



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144825 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- | | |
|---|---------------------------------------|
| (21) Ansøgning nr. 6961/73 | (51) Int.Cl. ³ C 08 J 5/00 |
| (22) Indleveringsdag 20. dec. 1973 | A 61 K 9/00 |
| (24) Løbedag 20. dec. 1973 | A 61 F 5/46 |
| (41) Alm. tilgængelig 28. jun. 1974 | E 03 D 9/02 |
| (44) Fremlagt 14. jun. 1982 | |
| (86) International ansøgning nr. - | |
| (86) International indleveringsdag - | |
| (85) Videreførelsesdag - | |
| (62) Stamansøgning nr. - | |
| (30) Prioritet 27. dec. 1972, 318831, US 27. dec. 1972, 318832, US
27. dec. 1972, 318891, US | |
| (71) Ansøger <u>ALZA CORPORATION</u> , Palo Alto, US. | |
| (72) Opfinder Richard W. <u>Baker</u> , US: Jorge <u>Heller</u> , US: Peter W. <u>Ram-</u>
<u>well</u> , US. | |
| (74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude. | |
-

- (54) Middel i form af en fast genstand til vedvarende frigørelse af et aktivt materiale og fremgangsmåde til fremstilling af midlet.

1
)
1
)
-
-
:
1

Den foreliggende opfindelse angår et middel i form af en fast genstand til vedvarende frigørelse og afgivelse af et aktivt materiale til vandige omgivelser, som har en i det væsentlige konstant pH-værdi i intervallet fra ca. 6 til ca. 9 i hele dispenseringsperioden, hvilket middel omfatter et aktivt materiale, som er dispergeret gennem en grundmasse af hydrofob polycarboxylsyre. Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af det omhandlede middel.

Anvendelsen af polycarboxylsyrer som i tarmsaft opløselige overtræk på tabletter eller kapsler er beskrevet af Lappas og McKeehan i 51 J. Pharm. Sci. 808 (1962), i 54 J. Pharm. Sci. 176 (1965) og i 56 J. Pharm. Sci. 1257 (1967). Som bekendt er i tarmsaft opløselige overtræk særlige overtræk, som er påført på indtagelige tabletter eller kapsler, og som hindrer frigørelse og absorption af disses indhold, indtil tabletterne når frem til tarmen. I den særdeles sure mave (pH 2) er polycarboxylsyrer til stede som fuldstændig uioniserede hydrofobe syrer, der er vandupløselige og hindrer frigørelse af noget som helst indesluttet medikament. Når polycarboxylsyrerne bevæger sig videre til tarmen, udsættes de for alkaliske betingelser (pH op til 9), i hvilke de ioniseres til opløselige, hydrophile syrer og frigør det indesluttede medikament. Der sker ingen frigørelse af medikament i den sure mave. Alt medikament frigøres, når det i indkapslet tilstand kommer ind i tarmen, og omgivelsernes pH ændres til en alkalisk værdi.

I beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 4370/72 beskrives øjenindsatser, som er dannet af forskellige materialer, der bioeroderer i øjets omgivelser samtidig med afgivelse af medikamenter, hvorved man undgår de problemer, der er forbundet med fjernelse af okularindsatser fra øjet.

Fra beskrivelsen til de danske patentansøgninger nr. 3957/72 og nr. 3958/72 kendes copolymerpræparater, som er egnede til brug som bærematerialer for aktive behandlingsmidler, der skal afgives på et behandlingssted. De i copolymerpræparaterne indeholdte copolymere er imidlertid i det i den førstnævnte patentansøgning omhandlede præparat helt eller delvis neutraliseret med di- eller polyvalente kationer, og i det i sidstnævnte patentansøgning omhandlede præparat er copolymerens syregrupper neutraliseret med et alkylenimid.

En sådan neutralisation af carboxylsyregrupperne i de polycarboxylsyrer, som er indeholdt i det omhandlede middels grundmasse, ville på uheldig måde påvirke de eroderbarhedsegenskaber, som karakteriserer grundmassen i midlet ifølge opfindelsen.

Midlet ifølge opfindelsen til vedvarende frigørelse af et aktivt materiale til vandige omgivelser er ejendommeligt ved, at den hydrofobe polycarboxylsyre er en ikke-neutraliseret terpolymer af mindst én α, β -umættet alifatisk carboxylsyre med 3-8 carbonatomer og alkylestere af sådanne α, β -umættede alifatiske carboxylsyrer, hvori alkylgruppen indeholder 2-8 carbonatomer, hvilken terpolymer indeholder 8-22 carbonatomer pr. carboxylhydrogenatom og har en molekylvægt fra ca. 10.000 til ca. 800.000.

Herved opnår det omhandlede middel eroderbarhedsegenskaber, der er særlig velegnede med henblik på en vedvarende og styret frigørelse og afgivelse af et aktivt materiale til vandige omgivelser, som har en i det væsentlige konstant pH-værdi i intervallet fra ca. 6 til ca. 9.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at der dannes en dispersion af det aktive materiale i en grundmasse af en hydrofob polycarboxylsyre, som er en terpolymer af mindst én α, β -umættet alifatisk carboxylsyre med 3-8 carbonatomer og alkylestere af sådanne α, β -umættede alifatiske carboxylsyrer, hvori alkylgruppen indeholder 2-8 carbonatomer, hvilken terpolymer indeholder 8-22 carbonatomer pr. carboxylhydrogenatom og har en molekylvægt fra ca. 10.000 til ca. 800.000, hvorefter der af dispersionen dannes en fast genstand.

I en udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er den hydrofobe polycarboxylsyre en terpolymer bestående af 60-75 mol% butylacrylatenheder, 15-30 mol% methacrylsyreenheder og 5-15 mol% acrylsyreenheder.

Som aktivt materiale i grundmassen anvendes hensigtsmæssigt et medikament, og midlet dimensioneres og formgives til indføring i en legemshulhed. Herved bliver det muligt at tilpasse midlet til anvendelse på et bestemt sted i legemet.

