

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2019 (25.04.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/077117 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/078732

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Oktober 2018 (19.10.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2017 124 626.6

20. Oktober 2017 (20.10.2017) DE

10 2018 120 505.8

22. August 2018 (22.08.2018) DE

(71) Anmelder: AMW GMBH [DE/DE]; Birkerfeld 11, 83627
Warngau (DE).

(72) Erfinder: RODLER, Stefanie; Rosenheimer Straße 4v,
83626 Valley (DE). GRASSER, Sonja; Gartenstraße 21,
83734 Hausham (DE). RAFFAUF, Claudia; Hochleite 1,
97453 Schonungen (DE). KESSLER, Martina; Scheiner-
straße 31, 81679 München (DE). LANG, Susanne; Markt-
platz 1d, 83607 Holzkirchen (DE). SONNTAG, Verena;
Flurstraße 25, 85640 Putzbrunn (DE).

(74) Anwalt: BECKORD & NIEDLICH PATENTANWÄL-
TE PARTG MBB; Marktplatz 17, 83607 Holzkirchen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: PREVENTING CRYSTALLIZATION OF ACTIVE INGREDIENTS IN TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS

(54) Bezeichnung: VERHINDERUNG DER KRISTALLISATION VON WIRKSTOFFEN IN TRANSDERMALEN
DARREICHUNGSSYSTEMEN

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal delivery system (TDS) comprising at least one active ingredient, said active
ingredient being in a nonaqueous matrix which has a reduced moisture content. The invention further relates to a process for manufac-
turing the TDS of the invention as well as to the use of the TDS of the invention.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales Darreichungssystem (TDS) umfassend zumindest einen
Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in nicht-wässriger Matrix vorliegt, und wobei die nicht-wässrige Matrix einen reduzierten Feuchtig-
keitsgehalt aufweist. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen TDS sowie
die Verwendung des erfindungsgemäßen TDS.



WO 2019/077117 A1

Verhinderung der Kristallisation von Wirkstoffen in transdermalen Darreichungssystemen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales Darreichungssystem (TDS) umfassend
5 zumindest einen Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in nicht-wässriger Matrix vorliegt, und wobei
die nicht-wässrige Matrix einen reduzierten Feuchtigkeitsgehalt aufweist. Des Weiteren
betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen TDS
sowie die Verwendung des erfindungsgemäßen TDS.

10 Die transdermale Verabreichung von Arzneimittel-Wirkstoffen ist insbesondere dann sinnvoll,
wenn nach oraler Gabe ein großer Wirkstoffanteil bei der ersten Passage durch die
Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals metabolisiert bzw. durch die Leber zurückgehalten
wird (First-Pass-Effekt) und/oder wenn der Wirkstoff eine niedrige Plasmahalbwertszeit
15 besitzt. Das transdermale Darreichungssystem (*syn.* transdermales therapeutisches System,
TTS) wird auf die Haut aufgeklebt und setzt den Wirkstoff frei, welcher dann über die Haut
resorbiert wird. Dabei setzt die transdermale Verabreichung voraus, dass die verwendete
Darreichungsform eine möglichst gleichmäßige und kontrollierte Abgabe des Wirkstoffs über
einen längeren Zeitraum ermöglicht.

20 Um einen ausreichend hohen Plasmaspiegel zu gewährleisten bzw. einen gewünschten
therapeutischen Effekt zu bewirken, sollten im Allgemeinen möglichst hohe Wirkstoff-
Abgaberraten an bzw. durch die Haut erzielt werden. Die Wirkstoff-Abgaberrate hängt zum
einen von den Permeabilitätseigenschaften der Haut für einen betreffenden Wirkstoff und
zum anderen von der Konzentration des Wirkstoffs in der Matrix des transdermalen
25 therapeutischen Systems ab. Die Permeabilitätseigenschaften der Haut können
üblicherweise durch sogenannte Permeationsverstärker verbessert werden. Um die
Wirkstoffabgaberrate zu verbessern, ist es daher üblich, die Wirkstoffkonzentration im
Wirkstoffreservoir zu erhöhen, bis die Sättigungskonzentration erreicht oder sogar
überschritten wird, um auf diese Weise die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs zu
30 steigern.

Allerdings hat eine solche erhöhte Sättigungskonzentration zur Folge, dass es während der
Lagerung oder während der Applikationsdauer infolge des zumindest zeitweise
Überschreitens der Sättigungskonzentration leicht zu einer Rekristallisation des Wirkstoffs in
35 der Wirkstoffmatrix kommen kann. Aufgrund der Rekristallisation nimmt die
thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs stark ab und als Folge hiervon auch die
Wirkstoffabgaberrate.

Daher wurden im Stand der Technik verschiedene Systeme vorgeschlagen, mit welchen hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Matrix eines Pflasters erreicht werden können und zugleich die Rekristallisation des Wirkstoffs verhindert werden soll.

- 5 Beispielsweise sind aus der US 4,624,665 A transdermale Systeme bekannt, die den Wirkstoff im Reservoir in mikroverkapselter Form enthalten. Der Aufbau und die Herstellung dieses Systems ist sehr aufwändig, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muss, welche in weiteren Arbeitsschritten zwischen Rückschicht und Membran des TTS eingebettet wird.

10

EP 0 186 019 A1 beschreibt Wirkstoffpflaster, bei denen einer Kautschuk/Klebharzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind, aus welchen der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

15

In der DE 39 33 460 A1 werden Wirkstoffpflaster auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure beschrieben, die zusätzlich in Wasser quellbare Substanzen enthalten sollen.

20

DE 195 00 662 A1 beschreibt ein transdermales therapeutisches System mit einem Wirkstoffreservoir auf der Basis von Ethylcellulose mit einem hohen Anteil an Kolophonium-Estern als klebrig-machendem Harz, die einer Rekristallisation des Wirkstoffs und damit Minderung dessen Freisetzungsrates entgegenwirken soll.

25

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Kristallisation von Wirkstoffen in nicht-wässriger Matrix, insbesondere in transdermalen therapeutischen Systemen, zu verhindern. Des Weiteren ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von TDS mit einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis bereitzustellen, um der Kristallisation des Wirkstoffs in der Matrix vorzubeugen.

30

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein TDS mit einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis, gemäß Anspruch 1, sowie durch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen TDS gemäß Anspruch 9 gelöst. Des Weiteren wird die Aufgabe durch eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Anwendung gemäß Anspruch 13 gelöst.

35

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein transdermales therapeutisches System, umfassend

(i) zumindest einen Wirkstoff in einer zumindest einen Matrix auf nicht-wässriger Basis, und

(ii) eine Rückschicht,

wobei die wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis einen Wassergehalt von weniger als 2 Gew.-%, insbesondere von weniger als 1 Gew.-%, aufweist.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System weist einen reduzierten Feuchtigkeitsgehalt, insbesondere einen reduzierten Wassergehalt, auf und zeigt so vorteilhaft eine verbesserte Stabilität im Hinblick auf eine Rekristallisation des Wirkstoffs.

Der Feuchtigkeitsgehalt, insbesondere der Wassergehalt, des erfindungsgemäßen TDS in der Matrix auf nicht-wässriger Basis ist dabei wesentlich für eine Verhinderung oder zumindest für eine Verzögerung der Rekristallisation des Wirkstoffs. Erfindungsgemäß weist das TDS daher einen Wassergehalt in der getrockneten Matrix von bis zu etwa 2 Gew.-%, bevorzugt von bis zu etwa 1 Gew.-%, besonders bevorzugt von bis zu etwa 0,75 Gew.-%, insbesondere von bis zu etwa 0,5 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von bis zu etwa 0,2 Gew.-% auf.

Vorteilhaft kann ein erfindungsgemäßes TDS bei einer bevorzugten Temperatur von mindestens etwa 5 °C gelagert werden. Bevorzugt liegt die Temperatur für eine Lagerung der erfindungsgemäßen TDS bei etwa 5 °C bis zu etwa 25 °C oder bei einer Temperatur von etwa 5 °C bis zu etwa 30 °C oder bei einer Temperatur von etwa 5 °C bis zu etwa 40 °C, ohne dass hierbei ein wesentlicher Anteil des Wirkstoffs auskristallisiert.

So kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung beispielsweise mehrere Monate oder auch Jahre bei Raumtemperatur gelagert werden, ohne dass hierbei ein wesentlicher Anteil des Wirkstoffs auskristallisiert. Daher zeigt das erfindungsgemäße TDS auch nach Lagerung über mehrere Monate bzw. Jahre hinweg eine reproduzierbare und kontrollierte Abgabe des Wirkstoffs an bzw. durch die Haut. Dies ist insbesondere für die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Darreichungsformen wie transdermalen therapeutischen Systemen relevant, bei welchen eine Abgabe des Wirkstoffs aus einer Kristallform wesentlich verzögert bzw. verringert ist, weshalb eine wirksame Therapie nicht gewährleistet werden kann.

In ihrer einfachsten Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systeme eine Rückschicht, zumindest eine wirkstoffhaltige nicht-wässrige Matrixschicht, welche horizontal in dem TDS angeordnet ist und mit welcher das TTS auf die Haut aufgebracht wird, sowie eine optionale Schutzschicht, welche auf der wirkstoffhaltigen nicht-wässrigen Matrix aufgebracht ist und vor Applikation des TTS entfernt wird.

