(19) DANMARK

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **170060 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **5960/85**

(22) Indleveringsdag: **20 dec 1985**

(41) Alm. tilgængelig: **23 jun 1986**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **15 maj 1995**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **22 dec 1984 DE 3447072**

(51) Int.Cl.6 **A 61 K 9/70**
A 61 L 15/44

(73) Patenthaver: ***Schwarz GmbH; Mittelstr. 11-13; D-W 4019 Monheim, DE**

(72) Opfinder: **Guenter *Cordes; DE, Michael *Wolff; DE**

(74) Fuldmægtig: **Th. Ostenfeld Patentbureau A/S**

(54) Medicinsk plaster til afgivelse af aktivt stof samt fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

EP offentl.skr.nr. 55023, 72251
GB patent nr. 2095108

(57) Sammendrag: 5960-85

Medicinsk plaster til kontrolleret afgivelse af aktive stoffer til huden bestående af et dæklag, en dermed forbundet vanduopløselig klæbefilm af en kautsjuk/klæbeharpiksmasse, i hvilken det eller de aktive stoffer er opløselige eller delvis opløselige, og et aftageligt beskyttelseslag, som dækker klæbefilmen, hvor det eller de aktive stoffer i kautsjuk/klæbeharpiksmassen foreligger sammen med en i vand kvældbar, i klæbefilmen ikke opløselig polymer i en mængde på 3 til 30 vægt-% på basis af blandingen af kautsjuk/klæbeharpiksmassen sammen med den i vand kvældbare, i klæbefilmen ikke opløselige polymer i den angivne mængde. Herved kan der opnås en forøgelse af frigørelsen af aktivt stof fra plasteret til det dobbelte eller mere.

DK 170060 B1

Den foreliggende opfindelse angår et medicinsk plaster til kontrolleret afgivelse af lægemidler til huden, bestående af et dæklag, en dermed forbundet vanduopløselig klæbefilm af en kautsjuk/klæbeharpiksmasse, i hvilken det eller de aktive stoffer er opløselige eller delvis opløselige, og et aftageligt beskyttelseslag, som dækker klæbefilmen, hvor det eller de aktive stoffer foreligger i kautsjuk/klæbeharpiksmassen sammen med et i vand kvældbart, i klæbefilmen uopløseligt tilsætningsmiddel. Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant medicinsk plaster.

Præparater, hvor vandopløselige aktive stoffer dispergeres i en vanduopløselig matrix, fører som bekendt til en forsinket frigørelse af aktivt stof fra præparatet. De kumulative per tidsenhed frigjorte mængder af aktivt stof er som regel såvel ved homogene som ved heterogene matrixsystemer proportionale med kvadratroden af tiden, idet frigørelsesprofilet bl.a. også afhænger af overgivelsesformens geometri. Således opnår man ved overgang fra kugle- til film- eller fladeformet system et tiltagende fladere forløb af kurven over frigørelsen af det aktive stof per tidsenhed, dvs. at det eller de aktive stoffer frigøres over et stadig længere tidsrum i en praktisk taget konstant rate.

Såkaldte medicinske plastre, hvor de aktive stoffer er fordelt i tynde hydrofobe klæbefilm, udgør følgelig konceptionelt simple, seriemæssigt fremstillelige farmaceutiske præparater for aktive stoffer, som principielt er egnet til transdermal applikation af aktive stoffer.

I praksis er de allerede længe kendte medicinske plastre af denne art ikke anvendelige til en kontrolleret transdermal tilførsel af aktivt stof over længere tidsrum. Således er den termodynamiske aktivitet af det aktive stof i plasterunderlaget og i huden inklusive de hidtil kendte tilvejebragte styringshjælpemidler ikke tilstrækkelig til, at den nødvendige frigørelsesrate af det aktive stof og navnlig også den ønskede lange varighed af frigørelsen af aktivt stof kan opnås ved en stadig acceptabel plasterstørrelse.

Hvis man i et sådant plaster indarbejder en større mængde aktivt stof end hvad der svarer til de filmdannende plasterbestanddeles sorptionsevne, så må det aktive stof være fordelt så fint til amorft som muligt i klæbematrixen for ved hurtig efteropløsning at opretholde klæbemidlets mæthedstilstand over applikationsvarigheden og på denne måde at holde formindskelsen af hastigheden for frigørelse af det aktive stof fra plasteret så lille som muligt. En mulighed med hensyn til den vel-

kendte udstrygningsfremgangsmåde til fremstilling af plasterfilm består i at opløse filmdanner og aktivt stof sammen i et organisk opløsningsmiddel, inddampe opløsningen til udstrygningsdygtig viskositet og derefter udstryge klæbemiddelopløsningen indeholdende det aktive stof på baner med stor overflade efterfulgt af tørring. Denne fremgangsmåde fører imidlertid ved let flygtige, flydende eller krystallinske aktive stoffer til stabilitetsproblemer ved de til kautsjukplasterfilm sædvanlige klæbemiddelformuleringer, hvilke er betinget af efterkrystallisations- og fordampningsprocesser, som fører til en ukontrolleret, ureproducerbar frigørelse af aktivt stof og forringelse af klæbeegenskaberne.

Den galeniske udvikling af medicinske plastre af denne art er specielt vanskelig i praksis derved, at plasterformuleringerne skal optimeres såvel med hensyn til deres klæbeegenskaber som med hensyn til deres gennemtrængelighed for det eller de aktive stoffer, som skal indarbejdes.

Den i krav 1 angivne opfindelse adskiller sig ikke blot fra den fra EP-A-0055023 kendte teknik ved, at kautsjuk/klæbemassen tilsættes helt specielle og udvalgte tilsætningsmidler, men disse tilsætningsmidler tilsættes også i mængder under den i EP-skriftet angivne mindste mængde. Det er overraskende, at der ved tilsætning af så små mængder af i vand kvældbare tilsætningsmidler til kautjuk/klæbeharpiksmassen i plasteret kan opnås et plaster med kontrolleret afgivelse af de deri indeholdte aktive stoffer til huden.

