



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 700 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 M 37/00
A 61 F 13/02
A 61 L 15/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 M / 337 634 4	(22)	06. 02. 90	(44)	11. 07. 91
(31)	P3903794.0-35	(32)	09. 02. 89	(33)	DE

(71)	siehe (73)
(72)	Müller, Walter, Dr. Dipl.-Chem.; Roreger, Michael; Kindel, Heinrich; Bohnenkämper, Peter; Palm, Heike, DE
(73)	LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, W - 5450 Neuwied 1, DE

(54) Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen und seine Verwendung

(55) System therapeutisch-Herstellung; Verabreichung Wirkstoffe transdermal, transmucosal; Rückschicht, undurchlässig; Reservoirschicht; Schutzschicht

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem mindestens zum Teil wirkstoffhaltigen zweischichtigen, aus voneinander getrennten Teilen bestehenden, Reservoir und einer Schutzschicht, wobei die beiden Reservoirteile

(a) weitgehend parallel übereinander angeordnet sind,

(b) durch eine für diese Inhaltsstoffe der beiden Reservoirteile undurchlässige entfernbare Zwischenschicht voneinander getrennt sind,

(c) entweder Wirkstoff, Hilfsstoff oder beides in nicht dem Verteilungsgleichgewicht entsprechenden Konzentrationen enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß die beiden selbstklebenden Reservoirteile über eine Lochmaske partiell miteinander verklebt werden, wobei die Zwischenschicht (b) zwischen einem Reservoirteil und der Lochmaske angeordnet wird und aus gefalteten Folien gebildet wird, die die Flächen der Reservoirteile mindestens teilweise überragen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem mindestens zum Teil wirkstoffhaltigen zweischichtigen, aus voneinander getrennten Teilen bestehenden, Reservoir und einer Schutzschicht, wobei die beiden Reservoirteile
 - (a) weitgehend parallel übereinander angeordnet sind,
 - (b) durch eine für diese Inhaltsstoffe der beiden Reservoirteile undurchlässige entfernbare Zwischenschicht voneinander getrennt sind,
 - (c) entweder Wirkstoff, Hilfsstoff oder beides in nicht dem Verteilungsgleichgewicht entsprechenden Konzentrationen enthalten,**dadurch gekennzeichnet**, daß die beiden selbstklebenden Reservoirteile über eine Lochmaske partiell miteinander verklebt werden, wobei die Zwischenschicht (b) zwischen einem Reservoirteil und der Lochmaske angeordnet wird und aus gefalteten Folien gebildet wird, die die Flächen der Reservoirteile mindestens teilweise überragen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die selbstklebenden Reservoirteile partiell direkt miteinander verklebt sind, wobei die Zwischenschicht (b) durch einen gasgefüllten Spalt gebildet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Zwischenschicht (b) ein silikonisiertes, flexibles Material verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Zwischenschicht (b) eine Polymer-Metall-Verbundfolie verwendet wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die beiden Reservoirteile über eine Maske partiell miteinander verklebt werden, die als ein die Längskanten der beiden Reservoirteile verbindender Streifen ausgebildet ist.
6. Verwendung des therapeutischen Systems nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das System durch Vereinigung der beiden Reservoirteile unter Entfernung der undurchlässigen Zwischenschicht aktiviert wird.
7. Verwendung des therapeutischen Systems nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die undurchlässige Zwischenschicht gebildete Folie durch Herausziehen entfernt wird.
8. Verwendung des therapeutischen Systems nach Anspruch 1 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die beiden Reservoirteile unter Anwendung von Druck senkrecht zur Zwischenschicht vereinigt werden.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem zumindest zum Teil wirkstoffhaltigen zweischichtigen, aus voneinander getrennten Teilen bestehenden, Reservoir und einer undurchlässigen und ablösaren Schutzschicht.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Transdermale Systeme haben sich durch die ihnen eigenen Vorteile mittlerweile in der Medizin ihren festen Platz erobert. Es sind mittlerweile eine ganze Reihe von verschiedenen aufgebauten Systemen in der Literatur beschrieben worden oder auf dem Markt. So ist in dem US-Patent 3.734.097 (Alza) ein einfaches einschichtiges System und in dem US-Patent 3.598.122 des gleichen Anmelders ein komplizierter aufgebautes mehrschichtiges System, bei dem zusätzliche Membranen Steuerfunktionen übernehmen, beschrieben.

