



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

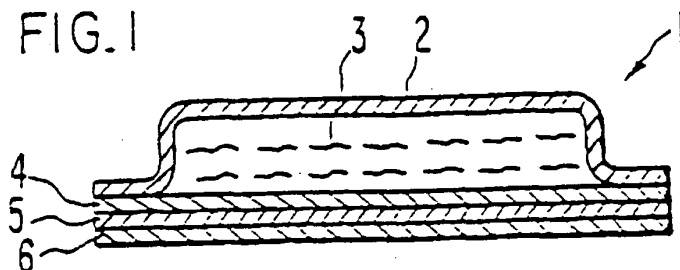
-
- (51) Int.Cl.: A 61 L 15/16 A 61 K 9/70
(21) Patentansøgning nr: PA 1990 02976
(22) Indleveringsdag: 1990-12-14
(24) Løbedag: 1989-06-13
(41) Alm. tilgængelig: 1990-12-14
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2005-03-07
(86) International ansøgning nr: PCT/US89/02561
(86) International indleveringsdag: 1989-06-13
(85) Videreførelsesdag: 1989-12-14
(30) Prioritet: 1988-06-14 US 206546 1988-12-14 US 284283
- (73) Patenthaver: ALZA CORPORATION, 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304, USA
(72) Opfinder: James Lee Osborne, 2365 Thomson Court, Mountain View, CA 94043, USA
(74) Fuldmægtig: Chas. Hude A/S, H.C. Andersens Boulevard 33, 1780 København V, Danmark
-

(54) Benævnelse: **Undermættet transdermal afgiftsindretning**

(57) Sammendrag:

Undermættede, hastighedsstyrede afgiftsindretninger (1) til afgivelse af et middel (5). Den ækvilibrerede startkoncentration af midlet i middelreservoiret (3) og klæbemidlet (5) er under mætning. Startladningen af midlet i reservoiret (3) er tilstrækkelig til at forhindre aktiviteten af midlet i reservoiret (3) i at falde med mere end ca. 75% og fortrinsvis ikke mere end ca. 25% under det forudbestemte administrationstidsrum. Tykkelsen af klæbemiddellaget (5), det hastighedsstyrende membranlag (4) og reservoirlaget (3) er udvalgt således, at mindst 50% og fortrinsvis mindst ca. 75% af den ækvilibrerede startladning af midlet er i reservoirlaget (3). Indretningerne (1) er anvendelige til at afgive midler, som er flydende ved legemstemperatur, såsom f.eks. benztropin, secoverin, nikotin, arecolin, polyethylenglycolmonolaurat, glycerolmonolaurat, glycerolmonooleat og ethanol.

FIG. 1



Den foreliggende opfindelse angår transdermale afgiftsindretninger, som er bestemt til at afgive biologisk aktive midler gennem huden med i alt væsentligt konstante hastigheder i forlængede tidsrum og nærmere bestemt sådanne indretninger, hvori det aktive middel, der skal afgives, er til stede i indretningen i en koncentration under mætning.

5

Transdermale afgiftsindretninger til afgivelse af en bred varietet af biologisk aktive midler har været kendt i nogen tid, og repræsentative systemer er beskrevet i US patentskrifterne nr. 3.598.122, 3.598.123, 3.742.951, 4.031.894, 4.060.084, 4.144.317, 4.201.211 og 4.379.454, som er inkorporeret heri ved reference. Sådanne indretninger

10 omfatter generelt et uigennemtrængeligt bagsidelag, et reservoir omfattende et lægemiddel eller aktivt middel, en hastighedsstyrende membran og et kontaktklæbemiddel- lag, hvilke indretninger kan være lagdelt eller varmeforseglet sammen til fremstilling af en transdermal afgiftsindretning. Selvom undermættede systemer kendes, se f.eks. US patentskriftet nr. 4.379.454, er det generelt ønskeligt, at middelreservoir

15 det middel, der skal afgives, i en egnet bærer i en koncentration over mætningskoncentrationen i bæreren. Dette gøres for at opretholde en enhedsaktivitetskilde af midlet, således at afgiftshastigheden for midlet vil forblive i alt væsentligt konstant i den tilsigtede administrationsperiode; idet den mængde af middel, som oprindeligt er til stede over mætning, er depotet eller reservoiret for den dosis af middel, som i sidste ende af-

20 gives. Hvis koncentrationen af midlet falder under enhedsaktivitet under afgiftstidsrummet, har også afgiftshastigheden for midlet en tendens til at falde. Det er også generelt ønskeligt at minimere restmængden af middel i indretningen efter brug, og for at opnå dette anvendes der normalt en bærer i indretningerne, hvilken bærer har begrænset opløselighed for det middel, der skal afgives. Selv om sådanne typiske indretninger

25 har vist sig nyttige til afgivelse af en bred varietet af midler, har man stødt på signifikante problemer ved fremstilling af indretninger, som er bestemt til at afgive et middel, som er i stand til at opløse eller plastificere medicinsk acceptable kontaktklæbemidler. Sådanne midler er sædvanligvis, men ikke altid, olieagtige, ikke-polære materialer, som er flydende ved omgivelsernes temperatur, og som er enten opløsningsmidler for

30 medicinsk acceptable kontaktklæbemidler eller meget let opløselige deri, og som bevirker, at sådanne klæbemidler taber deres klæbeevne. I det sidstnævnte tilfælde solva-

tiserer midlet måske ikke reelt klæbemidlet, men plastificerer i stedet klæbemidlet og bevirker, at det kvælder og taber sin sammenhængsevne og klæbeevne, samt nedbryder dets andre fysiske egenskaber. Som anvendt heri er et middel et "opløsningsmiddel" for medicinsk acceptable klæbemidler, og sådanne klæbe- midler er "opløselige" i sådanne
5 midler, hvis midlet enten opløser eller plastificerer sådanne klæbemidler som beskrevet ovenfor.

Midler, som er sådanne opløsningsmidler, kan være lægemidler, permeationsfremmen- de midler eller andre stoffer, som kan afgives transdermalt. Eksempler på sådanne mid-
10 ler er lægemidler, såsom benzotropinbase, et anticholinergt middel, som er nyttigt ved behandling af parkinsonisme, de antispasmodiske lægemidler secoverin og dexseco- verin, nikotin, som er nyttigt ved afvænnning fra rygning, og arecolin, et cholinergt mid- del og et ormemiddel. Repræsentative permeationsfremmende midler omfatter poly- ethylenglycolmonolaurat (PGML), glycerolmonolaurat (GML) og glycerolmonooleat
15 (GMO) og ethanol. Selvom ethanol ikke er en olieagtig, ikke-polær væske, er det et ek- sempel på et materiale, som i høje koncentrationer kan virke som opløsningsmiddel for visse medicinsk acceptable kontaktklæbemidler.

