

EXAMENUL DE ATESTARE A CONSILIERILOR ÎN PROPRIETATE INDUSTRIALĂ
- sesiunea mai 2009 -

OBIECTUL : BREVETE DE INVENȚIE - chimie
PROBA: PRACTICĂ 2

Redactarea unui răspuns la o notificare transmisă de OSIM

Sunteți, în conformitate cu art. 39 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007, reprezentantul autorizat în fața OSIM al unui solicitant care a înregistrat la OSIM o cerere de brevet de invenție nr. 2004-00341 (fictiv), în vederea obținerii protecției prin brevet pentru o invenție cu titlul "Anestezic local pentru uz extern".

Aveți la dispoziție următoarele:

1. Notificarea OSIM conținând rezultatele examinării în fond a invenției revendicate din cererea de brevet privind îndeplinirea condițiilor de brevetabilitate realizată pe baza analizei comparative cu materialele documentare relevante selectate din stadiul tehnicii (anexa I);

2. O copie a descrierii invenției și revendicărilor așa cum au fost depuse la OSIM de către solicitant (anexa II);

3. Documentele relevante din stadiul tehnicii, consemnate în notificare, față de care s-a efectuat analiza comparativă.

Vi se cere să redactați răspunsul la notificare (anexa I), exprimând punctul dvs. de vedere față de observațiile din notificare, prin argumentație tehnică bazată pe descrierea invenției și revendicări, în ansamblul lor, care să justifice îndeplinirea condiției de activitate inventivă, conform art. 12 din Legea brevetelor.

De asemenea, vi se cere să redactați revendicarea independentă, cuprinzând soluția tehnică care rezolvă problema invenției și care să îndeplinească condiția de activitate inventivă.

Către,
Solicitantul CBI....

Notificare

Referitor la cererea de brevet nr. **2004-00341** din 30.08.2004 (fictiv) cu titlul
“Anestezic local pentru uz extern”

Vă aducem la cunoștință că, în urma examinării cererii de brevet de invenție sus-menționate în conformitate cu prevederile Legii 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007 și ale Regulamentului de aplicare al acesteia rezultă că obiectul pentru care se solicită protecție prin brevet este un anestezic local, pentru uz extern constituit dintr-un ingredient activ ales dintre lidocaină, prilocaină și sărurile acestora acceptabile farmaceutic, un accelerator de absorbție transdermică, etanol și/sau alcool izopropilic și apă (revendicarea independentă 1).

Obiectul invenției revendicate este un produs, el fiind dezvăluit în cererea de brevet în conformitate cu prevederile art.18, alin. 1 din Legea brevetelor și ale art. 37 din Regulamentul de aplicare al acesteia.

Analiza comparativă a invenției din revendicarea 1 a avut la bază următoarele documente în temă selectate din stadiul tenicii:

-WO 8911872, notat în prezenta notificare cu **D1** se consideră documentul cel mai apropiat de invenția revendicată;

-EP 0393727, notat în prezenta notificare cu **D2**.

D1 dezvăluie un accelerator de absorbție transdermică care cuprinde etanol și glicerol monooleat care poate fi utilizat în compoziții anestezice alături de lidocaină

drept ingredient activ. Raportul dintre etanol și glicerol monooleat este 97:3 până la 5:95 (revendicările 1, 3 și 6);

D2 se referă la un sistem de eliberare transdermică a nitroglicerinei prin piele care conține drept accelerator de absorbție un amestec de acid oleic, în proporție de 1-10 % și un hexandiol, în proporție de 50 % sau mai mult.

În urma examinării cererii de brevet și a analizei comparative, bazată pe materialele relevante din stadiul tehnicii, luate în analiză în mod individual, apreciem că invenția din revendicarea independentă 1 *prezintă ca elemente de noutate natura elementelor asociate în compoziție, și anume, ingredientul activ cu acceleratorul de absorbție, alcoolul și apa, precum și rapoartele de asociere ale acestora în compoziția farmaceutică condiționată sub forma de gel.* În consecință, considerăm că invenția revendicată îndeplinește condiția de noutate în conformitate cu prevederile art. 10 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în furnizarea unui anestezic local de uz extern care prezintă absorbție transdermică foarte bună, eficacitate rapidă și stabilitate la depozitare.

Soluția de rezolvare a problemei tehnice din cererea de brevet 2004-00341, constă în obținerea unui anestezic local prin asocierea unui ingredient activ ales dintre lidocaină, prilocaină și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora cu un accelerator de absorbție de tipul acizilor grași cu 8 până la 18 atomi de carbon și cu un amestec etanol și/sau alcool izopropilic și apă.

Analizând soluția așa cum este prezentată în revendicarea 1, comparativ cu cele două documente selectate din stadiul tehnicii, apreciem că asocierea lidocainei sau a altui ingredient activ dintre cele menționate, cu un accelerator de absorbție transdermică de tipul acizilor grași, de preferat acid caprilic sau oleic și etanol și/sau alcool izopropilic și apă, reprezintă o soluție tehnică ce rezultă, în mod evident, pentru o persoană de specialitate în domeniu pentru rezolvarea problemei tehnice enunțate anterior. În consecință, *apreciem că invenția revendicată, reprezintă o combinație de caracteristici care rezultă în mod evident din stadiul tehnicii, fără să conducă la un efect*

tehnic neașteptat.

În concluzie, considerăm că invenția revendicată *nu îndeplinește condiția de activitate inventivă* prevăzută la art. 12 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007.

Așteptăm punctul dvs. de vedere față de considerațiile de mai sus în termen de 60 de zile de la data prezentei. În caz contrar cererea va fi soluționată pe baza documentelor existente la dosar și a observațiilor din prezenta notificare.

Examinator

.....

Invenția se referă la un anesteziec local pentru uz extern, utilizat în medicină.

Anestezice locale pentru uz extern, cu absorbție transdermică, sunt cunoscute din publicațiile japoneze de brevete **JP 5-781408**, **JP 4-305523** și **JP 6-040947**. Astfel, în aceste brevete se precizează că, în condiții medicale favorabile, ca de exemplu, în spitale, se utilizează uneori anesteziul local pentru uz extern, conform unei metode, prin care un ingredient anesteziec activ se amestecă împreună cu, un agent de ungere, de exemplu o cremă sau gel, pentru a prepara un anesteziec local, nozocomial sau formulat clinic, care este bine închis, până la administrare, cu un film de rășină foarte etanș, cum ar fi un film de policlorură de vinil ("metoda ODT"; Hifu, 34(2), 237-242(1992)).

Se mai cunoaște un preparat pentru tratament dermic, care conține un monomer lipofilic, un monomer hidrofilic, alcool și apă.

Recent, a fost realizat și comercializat pentru utilizare medicală un anesteziec sub forma unei benzi.

