



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330805**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 31/519 (2006.01)*

*A61K 9/70 (2006.01)*

*A61P 7/00 (2006.01)*

**Patentstyret**

---

(21)	Søknadsnr	20053874	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.01.23 PCT/CA2004/00096
(22)	Inng.dag	2005.08.18	(85)	Videreføringsdag	2005.08.18
(24)	Løpedag	2004.01.23	(30)	Prioritet	2003.01.23, US, 441765
(41)	Alm.tilgj	2005.10.19			
(45)	Meddelt	2011.07.18			
(73)	Innehaver	Shire Holdings AG, Bundersstrasse 5, CH-6300 ZUG, Sveits			
(72)	Oppfinner	Richard Franklin, 3 Rosedene Gardens, GB-GU514NQ FLEET, HAMPSHIRE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av et anagrelidmiddel samt transdermal farmasøytisk sammensetning omfattende et slikt middel</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen.
(57)	Sammendrag	

Det beskrives en fremgangsmåte for terapi eller prevensjon av thrombocytemi hos en pasient som omfatter administrering til pasienten av en effektiv mengde anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid på en måte der første passerings levermetabolisme unngås.

## OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av et anagrelidmiddel til fremstilling av et transdermalt medikament for behandling eller forebygging av trombocytemi.

- 5 Transdermal farmasøytisk sammensetning omfattende et anagrelidmiddel og minst en hudpermeasjonsforsterker og minst ett adhesiv er og en del av foreliggende oppfinnelse.

## OPPFINNELSENS BAKGRUNN

- 10 Trombocytemi er en kronisk lidelse assosiert med øket eller abnormal produksjon av blodplater. Fordi plater er involvert i blodklumping, kan deres unormale produksjon resultere i ugunstig dannelse av blodklumper eller i blødning med den konsekvens at pasientenes risiko for gastrointestinal blødning, hjerteproblemer og slag, er øket.

- 15 Anagrelid, en quinazolinderivat-fosfodiesteraseinhibitor ble først beskrevet som et blodplate-antiaggregativt middel, anti-hypertensivt middel og bronkodilatormiddel i US 3.932.407, av 13. januar 1976 og i USRE No. Re 31,617, av 26. juni 1984.

- 20 Anagrelid benyttes i dag for behandling av essensielt trombocytemi og forskjellige andre myeloproliferative lidelser. Anagrelid ble godkjent og lansert i 1997 for behandling av essensielt trombocytemi i USA og Canada. I desember 1998, godkjente US FDA en utvidet anvendelse for anagrelid, spesifikt for behandling av pasienter med trombocytemi sekundært til myeloproliferative lidelser, inkludert polycythemi vera (PV) og kronisk myelogen leukemi (CML).

- 25 Anagrelid er tilgjengelig som 0,5 mg og 1,0 mg kapsler for oral administrering. Det vanligste, ugunstige evenement som er observert med anagrelid er relatert til vasodilatorisk og positiv inotropisk effekt. Disse inkluderer hodepine, diaré, palpitasjoner og tachycardia.

- 30 Det ville derfor være ønskelig å ha andre formuleringer til disposisjon som kan benyttes for terapi eller prevensjon av trombocytemi.

## OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 35 Som angitt i US 3.932.407, av 13. januar 1976 og USRE 31.617 av 26. juni 1984 kan quinazolinderivater inkludert anagrelid fremstilles i en fast form for oral og/eller

parenteral anvendelse som blodplate-antiaggregative midler og/eller anti-hypertensive midler og/eller bronchodilatormidler. Imidlertid foreslår patentet ikke at det ville være ønskelig å unngå første passeringsmetabolisme gjennom leveren for å redusere noen av anagrelidbivirkningene ved oral administrering. Patentet foreslår heller ikke at det ville  
5 være mulig eller ønskelig å fremstille en transdermal formulering eller å anvende formuleringen for terapi eller prevensjon av thrombocytemi.

Uten å ønske å være bundet av noen teori (en forståelse av mekanismene er ikke nødvendig for å gjennomføre oppfinnelsen og oppfinnelsen er ikke begrenset til noen  
10 spesiell mekanisme), antas det at visse kardiovaskulære- eller inotropirelaterte bivirkninger er assosiert med en metabolitt som et resultat av første passering gjennom leveren. I henhold til oppfinnelsen har foreliggende oppfinnere funnet at overraskende kan visse av disse bivirkninger reduseres ved å unngå første passerings levermetabolisme.

15 Foreliggende søkere har funnet at de transdermale formuleringer ifølge oppfinnelsen gir overraskende fordelaktige effekter.

Foreliggende søkere har fastslått at anagrelid effektivt kan administreres transdermalt.  
20 I en utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en konsistent dosering av den aktive bestanddel.

I en utførelsesform oppnår formuleringene ifølge oppfinnelsen opprettholdt  
25 plasmakonsentrasjon av det farmasøytisk aktive middel.

I en utførelsesform oppmuntret formuleringene ifølge oppfinnelsen pasientvennlighet.

I ett aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av et anagrelidmiddel i  
30 form av anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, til fremstilling av et transdermalt medikament for behandling eller forebygging av thrombocytemi hos et individ.

I nok et aspekt tilveiebringes det en transdermal farmasøytisk sammensetning  
35 omfattende et anagrelidmiddel og minst en hudpermeasjonsforsterker og minst ett adhesiv.

## BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 viser en midlere plasmakonsentrasjon-tid profiler for anagrelid og metabolitt A etter 1 mg oral og etter dermal applikering av en mettet oppløsning i 24 timer.

5

Figur 2 viser effektiviteten av kontinuerlig lavnivå-eksponering til anagrelid.

## DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

10 Anagrelid er administrert til mennesker som en kapselformulering. Slike  
tablettformuleringer av anagrelid kan assosieres med uønskede effekter når de  
administreres til en gruppe av individer. Overraskende minimaliserer eller eliminerer de  
nå krevde transdermale eller implantatformuleringer slike effekter mens de  
opprettholder en konsistent, ønskelig plasmakonsentrasjon av det farmasøytisk aktive  
15 midlet.

Et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av et anagrelidmiddel  
i form av anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av  
anagrelid, til fremstilling av et transdermalt medikament for behandling eller  
20 forebygging av thrombocytemi hos et individ.

I en utførelsesform ifølge det første aspekt ved oppfinnelsen administreres  
anagrelidmidlet ved å bringe et område av hud i kontakt med en hudpermeabel form av  
anagrelidmidlet.

25

I en utførelsesform ifølge det første aspekt ved oppfinnelsen er anagrelidmidlet i form  
av en reservoarformulering, en enkeltsjiktformulering omfattende anagrelidmidlet og  
minst ett adhesiv, en multippelsjiktformulering hvor minst ett lag av  
multippelsjiktformuleringen omfatter anagrelidmidlet og minst ett adhesiv, eller en  
30 matriksformulering.

I en utførelsesform foreligger anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk  
akseptabelt salt av anagrelid i form av en mengde på 0,01 til 20 mg/kg/dag.

35 I en utførelsesform administreres anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk  
akseptabelt salt av anagrelid i en daglig dose på 0,5 til 10 mg.

## 4

I en utførelsesform administreres anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid i en daglig dose på 0,5 til 3 mg.

5 I en utførelsesform administreres anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid i en daglig dose på 1 til 2 mg.

I en utførelsesform administreres anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt topisk til epidermisk i form av en salve, en krem eller lotion.

10 I en utførelsesform foreligger anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt i form av et preparat som videre omfatter minst en hudpermeasjonsforsterker.

