

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 27.02.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 28.02.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/039274

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.01.2000
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: PCT/US98/03943

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/37871

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3081

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/70

A 61 K 47/10

A 61 K 31/568

A 61 P 5/26

(71) Přihlašovatel:

MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING
COMPANY, Saint Paul, MN, US;

(72) Původce:

Hedenstrom John C., Saint Paul, MN, US;

Husberg Michael L., Saint Paul, MN, US;

Myszka Shari L., Saint Paul, MN, US;

Scholz Matthew T., Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Transdermální prostředek pro dodávání
testosteronu**

(57) Anotace:

Řešení popisuje transdermální prostředek obsahující adhesivní
vrstvu, která obsahuje terapeuticky účinné množství testosteronu a
čínidlo zvyšující přenos obsahující terpen.

Transdermální prostředek pro podání testosteronu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká transdermálních prostředků pro podání léčiv. V jiném aspektu se předkládaný vynález týká farmaceutického prostředku obsahujícího testosteron.

Dosavadní stav techniky

Transdermální prostředky pro podání léčiv jsou navrženy pro podání terapeuticky účinného množství léčiva přes kůži pacienta. Prostředky známé v oboru zahrnují prostředky typu zásobníku, které obsahují membránu, která kontroluje rychlost uvolňování léku do kůže a prostředky obsahující dispersi léčiva v matrici, jako je adhesivní matrice citlivá na tlak. Nicméně, kůže představuje významnou bariéru pro přechod cizorodých substancí do těla. Je proto často žádoucí nebo nezbytné použití jistých materiálů, které zvyšují rychlost průchodu léčiva přes kůži. Nicméně, typ prostředku, vhodná rychlost transdermálního přenosu a vhodné složky prostředku závisí na použitém léčivu.

Testosteron je hlavní androgenní hormon, který je vyráběn ve varlatech. Terapie testosteronem je v současné době indikována pro léčbu mužského hypogonadismu. Je také zkoumáno jeho použití při léčbě kachexie související s AIDS a nádory, substituční terapie u mužů nad 60 let věku, u osteoporosy a u kombinované / hormonální substituční terapii pro kontrolu mužské a ženské plodnosti.

V posledních letech byly zkoumány metody pro podání testosteronu transdermálně jak mužům, tak ženám. Ebert et al.,

U.S. patent č. 5152997, popisuje prostředek pro transdermální podání testosteronu, který obsahuje testosteron v matrici, která dále obsahuje činidlo zvyšující penetraci. V U.S. patentu č. 5460820 popisuje Ebert et al. prostředek pro substituční terapii testosteronem u žen, který je podáno 50 až 500 μ g testosteronu na den. Prostředek '820 může také obsahovat estrogenní sloučeninu, což umožní kombinovanou hormonální substituční terapii. Pike et al., U.S. patent č. 5340586, také popisuje prostředky, které mohou být použity pro podání estrogenů a androgenů ženám v množství, které je účinné pro prevenci příznaků spojených se ztrátou funkce ovarií.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje prostředek pro transdermální podání testosteronu. Tento prostředek obsahuje zadní vrstvu, která má adhesivní vrstvu adheující na jednu stranu zadní vrstvy, kde uvedená adhesivní vrstva obsahuje:

- (a) kožní adhesivum citlivé na tlak;
- (b) terapeuticky účinné množství testosteronu; a
- (c) pomocné činidlo zvyšující přenos, které obsahuje terpen.

Pomocí prostředku podle předkádáného vynálezu je možno podat terapeuticky účinné množství testosteronu subjektu. V souladu s tím také vynález obsahuje způsob léčby stavů spojených s deficitem testosteronu u savců, který obsahuje kroky poskytnutí prostředku pro transdermální podání testosteronu, který obsahuje obsahující zadní vrstvu, která má adhesivní vrstvu adheující na jednu stranu zadní vrstvy, kde uvedená adhesivní vrstva obsahuje:

- (a) kožní adhesivum citlivé na tlak;

(b) terapeuticky účinné množství testosteronu; a

(c) pomocné činidlo zvyšující přenos, které obsahuje terpen; aplikaci prostředku na kůži savce; a ponechání prostředku na kůži po dobu dostatečně dlouhou pro vznik nebo udržení terapeuticky účinné koncentrace testosteronu v krvi savce.

Předkládaný vynález obsahuje transdermální prostředky pro podání léčiv obsahující testosteron. Testosteron je přítomen v adhesivní vrstvě v terapeuticky účinném množství, t.j. v množství umožňujícím podání takového množství testosteronu, které vede k dosažení požadovaných terapeutických výsledků při léčbě určitého stavu. Množství tvořící terapeuticky účinné množství se liší podle léčeného stavu (například hypogonadismu u mužů, deficiencie testosteronu u žen, kachexie u pacientů s AIDS atd.), podle jakýchkoliv léčiv podávaných současně s testosteronem, podle požadovaného trvání léčby, podle povrchu těla a kožní lokalitě, na které je prostředek umístěn a podle výběru pomocných a jiných složek prostředku pro transdermální podání. Proto nemá význam vypočítávat konkrétní výhodná množství, protože tato množství jsou určena odborníky v oboru podle těchto a jiných faktorů. Nicméně, obecně je testosteron přítomen v adhesivní vrstvě v množství okolo 2 až 9%, lépe přibližně 2,5 až 6,5% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy. Prostředek podle předkládaného vynálezu výhodně obsahuje terapeuticky účinné množství testosteronu, které je rozpuštěno v adhesivní vrstvě. Ve výhodnějším provedení je adhesivní vrstva v podstatě prostá nerozpuštěného testosteronu v pevném stavu a v nejvýhodnějším provedení neobsahuje adhesivní vrstva žádný nerozpuštěný testosteron.