Uden hensyn til startkoncentrationen af midlet i reservoir- og klæbemiddellaget vil ind-
20 retninger indstille sig i ligevægt ved henstand. Hvis midlet således er et opløsnings- middel for klæbemiddellaget har det vist sig, at væsentlige mængder migrerer fra reser- voiret gennem den hastighedsstyrende membran og ind i klæbemiddellaget forud for brug. Migreringen vil fortsætte, indtil den termodynamiske aktivitet af midlet i klæbe- midlet svarer til aktiviteten af midlet i reservoiret. Således kan en væsentlig mængde af
25 middel migrere ind i klæbemiddellaget og vil frigives på huden på en ukontrolleret må- de, før den hastighedsstyrende membran kan udøve nogen som helst virkning på mid- let, som er tilbage i reservoiret. Høje koncentrationer af middel i klæbemiddellaget og i direkte kontakt med huden kan også forårsage irritation eller give uønsket høje plasma- niveauer i det første tidsrum efter påsætning på huden og forud for udtømming af start-
30 mængden af middel i kontaktklæbemiddellaget. Udover de skadelige virkninger på en patient, hvilke virkninger kan forårsages af høje koncentrationer af middel i klæbemid-

let, har visse klæbemidler tendens til at tabe deres klæbende egenskaber, når de opløses eller plastificeres af det middel, der afgives.

Ifølge et aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes en transdermal afgiftningsindretning til afgivelse af et middel over et forudbestemt administrationstidsrum omfattende et reservoir indeholdende et middel og et fortyndingsmiddel, frigivelsesha-
5 stighedsstyrende midler, hvorigennem nævnte middel, men ikke nævnte fortyndings-
middel, i brug kan gennemtrænge fra indretningen til huden af en patient og et "in line"
klæbemiddel, hvorigennem nævnte middel skal passere for at nå huden, hvori nævnte
10 middel er et opløsningsmiddel for klæbemidlet, som er ejendommeligt ved, at den
ækvilibrerede startaktivitet af nævnte middel i nævnte reservoir er under mætning og
ved et niveau, hvor klæbemidlerne fastholder klæbegenskaber og startladningen af mid-
let i reservoiret er tilstrækkeligt til at forhindre aktiviteten af midlet i reservoiret fra at
falde med mere end 75% under det forudbestemte administrationstidsrum.

15

Ifølge et aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes også en fremgangsmåde til indgivelse af nikotin, som omfatter, at man:

(a) påfører en indretning ifølge opfindelsen på huden af en patient, når den termody-
20 namiske aktivitet af nævnte nikotin i nævnte reservoir ikke er større end 0,50; og

(b) opretholder koncentrationen af nikotin i nævnte reservoir over et forudbestemt ad-
ministrationstidsrum ved et niveau, som er tilstrækkeligt til at forhindre aktiviteten i at
falde med mere end 75%.

25

Ifølge et aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes også en fremgangsmåde til indgivelse af nikotin som omfatter, at man:

(a) påfører en indretning ifølge opfindelsen på huden af patienten; og

30

(b) fjerner den ved slutningen af nævnte forudbestemte administrationstidsrum.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes en hastighedsstyret, undermættet transdermal afgiftsindretning med et "in-line" klæbemiddel, hvilken indretning afgiver et middel, der er et opløsningsmiddel for "in-line"-klæbemidlet, og hvilken indretning som udøver forbedrede frigivelseskarakteristika. I visse udførelsesformer for den foreliggende opfindelse kan der opnås en overvejende konstant frigiveshastighed i en væsentlig del af et forudbestemt administrationstidsrum. Det undermættede reservoir kan indeholde en tilstrækkelig mængde af middel til at forhindre aktiviteten i at falde med mere end ca. 75% og fortrinsvis ikke mere end ca. 25% under det forudbestemte afgiftstidsrum på op til 7 dage. Indretningen er fortrinsvis også udformet således, at ikke mere end og fortrinsvis væsentligt mindre end halvdelen af den totale ladning af middel i indretningen er i klæbemiddellaget og det hastighedsstyrende membranlag efter ækvilibrering og forud for brug.

Foretrukne udførelsesformer for den foreliggende opfindelse er hastighedsstyrende lægemiddelaftgiftsindretninger med "in-line"-klæbemidler til styret afgivelse af lægemidler, som er opløsningsmidler for "in-line"-klæbemidlet, såsom hjælpestoffet til rygningsophør, nikotin, det anticholinerge benzotropin, og den tertiære amin secoverin, 1-cyklohexyl-4-C-[ethyl(p-methoxy- α -methylphenylethyl)amino]-butazon, et antispasmodisk middel, som er beskrevet i US patentskrifterne nr. 3.996.245 og 4.125.623, som er inkorporeret heri ved reference. Den aktive (d) isomer af secoverin refereres herefter til som "dexsecoverin".

Andre foretrukne udførelsesformer kan anvendes til afgivelse af lægemidler i forbindelse med permeationsfremmende midler, såsom f.eks. ethanol, PGML, GML og GMO. Forsøg på at fremstille transdermale afgiftsindretninger til disse midler og permeationsfremmende midler ved at følge de fra kendt teknik tidligere omtalte anvisninger var mislykkede baseret på en kombination af de ovennævnte overvejelser. Det forventes også, at man vil støde på tilsvarende problemer med hensyn til andre midler, som er opløsningsmidler for medicinske klæbemidler, og den foreliggende opfindelse vil have anvendelighed for sådanne andre midler.

Formålet med den foreliggende opfindelse er følgelig at tilvejebringe en hastighedsstyret, transdermal afgiftsindretning med et "in-line"-klæbemiddel og et reservoir omfattende undermættet middel, hvilken indretning udviser forbedrede frigivelseshastigheds-karakteristika for midlet.

5

Formålet med den foreliggende opfindelse er også at tilvejebringe en transdermal afgiftsindretning til afgivelse af midler, som er opløsningsmidler (som defineret heri) for "in-line"-klæbemidler.

- 10 Formålet med den foreliggende opfindelse er desuden at forbedre afgiftsegenskaberne hos en hastighedsstyret, transdermal afgiftsindretning under anvendelse af et reservoir omfattende undermættet middel.

Disse og andre formål med opfindelsen vil blive meget åbenlyse ud fra den følgende
15 beskrivelse med reference til den ledsagende tegning, hvor

fig. 1 viser et tværsnit gennem en udførelsesform for den transdermale afgiftsindretning ifølge den foreliggende opfindelse;

- 20 fig. 2 et tværsnit gennem en anden udførelsesform for en transdermal afgiftsindretning ifølge den foreliggende opfindelse;

fig. 3, 5, 6 og 7 afbildninger af in vitro-frigivelseshastigheder direkte i en balje ved 32°C (fig. 3) eller 35°C (fig. 5, 6 og 7) mod tiden for udførelsesformer for den forelig-
25 gende opfindelse; og

fig. 4 sammenligninger af afbildninger af in vitro-frigivelseshastigheder ved 32°C direkte i en balje mod tiden med in vitro-fluxen ved 32°C gennem human kadaverhud i en balje mod tiden opnået fra en udførelsesform for den foreliggende opfindelse.

30

Ved betragtning af fig. 1 og 2 (ens henvisningstal refererer til samme elementer) ses transdermal afgiftsindretninger 1 og 10 ifølge den foreliggende opfindelse. Indretningerne 1 og 10 er dannet af et uigennemtrængeligt bagsidelag 2, et middelreservoir 3, en hastighedsstyrende membran 4 til frigivelse af middel, et kontaktklæbemiddel 5, som er gennemtrængeligt for midlet, og et afrivseligt frigivelseslag 6, som er udformet til at blive fjernet fra klæbemiddellaget forud for påsætning på huden af det individ, til hvilket midlet skal administreres. Som anført ovenfor er det middel, som skal afgives, et opløsningsmiddel for klæbemidlet, som danner klæbemiddellaget 5. Ifølge den foreliggende opfindelse kan reservoiret i denne henseende indeholde mere end et middel forudsat, at mindst et af disse midler er et opløsningsmiddel for klæbemidlet. Et af midlerne kunne typisk være et lægemiddel, og et andet middel kunne f.eks. være et permeationsfremmende middel eller et andet lægemiddel.

