



(12) PATENT

(19) NO

(11) 334187

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

| | | | | | |
|------|------------|---|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr | 20050770 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2003.07.28 PCT/EP2003/08319 |
| (22) | Inng.dag | 2005.02.11 | (85) | Videreføringssdag | 2005.02.11 |
| (24) | Løpedag | 2003.07.28 | (30) | Prioritet | 2002.07.30, EP, 02016864 |
| (41) | Alm.tilgj | 2005.02.11 | | | |
| (45) | Meddelt | 2014.01.13 | | | |
| (73) | Innehaver | UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, DE-40789 MONHEIM, Tyskland | | | |
| (72) | Oppfinner | Hans-Michael Wolff, Richard-Wagner Strasse 2, DE-40789 MONHEIM, Tyskland Dietrich Wilhelm Schacht, Dürener Strasse 396, DE-50935 KÖLN, Tyskland Mike Hannay, An Sionnach Rua, IE- KNOCKAVEELISK, WOODSTOWN COUNTY WATERFORD, Irland | | | |
| (74) | Fullmektig | Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge | | | |

| | | |
|------|-----------------------|---|
| (54) | Benevnelse | Forbedret transdermalt leveringssystem |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen. |
| (57) | Sammendrag | |

Det er beskrevet et forbedret transdennalt leveringssystem (TDS) som omfatter et rygglag inert til komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder et aminfunksjonelt legemiddel og en beskyttende foil eller ark som skal fjernes før anvendelse, kjennetegnet ved at den selvklebende matriks består av en fast eller halvfast semipermeabel polymer (1) hvori et aminfunksjonelt legemiddel i sin frie baseform er blitt inkorporert, (2) som er mettet med det aminfunksjonelle legemiddel og inneholder nevnte legemiddel som et flertall av mikroreservoarer i matriks, (3) som er meget permeabel for den fri basen til det aminofunksjonelle legemiddel, (4) som er impermeabelt for den protonerte form av det aminfunksjonelle legemiddel (5) hvori den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen til matriks. Nevnte TDS tilveiebringer en forsterket fluks av det aminfunksjonelle legemiddel gjennom TDS/hudgrensesnittet.

Den foreliggende oppfinnelse angår et forbedret transdermalt leveringssystem for aminfunksjonelle legemidler. Videre angår oppfinnelsen et transdermalt leverings-
system (TDS) for anvendelse i terapi. Til dags dato har forskjellige transdermale
leveringssystemer (TDS) for administrering av aminfunksjonelle legemidler, så som
5 rotigotin og mange andre blitt beskrevet. WO 94/07468 beskriver en TDS som
inneholder rotigotinhidroklorid som aktivt stoff i en tofasematriks, som er
essensielt dannet av et hydrofobt polymert materiale som den kontinuerlige fase og
en dispers hydrofil fase inneholdt deri og som hovedsakelig inneholder legemidlet
og hydrert silika. Silikaen er sagt å forsterke den maksimalt mulige opplasting av
10 TDS med det hydrofile salt. Videre inneholder formuleringen i WO 94/07468
vanligvis ytterligere hydrofobe oppløsningsmidler, gjennomtrengningsfremmende
stoffer, dispergeringsmidler og særlig et emulgerende middel som er nødvendig for
å emulgere den vandige oppløsning av den aktive komponent i den lipofile
polymere fase. Et TDS fremstilt ved å bruke et slikt system er blitt testet på friske
15 personer og Parkinsons pasienter. Ingen tilfredsstillende legemiddelplasmanivåer
ble imidlertid oppnådd.

Forskjellige andre TDS er blitt beskrevet i WO 99/49852. TDS brukt i denne
patentsøknaden omfatter et rygglag, inert med hensyn på bestanddelene i matriks, et
selvklebende matrikslag som inneholder en effektiv mengde av rotigotinhidroklorid
20 eller rotigotin, som inneholder en betydelig mengde av rotigotinhidroklorid (> 5 %
vekt/vekt), og en beskyttende film, som skal fjernes før anvendelse. Matriks-
systemet er sammensatt av et ikke-vandig polymert klebesystem, basert på akrylat
eller silikon, med en oppløselighet for rotigotin på minst 5 % vekt/vekt. Nevnte
matriks er blitt beskrevet som å være essensielt fri for uorganiske silikatpartikler.
25 Til og med TDS beskrevet i WO 99/49852 er imidlertid ikke fullkommen med tanke
på de oppnåbare flukshastigheter av legemiddel over human hud.

I TDS i henhold til WO 94/07468 og mange beslektede søknader ble passive
diffusjonsmembraner anvendt.

Imidlertid, idet huden må ses som en meget effektiv barriere for de fleste
30 legemiddelkandidater er en slik type av membrankontrollerte systemer mer eller
mindre begrenset i praksis til transdermal levering av aktive substanser som viser en
meget høy hudpermeabilitet. I tillegg må spesifikke krav med hensyn på
legemiddelfrigjøringskinetikk møtes, så som kontaktlevering over flere dager.

En hensikt med foreliggende oppfinnelse er å kontrollere (dvs. å kanalisere/
35 manøvrere) transporten av et legemiddelstoff mot og gjennom huden fra et
legemiddelreservoar, for derved å forsterke fluksen av legemiddelstoffet gjennom
TDS/hudgrensesnittet.

En ytterligere hensikt og side ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en
egnet sammensetning og fremstillingsfremgangsmåter for polymere matriser i TDS

som fører til forsterket levering av svakt basiske aminer, til og på tvers av huden ved:

(i) å forhindre tilbakediffusjon av legemiddeldelen som er ionisert i huden i henhold til dens pKa-verdi - fra hudvev inn i TDS,

5 (ii) å gi kontinuerlig levering av den aktive forbindelse gjennom stratum corneum ikke bare via de vanlige mer lipofile ruter (f.eks. intracellulært), men også gjennom hydrofile porer (f.eks. ekrine svettekjertler).

Disse hensikter er løst ved å tilveiebringe en TDS som omfatter et rygglag som er inert til komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder et aminfunksjonelt legemiddel og en beskyttende foil eller ark som skal fjernes før
10 anvendelse, kjennetegnet ved at den selvklebende matriks består av et fast eller halvfast semipermeabelt polymer,

(1) hvori et aminfunksjonelt legemiddel og dens fri baseform er blitt inkorporert,

15 (2) som er mettet med det aminfunksjonelle legemidlet og inneholder nevnte legemiddel som et flertall av mikroreservoarer i matriks,

(3) som er meget permeabelt for den fri basen til det aminfunksjonelle legemidlet,

20 (4) som er impermeabelt for den protonerte form av det aminfunksjonelle legemiddel,

(5) hvor den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen på matriks.

Kort beskrivelse av figurene

25 Fig. 1 viser virkningen av protonering av legemidler i den semipermeable matriks på legemiddelabsorpsjon.

Fig. 2 viser effekten av størrelsesdistribusjonen til mikroreservoarene i den halvsemipermeable matriks på legemiddelabsorpsjonen.

30 Fig. 3 viser virkningen av å redusere mengden av protonert form av legemidlet i den semipermeable matriks og redusere størrelsen av mikroreservoarene på legemiddelabsorpsjonen.

Fig. 4 viser et mikroskopbilde av en konvensjonell TDS.

Fig. 5 viser et mikroskopbilde av TDS i henhold til oppfinnelsen.

35 Fig. 6 viser effekten av å redusere mengden av den protonerte form av legemidlet i den semipermeable matriks og å redusere størrelsen av mikroreservoarene på in vitro hudgjennomtrengning av legemidlet.

