



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329144**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20004926	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.03.20 PCT/EP99/01876
(22)	Inng.dag	2000.09.29	(85)	Videreføringsdag	2000.09.29
(24)	Løpedag	1999.03.20	(30)	Prioritet	1998.03.30, DE, 19814083
(41)	Alm.tilgj	2000.11.22			
(45)	Meddelt	2010.08.30			
(73)	Innehaver	LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, DE-56626 ANDERNACH, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Walter Müller, Engerser Strasse 56, DE-56564 NEUWIED, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale terapeutiske systemer		
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0593807 A1		
(57)	Sammen drag			

En fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie virkestoffbåser, er kjennetegnet ved at den frie virkestoffbasen under fremstilling av systemet blir frisatt fra virkestoffsaltene ved omsetning med et basisk alkalimetallsalt.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale terapeutiske systemer

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av
5 transdermale systemer med frie virkestoffbaser.

Mange medisinske virkestoffer inneholder ett eller flere basiske nitrogenatomer i
molekylet og kan av den grunn bli anvendt i tilberedninger enten som fri base
eller som salt av virkestoffbasen med en syre som er egnet til dette formål.

10 Salter har ved oral administrering den viktige fordel med bedret
vannoppløselighet og i flere tilfeller også bedret stabilitet. En ytterligere fordel
består i at virkestoffsaltene ofte er lettere å krystallisere, henholdsvis bare at
virkestoffsaltet er krystallinsk ved romtemperatur.

Dette er grunnen til hvorfor mange virkestoffer bare blir fremstilt og er disponible
15 i form av sine salter.

For transdermal administrering er imidlertid virkestoffsaltene uegnet, da de på
grunn av sin høyere polaritet ikke trenger inn gjennom den lipofile barrieren i
stratum corneum i mengder som er nødvendig for terapeutiske formål.

20 Det er derfor nødvendig for anvendelse i transdermale systemer å overføre
virkestoffsaltene til sine frie baser.

I det vesentlige dominerer to typer av transdermale terapeutiske systemer
25 (TTS) på markedet, nemlig de såkalte matriks- og reservoarsystemene.

Et matrikssystem består i det enkleste tilfellet av et baksjikt, en selvklebende
virkestoffholdig matriks og en beskyttelsesfolie som fjernes før bruk. I
kompliserte utførelsesformer er matriks bygget opp av flere sjikt, idet hvert sjikt
30 ikke må være selvklebende. Også innbygging av membranen i matriks for
styring av virkestoffavgivelsen kan være ivarettatt.

Et matrikssystem kan også bestå av en ikke-klebende virkestoffholdig matriks, som for fester på huden er forsynt med et virkestoff-fritt overplaster som dekker alle sider av matriks.

- 5 Reservoarsystemene består av en pose som er dannet av en virkestoffgjennomslippelig folie og en membran som i det minste er gjennomslippelig for virkestoffet. Posen blir fylt med en flytende eller gelformig virkestofftilberedning. Til forankring på huden er membranen i de fleste tilfeller forsynt med et klebemiddel. Disse systemene er også forsynt med en
- 10 beskyttelsesfolie som blir fjernet før bruk.

- Ut fra et teknisk synspunkt er det naturligvis ikke noe problem å overføre et virkestoffsalt til den frie basen. Det enkleste er å løse virkestoffsaltet i vann og å tilsette en hjelpebase som for eksempel NaOH. Virkestoffbasen som oppstår
- 15 utfelles enten på grunn av dens dårligere vannoppløselighet og kan bli filtrert fra, eller den må bli ekstrahert med et egnet organisk oppløsningsmiddel, som for eksempel metylenklorid.

- En ulempe ved denne fremgangsmåten er at de frie basene må bli opparbeidet
- 20 spesielt, for at de kan bli benyttet til fremstilling av transdermale systemer.

- En ideell fremgangsmåte tillater frisetting av den frie basen in situ under fremstilling i systemet, uten at dette dermed vesentlig kompliserer fremgangsmåten mer enn ved direkte anvendelse av den frie basen.

