilla in vitro- ja in vivo -testeillä ihon läpäisevyys vapauttavalle aineelle, aineen määrä, joka vaaditaan saturoimaan aineen sitoutumiskohdat iholla, aineen maksimiaktiivisuus tarrakerroksessa, joka voidaan sietää ilman tarttumisominaisuuksien menetystä ja tuottamatta ei-toivottuja lääkkeen alkusysäyksiä, ihon ärtymistä tai ei-toivottuja tunteita. Kun maksimaalinen sallittava aineen aktiivisuus tarrassa on määritetty, käytettäisiin tyypillisesti jonkin verran alhaisempaa alkuaktiivisuutta turvallisuuskertoimen tuottamiseksi. Joissain tapauksissa, kuten aineen alkuannossa tai kun

25 vaaditaan keskeytyviä, vastakohtana jatkuville, vapauttamisajanjaksoja, voivat tarrakerroksessa 5 ja nopeutta kontrolloivassa membraanissa 4 olevan aineen alkupanos vastata suunnilleen aineen määrää, joka tarvitaan saturoimaan aineen sitoutumiskohdat vapauttamislaitteen alla olevassa ihossa.

30 Edullisissa suoritusmuodoissa aineen tasapainotettu panos säiliökerroksessa 3 valitaan riittäväksi mahdollistamaan ennalta määritellyn antoajan aikana vapautetun aineen kokonaisannoksen vapautuminen säilyttäen ei-läpäisevän liuottimen muodostamassa säiliössä 3 olevan aineen aktiivisuuden aleneminen edellä mainituissa rajoissa. Aineen kokonaispanosta laitteen kussakin kerroksessa voidaan helposti vaihdella aktiivisuutta muuttamatta yksinkertaisesti lisäämällä tai vähentämällä tarrakerroksen 5 ja/tai säiliökerroksen 3 paksuutta, ja myös valitsemalla sopivasti laitteen kokonaispinta-ala, jonka läpi aine vapautetaan. Koska nopeutta kontrolloiva membraani voi vain toimia nopeutta rajoittavana elementtinä säiliössä olevalle aineelle,

35

olisi valittava säiliön paksuus, suhteessa nopeutta kontrolloivan membraanin ja tarakerrosten paksuuksiin niin, että ainakin puolet, ja edullisesti olennaisesti enemmän, alkuperäisestä aineen tasapainotetusta panoksesta on varastossa.

- 5 Nopeutta kontrolloiva membraani 4 olisi valittava niin, että aineen virtaus membraanin läpi äärettömään altaaseen ei edullisesti ole suurempi kuin aineen virtaus in vitro ihon läpi (joka tuottaisi noin 50-prosenttisen laitteen kontrollin) ja on edullisesti olennaisesti vähemmän. Jos ihovirtaus on membraanivirtausta suurempi kertoimella esim. noin 2,4, saavutetaan noin 70-prosenttinen nopeuden kontrolli laitteesta. Sopivat materiaalit, josta tämän keksinnön mukaiset laitteen eri kerrokset
10 voidaan valmistaa, ovat tekniikan tasolla tunnettuja, ja monia on kuvattu edellä mainituissa US-patenttijulkaisuissa.

- 15 Kun keksintömme täten on kuvattu yleisesti, kuvaavat seuraava kuvaus ja esimerkit, kuinka edellä kuvattujen parametrien vaihtelut vaikuttavat aineen antoon.

- 20 Keksintömme mukaisesti saatua laitetta voidaan käyttää nikotiinin ihonläpäisevään antoon iholle tai limakalvolle. Seuraavia laskelmia voidaan käyttää arvioitaessa tällaista ihonläpäisevästi nikotiinia vapauttavaa laitetta varten tarvittavia ominaispiirteitä.

- 25 Tutkimuksissa nikotiinia vapauttavalla purukumilla (Nicorette\)) on määritetty, että tavoiteltu nikotiinitaso veressä tupakointihalun alentamiseksi on noin 12-15 ng/ml ja että nikotiinin puhdistuma kehosta tapahtuu nopeudella noin 18 ml/min/kg.

- 30 Nikotiinin riittävän määrän vapauttamiseksi kohtuullisen kokoisesta järjestelmästä tavoitellut tasapainotilanopeudet in vivo -vapautuksessa ovat alueella 250-4000 µg/h tyypillisen nopeuden ollessa noin 1000 µg/h. Tämä alue on keksintömme mukaisesti helposti saavutettavissa kontrolloidun nopeuden laitteessa, jonka koko on noin 5-50 cm² ja tyypillisesti noin 15-20 cm². Yksipäiväinen vapauttamisajanjakso voidaan saavuttaa helposti tämän keksinnön mukaisista alikylläisistä laitteista, ja antoajat ainakin 8-10 h ja jopa noin 3 päivää voidaan saavuttaa säiliön paksuutta vaihtelemalla.