Unter einer Matrix auf nicht-wässriger Basis bzw. unter einer nicht-wässrigen Matrix im Sinne der Erfindung sind dabei eine Matrix oder mehrere Matrices zu verstehen, deren Bestandteile, insbesondere deren Polymere, auf nicht-wässriger Basis bestehen. Bevorzugt ist die wirkstoffhaltige Matrixschicht auf nicht-wässriger Basis selbstklebend. Im Folgenden wird die Formulierung „Matrix auf nicht-wässriger Basis“ synonym zur Formulierung „nicht-wässrige Matrix“ verwendet.

Jedoch umfasst die vorliegende Erfindung ebenfalls TTS mit einem komplexeren Aufbau, wie beispielsweise mit zwei oder mehr Matrixschichten unterschiedlicher Zusammensetzung und Adhäsivität.

Die im Allgemeinen zum Anbringen auf einer Haut vorgesehene bzw. mit der Haut in Kontakt kommende Seite des TDS wird als Applikationsseite bezeichnet. Die Applikationsseite kann hierfür ganzflächig haftklebend ausgebildet sein, beispielsweise indem die wirkstoffhaltige nicht-wässrige Matrix selbst haftklebend oder mit einem selbsthaftenden Kleber ganzflächig beschichtet ist oder nur teilflächig haftklebend ausgebildet ist.

Vorteilhaft umfasst das erfindungsgemäße TDS ein die Matrix bildendes Polymersystem oder eine Polymermischung auf nicht-wässriger Basis, welches/welche einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Das die Matrix bildende Polymer bzw. die Polymermischung auf nicht-wässriger Basis ist dabei nicht grundsätzlich bestimmend für die vorliegende Erfindung, jedoch eignen sich einige Polymere besser als andere. Beispiele für geeignete die Matrix bildende Polymere umfassen hierbei Polybutene bzw. Polyisobutylene, Polyacrylate, Polysiloxane, Block-Copolymere wie beispielsweise Styren-Butadien-Styren Block-Copolymere, Silicone und Mischungen hiervon.

Die erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systeme sind zur Applikation von grundsätzlich allen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen geeignet. Unter einem Wirkstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung wird dabei eine pharmazeutisch wirksame Substanz
5 oder auch ein kosmetischer Wirkstoff und/oder ein Zusatzstoff und/oder ein Nährstoff oder ein Nahrungsergänzungsmittel verstanden.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System gibt den Wirkstoff aus der nicht-wässrigen wirkstoffhaltigen Matrix an die Haut ab, wobei zumindest ein Teil des
10 Wirkstoffs systemisch aufgenommen werden kann. Das transdermale therapeutische System kann daher auch zur dermalen Abgabe eines Wirkstoffs eingesetzt werden, wie beispielsweise zur Lokalanästhesie, zur antibiotischen Behandlung oder zur Behandlung von benignen oder malignen Erscheinungen der Haut.

Die Wirkstoffe können in verschiedenen Formen in der Matrix auf nicht-wässriger Basis
15 enthalten sein, je nachdem, welche Form die optimale Abgabeeigenschaft des Wirkstoffs aus dem TDS bzw. der nicht-wässrigen Matrix ergibt. Im Falle von pharmazeutisch wirksamen Substanzen können diese in Form der freien Base oder Säure oder in Form von Salzen, Estern, Hydraten oder anderen pharmakologisch akzeptablen Derivaten oder als
20 Komponenten von molekularen Komplexen vorliegen.

Die im Pflaster enthaltene absolute Wirkstoffmenge bestimmt im Allgemeinen die Zeitspanne, in welcher eine kontinuierliche Zufuhr des Wirkstoffs in oder an den Organismus
25 aufrecht erhalten wird. Deshalb ist eine möglichst hohe Beladung der nicht-wässrigen Matrix mit Wirkstoffen dann wünschenswert, wenn die Applikationszeit eines Pflasters lang ist, d. h. mehrere Tage bis zu einer Woche beträgt. Ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System wird jedoch bevorzugt für eine Applikationsdauer von zwei bis
sieben Tagen, insbesondere für eine Applikationsdauer von drei Tagen angewendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch die medizinische, tiermedizinische und/oder
30 kosmetische Verwendung der erfindungsgemäßen Pflaster zur Abgabe von Wirkstoffen an und gegebenenfalls durch die Haut eines menschlichen oder tierischen Körpers und/oder an eine Umgebung um das Pflaster.

Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen TDS, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- 5 (i) Bereitstellen einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis,
- (ii) optional Aufbringen der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis auf eine Schutzfolie zum Erhalt eines Laminats mit einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis,
- 10 (iii) optional Trocknen des Laminats umfassend die wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis,
- (iv) optional Stanzen von transdermalen therapeutischen Systemen zum Erhalt von flächigen Wirkstoffkernen,
- (v) optional Verpacken von transdermalen therapeutischen Systemen,
- 15 (vi) Temperieren der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis und/oder des Laminats und/oder der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme.

Unter Bereitstellen wird dabei sowohl eine Herstellung vor Ort als auch ein Zuliefern einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis verstanden. Hierbei kann eine nicht-wässrige wirkstoffhaltige Matrix bereits mit einer die Applikationsseite der nicht-wässrigen wirkstoffhaltigen Matrix bedeckenden Schutzfolie versehen sein, welche im weiteren Verlauf der Herstellung auf dieser verbleibt oder optional in einem oder mehreren Herstellschritten durch eine alternative Schutzfolie ersetzt werden kann.

25 Unter Temperieren wird dabei eine Erwärmung der wirkstoffhaltigen Matrix und/oder des Laminats und/oder der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme auf eine mäßig warme, auf den Bedarf gut abgestimmte Temperatur verstanden, bei der sich die wirkstoffhaltige Matrix bzw. der Wirkstoff selbst nicht nachteilig verändert, beispielsweise keine wesentliche physiko-chemische Veränderung durchläuft und/oder eine Kristallisation des Wirkstoffs herbeigeführt wird. Vorzugsweise erfolgt dabei eine Temperierung der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme.

35 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform können flächige Wirkstoffkerne, z. B. wirkstoffhaltige Matrixkerne, vor oder nach Aufbringen auf eine Schutzfolie aus dem Laminat mit einer wirkstoffhaltigen nicht-wässrigen Matrix gestanzt und im weiteren Verlauf dem erfindungsgemäßen Herstellverfahren unterzogen werden. Unter einem Wirkstoffkern ist

hierbei eine flächige wirkstoffhaltige Matrix, welche vorteilhaft auf deren Rückseite und/oder auf deren Applikationsseite eine Rückschicht bzw. eine Schutzfolie umfasst und welche mit Hilfe eines Schneidwerkzeugs, insbesondere eines Stanzwerkzeugs, aus dem oben genannten wirkstoffhaltigen Laminat geschnitten, insbesondere gestanzt, wird. Insbesondere
5 bevorzugt werden flächige Wirkstoffkerne aus einem Laminat, welches die wirkstoffhaltige nicht-wässrige Matrix und eine Schutzfolie umfasst, gestanzt.

Schließlich umfasst die vorliegende Erfindung ein transdermales therapeutisches System, welches nach einem vorstehend beschriebenen Verfahren erhältlich ist.

Weitere besonders vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen sowie der nachfolgenden Beschreibung, wobei die Patentansprüche einer bestimmten Kategorie auch gemäß den abhängigen Ansprüchen einer anderen Kategorie weitergebildet sein können und Merkmale verschiedener
10 Ausführungsbeispiele zu neuen Ausführungsbeispielen kombiniert werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist das transdermale Darreichungssystem ferner eine zusätzliche wirkstofffreie oder wirkstoffhaltige, besonders bevorzugt jedoch eine wirkstoffhaltige Applikationsschicht auf. Insbesondere umfasst eine wirkstoffhaltige
20 Applikationsschicht dabei eine Matrix auf nicht-wässriger Basis mit bevorzugt haftklebenden Eigenschaften.

Jedoch müssen, wie oben erwähnt, nicht alle Schichten des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems einen Wirkstoff enthalten, sondern das TDS kann
25 zusätzlich zur zumindest einen oder zwei wirkstoffhaltigen Matrixschichten auf nicht-wässriger Basis eine oder mehrere wirkstofffreie Schicht/en aufweisen, welche bevorzugt haftklebend ausgestaltet sind.

Eine Matrixschicht eines erfindungsgemäßen TDS, besonders bevorzugt eine zweite wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis, kann von der ersten Matrix auf nicht-wässriger Basis vorteilhaft durch eine zwischen die erste und die zweite Matrix aufgebrachte Kontrollmembran getrennt sein. So kann beispielsweise eine der Rückschicht zugewandte
30 erste wirkstoffhaltige nicht-wässrige Matrix durch eine Kontrollmembran von einer zweiten wirkstoffhaltigen Applikationsschicht getrennt sein, welche wiederum bevorzugt selbsthaftend
35 ausgestaltet ist.

