



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2214643 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.28
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.02
(86)	Europeisk søknadsnr	08845547.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.10.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.11
(30)	Prioritet	2007.11.02, US, 984787 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Acrux DDS Pty Ltd, 103-113 Stanley Street, West Melbourne, Victoria 3003, AU-Australia
(72)	Oppfinner	SETIAWAN, Kerrie, c/o Acrux DDS Pty Ltd103-113 Stanley Street, West Melbourne, Victoria 3003, AU-Australia WATKINSON, Adam, c/o Acrux DDS Pty Ltd103-113 Stanley Street, West Melbourne, Victoria 3003, AU-Australia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Transdermalt avleveringssystem for hormoner og steroider
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A2- 0 328 806 , EP-A2- 0 409 383 , WO-A1-00/44347 , WO-A1-93/10201 WO-A1-94/06452 , WO-A1-94/07478 , WO-A1-03/039597 , WO-A1-2007/016766 WO-A2-00/45795 , US-A1- 2006 275 218 , US-B2- 6 818 226 MORGAN, T.M. ET AL.: 'Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol' J. PHARMA. SCI. vol. 87, no. 10, 1998, pages 1226 - 1228, XP000777994 MORGAN, T.M. ET AL.: 'Enhanced Transdermal delivery of sex hormones in swine with a novel topical aerosol.' J. PHARMA. SCI. vol. 87, no. 10, 1998, pages 1219 - 1225, XP000777993 OSBOURNE, DW ET AL.: 'Skin penetration Enhancers cited in the technical literature' PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. November 1997, pages 58 - 66, XP008134247 H.-Y. THONG ET AL.: 'Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview.' SKIN PHARMACOL PHYSIOL. vol. 20, 2007, pages 272 - 282, XP009139652

Beskrivelse

Område

Denne oppfinnelse vedrører et transdermalt avleveringssystem og en transdermal
5 avlevering av hormoner og steroider.

Bakgrunn

Steroider og hormoner inkluderer kjønns hormoner og bestemte adrenokortikale
hormoner (kortikosteroider). Kortikosteroidene har en rekke og varierte
10 fysiologiske funksjoner og farmakologiske effekter. De innvirker på karbohydrat-,
protein-, fett- og purinmetabolisme; elektrolytt- og vannbalanse; og funksjonene til
det kardiovaskulære system, nyrene, skjelettmuskel, nervesystem og andre
organer og vev. Terapeutisk anvendes kortikosteroidene for å behandle
hormonelle mangler, inflammasjon og andre tilstander, mens kjønns hormoner er
15 omfattende anvendt for prevensjon og hormonelle mangler, så vel som for å
behandle andre tilstander.

De to viktigste grupper av kjønns steroider er androgener og østrogener, hvor de
viktigste humane derivater er henholdsvis testosteron og østradiol (17 β -østradiol).
20 Andre sammenhenger vil inkludere progestagen som en tredje gruppe av
kjønns steroider, forskjellig fra androgener og østrogener. Progesteron er det
eneste naturlige forekommende humane progestagen. Progestiner er syntetiske
kjønns hormoner anvendt for prevensjon, enten alene eller med østradiol.
Androgener omtales ofte som "mannlige kjønns hormoner", da de har
25 maskuliniserende effekter, mens østrogener og progestagener betraktes som
"kvinnelige kjønns hormoner", skjønt alle typer er tilstede i hvert kjønn, skjønt i ulike
mengder. Androgener kan anvendes i behandling av redusert libido eller i
behandling av depresjon hos både menn og kvinner.

30 Administrering av hormoner og steroider gjennom huden ("transdermal
avlevering") har fått økt oppmerksomhet fordi den ikke bare tilveiebringer et
eventuelt enklere doseringsregime, men tilveiebringer også en relativt kontrollert
rute for frigivelse av et hormon inn i den systemiske sirkulasjon. Transdermal

legemiddelavlevering er imidlertid komplisert ved det faktum at huden oppfører seg som en naturlig barriere, og transport av midler gjennom huden er derfor en kompleks mekanisme.

5 Strukturelt består huden av to prinsipielle deler, et relativt tynt ytterlag ("epidermis") og et tykkere indre område ("dermis"). Ytterlaget av epidermis ("stratum corneum") består av flate døde celler som er fylt med keratin. Området mellom de flate døde cellene og stratum corneum er fylt med lipider som danner lamellære faser som er ansvarlig for hudens naturlige barriereegenskaper.

10 For effektiv transdermal avlevering av et farmakologisk middel som påføres på hudoverflaten ("topisk applikasjon"), må midlet først fordeles fra vehikkelen inn i stratum corneum, det må typisk deretter defundere inne i stratum corneum før det fordeles fra stratum corneum til det levedyktige epidermis.

15 Et transdermalt "plaster" består typisk av en matriks eller reservoar som inneholder legemidlet som skal administreres sammen med et støttelag, et klebemiddel og et beskyttende frigjørings-dekkpapir. Frigjøringsmembraner kan også være innlemmet. Avlevering av legemidler gjennom disse systemer er enten
20 gjennom passiv diffusjon, kontrollert ved en semipermeabel frigjøringsmembran, eller er kontrollert ved klebemidlet/klebemiddelmatrixen. Systemet kan også innlemme legemiddelpenetreringsøkende midler for å øke fluksen av legemidlet gjennom huden.

25 En av manglene i forbindelse med de nåværende tilnærminger med hensyn til administrering av hormoner og steroider er at formuleringene er typisk kontinuerlig i kontakt med huden. Kremer og salver eller klebemidler som anvendes i plasteret kan føre til hudirritasjon og sensibilisering. En signifikant andel av plasterbrukere lider av hudirritasjon og sensibilisering som skyldes klebemidler anvendt i
30 plasteret. Steroider og hormoner, særlig kjønnssteroidale hormoner, har en relativt dårlig hudpermeasjon, og mange plastre krever høye mengder av legemiddel eller et stort overflateareal for å tilveiebringe effektive blodnivåer.

Hastigheten av legemiddelavlevering over en dermal overflate kan økes ved dermale penetreringsøkende midler. Problemet med de fleste kjente dermale penetreringsøkende midler er at de ofte er toksiske, irriterende eller allergene. Disse midler har en tendens til å være protonaksepterende løsningsmidler slik
5 som dimetylsulfoksid og dimetylacetamid. Nylig er 2-pyrrolidin, *N,N*-dietyl-*m*-toluamid (Deet), 1-dodekal-azasykloheptan-2-on (Azone), *N,N*-dimetylformamid, *N*-metyl-2-pyrrolidin og kalsiumtioglykolat blitt rapportert som effektive penetreringsøkende midler. Vanskeligheter vedblir imidlertid på grunn av problemet med irritasjon på applikasjonsstedet og/eller problemet med å
10 tilveiebringe tilstrekkelig økning av transdermal absorpsjon.

WO 94/06452 omhandler en suspensjon av protein eller peptid i triacetin eller polyetylenglykol.

15 WO 93/10201 omhandler en trykksensitiv poly(*N*-vinylaktam) adhesivsammensetning.

EP 0 409 383 omhandler østradiol eller annen østrogensammensetning for topisk applikasjon.

20 EP 0 328 806 beskriver et transdermalt avleveringssystem for østrogen eller dets derivater.

WO 2007/016766 omhandler en transdermal avleveringsformulering som
25 inkluderer et organisk sulfoksid, og en ytterligere forbindelse valgt fra fettsyreester, fettsyre, azonrelatert forbindelse og blandinger derav.

WO 00/44347 vedrører en farmasøytisk sammensetning for topisk administrering i form av en medisinerstift.

30 Omtalen av dokumenter, handlinger, materialer, anordninger, artikler og liknende er kun inkludert i beskrivelsen for de formål for å tilveiebringe en ramme for den foreliggende oppfinnelsen. Det er ikke foreslått eller representert at noen av eller

alle disse forhold utgjør en del av den kjente teknikk, eller var vanlig generell kunnskap innen det relevante området i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse, slik det eksisterte før prioritetsdagen for hvert krav i denne søknad.

5 **Oppsummering**

Oppfinnelsen tilveiebringer et transdermalt avleveringssystem som omfatter en sammensetning som omfatter minst ett middel valgt fra hormoner og steroider, et penetreringsøkende middel som omfatter en polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300, og et løsningsmiddel valgt fra C₂ til C₄ alkanol
10 og blandinger derav i en mengde i området fra 70 % til 90 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt avleveringssystem som omfatter en sammensetning for
15 administrering til et område av den dermale overflaten hos et individ, hvor fremgangsmåten omfatter å kombinere minst ett farmakologisk middel valgt fra hormoner og steroider, et penetreringsøkende middel som omfatter polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300, og 70 % til 95 %, uttrykt i vekt av sammensetningen, av løsningsmiddel valgt fra C₂ til C₄
20 alkanoler og blandinger derav.

Det transdermale avleveringssystem vil foretrukket påføres i en dose som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv mengde av minst ett farmakologisk middel i blodstrømmen til et dyr.
25

Dyret er foretrukket et menneske, men oppfinnelsen strekker seg også til behandling av ikke-humane dyr.