15 I en utførelsesform skjer administrering via transdermale puter med et enkeltsjikts medikament-i-adhesiv-system omfattende et preparat inneholdende anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, hvilke som helst eksipienter og minst ett hudkontaktadhesiv, som kombineres med en enkel støttefilm.

20 I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute med et multisjikts medikament-i-adhesiv-system der: (a) systemet omfatter minst to distinkte sjikt omfattende anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, og minst ett adhesiv, og en membran mellom nevnte minst to sjikt eller (b) nevnte system omfatter minst to distinkte sjikt omfattende anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid og minst ett adhesiv, og en  
25 enkelt støttefilm.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute med et transdermalt reservoarsystem omfattende et væskerom inneholdende en oppløsning eller en suspensjon av anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av  
30 anagrelid, en slipp-liner, og mellom slipp-lineren og væskerommet, en semi-permeabel membran og minst ett adhesiv.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute med et matrikssystem omfattende en halvfast matrisk inneholdende en oppløsning eller suspensjon av  
35 anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, som er i direkte kontakt med en slipp-liner, og en hudadhesjonskomponent innarbeidet i et oversjikt som utgjør en konsentrisk konfigurasjon rundt den halvaste matriks.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute inneholdende anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, som grundig er fordelt i en matriks.

- 5 I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute inneholdende 1 til 100 mg anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid pr. pute.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute inneholdende en  
10 mengde anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt salt tilstrekkelig til å gi en daglig dose på 0,5 til 3 mg.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute inneholdende et preparat inneholdende anagrelid, anagrelid i baseform eller et farmasøytisk akseptabelt  
15 salt og et akrylisk adhesiv.

I en utførelsesform skjer administrering via en transdermal pute med et areal på 5 til 100 cm<sup>2</sup>.

- 20 I en utførelsesform ifølge det første aspekt ved foreliggende oppfinnelse administreres anagrelidmidlet over en periode på 1 til 7 dager eller 3 til 4 dager.

I en utførelsesform er det anagrelid i baseform som administreres.

- 25 I en utførelsesform har kilden til hudpermeabel form av anagrelidmidlet et overføringsforhold til hudområdet i en periode på minst 12 timer.

Et andre aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører transdermal farmasøytisk sammensetning omfattende et anagrelidmiddel og minst en hudpermeasjonsforsterker  
30 og minst ett adhesiv, hvor nevnte minst ett adhesiv kan være et akryladhesiv.

## 6

I en utførelsesform er thrombocytemi assosiert med myeloproliferative blodlidelser.

I en utførelsesform er thrombocytemi assosiert med essensielt thrombocytemi (ET), kronisk myelogen leukemi (CML), polycythemii vera (PV), agnogenisk myeloid  
5 metaplasi (AMM) eller sigdcelleanemi (SCA).

I en ytterligere utførelsesform er:

Thrombocytemi forårsaket av ET.

10 Thrombocytemi forårsaket av CML.

Thrombocytemi forårsaket av PV.

Thrombocytemi forårsaket av AMM.

Thrombocytemi forårsaket av SCA.

15 Formuleringene kan benyttes for å redusere platetellingen hos en vert.

Det tilveiebringes også farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen. Med uttrykket farmasøytisk akseptable salter eller ionepar av anagrelid, menes de som er avledet fra farmasøytisk akseptable, uorganiske og organiske, syrer og baser.

20 Eksempler på egnede syrer er salt-, hydrobrom-, svovel-, salpeter-, perklor-, fumar-, malein-, fosfor-, glykol-, melke-, salisyl-, rav-, toluen-p-sulfon-, vin-, eddik-, sitron-, metansulfon-, maur-, benzo-, malon-, naftalen-2-sulfon- og benzensulfonsyre. Andre syrer som oksalsyre, som i seg selv ikke er farmasøytisk akseptable, kan være brukbare som mellomprodukter for å oppnå forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres  
25 farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

Forbindelser som krevet i oppfinnelsen kan fremstilles på i og for seg kjent måte, se for eksempel US 3.932.407, 5.801.245 og 6.388.073. Forbindelsene kan også oppnås fra kjemiske leverandører som Sigma.

30

Hvis ikke annet er sagt, har alle tekniske og vitenskapelige uttrykk som benyttet her, den samme betydning som benyttes av fagmannen på området oppfinnelsen tilhører.

35 Det skal være klart at mengden av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som er nødvendig for anvendelse ved behandling vil variere ikke bare i henhold til arten og tilstanden for hvilken behandling er nødvendig og alder og tilstanden hos pasienten, og vil tilslutt være en sak som avgjøres av den behandlende lege eller veterinær. Generelt er

imidlertid en egnet dose innen området 0,01 til rundt 20 mg/kg kroppsvekt pr. dag, fortrinnsvis i området 0,05 til 10 mg/kg/dag, helst i området 0,04 til 5 mg/kg/dag. I en ytterligere utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 15 mg daglig. I nok en utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 12 mg daglig. I nok en

5 utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 10 mg daglig. I nok en utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 5 mg daglig. I nok en utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 4 mg daglig. I nok en utførelsesform vil den daglige dose være mellom 0,5 og 3 mg daglig. I nok en

10 utførelsesform vil den daglige dose være mellom 1 og 3 mg daglig. I nok en utførelsesform vil den daglige dose være mellom 1 og 2 mg daglig.

I henhold til ett aspekt ved oppfinnelsen kan første passering gjennom leveren unngås ved å administrere anagrelid ved å benytte transdermal administrering.

15 Salver og kremer kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljebase med tilsetning av egnede fortyknings- og/eller geldannelsesmidler. Lotioner kan formuleres med en vandig eller oljebase og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgerings-, stabiliserings-, dispergerings-, suspenderings-, fortyknings- eller fargemidler. Transdermale puter inkluderer, men er ikke begrenset til:

20

1. **Enkeltsjiktsystem med medikament-i-adhesive** karakterisert ved inklusjon av medikamenter direkte i hudkontaktadhesivet. I denne transdermale systemdesign, tjener adhesivet ikke bare til å feste systemet til huden, men tjener også som formuleringsgrunnlag og inneholder medikamentet og alle

25 eksipienter under en enkelt støttefilm.

2. **Multisjiktsystem med medikament-i-adhesive** tilsvarer enkeltsjiktsystemet dit hen at medikamentet er innarbeidet direkte i adhesivet. Imidlertid omfatter multisjikt enten tilføyelse av en membran mellom to distinkte sjikt

30 med medikament-i-adhesive eller tilføyelse av flere sjikt med medikament-i-adhesive under en enkelt støttefilm.

3. **Transdermalt reservoarsystem** karakteriseres ved innarbeiding av et flytende rom inneholdende en medikamentoppløsning eller en –suspensjon separert fra slipp-lineren med en semipermeabel membran og et adhesiv.

35 Adhesivkomponenten i produktet som er ansvarlig for hudadhesjonen kan

enten være innarbeidet som kontinuerlig sjikt mellom membranen og slipp-lineren eller i konsentrisk konfigurasjon rundt membranen.

4. **Matrikssystemdesignet** karakteriseres ved innarbeiding av en halvfast matriks inneholdende en medikamentoppløsning eller –suspensjon som er i direkte kontakt med slipp-lineren. Komponenten som er ansvarlig for hudadhesjonen innarbeides i et oversjikt og utgjør en konsentrisk konfigurasjon rundt den halvfaste matriks.

