

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145284 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 476/76

(51) Int.Cl.³ A 61 L 15/06

(22) Indleveringsdag 5. feb. 1976

A 61 M 37/00

(24) Løbedag 5. feb. 1976

(41) Alm. tilgængelig 7. aug. 1976

(44) Fremlagt 25. okt. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 6. feb. 1975, 547504, US

(71) Ansøger ALZA CORPORATION, Palo Alto, US.

(72) Opfinder John Urquhart, US: Santosh Kumar Chandrasekaran, US:
Jane Elizabeth Shaw, US.

(74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af et doseringsorgan i form af
et hæfteplaster til brug for
dosering af scopolamin gennem
ubrudt hud.

UK 145284 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et doseringsorgan til brug for dosering af scopolaminbase gennem ubrudt hud og af den i indledningen til krav 1 angivne art.

- 5 Der kendes flere patentskrifter, der angår forbindinger til at indgive systemiske mediciner gennem huden (transdermisk). Den nærmest liggende kendte teknik fremgår af US PS nr. 3.797.494. Deri anvises en forbindelse, som omfatter grundelementerne for doseringsorganet fremstillet på grundlag af frem-
- 10 gangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Denne kendte forbindelse og doseringsorganet fremstillet på grundlag af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er begge laminater, som omfatter et baglag, en beholdning af aktivt stof, en mikroporøs membran og et kontaktklæbestoflag. Det aktive stof,
- 15 scopolaminen, findes imidlertid i doseringsorganet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, i specifikke forhold såvel i klæbestoflaget, der er i berøring med huden, som i beholdningslaget, hvorimod det ifølge den kendte teknik kun opbevares i beholdningslaget. Endvidere er grund-
- 20 massen i beholdningslaget i doseringsorganet fremstillet ifølge fremgangsmåden ifølge opfindelsen en gel.

- De antiemetiske og antikvalmende egenskaber for scopolamin og dertil knyttede forbindelser er velkendte. Disse egenskaber er blevet undersøgt ved at indgive scopolamin og beslægtede
- 25 stoffer intramuskulært og oralt.¹ Hidtil er det som anført i den angivne artikel fra "Clinical Pharmacology" og i "Drill's Pharmacology in Medicine", s. 456-457, tredje udgave, McGraw-

- ¹C.D. Wood og A. Graybiel, "Theory of Antimotion Sickness Drug Mechanisms", *Aerosp. Med.* 43: 249-252, 1972; og C.D.
- 30 Wood og A. Graybiel, "Theory of Motion Sickness Based on Pharmacological Reactions", *Clin. Pharm.* 11: 621-629, 1970; J.J. Brand og P. Whittingham, "Intramuscular Hyoscine in Control of Motion Sickness", *Lancet* 2 :232-234, 1970.

Hill, 1956, anvist, at den almindelige og mest ønskede dosis er 0,6 mg hver 6. time, hvilket giver 2400 µg pr. døgn. Denne doseringsform medfører store variationer for scopolamins systemiske koncentration, hvor den største koncentration er langt større end den, der er nødvendig for at forhindre transportsyge m.v. og nærmer sig området for uønskede bivirkninger, specielt søvnighed. Ved den i US PS nr. 3.797.494 angivne kontrollerede tilførsel ved en i det væsentlige konstant hastighed, elimineres disse variationer, men doseringen starter meget sent og langsomt og giver ikke i løbet af det første døgn en tilstrækkelig systemisk koncentration til at forhindre transportsyge, da hovedparten af scopolaminen doseret i denne periode kun mætter huden. Hvis man øgede doseringshastigheden flere gange, ville man hurtigere nå et transportsygehindrende niveau, men til gengæld ville slutniveauet ligge over den minimale koncentration, der er nødvendig til at forebygge transportsyge.

Scopolaminsyresaltene og C₄-C₁₂-esterne af scopolamin er benyttet topisk som antiperspiranter.² C₄-C₁₂-scopolaminesterne angives at være mere effektive antiperspiranter end scopolamin i sig selv, da de trænger bedre igennem. Disse estere er emnet for U.S. patentskrift nr. 3.767.786. De blev prøvet som antiperspiranter² ved at påføre dem som opløsninger eller creme på underarmen og i armhulen ved en dosis på 2 mg. Mindre systemiske reaktioner blev iagttaget. Sådanne reaktioner blev sammenholdt med systemiske reaktioner opnået ved at indgive estere subkutan, og ud herfra blev det bedømt, at kun 5-10% af de i huden (dermisk) indgivne estere var blevet absorberet.

Det ovenfor nævnte patent omtaler brugen af mineralolie som en bærer for antiperspirantforbindelser indeholdende esterne,² F.S.K. Macmillan, H.H. Reller og F.H. Snyder, "The Antiperspirant Action of Topically Applied Anticholinergics", J. Invest. Derm. 43: 363-367, 1964.

under forudsætning af, at der også er tilstrækkeligt vandblandbart opløsningsmiddel til stede til at give et medium for absorption gennem huden. Forskellige overfladeaktive midler er omtalt som midler, der fremmer absorptionen af scopolaminesterne.

