



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333619**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20045240	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.05 PCT/EP2003/04685
(22)	Inng.dag	2004.11.30	(85)	Videreføringsdag	2004.11.30
(24)	Løpedag	2003.05.05	(30)	Prioritet	2002.05.06, DE, 10220230
(41)	Alm.tilgj	2004.11.30			
(45)	Meddelt	2013.07.22			

(73)	Innehaver	UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, DE-40789 MONHEIM, Tyskland
(72)	Oppfinner	Thomas Lauterbach, Am Rittersberg 44, DE-40595 DÜSSELDORF, Tyskland Erwin Schollmayer, Humperdinckstrasse 6, DE-51375 LEVERKUSEN, Tyskland
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Transepikutan administrasjonsform for å behandle restless leg syndromet
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0113903 A, DE 10041479 A METMAN LEO VERHAGEN ET AL: "Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease." CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, Bd. 24, Nr. 3, Mai 2001 (2001-05), side 163-169
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen angår en transepikutan farmasøytisk sammensetning som inneholder rotigotin for effektiv behandling av Restless Leg Syndrom (RLS), spesielt i form av et transdermalt terapeutisk system (TDS) basert på akrylat eller silikon som har en overflate på 2,5-20 cm² og som inneholder 1,125-9,0 mg/cm² rotigotin som en aktiv komponent mot Restless Leg Syndrom, som i henhold til graderingsskalaen fra International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) resulterer i en forbedring i tilstanden hos humane Restless Leg Syndrom pasienter sammenlignet med en placebobehandling, på to enheter eller mer, etter administrering over en periode på minst 8 dager.

Oppfinnelsen angår anvendelse av rotigotin til fremstilling av et legemiddel i en transepikutan appliseringsform, særlig i form av et transdermalt terapeutisk system (TDS), for behandling av "Restless Leg" syndromet.

- Restless Leg syndromet heretter også referert til som RLS, er en nevrologisk lidelse og manifesterer seg selv som parestesi i bena fulgt av en sterk trang til å bevege seg. RLS manifesterer seg selv som en prikking, stikking, dragning, kløing, brenning, kramper eller smerter og forårsaker et overveldende behov for å bevege seg hos de affiserte personer. Disse plager skjer ofte når den affiserte personen hviler.
- Disse sensoriske lidelser og den resulterende trang til å bevege seg fører til rastløshet og søvnforstyrrelser, spesielt om natten ved innsovning og under nattlig søvn.
- RLS kan skje i alle aldre, det skjer imidlertid oftere med øket alder. Prevalens i den generelle befolkningen er ca. 10 %. På grunn av typen av symptomer er RLS én av de hyppigste årsaker til søvnforstyrrelser. RLS er årsaken til søvn/våkenlidelser i 5 % hos 20-40 år gamle, i 20 % hos 40-60 år gamle og i 35 % hos de over 60 år.
- Hvis pasientens søvnkvalitet eller livskvalitet i økende grad blir begrenset av RLS eller hvis pasienten lider av tretthet i løpet av dagen er dette en indikasjon på at terapi er nødvendig. Behovet for terapi skjer generelt i en alder på 40-50 år.
- I terapiundersøkelser hadde monoterapier ved å bruke dopaminagonister, opiat, benzodiazepiner, karbamazepin, klonidin eller levodopa (L-DOPA) i kombinasjon med en dopadekarboksylaseinhibitor forskjellig grad av vellykkethet.
- Anvendelse av L-DOPA for RLS ble undersøkt oftest. Det var en klar reduksjon i plager under langtidsbehandling med L-DOPA og livskvaliteten og søvnkvaliteten ble forbedret. Ulempen med terapien er imidlertid at effekten bare varer i kort tid i et antall pasienter på grunn av den korte halveringstiden til L-DOPA. Langtids anvendelse fører ytterligere til en reduksjon i virkning (utvikling av toleranse) og/eller en forskyvning av RLS-plagene til morgenen (rebound) eller til en forverring av plagene, hvor lidelsen også skjer på dagen (forsterkning).
- Forsterkning, tilbakeslag (rebound) og toleranse er beskrevet i detalj for RLS som følger:
- a) Forsterkning.
- I pasienter med RLS inkluderer forsterkning
- inntreden av RLS-symptomer tidligere på kvelden enn tilfelle var før behandling;
 - symptomene opptrer i løpet av dagen;

- andre kroppsdelar, typisk armene påvirkes;

eller

- en mer hurtig utvikling av symptomene enn i ubehandlede tilfeller.

5 En form for forsterkning i RLS-pasienter er spesielt uønsket. Det er beskrevet som en økning i alvorligheten av RLS-plager henholdsvis i løpet av dagen, etterfulgt av en reduksjon av symptomer om natten hvis legemidlet blir tatt på kvelden.

b) Tilbakeslag (rebound)

10 Dette fenomen er tilsvarende forsterkning og manifesterer seg selv spesielt ved at RLS-symptomer opptrer om morgenen, kort etter oppvåkning når nivået av effekten er fallende.

c) Toleranse

Dette kan beskrives i RLS-pasienter som tilpasning til en aktiv stoff-basert terapi.

15 Den manifesterer seg selv ved at enten alltid økende doser av aktivt stoff må administreres til pasienten for å lindre de samme symptomer på RLS eller at samme mengde av aktiv substans ikke lindrer plagene i samme grad som tilfelle var ved begynnelsen av terapien.

20 Ytterligere individuelle dopaminagonister ble undersøkt med hensyn på deres terapeutiske anvendbarhet i korttidsterapistudier. Blant de undersøkte dopaminagonister var: bromokriptin, kabergolin, alfadihydroergokryptin, lisurid, pergolid, pramipkesol og ropinirol. Det ble funnet at alle disse dopaminagonistene er effektive, de har imidlertid den ulempen at de forårsaker bivirkninger så som kvalme, oppkast, svimmelhet, hypotoni, forstoppelse og søvnløshet, som generelt skjer i begynnelsen og er doseavhengig.

25 Benzodiazepiner og opiater blir også brukt for RLS. På grunn av faren for tilvenning og utvikling av toleranse er disse stoffer imidlertid bare begrenset tilgjengelig for terapi.

30 Virkningen av transdermalt administrert klonidin, 2-(2,6-dikloranilino)-4,5-dihydroimidazol som opprinnelig ble utviklet som et hypertensiv og myotisk middel, ble undersøkt i forbindelse med behandling av RLS. Det ble derved funnet at skjønt søvninntredelseslatens var redusert var søvnkvalitet, hyppighet av oppvåkning og periodiske benbevegelser under søvn (PLMS) på den annen side ikke påvirket. Siden mer effektive stoffer er tilgjengelige som en monoterapi blir klonidin for tiden bare begrenset anbefalt som en alternativ form for terapi.