10 Putene som beskrevet ovenfor er matriks- eller monolitttype laminert strukturer. Slike transdermale puter er velkjente i teknikken. De omfatter et matrikssjikt av ett eller flere medikamenter blandet med et trykkfølsomt adhesiv og et ryggsjikt. Matriksen tjener både som medikamentreservoar og som hjelpemiddel ved hjelp av hvilket puten festes til huden. Før bruk vil puten også inkludere et impermeabelt slipp-linersjikt.

15 Ryggsjiktet er impermeabelt for medikamentet og andre komponenter i matriksen og definerer toppoverflaten av puten. Den kan være laget av et enkeltsjikt eller en film av polymer, eller være et laminat av ett eller flere polymersjikt og metallfolie. Eksempler på polymerer som er egnet for bruk ved fremstilling av filmer er polyvinylklorid, polyvinyldenklorid, polyolefiner som etylen-vinylacetatkopolymerer, polyetylen og polypropylen, polyuretan og polyestere som polyetylentereftalat.

25 Det trykkfølsomme adhesiv av matriksen vil normalt være en oppløsning polyakrylat, et silikon eller polyisobutylene (PIB). Slike adhesiver er velkjente i den transdermale teknikk, se for eksempel Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2. utgave (1989) Van Nostrand, Reinhold.

30 Trykkfølsomme polyakrylatoppløsningsadhesiver fremstilles ved kopolymerisering av en eller flere akrylatmonomerer ("akrylat" er ment å inkludere både akrylater og metakrylater), en eller flere modifierende monomerer og en eller flere funksjonelle gruppeinnholdende monomerer i et organisk oppløsningsmiddel. Akrylatmonomerene som benyttes for å fremstille disse polymerer er vanligvis alkylakrylater med 4 – 17 karbonatomer, med 2-etylheksylakrylat, butylakrylat og isooktylakrylat er foretrukket. Modifierende monomerer innarbeides typisk for å endre Tg-verdien i polymeren.

35 Monomerer som vinylacetat, etylakrylat og –metakrylat og metylmetakrylat er brukbare for dette formål. Den funksjonelle gruppeholdige monomer gir sete for fornetning. De funksjonelle grupper for disse monomerer er fortrinnsvis karboksyl, hydroksyl eller

kombinasjoner derav. Eksempler på monomerer som gir slike grupper er akrylsyre, metakrylsyre og hydroksyholdige monomerer som hydroksyetylakrylat.

Polyakrylatadhesiver fornettes fortrinnsvis ved bruk av et fornetningsmiddel for å forbedre de fysiske egenskaper (for eksempel kryp- og skjærmotstand).

- 5 Fornetningsdensiteten bør være lav fordi høy grad av fornetning kan påvirke adhesivegenskapene for kopolymeren på ugunstig måte. Eksempler på fornetningsmidler er beskrevet i US 5.393.529. Oppløsningspolyakrylat-trykksensitive adhesiver er kommersielt tilgjengelige under varemerker som GELVA.<sup>TM</sup> og DURO-TAK.<sup>TM</sup> fra 3M.

10

Polyisobutylenadhesiver er blandinger av høymolekylvekt (HMW)PIB og lavmolekylvekt (LMW)PIB. Slike blandinger er beskrevet i teknikken, for eksempel i WO/1991/016085. Molekylvekten for HMW PIB vil vanligvis ligge i området rundt 700.000 til 2.000.000 Da, mens den til LMW PIB typisk vil ligge i området til

15

60.000. Molekylvektene det henvises til her, er vektmidlere molekylvekter.

Vektforholdet HMW PIB : LMW PIB i adhesivet vil vanligvis ligge i området mellom 1:1 til 1:10. PIB-adhesivet vil også normalt inkludere et klebemiddel som polybutenolje og høy Tg, lavmolekylvekts alifatiske harpikser som ESCOREX.<sup>TM</sup>, harpikser som er tilgjengelige fra Exxon Chemical. Polyisobutylenpolymerer er kommersielt

20

tilgjengelige under handelsnavnet VISTANEX.<sup>TM</sup> fra Exxon Chemical.

Silikonadhesivene som kan benyttes ved fremstilling av matriksen er typisk høymolekylvekt polydimetylsiloksaner eller polydimetyldifenylsiloksaner.

Formuleringer av silikonadhesiver som er brukbare i transdermale puter er beskrevet i

25

US 5.232.702, 4.906.169 og 4.951.622.

I tillegg til det trykkfølsomme adhesiv og anagrelid vil matriksen typisk inneholde tilstrekkelige mengder permeasjonsforsterkere for å øke permeabiliteten for anagrelid gjennom huden. Eksempler på hudpermeasjonsforsterkere som kan innarbeides i

30

matriksen er beskrevet ovenfor. Mengden permeasjonsforsterker som er inkludert i matriksen vil avhenge av den eller de spesielle forsterkere som benyttes. I de fleste tilfeller vil forsterkeren utgjøre i området 1 til 20 vekt-% av matriksen.

Matriksen kan inneholde andre additiver avhengig av det spesielle adhesiv som

35

benyttes. For eksempel kan det innarbeides stoffer som polyvinylpyrrolidon (PVP), som inhiberer medikamentkrystallisering, hygroskopiske midler som forsterker

bruksvarigheten, eller additiver som forbedrer de fysiske (for eksempel kaldflyt) eller adhesiv (for eksempel klebing, kohesiv styrke) egenskaper for matriksen.

Putene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles på i og for seg kjent måte. Prosedyren vil  
 5 generelt involvere formulering av matriksen (dvs. blanding av adhesiv, ett eller flere medikamenter, permeasjonsforsterkere og eventuelle additiver), støping av matriksen på rygg- eller slipp-linersjiktet, fjerning av oppløsningsmiddel fra matriksen og å påføre rygg-slipp-linersjiktet alt etter som.

10 I en ytterligere utførelsesform kan anagrelid administreres transdermalt ved bruk av en tildosert dose transdermal spray. I slike systemer posisjonerer pasienten ganske enkelt en enhet omfattende et aktivt middel mot huden og aktiverer den riktige kommando for å spraye et lite, nøyaktig volum av væske omfattende det aktive middel på et definert hudområde. Væsken fordamper og etterlater et usynlig, vannresistent avsatt sjikt  
 15 hvorfra medikamentet absorberes inn i kroppen. For eksempel kan det benyttes en teknologi som er kjent som Acrux™ teknologi.

Perkutan eller transdermal avlevering av farmasøytisk aktive midler er blitt mulig i de senere år i det vesentlige på grunn av vehikler som tillater øket permeasjon av midlene  
 20 inn i kroppsoverflaten på hvilke de påføres. Slike midler som kan være brukbare for fremstilling av transdermale formuleringer ifølge oppfinnelsen er dimetylsulfoksid (US 3.551.554); forskjellige 1-substituerte azacykloalkan-2-oner som azon (US 4.562.075, 4.405.616, 4.326.893 og 3.989.816); sukkerestere i kombinasjon med sulfoksid eller fosfinoksid (US patent 4.130.667, 4.130.643, 4.046.886, 3.952.099 og 3.896.238);  
 25 lavere alkylamider (US 3.472.931); visse alifatiske sulfoksider (US 3.903.256); et preparat inneholdende glycerolmonooleat, etanol og isopropylmyristat (US 4.335.115); en binær blanding av 1-dodecylazacykloheptan-2-on og en forbindelse valgt blant en diol eller et andre N-substituert azacykloalkyl-2-on (US 4.557.934); og polyetylenglykol monolaurat (US 4.568.343). Se US 3.551.554, 4.562.075, 4.405.616,  
 30 4.326.893, 3.989.816, 4.130.667, 4.130.643, 4.046.886, 3.952.099, 3.896.238, 3.472.931, 3.903.256, 4.335.115, 4.557.934 og 4.568.343.