Pentru oricare din preparatele farmaceutice cunoscute, descrise în documentele de brevete prezentate anterior se constată că absorbția transdermică este insuficientă și efectul anesteziec este lent. În ceea ce privește stabilitatea preparatelor farmaceutice formulate nozocomial ca anestezice locale, ca de exemplu, agenți sub formă de unguente, creme sau geluri, aceasta este rdeusă, fiind necesară prepararea acestora chiar înainte de utilizare.

Un alt dezavantaj al acestora îl reprezintă timpul lung necesar pentru a produce efectul anesteziec urmărit. În plus, medicamentul formulat ca plasture este nepotrivit pentru a anestezia o suprafață mare de piele. Deși anesteziul este amestecat într-o concentrație înaltă (de la 30 până la 60%), medicamentul sub formă de bandă este deficitar în ceea ce privește absorbția transdermică și eficacitatea.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în furnizarea unui anesteziec local de uz extern care prezintă absorbție transdermică foarte bună, are un efect rapid, poate fi aplicat pe o suprafață mare și prezintă stabilitate la depozitare.

Invenția are drept obiect un anesteziec local pentru uz extern care cuprinde:

- a) un ingredient activ, ales dintre lidocaină, prilocaină și săruri ale acestora, acceptabile farmaceutic;
- b) un accelerator de absorbție transdermică;
- c) etanol și/sau alcool izopropilic, și

d) apă.

În particular, invenția se referă la un anesteziac local, pentru uz extern, în care raportul masic dintre etanol și/sau alcool izopropilic și apă este cuprins între 0,5 și 1,2, iar un pH-ul acestuia este cuprins între 6 și 8,5.

Acceleratorul de absorbție transdermică este ales dintre acizii grași cu 8...18 atomi de carbon și săruri ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic. De preferat, acidul gras este acidul caprilic sau acidul oleic.

Anesteziacul local este un agent sub formă de gel.

Anesteziacul local pentru uz extern conform invenției prezintă următoarele avantaje :

- posibilitatea anestezierii unei suprafețe mari de piele, având o capacitate de penetrare a pielii mult mai mare decât a altor produse similare administrate prin injecții cutanate sau subcutanate ;

- efect anesteziant rapid deoarece mecanismul de acțiune al acestuia constă în aceea că, la aplicare, formează o peliculă pe suprafața pielii, fiind absorbit cu ușurință ;

- este mai puțin iritant pentru piele, nu provoacă dureri ;

- prezintă stabilitate excelentă la stocare.

În fig. 1 este redată dependența cantității de lidocaină absorbită prin piele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de pH-ul compoziției anestezice.

În fig. 2 este redată dependența dintre raportul în greutate alcool/apă și cantitatea de lidocaină absorbită prin piele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

S-a constatat că, prin utilizarea unei compoziții anestezice constituită dintr-un ingredient activ, ales dintre lidocaină, prilocaină și săruri ale acestora, acceptabile farmaceutic, un accelerator de absorbție și un alcool inferior, precum etanol și/sau alcool izopropilic, drept anesteziac local cu absorbție transdermică, se înregistrează o îmbunătățire a absorbției la nivelul pielii a ingredientului activ, iar timpul necesar pentru producerea efectului anesteziac este mult scurtat. Totodată preparatul farmaceutic conținând componentii menționați prezintă o stabilitate excelentă.

Drept ingrediente activi pentru compoziția anesteziacă conform invenției se preferă lidocaina sau prilocaina care sunt cunoscute ca având acțiune anesteziacă locală și sunt ușor sintetizată pe cale chimică. Acești compuși pot fi utilizați individual

sau în amestec. De asemenea, pot fi înlocuiți prin sărurile lor acceptabile farmaceutic sau acestea pot fi adăugate suplimentar ingredientului active lidocaină, prilocaină sau amestecului acestora. Sărurile acceptabile farmaceutic include în mod specific, de exemplu, clorhidrat de lidocaină și clorhidrat de prilocaină. În compoziția anestezică conform invenției, ingredientul activ este prezent, de preferat, într-o cantitate de 2 până la 12 % în greutate, în funcție de tipul sau forma agentului, zona de aplicare sau metoda în care se utilizează agentul.

Acceleratorul de absorbție transdermică care poate fi utilizat în compoziție nu este limitat în mod specific, cu condiția ca acesta să accelereze absorbția transdermică a lidocainei, prilocainei și a sărurilor lor acceptabile farmaceutic.

Cantitatea de accelerator de absorbție transdermică din compoziția conform invenției, este, de preferat, de circa 1,0 până la 7,0% în greutate, față de cantitatea totală de preparat farmaceutic, în funcție de tipul și conținutul de ingredient activ.

S-a constatat că la adăugarea în compoziție a unui amestec *de etanol și/sau alcool izopropilic și apă*, în anumite proporții, se obține un efect anestezic mult mai rapid și, de asemenea, absorbția la nivelul pielii este mult îmbunătățită față de compozițiile în care aceste efecte se obțin fie doar prin adăugarea acidului gras, fie doar prin adăugarea alcoolului. Acest fapt dovedește că, respectând rapoartele indicate, adăugarea amestecului de alcool și apă potențează activitatea acceleratorului în compoziția anestezică. Astfel, testele efectuate au demonstrat că la un raport masic între etanol și/sau alcool izopropilic și apă de 0,5 până la 1,2 și în proporție de 59 până la 90 % din cantitatea totală de preparat farmaceutic, funcție de tipul și cantitatea totală de ingredient activ și de accelerator de absorbție transdermică, se obțin efectele dorite pentru compoziția anestezică conform invenției.

Un factor important, care influențează în mod direct absorbția la nivelul pielii îl constituie pH-ul compoziției anestezice. pH-ul optim de acționare pentru anestezicul local pentru uz extern care constituie obiectul invenției este cuprins între circa 6,0 și 8,5. Pentru reglarea acestuia se adaugă în compoziție unul sau mai mulți agenți de reglare a pH-ului care includ, de exemplu, acidul clorhidric, acidul lactic, diizopropanolamina și trietanolamina.

Cantitatea de agent de reglare a pH-ului este, de preferat, nu mai mult de 8,0% în greutate, față de cantitatea totală de preparat farmaceutic.

Anestezicul local conform invenției se poate prezenta sub formă de unguent, cremă, gel, lichid, comprese calde sau plasturi, în funcție de excipienții de formulare adăugați. De preferat, compoziția anestezică conform invenției este sub formă de gel, pentru care se folosesc drept excipienți un alcool polivalent și aditivi cu greutate moleculară mare precum alcool polivinilic și derivați de celuloză. Este preferat alcoolul polivinilic cu greutate moleculară de circa 1700 până la 2400.

În continuare se vor prezenta 3 exemple nelimitative de realizare a invenției.

Exemplele 1 până la 3.