Fig. 7 viser en sammenligning av in vitro hudgjennomtrengning av legemidlet for TDS i henhold til oppfinnelsen og en akrylatpasert TDS.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en TDS for aminfunksjonelle legemidler som tilveiebringer en høy stabil flukshastighet av det aminfunksjonelle legemiddel over TDS/hudgrensesnittet.

Overraskende ble det funnet at legemiddelfrigjøringssegenskapene til TDS som har en silikontype klebende matriks som inneholder et aminfunksjonelt legemiddel kan signifikant forsterkes ved:

(1) å minimalisere mengden av det aminfunksjonelle legemidlet som er tilstede i protonert form (saltform);

(2) å inkorporere det aminfunksjonelle legemidlet i et flertall av mikroreservoarer i den selvklebende matriks som består av en fast eller halvfast semipermeabel polymer.

Effekten av de ovenfor beskrevne midler på legemiddelfrigjøringssegenskapene til rotigotin in vivo er illustrert i fig. 1, 2 og 3. Den relative legemiddelabsorpsjon in vivo var høyest for prøven i henhold til oppfinnelsen; økning av størrelsen av mikroreservoarene og/eller mengden av legemiddelsaltrester i TDS førte til en mer langsom initial legemiddelfrigjøring.

Basert på ovennevnte funn ble den foreliggende oppfinnelse utført.

Ved å bruke TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse kan en stor transport av det aminfunksjonelle legemiddel fra silikonmatriks inn i det ytterste hudlag oppnås. Følgelig blir plasmaverdier av det aminfunksjonelle legemiddel tilstrekkelig til å tillate en rimelig forventning om at en effektiv behandling med disse legemidler med færre bivirkninger kan tilveiebringes.

Det skal forstås at betegnelsen "behandling" i sammenheng med foreliggende søknad er ment å beskrive en behandling eller en lettelse av symptomene til sykdommene som kan behandles med de aminfunksjonelle legemidler som er nyttige i denne oppfinnelsen. Behandlingen kan være av terapeutisk eller profylaktisk natur.

I en foretrukket utforming har det aminfunksjonelle legemiddel inkorporert i TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse en oktanol/vann delingskoeffisient $\log P \geq 2,8$ ved pH 7,4. I en annen foretrukket utforming har det aminfunksjonelle legemiddel en pKa på 7,4-8,4. I en spesielt foretrukket utforming har det aminfunksjonelle legemiddel en oktanol/vann delingskoeffisient $\log P \geq 2,8$ ved pH 7,4 og en pKa på 7,4-8,4. pKa-verdien kan måles ved standard fremgangsmåter. En spesielt foretrukket fremgangsmåte er potensiometrisk titrering av vandige

legemiddelopløsninger (uten tilsetning av organiske samopløsningsmidler) ved romtemperatur.

5 Oktanol/vann delingskoeffisientene (oktan-1-ol/vann delingskoeffisienter) blir bestemt ved pH 7,4, 37°C og en ionestyrke på 0,15 i en egnet bufferopløsning i henhold til fremgangsmåte beskrevet av E. Miyamoto et al. (E. Miyamoto et al. "Physico-chemical Properties of Oxybutynin" *Analyst* (1994), 119, 1489-1492).

10 Særlig foretrukne aminfunksjonelle legemidler er dopamin D2 agonister, som er nyttige f.eks. til behandling av Parkinsons sykdom. Særlig foretrukne dopamin D2 reseptoragonister er aminotetralinforbindelser, så som 5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl-2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftalenol (INN: rotigotin).

15 Andre eksempler for særlig foretrukne aminfunksjonelle legemidler er N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)-4-piperidiny]-propanamid (INN: fentanyl) som er nyttig til behandling av smerte og kolinantikolinerge legemidler som utøver en anti-spasmodisk virkning på glatte muskler og inhiberer muskarinvirkningen av acetylkolin på glatte muskler. Eksempler på slike antikolinerge legemidler som er nyttige i foreliggende oppfinnelse er 4-dietylamino-2-butynyl fenylsykloheksylglykolat (INN: oksybutynin) og 2-[3-(diisopropylamino)-fenylpropyl]-4-(hydroksymetyl)-fenylisobutyrat (INN: fesoterodin). Oksybutynin og fesoterodin er nyttige til behandling av urininkontinens.

20 Det skal forstås av en person med kunnskap på området at de aminfunksjonelle legemidler, så som rotigotin, fentanyl, oksybutynin og fesoterodin alle kan eksistere i forskjellige isomere former. Det skal forstås at i dette tilfellet kan det aminfunksjonelle legemiddel være enhver enkelt isomer eller en blanding av forskjellige isomerer. Hvis den aminfunksjonelle gruppen inneholder asymmetriske karbon-
25 atomer, kan hver enkel enantiomer eller en blanding av enantiomerer anvendes. Rotigotin, fentanyloksybutynin og fesoterodin inneholder alle ett asymmetrisk karbonatom. Følgelig kan S- eller R-enantiomeren eller racematet eller enhver annen enantiomerblanding av disse forbindelser anvendes som det aminfunksjonelle legemiddel.

30 I det minste en del av det aminfunksjonelle legemidlet er inneholdt i et flertall av mikroreservoarer fordelt i den selvklebende matriks til TDS i henhold til oppfinnelsen. Dette ekskluderer ikke og vil normalt til og med implisere at en viss fraksjon av det aminfunksjonelle legemiddel er oppnådd i det faste eller halvfaste semipermeable polymer til matriks i sin metningskonsentrasjon.

35 I foreliggende beskrivelse er "mikroreservoarer" ment å forstås som partikkelformede, romlig og funksjonelt adskilte rom som består av rent legemiddel eller en blanding av legemiddel og krystalliseringsinhibitor, som er dispergert i den selvklebende (polymere) matriks. Fortrinnsvis inneholder den selvklebende matriks 10^3 -

10⁹ mikroreservoarer pr. cm² av sin overflate, særlig foretrukket er 10⁶-10⁹ mikroreservoarer pr. cm².

5 Det aminfunksjonelle legemiddel blir inkorporert i den selvklebende matriks i sin frie baseform. Dette ekskluderer ikke fullstendig nærvær av en residualsaltform av det aminfunksjonelle legemiddel i den avsluttende TDS. Saltformen av det aminfunksjonelle legemiddel bør imidlertid være inneholdt i den selvklebende matriks i den avsluttende TDS i en mengde på fortrinnsvis mindre enn 5 %, mer fortrinnsvis mindre enn 2 %, særlig mindre enn 1 % (vekt/vekt).

10 Hvis det aminfunksjonelle legemiddel er tilstede i den selvklebende matriks i sin protonerte (salt) form, vil den ikke frigjøres av den selvklebende matriks. Således kan mengden av saltformen av det aminfunksjonelle legemiddel bestemmes ved å utføre en legemiddelopløsningsstest i henhold til "Paddle over Disk"- fremgangsmåten som beskrevet i de Forente Staters Pharmacopoeia (United States Pharmacopoeia/New Formulary (USP25/NF20), Chapter 724, "Drug Release", 15 United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 20852, USA (2002)), ved å bruke følgende betingelser: oppløsningsmedium: 900ml fosfatbuffer pH 4,5; temperatur justert til 32 ± 0,5°C; skovlerotasjonshastighet: 50 rpm; prøvetider: henholdsvis 0,5, 1, 2 og 3 timer. Økningen i den eluerte legemiddelkonsentrasjonen kan anvendes for å beregne mengden av uprotonert legemiddel i 20 matriks.

