



## (12) PATENTSKRIFT

Patent- og  
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: A 61 L 15/16 A 61 K 9/70 A 61 L 15/44 A 61 M 37/00

(21) Patentansøgning nr: PA 1988 02700

(22) Indleveringsdag: 1988-05-17

(24) Løbedag: 1987-08-20

(41) Alm. tilgængelig: 1988-05-17

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-05-24

(86) International ansøgning nr: PCT/DE87/00372

(86) International indleveringsdag: 1987-08-20

(85) Videreførelsesdag: 1988-05-17

(30) Prioritet: 1986-08-28 DE 3629304

(73) Patenthaver: LTS Lohamn Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicherstrasse 55, D-5450 Neuwied 12, Tyskland

(72) Opfinder: Annegrete Hoffmann, Burghofstrasse 123, D-5450 Neuwied 22, Tyskland

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9, 2100 København Ø, Danmark

(54) Benævnelse: Transdermal terapeutisk system, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt anvendelse deraf

(56) Fremdragne publikationer:

EP A 117027

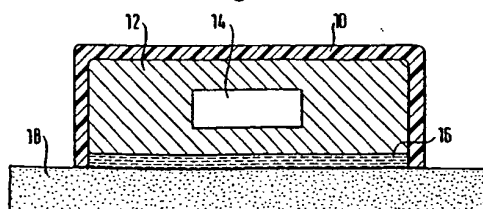
GB 1361289

SE B 452407

(57) Sammendrag:

Et terapeutisk system til administration af aktivstoffer på huden omfatter en bort fra huden vendende bagklædning, mindst et aktivstofdepot, en aktivstoffordelingsindretning, der står i forbindelse med aktivstofdepotet, en aktivstofafgivelsesstyringsindretning, som styrer afgivelsen af aktivstoffet gennem systemet, og en klæbende fikseringsindretning for det terapeutiske system på huden, hvorhos aktivstoffordelingsindretningen og aktivstofstyringsindretningen er en reservoirmatrix (12), som omfatter et eller flere adskilte aktivstofdepoter (14), der er anbragt i forhold til hinanden på en rumligt defineret måde, og som har en højere aktivstofkoncentration end i reservoirmatrixen.

Fig. 1



Den foreliggende opfindelse angår et terapeutisk system til administration af aktive stoffer på huden, hvilket system er forsynet med en fra huden vendende bagklædning, et aktivstofdepot der indeholder et flydende aktivstof eller en flydende formulering af aktivstof, en matrix der styrer aktivstofafgivelsen, og en trykfølsomt klæbende fikseringsindretning for det terapeutiske system på huden, dets anvendelse deraf samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Terapeutiske systemer til transdermal administration af lægemidler afgiver kontinuerligt i løbet af et fastlagt tidsrum et eller flere aktivstoffer med en forudbestemt hastighed på et fastlagt anvendelsessted på huden.

Disse systemer er terapeutiske præcisionsinstrumenter, som sikrer en kontinuerlig aktivstoffrigivelse.

Denne slags terapeutiske systemer kan fremkalde både en topisk og systemisk virkning, og den mangfoldighed af aktivstoffer, som kan påføres på denne måde, og deres forskellige kemiske, fysiske og farmakologiske egenskaber stiller bestandig nye krav til fremstillingen af denne type systemer.

Sædvanligvis indeholder disse transdermale systemer mindst ét aktivstofreservoir, i hvilket aktivstoffet foreligger i fast, flydende eller molekylardispers form, og et adhæsiionslag, hvormed systemet er nært forbundet med huden, og gennem hvilket aktivstoftransporten finder sted, en styringsmembran og beskyttelseslag/dæklag, som er i det væsentlige uigennemtrængelige for aktivstoffet.

25

De kendte systemer er kostbare at fremstille og kompliceret opbygget.

Et problem med de sædvanlige systemer er at forarbejde flygtige aktivstoffer, da det er vanskeligt at kontrollere fordampningen af aktivstofferne under fremstillingen.

30

Varmefølsomme aktivstoffer kan kun anvendes i systemerne i begrænset omfang, når det drejer sig om matricer, der skal behandles termisk, eller terapeutiske systemer, der fremstilles ved anvendelse af varmebehandlingstrin.

