



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **316868**

(13) **B1**

A 61 K 9/70, 31/445

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19980126	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1997.05.13 PCT/JP97/01595
(22)	Inng.dag	1998.01.12	(85)	Videreføringsdag	1998.01.12
(24)	Løpedag	1997.05.13	(30)	Prioritet	1996.05.13, JP, 142210/96
(41)	Alm.tilgj	1998.03.10			
(45)	Meddelt	2004.06.07			
(71)	Søker	Hisamitsu Pharmaceutical Co Ltd , 408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi, Saga 841, JP			
(72)	Oppfinner	Hideharu Chono, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Takaaki Terahara, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Tatsuaki Suzuki, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP Naruhito Higo, Tsukuba-shi, Ibaraki, JP			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 Oslo, NO			

(54)	Benevnelse	Plasterformulering for perkutan administrering av fentanyl
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Plasterformulering for perkutan administrasjon, omfattende fentanyl eller et salt derav, et trykkfølsomt klebemiddel og natriumacetat. Fentanylsaltet er fortrinnsvis fentanylsitrat. Plasterformuleringen har lav hudirritasjon og utmerket perkutan permeabilitet for fentanyl, og den har høy stabilitet selv etter lang tid.

Den foreliggende oppfinnelse angår en plasterformulering som inneholder fentanyl (kjemisk navn: 1-fenetyl-4-N-propionyl-anilin-piperidin) eller et salt av dette, for perkutan administrasjon. Formuleringen har en utmerket transdermal permeabilitet og er svært lite irriterende for huden. Plasterformuleringen for perkutan administrasjon inneholdende fentanyl, i henhold til den foreliggende oppfinnelse, vil kunne anvendes som et langtidsvirkende, bedøvende eller smertestillende middel.

Fentanyl, særlig fentanylsitrat, er kjent som et farmasøytika med kraftig smertestillende virkning. Imidlertid har det ikke vært noen anvendelig administrasjonsmetode for dette farmasøytika ved forholdsvis langvarige smerter, så som smerter i forbindelse med kreft. Årsaken er at det har kort halveringstid og således ikke vedvarende virkning, men det er blitt tilført med konstant tilførselshastighet før og etter operasjon.

I USA er en langtidsvirkende plasterformulering inneholdende fentanylbase (varemerke: "DURAGESIC") brakt på markedet. Imidlertid har det den ulempe at det gir stor irritasjon i de områder hvor det tilføres (plasterformuleringen har en primær irritasjonsindeks, PII-verdi, for kaninhud på 2,2, hvilket er en svært høy verdi sammenlignet med formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse, som er fra 0,3 til 0,8, se tabell 3).

Videre, selv om det har vært gjort forsøk på å formulere fentanylsitrat inn i en plasterformulering for perkutan administrasjon, så har dette ikke kunnet bli benyttet klinisk fordi løseligheten av fentanylsitrat i ikke-vandig base er lav. Derved vil formuleringen, som inneholder fentanyl i en ikke-vandig base, ha en svært lav transdermal permeabilitet.

Et mål med den foreliggende oppfinnelse er således å løse problemene over i forbindelse med kjent teknikk, og å tilveiebringe en plasterformulering inneholdende fentanyl, for perkutan administrasjon, og som har liten irritasjon for huden, som har utmerket transdermal permeabilitet for fentanyl, og som er stabil under lagringsperioden.

Det er nå funnet at en plasterformulering for perkutan administrasjon, som har utmerket transdermal permeabilitet og som er lite irriterende for huden, kan fremstilles ved å tilsette natriumacetat til en trykkfølsom klebemiddelbase som inneholder fentanyl eller et salt av dette.

Den foreliggende oppfinnelse angår således en fenantylholdig plasterformulering for perkutan administrasjon, kjennetegnet ved at den omfatter fentanyl eller et salt av dette, et trykkfølsomt klebemiddel og natriumacetat.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, som omfatter 0,05-20 vekt% fentanyl eller et salt av dette, 0,1-98 vekt% av et trykkfølsomt klebemiddel og 0,01-15 vekt% natriumacetat.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, hvor saltet av fentanyl er fentanylsitrat.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, hvor vektforholdet i formuleringen mellom fentanylsitrat og natriumacetat er (1 til 5) : (0,5 til 2,5).

