



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337896

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20055310	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.11.19 PCT/EP2003/12929
(22)	Inng.dag	2005.11.10	(85)	Videreføringsdag	2005.11.10
(24)	Løpedag	2003.11.19	(30)	Prioritet	2003.04.14, US, 60/462,630
(41)	Alm.tilgj	2005.11.10			
(45)	Meddelt	2016.07.04			
(73)	Innehaver	LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, DE-56626 ANDERNACH, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Walter Müller, Hindenburgwall 12, DE-56626 ANDERNACH, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Terapeutisk plaster inneholdende en oppløst terapeutisk forbindelse, anvendelse derav samt fremgangsmåte for fremstilling av nevnte plaster
(56)	Anførte publikasjoner	DE 19958554 A US 6239180 B
(57)	Sammendrag	

Det beskrives et topisk plaster inneholdende capsaicin eller en capsaicinanalog, fremgangsmåte for fremstilling derav, samt dets anvendelse. Det beskrives således et topisk plaster omfattende et ryggstykke som er impermeabelt for terapeutisk forbindelse, en selvadherende matriks basert på polysiloksaner og inneholdende capsaicin eller terapeutiske forbindelser analoge til capsaicin, og en beskyttende film som fjernes før bruk, hvori matriksen inneholdende flytende reservoar basert på et amfilisk oppløsningsmiddel, hvori den terapeutiske forbindelse er tilstede i fullstendig oppløst form og konsentrasjonen av den terapeutiske forbindelse i mikroreservoardråpene er under metningskonsentrasjonen. Det beskrives videre en fremgangsmåte for fremstilling av slike plaster og deres bruk for behandling av neuropatisk smerte.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Neuropatisk smerte antas å skyldes følelsesreaksjoner i det perifere og sentrale nervesystem. Slik smerte kan inntre som et resultat av perifere skader, eller som et resultat av systemiske sykdommer som HIV, herpes zoster, syfilis, diabetes og autoimmunsykdommer. Neuropatisk smerte kan være alvorlig og er ofte dibilliterende, og effektive metoder for å redusere neuropatisk smerte vil sterkt lindre lidelser.

US 6.248.788 (Robbins et al.), beskriver en topisk metode for behandling av neuropatisk smerte med capsaicin eller substanser analoge til capsaicin. Dette '788 patent beskriver at behandling av de påvirkede kroppsarealer en eller høyst to ganger med et sterkt konsentrisk capsaicinpreparat i noen timer, eliminerer eller lindrer sterkt smerten et antall uker. Det antas at basis for denne behandling er nervefibrene som er nødvendige for eller ansvarlige for smertefølelsen (C-fibere) desensitiseres av capsaicin (eller capsaicinanalogen) og degenererer. Imidlertid inntreer denne effekt kun når konsentrasjonen av den aktive forbindelse i C-fibrene er høy nok. Konvensjonelle, topiske preparater inneholdende capsaicin oppfyller ikke fullt ut disse krav, da de frigir for lite capsaicin på huden og den aktive forbindelseskonsentrasjon i C-fibrene forblir under den effektive konsentrasjon.

US 6.239,180 (Robbins) beskriver bruken av terapeutiske puter eller plaster omfattende capsaicin og/eller en capsaicinanalog ved en konsentrasjon over 5 til 10 vekt-% for behandling av neuropatisk smerte. Formålet var således å utvikle et produkt som er egnet og optimalisert for topisk terapi av neuropatisk smerte og andre tilstander.

DE 19958554 A beskriver et transdermalt terapeutisk system med en polysiloxan matriks som omfatter et mikroreservoar system som inneholder aktiv substans løst i et amfifilt løsningsmiddel som butandiol eller dietylen glykol monoetyl eter. Nevnte system gir en forbedret frigivelse av aktiv substans.

US 6239180 B beskriver at capsaicin benyttes for fremstilling av transdermalt plaster. Plasteret består av 5-10% capsaicin for behandling av nervesmerter.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figurene 1 – 3 er diagrammer som viser konstruksjonen av et mikroreservoarsystem.

DETALJERT BESKRIVELSE

Foreliggende oppfinnelse angår en medikamentavleveringsinnretning som er egnet for administrering av capsaicin, en capsaicinanalog eller en blanding derav. For 5 hensiktsmessighetens skyld blir uttrykket ”terapeutisk forbindelse” noen ganger benyttet her for å henvise til capsaicin, capsaicinanalog(er) eller blandinger, som skal administreres. I et aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en medikamentavleveringsinnretning omfattende et ryggstykke som er impermeabelt for en 10 terapeutisk forbindelse, en selvadherende matriks (vanligvis en polysiloksanbasert matriks) omfattende individuelle, isolerte, flytende mikroreservoardråper (”mikroreservoarer”) inneholdende capsaicin eller en capsaicinanalog oppløst i et amfilisk oppløsningsmiddel, og en beskyttende film som fjernes før bruk av innretningen. Uttrykket ”mikroreservoarsystem” som benyttes her, henviser til nevnte 15 selvadherende matriks omfattende et antall av nevnte mikroreservoardråper som er mikrodispergert i matriksen. Den aktive forbindelse (for eksempel capsaicin) i mikroreservoardråpene oppløses i en konsentrasjon under metningskonsentrasjonen (og er således tilstede i fullstendig oppløst form).

