

(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
18. August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/074882 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001076

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Februar 2005 (03.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
60/541,396 3. Februar 2004 (03.02.2004) US
10 2004 017 030.4 2. April 2004 (02.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SCHERING AG** [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178,
13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRACHT, Stefan**
[DE/DE]; Meisenweg 16, 07751 Jena-Cospeda (DE).
DEGENHARDT, Babett [DE/DE]; Rittergutsweg 5,
04668 Thümmelitzwalde/OT Böhlen (DE).

(74) Anwalt: **CRAMER, Eva-Maria**; Jenapharm GmbH & Co.
KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FLAT SYSTEM FOR USING IN THE ORAL CAVITY

(54) Bezeichnung: FLÄCHIGES SYSTEM ZUR ANWENDUNG IN DER MUNDHÖHLE

(57) Abstract: The invention relates to a flat system for using in the oral cavity, and to a method for the production thereof. Said system consists of at least one upper water-soluble covering layer and at least one lower water-soluble covering layer. At least one intermediate layer is provided between the upper and lower covering layers, said intermediate layer having a smaller surface area than the covering layers and being recessed along the edge of the flat system.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Dieses System besteht aus mindestens einer oberen und mindestens einer unteren wasserlöslichen Deckschicht. Zwischen der oberen und der unteren Deckschicht ist mindestens eine Zwischenschicht vorgesehen, welche einen geringeren Flächeninhalt aufweist als die Deckschichten und entlang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist.



WO 2005/074882 A2

Flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle (Beschreibung)

Technisches Gebiet

5 Die Erfindung betrifft ein flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Dieses System besteht aus mindestens einer oberen und mindestens einer unteren wasserlöslichen Deckschicht. Zwischen der oberen und der unteren Deckschicht ist mindestens eine Zwischenschicht vorgesehen, welche einen geringeren Flächenin-
10 halt aufweist als die Deckschichten und entlang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist.

Stand der Technik

Flächige Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle sind bekannt. Dabei handelt es sich typischerweise um wasserlösliche Polymerfilme, die im Mund durch Auflösung im Speichel rasch zerfallen. Im Polymerfilm
15 können dabei mund- oder zahnpflegende, desodorierende, desinfizierende oder erfrischende Bestandteile enthalten sein, die ihre Wirkung im Wesentlichen in der Mundhöhle oder im Nasen-Rachenraum entfalten.

Produkte aus diesem Bereich sind z.B. Eclipse Flash der Fa. Wrigley oder
20 Listerine PocketPaks der Fa. Pfizer.

Neben der kosmetischen Anwendung können auch pharmazeutische Wirkstoffe in den flächigen Zubereitungen enthalten sein – solche Produkte befinden sich derzeit in der Entwicklung.

Für den Stand der Technik wird beispielhaft auf die Patentschriften DE
25 2432925, DE 19956486A1, DE 19652257A1, DE 19652188 DE 10107659 und WO 03/011259 A1 verwiesen.

Für pharmazeutische Produkte vorteilhaft ist die Möglichkeit der Einnahme ohne Wasser, der Verzicht auf das von manchen Menschen unangenehm empfundene Schlucken sowie zahlreiche Möglichkeiten, den Wirkstoff im
30 Mundraum oder über den Mundraum durch z.B. transmukosale Aufnahme in den Blutstrom wirksam werden zu lassen.

Nachteile bei flächigen Arzneiformen nach dem Stand der Technik sind folgende:

- die Herstellung der wasserlöslichen Polymerfilme erfolgt aus wässriger
35 Lösung bei Temperaturen von typischerweise bis zu über 100°C und relativ langen Trockenzeiten, da die Entfernung von Wasser wegen dessen hoher Wärmekapazität im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln ein

sehr energieaufwendiger Prozess ist. Diese Prozessbedingungen können für leicht flüchtige oder thermisch instabile Wirkstoffe ungeeignet sein,

- bzw. diese können sich in wässriger Lösung bei hohen Temperaturen leicht chemisch zersetzen.

- Die flächigen Arzneiformen enthalten den Wirkstoff typischerweise in vollflächiger Verteilung. Werden andere als rechteckige oder quadratische Formen hergestellt, so entsteht dabei durch Verschnitt wirkstoffhaltiger Abfall.

- Die Beladung mit Wirkstoff führt mit dessen zunehmender Konzentration zu einer Beeinträchtigung der filmbildenden Eigenschaft der wasserlöslichen Polymere (z.B. Erhöhung der Sprödigkeit) bzw. die Beladbarkeit der Filme wird durch diesen Effekt verringert.

- Zur Herstellung der wasserlöslichen Filme werden sehr hydrophile Polymere eingesetzt, die naturgemäß eine geringe Löslichkeit für lipophile Wirkstoffe aufweisen, die bei der pharmazeutischen Verwendung häufig anzutreffen sind wie z.B. Steroidhormone. Daraus resultiert eine schlechte Beladbarkeit der Filme mit lipophilen Wirkstoffen, die dann nur in Form einer Kristallsuspension oder als mehrphasiges Systemen z.B. Emulsion erfolgen kann.