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, hvor vektforholdet i formuleringen mellom fentanylsitrat og natriumacetat er (3 til 5) : (1,5 til 2,5).

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, hvor vektforholdet i formuleringen mellom fentanylsitrat og natriumacetat er 2:1.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, som også omfatter en olje og/eller et klebriggjørende middel.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, som også omfatter en transdermal absorpsjonsforsterker.

Den foreliggende oppfinnelse angår også plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, hvor det trykkfølsomme klebemiddel omfatter to bestanddeler av polyisobutylene og styren-isopren-styren-blokkopolymer.

Plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon i henhold til foreliggende oppfinnelse, vil bli forklart detaljert nedenfor.

Den farmakologisk aktive bestanddel i plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon, i henhold til foreliggende oppfinnelse, er fentanyl selv eller et salt derav. Fentanylsaltet er ikke spesielt begrenset og ethvert uorganisk eller organisk salt kan anvendes. Som typiske fentanylsalter kan eksemplifiseres sitrat, hydroklorid, fumarat og lignende. Blant disse er fentanylsitrat særlig foretrukket. Fentanyl eller et salt derav, kan anvendes alene, eller det kan anvendes en blanding av minst to av disse.

Fentanyl eller et salt derav er fortrinnsvis inneholdt i en mengde i området 0,05-20 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i plasterformuleringen for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse. Dersom mengden fentanyl eller et salt derav er mindre enn 0,05 vekt%, vil en tilstrekkelig mengde ikke migrere ut fra plasterformuleringen for perkutan administrasjon, og dersom mengden overskrider 20 vekt%, så vil dette ha en uheldig innvirkning på selve formuleringens fysiske egenskaper og er således ikke foretrukket.

Det trykkfølsomme klebemiddel inneholdt i klebelaget i plasterformuleringen inneholdende fentanyl for perkutan administrasjon kan eksemplifiseres med polyisobutylene (PIB), styren-isoprenstyren-blokkopolymer (SIS) [f.eks. "Califlex D-1111", "Califlex Tr-1107" produsert av Chemical; "JSR5000", "JSR-5002", "SR5100" produsert av Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.; "Quintack 3421" produsert av Nippon

Zeon Co., Ltd.], isopren-gummi, styren-butadien-styren-kopolymer (SBS) [f.eks. "Califlex TR-1101" produsert av Shell Chemical], og akrylpolymer [f.eks. en kopolymer omfattende minst to bestanddeler valgt blant 2-etylheksylakrylat, vinylacetat, etylakrylat, metakrylat, metoksyetylakrylat og akrylsyre, som "PE-300" (produsert av Nippon Carbide Industries Co., Inc.)]. Disse polymerer kan anvendes alene eller det kan anvendes en blanding av minst to av dem. Blant disse anvendes fortrinnsvis to bestanddeler omfattende PIB og SIS. I dette tilfellet er vektforholdet mellom PIB og SIS i blandingen fortrinnsvis fra 1:1 til 1:4.

Det trykkfølsomme klebemiddel utgjør fortrinnsvis en mengde i området fra 0,1 til 98 vekt%, mer foretrukket fra 0,1 til 70 vekt%, mest foretrukket fra 0,1 til 50 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i plasterformuleringen for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse. Dersom mengden trykkfølsomt klebemiddel er mindre enn 0,1 vekt%, vil selve formuleringen ha dårlige fysiske egenskaper og dette er således ikke foretrukket. Dersom mengden overskrider 98 vekt%, vil det ikke kunne oppnås noen tilfredsstillende klebing til menneskets hud og dette er ikke foretrukket.

Den transdermale permeabilitet av fentanyl eller et salt derav, økes kraftig ved innblanding av natriumacetat i klebelaget inneholdende fentanyl, ifølge den foreliggende oppfinnelse, for perkutan administrasjon. Innholdet av natriumacetat utgjør fortrinnsvis en mengde i området fra 0,01 til 15 vekt%, mer foretrukket fra 0,01 til 10 vekt%, mest foretrukket fra 0,01 til 5 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget. Dersom mengden natriumacetat er mindre enn 0,01 vekt%, vil virkningen med tydelig forbedring av transdermal permeabilitet ikke kunne oppnås. Dersom mengden overskrider 15 vekt% vil irritasjonen av huden øke og dette er således ikke foretrukket.

