

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 155776 B

(21) Patentansøgning nr.: 0063/80

(22) Indleveringsdag: 07 jan 1980

(41) Alm. tilgængelig: 12 jul 1980

(44) Fremlagt: 16 maj 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 jan 1979 US 2565 11 jun 1979 US 47084 14 aug 1979 JP 103495/79

(71) Ansøger: *KEY PHARMACEUTICALS INC.; 50 N.W. 176 Street; Miami; Florida 33169, US

(72) Opfinder: Alec D. *Keith; US, Wallace *Snipes; US

(51) Int.Cl.⁴

A 61 K 9/70

A 61 K 31/21

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Lægemedlæfgivningsorgan med forlænget frigøring af lægemiddel, og fremgangsmåde til dets fremstilling

(56) Fremdragte publikationer

DK ans. nr. 2950/75, 2417/78
DK freml. skrift nr. (143221), (152090)
DE off. g. skrift nr. 2006696
GB pat. nr. 1108837

sionsmatricen består i, under tilvejebringelse af ovennævnte vægtindhold, at blande glycerol og vand, opløse polyvinylalkohol og vandopløselig polymer i nævnte blanding og støbe blandingen til plader.

(57) Sammendrag:

63-80

En polymer-diffusionsmatrice ejendommelig ved efter vægt at omfatte fra ca. 2 til ca. 60% glycerol, fra ca. 2 til ca. 15% polyvinylalkohol, fra ca. 2 til ca. 10% vandopløselig polymer med hydrationssteder, hvilken polymer i kombination med de øvrige bestanddele giver en matrice egnet til forhalet lægemiddelfrigøring, og resten vand.

Polymer-diffusionsmatricen er egnet til forhalet, stabil frigøring af lægemiddel over langvarige perioder, såsom 24 timer, og til anvendelse, både med og uden lægemiddel, på brandsår og lignende. Et foreliggende lægemiddel kan være til transdermal eller lokal anvendelse, navnlig trinitroglycerol, og kan være dispergeret i og/eller aflejret på overfladen af matricen.

Den vandopløselige polymer er fortrinsvis polyvinylpyrrolidon eller agar.

En fremgangsmåde til fremstilling af polymer-diffu-

DK 155776 B

Opfindelsen angår et lægemiddelafgivningsorgan til forlænget frigøring af et lægemiddel til en patient, hvilket afgivningsorgan er ejendommeligt ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til lægemiddelafgivningsorganets fremstilling, der er ejendommelig ved det i krav 5 7's kendetegnende del anførte.

Fra britisk patentpublikation GB 1.108.837 kendes et lokalanæstetisk materiale til topisk anvendelse omfattende en pladelignende struktur af et filmdannende materiale. Et lokal-
10 anæstetisk middel er fordelt ensartet gennem strukturen. Det filmdannende materiale er imidlertid vandopløseligt og frigør først efter opløsning det lokalanæstetiske middel til indvirkning på anbringelsesstedet. Dette kendte materiale fungerer ikke under betingelser, hvor-
15 under filmen ikke opløses til en fugtig overflade.

Fra US patentpublikation US 4.076.798 kendes en farmaceutisk komposition til styret kontinuert afgivning af en forud fastsat dosis af et lægemiddel til et levende dyr, hvilken komposition indeholder en nor-
20 mal fast, men bionedbrydelig, hydrolyserbar polyesterharpiks af diglycolsyre og en glycol, hvilken harpiks tilvejebringer selvbærende filmdannende egenskaber. Heller ikke dette produkt frigør den aktive bestanddel, med mindre polyesterharpiksen bionedbrydes og hydrolyseres. Produktet bionedbrydes kun ved over-
25 fladen, hvorved det gradvis eroderes og samtidigt frigør lægemidlet, således at frigøringsarealet forbliver i det væsentlige konstant under nedbrydning.

Britisk patentpublikation GB 2.021.950 svarende til DE 29 22 792 er ikke præpubliceret. I disse
30 publikationer er beskrevet en medicinsk bandage til anvendelse ved kontinuert afgivning af nitroglycerin gennem den udvendige legemshud, og i hvilken bandage nitroglycerinet foreligger sammen med et bæremedium, der er permeabelt for passagen af nitroglycerin. Bære-
35 mediet er en lanolin-petrolatum-komposition eller en ikke-fed salvekomposition sammen med et polymerpulver, fortrinsvis valgt blandt polyethylen eller andre poly-

alkylener. Dette materiale er forskelligt fra lægemiddelafgivningsorganet ifølge den foreliggende opfindelse, der frigør aktiv bestanddel, såsom nitroglycerin, ved i det væsentlig konstant diffusion til den tørre hud.

5 Fransk patentpublikation FR 2.437.830, der heller ikke er præpubliceret, beskriver en mikroporøs polymer, såsom celluloseetriacetat, hvori trinitroglycerol er deponeret. Også dette produkt er forskelligt fra lægemiddelafgivningsorganet ifølge den foreliggende opfindelse.

10 Fra US-patentpublikation US 3.598.123 kendes en medicinsk bandage til anvendelse ved afgivning af systemisk aktive lægemidler ved absorption gennem den udvendige legemshud eller slimhinder, i hvilken bandage
15 det systemisk aktive lægemiddel foreligger som mange separate mikrokapsler. Også disse produkter er fundamentalt forskellige fra lægemiddelafgivningsorganet ifølge den foreliggende opfindelse.

20 Ifølge den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt et lægemiddelafgivningsorgan til forlænget frigøring af et lægemiddel, hvilket organ er ejendommeligt ved, at det omfatter:

(A) en polymerdiffusionsmatriks, der er fremstillet ud fra en blanding indeholdende fra 2 til 60%
25 glycerol, fra 2 til 15% polyvinylalkohol, fra 2 til 10% af en vandopløselig polymer med hydrationssteder og resten hovedsageligt vand, idet procenterne er efter vægt, og, om ønsket, derefter
30 hærdet (dvs. befriet helt eller hovedsageligt for overskudsvand anvendt ved matriksens fremstilling), fortrinsvis til en sammensætning indeholdende fra 2 til 55% glycerol, fra ca. 4 til 30% polyvinylalkohol, fra 2 til 20% af den vandopløselige polymer med hydrationssteder og resten hovedsageligt
35 vand, og

(B) en terapeutisk effektiv mængde af mindst ét lægemiddel egnet for transdermal afgivning til en patient, hvilken lægemiddelkomponent (B) er disper-

geret i nævnte matriks (A) og/eller deponeret i et lægemiddelreservoir forbundet til nævnte matriks (A).