De fleste av de foreliggende monoterapier f.eks. terapi med L-dopa har den ulempen at mengden av det tilsvarende aktive stoff må økes avhengig av varigheten av terapien for å sikre terapeutisk suksess. En terapi er derfor nødvendigvis koblet opp med økende aktiv stofftoleranse.

- 5 Kombinasjonsterapier skulle således overvinne ulempene koblet til monoterapier.

WO 01/13903 beskriver f.eks. en kombinasjon av aktive stoffer inneholdt blant annet i en TDS for behandling av "Restless Leg" syndrom, som består av en α 2-agonist og ytterligere et nevropsykologisk legemiddel som reduserer symptomene på RLS i en monoterapi.

- 10 Nevnt blant annet som et nevropsykologisk legemiddel i gruppen dopaminagonister er S(-)-2-(N-propyl-N-2-tienyletylamino)-5-hydroksey-tetralin (f.eks. som N-0923) som en komponent av kombinasjonen av aktivt stoff. Utformingseksempler som understøtter dette mangler imidlertid.

- 15 WO 01/13902 definerer en kombinasjon av aktive stoffer blant annet for transdermal anvendelse, som består av α 2-agonisten klonidin og dopaminagonisten pramipeksol for behandling av Restless Leg syndrom.

Utformingseksemplet i begge dokumentene beskriver behandling av to pasienter ved bruk av en kombinasjonsterapi som består av pramipeksol og klonidin.

- 20 Pramipeksol er grunnleggende anerkjent for behandling av sensorimotorisk RLS-symptomer.

Tretthet, nedsatt fordøyelse (dyspepsi), hodepine og sekretorisk kongestion er rapportert som betydeligere ytterligere uønskede virkninger (bivirkninger) for dette stoffet.

- 25 Siden klonidin tilstede i kombinasjonen av aktive stoffer - som foreslått i WO-beskrivelsene - imidlertid ikke har noen innflytelse på søvnkvalitet, oppvåkningsfrekvens eller periodiske benbevegelser under søvn, bidrar ikke det aktive stoffet klonidin derfor essensielt til lindring av RLS.

Som nevnt ovenfor er α 2-agonisten klonidin derfor andre-valget ved behandling av RLS.

- 30 Dette er bekreftet av US American Restless Leg Syndrome Foundation i sin "RLF medisinske bulletin".

- 35 I kapittelet med overskrift "behandling" blir "sekundære farmakologiske behandlinger" behandlet etter "primære farmakologiske behandlinger". "Sekundære farmakologiske behandlinger" kvalifiseres deri som behandlinger som ikke er veletablerte eller hvis effektivitet ved behandling av RLS er begrenset.

I tillegg til andre aktive stoffer er klonidin også nevnt som ikke å være tilstrekkelig effektivt for sykdommen RLS.

5 Det er konkludert at anvendelse av klonidin for behandling av RLS ikke kan anbefales med overbevisning. Pasienter ville måtte forstå at erfaring for anvendelse av dette stoffet er minimal.

Avslutningsvis ble behandling med kombinasjonsterapi som beskrevet i de to WO-beskrivelsene sitert ovenfor bare utført på totalt 2 testpersoner (i hvert tilfelle én (1) mannlig og én (1) kvinnelig testperson), og det er således ikke mulig å ta noen beslutninger med hensyn på terapien og dens forløp.

10 De foreslåtte plasterformuleringene er også enten brysomme å foreta, teknisk vanskelig å realisere eller økonomisk kostintensive.

15 Hvis som stadfestet i de nevnte WO-beskrivelsene, de to aktive substanser blir hver applisert i et separat plaster, blir behandlingen brysom for pasienten og det er ingen tilstrekkelig føyelighet. Det er blant annet fare for at plastrene kan forveksles og derfor at pasienten vil anvende to (2) plastre som har det samme aktive stoff.

Hvis de to aktive stoffene blir lagret som en blanding på samme plaster kan det ikke bli sikret at den terapeutisk nødvendige dose for hver individuelle komponent vil være i stand til å ha en virkning. Den nødvendige effektivitet er således ikke tilstrekkelig sikret.

20 Hvis de to aktive stoffene er lagret separat i plasteret er produksjon av et slikt plaster komplekst med tanke på konstruksjon og kostnader.

25 Avslutningsvis bør en terapi for en sykdom skje så langt som mulig med individuelle stoffer for å holde interaksjoner med andre administrerte stoffer så lave som mulig. Dette terapeutiske krav er signifikant for RLS siden denne sykdommen - som nevnt ovenfor - skjer med økende alder når multimorbiditet ofte skjer.

Et antall ulemper må overvinnes i tilfelle av medikasjon mot RLS.

30 F.eks. ved administrering av levodopa er bare en begrenset og uregelmessig absorpsjon i tarmen, særlig i tolvfingertarmen, mulig, og således kan ikke reproducerbare plasmanivåer oppnås. Dette er spesielt tilfelle hvis mat inntas samtidig.

De fleste aktive stoffer som kan brukes for sykdommen RLS er utsatt for førstepasseringsmetabolisme i leveren når de administreres oralt.

35 Disse faktorer kan resultere, i tilfelle av oral administrasjon, i en forsinket og ikke reproducerbar igangsettelse av virkningen og en uforutsigbar varighet av virkningen. De forårsakete, fluktuerende levodopa/plasmakonsentrasjoner er

spesielt uønsket. Plasmakonsentrasjonstoppper verdier korrelerer ofte med inntreden av uønskede bivirkninger, imidlertid inntreng ingen effekt hvis plasmanivået er altfor lavt. L-dopa må derfor administreres flere ganger daglig, noe som kan føre til problemer med føyelighet.

- 5 Ulempene med oral administrasjon sitert ovenfor førte til leting etter andre mer effektive administrasjonsmåter for levodopa eller andre aktive stoffer mot sykdommen RLS. De følgende ikke-orale administrasjonsmetoder ble vurdert: intravenøs, transdermal, subkutan, intramuskulær, intracerebroventrikulær, intranasal, pulmonal, sublingual eller intrarektal.
- 10 Ingen av disse måtene har imidlertid opptil nå ført til terapeutisk tilfredsstillende administrasjonssystemer eller til terapeutisk vellykkethet.

- De foreslåtte ikke-orale administrasjonsmetoder har særlig de begrensninger at noen av dem er invasive og komplikasjoner kan skje. Dette var f.eks. tilfelle ved langtids intraduodenal administrering av en levodopaoppløsning. Skifting av kateterspisser er spesielt ofte forbundet med sår og smerte.
- 15

- Kontinuerlig intravenøs eller subkutan infusjon er heller ikke terapeutisk tilfredsstillende. Skjønt stabile plasmakonsentrasjoner kan oppnås f.eks. med subkutan administrerte infusjoner av apomorfin, skjer uakseptable lokale irritasjoner hvis apomorfin må administreres flere ganger daglig over en lang tidsperiode.
- 20

Det var derfor fremdeles behov for å tilveiebringe et aktivt stoff for terapi ved RLS:

- som er godt tolerert,
 - som kan brukes som monoterapi, og
 - som er tilstede i en farmasøytisk/teknisk formulering som møter de terapeutiske krav, og
- 25

med hvilke den aktivt stoffholdige formulering kan produseres på en gunstig måte med tanke på både teknologi og kostnader.

