(12) **PATENT**

(19) NO (11) **319377** (13) **B1**

NORGE (51) Int Cl[7] A 61 K 9/70, 47/32

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19962833	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1995.01.07 PCT/US95/00022
(22)	Inng.dag	1996.07.05	(85)	Videreføringsdag	1996.07.05
(24)	Løpedag	1995.01.07	(30)	Prioritet	1994.01.07, US, 178558
(41)	Alm.tilgj	1996.08.15			
(45)	Meddelt	2005.07.25			

(73) Innehaver Noven Pharmaceuticals Inc , 11960 South West 144th Street, FL33186 MIAMI, US
(72) Oppfinner Jesus Miranda, , Miami, FL, US
Steven Sablotsky, , Miami, FL, US
(74) Fullmektig Actio-Lassen AS , Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, NO

(54) Benevnelse **Transdermal innretning med polyvinylpyrrolidon som løselighetsforsterker**

(56) Anførte publikasjoner
EP 201 828
EP 343 807
EP 529 123
EP 591 432

(57) Sammendrag

En blanding av minst tre polymerer, inklusive en løselig polyvinylpyrrolidon, i kombinasjon med et virkestoff frembringer et trykkfølsomt adhesivt preparat for et system med transdermal virkestofftilførsel hvori virkestoffet tilføres fra det trykkfølsomme adhesive preparat og gjennom dermis når det trykkfølsomme adhesive preparat er i kontakt med menneskehud. Løselig polyvinylpyrrolidon øker virkestoffets løselighet uten negativt å påvirke preparatets tendens til adhesjon eller hastigheten for virkestofftilførsel fra det trykkfølsomme adhesive preparat.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et trykkfølsomt adhesivt preparat som er egnet til bruk i et system for transdermal tilførsel av legemidler, en fremgangsmåte for preparering derav, samt det nevnte system.

Således omfatter oppfinnelsen generelt systemer for transdermal virkestofftilførsel, og nærmere bestemt ett preparat for transdermal virkestofftilførsel hvori en blanding av polymerer benyttes til å påvirke virkestoffløselighet og hastigheten av virkestofftilførsel fra preparatet. Nærmere bestemt et antall polymerer, med fordel ikke blandbare med hverandre, inklusive en løselig polyvinylpyrrolidon ("PVP"), hvilken kan øke den maksimalt tilgjengelige konsentrasjon av virkestoffet i blandingen, hvilket tillater en omfattende reduksjon i størrelsen av det system som behøves for å oppnå terapeutiske nivåer mens de ønskede tilførsels- og adhesive egenskaper opprettholdes.

Anvendelsen av et transdermalt preparat, eksempelvis et trykkfølsomt adhesiv som inneholder et medikament, nemlig et virkestoff eller annet bioaktivt agens, som en anordning for styring av virkestofftilførsel gjennom huden ved i det vesentlige en konstant hastighet, er velkjent. Slike kjente tilførselssystemer involverer inkorporering av et medikament i en bærer slik som en polymer matrise og/eller et trykkfølsomt adhesivt preparat. Det trykkfølsomme adhesiv må addere effektivt til huden og tillate migrering av medikamentet fra bæreren gjennom huden og inn i pasientens blodstrøm.

Virkestoffkonsentrasjon i monolittiske transdelmale tilførselssystemer kan variere sterkt avhengig av det virkestoff og de polymerer som benyttes. Lave virkestoffkonsentrasjoner i adhesivet kan resultere i vanskeligheter med å oppnå en for medikamentet akseptabel tilførselshastighet, med fordel en som nærmer seg nulte ordens kynetikk. Høye virkestoffkonsentrasjoner påvirker på den annen side ofte adhesivenes addisjonsegenskaper, og tenderer til å fremme krystallisasjonen. Krystallisasjonen opptrer fordi, i varierende grad, er de fleste virkestoffer som passerer gjennom huden ikke merkbart løselige eller suspenderbare i trykkfølsomme adhesiver.

I systemer for transdermal virkestofftilførsel er tilstedeværelsen av krystaller (virkestoff eller andre additiver eller begge deler) generelt uønsket. Dersom virkestoffet foreligger i krystallinsk form, er det ikke tilgjengelig for frigjøring fra systemet, og derfor ikke tilgjengelig for tilførsel. Selv om virkestoffkrystaller først kan oppløses og deretter frigjøres fra systemet, er en slik prosess dessuten vanligvis hastighetsbegrensende og tenderer til å redusere transdermale gjennomtregningshastigheter.

Enkle diffusjonsmodeller for gjennomtrengning av virkestoffer gjennom huden antyder at slike gjennomtrengningshastigheter er konsentrasjonsavhengige, d.v.s. avhengige av både mengden og virkestoffets metningsgrad innen det trykkfølsomme adhesive preparat. Mens polyakrylatadhesiver har en høy ansiennitet overfor mange virkestoffer og dermed tenderer til å solubilisere høyere konsentrasjoner av virkestoff enn hva gummiadhesiver klarer, skapes det vanskeligheter i oppnåelsen av akseptable gjennomtrengningshastigheter og adhesivegenskaper når de benyttes som det eneste trykkfølsomme adhesiv i et system. Den minimale konsentrasjon ved hvilken det trykkfølsomme adhesive preparat mettes med virkestoff for å maksimalisere gjennomtrengning kan oppnås ved å blande et gummiadhesiv, hvilket har liten eller ingen løselighet ovenfor virkestoffer, inn i et polyakrylatadhesiv. Imidlertid resulterer den reduserte løselighet og økte grad av overmetning av virkestoffet i et slikt mulipelt polymersystem i et bedre miljø for krystallisasjon av virkestoffet.

Høye konsentrasjoner av oppløst aktiv bestanddel kan benyttes til å øke strømmen av den aktive bestanddel gjennom huden, slik det er vist i hyppige meldinger om såkalte overmettede systemer.

Krystalstørrelse og -fordeling blir således viktige parametere som må styres til oppnåelse av maksimal tilførsel av virkestoff. Disse parametere er imidlertid vanligvis vanskelige å styre. Svikt i å styre krystallstørrelse og -fordeling kan resultere i produkter hvis utseende antyder at den fremstillingsprosess med hvilken de er produsert

ikke er under kontroll. Viktigere er at tilstedeværelsen av store krystaller, særskilt i overdrevne menger, kan være ødeleggende for transdermale midler av den adhesive type. Krystaller på overflaten av det trykkfølsomme adhesive system kan resultere i tap av adhesjon. Videre kan overflatekrystaller komme i direkte kontakt med huden, og kan forårsake hudirritasjon.

Løselig PVP er kjent som en krystallisasjonsinhibitor for transdermale preparater. Imidlertid vil PVP redusere, eller gi tilstrekkelig høye konsentrasjoner, ødelegge akseptable gjennomtrengninghastigheter for tilførsel av virkemiddel ved terapeutisk nivå og adhesjonsegenskapene for trykkfølsomme adhesiver. EPO-patentskrift WO 93/08793, som ble arkivført 21. oktober 1992 under tittelen "Transdermal Therapeutic Systems Containting Crystallization Inhibitors" beskriver PVP som en krystallisasjonsinhibator i et adhesivsystem med en enkel polymer. US-patentskrift 5,252,334 fra 12. oktober 1993, under tittelen "Solid Matrix System for Transdermal Delivery" viser anvendelsen av PVP i et adhesivsystem ved en enkel polymer uten forsterker.

PCT-patentskrift US92/05297 som ble arkivført 22. juni 1992 under tittelen "Solubility Parameter Base Drug Deliver System And Method For Altering Drug Saturation Concentration" beskriver et monolytisk transdermalt trykkfølsomt adhesivt tilførselssystem som omfatter to forskjellige polymerer. Gummien, som har en lavere løselighetsparameter, tenderer til å minske løseligheten av medikamentet i det trykkfølsomme adhesive preparat, slik at konsentrasjonen av solubilisert virkestoff senkes.

Ingen av de utenlandske patenter og patentpublikasjoner antyder at ved å tilsette en gummi til et virkestoff i et polyakrylatadhesiv, kan hastigheten av transdermal gjennomtregning øke som et resultat av økningen i graden av metning, nemlig metning eller overmetning, av virkestoffet i systemet. Imidlertid kan denne økning i graden av metning resultere i at virkestoffet krystalliserer. Heller ikke disse patenter og patentpublikasjoner antyder at den økende gjennomtrengning hastighet ikke behøver å ofres for å minimalisere graden av krystallisasjon eller at krystallisasjonsproblemet skal kunne ordnes ved tidssatsen av en løselig PVP, i en menge som er tilstrekkelig til å solubilisere alt virkestoff i overmettet konsentrasjon innen den multipelpolymere adhesivblanding og likevel opprettholde tilførsel av terapeutiske virkestoffnivåer og dessuten beholde preparatets adhesive egenskaper.

Det er nå funnet at løselig PVP kan benyttes i et multipelpolymert adhesivsystem innen et smalt område til solubilisering av virkestoffer i mengder som ligner de hvilke kan solubiliseres av et polyakrylatepolymer- system alene, uten skadelig påvirkning

av transdermale gjennomtrengningshastigheter og tillate den trykkfølsomme adhesivsystem-blanding og opprettholde den nødvendige tendens til adhesjon.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås det foregående og andre mål ved inkluderingen av en løselig PVP i blandingen av minst to polymerer. Den løselige PVP tillater økt innlasting av virkestoffet i det trykkfølsomme adhesive preparat. Den mengde løselig PVP som benyttes må være tilstrekkelig til å solubilisere virkestoffet uten uønsket krystallisasjon og uten vesentlig minsking av virkestoffets gjennomtrengingshastighet eller av middelets tendens til adhesjon. Blandingen av minst to polymerer er beskrevet i det PCT-patentskrift US92/05297 det er vist til det foregående.

I samsvar med et aspekt ved den foreliggende oppfinnelse omfatter et forbedret tykkfølsomt adhesivt preparat (1) en gummi, (2) et polyakrylat, (3) et virkestoff og (4) en løselig PVP.

Betegnelsen "overmettet" som benyttes ved henvisning til virkestoffet betyr at den mengde virkestoff som foreligger er høyere enn dets løseligehet eller disbergerbarhet i et multipelpolymert adhesivsystem som mangler den løselige PVP.

Betegnelsen "polyvinylpyrrolidon," eller "PVP" viser til en polymer, enten en homopolymer eller kopolymer, som inneholder N-vinylpyrrolidon som en av monomerenhetene. Typiske PVP-polymerer er homopolymere PVP-er og kopolymerer av vinylacetat og vinylpyrrolidon. De homopolymere PVP-er er innen den farmasøytiske industri kjent under et utvalg betegnelser inklusive det generiske navn poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) og varemerkene povidon, polyvidon, polyvidonum og polyvidonum (sic). Kopolymeren vinylacetat/vinylpyrrolidon er innen den farmasøytiske industri kjent som kopolyvidon, copolyvidone og copolyvidonum. Egnede PVP-polymerer inkluderer de som av BASF AG, Ludwigshafen, Tyskland omsettes under varemerket kollidon. Kollidon 17PF, 25, 30, 90 og VA 64 foretrekkes.

Betegnelsen "løselig" betyr når den benyttes under henvisning til PVP at polymeren er løselig i vann og generelt ikke er tverrbundet i noen vesentlig grad, og har en molekylvekt på under ca. 2.000.000. Se generelt Bühler, KOLLIDON®: POLYVINYLPYRROLIDON FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, BASF AG (1992).

Selv om PVP kan øke løseligheten eller disbergerbarheten av virkestoffet innen det multipelpolymere adhesivsystem, fører økende mengder PVP til minsking i virkestoffstrømmen og minsking i systemets tendens til adhesjon. Dermed bør den mengde

løselig PVP som velges være tilstrekkelig til å solubilisere alt virkestoff men utilstrekkelig til i det vesentlige å sinke strømmen av virkestoffet fra systemet. Denne mengde virkestoff kan bestemmes eksperimentelt men er generelt i et vektmessig forhold virkestoff til PVP på ca. 1:10 til ca 10:1, med fordel ca 1:5 til ca 5:1 og optimalt ca 1:3 til ca 3:1.

Særskilt fortrukne utførelsesformer inkluderer blandinger som omfatter en gummi og en løselig PVP, hvori gummien er polysiloksan.

Polysiloksan er med fordel tilstedet i det trykkfølsomme adhesive preparat i en mengde som spenner fra ca. 9 til 97 vekt-% av det trykkfølsomme adhesive preparat, men polyakrylatet med fordel foreligger i en mengde på opptil ca. 95 %. Med fordel er forholdet polyakrylat til gummi fra ca. 2:98 til ca. 96:4, og med større fordel fra ca. 2:98 til ca. 86:14 i vektdeler. Det optimale forhold mellom gummi og polyakrylat er det som tillater den høyeste konsentrasjon av virkestoff som behøves til å oppnåelse av tilnærmet nulteordens kinetikk, og som har tilstrekkelig løselig PCP til å solubilisere alt virkestoff, uten skadelig påvirkning av det trykkfølsomme adhesive preparats adhesjonsegenskaper eller virkestoffets gjennomtrengningshastighet fra preparatet.

Løselig PVP foreligger med fordel i det trykkfølsomme adhesive preparat i en mengde som spenner fra ca. 1 til ca. 20 vekt-% av det total preparat i det vektforhold til virkestoffet som er beskrevet i det foregående. Den minimale lenge løselig PVP som skal tilsettes er den mengde som behøves for å øke virkestoffets løselighet i det taunære system til løseligheten av virkestoffet i et binært system som er identisk, men som mangler gummien. Denne mengde kan bestemmes eksperimentelt ved å oppløse den ønskede mengde virkestoff i pololyakrylatet, deretter tilsette den ønskede mengde gummi, deretter tilsette tilstrekkelig løselig PVP til å solubilisere virkestoffet. Den faktiske mengde som skal benyttes vil avhenge av systemet og kan bestemmes eksperimentelt ved tilsatts av løselig PVP til blandingen i en mengde som er tilstrekkelig til minst å kompensere for den reduksjon i løselighet av virkestoffet som bevirkes ved tilsatsen av gummien til polyakrylatet.

Den maksimale mengde løselig PVP som skal tilsettes er den mengde som tillater tilførsel av en terapeutisk mengde av virkestoffet fra systemet, helst med omtrent nulteordens kinetikk, og reduserer ikke signifikant den adhesivitet av systemet som behøves til transdermale formål. Denne mengde kan også bestemmes eksperimen-

telt ved måling av strøm eller transdermale gjennomtrengningshastigheter fra systemet og måling av systemets adhesive egenskaper.

Det trykkfølsomme adhesive preparat ifølge oppfinnelsen omfatter en blanding av med fordel ca. 9 til ca. 97 % og optimalt ca. 14 til 94 vekt-% av en gummi, ca. 5 til 85 vekt-% av et polyakrylate, og med fordel ca. 1 til 20 %, med fordel ca. 3 til 15 % og optimalt ca. 5 til 15 vekt-% av en løselig PVP.

Det multipelpolymere adhesivsystem omfatter ca. 50 til 99 vekt-% av det trykkfølsomme adhesive preparat. Det multipelpolymere adhesive system kombineres med et virkestoff i en mengde på ca. 0,1 til 50 %, optimalt ca. 0,3 til 30 vekt-% av det trykkfølsomme adhesive preparat. Valgfrie additiver, slik som kosoventer for virkestoffet (opptil 30 vekt-%) og forsterkere blant (opptil 20 vekt-%) kan inkluderes i det totale preparat.

I særskilt foretrukne utfølelsesformer er virkestoffet et steroid, slik som et østrogen eller et progestasjonelt agens eller en kombinasjon derav. I andre foretrukkende utførelsesformer kan virkestoffet være en β2-adrenerg agonis, slik som albuterol, eller et kardioaktivt agens, slik som nitroglyserin. Videre i andre utfølelsesformer er virkestoffet et kolinergt agens, slik som pilokarpin, et antipsykotikum slik som haloperidol, et beroligende middel/sedativ slik som alprazolam, eller et anestetikum eller analgetiske agenser. Videre er den nylig erkjent at CNS-virksomme virkesoffer slik som nikotin og selegilin kan administreres transdermal innen rekkevidden av den foreliggende oppfinnelse.

De trykkfølsome adheside preparater kan videre inkluderer forsterkere, fyllstoffer, kosolventer, og eksipienser slik det er kjent innen faget for anvendelse i preparater for transdermal virkestofftilførsel.

