



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **332157**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20054682	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.04.30 PCT/US2004/13810
(22)	Inng.dag	2005.10.12	(85)	Videreføringsdag	2005.10.12
(24)	Løpedag	2004.04.30	(30)	Prioritet	2003.04.30, US, 60/467,235 2003.04.30, US, 60/467,243
(41)	Alm.tilgj	2005.11.30			
(45)	Meddelt	2012.07.09			
(73)	Innehaver	Purdue Pharma L.P., One Stamford Forum, US-CT06901 STAMFORD, USA			
(72)	Oppfinner	Bruce E Reidenberg, 1 Stoneycress Road, US-NY01580 RYE, USA			
		Stephen A Howard, 17 Autumm Drive, US-CT06811 DANBURY, USA			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge			

(54)	Benevnelse	Manipulasjonssikker transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent og en motvirkende stoffkomponent ved det distale området av det aktive stofflaget		
(56)	Anførte publikasjoner	US 5066494 A1, US 5149538 A1		
(57)	Sammendrag			

Oppfinnelsen består av en transdermal doseringsform bestående av en aktive-stoff-komponent bestående av et aktivt stoff og en motvirkende-stoff-komponent bestående av et motvirkende stoff, hvor den aktive-stoff-komponenten definerer i det minste én kanal som strekker seg så godt som gjennom den.

Området for oppfinnelsen

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører transdermale doseringsformer som er nyttige for å forhindre eller avskrekke mot forsøk på endring, misbruk eller omgjøring av en doseringsform inneholdende et aktivt farmasøytisk stoff, som et opioid. Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en transdermal doseringsform samt en kit for smertebehandling av en pasient.

Bakgrunnen til oppfinnelsen

[0002] Transdermal medikamentlevering er en velkjent metode for administrering av farmasøytiske midler. Selv om en transdermal doseringsform er ment å levere medikamenter gjennom huden, kan misbruk av en slik doseringsform skje etter andre metoder, inkludert oral, bukkal og intravenøs. Slikt misbruk kan skje etter en ekstraksjonsprosedyre som medfører å legge den transdermale doseringsformen i et løsemiddel, som vann, alkohol, etanol eller eter.

[0003] Transdermale doseringsformer omfattende både et medikament og en antagonist for medikamentet er tidligere blitt foreslått. U.S. Patent nr. 5,236,714 (Lee *et al.*) beskriver en transdermal doseringsform som omfatter en blanding av et medikament og en antagonist for medikamentet. U.S. Patent nr. 5,149,538 (Granger, *et al.*) beskriver en transdermal doseringsform som omfatter et opioid, en antagonist for opioidet som avgis ved inntak av doseringsformen eller ved plassering av den i et løsemiddel, og et barriremiddel og et ikke-permeabelt barriremiddel til å separere opioidet og antagonist. U.S. patent nr. 5,066,494 A1 omhandler et transdermal terapeutisk system for administrering eller påføring av aktive substanser til huden.

[0004] Det er et behov innen bransjen for forebedrete design av transdermale doseringsformer som gir forbedret avgivelse av det motvirkende stoffet ved eksponering av doseringsformen for løsemidler, som vann, alkohol eller eter.

Sammendrag av oppfinnelsen

[0005] Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en transdermal doseringsform, som er kjennetegnet ved at den omfatter:
 en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff og som har en proksimal overflate og en distal overflate; og
 en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff og plassert distalt fra den aktive stoffkomponenten;
 hvor den aktive stoffkomponenten definerer minst en kanal som forløper seg hovedsakelig fra den proksimale overflaten til den distale overflaten.

Fortrinnsvis omfatter den aktive stoffkomponenten videre et polymermateriale og det aktive stoffet er dispergert i polymermaterialet, hvor doseringsformen videre omfatter en barriere innsatt mellom den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten, og barrieren er impermeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff.

Det er foretrukket at den proksimale overflaten til den aktive stoffkomponenten er en hudkontaktende overflate og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist fortrinnsvis valgt

fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetyl butyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregoric, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylheksedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mest foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mest foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er særlig foretrukket.

Det er også foretrukket at den transdermale doseringsform kan levere når den er forsøkt endret med et forhold av motvirkende stoff og aktivt stoff på ca. 1 til ca. 10 til et forhold på ca. 1 til ca. 1, med omtalte aktive stoff fortrinnsvis fentanyl og omtalte motvirkende stoff fortrinnsvis naltrexon.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører i et annet aspekt en transdermal doseringsform, som er kjennetegnet ved at den omfatter:

- en aktiv stoffkomponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff dispergert i polymermaterialet;
- en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff; og
- en diskontinuerlig barriere som er impermeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff, med barrieren innsatt mellom den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten;
- hvor den aktive stoffkomponenten definerer minst en kanal som passerer hovedsakelig gjennom den aktive stoffkomponenten, og hvor barrieren flukter helt med nevnte polymermateriale.

Det er foretrukket at den aktive stoffkomponenten har en hudkontaktende overflate, hvor barrieren omfatter en film med minst en barrierekanal gjennom denne, med den, minst ene, barrierekanalen fortrinnsvis er minst delvis innrettet med minst en kanal i den aktive stoffkomponenten, og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetylbutyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum,

paregoric, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylhexedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket fentanyl eller et

5 farmasøytisk akseptabelt salt derav og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket naltrexon eller et

10 farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er særlig foretrukket.

Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse en transdermal doseringsform, som er kjennetegnet ved at den omfatter:

15 en hudkontaktende komponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, hvor den hudkontaktende komponenten har en første hudkontaktende overflate og en andre overflate motsatt for den hudkontaktende overflaten; et bakstykke; og

20 en reservoarkomponent plassert mellom den hudkontaktende komponenten og bakstykket, reservoarkomponenten omfatter et motvirkende stoff, hvor det motvirkende stoffet i reservoarkomponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon med den hudkontaktende komponenten; det aktive stoffet i den hudkontaktende komponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon med den reservoarkomponenten; og

25 doseringsformen omfatter i det minste en kanal som hovedsakelig passerer mellom den hudkontaktende overflaten og reservoarkomponenten.

Fortrinnsvis er bakstykket en kontinuerlig polymerfilm, og hvor det aktive stoffet er en opioidantagonist fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin,

30 alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetylbutyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin,

35 isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregoric, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylhexedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et

40 farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et

45 farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk aktivt salt derav og naltrexon eller et farmasøytisk aktivt salt derav er særlig foretrukket.

50 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en transdermal doseringsform, som er kjennetegnet ved at den omfatter:

en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff og som har en proksimal overflate og en distal overflate;
 en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff; hvor den motvirkende stoffkomponenten er plassert distalt for den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten; og
 minst et middel for å frembringe fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten til den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten.

Det er foretrukket at minst et middel for å gi fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten er plassert i en ikke-perifer lokalisering på doseringsformen, hvor den aktive stoffkomponenten omfatter et polymermateriale, det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, opioidagonisten er mer foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og opioidantagonisten er mer foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre er det foretrukket at nevnte minst ene middel for å frembringe fluidkommunikasjon frembringer en kapillærkraft på en overflate til laget med motvirkende stoff i nærvær av en væske.

Det er foretrukket at den aktive stoffkomponenten omfatter videre et polymermateriale, og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, opioidagonisten er særlig foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og opioidantagonisten er særlig foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en transdermal doseringsform som definert i krav 1, 5, 7 eller 12 for fremstilling av et medikament for behandling av smerte hos et menneske eller dyr.

Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse et kit for smertebehandling hos en pasient, som er kjennetegnet ved at det omfatter:

- (a) den transdermale doseringsformen som definert i kravene 5 eller 12, hvor det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist; og
- (b) ett trykket sett med instruksjoner som instruerer bruken av den transdermale doseringsformen til behandling av smerte.

I en utførelsesform er denne oppfinnelsen derved relatert til en transdermal doseringsform bestående av en komponent som inneholder det aktive stoffet (en "aktivt-stoff-komponent") med en proksimal overflate og en distal overflate, og en komponent som inneholder det motvirkende stoffet (en "motvirkende-stoff-komponent") avsatt distalt for den aktiv-stoff-komponenten, hvor aktiv-stoff-komponenten definerer minst en kanal som strekker seg i de vesentlige fra den proksimale overflaten til den distale overflaten.

[0006] Det beskrives en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent bestående av et motvirkende stoff, og en barriere avsatt mellom den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten. Den aktive stoffkomponenten har en proksimal overflate, en distal overflate og minst en aktiv stoffkomponentkanal som går gjennom de proksimale og distale overflatene. Barrieren er avsatt mellom den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten og den motvirkende

stoffkomponenten. Barrieren oppløses i det minste delvis i nærvær av og/eller er permeabel for mange løsemidler, som vann, etanol, eter og blandinger av disse, og barrieren er ikke permeabel for diffusjon av det aktive stoffet og det motvirkende stoffet i fravær av et egnet løsemiddel.

- 5 [0007] I en annen utførelsesform, omfatter denne oppfinnelsen derved en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff og en diskontinuerlig barriere. Den aktive stoffkomponenten definerer minst en aktiv stoffkomponentkanal som passerer i all hovedsak gjennom den aktive
- 10 stoffkomponenten. Den diskontinuerlige barrieren er satt mellom den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten. Barrierematerialet er ikke permeabel for diffusjon av det aktive stoffet og det motvirkende stoffet.
- [0008] I enda en annen utførelsesform omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform omfattende en hudkontaktende komponent omfattende et
- 15 polymermateriale og et aktivt stoff, et bakstykke og en reservoarkomponent omfattende et motvirkende stoff. Den hudkontaktende komponenten har en første hudkontaktende overflate og en andre overflate motsatt for den hudkontaktende overflaten. Reservoarkomponenten er satt mellom den hudkontaktende komponenten og bakstykket. Det motvirkende stoffet i reservoarkomponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon
- 20 med den hudkontaktende komponenten. Det aktive stoffet i den hudkontaktende komponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon med den reservoarkomponenten. Doseringsformen omfatter i det minste en kanal som passerer mellom den hudkontaktende overflaten og reservoarkomponenten.
- [0009] I enkelte utførelsesformer relaterer denne oppfinnelsen til en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff og som har en proksimal overflate og en distal overflate, en motvirkende stoffkomponent omfattende et
- 25 motvirkende stoff, hvor den motvirkende stoffkomponenten er avsatt distalt for den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten, og i det minste et middel for å sørge for fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten til den aktive
- 30 stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten.
- [0010] Det beskrives en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et antall strukturerte aktive stoffelementer omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, hvor de strukturerte aktive elementene har en første, hudkontaktende overflate og en andre overflate i motsatt retning, og en motvirkende stoffkomponent
- 35 omfattende et motvirkende stoff, og, en barriere avsatt mellom den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten, hvor barrieren ikke er permeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff, og hvor barrieren strekker seg mot og inntil den første, hudkontaktende overflaten til de strukturerte aktive stoffelementene i punkter mellom strukturerte aktive stoffelementer ved siden av
- 40 hverandre.
- [0011] Det omtales også en transdermal doseringsform omfattende en komponent som inneholder et aktivt stoff (en "aktiv stoffkomponent"), en komponent som inneholder et motvirkende stoff (en "motvirkende stoff komponent"), og et porøst materiale tilstøtende en del av den motvirkende stoffkomponenten.
- 45 [0012] Videre beskrives det en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent

omfattende et aktivt stoff, hvor den aktive stoffkomponenten har en proksimal overflate og en distal overflate motsatt for den proksimale overflaten, et dekkende bakstykke, en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff, hvor den motvirkende stoffkomponenten er satt mellom den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten og det dekkende bakstykket, og et porøst materiale tilstøtende til den motvirkende stoffkomponenten, hvor det porøse materialet er i fluidkommunikasjon med den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten.

[0013] Det beskrives dessuten en transdermal doseringsform omfattende en avgivende foring, et dekkende bakstykke, en aktiv stoffkomponent satt mellom den avgivende foringen og det dekkende bakstykket, hvor det aktive stoffet er i diffusjonell kommunikasjon med den avgivende foringen, en barriere er satt mellom den aktive stoffkomponenten og det dekkende bakstykket, en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff, hvor den motvirkende stoffkomponenten er satt mellom barrieren og det dekkende bakstykket, og et porøst materiale tilstøtende til den motvirkende stoffkomponenten, hvor det porøse materialet er i fluidkommunikasjon med den avgivende foringen.

[0014] Det beskrives også en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent eller et reservoar omfattende et motvirkende stoff og et porøst materiale tilstøtende til motvirkende stoffkomponenten. Det beskrives videre en utførelse hvor det porøse mediet er i fluidkommunikasjon med en del av den aktive stoffkomponenten. Det beskrives også at den motvirkende stoffkomponenten kan være satt mellom den aktive stoffkomponenten og bakstykket.

[0015] Det beskrives også at i det minste en del av det motvirkende stoffet kan være inne i et porøst medium. Videre beskrives det en variant som ytterligere omfatter en barrierekomponent tilstøtende den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten. I enda en annen beskrevet variant omfatter det porøse mediet en polymerfilm.

[0016] I enkelte utførelsesformer er denne oppfinnelsen relatert til en transdermal doseringsform omfattende en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff og avsatt distalt for den aktive stoffkomponenten, og midler for å gi kapillarkraft til en overflate av laget med motvirkende stoff i nærvær av en væske.

[0017] I enkelte utgaver gir denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform som er bestandig mot forsøk på endring ved ekstrahering av det aktive stoffet fra doseringsformen ved inkorporering av et motvirkende stoff som også ekstraheres ved slikt forsøk på endring. Slik ekstrahering kan foreksempel bli foretatt in vitro, som i et oppsett av laboratorietype (for eksempel ved komplett nedsenking av doseringsformen i et løsemiddel eller ved overflateekstraksjon av et stoff som kan misbrukes fra den aktive stoffkomponenten), man må også være klar over at ekstraksjon av motvirkende stoff og aktivt stoff kan skje in vivo, slik som i spyttet i munnhulen eller magesaften i magen etter inntak.

[0018] I enkelte utførelsesformer gir denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform bestandig mot forsøk på endring, som omfatter et motvirkende stoff til et aktivt stoff, hvor en signifikant mengde av det motvirkende stoffet ikke leveres til hudens slimhinneoverflate under tiltenkt bruk, men hvor tilstrekkelig mengde av det motvirkende stoffet vil bli avgitt fra doseringsformen sammen med det aktive stoffet ved forsøk på endring for å svekke eller blokkere i det minste en biologisk effekt av det aktive stoffet, som euforisk

effekt av et opioid som aktivt stoff, eller for å produsere en eller flere ubehagelige fysiologiske reaksjoner, som kvalme.

[0019] Det beskrives også metoder for behandling av en pasient, omfattende å påføre en doseringsform til oppfinnelsen på huden eller slimhinnen til en pasient. Det beskrives også at det behandles pasienten for smerter.

[0020] Videre beskrives det en metode for å redusere misbruk eller avledning av en doseringsform for behandling av smerter, omfattende påføring av en doseringsform av oppfinnelsen på hud eller slimhinne til en pasient som trenger slik behandling.

[0021] I enda en annen utførelsesform er oppfinnelsen relatert til et kitt for behandling av smerter hos en pasient, omfattende minst en doseringsform av oppfinnelsen og et sett med instruksjoner som beskriver bruken av doseringsformen for behandling av pasienten. I en utførelsesform av oppfinnelsen er kittet for behandling av en pasientens smerter.

[0022] Denne oppfinnelsen kan forstås mer fullstendig ved referanse til følgende detaljerte beskrivelse og eksempler, som er ment ved eksempler å vise ikke begrensede utførelsesformer av oppfinnelsen. Dette sammendraget over denne oppfinnelsen er ikke ment å beskrive hver enkelt utførelsesform eller alle implementeringer av denne oppfinnelsen.

Kort beskrivelse av tegningene

[0023] Enkelte utførelsesformer av oppfinnelsen vil nå bli beskrevet mer detaljert nedenfor, med referanse til vedlagte tegninger, hvor:

[0024] FIG. 1a, b viser et skjematisk tverrsnitt (1a) og planskisse (1b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter strips separert av luftkanaler.

[0024] FIG. 2a, b viser et skjematisk tverrsnitt (2a) og planskisse (2b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en ringformet skive med en sentral luftkanal.

[0026] FIG. 3a, b viser et skjematisk tverrsnitt (3a) og planskisse (3b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en skive med et antall sylindriske luftkanaler.

[0027] FIG. 4a, b viser et skjematisk tverrsnitt (4a) og planskisse (4b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter strips separert av luftkanaler. I denne utførelsesformen omfatter barrieren strips separert av luftkanaler og barrieren er innrettet med den hudkontaktende komponenten.

[0028] FIG. 5a, b viser et skjematisk tverrsnitt (5a) og planskisse (5b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en ringformet skive med en sentral luftkanal. I denne utførelsesformen omfatter barrieren en ringformet skive med en sentral luftkanal og barrieren er innrettet med den hudkontaktende komponenten.

[0029] FIG. 6a, b viser et skjematisk tverrsnitt (6a) og planskisse (6b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en skive med et

antall sylindriske luftkanaler. I denne utførelsesformen omfatter barrieren en skive med et antall sylindriske luftkanaler og barrieren er innrettet med den hudkontaktende komponenten.

- 5 [0030] FIG. 7a, b viser et skjematisk tverrsnitt (7a) og planskisse (7b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en skive med et antall sylindriske luftkanaler. I denne utførelsesformen omfatter barrieren og reservoaret skiver med et antall sylindriske luftkanaler. Barrieren og reservoaret er rettet inn med den hudkontaktende komponenten.
- 10 [0031] FIG. 8a, b viser et skjematisk tverrsnitt (8a) og planskisse (8b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en skive med et antall sylindriske kanaler, hvor kanalene omfatter et oppløselig materiale.
- [0032] FIG. 9 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten har en strukturert overflate mot barrieren.
- 15 [0033] FIG. 10 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten har en strukturert overflate bort fra barrieren.
- [0034] FIG. 11 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen lik den som er vist i FIG. 10, som i tillegg har en strukturert avgivende foring.
- 20 [0035] FIG. 12 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter oppløselige vulster som gir kanaler mellom den hudkontaktende overflaten og barrieren.
- 25 [0036] FIG. 13a, b viser et skjematisk tverrsnitt (13a) og planskisse (13b) av en utførelsesform til denne oppfinnelsen hvor den hudkontaktende komponenten omfatter en skive med et antall sylindriske luftkanaler, barrieren omfatter en disk med et antall sylindriske luftkanaler, og barrieren er rettet inn med den hudkontaktende komponenten (som i FIG. 6a, b). I denne utførelsesformen stikker bakstykket og en dekkende PSA bak reservoaret, barrieren og de hudkontaktende komponentene.
- [0037] FIG. 14 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen lik den vist i FIG. 13a, unntatt at den dekkende PSA er belagt jevnt over bakstykket, i stedet for å kun være tilgjengelig i de ytre kantene av bakstykket.
- 30 [0038] FIG. 15a, b viser et skjematisk tverrsnitt (15a) og en planskisse (15b) av en utførelsesform av denne oppfinnelsen lik den som er vist i FIG. 1a, b, unntatt at et porøst medium er satt mellom reservoaret og bakstykkekomponentene.
- 35 [0039] FIG. 16 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen med en barriere mellom den aktive stoffkomponenten og reservoaret for motvirkende stoff, og hvor det porøse mediet er tilstøtende til det dekkende bakstykket.
- [0040] FIG. 17 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen med en barriere mellom den aktive stoffkomponenten og det porøse mediet og hvor reservoaret for det motvirkende stoff er tilstøtende til det dekkende bakstykket.
- [0041] FIG. 18 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen lik den

vist i FIG. 16, unntatt at den dekkende PSA er belagt jevnt over det dekkende bakstykket, i stedet for å kun være tilgjengelig i de ytre kantene av det dekkende bakstykket.

- 5 [0042] FIG. 19 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen med en barriere mellom den aktive stoffkomponenten og reservoaret for motvirkende stoff, og hvor det porøse mediet brukes som reservoar for det motvirkende stoffet.
- [0043] FIG. 20 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen med en barriere mellom reservoaret for aktivt stoff og reservoaret for motvirkende stoff, og hvor reservoaret for aktivt stoff er tilstøtende til barrieren og den avgivende foringen.
- 10 [0044] FIG. 21 viser et skjematisk tverrsnitt av en utførelsesform av denne oppfinnelsen hvor det porøse mediet er tilstøtende til den aktive stoffkomponenten.
- [0045] FIG. 22 viser gjennomsnittlige (+/-) plasmakonsentrasjoner av fentanyl i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal administrering av fentanyl ved en dose på 125 µg/kg med varierende forhold av naltrexon.
- 15 [0046] FIG. 23 viser gjennomsnittlige (+/-) plasmakonsentrasjoner av naltrexon i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal ko-administrering med fentanyl.
- [0047] FIG. 24 viser gjennomsnittlige (+/-) plasmakonsentrasjoner av norfentanyl i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal administrering med fentanyl (125 µg/kg) med naltrexon.
- 20 [0048] FIG. 25 viser gruppe 1, fentanyl (A) og naltrexon (B) individuelle plasmakonsentrasjoner i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal ko-administrering med fentanyl og naltrexon (125 µg/kg hver).
- [0049] FIG. 26 viser gruppe 2, fentanyl (A) og naltrexon (B) individuelle plasmakonsentrasjoner i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal ko-administrering med fentanyl (125 µg/kg) og naltrexon (31,25 µg/kg).
- 25 [0050] FIG. 27 viser gruppe 3, fentanyl (A) og naltrexon (B) individuelle plasmakonsentrasjoner i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal ko-administrering med fentanyl (125 µg/kg) og naltrexon (12,5 µg/kg).
- [0051] FIG. 28 viser forholdet mellom gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltrexon i sprague dawley hannrotter etter en enkelt intraperitoneal ko-administrasjon med fentanyl og naltrexon.
- 30 [0052] FIG. 29 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl etter bukkal administrering av 30 µl (omtrent 0,9 mg fentanyl fri-base) Duragesic® gel på beagle hannhunder.
- [0053] FIG. 30 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² Duragesic® chiclet på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.
- 35 [0054] FIG. 31 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² Ub2 transdermale sammensetning på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.

[0055] FIG. 32 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² 2Di transdermal sammensetning på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.

[0056] FIG. 33 viser individuelle plasmakonsentrasjonsforhold av fentanyl og naltraxon etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² 2Di transdermale sammensetning på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.

[0057] FIG. 34 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² 1Ci transdermale sammensetning på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.

[0058] FIG. 35 viser individuelle plasmakonsentrasjonsforhold av fentanyl og naltraxon etter den 30 minutters applikasjon av en 2 cm² 1Ci transdermale sammensetning på bukkal slimhinne til beagle hannhunder.

[0059] FIG. 36 viser gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter IV ko-administrering av 45 µg/kg av fentanyl og naltrexon til beagle hannhunder.

[0060] FIG. 37 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter iv ko-administrering av 45 µg/kg av fentanyl og naltrexon til beagle hannhunder.

[0060] FIG. 38 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter IV ko-administrering av 45 µg/kg av fentanyl og naltrexon til beagle hannhunder.

[0062] FIG. 39 viser individuelle plasmakonsentrasjoner av fentanyl og naltraxon etter IV ko-administrering av 45 µg/kg av fentanyl og naltrexon til beagle hannhunder.

[0063] FIG. 40 viser middels plasmakonsentrasjoner av norfentanyl etter en enkelt administrering av fentanyl til beagle hannhunder.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Definisjoner

[0064] Frasene "transdermal doseringsform" og "doseringsform", som benyttet her, referer til alle doseringsformer som, ved kontakt med pasientens hud eller slimhinne i tilstrekkelig lang tid, kan levere transdermalt en effektiv mengde av et biologisk aktivt stoff, som et farmasøytisk stoff, f.eks. en opioid, gjennom pasientens hud eller slimhinne. Som benyttet her refererer begrepet "transdermal" til transdermal, transmukosal, bukkal, sublingual, topikal, rektal og/eller vaginal.

[0065] Alle referanser her til alle farmasøytiske stoffer, inkludert, men ikke begrenset til, et aktivt stoff, et motvirkende stoff, en opioidagonist eller en opioidantagonist, skal, så fremt ikke annet er angitt, inkludere alle farmasøytisk akseptable former av et slikt farmasøytisk stoff, så som den frie formen, alle farmasøytisk akseptable saltformer, alle farmasøytisk akseptable baseformer, alle farmasøytisk akseptable hydrater, alle farmasøytisk akseptable oppløsninger, alle stereoisomerer, alle optiske isomerer, så vel som alle promedikamenter til slike farmasøytiske stoffer og alle farmasøytiske aktive analoger av et slikt farmasøytisk stoff, og blandinger av alle de foregående.

- [0066] Frasen "farmasøytisk akseptabelt salt," som benyttet her, kan være et salt dannet av en syre og basisgruppen, som en nitrogengruppe, av et aktivt stoff eller et motvirkende stoff. Generelt inkluderer eksempler på slike salter, men er ikke begrenset til, sulfat, citrat, acetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, surt fosfat, isonikotinat, laktat, salicylat, surt citrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, suksinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, sakkarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, globionat og pamoat (dvs. 1,11-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)) -salter. Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" kan alternativt være et salt preparert av et aktivt stoff eller et motvirkende stoff med en sur funksjonell gruppe, så som en karboksylsyre eller sulfonisk syrefunksjonell gruppe, og en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk base. Generelt inkluderer eksempler på slike baser, men er ikke begrenset til, hydroksider av alkaliske metaller som natrium, kalium og litium; hydroksyder av alkaliske jordmetaller som kalsium og magnesium; hydroksyder av andre metaller, som aluminium og sink; ammoniakk; og organiske aminer, som usubstituert eller hydroksysubstituert mono-, di-, eller trialkylaminer; dicykloheksylamin; tributylamin; pyridin; N-metyl-N-etylamin; dietylamin; trietylamin; mono-, bis- eller tris-(2-hydroksy-nedre alkylaminer), som mono- bis- eller tris-(2- hydroksyetyl)amin, 2-hydroksy-tert-butylamin, eller tris-(hydroksymetyl)metylamin, N, N-di-nedre alkyl-N-(hydroksy nedre alkyl)-aminer, som N, N-dimetyl-N-(2-hydroksyetyl)amin, eller tri-(2-hydroksyetyl)amin; N-metyl-D-glucamin; og aminosyrer som arginin, lysin, og lignende.
- [0067] En "pasient" eller et "dyr" er fortrinnsvis et pattedyr, og inkluderer, men er ikke begrenset til, en ku, ape, hest, sau, gris, kylling, kalkun, quail, katt, hund, mus, rotte, kanin og marsvin, og aller helst et menneske.
- [0068] Frasen "behandling av smerter" eller "smertebehandling" inkluderer forbedring av smerter eller opphør av smerter og unngåelse av at en pasient eller et dyr får smerter.
- [0069] Som benyttet her, refererer frasen "aktivt stoff" til et farmasøytisk stoff, medikament og/eller en agonist som gir en biologisk effekt når den absorberes i pasientens blodstrøm.
- [0070] Som brukt her, refererer frasen "motvirkende stoff" til et farmasøytisk stoff, medikament, og/eller en antagonist som delvis eller fullstendig forhindrer, opphever, forminsker, forsinker eller reverserer i det minst én biologisk effekt av det aktive stoffet til stede i doseringsformen, f.eks. euforisk effekt, eller frambringer én eller flere ubehagelige fysiologiske reaksjoner, f.eks. oppkast, kvalme, diaré, vond smak, når den absorberes i tilstrekkelig mengde i blodstrømmen til en pasient eller et dyr.
- [0071] Som benyttet her, refererer frasen "opioidagonist" eller "opioid" til et aktivt stoff med opium- eller morfinlignende egenskaper når absorbert i tilstrekkelige mengder i blodstrømmen til en pasient. Opioidagonister binder, eventuelt stereospesifikt, til en eller alle av flere underarter av opioidreseptorer og gir agonistaktivitet.
- [0072] Som benyttet her, refererer frasen "opioidantagonist" til et motvirkende stoff som enten delvis eller fullstendig forhindrer, opphever, forminsker, forsinker eller reverserer i det minst én biologisk effekt av en opioidagonist, f.eks. euforisk effekt, når den absorberes i tilstrekkelig mengde i blodstrømmen til en pasient eller et dyr.
- [0073] Som benyttet her, refererer frasen "kanal" til en kanal, åre, hull, pore, munning, åpning, åpenrom, tomrom, gap, sjakt, sprekk og/eller slisse.

- 5 [0074] Som benyttet her, inkluderer en "kopolymer" en polymer bestående av minst to forskjellige monomeriske underenheter. Dermed er en polymerkjede laget av tre forskjellige monomerer (også kjent som en terpolymer) inkludert i begrepet "kopolymer," det samme gjelder polymerkjeder inneholdende mer enn tre forskjellige monomerenheter.
- [0075] Som benyttet her, refererer frasen "dispergert" til dispergert, blandet og/eller oppløst enten homogent og/eller heterogent.
- [0076] Som benyttet her, refererer frasen "komponent" til et lag, et stratum, et belegg, et blad, en fil, en avsetning, et sediment, en rest og/eller et deksel.
- 10 [0077] Som benyttet her, refererer begrepet "proksimal" til plasseringen av en komponent, sett som en helhet, i en posisjon som er relativt nær applikeringsstedet til den transdermale doseringsformen. Begrepet "proksimal overflate" refererer til overflaten av en komponent som, sett som en helhet, er relativt nær applikasjonsstedet for den
- 15 transdermale doseringsformen, sammenlignet med andre overflater til komponenten. I bestemte utførelsesformer kan den proksimale overflaten av en komponent enten være kontinuerlig eller diskontinuerlig.
- [0077] Som benyttet her, refererer begrepet "distal" til plasseringen av en komponent, sett som en helhet, i en posisjon som er relativt fjernt applikeringsstedet til den transdermale doseringsformen. Begrepet "distal overflate" refererer til overflaten av en komponent
- 20 som, sett som en helhet, er relativt fjernt fra applikasjonsstedet for den transdermale doseringsformen, sammenlignet med andre overflater til komponenten. I bestemte utførelsesformer kan den proksimale overflaten av en komponent enten være kontinuerlig eller diskontinuerlig.
- [0079] Som benyttet her, refererer begrepet "motsatt" brukt med referanse til to overflater av en komponent, til to overflater som generelt peker i motsatte retninger uavhengig av om en eller begge av de to overflatene er i plan og/eller parallelle med hverandre.
- 25 [0080] Som benyttet her, brukes begrepene "porøst medium" og "porøst materiale" om hverandre.
- [0081] Som benyttet her, inkluderer begrepet "hudkontaktende" både "hudkontaktende" og
- 30 "slimhinnekontaktende".

Doseringsform

- [0082] I en utførelsesform, vist i FIG. 1a og 1b, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 100 omfattende en komponent som inneholder et aktivt stoff 110 ("aktiv stoffkomponent"), omfattende et polymermateriale 115 og et aktivt stoff, en komponent
- 35 som inneholder et motvirkende stoff 160 ("motvirkende stoffkomponent") omfattende et motvirkende stoff og en barriere 150. Den aktive stoffkomponenten har en proksimal overflate 120, som kan være en hudkontaktende overflate, en distal overflate motsatt for, dvs. motsatt for eller i motsetning til den proksimale overflaten 130 og kanaler 140 som går mellom de proksimale og distale overflatene. Barrieren 150 er plassert mellom den
- 40 distale overflaten av den aktive stoffkomponenten 130 og den motvirkende stoffkomponenten 160. Et bakstykke 170 er plassert tilstøtende til den motvirkende stoffkomponenten 160 i en lokalisering som gir en ytre overflate 190 til doseringsformen

100.

[0083] Som vist i FIG. 1a og 1b, omfatter den aktive stoffkomponenten 110 omfattende et antall strips med aktivt stoff 115 omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, hvor stripsene med aktivt stoff er separert for å definere kanaler 140 tilstøtende til stripsene. I denne utførelsesformen er kanalene 140 fylt med luft eller en inertgass. I en utførelsesform er bredden til stripsene med aktivt stoff 115 mer enn omtrent 0,1 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene med aktivt stoff 115 mer enn omtrent 0,2 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene med aktivt stoff 115 mer enn omtrent 0,4 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene omfattende den hudkontaktende polymermatrisen 115 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 2,0 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene omfattende den hudkontaktende polymermatrisen 115 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 1,0 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene omfattende den hudkontaktende polymermatrisen 115 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 0,6 cm.

[0084] I et annet aspekt, som vist i FIG. 2a og 2b, består den aktive stoffkomponenten 110, som kan være en hudkontaktende overflate av en ringformet skive omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff som er konfigurert for å definere en sentral kanal 140 fylt med luft eller en inertgass.

[0085] I enda et annet aspekt, som vist på FIG. 3a og 3b, omfatter den aktive stoffkomponenten 110 en polymerskive konfigurert for å definere et antall sylindriske luftkanaler 140. I en utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 større enn omtrent 0,015 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 større enn omtrent 0,05 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 større enn omtrent 0,1 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 mindre enn omtrent 1,0 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 mindre enn omtrent 0,5 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 140 mindre enn omtrent 0,2 cm.

[0086] I en utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten større enn omtrent 0,5 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten større enn omtrent 1 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten større enn omtrent 2 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten mindre enn omtrent 40 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten mindre enn omtrent 20 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene eksponert på den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten mindre enn omtrent 10 % av det totale overflatearealet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten.

[0087] Det totale overflatearealet til kanalene som er eksponert på den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten er fortrinnsvis innenfor de samme områdene.

[0088] Selv om flere spesifikke konfigurasjoner er beskrevet over, må man forstå at kanalene kan være i alle former som, men ikke begrenset til, firkanter, romber, ovaler, triangler, pentagoner eller heksagoner. Kanalene kan også være ikke-lineære og/eller sammenbundet slik at det blir halvøyer av hudkontaktende polymermatrise i den hudkontaktende komponenten.

[0089] Den aktive stoffkomponenten omfatter et polymermateriale og et aktivt stoff. Det aktive stoffet er fortrinnsvis dispergert homogent i det polymere materialet, og aller helst oppløst i det polymere materialet. Den proksimale overflaten til den aktive stoffkomponenten kan være en hudkontaktende overflate som skal være tilstrekkelig føyeelig når den plasseres på hudoverflaten slik at den danner nær kontakt med minst en del av hudoverflaten. I en utførelsesform vil så godt som alt polymermaterialet til den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten ha nærkontakt med hudoverflaten til en pasient.

[0090] I en utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 10 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 20 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 50 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 250 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 200 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 150 μm .

[0091] Polymermaterialet til den aktive stoffkomponenten omfatter fortrinnsvis et polymer valgt fra gruppen bestående av akrylater, naturgummier, polyisobutylener, polyisoprener, styrenblokk-kopolymerer, polyvinyletere, silikonpolymerer, polyuretaner og polyurethan-ureaer, eller blandinger av disse. Polymermaterialet kan i tillegg inneholde andre tilsetninger som er velkjent for fagmannen, for eksempel, penetrasjonsforbedrere, klebriggjørere, myknere, anti-oksydanter, fargemidler, krystalliseringshemmere, og lignende.

[0092] I en utførelsesform kan polymermaterialet omfatte et trykkfølsomt lim. Foretrukne trykkfølsomme lim for bruk i doseringsformene til oppfinnelsen inkluderer akrylater, polyisobutylener, silikongummier, og blandinger av disse. Eksempler på nyttige polyisobutylene trykkfølsomme lim er beskrevet i U.S. Patent nr. 5,985,317 (Venkateshwaran *et al.*). Eksempler på nyttige akrylat- og silikonpolymere trykkfølsomme lim og blandinger derav, er beskrevet i U.S. Patent nr. 5,474,783 (Miranda *et al.*).

[0093] Akrylatpolymerer og kopolymerer er spesielt foretrukne trykkfølsomme lim. Eksempler på egnede monomerer for bruk i akrylat-kopolymerer inkluderer alkylakrylater, som isooktyl, 2-etylheksyl, n-butyl, etyl, metyl og dimetylheksyl, og alkylmetakrylater, som lauryl, isodekyl og tridekyl. Monomerer inneholdende funksjonelle grupper, som karboksylsyre, hydroksy, amid og amino kan også inkorporeres i en akrylat-kopolymer. Eksempler på egnede monomerer inneholdende funksjonelle grupper inkluderer akrylsyre, hydroksyalkylakrylater inneholdende 2 til 4 karbonatomer i hydroksyalkylgruppen, akrylamid, N-vinyl-2-pyrrolidon, vinylacetat og alkoksyetylakrylater.

[0094] Akrylat-kopolymerer kan i tillegg videre omfatte en i det vesentlige lineær makromonomer som er kopolymeriserbar med andre monomerer. Egnete makromonomerer inkluderer polymetylmetakrylat, styren/akrylonitril-kopolymer, polyeter og polystyrenmakromonomerer. Eksempler på nyttige makromonomerer og preparering av disse er beskrevet i U.S. Patent nr. 4,693,776 (Krampe *et al.*).

[0095] Andre polymermaterialer til den aktive stoffkomponenten kan inkludere, men er ikke begrenset til, polyetylen; polypropylen; etylen/propylen kopolymerer; etylen/etylakrylat kopolymerer; etylen/vinyl acetat-kopolymerer; silikonelastomerer, spesielt polydimetylsiloksaner av medisinsk kvalitet; neoprengummi; polyisobutylen; klorinert polyetylen; polyvinylklorid; vinylklorid-vinylacetat kopolymer; polymetakrylat polymer (hydrogel); polyvinylidenklorid; poly(etylentereftalat); butylgummi; epiklorohydringummi; etylen-vinylalkohol kopolymer; etylen-vinyloksyetanol kopolymer; silikonkopolymerer, for eksempel polysiloksan-polykarbonat kopolymerer, polysiloksanpolyethyleneoksyd kopolymerer, polysiloksan-polyetakrylat kopolymerer, polysiloksan-alkylen kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylen kopolymerer), polysiloksan-alkylensilan kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylensilan kopolymerer), og lignende; cellulosepolymerer, for eksempel metyl- eller etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, og celluloseestere; polykarbonater; polytetrafluoretylen; og kombinasjoner av disse. I en utførelsesform har polymermatrisen en glassomvandlingstemperatur under romtemperatur. Polymeren kan, men trenger ikke nødvendigvis, ha en grad av krystallinitet ved romtemperatur. Krysslenkende monomeriske enheter eller punkter kan inkorporeres i polymerene. For eksempel kan krysslenkende monomerer inkorporeres i polyakrylatpolymerer. Krysslenkende monomerer gir punkter for krysslenking av polymermatrisen etter mikrod dispergering av det aktive stoffet i polymeren. Kjente krysslenkende monomerer for polyakrylatpolymerer inkluderer, men er ikke begrenset til, polymetakrylestere av polyoler som butylendiakrylat og dimetakrylat, trimetylolpropantrimetakrylat, og lignende. Andre monomerer som gir krysslenkingspunkter inkluderer allylakrylat, allylmetakrylat, diallylmaleat og lignende.

[0096] Det aktive stoffet vil være til stede i en mengde slik at sammensetningen leverer en terapeutisk effektiv mengde for tilstanden som behandles. Denne mengden vil variere avhengig av typen aktivt stoff som benyttes, tilstanden som skal behandles, tidsrommet som sammensetningen får være i kontakt med huden til subjektet, og andre faktorer kjent for de med kunnskaper innen bransjen. For eksempel, er informasjon om dosering og mengde av opioidagonist i aktivt stoff til stede i en transdermal doseringsform fastsatt i U.S. publisert patentsøknad nr. 2002/0119187 A1, anmeldt 26. september 2001, med tittelen "Composition for the Transdermal Delivery of Fentanyl" av Cantor *et al.* og U.S. publisert patentsøknad nr. 2003/0026829 A1, anmeldt 15. mars 2002, med tittelen "Transdermal Administration of Fentanyl and Analogs Thereof" av Venkatraman *et al.* I en utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikament-leveringssammensetningen til oppfinnelsen større enn omtrent 0,01 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikament-leveringssammensetningen til oppfinnelsen større enn omtrent 1,0 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikament-leveringssammensetningen til oppfinnelsen mindre enn omtrent 40 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikament-

leveringssammensetningen til oppfinnelsen mindre enn omtrent 20,0 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten.

[0097] Den analgetisk effektive mengden av et opioid til stede i den transdermale doseringsformen ligger likevel typisk fra omtrent 0,01 til rundt 50 mg/cm² i en utførelsesform, fra rundt 0,05 til rundt 15 mg/cm² i en annen utførelsesform, og fra rundt 0,05 til rundt 5,0 mg/cm² i en annen utførelsesform. Det er godt innenfor fagfolks område å enkelt bestemme den analgetisk effektive mengden av et opioid som trengs for en bestemt indikasjon.

[0098] I FIG. 1, 2, og 3, er den motvirkende stoffkomponenten 160 koblet på den ene siden til en barrierekomponent 150 og på den andre siden til et bakstykke 170. Den motvirkende stoffkomponenten 160 kan være et polymermateriale, porøs film eller annet materiale egnet for å inneholde et motvirkende stoff. Fortrinnsvis er reservoarkomponenten 160 i stand til å inneholde en tilstrekkelig mengde med motvirkende stoff til å svekke eller blokkere minst en biologisk effekt av det aktive stoffet eller å føre til i det minste en ubehagelig bivirkning hos en pasient eller et dyr som har absorbert den totale mengden av det aktive stoffet, i doseringsformen 100. Denne mengden kan variere avhengig av mengden og type aktivt stoff i doseringsformen. Den motvirkende stoffkomponenten omfatter et motvirkende stoff i alle former eller sammensetninger eller et reservoar som lar det motvirkende stoffet i det minste delvis bli ekstrahert i nærvær av et løsemiddel, inkludert, men ikke begrenset til, vann, etanol eller eter, eller blandinger av disse. I enkelte utførelsesformer kan det motvirkende stoffet være dispergert, blandet og/eller oppløst i et polymermateriale, inkludert, men ikke begrenset til, polymermaterialene som er egnet for inkorporering i den aktive stoffkomponenten.

[0099] Egnete polymermaterialer eller matriser for bruk i den motvirkende stoffkomponenten inkluderer, men er ikke begrenset til, akrylater, naturgummier, polyisobutylener, polyisoprener, styren-blokk-kopolymerer, polyvinyletere, silikonpolymerer, polyuretaner og polyuretan-ureaer. I en utførelsesform, er det motvirkende stoffet fortrinnsvis dispergert i det vesentlige homogent i hele polymermaterialet. I en utførelsesform er det motvirkende stoffet oppløst i polymermaterialet. I en annen utførelsesform inkluderer den motvirkende stoffkomponenten faste krystaller av motvirkende stoff dispergert i hele polymermaterialet. I enkelte utførelsesformer er polymermatrisen fortrinnsvis et trykkfølsomt lim. Egnete trykkfølsomme lim inkluderer de som er egnet for bruk som polymermateriale til den aktive stoffkomponenten. I tillegg kan trykkfølsomme lim som ikke er egnet for direkte hudkontakt være egnet for bruk som polymermateriale for det motvirkende stoffet.

[00100] Den motvirkende stoffkomponenten kan også omfatte et porøst medium, som vevd stoff, porøs eller mikroporøs film, eller et annet åpent, nettlignende materiale, hvor i det minste en del av porene inneholder motvirkende stoff. Det motvirkende stoffet kan være i porene i enhver form, inkludert, men ikke begrenset til, en gel eller et fast stoff, som et fast krystallinsk eller pulverformet materiale. For eksempel kan det motvirkende stoffet være blandet med et bæreelement, som en viskøs væske, halvfast- eller gel-materiale. Eksempler på egnete materialer for inkorporering i den motvirkende stoffkomponenten inkluderer, men er ikke begrenset til, mikroporøse filmer formet ved ekstrudering av polyetylen eller polypropylen med mineralolje som beskrevet i U.S. Patent nr. 4,539,256 (Shipman).