På tegningen viser

fig. 1 et tværsnit gennem et middel ifølge opfindelsen til frigørelse af aktivt stof med en styret hastighed over et udstrakt tidsrum,

fig. 2 et tværsnit gennem et flerlagsmiddel ifølge opfindelsen, der frigør aktivt stof med en varierende hastighed,

fig. 3 et perspektivbillede af en pladeformet tablet, der er egnet til frigørelse af medikamenter peroralt eller subkutant eller til frigørelse af andre aktive stoffer til andre omgivelser med konstant pH,

fig. 4 et perspektivbillede af et middel ifølge opfindelsen, der er indrettet til frigørelse af en styret mængde aktivt stof til et flydende medium,

fig. 5 et tværsnit gennem et middel ifølge opfindelsen i form af en stikpille.

fig. 6 og 7 delvise snit gennem midler ifølge opfindelsen, som er indrettet til frigørelse af en styret mængde aktivt stof i uterus,

fig. 8 en grafisk afbildning af den lineære frigørelse opnået med midlet ifølge opfindelsen, og

fig. 9 et tværsnit gennem et af lag opbygget middel ifølge opfindelsen i form af en øjenindsats.

Udtrykkene hydrofob og hydrofobicitet refererer bredt til den egenskab hos et materiale, at dette ikke absorberer eller ikke adsorberer væsentlige mængder vand. Som her benyttet er et hydrofobt materiale defineret som et materiale, der absorberer eller adsorberer vand i en maksimal mængde, som ikke overstiger 10% af materialets tørvægt.

Som her benyttet skal udtrykket "udstrakt tidsrum" have forskellige betydninger i forbindelse med de forskellige indretninger, hvortil det benyttes. Normalt skal det betyde tidsrum på mindst 1 time. Disse tidsrum kan gå op til 30 dage eller mere, endog op til 1 år eller mere.

Udtrykket "aktivt stof" og udtrykket "stoffer" som her benyttet betyder enhver forbindelse eller blanding af forbindelser, materiale-sammensætning eller blanding deraf, som efter spredning frembringer et forudbestemt gunstigt og nyttigt resultat. Sådanne aktive stoffer er f. eks. pesticider, germicider, biocider, algicider, rodenticider, fungicider, insekticider, antioxidanter, plantevækstpromotorer, plantevækstinhibitorer, præserveringsstoffer, overfladeaktive stoffer, desinfektionsmidler, sterilisationsmidler, katalysatorer, kemiske reaktanter, gæringsstoffer, kosmetika, fødemidler, næringsstoffer, fødemiddelsupplementstoffer, medikamenter, vitaminer, seksualsterilisationsmidler, frugtbarhedsinhibitorer, frugtbarhedspromotorer, luftrensningmidler og mikroorganisme-svækkelsesmidler.

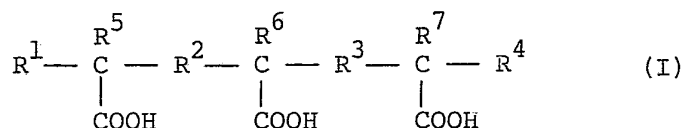
Udtrykket medikament benyttes her i sin bredeste betydning, hvor det omfatter ethvert materiale eller stof, som vil frembringe en farmakologisk eller biologisk virkning. Egnede medikamenter til anvendelse ved behandling med midlet ifølge opfindelsen omfatter uden begrænsning:

- (1) proteinmedikamenter, såsom insulin,
- (2) følsomhedsnedsættende stoffer, såsom antigener mod ambrosie og høfeberpollen, støvantigen og mælkeantigen,
- (3) vacciner såsom mod kopper, gul feber, hundesyge, skarlagensfeber, diphtheritoxin, stivkrampe, toxin, kighoste, influenza, hundegalskab, fåresyge, mæslinger, polio og pseudohønsepest,
- (4) antiinfektionsmidler, såsom antibiotikaene penicillin, tetracyclin, streptomycin, polymyxin, chloramphenicol og erythromycin, sulfonamiderne sulfacetamid, sulfamethizol, sulfadiazin og sulfisoxazol, antivira såsom idoxuridin og andre antiinfektionsmidler, såsom nitrofurazon og natriumpropionat,
- (5) anti allergimidler, såsom antazolin, methapyrilin, chlorpheniramin, pyrilamin og prophenpyridamin,

- (6) antibetændelsesmidler, såsom hydrocortison, cortison, desamethason, fluocinolin, triamcinolon, medryson og prednisolon,
- (7) dekongestanter såsom phenylephrin, naphazolin og tetrahydrozolin,
- (8) miotika og anticholinesteraser, såsom pilocarpin, eserinsalicylat, carbachol, diisopropylfluorophosphat, phospholinjodid og demecariumbromid,
- (9) mydriatika, såsom atropinsulfat, cyklopentolat, homatropin, scopolamin, tropicamid, eucatropin og hydroxyamphetamin,
- (10) sympatomimetika, såsom epinephrin,
- (11) sedativer og hypnotika, såsom pentobarbitalnatrium, phenobarbital, secobarbitalnatrium og kodein,
- (12) psykiske stimulationsmidler, såsom 3-(2-aminopropyl)indolacetat og 3-(2-aminobutyl)indolacetat,
- (13) beroligende midler, såsom reserpin, chlorpropazin og thiopropazat,
- (14) androgene steroider, såsom methyltestosteron og fluoxymesteron,
- (15) estrogener, såsom estron, 17- β -estradiol, ethinylestradiol og diethylstilbesterol,
- (16) progestationale midler, såsom progesteron, megestrol, melengestrol, chlormadinon, ethisteron, nor-ethynodrel, 19-nor-progesteron, norethindron og medroxyprogesteron,
- (17) opkvikkende midler, såsom prostaglandiner, f. eks. PGE₁, PGE₂ og PGF₂,
- (18) antipyretika, såsom aspirin, natriumsalicylat og salicylamid,
- (19) antispasmodika, såsom atropin, methanthelin, papaverin og methscopolaminbromid,
- (20) antimalariamidler, såsom 4-aminoquinoliner, 8-aminoquinoliner, chloroquin og pyrimethamin,
- (21) antihistaminer, såsom diphenhydramin, dimenhydrinat, tripelenamin, perphenazin og carphenazin og
- (22) cardioaktive stoffer, såsom hydrochlorothiazid, flumethiazid, chlorothiazid og trolnitrat.