Udførelsesformerne i fig. 1 og 2 er forskellige med hensyn til, at middelreservoiret 3 i udførelsesformen i fig. 1 er mindre viskos end reservoiret 3 i fig. 2, således at det uigennemtrængelige bagsidelag 2 i periferien heraf er bundet til den hastighedsstyrende membran 4 til dannelse af en pose, som fuldstændigt indeslutter reservoiret 3 for at forhindre det i at flyde eller langsomt sive ud. I udførelsesformen i fig. 2 har reservoiret 3 tilstrækkelig viskositet til at bibeholde dets strukturelle integritet uden en perifer forsegling eller en forsegling i omkredsen. Selvom fig. 1 og 2 viser lagdelte indretninger, er andre arrangementer af klæbemidlet, reservoiret og de hastighedsstyrende membraner anvendelige og omfatter f.eks. et klæbemiddel med mikrokapsler af middel inden i en hastighedsstyrende membran dispergeret deri, hvilket er beskrevet i det føromtalt US patentskrift nr. 3.598.123.

Ifølge den foreliggende opfindelse er de transdermale afgiftsindretninger 1 og 10 bestemt til at blive påført en patient i et forudbestemt administrationstidsrum, typisk fra ca. 1 til 7 dage. Det forudbestemte administrationstidsrum kan være fra 8 timer til 3 dage. Under administrationsperioden ville det være ønskeligt at styre mængden af middel, som frigives fra indretningen, således at midlet kan administreres til patienten på en forudbestemt og styret måde. In vitro-frigivelseshastigheden for midlet eller fluxen af

- midlet fra en transdermal afgiftsindretning direkte i en uendelig stor balje som en funktion af tiden kan anses for at bestå af to faser, en første, indledende "forbigående" fase og en anden, efterfølgende "steady-state"-afgiftsfase. I den indledende, forbigående fase afgives midlet i en høj grad som et resultat af startladningen af midlet i henholdsvis
- 5 klæbemiddellaget 5 og det hastighedsstyrende membranlag 4. Denne indledningsvis pulsfrigivelse falder relativt hurtigt som en funktion af $t^{-1/2}$, indtil startladningen af midlet i klæbemiddellaget er udtømt, og "steady-state"-fasen, hvor middel afgives fra reservoiret 3, begynder.
- 10 t_{ss} , som er vist i fig. 5 og 6, repræsenterer det tidspunkt, hvor den indledende, forbigående fase slutter, og "steady-state"-afgiftsfasen begynder. Variationen af frigivelseshastighed med tid under steady-state-fasen afhænger af indretningens struktur. Simple, kendte monolitter udviser en teoretisk variation af frigivelseshastighed som en funktion af $t^{-1/2}$, hvorimod kendte indretninger med enhedsaktivitetsreservoirer og membraner til
- 15 styring af frigivelseshastighed udviser teoretiske frigivelseshastigheder, som varierer med to, dvs. de forbliver konstante. Indretninger ifølge den foreliggende opfindelse udviser en teoretisk frigivelseshastighed, som varierer som en funktion af t^n , hvor $-1/2 \leq n < 0$, og foretrukne udførelsesformer udviser in vitro-frigivelseshastigheder, som nærmer sig sådanne, der opnås fra 0. ordens indretninger.
- 20 Ifølge foretrukne udførelsesformer for den foreliggende opfindelse kan steady-state-in vitro-frigivelseshastigheden holdes i alt væsentligt konstant fra afslutningen på den indledende, forbigående fase, indtil udløbet af den forudbestemte administrationsperiode. Som anvendt heri skal in vitro-middelafgiftshastigheden anses for at være "i alt væsent-
- 25 ligt" konstant, hvis steady-state-hastigheden ikke varierer mere end ca. $\pm 50\%$ og fortrinsvis ikke mere end $\pm 25\%$ under steady-state-administrationsperioden.
- Som anvendt heri anvendes betegnelsen "middel" i den bredeste betydning til at betyde et hvilket som helst materiale, som skal afgives til legemet hos et menneske eller et dyr
- 30 til at give en gavnlige, terapeutisk eller anden tilsigtet virkning, såsom f.eks. permeationsforøgelse, og er ikke begrænset til lægemidler og farmaceutiske produkter. Den

maksimalt tilladelige koncentration af midlet i klæbemidlet vil blive bestemt af sådanne faktorer som den middelkoncentration, ved hvilken klæbeegenskaberne forringes, den middelkoncentration, ved hvilken der f.eks. observeres irritationsproblemer eller uacceptabelt høje indledende, transdermale middelfluxe. Når sådanne uønskede virkninger optræder, er det nødvendigt, at midlets startaktivitet i klæbemidlet er på et lavere niveau. Idet indretningen vil ækvilibrere ved henstand, vil aktiviteten (men ikke nødvendigvis koncentrationen) af midlet i klæbemidlet i sidste ende være den samme som aktiviteten af midlet i reservoirlaget.

- 10 Transdermale afgiftsindretninger ifølge den foreliggende opfindelse har følgende karakteristika:
1. I indretningerne anvendes et "in-line"-klæbemiddel til at holde indretningen fast på huden;
 - 15 2. Midlet, der skal afgives, er et opløsningsmiddel for "in-line"-klæbemidlet;
 3. Den ækvilibrerede startkoncentration af midlet i reservoiret 3 er under mætning; den ækvilibrerede aktivitet er mindre end 0,50;
 - 20 4. Reservoiret 3 omfatter midlet opløst i et fortyndingsmiddel med hensyn til hvilket, den hastighedsstyrende membran 4 i alt væsentligt er uigennemtrængeligt;
 5. Startladningen af midlet i reservoiret 3 tilstrækkeligt til at forhindre aktiviteten af midlet i reservoiret i at falde med mere end ca. 75% og fortrinsvis ikke mere end
25 ca. 25% under det forudbestemte administrationstidsrum på 7 dage; og
 6. Tykkelsen af klæbemidlet, det hastighedsstyrende membranlag og reservoirlaget
30 startladning af midlet er i reservoirlaget.

Ved udformning af et system ifølge den foreliggende opfindelse vil hudpermeabiliteten for det middel, der skal afgives, den mængde af middel, der kræves til at mætte middelbindingsstederne i huden og den maksimale aktivitet af middel i klæbemiddellaget, som kan tolereres uden tab af klæbeegenskaber og uden at give uønskede, indledende lægemiddelpulser, hudirritation eller uønskede fornemmelser, blive bestemt ved passende in vitro- og in vivo-undersøgelser. Efter bestemmelse af den maksimalt tilladelige aktivitet af middel i klæbemidlet vil man typisk anvende en noget lavere startaktivitet for at tilvejebringe en sikkerhedsfaktor. I nogle tilfælde, såsom ved den indledende administration af midlet, eller hvor der foreskrives afbrudte, i modsætning til kontinuerlige, afgiftsperioder, svarer startladningen af middel i klæbemiddellaget 5 og den hastighedsstyrende membran 4, ca. til den mængde af middel, der kræves til mætning af middelbindingsstederne i huden under afgiftsindretningen.

