



(12) **Translation of
European patent specification**

(11) **NO/EP 2810646 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.27
(86)	European Application Nr.	14171110.1
(86)	European Filing Date	2014.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.10
(30)	Priority	2013.06.04, US, 201361830975 P
(84)	Designated Contracting States	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
	Designated Extension States	BA ME
(73)	Proprietor	LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach, DE-Tyskland
(72)	Inventor	Hille, Thomas, Steinstrasse 39, 56567 Neuwied, DE-Tyskland Wauer, Gabriel, Albert-Federle-Strasse 8, 53474 Bad Neuenahr-Ahrweiler, DE-Tyskland Seibertz, Frank, Rheintalstrasse 13, 53498 Bad Breisig, DE-Tyskland Weinheimer, Shu-Lun, 38 Brookside Avenue, Livingston, NJ New Jersey 07039, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Transdermal delivery system
(56)	References Cited	WO-A1-03/018071 WO-A2-98/36728 US-A1- 2010 119 585 NAPP PHARMACEUTICALS LIMITED: "BUTRANS 5, 10 AND 20UG/H TRANSDERMAL PATCH", INTERNET CITATION, 11 March 2010 (2010-03-11), pages 1-10, XP003035774, Retrieved from the Internet: URL:URL:HTTPS://WWW.MEDICINES.ORG.UK/EMC/M EDICINE/16787 [retrieved on 2015-06-01]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Transdermalt terapeutisk system for transdermal administrering av buprenorfin, omfattende en buprenorfinholdig selvklebende lagstruktur
5 omfattende

A) et buprenorfin-ugjennomtrengelig underliggende lag, og

B) et buprenorfinholdig trykksensitivt klebelag på det buprenorfin-ugjennomtrengelige underliggende laget, der klebelaget omfattende

a) minst ett polymerbasert trykksensitivt klebemiddel basert på polysiloksaner
10 eller polyisobutylener,

b) en analgetisk effektiv mengde buprenorfinbase eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

c) et viskositetsøkende stoff i en mengde på 0,1 % til 8 % av det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget, og

15 d) en karboksylsyre valgt fra gruppen bestående av oleinsyre, linoleinsyre, linoleninsyre, levulininsyre og blandinger derav, i en mengde som er tilstrekkelig til at den analgetisk effektive mengden buprenorfin solubiliseres deri for å danne en blanding som inkluderer det viskositetsøkende stoffet, og hvori den karboksylsyre-, buprenorfin- og viskositetsøkende stoff-holdige blandingen
20 danner dispergerte avsetninger i det trykksensitive klebemiddelet, og hvori det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget er hudkontaktlaget.

2. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med krav 1 , hvori buprenorfinet er til stede i form av buprenorfinbase og/eller hvori karboksylsyren er
25 levulininsyre.

3. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med krav 1 eller 2, hvori buprenorfinet er til stede i form av buprenorfinbase, karboksylsyren er levulininsyre, og det polymerbaserte trykksensitive klebemiddelet er basert på
30 polysiloksaner.

4. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det viskositetsøkende stoffet er til stede i en mengde på 0,1 % til 7 % eller på 0,5 % til 5 % eller på 1 % til 4 % eller på 2 % til 3 %.

35 5. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det viskositetsøkende stoffet er valgt fra gruppen

bestående av cellulosederivater, slik som metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, karboksymetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyakrylsyrer med høy molekylmasse og/eller salter derav og/eller derivater derav, slik som estere, polyvinylpyrrolidon, kolloidal silisiumdioksid, natriumalginat, tragakant, xantangummi, bentonitt, carageenan og guar gummi.

6. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori buprenorfinet er til stede i form av buprenorfinbase, karboksylsyren er levulininsyre, det polymerbaserte trykksensitive klebemiddelet er basert på polysiloksaner og inkluderer oppløselig polyvinylpyrrolidon i en mengde på 1 % til 4 %.

7. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 6, der mengden av buprenorfin inneholdt i det transdermale terapeutiske systemet spenner fra
1 mg til 4 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller
3,5 mg til 8 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller
6,5 mg til 16 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller
11,5 mg til 24 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller
15 mg til 32 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 7, der størrelsen på buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra
1 cm² til 4,8 cm², eller
3 cm² til 9,5 cm², eller
6 cm² til 19 cm², eller
12 cm² til 28,5 cm², eller
16 cm² til 38 cm².