[00101] Andre polymermaterialer til den motvirkende stoffkomponenten kan inkludere, men er

ikke begrenset til, polyetylen; polypropylen; etylen/propylen kopolymerer; etylen/etylakrylat kopolymerer; etylen/vinyl acetat-kopolymerer; silikonelastomerer, spesielt polydimetylsiloksaner av medisinsk kvalitet; neoprengummi; polyisobutylen; klorinert polyetylen; polyvinylklorid; vinylklorid-vinylacetat kopolymer; polymetakrylat polymer (hydrogel); polyvinylidenklorid; poly(etylentereftalat); butylgummi; epiklorohydringummi; etylen-vinylalkohol kopolymer; etylen-vinylloksyetanol kopolymer; silikonkopolymerer, for eksempel polysiloksan-polykarbonat kopolymerer, polysiloksanpolyetyleneoksyd kopolymerer, polysiloksan-polymetakrylat kopolymerer, polysiloksan-alkylen kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylen kopolymerer), polysiloksan-alkylensilan kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylensilan kopolymerer), og lignende; cellulosepolymerer, for eksempel metyl- eller etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, og celluloseestere; polykarbonater; polytetrafluoretylen; og kombinasjoner av disse. I en utførelsesform har polymermatrisen en glassomvandlingstemperatur under romtemperatur. Polymeren kan, men trenger ikke nødvendigvis, ha en grad av krystallinitet ved romtemperatur. Krysslenkende monomeriske enheter eller punkter kan inkorporeres i polymerene. For eksempel kan krysslenkende monomerer inkorporeres i polyakrylatpolymerer. Krysslenkende monomerer gir punkter for krysslenking av polymermatrisen etter mikrodispergering av det motvirkende stoffet i polymeren. Kjente krysslenkende monomerer for polyakrylatpolymerer inkluderer, men er ikke begrenset til, polymetakrylestere av polyoler som butylendiakrylat og dimetakrylat, trimetylolpropantrimetakrylat, og lignende. Andre monomerer som gir krysslenkingspunkter inkluderer allylakrylat, allylmetakrylat, diallylmaleat og lignende. I en utførelsesform tillater ikke polymermatrisen noen, eller noen detekterbar mengde av et motvirkende stoff å diffundere ut av den, spesielt i de tilfeller hvor det motvirkende stoffet kan penetrere en pasients hud.

[00102] I en utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 10 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 20 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 50 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 250 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 200 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 150 μm .

[00103] Barrieren 150, som vist i FIG. 1, 2 og 3, er en så godt som kontinuerlig komponent tilstøtende til den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten 130 på den ene siden og den motvirkende stoffkomponenten 160 på den andre siden.

[00104] Permeabiliteten til barrieren for et løsemiddel er slik at løsemiddelet kan passere gjennom barrieren eller slik at løsemidlet kan oppløse eller erodere i det minste en del av barrieren, slik at i det minste en del av det aktive stoffet og/eller det motvirkende stoffet kan passere gjennom barrieren eller en kanal dannet i barrieren i nærvær av et løsemiddel. Bevegelse av aktivt stoff og/eller motvirkende stoff over barrieren og/eller en kanal dannet ved oppløsning av barrieren i nærvær av et løsemiddel vil oppstå i mengder og i en hastighet som vil variere avhengig av de spesielle sammensetningene og konfigureringen av doseringsformen, slik som de relative mengdene og typene av aktivt stoff og motvirkende stoff. Likevel vil fortrinnsvis en tilstrekkelig mengde motvirkende stoff, inkludert mengden som passerer gjennom barrieren, bli ekstrahert fra doseringsformen til å gi en ubehagelig biologisk effekt eller for å svekke eller blokkere

minst en biologisk effekt av den mengden med aktivt stoff som også ekstraheres av løsemidlet, når både det aktive stoffet og det motvirkende stoffet absorberes i blodstrømmen til et dyr. Det er foretrukket at minst en del av det motvirkende stoffet vil passere gjennom barrieren etter at barrieren har blitt eksponert for løsemidlet i en tidsperiode på mindre enn 30 minutter, helst mindre enn 15 minutter og aller helst mindre enn 5 minutter. Mengden av motvirkende stoff som vil passere gjennom barrieren i nærvær av et løsemiddel er mer enn 10 µg, helst mer enn 50 µg og aller helst mer enn 200 µg.

[00105] Selv om ekstraheringen kan utføres in vitro, som i et oppsett av laboratoritype (f.eks. ved nedsenking av doseringsformen i et beger med løsemiddel), må man også beregne at ekstraksjon av motvirkende stoff og aktivt stoff kan skje in vivo, som i spyttet i munnhulen eller magesaften i magesekken.

[00106] Impermeabiliteten til barrieren for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff i fravær av et løsemiddel er slik at mindre enn en signifikant mengde, og fortrinnsvis ikke noe, av aktivt stoff eller motvirkende stoff diffunderer over barrieren under normal lagring eller bruk av doseringsformen. De presise mengdene som er mindre enn signifikant vil variere avhengig av den spesielle sammensetningen og tiltenkt terapeutisk formål med doseringsformen, men vil bli forstått slik at man inkluderer alle mengder av aktivt stoff eller motvirkende stoff som ikke signifikant endrer den terapeutiske effekten av doseringsformen (f.eks. konsentrasjonen av aktivt stoff i den hudkontaktende komponenten ikke endres signifikant på grunn av diffusjon av aktivt stoff over barrieren og en farmakologisk effektiv mengde av motvirkende stoff ikke diffunderer over barrieren og inn i den hudkontaktende komponenten). Alle usignifikante mengder av aktivt stoff som kan diffundere over barrieren er fortrinnsvis mindre enn 5 %, helst mindre enn 1 % og aller helst mindre enn 0,1 % etter vekt av det totale aktive stoffet i doseringsformen. Alle usignifikante mengder av aktivt stoff som kan diffundere over barrieren vil fortrinnsvis gjøre det i løpet av en tidsperiode på mer enn 1 måned, helst mer enn 6 måneder og aller helst mer enn 2 år.

[00107] I en foretrukket utførelsesform er ikke det aktive stoffet i diffusjonell kommunikasjon med reservoarkomponenten under normal bruk. Diffusjonell kommunikasjon er forstått å bety at et stoff, som et aktivt stoff, er i stand til å diffundere fra ett område til et annet ved å passere gjennom eller over en eller flere faste eller flytende medier.

[00108] Egnete barrierer kan omfatte, for eksempel, oppløselige filmer, som polyvinylalkohol eller modifiserte polyvinylalkoholer. Egnete barrierer kan også bestå av porøse eller mikroporøse filmer.

[00109] Egnete barrierer kan være filmer omfattende, men ikke begrenset til, polyestere, som polyetylentereftalat, polypropylen og polyetylen som polyetylen med høy tetthet. Egnete barrierer kan også være multikomponentfilmer omfattende, men ikke begrenset til, polyetylentereftalat-aluminumpolyetylen kompositter eller polyetylentereftalat-etylenvinylacetatkompositter. Barrierer kan også omfatte et polyperfluorkarbon. Egnete barrierer kan også omfatte et polymerbasert materiale inkludert, men ikke begrenset til, en cellulosepolymer, som hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose eller hydroksyetylcellulose, og/eller polyvinylpyrrolidin. Hydroksyetylcellulosen kan være NATROSOL® 250 HNF (tilgjengelig fra Aqualon Division, Hercules Inc., Wilmington, DE). Hydroksypropylcellulosen kan være KLUCEL® HXAF (tilgjengelig fra Aqualon Division, Hercules Inc.). En egnet mykner kan være inkorporert i barrieren, som, men

ikke begrenset til, trietanolamin, triacetin, glyserolmonooleat, polyetyleneglykol 600, levulinsyre og blandinger av noen av to eller flere av de foregående.

[00110] Barrierer til denne oppfinnelsen kan dannes ved å ha en diskontinuerlig struktur som deretter kan lamineres eller på annen måte festes til den diskontinuerlige strukturen til den hudkontaktende komponenten. Det er foretrukket at barrieren og polymermaterialet eller matrisen til den aktive stoffkomponenten er fullstendig innrettet. Det er likevel ikke nødvendig at de to komponentene er fullstendig i register, så lenge som barrieren hindrer diffusjonen av det aktive stoffet og det motvirkende stoffet gjennom barrierekomponenten. Diskontinuerlige barrierer til denne oppfinnelsen kan også dannes samtidig som det dannes diskontinuiteter i polymermaterialet eller matrisen til den aktive stoffkomponenten. For eksempel kan en kontinuerlig barrierefilm belegges med en kontinuerlig hudkontaktende polymermatrise eller lamineres til en kontinuerlig hudkontaktende polymermatrise. Kanaler eller hull kan lages i laminatet ved hjelp av alle egnete prosesser for kanalisering, som stansing, slik at innrettete kanaler opprettes simultant i både barrieren og den hudkontaktende polymermatrisen.

[00111] Barrierer til denne oppfinnelsen kan også omfatte et upermeabelt overflatebelegg påført på en av de andre overflatene som finnes i doseringsformen, som den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten eller hudkontaktende komponenten motsatt for den hudkontaktende overflaten eller den motvirkende stoffkomponenten eller overflaten til reservoarkomponenten mot den hudkontaktende komponenten. Eksempler på egnete belegg inkluderer fluorpolymerer, som polymerer eller kopolymerer av tetrafluoretylen, heksafluorpropylen og/eller vinylidenfluorid. Terpolymerer av tetrafluoretylen, heksafluorpropylen og vinylidenfluorid, som DyneonTM fluortermoplast THV er foretrukne belegg. I en utførelsesform er tykkelsen til overflatebelegget fra rundt 0,5 til rundt 10 µm. I en annen utførelsesform er tykkelsen til det upermeable overflatebelegget fra rundt 1 til rundt 5 µm. I en annen utførelsesform er tykkelsen til det upermeable overflatebelegget fra rundt 2 til rundt 4 µm. I en annen utførelsesform er barrieren et tynt belegg på overflaten av et mikroporøst filmreservoar eller en motvirende stoffkomponent.

[00112] I en utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 1 µm.

[00113] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 1 µm.

[00114] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 20 µm.

[00115] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 100 µm.

[00116] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 80 µm.

[00117] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 75 µm.

[0100] I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 60 µm. I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 50 µm.

[0101] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 4a og 4b, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 200 omfattende en aktiv stoffkomponent som er en hudkontaktende komponent 210 omfattende en hudkontaktende polymermatrise 215 og et aktivt stoff, et reservoar eller en motvirkende stoffkomponent 260 omfattende et

motvirkende stoff for det aktive stoffet, og en barriere 250. Den hudkontaktende komponenten har en proksimal, hudkontaktende overflate 220, en distal overflate motsatt av den hudkontaktende overflaten 230, og kanaler 240 som passerer mellom de proksimale og distale overflatene. Barrieren 250 er til stede som en diskontinuerlig komponent som er nærliggende med den distale overflaten av den hudkontaktende komponenten 230 og reservoarkomponenten 260. Et bakstykke 270 er nærliggende med en overflate til reservoaret 260 og gir en ytre overflate 290 til doseringsformen 200. I en utførelsesform er overflaten til reservoarkomponenten som er nærliggende med bakstykket, motsatt for overflaten til reservoarkomponenten som er nærliggende.

[0102] Som vist i FIG. 4a og 4b, omfatter den hudkontaktende komponenten 210 et antall strips omfattende en hudkontaktende polymermatrise 215 og et aktivt stoff, hvor stripsen er separert med kanaler 240. I denne utførelsesformen er kanalene 240 fylt med luft. Den diskontinuerlige barrieren er rettet inn med den hudkontaktende polymermatrisen 215 slik at minst en kontinuerlig luftkanal 240 passerer fra et plan definert av den nærliggende proksimale, hudkontaktende overflaten 220 til reservoarkomponent 260. I en utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet større enn rundt 0,1 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet mer enn omtrent 0,2 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet mer enn omtrent 0,4 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 2,0 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 1,0 cm. I en annen utførelsesform er bredden til stripsene som utgjør den hudkontaktende polymermatrisen 215 og det aktive stoffet mindre enn omtrent 0,6 cm.

[0103] I en annen utførelsesform, som vist i FIG. 5a og 5b, består den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 210 av en ringformet skive omfattende hudkontaktende polymermatrise 215 og et aktivt stoff med en sentral kanal 240 fylt med luft.

[0104] I enda en annen utførelsesform, som vist på FIG. 6a og 3b, består den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 210 av en skive konfigurert med et antall sylindriske luftkanaler 240. I en utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 større enn omtrent 0,015 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 større enn omtrent 0,05 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 større enn omtrent 0,1 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 mindre enn omtrent 1,0 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 mindre enn omtrent 0,5 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 240 mindre enn omtrent 0,2 cm.

[0105] I en utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mer enn rundt 0,5 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mer enn rundt 1 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mer enn rundt 2 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mindre enn rundt 40 % av det totale

overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mindre enn rundt 20 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 240 mindre enn rundt 10 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 220.

[00106] Barrieren 250, som vist i FIG. 4, 5 og 6, er en diskontinuerlig komponent tilstøtende til den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten 230 på den ene siden og den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 260 på den andre siden. Barrieren er ikke permeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff i fravær av et egnet løsemiddel.

[0107] Oppløselige filmer, som filmene beskrevet i utførelsesformene vist i fig FIG. 1, 2 og 3 kan brukes i tillegg.

[0108] Kanalene 340 kan også være til stede i den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 360. Som vist i FIG. 7a og 7b er kanalene 340 et antall kanaler i all hovedsak innrettet med kanalene i barrieren 350 og den hudkontaktende polymermatrisen 315. Kanaler i reservoarkomponenten 360 kan dannes på samme måte som kanaler i de andre komponentene, det vil si uavhengig med et påfølgende laminerings-/innrettingstrinn eller simultant etter laminering av kontinuerlige komponenter.

[0109] I utførelsesformene vist i FIG. 4, 5, 6 og 7 er egnete hudkontaktende komponenter, hudkontaktende polymermatriser, aktive stoffer, reservoarkomponenter og motvirkende stoffer som beskrevet i utførelsesformene vist i FIG. 1, 2 og 3.

[0110] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 8a og 8b, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 400 omfattende en aktiv stoffkomponent som er en hudkontaktende komponent 410 omfattende en hudkontaktende polymermatrise 415 og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent eller en reservoarkomponent 460 omfattende et motvirkende stoff for det aktive stoffet, og en barriere 450. Den hudkontaktende komponenten har en proksimal, hudkontaktende overflate 420, en distal overflate motsatt av den hudkontaktende overflaten 430, og kanaler 440 som passerer mellom de proksimale og distale overflatene. Barrieren 450 er til stede som en komponent som er tilstøtende til den distale overflaten av den hudkontaktende komponenten 430 og reservoarkomponenten 460. Et bakstykke 470 er tilstøtende til reservoaret 460 og gir en ytre overflate 490 til doseringsformen 400.

[0111] Som vist i FIG. 8a og 8b, består den hudkontaktende komponenten 410 av en skive med et antall sylindriske kanaler 440. Kanalene 440 er fylt med et oppløselig, eroderbart eller porøst materiale, slik at kanalene 440 er permeable for et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av vann, etanol, eter og blandinger av disse, og kanalene 440 er ikke permeable for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff i fravær av nevnte løsemiddel. Egnete materialer for bruk som kanaler 440 kan for eksempel inkludere oppløselige filmer, som polyvinylalkohol eller modifiserte polyvinylalkoholer. Egnete materialer kan også være porøse eller mikroporøse filmer.

[0112] I en utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 440 større enn omtrent 0,015 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 440 større enn omtrent 0,05 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske

luftkanalene 440 større enn omtrent 0,1 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 440 mindre enn omtrent 1,0 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 440 mindre enn omtrent 0,5 cm. I en annen utførelsesform er diameteren til de sylindriske luftkanalene 440 mindre enn omtrent 0,2 cm.

[0113] I en utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mer enn rundt 0,5 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mer enn rundt 1 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mer enn rundt 2 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mindre enn rundt 40 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mindre enn rundt 20 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420. I en annen utførelsesform er det totale overflatearealet til kanalene 440 mindre enn rundt 10 % av det totale overflatearealet til den hudkontaktende overflaten 420.

[0114] I utførelsesformen vist i FIG. 8 er egnete hudkontaktende komponenter, hudkontaktende polymermatriser, aktive stoffer, reservoarkomponenter, barrierer og motvirkende stoffer som beskrevet i utførelsesformene vist i FIG. 1, 2 og 3.

[0115] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 9, omfatter denne oppfinnelsen av en transdermal doseringsform 500 omfattende en aktiv stoffkomponent som er en hudkontaktende komponent 510 omfattende en hudkontaktende polymermatrise 515 og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent eller en reservoarkomponent 560 omfattende et motvirkende stoff for det aktive stoffet, og en barriere 550.

[0116] Den hudkontaktende komponenten har en proksimal, hudkontaktende overflate 520 og en distal overflate motsatt for den hudkontaktende overflaten 530. Som vist i FIG. 9, er den distale overflaten motsatt for den hudkontaktende overflaten 530 en strukturert overflate sammensatt av en serie av kanter eller pyramider. Barrieren 550 er til stede som en komponent som er tilstøtende til den distale overflaten av den hudkontaktende komponenten 530, og som sådan har et låsende mønster av kanter eller pyramider. Den umønstrede siden av barrieren er tilstøtende til reservoarkomponenten 560. Et bakstykke 570 er tilstøtende til reservoaret 560 og gir en ytre overflate 590 til doseringsformen 500.

[0117] Kantene eller pyramidene kan formes ved alle velkjente teknikker for preparering av preget eller mikrerepliserte polymerkomponenter, som de i U.S. Patent nr. 6,123,890 (Mazurek et al.).

[0118] Egnete barrierer inkluderer barrierematerialer til utførelsesformene beskrevet i FIG. 1, 2 og 3.

[0119] Kanalene 540 er formet ved sammenkobling av den hudkontaktende overflaten 520 til reservoarkomponenten 560. Som vist i figur 9, er kanalene 540 fylt med barrieren 550. Barrieren er permeabel til og/eller i det minste delvis løselig i et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av vann, etanol, eter og blandinger av disse, og barrieren er så godt som ikke permeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff i fravær av nevnte løsemiddel. Kantene og pyramidene til den hudkontaktende polymermatrisen 515 er

fortrinnsvis formet slik at det er en liten åpning mellom nabokanter eller -pyramider. Som vist i figur FIG. 9, er kantene eller pyramidene rundt om i kontakt i ett punkt. Det er ment at et kontaktpunkt mellom nabokanter effektivt kan tillate fluidkommunikasjon for løsemiddel mellom den hudkontaktende overflaten 520 og reservoarkomponenten 560.

Det er videre ment at kanalen kan inneholde en ubetydelig mengde av den hudkontaktende polymermatrisen, men kan likvel i stor grad gi en åpen passasje for løsemiddel. I en utførelsesform er tilkoblingen mellom nabokanter eller -pyramider av en ubetydelig mengde med en tykkelse på mindre enn rundt 5 μm . I en annen utførelsesform har tilkoblingen mellom nabo-kanter eller -pyramider en tykkelse på mindre enn rundt 1 μm .

[0120] I denne utførelsesformen er egnete hudkontaktende komponenter, hudkontaktende polymermatriser, aktive stoffer, reservoarkomponenter og motvirkende stoffer som beskrevet i utførelsesformene vist i FIG. 1, 2 og 3.

[0121] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 10, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 600 omfattende en aktiv stoffkomponent som er en hudkontaktende komponent 610 omfattende en hudkontaktende polymermatrise 615 og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent eller en reservoarkomponent 660 omfattende et motvirkende stoff og en barriere 650. Den hudkontaktende komponenten har en proksimal, hudkontaktende overflate 620, en distal overflate motsatt til den hudkontaktende overflaten 630, og kanaler 640 som passerer mellom de proksimale og distale overflatene. Som vist i FIG. 10, er den hudkontaktende polymermatrisen 615 en strukturert komponent omfattende kanter eller avkortede pyramider.

[0122] Kanalene 640 gir åpen fluidkommunikasjon mellom den hudkontaktende overflaten 620 og barrieren 650. Kantene eller pyramidene til den hudkontaktende komponenten 610 er fortrinnsvis formet slik at det er en liten åpning mellom nabokanter eller -pyramider. Som vist i figur FIG. 10, er kantene eller pyramidene rundt om i kontakt i ett punkt. Det er ment at et kontaktpunkt mellom nabokanter effektivt kan tillate fluidkommunikasjon for løsemiddel mellom den hudkontaktende overflaten 620 og barrieren 650. Det er videre ment at kanalen kan inneholde en ubetydelig mengde av den hudkontaktende polymermatrisen, men kan likvel i stor grad gi en åpen passasje for løsemiddel. I en utførelsesform er koblingen mellom nabokanter og -pyramider av en ubetydelig mengde med en tykkelse på mindre enn rundt 5 μm . I en annen utførelsesform har koblingen mellom nabokanter eller -pyramider en tykkelse på mindre enn rundt 1 μm .

[0123] Som vist i FIG. 11, kan doseringsformen i FIG. 10 videre omfatte en strukturert avgivende foring 680 som brukes til å beskytte den strukturerte overflaten av den hudkontaktende polymermatrisen 615 før bruk av doseringsformen.

[0124] I denne utførelsesformen er egnete hudkontaktende komponenter, hudkontaktende polymermatriser, aktive stoffer, reservoarkomponenter, barrierer og motvirkende stoffer som beskrevet i utførelsesformene vist i FIG. 1, 2 og 3.

[0125] I en annen utgave, vist i FIG. 12, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 700 omfattende en aktiv stoffkomponent som er en hudkontaktende komponent 710 omfattende en hudkontaktende polymermatrise 715 og et aktivt stoff, en motvirkende stoffkomponent eller en reservoarkomponent 760 omfattende et motvirkende stoff til et aktivt stoff og en barriere 750. Den hudkontaktende komponenten har en proksimal, hudkontaktende overflate 720, en distal overflate motsatt

til den hudkontaktende overflaten 730, og kanaler 740 som passerer så godt som fullstendig mellom de proksimale og distale overflatene. Kanalene 740 som kobler den hudkontaktende overflaten 720 til reservoarkomponent 760 kan dannes av en eller flere oppløselige, erroderbare eller porøse kuler innstøpt i den hudkontaktende polymermatrisen 715. En eller flere slike kuler kan strekke seg helt gjennom den hudkontaktende komponenten 710. Alternativt kan en eller flere kuler være tilstøtende til hver andre slik at de effektivt gir en kanal gjennom den hudkontaktende komponenten 710 i nærvær av et løsemiddel. Kulene strekker seg fortrinnsvis fra den proksimale, hudkontaktende overflaten 720 til den distale overflaten motsatt for den hudkontaktende overflaten 730, men det er ment at ubetydelige mengder av den hudkontaktende polymermatrisen kan være til stede på en eller begge sider av kulen(e). Derfor kan kanalen inneholde en liten mengde av den hudkontaktende polymermatrise 715, men vil fremdeles gi så godt som åpen passasje for løsemidler. I en utførelsesform er mengden av hudkontaktende polymermatrise 715 inne i kanalen 740 av ubetydelig størrelse med en tykkelse på mindre enn 5 μm . I en annen utførelsesform er mengden av hudkontaktende polymermatrise 715 inne i kanalen 740 mindre enn rundt 1 μm .

[0126] Et antall av valgfrie egenskaper kan inkluderes med hver av utførelsesformene beskrevet her, som, men ikke begrenset til, et dekkende bakstykke, et porøst medium, en membran for kontrollert avgivelseshastighet, ekstra komponenter og/eller ekstrakanaler.

[0127] Som vist i FIG. 13a og 13b, strekker et dekkende bakstykke 870 seg forbi området til den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 860, barriere 850 og den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 810 i tilstrekkelig grad til at periferikanten av det dekkende bakstykket 870 kan komme i kontakt med hudoverflaten til en pasient. En ekstra kanal kan også finnes i området mellom det dekkende bakstykket 870 og den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 860, barriere 850 og/eller den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 810.

[0128] Kanten av det dekkende bakstykket 870 er belagt med et dekkende trykkfølsomt lim (PSA) 880 som brukes til å sikre kantene av det dekkende bakstykket 870 på en hudoverflate. Alle trykkfølsomme lim egnet for bruk i applikasjoner med hudkontakt, som tidligere beskrevet, kan brukes som dekkende PSA 880. Typiske eksempler på fleksible bakstykkematerialer brukt som konvensjonelle tape-bakstykker, som kan være nyttig for denne oppfinnelsen, inkluderer de som er laget av polymerfilmer som polypropylen; polyetylen, polyetylen med spesielt lav tetthet, polyetylen med lineær lav tetthet, metallorganiske polyetylen og polyetylen med høy tetthet; polyvinylklorid; polyester (f.eks. polyetylentereftalat); etylenvinyl acetat kopolymer; polyuretan; celluloseacetat og etylcellulose. Bakstykker som er komponentert, som polyetylentereftalat-aluminumpolyetylen-kompositter, er også egnet. Stoffer og ikke-vevde materialer er også egnet. I en foretrukket utførelsesform er det dekkende bakstykket en kontinuerlig polymerfilm som hindrer inntregning av ekstern fuktighet i reservoarkomponenten fra aktiviteter som dusjing og bading. Eksempler på slike kontinuerlige filmer inkluderer polyuretan, polyetylen og polyester.

[0129] I enkelte utførelsesformer er det dekkende bakstykket 870 stort nok til å definere en luftkanal 890 mellom periferien til den motvirkende stoffkomponenten, barrieren og den aktive stoffkomponenten og den indre periferien til den dekkende PSA 880.

[0130] Som vist i FIG. 14, er det dekkende bakstykket 870 kontinuerlig belagt med et dekkende

trykkfølsomt lim (PSA) 880 som brukes til å sikre kantene av det dekkende bakstykket 870 på en hudoverflate. En ekstra tilleggsegenskap er et porøst medium 865 inkludert mellom reservoaret 860 og dekkende PSA 880. I denne utførelsesformen tjener det dekkende PSA 880 to formål. Området til det dekkende PSA 880 som strekker seg forbi området til reservoarkomponent 860, barriere 850 og den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 810, brukes til å sikre doseringsformen på en hudoverflate og definerer luftkanal 890. Området til dekkende PSA 880 som ikke strekker seg forbi reservoarkomponenten 860 gir sikker laminering av dekkende bakstykke 870 på det porøse mediumet 865 (eller alternativt på reservoarkomponent 860 i doseringsformer som ikke har en porøs komponent). En ekstra kanal eller kanaler kan også finnes i området mellom det dekkende bakstykket 870 og den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 860, barriere 850, den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten 810, og/eller porøst medium 865.

[0131] Det porøse mediumet 865 kan være et hvert porøst medium, som et vevd stoff, en mikroporøs film, eller andre åpne, nettlignende materialer. Hvis doseringsformen 800 er nedsenket i et løsemiddelbad, gir det porøse mediumet 865 mulighet for fluidkommunikasjon til løsemiddelet med toppoverflaten til reservoaret 860.

[0132] Det porøse mediumet 865 kan brukes i forbindelse med et dekkende bakstykke 870, men det er ikke nødvendig å kombinere disse valgfrie egenskapene. For eksempel kan det porøse mediumet 865 også være i en doseringsform som vist i FIG. 15a og 15b, hvor alle egenskapene er de samme som vist i FIG. 1a og 1b, unntatt at et porøst medium 865 er satt inn mellom bakstykket 170 og den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 160.

[0133] Den aktive stoffkomponenten som kan være en hudkontaktende komponent, kan omfatte flere ekstra komponenter i tillegg til et polymermateriale eller -matrise og et aktivt stoff. Ekstra komponenter til den aktive stoffkomponenten eller hudkontaktende komponent kan omfatte hudpenetrerende forbedringer, medikamentoppløsere, myknere, antioksidanter, fargestoffer og lignende.

[0134] Eksempler på bindemidler som kan brukes som hudpenetreringsforbedrere eller oppløsere i transdermale medikamentleveringssystemer inkluderer C8-C24 fettsyrer som isostearinsyre, oktanoisk syre og oljesyre; C8-C24 fettalkoholer som oleylalkohol og laurylalkohol; lavere alkylestere av C8-C24 fettsyrer som etyloleat, isopropylmyristat, butylstearat og metyllaurat; monoglycerider av C8-C24 fettsyrer som glycerylmonolaurat; tetraglykol (tetrahydrofurfurylalkohol-polyetylenglykolet); tetraetylenglykol (etanol,2,2'-(oksybis(etylenoksy))diglykol); polyetylenglykol; propylenglykol; N,N-dimetyldodecylamine-N-oksyd; terpener, som d-limonen, mentol og terpinol.

[0135] I sammensetninger av den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten til denne oppfinnelsen, kan hudpenetreringsforbedrere, medikamentoppløsere, myknere og andre tilsetninger dispergeres eller blandes, fortrinnsvis så godt som uniformt, og aller helst oppløst i sammensetningen. Når tilsetningen er en penetrasjonsforbedrer, er den til stede i en mengde som forbedrer det aktive stoffets gjennomtrenging gjennom huden sammenlignet med en sammensetning som ikke inneholder penetreringsforbedrer(e) når dette fenomenet måles med en standard hudpenetreringsmodell, som fastsatt i U.S. Patent nr. 5,585,111 (Peterson). I en

utførelsesform er den totale mengden av penetrasjonsforbedrer og oppløser mindre enn omtrent 40 % etter vekt, basert på sammensetningens totale vekt. I en annen utførelsesform er den totale mengden av penetrasjonsforbedrer og oppløser mindre enn omtrent 30 % basert på sammensetningens totale vekt.

- 5 **[0136]** Sammensetninger av den aktive stoffkomponenten eller den hudkontaktende komponenten til denne oppfinnelsen kan framstilles ved kombinerende av polymermatrisen, aktivt stoff og ekstra tilsetninger, som penetreringsforbedrere, med et organisk løsemiddel (f.eks. etylacetat, isopropanol, metanol, aceton, 2-butanon, etanol, toluen, alkaner og blandinger av disse) for å gi en dekkende sammensetning. Blandingen
- 10 ristes eller røres til man har en homogen beleggsammensetning. Den resulterende sammensetningen påføres deretter på en avgivende foring med konvensjonelle metoder (som, men ikke begrenset til, knivbelegging eller ekstrusjonsformbelegging) for å gi en forbestemt uniform tykkelse av beleggsammensetningen. Ikke-kontinuerlige eller diskontinuerlige belegg kan framstilles med metoder som stripebelegging, silketrykk og
- 15 blekkstråleskriving.
- [0137]** Egnede avgivende foringer inkluderer konvensjonelle avgivende foringer omfattende et kjent bladmateriale som et polyesternet, et polyetylennett, et polystyrennett eller et polyetylenbelagt papir belagt med en egnet fluorpolymer eller et silikonbasert belegg. Den avgivende foringen som er belagt med sammensetningen tørkes deretter og
- 20 lamineres på en barrierekomponent med konvensjonelle metoder. En ekstra bindekomponent, varme og/eller trykk kan brukes til å koble den hudkontaktende komponenten til barrierekomponenten. I tillegg kan sammensetningene av hudkontaktende komponent belegges direkte på barrierekomponenten som deretter tørkes og lamineres på en avgivende foring.
- 25 **[0138]** Når motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent omfatter et trykkfølsomt lim eller lignende polymermateriale eller -matrise, kan sammensetningene av motvirkendestoffkomponent eller reservoarkomponent til oppfinnelsen framstilles med metoder lik de for framstilling av den aktive stoffkomponenten eller hudkontaktende komponenten, med unntak at et motvirkende stoff brukes i stedet for det aktive stoffet
- 30 for å framstille beleggsammensetningen. Alternativt kan den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten omfatte et porøst medium, som en porøs eller mikroporøs film. Det motvirkende stoffet kan løses opp i et impregnerende løsemiddel og den porøse eller mikroporøse filmen fuktes i løsemidlet tilstrekkelig lenge til at det motvirkende stoffet penetrerer porene i filmen. Deretter tørkes løsemidlet slik at
- 35 det motvirkende stoffet blir dispergert eller blandet i hele filmen. Reservoarkomponenten lamineres til barrieresiden av barriere/hudkontakt multilaminatet, eventuelt med varme, trykk og/eller en ekstra festekomponent for å sikre adekvat kontakt mellom reservoarkomponenten og barrieren.
- [0139]** Et bakstykke lamineres til overflaten av den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten motsatt for barrieren, eventuelt med varme, trykk og/eller en ekstra festekomponent for å sikre adekvat kontakt mellom reservoarkomponenten og bakstykket. En fagmann vil være klar over at det kan være å foretrekke å variere rekkefølgen av lamineringstrinnene avhengig av type og tykkelse av komponentene som omfatter doseringsformen.
- 40
- 45 **[0140]** De transdermale doseringsformene til oppfinnelsen kan lages i form av en artikkel som en tape, et plaster, et ark, en bandasje eller alle andre metoder kjent for en fagmann.

Generelt vil doseringsformen være i form av et plaster i en størrelse passende for levering av en forvalgt mengde aktivt stoff gjennom huden.

[0141] I en utførelsesform har doseringsformen et overflateareal større enn omtrent 1 cm^2 . I en annen utførelsesform har doseringsformen et overflateareal større enn omtrent 5 cm^2 . I en annen utførelsesform har doseringsformen et overflateareal større enn omtrent 10 cm^2 . I en annen utførelsesform har doseringsformen et overflateareal mindre enn omtrent 100 cm^2 . I en annen utførelsesform har doseringsformen et overflateareal mindre enn omtrent 40 cm^2 .

[0142] Doseringsformer i denne oppfinnelsen omfatter typisk en avgivende foring som dekker og beskytter den hudkontaktende overflaten før bruk av pasienten. Egnete avgivende foringer inkluderer konvensjonelle avgivende foringer omfattende et kjent bladmateriale som et polyesternet, et polyetylen, et polypropylen eller et polyetylenbelagt papir belagt med en egnet fluorpolymer eller et silikonbasert belegg. Doseringsformer til denne oppfinnelsen er typisk pakket individuelt i en folieforet pakke for lagring. Doseringsformer i denne oppfinnelsen kan alternativt leveres på rull eller i stabel egnet for bruk med dispenserapparat.

[0143] I enkelte utførelsesformer, er doseringsformer til denne oppfinnelsen typisk pakket individuelt i en folieforet pakke for lagring. Doseringsformer i denne oppfinnelsen kan alternativt leveres på rull eller i stabel egnet for bruk med dispenserapparat.

[0144] I en utførelsesform, vist i FIG. 16, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 100 omfattende en aktiv stoffkomponent 110, som kan være en hudkontaktende komponent omfattende et hudkontaktende polymermateriale og et aktivt stoff, et reservoar for antagonist eller motvirkende stoff 160 omfattende et motvirkende stoff for det aktive stoffet, en barriere 150 og et porøst medium eller materiale 165. Den aktive stoffkomponenten definerer en proksimal eller hudkontaktende overflate 120 og har en distal overflate 130 motsatt for, dvs. motsatt for eller i motstilling til, den proksimale overflaten. Barrieren 150 er til stede som en komponent som er tilstøtende til den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten 130 og reservoaret for motvirkende stoff 160. Det porøse mediumet eller materialet 165 er tilstøtende til reservoaret for motvirkende stoff 160. Et dekkende bakstykke 170 er tilstøtende til det porøse mediumet 165 og gir en ytre overflate 190 til doseringsformen 100.

[0145] Det porøse mediumet 165 er i fluidkommunikasjon med den proksimale overflaten 120. Fluidkommunikasjon er ment å angi at væske kan strømme fritt mellom den proksimale overflaten 120 og det porøse mediumet 165. Det vil si at hvis doseringsformen er nedsenket i en væske slik at den proksimale overflaten er i kontakt med væsken, vil væsken også kunne kontakte det porøse mediumet 165. Den to-sidete pilen 185 i FIG. 16 viser et område med fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten 120 og det porøse mediumet 165. En av funksjonene til det porøse mediumet eller materialet 165 kan være å gi kapillærvirkning til overflaten av laget med motvirkende stoff i nærvær av en væske.

[0146] Den aktive stoffkomponenten 110 omfatter et polymermateriale og et aktivt stoff. Det aktive stoffet er fortrinnsvis dispergert homogent i det polymere materialet, og aller helst oppløst i det polymere materialet. Den proksimale eller hudkontaktende overflaten 120 skal være tilstrekkelig komfortabel når den plasseres på en hudoverflate til at den gir intim kontakt med i det minste noe av hudoverflaten. I en

utførelsesform vil så godt som alt polymermaterialet til den proksimale overflaten 120 få intim kontakt med hudoverflaten.

[0147] I en utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 10 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 20 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 50 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponent en tykkelse på ikke mer enn omtrent 250 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 200 μm . I en annen utførelsesform har den aktive stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 150 μm .

[0148] I en utførelsesform er en aktiv stoffkomponent til denne oppfinnelsen en kontinuerlig, planar komponent i form av en blokk. I en annen utførelsesform kan den aktive stoffkomponenten være strukturert eller omfatte kanaler, som at polymermaterialet til den aktive stoffkomponenten er diskontinuerlig. Egnete aktive stoffkomponenter kan inkludere et antall strips, hvor stripsene er separert av kanaler; en ringformet skive med en sentral kanal fylt med luft eller en inert gass; og en skive med et antall sylindriske luftkanaler.

[0149] Polymermaterialet til den aktive stoffkomponenten omfatter et polymer, fortrinnsvis et polymer valgt fra gruppen bestående av akrylater, naturgummier, polyisobutylener, polyisoprener, styrenblokk-kopolymerer, polyvinyletere, silikonpolymerer, polyuretaner og polyurethan-ureaer, eller blandinger av disse. Polymerene kan være alene eller i kombinasjoner. Polymermaterialet kan i tillegg inneholde andre tilsetninger som er velkjent for fagmannen, for eksempel, penetrasjonsforbedrere, klebriggjørere, myknere, anti-oksydanter, fargemidler og lignende.

[0150] I en utførelsesform kan polymermaterialet til den aktive stoffkomponenten omfatte et trykkfølsomt lim. Foretrukne trykkfølsomme lim for bruk i doseringsformene til oppfinnelsen inkluderer akrylater, polyisobutylener, silikongummier, og blandinger av disse. Eksempler på nyttige polyisobutylen trykkfølsomme lim er beskrevet i U.S. Patent nr. 5,985,317 (Venkateshwaran *et al.*). Eksempler på brukbare akrylat- og silikonpolymer trykkfølsomme lim, og blandinger av disse, er beskrevet i U.S. Patent nr. 5,474,783 (Miranda *et al.*), U.S. publisert patentsøknad nr. 2002/0119187 A1 (Cantor *et al.*) og U.S. publisert patentsøknad nr. 2003/0026829 A1 (Venkatraman *et al.*).

[0151] Akrylatpolymerer og kopolymerer er spesielt foretrukne trykkfølsomme lim. Eksempler på egnete monomerer for bruk i akrylat-kopolymerer inkluderer alkylakrylater, som isooktyl, 2-etylheksyl, n-butyl, etyl, metyl og dimetylheksyl, og alkylmetakrylater, som lauryl, isodekyl og tridekyl. Monomerer inneholdende funksjonelle grupper, som karboksylsyre, hydrokso, amid og amino kan også inkorporeres i en akrylat-kopolymer. Eksempler på egnete monomerer inneholdende funksjonelle grupper inkluderer akrylsyre, hydroksoalkylakrylater inneholdende 2 til 4 karbonatomer i hydroksoalkylgruppen, akrylamid, N-vinyl-2-pyrrolidon, vinylacetat og alkoksyetylakrylater i sin helhet, for alle formål.

[0152] Akrylat-kopolymerer kan i tillegg videre omfatte en i det vesentlige lineær makromonomer som er kopolymeriserbar med andre monomerer. Egnete makromonomerer inkluderer polymetylmetakrylat, styren/akrylonitril-kopolymer, polyeter og polystyrenmakromonomerer. Eksempler på nyttige

makromonomerer og preparering av disse er beskrevet i U.S. Patent nr. 4,693,776 (Krampe *et al.*).

[0153] Andre polymermaterialer til den aktive stoffkomponenten kan inkludere, men er ikke begrenset til, polyetylen; polypropylen; etylen/propylen kopolymerer; etylen/etylakrylat kopolymerer; etylen/vinyl acetat-kopolymerer; silikonelastomerer, spesielt polydimetylsiloksaner av medisinsk kvalitet; neoprengummi; polyisobutylen; klorinert polyetylen; polyvinylklorid; vinylklorid-vinylacetat kopolymer; polymetakrylat polymer (hydrogel); polyvinylidenklorid; poly(etylentereftalat); butylgummi; epiklorohydringummi; etylen-vinylalkohol kopolymer; etylen-vinyloksyetanolkopolymer; silikonkopolymerer, for eksempel polysiloksan-polykarbonat kopolymerer, polysiloksanpolyetylenoksyd kopolymerer, polysiloksan-polymetakrylat kopolymerer, polysiloksan-alkylen kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylen kopolymerer), polysiloksan-alkylensilan kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylensilan kopolymerer), og lignende; cellulosepolymerer, for eksempel metyl- eller etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, og celluloseestere; polykarbonater; polytetrafluoretylen; og kombinasjoner av disse. I en utførelsesform har polymermatrisen en glassomvandlingstemperatur under romtemperatur. Polymeren kan, men trenger ikke nødvendigvis, ha en grad av krystallinitet ved romtemperatur. Krysslenkende monomeriske enheter eller punkter kan inkorporeres i polymerene. For eksempel kan krysslenkende monomerer inkorporeres i polyakrylatpolymerer. Krysslenkende monomerer gir punkter for krysslenking av polymermatrisen etter mikrodispergering av det aktive stoffet i polymeren. Kjente krysslenkende monomerer for polyakrylatpolymerer inkluderer, men er ikke begrenset til, polymetakrylestere av polyoler som butylendiakrylat og dimetakrylat, trimetylolpropantrimetakrylat, og lignende. Andre monomerer som gir krysslenkingspunkter inkluderer allylakrylat, allylmetakrylat, diallylmaleat og lignende.

[0154] Det aktive stoffet til denne oppfinnelsen kan være alle medikamenter som kan misbrukes. Mange medikamenter har et potensiale for misbruk, og inkluderer, for eksempel, narkotika, som morfin, fentanyl, kodein, sufentanil og oksycodon; psykostimulanter, som amfetamin, metamfetamin og metylfenidat; metoksy-substituerte amfetaminer, som 3,4-metylenedioksymetamfetamin (MDMA); og benzodiazepiner, som diazepam, oxazepam og lorazepam.

[0155] Det aktive stoffet vil være til stede i en mengde slik at sammensetningen leverer en terapeutisk effektiv mengde for tilstanden som behandles. Denne mengden vil variere avhengig av typen aktivt stoff som benyttes, tilstanden som skal behandles, tidsrommet som sammensetningen får være i kontakt med huden til subjektet, og andre faktorer kjent for de med kunnskaper innen bransjen. For eksempel, er informasjon om dosering og mengde av opioidagonist i aktivt stoff tilstede i en transdermal doseringsform fastsatt i U.S. publiserte patentsøknad nr. 2002/0119187 A1, anmeldt 26 september 2001, med tittelen "Composition for the Transdermal Delivery of Fentanyl" av Cantor *et al.* og U.S. publiserte patentsøknadnr. 2003/0026829 A1, anmeldt 15 mars 2002, med tittelen "Transdermal Administration of Fentanyl and Analogs Thereof" av Venkatraman *et al.* I en utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikamentleveringssammensetningen til oppfinnelsen større enn omtrent 0,01 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikamentleveringssammensetningen til oppfinnelsen større enn omtrent

1,0 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikamentleveringssammensetningen til oppfinnelsen mindre enn omtrent 40 vektprosent, basert på den totale vekten av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten. I en annen utførelsesform er mengden av aktivt stoff til stede i den transdermale medikamentleveringssammensetningen til oppfinnelsen mindre enn omtrent 20,0 vektprosent, basert på den totale vekten 16 av sammensetningen av den aktive stoffkomponenten.

[0156] I FIG. 1 er reservoaret for motvirkende stoff 160 koblet til på en side til en barrierekomponent 150 og på den andre siden til det porøse mediumet 165. Reservoaret kan være et polymermateriale, porøs film eller andre komponenter egnet for å inneholde et motvirkende stoff. Fortrinnsvis er reservoaret for motvirkende stoff 160 i stand til å inneholde en tilstrekkelig mengde med motvirkende stoff til å svekke eller blokkere minst en biologisk effekt av det aktive stoffet eller å føre til i det minste en ubehagelig bivirkning hos en pasient eller et dyr som har absorbert den totale mengden av det aktive stoffet, i doseringsformen 100. Denne mengden kan variere avhengig av mengden og type aktivt stoff i doseringsformen. Den motvirkende stoffkomponenten omfatter et motvirkende stoff i alle former eller sammensetning eller reservoar som lar det motvirkende stoffet i det minste delvis bli ekstrahert i nærvær av et løsemiddel, inkludert, men ikke begrenset til, vann, etanol eller eter, eller blandinger av disse. I enkelte utførelsesformer kan det motvirkende stoffet være dispergert i et polymermateriale, inkludert, men ikke begrenset til, polymermaterialene som er egnet for inkorporering i den aktive stoffkomponenten.

