



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333297

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

| | | | | | |
|------|------------|---|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr | 20050472 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2003.07.28 PCT/EP2003/08320 |
| (22) | Inng.dag | 2005.01.27 | (85) | Videreføringsdag | 2005.01.27 |
| (24) | Løpedag | 2003.07.28 | (30) | Prioritet | 2002.07.30, EP, 02016860 |
| (41) | Alm.tilgj | 2005.01.27 | | | |
| (45) | Meddelt | 2013.04.29 | | | |
| (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 for administrering av rotigotin | | | |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen | | | |
| (57) | Sammendrag | | | | |

Det er beskrevet et forbedret transdermalt leveringssystem (TDS) som omfatter et rygglag inert til komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder rotigotin og 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 rotigotin i sin frie baseform er blitt inkorporert, (2) som er mettet med rotigotin og inneholder nevnte rotigotin som et flertall av mikroreservoarer i matriks, (3) som er meget permeabel for den fri basen til rotigotin, (4) som er impermeabel for den protonerte form av rotigotin, (5) hvori den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen på matriks. Nevnte TDS tilveiebringer en øket fluks av rotigotin over TDS/hudgrensesnittet.

Den foreliggende oppfinnelse angår et forbedret transdermalt leveringssystem for rotigotin. Videre angår oppfinnelsen en fremgangsmåte til behandling ved å bruke det transdermale leveringssystem.

5 Til dags dato har forskjellige transdermale leveringssystemer (TDS) for administrering av rotigotin blitt beskrevet. WO 94/07468 beskriver en TDS som inneholder rotigotinhidroklorid som aktiv substans i en tofase matriks, som essensielt er dannet av et hydrofobt polymert materiale som den kontinuerlige fase og en dispers hydrofil fase inneholdt deri og som hovedsakelig inneholder
10 legemidlet og hydrert silika. Silikaen er ment å forsterke den maksimalt mulige opplasting av TDS med det hydrofile saltet. Videre inneholder formuleringen i WO 94/07468 vanligvis ytterligere hydrofobe oppløsningsmidler, gjennomstrømningsfremmende stoffer, dispergeringsmidler og særlig et emulgerende middel som er nødvendig for å emulgere den vandige oppløsningen av den aktive komponent i den
15 lipofile polymere fase. En TDS fremstilt ved å bruke et slikt system er blitt testet i friske personer og Parkinsons-pasienter. Ingen tilfredsstillende plasmalegemiddelnivåer ble imidlertid oppnådd.

Forskjellige ytterligere TDS er blitt beskrevet i WO 99/49852. TDS'en brukt i denne patentsøknaden omfatter et rygglag, som er inert med hensyn på
20 bestanddelene i matriks, et selvklebende matrikslag som inneholder en effektiv mengde av rotigotinhidroklorid eller rotigotin, som inneholder en hovedsakelig mengde av rotigotinhidroklorid (mer enn 5 % vekt/vekt), og en beskyttende film, som skal fjernes før anvendelse.

Matrikssystemet er sammensatt av et ikke-vandig polymert klebende system, basert
25 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. Imidlertid til og med TDS beskrevet i WO 99/49852 er ikke optimal med hensyn på de oppnåelige flukshastighetene til legemiddel gjennom human hud.

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

Idet hud imidlertid må ses som en meget effektiv barriere for de fleste legemiddelkandidater er en slik type av membrankontrollerte systemer mer eller mindre begrenset i praksis til transdermal levering av aktive stoffer som viser en meget høy hudpermeabilitet. I tillegg må spesielle krav med hensyn på
35 legemiddelfrigjøringskinetikk oppfylles, så som kontaktlevering over flere dager.

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

En ytterligere hensikt og side av foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en egnet sammensetning og fremstillingsfremgangsmåter til polymere matriser i TDS som fører til en forsterket levering av rotigotin til og gjennom huden ved:

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

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

10 Disse hensikter er løst ved å tilveiebringe en TDS som omfatter et rygglag som er inert for komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder rotigotin og en beskyttende foil eller ark som skal fjernes før anvendelse,

kjennetegnet ved at

den selvklebende matriks består av en fast eller halvfast halvpermeabel polymer,

15 (1) hvori rotigotin i sin fri baseform er blitt inkorporert,
(2) som er mettet med rotigotin og inneholder nevnte rotigotin som et flertall av mikroreservoarer i matriks,

(3) som er meget permeabel for den fri base til rotigotin,
(4) som er impermeabel for den protonerte form av rotigotin,
20 (5) hvori den maksimale diameter av mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen av matriks.

I følge en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er den gjennomsnittlige diameter på mikroreservoarene er i området fra 0,5-20 μm .

25 I følge en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er den selvklebende matriks er fri for partikler som kan absorbere salter av rotigotin på TDS/hud-grensesnittet.

I følge en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse omfatter polymermatriksen et silikontype trykksensitivt klebemiddel.

30 I følge en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse omfatter den polymere matriks to eller flere silikontype trykksensitive klebemidler som de viktigste klebende komponenter.

35 I følge en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er det silikontype trykksensitive klebemiddel en blanding av silikontype trykksensitive klebemidler med høy klebrighet som omfatter polysiloksan med en harpiks og et silikontype trykksensitivt klebemiddel med middels klebrighet som omfatter polysiloksan med en harpiks.

Det tilveiebringes endelig også et transdermalt leveringssystem i følge oppfinnelsen for anvendelse som et medikament for transdermal levering av rotigotin for behandling av en sykdom.

Kort beskrivelse av tegningene

5 Fig. 1 viser virkningen av protonering av rotigotin i den halvpermeable matriks på legemiddelabsorpsjon.

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

10 Fig. 3 viser virkningen av å redusere mengden av den protonerte form av rotigotin i den semipermeable matriks og å redusere størrelsen av mikroreservoarene på legemiddelabsorpsjonen.