20 Foreliggende oppfinnelse omfatter topisk plaster omfattende et ryggstykke som er impermeabelt for terapeutisk forbindelse, en selvadherende matriks basert på polysiloksaner inneholdende minst 1 vekt-%, fortrinnsvis minst 2 vekt-%, helst minst 3 vekt-% og aller helst minst 5 vekt-% av den terapeutiske forbindelse, og en beskyttende film for fjerning før bruk, kjennetegnet ved at

25 a. matriksen inneholder flytende mikroreservoardråper omfattende et amfilisk oppløsningsmiddel, hvori den terapeutiske forbindelse er oppløst, og

 b. konsentrasjonen av den terapeutiske forbindelsen i mikroreservoardråper er mellom 20 og 90 vekt-% av metningskonsentrasjonen,

30 der den terapeutiske forbindelse er capsaicin eller en capsaicinanalog eller en blanding derav.

Omfattet av foreliggende oppfinnelse er også topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, for anvendelse i behandling av neuropatisk smerte.

Videre omfatter foreliggende oppfinnelse topisk plaster i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, inneholdende en mengde av capsaicin eller capsaicinanalog, effektiv for behandling av neuropatisk smerte.

- 5 Foreliggende fremgangsmåte omfatter også en fremgangsmåte for fremstilling av et topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, samt 17, kjennetegnet ved at den omfatter oppløsning av den terapeutiske forbindelse i et amfifilisk oppløsningsmiddel, tilpasset til denne oppløsning til en oppløsning av polysiloksan eller en matriksbestanddel og dispergering, belegging av den resulterende dispersjon på et
- 10 beskyttende sjikt som kan fjernes igjen og å fjerne oppløsningsmidlet i polysiloksan og laminering av ryggsjiktet på det tørkede matrikssjikt.

- Det beskrives her en fremgangsmåte for behandling av neuropatisk smerte hos et individ (for eksempel et menneske, et ikke-menneske, primat eller pattedyr) som trenger
- 15 slik behandling ved å anvende en innretning ifølge oppfinnelsen.

I et aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en medikamentavleveringsinnretning egnet for behandling av neuropatisk smerte.

- 20 En kort diskusjon av arkitekturen for terapeutiske puter eller plastre vil understøtte forståelsen av oppfinnelsen. Forskjellige former for topiske og transdermale puter er velkjent for avlevering av en aktiv forbindelse (for eksempel medikament) der det vanligste er "matriksystemer" og "reservoarsystemer".
- 25 Matriksystemer karakteriseres (i det enkleste tilfellet) ved et ryggsjikt som er impermeabelt for den aktive forbindelsen (dvs. forbindelse som skal avgis til individet), et aktivt, forbindelsesholdig sjikt og et beskyttende sjikt som fjernes før bruk. Sjiktet som inneholder aktiv forbindelse inneholder den aktive forbindelse fullstendig eller partielt i oppløst form og er ideelt sett selvadherende. I mer kompliserte
- 30 utførelsesformer består matriksen av et antall sjikt og kan inkludere en kontrollmembran. Egnede basispolymerer for selvadherende matrikser er for eksempel polyakrylater, polysiloksaner, polyuretaner eller polyisobutylener.

- Reservoarsystemer er en type produkter bestående av et impermeabelt og inert ryggsjikt
- 35 og en aktiv forbindelsespermeabel membran, der den aktive forbindelse er tilstede i et flytende preparat i en beholder. Membranen kan være en mikroporøs film eller en ikke-

porøs skillemembran. Vanligvis er membranen utstyrt med et adhesivsjikt som bevirker adhesjon for systemet til huden. Siden som vender mot huden er også beskyttet i denne design ved en film som må fjernes før bruk.

- 5 En fordel ved reservoarsystemene er at metningsoppløseligheten for den aktive forbindelse kan justeres lett til det spesielle behov ved valg av oppløsningsmiddel eller oppløsningsmiddelblanding. Av termodynamiske grunner er det fordelaktig for frigivning av aktiv forbindelse i og på huden hvis den aktive forbindelse er tilstede i de aktiv forbindelsesholdige deler av huden i en konsentrasjon som ikke er for langt under 10 metningskonsentrasjonen. Opptakskapasiteten for puten når det gjelder mengden av aktiv forbindelse som trenges, kan justeres innen et vidt område for tilpasning til de spesielle behov ved hjelp av justering av mengden av oppløsning av aktiv forbindelse.

I matriksputer blir den aktive forbindelse inkludert i den aktive matriks i en form som er 15 sikker mot lekkasje og puten eller plasteret kan skjæres til ønsket størrelse ved bruk av vanlige sakser. På den annen side er det under visse omstendighet vanskelig å justere oppløselighetsegenskapene hos matriksen for den aktive forbindelse slik at den aktive forbindelse kan oppløses i matriksen i den nødvendige mengde og også forbli oppløst under lagring. Når det gjelder en pute eller et plaster for avlevering av capsaicin eller 20 en analog derav, bidrar den terapeutiske forbindelse som er tilstede i matriksen i ikke-oppløst form, eller som rekrystalliserer under lagring, ikke til frigivelse av aktiv forbindelse i huden fordi den vanlige applikeringsperiode for behandling av neuropatisk smerte er kort (vanligvis høyst noen timer).

- 25 Overraskende er det nå funnet at for en pute eller et plaster for høykonsentrasjonsterapi for behandling av neuropatisk smerte med capsaicin eller capsaicinanalog, er en ytterligere og mindre kjent pute- eller plastervariant, et "mikroreservoarsystem", spesielt godt egnet.

