

(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. Juni 2015 (25.06.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2015/090583 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61N 1/04 (2006.01) A61N 1/30 (2006.01)
A61N 1/32 (2006.01) A61F 13/40 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/003399

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2014 (17.12.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13199189.5 20. Dezember 2013 (20.12.2013) EP

(71) Anmelder: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME
AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder: SAMETI, Mohammad; Zeppelinstrasse 73,
53177 Bonn (DE). HACKBARTH, Ronald; Austinstrasse
72, 56075 Koblenz (DE). SCHUMANN, Klaus;
Boesnerstrasse 6, 56567 Neuwied (DE). SCHMITZ,
Christoph; Auf dem Sand 30, 56598 Rheinbrohl (DE).

(74) Anwalt: SCHWEITZER, Klaus; Plate Schweitzer
Zounek, Rheingaustrasse 196, 65203 Wiesbaden (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, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, 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.

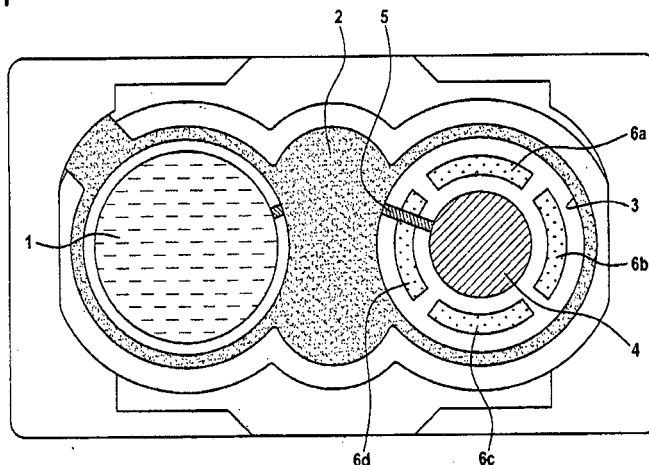
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SYSTEM FOR THE TRANSDERMAL DELIVERY OF ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung : SYSTEM FÜR DIE TRANSDERMALE ABGABE VON WIRKSTOFF

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for delivering pharmaceutical active ingredients, comprising a cover layer (7) and at least one active-ingredient-containing carrier material (1), wherein at least one retaining element (6a-6d) is located between the active-ingredient-containing carrier material and the cover layer, by means of which retaining element the active-ingredient-containing carrier material is fixed on the cover layer. The invention further relates to a method for fastening an active-ingredient-containing carrier material to a cover layer of a TTS in the presence of hook-and-loop strip segments and the use of a hook-and-loop strip in a method for the transdermal or iontophoretic administration of pharmaceutical or therapeutic active ingredients to patients.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) für die Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen umfassend eine Deckschicht (7) und mindestens ein wirkstoffhaltiges Trägermaterial (1), wobei sich mindestens ein Halteelement (6a-6d) zwischen wirkstoffhaltigem Trägermaterial und Deckschicht befindet, mit dem das wirkstoffhaltige Trägermaterial an der Deckschicht fixiert ist. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Befestigen eines wirkstoffhaltigen Trägermaterials an einer Deckschicht eines TTS in Anwesenheit von Klettbandsegmenten und die Verwendung eines Klettbandes in einem Verfahren zur transdermalen oder iontophoretischen Verabreichung von pharmazeutischen oder therapeutischen Wirkstoffen an Patienten.

System für die transdermale Abgabe von Wirkstoff

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues System für die Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen in therapeutisch wirksamer Menge an den Organismus.

5

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung ein einfach zu handhabendes System für die transdermale Abgabe von in Flüssigkeit gelöstem, pharmazeutischem Wirkstoff in therapeutisch wirksamer Menge, besonders bevorzugt die transdermale Abgabe von kationischem Wirkstoff mittels Iontophorese.

10

Der transdermale Weg der parenteralen Verabreichung bietet zahlreiche Vorteile gegenüber anderen Verabreichungswegen. Verfahren und Systeme zur Verabreichung von Arzneimitteln durch die Haut sind auf dem Gebiet der Pharmazie weitgehend bekannt. Typischerweise erfolgt die transdermale Verabreichung mit passiven transdermalen Systemen (z.B. Transdermale, Therapeutische Systeme, TTS), bei denen pharmazeutische Wirkstoffe in definierten Mengen mittels Diffusion durch die Haut dem Organismus zugeführt werden.

15

Speziell bei der transdermalen Zufuhr von in Flüssigkeit gelösten Wirkstoffen gibt es das Problem, dass ein wirkstoffhaltiges Trägermaterial aus Vlies oder aus Schwammtuch oder ein Gel getrennt von der Deckschicht, mit der zusammen der Wirkstoff im TTS an der Haut fixiert wird, aufbewahrt werden muss, weil sonst die Lagerstabilität über eine längere Zeitdauer hinweg nicht gewährleistet ist oder weil ggf. der Wirkstoff gekühlt aufbewahrt werden muss oder weil er ggf. empfindlich ist gegenüber Oxidation. Der Anwender eines medizinischen Pflasters muss dann aus einer vorher durch Entfernen der Verschlussfolie zu öffnenden, meist versiegelten und damit flüssigkeitsdichten Verpackung das wirkstoffhaltige Trägermaterial auf die Deckschicht eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) übertragen und es darauf fixieren. Der Anwender soll dabei aber wegen der Gefahr der Keim Übertragung das wirkstoffhaltige Trägermaterial möglichst nicht mit den Fingern

25

30

2

berühren und möglichst auch sonst keine zusätzlichen Hilfsmittel zum Übertragen verwenden.

5 Üblicherweise legt man daher die Deckschicht des TTS mit ihrer Unterseite auf die oberseitig geöffnete Verpackung eines wirkstoffhaltigen Trägermaterials und drückt dabei das Trägermaterial an die Deckschicht des TTS. Wenn das TTS danach wieder von der geöffneten Verpackung entfernt wird, bleibt das wirkstoffhaltige Trägermaterial an der Deckschicht des TTS haften und bildet zusammen mit diesem das TTS im eigentlichen Sinne, was aber nicht immer zuverlässig passiert. Oft oder
10 zumindest mitunter kommt es vor, dass das Trägermaterial mit dem Wirkstoff einfach in der Verpackung liegen bleibt.

Unter anderem tritt dieses Problem beim Verfahren der Iontophorese auf, die dann zum Einsatz kommt, wenn die passive transdermale Arzneimittelzufuhr für
15 bestimmte Arten von Arzneistoffen nur sehr ineffizient ist. Insbesondere sind ionisierte Medikamente oft nicht in der Lage, passiv die Haut in therapeutisch wirksamer Menge zu durchdringen.

Der Prozess der Iontophorese wurde ursprünglich von LeDuc im Jahr 1908
20 beschrieben, und noch früher in US-222,276 (1879) und US-486,902 (1892). Seitdem hat die Iontophorese kommerziellen Einsatz bei der transdermalen Applikation von ionisch geladenen therapeutischen Wirkstoffmolekülen wie Pilocarpin, Lidocain, Dexamethason, Lidocain und Fentanyl gefunden.

25 Im Allgemeinen ist die Iontophorese ein Applikationsverfahren, das auf dem Grundprinzip beruht, dass die Anwendung von elektrischem Strom externe Energie zur Verfügung stellt, mit deren Hilfe eine Erhöhung der Arzneimittelpermeabilität durch die Membranen der Haut möglich wird, was einen verbesserten Durchtritt von Wirkstoffionen durch die Haut bewirkt.

Wenn Ionen, die eine positive Ladung tragen (z. B. kationische Wirkstoffe), in oder unter der Anode eines iontophoretischen Systems platziert werden, dann wird auf diese Ionen - bei Anwendung von Strom - ein Impuls ausgeübt, der sie von der Anode weg und in Richtung des elektrischen Feldes hin zur Kathode schiebt, die in unmittelbarer Nähe der Haut angeordnet ist. Während dieses Vorgangs wird der Transport des kationischen Arzneimittels durch die Haut verbessert oder erleichtert.

Iontophorese kann mit verschiedenen Formen von pharmazeutischen Wirkstoffen durchgeführt werden, am günstigsten mit solchen, die eine elektrische Ladung besitzen und die somit im elektrischen Feld die Fähigkeit entwickeln, Barrieren (z.B. die Haut) zu überwinden.

Ein typisches iontophoretisches Arzneimittelabgabesystem umfasst ein elektrolytisches elektrisches System aus einer Anode und einer Kathode, die an verschiedenen - vorzugsweise benachbarten - Hautbereichen eines Patienten angeordnet sind, wobei jede Elektrode über einen Draht an eine externe Stromversorgung angeschlossen ist. In der Regel handelt es sich dabei um ein durch einen Mikroprozessor gesteuertes elektrisches Gerät. Solche Arten von Vorrichtungen sind bekannt, einschließlich der Systeme mit ausgesprochen einfacher Konstruktion (z.B. US 5,685,837 oder US 6,745,071) oder auch komplexere Systeme, die dem Fachmann grundsätzlich bekannt sind. Iontophoretische transdermale Systeme für Lidocain und Fentanyl wurden bereits erfolgreich in den USA am Markt eingeführt. Eine ganz besonders ausführliche Beschreibung eines Systems zur Abgabe von Arzneimittel mit Hilfe von Iontophorese findet sich in der WO 2012/071175.

US 5,558,633 beschreibt, dass für die Abgabe von Medikamenten aus Flüssigkeit oder aus gelierten wässrigen Formulierungen Iontophoresevorrichtungen besonders geeignet sind. Jedoch kann in solchen Vorrichtungen die iontophoretische Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen durch die Anwesenheit von

"Hintergrund"-Elektrolyten (siehe, zum Beispiel, Luzardo-Alvarez, A., et al., Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of bioactive Materials (2000), 27th Ed., S. 159 bis 160) stark beeinträchtigt sein. Hinsichtlich der Konstruktion von iontophoretischen Vorrichtungen besteht zudem ein Mangel an pharmazeutischen Gelen oder Flüssigkeiten, die sich selbst nicht als "Hintergrund"-Gegenionen störend auswirken.

Trotz immer noch bestehender diverser Mängel hat sich die Iontophorese als Applikationsverfahren in allen den Fällen bewährt, in denen ein herkömmliches TTS nicht ausreichend ist, schnell die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines solchen Wirkstoffs zu gewährleisten. Allerdings besitzt die Iontophorese die inhärente Gefahr, dass Nebenwirkungen wie Hautreizungen, Hautrötungen, Brennen oder auch Haut Nekrose, insbesondere dann auftreten können, wenn die Stromstärke erhöht oder wenn die Iontophorese über einen längeren Zeitraum eingesetzt wird. Andererseits kann eine Erhöhung der Stromstärke für die Verabreichung von höheren Dosen von therapeutischem Wirkstoff durchaus erwünscht sein, weil die Menge der Ionen, die transportiert werden, direkt proportional ist zu der Menge des fließenden Stroms pro Zeiteinheit.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen war es daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zu finden, mit dem ein wirkstoffhaltiges Trägermaterial zuverlässig aus seiner Verpackung entnommen und an der Deckschicht des TTS zwecks nachfolgender Applikation, sei es mit oder ohne Unterstützung durch Iontophorese, fixiert werden kann, ohne dass dazu eine Berührung des wirkstoffhaltigen Trägermaterials mit der Hand oder ein zusätzliches Hilfsmittel zum Übertragen notwendig ist.

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein TTS der eingangs genannten Gattung, umfassend eine Deckschicht und mindestens ein wirkstoffhaltiges Trägermaterial, wobei sich mindestens ein Halteelement zwischen wirkstoffhaltigem Trägermaterial

und Deckschicht befindet, mit dem das wirkstoffhaltige Trägermaterial an der Deckschicht fixiert ist.

Vorzugsweise ist erfindungsgemäß das Halteelement als ein länglich geformtes Segment eines Klettbandes ausgebildet.

Unter einem Klettband ist anmeldungsgemäß ein textiles, beliebig oft zu lösendes Verschlussmittel zu verstehen, das auf dem Prinzip von Klettfrüchten beruht. Die bionische Umsetzung besteht in der typischen Form aus zwei gewebten Faserstreifen, von denen der eine flexible Widerhäkchen oder Pilzköpfe, der andere hingegen Schlaufen aufweist. Zusammengepresst ergeben sie einen mehr oder weniger belastungsfähigen, auf jeden Fall aber reversiblen Schnellverschluss. Gewebte Klettbänder bestehen aus Polyamid-, Polyester- oder Polyolefinfasern. Bei den Hakenbändern werden die Haken während des Webens oder später eingearbeitet. Klettbänder und Druckverschlüsse können auch mit Haftklebstoffen auf der Rückseite selbstklebend beschichtet werden.