Fig. 4 viser et mikroskopisk bilde av en konvensjonell TDS.

Fig. 5 viser et mikroskopisk bilde av TDS i henhold til oppfinnelsen.

15 Fig. 6 viser virkningen av å redusere mengden av den protonerte form av rotigotin i den semipermeable matriks og å redusere størrelsen av mikroreservoarene på in vitro hudgjennomtrengelighet av legemidlet.

Fig. 7 viser en sammenligning av in vitro hudgjennomtrengelighet av rotigotin for TDS i henhold til oppfinnelsen og en akrylatbasert TDS.

20 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en TDS som tilveiebringer en høy uforanderlig flukshastighetstilstand av rotigotin over TDS/hudgrensesnittet.

Overraskende ble det funnet at legemiddelfrigjøringsegenskapene til en TDS som har en silikon-type klebende matriks som inneholder rotigotin kan signifikant forsterkes ved:

25 (1) å minimalisere mengden av rotigotin som er tilstede i den protonerte form (saltformen);

(2) å inkorporere rotigotin i et flertall av mikroreservoar i den selvklebende matriks som består av fast eller halvfast semipermeabel polymer.

30 Effekten av de ovenfor beskrevne midler på legemiddelfrigjøringsegenskapene 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 lavere initiell legemiddelfrigjøring.

Basert på overnevnte funn ble den foreliggende oppfinnelse fullført.

Ved å anvende TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse kan en stor overføring av rotigotin fra silikonmatriks inn i de ytre hudlag oppnås. Følgelig er plasmaverdier av rotigotin tilstrekkelig til å tillate en rimelig forventning at en effektiv behandling med færre bivirkninger kan tilveiebringes.

- 5 Legemidlet inneholdt i TDS i henhold til oppfinnelsen er 5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl-[2-(2-tienyl)etyl]amino]-1-naftalenol (INN: rotigotin). Rotigotin er en dopamin D2 reseptorantagonist som er nyttig f.eks. til behandling av Parkinsons sykdom.

- 10 Det skal forstås at betegnelsen "behandling" i sammenheng med foreliggende søknad er ment å bety en behandling eller en lindring av symptomene. Behandlingen kan være av terapeutisk eller profylaktisk natur.

- 15 Det skal forstås av en person med kunnskap på området at rotigotin eksisterer i forskjellige isomere former. Det skal forstås at enhver enkel isomer eller en blanding av forskjellige isomerer kan anvendes i TDS i henhold til oppfinnelsen. Følgelig kan S- eller R-enantiomeren eller racematet eller enhver annen enantiomerblanding av rotigotin anvendes.

- 20 I det minste en del av rotigotin er inneholdt i et flertall av mikroreservoar 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 rotigotin er oppløst i den faste eller halvfaste semipermeable polymer i matriks og dens metningskonsentrasjon.

- 25 I foreliggende beskrivelse er "mikroreservoarer" ment å forstås som partikkelformet, romlig og funksjonelt adskilte rom som består av rent legemiddel eller en blanding av legemiddel og en krystalliseringsinhibitor, som er dispergert i den selvklebende (polymere) matriks. Fortrinnsvis inneholder den selvklebende matriks 10^3 - 10^9 mikroreservoarer pr. cm^2 av dens overflate, særlig foretrukket er 10^6 - 10^9 mikroreservoarer pr. cm^2 .

- 30 Rotigotin blir inkorporert i den selvklebende matriks i sin frie baseform. Dette ekskluderer ikke fullstendig nærvær av noe restsaltform av rotigotin i den endelige TDS. Saltformen av rotigotin bør imidlertid være inneholdt i den selvklebende matriks til det avsluttende TDS i en mengde på fortrinnsvis mindre enn 5 %, mer fortrinnsvis mindre enn 2 %, særlig mindre enn 1 % (vekt/vekt).

- 35 Hvis rotigotin er tilstede i den selvklebende matriks i sin protonerte (salt) form, vil den ikke bli frigjort ved den selvklebende matriks. Således kan mengden av saltformen av rotigotin bestemmes ved å utføre en legemiddelopløsningsstest i henhold til "Paddle over Disk" metoden som beskrevet i de Forente Staters Pharmacopeia (United States Pharmacopeia/New Formulary (USP25/NF20),

Chapter 724 "Drug Release", United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 20852, USA (2002)), ved å bruke følgende betingelser: oppløsningsmedium: 900 ml fosfatbuffer, pH 4,5; temperaturjustert til $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; "paddle" rotasjonshastighet: 50 rpm; prøvetider: henholdsvis 0,5, 1, 2 og 3 timer.

5 Økningen i den eluerte rotigotinkonsentrasjonen kan benyttes til å beregne mengden av uprotonert rotigotin i matriks.

Mengden av saltformen av rotigotin kan reduseres f.eks. ved å redusere vanninnholdet til massens om inneholder legemidlet og organisk oppløsningsmiddel(ler). I en spesielt foretrukket utforming av oppfinnelsen er
10 vanninnholdet redusert under fremstilling til fortrinnsvis mindre enn 0,4 % (vekt/vekt), mer fortrinnsvis mindre enn 0,1 % av massen.

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

Den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen av matriks, fortrinnsvis opptil 70 % av matrikstykkelse, særlig fortrinnsvis 5-60 % av tykkelsen til matriks. F.eks. en tykkelse på matriks på 50 μm vil korrespondere med en maksimal diameter for mikroreservoarene i området fortrinnsvis opptil 35 μm . Betegnelsen "maksimal diameter" er ment å bli forstått som diameteren til mikroreservoarene i én dimensjon (x-, y-, eller z-dimensjonen), som er den største.
25 Det er klart for en person med kunnskap på området at når det er snakk om sfæriske diametere korresponderer den maksimale diameter med mikroreservoarenes diameter. I tilfelle av mikroreservoarer som imidlertid ikke har kulefasong - dvs. har forskjellige geometriske former - kan x-, y- og z-dimensjonene variere i betydelig grad.