Adhesivní vrstva prostředku podle předkládaného vynálezu také

obsahuje jeden nebo více polymerů, obvykle jeden nebo více kopolymerů. Polymer využitý v předkládaném vynálezu by měl být v podstatě chemicky inertní vzhledem k testosteronu a výhodně je kožním adhesivem citlivým na tlak. Příklady vhodných typů adhesiv zahrnují akrylaty, přirozené a syntetické pryže, polysiloxany, polyuretany a jiná kožní adhesiva citlivá na tlak, která jsou známá v oboru, buď samostatně, nebo v kombinaci. Výhodným adhesivem je akrylatový kopolymer.

Vlastní viskozita kopolymeru je taková, aby bylo při použití v prostředku podle předkládaného vynálezu nakonec získáno vhodné tlakově sensitivní adhesivum. Výhodně má kopolymer vlastní viskozitu v rozmezí od 0,2 dl/g do přibližně 2 dl/g, lépe od 0,3 dl/g do přibližně 1,4 dl/g.

Vhodné kopolymery pro použití v adhesivní vrstvě výhodně tvoří přibližně 45% až přibližně 95% hmotnostních, lépe 55% až 9% hmotnostních celkové hmotnosti všech monomerů v kopolymeru, z nichž je jeden nebo více A monomerů vybrán ze skupiny skládající se z alkylakrylatů obsahujících 4 až 10 atomů uhlíku v alkylové skupině a alkylmethakrylatů obsahujících 4 až 10 atomů uhlíku v alkylové skupině. Příklady vhodných alkylakrylatů a methakrylatů zahrnují n-butyl, n-pentyl, isoheptyl, n-nonyl, n-decyl, isohexyl, 2-ethyl-oktyl, isooktyl a 2-ethylhexyl akrylaty a methakrylaty. Mezi výhodné alkylakrylaty patří isooktylakrylat, 2-ethylhexylakrylat, n-butylakrylat a cyklohexylakrylat. Nejvýhodnějším alkylakrylatem je isooktylakrylat.

Kopolymerová složka adhesivní vrstvy dále obsahuje přibližně 5% až 55% hmotnostních, lépe přibližně 5% až přibližně 40% hmotnostních celkové hmotnosti všech monomerů kopolymeru, jednoho nebo více B monomerů. Vhodné B monomery zahrnují ty, které

obsahují funkční skupinu vybranou ze skupiny skládající se z karboxylové kyseliny, sulfonamidu, močoviny, karbamatu, karboxamidu, hydroxylové skupiny, amino skupiony, oxy-, oxo-, a kyano-skupiny. Příklady B monomerů zahrnují kyselinu akrylovou, kyselinu methakrylovou, kyselinu maleinovou, hydroxyalkylakrylat obsahující 2 až 4 atomy uhlíku v hydroxyalkylové skupině, hydroxyalkylmethakrylat obsahující 2 až 4 atomy uhlíku v hydroxyalkylové skupině, akrylamid, methakrylamid, alkylem substituovaný akrylamid obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové skupině, N-vinyl-, -N-methylacetamid, N-vinylvalerolaktam, N-vinylkaprolaktam, N-vinyl-2-pyrrolidon, glycidylmethakrylat, vinylacetat, alkoxyethylakrylat obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkoxyethylmethakrylat obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, 2-ethoxyethoxyethylakrylat, furfurylakrylat, furfurylmethakrylat, tetrahydrofurfurylmethakrylat, propylenglykolmonomethakrylat, propylenoxidmethyletherakrylat, di(nižší)alkylaminoethylakrylat, di(nižší alkyl)aminopropylmethakrylamid, akrylonitril a methakrylonitril. Výhodnými B monomery jsou kyselina akrylová, kyselina methakrylová, akrylamid, methakrylamid a vinylacetat.

Kopolymer může volitelně dále obsahovat lineární makromonomer kopolymerizovatelný s A a B monomery a mající molekulovou hmotnost v rozmezí 500 - 500000, lépe 2000 - 1000000 a nejlépe 5000 - 30000. Makromonomer, pokud je použit, je obvykle přítomen v množství ne vyšším než 20%, lépe ne vyšším než přibližně 10% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti všech monomerů v kopolymeru. Vhodná makromonomery zahrnují polymethylmethakrylat, styren/akrylonitril, polyetherové a polystyrenové makromonomery. Příklady vhodných makromonomerů a jejich příprava je popsána v Krampe et al., U.S. patent č. 4693776, jehož objevy jsou zde uvedeny jako odkaz.

Kopolymery popsané výše mohou být připraveny způsoby dobře známými odborníkům v oboru, které jsou popsány například v U.S. patentu č. RE 24906 (Ulrich), U.S. patentu č. 4732808, a v Mezinárodní přihlášce č. WO 96/08229 (Garbe), jejichž objevy jsou zde uvedeny jako odkaz.

Pokud je to žádoucí, může adhesivní vrstva obsahovat složky, které modifikují vlastnosti adhesivního polymeru, jako jsou změkčovací činidla, prostředky pro zlepšení konfekční lepivosti a podobně.