- 35 Tämän keksinnön vaihtoehtoinen suoritusmuoto olisi järjestelmä, joka pystyy antamaan käyttöön nikotiinin vapautumisen 16 h ajan lisättäväksi päivittäin herätessä, käytettäväksi koko päivän ja poistettavaksi ja poisheitettäväksi juuri ennen nukkumaanmenoa. Tämä toistettaisiin niin pitkään kuin nikotiinin vapauttamista halutaan.

Ihonläpäisevästi vapauttavassa laitteessa olevan nikotiinin kokonaispanos olisi edullisesti ainakin noin 50 mg, jolloin säiliössä olevan nikotiinin tasapainotettu konsentraatio on alueella 5-50 paino-% vastaten aktiivisuutta alueella 0,05-0,50. Ihon reaktio nikotiinia kohtaan on virtauksesta riippuvaa, ja ihoreaktion minimoimiseksi virtaus pysytetään edullisesti tasapainotilassa alle noin 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$:n ja edullisesti alle 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$:n. Virtaus on tyypillisesti alueella noin 30-70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Tasapainotettu nikotiinipanos varastokerroksessa valitaan edullisesti riittäväksi mahdollistamaan ennalta määrätyn antoajan aikana vapautetun kokonaisannoksen vapautuminen samalla kun pysytetään varastossa olevan aineen aktiivisuuden aleneminen edellä mainituissa rajoissa. Laitteen kussakin kerroksessa olevan nikotiinin kokonaispanosta voidaan muuttella helposti aktiivisuutta muuttamatta yksinkertaisesti lisäämällä tai vähentämällä tarrakerroksen ja/tai säiliökerroksen paksuutta ja myös valitsemalla sopivasti laitteen kokonaispinta-ala, jonka läpi nikotiinia vapautetaan. Koska nopeutta kontrolloiva membraani voi toimia vain vapautumisnopeutta rajoittavana elementtinä säiliössä olevalle nikotiinille, olisi säiliön paksuus valittava suhteessa nopeutta kontrolloivan membraanin ja tarrakerrosten paksuuksiin niin, että ainakin puolet, ja edullisesti olennaisesti enemmän tasapainotetusta nikotiinin alkupanoksesta on säiliössä.

20

Tämän keksinnön edullisissa suoritusmuodoissa käytetään vedetöntä säiliötä, joka on muodostettu tekniikan tasolla tunnetuista luonnollisista tai synteettisistä kumeista tai polymeereistä. Käytettäessä etyleeni/vinyyliasetaatti-sekapolymeeriä (EVA), sillä on edullisesti VA-pitoisuus alueella noin 28-60 paino-%.

25

Nopeutta kontrolloiva membraani voi olla tiheä polymeerikalvo, jolla on välttämätön läpäisevyys nikotiinille. Membraanimateriaali olisi valittava niin, että nikotiinin virtaus membraanin läpi altaaseen ei edullisesti ole suurempi, kuin nikotiinin virtaus in vitro ihon läpi (joka tuottaisi noin 50-prosenttisen järjestelmän kontrollin) ja on edullisesti olennaisesti alhaisempi. Tämän keksinnön mukaisesta nopeuskontrolloidusta ihonläpäisevästä terapeuttisesta järjestelmästä ihon läpi vapautetun nikotiinin fraktionaalilla kontrollilla (x) on seuraava riippuvuus:

30

$$x = J_{\text{netto}}/J_{\text{järjestelmä}}$$

35

joka voidaan määrittää seuraavasta yhtälöstä:

$$J_{\text{netto}}/J_{\text{järjestelmä}} = [J_{\text{järjestelmä}}/J_{\text{iho}} + 1]^{-1}$$

Siten, jos ihovirtaus on suurempi kuin membraani- tai järjestelmävirtaus esim. kertoimella noin 2,4, nikotiinin järjestelmästä virtauksen fraktionaalinen kontrolli olisi:

$$x = J_{\text{netto}}/J_{\text{järjestelmä}} = [(1/2,4) + 1]^{-1} = 0,7$$

5

Siksi järjestelmästä saavutetaan noin 70-prosenttinen nopeuskontrolli. Nikotiinin virtaus ihon läpi vaihtelee jonkin verran yksilöstä toiseen ja kehon kohdasta toiseen, mutta se on yleensä alueella noin 400-800 µg/cm²/h.

- 10 Nopeutta kontrolloiva membraani on edullisesti olennaisen läpäisemätön liuottimelle, johon säiliössä oleva nikotiini on liuotettu, vaikka voi olla, ettei alhainen läpäisevyys laimennusaineelle vaikuta laitteen toimintaan haitallisesti. Esimerkkejä polymeerikalvojen tyypeistä, joita voidaan käyttää membraanin 16 valmistamiseksi, on esitetty US-patenttijulkaisuissa 2 797 494 ja 4 031 894, jotka molemmat liitetään tähän viitteeksi. Erityisen soveltuvia seoksen kanssa käytettäviksi ovat (EVA), alhaisen tiheyden omaava polyetyleni (LDPE) ja suuritiheksinen polyetyleni (HDPE).