- 30 Foreliggende oppfinnelse angår derfor en topisk pute omfattende et terapeutisk forbindelsesimpermeabelt ryggsjikt, en polysiloksanbasert, selvadherende matriks inneholdende minst 1 vekt-%, fortrinnsvis minst 2 vekt-%, helst minst 3 vekt-% og aller helst 5 vekt-% capsaicin eller capsaicinanalog, og en beskyttende film som skal fjernes før bruk, og der

- a. matriksen inneholder flytende mikroreservoarer basert på et amfifilisk oppløsningsmiddel, hvori den terapeutiske forbindelse er oppløst, og
- b. konsentrasjonen av den terapeutiske forbindelse i mikroreservoarsystemet er mellom 20 og 90%, fortrinnsvis mellom 40 og 70%, av metningskonsentrasjonen.

I en utførelsesform er den terapeutiske forbindelse capsaicin.

- 10 Egnede, amfifiliske oppløsningsmidler inkluderer butandiol, som 1,3-butandiol, dipropylenglykol, tetrahydrofurfurylalkohol, dietylenglykol dimetyleter, dietylenglykol monoetyleter, dietylenglykol monobutyleter, propylenglykol, dipropylenglykol, karboksylsyreestere av tri- og dietylenglykol, polyetoksylerede fettalkoholer med 6 – 18 C atomer eller 2,2-dimetyl-4-hydroksymetyl-1,3-dioksolan (Solketal ®) eller blandinger av disse. Dipropylenglykol, 1,3-butandiol, dietylenglykol monoetyleter (DGME) eller 2,2-dimetyl-4-hydroksymetyl-1,3-dioksolan eller blandinger av disse er spesielt egnet.

- Oppløsningsmidlet eller oppløsningsmiddelblandingen i mikroreservoarsystemet kan inneholde et viskositetsøkende additiv. Eksempler på viskositetsøkende additiver inkluderer et cellulosederivat (for eksempel etylcellulose eller hydroksypropylcellulose) og en høymolekylvekt polyakrylsyre eller dens salt og/eller derivater som estere.

Andelen av mikroreservoardråper i matriksen er vanligvis mindre enn rundt 40 vekt-%, ofte mindre enn rundt 35 vekt-% og som regel mellom rundt 20 og rundt 30 vekt-%.

- 25 Aminresistent polysiloksaner kan benyttes i matriksen. Fortrinnsvis benyttes en blanding av et polysiloksan med midlere klebrighet og et polysiloksan med høy klebrighet. De benyttede polysiloksaner syntetiseres fra lineære, bifunksjonelle og forgrenede, polyfunksjonelle oligomerer. Forholdet mellom de to typer oligomerer bestemmer de fysiske egenskaper for adhesivene. Mer polyfunksjonelle oligomerer resulterer i et mer fornett adhesiv enn høyere kohesjon og redusert klebrighet, mindre polyfunksjonelle oligomerer resulterer i høyere klebrighet og redusert kohesjon. Den høyklebrige versjon som benyttes i eksemplene er klebrige nok til å klebe til human hud. Den middelklebrige versjon er så å si ikke klebrig i det hele tatt, men er brukbar for å kompensere den mykgjørende effekt av de andre bestanddeler som for eksempel i dette tilfellet med capsaicin og oppløsningsmidlet i mikroreservoarene. For å øke

adhesivkraften for matriksen kan denne inneholde 0,5 – 5 vekt-% av silikonolje (for eksempel dimetikon).

I en foretrukket utførelsesform av en topisk pute eller et plaster ifølge oppfinnelsen, inneholder matriksen minst 5% til rundt 10 vekt-% capsaicin eller capsaicinanalog, 10 – 25 vekt-% dietylenglykol monoetyleter, 0 – 2 vekt-% etylcellulose, 0 – 5 vekt-% silikonolje og 58 – 85 vekt-% selvadhesivt, trykkfølsomt polysiloksan. Beleggvekten for matriksen er vanligvis mellom 30 og 200 g/m² og fortrinnsvis mellom 50 og 120 g/m². Egnede materialer for ryggstøtt inkluderer for eksempel en polyesterfilm (for eksempel 10 – 20 µm tykkelse), en etylen-vinylacetat kopolymer og lignende.

Egnede capsaicinanaloger for bruk i putene eller plastrene ifølge oppfinnelsen inneholder naturlig forekommende og syntetiske capsaicinderivater og –analoger ("capsaicinoider") som for eksempel de som er beskrevet i US 5.762.963.

I mikroreservoarsystemer blir et flytende, aktivt forbindelsespreparat dispergert i en adhesivmatriks i form av små dråper ("mikroreservoarer"). Opptreden av et mikroreservoarsystem tilsvarer et klassisk matrikssystem og et mikroreservoarsystem kan kun skilles fra et typisk matrikssystem med vanskelighet fordi de små mikroreservoarer kun kan erkjennes under mikroskop. I de foregående og i de følgende avsnitt angis den aktive forbindelsesholdige del av puten eller plasteret også som "matriks". Størrelsen for de resulterende dråper avhenger av omrøringsbetingelsene og de pålagte skjærkrefter under omrøring. Størrelsen er meget konsistent og reproducerbar ved bruk av de samme blandedbetingelser.

Det skal imidlertid påpekes at til forskjell fra klassiske matrikssystemer blir i mikroreservoarsystemene den aktive forbindelse oppløst hovedsakelig i mikroreservoarene (og kun i liten grad i polymeren). I denne forbindelse kan mikroreservoarsystemene anses som en blandet type av matrikspute og reservoar og kombinerer fordelene ved begge disse varianter. Som i klassiske reservoarsystemer kan metningsoppløseligheten lett justeres ved valg av oppløsningsmidler til en verdi som er riktig for de spesielle krav, og som i klassisk matrikssystemer kan puten eller plastre oppdeles i mindre elementer ved bruk av saks, uten lekkasje.