30 Idet den maksimale diameter til mikroreservoarene i retning av tverrsnittet av matriks, dvs. mellom frigjøringsoverflaten og rygglaget, er mindre enn tykkelsen til matriks, blir direkte kontakt mellom huden og de basiske mikroreservoarene som inneholder rotigotin unngått, hvis ikke totalt forhindret. På grunn av den lett sure pH-verdien til huden fører direkte kontakt mellom huden og mikroreservoarene i
35 matriks til protonering av rotigotin, for derved å ødelegge semipermeabiliteten til matriks.

I en særlig foretrukket utforming av oppfinnelsen er gjennomsnittlig diameter til mikroreservoarene som inneholder rotigotin fordelt i matriks i området fra 1-40 %, til og med mer fortrinnsvis 1-20 %, av tykkelsen av den legemiddelopplastede

selvklebende matriks. F.eks. tilsvarer en tykkelse av matriks på 50 µm til en gjennomsnittlig diameter for mikroreservoarene i området fra fortrinnsvis 0,5-20 µm. Betegnelsen "gjennomsnittlig diameter" er definert som den gjennomsnittlige verdi av x,y,z-gjennomsnittlige diametere av alle mikrorreservoarer.

- 5 Målparkikkelstørrelsen kan justeres ved innholdet av faststoffer og viskositeten til den legemiddelholdige belegingsmasse.

De maksimale og gjennomsnittlige diametre til mikroreservoarene så vel som antall mikroreservoarer pr. overflateareal til den selvklebende matriks kan bestemmes som følger: frigjøringslaget blir fjernet fra TDS og den frie klebende overflate blir undersøkt med et lysmikroskop (Leica mikroskop type DM/RBE, utstyrt med et kamera type Basler A 113C). Målingen blir utført ved "incidental polarized light analysis" ved å bruke et mikroskop med 200x forstørrelse. En billedanalyse ble utført ved å bruke softwaren Nikon Lucia_Di, versjon 4,21, som resulterer i gjennomsnittlige og maksimale diametre for hver prøve.

- 15 TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse er av "matriks"-type. I slik matrikstypen TDS blir legemidlet dispergert i et polymert lager. TDS av matrikstypen i dens 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 blir fjernet før bruk.

- 20 Versjoner som er mer kompliserte omfatter flerlagede matriser, hvori legemidlet kan være inneholdt i ett eller flere ikke-klebende polymerlag. TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis et én-fase (monolag) matriksystem.

Det faste eller halvfaste semipermeable polymer i den selvklebende matriks må tilfredsstillende følgende krav:

- 25 1. Tilstrekkelig oppløselighet og permeabilitet for den frie baseform av rotigotin.
2. Impermeabilitet for den protonerte form av rotigotin.

I en særlig foretrukket utforming av oppfinnelsen er den selvklebende matriks fri for partikler som kan absorbere salter av rotigotin på TDS/hudgrensesnittet.

- 30 Eksempler på partikler som kan absorbere salter av rotigotin på TDS/hudgrensesnittet inkluderer silika. Slike partikler som kan absorbere salter av rotigotin kan representere diffusjonsbarrierer for den frie baseformen av legemidlet og kan resultere i dannelsen av kanaler som induserer noe permeabilitet for den selvklebende matriks for den protonerte form av rotigotin. Slike utforminger er
- 35 derfor uheldige for praktisering av oppfinnelsen.

Den selvklebende matriks av TDS i den foreliggende oppfinnelse består av et fast eller halvfast semipermeabelt polymer. Vanligvis vil dette polymer være et

trykksensitivt klebemiddel (PSA) eller en blanding av slike klebemidler. Det trykksensitive klebemiddel(ler) danner en matriks i hvilken den aktive ingrediens og de andre komponentene til TDS er inkorporert.

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

1. Bibeholde klebende og samklebende egenskaper i nærvær av fuktighet eller svette under normale temperaturvariasjoner;
- 10 2. god kompatibilitet med rotigotin så vel som med de ytterligere eksipienter brukt i formuleringen.

Skjønt forskjellige typer av trykksensitive klebemidler kan anvendes i foreliggende oppfinnelse er det foretrukket å anvende lipofile klebemidler som både har en lav legemiddel- og lav vannabsorpsjonskapasitet. Særlig foretrukket har klebemidlene oppløselighetsparametere som er lavere enn de til rotigotin. 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 den typen som danner et oppløselig polykondensert polydimetylsiloksan (PDMS)/harpiksnettverk, hvori hydroksygruppen 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. Imidlertid kan andre silikonklebemidler også anvendes.

25 I en ytterligere og spesielt foretrukket side er to eller flere silikonklebemidler brukt som de viktigste klebende komponenter. Det kan være fordelaktig hvis en slik blanding av silikonklebemidler omfatter en blanding av silikontrykksensitiv klebemiddel med høy klebrighet som omfatter polysiloksan med et harpiks og et silikon type trykksensitivt klebemiddel med middels klebrighet som omfatter polysiloksan med et harpiks.

30 Klebrighet er blitt definert som den egenskapen som tillater et klebemiddel å danne en binding med overflaten til et annet materiale etter 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).

35 Et silikon trykksensitivt klebemiddel med middels klebrighet angir at den øyeblikkelige binding til overflaten til et annet materiale er svakere sammenlignet med silikonklebemiddel med høy klebrighet. Det gjennomsnittlige

harpiks/polymerforhold er ca. 60/40 for klebemidler med middels klebrighet, mens den er ca. 55/45 for klebemidler med høyt klebrighet. Det er kjent for en person 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 klebrighet omfatter polysiloksan med et harpiks som er fordelaktig ved at det tilveiebringer optimal balanse mellom god klebeevne og liten kaldfluks. Utstrakt kaldfluks kan resultere i en altfor myk lapp som lett kleber seg til pakningen eller til pasientens klær. Videre synes en slik blanding å være spesielt nyttig for å oppnå høyere plasmanivåer. En blanding av de tidligere nevnte Q7-4201 (middels klebrighet) og Q7-4301 (høy klebrighet) viste seg å være spesielt nyttige som en matriks for TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse.