Definisjoner

30 Det vil forstås av de fagkyndige på området at betegnelsen polyetylenglykol ikke inkluderer dietylenglykol (skjønt dietylenglykol kan, om ønsket, være tilstede som en ytterligere komponent). Polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 inkluderer polyetylenglykol med nominell gjennomsnittlig

molekylvekt 200 og 300 hvor den gjennomsnittlige molekylvekten er ikke mer enn 110 %, og ikke mindre enn 90 % (foretrukket ikke mer enn 105 %, og ikke mindre enn 95 %) av den nominerte verdien. Polyetylenglykol har formelen $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$. En gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 betyr at

5 gjennomsnittsverdien av n er minst 3, og er generelt fra 3 til 6, slik som 3, 4, 5 eller 6 (skjønt gjennomsnittet ikke behøver å være et helt tall) og mer foretrukket fra 3 til 5. Polyetylenglykol (PEG) er omfattende tilgjengelig fra kommersielle leverandører i forbindelse med farmasøytiske kvalitetsprodukter og selges i spesifiserte nominelle molekylvekter som generelt betyr at den gjennomsnittlige molekylvekten

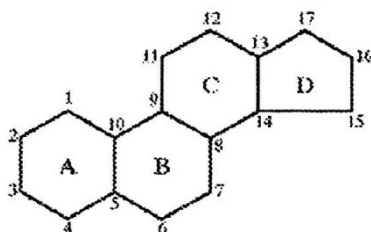
10 er ikke mer enn 105 %, og ikke mindre enn 95 % av den nominerte verdien. Viskositetene og metodene for molekylvektbestemmelse er omtalt i USP NF Official Compendium of Standards Volume 11180-1182 [2007 utgave].

Betegnelsen "farmakologisk middel" er anvendt her for å referere til en omfattende

15 gruppe av anvendbare kjemiske og terapeutiske midler.

Betegnelsen "farmakologisk" for å beskrive midlene som er omtalt her, anvendes i en bred betydning til å innbefatte ikke bare midler med en direkte farmakologisk effekt på verten, men også dem som har en indirekte eller observerbar effekt som

20 er anvendbar innen de medisinske områdene. Betegnelsen farmakologisk middel inkluderer prodruger av midlet som in vivo utviser den fysiologiske effekten. Steroider omfatter forbindelser med den generelle syklopentanperhydrofenantren-ringsystemet med formel:



25

Steroider varierer ved de funksjonelle gruppene som er festet til disse ringene, og oksidasjonstilstanden til ringene. Steroidet kan være i form av det aktive legemiddel eller kan være et prodrug steroid som in vivo tilveiebringer en nøyaktig

form av steroidet. Steroidene inkluderer legemidler og prodruger som tilveiebringer autogenisk, androgenisk glukokortikoid, adrenokortoid, anabolsk eller fødselskontroll aktivitet. Eksempler på steroider inkluderer f.eks. deksametason, deksametasonacetat, deksametason-natriumfosfat, kortison, kortisonacetat, 5 hydrokortison, hydrokortisonacetat, hydrokortisoncypionat, hydrokortison-natriumfosfat, hydrokortison-natriumsuksinat, prednison, prednisolon, prednisolonacetat, prednisolon-natriumfosfat, prednisolontebutat, prednisolonpivalat, triamcinolon, triamcinolonacetonid, triamcinolonheksacetonid, triamcinolondiacetat, metylprednisolon, metylprednisolonacetat, metylprednisolon-10 natriumsuksinat, flunsolid, beklometason-dipropionat, betametason-natriumfosfat, betametason, vetametason-dinatriumfosfat, vetametason-natriumfosfat, betametasonacetat, betametason-dinatriumfosfat, klorprednisonacetat, kortikosteron, desoksykortikosteron, desoksykortikosteronacetat, desoksykortikosteronpivalat, desoksimeason, østradiol, fludrokortison, 15 fludrokortisonacetat, diklorisonacetat, fluorhydrokortison, fluormetolon, fluprednisolon, parametason, parametasonacetat, androsteron, fluoksymesteron, aldosteron, metandrostenolon, metylandrosteniol, metyltestosteron, noretandrolon, testosteron, testosteronenantat, testosteronpropionat, equilenin, equilin, østradiolbenzoat, østradioldipropionat, østradiol, østron, østronbenzoat, 20 acetoksypregnenolon, anagestonacetat, klormadinonacetat, flurogestonacetat, hydroksymetylprogesteron, hydroksymetylprogesteronacetat, hydroksyprogesteron, hydroksyprogesteronacetat, hydroksyprogesteronkaproat, melengestrolacetat, normetisteron, pregnenolon, progesteron, etynyløstradiol, mestranol, dimetisteron, etisteron, etynodioldiacetat, noretindron, 25 noretindronacetat, noretisteron, fluocinolonacetonid, flurandrenolon, hydrokortison-natriumsuksinat, metylprednisolon-natriumsuksinat, prednisolon-fosfatnatrium, triamcinolonacetonid, hydroksydion-natrium, spironolakton, oksandrolon, oksymetolon, prometolon, testosteroncypionat, testosteronfenylacetat, østradiolcypionat og noretynodrel.

30

En "prodrug" er et farmakologisk legemiddel som administreres i en inaktiv eller mindre aktiv form, og metaboliseres til en aktiv form. Prodrugen som sådan kan ha liten eller intet av den ønskede aktivitet inntil den interagerer med systemene i

kroppen slik som huden eller sirkulasjonssystemene. Ikke desto mindre inkluderer hormoner og steroider anvendt i det transdermale avleveringssystemet ifølge oppfinnelsen, hormoner og steroider som er prodruger som ved administrering danner et mer aktivt hormon eller steroid in vivo under eller etter prosessen med transdermal administrering.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform har en prodrug eller en kombinasjon av prodrug blandet med modersammensetningen, en permeasjonshastighet som er hurtigere eller saktere enn en identisk sammensetning med en farmakologisk ekvivalent mengde av moderlegemiddel. I enda en ytterligere foretrukket utførelsesform, har sammensetningen en varighet av den terapeutiske effekten som er lengre eller kortere enn sammensetningen med en farmakologisk ekvivalent mengde av moderlegemidlet alene. I en annen foretrukket utførelsesform er prodrugen mer lipofil enn moderlegemidlet, og prodrugen har en større permeasjonshastighet gjennom huden. Generelt er prohormonene og prosteroidene variasjoner eller derivater av moderhormoner eller steroider som har grupper som kan spaltes under metabolske betingelser. Prodruger blir moderlegemidlene som er farmasøytisk aktive in vivo, når de gjennomgår solvolyse under fysiologiske betingelser eller gjennomgår en enzymatisk nedbrytning. Prodruger som er vanlig kjent innen teknikkens stand inkluderer syreestere fremstilt ved reaksjon av modersyrene eller moderalkoholen med henholdsvis en passende alkohol eller syre, eller amider fremstilt ved reaksjon av modersyre- eller moderaminforbindelsen med henholdsvis et amin eller syre, eller basiske grupper reagert til å danne et acylert basederivat. Eksempler på prodruger er omtalt i Bundgard, Design of Prodrugs, sidene 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985; Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, sidene 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992 og Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, femte utgave, bind 1, sidene 172-178, 949-982 (1995). Den andre metoden for å kontrollere blodplasmaprofilen til et individ er ved seleksjon av prodrugen, slik som basert på dens molekylvekt eller polaritet. Ved å øke prodrugens molekylvekt, vil tiden inntil inntreden av permeasjon av effektive mengder av prodrugen øke i forhold til moderlegemiddel. Ett eksempel på denne effekt er ved bruk av noretindron og noretindronacetat. Permeasjonshastigheten

av noretindron går raskt oppover etter applikasjon, mens noretindronacetat med en høyere molekylvekt når et maksimum etter at noretindronpermeasjons-hastigheten begynner å avta. Steroider med en fri hydroksygruppe i en stilling på steroidringen, slik som 17-stillingen, 3-stillingen eller 11-stillingen på den fusjonerte ringen. Særlig foretrukket er steroidhormoner slik som østrogener, 5 progesteriner og androgener. Det tilsvarende steroidlegemiddel (prosteroid) er definert som en tilsvarende struktur til steroidet hvor den frie hydroksy i 3-, 11- eller 17-stillingen er blitt reagert med en alkoholreaktiv enhet. Særlig foretrukket er steroidderivatet som er acylert i 17-stilling-hydroksyl f.eks. med en C₁-C₁₂-alkanoylgruppe. Uansett om steroidet eller det tilsvarende prosteroidderivat er innlemmet i bærersammensetningen som det dominerende legemiddel, tilveiebringer hver en steroidkilde i blodstrømmen for å oppnå den tilsiktede fysiologiske effekten som, i tilfellet av det tilsvarende prosteroid, forekommer gjennom metabolsk omdannelse av derivatet. En steroidester er den tilsvarende 15 strukturen til steroidet, hvor den frie hydroksygruppen på ringen er blitt forestret. Eksempler på et steroid og dets tilsvarende estere inkluderer østradiol og østradiolbenzoat, østradiol 17-beta cypionat, østradiol 17 propionat, østradiolhemisuksinat (autokol), østradiolenantat, østradiolundecylat, østradiolacetat og østradiolpropionat, osv. Et annet eksempel er testosteron og 20 dets tilsvarende ester av testosteron slik som 17-beta cypionat, testosteronenantat, testosteronnikotinat, testosteronfenylacetat, testosteronpropionat, osv. Også inkludert er ikke-estere som har grupper på 17-stillingen slik som testosteron 17-kloral hemiacetal, eller etere som har grupper på 3-stillingen slik som østradiol 3-metyleter.

25

Betegnelsen "perkutan" og "transdermal" er anvendt her i den bredeste betydning til å referere til å kunne passere gjennom hel hud.

30

Betegnelsen "dermalt penetreringsøkende middel" anvendes her i den bredeste betydning til å referere til et middel som forbedrer hastigheten av perkutan transport av aktive midler over huden for anvendelse og levering av aktive midler til organismene slik som dyr, enten det er for lokal applikasjon eller systemisk avlevering.

Betegnelsen "ikke-okklusiv" anvendes her i sin bredeste betydning til å referere til ikke-innestenging eller -lukking av huden overfor atmosfæren ved hjelp av en plasteranordning, fast reservoar, applikasjonskammer, tape, bandasje, klebeplaster eller liknende som forblir på huden på applikasjonsstedet i en forlenget tidsperiode. Det er særlig foretrukket at det transdermale avleveringssystemet ifølge oppfinnelsen er ikke-okklusivt.

