



(12) **PATENT**

(11) **341989**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20062594	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.10 PCT/IB2004/52752
(22)	Inng.dag	2006.06.06	(85)	Videreføringsdag	2006.06.06
(24)	Løpedag	2004.12.10	(30)	Prioritet	2003.12.12, EP, 03078881 2003.12.12, US, 60/528,718
(41)	Alm.tilgj	2006.07.10			
(45)	Meddelt	2018.03.12			
(73)	Innehaver	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, DE-40789 MONHEIM AM RHEIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Michael Dittgen, Heidenberg 35, DE-99510 APOLDA, Tyskland Thomas Langguth, Am Goethepark 2B, DE-07751 JENA, Tyskland Dirk Schenk, Ostenerfeldweg 5A, DE-83623 DIETRAMSZELL, Tyskland Stefan Bracht, Meisenweg 16, DE-07751 JENA, Tyskland Petra Huber, Lindwurmstrasse 72, DE-80337 MÜNCHEN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Transdermal administrasjon av hormoner uten behov for penetrasjonshandlere.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5904931 A, EP 0573133 A1, WO 9207590 A1, US 5858394 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen angår et plaster som omfatter et legemiddelinneholdende lag med lavt innhold av hormon, slik som gestoden, og eventuelt et østrogen (f.eks. etiny-lestradiol). Ved administrasjon av plasteret til en kvinne, oppnås plasmanivåer på minst 1,0 ng/ml av gestoden ved steady-state-betingelser uten behov for inkorporering av penetrasjonshandlere eller permeasjonshandlere i det legemiddelinneholdende laget. Tilfredsstillende plasmanivåer i hormonene oppnås også gjennom en periode på minst 1 uke, idet plasteret gjøres anvendelig til bruk ved svangerskapsforebygging hos kvinner med et prinsipp om administrasjon av plastrene én gang ukentlig.

Transdermal administrasjon av hormoner uten behov for penetrasjonsenhancere.

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelsen angår området farmasøytiske formuleringsteknikker. Oppfinnelsen tilveiebringer et farmasøytisk preparat i lav dose for transdermal administrasjon av minst ett hormon, fortrinnsvis et progestin, som et gestoden, og eventuelt et østrogen, for å oppnå plasmakonsentrasjonsprofiler som er effektive til hindring av ovulasjon hos en kvinne.

Oppfinnelsens bakgrunn

10 Transdermal administrasjon av østrogener og progestiner for å tilveiebringe svangerskapsforebygging er et kjent prinsipp (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p 247-251). Østrogener og progestiner penetrerer imidlertid generelt huden dårlig, av hvilken årsak det er vanlig i transdermale systemer å inkorporere midler med forsterket hudpenetrerende virkning.

15

De følgende dokumentene beskriver en rekke transdermale systemer med et progestin og et østrogen til stede i det adhesive lag og hvor behovet for penetrasjonsenhancere understrekes:

20 I WO 92/07590 beskrives preparater med penetrasjonsenhancere for transdermal administrasjon av gestoden og et østrogen for å oppnå maksimale plasmanivåer av gestoden på ca. 0,9 ng/ml.

WO 97/397443 angår et transdermalt system som inneholder mellom 30 og 60% penetrasjonsenhancere for å administrere en mengde av et østrogen og et progestin i en mengde som er effektiv til svangerskapsforebygging.

WO 01/37770 angår transdermale systemer som inneholder mellom 10 og 60% penetrasjonsenhancere for administrasjon av etinylestradiol og levonorgestrel i mengder som er effektive for svangerskapsforebygging.

30

US 5512292 angår preparater som omfatter et gestoden og et østrogen i en mengde som er effektiv til svangerskapsforebygging, slik som etinylestradiol, sammen med en egnet permeasjonsenhancer. Mengden av co-administrert østrogen holdes på en mengde som er

konstant og svangerskapsforebyggende, mens den co-administrerte mengden gestogen varierer avhengig av fasen i menstruasjonssyklusen.

I US 5376377 vises sammenlignbare undersøkelser mellom transdermale systemer med og
5 uten penetrasjonsenhancere. Undersøkelsene innbefatter et adhesivt lag av etylenvinylarylat og gestoden og et østrogen (etinylestradiol) som virkestoff. Resultatene fra undersøkelsen viser behovet for å inkorporere penetrasjonsenhancere i det adhesive laget for å oppnå mengder som er effektive til svangerskapsforebygging. Det ble oppnådd maksimale plasmanivåer på ca. 0,8 ng/ml.

10

Endelig beskrives i WO 90/04397 også eksempler på preparater for transdermal administrasjon av gestoden, eventuelt i kombinasjon med et østrogen, som etinylestradiol, hvor preparatet ytterligere kan omfatte en penetrasjonsenhancer, slik som 1,2-propandiol eller isopropylmyristat. Som adhesive lag nevnes en rekke forskjellige polymerer. Eksempler på
15 polare polymerer (polyakrylater og silikoner) i kombinasjon med en penetrasjonsenhancer er spesifikt beskrevet. De resulterende plasmanivåer av gestoden ved steady-state-betingelser var ca. 250 til 337 pg/ml.

I tillegg til penetrasjonsenhancere har det også blitt foreslått å tilsette solubiliseringmidler
20 eller lignende til det legemiddelinneholdende laget for å øke mengden av oppløst legemiddel eller for å tilføre midler som hindrer krystallisering av legemiddelet i laget.

I US 6521250 beskrives for eksempel et adhesivt lag som omfatter en blanding av styrenisopren-blokkcopolymer og en hydrogenert harpikssyre eller derivater derav, idet mengden
25 av harpiks er på 55-92%. Et slikt adhesivt lag synes egnet til transdermal administrasjon av estradiol i kombinasjon med et progestin, ved at slike systemer har en korrekt adhesiv kontakt med huden ved langtidsbruk og forhindrer krystallisering av hormonene.

US 5904931 angår TTS-systemer som i det legemiddelinneholdende laget omfatter et steroid (som gestoden) og dimetylisosorbid. Sistnevnte fremmer steroidets oppløselighet i det legemiddelinneholdende laget. Konsentrasjonen av gestoden i det legemiddelinneholdende laget kan variere fra 1-40 vektprosent av laget, og det legemiddelinneholdende laget kan bestå av adhesiver som polyakrylater, silikoner, styrenbutadien-copolymerer og polyisobutylener. Især polare polymerer som polakrylater er egnet.

35

DE 19906152 angår et transdermalt legemiddeladministrasjonssystem hvor gestoden er innkapslet i en polar polymer, som polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, etylcellulose og hydroksypropylcellulose, før det tilsettes til et adhesivt polymer, som polyisobutylene. Dette

transdermale legemiddeladministrasjonssystemet er således et tofasesystem, og det legemiddelinneholdende laget er ikke transparent på grunn av innholdet av de polare polymerene, som ved eksponering for vann vil resultere i tilstedeværelsen av melkehvite flekker. Gestodennmengden i det legemiddelinneholdende laget er 5,1 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

I WO 02/45701 fremheves det at tilsetning av en harpiksester til et adhesivt lag i en mengde på opptil 25 vektprosent i tilstrekkelig grad kan motvirke krystalldannelse av aktive midler som for eksempel hormoner. Det adhesive laget kan innbefatte alle kjente ikke-toksiske naturlige og syntetiske polymerer som er egnet til anvendelse i transdermale systemer, for eksempel polyakrylater, polysiloksaner, polyisobutylener, styrenblokk-copolymerer og lignende. Polyakrylater fremheves spesielt. TTS-systemer er egnet til steroider (gestoden) som kan inkorporeres i det adhesive laget i en mengde som i det vesentlige er ved eller nært eller til og med over metning i forhold til deres konsentrasjon i bærerpreparatet i stedet for i det vesentlige ved undermetning. Det foretrekkes at mengden av steroider er på fra ca. 0,1 til ca. 6 vektprosent, basert på det samlede bærerpreparatets tørrvekt.

Uheldigvis kan penetrasjonsenhancere påvirke huden negativt, slik som irritere huden, noe som til en viss grad gjør transdermale systemer uakseptable for brukeren. I tillegg er det generelt kjent at penetrasjonsenhancere kan påvirke aktive stoffers stabilitet negativt, noe som gjør langtidsoppbevaring problematisk. Videre er det også kjent at viskositeten reduseres ved inkorporering av penetrasjonsenhancere, noe som resulterer i risikoen for dannelse av mørke ringer langs plasterets kanter.

Derfor er det behov for transdermale systemer uten de ovennevnte ulempene, slik som transdermale systemer som ikke krever penetrasjonsenhancere for å oppnå terapeutisk effektive mengder av et steroidhormon, slik som gestoden.

Gestoden er et kjent oralt aktivt syntetisk progestin med en progesteronlignende aktivitetsprofil (se US-patent nr. 4081537). Det anvendes som et oralt svangerskapsforebyggende middel i kombinasjon med visse østrogener.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Denne oppfinnelsen angår preparater som er formulert hensiktsmessig for transdermal administrasjon av hormoner, slik at det oppnås svangerskapsforebyggende effektive nivåer uten behov for inkorporering av penetrasjonsenhancere i det hormoninneholdende adhe-

sive laget. Det faktiske hormonene er gestoden eller en ester derav, som eventuelt kan anvendes i kombinasjon med et østrogen. I motsetning til den generelle viten innenfor teknikken, har oppfinnerne tilveiebrakt transdermale systemer som omfatter et begrenset antall ingredienser. For eksempel er penetrasjonsenhancere og/eller permeasjonsenhancere ikke påkrevet for å oppnå høy frigivelseshastighet og terapeutisk effektive plasmanivåer.

Oppfinnerne til den foreliggende oppfinnelse har funnet at utvelgingen av et legemiddelinneholdende lag som har en oppløselighet for steroidhormonet (~~f.eks.~~ gestoden) er svært viktig for vellykket oppnåelse av terapeutisk effektive nivåer av et hormon i blodet. Eksempel 2 heri viser sammenligningen mellom to gestodeninnholdende lag med hensyn til deres frigivelseshastighet av gestoden. Det er klart påvist at et legemiddelinneholdende lag av en polar polymer (polyakrylat) krever en konsentrasjon av gestoden på 3,9 vektprosent av dette laget for å oppnå den ønskede frigivelseshastigheten. Overraskende, og i motsetning til hva som tidligere har vært kjent, kan den samme høye frigivelseshastigheten oppnås med en konsentrasjon på 1,9 vektprosent gestoden i et legemiddelinneholdende lag som omfatter en mindre polar polymer, som polyisobutylene, til og med uten bruk av en penetrasjonsenhancer. Også in-vivo-undersøkelser har avslørt at legemiddelinneholdende lag som inneholder den mer ikke-polare polymertypen, som polyisobutylene frem for polyakrylatet, er bedre når det gjelder oppnåelse av høy plasma-AUC (eksempel 4).

Oppfinnerne har dermed funnet, i motsetning til hva som kunne forventes, at anvendelsen av legemiddelinneholdende lag som fortrinnsvis inneholder en apolar polymer, som polyisobutylene, og som kjennetegnes ved å ha begrenset oppløselighet i forhold til gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent, har en høy frigivelseshastighet av gestoden på tross av at den faktiske mengden gestoden i det legemiddelinneholdende laget er liten. Dette er klart en fordel i forhold til de tidligere kjente TTS-systemene når det gjelder å minske risikoen for hudirritasjon, å minske eksponeringen av hormon overfor brukeren og omgivelsene.