Anestezicul local pentru uz extern, sub formă de gel de lidocaină, este realizat conform datelor prezentate în tabelul 1.

Se realizează soluția A prin dizolvarea sau suspendarea și amestecarea componentelor din grupul A și apoi se realizează soluția B prin încălzirea și dizolvarea sau suspendarea componentelor respective din grupul B. Se amestecă cele două soluții prin agitare până la obținerea unui amestec omogen. Acesta se adugă peste componentii grupului C, după care se omogenizează pentru a se obține agentul sub formă de gel. În final, se determină pH-ul pentru agenții respectivi, obținuți sub formă de geluri.

Tabelul 1

Component		Cantitate amestecată (% în greutate)		
		Exemplul		
		1	2	3
A	Lidocaină	5,0	10,0	10,0
	Acid oleic	-	0,8	0,8
	Etanol	33,0	33	-
	Alcool izopropilic	-	-	30,0
B	Caprilat de sodiu	2,4	2,4	2,6
	Alcool polivinilic	10,0	10,0	10,0
	Carboximetil-celuloză sodică	1,0	-	-
	Apă purificată	48,53	46,6	41,6

Component		Cantitate amestecată (% în greutate)		
		Exemplul		
		1	2	3
C	Acid clorhidric	0,07	0,2	-
	Acid lactic	-	-	2,2
	Trietanolamină	-	-	-
Raport greutate alcool/apă		0,68	0,64	0,79
pH		8,0	6,2	7,1
Evaluare				
Efect anestezic (%)		83	100	100
Cantitate absorbită (µg/cmp)		71	107	108

Exemplu comparativ.

S-a obținut, ca exemplu comparativ, un anestezic local pentru uz extern, adică o cremă de lidocaină, care a fost echivalentă cu cele utilizate până acum ca preparate farmaceutice nozocomiale, prin folosirea componentelor formulați după cum se arată în tabelul 2.

Tabelul 2

Component	Cantitate amestecată (% în greutate)
A Lidocaină	10,0
Glicerol	30,0
B Bază Sonne	60,0
Evaluare	
Efect anesteziant (%)	33
Cantitate absorbită (µg/cm ²)	30

Evaluarea anestezicului local pentru uz extern conform invenției

Eficiența preparatelor farmaceutice ale anestezicelor locale pentru uz extern, conținând lidocaină, obținute în exemple și, respective, în exemplul comparativ, a

fost evaluată prin testele efectuate pentru efectul anestezic, absorbția transdermică și stabilitate, prin metode în sine cunoscute.

S-a constatat că atunci când s-a administrat cobailor agentul sub formă de gel cu lidocaină, obținut în fiecare din exemple, cantitatea de lidocaină absorbită transdermic, testată la 30 min după aplicare, a fost mai mare și efectul anestezic a fost foarte bun, în comparație cu crema din lidocaină obținută în exemplul comparativ.

De asemenea, agenții sub formă de geluri cu lidocaină, în care raportul în masic alcool/apă s-a situat într-un domeniu de 0,5 până la 1,2 sau pH-ul s-a situat în domeniul de 6 până la 8,5 au prezentat rezultate foarte bune, în special, în ceea ce privește cantitatea absorbită transdermic și efectul anestezic.

Rezultatele testului de stabilitate efectuat timp de 1 lună la 50°C pentru agenții sub formă de geluri cu lidocaină, obținuți în exemplele respective, nu indică nicio schimbare de aspect: decolorare sau separare, după ce au fost stocați în condiții severe la 50°C, timp de o lună. Lidocaina amestecată în preparatul farmaceutic la formulare a rămas în preparatul farmaceutic respectiv, după stocare în condițiile anterioare, într-un raport remanent de 100%, pentru oricare dintre exemplele 1-3.

Revendicări

1. Anestezic local pentru uz extern, **caracterizat prin aceea că**, acesta conține

a) un ingredient activ, ales dintre lidocaină, prilocaină și sărurile acestora, acceptabile farmaceutic ;

b) un accelerator de absorbție transdermică;

c) etanol și/sau alcool izopropilic și

d) apă.

2. Anestezic local pentru uz extern conform revendicării 1, în care raportul masic etanol și/sau alcool izopropilic față de apă este în domeniul cuprins între 0,5 și 0,2, iar pH-ul acestuia este situat în domeniul 6 la 8,5.

3. Anestezic local pentru uz extern, conform revendicării 1, în care acceleratorul de absorbție transdermică este ales dintre acizii grași cu 8...18 atomi de carbon și săruri ale acestora, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

4. Anestezic local pentru uz extern, conform revendicării 2, în care acidul gras este acidul caprilic sau acidul oleic.

5. Anestezic local pentru uz extern, conform oricăreia din revendicările 1 la 3, în care anestezicul local este un agent sub formă de gel.

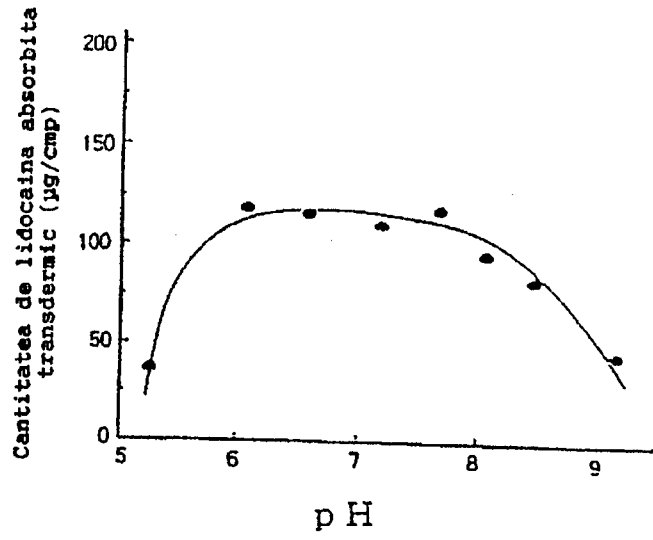


Fig. 1

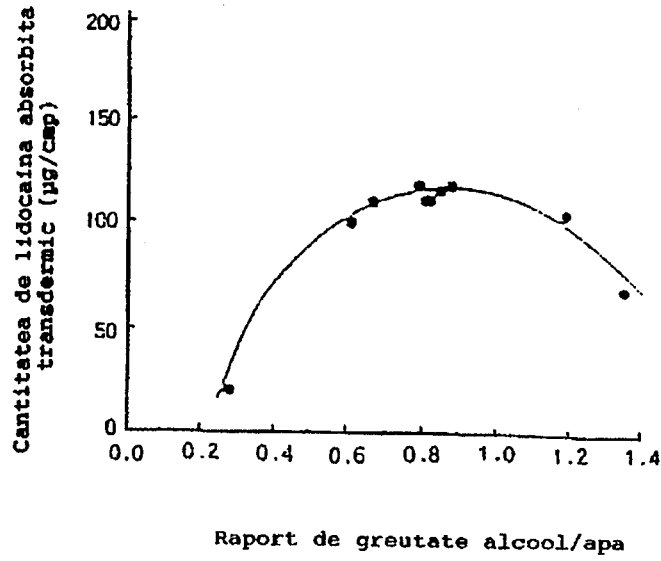


Fig. 2

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 90110514.8

51 Int. Cl.⁵: **A61K 47/12, A61K 31/21**

22 Date of filing: 05.12.86

30 Priority: 06.12.85 US 806257

43 Date of publication of application:
24.10.90 Bulletin 90/43

60 Publication number of the earlier application in
accordance with Art.76 EPC: 0 250 542

84 Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Applicant: **Key Pharmaceuticals, Inc.**
2000 Galloping Hills Road
Kenilworth New Jersey 07033(US)

