

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 166193 B

(21) Patentansøgning nr.: 7228/88

(22) Indleveringsdag: 23 dec 1988

(24) Løbedag: 22 mar 1988

(41) Alm. tilgængelig: 23 dec 1988

(44) Fremlagt: 22 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/DE88/00180

(86) International indleveringsdag: 22 mar 1988

(85) Videreførelsesdag: 23 dec 1988

(30) Prioritet: 28 apr 1987 DE 3714140

(51) Int.Cl.5

A 61 M 37/00
A 61 L 15/16

(71) Ansøger: *LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG; Irlicher Strasse 55; D-5450 Neuwied 12, DE

(72) Opfinder: Hans Rainer *Hoffmann; DE, Karin *Wolter; DE, Guenter *Simon; DE, Peter *Barth; DE

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Plaster med aktivstof til kontrolleret administration af aktivstoffer til huden

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

7228 - 88

Et plaster med aktivstof til kontrolleret administration af aktivstoffer til huden har en bagside og en hudside, samt desuden et bagsidelag, et i det væsentlige vinkelret på plasterets hudkontaktflade delt aktivstofreservoir, der indeholder et eller flere aktivstoffer, en klebeindretning på hudside og eventuelt et afdækningslag, der kan fjernes før applikation af plasteret, idet mindst én aktivstofreservoirdel (12) kan fjernes, medens én eller flere aktivstofreservoirdele (13) forbliver på huden. Til dette formål har den på huden tilbageblivende del (13) af aktivstofreservoirdelen en kraftigere vedhæftning til huden end til bagsidelaget (11).

7228 - 88

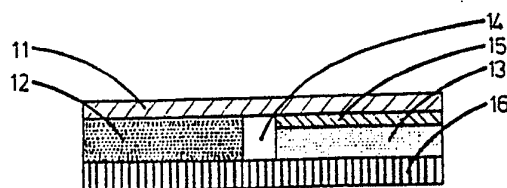


Fig.1

Den foreliggende opfindelse angår et plaster, der indeholder aktivstof til kontrolleret administration af aktivstoffer til huden, og som har en bagside og en hudside, med et bagsidelag, et i det væsentlige vinkelret på plasterets hudkontaktflade delt aktivstofreservoir, 5 der indeholder ét eller flere aktivstoffer, en klæbeindretning på hudside samt eventuelt et aftageligt afdækningslag, der fjernes før applikation af plasteret, hvilket plasters aktivstofafgivelsesflade kan formindskes med en forudbestemt flade ved fjernelse af en del af aktivstofreservoir. Opfindelsen angår ligeledes anvendelsen af 10 plasteret til lokal og systemisk transdermal aktivstofadministration inden for kosmetikområdet.

Opfindelsen angår især plastre af den type, der påsættes menneskers eller dyrs hud som transdermale terapeutiske systemer til styret afgivelse af aktive medicinske stoffer og/eller kosmetisk virksomme 15 stoffer. Et terapeutisk system er en indretning eller indgivelsesform, der indeholder et medikament eller et aktivt stof, og som afgiver en eller flere aktive stoffer i en forudbestemt mængde kontinuerligt over et fastlagt tidsrum på et fastlagt anvendelsessted.

Disse systemer er terapeutiske præcisionsinstrumenter, hvis konstruktion 20 kræver særlige forholdsregler for at sikre den kontinuerlige afgivelse af aktive stoffer.

Terapeutiske systemer af plastertypen er allerede udviklet til de mest forskellige anvendelser, hvorved der ud over en topisk virkning også opnås en systemisk virkning. Det store antal af på denne måde 25 applikable aktivstoffer og deres afvigende kemiske, fysiske og farmakologiske egenskaber gør det umuligt at afdække alle terapeutiske problemstillinger med kun ét system.

Der kendes allerede talrige terapeutiske systemer til afgivelse af medicinske aktivstoffer på huden, og der findes fx i Klaus Heilmann 30 "Therapeutische Systeme", Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1977, en samlet oversigt. Det er dog ikke i alle tilfælde muligt ved hjælp af de kendte systemer at opnå en fuldstændig tilfredsstillende virkning.

Ved den ovennævnte opbygning af et transdermalt terapeutisk system af plastertypen findes der et aktivstofreservoir, i hvilket aktivstoffet er til stede i fast, flydende eller opløst form, og et trykfølsomt adhæsionslag (selvklæbende), gennem hvilket systemet er tæt forbundet med huden. Det er vigtigt, at der til stadighed under anvendelsen af systemet sikres kontakt mellem hele aktivstofafgivelsesfladernes udstrækning og huden for at sikre aktivstofafgivelseskinetikken, idet dette kan opnås ikke blot ved hjælp af et ubrudt adhæsionslag, men også ved afgrænsede klæbeområder i plasterets hudkontaktag.

De hidtil kendte terapeutiske systemer af plastertypen tillader ganske vist en ensartet eller kontinuerligt aftagende applikation af et aktivstof over et forudbestemt tidsrum, men ikke anvendelsen af en bestemt aktivstofafgivelseskinetik, såsom en målrettet reduktion af aktivstofafgivelsen efter et forudbestemt tidsrum eller en trindelt afgivelse af aktivstof pr. tidsenhed.

Denne foranstaltning er f.eks. nødvendig, når aktivstofdoseringen af terapeutiske grunde skal nedsættes på forudbestemt måde i løbet af applikationstiden. Det samme problem foreligger ved applikation af et kombinationspræparat, når ét af aktivstofferne i kombinationen efter et forudbestemt tidsrum skal udelades. I sådanne tilfælde kan man ganske vist principielt klare sig ved at anvende to transdermale plastre, af hvilke det ene fjernes på et passende tidspunkt. Dette fører imidlertid til problemer, især når der er tale om ældre patienter, der let glemmer at påsætte det andet plaster. Ved en kombination af to plastre med forskellige aktivstofafgivelsesflader er der endvidere risiko for, at der vælges en forkert kombination (to ens plastre), eller at det forkerte plaster fjernes. De samme komplikationer optræder, når plastre med forskellige aktivstoffer skal kombineres. Hertil kommer i så tilfælde også dobbelt lagerføring. Anvendelse af to plastre er således behæftet med mange ulemper, og det er opfindelsens formål at undgå disse ulemper.