[0157] Egnete polymermaterialer eller matriser for bruk i den motvirkende stoffkomponenten inkluderer, men er ikke begrenset til, akrylater, naturgummier og/eller polyisobutylener, polyisoprener, styren-blokk-kopolymerer, polyvinyletere, silikonpolymerer, polyuretaner, polyuretan-ureaer og blandinger av disse. I en utførelsesform, er det motvirkende stoffet fortrinnsvis dispergert i det vesentlige homogent i hele polymermaterialet. I en utførelsesform, er det motvirkende stoffet fortrinnsvis dispergert i det vesentlige homogent i hele polymermaterialet. I en utførelsesform er det motvirkende stoffet oppløst i polymermaterialet. I en annen utførelsesform inkluderer den motvirkende stoffkomponenten faste krystaller av motvirkende stoff dispergert i hele polymermaterialet. I enkelte utførelsesformer er polymermatrisen fortrinnsvis et trykkfølsomt lim. Egnete trykkfølsomme lim inkluderer de som er egnet for bruk som polymermateriale til den aktive stoffkomponenten. I tillegg kan trykkfølsomme lim som ikke er egnet for direkte hudkontakt være egnet for bruk som polymermateriale for det motvirkende stoffet.

[0158] Den motvirkende stoffkomponenten kan også omfatte et porøst medium eller materiale, som veid stoff, porøs eller mikroporøs film, eller et annet åpent, nettlignende materiale, hvor i det minste en del av porene inneholder motvirkende stoff. Det motvirkende stoffet kan være i porene i enhver form, inkludert, men ikke begrenset til, en gel eller et fast stoff, som et fast krystallinsk eller pulverformet materiale. For eksempel kan det motvirkende stoffet være blandet med et bæreelement, som en viskøs væske, halvfast- eller gel-materiale. Eksempler på egnete materialer for inkorporering i den motvirkende stoffkomponenten inkluderer, men er ikke begrenset til, mikroporøse filmer formet ved ekstrudering av polyetylen eller polypropylen med mineralolje som beskrevet i U.S. Patent nr. 4,539,256 (Shipman).

[0159] Andre polymermaterialer til den motvirkende stoffkomponenten kan inkludere, men er ikke begrenset til, polyetylen; polypropylen; etylen/propylen kopolymerer; etylen/etylakrylat kopolymerer; etylen/vinyl acetat-kopolymerer; silikonelastomerer, spesielt polydimetylsiloksaner av medisinsk kvalitet; neoprengummi; polyisobutylen; klorinert polyetylen; polyvinylklorid; vinylklorid-vinylacetat kopolymer; polymetakrylat polymer (hydrogel); polyvinylidenklorid; poly(etylentereftalat); butylgummi; epiklorohydringummi; etylen-vinylalkohol kopolymer; etylen-vinyloksyetanol kopolymer; silikonkopolymerer, for eksempel polysiloksan-polykarbonat kopolymerer, polysiloksanpolyetyleneoksyd kopolymerer, polysiloksan-polymetakrylat kopolymerer, polysiloksan-alkylen kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylen kopolymerer), polysiloksan-alkylensilan kopolymerer (f.eks. polysiloksan-etylensilan kopolymerer), og lignende; cellulosepolymerer, for eksempel metyl- eller etylcellulose, hydroksy-propylmetylcellulose, og celluloseestere; polykarbonater; polytetrafluoretylen; og kombinasjoner av disse. I en utførelsesform har polymermatrisen en glassomvandlings-temperatur under romtemperatur. Polymeren kan, men trenger ikke nødvendigvis, ha en grad av krystallinitet ved romtemperatur. Krysslenkende monomeriske enheter eller punkter kan inkorporeres i polymerene. For eksempel kan krysslenkende monomerer inkorporeres i polyakrylatpolymerer. Krysslenkende monomerer gir punkter for krysslenking av polymermatrisen etter mikrod dispergering av det motvirkende stoffet i polymeren. Kjente krysslenkende monomerer for polyakrylatpolymerer inkluderer, men er ikke begrenset til, polymetakrylestere av polyoler som butylendiakrylat og dimetakrylat, trimetylolpropantrimetakrylat, og lignende. Andre monomerer som gir krysslenkingspunkter inkluderer allylakrylat, allylmetakrylat, diallylmaleat og lignende. I en utførelsesform tillater ikke polymermatrisen noen, eller noen detekterbar mengde av et motvirkende stoff å diffundere ut av den, spesielt i de tilfeller hvor det motvirkende stoffet kan penetrere en pasients hud.

[0160] I en utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 10 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 20 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mindre enn omtrent 50 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 250 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 200 μm . I en annen utførelsesform har den motvirkende stoffkomponenten en tykkelse på ikke mer enn omtrent 150 μm .

[0161] Barrieren 150 vist i FIG. 16 er en komponent som er tilstøtende til den distale overflaten av den aktive stoffkomponenten 130 på den ene siden og reservoaret for motvirkende stoff 160 på den andre siden. Barrieren er permeabel for og/eller i det minste delvis løselig i et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av vann, etanol, eter og blandinger av disse, og barrieren er så godt som ugjennomtrengelig for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff i fravær av slikt løsemiddel. I enkelte utførelsesformer kan barrieren være en oppløselig film.

[0162] I forhold til denne oppfinnelsen er ugjennomtrengelighet av barrieren for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff definert slik at kun ubetydelige mengder, og fortrinnsvis ingen, med aktivt stoff eller motvirkende stoff er i stand til å diffundere over barrieren under normalt bruk eller lagring av doseringsformen. Den presise mengden som er ubetydelig vil variere avhengig av den spesielle bruken av doseringsformen, men vil bli forstått slik at man inkluderer alle mengder av aktivt stoff eller motvirkende stoff

som ikke signifikant endrer den terapeutiske effekten av doseringsformen (f.eks. konsentrasjonen av aktivt stoff i den aktive stoffkomponenten ikke endres signifikant på grunn av diffusjon av aktivt stoff over barrieren og en farmakologisk effektiv mengde av motvirkende stoff ikke diffunderer over barrieren og inn i den aktive stoffkomponenten). Alle usignifikante mengder av aktivt stoff eller motvirkende stoff som kan diffundere over barrieren er fortrinnsvis mindre enn 5 %, helst mindre enn 1 % og aller helst mindre enn 0,1 % etter vekt av det totale aktive stoffet i doseringsformen. Alle usignifikante mengder av aktivt stoff eller motvirkende stoff som kan diffundere over barrieren vil fortrinnsvis gjøre det i løpet av en tidsperiode på mer enn 1 måned, helst mer enn 6 måneder og aller helst mer enn 2 år.

[0163] Egnete barrierer kan være filmer omfattende, men ikke begrenset til, polyestere, som polyetylentereftalat, polypropylen og polyetylen som polyetylen med høy tetthet. Egnete barrierer kan også være multikomponentfilmer omfattende, men ikke begrenset til, polyetylentereftalat-aluminumpolyetylen kompositter eller polyetylentereftalat-etylvinylacetatkompositter. Andre barrierer kan også omfatte polyperfluorkarbon. Andre barrierer kan også omfatte en mykner og/eller et polymerbasert materiale inkludert, men ikke begrenset til, en cellulosepolymer, som hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose eller hydroksyetylcellulose, og/eller polyvinylpyrrolidin. Hydroksyetylcellulosen kan være NATROSOL® 250 HNF (tilgjengelig fra Aqualon Division, Hercules Inc., Wilmington, DE). Hydroksypropylcellulosen kan være KLUCEL® HXAF (tilgjengelig fra Aqualon Division, Hercules Inc.). Mykneren kan være et stoff som, men ikke begrenset til, trietanolamin, triacetin, glyserolmonooleat, polyetyleneglykol 600, levulinsyre og/eller blandinger av disse.

[0164] I en utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 1 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 10 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen større enn rundt 20 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 100 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 80 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 75 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 60 μm . I en annen utførelsesform er barrieretykkelsen mindre enn rundt 50 μm .

[0165] Barrierer til denne oppfinnelsen kan dannes ved å ha en diskontinuerlig struktur som deretter kan lamineres eller på annen måte festes til den diskontinuerlige strukturen til den aktive stoffkomponenten. Det er foretrukket at barrieren og polymermaterialet eller matrisen til den aktive stoffkomponenten er fullstendig innrettet. Det er likevel ikke nødvendig at de to komponentene er fullstendig i register, så lenge som barrieren hindrer diffusjonen av det aktive stoffet og det motvirkende stoffet gjennom barrierekomponenten. Diskontinuerlige barrierer til denne oppfinnelsen kan også dannes samtidig som det dannes diskontinuiteter i polymermaterialet eller matrisen til den aktive stoffkomponenten. For eksempel kan en kontinuerlig barrierefilm belegges med en kontinuerlig hudkontaktende polymermatrise eller lamineres til en kontinuerlig hudkontaktende polymermatrise. Åpninger eller hull kan lages i laminatet ved hjelp av alle egnete prosess for kanalisering, som stansing, slik at innrettete åpninger opprettes simultant i både barrieren og den hudkontaktende polymermatrisen.

[0166] Barrierer til denne oppfinnelsen kan også omfatte et upermeabelt overflatebelegg påført på en av de andre overflatene som finnes i doseringsformen, som den distale overflaten

til den aktive stoffkomponenten, som står motsatt for den hudkontaktende overflaten, eller overflaten til den motvirkende stoffkomponenten mot den aktive stoffkomponenten. Eksempler på egnete belegg inkluderer fluorpolymerer, som polymerer eller kopolymerer av tetrafluoretylen, heksafluorpropylen og/eller vinylidenfluorid. Terpolymerer av tetrafluoretylen, heksafluorpropylen og vinylidenfluorid, som DyneonTM fluortermoplast THV er foretrukne belegg. I en utførelsesform er tykkelsen til det upermeable overflatebelegget fra rundt 0,5 til rundt 10 µm. I en annen utførelsesform er tykkelsen til det upermeable overflatebelegget fra rundt 1 til rundt 5 µm. I en annen utførelsesform er tykkelsen til det upermeable overflatebelegget fra rundt 2 til rundt 4 µm. I en annen utførelsesform er barrieren et tynt belegg på overflaten av et mikroporøst filmreservoar eller en motvirkende stoffkomponent.

[0167] I en utførelsesform er barrieren til denne oppfinnelsen en kontinuerlig, planar komponent i form av en blokk. I en annen utførelsesform kan barrieren være mønstret eller omfatte kanaler, slik at barrieren er diskontinuerlig. Egnete barrierer kan inkludere et antall strips, hvor stripsene er separert av kanaler; en ringformet skive med en sentral kanal fylt med luft eller en inert gass; og en skive med et antall sylindriske luftkanaler.

[0168] Mange tilleggstrekk kan inkluderes med hver av utførelsesformene beskrevet her, som, men ikke begrenset til, et dekkende bakstykke, en membran for kontrollert avgivelsehastighet, kanaler og/eller ekstra komponenter.

[0169] Som vist i FIG. 16 strekker et dekkende bakstykke 170 seg forbi området til den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 160, barriere 150 og den aktive stoffkomponenten 110 i tilstrekkelig grad til at periferikanten av det dekkende bakstykket 170 kan komme i kontakt med hudoverflaten til en pasient. En ekstra kanal kan også finnes i området mellom det dekkende bakstykket 170 og periferien til den motvirkende stoffkomponenten eller reservoarkomponenten 160, barriere 150 og/eller den aktive stoffkomponenten 110.

[0170] Periferikantene av det dekkende bakstykket 170 er belagt med et dekkende trykkfølsomt lim (PSA) 180 som brukes til å sikre kantene av det dekkende bakstykket 170 på en hudoverflate. Alle trykkfølsomme lim egnet for bruk i applikasjoner med hudkontakt, som tidligere beskrevet, kan brukes som dekkende PSA 180. Typiske eksempler på fleksible bakstykkematerialer brukt som konvensjonelle tape-bakstykker, som kan være nyttig for denne oppfinnelsen, inkluderer de som er laget av polymerfilmer som polypropylen; polyetylen, polyetylen med spesielt lav tetthet, polyetylen med lineær lav tetthet, metallorganiske polyetylen og polyetylen med høy tetthet; polyvinylklorid; polyester (f.eks. polyetylentereftalat); etylvinyl acetat kopolymer; polyuretan; celluloseacetat og etylcellulose. Bakstykker som er komponentert, som polyetylentereftalat-aluminumpolyetylen-kompositter, er også egnet. Stoffer og ikke-vevde materialer er også egnet. I en foretrukket utførelsesform er det dekkende bakstykket en kontinuerlig polymerfilm som hindrer inntregning av ekstern fuktighet i den motvirkende stoffkomponenten fra aktiviteter som dusjing og bading. Eksempler på slike kontinuerlige filmer inkluderer polyuretan, polyetylen og polyester.

[0171] I enkelte utførelsesformer er det dekkende bakstykket 170 stort nok til å definere et antall luftkanaler mellom periferien til den motvirkende

stoffkomponenten, barrieren og den aktive stoffkomponenten og den indre periferien til den dekkende PSA 180.

[0172] Som vist i FIG. 18, er det dekkende bakstykket 170 kontinuerlig belagt med et dekkende trykkfølsomt lim (PSA) 180 som brukes til å sikre kantene av det dekkende bakstykket 170 på en hudoverflate. I denne utførelsesformen tjener den dekkende PSA 180 et dobbelt formål. Arealet til den dekkende PSA 180 som strekker seg forbi området med det porøse mediet 165, reservoar for motvirkende stoff 160, barriere 150 og aktive stoffkomponent 110 brukes til å sikre doseringsformen til en hudoverflate. Arealet til den dekkende PSA 180 som ikke strekker seg forbi motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent 160 gir sikker laminering av det dekkende bakstykket 170 på det porøse mediumet 165. En ekstra barrierekomponent kan være plassert mellom dekkende PSA 180 og det porøse mediumet 165 for å forhindre all interaksjon mellom dekkende PSA 180 og det porøse mediumet 165. Denne ekstra komponenten er fortrinnsvis et fleksibelt bakstykkemateriale som beskrevet over, og aller helst en polyetylenfilm.

[0173] Det porøse mediumet 165 er et materiale eller en konstruksjon som er karakterisert ved at den har åpninger som tillater passasje eller absorpsjon av væsker. Eksempler på et porøst medium inkluderer mikroporøse filmer, som mikroporøse filmer framstilt ved ekstrudering av polyetylen eller polypropylen med mineralolje som beskrevet i U.S. Patent nr. 4,539,256 (Shipman); fibrøse nett; vevde stoffer og tekstiler; åpencelleskum; sporete filmer; og andre åpne, nettlignende materialer. Et porøst medium kan ha utseende som en fast matrise karakterisert ved et fint nettverk av mikroskopiske åpninger. I et annet aspekt kan det være en strukturert blokk eller en film med kanaler eller spor som muliggjør passasje av væske. Man må forstå at enkelte strukturer med åpne kanaler eller spor vil fungere som et porøst medium når de åpne kanalene eller sporene er tilstøtende til en annen komponent, som reservoaret for motvirkende stoff.

[0174] Som vist på FIG. 16, er det porøse mediumet 165 tilstøtende til reservoaret for motvirkende stoff 160, slik at hvis doseringsform 100 senkes ned i et løsemiddelbad, tillater det porøse mediumet 165 fluidkommunikasjon av løsemidlet med toppoverflaten til reservoaret 160. Det porøse mediumet 165 kan rettes inn med reservoaret for motvirkende stoff 160. Alternativt kan det porøse mediumet 165 strekke seg forbi området til reservoaret for motvirkende stoff 160 og kan fylle deler av eller hele tomrommet vist i FIG. 16 hvor fluidkommunikasjonen mellom det porøse mediumet 165 og den hudkontaktende overflaten 120 finner sted.

[0175] I en alternativ utførelsesform, vist i FIG. 19, kan det porøse mediumet og reservoaret for motvirkende stoff danne en enkelt integrert komponent 175 til doseringsformen. Det vil si at det porøse mediumet kan tjene som bærematrise for reservoaret for motvirkende stoff.

[0176] Som vist i FIG. 17 kan reservoaret for motvirkende stoff 160 være tilstøtende til det dekkende bakstykket 170, og det porøse mediumet 165 er satt direkte mellom reservoaret for motvirkende stoff 160 og barrieren 150. Videre trenger ikke det porøse mediumet å være tilstede som en distinkt komponent i kontakt med en hovedoverflate på reservoaret for motvirkende stoff, så lenge som det porøse mediumet er tilstøtende til reservoaret for motvirkende stoff og er i fluidkommunikasjon med den aktive stoffkomponenten. På denne måten kan, for eksempel, det porøse mediumet være en ringformet skive som omgir et sentralt reservoar for motvirkende stoff, et

interpenetrerende nettverk i reservoaret for motvirkende stoff, eller andre lignende konfigurasjoner.

[0177] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 20, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 200 omfattende en avgivende foring 240, et dekkende bakstykke 270, et reservoar for aktivt stoff 210, et reservoar for motvirkende stoff 260, en barriere 250 og et porøst medium 265. Barrieren 250 er til stede som en komponent som er tilstøtende til reservoaret for aktivt stoff 210 og reservoaret for motvirkende stoff 260. Det porøse mediumet 265 er tilstøtende til reservoaret for motvirkende stoff 260. Det dekkende bakstykket 270 er tilstøtende til det porøse mediumet 265 og gir en ytre overflate 290 til doseringsformen 200. Som vist har den avgivende foringen 240 en avgivende overflate 245 tilstøtende til reservoaret for aktivt stoff 210. I alternative utførelsesformer kan en eller flere komponenter, som et hudkontaktende lim og/eller en hastighetsbegrensende membran være satt mellom reservoaret for aktivt stoff 210 og den avgivende overflaten 245. Det aktive stoffet i reservoaret for aktivt stoff 210 er i diffusjonell kommunikasjon med den avgivende overflaten. "Diffusjonell kommunikasjon" er forstått å bety at et stoff, som et aktivt stoff, er i stand til å diffundere fra ett område til et annet ved å passere gjennom eller over en eller flere faste eller flytende medier.

[0178] Det porøse mediumet 265 er i "fluidkommunikasjon" med den avgivende overflaten 245. Fluidkommunikasjon er ment å indikere at væske kan strømme fritt mellom to områder som den hudkontaktende overflaten 220 og den avgivende overflaten 245. Det vil si at væske til stede på eksponerte områder av den avgivende overflaten 245 også vil kunne kontakte det porøse mediumet 265. Den tosidete pilen 285 viser området med fluidkommunikasjon mellom den avgivende overflaten 245 og det porøse mediumet 265.

[0179] I en annen utførelsesform, vist i FIG. 21, omfatter denne oppfinnelsen en transdermal doseringsform 300 omfattende en aktiv stoffkomponent 310 omfattende et hudkontaktende polymermateriale og et aktivt stoff, et reservoar for motvirkende stoff 360 omfattende et motvirkende stoff for det aktive stoffet og et porøst medium 365. Den aktive stoffkomponenten definerer en proksimal, hudkontaktende overflate 320 og har en distal overflate 330 motsatt for den hudkontaktende overflaten. Det porøse mediumet 365 er tilstøtende til den distale overflaten motsatt for den hudkontaktende overflaten 330 og reservoaret for motvirkende stoff 360. Et dekkende bakstykke 370 med et dekkende PSA 380 er tilstøtende til reservoaret for motvirkende stoff 360 og gir en ytre overflate 390 til doseringsformen 300.

[0180] Det porøse mediumet 365 er i fluidkommunikasjon med den hudkontaktende overflaten 320. Fluidkommunikasjon er ment å indikere at væske kan strømme fritt mellom den hudkontaktende overflaten 320 og det porøse mediumet 365. Det vil si at hvis doseringsformen nedsenkes i en væske slik at den hudkontaktende overflaten er i kontakt med væsken, så vil væsken også kunne komme i kontakt med det porøse mediumet 365.

[0181] I denne utførelsesformen skal ikke motvirkende stoff i reservoaret for motvirkende stoff 360 og aktivt stoff i den aktive stoffkomponenten 310 være i diffusjonell kommunikasjons med hverandre under normal lagring og bruk.

[0182] Den aktive stoffkomponenten kan omfatte flere ekstra komponenter i tillegg til et polymermateriale og et aktivt stoff. Ekstra komponenter til den aktive stoffkomponente kan omfatte hudpenetrerende forbedringer, medikamentoppløpere, myknere, antioksidanter, fargestoffer og lignende.

[0183] Eksempler på bindemidler som kan brukes som hudpenetreringsforbedrere eller oppløpere i transdermal medikamentdoseringsformer inkluderer C8-C24 fettsyrer som isostearinsyre, oktanoisk syre og oljesyre; C8-C24 fettalkoholer som oleylalkohol og laurylalkohol; lavere alkylestere av C8-C24 fettsyrer som etylololat, isopropylmyristat, butylstearat og metyllaurat; monoglycerider av C8-C24 fettsyrer som glycerylmonolaurat; tetraglykol (tetrahydrofurfurylalkohol-polyetylenglykoeter); tetraetylenglykol (etanol,2,2'-(oksybis(etylenoksy))diglykol); polyetylenglykol; propylenglykol; N,N-dimetyldodecylamine-N-oksyd; terpen, som d-limonen, mentol og terpinol.

[0184] I sammensetninger av den aktive stoffkomponenten til denne oppfinnelsen, er hudpenetreringsforbedrere, medikamentoppløpere, myknere og andre tilsetninger dispergert, fortrinnsvis så godt som uniformt, og aller helst oppløst i sammensetningen. Når tilsetningen er en penetrasjonsforbedrer, er den til stede i en mengde som forbedrer medikamentets gjennomtrenging gjennom huden sammenlignet med en sammensetning som ikke inneholder penetreringsforbedrer(e) når dette fenomenet måles med en standard hudpenetreringsmodell, som i U.S. Patent nr. 5,585,111 (Peterson). I en utførelsesform er den totale mengden av penetrasjonsforbedrer og oppløser mindre enn omtrent 40 % etter vekt, basert på sammensetningens totale vekt. I en annen utførelsesform er den totale mengden av penetrasjonsforbedrer og oppløser mindre enn omtrent 30 % basert på sammensetningens totale vekt.

[0185] Sammensetninger av den aktive stoffkomponenten til denne oppfinnelsen kan framstilles ved kombinerings av polymermatrisen, aktivt stoff og valgfrie tilsetninger, som penetreringsforbedrere, med et organisk løsemiddel (f.eks. etylacetat, isopropanol, metanol, aceton, 2-butanon, etanol, toluen, alkaner og blandinger av disse) for å gi en dekkende sammensetning. Blandingen ristes eller røres til man har en homogen beleggsammensetning. Den resulterende sammensetningen påføres deretter på en avgivende foring med konvensjonelle metoder (for eksempel knivbelegging eller ekstrusjonsformbelegging) for å gi en forbestemt uniform tykkelse av beleggsammensetningen. Ikke-kontinuerlige eller diskontinuerlige belegg kan framstilles med metoder som stripebelegging, silketrykk og blekkstråleskriving.

[0186] Doseringsformer i denne oppfinnelsen omfatter typisk en avgivende foring som dekker og beskytter den hudkontaktende overflaten før bruk av pasienten. Egnede avgivende foringer inkluderer konvensjonelle avgivende foringer omfattende et kjent bladmateriale som et polyesternet, et polyetylennett, et polystyrennett eller et polyetylenbelagt papir belagt med en egnet fluorpolymer eller et silikonbasert belegg. Den avgivende foringen som er blitt belagt med sammensetningen tørkes deretter for å framstille den aktive stoffkomponenten og laminere den til de andre komponentene til doseringsformen med konvensjonelle metoder. En ekstra bindekomponent, varme og/eller trykk kan brukes til å koble den aktive stoffkomponenten til barrierekomponenten. I tillegg kan sammensetningene av den aktive stoffkomponenten belegges direkte på barrierekomponenten som deretter tørkes og lamineres på en avgivende foring.

[0187] Når den motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent omfatter et trykkfølsomt lim eller lignende polymermateriale eller -matrise, kan sammensetningene av motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent til oppfinnelsen framstilles med metoder lik de for framstilling av av den aktive stoffkomponenten, med unntak at et

motvirkende stoff brukes i stedet for det aktive stoffet for å framstille belegg-sammensetningen. Alternativt kan den motvirkende stoffkomponenten eller reservoar-komponenten omfatte et porøst medium, som en porøs eller mikroporøs film. Det motvirkende stoffet kan løses opp i et impregnerende løsemiddel og den porøse eller mikroporøse filmen fuktes i løsemidlet tilstrekkelig lenge til at det motvirkende stoffet penetrerer porene i filmen. Deretter fjernes løsemidlet slik at det motvirkende stoffet blir dispergert i hele filmen.

[0188] Avhengig av den aktuelle konstruksjonen av doseringsformen, er den tørkede aktive stoffkomponenten, reservoaret for motvirkende stoff, porøse medium, dekkende bakstykke og eventuelle barriere laminert sammen ved hjelp av konvensjonelle metoder. Ekstra festekomponenter eller varme kan brukes for å koble sammen en eller flere av komponentene. Alternativt kan sammensetningene av den aktive stoffkomponenten og reservoaret for motvirkende stoffsammensetningene være direkte belagt på en av de andre komponentene til doseringsformen, tørket og deretter laminert til en annen komponent eller avgivende foring.

[0189] Et dekkende bakstykke er laminert til overflaten på enten det porøse mediumet eller reservoaret for motvirkende stoff for å gi en øvre overflate til doseringsformen, eventuelt ved hjelp av varme, trykk og/eller en ekstra festekomponent for å sikre adekvat kontakt.

[0190] En fagmann vil være klar over at det kan være å foretrekke å variere rekkefølgen av lamineringstrinnene avhengig av type og tykkelse av komponentene som utgjør doseringsformen.

[0191] I en utførelsesform vil doseringsformen ha et overflateareal større enn 5 cm^2 . I en annen utførelsesform vil doseringsformen ha et overflateareal større enn 10 cm^2 . I en annen utførelsesform vil doseringsformen ha et overflateareal mindre enn 100 cm^2 . I en annen utførelsesform vil doseringsformen ha et overflateareal mindre enn 40 cm^2 .

[0192] Doseringsformer til denne oppfinnelsen er typisk pakket individuelt i en folieforet pakke for lagring. Doseringsformer i denne oppfinnelsen kan alternativt leveres på rull eller i stabel egnet for bruk med dispenserapparat.

Aktivt stoff

[0193] Alle typer aktivt stoff kan brukes i doseringsformen til denne oppfinnelsen. Eksempler på brukbare aktive stoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, analgetika, anti-inflammatoriske midler, anthelmintikk, anti-arrytmimidler, anti-bakterielle midler, anti-virale midler, anti-koagulanter, anti-depressiva, anti-diabetika, anti-epileptika, anti-fungalmidler, anti-giktmidler, anti-hypertensivmidler, anti-malariamidler, anti-migrenemidler, anti-muskarinmidler, anti-neoplastiske midler, midler for forbedring av erekttil-dysfunksjon, immunosuppressanter, anti-protozoalmidler, anti-thyroidmidler, anxiolytiske midler, sedativer, hypnotika, neuroleptiske midler, beta-blokkere, hjerte-ionotropiske midler, kortikosteroider, diuretika, anti-parkinsonmidler, gastrointestinale midler, histaminreseptorantagonister, keratolytika, lipid-regulerende midler, anti-anginamidler, cox-2-hemmere, leukotrienhemmere, makrolider, muskelavslappende midler, ernæringsmidler, opioid analgetika, proteasehemmere, kjønns hormoner, stimulanter, muskelavslappende midler, anti-osteoporosemidler, anti-fedmemidler, kognitive forbedrere, anti-urininkontinensmidler, ernæringsoljer, anti-benign prostatahypertrofimidler, essensielle fettsyrer og ikke-essensielle fettsyrer.

Doseringsformen kan omfatte mer enn et aktivt stoff.

[0194] Mer spesifikke eksempler på aktive stoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, opioider, benzodiazepiner, barbiturater og stimulanter, som metylfenidat og amfetaminer, dronabinol, glutetimid, metylfenidat, nabilon, anabole steroider, metylprylon, etklorvynol, etinamat, fenfluramin, meprobamat, pemolin, levometadyl, benzfetamin, klorfentermin, dietylpropion, fentermin, mebutamat, klortermin, fenylaceton, dronabinol, nabilon, benfetamin, kloralhydrat, etkorovynol, paraldehyd, midazolam og detropropoksyfen.

[0195] I bestemte utførelsesformer er det aktive stoffet en opioidagonist (eller et "opioid"). Brukbare opioid-agonister inkluderer, men er ikke begrenset til, alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, codein, desomorfin, deksamoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrocodein, dihydromorfin, dihydromorfon, dihydroisomorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioksafetyl butyrat, dipipanon, eptazocine, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, heroin, hydrocodon, hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofantani, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nicomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nabufen, normorfin, norpipanon, opium, oksycodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregorik, pentazocin, fenadokson, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, proheptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylheksedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, farmasøytisk akseptable salter av disse og blandinger av disse.

[0196] I enkelte utførelsesformer er opioidagonisten valgt fra gruppen bestående av hydrokodon, morfin, hydromorfon, oksykodon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon, oksymorfon, buprenorfin, fentanyl og derivater av disse, dipipanon, heroin, tramadol, etorfin, dihydroetorfin, butorfanol, levorfanol og blandinger av disse. I en utførelsesform er opioidagonisten oksykodon, hydromorfon eller hydrokodon.

[0197] I enkelte utførelsesformer kan den transdermale doseringsformen omfatte et farmakologisk aktivt stoff som er i stand til å indusere en ønsket biologisk eller farmakologisk effekt, som kan inkludere, men som ikke er begrenset til, (1) innvirke på en levende prosess; (2) ha en profylaktisk effekt på et dyr og forebygge en uønsket effekt, som å forebygge en infeksjon; (3) lindre en tilstand på grunn av, eller et symptom til, en lidelse, f.eks. smerter eller inflammasjon; og/eller (4) lindre, redusere eller eliminere en lidelse, tilstand eller symptom fra dyret. Effekten av det aktive stoffet kan være lokal, som for å gi en anestetisk effekt, eller den kan være systemisk eller en kombinasjon av disse. Generelle kategorier av aktive stoffer kan, i en utførelsesform, inkludere, men er ikke begrenset til: ACE-hemmere; adenohipofoseale hormoner; adrenergeiske nevronblokkerende midler; adrenokortikale steroider; hemmere av biosyntese til adrenokortikale steroider; alfa-adrenergeiske agonister; alfaadrenergeiske antagonist; selektive alfa-to-adrenergeiske agonister; androgener; anti-vanedannende midler; antiandrogener; antiinfektiver, som antibiotika, antimikrobialer, og antivirale midler; analgetika og analgetikakombinasjoner; anoreksika; antihelmintika; antiartrittika; antiastmatiske midler; antikonvulsanter; antidepressanter; antidiabetiske midler; antidiarémidler; antiemetiske og prokinetiske midler; antiepileptiske midler; antiøstrogen; antifungale midler; antihistaminer; antiinflammatoriske midler; antimigrenesammensetninger; antimuskariniske midler; antikvalmemidler;

- antineoplastika; antiparasittiske midler; antiparkinsonmedikamenter; antiblodplatemidler; antiprogestiner; antipruritika; antipsykotika; antipyretika; antispasmodika; antikolinergika; antithyroidmidler; antitussiver; azaspirodekanedioner; sympatomimetika; xantinderivativer; kardiovaskulære sammensetninger, inkludert kalium og kalsium kanalblokkere, alfablokkere, betablokkere og antiarytmimidler; antihypertensiver; diuretika og antidiuretika; vasodilatorer, inkludert generelle koronære, perifere og cerebrale; sentralnervesystemstimulanter; vasokonstriktorer; hoste- og forkjølelsesammensetninger, inkludert dekongestanter; hormoner, som estradiol og andre steroider, inkludert kortikosteroider; hypnotika; immunosuppressiva; muskelavslappende midler; parasymptolytika; psykostimulanter; sedativer; beroligende midler; nikotin og syreaddisjonssalter av dette; benzodiazepiner; barbiturater; benzotiadiazider; beta-adrenergiske agonister; beta-adrenergiske antagonist; selektive beta-en-adrenergiske antagonist; selektive beta-to-adrenergiske antagonist; gallesyresalter; midler som virker på volume og sammensetning av kroppsvæsker; butyrofenoner; midler som virker in på kalsifisering; katekolaminer; kolinergiske agonister; kolinesterasereaktivatorer; dermatologiske midler; difenylbutylpiperidiner; meldrøyealkaloïder; ganglioniske blokkerende midler; hydantoiner; midler for kontroll av magesyre og behandling av magesår; hematopoietiske midler; histaminer; 5-hydroksytryptaminantagonister; medikamenter for behandling av hyperlipoproteinemi; laksativer; metylxantiner; monkamin oksidasehemmere; nevrologiske blokkerende midler; organiske nitrater; pankreatiske enzymer; fenotiaziner; prostaglandiner; retinoider; midler for spasticitet og akutte muskelspasmer; sukkinimides; tioksantiner; trombolytiske midler; tyroidmidler; hemmere av tubulær transport av organiske sammensetninger; medikamenter som virker inn på uterinmotilitet; vitaminer; og lignende, eller en kombinasjon av disse.
- 25 **[0198]** Den transdermale doseringsformen kan omfatte en aktiv komponent som kan inkludere, men som ikke er begrenset til, fluogestonacetat, hydroksyprogesteron, hydroksyprogesteronacetat, hydroksyprogesteronkaproat, medroksyprogesteronacetat, noretindron, noretindronacetat, noretisteron, noretynodrel, desogestrel, 3-keto desogestrel, gestaden, levonorgestrel, estradiol, estradiolbenzoat, estradiolvalerat, estradiolkyprionat, estradioldekanoat, estradiolacetat, etynylestradiol, estriol, estron, mestranol, betametason, betametasoneacetat, kortison, hydrokortison, hydrokortisonacetat, kortikosteron, fluocinolonacetonid, prednisolon, prednison, triamcinolon, aldosteron, androsteron, testosteron, metyltestosteron, eller en kombinasjon av disse.
- 35 **[0199]** Den transdermale doseringsformen kan omfatte en aktiv komponent som kan inkludere, men som ikke er begrenset til: a) et kortikosteroid, f.eks. kortison, hydrokortison, prednisolon, beklometasonpropionat, deksametason, betametason, flumetason, triamcinolon, triamcinolonacetonid, fluocinolon, fluocinolonacetonid, fluocinolonacetat, clobetasolpropionat eller lignende, eller en kombinasjon av disse; b) et analgetisk anti-inflammatorisk middel, f.eks. acetaminofen, mefenamsyre, flufenamsyre, indometacin, diclofenak, diclofenaknatrium, alklofenak, ibufenak, oksyfenbutazon, fenylbutazon, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, salicylsyre, metylsalicylat, acetylsalicylsyre, 1-mentol, kamfer, slindak, tolmetinnatrium, naproxen, fenbufen eller lignende, eller en kombinasjon av disse; c) et hypnotisk sedativ, f.eks. fenobarbital, amobarbital, syklobarbital, lorazepam, haloperidol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; d) et beroligende middel, f.eks. fulfenazin, tioridazin, diazepam, flurazepam, klorpromazin eller lignende, eller en kombinasjon av disse; e) en antihypertensiv, f.eks. clonidin, clonidinhydroklorid, bopinidol, timolol, pindolol, propranolol, propranololhydroklorid, bupranolol, indenolol, bucumolol, nifedipin, bunitrolol eller lignende, eller en

kombinasjon av disse; f) et hypotensiv diuretika, f.eks. bendroflumetiazid, polytiazid, metylklortiazid, triklormetiazid, syklopentiazid, benzyhydroklortiazid, hydroklortiazid, bumetanid eller lignende, eller en kombinasjon av disse; g) et antibiotiks, f.eks. penicillin, tetracyclin, oksytetracyclin, metacyclin, doksycyclin, minocyclin, fradiomycinsulfat, erytromycin, kloramfenicol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; h) et anestetika, f.eks. lydocain, benzocain, etylaminobenzoat eller lignende, eller en kombinasjon av disse; i) et annet analgetika, f.eks. acetylsalicylsyre, kolinmagnesiumtrisalicylat, acetaminofen, ibuprofen, fenoprofen, diflusal, naproxen og lignende; j) et antipruritisk middel, f.eks. bisabolol, kamomilleolje, kamazulen, allantoin, D-pantenol, glycyrretsyre, et kortikosteroid, et antihistamin og lignende; k) et antimikrobialmiddel, f.eks. metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, klorcresol, benzalkoniumklorider, nitrofurazon, nystatin, sulfacetamid, clotriamazol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; l) et antifungalmiddel, f.eks. pentamycin, amfotericin B, pyrrolnitrin, clotrimazol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; m) et vitamin, f.eks. vitamin A, ergokalsiferol, kolekalsiferol, oktotriamin, riboflavinbutyrsyreester eller lignende, eller en kombinasjon av disse; n) et antiepileptika, f.eks. nitrazepam, meprobamat, clonazepam eller lignende, eller en kombinasjon av disse; o) et antihistamin, f.eks. difenhydraminhydroklorid, klorfeniramin, difenylimidazol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; p) et antitussiv, f.eks. dekstrometorfan, terbutalin, efedrin, efedrinhydroklorid eller lignende, eller en kombinasjon av disse; q) et kjønnsormon, f.eks. progesteron, estradiol, estriol, estron eller lignende, eller en kombinasjon av disse; r) et antidepressiva, f.eks. doxepin; s) en vasodilator, f.eks. nitroglycerin, isosorbidnitrat, nitroglycol, pentaerytritol tetranitrat, dipyridamol eller lignende, eller en kombinasjon av disse; t) et annet medikament, f.eks. 5-fluorouracil, dihydroergotamin, desmopressin, digoxin, metoklopramid, domperidon, skopolamin, skopolaminhydroklorid eller lignende, eller en kombinasjon av disse; eller lignende, eller en kombinasjon av disse.

[0200] Begrepet "benzodiazepiner" refererer til benzodiazepin og aktive stoffer som er derivater av benzodiazepin og som er i stand til å hemme sentralnervesystemet. Benzodiazepiner inkluderer, men er ikke begrenset til, alprazolam, bromazepam, klordiazepoxied, korazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metylfenidat og blandinger av disse.

[0201] Barbiturater refererer til sedativ-hypnotiske aktive stoffer derivert fra barbitursyre (2, 4, 6,-triksohexahydropyrimidin). Barbiturater inkluderer, men er ikke begrenset til, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital og blandinger av disse.

[0202] Stimulanter refererer til aktive stoffer som stimulerer sentralnervesystemet. Stimulanter inkluderer, men er ikke begrenset til, amfetaminer, som amfetamin, dekstroamfetaminresinkompleks, dekstroamfetamin, metamfetamin, metylfenidat, metoksysubstituerte amfetaminer, som 3,4-metylendioksymetamfetamin (MDMA) og blandinger av disse.

[0203] Det aktive stoffet kan være et farmasøytisk stoff ment for levering til kolon, inkludert, men ikke begrenset til, stoffer som virker lokalt i kolonregionen for behandling av kolonlidelser som irritabel tarmsyndrom, irritabel tarmlidelse, Crohns sykdom, forstoppelse, postoperativ atoni, mage-tarminfeksjoner, og terapeutiske stoffer som leverer antigenmateriale til lymfevevet. Aktive stoffer for behandling av kolonlidelser

5 inkluderer, men er ikke begrenset til 5-ASA; steroider, som hydrokortison og budesonid; laksativer; avføringsmyknere; oktreotid; cisaprid; antikolinergika; opioider; kalsiumkanalblokkere; DNA for levering til cellene i kolon; glucosamin; tromboksen A2 syntetasehemmere, som Ridogrel; 5HT3-antagonister, som ondansetron; antistoffer mot infeksjonsbakterier, så som *Clostridium difficile*; og antiviralmidler, for eksempel, for profylakse mot HIV.

10 **[0204]** Det aktive stoffet kan også være et farmasøytisk middel som er systemisk aktivt og som har bedre absorpsjon i kolonregionen. Slike aktive stoffer inkluderer polare sammensetninger som: hepariner; insulin; calcitoniner; menneskelig veksthormon (HGH); veksthormonavgivende hormon (GHRH); interferoner; somatostatin og analoger som oktreotid og vapreotid; erythropoietin (EPO); granulocyttkoloni stimulerende faktor (GCSF); paratyroidhormon (PTH); luteiniserende hormonavgivende hormon (LHRH) og analoger av dette; atrial natriuretisk faktor (ANF); vasopressin; desmopressin; calcitoninrelatert peptid (CGRP); og analgetika.

15

Motvirkende stoff

20 **[0205]** Det motvirkende stoffet kan være alle farmasøytisk aktive stoff som i det minste delvis reduserer eller blokkerer i det minste en biologisk effekt av i det minste ett aktivt stoff til stede i doseringsformen eller som gir en ubehagelig effekt når det absorberes i tilstrekkelig mengde i et dyrs eller en pasients blodstrøm. Eksempler på motvirkende stoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, antagonist av alle terapeutisk aktive agonister. Antagonister kan forhindre, forminske eller forsinke de farmakologiske effektene av et aktivt stoff. I tillegg kan antagonist være stoffer som smaker bittert, brekkmidler og/eller kvalmeframkallende midler. Når en opioidagonist brukes som

25 aktivt stoff i doseringsformen til denne oppfinnelsen, kan en opioidantagonist brukes som motvirkende stoff. På samme måte, når et benzodiazepin brukes som aktivt stoff i doseringsformen til denne oppfinnelsen, kan en benzodiazepinantagonist brukes som motvirkende stoff. Når et barbiturat brukes som aktivt stoff i doseringsformen til denne oppfinnelsen, kan man bruke en barbituratantagonist som motvirkende stoff. Når et

30 amfetamin brukes som aktivt stoff i doseringsformen til denne oppfinnelsen, kan man bruke en amfetaminantagonist som motvirkende stoff. Når et aktivt stoff er giftig ved dosering over normalt terapeutisk område, dvs. når det er et signifikant potensiale for en overdose, kan en motgift mot det giftige aktive stoffet brukes som motvirkende stoff.

35 **[0206]** I en utførelsesform er det motvirkende stoffet en opioidantagonist. Opioidantagonister som kan brukes i denne oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, farmasøytisk akseptable salter av disse, og blandinger av disse.

40 **[0207]** I enkelte utførelsesformer er opioidantagonisten nalmefen, naloxon, naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt av disse. I en annen utførelsesform er opioidantagonisten et naltrexonsalt, som naltrexonhydroklorid.

[0208] Brukbare opioidantagonistsalter inkluderer salter dannet av en syre og den basiske nitrogengruppen til en opioidantagonist. Eksempler på opioidantagonistsalter inkluderer, men er ikke begrenset til, sulfat, citrat, acetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, surt fosfat, isonikotinat, laktat, salicylat, surt citrat, tartrat, oleat, tannat,

pantotenat, bitartrat, ascorbat, suksinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, sakkarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat og pamoat (dvs. 1,11-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)) -salter.

