



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326636**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20060912	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.26 PCT/US04/24009
(22)	Inng.dag	2006.02.24	(85)	Videreføringsdag	2006.02.24
(24)	Løpedag	2004.07.26	(30)	Prioritet	2003.07.25, US, 60/490,363
(41)	Alm.tilgj	2006.04.21			
(45)	Meddelt	2009.01.26			
(73)	Innehaver	Euro-Celtique SA, 122, boulevard de la Pétrusse, 2330 LUXEMBOURG, LU Bruce E Reidenberg, 1 Stoneycress Road, NY01580 RYE, US Daniel A Spyker, 1520 Ralston Avenue, CA94010 BURLINGAME, US			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
		Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av buprenorfin			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Behandling av postoperativ smerte hos en pasient som undergår kirurgi. Metoden er basert på preoperativ administrering av en buprenorfinholdig, transdermal doseringsform. Doseringsformen kan administreres til pasienten, for eksempel 1-4 dager før kirurgi. Alternative utførelsesformer av behandlingen inkluderer etterfølgende transdermale doseringsformer for å behandle den postoperative smerte.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av buprenorfin for fremstilling av en transdermal doseringsform for behandling av postoperativ smerte.

5

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Smerte kan kategoriseres i tre grupper: (1) akutt smerte; (2) kontinuerlig smerte i terminalt syke pasienter; og (3) andre former for kronisk smerte. Ved akutt smerte kan et spesifikt, skadelig stimuli av begrenset varighet identifiseres. Akutt smerte karakteriseres ofte ved en distinkt start, vanligvis med en identifiserbar etiologi som traume eller kirurgi.

Smerte som skyldes mindre, ikke-invasive kirurgiske inngrep behandles rutinemessig ved administrering av analgetika enten på tidspunktet for, eller etter, kirurgi. På grunn av tidsforløpet før analgetika når effektive blodkonsentrasjoner og utøver den tilsiktede virkning, kan pasienten erfare smerte i dette tidsrom.

I de senere tiår har metoder for å lindre smerte etter kirurgi vært viet mye oppmerksomhet. Akutt, postoperativ smertebehandling har utviklet seg til å inkludere mange andre behandlingsmodaliteter bortsett fra den tradisjonelle metode med intramuskulære opioder i den postoperative periode. Forandringer i behandlingsmodaliteter inkluderer innføring av andre veier for analgetisk administrering, nye analgetika og forskjellige fremgangsmåter for å fremkalle analgesi.

25

En senere utvikling i smertekontroll, preemptiv eller postoperativ analgesi, har fått økt støtte blant profesjonelt pleiepersonale (Criado, Lab Anim 2000, 34(3):252-9). I preemptiv analgesi blir analgetika administrert før kirurgi for å øke effektiviteten ved disse medikamenter. Rapporter antyder at å gi lokalanestetika før kirurgi (lokalt, regionalt, ved spinal eller epidurale veier), eller administrering av NSAID'er eller opiater resulterte i redusert smerte og/eller postoperativt reduserte analgetikabehov. Preoperativ administrering av analgetika kan forhindre eller redusere hyperalgesi og inhibere inflammasjon og smerte ved å redusere syntesen av prostaglandiner som respons på kirurgisk skade (Desjardins et al., Anesth Analg 2001, 93(3):721-7). Slike behandlinger kan redusere angst og relativ preoperativ smerte, hvis den er tilstede.

35

I en studie over dentale poliklinikkpasienter som undergikk fjerning av impakterte tredje molarer har for eksempel forbehandling med et ikke-steroid, antiinflammatorisk medikament ibuprofen vist undertrykkelse av postoperativ smerte sammenlignet med standardterapi uten en økning i bivirkninger (Dionne et al., *J Clin Pharmacol* 1983, 23(1):37-43). Den postoperative, analgetiske effektivitet for diklofenak administrert preoperativt enten som en konvensjonell, intramuskulær injeksjon eller som den tilgjengelige suppositorieformulering ble studert i voksne mannlige pasienter som undergikk herniografi ved samme dags kirurgi (Pereira et al., *Int J Clin Pharmacol Res* 1999, 19(2):47-51). Denne preliminare studie viste at begge preparater ga analgesi postoperativt og pasientene som fikk suppositoriepreparatet ble sluppet ut tidligere.

Andre betingelser for hvilke effektiviteten av preoperative analgetika med henblikk på å redusere postoperativ smerte ble studert, inkluderte tonsillektomi hos barn og appendektomi hos unge pasienter. Ketoprofen ble benyttet under tonsillektomi (Kokki et al., *Paediatr Anaesth* 2002, 12(2):162-7), mens intravenøst ketamin ble benyttet for appendicektomi (Kakinohana et al., *Masui* 2000, 49(10):1092-6). Buprenorfin suppositorier, administrert preoperativt eller intraoperativt, ble funnet å være brukbare for kontroll av postoperativ smerte (Akatsuka et al., *Masui* 1996, 45(3):298-303).