Mengden av saltformen av det aminfunksjonelle legemiddel kan reduseres f.eks. ved å redusere vanninnholdet til massen som inneholder legemidlet og organisk(e) oppløsningsmiddel(ler). I en spesielt foretrukket utforming av oppfinnelsen blir vanninnholdet redusert under fremstilling til fortrinnsvis mindre enn 0,4 % 25 (vekt/vekt), mer fortrinnsvis mindre enn 0,1 % av massen.

Et ytterligere trinn som kan tas for å redusere mengden av saltformen av det aminfunksjonelle legemiddel er å isolere den frie baseformen til det aminfunksjonelle legemiddel i fast form før fremstilling av TDS. Hvis den frie base til det aminfunksjonelle legemiddel blir fremstilt in situ under fremstilling av TDS 30 ved å nøytralisere et syreaddisjonssalt vil en viss rest av den ioniserte legemiddelformen forbli i den polymere matriks (vanligvis > 5 % (vekt/vekt) og opptil ca. 10 %). Derfor vil en slik in situ fremstilling av den fri baseformen generelt ikke være egnet for praktisering av den foreliggende oppfinnelse.

35 Den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen til matriks, fortrinnsvis opptil 70 % av matrikstykkelsen, særlig fortrinnsvis 5-60 % av matrikstykkelsen. For eksempel vil en tykkelse på matriks på 50 µm tilsvare en maksimal diameter for mikroreservoarene i området fortrinnsvis opptil 35 µm. Betegnelsen "maksimal diameter" er ment å forstås som diameteren til mikroreservoarene i én dimensjon (x-, y-, eller z-dimensjon), som er den største.

Det er klart for personen med kunnskap på området at i tilfelle av sfæriske diametere tilsvarer den maksimale diameter mikroreservoarenes diameter. I tilfelle av mikroreservoarene som imidlertid ikke er dannet i form av kuler - dvs. av forskjellige geometriske former - kan x-, y- og z-dimensjonene variere i stor grad.

- 5 Som den maksimale diameter til mikroreservoarene i tverrsnittretningen til matriks, dvs. mellom frigjøringsoverflaten og rygglaget, er mindre enn tykkelsen til matriks, blir direkte kontakt mellom huden og de basiske mikroreservoarene som inneholder det aminfunksjonelle legemiddel unngått, hvis ikke totalt forhindret. På grunn av den lett sure pH til huden fører direkte kontakt mellom huden og mikro-
- 10 reservoarene i matriks til protonering av det aminfunksjonelle legemiddel, for derved å ødelegge semipermeabiliteten til matriks.

- I en særlig foretrukket utforming av oppfinnelsen er gjennomsnittlig diameter til mikroreservoarene som inneholder de aminofunksjonelle legemidler fordelt i matriks i området fra 1-40 %, enda mer fortrinnsvis 1-20 %, av tykkelsen til den
- 15 legemiddeloplastede selvklebende matriks. For en eksempelvis tykkelse av matriks på 50 μm tilsvarer dette en gjennomsnittlig diameter på mikroreservoarene i området fra fortrinnsvis 0,5-20 μm . Betegnelsen "gjennomsnittlig diameter" er definert som gjennomsnittlig verdi av x,y,z-gjennomsnittlige diametere for alle mikroreservoarer. Målpunktstørrelsen kan justeres ved innholdet av faststoffer
- 20 og viskositeten til den legemiddelholdige beleggingsmassen.

- De maksimale og gjennomsnittlige diametere til mikroreservoarene så vel som antall mikroreservoarer pr. overflateareal av den selvklebende matriks kan bestemmes som følger: frigjøringslaget blir fjernet fra TDS og den frie klebende
- 25 overflate blir undersøkt med et lysmikroskop (Leica mikroskop type DM/RBE utstyrt med et kamera type Basler A 113C). Målingen blir utført ved tilfeldig polarisert lysanalyse ved å bruke et mikroskop med 200x forstørrelse. En billedanalyse blir utført ved å bruke programvaren Nikon Lucia_Di, versjon 4.21, som resulterer i gjennomsnittlige og maksimale diametere for hver prøve.

- TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse er av "matriks" typen. I en slik matriks
- 30 type TDS blir legemidlet dispergert i et polymert lag. TDS av matrikstypen i sin enkleste versjon omfatter en én-fase (monolag) matriks. De består av et rygglag, en selvklebende matriks som inneholder det aktive middel og en beskyttende foil eller ark som fjernes før anvendelse.

- Versjoner som er mer kompliserte omfatter flerlagede matrikser, hvori legemidlet
- 35 kan inneholdes i én eller flere ikke-klebende polymere lag. TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis et én-fase (monolag) matriksystem.

Den faste eller halvfaste semipermeable polymeren i den selvklebende matriks må tilfredsstillende følgende krav:

1. Tilstrekkelig oppløselighet og permeabilitet for den frie baseform av det aminfunksjonelle legemiddel.
2. Impermeabilitet for den protonerte form av det aminfunksjonelle legemiddel.

I en særlig foretrukket utforming av oppfinnelsen er den selvklebende matriks fri for partikler som kan absorbere salter av det aminfunksjonelle legemiddel på TDS/hudgrensesnittet. Eksempler på partikler som kan absorbere salter av det aminfunksjonelle legemiddel på TDS/hudgrensesnittet inkluderer silika. Slike partikler som kan absorbere salter av det aminfunksjonelle legemiddel kan representere diffusjonsbarrierer for den frie baseform av legemidlet og kan resultere i dannelsen av kanaler som induserer noe permeabilitet til den selvklebende matriks for den protonerte form av legemidlet. Slike utforminger er derfor ufordelaktig for praktisering av oppfinnelsen.

Den selvklebende matriks i TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse består av en fast eller halvfast semipermeabel polymer. Vanligvis vil denne polymeren være et trykksensitivt klebemiddel (PSA) eller en blanding av slike klebemidler. Det (de) trykksensitive legemiddel(ler) danner en matriks i hvilken den aktive ingrediens og de andre komponentene til TDS er inkorporert.

Klebemidlet brukt i foreliggende oppfinnelse bør fortrinnsvis være farmasøytisk akseptabelt på den måte at det er biokompatibelt, ikke-sensitiviserende og ikke-irriterende for huden. Særlig fordelaktige klebemidler for anvendelse i foreliggende oppfinnelse bør videre møte følgende krav:

1. Bibeholde klebende og samklebende egenskaper i nærvær av fuktighet eller perspirasjon, under normale temperaturvariasjoner,
2. God kompatibilitet med det aminfunksjonelle legemiddel, så vel som med de andre eksipientene brukt i formuleringen.

Skjønt forskjellige typer av trykksensitivt klebemiddel kan anvendes i den foreliggende oppfinnelse er det foretrukket å anvende lipofile klebemidler som har både en lav legemiddel- og lav vannabsorpsjonskapasitet. Særlig foretrukket har klebemidlene oppløselighetsparametere som er lavere enn de til de aminfunksjonelle legemidler. Slike foretrukne trykksensitive klebemidler for anvendelse i TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse er silikontype trykksensitive klebemidler. Særlig foretrukne trykksensitive klebemidler for anvendelse i TDS i henhold til oppfinnelsen er av den type som danner en oppløselig polykondensert polydimetylsiloksan (PDMS)/harpiksnettverk, hvori hydroksygruppene er dekket med f.eks. trimetylsilyl (TMS)-grupper. Foretrukne klebemidler av denne type er BIO-PSA silikontrykksensitive klebemidler fremstilt av Dow Corning, særlig Q7-4201 og Q7-4301 kvaliteter. Andre silikonklebemidler kan imidlertid også anvendes.

