



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 162496

(51) Int. Cl.⁴ **A 61 L 15/06**

- | | | | |
|------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| (21) Patentsøknad nr. | 845002 | (86) Internasjonal søknad nr. | - |
| (22) Inngivelsesdag | 13.12.84 | (86) Internasjonal inngivelsesdag | - |
| (24) Løpedag | 13.12.84 | (85) Videreføringsdag | - |
| (62) Avdelt/utskilt fra søknad nr. | | (41) Alment tilgjengelig fra | 01.07.85 |
| | | (44) Utlegningsdag | 02.10.89 |
| (71)(73) Søker/Patenthaver | BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
D-5090 Leverkusen, Bayerwerk,
BRD. | (72) Oppfinner | MIKLOS VON BITTERA, Leverkusen,
ROLF-VOLKER MEYER, Krefeld, BRD. |
- (74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.
- (30) Prioritet begjært 28.12.83, DE, nr. P 33 47 278.
- (54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMGANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV
ANTIFLOGISTISK-MEDISINSK PLASTER.**
- (57) Sammendrag Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutiske systemer omfattende et dekk sjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for virksomme stoffer, et virksomt stoffreservoirsjikt og eventuelt et avtrekkbart beskyttelsessjikt som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for virksomt stoff, hvor en polymerkomponent bestående av dienkaustjuker med minst 30% cis-1,4-tilknytning og Mooney-viskositeter på 20-100 (ML 1+4 ved 100°C) som kan inneholde innbygget inntil 50 vekt-% enten statistisk eller i blokker vinylaromater, oppløses alene eller i blanding med inntil 70 vekt-% av polymerkomponenten av polyisobutylene, ett eller flere slepemidler, og en eller flere harpikser i et oppløsningsmiddel, og som virksomme stoffer bringes 1-30 vekt-% antiflogistika, referert til blandingen av polymerkomponenter, slepemiddel og harpiks, likeledes til oppløsning i et oppløsningsmiddel, disse oppløsninger forenes og de forende oppløsninger påføres jevnt på en for de virksomme stoffer i det vesentlige ugjennomtrengelige folie (dekk sjikt) og trekkes ut til en film, den belagte folie (dekk sjiktet) tørkes i første rekke ved værelsestemperatur og deretter ved temperatur inntil 50°C og eventuelt utstyres den tørkede folie (dekk sjiktet) på den belagte side med et for det virksomme stoff i det vesentlige ugjennomtrengelig avtrekkbart beskyttelsessjikt.
- (56) Anførte publikasjoner Britisk (GB) patentsøknad, publ. nr. 2021950 (A 61 K 47/00), 2073588 (A 61 K 47/00), 2095108 (A 61 L 15/03).

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av antiflogistisk-medisinsk plaster omfattende et deksjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for antiflogistika, et klebende antiflogistikareservoarsjikt og eventuelt et avtrekkbart beskyttelsessjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for virksomt stoff.

I US-patent 4 031 894 omtales medisinsk plaster som har et reservoar av en blanding av polyisobutener med meget forskjellige molekylvekter, nemlig molekylvekter på 35 000-50 000 og 1 000 000 - 1 500 000 og mineraloljer.

Disse plastre er bare egnet for virksomme stoffer som appliseres i meget små doser. I US-patentet nevnes Scopolamin.

I DOS 3 007 368 omtales plasterkomposisjoner inneholdende virksomt stoff, som som polymerkomponenter inneholder termoplastiske elastomerer av typen A-B-A eller $(A-B)_nX$, som for en stor del inneholder vinylaromater, fortrinnsvis styren, hvorved termoplastisk bearbeidbarhet oppnås.

Kjente avgivelsessystemer for virksomt stoff, som f.eks. geler, salver, kjente plastre o.l. muliggjør bare en begrenset resorpsjon av virksomt stoff gjennom huden. Resorpsjonen avhenger av grunnlaget og egenskapene for det virksomme stoffet.

Det er derfor foreliggende oppfinnelses oppgave å tilveiebringe medisinske plastre med hvis hjelp det over et lengere tidsrom kan administreres regulerte større terapeutiske virksomme mengder av et virksomt stoff over huden. Disse plastre skal spesielt være egnet til å administrere antiflogistika. De skal være forenelige med huden og med deres hjelp skal det være mulig å administrere høye terapeutisk virksomme doser av det virksomme stoff.

Overraskende er det nå funnet en fremgangsmåte til fremstilling av antiflogistisk-medisinsk plaster omfattende et dekkjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for antiflogistika, et klebende antiflogistikareservoarsjikt og eventuelt et avtrekkbart beskyttelsessjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig for virksomt stoff. Fremgangsmåten er kjennetegnet ved at en polymerkomponent bestående av dienkautsjuker med minst 30% cis-1,4-tilknytning og Mooney-viskositeter på 10-100 (ML 1+4 ved 100°C), som kan inneholde innehygget, enten statistisk eller i blokker, inntil 50 vekt-% vinylaromater, oppløses alene eller i blanding med inntil 70 vekt-% av polymerkomponenter av polyisobutylene, videre oppløses et eller flere slepemidler og en eller flere klebende harpikser i et oppløsningsmiddel, og videre oppløses som virksomme stoffer, 1 til 30 vekt-% antiflogistika, referert til blandingen av polymerkomponenter, slepemiddel og harpiks i et oppløsningsmiddel, disse tre (3) oppløsninger forenes, og de forenede oppløsninger påføres jevnt på en for de virksomme stoffene i det vesentlige ugjennomtrengelig folie (dekkjikt) og trekkes ut til en film, den belagte folien (dekkjiktet) tørkes i første rekke ved værelsestemperatur og deretter ved temperaturer inntil 50°C og derpå utstyres den tørkede folien (dekkjiktet) på den belagte siden med det nevnte beskyttelsessjiktet.

Ifølge et foretrukket trekk ved oppfinnelsen anvendes det til fremstilling av reservoarsjiktet av virksomt stoff 30-60 vekt-% polymerkomponenter, 30-60 vekt-% slepemidler og 2-40 vekt-% av en klebrighetsforbedrende harpiks, idet summen av disse tre komponenter utgjør 100 vekt-%.

