FI000100456B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 100456 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.12.97

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 31/57, 9/70, 31/565,
A 61M 37/00

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 903213

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 26.06.90

(24) Alkupäivä - Lôpdag 11.10.89

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 26.06.90

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/EP89/01200

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

27.10.88 DE 3836862 P 29.03.89 DE 3910578 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(73) Haltija - Innehavare

1. **Schering Aktiengesellschaft**, Berlin/Bergkamen, Müllerstrasse 170-178, 1000 Berlin 65, Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Günther, Clemens**, Birkenstrasse 5, 1000 Berlin 21, Germany, (DE)
2. **Täuber, Ulrich**, Senheimer Strasse 25 D, 1000 Berlin 28, Germany, (DE)
3. **Schmidt-Gollwitzer, Karin**, Am Sandwerder 36, 1000 Berlin 39, Germany, (DE)
4. **Riedl, Jutta**, Friedbergstrasse 21, 1000 Berlin 12, Germany, (DE)
5. **Tack, Johannes-Wilhelm**, Tharsanderweg 42, 1000 Berlin 20, Germany, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: **Kolster Oy Ab**, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Gestodeenia sisältävän vaikuttavan aineen transdermaaliseen antoon tarkoitetun välineen käyttö raskauden ehkäisyyn
Användning av ett medel avsett för transdermal administrering av ett aktivt ämne innehållande gestoden för födelsekontroll

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 880409 (A 61K 31/565), EP A 279977 (A 61K 31/565), EP A 285563 (A 61K 31/565)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

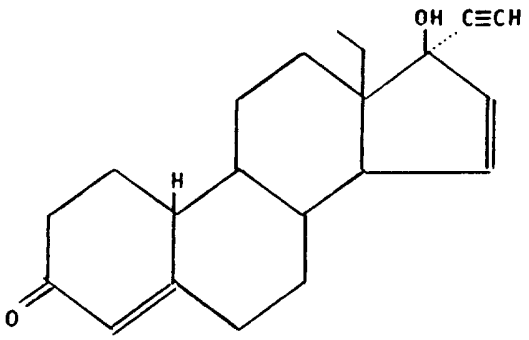
Keksintö koskee transdermaaliseen antoon tarkoitettua välinettä, jolle on tunnusmerkillistä, että se sisältää gestodeenia yhdistettynä mahdollisesti yhteen tai useampaan estrogeeniin.

Uppfinningen avser ett medel för transdermal användning, vilket karakteriseras av att det innehåller gestoden, eventuellt i kombination med ett eller två östrogener.

Gestodeenia sisältävän vaikuttavan aineen transdermaaliseen antoon tarkoitetun välineen käyttö raskauden ehkäisyyn

Tämä keksintö koskee gestodeenia ja mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia sisältävän vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden transdermaaliseen antoon tarkoitetun välineen käyttö raskauden ehkäisyyn.

Gestodeeni (13-etyyli-17ß-hydroksi-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-3-oni), yhdiste, jolla on kaava,



on tunnetusti farmakologisesti tehokas aine, jolla on tavallista voimakkaampi gestageenivaikutus ja jota käytetään yhdessä estrogeenisesti vaikuttavien yhdisteiden kanssa oraalisesti annettaviksi tarkoitettujen, hedelmöitymistä estävästi vaikuttavien aineiden (Femovan®) valmistukseen.

Nyt on havaittu, että gestodeenia voidaan, mahdollisesti yhdessä yhden tai useamman muun estrogeenin kanssa, sangen hyvin käyttää vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän transdermaaliseen antoon tarkoitetun välineen valmistukseen.

Transdermaalisesti annettavien lääkkeiden etuna on tunnetusti se, että ne mahdollistavat vaikuttavan aineen pitempiaikaisen ja tasaisemman vapautumisen kuin yleensä on mahdollista muiden - kuten esimerkiksi oraalisesti - annettavien valmisteiden yhteydessä.

Veteen niukkaliukoisten steroidihormonien, kuten esimerkiksi gestageenien, ollessa kyseessä on yleensä kui-

tenkin sangen ongelmallista valmistaa transdermaalisia järjestelmiä, jotka mahdollistavat riittävän vaikuttavan aineen läpäisyn.

