



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **176304**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ A 61 K 9/00, 47/30, 47/14

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	884474	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	07.10.88	søknadsnummer	
(24) Løpedag	07.10.88	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	10.04.89	(30) Prioritet	09.10.87, DE, 3734223
(44) Utlegningsdato	05.12.94		

(71) Patentsøker	Boehringer Ingelheim KG, D-55218 Ingelheim, DE
(72) Oppfinner	Herbert Stricker, Neckargemünd, DE
	Günther Entenmann, Ingelheim am Rhein, DE
	Otto Kern, Ingelheim am Rhein, DE
	Michel Mikhail, Ingelheim am Rhein, DE
	Bernd Zierenberg, Bingen, DE
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske implantater på basis av polylaktid**

(56) Anførte publikasjoner NO C 162103, US 4962091

(57) Sammendrag

Det beskrives et implanterbart, biologisk nedbrytbart virkestoff-friggjeringssystem bestående av et bærer materiale på basis av poly-D,L-laktid og et virkestoff innarbeidet i dette, samt eventuelt farmasøytiske hjelpestoffer, hvor bærer materialet inneholder definerte tilsetnings-andeler i form av poredannere, opp til ca. 10 vektprosent av et fysiologisk akseptabelt oppløsningsmiddel eller av myknere og/eller lavmolekylær melkesyre.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske implantater på basis av polylaktid.

Det er idag kjent tallrike virkestoff-frigjøringssystemer som er implanter- eller injiserbare. Slike systemer anvendes fortrinnsvis når et virkestoff skal gis over et lengre tidsrom og peroral administrasjon ikke er mulig, pålitelig eller hensiktsmessig. Ved siden av den humane anvendelse er parenterale applikasjonsformer ved oppdrett av dyr eller ved terapi ved sykdommer hos dyr, av spesiell interesse. Den tradisjonelle dosering av legemidler ved tilblending i fôret har den alvorlige ulempe at den opptatte medikamentmengde ikke er tilstrekkelig nøyaktig.

Implanterbare virkestoff-frigjøringssystemer bør fylle følgende kriterier:

Virkestoffet bør avgis med konstant hastighet over et lengre tidsrom. Implantatet bør nedbrytes innenfor et tilmålt tidsrom slik at operativ fjerning av implantatet etter avgivning av virkestoffet faller bort. Dessuten er det en fordel dersom virkestoff-frigjøringen fra bæremidlet kan innstilles slik at den kan varieres, hvorved frigjøringsgraden kan tilpasses både virkestoffet og terapien.

Det har vært foreliggende oppfinnelses oppgave å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske implantater på basis av polylaktid, som gir biologisk nedbrytbart virkestoff-frigjøringssystem som frigjør virkestoffet i tilnærmet konstant hastighet over et lengre tidsrom og som nedbrytes over et akseptabelt tidsrom.

Oppgaven er løst gjennom en fremgangsmåte for fremstilling av et implanterbart, biologisk nedbrytbart virkestoff-frigjøringssystem bestående av et bærer materiale på basis av poly-D,L-laktid og et virkestoff innarbeidet i dette, samt eventuelt farmasøytiske hjelpestoffer, hvor bærer materialet inneholder definerte poredannere, opp til 10 vektprosent av en eddiksyreester og eventuelt polylaktid med molekylvekt mellom 500 og 5000 Dalton. Fremgangsmåten karakteriseres ved at en oppløsning av polymeren som inneholder virkestoff og tilsetninger, helles ut til en film som

deretter tørkes, hvorpå filmen snittes opp i passende strimler, eller et granulat bestående av polymeren, virkestoffet og tilsetningene, ekstruderes til slanger, eventuelt med et hylster, eller til staver som så snittes opp i de

5 ønskede lengder.

Poly-D,L-laktider er kjent i et bredt molekylvektsområde. For implantatet som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, er fortrinnsvis de middel-molekylære poly-D,L-laktid-typer egnet som har en egenviskositet på mellom 0,15 og

10 4,5 (målt i kloroform ved 25°C, c = 100 mg/100 ml).

I en foretrukket utførelsesform består bærer materialet for implantatet av poly-D,L-laktid.

I en annen utførelsesform består implantatet fremstilt i henhold til oppfinnelsen, av en kopolymer av poly-D,L-laktid og polyglykolid, hvor imidlertid glykolid-andelen av kopolymerisatet ikke bør overskride 50 vektprosent.

15

Det er nå gjort det overraskende funn at nedbrytningshastigheten av implantatet kan styres gjennom et definert innhold av eddiksyreester eller et annet fysiologisk akseptabelt oppløsningsmiddel eller en mykner, eller av en oppløsningsmiddelblanding, som forblir kvantitativt i polymeret også etter lengre oppbevaring. Dette er av avgjørende betydning da implantatet på den ene side skal nedbrytes tilstrekkelig raskt, mens en for hurtig nedbrytning av implantatet på den

20

25

annen side fører til en ukontrollert frigjøring av virkestoffet. Innholdet av eddiksyreester kan utgjøre inntil 10%, hvorunder en tiltagende andel av eddiksyreester påskynder nedbrytningen av poly-D,L-laktidet. Det er gunstig med en virkestoff-frigjøring som tilsvarer halveringstider på mellom

30

3 og 60 dager og en deretter inntredende nedbrytning av implantatet i løpet av ca. 120 dager. Under enkelte omstendigheter kan selvsagt også kortere frigjørings- og nedbrytningshastigheter være fordelaktig.

Det er også fastslått at tilsetningen av eddiksyreester merkelig nok påvirker nedbrytningshastigheten av implantatet, men ikke har nevneverdig innflytelse på virkestoff-frigjøringen.

35

Egnede eddiksyreestere for anvendelse ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, er alkylestere av eddiksyre, som f.eks. metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, tert-butyl-, n-pentyl-, sek-pentyl-, isopentyl- og tert-pentylester. Spesielt foretrukket er eddiksyreetyl-ester.

I henhold til en ytterligere utførelsesform kan implantatet fremstilt i henhold til oppfinnelsen, også inneholde lavmolekylære polymerer som f.eks. poly(L-melkesyre), poly(D-melkesyre), poly(D,L-melkesyre), poly(glykolsyre), poly(L-melkesyre-ko-glykolsyre), poly(D-melkesyre-ko-glykolsyre), poly(D,L-melkesyre-ko-glykolsyre). Foretrukket er poly(L-melkesyre) og poly(D,L-melkesyre). Molekylvektene (bestemt ved endegruppe-titrering) utgjør 500 til 5000, fortrinnsvis 1500 til 2500.

Disse tilsetninger muliggjør alene eller i kombinasjon med en eddiksyreester, likeledes en regulering av implantatets nedbrytningshastighet.

En påvirkning av virkestoff-friggjøringen kan foretas på forskjellige måter:

- a) Tilsetning av en poredanner, som f.eks. laktose,
- b) virkestoffets tilstand (oppløst, suspendert, partikkelstørrelse),
- c) bæremidlets forarbeidningsform (monolytt, polydispers, skiktanordning).

Ved siden av forbindelser som påvirker nedbrytningshastigheten av bærer materialet, inneholder implantatet fremstilt i henhold til oppfinnelsen også stoffer i form av poredannere som muliggjør en regulering av virkestoff-friggjøringen. Egnede poredannere er eksempelvis vannløselige farmasøytisk akseptable monosakkarider og disakkarider. Laktose er å foretrekke, men glukose, fruktose, xylose, galaktose, sukrose, maltose, sakkarose og beslektede forbindelser som manitt, xylitt, sorbitt egner seg også. Andre egnede hjelpestoffer er salter som laktater, glykonater eller succinater av natrium, kalium eller magnesium.

En rask initial frigjøring av virkestoffet (etter foretatt implantasjon) fra bærer materialet, oppnås når fri-

gjøringshastigheten av poredanneren er meget større enn frigjøringshastigheten for virkestoffet. Dette er for eksempel tilfelle når poredanneren, f.eks. laktose, har god løselighet og liten partikkelstørrelse.

5 En senere innsettende, påskyndet frigjøring av virkestoffet oppnås når oppløseligheten av poredanneren er betydelig mindre enn oppløseligheten av virkestoffet, som f.eks. når poredanneren er lite løselig i vann. Gjennom den utsatte, påskyndede frigjøring av virkestoffet, oppnås at det
10 lineære frigjøringsforløp av virkestoffet også sikres ved mer langvarig administrasjon.