Polyvinylpyrrolidon er den foretrukne vandopløselige polymer med hydratationssteder, men agar, agarose, vandopløselige cellulosederivater eller andre kompatible polymerer med hydratationssteder kan erstatte al eller en del af polyvinylpyrrolidonen.

Den lægemiddelholdige polymerdiffusionsmatriks kan anvendes i ikke-hærdet eller i hærdet tilstand, som ovenfor defineret, men den ikke-hærdede tilstand foretrækkes.

Som nedenfor vist, fremstilles diffusionsmatriksen ved at sammenblande glycerol, polyvinylalkohol, vandopløselig polymer med hydratationssteder og vand til dannelsen af en homogen blanding, der støbes til plader af matriksen. For at muliggøre støbning af blandingen er det undertiden nødvendigt at anvende en overskudsmængde af vand. Straks efter støbning foreligger polymermatriksen i en "ikke-hærdet" tilstand. Overskud af vand kan derefter få lov at fordampe. Når i det væsentlige alt overskydende vand er fordampet, foreligger polymermatriksen i en "hærdet tilstand". Som et resultat af fordampningen af vandet, hvilket i almindelighed kræver fra ca. 1 til ca. 18 timer, reduceres diffusionsmatriksens tykkelse, eller der vindes en "sammenfaldet" matriks.

I den ikke-hærdede matriks er glycerol til stede i en mængde på fra 2 til 60%, fortrinsvis 2 til 20%, efter vægt. Når trinitroglycerol er lægemidlet, der skal anvendes, skal imidlertid mængden af glycerol ligge inden for området fra 35 til 60%. Glycerolen har fortrinsvis en minimum-vægtfylde på 1,23 g/ml.

Polyvinylalkoholen er i den ikke-hærdede matriks til stede i en mængde på fra 2 til 15%, fortrinsvis fra 4 til 9% efter vægt. Polyvinylalkoholen har fortrinsvis en molekylvægt på mindst 70.000. Molekylvægten ligger navnlig fra 100.000 til 150.000.

Den vandopløselige polymer med hydratationssteder er i den ikke-hærdede matriks til stede i en mængde på fra 2 til 10%, fortrinsvis fra 2 til 5%, efter vægt. Ifølge en foretrukken udførelsesform anvendes polyvinylpyrrolidon som den vandopløselige polymer. Polyvinylpyrrolidonens molekylvægt skal vælges således, at vandopløseligheden bevares. I almindelighed skal den molekylvægt ligge inden for området fra 20.000 til 60.000, fortrinsvis fra 35.000 til 50.000. Polyvinylpyrrolidon kan erstattes med andre bestanddele, der tillader forlænget frigøring. For eksempel kan der anvendes agar i en mængde på fra 2 til 6 vægtprocent.

Resten af matriksen udgøres i det væsentlige af vand.

Når matriksen er ikke-hærdet, indeholder den fortrinsvis fra 2 til 20% glycerol, fra 4 til 12%, navnlig 4 til 9%, polyvinylalkohol, fra 2 til 5% af den vandopløselige polymer med hydratationssteder, og resten hovedsageligt vand.

I hærdet tilstand indeholder polymerdiffusionsmatricen fra 2 til 55%, fortrinsvis fra 4 til 35% glycerol, fra 4 til 30%, fortrinsvis fra 8 til 20% polyvinylalkohol, fra 2 til 20%, fortrinsvis fra 4 til 10% af en vandopløselig polymer med hydratationssteder, fortrinsvis polyvinylpyrrolidon, og resten hovedsageligt vand, idet alle procenter er efter vægt. Molekylvægtområderne for polyvinylalkoholen og polyvinylpyrrolidon er de samme for hærdede og ikke-hærdede diffusionsmatrikser. Den hærdede matriks har en vægtfylde på ca. 1,2 g/ml. Det bemærkes, at vægtforholdet mellem glycerol og vand i den hærdede matriks er 0,6-1,8:1, fortrinsvis 1:1. Den hærdede matriks viser kun lille kvældning ved nedsenkning i vand og vil ikke opløses i vand ved stuetemperatur. Hvis imidlertid vandet opvarmes til kogning, vil diffusionsmatriksen opløses.

Mindst ét lægemiddel kan være dispergeret gennem diffusionsmatriksen. Typen af lægemiddel, der kan dispergeres i den omhandlede diffusionsmatriks, omfatter ethvert lægemiddel, der er i stand til at blive afgivet transdermalt til en patient. Ved den forlængede frigøring af lægemidlet ved en relativt stabil hastighed over en langvarig periode, typisk 24 timer, har patienten fordel af en stabil tilførsel af lægemidlet over den langvarige periode. Som eksempler på lægemidler, der er egnede til inkludering i den omhandlede diffusionsmatriks, kan nævnes følgende: α -[1(methylamino)ethyl]-benzen-methanol, der er anvendeligt som adrenergisk middel (bronchodilator), N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyllpropanamid, der er anvendeligt som et narkotisk analgeticum, 6-chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid, der er anvendeligt som diureticum, 2-diphenylmethoxy-N,N-dimethylethanamin, der er anvendeligt som antihistamin, og et østrogen. Andre nyttige lægemidler omfatter antimikrobielle midler, såsom penicillin, tetracyclin, oxytetracyclin, chlortetracyclin, chloramphenicol og sulfonamider, sedativer og hypnotica, såsom pentabarbitalnatrium, phenobarbital, secobarbitalnatrium, codein, (-bromoisovaleryl)urinstof, carbromal og natriumphenobarbital, psykiske aktiveringsmidler, såsom 3-(2-aminopropyl)indolacetat og 3-(2-aminobutyl)indolacetat, beroligende midler, såsom reserpin, chlorpromazinhydrochlorid og thiopropazathydrochlorid, hormoner, såsom adrenocorticosteroider, for eksempel 6-methylprednisolon, androgene steroider, for eksempel methyldihydrotestosteron og fluoxymesteron, østrogene steroider, for eksempel østron, østradiol og ethinyløstradiol, progestationelle steroider, for eksempel 17-hydroxyprogesteronacetat, medroxyprogesteronacetat, 19-norprogesteron og norethindron, og thyroxin, antipyretica, såsom aspirin, salicylamid og natriumsalicylat, morfin og andre narkotiske analgetica, antidiabetica, f.eks. insulin, antispasmodica, såsom atropin, methscopolaminbromid,

methscopolaminbromid med phenobarbital, antimalariamidler, såsom 4-aminoquinoliner, 9-aminoquinoliner og pyrimethamin, og ernæringsmidler, såsom vitaminer, væsentlige aminosyrer og væsentlige fedtstoffer. Den ovennævnte
5 liste over lægemidler er blot eksempelvis for de transdermalt anvendelige lægemidler. Ethvert lægemiddel, der kan anvendes transdermalt, er egnet til anvendelse som det lægemiddel, der benyttes via diffusionsmatriksen i det omhandlede afgivningsorgan.