Forslaget om at forbinde to plastre med hinanden på en sådan måde, at en del deraf kan fjernes ved hjælp af en adskillelseslinje, forbedrer ganske vist målopfyldelsen, men vanskeliggør håndteringen. F.eks. kan den del, der skal fjernes, kun håndteres, efter at den er løftet fra

huden, hvorved man ufrivilligt kommer til at løfte i det mindste et delafsnit af den plasterrest, der skal forblive på huden, således at man må holde denne fast ved fjernelsen. Derved udøves der på det følsomme transdermale system et tryk, der kan have negativ indflydelse på aktivstoffets frigivelsestempo.

I US patentskrift nr. 4,297,995 er der beskrevet et manipulerbart aktivstofplaster, i hvilket aktivstofreservoiret er underopdelt, men integreret i et enkelt plaster. Aktivstofreservoiredelene er anbragt i koncentriske ringe omkring et skiveformet midterstykke. Plasterets samlede konstruktion med en mekanisk fastgørelse af reservoiret til det bageste lag tillader kun ændring af aktivstofafgivelsesfladen før applikation - lægen/patienten kan altså før påsætning af plasteret vælge, hvilken dosis der skal afgives - men for at ændre aktivstofafgivelsen under plasterets applikation skal terapien afbrydes ved at plasteret løftes fra huden, hvilket også kan føre til beskadigelse og forurening af plasterets anlægsflade. Der er endnu ikke fundet nogen tilfredsstillende løsning på de dermed forbundne problemer med repositionering og vedvarende refixering af systemet på huden.

Opfindelsen har derfor til formål at tilvejebringe et forbedret terapeutisk transdermalt system, der gør det muligt at foretage mere komplicerede ændringer i aktivstofafgivelsen end det hidtil har været muligt.

Dette formål opfyldes af et plaster af den indledningsvis nævnte art, der er ejendommeligt ved, at i det mindste en del af aktivstofreservoiret kan fjernes, medens én eller flere dele af aktivstofreservoiret forbliver på huden, idet den på huden forblivende del af aktivstofreservoiret har en bedre vedhæftning til huden end til bagsidelaget.

Ved at aktivstofreservoiret ifølge opfindelsen i første omgang kan fjernes partielt, idet den del af aktivstofreservoiret, der ikke skal fjernes, har en kraftigere vedhæftning til huden end til bagsidelaget, bliver der efter aftrækning af en forudbestemt plasterdel med den derpå fastklæbende del af aktivstofreservoiret en forudbestemt del

af aktivstofreservoiret tilbage på huden, og denne reservoirdel kan f.eks. fjernes for sig selv efter den ønskede applikationstid.

Aktivstofreservoiret i plasteret ifølge opfindelsen er fordelagtigt todelt.

- 5 Ved bestemte terapiformer med aktivstofafgivelse der er meget forskellig eller svinger stærkt i koncentration kan det også være fordelagtigt, at aktivstofreservoiret er tredelt. Aktivstofreservoirdelenes aktivstofafgivelsesflader kan være geometrisk ens eller forskellige. Aktivstofafgivelsesfladerne kan være anbragt ved siden af hinanden, eller en aktivstofreservoirdel kan flademæssigt betragtet
- 10 fuldstændig omslutte en anden eller flere andre aktivstofreservoirdeler. Opdelingen af delfladerne afhænger af de terapeutiske krav. F.eks. kan en aktivstofreservoirdel omslutte én eller flere andre aktivstofreservoirdeler som en ring.
- 15 Størrelsesforholdet mellem afgivelsesfladerne i et aktivstofreservoir ligger fortrinsvis mellem ca. 1:1 og 1:10.

Alle aktivstofreservoirdeler kan indeholde det samme aktivstof eller den samme aktivstofkombination.

- Særligt foretrukne præparater er plastre med følgende aktivstoffer, idet der dog også kan anvendes vilkårlige andre transdermalt applikerbare aktivstofkombinationer, som er kendt blandt læger: astma/-
- 20 bronchodilatatorer såsom clenbuterol, proctaterol og salbutamol, og vasodilatatorer såsom bencyclan og cinnarizin.

- I disse tilfælde lykkes det altså ved hjælp af plasteret ifølge opfindelsen målrettet og kontrolleret at reducere den administrerede dosis under applikationen.
- 25

- Aktivstofreservoirdelene kan imidlertid også indeholde forskellige aktivstoffer eller forskellige aktivstofkombinationer, så at et aktivstof eller en aktivstofkombination kan udelades under applikationen. Som eksempler på forskellige aktivstoffer i aktivstofreservoirdelene kan nævnes:
- 30

Østrogen/gestagen (prævention), dexamethason/prednisolon (ved betændelsesagtige rheumatiske muskel- og ledsygdomme), nitroglycerin/ β -blokker (ved hjertesygdomme), fenytoin/phenobarbital/coffein (ved epilepsi) og amitryptilin/chlordiazepoxid (psykofarmaka).

- 5 Alle egnede aktivstoffer hører til de grupper, der har enten topisk eller systemisk virkning.

I mindst én aktivstofreservoidel kan der findes et andet aktivstof eller en anden aktivstofkombination end i de øvrige aktivstofreservoirdele.

- 10 Plasteret ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis ved lokal og systemisk transdermal administration af aktivstof inden for human- eller veterinærmedicinen eller på kosmetikområdet.