Medikamenterne kan foreligge i forskellige former, såsom molekyler uden ladning, komponenter af molekulare komplekser eller ikke-irriterende, farmakologisk acceptable salte. Med hensyn til sure medikamenter kan salte af metaller, aminer eller organiske kationer (f. eks. kvaternære ammoniumsalte) benyttes. Endvidere kan der benyttes simple derivater af medikamenterne, såsom ethere, estere og amider, som har ønskede egenskaber, men som let hydrolyseres ved hjælp af kroppens pH eller enzymer.

Det i fig. 1 viste middel 10 omfatter et aktivt materiale 21, der er dispergeret gennem en grundmasse 22 af en hydrofob polycarboxylsyre. Når indretningen er placeret i omgivelser, som har i det væsentlige konstant pH i intervallet fra ca. 6 til ca. 9 i hele dispenseringsperioden, eroderer polycarboxylsyrelegemet 22 under samtidig frigørelse af det aktive materiale, som er dispergeret gennem grundmassen. Polycarboxylsyrene er karakteriseret ved, at de er hydrofobe, når de er uioniserede, at de har en bestemt mængde carboxylsyrehydrogen, og at de kan betegnes ved hjælp af den almene formel



hvor R-grupperne er organiske grupper, der er uafhængigt valgt blandt de i krav 1 angivne muligheder til gennemsnitlig at tilvejebringe fra 8 til 22 carbonatomer for hvert carboxylsyrehydrogenatom. Variationer i dette forhold inden for nævnte interval kan ændre nedbrydningen og frigørelses-hastighederne for aktivt stof fra midler fremstillet ud fra disse polymere syrer.

Polymerens gennemsnitlige molekylvægt er ikke kritisk og kan variere over et bredt område. Passende molekylvægte går fra ca. 10.000 til 800.000. Materialer inden for dette område nedbrydes til produkter, der let og på uskadelig måde kan føres bort fra anvendelsens omgivelser.

Foretrukne molekylvægte går fra ca. 15.000 til ca. 500.000, da materialer inden for dette interval nedbrydes til produkter, som særlig let og uden skade for omgivelserne kan føres bort fra anvendelsesstedet.

Polycarboxylsyreerne kan fremstilles ud fra monomere med mindst 3 carbonatomer, valgt blandt syrer eller alkylestere, der indeholder polymeriserbare olefiniske carbon-carbon dobbeltbindinger. I det mindste en del af disse monomere vil have tilknyttet en eller flere carboxylgrupper eller egnede forløbere derfor. Den polymere dannes ved udførelse af addition af disse monomere til hinanden over de polymeriserbare dobbeltbindinger. Denne almene fremgangsmåde til fremstilling af polycarboxylsyrer er velkendt og udgør ikke nogen del af den foreliggende opfindelse.

Polycarboxylsyrer, som kan benyttes i midlet ifølge opfindelsen og er angivet ved den almene formel I, indeholder estergrupper. De kan let fremstilles ved copolymerisation af umættede carboxylsyrer med umættede carboxylsyreestere eller ved delvis esterificering af syrepolymerer eller copolymerer, der selv er lette at opnå.

De sidstnævnte har den fordel, at de muliggør simpel variation af forholdet mellem carbonatomer og ioniserbare carboxylhydrogenatomer ved variering af omfanget af delvis esterificering eller af mængden af den benyttede esterificerende alkohol. Som resultat opnås let indstilling af nedbrydningsegenskaberne hos polycarboxylsyreproduktet og dermed let indstilling af frigørelses-hastigheden for aktivt stof.

Polycarboxylsyreerne er termopolymere af i det mindste én α,β -umættet alifatisk carboxylsyre med 3-8 carbonatomer og alkylestere af sådanne α,β -umættede alifatiske carboxylsyrer, hvori alkylgruppen indeholder 2 til 8 carbonatomer. En særlig foretrukket terpolymer omfatter 60 til 75 mol% butylacrylatenheder, 15 til 30 mol% methacrylsyre-enheder og 5 til 15 mol% acrylsyre-enheder.

Polycarboxylsyreerne, som benyttes i midlet ifølge opfindelsen, er opløselige i organiske opløsningsmidler. Følgelig kan midlet hensigtsmæssigt udformes ved hjælp af foliestøbningsteknik. En opløsning i organisk opløsningsmiddel af polycarboxylsyren, som indeholder aktivt stof, fremstilles og støbes eller trækkes til en folie. Opløsningsmidlet bringes til at fordampe til dannelse af en endeløs

folie af polycarboxylsyren. Midlet kan derpå stanses eller skæres ud af denne folie. Alternativt kan midlet formes ud fra en sådan opløsning.

Midlet ifølge opfindelsen kan have form som lag af samme eller forskellige hydrofobe polycarboxylsyrer, hvilke lag indeholder det samme eller forskellige aktive materialer dispergeret igennem sig med samme eller forskellige koncentrationer. Herved opnås, at man ved at variere koncentrationen af aktivt materiale i dispersionen eller ved at danne lag af forskellige grundmasser kan tilvejebringe ikke-konstant frigørelse af aktivt materiale i bestemte frigørelsesmønstre.

Det er ofte ønskeligt at inkorporere blødgørere i polycarboxylsyrematerialerne til forbedring eller variering af deres fysiske egenskaber, såsom for at gøre dem mere bøjelige. Eksempler på blødgørere, som er egnede til anvendelse til det omhandlede formål, er farmaceutisk acceptable blødgørere, som konventionelt benyttes, såsom acetyl-tri-n-butylcitrat, epoxideret sojabønneolie, glycerolmonoacetat, polyethylenglycol, propylenglycoldilaurat, decanol, dodecanol, 2-ethylhexanol og 2,2-butoxyethoxyethanol. Mængden af anvendt blødgører vil variere inden for vide grænser afhængigt af egenskaberne af den pågældende polycarboxylsyre. Generelt kan der anvendes fra ca. 0,01 til ca. 0,2 vægtdele blødgører for hver vægtedel af polycarboxylsyren. Når blødgørere er indeholdt i polycarboxylsyrematerialerne, tilsættes de mest hensigtsmæssigt før formgivning af den endeligt formede genstand, såsom ved opløsning eller dispergering af dem i opløsningen, hvoraf den formede genstand støbes.