Buprenorfin er en potent, partiell agonist av μ -opioidreseptoren som har vist seg å være effektiv for å kontrollere smerte innen et vidt område av pasienter ved avlevering ved et antall forskjellige administreringsveier inkludert intravenøst, epiduralt, intratekalt eller sublingualt både i unge og eldre pasienter (Inagaki et al., *Anesth Analg* 1996, 83:530-536; Brema et al., *Int J Clin Pharmacol Res* 1996, 16:109-116; Capogna et al., *Anaesthesia* 1988, 43:128-130; Adrianensen et al., *Acta Anaesthesiol Belg* 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin et al., *Eur J Anaesthesiol* 1998, 15:147-152; Nasar et al., *Curr Med Res Opin* 1986, 10:251-255). Det finnes flere typer transdermale formuleringer av buprenorfin som er rapportert i litteraturen. Se for eksempel US-patent nr. 5.240.711 til Hille et al., US-patent nr. 5.225.199 til Hidaka et al., US-patent nr. 5.069.909 til Sharma et al., US-patent nr. 4.806.341 til Chien et al.; US-patent nr. 5.026.556 til Drust et al.; US-patent nr. 5.613.958 til Kochinke et al.; og US-patent nr. 5.968.547 til Reder et al. Transdermale avleveringssystemer av buprenorfin, fremstilt av Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co., markedsføres i dag i EU under handelsnavnet TRANSTEC®. Disse plasterne inneholder 20, 30 og 40 mg buprenorfin med en omtrentlig avlevering eller "fluks" hastighet på 35, 52,5 henholdsvis 70 $\mu\text{g/t}$. De transdermale avleveringssystemer der fentanyl er det opioide analgetikum inkluderer, for eksempel,

Duragesic. Duragesic-plasteret hevdes å gi tilstrekkelig analgesi i opp til 48 til 72 timer (2 til 3 dager).

På tross av fremskrittene i teknikken er den fullstendige fordel ved preemptiv analgesi enda ikke realisert på grunn av begrensninger i administreringsmodi for effektive doser av analgetika under samtidig reduksjon eller eliminering av deres bivirkninger. Slike begrensninger kan føre til mindre enn optimal smertebehandling, for eksempel ved å tilveiebringe kun korttids smertelindring; langsom virkning, utilstrekkelig smertelindring; opioid blokkade; utilstrekkelig terapeutisk virkning mot inflammasjon og stivhet; eller uønskede, biologiske bivirkninger. Således forblir det et behov for forbedrede metoder for behandling av postoperativ smerte hos pasienter med preoperativ administrering av analgetika.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av buprenorfin for fremstilling av en transdermal doseringsform for behandling av postoperativ smerte hos en pasient som trenger slik behandling, der behandlingen omfatter administrering til pasienten av nevnte buprenorfinholdige, transdermale doseringsform før kirurgi.

I henhold til dette omfatter oppfinnelsen anvendelse som omtalt, der behandlingen omfatter å legge på den buprenorfinholdige, transdermale doseringsformen 12-96 timer før kirurgi. I en annen utførelsesform administreres en andre buprenorfinholdig transdermal doseringsform for en andre doseringsperiode postoperativt, der den andre doseringsform omfatter den samme dosering av buprenorfin som, eller en større doseringsform av buprenorfin enn, den første doseringsform.

En spesifikk utførelsesform vedrører anvendelse hvor behandlingen videre omfatter en hurtig doseeskalering av buprenorfinputer for å oppnå det ønskede preoperative doseringsnivå, der metoden omfatter:

- (a) administrering til pasienten av en første buprenorfinholdig transdermal doseform for et første doseringstidsrom som ikke er mer enn 5 dager;
- (b) administrering til pasienten av en andre buprenorfinholdig transdermal doseringsform i et andre tidsrom som ikke er lenger enn 5 dager, der den andre doseringsform omfatter det samme doseringsnivå av buprenorfin som, eller et større doseringsnivå av buprenorfin enn, den første doseringsform; og

- (c) administrering til pasienten av en tredje buprenorfinholdig transdermal doseringsform for en tredje doseringsperiode der den tredje doseringsform omfatter en større dose av buprenorfin enn den andre doseform og den tredje doseform er det ønskede doseringsnivået for postoperative smertekontroll.

5

Ifølge en foretrukket anvendelse initieres behandlingen 4-10 dager før kirurgi. I en annen utførelse omfatter anvendelsen at doseringsformen omfatter minst 5 mg buprenorfin, 10 mg buprenorfin, 20 mg buprenorfin, 30 mg buprenorfin eller 40 mg buprenorfin.

10

Videre omfattes anvendelse hvor kirurgien er enkel kirurgi, hvor videre den enkle kirurgi er artroskopisk kirurgi, en utskjæring av masse eller herniareparasjon, eller hvor kirurgien er spinalfusjon, intratoraisk kirurgi som koarktasjonsreparasjon, eller pelvis kirurgi som transabdominal hysterektomi.

15

Endelig omfatter oppfinnelsen anvendelse av buprenorfin, der den transdermale administrering tilveiebringes av et transdermalt system valgt fra gruppen bestående av en topisk gel, en lotion, en salve, et transmukosalt system, en transmukosal innretning eller et iontoforetisk avleveringssystem.

20

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Ved hjelp av foreliggende oppfinnelse er det mulig raskt å oppnå effektiv smertekontroll postoperativt hos en pasient etter en enkel kirurgi, ved å legge på en buprenorfin transdermal pute på pasienten før kirurgien. Dette gir viktige fordeler i forhold til tidligere doseringsregimer for opioider, idet den ikke øker forekomsten av ugunstige hendelser, for eksempel kvalme, mens det tillates en hurtigere titrering til en effektiv dose. Metoden omfatter administrering til pasienten av en analgetisk effektiv mengde buprenorfin inkludert administrering til pasienten av en serie transdermale doseformer med minst en inkrementell dose av buprenorfin. Dette er delvis basert på det funnet at det er mulig hurtig å øke dosen av transdermal buprenorfin fra den konvensjonelle 7-dagers periode, for å oppnå effektiv analgesi uten å indusere, eller minst å minimalisere ugunstige effekter. Tidlige arbeider har vist at en 7-dagers transdermal buprenorfindose kan forsinke titrering til blodnivåer som gir effektiv smerteterapi, og anvendelsen av umiddelbart effektive doser kan resultere i ugunstige effekter, og særlig kvalme.