Det adhesive preparat i følge oppfinnelsen er således kjennetegnet ved at preparatet omfatter en blanding av:

a. en gummiklebemiddel, hvori gummiklebemidlet foreligger i en mengde fra 9 vekt% til 94 vekt-% av sammenstillingen;

b. et polyakrylat i en mengde fra 2 vekt% til 85 vekt% av blandingen, hvor forholdet mellom polyakrylat og gummiklebemidlet er fra 2:98 til 96:4;

c. en terapeutisk virksom mengde av et legemiddel, eller en blanding av to eller flere legemidler for transdermal tilførsel, hvori legemiddelet foreligger i en mengde fra 0,3% til 30% av sammenstillingen; og

d. en løselig polyvinylpyrrolidon, hvori den løselige polyvinylpyrrolidon foreligger i en mengde fra 1% til 20 % av det totale preparat,

hvor forholdet mellom legemiddelet og den løselige polyvinylpyrrolidon er fra 1:10 til 10:1, og hvor mengden løselig polyvinylpyrrolidon er tilstrekkelig til å løse opp alt legemiddel som foreligger i en mengde som ville overskride dets løselighet i et preparat som inneholder et gummiklebemiddel og et polyakrylat, men som mangler løselig polyvinylpyrrolidon.

Fremgangsmåten i følge oppfinnelsen er således kjennetegnet ved at den omfatter å blande:

a. et gummiklebemiddel i en mengde fra 9 vekt% til 94 vekt% av sammenstillingen;

b. et polyakrylat i en mengde fra 2 vekt% til 85 vekt% av sammenstillingen, hvor forholdet mellom polyakrylatet og gummiklebemidlet er fra 2:98 til 96:4;

c. et legemiddel i en terapeutisk virksom mengde, eller en blanding av to eller flere legemidler for transdermal tilførsel av legemiddel, hvori legemiddelet foreligger i en mengde fra 0,1% til 50% av preparatet; og

d. en løselig polyvinylpyrrolidon, som foreligger i en mengde fra 1% til 20% av preparatet,

hvor forholdet mellom legemiddelet og den løselige polyvinylpyrrolidon er fra 1:10 til 10:1, og hvor mengden av løselig polyvinylpyrrolidon er tilstrekkelig til å oppløse alt legemiddel som er tilstede i en mengde som ville overstige dets oppløsbarhet i et preparat som omfatter et gummiklebemiddel og et polyakrylat, men som mangler polyvinylpyrrolidon.

Systemet i følge oppfinnelsen er således kjennetegnet ved at preparatet deri omfatter en homogen blanding av:

a. et trykkfølsomt klebemiddel som velges fra gruppen bestående av:

   i. polyisopren, styren/butadien, styren-isopren-styren, butylgummi, polytetrafluoretylen, polyvinylklorid, polyvinylidenklorid, polykloropren, polyacrylonitril, og blandinger derav;

   ii. polyisobutylen og blandinger derav; og

   iii. polysiloxan og blandinger derav;

a. en løselig polyvinylpyrrolidon; og

b. ett legemiddel eller en blanding av to eller flere legemidler.

I følge en annen variant av systemet omfatter det et arkformet materiale som har en geometrisk form tilpasset anvendelsesområdet på en pasients kropp, omfattende et preparat som angitt i karakteristikken av krav 1-33.

Ytteliger utførelser av oppfinnelsen er angitt i underkravene 2-33, 35-36, 38 og 40.

Tilegnelse av den foreliggende oppfinnelse lettes ved lesing av den følgende detaljerte beskrivelse, i samband med de vedlagte tegninger, hvori:

Figur 1 viser en skjematisk illustrasjon av en monolittisk innretning for transdermal virkestofftilførsel i følge den foreliggende oppfinnelse.

Figur 2 viser en grafisk fremstilling av diffusjonskoeffisient versus netto løselighetsparameter.

Figur 3 viser den gjennomsnittlige strøm av østradiol for to preparater som ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder en løselig PVP.

Figur 4 viser østradiolstrøm gjennom humant epidermis fra PVP-preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Figur 5 viser strøm av noretidronacetat gjennom humant epidermis i et middel som ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder norindronacetat, østradiol og løselig PVP.

Figur 6 viser gjennomsnittlig strøm av østradiol og noretidronacetat fra et preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholdende varierende konsentrasjoner av løselig PVP.

Figur 7 viser effekt av løselig PVP på østradiolstrøm gjennom humant epidermis.

Figur 8 viser kumulativ gjennomtrengning av østradiol og noritindonacetat fra et preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholdende varierende konsentrasjoner av løselig PVP.

Figur 9 viser effekt av løselig PVP-konsentrasjon på strøm av østradiol og noritindronacetat gjennom humant epidermis fra et preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Figur 10 viser effekt av løselig PVP på gjennomsnittlig østradiol- og noretindronacetat-strøm fra et preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholdende varierende konsentrasjoner av løselig PVP.

Oppfinnelsen vedrører et trykkfølsomt adhesivt preparat som omfatter en blanding av minst to polymerer, en løselig PVP og et virkestoff. Blandingen av minst to polymerer blir heri referert til som et multipelpolymert adhesivsystem. Betegnelsen "blanding" benyttes heri for å indikere at det er ingen eller i det vesentlige ingen, kjemisk reaksjon eller tverrbinding (utover enkel H-binding) mellom de forskjellige polymerer i det multipelpolymere adhesivsystem.

Ved anvendelse heri viser betegnelsen "trykkfølsomt adhesiv" til et viskoelastisk materiale som øyeblikkelig adherer til de fleste underlag ved påføring av et meget svakt trykk og forblir permanent klebrig. En polymer er et trykkfølsomt adhesiv i den forstand betegnelsen benyttes heri dersom den har egenskapene for et trykkfølsomt adhesiv i seg selv eller fungerer som et trykkfølsomt adhesiv ved tilsats av klebemidler, mykgjørere eller andre additiver. Betegnelsen trykkfølsomt adhesiv inkluderer også blandinger av forskjellige polymerer og blandinger av polymerer, slik som polyisobutylener (PIB) av ulike molekylvekter, idet resulterende blandinger er et trykkfølsomt adhesiv. I det siste tilfellet betraktes polymerer av lavere molekylvekt i blandingen ikke som "klebemidler," idet denne betegnelse reserveres for additiver som utover molekylvekten adskilller seg fra de polymerer til hvilke de er tilsatt.

Ved anvendelse heri viser betegnelsen "gummi" til et viscoelsastisk materiale som har egenskapene til et trykkfølsomt adhesiv og som inneholder minst en naturlig eller syntetisk elastomer polymer. Egnet gummi inkluderer polysiloksan, polyisobutylen og naturlig gummi.

Ved anvendelse heri er betegnelsen "virkestoff," og dets ekvivalenter, "bioaktiv agens," og "medikament" ment å ha den bredeste (sik) idet de inkluderer enhver terapeutisk, profilaktisk og/eller farmakologisk eller fysiologisk velgjørende aktiv substans, eller blanding derav, hvilket tilføres til en levende organisme for å frembringe en ønsket, vanligvis velgjørende virkning.

Nærmere bestemt er ethvert virkestoff som er i stand til å frembringe en farmakologisk respons, lokalisert eller systemisk, uavhengig av hvorvidt den er terapeutisk, diagnostisk eller profilaktisk i sin natur, i planter eller dyr, innenfor siktemålet ifølge oppfinnelsen. Innenfor den foreliggende oppfinnelse er også slike bioaktive agenser som pesticidet, insekticider, solfiltere, kosmetiske midler etc.. Det skal bemerkes at virkestoffene og/eller de bioaktive agenser kan benyttes enkeltvis eller som en blanding av to eller flere slike agenser, og i mengder som er tilstrekkelige til å forebygge, kurere, diagnostisere eller behandle en sykdom eller annen tilstand, avhengig av det foreliggende tilfellet.

Medikamentet benyttes i en "farmakologisk virksom mengde." Den sistnevnte betegnelse betyr at konsentrasjonen av virkestoffet er slik at i preparatet resulterer det i et terapeutisk nivå av virkestoffet som tilføres iløpet av det tidsrom at den transdermale doseringsform skal benyttes, helst med nulteordens kinetikk. Slik tilførsel er avhengig av et stort antall variabler inklusive virkestoffet, det tidsrom for hvilken den individuelle doseringsenhet skal benyttes, virkestoffets strømmningshastighet fra systemet og et antall andre variabler. Den mengde virkestoff som behøves kan bestemmes eksperimentelt på basis av virkestoffets strømningshastighet gjennom systemet og gjennom huden ved anvendelse med og uten forsterkere. Når den strømmingshastighet som behøves er bestemt, utformes det transdermale tilførselsystem slik at frigjøringshastigheten i løpet av tidsrommet for terapeutisk anvendelse minst vil være lik med strømmningshastigheten. Selvfølgelig påvirker det trandermale tilførselssystems overflateareal også tilførselen av virkestoffet fra systemet.

Virkestoffet presenteres i en mengde som slik det defineres her i er "overmettet". Den overmettede mengde behøves for å øke konsentrasjonen av solubilisert virkestoff i systemet. Den løselige PVP er dermed nødvendig for å solubilisere virkestoffet i det ellers overmettede system.

Generelt kan terapeutiske mengder virkestoff tilføres fra middelet når det inneholder ca. 0,1 til 50 vekt-% av virkestoffet. Imidlertid er midlet ifølge den foreliggende oppfinnelse særskilt egnet for virkestoffer som benyttes i relativt lave konsentrasjoner, særskilt 0,3 % til 30 % av den totale sammensetning.

Den løselige PVP benyttes i en mengde som er tilstrekkelig til å solubilisere virkestoffet, idet mengden er større enn den som behøves for å solubilisere virkestoffet i et identisk middel som mangler gummi. Imidlertid bør den maksimale mengde løselig PVP som benyttes ikke være i større enn den som kan opprettholde tilførselen av vir-

kestoffet på et terapeutisk nivå, med fordel en som fører til oppnåelse av nulteordens kinetikk, og som kan beholde de adhesive egenskaper for det trykkfølsomme adhesive middel til trandermal bruk. Som et eksempel er et steroid slik som 17 β-østradiol eller noretidronacetat i det typiske trykkfølsomme polyakrylatadhesiv løselig i en mengde på omtrent 2 til 4 %, uten tilstedeværelse av tilsatt PVP, selv om krystallisasjon, slik det er bemerket i PCT- patetentskrift WO 93/08793, tenderer til å opptre i fraværet av PVP og akselererer ved henstand under romtemperatur og trykk. Ifølge den foreliggende oppfinnelse er det funnet at tilsatsen av en gummi til blandingen minsker steroidets løselighet i polyakrylatet proporsjonalt med mengden tilsatt gummi. Altså, i et system som inneholder et polyakrylat og en gummi, må det benyttes tilstrekklig PVP som et solubiliserende agens til kompensasjon for den mangel på løselighet som skapes ved tilsatsen av gummi. Videre bør utelukkende den minimale mengde løselig PVP tilsettes til det trykkfølsomme adhesive middel siden økende mengder PVP vil føre til tap av akseptable gjennomtrengning hastigheter for tilførsel av et terapeutisk nivå av virkestoff og ønskede adhesive egenskaper.

Den foreliggende oppfinnelse ble utviklet fra den oppdagelse at den transdermale gjennomtrengningshastighet for et virkestoff fra det trykkfølsomme adhesive system selektivt kan modelleres ved å justere løseligheten av virkestoffet i systemet. Ved anvendelse heri betyr betegnelsen "transdermal gjennomtrengningshastighet" hastigheten for passering av virkestoffet gjennom huden, noe som, slik det er kjent innen faget, kan eller ikke kan påvirkes av hastigheten for frigjøring av virkestoffet fra bæreren.

Det å danne en blanding av multiple polymerer resulterer i et adhesivsystem som har en karakteristisk "netto løselighetsparameter," hvis utvelgelse med fordel muliggjør en selekterbar modulering av virkestoffets tilførselshastighet ved justering av virkestoffets løselighet i det multipelpolymere adhesivsystem.

Løselighetsparameter, her i også henvist til som "SP," har vært definert som summen av alle de intermolekylære tiltrekkende krefter, hvilken empirisk er relatert til graden av gjensidig løselighet av mange forskjellige kjemiske stoffer. En generell diskusjon av løslighetsparameteret kan finnes i en artikkel av Vaughan, "Using Solubility Parameters in Cosmetics Formulation," J. Soc. Cosmet. Chem., Vol. 36, pp 319-333 (1985).

Det multipelpolymere adhesivsystem er med fordel utformet slik at det ved romtemperatur er et trykkfølsomt adhesiv og har andre ønskverdige karakteristika for adhe-

siver som benyttes innen faget transdermal tilførsel av virkestoff. Slike karakteristika inkluderer god addesjon til hud, evne til å dras av eller på annen måte fjernes uten vesentlig trauma for huden, opprettholdelse av klebrighet under elding etc.. Generelt sett bør det multipelpolymere adhesivsystem ha en glass transisjonstemperatur (Tg), som måles ved anvendelse av et diffrensialskannende kalorimeter på mellom ca. -70 og 0 °C.

Betegnelsen "akrylpolymer" benyttes heri som innen faget avvekslende for polyakrylat-, polyakryl og akryladhesiv. Den akrylbaserte polymer og den silikonbaserte polymer foreligger med fordel i et vektforhold på henholdsvis fra ca. 2:98 til ca. 96:4, med større fordel fra ca. 2:98 til ca. 90:10, og med enda større fordel ca. 2:98 til ca. 86:14. Mengden akrylbasert (heretter henvist i store trekk til som et polyakrylat) polymer og silikonbasert polymer (heretter henvist i store trekk til som et polysiloksan) utvelges for å modifisere virkestoffets metningskonsentrasjon i det ternere multippelpolymere adhesivsystem for påvirke virkestoffets tilførselhastighet fra systemet og gjennom huden.

I særskilt forbedrede utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelse er polyakrylatet tilstede i en mengde som spenner fra ca. 5 til 85 vekt-% av det trykkfølsomme adhesive middel og polyisobutelenet er tilstede i en mengde som spenner fra ca. 14 til 94 vekt-% av det totale middel. I nok en annen foretrukken utfølelsesform er et polyisobutelen tilstede i en mengde som spenner fra ca. 10 til 90 vekt-% av det totale middel og polyakrylatet er tilstede i en mengde som spenner fra ca. 5 til 95 vekt-% av det totale middel.

Vektkonsentrasjonen av virkestoffet i det trykkfølsomme adhesive middel er med fordel ca. 0,1 til ca. 50 %, med større fordel ca. 0,1 til ca. 40 %, og optimalt ca. 0,3 til ca. 30 %, idet prosentandelene er basert på vekten av det trykkfølsomme adhesive middel. Oppfinnelsen er spesielt egnet for virkestoffer som skal benyttes i lave konsentrasjoner, d.v.s. 10 %, 5 % eller endog 3 % av middelet. Uavhengig av hvorvidt det er høy innlasting eller lav innlasting av virkestoffet inn i systemet for transdermal virkestofftilførsel, kan det trykkfølsomme adhesive middel ifølge den foreliggende oppfinnelse utformes til opprettholdelse av akseptable egenskaper for rivestyrke, klebrighet og adhesjon ved avtagning.

Ved gjennomføring av foretrukne utførelsesformer ifølge oppfinnelsen kan polyakrylatet være et hvilken som helst av homopolymerene, kopolymerene, terpolymerene og lignende av forskjellige akrylsyrer. I slike foretrukkene utførelsesformer utgjør

polyakrylatet med fordel opp til ca. 95 % av det trykkfølsomme adhesive middels totalvekt, med større fordel ca. 3 % til ca. 90 %, og optimal ca. 5 % til ca. 85 %, i det mengden polyakrylat avhenger av den mengde og type virkestoff som benyttes.

De polyakrylater som er egnet ved praktisering av den foreliggende oppfinnelse er polymerer av en eller flere monomerer av akrylsyrer og andre kopolymiserbare monomerer. Polyakrylatene inkluderer også kopolymerer av alkylakrylater og/eller metakrylater og/eller kopolymiserbare sekundære monomerer eller monomerer med funksjonelle grupper. Ved å variere mengden av hver type monomer som tilsettes, kan det resulterende polyakrylats kohesive egenskaper endres slik det er kjent innen faget. Generelt er polyakrylatet sammensatt av minst 50 vekt-% av akrylat- eller alkylakrylat monomer, fra 0 til 20 % av en funksjonell monomer som kan kopolymiseres med akrylatet, og fra 0 til 40 % av andre monomerer.