I en ytterligere foretrukket utforming inkluderer TDS ytterligere en krystalliseringsinhibitor. Flere overflateaktive midler eller amfifile 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 rykklaget 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 aluminiumsfilmen eller med aluminiumsdamp. Tykkelsen til rygglaget kan være mellom 10 og 100 μm , fortrinnsvis mellom 15 og 40 μm .

TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter ytterligere en beskyttende foil eller ark, som kan fjernes rett før anvendelse, dvs. like 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 aluminiumsfilmen eller aluminiumsdamp eller fluorpolymerer. Typisk varierer tykkelsen av en slik beskyttende foil eller ark fra mellom 50-150 μm . Således for å lette fjerning av den beskyttende foil eller ark når det er ønskelig å anvende TDS kan den beskyttende foil eller ark omfatte separate beskyttende folier eller ark som har overlappende

kanter, på samme måte som den typen brukt ved en majoritet av konvensjonelle plastre.

5 I en foretrukket utforming i henhold til foreliggende oppfinnelse har TDS et basalt overflateareal på 5-50 cm², særlig 10-30 cm². Uten at det nevnes spesifikt gjelder det at en anordning som har et overflateareal på la oss si 20 cm² er farmakologisk ekvivalent til og kan utveksles av to 10 cm² anordninger eller fire 5 cm² anordninger som har det samme legemiddelinhold pr. cm². Således bør overflatearealene som angitt heri forstås å referere seg til den totale overflaten av alle anordninger som samtidig administreres til en pasient.

10 Å tilveiebringe og anvende én eller flere TDS i henhold til oppfinnelsen har den farmakologiske fordel over oral terapi at den tjenestegjørende lege kan titrere den optimale dose for den individuelle pasienten relativt hurtig og nøyaktig, f.eks. ved ganske enkelt å øke antall eller størrelse av anordningen gitt til pasienten. Således kan ofte den optimale individuelle dosering bestemmes etter en tidsperiode på bare ca. 3 uker med lave bivirkninger.

Et foretrukket innhold av rotigotin i TDS i henhold til oppfinnelsen er i området fra 0,1-2,0 mg/cm². Enda mer foretrukket er 0,20-1,0 mg/cm². Hvis en 7 dagers lapp er ønskelig vil høyere legemiddelinhold generelt være nødvendig.

20 Anordningen brukt i henhold til foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis en lapp som har en kontinuerlig klebende matriks i minst dens senterdel som inneholder legemidlet. Transdermale ekvivalenter til slike lapper er imidlertid på samme måte omfattet av den foreliggende oppfinnelse, f.eks. 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.

25 TDS i henhold til foreliggende oppfinnelse blir fremstilt ved en fremstillingsprosess som omfatter å fremstille et rotigotin-opplastet klebemiddel, belegging, tørking eller avkjøling og laminering for å få hovedproduktet, å konvertere laminatet til lappenheter ved hjelp av kutting og pakking.

30 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
 252,6 g rotigotin fri base blir oppløst i 587,8 g etanol 100 % vekt/vekt og blandet med 222,2 g etanolisk oppløsning 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 omrørt i minst 1 time for å gi en homogen dispersjon.

5 For fremstilling av lappmatriks blir dispersjonen belagt på et egnet frigjøringslag (f.eks. Scotchpak 1022) og oppløsningsmidlene blir kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer opptil 80°C for å gi en legemiddelinneholdende klebende matriks på 50 g/m² belegg vekt. Den tørkede matriksfilm blir laminert med en polyester type ryggfoil som er silikonisert på den indre side og aluminiumsdampbelagt på den motsatte side.

10 De individuelle lapper blir stemplet ut av det fullstendige laminat og forsegles i poser under en nitrogengjennomstrømning.

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

15 Den gjennomsnittlige størrelse av mikroreservoarene i TDS var ca. 10 µm med typiske størrelser i området fra 5 til 35 µm. Et mikroskopbilde av den oppnådde TDS er vist i fig. 5.

SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL 1 (høyt saltinnhold, små mikroreservoarer)

20 2400 g rotigotinhidroklorid ble 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 natriumfosfatbufferoppløsning (27,6 g Na₂HPO₄x2H₂O) og 53,2 g NaH₂PO₄x2H₂O i 298,5 g vann) tilsatt. Uoppløselige eller utfelte faststoffer ble adskilt fra blandingen ved filtrering. Filteret ble rensset med 964 g etanol (96 %) for å oppnå en partikkelfri etanoloppløsning av rotigotin, essensielt i form av den fri

25 basen.

Rotigotinoppløsning (6150 g) i etanol (30 % vekt/vekt) ble blandet med 407 g etanol (96 %). Den resulterende oppløsning ble blandet med 1738,8 g av en etanoloppløsning som inneholdt 25 vekt% polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] 90F), 0,11 vekt% vandig natriumbisulfittoppløsning (10 vekt%), 0,25 vekt%

30 askorbylpalmitat og 0,62 vekt% DL-α-tokoferol inntil homogenitet. Til blandingen ble det tilsatt 13240 g av et aminoresistent silikonklebemiddel med høy klebeevne (BIO-PSA[®] Q7-4301, fremstilt av Dow Corning) (73 vekt% oppløsning i heptan), 13420 g av et aminoresistent silikonklebemiddel med middels klebeevne (BIO-PSA[®] Q7-4201, fremstilt av Dow Corning) (72 vekt% oppløsning i heptan), og 3073 g

35 petroleumseter, og alle komponentene ble omrørt inntil en homogen dispersjon var oppnådd.