En ytterligere fordel er at det legemiddelinneholdende laget er et monofasesystem og inneholder legemidlet jevnt fordelt gjennom laget. Det vil altså si at det legemiddelinneholdende laget er homogent. I fravær av polare polymerer eller andre polare tilsetningsstoffer med tendens til å absorbere vann eller holde på vann, er det legemiddelinneholdende laget transparent. Oppfinnelsen har altså tilveiebrakt et transparent preparat hvor huden kan undersøkes visuelt gjennom legemiddeladministrasjonssystemet. At et transdermalt legemiddeladministrasjonssystem er transparent er en klar fordel for brukeren, fordi ikke-transparente systemer er synlige og dermed indikerer sykdom, noe som ikke er hensikten med et svangerskapsforebyggende plaster.

Følgelig angår et første aspekt av oppfinnelsen preparater for transdermal administrasjon av gestoden eller en ester derav, og eventuelt et østrogen. Preparatet ifølge krav 1 omfatter et legemiddelinneholdende lag som omfatter hormonet og en bærer valgt fra gruppen

5 bestående av polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og blandinger derav, hvor det legemiddelinneholdende laget har en oppløselighet for hormonene (slik som gestoden) på

10 av det legemiddelinneholdende laget.

I et særlig aspekt derav angår oppfinnelsen et preparat som omfatter ~~et progestin, som~~ gestoden eller en ester derav, og en polymer i en mengde på fra ca. 15 til 99 vektprosent

15 av det legemiddelinneholdende laget, idet polymeren utvelges fra gruppen som består av polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og blandinger derav, som danner et legemiddelinneholdende lag med en oppløselighet for gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

20

I et annet særlig aspekt derav angår oppfinnelsen preparater som omfatter et legemiddelinneholdende lag som i det vesentlige består av gestoden eller en ester derav, en polymer i en mengde på fra ca. 15 til 99 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, en klebriggjører, som harpiksester i en mengde på opptil 85 vektprosent, slik som i en mengde

25 de i området 1-85 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, og eventuelt et østrogen.

30

I enda et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen et transparent preparat ifølge krav 1 for transdermal administrasjon.

Det har overraskende vist seg at relativt høye plasmanivåer av gestoden kan bibeholdes i en lengrevarende periode ved å administrere et gestoden som er formulert i et preparat ifølge oppfinnelsen. Gestodens plasmaprofil og plasmanivåer, som er resultatet av administrasjonen av et gestoden og eventuelt et østrogen, er effektive til inhibering av ovulasjon

35 hos en kvinne.

Derfor kan preparater ifølge oppfinnelsen anvendes til å inhibere ovulasjon eller alternativt til behandlingen av endometriose, premenstruelt syndrom, klimakteriske lidelser, forebyg-

ging av osteoporose, regulering av menstruasjonssyklusen eller stabilisering av menstruasjonsyklusen.

Når preparatet administreres enkeltvis, oppnås en tidskurve for konsentrasjon av gestoden i plasma som er kjennetegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i en konsentrasjon på minst 1,0 ng/ml, som bestemt ved steady-state-betingelser. I forbindelse med dette angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for å inhibere ovulasjon hos et hunkjønn, som en kvinne. Fremgangsmåten omfatter topisk administrasjon på hud eller slimhinne av en effektiv mengde gestoden eller ~~derivat~~ en ester derav, eventuelt i kombinasjon med et østrogen, slik at det etter enkeltvis administrasjon av gestoden oppnås en tidskurve for konsentrasjon av gestoden i plasma som er kjennetegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i en konsentrasjon på minst 1,0 ng/ml, som bestemt ved steady-state-betingelser.

Endelig angår oppfinnelsen et sett som omfatter 1 til 11 doseenheter, som 9 eller 3 doseenheter, avhengig av behandlingsperiodens lengde, formulert i en form for transdermal administrasjon av gestoden eller en ester derav, som i form av et preparat som beskrevet her. Doseformen omfatter et legemiddelinneholdende lag som omfatter gestoden og ett eller flere farmasøytisk akseptable ekspiensere eller bærere, hvor det legemiddelinneholdende laget har en oppløselighet i forhold til gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

Detaljert beskrivelse

Oppfinnelsen tilveiebringer preparater for transdermal administrasjon av hormoner (transdermalt behandlingssystem) som ved topisk påføring på huden eller en slimhinne resulterer i terapeutisk effektive mengder, som svangerskapsforebyggende effektive mengder av hormonene, selv om hudpenetrasjonsenhancere ikke nødvendigvis er inkorporert i det legemiddelinneholdende laget.

Som anvendt heri betegner uttrykket "topisk" preparaters direkte kontakt med et overflateområde på et pattedyr, herunder hud og slimhinner.

Uttrykket "slimhinne" betyr en hvilket som helst overflatemembran på et pattedyr som ikke er hud, slik som overflaten som finnes i det bukkale hulrom, vagina, rektum, nese eller øye. Slimhinnen kan dermed være bukkal, vaginal, rektal, nasal eller oftalmisk slimhinne.

Preparatene ifølge oppfinnelsen kan utformes i en rekke forskjellige påføringsmåter forutsatt at preparatet omfatter et legemiddelinneholdende lag som er tilpasset til å bli plassert

i nærheten av eller i direkte kontakt med hud eller slimhinne ved topisk administrasjon av preparatet.

Derfor består preparatet, dvs. det transdermale behandlingssystemet, i en foretrukket på-
5 føringsform i det vesentlige av

- a) et baksidelag;
- b) minst ett legemiddelinneholdende lag som omfatter hormonet eller en blanding av hormonene og én eller flere farmasøytisk akseptable ingredienser; og
- c) eventuelt en avtakbar release liner eller et beskyttende lag.

10

Det foretrekkes at baksidelaget, det legemiddelinneholdende laget og den avtakbare release liner (eller beskyttelseslag) er transparente, noe som betyr at huden er synlig.

I tilfelle av at det legemiddelinneholdende laget ikke kan utvise tilstrekkelig selvklebende
15 evne til huden eller slimhinnen, kan det utstyres med et ytterligere lag av et trykksensitivt adhesivt lag eller med en trykksensitiv adhesiv kant eller ring for å sikre preparatets adhesjon til huden gjennom hele bruksperioden. Det trykksensitive adhesive laget kan plasseres mellom det legemiddelinneholdende laget og huden, og den adhesive ringen kan plasseres rundt eller på kanten av det legemiddelinneholdende laget. Eventuelt kan preparatet
20 ytterligere omfatte én eller flere membraner eller adhesive lag. For eksempel kan en membran til styring av hormonfrigjøringen plasseres mellom det legemiddelinneholdende laget og det trykksensitive laget eller mellom det legemiddelinneholdende laget og huden.

Størrelsen på det legemiddelinneholdende laget velges blant en rekke fornuftige størrelser.
25 Som anvendt heri menes det med en fornuftig størrelse et overflateområde på fra ca. 5 til 20 cm², fortrinnsvis på fra ca. 7 til 15 cm², helst på fra ca. 8 til 12 cm², slik som 10 cm². Overflateområdet er især området som er i kontakt med eller svært nært huden eller slimhinnen.

30 Ifølge oppfinnelsen er det funnet at et legemiddelinneholdende lag med minimert oppløselighet for hormonet tilveiebringer tilstrekkelig hudpenetrasjon av et steroidhormon. I den foreliggende oppfinnelsen er det legemiddelinneholdende laget kjennetegnet ved å definere sin oppløselighet for gestoden. Hudpenetrasjonshastigheten er især tilstrekkelig uten behov for inkorporering av en hudpenetrasjonshancer. Eksempelvis er det overraskende
35 funnet at hudpenetrasjonen for et steroidhormon ifølge oppfinnelsen resulterer i terapeutisk effektive mengder av steroidhormonet i det sirkulerende blod, slik som effektivt svangerskapsforebyggende mengder av hormonet.

Følgelig angår oppfinnelsen i et første aspekt et preparat for transdermal administrasjon av gestoden eller en ester derav. Preparatet omfatter et legemiddelinneholdende lag og ett eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser eller bærere ifølge krav 1, og det legemiddelinneholdende laget har en oppløselighet for gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget og hvor gestodenet eller en ester derav er til stede i en mengde som ligger i området mellom 0,5 og 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget. Preparatet kan eventuelt omfatte et østrogen.

I noen utførelsesformer derav er det legemiddelinneholdende lagets oppløselighet for gestoden ikke mer enn 2,5 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, fortrinnsvis ikke mer enn 2,0 vektprosent, slik som ikke mer enn 1,8 vektprosent. I prinsippet kan oppløseligheten være svært lav, men det antas at det kritiske nivået i forhold til det laveste nivået av løseligheten er ca. 0,1 vektprosent, slik som ca. 0,2, 0,3, 0,5, 0,7, 0,8, 0,9 eller 1 vektprosent gestoden i det legemiddelinneholdende laget. Det antas generelt at oppløseligheten til det legemiddelinneholdende laget for gestoden er i området mellom ca. 0,1 og 3, slik som ca. 0,2 og 3, 0,4 og 3, 0,5 og 3, 0,8 og 3 eller 1 og 3 vektprosent. I ytterligere utførelsesformer derav er den øvre grensen i området ikke 3 vektprosent, men lavere, slik som 2,5, 2,2 eller 2,0 vektprosent.

Som anvendt heri betegner uttrykket "et gestoden" gestoden (13β -etyl- 17α -etynyl- 17β -hydroksy-4,15-gonadien-3-one), et derivat derav eller en blanding derav, slik som blandinger av derivatene eller en blanding av gestoden og et derivat. Derivatet kan være et derivat av 17β -hydroksy-gruppen, slik som eter, ester, acetal eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Eksempelvis en ester med 2 til 12 karbonatomer i acylgruppen, herunder alkanoater med 2 til 8 karbonatomer i alkanoylgruppen.

I foretrukne utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er en ester av gestoden gestodenpropionat, gestodenvalerat og/eller gestodencapronat, som er beskrevet i US5858394.

Som nevnt har oppfinnerne funnet at et egnet legemiddelinneholdende lag ifølge oppfinnelsen er ett som har oppløselighet for steroidhormonet (gestoden) på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

Uttrykket "en oppløselighet for et steroidhormon, slik som en løselighet for gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget" er ment til å karakterisere mengden av steroidhormonet, slik som gestoden, som kan oppløses i et bestemt legemiddelinneholdende lag som gir en visuelt klar løsning. Uttrykket (en oppløselighet for) skal ikke forstås som at det betyr den faktiske konsentrasjonen av gestoden, i det lege-

middelinneholdende laget. Som beskrevet ovenfor kan den totale konsentrasjonen av hormon i det legemiddelinneholdende laget være over eller under 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget. Videre kan den totale konsentrasjonen av hormon i det legemiddelinneholdende laget gi anledning til et legemiddelinneholdende lag som omfatter

5 hormonet ved mettede eller undermettede nivåer.