Ytterligere detaljer og eksempler på akryladhesiver som er egnet i praktisering av den foreliggende oppfinnelse er bekskrevet i Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2. utgave, pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Egnede akryladhesiver er kommersielt tilgjengelige og inkluderer de polyakrylatadhesiver som omsettes under varemerkene Duro-Tak 80-1194, 80-1196, 80-1197, 2287, 2516 og 2852 av National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey. Andre egnede akryladhesiver er de som omsettes under varemerkene Gelva-Multipolymer Solution GMS 737, 788, 1151 og 1430 (Monsanto; St. Louis, MO).

De gummiadhesiver som er egnet ved praktisering av oppfinnelsen inkluderer hydrokarbonpolymerer slik som naturlig og syntetisk polyisopren, polybutylen og polyisobutylen, styren/butadienpolymerer, styren-isopren-styrenblokk kopolymerer, hydrokarbonpolymerer slik som butylgummi, halogenholdige polymerer slik som polyakrylonitril, polytetrafluorethylen, polyvinylklorid, polyvinylidenklorid og polyklorpien samt polysiloksaner og andre kopolymerer derav.

Egnede polysiloksaner inkluderer trykkfølsomme silikonadhesiver som er basert på to hovedkomponenter: en polymer, eller elastomer, og en klebrig plast. Polysiloksanadhesivene fremstilles vanligvis ved tverrbinding av elastomeren, typisk en polydiorganosiloksan av høy molekylvekt, med plasten, til frembringelse av en tredimensjonal siloksanstruktur, via en kondesasjonsreaksjon i et egenet organisk løsningsmid-

del. Forholdet plast til elastomer er den viktigste faktor som kan justeres for å modifisere polysiloksanadhesivenes fysikalske egenskaper. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2. utgave., pp. 508-517 (D. Satas, red.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Ytterligere detaljer og eksempler på trykkfølsomme silikonadhesiver som er egent ved praktisering av den foreliggende oppfinnelse er beskrevet i de følgende US-patenter: 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836; og 4.655.767.

Egnede trykkfølsomme silikonadhesiver er kommersielt tilgjengelige og inkluderer de silikonadhesiver som omsettes under varemerkene BIO-PSA X7-3027, X7-4203, Q7-4503, X7-4603, X7-4301, X7-4303, X7-4919, X7-2685, og X7-3122 av Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan. BIO-PSA X7-4203, X7-4301 og X7-4303 er særskilt egnet for anvendelse i formuleringer som inneholder aminfunksjonelle virkestoffer, slik som albuterol.

Ved praktisering av foretrukne utførelsesformer i følge oppfinnelsen utgjør polysiloksan med fordel fra ca. 9 % til ca. 97 % av det trykkfølsomme adhesive middels totalvekt, med større fordel ca. 12 % til ca. 97 %, og optimalt ca. 14 % til ca. 94 %.

Virkestoffer generelt kan benyttes i den foreliggende oppfinnelse. Disse virkestoffer inkluderer de kategorier og typer virkestoffer som er satt opp på side ther-5 til ther-29 i Merck Index, 11th Edition Merck & Co. Rahway, N.J. (1989). Eksempler på virkestoffer som kan administreres ved det nye system for transdermal virkestofftilførsel ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til:

1. β-adrenergeagonister slik som albuterol, bambuterol, bitolterol, karbuterol, klenbuterol, klorprenalin, denopamin, dioxetedrin, dopexamin, efedrin, epinefrin, etafedrin, etylnorepinefrin, fenoterol, formoterol, hexoprenalin, ibopamin, isoetarin, isoproterenal, mabuterol, metaproterenol, metkoksyfenamin, oksyfedrin, pirbuterol, prenalterol, prokaterol, protokylol, reproterol, rimiterol, ritodrin, soterenol, terbutalin, terbuterol og xamoterol.

2. β-adrenergeblokkere slik som acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bukumolol, befetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, butidrin-hydroklorid, butofilolol, karazolol, kartezolol,

karvedilol, celiprolol, cetamolol, kloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranalol, metoprolol, moprolol, nadoxolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, praktolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, timolol, toliprolol og xibenolol.

3. Analgetika slik som klorbutanol; narkotika slik som alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, kodeinmetylbromid, kodeinfosfat, kodeinsulfat, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydokodeinon-enolacetat, dihydromorfin, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetyltiambuten, dioxafetyl-butyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetlytiambuten, etylmorfin, etonitazen, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon-hydroklorid, metopon, morfin, morfin-derivater, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, normorfin, norpipanon, opium, oksycodon, oksymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenazocin, feoperidin, piminodin, piritramid, proheptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyphen, sufentanil og tilidin, samt ikke-narkotika slik som acetaminofen, acetylsalicylsalicylsyre og alklofenak.

4. Anesthetika slik som lidokain, tetrakain, dyclonin, dibukain, prokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, prilokain og benzokain.

5. Antianginaler slik som acebutolol, alprenolol, amiodaron, amlodipin, arotinolol, atenolol, bepridil, bevantolol, bukumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, karozolol, karteolol, karvedilol, celiprolol, cinepazet-maleat, diltiazem, epanolol, felodipin, gallopamil, imolamin, indenolol, isosorbiddinitrat, isosorbid-mononitrat, isradipin, limaprost, mepindolol, metoprolol, molsidomin, nadolol, nikardipin, nifedipin, nifenalol, nilvadipin, nipradilol, nisoldipin, nitroglycerin, oxprenolol, oksyfedrin, ozagrel, penbutolol, pentaerytritol-tetranitrat, pindolol, pronetalol, propranolol, sotalol, terodilin, timolol, toliprolol og verapamil.

6. Antiarytmika slik som acebutol, acekain, adenosin, ajmalin, alprenolol, amiodaron, amoproxan, aprindin, arotinolol, atenolol, bevantolol, bretyliumtosylat, bubumolol, bufetolol, bunaftin, bunitrolol, bupranolol, butidrin-hydroklorid, butobendin, kapobensyre, karazolol, karteolol, cifenlin, kloranolol, disopyramid, enkainid, esmolol, flekainid, gallopamil, hydrokuinidin, indekainid, indenolol, ipratropiumbromid, lorajmin, lorkainid, meobentin, metipranolol, mexiletin, moricizin, nadoxolol, nifenalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, pirmenol, praktolol, prajmalin, prokainamid-

hydroklorid, pronetalol, propafenon, propranolol, pyrinolin, kinidinsulfat, kinidin, sotalol, talinolol, timolol, tokainid, verapamil, vikuidil og xibenolol.

7. Antidepressiva inklusive:

Bicykliske slik som binedalin, karoxazon, citalopram, dimetazan, indalpin, fenkamin, indeloksazin-hydrochclorid (sic), nefopam, nomifensin, oxitriptan, oxypertin, paroxetin, sertralin, tiazesim, trazodon og zometapin;

Hydrazider/hydraziner slik som benmoxin, iproklozid, iproniazid, isokarboksazid, nialamid, oktamoxin og fenelzin;

Pyrrolidoner slik som cotinin, rolicyprin og rolipram;

Tetracykliske slik som maprotilin, metralindol, mianserin og oxaprotilin.

Tricykliske slik som adinazolam, amitriptylin, amitriptylinoksid, amoxapin, butriptylin, klomipramin, demexiptilin, desipramin, dibenzepin, dimetrakrin, dotiepin, doxepin, fluacizin, imipramin, imipramin-n-oksid, iprindol, lofepramin, melitracen, metapramin, nortriptylin, noxiptilin, opipramol, pizotylin, propizepin, protriptylin, kvinupramin, tianeptin og trimipramin; og

Andre slik som adrafinil, benactyzin, bupropion, butacetin, deanol, deanolaceglumat, deanolacetamidobenzoat, dioxadrol, etoperidon, febarbamat, femoxetin, fenpentadiol, fluoxetin, fluvoxamin, hematoporfyrin, hypercinin, levofacetoperan, medifoxamin, minaprin, moklobemid, oxaflozan, piberalin, prolintan, pyrisuccideanol, rubidium-klorid, sulpirid, sultoprid, teniloxazin, tozalinon, tofenacin, toloxaton, tranylcypromin, L-tryptofan, viloxazin og zimeldin.

8. Antiøstrogener slik som delmadinonacetat, etamoxytrifetol, tamoxifen og toremifen.

9. Antigonadotropiner slik som danazol, gestrinon og paroxypropion.

10. Antihypertensiva, inklusive:

Benzotiadiazin-derivater slik som altiazid, bendroflumetiazid, benztiazid, benzylhydroklorotiazid, butiazid, klortiazid, klortalidon, cyklopentiazid, cyklotiazid, diazoxid, epithiazid, etiazid, fenquizon, hydroklorotiazid, hydroflumetiazid,

metyklotiazid, metikran, metolazon, paraflutizid, polytiazid, tetraklormetiazid og triklormetiazid;

N-karboksyalkyl (peptid/laktam)-derviater slik som alacepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moveltipril, perindopril, kinapril og ramipril;

dihydropyridinderivater slik som amlodipin, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nilvadipin, nisoldipin og nitrendipin;

guanidinderivater slik som betanidin, debrisokin, guanabenz, guanaklin, guanadrel, guanazodin, guanetidin, guanfacin, guanoklor, guanoxabenz og guanoxan;

hydraziner og fthalaziner slik som budralazin, kadralazin, dihydraliazin, endralazin, hydrakarbazin, hydralazin, feniprazin, pildralazin og todralazin;

imidazolderivater slik som klonidin, lofexidin, fentolamin, tiamenidin og tolonidin;

kvaternære ammoniumforbindelser azametoniumbromid, klorisondaminklorid, heksametonium, pentacynium-bis (metylsulfat), pentametoniumbromid, pentolinium-tartat, fenactopiniumklorid og trimetidiunum-metosulfat;

kinazolinderivater slik som alfuzosin, bunazosin, doxazosin, prasosin, terazosin og trimazosin;

reserpinderivater slik som bietaserpin, deserpidin, rescinnamin, reserpin og syrosingopin;

sulfonamidderivater slik som ambusid, klopamid, furosemid, indapamid, kinetazon, tripamid og xipamid; og

andre slik som ajmalin, γ-aminosmørsyre, bufeniod, klortalidon, cicletain, ciclosidomin, cryptenamintannater, fenoldopam, flosekinan, indoramin, ketanserin, metbutamat, mecamylamin, metyldopa, metyl-4-pyridylketon-tiosemikarbarzon, metolazon, minoxidil, muzolimin, pargylin, pempidin, pinacidil, piperoxan, primaperon, protoveratriner, raubasin, rescimetol, rilmeniden, saralasin, natrium nitroprussid, ticrynafen, trimetafancamsylat, tyrosinase og urapidil.

11. Anti-inflammatoriske (ikke steroide) midler, inklusive:

Aminoarylkarboksylsyrederivater slik som enfenamsyre, etofenamat, flufenamsyre, isonixin, meklofenamsyre, mefanamsyre, niflumsyre, talniflumat, terofenamat og tolfenamsyre;

aryleddiksyrederivater slik som acemetacin, alklofenak, amfenak, bufexamak, cinmetacin, klopirak, diklofenaknatrium, etodolak, felbinak, fenklofenak, fenklorak, fenklosyre, fentiazac, glucametacin, ibufenak, indometacin, isofezolak, isoxepak, lonazolak, metiazinsyre, oxametacin, proglumetacin, sullindak, tiaramid, tolmetin og zomepirak;

arylsmørsyrederivater slik som bumadizon, butibufen, fenbufen og xenbucin;

arylkarboksylsyrer slik som clidanak, ketorolak og tinoridin;

arylpropionsyrederiveter slik som alminoprofen, benoxaprofen, bucloxsyre, karprofen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuproxam, indoprofen, ketoprofen, loxoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piketoprofen, pirprofen, pranoprofen, protizinsyre, suprofen og tiaprofensyre;

pyrazoler slik som difenamizol og epirizol;

pyrazoloner slik som apazon, benzpiperylon, feprazon, mofebutazon, morazon, oxyfenbutazon, fenybutazon, pipebuzon, propyfenazon, ramifenazon, suxibuzon og tiazolinobutazon;

salisylsyrederivater slik som acetaminosalol, aspirin, benorylat, bromsaligenin, kalsiumacetylsalisylat, diflunisal, etersalat, fendosal, gentisinsyre, glykolsalisylat, imidazol salisylat, lysin acetylsalisylat, mesalamin, morfolin-salisylat, 1-nafthylsalisylat, olsalazin, parsalmid, fenylacetylsalisylat, fenylsalisylat, salacetamid, salisylamin-orto-eddiksyre, salisylsvovelsyre, salsalat og sulfasalazin;

tiazinekarboksamider slik som droxiacam, isoxicam, piroxicam og tenoxicam; og

andre slik som ε-acetamidokapronsyre, *S*-adenosylmetionin, 3-amino-4-hydroksysmørsyre, amixetrin, bendazac, benzydamin, bucolom,

difenpiramid, ditazol, emorfazon, guaiazulen, nabumeton, nimesulid, orgotein, oxacepro, paranylin, perisoxal, pifoxim, proquazon, proxazol og tenidap.

12. Antineoplastiske midler, inklusive:

Alkyleringsagenser, inklusive:

alkylsulfonater slik som busulfan, improsulfan og piposulfan;

aziridiner slik som benzodepa, carboquon, meturedepa og uredepa;

ethyleniminer og metylmelaminer slik som altretamin, trietylenemelamin, trietylenfosforamid, trietylenetiofosforamid og trimetylolomelamin;

sennepsgassanaloger slik som klorambucil, klornafazin, chklofosfamid (sic), estramustin, ifosfamid, mekloretamin, mekloretaminoksid-hydroklorid, melfalan, novembichin, fenesterin, prednimustin, trofosfamide og uracil sennep;

nitrosourea-forbindelser slik som karmustin, klorzotocin, fotemustin, lomustin, nimustin og ranimustin; og

andre, slik som dacarbazin, mannomustin, mitobronitol, mitolactol og pipobroman;

antibiotika slik som aclacinomycins, actinomycin F_1, antbramycin, azaserin, bleomyciner, kaktinomycin, karubicin, karzinofilin, kromomyciner, daktinomycin, daunorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin, doxorubicin, epirubicin, mitomyciner, mycofenolsyre, nogalamycin, olivomyciner, peplomycin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin og zorubicin;

antimetaboliter, inklusive;

folinsyreanaloger slik som denopterin, metotrexat, pteropterin og trimetrexat;

purinanaloger slik som fludarabin, 6-merkaptopurin, tiamiprin og tioguanain; og

pyrimidinanaloger slik som ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin,

doxifluridin, enocitabin, floxuridin, flurooouracil og tegafu;

ensymer slik som L-asparaginase; og

andre, slik som δ-amino-levulinsyre aceglaton, amsakrin, bestrabucil, bisantren, karboplatin, cisplatin, defofamid, demecolcin, diaziquon, elfornitin, elliptiniumacetat, etoglucid, etoposid, galliumnitrat, hydoksyurea, interferon-α, interferon-β, interferon-γ, interleukin-2, lentinan, lonidamin, mitoguazon, mitoxantron, mopidamol, nitracrin, pentostatin, fenamet, pirarubicin, podofyllinsyre, Z-etytydrazid, procarbazin, PSK®, razoxan, sizofiran, spirogermanium, taxol, teniposid, tenuazonsyre, triaziquon, 2.2'.2"-triklortrietylamin, uretan, vinblastin, vincristin og vindesin.

13. Antineoplasiske (hormonelle) midler, inklusive:

Androgener slik som kalusteron, dromostanolon-propionat, epitiostanol, mepitiostan og testolakton;

antiadrenaliner slik som aminoglutetimid, mitotan og trilostan;

antiandrogener slik som flutamid og nilutamid; og aniøstrogener slik som tamoxifen og toremifen.

14. Antiparkinsonmidler slik som amantadin, benserazid, bietanautin, biperiden, bromokriptin, budipin, karbidopa, deprenyl dexetimid, dietazin, droxidopa, etopropazin, etylbenzhydramin, levodopa, naxagolid, pergolid, piroheptin, pridinol, prodipin, selegilin, tergurid, tigloidin og trihexyfenidyl-hydroklorid.