Betegnelsen "stratum corneum" anvendes her i sin bredeste betydning til å reflektere til det ytre lag av hud, som er omfattet av (omtrent 15) lag av terminalt differensierte keratinocytter som er dannet av det proteinholdige materialet keratin som er arrangert på en "murstein og mørtel" måte, hvor mørtelen omfattes av en lipidmatriks dannet primært av kolesterol, ceramider og fettsyrer med lang kjede. Stratum corneum danner den hastighetsbegrensende barrieren for diffusjon av det aktive middel over huden.

Betegnelsen "hud-depot" anvendes her i den bredeste betydning til å referere til et reservoar eller avsetning av aktivt middel og dermalt penetreringsøkende middel inne i stratum corneum, enten det er intracellulært (inne i keratinocytter) eller intercellulært.

Betegnelsen "flyktig:ikke-flyktig flytende vehikkel" anvendes innen teknikken til å referere til en flytende farmasøytisk vehikkel som omfatter en flyktig væske blandet med en ikke-flyktig flytende vehikkel, slik som et dermalt penetreringsøkende middel. Et system eller vehikkel som omfatter en flyktig væske blandet med et ikke-flyktig dermalt penetreringsøkende middel når beskrevet her, anvendes i sin bredeste betydning til å inkludere de systemer som er kjent som flyktige:ikke-flyktige flytende vehikler.

Betegnelsen "alifatisk" inkluderer rettkjedede, forgrenede og sykliske alifatiske forbindelser og kan være mettede alkylgrupper eller umettede alifatiske forbindelser som inneholder fra 1 til 3 umettede grupper, særlig 1 til 3 dobbeltbindinger.

Det transdermale legemiddelavleveringssystem ifølge den foreliggende oppfinnelse gjør det mulig at et omfattende område av farmasøytiske midler valgt
5 fra hormoner og steroider kan avleveres gjennom huden for å oppnå en ønsket systemisk effekt. Legemiddelavleveringssystemet omfatter foretrukket minst ett aktivt middel som er inngående blandet med et ikke-flyktig dermalt penetreringsøkende middel og en flyktig væske. Der hvor legemiddelavleveringssystemet påføres på huden, blir minst ett aktivt middel valgt
10 fra hormoner og steroider og ikke-flyktig væske blir termodynamisk drevet inn i huden når den flyktige væsken fordamper. Når inne i huden, kan den ikke-flyktige væsken enten bryte opp lipidmatriksen og/eller virke som et solubiliserende middel for å tillate en økt penetreringshastighet av minst ett aktivt middel gjennom huden og inn i individet som behandles. På denne måte virker det dermale
15 penetreringsøkende middel som en vehikkel, og en rekke systemiske aktive midler er i stand til å administreres transdermalt til et dyr.

Individet som skal behandles med det transdermale avleveringssystem er generelt et pattedyr, foretrukket menneske, som er av hannkjønn eller hunkjønn.
20 Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" betyr den mengden av den tilsiktede forbindelse bringer frem den biologiske eller medisinske respons i et vev, system, dyr eller menneske som man søker.

Gjennom beskrivelsen og kravene i denne beskrivelse skal ordet "omfatte" og
25 variasjoner av ordet slik som "omfattende" og "omfatter" ikke utelukke andre additiver, komponenter, heltall eller trinn.

Detaljert beskrivelse

De foreliggende oppfinnere har funnet at anvendelsen av polyetylenglykol (med
30 molekylvekt på ikke mer enn 300) som et penetreringsøkende middel viser en signifikant forbedring i penetreringsøkning for det aktive middel.

PEG med gjennomsnittlig molekylvekt som er mindre enn 300 vil typisk være tilstede i en mengde i området fra 0,5 til 20 % slik som 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 4 %, 4,5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % eller 20 %. PEG med gjennomsnittlig molekylvekt som er mindre enn 300 er foretrukket tilstede i en mengde i området fra 0,5 til 15 %, og mest foretrukket fra 0,5 til 10 %, uttrykt i vekt av sammensetningen.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket PEG 200 i en mengde i området fra 0,1 til 40 % uttrykt i vekt av den totale sammensetning, og foretrukket fra 0,5 til 20 % slik som 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %.

Det flyktige løsningsmiddel har foretrukket et damptrykk over 35 mm Hg ved atmosfæretrykk og normal hudtemperatur på 32°C. I en særlig foretrukket form av oppfinnelsen er løsningsmidlet foretrukket etanol eller isopropanol, eller en blanding derav.

Det flyktige løsningsmiddel er foretrukket tilstede i sammensetningen ifølge oppfinnelsen i en mengde i området fra 70 til 90 % eller 75 til 90 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan om ønsket inneholde én eller flere ytterligere adjuvanter slik som dem valgt fra gruppen som består av penetreringsøkende midler, surfaktanter, fortykningsmidler og løsningsmidler. Eksempler på passende fortykningsmidler inkluderer polyakrylsyrer og akrylsyrekopolymerer, agar, karrageenan, matstivelse, gelatiner, "germ Arabic", guorgem, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, protein og polyvinylpyrrolidon. Innholdet av fortykningsmidlet kan være fra 0 til 5 %.

I én utførelsesform kan den penetreringsøkende komponent til sammensetningen omfatte ett eller flere ytterligere penetreringsøkende midler. Av særlig interesse er estere av salisylsyre som foretrukket er valgt fra C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og mer foretrukket fra C₈ til C₁₂ alkylsalisylat, og mest foretrukket

oktylsalisylat, særlig 2-etylheksylsalisylat. Når en ester av salisylsyre er tilstede i kombinasjon med polyetylenglykol, er vektforholdet mellom esteren av salisylsyre og polyetylenglykolen (av gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300) foretrukket i området fra 95:5 til 5:95, og foretrukket fra 1:10 til 10:1, slik som 1:10
 5 til 5:1 og 1:5 til 2:1. Det optimale forhold kan variere avhengig av naturen av konsentrasjonen til det aktive middel og konsentrasjonen av den penetrerings-økende kombinasjon.

Kjente dermale penetreringsøkende midler kan være inkludert i tillegg til PEG med
 10 molekylvekt på ikke mer enn 300. Eksempler på kjente penetreringsøkende midler er laurokapram og laurokapramderivater, slik som de 1-alkylazasykloheptan-2-oner spesifisert i US pat. nr. 5 196 410, og oleinsyre og dens esterderivater slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, vinyl og glycerylmonooleat, og dem gitt i US pat. nr. 5 082 866, særlig dodecyl (N,N-dimetylamino) acetat og dodecyl (N,N-
 15 dimetylamino) propionat og i US pat. nr. 4 861 764, særlig 2-n-nonyl-1-3-dioksolan. Mest foretrukne kjente dermale penetreringsøkende midler er oleinsyre og dens esterderivater, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, vinyl og glycerylmonooleat, og dem gitt i US pat. nr. 5 082 866, særlig dodecyl (N,N-dimetylamino) acetat og dodecyl (N,N-dimetylamino) propionat og i US pat. nr.
 20 4 861 764, særlig 2-n-nonyl-1-3-dioksolan.

Sammensetningen vil foretrukket omfatte ikke mer enn 5 vekt% av andre ikke-flyktige penetreringsøkende midler, mer foretrukket ikke mer enn 1 % og mest foretrukket ikke mer enn 0,5 %, uttrykt i vekt av sammensetningen, av ikke-
 25 flyktige penetreringsøkende midler annet enn PEG med molekylvekt på ikke mer enn 300.

I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen består sammensetningen i alt vesentlig av:

- 30 (i) minst ett aktivt stoff valgt fra hormoner og steroider, og mer foretrukket steroidale kjønnsormoner;
- (ii) en penetreringsøkende komponent som i alt vesentlig består av polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300;

- (iii) et flyktig løsningsmiddel som består av én eller flere av etanol og isopropanol;
- (iv) eventuelt et drivmiddel.

5 Det vil forstås av de fagkyndige på området at alkoholer og polyoler inneholder en viss mengde vann. Det totale vanninnholdet i sammensetningen er typisk mindre enn 20 vekt%, og foretrukket mindre enn 10 vekt% av den totale sammensetning.

10 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan være i et område av former slik som væske, krem, pasta, gel, lotion, plaster (matriks og reservoar), tape, klebetape eller film. I den mer foretrukne utførelsesform er det transdermale avleveringssystem i form av en væske for applikasjon til et definert hudområde.

15 Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan være i en hvilken som helst passende form for topisk påføring på huden. Passende former inkluderer spraybare væsker; geler; væsker som kan påføres ved å anvende en pårullingsanordning; lakker og matrikser av transdermale avleveringsanordninger med forsinket frigivelse slik som plastre. Sammensetningene administreres vanligvis alene, men under enkelte forhold kan administrering videre modifiseres ved å anvende andre
20 avleveringsmekanismer slik som iontoforese, ultralyd og mikronåler for å øke penetrering. Ikke-okklusiv applikasjon, og særlig sprayapplikasjon, er foretrukket.

Passende farmakologisk aktive hormoner og steroider kan velges fra:

25 Østrogener slik som østradiol, østriol, østradiolbenzoat, østradiol 17-beta cypionat, østradiolenantat, østradiolpropionat, østron, etinyløstradiol, fosfestrol, dienestrolmestranol, stilboestrol, dionoestrol, epiestrol, estropipat, dietylstilbestrol, klortrianisen, konjugerte østrogenhormoner, polyøstradiolfosfat og zeranol, og blandinger derav.