Dienkautsjukene er kjente produkter og kan fremstilles på basis av 1,3-diener som butadien, isopren, piperylen, 2,3-dimetylbutadien, fortrinnsvis butadien ved forskjellige, for fagfolk kjente fremgangsmåter, idet alt etter valg av metallkatalysatoren er naturen av dobbeltbindingene i

polymeren bredt varierbar (se f.eks. Ullmanns Encyclopädie d. techn. Chemie, 4. opplag, bind 13, s. 602-611, Verlag Chemie, Weinheim/New York 1977).

5 Fortrinnsvis anvendes dienkautsjuker med over 80% cis-1,4-tilknytning. Også naturkautsjuk er egnet innen rammen av de nevnte karakteristika.

10 Vinylaromater egnet til kombinasjon med dienkautsjukene er f.eks. styren, α -metylstyren, vinyltoluener, p-etylstyren, dimetylstyren, 4-vinyldifenyl, fortrinnsvis styren. Også de med vinylaromat modifiserte dienkautsjuker er kjente produkter, som f.eks. "styren-butadien-kautsjuk", som kan fremstilles etter kjente metoder, således at vinylaromat-
15 delen ikke bare er innebygget statistisk, men også delvis resp. overvelende som blokkstruktur i dienkautsjuken. De ved fremgangsmåten anvendbare kautsjuker har vektgjennomsnitt av molmassene M_w på 20 000 til 2 000 000, fortrinnsvis på 20 000 til 500 000 g/mol.

20 Som polyisobutylener forstås innenfor oppfinnelsens ramme, polyisobutylener som fremstillingsbetinget har en molmassefordeling M_w/M_n på 1,5 til 3,5, fortrinnsvis 2,0 til 3,0 og et viskositetsmiddel på molmassen - igjen fremstillingsbe-
25 tinget - på 30 000 til 4 000 000 g/mol. Viskositetsgjennomsnittet lar seg bestemme på kjent måte ifølge Polymer-Handbook, J. Brandrup og F.H. Immergut, Wiley & Sons, New York, 1975, kap. IV, s. 35.

30 Helt spesielt foretrukket anvendes polybutadien-kautsjuker med Mooney-viskositeter på 30-60 (ML 1+4 ved 100°C) til forbedring av bærekomforten, eventuelt blandet med 30-70 vekt-% polyisobutylene, som har en molmassefordeling M_w/M_n på 2,0-3,0.

35 Slepemidler innen oppfinnelsens ramme er oljer, fettsyre-estere, triglycerider, alkoholer og/eller fettsyrer.

Med oljer innen oppfinnelsens ramme forstås høytkokende alifatiske, aralifatiske og/eller aromatiske hydrokarboner, fortrinnsvis parafinolje, purcellinolje, perhydrosqualen og oppløsninger av mikrokrySTALLinsk voks i oljene, mineral-
5 oljer, fortrinnsvis oljer hvis kokeområde ligger mellom 140 og 400°C, videre umettede hydrokarboner med minst 16 C-atomer, som f.eks. oligomere av monoolefiner som tetraiso-
butylen, pentaisobutylen, heksaisobutylen eller også flytende polymerisater av dien (monoen)-(Co)-polymerisater. Eksempler
10 på flytende polymerisater av konjugerte diener er slike av butadien, isopren, 1,3-pentadien, 2,3-dimetylbutadien, kopolymerisater av forskjellige diener, samt også flytende kopolymerisater av et konjugert diolefin og mindre mengder av monoolefiner som f.eks. buten-1, isobuten, heksen-1, okten-1,
15 styren med molekylvekt på 400 til 6 000, fortrinnsvis 800 til 3 000 samt jodtall på 200 til 500 og viskositeter på 100 - 10 000 cP ved 50°C.

Spesielt foretrukket er flytende polybutadien-polymerisater som er 1,4-sammenknyttet i et omfang på minst 90%, hvis del
20 av cis-dobbeltbindinger utgjør mer enn 60% og hvis molmasse utgjør 1 000 - 4 000.

Med oljer forstås også silikonoljer av forskjellig viskositet, fortrinnsvis med midlere molekylvekter på 312 til
25 15 000, spesielt foretrukket polydimetylsiloksaner.

Med fettsyreestere forstås slike som inneholder minst 12 C-atomer, fortrinnsvis 15 til 46 C-atomer, spesielt foretrukket
30 16 til 36 C-atomer. Spesielt forstås herunder: etylstearat, laurinsyreheksylester, dipropylen-glykolpelargonat, palmitinsyreecetylester, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, capryl/caprinsyreester av mettede fettalkoholer av kjedelengde C₁₂-C₁₈, isopropylstearat, oljesyreoleylester,
35 oljesyredecylester, etyloleat, kunstig andegumpkjertelfett og hver gang enkeltvis eller i blanding.

Med triglycerider forstås rene eller blandede estere av glycerol med fettsyrer av kjedelengde C₈-C₁₈, fortrinnsvis capryl- og/eller caprinsyret triglycerider.

- 5 Med fettsyrer forstås mettede eller umettede fettsyrer, fortrinnsvis slike med 12-24 C-atomer, enkeltvis eller i blanding med hverandre, spesielt foretrukket oljesyre.

10 Med olje innen oppfinnelsens ramme forstås videre: søtmandelolje, avocadoolje, sesamolje, risinusolje, olivenolje, druekjerneolje, nellikolje, jordnøttolje, maisolje, hasselnøttolje, jojobaolje, kartamaolje og hvetekimolje, hver gang enkeltvis eller i blanding.