15. Midler mot prostatisk hypertrofi slik som gestonoron-kaproat, mepartricin, oxendolon og proskar®.

16. Antipsykotika, inklusive:

Butyrofenonderivater slik som benperidol, bromperidol, droperidol, fluanison, haloperidol, melperon, moperon, pipamperon, sniperon, timiperon og trifluperidol;

fentiaziner slik som acetofenazin, butaperazin, carfenazin, klorproetazin, klorpromazin, clospirazin, cyamemazin, dixyrazin, flufenazin, imiclopazin, mepazin, mesoridazin, metoksypromazin, metofenazat, oxaflumazin, perazin, pericyazin,

perimetazin, perfenazin, piperacetazin, pipotiazin, proklorperazin, promazin, sulforidazin, tiopropazat, tioridazin, trifluoperazin og triflupromazin;

tioxanthenderivater slik som klorprotixen, clopertixol, flupentixol og tiotixen;

tricykliske slik som benzquinamid, carpipramin, clocapramin, clomacran, clotiapin, clozapin, opipramol, protipendyl, tetrabenazin, og zotepin; og

andre slik som alizaprid, amisulprid, buramat, fluspirilen, molindon, penfluridol, pimozid, spirilen og sulpirid.

17. Spasmolytika slik som alibendol, ambucetamid, aminopromazin, apoatropin, bevoniummetylsulfat, bietamiverin, butaverin, butropiumbromid, N-butylskopolammoniumbromid, karoverin, cimetropiumbromid, cinnamedrin, kleboprid, koniinhydrobromid, koniinhydroklorid, cykloniumjodid, difemerin, diisopromin, dioxafetylbutyrat, diponiumbromid, drofenin, emeproniumbromid, etaverin, feclemin, fenalamid, fenoverin, fenpipran, fenpiveriniumbromid, fentoniumbromid, flavoksat, flopropion, glukonsyre, guaiactamin, hydramitrazin, hymecromon, leiopyrrol, mebeverin, moxaverin, nafiverin, oktamylamin, oktaverin, pentapiperid, fenamacid-hydroklorid, floroglucinol, pinaveriumbromid, piperilat, pipoxolanhydroklorid, pramiverin, prifiniumbromid, properidin, propivan, propyromazin, prozapin, racefemin, rociverin, spasmolytol, stiloniumjodid, sultroponium, tiemoniumjodid, tiquiziumbromid, tiropramid, trepibuton, trikromyl, trifolium, trimeburin, N,N-1-trimetyl-3,3-difenyl-propylamin, tropenzil, trospiumklorid og xenytropiumbromid.

18. Anxiolytika, inkusive:

Arylpiperaziner slik som buspiron, gepiron og ipsapiron;

benzodiazepinderivater slik som alprazolam, bromazepam, camazepam, klordiazeksid, clobazam, clorazepat, chotiazepam, cloxazolam , diazepam, etyloflazepat, etizolam, fluidazepam, flutazolam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, loxapin, medazepam, metaklazepam, mexazolam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, tofisopam og triazolam;

karbamater slik som cyklarbamat, emylkamat, hydroksyfenamat, meprobamat, fenprobamat og tybamat; og

andre, slik som alpidem, benzoktamin, kaptodiamin, klormezanon, clonazepam, etifoxin, flurazepam, fluoreson, glutaminsyre, hydroksyzin, mecloralurea, mefenoxalon, oksanamid, fenaglykodol, suriclon.

19. Benzodiazepinantagonister slik som flumazenil.

20. Bronkodilatorende midler, inklusive:

Efedrinderivater slik som albuterol, bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, klorprenalin, dioksetedrin, efedrin, epinifrin, eprozinol, etafedrin, etylnorepinefrin, fenoterol, heksoprenalin, isoetarin, isoproterenol, mabuterol, metaproterenol, N-metylefedrin, pirbuterol, procaterol, protokylol, reproterol, rimiterol, soterenol, terbutalin og tulobuterol;

kvaternære ammoniumforbindelser slik som bevoniummetylsulfat, klutropiumbromid, ipratropiumbromid og oksitropiumbromid;

xantinderivater slik som acefyllin, acefyllinpiperazin, ambufyllin, aminofyllin bamifyllin, kolinteofyllinat (sic), doxofyllin, dyfyllin, enprofyllin, etamifyllin, etofyllin, guaityllin, proksyfyllin, teobromin, 1-teobromineddiksyre og teofyllin; og

andre, slik som fenspirid, medibazin, metoxyfenanim og tretoquinol.

21. Kalsiumregulatorer slik som kalsifediol, kalsitonin, kalsitriol, klodronsyre, dihydratakysterol, elcatonin, etidronsyre, ipriflavon, pamidronsyre, paratyroidhormon og teriparatidacetat.

22. Kardiotonika slik som acefyllin, acetyldigititoksiner, 2-amino-4-pikolin, amrinon, benfurodilhemisuccinat, buklasdaesin, cerberosid, kamfotamid, konvallatoksin, cymarin, denopamin, deslanosid, ditalin, digitalis, digitoksin, digoksin, dobutamin, dopamin, dopeksamin, enoksimon, erytroflein, fenalkomin, gitalin, gitoksin, glykocyamin, heptaminol, hydrastinin, ibopamin, lanotodises, metamivam, milrinon, neriifolin, oleandrin, ouabain, oksyfedrin, prazosin, prenalterol, proskillaridin, resibufogenin, skillaren, skillarenin, strofantin, sulmazol, teobromin og xamoterol.

23. Chelaterende agenser slik som deferozmin, ditiocarbnatrium, edetate calcium disodium, edetate disodium, edetate sodium, edetattrinatrium, penicillamin, pentetatkalsiumtrinatrium, pentectinsyre, succimer og trientin.

24. Kolinergiske agonister slik som kolin, acetylkolin, metakolin, karbakol, betanekol, pilokarpin, muscarin og arecoin.

25. Dopaminreseptoragonister slik som bromokriptin, dopexamin, fenoldopam, ibopamin, lisurid, naxagolid og pergolid.

26. Enzyminducerere (hepatiske) slik som flumecinol.

27. Østrogener, inklusive:

Ikke-steroide østrogener slik som benzøstrol, broparoøstrol, klortrianisen, dienøstrol, dietylstilbøstrol, dietylstilbøstroldiproprionat, dimøstrol, forføstrol, hexøstrol, metallenøstril og metøstrol; og

steroide østrogener slik som colpormon, konjugerte østrogene hormoner, ekvilenin, ekvilin, forestrede østrogener, østradiol, østradiolbenzoat, 17β-østradiol, østradiol-17β-cypionat, østriol, østron, østropipat, etinyløstradiol, etinyløstrenol, mestranol, moxestrol, mytatriendiol, kvinøstradiol og kvinøstrol.

28. Glukokortikoider slik som 21-acetoksyprefnenolon, aalclometason, algeston, amicinonid, beklometason, betametason, budesonid, kloroprednison, klobatasol, blovetason, klocortolon, kloprednol, kortikosteron, kortison, kortivazol, deflazakort, desonid, desoximetason, dexametason, diflorason, diflukortolon, difluprednat, enoxolon, fluazakort, flucloronid, flumetason, flunisolid, fluocinolon-acetonid, fluocinonid, fluokrotinbutyl, fluokortolon, fluormetolon, fluperolonacetat, flupredniden acetat, fluprednisolon, flurandrenolid, formokortal, halcinonid, halametason, halopredonacetat, hydrokortamat, hydrokortison, hydrokortisonacetat, hydrokortisnofosfat, hydrokortison-21-natrium succinat, hydrokrotisontebutat, mazipredon, medryson, mepredninson, metyolpredninsolon, mometasonfuroat, parametason, prednikarbat, prednisolon, prednisolon-21-dietylaminoacetat, predninsonnatriumfostfat, prednisolonnatriumsuccinat, prednisolonnatrium-21-m-sulfobenzoat, prednisolon-21-stearylglykolat, predninsolon-tebutat, prednisolon-21-trimetylacetat, prednison, prednival, prednyliden, prednyliden-21-dietylaminoacetat,

tixokortal, triamcinolon, triamcinolonacetonid, tramcinolonbenetonid og triamcinolonheksacetonid.

29. Mineralkortikoider slik som aldosteron, deoksykortikosteron, deoksykortikosteron-acetat og fludrokortison.

30. Monoaminoksidaseinhibitorer slik som deprenyl, iproclozid, iproniazid, isokarboksazid, moclobemid, oktomoxin, pargylin, phenelzin, phenoksypropazin, pivalylbenzhydrazin, prodipin, toloxaton og tranylcypromin.

31. Muskelrelakserende midler (skjelett) slik som afloqualon, alcuronium, atracuriumbesylat, baclofen, benzoktamin, benzokinonklorid, C-kalebassin, karisoprodol, klormezanon, klorfenesinkarbamat, klorproetazin, klozoxazon, curare, cyklarbamat, cyklobenzaprin, dantrolen, dekametoniumbromid, diazepam, eperison, fazadiniumbromid, flumetramid, gallamintrietjodid, heksakarbakolinbromid, heksafluorenbromid, idrocilamid, lauexiummetylsulfat, leptodactylin, memantin, mefenesin, mefenoksalon, mataksalon, metokarbamol, metocurinjodid, nimetazepam, orfenadrin, pankuronbromid, fenprobamat, fenyramidol, pipecurbromid, promoxolan, kininsulfat, styramat, succinylkolinbromid, succinylkolinklorid, succinylkolinjodid, suxetonbromid, tetrazepam, tiokolkikosid, tizanidin, tolperison, tubocurarinklorid, vcuronbromid og zoxolamin.

32. Narkotikaantagonister slik som amifenazol, cyklazocin, levallorfan, nadid, nalmfen, nalorfin, nalorfindinikotinat, naloxon og naltrexon.

33. Progestogener slik som allyløstrenol, anageston, klormadinonacetat, delmadinonacetat, demegeston, desogestrel, dimetisteron, dydrogesteron, etisteron, etynodiol, etynodioldiacetat, flurogenstonacetat, gestoden, gestonoronkaproat, haloprogesteron, 17-hydroksy-16-metylien-progesteron, 17α-hydroksyprogesteron, 17α-hydroksygesteronkaproat, hydroksyprogesteronkaproat, lynestrenol, medrogeston, medroksyprogesteron, medroksygesteronacetat, megestrolacetat, melengestrol, noretindron, noretindronacetat, noretynodrel, norgesteron, norgestimat, norgestrel, norgestrienon, 19-norprogesteron, norvinisteron, pentagestron, progesteron, promegeston, kvingestron og trengeston og estere derav.

34. Vasodilaterende midler (koronære), slik som amotrifen, bendazol, benfurodilhemisuccinat, benziodaron, kloacizin, kromonar, klobenfurol, klonitrat,

dilazep, dipyridamel, droprenilamin, efloxat, erytritol, erytrityltetranitrat, etafenon, fendilin, floredil, ganglefen, heksøstrol-bis (β-dietylaminoetyl eter), hexobendin, itramin tosylat, kellin, lidoflazin, mannitolheksanitrat, medibazin, nicorandil, nitroglyserin, pentaerytritoltetranitrat, pentrinitrol, perheksilin, pimefyllin, prenylamin, propatylnitrat, pyridofyllin, trapidil, tricromyl, trimetazidin, trolnitratfosfat og visnadin og vasodilaterende midler, perifere slik som aluminumnikotinat, bametan, bencyklan, betahistin, bradykinin, brovincamin, bufoniod, buflomedil, butalamin, cetiedil, ciclonikat, cinepazid, cinnarizin, cyklandelat, diisopropylamindikloracetat, eledoisin, fenoksidil, flunarisin, heronicat ifenprodil, inositolniacinat, isoxsuprin, kallidin, kallikrein, moxisylyt, nafronyl, nicametat, nicergolin, nikofuranos, nikotin, nikotinylalkohol, nylidrin, papaverin, pentifyllin, pentoksifyllin, piribedil, protaglandin E_1, suloctidil og xantinalniacinat.

Virkestoffene og blandingene derav kan i middelet forebygge i ulike former, avhengig av hvilken form som gir den optimale tilførselskarakteristikk. Altså, i tilfellet med virkestoffer, kan virkestoffet foreligge i frie baseform eller syreform, eller i form av saltet, estere eller eventuelle andre farmakologisk akseptable derivater, eller som komponenter av molekylære komplekser.

Den mengde virkestoff som skal inkorporeres i middelet varierer avhengig av det bestemte virkestoff, den ønskede terapeutiske effekt, og det tidsrom for hvilken innretningen skal frembringe terapi. For de fleste virkestoffer vil passeringen av virkestoffet gjennom huden være det hastighetsbegrensende trinn ved tilførsel. Derved blir den mengde virkestoff og hastigheten for frigjøring typisk valgt slik at det frembringes transdermal tilførsel som kjennetegnes av en nulteordens tidsavhengighet iløpet av et forlenget tidsrom. Den minimale mengde virkestoff i systemet velges på basis av den mengde virkestoff som passerer gjennom huden i det tidsrom for hvilket innretningen skal frembringe terapi. Normalt kan mengden virkestoff i systemet variere fra ca. 0, 1 til ca. 50 vekt-%, og optimalt, for de lavere virkestoffdoser som muliggjøres ved den foreliggende oppfinnelse, fra ca. 0,3 % til ca. 30 %.

Selvfølgelig kan sammensetningen av systemet for transdermal virkestofftilførsel også inneholde agenser som er kjent for å akselerere tilførselen av virkestoffet gjennom huden. Disse agenser har vært betegnet hudgjennomtrengnings-forsterkere, hjelpestoffer og sorpsjonspromoterer, og blir heri kollektivt betegnet "forsterkere." Denne klasse agenser inkluderer de med diverse virkningsmekanismer inklusive de som har den funksjon å forbedre virkestoffets løselighet og difunderbarhet innen multippelpolymeren og de som forbedrer perkutan absorpsjon, eksem-

pelvis ved å endre stratum corneums evne til å beholde fuktighet, mykgjøre huden forbedre hudens gjennomtrengelighet, fungere som gjennomtrengningsassistanse eller hårsekkåpnere eller ved å endre tilstanden for huden inklusive grensesjiktet. Noen av disse agenser har mer enn en virkningsmekanisme, men i det vesentlige tjener de til å fremme tilførselen av virkestoffet. En forsterker kan inkluderes i et system for virkestofftilførsel med opptil ca. 20 vekt-%. Dersom det inkluderes en forsterker, foreligger forsterkeren med fordel i en mengde på ca. 1 til ca. 10 vekt-%. Noen eksempler på forsterkere er polyhydriske alkoholer slik som depropylenglycol, propylenglycol og polyetylenglycol som forsterker virkestoffløslighet; olje slik som olivenolje, skvalen og lanolin; polyetylenglycoletere og fettsyrer slik som cetyleter og oleyleter; fettsyreestere slik som isopropylmyristat som fremmer virkestoffdiffunderbarehet; fettsyrealkoholer slik som oleylalkohol; urea og ureaderivater slik som allantoin hvilken påvirker keratins evne til å beholde fuktighet; polare løsningsmidler slik som dimetyldekylfosfoksid, metyloctylsulfoksid, dimetyllaurylamid, dodekylpyrrolidon, isosorbitol, dimetylacetonid, dimetylsulfoksid, decylmetylsulfoksid, og dimetylformamid som påvirker keratins permeabilitet; salisylsyre som mykgjør keratinet; aminosyrer som er gjennomtrengningsassistenter; bensulnikotinat som er en hårsekkåpner og alifatiske detergenter av høyere molekylvekt slik som laurulsulfatsalter hvilke endrer overflatetilstanden for huden og administrerte virkestoffer. Andre agenser inkluderer olje- og linoljesyre, ascorbinsyre, pantenol, butylert hydroksyltoluen, tokoferol, tocoferylacetat, tocoferyllinoleat, propyloleat, isopropylpalmitat, oleamid, polyoksyetylen (4) lauryleter, polyoksyetylen (2) oleyleter og polyoksyetylen (10) oleyleter som omsettes under varemerkene Brij 30, 93 og 97 av ICI Americas, Inc., og polysorbat 20 som omsettes under varemerket Tween 20 av ICI Americas, Inc.

I visse utførelsesformer av oppfinnelsen er en mykgjører eller en klebeagens inkorporert i formuleringen til forbedring av det trykkfølsomme adhesive middels adhesivegenskaper. En klebeagens er særskilt egnet i de utfølelsesformer hvori virkestoffet ikke mykgjør polymeren. Egnede klebeagenser er de som er kjent innen faget inklusive: (1) alifatiske hydrokarboner, (2) blandede alifatiske og aromatiske hydrokarboner, (3) aromatiske hydrokarboner, (4) substituerte aromatiske hydrokarboner, (5) hydrogenerte estere, (6) polyterpener og (7) hydrogenerte treharpikser eller kolofoniumer. Den klebeagens som benyttes er med fordel kompatibel med blandingen av polymerer. I foretrukne utførelsesformer er klebeagensen silikonvæske (eksempelvis 360 Medical Fluid, tilgjengelig fra Dow Corning Corporation, Midland, MI, USA) eller mineralolje. Silikonvæske er egnet for blandinger som omfatter polysiloksan som en hovedkomponent. I andre utførelsesformer, hvor eksempelvis en syntetisk gummi er

en hovedkomponent, er mineralolje et foretrukket klebeagens. Akryler kan klebriggjøres med olyater, oljesyre, oleylalkohol og andre fettsyreavlede agenser.