- 5 U.S. patentskrift nr. 3.797.494 viser en udformning, hvor et aktivt stof er indeholdt i mikrokapsler dispergeret i kontaktklæbestoffet. Det eneste fri (ikke kapslet i mikrokapsler) aktive stof i kontaktklæbestoffet ville være det, der vandrede fra mikrokapslerne ud i kontaktklæbestoffet. Et sådant udvandet aktivt stof er ikke tilstrækkeligt til at tilvejebringe en hudmættende impuls.

- 15 Det er den foreliggende opfindelses formål at anvise et doseringsorgan i form af et hæfteplaster, hvorved scopolaminbase kan doseres gennem huden for følgende systemisk optagelse og absorberes på en sådan måde, at der umiddelbart efter anbringelsen af doseringsorganet på huden gives en hudmættende impuls, hvorefter resten af scopolaminbasen frigøres i løbet af en længere tidsperiode.

- 20 Dette formål tilgodeses ved, at den indledningsvis omtalte fremgangsmåde er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 anførte, hvorved man på enkel måde kan fremstille et i praksis letanvendeligt doseringsorgan ved hvis brug, man hurtigt - indenfor 1-2 timer - kan nå og derefter i lang tid opretholde den systemiske scopolaminkoncentration konstant og
- 25 tilstrækkeligt stor til at forhindre transportsyge og så lav, at de nævnte bivirkninger ikke optræder. Man kan således ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstille et doseringsorgan, der i løbet af et døgn kun indgiver ca. $700 \pm 250 \mu\text{g}$, hvilket er ca. $34 \pm 9\%$ af de doser, der ifølge den kendte teknik indgives i løbet af et døgn. Det fremstillede doseringsorgan er effektivt til at forhindre opkastning og kvalme ved hurtigt virkende præventiv behandling. Dette er vigtigt, da
- 30

det sjældent er muligt at forudsige risikoen for transportsyge lang tid i forvejen.

De i den kendetegnende del af krav 2 anførte blandingsforhold og stof- og materialevalg har ved praktiske forsøg vist sig særlig egnet til at opnå det ønskede resultat.

Som brugt her betyder termen "effektivt overfladeareal" det overfladeareal af doseringsorganet, som er i berøring med huden, og hvorigennem scopolaminen indgives til huden. Som brugt her i forbindelse med den del af doseringsmængden, der gives ved konstant hastighed og hastigheden, ved hvilken scopolamin frigøres fra beholdningslaget, angiver termen "i det væsentlige" her, at hastigheden kan variere $\pm 20\%$. En sådan variation kan skyldes fremstillingsmåden eller foranlediges af temperaturfluktuationer, dårlig fastgørelse af forbindingen på huden og tilsvarende forhold.

Ved hjælp af doseringsorganet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen indgives scopolamin gennem huden for effektivt at forhindre opkastning og kvalme uden at fremkalde ulidelige parasymptomatiske bivirkninger. Dette sker ved at indgive scopolaminbase til plasmaet på en reguleret måde ifølge et nøjagtigt doseringsprogram, der består af en første udgangsdosering fulgt af en indgivning med i det væsentlige konstant hastighed, indtil en ønsket total scopolaminmængde er blevet indgivet.

Opkastning og kvalme kan være frembragt på grund af svangerskab, forstyrrelser i ørets forgårde (f.eks. fremkaldt af bevægelse), strålingsbehandling, medicinbehandling eller behandling med bedøvelsesmidler. Sådan sygdom kan forhindres ved at benytte doseringsorganet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Formålet med udgangsdoseringen af doseringsprogrammet er at afkorte den tid, det tager for scopolaminkoncentrationen i plasmaet at nå det for den præventive terapi nødvendige niveau. Dette gøres delvis ved at "mætte" huden med scopolamin.

I denne henseende fungerer huden først snarere som et "dræn" end som en "ledning", hvor hovedparten af scopolaminen bindes i huden og ikke passerer gennem denne for cirkulation. Når imidlertid huden først er "mættet", dvs., at kontaktstedet er dækket, lader den ekstra scopolamin passere igennem ved cirkulation. Den indgivne scopolaminmængde i udgangsdoseringen er således en funktion af det hudareal, der behandles. En udgangsdosering på 10-200 μg scopolamin pr. cm^2 hud under behandling vil normalt gøre det muligt at nå det terapeutiske niveau i plasmaet indenfor ca. 3 timer. Der er følgelig tilvejebragt en passende tidssikkerhedsmargin, hvis indgivningen er påbegyndt i det mindste ca. 3 timer før sygdom eller utilpashed forventes. I de fleste tilfælde vil udgangsdoseringen ligge i området mellem 100 og 175 μg scopolamin pr. cm^2 hud under behandling. Scopolaminkoncentrationen i plasmaet kan sættes i forhold til koncentrationen for frit scopolamin i urinen, hvis personens glomerulære filtreringshastighed kendes, og det er hensigtsmæssigt at udtrykke scopolaminmængden i plasmaet udtrykt i urinsondringshastigheden. En gennemsnitlig urinsondringshastighed på ca. 0,3 μg fri scopolamin pr. time viste sig i det væsentlige at svare til et terapeutisk plasmaniveau. Man fandt imidlertid også, at denne hastighed er underkastet en biologisk variation på ± 5 gange. Derfor varierer hastigheden mellem ca. 0,05 og ca. 1,5 μg pr. time afhængigt af individet.

