



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2524692 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.10
(86)	Europeisk søknadsnr	11731785.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.01.05
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.11.21
(30)	Prioritet	2010.01.07, JP, 2010002188
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD., 567, Sanbonmatsu, Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP-Japan IBSA Institut Biochimique SA, Via al Ponte 13, 6903 Massagno, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	SHIBATA, Taiki, c/o TEIKOKU SEIYAKU CO. LTD.567 Sanbonmatsu, Higashikagawa-shiKagawa 769-2695, JP-Japan MABUCHI, Yuichiro, 519-1, Kirai, Higashikagawa-shiKagawa 769-2704, JP-Japan HATTORI, Kenichi, c/o TEIKOKU SEIYAKU CO. LTD.567 Sanbonmatsu, Higashikagawa-shiKagawa 769-2695, JP-Japan KAMAKURA, Takashi, c/o TEIKOKU SEIYAKU CO. LTD.567 Sanbonmatsu, Higashikagawa-shiKagawa 769-2695, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Antiinflammatorisk analgesisk klebeplaster for ekstern anvendelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2006/092829 WO-A1-2009/154148 JP-A- 4 178 323 JP-A- 2004 508 397 JP-A- 2008 143 866 JP-A- 2008 522 957 GALER B S; ROWBOTHAM M; PERANDER J; DEVERS A; FRIEDMAN E: "Topical diclofenac patch relieves minor sports injury pain: results of a multicenter controlled clinical trial.", JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT, vol. 19, no. 4, 2000, - 2000, pages 287-294, XP002698563,

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE

5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et oljeaktig plaster som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin som har utmerket transdermal absorpsjon og stabilitet av legemidlet samt liten irritasjon på huden.

NÅVÆRENDE TEKNIKK

10 **[0002]** Diklofenak hydroksyetylpyrrolidin som er et av diklofenaksalter har lavere smeltepunkt enn diklofenak natrium og er et legemiddel egnet for et transdermalt absorpsjonspreparat (Patentdokument 1). Siden diklofenak hydroksyetylpyrrolidin har bedre vannløselighet enn diklofenak natrium og utmerket kompatibilitet med et vandig basemateriale, har også et kataplasma som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin blitt utviklet til nå (Patentdokument 2). Generelt har imidlertid kataplasma problemer slik som uegnet transdermal absorpsjon av legemidlet og lav klebelighet til huden.

15 Patentdokument 1: Japansk patentpublikasjon A 63-152372

Patentdokument 2: Japansk patentpublikasjon A 6-305958

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

PROBLEMER MED OPPFINNELSEN SOM MÅ LØSES

20 **[0003]** Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er å løse problemene nevnt ovenfor og å tilveiebringe et eksternt plaster som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin som har utmerket transdermal absorpsjon av legemidlet og lav irritasjon på huden, samt utmerket stabilitet for legemidlet.

MIDLER FOR Å LØSE PROBLEMENE

25 **[0004]** Som en konsekvens av de foreliggende oppfinnernes omfattende studie for å løse problemene nevnt ovenfor, har de bevist at problemene ble løst ved å kombinere legemidlet og spesifikke løsningsaktivatorer for å danne et oljet plaster og fullførte til slutt den foreliggende oppfinnelsen.

30 **[0005]** Mer spesifikt er den foreliggende oppfinnelsen forbundet med et oljet eksternt plaster som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin fremstilt ved å laminere et klebelig lag på en bakside, hvori det klebelige laget er karakterisert av å omfatte 5-50 vektprosent styren·isopren·styren blokkopolymer, 20-50 vektprosent av en feste-

harpiks, 5-70 vektprosent av et myknende middel og 0,5-20 vektprosent av en eller flere løsningsaktivatorer valgt fra N-metyl-2-pyrrolidon, propylenglykol og dimetyl-sulfoksid som vesentlige ingredienser og 0,5-20 vektprosent diklofenak hydroksyetylpyrrolidin som et virkestoff.

5 **EFFEKT AV OPPFINNELSEN**

[0006] Siden det eksterne plasteret med den foreliggende oppfinnelsen omfatter sammensetningen nevnt over, har den foreliggende oppfinnelsen effekter slik som å tilveiebringe et plaster som har utmerket transdermal absorpsjon av diklofenak hydroksyetylpyrrolidin og lav irritasjon på huden samt utmerket bevaringsstabilitet.

10 **KORTFATTET BESKRIVELSE AV TEGNINGENE**

[0007] Figur 1 er et diagram som viser resultatet av en in vitro-test for permeabilitet av rottehud i testeksempel 1.