In einem entsprechenden bevorzugten Herstellverfahren wird zwischen die Matrix auf nicht-wässriger Basis und einer wirkstoffhaltigen oder wirkstofffreien Applikationsschicht eine Kontrollmembran eingebracht. Eine solche Kontrollmembran kann hydrophob oder hydrophil ausgestaltet sein. Insbesondere ist eine solche Kontrollmembran jedoch hydrophob
5 ausgestaltet. Eine Wirkstoffdiffusion wird dabei durch Poren in der Kontrollmembran ermöglicht, welche einen Porendurchmesser von bevorzugt mindestens etwa 0,05 µm, besonders bevorzugt von mindestens etwa 0,075 µm, insbesondere von mindestens etwa 0,1 µm, aufweist. Eine bevorzugte Kontrollmembran weist Poren mit einem Porendurchmesser von bis zu etwa 0,5 µm, besonders bevorzugt von bis zu etwa 0,25 µm,
10 insbesondere von bis zu etwa 0,2 µm, auf.

Insbesondere basiert eine bevorzugte Kontrollmembran auf einem Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyolefine, Olefin-Copolymerisate, Polyester, Co-Polyester, Polyamide, Co-Polyamide, Polyurethane und dergleichen. Als Beispiele für geeignete
15 Materialien können Polyester und hiervon insbesondere Polyethylenterephthalate als auch Polycarbonate genannt werden, Polyolefine wie z. B. Polyethylene, Polypropylene oder Polybutylene, Polyethylenoxide, Polyurethane, Polystyrole, Polyamide, Polyimide, Polyvinylacetate, Polyvinylchloride, Polyvinylidenchloride, Co-Polymerisate, wie beispielsweise Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymere, oder Ethylen-Vinylacetat-
20 Copolymerisate. Eine besonders bevorzugte Kontrollmembran umfasst dabei ein Polypropylen und kann beispielsweise unter der Bezeichnung Celgard von der Firma Azelis (Deutschland) erworben werden.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform umfasst zumindest eine Matrix auf nicht-
25 wässriger Basis eines erfindungsgemäßen transdermalen Darreichungssystems einen Gehalt an Mineralöl, besonders bevorzugt umfasst auch eine zweite oder weitere Matrix auf nicht-wässriger Basis einen Gehalt an Mineralöl, wobei der Gehalt an Mineralöl in der ersten und der zweiten oder weiteren Matrix gleich oder unterschiedlich sein kann. So kann ein transdermales Darreichungssystem in einer ersten Matrix bevorzugt einen Gehalt an
30 Mineralöl von mindestens etwa 25 Gew.-% und/oder höchstens bis zu etwa 40 Gew.-% und/oder eine zweite Matrix bevorzugt einen Gehalt an Mineralöl von mindestens etwa 35 Gew.-% und/oder höchstens bis zu etwa 50 Gew.-% aufweisen. Ein geeignetes Mineralöl ist beispielsweise unter der Bezeichnung Klearol von der Firma Sonneborn (Niederlande) käuflich erwerbbar.

Als weitere Komponente kann ein bevorzugtes erfindungsgemäßes TDS zumindest eine Matrix auf nicht-wässriger Basis, bevorzugt auch eine zweite Matrix auf nicht-wässriger Basis, mit einem Gehalt an Siliziumdioxid umfassen. Ein vorteilhafter Gehalt an Siliziumdioxid in der ersten Matrix auf nicht-wässriger Basis, bevorzugt auch in der zweiten Matrix auf nicht-wässriger Basis, liegt dabei bevorzugt bei mindestens etwa 1 Gew.-%, besonders bevorzugt bei mindestens etwa 2,5 Gew.-%. Höchstens liegt ein bevorzugter Gehalt an Siliziumdioxid in der ersten Matrix auf nicht-wässriger Basis, vorzugsweise auch in der zweiten Matrix auf nicht-wässriger Basis bei bis zu etwa 10 Gew.-%, besonders bevorzugt bei bis zu etwa 7,5 Gew.-%, insbesondere bei etwa 5 Gew.-%. Insbesondere weist dabei das Siliziumdioxid hydrophile Eigenschaften auf. Ein solches Siliziumdioxid ist beispielsweise unter der Bezeichnung Aerosil® 200 Pharma von der Firma Evonik Degussa (Deutschland) käuflich erhältlich.

Ein weiterer bevorzugter Bestandteil der Matrix auf nicht-wässriger Basis umfasst ein Polyvinylpyrrolidon, insbesondere ein Crospovidon (Ph.Eur. 7. Edition Supplement 7.4, Type B) oder Copovidon, welches beispielsweise unter der Bezeichnung Kollidon® CL-M oder Kollidon® VA64 von der Firma BASF (Deutschland) hergestellt wird und von der Firma BTC Europe (Deutschland) bezogen werden kann.

Das die zumindest eine Matrix auf nicht-wässriger Basis bildende Polymer bzw. die Polymersysteme des erfindungsgemäßen TDS können grundsätzlich haftklebend oder nicht haftklebend ausgestaltet sein. Bevorzugt weist das Polymer bzw. weisen die Polymersysteme jedoch haftklebende Eigenschaften auf.

Das Polymer bzw. die Polymermischung umfasst bevorzugt Polybutylene bzw. Polyisobutylene und Mischungen hiervon, wie beispielsweise Mischungen von Polybutylenen bzw. Polyisobutylenen mit unterschiedlichem Molekulargewicht (MW). Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass eine solche Mischung auch ein oder mehrere Polymere aus Polybutylen bzw. Polyisobutylen umfasst, welche insbesondere ein Molekulargewicht in dem oben genannten Bereich aufweisen können. Schließlich kann ein erstes und/oder zweites Polyisobutylen-Polymer teilweise oder vollständig durch ein erstes und/oder zweites Polybuten bzw. Polybutylen ersetzt sein. So weist eine bevorzugte Mischung von Polybutylen-Polymer bzw. Polyisobutylen-Polymeren ein erstes Polyisobutylen mit einem Molekulargewicht bei mindestens etwa 20.000 g/mol und/oder bei höchstens etwa 100.000 g/mol und/oder ein zweites Polyisobutylen ein Molekulargewicht von mindestens etwa 500.000 g/mol und/oder von höchstens etwa 3.500.000 g/mol auf.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst eine solche Polymermischung zumindest zwei Polybutylen-Polymere bzw. Polyisobutylen-Polymere, wobei ein erstes der zumindest zwei Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymere bevorzugt
5 ein Molekulargewicht von mindestens etwa 30.000 g/mol, besonders bevorzugt von etwa 35.000 g/mol, aufweist; höchstens weist ein erstes der zumindest zwei Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymere ein Molekulargewicht bis zu etwa 45.000 g/mol auf.

Ein zweites Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymer weist dabei bevorzugt ein
10 Molekulargewicht von mindestens etwa 800.000 g/mol und/oder von höchstens etwa 1.200.000 g/mol auf. Das Verhältnis eines ersten Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymers und eines zweiten Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymers liegt dabei bevorzugt bei mindestens etwa 0,75 zu etwa 1, besonders bevorzugt bei mindestens etwa 1 zu etwa 1, insbesondere bei etwa 1,25 zu etwa 1. Höchstens liegt ein bevorzugtes Verhältnis bei bis zu
15 etwa 2 zu etwa 1, besonders bevorzugt bei bis zu etwa 1,5 zu etwa 1, insbesondere bei bis zu etwa 1,4 zu etwa 1. Insbesondere umfasst ein TDS mit einer solchen Polymermischung einen Wirkstoff aus der Klasse der Antiemetika, besonders bevorzugt aus einem Tropan-Alkaloid, insbesondere aus Scopolamin.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform umfasst eine Polymermischung bevorzugt zumindest zwei Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymere, wobei ein erstes der
20 zumindest zwei Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymere bevorzugt ein Molekulargewicht von mindestens etwa 30.000 g/mol, besonders bevorzugt von etwa 35.000 g/mol, aufweist; höchstens weist ein erstes der zumindest zwei Polybutylen- bzw. Polyisobutylen-Polymere ein Molekulargewicht bis zu etwa 45.000 g/mol auf. Ein zweites Polybutylen bzw.
25 Polyisobutylen weist dabei bevorzugt ein Molekulargewicht von mindestens etwa 800.000 g/mol und/oder von höchstens etwa 1.200.000 g/mol auf. Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform liegt das Verhältnis eines ersten Polyisobutylen- und/oder Polybuten-Polymers und eines zweiten Polyisobutylen- und/oder Polybuten-Polymers bei bis zu etwa 9
30 zu etwa 0,1, besonders bevorzugt bei bis zu etwa 7 zu etwa 0,5, insbesondere bei bis zu etwa 6 zu etwa 1. Insbesondere umfasst ein TDS mit einer solchen Polymermischung einen Wirkstoff aus der Klasse der Dopaminagonisten, besonders bevorzugt aus der Klasse der D₂-Agonisten und der Mutterkornalkaloidderivate, insbesondere aus Rotigotin, Pramipexol, Ropinirol, Cabergolin und/oder Lisurid, insbesondere bevorzugt aus Rotigotin.