- Det er overraskende og uventet funnet at en transepikutan form for administrering som inneholder rotigotin, særlig i form av en TDS, er av terapeutisk verdi for behandling av RLS. Denne form for administrering er terapeutisk effektiv, spesielt ved behandling av RLS-pasienter som er avhengig av en kontinuerlig langtidsbehandling av RLS-symptomer og som er utsatt for RLS-forsterking.
- 30

Beskrivelse av oppfinnelsen

- Den foreliggende oppfinnelse angår derfor anvendelse av rotigotin til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning i form av transepikutan farmasøytisk preparat, særlig i form av et transdermalt terapeutisk system (TDS), som unngår ulempene
- 35

kjent fra den kjente teknikk med hensyn på foreliggende monoterapier med oralt administrerte aktive stoffer.

5 Det er overraskende blitt vist at administrering av rotigotin som et middel i monoterapi i en transepikutan sammensetning, særlig i form av den farmasøytiske sammensetning til en TDS, forårsaker undertrykkelse og reduksjon av symptomene på RLS, hvor det aktive stoffet rotigotin, i kontrast til monoterapier kjent opp til nå, også er i stand til å administreres i meget lave doser over en lang periode og er vel tolerert.

10 Administrasjonsformen i henhold til oppfinnelsen er spesielt egnet for behandling av middels til alvorlige RLS-plager.

Rotigotin er det INN (internasjonale ikke-eienavnet) til det kjemiske stoffet (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol.

15 Forbindelsen (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol oppnås på en måte som er kjent i seg selv. Den ovennevnte forbindelse blir fremstilt som beskrevet i EP 0 168 505 B1. Referansen er herved gjort til hele området derav for den foreliggende oppfinnelse.

Det er allerede kjent at (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol kan anvendes som et middel til å behandle Parkinsons sykdom.

20 Det er imidlertid signifikant å bemerke i denne forbindelse at lidelsen RLS ikke er en form av Parkinsons sykdom, men heller en forskjellig lidelse.

Det er nå blitt funnet at administrering av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i en transepikutan form for administrering har en fordelaktig innflytelse på sykdommen Restless Leg Syndrom.

25 Forbindelsen som skal anvendes i henhold til oppfinnelsen viser overraskende en spesifikk virkning til og med i meget lave doser, som gjør det mulig å bli anvendt for behandling av Restless Leg syndrom. Forbindelsen er overlegen overfor kjente stoffer som er effektive for indikasjonen Restless Leg Sndrom med hensyn på både styrke av virkningen og dens spesifisitet.

30 En slik effektiv og spesifikk virkning var ikke kjent opptil nå med hensyn på alle midlene mot RLS som brukes i monoterapi kjent i den kjente teknikk, og således er anvendelsen av forbindelsen i form av administrering i henhold til oppfinnelsen som et terapeutisk middel for Restless Leg Syndrom en berikning for farmasi og medisin.

35 Formen for administrering i henhold til oppfinnelsen tilveiebringer, på en terapeutisk fordelaktig måte, konstante plasmanivåer som unngår de pulserende plasmanivåer som skjer med orale administrasjonsformer. Det er særlig ingen

interaksjon med mat som er kjent fra L-dopa-terapien, som har den konsekvensen at plasmanivåer og terapeutiske virkninger ikke kan reproduseres.

En fordel med oppfinnelsen er at ved å bruke det aktive stoffet rotigotin i en transdermal applikasjonsform for behandling av Restless Leg Syndrom, er lave doser alene tilstrekkelig til å forbedre pasientens tilstand uten utolererbare, uønskede virkninger (bivirkninger) som derved skjer; det er spesielt viktig for at forsterkning skal undertrykkes. Dette er spesielt ønskelig siden i ca. halvparten av RLS-pasientene med forsterkning er det nødvendig med forandring i medikasjon. Mottagelighet og responsgraden hos pasienter med RLS ble videre forbedret. Det aktive stoffet blir anvendt i en mengde på 1,0-10 mg, fortrinnsvis i en mengde på 0,5-5 mg pr. dag, som er spesielt fordelaktig i henhold til oppfinnelsen.

En ytterligere fordel i form av administrasjon i henhold til oppfinnelsen skyldes den komfortable tilveiebringelse av det aktive stoffet rotigotin over minst 24 timer med konstante plasmanivåer.

Det aktive stoffet blir applisert på pasientens hud i form av en transepikutan applikasjon, enten som en salve, gel eller krem, det er imidlertid fortrinnsvis administrert som en TDS i form av et plaster.

I henhold til oppfinnelsen har det transdermale terapeutiske system et rygglag som er inert med hensyn på komponentene i matriks, et selvklebende matrikslag som inneholder (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol og en beskyttende film som skal fjernes før anvendelse, kjennetegnet ved at det nevnte matrikslag:

a) inneholder som basis et ikke-vandig akrylat eller silikonbasert polymerklebemiddel,

b) har en oppløselighet på ≥ 5 % (g/g) for den fri base (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol, og

c) inneholder den fri basen (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i en effektiv mengde.

I henhold til en ytterligere utvikling inneholder matriks i TDS mindre enn 0,5 % (g/g) av uorganiske silikatpartikler.

I henhold til en spesielt fordelaktig videre utvikling inneholder det transdermale terapeutiske system $< 0,05$ % (g/g) av uorganiske silikatpartikler i matriks.

I henhold til en utforming av oppfinnelsen inneholder det transdermale system et akrylat-basert polymerklebemiddel som omfatter minst to av de følgende monomerer:

akrylsyre, akrylamid, heksylakrylat, 2-etylheksylakrylat, hydroksyetylakrylat, oktylakrylat, butylakrylat, metylakrylat, glysidylakrylat, metakrylsyre, metakrylamid, heksylmetylakrylat, 2-etylheksylmetakrylat, oktylmetakrylat, metylmetakrylat, glysidylmetakrylat, vinylacetat eller vinylpyrrolidon.