Erfindungsgemäß bildet das Klettband, das an der Deckschicht des TTS angeordnet ist, die Hakenseite, während das wirkstoffhaltige Trägermaterial die Funktion der Schlaufenseite übernimmt. Durch Andrücken des Halteelements, das an der Deckschicht des TTS angebracht ist, auf die Oberseite der nach oben hin durch vorheriges Entfernen der Verschlussfolie geöffneten Verpackung, in der sich das wirkstoffhaltige Trägermaterial befindet, wird erfindungsgemäß bewirkt, dass sich das Klettband mit dem Trägermaterial verhakt, beim Abnehmen des TTS von der Verpackung am Halteelement des TTS haftet und nicht in der Verpackung zurückbleibt, wenn diese danach wieder entfernt wird.

Ganz allgemein gilt, dass das wirkstoffhaltige Trägermaterial sich in der Verpackung befindet, die unmittelbar vor der Übertragung des Trägermaterials plus Wirkstoff auf die Deckschicht des TTS durch Entfernen der Verschlussfolie geöffnet wird.

Dadurch, dass das wirkstoffhaltige Trägermaterial mit einer Flüssigkeit getränkt ist, haftet es an der Verpackungsfolie. Man benötigt daher eine Kraft (x_1) um das Trägermaterial von der Verpackungsfolie abzulösen. Wenn nun das Trägermaterial auf das TTS übertragen werden soll, ohne dabei zusätzliche Hilfsmittel wie z.B. Finger, oder Greifelemente zu verwenden, dann wird das TTS flächig auf das Trägermaterial gelegt und angedrückt. Dabei haftet das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial zusätzlich an dem angedrückten TTS (Kunststoffolie/Polyesterolie). Die Haftkräfte am TTS ($=F_{\text{tts}}$) sind dabei aber ähnlich stark wie die Haftkräfte an der Verpackung ($=F_{\text{verp}}$). Wenn das TTS nach dem Andrücken wieder entfernt wird, ist es eine Frage der Größe beider Haftkräfte, ob das wirkstoffhaltige Trägermaterial am TTS oder alternativ an der Verpackung haften bleibt. Wenn die Haftkraft am TTS (F_{tts}) nicht deutlich größer ist als die Haftkraft an der Verpackungsfolie (F_{verp}), dann besteht die Gefahr, dass das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial nicht wie gewünscht am TTS haftet, sondern in der Verpackung zurück bleibt.

Damit die Übertragung des wirkstoffhaltigen Trägermaterials von der Verpackungsfolie auf das TTS zuverlässig gelingt, müssen die Haftkräfte so verändert werden, dass diese deutlich unterschiedlich sind:

$$F_{\text{tts}} \gg F_{\text{verp}}$$

Die Haftkraft des wirkstoffhaltigen Trägermaterials an der Verpackungsfolie kann kaum verringert werden. Selbst Antihafbeschichtungen verringern diese Haftkraft wegen der Viskosität der Flüssigkeit nur unwesentlich. Auch eine Profilierung der Oberfläche zeigt keine Veränderung der Haftkräfte, weil die Flüssigkeit die Oberflächenprofilierung ausfüllt und Lufteinschlüsse verdrängt.

Deshalb bietet sich zur Lösung des Problems die Erhöhung der Haftkräfte am TTS (F_{tts}) an, um den Übertragungsprozess zuverlässig zu gewährleisten.

Zur Erhöhung der Haftkräfte am TTS (F_{tts}) kommt erfindungsgemäß ein Klettband zum Einsatz. Durch das Klettband erhöhen sich die Haftkräfte des wirkstoffhaltigen Trägermaterials (F_{tts}) signifikant. Klettbänder haben nämlich auch die Fähigkeit, in feuchtem Zustand zu funktionieren. Beim Andrücken des wirkstoffhaltigen Trägermaterials gegen das Klettband verhaken sich die Fasern am Trägermaterial mit den Haken des Klettbands. So wird auch in feuchtem Milieu durch das Klettband die Haftkraft (F_{tts}) deutlich erhöht und die Übertragung des flüssigkeitsgetränkten Trägermaterials von der Verpackung auf die Deckschicht des TTS wird garantiert.

10 Als Deckschicht wird anmeldungsgemäß ein im wesentlichen selbsttragendes Flächengebilde bezeichnet, das die Abdeckung der Stelle auf der Haut bewirkt, an der die transdermale Abgabe von pharmazeutischem Wirkstoff an den Organismus stattfindet. Wenn die Befestigung des TTS auf der Haut nicht über ein haftklebend ausgerüstetes Überpflaster erfolgt, dann hat die Deckschicht zweckmäßigerweise
15 auch die Funktion, das System auf der Haut zu fixieren, was durch eine flächig haftklebende oder musterförmig haftklebende Ausgestaltung der in die Richtung der Haut weisenden Seite der Deckschicht geschieht, wobei die Fläche oder die Flächen für das wirkstoffhaltige Trägermaterial oder die wirkstoffhaltigen Trägermaterialien zumindest frei von Haftkleber sind.

20

In einer weiteren Ausgestaltungsform der Erfindung handelt es sich bei der Deckschicht um eine okklusive Deckschicht. Unter einer okklusiven Deckschicht ist insbesondere eine Barrierschicht für Flüssigkeiten und Wasserdampf zu verstehen, mit der verhindert wird, dass Flüssigkeit oder Wasserdampf durch die Deckschicht
25 hindurch nach außen entweicht, wodurch das System austrocknen würde, falls es sich um die Abgabe von flüssigem oder in Flüssigkeit gelöstem pharmazeutischen Wirkstoff handelt. Die okklusive Deckschicht kann erfindungsgemäß aus einer Folie aus Kunststoff wie Polyethylen oder Polypropylen oder Polyester oder Polyurethan oder Polyamid bestehen, deren wesentliche Eigenschaft darin zu sehen ist, dass sie
30 eine ausreichend zuverlässige Sperre für Wasser, Wasserdampf oder mit Wasser

vermischten organischen Lösemitteln darstellt. Geeignete Folien aus den genannten Kunststoffen haben eine Dicke im Bereich von 5 bis 300 μm , vorzugsweise von 10 bis 200 μm , besonders bevorzugt von 12 bis 150 μm .

- 5 Die okklusive Deckschicht kann zusätzlich zur Verstärkung noch eine nicht okklusive Trägerschicht enthalten oder mit einer nicht okklusiven Trägerschicht verbunden sein. Als nicht okklusive Trägerschicht kann ein textiles Gewebe geeignet sein oder ein Vlies oder Filzmaterial oder sonstiges cellulosehaltiges Material. Die Verbindung der nicht okklusiven Trägerschicht mit der okklusiven Deckschicht kann durch
- 10 Laminieren unter Druck oder durch Extrudieren oder durch Verkleben mit einem geeigneten Klebstoff erfolgen. Geeignete Kleber können aus Polyisopren oder Polyisobutylene oder Polyacrylester oder auch aus Polysiloxanocopolymeren bestehen.
- 15 Auch die okklusive Deckschicht kann zusätzlich an ihrer Unterseite, das ist die in Richtung zur Haut weisende Seite, mit einer selbstklebenden Schicht versehen sein. Als selbstklebende Materialien eignen sich die vorher genannten Kleber, vorzugsweise Acrylkleber.
- 20 In einer weiteren Ausführungsform ist das wirkstoffhaltige Trägermaterial ein mit pulverförmigem Wirkstoff bestäubtes oder ein flüssigkeitsgetränktes Trägermaterial oder ein Hydrogel. Als Flüssigkeit kann erfindungsgemäß eine Lösung eines Wirkstoffes in einem Lösemittel, vorzugsweise in einem wässrigen Lösemittel, gelten oder aber auch eine Dispersion oder eine Emulsion von Wirkstoff in einem
- 25 geeigneten Dispergier- oder Emulgiermittel. Als Trägermaterialien kommen dabei vliesartige Materialien oder textile gewebte Materialien oder Gewirke oder schwammförmige Materialien vorteilhaft zum Einsatz oder ggf. auch gelbildende Polymere.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Form des länglich geformten Klettbandes der Form des wirkstoffhaltigen Trägermaterials angepasst. Wenn das wirkstoffhaltige Trägermaterial eine rechteckige Form besitzt, dann entspricht die Länge des länglich geformten Klettbandes vorzugsweise der Länge einer der Seiten des rechteckig geformten, wirkstoffhaltigen Trägermaterials. Wenn das wirkstoffhaltige Trägermaterial eine runde oder ovale Form besitzt, dann ist die Form des länglich geformten Klettbandes vorzugsweise die eines gebogenen Kreissegments mit einem Radius entsprechend dem Radius des runden oder ovalen wirkstoffhaltigen Trägermaterials.

Erfindungsgemäß geeignete Klettbänder sind selbstklebend, d.h. sie haften mit ihrer selbstklebenden Rückseite an der Deckschicht. Es ist aber auch möglich, dass ein Klettband mit einem geeigneten Kleber, z.B. einem Acrylkleber oder einem Zweikomponentenkleber oder einem Heißschmelzkleber an der Deckschicht befestigt wird.

Die Breite des länglich geformten Klettbandes kann in weiten Grenzen variieren. Das Klettband muss nicht die gesamte Fläche bedecken, über die sich das wirkstoffhaltige Trägermaterial im TTS erstreckt, sondern es ist ausreichend, wenn das länglich geformte Klettband, unabhängig von der Geometrie des wirkstoffhaltigen Trägermaterials, nur einen Teil der Fläche bedeckt. Möglich ist dabei auch, dass sich das Klettband nur in den seitenrandnahen Bereichen befindet oder dass es als umlaufender Streifen ausgebildet ist mit einer Breite im Bereich von 2 bis 15 mm, vorzugsweise von 3 bis 10 mm.

Erfindungsgemäß kann es sich auch um mehrere Klettbänder handeln, die z.B. an gegenüberliegenden Seiten der Fläche angeordnet sind, an der das wirkstoffhaltige Trägermaterial an dem TTS befestigt ist oder werden soll.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Befestigen eines wirkstoffhaltigen Trägermaterials an einer Deckschicht eines TTS in Anwesenheit von Klettbandsegmenten. Dabei wird das wirkstoffhaltige Trägermaterial in einer nach oben hin durch vorheriges abziehen einer Verschlussfolie geöffneten Verpackung an die
5 okklusive Deckschicht und die dort angeordneten Klettbandsegmente angenähert. Dann wird die Verpackung zusammen mit dem darin befindlichen wirkstoffhaltigen Trägermaterial durch Pressen an die Klettbandsegmente an der okklusiven Deckschicht angedrückt. Danach kann die Verpackung losgelöst und entfernt werden, wobei das wirkstoffhaltige Trägermaterial an den Klettbandsegmenten und
10 an der okklusiven Deckschicht fixiert bleibt.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines Klettbandes als Bestandteil eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) oder als Bestandteil eines iontophoretischen transdermalen therapeutischen Systems.

15

Die Erfindung umfasst ferner die Verwendung eines Klettbandes in einem Verfahren zur transdermalen oder iontophoretischen Verabreichung von kationischen Wirkstoffen an Patienten, die eine Behandlung mit solchen Wirkstoffen erfordern.

20 Das System der vorliegenden Erfindung ist insbesondere in Verbindung mit therapeutischen Wirkstoffen, die eine kationische Struktur besitzen, insbesondere Wirkstoffe, die Amino- oder Iminogruppen in ihrem Molekül aufweisen, besonders nützlich.

25 Dementsprechend ist die vorliegende Erfindung geeignet für die transdermale, insbesondere die iontophoretische Verabreichung von Analgetika wie Fentanyl oder Morphin, Antiemetika wie Granisetron oder andere auf das zentrale Nervensystem wirkende Arzneistoffe wie Rivastigmin oder Galantamin.

Wenn das erfindungsgemäße System zur transdermalen Verabreichung von solchen Wirkstoffen verwendet wird, dient das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial als eine Matrix oder ein Reservoir, aus dem die kationischen Wirkstoffe an die Haut abgegeben werden und dann die Haut durchdringen, entweder passiv oder
5 unterstützt durch Iontophorese.

Unter Wirkstoffen mit kationischer Struktur sind allgemein Wirkstoffe zu verstehen, die als positiv geladene Ionen (Kationen) vorliegen oder die zur Bildung positiv positiv geladener Ionen in wässrigen Medien befähigt sind. Zum Beispiel haben
10 viele biologisch aktive Mittel funktionelle Gruppen, die in wässrigem Medium jederzeit in ein positiv geladenes Ion und ein Gegenion dissoziieren, z.B. lösliche Salze basischer Wirkstoffe.

Der Ausdruck "Wirkstoffe" umfasst insbesondere therapeutisch aktive Mittel, pharmakologisch aktive Mittel und andere Mittel mit vorteilhaften Wirkungen, wenn
15 man sie einem Menschen oder einem Tier verabreicht.

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff "Wirkstoffe" pharmazeutische Wirkstoffe oder Arzneimittel, also therapeutische Wirkstoffe. Der Ausdruck "Wirkstoffe" umfasst
20 weiter auch Mittel zur Verwendung in der Veterinärmedizin.