Adhesivní vrstva podle předkládaného vynálezu dále obsahuje pomocná činidla zlepšující transdermální podání testosteronu. V prostředku podle předkládaného vynálezu může být použito jakékoliv pomocné činidlo, které zvyšuje transdermální přenos testosteronu, bez ohledu na způsob, kterým je toto zlepšení dosaženo. Bylo zjištěno, že terpeny jsou zejména vhodnou třídou takových činidel, protože napomáhají solubilizaci testosteronu v adhesivu, stejně jako zvyšují přenos testosteronu. Mezi použitelné terpeny patří pinen, d-limonen, karene, terpineol, terpinen-4-ol, karveol, karvon, pulegon, piperiton, menthon, menthol, neomenthol, thymol, kamfor, borneol, citral, jonon a cineol, samostatně nebo v jakékoliv kombinaci. Z těchto terpenů je přednostně použit terpineol, zejména α -terpineol.

Adhesivní vrstva může kromě terpenů obsahovat další pomocné činidlo pro zlepšení podání. Mezi taková pomocná činidla pro zlepšení podání patří, bez omezení, alkoholy, C_{6-36} , lépe C_{8-20} mastné kyseliny, estery, alkoholy a amidy a alkyropyrolidonkarboxylaty mající alkylové skupiny obsahující od 6 do 36 atomů uhlíku, lépe od 8 do 20 atomů uhlíku.

Výhodnými pomocnými činidly pro zlepšení přenosu jsou laurylalkohol, lauramid DEA, laurylpyrrolidon-5-karboxylat (například Laurydon[®]), askorbylpalmitat, glycerol, tetraglykol- $(\alpha-[(\text{tetrahydro-2-furanyl)methyl}]-\text{omega-hydroxy-poly(oxy-1,2-ethandiyl)})$, laurylglykol (t.j. 1,2-dodekandiol) a jejich směsi.

V prostředku podle předkládaného vynálezu je pomocné činidlo dispergováno, výhodně v podstatě rovnoměrně a nejlépe je rozpuštěno v adhesivu a je přítomno v množství, které zvyšuje penetraci testosteronu přes kůži ve srovnání s podobným prostředkem, který neobsahuje pomocné činidlo, pokud je tento jev měřen za použití modelu penetrace přes kůži, který je popsán dále. Celkové množství pomocného činidla pro zlepšení přenosu je obvykle 20 až 40% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy.

Adhesivní vrstva volitelně dále obsahuje takové množství lauramin oxidu (N,N-dimethyl-dodekanamin-N-oxidu), které zvyšuje penetraci přes kůži. Pokud obsahuje adhesivní vrstva lauraminoxid, tak je obvykle lauraminoxid přítomen v množství přibližně 1% až 4% hmotnostní celkové hmotnosti adhesivní vrstvy.

Do adhesivní vrstvy mohou být zapracovány další běžné složky, jako jsou inhibitory krystalizace (například polyvinylpyrrolidon), pokud je to nutné nebo žádoucí.

V některých výhodných provedeních předkládaného vynálezu jsou množství přísad a testosteronu vybrány tak, že testosteron je zcela rozpuštěn v adhesivní vrstvě a prostředek umožňuje relativně rychlý přenos přes kůži. V jednom výhodném provedení vynálezu je pomocným činidlem směs terpinolu, tetraglykolu a laurylglykolu, které jsou každý přítomny v množství od přibližně

5% do přibližně 15%, lépe od přibližně 7% do přibližně 11% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy. Výhodně je celkové množství pomocného činidla 25 až 35% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy. V tomto provedení je testosteron přítomen v adhesivní vrstvě v množství od přibližně 3% do přibližně 6%, lépe od přibližně 3,5% do přibližně 4,5% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy.

V jiném výhodném provedení vynálezu obsahuje adhesivní vrstva terpineol v množství od přibližně 20% do přibližně 30% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy, a lauraminoxid v množství od přibližně 1% do přibližně 4% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy. V tomto provedení je testosteron přítomen v adhesivní vrstvě v množství od přibližně 5% do přibližně 9%, lépe od přibližně 5,5% do přibližně 6,5% hmotnostních, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy.

V ještě jiném výhodném provedení vynálezu obsahuje adhesivní vrstva od přibližně 15% do přibližně 25% hmotnostních terpineolu; od přibližně 3% do přibližně 10% hmotnostních laurylalkoholu; od přibližně 1% do přibližně 6% hmotnostních glycerolu; a od přibližně 1% do přibližně 6% hmotnostních laurylpyrrolidon-5-karboxylatu, vzhledem k celkové hmotnosti adhesivní vrstvy.

Vlastnosti vhodné pro prostředek pro transdermální podání jsou odborníkům známy. Například, je žádoucí, aby měl dostatečně nízké uvolňování za chladna, aby byl prostředek podle předkládaného vynálezu stabilní při skladování. Je také žádoucí, aby dobře adheroval na kůži a aby se uvolňoval z kůže čistý. Pro dosažení odolnosti proti uvolňování za nízkých teplot a pro

dosažení požadované úrovně adheze na kůži a snadného uvolňování jsou množství a struktura komonomerů v kopolymeru, vlastní viskozita kopolymeru a množství a typ pomocných činidel vybrány tak, že má adhesivní vrstva výhodně hodnotu poddajnosti 2×10^{-5} až $4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyn}$. Hodnoty poddajnosti mohou být určeny za použití Creep Compliance Procedure, která je popsána v U.S. patentu č. 4737559 (Kellen), jehož objev je zde uveden jako odkaz. Adhesivní vrstvy mající hodnoty poddajnosti mimo toto rozmezí jsou také vhodné. Nicméně, adhesivní vrstvy mající výrazně nižší hodnoty poddajnosti budou obvykle relativně tuhé a budou mít suboptimální adhezi na kůži. Adhesivní vrstvy mající významně vyšší hodnoty poddajnosti budou mít obvykle suboptimální uvolňování za chladna a po odstranění z kůže může na kůži zůstat residuální adhesivum.

