



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2219603 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	2014.10.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.16
(86)	Europeisk søknadsnr	08845600.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.10.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.25
(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, Acrux DDS Pty Ltd103-113 Stanley Street, West Melbourne, Victoria 3003, AU-Australia WATKINSON, Adam, 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 leveringssystem
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-00/44347 , WO-A1-97/29735, WO-A1-03/039597, WO-A1-2004/000275 WO-A1-2005/049025, WO-A1-2006/128255 , WO-A1-2008/073684 US-A1- 2005 175 680 , MORGAN TIMOTHY M ET AL.: "Enhanced skin permeation of sex hormones with novel topical spray vehicles" October 1998 (1998-10), JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 87, NR. 10, PAGE(S) 1213-1218 , XP002603782 ISSN: 0022-3549 * abstract * KARANDE, P. ET AL.: 'Insights into synergistic interactions in binary mixtures of chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery' J. CONTROLLED RELEASE vol. 115, 2006, pages 85 - 93 NICOLAZZO, JA ET AL.: 'Synergistic enhancement of testosterone transdermal delivery.' J CONTROLLED RELEASE vol. 103, 2005, pages 577 - 585 OSBOURNE, DW ET AL.: 'Skin penetration Enhancers cited in the technical literature' PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. November 1997, pages 58 - 66 H.-Y. THONG ET AL.: 'Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview.' SKIN PHARMACOL PHYSIOL. vol. 20, 2007, pages 272 - 282 LIMMER D.: 'Remington :The science and practice of pharmacy', 2000, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, ISBN 0-683-306472

Beskrivelse

Område

Foreliggende oppfinnelse angår et transdermalt leveringssystem og transdermal levering av hormoner og steroider.

Bakgrunn

Administrering av fysiologisk aktive midler gjennom huden ("transdermal levering") har fått økt oppmerksomhet fordi det ikke kun tilveiebringer et relativt enkelt doseringsregime men det tilveiebringer også en relativt langsom og kontrollert administreringsvei for frigjøring av et fysiologisk aktivt middel inn i den systemiske sirkulasjonen. Transdermal medikamentlevering kompliseres imidlertid ved det faktum at huden oppfører seg som en naturlig barriere og derfor er transport av midler gjennom huden en kompleks mekanisme.

Strukturelt består huden av to prinsipielle deler, et relativt tynt ytterste lag ("epidermis") og en tykkere indre region ("dermis"). Det ytterste laget av epidermis ("stratum corneum") består av flate døde celler som er fylt med keratin. Regionen mellom de flate døde cellene av stratum corneum er fylt med lipider som danner lamellære faser som er ansvarlig for hudens naturlige barriereegenskaper.

For effektiv transdermal levering av et fysiologisk aktivt middel som appliseres på overflaten av huden ("topikal applikasjon"), må midlet først fordeles fra konstituenten inn i stratum corneum, det må typisk deretter diffundere inne i stratum corneum før det fordeles fra stratum corneum til det viable epidermis.

For å løse noen av problemene med transdermal levering som er forbundet med transport over de dermale lagene ("perkutan absorpsjon"), blir fysiologisk aktive midler vanligvis formulert med dermale penetreringsforbedrere (Finnin og Morgan, J. Pharm. Sci, Vol 88, Nr. 10, Oktober 1999, s. 955-958) som ofte er lipofile kjemikalier som lett fordeles inn i stratum corneum hvoretter de utøver sine effekter med hensyn til å forbedre transport av medikamenter over hudbarrieren.

Et transdermalt "plaster" består typisk av en matriks eller reservoar som inneholder medikamentet som skal administreres, sammen med et støttelag, et klebemiddel og en beskyttende frigjørings-dekkpapi. Frigjøringsmembraner kan også være inkorporert. Levering av medikamenter gjennom disse systemene finner sted enten ved passiv diffusjon, kontrollert ved en semipermeabel frigjøringsmembran, eller blir kontrollert av

klebemidlet/klebemiddelmatriksen. Systemet kan også innlemme medikament-penetreringsforbedrere for å øke fluksen av medikamentet gjennom huden.

En av ulempene med de nåværende metodene er at formuleringene typisk er i kontinuerlig kontakt med huden. Kremer og salver eller klebemidler anvendt i plaster kan forårsake hudirritasjon og sensibilisering. En betydelig andel av brukere av plaster lider av hudirritasjon og sensibilisering på grunn av klebemidler anvendt i plasteret.

Hastigheten av medikamentlevering over en dermal overflate kan økes ved dermale penetreringsforbedrere. Problemet med de fleste kjente dermale penetreringsforbedrere er at de ofte er toksiske, irriterende eller allergene. Disse forbedrerne har en tendens til å være protonaksepterende løsningsmidler slik 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 forbedrende midler. Imidlertid er det fortsatt vanskeligheter med slike dermale penetreringsforbedrere fordi problemet med irritasjon på applikasjonsstedet ikke har blitt løst.

Det mest kritiske problemet med disse forbindelsene er imidlertid deres toksisitet. Dersom en forbindelse når den anvendes som en dermal penetreringsforbedrer er toksisk, irriterende eller allergen, så er denne forbindelsen uegnet for anvendelse på kroppen til et dyr. Av disse årsakene er ikke dimetylacetamid klinisk akseptabel. Selv om Deet og Azones har lavere rapporterte toksisiteter, er deres toksisitet fortsatt slik at de ikke er i alment bruk. Det er mulig at Azone og dimetylsulfoksid kan anvendes som en dermal penetreringsforbedrer dersom mengden applisert er tilstrekkelig liten til at den ikke er vesentlig toksisk, irriterende eller allergen for dyret.

WO 00/44347 angår et farmasøytisk preparat for topikal administrering i form av en medisineret stick.

WO 03/039597 angår et preparat omfattende et fotosensibiliserende middel og en hud-penetreringsforbedrer for anvendelse ved fotodynamisk behandling.

US 2005/0175680 angår et preparat for transdermal levering av fysiologisk aktive midler som omfatter et penetreringsforbedrer og flyktig løsningsmiddel hvor det aktive stoffet og dermal penetresringsforbedrer danner et amorft depot.

WO 2005/049025 angår en fremgangsmåte og preparat for behandling av kutane lesjoner. Preparater omfattende metallchelatorer, transformerende vekstfaktor-modulatorer, dermale penetreringsforbedrere og flyktig løsningsmiddel blir topikalt administrert.

Morgan et al., J. Pharm. Sci., Vol. 87, Nr. 10, Oktober 1998, s. 1213-1218 beskriver muligheten for anvendelse av visse spray-vehikler for økt transdermal levering av kjønns hormoner. Penetreringsfremmerne padimat O og oktylsalisylat blir sammenlignet med laurokapram og oljesyre.

Karande et al., J. Cont. Rel., Vol. 115, 2006, s. 85-93 undersøker fenomenet synergistiske interaksjoner i binære blandinger av kjemiske penetreringsforbedrere for medikamentlevering.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse er egnet for anvendelse som konstituenten for topikal applikasjon av spesifikke forbindelser på huden ved anvendelse av farmasøytiske, nutrasøytiske, kosmetiske eller veterinærpreparater. Slik topikal applikasjon gjør det mulig for de spesifikke forbindelsene å penetrere huden og gå inn i sirkulasjonssystemet for derved å gjøre det mulig for den aktive forbindelsen(e) å ha en systemisk effekt. Den minst ene aktive forbindelsen kan være en farmakologisk aktiv forbindelse. En "farmakologisk aktiv forbindelse" er en forbindelse som har en terapeutisk effekt på en menneske- eller dyrekropp ved behandling eller forebygging av en lidelse.

Omtale av dokumenter, handlinger, materialer, anordninger, artikler og lignende er inntatt i foreliggende beskrivelse kun for det formål å tilveiebringe en kontekst for foreliggende oppfinnelse. Det er ikke antydning eller bemerkning at noen av eller alle disse forhold utgjør del av teknikkens stand eller var vanlig generell kunnskap på området relevant for foreliggende oppfinnelse slik det eksisterte før prioritetsdatoen for hvert krav i foreliggende søknad.

Oppsummering

Oppfinnelsen tilveiebringer et transdermalt leveringssystem omfattende et preparat som omfatter et fysiologisk aktivt middel og en penetreringsforbedrer hvori penetreringsforbedreren omfatter en kombinasjon av (i) en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og (ii) polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen det ovenfor beskrevne transdermale leveringssystemet for transdermal administrering av et aktivt middel til et animalsk subjekt, inkludert et menneske.

I enda et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av (i) en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre og (ii) polyetylenglykol (med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke

mer enn 300) ved fremstilling av et medikament med et fysiologisk aktivt middel for transdermal administrering av det fysiologisk aktive midlet til et dyr ved applikasjon av medikamentet til et område på hudoverflaten hos dyret.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt leveringssystem for administrering til et område av dermal overflate hos et dyr hvor fremgangsmåten omfatter å kombinere det fysiologisk aktive midlet og en første penetreringsforbedrer-komponent av en C_6 til C_{30} alifatisk ester av salisylsyre og en andre penetreringsforbedrer-komponent av polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.

I en ytterligere utførelsesform omfatter oppfinnelsen et transdermalt leveringssystem omfattende et spray-apparat som omfatter en beholder for et transdermalt preparat, en spraydyse og en utløser for levering av en oppmålt dose av spray fra beholderen via dysen, hvori det transdermale preparatet omfatter et fysiologisk aktivt middel og en første penetreringsforbedrer-komponent av en C_6 til C_{30} alifatisk ester av salisylsyre, og en andre penetreringsforbedrer-komponent av polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.

Det transdermale leveringssystemet vil foretrukket bli applisert i en dose tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv mengde av det fysiologisk aktive midlet i blodbanen til dyret.

Foretrukket er dyret et menneske men oppfinnelsen omfatter også behandling av ikke-humane dyr.

Definisjoner

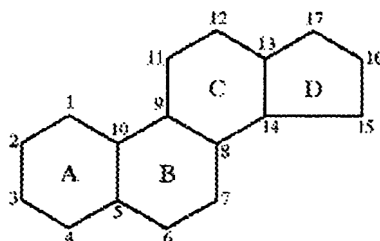
Det vil forstås av fagfolk på området at betegnelsen polyetylenglykol ikke omfatter dietylenglykol (selv om dietylenglykolkolkan, om ønsket, være tilstede som en ytterligere komponent). Polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 inkluderer polyetylenglykol med nominell gjennomsnittlig molekylvekt 200 og 300 hvori den gjennomsnittlige molekylvekten ikke er mer enn 110 % og ikke mer enn 90 % (foretrukket ikke mer enn 105 % og ikke mindre enn 95 %) av den utpekte verdien. Polyetylenglykol har formelen $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$. En gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 betyr at den gjennomsnittlige verdien av n er minst 3 og er generelt fra 3 til 6 slik som 3, 4, 5 eller 6 (selv om gjennomsnittet ikke behøver å være et helt tall) og mer foretrukket 3 til 5. Polyetylenglykol (PEG) er vanlig tilgjengelig fra kommersielle leverandører i farmasøytisk kvalitet og selges i spesifiserte nominelle molekylvekter som generelt betyr at den gjennomsnittlige molekylvekten ikke er mer enn 105 % og ikke

mindre enn 95 % av den utpekte verdien. Viskositetene og metodene for bestemmelse av molekylvekt er beskrevet i USP NF Official Compendium of Standards Volume 11180-1182 [2007 Edition].

Betegnelsen "fysiologisk aktivt middel" blir anvendt heri for å referere til en omfattende gruppe av anvendelige kjemiske og terapeutiske midler.

Betegnelsen "fysiologisk aktiv" ved beskrivelse av midlene omfattet heri blir anvendt i vid forstand til å innbefatte ikke kun midler som har en direkte farmakologisk effekt på verten, men også slike som har en indirekte eller observerbar effekt som er anvendelig på det medisinske området. Betegnelsen fysiologisk aktivt middel omfatter prodroger av midlet som *in vivo* utøver den fysiologiske effekten.

Steroider omfatter forbindelser som har det generelle syklopentanoperhydro-fenantren-ringsystemet med formel:



Steroider varierer ved de funksjonelle gruppene som er festet til disse ringene og oksidasjonstilstanden av ringene. Steroidet kan være i form av det aktive medikamentet eller kan være et prodroge steroid som *in vivo* tilveiebringer en mer aktiv form av steroidet. Steroidene omfatter medikamenter og prodroger som tilveiebringer autogen, androgen glukokortikoid, adrenokortoid, anabolsk eller fødselskontroll aktivitet. Eksempler på steroider omfatter, for eksempel, deksametason, deksametasonacetat, deksametason-natriumfosfat, kortison, kortisonacetat, hydrokortison, hydrokortisonacetat, hydrokortisoncypionat, hydrokortison-natriumfosfat, hydrokortison-natriumsuksinat, prednison, prednisolon, prednisolonacetat, prednisolon-natriumfosfat, prednisolontebutat, prednisolonpivalat, triamcinolon, triamcinolonacetat, triamcinolonheksacetat, triamcinolondiacetat, metylprednisolon, metylprednisolonacetat, metylprednisolon-natriumsuksinat, flunolid, beklometason-dipropionat, betametason-natriumfosfat, betametason, vetametason-dinatriumfosfat, vetametason-natriumfosfat, betametasonacetat, betametason-dinatriumfosfat, klorprednisonacetat, kortikosteron, desoksykortikosteron, desoksykortikosteronacetat, desoksykortikosteronpivalat,

desoksimetason, østradiol, fludrokortison, fludrokortisonacetat, diklorisonacetat, fluorhydrokortison, fluormetolon, fluprednisolon, parametason, parametasonacetat, androsteron, fluoksymesteron, aldosteron, metandrostenolon, metylandrostendiol, metyltestosteron, noretandrolon, testosteron, testosteronenantat, testosteronpropionat, equilenin, equilin, østradiolbenzoat, østradioldipropionat, østriol, østron, østronbenzoat, acetoksypregnenolon, anagestonacetat, klormadinonacetat, flurogestonacetat, hydroksymetylprogesteron, hydroksymetylprogesteronacetat, hydroksyprogesteron, hydroksyprogesteronacetat, hydroksyprogesteronkaproat, melengestrolacetat, normethisteron, pregnenolon, progesteron, etynyløstradiol, mestranol, dimetisteron, etisteron, etynodioldiacetat, noretindron, norethindronacetat, noretisteron, fluocinolonacetonid, flurandrenolon, hydrokortison-natriumsuksinat, metylprednisolon-natriumsuksinat, prednisolon-fosfatnatrium, triamcinolonacetonid, hydroksydion-natrium, spironolakton, oksandrolon, oksymetolon, prometolon, testosteroncyptionat, testosteronfenylacetat, østradiolcyptionat og noretynodrel.