- 5 [0209] Andre opioidantagonistsalter inkluderer salter framstilt fra en antagonist med en sur funksjonell gruppe, som en karboksylsyre- eller sulfonsyrefunksjonell gruppe, og en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk base. Egnete baser inkluderer, men er ikke begrenset til, de som er identifisert over i avsnitt 5.1 i avsnittet som refererer begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt".
- 10 [0210] Benzodiazepinantagonister som kan brukes som motvirkende stoff i denne oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, flumazenil.
- [0211] Barbituratantagonister som kan brukes som motvirkende stoff i denne oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, amfetaminer, som beskrevet her.
- [0212] Stimulantantagonister som kan brukes som motvirkende stoff i denne oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, benzodiazepiner, som beskrevet her.
- 15 [0213] I en annen utførelsesform av denne oppfinnelsen er det motvirkende stoffet et stoff som forårsaker en uønsket fysiologisk reaksjon, som brekninger. Denne typen motvirkende stoff kan brukes med alle typer terapeutiske stoffer inkludert et opioid, en benzodiazepin, et barbiturat eller en stimulant. Eksempler på brekkmidler egnet for bruk som
- 20 motvirkende stoff i denne oppfinnelsen inkluderer alle medikamenter som trygt og effektivt inducerer oppkast etter administrering, inkludert, men ikke begrenset til, ipecac og apomorfin.
- [0214] I en utførelsesform av denne oppfinnelsen er doseringsformen slik at forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff som avgis, eller alternativt absorberes i en blodstrøm, er
- 25 fra rundt 1:10 til rundt 10:1. I andre utførelsesformer er forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff rundt 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 eller 1:1. I andre utførelsesformer er doseringsformen slik at forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff i doseringsformen er fra rundt 1:10 til rundt 10:1. I andre utførelsesformer er forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff i doseringsformen fra rundt 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, or 1:1. I andre utførelsesformer er forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff som
- 30 avgis fra doseringsformen når doseringsformen forsøkes endret med, for eksempel tygging, ekstrahering, mekaniske inngrep, er fra 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 eller 1:1.

Metoder for behandling eller forebygging av smerte

- 35 [0215] Den transdermale doseringsformen til oppfinnelsen kan brukes til å administrere til en pasient, f.eks. et menneske, en analgetisk effektiv mengde av et opioid for behandling eller forebygging av smerte. Den transdermale doseringsformen kan brukes til å behandle eller forebygge akutt eller kronisk smerte. For eksempel, kan den transdermale doseringsformen brukes for, men er ikke begrenset til, behandling eller forebygging av kreftsmarter, sentrale smerter, fødselssmerter, smerter i forbindelse med myokardialt infarkt, pankreatiske smerter, kolikksmerter, postoperative smerter, hodepinesmerter,
- 40 muskelsmerter, beinsmerter og smerter forbundet med intensivpleie.
- [0216] I henhold til de beskrevne metoder, er den transdermale doseringsformen i kontakt med huden til pasienten og et opioid avgis av den transdermale doseringsformen og blir

absorbert gjennom huden. Når den er absorbert inn i pasienten, er et opioid til stede i en analgetisk effektiv mengde. Den transdermale doseringsformen kan gi vedvarende og kontinuerlig levering av en analgetisk effektiv mengde av et opioid. I en annen tilfelle ved administrering gjennom huden, gir den transdermale doseringsformen en stabil medikmanelt fluks på omtrent 1 til omtrent 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$, som vist i U.S. publisert patentsøknad nr. 2003/0026829 A1 (Venkatraman *et al.*).

[0217] I en beskrevet metode for behandling av smerter med noen av doseringsformene beskrevet her, kan omtalte doseringsform gi et forhold av motvirkende stoff til aktivt stoff avgitt, eller alternativt absorbert inn i en blodstrøm, fra rundt 1:10 til rundt 10:1 når doseringsformen brukes på feil måte. For eksempel kan det bli forsøkt å ekstrahere det aktive stoffet fra doseringsformen med et løsemiddel, som en væske eller en gass. I enkelte utførelsesformer vil doseringsformen, når forsøkt endret på en slik måte, avgi både motvirkende og aktivt stoff. I enkelte utførelsesformer, er forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff som avgis når forsøkt endret rundt 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 eller 1:1. Andre metoder for behandling av smerter omfatter å sette på en doseringsform som beskrevet her, hvor omtalte doseringsform har et forhold mellom motvirkende stoff og aktivt stoff fra rundt 1:10 til rundt 10:1. I andre tilfeller er forholdet mellom motvirkende stoff og aktivt stoff rundt 1:5, 1:4, 1:3, 1:2 eller 1:1.

Kit

[0218] Denne oppfinnelsen er også rettet mot et kit omfattende minst en doseringsform til oppfinnelsen. I en utførelsesform er doseringsformen til stede i en beholder, f.eks. en flaske eller eske. I en annen utførelsesform består kittet videre av et sett med instruksjoner som instruerer bruken av doseringsformen for behandling av en pasient, f.eks. for smerter. I en utførelsesform kan instruksjonene være en trykt etikett festet på eller trykt på beholderen. I en annen utførelsesform kan instruksjonene omfatte et trykt ark lagt inn i beholderen eller inn i pakningen som inneholder beholderen. Instruksjonene kan også angi at doseringsformen og/eller bruken av den er beregnet å redusere misbruk eller endring av doseringsformen.

Eksempler

De følgende eksemplene er satt fram for å hjelpe til med forståelsen av oppfinnelsen, og skal selvsagt ikke anses som spesifikt begrensende for oppfinnelsen som er beskrevet og omsøkt her. Slike variasjoner av oppfinnelsen, inkludert substituerende av alle ekvivalenter som er kjent nå eller utvikles senere, som vil ligge innenfor området for de med fagkunnskap, og endringer i formuleringen eller mindre endringer i eksperimentell utforming, skal anses å falle innenfor området til oppfinnelsen inkorporert her.

Testmetoder og doseringsformkomponenter

Testmetode for in vitro hudpermeasjon

[0219] Data for hudpermeasjon gitt i eksemplene under ble oppnådd med følgende testmetode. Et 5,0 cm^2 transdermalt plaster ble stanset ut fra sentret av et 10,0 cm^2 dekkende plaster (5,0 cm^2 aktivt areal) for bruk som testprøven. Den avgivende foring ble fjernet og plastret ble satt på menneskelig likhud og presset for å oppnå uniform kontakt med huden. Det resulterende plaster/hudlaminatet ble plassert med plastersiden opp over åpningen til den nedre del av en vertikal diffusjonscelle. Diffusjonscellen ble montert og

den nedre del ble fylt med 25 ml med varm (32 °C) reseptorvæske (0,1 M fosfatbuffer, pH 6,8) slik at reseptorvæsken var i kontakt med huden. Prøvetakingsporten ble dekket til når den ikke var i bruk.

[0220] Cellene ble holdt på 32 +/- 2 °C gjennom hele eksperimentet. Reseptorvæsken ble rørt rundt ved hjelp av en magnetisk rører gjennom hele eksperimentet, slik at man var sikret uniforme prøver og redusert diffusjonsbarriere på den dermale siden av huden. Hele volumet av reseptorvæsken ble trukket ut ved spesifiserte tidsintervaller og umiddelbart erstattet med fersk væske. Væsken som ble trukket ut ble filtrert gjennom et 0,45 µm filter. De siste 1-2 ml ble så analysert for det aktive stoffet, f.eks. fentanyl, med konvensjonelle metoder for væskeskromatografi med høy ytelse (kolonne: Zorbax SB AQ, 50 x 4,6 mm, 5 µm partikkelstørrelse; mobil fase: 3 – 20 % isopropanol i 22 mM fosfatbuffer; strømningshastighet: 1,5 ml/min; detektor: UV ved 230 nm; injeksjonsvolum: 10 µl; gangtid: 6 minutter). Den kumulative mengden av fentanyl som penetrerte gjennom huden ble beregnet og rapportert som µg/cm². Hvis ikke annet er angitt er resultatene rapportert som gjennomsnittet av 8 gjentakelser.

Metode for løsemiddelekstraksjon

[0221] Testprøvene var 3,5 cm² transdermale plastre. Ekstraksjonsoppløsningen ble valgt fra en av de følgende oppløsningene: buffret saltoppløsning (PBS, 0,1 M fosfatbuffer for pH 6,5, 0,5 M natriumklorid); dietyleter (reagensklasse med BHT konserveringsmiddel); deionisert (DI) vann; etanol (USP, absolutt); etylacetat (HPLC-klasse).

[0222] En 15 ml ekstraksjonsoppløsning ble tilsatt i en 40 ml ampulle. Hudlimsiden til plastret ble påført på kanten av ampullen, slik at plastret fullstendig dekket åpningen av ampullen. En skruhet med teflonseptum ble plassert over plastret for å forsegle ampullen. Den forseglete ampullen ble lagret i stående stilling i ikke mer enn en time før risting.

[0223] Ampullen ble ristet på et ristebord (IKA Labortechnik 501 Digital Shaker) satt til 250 rpm. Ved faste tidsintervaller på 5, 15 og 30 minutter ble 0,5 ml prøver fjernet gjennom septumet med en sprøyte. Hver prøve ble plassert i en 1 ml ampulle. Hvis ekstraksjonsløsemidlet var etylacetat eller eter, ble det fordampet til det var tørt. Metanol (0,5 ml, HPLC-klasse) ble tilsatt til prøven, blandet, og testet for aktive og motvirkende stoffer ved omvendtfase HPLC. Hvis ekstraksjonsløsemidlet var vann eller etanol, ble prøven testet direkte for aktive og motvirkende stoffer med omvendtfase HPLC.

Metode for mekanisk separasjon

[0224] Testprøvene var 10,0 cm² dekkende transdermale plastre (aktivt område 5,0 cm²). Ti individer testet et enkelt plaster av hver type. Testerne ble gitt diagrammer som indikerer de individuelle komponentene til plastret. Testerne ble også gitt en skalpell, pinsett og limbånd for bruk som verktøy. Hver tester fikk en tidsperiode på en time og ble instruert om å mekanisk separere plastret i en forsøk på å separere det aktive stoffet, for eksempel fentanyl, fra det motvirkende stoffet, f.eks. naltrexon. Separert materiale antatt å inneholde fentanyl og å være fritt for naltrexon ble plassert i en 40 ml ampulle, ekstrahert med omtrent 5 ml metanol, og testet med HPLC for innhold av både fentanyl og naltrexon. Resultatene er rapporter som gjennomsnittsmengde med fentanyl innhentet fra hvert plaster, gjennomsnittsmengde med naltrexon innhentet fra hvert plaster, og forholdet mellom fentanyl og naltrexon som ble innhentet.

Kopolymer A. Framstilling av isooktylakrylat/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 kopolymeroppløsning

[0225] En hovedsats ble preparert ved å kombinere isooktylakrylat (714,00 g), 2-hydroksyetylakrylat (523,00 g), polymetylmetakrylatmakromonomer (52,00 g) av ELVACITE™ 1010 (tilgjengelig fra ICI Acrylics), 2,2-azobis(2-metylbutyronitril) (2,60 g), etylacetat (1245,50 g) og isopropanol (45,50 g). Den resulterende oppløsningen ble oppdelt i like porsjoner og plassert i seks 1 quart (0,95 l) brune glassflasker. Flaskene ble spytt i 2 minutter med nitrogen ved en strømningshastighet på 1 l per minutt. Flaskene ble forseglet og plassert i et roterende vannbad ved 57 °C i 24 timer. Ved 24 timer ble flaskene fjernet fra det roterende vannbadet, åpnet, fortynnet med 76 g metanol per flaske, blandet til homogent, og rekombinert i en 1 gallon (3,8 l) glasskrukke. Prosenten av faste stoffer til den resulterende kopolymeren var 40,5 %. Den iboende viskositeten (av en 0,15 g/dl oppløsning av polymer i etylacetat målt ved 27 °C) var 0,77 dl/g.

Kopolymer B. Framstilling av 2-etylheksylakrylat/dimetylaminioetyl-akrylat-metylklorid karternær/metoksypropyetylglycol 400 akrylat kopolymeroppløsning

[0226] En mastersats ble preparert ved å kombinere 2-etylheksylakrylat (234 g), dimetylaminioetyl-akrylat-metylklorid karternær (90 g), metoksypropyetylglycol 400 akrylat (54 g), metanol (200,84 g) og aceton (221,14 g). Den resulterende oppløsningen ble oppdelt i like posjoner og plassert i to 1 quart (0,95 l) brune glassflasker. Flaskene ble spytt i 2 minutter med nitrogen ved en strømningshastighet på 1 l per minutt. Flaskene ble forseglet og plassert i et roterende vannbad ved 57 °C i 24 timer. Ved 24 timer ble flaskene tatt ut av det roterende vannbadet og kjølt ned. Metanol (50 g) og aceton (50 g) ble tilsatt til hver flaske og blandet til homogent. Den resulterende oppløsningen ble så behandlet med radikale initiatorer i 6 timer ekstra ved 57 °C for å redusere mengden av gjenværende restemonomerer. De resulterende kopolymeroppløsningene i de to flaskene ble rekombinert i en 1 gallon (3,8 l) glasskrukke. Prosenten av faste stoffer til den resulterende kopolymeren var 36,3 %. Brookfield-viskositeten var 835 centipoise.

Kopolymer C. Framstilling av polyurea kopolymeroppløsning

[0227] Polyoksypropylendiamin (198,75 g, Jeffamine® D2000, Huntsman Co., Houston, TX), polyoksyalkylenamin (66,25 g, Jeffamine® XTJ 502, Huntsman Co., Houston, TX), 2-metyl-1,5-pentandiamin (0,44 g) og 2-propanol (301,14 g) ble tilsatt til en 1 quart (0,95 l) krukke og blandet til homogent. Disykloheksylmetan-4,4-diisocyanat (35,70 g) ble så tilsatt til krukken med en 2-propanolvask og blandet i 16 timer for å preparere en polymeroppløsning.

[0228] Den resulterende oppløsningen ble knivbelagt i en våt tykkelse på 22 mil (559 µm) på en silikonbelagt avgivende foring i prosessen og tørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Den tørkede kopolymeren (161,8 g) ble så tilsatt til aceton (242,7 g) for å framstille en oppløsning med 40,1 % faste stoffer.

Framstilling av porøs polyetylenfilm

[0229] En porøs polyetylenfilm ble produsert i henhold til metoden beskrevet i U.S. Patent nr. 4,539,256 (Shipman). Kortfattet ble smeltet polyetylen med høy tetthet (Finathene®

7208, Atofina Petrochemicals, Houston, Texas) blandet med en USP-klasse mineralolje (Chevron Superla® White Oil 31, Chevron Products Co., San Ramon, CA) og ekstrudert på et vannkjølt hjul, slik at en oljefylt membran ble formet. Oljen ble så fjernet ved hjelp av vasking med et løsemiddel, etterfulgt av biaksiell strekking for å forme en 5 mil (127 µm) tykk porøs film. Den porøse filmen var 74 % porøs og hadde en 250 nm boblepunkt porestørrelse. Overflaten av filmen i kontakt med det vannkjølte hjulet refereres som "hjul"-siden. Den porøse filmen ble utført hydrofil via tre sekvensielle plasmaetsebehandlinger i et plasma av silan og oksygen.

Eksempel 1

10 [0230] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 7a, b ble framstilt som følger.

[0231] Fentanyl (19,5 g) ble tilsatt til metanol (23,5 g) og blandet til all fentanylen var oppløst.

Til denne oppløsningen ble det tilsatt kopolymer (251,6 g av oppløsningen av isooktylakrylate/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 fra Kopolymer A over) og blandingen ble blandet til man hadde en uniform beleggsammensetning.

15 Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Det resulterende tørkede beleggets vekt var 12,6 mg/cm² (enheten mg/cm² er ofte brukt i bransjen ved snakk om komponenter og belegg som kan være tynneren enn 4 mm). Det resulterende belegget inneholdt 16,0 prosent fentanyl. Den belagte foringen ble laminert på en silikon avgivende foring i prosessen for midlertidig lagring av det tørkede fentanyl-kopolymerbelegget.

20 [0232] En naltrexonoppløsning med en konsentrasjon på 0,2658 g/ml ble framstilt i tetrahydrofuran. Naltrexonoppløsningen ble belagt på hjulsiden av den porøse polyetylenfilmen beskrevet over og tørket i 20 minutter ved 125 °F (51,7 °C). Den resulterende filmen hadde en naltrexonkonsentrasjon på 3,11 mg/cm².

[0233] Et fluoropolymerbelegg av 30 % (vekt/vekt) tetrafluoroetylenheksafluorpropylen-vinylidenfluorid terpolymer (THV 220, Dyneon, Oakdale, MN) i aceton ble så påført på hjulsiden av den naltrexonimpregnerte filmen med en #5 Mayer-stang. Den resulterende filmen hadde en tørket tykkelse på omtrent 0,15 mil (4 µm).

30 [0234] Den avgivende foringen av silikon i prosessen fra fentanylbelegget ble fjernet og det tørkede belegget ble laminert til fluoropolymerbelegget på den porøse polyetylenfilmen for å danne en multilaminatkonstruksjon.

35 [0235] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². Ni omtrent jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hvert plaster på 3,5 cm². En Tegaderm™ bandasje ble limt på siden av den porøse polyetylenfilmen motsatt for fluoropolymerbelegget til hvert 3,5 cm² plaster og trimmet til et areal på 3,5 cm². Femten omtrent jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hvert plaster på 5,0 cm². En Tegaderm™ bandasje ble limt på siden av den porøse polyetylenfilmen motsatt for fluoropolymerbelegget til hvert 5,0 cm² plaster som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i figur FIG. 14. Tegaderm™ bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene av plasteret på 5,0 cm².

40 [0236] Permeasjon av både fentanyl og naltrexon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med

den in vitro hudpermeasjonstestmetoden som er beskrevet over. Resultatene er vist i tabellene 1 og 2. Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 3. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 4.

5

Tabell 1											
Testresultater for in vitro hudpermeasjon											
Eksempelnummer	Gjennomsnittlig strømning fentanyl ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$)										
	4 t	8 t	12 t	24 t	36 t	48 t	72 t	96 t	120 t	144 t	168 t
1	0.0	0.4	0.9	1.2	1.3	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9
2	0.0	0.2	0.5	0.9	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9
3	0.7	2.4	3.5	3.8	4.3	4.3	4.4	4.4	3.6	3.5	3.2

Tabell 2											
Testresultater for in vitro hudpermeasjon											
Eksempelnummer	Gjennomsnittlig strømning naltrexon ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$)										
	4 t	8 t	12 t	24 t	36 t	48 t	72 t	96 t	120 t	144 t	168 t
1	0.52	0.00	0.01	0.00	0.09	0.01	0.05	0.14	0.01	0.02	0.03
2	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.00	0.00	0.00
3	0.09	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01

Tabell 3										
Testresultater løsemiddelekstraksjon										
Eks. nr.		Forhold fentanyl/naltrexon			Ekstrahert naltrexon [mg]			Ekstrahert fentanyl [mg]		
	Løsemiddel	5 min	15 min	30 min	5 min	15 min	30 min	5 min	15 min	30 min
1	DI vann	53.8	70.9	57.6	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3
1	PBS	37.0	32.0	14.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.4
1	Etanol	171	50.8	22.7	0.0	0.1	0.3	3.6	4.8	5.2
1	Etylacetat	1.1	0.8	0.7	4.4	6.5	7.6	4.7	4.9	5.1
1	Dietyleter	4.9	3.9	2.1	0.9	2.0	3.3	4.0	4.3	4.2
2	DI vann	1.0	1.0	0.9	0.1	0.2	0.4	0.1	0.2	0.3
2	PBS	0.8	0.9	1.0	0.2	0.4	0.4	0.2	0.3	0.4
2	Etanol	3.4	2.2	1.4	1.1	2.2	3.8	3.8	4.8	5.1
2	Etylacetat	3.7	2.4	1.9	1.7	2.7	3.4	5.2	5.7	5.8
2	Dietyleter	4.5	2.3	1.5	1.0	2.1	3.2	3.9	4.4	4.6
3	DI vann	1.2	1.8	1.2	0.2	0.4	0.6	0.1	0.3	0.4
3	PBS	2.0	1.5	1.2	0.1	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4
3	Etanol	3.5	2.1	1.2	1.2	2.5	4.4	4.0	5.2	5.2
3	Etylacetat	1.7	1.2	1.0	3.6	5.2	4.6	5.3	5.4	4.4
3	Dietyleter	2.5	1.2	0.8	2.2	3.9	5.8	3.9	4.5	4.8

Tabell 4			
Testresultater mekanisk separasjon			
Eksempel nummer	Fentanyl [mg/plaster]	Naltrexon [mg/plaster]	Forhold fentanyl/naltrexon
1	1.2	0.7	1.7
2	1.3	1.4	0.9
3	0.9	1.4	0.6

Eksempel 2

[0237] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 6a, b ble framstilt som følger.

5 [0238] En antagonist reservoarkomponent ble framstilt som følger. Naltrexon (13,55 g) ble tilsatt til kopolymer (149,4 g av oppløsningen av 2-etylheksylakrylat/ dimetylaminoetylakrylat-metylchlorid karternær/metoksypolyetylenglycol 400 akrylat fra kopolymer B over) og blandet til homogent. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4
10 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Vekten til det resulterende tørkede belegget var 14,2 mg/cm².

15 [0239] Et tørket fentanyl-kopolymerbelegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 1. Den avgivende foringen av silikon i prosessen fra fentanylbelegget ble fjernet fra det tørkede fentanyl-kopolymerbelegget, og det tørkede fentanyl-kopolymerbelegget ble laminert til etylenvinylacetatsiden av en 2,0 mil (51 µm) tykk laminatfilm av polyetylentereftalat (PET) og etylenvinylacetat (ScotchpakTM 9732, 3M, St. Paul, MN).

20 [0240] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til deler på 3,5 cm² og 5,0 cm². Ni omtrent jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hver del på 3,5 cm². Femten omtrent jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hver del på 5,0 cm².

25 [0241] PET-siden av hver multilaminatdel på 3,5 eller 5,0 cm² ble laminert til den eksponerte overflaten av det tørkede naltrexonbelegget for å gi en multilaminatkonstruksjon. Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble gjort om til henholdsvis 3,5 eller 5 cm² plastre.

30 [0242] Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. TegadermTM bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

35 [0243] Permeasjon av både fentanyl og naltrexon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med den in vitro hudpermeasjonstestmetoden som er beskrevet over. Resultatene er vist i tabellene 1 og 2. Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over.

Resultatene er vist i tabell 3. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 4.

Eksempel 3

[0244] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 6a, b ble framstilt som følger.

5 [0245] Et tørket naltrexonbelegg ble framstilt som følger. Naltrexon (14,00 g), aceton (35,1 g), tetrahydrofuran (13,1 g) og kopolymer (140 g av en oppløsning med 40,1 % fastestoffer i aceton av polyureakopolymer C over) ble tilsatt sammen og blandet til homogent. Den resulterende sammensetningen ble belagt på en silikonbelagt avgivende foring i prosessen og tørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 10 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Det resulterende belegget inneholdt 20,0 prosent naltrexon. Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 15,7 mg/cm².

15 [0246] Et tørket fentanylkopolymerbelegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 1. Det tørkede fentanylkopolymerbelegget ble laminert til polyetylentereftalatsiden av en 2,0 mil (51 µm) tykk laminatfilm av polyetylentereftalat og etylenvinylacetat (ScotchpakTM 9732, 3M, St. Paul, MN).

[0247] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til deler på 3,5 cm² og 5,0 cm². Ni jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hver del på 3,5 cm². Femten jevnt plasserte hull, hvert med et areal på 0,013 cm², ble stanset gjennom hele tykkelsen av hver del på 5,0 cm².

20 [0248] Etylenvinylacetatsiden av hver multilaminatdel på 3,5 eller 5,0 cm² ble laminert til den eksponerte overflaten av det tørkede naltrexonbelegget for å gi en multilaminatkonstruksjon. Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble gjort om til henholdsvis 3,5 eller 5 cm² plastre.

25 [0249] Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. TegadermTM bandasjen ble 30 trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

[0250] Permeasjon av både fentanyl og naltrexon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med den in vitro hudpermeasjonstestmetoden som er beskrevet over. Resultatene er vist i tabellene 1 og 2. Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 3. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden 35 beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 4.

Eksempel 4

[0251] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1a, b ble framstilt som følger.

40 [0252] Fentanyl (10,3 g) ble tilsatt til metanol (12,4 g) og blandet til all fentanylen var oppløst. Til denne oppløsningen ble det tilsatt kopolymer (86,1 g av oppløsningen av isooktylakrylate/2-hydroksyetylakrylat/ElvaciteTM 1010 (57/39/4) fra Kopolymer A

over) og blandingen ble blandet til man hadde en uniform beleggsammensetning. Beleggsammensetningen ble knivbelagt med en sporet kniv på en avgivende foring av silikon med belegdammer for å lage striper med lim. De belagte stripene var omtrent 5 mm brede og separert med ubelagte områder som var omtrent 1,5 mm brede. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Det resulterende tørkede beleggets vekt var omtrent 10,5 mg/cm² i de belagte områdene. Det resulterende belegget inneholdt 17,1 prosent fentanyl. Den belagte foringen ble laminert på en silikon avgivende foring i prosessen for midlertidig lagring av det tørkede fentanyl-kopolymerbelegget.

[0253] En polyvinylalkoholfilm (PVA) ble framstilt fra følgende lageroppløsninger.

Lageroppløsning A ble framstilt ved å tilsette 50,0 g med polyvinylalkohol (87 – 89 % hydrolysert, 124,000 - 186,000 molekylvekt) i et beger inneholdende 450,0 g med deionisert vann. Blanding ble varmet opp på en varm plate og rørt konstant til oppløsningen var homogen (omtrent 30 minutter). Lageroppløsning B ble framstilt ved å tilsette 4,0 g med polyakrylsyre (molekylvekt 1,250,000) til 196,3 g deionisert vann og rør til homogen. Lageroppløsning C ble framstilt ved å tilsette 22,9 g med glycerylmonolaurat til 37,7 g med isopropylalkohol og 16,0 g med deionisert vann. Blanding ble varmet i en ovn ved 140 °F (60 °C) i 30 minutter for å løse opp glycerylmonolauratet. Lageroppløsning A (305,0 g) ble blandet med lageroppløsning B (99,8 g) til homogen. Til denne oppløsningen ble det tilsatt lageroppløsning C (58,3 g) og blandet til homogen. Den resulterende oppløsningen hadde en andel faste stoffer på 11 % og en sammensetning på 61:4:35 polyvinylalkohol:polyakrylsyre:glycerylmonolaurat.

[0254] Denne oppløsningen ble knivbelagt til en våt tykkelse på 10 mil (254 µm) på en silikonbelagt avgivende foring. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og 6 minutter ved 225 °F (107 °C) for å danne en PVA-film. Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 2 mg/cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede fentanylkopolymerbelegget og det tørkede belegget ble laminert til PVA-filmen for å danne et PVA-fentanylbelegg-laminat.

[0255] En antagonist reservoarkomponent ble framstilt som beskrevet i eksempel 2. Det resulterende tørkede belegget inneholdt 20,0 prosent naltrexon. Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 14,2 mg/cm².

[0256] Den eksponerte overflaten til det tørkede naltrexonbelegget ble laminert til den eksponerte PVA-overflaten til PVA-fentanylbelegg-laminatet for å danne en multilaminatkonstruksjon.

[0257] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

[0258] Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 5. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over.

Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 5										
Testresultater løsemiddelekstraksjon										
Eks. nr.	Løsemiddel	Forhold fentanyl/naltrexon			Ekstrahert naltrexon [mg]			Ekstrahert fentanyl [mg]		
		5 min	15 min	30 min	5 min	15 min	30 min	5 min	15 min	30 min
4	DI vann	42.3	16.3	7.7	0.0	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3
4	PBS	2.2	1.4	1.0	0.1	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4
4	Etanol	1385	84.4	34.4	0.0	0.1	0.1	2.9	4.0	4.2
4	Etylacetat	136	62.7	28.1	0.0	0.1	0.2	4.1	4.4	4.5
4	Dietyleter	377	131	55.8	0.0	0.0	0.1	3.3	3.8	3.9
5	DI vann	14.0	10.6	7.5	0.1	0.2	0.4	0.1	0.3	0.6
5	PBS	24.4	27.8	14.9	0.1	0.3	0.6	0.7	1.3	1.8
5	Etanol	2254	227	101	0.0	0.0	0.1	5.0	7.3	7.6
5	Etylacetat	68.7	22.7	10.4	0.1	0.3	0.8	5.5	5.7	5.9
5	Dietyleter	203	120	67.3	0.0	0.0	0.1	4.5	4.7	4.8
6	DI vann	4.5	1.3	0.6	0.0	0.1	0.5	0.1	0.2	0.3
6	PBS	2.2	1.6	0.9	0.1	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4
6	Etanol	152	35.6	9.1	0.0	0.2	0.7	3.1	4.4	4.7
6	Etylacetat	68.5	11.4	3.6	0.1	0.4	1.2	4.1	4.4	4.5
6	Dietyleter	19.7	12.3	7.5	0.2	0.3	0.5	3.3	3.7	3.9
7	DI vann	4.0	0.7	0.5	0.0	0.4	0.8	0.1	0.3	0.4
7	PBS	4.6	2.5	1.5	0.2	0.5	1.1	0.6	1.1	1.5
7	Etanol	320	67.4	13.3	0.0	0.1	0.6	4.4	5.8	6.1
7	Etylacetat	71.5	22.2	4.5	0.1	0.2	1.2	5.1	5.1	5.3
7	Dietyleter	25.8	18.0	11.6	0.2	0.3	0.4	4.3	4.2	4.6
8	DI vann	1.7	1.5	1.2	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2
8	PBS	3.6	1.7	1.1	0.2	0.4	1.1	0.1	0.3	0.4
8	Etanol	9.9	3.5	1.5	0.4	1.9	3.9	2.4	4.1	4.3
8	Etylacetat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	Dietyleter	3.4	1.5	0.9	1.6	4.1	6.5	3.6	4.1	4.5
9	DI vann	0.7	0.7	0.7	0.2	0.4	0.7	0.1	0.3	0.5
9	PBS	0.6	0.3	0.3	0.8	3.6	5.8	0.4	1.0	1.6
9	Etanol	3.9	1.3	1.0	1.3	4.4	5.8	4.1	5.4	5.7
9	Etylacetat	3.8	2.0	1.3	1.4	2.9	4.4	5.2	5.6	5.6
9	Dietyleter	1.5	1.0	0.8	2.5	4.8	6.3	3.3	4.3	4.7

Tabell 6			
Testresultater mekanisk separasjon			
Eksempel nummer	Fentanyl [mg/plaster]	Naltrexon [mg/plaster]	Forhold fentanyl/naltrexon
4	0.8	1.2	0.7
5	1.3	0.4	3.6
6	1.7	1.5	1.1
7	1.6	1.3	1.2
8	NA	NA	NA
9	1.2	0.5	2.5

Eksempel 5

[0259] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1 a, b ble framstilt som følger.

5 [0260] Fentanyl (10,3 g) ble tilsatt til metanol (12,4 g) og blandet til all fentanylen var oppløst. Til denne oppløsningen ble det tilsatt metyllaurat (15,0 g) og kopolymer (85,6 g av oppløsningen av isooktylakrylate/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 fra Kopolymer A over) og blandingen ble blandet til man hadde en uniform beleggssammensetning. Beleggssammensetningen ble knivbelagt med en sporet kniv på en avgivende foring av silikon med belegdammer for å lage striper med lim. De belagte stripene var omtrent 5 mm brede og separert med ubelagte områder som var omtrent 1,5 mm brede. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 4 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Det resulterende tørkede beleggets vekt var omtrent 14,1 mg/cm² i de belagte områdene. Det resulterende belegget inneholdt 17,1 % fentanyl. Den belagte foringen ble laminert på en silikon avgivende foring i prosessen for midlertidig lagring av det tørkede fentanyl-metyllaureat-kopolymerbelegget.

[0261] En PVA-film ble framstilt som beskrevet i eksempel 4. Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede fentanylkopolymerbelegget og det tørkede belegget ble laminert til PVA-filmen for å danne et PVA-fentanylbelegg-laminat.

20 [0262] En antagonist reservoarkomponent ble framstilt som beskrevet i eksempel 2. Det resulterende tørkede belegget inneholdt 20,0 prosent naltrexon. Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 14.2 mg/cm².

25 [0263] Den eksponerte overflaten til det tørkede naltrexonbelegget ble laminert til den eksponerte PVA-overflaten til PVA-fentanylbelegg-laminatet for å danne en multilaminatkonstruksjon.

30 [0264] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en Tegaderm™ bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en Tegaderm™ bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

[0265] Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 5. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 6.

Eksempel 6

5 [0266] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1a, b ble framstilt som følger.

[0267] Et PVA-fentanylbelegg-laminat ble framstilt som beskrevet i eksempel 4. Et tørket naltrexonbelegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 3. Den eksponerte overflaten til det tørkede naltrexonbelegget ble laminert til den eksponerte PVA-overflaten til PVA-fentanylbelegg-laminatet for å danne en multilaminatkonstruksjon.

10 [0268] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM
15 bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

[0269] Permeasjon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med den in vitro hudpermeasjonstestmetoden som er beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 1.
20 Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 2.

Eksempel 7

[0270] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1a, b ble framstilt som følger.

25 [0271] Et PVA-fentanylbelegg-laminat ble framstilt som beskrevet i eksempel 5. Et tørket naltrexonbelegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 3. Den eksponerte overflaten til det tørkede naltrexonbelegget ble laminert til den eksponerte PVA-overflaten til PVA-fentanylbelegg-laminatet for å danne en multilaminatkonstruksjon.

30 [0272] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget og en TegadermTM bandasje ble limt til det tørkede naltrexonbelegget til hver av 5,0 cm² plastrene som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble
35 trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene på plastret på 5,0 cm².

[0273] Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 5. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 6.

Eksempel 8

[0274] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1a, b ble framstilt som følger.

[0275] En naltrexonoppløsning med en konsentrasjon på 30,0 % (vekt/vekt) ble framstilt i tetrahydrofuran. Naltrexonoppløsningen ble belagt på hjulsiden av den porøse polyetylenfilmen beskrevet over og tørket i 12 minutter ved 125 °F (51,7 °C). Den resulterende filmen hadde en naltrexonkonsentrasjon på 3,2 mg/cm².

[0276] En oppløsning med 11 % andel faste stoffer og en sammensetning på 61:4:35 polyvinylalkohol:polyakrylsyre:glycerylmonolaurat ble framstilt som beskrevet i eksempel 4. Denne oppløsningen ble belagt med en #12 Mayer-stang på den naltrexonlastede porøse polyetylenfilmen beskrevet over og ovntørket i 10 minutter ved 140 °F (60 °C) for å framstille et PVA-porøst polyetylenmultilaminat.

[0277] Et tørket fentanylkopolymer-belegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 4. Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede fentanylkopolymerbelegget og det tørkede belegget ble laminert til PVA-filmen for å danne et fentanyl-PVA-porøst polyetylenmultilaminat.

[0278] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0 cm². En TegadermTM bandasje ble limt til den porøse polyetylenfilmen på hvert av 3,5 cm² plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm². En TegadermTM bandasje ble limt til den porøse polyetylenfilmen til hvert 5,0 cm² plaster som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i figur FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene av plasteret på 5,0 cm².

[0279] Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 5.

Eksempel 9

[0280] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 1a, b ble framstilt som følger.

[0281] Et tørket fentanyl-metyllaureat-kopolymer-belegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 5.

[0282] En naltrexonoppløsning med en konsentrasjon på 29,9% (vekt/vekt) ble framstilt i tetrahydrofuran. Naltrexonoppløsningen ble belagt på hjulsiden av den porøse polyetylenfilmen beskrevet over og tørket i 20 minutter ved 125 °F (51,7 °C). Den resulterende filmen hadde en naltrexonkonsentrasjon på 2,99 mg/cm².

[0283] En oppløsning med 11 % andel faste stoffer og en sammensetning på 61:4:35 polyvinylalkohol:polyakrylsyre:glycerylmonolaurat ble framstilt som beskrevet i eksempel 4. Denne oppløsningen ble belagt med en #12 Mayer-stang på hjulsiden av den naltrexonlastede porøse polyetylenfilmen beskrevet over og ovntørket i 10 minutter ved 140 °F (60 °C) for å framstille et PVA-porøst polyetylenmultilaminat.

[0284] Den avgivende foringen av silikon i prosessen ble fjernet fra det tørkede fentanyl-metyllaureat-kopolymerbelegget og det tørkede belegget ble laminert til PVA-filmen for å danne et fentanyl-PVA-porøst polyetylenmultilaminat.

[0285] Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble konvertert til plastre på 3,5 cm² og 5,0

5 cm^2 . En TegadermTM bandasje ble limt til den porøse polyetylenfilmen på hvert av 3,5 cm^2 plastrene og trimmet til et areal på 3,5 cm^2 . En TegadermTM bandasje ble limt til den porøse polyetylenfilmen til hvert 5,0 cm^2 plaster som et dekkende bakstykke og dekkende PSA som vist i figur FIG. 14. Tegaderm bandasjen ble trimmet slik at den stakk ut 5 mm rundt kantene av plasteret på 5,0 cm^2 . Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 5. Test av mekanisk separasjon ble utført med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 6.

Eksemlene 10 - 17

Testmetode for in vitro hudpermeasjon

- 10 **[0286]** Data for hudpermeasjon gitt i eksemplene under ble oppnådd med følgende testmetode. Testprøvene var transdermale doseringsformer med et totalt areal på 5,0 cm^2 og et aktivt medikamentinnholdende areal på 2,0 cm^2 ble benyttet som testprøver. Avgivende foring ble fjernet og plastret ble satt på menneskelig likhud og presset for å oppnå uniform kontakt med huden. Det resulterende plaster/hudlaminatet ble plassert med plastersiden opp over åpningen til den del av en vertikal diffusjonscelle. Diffusjonscellen ble montert og den nedre del ble fylt med 25 ml med varm (32 °C) reseptorvæske (0,1 M fosfatbuffer, pH 6,8) slik at reseptorvæsken var i kontakt med huden. Prøvetakingsporten ble dekket til når den ikke var i bruk.
- 15
- 20 **[0287]** Cellene ble holdt på 32 ± 2 °C gjennom hele eksperimentet. Reseptorvæsken ble rørt rundt ved hjelp av en magnetisk rører gjennom hele eksperimentet, slik at man var sikret uniforme prøver og redusert diffusjonsbarriere på den dermale siden av huden. Hele volumet av reseptorvæsken ble trukket ut ved spesifiserte tidsintervaller og umiddelbart erstattet med fersk væske. Væsken som ble trukket ut ble filtrert gjennom et 0,45 μm filter. De siste 1-2 ml ble så analysert for det aktive stoffet, f.eks. fentanyl, med
- 25 konvensjonelle metoder for væskrokromatografi med høy ytelse (kolonne: Zorbax SB AQ, 50 x 4,6 mm, 5 μm partikkelstørrelse; mobil fase: 3 – 20 vektprosent isopropanol i 22 mM fosfatbuffer; strømningshastighet: 1,5 ml/min; detektor: UV ved 230 nm; injeksjonsvolum: 10 μl ; gangtid: 6 minutter). Den kumulative mengden av fentanyl som penetrerte gjennom huden ble beregnet og rapportert som $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Hvis ikke annet er
- 30 angitt er resultatene rapportert som gjennomsnittet av 8 gjentakelser.

Metode for løsemiddelekstraksjon

- 35 **[0288]** Testprøvene var 3,3 cm^2 transdermale plastre. Ekstraksjonsoppløsningen ble valgt fra en av de følgende oppløsningene: buffret saltoppløsning (PBS, 0,1 M fosfatbuffer for pH 6,5, 0,5 M natriumklorid); dietyleter (reagensklasse med BHT konserveringsmiddel); deionisert (DI) vann; etanol (USP, absolutt); etylacetat (HPLC-klasse).
- 40 **[0289]** Plastret og en 15 ml ekstraksjonsoppløsning ble tilsatt i en 40 ml ampulle. Den forseglete ampullen ble kraftig ristet med en håndleddsrist (Burrel, modell 75, hastighetsinnstilling: 10). Ved faste tidsintervaller på 5, 15 og 30 minutter ble det fjernet prøver. Hver prøve ble plassert i en analyseampulle. Hvis ekstraksjonsløsemidlet var etylacetat eller eter, ble det fordampet til tørt og det ble tilsatt metanol (HPLC-klasse) til prøven og blandet. Prøvene ble testet for aktive og motvirkende stoffer ved omvendt-fase HPLC. Hvis ekstraksjonsløsemidlet var vann eller etanol, ble prøven testet direkte for aktive og motvirkende stoffer med omvendt-fase HPLC.

Metode for mekanisk separasjon

[0290] Testprøvene var 20,0 cm² dekkende transdermale plastre (aktivt område 10,5 cm²). Fire individer testet et enkelt plaster av hver type. Testerne ble gitt diagrammer som indikerer de individuelle komponentene til plastret. Testerne ble også gitt en skalpell, pinsett og limbånd for bruk som verktøy. Hver tester fikk en tidsperiode på en time og ble instruert om å mekanisk separere plastret i en forsøk på å separere det aktive stoffet, for eksempel fentanyl, fra naltrexon. Separert materiale antatt å inneholde fentanyl og å være fritt for naltrexon ble plassert i 40 ml ampuller, ekstrahert med omtrent 5 ml metanol, og testet med HPLC for innhold av både fentanyl og naltrexon. Resultatene er rapporter som gjennomsnittsmengde med fentanyl innhentet fra hvert plaster, gjennomsnittsmengde med naltrexon innhentet fra hvert plaster, og forholdet mellom fentanyl og naltrexon som ble innhentet.

Kopolymer A. Framstilling av isooktylakrylat/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 kopolymeroppløsning

[0291] En hovedsats ble preparert ved å kombinere isooktylakrylat (714,00 g), 2-hydroksyetylakrylat (523,00 g), polymetylmetakrylatmakromonomer (52,00 g) av ELVACITE™ 1010 (tilgjengelig fra ICI Acrylics), 2,2-azobis(2-metylbutyronitril) (2,60 g), etylacetat (1245,50 g) og isopropanol (45,50 g). Den resulterende oppløsningen ble oppdelt i like posjoner og plassert i seks 1 quart (0,95 l) brune glassflasker. Flaskene ble spylt i 2 minutter med nitrogen ved en strømningshastighet på 1 l per minutt. Flaskene ble forseglet og plassert i et roterende vannbad ved 57 °C i 24 timer. Ved 24 timer ble flaskene fjernet fra det roterende vannbadet, åpnet, fortynnet med 76 g metanol per flaske, blandet til homogent, og rekombinert i en 1 gallon (3,8 l) glasskrukke. Andelen av faste stoffer til den resulterende kopolymeren var 40,5 vektprosent. Den iboende viskositeten, I.V., (av en 0,15 g/dl oppløsning av polymer i etylacetat målt ved 27 °C) var 0,77 dl/g.

Kopolymer B. Framstilling av 2-etylheksylakrylat/ dimetylaminoetyl-akrylat-metylklorid karternær/metoksypolyetylenglycol 400 akrylat kopolymeroppløsning

[0292] En mastersats ble preparert ved å kombinere 2-etylheksylakrylat (234 g), dimetylaminoetyl-akrylat-metylklorid karternær (90 g), metoksypolyetylenglycol 400 akrylat (54 g), metanol (200,84 g) og aceton (221,14 g). Den resulterende oppløsningen ble oppdelt i like posjoner og plassert i to 1 quart (0,95 l) brune glassflasker. Flaskene ble spylt i 2 minutter med nitrogen ved en strømningshastighet på 1 l per minutt. Flaskene ble forseglet og plassert i et roterende vannbad ved 57 °C i 24 timer. Ved 24 timer ble flaskene tatt ut av det roterende vannbadet og kjølt ned. Metanol (50 g) og aceton (50 g) ble tilsatt til hver flaske og blandet til homogent. Den resulterende oppløsningen ble så behandlet med radikale spylere i 6 timer ekstra ved 57 °C for å redusere mengden av gjenværende restemonomerer. De resulterende kopolymeroppløsningene i de to flaskene ble rekombinert i en 1 gallon (3,8 l) glasskrukke. Andelen av faste stoffer til den resulterende kopolymeren var 36,3 vektprosent. Brookfield-viskositeten var 835 centipoise.

Eksempel 10

[0293] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 18 ble framstilt som følger.

[0294] Fentanyl (2,40 g) ble tilsatt til metanol (2.80 g) og blandet til alt fentanyl var oppløst. Til denne oppløsningen ble det tilsatt kopolymer (32,5 g av en oppløsning av isooktylakrylat/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 med 38,8 vektprosent innhold av faste stoffer, med en iboende viskositet på 0,63 dl/g, framstilt i henhold til den generelle prosedyren beskrevet for kopolymer A over), og blandingen ble blandet til man hadde en uniform beleggsammensetning. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 2 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Det resulterende tørkede beleggets vekt var 7.3 mg/cm² (enheten mg/cm² er ofte brukt i bransjen ved snakk om komponenter og belegg som kan være tynneren enn 4 mm). Det resulterende belegget inneholdt 16,0 prosent fentanyl. Den belagte foringen ble laminert på polyetylentereftalatsiden av en 2,0 mil (51 µm) tykk laminatfilm av polyetylentereftalat og etylenvinylacetat (Scotchpak™ 9732, 3M, St. Paul, MN).