- I det følgende vil opfindelsen blive nærmere forklaret ved hjælp af tegningen, der skematisk og ikke målfast viser foretrukne udførelses-
- 15 former for opfindelsen, og på hvilken
- fig. 1 viser et tværsnit gennem en første udførelsesform for et plaster ifølge opfindelsen med todelt aktivstofreservoir,
- fig. 2 en anden udførelsesform for plasteret ifølge opfindelsen, set fra hudsiden og uden beskyttelseslag,
- 20 fig. 3 et tværsnit langs linjen I-I i fig. 2,
- fig. 4 en tredje udførelsesform ifølge opfindelsen, set fra hudsiden og uden beskyttelseslag,
- fig. 5 et tværsnit langs linjen II-II gennem den i fig. 4 viste udførelsesform, i større målestok,
- 25 fig. 6 en fjerde udførelsesform for opfindelsen, set fra hudsiden og uden beskyttelseslag,
- fig. 7 et tværsnit langs linjen III-III gennem den i fig. 6 viste udførelsesform,
- fig. 8 et tværsnit gennem en femte udførelsesform for opfindelsen,
- 30 fig. 9 et tværsnit gennem en sjette udførelsesform for opfindelsen,
- fig. 10 en yderligere udførelsesform for et plaster ifølge opfindelsen med tredelt aktivstofreservoir, set fra hudsiden og uden beskyttelseslag, og
- fig. 11 et forstørret tværsnit langs linjen IV-IV i fig. 10.

I det følgende vil de i de enkelte figurer viste, foretrukne udformninger ifølge opfindelsen blive belyst. I den forbindelse vil den aktivstofreservoidel, der forbliver længst på huden, blive betegnet som den første aktivstofreservoidel, og den henholdsvis anden og
5 tredje aktivstofreservoidel er de dele, der fjernes sammen med bagsidelaget.

Fig. 1 viser i tværsnit en foretrukket udførelsesform for et, evt. rundt eller kantet, plaster ifølge opfindelsen med et todelt klæbende aktivstofreservoir. En anden aktivstofreservoidel 12 hæfter umiddel-
10 bart til et bagsidelag 11 og adskilles ved hjælp af et reservoir-adskillelseslag 14, der kan være udformet som en spalte eller et mellemrum mellem aktivstofreservoidelene eller kan være fyldt med et inert adskillelsesmateriale, fra en første klæbende aktivstofreservoidel 13, som på sin side klæber til bagsidelaget 11 via et af-
15 rivningslag 15, som tilvejebringer en trindelt adhæsion mellem de to reservoirdel 12, 13 og bagsidelaget. Afrivningslaget 15 kan f.eks. være en polymer- eller metalfolie, et tekstilagtigt flademateriale eller et laminat deraf og danner efter aftrækning af bagsidelaget 11 og den anden aktivstofreservoidel 12 et beskyttelseslag til den på
20 huden tilbageblevne første aktivstofreservoidel 13 til beskyttelse af denne reservoirdel. For at dette kan opnås skal den første aktivstofreservoidel 13's vedhæftning til huden være kraftigere end vedhæftningen mellem afrivningslaget 15 og bagsidelaget 11. Et beskyttelseslag 16 fjernes før applikation af plasteret. Herefter ses
25 det ved ens punktering af de flader i fig. 1, der forestiller aktivstofreservoidelene 12, 13, tydeligere, at der her er tale om det samme aktivstof eller den samme aktivstofkombination i begge aktivstofreservoidelen 12, 13. Med det i fig. 1 viste plaster kan der således opnås en trindelt reduktion af afgivelsen af aktivstof til
30 huden.

I fig. 2 er der, set fra hudsiden, vist et kantet plaster ifølge opfindelsen med todelt, ikke-klæbende aktivstofreservoir, idet beskyttelseslaget allerede er fjernet. Det på denne figur viste plaster har på hudsiden klæbelag 21, 22, som ved hjælp af et inert reservoir-adskillelseslag 23, der igen kan være et simpelt mellemrum eller et
35 inert materiale, også er adskilt fra hinanden.

I fig. 3 er vist et tværsnit gennem den i fig. 2 viste udførelsesform langs linjen I-I i fig. 3. Ikke-klæbende aktivstofreservoirdel 24, 25 er på bagsiden fastgjort til et bagsidelag 28 med et klæbelag 27, idet en første aktivstofreservoirdel 24 klæber til bagsidelaget via et mellem klæbelaget 27 og den første aktivstofreservoirdel 24 anbragt afrivningslag 26. Afrivningslaget 26 er udformet på en sådan måde, at dets vedhæftning til den første aktivstofreservoirdel 24 er kraftigere end vedhæftningen til klæbelaget 27. Derved forbliver afrivningslaget 26 ved afrivning af bagsidelaget 28 og den ved hjælp af klæbelaget 27 til bagsidelaget 28 fastgjorte anden aktivstofreservoirdel 25 sammen med den første aktivstofreservoirdel 24 på huden og overtager for denne tilbageblevne aktivstofreservoirdel 24 en funktion som beskyttelseslag, der kan beskytte mod forurening og beskadigelse af reservoirmaterialet udefra og mod eventuelle flygtige aktivstofkomponenters undvigelse.

De ikke-klæbende aktivstofreservoirdel 24, 25's klæbelag 21 og 22 på hudsiden er justeret sådan, at vedhæftningen af den første aktivstofreservoirdels klæbelag 22 på huden er kraftigere end vedhæftningen mellem afrivningslaget 26 og klæbelaget 27. De forskelligt udformede flader på tegningen skal antyde, at der findes forskellige aktivstoffer eller aktivstofkombinationer i de to aktivstofreservoirdel 24, 25.

I fig. 4 er der vist yderligere en foretrukken udformning af et plaster ifølge opfindelsen, set fra hudsiden. Det ovale plaster har et todelt aktivstofreservoir, idet et klæbelag 41, der sørger for fiksering af aktivstofreservoirdel 42, 43 til et bagsidelag 45, også fastgør det terapeutiske system til huden.

I fig. 5 er der vist et forstørret tværsnit langs linjen II-II i fig. 4. De klæbende aktivstofreservoirdel 42 og 43, der adskilles fra hinanden af et inert reservoir-adskillelseslag 46, der her er udformet som et mellemrum, omgivet med et klæbelag 41 beklædt bagsidelag 45 som en pose. Også her sørger et adskillelseslag 44 for, at den første aktivstofreservoirdel 42's vedhæftning på huden er kraftigere en vedhæftningen mellem afrivningslaget 46 og klæbelaget 41 og for, at den efter afrivning af den anden aktivstofreservoirdel

43 og bagsidelaget 45 på huden tilbageblevne første aktivstofreservoirdel 42 er beskyttet af et lag. De to aktivstofreservoirdele 42 og 43 indeholder, sådan som det er tydeliggjort ved fladernes udformning, forskellige aktivstoffer eller aktivstofkombinationer.