72 Inventor: **The designation of the inventor has**
not yet been filed

74 Representative: **Werner, Hans-Karsten, Dr. et**
al
Deichmannhaus am Hauptbahnhof
D-5000 Köln 1(DE)

54 **Transdermal delivery system.**

57 A transdermal delivery system comprising nitroglycerine and a carrier which includes 1 to 10 % by weight of oleic acid based on the weight of the carrier and preferably about 5 % by weight of oleic acid together with 50 % or more of 2-ethyl-1,3-hexanediol based on the weight of the carrier.

EP 0 393 727 A2

TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM

The present invention is a divisional application of EP - 87 900 446.3.

The present invention relates to the field of pharmaceutical preparations which are applied to the skin in order to obtain transdermal delivery of a pharmaceutically active drug from the preparation to the patient. More specifically, the invention relates to such preparations which utilize as a percutaneous penetration
5 enhancer 2-ethyl-1, 3-hexanediol and/or oleic acid.

It is well known that many drugs taken orally, are destroyed on the first pass through the liver. It is also well known that when many drugs are taken orally, their rate of absorption into the body is not constant. In view of such difficulties, a number of different drug delivery systems have been developed. Recently, the use of transdermal delivery systems have met with increasing interest by researchers in the pharmaceutical
10 drug delivery field.

U.S. Patent 4,291,015 to Keith, et al., discloses the use of a polymeric diffusion matrix for the sustained release of pharmaceutically active drugs. The matrix is covered by a backing layer and applied to the skin where diffusion of the pharmaceutically active drug occurs and the drug is transdermally delivered to the patient. Although U.S. Patent 4,291,015 discloses transdermal delivery of nitroglycerine, other drugs may be
15 delivered by utilizing the same or a similar matrix, as disclosed in U.S. Patents 4,292,820; 4,292,302; and 4,292,303.

U.S. Patent 4,490,206 discloses the use of a different type of transdermal delivery system whereby the pharmaceutically active drug is dispersed within an adhesive (see also U.S. Patent 4,390,520). In accordance with such systems, the pharmaceutically active drug is dispersed in a pressure-sensitive adhesive
20 which is adhered to the skin. The drug then diffuses from the adhesive through the skin for delivery to the patient. Other types of transdermal delivery systems are also known and each has various advantages and disadvantages with respect to the transdermal delivery of different types of pharmaceutically active drugs.

One of the problems with utilizing transdermal delivery systems is one of efficacy. More specifically, the device must supply a sufficient amount of the pharmaceutically active ingredient to the patient to obtain the
25 desired pharmaceutical effect on the patient over a given period of time. Different means may be employed in order to obtain the desired efficacy over that period of time.

One means of attempting to increase the amount of drug delivery might be to include a higher concentration of the pharmaceutically active drug in the delivery system. By simply increasing the concentration of the drug, the amount of the drug delivered to the patient would hopefully be increased.
30 This concept might work well to a certain extent but would be limited by the amount of drug which can be delivered through the skin barrier, i.e., the skin acts as a rate limitation means.

Another means for increasing the amount of drug delivered and obtaining the desired efficacy, might involve increasing the surface area contact of the delivery system with the skin. Although an increase in the surface area will increase the amount of drug delivered to the patient, there are, of course, practical
35 limitations with respect to increasing this surface area. The cost of producing very large delivery systems might be prohibitive. Patients would be unlikely to wear a delivery system which had a surface such that it covered the entire back and/or front of the patient.

A completely different concept for increasing transdermal delivery of a pharmaceutically active drug is the utilization of a penetration enhancer to be used in combination with the drug delivery system. Utilization
40 of such enhancers is subject to certain limitations such as the fact that the enhancer must be dermatologically acceptable, and compatible with the pharmaceutically active drug as well as the delivery system which it is used in connection with.

Perhaps the most famous of such penetration enhancers is "DMSO (Dimethyl sulfoxide)". However, DMSO has not received FDA approval for use on humans. Another well known penetration enhancer is
45 AZONE, see U.S. Patents 3,909,816; 4,311,481; and 4,316,893 as well as the corresponding foreign patents.

More recently, there has been some teachings with respect to the use of oleic acid as a penetration enhancer. (See Cooper, Eugene, R., "Increased Skin Permeability for LITOTHILIC Molecules" Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 73, number 8, August 1984.) Cooper discloses the use of oleic acid in
50 different concentrations in the presence of propylene glycol as a solid. The oleic acid does appear to enhance penetration of the active ingredient SALICYLIC acid. Cooper also discloses the use of oleic acid in combination with 1,2-butanediol. The article specifically indicates that "other diols also exhibit this synergism with lipids, but the effect is less pronounced as the chain length is increased". Cooper teaches that the treatment of the skin with surfactants can have a substantial influence on increasing the penetration of polar molecules. However, such surfactants do not generally increase the transdermal penetration of the non-polar molecules. Accordingly, Cooper concludes that the enhanced transdermal penetration of non-

polar molecules such as salicylic acid can be obtained by the addition of small amounts of fatty acids or alcohols to the formulation. More specifically transdermal penetration of salicylic acid can be greatly enhanced by the addition of small amounts of oleic acid. Accordingly, Cooper appears to teach only the use of small amounts of oleic acid either alone or in combination with diols of short chain length and contains no teachings with respect to the use of large amounts of oleic acid alone or in combination with long chain diols and actually teaches against the use of such long chain diols.

U.S. Patent 4,305,936 discloses a solution for topical or local application comprised of a corticosteroid in a carrier. The carrier is comprised of 1 to 4% by weight of solubilizing agents of a glycerol ester of a fatty acid containing 6 to 22 carbon atoms, 10 to 50% by weight of an alkanol cosolvent and from 20 to 50% by weight of water. The patent also indicates that the carrier can include a suitable auxiliary adjuvant in an amount of up to 10% by weight." Oleic acid is mentioned as a suitable auxiliary adjuvant. The patent does not appear to contain any teaching with respect to the effect oleic acid might have on enhancing penetration and does not appear to contain any teachings with respect to the use of large amounts of oleic acid alone or in combination with a long chain diol.