30

Progesteron og progestiner slik som noretisteron, noretisteronacetat, gestoden, levonorgestrel, allylestrenol, anageston, desogestrel, dimetisteron, dydrogesteron, etisteron, etynodiol, etynodioldiacetat, etonogestrel, gestoden, etinyløstradiol,

haloprogesteron, 17-hydroksy-16-metylen-progesteron, 17-alfa-hydroksyprogesteron, lynestrenol, medroksyprogesteron, melengestrol, noretindron, noretynodrel, norgesteron, gestonoron, noretisteron, norestimat, norgestrel, levonorgestrel, norgestrienon, norvinisteron, pentagøstron, MENT (7-metyl-19-testosteron); norelgestromin og trimigeston drospirenol, tibolon og megestrol, og blandinger derav;

Selektive progesteronreseptormodulatorer slik som asoprisnil, CDB-4124 og blandinger derav;

Selektive østrogenreseptormodulatorer slik som bazedoksifen, klomifen, fulvestrant, lasofoksifen, raloksifen, tamoksifen, toremifen og blandinger derav;

Antiprogestogen slik som mifeproston og blandinger derav;

Antigonadotropiner slik som danazol og gestrinon og blandinger derav;

Antiandrogener slik som cyproteronacetat og danazol, og blandinger derav;

Antiøstrogener slik som tamoksifen og epitiostanol og aromataseinhibitorene, eksemestan og 4-hydroksy-androstendion og dens derivater og blandinger derav;

Androgener og anabole midler slik som androisoksazol, androstendiol, bolandiol, bolasteron, klostebol, etylestrenol, formyldienolon, 4-hydroksy-19-nortestosteron, metandriol, metenolon, metyltrienolon, nandrolon, norboleton, oksymesteron, stenbolon og trenbolon. Androgene steroider kan inkludere boldenon, fluoksymesteron, mestanolon, mesterolon, metandrostenolon, 17-metyltestosteron, 17-alfa-metyltestosteron 3-syklopentyleneleter, noretandrolon, normetandron, oksandrolon, oksymesteron, oksymetolon, prasteron, stanlolon, stanozolol, testosteron, testosteron 17-kloral hemiacetal, testosteronpropionat, testosteronenantat-tiomesterondehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion (Andro): et androstendiol, androsteron, dihydrotestosteron (DHT) og androstanolon og derivater derav;

5-alfa reduktaseinhibitorer slik som finasterid, turosterid, LY-181704 og MK-306, og blandinger derav;

5 Kortikosteroider slik som betametason, betametasonvalerat, kortison, deksametason, deksametason 21-fosfat, fludrokortison, flumetason, fluocinonid, fluocinoniddesonid, fluocinolon, fluocinolonacetonid, fluokortolon, halcinonid, halopredon, hydrokortison, hydrokortison 17-valerat, hydrokortison 17-butytrat, hydrokortison 21-acetatmetylprednisolon, prednisolon, prednisolon 21-fosfat, 10 prednison, triamcinolon, triamcinolonacetonid og blandinger derav;

Ytterligere eksempler på steroidale antiinflammatoriske midler for anvendelse i de foreliggende sammensetninger inkluderer kortodokson, fluoracetamid, fludrokortison, difluorsondiacetat, flurandrenolonacetonid, medryson, amcinafel, 15 amcinafid, betametason og dens andre estere, klorprednison, klorkortolon, descinolon, desonid, diklorison, difluprednat, flukloronid, flumetason, flunisolid, flukortolon, fluormetalon, fluperolon, fluprednisolon, meprednison, metyl-meprednisolon, parametason, kortisonacetat, hydrokortisonsyklopentylpropionat, kortodokson, flucetonid, fludrokortisonacetat, flurandrenolonacetonid, medryson, 20 amcinafal, amcinafid, betametason, betametasonbenzoat, klorprednisonacetat, klokortolonacetat, descinolonacetonid, desoksimetason, diklorisonacetat, difluprednat, flukloronid, flumetasonpivalat, flunisolidacetat, fluperolonacetat, fluprednisolonvalerat, parametasonacetat, prednisolamat, prednival, triamcinolonheksacetamid, kortivazol, formokortal og nivazol, og blandinger 25 derav;

Aromataseinhibitor slik som aminoglutetimid, anastrozol, eksemestan, formestan, letrozol og vorozol;

30 Gonadotropiner slik som klomifen og urofollitropin;

GnRH:(reseptor)agonister slik som buserelin, goserelin, histrelin, leuprorelin, nafarelin og triptorelin;

GnRH-antagonist: abarelix, cetrorelix og ganirelix;

5 Hypofysehormoner og deres aktive derivater og analoger slik som kortikotrofin, tyrotropin, follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og gonadotrofinfrigivende hormon (GnRH);

10 Tyroideahormoner slik som kalsitonin, tyroksin og liotyronin, og antityroideamidler slik som karbimazol og propyltiouracil; og

Andre varierte hormonmidler slik som asoctreotid, og blandinger fra to eller flere av gruppene.

15 Det optimale forhold mellom det penetreringsøkende middel og aktivt stoff vil være forskjellig avhengig av naturen til det aktive stoff og det penetreringsøkende middel. Typisk vil vektforholdet mellom det penetreringsøkende middel og det aktive stoff være i området fra 1000:1 til 1:1000, og foretrukket fra 500:1 til 1:10, og mest foretrukket fra 20:1 til 1:1.

20 Det penetreringsøkende middel som anvendes ifølge oppfinnelsen er særlig anvendbart i transdermal administrering av hormoner. Hormoner som kan anvendes i legemiddelavleveringssystemet ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer systemisk aktive hormoner som kan avleveres gjennom huden med assistanse av det dermale penetreringsøkende middel for å oppnå en ønsket
25 effekt.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan inkludere en rekke hormoner fra én eller flere av disse grupper. Det kan f.eks. være ønskelig at prevensjonsformuleringer omfatter ett eller flere østrogener og ett eller flere progestiner.

30 Det transdermale avleveringssystem kan anvendes for å avlevere en terapeutisk effektiv mengde av hormonet og/eller steroidet til et lokalt område, eller til den systemiske sirkulasjon. I én utførelsesform tilveiebringer systemet et farmasøytisk

effektivt nivå av et farmakologisk middel i den systemiske sirkulasjon, f.eks. et farmasøytisk effektivt blodnivå. I en foretrukket form av oppfinnelsen omfatter legemiddelavleveringssystemet på en vektbasis fra omtrent 0,1 til omtrent 10 % av minst ett farmakologisk middel valgt fra hormon og steroider, i en mengde fra 5 omtrent 0,1 til 12 % av det dermale penetreringsøkende middel, og fra omtrent 78 til 95 % etanol, isopropanol eller blandinger derav.

Sykdommer eller tilstander som kan behandles ved å anvende legemiddel-avleveringssystemet og fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse 10 inkluderer, men er ikke begrenset til, mannlig hormonerstatning i testosterondeficiente hypogonadale menn, kvinnelig hormonerstatningsterapi for post-menopausale kvinner ved å anvende f.eks. østradiol, androgenerstatningsterapi for kvinner som mangler libido ved å anvende et androgen slik som testosteron, mannlig prevensjon (for eksempel ved å anvende 15 et progestin slik som etonogestrel, eventuelt med testosteron), og kvinnelig prevensjon (for eksempel ved å anvende et progestin, eventuelt i kombinasjon med et østrogen).

I én utførelsesform omfattet det transdermale avleveringssystem videre et 20 sprayapparat som omfatter en beholder for en transdermal sammensetning, en spraydyse og en utløser for å avlevere en oppmålt dose av spray fra beholderen via dysen.

Det transdermale avleveringssystem vil foretrukket anvendes i en dose tilstrekkelig 25 til å tilveiebringe en effektiv mengde av minst ett farmakologisk middel i blodstrømmen til dyret.

Applikatoren tilveiebringer foretrukket en applikasjon av en oppmålt dose, slik som en oppmålt dose av aerosol, en lagret-energi oppmålt dosepumpe eller en pumpe 30 med manuelt oppmålt dose. Legemiddelavleveringssystemet anvendes foretrukket på huden til dyret, og dekker et avleveringsoverflateareal mellom omtrent 10 og 800 cm², mer foretrukket mellom omtrent 10 og 400 cm², mest foretrukket mellom omtrent 10 og 200 cm². Applikasjonen gjennomføres mest foretrukket ved hjelp av

en topisk oppmålt dosespray kombinert med et utløserdysedeksel som sammen nøyaktig regulerer mengden og/eller ensartetheten av den tilførte dosen. En funksjon til dekselet er å holde dysen i en forhåndsbestemt høyde over og perpendikulært på huden, hvortil legemiddelavleveringssystemet tilføres. Denne funksjon kan også oppnås ved hjelp av en avstandsstav eller liknende. En annen funksjon til dekselet er å innelukke området over huden for å forhindre eller begrense tilbakeslag og/eller tap av legemiddelavleveringssystemet til omgivelsesmiljøet. Tilførselsområdet definert ved dekselet har foretrukket en i alt vesentlig sirkulær form.

10

Oppfinnelsen skal nå beskrives under henvisning til de etterfølgende eksempler. Det skal forstås at eksemplene tilveiebringes for å illustrere oppfinnelsen, og at de på ingen måte skal begrense rammen for oppfinnelsen.

15

Eksempler

Sammensetningene ifølge eksemplene og deres utførelser sammenliknes med referanse til tegningene.

Kort beskrivelse av tegninger

20

I tegningene:

Figur 1 er et stolpediagram som sammenlikner permeasjon av et progestin + et østrogen fra en kontroll med progestin transdermal avleveringssammensetning ifølge oppfinnelsen, som inneholder PEG 200 i henhold til eksempel 1.

25

Figurer 2a og 2b er stolpediagrammer som viser effekten på progestinpermeasjon for transdermale sammenlikningssammensetninger som inneholder forskjellige progestiner og PEG 400 heller enn PEG 200 som beskrevet i eksempel 2.

30

Figur 3 er et stolpediagram som viser effekten av PEG 200 på permeasjonen av et androgen fra transdermale avleveringssammensetninger beskrevet i eksempel 3.

Figur 4 og figur 5 er stolpediagrammer som sammenlikner effekten av henholdsvis PEG 200 og PEG 400 på permeasjon av et androgen fra transdermale avleveringssammensetninger beskrevet i eksempel 4.