- 20 Tarrakerroksen koostumus ja paksuus valitaan niin, ettei se muodosta nikotiinin kulle merkittävää läpäisevyyden estettä. Tarramateriaali valitaan tunnetuista materiaaleista, joilla on suuri läpäisevyys nikotiinille ja materiaali on myös sellainen, että se on yhteensopiva nikotiinin kanssa järjestelmälle valitulla aktiivisuudella. Amiineja kestävät silikonitarrat ovat erityisen sopivia. Näitä yhdisteitä voidaan modifioida silikoniöljyllä toivotun tarttuvuuden saavuttamiseksi.

25 Esimerkki I

- Ihonläpäisevästi vapauttavia laitteita nikotiinin kontrolloituun vapauttamiseen valmistettiin käyttäen hyvin läpäisevää, amiinia kestävää tarra-ainetta, jota on saatavissa yhtiöstä Dow Corning (X7-2920), LDPE:tä nopeutta kontrolloivana membraanina, EVA:a (40 % VA) diffundoitumattomana lääkevarastolaimennusaineena, pigmentoitua keskinkertaisen tiheyden omaavaa polyetyleniä/aluminisoitua polyesteriä läpäisemättömänä taustaosana ja nikotiiniemästä nikotiinilähteenä. Laitteissa oli 0,10 mm LDPE-nopeutta kontrolloivat membraanit, 0,15 mm lääkesäiliöt, jotka sisälsivät joko 20 tai 25 paino-% nikotiiniemästä, ja 0,05 mm tarrakerroksen. Määritettiin lääkkeen in vitro -virtaukset näistä alikylläisistä ihonläpäisevästi vapauttavista laitteista ruumiin ihon läpi vesialtaaseen 35 °C:ssa, ja ne esitetään taulukossa I. Nikotiinin virtausarvot ihon läpi saatiin laskemalla keskiarvot laitteista, jotka testattiin 2 eri ihonluovuttajalla.

Taulukko I

Aika (h)	Lääkkeen virtaus 20 paino-% lääkkeellä ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Lääkkeen virtaus 25 paino-% lääkkeellä ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
2	87,9	133,2
4	65,8	104,6
6 tss	52,6	85,0
8	47,5	73,2
23,25	33,4	52,8
27,25	27,9	45,2
30,75	23,1	40,3

Esimerkki II

5

Valmistettiin alikylläisiä ihonläpäisevästi vapauttavia laitteita (1 cm^2), joissa oli nikotiinipanos noin $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ sisältäen noin 30 paino-% nikotiinia/70 paino-% EVA 40-säiliökoostumusta (nikotiinin aktiivisuus 0,30), 0,05 mm nopeutta kontrolloiva membraani ja 0,5 mm amiineja kestävä tarrakerros (Dow Corning X7-2920, jossa oli 5 paino-% silikoninestettä). Kuvassa 3 esitetään *in vitro* -vapauttamisnopeus $35 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa suoraan vesialtaaseen. Tämän esimerkin mukaisen laitteen, jolla on pinta-ala noin 20 cm^2 , pitäisi tuottaa nikotiinin ihonläpäisevä vapauttaminen antonopeuksilla, jotka ovat riittävät auttamaan tupakoinnin lopettamisessa.

10

15 Edellä olevat esimerkit liittyvät nikotiinia vapauttaviin laitteisiin; seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisia laitteita muiden aineiden ihonläpäisevästi antamiseen.

20

Sekoveriini esiintyy tavallisesti raseemisena d- ja l-isomeerien seoksena, d-isomeerin, dekssekoveriinin ollessa biologisesti aktiivinen valmistusaine. Olemme määrittäneet, että dekssekoveriini diffundoituu normaalin ihon läpi olennaisesti samalla nopeudella kuin raseeminen seos, ja sen vuoksi, jos dekssekoveriinia käytetään säiliössä olevana aineena, on aineen virtauksen ihon läpi oltava vain puolet siitä, jota muuten tarvittaisiin, jos raseemista sekoveriinia vapautettaisiin.

25

Esimerkki III

Ihonaläpäisevästi vapauttavia laitteita dekssekoveriinin kontrolloituun vapauttamiseen valmistettiin käyttäen Dow Corning DC 355 silikonitarraa hyvin läpäisevänä lääketieteellisenä tarrana, EVA:a (9 % VA) nopeutta kontrolloivana membraanina, EVA:a (40 % VA) diffundoitumattomana lääkevarastolaimennusaineena, pigmentoitua keskinkertaisen tiheyden omaavaa polyetyleni/aluminisoitua polyesteriä läpäisemättömänä taustaosana ja raseemista sekoveriinia tai dekssekoveriinia dekssekoveriinilähteenä. Sekoveriini ja dekssekoveriini ovat äärimmäisen liukoisia (olennaisen sekoittuvia) EVA (40 % VA) laimennusaineeseen, ja siten konsentraatio paino-%:na laimennusaineessa vastaa suunnilleen termodynaamista aktiivisuutta. Sekoveriini ja dekssekoveriini ovat tarran liuottimia ja muodostavat sen kanssa liukoisia konsentraatioilla 300 mg/cm^3 tai yli. Haitallisia vaikutuksia tarttumisominaisuuksiin on havaittu kun aineen konsentraatio on saavuttanut tason noin 50 mg/cm^3 .