[0295] En motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent ble framstilt som følger. Naltrexonbase (3,01 g) ble tilsatt til kopolymer (59,5 g av en oppløsning av 2-etylheksylakrylat/ dimetylaminioetyl-akrylat-metylklorid karternær/metoksypolyetylenglycol 400 akrylat med et innhold av 28,6 vektprosent faste stoffer, framstilt i henhold til den generelle prosedyren beskrevet for kopolymer B over), og blandingen ble blandet til homogen. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 2 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 2 minutter ved 200 °F (93,3 °C) for å framstille et tørket naltrexonbelegg. Vekten til det resulterende tørkede belegget var 14,4 mg/cm². Det resulterende belegget inneholdt 15,0 prosent naltrexon. Den belagte foringen ble laminert til etylenvinylacetatsiden av det tørkede fentanylbelegget framstilt over, for å få en multilaminatkonstruksjon. Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble omgjort til deler på 2,0 cm².

[0296] En 1,0 ounce/yd² (33,9 g/m²) basisvekt porøs polyetylenfilm med åpninger (Style 6007, Polymer Group, Inc., North Charleston, SC) ble ultralydsveist på en 3,0 mil (76 µm) tykk polyetylenfilm (CoTran™ 9720, 3M, St. Paul, MN) ved hjelp av et 20 kHz Dukane ultralydsveiseapparat med et 3 tommer (76,2 mm) diameter rundt horn og en 1:1 forsterker for å få en porøs filmenhet. Ambolten hadde 0,25 tommer (6,4 mm) mellomrom, 0,044 tommer (1118 µm) diameter stifter, og en stifthøyde på 0,01 tommer (254 µm). Innstillingene som ble brukt var 40 psi (0,28 Mpa), 1,5 sekunder sveisetid og 1,0 sekund holdetid. Siden uten åpninger på den porøse filmenheten ble laminert til en Tegaderm™ bandasje og omgjort til deler på 3,3 cm². Den avgivende foringen ble så fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget på en 2,0 cm² del og laminert til filmsiden med åpninger på en 3,3 cm² del. Løsemiddelstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 7.

EKSEMPEL 11

[0297] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 18 ble framstilt som følger.

[0298] Et tørket fentanylbelegg ble framstilt som beskrevet i eksempel 10.

[0299] En motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent inneholdende en antagonist ble framstilt som følger. Naltrexon (13,55 g) ble tilsatt til kopolymer (149,4 g av en oppløsning av 2-etylheksylakrylat/ dimetylaminioetyl-akrylat-metylklorid karternær/metoksypolyetylenglycol 400 akrylat med et innhold av 28,6 vektprosent faste

stoffer, framstilt i henhold til den generelle prosedyren beskrevet for kopolymer B over), og blandingen ble blandet til homogen. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 2 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 2 minutter ved 200 °F (93,3 °C) for å framstille et tørket naltrexonbelegg. Vekten til det resulterende tørkede belegget var 5,2 mg/cm². Det tørkede naltrexonbelegget ble oppdelt i 3 like stykker. Et 5-komponents laminat av vekselvis tørket naltrexonbelegg og 3 mil (76 µm) tykk polyvinylalkoholfilm (PVA) (Monosol® M7030, Chris Craft Industrial Products, Inc., Gary, IN) ble framstilt ved sekvensielle lamineringstrinn. De ytre komponentene til 5-komponentslaminatet var tørkede naltrexonbelegg. Den avgivende foringen av silikon ble fjernet fra en av de ytre komponentene av 5-komponentslaminatet og det tørkede naltrexonbelegget ble laminert til etylenvinylacetatsiden av det tørkede fentanylbelegget framstilt over, for å lage en multilaminatkonstruksjon. Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble omgjort til deler på 2,0 cm².

[0300] En 1,0 ounce/yd² (33,9 g/m²) basisvekt porøs polyetylenfilm med åpninger (Style 6007, Polymer Group, Inc., North Charleston, SC) ble ultralydsveist på en 3,0 mil (76 µm) tykk polyetylenfilm (CoTran™9720, 3M, St. Paul, MN) ved hjelp av et 20 kHz Dukane ultralydsveiseapparat med et 3 tommers (76,2 mm) diameter rundt horn og en 1:1 forsterker for å få en porøs filmenhet. Ambolten hadde 0,25 tommer (6,4 mm) mellomrom, 0,044 tommer (1118 µm) diameter stifter, og en stifthøyde på 0,01 tommer (254 µm). Innstillingene som ble brukt var 40 psi (0,28 Mpa), 1,5 sekunder sveisetid og 1,0 sekund holdetid. Siden uten åpninger på den porøse filmenheten ble laminert til en Tegaderm™ bandasje og omgjort til deler på 3,3 cm². Den avgivende foringen ble så fjernet fra det tørkede naltrexonbelegget på en 2,0 cm² del og laminert til filmsiden med åpninger på en 3,3 cm² del. Løsemiddelekstraksjon ble bestemt med testemetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 7.

Eksempel 12

[0301] En transdermal doseringsform ble framstilt i henhold til samme generelle beskrivelse som i eksempel 10 med unntak av at det tørkede fentanylbelegget hadde en beleggvekt på 8,0 mg/cm² og inneholdt 9,6 prosent fentanyl. Løsemiddelekstraksjon i bufret saltvannsoppløsning ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 7.

EKSEMPEL 13

[0302] En transdermal doseringsform ble framstilt i henhold til samme generelle beskrivelse som i eksempel 10 med unntak av at det tørkede fentanylbelegget hadde en beleggvekt på 18,6 mg/cm². Løsemiddelekstraksjon i bufret saltvannsoppløsning ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabell 7.

Tabell 7										
Testresultater løsemiddelekstraksjon										
Eks. nr.	Løsemiddel	forhold fentanyl/naltrexon			Ekstrahert naltrexon [mg]			Ekstrahert fentanyl [mg]		
		5 min	1 5 min	3 0 min	5 min	1 5 min	3 0 min	5 min	1 5 min	3 0 min
1	DI vann	0,5	0,4	0,3	0,2	0,5	0,8	0,1	0,2	0,3
1	PBS	2,1	1,6	1,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,4
1	Etanol	8,2	2,5	1,1	0,3	1,0	2,3	2,1	2,1	2,2
1	Etylacetat	5,6	3,0	2,1	0,8	0,8	1,1	3,9	2,6	2,5
1	Dietyleter	3,9	2,5	1,9	0,5	0,8	1,0	2,4	2,3	2,3
2	DI vann	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,7	0,1	0,2	0,3
2	PBS	1,0	1,1	0,9	0,1	0,2	0,4	0,1	0,2	0,3
2	Etanol	4,2	1,4	1,2	0,7	1,5	1,7	2,2	2,2	2,2
2	Etylacetat	3,3	1,9	1,6	0,8	1,4	1,7	2,6	2,6	2,5
2	Dietyleter	3,2	1,8	1,4	0,8	1,7	1,8	2,4	3,1	2,5
3	PBS	0,8	0,7	0,6	0,1	0,3	0,4	0,1	0,2	0,2
4	PBS	1,1	1,2	1,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,3	0,4

EKSEMPEL 14

- 5 [0303] En transdermal doseringsform i henhold til figur 16 ble framstilt som følger. Tørkede fentanyl- og naltrexonbelegg ble framstilt i henhold til samme generelle beskrivelse som i eksempel 10 med unntak av at det tørkede fentanylbelegget hadde en beleggvekt på 14,4 mg/cm² og det tørkede naltrexonbelegget hadde en beleggvekt på 11,4 mg/cm². Multilaminatkonstruksjonen, framstilt ved laminering av det tørkede naltrexonbelegget på etylenvinylacetatsiden av det tørkede fentanylbelegget, ble omgjort til deler på 10,5 cm².
- 10
- 15 [0304] En 1,0 ounce/yd² (33,9 g/m²) basisvekt porøs polyetylenfilm med åpninger (Style 6007, Polymer Group, Inc., North Charleston, SC) ble omgjort til deler på 10,5 cm². En 3,0 mil (76 µm) tykk polyetylenfilm (CoTranTM9720, 3M, St. Paul, MN) ble omgjort til deler på 20,0 cm². Hver 10,5 cm² del av filmen med åpninger ble ultralydsveist til en 20,0 cm² polyetylenfilmdel for å danne en porøs filmenhet ved hjelp av et 20 kHz Dukane ultralydsveiseapparat med et 3 tommer (76,2 mm) diameter rundt horn og en 1:1 forsterker. Ambolten hadde 0,25 tommer (6,4 mm) mellomrom, 0,044 tommer (1118 µm) diameter stifter, og en stifthøyde på 0,01 tommer (254 µm). Innstillingene som ble brukt var 40 psi (0,28 Mpa), 25 sekunder sveisetid og 0,5 sekund holdetid.
- 20
- 25 [0305] Et tørket limbelegg ble framstilt ved å belegge en kopolymeroppløsning (isooktylakrylat/akrylsyre, 97:3, 31,8 vektprosent faste stoffer, iboende viskositet på 1,11 dl/g) på en avgivende foring av silikon og tørke det til man har en tørr beleggvekt på 3,5 mg/cm². Det tørkede limbelegget ble omgjort til ringformete deler med en ytre diameter på 5,05 cm og en innvendig diameter på 3,66 cm. Disse ringformete delene ble så limt til polyetylenfilmdelen av den porøse filmenheten framstilt over, slik at limet omga filmdelen med åpning på den porøse filmenheten.

[0306] Det tørkede naltrexonbelegget til de 10,5 cm² fentanyl- og naltrexoninnholdende

laminatene framstilt over ble laminert til filmdelen med åpninger av den porøse filmenheten for å framstille et ferdig transdermalt leveringsplaster. De resulterende plastrene hadde et totalt areal på 20,0 cm² og et areal som inneholder aktivt medikament på 10,5 cm². Test av mekanisk separasjon ble utført som beskrevet i metoden over. Resultatene er vist i tabell 8.

EKSEMPEL 15

[0307] En transdermal doseringsform ble framstilt i henhold til samme generelle beskrivelse som i eksempel 14, med unntak av at naltrexon-reservoarkomponenten var et 5-komponents laminat av vekselvis tørkede naltrexonbelegg og PVA-komponenter som beskrevet i eksempel 11. Test av mekanisk separasjon ble utført som beskrevet i metoden over. Resultatene er vist i tabell 8.

Tabell 8			
Testresultater mekanisk separasjon			
Eksempel nummer	Fentanyl [mg/doserings-form]	Naltrexon [mg/doserings-form]	forhold fentanyl/naltrexon
5	6.2	3.7	1.7
6	8.5	5.4	1.6

EKSEMPEL 16

[0308] En transdermal doseringsform i henhold til FIG. 16 ble framstilt som følger.

[0309] Fentanyl (3,44 g) ble tilsatt til metanol (3,99 g) og blandet til all fentanylen var oppløst. Til denne oppløsningen ble det tilsatt metyllaurat (5,01 g) og kopolymer (29,8 g av en oppløsning av isooktylakrylat/2-hydroksyetylakrylat/Elvacite™ 1010 med 38,8 vektprosent innhold av faste stoffer, med en iboende viskositet på 0,63 dl/g, framstilt i henhold til den generelle prosedyren beskrevet for kopolymer A over), og blandingen ble blandet til man hadde en uniform beleggsammensetning. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 4 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 2 minutter ved 200 °F (93,3 °C). Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 12,6 mg/cm². Det resulterende belegget inneholdt 17,2 prosent fentanyl. Den belagte foringen ble laminert på polyetylentereftalatsiden av en 2,0 mil (51 µm) tykk laminatfilm av polyetylentereftalat og etylenvinylacetat (Scotchpak™ 9732, 3M, St. Paul, MN).

[0310] En motvirkende stoffkomponent eller reservoarkomponent ble framstilt som følger. Naltrexon (3,00 g) ble tilsatt til kopolymer (59,5 g av en oppløsning av 2-etylheksylakrylat/ dimetylaminoetylakrylat-metylklorid karternær/metoksypropylenglycol 400 akrylat med et innhold av 28,6 vektprosent faste stoffer, framstilt i henhold til den generelle prosedyren beskrevet for kopolymer B over), og blandingen ble blandet til homogen. Beleggsammensetningen ble knivbelagt på en avgivende foring av silikon. Den belagte foringen ble ovntørket i 4 minutter ved 110 °F (43 °C), i 2 minutter ved 185 °F (85 °C) og i 2 minutter ved 200 °F (93,3 °C) for å framstille et tørket naltrexonbelegg. Vekten til det resulterende tørkede belegget var omtrent 14,8 mg/cm². Den belagte foringen ble laminert til etylenvinylacetatsiden av det tørkede fentanylbelegget framstilt

over, for å få en multilaminatkonstruksjon. Den resulterende multilaminatkonstruksjonen ble omgjort til deler på 2,0 cm².

- [0311] En porøs filmenhet med et ringformet limbelegg ble framstilt og limt til multilaminatdelene på 2,0 cm² i henhold til den generelle beskrivelsen i eksempel 14 med unntak av at den endelige dimensjonen til de ferdige transdermale plastrene hadde et totalt areal på 5,0 cm² og et areal som inneholdt aktivt medikament på 2,0 cm². Permeasjon av både fentanyl og naltrexon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med den testmetoden som er beskrevet over. Resultatene er vist i tabellene 9 og 10.

EKSEMPEL 17

- [0312] En transdermal doseringsform ble framstilt i henhold til den samme generelle beskrivelsen som i eksempel 16 med unntak av at det tørkede fentanylbelegget ble framstilt som beskrevet i eksempel 14. Permeasjon av både fentanyl og naltrexon gjennom menneskelig likhud ble bestemt med testmetoden beskrevet over. Resultatene er vist i tabellene 9 og 10.

Tabell 9											
Testresultater for in vitro hudpermeasjon											
Eksempelnummer	Gjennomsnittlig strømning fentanyl (µg/cm ² /t)										
	4 t	8 t	12 t	24 t	36 t	48 t	72 t	96 t	120 t	144 t	168 t
7	0.0	0.9	3.6	4.6	4.8	5.3	4.7	4.7	4.2	3.8	3.6
8	0.5	0.4	0.5	1.7	1.9	2.2	2.1	2.2	2.2	2.1	1.9

Tabell 10											
Testresultater for in vitro hudpermeasjon											
Eksempelnummer	Gjennomsnittlig strømning naltrexon (µg/cm ² /t)										
	4 t	8 t	12 t	24 t	36 t	48 t	72 t	96 t	120 t	144 t	168 t
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.60	0.00	0.28	0.00	0.12

Eksempel 18

- [0313] Fentanyl er et svært potent opiateanalgetika som er blitt utviklet for et 7-dagers transdermalt fentanylprodukt for behandling av smerter. For å minimere potensialet for misbruk er det under vurdering å inkorporere opioidantagonisten naltrexon. Denne farmakokinetiske studien ble utført som støtte til en nevrofarmakologistudie for å bestemme nødvendig forhold av naltrexon til å svekke de farmakologiske effektene av fentanyl når fentanyl og naltrexon ko-administreres i et fast forhold ved intraperitoneal injeksjon i Sprague Dawley hannrotter.

- [0314] Sprague Dawley hannrotter ble delt opp i 3 grupper (5 per gruppe). Hver rotte fikk en enkelt intraperitoneal injeksjon av fentanyl (125 µg/kg) ko-administrert med naltrexon som beskrevet i tabell 11A.

Tabell 11. Doseringsinformasjon

Gruppe	N	Behandling	Dosering
1	5	1:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 125 µg/kg naltrexon
2	5	4:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 31,3 µg/kg naltrexon
3	5	10:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 12,5 µg/kg naltrexon

N = antall dyr

[0315] Blodprøver ble tatt før dosering, 10, 20, 30, 45 og 60 min, og ved 1,5, 2, 4, og 6 timer etter fentanyldosering. Plasmaet som ble samlet inn ble lagret ved – 20 °C til det ble analysert ved LC-MS/MS for konsentrasjoner av fentanyl, norfentanyl, naltrexon og 6-p-naltrexol. Standardkurvene for fentanyl og dets stoffskifteprodukt, norfentanyl, strekker seg fra 50 til 1000 pg/ml, mens standardkurvene for naltrexon og 6-p-naltrexol strekker seg fra 10,1 til 505 pg/ml.

[0316] Gjennomsnittlige farmakokinetiske mål for fentanyl, norfentanyl og naltrexon er oppført i tabell 12. Det var betydelig variasjon i plasmakonsentrasjonene av fentanyl og naltrexon i alle tre gruppene. Likevel var forholdet mellom fentanyl og naltrexon i plasmaet mer konstant innenfor de tre gruppene over prøvetakingstiden for de punktene som ble testet. Videre økte forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av fentanyl og naltrexon med tiden, på grunn av den lengre halveringstiden til fentanyl i plasma. Målforholdene (dosert) ble nådd ved omtrent 30 min til 1 time etter dosering. Observasjon av burene for ko-administrert fentanyl og naltrexon viste fravær av sedativ effekt av fentanyl ved alle 3 forholdene mellom agonist og antagonist og ved alle tidspunktene som ble studert. Selv om den relative konsentrasjonen av fentanyl i forhold til naltrexon i plasmaet til rotnene økte med tiden, avtok den absolutte konsentrasjonen av fentanyl i plasmaet, så ingen kliniske effekter ble observert.

Tabell 12. Gjennomsnittlige farmakokinetiske mål for fentanyl, naltrexon og norfentanyl i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl og naltrexon via intraperitoneal injeksjon

Gruppe*	Analytt	t _{max} (t)	C _{max} (µg/ml)	AUC inf (µg·t/ml)	t (t)
1	Fentanyl	0.167	14916	3473	1.41
	Naltrexon	0.167	15099	9416	0.562
	Norfentanyl	0.350	2551	4939	1.69
2	Fentanyl	0.167	22176	7923	1.40
	Naltrexon	0.167	6155	3771	0.448
	Norfentanyl	0.783	1907	5131	2.01
3	Fentanyl	0.167	16555	9519	1.69
	Naltrexon	0.167	2116	1340	0.439
	Norfentanyl	0.983	1809	4094	2.33

*Gruppe 1 = 125 µg/kg fentanyl, 125 µg/kg naltrexon (forhold 1:1 fentanyl/naltrexon)

*Gruppe 2 = 125 µg/kg fentanyl, 31,3 µg/kg naltrexon (forhold 4:1 fentanyl/naltrexon)

*Gruppe 3 = 125 µg/kg fentanyl, 12,5 µg/kg naltrexon (forhold 10:1 fentanyl/naltrexon)

[0317] Rottene fastet over natten. Hver rotte i gruppen fikk en enkelt intraperitoneal ko-

administrering av fentanyl og naltrexon som oppført i tabell 13.

Tabell 13. Doseringsinformasjon

Gruppe	N	Behandling	Dosering
1	5	1:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 125 µg/kg naltrexon
2	5	4:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 31,3 µg/kg naltrexon
3	5	10:1 fentanyl:naltrexon	125 µg/kg fentanyl, 12,5 µg/kg naltrexon

N = antall dyr

- 5 [0318] Blodprøver ble tatt i polypropylenrør inneholdende K₂EDTA merket med følgende informasjon: studienummer, dosegruppe, dyrenummer og tid for prøvetaking. Omtrent 1 ml med blod ble tatt via halsvenekanylen fra hver rotte før dosering, 10, 20, 30, 45 og 60 min, og ved 1,5, 2, 4 og 6 timer etter dosering. Blodvolumet som ble tatt ble erstattet med heparinisert blod fra vanlige rotter. Blodprøvene ble holdt på is til de ble sentrifugert ved 4 °C (i løpet av 1 time etter prøvetaking). Det resulterende plasmaet ble separert og lagret i korrekt merkede polypropylenbeholdere ved omtrent – 70 °C til analyse.
- 10
- 15 [0319] Plasmaprøvene (0,200 ml) ble analysert for konsentrasjoner av fentanyl, norfentanyl, naltrexon og 6-p-naltrexol av Bioanalytical Group ved avdelingen Pharmacokinetics and Drug Metabolism (PKDM) ved Purdue Pharma L.P. Etter tilsetning av interne standarder, ble prøvene utsatt for fast-fase-ekstraksjon. Ekstraktet ble tørket og resuspendert i 100 µl acetonitril og analysert ved LC-MS/MS. Standardkurvene var lineære over området fra 50 0 til 1000 pg/ml for fentanyl og norfentanyl. Standardkurvene for naltrexon og 6-p-naltrexol var lineære over området fra 10,1 til 505 pg/ml, med grensene for kvantifisering definert som endene av standardkurven. Prøvene som overskred standardkurven ble fortynnet med interferensfritt plasma og analysert på nytt.
- 20
- 25 [0320] De ikke-kompartementale farmakokinetiske målingene fra gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonsdata ble bestemt med WinNonlin, versjon 1.5 (Scientific Consulting, Inc.). AUC-verdien ble estimert med den lineære trapesoidalregelen. Null ble benyttet for alle konsentrasjoner som var mindre enn nedre grense for kvantifisering (LLOQ) av undersøkelsen. Tilsynelatende $t_{1/2}$ ble beregnet som $t_{1/2} = 0,693/\lambda$ hvor λ er elimineringsraten konstant estimert fra regresjon av terminalhelningen av kurven til konsentrasjonen i forhold til tiden. Minst 3 plasmakonsentrasjoner etter toppkonsentrasjonen på terminalfase ble brukt til determineringen, og koeffisienten for determinering (R^2) måtte være større enn eller lik 0,85.
- 30
- 35 [0321] Profilene for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon i forhold til tiden for fentanyl, naltrexon og norfentanyl er plottet i henholdsvis figurene 22, 23 og 24, mens de individuelle plottene for fentanyl og naltrexon for hver rotte er gitt i figurene 8D, 8E og 8F for de tre respektive gruppene. Gjennomsnittlige PK-målinger for fentanyl, norfentanyl og naltrexon er rapportert i henholdsvis tabellene 14, 15 og 16. Individuelle PK-målinger for fentanyl, norfentanyl og naltrexon er rapportert i tabellene 17, 18 og 19 for henholdsvis gruppene 1, 2 og 3.

[0322] Profiler for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon i forhold til tiden for fentanyl er plottet i figur 22 mens de individuelle plottene for fentanyl og naltrexon for hver rotte er gitt i figurene 8D, 8E og 8F for de tre respektive gruppene. Gjennomsnittlige farmakokinetiske målinger for de tre gruppene er oppført i tabell 11, mens de individuelle PK-målingene for rottene er oppført i tabellene 14, 15 og 16 for henholdsvis gruppe 1, 2 og 3. Alle tre gruppene fikk samme dose med fentanyl. Det var ingen forskjell i den gjennomsnittlige farmakokinetiske profilen eller de middels farmakokinetiske målingene for de tre gruppene. Likevel var de individuelle profilene for plasmakonsentrasjon i forhold til tiden svært variabel. Verdien $t_{\max}$ for alle rottene var 10 min, som var det første tidspunktet etter injeksjonen. Verdiene $t_{1/2}$ var lik for alle tre gruppene og strakte seg fra 0,843 til 2,35 timer (terminal $t_{1/2}$ -verdier kunne ikke beregnes fra en rotte i hver av gruppene 1 og 3). Verdiene $C_{\max}$ strakte seg fra 980 til 32309 pg/ml for gruppe 1, 10778 til 41969 pg/ml for gruppe 2 og 5950 til 278215 pg/ml for gruppe 3. Verdiene AUC_{inf} strakte seg fra 7301 til 28382 pg•t/ml for gruppe 1, 16824 til 23552 pg•t/ml for gruppe 2 og 5387 til 27690 pg•t/ml for gruppe 3.

[0323] Profiler for gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner i forhold til tid for naltrexon er plottet i figur 23, mens de individuelle plottene for fentanyl og naltrexon er gitt i figurene 25, 26 og 27 for henholdsvis gruppe 1, 2 og 3. Gjennomsnittlige farmakokinetiske målinger for naltrexon er oppført i tabell 12, mens de individuelle farmakokinetiske målinger for rottene er opplistet i tabellene 14, 15 og 16 for de respektive gruppene. Profilene for individuell plasmakonsentrasjon i forhold til tid var svært variable for gruppe 1 (høyest dose med naltrexon). Verdien $t_{\max}$ for alle rottene var 10 min, som var det første tidspunktet etter injeksjonen. Verdiene $t_{1/2}$ var lik for alle tre gruppene og strakte seg fra 0,388 til 0,714 timer (terminal $t_{1/2}$ -verdier kunne ikke beregnes fra en rotte i hver av gruppene 1 og 3). Verdiene $C_{\max}$ strakte seg fra 762 til 30864 pg/ml for gruppe 1, 5169 til 7832 pg/ml for gruppe 2 og 963 til 319678215 pg/ml for gruppe 3. Verdiene AUC_{inf} strakte seg fra 445 til 18947 pg•t/ml, 2731 til 4149 pg•t/ml og 426 til 2092 pg•t/ml for henholdsvis gruppene 1, 2 og 3.

[0324] Profilene for gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner i forhold til tid for norfentanyl er plottet i figur 24. Gjennomsnittlige farmakokinetiske målinger for norfentanyl er oppført i tabell 16, mens de individuelle farmakokinetiske målinger for rottene er opplistet i tabellene 17, 18 og 19 for henholdsvis gruppene 1, 2 og 3. Profilene for plasmakonsentrasjon og de farmakokinetiske målingene var lik for alle tre gruppene da alle rottene fikk 125 µg/kg med fentanyl. Profilene for individuelle plasmakonsentrasjoner i forhold til tid for norfentanyl var mindre variable enn profilene for fentanyl eller naltrexon. Norfentanylkonsentrasjonen var proporsjonalt høyere i de fleste rottene med lavere enn gjennomsnittlig plasmakonsentrasjoner av fentanyl. Verdiene $t_{\max}$ strekte seg fra 10 min til 2,0 timer etter injeksjon. Verdiene $t_{1/2}$ var lik fentanyl og lik for alle tre gruppene med verdier som strakte seg fra 1,41 til 3,48 timer (terminal $t_{1/2}$ -verdier kunne ikke beregnes fra en rotte i gruppe 1). Verdiene $C_{\max}$ strakte seg fra 1595 til 3572 pg/ml for gruppe 1, 1238 til 2273 pg/ml for gruppe 2 og 911 til 301978215 pg/ml for gruppe 3. Verdiene AUC_{inf} strakte seg fra 4897 til 61 pg•t/ml for gruppe 1, 4781 til 7689 pg•t/ml for gruppe 2 og 4303 til 6203 pg•t/ml for gruppe 3.

[0325] Om det var mulig å kvantifisere konsentrasjonen av 6-p-naltrexol i plasmaet til rottene i gruppe 1, var det kun noen få tidspunkter per rotte hvor konsentrasjonene var vesentlig over LLOQ (10 µg/ml). Ingen videre analyse ble utført.

[0326] Forholdet mellom gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner til fentanyl og naltrexon for de

3 gruppene er plottet i figur 28. Mens det var stor variabilitet mellom rottene i plasmakonsentrasjonene av fentanyl og naltrexon, var variabiliteten i forholdet mellom plasmakonsentrasjonene liten. Mål-plasmakonsentrasjonsforholdene ble ikke oppnådd før 0,5 til 1 time etter injeksjon. Gjennom de tidlige tidspunktene var plasmakonsentrasjonen av fentanyl proporsjonalt lavere enn den for naltrexon. På senere tidspunkter var konsentrasjonsforholdet mellom fentanyl og naltrexon i plasmaet til rottene økt på grunn av raskere eliminering av naltrexon, som har kortere halveringstid i plasma. Selv om dette gir et høyere forhold mellom fentanyl og naltrexon i plasmaet ved senere tidspunkter, har den absolutte konsentrasjonen av fentanyl også blitt redusert, derfor er det mangel på alle kliniske tegn på grunn av fentanyladministrering til rottene.

[0327] Det var ingen tegn på sedering hos noen av rottene. All aktivitet virket å være normal gjennom de 6 timene i studien.

[0328] Det var betydelig variasjon i plasmakonsentrasjonene til fentanyl og naltrexon i alle tre gruppene. Likevel var forholdet mellom fentanyl og naltrexon i plasmaet mer konstant innenfor de tre gruppene over prøvetakingstiden for de punktene som ble testet. Videre økte forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av fentanyl og naltrexon med tiden, på grunn av den lengre halveringstiden til fentanyl i plasma. Målførholdene (dosering) ble nådd ved omtrent 30 min til 1 time etter dosering. Observasjon av burene for ko-administrert fentanyl og naltrexon viste fravær av sedativ effekt av fentanyl ved alle 3 forholdene mellom agonist og antagonist og ved alle tidspunktene som ble studert. Selv om den relative konsentrasjonen av fentanyl i forhold til naltrexon i plasmaet til rotten økte med tiden, avtok den absolutte konsentrasjonen av fentanyl i plasmaet, så ingen kliniske effekter ble observert.

Tabell 14. Gjennomsnittlige farmakokinetiske mål for fentanyl i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl og naltrexon via intraperitoneal injeksjon

PK-måling		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
C _{max} (pg/ml)	Gjennomsnitt	14916	22176	16555
	SD	14459	12981	10134
	CV (%)	96.9	58.5	61.2
	Middels	0.167	0.167	0.167
t _{maks} (t)	SD	0.0	0.0	0.0
	CV (%)	0.0	0.0	0.0
	Gjennomsnitt	3473	7923	9519
AUC _{inf} (pg•t/ml)	SD	141	5007	5215
	CV (%)	4.05	63.2	54.8
	Gjennomsnitt	1.41	1.40	1.69
t _{1/2} (t)	SD	0.504	0.579	0.459
	CV (%)	35.7	41.3	27.2
	Gjennomsnitt			

Tabell 15. Gjennomsnittlige PK-målinger for naltrexon i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl og naltrexon via intraperitoneal injeksjon

PK-måling		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
C _{max} (pg/ml)	Gjennomsnitt	15099	6155	2116
	SD	12433	1126	1042
	CV (%)	82.3	18.3	49.3
t _{maks} (t)	Gjennomsnitt	0.167	0.167	0.167
	SD	0.0	0.0	0.0
	CV (%)	0.0	0.0	0.0
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Gjennomsnitt	9416	3771	1340
	SD	8490	600	779
	CV (%)	90.2	15.9	58.2
t _{1/2} (t)	Gjennomsnitt	0.562	0.448	0.439
	SD	0.118	0.0291	0.077
	CV (%)	20.9	6.5	17.6

5

Tabell 16. Gjennomsnittlige PK-målinger for norfentanyl i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl og naltrexon via intraperitoneal injeksjon

PK-måling		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
C _{max} (pg/ml)	Gjennomsnitt	2551	1907	1809
	SD	853	438	986
	CV (%)	33.4	23.0	54.5
t _{maks} (t)	Gjennomsnitt	0.350	0.783	0.983
	SD	0.266	0.492	0.662
	CV (%)	75.9	62.8	67.4
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Gjennomsnitt	4939	5131	4094
	SD	435	917	801
	CV (%)	8.8	17.9	19.6
t _{1/2} (t)	Gjennomsnitt	1.69	2.01	2.33
	SD	0.103	0.424	1.00
	CV (%)	6.1	21.1	42.8

Tabell 17. Individuelle farmakokinetiske mål i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl (125 µg/kg) og naltrexon (125 µg/kg) via intraperitoneal injeksjon

PK-måling	Analytt	SAN 1	SAN 2	SAN 3	SAN 4	SAN 5
C _{maks} (pg/ml)	Naltrexon	12104	762	30864	24658	7106
	Fentanyl	6765	980	32309	28709	5815
	Norfentanyl	2474	3572	1595	1870	3245
t _{maks} (t)	Naltrexon	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Fentanyl	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Norfentanyl	0.167	0.167	0.750	0.500	0.167
(pg•t/ml)	Naltrexon	5895	445	18947	18009	3853
	Fentanyl	8657	NC	28382	25082	7301
	Norfentanyl	6134	NC	4897	5842	5114

$t_{1/2}(t)$	Naltrexon	0.602	0.388	0.566	0.540	0.714
	Fentanyl	1.90	NC	1.15	0.841	1.76
	Norfentanyl	1.80	NC	1.75	1.57	1.64

Tabell 18. Individuelle farmakokinetiske mål i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl (125 µg/kg) og naltrexon (31,3 µg/kg) via intraperitoneal injeksjon

PK-måling	Analytt	SAN 6	SAN 7	SAN 8	SAN 9	SAN 10
C_{maks} (pg/ml)	Naltrexon	5865	5169	6705	5204	7832
	Fentanyl	19645	10778	27269	11220	41969
	Norfentanyl	1692	2273	2109	1238	2224
$t_{1/2}(t)$	Naltrexon	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Fentanyl	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Norfentanyl	0.750	0.333	1.00	1.50	0.333
AUC_{inf} (pg•t/ml)	Naltrexon	4149	2731	4065	3825	4132
	Fentanyl	22036	16824	23072	20404	23552
	Norfentanyl	5467	7689	6802	5444	4781
$t_{1/2}(t)$	Naltrexon	0.426	0.465	0.431	0.429	0.492
	Fentanyl	1.11	2.35	1.12	1.54	0.891
	Norfentanyl	1.90	2.48	1.72	2.42	1.53

5

Tabell 19. Individuelle farmakokinetiske mål i Sprague Dawley hannrotter etter en enkelt ko-administrering av fentanyl (125 µg/kg) og naltrexon (12,5 µg/kg) via intraperitoneal injeksjon

PK-måling	Analytt	SAN 11	SAN 12	SAN 13	SAN 14	SAN 15
C_{maks} (pg/ml)	Naltrexon	2409	2938	3196	1073	963
	Fentanyl	17851	24730	27825	6417	5950
	Norfentanyl	911	965	1457	2692	3019
$t_{1/2}(t)$	Naltrexon	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Fentanyl	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167
	Norfentanyl	1.00	0.750	1.00	2.00	0.167
AUC_{inf} (pg•t/ml)	Naltrexon	1903	2092	1870	NC	426
	Fentanyl	23772	27690	23180	NC	5387
	Norfentanyl	5096	5245	4303	9417	6203
$t_{1/2}(t)$	Naltrexon	0.460	0.539	0.363	NC	0,396
	Fentanyl	1.51	2.09	1.12	NC	2.03
	Norfentanyl	3.34	3.48	1.60	1.41	1.81

10

Eksempel 19

[0329] Denne studien ble utformet for å innhente transbukkale strømningsdata og den farmakokinetiske profilen av tre forskjellige 7-dagers 3M transdermale fentanylsammensetninger og Duragesic®-sammensetningen. Forekomsten i plasma og farmakokinetisk profil i plasma for naltrexon ble også overvåket i denne studien.

- [0330] En gruppe på 9 Beagle hannhunder ble brukt i en modifisert kryssutforming. I den første fasen av studien fikk hundene en enkel bukkal påføring av fentanyl i 30 minutter som Duragesic® gel (3 hunder) eller som en Duragesic® chicle (6 hunder). Etter en utskyllingsperiode på 3 uker fikk hundene en enkelt 30 minutters bukkal påføring av fentanyl fra en av tre prototyper av transdermale systemer (3 hunder/sammensetning, 2Di, 1Ci eller U2b). Etter en andre utskyllingsperiode på 3 uker fikk alle 9 hundene administrert en enkelt intravenøs (IV) ko-injeksjon med fentanyl og naltrexon (til 45 µg/kg av hvert opiat).
- [0331] Blodprøver ble tatt fra hver hund i hver fase av studien før dosering, 5, 10, 20, 30, 45 og 60 minutter, og ved 2, 3, 4, 6, 8 og 24 timer etter fentanyldose. Det separerte plasmaet ble lagret ved – 20 °C til analyse ved LC-MS-MS for konsentrasjoner av fentanyl, norfentanyl, naltrexon og 6-p-naltrexol. Standardkurvene for fentanyl og dets stoffskifteprodukt strekker seg fra 50 til 1000 pg/ml, mens standardkurvene for naltrexon og 6-p-naltrexol strekker seg fra 10 til 505 pg/ml.
- [0332] Etter administrering av Duragesic® gel til den bukkale slimhinnen på 3 hunder, innhentet man en lignende profil av fentanyl plasma $C_{\max}$ (gjennomsnitt på 1371 pg/ml), $AUC_{\inf}$ (gjennomsnitt på 3473 pg•t/ml) og fentanyl plasmakonsentrasjon i forhold til tid. Ved påsetting av en Duragesic® chicle på 2 cm² på den bukkale slimhinnen, fant man betydelig variasjon mellom hundene (n = 6) i profilen over konsentrasjon i forhold til tid. Dette skyldtes først og fremst variasjonen i framstillingen av chicle (dvs. Mengden av gel i 2 cm² chicle) i forhold til hundenes individuelle absorpsjon og farmakokinetikk. Plasma $C_{\max}$ -verdiene strakte seg fra 1355 til 5031 pg/ml (gjennomsnitt på 3095 pg/ml), og $AUC_{\inf}$ (gjennomsnitt på 7923 pg•t/ml) viste en lignende variabilitet mellom hundene på de 6 hundene som ble studert.
- [0333] 3M-sammensetningen, U2b, ga størst variabilitet i profilen for fentanylplasma-konsentrasjon i forhold til tid av alle sammensetninger som ble testet. Verdiene for $C_{\max}$ strakte seg fra 2204 til 12900 pg/ml (gjennomsnitt på 6532 pg/ml) og $AUC_{\inf}$ strakte seg fra 4337 til 15719 pg•t/ml.
- [0334] Etter påføring av 2Di transdermal sammensetning til den bukkale slimhinnen til hundene, var profilene for plasmakonsentrasjoner for fentanyl og naltrexon og tilhørende farmakokinetiske (PK) målinger sammenfallende blant 3 av hundene. $C_{\max}$ fentanyl strakte seg fra 2908 til 4208 pg/ml, og $t_{\max}$ strakte seg fra 0,3 til 0,5 timer. Verdiene for $AUC_{\inf}$ strakte seg fra 5948 til 8890 pg•t/ml, og verdiene for $t_{1/2}$ strakte seg fra 1,6 til 2,1 timer. $C_{\max}$ for naltrexon strakte seg fra 963 til 1651 pg/ml, $t_{\max}$ strakte seg fra 0,5 til 0,8 timer, og verdiene for $AUC_{\inf}$ strakte seg fra 1764 til 3139 pg•t/ml. Verdiene for $t_{1/2}$ strakte seg fra 0,8 til 1,2 timer, omtrent 5 0% av verdiene for fentanyl $t_{1/2}$.
- [0335] Et forhold mellom fentanyl og naltrexon så lavt som 2:1 ble opprettholdt fra 20 minutter til omtrent 90 minutter etter bukkal påføring av 2Di transdermal sammensetning.
- [0336] Etter påføring av 1Ci transdermal sammensetning til den bukkale slimhinnen til hundene, var profilene for plasmakonsentrasjoner for fentanyl og naltrexon og tilhørende PK-målinger sammenfallende blant de tre hundene. Fentanyl plasma- $C_{\max}$ strakte seg fra 7369 til 9821 pg/ml som var høyere enn med sammensetningen 2Di. Verdiene for fentanyl plasma $AUC_{\inf}$ strakte seg fra 9926 til 13168 pg•t/ml (også betydelig høyere enn hva man fikk med sammensetningen 2Di). Tilhørende verdier for $t_{\max}$ strakte seg fra 0,3 til 0,5 timer, og verdiene $t_{1/2}$ strakte seg fra 2,0 til 2,2 timer. Naltrexon-målingene var lik

naltrexon-målingene med sammensetningen 2Di. Plasmaverdiene for C_{maks} til naltrexon med 1Ci transdermal sammensetning strakte seg fra 1011 til 1637 pg/ml, t_{maks} strakte seg fra 0,3 til 0,8 timer, og verdiene for AUC_{inf} for naltrexon strakte seg fra 1121 til 1709 pg•t/ml. Verdiene $t_{1/2}$ for naltrexon var omtrent halvparten av verdien for fentanyl, fra 0,90 til 1,0 t.

[0337] For denne sammensetningen var det ikke mulig å oppnå et forhold på 2:1 mellom fentanyl og naltrexon hos noen av de 3 hundene. Mens naltrexon-konsentrasjonen i plasmaet er lik med sammensetningen 2Di, var plasma-konsentrasjonen av fentanyl høyere, mest sannsynlig på grunn av tilstedeværelse av permeasjonsforbedrer i limlaget.

[0338] Observasjonene ved buret for ko-administrert fentanyl pluss naltrexon bekreftet muligheten for at et forhold 1:1 mellom naltrexon og fentanyl blokkerer den sedative effekten av fentanyl. Mens begge sammensetningene 1Ci og 2Di leverte naltrexon til den systemiske sirkulasjonen, var sammensetningen 2Di mer effektiv i å levere naltrexon (raskere og høyere systemiske konsentrasjoner) og hadde en saktere levering av fentanyl. Denne kombinasjonen resulterte i plasmaforhold naltrexon:fentanyl så lavt som 1:2 fra 20 til 90 minutter etter påføring. Dette ble også bekreftet av en høyere trans-bukkal strømningsrate for naltrexon enn fentanyl med sammensetningen 2Di.

[0339] Den endrete kryssutføringen av eksperimentet for studien var som følger: Table 20

Gruppe ^a	N	Behandling	Fase	Dosering	Rute
1	3	Duragesic® gel	1	30 µl,	Bukkal
2	6	Duragesic® chicle	1	2 cm ²	Bukkal
3	3	U2b	2	2 cm ²	Bukkal
4	3	2Di	2	2 cm ²	Bukkal
5	3	1 Ci	2	2 cm ²	Bukkal
6	9	Fentanyl pluss naltrexon	3	45 µg/kg av hver	IV

a) Totalt 9 hunder ble brukt i denne studien. Hundene fra gruppene 1 og 2 var de samme hundene som ble brukt i gruppene 3, 4 og 5, og 6. Det var et minimum på 3 ukers utskyllingsperiode mellom hver fase.

[0340] Alle hundene i gruppene 1 til og med 5 fikk naloxon (20 µg/kg) som en sakte (omtrent 30 sekunder) IV bolus (400 µg/ml) omtrent 30 minutter før bukkal påføring av fentanyl.

[0341] Gruppe 1. Tre hunder fikk administrert 30 µl av Duragesic® gel, ved hjelp av en positiv displasement pipette, til et område mellom gom og kinn. Hundenes munn ble holdt lukket, og trykk ble påført for å holde kinnet mot tennene/gommen i 30 minutter. Blodprøver ble tatt på tidspunktene angitt nedenfor.

[0342] Gruppe 2. På seks hunder ble en 2 cm² (omtrent) chicle med Duragesic® påført området mellom gom og kinn. Hundenes munn ble holdt lukket, og trykk ble påført for å holde kinnet mot tennene/gommen i 30 minutter. Blodprøver ble tatt på tidspunktene angitt nedenfor.

[0343] Gruppe 3, 4 og 5. Etter en utskyllingsperiode på 3 uker ble de 9 hundene (fra gruppe 1 og 2) delt inn i tre grupper. Tre hunder ble tilordnet gruppene 3, 4 og 5. Hundene i gruppe 3 hadde en 2 cm² U2b prototype fentanyl transdermalt system plassert mellom gom og kinn. Hundene i gruppe 4 fikk et 2 cm² transdermalt plaster av sammensetningen 2Di, mens de i gruppe 5 fikk sammensetningen 1Ci påført på samme måte. Hundenes munn

ble holdt lukket, og trykk ble påført for å holde kinnet mot tennene/gommen i 30 minutter. Blodprøver ble tatt på tidspunktene angitt nedenfor.

[0344] Gruppe 6. Etter ytterligere en 3 ukers utskyllingsperiode, fikk hver av de ni hundene fentanyl og naltrexon, 45 µg/kg hver, som en ko-injeksjon inn i den ikke-kanylerte (kontralateral) hodevenen. Blodprøver ble tatt på tidspunktene angitt nedenfor.