Aktivt stof frigøres fra afgivelsesmidlet ifølge opfindelsen ved nedbrydning af polycarboxylsyregrundmassen, gennem hvilken det aktive materiale er dispergeret. Når grundmassen nedbrydes, frigøres det dispergerede, omsluttede aktive materiale. Polycarboxylsyrerne, hvoraf grundmassen til midlet ifølge opfindelsen dannes, er i det væsentlige uperforerede og uigennemtrængelige for passage af aktivt materiale ved diffusion. Hastigheden af materialefrigørelsen er derfor proportional med hastigheden af polycarboxylsyrenedbrydningen. Når nedbrydningshastigheden er konstant, vil frigørelseshastigheden for materialet også være konstant under forudsætning af, at dispergeringen af materialet gennem grundmassen er ensartet, og at arealet af midlet, som nedbrydes, forbliver konstant. Imidlertid formindskes arealet, som nedbrydes, hvorved materialefrigørelseshastigheden gradvis formindskes.

Den nævnte polycarboxylsyre nedbrydes med en styret hastighed, når den placeres i omgivelser, som har et i det væsentlige konstant pH. Omgivelser, hvori det omhandlede middel opnår meget passende styrede nedbrydningshastigheder, omfatter vandige omgivelser med en pH-værdi, som i hele midlets anvendelsestid vælges i området fra ca. 6 til ca. 9. For at frembringe en jævn nedbrydning og dermed en jævn frigørelse af stof bør pH-værdien ikke variere mere end ca. $\pm 0,5$ pH enheder i løbet af midlets levetid. Foretrukne omgivelser varierer med ikke mere end ca. $\pm 0,4$ pH enheder og har en middel pH-værdi i området fra ca. 5,6 til ca. 8,5. Jo mere alkalisk pH er, jo hurtigere nedbrydes en given polycarboxylsyre og frigør omsluttet aktivt materiale. Ved pH-værdier under ca. 6 er erosionshastigheden for langsom til at være praktisk brugbar, medens hastigheden ved pH-værdier over ca. 9 er ukontrollerbar hurtig.

Midlet ifølge opfindelsen kan følgelig benyttes til indgivelse af medikamenter til de omgivelser, som findes i et pattedyr, og som har en konstant pH-værdi i området fra ca. pH 6 til ca. pH 9 under hele brugstiden. I modsætning til mave- og tarmsystemet, der frembyder omgivelser med varierende sur og basisk pH-værdi, har mange områder i pattedyrs kroppe en i det væsentlige konstant pH-værdi, som ligger inden for det ønskede pH 6 til pH 9-område. F. eks. har øjenhulrummet et pH på ca. 7,4. Endetarmen har en pH-værdi på ca. 7,5. pH i uterus eller vagina er konstant ca. 7,3. Blodets pH er normalt konstant ved ca. 7,2.

Generelt er polycarboxylsyernerne og deres nedbrydningsprodukter ikke-irriterende over for legemsvæv. I nogle tilfælde kan det imidlertid være ønskeligt at overtrække midler ifølge opfindelsen, som benyttes til indgift af medikamenter i pattedyrs kroppe med et ikke-generende materiale, såsom en hydrofil polymer, f. eks. polyvinylalkohol eller gelatine, for at forøge forligeligheden mellem midlet og legemet.

I midlet ifølge opfindelsen kan ikke-nedbrydelige materialer anvendes som byggedele eller kernedele. Et vilkårligt polymert materiale, der er forligeligt med anvendelsesomgivelserne, kan uden begrænsning benyttes indbefattende polyolefiner, acrylforbindelser og ikke-nedbrydelige polyestere. I intrauterine udførelsesformer for midlet ifølge opfindelsen kan det være nyttigt at benytte en kvældbar, hydrofil polymer til forankring af midlet. Egnede hydro-

file polymere indbefatter f. eks. polyhydroxyethylmethacrylat og de tværbundne polyacrylamider.

Uden at opfindelsens rammer skal begrænses af teoretiske betragtninger, antages det, at de ensartede og kontrollerbare nedbrydningshastigheder, som iagttages i forbindelse med midlet ifølge opfindelsen omfattende hydrofobe polycarboxylsyrer med et gennemsnit på 8 til 22 carbonatomer for hvert ioniserbare sure carboxylhydrogenatom, er resultatet af en ligevægt, der er uløseligt forbundet med polycarboxylsyrernes nedbrydning.

Carboxylgrupperne er svage syrer, som i deres uioniserede form er hydrofobe. Ved placering i en vandig væske ioniserer en del af carboxylgrupperne til dannelse af hydrofile $\begin{array}{c} | \\ \text{C} - \text{O}^- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ -grupper og hydroxoniumioner (H_3O^+). Når flere af carboxylgrupperne i en til at begynde med hydrofob polymerkæde ioniserer, får kæden en forøget hydrofil karakter og går eventuelt i opløsning i væsken. Denne solubilisering ved ionisering sker kun på den ydre overflade af polycarboxylsyregrundmassen. Selv hvis mindre mængder væske trænger igennem dens overflade, kan kun en ubetydelig ionisering forekomme dér, eftersom de indre carboxylgrupper, som er omgivet af et i det væsentlige organisk medium, udviser en langt højere pKa-værdi end carboxylgrupperne på den overflade, som befinder sig i et mere vandigt medium.

Nedbrydningen ved overfladeionisering er en reversibel reaktion, hvis ligevægt er stærkt følsom over for pH og derfor ofte selvbegrænsende. Når hydroxoniumioner dannes, har de tendens til at samle sig omkring polymergrundmassedelen, hvorfra de blev dannet, sænke pH-værdien i grundmassedelens område og hindre yderligere solubilisering ved ionisering. Nogle af de ansamlede hydroxoniumioner spredes gradvis eller forbruges af væskens alkalinitet og erstattes via yderligere ionisering. Den totale erosionshastighed, som opnås med polycarboxylsyrerne i midlet ifølge opfindelsen, er overraskende lav og særdeles velegnet til anvendelse i nedbrydelige midler, såsom midlet 10, der er udformet til frigørelse af aktive materialer over længere tidsrum, såsom tidsrum fra ca. 1-2 timer til ca. 60 dage. For at fungere effektivt må der ske nogen fjernelse af hydroxoniumioner, såsom ved tilsætning af frisk væske eller base eller ved hjælp af en puffer.