Dersom fentanylsaltet er fentanylsitrat, kan maksimal virkning med hensyn til fysiske egenskaper og transdermal permeabilitet oppnås når vektforholdet i formuleringen mellom fentanylsitrat og natriumacetat er (1 til 5) : (0,5 til 2,5), fortrinnsvis (3 til 5) : (1,5 til 2,5), mer foretrukket 2:1. Dersom mengden natriumacetat i formuleringen er mindre enn det angitte forhold, vil medikamentets transdermale permeabilitet plutselig avta, og dersom mengden natriumacetat i formuleringen overskrider det angitte forhold, vil plasterformuleringen bli inhomogen og de fysiske egenskaper, så som klebeegenskap, bli dårlig og dette er således ikke foretrukket.

I tillegg kan et klebriggjørende middel blandes inn i klebelaget i plasterformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse, for således å gi formuleringen en klebeegenskap siden det trykkfølsomme klebemiddel har dårlig klebeegenskaper. Foretrukne klebriggjørende midler kan eksemplifiseres med polyterpenharpikser, petroleumsharpikser, kolofonium, kolofoniumestere, oljeløselige fenolharpikser. Som konkrete eksempler på klebriggjørende midler kan nevnes varemerkene "Clearon P-105",

"Foral 105", "Arcon P-100", "KE-311", "KE-100", "Super Ester S-100", "Tamanol 521", "YS Resin 75", "KR-610".

Innholdet av klebriggjørende middel er fortrinnsvis i området fra 0,1 til 70 vekt%, mer foretrukket fra 5 til 50 vekt%, og mest foretrukket fra 10 til 35 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i formuleringen.

Videre kan en olje blandes inn i klebelaget som et mykgjørende middel for å forbedre bearbeidbarheten og for å regulere klebeegenskapene hos plasterformuleringen for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse. Som olje foretrekkes f.eks. flytende parafin, squalan, olivenolje, Tsubaki-olje, persisk olje og peanøttolje, med flytende parafin som den mest foretrukne.

Oljen utgjør fortrinnsvis en mengde i området fra 1 til 70 vekt%, mer foretrukket fra 10 til 60 vekt% og mest foretrukket fra 20 til 50 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i formuleringen.

Videre kan det etter behov blandes inn et transdermalt absorpsjonsforsterkende middel i klebemiddellaget i formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse. Som transdermalt absorpsjonsforsterkende middel kan det anvendes enhver forbindelse som er kjent for å ha en absorpsjonsforsterkende innvirkning på huden. Eksempler er fettsyrer med karbonkjeder på fra 6 til 20, alifatiske alkoholer, fettsyreestere eller -etere, aromatiske organiske syrer, aromatiske alkoholer og estere eller -etere av aromatiske, organiske syrer. I tillegg kan det eksemplifiseres melkesyreestere, eddiksyreestere, monoterpenforbindelser, seskiterpenforbindelser, "Azone" eller derivater av dette, glyserolfettsyreestere, sorbitanfettsyreestere, polysorbater, polyetylenglykol-fettsyreestere, polyoksyetylen-herdede ricinusoljer og sukrose-fettsyreestere. Eksempler på foretrukne forsterkere er kaprylsyre, kaprinsyre, kaproinsyre, laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, oleinsyre, linolinsyre, linolensyre, laurylalkohol, myristylalkohol, oleylalkohol, cetylalkohol, metyllaurat, isopropylmyristat, myristylmyristat, oktyldodecylmyristat, cetylpalmitat, salisylsyre, metylsalisylat, etylenglykolsalisylat, kanelsyre, metylcinnamat, kresol, cetyllaktat, etylacetat, propylacetat, geraniol, tymol, eugenol, terpinol, 1-mentol, borneol, d-limonen, isoeugenol, isoborneol, nerol, d1-kamfer, glyserolmonolaurat, glyserolmonooleat, sorbitanmonolaurat, sukrosemonolaurat, polysorbat 20, polyetylenglykolmonolaurat, polyetylenglykolmonostearat, HCO-60 (herdet risinusolje) og 1-[2-(decyltio)etyl]azasyklopentan-2-on (heretter forkortet "pirotiodekan"), med laurylalkohol, myristylalkohol, etylenglykolsalisylat og pirotiodekan som de mest foretrukne.