Unter therapeutischen Systemen sind arzneistoffhaltige Vorrichtungen bzw. Darreichungsformen zu verstehen, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgeben (siehe Heilmann, „Therapeutische Systeme“, Enke Verlag, Stuttgart, 1984, Seite 24). Ein transdermales therapeutisches System gibt den Wirkstoff über die Haut ab und wird demgemäß auf der Haut, also topisch angewandt. Erst in jüngerer Zeit wurden Systeme beschrieben, bei denen vor Applikation spezielle Manipulationen durchzuführen sind. Man kann diese Systeme in zwei Kategorien einteilen. Zur ersten Kategorie zählen Systeme, bei denen der Wirkstoff erst unmittelbar vor Gebrauch in seine bioverfügbare Form überführt wird. Dies ist zum Beispiel notwendig, wenn der Wirkstoff in seiner bioverfügbaren Form instabil ist. Ein Beispiel für diese Kategorie sind die der EP-A 0252459 (Schering Corporation) und in der Veröffentlichung von C. D. Ebert beschriebenen Mehrkammersysteme. Die Kammer liegen dabei nebeneinander

in der gleichen Ebene und die vor Applikation durchzuführende Manipulation besteht darin, daß die flüssigen Kammerinhalte – etwa durch das Zerbrechen der die Kammern trennenden Kammerwände – zusammengebracht werden.

Zur zweiten Kategorie gehören Systeme wie sie in der EP-A 0249475 (Alza) beschrieben sind. Hier werden eine wirkstofffreie Schicht erst unmittelbar vor Gebrauch auf ein wirkstoffhaltiges Reservoir aufgebracht und dann mit der anderen Seite dieser Schicht auf die Haut geklebt. Der Wirkstoff gelangt erst zur Haut, wenn er diese wirkstofffreie Schicht passiert hat. Daraus resultiert ein gezielter Verzögerungseffekt, der z. B. von Vorteil ist, wenn nach abendlicher Applikation erst in den frühen Morgenstunden der Wirkstoffspiegel wünschenswert ist.

Insbesondere bei Systemen gemäß EP-A 0249475 sind die durchzuführenden Manipulationen recht kompliziert. Hier müssen zwei flächenförmige flexible Gebilde vollflächig miteinander in Kontakt gebracht werden, so daß ein Laminat entsteht. Dies wird zusätzlich dadurch erschwert, daß zumindest ein flächenförmiges Gebilde selbstklebend sein muß. Auch der vorgeschlagene Systemaufbau, bei dem Reservoir und Verzögerungsschicht durch eine Art Scharnier miteinander verbunden sind, macht die durchzuführende Manipulation zu einem relativ schwierigen durchzuführenden, fehleranfälligen Prozeß. Da mittels transdermalen Systeme medizinische Wirkstoffe verabreicht werden, ist somit mit diesem Systemaufbau die Arzneimittelsicherheit nicht gewährleistet.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße, wenig aufwendige Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen wird die Arzneimittelsicherheit verbessert und eine einfache Ausführbarkeit auch von ungeübten Personen gewährleistet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung war es nun, auch für solche oder ähnlich gelagerte Fälle ein System mit verbesserter Arzneimittelsicherheit zu entwickeln, das es auch ungeübten Personen ermöglicht, die erforderlichen Manipulationen leicht durchzuführen und das ohne größeren Aufwand herstellbar ist. Die Lösung dieser Aufgabe bestand nur überraschenderweise darin, daß es möglich ist, die beiden flächenförmigen Teile des Systems schon vor Aktivierung parallel übereinander zu positionieren, wenn die beiden flächenförmigen Reservoirteile durch eine entfernbare Zwischenschicht voneinander getrennt und Wirkstoff und/oder Hilfsstoff in den beiden Reservoirteilen in nicht dem Verteilungsgleichgewicht entsprechenden Konzentrationen enthalten sind. Bei diesem Systemaufbau ist es also nicht nötig, zwei voneinander getrennt vorliegende Teile ordnungsgemäß miteinander zu verbinden, oder Manipulationen durchzuführen, die mit einer wesentlichen Änderung der geometrischen Form des Systems verbunden sind.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Systems zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem mindestens zum Teil wirkstoffhaltigen zweischichtigen, aus voneinander getrennten Teilen bestehenden, Reservoir und einer Schutzschicht, wobei die beiden Reservoirteile