Siten tämän keksinnön dekssekoveriinia vapauttavien edullisten suoritusmuotojen mukaisesti on toivottavaa pitää aineen konsentraatio tarrassa alle noin 45 mg/cm^3 :ssa, joka vastaa aktiivisuutta noin 0,15 lääkesäiliössä ja tarrakerroksissa. Tarra- ja nopeutta kontrolloivien kerrosten paksuudet alikylläisessä järjestelmässä valittiin antamaan käyttöön alkusysäys noin $225 \mu\text{g/cm}^2$ saturoimaan aineen sitoutumiskohdat iholla, jolloin kunkin tällaisen kerroksen sysäyksen myötävaikutuksen riippuessa kerroksen paksuudesta ja aineen liukoisuudesta kussakin kerroksessa. Paksumpi kerros antaisi suuremman alkusysäyksen, ja ohuempi kerros antaisi pienemmän alkusysäyksen samalle alkuaktiivisuudelle. Edullisissa suoritusmuodoissa käytettiin 0,033 mm LDPE:tä ja 0,05 mm tai 0,1 mm EVAa (9 % VA) olevia nopeutta kontrolloivia membraaneja, ja testattiin noin 0,13-0,5 mm lääkesäiliöitä. 0,13 mm paksuus oli riittävä estämään aineen aktiivisuuden säiliöstä 3 alenemisen enempää kuin 30 % nelipäiväisen antojakson aikana. Erilaisten alikylläisten dekssekoveriinijärjestelmien in vitro -vapauttamisnopeuksia verrataan taulukossa II yksikköaktiivisuusjärjestelmien ominaispiirteisiin. Kuvassa 4 ylempi käyräryhmä esittää in vitro -vapauttamisnopeuksia $32 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa tunteina esitetyn ajan funktiona suoraan vesialtaaseen, ja alempi käyräryhmä esittävät virtauksen ruumiin ihon läpi $32 \text{ }^\circ\text{C}$:ssa tunteina esitetyn ajan funktiona vesialtaaseen raseemisista sekoveriinijärjestelmistä, ja kuvaavat säiliöiden paksuuksien vaikutusta in vitro -vapauttamisnopeuksiin ja virtaukseen.

Taulukko II

Lääkelähde	Dekseksoveriini					Sekoveriini	
	lääkeaktiivisuus	1,00	0,06	0,15	0,10	0,20	0,20
membraani	LDPE	EVA	LDPE	EVA	LDPE	LDPE	LDPE
membraanin paksuus (mm)	0,025	0,10	0,025	0,05	0,033	0,033	0,033
tarran paksuus (mm)	0,043	0,045	0,043	0,036	0,043	0,043	0,043
alkusysäys ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$):							
membraanista	170	142	26	118			
tarrasta	1325	84	199	109			
Yhteensä	1495	226	225	227			
keskimäär. tasapaino <u>in vitro</u> -vapauttamisnopeus 32 °C:ssa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	57	3,5	8,2	22			
alue (24-96 h aikana)	60-54	7,5-55	10-7	24-18			

Olemme määrittäneet, että kouristuksia lievittävän aktiivisuuden saavuttamiseksi 5 jatkuvatoimisesta ihonläpäisevästä sekoveriinin annosta plasmassa olisi pidettävällä noin 1-10 ng/ml dekssekoveriinia. Olemme myös keksineet, että keskimääräisen ihmisen ihon läpäisevyys joko sekoveriinin tai dekssekoveriinin yksikköaktiivisuuslähteille on alueella noin 20-60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Lääkkeen riittävien määrien vapauttamiseksi kohtuullisen kokoisesta järjestelmästä valittiin päämääräksi dekssekoveriinin tasapainotilan in vivo -vapauttamisnopeus 10-40 $\mu\text{g}/\text{h}$, joka nopeus voidaan saavuttaa helposti keksintömme mukaisesti kohtuullisen kokoisessa kontrolloidulla nopeudella vapauttavassa laitteessa, joka on kooltaan noin 5-60 cm^2 . Taulukon 2 alikylläisillä laitteilla voidaan saavuttaa vapauttamisajanjaksot noin 3-5 päivää, ja vapauttamisajanjaksot jopa noin 7 päivää kasvattamalla säiliön paksuus noin 15 0,25 mm:iin.

Esimerkki IV

Valmistettiin samanlaisia alikylläisiä ihonläpäisevästi vapauttavia laitteita kuin 20 esimerkissä III, mutta laitteet oli tarkoitettu bentstropiiniemäksen vapauttamiseen, ja missä oli aineen säiliöliuotin EVA:sta (40 % VA) ja 0,025 mm LPDE-nopeutta

5 kontrolloiva membraani. Bentstropiiniemäs on liukoinen noin 650 mg/g EVA (40 % VA). Valmistettiin kooltaan 2,5 cm² laitteita käyttäen hyvin läpäisevää, amiineja kestävää silikonitarraa, jota on saatavissa yhtiöstä Dow Corning (X7-2920) tai polyisobutyleeni/mineraaliöljy-tarroja, läpäisemätöntä taustaa, ja 0,20 mm paksua säiliökerrosta, jossa oli alussa bentstropiinipanos 4, 10 ja 20 paino-% vastaten aktiivisuuksia 0,125, 0,25 ja 0,5. Tällaisista laitteista saadut likimääräiset in vitro -vapauttamisnopeudet suoraan vesikylpyyn 32-35 °C:ssa käyttäen 0,025 mm LDPE:tä olevia nopeutta kontrolloivia membraaneja on kuvattu kuvassa 5. 0,5 mm nopeutta kontrolloivan LDPE-membraanin vaikutus on kuvattu kuvassa 6.