Nyt on havaittu, että keksinnön mukaisen välineen avulla on yllättävästi mahdollista saavuttaa riittävä sangen tasainen steroidihormonien ihonläpäisynopeus; tämä on vain rajoitetusti mahdollista tunnettujen stereoidihormoneja sisältävien, transdermaalisesti käytettävien välineiden yhteydessä (EP-hakemusjulkaisu 137 278 ja EP-hakemusjulkaisu 275 716).

Välineeseen soveltuvia estrogeeneja ovat esimerkiksi estradioli, estrioli, etinyyliestradioli ja niiden esterit (EP-hakemusjulkaisu 163 596), kuten estradiolidipropionaatti, estradiolidiheksanoaatti ja estradiolididekanoaatti. Yhdistelmävalmisteet sisältävät gestodeenin ohella edullisesti 1 - 3, erityisesti 1 - 2 estrogeenia.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi voidaan vaikuttava aine tai vaikuttavien aineiden seos liuottaa tai suspendoida sopiviin haihtuviin liuottimiin ja/tai penetraatiota edistäviin aineisiin. Saatuihin liuoksiin tai suspensioihin voidaan lisätä tavanomaisia apuaineita, kuten matriisinmuodostajia ja bakterisideja, ja ne voidaan steriloinnin jälkeen pakata mahdollisesti tavanomaisiin annostelusäiliöihin. Toisaalta on myös mahdollista jatkokäsitellä nämä liuokset tai suspensiot lotioneiksi tai salvoiksi käyttämällä emulgaattoreita ja vettä. Voidaan myös valmistaa - lisäämällä mahdollisesti ponnekaasua - suihkeita, jotka voidaan pakata tavanomaisiin annostelusäiliöihin.

Soveltuvia haihtuvia liuottimia ovat esimerkiksi alemmat alkoholit, ketonit tai alemmat karboksyylihappoesterit, kuten etanoli, isopropanoli, asetoni tai etyyliasetaatti, polaariset eetterit, kuten tetrahydrofuraani, alemmat hiilivedyt, kuten sykloheksaani tai bensiini, sekä myös halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloo-

rimetaani, triklooritrifluorietaani ja trikloorifluorimetaani. Sanomattakin on selvää, että myös näiden liuottimien seokset ovat soveltuvia.

Soveltuvia penetraatiota edistäviä aineita ovat esimerkiksi alkoholit, kuten 1,2-propaanidioli tai bentsyylialkoholi, tyydyttyneet ja tyydyttymättömät rasva-alkoholit, joissa on 8 - 18 hiiliatomia, kuten lauryylialkoholi tai setyylialkoholi, hiilivedyt, kuten mineraaliöljyt, tyydyttyneet ja tyydyttymättömät rasvahapot, joissa on 8 - 18 hiiliatomia, kuten steariinihappo tai öljyhappo, rasvahappoesterit, joilla on yleinen kaava

$$CH_3-(CH_2)_n-COOR$$

jossa

n on luku 8 - 18 ja

R on alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiilivetyatomia, tai dikarboksyylihappoesterit, joilla on yleinen kaava

$$R'OCO(CH_2)_mCOOR'$$

jossa

m on luku 4 - 8 ja

kukin ryhmä R' on alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia.

Rasvahappoesterit, jotka soveltuvat tällaisiin välineeseen, ovat esimerkiksi lauriinihapon, myristiinihapon, steariinihapon ja palmitiinihapon estereitä, kuten esimerkiksi näiden happojen metyyliestereitä, etyyliestereitä, propyyliestereitä, isopropyyliestereitä, butyyliestereitä, sek-butyyliestereitä tai isobutyyliestereitä. Erityisen edullisia estereitä ovat myristiinihapon esterit, kuten sen metyyliesterit ja erityisesti isopropyyliesterit. Soveltuvia dikarboksyylihappodiestereitä ovat esimerkiksi di-isopropyyliadipaatti, di-isobutyyliadipaatti ja di-isopropyylisebasaatti. Sanomattakin on selvää, että myös näiden penetraatiota edistävien aineiden seokset soveltuvat keksinnön mukaisen välineen valmistamiseen.