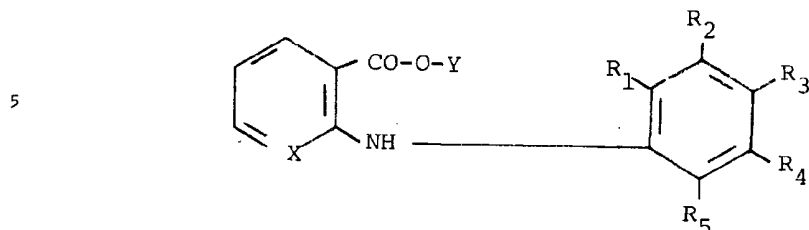
- 15 Med harpikser innen oppfinnelsens ramme forstås kolofonium, dehydrogenert kolofonium, glycerolestere av dehydrogenert kolofonium, glycerolestere av kolofoniumgummi, hydrogenert kolofonium, glycerolester av hydrogenert kolofonium, pentaerytritester av hydrogenert kolofonium, metylester av
20 hydrogenert kolofonium, polymerisert kolofonium, glycerolester av polymerisert kolofonium, terpenharpikser, cumaron/-inden-harpikser, hydrogenerte petroleumharpikser, med maleinsyreanhydrid modifisert kolofonium og kolofoniumderivater, C₅-petroleumharpikser og halvestere av styren/-
25 maleinsyrekopolymerer enkeltvis eller i blanding med hverandre. Spesielt foretrukket blir polyterpenharpiks fra α - resp. β -pinen eller modifiserte glycerolestere av kolofonium. Disse harpikser kan alt etter de nødvendige egenskaper med hensyn til klebrighet og klebefasthet anvendes
30 på den del hvorpå det resulterende plaster skal anbringes, enten alene eller i kombinasjon med hverandre.

Antiflogistika som kan anvendes i plastrene fremstilt ifølge oppfinnelsen er ett eller flere antiflogistika med den
35 generelle formel I og/eller II.

102496

6

Antiflogistika med den generelle formel I har følgende struktur:



- 10 idet
 R₁ - R₅ kan være like eller forskjellige og betyr hydrogen, halogen, lavere alkyl, substituert alkyl,
 X betyr N eller CH og
 15 Y betyr hydrogen, metallioner, alkyl eller substituert alkyl.

Halogen betyr fluor, klor, brom, fortrinnsvis klor og/eller brom, spesielt foretrukket klor. Lavere alkyl er fortrinnsvis alkyl med 1-6 C-atomer, spesielt foretrukket 1-4 C-atomer, substituert alkyl for R₁ - R₅ betyr fortrinnsvis trihalogenalkyl, spesielt foretrukket trifluormetyl. Med metallioner forstås ionene av alkalimetall, jordalkalimetall og aluminium, fortrinnsvis natrium. Substituert alkyl for Y betyr fortrinnsvis alkoksyalkyl, hydroksyalkyl, hydroksyalkoksyalkyl, trihalogenalkyl, idet antallet av C-atomene utgjør 1 til 6 og alkylkjeden kan være rettlinjet eller forgrenet.

30 Fortrinnsvis anvendes antiflogistika med den generelle formel I, hvori:

- R₃ og R₄ betyr hydrogen,
 X betyr nitrogen eller en CH-gruppe,
 35 Y betyr hydrogen, C₁-C₄-alkyl eller substituert C₁-C₄-alkyl, hydroksyalkyl eller hydroksyalkoksyalkyl med 1-6 C-atomer,

162196

7

R₁, R₂ og R₅ betyr hydrogen, klor, C₁-C₄-alkyl eller trifluormetyl.

Spesielt foretrukket er antiflogistika med den generelle formel I, hvori

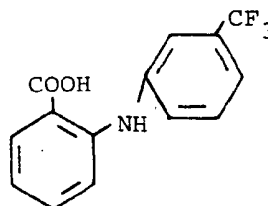
X betyr en CH-gruppe og

Y betyr hydrogen eller hydroksyalkyl med 1-6 C-atomer,

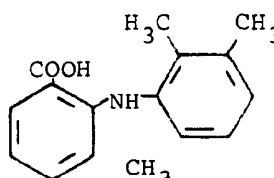
R₁, R₂ og R₅ betyr metyl, hydrogen, trifluormetyl eller klor.

Mest foretrukket er følgende antiflogistika:

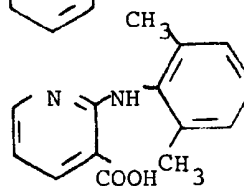
N-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-anthranilsyre = flufenaminsyre



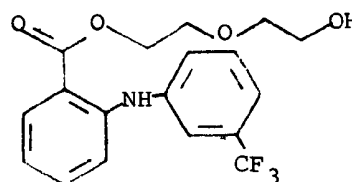
N-(2,3-xylyl)-anthranilsyre



2-(2,6-xylidino)-nicotinsyre



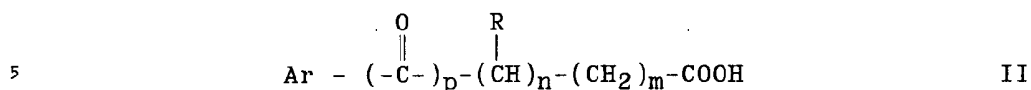
2-(2-hydroksyetoksy)-etyl-N-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-anthranilat = etofenamat



162496

8

Antiflogistika som kan anvendes er videre antiflogistika med den generelle formel II med strukturen:



hvor

R betyr hydrogen, lavere alkyl, substituert alkyl,
 10 Ar betyr aryl, heteroaryl, substituert aryl, substituert heteroaryl, og
 (n+m) betyr et helt tall og har verdien 0, 1 eller 2,
 p betyr 0 eller 1,

15 med den betingelse at Ar ikke betyr aryl eller heteroaryl når n og m og p har verdien 0,

samt estere eller amider av forbindelser med formel II.

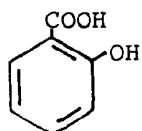
20 Fortrinnsvis betyr R lavere alkylrester med 1-6 C-atomer, fortrinnsvis 1-4 C-atomer, substituert alkyl, alkoksyalkyl eller trihalogenalkyl; aryl resp. heteroaryl f.eks. fenyl, naftyl, tiofenyl, pyrrolyl, indenyl, indolyl, benztiazinyl, fenotiazinyl.

25 Substituenten for aryl resp. heteroaryl er alkyl, fortrinnsvis rettlinjet eller forgrenet alkyl med inntil 6 C-atomer, alkoksy, oksalkyl, acyl, hydroksyl, acetoksy, benzoyl, substituert benzoyl, fenyl, substituert fenyl,
 30 fenoksy, halogen, fenylalkenyl, fenylalkyl.