I tillegg induserer konsentrasjonen av buprenorfin som tilveiebringes ved de omtalte, transdermale avleveringssystemer, inkludert BTDS 5, 10 og/eller 20, ikke noen opioid blokkade, og tillater derved transdermal avlevering av buprenorfin i forbindelse med andre opioidmedikasjoner. Således kan bruken av transdermal avlevering av
5 buprenorfin være spesielt fordelaktig som adjuvant smerteterapi i en fase av akutt smerte og som en mer definitive terapi for resten av den postoperative periode.

Under den akutte smertefase kan således pasienten være på ytterligere medisinerings for ytterligere å redusere smerte. Slik medisinerings inkluderer parenterale, orale eller
10 rektale opioider, både μ -agonist- og partial- eller blandet agonist/antagonistopioide. Som benyttet her, inkluderer slike opioider buprenorfin, morfin, hydromorfon, oksykodon, tramadol, oksymorfon, dihydrokodein og hydrokodon. I tillegg kan ikke-steroid anti-inflammatoriske medikamenter (NSAID'er som ibuprofen og aspirin) og acetaminofen, gis for å supplere opioidene. Preparatene som oppnås ved anvendelsen
15 ifølge oppfinnelsen kan benyttes for å supplere eksisterende medisinerings, og derved redusere behovet for andre typer medisinerings.

I henhold til dette oppnås det ved foreliggende oppfinnelse en mer effektiv metode for administrering av buprenorfin transdermalt, å øke graden av pasientvennlighet med
20 medikamentterapi og behandlingseffektivitet. Spesielt reduserer reduksjonen i bivirkninger og minimalisering av komplikasjoner, ikke den primære, terapeutiske effekt: smertekontroll. Således oppnås øket effektivitet av smertekontroll og en reduksjon i ugunstige effekter som vanligvis assosieres med preemptiv eller preoperativ analgesi.

25 Etter 2-7 dagers bruk av den første pute blir denne fjernet og erstattet med en annen med den samme eller større dose hvis postoperativ smerte ikke er under kontroll.

Som benyttet her, betyr "BTDS" "Buprenorfin Transdermalt System", og "BTDS X",
30 der "X" er et tall større enn null, betyr en transdermal doseringsform inneholdende X milligram buprenorfin. Således inneholder "BTDS 5" 5 mg buprenorfin. Som diskutert her kan det tilveiebringes sett inneholdende de ønskede doseringsserier. Fortrinnsvis inneholder en BTDS buprenorfin i form av en base eller et salt, mer spesielt i form av en base.

Som benyttet her, henviser "enkel kirurgi" til de kirurgier som ikke krever inngang i de større kroppskaviteter. De enkle kirurgier inkluderer hernia reparasjon, utskjæring av masse og artroskopisk kirurgi.

- 5 Som benyttet her, henviser uttrykket "på forhånd bestemt antall dager" til en på forhånd bestemt tidsvarighet under hvilken doseringsformen av medikament administreres til pasienten. Fortrinnsvis er medikamentet et opioid og mer spesielt er opioidet buprenorfin. Det på forhånd bestemte antall dager kan variere mellom individer og kan bestemmes av fagmannen på området ved bruk av retningslinjer som beskrevet i foreliggende søknad. I en ytterligere utførelsesform er det på forhånd definerte antall dager 1-3 dager.

- Uttrykket "ugunstig hendelse" (AE) eller "ugunstig effekt" slik uttrykkene benyttes her, betyr enhver medisinsk hendelse hos en pasient eller et klinisk undersøkelsesobjekt som administreres et farmasøytisk preparat og som ikke nødvendigvis må ha en kausal sammenheng med denne behandling. En serie ugunstige hendelser eller effekter eller reaksjoner er enhver medisinsk opptreden ved enhver dose; resulterer i død, er livstruende, krever pasienthospitalisering eller forlengelse av foreliggende hospitalisering, resulterer i vedvarende eller signifikant uførhet/inkapasitet, eller er en kongenital anomali/fødselsdefekt. (Guideline for Industry - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited reporting. ICH-E2A, March 1995. World Wide Web (www.) address fda.gov/MedWatch/report/iche2a.pdf, pp. 5-7). Eksempler på ugunstige hendelser i et behandlingsregime inkluderer respiratorisk depresjon, koleocystitt, abdominal smerte, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og kvalme.

- En "analgetisk effektiv" mengde av et analgetisk middel betyr en mengde av et middel som er i stand til å redusere smertenivået en pasient erfarer. Smertenivået som erfares av en pasient kan bedømmes ved bruk av en visuell analog skala (VAS) eller en skala av Likert-typen. En VAS er en rett linje der en ende av linjen representerer smertefrihet og den andre enden av linjen representerer den verst tenkbare smerte. Pasientene anmodes om å markere på linjen hvor de anser deres smerte å være på ethvert tidspunkt og lengden fra smertefrihet til merket kan relateres til lengden av hele skalaen. En Likert-type skala er en bedømmelsesskala, vanligvis i området 1 til 5, basert på grader av enighet eller uenighet når det gjelder påstander. En tilsvarende type skala om enn basert på en 11 punkts skala (fra 0 til 10) kan også benyttes. Slike smerteskalaer kan anvendes for å visualisere en endring av smertenivået slik en pasient erfarer det under

behandling, for eksempel en reduksjon av nivået av smerte en pasient eller en populasjon av pasienter erfarer før og etter initiering av smerteterapi.