For å velge legemiddelinneholdende lag som har den angitte oppløseligheten for som gestoden kan den følgende testen utføres for å bestemme hvorvidt hormonet er fullstendig oppløst og det resulterende legemiddelinneholdende laget er visuelt klart.

10

En testfremgangsmåte er å bestemme hvorvidt hormonet er fullstendig oppløst, da de faste partiklene ikke kan påvises visuelt eller ved anvendelse av et mikroskop som har en forstørrelse på 25X.

15 En annen fremgangsmåte er faktisk å bestemme oppløseligheten av det legemiddelinneholdende laget for hormonet ved hjelp av den følgende fremgangsmåten. Fremgangsmåten er basert på bestemmelse av hormonets frigjørelses hastighetskonstanter fra et legemiddelinneholdende lag som omfatter hormonet i fullstendig oppløst form, og fra et legemiddelinneholdende lag hvor hormonet er delvis oppløst.

20

Fremgangsmåten innbefatter de følgende trinnene:

Først må det fremstilles identiske legemiddelinneholdende lag av hormonet, men med forskjellige mengder, slik som økende. Som regel skal minst tre av de forskjellige legemiddelinneholdende lagene inneholde hormonet i en fullstendig oppløst form i det legemiddelinneholdende laget, og minst tre legemiddelinneholdende lag skal inneholde hormonet som delvis oppløst, dvs. med hormonet i form av faste partikler.

25

Med hensyn til fremstillingsprosessen kan de følgende trinnene følges. En hvilken som helst annet fremgangsmåte som er kjent innenfor teknikken for fremstilling av adhesive lag kan også være egnet:

30

- Legemiddelsubstansen oppløses eller suspenderes i et passende løsningsmiddel.
- Polymeren, eventuelt klebriggjøreren og andre eksipienser oppløses i et passende løsningsmiddel.
- 35 - De to løsningene kombineres under omrøring, med henblikk på oppnåelse av en homogen blanding.

- En release liner overtrekkes med blandingen i en passende tykkelse og tørkes under varme for å fordampe løsningsmidlene.
- Det resulterende laminatet dekkes med baksidefolien.

5 For det andre testes legemiddelets frigjørelses hastighet fra det legemiddelinneholdende laget under anvendelse av utstyret og testforholdene som er angitt i det relevante avsnittet av den europeiske farmakopé (Ph.Eur. 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches) eller United States Pharmacopoeia (USP 26, <724> DRUG RELEASE, apparatus (Paddle over Disk).

- 10 - En prøve med et definert område skjæres fra det legemiddelinneholdende laget.
- Etter fjerning av release liner plasseres prøven i en beholder (som beskrevet i den ovenfor nevnte farmakopé) som på forhånd har blitt fylt med et egnet oppløsningsmedium ekvibrert ved $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Det legemiddelinneholdende laget skal være i kontakt med oppløsningsmediet. Prøver av oppløsningsmediet tas med forutbestemte tidsintervaller, og mengden av hormon som er oppløst i oppløsningsmediet måles under
- 15 anvendelse av HPLC eller andre passende kvantifiseringsfremgangsmåter. Oppløsningsmediet kan velges blant de som sikrer synkebetingelser. Egnede oppløsningsmidler er f.eks. vannløsninger som inneholder opptil 30 vektprosent organiske løsemidler, slik som etanol, isopropanol og dioksan.

20

For det tredje bestemmes hormonenes frigjørelses hastighet fra de to typene av legemiddelinneholdende lag som følger:

- mengden av hormon som frigjøres per arealenhet av hver av de legemiddelinneholdende lagene beregnes fra de ovenfor nevnte oppløsningsdata og det legemiddelinneholdende lagets spesifikke areal.
- 25
- hvert legemiddelinneholdende lags frigjørelses hastighet bestemmes som hellingen som oppnås ved den lineære regresjonsanalysen av de tre siste datapunktene på mengden av hormon per arealenhet i forhold til kvadratroten av tid.
- 30
- Frigjørelses hastighetskonstanten for hvert av de legemiddelinneholdende lagene plottes mot konsentrasjonen av hormon i det legemiddelinneholdende laget. Deretter gjennomføres lineær regresjonsanalyse separat for de legemiddelinneholdende lagene med fullstendig oppløst hormon og for legemiddelinneholdende lag med delvis oppløst hormon, dvs. med faste partikler av hormon til stede. De to regresjonslinjene vil krysse hverandre
- 35
- i et punkt. Konsentrasjonen av hormonet som deretter kan leses av ved de to regresjonslinjenes krysspunkt betegner hormonets løselighet i de legemiddelinneholdende lagene.

Utrykket "legemiddelinneholdende lag" er ment til å betegne den delen av det transdermale preparat eller system hvor steroidhormonet er til stede. Det legemiddelinneholdende laget kan være i halvfast eller fast form og omfatter hormonet som er formulert direkte i laget. Hormonet ifølge oppfinnelsen kan være dispergert, delvis dispergert, delvis oppløst eller fullstendig oppløst i det, avhengig av konsentrasjonen og hormonet's fysiko-kjemiske egenskaper. Det legemiddelinneholdende laget er ikke ment til å være i form av en gel eller en væske. Det legemiddelinneholdende laget er bevisst ment til å være i direkte kontakt med huden eller slimhinnen. I noen utførelsesformer er det imidlertid et ytterligere lag, et såkalt ikke-legemiddelinneholdende lag, som er plassert mellom det legemiddelinneholdende laget og huden eller slimhinnen.

Som nevnt omfatter preparater ifølge oppfinnelsen ikke nødvendigvis en hudpenetrasjonshandlinger. I noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen utelukker det legemiddelinneholdende laget således tilstedeværelsen av en hudpenetrasjonshastighetsenhancer, hvilket betyr at det legemiddelinneholdende laget i det vesentlige består av ingredienser som ikke innbefatter en hudpenetrasjonshastighetsenhancer. Dette betyr at for eksempel mindre enn 2 vektprosent, slik som mindre enn 1 vektprosent, fortrinnsvis mindre enn 0,5 vektprosent, slik som mindre enn 0,2 vektprosent, slik som mindre enn 0,1 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget utgjøres av en hudpenetrasjonshandlinger.

20

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen påvirker valget av det egnede legemiddelinneholdende laget hudpenetrasjonen. Det egnede legemiddelinneholdende laget er fortrinnsvis fremstilt av en polymer eller blandinger av polymerer. Polymerene kan ha adhesive egenskaper eller kan være uten merkbare adhesive egenskaper. I noen utførelsesformer er det legemiddelinneholdende laget et såkalt trykksensitivt adhesivt lag.

I prinsippet kan en hvilket som helst blanding av polymerer som resulterer i oppløseligheten for gestoden anvendes. I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter det legemiddelinneholdende laget således minst én polymer som eventuelt kan ha adhesive egenskaper. Slike polymerer er typisk biologisk akseptable lipofile polymere av typene av en hydrokarbonpolymer, et polysiloksan, et polyakrylat eller blandinger derav. Det foretrekkes at polymerene velges blant hydrokarbonpolymerer, polysiloksaner og/eller polyakrylater som danner et legemiddelinneholdende lag som har en oppløselighet for gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

35

Mengden av polymeren er til en viss grad en kritisk parameter. Den egnede mengden kan være avhengig av den faktiske polymertypen og steroidhormonet som anvendes. Generelt er mengden av polymeren minst 1 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, slik

som minst 5, 10, 15 eller 20 vektprosent. Polymeren er imidlertid fortrinnsvis til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på minst 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 eller minst 80 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget. Med andre ord kan polymeren anvendes i en mengde på fra ca. 1 til 99 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, slik som fra ca. 5 til 99 vektprosent, 10 til 99 vektprosent, 15 til 99 vektprosent eller 20 til 99 vektprosent. Polymeren er fortrinnsvis til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde som ligger i området fra ca. 15 til 99 vektprosent, slik som fra ca. 15 til 90 vektprosent, 15 til 85 vektprosent eller 15 til 80 vektprosent, slik som fra ca. 20 til 85 vektprosent, 20 til 75 vektprosent, slik som fra ca. 25 til 85 vektprosent, 25 til 75 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

Det skal også sies at et særlig aspekt av oppfinnelsen er rettet mot et preparat for transdermal administrasjon av gestoden eller en ester derav, og eventuelt et østrogen, idet preparatet omfatter et legemiddelinneholdende lag som omfatter

- minst ett steroidhormon, slik som et gestoden eller en ester derav og én eller flere farmasøytisk akseptable ingredienser eller bærere;
- en polymer eller en blanding av polymerer, fortrinnsvis i en mengde på fra ca. 15 til 99 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, hvor polymeren velges fra gruppen som består av hydrokarbonpolymerer og blandinger derav som danner et legemiddelinneholdende lag med en oppløselighet i forhold til steroidhormonet på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

Som nevnt er det funnet at adhesive lag som omfatter de mer ikke-polare typer av polymerer, slik som hydrokarbonpolymerene, har vist seg å være bedre enn de polare typene polymerer, slik som polyakrylater (eksempel 2). I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter det legemiddelinneholdende laget derfor som polymeren en hydrokarbonpolymer som fortrinnsvis kan innbefatte polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og/eller blandinger derav.

Som nevnt ovenfor er det legemiddelinneholdende laget adhesivt i noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen. Det legemiddelinneholdende lagets polymer har fortrinnsvis egnede adhesive egenskaper, slik at det ikke er påkrevet med et ytterligere klebrig middel, slik som en klebriggjører. Når det måtte synes nødvendig å forbedre det legemiddelinneholdende lagets adhesive styrke, omfatter laget ytterligere en klebriggjører.

Uttrykket "klebriggjører" betegner et middel som forbedrer det adhesive lagets adhesive styrke mot huden eller slimhinnen.

Eksempler på klebriggjørere er valgt fra hydrokarbonharpikser, kolofoniumharpikser og terpenharpikser. Eksempler på hydrokarbonharpikser er kommersielt tilgjengelige under handelsnavnet Escorez® fra ExxonMobil; Regalite®, Piccotac® og Picco® fra Eastman
5 ler Indopol® fra BP. Eksempler på kolofoniumestere som egner seg for transdermale systemer ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter estere av hydrogenert trekolofonium, f.eks. pentaerytritolester av hydrogenert trekolofonium, estere av delvis hydrogenert trekolofonium, f.eks. pentaerytritolestere av delvis hydrogenert trekolofonium, estere av trekolofonium, estere av modifisert trekolofonium, estere av delvis dimerisert kolofonium,
10 estere av talloljekolofonium, estere av dimerisert kolofonium og lignende kolofonier, og kombinasjoner og blandinger derav. Slike kolofoniumestere er kommersielt tilgjengelige under handelsnavnene Foral®, Foralyn®, Pentalyn®, Permalyn® og Staybelite®.

I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter det legemiddelinneholdende laget
15 en klebriggjører i form av en harpiksester slik som pentaerytritolester.