- 25 En slik fremgangsmåte er beskrevet i EP 0 272 562. I følge den fremgangsmåten blir det anvendt klebemiddel, som selv råder over basiske grupper og som dermed selv kan fungere som hjelpebase for frisetting av virkestoffbasen. Ulempen ved denne fremgangsmåten er at antallet av disse
- 30 basiske gruppene i klebemidlet er begrenset og dermed kan bare mindre mengder av virkestoffsalter bli overført til sine frie baser.

Fra EP 0 593 807 A1 er det kjent en fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt system der frie virkestoffbaser blir frigitt ved hjelp av polymerer som inneholder aminogrupper.

- 5 Oppgaven til foreliggende oppfinnelse er derfor å utvikle en fremgangsmåte som tillater omdanning av større virkestoffmengder, og som følge av dette unngår ulempene som er forbundet med den kjente teknikken.

- Det er overraskende blitt funnet at det er mulig å overføre virkestoffsaltene til sine frie baser, i organiske oppløsningsmidler som for eksempel metanol, etanol, isopropanol, metyletylketon ved omsetning med basiske alkalimetallsalter, særlig –silikater som trisilikater og metasilikater av natrium og kalium. Trisilikater og metasilikater er oppnåelige i forskjellige hydratiseringstrinn, imidlertid blir de på grunn av sin egnethet ansett som likeverdige.
- 10
- 15

- Disse silikatene er salter av en svak syre med en sterk base og reagerer derfor basisk. Dette innebærer at de, i nærvær av virkestoffsalter som betraktes som svake syrer, blir overført til de frie kiselsyrene. De frie kiselsyrene er ustabile og reagerer under vannavspalting videre til polymer silisiumdioksid. Av den grunn er reaksjonen irreversibel og omdannelsen av virkestoffsaltene til den frie basen er fullstendig mulig til tross for den ubetydelige basisiteten til silikatene. Forutsetningen er naturligvis at det minst blir anvendt den støkiometrisk nødvendige mengden av silikat. Det faktum at reaksjonen er irreversibel, gjør silikater overlegne hjelpebaser i forhold til for eksempel etanolaminer, da sistnevnte forbindelser råder over en basisitet som er sammenlignbar med virkestoffbasene og av den grunn når det kommer til likevekter er det mulig med en nesten kvantitativ omdanning av virkestoffsaltene til de frie basene, bare under anvendelse av et overskudd av en hjelpebase. Dessuten kan disse hjelpebasene selv trenge inn i huden henholdsvis trenge gjennom huden og føre til lokale irritasjoner henholdsvis toksiske bivirkninger.
- 20
- 25
- 30

Det er overraskende og uventet at alkalimetallsilikater, særlig tri- og metasilikater av natrium og kalium, til dette formål kan bli anvendt i organiske

oppløsningsmidler, da både virkestoffsaltene og også silikatene bare råder over en meget lav oppløselighet.

Den beste oppløseligheten for disse silikatene finner man i metanol og etanol og alene bestemt til 0,01 % (g/g). Til tross for dette kan endog oppløsningsmidler med enda mindre oppløselighet for silikater som for eksempel isopropanol, aceton, metyletylketon, etylacetat og blandinger av de nevnte oppløsningsmidlene bli anvendt.

- 10 Dessuten er det overraskende at til tross for denne lave oppløseligheten, lykkes innen akseptabel tid å oppnå en komplett omdannelse av virkestoffsaltene til sine frie baser. Normalt vedvarer den komplette omdanningen ved romtemperatur utelukkende ca. 2 – 3 dager; den kan ved temperaturforhøyelse til ca. 35 – 40 °C bli forkortet til ca. 24 timer. Forsøk med å anvende silikater av kalsium eller magnesium mislykkes, da de avhengig av flerverdige kationer i praksis er uløselige i organiske oppløsningsmidler. Likeså har de basiske aluminiumholdige blandingssilikatene vist seg å være ubrukelige.

- 20 Hvor fullstendig omdannelsen er, kan bli kontrollert mikroskopisk. Har omdannelsen opphørt, kan man ikke lenger oppdage de tungtoppløslige krystallene i de organiske løsningsmidlene.

- 25 For fremstilling av matrikssystemene er det viktig at løsningsmidlene som blir anvendt til omsetningen, er godt forlikelige med klebemidlene som er oppløst i løsemidlene.

Dette er tilfellet med de ovenfor nevnte oppløsningsmidlene, imidlertid er det nevnte utvalg bare eksempler.