Prostředek pro transdermální podání podle předkládaného vynálezu také obsahuje zadní vrstvu. Zadní vrstva je flexibilní, takže se prostředek tvarem přizpůsobuje kůži. Mezi vhodné materiály pro zadní vrstvu patří běžné flexibilní materiály pro zadní vrstvy používané pro lepicí pásky, jako je polyethylen, zejména polyethylen s nízkou hustotou, lineární polyethylen s nízkou hustotou, metalocenní polyethyleny, polyethylen s vysokou hustotou, polypropylen, polyestery jako je polyethylentereftalat, nylonová vlákna s náhodnou orientací, polypropylen, kopolymer ethylen-vinylacetat, polyurethan, přirozená vlákna jako je umělé hedvábí a podobně. Zadní vrstvy složené z vrstev, jako je například polyethylen-hliník-polyethylen, jsou také vhodné. Zadní vrstva by měla být v podstatě inertní vzhledem ke složkám adhesivní vrstvy.

Transdermální prostředky podle předkládaného vynálezu jsou výhodně připraveny kombinováním kopolymeru, pomocného činidla,



lauraminoxidu (pokud je přítomen) a testosteronu s organickým rozpouštědlem (například ethylacetatem, methanolem, acetonem, 2-butanonem, ethanolem, isopropanolem, toluenem, alkany a jejich směsmi) za vzniku prostředku vhodného pro potahování. Složky prostředku pro potahování jsou smíseny a promíseny při vysoké rychlosti za zisku homogenního prostředku, který se nechá ustát pro odstranění vzduchových bublin. Vzniklý potahovací prostředek je pomocí nožového natíracího stroje nanesen na vhodnou odstranitelnou podložku v předem určené jednotné tloušťce. Mezi vhodné odstranitelné podložky patří běžné odstranitelné podložky jako jsou materiály ve formě listů jako je například polyesterová síť, polystyrenová síť nebo papír, které jsou potaženy vhodným potahem jako je fluorpolymer nebo jiný potah obsahující perfluorované skupiny, potah na bázi silikonu nebo potah na bázi uhlovodíku jako je polyethylen. Potažená odstranitelná podložka se potom suší pro odstranění organického rozpouštědla a potom se spojí se zadní stranou za použití běžných technik. V závislosti na vybraných parametrech sušení (například teplotě, době v pícce, a průtoku vzduchu píčkou) mohou být některá pomocná činidla také odstraněna z adhesivní vrstvy během sušení. Tato ztráta může být kompenzována obsazením dalšího pomocného činidla v potahovacím prostředku. Množství potřebného dalšího pomocného činidla může být snadno určeno odborníkem v oboru pomocí běžných pokusů se sušením (t.j. potažením prostředku obsahujícího známé množství pomocného činidla na podložku pro uvolňování, sušením potažené podložky pro uvolňování za kontrolovaných podmínek, určením množství pomocného činidla ve výsledném potahu a vypočítáním množství pomocného činidla, které bylo odstraněno během sušení).

Následující příklady dokreslují předkládaný vynález.

Příklady provedení vynálezu

Metoda pro testování penetrace přes kůži in vitro

Data týkající se penetrace kůží uvedená v příkladech uvedených dále byla získána následujícím způsobem. Difusní kyveta byla použita buď s kůží bezsrstých myší, nebo s kůží z lidských mrtvol.

Při testování transdermálního prostředku je odstranitelná podložka odstraněna z náplasti o ploše $2,0 \text{ cm}^2$ a náplast je aplikována na kůži a je přitlačena, aby bylo dosaženo stejnoměrného kontaktu s kůží. Vzniklý spoj náplast/kůže je umístěn náplastí nahoru do ústí dolní části difusní kyvety. Difusní kyveta je sestavena a dolní část je naplněna 10 ml teplé (32°C) receptorové kapaliny tak, že receptorová kapalina je v kontaktu s kůží. Receptorová kapalina je mísená pomocí magnetické tyčinky. Vstupní otvor pro vzorek je s výjimkou použití uzavřen.

Kyveta je potom umístěna v komůrce s konstantní teplotou ($32 \pm 2^\circ \text{C}$) a vlhkostí. Receptorová kapalina je potom mísená pomocí magnetické tyčinky během celého pokusu pro zajištění homogenity vzorku a pro redukci difusní bariery na dermální straně kůže. Celý objem receptorové kapaliny se odebírá v určených časových intervalech a ihned se nahradí čerstvou kapalinou. Odebraná kapalina se filtruje přes $0,45 \mu\text{M}$ filtr a potom se analyzuje na obsah testosteronu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (kolona: Supelcosil LC-18, $150 \times 4,6 \text{ mm ID}$, mobilní fáze: 60% odvzdušněná voda, 40% acetonitril čistoty pro HPLC, průtok: 2 ml/min, detektor: UV, 241 nm při 0,2 AUFS, doba zpracování: 5 minut, injekční objem: $20 \mu\text{l}$). Vypočítá se kumulativní množství

testosteronu penetrující přes kůži a rychlost průniku.

Rozpustnost testosteronu v různých pomocných činidlech se určí pomocí sady kvantitativních adicí testosteronu k příslušnému pomocnému činidlu. Výsledky tohoto testování jsou uvedeny dále.