Ved å utnytte de beskrevne parametere kan det fremstilles implantater som oppviser en individuell innstillbar frigjøringsså vel som nedbrytningshastighet.

15 Det monolytiske implantat kan, i henhold til oppfinnelsen, injiseres eller implanteres i form av småstaver eller slangeformede legemer. De små stavene har hensiktsmessig slike dimensjoner at de kan implanteres med en injeksjonsnål eller en trokar. Eksempelvis utgjør lengden av en stav ca.
20 3 cm og diameteren ca. 2,8 mm.

De følgende beskrevne former foretrekkes:

- A) massive staver
- B) sammenrullede filmer
- C) omkapslede staver
- 25 D) slangeformede legemer
- E) omkapslede slangeformede legemer.

Samtlige utførelsesformer av implantatet fremstilt i henhold til oppfinnelsen, kan bygges opp i flere skikt, og for eksempel fremstilles etter følgende fremgangsmåte.

30 I den oppløste polymer, med f.eks. eddiksyreetyler som oppløsningsmiddel, suspenderes virkestoffet og tilblandes tilsetningsstoffene i henhold til oppfinnelsen. Om ønskes, kan den oppløste polymer ved siden av virkestoff og tilsetninger, tilsettes ytterligere farmasøytiske hjelpestoffer. Suspensjonen helles deretter ut på en flate og tørkes til en film.
35 Herunder innstilles tørkebetingelsene slik at den ønskede restmengde av oppløsningsmiddel, i alminnelighet mellom 1 og

7%, forblir i polymeren. De tørkede filmene har en skikt-tykkelse på mellom 30 og 1000 μ , fortrinnsvis ca. 100 μ . Apparaturl og fremgangsmåte for fremstilling av slike filmer er kjent for fagmannen og trenger ingen ytterligere beskrivelse. Det er selvsagt at tørkeprosessen må utføres med en viss omhu (langsomt, små temperatur- og vakuu-fuktighetsvariasjoner) slik at filmen holder seg plan.

Filmer med flere skikt kan oppnås ved ny påførsel av polymeroppløsning (med eller uten virkestoff).

Etter at filmen er tørket, snittes den opp i småstaver av ønsket lengde.

Småstavene av type B består av én eller flere opprullede en- eller flerskikts polymerfilmer.

Implantatet av B-type fremstilles i henhold til oppfinnelsen likeledes av virkestoffholdige filmer, hvor filmtykkelsen imidlertid er vesentlig mindre, vanligvis mellom 30 og 500 μ m, fortrinnsvis 70-90 μ m. Etter tørkingen snittes filmene opp og rulles sammen til staver av ønsket diameter, inntil 3 mm, som deretter tilskjæres i de ønskede lengder. Stavene kan rulles opp på en slik måte at kjernen inneholder et hulrom. Når det gjelder laminatet av type B, kan også flere filmer legges over hverandre eller, fortrinnsvis, støpes ovenpå hverandre, og så rulles sammen til én stav. Ved kombinasjon av flere filmskikt, kan virkestoffer kombineres og skikt av ulik virkestoff-konsentrasjon tilberedes. De enkelte skikt kan ha forskjellige frigjøringshastigheter.

Ved siden av en alternerende skikt-rekkefølge, er det også mulig å først danne en opprullet kjerne og deretter utenpå anbringe ytterligere filmskikt.

Ved bruk av filmskikt med ulik frigjørings-karakteristikk kan det med et implantat oppnås at forskjellige virkestoffer avgis i en forut fastlagt tidsrekkefølge. Det er ikke absolutt nødvendig at alle filmskikt inneholder virkestoff.

Ved fremstilling av implantat av type B bør filmene ha et relativt høyt innhold av oppløsningsmiddelrester (ca. 10%) når de rulles sammen. Herved unngås at filmene blir sprø. De ferdig opprullede småstavene blir deretter på nytt underkastet

en tørkeprosess for å innstille det ønskede innhold av oppløsningsmiddelrester.

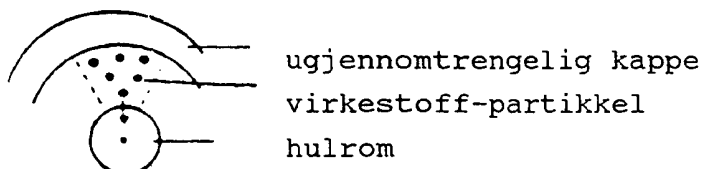
Implantater av type C og D og E kan med fordel fremstilles ved ekstrusjon eller sprøytestøping av granulater av virkestoff og polymer eller kopolymer, eventuelt med tilsetninger, som f.eks. polymelkesyre, en mykner som f.eks. triacetin eller en poredanner, som f.eks. laktose.

Virkestoff-frigjøringen for de omkapslede formene C og E skjer som følge av deres konstruksjon på forskjellige måter. Det suspenderte virkestoffet i kjernen til stav med form C, diffunderer gjennom porer som dannes i kapselen ved utløsningen av f.eks. laktose. Avgjørende frigjøringsfaktorer er derfor beladningsgraden av kapselen og partikkelstørrelsen av laktosen.

I motsetning til de omkapslede formene av type C som inneholder en massiv virkestoffholdig kjerne og er omhyllet av en "porøs" kappe, består implantatene med form E av en virkestoffholdig hulsylinder (slange) som på utsiden er omhyllet av en kappe som er ugjennomtrengelig for virkestoffet.

Ved form E kan virkestoffet suspendert i det slangeformede legemet - når kappen er porefri og ugjennomtrengelig - kun frigjøres i legemets hulrom. Ved dette system blir de stadig lengre kanaler, dvs. diffusjonsstrekningene, kompensert av virkestoffmengden i et segment, som er større jo større avstanden fra sylinderaksen er.

Figur A



Figur A viser et snitt gjennom utførelsesform E.

Utslagsgivende frigjøringsfaktorer ved siden av polymer-nedbrytning og virkestoffinnhold er i dette tilfelle dimensjonene, som f.eks. lengden og den indre diameter av det slangeformede implantat. Selvsagt består den virkestoff-
5 ugjennomtrengelige kappe for implantatene med form E av et biologisk nedbrytbart polymer, fortrinnsvis et poly-D,L-laktid. En vesentlig fordel med implantater med denne form er at virkestoff-frigjøringen skjer tilnærmet lineært.

10 Implantater av denne type kan også fremstilles på basis av de tidligere beskrevne filmer, hvorunder den ytre film består av et virkestoff-fritt og virkestoff-ugjennomtrengelig skikt.

Funn hittil har vist at implantat (type A og B) fremstillet etter "oppløsningsmiddelmetoden" oppviser et annet
15 nedbrytningsmønster enn ekstrudatene, dvs. ekstrudatene nedbrytes langsommere ved den samme polymersammensetning (sml. Fig.1). Forskjellen beror på at det ikke kan innstilles et definert, høyere innhold av oppløsningsmiddelrest på grunn av den relativt høye temperatur ved ekstrusjonen.

20 Virkestoff-avgivningssystemer (implantater) fremstilt i henhold til oppfinnelsen som fremstilles ved ekstrusjons- eller sprøytestøpeteknikk, kan hensiktsmessig fremstilles på basis av et poly-D,L-laktid med en egenviskositet på mellom 0,15 og 1,0. Polymerer med lavere viskositet (0,15) kan
25 bearbeides allerede ved lavere temperaturer enn 100°C, noe som har en gunstig virkning på den termiske belastning av det innblandede legemiddel.

Implantater som fremstilles av et poly-D,L-laktid med lavere viskositet, oppviser både en hurtigere frigjøring av
30 virkestoffet og en raskere nedbrytning av implantatet enn tilfellet er ved høyere viskositeter ($> 0,3$) slik at et implantat eventuelt også kan være nedbrutt allerede etter 10 uker.

Poly-D,L-laktider med lavere viskositet lar seg frem-
35 stille av poly-D,L-laktider av høyere viskositet ved partiell hydrolyse.

Virkestoff-frigjøringen av implantatene fremstilt i henhold til oppfinnelsen, kan forsinkes gjennom et ytterligere overtrekk av et lav-molekylært poly-D,L-laktid som ikke inneholder, men er gjennomtrengelig for virkestoff. Derved forhindres at det skjer en for rask frigjøring av virkestoffet i startfasen umiddelbart etter foretatt implantasjon.

Egnede virkestoffer er slike som foreligger i suspendert form i polymeren. Spesielt egnet er f.eks. de vannløselige saltformene av baser, som f.eks. hydroklorider eller hydrobromider, særlig Clenbuterolhydroklorid.