5 Dispersjonen ble belagt på et egnet polyesterfrigjøringslag (SCOTCHPAK® 1022) med en egnet legekkniv og oppløsningsmidlene ble kontinuerlig fjernet i en tørkeovn ved temperaturer opp til 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 ryggark (SCOTCHPAK® 1109). De individuelle lapper ble stemplet ut av det fullstendige laminatet i de ønskede størrelser (f.eks. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) og forseglet i poser under nitrogenstrøm.

10 Bare ca. 95 % av rotigotinet inneholdt i matriks ble frigjort etter 3 timer i legemiddelopløsningstesten i henhold til "Paddle over Disk" fremgangsmåte som beskrevet i USP ved å bruke betingelsene beskrevet ovenfor. Således inneholdt det 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.

15 SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL 2 (høyt saltinnhold, store mikroreservoarer)
150 g rotigotinhydroklorid 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 Na₂HPO₄·2H₂O og 16,07 g NaH₂PO₄·H₂O i 90,3 g vann) tilsatt. Uoppløselige eller utfelte faststoffer ble adskilt fra blandingen ved filtrering. Filteret ble rensset med 60,4 g etanol (96 %) for å oppnå en
20 partikkelfri etanoloppløsning av rotigotin essensielt i form av den frie basen.

Rotigotinoppløsningen (346,4 g) i etanol (35 % vekt/vekt) ble blandet med 36,2 etanol (96 %). Den resulterende oppløsning ble blandet med 109 g av en etanolisk oppløsning som inneholdt 25 vekt% polyvinylpyrrolidon (KOLLIDON® 90F), 0,077 vekt% vandig natriumbisulfittoppløsning (10 vekt%), 0,25 vekt% askorbylpalmitat
25 og 0,63 vekt% DL-α-tokoferol inntil homogenitet. Til blandingen ble det tilsatt 817,2 g av et aminresistent silikon klebemiddel 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
30 petroleumseter (heptan), og alle komponentene ble omrørt inntil en homogen dispersjon ble oppnådd.

35 Dispersjonen ble belagt på et egnet polyesterfrigjøringslag (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 klebende matriks på 50 g/m² beleggingsvekt. Den tørkede matriksfilm ble laminert med et polyester-type rygglag (SCOTCHPAK® 1109). De individuelle lapper ble stemplet ut av det fullstendige laminatet i de ønskede størrelser (f.eks. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) og forseglet i poser under nitrogenstrøm.

På grunn av de store mikroreservoarene i TDS-matriks var det mulig å oppløse rotigotinsalter 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.

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

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

SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL 3 (Akrylat-type formulering)

- 15 En blanding av 50,0 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 klebende oppløsning (51,4 % vekt/vekt i etylacetat; handelsnavn: Durotak[®] 387-2287 fra NATIONAL STARCH & CHEMICALS), 33,0 g av EUDRAGIT[®] E100 fra ROEHM PHARMA) (50 % vekt/vekt oppløsning i etylacetat) og 45,0 g etylacetat tilsatt, og massen ble homogenisert mekanisk.

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

25 EKSEMPEL 2

In vivo legemiddelabsorpsjonstest

For å overvåke absorpsjon av rotigotin 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.

- 30 Tidsprofilen for plasmakonsentrasjonen ved forskjellige testtider ble bestemt i farmakokinetiske undersøkelser som involverer (A) 14 friske mannlige personer (TDS fra sammenlignende eksempler 2 og 3) eller (B) 30 friske mannlige personer (TDS fra eksempel 1 og sammenlignende eksempel 1). Undersøkelsen ble utført ved å følge en åpen enkeldose randomisert (B) toveis eller (A) treveis
- 35 kryssoverkonstruksjon.

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

5 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 % = absorpsjonshastigheten etter 48 timer; applikasjonstiden for lappen var 24 timer.

10 En sammenligning av fluks på tvers av human hud for de forskjellige TDS undersøkt er vist i fig. 1, 2 og 3.

I fig. 1 blir rotigotin absorpsjon for prøven oppnådd i eksempel 1 som inneholder intet salt (○) sammenlignet med prøven oppnådd i komparativt eksempel 1 som inneholder ca. 5 % (vekt/vekt) av rotigotinhydroklorid (●). Sammenligningen i fig. 1 viser klart at legemiddelabsorpsjon etter applikasjon av lappen avhenger av det 15 residuale saltinnhold i den semipermeable matriks og er signifikant forbedret ved å redusere mengden av protonert form av rotigotin tilstede i matriks.

Fig. 2 viser effekten av størrelsesdistribusjonen 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 20 typiske størrelser mellom 10 og 20 µm (●) med prøven oppnådd i sammenlignende eksempel 2 som har en gjennomsnittlig mikroreservoarstørrelse på ca. 50 µm og 20 typiske størrelser mellom 20 og 90 µm (▲). Fra denne sammenligning kan det reduseres at reduksjon av størrelsen til matriksreservoarene øker signifikant fluksen over human hud.

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

EKSEMPEL 3

30 In vitro diffusjonseksperiment med transdermale legemiddelleveringssystemer

Testen ble utført med en sandwich av understøttende adskillingsmembran, hud og TDS etter hverandre. Aktivt stoff som har diffundert fra TDS gjennom huden og/eller membran oppløses i en akseptorvæske som kontinuerlig passerer direkte under membranen; akseptorvæsken ble oppsamlet i rør i en fraksjonsoppsamler; og 35 fraksjonen ble analysert for sitt innhold av rotigotin. Fluksen av aktivt stoff gjennom huden ble beregnet ved å korrigere for innflytelsen av separatormembran.

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.