[0345] Blodprøvetaking: Blodprøvene ble tatt i polypropylenrør inneholdende K₂EDTA, merket med minimum følgende informasjon: studienummer, dosegruppe, dyrenummer og tid for prøvetaking. Omtrent 3 ml ble tatt via hode- (eller safenøs-) kanyle fra hver hund før dosering, 5, 10, 20, 30, 45 og 60 min, og ved 2, 3, 4, 6 og 8 timer etter fentanyldosen. En prøve 24 timer etter dosering ble tatt fra hals- eller hodevenen. Blodprøvene ble holdt på is til separasjon av plasma (vanligvis i løpet av 1 time etter prøvetaking). Blodprøvene ble sentrifugert ved 4 °C, og resulterende plasma ble separert og lagret i korrekt merkede polypropylenbeholdere ved omtrent – 70 °C til analyse.

[0346] Plasmaprøvene (0,200 ml) ble analysert for konsentrasjoner av fentanyl, norfentanyl, naltrexon og 6-p-naltrexol. Etter tilsetning av interne standarder ble prøvene utsatt for ekstraksjon av solid fase. Ekstraktet ble tørket og resuspendert i 100 µl acetonitrile og analysert ved LC-MS/MS. Standardkurvene var lineære over området fra 50,0 til 1000 pg/ml for fentanyl og norfentanyl. Standardkurvene for naltrexon og 6-p-naltrexol var lineære over området fra 10,1 til 505 pg/ml. Prøvene som overskred standardkurven ble fortynnet med interferensfritt plasma og analysert på nytt.

[0347] De ikke-kompartementale farmakokinetiske målingene fra gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonsdata ble bestemt med WinNonlin, versjon 1.5. AUC-verdien ble estimert med den lineære trapesoidalregelen. Null ble benyttet for alle konsentrasjoner som var mindre enn LLOQ av undersøkelsen. Tilsynelatende $t_{1/2}$ ble beregnet som $t_{1/2} = 0,693/\lambda$ hvor λ er elimineringsraten konstant estimert fra regresjon av terminalhelningen av kurven til konsentrasjonen i forhold til tiden. Minst 3 plasmakonsentrasjoner etter toppkonsentrasjonen på terminalfase ble brukt til determinering av λ , og koeffisienten for determinering (R^2) måtte være større enn eller lik 0,85.

[0348] Plasmaklaringen av fentanyl og naltrexon ble beregnet med WinNonlin fra I.V.-dataene for hver hund. Disse verdiene ble brukt til å beregne den transbukkal strømmingen av fentanyl og naltrexon for hver hund med de forskjellige sammensetningene som ble administrert.

$$\text{Strømning} = \frac{AUC_{\text{bukkal}}}{A_{\text{real}} \times t_{\text{plaster}}} \times \text{Klaring}_{\text{IV}} \times \text{bukkal påføring}$$

[0349] De beregnede resultatene er en tilnærming da ligningen går ut fra konstant levering, som i hundemodellen normalt tar en time (Cassidy, J.P., *et al.*, "Controlled buccal delivery of buprenorphine," *J. Controlled Release* 25:21-29 (1993)).

[0350] Gjennomsnittlige PK-målinger for fentanyl, naltrexon og norfentanyl er oppført i henholdsvis tabellene 21, 22 og 23.

[0351] De individuelle profilene for fentanyl plasmakonsentrasjonene i forhold til tiden for bukkal påføring av 30 µl Duragesic® gel til hunder (dyrenummer CSDATI, CSCAGR og CSUAFI) er plottet i figure 29 og de individuelle PK-målingene er oppført i tabell 24.

Plasmakonsentrasjonsprofilene og PK-målingene var like for alle tre hundene. Verdiene for C_{maks} strekte seg fra 1206 til 1539 pg/ml mens t_{maks} -verdiene var omtrent 1 time (0,75 -1,00 t). Verdiene for AUC_{inf} strekte seg fra 3555 til 3763 pg•t/ml mens $t_{1/2}$ strekte seg fra 1,6 til 1,8 timer.

- 5 [0352] De individuelle profilene for fentanylplasmakonsentrasjon i forhold til tid for 30-minutters bukkal påføring av et 2 cm² chiclet med Duragesic® er plottet i figur 30. Individuelle PK-målinger er opplistet i tabell 22. Plasmakonsentrasjonsprofilene og PK-målingene viste en bred variabilitet blant de 6 hundene (dyrenummer CSCACV, CSDAGC, CSDAGD, CSDAGW, CSDAJN og CSDAYT). C_{maks} strakte seg fra 1355 til 10 5031 pg/ml, t_{maks} strakte seg fra 0,5 til 1 time, og verdiene for AUC_{inf} strakte seg fra 3175 til 16683 pg•t/ml. $t_{1/2}$ strakte seg fra 1,5 til 2,1 timer hos de 5 hundene hvor plasmakonsentrasjonen av fentanyl var BLQ ved 24 timer. For hund CSDAGC ble en gammafase av eliminering detektert med en $t_{1/2}$ på 5-0 timer.
- 15 [0353] De individuelle profilene for fentanylplasmakonsentrasjonene i forhold til tiden for 30-minutters bukkal påføring av 2 cm² av sammensetning U2b (ingen naltrexon i sammensetningen) på hundene CSDAGW, CSDAJN og CSDAGC er plottet i figur 31. De individuelle PK-målingene er opplistet i tabell 26. Hund CSDAGW hadde en ekstremt høy C_{maks} sammenlignet med de andre to hundene (C_{maks} strakte seg fra 2204 til 20 12900 pg/ml). Mens t_{maks} var 0,50 timer for alle tre hundene, strakte verdiene for AUC_{inf} seg fra 4337 til 15719 pg•t/ml med hund CSDAGC som ga den lave verdien og de to andre hunden i øvre del. The $t_{1/2}$ strakte seg fra 2,1 til 4,1 timer.
- 25 [0354] De individuelle profilene for fentanyl- og naltrexonplasmakonsentrasjonene i forhold til tiden for 30-minutters bukkal påføring av 2 cm² sammensetning - 2Di til hundene CSDAFI, CSCAGR og CSGACN er plottet i figur 33. Individuelle PK-målinger er opplistet i tabell 27. Profilene for fentanylplasmakonsentrasjon og tilhørende PK-målinger var samsvarende blant de 3 hundene. Et lignende samsvar mellom hundene ble observert for naltrexon. Plasmanverdiene C_{maks} for fentanyl strakte seg fra 2908 til 4208 30 pg/ml, og t_{maks} -verdiene strakte seg fra 0,3 til 0,5 timer. Plasmaverdiene AUC_{inf} for fentanyl strakte seg fra 5948 til 8890 pg•t/ml, og verdiene for $t_{1/2}$ strakte seg fra 1,6 til 2,1 timer. Plasmaverdiene C_{maks} for naltrexon strakte seg fra 963 til 1651 pg/ml, t_{maks} strakte seg fra 0,5 til 0,8 timer, og naltrexonplasmaverdiene for AUC_{inf} strakte seg fra 1764 til 3139 pg•t/ml. Verdiene $t_{1/2}$ strakte seg fra 0,8 til 1,2 timer omtrent 50 % $t_{1/2}$ verdiene for fentanyl.
- 35 [0355] Forholdene mellom plasmakonsentrasjonene for fentanyl og naltrexon er plottet i figur 32. Et forhold så lavt som 2 fentanyl til en naltrexon ble opprettholdt fra 20 til 90 minutter etter bukkal påføring.
- 40 [0356] De individuelle profilene for fentanyl- og naltrexonplasmakonsentrasjonene i forhold til tiden for 30-minutters bukkal påføring av 2 cm² sammensetning - 1Ci til hundene CSDAGD, CSDATI og CSDAYT er plottet i figur 8G, og de individuelle PK-målingene er opplistet i tabell 28. I likhet med sammensetningen 2Di, var profilene for fentanylplasmakonsentrasjon og tilhørende PK-målinger samsvarende blant de 3 hundene. Et lignende samsvar mellom hundene ble observert for naltrexon. Plasmaverdiene C_{maks} for fentanyl strakte seg fra 7369 til 9821 pg/ml, t_{maks} strakte seg fra 0,3 til 0,5 timer, og fentanylplasmaverdiene for AUC_{inf} strakte seg fra 9926 til 13168 45 pg•t/ml. Verdiene for $t_{1/2}$ strakte seg fra 2,0 til 2,2 t. Naltrexonplasma C_{maks} strakte seg fra 1011 til 1637 pg/ml, t_{maks} strakte seg fra 0,3 til 0,8 t, og naltrexonplasma AUC_{inf}

verdiene strakte seg fra 1121 til 1724 pg•t/ml. Verdiene $t_{1/2}$ for naltrexon var omtrent halvparten av verdien for fentanyl, og strakte seg fra 0,90 til 1,0 t.

[0357] Forholdet mellom plasmakonsentrasjonene for fentanyl og naltrexon er plottet i figur 34. Det var ikke mulig å oppnå et forhold på 2 fentanyl til 1 naltrexon i noen av de 3 hundene med sammensetningen 1Ci. Mens naltrexon-konsentrasjonen i plasmaet var lik med sammensetningen 2Di, var plasma-konsentrasjonen av fentanyl høyere, mest sannsynlig på grunn av tilstedeværelse av permeasjonsforbedrer i limlaget.

[0358] Gjennomsnittlige profiler for plasmakonsentrasjon av fentanyl og naltrexon i forhold til tiden etter ko-administreringen av 45 µg/kg av fentanyl og naltrexon er plottet i figur 36. De individuelle profilene er plottet i figurene 37, 38 og 39. De individuelle PK-målingene for både fentanyl og naltrexon er opplistet i tabell 29. Plasmakonsentrasjonsprofilene av fentanyl var lik plasmaprofilene av naltrexon for hver av hundene. Innenfor hver hund var PK-målingene for fentanyl og naltrexon på grunn av ko-administreringen av like konsentrasjoner av fentanyl og naltrexon lik for de to stoffene. Fentanyl C_{maks} strakte seg fra 6445 til 11655 pg/ml mens naltrexon C_{maks} strakte seg fra 4658 til 113941 pg/ml. Fentanyl AUC_{inf} -verdiene strakte seg fra 8628 til 15516 pg•t/ml mens naltrexon AUC_{inf} -verdiene var lavere og strakte seg fra 5408 til 14027 pg•t/ml. Hovedforskjellen var i $t_{1/2}$ -verdiene som var kortere for naltrexon og strakte seg fra 0,915 til 1,31 timer sammenlignet med 1,76 til 6,30 timer for fentanyl.

[0359] Mens det var mulig å kvantifisere konsentrasjonen av 6-p-naltrexol i plasmaet til de fleste hundene, var det kun noen få tidspunkter per hund hvor konsentrasjonene var over nedre LOQ (10 pg/ml).

[0360] IV-klaringen av fentanyl og naltrexon ble brukt til å bestemme transbukkal strømning fra de forskjellige sammensetningene. Den eneste faste strømningen ble oppnådd fra Duragesic® gel. Alle andre sammensetningene viste variabel transbukkal strømning. Som forventet speilet i de fleste tilfellene den transbukkale strømmingen av fentanyl strømmingen av naltrexon.

[0361] Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon til norfentanyl i forhold til tid er plottet i figur 40. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon overskred aldri 600 pg/ml. Det var en forsinkelse på 20 til 30 minutter mellom forekomsten av fentanyl og av kvantifiserbar norfentanyl plasmakonsentrasjoner for alle bukkale påføringer. I likhet med og i samsvar med fentanylplasmakonsentrasjoner, er det et stort standardavvik rundt gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner for norfentanyl ved de fleste tidspunktene. De individuelle norfentanyl-målingene er funnet i tabellene 24 til 29 mens de gjennomsnittlige målingene basert på sammensetningen finnes i tabell 23.

[0362] Plasmaprøvene ble analysert for det menneskelige stoffskifteproduktet til naltrexon, 6-β-naltrexol. Som forventet var det svært få eksempler med kvantifiserbare konsentrasjoner av dette kjemikaliyet, da det er kjent at naltrexon ikke metaboliseres i signifikant grad til dette materialet i hunder.

[0363] Sedering av varierende grader ble observert ved alle bukkale påføringer. Det var en trend mellom høyere fentanyl plasmakonsentrasjon og en større sansynlighet for sedering, men denne var ikke absolutt og var ikke kvantitativ. Sedering ble ikke observert i løpet av IV-fasen av studien.

[0364] Duragesic® gel produserte en farmakokinetisk profil som var fast for de tre hundene. Variabiliten i forbindelse med frysing og kutting av 2 cm² chicle fra Duragesic® plasteret produserte en variabel farmakokinetisk profil mellom hundene. Chiclene ga også en gjennomsnittlig C_{maks}-verdi som var omtrent tre ganger høyere enn 30 µl av gel mens gjennomsnittlig AUC_{inf}-verdi var omtrent dobbelt så stor fra chicle som fra gelen. Aktuell mengde gel i chicle ble ikke bestemt.

[0365] Observasjonene ved buret for ko-administrert fentanyl pluss naltrexon bekreftet muligheten for at et forhold 1:1 mellom naltrexon og fentanyl blokkerer den sedative effekten av fentanyl. Sammensetningene 1Ci og 2Di var i stand til å levere naltrexon til den systemiske sirkulasjonen. Sammensetningen 2Di var mer effektiv ved levering av naltrexon (raskere og ved høyere systemiske konsentrasjoner) og hadde en saktere fentanyll levering (lik gjennomsnittsom Duragesic® chicle). Denne kombinasjonen resulterte i plasmaforhold naltrexon:fentanyl så lavt som 1:2 fra 20 til 90 minutter etter påføring. Dette ble også bekreftet med beregningen av transbukkal strømning når beregnet strømning av naltrexon var større enn fentanyl for sammensetningen 2Di.

7. TABELLER

Tabell 21. Gjennomsnittlige PK-målinger for fentanyl etter administrering av fentanyl via bukkal påføring eller IV-administrering i beagle-hunder

PK-måling	Sammensetning	Duragesic		U2b	2Di	1Ci	IV
		Gel	Chicle				
	Gjennomsnitt	1371	3095	6532	3561	8454	8828
C _{maks} (pg/ml)	SD	167	1258	5632	650	1250	1914
	CV (%)	12.1	40.7	862	18.3	14.8	21.7
	Gjennomsnitt	0.9	0.7	0.5	0.4	0.4	0.1
t _{1/2} (t)	SD	0.144	0.20	0	0.098	0.0981	0.000
	CV (%)	15.7	30.62	0,	22.1	22.1	0
	Gjennomsnitt	3473	7923	9519	6987	10550	11579
AUC _{inf} (pg•t/ ml)	SD	141	5007	5215	1296	1650	2475
	CV (%)	4.05	63.2	54.8	18.6	15.6	21.4
	Gjennomsnitt	1.7	2.3	2.8	1.8	2.1	2.9
t _{1/2} (t)	SD	0.149	133	1.13	0.262	0.116	1.57
	CV (%)	8.67	58.2	40.0	14.4	5.51	54.3

Tabell 22. Gjennomsnittlige PK-målinger for naltrexon etter administrering av fentanyl via bukkal påføring eller IV-administrering i beagle-hunder

PK måling	Sammensetning	Duragesic		Duragesic			
		Gel	Chicle	U2b	2Di	1Ci	IV
C _{max} (pg/ml)	Gjennomsnitt				1322	1417	8330
	SD	N/A	N/A	N/A	345	352	2773
	CV (%)				26.1	24.8	33.3
t _{maks} (t)	Gjennomsnitt				0.58	0.53	0.08
	SD	N/A	N/A	N/A	0.144	0.210	0.000
	CV (%)				24.7	39.8	0
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Gjennomsnitt				2499	1496	8605
	SD	N/A	N/A	N/A	694	339	2881
	CV (%)				27.8	22.7	33.5
t _{1/2} (t)	Gjennomsnitt				0.9	0.9	1.1
	SD	N/A	N/A	N/A	0.212	0.0367	0.147
	CV (%)				23.1	3.9	13.2

Tabell 23. Gjennomsnitt PK-målinger for norfentanyl etter administrering av fentanyl via bukkal påføring eller IV-administrering i beagle-hunder

PK-måling	Fentanyl kilde	Duragesic®					
		gel	chicle	U2b	2Di	1Ci	IV
C_{maks} (pg/ml)	Gjennom snitt	311	636	343	304	309	417
	SD	121	591	184	69,0	51.0	139
	CV (%)	38.9	92.9	53.6	22.6	16.5	33.3
$t_{maks}(t)$	Gjennom snitt	2.3	3.2	2.7	1.7	3.0	1.5
	SD	0.577	1.83	0.577	0.577	1.00	0.814
	CV (%)	24.7	57.9	21.7	34.6	33.3	55.3
AUC_{inf} (pg•t/ml)	Gjennom snitt	1814	2905	2761	1587	4450	2379
	SD	683	2112	1836	332	692	714
	CV (%)	37.6	72.7	66.5	20.9	15.5	30.0
$t_{1/2}(h)$	Gjennom snitt	3.14 ¹	3.48	6.12	3.54	20.8	4.36
	SD	NA	1.17	1.92	0.885	NC	1.80
	CV (%)	NA	33.5	31.3	25.0	NC	41.2

¹) kun mulig med nøyaktig beregning for en hund.

Tabell 24. Individuelle PK-målinger for beagle-hunder etter påføring av 30 µl (omtrent 0,9 mg fentanyl) Duragesic® Gel til bukkal slimhinne

PK-måling	Medikament stoff	CSUAFI	CSCAGR	CSDATI
C_{max} (pg/ml)	Fentanyl	1206	1367	1539
	Norfentanyl	289	202	441
$t_{maks}(t)$	Fentanyl	1.00	0.75	1.00
	Norfentanyl	2.00	3.00	2.00
AUC_{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	3683	3555	3763
	Norfentanyl*	1665	1218	2558
$t_{1/2}$ (t)	Fentanyl	1.76	1.85	1.56
	Norfentanyl	NC	NC	3.14
Bukkal strøming (µg/cm ² -t)	Fentanyl	10.9	18.5	15.9

* da $t_{1/2}$ ikke kunne beregnes for norfentanyl til mange hunder, ble AUC_{inf} brukt.

Tabell 25. Individuelle PK-målinger for beagle-hunder etter påføring av et 2 cm² Duragesic® chicle til bukkal slimhinne

PK-måling	Medikament stoff	CSCAC	CSDAG	CSCAG	CSDAG	CSDAJ	CSDAY
		V	C	D	W	N	T
C _{max} (pg/ml)	Fentanyl	3377	5031	2666	2409	3729	1355
	Norfentanyl	346	435	211	901	1722	201
t _{1/2} (t)	Fentanyl	0.75	0.50	0.50	0.75	1.00	0.50
	Norfentanyl	4.00	2.00	2.00	6.00	4.00	1.00
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	5958	16683	5092	6162	12572	3175
	Norfentanyl*	1985	2359	1342	3592	6860	1293
t _{1/2} (t)	Fentanyl	1.53	4.97	1.64			
	Norfentanyl	3.29	NC	NC	1.52	2.09	1.99
					NC	2.42	4.73
Bukkal strømming (µg/cm ² - h)	Fentanyl	20.35	73.41	16.64	20.93	53.84	9.21

* da t_{1/2} ikke kunne beregnes for norfentanyl til mange hunder, ble AUC_{inf} brukt.

Tabell 26. Individuelle PK-målinger for beagle-hunder etter påføring av et 2 cm² U2b (3M sammensetning) transdermalt plaster til bukkal slimhinne

PK-måling	Medikament stoff	CSDAGC	CSDAGW	CSDAJN
C _{maks} (pg/ml)	Fentanyl	2204	12900	4492
	Norfentanyl	158	526	346
t _{1/2} (t)	Fentanyl	0.50	0.50	0.50
	Norfentanyl	3.00	2.00	3.00
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	4337	15719	13207
	Norfentanyl	2085	3714	5200
t _{1/2} (t)	Fentanyl	2.05	2.29	4.11
	Norfentanyl	7.60	3.96	6.80
Bukkal strømming (µg/cm ² -t)	Fentanyl	19.1	53.4	56.6

Tabell 27. Individuelle PK-målinger for beagle-hunder etter påføring av et 2 cm² 2Di (3M sammensetning) transdermalt plaster til bukkal slimhinne

PK-måling	Medikament stoff	Tatovering CSCACN	Tatovering CSDAFI	Tatovering CSCAGR
C _{max} (pg/ml)	Fentanyl	3567	2908	4208
	Norfentanyl	349	225	338
	Naltrexon	1651	963	1353
t _{1/2} (t)	Fentanyl	0.50	0.50	0.33
	Norfentanyl	2.00	1.00	2.00
	Naltrexon	0.50	0.75	0.50
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	7279	5948	8890
	Norfentanyl	2303	1785	2187
	Naltrexon	3139	1764	2656
t _{1/2} (t)	Fentanyl	1.57	1,78	2.09
	Norfentanyl	3.12	4.56	2.95
	Naltrexon	0.785	0.804	1.16
Bukkal strøming (µg/cm ² -t)	Fentanyl	24.9	17.6	46.4
	Naltrexon	57.3	22.6	64.1

Tabell 28. Individuelle PK-målinger for beagle-hunder etter påføring av et 2 cm² 1Ci (3M sammensetning) transdermalt plaster til bukkal slimhinne

PK-måling	Medikament stoff	Tatovering CSDAGD	Tatovering CSDATI	Tatovering CSDAYT
C _{maks} (pg/ml)	Fentanyl	7369	8173	9821
	Norfentanyl	335	341	250
	Naltrexon	1011	1637	1602
t _{1/2} (t)	Fentanyl	0.50	0.33	0.50
	Norfentanyl	4.00	3.00	2.00
	Naltrexon	0.75	0.33	0.50
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	10579	9926	13168
	Norfentanyl*	4822	4875	3652
	Naltrexon	1709	1724	1121
t _{1/2} (t)	Fentanyl	2.24	2.01	2.09
	Norfentanyl	NC	20.9	20.7
	Naltrexon	0.986	0.912	0.950
Bukkal strøming (µg/cm ² -t)	Fentanyl	34.6	41.9	38.2
	Naltrexon	35.6	51.1	30.5

* Da t_{1/2} ikke kunne beregnes for norfentanyl i en av hundene, og de andre 2 hadde r² verdier like over 0,85, er AUC_{inf} oppført.

Tabell 29. Individuelle PK målinger for beagle hanhunder etter IV adminstreringen av 45 µg av fenantyl og naltrexon

PK-måling	Medikament stoff	Medikament								
		CSC AG R	CSDA FI	CSDAJ N	CSCAC V	CSDA GC	CSCA GD	CSDA TI	CSDA GW	CSDAY T
C _{maks} (pg/ml)	Fentanyl	7096	11629	6445	11655	7184	8638	8166	8564	10072
	Norfentanyl	514	293	593	657	341	378	339	387	254
	Naltrexon	6460	10026	13941	10159	6610	6853	7228	4658	9036
t _{maks} (t)	Fentanyl	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
	Norfentanyl	0.5	2.0	2.0	0.8	1.0	3.0	2.0	1.0	1.0
	Naltrexon	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
AUC _{inf} (pg•t/ml)	Fentanyl	8628	15211	10508	13176	10227	13767	10655	13252	15516
	Norfentanyl	3511	4418	5329	4161	2639	3505	2577	2662	NC
	Naltrexon	7458	14027	12236	9869	7540	8648	6078	5408	6623
t _{1/2} (t)	Fentanyl	1.85	4.83	2.17	1.76	2.06	2.14	2.38	2.61	6.30
	Norfentanyl	4.1	8.5	4.2	3.0	3.9	4.7	4.0	2.5	NC
	Naltrexon	1.31	1.25	1.24	0.992	1.10	1.20	0.946	1.04	0.915
Klaring (ml/t)	Fentanyl	5216	2958	4283	3415	4400	3269	4224	3396	2900
	Naltrexon	6034	3208	3678	4560	5969	5204	7404	8322	6794

[0366] Denne oppfinnelsen er beskrevet med referanse til flere utførelsesformer av den. Den foregående detaljerte beskrivelsen og eksemplene er kun framsatt for tydelighet og forståelse, og ingen unødvendige begrensninger skal bli forstått ut fra disse. Det er tydelig for fagmannen at mange endringer kan foretas på de beskrevne utførelsesformene, uten å avvike fra oppfinnelsens tanke og omfang. Derfor skal ikke omfanget til oppfinnelsen bli begrenset til de eksakte detaljene til sammensetningene og strukturene beskrevet her, men i stedet av språket i kravene som følger.

P A T E N T K R A V

1. Transdermal doseringsform, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:
5 en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff og som har en proksimal overflate og en distal overflate; og
en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff og plassert distalt fra den aktive stoffkomponenten;
hvor den aktive stoffkomponenten definerer minst en kanal som forløper seg hovedsakelig
10 fra den proksimale overflaten til den distale overflaten.

2. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den aktive stoffkomponenten videre omfatter et polymermateriale og det aktive stoffet er dispergert i polymermaterialet, hvor doseringsformen videre omfatter en barriere innsatt mellom den distale
15 overflaten til den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten, og barrieren er impermeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende stoff.

3. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den proksimale overflaten til den aktive stoffkomponenten er en
20 hudkontaktende overflate og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetyl butyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin,
25 dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregoric, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin,
30 fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylheksedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mest foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et farmasøytisk
35 akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mest foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er særlig foretrukket.

4. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

den transdermale doseringsform kan levere når den er forsøkt endret med et forhold av motvirkende stoff og aktivt stoff på ca. 1 til ca. 10 til et forhold på ca. 1 til ca. 1, med omtalte aktive stoff fortrinnsvis fentanyl og omtalte motvirkende stoff fortrinnsvis naltrexon.

- 5 5. Transdermal doseringsform, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:
 en aktiv stoffkomponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff dispersert i
 polymermaterialet;
 en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff; og
 en diskontinuerlig barriere som er impermeabel for diffusjon av aktivt stoff og motvirkende
 10 stoff, med barrieren innsatt mellom den aktive stoffkomponenten og den motvirkende
 stoffkomponenten;
 hvor den aktive stoffkomponenten definerer minst en kanal som passerer hovedsakelig
 gjennom den aktive stoffkomponenten, og hvor barrieren flukter helt med nevnte polymermateriale.
- 15 6. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at
 den aktive stoffkomponenten har en hudkontaktende overflate, hvor barrieren omfatter en film med
 minst en barrierekanal gjennom denne, med den, minst ene, barrierekanalen fortrinnsvis er minst
 delvis innrettet med minst en kanal i den aktive stoffkomponenten, og hvor det aktive stoffet er en
 opioidagonist fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin, alfaprodin,
 20 anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin,
 dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol,
 dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetylbutyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin,
 etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon,
 hydromorfon, hydromorfodon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol,
 25 levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin,
 myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon,
 opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregoric, pentazocin, fenadoxon,
 fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid,
 profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen, propylhexedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et
 30 farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer
 foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det motvirkende stoffet er en
 opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin,
 nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger
 av to eller flere av de foregående, mer foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 35 derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og naltrexon eller
 et farmasøytisk akseptabelt salt derav er særlig foretrukket.

7. Transdermal doseringsform, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:
 en hudkontaktende komponent omfattende et polymermateriale og et aktivt stoff, hvor den

hudkontaktende komponenten har en første hudkontaktende overflate og en andre overflate motsatt for den hudkontaktende overflaten;

et bakstykke; og

en reservoarkomponent plassert mellom den hudkontaktende komponenten og bakstykket,

5 reservoarkomponenten omfatter et motvirkende stoff, hvor

det motvirkende stoffet i reservoarkomponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon med den hudkontaktende komponenten;

det aktive stoffet i den hudkontaktende komponenten er ikke i diffusjonell kommunikasjon med den reservoarkomponenten; og

10 doseringsformen omfatter i det minste en kanal som hovedsakelig passerer mellom den hudkontaktende overflaten og reservoarkomponenten.

8. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 7, karakterisert ved at bakstykket er en kontinuerlig polymerfilm, og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist fortrinnsvis
 15 valgt fra gruppen bestående av alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioxafetylbutyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazen, etorfin, dihydroetorfin, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, hydromorfodon,
 20 hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, pantopon, papaveretum, paregoric, pentazocin, fenadoxon, fendimetrazin, fendimetrazon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propoksyfen,
 25 propylhexedrin, sufentanil, tilidin, tramadol, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av naloxon, naltrexon, nalmefen, nalbufin, nalorfin, cyclazacin, cyclazocin, levallorfan, et farmasøytisk akseptabelt salt av disse, og blandinger av to eller flere av de foregående, mer foretrukket naltrexon
 30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, idet kombinasjonen av fentanyl eller et farmasøytisk aktivt salt derav og naltrexon eller et farmasøytisk aktivt salt derav er særlig foretrukket.

9. Transdermal doseringsform, karakterisert ved at den omfatter:

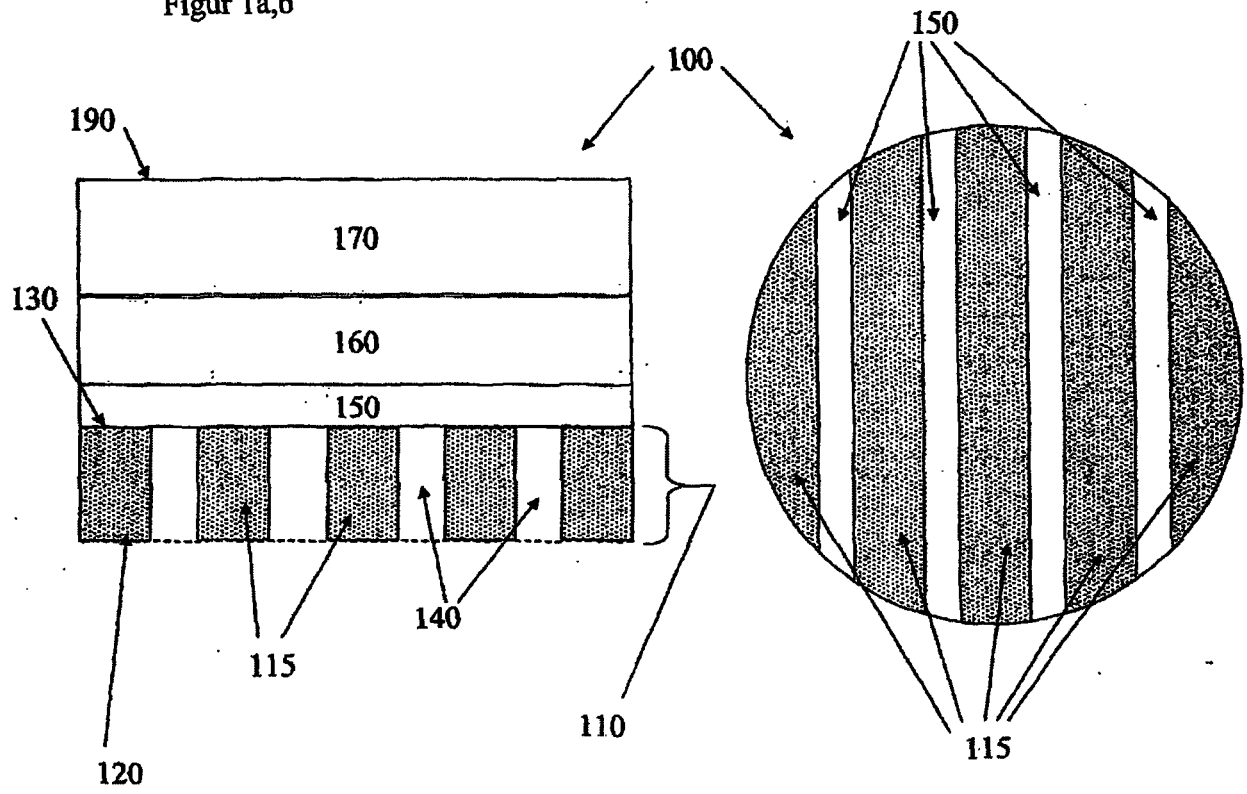
35 en aktiv stoffkomponent omfattende et aktivt stoff og som har en proksimal overflate og en distal overflate;

en motvirkende stoffkomponent omfattende et motvirkende stoff; hvor den motvirkende stoffkomponenten er plassert distalt for den distale overflaten til den aktive stoffkomponenten; og

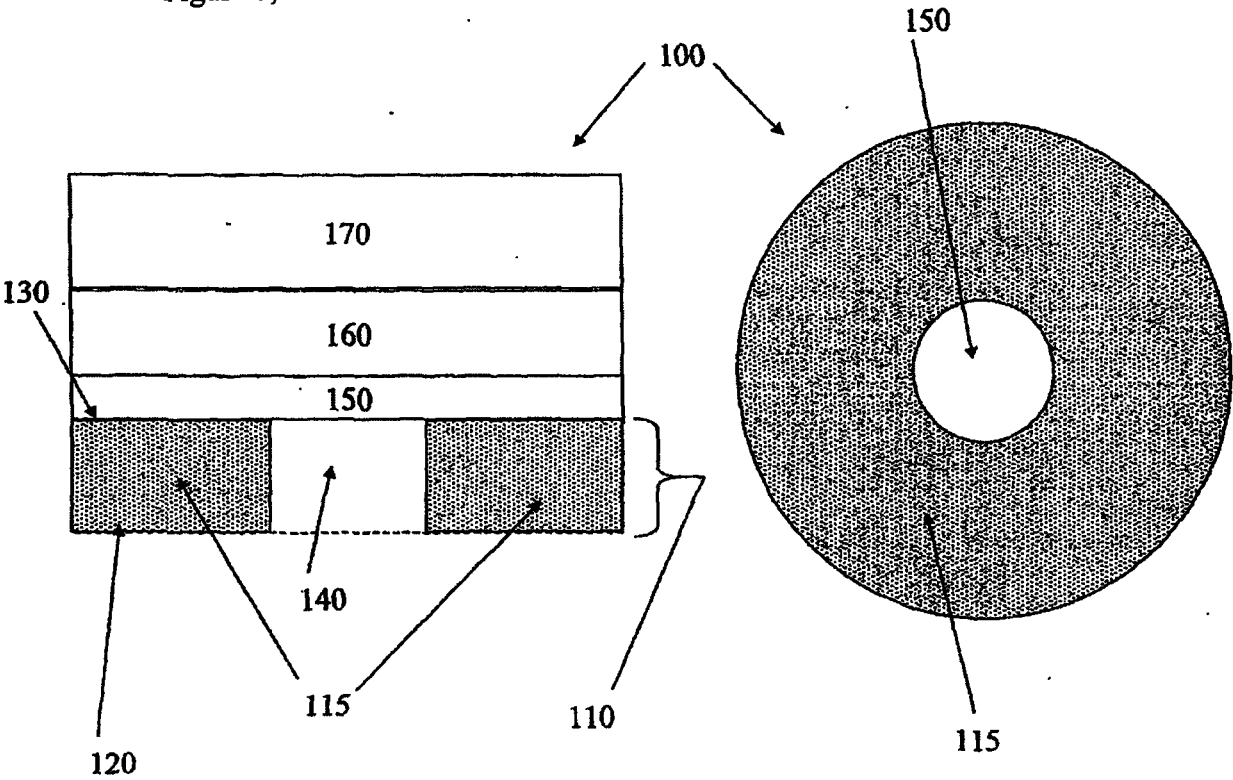
minst et middel for å frembringe fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten til den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten.

10. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t minst et middel for å gi fluidkommunikasjon mellom den proksimale overflaten av den aktive stoffkomponenten og den motvirkende stoffkomponenten er plassert i en ikke-perifer lokalisering på doseringsformen, hvor den aktive stoffkomponenten omfatter et polymermateriale, det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, opioidagonisten er mer foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og opioidantagonisten er mer foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
11. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t nevnte minst ene middel for å frembringe fluidkommunikasjon frembringer en kapillærkraft på en overflate til laget med motvirkende stoff i nærvær av en væske.
12. Transdermal doseringsform i samsvar med krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den aktive stoffkomponenten omfatter videre et polymermateriale, og hvor det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist, opioidagonisten er særlig foretrukket fentanyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og opioidantagonisten er særlig foretrukket naltrexon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
13. Anvendelse av en transdermal doseringsform i samsvar med krav 1, 5, 7 eller 12 for fremstilling av et medikament for behandling av smerte hos et menneske eller dyr.
14. Kit for smertebehandling hos en pasient, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter:
- (a) den transdermale doseringsformen i kravene 5 eller 12, hvor det aktive stoffet er en opioidagonist og det motvirkende stoffet er en opioidantagonist; og
 - (b) ett trykket sett med instruksjoner som instruerer bruken av den transdermale doseringsformen til behandling av smerte.