U.S. Patent 4,455,146 discloses a plaster comprised of a thermalplastic elastomer, an oil or higher fatty acid, a tack-providing resin and an active ingredient. The "higher fatty acid" may be present in the range of 25 to 370 parts by weight per 100 parts by weight of the thermalplastic elastomer. The active ingredient may be present in an amount in the range of 0.09 to 110 parts by weight per 100 parts by weight of the thermalplastic elastomer, (see column 4, lines 3-35). Oleic acid is mentioned as "one of the preferred" higher fatty acids, (see column 3, lines 16-17).

Although percutaneous penetration enhancers are known, there remains a need for an enhancer which is dermatologically acceptable has FDA approval for use on human skin and has a substantial effect on increasing in the rate of transdermal delivery of a pharmaceutically active drug to a patient.

The present invention provides a pharmaceutical preparation in the form of a transdermal delivery system comprised of a carrier having dispersed therein a pharmaceutically active drug. The carrier is comprised of a percutaneous penetration enhancer which includes 2-ethyl-1, 3-hexanediol (hereinafter EHD) and/or oleic acid. The present inventor has found that the use of high concentrations of EHD as a carrier can have a substantial effect on increasing in the rate of delivery of pharmaceutically active drugs and has further found that rate of delivery is further enhanced, and a synergistic effect is obtained, when the oleic acid is used in combination with EHD. The percutaneous penetration enhancement of this combination has been found to work particularly well in connection with pharmaceutically active drugs such as vasodilators e.g., nitroglycerine, anti-arrhythmias e.g., lidocaine; steroids e.g., estrogen and corticosteroids.

Another aspect of this invention is a transdermal delivery system, comprising:
nitroglycerine; and

a carrier which includes 1 to 10% by weight of oleic acid based on the weight of the carrier. In a preferred embodiment of this aspect of the invention, The carrier contains about 5% by weight of oleic acid and the active ingredient is nitroglycerine.

The use of the transdermal delivery system for preparing compositions useful for treating illnesses treatable by the active ingredient is another aspect of this invention.

It is a primary object of this invention to provide a percutaneous penetration enhancer for use in connection with a transdermal delivery system.

Yet another object of this invention is to provide a transdermal delivery system comprised of nitroglycerine and a carrier wherein the carrier is comprised of 50% or more by weight of EHD and about 5% by weight of oleic acid.

In order for a compound to be useful as a percutaneous penetration enhancer the compound must meet a number of different requirements. Firstly, the compound must be a dermatologically acceptable compound which when used topically on the skin does not cause adverse side effects. Secondly, the compound must be compatible with the active ingredient within the transdermal delivery system. If the compound and the active ingredient are incompatible then a separation will take place or a reaction could occur which would destroy the pharmacological activity of the active ingredient. Thirdly, it is preferable for the compound to have been approved for use on humans by the Food and Drug Administration of the United States. Further, the compound must of course have a substantial effect on increasing the transdermal rate of delivery of the pharmaceutically active drug.

The present inventor investigated a large number of compounds in order to find one or more compounds which would meet the above referred to criteria and be useful as a percutaneous penetration enhancer. One such compound investigated was EHD which is known to be useful as an insect repellent. In addition to being used as an insect repellent, EHD has been used in an antibacterial and an antifungal composition as disclosed by Minuto in U.S. Patent 4,241,084. This patent discloses a pharmaceutical

composition which includes an antibacterial - antifungal composition dispersed in other components which may include EHD. The composition may be applied to the skin for the topical application of the antibacterial and antifungal compositions.

Another compound investigated by the present inventor was oleic acid. Oleic acid has been used as a vehicle in which salicylic acid and carbinoxamine have been incorporated. See "Percutaneous Absorption of Drugs From Oil Vehicles" Washitake, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 64, number 3, pages 397-401. Further, oleic acid has been disclosed as being used in connection with a salicylic acid as indicated above by Cooper. The publication by Washitake, et al., demonstrates that the effect of oleic acid varies depending on the active ingredient which is included with the oleic acid. Therefore, it is not possible to accurately predict which pharmaceutically active compounds might have their skin penetration enhanced by the use of oleic acid.

EXAMPLE 1

Nineteen different compositions were prepared containing 10% nitroglycerine each. The composition of the carrier within each of the nineteen different compositions is shown below in Table I.

Table I

Diffusion of Nitroglycerine Through
Hairless Mouse Skin Vehicle Composition, ml¹

	10% NIG/PG ²	PG	DET	DMSO	DTP	EHD	FSB	H ₂ O	OA	UREA
1.	2	2	2							
2.	1	4								
3.	4									
4.	2	1				1				
5.	2	1	1							
6.	2	0.5	1					0.5		100 mg
7.	2					1	200 mg	1		
8.	2					1.8	55 mg	0.2		
9.	2					1.8		0.2		400 mg
10.	1	2				1		1		
11.	1	1				2		1		
12.	1	1				2		1		300 mg
13.	1	3						1		
14.	1	1				2	100 mg	1		
15.	1	0.8							0.2	
16.	1	0.9							0.1	
17.	1	0.7							0.3	
18.	1	0.8		0.2						
19.	1	0.8			0.2					

¹ except for the oleic acid experiments when 0.5 ml was used, 1 ml donor phase was applied to each skin.

² 10% NIG/PG = Lot SDM no. 27, A 27-4, ICI
PG = propylene glycol
DET = N,N-diethyl-m-toluamide
DTP = 1,3-dimethyl-3,4,5,6 tetrahydro-2(1H) pyrimidinone

After preparing each of these nineteen different compositions the compositions were tested to determine the effect of all of the compounds on enhancing the percutaneous penetration of nitroglycerine through hairless rat skin. The results of these test for all nineteen compositions are shown within Table II.

TABLE II

	Mg NTG/skin	Flux ¹ ± s.d.	Lag Time	N	
5	1.	0.05	0.044 ± 0.032	2.7 ± 0.56	6
	2.	0.02	0.0074 ± 0.006	1.86 ± 1.38	5
	3.	0.1	0.022 ± 0.003	1.85 ± 0.28	4
	4.	0.05	0.021	2.23	2
10	5.	0.05	0.007	2.57	2
	6.	0.05	0.010	1.41	2
	7.	0.05	0.032		2
	8.	0.05	0.012		2
	9.	0.05	0.012		2
15	10.	0.02	0.019	1.52	2
	11.	0.02	0.015 ± 0.005	1.48 ± 0.47	6
	12.	0.02	0.024	1.85	2
	13.	0.02	0.022 ± 0.003	1.51 ± 0.06	4
	14.	0.02	0.017 ± 0.003	1.51 ± 0.13	4
20	15.	0.05	0.306 ± 0.084	1.11 ± 0.41	8
	16.	0.05	0.360 ± 0.089	1.65 ± 0.46	6
	17.	0.05	0.351 ± 0.034	1.70 ± 0.08	3
	18.	0.05	0.032 ± 0.004	2.84 ± 0.81	3
25	19.	0.05	0.039 ± 0.019	2.53 ± 0.23	3

¹ flux measured in mg/cm² hr for times up to 10 hours.