Det er allerede forsøgt at indføre rent aktivstof i finkrystalliseret form i et trykfølsomt klæbende polymerisat, således at det fint fordelte, finkrystallinske aktivstof efterhånden bliver opløst som depotkrystaller i det klæbende matrixlag (DE 35 00

508). Denne fremgangsmåde egner sig dårlig til flygtige og varmfølsomme aktivstoffer, da den omfatter varmebehandlingstrin.

Et andet forsøg på at forøge denne type terapeutiske systemers kapacitet består i at  
5 indlejre aktivstofdepoter i form af mikrokapsler, som er omgivet af en styrings-  
membran, i et trykfølsomt klæbelag i et sådant system (jfr. US 3 598 123 og US 3  
731 683). Fremstillingen af sådanne mikrokapsler, der er omgivet af  
styringsmembranen, er overordentlig kostbar og lader sig ikke udføre for flere  
aktivstoffers vedkommende. Blandingen af aktivstofholdige mikrokapsler i et  
10 reservoirmateriale udgør et yderligere kostbart fremgangsmådetrin, ved hvilket  
mikrokapslerne let kan ødelægges eller beskadiges, hvilket ikke kan føre til et  
tilfredsstillende konstant niveau af aktivstof i det færdige terapeutiske system. Den i  
US 3 598 123 beskrevne fremgangsmåde er vanskelig at udføre for flydende  
aktivstoffers vedkommende, især når det flydende aktivstof er flygtigt.

15

Fra DE 3 424 837 kendes et depotplaster, som lader sig anvende til flydende mate-  
rialer, og som omfatter en dækfolie, et flydende aktivstof i et hvælvet område af  
dækfolien og en styringsmembran, som dækker aktivstoffet, men som er gennem-  
trængelig for aktivstoffet. Desuden ligger der mellem dækfolien og styringsmem-  
20 branen en aktivstoffordelingsindretning, nemlig en måtte, som fordeler aktivstof-  
væsken regelmæssigt på styringsmembranen og lader den være virksom over et  
større fladeområde. I det i DE 3 424 837 beskrevne depotplaster er dækfolien og  
styringsmembranen altid sammensvejset i deres yderkanter for at forhindre udflyd-  
ning af det flydende aktivstof.

25

Det kendte depotplaster har imidlertid den ulempe, at væsken flyder frit i dette plaster  
og let kan løbe ud, hvis klæbe- eller svejseranden bliver beskadiget, og kræver  
desuden en omkostningsfordyrende styringsmembran, som endvidere skal forsynes  
med en aktivstoffordelingsindretning for kinetisk at styre aktivstofafgivelsen.

30

Fra GB 1 361 289 kendes et system til transdermal administration af aktive  
substanser til huden, hvilket system har rumligt definerede i forhold til hinanden  
anordnede diskrete aktivstofdepoter.

35

Med dette transdermale system er der beskrevet et reservoir med et polymerbasis- eller polymerunderstøtningsmateriale, som kan selv-kryds reagere i plasteret eller størkne udenfor plasteret, hvorved der således kan anvendes en aktivstofholdig  
5 polymer, som er blevet fremstillet i et forudgående trin.

Fra EP 1 170 027 kendes et transdermalt system med et salveagtigt eller højviskøst depot, hvor depotkomponenten fremstilles udenfor plasteret ved at blande salvegrundlaget og den aktive substans, hvorefter blandingen øjeblikkeligt  
10 inkorporeres i plasteret.

Et salvegrundlag ifølge dette patent er ikke egnet til flydende eller flygtige ingredienser, idet de ville fordampe under fremstillingen af salven og dens inkorporering i plasteret.

15

Opfindelsen har derfor til formål at tilvejebringe et hidtil ukendt terapeutisk system med aktivstofdepot til administration af aktivstof, hvilket system er billigere og mere sikkert at fremstille end de kendte systemer, og som især er egnet til administration af flygtige og/eller varme stabile komponenter.

20

Dette formål opnås ifølge opfindelsen ved et terapeutisk system, som er ejendommeligt ved, at aktivstofdepotet omfatter mindst ét hjælpestof med understøtnings- og fordelingsfunktion i form af et plant tekstilmateriale og er omsluttet på alle sider af matricen.

25

Således kan reservoirmatricen være aktivstoffri ved fremstilling af det terapeutiske system og først tilsættes aktivstof med tiden, - under lagring af systemet, eller - når det drejer sig om stærkt flygtige stoffer - under færdigfremstillingen af systemet. Det er altså en fordel ved opfindelsen, at også aktivstoffer, som er varme-ustabile og/eller  
30 flygtige, nu uden termisk belastning kan indføres som depot i transdermale systemer under fremstillingen.