Generelt antas det at klebriggjøreren kan være til stede i en hvilken som helst egnet mengde så lenge steroidhormonets kritiske oppløselighet i det legemiddelinneholdende laget ikke påvirkes i merkbar grad. En klebriggjører kan således være til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på fra ca. 0,1 til 95 vektprosent, slik som 0,5 til 95 vektprosent, slik som 1 til 95 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget. Det vil si at klebriggjøreren kan være til stede i en mengde på fra ca. 1 til 85 vektprosent, 1 til 75 vektprosent, 1 til 65 vektprosent, 1 til 55 vektprosent, 1 til 50 vektprosent, 1 til 45 vektprosent, 1 til 40 vektprosent eller helst ca. 1 til 35 vektprosent, slik som fortrinnsvis 1 til
25 30 vektprosent, helst 1 til 25 vektprosent. Det er innlysende at mengden av klebriggjører i det legemiddelinneholdende laget kan være kritisk for oppløseligheten av steroidhormonet i det legemiddelinneholdende laget. I ytterligere andre utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er klebriggjøreren således til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på opptil 35 vektprosent, slik som på opptil 30 vektprosent. Det foretrekkes især at mengden
30 av klebriggjører er på opptil 25 vektprosent, slik som opptil 20 vektprosent eller 15 vektprosent, helst på opptil 10, 7, 5 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

Det følger at et ytterligere særlig aspekt av oppfinnelsen angår et preparat for transdermal administrasjon av gestoden eller en ester derav, og eventuelt et østrogen, idet preparatet
35 omfatter et legemiddelinneholdende lag som i det vesentlige består av:
- minst ett steroidhormon, slik som et gestoden, og ett eller flere farmasøytisk akseptable ingredienser og/eller bærere;

- en polymer eller en blanding av polymerer, fortrinnsvis i en mengde på fra ca. 15 til 99 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, idet polymeren fortrinnsvis utvelges fra gruppen som består av hydrokarbonpolymerer, polysiloksaner, polyakrylater og blandinger derav, helst hydrokarbonpolymerer (polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrenener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og/eller blandinger derav). Som nevnt har det legemiddelinneholdende laget en oppløselighet for gestoden som nevnt ovenfor; og
 - en klebriggjører i en mengde på opptil 85 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget; og
- 10 - eventuelt et østrogen.

Som sagt skal det legemiddelinneholdende laget bestå av ingredienser som danner et lag hvor oppløsningskriteriet for gestoden imøtekommes. Dette kriteriet imøtekommes fortrinnsvis når det legemiddelinneholdende laget hovedsakelig består av hormonene ifølge oppfinnelsen sammen med en polymer eller en blanding av polymerer og eventuelt en klebriggjører.

Hydrokarbonpolymerene er i form av polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrenener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer eller blandinger derav. Molekylvekten til polymerer med høy molekylvekt (i det minste i forhold til polyisobutylene) er vanligvis innenfor området 500.000 til 2.000.000 Da, hvorimot molekylvekten til den med lav molekylvekt er i området fra ca. 20.000 til 100.000 Da. Slike polymerer omfatter typisk en blanding av polymerer med høy molekylvekt og polymerer med lav molekylvekt hvor mengden av polyisobutylene med lav molekylvekt i den samlede blandingen er på minst 50%.

I foretrukne utførelsesformer er hydrokarbonpolymeren et polyisobutylene, polybuten, polyisopren, helst polyisobutylene.

30 I noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen utelukker polymeren isopren-copolymerer.

Utelukkelse av andre polymerer fra det legemiddelinneholdende laget hindrer imidlertid ikke anvendelsen av slike polymerer i andre lag eller deler av preparatet.

35 Videre omfatter det legemiddelinneholdende laget i noen utførelsesformer ikke, eller omfatter i det minste kun en begrenset mengde av en hydrofil polymer, slik som krystallisasjonsinhibitorer som polyvinylpyrrolidon, cellulosepolymerer, slik som metyl- eller etylcellulosederivater eller hydroksypropylmetylcellulose, eller blandinger derav.

I noen utførelsesformer er en løselighetsformidler, slik som dimetylisosorbid, ikke til stede i det legemiddelinneholdende laget eller i det minste kun til stede i en begrenset mengde.

- 5 Med uttrykket "begrenset mengde" menes det at polymeren eller den aktuelle løselighetsformidleren er til stede i en konsentrasjon i det legemiddelinneholdende laget på mindre enn 10 vektprosent, slik som mindre enn 8, 5, 3, 2, 1, 0,5 eller 0,2 vektprosent av laget.

Som nevnt har det vært mulig å tilveiebringe tilstrekkelig hudpenetrasjon av et steroid-
 10 hormon uten inkorporering av en hudpenetrasjonsenhancer og/eller permeasjonsenhancer. Det vil si at i interessante utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er en hudpenetrasjonsenhancer og/eller permeasjonsenhancer utelatt i det legemiddelinneholdende laget eller til stede i det legemiddelinneholdende laget i en begrenset mengde, idet denne mengden er mindre enn 5 vektprosent, slik som mindre enn 4, 3, 2, 1, 0,5 eller 0,2 vektprosent av det
 15 legemiddelinneholdende laget.

Uttrykkene "hudpenetrasjonsenhancere" og "permeasjonsenhancere" er i den foreliggende oppfinnelsen ment til å være innbyrdes utskiftelige uttrykk, og betegner forbindelser som tilveiebringer utvidet hudpenetrasjon/permeasjon til de aktive legemidlene når de admini-
 20 streres sammen med legemidlene på brukerens hud. Penetrasjons-/permeasjonsenhancere i transdermale formuleringer vil endre legemiddelets termodynamiske aktivitet i det legemiddelinneholdende laget, og dermed føre til en positiv eller negativ "push"-virkning. Videre kan noen penetrasjons-/permeasjonsenhancere tenkes å penetrere inn i den høyt ordnede intercellulære lipidstrukturen i stratum corneum og redusere dens resistens ved å
 25 øke lipidacylkjedens mobilitet og således tilveiebringe en "pull"-virkning.

En hvilken som helst hudpenetrasjons-/hudpermeasjonsforsterkende virkning av et stoff kan erkjennes ved testing av identiske preparater med og uten penetrasjonsenhancer, f.eks. ved å bruke naken musehud eller lignende. Fagpersoner kjenner til slike testfrem-
 30 gangsmåter.

Typiske penetrasjons-/permeasjonsenhancere er innbefattet i gruppen av forbindelser listet opp under:

- 35 - Alkoholer, slik som monohydridalkoholer med ca. 2 til 10 karbonatomer, slik som etyl, isopropyl, butyl, pentyl, oktanyldekanyl og/eller benzylalkoholer; dihydridalkoholer slik som 1,2-propandiol, polyhydridalkoholer slik som glycerin, sorbitol og/eller polyetylen-

glykol; mettede og umettede fettalkoholer med 8-18 karbonatomer, slik som kapryl-, decyl-, lauryl-, 2-lauryl-, myristyl-, cetyl-, stearyl-, oleyl-, linoeyl- og linolenylalkohol.

- 5 - Fettsyrer, slik som mettede og umettede fettsyrer som kan innbefatte 8-18 karbonatomer, f.eks. laurinsyre, myristinsyre, stearinsyre, oleinsyre, linoleinsyre, linolensyre og palmitinsyre, triacetin, askorbinsyre, pantenol, butylert hydroksytoluen, tokoferol, tokoferolacetat, tokoferyllinoleat. Andre fettsyrer innbefatter men er ikke begrenset til valeriansyre, caproninsyre, caprylsyre, pelargonsyre, caprinsyre, isovaleriansyre, neopentansyre, neoheptansyre og/eller isostearinsyre.
- 10 - Estere slik som alifatiske estere, etylacetat, lavere (C1-C4) alkylester av melkesyre, fettsyreester ifølge den generelle formel $\text{CH}_3 \text{--}(\text{CH}_2)_n \text{--}\text{COOR}$, hvor n er et tall fra 8 til 18 og R er en alkylrest på maksimalt 6 karbonatomer, slik som fettsyreestere, f.eks. de av laurinsyre, myristinsyre, stearinsyre og palmitinsyre, f.eks. metylestere, etylestere, 15 propylestere, isopropylestere, butylestere, sec-butylestere, isobutylestere av disse syrer, eller dikarboksylysyrediester med den generelle formelen $\text{R}'\text{OCO}(\text{CH}_2)_m \text{COOR}'$, hvor m er et tall fra 4 til 8 og R' i hvert tilfelle betyr en alkylrest med maksimalt 6 karbonatomer, slik som propyloleat, decyloleat, isopropylpalmitat, glykolpalmitat, glykollaurat, dodecylmyristat, isopropylmyristat og glykolstearat, egnede dikarboksylysyrediester er 20 f.eks. diisopropyladipat, diisobutyladipat og diisopropylsebacat.
- Etere, slik som polyetylenglykoletere av alifatiske alkoholer (slik som cetyl, lauryl, oleyl og stearyl), herunder polyoksyetylen (4) lauryleter, polyoksyetylen (2) oleyleter og polyoksyetylen (10) oleyleter.
- 25 - Alkaner, slik som alkaner med kjedelengder på 6 til 17 karbonatomer.
- Amider, slik som dimetylacetamid, dimetylformamid, dimetyllauramid, dimetyllaurylamid og/eller fettsyreamider og deres derivater.
- 30 - Amider, slik som amider med lange alifatiske kjeder, eller aromatiske amider, urea og ureaderivater slik som syklisk urea, dodecylurea, difenylurea og/eller allantoin.
- Aminosyrer.
- 35 - Aminoacetater, slik som derivater av aminoacetater slik som dodecyl-N,N-dimetylaminoacetat og dodecyl-2-metyl-2-(N,N-metylaminoacetat), decyl-2-(N,N-

dimetylamino)-propionat, decyl-2-(N,N-dimetylamino)-butyrat, oktyl-2-(N,N-dimetylamino)-propionat og/eller docecyl-(N,N-dimetylamino)fenylacetat).

- Azonderivater, slik som 1-dodecylazacykloheptan-2-onederivater, azacykloalkanonderivater og/eller heksametylenlauramidderivater. 5
- Cyklodekstriner, slik som alfa-, beta- og gammacyklodekstriner.
- Glycerider, slik som monoglycerider, herunder glycerolmonooleat, glycerolmonolaurat og glycerolmonolinoleat, polyetyleneglycol-3-lauramid (PEG LR), polyetyleneglykolmonolaurat (PGML) glycerolmonooleat (GMO), glycerolmonolinoleat og/eller glycerolmonolaurat (GML). 10
- Glykoler, slik som etylenglykol, dietylenglykol eller propylenglykol, dipropylenglykol og/eller trimetylenglykol. 15
- Oljer, slik som mineralolje, vegetabilsk olje, animalsk olje og fiskefett og oljer slik som bomullsfrø-, mais-, tistel-, oliven- og ricinusoljer, squalen og/eller lanolin.
- 20 - Polyoler, slik som propylenglykol.
- Pyrrolidoner, slik som 2-pyrrolidon, N-metyl-2-pyrrolidon, dodecyl-pyrrolidon, 2-pyrrolidon-5-karboksysylysyre, N-heksyl-, N-lauryl-, 4-karboksy-, 4-karboksykarbonderivater, 3-hydroksey-N-metyl-2-pyrrolidon, N-farnesyl-2-pyrrolidon, N-(2(decyltio)etyl)-2-pyrrolidon og/eller N-(2-hydrokseyetyl)-2-pyrrolidon. 25
- Sulfoksider, slik som sulfoksidderivater, slik som metyloktylsulfoksid, dimetylsulfoksid (DMSO), heksylmetylsulfoksid (heksyl-MSO) og/eller decylmetylsulfoksid (decyl-MSO).
- 30 - Overflateaktive stoffer, slik som kationiske overflateaktive stoffer som cetyltrimetylammoniumbromid, oktadecyltrimetylammoniumklorid, cetylpyridiniumklorid og/eller ekvivalente kationiske forbindelser, anioniske overflateaktive stoffer, slik som sulfatsalter som innbefatter, men ikke er begrenset til forbindelser, slik som natriumlaurylsulfat og/eller natriumdodecylsulfat og ikke-ioniske overflateaktive stoffer, slik som estere av 35 sorbitol og sorbitolanhydrid som innbefatter, men ikke er begrenset til polysorbat, sorbitanmonopalmitat og/eller sorbitanpolyoleat.
- Terpener, ketoner og oksider.