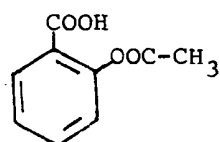
Estrene er alkylestere med 1-6 C-atomer, fortrinnsvis 1-4 C-atomer i alkoholkomponenten, spesielt foretrukket metyl, etyl, i- og n-propyl, substituert alkyl, f.eks. β -hydroksyetyl, estere med glykolsyre. Amidene kan i grupperingen
 35 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ i stedet for ett eller begge av amidhydrogenatomene også inneholde lavere alkyler resp. substituerte alkyler.

5 Spesielt foretrukket er følgende antiflogistika med den
generelle formel II:

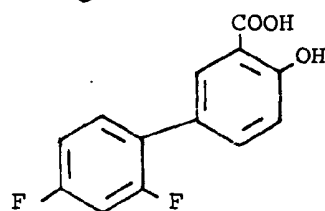
10 2-hydroksybenzosyre



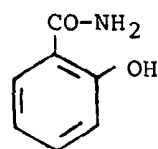
15 2-acetoksybenzosyre



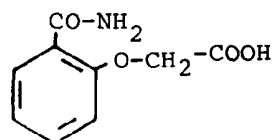
20 2',4'-difluor-4-hydroksy-3-bifenylkarboksylsyre



25 2-hydroksybenzamid



30 [2-(aminokarbonyl) fenoksy]-
eddisyre

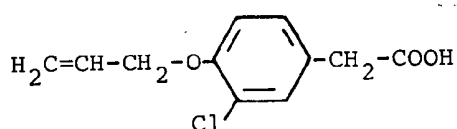


102496

10

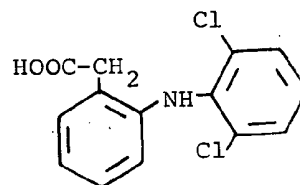
5

4-allyloksy-3-klorfenyl-
eddiksyre
=Alclofenac



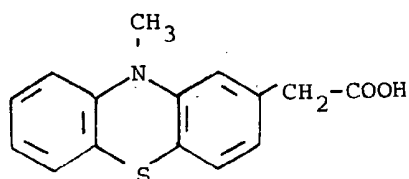
10

2-[(2,6-diklorfenyl)aminol]-
fenyleddiksyre



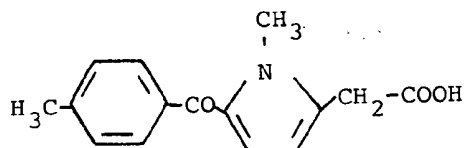
15

10-metyl-fenothiazin-2-yl-
eddiksyre
=Metiazinsyre



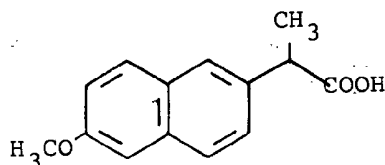
20

1-metyl-5-(p-toluoyl)-pyrrol
2-yl-eddiksyre



25

D-2-(6-metoksy-2-naftyl)-
propionsyre
= Naproxen



30

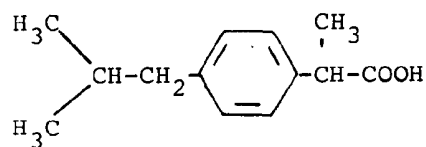
35

162496

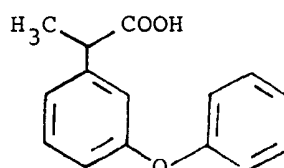
11

2-(p-isobutylfenyl)-propionsyre

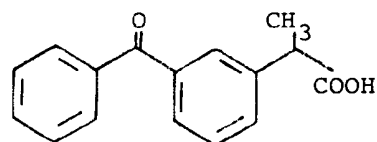
5

2-(3-fenoksyfenyl)-
propionsyre

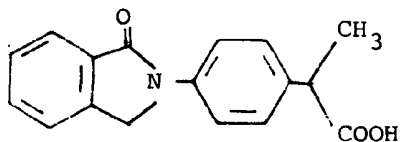
10

2-(m-benzoylfenyl)-
propionsyre
= Ketopropfen

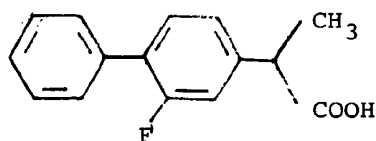
15

2-[4-(1-okso-2-isoindoliny)-
fenyl]-propionsyre
= Indoprofen

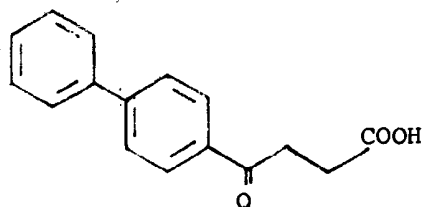
20

2-(2-fluorbifenyl-4-yl)-
propionsyre

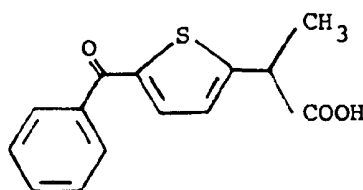
25

3-(4-bifenylkarbonyl)-propion-
syre

30

2-(5-benzoyl-2-thienyl)-
propionsyre

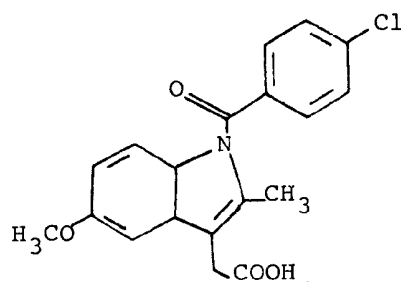
35



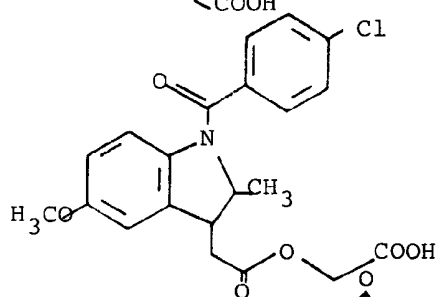
162496

12

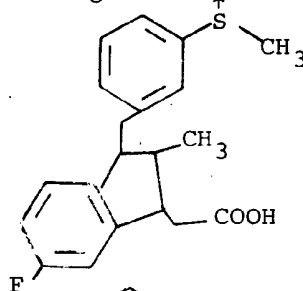
5 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoksy-
2-metylindol-3-eddiksyre
= Indometacin