- Die wasserlöslichen Polymerfilme bestehen in der Regel aus stark funktionalen Polymeren mit einer großen Zahl von Hydroxyl- oder Carboxylfunktionen an der Polymerkette. Diese stark funktionalen Polymere sind zu zahlreichen chemischen Wechselwirkungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen in der Lage woraus leicht Stabilitätsprobleme erwachsen können.

- Die wasserlöslichen Polymerfilme benötigen für die Verarbeitbarkeit typischerweise einen Restfeuchtegehalt, der eine ausreichende Flexibilität gewährleistet bzw. Sprödigkeit verhindert. Der Restwassergehalt wirkt sich jedoch erfahrungsgemäß wiederum negativ auf die chemische Stabilität von Wirkstoffen in Arzneimitteln aus.

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist deshalb, diese Nachteile der konventionellen flächigen pharmazeutischen Produkten zur Anwendung in der Mundhöhle zu überwinden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle gelöst, bestehend aus mindestens einer oberen und mindestens einer unteren wasserlöslichen Deckschicht, wobei zwischen

der oberen und der unteren Deckschicht mindestens eine Zwischenschicht vorgesehen ist. Diese Zwischenschicht weist einen geringeren Flächeninhalt auf als die Deckschichten, indem die Zwischenschicht entlang des Randes
5 des flächigen Systems ausgespart ist.

Erfindungsgemäß können die obere und die untere Deckschicht im Randbereich des flächigen Systems durch Siegelung miteinander verbunden sein.

Die Breite der Siegelnaht kann 0,3 – 3 mm betragen, vorzugsweise 0,5 – 2 mm und besonders bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm.

10 Beim erfindungsgemäßen flächigen System kann die Gesamtdicke dieses flächigen Systems an seiner dicksten Stelle 50 bis 500 µm betragen, vorzugsweise 100 bis 300 µm und besonders bevorzugt 150 bis 250 µm.

Erfindungsgemäß kann die Zwischenschicht wasserlöslich sein und einen Schmelzpunkt zwischen 30 und 120°C aufweisen, vorzugsweise zwischen 50
15 und 100°C und besonders bevorzugt zwischen 60 und 90°C.

Auch kann die Zwischenschicht wasserunlöslich ausgebildet sein.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen flächigen Systems bestehen in der festen Zubereitung der Zwischenschicht, die bei Temperaturen zwischen 30 und 45° Celsius, vorzugsweise zwischen 32 und 40° C und besonders bevorzugt zwischen 35 und 38°C schmilzt.
20

Die Zwischenschicht kann aus einer Grundmasse bestehen, die zur Herstellung von Rektalzüpfchen verwendet wird, vorzugsweise aus einem oder mehreren Hartfetten (Adeps Solidus) gemäß der Monographie des Europäischen Arzneibuches.

25 Auch kann die Zwischenschicht eine ölige Lösung, Suspension oder Emulsion sein.

Erfindungsgemäß kann die Zwischenschicht innerhalb des Flächengebildes eine Segmentierung aufweisen, indem die obere und untere Deckschicht in diesem Bereich durch Siegelung miteinander verbunden sind.

30 Auch kann die Zwischenschicht mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in gelöster oder ungelöster Form enthalten.

Ferner kann die Löslichkeit des pharmazeutischen Wirkstoffs in der Zwischenschicht mindestens n mal 10, vorzugsweise n mal 10-100 betragen, wobei n die Löslichkeit der Deckschichten darstellt.

35 Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines flächigen Systems beansprucht, wobei in einem ersten Verfahrensschritt auf eine wasserlösliche Polymerschicht eine Zwischenschicht aus einer lipophilen pharmazeutischen

Zubereitung in dünner Schicht aufgetragen und danach mit einer zweiten wasserlöslichen Polymerschicht abgedeckt wird, wonach in einem weiteren Verfahrensschritt die obere und die untere Polymerschicht abschnittsweise durch Heißsiegelung miteinander verbunden werden, wobei die Zwischenschicht unter Einfluss von mechanischem Druck an den Siegelstellen zwischen oberer und unterer Polymerschicht verdrängt wird und wobei sich weiterhin in der Zwischenschicht von den gesiegelten Deckschichten völlig eingeschlossene Kompartimente bilden.

Im erfindungsgemäßen Verfahren kann die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen auf einen Wert eingestellt werden, der die Siegelbarkeit verbessert, vorzugsweise 1 – 10 % und besonders bevorzugt 2 – 5 % (m/m) Wassergehalt.

Weiterhin kann im erfindungsgemäßen Verfahren die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen nach der Herstellung der Flachkapseln durch einen Trocknungsvorgang abgesenkt werden.

Auch kann im erfindungsgemäßen Verfahren die Siegelfähigkeit der wasserlöslichen Polymerfilme durch weichmachende Zusätze aus der Gruppe hydrophiler Flüssigkeiten gewährleistet werden, vorzugsweise aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen (C_3-C_6), besonders bevorzugt Glycerol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Hexylenglykol oder Dipropylenglykol.