Die vorliegende Erfindung ist besonders geeignet für die transdermale, insbesondere die iontophoretische, Verabreichung von Wirkstoffen wie

- 25 - Opioid-Agonisten, einschließlich Schmerzmittel wie Fentanyl, Sufentanyl, Morphin, Morphin-Derivate wie Codein oder die Heroin, Dihydrocodein, Hydromorphin, Oxycodon, Hydrocodon, Pethidin, Loperamid, Diphenoxylat, Methadon, Tramadol oder Tilidin;
- 30 - Opioid-Antagonisten wie Naloxon, Naltrexon;

- Gemischte Opiat-Agonisten/Antagonisten, wie Buprenorphin, Pentazocin, Nalbuphin;
- 5 - Antiemetika einschließlich 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wie Granisetron, Lerisetron, Ondansetron, Dolasetron, Metoclopramid sowie antidopaminerge Medikamente wie Domperidon, sowie H1-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Promethazin oder Meclozin sowie Muscarin-Antagonisten wie Scopolamin;
- 10 - Arzneimittelverbindungen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, wie Rivastigmin, Galantamin, Tacrin, Donepezil, sowie Pramipexol, Adrenalin, Dopamin, Ropinirol, Nikotin, Fluphenazin, Chlorpromazin, Benzodiazepine, Monoamin-Wiederaufnahmehemmer wie Amitriptylin, Antidepressiva wie
- 15 Mianserin;
- Alkaloide wie Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid oder Lisurid, Belladonna-Alkaloide;
- 20 - Peptide, insbesondere Peptidhormone wie Insulin und Oxytocin oder Blutgerinnungsfaktoren und Wachstumshormone;
- kationisch aktive Indol-Verbindungen wie N-Dimethyltryptamin, Sumatriptan oder Psilocin;
- 25 - Lokalanästhetika wie Lidocain, Bupivacain, Articain, Procain;
- Gastrointestinal wirkende Therapeutika, wie Carnitinchlorid oder Metoclopramid;

- Muskelrelaxantien wie Vancuroniumbromid;
- Antibiotika wie Tetracyclin, Tetracyclinbasierte-Zubereitungen, Kanamycin, Kanamycinbasierte-Zubereitungen, Gentamycin, Gentamycinbasierte-Zubereitungen oder Chinin;
- Gewichtsreduktionsmittel wie Fenfluramin oder Ephedrin;
- Antidiabetika wie Metformin;
- Inhibitoren der Thrombozytenaggregation, z. B. Ticlopidin oder Clopidogrel;
- Antiarrhythmika wie Chinidin oder Lidocain;
- Herz- oder Herz-Kreislaufmittel wie Dopamin, Noradrenalin, Methoxamin, Adrenalin, Verapamil, Diltiazem, Propranolol, Clonidin, Tolazolin;
- Sympathomimetika wie Salbutamol oder Terbutalin;
- Antihistaminika wie Clemastin, Cetirizin oder Chlorphenoxamin.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff aus der Gruppe der kationischen Indol-Verbindungen, besonders aus der Gruppe der kationischen Indol-Verbindungen, N-dimethyltryptamin und Psilocin, wobei die Gruppe auch die pharmazeutisch geeigneten Salze dieser kationisch aktiven Indol-Verbindungen mit umfasst.

Die vorstehend genannten kationischen Wirkstoffe können auch in Form von pharmazeutisch geeigneten Salzen vorliegen. Beispiele für pharmazeutisch geeignete Salze umfassen, Chlorid-, Bromid-, Jodid-, Schwefel-, Phosphat-, Lactat-,

Citrat-, Tartrat-, Salicylat-, Succinat-, Maleat-, Gluconat-, Mesylat-, Laurat-, Dodecylat-, Myristat-, Palmitate-, Stearatsalze sind jedoch nicht beschränkt auf diese.

Die Intensität des Stroms während der Iontophorese sollte idealerweise den Wert von 600 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ nicht überschreiten, um das brennende Gefühl oder Verbrennungen der Haut zu vermeiden. Die Ausgangsspannung liegt im Allgemeinen im Bereich von 0,5 bis 10 V, je nach dem Widerstand zwischen den beiden Elektroden und dem Zwischenbereich der Haut, der normalerweise 50 k Ω oder mehr betragen kann.

10 In einer weiteren Ausführungsformen enthält das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial den kationischen Wirkstoff oder ein Salz davon in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von 0,2 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt von 2 bis 10 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt von 3 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht an Flüssigkeit in dem Trägermaterial.

15 Das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial gemäß der vorliegenden Erfindung enthält als Flüssigkeit vorzugsweise Wasser oder ein wässriges Lösungsmittelgemisch. Vorzugsweise ist der Anteil an Wasser in dem Lösungsmittelgemisch mindestens 15 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Flüssigkeit.

20

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung liegt der Wassergehalt oder der Anteil des Lösungsmittelgemisches im Bereich von 80 bis 99 Gew.-%.

25 Der Begriff "wässriges Lösungsmittelgemisch" umfasst im Allgemeinen flüssige Mischungen, die Wasser und mindestens ein weiteres Lösungsmittel enthalten, das im allgemeinen ein polares, mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel ist, wie z.B. Alkohole wie Ethanol, Isopropanol oder Glycerin.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch Anwendungen, bei denen ein kationischer Wirkstoff in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff eingesetzt wird, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus aktiven Mitteln mit einer neutralen Ladung und der sogar auch anionische Wirkstoffe umfassen kann.

5

Im Allgemeinen werden solche Wirkstoffe in dem System der vorliegenden Erfindung eingesetzt, die zur Durchdringung der Haut durch passive Diffusion befähigt sind oder die für die iontophoretische Hautpermeation geeignet sind.

- 10 In einer weiteren Ausführungsform kann das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial eine Hydrogel-Zusammensetzung sein, wobei zusätzliche gelbildende Polymere anwesend sind, die aus der Gruppe bestehend aus Polyacrylaten und Zellulosederivaten, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxyethylcellulose, ausgewählt sein können.

15

Die Verwendung von Hydrogel-Zubereitungen bei der Iontophorese ist besonders vorteilhaft, weil in diesem Fall die Ionenstärke durch Veränderung des Anteils des Wassers innerhalb des Hydrogels eingestellt werden kann. Somit kann die Ionenstärke leicht eingestellt werden, um die Wirksamkeit des iontophoretischen

- 20 Prozesses in jedem speziellen Fall zu optimieren.

In einer weiteren Ausführungsform weist die Flüssigkeit in dem flüssigkeitsgetränkten Trägermaterial einen pH-Wert im Bereich von 3 bis 8, vorzugsweise von 5,5 bis 7 besonders bevorzugt von etwa 6 auf.

25

Im Allgemeinen ist es bevorzugt, den pH-Wert so einzustellen, dass er sich nicht wesentlich von dem pH-Wert der Haut unterscheidet, wenn das TTS auf die Haut aufgebracht wird. In einer weiteren Ausführungsform ändert sich der pH-Wert der Haut zu $\pm 4,0$ oder weniger, ungefähr $\pm 3,5$ oder weniger, ungefähr $\pm 3,0$ oder

30 weniger, ungefähr $\pm 2,5$ oder weniger, ungefähr $\pm 2,0$ oder weniger, etwa $\pm 1,5$ oder

weniger, ungefähr $\pm 1,0$ oder weniger oder etwa $\pm 0,5$ oder weniger. Substanzen und Puffer für die Einstellung des pH-Wertes sind dem Fachmann bekannt.

Das flüssigkeitsgetränkte Trägermaterial kann optional weitere Additive enthalten, wobei die Additive ausgewählt sein können aus der Gruppe Lösungsvermittler, Hautdurchdringungsverstärker, Konservierungsmittel und antimikrobielle Mittel.

In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff "Löslichkeitsverbesserer" allgemein Verbindungen, die zur Erhöhung der Löslichkeit des kationisch aktiven Mittels in der Flüssigkeit beitragen können. Dies kann entweder durch Modulieren der möglichen Wechselwirkungen zwischen dem kationischen Wirkstoff und den anderen in der Flüssigkeit enthaltenen Komponenten oder durch den zusätzlichen Einbau geeigneter Hilfsstoffe erreicht werden.

Alternativ kann die Löslichkeit des Wirkstoffes durch Veränderung der Kristallmodifikation erreicht werden.

Beispiele für Lösungsvermittler umfassen Wasser, Diöle, wie Propylenglykol und Glycerin, Monoalkohole wie Ethanol, Propanol und höhere Alkohole, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-substituierte Alkyl-Azacycloalkyl-2-one.

Ferner sind unter dem Begriff "Hautpermeationsverstärker" insbesondere Verbindungen zu verstehen, die eine Erhöhung der Permeabilität der Haut für einen Wirkstoff enthalten, insbesondere für einen kationischen Wirkstoff. Aufgrund dieser Erhöhung der Hautdurchlässigkeit wird die Rate, mit der der Wirkstoff die Haut durchdringt und in die Blutzirkulation eindringt, verstärkt.

Beispiele für Permeationsverstärker umfassen Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dimethylacetamid (DMA), Decylmethylsulfoxid (C10 MSO),

Polyethylenglykolmonolaurat (PEGML), Propylenglykol (PG), Propylenglycolmonolaurat (PGML), Glycerinmonolaurat (GML), Lecithin, die 1-substituierten Alkyl-Azacycloalkyl-2-one, insbesondere Indodecylcyclazacycloheptan-2-on, Alkohole und dergleichen.

5

Der Permeationsverstärker kann auch aus pflanzlichen Ölen ausgewählt werden, z.B. Safloröl, Baumwollsaamenöl oder Maisöl.

10

Kombinationen, die zwei oder mehr verschiedene Permeationsverstärker enthalten, können ebenfalls verwendet werden.

15

Ferner sind unter dem Begriff "antimikrobielles Mittel" allgemein Mittel zu verstehen, die zur Verhinderung des Wachstums von Mikroben in einer pharmazeutischen Zubereitung, insbesondere in der Flüssigkeit des flüssigkeitsgetränkten Trägermaterials gemäß der vorliegenden Erfindung, geeignet sind.

20

Beispiele für geeignete antimikrobielle Mittel umfassen Salze von Chlorhexidin, wie Iodpropynyl Butylcarbamate, Diazolidinyl-Harnstoff, Chlorhexidindigluconat, Chlorhexidinacetat, Chlorhexidinisothionat oder Chlorhexidin-Hydrochlorid. Andere kationische antimikrobielle Mittel können ebenfalls verwendet werden, wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Triclocarbon, Polyhexamethylenbiguanid, Cetylpyridiniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid.

25

Andere antimikrobielle Mittel umfassen halogenierte phenolische Verbindungen, wie 2,4, 4'-Trichlor-2-hydroxydiphenylether (Triclosan), parachlorometa Xylenol (PCMX), Methyl-para-hydroxybenzoat, und kurzkettige Alkohole, wie Ethanol, Propanol und dergleichen. Vorzugsweise ist die Gesamtkonzentration der antimikrobiellen Mittel im Bereich von 0,01 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Flüssigkeit, in der es enthalten ist.

30

Geeignete Trägermaterialien können Faserlagen, Gewebe, Gewirke, Schwämme, Schwammtuch, Gewirke-Vlies oder Gewebe-Filze oder filzartige Materialien usw. sein.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung des oben beschriebenen Systems als ein integraler Bestandteil eines iontophoretischen Pflasters, vorzugsweise als anodisches Reservoir des Pflasters.

Beispiel

10

Im Folgenden wird die Erfindung und ihre Wirksamkeit beispielhaft anhand der beigefügten Zeichnungen veranschaulicht.

15

Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TTS in der Ansicht von unten, also von der Hautseite.

Fig. 2 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TTS in der Ansicht von oben, also von der von der Haut abgewandten Seite.

- 20 Fig. 3a, 3b, 3c und 3d zeigen schematisch in Teilschritten wie das wirkstoffhaltige Trägermaterial aus seiner getrennt gelagerten Verpackung entnommen und an der Deckschicht des TTS fixiert wird.

- 25 In Fig. 1 ist das wirkstoffhaltige Trägermaterial 1 zu erkennen, das eine runde Form besitzt und das an der linken Fläche des TTS bereits in Position gebracht ist, während eine Abdeckfolie 2 mit einer Öffnung 3 an der rechten Seite den Blick auf die Elektrode 4, die elektrische Zuleitung 5 und vier gebogen geformte Klettbander 6a, 6b, 6c und 6d ermöglicht. Auf die Klettbander 6a, 6b, 6c und 6d wird dann im nächsten Schritt ein weiteres in der Abbildung nicht dargestelltes wirkstoffhaltiges

Trägermaterial aufgepresst und mit den Klettbändern 6a, 6b, 6c und 6d ortsfest fixiert.