I tillegg til steroidhormonet, slik som et progestin, den ene eller flere polymeren(e), den ene eller flere klebriggjøreren(e), og det eventuelle østrogen, inneholder det legemiddelinneholdende laget eller andre deler av preparatet også stabilisatorer, fargestoffer, pigmenter, inert fyllstoff, antioldningsmidler, antioksidanter, elastomerer, termoplastiske materialer og andre konvensjonelle komponenter av transdermale preparater som er kjent innenfor teknikken. Det foretrekkes at preparatet, eller i det minste det legemiddelinneholdende laget, ikke inneholder eller kun i en begrenset mengde inneholder (mindre enn 1, 0,8, 0,5 vektprosent, 0,2 eller 0,1 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget) polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og/eller dimetylisosorbid.

Det er klart at preparatene ifølge oppfinnelsen er transparente eller i det minste i svært interessante utførelsesformer transparente, hvilket innebærer at huden kan inspiseres visuelt gjennom legemiddeladministrasjonssystemet. Det vil si at det legemiddelinneholdende laget er et monofasesystem hvor legemiddelet (her progestin) oppløses fullstendig i det legemiddelinneholdende laget. Egenskapen som et monofasesystem kan identifiseres ved mekanisk strekking av det legemiddelinneholdende laget under anvendelse av en nedenfor beskrevet testfremgangsmåte.

Det legemiddelinneholdende laget er ytterligere kjennetegnet ved at det er homogent. Uttrykket "homogent" anvendes til å beskrive et monofasesystem hvor matrisen består av én polymerfase. Disse systemene kan skjelnes fra multifasesystemer, som består av minst to polymerfaser. I de fleste tilfeller kan multifasesystemer påvises visuelt ved deres uigjennomsiktige utseende. Det ugjennomsiktige utseendet forårsakes av lysdiffraksjonen pga. ulikheter i polymerfasenes diffraksjonsindeks. Andre fremgangsmåter til påvisning av monofasesystemer er mikroskopiske eller reologiske fremgangsmåter eller ved mekanisk strekking av tynne polymerfilmer. Under mekanisk strekking blir den tynne polymerfilmen som består av multifasesystemer ugjennomsiktig, som visuelt påvist.

Kort fortalt er det altså klart at utførelsesformer ifølge krav 1 ifølge oppfinnelsen innbefatter:

et legemiddelinneholdende lag som omfatter:

- i) gestoden eller en ester derav; og
- ii) en polymer valgt fra gruppen som består av polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrener, styrenisopren-styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og blandinger derav, og

iii) det legemiddelinneholdende laget omfatter gestodenet eller en ester derav er til stede i en mengde på 0,5-3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

I ytterligere interessante utførelsesformer derav er det legemiddelinneholdende laget
5 kjennetegnet ved de følgende parametrene, som kan være til stede som en enkel parameter eller som en blanding av parametre;

- Det legemiddelinneholdende laget utelukker dimetylisosorbid eller inneholder en mengde dimetylisosorbid på mindre enn 0,5 vektprosent av laget;
- 10 • Det legemiddelinneholdende laget utelukker polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, etylcellulose og/eller hydroksypropylcellulose eller inneholder en mengde av polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, etylcellulose og/eller hydroksypropylcellulose på mindre enn 2 vektprosent av laget;
- Det legemiddelinneholdende laget inneholder progestinet (gestoden eller en ester derav) fullstendig oppløst i laget;
- 15 • Det legemiddelinneholdende laget er transparent;
- Det legemiddelinneholdende laget er homogent;
- Det legemiddelinneholdende laget er monofaset;
- Det legemiddelinneholdende laget utelukker en hudpenetrasjonsenhancer eller inneholder en mengde på mindre enn 2 vektprosent av laget;
- 20 • Det legemiddelinneholdende laget omfatter polymeren i en mengde på fra ca. 15 til 99 vektprosent av laget;
- Det legemiddelinneholdende laget omfatter en klebriggjører, slik som en harpiksester, i en mengde på opptil 85 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget;

25

Som nevnt ovenfor er preparatene ifølge oppfinnelsen kjennetegnet ved å avgi en effektivt svangerskapsforebyggende mengde av gestoden eller en ester derav, eventuelt i kombinasjon med et østrogen. Preparatet kan kjennetegnes ved å tilveiebringe en permeasjonshastighet av gestoden eller en ester derav på in-vitro naken musehud på minst 25
30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$. Med andre ord, preparatet kan kjennetegnes ved å ha et legemiddelinneholdende lag som avgir gestoden eller en ester derav i en mengde på fra ca. 49 til 70 μg per dag.

Ikke bare gestoden eller en ester derav kan anvendes som et legemiddel i preparatet ifølge
35 oppfinnelsen. Andre progestiner kan inkluderes i det legemiddelinneholdende laget sammen med gestoden eller i stedet for et gestoden, slik som dienogest, drospirenon, levornorgestrel, cyproteronacetat, tetrahydrodienogest, noretisteron, noretisteronacetat, desogestrel, 3-keto-desorgestrel, norgestimant, lynestrenol, medroksyprogesteroneacetat,

norgestrel, noretisteronenantat, trimegeston eller alfa- og beta-progesteronreseptorligander.

Som nevnt er preparatet effektivt til inhibering av ovulasjon. I noen tilfeller omfatter pre-
 5 paratet ytterligere et østrogen. Østroget kan inkorporeres sammen med progestinet i
 det samme legemiddelinneholdende laget eller inkorporeres i et separat legemiddelinne-
 holdende lag fritt for progestin.

Uttrykket "østrogen" innbefatter både det naturlige 17- β -estradiol og de semisyntetiske
 10 østrogenderivater, slik som estere av naturlig østrogen og 17-alkylerte østrogener. Semi-
 syntetiske estere av naturlig østrogen innbefatter for eksempel estradiol-17- β -enatant,
 estradiol-17- β -valerat, estradiol-17- β -benzoat, estradiol-17- β -undecanoat, estradiol-16,17-
 hemisuccinat eller estradiol-17- β -cypionat. Eksempler på 17-alkylerte østrogener er etiny-
 lestradiol, etinylestradiol-3-isopropylsulphonat, quinestrol, mestranol eller metylestradiol.
 15 Uttrykket "østrogen" kan også innbefatte en ikke-steroid forbindelse med østrogen aktivi-
 tet, slik som dietylstilbestrol, dienestrol, klomifen, klortrianesen eller cyklofenil.

I en foretrukket utførelsesform er østroget etinylestradiol.

20 For å oppnå den terapeutisk effektive mengden av hormon i blodet kan den faktiske kon-
 sentrasjonen av legemiddel i det legemiddelinneholdende laget justeres. Generelt bør det
 legemiddelinneholdende laget inneholde overskytende hormon i tillegg til hormommengden
 som skal absorberes, for å oppnå den terapeutisk effektive mengden av hormonet. Nor-
 malt er denne overskytende mengden liten, slik at hormommengden er mindre enn 10
 25 ganger den ønskede/påkrevde hormommengden, fortrinnsvis mindre enn 5 ganger, slik
 som mindre enn 2 ganger. Eksempelvis anses det også for viktig å begrense hormon-
 mengden med henblikk på å redusere den samlede hormoneksponeringen brukeren utset-
 tes for. Passende konsentrasjoner av gestoden eller en ester derav derav i det legemiddel-
 inneholdende laget er derfor fra 0,5 til 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.
 30 Som nevnt kan den samlede konsentrasjonen av hormon, slik som gestoden, resultere i
 legemiddelinneholdende lag som omfatter hormonet i mettede eller undermettede nivåer. I
 en svært interessant utførelsesform er konsentrasjonen av et steroidhormon, slik som
 gestoden eller et derivat derav, i det legemiddelinneholde laget fra ca. 1 til 3 vektprosent,
 slik som 1 til 2 vektprosent.

35

På samme måte er østroget i noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen som ytterligere
 omfatter et østrogen, til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på fra ca.

0,5 til 10 vektprosent av det adhesive laget, fortrinnsvis på fra ca. 0,75 til 5 vektprosent, helst fra ca. 1 til 3 vektprosent, slik som 1 til 2 vektprosent.

Videre er progestinet, slik som gestoden eller en ester derav, i et masseforhold i forhold til 5 østrogenet i området på fra ca. 4 til 0,5, fortrinnsvis 2 til 0,5, slik som 1:1.

Det har overraskende vist seg at relativt høye plasmanivåer av gestoden kan bibeholdes i en lengrevarende periode ved å administrere gestoden eller en ester derav som er formulert i et preparat ifølge oppfinnelsen. Det har også overraskende vist seg at gestodens 10 plasmaprofil og plasmanivåer, som er resultatet av administrasjonen av et gestoden eller et derivat derav og eventuelt et østrogen, er effektive til inhibering av ovulasjon hos en kvinne.

Derfor angår ytterligere aspekter ifølge oppfinnelsen anvendelsen av et preparat ifølge 15 oppfinnelsen, eventuelt i kombinasjon med et østrogen, til inhibering av ovulasjon hos et hunkjønn, slik som en kvinne. Når legemiddelet administreres enkeltvis, oppnås en tidskurve for konsentrasjon av gestoden i plasma som er kjennetegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i en konsentrasjon på minst 1,0 ng/ml, som bestemt ved steady-state-betingelser. Som følger angår et aspekt ifølge oppfinnelsen en fremgangsmåte for å inhi- 20 bere ovulasjon hos et hunkjønn, slik som en kvinne, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk administrasjon på hud eller slimhinne av en effektiv mengde gestoden eller en ester derav, eventuelt i kombinasjon med et østrogen, slik at det etter enkeltvis administrasjon av gestodenet oppnås en tidskurve for konsentrasjon av gestoden i plasma som er kjenne- 25 tegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i en konsentrasjon på minst 1,0 ng/ml, som bestemt ved steady-state-betingelser.

Alternativt er anvendelsene og fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen til behandling av andre symptomer, lidelser eller symptomer som normalt behandles ved administrasjon av 30 et progestin, slik som et gestoden eller en ester derav eller en kombinasjon av et progestin og et østrogen.