- 5 I henhold til en fordelaktig videre utvikling av oppfinnelsen omfatter det transdermale system et silikonbasert polymerklebemiddel med tilsetninger for å forbedre oppløseligheten av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i form av hydrofile polymerer eller glyserinderivater.
- 10 I henhold til en ytterligere utforming i henhold til oppfinnelsen er i det transdermale system (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol inneholdt i det akrylatbaserte polymerklebemiddel i en konsentrasjon på 10-35 % [g/g] eller i det silikon-baserte polymerklebemiddel i en konsentrasjon på 5-40 % [g/g].
- 15 I henhold til enda en ytterligere utvikling av oppfinnelsen inneholder det transdermale system stoffer som forbedrer gjennomtrengeligheten av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i human hud.
- I henhold til oppfinnelsen er det gjennomtrengningsfremmende stoffet for det transdermale system valgt fra gruppen som består av fettalkoholer, fettsyrer, fettsyreestere, fettsyreamider, glyserin eller derivater derav, N-metylpyrrolidon, terpenier eller terpeniderivater.
- 20 I henhold til en utforming av oppfinnelsen er det gjennomtrengningsfremmende stoffet i det transdermale terapeutiske system oleinsyre eller oleylalkohol.
- I henhold til oppfinnelsen er den hydrofile polymer i det transdermale system fordelaktig polyvinylpyrrolidon, et kopolymer av vinylpyrrolidon og vinylacetat, polyetylenglykol, polypropylenglykol eller et kopolymer av etylen og vinylacetat.
- 25 I en ytterligere utforming er den hydrofile polymer i det transdermale system inneholdt i det aktive stoffholdige matrikslaget i form av oppløselig polyvinylpyrrolidon og ved en konsentrasjon på 1,5-5 % (g/g).
- I henhold til oppfinnelsen kan det transdermale system ytterligere inneholde inerte fyllmaterialer i matriks for å forbedre bindekraften.
- 30 Det transdermale terapeutiske system kan fremstilles som beskrevet i detalj i utformingseksemplene i EP 1 033 978 B1.
- Et farmasøytisk produkt i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter et rygglag som er inert med hensyn på matrikskomponentene, et selvklebende matrikslag som omfatter en effektiv mengde av rotigotin eller rotigotinhidroklorid og en beskyttende film som skal fjernes før anvendelse.
- 35

Utformingseksempel 1

Polyakrylatsystem med (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol

5 66 g av en 50 % oppløsning av Eudragit E100 i etylacetat blir satt til 264 g av en oppløsning av et polyakrylatklebemiddel med et faststoffinnhold på 50 %, og en følgende tilsetning av 36 g oleylalkohol, hvoretter massen blir homogenisert ved omrøring.

10 89,65 g av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol blir deretter oppløst i 200 ml av metyletylketon og blir satt til den ovennevnte masse under omrøring. Når massen er homogenisert blir den belagt på en silikonisert polyesterfilm ved å bruke en egnet bstrykningskniv. Tykkelsen av den fuktige filmen skal dimensjoneres slik at den påfølgende fjerning av oppløsningsmidlet ved hjelp av tørking i 30 min. ved 50°C, resulterer i en beleggsvekt på 60 g/m².

15 Den tørkede matriksfilm er nå laminert med en 13 µm tykk polyesterfilm. Det avsluttede plaster blir nå stemplet ut av det resulterende plasterlaminat i en ønsket størrelse og blir pakket i pakkeposer.

20 Konsentrasjonen av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i platermatriks er 30,8 %. Egnede polyakrylatklebemidler er f.eks. Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353 og Durotak 387-2516, alle fra National Starch & Chemical.

Utformingseksempel 2

Silikonsystem med (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol

25 18 g av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol oppløst i 40 g etanol blir satt til 24 g av en 25 % oppløsning av Kollidon 90F og massen blir homogenisert. 251 g av en oppløsning av et aminmotstandsdyktig silikonklebemiddel som har et faststoffinnhold på 70 % blir deretter tilsatt denne massen og massen blir homogenisert ved ytterligere omrøring.

30 Massen blir deretter belagt på en polyesterfilm tilveiebragt med et klebemiddel (Scotchpak 1022) ved å bruke en egnet bstrykningskniv med en tykkelse som resulterer i en beleggsvekt på 50 g/m² etter fjerning av oppløsningsmidlet ved hjelp av tørking i 30 min. ved 50°C.

Den tørkede matriksfilm blir nå laminert med en 13 µm tykk polyesterfilm. De ferdige plastre blir stemplet ut av det resulterende plasterlaminatet i en ønsket størrelse og pakket i pakkeposer.

35 Konsentrasjonen av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol-base i platermatriks er 9 %.

Egnede aminresistente silikonklebemidler er f.eks. BIO-PSA Q7-4301 og BIO-PSA Q7-4201, begge fra Dow Corning.

Utformingseksempel 3

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

Massen blir deretter belagt på en egnet polyesterfilm tilveiebragt med et klebemiddel for å produsere platermatriks og oppløsningsmidlet blir fjernet ved
 15 hjelp av tørking i 20 min. ved 50°C. Beleggsvekten til den tørkede matriksfilmen er 80 g/m².

Den tørkede matriksfilmen blir laminert med en 23 µm tykk polyesterfilm. De individuelle plastre blir stemplet ut av det fullstendige laminatet.

I henhold til oppfinnelsen er det endelig eksepsjonelt fordelaktig å anvende et silikonbasert transdermalt terapeutisk system som må inneholde minst én
 20 aminoresistent silikonforbindelse som hovedkomponenten.

Silikonforbindelsen er normalt et trykksensitivt klebemiddel eller en blanding derav og danner en matriks i hvilke de andre komponentene i TDS er innstøpt. Videre bør klebemidlet(ene) fortrinnsvis være farmasøytisk akseptable slik at de er biokompatible, ikke-sensitiserende og ikke-irriterende for huden. Særlig
 25 fordelaktige silikonklebemidler for anvendelse i henhold til oppfinnelsen bør videre møte følgende krav:

- at klebemidlet er holdbart og har sammenbindbare egenskaper i nærvær av fuktighet eller svette innenfor normale temperaturfluktuasjoner,
- god kompatibilitet med rotigotin så vel som med andre bærere brukt i
 30 formuleringen, særlig bør ikke klebemidlet reagere med amingruppen til rotigotin.

Det har blitt vist at trykksensitive klebemidler av den typen som danner et oppløselig polykondensert polydimetylsiloksan (PDMS)/harpiksnettverk, er hydroksyendegruppene beskyttet, f.eks. med trimetylsilyl (TMS) grupper, og er
 35 spesielt nyttige i henhold til oppfinnelsen. Foretrukne klebemidler av denne typen er BIO-PSA trykksensitive silikonklebemidler fremstilt av Dow Corning, særlig Q7-

4201 og Q7-4301 kvaliteter. Andre silikonklebemidler kan imidlertid benyttes på samme måte.