Buprenorfin

- 5 Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av buprenorfin eller et farmasøytisk akseptabelt salt, eterderivat, esterderivat, syrederivat, enantiomer, diasteriomer, racemat, polymorf eller solvat derav. Farmakologisk og uten å ønske å være bundet av noen spesiell teori, anses buprenorfin i teknikken for å være en partialagonist på μ -opioidreseptorer i sentral-nervesystemet ("CNS") og perifert vev. Buprenorfin deler av
- 10 sine virkninger, som analgesi, med fullstendige μ -opioid-agonister. Partialagonister inkluderer generelt forbindelser med affinitet for en reseptor, men, til forskjell fra fullagonister, fremkaller de kun en liten grad av den farmakologiske effekt, selv om en høyere andel av reseptorer er opptatt av forbindelsen. En "takeffekt" for analgesi (dvs. ingen ytterligere analgesi med økende dose) er godt dokumentert i forbindelse med
- 15 buprenorfin i mange dyremodeller. Den er høyst lipofil og dissosierer langsomt fra opioid-reseptorer. Det er vider antatt at buprenorfin binder med høy affinitet til μ og κ_1 reseptorer, og med lavere affinitet, til δ reseptorer. Den iboende agonistaktivitet for κ reseptoren synes å være begrenset og de fleste bevis antyder at buprenorfin har antagonistaktivitet på κ reseptorer. Mangelen på κ agonisme står for buprenorfinets
- 20 frihet fra dysforiske og psykotomimetiske effekter som ofte ses med agonist/antagonistmedikamenter. Andre studier antyder at opioid-antagonisteffektene til buprenorfin kan formidles via en interaksjon med δ opioid-reseptorer.

- Det er kjent i teknikken at buprenorfin binder langsomt med, og dissosierer langsomt
- 25 fra, μ reseptoren. Den høye affinitet hos buprenorfin for μ reseptoren og dennes langsomme binding til, og dissosiering fra reseptoren, antas eventuelt å stå for den forlengede varighet for analgesi og delvis for det begrensede fysiske avhengighets-potentialet som observeres med medikamentet. Den høye affinitetsbinding kan også stå for det faktum at buprenorfin kan blokkere μ agonisteffektene av andre administrerte
- 30 opioider.

- Til forskjell fra andre opioidagonister fremkaller buprenorfin doserelatert analgesi. Den nøyaktige mekanismen er enda ikke fullt forklart, men analgesi synes å stamme fra en høy affinitet av buprenorfin for μ - og eventuelt κ opioidreseptorer i sentralnervesystemet. Medikamentet kan også endre smerteterskelen (terskel av afferente
- 35 nerveender mot skadelige stimuli). På en vektbasis synes den analgetiske potens for

parenteral buprenorfin å være rundt 25 til rundt 50 ganger den til parenteral morfin, rundt 200 ganger den til pentazocin, og rundt 600 ganger den til meperidin.

Salter og Derivater

- 5 Anvendelsen av forskjellige farmasøytisk akseptable salter, eterderivater, esterderivater, syrederivater, og vannoppløselighetsendrende derivater av den aktive bestanddel omfattes også av oppfinnelsen. Foreliggende oppfinnelse inkluderer også anvendelsen av alle aktive, individuelle enantiomerer, diastereomerer, racemater og andre isomerer av forbindelsen. Oppfinnelsen inkluderer også anvendelsen av alle
- 10 polymorfer og solvater som hydrater og de som dannes med organiske oppløsningsmidler, av denne forbindelsen. Slike isomerer, polymorfer og solvater kan fremstilles på i og for seg kjent mate som ved regiospesifikk og/eller enantioselektiv syntese og oppløsning.
- 15 Egnede salter av forbindelsen inkluderer syreaddisjonssalter som de som fremstilles med salt-, hydrobrom-, hydrojod-, perklor-, svovel-, salpeter-, fosfor-, eddik-, propion-, glykol-, melke-, pyruvin-, malon-, rav-, malein-, fumar, eple-, vin-, sitron-, benzo-, karbon- kanel-, mandel-, metansulfon-, etansulfon-, hydroksy-etansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfon-, cykloheksansulfamin-, salicyl-, p-amino-salicyl-, 2-
- 20 fenoksybenzo- og 2-acetoksybenzosyre; salter fremstilt med sakkarin; alkalimetallsalter, som natrium- og kaliumsalter; jordalkalimetallsalter, som kalsium- og magnesiumsalter; og salter dannet med organiske eller uorganiske ligander, som kvaternære ammoniumsalter.
- 25 Ytterligere egnede salter inkluderer acetat-, benzensulfonat-, benzoat-, bikarbonat-, bisulfat-, bitartrat-, borat-, bromid-, kalsiumedetat-, kamsylat-, karbonat-, klorid-, klavulanat-, citrat-, dihydroklorid-, edetat-, edisylat-, estolat-, esylat-, fumarat-, gluceptat-, glukonat-, glutamat-, glykollylarsanilat-, heksylresorcinat-, hydraba-min-, hydrobromid-, hydroklorid-, hydroksynaftoat-, jodid-, isotionat-, laktat-, laktobionat-,
- 30 laurat-, malat-, maleat-, mandelat-, mesylat-, metylbromid-, metylnitrat-, metylsulfat-, mukat-, napsylat-, nitrat-, N-metylglukaminammoniumsalt, oleat-, pamoat (embonat)-, palmitat-, pantotenat-, fosfat/difosfat-, polygalakturonat-, salicylat-, stearat-, sulfat-, subacetat-, succinat-, tannat-, tartrat-, teoklat-, tosylat-, trietiodid- og valeratsalter av forbindelsen.

Transdermale doseringsformer

Transdermale doseringsformer er hensiktsmessige doseringsformer for avlevering av mange forskjellige, aktive, terapeutisk effektive midler, inkludert men ikke begrenset til, analgetika, som for eksempel, opioidanalgetika. Typiske opioidanalgetika inkluderer
 5 fentanyl, buprenorfin, etorfiner og andre høypotensnarkotika. Transdermale doseringsformer er spesielt nyttige for tidsstyrt frigivning og vedvarende frigivning av aktive midler.