Das erfindungsgemäße flächige System kann ein oder zwei Steroidhormone zur Hormonersatztherapie oder zur hormonalen Kontrazeption enthalten.

Die Steroidhormone können sein Levonorgestrel, Gestoden, Dienogest, Desogestrel, 3-Keto-Desogestrel, Norelgestromin, Drospirenolone, Estradiol, Ethinylestradiol, Estradiolvalerat, Testosteron, Testosteronundecanoat, Testosteronnanthrat, 7 α -Methyl-19-nortestosteron oder seiner fluorhaltigen Derivate.

Im erfindungsgemäßen flächigen System kann ein Wirkstoff aus der Gruppe der organischen Nitrate (eingesetzt zur Behandlung der Angina Pectoris), insbesondere Glyceroltrinitrat oder ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiemetika, insbesondere der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und besonders bevorzugt aus der Gruppe von Ondansetron, Granisetron, Ramosetron, Alosetron oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen ausgewählt sein.

Auch kann das flächige System einen Gehalt an Nikotin Base oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon aufweisen.

Sowohl bei organischen Nitraten als auch bei Nikotin besteht die Notwendigkeit, den Wirkstoff schon über die Mundschleimhaut möglichst schnell im Blutkreislauf verfügbar zu machen.

- 5 Auch können Wirkstoffe zur Behandlung von Alterskrankheiten, speziell Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Demenzerkrankungen sowie Wirkstoffe zur Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie oder Psychosen im erfindungsgemäßen flächigen System enthalten sein. Diese Therapiefelder zeichnen sich teilweise dadurch aus, dass eine verringerte
- 10 Fähigkeit oder ein verringerter Wille zum Schlucken vorhanden ist, weshalb die Anwendung einer Arzneiform über die Mundhöhle vorteilhaft ist.

Überraschenderweise kann die bestehende Aufgabe dadurch gelöst werden, dass ein Flächengebilde mit einem Mehrschichtaufbau gewählt wird, bei dem die Funktion wasserlöslicher Polymerfilm von der Funktion des Wirkstoffträ-

15 gers getrennt in verschiedenen Schichten ausgeführt wird, wobei die wirkstoffhaltige Schicht als Zwischenschicht mit einem geringeren Flächeninhalt als die Gesamtfläche des Systems ausgeführt wird, indem die Zwischenschicht entlang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist.

Weiterhin können überraschenderweise die wasserlöslichen Polymerfilme heisiegelfähig verarbeitet werden. Dies trifft überraschend sogar dann zu,

20 wenn zwischen diesen Schichten vor dem Heißsiegeln eine lipophil ölige oder wachsartige Zwischenschicht liegt.

Es wird durch die Erfindung möglich, eine Zwischenschicht in Art einer extrem verflachten Kapsel in eine Umhüllung aus hydrophilen wasserlöslichen

25 Polymerfilmen einzubetten.

Die Zwischenschicht kann aus einer flüssigen, einer halbfesten oder wachsartig festen Zubereitung bestehen. Bei der Anwendung in der Mundhöhle löst sich zunächst die Umhüllung aus wasserlöslichen Polymerfilmen auf. Danach zerfällt die Zwischenschicht entweder durch Schmelzen oder durch Auflösung

30 im Speichel oder aber durch beide Prozesse gleichzeitig.

Im Falle des Schmelzens der Zwischenschicht wird eine Ausführung bevorzugt, bei der die Masse bei den typischen Temperaturen des Mundinnenraumes zwischen 32 und 37°C schmilzt.

Auf diesem Weg ist die Zwischenschicht für den Anwender sensorisch praktisch nicht wahrnehmbar, das Mundgefühl ist bedeutend angenehmer als im

35 Falle einer fest bleibenden Zwischenschicht. Weiterhin wird die Wirkstofffreisetzung aus der lipophilen Schicht durch deren Schmelzen erleichtert bzw. beschleunigt. Bei Verwendung wachsartiger Zwischenschichten sollte es un

terhalb 30°C noch nicht zum Schmelzen kommen, um ein Aufschmelzen während der Lagerung des Arzneimittels zu vermeiden.

Für die Herstellung der äußeren, wasserlöslichen Deckschichten eignen sich wasserlösliche Polymer auf der Gruppe von Polyvinylalkoholen der Hydrolysegrade 75-99% (z.B. Mowiol® Typen), Polyvinylpyrrolidon, hydrophile Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose oder Carboxymethylcellulose, Pullulan oder Maltose, hydrophile Stärkederivate wie Carboxymethylstärke, Alginate oder Gelatine und weitere nach dem Stand der Technik bekannte Polymere.

Die Formulierung bzw. die verfahrenstechnische Verarbeitung der Zwischenschicht wird von drei Anforderungen wesentlich bestimmt:

1. Die Zwischenschicht soll sich im Mund durch Schmelzen oder Lösung im Speichel oder eine Kombination von beidem rasch auflösen.