I foretrukne udførelsesformer udvælges den ækvilibrerede middelladning i reservoirlaget 3 således, at den er tilstrækkelig til at muliggøre, at den totale dosis af middel, der skal afgives under det forudbestemte administrationstidsrum, afgives, mens der holdes et fald i aktivitet af middel i det ikke-gennemtrængende opløsningsmiddel udgørende reservoir 3 inden for de ovenfor anførte grænser. Den totale ladning af middel i hvert af indretningsens lag kan let varieres uden at ændre aktiviteten ganske enkelt ved at øge eller mindske tykkelsen af klæbemiddellaget 5 og/eller reservoirlaget 3 og også ved hensigtsmæssig udvælgelse af indretningsens totale overfladeareal, hvorigennem midlet afgives. Da den hastighedsstyrende membran kun kan virke som et frigivelseshastighedsbegrænsende element på middel, som er i reservoiret, bør reservoirtykkelsen udvælges i forhold til tykkelsen af det hastighedsstyrende membranlag og klæbemiddellaget på en sådan måde, at mindst halvdelen og fortrinsvis væsentligt mere af den ækvilibrerede startladning af middel er i reservoiret.

Den hastighedsstyrende membran 4 vil blive udvalgt således, at fluxen af midlet gennem membranen i en uendelig stor balje fortrinsvis ikke er større end in vitro-fluxen af midlet gennem huden (hvilket ville give ca. 50% indretningskontrol) og fortrinsvis væsentligt mindre. Hvis hudfluxen er større end membranfluxen med en faktor på f.eks.

ca. 2,4, opnås en hastighedsstyring på ca. 70% fra indretningen. Egnede materialer, ud fra hvilke de forskellige lag af indretningen ifølge opfindelsen kan fremstilles, er kendte inden for området, og mange er beskrevet i de førømtalte US patentskrifter.

- 5 Idet opfindelsen således generelt er beskrevet vil den følgende beskrivelse med eksempler illustrere, hvorledes variationer af de ovenfor omtalte parametre påvirker midlets administration.

10 Indretningerne ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes til transdermal administration af nikotin til hud eller slimhinder. De følgende beregninger kan anvendes til at vurdere de egenskaber, der kræves for en sådan transdermal nikotinafgiftsindretning.

15 Undersøgelser med nikotinfri-givende tyggegummi (Nicorette) har vist, at målblodniveauet af nikotin til reduktion af trangen til rygning er ca. 12-15 ng/ml, og at nikotinclearance fra legemet sker med ca. 18 ml/minutter-kg.

20 Med henblik på at afgive tilstrækkelige mængder af nikotin fra et system med en fornuftig størrelse, er mål-steady-state in vivo-afgivelseshastigheder i intervallet på fra 250-4000 $\mu\text{g}/\text{time}$, idet en typisk hastighed er ca. 1000 $\mu\text{g}/\text{time}$. Dette interval kan let opnås i en hastighedsstyret indretning ifølge opfindelsen med en størrelse i intervallet på fra ca. 5-50 cm^2 og typisk ca. 15-20 cm^2 . En afgiftsperiode på en dag kan let opnås fra undermættede indretninger ifølge opfindelsen, og administrationstidsrum på mindst 8-10 timer og op til ca. 3 dage kan opnås ved at variere reservoirets tykkelse.

25 En alternativ udførelsesform for den foreliggende opfindelse ville være et system, som var i stand til at tilvejebringe nikotinafgift i 16 timer, hvilket system skulle påføres hver dag ved opvågning, bæres hele dagen og fjernes og bortkastes lige forud for søvn. Dette skulle gentages, så længe nikotinafgift var ønsket.

30 Total nikotinladning i en transdermal afgiftsindretning ifølge den foreliggende opfindelse er fortrinsvis mindst ca. 50 mg, idet den ækvilibrerede koncentration af nikotin i

reservoirsammensætningen er i intervallet på fra 5-50 vægt% svarende til en aktivitet i intervallet på fra 0,05-0,50. Hudreaktion på nikotin er fluxafhængig, og for at minimere hudreaktion foretrækkes det at holde fluxen under ca. 200 g/cm²-time og fortrinsvis under 120 µg/cm²-time i steady-state-fasen. Fluxen vil typisk være i intervallet på fra 5 ca. 30 til 70 µg/cm²-time.

Den ækvilibrerede nikotinladning i reservoirlaget udvælges fortrinsvis til at være tilstrækkelig til at muliggøre, at den totale dosis af nikotin, der skal afgives under det forudbestemte administrationstidsrum, afgives, mens der holdes et fald i aktivitet af nikotinen i reservoiret inden for de ovenfor anførte grænser. Den totale ladning af nikotin i hvert af indretningens lag kan let varieres uden at ændre aktiviteten ganske enkelt ved at øge eller mindske tykkelsen af klæbemiddellaget og/eller reservoirlaget og også ved hensigtsmæssig udvælgelse af indretningens totale overfladeareal, hvorigennem nikotin afgives. Da den hastighedsstyrende membran kun kan virke som et frigivelseshastighedsbegrænsende element på den nikotinmængde, som er i reservoiret, bør reservoirtykkelsen udvælges i forhold til tykkelsen af det hastighedsstyrende membranlag og klæbemiddellaget, således at mindst halvdelen og fortrinsvis væsentligt mere af den ækvilibrerede startladning af nikotin er i reservoiret.

I de foretrukne udførelsesformer for den foreliggende opfindelse anvendes et vandfrit reservoir, som er dannet af naturlige eller syntetiske gummiarter eller polymerer, der kendes inden for området. Når der anvendes en ethylen/vinylacetat-copolymer (EVA), har den fortrinsvis et VA-indhold i størrelsesordenen fra ca. 28-60 vægt%. I en udførelsesform kan nævnte reservoir omfatte fra 5 til 50 vægt% nikotin og fra 50 til 95 vægt% ethylenvinylacetat copolymer, som har et vinylacetatindhold i størrelsesordenen fra 28-60 vægt%.

Den hastighedsstyrende membran kan være af en tæt polymerfilm, som har den nødvendige permeabilitet for nikotin. Membranmaterialet skal udvælges således, at nikotins flux gennem membranen i en balje fortrinsvis ikke er større end in vitro-fluxen af nikotin over huden (hvilket ville give en systemkontrol på ca. 50%) og fortrinsvis væ-

sentligt mindre. Den delvise kontrol af nikotin, som afgives over huden (x) fra det hastighedsstyrede, transdermale terapeutiske system ifølge den foreliggende opfindelse, er givet ved det følgende forhold:

$$5 \quad x = J_{net}/J_{system}$$

hvilken værdi kan bestemmes ud fra den følgende ligning:

$$10 \quad J_{net}/J_{system} = [(J_{system}/J_{hud}) + 1]^{-1}$$

Hvis hudfluxen således er større end membran- eller systemfluxen med en faktor på f.eks. ca. 2,4, vil den delvise kontrol af nikotinfluxen fra systemet være:

$$15 \quad J_{net}/J_{system} = [(1/2,4) + 1]^{-1} = 0,7.$$

Ca. 70% af hastighedskontrollen opnås derfor fra systemet. Nikotinfluxen gennem huden varierer noget fra individ til individ og fra legemssted til legemssted, men synes generelt at være i intervallet på fra ca. 400-800 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$.