Mikroreservoarsystemer kan også inkludere en kontrollmembran som kontrollerer frigivning av aktiv forbindelse og eksipient. For den spesifikke applikasjon i det

foreliggende tilfellet (dvs. ved en kort applikasjonstid der det er ønsket med så hurtig frigivning som mulig) er en kontrollmembran vanligvis ikke tilstede.

Mikroreservoarsystemer er beskrevet i US 3.946.106, 4.053.580, 4.814.184 og
 5 5.145,682. Spesifikke mikroreservoarsystemer er beskrevet i WO-A-01/01,967. Disse mikroreservoarsystemer inneholder, som basispolymer, polysiloksaner og amfifiliske oppløsningsmidler for mikroreservoardråpene. Det er nå funnet at slike mikroreservoarsystemer er spesielt godt egnet, på basis av den gode oppløselighet for casaicin og capsaicinanaloger i amfifiliske oppløsningsmidler som for eksempel
 10 dietylenglykol monoetyleter, 1,3-butandiol, dipropylenglykol og Solketal, for en topisk høykonsentrasjonsterapi ved bruk av disse aktive forbindelser.

Et spesielt egnet oppløsningsmiddel har vist seg å være dietylenglykol monoetyleter (DGME, også kjent ved handelsnavnet Transcutol®). Oppløseligheten til capsaicin i
 15 DGME er rundt 50 vekt-% og oppløselighetene for capsaicinanaloger som strukturelt er lik capsaicin, er sammenlignbare. Dette betyr at for å innarbeide tilstrekkelig aktiv forbindelse i matriksen, må den terapeutiske forbindelse ikke nødvendigvis oppløses i DGME i en konsentrasjon nær metningsgrensen. Resultatet er at plasteret per se ikke er tilbøyelig til rekrystallisering av den terapeutiske forbindelse (for eksempel capsaicin)
 20 selv under ugunstige betingelser som for eksempel det partielle tap av oppløsningsmiddel eller lav temperatur. I praksis har rundt 20 – 35 vekt-% oppløsning av capsaicin i DGME vist seg spesielt meget egnet. Fordi metningskonsentrasjonen for capsaicin i DGME er 50 vekt-%, er denne oppløsning 40 – 70 vekt-% av metningsoppløseligheten. Innen denne kontekst beregnes konsentrasjonen i henhold til
 25 følgende formel:

Vekt av terapeutisk forbindelse x 100 / (vekt av terapeutisk forbindelse + vekt av oppløsningsmiddel).

30 En fordel ved å benytte DGME er at, i tillegg til den høye metningsgrense for capsaicin i denne forbindelse, virker DGME som en penetrasjonsforbedrer. Det er derfor fordelaktig at, etter påføring av puten eller plasteret på huden, DGME frigis sammen med capsaicin eller analogen. Den samtidige frigivning av DGME gjør at konsentrasjonen, og derved også den termodynamiske aktivitet for den terapeutiske
 35 forbindelse i mikroreservoarsystemet, forblir på et høyt nivå på tross av frigivning. Som resultat for permeasjonsforsøk på humanepidermis som vist i Tabell 2, viser, er

og de "aminresistente varianter" som er forskjellige idet de frie silanolgrupper er derivatisert med trimetylsilylgrupper. Slike aminresistente polysiloksaner har også vist seg egnet for terapeutisk forbindelsesholdige puter eller plaster uten aktiv forbindelse og/eller eksipienter der ingen nødvendigvis må ha en basisgruppe. På grunn av fraværet av frie silanolgrupper blir oppløseligheten for aktive forbindelser i polymeren ytterligere redusert og diffusjonskoeffisienten ytterligere øket for mange terapeutiske forbindelser på grunn av interaksjonen med de polare, frie silanolgrupper som ikke er mulig. Formel I viser strukturen for et lineært polysiloksanmolekyl som fremstilles fra dimetylsiloksan ved polykondensering. Tredimensjonal fornetning kan oppnås ved den ytterligere bruk av metylsiloksan.

I ytterligere polysiloksaner ifølge oppfinnelsen kan metylgruppene fullstendig eller partielt erstattes med andre alkylrester eller alternativt fenylrester.

15

Uten at oppfinnelsen skal være begrenset dertil, kan den fundamentale matriks sammensetning for en utførelsesform av en pute eller et plaster ifølge oppfinnelsen, inneholde den terapeutiske forbindelse capsaicin leses fra Tabell 1 nedenfor.

20 Tabell 1:

Sammensetning for matriksen i et mikroreservoarsystem for topisk høy-dose terapi av capsaicin

Komponent	Vekt-%
Capsaicin	8
Transcutol [®] (DGME)	20
Selv-adherende polysiloksan matriks	72

25 Tykkelsen for matriksen er generelt mellom rundt 30 og rundt 200 μm (tilsvarende en beleggvekt på rundt 30 til rundt 200 g/m^2), men verdier som er forskjellige fra dette kan også benyttes, avhengig av egenskapene for den spesifikke formulering. I praksis har matrikstykker mellom 50 og 100 μm vist seg spesielt godt egnet.