10 Det vil forstås, at lægemidlet kan sættes til den ovennævnte blanding ikke blot i form af den rene kemiske forbindelse, men også i blanding med andre lægemidler, der kan anvendes transdermalt, eller med andre bestanddele, der ikke er uforenelige med det tilsigtede formål
15 transdermalt at indgive lægemidlet på en patient. Således kan simple farmakologisk acceptable derivater af lægemidlerne, såsom ethere, estre, amider, acetalder eller salte, anvendes. I nogle tilfælde kan sådanne derivater i virkeligheden være foretrukne.

20 Den mængde lægemiddel, der dispergeres i diffusionsmatriksen, kan variere med den ønskede dosering og det tidsrum, hvori matriksen skal forblive på huden. Den mængde lægemiddel, der er inkluderet i matriksen, skal imidlertid i almindelighed ligge over den mængde, som skal
25 gives til patienten. Hvis diffusionsmatriksen skal anvendes i 24 timer, skal der inkluderes et omtrentligt overskud af lægemidlet på 10 gange. Hvis det for eksempel er ønsket at give ca. 5 mg trinitroglycerol til en patient over 24 timer, skal der i diffusionsmatriksen inkluderes
30 et ca. 10 ganges overskud af trinitroglycerol. Fra 40 til 60 mg betragtes derfor som en foretrukken mængde for at yde en frigøring af trinitroglycerol på 5 mg over en 24 timers periode. Den optimale mængde, der skal inkluderes i diffusionsmatriksen, vil naturligvis variere med
35 forskellige faktorer, såsom frigøringsperioden for lægemidlet.

Ifølge en foretrukken udførelsesform anvendes trinitroglycerol eller 1,2,3-propantrioltrinitrat, der er anvendeligt inden for coronar-medicin som en vasodilator. Det foretrækkes at tilsætte trinitroglycerolen i form af lactosetriturat under hensyn til den med trinitroglycerol forbundne eksplosionsfare. Endvidere skal der ved forholdet lactosetriturat til vand og glycerol undgås sådanne forhold, hvor trinitroglycerolen kan udskille og give anledning til en eksplosionsfare. Et foretrukket lactosetriturat er en komposition indeholdende 10% nitroglycerin og 90% beta-lactose.

Ved tilvejebringelsen af den trinitroglycerol-holdige matriks kræves der ikke overskud af vand. Denne matriks indeholder fra 35 til 60%, fortrinsvis fra 45 til 55% glycerol, fra 2 til 15%, fortrinsvis fra 4 til 9% polyvinylalkohol, fra 2 til 10%, fortrinsvis fra 2 til 5% polyvinylpyrrolidon, idet resten i det væsentlige er vand, hvorhos alle procenter er efter vægt. Det har vist sig, at mængden af vand fordampet fra den ikke-hærdede matriks er ubetydelig, derfor det højere procentindhold af glycerolen. Til denne matriks er vægtforholdet mellem glycerol og totale polymerer sædvanligvis større end 1, fortrinsvis 1,4-15:1.

Den mængde trinitroglycerol, der skal anvendes, er baseret på en ønsket afgivning på ca. 5 mg pr. patient over en 24 timers periode. Det omhandlede lægemiddelafgivende diffusionsmatriksorgan skal for at afgive 5 mg i løbet af 24 timer indeholde fra ca. 40 til ca. 60 mg trinitroglycerol. For at opnå dette skal der ses på sådanne faktorer som koncentrationen af trinitroglycerol i diffusionsmatriksen og arealet af diffusionsmatriksen.

Ifølge et foretrukket aspekt ved opfindelsen inkluderes der i matriksen fra 0,1 til 4,0 vægtprocent trinitroglycerol. Ifølge et foretrukket aspekt ved opfindelsen bliver 80 ml af opløsningen blandet med 20 g lactosetriturat, idet denne blanding omrøres mekanisk, ind-

til den er homogen. Den resulterende homogene blanding hældes i forme, der fortrinsvis er af glas eller rustfrit stål, hvilke forme eller skabeloner tilvejebringer en diffusionsmatriks med en tykkelse på fra 3 til 5 4 mm ifølge et foretrukket aspekt ved opfindelsen. Denne diffusionsmatriks bliver enten støbt eller opskåret i stykker af ønsket størrelse. Ifølge et foretrukket aspekt fremstilles kvadrater med en side på ca. 2,5 cm eller på ca. 6,5 cm², med henblik på let anbringelse på 10 patienten.

De følgende fremgangsmåder er fundet hensigtsmæssige til fremstilling af det omhandlede lægemiddelafgivningsorgan.

Ved en første fremgangsmåde fremstilles matriksen ved atmosfæretryk. Vand og glycerol sammenblandes først. 15 Da det har vist sig, at alkaliske blandinger har relativt ringe stabilitet, indstilles blandingens pH således, at blandingen er enten neutral eller let sur, dvs. pH ligger inden for området fra 6,5 til 7,0. Ved en foretrukken udførelsesform indstilles pH inden for det 20 ovennævnte område ved at sætte natriumcitrat og citronsyre til blandingen.

Polyvinylalkohol og polyvinylpyrrolidon sættes derefter til glycerol-vand-blandingens ved stuetemperatur under omrøring. Blandingens opvarmes til en temperatur 25 inden for området fra 90° til 95°C ved atmosfæretryk for at strække de polymere. Blandingens holdes ved denne temperatur i ca. 1 time. Om ønsket kan blandingen holdes ved denne temperatur over en periode på ca. 48 timer forud for tilsætningen af lægemidlet. Det vil si- 30 ge, at blandingen er stabil over en periode på ca. 48 timer og kan holdes i en sådan periode, førend den blandes med det lægemiddel, der skal afgives til patienten. Derefter afkøles blandingen til 80°C og omrøres i yderligere en time for at fjerne bobler derfra. Det lægemid- 35 del, der skal tilføres patienten, sættes derefter til blandingen under grundig omrøring. Når der er opnået en homogen blanding af polymeropløsningen og lægemidlet, er

blandingen parat til at blive støbt i plader af lægemiddelholdig diffusionsmatriks. Ved en foretrukken udførelsesform kan lægemidlet opløses ved omrøring i et egnet opløsningsmiddel, såsom glycerol og vand. Den således
5 vundne opløsning kan holdes ved stuetemperatur i lange perioder uden forringelse.