Ved veterinærmedisinsk anvendelse kan dessuten de i det følgende nevnte stoffgrupper og forbindelser benyttes i henhold til oppfinnelsen.

- Glukokortikoider for fødselsinduksjon, f.eks.

dexametason, betametason, flumetason, samt deres estere og derivater.

- Gestagener til brunst-synkronisering, brunst- og løpetids- undertrykkelse.

- β_2 -adrenergika for terapeutisk og profylaktisk bruk ved respirasjonssykdommer, til forhindring av abort og fødsel, til vekstfremming og stoffskiftepåvirkning, som f.eks. Clenbuterol, 4-(2-tert-butylamino-1-hydroksyetyl)-2-cyano-6-fluor-fenylkarbaminsyreetylerhydroklorid, α -[[[3-(1-benzimidazolyl)-1,1-dimetylpropyl]-amino]-metyl]-2-fluor-4-hydroksy-benzylalkohol-metansulfonat-monohydrat, 1-(4-amino-3-cyanofenyl)-2-isopropyl-aminoetanol,

- β -blokkere for "MMA-profylakse", for å redusere transport-stress, α_2 -adrenergika mot enteritiske sykdommer og til behandling av hypoglykemiske tilstander, samt for sedasjon (f.eks. klonidin, 2-[2-brom-6-fluorfenylimino]-imidazolidin,

- benzodiazepiner og derivater som f.eks. Brotizolam for sedasjon,

- antiflogistika til antiinflammatorisk terapi, f.eks. Meloxicam,
- somatotropin og andre peptidhormoner for prestasjonsøkning,

- endorfiner for stimulering av vom-motorikken,
- steroidhormoner (naturlige og syntetiske) for vekst-fremming, f.eks. østradiol, progesteron og estere og syntetiske derivater av disse, som f.eks. Trenbolon,
- 5 - antiparasitære midler for bekjempelse av endo- og ekto-parasitter, f.eks. Avermectin,
- hjerte- og kretsløpsaktive substanser, f.eks. etilefrin eller Pimobendan.

10 På det humanmedisinske område kan implantatene fremstilt i henhold til oppfinnelsen med fordel anvendes for tilførsel av hormoner, spesielt antikonsepsjonelt, eller av cytostatika.

Det kan benyttes virkestoffer både med systemisk og med lokal virkning.

15 Et foretrukket anvendelsesområde for implantatene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er lokal cancerterapi.

I de etterfølgende eksempler skal oppfinnelsen forklares nærmere. I eksemplene benyttes følgende polymerer:

20	D,L-polylaktid I []	= 1,0	($\frac{100 \text{ ml}}{\text{g}}$)	= MV*	= 123.000
	D,L-polylaktid II []	= 2,2	"	= MV	= 300.000
	D,L-polylaktid III			MV	= 11.500
	D,L-polymelkesyre (MV = 2000)				
25	= grenseviskositetstall (intrinsic viscosity)				
	* bestemt ved gasskromatografi (standard: polystyren)				

Eksempel 1

30 (Polymer-nedbrytningsfaktorer: forarbeidningsmetode, taktisitet, molmasse)

25 g D,L-polylaktid I oppløses i 75 g eddiksyreetylster og trekkes ut til en film på et glatt underlag med en spredekniv. Etter tørking over minst 24 timer gjentas dette to, resp. tre ganger, til det er oppstått en flerskiktsfilm på 35 250 μ tykkelse. Deretter tørkes filmen ved 23°C og deretter ved 40°C i vakuum til et på forhånd bestemt restinnhold av oppløsningsmiddel, snittes opp i 3 x 2,5 cm stykker og formes til ruller (lengde 3 cm, Ø 2,8 mm).

Implantater fremstillet ved hjelp av oppløsningsmetoden oppviser et annet forhold med hensyn til molmasse-reduksjon i en buffer-oppløsning, enn f.eks. implantater oppnådd ved ekstrusjon, dvs. de har en fordelaktig raskere nedbrytning (Fig. 1). Med hensyn til nedbrytningshastigheten spiller polymerets taktisitet en større rolle enn den molare masse, resp. grenseviskositet [] (Fig. 2). At in vitro-nedbrytnings-hastigheten stemmer godt overens med in vivo-verdier, viser Fig. 3.

Det inntreffer en signifikant massereduksjon både in vivo og in vitro etter ca. 70 dager, dvs. etter at grenseviskositeten er sunket til en verdi på [] 0,3 (100 ml/g) (se Fig. 4).

Ved anvendelse av implantatet til sau, rotte og mus kunne det i observasjonstidsrommet (inntil 140 dager) ikke fastslås noen spesiell reaksjon, dvs. implantatet oppviste god lokal forlikelighet (Tabell 1).

I stedet for å benytte oppløsningsmetoden, kan tilsvarende sammensatte formlegemer også fremstilles ved ekstrusjon (kjerne med kappe) av granulater av polymer, virke- og tilsetningsstoffer.

Eksempel 2

(Polymernedbrytningsfaktorer: eddiksyreetylerinnhold, polymelkesyretilsetning)

Ruller av flerskikts-film fremstilles som beskrevet i Eksempel 1, hvorunder, når det gjelder charge I 50% av D,L-polylaktidet erstattes med D,L-polymelkesyre (molmasse 2000). Fig. 5 viser at molmassereduksjonen i vandig medium påskyndes av et innhold på 4%, resp. 7%, eddiksyreetyler, men derimot ikke med 1%. I denne henseende har tilsetningen av 50% D,L-polymelkesyre en utpreget virkning.

Massereduksjonen forholder seg til molmassereduksjonen som beskrevet i Eksempel 1 (Fig. 6).

Eksempel 3

(Virkestoff-frigjøringsfaktor: bæreroppbygning)

25 g D,L-polylaktid II ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g)) oppløses i
75 g eddiksyreetyler, hvori det suspenderes 5,0 g
5 Methotrexat (MTX) partikkelstørrelse ($30 \mu\text{m} = x = 60 \mu\text{m}$),
hvorpå det analogt med Eksempel 1 fremstilles treskikts-filmer
med en skikttykkelse på 0,80 mm, hvorav det øverste og
nederste polymerskikt er virkestoff-fritt. Etter at rest-
innholdet av oppløsningsmiddel har nådd 7%, snittes fler-
10 skikts-filmen, til forskjell fra Eksempel 1, opp i staver på 1
x 1 x 10 mm.

Fra slike implantater frigjøres MTX med konstant hastighet på $63 \mu\text{g/dag}$ i løpet av 10-60 dager både in vivo og in vitro, uten at polymermassen avtar nevneverdig (Fig. 7).

Eksempel 4

(Virkestoff-frigjøringsfaktor: laktosetilsetning)

8,8 g D,L-polylaktid II ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g)) oppløses i
45 g eddiksyreetyler og i denne suspenderes 2,7 g
20 Clenbuterol . HCl ($20 \mu = x = 53 \mu\text{m}$), hvorpå det fremstilles
en treskikts-film tilsvarende Eksempel 1. Når det gjelder
charge L suspenderes i polymeroppløsningen for det midtre
skikt dessuten 25 vektprosent laktose ($1-5 \mu\text{m}$).

Fig. 8 viser at Clenbuterol-frigjøringen i det vandige
25 medium lar seg påskynde og dermed styres gjennom laktosetilsetningen.

Eksempel 5

(Virkestoff-frigjøringsfaktor: polymelkesyretilsetning)

30 Treskikts-filmrullen L fra Eksempel 4 sammenlignes med en
analogt fremstillet tilberedning hvor 25% av D,L-polylaktidet
II er erstattet med D,L-polymelkesyre (molmasse 2000).

Mens Clenbuterol-frigjøringen i vandig medium sterkt påskyndes av polymelkesyretilsetningen, har restinnholdet av
35 eddiksyreetyler i området 1-4% ingen effekt på frigjøringsforholdet.

Polymelkesyre kan følgelig, som laktose, benyttes som en tilsetning som styrer frigjøringen.

Eksempel 6

5 (Virkestoff-frigjøringsfaktor: bæreroppbygning)
(Utførelsesform E)

10 D,L-polylaktid III uten virkestoff og et smeltegranulat på 3 vektdeler D,L-polylaktid III og en vektdel Clenbuterol (hydroklorid, 20-53 μm) opparbeides ved 90°C (massestemperatur) til en dobbeltvegget slange (hvilket er mulig både med en egnet ekstruder samt ved sprøytestøpeteknikk).