5 Fig. 2 zeigt im Wesentlichen die Deckschicht 7, durch die hindurch die linke Stromzufuhr 5 und die rechte Stromzufuhr 5' erkennbar sind. Mittig in der Darstellung ist die Einheit zur Stromversorgung 8 mit Batterie und elektronischer Regelung zu erkennen.

10 Fig. 3a zeigt im oberen Bereich die Deckschicht 7, an der zwei Klettbandsegmente 6a und 6c angeordnet sind, und im unteren Bereich das wirkstoffhaltige Trägermaterial 1 das in einer nach oben hin durch vorheriges, nicht dargestelltes Abziehen einer Verschlussfolie geöffneten Verpackung 10 lagert.

15 Fig. 3b zeigt wie das wirkstoffhaltige Trägermaterial 1 noch in der geöffneten Verpackung 10 und zusammen mit dieser an die Deckschicht 7 und die Klettbandsegmente 6a und 6c angenähert ist.

20 Fig. 3c zeigt wie das wirkstoffhaltige Trägermaterial 1 zusammen mit der Verpackung 10 von unten in Pfeilrichtung an die Klettbandsegmente 6a und 6c und an die Deckschicht 7 angepresst wird.

25 Fig. 3d zeigt, wie die Verpackung 10 nach unten entfernt wird, wobei das wirkstoffhaltige Trägermaterial 1 an den Klettbandsegmenten 6a und 6c und damit an der Deckschicht 7 fixiert bleibt.

* * * * *

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) für die Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen umfassend eine Deckschicht und mindestens ein wirkstoffhaltiges Trägermaterial, wobei sich mindestens ein Halteelement zwischen wirkstoffhaltigem Trägermaterial und Deckschicht befindet, mit dem das wirkstoffhaltige Trägermaterial an der Deckschicht fixiert ist.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Halteelement die Hakenseite eines länglich geformten Segments eines Klettbandes ist.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Befestigung des TTS auf der Haut über ein haftklebend ausgerüstetes Überpflaster erfolgt oder über eine flächig haftklebende oder musterförmig haftklebende Ausgestaltung der in Richtung zur Haut weisenden Seite der Deckschicht, wobei die Fläche oder die Flächen für das wirkstoffhaltige Trägermaterial oder die wirkstoffhaltigen Trägermaterialien zumindest frei von Haftkleber sind.
4. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckschicht eine okklusive Deckschicht ist, die eine Barrierschicht für Flüssigkeiten und Wasserdampf ist.
5. TTS nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die okklusive Deckschicht aus einer Folie aus Kunststoff wie Polyethylen oder Polypropylen oder Polyester oder Polyurethan oder Polyamid besteht, und eine Dicke im Bereich von 5 bis 300 μm , vorzugsweise von 10 bis 200 μm , besonders bevorzugt von 12 bis 150 μm besitzt.

6. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Form des länglich geformten Klettbandes der Form des wirkstoffhaltigen Trägermaterials angepasst ist.

5 7. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das wirkstoffhaltige Trägermaterial eine runde oder ovale Form besitzt und dass das länglich geformte Klettband die Form eines gebogenen Kreissegments hat mit einem Radius entsprechend dem Radius des runden oder ovalen flüssigkeitsgetränkten Trägermaterials.

10

8. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Breite des länglich geformten Klettbandes variieren kann, wobei das Klettband nicht die gesamte Fläche der Deckschicht bedeckt, über die sich das wirkstoffhaltige Trägermaterial im TTS erstreckt.

15

9. TTS nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das länglich geformte Klettband nur einen Teil der Fläche bedeckt, wobei es vorzugsweise in den seitenrandnahen Bereichen der Fläche angeordnet ist, über die sich das wirkstoffhaltige Trägermaterial im TTS erstreckt.

20

10. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es mehrere Klettbänder umfasst, die an gegenüberliegenden Seiten der Fläche angeordnet sind, über die sich das wirkstoffhaltige Trägermaterial im TTS erstreckt.

25

11. TTS nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das wirkstoffhaltige Trägermaterial ein flüssigkeitsgetränktes Trägermaterial ist, wobei das Trägermaterial ein Vlies, ein textiles Material, ein Gewebe, ein Gewirke oder ein schwammförmiges Material oder Schwammtuch oder ein gelbildendes Polymer ist.

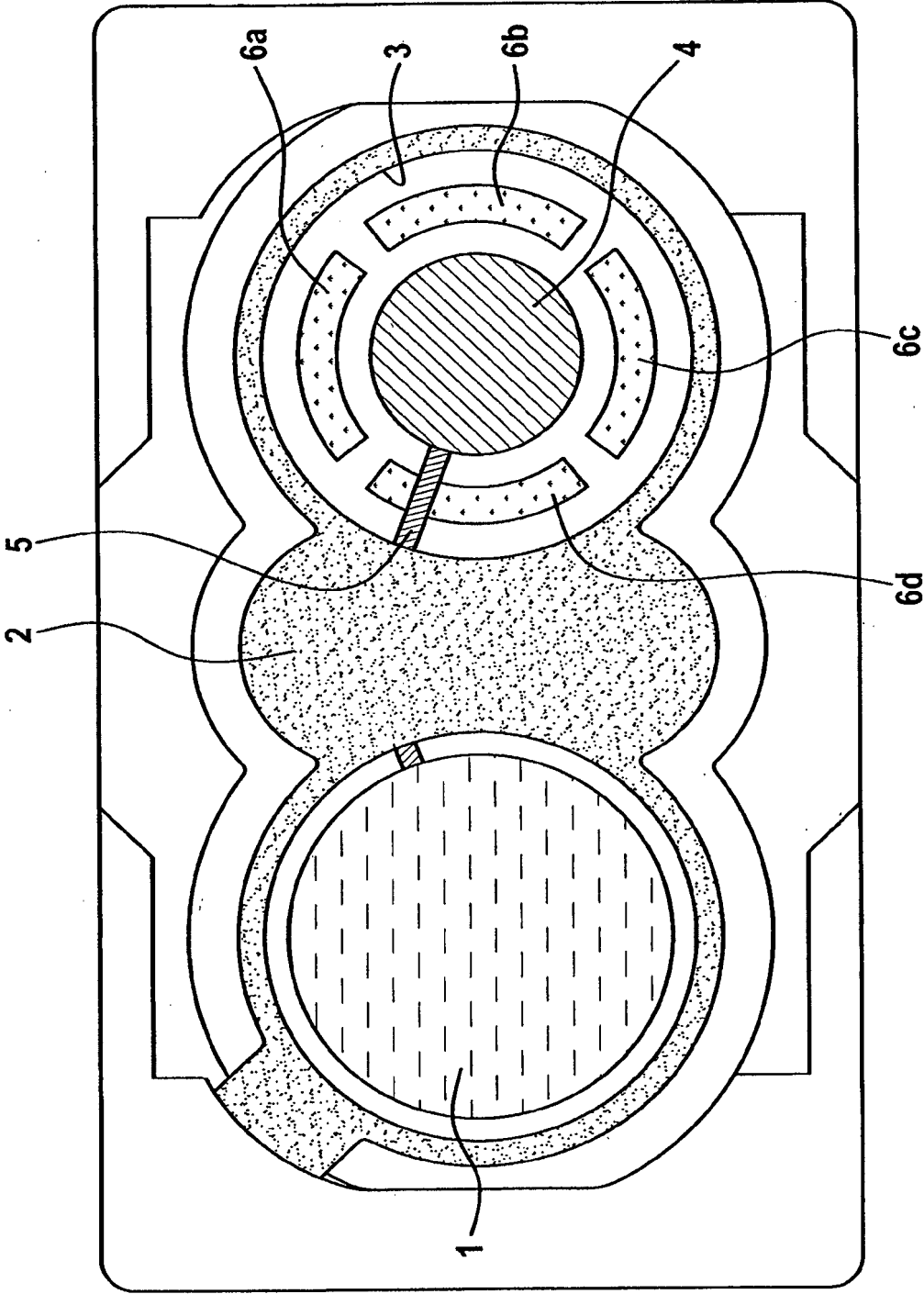
30

12. Verfahren zum Befestigen eines wirkstoffhaltigen Trägermaterials an einer Deckschicht eines TTS in Anwesenheit von Klettbandsegmenten wobei das wirkstoffhaltige Trägermaterial in einer nach oben hin durch vorheriges Abziehen einer Verschlussfolie geöffneten Verpackung an die Deckschicht und die dort angeordneten Klettbandsegmente angenähert wird, wobei dann die Verpackung zusammen mit dem darin befindlichen wirkstoffhaltigen Trägermaterial durch Pressen an die Klettbandsegmente an der Deckschicht angedrückt wird, wobei danach die Verpackung losgelöst und entfernt wird und wobei das wirkstoffhaltige Trägermaterial an den Klettbandsegmenten und an der Deckschicht fixiert bleibt.
13. Verwendung eines Klettbandes in einem Verfahren zur transdermalen oder iontophoretischen Verabreichung von therapeutischen Wirkstoffen an Patienten, die eine Behandlung mit solchen Wirkstoffen erfordern, zum Befestigen eines wirkstoffhaltigen Trägermaterials an einer okklusiven Deckschicht.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die therapeutischen Wirkstoffe, die eine kationische Struktur besitzen, solche Wirkstoffe sind, die Amino- oder Iminogruppen in ihrem Molekül aufweisen.
15. Verwendung nach Anspruch 13 oder 14 für die transdermale, iontophoretische Verabreichung von Analgetika wie Fentanyl oder Morphin, Antiemetika wie Granisetron oder andere auf das zentrale Nervensystem wirkende Arzneistoffe wie Rivastigmin oder Galantamin oder Peptide, insbesondere Peptidhormone wie Insulin und Oxytocin oder Blutgerinnungsfaktoren und Wachstumshormone.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das wirkstoffhaltige Trägermaterial ein flüssigkeitsgetränktes Trägermaterial ist, das als Matrix oder als Reservoir dient, aus dem die therapeutischen Wirkstoffe an die Haut abgegeben werden und dann die Haut durchdringen, entweder passiv oder unterstützt durch Iontophorese.