20 Den hastighedsstyrende membran er fortrinsvis i alt væsentligt uigennemtrængelig for fortyndingsmidlet, hvori nikotinen i reservoiret er opløst, selvom en lav permeabilitet for fortyndingsmidlet ikke behøver at påvirke indretningens funktion i uheldig retning. Eksempler på typerne af polymerfilm, som kan anvendes til fremstilling af membranen 16, er beskrevet i US patentskrifterne nr. 3.797.494 og 4.031.894, som begge er inkorporeret heri ved reference. Særligt anvendelige materialer til brug sammen med blandingen er (EVA), polyethylen med lav massefylde (LDPE) og polyethylen med høj massefylde (HDPE).

30 Sammensætningen og tykkelsen af klæbemiddellaget udvælges således, at det ikke udgør en signifikant permeationsbarriere for passage af nikotin. Klæbemiddelmaterialer vælges blandt kendte materialer med en høj permeabilitet for nikotin, hvilket materiale

også er således, at det er forligneligt med nikotin ved den aktivitet, som er valgt for systemet. Aminmodstandsdygtige siliconeklæbemidler er særligt velegnede. Disse forbindelser kan modificeres med siliconeolie til opnåelse af den ønskede fasthæftning.

5

EKSEMPEL 1

Transdermale afgiftsindretninger til styret afgivelse af nikotin blev fremstillet under anvendelse af et meget gennemtrængeligt, aminmodstandsdygtigt klæbemiddel, som leveres af Dow Corning (X7-2920), LDPE som den hastighedsstyrende membran, EVA
 10 (40% VA) som det ikke-diffunderbare fortyndingsmiddel til fortynding af lægemidlet i reservoiret, farvet polyethylen med middelmassefylde/polyester overtrukket med aluminium, som den uigennemtrængelige bagsidedel og nikotinbase som kilde for nikotin. Indretningerne havde hastighedsstyrende LDPE-membraner med en tykkelse på 0,10
 15 25 vægt% nikotinbase og et klæbemiddellag med en tykkelse på 0,05 mm. In vitro-fluxene af lægemiddel fra disse undermattede, transdermale nikotinindretninger gennem kadaverhud i en vandig balje ved 35°C blev bestemt og er vist i tabel I. Nikotinfluxdata over hud blev opnået ved at tage gennemsnittet af de data, som blev opnået fra de undersøgte indretninger på to forskellige hudtoner.

20

TABEL I

Tid (timer)	Lægemiddelflux med	Lægemiddelflux med
	20 vægt% lægemiddel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-time}$)	25 vægt% lægemiddel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-time}$)
25		
2	87,9	133,2
4	65,8	104,6
6 tss	52,6	85,0
8	47,5	73,2
30		
23,25	33,4	52,8
27,25	27,9	45,2

	14	
30,75	23,1	40,3

EKSEMPEL II

- 5 Undermattede, transdermale nikotinafgiftsindretninger (1 cm^2) blev fremstillet med en nikotinladning på ca. $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, hvilke indretninger omfattede en 30 vægt% nikotin/70 vægt% EVA 40-reservoirsammensætning (0,30 nikotinaktivitet), en hastighedsstyrende membran med en tykkelse på 0,05 mm og et aminmodstandsdygtigt klæbemiddellag (Dow Corning X7-2920 med 5 vægt% siliconevæske) med en tykkelse på 0,05 mm.
- 10 vitro-frigivelseshastigheden ved 35°C direkte i en vandig balje er vist i fig. 3. En indretning ifølge dette eksempel med et overfladeareal på ca. 20 cm^2 , som påføres menneskelige individer dagligt, skulle tilvejebringe transdermal afgift af nikotin med administrationshastigheder, som er tilstrækkelige til at hjælpe med ophør af rygning.
- 15 De foregående eksempler angår nikotinafgiftsindretninger, og de følgende eksempler illustrerer udførelsesformer for den foreliggende opfindelse til transdermal administration af andre midler.

- Secoverin eksisterer normalt som en racemisk blanding af d- og l-isomerer, idet d-isomeren dexsecoverin er den biologisk aktive bestanddel. Det har vist sig, at dexsecoverin diffunderer gennem normal hud med i alt væsentligt den samme hastighed som den racemiske blanding, og hvis dexsecoverin anvendes som midlet i reservoiret, behøver middelfluxen gennem huden derfor kun at være ca. halvt så stor, som det ellers ville kræves, hvis der blev afgivet racemisk secoverin.
- 25

EKSEMPEL III

- Transdermale afgiftsindretninger til styret afgift af dexsecoverin blev fremstillet under anvendelse af Dow Corning DC 355 siliconeklæbemiddel som det meget permeable
- 30 medicinske klæbemiddel, EVA (9% VA) som den hastighedsstyrende membran, EVA (40% VA) som det ikke-diffunderbare fortyndingsmiddel i lægemiddelreservoir, far-

- vet polyethylen med middelmassefylde/polyester overtrukket med aluminium som den uigennemtrængelige bagsidedel og racemisk secoverin eller dexsecoverin som kilden for dexsecoverin. Secoverin og dexsecoverin er overordentligt opløselige (i alt væsentligt blandbare) i EVA (40% VA)-fortyndingsmidlet, og således svarer koncentrationen i vægt% i fortyndingsmidlet tilnærmelsesvis til den termodynamiske aktivitet. Secoverin og dexsecoverin er opløsningsmidler for klæbemidlet og danner opløsninger dermed i koncentrationer på 300 mg/cm^3 eller mere. Uheldige indvirkninger på klæbeeigenschaften er blevet observeret, når middelkoncentrationen nåede ca. 50 mg/cm^3 .
- 10 Ifølge de foretrukne dexsecoverinafgiftsudførelsesformer for den foreliggende opfindelse er det således ønskeligt at holde middelkoncentrationen i klæbemidlet under ca. 45 mg/cm^3 , hvilket svarer til en aktivitet på ca. 0,15 i lægemiddelreservoir- og klæbemiddellaget. Tykkelsen af klæbemiddellaget og det hastighedsstyrende lag i det undermættede system blev udvalgt til at tilvejebringe en startpuls på ca. $225 \mu\text{g/cm}^2$ til mætning af middelbindingsstederne i huden, idet bidraget til pulsen fra hvert af disse lag afhænger af lagets tykkelse og midlets opløselighed i hvert lag. Et tykkere lag ville tilvejebringe en højere startpuls, og et tyndere lag ville tilvejebringe en mindre startpuls ved den samme startaktivitet. LDPE-hastighedsstyrende membraner med en tykkelse på 0,025 mm eller 0,033 mm og EVA (9% VA)-hastighedsstyrende membraner med en tykkelse på 0,051 mm eller 0,102 mm blev anvendt i de foretrukne udførelsesformer, og lægemiddelreservoirer med en tykkelse på ca. 0,127 mm - 0,508 mm blev undersøgt. En tykkelse på 0,127 mm var tilstrækkelig til at forhindre midlets aktivitet i reservoiret 3 i at falde med mere end 30% under et administrationstidsrum på 4 dage. In vitro-frigivelseshastighederne for forskellige undermættede dexsecoverinsystemer er sammenlignet med egenskaberne for enhedsaktivitetssystemerne i tabel II. I fig. 4 viser den øvre gruppe af kurver in vitro-frigivelseshastighederne ved 32°C mod tiden i timer direkte i en vandig balje, og de lavere grupper af kurver viser fluxen gennem kadaverhud ved 32°C mod tiden i timer i en vandig balje for racemiske secoverinsystemer og illustrerer virkningen af varierende reservoirtykkelser på in vitro-frigivelseshastigheder og flux.