Ryggsjiktet for puten eller plasteret må ideelt være så impermeabelt eller inert som mulig for den terapeutiske forbindelse og DGME eller det valgte, amfifiliske oppløsningsmiddel. Polyester oppfyller denne tilstand, men andre materialer som for eksempel etylen-vinylacetat kopolymerer og polyamid, er egnet. I praksis har en
5 polyesterfilm med tykkelse rundt 20 μm vist seg meget egnet. For å forbedre adhesjonen for matriksen til ryggsjiktet, er det fordelaktig å silikonisere kontaktsiden av ryggsjiktet mot matriksen. Adhesiver basert på polyakrylater adherer ikke til slike silikonflmer eller adherer kun meget dårlig, imidlertid adherer adhesiver basert på polysiloksaner meget godt på grunn av den kjemiske likhet.

10

Da den beskyttende film skal fjernes før bruk, benyttes fortrinnsvis en polyesterfilm som på grunn av den spesifikke overflatebehandling er avstøtende overfor adhesiver basert på polysiloksaner. Egnede filmer leveres av et antall produsenter og er velkjent for fagfolk på området.

15

Den selv-adherende polysiloksanmatriks kan være en blanding av adhesiver med forskjellige adhesivoppførsel for å optimalisere adhesivoppførselen for putene eller plasteret på huden. For ytterligere forbedring av adhesivoppførselen kan en silikonolje med egnet viskositet eller molekylvekt i tillegg tilsettes en konsentrasjon opp til
20 5 vekt-%.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av et topisk plaster ifølge oppfinnelsen, med omfattende oppløsning av den terapeutiske forbindelse i et amfifilisk oppløsningsmiddel, og å sette til denne oppløsning til en oppløsning av polysiloksan
25 eller matriksbestanddelene, og dispergering under omrøring, belegning og den resulterende dispersjon på et beskyttende sjikt som kan fjernes og så å fjerne oppløsningsmidlet fra polysiloksaner ved forhøyet temperatur og laminering av ryggsjiktet på det tørrede sjikt.

30

Oppløsningsmidlet for den terapeutiske forbindelse må ikke blandes eller kun blandes i liten grad ved oppløsningsmidlene for adhesivet. Egnede oppløsningsmidler for adhesivene er for eksempel petroleter eller alkaner som n-heksan og n-heptan. Det er vist at dispersjonen av den terapeutiske forbindelsesoppløsning kan realiseres lettere hvis viskositeten for den terapeutiske forbindelsesoppløsning økes ved tilsetning av et
35 egnet middel som for eksempel et cellulosederivat som etylcellulose eller hydroksypropylcellulose. Dispersjonen er nå belagt på den fjernbare, beskyttende film i

en tykkelse som, etter fjerning av oppløsningsmidlet fra adhesivet, gir et matrikssjikt med den ønskede tykkelse. Det tørkede sjikt lamineres nå med ryggsjiktet og således oppnås det ferdige laminat.

- 5 Putene eller plastrene kan nå stanses ut av laminatet i ønsket form og størrelse og pakkes i emballasje. En meget tilfredsstillende primærforpakning har vist seg å være et laminat bestående av papir/lim/aluminiumfolie/lim/Barex ®, som beskrevet i US RE37,934. Barex ® er en varmforseglbar polymer basert på en gummidisert akrylnitril kopolymer og som utmerker seg ved lav absorptivitet for flyktige
- 10 bestanddeler i slike plastre eller puter.

Formålet med foreliggende oppfinnelse har vært å utvikle en pute eller et plaster med en optimalisert fluks av en terapeutisk forbindelse inn i human hud. På grunn av mikroreservoarsystemet innenfor foreliggende oppfinnelses kontekst, har oppfinnelsen

15 ingen membran som kontrollerer frigivning av den terapeutiske forbindelse og matriksen som sådan kan ikke utøve noen kinetisk kontroll på frigivning av terapeutisk forbindelse på grunn av den høye diffusjonskoeffisienten for den terapeutiske forbindelsen i polysiloksaner, det eneste element som kontrollerer frigivningen av

20 terapeutisk forbindelse inn i de dypere hudsjikt, er huden eller det ytterste eller øverste sjikt av huden, stratum corneum. Denne optimalisering av matrikssammensetningen ble derfor konsistent gjennomført ved in vitro permeasjonsstudier ved bruk av human hud og ved hjelp av Franz diffusjonsceller som er velkjent for fagfolk på området.

I en første studie undersøkte man innflytelsen av DGME på permeasjonshastigheten.

25 Resultatene er vist i Tabell 2.

Tabell 2:

Innvirkning av DGME på permeasjonshastigheten for capsaicin gjennom human epidermis ⁽¹⁾.

30

Formulering	Akkumulert mengde capsaicin [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] ⁽²⁾						Permeasjonshastighet [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 * \text{h}$]
	1h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
Formulering 1 ⁽³⁾ (med DGME)	0,72	2,37	4,24	5,93	9,37	12,70	1,59
Formulering 2 ⁽⁴⁾	0,34	1,09	1,96	2,79	4,52	6,32	0,79

(uten DGME)						
-------------	--	--	--	--	--	--

- (1) Epidermis, kvinnebryst, alder 37 år
 (2) Middelerverdier fra 3 individuelle målinger hver
 (3) 8 vekt-% capsaicin og 21 vekt-% DGME i aminresistent polysiloksanmatriks
 5 (4) Matriks, supermettet med krystallinsk capsaicin

I formulering 2 er den terapeutiske forbindelse capsaicin i stor grad (>95 vekt-%) dispergert i matriksen uoppløst i form av små krystaller. Dette betyr at matriksen er mettet med oppløst capsaicin og at den termodynamiske aktivitet for terapeutisk
 10 forbindelse er maksimal for en stabil matriks som ikke er overmettet. Formulering 1 viser en permeasjonshastighet som er nesten to ganger så høy.