Derfor skal det generelt forstås at i noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen er anvendel- sene og fremgangsmåtene ment til behandling av endometriose, premenstruelt syndrom, klimakteriske lidelser, regulering av menstruasjonssyklusen og/eller stabilisering av men- 35 struasjonssyklusen.

Eksempelvis kan administrasjon av et progestin uten samtidig behandling med et østrogen behandle uregelmessig blødning og abnorm blødning. Som anvendt heri betegner uttrykket

"uregelmessig blødning" er hvilken som helst uterin blødning utenfor de regelmessige månedlige menstruasjonsperiodene hos ikke-gravide kvinner. Uterin blødning er uregelmessig hvis menstruasjonszykluser eller menstruasjonsperioder er for korte, for lange, for hyppige, for sjeldne, eller forekommer ved uregelmessige intervaller som faller utenfor den vanlige 26-30-dagers menstruasjonszyklusen. Menstruasjonsperioden er klassifisert som værende for lang når den er forsinket med 15 til 50 dager eller mer i forhold til blødningens forventede inntreden. Uttrykket "abnorm blødning" kjennetegner større blødninger som typisk blør igjennom sanitetsbeskyttelsesprodukter i en grad som gjør at det er påkrevet å skifte oftere enn hver time eller annenhver time i en periode som varer over sju dager.

10 Abnorm blødning innbefatter ikke blødning hos kvinner som allerede har nådd menopause, abnorm uterin blødning på grunn av bivirkninger fra østrogenstatningsbehandling, abnorm blødning som symptom på kreft i livmoren, som et resultat av en konsekvens av abnorm blodstørkning normalt, medfødt blødningslidelse eller på grunn av medisinsk sykdom som påvirker blodplatenivåene.

15

Progestiner administreres i kombinasjon med et østrogen ved å administrere et medikament ifølge oppfinnelsen som omfatter kombinasjonen av gestoden eller en ester derav, og et østrogen til behandlingen av klimakteriske lidelser, slik som symptomer og lidelser forbundet med menopause, slik som hetetokter, svettetokter, palpitasjoner, søvnlidelser, humørsvingninger, nervøsitet, angst, dårlig hukommelse, sviktende selvtillit, tap av libido, dårlig konsentrasjon, nedsatt energi, nedsatt virkelyst, irritabilitet, urogenital atrofi, brystatrofi, kardiovaskulær lidelse, endringer i hårfordeling, hårtykkelse, endringer i hudtilstand og/eller osteoporose. Behandlingen er især rettet mot hetetokter, svettetokter, palpitasjoner, søvnlidelser, humørsvingninger, nervøsitet, angst, urogenital atrofi, brystatrofi og til forebyggelse eller håndtering av osteoporose.

20
25

I forbindelse med behandling av klimakteriske lidelser kan østrogetnet velges fra naturlige østrogener, slik som estradiol og estere derav, slik som estradiolvalerat, estradiolbenzoat. Naturlige østrogener innbefatter videre estron, estriol, estriolsuccinat og konjugerte østrogener, herunder konjugert hesteøstrogen slik som estronsulfat, 17 β -estradiolsulfat, 17 α -estradiolsulfat, equilinsulfat, 17 β -dihydroequilinsulfat, 17 α -dihydroequilinsulfat, equileninsulfat, 17 β -dihydroequileninsulfat og 17 α -dihydroequileninsulfat eller blandinger derav.

30

Tidskurven for konsentrasjon av gestoden i plasma ved steady-state-betingelser er kjennetegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i en konsentrasjon på minst 1,5 ng/ml, slik som minst 2,0 ng/ml eller minst 2,5 ng/ml. I andre interessante utførelsesformer er tidskurven for konsentrasjon av gestoden i plasma ved steady-state-betingelser karakterisert ved å ha plasmanivåer av gestoden i området fra 1 til 8 ng/ml, fortrinnsvis i området fra 1,5 til 6

35

ng/ml etter de første 6 dagene etter enkel administrasjon av et preparat av gestoden eller et derivat derav, fortrinnsvis i form av et preparat ifølge oppfinnelsen.

Tidskurven for konsentrasjon av gestoden i plasma ved steady-state-betingelser er kjenne-
5 tegnet ved å ha plasmanivåer av gestoden i perioden på 18 til 60 timer etter enkel admini-
strasjon av legemiddelet og/eller ved å ha plasmanivåer av gestoden ved steady-state-
betingelser i perioden på 5 til 7 dager etter enkel administrasjon av legemiddelet i størrel-
sesorden minst 50% av de maksimale plasmanivåer av gestoden oppnådd i løpet av de
første 18 til 60 timer etter administrasjon.

10

Gestodenet administreres fortrinnsvis gjentatte ganger i sykluser på 28 dager, slik at in-
nenfor hver syklus på 28 dager administreres gestodenet/preparatet med et intervall på 7
dager i en periode på 21 dager (3 uker) fulgt av ingen administrasjon av gestoden eller et
derivat derav i 7 dager (en uke). Det vil altså si at gestodenet/preparatet administreres på
15 dag 1, 8 og 15 innenfor hver syklus på 28 dager. Det foretrekkes at dag 1 er dagen hvor
menstruasjonen starter, eller en hvilken som helst annen passende dag, slik som den førs-
te, andre, tredje, fjerde, femte eller sjette dagen etter dagen for menstruasjonens start. I
en annen utførelsesform administreres gestodenet, eventuelt i kombinasjon med et østro-
gen, gjentatte ganger i sykluser på 12 uker, slik at innenfor hver syklus på 12 dager admi-
20 nistreres gestodenet/preparatet med et intervall på 7 dager i en sammenhengende periode
på 11 uker etter ingen administrasjon av gestoden eller et derivat derav i 7 dager (en
uke).

For å forbedre den svangerskapsforebyggende effektivitet og sikkerhet kan et østrogen
25 administreres samtidig med gestodenet. Østroget kan velges blant de ovenfor nevnte
østrogenerne.

Det er klart at anvendelsene og fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen innbefatter påføring
av gestoden eller en ester derav, som kan være i form av et preparat som definert heri.
30 Uttrykket "legemiddel" innbefatter således et preparat som definert heri. Videre skal ut-
trykket "legemiddel" innbefatte et sett ifølge oppfinnelsen.

I enda et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen et sett som omfatter 1 til 11 doseenheter
beregnet til en behandlingsperiode på 12 uker, formulert i en form for transdermal admini-
35 strasjon av et progestin, slik som av gestoden eller en ester derav, idet doseenheterne om-
fatter et legemiddelinneholdende lag som omfatter gestoden og én eller flere farmasøytisk
akseptable eksipienser eller bærere, og det legemiddelinneholdende laget har en oppløse-
lighet i forhold til gestodenet på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholden-

de laget. Doseenheten kan omfatte et preparat som beskrevet heri. Det er klart at i en utførelsesform derav administreres 11 doseenheter kontinuerlig én gang ukentlig i en periode på 11 uker, etterfulgt av en uke uten administrasjon av en doseenhet eller administrasjon av et placebo.

5

I andre utførelsesformer er settet beregnet til en behandlingsperiode på 12 uker, men settet omfatter 1 til 9 doseenheter. I én utførelsesform administreres 3-doseenheter ukentlig i en periode på 3 uker, etterfulgt av en uke uten administrasjon av en doseenhet eller administrasjon av et placebo. Det vil altså si at settet er beregnet til en behandlingsperiode på 4 uker, og settet omfatter 1-3 doseenheter.

Dosen av progestin, slik som av gestoden eller en ester derav i hver doseenhet, tilsvarer en dose valgt blant en seksdagersdose, sjudagersdose, åttedagersdose, 14-dagersdose og 21-dagersdose. I én utførelsesform derav omfatter hver doseenhet gestoden eller et derivat derav i en dose på fra ca. 0,5 til 5 mg, fortrinnsvis 1 til 3 mg, helst 1,5 til 2,5 mg.

Det skal videre være klart at settet kan ytterligere omfatte et østrogen som nevnt ovenfor. Østroget kan kombineres med gestoden eller en ester derav, i den samme doseenheten eller tilveiebringes i separate doseenheter. Settet kan f.eks. ytterligere omfatte 1 til 30 doseenheter som omfatter et østrogen og ingen gestoden. Østroget kan være i en doseform formulert til transdermal administrasjon, vaginal administrasjon eller lignende. Alternativt kan østroget være i form av doseenheter formulert for peroral administrasjon av et østrogen, slik som i form av en tablett, pille, kapsel, pulver, pasta eller granula.

25 Preparatene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles under anvendelse av fremgangsmåter som er kjente innenfor teknikken. Et eksempel er inkludert heri.

Figurer

Figur 1. Gjennomsnittlige serumnivåer av gestoden (GSD) under to behandlingssykluser, henholdsvis uke 1 og uke 3. Tekstene er som følger:

- syklus 1, uke 1
- syklus 2, uke 1
- ▲ syklus 1, uke 2
- △ syklus 2, uke 2

Eksempler

Eksempel 1

Fremstilling av et plaster

5 Et preparat ifølge oppfinnelsen fremstilles som følger.

I et første trinn oppløses 380 g gestoden og eventuelt 180 g etinylestradiol i et passende løsningsmiddel, slik som 16,8 kg dioksan. I et andre trinn veies av ca. 57 kg av en blanding av polyisobutylen og harpiksester i heptan (Arcare[®] MA 24A). Hormonløsningen ifølge
 10 det første trinnet overføres til polymerløsningen under omrøring, og omrøring fortsettes inntil en homogen løsning er oppnådd. Den således oppnådde legemiddelinneholdende løsningen overtrekkes på en release liner (slik som FL 2000 75µm PET 1S; Fa Loparex) og tørkes under passende forhold. Deretter lamineres det tørkede legemiddelinneholdende laget med en baksidefolie/lag, slik som Cotran[®], 9720, 3M. Det således oppnådde lamina-
 15 tet deles inn i plastre med størrelse på 10 cm² og det resulterende plasteret har den følgende sammensetningen:

Gestoden:	1,9 mg
Eventuelt etinylestradiol:	0,9 mg
Polymer	97,2 mg
(i form av polyisobutylen i kombi- nasjon med en klebriggjører, f.eks. MA-24A [®])	
Release liner:	10 cm ²
Baksidelag:	10 cm ²

I et annet eksempel svarer det resulterende plasteret til det ovenfor nevnte, men meng-
 20 den av etinylestradiol er 0,6 mg.

I enda et eksempel svarer det resulterende plasteret til det ovenfor nevnte, men adhesivet er Duro-tak[®], 10711, som består av en hydrokarbonpolymer.

Eksempel 2

25 **Hudpenetrasjonshastigheter for preparater med forskjellige polymerer.**

Seks preparater (A-F) ble fremstilt med akrylatvinylacetatpolymerer som polymeren i det legemiddelinneholdende laget. Videre ble preparat G fremstilt ved anvendelse av polyiso-

butylen som polymeren i det legemiddelinneholdende laget. Fremstillingen ble utført i henhold til fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 1. Ingen av preparatene omfatter en hudpenetrasjonsenhancer.