I en ytterligere og særlig foretrukket side blir to eller flere silikonklebemidler brukt som de viktigste klebende komponenter. Det kan være fordelaktig hvis en slik blanding av silikonklebemidler omfatter en blanding av silikontrykksensitive klebemidler med høy klebeevne som omfatter polysiloksan med en harpiks og et trykksilikon type trykksensitivt klebemiddel med middels klebeevne som omfatter polysiloksan med en harpiks.

Klebeevne er blitt definert som den egenskapen som setter et klebemiddel i stand til å danne en binding med overflaten til et annet materiale ved kort kontakt under lett trykk (se f.eks. "Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine", ASTM D2979-71 (1982); H. F. Hammond i D. Satas "Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" (1989), 2. utgave, kapittel 4, Van Nostrand Reinhold, New York, side 38).

Middels klebeevne til et silikontrykksensitivt klebemiddel angir at den nærmeste binding til overflaten til et annet materiale er svakere sammenlignet med silikonklebemiddel med høy klebeevne. Høye gjennomsnittlige harpiks/polymerforhold er ca. 60/40 for middels klebeevne klebemidler, mens den er ca. 55/45 for høy klebeevne klebemidler. Det er kjent for personen med kunnskap på området at både bånd- og reologiske egenskaper blir signifikant påvirket av harpiks/polymerforholdet (K.L. Ulman og R.P. Sweet "The Correlation of Tape Properties and Rheology" (1998), Information Brochure, Dow Corning Corp., USA).

En slik blanding som omfatter silikontype trykksensitive klebemidler med høy og middels klebeevne som omfatter polysiloksan med en harpiks er fordelaktig ved at det tilveiebringer den optimale balansen mellom god klebeevne og liten kaldfluks. Utstrakt kaldfluks kan resultere i et altfor mykt plaster som lett kleber seg til pakken eller til pasientens klær. Videre synes en slik blanding å være spesielt nyttig for å oppnå høyere plasmanivåer. En blanding av de ovennevnte Q7-4201 (middels klebeevne) og Q7-4301 (høy klebeevne) viste seg å være spesielt nyttig som en matriks for TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse.

I en ytterligere foretrukket utforming inkluderer TDS ytterligere en krystalliseringsinhibitor. Flere surfaktanter eller amfile stoffer kan anvendes som krystalliseringsinhibitorer. De bør være farmasøytisk akseptable og godkjent for anvendelse i legemidler. Et særlig foretrukket eksempel på en slik krystalliseringsinhibitor er oppløselig polyvinylpyrrolidon som er kommersielt tilgjengelig, f.eks. under varemerket Kollidon® (Bayer AG). Andre egnede krystalliseringsinhibitorer inkluderer kopolymerer av polyvinylpyrrolidon og vinylacetat, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glyserol og fettsyreestere av glyserol eller kopolymerer av etylen og vinylacetat.

Anordningen i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter ytterligere et rygglag som er inert til komponentene i matriks. Dette rygglaget er en film som er

impermeabel for de aktive forbindelser. En slik film kan bestå av polyester, polyamid, polyetylen, polypropylen, polyuretan, polyvinylklorid eller en kombinasjon av de ovennevnte materialer. Disse filmer kan eller kan ikke være belagt med en aluminiumfilm eller med aluminiumdamp. Tykkelsen av rygglaget kan være mellom 10 og 100 μm , fortrinnsvis mellom 15 og 40 μm .

TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter videre en beskyttende foil eller et ark som vil fjernes umiddelbart før anvendelse, dvs. umiddelbart før TDS vil bringes i kontakt med huden. Den beskyttende foilen eller arket kan bestå av polyester, polyetylen eller polypropylen som kan eller kan ikke være belagt med aluminiumfilm eller aluminiumdamp eller fluorpolymerer. Typisk varierer tykkelsen av en slik beskyttende foil eller et ark fra mellom 50-150 μm . For å fasilitere fjerning av den beskyttende foilen eller arket når det er ønskelig å anvende TDS'en, kan den beskyttende foil eller arket omfatte separate beskyttende foiler eller ark som har overlappende kanter, lik den type brukt i flesteparten av de konvensjonelle plasterye.

I en foretrukket utforming av foreliggende oppfinnelse har TDS et basalt overflateareal på 5-50 cm^2 , særlig på 10-30 cm^2 . Det skal forstås uten at det blir sagt at en anordning som har et overflateareal på f.eks. 20 cm^2 er farmakologisk ekvivalent til og kan utveksles med to 10 cm^2 anordninger eller fire 5 cm^2 anordninger som har samme legemiddelinhold pr. cm^2 . Således skal overflate-arealene som angitt heri forstås å referere seg til den totale overflaten av alle anordningene samtidig administrert til en pasient.

Å tilveiebringe og anvende én eller flere TDS i henhold til oppfinnelsen har den farmakologiske fordel over oral terapi at legen kan titrere den optimale dose for den individuelle pasient relativt hurtig og nøyaktig, f.eks. ved ganske enkelt å øke antallet eller størrelsen på anordningen gitt til pasienten. Således kan den optimale individuelle dose ofte bli bestemt etter en tidsperiode på bare ca. 3 uker med små bivirkninger.

Et foretrukket innhold av det aminfunksjonelle legemiddel i TDS i henhold til oppfinnelsen er i området fra 0,1-2,0 mg/cm^2 . Enda mer foretrukket er 0,20-1,0 mg/cm^2 . Hvis et 7 dagers plaster er ønsket, vil generelt høyere legemiddelinhold være nødvendig.

Anordningen brukt i foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis et plaster som har en kontinuerlig klebende matriks i minst dens senterdel som inneholder legemidlet. Transdermale ekvivalenter til slike plasterye er imidlertid på samme måte omfattet av den foreliggende oppfinnelse, dvs. en utforming hvor legemidlet er i en inert men ikke-klebende matriks i senterdelen av anordningen og er omgitt av en klebende del langs kantene.

TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse blir fremstilt ved en fremstillingsprosess som omfatter å fremstille et legemiddelbelastet klebemiddel, belegging, tørking eller avkjøling og laminering for å få totalproduktet, å konvertere laminatet inn til plasterenheter ved hjelp av kutting og pakking.

- 5 Oppfinnelsen og den beste måte å utføre den på vil forklares mer detaljert i de følgende ikke-begrensede eksempler.

OPPFINNELSESEKSEMPEL 1 (meget lavt saltinnhold, små mikroreservoarer)

- 10 252,6 g rotigotin fri base blir oppløst i 587,8 g etanol 100 % vekt/vekt og blandet med 222,2 g etanoloppløsning som inneholder 25 % vekt/vekt polyvinylpyrrolidon (Kollidon F 90), 0,11 % vekt/vekt vandig natriumbisulfittoppløsning (10 % vekt/vekt), 0,25 % askorbylpalmitat og 0,62 % DL- α -tokoferol. Til den homogene blanding blir 1692,8 g BIO-PSA Q7 4301 (73 % vekt/vekt), 1691,6 g BIO-PSA Q7 4201 (73 % vekt/vekt) og 416,3 g petroleumseter tilsatt og alle komponentene ble omrørt i minst 1 time for å få en homogen dispersjon.

- 15 For å fremstille platermatriks blir dispersjonen belagt på et egnet frigjøringsark (f.eks. Scotchpak 1022) og oppløsningsmidler blir kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer opptil 80°C for å oppnå en legemiddelholdig klebende matriks på 50 g/m² beleggingsvekt. Den tørkede matriksfilm blir laminert med en polyestertype ryggfoil som er silikonisert på innsiden og aluminiumdampbelagt på den motsatte side.
- 20

De individuelle plastre blir stemplet ut av det fullstendige laminat og blir forseglet i poser under nitrogengjennomstrømning.