Formålet med den i det væsentlige ved konstant hastighed indgivne del af doseringsprogrammet er at supplere, efter behov, udgangsdoseringen ved at tilføre nok scopolamin til at nå op over det nævnte terapeutiske niveau og at holde dette niveau så længe, som det er nødvendigt. Den del, der indgives ved konstant hastighed, vil fortsætte i så lang tid, som terapien er nødvendig. I denne forbindelse vil en total indgivning (der også omfatter udgangsdoseringen) på 0,1-2,5 mg scopolamin, som er indgivet i overensstemmelse med det ovenfor beskrevne doseringsprogram, give en terapeutisk virkning i ca. 3 timer til 7 dage. Det følger også, at niveauet for indgivningen ved konstant hastighed kan variere afhængigt af legemsvægten (plasmavolumenet) hos patienten. I denne henseende vil has-

tigheden i de fleste tilfælde ligge i området fra 3 til 4 μg pr. time for voksne og 1 til 2 μg pr. time for børn.

Den hudlokation, ved hvilken doseringsorganet påsættes, er vigtig, da vævskaraktistikken, tykkelsen og kar-rigdomme af huden varierer fra individ til individ, såvel som fra legemslokation til legemslokation på et givet individ, og en sådan variation påvirker den virkningsgrad, hvormed scopolaminen kan leveres til plasmaet. Ansøgerne har fundet, at virkningen af denne variation i det væsentlige kan elimineres på én af to måder. Den første måde er at påsætte systemet på en hudlokation, nemlig det mastoidale område, hvor scopolamin-permeationen eller gennemtrængningen ikke varierer signifikant fra individ til individ, og den således til plasmaet leverede scopolaminmængde eller den hastighed, ved hvilken en sådan dosering foretages, ikke er signifikant forskellig mellem individer. Den anden måde er at eliminere hornlaget (stratum corneum) som et mængde-påvirkende eller hastighedspåvirkende element ved at behandle huden ved indgivningsstedet med et middel, som forøger hudgennemtrængningsevnen. En sådan behandling vil gøre det muligt, at doseringsorganet påsættes på legemslokationer, såsom arme, ben eller kroppen foruden det mastoidale område. Afhængigt af det specielt benyttede middel kan behandlingen ske forud for eller samtidig med indgivelsen af scopolaminbase fra doseringsorganet. På samme måde vil mængden af midlet, som der er behov for, afhænge af det specielt benyttede middel. I hvert tilfælde spiller midlet den dobbeltrolle at forøge permeabiliteten af hornlaget for scopolamin og reducere hornlagets tendens til at binde scopolamin. Eksempler på kendte midler, der kan benyttes, er dodecylpyrrolidon, dimethyl-lauramid og dimethylsulfoxid. Alle disse tre midler kan benyttes som forbehandlingsmidler. Pyrrolidonen og lauramidet kan påføres til indgivningsområdet med ca. 4-8 mg/cm^2 i ca. 1 time og derpå vaskes væk. De kan indbygges i doseringsorganet og indgives samtidigt med scopolaminen med omtrent den samme dosering som scopolaminen. Sulfoxidet benyttes fortrinsvis kun som en forudbehandling med doseringer i området fra 5 til 100 mg/cm^2 i ca. 1 time, hvorpå det vaskes af.

Opfindelsen forklares nærmere nedenfor på grundlag af tegningen. På denne viser

fig. 1 et forstørret skematisk tværsnit af en foretrukken udførelsesform for doseringsorganet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen,

fig. 2 kurver over scopolaminbasekoncentration i urin ved periodisk oraldosering, og

fig. 3 kurver over scopolaminkoncentration i urin ved dosering gennem hud.

Fig. 1 viser et doseringsorgan 10 fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, og som fastgjort på huden indgiver scopolaminbase i overensstemmelse med et forud fastsat doseringsprogram. Doseringsorganet 10 er et 5-lags laminat. Et toplag 11 er et baglag, som i det væsentlige er uigennemtrængeligt overfor scopolaminbase. Toplagets flade 12 danner doseringsorganets overflade. Baglaget 11 fungerer som et beskyttende dæklag og holder flygtige komponenter i doseringsorganet fra at undvige og løser en støttefunktion. Det foretrækkes, at selve baglaget 11 er et laminat bestående af hinder af polymere og metalfolier, såsom aluminiumfolie. Polymere, som kan benyttes i laget, omfatter polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid og polyethylenterephthalat med stor eller lille massefylde.

Under og tæt op ad laget 11 ligger et scopolaminbeholdningslag 13. Doseringsorganets lag 13 indeholder i alt ca. 0,2 til ca. 3 mg scopolaminbase, hvis uopløste del er vist som smådråber 14. Den scopolaminbase, der er indeholdt i laget 13, leveres til plasmaet under den del af doseringsprogrammet, hvor det tilføres med konstant hastighed. Smådråberne 14 er homogent dispergeret i en geleret blanding af mineralsk olie med ca. 10 til ca. 100 cP ved 25°C og en blanding af polyisobutener. Olien udgør normalt 35-65 vægt% af blandingen, og polyisobute-

nen vil på tilsvarende måde normalt udgøre 35-65 vægt% af blandingen. Polyisobutenblandingen omfatter en lavmolekulær polyisobuten (35.000-50.000 gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt) og en højmolekulær polyisobuten (1.000.000-1.500.000 gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt). Foretrukne blandinger omfatter 35-65% mineralolie, 10-40% lavmolekulær polyisobuten og 20-40% højmolekulær polyisobuten. Disse olie-polyisobutenblandinger er udmærkede bindemidler og hjælper til at holde doseringsorganet sammen. Hvis de ikke var gode bindemidler, ville det være nødvendigt at benytte andre midler, såsom varmsvejsning, til at holde doseringsorganet sammen.