The data within Table II clearly shows that the oleic acid utilized as the percutaneous penetration enhancer in compositions 15, 16, and 17 greatly increased the flux through the hairless mouse skin.

EXAMPLE 2

After determining that oleic acid had a substantial influence on enhancing the penetration of nitroglycerine through hairless mice skin the present inventor had experiments carried out in order to determine the amount of oleic acid which could be utilized in order to most efficiently enhance the penetration. The results of those experiments are summarized in Table III.

TABLE III

Oleic Acid Concentration In Vehicles Nitroglycerine Flux through Hairless Mouse Skin		
% Oleic Acid	Flux, mg/cm ² hr	n
0	0.046 ± 0.021	9
5	0.360 ± 0.089	6
10	0.306 ± 0.084	8
15	0.351 ± 0.034	3

The results shown within Table III indicate that the flux of the nitroglycerine across the hairless mouse skin is not increased much by increasing the amount of oleic acid beyond 5% by weight based on the total weight of composition.

After determining the usefulness of oleic acid as a percutaneous penetration enhancer the present inventor carried out experimentation in order to determine if the combination of two or more different compounds might have some synergistic effect with respect to enhancing penetration of one or more active ingredients. As a result, the present inventor did find that the addition of minor amounts of oleic acid to major amounts of EHD had a synergistic effect with respect to the percutaneous penetration enhancement of pharmaceutically active ingredients. Information describing experiments and the results obtained were put forth below.

10 EXAMPLE III

Diffusion of Triamcinolone Acetonide Through Hairless Mouse Skin

15 Solutions of Triamcinolone Acetonide (TA) (RD-2K-0537) in propylene glycol (PG), 2-ethyl, 1,3 hexanediol (EHD), and 5% oleic acid (OA) in EHD were used to measure the flux in mg/cm²hr of the compound through hairless mouse skin. When a 0.5% solution of the compound in 5% OA/EHD was applied, the flux was about four times greater than that from a 0.5% solution in PG and twice that of a 0.5% solution in EHD. Similarly, 5% OA/EHD was almost twice as effective as EHD alone when a 0.1% solution was used. This solvent gave results about twelve times better than PG alone at this concentration.

Experimental

25 Skins from female hairless mice, strain SKHHR-1 (Temple University) were placed over circular teflon holders and secured with O-rings. The holders were attached to Plexiglas reservoirs filled with a receptor phase consisting of 39 ml of 2% Brij 58 (polyoxyethylene 20 cetyl ether, Sigma) dissolved in pH 7.4 isotonic phosphate buffer and 0.4 ml formalin. The solution was degassed before use. 5001 alicquots of the test solutions were spread over each skin. The diffusion cells were stirred for 48 hrs. in a 35° incubator and 1 ml samples were removed at intervals and frozen until analyzed.

The samples were analyzed by HPLC using a Waters 481 variable wavelength UV detector set at 20 nm, LDC constametric III pump at 1 ml/min flow, and Fisher Recordall recorder at chart speed 0.25 cm/min. Using a C-18 column and 50% acetonitrile in distilled water triamcinolone had a retention of 1.4 cm.

35

Results

40

TABLE IV

The Flux of TA in Each of Three Solvents		
	0.1% TA	0.5% TA
PG	2.04 + 1.4 x 10 ⁻⁵	2.49 + 0.88 x 10 ⁻⁴
EHD	1.49 + 0.39 x 10 ⁻⁴	5.35 + 2.00 x 10 ⁻⁴
5% OA/EHD	2.57 + 0.56 x 10 ⁻⁴	1.06 + 0.39 x 10 ⁻³

45

50

DIFFUSION OF ESTRADIOL THROUGH HAIRLESS MOUSE SKIN

55 Estradiol was mixed with an assortment of diffusion enhancing substances in an attempt to increase its flux through skin. The compound was also mixed with its ester, estradiol 17-cypionate, to achieve the same result. Since estradiol is not especially water soluble the receptor phase was varied to include different amounts of a surfactant or plasma to better dissolve any diffused estradiol which might be attached to the underside of the skin.

Experimental

Female hairless mice, strain SKHI-R-1 (Temple University) were killed by cervical dislocation. The skins were removed, placed carefully over a circular teflon holder, and held in place with an O-ring. This yielded a 7.07cm² skin surface which was suspended over a plexiglas reservoir (Kersco Engineering, Palo Alto, CA.) containing 39 ml of receptor phase: ph 7.4 phosphate buffer with or without 2% Brij-58 (polyoxyethylene 20 cetyl ether) or plasma. The receptor phase was filtered under a vacuum to remove dissolved air. Estradiol 100 mg, or 100 mg estradiol plus 100 mg estradiol 17-cypionate, was powdered and mixed with 2 ml of the desired vehicle. The resulting suspension was sonicated and 0.5 ml spread over each skin. The cells were stirred overnight in a 35° C incubator and 1 ml samples taken at 6 hr intervals. Samples were pipetted into 1 ml CH₃CN to dissolve all diffused estradiol.

The samples were analyzed by HPLC using a Beckman model 160 detector at 280 nm. Mobile phase was 55% CH₃CN in distilled water. At a flow of 1 ml/min and chart speed 0.5 cm/min estradiol retention was 2.95 cm.

Results:

Table I summarizes 33 experiments using estradiol alone mixed with different combinations of 15 vehicle additives. Fair results were obtained with vehicles which contained 2-ethyl-1,3-hexanediols (EHD) or, N,N'-diethyl-m-toluamide (DET) and oleic acid (OA) or methyl salicylate (m-Sal); total flux through skin was 1.1-1.6 x 10⁻³mg/cm hr.

Several experiments were conducted using a combination of estradiol and its 17-cypionate ester using combinations of nine vehicle additives (Table 2). Total flux was not changed dramatically over that found when estradiol alone was used. The flux of estradiol observed when estradiol 17-cypionate alone was applied to skin was considerably lower (Table III).

The results using different receptor phases are shown in Table IV. None of the conditions are significantly different from the others.

Conclusion:

Using DET, EHD, m-Sal or OA in the vehicle seems to give best results for the diffusion of estradiol through hairless mouse skin. Attempts to increase the flux by adding an ester to the donor phase or by making the receptor phase more lipophilic were not successful.