Disse transdermale absorpsjonsforsterkere utgjør fortrinnsvis en mengde i området fra 0,01 til 20 vekt%, mer foretrukket en mengde i området fra 0,1 til 10 vekt%, mest foretrukket i en mengde i området fra 0,5 til 5 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i plasteret ifølge den foreliggende oppfinnelse. Dersom mengden transdermal absorpsjonsforsterker overskrider 20 vekt% vil det vise seg irritasjoner på

huden som erytem og ødem, og dersom mengden er mindre enn 0,01 vekt%, vil virkningen av den innblandede transdermale absorpsjonsforsterker ikke bli oppnådd, og dette er således ikke foretrukket.

I tillegg kan plasterformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse
5 inneholde en hydrofil polymer etter behov, for å absorbere vandige bestanddeler, som svette dannet på huden. Som den hydrofile polymer foretrekkes lett kiselsyreanhydrid, cellulosederivater [karboksymetylcellulose (CMC), natrium-karboksymetylcellulose (CMCNa), metylcellulose (MC), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), hydroksypropylcellulose (HPC), hydroksyetylcellulose (HEC)], stivelsesderivater (Pullulan),
10 polyvinylalkohol (PVA), polyvinylpyrrolidon (PVP), vinylacetat (VA), karboksyvinylpolymer (CVP), etylvinylacetat (EVA), "Eudragit", gelatin, polyakrylsyre, natriumpolyakrylat, polyisobutylene-maleinsyreanhydrid-kopolymer, algininsyre, natriumalginat, karragenan, gummi arabicum, tragakant, gummi karaya og polyvinylmetakrylat. Lett kiselsyreanhydrid, cellulosederivater (CMCNa, HPMC, HPC, MC) og
15 "Eudragit" er mer foretrukne.

Den hydrofile polymer utgjør fortrinnsvis en mengde i området fra 0,1 til 20 vekt%, mer foretrukket fra 0,5 til 10 vekt%, basert på totalvekten av klebemiddellaget i plasterformuleringen for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse.

I tillegg kan et tverrbindingsmiddel, et conserveringsmiddel, en antioksidant
20 og andre bestanddeler, bli blandet inn i klebemiddellaget.

Som tverrbindingsmiddel foretrekkes en varmherdende harpiks som aminoharpiks, fenolharpiks, epoksyharpiks, alkydharpiks, umettet polyester, isocyanatforbindelse og blokk-isocyanatforbindelse, organisk tverrbindingsmiddel og uorganisk tverrbindingsmiddel så som et metall eller en metallforbindelse. Som conserveringsmiddel
25 foretrekkes etyl-p-oksybenzoat, propyl-p-oksybenzoat, butyl-p-oksybenzoat og lignende. Som antioksidant foretrekkes tokoferol og esterderivater av dette, askorbinsyre, stearinsyreester, nordihydroguajaretsyre, dibetylhydroksytoluen (BHT), butylhydroksyanisol (BHA) og lignende.

Klebemiddellaget i plasterformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse
30 omfatter fortrinnsvis en ikke-vandig base. Virkningen av den foreliggende oppfinnelse kan oppnås effektivt ved å gjøre basen ikke-vandig.

Klebemiddellaget omfattende bestanddelene over, kan fremstilles ved enhver konvensjonell fremgangsmåte. Når f.eks. laget fremstilles ved en løsningsmiddelmetode, kan formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å tilsette andre
35 bestanddeler enn polymerer til en organisk løsningsmiddelløsning av polymerene, deretter omrøring, og påføring av blandingen på en bærerfilm og så tørking. Når polymerene anvendt i formuleringen kan benyttes ved en smeltelimmetode, kan formuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse oppnås ved å oppløse polymerbestanddelene ved høy temperatur, deretter tilsette andre bestanddeler, omrøring og påføring på en bærerfilm.

Plasterformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan omfatte hvilke som helst lag, forutsatt at formuleringen har et klebemiddellag med bestanddelene over. Andre lag, og bestanddeler av lag, er ikke begrenset. F.eks. kan plasterformuleringen for perkutan administrasjon omfatte, foruten klebemiddellaget, et bærerlag som bærer

5 klebemiddellaget, et avtakbart foringslag anbrakt på klebemiddellaget, og lignende.

Bærerlaget kan f.eks. omfatte tekstil, ikke-vevd tekstil, polyuretan, polyvinylacetat, polyvinylidenklorid, polyetylen, polyetylentereftalat, polybutylen-tereftalat, papir, aluminiumsfolie og lignende, og et materiale sammensatt av disse.

Plasterformuleringen for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende

10 oppfinnelse, er svært anvendelig for å redusere smertene hos pasienter som ikke lett kan ta bedøvende eller smertestillende midler oralt, siden fentanyl eller et salt derav absorberes kontinuerlig fra plasterformuleringen via huden. I tillegg kan plasterformuleringen ifølge den foreliggende oppfinnelse gis ikke-injiserende og således minskes belastningene på pasienten sammenlignet med den kontinuerlige intradermale administrasjonsmåte som er

15 en injiserende måte. Når det gjelder doseringen kan den lett reguleres, f.eks. ved å kutte til passende stykker av plasterformuleringene, avhengig av tilstand, alder, kroppsvekt, kjønn og andre faktorer vedrørende pasientene.

Eksempler

20 Den foreliggende oppfinnelse skal nå forklares mer detaljert med de følgende eksempler. I eksemplene er alle "%" lik vekt%, så sant annet ikke er angitt.

Eksempel 1

25	Natriumacetat	2,5 %
	Akrylpolymer (PE-300)	88,5 %
	Toluendiisocyanat	1,0 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Fentanylesitrat	5,0 %
30	-----	
	Total mengde	100 %

Natriumacetat, pirotiodekan og fentanylesitrat ble tilsatt til etanol og omrørt for å oppløse disse ved romtemperatur. Deretter ble under omrøring en løsning av akryl- polymer i etylacetat og toluendiisocyanat tilsatt til blandingen. Blandingene ble påført på

35 en film (30 μm) av polyetylentereftalat (PET) og dette ble tværbundet termisk ved 90 °C i 15 min slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 50 μm . Ved å anvende klebemiddellaget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

Eksempel 2

	Natriumacetat	1,5 %
5	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	38,0 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	29,5 %
	Polyisobutylene	7,5 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,5 %
10	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylsitrat	3,0 %

	Total mengde	100 %

15

Etter at bestanddelene, unntatt natriumacetat, pirotiodekan og fentanylsitrat, var oppløst og blandet ved 180 °C, ble resten av bestanddelene tilsatt og dispergert slik at det ble oppnådd en homogen blanding. Blandingen ble deretter påført en PET-film (30 μm) slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 100 μm. Ved å anvende klebemiddel-

20 laget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

Eksempel 3

25	Natriumacetat	2,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	39,5 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	21,7 %
	Polyisobutylene	6,8 %
30	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	20,4 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,6 %
	Fentanylsitrat	5,0 %

35	Total mengde	100 %

Etter at bestanddelene, unntatt natriumacetat, pirotiodekan og fentanylsitrat, var oppløst og blandet ved 180 °C, ble resten av bestanddelene tilsatt og dispergert slik at det ble oppnådd en homogen blanding. Blandingen ble deretter påført en PET-film (30

μm) slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 100 μm . Ved å anvende klebemiddel- laget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

5 Eksempel 4

	Natriumacetat	2,5 %
	Flytende parafin	12,5 %
	Oljeløselig fenolharpiks, klebriggjørende middel	39,5 %
10	Polyisobutylene	7,5 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	30,5 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Laurylalkohol	2,0 %
	Fentanylsitrat	5,0 %
15	-----	
	Total mengde	100 %