- I tillegg, og fortrinnsvis er et silikonbasert transdermalt terapeutisk system også tilveiebragt i henhold til oppfinnelsen for samme anvendelse, som omfatter to eller flere silikonharpikser som klebende hovedkomponenter. Det kan være fordelaktig at en slik blanding av silikonklebemidler omfatter minst ett klebemiddel med høy klebrighet og minst ett klebemiddel med middels klebrighet for å sikre en optimal balanse mellom god klebrighet og lav kuldefluks. Utstrakt kuldefluks kan føre til altfor mykt plaster som lett kleber seg til pakkematerialet eller til pasientens klær.
- En slik blanding av klebemidler synes videre å være spesielt nyttig for å oppnå et effektivt transdermalt terapeutisk system. En blanding av de ovenfor nevne aminresistente trykksensitive silikonklebemidler Q7-4201 (middels klebrighet) og Q7-4301 (høy klebrighet) i ca. like mengder har vist seg å være spesielt nyttig i henhold til oppfinnelsen.
- I en ytterligere foretrukket utforming omfatter det silikonbaserte transdermale terapeutiske system et oppløsende middel. Forskjellige surfaktantliknende eller amfifile stoffer kan anvendes som oppløselighetsfremmende midler. De bør være farmasøytisk akseptable og godkjent for anvendelse i legemidler. Det er fordelaktig hvis det oppløsningsfremmende midlet også forårsaker en forbedring i sammenbindingen av det transdermale terapeutiske system. Et spesielt foretrukket eksempel på et slikt oppløselighetsfremmende middel er oppløselig polyvinylpyrrolidon. Polyvinylpyrrolidon er kommersielt tilgjengelig f.eks. under handelsnavnet Kollidon® (Bayer AG). Andre eksempler inkluderer kopolymerer av polyvinylpyrrolidon og vinylacetat, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glyserin og fettsyreestere av glyserin eller kopolymerer av etylen og vinylacetat.

Det silikonbaserte transdermale terapeutiske system inneholder mindre enn 1 vekt% av uorganiske silikater for anvendelse i henhold til oppfinnelsen, det er mest foretrukket at det er fullstendig fritt for uorganiske silikater.

- Vanninnholdet i det transdermale terapeutiske system for anvendelse i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis så lavt at fordamping av vann ikke er nødvendig under produksjonen av TDS. Vanninnholdet i et nylig fremstilt plaster er typisk mindre enn 2 vekt% og er fortrinnsvis 1 vekt% eller mindre.

- I en spesielt foretrukket utforming i henhold til oppfinnelsen har det transdermale terapeutiske system et overflateareal på 10-30 cm², fortrinnsvis 5-20 cm². Det er underforstått at en TDS som har et overflateareal på f.eks. 20 cm² er farmakologisk ekvivalent til og kan byttes ut med to 10 cm² plaster eller fire 5 cm² plastre som har den samme mengde av legemiddel pr. cm². Overflatearealene spesifisert i foreliggende søknad skal derfor forstås som å relateres til den totale overflate av alle TDS samtidig anvendt til en pasient.

Tilveiebringelse og anvendelse av én eller flere transdermale terapeutiske systemer i henhold til oppfinnelsen har den farmakologiske fordel over en oral terapi at doktoren som er ansvarlig kan titrere den optimale dosen for pasienten rimelig kvikt, individuelt og nøyaktig, f.eks. ved ganske enkelt å øke antallet eller

5 størrelsen av plastre som gis til pasienten.

Hvis et syv-dagers plaster er ønsket er høyere mengder av legemiddel generelt nødvendig. Det ble funnet at et rotigotininnhold i området fra ca. 0,4-0,5 vekt% er spesielt fordelaktig siden det bruker optimalt legemidlet inneholdt i TTS, dvs. mengden av legemiddel som forblir i TTS etter administrering er bare meget lav.

10 Dosen administrert ved å bruke en slik TTS er normalt 50 % eller mer av den mengden legemiddel som opprinnelig var inneholdt i TTS, og kan være så høy som 80-90 %.

Det faktum at det silikonbaserte transdermale terapeutiske system beskrevet i henhold til oppfinnelsen forårsaker en signifikant terapeutisk virkning på symptomene til Restless Leg Syndrom selv med overflatearealer på 10-20 cm², særlig mindre enn 10 cm², og med lave mengder av legemiddel på ca. 0,4-0,5 mg/cm², spesielt 0,45 g/cm², må bli sett på som en ytterligere fordel ved oppfinnelsen.

15

Det transdermale terapeutiske system brukt i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis et plaster med en kontinuerlig klebende matriks som inneholder legemidlet minst i dets sentrale del. Transdermale ekvivalenter til slike plaster er imidlertid også omfattet av oppfinnelsen, dvs. en utforming hvori legemidlet blir plassert i en inert men ikke-klebende silikonmatriks i den sentrale del av TTS og en klebende del strekker seg langs kantene av plasteret.

20

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte til å behandle RLS, hvori et transdermalt terapeutisk system som har et overflateareal på 5-20 cm² blir applisert til en pasient.

25

Oppfinnelsen og den beste utformingen vil beskrives i mer detalj nedenfor.

Utformingseksempel 4

30 Et transdermalt terapeutisk system som bruker en kombinasjon av trykksensitive silikonklebemidler ble fremstilt som følger.

(-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol-hydroklorid (rotigotinhydroklorid, 150 g) ble tilsatt en oppløsning av 17,05 g NaOH i 218 g etanol (96 %). Den resulterende blanding ble rørt i ca. 10 min. 23,7 g

35 natriumfosfatbufferoppløsning (8,35 g av Na₂HPO₄x2H₂O og 16,07 g av NaH₂PO₄x2H₂O i 90,3 g vann) ble deretter tilsatt. Uoppløselige eller utfelte stoffer ble adskilt fra blandingen ved hjelp av filtrering. Filtratet ble vasket med 60,4 g

etanol (96 %) for å oppnå en partikkelfri etanoloppløsning av rotigotin i fri baseform.

Oppløsningen av rotigotin i fri baseform (346,4 g) i etanol (35 % G/G) ble blandet med 36,2 g etanol (96 %). Den resulterende oppløsning ble blandet inntil den var
 5 homogeen med 109 g av en etanoloppløsning som inneholder 25 vekt% av polyvinylpyrrolidon (KOLLIDON® 90F), 0,077 vekt% flytende natriumbisulfittoppløsning (10 vekt%), 0,25 vekt% av askorbylpalmitat og 0,63 vekt% av DL-alfa-tokoferol. 817,2 g av et aminmotstandsdyktig, sterkt klebende
 10 silikonklebemiddel (BIO-PSA® Q7-4301, fremstilt av Dow Corning) (74 vekt% oppløsning i heptan), 851,8 g av en aminresistent middels klebrig silikonklebemiddel (BIO-PSA® Q7-4201, fremstilt av Dow Corning) (71 vekt% oppløsning i heptan) og 205,8 g av petroleumseter (heptan) ble tilsatt blandingen og alle komponentene ble omrørt inntil en homogen dispersjon var oppnådd.