TABLE V

Vehicle Composition and Flux of Estradiol through
Skin after Application of Estradiol-Estradiol Cypionate
Mixture

		% of Vehicle ¹							Flux, mg/cm hr	N		
		DET	DMSO	DTP	EHD	IPM	OA	m-Sal			MO	PMS
70					100						1.49x10 ⁻³ ± 0.4	17
					95		5				9.23x10 ⁻⁴ ± 0.24	9
					90		10				2.15x10 ⁻³ ± 0.23	3
					75		25				1.27x10 ⁻³ ± 0.12	3
					60		40				1.36x10 ⁻³ ± 0.81	3
15					57		43				6.08x10 ⁻⁴ ± 0.39	12
					40		60				1.14x10 ⁻³ ± 0.17	3
	33					50		17			3.22x10 ⁻⁴ ± 1.12	8
		10			90						7.68x10 ⁻⁴ ± .114	6
			10		90						9.89x10 ⁻⁴ ± 0.16	5
20					95					5	1.41x10 ⁻³ ± 0.62	6
									100		2.9x10 ⁻⁵ ± 3.03	3
									50		4.29x10 ⁻⁴ ± 0.81	3
					45	5			50		1.34x10 ⁻³ ± 0.06	3
25		¹ DET,										
		DMSO,										
		DTP,										
		EHD,										
		IPM,										
30		OA,										
		m-Sal,										
		MO,										
		PMS,										

35 The present inventor determined that oleic acid could not be utilized in connection with pharmaceuti-
cally active ingredients which ingredients were a base. Accordingly, the present inventor carried out
experiments in order to test the ability of EHD on enhancing the penetration of a pharmaceutically active
ingredient which acted as a base such as local anesthetics. The results of these experiments are shown
40 below within Example 4.

EXAMPLE 4

45

50

55

EXAMPLE 4

TABLE VI

5

Local Anesthetics: Experimental Conditions

10	Exp. #	Drug mg ¹	mg on skin	% of Vehicle ³							10 N KOH/	Vol App. ml*	# of ani.	
				IPM	n-p	PG	DEA	DET	EDH	MEOH				Sal
15	L-1	39.3 _L	5.24	100 ²								.20	4	
	L-2	136 _L	34.0	67					33			.15*	4	
	L-3	151.5 _E	37.9	67					33			.15*	2	
	L-4	155.6 _B	38.9	67					33			.15	2	
20	L-5	200.9 _E	50.2		34			33	33			.15	2	
	L-6	204.5 _B	27.9		64			18	18			.15	2	
	L-7	152 _E	45.6					100				.18	2	
	L-8	128.6 _B	38.6					100				.18*	2	
25	L-9	206.8 _B	41.4				43			43	14	.18	3	
	L-10	205.1 _E	52.7				43			43	14	.18	3	
	L-11	406.3 _E	110.8				38			38	8	15	.3	4
	L-12	428.7 _B	98.9				38			38	8	15	.3	4
30	L-13	207.1 _E	53.3							86	14		.18	3
	L-14	208.8 _B	53.7							86	14		.18	3

35

¹B, Bupivacaine·HCl

E, Etidocaine·HCl

L, Lidocaine·HCl·H₂O³IPM,

isopropyl myristate

n-p,

normal propanol

PG,

propylene glycol

DEA,

diethanolamine

40

²10% IPM in acetone

DET,

N,N-diethyl-m-toluamide

EHD,

2-ethyl-1,3-hexanediol

*suspension

KOH/MeOH,

potassiumhydroxide/methanol

m-Sal,

methyl salicylate

45

50

55

TABLE VII

5
10
15
20
30
35
40
45
50
55

Local Anesthetics: Results		
Exp. #	Flux \pm S.D. mg/cm ² hr	Lag time \pm S.D., hrs
L-12	$9.67 \pm .295 \times 10^1$	5.6 ± 0.2
L-11	$4.7 \pm .179 \times 10^1$	3.8 ± 1.6
L-9	$1.46 \pm 0.01 \times 10^1$	6.5 ± 0.2
L-3	1.43×10^1	3.2
L-10	$6.97 \pm 0.49 \times 10^2$	6.6 ± 0.1
L-2	$5.62 \pm 0.01 \times 10^{-2}$	2.9
L-14	$3.09 \pm 1.46 \times 10^{-2}$	9.1 ± 0.2
L-13	$2.66 \pm 0.65 \times 10^{-2}$	6.3 ± 0.1
L-4	1.55×10^{-2}	4.3
L-6	1.45×10^{-2}	5.2
L-7	4.14×10^{-3}	6.4
L-8	3.15×10^{-3}	5.2
L-5	1.01×10^{-3}	3.4
L-1	$4.65 \pm 0.1 \times 10^{-4}$	0

Further experimentation was then carried out in order to test the ability of certain compounds to enhance the penetration of estradiol. The results of these experiments are put forth below in Table VIII.

TABLE VIII

Vehicle Composition and Flux of Estradiol through Skin
 % of Vehicle or mg solid added¹

<u>IPM</u>	<u>n-P</u>	<u>PG</u>	<u>Brij</u> <u>58</u>	<u>DEA</u>	<u>DET</u>	<u>DOS</u>	<u>EHD</u>	<u>H₂O</u>	<u>FSB</u>	<u>OA</u>	<u>m-</u> <u>Sal</u>	<u>SLS</u>	<u>Urea</u>	<u>Flux,mg/</u> <u>cm²hr</u>			
67					33									1.4 x 10 ⁻⁶			
50					33						17			1.51 x 10 ⁻³			
50							50							4.27 x 10 ⁻⁴			
57										43				3.8 x 10 ⁻⁴			
50											17			1.3 x 10 ⁻³			
50	100													1.4 x 10 ⁻⁴			
50											17			1.16 x 10 ⁻³			
	75				25									4.93 x 10 ⁻⁴			
	70				30									1.2 x 10 ⁻³			
	50				50									6.59 x 10 ⁻⁴			
	25				75									6.66 x 10 ⁻⁴			
	80			20										1.29 x 10 ⁻⁴			
	50													4.62 x 10 ⁻⁴			
	25			25	25									4.52 x 10 ⁻⁴			
	40			20	40									5.88 x 10 ⁻⁴			
	48			5	47									4.26 x 10 ⁻⁴			
	50		75.4mg				50							1.43 x 10 ⁻⁴			
	50					118.4mg	50							2.14 x 10 ⁻⁴			
	50						50					39.6mg		6.96 x 10 ⁻⁵			
	5		10		15		20		25		30		35	40	45	50	55