- 5 I fig. 6 er der, set fra hudsiden og med afrevet beskyttelseslag, vist endnu et plaster ifølge opfindelsen med todelt aktivstofreservoir, i hvilket en aktivstofreservoirdel 61 koncentrisk omslutter en anden aktivstofreservoirdel 63. Det klæbende første runde aktivstofreservoir 63 er omgivet af det ringformede andet aktivstofreservoir 61, adskilt ved hjælp af et inert reservoir-adskillelseslag 62, der
10 også kan være udformet som et mellemrum. Denne udførelsesform har den fordel, at man ved reducere af aktivstofafgivelsesfladen ved fjernelse af en del af plasteret med den anden aktivstofreservoirdel 61 sammen med bagsidelaget 65 frit kan vælge plasterets aftræknings-
15 retning.

- I fig. 7 er vist et tværsnit gennem den i fig. 6 viste udførelsesform langs linjen III-III i fig. 6. Den ringformede anden aktivstofreservoirdel 61 grænser umiddelbart op til bagsidelaget 65, medens af-
rivningslaget 64 er anbragt mellem den runde, første aktivstofreservoirdel 63 og bagsidelaget 65. Den første aktivstofreservoirdel 63's
20 vedhæftning på huden og vedhæftningen mellem afrivningslaget 64 og bagsidelaget 65 er kraftigere end vedhæftningen mellem afrivningslaget 64 og aktivreservoirdelen 63, så at den første aktivstofreservoirdel 63, når bagsidelaget 65 trækkes af, og den anden aktivstofreservoirdel 61 fjernes, bliver tilbage på huden og nu dækkes af af-
25 rivningslaget 64. Det inerte reservoir-adskillelseslag 62 adskiller aktivstofreservoirdelene 61 og 63. Ved denne udførelsesform er aktivstoffet i de to aktivstofreservoirdele 61 og 63 det samme.

- I fig. 8 er der i tværsnit vist endnu en foretrukken udførelsesform
30 for opfindelsen, og i denne udførelsesform er de to dele af et ikke-klæbende aktivstofreservoir igen udformet som en cirkelskive 82 med en omgivende ring 81. De er adskilt fra hinanden af et inert reservoir-adskillelseslag 83. Bagsidelaget 88 er belagt med et klæbelag 87, der er i direkte kontakt med den anden aktivstofreservoirdel 81.

Mellem klæbelaget 87 og den første aktivstofreservoidel 82 findes et inert afrivningslag 86, der er udformet på en sådan måde, at dets vedhæftning til klæbelaget 87 er svagere end vedhæftningen mellem klæbelaget 85 og huden. De øvrige vedhæftningsværdier ved grænselagene af denne plasterdel skal naturligvis ligge over værdien for vedhæftningen til huden. Aktivstofreservoidelene 81 og 82's klæbelag 84 og 85 på hudside sikrer kontakten med huden og er fordelagtigt dækket af et beskyttelseslag 89 før applikation af plasteret ifølge opfindelsen.

- 10 Ved denne udførelsesform indeholder de to aktivstofreservoider 81, 82 forskellige aktivstoffer eller aktivstofkombinationer.

I fig. 9 er der vist et tværsnit gennem en yderligere udførelsesform for opfindelsen, hvor bagsidelaget 95 omslutter de koncentrisk anbragte klæbende aktivstofreservoider 91 og 92 med undtagelse af disses hudside. Til fastgørelse af hele plasteret og aktivstofreservoiderne til huden er bagsidelaget 95 forsynet med et klæbelag 93 over hele sin flade. Den anden aktivstofreservoid 91 er direkte fastklæbet til dette klæbelag 93, medens den første aktivstofreservoid 92 er fastgjort via et afrivningslag 94. Afrivningslaget 94's vedhæftning til aktivstofreservoiden 92 er kraftigere og afrivningslaget 94's vedhæftning til klæbelaget 93 er svagere end vedhæftningen mellem den første aktivstofreservoid 92 og huden. På denne måde muliggøres en selektiv aftrækning af bagsidelaget 95 sammen med den anden aktivstofreservoid 91. Naturligvis kan man ved en modsvarende ændring i opbygningen også realisere en selektiv aftrækning af den første aktivstofreservoid 92. Det inerte reservoir-adskillelseslag eller mellemrum mellem aktivstofreservoiderne 91 og 92 har henvisningsbetegnelsen 96. Hele konstruktionen er indtil applikationen dækket af et aftageligt beskyttelseslag 97. Aktivstofferne eller aktivstofkombinationerne er i denne udførelsesform forskellige i de to aktivstofreservoider 91 og 92.

En yderligere fortrukket udførelsesform for opfindelsen med tredelt aktivstofreservoir er vist i fig. 10. Figuren viser et plaster ifølge opfindelsen, set fra hudside og uden beskyttelseslag. En første cirkelformet klæbende reservoid 105 omgives af en anden ringformet

kløbende aktivstofreservoirdel 103, adskilt fra denne af et inert reservoir-adskillelseslag 104, og den tredje kløbende aktivstofreservoirdel 101 omslutter den anden aktivstofreservoirdel 103 som en koncentrisk ring, idet der mellem den anden og den tredje aktivstofreservoirdel 101, 103 findes et yderligere, inert reservoir-adskillelseslag 102. Et forstørret tværsnit langs linjen IV-IV er vist i fig. 11.