9. Sett på to til fem ulike transdermale terapeutiske systemer, der hvert er i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori det første transdermale terapeutiske systemet tilveiebringer en størrelse på det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget som tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra 1 cm² til 4,8 cm² og inneholder en mengde av buprenorfin fra 1 mg til 4 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 5 det andre transdermale terapeutiske systemet tilveiebringer en størrelse på det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget som tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra 3 cm² til 9,5 cm² og inneholder en mengde av buprenorfinet fra 3,5 mg til 8 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
- 10 det tredje transdermale terapeutiske systemet tilveiebringer en størrelse på det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget som tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra 6 cm² til 19 cm² og inneholder en mengde av buprenorfinet fra 6,5 mg til 16 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
- 15 det fjerde transdermale terapeutiske systemet tilveiebringer en størrelse på det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget som tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra 12 cm² til 28,5 cm² og inneholder en mengde av buprenorfinet fra 11,5 mg til 24 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
- 20 det femte transdermale terapeutiske systemet tilveiebringer en størrelse på det buprenorfinholdige trykksensitive klebelaget som tilveiebringer frisettingsarealet som spenner fra 16 cm² til 38 cm² og inneholder en mengde av buprenorfinet fra 15 mg til 32 mg buprenorfinbase eller en ekvimolar mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25
- 30 10. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori det buprenorfinbaseholdige trykksensitive klebelaget omfatter en antioksidant valgt fra gruppen bestående av askorbylpalmitat, tokoferol og estere derav, askorbinsyre, butylhydroksytoluen, butylhydroksyanisol eller propylgallat.
- 35 11. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med krav 10, hvori antioksidanten er askorbylpalmitat og er til stede i en mengde fra 0,01 til 0,5 % buprenorfinholdig trykksensitivt klebelag.

12. Transdermalt terapeutisk system i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle smerte ved å påføre et transdermalt terapeutisk system i mer enn 96 timer på huden til en pasient eller i 168 timer på huden til en pasient.

13. Anvendelse av polyvinylpyrrolidon i fremstilling av et transdermalt terapeutisk system for transdermal administrering av buprenorfin som inkluderer dispergerte avsetninger av en blanding som inkluderer buprenorfinbase og en karboksylsyre i et trykksensitivt klebelag basert på polysiloksan, for å kontrollere avsetningsstørrelsen under fremstillingen.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av et transdermalt terapeutisk system for transdermal administrering av buprenorfin i samsvar med et hvilket som helst av kravene 1 til 11, omfattende trinnene med

1. å tilveiebringe en buprenorfinholdig klebeblending omfattende
 - a) buprenorfinbase eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 - b) en karboksylsyre,
 - c) et viskositetsøkende stoff,
 - d) et polymerbasert trykksensitivt klebemiddel, og
 - e) løsemiddel
2. å lagre blandingen mellom 0 timer og 6 dager
3. å homogenisere den buprenorfinholdige klebeblendingen;
4. å lagre den homogeniserte blandingen i mellom 0 timer og 6 dager
5. å belegge den buprenorfinholdig klebeblendingen på en film ved å anvende en rullebeleggingsinnretning i en mengde for å tilveiebringe den ønskede beleggtørrvekten,
6. å tørke den belagte buprenorfinholdige klebeblendingen for å tilveiebringe et buprenorfinholdig klebelag med den ønskede beleggtørrvekten,
7. å laminere det buprenorfinholdige klebelaget til et underliggende lag for å tilveiebringe en buprenorfinholdig selvklebende lagstruktur,
8. eventuelt å stanse ut de enkelte systemene fra den buprenorfinholdige selvklebende lagstrukturen med det ønskede frissettingsarealet, og
9. eventuelt å klebe til de enkelte systemene en selvklebende lagsstruktur fri for aktive ingredienser også omfattende et underliggende lag og et trykksensitivt klebelag fritt for aktive ingredienser, og som er større enn de enkelte systemene med buprenorfinholdig selvklebende lagstruktur.

- 5 15. Fremgangsmåte i samsvar med krav 14, hvori buprenorfin er til stede i trinn 1 i form av buprenorfinbase, karboksylsyren er levulininsyre, og det viskositetsøkende stoffet er polyvinylpyrrolidon, og alle er oppløst i etanol og deretter suspendert i et polymerbasert trykksensitivt klebemiddel basert på polysiloksan i heptan for å tilveiebringe den buprenorfinholdige klebeblendingen eller -emulsjonen.