15 Et implantat av utførelsesform E - fremstillet i henhold til Eksempel 6 - med følgende dimensjoner ble benyttet for in vitro forsøk, dvs. polymernedbrytning og virkestoff-frigjøring: lengde 10 mm; hulrom: diameter - 2 mm; totaldiameter: 5 mm; ytre kappe: virkestoff-fri, ugjennomtrengelig; veggtykkelse 0,5 mm; indre slange virkestoffholdig, veggtykkelse: 1,0 mm.

20 Fig. 10 beskriver den tilnærmet lineære polymermassenedbrytning in vitro, med en halveringstid på ca. 70 dager, Fig. 11 den tilnærmet lineære Clenbuterol-frigjøring.

176304

13

Tabell I Patologi, implantathistologi

		Funn	
		<u>inntil ca. 60 dager:</u>	<u>fra ca. 100 dager:</u>
		lett kapsel- dannelse, lette betennelser vanlig makrofag- dannelse	lett arr- dannelse, ingen betennelser eller andre funn
Dyreslag	Anvendelse	en viss forekomst av celledetritus	
Arr	s.c., bak øret	normal reaksjon	ja
Mus	s.c., hals	normal reaksjon	ja
	s.c., rygg	normal reaksjon	ja
Rotte	intracerebral	normal reaksjon	ja
	intratumoral, rygg	normal reaksjon	ja

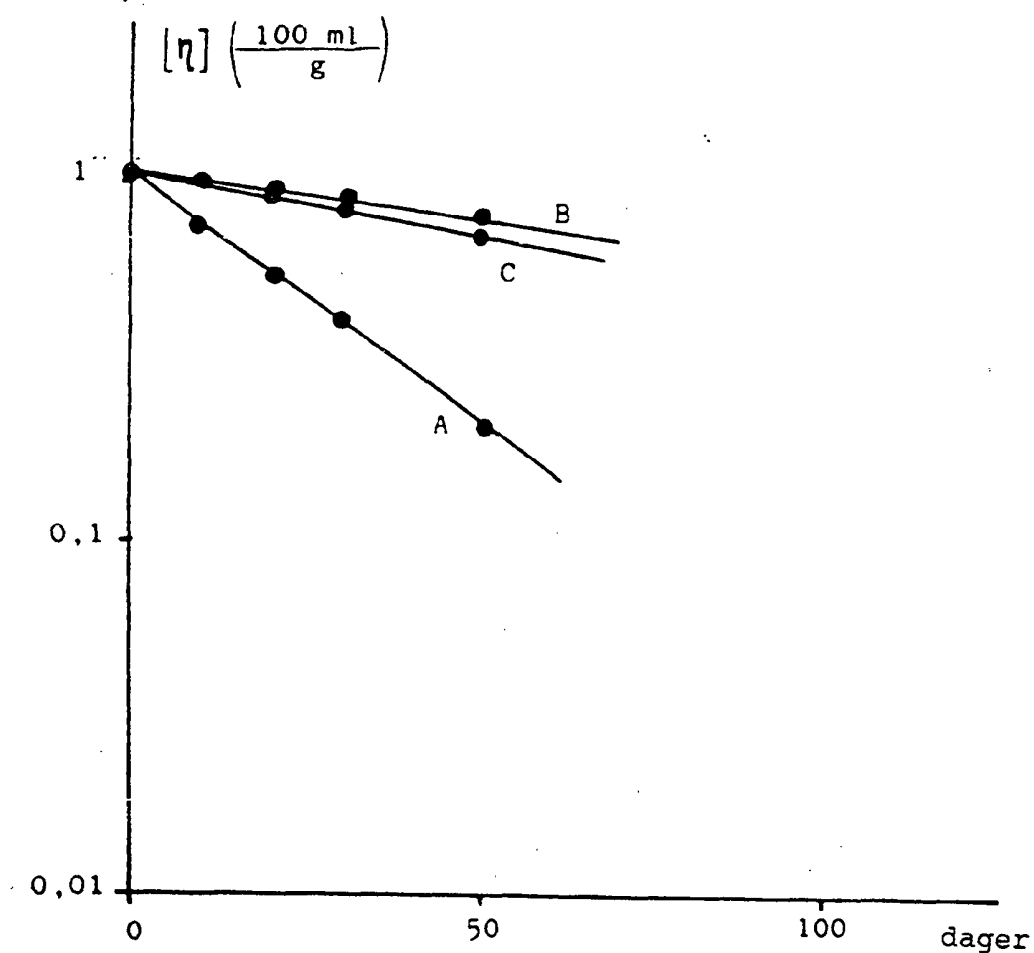


Fig. 1: Molmassereduksjon av polylaktid-implantater

$[\eta]$ = Grenseviskositet

Forsøksbetingelser in vitro: isoton fosfatbuffer pH 7,4; 37°C

A: sammenrullede staver av D,L-polylaktid I (oppløsningsmetode)

B: ekstrudatsylinder av D,L-polylaktid I

C: D,L-polylaktid I pulver

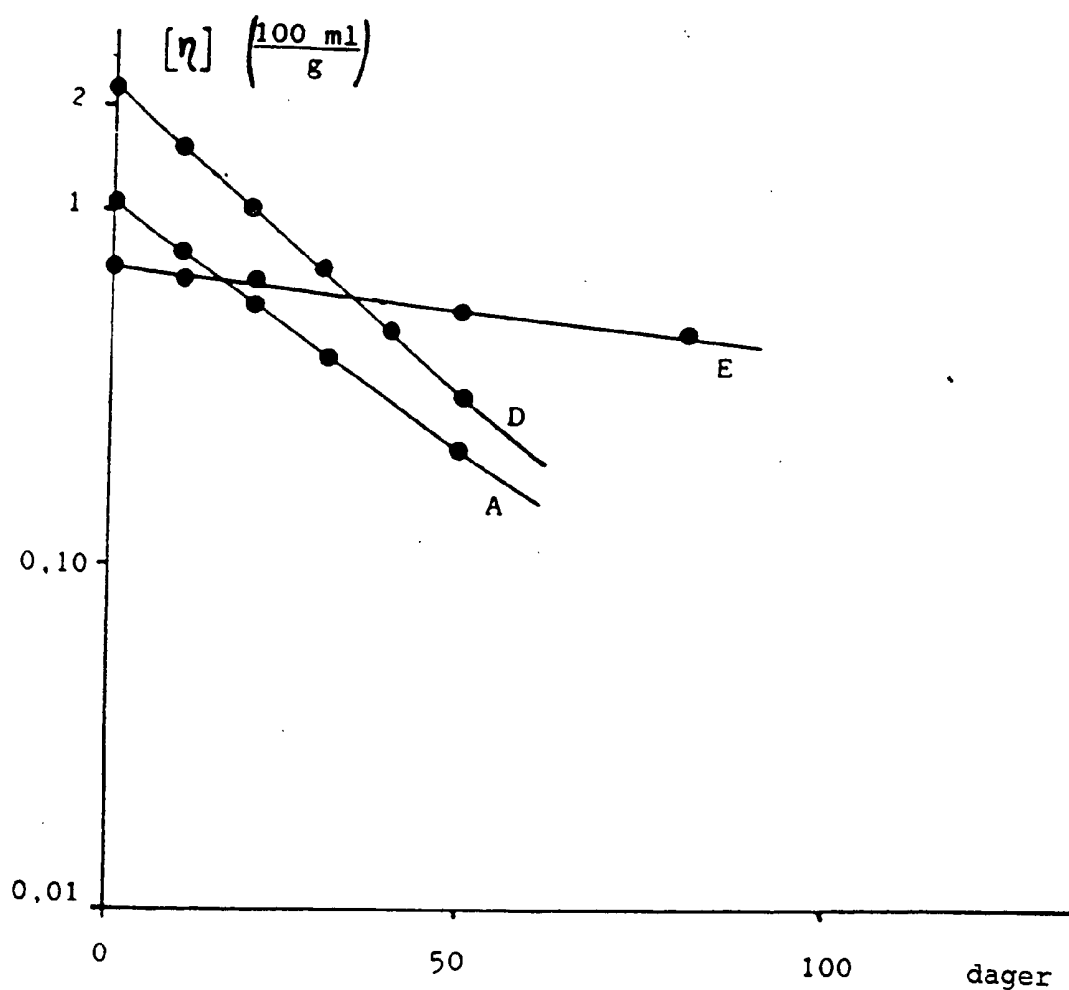


Fig. 2: Molmassereduksjon av polylaktid-implantater

Forsøksforbindelser in vitro: isoton fosfatbuffer pH 7,4; 37°C.
Tilberedning: sammenrullede staver av polylaktid (oppløsningsmetode)

A: D,L-polylaktid I; 7% eddiksyreetyler, $T_g = 26^\circ\text{C}$.