Trin såsom blanding af reservoirmatrixmaterialet med aktivstoffet er unødvendige, idet reservoirmatrixmaterialet bliver mættet med aktivstoffet under lagring af det  
35 terapeutiske system ved stuetemperatur. Fremstillingen er blevet stærkt forenklet ved, at trinene til fremstilling af den aktivstofmættede matrix er faldet bort.

Ved at man ifølge opfindelsen anvender en reservoirmatrix med sin egen styringsfunktion, der bl.a. bestemmes ved stoffets vandringshastighed gennem matricen, kan man undgå anvendelse af en styringsmembran, som kræver yderligere fremgangsmådetrin og membranmateriale ved fremstillingen. Således kan depotet bestå af rent

5 aktivstof, der kan være fast eller flydende, og indeholde et inert hjælpestof, nemlig et plant tekstilmateriale og også andre inerte hjælpestoffer. Udtrykket "inert" betegner i nærværende sammenhæng, at aktivstof og hjælpestof ikke reagerer med hinanden: "et inert" hjælpestof kan også være et stof, som har fysiologiske virkninger som f.eks. dimethylsulfoxid o.l., der f.eks. forøger hudens permeabilitet. Det plane

10 tekstilmateriale gør aktivstofdepotet ufølsomt over for tryk- og trækpåvirkninger og betyder at depotet også kan indeholde flere bærestoffer og deslige.

Som aktivstoffer kan anvendes transdermalt anvendelige aktivstoffer.

Typiske eksempler herpå er :

15

- Nicotin

- Corticosteroider: Hydrocortison, prednisolon, beclomethason-propionat, flumethason, triamcinolon, triamcinolon-acetonid, fluocinolon, fluocinolin-acetonid, fluocinolon-acetonidacetat, clobetasol-propionat, o.s.v.

20 - Analgetiske, anti-inflammatoriske midler: Acetaminophen, mefenaminsyre, flufenaminsyre, diclofenac, diclofenac-natrium-alclofenac, oxyphenbutazon, phenylbutazon, ibuprofen, flurbiprofen, salicylsyre, 1-menthol, campher, sulindac-tolmetin-natrium, naproxen, fenbufen, o.s.v.

- Hypnotisk virksomme sedativer: Phenobarbital, amobarbital, cyclobarbital,

25 triazolam, nitrazepam, lorazepam, haloperidol, o.s.v.

- Beroligende midler: Fluphenazin, thioridazin, lorazepam, flunitrazepam, chlorpromazin, o.s.v.

- Antihypertensiva: Pindolol, indenolol, nifedipin, lofexidin, nipradinol, bucumolol, o.s.v.

30 - Antihypertensivt virkende diuretika: Hydrothiazid, bendroflumethiazid, cyclopenthiazid, o.s.v.

- Antibiotika: Penicillin, tetracyclin, oxytetracyclin, fradiomycinsulfat, erythromycin, chloramphenicol, o.s.v.

- Anæstetika: Lidocain, benzocain, ethylaminobenzoat, o.s.v.

35 - Antimikrobielle midler: Benzalkoniumchlorid, nitrofurazon, nystatin, acetosulfamin, clotrimazol, o.s.v.

- Antifungale midler: Pentamycin, amphotericin B, pyrrolnitrin, clotrimazol, o.s.v.

- Vitaminer: A-vitamin, ergocalciferol, cholecalciferol, octotiamin, riboflavinbutyrat, o.s.v.
- Antiepileptika: Nitrazepam, Meprobamat, clonazepam, o.s.v.
- Coronar-vasodilatatorer: Dipyridamol, erythrittetranitrat, pentaerythrit-tetranitrat, 5 propatyl-nitrat, o.s.v.
- Antihistaminer: Diphenylhydramin-hydrochlorid, chlorpheniramin, diphenylimidazol, o.s.v.
- Antitussiva: Dertromethorphan (hydrobromid), terbutalin (sulfat), ephedrin (hydrochlorid), salbutanol (sulfat), isoproterenol (sulfat, hydrochlorid), o.s.v.
- 10 - Kønshormoner: Progesteron, o.s.v.
- Thymoleptika: Doxepin, o.s.v.
- Andre lægemidler: 5-fluoruracil, fentanyl, desmopressin, domperdon, scopolamin (hydrobromid), peptid, o.s.v.