En "prodroge" er et farmasøytisk aktivt middel som administres i en inaktiv eller mindre aktiv form og metaboliseres til en aktiv form. Prodrogen kan i seg selv ha liten eller intet av den ønskede aktiviteten inntil den interagerer med systemene i kroppen slik som huden eller sirkulasjonssystemene. Ikke desto mindre omfatter et farmasøytisk aktivt middel anvendt i det transdermale leveringssystemet ifølge oppfinnelsen midler som er prodroger som ved administrering danner et aktivt middel *in vivo* under eller etter prosessen med transdermal administrering.

I enda en ytterligere foretrukket utførelsesform har en prodroge eller et preparat av prodroge blandet med moder-preparatet en permeasjonshastighet som er raskere eller langsommere enn et identisk preparat som har en farmakologisk ekvivalent mengde av modersubstansen. I enda en ytterligere foretrukket utførelsesform, har preparatet en varighet av den terapeutiske effekten som er lengre eller kortere enn et preparat som har en farmakologisk ekvivalent mengde av modersubstansen alene. I en annen foretrukket utførelsesform er prodrogen mer lipofil enn modersubstansen og prodrogen har en større permeasjonshastighet gjennom huden. Generelt er prodroger variasjoner eller derivater av modersubstansen som har grupper som kan spaltes av under metabolske betingelser. Prodroger blir modersubstansene som er farmasøytisk aktive eller mer aktive *in vivo*, når de gjennomgår solvolyse under fysiologiske betingelser eller gjennomgår enzymatisk degradering. Prodroger som er vanlig kjent innen teknikkens stand omfatter syreestere fremstilt ved omsetning av modersyrene eller alkohol med et egnet alkohol eller syre henholdsvis, eller amider fremstilt ved omsetning av modersyren eller aminforbindelsen med et amin eller syre henholdsvis, eller basiske grupper omsatt

for å danne et acylert basederivat. Eksempler på prodroger er diskutert i, Bundgard, Design of Prodrugs, s. 7-9, 21 -24, Elsevier, Amsterdam 1985; Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, s. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992 og Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Fifth Ed., Vol. 1, s. 172-178, 949-982 (1995). Den andre metoden for å kontrollere blodplasmaprofilen til et individ er ved valg av prodrogen, for eksempel som basert på dens molekylvekt eller polaritet. Ved å øke molekylvekten av prodrogen, vil tiden til start av permeasjon av effektive mengder av prodrogen øke relativt til modersubstansen. Ett eksempel på denne effekten er anvendelse av noretindron og noretindronacetat. Permeasjonshastigheten for noretindron når raskt en topp etter applikasjon, mens noretindronacetat som har høyere molekylvekt når maksimum etter at permeasjonshastigheten for noretindron begynner å avta. Steroider med en fri hydroksygruppe i en stilling på steroidringen, slik som 17-stillingen, 3-stillingen eller i 11-stillingen i den fusjonerte ringen. Spesielt foretrukket er steroidhormoner slik som østrogener, progestiner og androgener. Den tilsvarende steroid-prodrogen (prosteroid) er definert som en tilsvarende struktur som steroidet hvor den frie hydroksy i 3,11 eller 17- stillingen har blitt omsatt med en alkohol reaktiv gruppe. Spesielt foretrukket er steroidderivater acylert i hydroksyl 17-stilling for eksempel med en C1-C12 alkanoylgruppe. Uavhengig av om steroidet eller det tilsvarende prosteroidderivatet er inkorporert i bærerpreparatet som det dominerende legemidlet, tilveiebringer hver en kilde til steroid i blodbanen for å oppnå den tiltenkte fysiologiske effekten som, med hensyn til det tilsvarende prosteroid, finner sted gjennom metabolsk omdannelse av derivatet. En steroidester er den tilsvarende strukturen til steroidet hvor den frie hydroksygruppen i ringen er blitt forestret. Eksempler på et steroid og dets tilsvarende ester omfatter østradiol og østradiolbenzoat, østradiol 17-beta cypionat, østradiol 17 propionat, østradiolhemisuksinat (autokol), østradiolenantat, østradiolundecylat, østradiolacetat og østradiolpropionat, osv. Et annet eksempel er testosteron og dens tilsvarende ester av testosteron som for eksempel 17 beta-cypionat, testosteronenantat, testosteronnikotinat, testosteronfenylacetat, testosteronpropionat, osv. Også omfattet er ikke-estere som har grupper i 17-stillingen slik som testosteron 17-kloral hemiacetal, eller etere som har grupper i 3-stillingen slik som østradiol 3-metyleter.

Betegnelse "perkutan" og "transdermal" er anvendt heri i videste forstand til å referere til å være i stand til å passere gjennom hel hud.

Betegnelsen "dermal penetreringsforbedrer" anvendes heri i videste forstand 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 organismer slik som dyr, hva enten det er for lokal applikasjon eller systemisk levering.

Betegnelsen "ikke-okklusiv" anvendes heri i videste forstand til å referere til ikke innestengning eller lukking av huden overfor atmosfæren ved hjelp av en plasteranordning, fast reservoar, applikasjonskammer, tape, bandasje, klebeplaster, eller lignende som forblir på huden ved applikasjonsstedet i en lengre tidsperiode. Det er spesielt foretrukket at det transdermale leveringssystemet ifølge oppfinnelsen er ikke-okklusivt.

Betegnelsen "stratum corneum" anvendes heri i videste forstand til å referere til det ytre laget av huden, som utgjøres av (omtrent 15) lag av terminalt differensierte keratinocytter som er dannet primært av det proteinholdige materialet keratin arrangert på en "murstein og mørtel"-måte hvor mørtelen utgjøres av en lipidmatriks dannet primært av kolesterol, ceramider og langkjedede fettsyrer. Stratum corneum danner den hastighetsbegrensende barrieren for diffusjon av det aktive midlet gjennom huden.

Betegnelsen "hud-depot" anvendes heri i videste forstand til å referere til et reservoar eller depot av aktivt middel og dermal penetreringsforbedrer inne i stratum corneum, hva enten det er intracellulært (inne i keratinocytter) eller intercellulært.

Betegnelsen "flyktig:ikke-flyktig flytende konstituent" anvendes innen teknikken til å referere til en flytende farmasøytisk konstituent omfattende en flyktig væske blandet med en ikke-flyktig flytende konstituent, slik som en dermal penetreringsforbedrer. Et system eller konstituent omfattende en flyktig væske blandet med en ikke-flyktig dermal penetreringsforbedrer når beskrevet heri, anvendes i videste forstand til å omfatte slike systemer som er kjent som flyktige:ikke-flyktige flytende konstituent.

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

Det transdermale medikamentleveringssystemet ifølge foreliggende oppfinnelse muliggjør avlevering av et bredt spekter av fysiologisk aktive midler gjennom huden for å oppnå en ønsket systemisk effekt. Medikamentleveringssystemet omfatter foretrukket det aktive midlet nøye blandet med en ikke-flyktig dermal penetreringsforbedrer og en flyktig væske. Når medikamentleveringssystemet påføres på huden, blir det aktive midlet og den ikke-flyktige væsken termodynamisk drevet inn i huden ettersom den flyktige

væsken fordampes. Når den er inne i huden, kan den ikke-flyktige væsken enten bryte opp lipidmatriksen og/eller virke som et solubilisierende middel for å tillate en økt penetreringshastighet av det aktive midlet gjennom huden og inn i individet som blir behandlet. På denne måten virker den dermale penetreringsforbedreren som en konstituent og mange systemisk aktive midler er i stand til å bli administrert transdermalt til et dyr.

En "nutrasøytisk aktiv forbindelse" er en forbindelse, avledet fra en naturlig opprinnelse (animalsk eller vegetabilsk) som har en fordelaktig og/eller terapeutisk effekt på en menneske- eller dyrekropp ved behandling av en lidelse. Slike forbindelser kan anses som næringsstoffer.

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

Detaljert beskrivelse

Foreliggende oppfinnere har funnet at anvendelse av en penetreringsforbedrer som er en kombinasjon av (i) en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og (ii) polyetylenglykol (med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300) oppviser en synergistisk forbedring av penetreringsøkning.

Vektforholdet mellom ester av salisylsyre og polyetylenglykol (med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300) er foretrukket i området på fra 95:5 til 5:95 og foretrukket fra 1:10 til 10:1 slik som 1:10 til 5:1 og 1:5 til 2:1. Det optimale forholdet kan variere avhengig av karakteren og konsentrasjonen av det aktive midlet og konsentrasjonen av penetreringsforbedrer-kombinasjonen.

Esteren av salisylsyre er foretrukket en C₆ til C₁₈ alifatisk ester, mer foretrukket en C₆ til C₁₂ alkylester og er enda mer foretrukket C₈-alkyl og er mest foretrukket 2-etylheksylester kjent ved det vanlige navnet oktylsalisylat eller ganske enkelt octisalate.

Esteren av salisylsyre vil typisk være til stede i en mengde på fra 0,1 til 10 vekt-% av det totale transdermale preparatet ifølge oppfinnelsen og mer foretrukket fra 0,5 til 5 % slik som 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,5, 1,7, 2,0, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 og 5,0.

Typisk vil PEG med gjennomsnittlig molekylvekt mindre enn 300 være til stede i en mengde i området på fra 0,1 til 40 vekt-% av det totale preparatet 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 %.

Preparatet ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket PEG 200 i en mengde i området på fra 0,1 til 40 vekt-% av det totale preparatet 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 %.

Preparatet ifølge oppfinnelsen kan og foretrukket vil inneholde et flyktig løsningsmiddel. Foretrukket har det flyktige løsningsmidlet et damptrykk på over 35 mm Hg ved atmosfærisk trykk og normal hudtemperatur på 32 °C. I en spesielt foretrukket form av oppfinnelsen er løsningsmidlet foretrukket et C₂ til C₄ alkanol og er mer foretrukket etanol eller isopropanol, eller en blanding derav.

Kjente dermale penetreringsforbedrere kan også anvendes i det transdermale medikamentleveringssystemet. Anvendelse av kjente dermale penetreringsforbedrere omfatter laurokapram (Azone.RTM.) og laurokapramderivater, slik som de 1-alkylazasykloheptan-2-oner angitt i U.S. pat. nr. 5,196,410, og oljesyre og esterderivater derav, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, vinyl og glycerylmonooleat, og sorbitanestere slik som sorbitan monolaurat og sorbitan monooleat, og andre fettsyreestere slik som isopropyl laurat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, diisopropyl adipat, propylenglykol monolaurat og propylenglykol monooleat, og lankjedede alkylestere av 2-pyrrolidon, spesielt 1-lauryl, 1-heksyl og 1-(2-etylheksyl)-estere av 2-pyrrolidon og slike dermale penetreringsforbedrere som er gitt i U.S. Pat. Nr. 5,082,866, spesielt dodekyl (N,N-dimetylamino) acetat og dodekyl (N,N-dimetylamino)-propionat og i U.S. pat. nr. 4,861,764, spesielt 2-n-nonyl-1-3-dioksolan. Foretrukket vil preparatet ikke omfatte mer enn 5 vekt-% av de ikke-flyktige penetreringsforbedrerne andre enn PEG og salisylsyreesterene mer foretrukket ikke mer enn 1 % og mest foretrukket ikke mer enn 0,5 vekt-% av preparatet av ikke-flyktig penetreringsforbedrere andre enn PEG med molekylvekt på ikke mer enn 300 og salisylsyreestere.

Det flyktige løsningsmidlet er foretrukket til stede i preparatet ifølge oppfinnelsen i en mengde i området på fra 40 til 95 vekt-% av preparatet og mer foretrukket fra 50 til 95 %, enda mer foretrukket fra 60 til 95 vekt-% slik som 65 % til 95 vekt-% 70 % til 95 %, 70 til 90 % og 75 til 90 vekt-% av det totale preparatet.

Preparatet ifølge oppfinnelsen kan om ønsket inneholde én eller flere ytterligere adjuvanter slik som de valgt fra gruppen bestående av penetreringsforbedrere,

surfaktanter, fortykningsmidler og løsningsmidler. Eksempler på egnede fortykningsmidler omfatter polyakrylsyrer; og acylic syre kopolymerer agor, karrageenan, matstivelse, gelatiner, "germ Arabic", guorgem, hydroksyetylcellulose hydroksypropymetylcellulose, protein og polyvinylpyrrolidon. Innholdet av fortykningsmiddel kan være fra 0 til 5 %. Det er imidlertid et spesielt foretrukket aspekt av oppfinnelsen at preparatet består hovedsakelig av:

- (i) en fysiologisk aktivt middel-komponent som kan omfatte ett eller flere fysiologisk aktive midler;
- (ii) en penetreringsforbedrer-komponent bestående av en ester av salisylsyre og et polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300;
- (iii) et flyktig løsningsmiddel bestående av én eller flere av etanol og isopropanol;
og
- (iv) eventuelt et drivmiddel.

Det vil forstås av fagfolk på området at alkoholer og polyoler inneholder en viss mengde vann. Typisk er det totale vanninnholdet av preparatet mindre enn 20 vekt-% og foretrukket mindre enn 10 vekt-% av det totale preparatet.