- Um eine Migration von Wirkstoff aus der Matrix auf nicht-wässriger Basis zu verhindern, weist ein bevorzugtes transdermales Darreichungssystem vorteilhaft eine okklusive Rückschicht auf. Als Rückschichten eines erfindungsgemäßen TDS werden üblicherweise
- 5 sogenannte Backingfolien aus beispielsweise Polyester mit einer Stärke, vorzugsweise von mindestens etwa 5 µm, besonders bevorzugt von mindestens etwa 10 µm, insbesondere von mindestens etwa 20 µm, insbesondere bevorzugt von mindestens etwa 30 µm verwendet. Höchstens weist dabei eine Backingfolie aus beispielsweise Polyester eine Stärke von bevorzugt bis zu etwa 200 µm, besonders bevorzugt bis zu etwa 150 µm, insbesondere von
- 10 bis zu etwa 100 µm, insbesondere bevorzugt von bis zu etwa 50 µm, am meisten bevorzugt von bis zu etwa 40 µm, auf. Solche Backingfolien sind flexibel und können sich gegebenenfalls um die Ränder der Matrixschicht, d.h. um die in laterale Richtungen weisenden Seitenflächen der wirkstoffhaltigen Matrix legen und diese abdecken.
- 15 Bevorzugt basiert eine Rückschicht, insbesondere eine okklusive Rückschicht, auf einem Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyolefinen, Olefin-Copolymerisaten, Polyestern, Co-Polyestern, Polyamiden, Co-Polyamiden, Polyurethanen und dergleichen. Als Beispiele für geeignete Materialien können Polyester und hiervon insbesondere Polyethylenterephthalate (PET) als auch Polycarbonate genannt werden, Polyolefine wie z.
- 20 B. Polyethylene, Polypropylene oder Polybutylene, Polyethylenoxide, Polyurethane, Polystyrole, Polyamide, Polyimide, Polyvinylacetate, Polyvinylchloride, Polyvinylidenchloride, Co-Polymerisate, wie beispielsweise Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymere, oder Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisate. Ein bevorzugtes Material einer Rückschicht ist ausgewählt aus einem Polyester, besonders bevorzugt aus einem Polyethylenterephthalat. Eine solche
- 25 Rückschicht kann beispielsweise unter der Bezeichnung Scotchpak 1109 von der Firma 3M (USA) erworben werden.

Auch kann eine Rückschicht eines erfindungsgemäßen TDS eine Deckschicht bzw. ein Overtape umfassen, welches seitlich über die Ränder der zumindest einen wirkstoffhaltigen

30 Matrix auf nicht-wässriger Basis hinausragt und so eine verbesserte Adhäsion des erfindungsgemäßen TDS auf der Haut ermöglichen kann. Eine bevorzugte Deckschicht bzw. ein bevorzugtes Overtape ist dabei okklusiv ausgebildet.

Das Overtape kann mehrschichtig ausgebildet sein. Insbesondere umfasst ein Overtape eine

35 wirkstofffreie Kleberschicht und eine Overtape-Folie, wobei eine Overtape-Folie bevorzugt ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe der Polyolefine, Olefin Copolymerisate, Polyester, Co-Polyester, Polyamide, Co-Polyamide, Polyurethane und dergleichen umfasst. Als

Beispiele für geeignete Materialien können Polyester und hiervon insbesondere Polyethylenterephthalate als auch Polycarbonate, Polyolefine wie z. B. Polyethylene, Polypropylene oder Polybutylene, Polyethylenoxide, Polyurethane, Polystyrole, Polyamide, Polyimide, Polyvinylacetate, Polyvinylchloride, Polyvinylidenchloride, Co- Polymerisate, wie
5 beispielsweise Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymere, oder Ethylen- Vinylacetat- Copolymerisate genannt werden. Ein bevorzugtes Material eines Overtapes ist ausgewählt aus einem Polyester, besonders bevorzugt aus einem Polyethylenterephthalat.

Insofern ein transdermales Applikationssystem kein Overtape umfasst oder ein Overtape
10 lediglich dem Schutz vor einem kalten Fluss der wirkstoffhaltigen Matrix dient, ist eine bevorzugte Matrix des erfindungsgemäßen TDS zumindest auf dessen Applikationsseite haftklebend ausgebildet. Dies gewährleistet einen kontinuierlichen Kontakt der Applikationsseite mit der Haut und somit eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe an bzw. durch die Haut eines Anwenders.

Bei einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen TTS kann wie oben erwähnt die wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis oder eine wirkstoffhaltige oder wirkstofffreie Applikationsschicht mit einer in der Fachsprache auch als Releaseliner bezeichneten abziehbaren Schutzfolie abgedeckt sein. Bei der Aufbewahrung des TTS wird hierdurch die
20 wirkstoffhaltige Matrix bzw. die Applikationsschicht vor mechanischen Einflüssen und/oder einem unerwünschten Luftzutritt wirksam geschützt. Durch die Unterbindung eines unerwünschten Luftzutritts wird einer Zersetzung von in der Matrix enthaltenen Wirkstoffen, insbesondere von sauerstoffempfindlichen Wirkstoffen, vorgebeugt und so die Lager- bzw. Langzeitstabilität des Pflasters (nachfolgend wird das TTS auch als Pflaster bezeichnet)
25 verbessert. Zur Applikation des Pflasters wird dann vor der Befestigung des Systems auf der Haut zunächst die Schutzfolie des Pflasters abgezogen. Zum besseren Greifen und um dadurch ein Ablösen der Schutzfolie zu erleichtern, ragt die Schutzfolie bei vorteilhaften Pflastern über den Rand des restlichen Pflasters hinaus.

Erfindungsgemäße Ausführungsformen eines transdermalen therapeutischen Systems umfassen wie erwähnt eine zumindest einen Wirkstoff enthaltende Wirkstoffmatrix auf nicht-wässriger Basis. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff in Form einer Lösung in der getrockneten Matrix auf nicht-wässriger Basis bzw. in dem die Matrix bildenden Polymer bzw. der Polymermischung auf nicht-wässriger Basis dispergiert. Gemäß
35 einer weiter bevorzugten Ausführungsform liegt der Wirkstoff auch in einer nicht getrockneten Matrix auf nicht-wässriger Basis, also beispielsweise in einer wirkstoffhaltigen Beschichtungslösung, in Form einer Lösung vor.

Unter einer Lösung im Sinne der vorliegenden Erfindung wird hierbei ein Gemisch eines Solvens und eines Solvats verstanden, wobei das Solvat molekular dispers, also eine Partikelgröße von unter 1 nm aufweisen kann. Ferner kann eine Lösung auch kolloidal
5 dispers gelöste Partikel mit einer Größe im Bereich von 1 nm bis 1 µm und/oder grob dispers gelöste Partikel mit einer Größe von über 1 µm aufweisen.

Gemäß einem bevorzugten Verfahren wird daher der für die Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrix eingesetzte Wirkstoff in Form einer Lösung eingesetzt. Insbesondere wird dabei eine
10 Wirkstofflösung verwendet, welche zuvor getrocknet wurde, um so den Wassergehalt der Wirkstofflösung zu reduzieren. Eine solche Trocknung kann bevorzugt bei einer Temperatur von mindestens etwa 60 °C und von höchstens etwa 70 °C, vorzugsweise über eine Dauer von mindestens etwa 1 Stunde und von höchstens etwa 5 Stunden erfolgen, so dass die getrocknete Wirkstofflösung vorteilhaft einen Wassergehalt im Bereich von unter etwa 0,5
15 Gew.-%, besonders bevorzugt von unter etwa 0,2 Gew.-%, insbesondere von unter etwa 0,1 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von unter etwa 0,05 Gew.-%, aufweist. Geeignete Methoden zur Bestimmung des Wassergehalts sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann eine Bestimmung des Wassergehalts mittels der Karl-Fischer-Titration erfolgen.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens kann so eine bevorzugte wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis und/oder ein Laminat und/oder ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein transdermales therapeutisches System, hergestellt werden, welche/s einen Wassergehalt in der getrockneten und temperierten Matrix von bis zu etwa 2
20 Gew.-%, bevorzugt von bis zu etwa 1 Gew.-%, besonders bevorzugt von bis zu etwa 0,75 Gew.-%, insbesondere von bis zu etwa 0,5 Gew.-%, insbesondere bevorzugt von bis zu etwa 0,2 Gew.-%, aufweisen (gemessen mittels Karl-Fischer-Titration).

In Abhängigkeit von der gewünschten Abgaberate, Applikationszeit und/oder Anwendung kann ein bevorzugtes erfindungsgemäßes TDS wie erwähnt mehr als eine wirkstoffhaltige
30 Matrix auf nicht-wässriger Basis umfassen, wobei die verwendeten Wirkstoffe gleich oder unterschiedlich sein können und in unterschiedlicher Konzentration vorliegen können.

So kann beispielsweise eine erste Matrixschicht eines bevorzugten erfindungsgemäßen TDS ein Hormon aus der Gruppe der Östrogene und eine zweite oder weitere Matrixschicht ein
35 Hormon aus der Gruppe der Gestagene enthalten. Selbstverständlich können auch Wirkstoffe unterschiedlicher Klassen, wie beispielsweise ein Antiemetikum in einer ersten Matrixschicht und ein Opioid in einer zweiten oder weiteren Matrixschicht des

erfindungsgemäßen TTS enthalten sein. Alternativ kann beispielsweise ein Antiemetikum wie Scopolamin in einer ersten Matrixschicht und ein Koffein in einer zweiten Matrixschicht enthalten sein.

- 5 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße TTS jedoch lediglich einen Wirkstoff, welcher bevorzugt ausgewählt ist aus einem Antiemetikum, besonders bevorzugt aus einem Tropan-Alkaloid, insbesondere aus Scopolamin.

10 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform umfasst dabei eine erste Scopolamin-haltige Matrix auf nicht-wässriger Basis und eine zweite Scopolamin-haltige Matrix auf nicht-wässriger Basis, wobei die erste und die zweite Matrixschicht besonders bevorzugt durch eine Kontrollmembran voneinander getrennt sind.