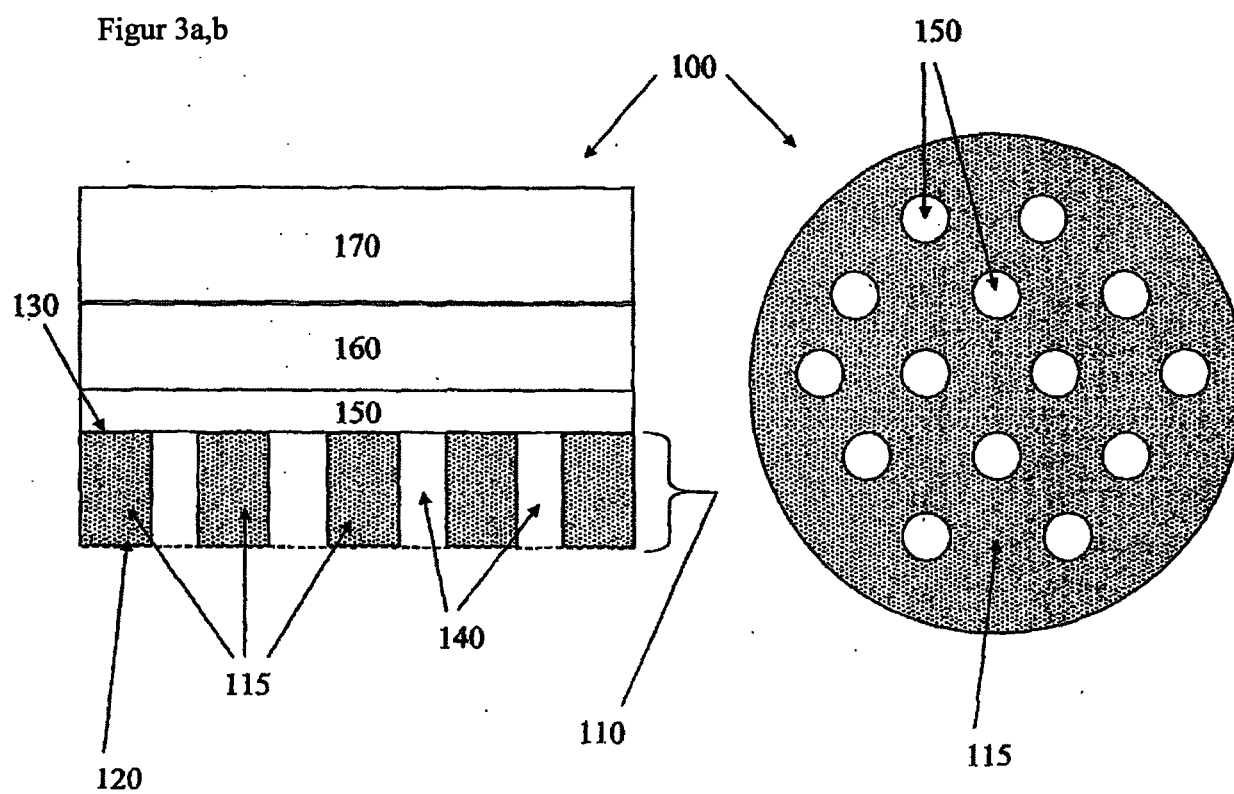
Figur 1a,b



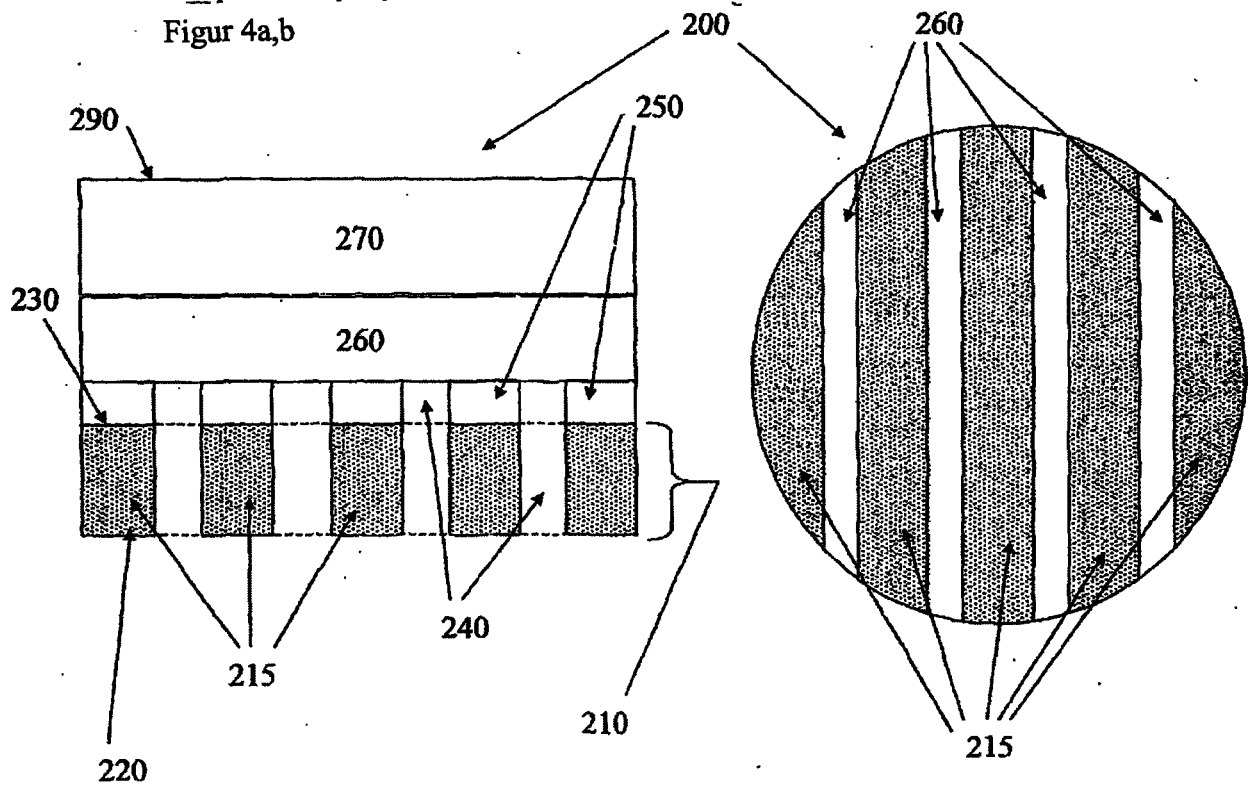
Figur 2a,b



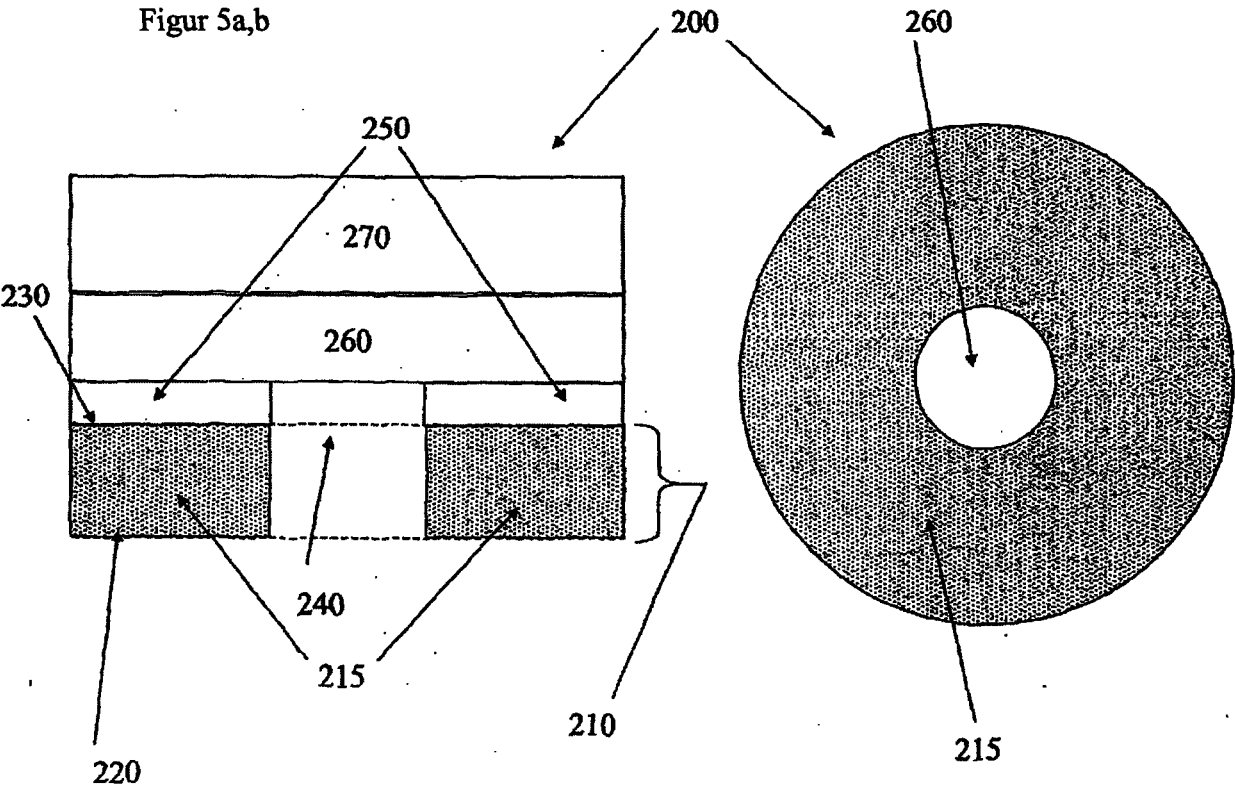
Figur 3a,b



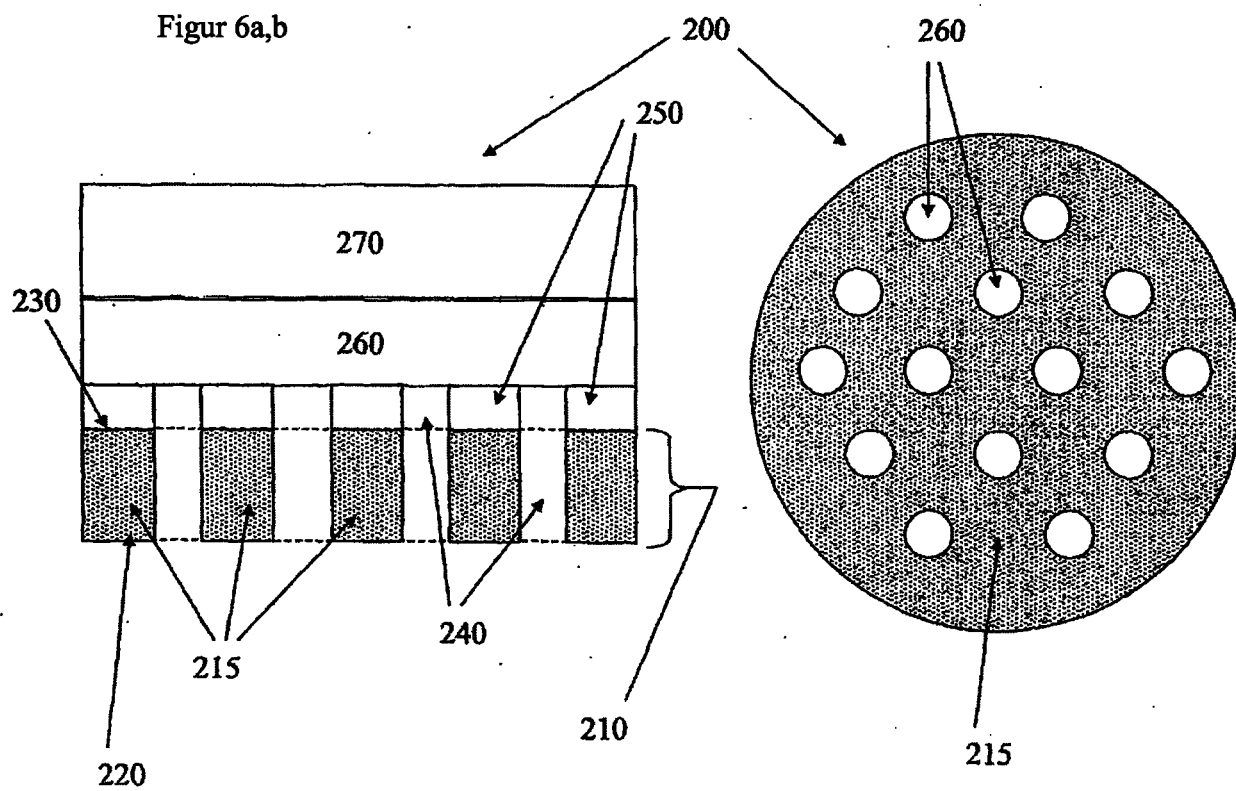
Figur 4a,b



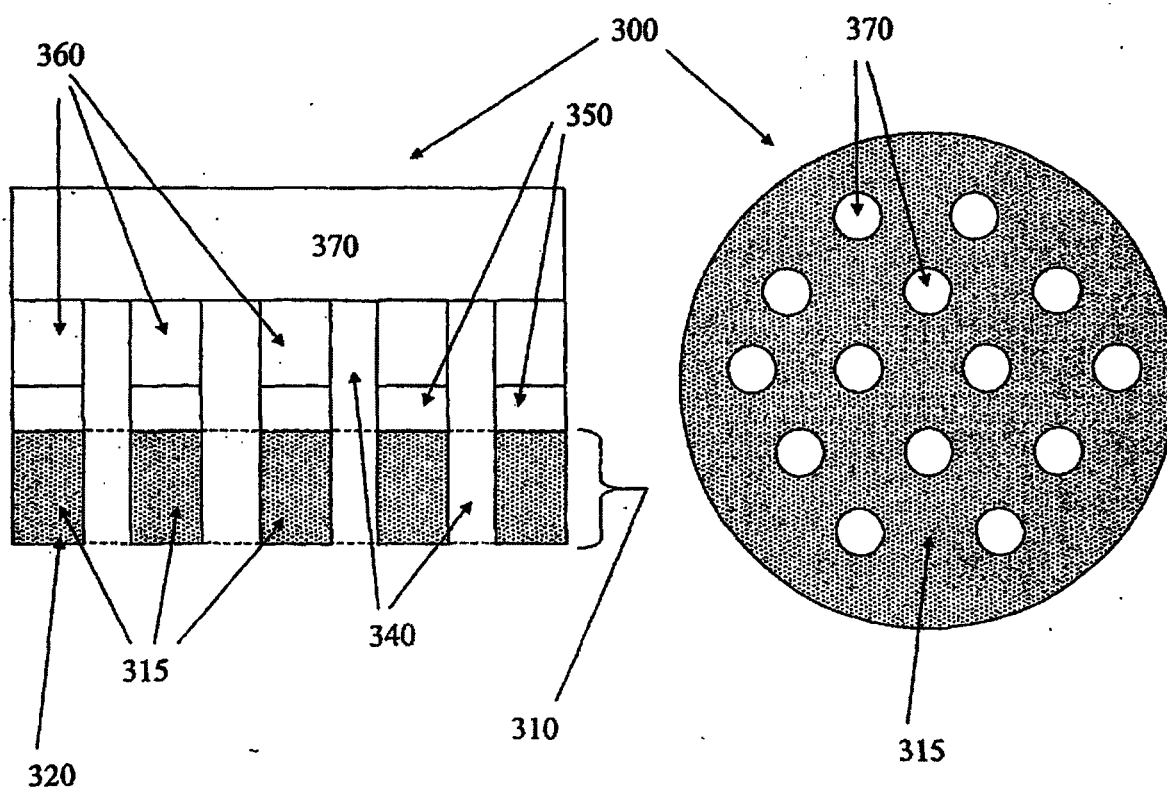
Figur 5a,b



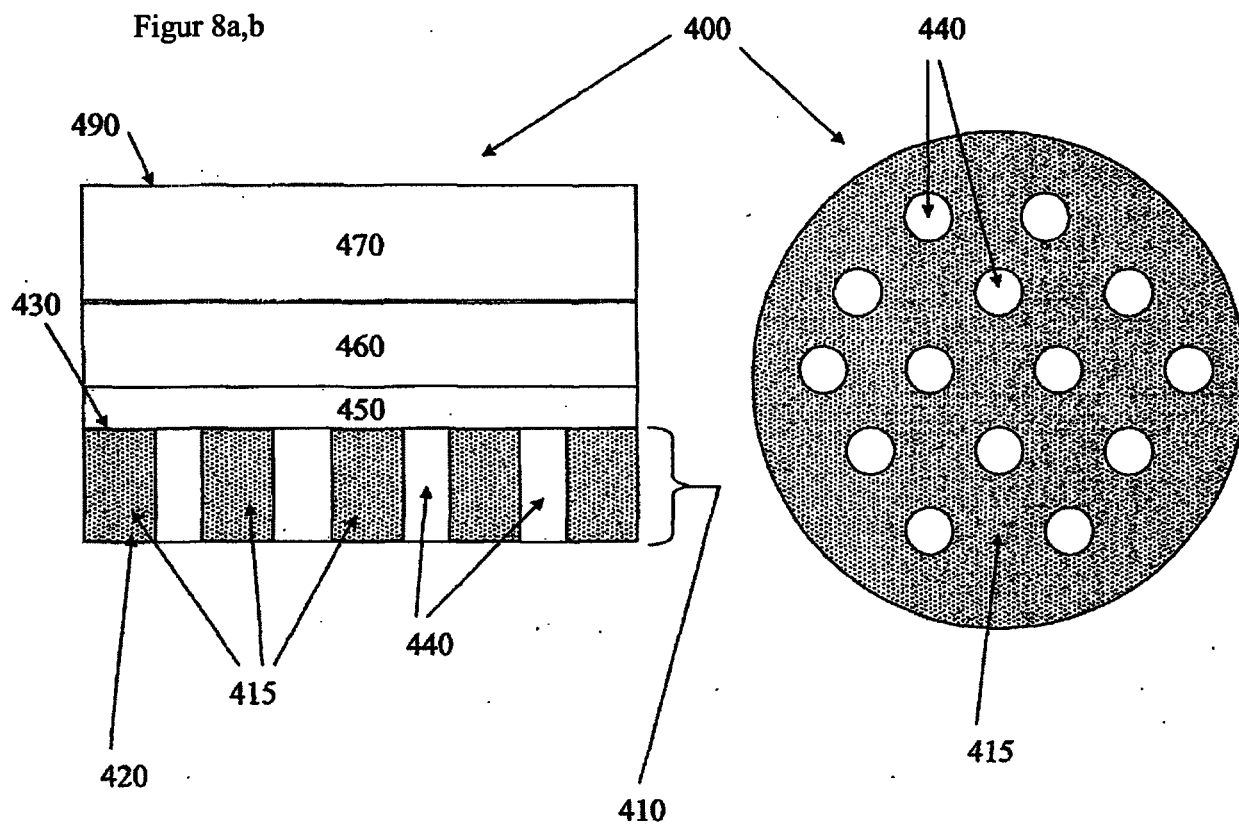
Figur 6a,b



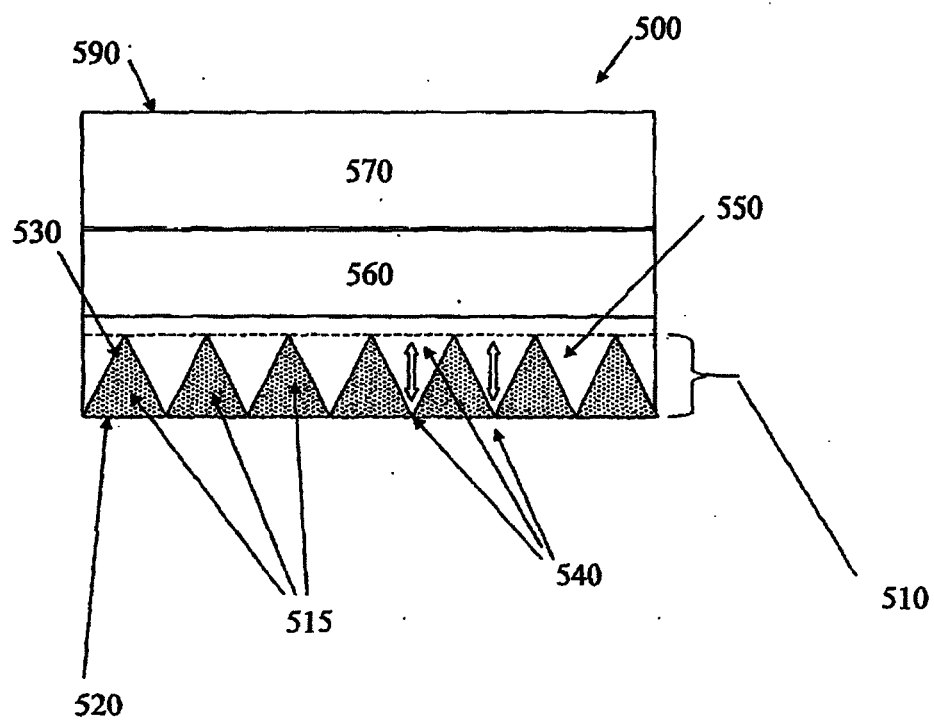
Figur 7a,b



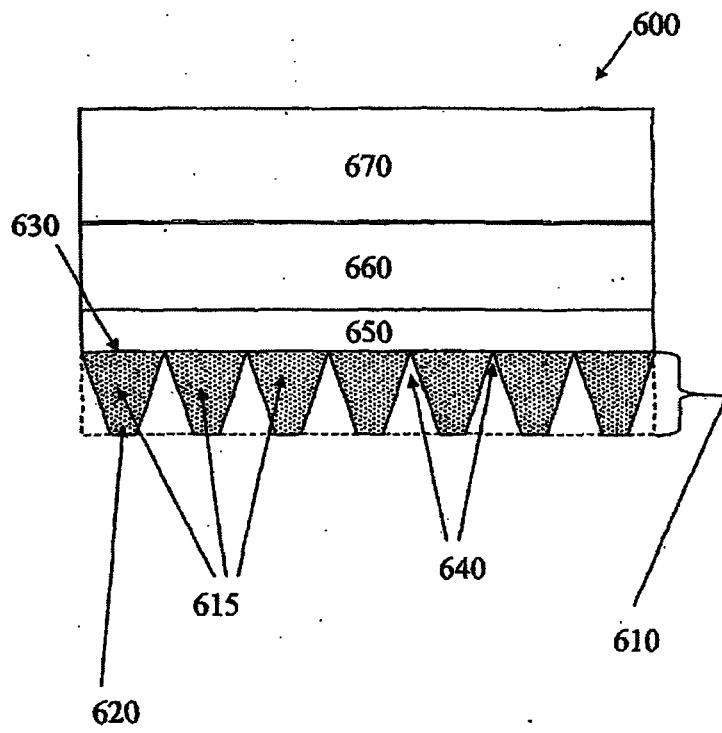
Figur 8a,b



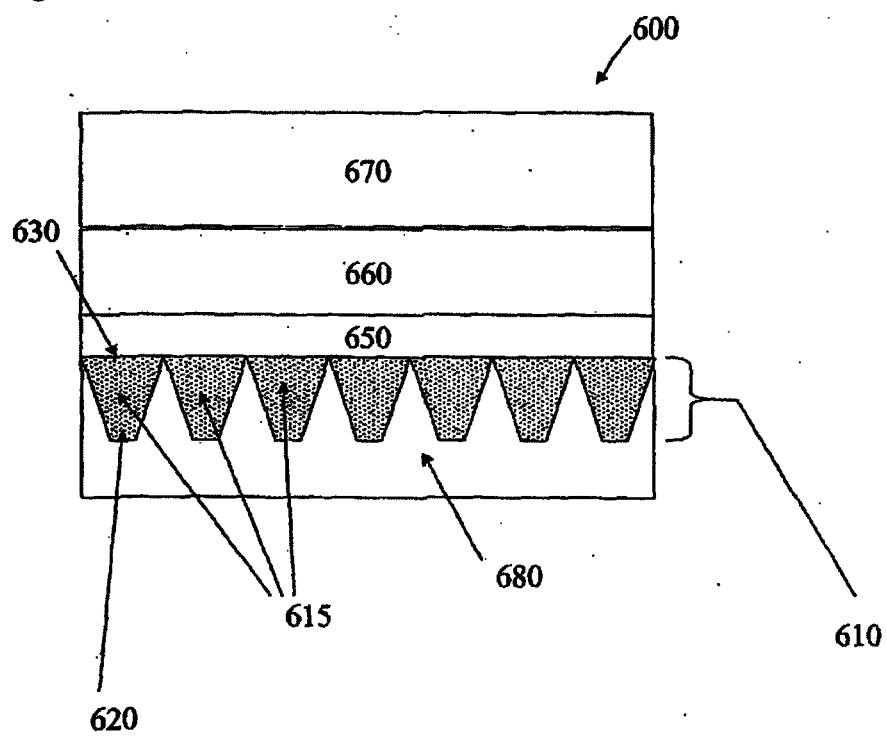
Figur 9



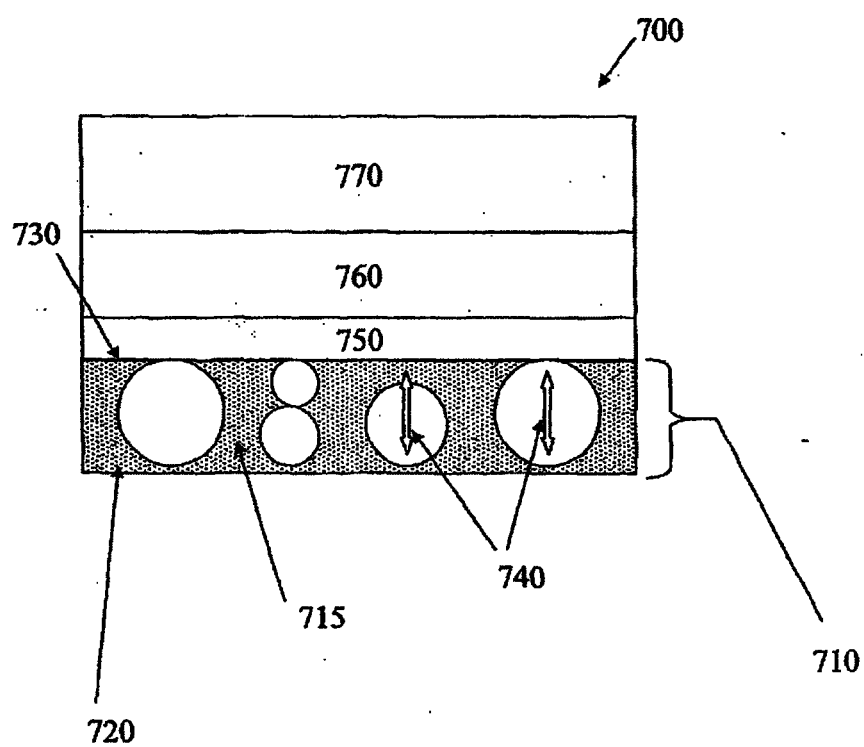
Figur 10



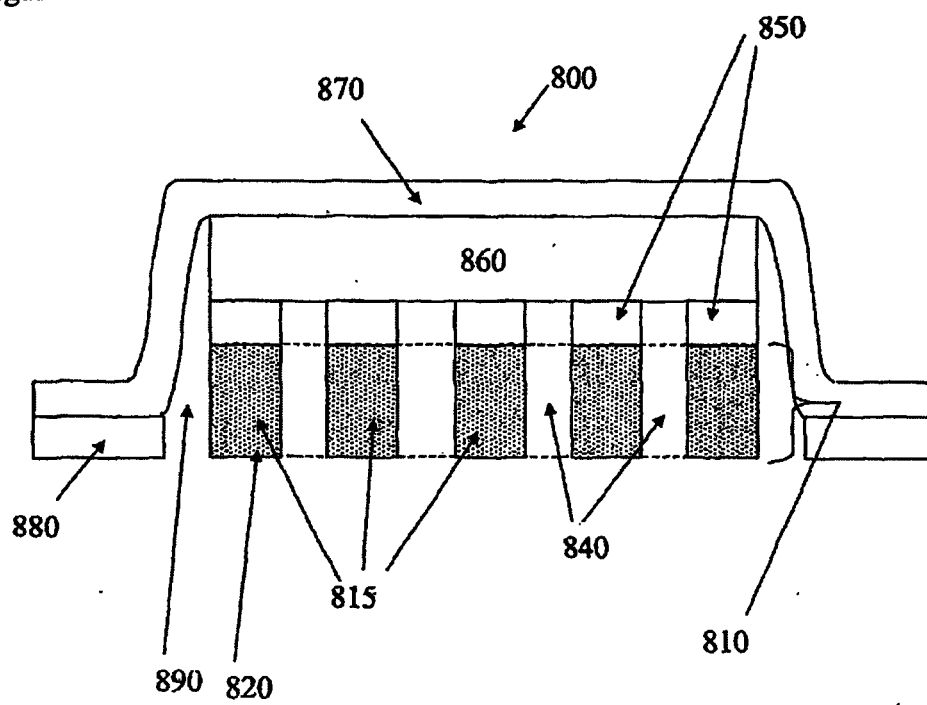
Figur 11



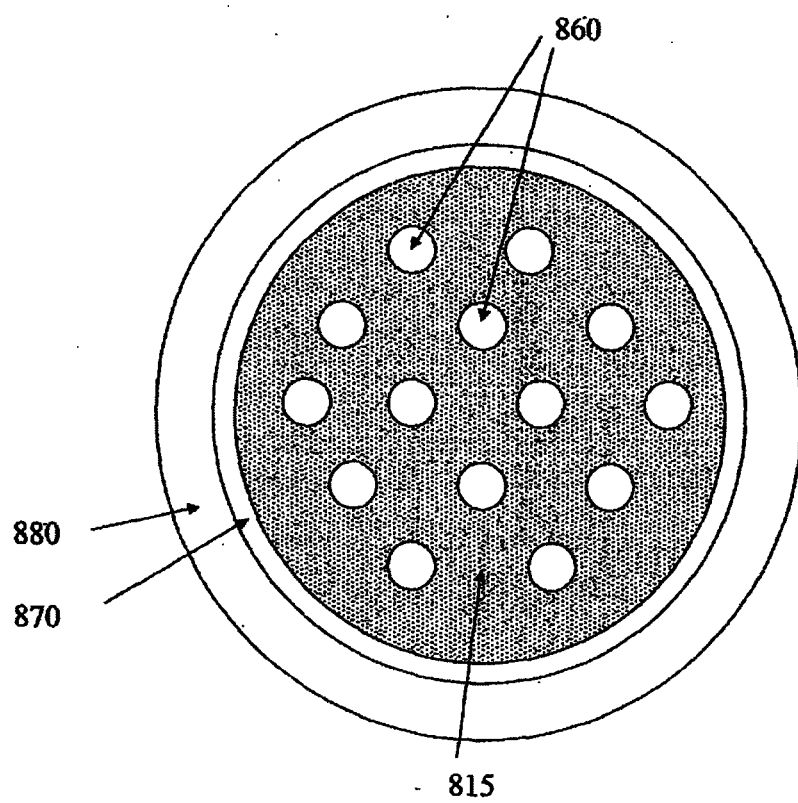
Figur 12



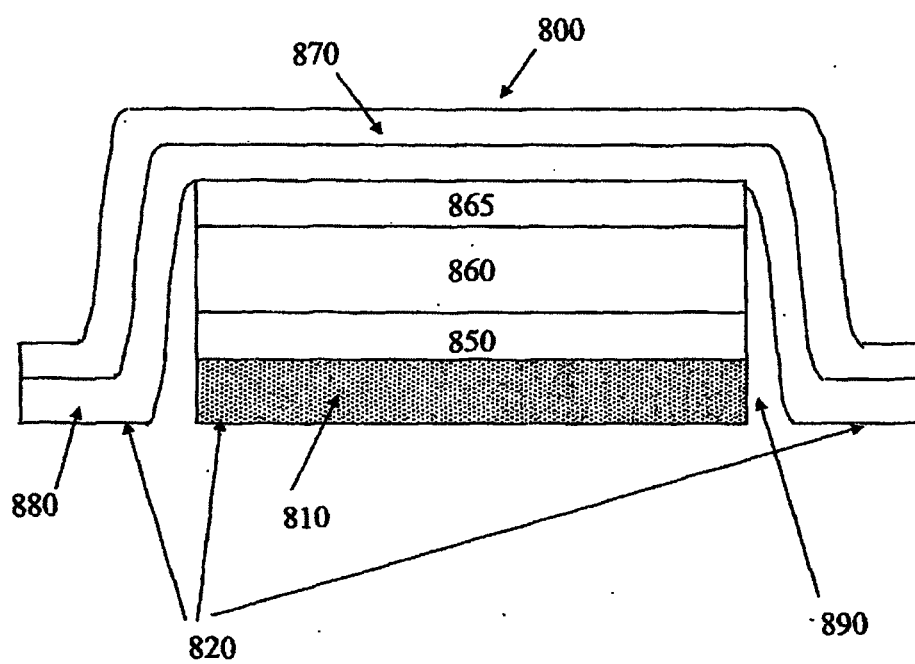
Figur 13a



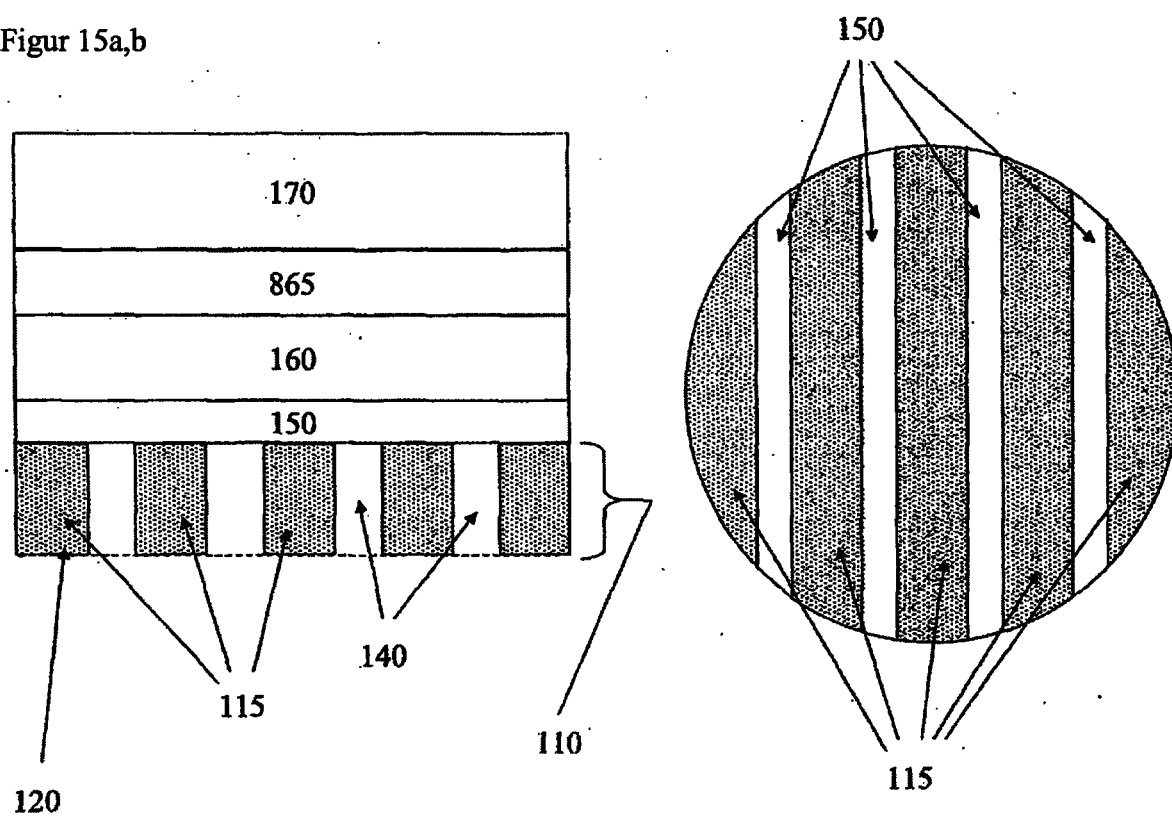
Figur 13b



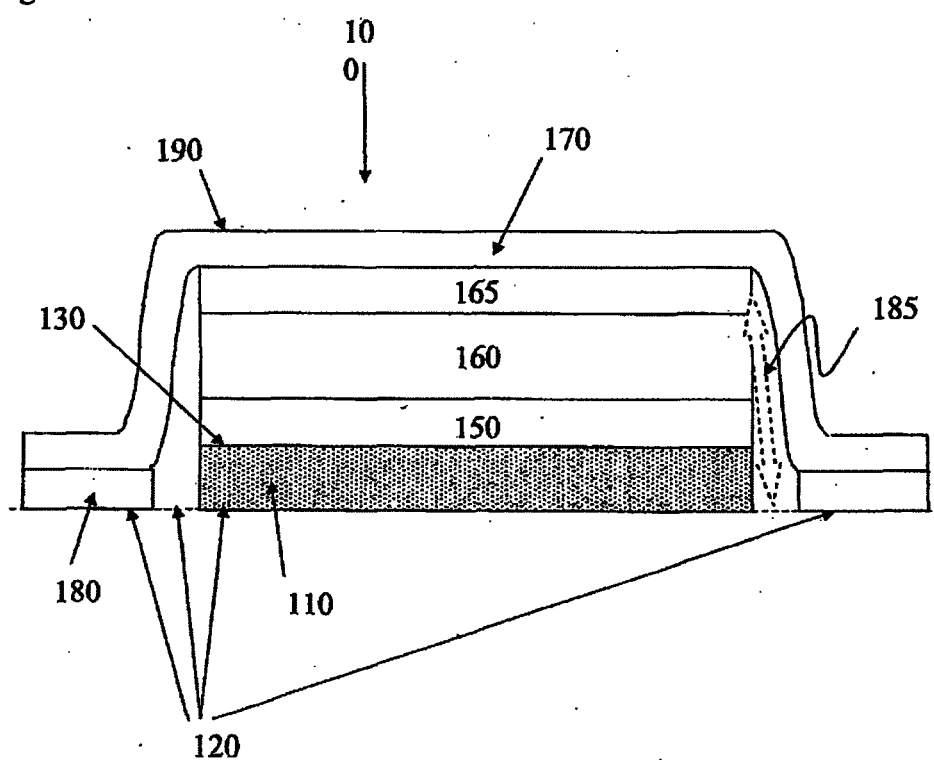
Figur 14



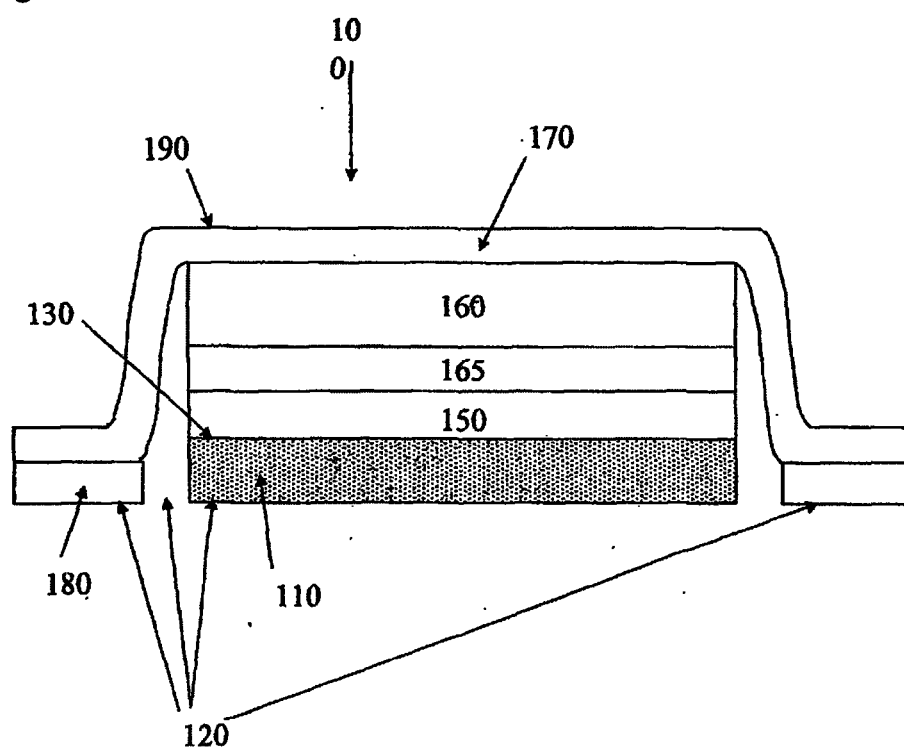
Figur 15a,b



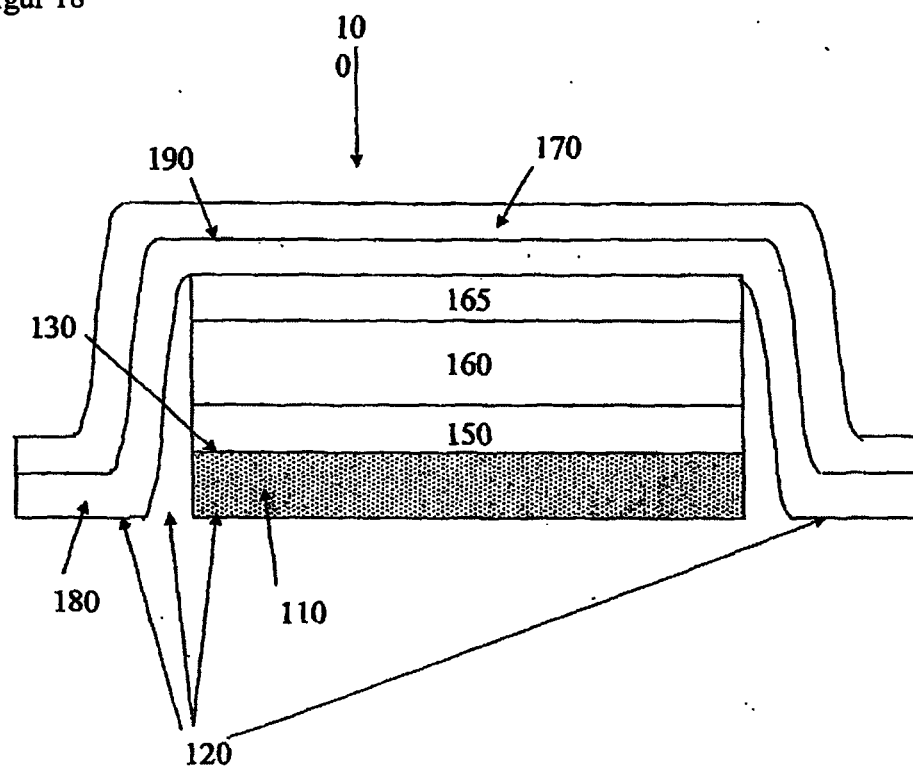
Figur 16



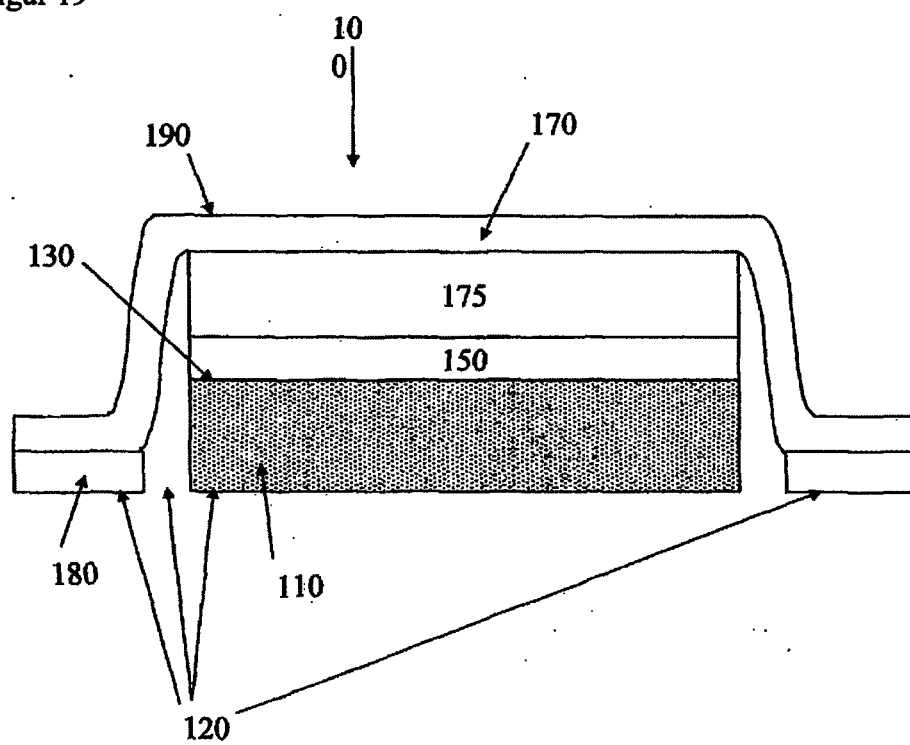
Figur 17



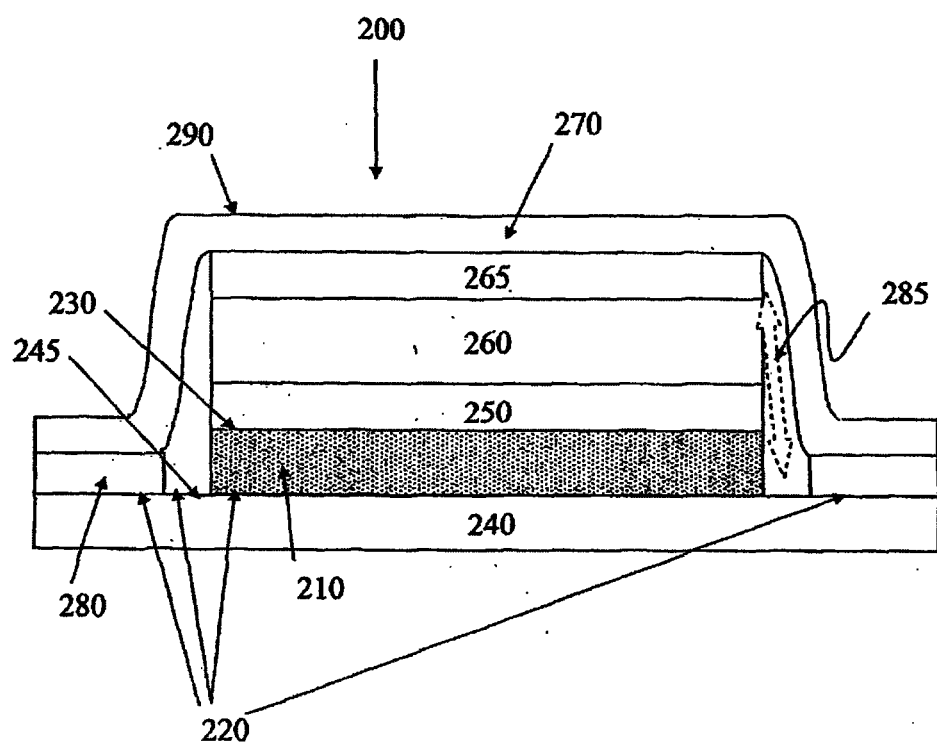
Figur 18