2. Die Zwischenschicht wird im bevorzugten Fall direkt auf eine wasserlösliche Polymerschicht beschichtet und sollte dabei verfahrenstechnisch keine Lösungsmittel erfordern, die die als Beschichtungssubstrat dienende Polymerschicht auflösen können.

3. Die Zwischenschicht muss thermoplastisch verformbar sein, um bei der Heißsiegelung zwischen den Deckschichten zurückweichen zu können.

Für die Formulierung der lipophilen Zwischenschicht kommt vorzugsweise eine wachsartige, niedrig schmelzende Formulierung in Betracht. Hierzu wird auf die Herstellung von Rektalzäpfchen (Suppositorien) oder Vaginalzäpfchen verwiesen. Eine Auswahl an niedrigschmelzenden Grundmassen mit in weiten Grenzen auswählbarem Schmelzpunkt ist z.B. aus der Gruppe der Softisan®- und Witepsol®-Hartfette möglich. Geeignete Trägerstoffe werden auch durch die Monographie „Hartfett“ (Adeps Solidus) des Europäischen Arzneibuchs beschrieben.

Alternativ können ölige, viskose Lösungen als Zwischenschicht verwendet werden. Als Trägerstoffe eignen sich pharmazeutisch gebräuchliche Öle und lipophile Flüssigkeiten, die vorzugsweise weitgehend geschmacksneutral sein sollten z.B. gesättigte Triglyceride (z.B. Miglyol 812), Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat. Diesen öligen Lösungen können zur Erhöhung der Viskosität Verdickungsmittel zugesetzt werden. Dafür kommen ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorzugsweise Polymere aus der Gruppe von Polyacrylaten (z.B. Eudragit® E 100 oder Plastoid® B), Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25, 30, 90 oder VA 64), Polyvinylacetat (z.B. Kollidon® SR), Polyethylenglykol oder li-

pophile Cellulosederivate (z.B. Ethylcellulose oder Cellulose Acetat Butyrat) in Betracht.

Als Polymerbestandteil der Zwischenschicht eignen sich ohne Anspruch auf Vollständigkeit z.B. Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder dessen Copolymere z.B. Kollidon® 25, 30, 90 oder VA 64, sowie Polyethylenglykole (Macrogole) mit Molekülmassen größer als 2000 Da.

Der Formulierung der Zwischenschicht können bei Bedarf beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit Zusatzstoffe aus den Gruppen der Weichmacher, Tenside, Lösungsvermittler, Penetrationsverbesserer, Trennmittel, Antioxidantien, Licht- und UV-Schutzstoffe, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackskorrigenzen, organische oder anorganische Füllstoffe sowie Duftstoffe zugesetzt werden.

Einen besonderen Stellenwert nehmen dabei die Lösungsvermittler und die Penetrationsverbesserer ein:

Einerseits weisen die erfindungsgemäßen Flachkapseln nur ein geringes Innenvolumen auf, wodurch die Beladbarkeit mit Wirkstoffen eingeschränkt wird. Weiterhin kann es vorteilhaft sein, wenn die enthaltenen Wirkstoffe ganz oder überwiegend schon im Mund über die Schleimhaut aufgenommen werden, anstatt erst nach dem Verschlucken über den Magen-Darm-Trakt.

Die Formulierung der Zwischenschicht sollte ein möglichst hohes Lösungsvermögen für den vorgesehenen Wirkstoff aufweisen, wozu Lösungsvermittler eingesetzt werden können. Die Lösungsvermittler müssen dabei so ausgewählt werden, dass sie die Integrität der wasserlöslichen Deckschichten nicht durch Anlösen oder Auflösen bzw. starke Erweichung gefährden.

Geeignete Lösungsvermittler sind z.B. Fettsäureester von gesättigten Fettsäuren mit Kettenlängen von 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit ein- bis dreiwertigen aliphatischen Alkoholen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethyloleat, Propylenglykolmonolaurat, Glycerinmonooleat), weiterhin Fettalkoholether von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Polyethylenglykol (z.B. BRIJ® Produkte), Fettsäureester von Fettalsäuren mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Polyethylenglykol (z.B. MYRJ® Produkte), Ester von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen mit Carbonsäuren mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen (z.B. Lauryllactat oder Laurylacetat), Sorbitanfettsäureester (z.B. SPAN® Produkte), Sorbitan Polyethylenglykolether Fettsäureester (z.B. TWEEN® Produkte), Zitronensäureester (z.B. Triethylcitrat oder Acetyltributylcitrat),

Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol®), Propylencarbonat, Solketal, Glycofurol, Triacetin, Cyclodextrine.

Die Zusammensetzungen der Zwischenschicht und der Deckschichten werden
5 vorteilhaft so gewählt, dass in der Zwischenschicht die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Zwischenschicht deutlich größer ist als in den Deckschichten. Hierdurch werden mögliche unerwünschte chemische Zersetzungsreaktionen des Wirkstoffes nach Einwanderung in die Deckschichten vermindert.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen flächigen Systeme wird zunächst ein
10 wasserlöslicher Polymerfilm durch Beschichtung einer Lösung auf ein bahnförmiges Trägermaterial und anschließende Trocknung hergestellt. Alternativ kann der Film auch durch ein lösemittelfreies Heißschmelzverfahren hergestellt werden.