15 Insbesondere umfasst die vorliegende Erfindung dabei ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung bei der Behandlung der Reisekrankheit. Bevorzugt erfolgt die Behandlung der Reisekrankheit dabei über einen Applikationszeitraum von einem Tag bis zu sieben Tagen, besonders bevorzugt von bis zu drei Tagen.

20 Weitere besonders geeignete Wirkstoffe sind ausgewählt aus der Klasse der Dopaminagonisten, besonders bevorzugt aus der Klasse der D₂-Agonisten und der Mutterkornalkaloidderivate, insbesondere aus Rotigotin, Pramipexol, Ropinirol, Cabergolin und/oder Lisurid. Ein solches transdermales therapeutisches System wird insbesondere zur Anwendung bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung, des idiopathischen Restless-Leg-Syndroms, der Amenorrhö, der Akromegalie und der Hyperprolaktinämie eingesetzt.

25 Ebenso besonders geeignete Wirkstoffe umfassen Antidementiva, wie beispielsweise Rivastigmin, Donepezil, Galantamin, Memantin, insbesondere Rivastigmin, wobei ein solches TDS zur Behandlung von Demenzkrankheiten, insbesondere zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen, wie Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Konzentrations- und Denkfähigkeit, Anwendung findet. Jedoch können solche TDS auch beim Auftreten des
30 Vollbildes einer Demenz mit Persönlichkeitsveränderungen wie Misstrauen, Angst oder depressive Verstimmung angewendet werden. Insbesondere können die TDS zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit angewendet werden.

Schließlich umfassen besonders geeignete Wirkstoffe auch die Klasse der Analgetika und Sedativa, besonders bevorzugt der Opiode, wie beispielsweise Buprenorphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil, wobei ein solches TDS bevorzugt zur Behandlung von Schmerz und/oder zur Analgosedierung eingesetzt wird.

Weitere geeignete Wirkstoffe, welche in dem erfindungsgemäßen TDS enthalten sein können, sind dabei ausgewählt aus:

1. Herzaktiven Medikamenten, zum Beispiel organische Nitrate, wie Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und Isosorbidmononitrat, Chinidinsulfat, Procainamid, Thiazide, wie Bendroflumethiazid, Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid, Nifedipin, Nicardipin, adrenergische Blockiermittel, wie Timolol und Propranolol, Verapamil, Diltiazem, Captopril, Clonidin und Prazosin;

2. Androgenen Steroiden, wie Testosteron, Methyltestosteron und Fluoxymesteron;

3. Estrogenen, wie konjugierte Estrogene, veresterte Estrogene, Estropipat, 17 β -Estradiol, 17 β -Estradiolvalerat, Equilin, Mestranol, Estron, Estriol, 17 β -Ethinylestradiol und Diethylstilbestrol;

4. Gestagenen, wie Progesteron, 19-Norprogesteron, Norethindron, Norethindronacetat, Chlormadinon, Ethisteron, Etonogestrel, Medroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Norethynodrel, Norelgestromin, 17 α -Hydroxyprogesteron, Dydrogesteron, Dimethisteron, Ethinylestrenol, Norgestrel, Demegeston, Promegeston und Megestrolacetat;

5. Medikamenten mit Wirkung auf das Zentralnervensystem, zum Beispiel Sedativa, Hypnotika, angstlösende Mittel, Analgetika und Anästhetika, wie Naloxon, Haloperidol, Fluphenazin, Pentobarbital, Phenobarbital, Secobarbital, Codein, Lidocain, Tetracain, Dibucain, Cocain, Procain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Prilocain, Benzocain, Tapentadol und Nicotin;

6. Nährstoffen und Nahrungsergänzungsmitteln, wie Vitamine, essentielle Aminosäuren und essentielle Fette;

7. Entzündungshemmenden Mitteln, wie Hydrocortison, Cortison, Dexamethason, Fluocinolon, Triamcinolon, Prednisolon, Flurandrenolid, Methylprednisolon, Prednison, Methylprednisolon, Corticosteron, Paramethason, Betamethason, Ibuprofen, Naproxen, Fenoprofen, Fenbufen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Suprofen, Indomethacin, Piroxicam, Aspirin, Salicylsäure, Diflunisal, Methylsalicylat, Phenylbutazon, Sulindac, Mefenaminsäure, Tolmetin und dergleichen;
8. Antihistaminika, wie Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Perphenazin, Triprolidin, Pyrilamin, Chlorcyclizin, Promethazin, Carbinoxamin, Tripeleminamin, Brompheniramin, Clorprenalin, Terfenadin und Chlorpheniramin;
9. Respiratorischen Mitteln, wie Theophillin und β -adrenerge Agonisten, wie Albuterol, Terbutalin, Metaproterenol, Ritodrin, Carbuterol, Fenoterol, Chinterenol, Rimiterol, Solmefamol, Solerenal und Tetrochinol;
10. Sympathomimetika und Parasympathomimetika, wie Dopamin, Norepinephrin, Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Physostigmin, Pseudoephedrin, Amphetamin, Propylhexedrin und Epinephrin;
11. Miotika, wie Pilocarpin und dergleichen;
12. Cholinergischen Agonisten, wie Cholin, Acetylcholin, Methacholin, Carbachol, Bethanechol, Pilocarpin, Muskarin und Arecolin;
13. Antimuskarinischen oder muskarinischen cholinergen Gegenmitteln, wie Atropin, Methscopolamin, Homatropinmethylbromid, Methanthelin, Cyclopentolat, Tropicamid, Propanthelin, Dicyclomin und Eucatropin;
14. Mydriatika, wie Atropin, Cyclopentolat und Hydroxyamphetamin;
15. Psychoanaleptika, wie 3-(2-Aminopropyl)indol, 3-(2-Aminobutyl)indol und dergleichen;
16. Antiinfektionsmitteln, wie Antibiotika, einschließlich Penicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Sulfacetamid, Sulfamethazin, Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfamethizol und Sulfisoxazol; antivirale Mittel; antibakterielle Mittel, wie Erythromycin und Clarithromycin, und andere Antiinfektionsmittel einschließlich Nitrofurazon und dergleichen;

17. Dermatologischen Mitteln, wie Vitamin A und Vitamin E;
18. Humoralen Mitteln, wie natürliche und synthetische Prostaglandine, zum Beispiel PGE1,
5 PGE2a und PGF2a und das PGEr Analogon Misoprostol;
19. Antispasmodika, wie Atropin, Methanthelin, Papaverin und Methscapolamin;
20. Antidepressiva, wie Isocarboxazid, Phenelzin, Tranylcypromin, Imipramin, Amitriptylin,
10 Trimipramin, Doxepin, Desipramin, Nortriptylin, Protriptylin, Amoxapin, Maprotilin und Trazodon;
21. Antidiabetika, wie Insulin, und Krebsmedikamente, wie Tamoxifen und Methotrexat;
- 15 22. Anorektika, wie Dextroamphetamin, Methamphetamin, Phenylpropanolamin, Fenfluramin, Diethylpropion, Mazindol und Phentermin;
23. Antiallergika, wie Antazolin, Methapyrilen, Chlorpheniramin, Mizolastin, Pyrilamin und Pheniramin;
20
24. Beruhigungsmitteln, wie Reserpin, Chlorpromazin und angstlösende Benzodiazepine, wie Alprazolam, Chlordiazepoxid, Clorazepat, Halazepam, Oxazepam, Prazepam, Flurazepam, Triazolam, Lorazepam und Diazepam;
- 25 25. Antipsychotika, wie Thiopropazat, Chlorpromazin, Triflupromazin, Mesoridazin, Piperacetazin, Thiondazin, Acetophenazin, Fluphenazin, Perphenazin, Trifluoperazin, Chlorprathixen, Thiothixen, Haloperidol, Bromperidol, Loxapin und Molindon;
26. Abschwellenden Mitteln, wie Phenylephrin, Ephedrin, Naphazolin, Tetrahydrozolin;
30
27. Antipyretika, wie Acetylsalicylsäure, Salicylamid und dergleichen;
28. Antimigränemitteln, wie Dihydroergotamin und Pizotylin;
- 35 29. Medikamenten zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, wie Chlorpromazin, Granisetron, Perphenazin, Prochlorperazin, Promethazin, Triethylperazin, Triflupromazin und Trimeprazin;

30. Antimalariamitteln, wie 4-Aminochinolin, a-Aminochinolin, Chlorochin und Pyrimethamin;

31. Geschwürlhemmenden Mitteln, wie Misoprostol, Omeprazol und Enprostil;

5

32. Peptiden, wie wachstumshormonfreisetzender Faktor;

33. Medikamenten für die Parkinson-Krankheit, Spastizität und akute Muskelspasmen, wie Levodopa, Carbidopa, Amantadin, Apomorphin, Brorocripton, Selegilin (Deprenyl),
10 Trihexyphenidylhydrochlorid, Benzotropinmesylat, Procyclidinhydrochlorid, Baclofen, Diazepam und Dantrolen;

34. Antiestrogen- oder -hormonmitteln, wie Tamoxifen oder humanes Chorion-Gonadotropin;

15

35. Aromatasehemmern, wie Anastrozol;

36. Cholinesteraseinhibitoren, wie Physostigmin oder Pyridostigmin;

20 Die Menge des Wirkstoffs, der in der Zusammensetzung enthalten sein soll, variiert in Abhängigkeit von dem spezifischen Wirkstoff, der gewünschten therapeutischen Wirkung und der Zeitspanne, während der das TDS für eine Therapie sorgen soll. Bei den meisten Wirkstoffen ist der Durchtritt durch die Haut der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für deren Abgabe. Die Menge des Wirkstoffs und die Freisetzungsgeschwindigkeit werden also
25 typischerweise so gewählt, dass man eine transdermale Abgabe erhält, die während einer längeren Zeitspanne durch eine Zeitabhängigkeit von im Wesentlichen nullter Ordnung gekennzeichnet ist.