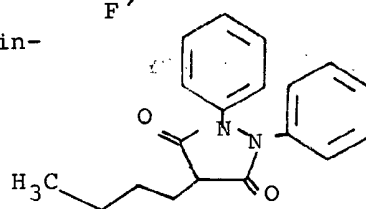
10 1-(p-klorbenzoyl)-5-metoksy-2-
metylindol-3-acetoksyeddiksyre
= Acemetacin



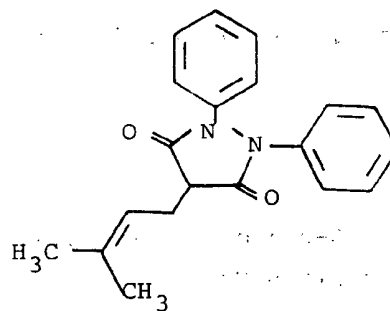
15 (2)-5-fluor-2-metyl-1-([(3-metyl-
sulfinyl)fenyl]-metylen)-1H-inden-
3-eddiksyre



20 4-butyl-1,2-difenyl-3,5-pyrazolidin-
dion
25 =Phenylbutazon

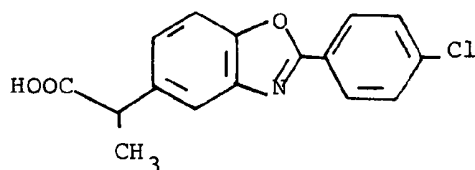


30 4-(3-metyl-but-2-enyl)-1,2-
difenyl-pyrazolidin-3,5-dion
= Feprazon

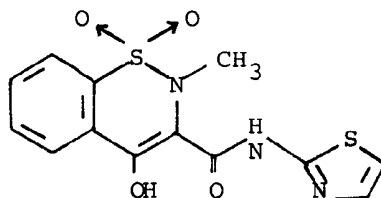


35

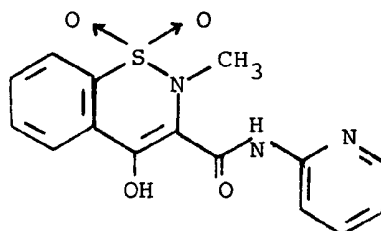
2-(4-klorfenyl)- α -metyl-5-
 5 benzoksazol-eddiksyre
 = Benoxaprofen



10 N-(2-thiazolyl)-2-metyl-4-
 hydroksy-2H-1,2-benzothiazin-3-
 karboksamid-1,1-dioksyd



15
 20 N-(2-pyridinyl)-2-metyl-4-hyd-
 roksy-2H-1,2-benzothiazin-3-
 karboksamid-1,1-dioksyd
 (Ketoenol-blanding)



25 samt deres alkylestere og substituerte alkylestere.

Ovennevnte antiflogistika med de generelle formler I og II
 kan innarbeides såvel enkeltvis som også flere i plastrene.

30 Antiflogistika kan innarbeides i en mengde på 1-30 vekt%,
 fortrinnsvis 2-20 vekt% i reservoirsjiktet. De angitte vekt-
 % refererer seg til samlet reservoir.

Disse antiflogistika kan i tillegg dessuten tilsettes ytterligere virksomme stoffer, eller også avkjølede eller luktavgivende stoffer, fortrinnsvis metylsalicylat, glykolsalicylat, salicylsyre, mentol, peppermyntolje, kamfer, thymol, acrinol, scopolaekstrakt, klorpeniraminmaleat, benzylnikotinat, capsicumekstrakt, nonylvanillylamid, capsaicin.

Hvis nødvendig kan plastrene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse blandes med additiver og fyllstoffer, f.eks. aldriingsbeskyttelsesmidler, antioksydanter og armeringsfyllstoffer, hvis de ikke ødelegger de gelaktige egenskaper.

Kjente avgivningssystemer for virksomme stoffer, som f.eks. geléer, salvegrunnlag, plastre frigir ca. 0.5-5 mg virksomt stoff i løpet av 4 timer. Det ovennevnte terapeutiske system fremstilt ifølge oppfinnelsen frigjør derimot i løpet av 4 timer inntil 18 mg virksomt stoff med en tydelig større biodisponerbarhet. Systemene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan ved endring av polymerdelen, slepemidler resp. harpiksen omtrent innstilles etter ønske med hensyn til deres avgivningshastighet for virksomt stoff.

Fremstillingen av det virksomme stoffholdige reservoar og av derpå baserte plaster kan f.eks. gjennomføres som følger: Plastergrunnstoffet (polymer, harpiks og slepemiddel) innbringes i et egnet oppløsningskar og oppløses i bensin under omrøring. Det fremkommer en klar til svakt uklar oppløsning 1. Den virksomme komponenten oppløses likeledes i et egnet oppløsningsmiddel og tilsettes til polymeroppløsning 1.

Den således dannede oppløsning 2 inneholdende virksomt stoff påføres jevnt på silikonisert papir og uttrekkes til en film. Det belagte papiret med plastergrunnlaget tørkes i 24 timer i luft og oppbevares deretter 1 time i sirkulasjonstørkeskap ved 40°C.

Bestemmelsen av avgivningsgraden av virksomt stoff foregikk i en resorpsjonsmodell som er nøyaktigere omtalt i det følgende og i den eksperimentelle delen. Fig. 1 viser en resorpsjonsmodell. Fig. 2 viser en resorpsjonscelle.

5

På fig. 1 betyr 1 en slangepumpe for akseptoren, 2 en slangepumpe til temperering, 3 prøveuttak, 4 kretsløp for tempereringsvæsken, 5 akseptormedium, 6 tempereringskar og 7 resorpsjonscellen med membran.

10

På fig. 2 betyr 1 et ugjennomsiktig cellemateriale, 2 en membran og 3 inspeksjonsvindu av glass, som samtidig er en rifleplate for akseptormediet.