10

Keskimääräinen ihon läpäisevyys bentstropiinille on alueella 70-90 µg/cm²/h, ja edellä kuvatut järjestelmät voivat vapauttaa bentstropiinia in vivo terapeuttisesti käyttökelpoisilla nopeuksilla 10-40 µg/h. Laitteen koko voidaan valita antamaan käyttöön päivittäisannokset noin 0,4-4,5 mg jopa 4 päivän ajan.

15

Esimerkki V

20 Valmistettiin bentstropiinia ihonläpäisevästi vapauttavia laitteita käytettäväksi kliinissä testeissä tavalla, joka yleisesti esitettiin esimerkissä IV, 10 % bentstropiini/-90 % EVA 40-säiliökoostumuksesta 5 cm² laastareiksi käyttäen 0,038 mm LDPE-nopeutta kontrolloivia membraaneja ja 0,045 mm amiineja kestäviä tarrakerroksia. 0,13 mm säiliökerroksella laitteet sisälsivät noin 6,4 mg bentstropiinia, ja ne oli tarkoitettu 24 h antoajanjaksoa varten. Kuvassa 7 esitetään in vitro -vapauttamisnopeus ajan funktiona 32 °C:ssa vesialtaaseen. Käytettäessä ihmiskohteisiin päivittäispohjalta voidaan saavuttaa antikolinergisesti tehokas bentstropiinin ihonläpäisevä vapauttaminen.

25

30 Kun keksintömme ja sen edulliset suoritusmuodot täten on kuvattu, on ilmeistä, että ammattimiehille ovat ilmeisiä erilaiset modifikaatiot ja korvaukset, jotka voidaan tehdä poikkeamatta keksintömme suoja-alasta, jota rajoittavat ainoastaan seuraavat patenttivaatimukset.

30

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä tuotteen valmistamiseksi aktiivisen aineen ihonläpäisevään antoon, joka tuote käsittää
- 5 (a) säiliön (3) aktiiviselle aineelle ja laimentimelle, ja
(b) tarrakerroksen (5),
jolloin aktiivinen aine on tarrakerroksen liuotin, **tunnettu** siitä, että aktiivinen aine liuotetaan laimentimeen aktiivisen aineen tasapainotettuun alkukonsentraatioon, joka on alle kyllästymiskonsentraation, jolloin tasapainotettu aktiivisuus ei ylitä 0,50,
- 10 ja mainittu aktiivisuus säiliössä valitaan tasolle, joka ei vaikuta haitallisesti tarrakerrokseen, ja aktiivisen aineen alkupanos säiliössä säädetään sellaiselle tasolle, että aktiivisuuden lasku esivalittuna antoajanjaksona ei ole yli 75 %, ja että tarrakerros muodostetaan edullisesti siten, että se käsittää amiiniresistenttiä silikonia tai polyisobutyleeni/mineraaliöljyä.
- 15
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että ainakin 50 %, edullisesti ainakin 75 %, aktiivisen aineen tasapainotetusta alkukonsentraatiosta on säiliössä (3).
- 20
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu aktiivisuuden lasku on alle 25 %.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu aktiivinen aine on öljymäinen, ei-polaarinen materiaali, joka on nestemäinen ruumiinlämpötilassa.
- 25
5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu aktiivinen aine on nikotiini, sekoveriini, dekssekoveriini tai bentstropiini.
- 30
6. Patenttivaatimuksen 1 tai 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että aktiivisen aineen laimennin on etyleenivinyylisetaattikopolymeeri.
7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että laite lisäksi käsittää vapautumisen nopeutta kontrolloivan kalvon, joka läpäisee aktiivista ainetta mutta ei laimenninta, ja on asennettu säiliön ja tarrakerroksen väliin.
- 35

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu vapautumisen nopeutta kontrolloiva membraani on alhaisen tiheyden omaava polyetyleeni, suuritiheyksinen polyetyleeni tai etyleenivinyyliasetaatikopolymeeri.
- 5 9. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu tuote sisältää riittävän määrän nikotiinia antamaan ihon läpi nikotiinia annostusnopeudella 35-200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ainakin 24 h ajan.
- 10 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että annostusnopeus on 250-4000 $\mu\text{g}/\text{h}$.
11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu säiliö sisältää 5-50 paino-% nikotiinia ja 50-95 paino-% etyleenivinyyliasetaatikopolymeeriä, jonka vinyyliasetaatisisältö on alueella 28-60 %.