BESTE FREMGANGSMÅTE FOR Å UTFØRE OPPFINNELSEN

15 **[0008]** Mengden diklofenak hydroksyetylpyrrolidin med den foreliggende oppfinnelsen er 0,5-20 vektprosent, foretrukket 1-10 vektprosent. Når mengden diklofenak hydroksyetylpyrrolidin er 0,5 vektprosent eller mindre, er den farmakologiske effekten utilstrekkelig og når mengden er 20 vektprosent eller mer, har den uønskede effekter på fysiske egenskaper for preparatet slik som krystallisering av legemidlet i preparatet.

20 **[0009]** Som løsningsaktivatoren for diklofenak hydroksyetylpyrrolidin med den foreliggende oppfinnelsen, kan et eller flere midler valgt fra N-metyl-2-pyrrolidon, propylenglykol og dimetyl sulfoksid bli anvendt. Blant dem er propylenglykol spesielt foretrukket. Mengden er 0,5-20 vektprosent, foretrukket 1-10 vektprosent. Når mengden er 0,5 vektprosent eller mindre, viser den utilstrekkelig løselighet av legemidlet i preparatet og medfører følgelig de uønskede effektene på fysiske egenskaper for preparatet, slik som reduksjon i transdermal absorpsjon eller krystallisering av legemidlet i preparatet. Når mengden er 20 vektprosent eller mer, har det uønskede effekter på fysiske egenskaper for preparatet, slik som økt irritasjon på huden og redusert kohesjon på basematerialene.

30 **[0010]** Mengden styren·isopren·styren blokkopolymer anvendt i den foreliggende oppfinnelsens klebelige lag er 5-50 vektprosent, foretrukket 10-30 vektprosent. Når mengden er 5 vektprosent eller mindre, øker problemet at en utilstrekkelig kohesjon av det klebelige laget fører til at basematerialene blir igjen på huden, og når mengden er 50 vektprosent eller mer, kohererer det for mye og fører til reduksjon av klebing eller reduserer effekten i knaingsprosessen.

[0011] Vanligvis blir en festeharpiks blandet med styren·isopren·styren blokk-kopolymer for å gi klebelighet til huden, og mengden er 20-50 vektprosent, mer foretrukket 20-35 vektprosent. Når mengden av festeharpiks er mindre enn 20 vektprosent, blir klebeegenskapen for det eksterne plasteret dårligere og når mengden er mer enn 50 vektprosent, viser den for mye festing og medfører fysisk hudirritasjon ved å skrelle av plasteret fra huden. Eksempler av festeharpiks anvendt i den foreliggende oppfinnelsen er en eller flere harpikser valgt fra harde harpikser, terpene harpikser, petroleumsharpikser, fenolharpikser, xylenharpikser og lignende, og spesielt er hydrogenerte harde glycerolestere og alisykliske mettede hydrokarbonharpikser foretrukket.

[0012] Det klebelige laget med den foreliggende oppfinnelsen kan videre inneholde et myknende middel, slik som fett og oljer, f.eks. flytende parafin, vaselin og lignende, flytende gummier, f.eks. polybuten, polyisobutylene, polyisopren og lignende og mengden er 5-70 vektprosent, mer foretrukket 20-60 vektprosent. Spesielt er flytende parafin og polybuten foretrukket.

[0013] Den foreliggende oppfinnelsen kan videre inneholde transdermale absorpsjonsforbedrere for å forbedre den transdermale absorpsjonen av diklofenak hydroksyetylpyrrolidin. Spesifikt kan transdermale absorpsjonsforbedrere inkludere f.eks. fettsyrestere slik som isopropylmyristat, diisopropyladipat og lignende, høyere fettsyrer slik som isostearinsyre, oleinsyre, myristinsyre og lignende, aminer slik som diisopropanolamin, trietanolamine og lignende, og overflateaktive midler slik som sorbitanmonooleat, lauromakrogol og lignende.

[0014] Det klebelige laget med den foreliggende oppfinnelsen kan videre inneholde surt polymer. Ved å tilsette den sure polymeren til det oljede plasteret med den foreliggende oppfinnelsen, blir en del eller alt diklofenak hydroksyetylpyrrolidinsalt omdannet til en fri syreform av diklofenak, og følgelig blir den transdermale absorpsjonen av legemidlet forbedret. Siden den sure polymeren anvendt i den foreliggende oppfinnelsen, polyakrylsyre er spesielt foretrukket og dens mengde er 0,1-10 vektprosent, mer foretrukket 0,1-5 vektprosent.