EP-A-0072251 foregriber heller ikke den foreliggende opfindelse, idet dette modhold beskriver plastre til anvendelse på sår og ikke på sund hud. Dertil kommer, at hele plastersubstratet er dannet af fx. polysaccharider eller af syntetiske polymerer såsom polyacrylsyre med høj molekylvægt (se side 4, linie 4-5). Opfindelsen ifølge patentkravene er derfor såvel ny som adskiller sig væsentligt fra den således kendte teknik.

GB-A-2095108 angår en fremgangsmåde til fremstilling af plastre til indgivelse af aktive stoffer via huden, hvor der anvendes helt bestemte kunstharpiksmasser og det aktive stof kun fordeles i den specielle kunstharpiks i helt bestemte mængder under det aktive stofs opløselighed, og i vand kvældbare, uopløselige tilsætningsmidler på polymerbasis af den art, som anvendes ifølge den foreliggende opfindelse, nævnes overhovedet ikke i dette patentskrift.

Den foreliggende opfindelse har derfor som formål at overvinde de

førnævnte ulemper ved hidtidige medicinske plastre, navnlig indenfor området beta-blokkere, steroidhormoner, calciumantagonister og aktive stoffer med virkning på hjertet såsom bupranolol, propranolol, estradiol, nitroglycerin eller isosorbitdinitrat, såvel med henblik på deres frigørelse af aktivt stof som deres fremstilling eller udvikling, og tilvejebringe et medicinsk plaster, som sikrer en reproducerbar, så kontrolleret afgivelse af aktivt stof som muligt over hele applikationstidsrummet med samlet høj mængde aktivt stof.

Det medicinske plaster ifølge opfindelsen til kontrolleret afgivelse, navnlig af de førnævnte aktive stoffer til huden, består som de hidtil kendte medicinske plastre af et uigennemtrængeligt dæklag, en dermed forbundet vanduopløselig klæbefilm bestående af en kautsjuk/klæbeharpiksmasse på basis af natur- eller syntesekautsjuker såsom fx. polyisobutylen, styren-butadienpolymerisater, styren-isoprenpolymerisater, styren-ethylen/butylenpolymerisater og cis-1,4-polyisopren samt en harpiksandel, fx. kolofonium og derivater deraf, polyterpenharpikser af betapinen, carbonhydridharpikser, hvori det eller de aktive stoffer er opløselige og dels foreligger i uopløst, dels i opløst tilstand, og et aftageligt beskyttelseslag, som dækker klæbefilmen. Det medicinske plaster ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at der som tilsætningsmiddel er anvendt en forbindelse udvalgt blandt galaktomannan, cellulose og tragant i en mængde på 3 til 30 vægt-% på basis af kautsjuk/klæbeharpiksmassens vægt.

Det har overraskende vist sig, at der ved indbygningen ifølge opfindelsen af de i vand kvældbare tilsætningsmidler som fyldstoffer, der er uopløselige i kautsjuk/klæbeharpiksmassen, opnås en forhøjelse af frigørelsesraten per tidsenhed og navnlig af den samlede frigørelsesmængde på indtil 100% eller mere. I modsætning hertil er det kendt fra litteraturen (se Y.M. Chien i J.R. Robinson "Substained And Controlled Release Drug Delivery Systems", kap. 4, s. 255-256, Marcel Dekker-Verlag, 1978), at de inden for plasterteknologien sædvanlige fyldstoffer såsom fx. siliciumdioxid og zinkoxid, i polymere matrixsystemer på siliconebasis eller på basis af naturkautsjuk fører til en formindskelse af diffusionskoefficienten for faste og gasformige stoffer. Udover dette opnås der ved fremstillingen ved tilsætning af de i vand kvældbare tilsætningsmidler en stabil binding i overskud i forhold til de i klæbemassen værende andele af aktivt stof og/eller en forhøjelse af viskositeten af den ved fremstillingen af det medicinske plaster ifølge opfindelsen

anvendte klæbemiddelopløsning samt en forbedring af klæbefilmens kohærens og hæfteegenskaber.

Som eksempel på i vand kvældbare tilsætningsmidler, som kan sættes til kautsjuk/klæbeharpiksmassen i det medicinske plaster ifølge opfindelsen, kan nævnes produkter som galaktomannaner, celluloseprodukter, tragant, polyglycosider, polyvinylpyrrolidoner, fint pulveriserede polyamider, vandopløseligt polyacrylamid, carboxyvinylpolymerisater, agarlignende algeprodukter, blandingspolymerisater af methylvinylether og maleinsyreanhydrid, guargummityper såsom hydroxypropylguargummi eller guarmel, gummi arabicum, dextrin og dextran, polysaccharidgummi af mikrobiologisk oprindelse såsom polysaccharid B 1459 eller den godt vandopløselige type keltrol, eller syntetisk udvundne polysaccharider såsom produktet ficoll, methylglycosederivater, hydroxymethylpropylcellulose, polygalaktoronsyrederivater såsom pektin eller det amiderede produkt pectinamid.

Blandt disse foretrækkes især galaktomannaner, mikrokrystallinsk cellulose og tragant. Ganske særligt foretrækkes galaktomannaner og trangant til steroidhormonet estradiol og mikrokrystallinsk cellulose til bupranolol og nitroglycerin.

Ifølge en særlig udførelsesform af opfindelsen er klæbefilmen af kautsjuk/klæbeharpiksmassen inddelt i et enkeltlaget reservoirlag af kautsjuk/klæbeharpiksmassen, som indeholder aktivt stof og det i vand kvældbare tilsætningsmiddel, og et hæfteklæbelag af kautsjuk/klæbeharpiksmassen, som vender mod beskyttelseslaget og eventuelt indeholder aktivt stof, og mellem reservoirlaget og hæfteklæbelaget er der et skillelag, som er fuldstændigt gennemtrængeligt for kautsjuk/klæbeharpiksmassen og det deri opløste aktive stof, og ikke eller kun delvis gennemtrængeligt for det i vand kvældbare tilsætningsmiddel. Udførelsesformen med skillelaget foretrækkes, når klæbefilmen er inddelt i et reservoirlag og et hæfteklæbelag.