15

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en produkt för administrering genom huden av ett aktivt ämne, varvid produkten innefattar
- 20 (a) en behållare (3) för aktivt ämne och spädmedel, och
(b) ett klisterbandsskikt (5),
varvid det aktiva ämnet är ett lösningsmedel för klisterbandsskiktet, **kännetecknat** av att det aktiva ämnet löses i spädmedlet till en balanserad utgångskoncentration av det aktiva ämnet, som är lägre än satureringskoncentrationen, varvid den balanserade aktiviteten inte överskrider 0,50, och nämnda aktivitet i behållaren väljs på en nivå som inte påverkar klisterbandsskiktet skadligt, och den första satsen av aktivt ämne i behållaren regleras till en nivå så att aktivitetsnedgången under en på förhand bestämd administreringsperiod inte överskrider 75 %, och att klisterbandsskiktet företrädesvis bildas så att det innefattar aminresistent silikon eller polyisobutylene/mineralolja.
- 25 30
2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att åtminstone 50 %, företrädesvis åtminstone 75 % av det aktiva ämnets balanserade begynnelsekoncentration är i behållaren (3).
- 35
3. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att nämnda aktivitetsnedgång är under 25 %.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, kännetecknat av att nämnda aktiva ämne är ett oljeaktigt, icke-polärt material som är flytande vid kroppstemperatur.
- 5 5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, kännetecknat av att nämnda aktiva ämne är nikotin, sekoverin, dekssekoverin eller benstropin.
6. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 5, kännetecknat av att spädmedlet för det aktiva ämnet är etylenvinylacetatkopolymer.
- 10 7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, kännetecknat av att anordningen dessutom innefattar ett membran som reglerar frigörningshastigheten, som är genomträngligt för det aktiva ämnet men inte för spädmedlet och som placerats mellan behållaren och klisterbandsskiktet.
- 15 8. Förfarande enligt patentkrav 7, kännetecknat av att nämnda membran för att reglera frigörningshastigheten är lågdensitetspolyetylen, högdensitetspolyetylen eller etylenvinylacetatkopolymer.
- 20 9. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, kännetecknat av att nämnda produkt innehåller en tillräcklig mängd nikotin för att tillföra nikotin genom huden med en doseringshastighet mellan 35 och 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ under åtminstone 24 h.
- 25 10. Förfarande enligt patentkrav 9, kännetecknat av att doseringshastigheten är 250-4000 $\mu\text{g}/\text{h}$.
- 30 11. Förfarande enligt patentkrav 9 eller 10, kännetecknat av att nämnda behållare innehåller 5-50 vikt-% nikotin och 50-95 vikt-% etylenvinylacetatkopolymer, vars vinylacetatkoncentration är inom intervallen 28-60 %.