Das Flächengewicht der Polymerschicht beträgt dabei 25 – 200 g/m², vorzugsweise 40 bis 150 g/m² und besonders bevorzugt 60-100 g/m².
15

Auf dieses Vorprodukt (Polymerfilm auf einem Trägermaterial, z.B. abweisend beschichtetes Papier) wird von der Seite des wasserlöslichen Polymers her eine Zwischenschicht aufgetragen. Dabei handelt es sich vorzugsweise um eine mittelviskose, lipophile Flüssigkeit oder die Schmelze einer lipophilen
20 Masse. Der Auftrag der lipophilen Flüssigkeit bzw. Masse kann z.B. mit Hilfe einer Breitschlitzdüse, eines Rakel- oder Walzenauftragswerkes oder eines Messergießers erfolgen.

Das Flächengewicht dieser Zwischenschicht beträgt 25 – 300 g/m², vorzugsweise 30 – 200 g/m² und besonders bevorzugt 40-150 g/m².

25 Die Zwischenschicht wird vorzugsweise nicht bis an den Rand der unterliegenden Polymerschicht beschichtet, sondern es verbleiben am Rand jeweils mindestens 0,5 bis 5 cm Abstand, um in den folgenden Verfahrensschritten ein Austreten der Zwischenschicht am Rand zu verhindern.

Die offen liegende Fläche der Zwischenschicht wird, nachdem sie durch Abkühlung wieder erstarrt ist, mit einer zweiten wasserlöslichen Polymerschicht
30 abgedeckt, die im Regelfall dieselbe Zusammensetzung und Herstellungsweise aufweist, wie die zuunterst liegende erste Polymerschicht. Vorzugsweise wird jedoch die zweite wasserlösliche Polymerschicht zunächst von ihrem Trägermaterial abgelöst und als Einzelschicht auf die Zwischenschicht aufaminert.
35

In einem zweiten Verfahrensschritt wird an dem Verbund von Trägermaterial, erste wasserlösliche Polymerschicht, lipophile Zwischenschicht und zweite

wasserlösliche Polymerschicht mit einer geeigneten Siegelmaske von der obersten, offen liegenden Polymerschicht und somit dem bahnförmigen Trägermaterial am weitesten abgewandten Seite her kommend eine Heißsiegelung durchgeführt.

Dabei wird die zwischen den wasserlöslichen Polymerfilmen liegende Zwischenschicht ggf. zunächst geschmolzen und danach an den zu siegelnden Partien durch mechanischen Druck verdrängt, bis an diesen Stellen die beiden wasserlöslichen Polymerfilme miteinander durch Heißsiegelung einen dauerhaften Verbund eingehen.

Für die Heißsiegelfähigkeit kann es vorteilhaft sein, in den wasserlöslichen Polymerfilmen eine Restfeuchte aufrecht zu erhalten oder diese durch Befuchtung erst einzustellen.

Die Siegelfähigkeit der wasserlöslichen Polymerfilme kann auch durch weichmachende Zusätze aus der Gruppe hydrophiler Flüssigkeiten erhöht werden, vorzugsweise durch Zusätze aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen (C_3-C_6), besonders bevorzugt Glycerol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Hexylenglykol oder Dipropylenglykol.

In Fällen, in denen für die Siegelfähigkeit eine Restfeuchte benötigt wird, kann es erforderlich sein, das Produkt nach der Herstellung zu trocknen, bzw. die Restfeuchte auf einen geringeren Wert als bei der Siegelung einzustellen, um etwa die chemische Lagerstabilität des Produktes zu erhöhen.

Zur Herstellung einzeldosierter Formen werden die obere und die untere Polymerschicht entlang einer vorgesehenen Konturlinie so zusammengesiegelt, dass eine über die Fläche definierte Menge der lipophilen Zwischenschicht in Art einer Einzeldosis dazwischen komplett eingeschlossen wird.

Bei diesem Verfahrensschritt werden, bezogen auf die wirkstoffhaltige Zwischenschicht die Einzeldosen gebildet, weshalb die verwendete Siegelmaske entsprechende Maßgenauigkeiten von plusminus 5% oder besser aufweisen sollte, um die pharmazeutisch geforderten Dosierungsgenauigkeiten einhalten zu können.

Hinsichtlich der Konstruktion der Siegelmasken ist es vorteilhaft, die Kanten der Siegelkontur abzurunden, um nicht unnötig hohe Scherkräfte auf die typischerweise eher spröden wasserlöslichen Polymerfilme auszuüben.

Abschließend werden die hergestellten Flächengebilde entlang den Siegelnahten mechanisch zerschnitten oder gestanzt und dabei in Einzelformen oder auch Gruppen von Einzelformen zerteilt.