Preparatet ifølge oppfinnelsen kan finnes i et spekter av former fra en væske, krem, pasta, gel, lotion, plaster (matriks og reservoar), tape, klebetape eller film. I den mer foretrukne utførelsesformen er det transdermale leveringsssystemet i form av en væske for applikasjon av et definert hudområde.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i hvilken som helst form egnet for topikal applikasjon på huden. Egnede former omfatter spraybare væsker; geler; væsker som kan påføres ved anvendelse av en pårullingsanordning; lakker; og matrikser av transdermale leveringsanordninger med vedvarende frigivelse slik som plastere. Preparatene blir vanligvis administrert alene, men under noen forhold kan administrering videre modifiseres ved anvendelse av andre leveringsmekanismer slik som iontoforese, ultralyd og mikronåler for å øke penetrering. Ikke-okklusiv applikasjon, og spesielt sprayapplikasjon, er foretrukket.

Egnede farmakologisk aktive forbindelser kan velges fra:

Fordøyelsessystem antidiaré-midler slik som difenoksyilat, loperamid og hyoscyamin;

Kardiovaskulærsystem-midler inkludert:

Antihypertensiva slik som hydralazin, minoxidil, kaptopril, enalapril, klonidin, prazosin, debrisoquin, diazoxid, guanethin, metyldopa, reserpin, trimetaphan;

Kalsiumkanalblokkere slik som diltiazem, felodipin, amlodipin, nitrendipin, nifedipin og verapamil;

Protonpumpehemmere slik som lansoprazol; omeprazol; og pantoprazol;

Antiarytmika slik som amiodaron, flekainid, disopyramid, prokainamid, mexiletin og kinidin;

Antiangina-midler slik som glyseryltrinitrat, erytritoltrinitrat, pentaerytritoltrinitrat, mannitolheksanitrat, perheksilen, isosorbiddinitrat og nikorandil;

Betablokkere slik som alprenolol, atenolol, bupropranolol, karteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nadoksolol, oksiprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol og timololmaleat;

Kardiotoniske glykosider slik som digoksin og andre hjerteglykosider og teofyllinderivater;

Adrenerge stimulanter slik som adrenalin, efedrin, fenoterol, isoprenalin, orciprenalin, rimeterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, dobutamin, fenylefrin, fenylpropanolamin, pseudoefedrin og dopamin;

Vasodilatorer slik som cykloandelat, isoxsuprin, papaverin, dipyrimadol, isosorbiddinitrat, fentolamin, nikotinylnalkohol, ko-dergokrin, nikotinsyre, glyseryltrinitrat, pentaerytritoltrinitrat og xantinol; og

Antimigrenepreparater slik som ergotamin, dihydroergotamin, metysergid, pizotifen og sumatriptan.

Medikamenter som påvirker blod og hemopoietiske vev omfattende:

Antikoagulanter og trombolytiske midler slik som warfarin, dikumarol, lavmolekylære hepariner slik som enoksaparin; streptokinase og aktive derivater derav.

Hemostatisk midler slik som aprotinin, traneksamsyre og protamin.

Medikamenter som påvirker sentralnervesystemet omfattende:

Analgetika;

antipyretika inkludert opioidanalgetika slik som buprenorfin, dekstromoramid, dekstropoksyfen, fentanyl, alfentanil, sufentanil, hydromorfon, metadon, morfin, oksykodon, papaveretum, pentazocin, petidin, fenoperidin, kodein og dihydrokodein. Andre omfatter acetylsalisylsyre (aspirin), paracetamol og fenazon;

Hypnotika og sedativer slik som barbituratene, amylobarbiton, butobarbiton og pentobarbiton og andre hypnotika og sedativer slik som choral hydrate, klormetiazol, hydroksyzin og meprobamat; og

Antiangstmidler slik som benzodiazepiner, alprazolam, bromazepam, klordiazepoksid, klobazam, klorazepat, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam og triazolam.

Midler for behandling av matallegier slik som natriumkromoglikat.

Nevroleptika og antipsykotiske medikamenter slik som fenotiaziner, klorpromazin, flufenazin, pericyazin, perfenazin, promazin, tiopropazat, tioridazin og trifluoperazin og butyrofenoner, droperidol og haloperidol og de andre antipsykotiske medikamentene slik som pimozid, tiotixen og litium.

Antidepressive midler slik som de trisykliske antidepressive midlene amitriptylin, klomipramin, desipramin, dothiepin, doksepin, imipramin, nortriptylin, opipramol, protriptylin og trimipramin; tetrasykliske antidepressive midler slik som mianserin; monoaminoksidase-inhibitorer slik som isokarboksazid, fenelizin, tranilcypromin og moklobemid; selektive serotoninreopptakshemmere slik som fluoksetin, paroksetin, titalopram, fluvoksamin og sertralin; og tetrasykliske antidepressive midler slik som mirtazapin og hvilke som helst metabolitter, salter enantiomerer (inkludert esmirtazapin), solvanter, ikke-kovalente komplekser, chelater, hydrater, krystallinske eller amorfe former derav.

CNS-stimulerende midler slik som koffein.

Midler mot Alzheimers slik som takrin.

Antiparkinson-midler slik som amantadin, benserazid, carbidopa, levodopa, benztropin, biperiden, benzheksol, procyklidin og dopamin-2-agonister slik som S(-)-2-(N-propyl-N-2tienyletylamino)-5-hydroksytetralin (N- 0923).

Lipidregulerende medikamenter slik som statiner.

Medikamenter som påvirker beinmetabolismen slik som kalsitonin og bisfosfonater.

Krampestillende midler slik som fenytoin, valproinsyre, primidon, fenobarbiton, metylfenobarbiton og karbamazepin, etosuksimid, metsuksimid, fensuksimid, sultiam og klonazepam.

Antiemetika, kvalmestillende midler slik som fenotiaziner, prokloperazin, tietylperazin og 5HT-3 reseptor-antagonister slik som ondansetron og granisetron og andre slik som dimenhydrinate, difenhydramin, metoklopramid, domperidon, hyoscin, hyoscin hydrobromid, hyoscin hydroklorid, kleboprid og brompride.

Muskel-skjelettsystem-medikamenter:

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler inkludert racemiske blandinger derav eller individuelle enantiomerer hvor egnet, slik som ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, aclofenac, diklofenak, aloxiprin, aproxen, aspirin, diflunisal, fenoprofen, indometacin, mefenaminsyre, naproksen, fenylbutazon, piroksikam, salicylamid, salisylsyre, sulindak, desoksylsulindak, tenoxicam, tramadol og ketoralac;

Ytterligere ikke-steroide antiinflammatoriske midler som kan formuleres i kombinasjon med de dermale penetreringsforbedrerne omfatter salisylamid, salisylsyre, flufenisal, salsalat, trietanolaminsalisylat, aminopyrin, antipyrin, oksyfenbutazon, apazon, cintazone, flufenaminsyre, clonixeril, clonixin, meklofenaminsyre, fluniksin, colchicin, demecolcin, allopurinol, oksypurinol, benzydaminhydroklorid, dimefadane, indoxole, intrazole, mimbane hydroklorid, paranylene hydroklorid, tetrydamin, benzindopyrin hydroklorid, fluprofen, ibufenak, naproxol, fenbufen, cinkofen, diflumidone natrium, fenamole, flutiazin, metazamide, letimide hydroklorid, nexeridine hydroklorid, octazamid, molinazol, neocinchophen, nimazole, proxazole citrat, tesicam, tesimid, tolmetin og triflumidat;

Antireumatiske midler slik som penicillamin, aurotioglukose, natriumaurotiomalat, metotreksat og auranofin;

Muskelavslappende midler slik som baklofen, diazepam, cyklobenzaprin hydroklorid, dantrolen, metokarbamol, orfenadrin og quinine; og

Midler anvendt i gikt og hyperurikemi slik som allopurinol, colchicin, probenecid og sulfinpyrazone.

Hormoner og steroider omfattende:

Østrogener slik som østradiol, østriol, østradiolbenzoat, østradiol 17. beta.-cypionat, østradiol enantat, østradiolpropionat, østron, etinyløstradiol, fosfestrol, dienøstrol, mestranol, stilboestrol, dionoestrol, epioøstriol, østropipat dietylstilbestrol, klortrianisen, konjugerte østrogen-hormoner, polyøstradiolfosfat og zeranol og blandinger derav;

Progesteron og progestiner slik som noretisteron, noretisteronacetat, gestoden, levonorgestrel, allylestrenol, anageston, desogestrel, dimetisteron, dydrogesteron, etisteron, etynodiol, etynodiol diacetat, etonogestrel, gestoden, etinyløstradiol, haloprogesteron, 17-hydroksy-16-metylen-progesteron, 17.alfa.-hydroksyprogesteron, lynestrenol, medroksyprogesteron, melengestrol, noretindron, noretynodrel, norgesteron, gestonoron, noretisteron, norgestimant, norgestrel, levonorgestrel, norgestrienon, norvinisteron, pentagestron, MENT (7-metyl-19-testosteron); Norelgestromin, og trimigeston drospirenol, tibolon, og megestrol og blandinger derav;

Antiandrogener slik som cyproteronacetat og danazol;

Antiøstrogener slik som tamoxifen og epitioestanol og aromatasehemmere, eksemestan og 4-hydroksy-androstendion og derivater 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 omfatte boldenon, fluoksymesteron, mestanolon, mesterolon, metandrostenolon, 17-metyltestosteron, 17-alfa-metyltestosteron 3-syklopentyleneleter, noretandrolon, normetandron, oksandrolon, oksymesteron, oksymetolon, prasteron, stanolon, 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-191704 og MK-306;

Kortikosteroider slik som betametason, betametasonvalerat, kortison, deksametason, deksametason 21-fosfat, fludrokortison, flumetason, fluocinonid, fluocinoniddesonid, fluocinolon, fluocinolonacetamid, fluokortolon, halcinonid, halopredon, hydrokortison, hydrokortison 17-valerat, hydrokortison 17-butytrat, hydrokortison 21-acetatmetylprednisolon, prednisolon, prednisolon 21-fosfat, prednison, triamcinolon, triamcinolonacetamid;

Ytterligere eksempler på steroide antiinflammatoriske midler for anvendelse i de foreliggende preparatene omfatter kortodokson, fluoracetamid, fludrokortison, difluorondiacetat, flurandrenolonacetamid, medryson, amcinafel, amcinamid, betametason og dens andfre estere, klorprednison, klorkortolon, descinolon, desonid, diklorison, difluprednat, flukloronid, flumetason, flunisolid, flukortolon, fluormetolon, fluperolon, fluprednisolon, meprednison, metylmeprednisolon, parametason, kortisonacetat, hydrokortisonsyklopentylpropionat, kortodokson, flucetamid, fludrokortisonacetat, flurandrenolonacetamid, medryson, amcinafel, amcinamid, betametason, betametasonbenzoat, klorprednisonacetat, klorkortolonacetat, descinolonacetamid, desoksimetason, diklorisonacetat, difluprednat, flukloronid, flumetasonpivalat, flunisolidacetat, fluperolonacetat, fluprednisolonvalerat, parametasonacetat, prednisolamat, prednival, triamcinolonheksacetamid, kortivazol, formokortal og nivazol;

Hypofysehormoner og aktive derivater eller analoger derav slik som kortikotrofin, tyrotropin, follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH);

Hypoglykemiske midler slik som insulin, klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, glipizid, tolazamid, tolbutamid og metformin;

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

Andre varierte hormonmidler slik som asoctreotid.

Hypofyse-inhibitorer slik som bromokriptin.

Midler som induserer ovulasjon slik som klomifen.

Midler for kjønnsorganene og urinveiene, med nyrene, inkludert:

Diuretika slik som tiazider, relaterte diuretika og sløfydiuretika, bendrofluazid, klortiazid, klortalidon, dopamin, syklopentiazid, hydroklortiazid, indapamid, mefruside, methycholtiazid, metolazon, kinetazon, bumetanid, etacrynsyre og furosemid og kaliumsparende diuretika, spironolakton, amilorid og triamteren.

Antidiuretika slik som desmopressin, lypressin og vasopressin inkludert aktive derivater eller analoger derav.

Obstetriske medikamenter inkludert medikamenter som virker på uterus slik som ergometrin, oksytocin og gemeprost.

Prostaglandiner slik som alprostadi (PGE_i), prostasyklin (PGI₂), dinoprost (prostaglandin F₂-alfa) og misoprostol.

Antimikrobielle midler inkludert:

Antimikrobielle midler omfattende cefalosporinene slik som cefalexin, cefoksitin og cefalotin;

Penicilliner slik som amoxycillin, amoxycillin med klavulansyre, ampicillin, bakampicillin, benzatinpenicillin, benzylpenicillin, karbenicillin, kloxacillin, meticillin, feneticillin, fenoksymetylpenicillin, flukloksacillin, mezlocillin, piperacillin, tikarcillin og azlocillin;

Tetrasykliner slik som minosyklin, klortetrasyklin, tetrasyklin, demeklosyklin, doksisyklin, metasyklin og oksytetrasyklin og andre tetrasyklin-type antibiotika;

Aminoglykosider slik som amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin og tobramycin;

Antifungale midler slik som amorolfen, isokonazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol, nystatin, terbinafin, bifonazol, amfotericin, griseofulvin, ketokonazol, flukonazol og flucytosin, salisylsyre, fezatione, ticlatone, tolnaftat, triacetin, sink, pyrition og natriumpyrition;

Kinoloner slik som nalidiksinsyre, cinoksacin, ciprofloksacin, enoksacin og norfloksacin;

Sulfonamider slik som phthalylsulftiazol, sulfadoksin, sulfadiazin, sulfamethizol og sulfametoksazol;

Sulfoner slik som dapson; og

Andre diverse antibiotika slik som kloramfenikol, klindamycin, erytromycin, erytromycin-etylkarbonat, erytromycin-estolate, erytromycin gluceptate, erytromycin etylsuksinat, erytromycin laktobionat, roksitromycin, linkomycin, natamycin, nitrofurantoin, spektinomycin, vankomycin, aztreonam, colistin IV, metronidazol, tinidazol, fusidinsyre og trimetoprim; 2-tiopyridin N-oksidi; halogenforbindelser, spesielt jod og jodforbindelser slik som jod-PVP-kompleks og jodhydroksykin; heksaklorofen; klorheksidin; kloraminforbindelser; benzoylperoksid.