Ved en anden fremgangsmåde blandes vand og glycerol, idet pH af blandingen indstilles på en ønsket værdi ved tilsætning af passende mængder af natriumcitrat og citronsyre. Derefter tilsættes polyvinylalkohol og polyvinylpyrrolidon. Den resulterende blanding overvarmes derefter til en temperatur på ca. 120°C ved et tryk på ca. 2 atmosfærer absolut. Temperaturen opretholdes i ca. 1 time uden nogen mekanisk omrøring. Ved en foretrukken
10 udførelsesform kan opvarmningen foretages i en autoklav. Da der ikke dannes bobler, når opvarmningen gennemføres i en autoklav, foretrækkes en sådan fremgangsmåde. Derefter sænkes temperaturen til fra 20° til 80°C , hvorefter det lægemiddel, der skal tilføres patienten,
15 tilsættes. Efter at lægemidlet er dispergeret homogent i den flydende blanding, hældes blandingen i forme til dannelse af plader af lægemiddelholdig diffusionsmatriks.

Ved de ovennævnte fremgangsmåder og i tilfælde af
25 nitroglycerin og andre lægemidler med tilsvarende begrænsninger skal, efter at lægemidlet er tilsat og blandet grundigt i polymerblandingen i flydende tilstand, denne blanding støbes inden for ca. 30 minutter efter, at lægemidlet er indført i polymeropløsningen. Dette
30 er vigtigt for at undgå størkning af polymeropløsningen forud for støbning.

Den temperatur, ved hvilken lægemidlet skal sættes til matriksopløsningen, afhænger af lægemidlets stabilitet. For eksempel begynder nitroglycerin at dekomponere
35 ved en temperatur på over ca. 50°C . Følgelig bliver, ved fremstilling af en nitroglycerin-holdig diffusionsmatriks, matriksopløsningsblandingen afkølet til ca. 50°C ,

hvorefter nitroglycerinen tilsættes. Den lægemiddelholdige diffusionsopløsning støbes derefter i forme til dannelsen af plader af det endelige produkt. Ved anvendelse af nitroglycerin skal endvidere pH af opløsningsblandingens holdes let sur, dvs. mellem 6,5 og 7,0, da nitroglycerin stabiliseres inden for dette pH-område.

Dodecylalkohol af sorbitan (Tween-20) eller andre rensemidler kan i en mængde på fra 0,1 til 10 vægtprocent, baseret på matriksen, tilsættes som dispergeringsmiddel, om ønsket.

For lægemidler, der er alkohol-opløselige, kan det være ønskeligt til den indledende blanding af glycerol og vand at sætte ethanol eller isopropanol i en mængde på fra 2 til 40 vægtprocent, baseret på matriksen, for at lette fremstillingen af en diffusionsmatriks for sådanne alkohol-opløselige lægemidler. Endvidere vil ethanol og isopropanol, når de sættes til den indledende blanding, tilvejebringe en "sammenfaldet" diffusionsmatriks, dvs. at når ethanol og isopropanol fordamper, vil den ifølge opfindelsen fremstillede diffusionsmatriks "falde sammen".

Et absorptions-lettende middel, der skal sikre hudpenetration, såsom dimethylsulfoxid, decylmethylsulfoxid eller andre penetrationsfremmende midler, kan tilsættes.

Hvis det er ønsket at forøge den effektive levetid for diffusionsmatriksen, kan et lægemiddelreservoir også være forbundet til diffusionsmatriksen. En speciel anvendelighed af det omhandlede lægemiddelafgivningsorgan er til at hjælpe med lokal vasodilation for at bidrage til løsning af fysiologiske problemer stammende fra lokale cirkulationsvanskeligheder, for eksempel for at fremme cirkulation i lemmerne hos en geriatrisk patient.

Det omhandlede lægemiddelafgivningsorgan kan omfatte midler til at fastgøre matriksen på huden af en patient. Sådanne midler kan antage forskellige former, såsom et lukkende bagklædningslag, der danner en slags "bandage" med diffusionsmatriksen holdt mod huden af en

patient, der behandles. Polyethylen- eller polyethylen-terephthalattape kan udgøre en form for lukkende lag. Fastgøringsmidlet kan også tage form af et elastisk bånd, såsom et tekstilbånd, et gummibånd eller andet materiale. Her anbringes diffusionsmatriksen direkte på huden og holdes på plads med et sådant elastisk bånd, der typisk vil blive anbragt over armen eller vristen af patienten. Et intermediært klæbemiddellag mellem diffusionsmatriksen og huden, hvilket lag er i stand til at tillade transdermal afgivelse af lægemidlet, kan også anvendes.

Som en foretrukken udførelsesform ved emballering af den foreliggende matriks bliver den lægemiddelholdige diffusionsmatriks anbragt i en hulhed tilvejebragt i et indifferent bagklædningsmateriale. Egnede bagklædningsmaterialer omfatter metalfolier, såsom aluminiumfolie, polyolefiner, såsom polyethylen og polypropylen, polyester, såsom polyethylenterephthalat eller polyamider. Den lægemiddelholdige diffusionsmatriks kan i smeltet tilstand hældes i hulheden og henstilles til afkøling. Et klæbemiddellag tilvejebringes på bagklædningsmaterialet omgivende hulheden. For at hindre atmosfærisk luft i at komme i kontakt med matriksen forsegles klæbemiddellaget og matriksen med et afrivningslag. For at anvende organet aftrækker patienten afrivningslaget og anbringer organet i nær kontakt med sin hud. Det frilagte klæbemiddellag fastgør organet til patienten. Da der foreligger en koncentrationsgradient i et plan vinkelret på matriksens overflade og patientens hud, diffunderer lægemidlet gennem matriksen ind i patientens legeme. Der er således tilvejebragt et organ, med hvilket et lægemiddel afgives transdermalt til en patient med en stabil hastighed over en langvarig tidsperiode.

I det følgende er henvist til tegningen, på hvilken

Fig. 1 viser et planbillede af en bandage, hvori der er inkorporeret et lægemiddelafgivningsorgan ifølge opfindelsen, og

Fig. 2 viser et tværsnitbillede langs linien
5 2-2 i Fig. 1.