- 5 Die verbleibenden Stegbreiten der gesiegelten Randbereiche der Flächengebilde sollten möglichst klein gehalten werden, da in diesen Bereichen die wasserlöslichen Polymerfilme der oberen und unteren Deckschicht gemeinsam eine besonders dicke Zone bilden, die die langsamste Auflösungsgeschwindigkeit im Mund und einen negativen Effekt auf das Mundgefühl erwarten lässt. Die Breite der Siegelnaht sollte 0,3 bis 3 mm betragen, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,75 bis 1,5 mm.

Beschreibung der Abbildungen:

Die Figur A1 zeigt ein flächiges System schematisch im Querschnitt:

- 15 Eine obere Deckschicht (1) schließt gemeinsam mit einer unteren Deckschicht (2) eine innen liegende Zwischenschicht (3) ein. Im Falle der Figur A1 weisen dabei die beiden äußeren Schichten eine flache Kavität auf, während in der Figur A2 die Kavität zur Aufnahme der Zwischenschicht nur in einer der beiden Deckschichten vorhanden ist. Die Deckschichten (1) und (2) können von identischer oder verschiedener Beschaffenheit sein.

- 20 In Figur A3 ist ein flächiges System mit zwei getrennten Kammern (3 und 4) dargestellt, das unter Zuhilfenahme einer weiteren Deckschicht (5) gebildet wird.

- Figur B zeigt ein flächiges Zwischenprodukt, nachdem der Schritt der Heißsiegelung erfolgt ist, wobei in dem Flächengebilde sowohl longitudinal als auch transversal mehrere voneinander getrennte wirkstoffhaltige Abschnitte der Zwischenschicht vorhanden sein können, die in weiteren Verfahrensschritten durch Schneiden oder Stanzen in die Endprodukte überführt werden. Die Figuren C1 bis C5 zeigen verschiedene Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Flächengebilde in der Aufsicht. Sie dienen im wesentlichen der Illustration der möglichen Ausführungsformen. Während die Gebilde C2 und C3 von größerer visueller Akzeptanz bei den Konsumenten sind, weisen die Gebilde C1, C4 und C5 einen höheren Ausnutzungsgrad des flächigen Zwischenproduktes bei geringerer Abfallproduktion auf, wobei es sich allerdings um wirkstofffreien Abfall handelt. Figur C5 illustriert gegenüber Figur 30 C4 die Möglichkeit, dass die Konturlinie der inneren wirkstoffhaltigen Zwischenschicht nicht der äußeren Konturlinie des Flächengebildes folgen
- 35

muss.

Die Figur D zeigt exemplarisch ein Flächengebilde mit mehreren wirkstoffhaltigen Abschnitten (3). Dieses Produkt stellt ein Mehrdosengebilde dar, dass
5 durch Zerteilung in verschiedene Einzeldosen getrennt werden kann.

Die Figuren E1 bis E4 illustrieren einen erfindungsgemäßen Verfahrensschritt der Heißsiegelung. Das Laminat bestehend aus einer oberen (1) und einer unteren (2) Deckschicht mit einer innen liegenden Zwischenschicht (3) auf einem bahnförmigen Trägermaterial (6) wird von einem prägenden Heißsiegelwerkzeug (7) gegen eine zur Siegelstation gehörige Gegendruckfläche (8) gepreßt, wobei entweder nur das Siegelwerkzeug oder aber Siegelwerkzeug und Gegendruckplatte beheizt werden.

Dieser Verfahrensschritt kann auch mit einer Gegendruckplatte ausgeführt werden, die eine flache Kavität aufweist, wodurch eine im Querschnitt annähernd symmetrische Form des erfindungsgemäßen flächigen Systems erzeugt wird. Das Resultat einer solchen Siegelung zeigt schematisch Figur E3.

In der Figur E4 sind an den mit Pfeilen gekennzeichneten Stellen der Siegelmaske (7) Rundungen vorgesehen, die zu einer Reduzierung des mechanischen Verformungsstressses an der Deckschicht (1) führen und damit die Gefahr von Rissen oder Undichtigkeiten an der Siegelnaht reduzieren. Diese
20 Technik kann sinngemäß auch auf die beidseitige Formgebung gemäß Figur E3 angewendet werden.

Die Figuren E1 bis E4 illustrieren den betreffenden Verfahrensschritt auf einer Flachbettsiegelstanze für eine getaktete Arbeitsweise, bei der die Laminatbahn während des Verarbeitungsschrittes angehalten wird. Sinngemäß
25 kann dieser Verfahrensschritt auch auf rotativen Anlagen mit entsprechend konturierten Siegel- bzw. Prägewalzen und bei kontinuierlich durchlaufender Laminatbahn ausgeführt werden.