- 25 Rotigotin inneholdt i matriks ble kvantitativt frigjort etter 3 timer i legemiddel-oppløsningstesten i henhold til "Paddle over Disk"-fremgangsmåten som beskrevet i USP ved å bruke betingelsene beskrevet ovenfor. Dette resultatet angir at den oppnådde TDS var fullstendig fri for rotigotinhidroklorid.

Den gjennomsnittlige størrelse av mikroreservoarene i TDS var ca. 10 μ m med typiske størrelser i området fra 5-35 μ m. Et mikroskopisk bilde av den oppnådde TDS er vist i fig. 5.

- 30 KOMPARATIVT EKSEMPEL 1 (høyt saltinnhold, små mikroreservoarer)

- 35 2400 g rotigotinhidroklorid blir tilsatt en oppløsning av 272,8 g NaOH i 3488 g etanol (96 %). Den resulterende blanding ble omrørt i ca. 10 min. Deretter ble 379,2 g av natriumfosfatbufferoppløsning (27,6 g Na₂HPO₄·2H₂O) og 53,2 g NaH₂PO₄·2H₂O i 298,5 g vann) tilsatt. Uoppløselige eller utfelte faststoffer ble separert fra blandingen ved filtrasjon. Filteret ble rensert med 964 g etanol (96 %) for å oppnå en partikkelfri etanoloppløsning av rotigotin essensielt i form av den frie base.

Rotigotinoppløsningen (6150 g) i etanol (30 % vekt/vekt) ble blandet med 407 g etanol (96 %). Den resulterende oppløsning ble blandet med 1738,8 g a en etanoloppløsning som inneholder 25 vekt% polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 90F), 0,11 vekt% vandig natriumbisulfittoppløsning (10 vekt%), 0,25 vekt% askorbyl-
 5 palmitat og 0,62 vekt% DL-alfa-tokoferol inntil homogenitet. Til blandingen ble 13240 g av et aminresistent silikonklebemiddel med høy klebeevne (BIO-PSA® Q7-4301, fremstilt av Dow Corning) (73 vekt% oppløsning i heptan), 13420 g av et aminresistent silikonklebemiddel med middels klebeevne (BIO-PSA® Q7-4201, fremstilt av Dow Corning) (72 vekt% oppløsning i heptan), og 3073 g petroleumeter
 10 tilsatt og alle komponentene ble omrørt inntil en homogen dispersjon ble oppnådd.

Dispersjonen ble belagt på et egnet polyesterfrigjøringsark (SCOTCHPAK® 1022) med en egnet legekkniv og oppløsningsmidlene ble kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer opptil 80°C i ca. 30 min. for å oppnå en legemiddelholdig klebe-
 15 middelmatriks på 50 g/m² beleggingsvekt. Den tørkede matrিক্ষfilm ble laminert med en polyestertype ryggfoil (SCOTCHPAK® 1109). De individuelle plastre ble stemplet ut av det fullstendige laminat i de ønskede størrelser (f.eks. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) og forseglet i poser under nitrogengjennomstrømning.

Bare ca. 95 % av rotigotinet inneholdt i matriks ble frigjort etter 3 timer i legemiddeloppløsningstesten i henhold til "Paddle over Disk" fremgangsmåte som
 20 beskrevet i USP ved å bruke betingelsene beskrevet ovenfor. Således inneholdt den oppnådde TDS ca. 5 % (vekt/vekt) av protonert rotigotin.

Den gjennomsnittlige størrelsen på mikroreservoarene i TDS var ca. 15 µm med typiske størrelser i området fra 10-20 µm.

SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL 2 (høyt saltinnhold, store mikroreservoarer)
 25 150 g rotigotinhidroklorid ble tilsatt til en oppløsning av 17,05 g NaOH i 218 g etanol (96 %). Den resulterende blanding ble omrørt i ca. 10 min. Deretter ble 23,7 g natriumfosfatbufferoppløsning (8,35 g Na₂HPO₄x2H₂O og 16,07 g NaH₂PO₄x2H₂O i 90,3 g vann) tilsatt. Uoppløselige eller utfelte faststoffer ble
 30 adskilt fra blandingen ved filtrasjon. Filteret ble rensert med 60,4 g etanol (96 %) for å oppnå en partikkelfri etanoloppløsning av rotigotin essensielt i form av den fri base.

Rotigotinoppløsningen (346,4 g) i etanol (35 % vekt/vekt) ble blandet med 36,2 g etanol (96 %). Den resulterende oppløsning ble blandet med 109 g av en etanolisk oppløsning som inneholder 25 vekt% polyvinylpyrrolidon (KOLLIDON® 90F),
 35 0,077 vekt% vandig natriumbisulfittoppløsning (10 vekt%), 0,25 vekt% askorbylpalmitat og 0,63 vekt% DL-alfa-tokoferol inntil homogen. Til blandingen ble 817,2 g av et aminresistent silikonklebemiddel med høy klebeevne (BIO-PSA® Q7-4301, fremstilt av Dow Corning) (74 vekt% oppløsning i heptan), 851,8 g av et

aminresistent silikonklebemiddel med middels klebeevne (BIO-PSA[®] Q7-4201, fremstilt av Dow Corning) (71 vekt% oppløsning i heptan), og 205,8 g petroleum-eter (heptan) tilsatt, og alle komponentene ble omrørt inntil en homogen dispersjon var oppnådd.

- 5 Dispersjonen ble belagt på et egnet polyesterfrigjøringsark (SCOTCHPAK[®] 1022) med en egnet legeknav og oppløsningsmidlene ble kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer opptil 80°C i ca. 30 min. for å oppnå en legemiddelholdig klebende matriks på 50 g/m² beleggingsvekt. Den tørkede matriksfilm ble laminert med en polyestertype ryggfoil (SCOTCHPAK[®] 1109). De individuelle plastre ble stemplet ut av det fullstendige laminatet i de ønskede størrelser (f.eks. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) og forseglet i poser under nitrogengjennomstrømning.

- 15 På grunn av de store mikroreservoarene i TDS-matriks var det mulig å oppløse rotigotinsaltene ved direkte kontakt med oppløsningsmediet. Således var det ikke mulig å bestemme mengden av den protonerte form av rotigotin. Dette angir at den maksimale diameter til mikroreservoarene var større enn tykkelsen til matriks.

Den gjennomsnittlige størrelsen på mikroreservoarene i TDS var ca. 50 µm med typiske størrelser i området fra 20-90 µm. Et mikroskopbilde av den oppnådde TDS er vist i fig. 4.

- 20 Idet rotigotin ble frigjort fra rotigotinhydroklorid på en måte lik i sammenlignings-eksempel 1 kan man konkludere med at den oppnådde TDS også inneholdt 5 % (vekt/vekt) av rotigotin i sin protonerte form.

SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL 3 (akrylatype formulering)

- 25 En blanding av 50,5 g rotigotinhydroklorid og 28,6 g natriumtrisilikat i 95 g metyletylketon ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Deretter ble 17,9 g oleinalkohol, 128,6 g av en akryltype klebemiddelopløsning (51,4 % vekt/vekt i etylacetat; varemerke Durotak[®] 387-2287 fra NATIONAL STARCH & CHEMICAL), 33,0 g EUDRAGIT[®] E100 (fra ROEHM PHARMA) (50 % vekt/vekt oppløsning i etylacetat) og 45,0 g etylacetat tilsatt, og massen ble homogenisert mekanisk.