* * * * *

Fig. 1



2 / 3

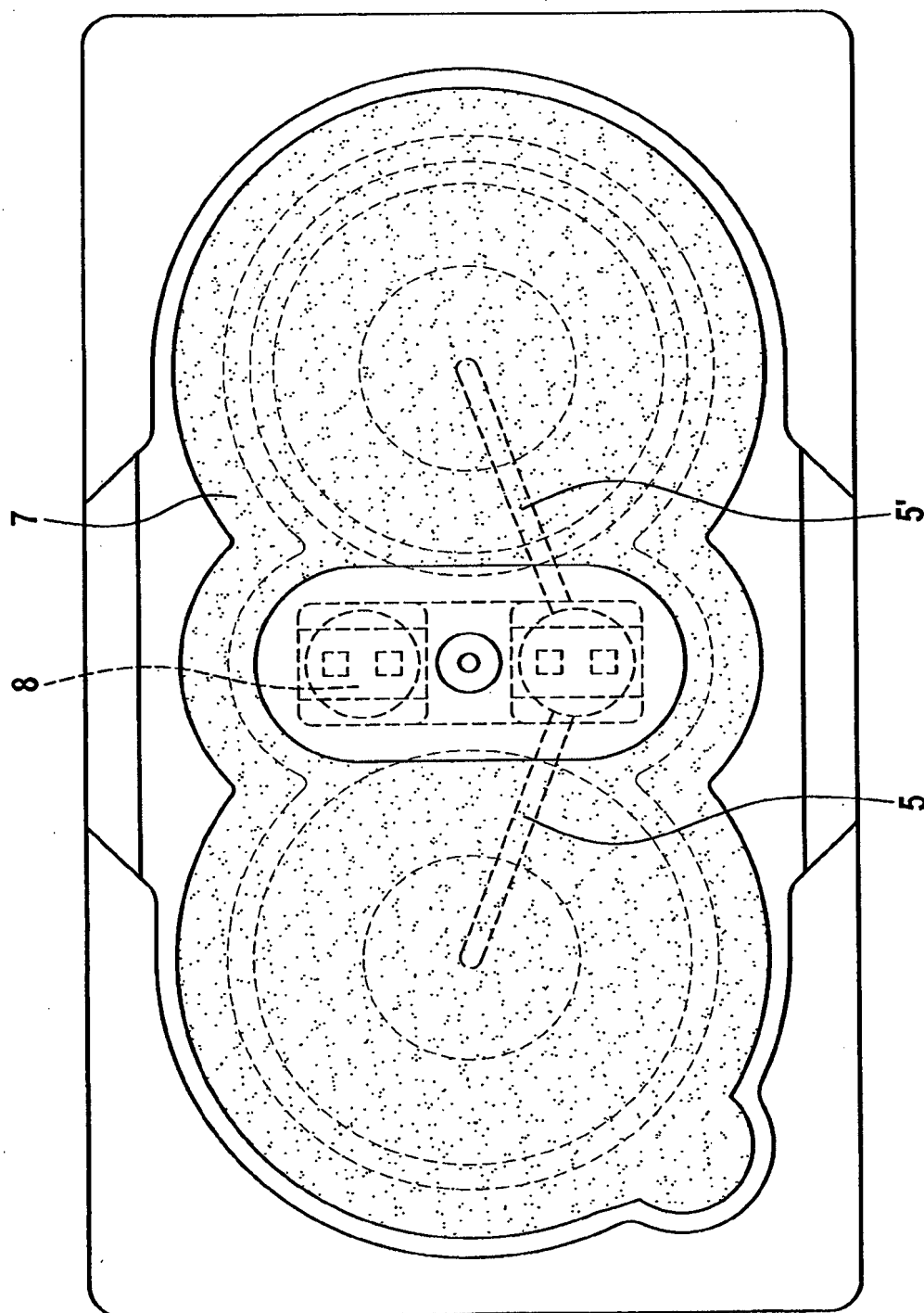


Fig. 2

3 / 3

Fig. 3a

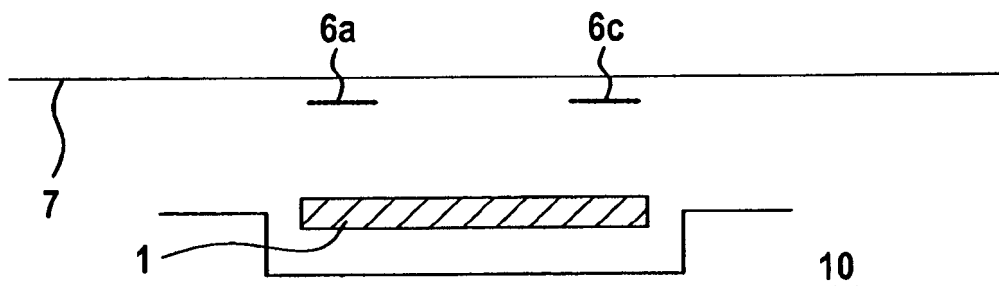


Fig. 3b

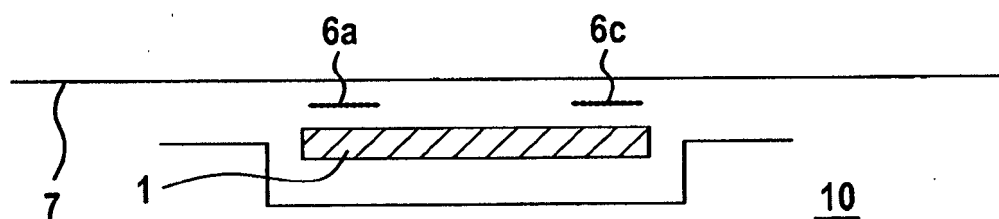


Fig. 3c

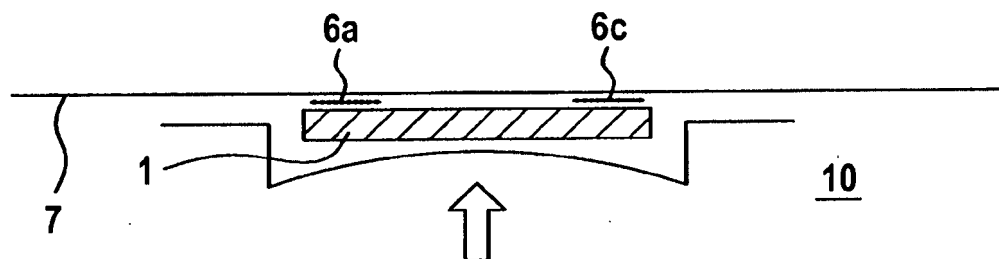
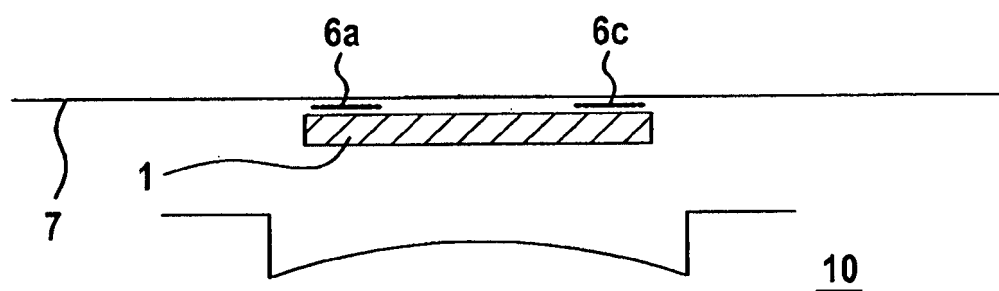


Fig. 3d



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/003399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/04 A61N1/32 A61N1/30 A61F13/40
ADD.

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)

A61N A61M

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	US 2002/019652 A1 (DA SILVA LUIZ B [US] ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14)	1-11, 13-16
Y	paragraphs [0018] - [0024] figures	12

X	WO 2012/071175 A1 (NUPATHE INC [US]; SEBREE TERRI B [US]; STATHOPOULOS ROBERT P [US]; VINA) 31 May 2012 (2012-05-31)	1,3-5,7, 11
	cited in the application	
Y	page 10, lines 21-29	12
A	page 11, lines 20-29	2,6,
	page 14, line 26 - page 15, line 10	8-10,
	figures	13-16

	-/-	



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

19 January 2015

Date of mailing of the international search report

27/01/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schultz, Ottmar

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/003399

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2010/076387 A1 (WEIMANN LUDWIG J [US] ET AL HEIATI HASHEM [US] ET AL HEITAI HASHEM [US] 25 March 2010 (2010-03-25) paragraph [0063] figures 15,16	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	----- US 5 817 044 A (EVERS HANS CHRISTER ARVID [SE] ET AL) 6 October 1998 (1998-10-06) column 7, lines 27-30 figures 6A-6C	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	----- WO 2010/027468 A1 (TRAVANTI PHARMA INC; KRINKE TODD A [US]) 11 March 2010 (2010-03-11) the whole document	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	----- US 5 645 526 A (FLOWER RONALD J [US]) 8 July 1997 (1997-07-08) column 4, line 57 - column 5, line 11 figures	1-11, 13-16 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/003399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002019652 A1	14-02-2002	US 2002019652 A1	14-02-2002
		WO 02089911 A1	14-11-2002
-----		-----	
WO 2012071175 A1	31-05-2012	AU 2011332187 A1	02-05-2013
		CA 2817824 A1	31-05-2012
		CN 103228318 A	31-07-2013
		EA 201390745 A1	30-01-2014
		EP 2643048 A1	02-10-2013
		JP 2013543773 A	09-12-2013
		US 2013296766 A1	07-11-2013
		WO 2012071175 A1	31-05-2012
-----		-----	
US 2010076387 A1	25-03-2010	NONE	
-----		-----	
US 5817044 A	06-10-1998	FI 944321 A	16-11-1994
		JP 2542792 B2	09-10-1996
		JP H07504110 A	11-05-1995
		US 5817044 A	06-10-1998
-----		-----	
WO 2010027468 A1	11-03-2010	AR 074046 A1	22-12-2010
		AU 2009288680 A1	11-03-2010
		CA 2735789 A1	11-03-2010
		CN 102202728 A	28-09-2011
		EA 201100428 A1	31-10-2011
		EP 2331199 A1	15-06-2011
		IL 211505 A	30-09-2014
		JP 5514823 B2	04-06-2014
		JP 2012501723 A	26-01-2012
		KR 20110063515 A	10-06-2011
		NZ 591334 A	28-03-2013
		US 2012022431 A1	26-01-2012
		US 2013018298 A1	17-01-2013
		WO 2010027468 A1	11-03-2010
-----		-----	
US 5645526 A	08-07-1997	NONE	
-----		-----	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61N1/04 A61N1/32 A61N1/30 A61F13/40
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61N A61M

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	US 2002/019652 A1 (DA SILVA LUIZ B [US] ET AL) 14. Februar 2002 (2002-02-14)	1-11, 13-16
Y	Absätze [0018] - [0024] Abbildungen	12
X	WO 2012/071175 A1 (NUPATHE INC [US]; SEBREE TERRI B [US]; STATHOPULOS ROBERT P [US]; VINA) 31. Mai 2012 (2012-05-31) in der Anmeldung erwähnt	1,3-5,7, 11
Y	Seite 10, Zeilen 21-29	12
A	Seite 11, Zeilen 20-29 Seite 14, Zeile 26 - Seite 15, Zeile 10 Abbildungen	2,6, 8-10, 13-16
	----- -/--	



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

19. Januar 2015

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2015

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

Schultz, Ottmar

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	US 2010/076387 A1 (WEIMANN LUDWIG J [US] ET AL HEIATI HASHEM [US] ET AL HEITAI HASHEM [US] 25. März 2010 (2010-03-25) Absatz [0063] Abbildungen 15,16 -----	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	US 5 817 044 A (EVERS HANS CHRISTER ARVID [SE] ET AL) 6. Oktober 1998 (1998-10-06) Spalte 7, Zeilen 27-30 Abbildungen 6A-6C -----	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	WO 2010/027468 A1 (TRAVANTI PHARMA INC; KRINKE TODD A [US]) 11. März 2010 (2010-03-11) das ganze Dokument -----	1,3-5,7, 11 2,6, 8-10, 12-16
X A	US 5 645 526 A (FLOWER RONALD J [US]) 8. Juli 1997 (1997-07-08) Spalte 4, Zeile 57 - Spalte 5, Zeile 11 Abbildungen -----	1-11, 13-16 12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/003399

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002019652	A1	14-02-2002	US 2002019652 A1
			WO 02089911 A1

WO 2012071175	A1	31-05-2012	AU 2011332187 A1
			CA 2817824 A1
			CN 103228318 A
			EA 201390745 A1
			EP 2643048 A1
			JP 2013543773 A
			US 2013296766 A1
			WO 2012071175 A1

US 2010076387	A1	25-03-2010	KEINE

US 5817044	A	06-10-1998	FI 944321 A
			JP 2542792 B2
			JP H07504110 A
			US 5817044 A

WO 2010027468	A1	11-03-2010	AR 074046 A1
			AU 2009288680 A1
			CA 2735789 A1
			CN 102202728 A
			EA 201100428 A1
			EP 2331199 A1
			IL 211505 A
			JP 5514823 B2
			JP 2012501723 A
			KR 20110063515 A
			NZ 591334 A
			US 2012022431 A1
			US 2013018298 A1
			WO 2010027468 A1

US 5645526	A	08-07-1997	KEINE



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105873634 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201480070086.3

(22)申请日 2014.12.17

(30)优先权数据

13199189.5 2013.12.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/003399 2014.12.17

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2015/090583 DE 2015.06.25

(71)申请人 LTS勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

(72)发明人 M·萨梅蒂 R·哈克巴斯

K·舒曼 C·施密茨

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 殷骏

(51)Int.Cl.

A61N 1/04(2006.01)

A61N 1/32(2006.01)

A61N 1/30(2006.01)

A61F 13/40(2006.01)

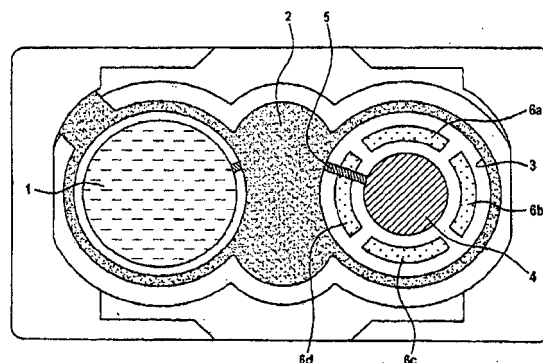
权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

透皮释放活性物质的系统

(57)摘要

本发明涉及一种用于释放药物活性物质的透皮治疗系统(TTS),其包括背衬层(7)和至少一种含活性物质的载体材料(1),其中,至少一个固定元件(6a-6d)位于含活性物质的载体材料和背衬层之间,通过该固定元件将含活性物质的载体材料固定在背衬层上。本发明还涉及一种用于在钩和环带节段存在的情况下将含活性物质的载体材料固定到TTS的背衬层上的方法,并涉及钩和环带在将药物或治疗活性物质透皮或离子电渗给药至患者的方法中的用途。



1. 一种用于药物活性物质的释放的透皮治疗系统(TTS),其包含背衬层和至少一种含活性物质的载体材料,其中所述含活性物质的载体材料和背衬层之间具有至少一个固定元件,其用于将含活性物质的载体材料固定到背衬层上。

2. 根据权利要求1所述的TTS,其特征在于,所述固定元件是钩和环带的伸长成型的节段的钩侧。

3. 根据权利要求1或2所述的TTS,其特征在于,所述TTS在皮肤上的固定是通过粘贴性配置的覆盖贴剂进行的,或者通过背衬层面朝皮肤的一侧的平面粘贴或图案形粘贴的构造,其中一种或多种含活性物质的载体材料的一个或多个区域至少是无粘贴剂的。