Für die Primärverpackung der erfindungsgemäßen Systemen wird die Patentschriften DE 19800682, DE 10008165, DE 10144287, DE 10102818, DE 10159746A1 und DE 10143120A1 verwiesen sowie den dort zitierten Stand der Technik.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: Dreischichtige Flachkapsel mit einer wachsartig halbfesten Zwischenschicht

Zwischenschicht: halbfest

Materialien: EclipseTM Peppermint Blättchen (3x2cm) (Wrigley)
Softisan 100 (Hartfett) (Sasol)

Temperierbares Wasserbad

Becherglas

Einweg Pasteurpipetten

5 Siegelzange

Ausführung: eine lipophile Zwischenschicht

Softisan 100 wird bis zur Klarschmelze auf dem Wasserbad erhitzt. Mit Hilfe einer Pasteurpipette wird Softisan 100 gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Nach Eintritt der Erstarrung des Hartfetts wird ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Das dreischichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 5 sec. gesiegelt.

15 **Beispiel 2: Fünfschichtige Flachkapsel mit 2 halbfesten Zwischenschichten**

Softisan 100 wird bis zur Klarschmelze auf dem Wasserbad erhitzt. Mit Hilfe einer Pasteurpipette wird Softisan 100 gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Nach Eintritt der Erstarrung des Hartfetts wird ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Eine zweite Hartfettschicht wird aufgetragen, die wiederum nach Erstarrung mit einem Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) passgenau bedeckt wird. Das fünfschichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 8 sec. gesiegelt.

25 **Beispiel 3: Dreischichtige Flachkapsel mit einer öligen Zwischenschicht**

Materialien: Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) (Fa. Wrigley)

Dickflüssiges Paraffin

Einweg Pasteurpipetten

Siegelzange

30 Ausführung:

Dickflüssiges Paraffin wird mit Hilfe einer Pasteurpipette gleichmäßig auf das gesamte Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) aufgetragen. Ein weiteres Eclipse™ Peppermint Blättchen (3x2cm) wird passgenau auf die lipophile Schicht aufgebracht. Das dreischichtige Zwischenprodukt wird anschließend von allen vier Seiten mit Hilfe einer auf ca. 160°C erhitzten Siegelzange für ca. 5 sec. gesiegelt.

In den Beispielen 1-3 verwendete Bestimmungen und Berechnungen:

Zur Bestimmung des Flächengewichtes (FG) werden die hergestellten Mehrschichtprodukte einzeln gewogen und die jeweiligen Flächen bestimmt. Das Gewicht von 10 Eclipse™ Peppermint Blättchen wird ermittelt und der Mittelwert gebildet. Die Maße werden entsprechend bestimmt und die Fläche berechnet.

Die Umrechnung der Einheiten ist in der Berechnungsformel berücksichtigt.

Blättchen:
$$FG_b = \frac{m_b}{A} * 10$$

10 FG_b : Flächengewicht (g/m²)
 m_b : Masse (Mittelwert) (mg)
 A: Fläche (cm²)

FlatCaps:
$$FG_{fc} = \frac{m_{fc}}{A} * 10$$

15 FG_{fc} : Flächengewicht (g/m²)
 m_{fc} : Masse (mg)

Lipophile Zwischenschicht: $FG = FG_{fc} - FG_b$

20 Für das Flächengewicht der Eclipse™ Peppermint Blättchen in den Beispielen wurden Werte zwischen 45 und 55 g/m² ermittelt.

Das Flächengewicht der Softisanschicht in Beispiel 1 betrug 132 g/m².

Das Flächengewicht der öligen Schicht in Beispiel 3 betrug 80 g/m².

25

30

35

40

Ansprüche

1. Flächiges System zur Anwendung in der Mundhöhle, bestehend aus
5 mindestens einer oberen und mindestens einer unteren wasserlöslichen
Deckschicht, wobei zwischen der oberen und der unteren Deckschicht min-
destens eine Zwischenschicht vorgesehen ist,

dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht einen geringeren Flä-
cheninhalt aufweist als die Deckschichten, indem die Zwischenschicht ent-
10 lang des Randes des flächigen Systems ausgespart ist.

2. Flächiges System nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass die obere und die untere Deckschicht im
Randbereich des flächigen Systems durch Siegelung miteinander verbunden
sind.

15 3. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden An-
sprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass die Breite der Siegelnaht 0,3 – 3 mm, vor-
zugsweise 0,5 – 2 mm beträgt.

4. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden An-
20 sprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtdicke des flächigen Systems an
seiner dicksten Stelle 50 bis 500 µm, vorzugsweise 100 bis 300 µm beträgt.

5. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden An-
sprüche,

25 dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht wasserlöslich ist und
einen Schmelzpunkt zwischen 30 und 120°C, vorzugsweise zwischen 50 und
100°C aufweist.

6. Flächiges System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht wasserunlöslich ausge-
30 bildet ist.

7. Flächiges System nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht eine feste Zubereitung
ist, die bei Temperaturen zwischen 30 und 45° Celsius, vorzugsweise zwi-
schen 32 und 40° C schmilzt.

8. Flächiges System nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht aus einer Grundmasse besteht, die zur Herstellung von Rektalzäpfchen verwendet wird, vorzugsweise aus einem oder mehreren Hartfetten (Adeps Solidus) gemäß der Monographie des Europäischen Arzneibuches.