- 5 En flaske som inneholder akseptorvæsken og de monterte diffusjonscellene ble plassert i et temperaturkontrollert vannbad ($32,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Akseptorvæsken ble kontinuerlig pumpet fra flasken gjennom PTFE-rørene ved en peristaltisk pumpe, passert gjennom diffusjonscellene hvor diffusjonen finner sted og ble deretter transportert via PTFE-rørene til reagensrørene som var plassert i en
- 10 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 donorhud (lagring ≤ 36 timer ved 4°C) med en dermatom (som refereres til som hud) ble spredt ut på laboratoriefilm i petriskåler. Ved å bruke sirkelkniven ble de nødvendige antall
- 15 skiver stemplet ut. En skive av membran ble sentrert på hver celleoverflate. Hudskivene ble spredt ut på membranskivene på celleoverflaten med hjelp av pinsetter. En skive av TDS blir applisert til hver celle, og cellene ble montert. Eksperimentet ble deretter utført på en måte lik den beskrevet i Tanojo et al. ovenfor.

- 20 Deretter 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 komparative eksempler 2 og 3.

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

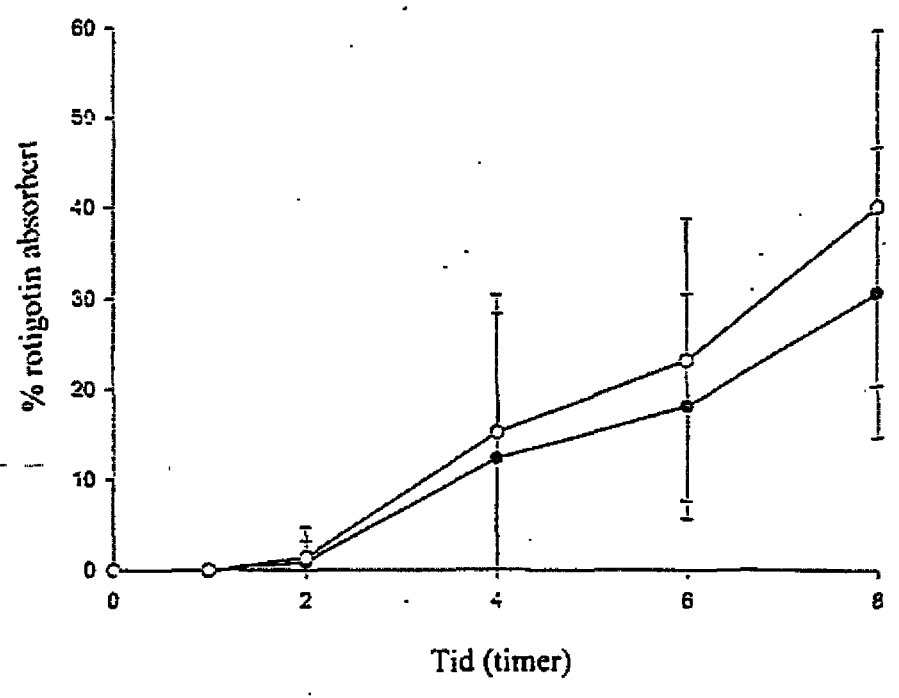
Fig. 7 viser in vitro hudgjennomtrengningsprofilen for TDS fra eksempel 1 (●) sammenlignet med akrylat TDS fra sammenlignende eksempel 3 (○).

- 30 Det er klart fra de oppnådde data at fluksen gjennom human hud kan signifikant forsterkes ved å kontrollere størrelsen til mikroreservoarene i TDS mens samtidig å tilveiebringe en semipermeabel matriks, som er meget permeabel for den fri basen til rotigotin mens den er impermeabel for dens protonerte form.

PATENTKRAV

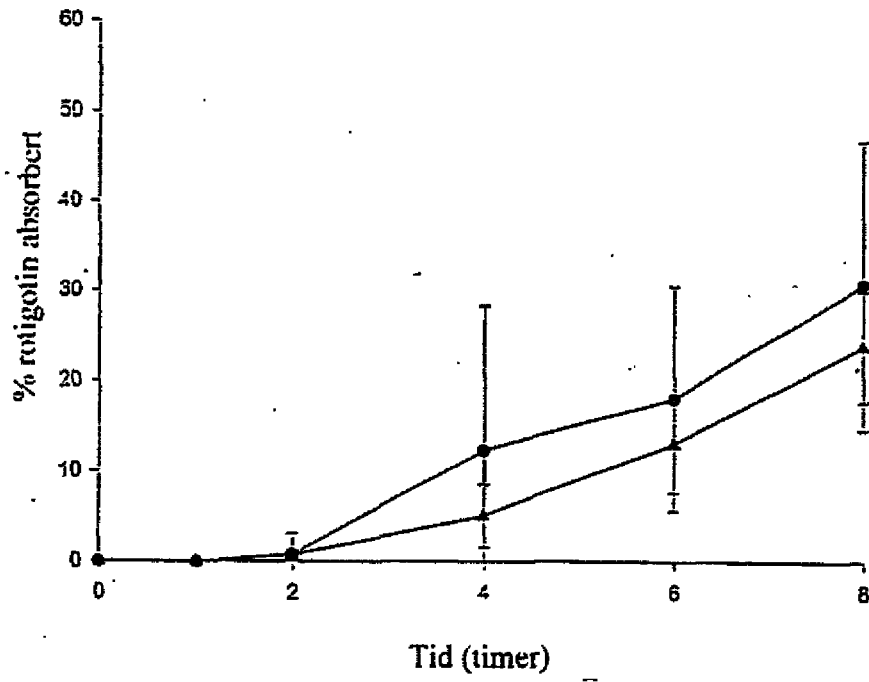
1. Transdermalt leveringssystem (TDS) som omfatter et rygglag inert for komponentene i matriks, en selvklebende matriks som inneholder rotigotin og en beskyttende foil eller ark som skal fjernes før anvendelse,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den selvklebende matriks består av en fast eller halvfast semipermeabel polymer,
 - (1) hvori rotigotin i sin fri baseform er blitt inkorporert,
 - (2) som er mettet med rotigotin og inneholder nevnte rotigotin som et flertall av mikroreservoarer i matriks,
 - 10 (3) som er meget permeabel for den fri basen til rotigotin,
 - (4) som er impermeabel for den protonerte form av rotigotin,
 - (5) hvori den maksimale diameter til mikroreservoarene er mindre enn tykkelsen til matriks.
2. TDS som angitt i krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at den gjennomsnittlige diameter på mikroreservoarene er i området fra 0,5-20 μm .
3. TDS som angitt i krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den selvklebende matriks er fri for partikler som kan absorbere salter av rotigotin på TDS/hud-grensesnittet.
- 20 4. TDS som angitt i ethvert av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polymermatriksen omfatter et silikontype trykksensitivt klebemiddel.
5. TDS som angitt i ethvert av kravene 1-4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den polymere matriks omfatter to eller flere
25 silikontype trykksensitive klebemidler som de viktigste klebende komponenter.
6. TDS som angitt i krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det silikontype trykksensitive klebemiddel er en blanding av silikontype trykksensitive klebemidler med høy klebrighet som omfatter polysiloksan med en harpiks og et silikontype trykksensitivt klebemiddel med
30 middels klebrighet som omfatter polysiloksan med en harpiks.
7. Transdermalt leveringssystem i følge ethvert av kravene 1-6 for anvendelse som et medikament for transdermal levering av rotigotin for behandling av en sykdom.