Transdermale doseringsformer kan klassifiseres til transdermale doseringsgjenstander og transdermale doseringspreparater. De vanligste, transdermale doseringsgjenstander
 10 er et diffusjonsdrevet, transdermalt system (transdermal pute) som benytter enten et fluidreservoir eller et medikament i adhesiv-matrikssystem. Transdermale doseringspreparater inkluderer, men er ikke begrenset til, topiske geler, lotioner, salver, trans-mukosale systemer og innretninger, samt iontoforetiske (elektrisk diffusjon) avleveringssystemer. Fortrinnsvis er den transdermale doseringsform en transdermal pute.
 15

Transdermale putedoseringsformer inkluderer fortrinnsvis et baksjikt av et farmasøytisk akseptabelt materiale som er ugjennomtrengelig for buprenorfin. Baksjiktet tjener fortrinnsvis som et beskyttende dekke for buprenorfin, og kan også utøve støtte- og
 20 bærefunksjoner. Eksempler på materialer som er egnet for slike sjikt er filmer av høy- og lavdensitets polyetylen, polypropylen, polyvinylklorid, polyuretan, polyestere som poly(etylenftalat), metallfolier, metallaminater av slike egnede polymerfilmer, tekstilelementer, hvis komponentene i reservoiret ikke kan trenge gjennom tekstilene på grunn av de fysiske egenskaper og lignende. Fortrinnsvis er materialene som benyttes
 25 for slike baksjikt laminater av slike polymerfilmer med en metallfolie som en aluminiumfolie. Baksjiktet kan også være av en hvilken som helst egnet tykkelse for å utøve de ønskede beskyttende og støttende funksjoner. En egnet tykkelse vil være fra rundt 10 til rundt 200 mikrometer. Ønskede materialer og tykkelser vil være åpenbare for fagmannen.

30 I ytterligere utførelsesformer inneholder de transdermale doseringsformer som benyttes et biologisk aksepterbart, polymert matrikssjikt. Generelt er polymerene som benyttes for å danne polymermatriksen de som er i stand til å danne tynne vegger eller belegg gjennom hvilke farmasøytika kan passere ved kontrollert hastighet. En liste over
 35 eksempler på materialer for innbefatning i polymermatriksen inkluderer polyetylen, polypropylen, etylen/propylenkopolymerer, etylen/etylakrylatkopolymerer, etylenvinylacetatkopolymerer, silikoner, gummi, gummilignende, syntetiske homo-, ko-

eller blokk- polymerer, polyakrylestere og kopolymerer derav, polyuretaner, polyisobutylen, klorert polyetylen, polyvinylklorid, vinylklorid-vinylacetat-kopolymer, polymetakrylatpolymer (hydrogel), polyvinyliden-klorid, poly(etylentereftalat), etylen-vinylalkoholkopolymer, etylen-vinylloksyetanol-kopolymer, silikoner inkludert

5 silikonkopolymerer som polysiloksan-polymetakrylat-kopolymerer, cellulosepolymerer (for eksempel etylcellulose og celluloseestere), polykarbonater, polytetrafluoroetylen og blandinger derav. Eksempler på materialer for innbefatning i polymermatrikssjiktet er silikonelastomerer av generell polydimetylsiloksan strukturer, (for eksempel

silikonpolymerer). Foretrukne silikonpolymerer tverrbinder og er farmasøytisk eller

10 biologisk akseptable. Andre foretrukne materialer for innbefatning i polymermatrikssjiktet inkluderer: silikonpolymerer som er tverrbindbare kopolymerer med dimetyl- og/eller dimetylvinylsiloksanenheter som kan tverrbindes ved bruk av en egnet peroksidkatalysator. Også fordelaktige er de polymerer som består av blokk-

kopolymerer basert på styren og 1,3-diener (særlig rette styren-isopren-blokk-

15 kopolymerer av styrenbutadien-blokkopolymerer), polyisobutylener, polymerer basert på akrylat og/eller metakrylat.

Polymermatrikssjiktet kan eventuelt inkludere et farmasøytisk akseptabelt tverrbindings-middel. Egnede slike inkluderer for eksempel tetrapropoksysilan.

20 Foretrukne, trans-dermale avleveringssystemer inkluderer et adhesivsjikt for å feste doseringsform til pasientens hud for den ønskede administreringsperiode. Hvis adhesivsjiktet av doseringsformen ikke gir adhesjon for det ønskede tidsrom, er det mulig å opprettholde kontakten mellom doseform og hud ved for eksempel å feste doseringsformen til pasientens hud ved hjelp av en adhesivtape, for eksempel en

25 kirurgisk tape.

Adhesivsjiktet inkluderer fortrinnsvis anvendelse av et hvilket som helst kjent adhesiv som er farmasøytisk kompatibelt med doseringsformen og fortrinnsvis hypoallergenisk, som polyakryladhesivpolymerer, akrylatkopolymerer (for eksempel polyakrylat) og

30 polyisobutylen-adhesivpolymerer. I alternative utførelsesformer er adhesivet et hypoallergenisk og trykksensitivt kontaktadhesiv.

De transdermale doseringsformer kan eventuelt inkludere et permesjonsforsterkende middel. Permeasjonsforsterkende midler er forbindelser som fremmer penetrering

35 og/eller absorpsjon av buprenorfin gjennom huden eller slimhinnen inn i pasientens blodstrøm. Eksempler på permeasjonsforsterkende midler er polyetylenglykoler, surfaktanter og lignende

Alternativt kan permeasjon av buprenorfin forsterkes ved okklusjon av doseringsformen etter applikering på det ønskede sted hos pasienten, for eksempel med en okklusiv bandasje. Permeasjon kan også forsterkes ved å fjerne hår fra applikasjonssetet ved for eksempel klipping, barbering eller bruk av et depilatorisk middel. Andre permeasjonsforsterkere er varme. Det er antatt at permeasjon kan forsterkes blant annet ved å benytte en strålingsvarmeform som en IR-lampe, på applikeringssetet under i det minste en del av den tid den transdermale doseringsform er lagt på hud eller mucosa. Andre midler for å forsterke permeering av buprenorfin, som bruken av iontoforetiske midler, er en mulig fremgangsmåte.