- 30 Dispersjonen ble belagt på et egnet silikonisert prosessark (Hostaphan[®] RN 100), og oppløsningsmidlene ble inndampet ved 50°C i 30 min., for derved å oppnå en matriksvekt på 60 g/m². Den tørre film ble laminert med en egnet polyesterfoil (Hostaphan[®] RN 15). Individuelle plastre som har en ønsket størrelse på (f.eks. 20 cm²) ble stemplet ut av det resulterende laminat og forseglet i poser under nitrogengjennomstrømning.
- 35

EKSEMPEL 2In vivo legemiddelabsorpsjonstest

For å overvåke absorpsjonen av det aminfunksjonelle legemiddel i human hud ble følgende eksperiment utført. Testen ble utført med TDS oppnådd i eksempel 1 så vel som i sammenlignende eksempler 1 og 2.

Plasmakonsentrasjonstidsprofilen ved forskjellige testtidspunkt ble bestemt i farmako-kinetiske studier som involverer (A) 14 friske mannlige personer (TDS i sammenlignende eksempler 2 og 3) eller (B) 30 friske mannlige personer (TDS i eksempel 1 og sammenlignende eksempel 1). Undersøkelsene ble utført ved å følge en åpen enkeltdose randomisert (B) tohalet eller (A) trehalet overkrysningskonstruksjon.

Individuelle konsentrasjoner av rotigotin ble bestemt ved hjelp av væskechromatografi og massespektroskopi. Den nedre grense for kvantifiseringen (LOQ) var 10 pg/ml.

Legemiddelabsorpsjonen ble beregnet fra plasmakonsentrasjonsdata i henhold til Wagner-Nelson-fremgangsmåten (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (red.) "Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data" i Clinical Pharmacokinetics, sider 480-483, Williams & Wilkins, 1995), 100 % = absorpsjonshastighet etter 48 timer; plasteranvendelsestid var 24 timer.

En sammenligning av fluksen gjennom human hud for de forskjellige TDS undersøkt er vist i fig. 1, 2 og 3.

I fig. 1 er rotigotinabsorpsjon for prøven oppnådd i eksempel 1 som inneholder intet salt (○) sammenlignet med prøven oppnådd i sammenlignende eksempel 1 som inneholder ca. 5 % (vekt/vekt) av rotigotinhydroklorid (●). Sammenligningen i fig. 1 viser klart at legemiddelabsorpsjon etter plasteranvendelse avhenger av restsaltinnholdet i den semipermeable matriks og er signifikant forbedret ved å redusere mengden av den protonerte form av det aminfunksjonelle legemiddel tilstede i matriks.

Fig. 2 viser effekten av størrelsesfordelingen av mikroreservoarene fordelt i den semipermeable matriks ved å sammenligne prøven oppnådd i sammenlignende eksempel 1 som har en gjennomsnittlig mikroreservoarstørrelse på ca. 15 µm og typiske størrelser mellom 10 og 20 µm (●) med prøven oppnådd i sammenlignende eksempel 2 som har en gjennomsnittlig mikroreservoarstørrelse på ca. 50 µm og typiske størrelser mellom 20 og 90 µm (▲). Fra denne sammenligning kan det deduseres at å redusere størrelsen til matriksreservoarene øker signifikant fluksen gjennom human hud.

En sammenligning mellom TDS i eksempel 1 (○) og sammenlignende eksempel 2 (▲) er vist i fig. 3. Denne sammenligning angir klart at fluksen gjennom human hud er signifikant forsterket ved å redusere saltinnholdet og å redusere størrelsen til mikroreservoarene.

5 EKSEMPEL 3

In vitro diffusjonseksperiment med transdermale legemiddelleveringssystemer

Testen ble utført med et smørbrød bestående av påfølgende understøttende adskillelsesmembran, hud og TDS. Aktivt stoff som har diffundert fra TDS gjennom huden og/eller membranen oppløses i en mottakervæske som kontinuerlig passerer direkte under membranen; mottakervæsken ble oppsamlet i rør i en fraksjonsoppsamler; og fraksjonene ble analysert for sitt innhold av rotigotin. Fluksen av aktivt stoff gjennom huden ble beregnet ved å korrigere for innflytelsen til adskillelsesmembranen.

Diffusjonscellen beskrevet i Tanojo et al. (Tanojo et al., "New design of a flow through permeation cell for in vitro permeation studies across biological membranes" Journal of Controlled Release (1997), 45, 41-47) ble brukt for å utføre eksperimentet.

En flaske som inneholder akseptorvæsken og de monterte diffusjonscellene ble plassert i et temperaturkontrollert vannbad ($32,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Mottakervæsken ble kontinuerlig pumpet fra flasken gjennom PTFE-rør ved hjelp av en peristaltisk pumpe, passert gjennom diffusjonscellene hvor diffusjonen finner sted og ble deretter transportert via PTFE-rør til reagensrør som var plassert i en fraksjonsoppsamler.

Det nødvendige antall skiver ble stemplet ut fra TDS ved å bruke en sirkelkniv. Human hud, skåret ut til en tykkelse på 200-300 μm fra fersk giverhud (lagring ≤ 36 timer ved 4°C) med en dermatom (som skal refereres til som hud) ble spredt ut på laboratoriefilm i petriskåler. Ved å bruke sirkelkniven ble det nødvendige antall skiver stemplet ut. En membranskive ble sentrert på hver celleoverflate. Hudskivene ble spredt ut på membranskivene på celleoverflatene ved hjelp av pinsetter. En skive fra TDS blir applisert på hver celle, og cellene ble montert. Eksperimentet ble deretter utført på en måte lik den beskrevet i Tanojo et al. ovenfor.

Etterpå ble rørene som inneholdt den oppsamlede fraksjonen veid og innholdet i hvert rør ble analysert ved å bruke HPLC.

Dette eksperimentet ble utført for TDS fra eksempel 1 så vel som sammenlignende eksempler 2 og 3.

Fig. 6 viser in vitro hudgjennomtrengningsprofilen for TDS fra eksempel 1 (●) sammenlignet med TDS fra sammenlignende eksempel 2 (○).

Fig. 7 viser in vitro gjennomtrengningsprofilen for TDS fra eksempel 1 (●) sammenlignet med akrylat TDS fra sammenlignende eksempel 3 (○).

5 Det er klart fra dataene oppnådd at fluks gjennom human hud kan bli signifikant forsterket ved å kontrollere størrelsen på mikroreservoarene i TDS mens samtidig å tilveiebringe en semipermeabel matriks, som er meget permeabel for den frie base til det aminfunksjonelle legemiddel mens den er impermeabel for dets protonerte form.