Bevorzugt kann die Menge des Wirkstoffs in dem System daher von mindestens etwa 0,3
30 Gew.-%, vorzugsweise von mindestens etwa 1 Gew.-%, besonders bevorzugt von mindestens etwa 2,5 Gew.-%, insbesondere von mindestens etwa 5 Gew.-% und/oder von bis zu etwa 50 Gew.-%, vorzugsweise von bis zu etwa 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von bis zu etwa 20 Gew.-%, insbesondere von bis zu etwa 10 Gew.-%, variieren.

35 Zur Ausbildung einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis oder einer wirkstofffreien Schicht des TTS eignen sich alle gewöhnlich für transdermale therapeutische Systeme geeigneten Materialien. Bevorzugt können einer Matrix z. B. Klebrigmacher

zugesetzt werden, um zu einer selbstklebenden (d. h. haftklebenden) wirkstoffhaltigen Matrix zu gelangen, als Alternative oder zusätzlich zu der zuvor erwähnten hautseitigen haftklebenden Schicht. Auch kann die Matrix aus einem selbstklebenden Polymer aufgebaut sein. Hierbei zu nennen sind vor allem Polymere, die bei der Herstellung von transdermalen Systemen eingesetzt werden und physiologisch unbedenklich sind, wie z. B. Polyisobutylene, Homo- und Copolymere von (Meth)acrylaten, Polyvinylether, Polyisoprenkautschuke, Styrol-Butadien-Copolymere oder Styrol-Butadien-Styrol-Copolymere und Silicone. Von den (Meth)acrylat-Copolymeren können beispielsweise die Copolymere von Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten und weiteren ungesättigten Monomeren genannt werden, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Dimethylaminoethylacrylamid, Acrylnitril und/oder Vinylacetat.

Bevorzugt können auch sogenannte Löslichkeitsvermittler bzw. Cosolventien und/oder Permeationsverstärker zum Einsatz kommen, wie beispielsweise aus der Gruppe der Alkohole, bevorzugt aus der Gruppe der aliphatischen Alkohole mit einer endständigen OH-Gruppe, insbesondere mit einer Kettenlänge zwischen 10 und 14 Kohlenstoffatomen, insbesondere bevorzugt Dodecanol. Weitere bevorzugte Cosolventien und/oder Permeationsverstärker können ausgewählt sein aus Lauryllactat, Vitamin E, Aloe Vera Öl, Propylenglycolmonolaureat und/oder aus der Gruppe der Propylester, insbesondere aus Myristinsäureisopropylester.

Insbesondere bewirkt ein Gehalt eines oder mehrerer der bevorzugten Cosolventien und/oder Permeationsverstärker eine kontrollierte und anhaltende Wirkstoffabgabe aus dem bevorzugten transdermalen therapeutischen System, insbesondere aus einem transdermalen therapeutischen System umfassend einen Wirkstoff aus der Klasse der Dopaminagonisten, besonders bevorzugt aus der Klasse der D₂-Agonisten und der Mutterkornalkaloidderivate, insbesondere aus Rotigotin, Pramipexol, Ropinirol, Cabergolin und/oder Lisurid, insbesondere bevorzugt aus Rotigotin. Vorteilhaft liegt ein Gehalt eines Cosolvens oder eines Permeationsverstärkers in der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis bei mindestens etwa 1 Gew.-%, insbesondere bei mindestens etwa 5 Gew.-%, insbesondere bevorzugt bei mindestens etwa 7 Gew.-% und/oder bevorzugt bei bis zu etwa 20 Gew.-%, insbesondere bei bis zu etwa 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt bei bis zu etwa 8 Gew.-%.

Grundsätzlich bewegt sich ein geeignetes Flächengewicht der wirkstoffhaltigen getrockneten Matrix auf nicht-wässriger Basis in einem für transdermale therapeutische Systeme üblichen Bereich. Jedoch liegt ein bevorzugtes Flächengewicht einer zumindest einen
5 wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis bei mindestens etwa 10 mg/10cm², besonders bevorzugt bei mindestens etwa 20 mg/10 cm², insbesondere bei mindestens etwa 30 mg/10 cm², insbesondere bevorzugt bei mindestens etwa 35 mg/10 cm² und/oder bevorzugt bei bis zu etwa 100 mg/10 cm², besonders bevorzugt bei bis zu etwa 80 mg/10 cm², insbesondere bei bis zu etwa 70 mg/10 cm², insbesondere bevorzugt bei bis zu etwa 65
10 mg/10 cm².

Insofern das erfindungsgemäße TDS mehr als eine Matrix aufweist, so bewegt sich das Flächengewicht einer ersten bzw. weiteren Matrix bevorzugt bei mindestens etwa 30 mg/10 cm², besonders bevorzugt bei mindestens etwa 35 mg/10 cm², insbesondere bei mindestens
15 etwa 40 mg/10 cm². Höchstens liegt das bevorzugte Flächengewicht einer ersten bzw. einer weiteren Matrix bei bis zu etwa 70 mg/10 cm², besonders bevorzugt bei bis zu etwa 65 mg/10 cm², insbesondere bei bis zu etwa 60 mg/10 cm². Jedoch muss dabei eine erste oder weitere Matrix nicht dasselbe Flächengewicht aufweisen, vielmehr kann eine erste Matrix beispielsweise ein Flächengewicht von mindestens etwa 50 mg/10 cm² bis zu etwa 65 mg/10
20 cm² und eine weitere Matrix ein Flächengewicht von beispielsweise mindestens etwa 35 mg/10 cm² bis zu etwa 55 mg/10 cm² aufweisen.

Eine Abstimmung der Flächengewichte auf die Gesamtschichtdicke bzw. das Gesamtflächengewicht des erfindungsgemäßen TDS erscheint gerade dann sinnvoll, wenn
25 eine erste initiale Abgabe eines Wirkstoffs aus einer Applikationsschicht mit einem Wirkstoffgehalt mit einer zweiten länger andauernden Wirkstoffabgabe aus einer der Rückschicht zugewandten Matrixschicht abgestimmt werden soll. Ebenfalls ist bei der Auswahl des Flächengewichts der Einfluss auf die Trageeigenschaften des TDS zu berücksichtigen.

Gemäß einem besonders bevorzugten Verfahren wird die wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis und/oder das Laminat und/oder die gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme entsprechend Schritt (i) bis (iii) auf eine bevorzugte Temperatur von mindestens etwa 30 °C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von mindestens
35 etwa 50 °C, insbesondere bei einer Temperatur von mindestens etwa 60 °C und/oder höchstens von einer bevorzugten Temperatur von bis zu etwa 100 °C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von bis zu etwa 90 °C, insbesondere bei einer Temperatur von bis zu

etwa 80 °C, erwärmt bzw. temperiert. Vorzugsweise erfolgt eine Temperierung dabei über einen Zeitraum von bis zu einer Woche, bevorzugt über einen Zeitraum von bis zu etwa 24 Stunden.

- 5 Besonders bevorzugt erfolgt eine solche Temperierung bei einer Temperatur von mindestens etwa 60 °C und/oder von höchstens etwa 100 °C, insbesondere bei einer Temperatur von etwa 75 °C, über einen Zeitraum von wenigen Min. bis zu etwa 12 Stunden, insbesondere bis zu etwa einer Stunde, insbesondere bevorzugt bis zu etwa 30 Minuten. Eine solche Vorgehensweise ermöglicht vorteilhaft eine vollständige Lösung des Wirkstoffs und
10 verhindert eine Bildung von Kristallisationskeimen, wodurch eine Rekristallisation des Wirkstoffs verhindert oder zumindest verzögert werden kann. Insbesondere erfolgt eine solche Temperierung der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme.
- 15 Prinzipiell kann eine Temperierung in Verbindung mit oder unmittelbar nach einer Trocknung der wirkstoffhaltigen Matrix bzw. eines die wirkstoffhaltige Matrix umfassenden Laminats erfolgen. Jedoch kann eine Temperierung auch völlig unabhängig von einer Trocknung bzw. in mehr als einem Temperierungsvorgang stattfinden. Bevorzugt erfolgt eine Temperierung jedoch unabhängig von der Trocknung der wirkstoffhaltigen Matrix, insbesondere erfolgt die
20 Temperierung nach der Trocknung des die wirkstoffhaltige Matrix umfassenden Laminats, der gestanzten Wirkstoff-Kerne und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme, insbesondere der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme.
- 25 Um den Feuchtigkeitsgehalt, insbesondere den Wassergehalt, in der wirkstoffhaltigen nicht-wässrigen Matrix des erfindungsgemäßen TDS möglichst gering zu halten, kann gemäß einem bevorzugten Verfahren bei der Herstellung des Laminats auch eine Rückschicht und/oder eine Schutzfolie mit feuchtigkeitsabsorbierenden Materialeigenschaften, wie beispielsweise mit Materialien umfassend eine Silika-Gel-Formulierung, verwendet werden.
30
- Alternativ oder zusätzlich kann ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Verfahren die Verwendung eines vorgetrockneten Packmittels bzw. eines Verpackungsmaterials, insbesondere eines Beutels, in welchem die TDS verpackt werden, berücksichtigen, welches ferner mit feuchtigkeitsabsorbierenden Materialien versehen sein kann.