Pomocné činidlo	Rozpustnost mg/ml
Terpineol	139,9
Tetraglykol	67,4
Laurylglykol	40,0

Penetrace testosteronu kůží bezsrstých myší z nasyceného roztoku testosteronu v různých pomocných činidlech se určí za použití testu penetrace přes kůži popsaného výše, kdy je místo prostředku pro transdermální podání použito 2 ml roztoků. Výsledky tohoto testu jsou uvedeny v následující tabulce.

Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství ($\mu\text{g/ml}$)	
	24 hodin	48 hodin
Terpineol	1255	2842
Tetraglykol	34	95
Laurylglykol	752	1771

Metoda pro testování poddajnosti

Hodnoty poddajnosti uvedené v následujících příkladech byly získány za použití modifikované verze Creep Compliance Procedure, která je popsána v U.S. patentu č. 4737559 (Kellen). Odstranitelná podložka je odstraněna ze vzorku testovaného

materiálu. Exponovaný povrch je přeložen podélně za vzniku "sandwichové" konfigurace, t.j. zadní vrstva/adhesivní vrstva/zadní vrstva. Vzorek ve formě "sandwiche" se vloží do laminátoru a potom se dva testované vzorky stejné plochy rozříznou pravouhlou čepelí. Jeden testovaný vzorek je umístěn na stacionární desku rheometru pro měření stříhu-tečení, kdy dlouhá osa testovaného vzorku je orientována v krátké ose desky. Malá, nestacionární deska rheometru pro měření stříhu-tečení je centrována na první vzorek na stacionární desce tak, že hák je vpředu a před čelem rheometru. Druhý testovaný vzorek je umístěn na horní ploše malé, nestacionární desky ve stejné osově orientaci, jako první testovaný vzorek. Na druhý testovaný vzorek se umístí velká nestacionární deska a celá sestava se připevní. Konec malé nestacionární desky, opačný ke straně s hákem, je spojen se zapisovačem. Na hák malé, nestacionární desky se připojí struna a natáhne se přes kladku rheometru. Na volný konec struny se připojí závaží (například o hmotnosti 500 g). Zapisovač se spustí ve stejném okamžiku, jako je závaží rychle uvolněno, takže volně visí. Závaží se odstraní přesně po 3 minutách. Posun je odečítán ze zapisovače. Poddajnost je potom vypočítána za použití rovnice:

$$J = 2 \frac{AX}{hf}$$

kde A je plocha jedné strany testovaného vzorku, h je tloušťka adhesivní hmoty (t.j. dvojnásobek tloušťky adhesivní vrstvy na testovaném vzorku), X je posun a f je síla působená závažím připojeným na strunu. Pokud je A vyjádřeno v cm², h je v cm, X je v cm a f je v dynech, pak je hodnota poddajnosti vyjádřena v cm²/dyn.

Příprava kopolymeru

Kopolymery použité v následujících příkladech jsou připraveny technikami popsány dále. Hodnoty vlastní viskozity, které jsou popsány, byly měřeny běžnými prostředky za použití Canon-Fenske č. 50 viskozimetru ve vodní lázni s kontrolovanou teplotou 27 °C pro měření doby výtoku 10 mm roztoku polymeru (0,15 g polymeru na decilitr ethylacetatu). Postup a použitý přístroj jsou popsány podrobně v "Textbook of polymer science", F.W. Billmeyer, Wiley-Interscience, druhé vydání, 1971, str. 84 - 85).

Příprava kopolymeru isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat
73/7/20

Předsměs se připraví smísením isooktylakrylatu (1233,75 g), akrylamidu (118,125 g), vinylacetatu (337,500 g) a 2,2'-azobis(2-methylbutannitrilu) (1,6875 g). Část předsměsi (225,475 g), ethylacetat (257,7) a methanol (28,6 g) se umístí do 1 l ambrové zkumavky. Směs se odkyslíčí pomocí propláchnutí dusíkem (1 l/min) během 2 minut. Zkumavka se uzavře a umístí se v rotační vodní lázni při teplotě 57 °C na dobu 24 hodin. Zkumavka se vyjme, otevře se a potom se naplní ethylacetatem (214,8 g) a methanolem (23,8 g). Obsah zkumavky se mísí do dosažení homogenity (obvykle přes noc). Procento pevných složek vzniklého roztoku kopolymeru je 26,4. Vlastní viskozita je 1.47 dl/g v ethylacetatu při 0,15 g/dl.

Příprava "sušeného" kopolymeru

Sušený kopolymer se připraví potažením kopolymeru nožovým natíracím strojem v tloušťce přibližně 9 mil (229 μM) na odstranitelnou podložku. Potažená odstranitelná podložka se suší při teplotě přibližně 275 °F (135 °C) pro odstranění rozpouštědla a pro redukci množství residuálních monomerů. Sušený kopolymer se

odtrhne od odstranitelné podložky a uskladní se do použití.