4. 根据权利要求1至3中一项或多项所述的TTS,其特征在于,所述背衬层是闭合背衬层,其是液体和水蒸汽的阻挡层。

5. 根据权利要求4所述的TTS,其特征在于,所述闭合背衬层由塑料薄膜如聚乙烯或聚丙烯或聚酯或聚氨酯或聚酰胺构成,并具有范围是5至300 μm ,优选10至200 μm ,更优选12至150 μm 的厚度。

6. 根据权利要求1至5中一项或多项所述的TTS,其特征在于,所述伸长成型的钩和环带的形状与含活性物质的载体材料的形状相匹配。

7. 根据权利要求1至6一项或多项所述的TTS,其特征在于所述含活性物质的载体材料具有圆形或椭圆形形状,并且所述伸长成型的钩和环带具有弓形环段的形状,所述弓形环段具有相应于圆形或椭圆形的液体浸渍的载体材料的半径的半径。

8. 根据权利要求1至7一项或多项所述的TTS,其特征在于所述伸长成型的钩和环带的宽度可以改变,其中,所述钩和环带不覆盖所述背衬层的整个区域,在TTS中所述含活性物质的载体材料在所述区域上伸展。

9. 根据权利要求8所述的TTS,其特征在于,所述伸长成型的钩和环带仅覆盖所述区域的一部分,优选被设置在所述区域靠近侧边缘的区,在TTS中所述含活性物质的载体材料在所述区域上伸展。

10. 根据权利要求1至9一项或多项所述的TTS,其特征在于,包含设置在所述区域的对侧的多个钩和环带,在TTS中所述含活性物质的载体材料在所述区域上伸展。

11. 根据权利要求1至10一项或多项所述的TTS,其特征在于,所述含活性物质的载体材料是液体浸渍的载体材料,其中所述载体材料是无纺织、纺织材料、织物、针织物或者海绵状的材料、海绵布或者形成凝胶的聚合物。

12. 在钩和环带节段的存在下将含活性物质的载体材料固定于TTS背衬层的方法,其中将在向上地通过预先剥离封闭膜而打开包装中的含活性物质的载体材料接近背衬层和设置在其上的钩和环带节段,然后,将包装与存在于其中的含活性物质的载体材料通过压力一起按在背衬层上的钩和环带节段上,此后将包装解开并除去,含活性物质的载体材料固定地留存在钩和环带节段以及背衬层。

13. 钩和环带在将治疗活性物质透皮或离子电渗给药至需要采用这种活性物质治疗的患者中的用途,其用于将含活性物质的载体材料固定到闭合背衬层上。

14. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于,具有阳离子结构的治疗活性物质是在其分子中具有氨基或亚氨基基团的活性物质。

15. 根据权利要求13或14所述的用途,其用于透皮离子电渗给药镇痛剂如芬太尼或吗

啡,止吐剂如格拉司琼或其他作用于中枢神经系统的药物如利凡斯的明或加兰他敏或肽,特别是肽类激素,如胰岛素和催产素或凝血因子和生长激素。

16.根据权利要求13至15任一项所述的用途,其特征在于,所述含活性物质的载体材料是液体浸渍的载体材料,其用作为基质或储库,治疗活性物质从中释放到皮肤上,然后被动地或经由离子电渗增强地透过皮肤。

透皮释放活性物质的系统

[0001] 本发明涉及用于释放治疗有效量的药物活性物质至生物体的新系统。

[0002] 本发明优选涉及一种易于操作的系统,所述系统用于以治疗有效量透皮释放溶解在液体中的药物活性物质,更优选用于通过离子电渗疗法透皮释放阳离子活性物质。

[0003] 肠胃外给药的透皮途径与其它给药途径相比提供了许多优点。通过皮肤施用药物的方法和系统在药学领域是众所周知的。透皮给药通常利用被动透皮系统(例如,透皮的、治疗系统,TTS),其借助扩散将确定量的药物活性物质透过皮肤供给生物体。

[0004] 具体地说,溶解在液体中的活性物质的透皮传输存在以下问题:由无纺布或海绵布或凝胶构成的含有活性物质的载体材料必须保持与背衬层分开,在TTS中的活性物质连同背衬层一起被固定到皮肤上,其原因在于否则不能保证长时间的储存稳定性,或者其原因在于活性物质可能必须保持冷却,或者其原因在于活性物质可能对氧化敏感。医药贴剂的使用者必须就此从事先通过除去封闭薄膜而开启的、通常是密封的并因此不透液体的包装中将含活性物质的载体材料转移至透皮治疗系统(TTS)的背衬层上并在其上固定。然而,使用者在此因沾染菌落的风险,应尽可能不用手指接触含活性物质的载体材料并尽可能也不使用其他额外的用于转移的辅助手段。

[0005] 因此,通常将TTS背衬层以其下侧面放置到含活性物质的载体材料的上侧面的开启的包装上,并在此将载体材料按在TTS背衬层上。当此后再次将TTS从打开的包装中取出时,含活性物质的载体材料被保持附着于TTS背衬层,并与TTS背衬层结合以形成在实际意义上的TTS,但是这并不总是可靠地发生的。经常或至少偶尔发生的是,含活性物质的载体材料仍只是被留在包装中。

[0006] 尤其是在采用离子电渗疗法的方法时发生这种问题。当被动透皮药物释放对于某些类型的药物非常低效时则采用离子电渗疗法。特别是离子化的药物往往不能以治疗有效量被动地透过皮肤。

[0007] 离子电渗疗法的方法最初是由勒杜克在1908年和甚至更早地在US 222276(1879)和US 486902(1892)中描述的。自此,离子电渗疗法在商业上被用于离子带电治疗活性分子,如毛果芸香碱,利多卡因,地塞米松,利多卡因和芬太尼的透皮应用。

[0008] 离子电渗疗法一般是基于以下的基本原理的释放方法:电流的应用提供外部能量,借助于提高的活性物质药物透过皮肤膜的渗透力使得能够产生活性物质粒子透过皮肤的改善的穿透性。

[0009] 当带有正电荷(例如,阳离子活性物质)的离子置于离子电渗系统的阳极中或离子电渗系统的阳极下方时,在电流的应用下脉冲将作用到这些离子上,所述脉冲在向阴极的电场的方向上移动这些离子并使其远离阳极,所述阴极被置于无间质的皮肤近旁。在此过程中,阳离子药物通过皮肤的输送被改善或促进。

[0010] 可以以活性药物成分的各种形式进行离子电渗,最有利的是具有电荷并且由此在电场中发展出克服障碍(例如,皮肤)的能力的那些。

[0011] 典型的离子电渗药物释放系统包括由阳极和阴极构成的电解电系统,身上阳极和阴极被置于患者的不同(优选相邻的)皮肤区域,在此每个电极通过导线连接到外部电源。

在一般情况下,这是一个微处理器控制的电子仪器。这种类型的装置是已知的,包括非常简单的设计(例如,US 5685837或US 6745071)或其他更复杂的系统,其中本领域的技术人员具有所述系统的原理知识。利多卡因和芬太尼的透皮离子电渗系统已经在美国被成功推出。通过离子电渗疗法释放药物的系统的非常特别详细的描述在WO 2012/071175中被找到。

[0012] US 5558633涉及离子电渗疗法的装置,其特别适用于从液体或从凝胶化水性制剂释放药物。然而,在这种装置中,药物活性物质的离子电渗给药可以被存在的“背景”电解质严重破坏(例如参见Luzardo-Alvarez,A.,等人,Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of bioactive Materials(2000),第27版,第159至160页)。离子电渗装置的构造,还导致本身并不作为“背景”抗衡离子的医药凝胶或液体的不足。

[0013] 尽管仍然存在各种不足之处,离子电渗疗法已经被证明在所有这些情况(其中常规的TTS不足以确保这种活性物质的治疗有效剂量的快速给药)下是有用的释放方法。然而,存在采用离子电渗疗法的固有风险,即副作用如皮肤刺激,皮肤发红,灼热或其他皮肤坏死可以特别在增加电流强度中或在长时间实施离子电渗治疗中发生。另一方面,在电流强度的增加对于更高剂量治疗活性物质的施用可以是完全理想的,因为运输的离子数目与的每单位时间的电流的水平成正比。

[0014] 因此鉴于上述,本发明解决的问题是提供一种方法,通过所述方法,含有活性物质的载体材料可以从它的包装可靠地取出并固定到用于随后应用(无论该应用是否通过离子电渗的增强)的目的的TTS背衬层上,而不需要用手或额外的辅助的碰触来转移含活性物质的载体材料。

[0015] 这个问题是由文端所述类型的TTS来解决的,所述TTS包括背衬层和至少一种含活性物质的载体材料,其中所述含活性物质的载体材料和背衬层之间具有至少一个固定元件,其用于将含活性物质的载体材料固定到背衬层上。

[0016] 根据本发明优选固定元件被构造为钩和环带(Klettband)的伸长成型的节段。

[0017] 根据本申请,钩和环带被理解为纺织品,其为任意地经常被解除的闭合介质,其基于牛蒡果(Klettfrüchten)的原理。仿生学转化以典型的形式由两个纺织的纤维带构成,其一个具有柔韧的倒钩或蘑菇头,另一个却表现为环。一起按压使之或多或少地具有负荷能力,但无论如何是可逆的快速闭合。纺织的钩和环带由聚酰胺、聚酯或聚烯烃纤维构成。对于钩带,钩可以在织造过程中或以后被引入。钩和环带和压敏闭合也可以在其背面用粘附剂自粘性地进行层贴。

[0018] 根据本发明,设置在TTS的背衬层上的钩和环带形成钩侧,而含活性物质的载体材料承担环侧的功能。通过按压置于TTS的背衬层上的该固定原件到朝上地通过事先去除封闭膜而开启的其中有含活性物质的载体材料的包装的上侧面,使之根据本发明产生所述钩和环带与载体材料的挂钩作用,当TTS从包装取出时附着至TTS的固定元件,而当包装随后再次被除去时不被留在包装中。

[0019] 一般情况下,含活性物质的载体材料在包装中,其恰在将载体材料加上活性物质转移至TTS的背衬层前通过除去封闭膜,打开所述包装。

[0020] 通过将含活性物质的载体材料用液体浸渍,其粘附在包装膜上。为了奖载体材料

从包装膜上解除,因此需要力(X_1)。现在,如果在没有额外辅助如,例如,手指或用于转移的夹持元件的情况下,将载体材料转移到TTS上,则将TTS平放到载体材料上和被按下。就此所述液体浸渍的载体材料还附着到按下的TTS(塑料膜/聚酯膜)上。然而,附着至TTS的附着力($=F_{tts}$)近似于附着至包装的附着力($=F_{包装}$)。在TTS已被按下后,在再次除去TTS时,两个附着力的尺寸决定了含活性物质的载体材料是否保持附着在TTS上或另一种情况地附着在包装上。除非附着至TTS的附着力(F_{tts})比附着至包装膜的附着力($F_{包装}$)显著更大,否则存在以下风险:液体浸渍的载体材料仍然保留在包装中,而不是象所希望的附着在TTS上。

[0021] 为了从包装膜中可靠地转移含活性物质的载体材料至TTS,附着力必须被改变,使得它们显著不同:

[0022] $F_{tts} > F_{包装}$

[0023] 含活性物质的载体材料附着至包装膜的附着力几乎不能降低。即使抗粘涂层减小这种附着力,因液体粘度也不会显著。即使表面的轮廓化(Profilierung)也不引起附着力的任何变化,其原因在于液体填充表面轮廓和挤出空气泡。

[0024] 因此,提供增加的对TTS的附着力(F_{tts})以保证转移过程的可靠性是问题的解决方案。

[0025] 根据本发明采用钩和环带来增加附着TTS的附着力(F_{tts})。由于钩和环带,含活性物质的载体材料(F_{tts})的附着力显著增加。这是因为,钩和环带甚至可以在潮湿状态下发挥功能。在将含活性物质的载体材料按压在钩和环带上的情况下,使得载体材料的纤维与钩和环带的钩发生挂钩。所以钩和环带即使在潮湿的环境中也显著增大附着力(F_{tts}),保证了液体浸渍的载体材料从包装转移到TTS的背衬层。

[0026] 作为背衬层,根据本发明描述的是基本上自支撑的面片体,其覆盖发生药物活性物质透皮释放至生物体的皮肤位点。如果所述TTS不是通过粘附性配置的覆盖性贴剂固定到皮肤上的,则所述背衬层还有利地具有将系统固定到皮肤上的功能,其通过背衬层面朝皮肤的一侧的平面粘贴或图案形粘贴的构造实现的,其中一种或多种含活性物质的载体材料的一个或多个区域至少是无粘贴剂的。