- (a) weitgehend parallel übereinander angeordnet sind,
 - (b) durch eine für die Inhaltstoffe der beiden Reservoirteile undurchlässige entfernbare Zwischenschicht voneinander getrennt sind,
 - (c) entweder Wirkstoff, Hilfsstoff oder beides in nicht dem Verteilungsgewicht entsprechenden Konzentrationen enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die beiden selbstklebenden Reservoirteile über eine Lochmaske partiell miteinander verklebt werden, wobei die Zwischenschicht (b) zwischen einem Reservoirteil und der Lochmaske angeordnet wird und aus gefalteten Folien gebildet wird, die die Flächen der Reservoirteile mindestens teilweise überragen.
- Nach einer weiteren Ausführungsform werden die selbstklebenden Reservoirteile partiell direkt miteinander, d. h. ohne Verwendung einer Lochmaske verklebt, wobei dann die Zwischenschicht (b) durch einen gasgefüllten Spalt gebildet wird.

Ausführungsbeispiele

Einzelheiten der Erfindung werden beispielhaft anhand der Figuren erläutert.

In Fig. 1 ist ein System gemäß Erfindung dargestellt. Es besteht aus der für die Inhaltstoffe des oberen Reservoirteils (2) undurchlässigen Trägerfolie (1), dem oberen Reservoirteil (2), einer die Aussparung (7) der Lochmaske (5) abdeckenden und herausziehbaren Trennfolie (3) mit einem Anfaßstück (4), der Lochmaske (5) mit einer Aussparung (7), dem unteren Teil des Reservoirs (8) und einer für die Inhaltstoffe des unteren Reservoirteils (8) undurchlässigen und vor Gebrauch zu entfernenden Abziehfolie (9).

Die Lochmaske (5) steht über ihre schraffiert gezeichnete Kontaktfläche (6a) mit dem oberen Reservoir und mit der Kontaktfläche (6b) mit dem unteren Reservoir (8) in Verbindung. Die Kontaktfläche (6b) entspricht somit der gesamten verfügbaren Oberfläche, d. h. der Rechtecksfläche der Lochmaske (5) abzüglich der Fläche der Aussparung (7). Die Lochmaske (5) ist selbstverständlich bis auf die Aussparung (7) ebenso wie die Trennfolie (3) für alle Inhaltstoffe der beiden Reservoirteile undurchlässig. Bei dem gezeichneten Aufbau ist vorausgesetzt, daß die beiden vor Applikation getrennten Reservoirteile selbstklebend sind. Der Zusammenhalt des Systems wird dann dadurch gewährleistet, daß Reservoirteil (8) vollflächig auf der Kontaktfläche (6b) und Reservoirteil (2) auf der Kontaktfläche (6a) der Lochmaske (5) kleben.

Sollten die betreffenden Flächen der getrennten Reservoirteile nicht selbstklebend sein, ist es keine Schwierigkeit, sie entweder vollflächig oder nur an den dafür relevanten Teilen mit einem zusätzlichen klebenden Film zu versehen. Gleiches gilt sinngemäß für die Kontaktfläche des oberen Reservoirteils mit der Trägerfolie (1) und der nach Applikation der Haut zugewandten Seite des unteren Reservoirteils (8).

Selbstverständlich kann die Aussparung (7) der Lochmaske (5) auch eine andere als kreisförmige Geometrie haben, und besonders zur Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen den beiden zu vereinigenden Reservoirteilen ist eine an den Buchstaben „U“ erinnernde Form geeignet.