Konstruktionen af en foretrukken udførelsesform for det omhandlede lægemiddelafgivningsorgan er vist detaljeret i Fig. 1 og 2. Som vist i figurerne, omfatter organet en bandage med et dæklag 12 og bagklædningsorgan 10. Diffusionsmatriksen 14 med et lægemiddel (f.eks. trinitroglycerol) dispergeret deri er anbragt i en hulhed 16 i bagklædningsorganet 10. Diffusionsmatriksen kan i smeltet tilstand hældes i hulheden 16 i bagklædningsorganet 10 og henstilles
15 til hærkning. Alternativt kan den smeltede polymerblanding (med et lægemiddel) støbes til dannelsen af en tynd plade, der efter hærkning opskæres i mindre plader, der passer til den foreliggende anvendelse af matriksen. Individuelle mindre plader kan derefter anbringes i hulheden 16 i
20 bagklædningsorganet 10. Arealet 18, der omgiver matriksen i bagklædningsorganet 10, varmforsegles for at hindre matriksen i at blive fjernet fra bagklædningsorganet. Bagklædningsorganet 10 udgøres af et laminat omfattende et ydre lag 20 bestående af en polyester, såsom
25 polyethylenterephthalat, et mellemlag 22 bestående af et metalfolie, f.eks. aluminiumfolie, og et indvendigt lag 24 bestående af en ionomer, såsom "Surlyn"[®]. Et lag af trykfølsomt klæbemiddel 26 er anbragt på overfladen af det indvendige lag, omgivende den varmforseglede del.
30 Det bemærkes, at klæbemidlet ikke dækker matriksen.

Matriksen hindres i at komme i kontakt med atmosfæren ved at anbringe et dæklag 12 på matriksen, hvilket lag forsegler matriksen. Dæklaget udgøres også af et laminat med samme konstruktion som bagklædningslaget,
35 dvs. et udvendigt lag 28 bestående af en polyester, f.eks. polyethylenterephthalat, et mellemlag 30 bestå-

ende af en metalfolie, f.eks. aluminiumfolie, og et indvendigt lag 32 af en ionomer, f.eks. "Surlyn"[®]. Den overflade af det indvendige lag, der kommer i kontakt med det trykfølsomme klæbemiddel 26 på bagklædningsorganet 5 10, er belagt med et lag 34, der tillader let fjernelse af dæklaget.

For at tilføre lægemidlet til patienten aftrækkes dæklaget. Den frilagte matriks tapes derefter på en passende del af patientens legeme, f.eks. arm eller vrist, 10 for at tillade lægemidlet at diffundere ind deri.

Ved en foretrukken udførelsesform, hvor trinitroglycerol er dispergeret i polymerdiffusionsmatriksen, støbes den smeltede matriks i hulheder tilvejebragt i bagklædningsorganet. Matriksen får lov at hærde over en 15 kort periode (f.eks. fra 10 minutter til 1 time) og forsegles ved at anbringe dæklaget over bagklædningsorganet.

Til en matriks i ikke-hærdet tilstand er den vandopløselige polymer til stede i en mængde på fra 2 til 20 10%, fortrinsvis fra 2 til 8%, efter vægt. For polyvinylpyrrolidon, der er en foretrukken vandopløselig polymer, er der tale om en molekylvægt på fra ca. 20.000 til 60.000, fortrinsvis fra 35.000 til 50.000. Polyvinylalkoholen er til stede i en mængde på 25 fra 2 til 15%, fortrinsvis fra 4 til 12%, efter vægt. Polyvinylalkoholen har en molekylvægt på fra 100.000 til 150.000, fortrinsvis fra 120.000 til 135.000. Glycerolen er til stede i en mængde på fra 2 til 20%, fortrinsvis fra 2 til 18%, 30 efter vægt. Glycerolen er fortrinsvis en 96% vandig glycerolopløsning.

Som en foretrukken udførelsesform er der tilvejebragt en polymerdiffusionsmatriks, der i ikke-hærdet tilstand og på vægtbasis indeholder ca. 10,5% polyvinylal- 35 kohol (molekylvægt 126.000), ca. 6% polyvinylpyrrolidon (molekylvægt 40.000), ca. 15% glycerol og resten vand.

De relative vægtmængder af polyvinylalkohol og polyvinylpyrrolidon, der har været i betragtning, ligger inden for området fra 3:1 til 1:1. I praksis er der imidlertid ved et område på ca. 3:1 opnået mindre end optimale resultater, idet den ~~hærdede~~ matriks kvælder. i uacceptabel grad, og ved forhold på 1:1 har matriksen en tendens til at blive blød og klæbrig. Ifølge et foretrukket aspekt ved opfindelsen skal derfor vægtforholdet mellem polyvinylalkohol og polyvinylpyrrolidon ligge mellem 2:1 og 3:2. Vægtforholdet mellem glycerol og totale polymerer er for matriksen sædvanligvis lavere end 1, fortrinsvis 0,5-1:1.

Den omhandlede anvendelsesform egner sig også for buccal og navnlig sublingual anvendelse. På grund af den langt højere absorptionshastighed gennem slimhinder ad denne vej, kræves der langt kortere anvendelsesperioder.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

45 ml Glycerol og 45 ml vand blev sammenblandet med 1 vægtprocent natriumcitrat, og pH blev indstillet til 7 ved tilsætning af citronsyre. Denne blanding blev opvarmet til 90°C. Efter at mindst 70°C var nået, blev der langsomt tilsat 7 g polyvinylalkohol (PVA 100% hydrolyseret, molekylvægt 115.000) og 5 g polyvinylpyrrolidon (molekylvægt 40.000). Blandingen blev omrørt ved 90°C, indtil der var opnået opløsning, hvilket tog ca. 10 minutter. Ved anvendelse af større mængder kan det være nødvendigt med betydeligt længere perioder. Af denne opløsning blev 80 ml derefter blandet med 20 g lactosetriurat (10% nitroglycerin og 90% lactose), og denne blanding blev derefter omrørt mekanisk, indtil den var homogen. Den homogene blanding blev derefter hældt i forme af glas eller rustfrit stål, der tjente som skabeloner til dannelsen af en diffusionsmatriks med en tykkelse på fra ca. 3 til ca. 4 mm. Denne diffusionsmatriks blev derefter opskåret i kvadrater med en side på ca. 2,5 cm dvs. til tilvejebringelse af et totalt overfladeareal på ca. 6,5 cm².

Eksempel 2

Eksempel 1 blev gentaget med den undtagelse, at 3 g agar helt erstattede polyvinylpyrrolidon. I blandingen var også inkluderet 1 vægtprocent calciumchlorid.

Eksempel 3

Diffusionsmatriksen fra Eksempel 1 blev anbragt på en patient ved at anbringe den mod vrist, skulder eller andre steder på patienten.

Eksempel 4

Diffusionsmatriksen fra Eksempel 1 blev anbragt på en patient ved først at forbinde diffusionsmatriksen til et polyethylenterephthalat- eller polyethylen-bagklædningslag. Dette lukkende bagklædningslag var forsynet med et klæbemiddel, hvorved diffusionsmatriksen holdtes i

kontakt med huden som del af denne "bandage".

Eksempler 5-10

Ved at anvende en passende mængde af de følgende kemikalier i stedet for lactosetrituratet, men i øvrigt følge fremgangsmåden fra Eksempel 1, vandtes en diffusionsmatriks.