Aktivstofreservoirdelen 101 klæber umiddelbart til bagsidelaget 108. Et med bagsidelaget 108 forbundet første afrivningslag 106 dækker aktivstofreservoirdelene 103 og 105. Dettets vedhæftning til bagsidelaget 108 er svagere end aktivstofreservoirdelene 103 og 105's vedhæftning til huden, så at aktivstofreservoirdelene 103 og 105 ved aftrækning af bagsidelaget 108 med aktivstofreservoirdelen 101 forbliver på huden. Det første afrivningslag 106 danner derefter et nyt beskyttende lag for de tilbageblevne dele af plasteret. Den kløbende aktivstofreservoirdel 103 klæber umiddelbart til det første afrivningslag 106 og kan fjernes sammen med dette i et næste afrivningstrin, hvorefter den første aktivstofreservoirdel 105 bliver tilbage på huden, hvilket muliggøres af det andet afrivningslag 107 mellem den første aktivstofreservoirdel 105 og det første afrivningslag 106. Det andet afrivningslag 107's vedhæftning til det første 106 er svagere end den første aktivstofreservoirdel 105's vedhæftning til huden. De inerte reservoir-adskillelseslag 102 og 104, der også kan være udformet som mellemrum, ligger mellem henholdsvis aktivstofreservoirdelene 101 og 103 og 103 og 105. Det valgte eksempel viser samme aktivstof eller aktivstofkombination i aktivstofreservoirdelene 103 og 105, sådan som det er antydnet med tilsvarende punktering i fig. 11, medens aktivstofreservoirdelen 101 indeholder et andet aktivstof eller en anden aktivstofkombination.

Tegningen tjener udelukkende til at belyse opfindelsen med eksempler og begrænser ikke opfindelsen, hverken hvad angår geometrisk form, forholdet mellem bestemte enkeltkomponenter eller aktivstofafgivesfladernes størrelse; alle disse faktorer kan, som det vil være indlysende for fagmanden, tilpasses de terapeutiske krav, når blot der tages hensyn til en rationel fremstillingsproces. Også den del af aktivstofreservoirdelen, som skal fjernes, kan have et afrivningslag,

som så har en kraftigere vedhæftning til bagsidelaget end afrivningslaget for den reservoirdel, der forbliver på huden. Denne konstruktion er fordelagtig, når aktivstofreservoirdelene skal have samme tykkelse. Klåbelagene, især klåbelagene på hudsiden, kan have klåbe-

5 middelfrie områder for at forbedre aktivstofpermeabiliteten, eller de kan være udformet som enkelte klåbeflader, f.eks. indlejret i aktivstofreservoirmaterialet. Frigivelsen af aktivstofferne fra aktivstofreservoirdelene kan eventuelt reguleres af styremembraner, der på i og for sig kendt måde er indlejret i reservoirmassen. En eller

10 flere aktivstofreservoirdel eller befinder sig mellem aktivstofreservoiret og klåbelaget på hudsiden eller i klåbelaget på hudsiden.

Til opbygning af et aktivstofreservoir, således som dette anvendes ifølge opfindelsen, egner sig de af fagmanden kendte foranstaltninger og materialer; som basismaterialer kan der anvendes lav- og højmole-

15 kylære naturlige og/eller syntetiske stoffer, og valget retter sig efter egenskaberne hos de aktivstoffer, der skal administreres og de terapeutiske krav. Ud over basismaterialet kan aktivstofreservoiret også indeholde andre egnede tilsætningsstoffer, der er kendte af eller nærliggende for en fagmand på grund af hans faglige viden,

20 såsom opløsningsformidlere, blødgøringsmidler, midler til klåbrigørelse, stabilisatorer, fyldstoffer og enhancere. Sammensætningen i reservoirdelene kan være ens eller forskellig, hvilket igen afhænger af de aktivstoffer, der skal administreres, og den ønskede frigivelseshastighed eller kinetik. Ved ens reservoirsammensætning og med kun

25 et aktivstof til administration kan en trinvis koncentrationsjustering af aktivstoffet i de forskellige reservoirdelene være fordelagtig. Som aktivstoffer til plasteret ifølge opfindelsen kan der i princippet anvendes alle aktivstoffer, der er i stand til alene eller med hjælpemidler at vandre ind i huden.

30 Bagsidelaget, der dækker aktivstofreservoiret på den side, der vender bort fra huden, kan være permeabelt eller impermeabelt. Det skal være fleksibelt og tjener på grund af plasterets mekaniske stabilisering til aftrækning af en del af aktivstofreservoiret. Hvis nogle bestanddele af reservoiret eller de integrerede aktivstoffer er flygtige,

35 skal bagsidelaget være impermeabelt for disse stoffer. Bagsidelaget kan bestå af ét eller flere lag. Materialer, der er egnet til frem-

stilling af bagsidelaget, er f.eks. polymere substanser såsom polyethylen, polypropylen, polyester og polyamider. Som yderligere materialer kan der også anvendes metalfolier såsom aluminiumsfolie alene eller beklædt med et polymert substrat. Permeable bagsidelag er

5 f.eks. tekstilagtige fladestoffer, såsom sammenpressede stoffer og vliesstoffer, eller porøse polymermaterialer. Bagsidelaget kan eventuelt forsynes med en markering, der angiver plasterets optimale aftrækningsretning. Eventuelt er der mellem aktivstofreservoirdelene anbragt afrivningslag i stedet for mellemrum. Til disse lag er de

10 samme materialer egnet som de, der er beskrevet ovenfor til adskillelseslagene mellem aktivstofreservoirdelene og bagsidelaget. Beskyttelseslaget, der dækker klæbefladerne på hudsiden, og som fjernes før applikation, kan være fremstillet af de samme materialer som de, der anvendes til fremstilling af bagsidelaget, forudsat at de gøres

15 aftagelige, f.eks. ved hjælp af et siliconelag. Andre aftagelige beskyttelseslag, der kendes af en fagmand på plasterområdet og især inden for området for terapeutiske systemer af plastertypen, er polytetrafluorethylen, behandlet papir, cellofan, polyvinylchlorid og lignende. For at lette aftageligheden kan beskyttelseslaget på i og

20 for sig kendt måde være forsynet med aftrækningshjælpemidler. Beskyttelseslaget kan også være større end plasteret, f.eks. når flere plastre er anbragt på en ubrudt bane af beskyttelseslagets materiale.

Klæbelag, der er egnet til anvendelse i forbindelse med plasteret ifølge opfindelsen, er alle fysiologisk acceptable klæbemidler, der

25 er inerte over for aktivstoffer og øvrige aktivstofreservoirbestanddele, f.eks. baseret på kautsjuk, kautsjuklignende syntetiske homo-, co- eller blokpolymere, polyacrylsyreestere og copolymerisater deraf, polyurethaner og siliconer.