Den selvbegrænsende pH-styring, som er naturligt knyttet til disse særlige polycarboxylsyrer, frembyder den yderligere fordel, at den hindrer den anvendte væskes pH i at falde, som følge af for stor hydroxoniumionfrigørelse, til et niveau, som ville være generende eller korroderende.

Den nøjagtige erosionshastighed er delvis afhængig af polycarboxylsyrens kemiske natur. Jo mere hydrofob polycarboxylsyren er, jo større er antallet af ioniserede carboxylgrupper, som er nødvendigt til solubilisering af syren, og jo langsommere er dens nedbrydningshastighed. Ved at ændre hydrofobiciteten af de særlige omhandlede polycarboxylsyrer, således som det kan gøres ved variering af deres forhold mellem antallet af carbonatomer og ioniserbare hydrogenatomer inden for det ifølge opfindelsen angivne område kan nedbrydningshastigheden styres.

Opfindelsen forklares nærmere i det følgende med henvisning til tegningen.

Fig. 1 viser som allerede nævnt generelt et afgivelsesmiddel (midlet 10) ifølge opfindelsen. Midlet 10 omfatter et medikament 21, som er dispergeret gennem et polycarboxylsyrelegeme eller en grundmasse 22. Medikamentet 21 kan antage forskellige former i midlet 10. Det kan foreligge i form af en væske eller faste partikler, dråber, et kolloid, en molekylær opløsning eller en anden form, hvori det er dispergeret gennem legemet eller grundmassen 22. Midlet 10 er vist delt med henblik på at vise, at det er væsentligt længere, end det er tykt. Et foretrukket erosionsmønster og en foretrukken frigørelse fremkommer, når tykkelsen af midlet er mindre en nogen af midlets andre dimensioner, og fortrinsvis er tykkelsen mindre end 10% af længden eller bredden. Med en sådan udformning opnås et i det væsentlige konstant overfladeareal under hele nedbrydningstiden. Eftersom nedbrydningshastigheden og dermed frigørelses-hastigheden af det aktive stof er proportional med overfladearealet, opnås en frigørelses-hastighed, som er konstant eller af størrelsesordenen 0. Eksempler på udformninger af sådanne "0-orden frigørelsesindretninger" ville være en 9 mm skive og en 6 mm x 12 ellipsoide, der hver er udstanset af en 0,4 mm tyk medikamentholdig polycarboxylsyrefolie.

Fig. 2 viser ved hjælp af henvisningstallet 20 en udførelsesform for midlet ifølge opfindelsen, hvormed der kan opnås en varierbar hastighed for stoffrigørelse. Midlet 20 omfatter tre koncentriske lag. Det ydre lag omfatter en grundmasse 22 af ioniserbar, hydrofob polycarboxylsyre, som kan frigøre stoffet 21 med en styret hastighed over et udstrakt tidsrum på samme måde, som grundmassen i midlet 10 frigør aktivt stof. Når det ydre lag omfattende grundmassen 22 og stoffet 21 er eroderet bort, udsættes midterlaget 31 for omgivelsernes påvirkning og begynder at erodere. Laget 31 er fremstillet af et eroderbart materiale, meget hensigtsmæssigt enten den samme eller en anden hydrofob polycarboxylsyre end den, som benyttes i grundmassen 22. Det viste lag 31 indeholder intet aktivt stof, og under nedbrydning fremkommer således et tidsrum, hvor intet medikament frigøres. Når laget 31 er eroderet bort, udsættes det inderste lag for omgivelsernes indvirkning, hvilket lag omfatter en grundmasse 22a af ioniserbar, hydrofob polycarboxylsyre, som har partikler af et stof 21a dispergeret gennem sig. Når grundmassen 22a eroderer, frigøres stoffet 21a med en styret hastighed over et udstrakt tidsrum. Mange varianter af midlet 20 vil fremgå for fagmanden. F.eks. kan et større antal lag benyttes, forskellige aktive stoffer eller koncentrationer kan benyttes i de forskellige lag, eller der kan benyttes polycarboxylsyrer, som har forskellige nedbrydningshastigheder i de forskellige lag.

Fig 3. viser i "cut-away"-perspektivbillede et skiveformet middel 30 ifølge opfindelsen. Midlet 30 omfatter partikler af et stof 21, som er dispergeret gennem legemet 22 af polycarboxylsyre. Når legemet 22 eroderer, frigøres stoffet 21. En indretning med en sådan form kan finde anvendelse som et landbrugsmæssigt additiv til langsom frigørelse af forskellige aktive stoffer, såsom biocider, gødningsstoffer og lignende til vandingsvæsker med konstant pH. En indretning med en sådan facon kan også finde anvendelse som lager for medikamenter. F.eks. kan den placeres i øjenhulen for der at frigøre øjenmedikamenter med en styret hastighed i et udstakt tidsrum. Øjenindsatsen ifølge opfindelsen kan benyttes til afgivelse af medikamenter, som er i det væsentlige uopløselige i vand, samt sådanne, som er hovedsagelig vandopløselige. Det foretrækkes imidlertid, at de benyttede medikamenter i øjenindsatsen ifølge opfindelsen ikke er meget vandopløse-

lige. De bedste resultater opnås, når medikamenterne foreligger i en form, hvori de ikke er opløselige i tårevæsker i en mængde, som er større end ca. 2%.

Fig. 4 viser i "cut-away"-perspektivbillede en udførelsesform 40 for midlet ifølge opfindelsen, der er egnet til frigørelse af et aktivt stof til vandige omgivelser med konstant pH. Midlet 40 omfatter aktivt stof 21, som er dispergeret gennem et legeme 22 af polycarboxylsyre. Dette middel er indesluttet i en netbeholder 32, som har en ring 33 på sin øvre overflade samt snore 34 forbundet med ringen 33. Midlet 40 kan f.eks. placeres i et WC og der fastgøres ved hjælp af snorene, hvor det kunne frigøre vaskemiddel, desinfektionsmiddel og lignende til det deri indeholdte vand. Midlet 40 kunne også fastgøres i en opvaskemaskine eller vaskemaskine, hvor det som aktivt stof ville portionere vaskehjælpestoffer, vandblødgøringsmidler, pletforhindringsmidler eller tekstilblødgørere til vaskevandet. På lignende måde kan midlet 40 indeholdende korrosionsinhibitorer eller smøremidler som aktivt stof placeres i et automobilkølesystem, hvor det vil afgive sådanne stoffer over et udstrakt tidsrum.