Pitoisuus, joksi vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta optimaalisesti liuotetaan tai suspendoidaan liuottimeen, on gestodeenin kohdalla tavallisesti 0,01 - 25 paino-%. Estrogeenin kohdalla pitoisuus riippuu luonnollisesti käytettävän vaikuttavan aineen lajista ja halutusta yksikköannoksesta; se täytyy määrittää yksittäistapauksissa ammattimiehelle tutuin esikokein, kuten esimerkiksi määrittämällä saavutettavissa oleva vaikuttavan aineen pitoisuus veriplasmassa, valittujen väliaineiden kohdalla. Yleensä myös estrogeenin kohdalla vaikuttavan aineen pitoisuudet 0,01 - 25 paino-% välineessä ovat riittäviä. Massasuhde gestodeenin ja estrogeenien, joita on yksi tai useampia, välillä on yhdistelmävalmisteiden ollessa kyseessä 5:1 - 1:10.

Välineellä aikaansaatava perkutaaninen resorptionopeus voidaan määrittää esimerkiksi radionuklideilla leimattujen steroidihormonien avulla.

Juuri preparoitua karvattoman hiiren vatsanahkaa, josta on poistettu ihonalainen rasva, pingotetaan Franz-diffuusiokennoon, joka sisältää vastaanottonesteenä isotonista polyetyleeniglykolin (M 400) liuosta tai fosfaattipuskuriliuosta, jonka pH on 7. Sitten iholle laitetaan 2 µl tutkittavaa liuosta ja mitataan 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua nestetuikelaskennalla steroidihormonin pitoisuus vastaanottonesteessä.

Testattiin liuokset, jotka sisälsivät 2 paino-% gestodeenia isopropyylimyristaatissa (koe A) ja parafiinissa (koe B).

Kokeissa saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 1.

Taulukko 1

Virtaus ihon läpi (ng gestodeenia/cm^2 ihon pintaa tunnissa

Aikaväli	Koe A virtaus ihon läpi	Koe B virtaus ihon läpi
00 - 24 h	546	755
24 - 48 h	379	245
48 - 72 h	287	100

Lisäksi voidaan osoittaa, että gestodeenia, jota ei ole leimattu radionuklidilla ja joka on liuotettu 1,2-propaanidioliin (koe C) tai isopropyylimyristaattiin (koe D), resorboituu riittävästi perkutaanisesti menopaussin ohittaneiden naisten ollessa kyseessä.

Tutkittiin liuos, joka sisälsi kulloinkin 0,4 mg gestodeenia liuotettuna 200 µl:aan vastaavaa vehikkeliä ja jota annettiin 48 tunnin ajan iholle 10 cm^2:n pinta-alalle.

Seuraavassa taulukossa 2 esitetään tässä kokeessa saadut tulokset.

Taulukko 2

Virtaus ihon läpi (mg gestodeenia/cm^2 ihon pintaa tunnissa)

	Pitoisuus veressä stationaaritilan vallitessa (pg/ml)	Virtaus ihon läpi ($ng/cm^2/h$) aikavälillä 24 - 48 tuntia
Koe C	250	43
Koe D	337	57

Vielä tasaisempi anto ja säädetty vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden seoksen annostelu voidaan saavuttaa sisällyttämällä vaikuttava aine tai seos transdermaaliseen annostusjärjestelmään. Soveltuvia transdermaalisia järjestelmiä ovat sellaiset, joita yleisesti käytetään vaikuttavien aineiden perkutaaniseen antoon [Yie W. Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker, Inc., New York ja Basel 1987; Dr. Richard Baker, Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984 ja Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984 - 1986 amd Enhancers, Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328 - 2228].

Niinpä voidaan käyttää esimerkiksi sellaista transdermaalista annostusjärjestelmää, joka kostuu

a) läpäisemättömästä taustakerroksesta, taustakerroksella tai siinä kiinni olevasta, gestodeenia, mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia ja haluttaessa penet-

raatiota edistäviä aineita sisältävästä, näitä komponentteja läpäisevästä kerroksesta, joka on itsetarttuva tai päällystetty tai ympäröity ihokosketusliimalla, joka samoin voi sisältää penetraatiota edistäviä aineita, ja irrotettavissa olevasta suojakerroksesta, tai

b) läpäisemättömästä taustakerroksesta, yhdestä tai useammasta taustakerroksessa olevasta gestodeenia, mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia ja haluttaessa penetraatiota edistäviä aineita sisältävästä säiliöstä, näitä komponentteja läpäisevästä polymeerikerroksesta, läpäisevästä, mahdollisesti penetraatiota edistäviä aineita sisältävästä ihokosketusliimakerroksesta ja irrotettavissa olevasta suojakerroksesta.