Auch kann auch ein feuchtigkeitsabsorbierendes Material, wie es beispielsweise unter der Bezeichnung Activ-FilmTM von der Firma CSP Technologies erhältlich ist, in einem Verpackungsschritt in den Beutel eingebracht werden, wodurch der Feuchtigkeitsgehalt, insbesondere der Wassergehalt, in der Umgebung des verpackten TDS während der Lagerung zusätzlich reduziert werden kann. Selbstverständlich kann auch ein bereits mit einem feuchtigkeitsabsorbierenden Material versehener Beutel direkt zum Verpacken der TDS verwendet werden.

Im Zuge einer Trocknung und/oder Temperierung der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis kann diese bevorzugt unter Stickstoffatmosphäre erfolgen, um den Zutritt von Sauerstoff auf bzw. in die wirkstoffhaltige Matrix zu minimieren und so einer möglichen Oxidation und/oder eine Rekristallisation des Wirkstoffs vorzubeugen. Alternativ oder zusätzlich können auch Sauerstoff- und/oder Kohlendioxid-absorbierende Materialien zum Einsatz kommen.

Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der vorliegenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen in Verbindung mit den Ansprüchen. Die einzelnen Merkmale können bei einer Ausführungsform gemäß der Erfindung je für sich oder zu mehreren verwirklicht sein und schränken den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung nicht ein.

Beispiele

Beispiele 1 und 2 zeigen im Folgenden eine Herstellung erfindungsgemäßer transdermalen therapeutischen Systeme inklusive einer Stabilitätsstudie.

Beispiel 1: Ausführungsbeispiel zur Herstellung und Stabilitätsstudie eines erfindungsgemäßen Scopolamin TDS

Eine Lösung von 26 Gew.-% Polyisobutylen (PIB) Kleber (Oppanol N80, Fa. BASF), 33 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol B10, Fa. BASF), 32 Gew.-% Mineralöl (Paraffin Ph. Eur., Klearol, Fa. Sonneborn), 9 Gew.-% Scopolamin Base (Hyoscin, Fa. Alkaloids Private Limited) und einer adäquaten Menge an 2-Propanol und Heptan wurde auf einer einseitig silikonisierten Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Primeliner PET 75µm 1S, Fa. Loparex) so ausgestrichen, dass nach dem Trocknen eine Matrixschicht mit einem Flächengewicht von ca. 56 g/m² entsteht. Zum Entfernen des Lösemittels wurde bei 60 °C für 15 min getrocknet. Die Matrixschicht wurde mit einer einseitig silikonisierten Polyester-Schutzfolie (Fa. Mitsubishi) kaschiert.

Eine Lösung von 24,5 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol N80, Fa. BASF), 31 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol B10, Fa. BASF), 41 Gew.-% Mineralöl (Paraffin Ph. Eur., Klearol, Fa. Sonneborn), 3,3 Gew.-% Scopolamin Base (Hyoscine, Fa. Alkaloids Private Limited) und einer adäquaten Menge an 2-Propanol und Heptan wurde auf einer einseitig silikonisierten Polyethylenterephthalat (PET) Folie so ausgestrichen, dass nach dem Trocknen eine Applikationsschicht (=Adhäsivschicht) mit einem Flächengewicht von ca. 45 g/m² entsteht. Zum Entfernen des Lösemittels wurde bei 60 °C für 15 min getrocknet.

Auf die Applikationsschicht wurde eine mit Mineralöl (Paraffin Ph. Eur., Klearol, Fa. Sonneborn) getränkte mikroporöse Polypropylenmembran (Dicke 25 µm; mikroporös (Porosität 41 %), Fa. Celgard) aufkaschiert. Die PET-Folie wurde von der Matrixschicht abgezogen und die Matrixschicht wurde auf das Laminat aus Applikationsschicht und Membran aufgebracht.

Das so erhaltene Laminat wurde unmittelbar nach Herstellung für 24 h bei 75 °C im Trockenschrank temperiert. Die Bestimmung des Wassergehalts der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis erfolgte mittels Karl-Fischer-Titration und ergab einen Wert von 0,18 Gew.-% Wasser.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System wurde bei Temperaturen von 5 °C, 25 °C/60 % r.F. (relative Luftfeuchtigkeit) und 40 °C/75 % r.F. gelagert. Die Stabilitätsstudien ergaben, dass sich innerhalb des Testzeitraums von drei Monaten keine Wirkstoffkristalle gebildet hatten.

Beispiel 2:

Eine Lösung von 26 Gew.-% Polyisobutylen (PIB) Kleber (Oppanol N80, Fa. BASF), 33 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol B10, Fa. BASF), 27 Gew.-% Mineralöl (Paraffin Ph.Eur., Klearol, Fa. Sonneborn), 5 Gew.-% Siliziumdioxid (Siliziumdioxid Ph.Eur., hochreine und amorphe hochdisperse Kieselsäure, hydrophil, Aerosil 200 Pharma, Fa. Evonik), 9 Gew.-% Scopolamin Base (Hyoscin, Fa. Alkaloids Private Limited) und einer adäquaten Menge an 2-Propanol und Heptan wurde auf einer einseitig silikonisierten Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Primeliner PET 75µm 1S, Fa. Loparex) so ausgestrichen, dass nach dem Trocknen eine Matrixschicht mit einem Flächengewicht von ca. 56 g/m² entsteht. Zum Entfernen des Lösemittels wurde für 15 min bei 60 °C getrocknet. Die Matrixschicht wurde mit einer einseitig silikonisierten Polyester-Schutzfolie (Polyesterfolie Fa. Mitsubishi) kaschiert.

Eine Lösung von 24,5 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol N80, Fa. BASF), 31 Gew.-% PIB Kleber (Oppanol B10, Fa. BASF), 36 Gew.-% Mineralöl (Paraffin Ph.Eur., Klearol, Fa. Sonneborn), 5 Gew.-% Siliziumdioxid (Siliziumdioxid Ph.Eur., hochreine und amorphe hochdisperse Kieselsäure, hydrophil, Aerosil 200 Pharma, Fa. Evonik), 3,3 Gew.-% Scopolamin Base (Hyoscin, Fa. Alkaloids Private Limited) und einer adäquaten Menge an 2-Propanol und Heptan wurde auf einer einseitig silikonisierten Polyethylenterephthalat (PET) so ausgestrichen, dass nach dem Trocknen eine Applikationsschicht (=Adhäsivschicht) mit einem Flächengewicht von ca. 45 g/m² entsteht.

- 10 Zum Entfernen des Lösemittels wurde für 15 min bei 60 °C getrocknet. Auf die Applikationsschicht wurde eine mit Mineralöl (Paraffin Ph. Eur., Klearol, Fa. Sonneborn), getränkte mikroporöse Polypropylenmembran (Dicke 25 µm; mikroporös (Porosität 41%), Fa. Celgard) aufkaschiert. Die PET-Folie wurde von der Matrixschicht abgezogen und die Matrixschicht auf das Laminat aus Applikationsschicht und Membran aufgebracht. Im Anschluss wurde das Laminat zum Erhalt von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) gestanzt, welche nachfolgend in Beutel verpackt wurden.

- Die so erhaltenen beutelverpackten TTS wurden unmittelbar nach Herstellung bei 75°C für 30 Minuten sowie bei 75 °C für 24 Stunden im Trockenschrank temperiert. Die Bestimmung des Wassergehalts der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis erfolgte mittels Karl-Fischer-Titration und ergab einen Gehalt von 0,26 Gew.-% Wasser.

- Die erfindungsgemäßen transdermalen therapeutische System wurden bei Temperaturen von 25 °C/60 % r.F. (relative Feuchte) und von 40 °C/75 % r.F. gelagert. Die Stabilitätsstudien ergaben, dass sich innerhalb des Testzeitraums von 3 Monaten bzw. von 6 Monaten keine Wirkstoffkristalle gebildet hatten.

- Es wird abschließend noch einmal darauf hingewiesen, dass es sich bei den vorhergehend detailliert beschriebenen Beispielen lediglich um Ausführungsbeispiele handelt, welche vom Fachmann in verschiedenster Weise modifiziert werden können, ohne den Bereich der Erfindung zu verlassen. Weiterhin schließt die Verwendung der unbestimmten Artikel „ein“ bzw. „eine“ nicht aus, dass die betreffenden Merkmale auch mehrfach vorhanden sein können.