[0027] 在本发明的进一步的实施方案,背衬层是闭合背衬层。闭合背衬层特别是用于液体和水蒸汽、防止液体或水蒸汽通过背衬层逸出到外部的阻挡层,所述逸出在待释放的药物活性物质是液体或溶解在液体的情况下将导致系统脱水。本发明中的闭合背衬层可以由塑料(如聚乙烯或聚丙烯或聚酯或聚氨酯或聚酰胺)膜构成,其基本特性是,它构成了水、水蒸汽或水混合的有机溶剂的充分可靠的阻断物。所述塑料构成的适宜的膜的厚度范围为5至300 μm ,优选10至200 μm ,更优选12至150 μm 。

[0028] 闭合背衬层可另外还包含或结合到用于加强的非闭合载体层。作为非闭合载体层,织物(ein textiles Gewebe)可以是适宜的,或者是无纺布或毡材料或其它含纤维素的材料。非闭合性载体层和闭合背衬层之间的结合可以通过在压力下的层压或通过挤出或通过用合适的粘合剂粘结来建立。合适的粘合剂可以包括聚异戊二烯或聚异丁烯或聚丙烯酸酯或其他的聚硅氧烷共聚物。

[0029] 作为闭合背衬层还可以在其下侧面,即,面朝皮肤的侧面,设计有自粘性层。作为自粘性材料适宜的是上述粘合剂,优选丙烯酸系粘合剂。

[0030] 在进一步的实施方案中,所述含活性物质的载体材料是水凝胶,或被撒上粉状活

性物质的或采用液体浸渍的载体材料。本发明中的液体可以理解为活性物质在溶剂(优选含水溶剂)中的溶液,否则,可以替代地理解为活性物质在合适的分散介质或乳化介质中的分散体或乳液。作为载体材料在此考虑无纺布型材料或织物材料或针织物或海绵状材料,有利地是采用或任选地还有形成凝胶的聚合物。

[0031] 在本发明的一个优选实施方案中,伸长成型的钩和环带的形状与含活性物质的载体材料的形状相匹配。当含活性物质的载体材料具有矩形形状时,所述伸长成型的钩和环带的长度优选相应于矩形形状的含活性物质的载体材料的多个侧边中的一个的长度。当含活性物质的载体材料具有圆形或椭圆形时,所述伸长成型的钩和环带的形状优选是弓形环段的形状,所述弓形环段具有相应于圆形或椭圆形的含活性物质的载体材料的半径的半径。

[0032] 根据本发明所适宜的钩和环带是自粘性的,即它们以其自粘性背面粘附到背衬层上。但也有可能采用合适的粘合剂,例如丙烯酸系粘合剂或双组分粘合剂或热熔粘合剂用于将钩和环带固定到背衬层上。

[0033] 所述伸长成型的钩和环带的宽度可以在宽的范围变化。钩和环带不必覆盖整个区域(TTS中所述含活性物质的载体材料通过所述钩和环带在所述区域上伸展),当所述伸长成型的钩和环带不取决于含活性物质的载体材料的几何形状,仅覆盖所述区域的一部分,这就足够了。还可能的是,钩和环带仅位于靠近侧边缘的区,或者是作为环绕带构造的,其具有宽度范围为2至15毫米,优选3至10毫米。

[0034] 本发明还可以包括两个或多个钩和环带,所述钩和环带被放置例如,在区域的相对两侧,在所述区域中含活性物质的载体材料被固定到TTS或将被固定到TTS。

[0035] 本发明还提供在钩和环带节段的存在下将含活性物质的载体材料固定于TTS背衬层的方法。这涉及使在通过预先除去封闭膜而向上打开的包装中的含活性物质的载体材料接近闭合背衬层和设置在其上的钩和环带节段。然后,将包装与存在于其中的含活性物质的载体材料通过压力一起按在闭合背衬层上的钩和环带节段上。此后,可以将包装解开并除去,含活性物质的载体材料固定地留存在钩和环带节段以及闭合背衬层上。

[0036] 本发明还提供了一种使用钩和环带作为透皮治疗系统(TTS)的组成部分或作为离子电渗透皮治疗系统的组成部分的方法。

[0037] 本发明进一步包括钩和环带在将阳离子活性物质透皮或离子电渗给药至需要采用这种活性物质治疗的患者中的用途。

[0038] 本发明的系统特别是与具有阳离子结构的治疗活性物质相结合是特别有用的,特别是在其分子中具有氨基或亚氨基基团的活性物质。

[0039] 因此本发明适于透皮给药,特别是通过离子电渗疗法给药止痛剂如芬太尼或吗啡,止吐剂如格拉司琼或其他作用于中枢神经系统的药物如利凡斯的明或加兰他敏。

[0040] 当本发明的系统被用于这样的活性物质的透皮给药时,液体浸渍的载体材料用作基质或储库,阳离子活性物质从基质或储库中被释放到皮肤,然后被动地或在离子电渗协助下通过皮肤。

[0041] 具有阳离子结构的活性物质通常是如下活性物质:是在带正电荷的离子(阳离子)的形式中的活性物质,或能够在水性介质中形成带正电的离子的活性物质。例如许多生物活性剂具有在水性介质中容易解离成带正电荷的离子和抗衡离子的官能团,其实例是碱性

活性物质的可溶性盐。

[0042] 术语“活性物质”具体包括治疗活性剂,药理活性剂或当给予人或动物时具有有利的效果的其它试剂。

[0043] 术语“活性物质”一般指药物活性物质或药物,即,治疗性活性物质。表达“活性物质”也进一步包括兽药中使用的试剂。

[0044] 本发明特别适用于透皮给药,特别是通过离子电渗疗法给药的活性物质,所述活性物质例如

[0045] -阿片样激动剂,包括镇痛剂,如芬太尼,舒芬太尼,吗啡,吗啡衍生物如可待因或如海洛因,二氢可待因,氢化吗啡,羟考酮,氢可酮(二氢可待因酮),哌替啶,洛哌丁胺,地芬诺酯,美沙酮,曲马多或替利定;

[0046] -阿片样拮抗剂如纳洛酮,纳曲酮;

[0047] -混合阿片激动剂/拮抗剂,如丁丙诺啡,喷他佐辛,纳布啡;

[0048] -止吐剂包括5-HT₃受体拮抗剂,例如格拉司琼,来立司琼,昂丹司琼,多拉司琼,甲氧氯普胺和也包括抗多巴胺能药物如多潘立酮,并且还包括H₁受体拮抗剂,诸如,例如,异丙嗪或美克洛嗪以及毒蕈碱拮抗剂,例如东莨菪碱;

[0049] -作用于中枢神经系统的药物化合物,如利斯的明,加兰他敏,他克林,多奈哌齐,并且还例如普拉克索,肾上腺素,多巴胺,罗匹尼罗,尼古丁,氟奋乃静,氯丙嗪,苯并二氮革类,单胺再摄取抑制剂如阿米替林,抗抑郁剂如米安色林;

[0050] -生物碱,如麦角胺,双氢麦角胺,美西麦角或利舒脉,颠茄生物碱;

[0051] -肽,特别是肽类激素,如胰岛素和催产素或凝血因子和生长激素;

[0052] -阳离子活性咪唑化合物,例如N-二甲基色胺,舒马曲坦或赛洛新;

[0053] -局部麻醉剂如利多卡因,bupivacaine,阿替卡因,普鲁卡因;

[0054] -胃肠道活性治疗剂,如肉碱氯化物或甲氧氯普胺;

[0055] -肌肉松弛剂,如泮库溴铵(vancuronium bromide);

[0056] -抗生素如四环素,基于四环素的制剂,卡那霉素,基于卡那霉素的制剂,庆大霉素,基于庆大霉素的制剂或奎宁;

[0057] -减食欲剂如芬氟拉明或麻黄碱;

[0058] -抗糖尿病药物诸如二甲双胍;

[0059] -血小板聚集抑制剂,例如,噻氯匹定或氯吡格雷;

[0060] -抗心律失常药,如奎尼丁或利多卡因;

[0061] -心脏或心血管药物如多巴胺,去甲肾上腺素,甲氧明,肾上腺素,维拉帕米,地尔硫卓,普萘洛尔,可乐定,妥拉唑啉;

[0062] -拟交感神经剂例如沙丁胺醇或特布他林;

[0063] -抗组胺药,如氯马斯汀,西替利嗪或氯苯沙明。

[0064] 在一个优选实施方案中,活性物质来自以下组成的组:阳离子咪唑化合物,特别是选自以下组成的组:阳离子咪唑化合物,N-二甲基-色胺和赛洛新,前述组也包括这些阳离子活性咪唑化合物的药学上适宜的盐。

[0065] 上述阳离子活性物质也可以存在于药学上合适的盐的形式。药学上合适的盐的实例包括盐酸盐,氢溴酸,氢碘酸,硫酸盐,磷酸盐,乳酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,水杨酸盐,琥

珀酸盐,马来酸盐,葡糖酸盐,甲磺酸盐,月桂酸盐,十二烷酸盐,肉豆蔻酸盐,棕榈酸盐和硬脂酸盐,但不限于这些。

[0066] 离子电渗疗法期间的电流的强度应理想地不超过 $600\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的值,从而避免烧皮肤或皮肤上的烧灼感。起动电压一般是在0.5至10伏的范围,这取决于两个电极和皮肤在两者之间的区域之间的电阻,其可以通常为 $50\text{k}\Omega$ 或更大。

[0067] 在进一步的实施方案中,液体浸渍的载体材料含有阳离子活性物质或其盐,所述阳离子活性物质或其盐的含量为0.1至20wt%,优选0.2至10wt%,更优选为2至10wt%,最优选3至5wt%,基于载体材料中液体的总重量。

[0068] 在本发明的液体浸渍的载体材料的液体优选为水或含水溶剂混合物。溶剂混合物中水的比例优选为至少15wt%,更优选至少40wt%,基于液体的总重量。

[0069] 在本发明的进一步的实施方案中,溶剂混合物的水含量或比例是在80至99wt%的范围内。

[0070] 术语“含水溶剂混合物”通常包含液体混合物,其中含有水和至少一种另外的溶剂,所述另外的溶剂是极性水混溶的有机溶剂,例如,醇如乙醇,异丙醇或甘油。

[0071] 本发明还包含以下应用:其中将阳离子活性物质与至少一种另外的活性物质相组合使用,所述是另外的活性物质选自包括具有中性电荷的活性剂的组,并甚至可能还包括阴离子活性物质。

[0072] 本发明的系统通常采用能够通过被动扩散通过皮肤或适于皮肤离子电渗渗透的活性物质。

[0073] 在进一步的实施方案中,液体浸渍的载体材料可以是水凝胶组合物,在这种情况下,额外地存在形成凝胶的聚合物,其可从由聚丙烯酸酯或盐和纤维素衍生物,如羟基丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素或羟基乙基纤维素组成的组中选择。

[0074] 在离子电渗疗法中使用水凝胶制剂是特别有利的,因为,在这种情况下,离子强度可以通过改变水凝胶中的水的比例进行调整。因此,容易的是,调节离子强度以在任何特定的情况下优化离子电渗过程的效力。

[0075] 在进一步的实施方案中,在液体浸渍的载体材料中的液体的pH在以下范围内:3至8,优选5.5至7,更优选为约6。

[0076] 通常优选的是,建立当TTS施加到皮肤时与皮肤pH无显著差异的pH。在进一步的实施方案中,皮肤pH值变化 ± 4.0 或更小,约 ± 3.5 或更小,约 ± 3.0 或更小,约 ± 2.5 或更小,约 ± 2.0 或更小,约 ± 1.5 或更小、,约 ± 1.0 或更小,或约 ± 0.5 或更小。用于调节或建立pH的物质和缓冲剂是本领域的技术人员已知的。

[0077] 液体浸渍的载体材料可以任选含有其它的添加剂,在这种情况下,添加剂可选自增溶剂,皮肤渗透增强剂,防腐剂和抗微生物剂。

[0078] 在此背景下,作为一般含义,术语“溶解度改进剂”应被理解为能够有助于提高阳离子活性剂在液体中的溶解度的化合物。这是可以通过以下实现:调节存在于液体中的阳离子活性物质和其它成分之间可能的相互作用,或者额外掺入合适的辅助材料。

[0079] 可替代地,通过改变晶型实现活性物质的溶解度。

[0080] 增溶剂的实例包括水,二醇,如丙二醇和甘油,一元醇如乙醇,丙醇和高级醇,二甲基亚砜(DMSO),二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,N-取代烷基氮杂环烷基-2-酮。

[0081] 术语“皮肤渗透增强剂”进一步包含,其中增加活性物质、特别是阳离子活性物质的皮肤的渗透性的具体化合物。由于这种皮肤透过性的增强,活性物质通过皮肤而进入血液循环的速率增加。

[0082] 渗透增强剂的实例包括二甲基亚砜(DMSO),N,N-二甲基乙酰胺(DMA),癸基甲基亚砜(C 10MSO),聚乙二醇单月桂酸酯(PEGML),丙二醇(PG),丙二醇单月桂酸酯(PGML),甘油单月桂酸酯(GML),卵磷脂,1-取代的烷基氮杂环烷基-2-酮,特别是Indodecylcyl氮杂环庚烷-2-酮,醇等。