Figurerne 5, 6 og 7 vedrører udførelsesformer for det omhandlede middel indrettet til afgivelse af medikamenter til et pattedyr. Fig. 5 viser en stikpille 50, som er egnet til rectal eller vaginal anvendelse.

Stikpillen 50 er afrundet ved sin øvre ende med henblik på muliggørelse af simpel, ikke-smertefuld indsættelse. Stikpillen 50 omfatter medikament 21, der er dispergeret gennem polycarboxylsyrelegemet 22. Ved placering i vagina eller endetarm med konstant pH eroderer indretningen 50 og frigør medikament med en styret hastighed over et udstrakt tidsrum.

I fig. 6 er afbildet et intrauterint medikamentafgivelsesmiddel 60 ifølge opfindelsen. Medikamentafgivelsesmidlet 60 omfatter en grundmasse eller et legeme af polycarboxylsyre 22, hvorigennem partikler af medikament 21 er dispergeret. Midlet 60 består af to sammenhængende sløjfer, som hver har en tværsnitsdiameter på ca. 1,5 til 2,5 cm. Den største af de to sløjfer er indrettet til placering i det uterine hulrum 36, hvor den er i kontakt med siderne 37 såvel som modergrun-

den 38. Den mindre sløjfe er placeret i halsen af uterus med henblik på at medvirke til at fastholde midlet 60 i det uterine hulrum 36. Midlet 60 eroderer langsomt i uterus under frigørelse af medikament 21 over et udstrakt tidsrum.

Fig. 7 viser et andet intrauterint medikamentfrigørelsesmiddel 70 ifølge opfindelsen. Dette middel har T-form med en tværgående del 41 forbundet med en nedadragende vertikal del 39 og er indrettet til placering i en uterin hulhed 36, hvori det valgfrit er i kontakt med siderne 37 såvel som bunden 38 af uterus. Midlet 70 er fortrinsvis udformet med afrundede, ikke-læderende ender og med en snor 43 forbundet med den nedhængende ende af delen 39, som er fjernest fra den forreste ende eller indsættelsesenden af midlet med henblik på manuel fjernelse af midlet fra uterus 36. Snoren kan være af et vilkårligt egnet materiale, f.eks. nylonoperations-tråd med en tykkelse på ca. 0,05 mm eller lignende.

Midlet 70 er fremstillet med en midterkerne 42, som ikke indeholder medikament, og et ydre lag 22 af polycarboxylsyre, som har medikamentpartikler dispergeret gennem sig. Tykkelsen af laget 22 er lille sammenlignet med midlet 70's areal. Derved ændres erosionsarealet ikke væsentligt under erosionsperioden, og erosionshastigheden forbliver i det væsentlige konstant.

Fig. 9 illustrerer en øjenindsats 80 ifølge opfindelsen, der viser hvor mange variable, der kan ændres på til styring af hastigheden og tiden for medikamentfrigørelse. Øjenindsatsen 80 omfatter 6 lag, der betegnes som lag A-F. Lagene A-E inklusive omfatter hver en grundmasse 22 af hydrofob polycarboxylsyre, hvorigennem medikamentpartikler 21 er spredt. Laget F omfatter en langsomt eroderende polycarboxylsyre, som ikke indeholder noget medikament. Laget F's nedbrydningshastighed er langsom nok til, at laget ikke vil være eroderet bort, før de øvre 5 lag er forsvundet. Erosionen skal således foregå i rækkefølge, således at laget A eroderer først, laget B eroderer som nr. 2 osv..

Mængden af aktivt stof, som benyttes i midlet ifølge opfindelsen, kan variere over et bredt område, afhængigt af stoftypen og den

ønskede afgivelseshastighed samt størrelsen og arten af midlet, i hvilket det aktive stof benyttes. Mængden kan variere fra den mindste effektive enkeltafgivelse af stoffet, som benyttes, til den maksimale stofmængde, der begrænses af midlets størrelse og/eller erosionsegenskaber. Generelt er det aktive stof sædvanligvis til stede i en mængde, som er ækvivalent med op til ca. 90% af vægten af polycarboxylsyren.

Erosionshastigheden og stoffrigørelses-hastigheden for materialer, som benyttes i midlet ifølge opfindelsen, kan bestemmes eksperimentelt in vitro ved afprøvning deraf under simulerede omgivelsesbetingelser. F.eks. kan erosionshastigheden af et middel i en vandig strøm i bevægelse bestemmes ved placering af midlet i en sådan strøm og veje det gentagne gange til bestemmelse af dets vægttab. På lignende måde kan erosionshastigheden af et materiale i tårevæske, som ville forekomme med et øjenmedikamentafgivelsesmiddel, måles ved placering af en lille, vejjet prøve af materialet i en 0,026 molær HCO_3^- -opløsning med pH ca. 7,4 (efterlignet øjenvæske) ved kropstemperatur (37°C), omrøring i et tidsrum samt periodisk måling af den mængde materiale, som er eroderet i opløsningen. For nøjagtigt at kunne forudsige in vivo resultater er det nødvendigt at multiplicere in vitro hastighederne med en eksperimentelt bestemt konstant, som tager hensyn til forskelle i omrøringshastighed og fluidumvolumener mellem den levende krop og in vitro forsøgsapparatet. Denne konstant kan fås ved, at man først placerer flere små afvejede materialeprøver i flere øjne og derefter i rækkefølge over et tidsrum fjerner og vejer prøverne. Den derved bestemte hastighed divideret med det samme materiales in vitro observerede erosionshastighed er lig med den nødvendige konstant.

Med henblik på en mere fuldstændig forståelse af opfindelsens natur henvises der til de følgende eksempler. Alle dele er vægtdele, medmindre andet er angivet.

Eksempel 1.

A. Fremstilling af n-butylacrylat-acrylsyre-methacrylsyreterpolymer

En opløsning af 207,1 g (1,617 mol) n-butylacrylat, 21,46 g (0,301 mol) acrylsyre, 41,31 g (0,480 mol) methacrylsyre, 1,30 g benzoyl-

peroxid og 650 ml ethanol omrøres under nitrogen ved 50-53°C i 65 timer. Produktet isoleres ved udfældning i 12 liter hexan og renses ved gentagen opløsning i ca. 600 ml acetone og udfældning i hexan.