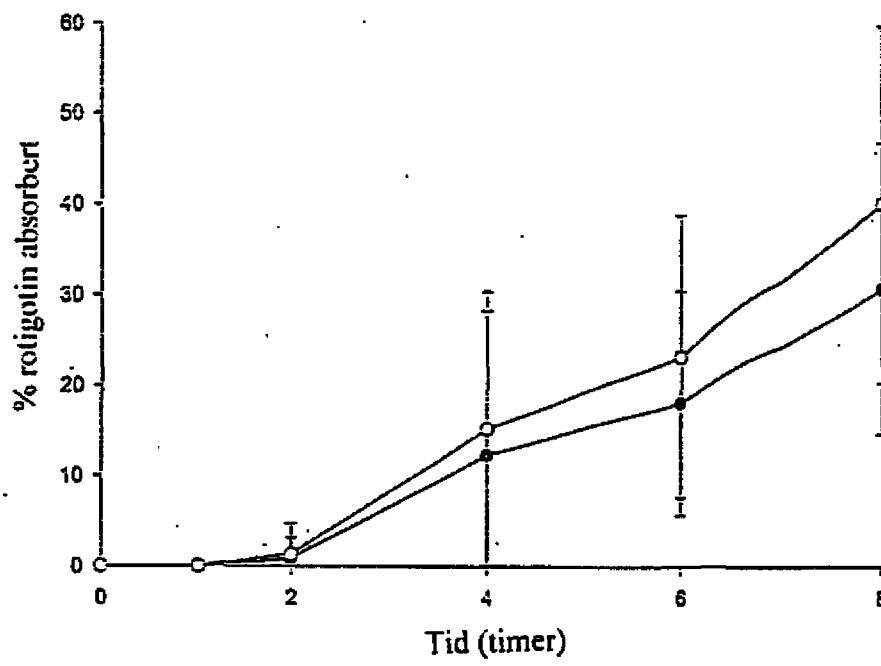
PATENTKRAV

1. Transdermalt leveringssystem (TDS) som omfatter et rygglag inert til komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder et aminfunksjonelt legemiddel og en beskyttende foil eller ark som skal fjernes før
5 anvendelse,
karakterisert ved at den selvklebende matriks består av en fast eller halvfast semipermeabel polymer,
(1) hvori et aminfunksjonelt legemiddel i sin fri baseform er blitt inkorporert,
10 (2) som er mettet med det aminfunksjonelle legemiddel og inneholder nevnte legemiddel som et flertall av mikroreservoarer i matriks,
(3) som er meget permeabelt for den fri basen til det aminfunksjonelle legemiddel,
(4) som er impermeabelt for den protonerte form av det aminfunksjonelle
15 legemiddel,
(5) hvori den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen til matriks.
2. TDS som angitt i krav 1,
karakterisert ved at den gjennomsnittlige diameter til mikroreservoarene
20 er i området fra 0,5-20 μm .
3. TDS som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at det aminofunksjonelle legemiddel har en oktanol/vanddelingskoeffisient $\log P \geq 2,8$ ved pH 7,4.
4. TDS som angitt i ethvert av kravene 1-3,
25 karakterisert ved at det aminfunksjonelle legemidlet har en pKa på 7,4-8,4.
5. TDS som angitt i ethvert av kravene 1-4,
karakterisert ved at det aminfunksjonelle legemiddel er en dopamin D2 reseptoragonist.
- 30 6. TDS som angitt i krav 5,
karakterisert ved at dopamin D2 reseptoragonisten er en aminotetralinforbindelse.
7. TDS som angitt i krav 6,
karakterisert ved at aminotetralinforbindelsen er rotigotin.

8. TDS som angitt i ethvert av kravene 1-4, karakterisert ved at det aminofunksjonelle legemiddel er et antikolinergt legemiddel.
- 5 9. TDS som angitt i krav 8, karakterisert ved at det antikolinerge legemiddel er oksybutynin.
10. TDS som angitt i ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at den selvklebende matriks er fri for partikler som kan absorbere salter til det aminofunksjonelle legemiddel på TDS/hudgrensesnittet.
- 10 11. TDS som angitt i ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at den polymere matriks omfatter et silikontype trykksensitivt klebemiddel.
12. TDS som angitt i ethvert av de foregående krav, karakterisert ved at den polymere matriks omfatter to eller flere silikontype trykksensitive klebemidler som de viktigste klebende komponenter.
- 15 13. TDS som angitt i krav 12, karakterisert ved at det silikontype trykksensitive klebemiddel er en blanding av silikontype trykksensitiv klebemiddel med høy klebeevne som omfatter polysiloksan med et harpiks og et silikontype trykksensitivt klebemiddel med middels klebeevne som omfatter polysiloksan med en harpiks.
- 20 14. TDS i følge ethvert av kravene 1 – 13 for anvendelse i terapi.