TABEL II

<u>Lægemiddelkilde</u>	<u>Dexsecoverin</u>				<u>Secoverin</u>		
Lægemiddel-	1,00	0,06	0,15	0,10	0,20	0,20	0,20
5 aktivitet							
Membran	LDPE	EVA	LDPE	EVA	LDPE	LDPE	LDPE
		(9%VA)		(9%VA)			
Membran-							
tykkelse (mm)	0,025	0,102	0,025	0,051	0,033	0,033	0,033
10 Klæbemiddel-							
tykkelse (mm)	0,043	0,046	0,043	0,036	0,043	0,043	0,043
Reservoir-							
tykkelse (mm)	0,127	0,127	0,127	0,127	0,508	0,254	0,127
Startudbrud							
15 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$):							
fra membran	170	142	26	118			
fra klæbemiddel	1325	84	199	109			
	----	---	---	---			
Totalt	1495	226	225	227			
20							
Gennemsnitlig steady-state							
in vitro-frigivelseshastighed							
ved 32°C ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$)							
25	57	3,5	8,2	22			
Interval (over							
24-96 timer)	60-54	7,5-5,5	10-7	24-18			

Det er blevet bestemt, at til opnåelse af antispasmodisk aktivitet ud fra den kontinuerli-
 30 ge, transdermale administration af secoverin, skal ca. 1-10 ng/ml af dexsecoverin hol-
 des i plasma. Det er også blevet opdaget, at permeabiliteten for gennemsnitlig men-

neskehud ved udsættelse for enhedsaktivitetskilder af enten secoverin eller dexsecoverin forekommer at være i intervallet på fra ca. 20 til 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$. Med henblik på at afgive tilstrækkelige mængder af et lægemiddel fra et system med en fornuftigt afpasset størrelse, blev en steady-state in vitro-afgiftshastighed for dexsecoverin på fra 10-40 $\mu\text{g}/\text{time}$ udvalgt, hvilken hastighed let kan opnås i en hastighedsstyret indretning ifølge opfindelsen med fornuftig størrelse på fra ca. 5 til 60 cm^2 . Afgiftstidsrum på ca. 3-5 dage kan opnås fra undermættede indretninger ifølge tabel II, og administrationstidsrum på op til ca. 7 dage kan opnås ved at øge reservoirets tykkelse til ca. 0,254 mm.

10

EKSEMPEL IV

Undermættede, transdermale afgiftsindretninger svarende til sådanne ifølge eksempel III, men beregnet til at afgive benzotropinbase, fremstilles med et middelreservoirfortyndingsmiddel af EVA (40% VA) og en LDPE-hastighedsstyrende membran med en tykkelse på 0,025 mm. Benzotropinbase er opløselig i en mængde på ca. 650 mg/g af EVA (40% VA). 2,5 cm^2 indretninger fremstilles under anvendelse af et meget permeabelt, aminmodstandsdygtigt siliconeklæbemiddel, der leveres af Dow Corning, (X7-2920) eller polyisobutylen/mineralolie-klæbemidler, et uigennemtrængeligt bagsidelag og et 0,203 mm tykt reservoirslag med en startladning af benzotropin på 5, 10 og 20 vægt% svarende til aktiviteter på 0,125, 0,25 og 0,5. De omtrentlige in vitro-frigivelseshastigheder direkte i et vandigt bad ved 32-35°C, der opnås fra sådanne indretninger under anvendelse af LDPE-hastighedsstyrende membraner med en tykkelse på 0,025 mm, er vist i fig. 5. Virkningen af at anvende en LDPE-hastighedsstyrende membran med en tykkelse på 0,051 mm er vist i fig. 6.

25

Permeabiliteten af gennemsnitshud for benzotropin er i intervallet på fra 70 til 90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$, og systemer, som beskrevet ovenfor, kan afgive benzotropin in vivo med terapeutisk nyttige hastigheder på 10 til 40 $\mu\text{g}/\text{time}$. Indretningens størrelse kan udvælges til tilvejebringelse af daglige doser på ca. 0,4 til 4,5 mg i op til 4 dage.

30

EKSEMPEL V

Transdermale benztropinafgiftsindretninger til anvendelse i kliniske undersøgelser blev fremstillet som generelt anført i eksempel IV ud fra en reservoirsammensætning af

5 10% benztropin i 90% EVA 40 i 5 cm² plastre under anvendelse af LDPE-hastighedsstyrende membraner med en tykkelse på 0,038 mm og aminmodstandsdygtige klæbemiddellag med en tykkelse på 0,046 mm. Ved et reservoirlag med en tykkelse på 0,127 mm indeholdt indretningerne ca. 6,4 mg benztropin og er beregnet til et administrations-

10 tidsrum på 24 timer. In vitro-frigivelseshastigheden mod tiden ved 32°C i en vandig balje er vist i fig. 7. Ved daglig påføring på mennesker kan der opnås anticholinerg transdermal afgift af benztropin.

Idet opfindelsen og foretrukne udførelsesformer derfor således er generelt beskrevet er det åbenlyst, at forskellige modifikationer og substitutioner er nærliggende for fagfolk

15 inden for området, hvilke modifikationer og substitutioner kan foretages uden at afvige fra opfindelsens omfang, som kun begrænses af de ledsagende krav.

P A T E N T K R A V

1. Transdermal afgiftningsindretning (1), som er bestemt til at afgive et middel over et
5 forudbestemt administrationstidsrum omfattende et reservoir (3) indeholdende et mid-
del og et fortyndingsmiddel, middelfrigivelseshastighedsstyrende midler, hvorigennem
nævnte middel, men ikke nævnte fortyndingsmiddel, i brug gennemtrænger fra indret-
ningen til huden på en patient, og et "in-line"-klæbemiddellag, hvorigennem nævnte
middel skal passere for at nå huden (5), hvor nævnte middel er et opløsningsmiddel for
10 klæbemidlet, **kendetegnet ved**, at den ækvilibrerede startaktivitet af nævnte middel i
nævnte reservoir er under mætning og ved et niveau, hvorved klæbemidlerne (5) fast-
holder klæbemiddelegenskaber, og startladningen af midlet i reservoiret er tilstrække-
ligt til at modvirke aktiviteten af midlet i reservoiret fra at falde med mere end 75%
over den forudbestemte administrationsperiode.
15
2. Indretning ifølge krav 1, hvor mindst 50% af den ækvilibrerede startladning af mid-
let i indretningen er i reservoiret (2).
3. Indretning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor mindst 75% af den ækvilibrerede start-
20 ladning af midlet i indretningen er i reservoiret (3).
4. Indretning ifølge krav 1, krav 2 eller krav 3, hvor indretningen har et forudbestemt
administrationstidsrum på op til 7 dage, og at midlets startladning er ved et niveau, så-
ledes at faldet i aktivitet under det forudbestemte administrationstidsrum ikke er større
25 end 75%.
5. Indretning ifølge krav 4, hvor nævnte fald i aktivitet ikke er større end 25%.
6. Indretning ifølge krav 4 eller krav 5, hvor nævnte forudbestemte administrations-
30 tidsrum er fra 8 timer til 3 dage.

7. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte middel er et olieagtigt, ikke-polært materiale, som er flydende ved legemstemperatur.
8. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte middel er valgt blandt
5 ethanol, polyethylenglycolmonolaurat, glycerolmonolaurat, glycerolmonooleat, nikotin, acecolin, secoverin, dexsecoverin og benztropin.
9. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte middel er valgt blandt nikotin, dexsecoverin og benztropin.
- 10
10. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor fortyndingsmidlet for nævnte middel er en ethylenvinylacetatcopolymer.
11. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte frigivelseshastighedsstyrende midler er en frigivelseshastighedsstyrende membran (4).
15
12. Indretning ifølge krav 11, hvor nævnte frigivelseshastighedsstyrende membran er lavdensitetpolyethylen eller ethylenvinylacetatcopolymer.
- 20
13. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte middel er nikotin, som er indeholdt i en mængde, der er tilstrækkelig til at indgive nikotin gennem human hud med en fluxhastighed fra 35 til 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ i mindst 24 timer.
14. Indretning ifølge krav 13, hvor administrationshastigheden er fra 250 til 4000 $\mu\text{g}/\text{time}$.
25
15. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor nævnte reservoir omfatter fra 5 til 50 vægt% nikotin og fra 50 til 95 vægt% ethylenvinylacetatcopolymer med et vinylacetatindhold i intervallet fra 28 til 60%.
- 30
16. Indretning ifølge ethvert af kravene 1-12, hvor midlet er nikotin.

17. Indretning ifølge ethvert af de foregående krav, hvor den ækvilibrerede startaktivitet af midlet i reservoiret ikke overskrider 0,50.
18. Indretning ifølge krav 16 eller krav 17, hvor nævnte ækvilibrerede startaktivitet er
5 i intervallet fra 0,05-0,50.
19. Indretning ifølge krav 16 eller krav 17, **kendetegnet ved**, at de hastighedsstyrende midler, der styrer diffusion af nikotin fra en side af reservoiret, som vender mod huden, der til at starte med har en flux på omkring $1017 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timer}$ falder til en mål-steady-
10 state in vivo-frigivelseshastighed inden for intervallet 5 - $800 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timer}$ under en væsentlig del af det forudbestemte administrationstidsrum.
20. Indretning ifølge krav 16 eller krav 17, **kendetegnet ved** en startnikotinladning og nikotingennemtrængelige hastighedsstyrende midler til styringen af diffusionen af ni-
15 kotin fra siden, som vender mod huden ved en flux mellem $23,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timer}$ og $133,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timer}$ under perioden mellem 2 og 30,75 timer efter indgivelsesstart fra indretningen, som anvendes.
21. Fremgangsmåde til indgivelse af nikotin som omfatter:
20
- (a) påføring af en indretning ifølge ethvert af de foregående krav på huden af en patient, når den termodynamiske aktivitet af nævnte nikotin i nævnte reservoir ikke er større end 0,50; og
- 25 (b) opretholde koncentrationen af nikotin i nævnte reservoir over hele indgivelsesperioden på et niveau, der er tilstrækkeligt til at forhindre aktiviteten i at falde med mere end 75%.
22. Fremgangsmåde ifølge krav 23, hvor aktiviteten, når indretningen påføres, er i
30 området fra 0,05-0,50.

23. Fremgangsmåde til indgivelse af nikotin som omfatter, at man:

(a) påfører en indretning ifølge ethvert af kravene 13-22 på huden af patienten; og

5 (b) fjerner den ved slutningen af nævnte forudbestemte administrationstidsrum.