Det er tatt sikte på at de transdermale ifølge oppfinnelsen vil finne anvendelse på både mennesker og dyr, dvs. ha både medisinsk og veterinær applikasjon for å gi forbedret,  
 35 perkutan absorpsjon av det farmasøytisk aktive middel. Som anvendt her, henviser uttrykket "perkutan" til gjennomføring av små midler gjennom huden (typisk intakt).

De transdermale formuleringer ifølge oppfinnelsen kan administreres ved bruk av et antall innretninger som er beskrevet i teknikken. For eksempel inkluderer slike innretninger de som er beskrevet i US 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 5 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299 og 4.292.303. Doseringsformene ifølge oppfinnelsen kan inkorporeres i visse farmasøytisk akseptable eksipienter som er konvensjonelle i teknikken. Disse inkluderer geldannelsesmidler, krem- og salvebaser og lignende.

10 Forbindelsen må være tilstede i de krevde doseringsformer i en effektiv mengde. Uttrykket "en effektiv mengde" skal hen vise til en mengde som er beregnet for å oppnå og opprettholde blodnivåer som vil gi de ønskede fordelaktige terapeutiske effekter over det ønskede tidsrom. Disse mengder vil variere avhengig av mengden av farmakologisk aktivt middel som er nødvendig for å oppnå disse effekter, uansett om en eller flere 15 puter vil administreres samtidig med putenes spesifikke formuleringer, alder og tilstand hos pasienten som behandles og lignende. Slike konvensjonelle doseringstitreringsteknikker som er velkjente for fagmannen, kan benyttes for å bestemme mengden av anagrelid som er tilstede i den endelige, farmasøytiske doseringsform for en hvilken som helst spesifikk situasjon. Typisk er en effektiv 20 mengde mellom rundt 1 og rundt 100 mg av forbindelsen pr. pute. Fortrinnsvis er den effektive mengde mellom rundt 1 og rundt 50 mg av forbindelsen. I en ytterligere utførelsesform kan mengden pr. pute justeres for å gi en daglig dose på rundt 0,5 til 2 mg daglig og fortrinnsvis fra 1 til 2 mg daglig. Den effektive mengde kan være mellom rundt 1 og rundt 300 mg forbindelse for den transdermale puteformulering. Mengden 25 som i realiteten er tilstede i puten vil avhenge av faktorer som beskrevet så vel som antall dager behandlingen gis pr. pute.

Den farmakologisk aktive forbindelse administreres ved kjente teknikker, for eksempel ved å plassere puten inneholdende midlet og en transdermal formulering for denne på en 30 kroppsoverflate og å holde kilden på kroppsoverflaten slik at middel og preparat kan transmitteres.

En av de transdermale formuleringene ifølge oppfinnelsen benytter etanol, vann, azon og eventuelt propylenglykol for å forsterke permeasjonen av det farmakologiske 35 anagrelid. Som angitt ovenfor, er azon kjent for å være brukbar for transdermal permeasjonforsterkning og er kjemisk sett 1-dodecylazacykloheptan-2-on. Azon kan fremstilles som beskrevet i US 4.316.893. Formuleringene kan også inneholde oljesyre.

Formuleringer med de krevde sammensetninger kan oppnås på konvensjonell måte, for eksempel ved ganske enkelt å blande alle komponentene grundig. Fagmannen vil vite at preparater inneholdende dioler for andre enn propylenglykol og alkohol andre enn 5 etanol (dvs. 2-propanol) kan finne anvendelse ved transdermale anagrelidpreparater som en komponent i formuleringen. I den grad slike formuleringer viser de foreliggende sammensetningers karakteristika, anses slike formuleringer å ligge innenfor rammen av oppfinnelsen.

10 Det tilveiebringes en transdermal formuleringspute der en effektiv mengde av anagrelid umiddelbart fordeles i en matriks. En slik foretrukket matriks er et trykkfølsomt adhesiv.

Videre tilveiebringes det en transdermal puteformulering omfattende en effektiv 15 mengde av anagrelid og fra 70 til 99,8% akrylatadhesiv. Et foretrukket område for akryladhesiv omfatter fra rundt 66 til 99,8 vekt-% akryladhesiv. Et ytterligere foretrukket område er fra 70 til 98 vekt-%. Nok et foretrukket område for akrylatadhesiv er fra rundt 80 til 98 vektdeler. Akrylatadhesivet er kommersielt tilgjengelig og kan erverves for eksempel fra National Starch and Chemical 20 Corporation, Bridgewater, N.J. 08807, katalognummer 80-1054. Akrylatadhesivet inneholder typisk 48% faststoffer i 33% etylacetat/28% heptan/34% isopropanol/5% toluen, på vektbasis. Et foretrukket område for akrylatadhesivet er fra rundt 80 til 98 vektdeler.

25 I en utførelsesform er størrelsen for den transdermale pute eller applikasjonsområde på huden via et avleveringssystem fra rundt 10 til rundt 100 cm<sup>2</sup>. I en ytterligere utførelsesform er størrelsen fra rundt 30 til rundt 75 cm<sup>2</sup>, særlig fra rundt 40 til rundt 60 cm<sup>2</sup>, spesielt fra rundt 45 til rundt 55 cm<sup>2</sup>, helt spesielt fra rundt 15 til rundt 55 cm<sup>2</sup> og i en ytterligere utførelsesform er størrelsen fra rundt 20 til rundt 40 cm<sup>2</sup>.

30

Plasmanivåer kan bestemmes ved bruk av gasskromatografi eller væskkromatografi (LCMS-MS) som velkjent for fagmannen. Fagmannen på området kan fastlegge de egnede betingelser for gasskromatografisk analyse.

35 Det skal være klart at andre egnede forsterkere og substanser som er fordelaktige for medikamentsubstanshudstrøm med fordel kan innarbeides i formuleringene ifølge oppfinnelsen. Slike penetrasjonsforsterkere som linalool, karvakrol, tymol, citral,

mentol og t-anetol kan benyttes. Ytterligere eksempler på permeasjonsforsterkere inkluderer fettsyreestere av glyserin, som kaprin-, kapryl-, dodecyloljesyrer; fettsyreestere av isosorbid, sukrose, polyetylenglykol; kaproyllaktylsyre; laureth-2; laureth-2 acetat; laureth-2 benzoat; laureth-3 karboksylsyre; laureth-4; laureth-5

5 karboksylsyre; oleth-2; glyceryl pyroglutamatoleat; glyceryloleat; N-laurylsarkosin; N-myristoyl sarkosin; N-oktyl-2pyrrolidon; lauraminopropionsyre; polypropylen glykol-4-laureth-2; polypropylenglykol-4-laureth-5dimetyl lauramid; lauramid dietanolamin (DEA). Foretrukne forsterkere inkluderer lauryl pyroglutamat (LP), glyceryl monolaurat (GML), glyceryl monokaprylat, glyceryl monokaprat, glyceryl monooleat

10 (GMO) og sorbitan monolaurat.

De følgende eksempler skal illustrere forskjellige utførelsesformer av oppfinnelsen.