En fordelaktig transdermal doseringsform som kan benyttes inkluderer et ikke-permeabelt baksjikt, fremstilt for eksempel av en polyester; et adhesivsjikt fremstilt for eksempel av et polyakrylat, og en matriks inneholdende buprenorfin og andre farmasøytiske hjelpemidler som myknere, permeabilitetsforsterkere, viskositetsmidler og lignende.

Det aktive middel, buprenorfin, kan innarbeides i innretningen i et medikamentreservoir, medikamentmatriks eller et medikament/adhesivsjikt. Området for puten og den mengde aktivt middel som foreligger pr. arealenhet, bestemmer grensedosen, slik fagmannen på området lett kan fastslå.

Visse foretrukne transdermale avleveringssystemer inkluderer også et mykningsmiddel i reservoirtet eller matriksen. Egnede mykningsmidler inkluderer høyere alkoholer som dodekanol, undekanol, oktanol, estere av karboksylsyrer, der alkoholkomponenten også kan være en polyetoksylert alkohol, diestere av dikarboksylsyrer, som et di-n-butyladiapat, og triglycerider, særlig middelkjedede triglycerider av kapryl/kaprinsyrer eller kokosnøttolje. Ytterligere eksempler på egnede myknere er multivalente alkoholer, for eksempel, levulinsyre, kaprylsyrer, glycerol og 1,2-propandiol som også kan forestres med polyetylenglykoler.

Et buprenorfinoppløsningsmiddel kan også innarbeides i de transdermale avleveringssystemer. Fortrinnsvis oppløser et oppløsningsmiddel buprenorfin i tilstrekkelig grad for derved å unngå fullstendig saltdannelse. En liste over egnede oppløsningsmidler inkluderer de med minst en sur gruppe. Spesielt egnet er monoestere av dikarboksylsyrer som monometylglutarat og mono-metyladipat.

Andre farmasøytisk aksepterbare komponenter som kan inkluderes i reservoiret eller matriks inkluderer oppløsningsmidler, for eksempel, alkoholer som isopropanol; permeasjonsforsterkende midler som de som er beskrevet ovenfor, og viskositetsmidler som cellulosederivater, naturlige eller syntetiske gummier, som guargummi og
5 lignende.

I alternative utførelsesformer inkluderer den transdermale doseringsform et fjernbart, beskyttende slippsjikt. Det fjernbare, beskyttende sjiktet fjernes før applikering og kan bestå av det materialet som benyttes for baksjiktet som beskrevet ovenfor, forutsatt at
10 det er gjort fjernbart, for eksempel ved silikonbehandling. Andre fjernbare, beskyttende sjikt er for eksempel polytetra-fluoretylen, behandlet papir, allofan, polyvinylklorid og lignende. Generelt er det fjernbare, beskyttende sjikt i kontakt med adhesivsjiktet og gir et hensiktsmessig middel for å holde integriteten for adhesivsjiktet inntil applikasjonstidspunktet.

15 Visse fordelaktige transdermale doseringsformer er beskrevet i US-patent nr. 5.240.711 til Hille, et. al.; (overdratt til LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.). Slike buprenorfin transdermale avleveringssystemer kan være en laminert kompositt med et impermeabelt baksjikt inneholdende buprenorfin, og eventuelt en permeasjonsforsterker
20 kombinert med et trykksensitivt adhesiv. En foretrukket transdermal doseringsform ifølge '711 inkluderer:

(i) et polyesterbaksjikt som er impermeabelt for buprenorfin; (ii) et polyakrylat-adhesivsjikt; (iii) et separerende polyesterbaksjikt; og (iv) en matriks inneholdende
25 buprenorfin eller et salt derav, et oppløsningsmiddel for buprenorfin, en mykner og et polyakrylatadhesiv. Buprenorfinoppløsningsmidlet kan eventuelt være tilstede i sluttformuleringen. Den transdermale avleveringsinnretning som beskrevet der inkluderer et baksjikt som er impermeabelt for den aktive substans, et trykksensitivt adhesivreservoirsjikt og eventuelt et fjernbart, beskyttende sjikt. Fortrinnsvis inkluderer
30 matriksen rundt 10 til rundt 95 vekt-% polymer- materiale, rundt 0,1 til rundt 40 vekt-% mykner, og rundt 0,1 til rundt 30 vekt-% buprenorfin. Et oppløsningsmiddel for buprenorfinbasen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan inkluderes i en mengde av rundt 0,1 til rundt 30 vekt-%.

35 Doseringsformene som oppnås ved oppfinnelsen kan også inkludere et eller flere inaktiverende midler. Uttrykket "inaktiverende middel" henviser til en forbindelse som inaktiver eller tverrbinder den aktive bestanddel for å redusere misbrukspotentialet for

den transdermale doseringsform. Eksempler på inaktiverende midler er polymeriseringsmidler, fotoinitiatorer og formalin. Eksempler på tverrbindende eller polymeriserende midler inkluderer diisocyanater, peroksider, diimider, dioler, trioler, epoksider, cyano-akrylater og UV-aktiverte monomerer.

5

Hvilke som helst egnede additiver, inaktiveringsmidler og doseringsformer som er kjente i teknikken kan benyttes i kombinasjon med produktene som oppnås ved anvendelsen ifølge oppfinnelsen.

- 10 Topiske preparater inneholder typisk et suspenderende middel og eventuelt et anti-skummingsmiddel. Slike topiske preparater kan være flytende store doser, alkoholiske oppløsninger, topiske rensere, rensekremer, hudgeler, hudlotioner og shampoer i krem- eller gelformulering (inkludert vandige oppløsninger og suspensjoner).