Ved fremstillingen af plasteret ifølge opfindelsen kan de af fagmanden kendte fremgangsmåder fra plastertechnologien benyttes. Dette

30 demonstreres i det følgende eksempel på fremstilling af et plaster med todelt aktivstofreservoir.

FREMSTILLINGSEKSEMPEL

På en folie, der er gjort afvisende ved siliconebehandling, og som tjener som mellemafdækning, anbringes ved benyttelse af valsepåføringsfremgangsmåden en reservoirmaterialeopløsning, der indeholder
 5 aktivstof, og som efter tørring ved 65°C danner et klæbende lag på 55 g/m². Dette lag er sammensat på følgende måde:

- | | | |
|----|--------------------------|----------------|
| | 1. Acrylatcopolymer I | 68,86 vægtdele |
| | 2. Acrylatcopolymer II | 10,39 vægtdele |
| | 3. POE-(10)-oleylalkohol | 5,20 vægtdele |
| 10 | 4. Aktivstof | 15,56 vægtdele |

Her betyder:

- | | | |
|----|------------------------|---|
| | Acrylatcopolymer I: | ud fra Durotac 280-2516 fra firmaet National Stach & Chemical B.V., Holland |
| 15 | Acrylatcopolymer II: | ud fra Eudragit E100 fra firmaet Röhm Pharma, Vesttyskland |
| | POE-(10)-oleylalkohol: | Brij 97 fra firmaet Atlas Chemical Industries, Storbritannien |

Til den ene halvdel af det aktivstofholdige klæbelag kacheres en ikke-siliconebehandlet polyesterfolie (tykkelse 0,036 mm) og til den
 20 anden halvdel den ikke-siliconebehandlede side af en på den ene side siliconebehandlet polyesterfolie (tykkelse 0,036 mm). Efter aftrækning af mellemafdækningen udstanses de ringformede aktivstofreservoirdele af den første halvdel og lægges med den klæbende side mod en siliconebehandlet, med aluminium pådampet polyesterfolie (beskyttelseslaget).
 25 Af den anden halvdel udstanses skiveformede aktivstofreservoirdele, hvis diameter er lidt mindre end inderdiametere af ringene, i hvilke de indsættes centreret og med den klæbende side mod beskyttelseslaget. Den åbne side af den således fremstillede sammensætning forsynes med et klæbende bagsidelag (Durotac 280-2516,
 30 30 g/m² i tør tilstand).

PATENTKRAV

1. Plaster, der indeholder aktivstof, til kontrolleret administration af aktivstoffer til huden, og som har en bagside og en hudside, med et bagsidelag, et i det væsentlige vinkelret på plasterets hudkontaktflade delt aktivstofreservoir, der indeholder ét eller flere aktivstoffer, en klæbeindretning på hudside samt eventuelt et af-
5 tageligt afdækningslag, der fjernes før applikation af plasteret, hvilket plasters aktivstofafgivelsesflade kan formindskes med en forudbestemt flade ved fjernelse af en del af aktivstofreservoir, k e n d e t e g n e t ved, at mindst én aktivstofreservoirdel (12,
10 25, 43, 61, 81, 91, 101, 103) kan fjernes, medens én eller flere aktivstofreservoirdele (13, 24, 42, 63, 82, 92, 105) forbliver på huden, idet de på huden tilbageblivende dele af aktivstofreservoir har en kraftigere vedhæftning til huden end til bagsidelaget (11, 28,
15 45, 65, 88, 95, 108).
2. Plaster med aktivstof ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofreservoir er todelt.
3. Plaster med aktivstof ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofreservoir er tredelt.
- 20 4. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofreservoirdelenes aktivstofafgivelsesflader er geometrisk ens eller forskellige.
5. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,
k e n d e t e g n e t ved, at én aktivstofreservoirdel (61, 81, 91,
25 101, 103) flademæssigt betragtet fuldstændig omslutter én eller flere andre aktivstofreservoirdele (63, 82, 92, 103, 105).
6. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 4 og 5,
k e n d e t e g n e t ved, at én aktivstofreservoirdel (61, 81, 91,
30 101, 103) omslutter én eller flere andre aktivstofreservoirdele (63, 82, 92, 103, 105) som en ring.