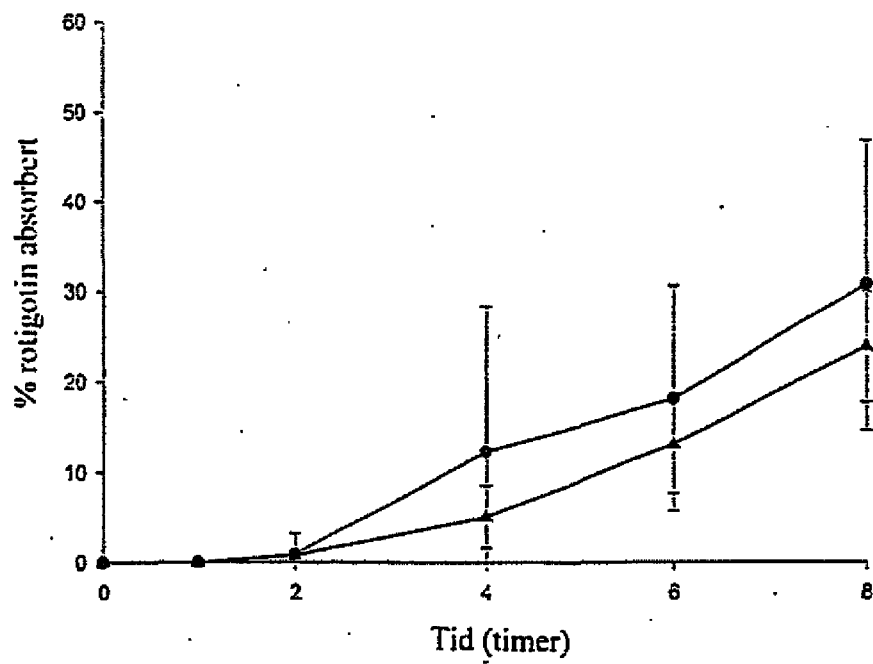
1/7

Fig. 1



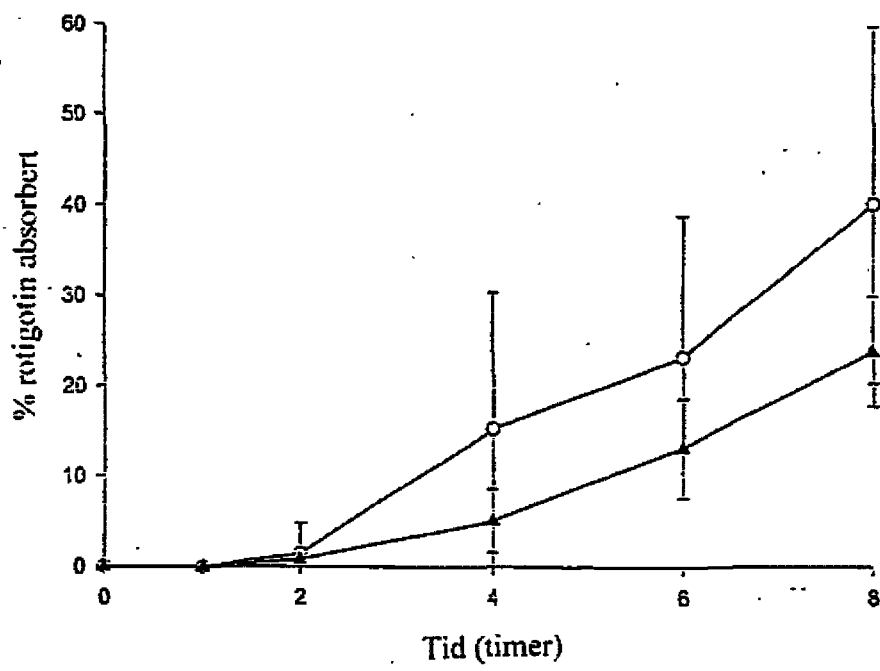
2/7

Fig. 2



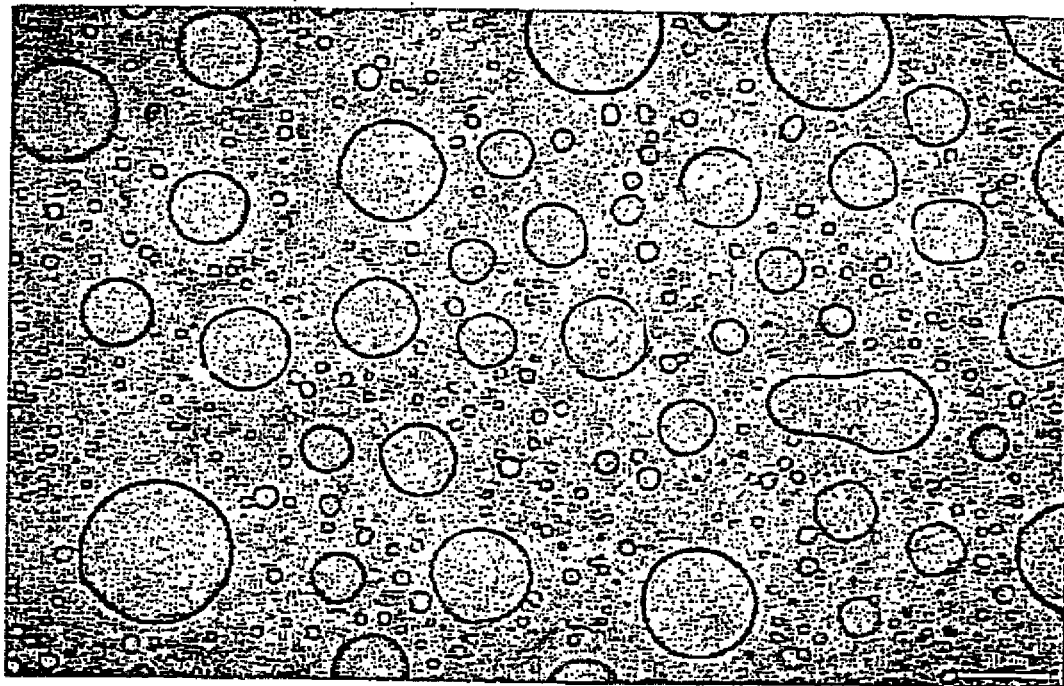
3/7

Fig. 3



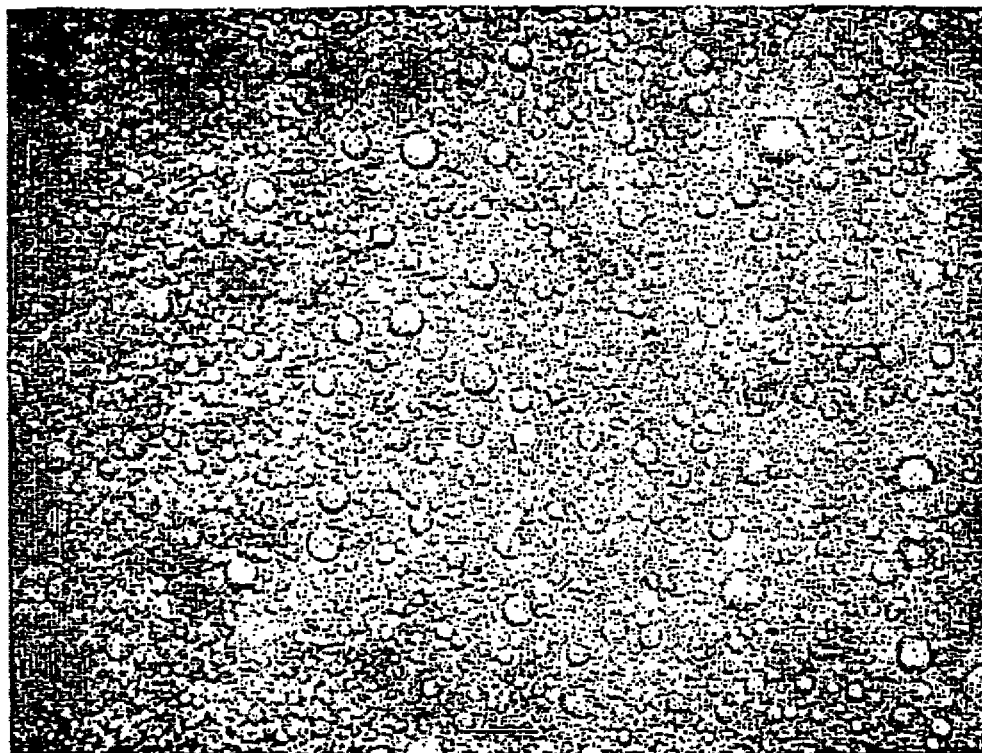
4/7

Fig. 4



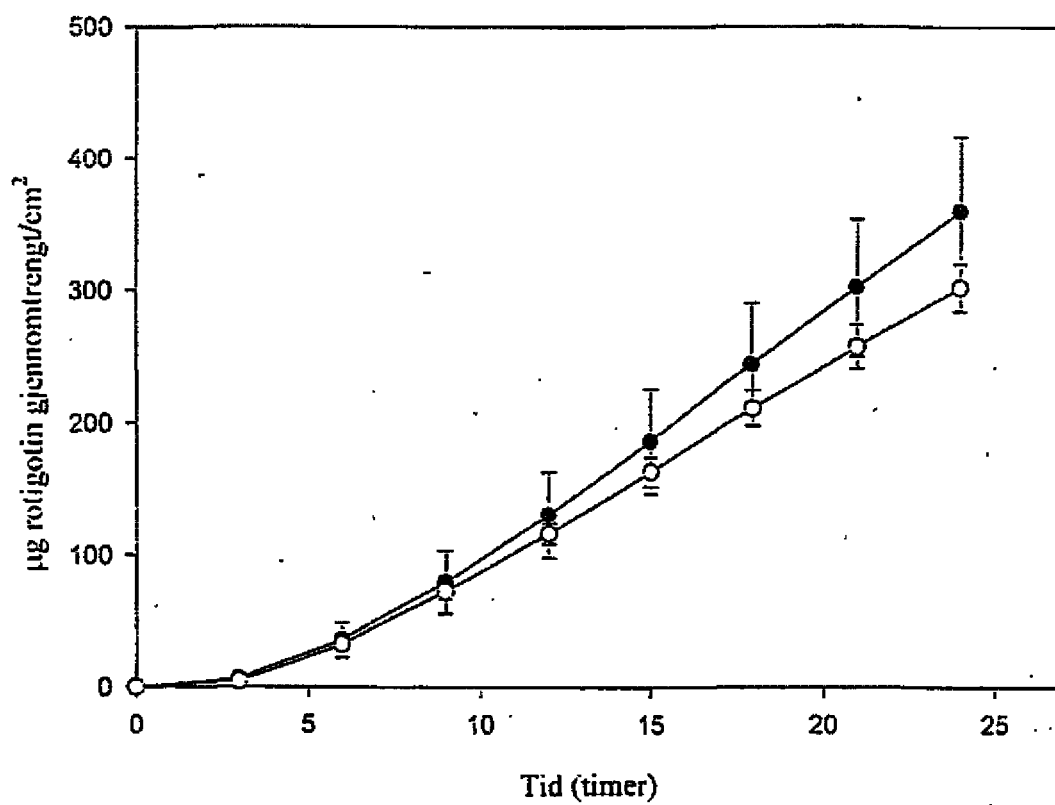
5/7

Fig. 5



6/7

Fig. 6



7/7

Fig. 7