Dispersjonen ble applisert på et egnet polyesterfrigjøringslag (SCOTCHPAK®
 15 1022) ved å bruke en egnet bstrykningskniv og oppløsningsmidlene ble kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer på opptil 80°C i ca. 30 min. og en medikamentholdig klebemidelmatriks som har en beleggingsvekt på 50 g/m² ble således oppnådd. Den tørkede matriksfilmen ble laminert med en polyestertype
 20 ryggfilm (SCOTCHPAK® 1109). De individuelle plastre ble stemplet ut av de ferdigstilte laminatene i de ønskede størrelser (f.eks. 5 cm², 10 cm², 20 cm², 30 cm²) og ble forseglet i poser under nitrogenstrøm.

Følgende tabell viser sammensetning i mg/20 cm² av et transdermalt terapeutisk system i henhold til oppfinnelsen, som inneholder en kombinasjon av silikontype PSA.

Komponenter i sammensetningen	Mengde (mg)
Rotigotinbase	9,00
Polyvinylpyrrolidon	2,00
Silikon BIO-PSA® Q7-4301	44,47
Silikon BIO-PSA® Q7-4201	44,46
Askorbylpalmitat	0,02
DL-alfa-tokoferol	0,05
Natriummetabisulfitt	0,0006
Beleggingsvekt på matriks	50 g/m ²

25 Kliniske tester

Rotigotin TDS fremstilt i henhold til utformingseksempel 4 ble undersøkt i placebokontrollert, dobbeltblinde, randomiserte kliniske tester ved flere sentra og inkluderte, i en trearmet undersøkelse med parallelle grupper, 63 pasienter som led av middels til meget alvorlige ideopatiske sykdommer som Restless Leg Syndrom.

Gjennomsnittlig alder på pasientene var 58,3 år. Randomisering i de tre behandlingsgruppene ble adekvat balansert med hensyn på kjønn, alder og alvorlighet av tidligere sykdommer.

- 5 Pasienten ble behandlet med rotigotin TDS etter gradvis og fullstendig avslutning av foreliggende terapi med L-dopa og et brudd i terapien (utvasking) på 7 ± 4 dager.

- 10 Over behandlingsperioden på åtte (8) dager, ble pasientene i én gruppe behandlet med 5 cm² TDS og pasientene i en annen gruppe ble behandlet med 10 cm² TDS. Ved hjelp av sammenligning ble pasientene i pasientgruppen behandlet med placebo TDS. Alle gruppene mottok fire plastre som en kombinasjon av verum- og placebo-plastre. Den første gruppen mottok f.eks. en kombinasjon av to 2,5 cm² verumplastre og to placebo-plastre og den andre gruppen mottok fire 2,5 cm² verumplastre. Placebogruppen mottok fire placebo-plastre. En 2,5 cm² TDS omfattet en rotigotinmengde på 1,125 mg. 5 cm² inneholdt derfor en rotigotinmengde på 2,25 mg og en 10 cm² TDS inneholdt 4,5 mg. Ca. 50 % av det aktive stoff (tilsynelatende dose) rotigotin ble frigjort til de individuelle pasientene fra de respektive overnevnte aktiv stoff holdige TDS innen 24 timer.

Det ble funnet at en effektiv lettelse av symptomene på Restless Leg Syndrom i pasientene som lider av denne sykdom ble oppnådd etter bare én (1) uke. Pasienten mottok ingen andre legemidler som var effektive mot RLS på dette tidspunkt.

- 20 Som et resultat av den forutspesifiserte primære effektiviteten forandret aktiviteten og den motoriske evne i dagliglivet seg, i henhold til den generelt aksepterte graderingsskala fra International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG), mellom den initiale verdi og evaluering ved avsluttet behandling (8. dag).

- 25 IRLSSG måler og kategoriserer de følgende kliniske parametere i pasienter med Restless Leg Syndrom på basis av ti spørsmål.

1. Hvordan vil du gradere totalt RLS-ubehaget i dine armer eller ben?

0 = ingen = ingen symptomer

1 = milde

2 = moderate

- 30 3 = betydelige

4 = meget alvorlige symptomer

2. Hvordan vil du totalt gradere behovet for å bevege seg rundt på grunn av RLS-symptomene?

0 = intet

- 35 1 = mildt

2 = moderat

3 = betydelig

4 = høyt

3. Hvor mye lettelse fra RLS armer- eller benubehag opplevde du totalt ved å bevege deg rundt?

- 5 0 = intet RLS-ubehag skulle lettes
 1 = fullstendig eller nesten fullstendig
 2 = moderat
 3 = lett
 4 = intet

10 4. Hvor alvorlig var din søvnforstyrrelse på grunn av RLS-symptomer?

- 0 = ingen
 1 = mild
 2 = moderat
 3 = betydelig
 4 = høy

15 5. Hvor alvorlig var din tretthet eller søvnighet i løpet av dagen på grunn av dine RLS-symptomer?

- 0 = ingen
 1 = milde
 2 = moderate
 3 = betydelige
 4 = alvorlige

6. Hvor alvorlig var din RLS som en helhet?

- 25 0 = ingen
 1 = mild
 2 = moderat
 3 = betydelig
 4 = alvorlig

7. Hvor ofte får du RLS-symptomer?

- 30 0 = aldri
 1 = av og til (dvs. 1 i løpet av siste 7 dager)
 2 = noen ganger (dvs. 2-3 i de siste 7 dager)
 3 = ofte (dvs. 4-5 i løpet av de siste 7 dager)
 4 = meget ofte (dvs. 6-7 i løpet av de siste 7 dager)

35 8. Når du hadde RLS-symptomer, hvor alvorlig var de i gjennomsnitt?

0 = ingen

1 = milde (dvs. i mindre enn 1 time i en 24 timers periode)

2 = moderate (dvs. 1-3 timer i en 24 timers periode)

3 = betydelige (dvs. i 3-8 timer i en 24 timers periode)

5 4 = alvorlige (dvs. i 8 eller flere timer i en 24 timers periode)

9. Hvor alvorlig totalt var virkningen av dine RLS-symptomer på din evne til å utføre dagliglivet, f.eks. å føre et tilfredsstillende familie-, privat-, akademisk- eller arbeidsliv?

0 = ingen

10 1 = mild

2 = moderat

3 = betydelig

4 = høy

15 10. Hvor alvorlig var dine sinnsstemningsforstyrrelser på grunn av RLS-symptomer - var du sint, nedtrykt, trist, engstelig eller irritabel?