D: D,L-polylaktid II; 7% eddiksyreetyler, $T_g = 30^\circ\text{C}$.

E: L-polylaktid; 7% eddiksyreetyler, $F_p = 172^\circ\text{C}$ (sammenligningseksempel)

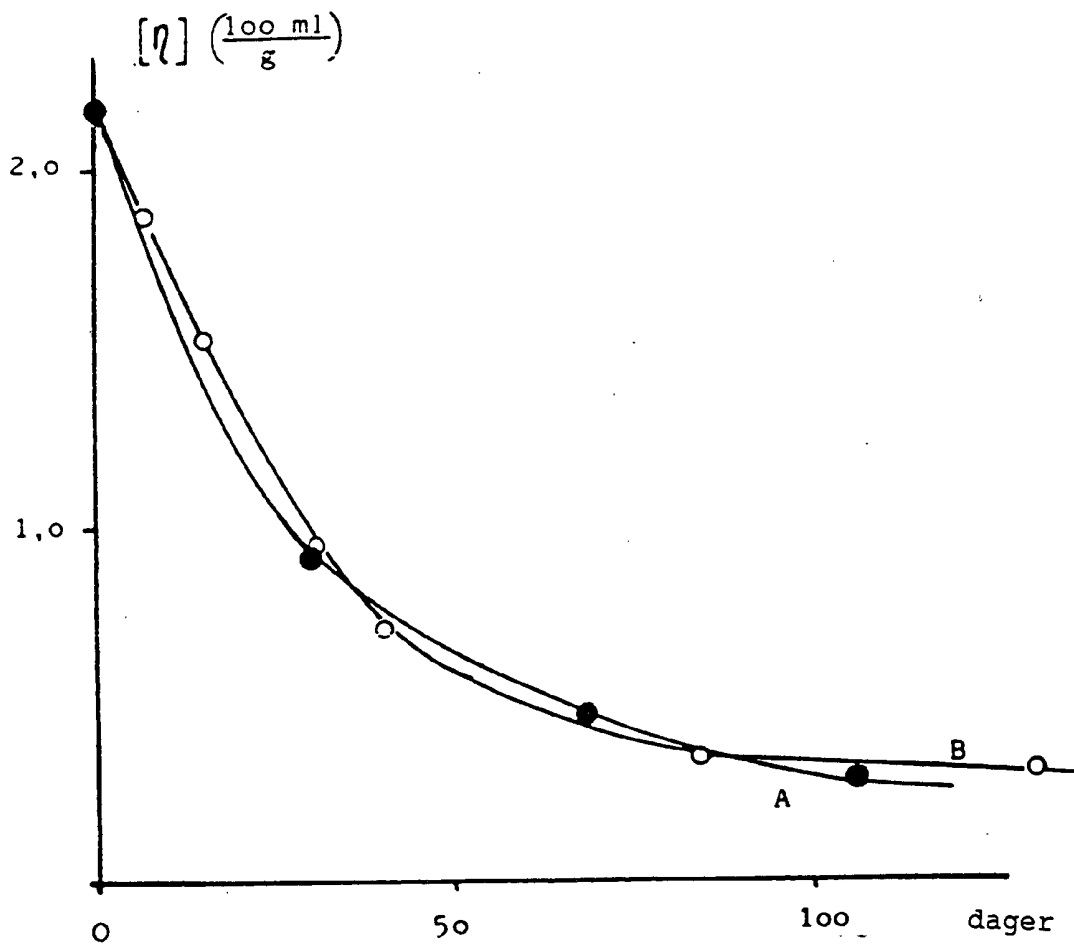


Fig. 3: Molmassereduksjon av D,L-polylaktid-implantater
Tilberedning: flerskikts-filmruller, charge D

A. Anvendelse: in vivo, sau, s.c.

B. in vitro, forsøksbetingelser: isoton fosfatbuffer; pH 7,4;
37°C.

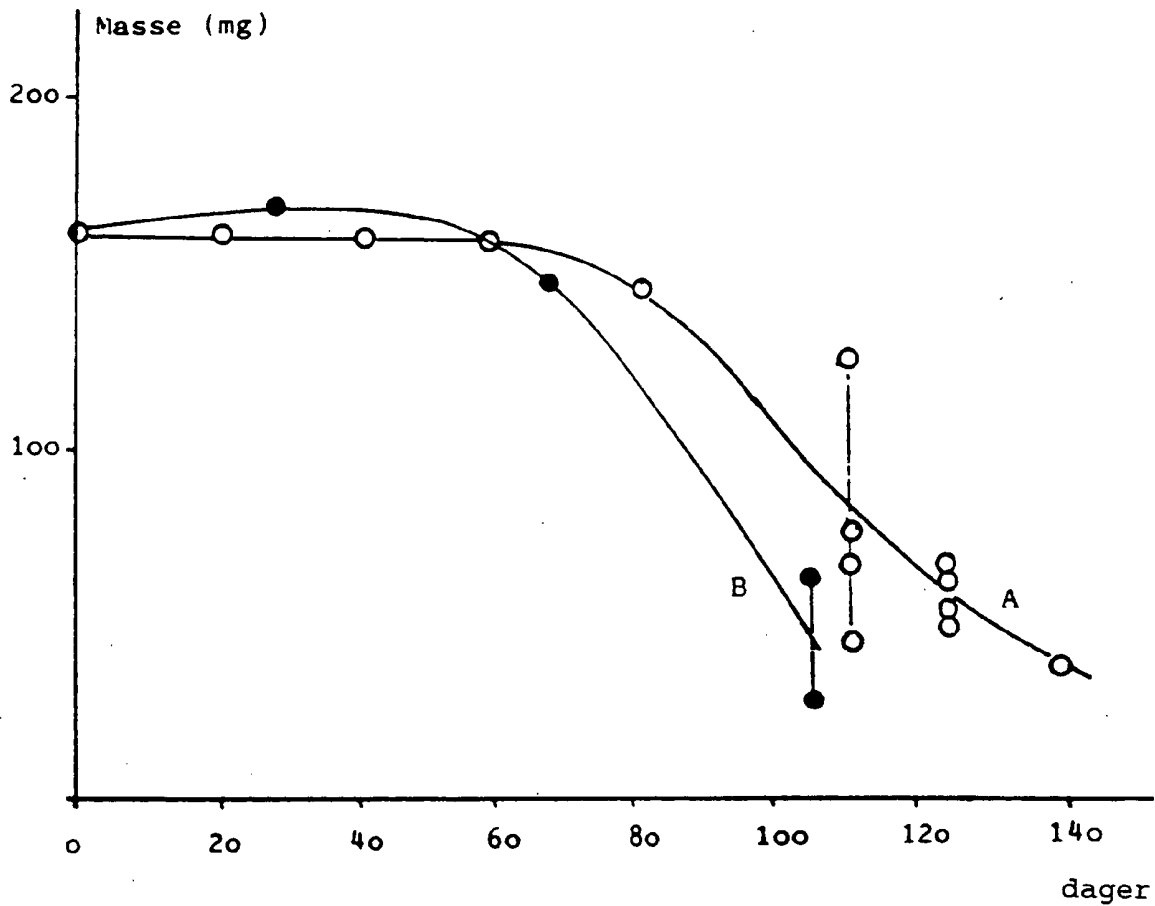


Fig. 4: Massereduksjon av polylaktid-implantater

Tilberedning: filmruller av D,L-polylaktid

($[\eta] = 2,19$ (100 ml/g));

charge D

A. in vitro forsøksbetingelser: isoton

Fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C.