Som de efterfølgende eksempler 1-10 viser, påvirker de ifølge opfindelsen anvendte, i vand kvældbare tilsætningsmidler frigørelsesegenskaberne for lipofile aktive stoffer i klæbefilm på basis af kautsjuk/-klæbeharpiksmasse på afgørende måde. Det terapeutisk ønskede frigørelsesprofil lader sig for et givet aktivt stof opnå på fordelagtig måde ved valget af et af produkterne fra gruppen af i vand kvældbare tilsætningsmidler, som skal anvendes ifølge opfindelsen, koncentrationen af disse produkter og kombinationen af forskellige af disse produkter inden

for opfindelsens begrænsninger uden at der er behov for at skifte til et nyt plastergrundlag.

Netop ved nitroglycerin og isosorbitdinitrat består der ifølge litteraturangivelser ved simple klæbebånd, i hvilke det aktive stof foreligger i opløst form, en fare for for hurtig ukontrolleret frigørelse samt for stabilitets-, doserings- og håndteringsproblemer (se fx. DE-OS 3 200 369). Den terapeutisk nødvendige mængde kan så kun opnås ved anvendelse af plaster med stort areal, eller klæbegrundlaget er ikke i stand til at binde det aktive stof tilstrækkeligt, således at frigørelsen af aktivt stof sker på for kort tid til en langtidsbehandling.

Sædvanlige fremstillingsmetoder, ved hvilke plasterkomponenterne opløses eller dispergeres i et organisk opløsningsmiddel indtil den teknisk nødvendige udstrygningdygtige viskositet, kan derved føre til dannelse af ustabile, overmættede systemer, som til at begynde med opløser mere aktivt stof end hvad der svarer til de filmdannende bestanddeles sorptionsevne. I dette tilfælde optræder der navnlig ved let flygtige stoffer betydelige indholdsformindskelser allerede ved tørringsprocessen eller den overskydende mængde aktivt stof udkrystalliserer i klæbefilmen ved lagring. Disse problemer undgås med det medicinske plaster ifølge opfindelsen ved anvendelse af sådanne uopløselige produkter, som ved inddampningen kan binde det aktive stof. Herved opnås der tillige en fin fordeling af det aktive stof i klæbemiddelmatrixen og det er muligt at indarbejde mængder af aktivt stof, som ligger udover mætningsopløseligheden i de filmdannende bestanddele. Ved udstrygning af klæbemiddelopløsningen på væv, som ikke eller kun delvis er gennemtrængeligt for de i vand kvældbare tilsætningsmidler eller adsorbaterne af aktivt stof til disse produkter, opnås der desuden på simpel måde en opkoncentrering og en koncentrationstrindeling af de aktive bestanddele og/eller de i vand kvældbare produkter i kautsjuk/selvklæbemassen, såfremt dette er nødvendigt af klæbetekniske og/eller biofarmaceutiske grunde.

Anvendelsen af vævsmaterialer, som er gennemtrængelige for klæbemassen, sparer fx. tilvejebringelsen af et yderligere klæbelag, som i afhængighed af koncentrationen af de i vand kvældbare produkter er nødvendigt for tilvejebringelsen af det uigennemtrængelige dæklag eller for en tilstrækkelig vedhæftning til huden.

Muligheden for at styre frigørelsen af aktivt stof fra kautsjukplastre ved hjælp af de i vand kvældbare tilsætningsmidler, således som det sker ifølge opfindelsen, er overraskende. Som eksempel 1 og 2 viser, kan

fx. frigørelseshastigheden øges herved uden at koncentrationen af aktivt stof i plasteret forandres.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Nitroglycerinkautsjukplaster ifølge opfindelsen med mikrokrystallinsk cellulose i en lagformet dispersionszone fremstilles som følger:

En nitroglycerin-/cellulosefri klæbemasse bestående af

1,018 g polyisobutylen (middelmolekylvægt på 900.000 til 1.400.000; produkt "Oppanol B 100"),

0,916 g fast alifatisk carbonhydridharpiks (produkt "Piccotac CBHT"),

0,916 g hydreret kolofoniumharpiks (produkt "Abitol"),

0,094 g triglycerid (produkt "Miglyol 812") som opløsningsmiddel,

32 g n-hexan som opløsningsmiddel

påføres på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt på en sådan måde, at der efter afdampning af opløsningsmidlet opnås en klæbefilm på ca. 4,6 mg/cm^2. På den således fremstillede klæbefilm kacheres det nitroglycerin/celluloseholdige dispersionslag med en fladevægt på ca. 19,2 mg/cm^2.

Fremstillingen af dette lag sker på analog måde ud fra

2,2671 g polyisobutylen (middelmolekylvægt på 900.000 til 1.400.000; produkt "Oppanol B 100"),

2,0409 g fast alifatisk carbonhydridharpiks (produkt "Piccotac CBHT"),

2,0409 g hydreret kolofoniumharpiks (produkt "Abitol"),

0,2071 g triglycerid (produkt "Miglyol 812") som opløsningsmiddel,

5,700 g 5%ig (vægt/vægt) nitroglycerin-celluloseudrivning (produkt 5% nitroglycerin/"Avicel pH 105"-udrivning),

38 g n-hexan.

Efter afdækning af dispersionslaget med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles den opnåede plasterfilm i enkeltstykker svarende til de terapeutiske krav.

Eksempel 2 (Sammenligningseksempel)

Fremstillingen sker som i eksempel 1, men med en 5% nitroglycerin-lactose-udrivning i stedet for nitroglycerin-cellulose-udrivningen.

Frigørelse af aktivt stof

16 cm^2 store plasterfilm fremstillet ifølge eksempel 1 og 2 neddyppes i isotonisk natriumchloridopløsning på 37°C og den frigjorte mængde nitroglycerin bestemmes væskekromatografisk efter 2, 4, 6, 8 og 24 timer. Frigørelsesmediets volumen vælges således, at der under hele forsøgets varighed opretholdes "synkebetingelser".

Resultaterne vises i figur 1.