Den mineralske olie i laget 13 fungerer som en bærer for scopolaminbasen. Scopolaminbasen har begrænset opløselighed i den mineralske olie (ca. 2 mg/ml), og de relative mængder af hver i laget 13 er således, at den mineralske olie er mættet med basen for i det væsentlige hele doseringsorganets dispenserende levetid.

Det næste lag i doseringsorganet er en mikroporøs membran 15, hvis porer er fyldt med den ovenfor beskrevne mineralske olie. Membranen 15 er det element i doseringsorganet, der regulerer den hastighed, hvormed basen frigøres fra laget 13. Scopolaminstrømmen gennem membranen 15 og arealet af membranen 15 skal være sådan, at scopolaminen frigøres fra beholdningslaget 13 til huden ved en i det væsentlige konstant hastighed, der ligger i området fra 0,3 til 10 $\mu\text{g}/\text{time}$, efter at doseringsorganet er sat i brug. Strømmen følger Ficks' lov. Den er en funktion af membranens torsionsstruktur, porøsitet og tykkelse, scopolaminbasens koncentrationsgradient på tværs af membranen og scopolaminbasens diffusionskoefficient i den mineralske olie. Koncentrationsgradienten afhænger af scopolaminkoncentrationerne i den mineralske olie ved membranens modstående sider. Diffusionskoefficienten afhænger af den mineralske olies viskositet og aftager med voksende viskositet. Membranens tre egenskaber er selvfølgelig konstante for enhver given membran. Membraner som har en porøsitet fra ca. 0,1 til 0,85, torsionsstrukturer

fra 1 til 10, og en tykkelse fra 10^{-3} til 10^{-2} cm, kan benyttes. Membranen kan fremstilles ud fra polymere, såsom polypropylen, polycarbonater, polyvinylchlorid, celluloseacetat, cellosenitrat og polyakrylnitril.

- 5 Under og op ad membranen 15 findes et kontaktklæbestoflag 16. Laget 16 indeholder 10-200 μg scopolaminbase pr. cm^2 effektivt overfladeareal. Den uopløste del af scopolaminen er vist som smådråber 17. Scopolaminbasen i laget 16 er udgangsdoseringen for doseringsorganet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den
- 10 foreliggende opfindelse. Scopolaminen er dispergeret i den samme mineralolie-polyisobutenblanding som benyttet i laget 13. Laget 16 er det middel, ved hvilket doseringsorganet fastgøres på huden. I denne forbindelse binder mineralolie-polyisobutenblandingens mindre kraftigt til huden end til de andre lag i doseringsorganet, hvorfor doseringsorganet har en tendens til at
- 15 forblive intakt, når det trækkes af huden.

- Forud for brugen omfatter doseringsorganet også en afrivelig beskyttelsesbelægning 18, som dækker laget 16. Umiddelbart før brug fjernes belægningen 18 fra laget 16 og smides væk. Det kan
- 20 fremstilles af materialer, der ikke kan gennemtrænges af scopolamin-mineralsk olie, og f.eks. af de polymere, hvoraf baglaget 11 er fremstillet, under forudsætning af at disse materialer fremstilles således, at de kan rives af, f.eks. ved silicconbehandling.

- 25 Doseringsorganet 10 kan påføres enten på det mastodiale område, og det vil indgive scopolamin i overensstemmelse med det forud fastsatte doseringsprogram uden at kræve nogen forudgående eller samtidig behandling af området med et middel, der fremmer hudgennemtrængningen. Hvis doseringsorganet påsættes et sted
- 30 på legemet udenfor det mastodiale område, skal, således som omtalt ovenfor, stedet behandles med et eller flere af de beskrevne midler til forøgelse af hudgennemtrængningen. Hvis der ønskes samtidig behandling, kan midlet være indbygget i doseringsorganet 10. I dette tilfælde vil lagene 13 og 16 indeholde
- 35 effektive mængder af sådanne midler.

Doseringsorganets størrelse er ikke af afgørende betydning. Doseringsorganet vil normalt blive givet en sådan størrelse, at der kan indgives scopolamin til et hudområde indenfor ca. 0,5-4 cm². Det effektive overfladeareal for doseringsorganet vil i sammenhæng hermed almindeligvis ligge i området 0,5 til 4 cm².

De efterfølgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse. Med mindre andet er angivet, er delene angivet ved vægt.