B. Anvendelse: in vivo, sau, s.c.

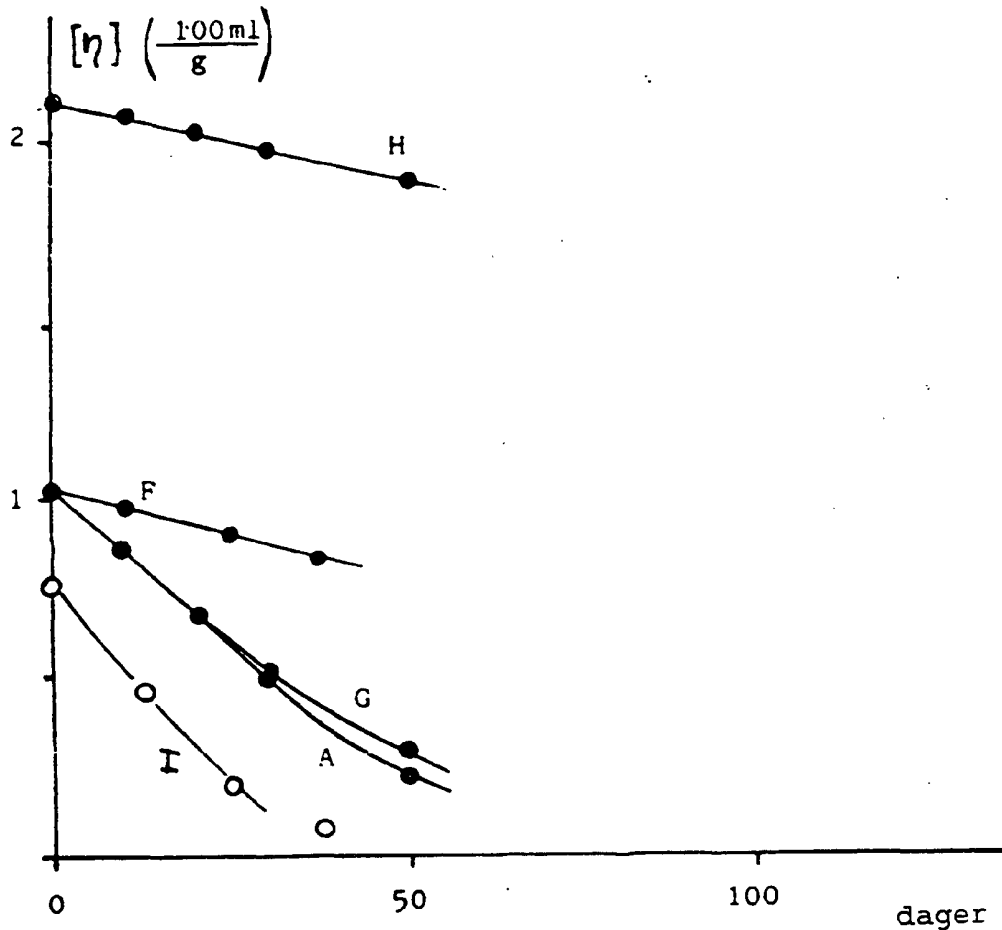


Fig. 5: Molmassereduksjon av polylaktid-implantater

Forsøksbetingelser in vitro: isoton fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C

Tilberedning: filmruller (oppløsningsmetode)

A: D,L-polylaktid I; 7% eddiksyreetyler; $T_g = 26^\circ\text{C}$

F: D,L-polylaktid I; 1% eddiksyreetyler; $T_g = 48^\circ\text{C}$

G: D,L-polylaktid I; 4% eddiksyreetyler; $T_g = 35^\circ\text{C}$

H: D,L-polylaktid II; 1% eddiksyreetyler; $T_g = 52^\circ\text{C}$

I: D,L-polylaktid II + 50% polymelkesyre (D,L); 1% eddiksyreetyler; $T_g = 30^\circ\text{C}$

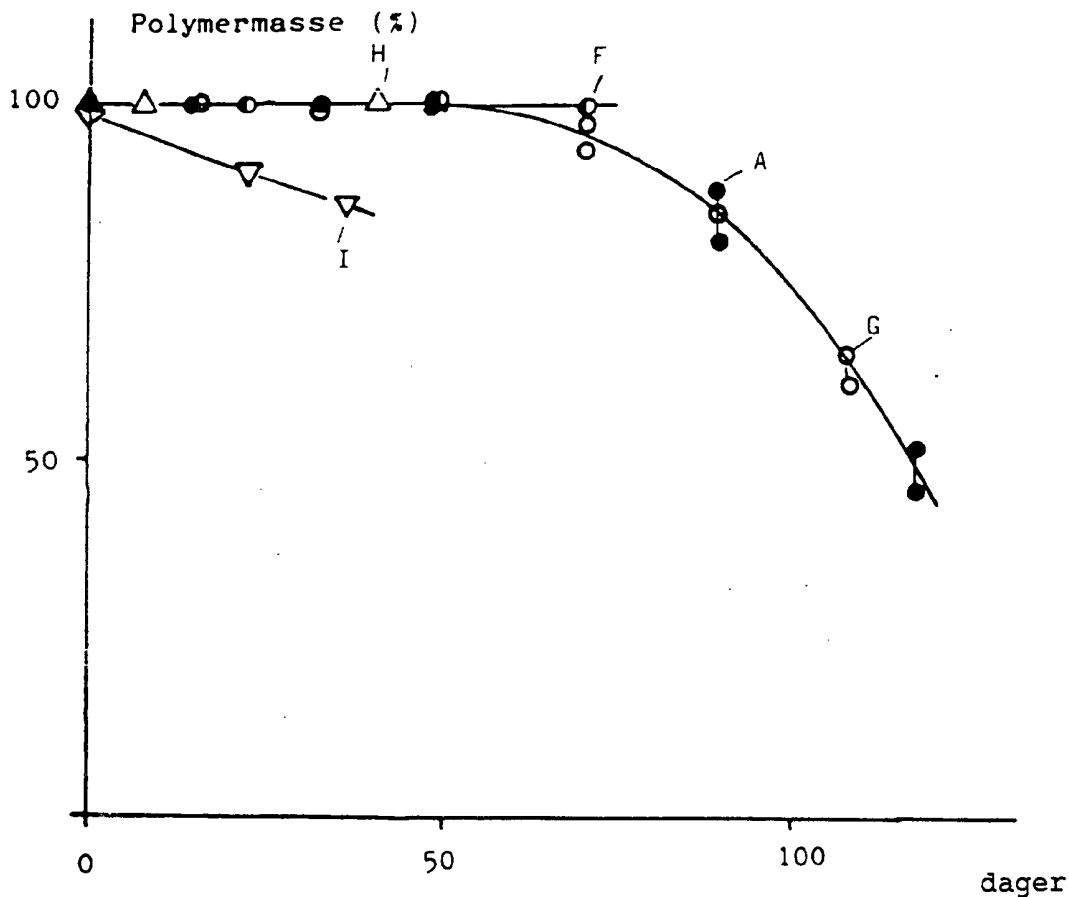


Fig. 6: Massereduksjon av D,L-polylaktid-implantater
 in vitro forsøksbetingelser: isoton fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C
 Tilberedning: filmruller (oppløsningsmetode)