Eksempel 3

Et plaster indeholdende estradiol som aktivt stof og med galaktomannan (produkt "Meyprogat 90") som i vand kvældbart tilsætningsmiddel i et klæbende disperionslag fremstilledes som følger:

Den estradiolholdige klæbemasse bestående af de i tabel 1 angivne bestanddele og opløsningsmiddelandele (se forskrift A, B, C og D) påføres på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt, på en sådan måde, at der efter afdampning af opløsningsmidlet opnås en klæbefilm med de i tabel 1 angivne fladevægte.

Efter afdækning af det estradiol/galaktomannanholdige klæbelag med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles plasterfilmen i enkeltstykker svarende til de terapeutiske krav.

Tabel 1

Fremstillingsformel for galaktomannanholdigt estradiolplaster

Bestanddel	Mængde (g/1.000 cm^2) Forskrift			
	A	B	C	D
17 beta-estradiol, mikron. (partikelstørrelse <9 µm)	0,42	0,3	0,27	0,5
Galaktomannan (produkt "Meyprogat 90")	1,5	0,9	0,9	0,5
Polyisobutylen (produkt "Oppanol B 100")	3,0	-	-	-
Hydreret kolofonium (produkt "Abitol")	3,0	-	1,5	-

Fast hydreret carbonhydridharpiks (produkt "Piccotac CBHT")	3,0	-	-	-
Treblok-polystyren-polyisopren-polystyren-copolymer (produkt "Cariflex TR 1107")	-	1,7	1,7	1,7
Fast aromatisk carbonydridharpiks (produkt "Piccovar L 60")	-	2,2	2,2	2,2
Polyterpenharpiks (produkt "Dercolyte S 10")	-	1,5	-	1,5
1,2-propandiol	0,5	0,15	0,15	0,2
Triglycerid (produkt "Miglyol 812")	0,5	-	-	-
Specialbenzin 80-100 som opløsningsmiddel	64	19	19	19
Fladevægt mg/cm^2	11,9	6,75	6,72	6,60

I sammenligningsøjemed fremstilledes estradiolplaster sammensat på analog måde med forskrift A til C, men uden tilsætning af galaktomannan. I tabel 2 anføres bestanddele og fladevægte for disse fyldstoffrie klæbefilm. Afvigelsen i kvantitativ sammensætning i forhold til de i tabel 1 anførte estradiolplastre er til dels teknologisk og til dels biofarmaceutisk betinget. De fyldstoffrie klæbefilm udvikledes i galenikmålestok med det formål at opnå en så høj frigørelse af aktivt stof som muligt.

Tabel 2

Sammensætning af galaktomannanfrit estradiolplaster

Bestanddel	Mængde (g/1.000 cm^2) Forskrift		
	A'	B'	C'
17 beta-estradiol, mikron. (partikelstørrelse <9 µm)	0,39	0,51	0,51
Polyisobutylen (produkt "Oppanol B 100")	1,95	-	-
Hydreret kolofonium (produkt "Abitol")	2,34	-	1,19

Fast hydreret carbonhydridharpiks (produkt "Piccotac CBHT")	2,34	-	-
Treblok-polystyren-polyisopren-polystyren-copolymer (produkt "Cariflex TR 1107")	-	1,32	1,32
Fast aromatisk carbonydridharpiks (produkt "Piccovar L 60")	-	1,98	1,98
Polyterpenharpiks (produkt "Dercolyte S 10")	-	1,19	-
1,2-propandiol	0,39	0,10	0,10
Triglycerid (produkt "Miglyol 812")	0,39	-	-
Fladevægt mg/cm^2	7,8	5,1	5,1

Frigørelse af aktivt stof in vitro

Bestemmelsen sker som beskrevet i eksempel 1 eller 2 under anvendelse af 10 cm^2 store plasterstykker og ved en temperatur på 34^{o}C. De kumulative frigørelsesrater for plaster A til D ifølge opfindelsen og de galaktomanfrie, iøvrigt kvalitativt ens sammensatte sammenligningsplastre A' til C' er sammenstillet i tabel 3.

Som det fremgår bevirker tilsætningen af galaktomannan som i vand kvældbart tilsætningsmiddel i estradiolplasterfilm med enkeltlaget opbygning en forøgelse af de kumulative estradiol (=E_2)-frigørelsesrater.

Tabel 3

E_2-frigørelse (µg/10 cm^2), n = 2

Tid (h)	Forskrift					
	A	A'	B	B'	C	C'
2	47,4	17,5	42,7	35,3	70,1	36,6
4	79,1	33,7	./.	./.	./.	./.
6	108,2	./.	./.	./.	./.	./.
8	./.	55,4	./.	./.	./.	./.
24	252,1	123,4	323,3	182,1	395,4	229,9

Frigørelse af aktivt stof in vivo

På 2 probander appliceredes på siden af brystkassen

a) 1 plaster à 10 cm^2 fremstillet ifølge eksempel 3, forskrift B

b) 2 plastre à 10 cm^2 fremstillet ifølge eksempel 3, forskrift D.

Efter 72 timer blev plasteret taget af og det tilbageværende estradiolindhold bestemt kromatografisk. De således bestemte frigørelsesrater udgjorde beregnet for et plaster à 10 cm^2:

a) 203 µg - proband 1/forskrift B

b) 208 µg - proband 1/forskrift D

c) 92,5 µg - proband 2/forskrift B

d) 110 µg - proband 2/forskrift D.

Biotilgængelighed

Ved de ovenfor beskrevne probandforsøg blev der 48, 38, 24 og 14 timer samt umiddelbart før plasterapplikationen udtaget blodprøver og estradiolplasmakoncentrationen bestemtes radioimmunologisk. Efter påklæbning af plasteret udtoges der blodprøver efter 10, 24, 34, 48, 58 og 72 timer. Som middelværdi opnåedes der følgende stigninger i estradiolplasmakoncentrationen (angivelser beregnet for et plaster på 10 cm^2):

a) 6,45 pg/ml - proband 1/forskrift B

b) 6,65 pg/ml - proband 1/forskrift D

c) 3,90 pg/ml - proband 2/forskrift B

d) 1,47 pg/ml - proband 2/forskrift D.