Příklad 1

Terpineol (442,31 g), lauraminoxid (25,00 g), testosteron, USP (75,00 g), kopolymer (862,50 g sušeného kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat, $iv = 1,36$ dl/g před sušením), ethylacetat (3202,00 g) a methanol (356,00 g) se smísí ve 2 galonové (7,57 l) nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 14,5 hodin na deskové třepačce. Výsledný materiál se nechá odstát, dokud nevymizí všechny vzduchové bubliny a potom se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 31 mil (787 μM) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se suší v pícce po dobu 4 minut při 112 °F (44 °C), po dobu 2 minut při 185 °F (85 °C) a po dobu 2 minut při 225 °F (107 °C). Předpokládá se, že 35% počáteční hmotnosti terpineolu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 23,0% terpineolu, 2,0% lauraminoxidu, 6,0% testosteronu a 69,0% kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1109 Scotchpak™ tan, polyesterová filmová vrstva, dostupná od 3M Company, St. Paul, MN, USA). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Poddajnost se měří pomocí testu popsaného výše a je $2,342 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyn}$. Penetrace přes kůži lidských mrtvol a bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, dále, ve které je každá hodnota průměrem šesti nezávislých měření.

Příklad 2

Terpineol (160,71 g), tetraglykol (133,93 g), laurylglykol (130,81 g), testosteron, USP (48,75 g), kopolymer (863,75 g sušeného kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/

vinylacetat, $iv = 1,36$ dl/g před sušením), ethylacetat (3202,00 g) a methanol (356,00 g) se smísí ve 2 galonové (7,57 l) nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 14,5 hodin na deskové třepačce. Výsledný materiál se nechá odstát, dokud nevymizí všechny vzduchové bubliny a potom se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 30 mil (762 μ M) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se suší v pícce po dobu 4 minut při 111 °F (44 °C), po dobu 2 minut při 184 °F (84 °C) a po dobu 2 minut při 225 °F (107 °C). Předpokládá se, že 30% počáteční hmotnosti terpineolu, 16% počáteční hmotnosti tetraglykolu a 14% počáteční hmotnosti laurylglykolu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 9,0% terpineolu, 9,0% tetraglykolu, 9,0% laurylglykolu, 3,9% testosteronu a 69,1% kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1109 Scotchpak™ tan, polyesterová filmová vrstva, dostupná od 3M Company, St. Paul, MN, USA). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Poddajnost se měří pomocí testu popsaného výše a je $2,477 \times 10^{-5}$ cm²/dyn. Penetrace přes kůži lidských mrtvol a bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, dále, ve které je každá hodnota průměrem šesti nezávislých měření.

Příklad 3

Tetraglykol (238,10 g), laurylglykol (116,28 g), testosteron, USP (36,25 g), kopolymer (913,75 g sušeného kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat, $iv = 1,36$ dl/g před sušením), ethylacetat (3202,00 g) a methanol (356,00 g) se smísí ve 2 galonové (7,57 l) nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 14,5 hodin na deskové třepačce. Výsledný materiál se nechá odstát, dokud nevymizí všechny vzduchové bubliny a potom

se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 30 mil (762 μM) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se suší v pícce po dobu 4 minut při 111 °F (44 °C), po dobu 2 minut při 185 °F (85 °C) a po dobu 2 minut při 226 °F (108 °C). Předpokládá se, že 16% počáteční hmotnosti tetraglykolu a 14% počáteční hmotnosti laurylglykolu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 16,0% tetraglykolu, 8,0% laurylglykolu, 2,9% testosteronu a 73,1% kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1109 Scotchpak™ tan, polyesterová filmová vrstva, dostupná od 3M Company, St. Paul, MN, USA). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Poddajnost se měří pomocí testu popsaného výše a je $3,795 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyn}$. Penetrace přes kůži lidských mrtvol a bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, dále, ve které je každá hodnota průměrem šesti nezávislých měření.

Tabulka 1

Příklad č.	Kumulativní množství penetrující za 24 hodin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Kůže bezsrstých myší	Kůže lidských mrtvol
1	523	174
2	198	113
3	148	87

Příklady 14 - 17

Postupem podle příkladu 1 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je

použitým kopolymerem 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla, hmotnostní procento lauraminoxidu (pokud je použit) a kumulativní penetrace kůží bezsrstých myší jsou uvedeny v tabulce 2, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, TG, LG a LAO jsou použity pro testosteron, terpineol, tetraglykol, laurylglykol a lauraminoxid, v příslušném pořadí.

Tabulka 2

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
			24 hodin	48 hodin
4	5,9	30% TP	286	473
5	6,3	35% TP; 3% LAO	575	686
6	3,6	30% TP; 3% LAO	484	neprovedeno
7	4,3	10% TP; 10% TG; 10% LG	320	447
8	5,2	20% TP; 10% TG	320	501
9	5,1	20% TP; 10% LG	252	436
10	3,8	30% TG	120	238
11	4,0	30% TG	179	309
12	3,3	30% LG	151	272
13	3,5	30% LG	185	293
14	3,4	30% LG; 3% LAO	362	neprovedeno
15	3,9	30% TG; 3% LAO	285	neprovedeno
16	4,4	10% TP; 10% TG; 10% LG; 3% LAO	420	neprovedeno
17	3,7	15% TG; 15% LG	262	367

Příklady 18 - 23

Postupem podle příkladu 1 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je použitým kopolymerem 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla a kumulativní penetrace kůže z lidských mrtvol jsou uvedeny v tabulce 3, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, TG a LG jsou použity pro testosteron, terpineol, tetraglykol a laurylglykol, v příslušném pořadí.

Tabulka 3

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
			24 hodin	48 hodin
18	6,1	30% TP	153	252
19	4,0	30% TG	255	336
20	3,4	30% LG	281	346
21	5,1	15% TP; 15% TG	243	347
22	4,8	15% TP; 15% LG	116	192
23	3,8	15% TG; 15% LG	223	284

Příklady 24 - 28

Postupem podle příkladu 1 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je

použitým kopolymerem 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla průměrný tok kůží lidských mrtvol jsou uvedeny v tabulce 4, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, TG a LG jsou použity pro testosteron, terpineol, tetraglykol a laurylglykol, v příslušném pořadí. Každá hodnota toku je průměrem 3 nezávislých měření.