Vaihtoehdon a) mukainen transdermaalinen annostusjärjestelmä on yksinkertainen matriisijärjestelmä. Se voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti.

Liuos tai suspensio, joka sisältää 1 - 25 paino-% vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta, 0 - 40 paino-% penetraatiota edistävää ainetta, 30 - 70 paino-% lääketieteessä tavanomaista liimaa ja sopivaa haihtuvaa liuotinta 100 paino-%:iin, sivellään tasomaiselle, läpäisemättömälle taustakerrokselle ja varustetaan kuivumisen jälkeen irrotettavissa olevalla suojakerroksella.

Jos käytetään lääketieteessä tavanomaista matriisinmuodostajaa, joka ei järjestelmän kuivuttua tartu ollenkaan tai riittävästi ihoon, voidaan järjestelmä ennen irrotettavissa olevan suojakerroksen levittämistä vielä peittää tai ympäröidä ihokosketusliimalla.

Soveltuvia liuottimia ja läpäisyä edistäviä aineita ovat esimerkiksi edellä mainitut tällaiset nesteet. Lääketieteessä tavanomaisiksi liimoiksi soveltuvat esimerkiksi polyakrylaatit, silikonit, polyuretaanit samoin kuin luonnon tai synteettiset kautsut. Muina matriisinmuodostajina tulevat kyseeseen selluloosaeetterit, polyvinyyliyhdisteet tai silikaatit.

Suojakerroksiksi soveltuvat kaikki kalvot, joita yleisesti käytetään transdermaalisissa annostusjärjestelmissä. Tällaiset kalvot ovat esimerkiksi silikonisoituja tai fluoripolymeeripäällysteisiä.

Taustakerroksena voidaan tämän järjestelmän ollessa kyseessä käyttää esimerkiksi polyeteeni- tai polyesterikalvoja, jotka voivat valinnan mukaan olla pigmentoituja tai metalloituja. Niille levitetyn kerroksen paksuus on edullisesti 20 - 500 μm. Vaikuttavaa ainetta annetaan edullisesti pinta-alan 5 - 100 cm^2 kautta.

Vaihtoehdon b) mukainen transdermaalinen järjestelmä voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti.

Läpäisemätön kalvo muotoillaan lämmön ja/tai vedon avulla siten, että muodostuu syvennys, jonka tilavuus on 0,1 - 3 ml. Tämä täytetään vaikuttavaa ainetta sisältävällä liuoksella tai suspensiolla, joka sisältää 1 - 50 paino-% vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta penetraatiota edistävässä aineessa. Vaikuttavaa ainetta sisältävä liuos voidaan myös sakeuttaa matriisinmuodostajalla, jota käytetään korkeintaan 10 paino-%.

Säiliötä peittää ihon puolelta päälle hitsattu tai liimattu läpäisevä polymeerikerros, jolle levitetään läpäisevä ihokosketusliimakerros ja irrotettavissa oleva suojakerros.

Tämän järjestelmän yhteydessä voidaan käyttää edellä mainittuja läpäisyä edistäviä aineita. Läpäisemättömänä polymeerikerroksena käytetään esimerkiksi 20 - 200 μm:n paksuista selluloosaesteri-, selluloosaeetteri-, silikoni- tai polyolefiiniyhdistekalvoa. Muuttamalla tätä polymeerikerrosta voidaan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden seoksen diffuusionopeutta muutella laajoissa rajoissa.

Liimaksi ja suojakerrokseksi soveltuvat materiaalit, joita kuvataan vaihtoehdon a) mukaisen transdermaalisen annostusjärjestelmän yhteydessä.

Niinpä vaihtelemalla yksinkertaisesti eri parametrejä voidaan valmistaa transdermaalisia annostusjärjestelmiä, joissa vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden seoksen vapautusnopeus on vaihteleva ja jotka voidaan varastointia varten pakata esimerkiksi alumiinifolioon.

Edellä mainittiin, että transdermaaliseen antoon tarkoitettu väline voidaan valmistaa myös lotioniksi, salvaksi tai suihkeeksi. Tällaiset valmisteet ovat edullisia, kun okkluusio ei ole toivottavaa.