Antituberkulosemedikamenter slik som etambutol, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin og klobazamin.

Antimalariamidler slik som primakin, pyrimetamin, klorokin, hydroksyklorokin, kinin, meflokin og halofantrin.

Antivirale midler slik som acyklovir og acyklovir prodroger, famciklovir, zidovudin, didanosin, stavudin, lamivudin, zalcitabin, sakinavir, indinavir, ritonavir, ndocosanol, tromantadin og idoksuridin.

Antihelminthmidler slik som mebendazol, tiabendazol, niklosamid, praziquantel, pyrantel embonat og dietylkarbamazin.

Cytotoksiske midler slik som plicamycin, syklofosfamid, dakarbazin, fluoruracil og prodroger derav [beskrevet, for eksempel, i International Journal of Pharmaceutics 111, 223-233 (1994)], metotreksat, procarbazin, 6-merkaptopurin og mycofenolsyre.

Metabolisme-midler inkludert:

Anoreksi- og vektreduserende midler omfattende deksfenfluramin, fenfluramin, dietylpropion, mazindol og fentermin; og

Midler anvendt ved hyperkalsemi slik som kalcitriol, dihydrotakysterol og aktive derivater eller analoger derav;

Respirasjonssystem-midler inkludert:

Hostestillende midler slik som etylmorfin, dekstrometorfan og folkodin;

Slimløsende midler slik som acetylcystein, bromheksin, emetin, guaifenesin, ipecacuanha og saponiner;

Dekongestanter slik som fenylefrin, fenylpropanolamin og pseudoefedrin; og

Bronkospasme-avslappende midler slik som efedrin, fenoterol, orciprenalin, rimiterol, salbutamol, natriumkromoglykat, kromoglycic syre og prodroger derav (beskrevet, for eksempel, i International Journal of Pharmaceutics 7, 63-75 (1980)], terbutalin, ipratropium bromid, salmeterol og teofyllin og teofyllinderivater.

Allergi og immunsystem-midler inkludert:

Antihistaminer slik som meklozin, syklizin, klorsyklizin, hydroksyzin, bromfeniramin, klorfeniramin, klemastin, cyproheptadin, deksklorfeniramin, difenhydramin, difenylamin, doksylamin, mebhydrolin, feniramin, tripolidine, azatadin, difenylpyralin, metdilazin, terfenadin, astemizol, loratidin og cetirizin.

Lokalanestetika slik som bupivakain, ametokain, lignokain, cinkokain, dibukain, mepivakain, prilokain og etidokain.

Stratum corneum-lipider, slik som ceramider, kolesterol og frie fettsyrer, for forbedret hudbarriere-reparasjon [Man, et al. J. Invest. Dermatol., 106(5), 1096, 1996].

H₂-reseptor-antagonister slik som cimetidin; og ranitidin;

Nevromuskulære blokkere slik som suxametonium, alcuronium, pancuronium, atracurium, gallamin, tubocurarin og vecuronium.

Røykeslutt-midler slik som nikotin, bupropion og ibogain.

Insekticider og andre pesticider som er egnet for lokal eller systemisk anvendelse.

Dermatologiske midler, slik som vitaminene A og E, vitamin E-acetat og vitamin E-sorbat.

Allergener for desensibilisering slik som husstøvmidd-allergen.

Nutrasøytisk aktive forbindelser omfatter karotenoider slik som lycopen, lutein, astaxantin og β -karoten; glukosamin eller N-acylglukosamin; ubikinon; - Vitaminer slik som vitamin A, C, D og E; Rosmarinsyre; Honokiol; Magnolol; Chlorogensyre; Oleuropein; Metylsulfonylmetan ("MSM"); Kollagen og kondroitin; Boswellin og boswellinsyre;

Keratolytika slik som alfa-hydroksysyrer, glykolsyre og salisylsyre.

Sentralstimulerende midler ("Psychic energisers"), slik som 3-(2-aminopropyl)indol, 3-(2-aminobutyl)indol, og lignende.

Antiaknemidler slik som isotretinoin, tretinoin og benzoylperoksid.

Anti-psoriasismidler slik som etretinat, syklosporin og kalcipotriol.

Kløestillende midler slik som capsaicin og derivater derav slik som nonivamid [Tsai, *et al.* Drug. Dev. Ind. Pharm., 20(4), 719, 1994].

Antikolinerge midler, som er effektive for inhibering av svetting fra armhulene og for kontroll av heteutslett. Antiperspirant-aktiviteten av midler slik som methatropine nitrat, propantelinbromid, skopolamin, methskopolaminbromid, og den nye klassen av milde antiperspiranter, kvaternære acyloksymetylammoniumsalter [beskrevet, for eksempel, av Bodor *et al.*, J. Med. chem. 23, 474 (1980) og også i United Kingdom Specification Nr. 2010270, publisert 27. juni 1979].

Det optimale forholdet mellom penetreringsforbedrer og virkestoff vil variere avhengig av karakteren av det aktive stoffet og den spesifikke identiteten og sammensetning av kombinasjonen som utgjør penetreringsforbedrer. Typisk vil vektforholdet mellom penetreringsforbedrer og virkestoffet være i området på fra 1000:1 til 1:1000 og foretrukket fra 500:1 til 1:10 og mest foretrukket fra 20:1 til 1:1.

Penetreringsforbedreren anvendt ifølge oppfinnelsen er spesielt anvendelig ved transdermal administrering av antidepressive midler, kvinners helse aktiva og hormoner. Hormoner som kan anvendes i medikamentleveringssystemet ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter systemisk aktive hormoner som kan leveres gjennom huden med hjelp av den dermale penetreringsforbedreren for å oppnå en ønsket effekt.

Egnede hormoner omfatter:

Androgener slik som: testosteron, dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion (Andro): et androstendiol, androsteron, dihydrotestosteron (DHT) androstanolon, fluoksymesteron, mesterolone, metyltestosteron og derivater derav;

Østrogener slik som: østradiol, østriol, østron, klortrianisen, dienøstrol, diethylstilbøstrol, etinyløstradiol, fosfestrol, mestranol, polyøstradiolfosfat. Selektive østrogenreseptor-modulatorer slik som: bazedoksifen, klomifen, fulvestrant, lasofoksifen, raloxifen, tamoxifen, toremifen

Aromatasehemmere slik som: aminoglutetimid, anastrozol, eksemestan, formestan, letrozol og vorozol.

Gonadotropiner slik som: klomifen og urofollitropin.

Progestogener slik som: progesteron; progestiner slik som: de valgt fra gruppen bestående av desogestrel, drospirenon, dydrogesteron, etisteron, etonogestrel, etynodiol diacetat, gestoden, gestonoron, levonorgestrel, lynestrenol, medroksyprogesteron, megestrol, norelgestromin, noretisteron, noretynodrel, norgestimat, norgestrel, norgestrienon, etinyløstradiol, tibolon, megestrol og MENT (7-metyl-19-testosteron);

Selektive progesteronreseptor-modulatorer slik som: Asoprisnil, CDB-4124

Antiprogestogen slik som mifepriston;

Antigonadotropiner slik som: danazol og gestrinon; og

GnRH:(reseptor)-agonist slik som:

buserelin, goserelin, histrelin, leuprorelin, nafarelin og triptorelin.

GnRH-antagonist: abarelix, cetrorelix og ganirelix.

Preparater ifølge oppfinnelsen kan omfatte et mangfold av hormoner fra én eller flere av disse gruppene. For eksempel kan det være ønskelig å omfatte, for befruktningshindrende formuleringer, ett eller flere østrogener og ett eller flere progestiner.

Behandlingssystemet kan anvendes for lokal eller systemisk administrering i en effektiv mengde. I én utførelsesform blir det transdermale leveringssystemet administrert for å tilveiebringe en farmasøytisk effektiv mengde av virkestoffet i den systemiske sirkulasjonen. I én foretrukket form ifølge oppfinnelsen omfatter medikamentleveringssystemet på vektbasis fra omtrent 0,1 til omtrent 10 % aktivt middel (partielt et hormon), fra omtrent 0,1 til 12 % av den minst ene dermale penetreringsforbedrer og fra omtrent 78 til 99,8 % etanol, isopropanol eller blanding derav.

I en annen foretrukket form av oppfinnelsen omfatter medikament-leveringssystemet, på vektbasis, fra omtrent 1 til 3 % av et hormon, fra omtrent 1 til 15 % av dermal penetreringsforbedrer-kombinasjonen, fra omtrent 45 til 90 % etanol, isopropanol eller blanding derav, 5 til 45 % vann.

En annen gruppe av foretrukne medikamenter er antidepressiva inkludert noradrenerge og spesifikke serotonerge antidepressiva (N_aSSA); mer foretrukket tetrasykliske antidepressive midler og mest foretrukket mirtazapin og hvilke som helst metabolitter, salter, enantiomerer (inkludert esmirtazapin), ikke-kovalente komplekser, chelater, hydrater, krystallinske eller amorfe former derav.

Sykdommer eller tilstander som kan behandles ved anvendelse av medikament-leveringssystemet ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, mannlig hormonerstatning hos testosterondeficiente hypogonadale menn, kvinnelig hormonerstatningsterapi for post-menopausale kvinner ved å anvende for eksempel østradiol, androgenerstatningsterapi for kvinner som mangler libido og/eller for behandling av depresjon ved å anvende et androgen slik som testosteron, mannlig prevensjon (for eksempel ved anvendelse av et progestin slik som etonogestrel eventuelt

med testosteron) og kvinnelig prevensjon (for eksempel ved anvendelse av et progestin eventuelt i kombinasjon med et østrogen). Steroidhormoner spesielt østrogener kan anvendes for behandling av premenstruelt syndrom (PMS)-symptomer hos kvinner for eksempel østradiol. PMS-symptomer omfatter (men er ikke begrenset til) oppblåst mage, magekramper, hodepine eller migrene, ømme eller hovne bryster, angst, søvnløshet, ledd- eller muskelsmerte og humørsvingninger.

I én utførelsesform omfatter det transdermale leveringssystemet et sprayapparat omfattende en beholder for et transdermalt preparat, en spraydyse og en utløser for levering av en oppmålt dose av spray fra beholderen via dysen, hvori det transdermale preparatet omfatter et fysiologisk aktivt middel og en første penetreringsforbedrer-komponent av en en C_6 til C_{30} alifatisk ester av salisylsyre, og en andre penetreringsforbedrer-komponent av polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.

Det transdermale leveringssystemet vil foretrukket anvendes i en dose tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv mengde av det fysiologisk aktive midlet til dyrets blodbane.

Foretrukket tilveiebringer applikatoren en applikasjon av en oppmålt dose, slik som en oppmålt dose av aerosol, en lagret-energi oppmålt dosepumpe eller en Pumpe med manuelt oppmålt dose. Foretrukket anvendes medikamentleveringssystemet på huden til dyret, og dekker et avleveringsoverflateareal på mellom omtrent 10 og 800 cm², mer foretrukket mellom omtrent 10 og 400 cm², og 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 av dekslet er å holde dysen i en forhåndsbestemt høyde over, og perpendikulært på huden, hvortil medikamentleveringssystemet tilføres. Denne funksjonen kan også oppnås ved hjelp av en avstandsstav eller lignende. En annen funksjon av dekslet er å innelukke området over huden for å forhindre eller begrense tilbakeslag og/eller tap av medikament-leveringssystemet til det omgivende miljøet. Foretrukket har tilførselsområdet definert ved dekslet hovedsakelig en sirkulær form.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet med henvisning til de følgende eksemplene. Det skal forstås at eksemplene er gitt i den hensikt å illustrere oppfinnelsen og at de ikke på noen måte er begrensende for omfanget av oppfinnelsen.

Eksempler

Preparatene ifølge eksemplene og deres utførelser sammenlignes med referanse til figurene.

Kort beskrivelse av figurene

I figurene:

Figur 1 er et stolpediagram som sammenligner permeasjon av et progestin fra en kontroll med progestin transdermal leveringspreparat ifølge oppfinnelsen fra Eksempel 1.

Figur 2 er et stolpediagram som sammenligner permeasjon av et østrogen fra en kontroll med et transdermalt leveringspreparat ifølge oppfinnelsen fra Eksempel 1.

Figurene 3a og 3b er stolpediagrammer som viser effekten on progestin-permeasjon av komparative transdermale preparater inneholdende ulike progestiner og PEG400 heller enn PEG 200 som beskrevet i Eksempel 2.

Figur 4 er et stolpediagram som sammenligner permeasjon av et progestin fra et kontrollpreparat med et transdermalt leverings-preparater ifølge oppfinnelsen inneholdende PEG200 i henhold til Eksempel 2.

Figur 5 er et stolpediagram som sammenligner permeasjon av et østrogen fra transdermale leverings-preparater 2 til 7 ifølge oppfinnelsen med kontroll-preparatet fra 1 ifølge Eksempel 2.

Figur 6 er et stolpediagram som sammenligner effekten av PEG200 på permeasjon av et androgen fra transdermale leverings-preparater 1 til 4 ifølge Eksempel 3.

Figur 7 er et stolpediagram som sammenligner permeasjon av et androgen fra transdermale leveringspreparater 2 til 3 med kontroll-preparatet 1 ifølge Eksempel 4.

Figurene 8 og 9 er stolpediagrammer som sammenligner permeasjon av det ikke-steroide antiinflammatoriske medikamentet (NASAID) ketoprofen fra et kommersielt produkt med transdermal levering spraypreparater inneholdende hver av OS og PEG alene og i kombinasjon (i overensstemmelse med oppfinnelsen) som beskrevet i Eksempel 5.