	Eksempel	Forbindelse	Anvendelse
10	5	α -[1(methylamino)-ethyl]benzen-methanol	adrenergisk middel (bronchodilator)
	6	N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-propamid	narkotisk analgetikum
15	7	6-chlor-3,4-dihydro-2H,1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid	diureticum
	8	2-diphenylmethoxy-N,N-dimethylethanamin	antihistamin
	9	østra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diol	østrogen
20	10	5-ethyl-5-phenyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion	antikrampemiddel, hypnotisk middel, sedativ

Eksempel 11

25 948 g 96% glycerol og 644 g vand blev blandet. 27 g Natriumcitrat, 159 g polyvinylalkohol (molekylvægt 115.000) og 93 g polyvinylpyrrolidon (molekylvægt 40.000) blev opløst i glycerol/vand-blandingen under kontinuert omrøring og opretholdelse af en temperatur på ca. 90°C.

30 I en separat beholder blev 600 g nitroglycerin-triturat (10% nitroglycerin og 90% lactose) opløst i 315 g glycerol og 214 g vand under omrøring ved stuetemperatur.

Efter at de polymere var gået i opløsning, blev nitroglycerin-dispersionen hældt i. Blandingen blev blandet grundigt ved en temperatur inden for området fra 50
35 til 55°C til dannelse af en homogen blanding. Beholderen holdtes tildækket.

Den homogene blanding blev hældt i forme af glas eller rustfrit stål, der tjente som skabeloner for dannelse af en lægemiddelholdig diffusionsmatriks med en tykkelse på fra ca. 3 til ca. 4 mm. Denne diffusionsmatriks blev derefter opskåret i kvadrater med en side på ca. 2,5 cm, dvs. til tilvejebringelse af en total overflade på ca. 6,5 cm².

Eksempel 12

10 Hanhunde blev bedøvet med natriumpentothal. Gennem kirurgiske indsnit blev der anbragt katetre i lårvenerne på hvert bagben og i den abdominale aorta. Strømningsmålere blev anbragt på de indre hofteben af begge baglemmer. På et godt barberet areal af midteroverfladen af
15 det venstre lår blev en nitroglycerinholdig polymermatriks, vundet ifølge Eksempel 1, tape-klæbet på plads og forblev uforstyrret i 4 timer. Det højre bagben fik ingen matriks eller behandling af nogen art. Efter anbringelse af matriksen blev der taget blodprøver (5 ml) fra
20 katetrene i hver af lårvenerne og fra det i den abdominale aorta efter 15, 30, 60, 120, 180 og 240 minutter. Efter udtagning blev blodprøverne sat i is, centrifugeret (i 10 minutter) ved 0°C, og 2 ml plasma blev overført til et silaneret (med en alkyleret siliconeolie) glastrør.
25 Til hvert rør blev der også sat 5 ml n-pentan, og nitroglycerinet blev ekstraheret i 1 time ved forsigtig rystning ved 0°C. Pentanfasen blev derefter overført til en 5 ml's Reaction-Vial (reaktionsbeholder) og inddampet til næsten tørhed. Inddampningsresten blev derefter opløst
30 i 30 mikroliter benzen indeholdende 2 nanogram p-nitroanisol anvendt som ydre standard. 1,0-50,0 Mikroliter af denne opløsning blev derefter injiceret i apparatret til kvantitativ bestemmelse af nitroglycerin under anvendelse af GLC-Electron Capture Detection. (En Hewlett-Packard 4610A Gas-chromtograf udstyret med en ⁶³Ni-elektronopfangningsdetektor anvendtes). Separation blev

opnået på en 120 cm x 3 mm (indre diameter)-glassøjle pakket med 10% SE-30 (søjlekomponent) på 100/120 mesh Gas-Chrom Q (handelsnavn). Søjlen holdtes ved 140°C, hvorhos injektionsåbningstemperaturen var 170°C, og 5 detektor-temperaturen var 220°C. En nitroglycerin-kalibreringskurve blev konstrueret ud fra analysen af nitroglycerinholdig blind-plasma.

Resultaterne fra de ovennævnte forsøg, samlet i Tabel I, viser tydeligt, at nitroglycerin er absorberet 10 transepidermalt fra matriksen over hele 4 timers perioden. De niveauer, der blev opnået i veneblodet fra det baglem, der havde matriksen var tydeligt stigende med stigende matriksoverflade, der var i kontakt med huden.

Af de her diskutererede forsøgsresultater fremgår, at 15 transepidermal nitroglycerin-absorption har fundet sted fra matriksen til blod.

Nitroglycerin-absorptionshastigheden viste sig at være nogenlunde konstant fra 30 til 240 minutter, som det fremgår af i det væsentlige ikke-varierende arterielle 20 nitroglycerin-plasmaniveauer.

Tabel I

Matrikstørrelse:		5,0 x 7,5 cm	5,0 x 2,5 cm	2,5 cm x 2,5 cm
Forsøg nr.:		1	2	3
Prøve:		nanogram	nitroglycerin	pr. ml plasma
5	Arterielt: 15 min.	0,68	0,14	0,27
	30 min.	0,57	0,15	0,53
	60 min.	0,73	0,15	----
	120 min.	0,85	0,49	0,36
	180 min.	1,29	0,68	0,50
	240 min.	1,26	0,21	0,30
10	Forsøgsvene: 15 min.	0,95	5,70	0,40
	30 min.	0,51	8,31	0,32
	60 min.	15,3	11,4	0,52
	120 min.	26,9	7,63	0,75
	180 min.	32,9	13,7	0,57
	240 min.	32,0	5,55	0,23
15	Kontrolvene: 15 min.	0,44	9,18	0,09
	30 min.	0,61	21,6	0,15
	60 min.	7,40	4,51	0,28
	120 min.	2,33	13,0	0,42
	180 min.	9,87	14,5	0,39
	240 min.	13,9	4,10	0,23

Eksempel 13

Fem han-bastardhunde, fri for sygdom, blev bedøvet med natriumpentobarbital. Under en septisk kirurgisk procedure blev et kateter indsat i det højre hjertekammer via halsvenen for at fjerne blodprøver fra det højre hjertekammer. Et arterielt kateter blev anbragt i den højre halspulsåre for kontinuerligt at registrere arterieblodtryk. Begge katetre blev ført ud ved bagsiden af halsen.

Dyrene fik lov at komme sig af bedøvelsen og blev

undersøgt 24 timer senere i fastspændt og ved bevidsthed værende tilstand, idet de hvilede bekvemt i et støttende seletøj.