Patentansprüche

1. Transdermales Darreichungssystem umfassend
 - (i) zumindest einen Wirkstoff in einer zumindest einen Matrix auf nicht-wässriger Basis,
 - (ii) eine Rückschicht, und
 - (iii) eine optionale Schutzfolie,wobei zumindest eine wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis einen Wassergehalt von weniger als 2 Gew.-%, insbesondere von weniger als 1 Gew.-%, aufweist.
2. Transdermales Darreichungssystem gemäß Anspruch 1, wobei das transdermale Darreichungssystem ferner eine wirkstofffreie oder wirkstoffhaltige haftklebende Applikationsschicht aufweist.
3. Transdermales Darreichungssystem gemäß Anspruch 2, welches zwischen der Matrix auf nicht-wässriger Basis und der wirkstofffreien oder wirkstoffhaltigen haftklebenden Applikationsschicht eine Kontrollmembran aufweist.
4. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine Matrix auf nicht-wässriger Basis ein Mineralöl umfasst.
5. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine Matrix auf nicht-wässriger Basis ein Siliziumdioxid umfasst.
6. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Matrix auf nicht-wässriger Basis zumindest ein Polymer, bevorzugt zumindest zwei Polymere, welche ausgewählt sind aus der Gruppe der Polybutylene, insbesondere der Polyisobutylene, umfasst.

7. Transdermales Darreichungssystem gemäß Anspruch 6, wobei eines der zumindest zwei Polybutylene, insbesondere der Polyisobutylene, ein Molekulargewicht von mindestens etwa 20.000 g/mol und/oder von höchstens etwa 100.000 g/mol und/oder ein zweites Polybutylen, insbesondere ein Polyisobutylen, ein Molekulargewicht von mindestens etwa 500.000 g/mol und/oder von höchstens etwa 3.500.000 g/mol aufweist.
8. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, welches eine okklusive Rückschicht aufweist.
9. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Darreichungssystems umfassend die Schritte
- (i) Bereitstellen zumindest einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis,
 - (ii) optional Aufbringen der zumindest einen wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis auf eine Folie zum Erhalt eines Laminats mit einer wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis,
 - (iii) optional Trocknen des Laminats umfassend die wirkstoffhaltige Matrix auf nicht-wässriger Basis,
 - (iv) optional Stanzen von transdermalen therapeutischen Systemen zum Erhalt von flächigen Wirkstoffkernen,
 - (v) optional Verpacken von transdermalen therapeutischen Systemen,
 - (vi) Temperieren der wirkstoffhaltigen Matrix auf nicht-wässriger Basis und/oder des Laminats und/oder der gestanzten transdermalen therapeutischen Systeme und/oder der verpackten transdermalen therapeutischen Systeme.
10. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Darreichungssystems gemäß Anspruch 9, wobei die Temperierung bei einer Temperatur von mindestens etwa 30 °C, bevorzugt bei einer Temperatur von mindestens etwa 50 °C, insbesondere bei einer Temperatur von mindestens etwa 60 °C und/oder bei einer Temperatur von bis zu etwa 100 °C, bevorzugt bei einer Temperatur von bis zu etwa 90 °C, insbesondere bei einer Temperatur von bis zu etwa 80 °C, insbesondere bevorzugt bei einer Temperatur von etwa 75 °C, erfolgt.

11. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Darreichungssystem gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, wobei die Temperierung über einen Zeitraum von bis zu einer Woche, bevorzugt über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von bis zu zwölf Stunden, insbesondere über einen Zeitraum von bis zu etwa einer Stunde, insbesondere bevorzugt über einen Zeitraum von bis zu etwa 30 Minuten, erfolgt.
12. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das transdermale Darreichungssystem nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 erhältlich ist.
13. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8 oder 12 zur medizinischen, tiermedizinischen oder kosmetischen Anwendung.
14. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8 oder 12 oder 13, umfassend ein Antiemetikum, einen Dopamin-Agonisten, ein Analgetikum, ein Sedativum und/oder ein Antidementivum.
15. Transdermales Darreichungssystem gemäß Anspruch 14, wobei das Antiemetikum ausgewählt ist aus einem Tropan-Alkaloid, insbesondere aus Scopolamin, und wobei der Dopamin-Agonist ausgewählt ist aus einem D₂-Agonisten, insbesondere aus Rotigotin, und wobei das Analgetikum ausgewählt ist aus Buprenorphin und/oder Fentanyl, und wobei das Antidementivum ausgewählt ist aus Rivastigmin.
16. Transdermales Darreichungssystem gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Anwendung bei der Behandlung der Reisekrankheit, der Parkinson-Erkrankung und/oder des Restless-Leg-Syndroms, der Schmerzen, insbesondere Krebsbedingter Schmerzen, und der Alzheimer-Krankheit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/078732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61K 9/70**(2006.01)i; **A61K 31/381**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document claims 1-14; examples 1-5	1-16
X	DE 3315272 A1 (LOHMANN GMBH & CO KG [DE]; SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 31 October 1984 (1984-10-31) the whole document claims 1-14; examples 1-5	1-14
X	EP 2891488 A1 (HORSTMANN MICHAEL [DE]) 08 July 2015 (2015-07-08) the whole document claims 1-19; examples 1-6	1-16
X	WO 2014198423 A1 (TESA LABTEC GMBH [DE]) 18 December 2014 (2014-12-18) the whole document claims 1-17; examples 1-9; tables 1-5	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2019

Date of mailing of the international search report

12 February 2019

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Felder, Christian

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/078732

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
WO	2004058247	A1	15 July 2004	AT	363274	T	15 June 2007
				AU	2003294007	A1	22 July 2004
				BR	0311637	A	22 February 2005
				CA	2485656	A1	15 July 2004
				CN	1731995	A	08 February 2006
				CY	1108084	T1	13 March 2013
				DE	10261696	A1	15 July 2004
				DK	1490052	T3	01 October 2007
				EP	1490052	A1	29 December 2004
				ES	2285234	T3	16 November 2007
				HK	1088227	A1	18 February 2011
				IL	165131	A	16 June 2010
				JP	5134187	B2	30 January 2013
				JP	2006513195	A	20 April 2006
				KR	20050086373	A	30 August 2005
				MX	PA04012151	A	19 April 2005
				NO	335200	B1	20 October 2014
				PL	215307	B1	29 November 2013
				PT	1490052	E	04 September 2007
				RU	2340339	C2	10 December 2008
				US	2005175678	A1	11 August 2005
				US	2011165247	A1	07 July 2011
				WO	2004058247	A1	15 July 2004
				ZA	200408523	B	31 August 2005
DE	3315272	A1	31 October 1984	DD	241853	A5	07 January 1987
				DE	3315272	A1	31 October 1984
				JP	H0374205	B2	26 November 1991
				JP	S59207149	A	24 November 1984
				US	4769028	A	06 September 1988
EP	2891488	A1	08 July 2015	DE	102014000200	A1	09 July 2015
				EP	2891488	A1	08 July 2015
				US	2015190349	A1	09 July 2015
WO	2014198423	A1	18 December 2014	EP	3007685	A1	20 April 2016
				US	2016199316	A1	14 July 2016
				WO	2014198423	A1	18 December 2014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61K9/70 A61K31/381
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/058247 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BREITENBACH ARMIN [DE]) 15. Juli 2004 (2004-07-15) das ganze Dokument Ansprüche 1-14; Beispiele 1-5 -----	1-16
X	DE 33 15 272 A1 (LOHMANN GMBH & CO KG [DE]; SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 31. Oktober 1984 (1984-10-31) das ganze Dokument Ansprüche 1-14; Beispiele 1-5 -----	1-14
X	EP 2 891 488 A1 (HORSTMANN MICHAEL [DE]) 8. Juli 2015 (2015-07-08) das ganze Dokument Ansprüche 1-19; Beispiele 1-6 ----- -/-	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2019

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/2019

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Felder, Christian

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2014/198423 A1 (TESA LABTEC GMBH [DE]) 18. Dezember 2014 (2014-12-18) das ganze Dokument Ansprüche 1-17; Beispiele 1-9; Tabellen 1-5 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/078732

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004058247 A1	15-07-2004	AT 363274 T	15-06-2007
		AU 2003294007 A1	22-07-2004
		BR 0311637 A	22-02-2005
		CA 2485656 A1	15-07-2004
		CN 1731995 A	08-02-2006
		CY 1108084 T1	13-03-2013
		DE 10261696 A1	15-07-2004
		DK 1490052 T3	01-10-2007
		EP 1490052 A1	29-12-2004
		ES 2285234 T3	16-11-2007
		HK 1088227 A1	18-02-2011
		IL 165131 A	16-06-2010
		JP 5134187 B2	30-01-2013
		JP 2006513195 A	20-04-2006
		KR 20050086373 A	30-08-2005
		MX PA04012151 A	19-04-2005
		NO 335200 B1	20-10-2014
		PL 215307 B1	29-11-2013
		PT 1490052 E	04-09-2007
		RU 2340339 C2	10-12-2008
		US 2005175678 A1	11-08-2005
		US 2011165247 A1	07-07-2011
		WO 2004058247 A1	15-07-2004
		ZA 200408523 B	31-08-2005
DE 3315272 A1	31-10-1984	DD 241853 A5	07-01-1987
		DE 3315272 A1	31-10-1984
		JP H0374205 B2	26-11-1991
		JP S59207149 A	24-11-1984
		US 4769028 A	06-09-1988
EP 2891488 A1	08-07-2015	DE 102014000200 A1	09-07-2015
		EP 2891488 A1	08-07-2015
		US 2015190349 A1	09-07-2015
WO 2014198423 A1	18-12-2014	EP 3007685 A1	20-04-2016
		US 2016199316 A1	14-07-2016
		WO 2014198423 A1	18-12-2014