Transdermaaliseen antoon tarkoitettu emulsiogeeli koostuu esimerkiksi vaikuttavasta aineesta tai vaikuttavien aineiden seoksesta, penetraatiota edistävistä aineista, emulgaattoreista (jolloin penetraatiota edistävien aineiden amfifiiliset edustajat voivat toimia emulgaattoreina) ja mahdollisesti matriisinmuodostajista. Eräs tyypillinen valmistusohje sisältää 0,1 - 25 paino-% vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta, 0 - 10 paino-% emulgaattoria, 0 - 5 paino-% matriisinmuodostajaa, 0 - 50 paino-% penetraatiota edistäviä aineita ja vettä 100 paino-%:iin. Aine emulgoidaan tavanomaisesti ja siihen lisätään tarvittaessa tavanomaisia hapettumisenestoaineita, säilytteitä jne.

Yksifaasigeelejä saadaan esimerkiksi liuottamalla tai suspendoimalla vaikuttava aine tai vaikuttavan aineen seos liuottimeen, kuten veteen, alempiin alkoholeihin tai niiden seoksiin lisäten mahdollisesti penetraatiota edistäviä aineita ja sakeuttaen seos matriisinmuodostajilla.

Tällaisten geelien tyypilliset valmistusohjeet sisältävät 0,01 - 25 paino-% vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta. 1 - 20 paino-% matriisinmuodostajaa, 0 - 40 paino-% läpäisyä edistäviä aineita ja liuotinta 100 paino-%:iin.

Myös nämä geelit voivat haluttaessa sisältää hapettumisenestoaineita, säilytteitä jne.

Eräs tyypillinen suihkeresepti on seuraava:

1 - 12 paino-% vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden seosta, 0 - 20 paino-% matriisinmuodostajaa, 0 - 60 paino-% läpäisyä edistävää ainetta ja liuottimia ja mahdollisesti ponneaineita 100-%:iin. Jo käytetään painekaasupakkauksia, voidaan ponneaine jättää pois.

Transdermaaliseen antoon tarkoitettuja välineitä käytetään raskaudenehkäisyyn. Välineillä on erityisiä etuja. Antotiheyttä voidaan pienentää olennaisesti ja saada aikaan olennaisesti tasaisempi pitoisuus veriplasmassa. Edullista on lisäksi, että gastrointestinaalisia sivuvaikutuksia ei ole odotettavissa ja että estrogeenipitoisten yhdistelmävalmisteiden yhteydessä vältetään ensimmäinen kulku maksan läpi ja voidaan pienentää estrogeeniannosta.

Seuraavat suoritusesimerkit valaisevat keksintöä lähemmin. Niissä käytettiin seuraavia kaupallisia tuotteita:

Polyesterikalvo, jonka paksuus oli 0,074 mm (Scotchpak 1009), valmistaja 3M; polypropeenikalvo (Celgard 2500), valmistaja Celanese, vuorauskalvo Skotch-Pak 1022 ja 1360, valmistaja 3M; siirtoliima 9871, valmistaja 3M; polyakryyliesteriliima, joka on tyyppiä sichello J 6610-20, valmistaja Henkel KG; silikoniliima, joka on tyyppiä X-7-2960, valmistaja Dow Corning, ja hydroksipropyyliselluloosa, joka on tyyppiä Klucel HXF, valmistaja Hercules.

Esimerkki 1

Liuokseen, joka sisälsi 50 % silikoniliimaa bensiinissä, (62,4 g) liuotettiin tai suspendoitiin sekoittaen (koska liima on sameaa, ei ole selvästi nähtävissä, tapahtuuko täydellinen liukeneminen) peräkkäin

0,8 g gestodeenia ja

8,0 g 1,2-propaanidiolia.

Kun seoksesta on poistettu kaasut, liuos/suspensio levitetään päällystyslaitteella polyesterikalvolle sillä

tavalla, että haihtuvan liuottimen poistuttua muodostuu yhtenäinen kalvo, jonka kiintoaineneliömassa on 40 g/m^2. Sen jälkeen tehdään laminointi fluoripolymeerillä päällystetyn polyesterivuorauskalvon kanssa. Siten saatu laminaatti jaetaan stanssauslaitteella yksittäisiksi laastareiksi, joiden pinta-ala on 10 cm^2, ja pakataan alumiinifolioon. Laastari tarttuu vuorauskalvon poiston jälkeen ihoon.