B. Fremstilling af øjenindsatser.

Øjenindsatser med 10 vægt% hydrocortison fremstilles ved hjælp af den tidligere omtalte støbemetode. Ethanol benyttes som opløsningsmiddel for støbeopløsningen. De færdige indsatser er 0,5 mm tykke.

C. Afprøvning af indsatser.

Indsatserne ifølge del B afprøves på følgende måde.

En serie 0,5 mm tykke øjenindsatser fremstillet som anført i del B placeres hver i 60 ml portioner af efterlignet tårevæske (vand indeholdende 0,1 mol K_2HPO_4 pr. liter og med et i det væsentlige konstant pH på 7,4), og der omrøres ved 37°C i 40 minutter. Øjenindsatserne tages i rækkefølge op, tørres og vejes. Prøverne af efterlignet tårevæske analyseres for hydrocortisonindhold ved hjælp af ultraviolet absorption ved bølgelængden 248 millimikron. Resultaterne af disse forsøg viser, at indsatserne eroderer i denne opløsning af efterlignet tårevæske i 40 minutter med en ensartet hastighed, og at medikamentfrigørelsen forløber parallelt med erosionen. Erosionshastigheden in vitro kunne formindskes næsten to størrelsesordener ved nedsættelse af pufferkoncentrationen og omrørehastigheden. De mest reproducerbare resultater opnås ved den benyttede pufferkoncentration og hurtig omrørehastighed. Fig. 8 viser resultaterne af forsøg til måling af medikamentfrigørelses-hastigheden ved anvendelse af indsatserne ifølge del B under anvendelse af den generelle procedure ifølge del C, men med pufrede forsøgsmedier med pH-værdier på 7,0 og 8,0. Fig. 8 er en grafisk afbildning af den procent samlet mængde hydrocortison, der frigøres pr. tidsenhed, idet tiden måles efter abscisseaksen. Som vist var frigørelsen ved pH 8 hurtigere end ved pH 7, idet det varer ca. dobbelt så længe at nå 100% frigørelse ved det lavere pH som ved det højere pH.

En serie af disse øjenindsatser placeres i kaninøjne, hvor de udviser en lignende ensartet, men langsommere erosionshastighed og medikamentfrigørelse end den ved de efterlignede in vitro forsøg iagttagne. En smule længere tid end 175 timer kræves til fuldstændig erosion. Faktoren

In vivo er lig med 0,01.

In vitro

Under in vivo forsøgene iagttages kaninerne omhyggeligt for tegn på øjenirritation. I overensstemmelse med Draize-metoden til måling af øjenirritation holdes der øje med følgende tilstande: Hyperemia, ødem og necrosis i øjenlågene; hyperemia, tåreflod, øjensvulster og necrosis i konjunktiva; exudat fra konjunktiva; follikulær hypertrofi samt beskadigelse af øjets hornhinde eller iris. I løbet af den periode, hvor nævnte øjenindsatser blev afprøvet, iagttoges i værste fald en mild irritation.

Indsatserne vist sig at have en lineær erosion og hydrocortisonfrigørelse.

Eksempel 2.

A. Fremstilling af n-pentylacrylat-n-hexylmethacrylat-acrylsyretopolymer.

En opløsning af 116,59 g (0,82 mol) n-pentylacrylat, 85,12 g (0,50 mol) n-hexylmethacrylat, 77,82 g (1,08 mol) acrylsyre, 1,30 g benzoylperoxid og 650 ml ethanol omrøres under nitrogen ved 50-53°C i 65 timer. Produktet isoleres ved udfældning i 12 liter hexan og renses ved gentagen opløsning i ca. 600 ml acetone og udfældning i hexan.

B. Fremstilling af øjenindsatser.

Øjenindlæg med 10 vægt% hydrocortison fremstilles ved den tidligere omtalte støbemetode. Ethanol benyttes som opløsningsmiddel for støbeopløsningen. De færdige indsatser er 0,5 mm tykke.

C. Afprøvning af indsatser.

Indlæggene ifølge del B afprøves ved hjælp af fremgangsmåden ifølge eksempel 1, del c, og viser sig at give en lineær erosion og hydrocortisonfrigørelse.

P a t e n t k r a v .

1. Middel i form af en fast genstand til vedvarende frigørelse og afgivelse af et aktivt materiale til vandige omgivelser, som har en i det væsentlige konstant pH-værdi i intervallet fra ca. 6 til ca. 9 i hele dispenseringsperioden, hvilket middel omfatter et aktivt materiale, som er dispergeret gennem en grundmasse af en hydrofob polycarboxylsyre, k e n d e t e g n e t ved, at den hydrofobe polycarboxylsyre er en ikke-neutraliseret terpolymer af mindst én α, β -umættet alifatisk carboxylsyre med 3-8 carbonatomer og alkylestere af sådanne α, β -umættede alifatiske carboxylsyrer, hvori alkylgruppen indeholder 2-8 carbonatomer, hvilken terpolymer indeholder 8-22 carbonatomer pr. carboxylhydrogenatom og har en molekylvægt fra ca. 10.000 til ca. 800.000.
2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at terpolymeren har en gennemsnitlig molekylvægt fra ca. 15.000 til ca. 500.000.
3. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det har form som lag af samme eller forskellige hydrofobe polycarboxylsyrer, hvilke lag indeholder det samme eller forskellige aktive materialer dispergeret igennem sig med samme eller forskellige koncentrationer.
4. Fremgangsmåde til fremstilling af et middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der dannes en dispersion af det aktive materiale i en grundmasse af en hydrofob polycarboxylsyre, som er en terpolymer af mindst én α, β -umættet alifatisk carboxylsyre med 3-8 carbonatomer og alkylestere af sådanne α, β -umættede alifatiske carboxylsyrer, hvori alkylgruppen indeholder 2-8 carbonatomer, hvilken terpolymer indeholder 8-22 carbonatomer pr. car-

boxylhydrogenatom og har en molekylvægt fra ca. 10.000 til ca. 800.000, hvorefter der af dispersionen dannes en fast genstand.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den hydrofobe polycarboxylsyre er en terpolymer bestående af 60-75 mol% butylacrylatenheder, 15-30 mol% methacrylsyreenheder og 5-15 mol% acrylsyreenheder.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4 eller 5, k e n d e t e g n e t ved, at der som aktivt materiale anvendes et medikament, og at midlet dimensioneres og formgives til indføring i en legemshulhed.