Denne fortegnelse er naturligvis ikke udtømmende.

15

Aktivstofreservoir-matricen kan fordelagtigt være opbygget lagvis, idet lagene kan være ens eller forskellige. Reservoirmatricen kan være trykfølsomt klæbende, f.eks. et gummimateriale, såsom styren/isopren/styrenblok-copolymerisater, siliconegummi eller syntetiske harpikser såsom poly(meth)acrylat, polyurethan, polyvinylether,

- 20 polyester eller lign.: En fortegnelse over egnede matrixmaterialer findes f.eks. i DE 35 00 508, hvortil der henvises. Det kan være en fordel, at reservoirmatricen er trykfølsomt klæbende, da man derved kan undgå tilvejebringelse af en separat trykfølsomt klæbende fikseringsindretning; anvendelsen af en sådan trykfølsomt klæbende matrix afhænger bl.a. af matrixmaterialets forlidelighed med aktivstoffet.

- 25 Trykfølsomt klæbende matrixmaterialer er kendte.

Foretrukne ikke-trykfølsomt klæbende matrixmaterialer er polymerisater bestående af poly(meth)acrylat, polyvinylpyrrolidon, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, polyvinylalkohol eller copolymerisater deraf

30 med vinylaurat eller maleinsyre, vinylacetat, eller disses copolymerisat med vinylaurat eller maleinsyre; polyvinylether, butylgummi og polycaprolactam.

F.eks. kan aktivstofdepotet eller flere aktivstofdepoter være anbragt mellem et bort fra huden vendende reservoirmatrixlag og et mod huden vendende reservoirmatrixlag,

- 35 idet tykkelsesforholdet mellem reservoirmatrixlagene fortrinsvis er mellem ca.

X:Y=1:1 og 1:20, især mellem 1:1 og 1:5.

I andre tilfælde kan det være hensigtsmæssigt, hvis reservoirmatricen eller de reservoirmatrixlag, som den er opbygget af, i det mindste på den ene side er forsynet med trykfølsomt klæbende lag.

- 5 I en foretrukken udførelsesform for opfindelsen kan en fikseringsindretning være dannet ved, at der i reservoirmatricen er indlejret klæbestofafsnit, f.eks. en fortløbende klæberand eller klæbepunkter.

På sædvanlig måde er det muligt at forsyne de mod huden vendende flader af det  
10 terapeutiske system med et aftageligt beskyttelseslag.

Summen af aktivstofmængder i depotet og reservoirmatricen er fortrinsvis op til 20 gange den terapeutisk nødvendige aktivstofmængde.

- 15 En særlig foretrukken fremgangsmåde til fremstilling af denne type systemer omfatter, at reservoirmatricen dannes af to reservoirmatrixlag, som kan være ens eller forskellige, mellem hvilke aktivstofdepotet er anbragt. Reservoirmatrixlagene kan sammenføjes ved tryk- og/eller varmeanvendelse. Depotet kan også indføres i  
20 mængde eller indtrykning af et aktivstoflegeme i et blødt matrixlag.

En yderligere foretrukken fremgangsmåde består i, at i det mindste en del af det terapeutiske system fremstilles ved påstrøning af partikler.

- 25 Der kan også fremstilles en aktivstofmatrix i flere lag. Også bagklædningen og reservoirmatrixlaget kan sammenføjes ved tryk eller varme. Reservoirmatrixlaget eller -lagene kan i det mindste delvist fremstilles ud fra flydende materialer, f.eks. ud fra en dispersion eller smelte eller opløsninger.
- 30 Det terapeutiske system ifølge opfindelsen egner sig især til lokal eller systemisk transdermal aktivstofadministration inden for human- eller veterinærmedicinen, eller lader sig også anvende inden for kosmetikken.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående udførelseseksempler og under  
35 henvisning til tegningen, som skematisk viser opbygningen af terapeutiske systemer ifølge opfindelsen, hvor

Fig. 1 viser et snit gennem en foretrukken udførelsesform for et terapeutisk system ifølge opfindelsen,

Fig. 2 viser et snit gennem en yderligere foretrukken udførelsesform for systemet  
5 ifølge opfindelsen, i hvilket et aktivstofreservoir er indlejret mellem matrixlagene,

Fig. 3 viser et snit gennem et baneformigt halvfabrikat ifølge opfindelsen.