[0083] 渗透增强剂也可以选自植物油,例如,红花油,棉籽油或玉米油。

[0084] 含两种或多种不同渗透增强剂的组合是同样可用的。

[0085] 作为一般含义,术语“抗微生物剂”是进一步应被理解为适合于防止微生物在药物制剂中、特别是在本发明的液体浸渍的载体材料的液体中的生长的试剂。

[0086] 合适的抗微生物剂的实例包括氯己定的盐,例如碘代丙炔丁基氨基甲酸酯或盐,尿素醛(Diazolidinyl-Harnstoff),氯己定二葡萄糖酸盐,氯己定醋酸盐,氯己定异硫化羟酸盐或氯己定盐酸盐。其它阳离子抗微生物剂也同样可以使用,例如苯扎氯铵,苄索氯铵,三氯卡班(Triclocarbon),聚六亚甲基双胍,氯化鲸蜡基吡啶鎓,氯化甲苄乙氧铵(Methylbenzethoniumchlorid)。

[0087] 其他抗微生物剂包括卤代酚类化合物,如2,4,4'-三氯-2-羟基二苯醚(三氯生),对氯间二甲苯酚(parachlorometa Xylenol)(PCMX),对羟基苯甲酸甲酯和短链醇,如乙醇,丙醇等。抗微生物剂的总浓度优选在0.01至2wt%的范围内,基于其中存在抗微生物剂的液体的总重量。

[0088] 适宜的载体材料可以是纤维板层,纺织物,针织物,海绵,海绵布,针织-无纺布或毡织物或毡样材料等。

[0089] 本发明进一步提供了使用上述系统作为离子电渗贴剂的整体组成部分、优选作为贴剂的阳极储库的方法。

实施例

[0090] 现在将通过举例的方式参考附图说明本发明及其效果,其中

[0091] 图1以示意形式表示从下面的、即从皮肤侧的视角中的根据本发明的TTS;

[0092] 图2以示意性的形式示出从上面的、即从背向皮肤侧的根据本发明的TTS;

[0093] 图3a,3b,3c和3d以示意形式示出,在分步骤中,含活性物质的载体材料如何从其分开储存的包装中取出并固定至TTS的背衬层。

[0094] 图1表示,1为含活性物质的载体材料,其具有圆形形状并且已经被放到TTS的左手区域的位置,而具有在右手侧的开口3的覆盖膜2给出了电极4的视图,线上电器5和四个弧形(弓形)钩和环带6a、6b、6c和6d。然后,将含有活性物质的载体材料(未示出)进一步在接下来的步骤中压在钩和环带6a、6b、6c和6d上,并使其与钩和环带6a、6b、6c和6d牢牢固定。

[0095] 图2基本上示出背衬层7,电流供给5和5'通过所述背衬层7并且分别在左侧和右侧是可见的。可以在描绘的中心发现具有电池和电子控制的电流供给单元8。

[0096] 图3a在顶部示出背衬层7,在背衬层7上设置有两个钩和环带节段6a和6c,并在底部示出含活性物质的载体材料1,所述含活性物质的载体材料1处于向上打开的包装10中,

由被预先剥离的封闭膜打开所述包装10(未描述)。

[0097] 图3b示出含活性物质的载体材料1如何在仍然在打开的包装10中的同时接近背衬层7以及钩和环带节段6a和6c。

[0098] 图3c显示了含活性物质的载体材料1如何与包装10一起从下面在箭头方向上被按在钩和环带节段6a和6c上以及背衬层7上。

[0099] 图3d示出如何向下去除包装10,而保持含活性物质的载体材料1固定至所述钩和环带节段6a和6c,并且由此保持含活性物质的载体材料1固定到背衬层上7。

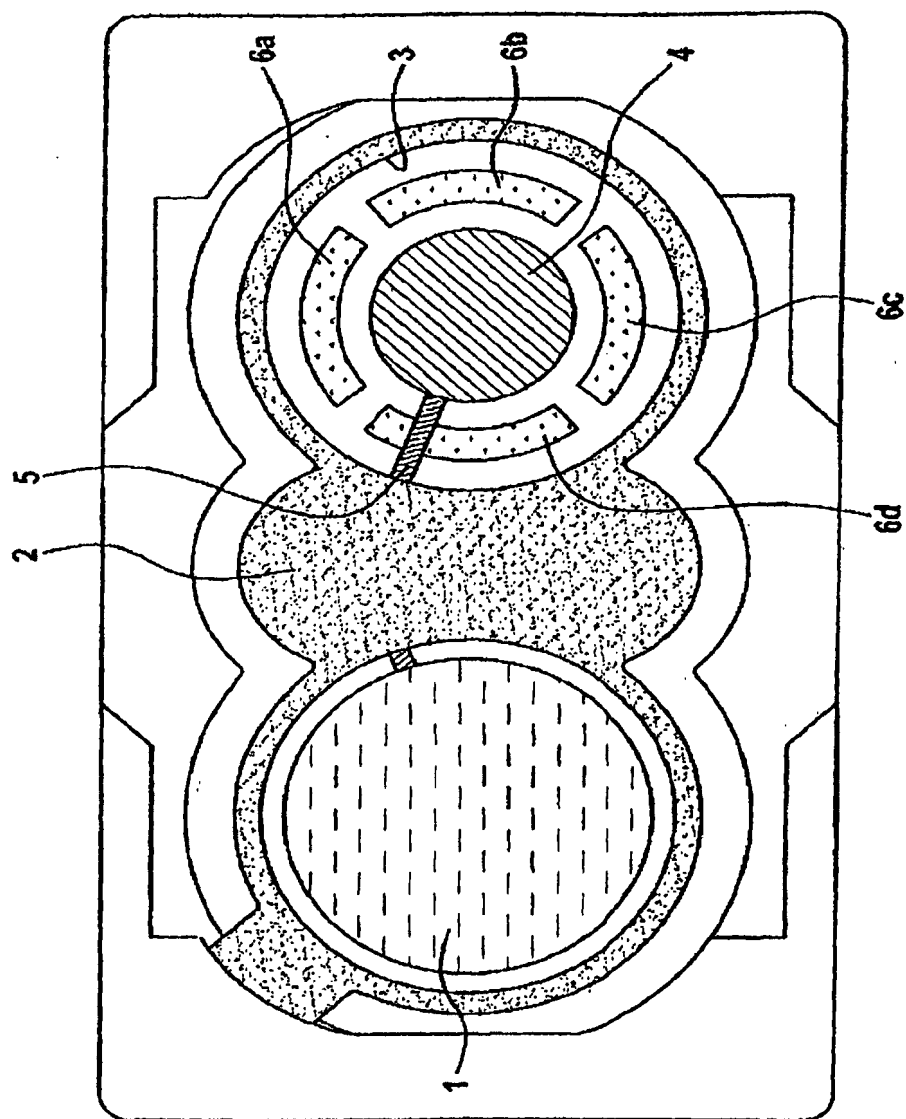


图1

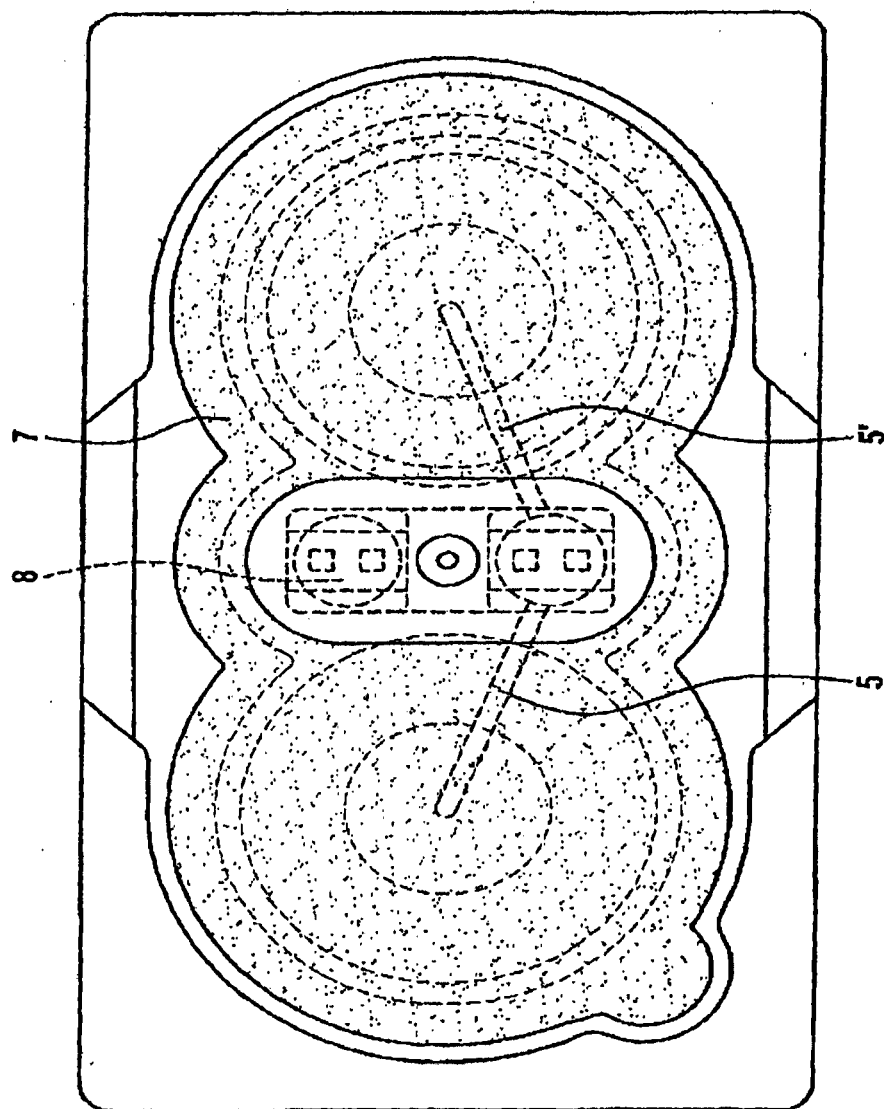


图2

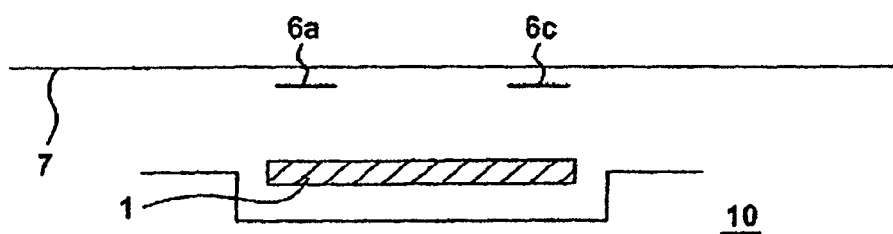


图3a

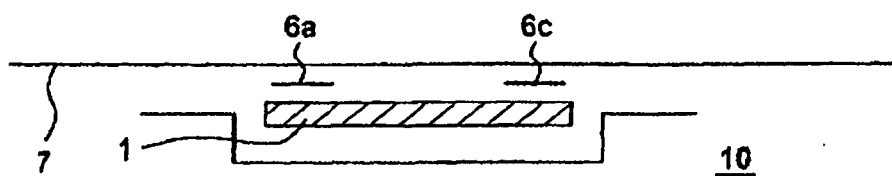


图3b

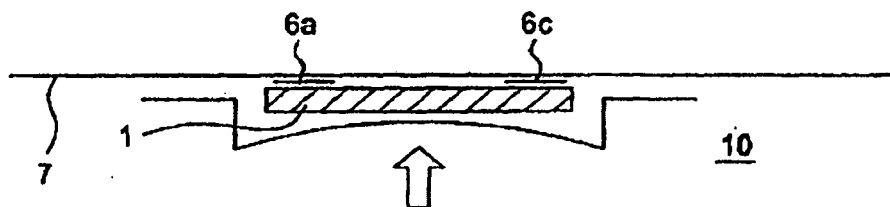


图3c

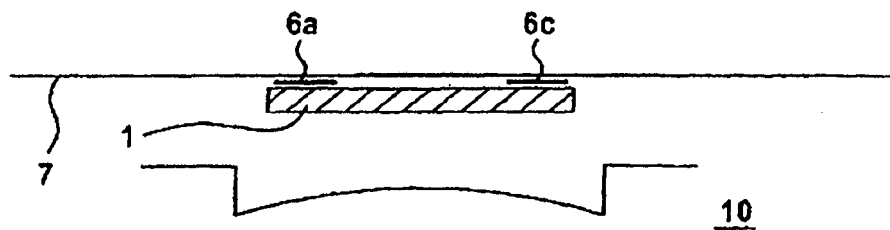


图3d