### **EKSEMPEL 1**

#### 15 **Transdermal formulering med fri base**

En 0,5 g prøve av anagrelid oppløses i en egnet mengde 200 proof. etanol. En 0,75 g prøve av azon og en 5,0 g alikvot propylenglykol settes til etanolblandingen under omrøring. 10 g vann settes til blandingen. Tilsettes 0,75 g Klucel til blandingen og det

20 hele omrøres til Klucel er dispergert. Blandingens settes hen i 24 timer. 2,0 g av formuleringen, fremstilt som beskrevet her, avgis ved hjelp av en sprøyte til et reservoar-type transdermalt adhesivsystem.

### **EKSEMPEL 2**

#### 25 **Transdermal formulering uten polyetylenglykol**

En 0,5 g prøve av anagrelid oppløses i en egnet mengde 200 proof. etanol. En 0,79 g prøve av azon settes til etanolblandingen under omrøring. 11,29 g vann settes til blandingen. Til slutt tilsettes 0,79 g Klucel til blandingen og det hele omrøres inntil

30 Klucel er dispergert. Blandingens settes hen i 24 timer. 2,0 g av formuleringen, fremstilt som beskrevet her, avgis ved hjelp av en sprøyte til et reservoar-type transdermalt adhesivsystem.

**EKSEMPEL 3****Transdermal anagrelid i akryladhesiv**

En 600 mg prøve av anagrelid oppløses i 41,6 g trykksensitivt akryladhesiv (katalog nr. 5 80-1054, National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ 08807).

Blandingen omrøres i 2 timer på en trevalsemølle. Blandingen belegges over en 3 mil tykk slipp-liner ved bruk av en doktorkniv som gir et 20 mil gap. Dette gir et effektivt 20 mil tykt belegg av formuleringen på slipp-lineren. Prøven tillates å tørke i 24 timer. Prøven lamineres på et polyester ryggsjikt.

10

**EKSEMPEL 4****Transdermal anagrelid i gel**

En 1,0 g prøve av anagrelid oppløses i en egnet mengde 200 proof. etanol. Deretter 15 tilsettes 1,5 g Klucel geldannelsesmiddel og det hele omrøres inntil dispergering. Gelen settes hen i 24 timer. 2,0 g av formuleringen, fremstilt som beskrevet her, avgis ved hjelp av en sprøyte til et reservoar-type transdermalt adhesivsystem.

**EKSEMPEL 5**

20

Duro-Tak 87-2287 er et oppløsningspolyakrylatadhesiv, tilgjengelig fra National Starch and Chemical Co. Monomersammensetningen er: vinylacetat, 2-etylheksylakrylat, hydroksyetylakrylat og glycidylmetakrylat. Det inneholder ingen fornetningsmidler. Det er tilgjengelig som en 50% faststoffoppløsning i etylacetat.

25

Blandinger av Duro-Tak 87-2287, 0,26% aluminiumacetylacetonatforetter, 6% anagrelid og forskjellige permeasjonsforsterkere fremstilles, idet hvert system respektivt omfatter en av: lauryl pyroglutamat (9 vekt-%), glycerol monokaprylat (10 vekt-%), eller glycerol monocaprat (5 vekt-%). Disse blandningene herdes og støpes som et 100 30 mikron tykt (vått) sjikt på en 3M 1022 polyesterrygg og tørkes.

**EKSEMPEL 6**

Silikon 4202 er et polydimetylsiloksanadhesiv fra Dow Corning. Det blandes med 35 anagrelid, 7% PVP (K30 fra BASF; oppløst i n-propanol) og forskjellige forsterkere idet hvert system respektivt omfatter en av: lauryl pyroglutamat (9 vekt-%), glycerolmonokaprylat (10 vekt-%) og glycerolmonocaprat (5 vekt-%). Disse

blandingene støpes som et 100 mikron tykt (vått) sjikt på en 3M 1022 polyesterrygg og tørkes.

### EKSEMPEL 7

5

PIB oppløsninger fremstilles ved å oppløse VISTANEX L100, Vistanex LM-MS-LC og polybuten (Indopol H1900) i heksan. Suspensjoner av PVP-CLM, anagrelid og forskjellige forsterkere i etanol/etylacetat fremstilles. Forsterkerne omfatter en eller flere av de følgende: tioglycerol (2 – 4 vekt-%), oljesyre (4 vekt-%), metyllaurat (10 – 10  
15 vekt-%) og propylenglykol monolaurat (10 vekt-%). PIB oppløsningen settes til medikamentsuspensjonene og de resulterende blandinger blandes grundig. Blandingene støpes som et 10 mil tykt (vått) sjikt på slipp-linere og tørkes ved 70°C i ? min. Saranex 2015 backing lamineres på dette underelement.

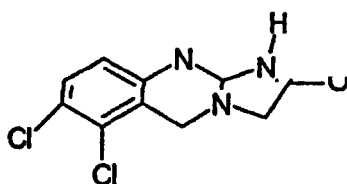
### 15 EKSEMPEL 8 Sammenligning mellom oral, intravenøs og transdermal modus for administrering av anagrelid i minisvin.

Plasmanivået for anagrelid og metabolitt A ble målt i en minisvin-studie etter oral, intravenøs og transdermal administrering av anagrelid.

20

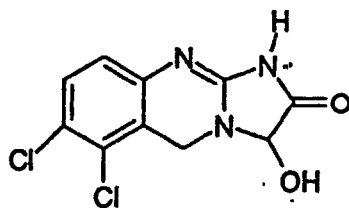
Den kjemiske struktur for anagrelid og metabolitt A er vist nedenfor:

Anagrelid:



25

Metabolitt A



Den komparative biotilgjengelighet for anagrelid etter oral administrering av 1 mg eller den dermale applikering av en mettet oppløsning til ~45 cm<sup>2</sup> overflateareal av ryggen ble bedømt i tre minisvin. Standard AgrylinR kapsler (2 x 0,5 mg) ble administrert oralt til fastede dyr, mens den dermale formuleringen var en mettet oppløsning av  
5 medikamentet i 5 volum-% oljesyre i propylenglykol.

Plasmakonsentrasjonene av anagrelid og dens metabolitter ble bestemt ved en validert LC-MS/MS analyse. Farmakokinetiske parametere ble beregnet ved ikke-kompartementale metoder ved bruk av WinNonlin.

10

Medikament administrert ved hver av veiene resulterte i sammenlignbar eksponering til anagrelid selv om konsentrasjon-tid profilene var markert forskjellige.

Absorpsjonshastigheten var langsommere og den maksimale plasmakonsentrasjon lavere (50%) etter dermal applikering og i ytterligere kontrast til den orale vei var det  
15 kun en begrenset reduksjon av konsentrasjoner (50%) posttopp før utvasking av restdosen ved 24 timer. Hurtig reduksjon i konsentrasjonene etter utvasking bekreftet den konklusjonen at topisk absorpsjon fortsatte gjennom hele applikeringsperioden.

Den midlere dermale fluks ble estimert til å være 197 ng/cm<sup>2</sup>/time.

20

Den følgende tabell oppsummerer studiet og resultatene.

### Studier i minisvin (n = 3)

Rute/dose/formulering	C <sub>maks</sub> (ng/ml) Anagrelid	C <sub>maks</sub> (ng/ml) Metabolitt A	AUC (ng.t/ml) Anagrelid	AUC (ng.t/ml) Metabolitt A
Oral 1 mg/kapsel	1,45	0,75	10,3	6,8
Intravenøs 1 mg/propylenglykol	87,1	2,79	50,7	7,1
Dermal 5% OA i PG	0,69	0,27	10,8	4,1

25 Resultatene er også vist i figur 1.

### EKSEMPEL 9 PDEIII aktivitet av metabolitt A

Inhibering av PDE III, som er tilstede i myokardium, forårsaker en økning i både  
30 kraften og hastigheten for kardial kontraktilitet. Dette er uønskede bivirkninger for et platereduserende middel.