I fig. 1 er der skematisk vist et snit gennem et terapeutisk system ifølge opfindelsen,  
10 der er fastgjort på huden 18 ved hjælp af en fikseringsindretning 16, f.eks. et porøst trykfølsomt klæbelag eller lign. På fikseringsindretningen 16 befinder der sig reservoir-matricen 12, der fortrinsvis på fremstillingstidspunktet er fri for aktivstof (aktivstofmætningen sker under lagringen). I reservoir-matricen er der indlejret et depot 14, som i dette tilfælde består af et fast aktivstoflegeme 14, som opløses i  
15 reservoir-matrixmaterialet og afgives til huden 18 gennem fikseringsindretningen 16. Det terapeutiske system er lukket udadtil ved hjælp af en bagklædning 10, som er uigennemtrængelig for aktivstoffet og fortrinsvis også for fugtighed og samtidig udøver en støttefunktion for systemet.

20 Fig. 2 viser en yderligere foretrukken udførelsesform, ved hvilken et terapeutisk system ifølge opfindelsen er fastgjort på huden 18 ved hjælp af klæbestofpartikler eller -afsnit, som er indlejret i den mod huden vendende del af aktivstofreservoir-matrixmaterialet. Aktivstofreservoirlaget 12 er i dette tilfælde fremstillet ud fra et øverste lag X og et underste lag Y, mellem hvilke aktivstoffet, der her f.eks. er i  
25 flydende form, er anbragt. Tilvejebringelsen af to reservoirmatrixlag X og Y er fordelagtig, når fremstillingen af et sådant system foregår ved, at der først anbringes et underste aktivstofreservoirlag, eventuelt allerede med påført dækfolie eller lign., hvorefter aktivstofmaterialet anbringes efter et forudbestemt mønster, det næste aktivstofreservoirlag X anbringes derover, og systemet færdiggøres på sædvanlig  
30 måde ved anbringelse af bagklædningen eller evt. diverse klæbelag. Det kan imidlertid også være hensigts-mæssigt først at lægge begge aktivstofreservoirlag X og Y ovenpå hinanden, for derefter at indsprøjte en forudbestemt mængde aktivstof mellem begge reservoirlag for på denne måde at holde fordampningen af aktivstoffet på et minimum.

35

I fig. 3 er forløberen for et transdermalt system ifølge opfindelsen vist, således som den opstår i løbet af en foretrukken fremstillingsfremgangsmåde. Et baneformigt



- beskyttelseslagmateriale, der f.eks. er vokspapir eller lign., er belagt med et reservoirmatrixlag Y, der i dette tilfælde er trykfølsomt klæbende, og på hvilket der befinder sig aktivstofdepotlegemer anbragt svarende til et forudbestemt mønster. Matrixlaget Y er dækket med et andet matrixlag X, der f.eks. også kan bestå af et
- 5 andet materiale end laget Y. Det andet matrixlag Y er lukket med en bagklædningsfolie 10. Langs pilene befinder der sig skillelinier, langs hvilke mellemproduktet ved fremstillingen af de transdermale systemer ifølge opfindelsen udskæres/stanses og sluttelig færdiggøres på sædvanlig måde.
- 10 Ved specielle anvendelsesformer er det også muligt at forhandle den indretning, der betegnes som "halvfabrikat", som sådan for at gøre det muligt for brugere til selv at foretage adskillelse af systemet, således at halvfabrikatet virker som en slags "forrådspakning".
- 15 Typiske tykkelsesmål for transdermale systemer ifølge opfindelsen er: Ved en samlet tykkelse på ca. 123 - 5550  $\mu\text{m}$ , fortrinsvis 285 - 1550  $\mu\text{m}$ ; tykkelse af bagklædningen: 8 - 150  $\mu\text{m}$ , fortrinsvis 15 - 100  $\mu\text{m}$ ; tykkelse af reservoiret: 100 - 5000  $\mu\text{m}$ , fortrinsvis 200 - 1300  $\mu\text{m}$ ; tykkelse af beskyttelseslaget 15 - 400  $\mu\text{m}$ , fortrinsvis 70 - 150  $\mu\text{m}$ .
- 20 Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående foretrukne udførelseseksempler.