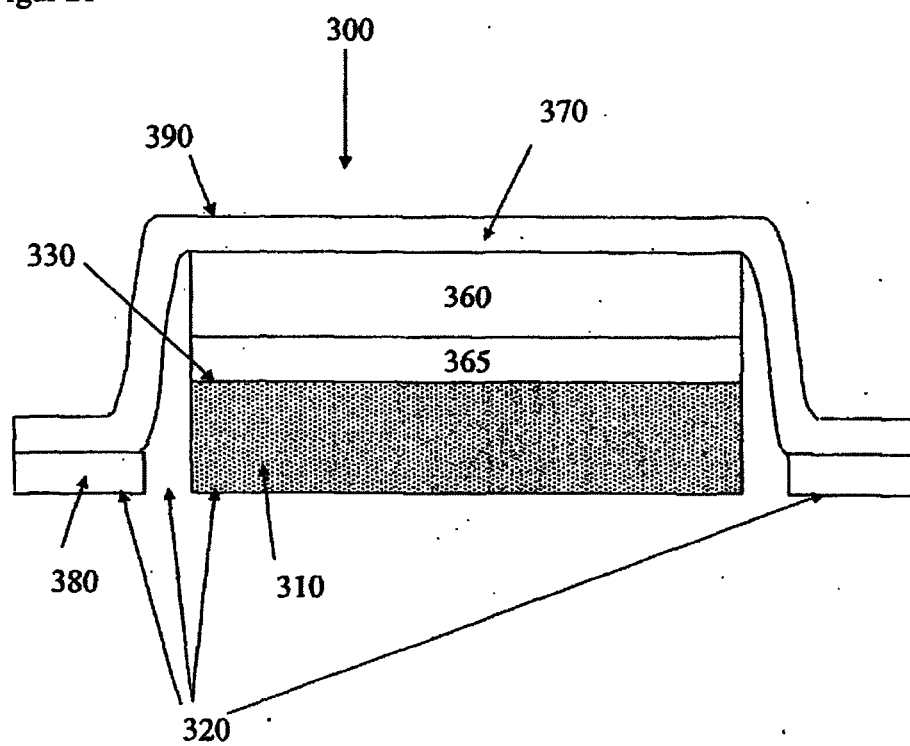
Figur 19



Figur 20



Figur 21



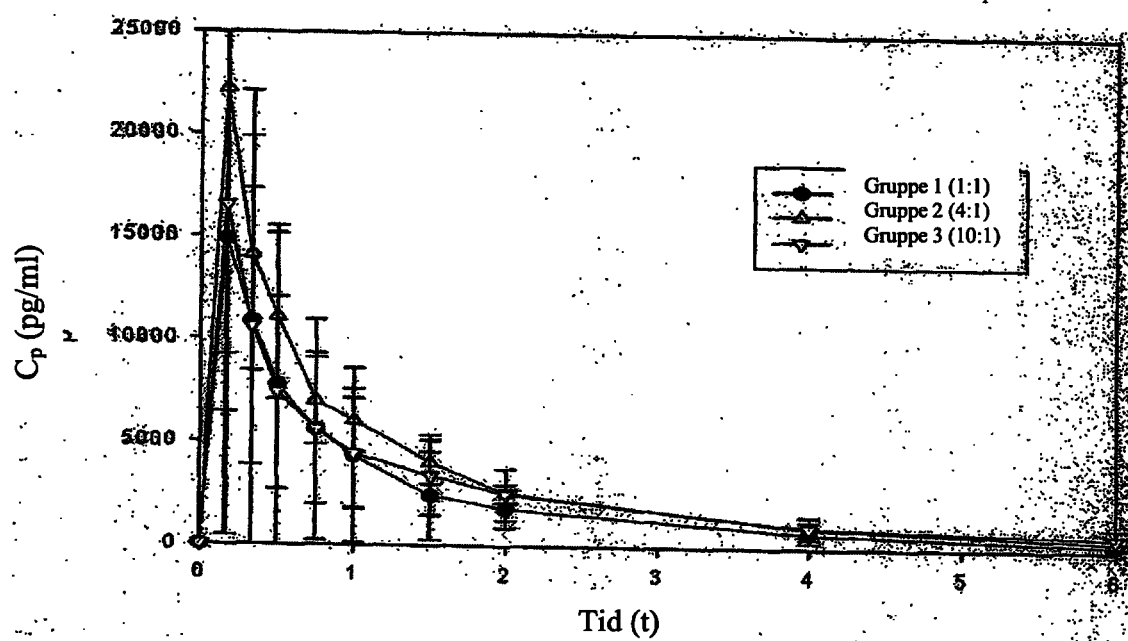


FIG. 22

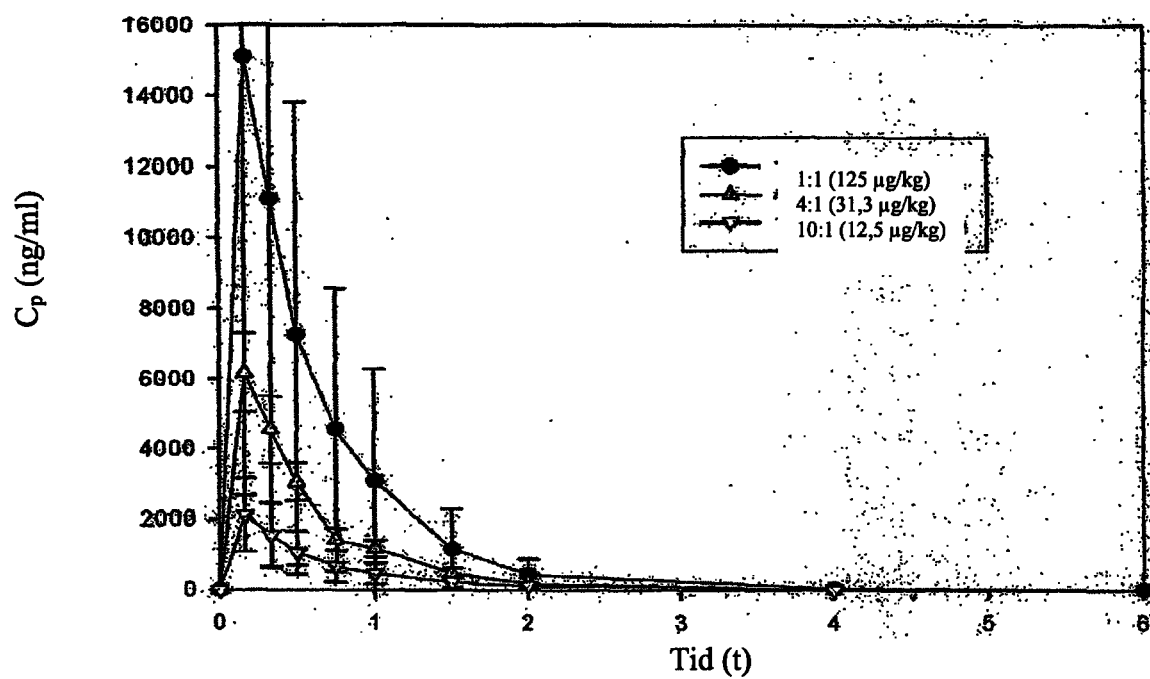


FIG. 23

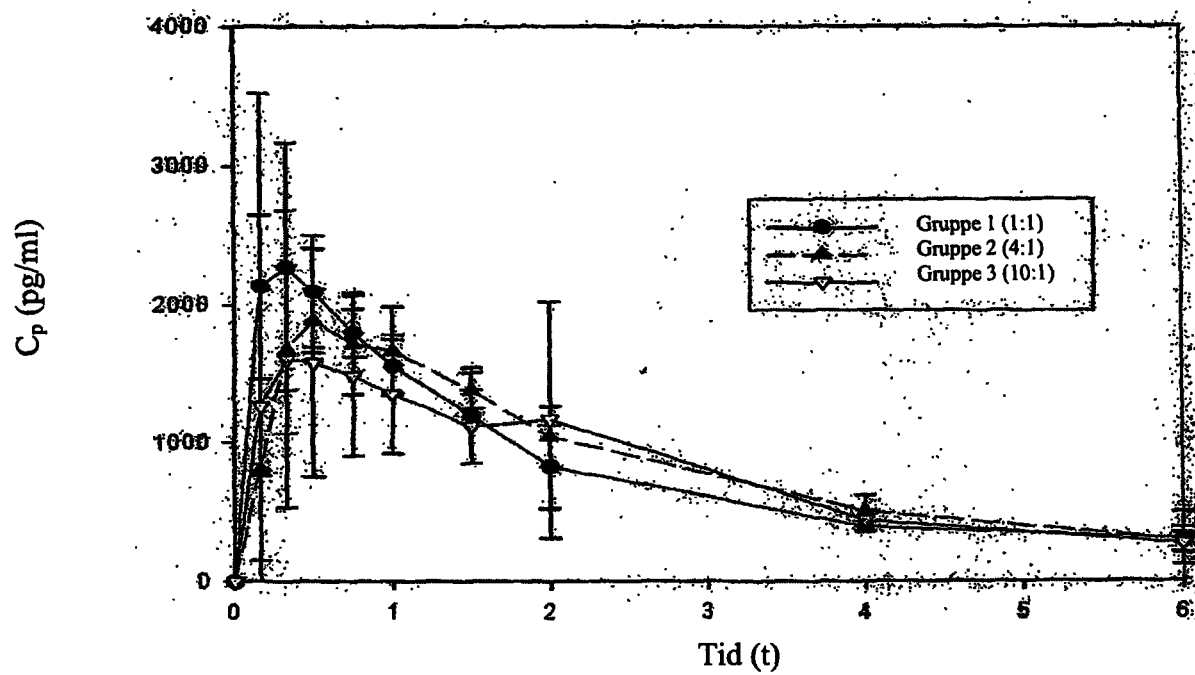


FIG. 24

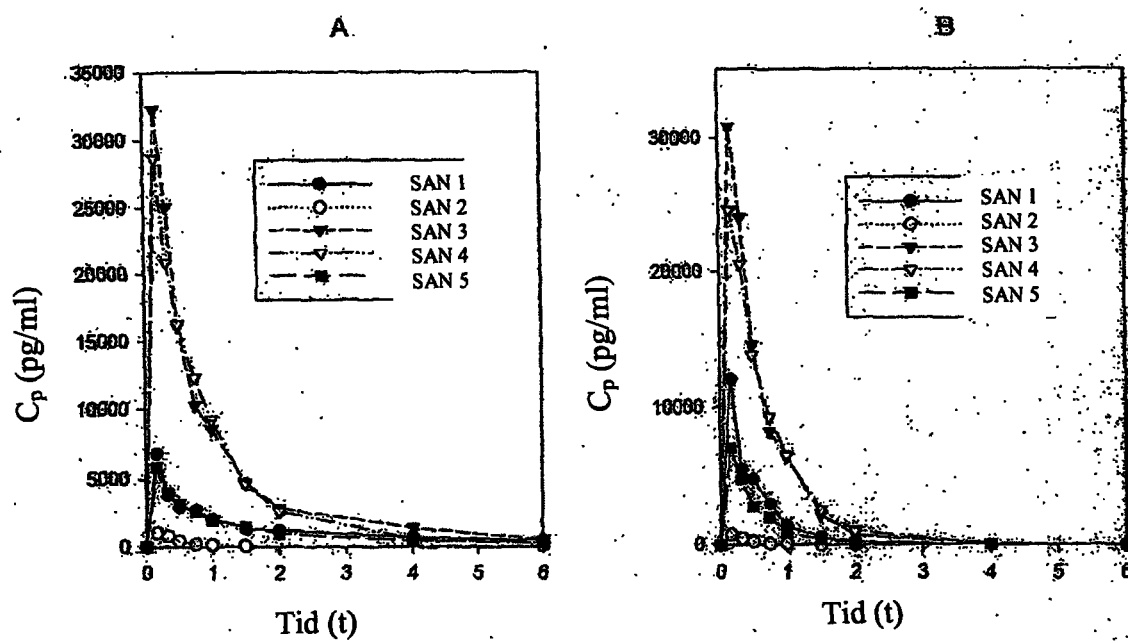


FIG. 25

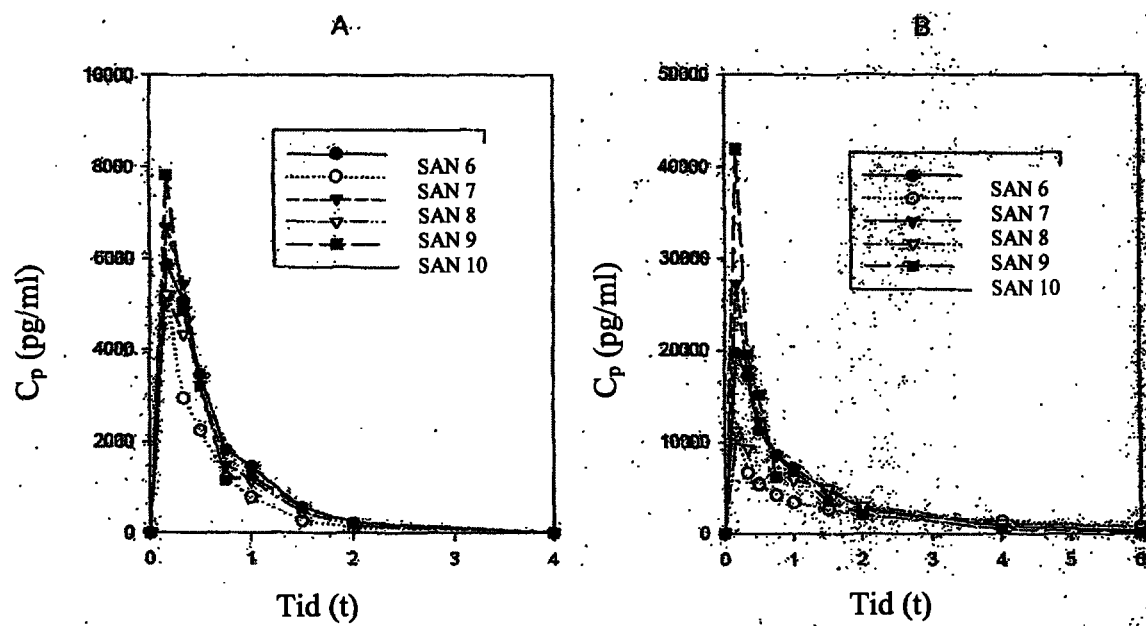


FIG. 26

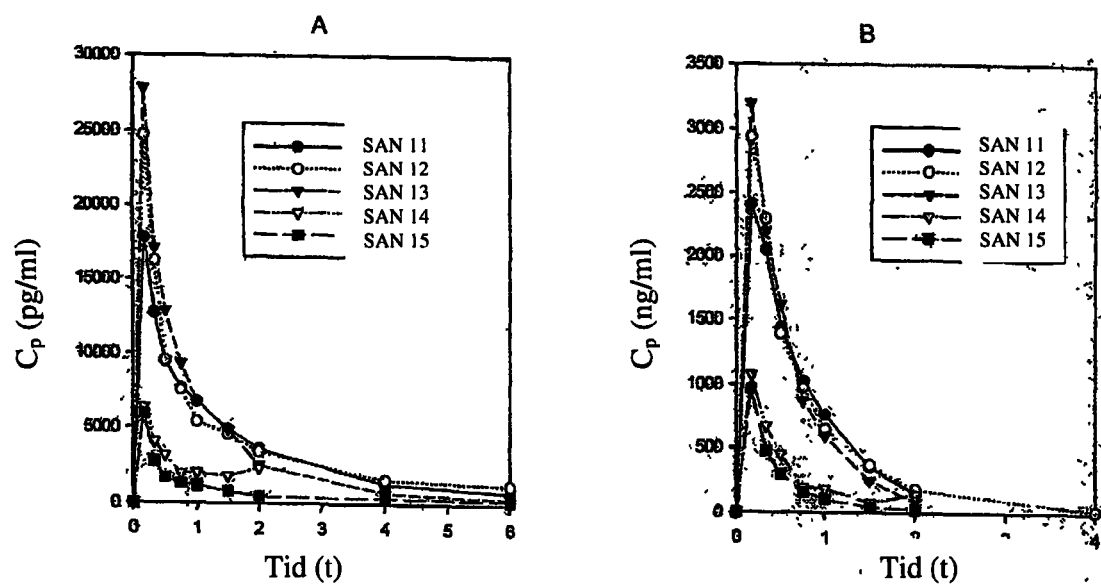


FIG. 27

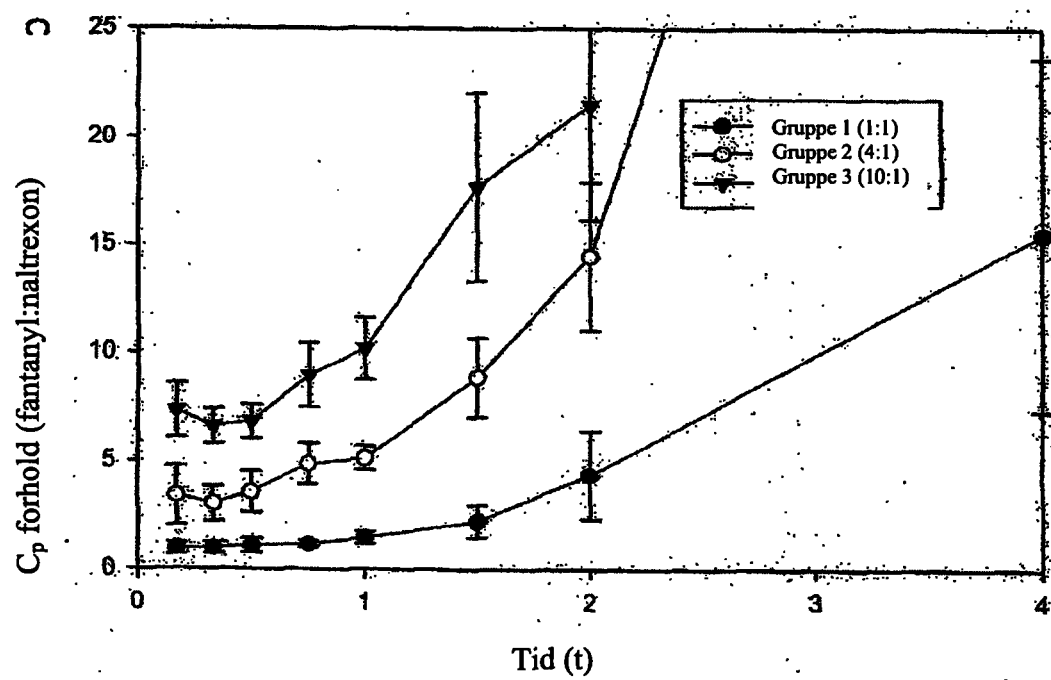


FIG. 28

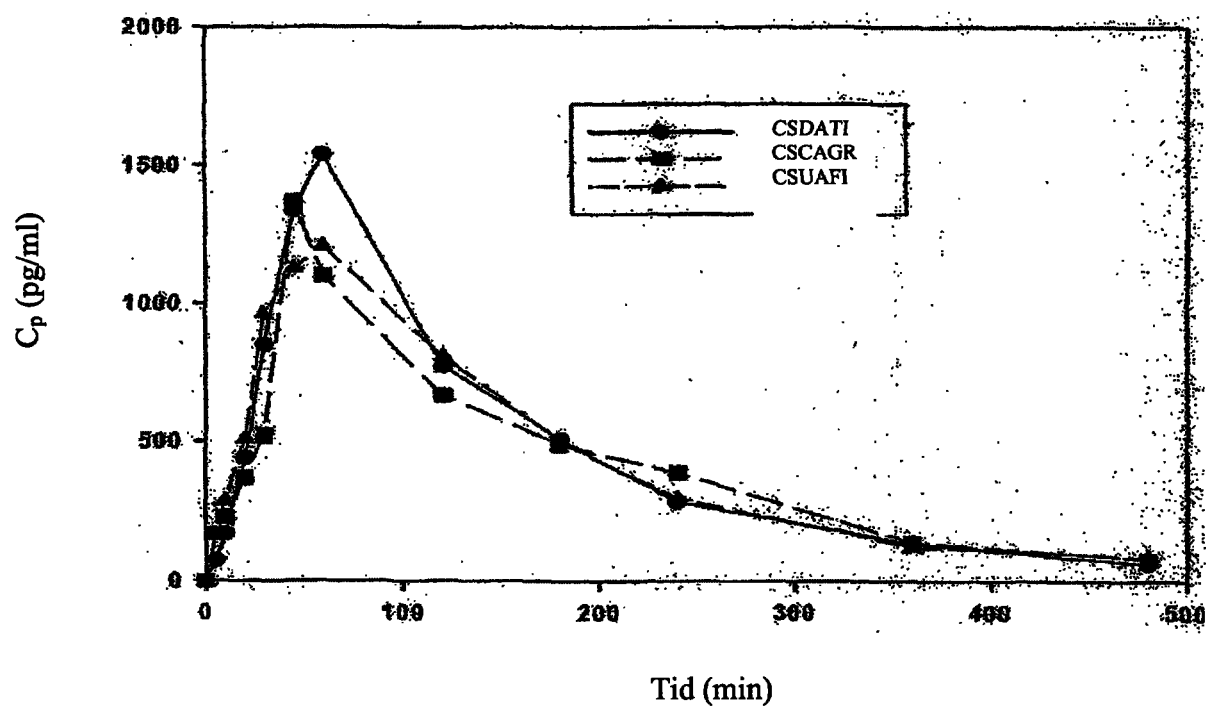


FIG. 29

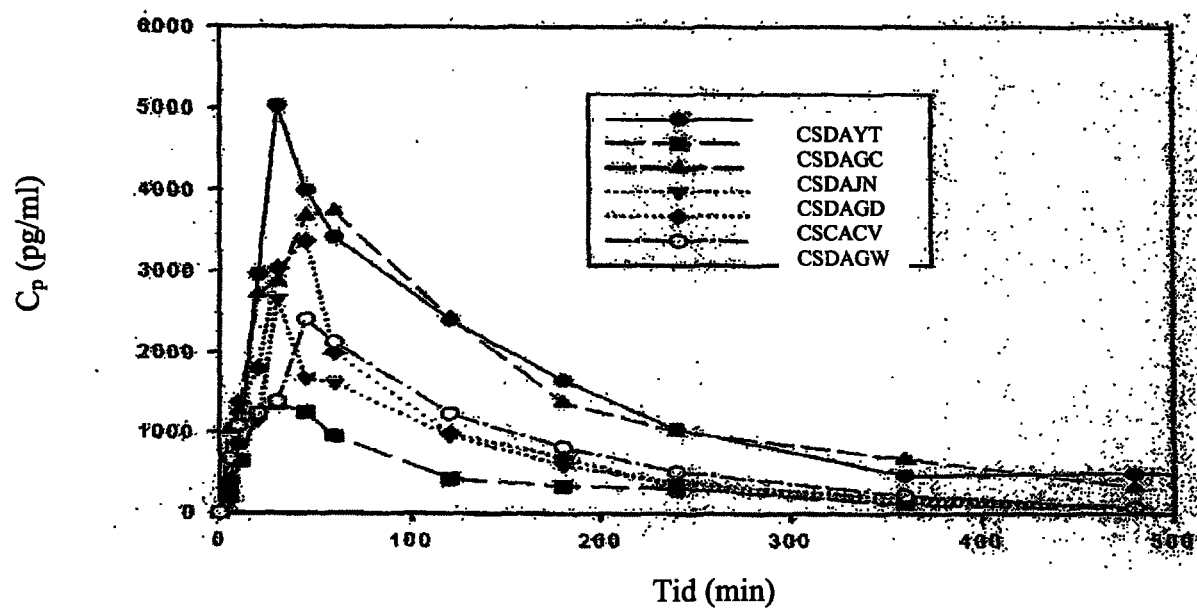


FIG. 30

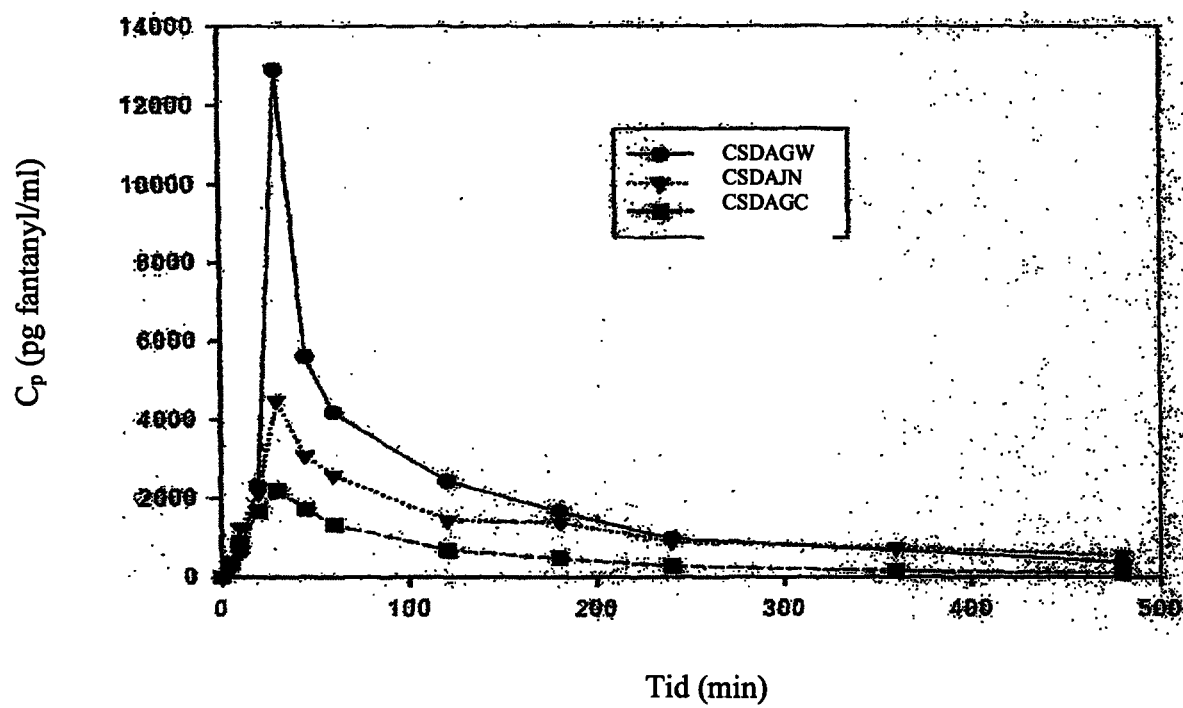


FIG. 31

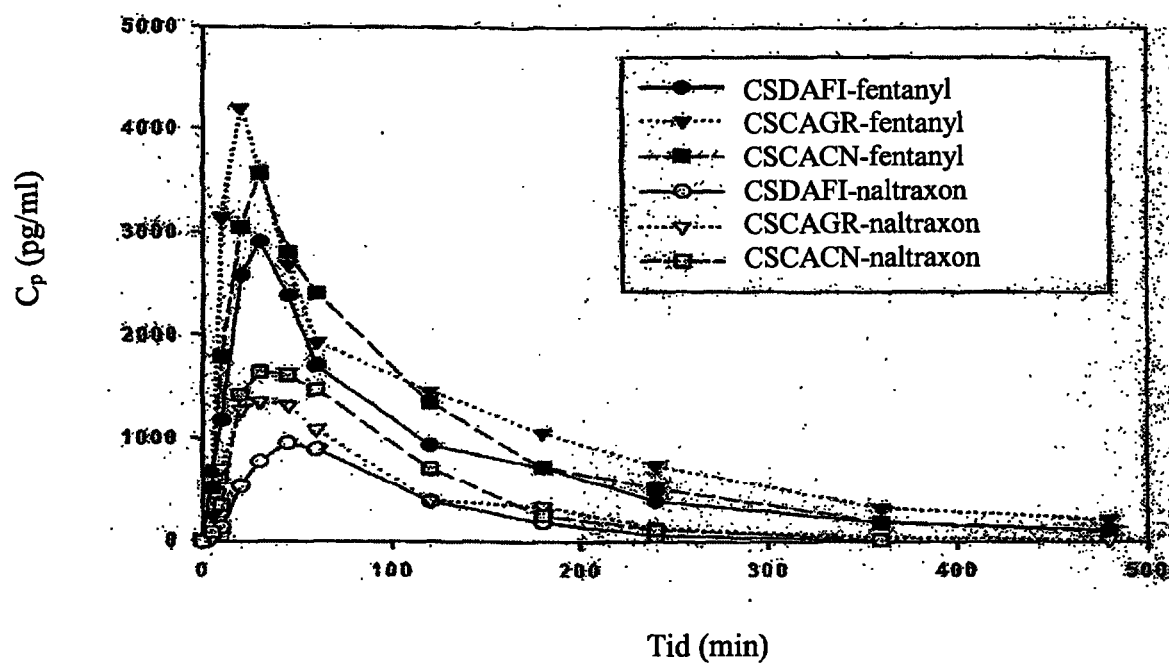


FIG. 32

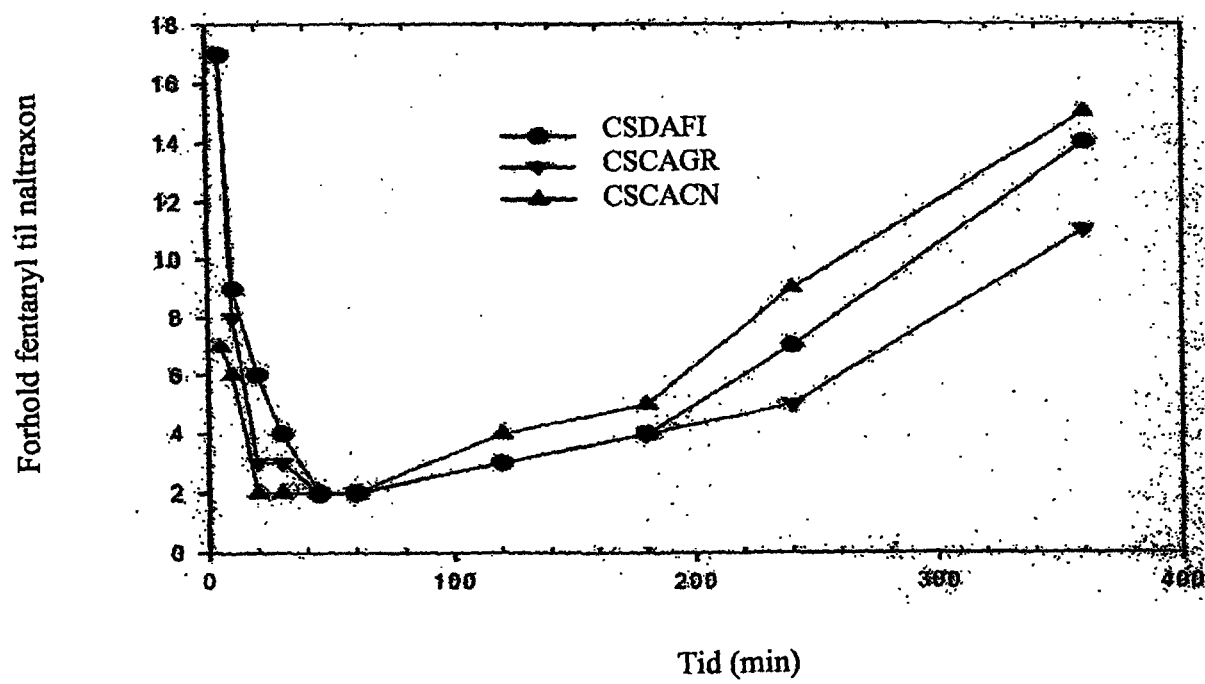


FIG. 33

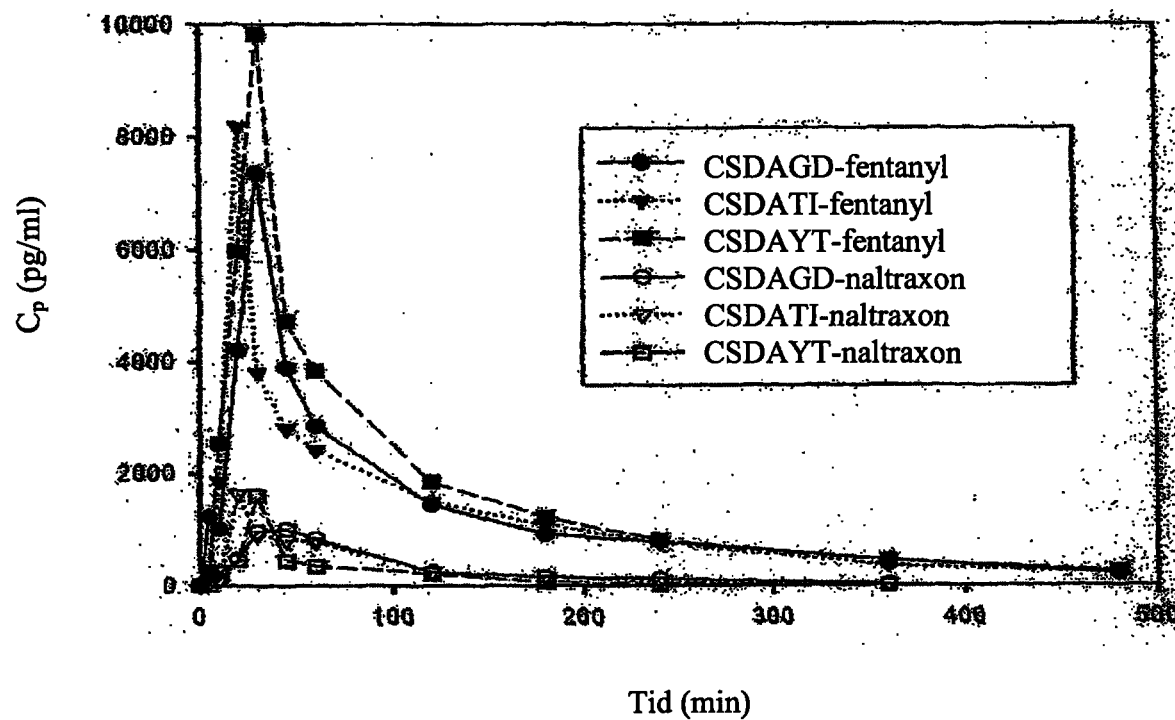


FIG. 34

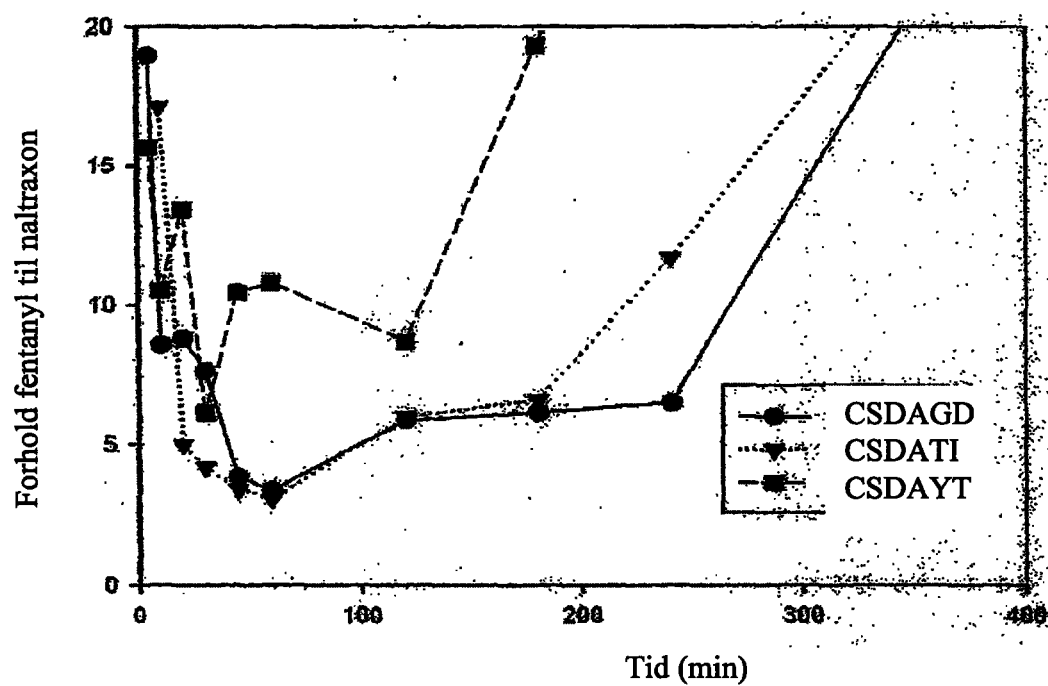


FIG. 35

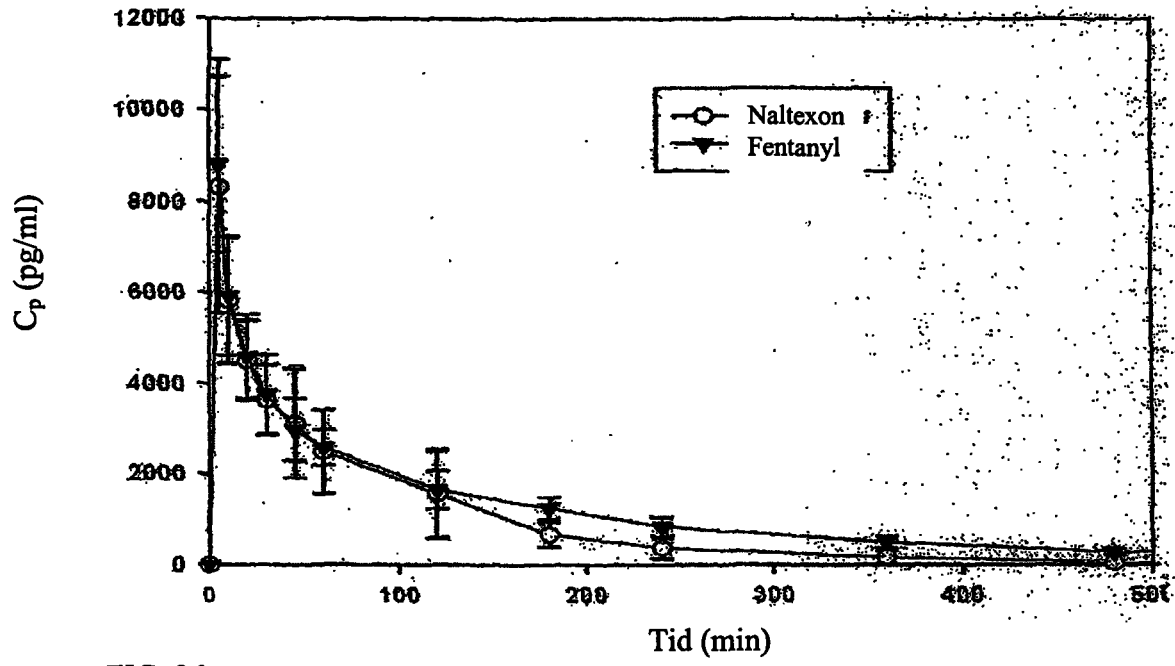


FIG. 36

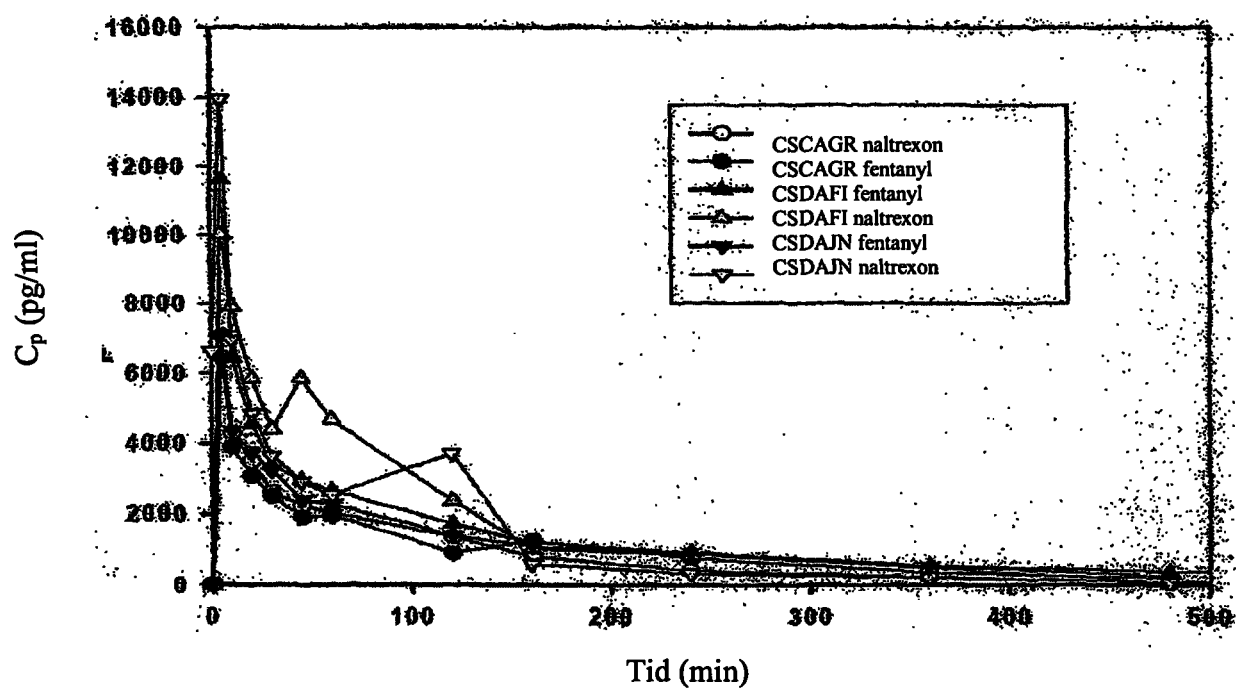


FIG. 37

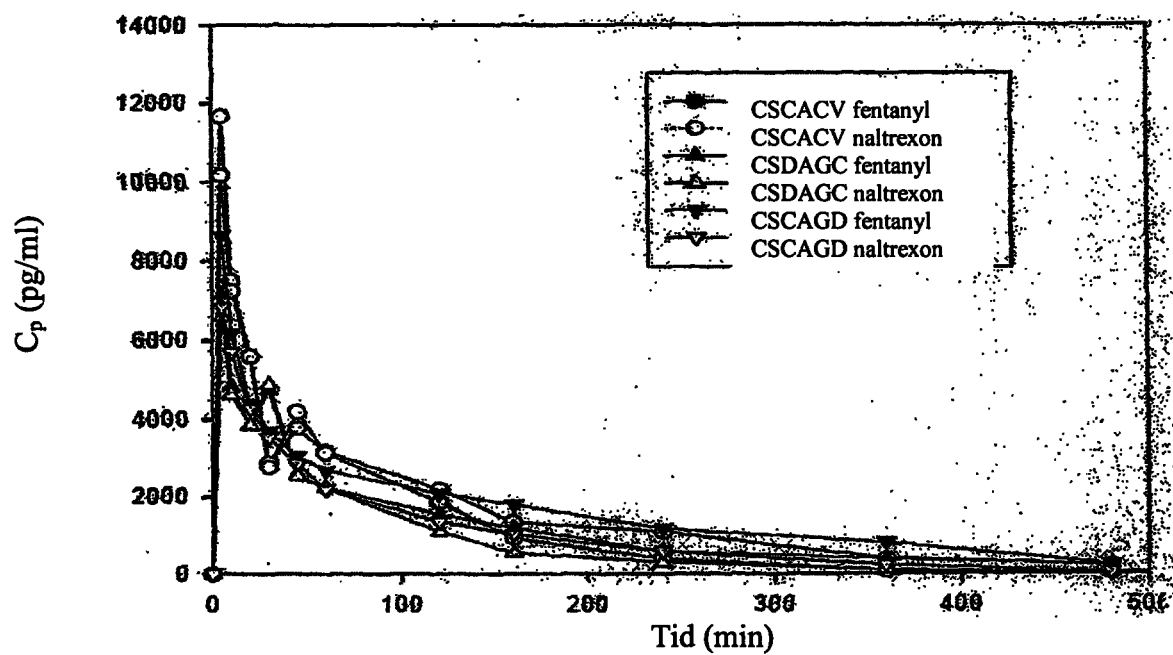


FIG. 38

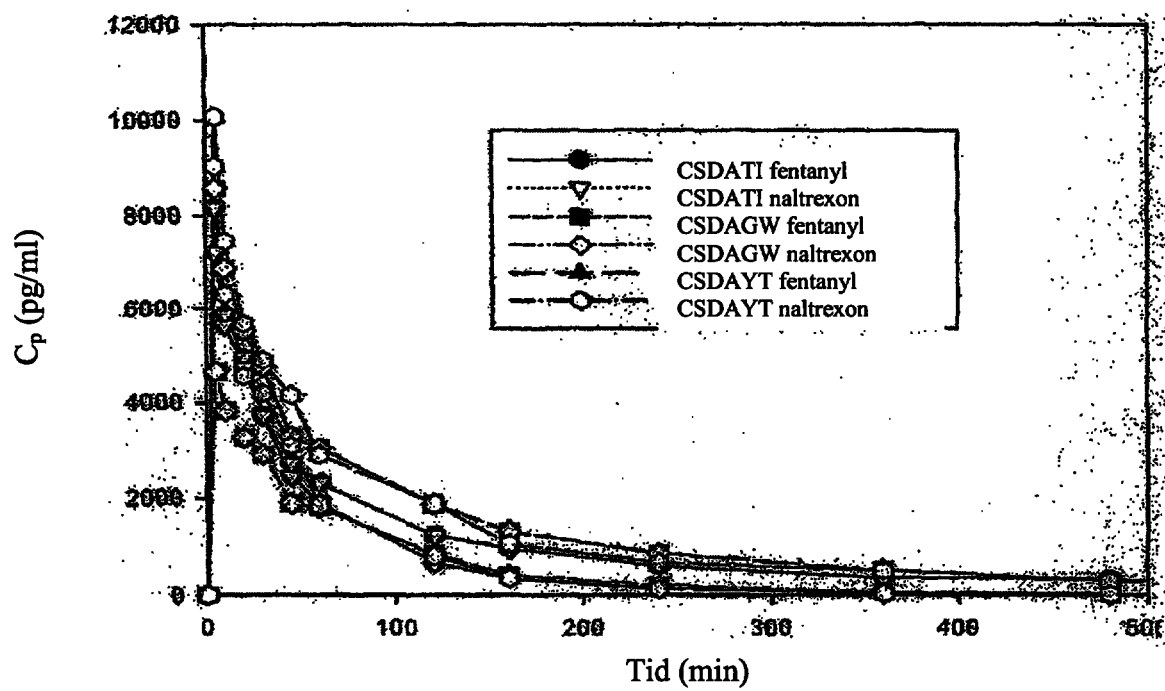


FIG. 39

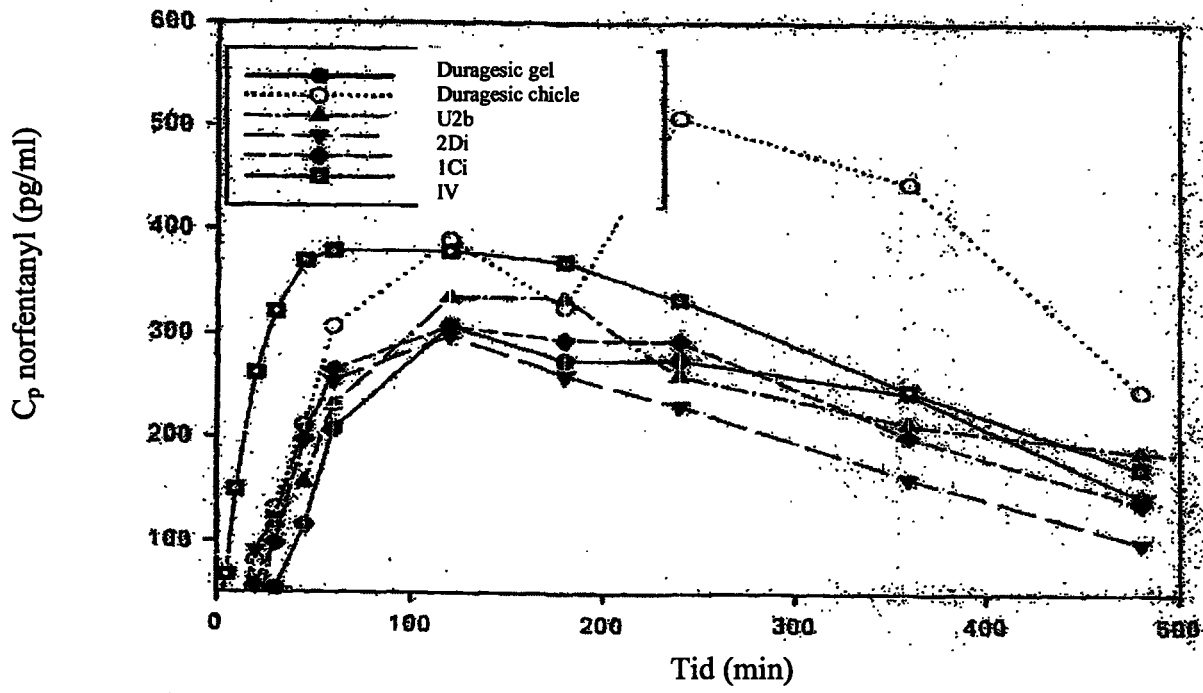


FIG. 40