10 Eksempel 1

En opløsning af 29,2 dele højmolekulær polyisobuten (solgt under betegnelsen "Vistanex MML-100", (Vistanex er anmeldt varemærke) 1.200.000 gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt), 36,5 dele lavmolekulær polyisobuten (solgt under betegnelsen "Vistanex LM-MS", (Vistanex er anmeldt varemærke), 35.000 gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt), 58,4 dele mineralsk olie (10 cP ved 25°C), 15,7 dele scopolaminbase og 860,2 dele chloroform støbes som opløsning på et ca. 65 µm tykt baglag af aluminiseret polyethylenterephthalat (solgt under betegnelsen "MEDPAR") til dannelsen af et scopolaminbasebeholdningslag, der er ca. 50 µm tykt. En kombination af et kontaktklæbestoflag og en afrivelig belægning tilberedes på samme måde ved på en 200 µm tyk siliconbehandlet, aluminiseret polyethylenterephthalathinde med et baglag af polyethylen ved at opløsningsstøbe en opløsning bestående af 31,8 dele af den nævnte højmolekulære polyisobuten, 39,8 dele af den nævnte lavmolekulære polyisobuten, 63,6 dele af den mineralske olie, 4,6 dele scopolaminbase og 860,2 dele chloroform. Det resulterende kontaktklæbestoflag er ca. 50 µm tykt.

30 Den ovenfor beskrevne kombination af baglag-beholdningslag lamineres så til den ene flade af en 25 µm tyk, mikroporøs polypropylenmembran (solgt under betegnelsen "Celgard 2400" (Reg. Varemærke) mættet med den nævnte mineralske olie, og den

ovennævnte kombination af kontaktklæbestoflaget og den afrivelige belægning lamineres på den modsatte flade af membranen. Fra det resulterende 5-lags laminat udstanses cirkulære, skiveformede doseringsorganer på 1 cm^2 . Hvert doseringsorgan er beregnet til at udløse en første udgangsdosering på $130-150 \text{ ug/cm}^2$ af scopolamin efterfulgt af en i det væsentlige konstant dosering på $3-3,5 \text{ ug/cm}^2/\text{time}$.

Eksempel 2

En opløsning af 22,3 dele højmolekulær polyisobuten som beskrevet i eksempel 1, 28,0 dele af lavmolekulær polyisobuten som beskrevet i eksempel 1, 44,9 dele mineralsk olie (66 cP ved 25°C), 12,8 dele scopolaminbase, 8,8 dele dimethylauramid og 883,2 dele chloroform opløsningsstøbes på baglagshinden beskrevet i eksempel 1 til dannelsen af et scopolaminbasebeholdningslag, der er ca. $50 \text{ }\mu\text{m}$ tykt. En kombination af kontaktklæbestoflaget og det afrivelige belægningslag tilberedes på tilsvarende måde ved på det i eksempel 1 beskrevne siliconbehandlede polyethylenterephthalathindelag at opløsningsstøbe en opløsning af 23,5 dele af højmolekulær polyisobuten, 29,5 dele af den nævnte lavmolekulære polyisobuten, 47,6 dele mineralsk olie (66 cP ved 25°C), 7,8 dele scopolaminbase, 9,0 dele dimethylauramid og 882,6 dele chloroform. Det resulterende kontaktklæbestoflag er ca. $50 \text{ }\mu\text{m}$ tykt.

Den ovenfor beskrevne kombination af baglag og beholdningslag lamineres så på den ene flade af en $25 \text{ }\mu\text{m}$ tyk, mikroporøs polypropylenmembran (solgt under betegnelsen "Celgard 2400", Reg. Varemærke), der er mættet med den nævnte mineralske olie, og den ovenfor beskrevne kombination af kontaktklæbestof og den afrivelige belægning lamineres på den modsatte flade af membranen. Fra det resulterende 5-lags laminat udstanses cirkulære, skiveformede doseringsorganer på 4 cm^2 . Hvert doseringsorgan er beregnet til at frigøre en udgangsdosering på 125 ug/cm^2 scopolamin efterfulgt af en i det væsentlige konstant dosering på $2 \text{ ug/cm}^2/\text{time}$.

Doseringsorganerne fra eksempel 2 blev prøvet ved et dobbelt blindforsøg som følger. Et doseringsorgan blev sat på huden bag øret af sytten mennesker forud for, at de udsattes for søgang. Placeboorganer (uden scopolamin) blev på tilsvarende måde anbragt på atten mennesker. Alle mennesker havde en forudgående journal, der registrerede kvalme frembragt af bevægelser. Kun ét af de sytten individer, der har doseringsorganet ifølge eksempel 2, blev så sygt, at der måtte indgives ekstra antikvalmende middel, medens de var til søs. I modsætning hertil måtte ni af de individer, der har placeboorganerne, have ekstra anti-kvalmende midler under opholdet til søs.

Nedenstående forsøg viser den systemiske koncentration (udtrykt som udskillelser i urin) af scopolamin i løbet af den første doseringsdag, og hvor medikamentindgivelsen ved forsøg I skete oralt efter de hidtil gældende regler og ved forsøg II dels foregik gennem huden ved en i det væsentlige konstant holdt hastighed og dels gennem huden med en begyndelsesdosering fulgt af en i det væsentlige konstant hastighed.