0 = intet

1 = mild

2 = moderat

3 = betydelig

20 4 = alvorlig

Den totale IRLSSG-gradering er bestemt fra de individuelle verdiene som følger:

25 En initial verdi for hver pasient som deltar i undersøkelsene blir først bestemt. Dette blir nemlig gjort ved å legge sammen de individuelle IRLSSG-parameterverdiene på dag 0, dvs. før behandling. IRLSSG-verdiene i løpet av behandlingen blir deretter sammenlignet med denne initiale verdi og forandringer med hensyn på den initiale verdi blir registrert. Avslutningsvis blir gjennomsnittlig forbedring av IRLSSG-verdien på dag 8 sammenlignet med den initielle verdien bestemt ved å ta gjennomsnittet av alle testpersonene. Den resulterende verdi blir referert til som FAS (fullt analysesett) randomisert gjennomsnittlig forandring fra den initiale

30 verdien av den totale IRLSSG-gradering. Uttrykket "randomisert" angir at pasienten ble randomisert på forhånd på en dobbelt blind måte med hensyn på de forskjellige forutbestemte doser.

35 Pasienter som lider av sykdommen Restless Leg Syndrom er kjent å erfare en relativt sterk placebovirkning, dvs. selv i tilfelle av placebobehandling forbedret IRLSSG-verdiene til pasientene med Restless Leg Syndrom seg til en viss grad. Det er derfor viktig å sammenligne enhver virkning av medikamentbehandlingen med vurdering av IRLSSG-forbedringen oppnådd med en placebobehandling over

samme periode. Den avsluttende evaluering av forbedringen ble derfor utført i forhold til virkningen av en placebobehandling over samme periode.

Resultater

- 5 Det var en signifikant, doserelatert forbedring i IRLSSG-verdier mellom den initiale verdien og verdien 8 dager etter anvendelse av en TDS i henhold til oppfinnelsen. Sammenlignet med placebogruppen utviste spesielt gruppen behandlet med en TDS som har en rotigotinmengde på 4,5 mg (tilsynelatende dose 2,25 mg) terapeutisk spesielt gunstige IRLSSG-verdier. Dette resultat kan ses fra følgende tabell.

Størrelse på plasteret (TDS)	Mengde av rotigotin	Reduksjon av gjennomsnittlig IRLSSG-verdi sammenlignet med placebobehandling på dag 8	p (enhelet)
5 cm ²	2,25 mg	3,6	0,09
10 cm ²	4,5 mg	6,3	0,04

- 10 Verdien referert til som "p" i ovenstående tabell representerer den enhelede p-verdi oppnådd ved den statistiske vurderingen av testdata.

- 15 Ved avslutning av åtte-dagers behandlingen rapporterte begge pasientgrupper at nesten alle de subjektive symptomene så som prikking, kramper, smerter i bena, rastløshet i bena i løpet av natten og problemer med å falle i søvn eller å forbli i søvn ikke lenger eksisterte eller var blitt redusert til et tolererbart minimum slik at kvaliteten på dagliglivet ikke lenger var negativt påvirket.

Avhengig av den administrerte dose av det aktive stoffet rotigotin rapporterte pasientene videre at de bare i meget mild grad eller ikke i det hele tatt led av tretthet i løpet av dagen, ikke noe kvalme, svimmelhet, oppkast eller søvnløshet osv.

- 20 Rotigotin ble generelt godt tolerert når det ble administrert ved å bruke TDS i henhold til oppfinnelsen.

Hudreaksjoner på applikasjonsstedet var generelt meget milde.

Konklusjoner

- 25 De ovennevnte resultatene viser for første gang i en dobbeltblind placebokontrollert undersøkelse at en dopaminagonist (rotigotin) administrert transdermalt én gang daglig fører til en klar klinisk forbedring hos pasienter med Restless Leg Syndrom ved middels til alvorlige stadier og er godt tolerert. En fordel med denne medikasjonen kunne spesielt fastslås hos pasienter hvis RLS-symptomer ble mer intense i løpet av dagen.

- 30 Det var ikke mulig opptil nå å oppnå et slikt resultat med oralt administrerte legemidler i en monoterapi, hvorved til og med en forbedring av IRLSSG-verdien

på 2 sammenlignet med placebo kan betraktes som en suksess. En forbedring med over 3 eller 6 eller flere enheter utgjør derfor en enda større terapeutisk fordel og er således foretrukket i henhold til oppfinnelsen.

Langtidsundersøkelse

- 5 En langtidsundersøkelse på over fire (4) måneder eller 120 dager ble utført ved å bibeholde den overnevnte kliniske undersøkelsesmodellen.

Rotigotin TDS fremstilt i henhold til utformingseksempel 4 ble igjen anvendt.

- 10 Undersøkelsen ble utført på en placebokontrollert, dobbeltblind og randomisert måte som en trearmet undersøkelse med parallelle grupper med tolv (12) pasienter som led av middels til meget alvorlig ideopatiske plager med Restless Leg Syndrom.

Gjennomsnittlig alder på pasientene var 60 år. Randomisering i de tre behandlingsgruppene ble adekvat balansert med hensyn på kjønn, alder og alvorlighet av tidligere sykdommer.

- 15 Pasientene ble behandlet med rotigotin TDS etter gradvis og fullstendig avslutning av den pågående terapi med L-dopa og et av avbrudd i terapien (washout) på 8 ± 4 dager.

- 20 Over varigheten av behandlingen på fire (4) måneder ble pasienter i én gruppe behandlet med 5 cm² TDS, pasientene i en annen gruppe ble behandlet med 10 cm² TDS og ved hjelp av sammenligning ble pasientene i placebogruppen behandlet med placebo TDS. 5 cm² TDS hadde en rotigotinmengde på 2,25 mg og 10 cm² TDS hadde en mengde på 4,5 mg. 50 % av det aktive stoff (tilsynelatende dose) rotigotin ble frigjort til de individuelle pasientene fra de respektive overnevnte aktiv stoff holdige TDS innenfor 24 timer.

- 25 Det ble funnet at en effektiv lettelse av symptomene på Restless Leg Syndrom i pasienter som lider av denne sykdom ble oppnådd etter bare én (1) uke. Pasientene mottok ingen andre legemidler som var effektive mot RLS på dette tidspunkt.

- 30 Som et resultat av den forutbestemte primære effektiviteten forandret aktivitetene og motorikken i dagliglivet seg, i henhold til den generelle aksepterte graderingsskala fra International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG), mellom den initiale verdien og en avsluttende behandlingsevaluering (120. dag).

IRLSSG-målene, som beskrevet ovenfor, kategoriserer de kliniske parametere hos pasienter med Restless Leg symptomer på basis av 10 spørsmål.

Resultater

- 35 Det var en signifikant doserelatert forbedring i IRLSSG-verdiene mellom den initiale verdi og den oppnådd 120 dager etter applikasjon av en TDS i henhold til

oppfinnelsen. Sammenlignet med placebogruppen, utviste særlig gruppen behandlet med en TDS som har en rotigotinmengde på 4,5 mg (tilsynelatende dose 2,25 mg) terapeutisk spesielt gunstige IRLSSG-verdier.