- 5 Figur 6 er et stolpediagram som undersøker effekten av PEG 200 på permeasjon av et androgen fra sammensetningene ifølge eksempel 5.

- Figur 7 er et stolpediagram som undersøker effekten av PEG 200 på permeasjonen av et østrogen fra transdermale avleveringssammensetninger
10 beskrevet i eksempel 6.

- Figur 8 er et stolpediagram som viser effekten av PEG 200 på permeasjonen av det androgene testosteronet i nærvær av et annet permeasjonsøkende middel som beskrevet i eksempel 7.

15

Eksempel 1

Undersøkelse av effekten av PEG 200 på kumulativ permeasjon av progestinet noretisteronacetat og østrogenet østradiol gjennom human hud in vitro.

20

Metoder:

Endelig dose in vitro diffusjonsstudier ble gjennomført ved å anvende dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 μm).

- 25 Disse forsøk ble gjennomført over 24 timer ved å anvende Franz-type celler. Pre-kuttete hudmembraner ble anbrakt som en barriere mellom halvpartene av smørte (høyt vakuumfett, BDH) horisontale Franz-type permeasjonsceller i midten av reseptorkammeret av cellen med stratum corneum som er vendt mot donorkammeret. Området som er tilgjengelig for permeasjon var omtrent 0,925
30 cm^2 . Reseptorkamrene for permeasjonscellene ble fylt med reseptorfasen (fosfatbufret saltvann, pH 7,4) og satt lokk på. Permeasjonscellene ble nedsenket i et vannbad med konstant temperatur, slik at reseptorkamrene ble holdt ved 35°C. Reseptorkammerinnholdene ble kontinuerlig omrørt ved små PTFE-belagte

magnetiske rørestaver, som drives ved magnetiske rører som kan senkes under vann. Huden ble tillatt å ekvilibrere til reseptoropløsningsens temperatur i 1 time i vannbadet før dosering.

- 5 Formuleringene ble påført huden i en dose på $3,6 \mu\text{L}/\text{cm}^2$. Den tilførte formulering ble spredt over hudområdet ved anvendelse av en Eppendorf positiv engangspipettettupp uten å bryte hudmembranen.

Formuleringene bestod av:

- 10 o Sammenlikningssammensetning 1: 2,8 % noretisteronacetat (NETA), 0,55 % østradiol (E2), 5 % oktylsalicylat (OS)
- o Sammensetning 2: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % polyetylglykol 200 (PEG 200)
- o Sammensetning 3: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % OS, 5 % PEG 200
- 15 o Sammensetning 4: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 10 % PEG 200
- o Sammensetning 5: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % OS, 10 % PEG 200

Mengden av aktiv substans som trengte gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder.

20

Figur 1 sammenlikner penetreringen av sammenlikningssammensetning 1 med sammensetninger 2-5 ifølge oppfinnelsen. PEG 200 i kombinasjon med OS ble funnet til signifikant å øke permeasjonen av både noretisteronacetat og østradiol gjennom human epidermis in vitro. Permeasjon av NETA er sammenliknet i figur

25 1.

Eksempel 2

Undersøkelse av effekten av PEG 200 og PEG 400 på kumulativ nestoron og etinyløstradiolpermeasjon gjennom human hud in vitro

30

Metoder:

Endelig dose in vitro diffusjonsstudier ble gjennomført ved å anvende dermatomert human kvinnelig abdomenhud ($500 \mu\text{m}$).

Disse forsøk ble gjennomført i løpet av 24 timer ved å anvende rustfritt stål, strømning gjennom diffusjonsceller basert på dem beskrevet tidligere (Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) unntatt at cellene ble modifisert for å øke diffusjonsarealet til 1,0 cm². Formuleringene ble påført ved å anvende en endelig dose teknikk (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) for å etterlikne kliniske doseringsbetingelser ved et tilført dosevolum på 3,6 µL/cm². Et stykke av en trådduk av rustfritt stål ble plassert direkte under huden i reseptorkammeret av diffusjonscellen for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsningen under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent 0,5 ml/t ved en mikrokassett peristaltisk pumpe (Watson Marlow 505S UK). Cellene ble holdt ved 32 ± 0,5°C ved hjelp av en varmestav, og prøvene ble samlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer. Reseptoroppløsningene (fosfatbufret saltvann pH 7,4) opprettholdt "sink" betingelser under huden.

Formuleringene bestod av:

- o Sammensetning (sam.) 1 (kontroll): 1,35 % nestoron (NES), 0,35 % etinyløstradiol (EE) i isopropylalkohol (IPA)
- o Sammensetning 2: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 0,5 % polyetylenglykol 400 (PEG 400) i IPA
- o Sammensetning 3: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 0,5 % polyetylenglykol (PEG 200) i IPA

Mengden av aktiv substans som trenger gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder.

Effekten av PEG 400 på permeasjon av NES og EE er vist i henholdsvis figurene 2a og 2b. Figurer 2a og 2b: viser således henholdsvis nestoron og etinyløstradiolpermeasjon oppnådd fra applikasjonen av sammensetning 2 (ikke ifølge oppfinnelsen) sammenliknet med applikasjon av en kontrollsammensetning 1.

PEG 200 i kombinasjon med OS ble funnet til å øke permeasjonen av både nestoron og etinyløstradiol gjennom human epidermis in vitro.

5 Tilsetning av PEG 400 til formuleringen hadde ikke en signifikant effekt (økning eller inhibering) på permeasjonen av nestoron gjennom human epidermis in vitro. PEG 400 ble funnet til å inhibere permeasjonen av etinyløstradiol gjennom human epidermis in vitro.

Eksempel 3

10 **Undersøkelse angående effekt av PEG 200 på kumulativ testosteronpermeasjon gjennom human hud in vitro**

Metoder:

15 Endelig dose in vitro diffusjonsstudier ble gjennomført ved å anvende dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøk ble gjennomført i løpet av 24 timer ved å anvende rustfritt stål, strømning gjennom diffusjonsceller basert på dem beskrevet tidligere (Cooper, E. R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) unntatt at cellen ble modifisert til å øke
20 diffusjonsområdet til 1,0 cm². Formuleringene ble påført ved å anvende en endelig dose teknikk (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) for å etterlikne kliniske doseringsbetingelser ved et tilført dosevolum på 3,6 µL/cm². Et stykke av en trådduk av rustfritt stål ble plassert direkte under huden i reseptorkammeret av diffusjonscellen for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsning
25 under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent 1,0 mL/t ved en mikrokassett peristaltisk pumpe (Watson Marlow 505S UK). Cellene ble holdt ved 32 ± 0,5°C ved en varmestav og prøvene ble samlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer. Reseptoroppløsningene (0,002 % vekt/volum NaN₃) mottakerbetingelser under
30 huden.

Formuleringene består av:

- o Sammensetning 1: 5 % testosteron (TES) i etanol (95 %)

o Sammensetning 2: 5 % TES, 1,0 % polyetylglykol 200 (PEG 200) i etanol (95 %)

o Sammensetning 3: 5 % TES, 2,5 % PEG 200 i etanol (95 %)

5 Mengden av aktiv substans som trenger gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder.

Effekten av kombinasjonen av PEG 200 i sammensetningene 2 og 3 sammenliknes med en kontrollsammensetning 1 i figur 3. Som vist i figur 3, ble
10 PEG 200 signifikant funnet til å øke permeasjonen av testosteron gjennom human epidermis in vitro.

Eksempel 4

**Undersøkelse angående effekt av PEG 200 og PEG 400 på kumulativ
15 permeasjon av androgent testosteron fra en lotion, gjennom human hud in vitro**

Metoder:

Endelig dose in vitro permeasjonsstudier ble gjennomført ved å anvende
20 dermatomert hud (Padgett modell B eller S elektrisk dermatom innstilt ved 500 μm) fremstilt fra utskåret kvinnelig abdomenhud.

Disse forsøk ble gjennomført i løpet av 24 timer (t) ved å anvende gjennomstrømningssystemer med et 1 cm^2 administrasjonsområde. Et stykke
25 trådduk av rustfritt stål ble plassert i reseptorkammeret til hver permeasjonscelle for å understøtte huden, og for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsninger under huden. Reseptoroppløsningen ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent 0,5 mL/t ved hjelp av en peristaltisk pumpe (Watson Marlow 520S Peristaltic Pump med 313A adapter og 308MC 8 roller
30 pumpehode; Stauff Corporation, Australia). Cellene ble plassert på en varmestav for å holde temperaturen i huden ved $32 \pm 1^\circ\text{C}$.

Etter en 2 timers ekvilibrerings av huden med reseptoropløsningen (RS; 0,002 % natriumazid), ble stratum corneum overflaten dosert med enten 15 eller 30 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ av en MD-lotionformulering ved å anvende en positiv engangspipette.

Formuleringen ble spredt jevnt over hudområdet ved å anvende pipettetuppen.

5 Permeasjonsprøver ble samlet i hetteglass med passende størrelse i en periode på 24 timer.

Effekten av tilsetning av polyetylenglykol 200 (PEG 200) eller polyetylenglykol 400 (PEG 400) på permeasjonen av testosteron ble undersøkt. 0,5-5 % vekt/volum PEG 200 eller PEG 400 ble tilsatt til den etterfølgende testosteron (TES) -
10 lotionformuleringen:

- Formulering: 2 % vekt/volum TES, 2 % vekt/volum polyvinylpyrrolidon (PVP) i isopropylalkohol (IPA).

15

Mengden av aktiv substans som trengte gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder. Resultater for PEG 200 er vist i figur 4, og resultater for PEG 400 er vist i figur 5.

20

Resultater:

PEG 200 økte signifikant permeasjonen av TES gjennom human hud in vitro. PEG 400 hadde ingen effekt på permeasjonen av TES gjennom human hud in vitro.