[0015] Som basematerialene anvendt i den foreliggende oppfinnelsen, er materialene videre konvensjonelt anvendt i fremstillingen for et plaster eventuelt valgt og tilsatt egnet som passende for å kontrollere klebelighet og stabilitet for basematerialene. Særlig kan en egent mengde av vannabsorberende polymer slik som polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon/vinylacetat-kopolymer og lignende, en uorganisk fyller slik som titandioksid, silika og lignende, en antioksidant slik som dibutylhydroksytoluen og lignende eventuelt være omfattet.

[0016] Baksiden av det oljede plasteret med den foreliggende oppfinnelsen er foretrukket et fleksibelt og elastisk materiale inkludert, men ikke begrenset til et

polyestervevd tøy, et nonwoven tøy, et lav-tetthets polymerlag og lignende, og materialet kan eventuelt bli valgt.

[0017] Frisettingslaget anvendt i den foreliggende oppfinnelsen inkluderer slik som polyetylentereftalat, polypropylen, papir og lignende. Frisettingslaget kan eventuelt

være silikonisert som egnet for å justere løsningsstyrken optimalt.

[0018] Det oljede plasteret med den foreliggende oppfinnelsen kan bli fremstilt med den følgende fremgangsmåten som eksempel. Legemiddelløsningen blir fremstilt ved å løse diklofenak hydroksyetylpyrrolidin i løsningsaktivatoren, nevnt ovenfor, ved varming. Særsilt blir styren·isopren·styren blokkopolymerer, et myknende middel (f.eks. polybuten, flytende parafin og lignende), en hard harpiks og eventuelt en antioksidant, en sur polymer og lignende blandet under varming med omrøring. Til de klebelige materialene blir legemiddelløsningen tilsatt, og blandingen blir omrørt til løsningen blir jevn. Slikt dannet klebelig lag blir spredd på underlaget med en kjent fremgangsmåte og laminert på en bakside. Så, ved å kutte plasteret i en egnet størrelse og form, kan det eksterne plasteret med den foreliggende oppfinnelsen bli oppnådd. I dette tilfellet er den egnede mengden av klebelig lag som skal belegges $50-400 \text{ g/m}^2$, foretrukket $100-200 \text{ g/m}^2$.

EKSEMPLER

[0019] I det følgende vil den foreliggende oppfinnelsen bli forklart med spesifikt med eksempler nedenfor, den foreliggende oppfinnelsen er imidlertid ikke tiltenkt å være begrenset til dem på noen måte. De numeriske verdiene i eksemplene er "vektprosent" om ikke annet er indikert.

Eksempler

[0020] De oljede plastrene i hvert eksempel ble fremstilt i henhold til den ovenfor nevnte fremgangsmåten med formlene i tabell 1.

Tabell 1

Sammensetning/eksempel	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3	Eks. 4
Diklofenak hydroksyetylpyrrolidin	5	5	5	5
N-metyl-2-pyrrolidon		3		3
Propylenglykol	5			
Dimetylsulfoksid			3	
Styren·isopren·styren blokkopolymer	11	11	11	11
Hydrogenert fast glyserolester	25	30	25	30

Sammensetning/eksempel	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3	Eks. 4
Alisyklisk mettet hydrokarbonharpiks			5	
Polybuten	10	10	5	10
Flytende parafin	43,5	38,5	45,5	37
Dibutylhydroksytoluen	0,5	0,5	0,5	2
Lauromakrogol		2		
Trietanolamin				1
Polyakrylsyre				1
Totalt	100	100	100	100

Sammenlignende eksempel

[0021] Med eksempel 1 fra patentdokument 2 som en referanse, ble de eksterne plastrene (kataplasma) fra sammenlignende eksempel 1 med formelen i tabell 2 fremstilt.

Tabell 2

Sammensetning/sammenlignende eksempel	Sammenl. eks. 1
Diklofenak hydroksyetylpyrrolidin	1,3
Natriumpolyakrylat	4
Natriumkarboksymetylcellulose	3
Gelatin	2
Polyvinylpyrrolidon	2
1,3-Butandiol	20
D-sorbitolløsning	20
Kaolin	5
Titanoksid	0,5
Aluminumhydroksid	0,8
Vinsyre	0,3
Metylparaben	0,1
Propylparaben	0,05
Renset vann	egnet mengde
Totalt	100

Testeksempel 1: Rottehudpermeabilitetstest in vitro

[0022] For å studere transdermal absorpsjonsevne av diklofenak

hydroksyetylpyrrolidin i det oljede plasteret med den foreliggende oppfinnelsen, ble rottehudpermeabilitetstest in vitro utført på eksemplene 1-4 og sammenlignende

eksempel 1. Den bortskjærte magehuden fra Wistar-rotter ble lagt i en Franz

diffusjonscelle og hvert testpreparat som ble kuttet i rund form ($\varnothing 14$ mm) ble påført.