Etter at bestanddelene, unntatt laurylalkohol, natriumacetat og fentanylsitrat, var oppløst og blandet ved 180 °C, ble resten av bestanddelene tilsatt og dispergert slik at
 20 det ble oppnådd en homogen blanding. Blandingen ble deretter påført en PET-film (30 μm) slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 100 μm . Ved å anvende klebemiddel- laget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

25 Eksempel 5

	Natriumacetat	1,5 %
	Krotamiton	3,0 %
	Flytende parafin	38,5 %
30	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	29,5 %
	Polyisobutylene	7,5 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,5 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Fentanylsitrat	3,0 %
35	-----	
	Total mengde	100 %

Etter omrøring for å oppløse natriumacetat, krotamiton, fentanylsitrat og flytende parafin ved 180 °C, ble blandingen blandet med en sykloheksanløsning med

allerede oppløst styren-isopren-styren-blokkopolymer, polyterpen-harpiks som klebriggjørende middel, og antioksidant. Blandingen ble påført på en PET-film (30 μm) og tørket ved 85 °C i 30 min, slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 50 μm . Ved å anvende klebemiddellaget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

Eksempel 6

	Natriumacetat	2,5 %
10	Flytende parafin	35,0 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	25,5 %
	Polyisobutylene	7,0 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	24,0 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
15	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylesitrat	5,0 %

	Total mengde	100 %

Etter at bestanddelene, unntatt natriumacetat og fentanyl, var oppløst og blandet ved 180 °C, ble resten av bestanddelene tilsatt og dispergert slik at det ble oppnådd en homogen blanding. Deretter ble blandingen påført på en PET-film (30 μm) slik at det ble oppnådd et klebemiddellag på 100 μm . Ved å anvende klebemiddellaget ble en plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved en konvensjonell fremgangsmåte.

Eksempel 7

	Natriumacetat	0,5 %
30	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	29,0 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	42,1 %
	Polyisobutylene	7,0 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,4 %
35	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylesitrat	1,0 %

	Total mengde	100 %

Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 2:1) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

5

Eksempel 8

	Natriumacetat	1,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
10	Flytende parafin	28,9 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	41,5 %
	Polyisobutylene	6,9 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,2 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
15	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylisitat	1,0 %

	Total mengde	100 %

20

Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 2:3) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 9

25

	Natriumacetat	2,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,7 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	41,0 %
30	Polyisobutylene	6,8 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,0 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylisitat	1,0 %
35	-----	
	Total mengde	100 %

Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 2:5) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

5 Eksempel 10

	Natriumacetat	0,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,7 %
10	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	41,0 %
	Polyisobutylene	6,8 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	16,0 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
15	Fentanylisitat	3,0 %

	Total mengde	100 %

20 Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 6:1) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 11

25	Natriumacetat	1,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,5 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	40,5 %
	Polyisobutylene	6,8 %
30	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	15,7 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylisitat	3,0 %

35	Total mengde	100 %

Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 2:1) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 12

	Natriumacetat	2,5 %
5	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,2 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	40,0 %
	Polyisobutylene	6,7 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	15,6 %
10	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylisitat	3,0 %

	Total mengde	100 %

15

Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 6:5) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

20 Eksempel 13

	Natriumacetat	0,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,2 %
25	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	40,0 %
	Polyisobutylene	6,7 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	15,6 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
30	Fentanylisitat	5,0 %

	Total mengde	100 %

35 Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylisitat:natriumacetat = 10:1) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 14

	Natriumacetat	1,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
5	Flytende parafin	28,2 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	39,5 %
	Polyisobutylene	6,5 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	15,3 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
10	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylsitrat	5,0 %

	Total mengde	100 %

15 Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylsitrat:natriumacetat = 10:3) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Eksempel 15

20	Natriumacetat	2,5 %
	Pirotiodekan	3,0 %
	Flytende parafin	28,0 %
	Polyterpen-harpiks, klebriggjørende middel	38,9 %
25	Polyisobutylene	6,5 %
	Styren-isopren-styren-blokkopolymer	15,1 %
	Antioksidant (BHT)	0,5 %
	Aluminiumsilikat	0,5 %
	Fentanylsitrat	5,0 %
30	-----	
	Total mengde	100 %

35 Ved anvendelse av de ovenfor nevnte bestanddeler (fentanylsitrat:natriumacetat = 2:1) ble en plasterformulering for perkutan administrering, ifølge den foreliggende oppfinnelse, fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 2.