Under ignorering av de små mengder capsaicin som er oppløst i en selve polysiloksan, er konsentrasjonen av capsaicin i mikroreservoardråpene i formulering 1 rundt 28 vekt-%. Dette er betydelig under metningsoppløseligheten på 50% og garanterer at selve
 15 partielltap av DGME eller redusert temperatur er det ingen fare for rekrystallisering i matriksen. Dette betyr at før bruk er puten eller plasteret fysisk stabilt og når en høyere mettet eller overmettet tilstand assosiert med en sterkt økende permeasjonshastighet først etter påføring.

20

I en andre serie ble innvirkningen av capsaicinkonsentrasjonen på permasjonshastigheten undersøkt. Resultatene er vist i Tabell 3.

Tabell 3:

25 Innvirkning av capsaicinkonsentrasjonen på permeasjonshastigheten gjennom human epidermis⁽¹⁾

Formulering ⁽³⁾	Akkumulert mengde capsaicin [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] ⁽²⁾						Permeasjonshastighet [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$]
	etter 1h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
Formulering 3 4 vekt-% capsaicin	0,32	0,69	1,0	1,44	2,15	2,98	0,37
Formulering 4 6 vekt-%	0,30	0,74	1,40	1,71	2,77	3,93	0,49

capsaicin							
Formulering 5 8 vekt-% capsaicin	0,54	1,02	1,72	2,37	3,44	4,64	0,58

- (1) Epidermis, kvinnebryst, alder 47 år
 (2) Middelveier fra 3 individuelle målinger
 (3) DGME konsentrasjon 21 vekt-%.

5

Permeasjonshastigheten viser en markert avhengighet av capsaicinkonsentrasjonen, dvs. at frigivningshastigheten fra plasteret kan justeres lett til de verdier som er nødvendig for capsaicin eller capsaicinanalog via konsentrasjonen av DGME (eller oppløsningsmidlet ment for mikroreservoarene).

10

En capsaicinkonsentrasjon på rundt 8 vekt-% (for eksempel rundt 5 til rundt 10 vekt-%, vanligvis 7 til 9 vekt-%) i kombinasjon med en DGME konsentrasjon på rundt 15 til rundt 25 vekt-%, har vist seg meget egnet.

- 15 En matriks inneholdende terapeutisk forbindelse, optimalisert med henblikk på adhesivoppførselen på huden og de andre fysiske egenskaper, har følgende sammensetning:

Tabell 4:

- 20 Optimalisert sammensetning for matriks av et mikroreservoarsystem for topisk høydoseterapi ved bruk av capsaicin

Komponent	Vekt-%
capsaicin	8
DGME	20
Etylcellulose	0,8
Høyklebende, aminresistent polysiloksan BIO-PSA 4301, Dow Corning	21
Middelsklebende aminresistent polysiloksan BIO-PSA 4201, Dow Corning	49

Silikonolje, 12,500 cSt	2
Beleggvekt	80 g/m ²

Puter eller plaster innen oppfinnelsens kontekst inneholdende den terapeutiske forbindelse capsaicin, har vist seg meget effektive i kliniske studier. Selv en entimes behandling av de påvirkede områder reduserte smertefølelsen signifikant og virkningen varte i uker. Plastrer i dette tilfellet viste seg å være meget tolererbare og ble godt akseptert av pasientene. Som en oppsummering kan det derfor sies at puter eller plastre innen oppfinnelsens kontekst er optimalt egnet for behandling av neuropatiske smerter som beskrevet i US 6.248.788 ved bruk av en høy konsentrasjon av capsaicin eller capsaicinanaloger.

Det beskrives her anvendelsen av en topisk pute eller et plaster ifølge oppfinnelsen for behandling av neuropatisk smerte og andre tilstander.

ANVENDELSE AV CAPSAICIN ELLER CAPSAICINANALOGPLASTRE

Dette avsnitt beskriver anvendelsen ifølge oppfinnelsen. Imidlertid skal det være klart at eksemplene i dette avsnitt kun er illustrerende og ikke begrensende.

Capsaicinanvendelse har tallrike, terapeutiske fordeler, der en lang rekke tilstander effektivt kan behandles ved bruk av oppfinnelsens metoder. Tilstander for hvilke capsaicin- eller capsaicinanalogbehandling kan indikeres, inkluderer neuropatisk smerte (inkludert smerte assosiert med diabetisk neuropati, postherpetisk neuralgi, HIV/AIDS, traumatisk skade, kompleks regionalt smertesyndrom, trigeminal neuralgi, erytromelalgi og fantomsmerte), smerte oppstått ved blandede nociceptive og/eller neuropatisk blandede etiologier (for eksempel cancer, osteoartritt, fibromyalgi og korsryggsmerte), inflammatorisk hyperalgesi, interstitial cystitt, dermatitt, pruritt, kløe, psoriasis, vorter og hodepine. Generelt kan capsaicin- eller capsaicinanalog-holdige plaster benyttes for å behandle en hvilken som helst tilstand for hvilken topisk administrering av capsaicin er fordelaktig.

30 EKSEMPLER

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen uten å begrense den.

Eksempel 1: Fremstilling av et plaster inneholdende capsaicin

250 g DGME fortykkes i utgangspunktet med 4,5 g etylcellulose under omrøring. 97 g capsaicin tilsettes så og oppløses fullstendig under omrøring. 286 g av oppløsningen av terapeutisk forbindelse ovenfor settes til 1000 g av en oppløsning av polysiloksan eller
5 blandingen av polysiloksaner i n-heptan med et faststoffinnhold på 70 vekt-% og dispergeres i adhesivoppløsningen under intens omrøring.