Mottagersiden ble fylt med fosfatbufret saltvann og varmt vann på 37 °C ble sirkulert i vannkappen. Løsningen på mottagersiden ble tatt prøve av hver time av tidsforløpet og

mengden diklofenac hydroksyetylpyrrolidin trengt gjennom huden ble målt med

væskeskromatografi.

[0023] Resultatene blir vist i figur 1.

Testeksempel 2: Primær hudirritasjonstest på kanin

[0024] Primær hudirritasjonstest på eksempler 1-4 og sammenlignende eksempel 1

ved Draize fremgangsmåte ble utført med kaniner. På hel og avskrapet rygg hud fra

kaninene, ble hvert testpreparat påført i 24 timer og så fjernet. En, 24 og 48 timer etter

fjerningen av preparatet, ble hudutslagene visuelt evaluert ifølge evalueringskriteriene for tabell 3, og irritasjonsscore for hvert testpreparat ble beregnet.

Evalueringskriteriene for irritasjonsscore er vist i tabell 3-1 og resultatene for målingene er vist i tabell 3-2.

Tabell 3-1

Evalueringskriterier			
Erythema og skorpedannelse	Verdi	Ødemdannelse	Verdi
Ikke erythema	0	Ikke ødem	0
Svært svak erythema	1	Svært svakt ødem	1
Velldefinert erythema	2	Svakt ødem	2
Moderat til alvorlig erythema	3	Moderat ødem	3
Alvorlig erythema til svak skorpedannelse	4	Alvorlig ødem	4
Irritasjonsscore = [total verdi ved en og 48 timer etter fjerning]/4 Irritasjonsevaluering: irritasjonsscore = 0; ikke irritasjon, $0 < \text{irritasjonsscore} < 2$; svak irritasjon, $2 \leq \text{irritasjonsscore} < 5$; moderat irritasjon, $5 \leq \text{irritasjonsscore}$; alvorlig irritasjon			

Tabell 3-2

Testpreparat	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3	Eks. 4	Sammenl. eks. 1
Irritasjonsscore	1,2	1,2	1,3	1,0	1,2

Testeksempel 3: Stabilitetstest

[0025] For eksemplene 1-4 ble legemiddelstabilitet i plasteret evaluert. Etter lagring av hvert preparat i 6 måneder ved 40 °C ble legemiddelkonsentrasjonen for de samlede prøvene målt med væskeskromatografi. Det gjenværende legemiddelforholdet (% av den opprinnelige mengden) for hvert preparat etter lagring ble beregnet med mengden diklofenak hydroksyetylpyrrolidin i hvert preparat før testen som en opprinnelig mengde (100 %). Resultatene blir vist i tabell 4.

Tabell 4

Lagringsbetingelser	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3	Eks. 4
Opprinnelig mengde	100.0	100.0	100.0	100.0
40 °C - 6 måneder	98.9	98.1	97.9	98.1

[0026] Fra resultatene over for hver test ble det funnet at de oljede plastrene med den foreliggende oppfinnelsen var så sikre som kataplasmet for det sammenlignende eksempelet og plasteret viste mye større transdermal absorpsjonsevne enn kataplasmaet. Det ble også funnet at plasteret viste svært utmerket stabilitet for legemidlet. Dvs. at det oljede eksterne plasteret som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin med den foreliggende oppfinnelsen er et eksternt plaster med utmerket transdermal absorpsjonsevne, sikkerhet og stabilitet for legemidlet.

P a t e n t k r a v

1. Et oljet eksternt plaster som inneholder diklofenak hydroksyetylpyrrolidin fremstilt ved å laminere et klebelig lag på en bakside, hvori det klebelige laget omfatter
5 5-50 vektprosent styren·isopren·styren blokkopolymer, 20-50 vektprosent av en festeharpiks, 5-70 vektprosent av et myknende middel og 0,5-20 vektprosent av en eller flere løsningsaktivatorer valgt fra N-metyl-2-pyrrolidon, propylenglykol og dimetylsulfoksid som vesentlige ingredienser og 0,5-20 vektprosent diklofenak hydroksyetylpyrrolidin som et virkestoff.

10 2. Eksternt plaster inneholdende diklofenak hydroksyetylpyrrolidin ifølge krav 1 **karakterisert ved at** det klebelige laget videre inneholder et surt polymer.

Fig. 1

5