Sammenligningseksempler 1 til 5

Sammenligningseksempler 1 til 5 tilsvarer hhv. eksempler 1 til 5. I hvert sammenligningseksempel ble det fremstilt en plasterformulering for perkutan administrasjon ved fremgangsmåten beskrevet i det tilsvarende eksempel, men med det unntak at natriumacetat ikke ble anvendt i formuleringen slik som i eksempler 1 til 5.

Testeksempel 1

(*In vitro* transdermal permeasjonstest)

Hver av formuleringene for perkutan administrasjon fremstilt i eksempler 1-5, 7-15 og sammenligningseksempler 1-5, ble bedømt ved en *in vitro* transdermal permeasjonstest hvor det ble anvendt skinn fra hårløs mus.

Etter å ha tatt ut skinnen fra ryggområdet hos hårløse mus (6 til 9 uker gamle), ble fett på dermalsiden fjernet omhyggelig. Skinnen ble installert i en gjennomstrømningscelle hvor vann av 37 °C ble sirkulert over utsiden av reseptorlaget, slik at dermalsiden ble et reseptorlag. Hver plasterformulering for perkutan administrasjon fremstilt i eksempler 1-5, 7-15 og sammenligningseksempler 1-5, påført på "stratum corneum"-siden, og prøver ble samlet opp hver time i ett døgn med en hastighet på 5 ml/h ved å anvende fysiologisk saltvann på reseptorlaget. Deretter ble strømningshastighetene bestemt nøyaktig hver time og medikamentkonsentrasjonene ble bestemt ved en metode med høyopløselig væskrokromatografi. Permeasjonshastighetene ved én time ble beregnet i henhold til følgende formel, og permeasjonshastighetene ved stabil tilstand, ble bestemt. Resultatene er vist i tabell 1.

Transdermal permeasjonshastighet ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) =
 [medikamentkonsentrasjon ($\mu\text{g}/\text{ml}$) x strømningsmengde (ml)]/Overflateareal eksponert for formuleringen (cm^2)

Tabell 1Transdermal permeasjonshastighet ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)

5

Eksempel 1	15,5
Eksempel 2	25,3
Eksempel 3	36,8
Eksempel 4	35,2
Eksempel 5	22,3
Eksempel 7	8,8
Eksempel 8	8,2
Eksempel 9	7,6
Eksempel 10	9,4
Eksempel 11	22,2
Eksempel 12	20,5
Eksempel 13	12,2
Eksempel 14	29,4
Eksempel 15	35,8
Sammenligningseksempel 1	1,2
Sammenligningseksempel 2	1,0
Sammenligningseksempel 3	1,2
Sammenligningseksempel 4	1,5
Sammenligningseksempel 5	1,1

Som det fremgår klart av tabell 2, så hadde plasterformuleringene for perkutan administrasjon fremstilt i eksempler 1-5 og 7-15 høyere transdermale permeasjonshastigheter enn plasterformuleringene for perkutan administrasjon fremstilt i sammenligningseksempler 1-5.

10

Spesielt viser det seg at plasterformuleringene for perkutan administrasjon fra eksempler 1-5, 7, 11, 12, 14 og 15, hvor forholdet mellom fentanylisitat og natriumacetat i formuleringen var (3 til 5):(1,5 til 2,5), hadde svært høye transdermale permeasjonshastigheter.

5 Blant disse viser det seg at plasterformuleringene for perkutan administrasjon fra eksempler 1-5, 11 og 15, hvor forholdet mellom fentanylisitat og natriumacetat i formuleringen var 2:1, hadde meget høye transdermale permeasjonshastigheter.

10 Testeksempel 2

(Test for primær irritasjon av kaninhud)

For hver av plasterformuleringene for perkutan administrasjon fremstilt i eksempler 1-5, ble det foretatt bedømmelser med en test for primær irritasjon *in vivo*, ved anvendelse av kaninhud.