15

In vitro frigjøringsundersøkelse av plaster fremstilt ifølge oppfinnelsen

Alle plastre ble fremstilt på samme måte med 10% av virksom komponent av

20

polymer

slepemiddel

harpiks

eventuelt oppløsningsmiddel (bensin, heksan eller heksan/toluenblanding). De respektivt anvendte mengdeforhold er oppført ved resepturbeskrivelsen.

25

Hertil ble alle komponenter oppløst eller suspendert. Som oppløsningsmiddel for det virksomme stoff anvendes overveiende aceton og/eller etanol.

30

Disse oppløsninger resp. suspensjoner ble forarbeidet til tynne folier av en tykkelse på 50-150 μm .

35

162496

16

Forsøksparametre:

Akseptormedium : Blanding av vann, etanol, PVP,
sorbitanfettsyreester
5 Volum akseptormedium : 200 ml
Temp. akseptormedium : 35-36°C
Pumpeydelse : 16 ml/min (apparatkonstant)
Membran : som membran ble det anvendt den i
eks. 3 i DE-OS 3 312 735 omtalte
10 folie
Resorpsjonsflate : 33,18 cm² (cellekonstant).

Akseptormediet ble temperert i et forrådskar og over slanger
ompumpet i resorpsjonscellen. Prøveuttak foregikk mellom
15 pumpen og resorpsjonscellen. Prøveuttak foregikk i fastlagte
tidsavstander. Det ble hver gang uttatt 6 ml prøve som ble
målt spektralfotometrisk. En erstatning av akseptorvæsken
foregikk ikke, da dette ville bety en fortynning av rest-
mengden.

20 Beregning av resultatene

Det ble først opptatt en kalibreringskurve for de respektive
komponenter av virksomt stoff. Ved hjelp av disse kurvene
25 ble deretter konsentrasjonen av virksomt stoff (mg eller %) i
enkeltprøvene bestemt fra de målte ekstinksjonsverdiene.
Ekstinksjonene ble målt UV-spektroskopisk.

For beregning av en "relativ resorpsjon" (del "resorbert"
30 virksomt stoff på samlet innhold av plasteret i %) forut-
settes kjennskap til den anvendte mengde av virksomt stoff
pr. plasterflate (33,18 cm²). Dette er kjent fra fremstill-
ing av plasteret.

35

Av de for de enkelte prøver målte ekstinksjonsverdier ble det ved hjelp av en rett kalibreringskurve, resp. den derav fastslåtte faktor, fastslått konsentrasjonen av virksomt stoff i prøven.

5

Beregningen foregikk etter følgende formler:

$$M_i(t) = V_t \cdot C_i + M_F \text{ [mg]}$$

$i=n-1$

10

$$M_F(t) = (V_D \cdot C_i) \text{ [mg]}$$

$i=0$

$M_i(t)$: frigitt legemiddelmengde til tiden t [mg]

V_t : volumet av akseptoren til tiden t [mg]

15

C_i : konsentrasjon av virksomt stoff i den angjeldende prøve [mg/ml]

$M_F(t)$: uttatt mengde virksomt stoff inntil tiden t [mg]

V_D : prøvevolum [ml]

n : antall prøver til tiden t

20

t : forsøksvarighet

Fremstillingsbeskrivelse

25

Avgivningssystemet for virksomt stoff ifølge oppfinnelsen ble fremstilt som følger: Blandingen av polymer, harpiks og slepemiddel ble forknadd i en Z-knaer ved en temperatur på 120 til 150°C. Når massen danner en homogen smelte, blir under nitrogengassbehandling det virksomme stoff innarbeidet homogent. Smelten inneholdende virksomt stoff ble påført (knaer) på bærefolien.

30

Avgivningssystemet for virksomt stoff ble oppløst i en oppløsningsmiddelblanding, påført på bærefolien og deretter tørket (oppløsning).

35

Ved denne forsøksrekke ble det anvendt et styren/isopren/-styren-TR-blokkopolymerisat ("Cariflex TR 1107") fra Shell Chem. Co.) som polymer, tyntflytende parafin som slepemiddel og polyterpenharpiks av β -pinen som klebriggjørende harpiks.

Styren/isopren/styren-TR-blokkopolymerplaster med 10% virksomt stoff ble anvendt i alle ytterligere forsøk som referansestandard.

Den nøyaktige sammensetning av plastergrunnlaget er angitt i tabell 1. Fremstillingen foregikk som angitt ovenfor. Frigjøringsgraden er omtalt i tabell 2.

Tabell 1 Sammensetning av standardformuleringen

Styren/isopren/styren/TR-	
blokkopolymerisat	36,0 g
Parafin, tyntflytende	45,0 g
Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
Etofenamat	10,0 g

Tabell 2 Frigjøring i standardforsøksserien som funksjon
av tiden

	Frigjort mengde etofenamat 1 mg/t						%	Innveiling av etofenamat 1 mg
	0,5	1	1,5	2	3	4		

Standard								
10%	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20	22,77

Eksempelserie B

Ved denne forsøksrekke ble sammensetningen av polymerene variert. Den nøyaktige betegnelse er angitt i tabell 3. Fremstillingen foregikk som angitt ovenfor. Alle i tabell 3 oppførte polymere ble variert under konstantholding av parafinolje- resp. harpiksdel i mengdene etter følgende skjema:

10		A 1	A 2
	Polymer	36,0 g	45,0 g
	Polyterpenharpiks		
	av β -pinen	9,0 g	7,5 g
	Parafin, tyntflytende	45,0 g	37,5 g
15	Etofenamat	10,0 g	10,0 g

Frigjøringsgraden er angitt i tabell 4.

20

25

30

35

Tabell 3

5 Eksempelserie B: Beskrivelse av de anvendte polymerene

	<u>Nr.¹⁾</u>	<u>Beskrivelse</u>
10	01 x	Styren-butadien-kautsjuk (oppløsnings-SBR) med 18% styren, Mooney-viskositet ML (1+4) 100°C:35
	02 x	Styren-butadien-blokkopolymer, fremstilt med Li-katalysator, styreninnhold 30%, herav 22% som blokk, molekylvekt ca. 180.000 g/mol
15	03 x	Polybutadien-kautsjuk, 93% cis-1,4-innhold, 4% 1,2-innhold, fremstilt med Ti-katalysator, Mooney-viskositet ML (1+4) 100°C:35
	04 x	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold, 10% 1,2-innhold, fremstilt med Li-katalysator, Mooney-viskositet ML (1+4) 100°C:35
20	05 x	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold, 10% 1,2-innhold, fremstilt med Li-katalysator, Mooney-viskositet ML (1+4) 100°C:55

1) de to første sifre betegner polymeren, istedetfor x trer betegnelsen av formuleringen (se ovenfor under A1 og A2).