Noen virkestoffer, slik som vasodilatoren nitroglyserin, fungerer som mykgjørere i middelet fordi de til en viss grad er løselige i de polymerer som systemet omfatter. For virkestoffmolekyler som ikke uten videre er løselige i polymersystemet, kan en kosolvent for virkestoffet og polymeren tilsettes. Kosolventer, slik som lecitin, retinolderivater, tokoferol, dipropylenglykol, triacetin, propylenglykol, mettede og umettede fettsyrer, mineralolje, silikonvæske, alkoholer, butylbenzylftalat, og lignende er egnet i praktiseringen av den foreliggende oppfinnelse avhengig av virkestoffets løselighet i det multippelpolymere adhesive system.

For å oppsummere er de foretrukne og optimale midler for utførelsesformer med gummi og polyakrylat som følger:

TABEL I

VEKT-%

Komponent	Foretrukket område	Optimalt område
Gummi	97 - 9	94 - 14
Polyakrylat	2 - 95	5 - 85
PVP	1 - 20	5 - 15
Kosoventer	0 - 30	0 - 20
Forsterker(e)	0 - 20	0 - 15
Virkestoff(er)	0,1 - 50	0,3 - 30

Midlene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan videre være forsynt med forskjellige tykningsmidler, fyllstoffer og andre additiver som er kjent for anvendelse i systemer for transdermal virkemiddeltilførsel. Hvor preparatet funderer til å absorbere vann, eksempelvis når lecitin benyttes som en kosolvent, er hydrofile substanser spesielt egnet. En type hydrofile substanser som har vært benyttet med fremgang er leire. Tilsatsen av leire er funnet å forbedre tendensen til adhesjon i transdermale formuleringer uten å redusere hastigheten for virkestofftilførsel. Egnede typer leire inkluderer kaolinitter slik som baolinitt, anauxitt, dickitt og nakritt, montmorillonitter slik som montmorillonitt, bentonitt, berdellitt og montronitt, illiter/muskovitter slik som illitt

og glaukonitt, kloritter, polygorshiter slik som attapulgitt, halloysitt, metabolloysitt, allofan og aluminiumsilikat-leirer.

I et innretningsaspekt ifølge oppfinnelsen kan det trykkfølsomme adhesive preparat benyttes som et adhesivt parti av ethvert system for transdermal virkemiddeltilførsel (eksempelvis en reservoarinnretning) eller det kan omfatte en adhesiv monolittisk innretning. Selvfølgelig vil prinsippene ifølge oppfinnelsen fremdeles gjelde for utførelsesformer hvor det transdermale preparat for virkemiddeltilførsel ikke er et trykkfølsomt adhesiv og omfatter et virkestoffreservoar.

Det henvises til figur 1 som viser en skjematisk illustrasjon av en utforming med adhesiv monolittisk innretning 10 ifølge oppfinnelsen. Systemet for transdermal virkestofftilførsel omfatter et monolittisk legeme 11 av en definert geometrisk utforming med et beskyttende avtakbart dekke 12 på en side av monolittisk legeme 11 og et støttelag 13 på den andre side. Fjerning av det avtakbare dekke 12 eksponerer det trykkfølsomme multippelpolymere adhesive preparat som fungerer både som den virkestoffbærende matrise og som anordningen for å applisere systemet på pasienten.

En innretning, eller individuell doseringsenhet ifølge den foreliggende oppfinnelse kan produseres i enhver av de måter som er kjent for fagfolk. Etter at det dermale preparat er dannet, kan det bringes i kontakt med støttelaget på enhver av de måter som er kjent for fagfolk. Slike teknikker inkluderer kalenderbelegning, varmsmeltebelegning, løsningsbelegning etc.. Selvfølgelig er støttematerialer velkjent innen faget og kan omfatte plastfilmer av polyetylen, vinylacetatplast, polyester, polypropylen, BAREX®, etylen/vinylacetat kopolymerer, polyvinylklorid, polyuretan og lignende, metallfolier, uvevet tekstil, stoffklede, samekstruderinger eller laminater av det foregående og kommersielt tilgjengelige laminater. Støttematerialet har generelt en tykkelse innen område 2 til 1000 µ og det dermale preparat plasseres generelt på støttematerialet i en tykkelse som spenner fra ca. 12 til 250 µ tykt.

Egnede avtagbare dekker er også velkjente innen faget og inkluderer de kommersielt tilgjengelige produkter fra Release International som betegnes Bio-Release® dekke og Syl-off® 7610 dekke. For foretrukne utførelsesformer hvori et polysiloksan er en del av det multiple polymere adhesive system, må det avtagbare dekke være kompatibelt med silikonadhesivet. Et eksempel på et egnet kommersielt tilgjengelig dekke er 3M's 1022 ScotchPak. Konfigurasjonen av det transdermale tilførselssytem ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være i enhver form eller størrelse som er nødven-

dig eller ønskelig. Som illustrasjon kan en enkelt doseringsenhet ha et overflateareal innen området 1 til 200 cm^2. Foretrukne størrelser er fra 5 til 60 cm^2.

I et metodisk aspekt ved den foreliggende oppfinnelse blir et antall polymerer med ulike løselighetsparametre blandet (men ikke kjemisk omsatt eller tverrbundet) med løselig PVP for å resultere i et trykkfølsomt adhesivt preparat som styrer tilførselen av et inkorporert virkestoff inn i og gjennom epidermis. Blandingen av polymerer resulterer i en justering av virkestoffets metningskonsentrasjon i det polymere system og tillater derfor selektiv modellering av den transdermale virkestofftilførselshastighet. Betegnelsen "blanding," inkorporerer selvfølgelig utvelgelse av de egnede polymere komponenter, og proposjonene derav, til oppnåelse av den ønskede effekt.

I en foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen blir et system for transdermal virkestofftilførsel fremstillt ved å blande en løselig PVP, polyakrylat, polysiloksan, virkestoff, kosolvent(er), og klebemiddel, om nødvendig, i et egnet flyktig løsningsmiddel/egnede flyktige løsningsmidler, deretter støping av blandingen og fjerning av løsningsmiddel ved inndamping til dannelse av en film.

Egnede flyktige løsningsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til alkoholer slik som isopropanol og etanol; aromatiske forbindelser slik som xylener og toluen; alifatiske forbindelser slik som heksan, cykloheksan og heptan; og alkansyreestere slik som etylacetat og butylacetat.

En eksempelvis generell metode til fremstilling er som følger:

1. Egnede mengder løselig PVP, løsningsmiddel/løsningsmidler, forsterker(e), og organisk løsningsmiddel/organiske løsningsmidler (eksempelvis toluen) kombineres og blandes grundig sammen i et kar.

2. Virkestoffet blir deretter tilsatt til blandingen og agitering utføres inntil virkestoffet er innblandet jevnt.

3. Egnede menger polysiloksan og polyakrylat tilsettes deretter til virkestoffblandingen, og blandes grundig.

4. Utformingen blir deretter overført til en beleggsoperasjon hvor det belegges på et beskyttende avtagbart dekke med en kontrollert spesifisert tykkelse. Det belagte produkt føres deretter gjennom en ovn for å drive av alle flyktige

prosessløsningsmidler.

5. Det tørkede produkt på det avtagbare dekke ble deretter føyet til støttemateiralet og rullet sammen for lagring.

6. Egnede størrelser- og form"systemer" blir utstanset fra materialet i rullen og deretter lagt i lommer.

Trinnenes rekkefølge, mengdens bestanddeler, og mengden og tid for agitering eller blanding kan være viktige prosessvariabler som vil avhenge av de spesifikke polymerer, virkestoff, kosolventer og forsterkere som benyttes i formuleringen. Disse faktorer kan justeres av fagfolk, mens det stadig tas hensyn til den målsetting å frembringe et ensartet produkt. Det antas at et antall andre fremgangsmåter, inklusive endring av noen av trinnenes rekkefølge, kan utføres og vil gi ønskverdige resultater. I tillegg til å ha forskjellige fasonger, kan de doseringsenheter som produseres av forskjellige størrelser. Et overflateareal innen området 1 til 200 cm^2 tilsiktes, og de for tiden foretrukne størrelser er 5, 10, 15, 20, 30, 30 og 60 kvadratcentimeter (sik).

Den nevnte PVP har med fordel en molekylvekt på ca. 2.000 til 1.100.000, med større fordel 2.000 til 1.000.000, med enda større fordel 5.000 til 100.000 og med størst fordel 7.000 til 54.000.

Foretrukne utførelsesformer omfatter en løselig PVP med en trykkfølsom adhesiv gummi og et polyakrylat. Særskilt foretrukne blandinger inkluderer blandinger av et polyakrylat, en polysiloksan og en løselig PVP.

Løselig PVP er funnet å være i høy grad effektive ved solubisering av virkestoffer, i den adhesive type systemer for transdermal virkestofftilførsel ifølge oppfinnelsen. Særskilt har løselig PVP vist seg egnet til opprettholdelse av et noretindronacetat (NETA)-system og et NETA/østradiolsystem som i det vesentlige er krystallfritt. Andre spesifikke virkestoffer for hvilke løselig PVP med spesiell fremgang benyttes ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer albuterol, østradiol, haloperidol og alprazolam.

Den mengde og type løselig PVP som behøves i den foregående foretrukne utførelsesform blir avhengig av den mengde og type virkestoff som foreligger i adhesivet, såvel som typen adhesiv. Eksempelvis vil tilsatsen av en gummiadhesiv til en blanding av et virkestoff og et polyakrylatadhesiv bevirke en minsking i virkestoffets

løselighet og påfølgende virkestoff krystallisasjon som et resultat av overmetning. Imidlertid kan tilsatsen av løselig PVP til blandingen øke virkestoffets tilsynelatende løselighet. Med andre ord minsker tilstedeværelsen av gummiadhesivet blandingens solubiliserbare virkestofflast, mens tilstedeværelsen av en løselig PVP kompenserer for denne negative effekt.

Dermed er den optimale konsentrasjon av løselig PVP i et system for transdermal virkestofftilførsel den mengde løselig PVP som er tilstrekkelig til å kompensere for den reduserte løselighet av et virkestoff som bevirkes av gummiadhesivet. Optimale konsentrasjoner av løselig PVP kan med letthet bestemmes ved rutinemessige forsøk. Typisk foreligger PVP i en mengde på fra ca. 1 til ca. 20 vekt-%, med større fordel fra ca. 3 til ca. 15 vekt-% og optimalt fra ca. 5 til ca. 15 vekt-%.

Eksempelvis når virkestoffet er noretindronacetat (NETA), er en optimal konsentrasjon på ca. 10 vekt-% løselig PVP funnet å inhibere NETA-krystalldannelse uten å skadelig påvirke NETA-strøm fra et multipelpolymert adhesivsystem (polyakrylat/polysiloksan). Når virkestoffet er østradiol vil inklusjonen av 5 til 10 % løselig PVP i utformingen ikke bare øke østradiolstrømmen, men øke den totale mengde østradiol gjennom huden. Når virkestoffet er albuterol er en optimal konsentrasjon funnet å være ca. 5 vekt-%.

Store mengder løselig PVP kan forårsake en minsking i strømmen virkestoff. Eksempelvis når PVP foreligger i mengder som overstiger ca. 20 vekt-%, begynner NETA-strømmen å minske.

Den løselige PVP som benyttes i samsvar med oppfinnelsen oppløses sammen med en eller flere av de øvrige polymere materialer i blandingen ifølge oppfinnelsen.

Typen og mengden løselig PVP kan også ha signifikante effekter på det ferdige produkts adhesive egenskaper. I adhesiver med høyere skjærstyrke, er det fordelaktig å inkludere en løselig PVP av lav molekylvekt, mens i adhesiver med lav skjærstyrke foretrekkes løselige PVP-er av høy molekylvekt.

De følgende spesifikke eksempler inkluderes som illustrerende for trykkfølsomme adhesive preparater og systemer for transdermal virkestofftilførsel, og fremgangsmåter til fremstilling av disse, innen siktemålet ifølge oppfinnelsen. Disse eksempler er på ingen måte ment å skulle begrense rekkevidden ifølge oppfinnelsen.

De følgende kommersielt tilgjengelige adhesiver ble benyttet i de blandinger som utgjør det multipelpolymere adhesivsystem i eksemplene: "Duro-Tak 80-1194, 80-1196, 80-1054, 80-1074, 80-1058, 80-2434, 80-1070, 80-6172, 80-1197, 87-2287, 87-2516 og 87-2852" er varemerker for National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA for akryl-adhesiver (polyakrylater) i organiske løsninger. "BIO-PSA X7-3027, X7-4919, X7-2685, X7-3122, X7-4603, X7-4301, X7-4303, Q7-4503, Q7-4501 og Q7-4502" er varemerker tilhørende Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan, USA for silikonadhesiver (polysiloksaner) i organiske løsninger. BIO-PSA X7-4303 er særskilt egnet til anvendelse i formuleringer som inneholder aminfunksjonelle virkestoffer, slik som albuterol og pilokarpin, i de følgende eksempler.

"Gelva-Multipolymer Solution (GMS) 737, 788, 1151, 1753, 1430 og 2480" er varemerker tilhørende Monsanto Company, St. Louis, Missouri, USA for et akryl-adhesiv i organsik løsning.

"Vistanex LM-LS-LC" er et varemerke Exxon Chemical Company, Houston, Texas, USA for en plyisobutylenpolymer med en Flory molekylvekt på 42.600 til 46.100.

De førnevnte polymere adhesiver blir levert, eller preparert, som løsninger hvori den vektmessige prosentandel fast stoff er som følger:

Bestanddel	**%-andel fast stoff**
BIO-PSA X7-2685	50
BIO-PSA X7-3027	50
BIO-PSA X7-3122	65
BIO-PSA X7-4301	60
BIO-PSA X7-4303	60
BIO-PSA Q7-4501	60
BIO-PSA Q7-4502	60
BIO-PSA Q7-4503	60
BIO-PSA X7-4603	60
BIO-PSA X7-4919	50
Duro-Tak 80-1194	45
Duro-Tak 80-1196	45
Duro-Tak 80-1197	45
Duro-Tak 87-2852	34
Elvax 40-W	100

GMS 737	32
GMS 788	41
GMS 1151	40
GMS 1430	41
GMS 1753	40
Kraton D 1101	100
Kraton D 1107	100
Kraton G 1657	100
Vistanex LM-LS-LC	100

"360 Medical Fluid" er et varemerke tilhørende Dow Corning Corporation for en polydimetylsiloksanvæske. I visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen tilsettes 360 Medical Fluid som et klebemiddel til forbedring av sluttproduktets adhesive egenskaper.

EKSEMPEL 1

En østradiol-polymerblanding ble fremstillt ved å kombinere en 1,0 del østradiol, 6,0 dipropylenglykol, 8,0 deler oljesyre, 35,0 deler toluen, 5,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), og 129,03 deler polyakrylatadhesiv (GMS 737) i en egnet beholder, og ved å blande godt inntil blandingen var fullstendig homogen. Deretter ble 66,67 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503) tilsatt, og blandingen ble grundig mikset. For det resulterende preparat er bestanddelskonsentrasjonene oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler, som følger.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	40,0
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	40,0
Oljesyre	8,0
Dipropylenglykol	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Østradiol	1,0
	100,0

I de følgende eksempler ble fremgangsmåten fra eksempel 1 benyttet med de mengder utgangsmaterialer som var egnet for å gi preparater med de følgende bestanddels-konsentrasjoner.

	EKSEMPEL 2	EKSEMPEL 3
KOMPONENTER	VEKT-%	
Polysiloksan-adhesiv (BIO-PSA Q7-4503	39,0	48,0
Polyakrylat-adhesiv (GMS 737)	40,0	30,0
Oljesyre	8,0	6,0
Dipropylenglykol	6,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0	10,0
Østradiol	2,0	2,0
	100,0	100,0

Østradiolgjennomtrengning gjennom humant epidermis *in vitro* fra systemene ifølge eksemplene 2 og 3 er vist i figur 3. Dette diagram illustrerer hvordan formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse leverte signifikant mer østradiol enn Estraderm®, det kommersielt tilgjengelige østradiolprodukt.