Eksempel 5

25

Undersøkelse angående effekten av PEG 200 og PEG 400 på kumulativ permeasjon av androgener testosteron gjennom human hud fra en transdermal testosteronsammensetning anvendt som en spray in vitro

Metoder:

30

Endelig dose in vitro permeasjonsstudier ble gjennomført ved å anvende dermatomert hud (Padgett modell B eller S elektrisk dermatom innstilt ved 500 μm) fremstilt fra utskåret kvinnelig abdomenhud.

Disse forsøk ble gjennomført 24 timer (t) ved å anvende gjennomstrømnings-systemer med et 1 cm² administreringsområde. Et stykke av en trådduk av rustfritt stål ble plassert i reseptorkammeret til hver permeasjonscelle for å understøtte huden og for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoropløsningen under huden. Reseptoropløsningen ble holdt ved nominell strømningshastighet på 0,5 mL/t ved en peristaltisk pumpe (Watson Marlow 520S peristaltisk pumpe med 313A adaptor og 308MC 8 sylinderpumpehode; Stauff Corporation, Australia). Cellene ble plassert på en varmetav som holdt temperaturen i huden ved 32 ± 1°C.

10

Etter en 2 timers ekvilibrering av huden med reseptoropløsningen (RS; 0,002 % natriumazid), ble stratum corneum overflaten dosert med 3,6 µL/cm² av en "Metered Dose Transdermal Spray" (MDTS) formulering ved å anvende en positiv engangspipette. Formuleringen ble spredt jevnt over hudområdet ved å anvende pipettetuppen. Permeasjonsprøvene ble samlet i et hetteglass av passende størrelse i en periode på 24 timer.

15

"Metered Dose Transdermal Spray" formuleringene inneholdt:

20

- Testosteron (TES), polyetylen glykol 200 (PEG 200) eller polyetylen glykol 400 (PEG 400) isopropylalkohol (IPA).

25

Mengden av aktiv substans som trengte gjennom huden ble kvantifisert ved anvendelse av validerte HPLC-metoder og resultatene for PEG 200 er vist i figur 6.

Resultater:

30

PEG 200 økte permeasjonen av TES gjennom human hud in vitro. Tilsetning av Adding PEG 400 til formuleringen resulterte ikke i noen signifikant forskjell i permeasjon av TES når sammenliknet med kontrollformuleringen.

Eksempel 6

Østradiolspray: Undersøkelse av effekten av PEG 200 og PEG 400 på østradiolpermeasjon gjennom human hud in vitro

Metoder:

5 Endelig dose in vitro permeasjonsstudier ble gjennomført ved å anvende dermatomert hud (Padgett modell B og S elektrisk dermatom innstilt ved 500 μm) fremstilt fra utskåret kvinnelig abdomenhud.

Disse forsøk ble gjennomført over 24 timer (t) ved anvendelse av
10 gjennomstrømningssystemer med et 1 cm^2 administrasjonsområde. Et stykke av en trådduk av rustfritt stål ble plassert i reseptorkammeret til hver permeasjonscelle for å understøtte huden og for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsning under huden. Reseptoroppløsningen ble holdt ved en nominell strømningshastighet på 0,5 mL/t ved en peristaltisk pumpe
15 (Watson Marlow 520S peristaltisk pumpe med 313A adaptor og 308MC 8 sylinderpumpehode; Stauff Corporation, Australia). Cellene ble plassert på en varmestav som holdt temperaturen i huden ved $32 \pm 1^\circ\text{C}$.

Etter en 2 timers ekvilibrering av huden med reseptoroppløsningen (RS; 0,002 %
20 natriumazid), ble stratum corneum overflaten dosert med 3,6 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ av en transdermal østradiol-sprayformulering ved å anvende en positiv engangspipette. Formuleringen blir spredt jevnt over hudområdet ved å anvende pipettetuppen. Permeasjonsprøver ble samlet i hetteglass med passende størrelse i en periode på 24 timer.

25

Transdermale østradiol-sprayformuleringer inneholdt:

- Testosteron (TES), polyetylenglykol 200 (PEG 200) eller polyetylenglykol 400 (PEG 400) isopropylalkohol (IPA)

30

Mengden av aktiv substans som trengte gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder og resultatene angitt i figur 7.

Resultater:

I begge 0,25 % og 0,50 % formuleringene ble PEG 200 funnet til å øke permeasjonen av østradiol gjennom human hud in vitro.

5 **Eksempel 7**

Undersøkelse av effekten av PEG 200 på kumulativ testosteronpermeasjon gjennom human hud in vitro

Metoder:

10 Endelig dose in vitro diffusjonsstudier blir gjennomført ved å anvende dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøk ble gjennomført i løpet av 24 timer ved å anvende rustfritt stål, gjennomstrømningsdiffusjonsceller basert på dem beskrevet tidligere (Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) unntatt at cellen var modifisert for å øke 15 diffusjonsområdet til 1,0 cm². Formuleringene ble tilført ved å anvende den endelige dose teknikk (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68) for å etterlikne kliniske doseringsbetingelser ved et tilført dosevolum på 15 µL/cm². Et stykke av trådduk av rustfritt stål ble plassert direkte under huden i 20 reseptorkammeret av diffusjonscellen for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsningen under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent 1,0 mL/t ved en mikrokassett peristaltisk pumpe (Watson Marlow 505S UK). Cellene ble holdt ved 32 ± 0,5°C ved hjelp av en varmestav, og cellene ble samlet i hetteglass med passende størrelse i en periode 25 på 24 timer. Reseptoroppløsningene (0,002 % vekt/volum NaN₃) opprettholdt mottakerbetingelser under huden.

Formuleringene bestod av:

- 30 o Sammensetning 1: 2 % testosteron (TES), 5 % oktylsalicylat (OS), 2 % polyvinylpyrrolidin (PVP), 30 % isopropylalkohol (IPA) i etanol (95 %)
- o Sammensetning 2: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 0,5 % polyetylglykol 200 (PEG 200) i etanol (95 %)

o Sammensetning 3: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 1,0 % PEG 200 i etanol (95 %)

o Sammensetning 4: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 2,5 % PEG 200 i etanol (95 %)

5

Mengden av aktiv substans som trengte gjennom huden ble kvantifisert ved å anvende validerte HPLC-metoder.

10

Effekt på permeasjon av TES fra anvendelse av sammensetningene er vist i figur 8. PEG 200 ble funnet til signifikant å øke permeasjonen av testosteron i kombinasjon med det permeasjonsøkende middel oktylsalicylat (OS) gjennom human epidermis in vitro.

PATENTKRAV

1. Transdermalt avleveringssystem som omfatter en sammensetning som omfatter minst ett farmakologisk middel valgt fra hormoner og steroider; et
5 penetreringsøkende middel som omfatter en polyetylenglykol (PEG) med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300; og et løsningsmiddel valgt fra C₂ til C₄ alkanol og blandinger derav, i en mengde i området fra 70 % til 95 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.
- 10 2. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 1, hvor PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er tilstede i en mengde på minst 0,1 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.
- 15 3. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor polyetylenglykolen med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er tilstede i en mengde i området fra 0,5 % til 20 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.
- 20 4. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor sammensetningen består i alt vesentlig av:
 - (i) det minst ene farmakologiske middel valgt fra hormoner og steroider;
 - (ii) den penetreringsøkende komponent bestående av en polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300;
 - (iii) et flyktig løsningsmiddel bestående av én eller flere av etanol og
25 isopropanol; og
 - (iv) eventuelt et drivmiddel.
5. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor det totale vanninnholdet i sammensetningen er mindre enn 10 %, uttrykt
30 i vekt av den totale sammensetning.
6. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som er ikke-okklusivt.

7. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor vektforholdet mellom det penetreringsøkende middel og det farmakologiske middel er i området fra 20:1 til 1:1.

5

8. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst ett farmakologisk middel omfatter én eller flere valgt fra gruppen som består av steroidhormoner.

10

9. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst ett farmakologisk middel omfatter ett eller flere steroider, som tilveiebringer autogen, androgen, glukokortikoid, adrenokortikoid, anabol aktivitet eller fødselskontrollaktivitet.

15

10. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 9, hvor det farmakologiske middel omfatter ett eller flere steroider valgt fra gruppen som består av deksametason, deksametasonacetat, deksametason-natriumfosfat, kortison, kortisonacetat, hydrokortison, hydrokortisonacetat, hydrokortisoncypionat, hydrokortison-natriumfosfat, hydrokortison-natriumsuksinat, prednison,

20

prednisolon, prednisolonacetat, prednisolon-natriumfosfat, prednisolontebutat, prednisolonpivalat, triamcinolon, triamcinolonacetamid, triamcinolonheksacetamid, triamcinolondiacetat, metylprednisolon, metylprednisolonacetat, metylprednisolon-natriumsuksinat, flunolid, beklometasondipropionat, betametason-natriumfosfat, betametason, betametason-dinatriumfosfat, betametason-natriumfosfat,

25

betametasonacetat, betametason-dinatriumfosfat, klorprednisonacetat,

kortikosteron, desoksykortikosteron, desoksykortikosteronacetat,

desoksykortikosteronpivalat, desoksimeson, østradiol, fludrokortison,

fludrokortisonacetat, diklorisonacetat, fluorhydrokortison, fluormetolon,

fluprednisolon, parametason, parametasonacetat, androsteron, fluoksymestron,

30

aldosteron, metandrostenolon, metylandrostenol, metyltestosteron,

noretandrolon, testosteron, testosteronenantat, testosteronpropionat, equilenin,

equilin, østradiolbenzoat, østradioldipropionat, østriol, østron, østronbenzoat,

acetoksypregnenolon, anagestonacetat, klormadinonacetat, flurogestonacetat,

hydroksymetylprogesteron, hydroksymetylprogesteronacetat,
 hydroksyprogesteron, hydroksyprogesteronacetat, hydroksyprogesteronkaproat,
 melengestrolacetat, normetisteron, pregnenolon, progesteron, etynyløstradiol,
 mestranol, dimetisteron, etisteron, etynodioldiacetat, noretindron,
 5 noretindronacetat, noretisteron, fluocinolon, acetonid, flurandrenolon,
 hydrokortison-natriumsuksinat, metylprednisolon-natriumsuksinat, prednisolon-
 fosfatnatrium, triamcinolonacetonid, hydroksydion-natrium, spironolakton,
 oksandrolon, oksymetolon, prometolon, testosteroncyptionat,
 testosteronfenylacetat, østradiolcyptionat, og noretynodrel og salter og prodruger
 10 deriv.

11. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående
 krav, for kvinnelig prevensjon som omfatter ett eller flere østrogener og ett eller
 flere progestiner.

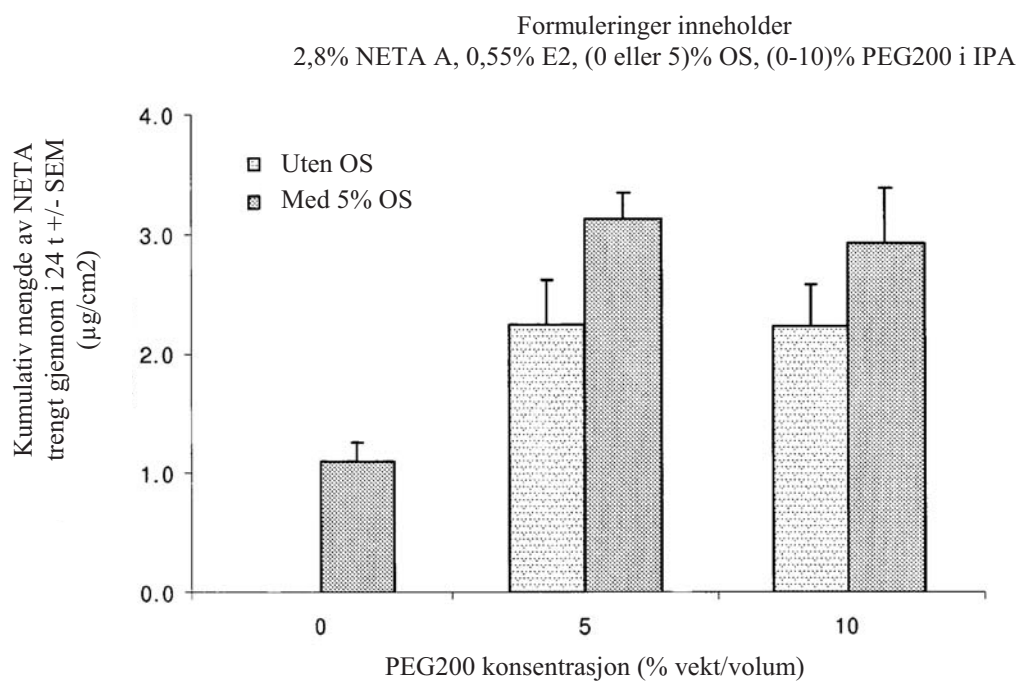
12. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av de foregående
 krav, hvor legemiddelavleveringssystemet omfatter, på en vektbasis, fra omtrent
 0,1 til omtrent 10 % av steroidet eller hormonet, fra omtrent 0,1 til 12 % av det
 penetreringsøkende middel og fra omtrent 70 til 95 % etanol, isopropanol eller
 20 blanding deriv.

13. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 1, som videre omfatter et
 sprayapparat som omfatter en beholder som inneholder den transdermale
 sammensetning, en spraydyse, og en utløser for å avlevere en målt dose spray fra
 25 beholderen via spraydysen.

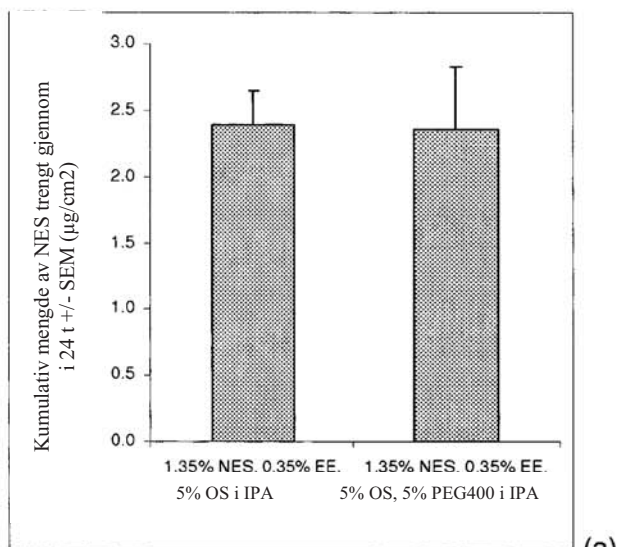
14. Transdermalt avleveringssystem ifølge hvilket som helst av kravene 1-13,
 for transdermal administrering av minst ett farmakologisk middel valgt fra
 hormoner og steroider.

15. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 14, hvor den transdermale
 administrering er ved applikasjon av medikamentet til et område av hudoverflaten
 til et individ.

16. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 15, hvor individet har behov for mannlig hormonerstatning i testosteronmanglende hypogonadale menn, kvinnelig hormonerstatningsterapi for post-menopausale kvinner, eller androgen
5 erstatningsterapi for kvinner som mangler libido, eller som lider av depresjon ved anvendelse av et androgen, mannlig prevensjon eller kvinnelig prevensjon.
17. Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt avleveringssystem som omfatter en sammensetning for administrering til et område av hudoverflaten til et
10 individ, hvor fremgangsmåten omfatter å kombinere minst ett farmakologisk middel valgt fra hormoner og steroider, et penetreringsøkende middel som omfatter polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300, og fra 70 % til 95 %, uttrykt i vekt av sammensetningen, av løsningsmiddel valgt fra C₂ til C₄ alkanoler og blandinger derav.
- 15 18. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 1, hvor PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er PEG 200 i en mengde fra 0,1 til 40 %, uttrykt i vekt av den totale sammensetning.
- 20 19. Transdermalt avleveringssystem ifølge krav 1, hvor PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 har formelen H-[OCH₂CH₂]_n-OH, hvor n er 4.

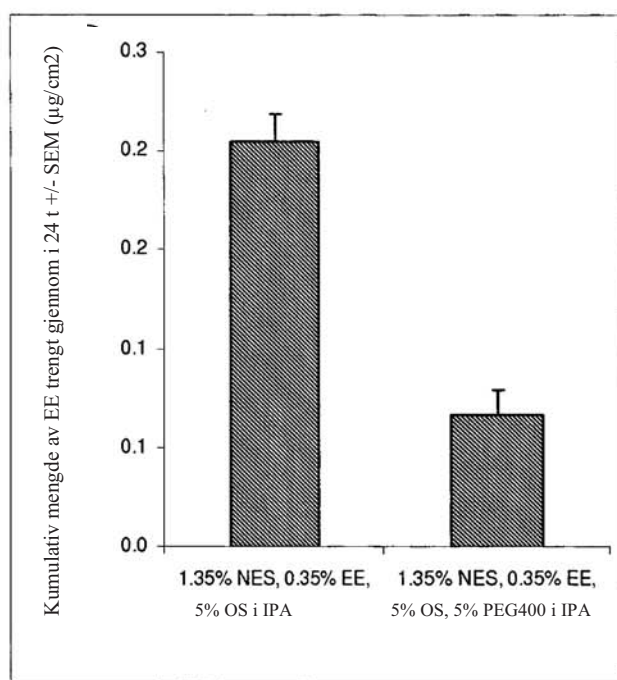


Figur 1: Noretisteronacetat-permeasjon oppnådd fra applikasjon av sammensetninger 2-5 sammenliknet med applikasjon av kontroll.



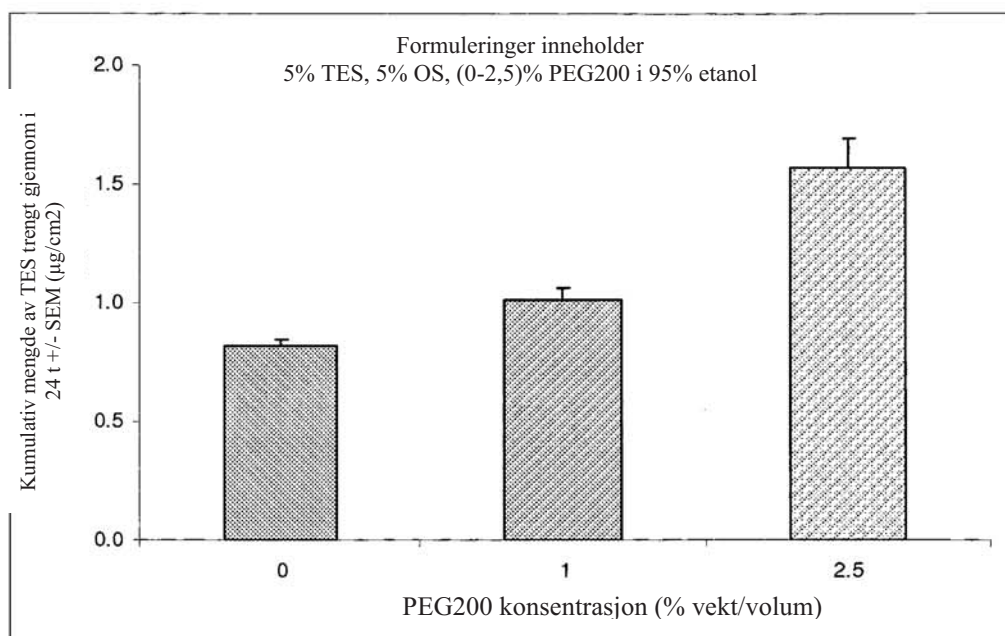
(a)

Figur 2a: Etinyløstradiol-permeasjon oppnådd fra applikasjon av sammensetning 2 (ikke ifølge oppfinnelsen) sammenliknet med applikasjon av en kontrollsammensetning 1.