A: D,L-polylaktid I; 7% eddiksyreetyler; Tg = 26°C

F: D,L-polylaktid I; 1% eddiksyreetyler; Tg = 48°C

G: D,L-polylaktid I; 4% eddiksyreetyler; Tg = 35°C

H: D,L-polylaktid II; 1% eddiksyreetyler; Tg = 52°C

I: D,L-polylaktid II + 50% polymelkesyre

1% eddiksyreetyler; Tg = 30°C

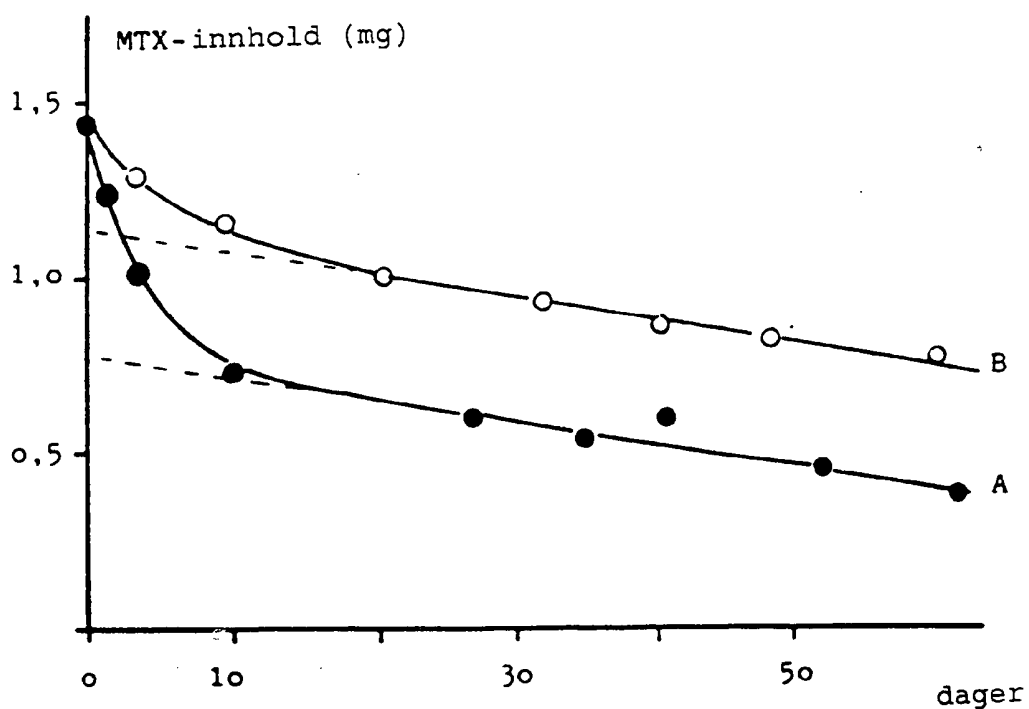


Fig. 7: Methotrexat-frigjøring (MTX) fra polylaktid-implantater

Tilberedning: flerskikts-staver av D,L-polylaktid

($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g)),

A. Anvendelse: Rotte, intracerebral

B. in vitro-betingelser: isoton fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C

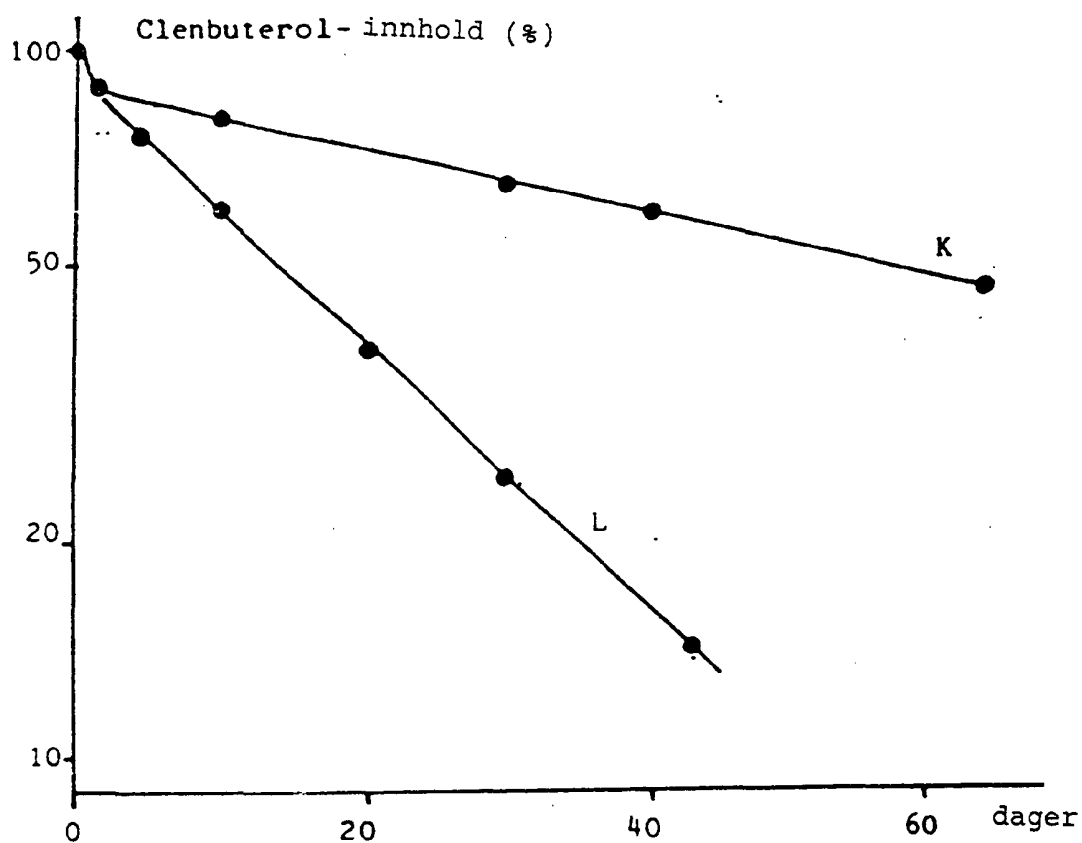


Fig. 8: Clenbuterol-friggjøring fra D,L-polylaktid-implantater in vitro-betingelser: isoton fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C.
Tilberedning: treskikts-filmruller ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g)) med 23,5 vektprosent Clenbuterol HCl og 4% eddiksyre-etylester

	Laktose (vektprosent)		
	1. skikt	2. skikt	3. skikt
K	0	0	0
L	0	25%	0

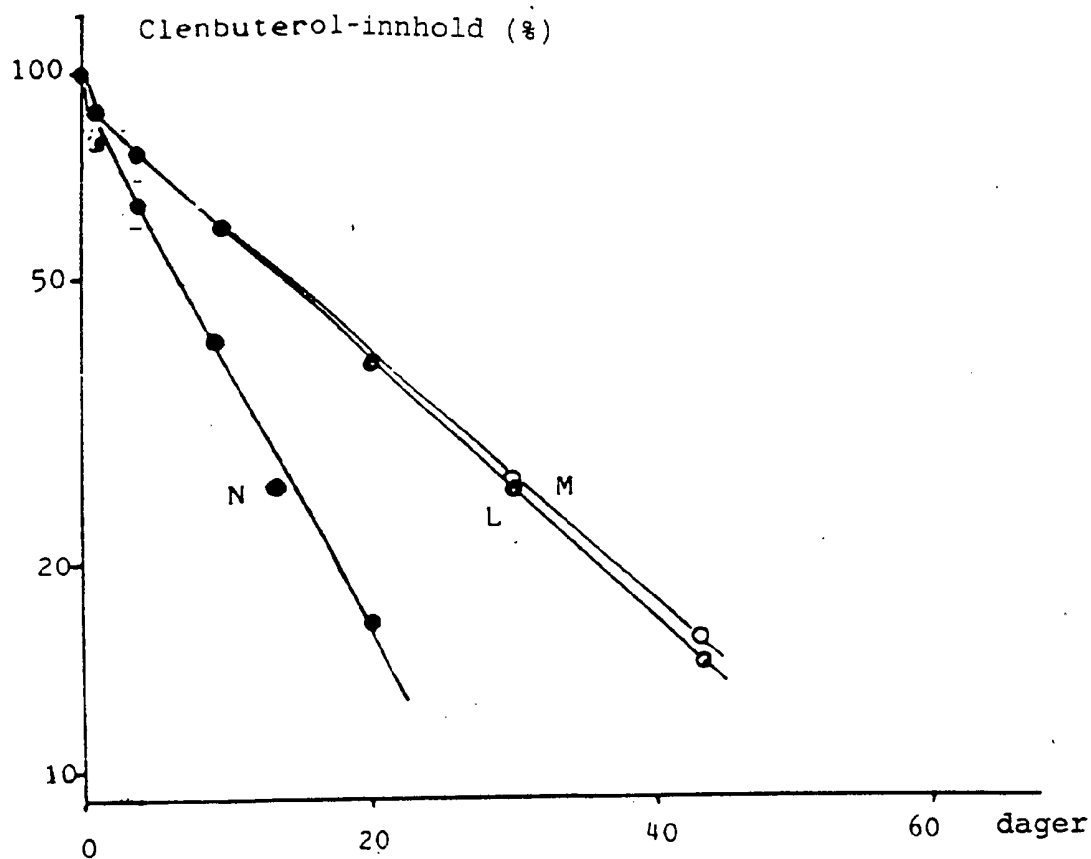


Fig. 9: Clenbuterol-friggjøring fra D,L-polylaktid-implantater

in vitro-betingelser: isoton fosfatbuffer; pH 7,4; 37°C

Tilberedning: tresvikts-filmruller med 10 vektprosent

laktose og 23,5 vektprosent Clenbuterol HCl

D,L-polylaktid II ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g))