Deretter og under anvendelse av en egnet belegningsprosess blir dispersjonen belagt på en fjernbar, beskyttende film og er egnet for polysiloksanadhesiver, for eksempel
10 Scotchpak ® 1022 fra 3M, i en tykkelse slik at beleggvekten etter fjerning av n-heptan er 80 g/m². Den tørkede film lamineres så med ryggsjiktet, for eksempel polyesterfilm med tykkelse 20 µm, og den ferdige pute stanses ut av det ferdige laminat. De stansede puter forsegles så i egnet emballasje for slike primærlaminater.

15 Temperaturen under hvilken adhesivets oppløsningsmiddel, n-heptan, fjernes, bør ideelt ikke overskride 40°C. Det er mer DGME i den ferdige bulkblending enn i sluttpreparatet på grunn av tap av DGME under tørkeprosessen.

Eksempel 2:

20

196 g DGME blir i utgangspunktet fortykket med 4 g etylcellulose underomrøring. 30 g nonivamid (pelargonsyre vanillylamid) tilsettes så og oppløses fullstendig under omrøring.

25 Oppløsningen settes så til 1000 g av en oppløsning av polysiloksan eller blandingen av polysiloksaner i n-heptan med faststoffinnhold rundt 70 vekt-% og dispergeres i adhesivoppløsningen under intens omrøring.

Deretter og ved bruk av en egnet belegningsprosess, blir dispersjonen belagt på en
30 fjernbar, beskyttende film, for eksempel Scotchpak ® 1022 fra 3M, i en tykkelse slik at belegningsvekten etter fjerning av n-heptan er 100 g/m². Den tørkede film lamineres så med ryggsjikt, for eksempel polyesterfilm med tykkelse 20 µm, og det ferdige plaster stanses ut av det ferdige laminat. De stansede plaster forsegles så i en pose av egnet primæremballasje.

35

Eksempel 3:

200 g dipropylenglykol fortykkes med 2 g hydroksyetylcellulose under omrøring. 60 g capsaicin tilsettes deretter og oppløses fullstendig under omrøring.

- 5 Deretter settes oppløsningen til 1000 g av en oppløsning av polysiloksan eller blandingen av polysiloksaner i n-heptan med et faststoffinnhold på 70 vekt-% og dispergeres i adhesivoppløsningen under intens omrøring.

Deretter og ved bruk av en egnet beleggprosess blir dispersjonen belagt på en fjernbar, beskyttende film, for eksempel Scotchpak ® 1022 fra 3M, i en tykkelse slik at beleggvekten etter fjerning av n-heptan er 100 g/m². Den tørkede film lamineres så med ryggsjiktet, for eksempel polyesterfilm med tykkelse 20 µm og det ferdige plaster stanses ut av det ferdige laminat. Det utstansede plaster forsegles så i en egnet pose av et egnet primæremballasjemateriale.

15

Eksempel 4:

Man benyttet samme prosedyre som beskrevet i Eksempel 1, men olvanil (oleyl vanillylamid) ble benyttet i stedet for capsaicin.

20

Eksempel 5:

36 g nonivamid oppløses i 164 g Solketal under omrøring. Oppløsningen settes så til 1000 g av en oppløsning av polysiloksan eller blandingen av polysiloksaner i n-heptan med et faststoffinnhold på 70 vekt-%, og dispergeres i adhesivoppløsningen under intens omrøring.

25

Ved bruk av en egnet beleggprosess blir så dispersjonen belagt på en fjernbar, beskyttende film for eksempel Scotchpak ® 1022 fra 3M, i en tykkelse slik at beleggvekten etter fjerning av n-heptan er 100 g/m². Den tørkede filmen lamineres deretter med ryggsjiktet, for eksempel polyesterfilm med tykkelse 20 µm, og det ferdige plaster stanses ut av det ferdige laminat. De utstansede puter forsegles så i en pose av et egnet primæremballasjemateriale.

30

P a t e n t k r a v

1.

Topisk plaster omfattende et ryggstykke som er impermeabelt for terapeutisk forbindelse,
 5 en selvadherende matris basert på polysiloksaner inneholdende minst 1 vekt-%, fortrinnsvis minst 2 vekt-%, helst minst 3 vekt-% og aller helst minst 5 vekt-% av den terapeutiske forbindelse, og en beskyttende film for fjerning før bruk,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- 10 a. matrisen inneholder flytende mikroreservoardråper omfattende et amfifilisk oppløsningsmiddel, hvori den terapeutiske forbindelse er oppløst, og
 b. konsentrasjonen av den terapeutiske forbindelsen i mikroreservoardråper er mellom 20 og 90 vekt-% av metningskonsentrasjonen, der den terapeutiske forbindelse er capsaicin eller en capsaicinanalog eller en blanding derav.

15

2.

Topisk plaster ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den terapeutiske forbindelse er capsaicin.

20 3.

Topisk plaster ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t konsentrasjonen av terapeutisk forbindelse i mikroreservoardråperne er mellom 40 og 70 vekt-% av metningskonsentrasjonen.