- 15 Alternativt kan buprenorfin administreres i form av et liposomavleveringssystem. For eksempel kan små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og/eller multilamellære vesikler inkluderes i den transdermale gjenstanden eller det transdermale preparat. Liposomer kan dannes fra et antall fosfolipider, som kolesterol, stearylamin eller fosfatidylkolin.

20

Den transdermale doseringsform kan formuleres ved en hvilken som helst egnet metode som velkjent i teknikken og kan administreres som antydnet. Slike formuleringer er beskrevet i US-patenter 4.806.341; 5.240.711; og 5.968.547.

25 **Administrering**

- Enhetsdoseringsformer kan administreres til en pasient og fortrinnsvis et menneske som lider av postoperativ smerte. I en alternative utførelsesform er det planlagt at pasienten skal undergå enkel kirurgi. Enhetsdoseformene kan administreres ved det definerte doseregimet for hurtig å oppnå optimal aktivitet mens samtidig potensiell toksisitet
- 30 reduseres. For eksempel innbefatter dette administrering til pasienten av en analgetisk effektiv mengde buprenorfin i et dose-regime omfattende en serie transdermale doseringsformer med graderte og stigende doser av buprenorfin. Fortrinnsvis omfatter doseregimet trinnene:

- (a) en første buprenorfinholdig, transdermal doseringsform for den første doserings-
- 35 periode før enkel kirurgi; og

(b) en andre buprenorfinholdig, transdermal doseringsform for en andre doseringsperiode der den andre doseringsform omfatter den samme eller en store dose av buprenorfin enn den første doseform etter kirurgi.

- 5 I en ytterligere variasjon kan en tredje buprenorfinholdig, transdermal doserings- form administreres for en tredje doseringsperiode etter operasjon, der den tredje doseringsform omfatter den samme større dose av buprenorfin som i den andre doseform.

I nok en utførelsesform kan det oppnådde middel benyttes ved mer alvorlige,
10 traumatiske kirurgier som en ekstensiv ortopedisk kirurgi inkludert spinal-fusjon, intratoraisk kirurgi (dvs. koarktasjonsreparasjon), eller pelviskirugi (dvs. transabdominal hysterektomi).

Doseregimet omfatter doseringsperioder før kirurgi. En doserings- periode er
15 tidsvarigheten med hvilken en av de transdermale doseringsformer i serie administreres til pasienten, og doseregimet vil bestå av en separat doseringsperiode for administrering av hver transdermale doseringsform i serie. Således kan for eksempel den transdermale doseringsform i serie bæres av pasienten i minst en, eller i en annen utførelsesform, tre etter hverandre følgende dager før kirurgi. Puten kan for eksempel være plassert på den
20 midt-aksillære linje ved det femte interkostale rom. Ved fjerning kan en andre doseringsform som bæres av pasienten i ytterligere 3-7 etter hverandre følgende dager, og deretter kan den tredje doseringsform bæres av pasienten ytterligere syv dager hvis smerten vedvarer. I en ytterligere utførelsesform er den totale behandlings-periode for doseregimet 7 dager, inkludert de preoperative dager. Denne dose kan så opprettholdes
25 uendelig. Hvis en økning i dosen er nødvendig, kan dosen økes med egnede intervaller, for eksempel hver 3-7 dag.

I en spesifikk variant omfatter den første doseringsform opp til 5 mg buprenorfin, og den første doseringsperiode er minst 3 dager, den andre doseform omfatter opp til 10
30 mg buprenorfin, og den andre doseperiode er minst 3 dager; og den tredje doseform omfatter opp til 20 mg buprenorfin, og den tredje doseperiode er 2-3 dager

I en annen variant kan etterfølgende dose administreres. Hvis for eksempel mål-analgesinivået nås med den tredje doseringsperiode, kan friske erstatninger av den tredje
35 doseringsform gjentatte ganger administreres for et utstrakt tidsrom ved å skifte puter med en frekvens fra hver annen dag til ukentlig. Hvis målanalgesinivået ikke nås med den tredje doseringsperioden, kan etterfølgende doseringsformer, omfattende

inkrementalt økende nivåer av buprenorfin, legges på ut fra 30 mg buprenorfin og 40 mg buprenorfin som medikamentbelastning.

Buprenorfin administreres fordelaktig på en måte som gir en hurtig økning i

- 5 plasmakonsentrasjonen av buprenorfin hos pasienten, fortrinnsvis hele tiden uten å indusere kvalme eller andre ugunstige hendelser. I en ytterligere utførelsesform kan plasmaprofilen som oppnås beskrives som følger, midlere plasmabuprenorfin-konsentrasjon ved begynnelsen av kirurgien mellom 400-2000 pg/ml (2 ng/ml) eller høyere avhengig av pasientens behov.

10

Doseringen av buprenorfin kan variere i henhold til et antall faktorer som underliggende sykdomstilstander, individets tilstand, vekt, kjønn og alder, samt administreringsmodus.

De på forhånd definerte doseringsintervaller eller -regimer velges i henhold til et antall faktorer som inkluderer specier, alder, vekt, kjønn og medisinsk tilstand hos pasienten;

- 15 graden ved sykdommen som behandles; det valgte, transdermale avleveringssystem; den renale og hepatiske funksjon hos pasienten; og den spesielle form av buprenorfin som benyttes. En lege eller veterinær med vanlig kunnskap vil lett være i stand til å bestemme og foreskrive den effektive mengde av medikamentet som kreves for å forhindre, motvirke eller stanse forløpet av tilstanden, i lys av foreliggende beskrivelse.

- 20 Optimal presisjon ved oppnåelse av konsentrasjoner av medikamenter innen områdene som gir effektivitet uten toksisitet, krever et regime basert på kinetikken for medikamentets tilgjengelighet til målsetene. Dette involverer betraktninger om absorpsjon, fordeling og metabolisme samt utskilling av et medikament.