Figur 10 og 11 er stolpediagrammer som sammenligner permeasjon av det ikke-steroide antiinflammatoriske medikamentet (NASAID) diklofenak fra et kommersielt produkt med

transdermal levering spraypreparater inneholdende hver av OS og PEG200 og PEG 400 alene og OS i kombinasjon med de ulike PEG-sammensetningene som beskrevet i Eksempel 6.

Figur 12 er et stolpediagram som sammenligner effekten av hver av PEG 200 og PEG 400 på permeasjon av østroget østradiol fra preparater inneholdende OS penetreringsforbedrer som beskrevet i Eksempel 7.

Eksempel 1

Undersøkelse av effekten av PEG200 på kumulativ permeasjon av noretisteronacetat og østradiol gjennom human hud *in vitro*

Metoder:

Endelig dose *in vitro*-diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøkene ble utført over 24 timer ved anvendelse av Franz-type celler. Pre-kuttete hudmembraner ble anbrakt som en barriere mellom halvpartene av smurte (høyt vakuumfett, BDH) horisontale Franz-type permeasjonsceller i midten av reseptorkammeret av cellen med stratum corneum vendt mot donorkammeret. Området tilgjengelig for permeasjon var omtrent 0,925 cm². Reseptorkamrene for permeasjonscellene ble fylt med reseptorfasen (Fosfatbufret saltløsning pH 7,4) og satt lokk på. Permeasjonscellene ble nedsenket i et vannbad med konstant temperatur slik at reseptorkamrene ble holdt ved 35 °C. Innholdene i reseptorkammeret ble kontinuerlig omrørt ved små PTFE-belagte magnetiske rørestaver drevet av magnetiske rørere som kan senkes under vann. Huden ble tillatt å ekvilibrere til reseptoropløsningens temperatur i 1 t i vannbadet før dosering.

Formuleringene ble påført på huden i en dose på 3.6 µl/cm². Den tilførte formuleringen ble spredt over hudområdet ved anvendelse av en Eppendorf positiv engangspipettettupp uten å bryte hudmembranen.

Formuleringene besto av:-

- o Sammenligningspreparat 1: 2,8 % noretisteronacetat (NETA), 0,55 % østradiol (E2), 5 % oktylsalicylat (OS)
- o Preparat 2: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % polyetylglykol 200 (PEG200)
- o Preparat 3: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % OS, 5 % PEG200
- o Preparat 4: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 10 % PEG200
- o Preparat 5: 2,8 % NETA, 0,55 % E2, 5 % OS, 10 % PEG200

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

Figur 1 sammenligner penetreringen av komparativt preparat 1 med preparatene 2-5 ifølge oppfinnelsen. PEG200 i kombinasjon med OS ble funnet å signifikant øke permeasjonen av både noretisteronacetat og østradiol gjennom human epidermis *in vitro*. Permeasjon av NETA er sammenlignet i Figur 1 og permeasjon av østradiol er sammenlignet i Figur 2.

Eksempel 2

Undersøkelse av effekten av PEG200 og PEG400 på kumulativ nestorone og etinyløstradiolpermeasjon gjennom human hud *in vitro*

Metoder:

Endelig dose *in vitro* diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøkene ble gjennomført i løpet av 24 timer ved anvendelse av rustfritt stål, strømning gjennom diffusjonsceller basert på de beskrevet tidligere (Cooper, E. R. J. Pharm. Sci. 1984, 73, 1153-1156) med unntak av at cellene ble modifisert for å øke diffusjonsarealet til 1,0 cm². Formuleringene ble applisert ved anvendelse av endelig dose teknikk (Franz, T.J. Curr. Probl. Dermatol., 1978, 7, 58-68) for å etterligne kliniske doseringsbetingelser ved et applisert 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 reseptoropløsningen 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 oppsamlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer. Reseptoropløsningene (fosfatbufret saltoppløsning pH 7,4) opprettholdt "sink" betingelser under huden.

Formuleringene besto av:-

- o Preparat 1 (Kontroll): 1,35 % nestoron (NES), 0,35 % etinyløstradiol (EE), 5 % oktylsalisylat (OS) i isopropylalkohol (IPA)
- o Preparat 2: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 5 % polyetylenglykol 400 (PEG400) i IPA
- o Preparat 3: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 0,5 % Polyetylenglykol (PEG200) i IPA

- o Preparat 4: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 0,5 % PEG200 i IPA
- o Preparat 5: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 1 % PEG200 i IPA
- o Preparat 6: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 1 % PEG200 i IPA
- o Preparat 7: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 2,5 % PEG200 i IPA
- o Preparat 8: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 2,5 % PEG200 i IPA
- o Preparat 9: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % PEG200 i IPA
- o Preparat 10: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 5 % PEG200 i IPA
- o Preparat 11: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 10 % PEG200 i IPA
- o Preparat 12: 1,35 % NES, 0,35 % EE, 5 % OS, 10 % PEG200 i IPA

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

Effekten av PEG400 på permeasjon av NES og EE er vist i Figurene 3a og 3b henholdsvis. PEG200 i kombinasjon med OS ble funnet å øke permeasjon av både nestoron og etinyløstradiol gjennom human epidermis *in vitro*.

Tilsetning av PEG400 til formuleringen hadde ikke en signifikant effekt (økende eller inhibitorisk) på permeasjonen av nestoron gjennom human epidermis *in vitro*. PEG400 ble funnet å inhibere permeasjonen av etinyløstradiol gjennom human epidermis *in vitro*.

Effekten av PEG 200 i preparatene 3 til 12 på permeasjon av NES blir sammenlignet med preparat 1 kontroll (inneholder ikke PEG200) i Figur 4.

Effekten av PEG200 i preparatene 3 til 12 på permeasjon av EE blir sammenlignet med preparatet 1 kontroll i Figur 5.

Eksempel 3

Undersøkelse av effekten av PEG200 på kumulativ testosteron-permeasjon gjennom human hud *in vitro*.

Metoder:

Endelig dose *in vitro* diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøkene ble gjennomført i løpet av 24 timer ved anvendelse av rustfritt stål, strømning gjennom diffusjonsceller basert på de beskrevet tidligere (Cooper, E. R. J. Pharm. Sci. 1984, 73, 1153-1156) med unntak av at cellene ble modifisert for å øke

diffusjonsarealet til 1,0 cm². Formuleringene ble applisert ved anvendelse av en endelig dose teknikk (Franz, T.J. Curr. Probl. Dermatol., 1978, 7, 58-68) for å etterligne kliniske doseringsbetingelser ved et applisert dosevolum på 15 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 reseptoropløsningen 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 prøvene ble oppsamlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer. Reseptoropløsningene (0,002 % vekt/volum NaN₃) opprettholdt "sink" betingelser under huden.

Formuleringene besto av:-

- o Preparat 1: 2 % Testosteron (TES), 5 % oktylsalicylat (OS), 2 % polyvinylpyrrolidin (PVP), 30 % isopropylalkohol (IPA) i etanol (95 %)
- o Preparat 2: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 0,5 % polyetylenglykol 200 (PEG200) i etanol (95%)
- o Preparat 3: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 1,0 % PEG200 i etanol (95%)
- o Preparat 4: 2 % TES, 5 % OS, 2 % PVP, 30 % IPA, 2,5 % PEG200 i etanol (95%)

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

Effekten på permeasjon av TES fra anvendelse av preparatet som vist i Figur 6. PEG200 i kombinasjon med OS ble funnet å betydelig øke permeasjon av testosteron gjennom human epidermis *in vitro*.

Eksempel 4

Undersøkelse av effekten av PEG200 på kumulativ testosteron-permeasjon gjennom human hud *in vitro*.

Metoder:

Endelig dose *in vitro* diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert human kvinnelig abdomenhud (500 µm).

Disse forsøkene ble gjennomført i løpet av 24 timer ved anvendelse av rustfritt stål, strømning gjennom diffusjonsceller basert på de beskrevet tidligere (Cooper, E. R. J. Pharm. Sci. 1984, 73, 1153-1156) med unntak av at cellen ble modifisert for å øke

diffusjonsarealet til $1,0 \text{ cm}^2$. Formuleringene ble applisert ved anvendelse av endelig dose teknikk (Franz, T.J. Curr. Probl. Dermatol., 1978, 7, 58-68) for å etterligne kliniske doseringsbetingelser ved et applisert dosevolum på $3,6 \mu\text{l}/\text{cm}^2$. 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 under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent $1,0 \text{ ml/t}$ ved en mikrokassett peristaltisk pumpe (Watson Marlow 505S UK). Cellene ble holdt ved $32 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ved hjelp av en varmestav og prøvene ble oppsamlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer. Reseptoroppløsningene ($0,002 \text{ } \%$ vekt/volum NaN_3) opprettholdt "sink" betingelser under huden.

Formuleringene besto av:-

- o Preparat 1: $5 \text{ } \%$ Testosteron (TES), $5 \text{ } \%$ oktylsalicylat (OS) i etanol ($95 \text{ } \%$)
- o Preparat 2: $5 \text{ } \%$ TES, $5 \text{ } \%$ OS, $1,0 \text{ } \%$ polyetylen glykol 200 (PEG200) i etanol ($95 \text{ } \%$)
- o Preparat 3: $5 \text{ } \%$ TES, $5 \text{ } \%$ OS, $2,5 \text{ } \%$ PEG200 i etanol ($95 \text{ } \%$)

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

Effekten av kombinasjonen av PEG200 og OS i Preparatene 2 og 3 blir sammenlignet med et kontroll-Preparat 1 i Figur 7. Som vist i Figur 7, ble PEG200 i kombinasjon med OS funnet å betydelig øke permeasjon av testosteron gjennom human epidermis *in vitro*.

Eksempel 5

[00205] Ketoprofen transdermal spray: Undersøkelse av effekten av PEG200 og PEG 400 på ketoprofen-permeasjon gjennom human hud *in vitro*.

Metoder:

Endelig dose *in vitro* diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert hud (Padgett Modell B eller S elektrisk dermatom innstilt ved $500 \mu\text{m}$) fremstilt fra utskåret kvinnelig, abdomenhud.

Disse forsøkene ble gjennomført over 24 timer ved anvendelse av gjennomstrømningssystemer med et 1 cm^2 administreringsområde. 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 under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent $0,5 \text{ ml/t}$ ved en peristaltisk pumpe (Watson Marlow 520S Peristaltisk Pumpe med 313A adaptor og

308MC 8 sylinderpumpehode; Stauff Corporation, Australia). Cellene ble holdt ved $32 \pm 0,5$ °C ved hjelp av en varmetav og prøvene ble oppsamlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer.

Etter 2 timers ekvilibrering av huden med reseptoropløsningen (RS) av 0,002 % natriumazid (NaN₃), ble stratum corneum-overflaten dosert med et volum på $3,6 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ (dersom ikke annerledes angitt) av en test-formulering ved anvendelse av en positiv engangspipette. Formuleringen ble spredt jevnt over hudområdet ved anvendelse av pipettetuppen.

"Ketoprofen transdermal spray"-formuleringene var som følger:-

- 5,0 % Ketoprofen (KETO) i isopropylalkohol (IPA) **[ingen forbedrer]**
- 5,0 % KETO, 5 % oktylsalicylat (OS) i IPA **[OS]**
- 5,0 % KETO, 2,5 % Polyetylen glykol 200 (PEG 200) i IPA **[PEG 200]**
- 5,0 % KETO, 5 % OS, 2,5 % PEG 200 i IPA **[OS + PEG 200]**

En kommersielt tilgjengelig ketoprofen-gel (omtrent $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$) ble anvendt som kontroll. Den kommersielt tilgjengelige gelen ble applisert ved anvendelse av en fast hette for å simulere strykningen som er nødvendig når produktet skal anvendes. Omtrent 7 mg gel ble applisert på den sirkulære overflaten av en svart polypropylen sylindrisk hette (Alltech katalog nr. 98105, diameter 11 mm). Hetten ble veid før gelen ble strøket på overflaten av huden. Gelen ble strøket på i 30 sekunder (s) og hetten ble hensatt på huden i ytterligere 1 minutt med en 3,5 g vekt på toppen. Hetten ble deretter veid på nytt for å bestemme den nøyaktige mengden av gel applisert. Den reelle vekten av den kommersielt tilgjengelige gelen ble anvendt for å justere permeasjonsdata til de nivåene som ville blitt oppnådd med $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ KETO applisert.

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

Figur 8 sammenligner permeasjonen av ketoprofen fra en kommersielt tilgjengelig transdermal gel med ovennevnte sprayformuleringer inneholdende 5 % ketoprofen 0 eller 5 % OS og 0 eller 2,5 % PEG200 i isopropylalkohol.

Figur 9 sammenligner transdermal permeasjon av 2,5 % ketoprofenpreparat hvor penetreringsforbedrerer er PEG200 eller PEG400 og hvor PEG200 og PEG400 anvendes i kombinasjon med OSAL (2. og 3. kolonne).

Resultater:

PEG200 i kombinasjon med OS ble funnet å betydelig øke permeasjon av KETO gjennom human epidermis *in vitro*. PEG 400, enten alene eller i kombinasjon med OS, økte ikke permeasjon av KETO.

Eksempel 6

Diklofenak transdermal spray: Undersøkelse av effekten av PEG200 og PEG 400 på diklofenakpermeasjon gjennom human hud *in vitro*.

Metoder:

Endelig dose *in vitro* diffusjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert hud (Padgett Modell B eller S elektrisk dermatom innstilt ved 500 µm) fremstilt fra utskåret kvinnelig, abdomenhud.

Disse forsøkene ble gjennomført over 24 timer ved anvendelse av gjennomstrømningssystemer med et 1 cm² administreringsområde. 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 under huden. Diffusjonscellene ble holdt ved en strømningshastighet på omtrent 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 holdt ved 32 ± 0,5 °C ved hjelp av en varmestav og prøvene ble oppsamlet i glassampuller med passende størrelse i en periode på 24 timer.