- 5 Hvert av preparatene ble testet i in-vitro permeasjonstest på musehud. Testen utføres under anvendelse av hudpreparater fra naken musehud (HsdCpb: NMRI-nu) som kan fås hos Harlan Bioservice for Science GmbH, Walsrode, Tyskland. Testformuleringen festes på utsiden av en hudprøve. Begge plasseres inn i permeasjonscellen med innsiden i kontakt med reseptormediene. HEPES-bufret vannløsning anvendes som reseptormedier. Natriumazid tilsettes for å hindre mikrobevekst. Reseptorløsningen holdes på 32°C. Prøver tas fra reseptorløsningen ved bestemte tidsintervaller, og konsentrasjonen av gestoden (GSD) og etinylestradiol (EE) i reseptormediene ble analysert ved HPLC. Fluxhastigheten ble deretter beregnet som mengden av frigitt legemiddel per areal- og tidsenhet [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$] under anvendelse av de beregnede mengder av aktive stoffer.

15

Resultater på hudpenetrasjonshastighet in vitro:

Tabell 1.

Formulering	A	B	C	D	E	F	G
GSD (vektprosent)	1,9	3,9	2,1	4,2	1,9	3,8	1,9
EE (vektprosent)	1,0	2,0	1,1	2,1	1,0	1,9	0,9
Polymer	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 387-2051	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 387-2051	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 387-2825	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 387-2825	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 87-2097	Acrylat-vinylacetat, f.eks. Duro-tak® 87-2097	PIB f.eks. MA-24A
GSD-permeasjon $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$	14,8	32,8	12,6	14,3	13,5	16,7	30,9
EE-permeasjon $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot 24\text{h}$	2,6	6,5	1,5	2,8	1,3	1,9	8,1

Resultatene indikerer at så vel gestodens som etinylestradiols permeasjonshastighet fra preparat G (polyisobuylene) er bedre enn den fra preparat A-F.

Eksempel 3

Svangerskapsforebyggende virkning og farmakokinetisk profil

- 5 Virkningen på inhibisjon av ovulasjon, legemiddelkonsentrasjon i serum og sikkerheten ved et plaster ifølge oppfinnelsen ble undersøkt i en utvalgt populasjon av kvinner. Undersøkelsens utforming var basert på kravene i EMEA-retningslinjen for kliniske undersøkelser med svangerskapsforebyggende steroider (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP 519/98).

10

Undersøkelsens utforming

Undersøkelsen har tre faser, en forbehandlingsfase som innbefatter to utvaskingscykluser og en ytterligere syklus for å sikre at de utvalgte kvinnene var ovulerende. Endelig er den andre fasen en behandlingsfase på to sykluser, som ble etterfulgt av en tredje fase bestående av en etterbehandlingsfase på én syklus.

15

Det ble stilt krav om at kvinnene som skulle være med i undersøkelsen var sunne, ikke gravide, ikke-røykere, ikke-lakterende frivillige kvinner mellom 18 og 35 år med en normal kroppsmasseindeks på 18-26 kg/m² og en normal menstruasjonssykluslengde, slik som 28 dager ± 4 dager. Kun kvinner med lys hud ble innbefattet, slik at påføringsstedene kunne bedømmes lettvisst og ensartet.

20

Testplasteret er et plaster som omfatter et legemiddelinneholdende lag på 0,9 mg etinylestradiol og 1,0 mg gestoden og Arcare MA-24A[®], og det legemiddelinneholdende laget har en størrelse på 10 cm². Arcare MA-24A[®] er et polyisobutylenebasert adhesiv fra Adhesive Research.

25

Under undersøkelsen ble det tatt ut blod for bestemmelse av engodene hormoner, slik som estradiol, progesteron, follikelstimulerende hormon, kjønnsormonbindende protein, etinylestradiol, gestoden. Det ble gjennomført transvaginal ultralydundersøkelse for å vurdere utviklingen av follikellignende strukturer i livmoren. Plasteradhesjon, hudreaksjon på påføringsstedet og kvinnens generelle helsetilstand ble bedømt. Vaginal blødning ble også evaluert.

30

Under forbehandlingssyklusen ble normal og spontan ovulasjon fastslått ved bedømmelse av serumprogesteronverdier ved at kun kvinner med ovulatoriske presyklus- og progesteronserumnivåer på over 5 nmol/l ble opptatt i behandlingsfasen.

Behandlingsfasen innbefatter en periode på to menstruasjonssykluser. Den første behandlingen i den første syklusen begynte én dag etter at de frivillige begynte å menstruere i denne syklusen, ved påføring av et plaster. Samlet ble tre testplastre påført med intervaller på 7 mellomliggende dager, slik som påføring ved dag 1, 8 og 15 i den første syklusen, hvert på forskjellige påføringssteder, i løpet av hver behandlingssyklus. Hvert plaster ble hatt på i 7 dager, deretter skiftet ut med et nytt plaster for å fullstendig gjøre en samlet kontinuerlig anvendelse på 21 dager. Dette ble etterfulgt av et behandlingsfritt intervall på 7 dager før den neste behandlingsperioden begynte med en samlet påføring av tre plastre, hvor hvert ble påført med et intervall på 7 dager. Hvis plastrene gikk tapt eller løsnet mer enn 40% ble et nytt plaster påført.

15 Plastre ble påført på ren, tørr, ubeskadiget og fortrinnsvis hårløs hud på nedre abdomen, under navlen, idet man begynte på høyre side i den første behandlingssyklusen, deretter ble det vekslet sider.

20 *Bestemmelse av farmakodynamiske variabler*

Den primære farmakodynamiske variabel er andelen av kvinner med inhibert ovulasjon. I overensstemmelse med den såkalte Hoogland-fremgangsmåten, krever ovulasjon follikelvekst over 13 mm og etterfølgende ovarieruptur, pluss en serumprogesteronkonsentrasjon > 5 nmol/l som inntreffer med follikelrupturen. Det følger at ovulasjon inhiberes når follikelen er under 13 mm og serumprogesteronkonsentrasjonen er under 5 nmol/l ved tidspunktet for follikelruptur.

Bestemmelse av farmakokinetiske variabler

Farmakokinetiske parametre, slik som området under legemiddelkonsentrasjonstidskurven i løpet av den plasterbærende perioden $AUC_{(0-168h)}$, C_{max} , t_{max} , og akkumuleringsfaktorer innenfor hver syklus, slik som bestemt av $AUC_{(0-168h)}$ av tredje plaster/ $AUC_{(0-168h)}$ av første plaster innenfor syklus 1 eller 2, eller akkumulasjonsfaktorer mellom to sykluser, slik som $AUC_{(0-168h)}$ av tredje plaster i syklus 2/ $AUC_{(0-168h)}$ av tredje plaster i syklus 1. AUC ble regnet i henhold til regelen om lineær trapesform.

35

Serumkonsentrasjoner av østrogenet og progestin, herunder etinylestradiol og gestoden, ble bestemt gjennom undersøkelsen for å bedømme plasterets farmakokinetiske karaktere-

ristika. Prøvepunktene var på dag 18 av den siste syklusen før behandling og dag 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 og 22 i syklus 1 så vel som dag 1 (før påføring av nytt plaster), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 og 22 i syklus 2.

- 5 Konsentrasjonene av etinylestradiol og gestoden ble bestemt ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter innenfor teknikken. Spesifikt ble konsentrasjonen av etinylestradiol bestemt ved gaskromatografi under anvendelse av massespektrometri i den kjemiske ioniseringsmodus som deteksjonsfremgangsmåten etter ekstraksjon av etinylestradiol fra forsyret serum og konsekutiv derivatisering. Gestodenkonsentrasjoner ble bestemt ved radio-
- 10 immunassay under anvendelse av et kaninantiserum og ³H-merket gestoden. Etter inkubasjon og sentrifugering ble det resulterende bunnfallet gjenopløst med NaOH. Assayet har en lavere kvantifiseringsgrense på ca. 250 pg/ml.

Resultater

- 15 Den primære farmakodynamiske variabel var andelen av kvinner med inhibert ovulasjon.

Ovarieaktivitet ble effektivt undertrykt, dvs.;

Ingen ovarieaktivitet: syklus 1: 78%, syklus 2: 56%.

Potensiell aktivitet: syklus 1: 15%, syklus 2: 22%.

- 20 Ikke-aktiv FLS: syklus 1: 4%, syklus 2: ingen;

Aktiv FLS: syklus 1: 4%, syklus 2: 22%

- Det ble ikke funnet noen tilfeller av ovulasjon i løpet av undersøkelsen. Inhibering av ovulasjon definert som en Hoogland-score på mindre enn 6 (ovulasjon), var tilstrekkelig for
- 25 alle frivillige i datasettet ifølge protokollen i løpet av undersøkelsen.

Progesteronkonsentrasjoner ble passende undertrykt under 2,5 nmol/l i hver av behandlingssyklusene. Gjennomsnittlige estradiolnivåer i blodet var under 20 pg/ml alle dager hvor et plaster ble påført.

30

Farmakokinetiske resultater

- I alle predoseprøver var serumkonsentrasjonene til etinylestradiol (EE) og gestoden (GSD) under kvantifiseringsgrensen (LOQ: 10 pg/ml for EE, 250 pg/ml for GSD). Etter administrasjon av undersøkelsesmedisinen, ble serumkonsentrasjoner av EE og GSD kvantifiserbare i minst 168 timer hos alle personene. Se resultater i tabell 2 og 3 og i figur 1.
- 35

Tabell 2. Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre for etinylestradiol (EE)

Farmakokinetisk parameter	Enhet	Syklus 1		Syklus 2	
		Uke 1	Uke 3	Uke 1	Uke 3
Cmax	pg/ml	45,6	50,4	45,2	48,0
Tmax	h	48	24	48	48
AUC(0-168h)	ng x h /ml	5,3	6,1	5,1	5,8

Tabell 3. Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre for gestoden (GSD)

Farmakokinetisk parameter	Enhet	Syklus 1		Syklus 2	
		Uke 1	Uke 3	Uke 1	Uke 3
Cmax	pg/ml	1564	3896	2219	4416
Tmax	h	144	48	96	48
AUC(0-168h)	ng x h /ml	194	524	302	598

5

Eksempel 4**Sammenligning av polyisobutyleneadhesiv og akrylformulering hos mennesker.**

- 10 En randomisert cross-over-undersøkelse for å bestemme gjennomsnittlig daglig avgivelse av etinylestradiol (EE) og gestoden (GSD) fra tre forskjellige transdermale plasterformuleringer (A-C) hos sunne postmenopausale frivillige etter enkel administrasjon ble gjennomført. Målet var også å sammenligne den transdermale påføringen med den fra den intravenøse injeksjonen.