25

30

35

162426

Tabell 4 Eksempelserie B: Frigjøring som funksjon av tiden

Nr.	Frigjørt etofenamat (mg) i t.				%	Etofenamat innveining	
	0,5	1	1,5	2	3	4	i mg
Standard	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20 22,77
01A1	3,37	5,79	8,14	9,62	12,05	13,87	54,97 25,23
01A2	2,91	5,23	7,05	8,45	11,50	13,93	44,00 31,94
02A1	2,50	4,43	6,25	7,92	10,79	13,09	51,66 25,34
02A2	2,65	4,33	6,11	7,55	10,42	12,50	51,74 24,16
03A1	3,11	6,67	8,83	10,41	13,86	15,81	75,56 20,03
03A2	2,65	4,43	6,16	7,46	10,11	12,23	37,47 32,64
04A1	3,72	6,25	8,40	9,75	12,94	14,84	63,73 23,29
04A2	2,14	3,62	5,54	7,03	10,13	12,34	48,02 25,69
05A1	2,70	4,03	5,25	6,51	8,62	10,35	33,41 30,98
05A2	3,01	5,04	6,81	8,67	11,23	13,22	40,74 32,45

102496

22

Eksempelserie C: Variasjon av de flytende komponenter

- De flytende komponenter av de fra eksempelserie B utvalgte
5 formuleringer ble endret i sammensetningen etter følgende skjema under bibehold av den øvrige reseptur.

	B1	B2
10 Polymer	som i eksempel- serie B	
Flytende kompo- nenter	Polybutadien- olje, molvekt 1500	Polybutadienolje, molekylvekt 1500 + parafin tyntflytende 1:1
15 Harpiks	som i eksempel- serie B	
Etofenamat	10%	10%
20 Den nøyaktige sammensetning av plastergrunnlagene er gitt i Tabell 5, frigjøringsgraden i Tabell 6.		

25

30

35

162496

Tabell 5 Eksempelserie C: Variasjon av de flytende komponenter, sammensetningen av formuleringene

5	Nr.	Polymer	Flytende komponenter		Harpiks	Etofenamat
			Polybutadien- olje, molvekt 1500	Parafin, tynt- flytende		
10	03A1	36%	-	45%	9%	10%
	03B1	36%	45%	-	9%	10%
	03B2	36%	22,5%	22,5%	9%	10%
15	04A1	36%	-	45%	9%	10%
	04B1	36%	45%	-	9%	10%
	04B2	36%	22,5%	22,5%	9%	10%

20

25

30

35

162486

35 30 25 20 15 10 5

Tabell 6 Eksempelserie C: Frigjøring som funksjon av tiden

Nr.	Frigjort etofenomat (mg) i t.						Etofenamat inn- veining i mg	
	0,5	1	1,5	2	3	4		
Standard	1,44	2,16	2,70	3,24	4,63	4,81	21,20	22,77
03A1	3,31	5,79	8,14	9,62	12,05	13,87	54,97	25,23
03B1	3,67	6,59	9,17	11,41	14,64	16,41	71,06	23,03
03B2	3,37	6,14	8,25	10,33	13,43	15,46	72,79	21,25
04A1	3,72	6,25	8,40	9,75	12,94	63,73	63,73	23,29
04B1	1,22	2,50	4,09	5,44	8,27	37,94	37,94	29,31
04B2	1,63	2,97	4,50	5,80	8,63	38,63	38,63	29,54

Eksempelserie D: Polymerblandinger og variasjon av de virk-
somme stoffer

Eksempel 1 (oppløsning)

5	Styren-butadien-kautsjuk (oppløsnings-SBR)	36,0 g
	Parafin, tyntflytende	45,0 g
	Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

10 Friggjøring: etter 4 timer 13,9 mg (54,97%)

Eksempel 2 (oppløsning)

15	Styren-butadien-blokkopolymer, styreninn- hold 30%, 22% blokk, Molekylvekt ca. 180.000 g/mol	45,0 g
	Parafin, tyntflytende	37,5 g
	Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
20	Etofenamat	10,0 g

Friggjøring: etter 4 timer 12,5 mg (51,74%)

Eksempel 3 (knaer)

25	Styren-butadien-blokkopolymer, styreninn- hold 30%, 22% blokk, molekylvekt ca. 180.000 g/mol	36,0 g
	Polybutadienolje, molekylvekt 1500	45,0 g
30	Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

Friggjøring: etter 4 timer 16,41 mg (71,06%)

102196

26

Eksempel 4 (knaer)

	Polybutadien-kautsjuk, 93% cis-1,4-innhold, 4% 1,2-innhold, Mooney-	
5	viskositet 35	36,0 g
	Oljesyredecylester	45,0 g
	Modifisert glyserolester av kolofonium	9,0 g
	Acemetacin	10,0 g

10 Frigjøring: etter 4 timer 9,5 mg (41,7 %)

Eksempel 5 (oppløsning)

	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold,	
15	10% 1,2-innhold, Mooney-viskositet 35	45,0 g
	Parafin, tyntflytende	37,5 g
	Polyterpenharpiks av β -pinen	7,5 g
	Etofenamat	10,0 g

20 Frigjøring: etter 4 timer 12,34 mg (48,02%)

Eksempel 6 (oppløsning)

	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold,	
25	10% 1,2-innhold, Mooney-viskositet 35	36,0 g
	Parafin, tyntflytende	45,0 g
	Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
	Etofenamat	10,0 g

30 Frigjøring: etter 4 timer 18,84 mg (63,73%)

Eksempel 7 (oppløsning)

	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold, 10% 1,2-innhold, Mooney-viskositet 35	36,0 g
5	Parafin, tyntflytende	45,0 g
	Polyterpenharpiks av β -pinen	9,0 g
	Ketoprofen	10,0 g