Forsøg I

Scopolaminhydrobromid (600 µg) blev indgivet mennesker af forskelligt køn med 6 timers intervaller. Al urinen blev samlet hver time fra forsøgspersonerne efter indgivelsen af medikamentet. Prøverne blev analyseret for scopolaminindhold ved spektrometrisk masseanalyse efter det system, der er angivet i en artikel af Bayne m. fl. i Journal of Pharmacologic Science nr. 64, s. 288-291, (1975). Forsøgsresultaterne fremgår af vedlagte fig. 2, hvoraf det fremgår, at oral indgivelse medfører et systemisk koncentrationsmønster, der varierer kraftigt med tiden. Koncentrationen stiger hurtigt, har et toppunkt nogle få timer efter indgivelsen og falder så hurtigt. Opmærksomheden henledes på, at ved en indgivelseshastighed over ca. 3 µg/time bliver koncentrationen tilstrækkelig til at foranledige søvnighed. En indgivelse på 0,6-1 µg/time er normalt tilstrækkelig til at forhindre transportsyge. Oral indgivelse med den angivne dosering

medfører derfor koncentrationer, der ligger langt over det, der er nødvendigt til at behandle transportsyge, og de er store nok til at fremkalde uønsket søvnighed og andre uønskede virkninger.

5 Forsøg II

De her benyttede doseringsorganer blev fremstillet i overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Doseringsorganer for forsøg uden en hudmættende impulsdosering og med en hudmættende impulsdosering var identiske med den undtagelse, at de
10 førstnævnte doseringsorganer blev vasket med vand, før de blev anbragt på huden for at fjerne scopolaminen fra kontaktklæbestoflaget. Disse doseringsorganer var sammensat på følgende måde:

<u>Element</u>	<u>Beskrivelse</u>
baglag	aluminiseret polyethylenterephthalat, 65 μm (solgt under betegnelsen "MEDPAR")
beholdningslag	43,1% "Vistanex" (anmeldt varemærke) polyisobuten 38,4% mineralsk olie 11,0% scopolamin 7,5% dimethylauramid
mikroporøs membran	"Celgard" (Reg. Varemærke) 2400 polypropylen, 25 μm
kontaktklæbestof	45,1% "Vistanex" (anmeldt varemærke) polyisobuten 40,5% mineralsk olie 6,7% scopolamin 7,7% dimethylauramid.

Alle doseringsorganer var skiver på 4 cm^2 .

15 Doseringsorganerne blev anbragt på mennesker bag øret. Urinprøver blev samlet og analyseret som anført under forsøg I. Forsøgs-

resultaterne fremgår af fig. 3, der viser forskellen i systemisk koncentration hidrørende fra indgivning ifølge fremgangsmåden for den foreliggende ansøgning (med en udgangsimpuls) i forhold til i det væsentlige konstant indgivning. Sidstnævnte giver i løbet af den første dag ikke nogen koncentration, der ville forhindre transportsyge. Dette skyldes, at hovedparten af den i løbet af denne periode indgivne scopolamin blev bundet af huden i stedet for at passere igennem denne til kredsløbet. (Efter den første dag vil koncentrationen stige til et niveau, der forhindrer transportsyge). I modsætning hertil resulterede indgivelse via den impulsstartende fremgangsmåde i, at man i løbet af kun ca. 2 timer efter anbringelsen af doseringsorganet opnåede koncentrationer, der forhindrede transportsyge.

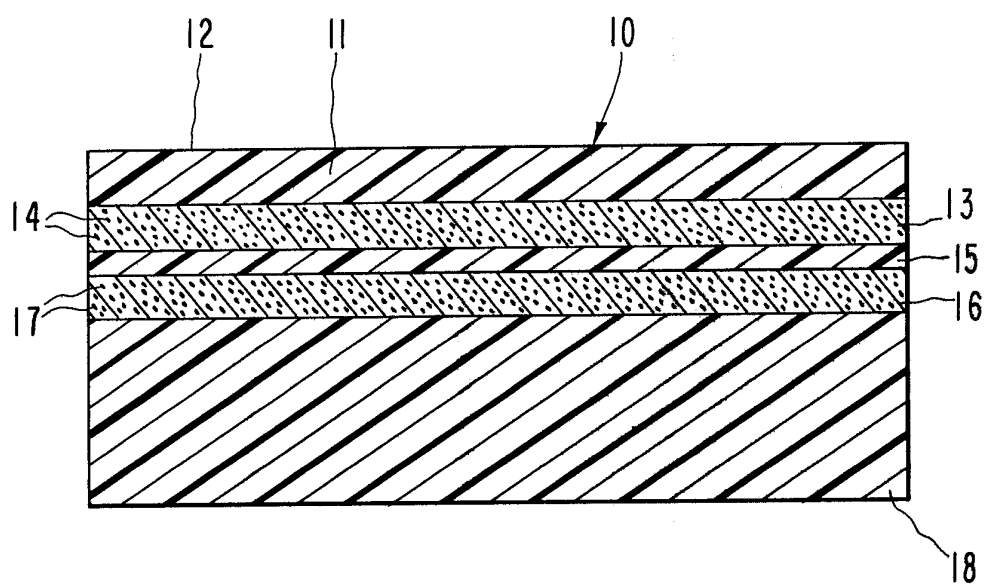
P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af doseringsorgan i form af et hæfteplaster til brug for dosering af scopolaminbase gennem ubrudt hud for at forhindre opkastning og kvalme, hvilket doseringsorgan fremstilles i form af et laminat med et for scopolaminbase i det væsentlige uigennemtrængeligt baglag (11) med en topflade (12), et scopolaminbasebeholdningslag (13) tæt op ad baglagets anden flade, et mikroporøst membranlag (15) tæt op ad og under scopolaminbeholdningslaget, hvorigennem scopolaminbasen kan strøme, efter at doseringsorganet er fastgjort til huden, et kontaktklæbestoflag (16) tæt op ad og under membranlaget, og efter valg et afriveligt belægningslag (18), der i det væsentlige er uigennemtrængeligt for stofferne af kontaktklæbestoflaget (16) og er udformet til at afrides fra doseringsorganet, før doseringsorganet fastgøres på huden, k e n d e t e g - n e t ved, at scopolaminbeholdningslaget fremstilles ved, at en geleret blanding af mineralsk olie på ca. 10 til ca. 100 cP ved 25°C og polyisobuten, hvori der først dispergeres fra ca. 0,2 til ca. 3 mg scopolaminbase, støbes på baglagets anden flade, og at kontaktklæbestoflaget fremstilles ved pr. cm² effektivt overfladeareal at iblande fra ca. 10 til ca. 200 µg scopolaminbase, der dispergeres i den nævnte gelerede blanding,