Etter 2 timers ekvilibrerings av huden med reseptoroppløsningen (RS) av fosfat-bufret saltoppløsning (PBS) pH 7,4, ble stratum corneum-overflaten dosert med et volum på 3,6 µl/cm² (dersom ikke annerledes angitt) av en test-formulering ved anvendelse av en positiv engangspipette. Formuleringen ble spredt jevnt over hudområdet ved anvendelse av pipettetuppen.

Diklofenak transdermal spray-formuleringene var som følger:-

- 0,1 -2,0 % Diklofenak (DIC) dietylamin i isopropylalkohol (IPA) [**ingen forbedrer**]
- 0,1 -2,0 % DIC dietylamin, 5 % oktylsalicylat (OS) i IPA [**OS alene**]
- 0,1 -2,0 % DIC dietylamin, 2,5 % Polyetylen glykol 200 (PEG 200) i IPA [**PEG 200 alene**]
- 0,1 -2,0 % DIC dietylamin, 5 % OS, 2,5 % PEG 200 i IPA [**OS + PEG 200**]

En kommersielt tilgjengelig diklofenak-gel (omtrent 5 mg/cm²) ble anvendt som en kontroll. Den kommersielt tilgjengelige gelen ble applisert ved anvendelse av en fast hette for å simulere strykningen som er nødvendig når produktet skal anvendes. Omtrent 7 mg gel ble applisert på den sirkulære overflaten av en svart polypropylen sylindrisk hette (Alltech katalog nr. 98105, diameter 11 mm). Hetten ble veid før gelen ble strøket på overflaten av huden. Gelen ble strøket på i 30 sekunder (s) og hetten ble hensatt på huden i ytterligere 1 minutt med en 3,5 g vekt på toppen. Hetten ble deretter veid på nytt for å bestemme den nøyaktige mengden av gel applisert. Den reelle vekten av den kommersielt tilgjengelige gelen ble anvendt for å justere permeasjonsdata til de nivåene som ville blitt oppnådd med 5 mg/cm² DIC applisert.

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

Figur 10 sammenligner diklofenak DIC-permeasjon fra en kommersielt tilgjengelig gel med preparater inneholdende 2 % DIC dietylamin med hver av 0 % forbedrer, 5 % OS, 2,5 % PEG 200 og 5 % OS pluss 2,5 % PEG 200 (hver i isopropylamin (IPA)).

Figur 11 sammenligner effekten av PEG 400 på forbedring med OS.

Resultater:

PEG200 i kombinasjon med OS ble funnet å betydelig øke permeasjon av DIC gjennom human epidermis *in vitro*. PEG 400, enten alene eller i kombinasjon med OS, ble funnet å redusere DIC-permeasjon.

Eksempel 7

Østradiolspray: Undersøkelse av effekten av PEG200 og PEG 400 på østradiolpermeasjon gjennom human hud *in vitro*

Metoder:

Endelig dose *in vitro* permeasjonsstudier ble gjennomført ved anvendelse av dermatomert hud (500 µm). (Padgett Modell B eller S elektrisk dermatom innstilt ved 500 µm) fremstilt fra utskåret kvinnelig, abdomenhud.

Disse forsøkene ble gjennomført over 24 timer ved anvendelse av gjennomstrømningssystemer med et 1 cm² administreringsområde. Et stykke av en trådduk av rustfritt stål ble plassert i reseptorkammeret av hver permeasjonscelle for å støtte huden og for å opprettholde en turbulent strømning av reseptoroppløsning under

huden. Reseptorløsningen ble holdt ved en 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 for å holde temperaturen av huden på 32 ± 1 °C.

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

Østradiol transdermal spray-formuleringer inneholdt:-

- Østradiol (E2) + oktylsalicylat (OS) i isopropylalkohol IPA
- E2 + OS + Polyetylenglykol (PEG200) i isopropylalkohol IPA
- E2 + OS + Polyetylenglykol 400 (PEG400) i IPA

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

Figur 12 viser effekten av PEG200 og PEG400 på østradiolpermeasjon.

Resultater:

PEG200 kombinert med OS økte synergistisk permeasjonen av østradiol gjennom human hud *in vitro*. PEG400 hadde ingen signifikant effekt på permeasjonen av østradiol sammenlignet med kontroll-formuleringen - dette gjelder for formuleringer inneholdende PEG400 alene og PEG400 + OS

Patentkrav

1. Transdermalt leveringssystem, hvori det omfatter et preparat omfattende et fysiologisk aktivt middel og en penetreringsforbedrer hvori penetreringsforbedrerens omfatter en kombinasjon av (i) en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og (ii) polyetylen glykol (PEG) med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.
2. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1, hvori esteren av salisylsyre er en C₆ til C₁₂ alkylester.
3. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1 eller krav 2, hvori esteren av salisylsyre er etylheksylesteren.
4. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1 eller krav 2, hvori esteren av salisylsyre er til stede i en mengde på fra 0,1 til 10 vekt-% av det totale transdermale preparatet.
5. Transdermalt leveringssystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er til stede i en mengde i området på fra 0,1 til 40 vekt-% av det totale preparatet.
6. Transdermalt leveringssystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori vektforholdet mellom ester av salisylsyre og polyetylen glykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er i området på fra 1:10 til 10:1.
7. Transdermalt leveringssystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori preparatet omfatter et flyktig løsningsmiddel valgt fra C₂ til C₄ alkanol.
8. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 7, hvori det flyktige løsningsmidlet er til stede i preparatet i en mengde i området på fra 70 % til 95 vekt-% av det totale preparatet.
9. Transdermalt leveringssystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori preparatet består hovedsakelig av:
 - (i) fysiologisk aktivt middel-komponenten som kan omfatte ett eller flere fysiologisk aktive midler;

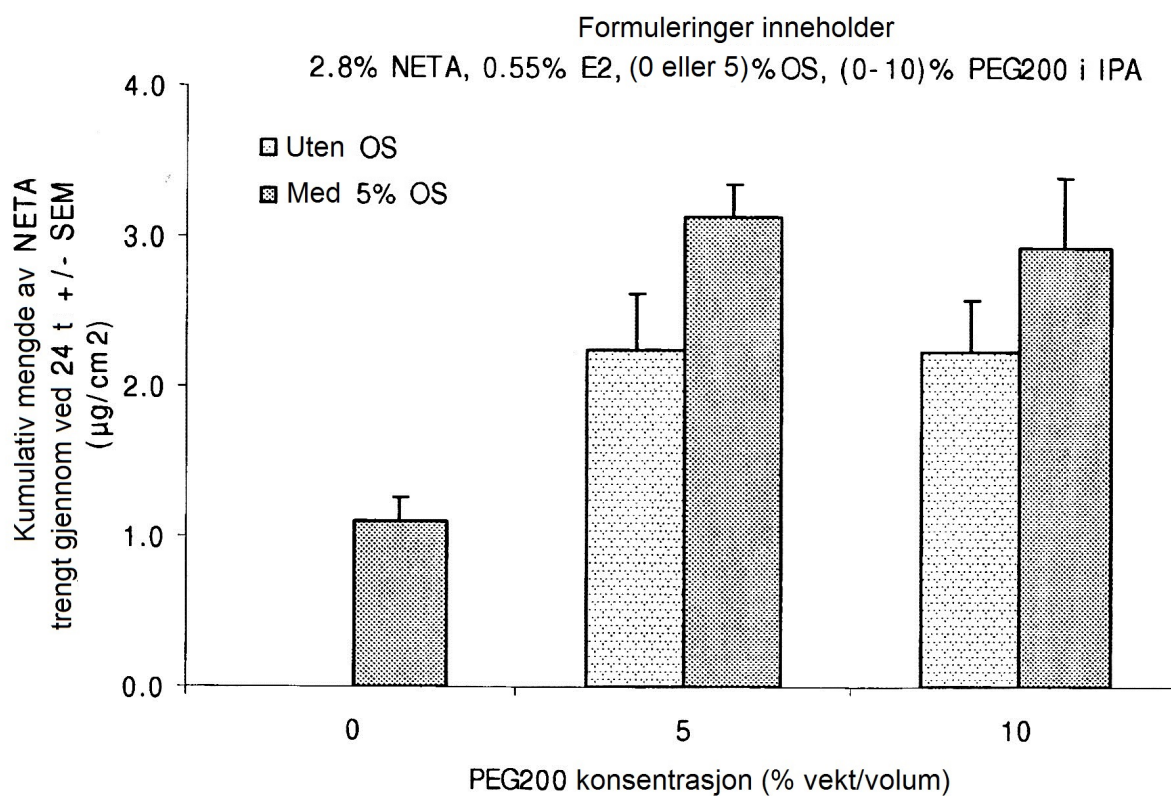
- (ii) penetreringsforbedrer-komponenten bestående av en ester av salisylsyre og et polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300;
 - (iii) et flyktig løsningsmiddel bestående av én eller flere av etanol og isopropanol; og
 - (iv) eventuelt et drivmiddel.
10. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det totale vanninnholdet av preparatet er mindre enn 10 vekt-% av det totale preparatet.
 11. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det er ikke-okklusivt.
 12. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori vektforholdet mellom penetreringsforbedrer og den aktive substansen vil være i området på fra 500:1 til 1:10.
 13. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det fysiologisk aktive midlet omfatter én eller flere valgt fra gruppen bestående av antidepressiva; kvinnres helse aktiva og hormoner.
 14. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det fysiologisk aktive midlet omfatter én eller flere av mirtazapin og esmirtazapin.
 15. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det fysiologisk aktive midlet omfatter én eller flere valgt fra gruppen bestående av: androgener, østrogener, selektive østrogenreseptormodulatorer, aromatasehemmere, gonadotropiner, progesteron, progestiner, selektive progesteronreseptor modulatorer, antiprogestogen, antigonadotropiner, GnRH:(reseptor)-agonister, antidiaré-midler, kardiovaskulære system-midler, antihypertensiver, kalsiumkanalblokkere, protonpumpehemmere, antiarytmika, antiangina, beta-adrenerge blokkere, kariotoniske glykosider, adrenerge stimulanter, vasodilatorer, antimigrenepreparater, antikoagulanter, hemostatiske midler, analgetika, antipyretika, hypnotika, midler mot angst, nevroleptika og antipsykotiske medikamenter, antidepressiva, CNS-stimulerende midler slik som koffein, midler mot Alzheimers, Antiparkinson-midler,

lipidregulerende medikamenter, krampestillende midler, antiemetika, kvalmestillende midler, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, antireumatiske midler, muskelavslappende midler, midler anvendt i gikt og hyperurikemi, diuretika, antidiuretika, obstetriske medikamenter, prostaglandiner, antimikrobielle midler, antituberkulose-medikamenter, antimalariamidler, antivirale midler, antihelminthmidler, cytotoksiske midler, anoreksi-midler, midler anvendt ved hyperkalsemi, hostestillende midler, slimløsende midler, dekongestanter, bronkospasme-avslappende midler, antihistaminer, lokalanestetika, stratum corneum-lipider, H₂-reseptor-antagonister, nevromuskulære blokkere, røykeslutt-midler, insekticider og andre pesticider, dermatologiske midler, allergener, nutrasøytisk aktive forbindelser, keratolyser, sentralstimulerende midler, anti-aknemidler, anti-psoriasismidler, kløestillende midler, antikolinerge midler, og blandinger derav.

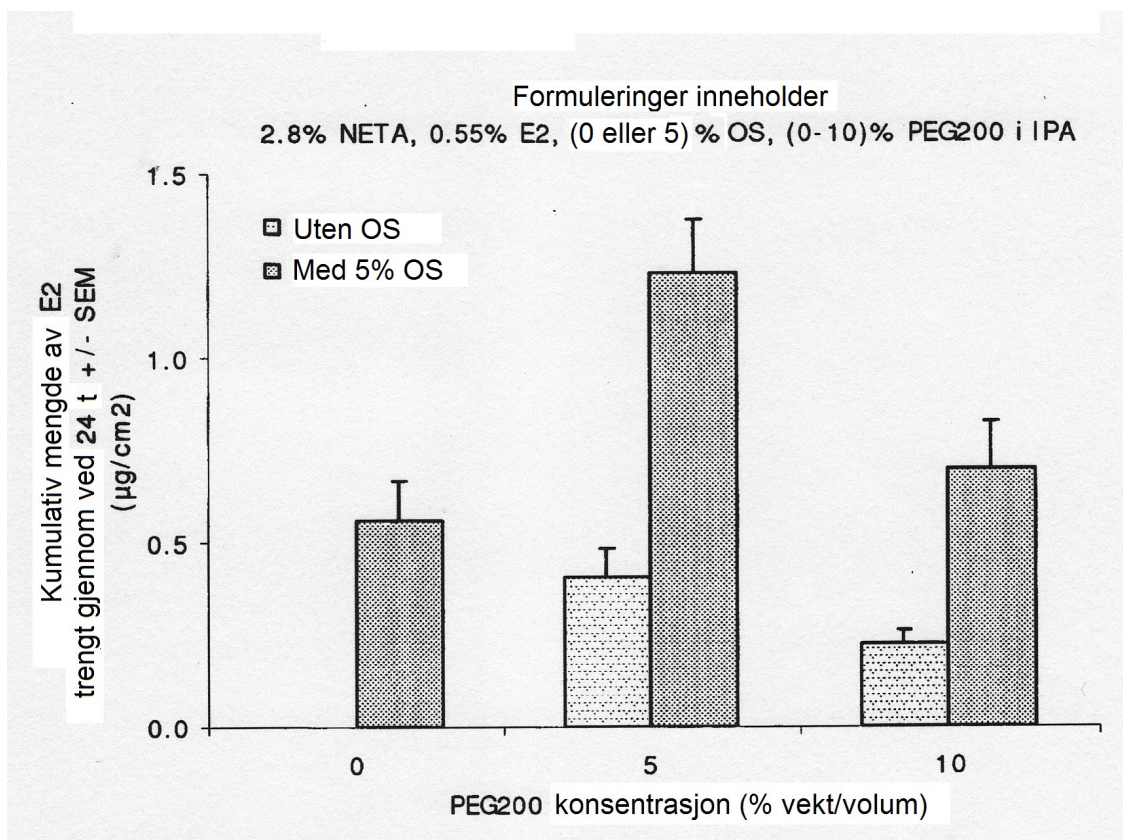
16. Transdermalt leveringsystem ifølge krav 13, hvori det omfatter et befruktningshindrende aktivt middel omfattende ett eller flere østrogener og ett eller flere progestiner.
17. Transdermalt leveringsystem ifølge krav 13, hvori medikamentleveringsystemet omfatter på vektbasis fra omtrent 0,1 til omtrent 10 % av hormonet, fra omtrent 0,1 til 12 % av penetreringsforbedreren og fra omtrent 70 til 99,8 % av etanol, isopropanol eller blanding derav.
18. Transdermalt leveringsystem ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, for transdermal administrering av et aktivt middel til et animalsk subjekt.
19. Anvendelse av en en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og (ii) polyetylen glykol (med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300) ved fremstilling av et medikament med et fysiologisk aktivt middel for transdermal administrering av det fysiologisk aktive midlet til et dyr ved applikasjon av medikamentet til et område av den dermale overflaten av dyret.
20. Anvendelse ifølge krav 19, hvor det animalske subjektet har behov for mannlig hormonerstatning hos testosterondeficiente hypogonadale menn, kvinnelig hormonerstatningsterapi for post-menopausale kvinner, androgen-erstatningsterapi for kvinner som mangler libido ved å anvende et androgen slik som testosteron, mannlig prevensjon og kvinnelig prevensjon.

21. Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt leveringssystem for administrering til et område av dermal overflate av et dyr, hvori fremgangsmåten omfatter å kombinere det fysiologisk aktive midlet og en første penetreringsforbedrer-komponent av en C₆ til C₃₀ alifatisk ester av salisylsyre, og en andre penetreringsforbedrer-komponent av polyetylenglykol med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300.
22. Transdermalt leveringssystem ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 17, hvori det videre omfatter et sprayapparat omfattende en beholder inneholdende det transdermale preparatet, en spraydyse og en utløser for levering av en oppmålt dose av spray fra beholderen via spraydysen.
23. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 15, hvori det fysiologisk aktive midlet er et ikke-steroid antiinflammatorisk middel.
24. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 23, hvori det fysiologisk aktive midlet er et ikke-steroid antiinflammatorisk middel valgt fra gruppen bestående av ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, aclofenac, diklofenak, aloxiprin, aproxen, aspirin, diflunisal, fenoprofen, indometacin, mefenaminsyre, naproksen, fenylbutazon, piroksikam, salicylamid, salisylsyre, sulindak, desoksylsulindak, tenoxicam, tramadol og ketoralac.
25. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 23, hvori det fysiologisk aktive midlet er naproksen.
26. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1, hvori det fysiologisk aktive midlet er en dopamin-2-agonist.
27. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1, hvori det fysiologisk aktive midlet er et anti-tyroidea-middel.
28. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1, hvori PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 er PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på 200 til stede i en mengde i området på fra 0,1 til 40 vekt-% av preparatet.
29. Transdermalt leveringssystem ifølge krav 1, hvori PEG med gjennomsnittlig molekylvekt på ikke mer enn 300 har formelen $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$, hvori n er 4.

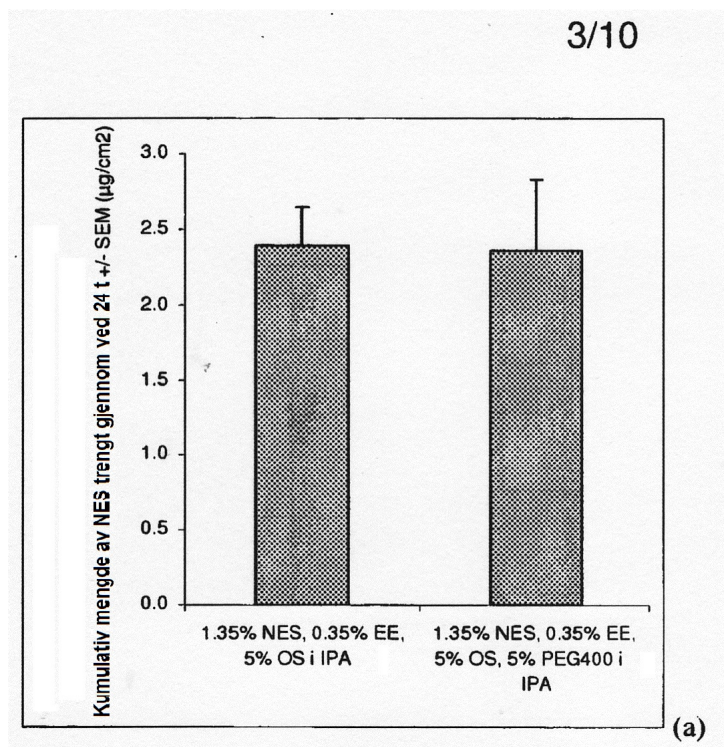
1/10



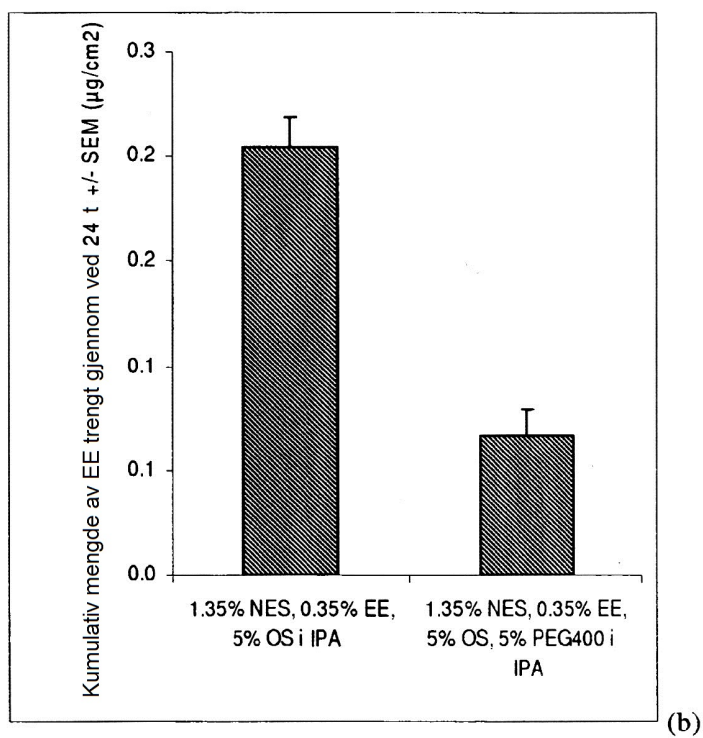
Figur 1: Noretisteronacetat-permeasjon oppnådd ved applikasjon av Preparatene 2-5 sammenlignet med applikasjon av en kontroll.



Figur 2: Østradiol-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Preparatene 2-5 i overensstemmelse med oppfinnelsen sammenlignet med applikasjon av kontroll Preparat 1.

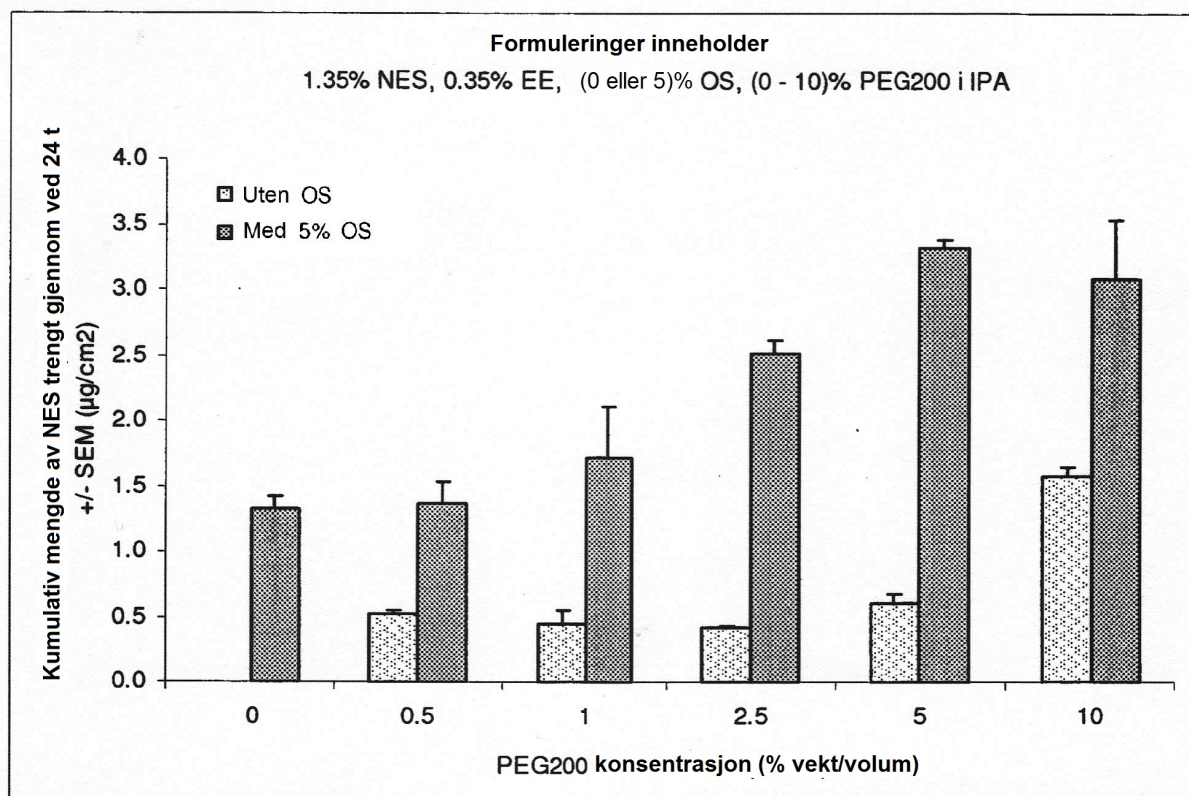


Figur 3a: Etinyløstradiol-permeasjon oppnådd ved applikasjon av Preparat 2 (ikke ifølge oppfinnelsen) sammenlignet med applikasjon av en kontroll Preparat 1.



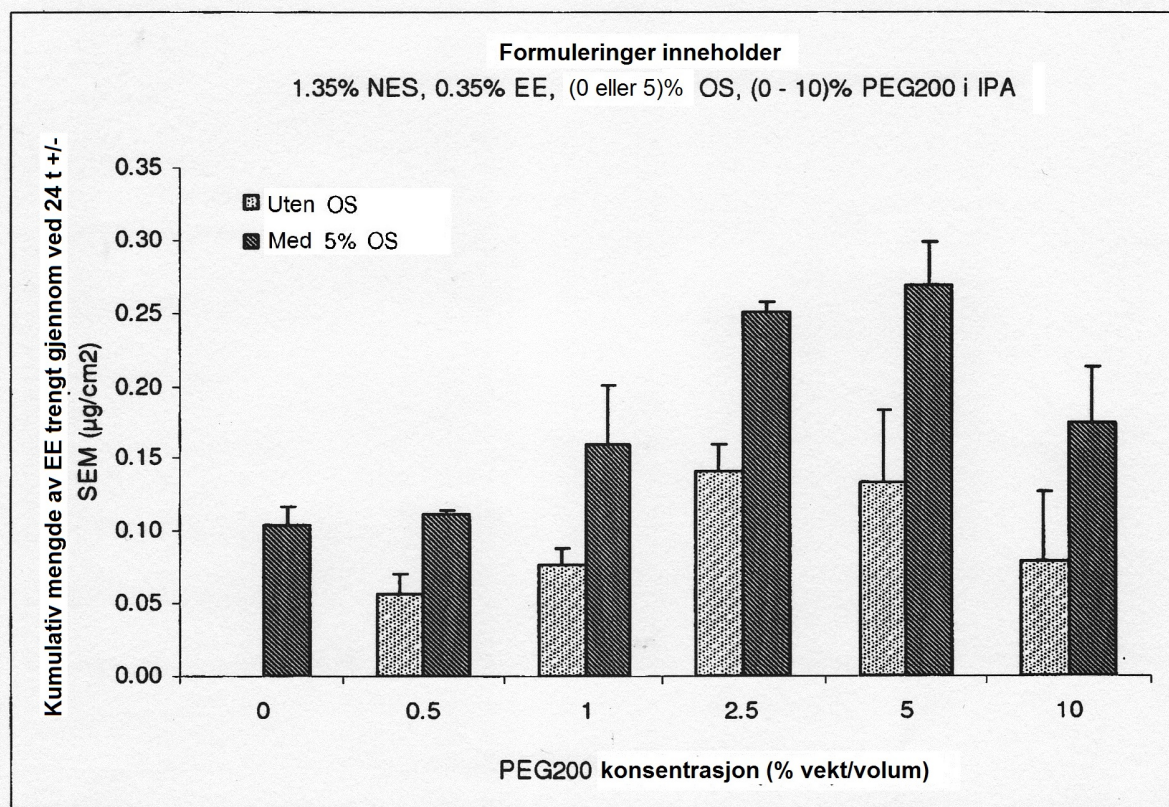
Figur 3b: Nestoron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Eksempel 2 sammenlignet med applikasjon av en kontroll.