- 30 Reaksjonsproduktene av alkalisilikatene er silisiumdioksid og natrium- henholdsvis kaliumsaltet med syre som inneholder virkestoffet. Silisiumdioksid er en forbindelse som blir betraktet som absolutt ikke-toksisk. Det er av den grunn utfra et toksikologisk synspunkt ikke nødvendig å fjerne silisiumdioksid fra

virkestoffløsningen. Skulle det utfra et teknisk synspunkt være nødvendig, forutsettes bare et filtreringstrinn.

Også de basiske silikatene blir også selv i praksis ansett som ikke-toksiske. De blir problemfritt anvendt i mange rengjøringsmidler innen industri- eller husholdning, for å innstille pH-verdien basisk i rengjøringsmidlene. Den eneste reaksjon som muligens kan ventes er hudirritasjon på grunn av deres basisitet. Da imidlertid deres oppløselighet i polymerene som anvendes i matrikssystemene henholdsvis reservoarformuleringen er lav, er det normalt ikke noe å frykte. Først ved meget høye konsentrasjoner kan det føre til at i matrikssystemene kan de uløste silikatkrystallene komme i kontakt med huden, og da kan man frykte lokale hudirritasjoner. Ved filtrering er riktignok et overskudd av silikater i den omsatte virkestoffløsningen meget lett å fjerne. Filtreringstrinnet anbefales også når virkestoffet i nærvær basiske substanser senker ustabiliteten.. Etter filtrering blir pH-verdien i TTS-matriks henholdsvis i reservoaret til reservoarsystemene – når ingen ytterligere pH-regulatorer blir tilsatt – bestemt bare ved basisiteten til virkestoffet selv.

Anvendelsen av basiske alkalimetallsalter, særlig alkalimetallsilikater, og spesielt meta- og trisilikater av natrium henholdsvis kalium for in situ omdannelse av salter til de frie virkestoffbasene under fremstilling av transdermale terapeutiske systemer innebærer en betydelig forbedring i forhold til den kjente teknikken. Omdannelsen skjer under meget milde betingelser og det er ikke nødvendig å isolere henholdsvis å skille reaksjonsproduktene fra hjelpebasene. Eventuelle uforbrukte overskuddsmengder av silikater trenger likeledes ikke å bli fraskilt, da som følge av innarbeidingen i det transdermale systemet trenger man ikke å frykte noen bivirkninger.

Eksempler:

Eksempel 1:

20 g (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol-hydroklorid blir omrørt sammen med 8,0 g natriummetasilikat eller 9,1 g natriumtrisilikat i 35 ml etanol i løpet av 48 timer ved romtemperatur. Eventuelt blir

virkestoffoppløsningen nå filtrert og 6,0 g polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90, fra firmaet Bayer) i form av en 25 % (g/g) oppløsning i etanol og 250 g av en 70 % oppløsning av et aminresistent silikonklebemiddel (Q7-4301, Dow Corning) i heptan blir tilsatt og massen blir deretter homogenisert ved mekanisk omrøring.

5

Deretter blir massen for fremstilling av plasmamatriksen belagt på en egnet, abhesiv utstyrt folie og løsningsmidlet blir fjernet i 20 minutters tørking ved 50 °C. Besjiktningssvekten til den tørkede matriksfilmen ligger ved 50 g/m².

- 10 Den tørkede matriksfilmen blir kasjert med en 23 µm tykk polyesterfolie. Det enkelte plaster blir stanset ut av de samlede laminatene.

Eksempel 2:

- 15 25 g (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol-hydroklorid blir sammen med 14,7 g natriummetasilikat eller 16,8 g natriumtrisilikat i 40 ml etanol omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Eventuelt blir virkestoffløsningen nå filtrert og 9,2 g oleylalkohol, 63,2 g av en 52 % oppløsning av et polyakrylatklebemiddel (Durotak 387-2287, National Starch & Chemical) og 22,8 g av en 40 % (g/g) oppløsning av Eudragit E100 (Röhm-Pharma) blir tilsatt
- 20 og massen blir deretter homogenisert ved mekanisk omrøring.