- 25 Sammensetningen eller doseringsformen som anvendes, administrert som en transdermal doseringsform, kan tilveiebringes til en hvilken som helst kroppsdel som bestemt av en vanlig fagmann på området. For eksempel kan preparatet eller doseringsformen tilveiebringes på armen, benet eller pasientens bryst. I foretrukne utførelsesformer for barn er plasseringen fortrinnsvis på ryggen for å forhindre fjerning
30 av den transdermale enhet. Gjentatte doser kan eventuelt administreres på den samme lokasjon hver gang.

Generelt inneholder topiske preparater fra rundt 0,01 til rundt 100 vekt-% og særlig fra rundt 3 til rundt 80 vekt-% av forbindelsen, basert på 100% total vekt av det topiske

- 35 preparat. Generelt inneholder transdermale doseringsformer fra rundt 0,01 til rundt 100 vekt-% og fortrinnsvis fra rundt 3 til rundt 50 vekt-% av forbindelsen, basert på 100% total vekt av buprenorfinformuleringen i doseringsformen.

Doseringsformene som benyttes kan administreres alene eller i kombinasjon med andre, aktive midler. For kombinasjons-behandling med mer enn et aktivt middel, og der de aktive midler er i separate doseringsformuleringer, kan de aktive midler
5 administreres samtidig eller de kan administreres ved separate tidsforskutte tidsrom. Doseringsmengden kan justeres når den kombineres med andre aktive midler som beskrevet ovenfor for å oppnå ønskede effekter. Alternativt kan enhetsdoseformer av disse forskjellige, aktive midler optimaliseres uavhengig og kombineres for å oppnå et synergistisk resultat der patologien reduseres mer enn den ville blitt hvis hvert enkelt
10 aktive middel ble benyttet alene.

I et eksempel på en utførelsesform bedømte anesthesiologen, ved pre-anestesivisitten, natten før operasjonen, pasienten og anbefalte BTDS som egnet. Pasienten fikk BTDS 5 den natten. Den følgende dag og med BTDS 5, gikk pasienten til operasjonsrommet og
15 hadde en vellykket prosedyre under balansert anestesi. Postoperativt ble pasienten utstyrt med pasientkontrollerte, intravenøse μ -agonistopiater. Hvis pasienten krever mer enn 2 redningsopiatdoser pr. dag, økes BTDS på en hver 3-dags basis. Når pasienten er i stand til å få oral medikering, blir pasienten gitt ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID som ibuprofen) og kortvirkende orale μ -agonistopiater (som
20 oksykodon) i tillegg til den BTDS som fremdeles på pasienten. Når pasienten ikke lenger krever redningsmedisinering og legen føler at helbredelse er oppnådd slik at smerte ikke ventes, fjernes BTDS.

P a t e n t k r a v

1.

5 Anvendelse av buprenorfin for fremstilling av en transdermal doseringsform for behandling av postoperativ smerte hos en pasient som trenger slik behandling, der behandlingen omfatter administrering til pasienten av nevnte buprenorfinholdige, transdermale doseringsform før kirurgi.

2.

10 Anvendelse ifølge krav 1, der behandlingen omfatter å legge på den buprenorfinholdige, transdermale doseringsform 12-96 timer før kirurgi.

3.

15 Anvendelse ifølge krav 1, der behandlingen videre omfatter administrering av en andre buprenorfinholdig transdermal doseringsform for en andre doseringsperiode postoperativt, der den andre doseringsform omfatter den samme dosering av buprenorfin som, eller en større doseringsform av buprenorfin enn, den første doseringsform.

4.

20 Anvendelse ifølge krav 1, der behandlingen videre omfatter utstrakt etterfølgende doseringsperiode med etterfølgende doseringsformer for et gitt tidsrom etter behov hos pasienten for å oppnå den ønskede analgesi.

5.

25 Anvendelse ifølge krav 1, der behandlingen videre omfatter en hurtig doseeskalering av buprenorfinputer for å oppnå det ønskede preoperative doseringsnivå, der metoden omfatter:

- (a) administrering til pasienten av en første buprenorfinholdig transdermal doseform for et første doseringstidsrom som ikke er mer enn 5 dager;
- 30 (b) administrering til pasienten av en andre buprenorfinholdig transdermal doseringsform i et andre tidsrom som ikke er lenger enn 5 dager, der den andre doseringsform omfatter det samme doseringsnivå av buprenorfin som, eller et større doseringsnivå av buprenorfin enn, den første doseringsform; og
- (c) administrering til pasienten av en tredje buprenorfinholdig transdermal
- 35 doseringsform for en tredje doseringsperiode der den tredje doseringsform omfatter en større dose av buprenorfin enn den andre doseform og den tredje doseform er det ønskede doseringsnivået for postoperative smertekontroll.

6.

Anvendelse ifølge krav 5, der behandlingen initieres 4-10 dager før kirurgi.

5 7.

Anvendelse ifølge krav 1, der doseringsformen omfatter minst 5 mg buprenorfin, 10 mg buprenorfin, 20 mg buprenorfin, 30 mg buprenorfin eller 40 mg buprenorfin.

8.

10 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, der kirurgien er enkel kirurgi.

9.

Anvendelse ifølge krav 8, der den enkle kirurgi er artroskopisk kirurgi, en utskjæring av masse eller herniareparasjon.

15

10.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, der kirurgien er spinalfusjon, intratoraisk kirurgi som koartasjonsreparasjon, eller pelvis kirurgi som transabdominal hysterektomi.

20

11.

Anvendelse ifølge kravene 1-10, der den transdermale administrering tilveiebringes av et transdermalt system valgt fra gruppen bestående av en topisk gel, en lotion, en salve, et transmukosalt system, en transmukosal innretning eller et iontoforetisk

25 avleveringssystem.