Tabulka 4

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Průměrný tok ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$)
24	8,0	30% TP	3,37
25	4,75	15% TP; 7,5% TG; 7,5 % LG	3,82
26	4,33	10% TP; 10% TG; 10% LG	5,31
27	3,34	30% LG	4,15
28	3,68	20% TG; 10% LG	5,21

Příklad 29

Terpineol (3,5294 g), N,N-kokodiethanolamid (3,0011), testosteron (0,9801 g), kopolymer (13,020 g sušeného kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat, $i_v = 1,36$ dl/g před sušením), ethylacetat (47,747 g) a methanol (9,259 g) se smísí ve 4 uncové (118 ml) skleněné nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 12 hodin v točivém mixeru. Výsledný materiál se sonikuje pro odstranění bublin. Prostředek se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 30 mil (762 μM) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se

suší vzduchem při okolní teplotě po dobu 1,5 minuty a potom se suší v pícce po dobu 10 minut při 110 °F (43 °C).

Předpokládá se, že 15% počáteční hmotnosti terpineolu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 15,0% terpineolu, 15,0% kokamid DEA, 4,9% testosteronu a 65,1% kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat.

Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1109 Scotchpak™). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Penetrace přes kůži lidských mrtvol a bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5, dále, ve které je každá hodnota průměrem čtyř nezávislých měření.

Příklady 30 - 31

Postupem podle příkladu 29 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je použitým kopolymerem 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla a kumulativní penetrace kůží z lidských mrtvol a bezsrstých myší jsou uvedeny v tabulce 5, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, CDEA, GLY a LPCA jsou použity pro testosteron, terpineol, N,N-kokodiethanolamid, glycerol a laurylpyrrolidon-5-karboxylat, v příslušném pořadí.

Tabulka 5

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství za 24 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
			Lidské mrtvoly	Bezsrsté myši
29	4,9	15% TP; 15% CDEA	346	463
30	3,0	10% TP; 10% GLY; 10% LPCA	120	156
31	5,5	20% TP; 5% GLY; 5% LPCA	281	370

Příklad 32

Terpineol (1,9392 g), laurylpyrrolidon-5-karboxylat (0,270 g), glycerol (0,270 g), testosteron (0,3001 g), kopolymer (3,900 g sušeného kopolymeru 72/8/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat, iv = 1,47 dl/g před sušením), ethylacetat (23,0219 g) a methanol (2,569 g) se smísí ve 11 dramové (41 ml) skleněné nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 12 hodin na deskové třepačce. Prostředek se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 44 mil (1118 μM) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se suší vzduchem při okolní teplotě po dobu 2,0 minut a potom se suší v pícce po dobu 4 minut při 110 °F (43 °C), po dobu 2 minut při 185 °F (85 °C) a po dobu 2 minut při 225 °F (107 °C). Předpokládá se, že 35% počáteční hmotnosti terpineolu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 21,0% terpineolu, 4,5% laurylpyrrolidon-5-karboxylatu, 4,5% glycerolu, 5,0% testosteronu a 65,0% kopolymeru 72/8/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat.

Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1012 Scotchpak™, průhledná, tepelně připojitelná, polyesterová filmová vrstva). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Penetrace přes kůži bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6, dále, ve které je každá hodnota průměrem čtyř nezávislých měření.

Příklady 33 - 37

Postupem podle příkladu 32 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je použitým kopolymerem 72/8/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla a kumulativní penetrace kůži bezsrstých myší jsou uvedeny v tabulce 6, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, GLY a LPCA jsou použity pro testosteron, terpineol, glycerol a laurylpyrrolidon-5-karboxylat, v příslušném pořadí.

Tabulka 6

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství za 24 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
32	5,0	21% TP; 4,5% GLY; 4,5% LPCA	332
33	4,5	21% TP; 4,5% GLY; 4,5% LPCA	293
34	4,0	21% TP; 4,5% GLY; 4,5% LPCA	230
35	4,5	23,25% TP; 4,0% GLY; 2,25% LPCA	231
36	5,0	23,25% TP; 4,5% GLY; 2,25% LPCA	243
37	5,5	23,25% TP; 4,5% GLY; 2,25% LPCA	315

Příklad 38

Terpineol (1,1071 g), laurylalkohol (0,2020), laurylpyrrolidon-5-karboxylat (0,120 g), glycerol (0,180 g), testosteron (0,1923 g), kopolymer (2,800 g sušeného kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat, $iv = 1,36 \text{ dl/g}$ před sušením), ethylacetat (10,2462 g) a methanol (1,1447 g) se smísí v 6 dramové (22 ml) skleněné nádobě. Nádoba se pevně uzavře a potom se třepe po dobu 12 hodin na deskové třepačce. Prostředek se nožovým natíracím přístrojem nanese v tloušťce 30 mil (762 μM) na silikonovou odstranitelnou podložku. Potažená podložka se suší vzduchem při okolní teplotě po dobu nejméně 3 až 4 minut a potom se suší v pícce po dobu 4 minut při 110 °F (43 °C), po dobu 2 minut při 185 °F (85 °C) a po dobu 2 minut při 225 °F

(107 °C). Předpokládá se, že 35% počáteční hmotnosti terpineolu a 5% počáteční hmotnosti laurylalkoholu se odpaří při sušení, takže vzniklý adhesivní potah obsahuje 17,1% terpineolu, 4,6% laurylalkoholu, 2,8% laurylpyrrolidon-5-karboxylatu, 4,3% glycerolu, 4,6% testosteronu a 65,6% kopolymeru 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Potažená podložka se potom spojí se zadní stranou (1012 Scotchpak™, průhledná, tepelně připojitelná, polyesterová filmová vrstva). Vrstvená hmota se čepelí nařeže na náplasti. Penetrace přes kůži bezsrstých myší se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7, dále, ve které je každá hodnota průměrem čtyř nezávislých měření.