Pitoisuusmääritys osoittaa vaikuttavan aineen yhtenäisen jakautumisen; pitoisuus on keskimäärin 0,08 mg/cm^2. Laastari karakterisoidaan lisäksi määrittämällä vapautuskäyttäytyminen in vitro vedessä 30 tunnin aikana lämpötilassa 32 °C. Tyypillisestä matriisivapautuskäyrästä saadaan linearisoinnin jälkeen gestodeenin vapautusnopeudeksi 0,4 µg/cm^2/h.

Esimerkki 2

Liuokseen, joka sisältää 50 % polyakryyliesteriliimaa asetonin ja bensiinin seoksessa, (170 g) liuotetaan tai suspendoidaan peräkkäin

5,0 g gestodeenia ja

10,0 g isopropyylimyristaattia.

Kun seoksesta on poistettu kaasut, levitetään liuos/suspensio päällystyslaitteella polyesterikalvolle sillä tavalla, että haihtuvan liuottimen poistuttua muodostuu yhtenäinen kalvo, jonka kiintoaineneliömassa on 100 g/m^2. Sen jälkeen tehdään laminointi silikonikäsitellyn, vaikuttavaa ainetta sisältämättömän vuorauskalvon kanssa. Siten saatu laminaatti leikataan stanssauslaitteella yksittäisiksi laastareiksi, joiden pinta-ala on 10 cm^2, ja pakataan alumiinifolioon. Laastari tarttuu vuorauskalvon poistamisen jälkeen ihoon.

Gestodeenipitoisuus on keskimäärin 0,5 mg/cm^2. Gestodeenin keskimääräinen vapautumisnopeus on 0,3 µg/cm^2/h.

Esimerkki 3

Liuokseen, joka sisältää 50 % polyakryyliesteriliimaa asetonin ja bensiinin seoksessa, (112 g) liuotetaan tai suspendoidaan peräkkäin

3,5 g estradiolia,

3,5 g gestodeenia ja

7,0 g 1,2-propaanidiolia, joka sisältää 10 % 1-dodekanolia. Kun seoksesta on poistettu kaasut, levitetään liuos/suspensio päällystyslaitteella polyesterikalvolle sillä tavalla, että haihtuvan liuottimen haihduttua muodostuu yhtenäinen kalvo, jonka kiintoaineneliömassa on 70 g/m^2. Sen jälkeen tehdään laminointi silikonikäsitellyn, vaikuttavaa ainetta sisältämättömän vuorauskalvon kanssa. Siten saatu laminaatti jaetaan stanssauslaitteella yksittäisiksi laastareiksi, joiden pinta-ala on 10 cm^2, ja pakataan alumiinifolioon. Laastari tarttuu ihon vuorauskalvon poiston jälkeen.

Sekä estradiolin että gestodeenin pitoisuus on samanlainen, 0,35 mg/cm^2.

Tällä laastarilla saadaan aikaan vedessä (32 °C) tehtävässä in vitro -testissä 48 tunnissa estradiolin vapautusnopeudeksi 0,6 $\mu g/cm^2/h$, joka on suurempi kuin gestodeenin vastaava arvo, 0,4 $\mu g/cm^2/h$.

Esimerkki 4

Polyesterikalvo, jonka läpimitta on 7,4 cm, muotoillaan vedon ja lämmön avulla sillä tavalla, että muodostuu pyöreä syvennys, jonka pinta-ala on 10 cm^2. Se täytetään suspensiolla (1 ml), joka sisältää

2,5 mg estradiolia ja

2,5 mg gestodeenia

1,2-propaanidiolissa, joka sisältää 10 % lauriinihappoa. Reunaan hitsataan kiinni polypropeeni- tai selluloosa-asetaattibutyraattikalvo. Sulkemislämpötila on aikayksikössä käytettävän paineen mukaan 70 - 100 °C. Läpäisevälle polymeerikerrokselle siirretään kosketusliimakalvo. Laastari varustetaan vuorauksella ja pakataan alumiinifolioon.