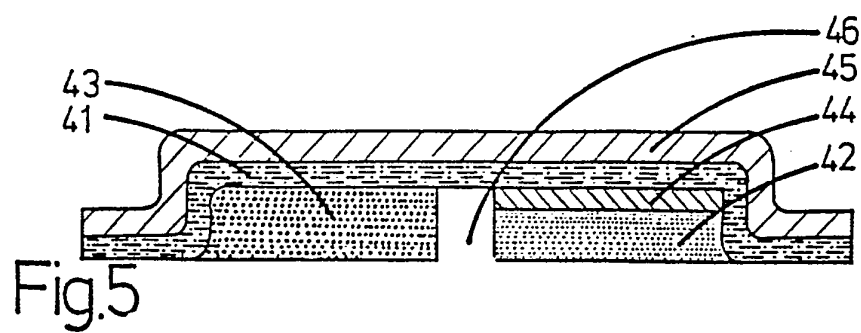
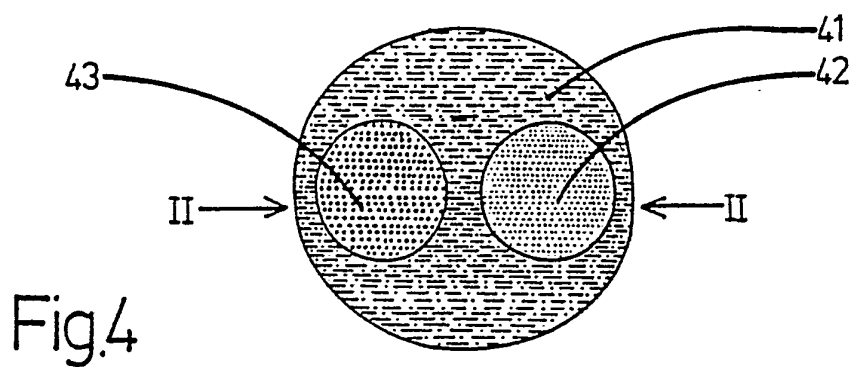
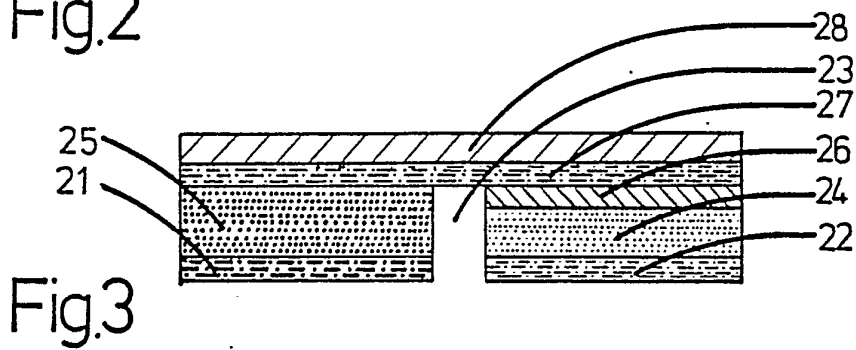
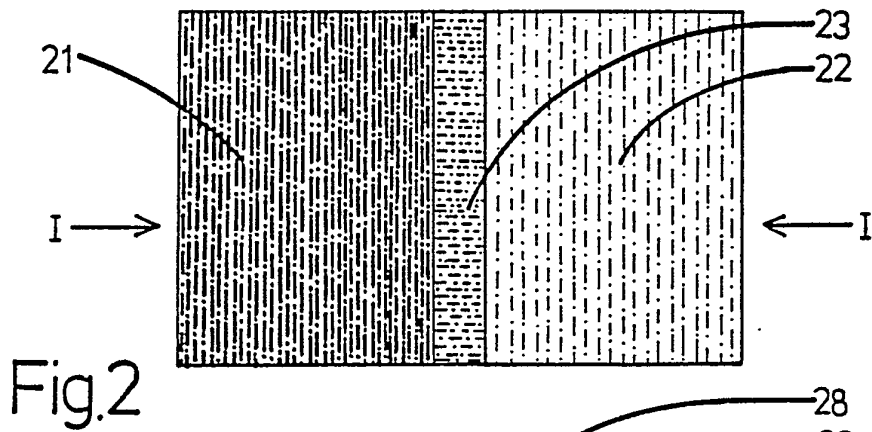
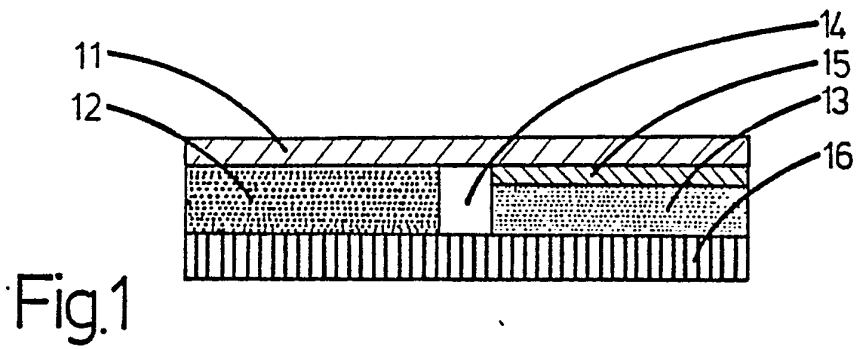
7. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at størrelsesforholdet mellem to aktivstofreservoirdeles afgivelsesflader ligger mellem ca. 1:1 og 1:10.

5 8. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at alle aktivstofreservoirdele indeholder samme aktivstof eller samme aktivstofkombination.

9. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at mindst én aktivstofreservoirdel indeholder et andet aktivstof eller en anden aktivstofkombination end
10 den anden aktivstofreservoirdel.

10. Plaster med aktivstof ifølge et hvilket som helst af kravene 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofferne har en topisk eller systemisk virkning.

11. Anvendelse af et plaster med aktivstof ifølge et hvilket som
15 helst af kravene 1-10 til lokal og systemisk transdermal aktivstofadministration inden for kosmetikområdet.