EP 0 393 727 A2

TABLE VIII (continued)
 Vehicle Composition and Flux of Estradiol through Skin

% of Vehicle or mg solid added ¹														
IPM	n-P	PG	Brij 58	DEA	DET	DOS	EHD	H ₂ O	FSB	OA	m-Sal	SLS	Urea	Flux, mg/ cm ² hr
		50					50							4.62 x 10 ⁻⁴
		57								43				8.36 x 10 ⁻⁴
	23	23			38			15					100 mg	4.47 x 10 ⁻⁴
	20	34					33	13	50 mg					2.32 x 10 ⁻⁴
	20	34			33			13	50 mg					3.67 x 10 ⁻⁴
	23	23					38	15					100 mg	5.22 x 10 ⁻⁵
					100									2.5 x 10 ⁻⁴
										100				5.55 x 10 ⁻⁴
										100				8.23 x 10 ⁻⁴
					29					71				6.18 x 10 ⁻⁴
					57					43				1.59 x 10 ⁻³
							29			71				9.0 x 10 ⁻⁴
							57			43				6.38 x 10 ⁻⁴
					33					50	17			1.05 x 10 ⁻³

1

IPM, isopropyl myristate
 n-P, normal propanol
 PG, propylene glycol
 Brij-58, polyoxyethylene 20 cetyl ether
 DEA, diethanolamine
 DET, N,N-diethyl-m-toluamide

DOS, dioctylsulfosuccinate
 EHD, 2-ethyl-1,3-hexanediol
 FSB, formaldehyde sodium bisulfite
 OA, oleic acid
 m-Sal methyl salicylate
 SLS, sodium lauryl sulfate

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55 The present invention has been disclosed and described herein in what is believed to be its preferred embodiments. It is recognized, however, that those skilled in the art may contemplate variations thereof which are not specifically disclosed herein, which variations are intended to be encompassed by the scope of the present invention. Accordingly, the scope of the present invention should not be construed as being limited to the above description.

Claims

1. A transdermal delivery system, comprising:
nitroglycerine; and
5 a carrier which includes 1 to 10% by weight of oleic acid based on the weight of the carrier.
2. A transdermal delivery system as claimed in Claim 1 characterized in that the carrier includes about
5 % by weigh oleic acid and further comprises 50 % or more of 2-ethyl-1,3 hexanediol based on the weight
of the carrier.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

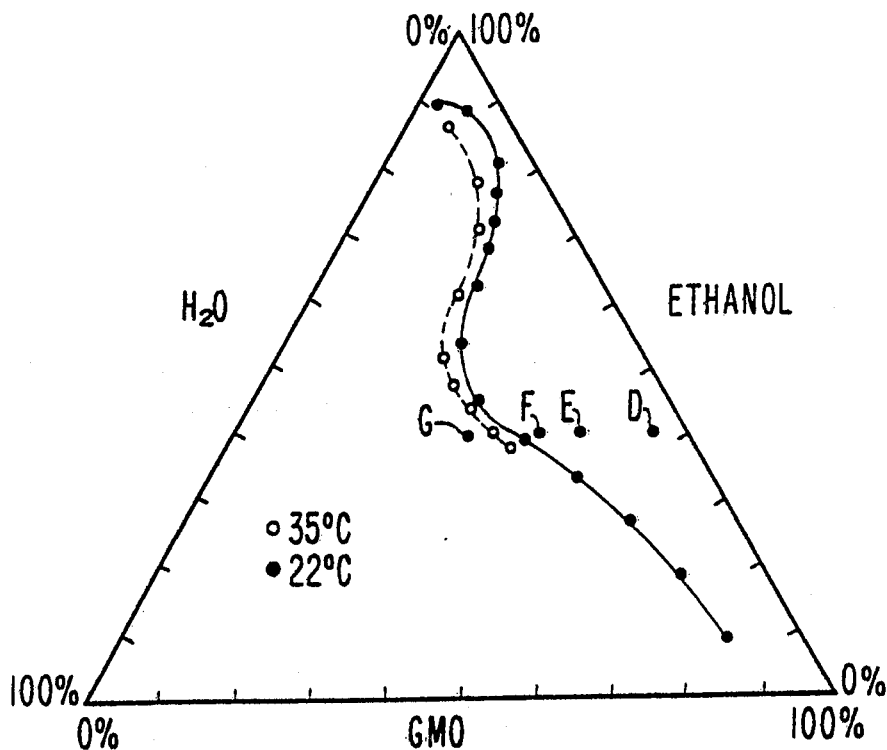
55



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification⁴ : A61K 47/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 89/11872 (43) International Publication Date: 14 December 1989 (14.12.89)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US89/02506 (22) International Filing Date: 8 June 1989 (08.06.89) (30) Priority data: 204,808 9 June 1988 (09.06.88) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 204,808 (CIP) Filed on 9 June 1988 (09.06.88) (71) Applicant (for all designated States except US): ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : HARRISON, Juan, M., E. [US/US]; 1670 El Camino Real, Apt. 371, Atherton, CA 94025 (US). LEE, Eun, Soo [KR/US]; 20575 Hampton Avenue, Redwood City, CA 94061 (US). YUM, Su, Il [US/US];</p>		<p>1021 Runnymead Court, Los Altos, CA 94022 (US). THE-EUWES, Felix [BE/US]; 1634 Fallen Leaf Lane, Los Altos, CA 94022 (US). (74) Agents: STONE, Steven, F. et al.; ALZA Corporation, 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), DK, FI, FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE, SE (European patent), US. Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>

(54) Title: PERMEATION ENHANCER COMPRISING ETHANOL AND GLYCEROL MONOOLEATE



(57) Abstract

Mixtures of ethanol and glycerol monooleate are disclosed for enhancing the permeation of drugs through skin or mucosa.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A composition of matter for application to a body surface
2 or membrane to administer a drug by permeation through a body
4 membrane comprising in combination; the drug to be administered
and a permeation enhancing amount of a mixture of GMO and
ethanol.
2. The composition of claim 1 further comprising a carrier
2 containing said GMO, ethanol and drug therein.
3. The composition of claims 1 or 2 wherein the ratio of
2 ethanol to GMO is in the range of from about 97/3 to 5/95.
4. The composition claims 1 or 2 wherein the ratio of ethanol
2 to GMO is in the range of about 80/20 to 40/60.
5. The composition of claim 2 wherein said body membrane is
2 skin.
6. The composition of claim 5 wherein said drug is selected
2 from the group consisting of hydrocortisone, tetracaine
4 lidocaine, piroxicam, indomethacin, nisoldipine, nifedipine,
nicardipine and nitrendipine.
7. The composition of claim 2 further comprising a material
2 selected from the group consisting of sucrose monocoate and
salicylic acid.
8. A dosage form for transdermally administering a drug,
2 glycerol monooleate and ethanol to the skin of a patient, the
dosage form comprising:
 - 4 a) a body containing a supply of drug, glycerol
monooleate and ethanol; and
 - 6 b) means for maintaining said body in drug, glycerol
8 monooleate and ethanol transmitting relationship to the
skin.
9. The dosage form of claim 8 further comprising: means for
2 maintaining the rate at which at least one of said drug,
ethanol or glycerol monooleate is transmitted to the skin

GMO - Glycerol monooleate