EKSEMPEL 4

En blanding østradiol/noretindronacetat polymer ble fremstillt ved å kombinere 0,05 deler østradiol, 3,0 deler noretindronacetat, 4,0 deler dipropylenglykol, 6,0 deler oljesyre, 10,0 deler toluen, 10,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 1,0 deler butylert hydroksanisol og 62,0 deler polyakrylatadhesiv (GMS 737) i en egnet beholder, og blande godt inntil blandingen var fullstendig homogen. Deretter ble 93,0 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503) tilsatt, og blandingen ble mikset grundig. Det resulterende preparats bestanddelskonsentrasjoner er oppgitt på "tørr" basis d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler, som følger.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	55,95
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	20,00
Oljesyre	6,00
Dipropylenglykol	4,00
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,00
Butylert hydroksyanisol	1,00
Noretindronacetat	3,00
Østradiol	0,05
	100,00

I de følgende eksempler ble fremgangsmåten fra eksempel 4 benyttet sammen med de mengder utgangsmaterialer som var egnet til å gi preparater med de følgende bestanddelskonsentrasjoner.

EKSEMPLER	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
KOMPONENTER	VEKT-%						
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	55,9	55,8	55,6	55,5	55,4	55,2	55,0
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Oljesyre	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Dipropylenglykol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Butylert hydroksyanisol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Noretindronacetat	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Østradiol	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	1,0
	100,0	100,0	100, 0	100,0	100,0	100,0	100,0

Østradiolstrøm gjennom humant epidermis *in vitro* fra systemer ifølge eksemplene 4 til 11 (med 0,5 % til 1,0 % østradiol) er presentert i figur 4. Dette diagram viser hvordan et vidt spenn østradiolstrøm ble oppnådd ved formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse ved å variere østradiolkonsentrasjonen. Noretindronacetatstrøm ble ikke påvirket av østradiolkonsentrasjon, og forble konstant på ca. 0,8 µg/time. Se figur 5.

EKSEMPEL 12

En blanding østradiol/noretindronacetat polymer ble fremstillt ved å kombinere 0,2 deler østradiol, 3,0 deler noretindronacetat, 4,0 deler dipropylenglykol, 6,0 deler oljesyre, 60,0 deler toluen, 0,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 1,0 deler butylert hydroksyanisol, og 64,52 deler polyakrylatadhesiv (GMS 737) i en egnet beholder, og blande godt inntil blandingen var fullstendig homogen. Deretter ble 93,0 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503) tilsatt, og blandingen ble mikset grundig. Det resulterende preparats bestanddelskonsentrasjon er i det følgende oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler. Preparatet ifølge dette eksempelet er et referansepreparat.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	65,8
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	20,0
Oljesyre	6,0
Dipropylenglykol	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	0,0
Butylert hydroksyanisol	1,0
Noretindronacetat	3,0
Østradiol	0,2
	100,00

I de følgende eksempler ble fremgangsmåten fra eksempel 12 benyttet sammen med de mengder utgangsmaterialer som var egnet for å gi preparater med de følgende bestanddelskonsentrasjoner.

	EKSEMPEL 13	**EKSEMPEL 14**
KOMPONENTER	VEKT-%	
Polysiloksan-adhesiv (BIO-PSA Q7-4503	63,3	60,8
Polyakrylat-adhesiv (GMS 737)	20,0	20,0
Oljesyre	6,0	6,0
Dipropylenglykol	4,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	2,5	5,0
Butylert hydroksyanisol	1,0	1,0
Noretindronacetat	3,0	3,0
Østradiol	0,2	0,2
	100,0	100,0

EKSEMPEL 15

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4603)	71,3
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	5,0
Dipropylenglykol	4,0
Oljesyre	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0

Noretindronacetat	3,0
Østradiol	0,7
	100,00

Figur 6 viser hvordan systemer med varierende nivåer polyvinylpyrrolidon (0 til 10 %) i det vesentlige hadde samme strøm virkestoff (østradiol og noretindronacetat), eksemplene 6, 12 til 14. Imidlertid ble polyvinylpyrrolidon funnet å ha en effekt på virkestoff-rekrystallisasjon for disse systemer. D.v.s. forekomsten av krystalldannelse ble redusert idet polyvinylpyrrolidon-konsentrasjonen økte. Se tabell III.

Tabell III. Effekter av polyvinylpyrrolidon på krystalldannelse.

Utforming	% polyvinylpyrrolidon	antall krystaller i lapp*
Eksempel 12	0,0	60 ± 4
Eksempel 13	2,5	56 ± 8
Eksempel 14	5,0	20 ± 4
Eksempel 6	10,0	0

* Antall synlige krystaller i et 14,4 cm^2 område, gjennomsnittlig og sd på fem områder hver.

EKSEMPEL 16

En blanding isosorbid dinitrat polymer ble fremstillt ved å kombinere 20,0 deler isosorbid dinitrat, 4,0 deler dipropylenglykol, 4,0 deler oljesyre, 10,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30) og 67,0 deler polyakrylatadhesiv (Duro-Tak 80-1196) i en egnet beholder, og blande godt inntil blandingen er fullstendig homogen. I dette eksempel tilsettes isosorbid dinitrat som en løsning i toluen blandet sammen med polyakrylatadhesivet. Deretter tilsettes 53,0 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503), og blandingen mikses grundig. Det resulterende preparats bestanddelskonsentrasjoner er i det følgende oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler i ovn.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	32,0
Polyakrylatadhesiv (Duro-Tak 80-1196)	30,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0

Dipropylenglykol	4,0
Oljesyre	4,0
Isosorbiddinitrat	20,0
	100,00

EKSEMPEL 17

En blanding noretindronacetat polymer fremstilles ved å kombinere 3,0 deler noretindronacetat, 4,0 deler dipropylenglykol, 6,0 deler oljesyre, 60,0 deler toluen, 10,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon VA 64), 1,0 deler bulylert hydroksyanisol, og 64,52 deler polyakrylatadhesiv (GMS 737) i en egnet beholder og blande godt inntil blandingen er fullstendig homogen. Deretter tilsettes 95,0 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4603) og blandingen mikses grundig. Det resulterende preparats bestanddelskonsentrasjoner er i det følgende oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler. Selv om de følgende utførelsesformer inneholder 2,0 til 3,0 % noretindronacetat, er en foretrukken spennvidde fra ca. 1 til 12 vekt-%.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4603)	57,0
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	20,0
Dipropylenglykol	4,0
Oljesyre	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Noretindronacetat	3,0
	100,00

I de følgende eksempler benyttes fremgangsmåten fra eksempel 17 sammen med de mengder utgangsmaterialer som er egnet til å gi preparater med de følgende bestanddelskonsentrasjoner.

EKSEMPLER	**18**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**
KOMPONENTER	VEKT-%						
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4603)	54,7	26,2	12,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polysiloksanadhesiv	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0

(BIO-PSA Q7-4502)							
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4301)	0,0	0,0	0,0	0,0	52,0	0,0	0,0
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4501)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	65,0	65,0
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	23,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polyakrylatadhesiv (Duro-Tak 80-1196)	0,0	45,3	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0
Polyakrylatadhesiv (Duro-Tak 87-2852)	0,0	0,0	0,0	70,0	0,0	15,0	15,0
Polyakrylatadhesiv (Galve 788)	0,0	0,0	60,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Oljesyre	5,0	2,0	2,0	5,0	8,0	0,0	0,0
Sitronsyre	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Dipropylenglykol	3,9	4,0	6,0	0,0	5,0	0,0	0,0
Polyoksetylen -(4)-lauryleter (Brij 30)	0,0	6,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	9,6	9,5	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF)	0,0	0,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0
Virkestoff (Noretindronacetat)	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Alprazolam	0,0	7,0	00	0,0	0,0	0,0	0,0
Albuterol	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0
δ-aminolevelinsyre	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0
Fentanyl	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0
Nikotin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0	0,0
Selegilin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0
	100,0	100,0	100, 0	100,0	100,0	100,0	100,0

EKSEMPEL 26

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polyakrylatadhesiv (Gelva 737)	60,0

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90)	5,0
Ketoprofen	30,0
	100,00

EKSEMPEL 27

En blanding østradiol polymer ble fremstillt ved å kombinere 2,0 deler østradiol, 4,0 deler dipropylenglykol, 4,0 deler oljesyre, 3,0 deler lecitin og 5,0 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF) i en egnet beholder, og blande godt inntil blandingen var fullstendig homogen. I dette eksempel blir østradiol tilsatt (blandet sammen som en løsning i toluent) med 67,0 deler polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC). Deretter ble 124,0 deler polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4301) og blandingen ble mikset grundig. Det resulterende preparats bestanddelkonsentrasjoner er i det følgende oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktig prosessløsningsmidler.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksanadhesiv (BIO-PSA X7-4301)	62,0
Polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC)	20,0
Dipropylenglykol	4,0
Oljesyre	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF)	5,0
Lecitin	3,0
Østradiol	2,0
	100,00

I de følgende eksempler blir fremgangsmåten ifølge eksempel 27 benyttet sammen med de mengder utgangsmaterialer som er egnet for å gi preparater med det følgende bestanddelskonsentrasjoner:

EKSEMPEL 28

KOMPONENTER	VEKT-%
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	55,0
Polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC)	20,0
Dipropylenglykol	5,0
Oljesyre	8,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Haloperidol	2,0

	100,00

EKSEMPEL 29

En blanding østradiol polymer fremstilles ved å kombinere 1,6 deler østradiol, 6,0 deler dipropylenglykol, 8,0 deler oljesyre, 4,8 deler polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 50,0 deler polyakrylatadhesiv (GMS 1430), 17,0 deler polysiloksan A adhesiv (BIO-PSA X7-4603) og 82,0 deler polysiloksan B adhesiv (BIO-PSA Q7-4503) i en egnet beholder, og blande godt inntil blandingen er fullstendig homogen. Det resulterende preparats bestanddelskonsentrasjoner er i det følgende oppgitt på "tørr" basis, d.v.s. etter fjerning av flyktige prosessløsningsmidler.

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksan A Adhesiv (BIO-PSA X7-4603)	10,0
Polysiloksan B Adhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	49,5
Polyakrylatadhesiv (GMS 1430)	20,1
Dipropylenglykol	6,0
Oljesyre	8,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	4,8
Østradiol	1,6
	100,00

I det følgende eksempel blir fremgangsmåten fra eksempel 29 benyttet med de mengder utgangsmateriale som er egnet for å gi preparater med de følgende bestanddelskonsentrasjoner.

EKSEMPEL 30

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksan A Adhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polysiloksan B Adhesiv (BIO-PSA X7-4603)	71,6
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	5,0
Oleamid	6,0
Dipropylenglykol	2,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Polyoksyetylen-(2)-oleyleter (Brij 93)	2,0
Noretindronacetat	3,0
Østradiol	0,4

	100,00

EKSEMPEL 31

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksan A Adhesiv (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polysiloksan B Adhesiv (BIO-PSA X7-4603)	71,6
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	5,0
Oleamid	6,0
Dipropylenglykol	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Noretindronacetat	3,0
Østradiol	0,4
	100,00

EKSEMPEL 32

KOMPONENTER	VEKT-%
Polysiloksan A Adhesiv (BIO-PSA X7-4603)	71,2
Polyakrylatadhesiv (GMS 737)	5,0
Oleylalkohol	6,0
Polyoksyetylen-(2)-oleyleter (Brij 93)	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon VA 64)	10,0
Noretindronacetat	3,0
Østradiol	0,8
	100,00

Patentkrav

1. Trykkfølsomt adhesivt preparat som er egnet til bruk i et system for transdermal tilførsel av legemidler, k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter en blanding av:

a. en gummiklebemiddel, hvori gummiklebemidlet foreligger i en mengde fra 9 vekt% til 94 vekt-% av sammenstillingen;

b. et polyakrylat i en mengde fra 2 vekt% til 85 vekt% av blandingen, hvor forholdet mellom polyakrylat og gummiklebemidlet er fra 2:98 til 96:4;

c. en terapeutisk virksom mengde av et legemiddel, eller en blanding av to eller flere legemidler for transdermal tilførsel, hvori legemiddelet foreligger i en mengde fra 0,3% til 30% av sammenstillingen; og

d. en løselig polyvinylpyrrolidon, hvori den løselige polyvinylpyrrolidon foreligger i en mengde fra 1% til 20 % av det totale preparat,

hvor forholdet mellom legemiddelet og den løselige polyvinylpyrrolidon er fra 1:10 til 10:1, og hvor mengden løselig polyvinylpyrrolidon er tilstrekkelig til å løse opp alt legemiddel som foreligger i en mengde som ville overskride dets løselighet i et preparat som inneholder et gummiklebemiddel og et polyakrylat, men som mangler løselig polyvinylpyrrolidon.

2. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 9% til 94% polysiloxan som gummiklebemiddelkomponent, 2% til 85% polyakrylat, 1% til 15% polyvinylpyrrolidon, 0% til 20% kosolvent, 0% til 15% forsterker, og 1% til 30% legemiddel, basert på vekten av blandingen.

3. Preparat i samsvar med krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at polyvinylpyrrolidonet har en molekylvekt på 7.000 til 54.000.

4. Preparat i samsvar med et eller flere av krav 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppen bestående av steroider, β_2-adrenerge agonister og blokkerere, kardioaktive midler, kolinerge agonister, beroligende midler, anestetika, analgetika, anti-neoplastika, legemidler som påvirker sentralnerve-systemet, vasodilatorer, antiparkinson-legemidler, antipsykotiske legemidler, og ikke-steroide antibetennelses-legemidler.

5. Preparat i samsvar med krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter minst to legemidler.

6. Preparat i samsvar med krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppe bestående av konjugerte østrogene hormoner, forestrede østrogener, østropipat, 17β-østradiol, ekvilin, mestranol, østron, østriol, etinyløstradiol, dietylstilbøstrol progesteron, 19-norprogesteron, noretindron, noretindronacetat, melengøstrol, klormadinon, etisteron, medroksyprogesteron-acetat, hydroksyprogesteronkaproat, etynodioldiacetat, noretynodrel, 17α-hydroksy-progesteron, dydrogesteron, dimetisteron, etinylestrenol, norgestrel, demegeston, promegeston, megestrolacetat, metaproterenol, terbutalin, albuterol, karbuterol, rimiterol, fenoterol, soterenol, nitroglycerin, isosorbid-dimitrat, isosorbidmononitrat, kvinidinsulfat, prokainamid, bendroflumetiazid, benztiazid, klortiazid, nifedipin, nikardipin, verapamil, diltiazem, timolol, propranolol, kaptopril, klonidine, prazosin, kolin, acetylkolin, metakolin, karbakol, betanekol, pilokarpine, muskarin, arekolin, alprazolam, klordiazepoksid, klorazeptat, halazepam, oxazepam, prazepam, klonazepam, flurazepam, triazolam, lorazepam, diazepam, tiopropazat, klorpromazin, triflupromazin, mesoridazin, piperacetazin, tioridazin, acetofenazin, flufenazin, perfenazin, trifluoperazin, klorprotixen, tiotixen, haloperidol, bromperidol, loxapin, molidon, lidokain, tetrakain, dyklonin, dibukain, prokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, prilokain, benzokain, fentanyl, buprenorfin, kodein, nikotin, papaverin, butorfanol, hydromorfon, oksymorfon, mecamylamin, diklofenak, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, piroxicam, δ-amino-levulensyre, deprenyl, selegilin, buspiron og lisurid.

7. Preparat i samsvar med krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 5% til 10 % polyvinylpyrrolidon.

8. Preparat i samsvar med krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en blanding av et progestasjonelt middel og et østrogen.

9. Preparat i samsvar med krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 71,3% polysiloksan, 5% polyakrylat, 10% polyvinylpyrrolidon, 3% noretindronacetat og 0,7% østradiol.

10. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 71,2% polysiloksan, 5% polyakrylat, 10% polyvinylpyrrolidon, 3% noretindronacetat.

11. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 26,2% polysiloksan, 45,3% polyakrylat, 9,5% polyvinylpyrrolidon, 7% alprazolam og 10% forsterker.

12. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 12% polysiloksan, 60% polyakrylat, 5% polyvinylpyrrolidon og 10% albuterol.

13. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 5% polysiloksan, 70% polyakrylat, omtrent 5% polyvinylpyrrolidon og 10% δ-aminolevulinsyre.

14. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 52% polysiloksan, 20% polyakrylat, 10% polyvinylpyrrolidon og 5% fentanyl.

15. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 65% polysiloksan, 15% polyakrylat, 5% polyvinylpyrrolidon og 15% nikotin.

16. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 65% polysiloksan, 15% polyakrylat, 5% polyvinylpyrrolidon og 15% selegilin.

17. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 5% polysiloksan, 60% polyakrylat, 5% polyvinylpyrrolidon og 30% ketoprofen.

18. Preparat i samsvar med krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet er 17β-østradiol.

19. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det har en vitrifiseringstemperatur på fra omtrent -70°C til 0°C.

20. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere omfatter en forsterker.

21. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere omfatter en leire.

22. Preparat i samsvar med krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at leiren er bentonitt.

23. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppen bestående av fluoxetin, sertralin og paroxetin.

24. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter klonidin.

25. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppen bestående av bromokriptin, lisurid og pergolid.

26. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppen bestående av norgestimat, norgestrel, etynodioldiacetat og desogestrel.

27. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet belges fra gruppen bestående av ipsapiron og buspiron.

28. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter alprazolam.

29. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter klonazepam.

30. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter klonidin.

31. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter fludrokortisonacetat.

32. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter ketoprofen.

33. Preparat i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet omfatter estradiol.

34. System for transdermal tilførsel av legemidler, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en arkformet materiale som har en geometrisk form tilpasset anvendelsesområdet på en pasients kropp, omfattende et preparat ifølge ett eller flere av de foregående krav.

35. System i samsvar med krav 34, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er i form av en enhet for individuell dosering.

36. System i samsvar med krav 34, k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere omfatter et grunnmateriale som er plassert oppå én overflate av praparatet, hvor grunnmaterialet er vesentlig impermeabelt for legemiddelet; og et frigjørbar beskyttelseslag som er plassert oppå overflaten av preparatet som ligger motsatt grunnmaterialet.

37. Fremgangsmåte for å preparere et trykkfølsomt adhesivt preparat for transdermal tilførsel av legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter å blande:

a. et gummiklebemiddel i en mengde fra 9 vekt% til 94 vekt% av sammenstillingen;
b. et polyakrylat i en mengde fra 2 vekt% til 85 vekt% av sammenstillingen, hvor forholdet mellom polyakrylatet og gummiklebemidlet er fra 2:98 til 96:4;
c. et legemiddel i en terapeutisk virksom mengde, eller en blanding av to eller flere legemidler for transdermal tilførsel av legemiddel, hvori legemiddelet foreligger i en mengde fra 0,1% til 50% av preparatet; og
d. en løselig polyvinylpyrrolidon, som foreligger i en mengde fra 1% til 20% av preparatet,

hvor forholdet mellom legemiddelet og den løselige polyvinylpyrrolidon er fra 1:10 til 10:1, og hvor mengden av løselig polyvinylpyrrolidon er tilstrekkelig til å oppløse alt legemiddel som er tilstede i en mengde som ville overstige dets oppløsbarhet i et preparat som omfatter et gummiklebemiddel og et polyakrylat, men som mangler polyvinylpyrrolidon.

38. Preparat i samsvar med ett eller flere av krav 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemiddelet velges fra gruppen bestående av enalapril, enalaprilat, fluoxetin, niflumsyre, piroxicam og sertralin.

39. System for transdermal tilførsel av legemiddel, omfattende et trykkfølsomt adhesivt preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter en homogen blanding av:

a. et trykkfølsomt klebemiddel som velges fra gruppen bestående av:
    i. polyisopren, styren/butadien, styren-isopren-styren, butylgummi, polytetrafluoretylen, polyvinylklorid, polyvinylidenklorid, polykloropren, polyacrylonitril, og blandinger derav;
    ii. polyisobutylen og blandinger derav; og
    iii. polysiloxan og blandinger derav;

b. en løselig polyvinylpyrrolidon; og

c. ett legemiddel eller en blanding av to eller flere legemidler.

40. System i samsvar med krav 39, k a r a k t e r i s e r t v e d at:

a det trykkfølsomme klebemiddel som velges fra gruppen bestående av polyisopren, styren/butadien, styren-isopren-styren, butylgummi, polytetrafluoretylen, polyvinylklorid, polyvinylidenklorid, polykloropren, polyacrylonitril, og blandinger derav, foreligger i en mengde fra 14 vekt% til 94 vekt% av det totale trykkfølsomme klebende preparat; og ved at

b det trykkfølsomme klebemiddel som velges fra gruppen bestående av polyisobutylen og blandinger derav foreligger i en mengde fra 10 vekt% til 90 vekt% av det totale trykkfølsomme klebende preparat; og ved at

c det trykkfølsomme klebemiddel som velges fra gruppen bestående av polysiloxan og blandinger derav foreligger i en mengde fra 5 vekt% til 95 vekt% av det totale trykkfølsomme klebende preparat; og ved at

d den løselige polyvinylpyrrolidon foreligger i en mengde fra 1 vekt% til 20 vekt% av det totale trykkfølsomme klebende preparat.

FIG. 1

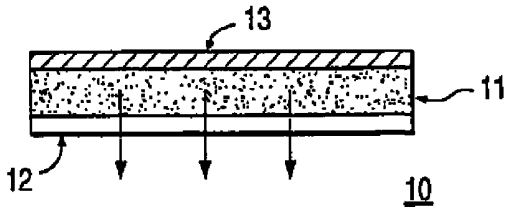

13
11
12
10

FIG. 2

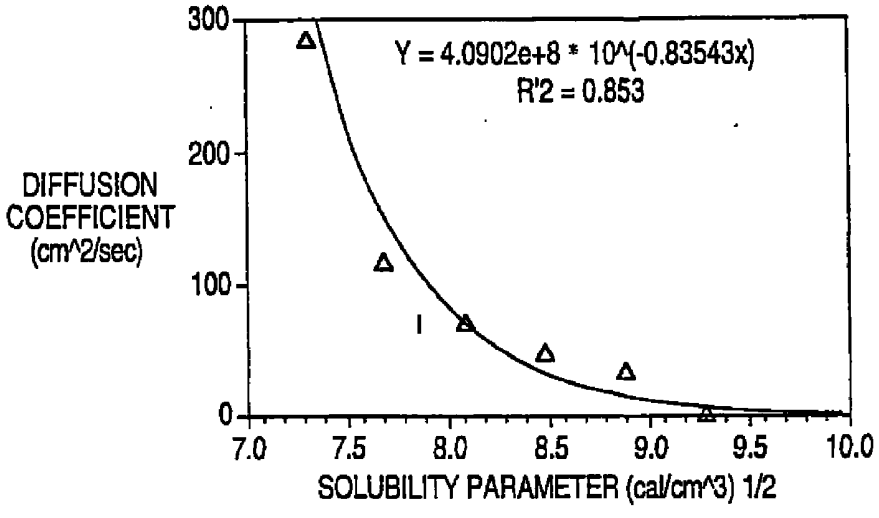

Y = 4.0902e+8 * 10^(-0.83543x)
R'2 = 0.853
DIFFUSION COEFFICIENT (cm^2/sec)
300
200
100
0
7.0
7.5
8.0
8.5
9.0
9.5
10.0
SOLUBILITY PARAMETER (cal/cm^3) 1/2

FIG. 3

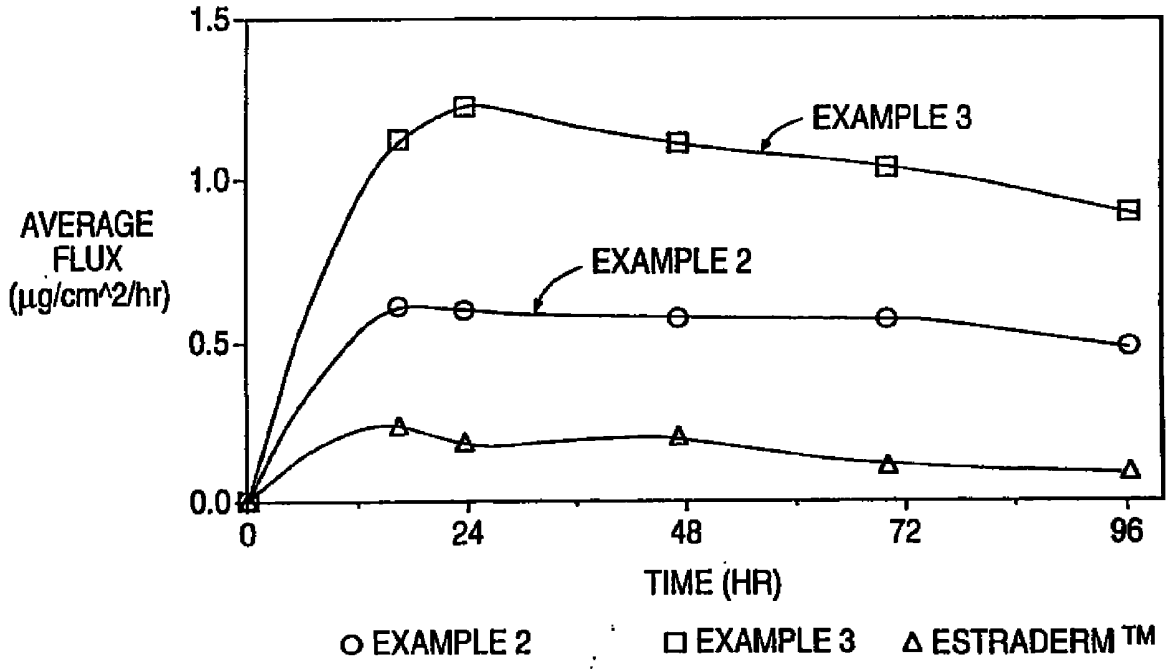

1.5
1.0
0.5
0.0
AVERAGE FLUX (µg/cm^2/hr)
EXAMPLE 3
EXAMPLE 2
0
24
48
72
96
TIME (HR)
○ EXAMPLE 2
□ EXAMPLE 3
△ ESTRADERM ™

FIG. 4

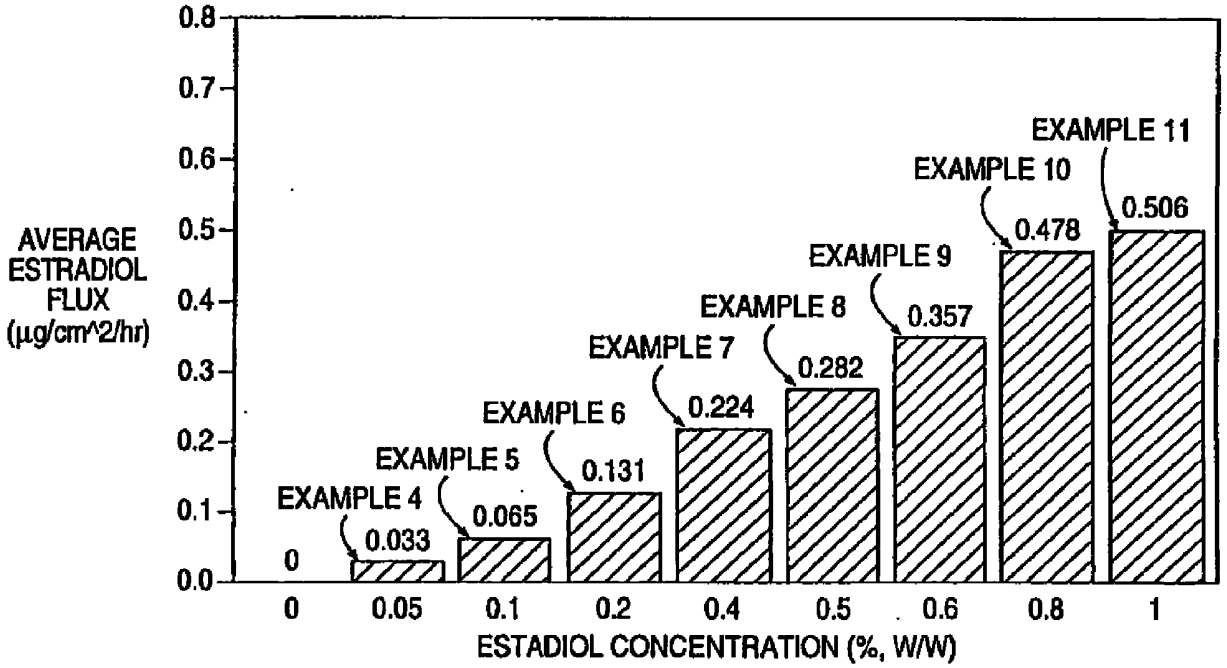

AVERAGE ESTRADIOL FLUX (µg/cm^2/hr)
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
EXAMPLE 4
0.033
EXAMPLE 5
0.065
EXAMPLE 6
0.131
EXAMPLE 7
0.224
EXAMPLE 8
0.282
EXAMPLE 9
0.357
EXAMPLE 10
0.478
EXAMPLE 11
0.506
0
0
0.05
0.1
0.2
0.4
0.5
0.6
0.8
1
ESTADIOL CONCENTRATION (%, W/W)

FIG. 5

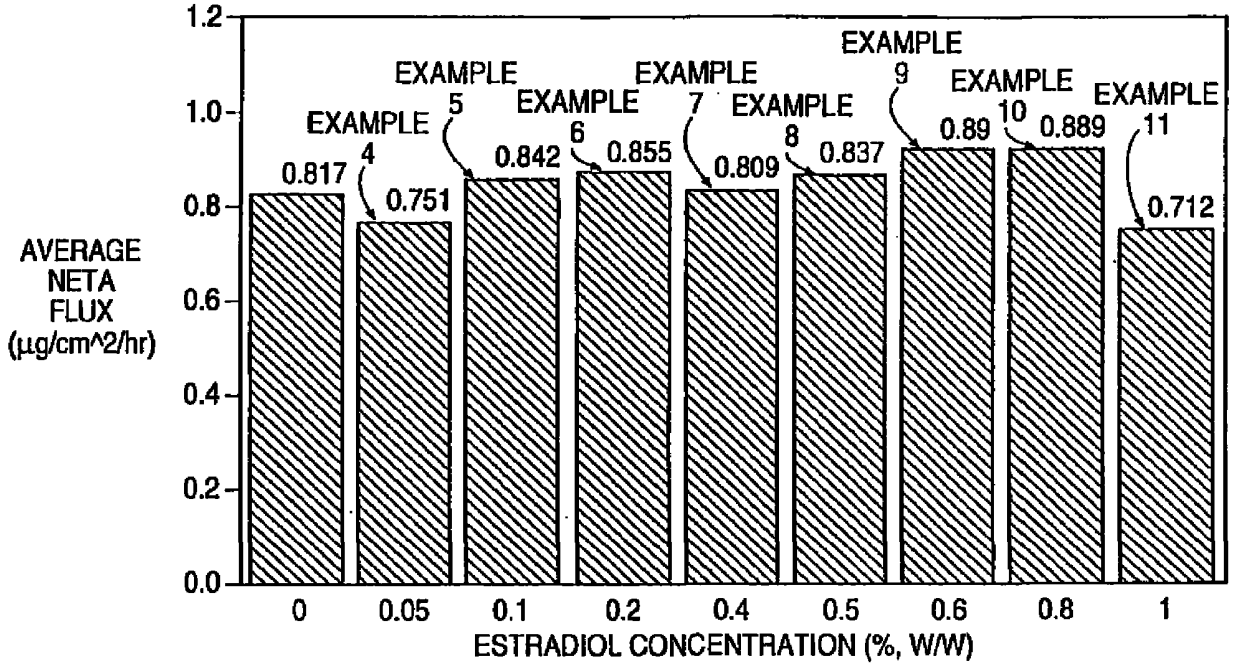

AVERAGE NETA FLUX (μg/cm^2/hr)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.817
EXAMPLE 4
0.751
EXAMPLE 5
0.842
EXAMPLE 6
0.855
EXAMPLE 7
0.809
EXAMPLE 8
0.837
EXAMPLE 9
0.89
EXAMPLE 10
0.889
EXAMPLE 11
0.712
0
0.05
0.1
0.2
0.4
0.5
0.6
0.8
1
ESTRADIOL CONCENTRATION (%, W/W)