5 Ved avslutning av 120 dagers behandling rapporterte begge pasientgrupper at alle de subjektive symptomene og problemene med å falle i søvn eller å forbli i søvn ikke lenger eksisterte eller var blitt redusert til et minimum slik at deres livskvalitet ikke lenger var negativt påvirket. Det var ingen signifikant forsterkning. IRLSSG-verdien i gruppen behandlet med en TDS som har 2,25 mg rotigotin var 12,8 og var 15,7 i gruppen behandlet med en TDS som har 4,5 mg rotigotin.

10 Avhengig av den administrerte dose av det aktive stoff rotigotin, rapporterte pasienter videre at i løpet av behandlingen led de meget mildt av eller ikke led i det hele tatt av tretthet i løpet av dagen, ingen kvalme, ingen svimmelhet, ikke oppkast eller søvnløshet, etc.

15 Rotigotin var generelt vel tolerert når det ble administrert ved å bruke TDS i henhold til oppfinnelsen.

Hudreaksjoner på applikasjonsstedet var generelt meget milde. Hvis det var nødvendig ble TDS applisert på et annet sted på huden. Det tidligere applikasjonsstedet ble raskt redusert og kunne anvendes ved ytterligere behandling.

Konklusjoner

20 De ovennevnte resultatene viser for første gang i en dobbeltblind, placebokontrollert, langtidsundersøkelse at en dopaminagonist (rotigotin) administrert transdermalt én gang daglig er godt tolerert og sikker og forårsaker en signifikant klinisk forbedring hos pasienter med Restless Leg Syndrom av middels til alvorlig grad.

25 Det var ikke mulig opptil dags dato å oppnå et slikt resultat med oralt administrerte legemidler i en monoterapi, hvori imidlertid en forbedring i IRLSSG-verdi på 2 sammenlignet med placebo kan betraktes som en suksess. En forbedring med 10 eller flere enheter utgjør derfor en enda større terapeutisk fordel og er således foretrukket i henhold til oppfinnelsen.

30 Undersøkelsen viser spesielt effektiviteten til administrasjonsformen i henhold til oppfinnelsen til å lindre sykdommen hos pasienter som lider av RLS, i hvilke en økning i RLS-plager som skyldes forskjellige tidligere medikasjon kunne observeres.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol til fremstilling av et legemiddel for transepikutan behandling av Restless Leg Syndrom.
- 5 2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvori legemidlet er egnet for å anvende 0,5-10 mg aktivt stoff pr. dag.
3. Anvendelse som angitt i krav 1 eller 2, hvori legemidlet er et transdermalt terapeutisk system (TDS) som omfatter et rygglag som er inert med hensyn på komponentene i matriks, et selvklebende matrikslag som inneholder (-)-5,6,7,8-
10 tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol og en beskyttende film som skal fjernes før anvendelse, hvori nevnte matrikslag:
 - a) inneholder som basis et ikke-vandig akrylat- eller silikonbasert polymert klebemiddel,
 - b) som har en oppløselighet på ≥ 5 % (g/g) for den fri base (-)-5,6,7,8-
15 tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol, og
 - c) inneholder den fri base (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i en effektiv mengde.
4. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori matriks inneholder mindre enn 0,5 % (g/g) av uorganiske silikatpartikler.
- 20 5. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori matriks inneholder mindre enn 0,05 % (g/g) av uorganiske silikatpartikler.
6. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori det akrylatbaserte polymere klebemiddel omfatter minst to av de følgende monomerer:
akrylsyre, akrylamid, heksylakrylat, 2-etylheksylakrylat, hydroksyetylakrylat,
25 oktylakrylat, butylakrylat, metylakrylat, glysidylakrylat, metakrylsyre, metakrylamid, heksylmetylakrylat, 2-etylheksylmetakrylat, oktylmetakrylat, metylmetakrylat, glysidylmetakrylat, vinylacetat eller vinylpyrrolidon.
7. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori det silikonbaserte polymere klebemiddel inneholder tilsetninger til å forbedre oppløseligheten av (-)-5,6,7,8-
30 tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol i form av hydrofile polymerer eller glyserin eller glyserinderivater.
8. Anvendelse som angitt i krav 6 eller 7, hvori (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol er inneholdt i det akrylatbaserte polymere klebemiddel i en konsentrasjon på 10-35 % (g/g) eller i det silikonbaserte polymere
35 klebemiddel i en konsentrasjon på 5-40 % (g/g).

9. Anvendelse som angitt i krav 8, hvori TDS inneholder stoffer som forbedrer gjennomtrengeligheten av (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftol inn i human hud, valgt fra gruppen som består av fettalkoholer, fettsyrer, fettsyreestere, fettsyreamider, glyserin eller derivater derav, N-metylpyrrolidon, terpener eller terpenderivater.
10. Anvendelse som angitt i krav 9, hvori det gjennomtrengelighetsfremmende stoff er oleinsyre eller oleylalkohol.
11. Anvendelse som angitt i krav 7, hvori det hydrofile polymer er polyvinylpyrrolidon, en kopolymer av vinylpyrrolidon og vinylacetat, polyetylenglykol, polypropylenglykol eller en kopolymer av etylen og vinylacetat.
12. Anvendelse som angitt i krav 11, hvori den hydrofile polymer er oppløselig polyvinylpyrrolidon og er inneholdt i en konsentrasjon på 1,5-5 % (g/g) i det aktivt stoffinneholdende matrikslag.
13. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori TDS omfatter en blanding av minst ett silikonklebemiddel med høy klebrighet og minst ett silikonklebemiddel med middels klebrighet.
14. Anvendelse som angitt i krav 13, hvori TDS videre omfatter et solubiliseringsmiddel.
15. Anvendelse som angitt i krav 14, hvori solubiliseringsmidlet er oppløselig polyvinylpyrrolidon.
16. Anvendelse som angitt i et av kravene 13-15, hvori TDS inneholder mindre enn 1 vekt% av uorganiske silikater.
17. Anvendelse som angitt i krav 16, hvori TDS er fri for uorganiske silikater.
18. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori TDS har en størrelse på 5-20 cm² og inneholder 0,4-0,5 mg/cm² av rotigotin som den aktive komponent i sin matriks, som primært omfatter en blanding av minst to aminresistente silikonklebemidler.
19. Anvendelse som angitt i krav 3, hvori legemiddelet er et silikonbasert transdermalt terapeutisk system som har et overflateareal på 5-20 cm² og som inneholder 0,1-3,15 mg/cm² av rotigotin som den aktive komponent for fremstilling av et anti-Restless Leg syndrom legemiddel som, i henhold til graderingsskalaen fra International Restless Leg Syndrome Study (IRLSSG) fører til en forbedring på 2 enheter eller mer i humane pasienter som lider av Restless Leg Syndrom sammenlignet med en placebobehandling etter minst åtte dagers applikasjon.