#### *Eksempel 1*

25

#### *Fremstilling af et nikotinplaster*

Nikotinplaster, der f.eks. kan anvendes til afvænnning af rygere, kan ifølge opfindelsen fremstilles som følger:

30

- En trykfølsom klæbemasse, som består af 2,0825 kg af en 40%'s opløsning af en med sig selv tværbindende acrylatpolymer (selvklæbende acrylat-copolymer af 2-ethylhexylacrylat, vinylacetat, acrylsyre og titanchelatester, kommercielt tilgængelig under navnet Durotak 280 - 2416 fra firmaet National Starch & Chemical B.V.) i en
- 35 blanding af eddikesyreethylester, ethanol, hexan og methanol, 147 g af en acrylharpiks af dimethylaminoethylmethacrylat og neutral methacrylsyreester (Eudragit E 100 fra firmaet Röhm-Pharma) samt 20 g af et blandet surt triglycerid af

- fraktionerede C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> -kokosfedtsyrer (Miglyol 812 fra firmaet Dynamit Nobel) anbringes på et aftageligt beskyttelseslag, der på den ene side er pådampet aluminium, og hvor der på begge sider er anbragt et med klæbestof forsynet beskyttelseslag, og opløsningsmidlet afdampes ved 50 - 80°C. Der fås et lag på ca.
- 5 300 g/m<sup>2</sup>. Ud fra det herved fremstillede trykfølsomme klæbelag udstanses runde skiver med en diameter på 65 mm, de udragende rande afskærmes "abgegittert", og midt på disse kascheres herefter runde skiver af et uvævet tekstil (fiberblanding celluld/bomuld 50 : 50 med en vægt pr. arealenhed på 80 g/m<sup>2</sup>, Paratex II/80 fra firmaet Lohmann GmbH & Co. KG) med en diameter på 40 mm. Herpå anbringes
- 10 nikotin som aktivstof i opløsning (140 g nikotin i 100 g af en acrylharpiks ud fra dimethylaminoethylmethacrylat og neutrale methacrylsyreestere, Eudragit E 100 fra firmaet Röhm Pharma) i 102 mg-doser/skive. De således fremstillede "lapper" lamineres omgående med en nikotinuigennemtrængelig bagklædning (på den ene side aluminiumbelagt polyesterfolie med en tykkelse på 15 µm) og forsegles i på fire sider
- 15 forseglede poser af et egnet pakningsmateriale.

I dette udførelseseksempel virker det uvævede tekstil som støttevæv eller til understøtning af den regelmæssige fordeling af nikotin som inert hjælpestof som defineret i beskrivelsesindledningen.

20

Ved at en aktivstofopløsning ifølge opfindelsen hurtigt kan anbringes på et matrixlag og omgående overtrækkes med et aktivstof-uigennemtrængeligt dæklag, er det for første gang muligt at opnå veldoserede nikotinplastre på en tilfredsstillende måde.

#### 25 *Nikotin-afgivelsesforsøg (in vitro)*

Et nikotinplaster, der er fremstillet som beskrevet i eksempel 1, neddyppes efter aftagning af beskyttelseslaget i 80 ml isotonisk kogesaltopløsning ved 37°C, og den afgivne nikotinmængde bestemmes væskechromatografisk efter fastlagte tidsintervaller.

30 Afgivelsesmediets volumen blev valgt således, at der i hele forsøgsforløbet overholdtes "neddyppede" betingelser.

Der opnåedes følgende målinger:

#### 35 *In vitro-afgivet nikotin/plaster:*

Efter 2 timer: 23,90 mg/plaster

Efter 4 timer: 32,34 mg/plaster

Efter 8 timer: 41,50 mg/plaster

Efter 24 timer: 56,54 mg/plaster

5

### *Eksempel 2*

#### *Fremstilling af et nikotinplaster:*

Der kan ifølge opfindelsen fremstilles et yderligere nikotinplaster på følgende måde:

10

En trykfølsom klæbemasse (trykfølsom klæbemasse 1) bestående af 1,9758 kg af en 40%'s opløsning af en med sig selv tværbindende acrylatpolymer (Durotak 280 - 2516 fra firmaet Delft National & Chemical B.V.) i en blanding af eddikesyreethylester, ethanol, heptan og methanol, 189,7 g af en acrylharpiks af