FIG. 6

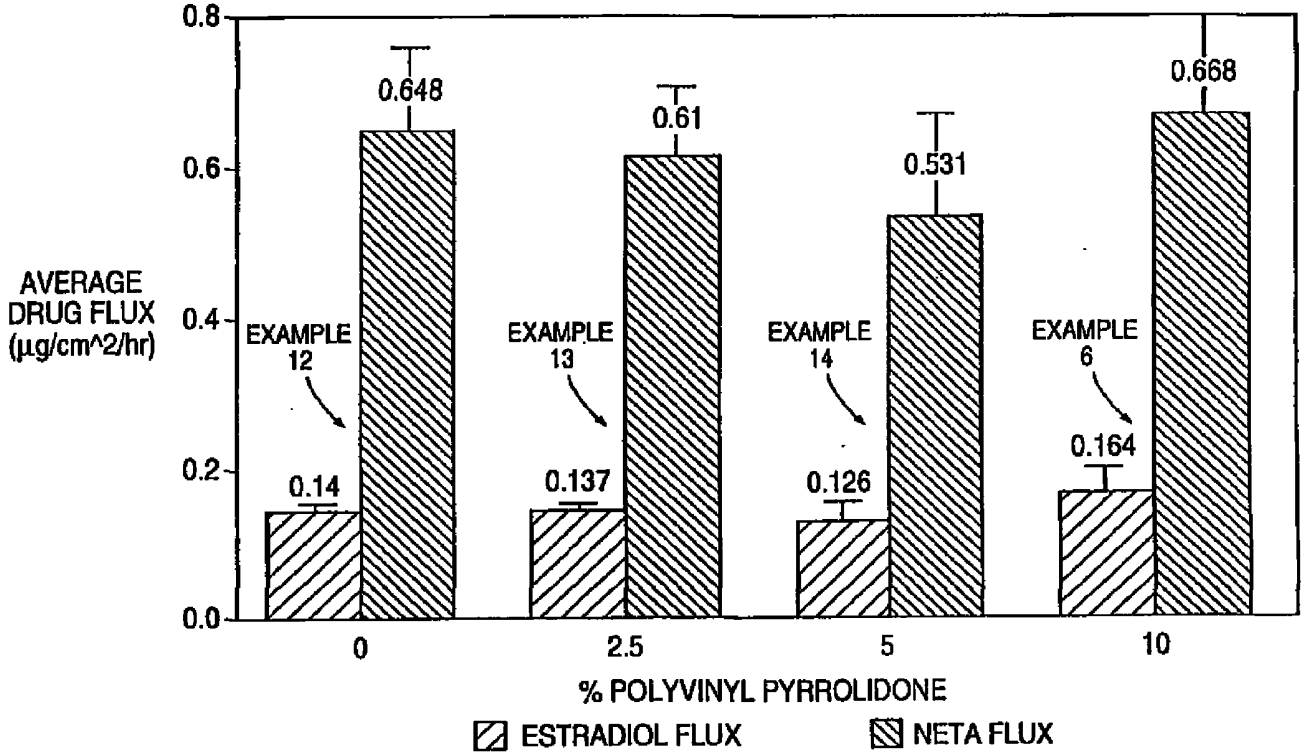

0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
AVERAGE DRUG FLUX (µg/cm^2/hr)
0.648
0.61
0.531
0.668
EXAMPLE 12
EXAMPLE 13
EXAMPLE 14
EXAMPLE 6
0.14
0.137
0.126
0.164
0
2.5
5
10
% POLYVINYL PYRROLIDONE
ESTRADIOL FLUX
NETA FLUX

FIG. 7

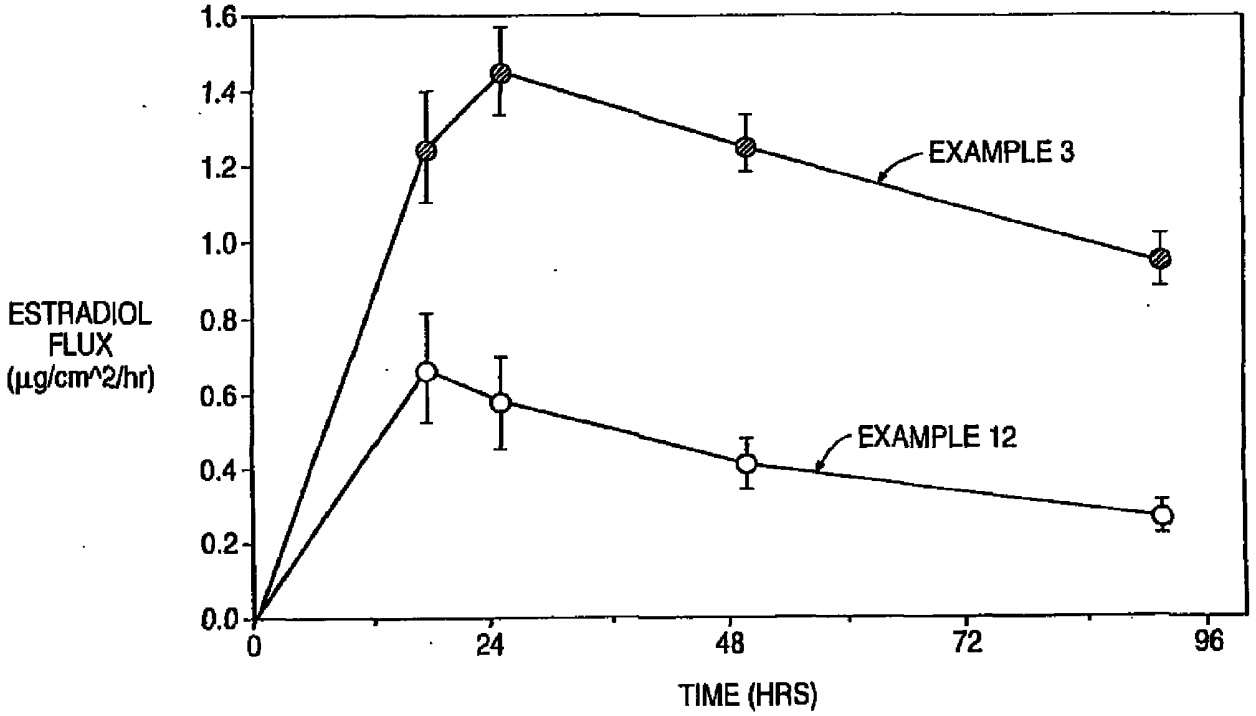

1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ESTRADIOL FLUX (µg/cm^2/hr)
EXAMPLE 3
EXAMPLE 12
0
24
48
72
96
TIME (HRS)

FIG. 8

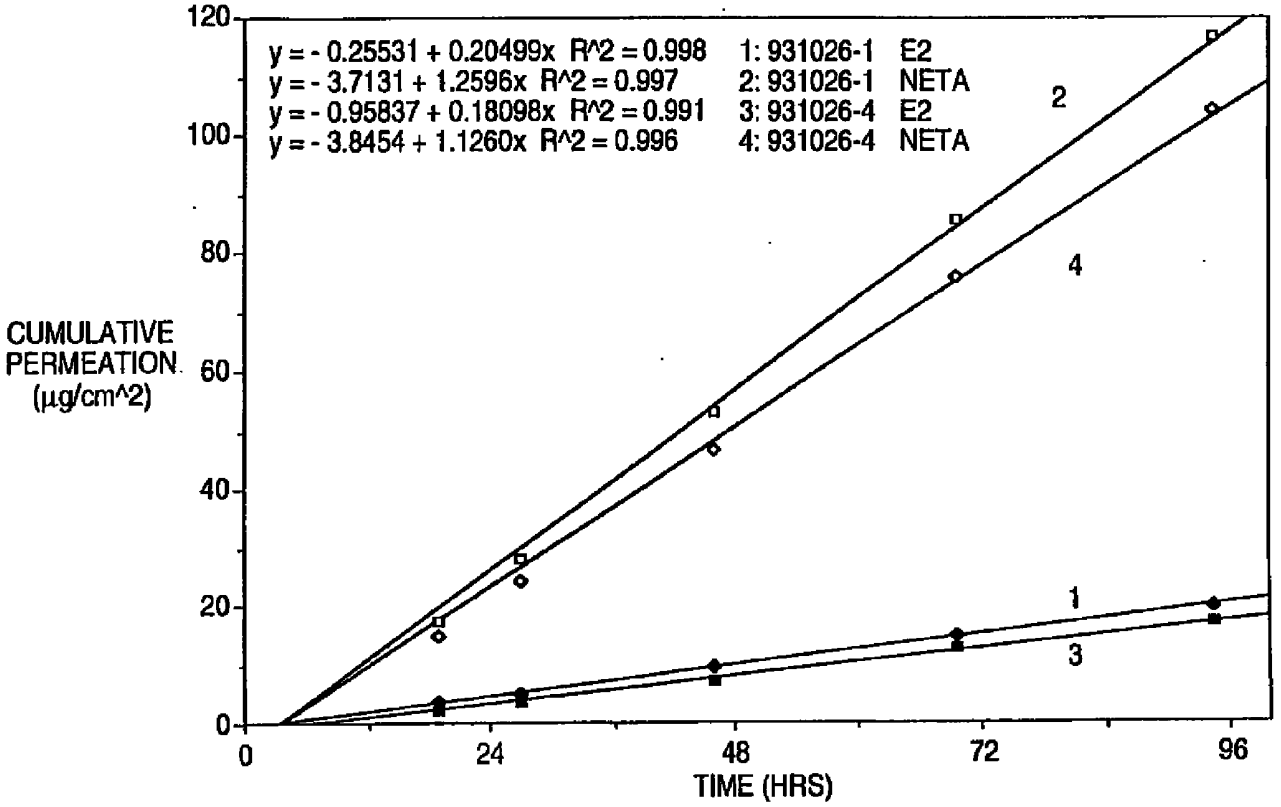

y = - 0.25531 + 0.20499x R^2 = 0.998 1: 931026-1 E2
y = - 3.7131 + 1.2596x R^2 = 0.997 2: 931026-1 NETA
y = - 0.95837 + 0.18098x R^2 = 0.991 3: 931026-4 E2
y = - 3.8454 + 1.1260x R^2 = 0.996 4: 931026-4 NETA
CUMULATIVE PERMEATION (µg/cm^2)
120
100
80
60
40
20
0
0
24
48
72
96
TIME (HRS)
1
2
3
4

FIG. 9

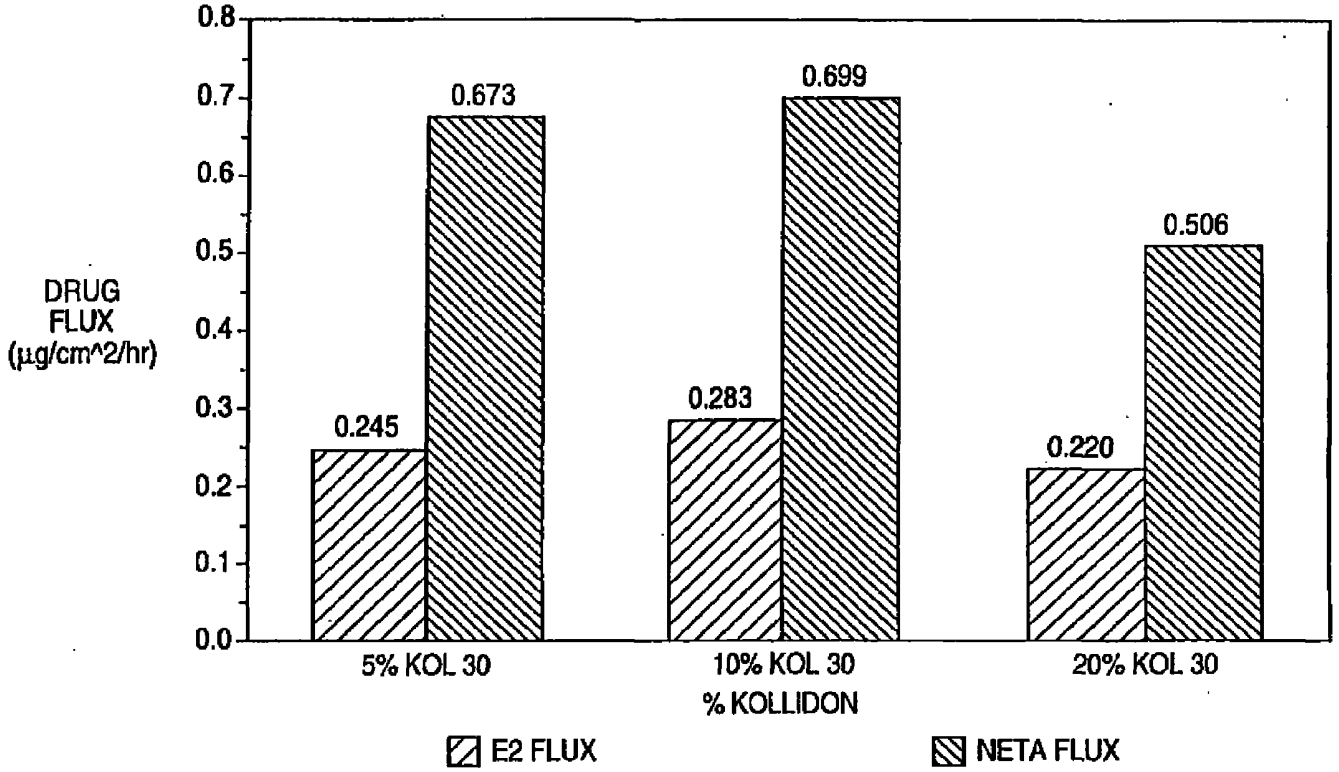
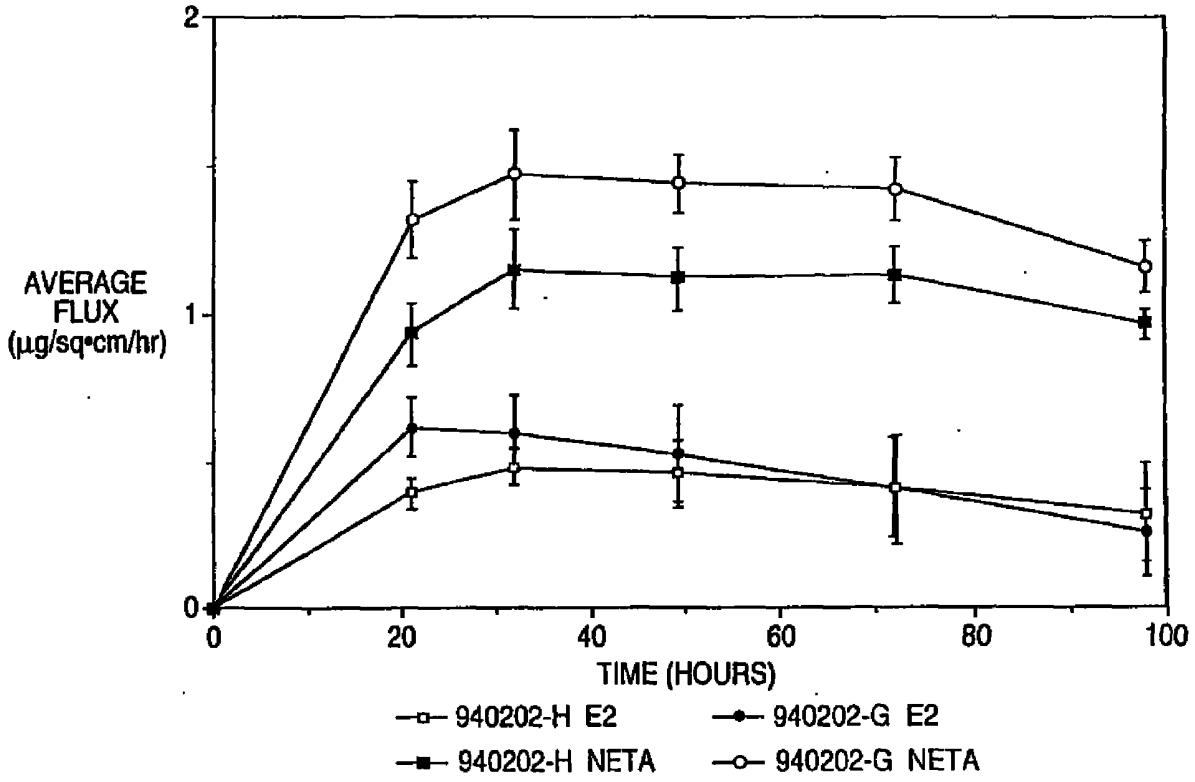

0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
DRUG FLUX (µg/cm^2/hr)
0.245
0.673
0.283
0.699
0.220
0.506
5% KOL 30
10% KOL 30
20% KOL 30
% KOLLIDON
E2 FLUX
NETA FLUX

FIG. 10


AVERAGE FLUX (µg/sq•cm/hr)
2
1
0
0
20
40
60
80
100
TIME (HOURS)
940202-H E2
940202-G E2
940202-H NETA
940202-G NETA