Derefter førte applikationen af estradiol (E_2)-plasteret til en stigning i E_2-plasmakoncentrationen hos personen, hvorved forskrift B med forringet E_2-mængde i forhold til forskrift D fra eksempel 3, men forhøjet galaktomannankoncentration ved én forsøgsperson gav en forholdsmæssigt højere middel-E_2-koncentrationsstigning i blodet.

Eksempel 4

Et plaster for bupranolol som aktivt stof ifølge opfindelsen med mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105") som i vand kvældbart tilsætningsmiddel i et klæbende dispersionslag fremstilles som følger:

Den bupranololholdige kautsjuk/klæbeharpiksmasse bestående af de i tabel 4 angivne bestanddele (forskrift A) påføres i to på hinanden følgende trin på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt, på en sådan måde, at der efter fjernelse af opløsningsmidlet fås en klæbefilm med en fladevægt på 14,7 mg/cm^2.

Efter afdækning af det bupranolol/celluloseholdige dispersionslag med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles plasterfilmene i enkeltstykker svarende til de terapeutiske behov.

Eksempel 5 (Sammenligningseksempel)

Fremstillingen sker som i eksempel 4, men uden anvendelse af mikrokrystallinsk cellulose som i vand kvældbart tilsætningsmiddel. Plasterfilmens fladevægt er 13,5 mg/cm^2. Klæbemassens sammensætning og opløsningsmiddelmængde ved påføringen er angivet i tabel 4.

Tabel 4

Sammensætning af bupranololplaster med og uden mikrokrystallinsk cellulose som i vand kvældbart tilsætningsmiddel (eksempel 4 og 5)

Bestanddel	Mængde (g/1.000 cm^2) Forskrift A	B
Bupranolol, mikron. (partikelstørrelse <50 µm)	1,2	1,2
mikrokrystallinsk cellulose	1,2	-
Polyisobutylen (produkt "Oppanol B 100")	3,71	3,71
Fast aromatisk carbonhydridharpiks (produkt "Piccotac L 60")	6,69	6,69
1,2-propandiol	0,5	0,5
Hård paraffin	1,4	1,4
Specialbenzin 80-100	55	55

Frigørelse af aktivt stof

Bestemmelsen sker som angivet i eksempel 1 for nitroglycerinplasteret. De kumulative frigørelsesrater for bupranololplasteret ifølge eksempel 4 ifølge opfindelsen og det cellulosefrie plaster ifølge eksempel 5 er sammenstillet i tabel 5.

Som det fremgår, bevirker tilsætningen af cellulose som i vand kvældbart tilsætningsmiddel til bupranololplasterfilm opbygget som enkeltlag en forhøjelse af de kumulative frigørelsesrater for aktivt stof.

Tabel 5

Bupranololfrigørelse (mg/25 cm^2), n = 2

Tid	Eksempel 4	Eksempel 5
2	6,46	4,04
4	10,04	5,77
8	15,37	8,21
24	26,95	14,20

Eksempel 6

Estradiolplastre på kautsjukbasis med polymere med forskellig kvældningsgrad i vand fremstilledes som følger:

Den estradiolholdige klæbemasse bestående af de i tabel 6 angivne bestanddele og opløsningsmiddelandele (se forskrift A, B og C) påføres på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt, på en sådan måde, at der efter afdampning af opløsningsmidlet fås en klæbefilm med de i tabel 6 angivne fladevægte.

Efter afdækning af det estradiol/kvældningsstofholdige klæbelag med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles plasterfilmene i enkeltstykker svarende til de terapeutiske krav.

Tabel 6

Sammensætning af estradiolplastre med forskellige i vand kvældbare tilsætningsmidler

Bestanddel	Mængde (g/3.000 cm^2) Forskrift A	B	C
17 beta-estradiol, mikron. (partikelstørrelse <9 µm)	1,5	1,5	1,5
Galaktomannan (produkt "Meyprogat 90")	1,5	-	-
Tragant	-	1,5	-
Mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105")	-	-	1,5

Treblok-polystyren-polyisopren-polystyren-copolymer (produkt "Cariflex TR 1107")	5,1	5,1	5,1
Fast hydreret carbonydridharpiks (produkt "Piccotac CBHT")	6,6	6,6	6,6
Polyterpenharpiks (produkt "Dercolyte S 10")	4,5	4,5	4,5
1,2-propandiol	0,6	0,6	0,6
Specialbenzin 80-100	27	27	27
Fladevægt mg/cm^2	6,6	6,6	6,6

Tabel 7 viser det tidsmæssige forløb af polymerprodukternes vandoptagelse i mættet vanddampatmosfære i procent af prøvevægten ved stuetemperatur.

Tabel 7

Prøvesubstans	Vandoptagelse inden for		
	48 h	96 h	168 h
Galaktomannan (produkt "Meyprogat 90")	69,72	97,96	112,14
Tragant	68,08	84,51	96,7
Mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105")	14,7	16,7	21,5

Frigørelse af aktivt stof

Figur 2 viser det tidsmæssige forløb for estradiolplastrene 6A til 6C. Bestemmelsen skete som beskrevet i eksempel 1 under anvendelse af 5 cm^2 store plasterfilm og ved en temperatur på 34^{o}C. Afbildningen viser tydeligt, hvordan frigørelsen af aktivt stof afhænger af arten af det som fyldstof anvendte, i vand kvældbare tilsætningsmiddel.

Sammenligning med tabel 7 viser, at frigørelsen af aktivt stof stiger med tiltagende evne til vandoptagelse hos det anvendte polymerprodukt.

Eksempel 7

Propranololplastre med mikrokrystallinsk cellulose som i vand

kvældbart polymerprodukt fremstilles som følger:

Den propanololholdige klæbemasse bestående af

Propanolol, mikron.	1,2 g
mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105")	1,2 g
Treblok-polystyren-poly(ethylen butylen)-polystyren-copolymer (produkt "Kraton G 1657")	3,71 g
Fast aromatisk carbonydridharpiks (produkt "Piccovar L 60")	5,0 g
flydende carbonhydridblanding (produkt "Ondinaöl G 33")	1,7 g
1,2-propandiol	0,34 g
Specialbenzin 80-100	30 g

påføres i to på hinanden følgende deltrin på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt, på en sådan måde, at der efter fjernelse af opløsningsmidlet opnås et lag på ca. 13,1 mg/cm^2. Efter afdækning af klæbelaget med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles plasterfilmen i enkeltstykker svarende til de terapeutiske behov.