PDE III aktiviteten for både anagrelid og metabolitt A ble bedømt ved standard metoder. Metabolitt A er 40x mer potent enn anagrelid.

5 **EKSEMPEL 10 Farmakokinetiske studier på anagrelid**

Tidligere begrensede, kliniske PK-studier har vist at etter oral administrering av anagrelid er det et potensiale for signifikant eksponering til den potent-kardioaktive metabolitt A. Mens denne forbindelse utvilsomt bidrar til den terapeutiske  
 10 platesenkende virkning av anagrelid, der den er ekvipotent, er den rundt 40 ganger mer potent som et kardiovaskulært middel. En studie i totalt 38 friske frivillige menn ga bevis på graden av eksponering til denne metabolitt som vist i tabellen:

15 **Oppsummering av midlere, farmakokinetiske parametere for anagrelid i frivillige etter en enkelt dose av medikamentet**

Forbindelse	Midlere farmakokinetiske parametere ± RSD (%)				
	Dose/N	AUC <sub>0-inf</sub> ± RSD (%) (ng t/mL)	C <sub>maks</sub> ±RSD(%) (ng/mL)	T <sub>maks</sub> ±RSD (%) (timer)	T <sub>1/2</sub> ±RSD (%) (timer)
Anagrelid	1 mg (38)	11,1 ± 37,6	4,99 ± 74,4	1,3 ± 53,8	1,5 ± 49,8
Metabolitt A	1 mg (38)	18,0 ± 35,6	5,47 ± 56,9	1,28 ± 58,1	2,5 ± 28,7

Videre har data fra pasienter som lider av myeloproliferative sykdommer ved stabil tilstand vist en ennå høyere relativ eksponering til denne metabolitt sammenlignet med  
 20 opphavsmedikamentet der man har et forhold metabolitt:medikament-AUC nær 3:1. Dette er vist tabellen nedenfor.

25 **Oppsummering av midlere, farmakokinetiske parametere av BCH24426 hos pasienter etter multiplisering av medikamentet**

Forbindelse	Midlere farmakokinetiske parametere ± RE				
	N	*AUC <sub>0-t</sub> ± RE (ng t/mL)	C <sub>maks</sub> ±RE (ng/mL)	T <sub>maks</sub> ±RE (timer)	t <sub>1/2</sub> ±RE (timer)
Anagrelid	18	18,64(5,28)	5,31(1,33)	2,00(0,32)	2,89(0,73)
Metabolitt A	18	48,89(17,90)	7,61(1,63)	2,25(0,28)	4,27(0,56)

\* AUC over doseringsintervallet

### **EKSEMPEL 11 kardiiovaskulære studier på metabolitt A**

Tidligere in vitro studier har allerede vist den komparativt større potens for metabolitt A (40 ganger) i forhold til anagrelid som inhibitor av PDEIII. En studie ble gjennomført i en stor gruppe hunder for sammenligning av metabolitt A med standardreferansen inotrop milrinon. Til sammen 12 dyr ble benyttet i denne studie som har vist at metabolitt A kvalitativt er lik milrinon når det gjelder effekter på det kardiiovaskulære systemet, men betydelig mer potent. De essensielle konklusjoner fra dette arbeidet er som følger:

10

- Metabolitt A og milrinon forårsaket en doseavhengig økning i hjertehastigheten; den midlere maksimale økning i metabolitt A gruppen var ~66 slag pr. minutt og den for milrinon ~76.

15

- Metabolitt A og milrinon produserer en doseavhengig reduksjon i midlere blodtrykk med en maksimal reduksjon på rundt 30 mmHg, selv om metabolitt A var 10x mer potent enn milrinon.

20

- Metabolitt A økte (+)dP/dt maks (et mål på kontraktiliteten) som var vel opprettholdt og i det vesentlige doseavhengig. Milrinon forårsaker umiddelbar, doseavhengig økning i (+)dP/dt maks, men var ikke like opprettholdt. Bildet med (+)dP/dt40 var generelt tilsvarende.

25

- Ingen av forbindelsene hadde dyptgripende effekter på femoral, karotid eller renal blodstrøm, dvs. blodstrømmen til disse vaskulære sjikt ble i det vesentlige opprettholdt på tross av fallet i blodtrykket, noe som antyder en økning i den vaskulære konduktans i disse sjikt.

Disse kardiiovaskulære effekter er de som forventes for en PDEIII inhibitor og er konsistente med den ugunstige evenementsprofil man ser hos noen pasienter som behandles med anagrelid og støtter antagelsen av denne metabolitt i realiteten er ansvarlig for disse observerte bivirkninger. Reduksjonen i andelen av denne metabolitt ved transdermal administrering er forventet signifikant å redusere bivirkningsprofilen for medikamentet.

35

**EKSEMPEL 12 Ytterligere ikke-kliniske studier for å bedømme effektiviteten for kontinuerlig, lavnivåeksponering til anagrelid.**

5 Tidligere studier på minisvin har vist at transdermal applikering av anagrelid fører til lavere, men opprettholdt eksponering til medikamentet og meget redusert andel av metabolitten sammenlignet med oral administrering som er potensielt av fordel ved minimalisering av CVS effektene for medikamentet per se. Imidlertid var bekreftelse nødvendig i forbindelse med at den terapeutiske respons, dvs. platereduksjon, ikke ville påvirkes ugunstig.

10

For å bekrefte at lavere kontinuerlig nivåeksponering, i motsetning til det regulære høyere plasma topp- og bunner assosiert med oral administrering, fremdeles var effektive for å redusere blodplater, ble det beregnet at den maksimalt sannsynlige strømningshastighet gjennom human hud kunne gi opphav til en Cav på ~3 – 4 ng/ml. Det var derfor viktig å vise at adekvat reduksjon i megakaryocyttdannelse kunne oppnås ved dette nivå.

For å minimalisere en transdermal avlevering av anagrelid i kultur, ble CD34<sup>+</sup> celler som var ekspandert i 4 dager i nærvær av 40 ng/ml thrombopoietin behandlet i 8 på hverandre dager ved kontinuerlig eksponering til en konsentrasjon på 4 ng/ml anagrelid (~13 nM). Cellene ble høstet for analyse 4 eller 8 dager etter initiering av medikamentbehandlingen (dag 8- henholdsvis dag 12 kulturer). Som vist i figur 2, er det i dag 8 kulturer ikke mulig å detektere noen effekt av anagrelid. I motsetning til dag 8 kulturer forårsaket anagrelidbehandling en statistisk signifikant reduksjon i antallet megakaryocytter ( $77 \pm 5\%$  av kontroll,  $p = 0,038$ ,  $n = 3$ ). Tilsvarende viste i paralkulturer en enkelt dose på 40 ng/ml anagrelid (~133 nM) ingen effekt på dag 25 kulturer, men forårsaket en signifikant inhibering i dag 12 kulturer ( $68 \pm 4\%$  hvis kontroll,  $p = 0,015$ ,  $n=3$ ).

30 Disse resultater bekrefter den sannsynlige effektivitet for kontinuerlig, lavnivåeksponering til mennesket (just 4 ng/ml) i å redusere megakaryocytpproduksjonen og derved plateantallet.