Aktiviert wird das System durch das Herausziehen der speziell gefalteten und silikonisierten Trennfolie (3). Die spezielle Faltung erlaubt auch dann das leichte Herausziehen, wenn beide Reservoirteile selbstklebend sind, da durch sie die Kräfte so umgelenkt werden, daß der Kraftvektor senkrecht auf der Ebene der Reservoirteile steht. Dies wird in Fig. 2 verdeutlicht, die einen Blick auf die Schmalseite des in der Mitte durchgeschnittenen Systems zeigt. Eine ähnlich gefaltete Folie wird in der EP-A 0241119 (American Home Products Corporation) benutzt, um ein nur in einer aluminisierten Verpackung lagerbares wirkstoffhaltiges Reservoir unmittelbar vor Gebrauch mit einer nichtaluminisierten Trägerfolie für die transdermale Applikation zu versehen. Der Verwendungszweck ist hier also ein ganz anderer, und es wurde zudem nicht die Möglichkeit erkannt, eine solchermaßen gefaltete Folie zu der leichten In-situ-Herstellung von Laminaten zu verwenden.

Das Material für die Trennfolie ist grundsätzlich jedes silikonisierbare flexible Material geeignet. Um eine absolute Undurchlässigkeit auch für sehr kleine Moleküle sicherzustellen, kann auch eine Polymer-Metall-Verbundfolie verwendet werden.

In Fig. 3 ist prinzipiell gleich aufgebautes System gezeigt, bei dem allerdings die Lochmaske (5) (Fig. 1) auf einen Streifen (10) reduziert ist, dessen obere Oberfläche (11a) mit dem oberen Reservoirteil (2), und dessen untere Kontaktfläche (11b) mit dem unteren Reservoirteil in Verbindung steht. Dieser Systemaufbau hat den Vorteil, daß die Kontaktfläche zwischen den beiden zu vereinigenden Reservoirteilen (2) und (8) besonders groß ist, und den der leichtereren Herstellbarkeit. Wird eine besonders flexible Trägerfolie (1) verwendet, so kann bei diesem System bei sehr ungeschicktem Hantieren eventuell ein seitlich versetztes Aufeinanderlaminieren der Reservoirteile (2) und (8) erfolgen. Um dies zu vermeiden, finden die Laminierungshilfe (12) Verwendung. Das System liegt zwischen den Andrückflächen (14) der Laminierungshilfe (12), und die herausziehbare Trennfolie (3) ist auf der Verbindungsfläche (13) mit der Laminierungshilfe verbunden. Durch Herausziehen des Systems aus der Laminierungshilfe ist das Gesamtlaminat hergestellt, wobei ein leichter Druck auf die Andrückflächen (14) den Laminierungsprozeß unterstützt, und ein seitlich versetztes Laminieren wirkungsvoll verhindert.

Anstelle einer Lochmaske (5, 10) können die Reservoirteile (2, 8) auch über eine lösbare Verbindung zwischen der Rückschicht bzw. Trägerfolie (1) und der entfernbaren Abziehfolie (9) in Kontakt stehen, wobei Rückschicht (1) und die Abziehfolie (9) mindestens auf einer Seite die Reservoirteile (2, 8) überragen.

Da diese Laminierungshilfe eine Applikation des Systems auf die Haut ohne vorheriges Herstellen des Gesamtlaminats unmöglich macht, ist sie, um ein versehentliches Vergessen des Laminierungsprozesses zu vermeiden, in diesem Sinne auch in Verbindung mit dem in Fig. 1 gezeigten Systemaufbau sinnvoll verwendbar.