25 4.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det amfifiliske oppløsningsmiddel er et butandiol, som 1,3-dutandiol, dipropylenglykol, tetrahydrofurfurylalkohol dietylenglykol dimetyleter, dietylenglykol monoetyleter, dietylenglykol monobutyleter,
 30 propylenglykol, dipropylenglykol, karboksylsyreestere av tri- og dietylenglykol, polyetoksylerede fettalkoholer med 6 – 18 C-atomer eller 2,2-dimetyl-4-hydroksymetyl-1,3-dioksolan, eller blandinger av disse oppløsningsmidler.

5.

35 Topisk plaster ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t oppløsningsmidlet er dietylenglykol monoetyleter.

6.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at mikroreservoardråpene omfatter et
5 viskositetsøkende additiv oppløst i oppløsningsmidlet.

7.

Topisk plaster ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
viskositetsøkende additiv er et cellulosederivat eller en høymolekylvekts polyakrylsyre.
10

8.

Topisk plaster ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
viskositetsøkende additiv er etylcellulose eller hydroksypropylcellulose.

15 9.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at egenskapene for
mikroreservoardråpene i matriksen er mindre enn 40 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn 35
vekt-% og særlig mellom 20 og 30 vekt-%.

20

10.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den selvadhesive matriks omfatter et
aminresistent polysiloksan.

25

11.

Topisk plaster ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at
den selvadherende matriks omfatter en blanding av et polysiloksan av middels
klebrighet og et polysiloksan med høy klebrighet.

30

12.

Topisk plaster ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at
matriksen inneholder fra rundt 0,5 til rundt 5 vekt-% av en silikonolje.

35

13.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12,

k a r a k t e r i s e r t v e d at matriksen omfatter

5 – 10 vekt-% capsaicin eller en capsaicinanalog,

10 – 25 vekt-% dietylenglykol monoetyleter,

5 0 – 2 vekt-% etylcellulose,

0 – 5 vekt-% silikonolje og

58 – 85 vekt-% av et autoadhesivt polysiloksan, og

at beleggvekten for matriksen er mellom 30 og 200 g/m², fortrinnsvis mellom 50 og 120 g/m².

10

14.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13,

k a r a k t e r i s e r t v e d at matriksen i det vesentlige består av

15 5 – 10 vekt-% capsaicin eller en capsaicinanalog,

10 – 25 vekt-% dietylenglykol monoetyleter,

0 – 2 vekt-% etylcellulose,

0 – 5 vekt-% silikonolje og

58 – 85 vekt-% av et autoadhesivt polysiloksan, og

20 at beleggvekten for matriksen er mellom 30 og 200 g/m², fortrinnsvis mellom 50 og 120 g/m².

15.

Plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at ryggsjiktet består av en polyesterfilm med tykkelse 10 til 20 µm.

16.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at ryggsjiktet består av en etylen-vinylacetat kopolymer.

17.

Topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, for anvendelse i

35 behandling av neuropatisk smerte.

18.

Topisk plaster i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, inneholdende en mengde av capsaicin eller capsaicinanalog, for anvendelse i behandling av neuropatisk smerte.

5 19.

Fremgangsmåte for fremstilling av et topisk plaster ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, samt 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter oppløsning av den terapeutiske forbindelse i et amfifilisk oppløsningsmiddel, tilpasset til denne oppløsning til en oppløsning av polysiloksan eller en
10 matriksbestanddel og dispergering, belegging av den resulterende dispersjon på et beskyttende sjikt som kan fjernes igjen og å fjerne oppløsningsmidlet i polysiloksan og laminering av ryggsjiktet på det tørkede matrikssjikt.

1/1

Fig. 1

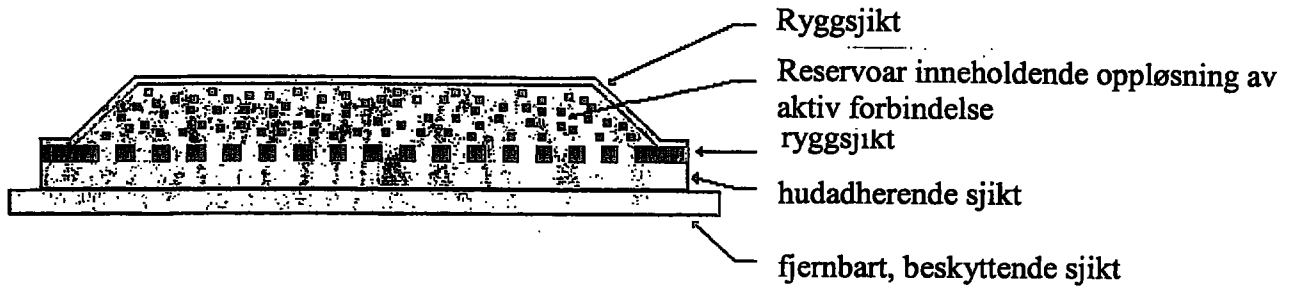


Fig. 2

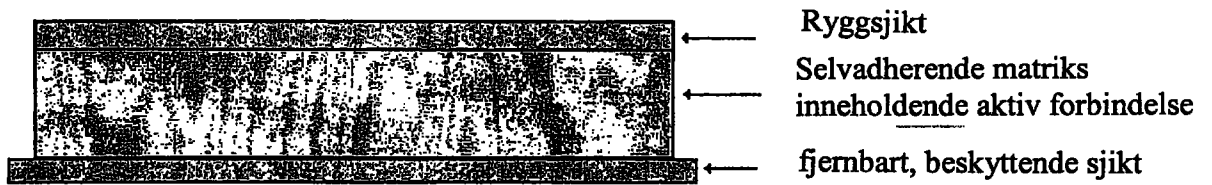


Fig. 3