**EKSEMPEL 13 Permeasjonsstudier på anagrelid fra mettede oppløsninger av medikamentet i forskjellige formuleringer gjennom human epidermis.**

**METODER**

5

**FORMULERINGER:**

Mettede oppløsninger av anagrelid ble fremstilt i:

- 10      1.      5% laurylalkohol i isopropyl myristat (LA i IPM)  
           2.      2% oljesyre i propylenglykol (OA i PG)  
           3.      0,5% oljesyre i propylenglykol  
           4.      5% glyceryl monooleat i isopropyl myristat (GMO i IPM)  
           5.      5% glyceryl laurat i isopropyl myristat (GLA i IPM)  
 15      6.      Formulering 1:  
           •      Labrasol                    53,5%  
           •      Plurol Oleique            13,4%  
           •      Labrafac Lilpophile    15%  
           •      Propylene glycol        18%  
 20      7.      Formulering 2:  
           •      Labrafil M 1944CS    13,2%  
           •      Labrafac Lipophile    31,8%  
           •      Labrasol                    32,5%  
           •      Plurol oleique            13,5%  
 25           •      Vann                            9,0  
           8.      Transcutol  
           9.      Isopropyl myristat (IPM)  
           10.     Triacetin  
           11.     5% oljesyre (OA) i propylenglykol (PG)  
 30      12.     70:30 på volumbasis av dimetylsulfoksid:propylenglykol

**Analytisk metodevalidering**

- En analytisk metode ved bruk av HPLC med UV detektering ble satt opp for anagrelid.  
 35      Seks punkts kalibreringskurver ble generert over området 0,2 – 2 µg/ml for hvert analytisk forsøk og nøyaktigheten bekreftet i hvert tilfelle ved å foreta minst 7

replikatinjeksjoner av den høyeste standard. Detaljer av utstyret og metoder er gitt nedenfor.

### HPLC utstyr

5

Kolonne: Apex revers fase ODS 5  $\mu$ M pakket kolonne (250 mm x 4,6 mm)

Pumpe: Thermo Separation Products Spectra Series P100

Autosampler: Thermo Separation Products SpectraSERIES AS100

Detektor: Thermo Separation Products SpectraSERIES UV100

10 

Integrator: Thermo Separation Products ChromJet.

### Kromatografiske betingelser

*Mobil fase:* Acetonitril – 0,025M fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (50:50)

15

Mobilfasen ble avgasset gjennom et milliporefilter før bruk.

Kolonnetemperatur: Omgivelse

Strømningshastighet: 0,5 mL pr. minutt

20 

Injeksjonsvolum: 20  $\mu$ L

Bølgelengde: 255 nm

Retensjonstid: ~ 6,8 minutter

pH meter: Electronics Instruments Limited (Kent) Modell no. 7065.

25

### Fremstilling av standardoppløsninger for kalibrering

En forrådsoppløsning inneholdende 10 mg anagrelid i 500 ml acetonitril: vann (60:40) ble benyttet for å generere kalibreringsstandardene. Temperaturen ble hevet til rundt 30 50°C for å sikre fullstendig oppløsning. Fortynningen ble gjennomført fra forrådsoppløsningen for å gi konsentrasjoner i området 0,2 til 2  $\mu$ g/mL. Standardene ble analysert ved bruk av HPLC prosedyren som nevnt ovenfor. Det ble oppnådd en korrelasjonskoeffisient på 0,9991.

35 

Påliteligheten for HPLC systemet ble etablert før hvert forsøk ved å analysere den samme konsentrasjon av medikamentet 7 ganger. Karakteristisk ble det oppnådd en variasjonskoeffisient på rundt 0,7%.

### Preparering av human epidermis

Human epidermis ble preparert ved varmeseparasjonsteknikken (*A M. Ligman and E Christophers, Preparation of isolated sheets of human stratum corneum. Arch Dermatol., vol. 88, 70-73 (1963)*). Vann ble varmet opp til 60°C på en varmeplate og huden senkes ned i vann ved denne temperatur i 1 minutt. Huden ble så fjernet fra vannet og epidermis forsiktig trukket av ved bruk av stumpe pinsetter. Det ble passet på ikke å skape hull. Det epidermale vev ble anbrakt på et filterpapir med stratum corneum øverst. Prøvene ble så lagret i en fryser.

10

### Diffusjonsceller

Glassdiffusjonsceller av Franz-type ble benyttet. Reseptormediet ble termostatert til 37°C for å representere kroppstemperaturen. Det vil være en temperaturgradient over membranen og pålagte oppløsninger, men dette skulle simulere bruksbetingelser. Under disse betingelser var overflatetemperaturen for huden 32°C.

Hudprøvene ble tint opp over natten før bruk. De epidermale membraner ble skåret til størrelse og plassert mellom de to halvparter av cellen. Høyvakuemet ble benyttet for å forsegle de to rom. Cellen ble spent fast ved bruk av en metallholder. Reseptorarmen ble lukket ved bruk av glasslokk for å forhindre fordamping. Donorrommet ble okkludert for å forhindre fordampning av donoroppløsning.

Reseptormediet ble først innført og ekvibrert i 1 time. 1 ml av den mettede oppløsning med overskytende medikament ble brakt til donorrommet. Overskytende medikament ble benyttet for å sikre at det ikke er noen utarming av medikamentet under forsøksforløpet. Starttiden ble tatt som det tidspunkt der oppløsningene ble tilført.

På faste prøvetidspunkter 12, 24, 30, 36 og 48 timer) ble 200 µL av reseptorfase fra hver diffusjonscelle fjernet for analyse på anagrelid og erstattet med en ekvivalent frisk reseptorfaseoppløsning som var termostatisert på forhånd til 37°C.

For hver oppløsning ble det testet seks replikater. En kontroll (uten formulering brakt til donorrommet) ble også undersøkt.

35

**RESULTATER**

Anagrelid ble funnet å permeere, i begrenset grad, fra alle oppløsninger. Permeasjonen ved 24 timer ble funnet å være den høyeste for anagrelid i etanol (0,9 µg/cm<sup>2</sup>) fulgt av medikamentet i propylen glykol (0,5 µg/cm<sup>2</sup>) og så i glycerol (0,04 µg/cm<sup>2</sup>).

5

Anagrelid ble funnet å permeere, i begrenset grad, fra alle oppløsninger. Permeasjonen ved 24 timer ble funnet å være høyest for anagrelid i 2% OA i PG (8,9 µg/cm<sup>2</sup>), 5% GMO i IPM (5,7 µg/cm<sup>2</sup>) og 5% GLA i IPM (5,2 µg/cm<sup>2</sup>). Permeasjonen fra den antydede "gullstandard", anagrelid i DMSO:PG 70:30 var lik de høyeste

10 permeasjonshastigheter som ble oppnådd (8,4 µg/cm<sup>2</sup>). Resultatene er vist i den følgende tabell:

<b>Anagrelid, permeert i løpet av 24 timer fra forskjellige oppløsninger</b>		
<b>Oppløsningsmiddel</b>	<b>Permeert mengde (µg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>SD</b>
Glycerol	0,04	0,03
Etanol	0,9	0,5
PG	0,5	0,4
IPM	1,5	0,7
Transcutol	0,0	0
Triacetin	0,0	0
5% OA i PG	4,4	1
2% OA i PG	8,9	1,5
0,5% OA i PG	0,5	0,3
5% GMO i IPM	5,7	1,1
5% GLA i IPM	5,2	0,5
5% LA i IPM	0,5	0,2
Formulering 1	2,1	0,4
Formulering 2	1,5	0,6
70:30 DMSO:PG	8,4	3

15 Anagrelid ble funnet å permeere, i begrenset grad, fra alle oppløsninger. Mengden som var permeert ved 24 timer ble funnet å være høyest for anagrelid i 5% OA i PG (4,4 µg/cm<sup>2</sup>) fulgt av medikament i IPM (1,5 µg/cm<sup>2</sup>). Resultatene er vist i den følgende tabell:

24

<b>Oppløsningsmiddel</b>	<b>Permeert mengde ved 24 timer (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b>	<b>SD</b>
Glycerol	0,04	0,03
Etanol	0,9	0,5
PG	0,54	0,4
IPM	1,5	0,7
Transcutol	0	0
Triacetin	0	0
5% OA i PG	4,4	1

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av et anagrelidmiddel i form av anagrelid, anagrelid i baseform eller et  
5 farmasøytisk akseptabelt salt av anagrelid, til fremstilling av et transdermalt  
medikament for behandling eller forebygging av trombocytomi hos et individ.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet administreres ved å bringe et område av  
10 hud i kontakt med en hudpermeabel form av anagrelidmidlet.