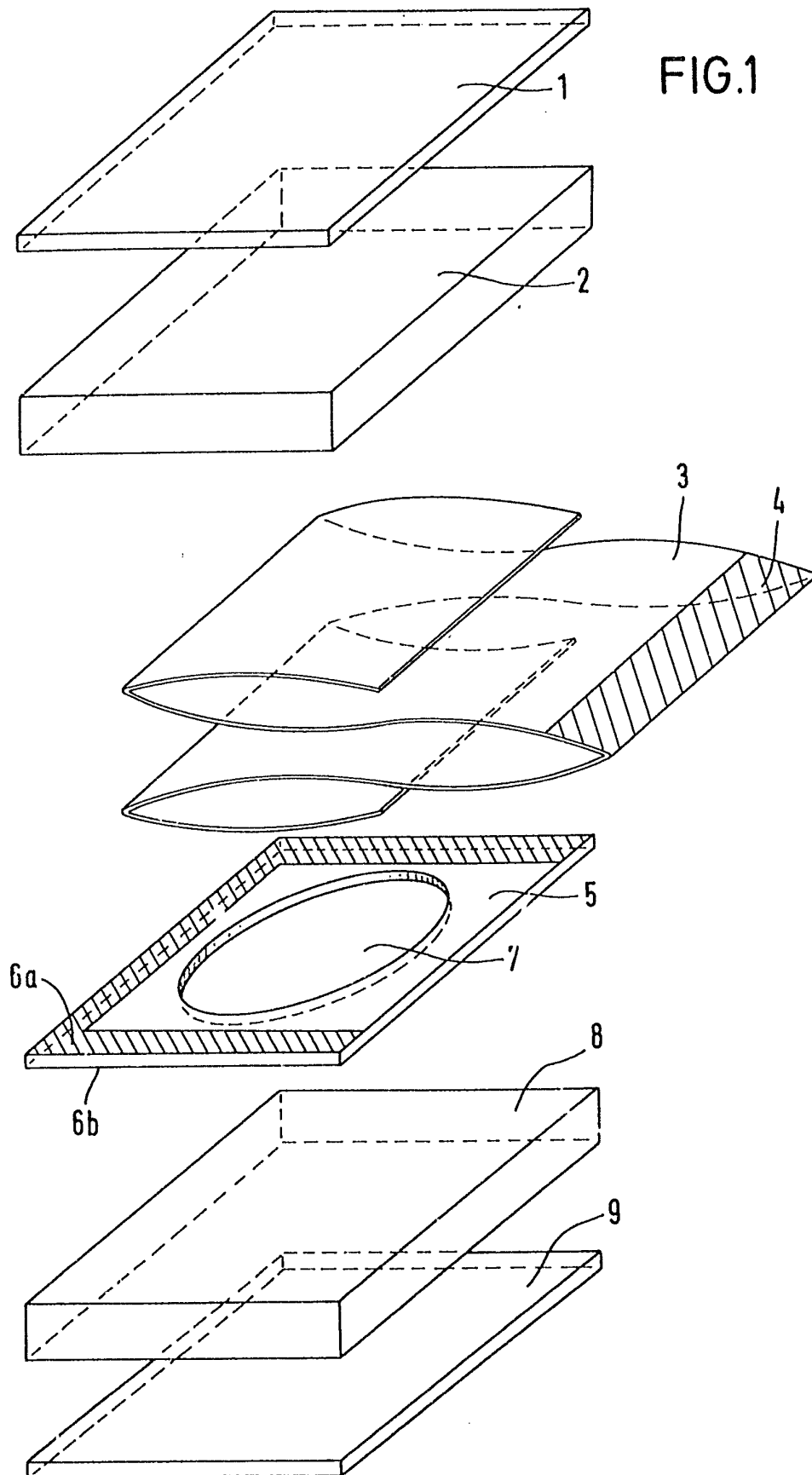
Damit ist aber auch ein Vorteil des Systemaufbaus gemäß Fig. 1 angesprochen. Dieser Aufbau erlaubt nämlich im Gegensatz zu allen bisher beschriebenen Systemen auch nach einer beliebig langen Zeit nach dem Aufkleben auf die Haut die Herstellung des Gesamtlaminats.

In Fig. 4 ist ein System gezeigt, bei dem die Zwischenschicht durch einen gasgefüllten Spalt gebildet wird. Auf dem Boden einer auf der Innenseite – wenn erforderlich – silikonisierten Tiefziehform (15) befindet sich der Reservoirteil (16), der nach Applikation Kontakt mit der Haut hat. Der obere Reservoirteil (17) befindet sich auf der Trägerfolie (18), die für die Inhaltsstoffe von (17) undurchlässig ist. Die Trägerfolie (18) ist auf der Fläche (19) mit der Tiefziehform (15) verklebt. Der Reservoirteil (17) kann aber flächenmäßig auch die gleiche Ausdehnung wie die Trägerfolie (18) haben, so daß (17) auf der Fläche (19) mit der Tiefziehform Kontakt hat. Vor Applikation wird durch mechanischen Druck auf die Tiefziehform der Kontakt zwischen den beiden Reservoirteilen (16) und (17) hergestellt und damit das Gesamtsystem erhalten. Zur Applikation auf die Haut ist es jetzt nur noch nötig, die Tiefziehform, die hier die Rolle der Abziehfolie (9) (Fig. 3 und 4) übernimmt, zu entfernen.