15

dimethylaminoethylmethacrylat og neutral methacrylsyreester (Eudragit E 100 fra firmaet Röhm Pharma) samt 20 g af et blandet surt triglycerid af fraktionerede C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub>-kokosfedtsyrer (Miglyol 812 fra firmaet Dynamit Nobel) anbringes på et aftageligt beskyttelseslag, der på en ene side er belagt med aluminium og hvor der på begge sider er påført et med klæbestof forsynet beskyttelseslag, og opløsningsmidlet

20

afdampes ved 50 - 80°C. Herved fås et lag på ca. 440 g/m<sup>2</sup>. Ud fra det på denne måde fremstillede trykfølsomme klæbelag udstanses runde skiver med en diameter på 51 mm, de udstående rande afskærmes, og i midten af disse fastgøres derefter runde skiver af et uvævet tekstil (fiberblanding cellulld/bomuld 70 : 30 med en vægt pr. enhedsareal på 40 g/m<sup>2</sup>, Paratex III/40 fra firmaet Lohmann GmbH & Co. KG) med en

25

diameter på 42 mm.

Herpå anbringes nikotin som aktivstof i opløsning (140 g nikotin i 100 g af en acrylharpiks af dimethylaminoethylmethacrylat og neutrale methacrylsyreestere, Eudragit E 100 fra firmaet Röhm) i 46 mg-doser/-skive. De herved fremstillede

30

"lapper" lamineres omgående med en nikotinuigennemtrængelig bagklædning (på den ene side aluminiumbelagt polyesterfolie med tykkelse på 15 µm, der er belagt med ca. 110 g/m<sup>2</sup> klæbemasse 1) og forsegles i på fire sider forseglede poser af et i og for sig kendt egnet pakningsmateriale.

35

I dette udførelseseksempel virker det uvævede tekstil som støttevæv eller til understøtning af den regelmæssige fordeling af nikotin som inert hjælpestof som defineret i beskrivelsesindledningen.

Ved at der ifølge opfindelsen hurtigt kan anbringes en aktivstofopløsning på et matrixlag og omgående dækkes af et aktivstofuigennemtrængeligt dæklag, er det for første gang blevet muligt at opnå veldoserede nikotinplastre på en tilfredsstillende 5 måde.

*Nikotinafgivelsesforsøg (in vitro)*

Et ifølge eksempel 2 fremstillet nikotinplaster neddyppes efter afrivningen af 10 beskyttelseslaget i 80 ml isotonisk kogesaltopløsning ved 37°C, og den afgivne nikotinmængde bestemmes væskechromatografisk efter fastlagte tidsintervaller. Afgivelsesmediets volumen blev valgt på en sådan måde, at der i hele forsøgsforløbet blev overholdt "neddyppede" betingelser.

15 Der blev opnået følgende målinger:

In-vitro-afgivet nikotin/plaster:

Efter 2 timer: 5,1 mg/plaster  
20 Efter 4 timer: 7,2 mg/plaster  
Efter 8 timer: 10,1 mg/plaster  
Efter 24 timer: 16,5 mg/plaster

Det er klart, at opfindelsen ikke er begrænset til fremstilling af nikotinplaster eller til 25 nikotinplaster med en plasteropbygning ifølge opfindelsen; som beskrevet ovenfor kan man også administrere vilkårlige andre aktivstoffer, af hvilke et foretrukket udvalg er anført i beskrivelsen, ved hjælp af dette hidtil ukendte terapeutiske system.

## PATENTKRAV

1. Terapeutisk system til administration af aktivstoffer på huden, hvilket system omfatter en bort fra huden vendende bagklædning; et aktivstofdepot, der indeholder  
5 et flydende aktivstof eller en flydende formulering af aktivstof; en matrix, der styrer aktivstofafgivelsen, og en trykfølsomt klæbende fikseringsindretning for det terapeutiske system på huden,  
k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofdepotet (14) omfatter mindst ét hjælpestof med understøtnings- og fordelingsfunktion i form et plant tekstilmateriale og er omsluttet  
10 på alle sider af matricen (12).
2. Terapeutisk system ifølge krav 1  
k e n d e t e g n e t ved, at det plane tekstilmateriale er vævet eller uvævet.
- 15 3. Terapeutisk system ifølge krav 1  
k e n d e t e g n e t ved, at det terapeutisk system omfatter flere aktivstoffer.
4. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at matricen (12) består af mindst to lag, idet et eller flere  
20 aktivstofdepoter (14) fortrinsvis er anbragt mellem et bort fra huden vendende matrixlag (X) og et mod huden vendende matrixlag (Y), idet tykkelsesforholdet mellem matrixlagene fortrinsvis er mellem ca.  $X : Y = 1 : 1$  og  $1 : 20$ , især mellem  $1 : 1$  og  $1 : 5$ .
- 25 5. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at matricen (12) er trykfølsomt klæbende.
6. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at matricen (12) eller et eller flere matrixlag (X, Y) omfatter  
30 i det mindste på den ene side trykfølsomt klæbende indretninger (16).
7. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at fikseringsindretningen (16) er trykfølsomme klæbestofafsnit, som er indlejret i matricen (12).

8. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et aftageligt beskyttelseslag (19) til de mod huden vendende flader.
- 5 9. Terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at aktivstoffet er nikotin.
10. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
10 k e n d e t e g n e t ved, at aktivstofdepotet ved fremstilling af det terapeutiske system fremstilles *in situ* ved kombineret af depotkomponenter.
11. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
15 k e n d e t e g n e t ved, at matrixlagene sammenføjes ved tryk- og/eller varmeanvendelse.
12. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
20 k e n d e t e g n e t ved, at bagklædningen og matricen sammenføjes ved hjælp af tryk og/eller varme.
13. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
25 k e n d e t e g n e t ved, at matricen opbygges af mindst 2 matrixlag, som kan være ens eller forskellige, og mellem hvilke aktivstofdepotet anbringes.
14. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
30 k e n d e t e g n e t ved, at depotet indføres i matricen ved trykanvendelse.
15. Fremgangsmåde til fremstilling af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,  
k e n d e t e g n e t ved, at i det mindste en del af det terapeutiske system  
35 fremstilles ud fra opløsninger eller en dispersion eller en smelte eller ved påstrøning af partikler.

16. Anvendelse af et terapeutisk system ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 9 til lokal eller systemisk transdermal aktivstofadministration inden for kosmetikken.

Fig. 1

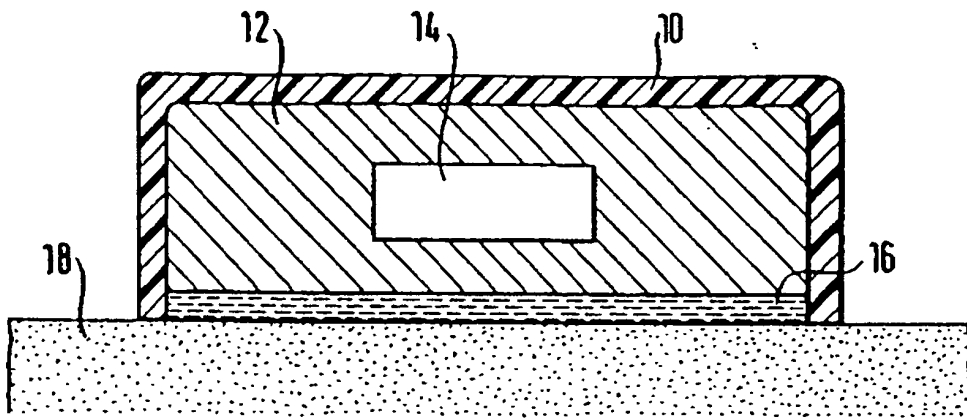


Fig. 2

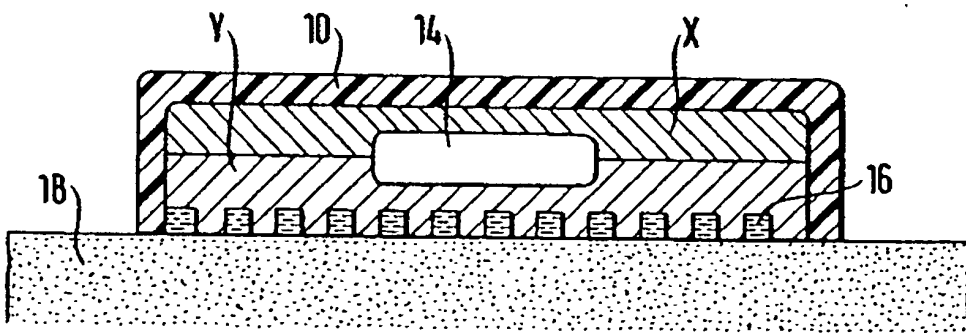


Fig. 3