3.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet er i form av reservoarformulering, en  
enkeltsjiktformulering omfattende anagrelidmidlet og minst ett adhesiv, en  
15 multippelsjiktformulering hvor minst ett lag av multippelsjiktformuleringen omfatter  
anagrelidmidlet og minst ett adhesiv, eller en matriksformulering.

4.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor trombocytomi forbindes med essensiell trombocytomi  
20 (ET), kronisk myolegen leukemi (CML), polycytomi vera (PV), agnogen myeloid  
metaplasi (AMM) eller sigdcelleanemi (SCA).

5.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet administreres i en mengde på 0,01 til 20  
25 mg/kg/dag.

6.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet administreres i en daglig dose på 0,5 til  
3 mg eller 1 til 2 mg.

30

7.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet er i form av en sammensetning som  
videre omfatter minst en hudpermeasjonsforsterker, eller i form av en sammensetning  
som videre omfatter minst en hudpermeasjonsforsterker, som er linalool, karvakrol,  
35 tymol, citral, mentol eller t-anethol.

8.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet administreres via en transdermal pute med et enkeltsjiktlegemiddel i adhesivsystem omfattende en sammensetning inneholdende anagrelidmidlet, en hvilken som helst eksipient, og minst ett

5 hudkontaktadhesiv, som kombineres med en enkelt støttefilm;

en transdermal pute med et multisjiktlegemiddel i adhesivsystem hvor (a) systemet omfatter minst to distinkte sjikt omfattende anagrelidmidlet og minst ett adhesiv, og en membran mellom de minst to lagene, eller (b) systemet omfattende minst to distinkte sjikt omfattende anagrelidmidlet og minst ett adhesiv, og en enkel støttefilm;

10 en transdermal pute med et reservoartransdermalt system omfattende en flytende beholder inneholdende en løsning eller suspensjon av anagrelidmidlet, en slipp-liner, og mellom slipp-lineren og væskebeholderen, en semi-permeabel membran og minst ett adhesiv;

en transdermal pute med et matrikssystem omfattende et semisolid matriks

15 inneholdende en løsning eller suspensjon av anagrelidmidlet som er i direkte kontakt med slipp-lineren, og en hudadhesjonskomponent inkorporert i et oversjikt som danner en konsentrisk konfigurasjon rundt det semisolide matriks;

en transdermal pute inneholdende anagrelidmidlet intimt distribuert i en matrise; eller

20 en transdermal pute inneholdende 1 mg til 100 mg av anagrelidmidlet pr. pute.

9.

Anvendelse ifølge krav 8, hvor sammensetningen inneholder 66 til 99,8 vekt-% akrylatadhesiv.

25

10.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet administreres via en transdermal pute som har et område på 5 cm<sup>2</sup> til 100 cm<sup>2</sup>.

30 11.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor anagrelidmidlet administreres over en tidsperiode på 1 til 7 dager eller 3 til 4 dager.

12.

35 Anvendelse ifølge krav 2, hvor kilden til hudpermeabel form av anagrelidmidlet har et overføringsforhold til hudområdet i en periode på minst 12 timer.

13.

Transdermal farmasøytisk sammensetning omfattende et anagrelidmiddel og minst en hudpermeasjonsforsterker og minst ett adhesiv.

5 14.

Sammensetning ifølge krav 13, hvor minst en gjennomtrengningsforbedrer er linalool, karvacrol, tymol, citral, mentol eller t-anethol.

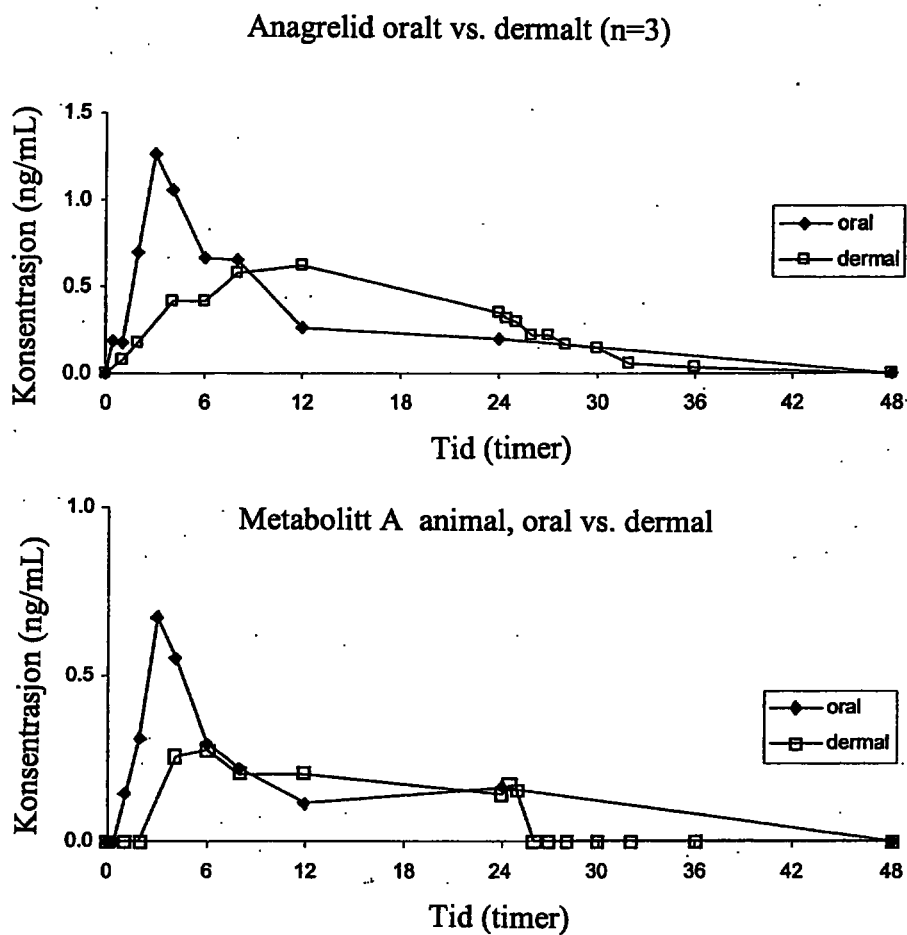
15.

10 Sammensetning ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
minst ett adhesiv er et akryladhesiv.

15

**Figur 1**

Midlere plasmakonsentrasjons-tid profil for anagrelid og Metabolitt A etter 1 mg oral og etter dermal applikering av en mettet oppløsning i 24 timer.



**Figur 2** Effektivitet for kontinuerlig lav-nivå eksponering til anagrelid