Für alle Systemaufbauten gilt, daß die zu vereinigenden Reservoirteile des Systems (2) und (8) einen beliebig komplizierten Aufbau besitzen können. Insbesondere der Einbau von zusätzlichen, die Diffusion steuernden Membranen kann sich dabei als nützlich erweisen.

-1/3-

FIG.1



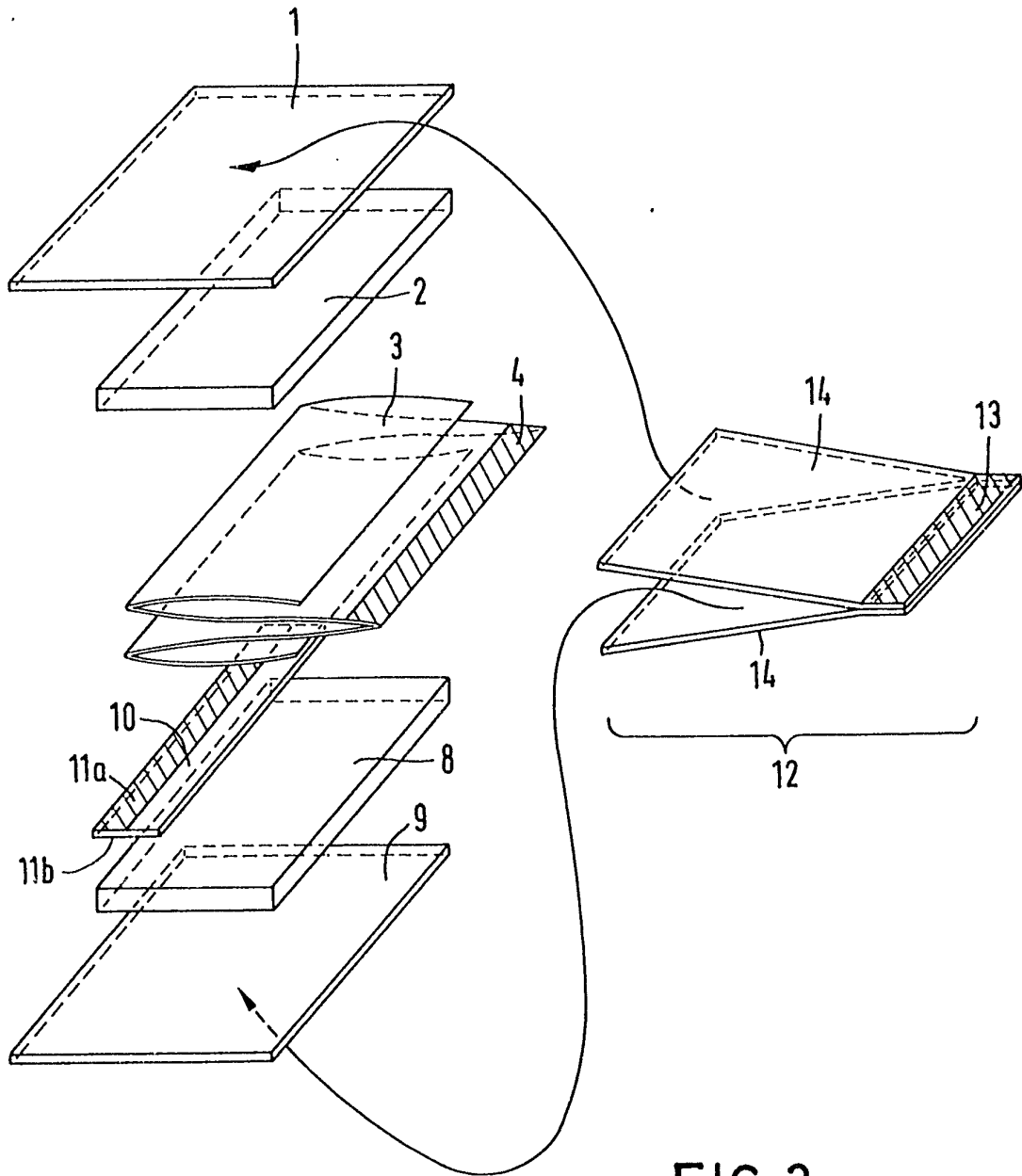


FIG. 3