Fremdragne publikationer:

DK patentansøgninger nr. 3957/72 (133411), 3958/72 (134002),
4370/72 (134465), 4839/72 (140517).
US patent nr. 3143472.

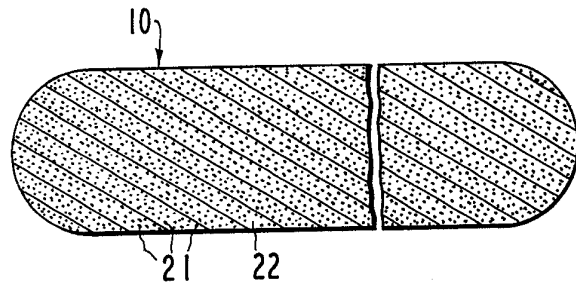


FIG. 1

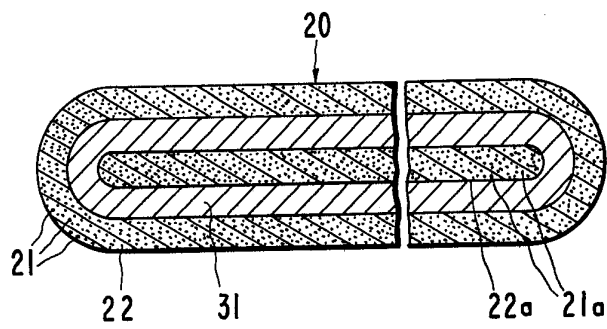


FIG. 2

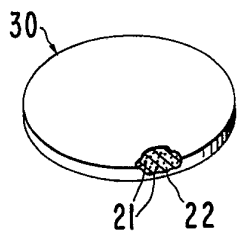


FIG. 3

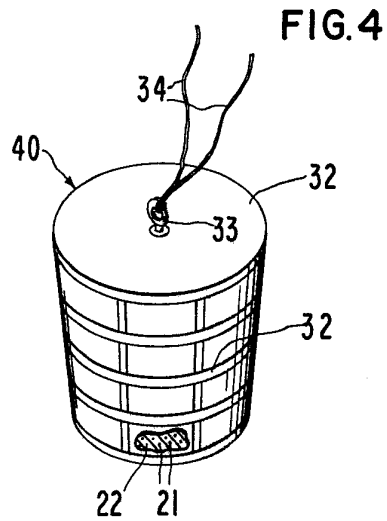


FIG. 4

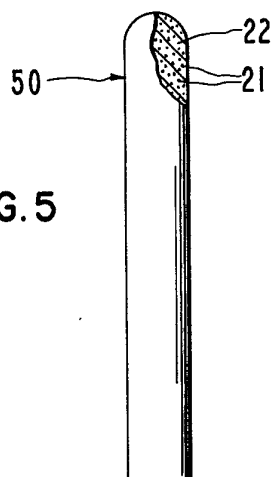


FIG. 5

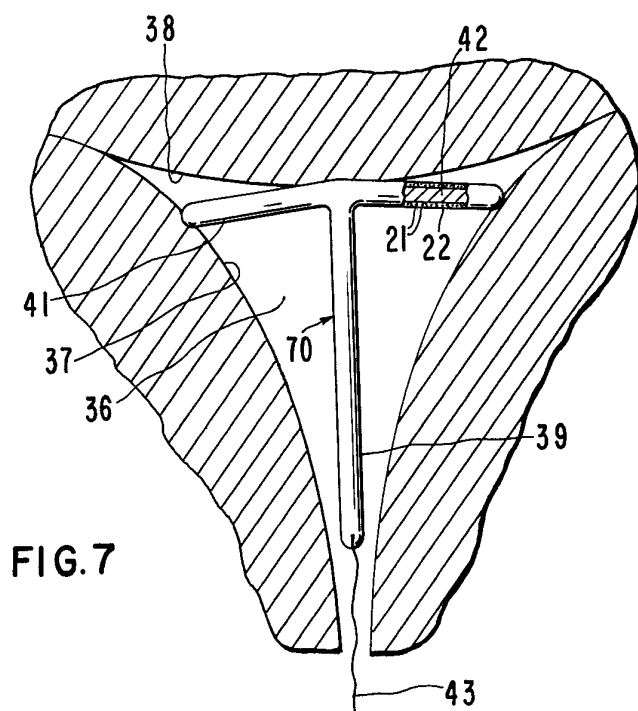
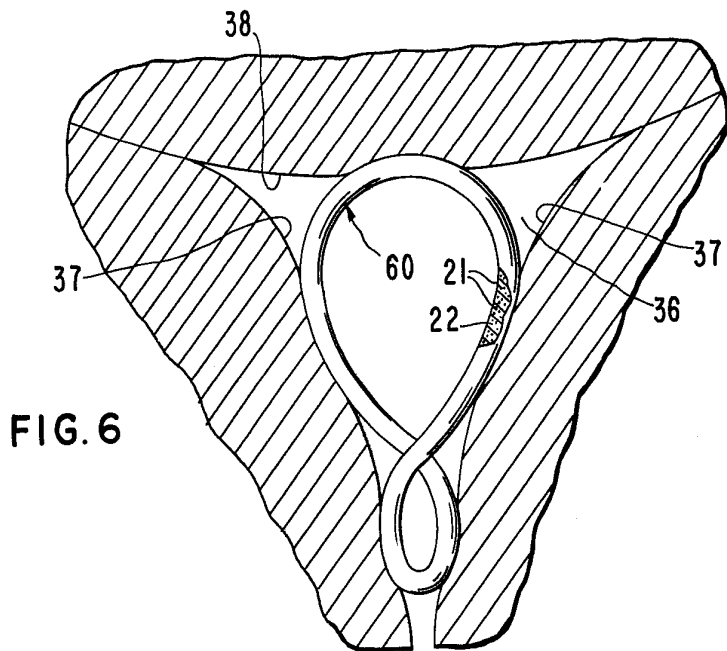


FIG. 8