Fig. 1



2/7

Fig. 2



3/7

Fig. 3

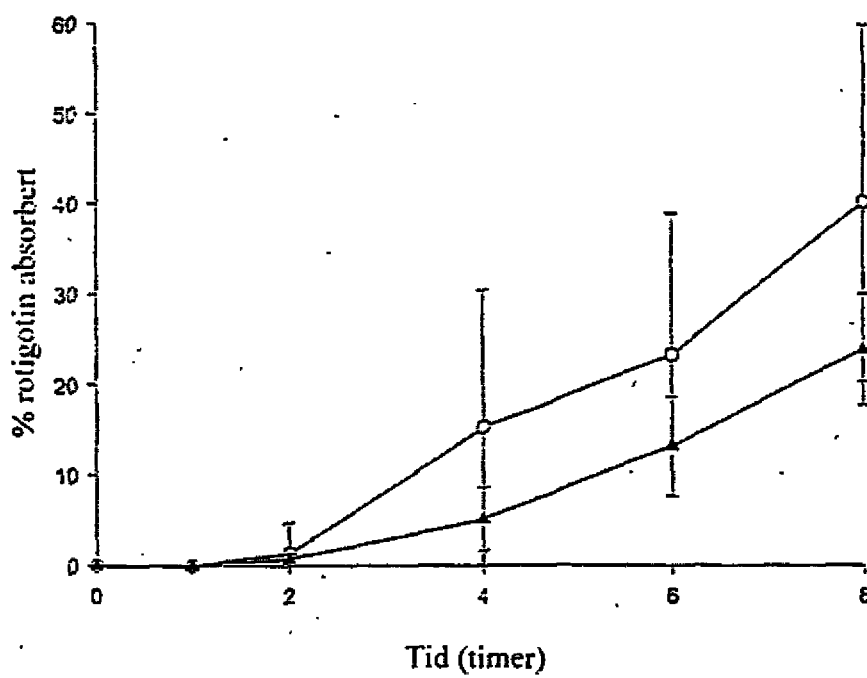
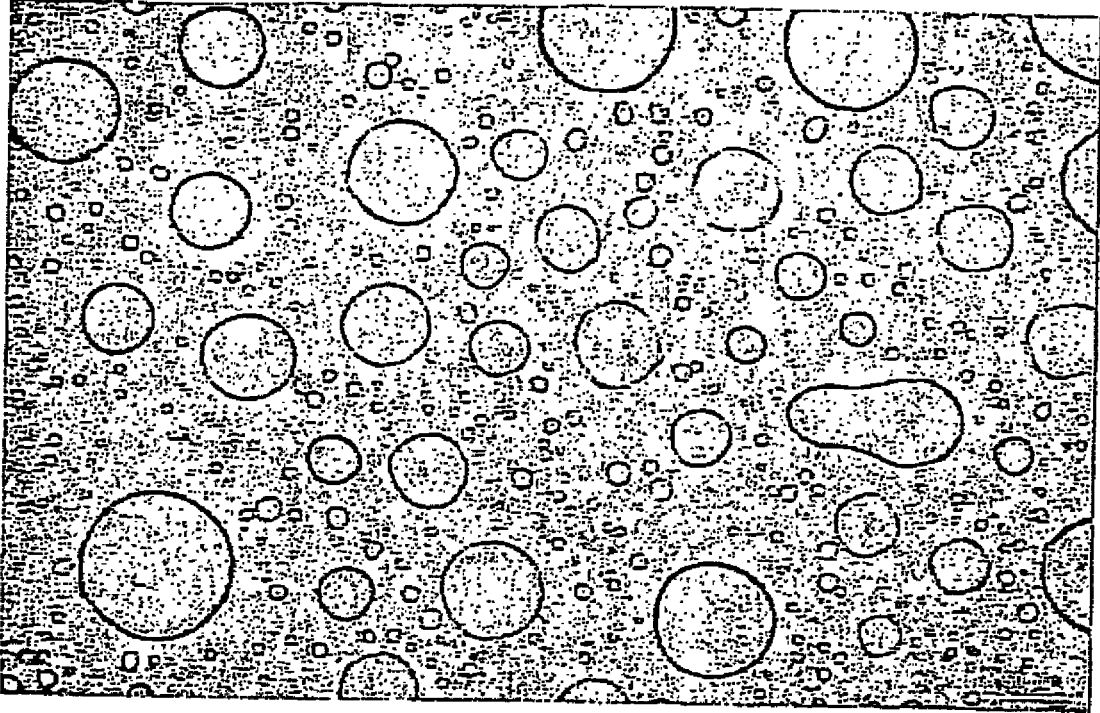
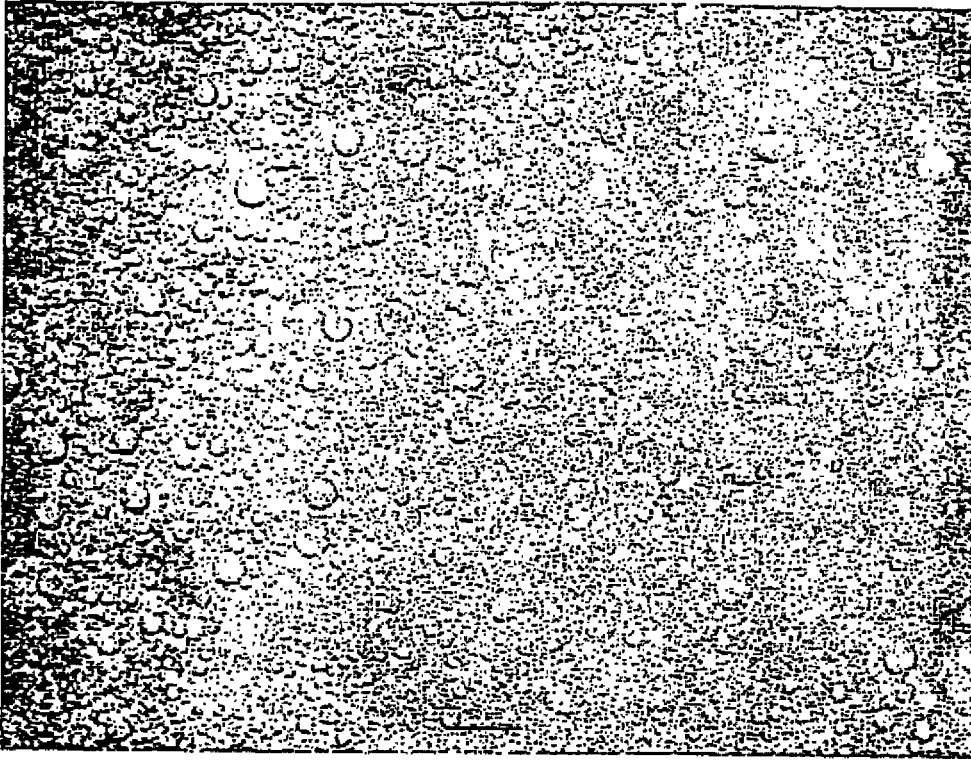