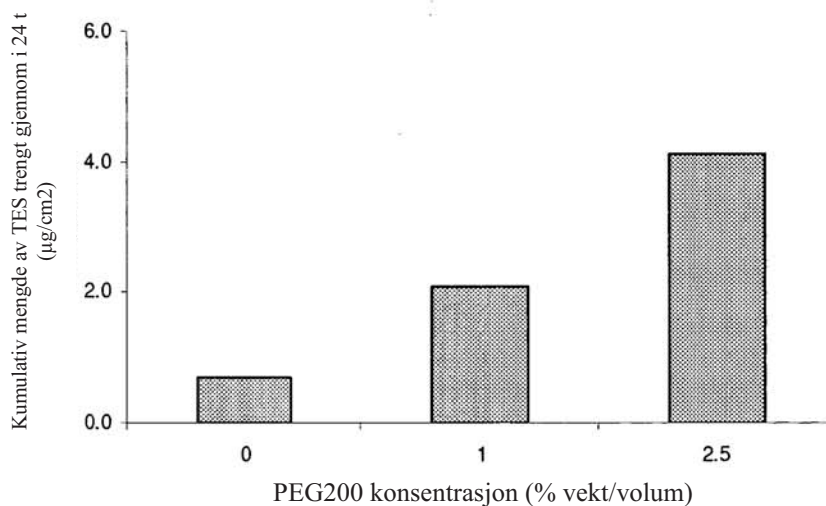


(b)

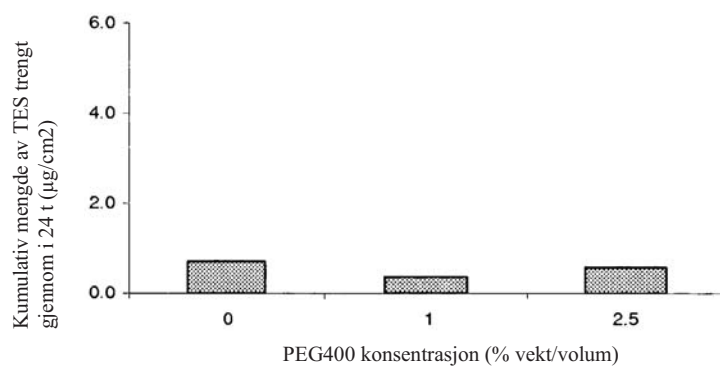
Figur 2b: Nestoron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Eksempel 2 sammenliknet med applikasjon av en kontroll.



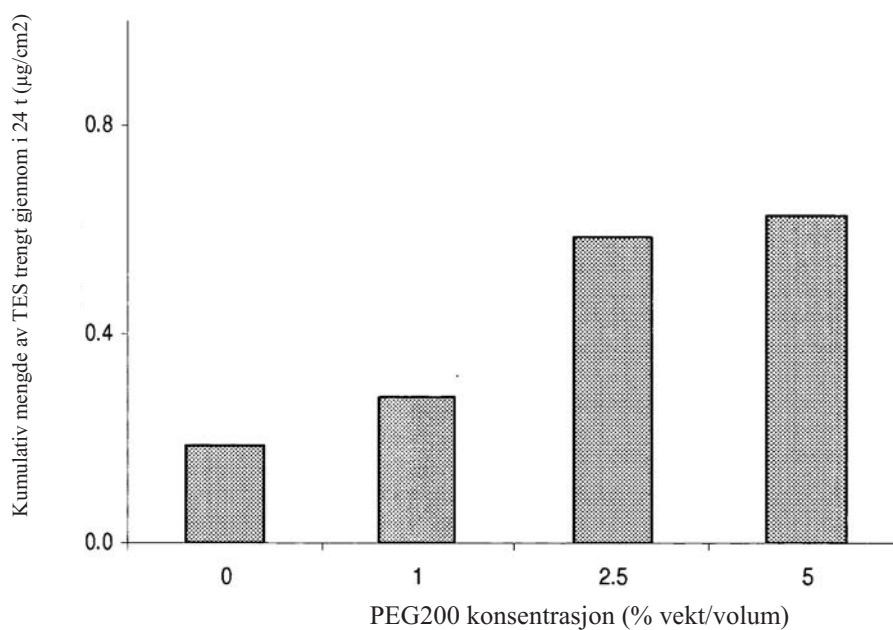
Figur 3: Testosteron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av sammensetninger 2-3 sammenliknet med applikasjon av en kontroll.



Figur 4: Effekt av PEG200 på permeasjonen av TES. Formuleringer inneholder 2% TES, (0-2,5)% PEG200, 2% PVP i IPA.

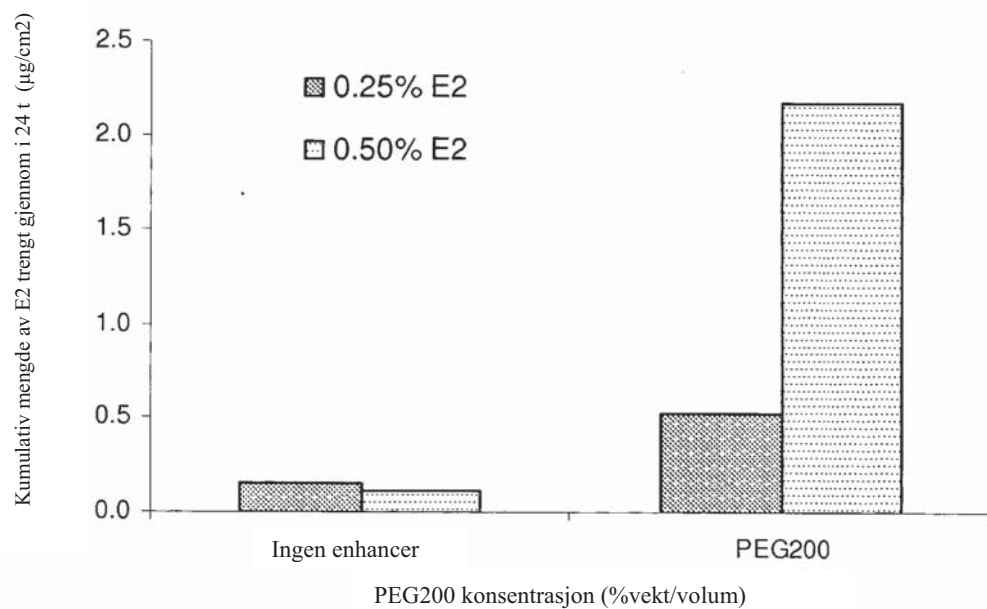


Figur 5: Effekt av PEG400 på permeasjonen av TES. Formuleringer inneholder 2% TES, (2-2,5)% PEG400, 2% PVP i IPA.

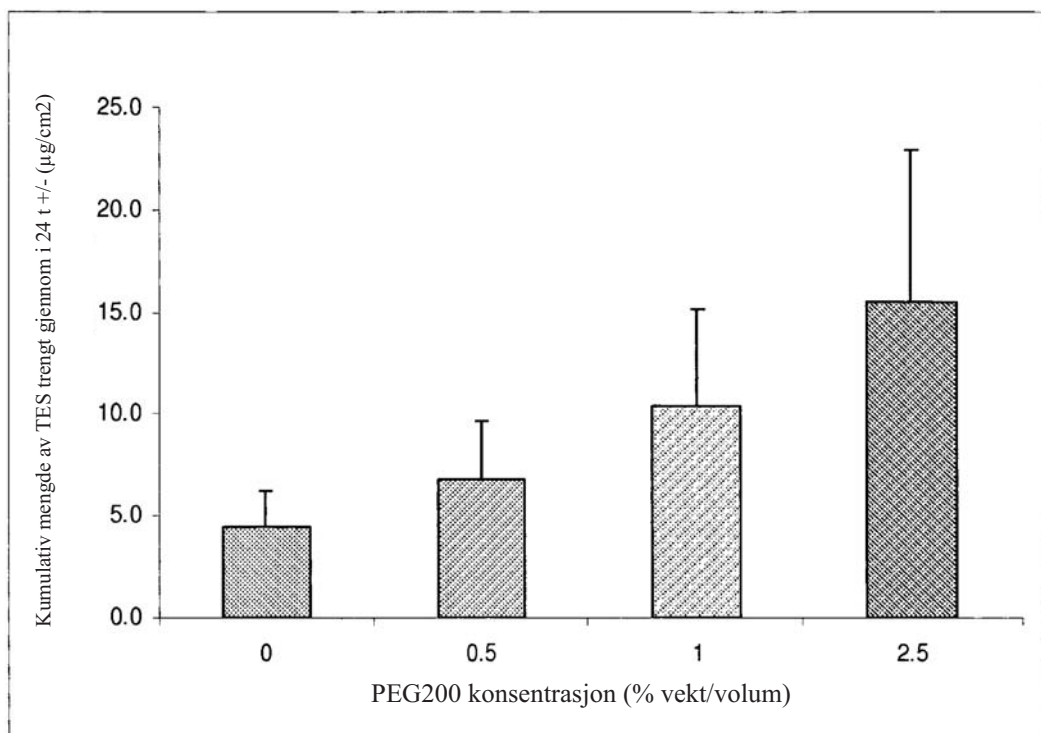


Figur 6: Effekt av PEG200 på permeasjonen av TES. Formuleringer inneholder 1% TES, (0-5)% PEG200 i IPA.

5/6



Figur 7: Effekt av PEG200 på E2 permeasjon. Formuleringer inneholder (0,25 eller 0,50)% E2, (0 eller 5)% PEG200 i IPA.



Figur 8 ("Comp."1): Testosteron-permeasjon oppnådd fra applikasjonen av sammensetninger 2-4 sammenlignet med applikasjon av en kontroll.