FIG. 1

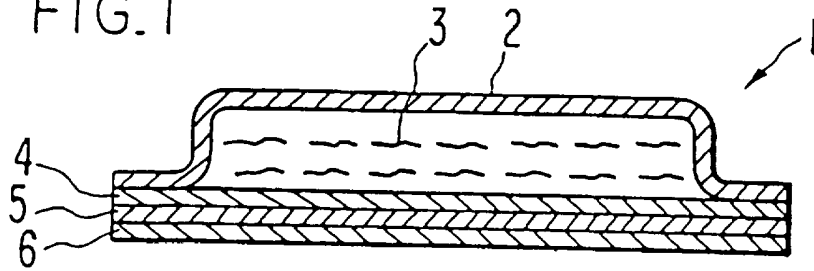


FIG. 2

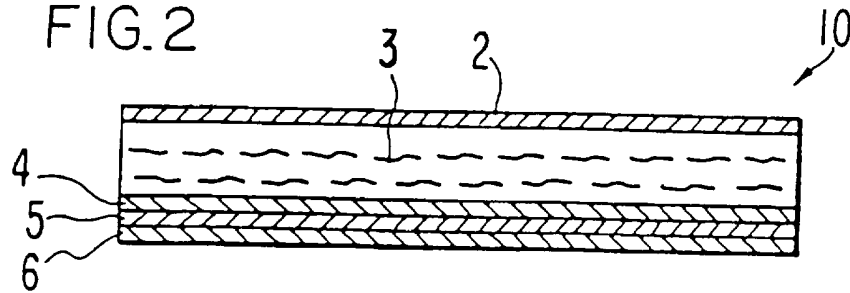


FIG. 3

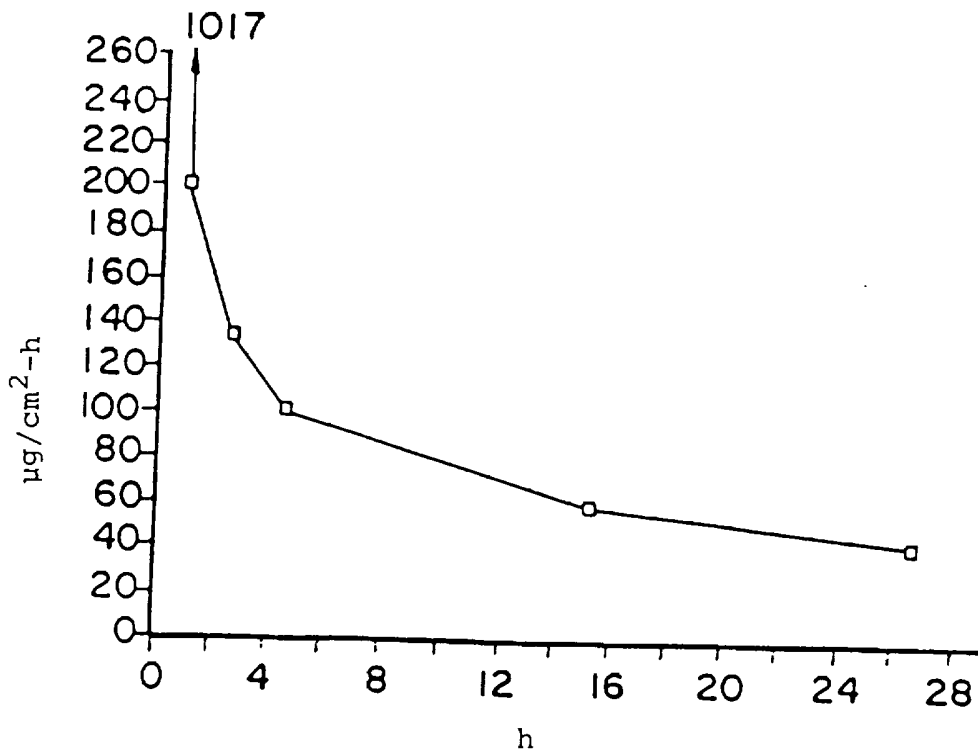


FIG. 4