Frigørelse af aktivt stof

Bestemmelsen sker som angivet i eksempel 1 ved 34^{0}C og de kumulative frigørelsesrater fra propanololplasteret ifølge eksempel 7 ifølge opfindelsen udgør 5,64, 11,31, 20,0 og 26,79 mg/25 cm^2 efter hhv. 2, 4, 8 og 24 timer (middelværdier af to bestemmelser).

Eksempel 8

Et plaster indeholdende verapamil som aktivt stof med galaktomannan (produkt "Meyprogat 90") som i vand kvældbart tilsætningsmiddel i en lagformet dispersionszone fremstilles som følger:

En galaktomannanfri klæbemasse bestående af

1,08 g polyisobutylen (middelmolekylvægt på 900.000 til 1.400.000; produkt "Oppanol B 100"),

1,35 g fast aromatisk carbonhydridharpiks (produkt "Piccovar L 60"),

0,96 g polyterpenharpiks (produkt "Dercolyte S 10"),

0,34 g polyethylenglycon (middelmolekylvægt på 300; produkt "Lutrol

300"),

0,3 g verapamil/siliciumdioxidblanding 1:1 (produkt "Aerosil 200"),

10 g specialbenzin 80-110 som opløsningsmiddel

påføres på et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt på en sådan måde, at der efter afdampning af opløsningsmidlet opnås en klæbefilm på ca. 1,3 mg/cm^2. På den således fremstillede klæbefilm kacheres det galaktomannanholdige dispersionslag med en fladevægt på ca. 16,6 mg/cm^2. Fremstillingen af dette lag sker på analog måde ud fra

10,8 g polyisobutylen (middelmolekylvægt på 900.000 til 1.400.000; produkt "Oppanol B 100"),

13,5 g fast aromatisk carbonhydridharpiks (produkt "Piccovar L 60"),

9,6 g polyterpenharpiks (produkt "Dercolyte S 10"),

2,4 g polyethylenglycon (middelmolekylvægt på 300; produkt "Lutrol 300"),

1,5 g galaktomannan (produkt "Meyprogat 90"),

12,0 g verapamil/siliciumdioxidblanding 1:1 (produkt "Aerosil 200"),

100,0 g specialbenzin 80-110,

hvorefter der pålægges et uigennemtrængeligt dæklag. Den opnåede plasterfilm opdeles i enkeltstykker svarende til de terapeutiske behov.

Eksempel 9 (Sammenligningseksempel)

Fremstillingen sker på tilsvarende måde som i eksempel 8, men uden galaktomannan som i vand kvældbart tilsætningsmiddel.

Frigørelse af aktivt stof in vivo

En proband får på underarmen (indersiden) påklæbet et 5 cm^2 stort plaster fremstillet ifølge eksempel 8 eller 9. Efter 24 timer trækkes plasteret af og den tilbageværende mængde veraparmil bestemmes kromatografisk.

De frigjorte veraparmilmængder udgør

a) for eksempel 8 (med galaktomannan): 0,31 mg/cm^2

b) for eksempel 9 (uden galaktomannan): 0,15 mg/cm^2.

Dette resultat viser, at der ved anvendelse af kvældbare tilsætningsmidler ved iøvrigt identisk plasterrecept kan opnås en fordobling

af in vivo veraparmilfrigørelsesraten.

Eksempel 10

Et plaster indeholdende bupranolol som aktivt stof med mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105") som i vand kvældbart tilsætningsmiddel i et klæbende dispersionslag fremstilles som følger:

En bupranololholdig kautsjuk/klæbeharpiksmasse bestående af

Bupranolol	6,0 g
mikrokrystallinsk cellulose (produkt "Avicel pH 105")	6,0 g
Polyisobutylen (produkt "Oppanol B 100")	18,55 g
Fast aromatisk carbonydridharpiks (produkt "Piccovar L 60")	33,45 g
Flydende carbonhydridblanding (produkt "Ondinaöl G 33")	11,1 g
1,2-propandiol	1,7 g
Specialbenzin 80-100	191,15 g

påføres et beskyttelseslag, som på den ene side er pådampet aluminium og på begge sider er udformet abhæsivt, på en sådan måde, at der efter fjernelse af opløsningsmidlet fås en klæbefilm med en fladevægt på ca. 15,4 mg/cm^2. Efter afdækning med et uigennemtrængeligt dæklag opdeles plasterfilmene i enkeltstykker svarende til de terapeutiske behov.

Frigørelse af aktivt stof in vitro

Bestemmelsen skete som beskrevet i eksempel 1 på 16 cm^2 plasterfilm i phosphatbufferopløsning (pH = 5,5) som frigørelsesmedium og ved 34^{o}C. De kumulative frigjorte mængder af aktivt stof var efter 2, 4, 8 og 24 timer hhv. 3,12, 4,30, 5,89 og 10,44 mg.

Frigørelse af aktivt stof in vivo

6 probander fik over et tidsrum på 3 dage hver 24. time påklæbet et 25 cm^2 stort, ifølge eksempel 10 fremstillet plaster på siden af brystkassen. I hvert tilfælde blev plasteret trukket af efter 24 timer og det tilbageværende bupranololindhold bestemt kromatografisk. Middelværdierne af de individuelle frigjorte mængder aktivt stof var 13,49, 11,25, 13,70, 10,44, 14,76 og 12,81 mg/25 cm^2/24 timer.

Interindividuelt blev der som middelværdi frigjort 12,74 ± 1,84 mg

(n = 3 x 6) bupranolol per plaster.

I dette forsøg viste der sig en god reproducerbarhed af in vivo frigørelsen og en forholdsvis god overensstemmelse med det tilsvarende in vitro resultat på 16,31 mg/25 cm^2/24 timer (^ 10,44 mg/25 cm^2/24 timer, se ovenfor).