Deretter blir massen for fremstilling av plasmamatriks belagt på en egnet, abhesiv utstyrt folie og oppløsningsmidlet fjernet i 20 minutters tørking ved 50 °C. Besjiktningssvekten til den tørkede matriksfilmen ligger ved 80 g/m².

25

Den tørkede matriksfilmen blir kasjert med en 23 µm tykk polyesterfolie. Det enkelte plaster blir stanset ut av de samlede laminatene.

Eksempel 3:

- 30 50 g scopolaminhydrobromid blir sammen med 13,8 g natriummetasilikat eller 15,7 g natriumtrisilikat i 40 ml etanol omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Eventuelt blir virkestoffløsningen nå filtrert og 32 g oljesyre og 480 g av en 52 % oppløsning av et polyakrylatklebemiddel (Durotak 387-2253, National Starch &

Chemical) blir tilsatt og massen blir deretter homogenisert ved mekanisk omrøring. Deretter blir massen for fremstilling av plastermatriks belagt på en egnet, abhesiv utstyrt folie og oppløsningsmidlet blir fjernet i 20 minutters tørking ved 50 °C. Beskjiktningsvekten til den tørkede matriksfilmen ligger ved

5 90 g/m².

Den tørkede matriksfilmen blir kasjert med en 23 µm tykk polyesterfolie. Det enkelte plaster blir stanset ut av de samlede laminatene.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie

5 virkestoffbaser,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den frie virkestoffbasen under fremstilling av systemet blir frisatt fra virkestoffsaltene ved omsetning med et basisk alkalimetallsalt.

10 2.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie

virkestoffbaser i følge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det basiske alkalimetallsaltet er et silikat.

15

3.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie

virkestoffbaser i følge krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at silikatet er et natrium- eller
20 kaliumsilikat.

4.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie

virkestoffbaser i følge kravene 2 eller 3,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at silikatet er et tri- eller metasilikat.

5.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie

30 virkestoffbaser i følge et eller flere av de foregående kravene,

k a r a k t e r i s e r t v e d at omsetningen foregår i et organisk oppløsningsmiddel.

6.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med frie virkestoffbaser i følge krav 5,

- 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at det organiske oppløsningsmidlet består av etanol, metanol, metyletylketon, isopropanol, etylenglykol, propylenglykol eller blandinger av disse.

7.

- 10 Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer i følge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at virkestoffsaltet sammen med det basiske alkalimetallsaltet blir suspendert i det organiske oppløsningsmidlet, hvilken suspensjon blir omrørt inntil kvantitativ omsetning av virkestoffsaltet til å danne en oppløsning, og, for fremstillingen av et transdermalt eller topisk
15 system, blir oppløsningen deretter tilsatt til en polymermasse som er oppløst i et organisk oppløsningsmiddel.

8.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer i følge krav 7,

- 20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den oppløste polymermassen utgjør et klebemiddel.

9

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer i følge krav 7,

- 25 k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen henholdsvis suspensjonen med basisk alkalimetallsalt og virkestoffsalt etter omsetning og før tilsetning til polymermassen blir filtrert.

10.

- 30 Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt system i følge kravene 8 eller 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at polymermassen for fremstilling av et matrikssystem blir belagt på en egnet, abhesiv utstyrt folie,

oppløsningsmidlet blir fjernet ved tørking, den tørkede filmen blir kasjert med en egnet folie og fra det dannede laminatet blir det transdermale systemet utstanset.

11.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt system i følge kravene 8 eller 9,

k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen etter utført omsetning av virkestoffsaltene og eventuell tilsetning av ytterligere hjelpestoffer for fremstilling av et reservoarsystem blir fylt i en pose, bestående av et
10 ugjennomslippelig baksjikt og en membran som er gjennomslippelig for virkestoffet.

12.

Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt system i følge krav 11,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen til posen er forsynt med et klebesjikt for hefting på huden.

13.

Fremgangsmåte for fremstilling av transdermale systemer med virkestoff i følge
20 krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at virkestoffet tilhører gruppen av anti-hypertoniske midler, anti-emetiske midler, anti-parkinsonmidler, anti-depressive midler, anti-astmatiske midler, analgetiske midler eller anti-allergiske midler.

25

14.

Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt system i følge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at virkestoffet er en D2-agonist og spesielt (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol.

30