104700

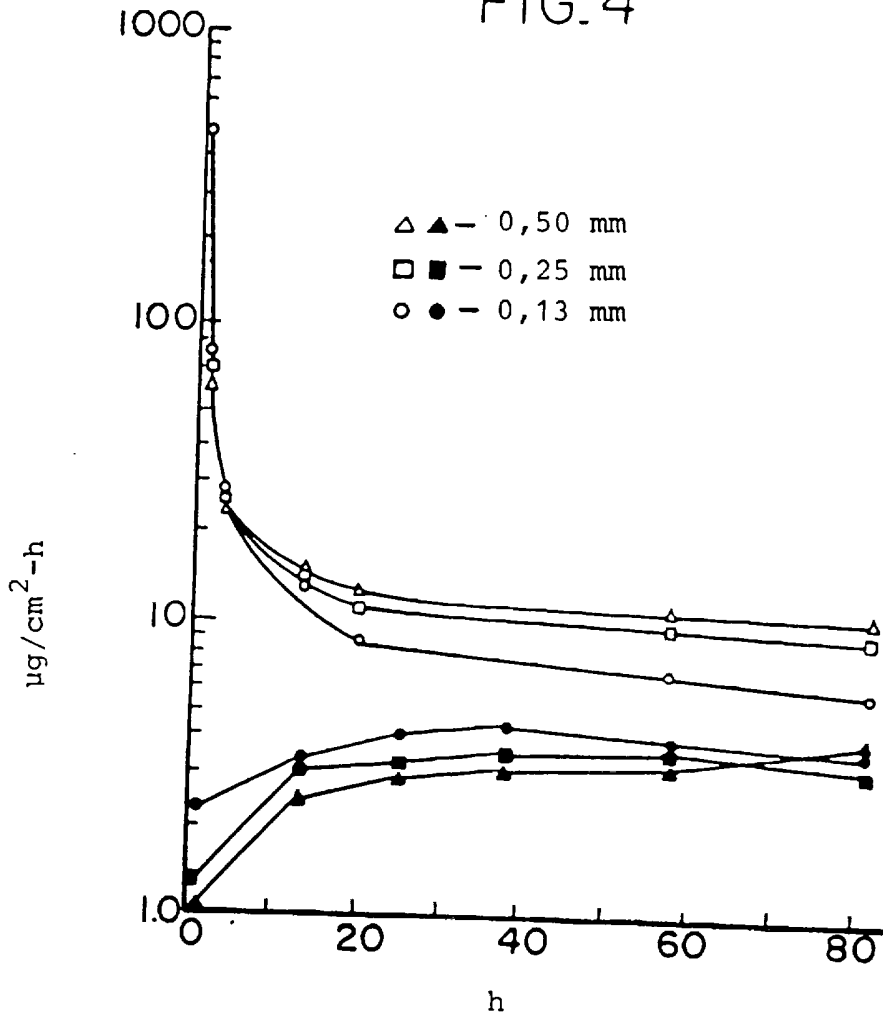


FIG. 5

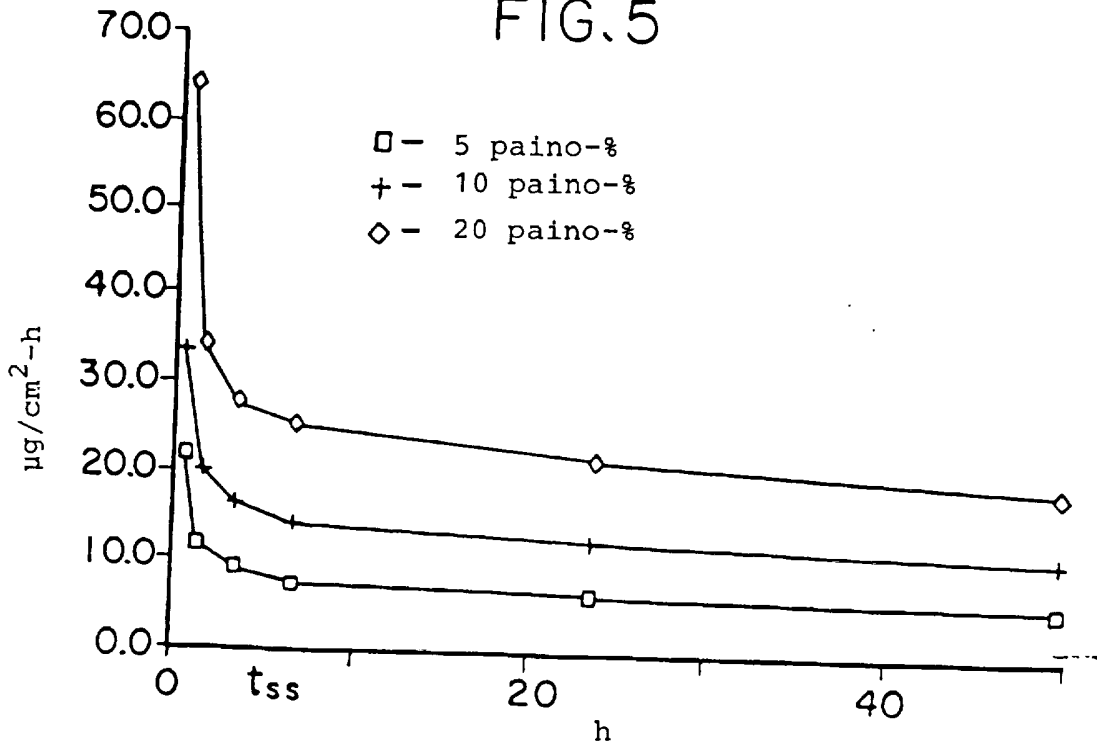


FIG. 6

104700

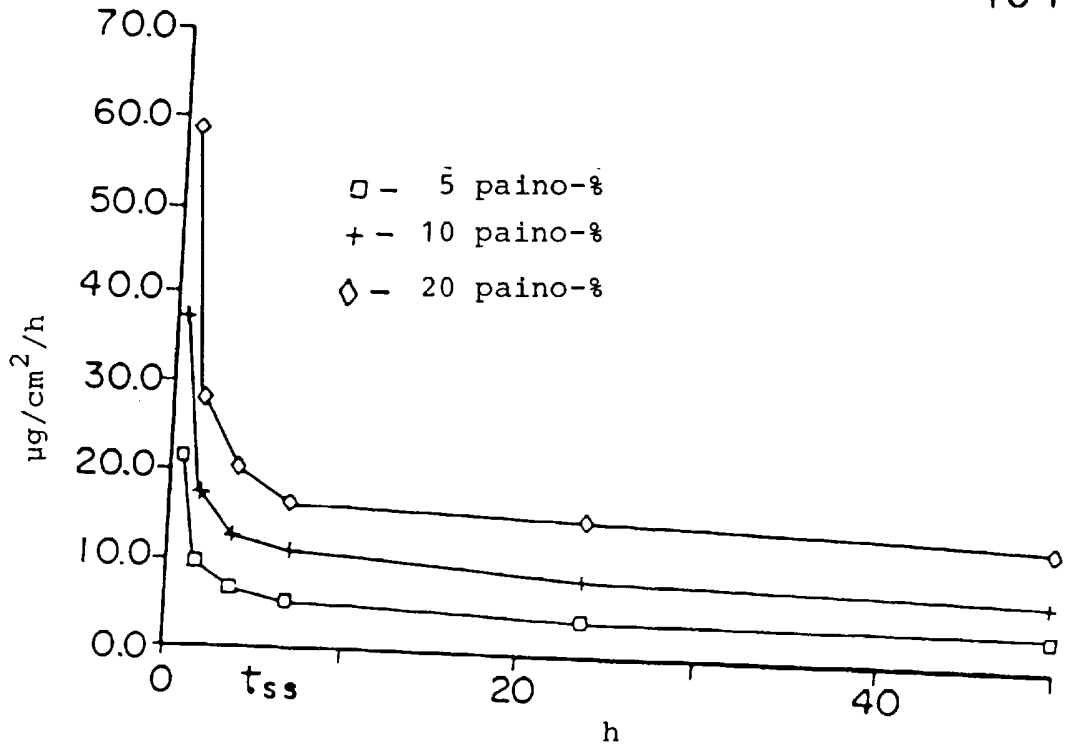


FIG. 7