Biotilgængelighed

Ved det ovenfor skildrede probandforsøg blev der efter applikationstider på 6, 12, 24, 36, 48, 60 og 72 timer udtaget blodprøver og bupranololplasmakoncentrationen bestemtes radioimmunologisk. Resultaterne er gengivet i figur 3.

Svarende til kontinuert frigørelse af aktivt stof opbygges der i applikationstidsrummet på 3 dage et konstant plasmaspejl.

PATENTKRAV

1. Medicinsk plaster til kontrolleret afgivelse af lægemidler til huden bestående af et dæklag, en dermed forbundet vanduopløselig klæbefilm af en kautsjuk/klæbeharpiksmasse, i hvilken det eller de aktive stoffer er opløselige eller delvis opløselige, og et aftageligt beskyttelseslag, som dækker klæbefilmen, hvor det eller de aktive stoffer foreligger i kautsjuk/klæbeharpiksmassen sammen med et i vand kvældbart, i klæbefilmen uopløseligt tilsætningsmiddel, KENDETEGNET ved, AT der som tilsætningsmiddel er anvendt en forbindelse udvalgt blandt galaktomannan, cellulose og tragant i en mængde på 3 til 30 vægt-% på basis af kautsjuk/klæbeharpiksmassens vægt.

2. Medicinsk plaster ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT der som lægemidler anvendes beta-blokkere, steroidhormoner, calciumantagonister og medikamenter med virkning på hjertet.

3. Medicinsk plaster ifølge krav 1 eller 2, KENDETEGNET ved, AT kautsjuk/klæbeharpiksmassen er opdelt i et reservoirlag indeholdende et aktivt stof og det i vand kvældbare tilsætningsmiddel, og et klæbelag, der eventuelt indeholder aktivt stof, idet der mellem reservoirlaget og klæbelaget er et skillelag, som er gennemtrængeligt for kautsjuk/klæbeharpiksmassen og det deri opløste aktive stof og fuldstændigt eller i det væsentlige uigennemtrængeligt for det i vand kvældbare tilsætningsmiddel.

4. Medicinsk plaster til estradiol ifølge et af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, AT det i vand kvældbare tilsætningsmiddel er en galaktomannan.

5. Medicinsk plaster til bupranolol ifølge et af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, AT det i vand kvældbare tilsætningsmiddel er mikrokrystallinsk cellulose.

6. Medicinsk plaster til nitroglycerin ifølge et af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, AT det i vand kvældbare tilsætningsmiddel er mikrokrystallinsk cellulose.

7. Medicinsk plaster til propranolol ifølge et af kravene 1-3, KENDETEGNET ved, AT det i vand kvældbare tilsætningsmiddel er mikrokrystallinsk cellulose.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af et medicinsk plaster ifølge krav 1-7, ved hvilken man opløser kautsjuk/klæbemassens bestanddele i et organisk opløsningsmiddel og i opløsningen dispergerer det aktive stof sammen med et i vand kvældbart, i kautsjuk/klæbemassen uopløseligt tilsætningsmiddel, eventuelt efter fordampning af en del af opløsningsmidlet, påfører dispersionen på et adhæsivt udformet beskyttelseslag, i det væsentlige fordamper opløsningsmidlet, påfører et dæklag og opdeler den således opnåede plasterfilm i dele af terapeutisk nødvendig størrelse, KENDETEGNET ved, AT man som tilsætningsmiddel anvender en forbindelse udvalgt blandt galaktomannan, cellulose og tragant i en mængde på 3 til 30 vægt-% på basis af kautsjuk/klæbeharpiksmassens vægt.