Příklady 39 - 40

Postupem podle příkladu 38 se připraví serie prostředků pro transdermální podání, ve kterých se liší množství testosteronu a množství a volba pomocného činidla. Ve všech případech je použitým kopolymerem 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/vinylacetat. Hmotnostní procento testosteronu, hmotnostní procento a identita pomocného činidla a kumulativní penetrace kůži bezsrstých myší jsou uvedeny v tabulce 7, dále. Pro každý prostředek byl kopolymer doplněn do 100% hmotnosti. Zkratky T, TP, GLY, LALC a LPCA jsou použity pro testosteron, terpineol, glycerol, laurylalkohol a laurylpyrrolidon-5-karboxylat, v příslušném pořadí.

Tabulka 7

Příklad č.	%T	Pomocné činidlo	Kumulativní penetrující množství za 24 h ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
38	4,6	17,1% TP; 4,3% GLY; 4,6% LALC; 2,8% LPCA	341
39	4,3	15,8% TP; 4,5% GLY; 8,6% LALC	306
40	5,2	18,8% TP; 9,4% LALC	320

Příklad 41

Postupem podle příkladu 38 se připraví prostředek pro transdermální podání, ve kterém adhesivum obsahuje 18% terpineolu, 4,5% laurylalkoholu, 4,5% glycerolu, 3,0% laurylpyrrolidon-5-karboxylatu, 4,8% testosteronu a 65% 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/ vinylacetatu. Penetrace přes kůži bezsrstých myší a přes různé díly kůže z lidských mrtvol se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8, dále, ve které je každá hodnota průměrem čtyř nezávislých měření.

Příklad 42

Postupem podle příkladu 38 se připraví prostředek pro transdermální podání, ve kterém adhesivum obsahuje 19,8% terpineolu, 9,9% laurylalkoholu, 5,5% testosteronu a 64,8% 73/7/20 isooktylakrylat/akrylamid/ vinylacetatu. Penetrace přes kůži bezsrstých myší a přes různé díly kůže z lidských mrtvol se určí pomocí testu popsaného výše. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8, dále, ve které je každá hodnota průměrem čtyř

nezávislých měření.

Tabulka 8

Kumulativní množství penetrující za 24 hodin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Typ kůže	Příklad 41	Příklad 42
Lidská mrtvola (díl 1)	280	256
Lidská mrtvola (díl 2)	330	270
Lidská mrtvola (díl 3)	136	116
Bezsrstá myš	411	337

Předkládaný vynález byl popsán v několika svých provedeních. uvedený podrobný popis a příklady jsou pouze ilustrující a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Odborníkům v oboru bude jasné, že v uvedených provedeních mohou být provedeny změny bez odchýlení se od rozsahu vynálezu. Proto není předkládaný vynález omezen uvedenými podrobnostmi a popsánymi prostředky, ale je omezen pouze na struktury a prostředky, které jsou popsány v patentových nárocích a na jejich ekvivalenty.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Transdermální prostředek pro podání testosteronu
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje zadní vrstvu
opatřenou adhesivní vrstvou adheující na jeden povrch zadní
vrstvy, kde uvedená adhesivní vrstva obsahuje:

- (a) kožní adhesivum citlivé na tlak;
- (b) terapeuticky účinné množství testosteronu; a
- (c) pomocné činidlo zvyšující přenos, které obsahuje terpen.

2. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m,
že terpen je α -terpineol.

3. Transdermální prostředek pro podání testosteronu
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje zadní vrstvu
opatřenou adhesivní vrstvou adheující na jeden povrch zadní
vrstvy, kde uvedená adhesivní vrstva obsahuje:

- (a) kožní adhesivum citlivé na tlak, které obsahuje kopolymer
 - (i) jednoho nebo více A monomerů vybraných ze skupiny
zahrnující alkyl(meth)akrylaty obsahující 4 až 10 atomů
uhlíku v alkylové skupině a
 - (ii) jeden nebo více ethylenicky nenasycených B monomerů
obsahujících funkční skupinu vybranou z karboxylové
kyseliny, sulfonamidu, močoviny, karbamatu, karboxamidu,
hydroxylu, amino-, oxo-, oxy a kyano-skupiny;
- (b) terapeuticky účinné množství testosteronu; a
- (c) pomocné činidlo zvyšující přenos, které obsahuje terpen.

4. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m,
že A monomer je isooktylakrylat.

5. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje jeden nebo více v podstatě lineárních makromonomerů, které jsou kopolymerizovatelné s A a B monomery.

6. Způsob léčby stavů spojených s deficitem testosteronu u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kroky:

- (a) poskytnutí prostředku podle nároku 1;
- (b) aplikaci prostředku na kůži savce; a
- (c) ponechání prostředku na kůži po dobu dostatečně dlouhou pro vznik nebo udržení terapeuticky účinné koncentrace testosteronu v krvi uvedeného savce.