Tästä laastarista vapautuu kumpaakin vaikuttavaa ainetta vedessä (32 °C) tehtävässä in vitro -testissä samalla nopeudella, 0,02 - 0,08 $\mu g/cm^2/h$.

Esimerkki 5

Etanoliin (96-tilavuusprosettinen) tai isopropanoliin (76,7 g) liuotetaan peräkkäin

0,2 g estradiolia,

0,02 g gestodeenia,

10,0 g 1,2-propaanidiolia ja

10,0 g isopropyylimyristaattia.

Sitten lisätään liuokseen 3 g hydroksipropyyliselluloosaa ja poistetaan siitä ilma. Kahden tunnin paisumisajan jälkeen geeli pakataan alumiiniputkiin, joissa on kolminkertainen sisäpuolinen suojalakkaus.

Pitoisuusmäärityksen mukaan vaikuttava aine on jakautunut homogeenisesti geeliin; arvot ovat 95 - 105 % odotusarvosta.

Esimerkki 6

20,00 g gestodeenia liuotetaan isopropyylimyristaattiin (1000 g), suodatetaan steriiliksi ja pakataan aseptisissa olosuhteissa 5 ml:n lääkepulloihin.

Patenttivaatimukset

1. Gestodeenia ja mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia sisältävän vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden transdermaaliseen antoon tarkoitetun välineen käyttö raskauden ehkäisyyn.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että estrogeenina käytetään estradiolia, estriolia, 17α-etinyyliestradiolia tai näiden yhdisteiden estereitä.

3. Gestodeenin käyttö mahdollisesti yhdistettynä yhteen tai useampaan estrogeeniin raskauden ehkäisyyn käytettävän välineen valmistukseen, t u n n e t t u siitä, että väline on transdermaalinen annostusjärjestelmä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että transdermaalinen annostusjärjestelmä koostuu

a) läpäisemättömästä taustakerroksesta, taustakerroksessa kiinni olevasta, gestodeenia ja mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia ja haluttaessa penetraatiota edistäviä aineita sisältävästä, näitä komponentteja läpäisevästä kerroksesta, joka on itsetarttuva tai peitetty tai ympäröity ihokosketusliimalla, joka samoin voi sisältää penetraatiota edistäviä aineita, ja irrotettavissa olevasta suojakerroksesta, tai

b) läpäisemättömästä taustakerroksesta, taustakerroksella tai taustakerroksessa olevasta, gestodeenia ja mahdollisesti yhtä tai useampaa estrogeenia ja haluttaessa penetraatiota edistäviä aineita sisältävästä säiliöstä, näitä komponentteja läpäisevästä polymeerikerroksesta, läpäisevästä, mahdollisesti penetraatiota edistäviä aineita sisältävästä ihokosketusliimakerroksesta ja irrotettavissa olevasta suojakerroksesta.

Patentkrav

1. Användning av ett medel som är avsett för transdermal administrering av ett aktivt ämne eller aktiva ämnen som innehåller gestoden och eventuellt ett eller flera östrogener för födelsekontroll.

2. Användning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d av att som östrogen används estradiol, estriol, 17α-etinylestradiol eller estrar av dessa föreningar.

3. Användning av gestoden, eventuellt i kombination med ett eller flera östrogener för framställning av ett medel som är avsett för födelsekontroll, k ä n n e t e c k n a d av, att medlet är ett transdermalt doseringssystem.

4. Användning enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d av, att det transdermala doseringssystemet består av

a) ett ogenomträngligt täckskikt, ett vid täckskiktet häftande skikt, vilket innehåller gestoden och eventuellt ett eller flera östrogener och, ifall önskvärt, penetreringsförstärkande medel, och vilket är genomträngligt för dessa komponenter och är självhäftande eller täcks eller omges av ett vid huden häftande lim, vilket även kan innehålla penetreringsförstärkande medel, och ett avdragbart skyddsskikt, eller

b) ett ogenomträngligt täckskikt, en behållare, vilken befinner sig på eller i täckskiktet och innehåller gestoden och eventuellt ett eller flera östrogener och, ifall önskvärt, penetreringsförstärkande medel, ett för dessa komponenter genomsläppligt polymerskikt, ett genomsläppligt, eventuellt penetreringsförstärkande medel innehållande, vid huden häftande skikt och ett avdragbart skyddsskikt.