4/10



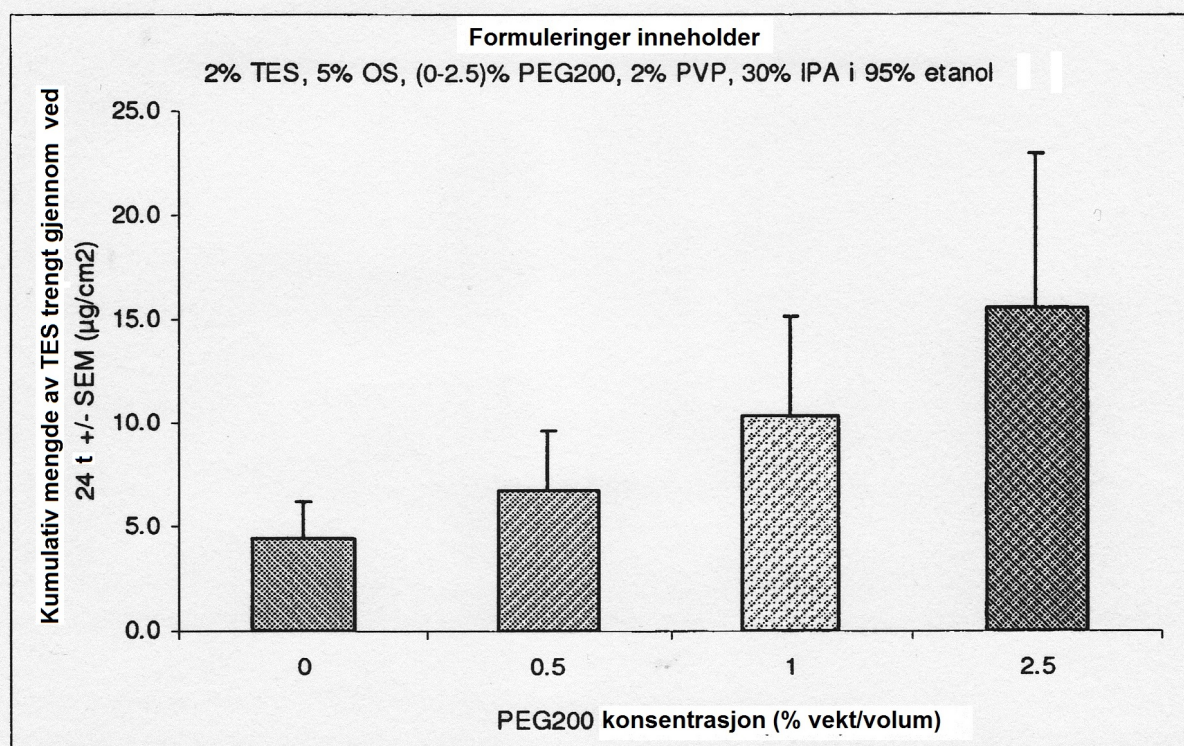
Figur 4: Nestoron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Preparatene 3-12 sammenlignet med applikasjon av kontrollen Preparat 1.

5/10



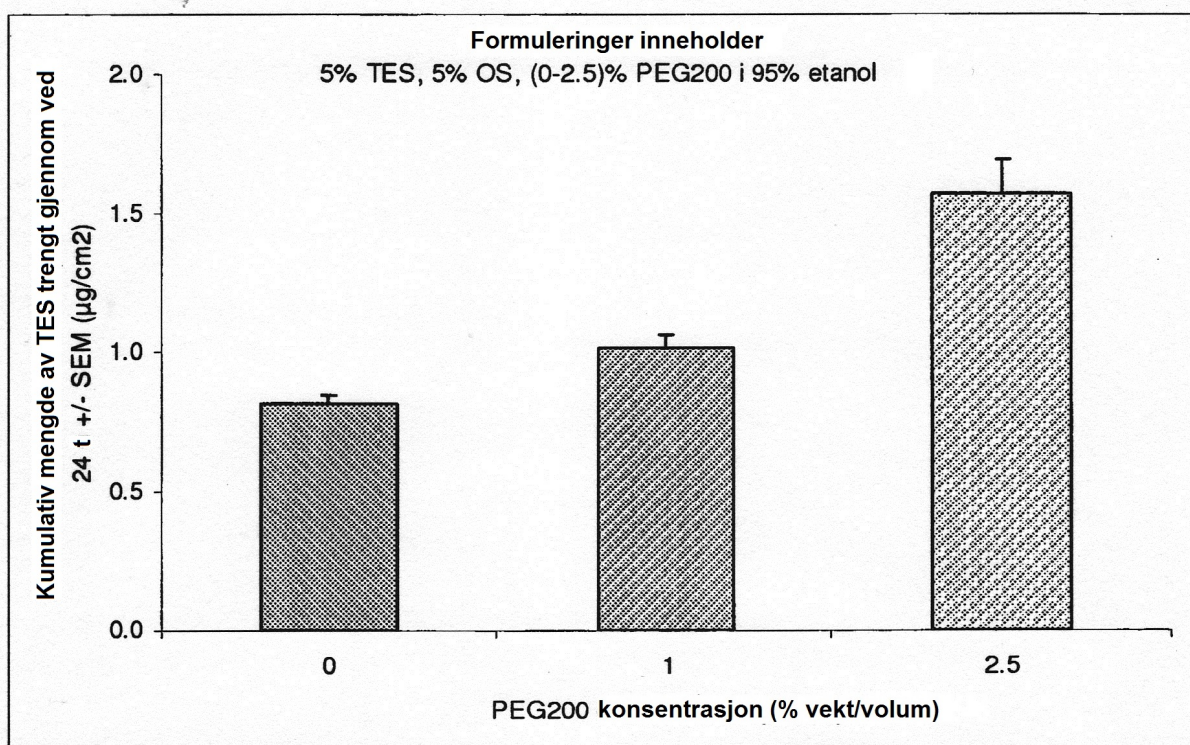
Figur 5: Etinyløstradiol-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Preparatene 3-12 sammenlignet med applikasjon av kontrollen Preparat 1.

6/10



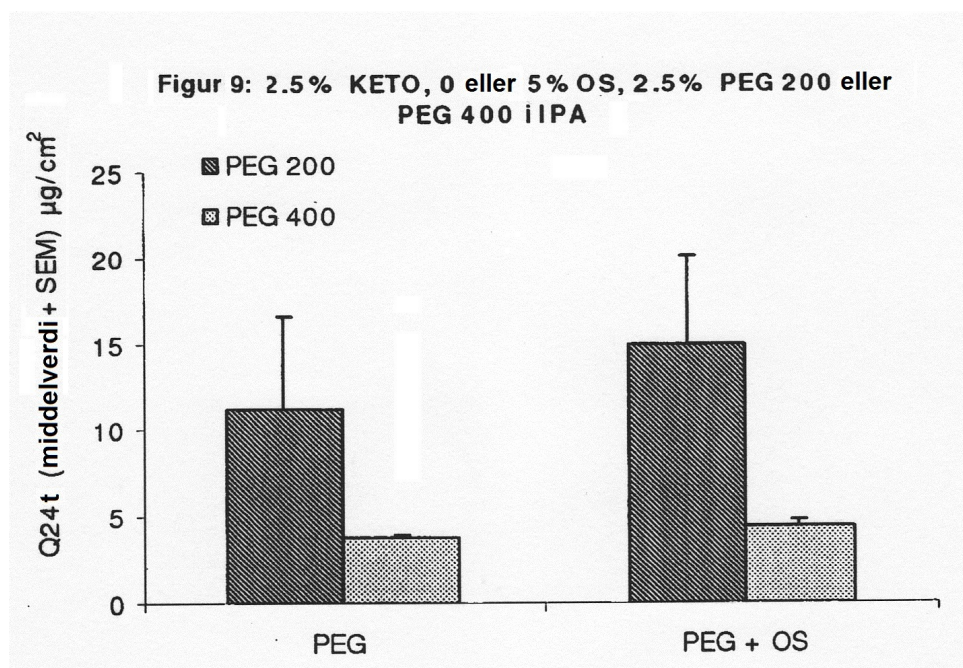
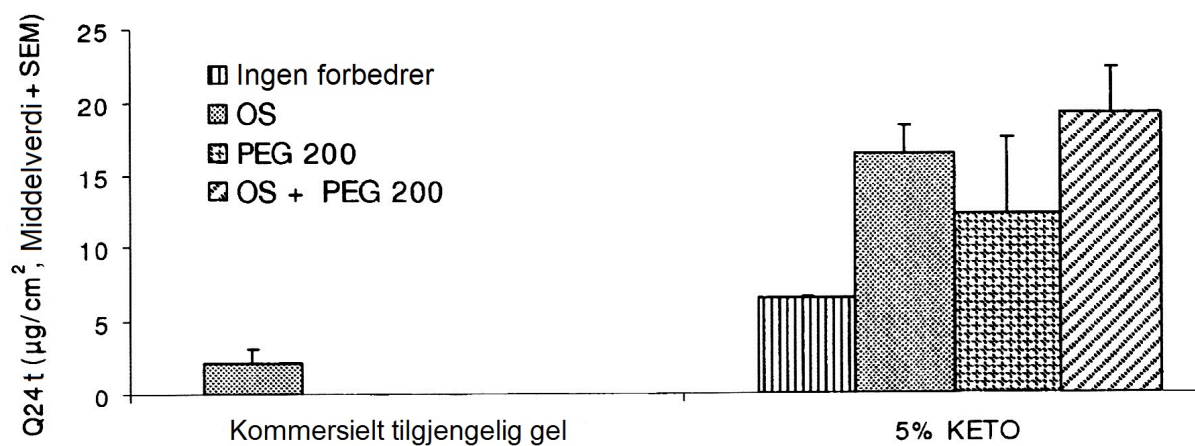
Figur 6 (Forbindelse 1): Testosteron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Preparatene 2-4 sammenlignet med applikasjon av en kontroll.

7/10

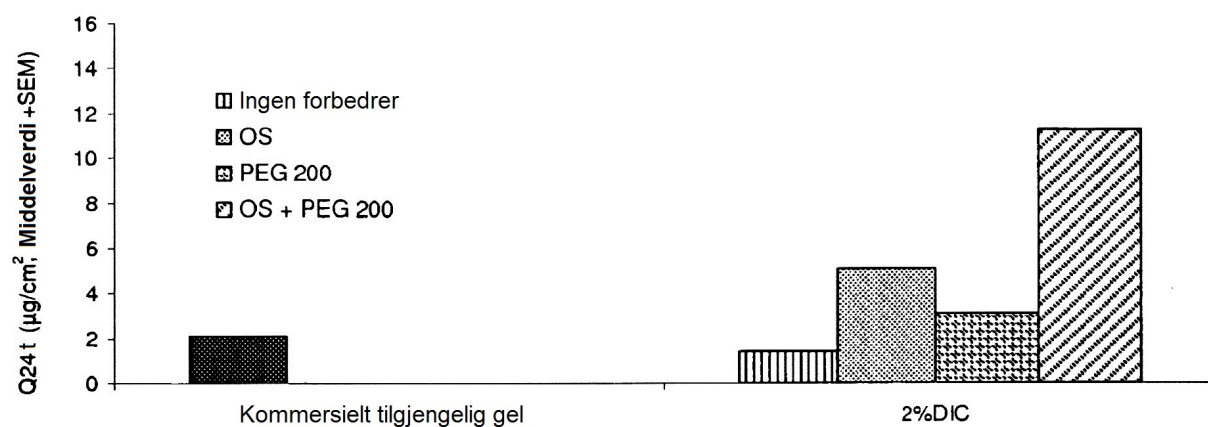


Figur 7: Testosteron-permeasjon oppnådd fra applikasjon av Preparatene 2-3 sammenlignet med applikasjon av en kontroll.

Figur 8: Permeasjon av KETO transdermal spray sammenlignet med en kommersielt tilgjengelig gel. Formuleringer inneholder 5% KETO, 0 eller 5 % OS, 0 eller 2,5 % PEG 200 i IPA

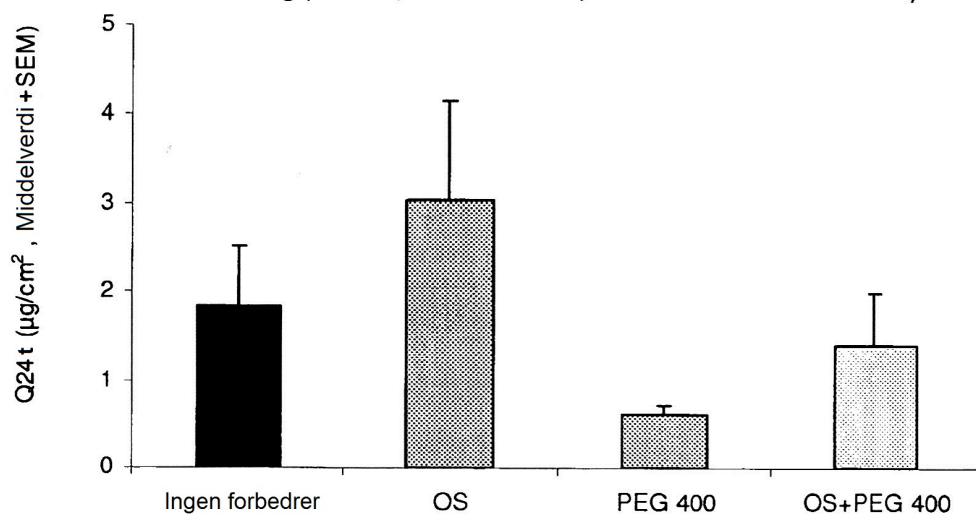


Figur 10: Permeasjon av diklofenak transdermal spray (2 % DIC dietylamin, 0 eller 5 % OS, 0 eller 2,5 % PEG200 i IPA) versus en kommersielt tilgjengelig gel.



10/10

Figur 11: DIC dietylamin fra en transdermal spray-formulering (1% DIC, 0 eller 5% OS, 0 eller 2.5% PEG400 i IPA)



Figur 12: Effekt av PEG200 eller PEG 400 på østradiol-permeasjon. Formuleringer inneholder 0.25% E2, (0 eller 5%) OS, (0 eller 5%) (PEG200 eller PEG400) i IPA