15 Hver av plasterformuleringene for perkutan administrasjon fremstilt i eksempler 1-5, ble påført på kaninhud. Bestemmelser ble gjort i henhold til kriteriene for hudirritasjon, vist i tabell 2, som rødming og ødem ved 24 og 48 timer etter påføring. Summen av begge graderinger ble hver gang betraktet som irritasjonsgraderingen. Videre ble gjennomsnittsverdien for irritasjonsgraderingene hver gang betraktet som en PII-verdi.
20 I tillegg ble det som kontrollgrupper anvendt plasterbiter av "Pharmacopoeia Japonica" og et kommersielt tilgjengelig produkt i USA ("DURAGESIC"). Resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 2

25

Kriterier for hudirritasjon

Gradering	Rødming	Ødem
0	Ingen	Ingen
1	Svært svak	Svært svak
2	Tydlig	Tydlig
3	Middels til intens	Middels til intens
4	Skarlagensrød, intens	Intens

30

Tabell 3

	Hudirritasjon (PII-verdi)
Eksempel 1	0,5
Eksempel 2	0,7
Eksempel 3	0,5
Eksempel 4	0,7
Eksempel 5	0,3
Klebeplaster av Pharmacopoeia Japonica	0,3
DURAGESIC (kommersielt tilgjengelig i USA)	2,2*

* utdrag fra søknadsdokumenter til FDA

5

Av resultatene vist i tabell 2, fremgår det at plasterformuleringene for perkutan administrasjon ifølge eksempler 1-5, hadde svært lav hudirritasjon sammenlignet med det konvensjonelle produkt ("DURAGESIC") og de hadde lik irritasjonsegenskap for hud som plasterbiter av "Pharmacopoeia Japonica", som har svært lav irritasjon.

10

Industriell anvendelighet

Med den foreliggende oppfinnelse kan fentanyl eller et salt av dette, blandes inn i en formulering for perkutan administrasjon, hvilken er lav-irriterende og har utmerkede egenskaper med hensyn til transdermal permeabilitet, hvilket ikke er blitt oppnådd med kjent teknikk.

15

Således kan fentanyl eller et salt av dette, avgis til kroppen og de farmakologiske virkninger av fentanyl eller et salt derav, kan utnyttes effektivt og kontinuerlig ved å anvende den fentanylholdige plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse.

20

Den fentanylholdige plasterformulering for perkutan administrasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse, vil derfor være et svært anvendelig hjelpemiddel for å mildne smertene hos pasienter som ikke lett kan ta bedøvende eller smertestillende midler oralt.

Patentkrav

1. Fentanylholdig plasterformulering for perkutan administrasjon,
5 karakterisert ved at den omfatter fentanyl eller et salt derav, et trykkfølsomt klebemiddel og natriumacetat.
2. Plasterformulering ifølge krav 1,
karakterisert ved at den omfatter 0,05-20 vekt% fentanyl eller et salt derav,
10 0,1-98 vekt% av et trykkfølsomt klebemiddel og 0,01-15 vekt% natriumacetat.
3. Plasterformulering ifølge krav 1 eller 2,
karakterisert ved at fentanylsaltet er fentanylsitratt.
- 15 4. Plasterformulering ifølge krav 3,
karakterisert ved at vektforholdet mellom fentanylsitratt og natriumacetat i
formuleringen er (1 til 5) : (0,5 til 2,5).
5. Plasterformulering ifølge krav 3,
20 karakterisert ved at vektforholdet mellom fentanylsitratt og natriumacetat i
formuleringen er (3 til 5) : (1,5 til 2,5).
6. Plasterformulering ifølge krav 3,
karakterisert ved at vektforholdet mellom fentanylsitratt og natriumacetat i
25 formuleringen er 2:1.
7. Plasterformulering ifølge krav 3,
karakterisert ved at den også omfatter en olje og/eller et klebriggjørende
middel.
- 30 8. Plasterformulering ifølge krav 3,
karakterisert ved at den også omfatter en transdermal absorpsjonsforsterker.
9. Plasterformulering ifølge krav 3,
35 karakterisert ved at det trykkfølsomme klebemiddel omfatter to bestanddeler
av polyisobutylene og styren-isopren-styren-blokkopolymer.