Hvert dyr fik lov at vænne sig til laboratorie-om-
5 givelserne, og efter at dyrene var helt akklimatiseret, blev der taget en 20 ml's reference-blodprøve fra det højre hjertekateter. Et kvadrat på 2,5 cm x 2,5 cm af den nitroglycerinholdige polymermatriks vundet ifølge Eksempel 1 blev derefter anbragt på et godt barberet areal af
10 den højre laterale brystvæg. Matriksen holdtes sikkert på plads med kirurg-tape. Efter anbringelse af polymermatriksen blev dertaget 5,0 ml's blodprøver ved: 15 min., 30 min., 45 min., 1 time, 2 timer, 3 timer, 4 timer, 5 timer, 6 timer, 7 timer, 8 timer, 9 timer, 10 timer, 11 ti-
15 mer, 12 timer, 14 timer, 16 timer, 18 timer, 20 timer, 22 timer og 24 timer. Dyrene var ved bevidsthed og ubundne under hele 24 timers perioden med prøveudtagning. På intet tidspunkt viste dyrene nogen ugunstige reaktioner på grund af den transcutane indgift af nitroglycerin.

20 Straks efter udtagning blev blodprøverne anbragt i is og overført til et kølerum og centrifugeret i 10 minutter ved 0°C. En aliquot af plasma på 2 ml blev taget fra hver prøve og overført til individuelle silanerede (med en alkyleret siliconeolie) glasrør. Et 5 ml's volumen af n-pentan blev sat til hvert rør, og nitroglycerinen blev ekstraheret i 60 minutter ved forsigtig rystning ved 0°C. Pentanfasen blev overført til en Reaction-Vial (reaktionsbeholder) med en kapacitet på 5 ml og inddampet til næsten tørhed. Inddampningsresten blev
30 opløst i 30 mikroliter benzen indeholdende 2 nanogram p-nitro-anisol anvendt som ydre standard. En aliquot på 1,0 til 5,0 mikroliter af denne opløsning blev injiceret i apparaturet til kvantitativ bestemmelse af nitroglycerin under anvendelse af GLC-Electron Capture Detection (Hewlett-Packard 4610A Gas-Chromatograf udstyret
35 med en ⁶³Ni-elektronopfangningsdetektor). Separation blev opnået på en 120 cm x 3 mm (indre diameter)-glas-

søjle pakket med 10% SE-30 (søjlekomponent) på 100/120 mesh Gas-Chrom Q (handelsnavn). Søjlen holdtes ved 140°C, hvorhos injektionsåbnings-temperaturen var 170°C, og detektor-temperaturen var 220°C. En nitroglycerin-kali-
5 breringskurve blev konstrueret ud fra analysen af nitroglycerinholdig blind-plasma.

I Tabel II er samlet plasmanitroglycerindata fra hundene. For hvert tidspunkt er gennemsnittet og [†]standardafvigelsen anført i henholdsvis næstsidste og sidste
10 kolonne i tabellen.

Tabel II

	Timer efter anbrin- gelse	ng nitroglycerin/ml plasma					†Stan- dard- afvi- gelse	
		Hund nr.1	Hund nr.2	Hund nr.3	Hund nr.4	Hund nr.5	5 Hunde	
15	0,25	0,11	0,39	----	0,37	----	0,29	0,16
	0,50	0,08	0,28	0,02	0,16	0,16	0,14	0,098
	0,75	0,08	0,29	0,02	0,14	0,19	0,14	0,10
	1,00	0,23	0,19	0,15	0,10	0,36	0,21	0,099
20	2,00	0,22	0,57	0,02	0,22	0,27	0,26	0,20
	3,00	2,06	0,38	0,04	0,88	0,17	0,71	0,82
	4,00	0,52	0,81	0,11	0,28	0,26	0,40	0,27
	5,00	0,22	1,00	0,28	0,17	0,11	0,36	0,37
25	6,00	0,23	0,63	0,24	0,55	0,88	0,51	0,28
	7,00	0,93	0,70	0,45	0,34	1,23	0,73	0,36
	8,00	0,16	2,39	0,70	0,42	0,45	0,82	0,90
	9,00	0,22	0,59	0,32	0,34	0,10	0,31	0,18
30	10,00	0,11	0,83	0,59	0,31	0,66	0,50	0,29
	11,00	0,07	0,77	0,13	0,35	0,50	0,36	0,28
	12,00	0,35	0,55	0,37	0,29	0,12	0,34	0,15
	14,00	0,04	0,39	0,18	0,17	0,20	0,20	0,13
35	16,00	0,07	0,41	0,28	0,57	0,32	0,38	0,17
	18,00	0,26	1,17	0,32	0,29	0,39	0,49	0,39
	20,00	0,34	0,41	0,52	0,33	0,24	0,31	0,11
	22,00	0,20	1,11	0,66	----	----	0,66	0,46
	24,00	0,27	0,43	----	----	----	0,35	0,11

Af disse resultater fremgår, at der er foregået transcutan nitroglycerin-absorption, og at dette er sket ved en stort set konstant og kontinuert hastighed, således at der blev opnået et plateauniveau for plasma-nitroglycerin liggende inden for omtrentlige gennemsnitsværdier på 0,3-0,6 ng nitroglycerin/ml plasma. De anførte data viser også, at de tidsmæssige grænser for nitroglycerin-matriksen ikke er blevet overskredet og heller ikke er kommet nær under den 24 timers forsøgsperiode.

10 I ingen af tilfældene viser det foreliggende nitroglycerin-plateauniveau tegn på at aftage, hverken før eller ved 24 timers-tidsgrænsen for forsøget.

P A T E N T K R A V

15 1. Lægemiddelafgivningsorgan til forlænget frigøring af lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter:

(A) en polymerdiffusionsmatriks, der er fremstillet ud fra en blanding indeholdende fra 2 til 60% glycerol, fra 2 til 15% polyvinylalkohol, fra 2 til 10% af en vandopløselige polymer med hydratationssteder og resten hovedsageligt vand, idet procenterne er efter vægt, og, om ønsket, derefter hærdet (dvs. befriet helt eller hovedsageligt for overskudsvand anvendt ved matriksens fremstilling), fortrinsvis til en sammensætning indeholdende fra 2 til 55% glycerol, fra ca. 4 til 30% polyvinylalkohol, fra 2 til 20% af den vandopløselige polymer med hydratationssteder og resten hovedsageligt vand, og

20 25

30 (B) en terapeutisk effektiv mængde af mindst ét lægemiddel egnet for transdermal afgivning til en patient, hvilken lægemiddelkomponent (B) er dispergeret i nævnte matriks (A) og/eller deponeret i et lægemiddelreservoir forbundet til nævnte matriks (A).

35 2. Lægemiddelafgivningsorgan ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at nævnte lægemiddel er trinitroglycerol.

3. Lægemiddelafrigivningsorgan ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at nævnte lægemiddel er et antibioticum, lokalanæsteticum, analgeticum, fungicid, baktericid eller antispasmodicum.