Frigjøring: etter 4 timer 12,55 mg (52,8 %)

10

Eksempel 8 (oppløsning)

	Polyisobutylen, molekylvekt 400.000	22,5 g
	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold, 10% 1,2-innhold, Mooney-viskositet 35	22,5 g
15	Parafin, tyntflytende	37,5 g
	Modifisert glyserolester av kolofonium	7,5 g
	Etofenamat	10,0 g

20 Frigjøring: etter 4 timer 12,45 mg (48,7 %)

Eksempel 9 (oppløsning)

25	Styren-butadien-kautsjuk (oppløsnings-SBR) med 18% styren	36,0 g
	Parafin, tyntflytende	45,0 g
	Modifisert glyserolester av kolofonium	9,0 g
	Ketoprofen	10,0 g

30 Frigjøring: etter 4 timer 10,7 mg (42,6%)

162496

28

Eksempel 10 (oppløsning)

	Polyisobutylene, molekylvekt 400.000	22,5 g
	Polybutadien-kautsjuk, 38% cis-1,4-innhold,	
5	10% 1,2-innhold, Mooney-viskositet 35	22,5 g
	Parafin, tyntflytende	37,5 g
	Polyterpenharpiks av α -pinen	7,5 g
	Acemetacin	10,0 g
10	Frigjøring: etter 4 timer 10,27 mg (33,8%)	

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte til fremstilling av antiflogistisk-medisinsk
5 plaster omfattende et dekk-sjikt, som i det vesentlige er
ugjennomtrengelig for antiflogistika, et klebende anti-
flogistikareservoarsjikt og eventuelt et avtrekkbart
beskyttelsessjikt, som i det vesentlige er ugjennomtrengelig
for virksomt stoff,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at en polymerkomponent
bestående av dienkautsjuker med minst 30% cis-1,4-tilknytning
og Mooney-viskositeter på 10-100 (ML 1+4 ved 100°C), som kan
inneholde innebygget, enten statistisk eller i blokker,
inntil 50 vekt-% vinylaromater, oppløses alene eller i
15 blanding med inntil 70 vekt-% av polymerkomponenter av
polyisobutylene, videre oppløses et eller flere slepemidler,
og en eller flere klebende harpikser i et oppløsningsmiddel,
og videre oppløses som virksomme stoffer, 1 til 30 vekt-%
antiflogistika, referert til blandingen av polymer-
20 komponenter, slepemiddel og harpiks i et oppløsningsmiddel,
disse tre (3) oppløsninger forenes og de forenede opp-
løsninger påføres jevnt på en for de virksomme stoffene i det
vesentlige ugjennomtrengelig folie (dekk-sjikt) og trekkes ut
til en film, den belagte folien (dekk-sjiktet) tørkes i første
25 rekke ved værelsestemperatur og deretter ved temperaturer
inntil 50°C og derpå utstyres den tørkede folien (dekk-
sjiktet) på den belagte siden med det nevnte beskyttelses-
sjiktet.

2.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at til fremstilling av
reservoarsjiktet av virksomt stoff anvendes 30-60 vekt-%
polymerkomponenter, 30-60 vekt-% slepemidler og 2-40 vekt-%
35 av en klebrighetsforbedrende harpiks, idet summen av de tre
komponenter utgjør 100 vekt-%.

162496

30

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at i polymerkomponentene
anvendes dienkautsjuker av butadien og/eller isopren, som kan
være kopolymerisert statistisk og/eller i blokker med inntil
50 vekt-% vinylaromater.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-3,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det i polymerkomponen-
tene anvendes polybutadienkautsjuk med 30-40 vekt% cis-1,4 og
40-60 vekt% trans-1,4-dobbeltbindinger og Mooney-viskositeter
på 30-50.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-4,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det i polymerkomponen-
ten anvendes styrenbutadienkautsjuker med 15-30 vekt% styren
i polymeren og Mooney-viskositeter på 30-50.

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-5,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det som harpiks for
reservoarsjiktet av virksomt stoff anvendes polyterpenharpik-
ser eller modifiserte glyserolestere av kolofonium, og som
slepemidler for reservoarsjiktet av virksomt stoff anvendes
oljer, fettsyrestere, triglycider, alkoholer og/eller
fettsyrer.

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-6,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det til fremstilling
av reservoarsjikt av virksomt stoff anvendes polyisobutylener
som har en molmassefordeling M_w/M_n på 1,5 til 3,5 og et
viskositetsmiddel av molmasse på 30 000 inntil 4 000 000
g/mol.

162486

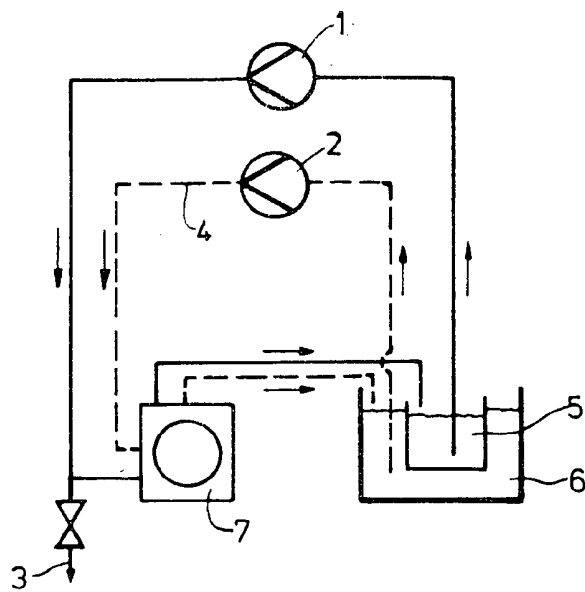


FIG. 1

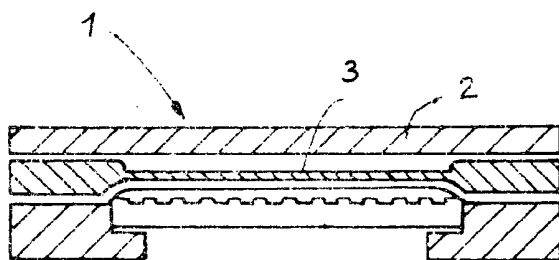


FIG. 2