15

Testformuleringene var som følger:

Formulering A (Polyisobutylene)

Nr.	Navn på ingrediens	Mengde per 10 cm ² plaster	Bemerkning
1	Etinylestradiol	0,95 mg	
2	Gestoden	1,9 mg	
3	Polyisobutyleneadhesiv	97,15 mg	MA-24A

Formulering B (polyisobutylene, 70% av formulering A)

Nr.	Navn på ingrediens	Mengde per 10 cm ² plaster	Bemerkning
1	Etinylestradiol	0,67 mg	
2	Gestoden	1,33 mg	
3	Polyisobutyleneadhesiv	98,00 mg	MA-24A

Formulering C (akrylat)

Nr.	Navn på ingrediens	Mengde per 10 cm ² plaster	Bemerkning
1	Etinylestradiol	0,67 mg	
2	Gestoden	1,33 mg	
3	Akryladhesiv	73,5 mg	Gelva® 7883
4	Isopropylmyristat	5,0 mg	Permeasjonsenhancer
5	Copovidon	15,0 mg	Krystalliseringsinhibitor (Kollidon VA64, BASF, Tyskland)

5

Undersøkelsen ble gjennomført i henhold til de følgende parametrene:

Plastrene ble administrert ved enkel transdermal administrasjon med en bæreperiode per test på sju dager. En uke med utvasking ble gjennomført etter fjerning av plasteret ved hver testbehandling. En dose på 60 µg EE og 75 µg GSD ble administrert intravenøst én gang.

Blodprøvetaking for kinetiske målinger var ved 72 timer etter intravenøs administrasjon og i løpet av en periode på 12 dager etter transdermal administrasjon som beskrevet i eksempel 3. Bestemmelse av blodnivåer for GSD og EE ble gjennomført i henhold til eksempel 3.

Resultater:

Maksimumskonsentrasjonene av gestoden er gitt i den følgende tabellen som indikerer forskjellen mellom polyisobutyleneformuleringene A og B og akrylformuleringen. Figuren viser tidsforløpet for gestodenets gjennomsnittlige serumnivåer.

20

Parameter	Formulering A	Formulering B	Formulering C
C _{max} [pg/ml]:	2082	1995	1277
t _{max} [h]:	168	144	156
AUC (0-7d): [h*ng/ml]	243	257	155

Resultatene indikerer at legemiddelavgivelsen av formulering C, som innbefattet et lege-
5 middelinnholdende lag av et akrylat i kombinasjon med en penetrasjonsenhancer, er be-
tydelig lavere enn legemiddelavgivelsen fra formulering A og B.

Eksempel 5

Legemiddelinnholdende lag som inneholder 1,9 mg gestoden og 0,9 mg etinylestradiol og
som består av forskjellige blandinger av polymerer, er vist (A til M).

10

Polymer Merkenavn	Polymer Kjemisk navn	A	B	C	D	E	F	G
Foral 85E®	Pentaerytritolester av hydro- genert harpiks	20,0						
Foral 105E®	Glycerolester av hydrogenert harpiks		20,0				30,0	
Oppanol B10 N / SFN®	Polyisobutylen (MW ca. 40.000 dalton)	57,2	57,2			67,2	55,2	
Oppanol B11 SFN®	Polyisobutylen (MW ca. 49.000 dalton)							62,2
Oppanol B12 SFN®	Polyisobutylen (MW ca. 55.000 dalton)			62,2	62,2			
Oppanol B30 SFN®	Polyisobutylen (MW ca. 200.000 dalton)							
Oppanol B100	Polyisobutylen (MW ca. 1.000.000 dalton)	20,0	20,0	12,0	12,0	20,0	12,0	15,0
Oppanol B150	Polyisobutylen (MW ca. 2.600.000 dalton)							
Indopol H300	Syntetisk polybuten (MW ca. 1300 dalton)					10,0		

Indopol H1900	Syntetisk polybuten (MW ca. 2500 dalton)			23,0				
Indopol H2100	Syntetisk polybuten (MW ca. 2500 dalton)				23,0			
Escorez 5300	Syklisk alifatisk oljehydrokarbonharpiks							20,0
Staybelite Ester 3E	Ester av hydrogenert harpiks							
Staybelite Ester 5E JQ	Glycerolester av delvis hydrogenert harpiks							
Kraton D1161NU	Styrenisoprenstyrenblokkpolymer							

Polymer Merkenavn	Polymer Kjemisk navn	H	I	J	K	L	M
Foral 85E®	Pentaerytritolester av hydrogenert harpiks	10,0					
Foral 105E®	Glycerolester av hydrogenert harpiks		10,0				65,0
Oppanol B10 N / SFN®	Polyisobutylene (MW ca. 40.000 dalton)	67,2	67,2		75,7	75,7	
Oppanol B11 SFN®	Polyisobutylene (MW ca. 49.000)						
Oppanol B12 SFN®	Polyisobutylene (MW ca. 55.000 dalton)			57,2			
Oppanol B30 SFN®	Polyisobutylene (MW ca. 200.000 dalton)	10,0	10,0				
Oppanol B100	Polyisobutylene (MW ca. 1.000.000 dalton)	10,0	10,0	15,0			
Oppanol B150	Polyisobutylene (MW ca. 2.600.000 dalton)				10,8	10,8	
Indopol H300	Syntetisk polybuten (MW ca. 1300 dalton)						
Indopol H1900	Syntetisk polybuten (MW ca. 2500 dalton)						
Indopol H2100	Syntetisk polybuten (MW ca. 2500 dalton)						

Escorez 5300	Syklisk alifatisk oljehydrokarbonharpiks						
Staybelite Ester 3E	Ester av hydrogenert harpiks				10,8		
Staybelite Ester 5E JQ	Glycerolester av delvis hydrogenert harpiks			25,0		10,8	
Kraton D1161NU	Styrenisoprenstyrenblokkpolymer						32,2

Patentkrav

1. Preparat for transdermal administrasjon som omfatter et legemiddelinneholdende lag som omfatter gestoden eller en ester derav og en bærer valgt fra gruppen bestående av
5 polyisobutylener, polybutener, polyisoprener, polystyrener, styrenisopren-
styrenblokkpolymerer, styrenbutadien-styrenblokkpolymerer og blandinger derav, hvor det legemiddelinneholdende laget har en oppløselighet for gestoden på ikke mer enn 3 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget, og hvor gestodenet eller en ester derav er til stede i en mengde som ligger i området mellom 0,5 og 3 vektprosent av det legemiddelin-
10 neholdende laget.
2. Preparat ifølge krav 1, hvor det legemiddelinneholdende laget ytterligere omfatter en klebriggjører valgt fra gruppen som består av hydrokarbonharpikser, kolofoniumharpikser og terpenharpikser.
15
3. Preparat ifølge krav 2, hvor klebriggjøreren er en kolofoniumester.
4. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor gestodenet eller en ester derav oppløses fullstendig i det legemiddelinneholdende laget.
20
5. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det legemiddelinneholdende laget omfatter mindre enn 2 vektprosent polyvinylpyrrolidon, metylcellulose, etylcellulose og hydroksypropylcellulose.
- 25 6. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det legemiddelinneholdende laget omfatter mindre enn 0,5 vektprosent dimetylisosorbid.
7. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det legemiddelinneholdende laget er transparent.
30
8. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det legemiddelinneholdende laget omfatter mindre enn 2 vektprosent av en hudpenetrasjonsenhancer eller en hudpermeasjonsenhancer.
- 35 9. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene som ytterligere omfatter et østrogen.
10. Preparat ifølge krav 9, hvor østrogenet er til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på fra 0,5 til 10 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.

11. Preparat ifølge krav 10, hvor østrogenet er til stede i det legemiddelinneholdende laget i en mengde på fra 0,75 til 5 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.
12. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvor østrogenet er etinylestradiol.
- 5
13. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor gestodenet eller en ester derav er til stede i en mengde som ligger i området mellom 1 og 2 vektprosent av det legemiddelinneholdende laget.
- 10
14. Transdermalt behandlingssystem som i det vesentlige består av
- a) et baksidelag;
 - b) minst ett legemiddelinneholdende lag som definert i et hvilket som helst av kravene 1-13; og
 - c) eventuelt en avtakbar release liner eller beskyttende lag.
- 15
15. Transdermalt behandlingssystem ifølge krav 14, hvor gestodenet eller esteren derav er til stede i en dose på fra 1 til 3 mg.
16. Transdermalt behandlingssystem ifølge krav 15, hvor gestodenet eller esteren derav er
- 20 til stede i en dose på fra 1,5 til 2,5 mg.
17. Transdermalt behandlingssystem ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16, som ytterligere omfatter et østrogen, hvor masseforholdet mellom gestodenet eller esteren derav og østrogenet er i området av fra 4 til 0,5.
- 25
18. Transdermalt behandlingssystem ifølge et hvilket som helst av kravene 14-17, hvor gestodenet eller esteren derav er gestoden.
19. Transdermalt behandlingssystem ifølge krav 17 eller 18, hvor østrogenet er etiny-
- 30 lestradiol.
20. Transdermalt behandlingssystem ifølge krav 19 som omfatter en dose gestoden på 1,9 mg, en dose etinylestradiol på 0,9 mg og 97,2 mg polyisobutylene i kombinasjon med en klebriggjører.
- 35
21. Transdermalt behandlingssystem ifølge krav 19 som omfatter en dose gestoden på 1,9 mg, en dose etinylestradiol på 0,6 mg og 97,2 mg polyisobutylene i kombinasjon med en klebriggjører.

22. Sett som omfatter 1 til 11 doseenheter, idet doseenheten omfatter et preparat som definert i et hvilket som helst av kravene 1-13.

1/1

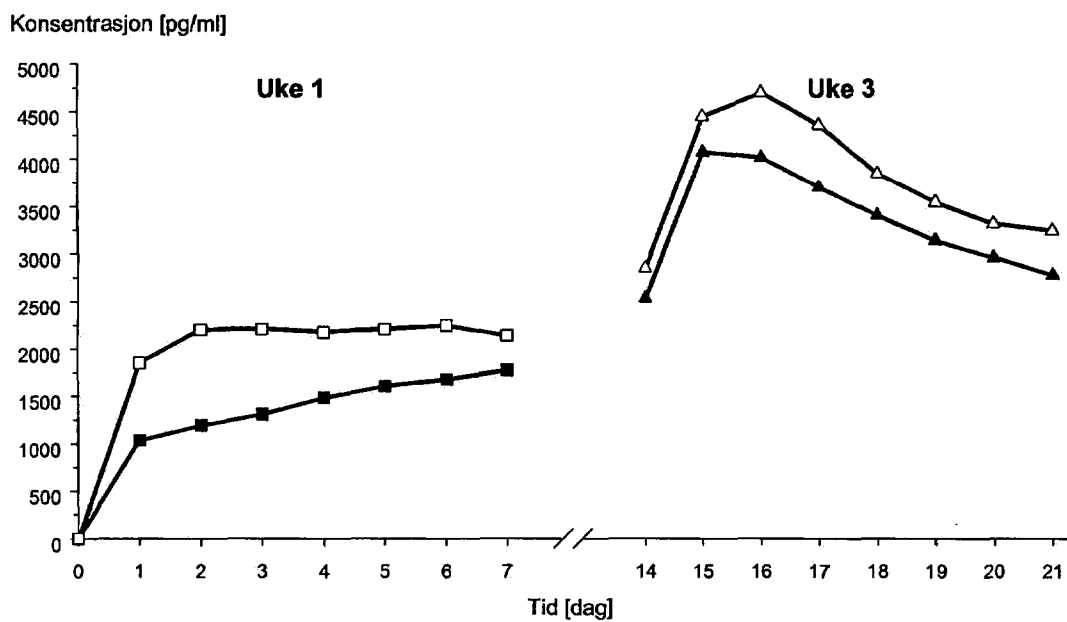


Fig. 1