9. Flächiges System nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet dadurch, dass die Zwischenschicht eine ölige Lösung, Suspension oder Emulsion ist.

10. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht innerhalb des Flächengebildes eine Segmentierung aufweist, indem die obere und untere Deckschicht in diesem Bereich durch Siegelung miteinander verbunden sind.

11. Flächiges System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in gelöster oder ungelöster Form enthält.

12. Flächiges System nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass die Löslichkeit des pharmazeutischen Wirkstoffs in der Zwischenschicht mindestens n mal 10, vorzugsweise n mal 10-100 beträgt, wobei n die Löslichkeit der Deckschichten darstellt.

13. Verfahren zur Herstellung eines flächigen Systems nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

- auf eine wasserlösliche Polymerschicht eine Zwischenschicht aus einer lipophilen pharmazeutischen Zubereitung in dünner Schicht aufgetragen,
- danach mit einer zweiten wasserlöslichen Polymerschicht abgedeckt wird,
- die obere und die untere Polymerschicht abschnittsweise durch Heißsiegelung miteinander verbunden werden,

wobei die Zwischenschicht unter Einfluss von mechanischem Druck an den Siegelstellen zwischen oberer und unterer Polymerschicht verdrängt wird und wobei sich weiterhin in der Zwischenschicht von den gesiegelten Deckschichten völlig eingeschlossene Kompartimente bilden.

14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen auf einen Wert eingestellt wird, der die Siegelbarkeit verbessert, vorzugsweise 1 – 10 % (m/m) Wassergehalt.

15. Verfahren nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet, dass die Restfeuchte in den wasserlöslichen Polymerfilmen nach der Herstellung der Flachkapseln durch einen Trocknungsvorgang abgesenkt wird.

16. Verfahren nach Anspruch einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15
dadurch gekennzeichnet, dass die Siegelfähigkeit der wasserlöslichen Polymerfilme durch weichmachende Zusätze aus der Gruppe hydrophiler Flüssigkeiten gewährleistet wird, vorzugsweise aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen (C_3-C_6). besonders bevorzugt Glycerol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Hexylenglykol oder Dipropylenglykol.

Fig. A1

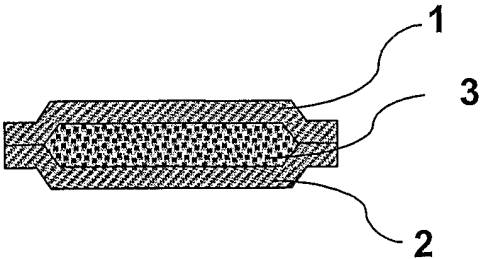


Fig. A2

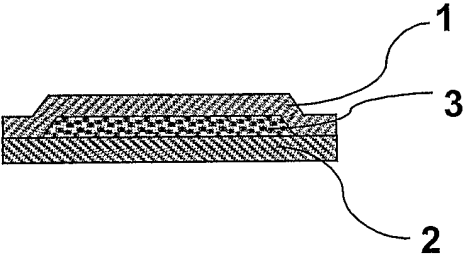


Fig. A3

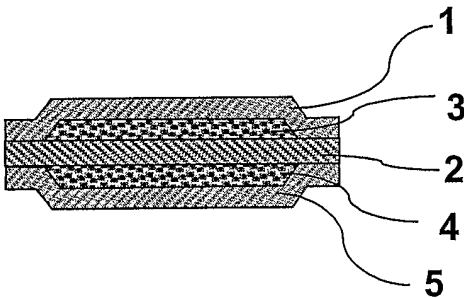
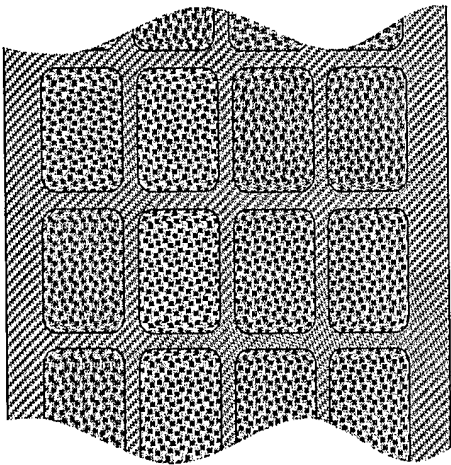


Fig. B



2/3

Fig . C 1-C 5

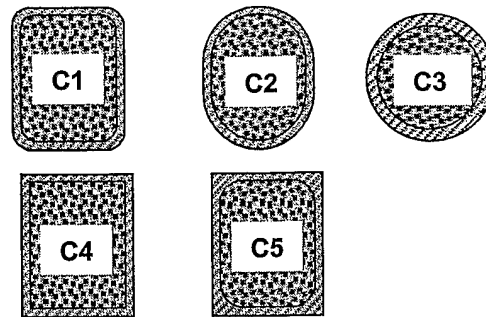


Fig . D