5 4. Lægemiddelafrigivningsorgan ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved,

at den vandopløselige polymer er polyvinylpyrrolidon, agar, agarose eller et vandopløseligt cellulosederivat.

10 5. Lægemiddelafrigivningsorgan ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at polyvinylalkoholen har en molekylvægt på fra 100.000 til 150.000, og polyvinylpyrrolidonen, når tilstede som den vandopløselige polymer, har en molekylvægt på
15 fra 20.000 til 60.000.

6. Lægemiddelafrigivningsorgan ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved midler (10) til fastgøring til en patients hud af matriks forsynet med lægemiddel.

20 7. Fremgangsmåde til fremstilling af et lægemiddelafrigivningsorgan ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der på vægtbasis blandes fra 2 til 60% glycerol, fra 2 til 15% polyvinylalkohol, fra 2 til 10% af en vandopløselig polymer med hydratationssteder og resten hovedsageligt vand, den resulterende blanding opvarmes, støbes og eventuelt hærdes (dvs. befries helt eller
25 hovedsageligt for anvendt overskudsvand) til dannelselse af en polymerdiffusionsmatriks, idet en terapeutisk effektiv mængde af mindst ét lægemiddel egnet for transdermal
30 afgivelse til en patient enten dispergeres i blandingen eller helt eller delvis deponeres som et reservoir forbundet til overfladen af nævnte diffusionsmatriks.

8. Fremgangsmåde ifølge krav , k e n d e t e g n e t ved følgende trin:

- 35 (a) glycerolen blandes med vand,
(b) polyvinylalkoholen og den vandopløselige polymer med hydratationssteder opløses i blandingen fra (a) ved omrøring og opvarmning til fra 90 til 95°C, og

(c) blandingen støbes til dannelsen af plader af diffusionsmatriksen, hvorhos nævnte lægemiddel sættes til og dispergeres i blandingen fra trin (b) eller deponeres på overfladen af nævnte matriks.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e - t e g n e t ved, at den omfatter det yderligere trin, at matriksen vundet i trin (c) hærdes til dannelse af en matriks indeholdende, på vægtbasis, fra 2 til 10 55% glycerol, fra 4 til 30% polyvinylalkohol, fra 2 til 20% af den vandopløselige polymer med hydratationssteder og resten hovedsageligt vand.

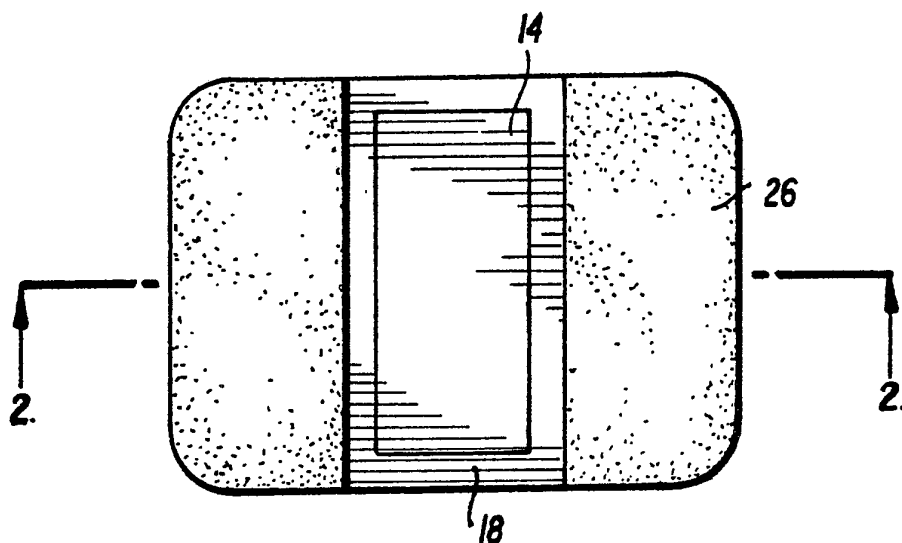


FIG. 1

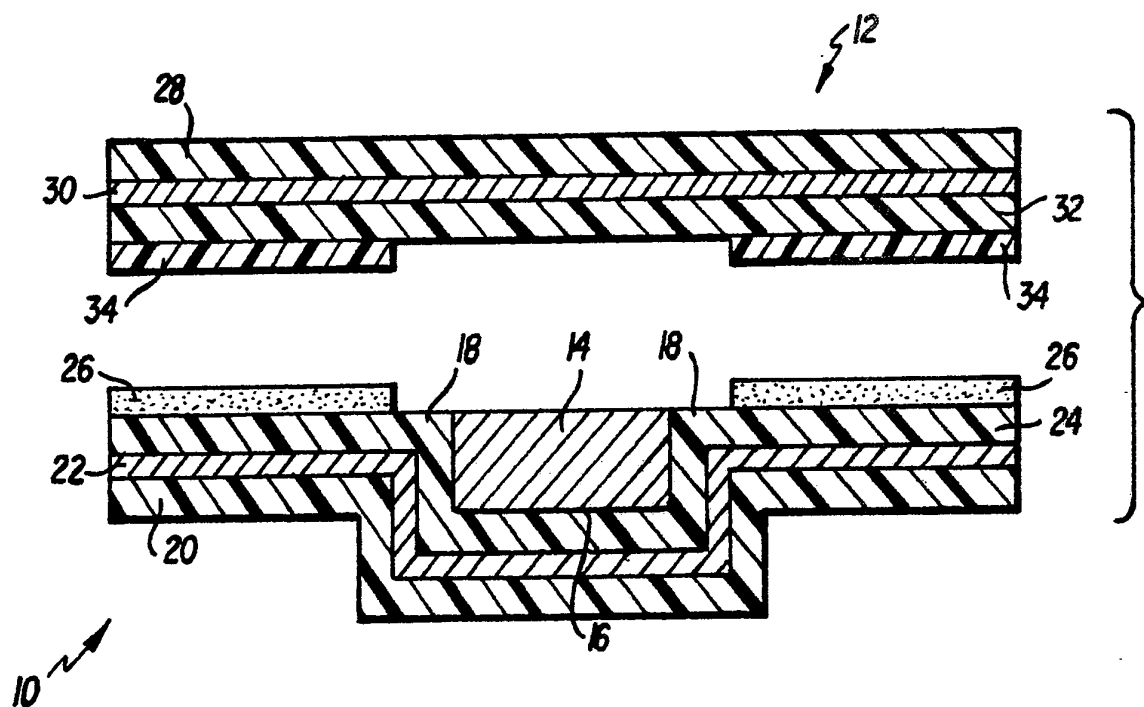


FIG. 2