24. Fremgangsmåde ifølge krav 23, hvor nævnte administrationstidsrum er 24 timer.

25. Fremgangsmåde ifølge krav 23, hvor nævnte administrationstidsrum er 16 timer.

FIG.1

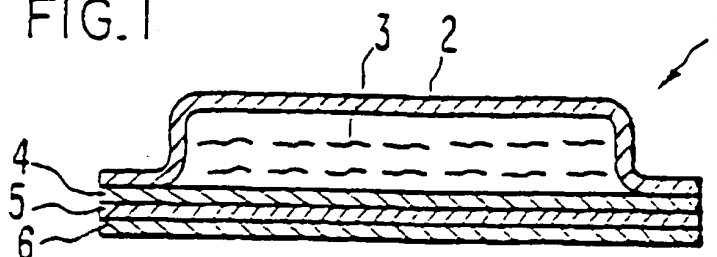


FIG.2

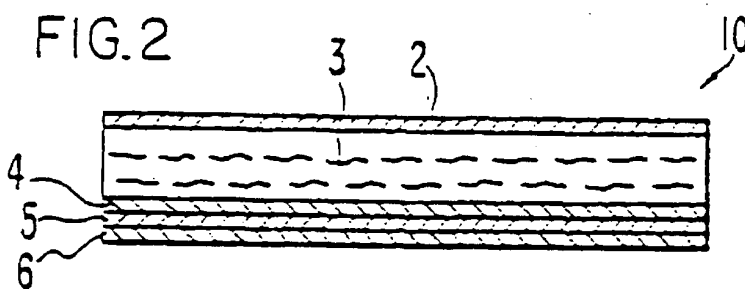


FIG.3

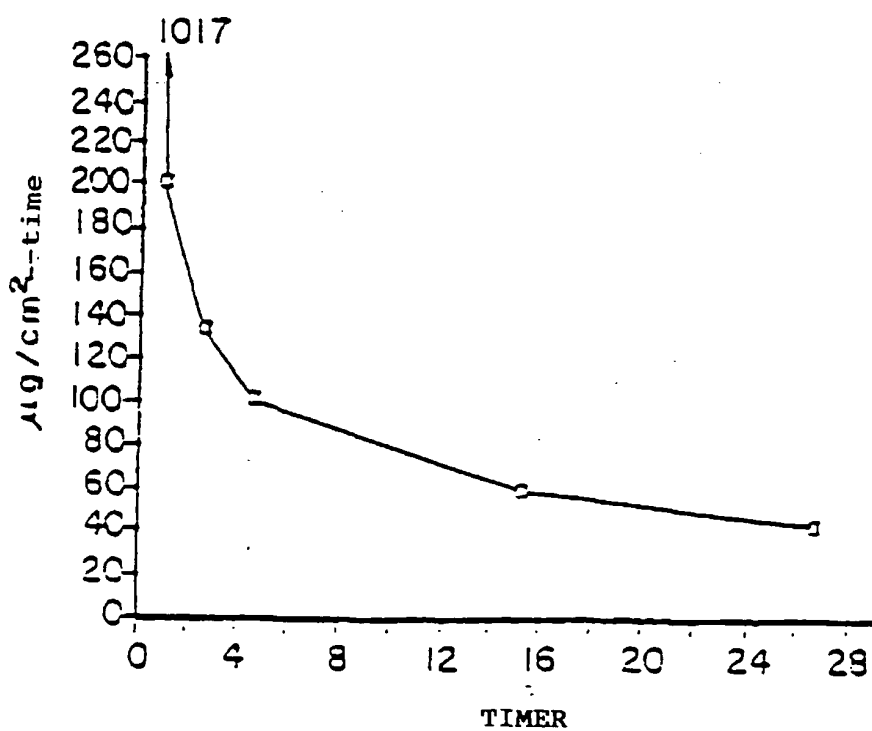


FIG.4

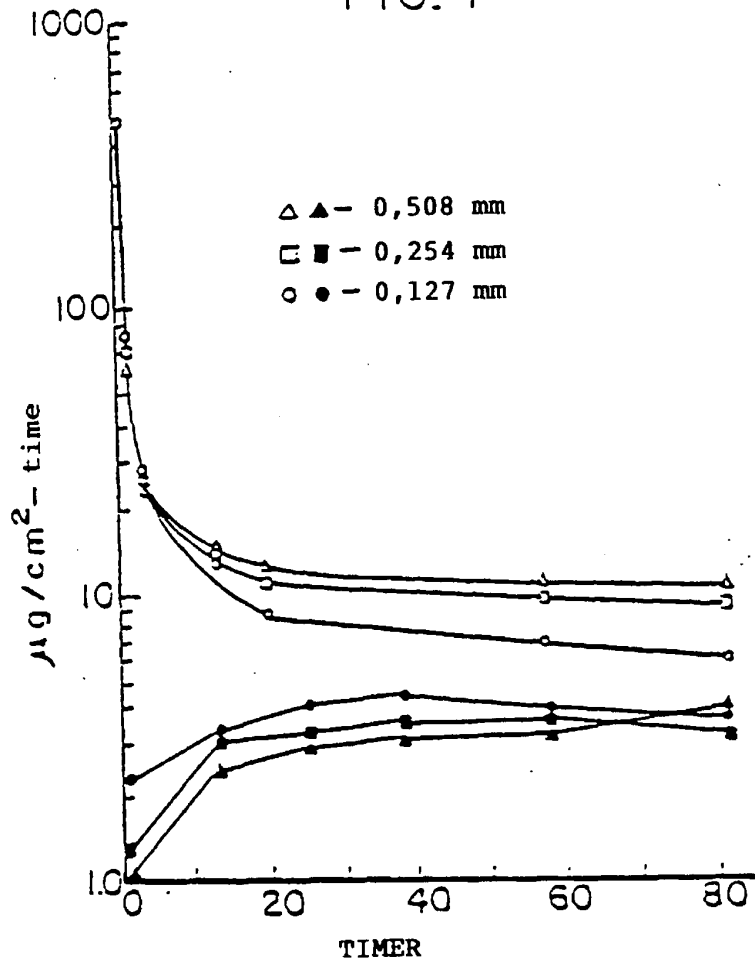


FIG.5

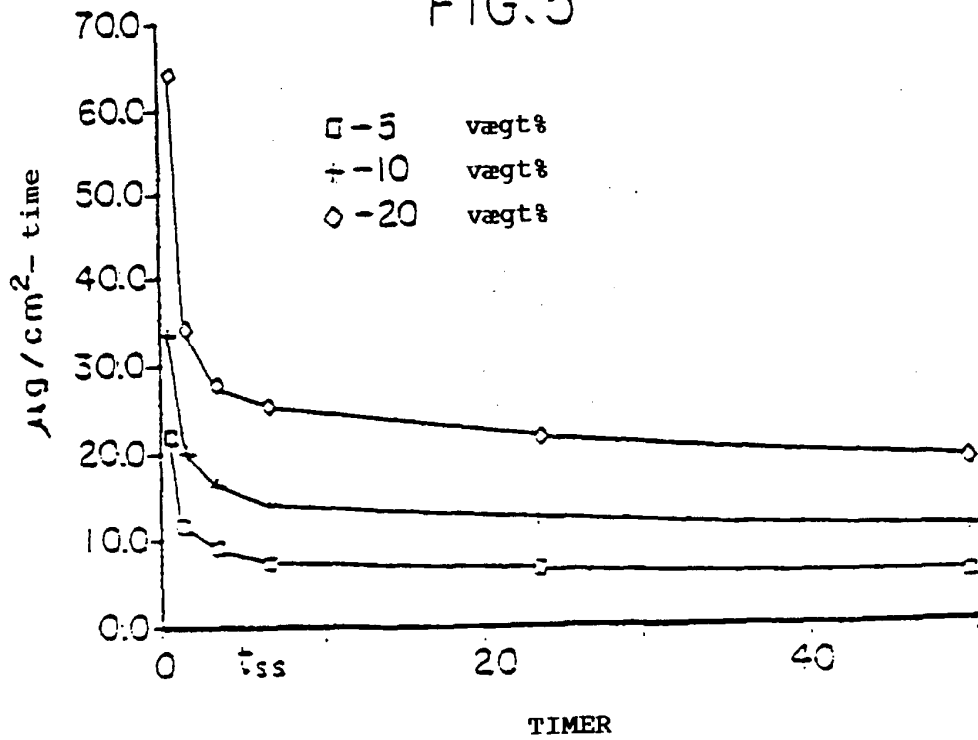


FIG. 6

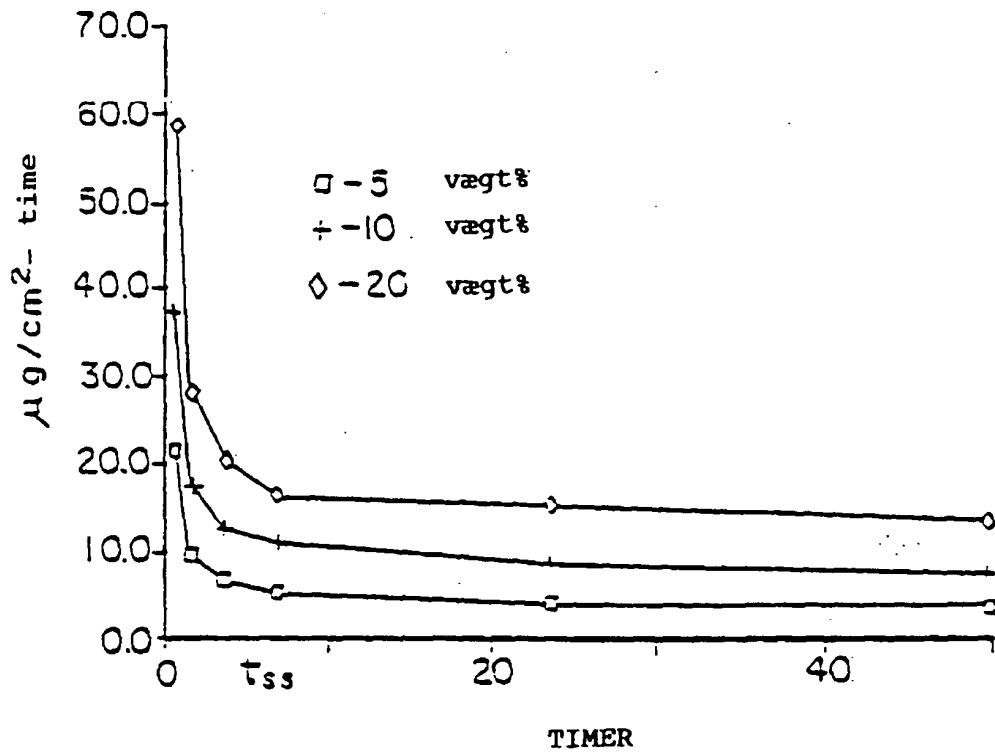


FIG. 7