- der derefter støbes på belægningslaget, hvorefter membranlaget indskydes mellem de to mod hinanden vendende støbte lag og lamineres til disse, idet membranlaget og den deri indeholdte mineralske olie vælges med en sådan koncentrationsgradient for scopolaminbasen på tværs af membranen, henholdsvis diffusionskoefficient for scopolaminbasen i den mineralske olie, at scopolaminbasen frigøres gennem membranlaget med en i det væsentlige konstant hastighed, der ligger i området fra ca. 0,3 til ca. 10 $\mu\text{g}/\text{time}$.
- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den gelerede blanding fremstilles med et indhold af mineralsk olie på 35-65 vægt% og polyisobuten på 35-65 vægt% af den gelerede blanding, at den benyttede polyisobuten fortrinsvis blandes af en første polyisobuten med en gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt fra 35.000 til 50.000 og en anden polyisobuten med en gennemsnitlig viskositetsmolekylvægt fra 1.000.000 til 1.500.000, hvor fortrinsvis den første polyisobuten udgør 10 til 40 vægt%, og den anden polyisobuten udgør 20 til 40 vægt% af blandingen, og at det mikroporøse membranlag fortrinsvis fremstilles med en porøsitet på ca. 0,1 til 0,85, en torsionsstruktur fra ca. 1 til 10 og en tykkelse på ca. 10^{-3} til 10^{-2} cm og fortrinsvis på i og for sig kendt måde fremstilles af polypropylen.
- 15
- 20

Fremdragne publikationer:

GB patent nr. 1088992
US patent nr. 3797494.

*Fig. 1*

Udskillelse af scopolaminbase i urin efter
to orale indtagelser af scopolaminhydrobromid
(600 µg) ved ↗