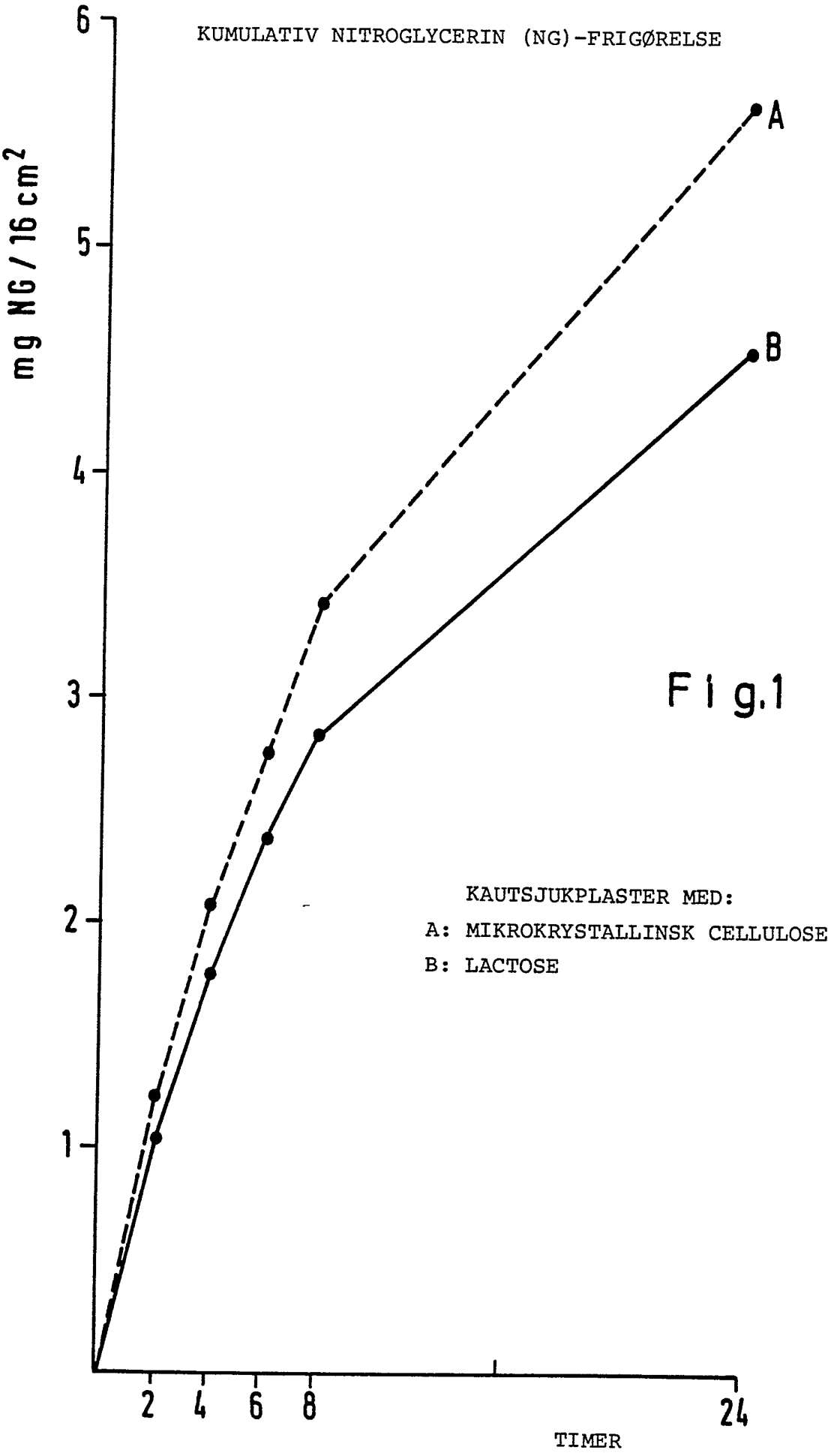

KUMULATIV NITROGLYCERIN (NG)-FRIGØRELSE
mg NG / 16 cm²
6
5
4
3
2
1
A
B
2
4
6
8
24
TIMER
KAUTSJUKPLASTER MED:
A: MIKROKRYSTALLINSK CELLULOSE
B: LACTOSE

Fig.1

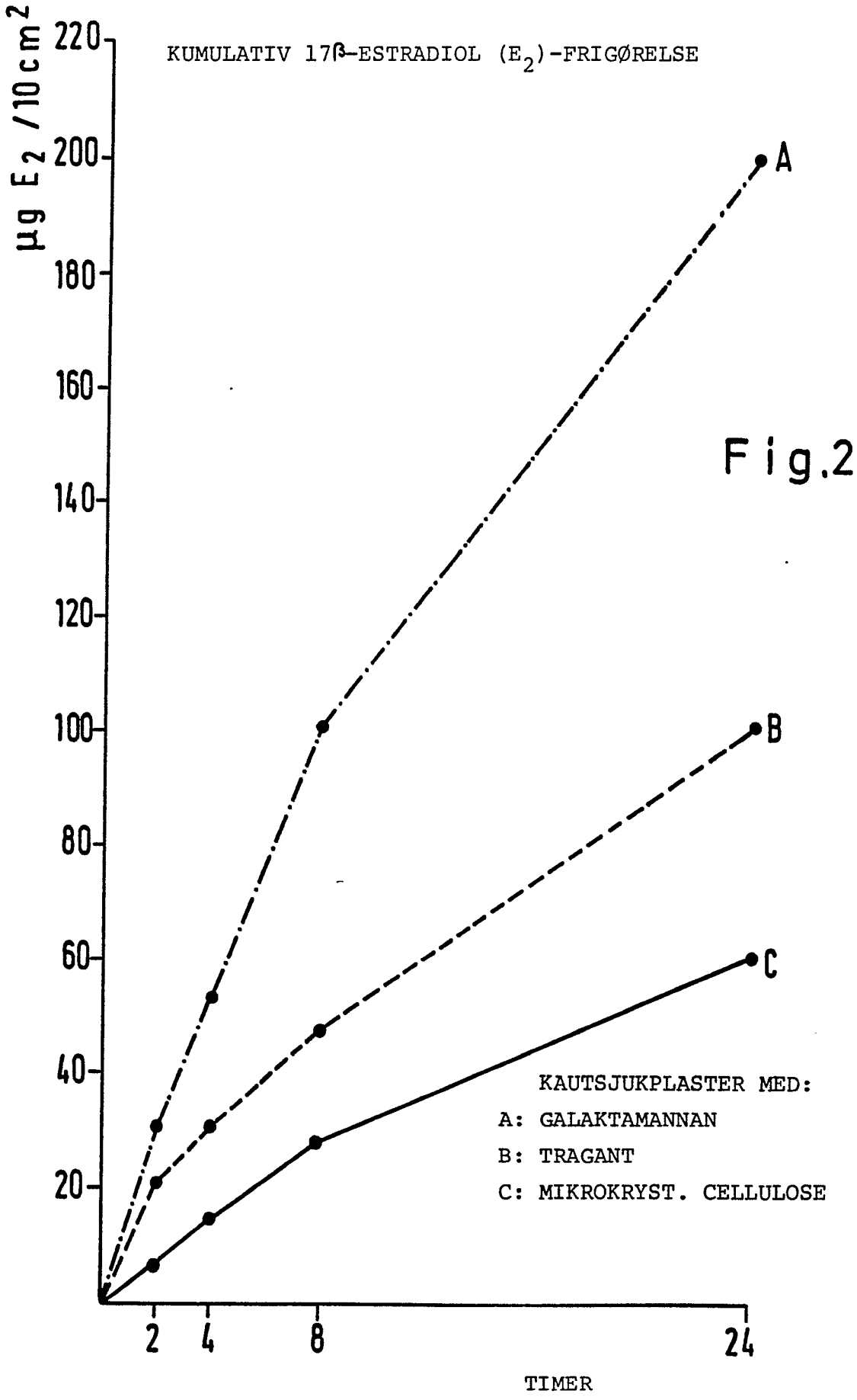

KUMULATIV 17β-ESTRADIOL (E_2)-FRIGØRELSE
µg E_2 /10 cm^2
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
A
B
C
KAUTSJUKPLASTER MED:
A: GALAKTAMANNAN
B: TRAGANT
C: MIKROKRYST. CELLULOSE
2
4
8
24
TIMER

Fig.2

TIDSMÆSSIGT FORLØB AF PLASMASPEJL VED GENTAGEN APPLIKATION AF BUPRANOLOL

TTS Ch-B:844549

Fig.3