Tilsetningsstoffer: L: 4% eddiksyreetyler

M: 1% eddiksyreetyler

N: 1% eddiksyreetyler + 25% D,L-polymelkesyre

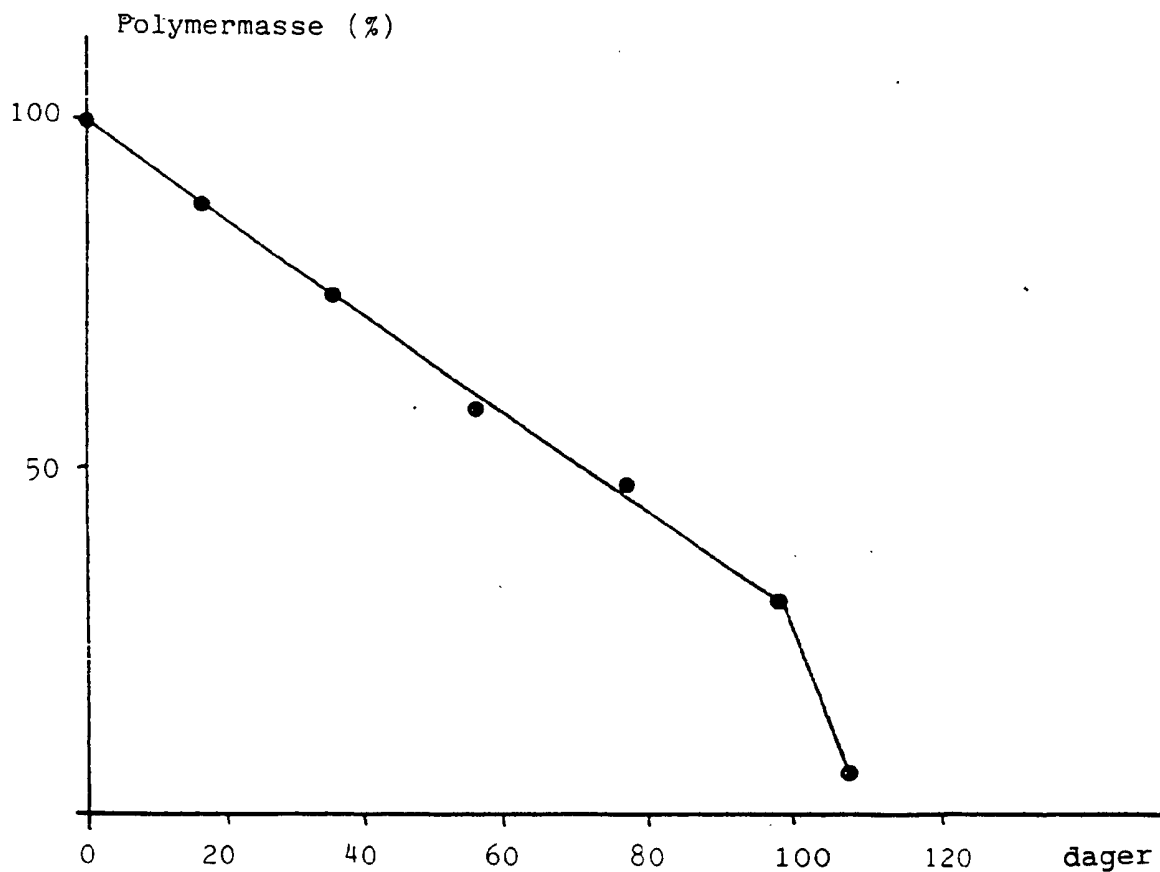


Fig. 10: Massereduksjon av polylaktid-implantater

Tilberedning: dobbeltvegget slangeformet implantat av D,L-polylaktid III (sml. Eksempel 6)

in vitro-forsøksbetingelser: isoton fosfatbuffer pH 7,4; 37°C

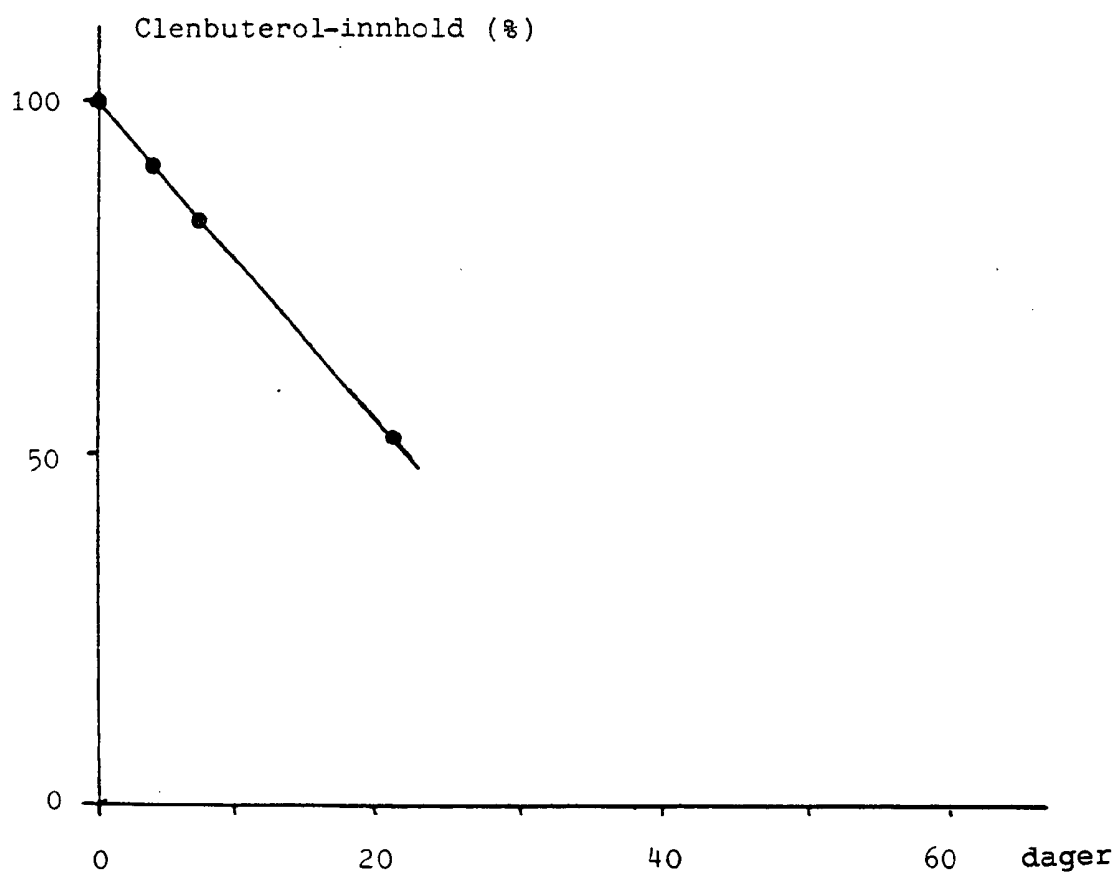


Fig. 11: Clenbuterol-friggjøring fra D,L-polylaktid-implantater
Tilberedning: Dobbeltevegget slangeformet implantat av D,L-polylaktid III (sml. Eksempel 6)
Forsøksbetingelser: isoton fosfatbuffer pH 7,4; 37°C

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et implanterbart,
5 biologisk nedbrytbart virkestoff-friggjøringssystem bestående
av et bærer materiale på basis av poly-D,L-laktid og et virke-
stoff innarbeidet i dette, samt eventuelt farmasøytiske
hjelpesoffer, hvor bærer materialet inneholder definerte
poredannere, opp til 10 vektprosent av en eddiksyreester og
10 eventuelt polylaktid med molekylvekt mellom 500 og 5000
Dalton,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en oppløsning av poly-
meren som inneholder virkestoff og tilsetninger, helles ut til
en film som deretter tørkes, hvorpå filmen snittes opp i
15 passende strimler, eller et granulat bestående av polymeren,
virkestoffet og tilsetningene, ekstruderes til slanger,
eventuelt med et hylster, eller til staver som så snittes opp
i de ønskede lengder.
- 20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen av poly-
meren som inneholder virkestoff og tilsetninger, helles ut til
en film, tørkes til det oppnås en restmengde av oppløsnings-
middel på ca. 10%, eventuelt påhelles flere filmskikt og
25 tørkes, hvorpå filmen rulles sammen til staver og stavene
deretter tørkes slik at det ønskede innhold av oppløsnings-
middel blir igjen.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at minst to filmer av ulik
sammensetning rulles sammen til en stav.
4. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 - 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et
35 bærer materiale som består av en kopolymer av D,L-laktid og
glykolid, hvor glykolid-andelen ikke overskrider 50 vekt-
prosent.

5. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 - 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et bærer-
materiale som inneholder polylaktid og/eller laktose.