Fig. 2

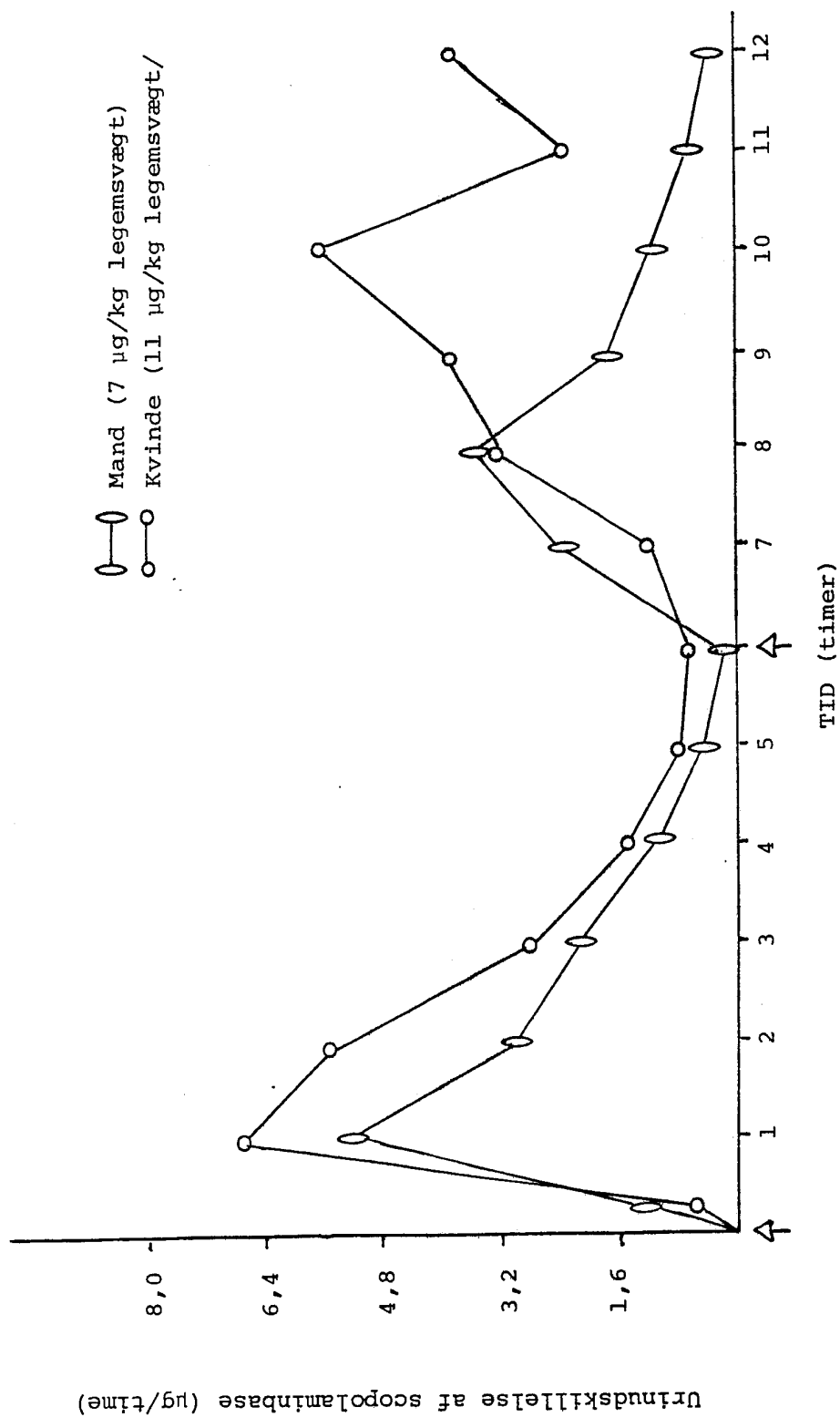
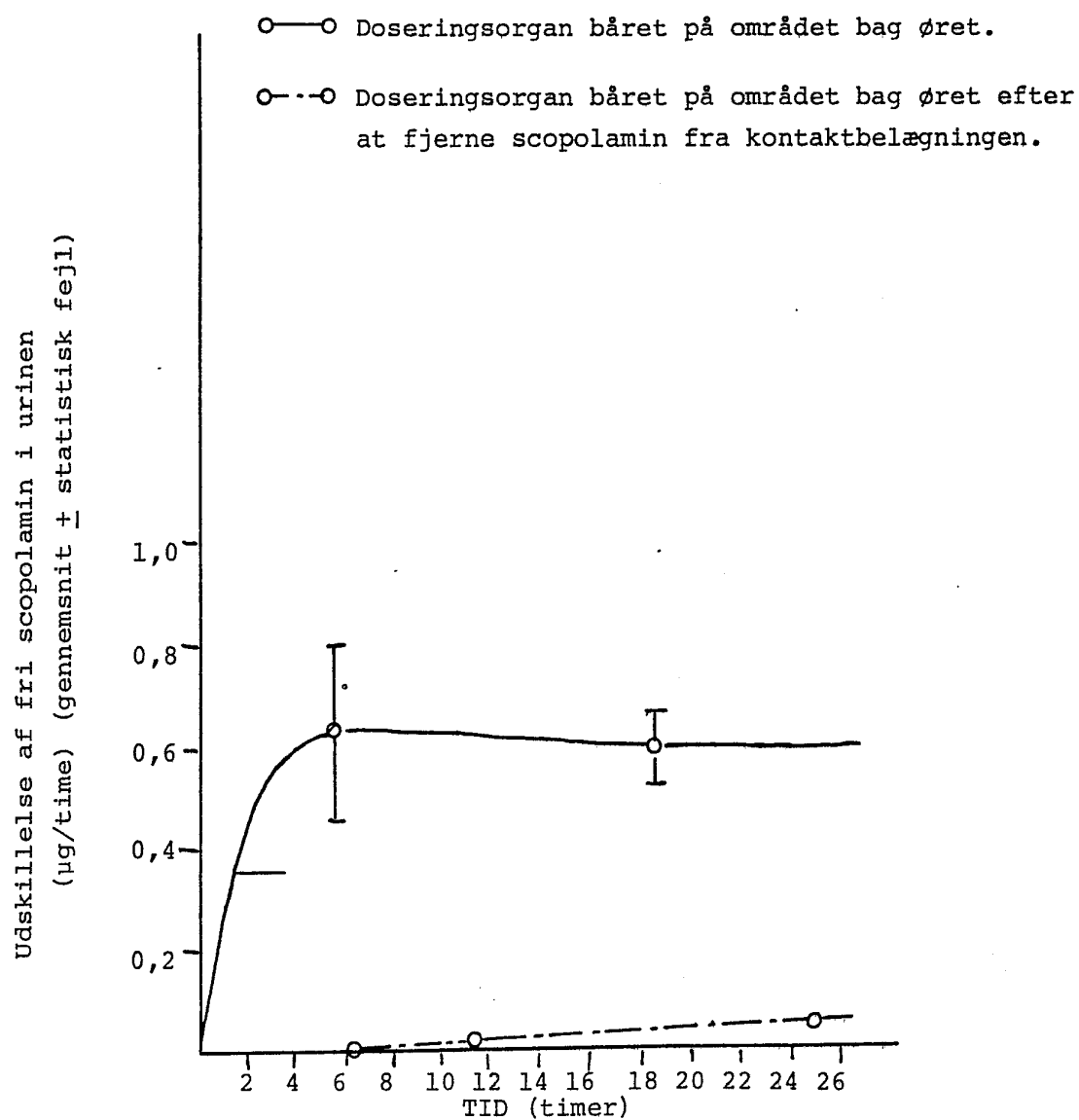


Fig. 3

IN VIVO:



Udskillelse af fri scopolamin i urin = $9,5 \mu\text{g} \pm 0,9\%$
(gennemsnit + statistisk fejl) af i alt doseret medikament).