Fig. 4



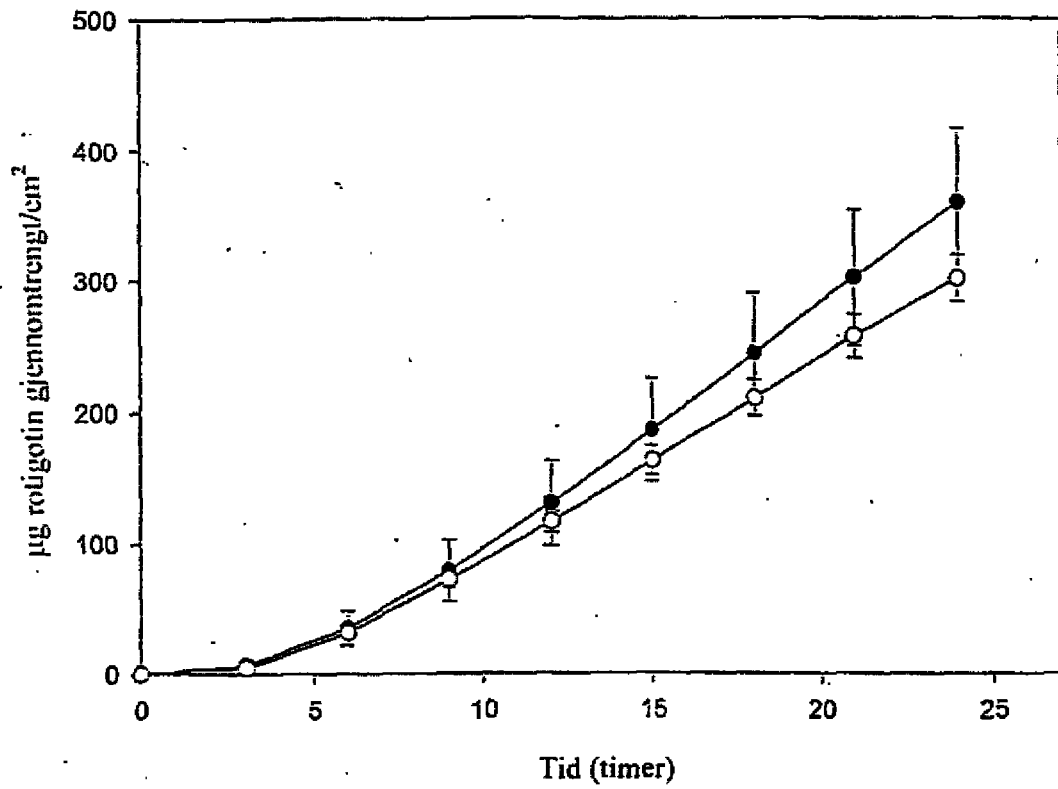
5/7

Fig. 5



6/7

Fig. 6



7/7

Fig. 7