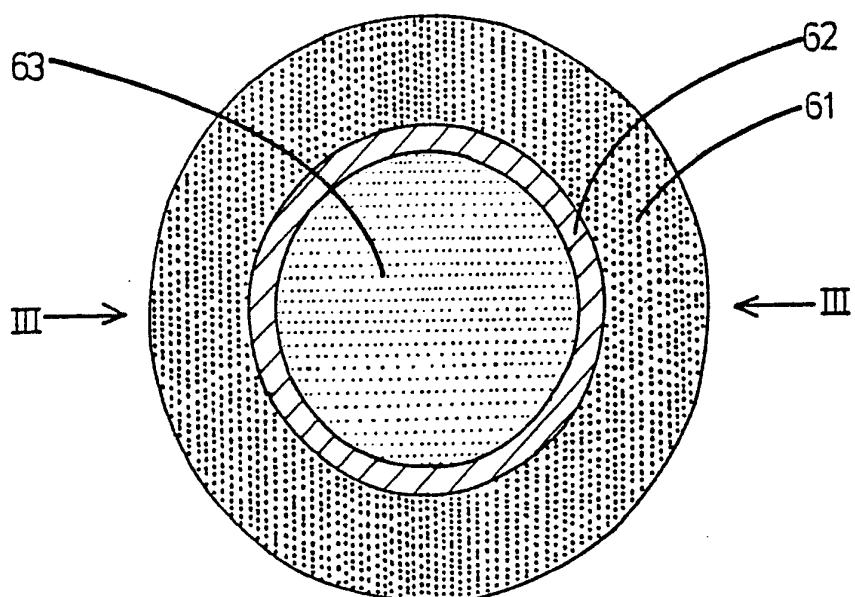


Fig.6

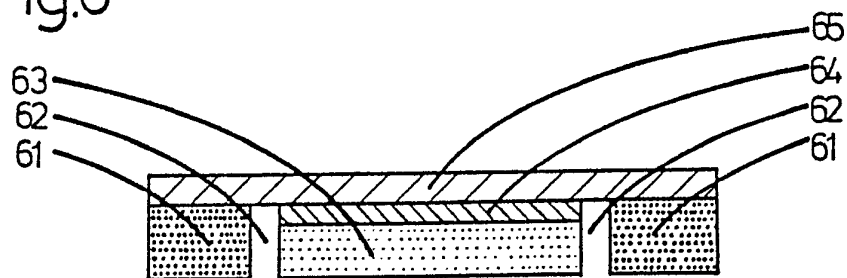


Fig.7

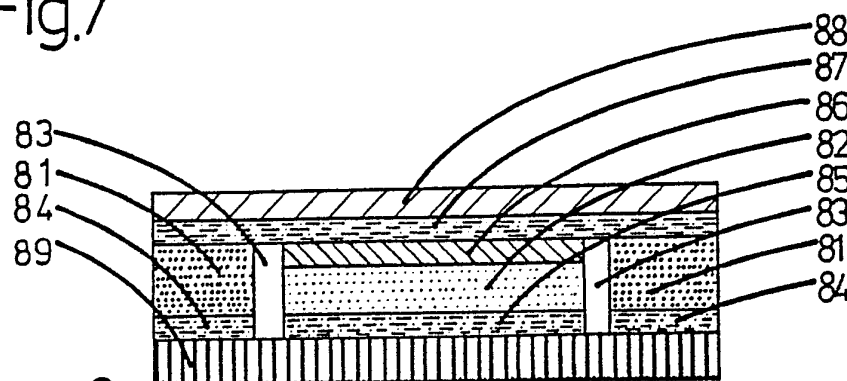


Fig.8

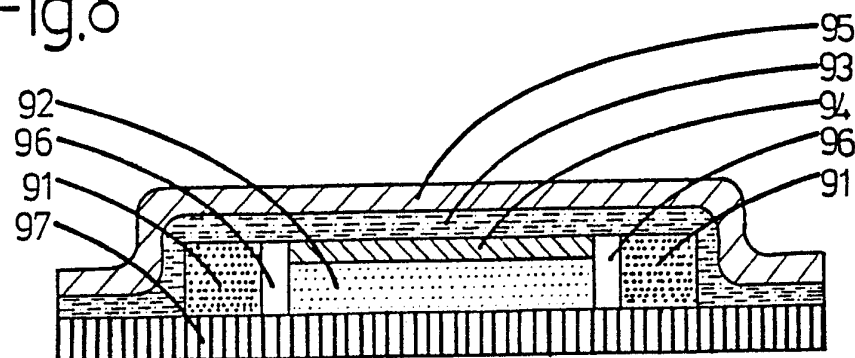


Fig.9

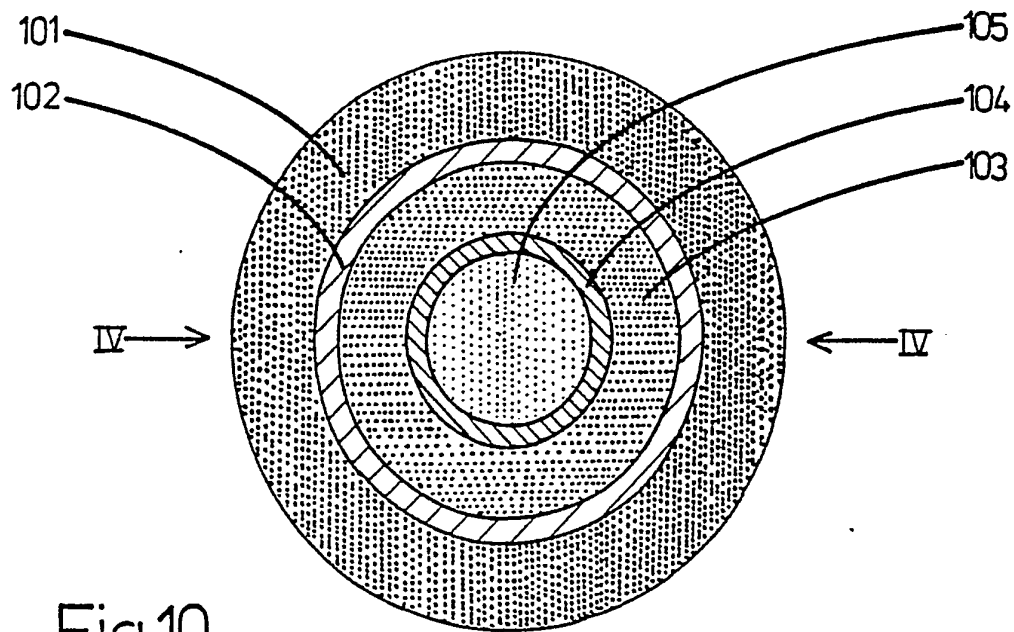


Fig.10

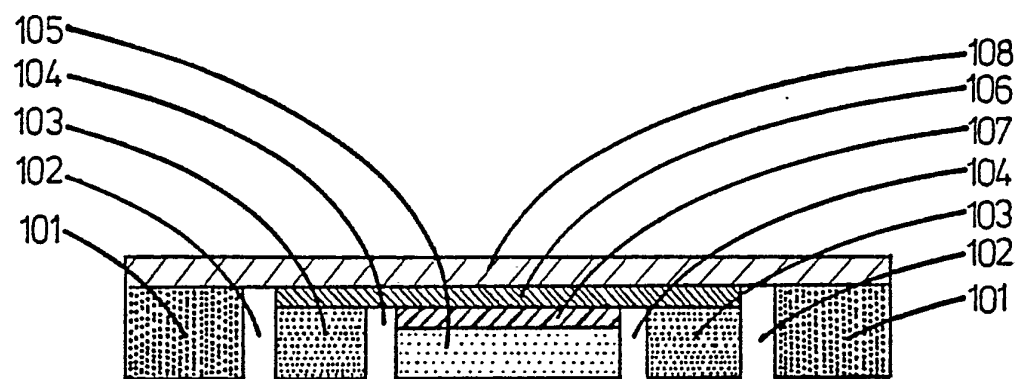


Fig.11