

(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
8. Juli 2010 (08.07.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/075992 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/70 (2006.01) B26F 1/38 (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01) B26F 3/10 (2006.01)
B26F 1/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/009207

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Dezember 2009 (22.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08173017.8 29. Dezember 2008 (29.12.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): UCB PHARMA GMBH [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JASCH, Ingolf
[DE/DE]; Bülowstr. 39, 42659 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: UCB PHARMA GMBH;
KROHN, Sabine, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

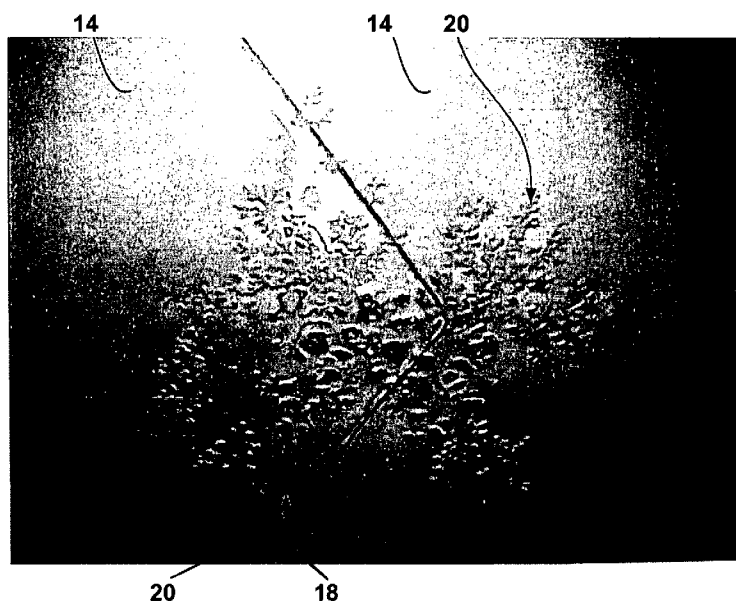
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent
zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PATCH PRODUCTION TECHNOLOGY

(54) Bezeichnung : PFLASTER-HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a trans-
dermal, especially dopaminergic patch, compri-
sing a release liner film, an active substance
layer, and a carrier film, wherein the active sub-
stance layer is applied between the release liner
film and the carrier film. The release liner film
and/or the carrier film thereby comprise at least
one separation edge brought about thermally, at
least partially defining a peripheral edge of the
patch. The invention further relates to a method
for producing such a transdermal patch and to a
tool for producing the patch according to the
method according to the invention. Crystal
growth in the active substance layer can be re-
liably prevented by the patch according to the
invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft
ein transdermales, insbesondere dopaminerges
Pflaster, umfassend eine Release-Liner-Folie,
eine Wirkstoffschicht und eine Trägerschicht,
wobei die Wirkstoffschicht zwischen der Rele-
ase-Liner-Folie und der Trägerschicht einge-
bracht ist. Dabei weist die Release-Liner-Folie
und/oder die Trägerschicht zumindest eine ther-
misch bewirkte Trennkante auf, die zumindest

teilweise einen umfangseitigen Rand des Pflasters definiert. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines sol-
chen transdermalen Pflasters sowie ein Werkzeug zum Herstellen des Pflasters gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren. Durch
das erfindungsgemäße Pflaster kann ein Kristallwachstum in der Wirkstoffschicht zuverlässig unterbunden werden.

WO 2010/075992 A1



- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

PFLASTER-HERSTELLUNGSTECHNOLOGIE

Technisches Gebiet

- 5 Die Erfindung betrifft ein transdermales Pflaster mit einer Release-Liner-Folie, einer Wirkstoffschicht mit dem Wirkstoff Rotigotin und/oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze und einer Trägerschicht, wobei die Wirkstoffschicht zwischen der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht eingebracht ist. Des Weiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Pflasters sowie ein
- 10 Werkzeug zum Herstellen eines solchen Pflasters.

Hintergrund

- Transdermale Pflaster dienen der Applikation von Arzneistoffen durch die Haut. Nach
- 15 Aufkleben eines transdermalen Pflasters auf die Haut gelangt ein für diese Anwendung geeigneter Arzneistoff kontinuierlich direkt in den systemischen Blutkreislauf, d.h. unter Umgehung des Magen -Darm- Traktes und der ersten Leberpassage , wodurch z.B. Magenunverträglichkeit und/oder der frühzeitige hepatische „first-pass“ Effekt (Abbau in der Leber) bestimmter Substanzen nach oraler Gabe vermieden wird. Beispiele hierfür
- 20 sind Nikotinpflaster, Hormonpflaster und Schmerzpflaster sowie transdermale Pflaster zur Behandlung der Parkinson-Krankheit oder für die Behandlung der ruhelosen Beine (restless legs). Solche therapeutischen Pflaster können beispielsweise den dopaminergen Wirkstoff Rotigotin enthalten. Er ist unter anderem zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit und zur Therapie der ruhelosen Beine („restless legs“) geeignet und
- 25 entsprechende transdermale Pflaster werden bereits in einigen Ländern angewendet. Medizinische Verwendungen von Rotigotin bzw. Rotigotin-haltigen Arzneiformen sind beispielsweise beschrieben in WO 2005/92331, WO 2005/009424, WO 2007/147556, WO 03/92677 sowie WO 2005/63237.
- 30 Eine aus dem Stand der Technik bekannte und bevorzugte Ausführungsform eines transdermalen Pflasters besteht aus einer Wirkstoffschicht, einer Trägerschicht und einer Release Liner Folie. So aufgebaute Pflaster werden üblicherweise aus einem großflächigen Laminat ausgestanzt.
- Nach dem Stanzen ist die Wirkstoffschicht an den umfangseitigen Trennkanten offen, d.h.
- 35 nicht durch Folien abgedeckt.

Eine mögliche Herstellung von Rotigotinpflastern, die o.g. Ausführungsform entsprechen, wird beispielsweise in der WO 02/089778 und der WO 04/012730 beschrieben. Der Wirkstoff Rotigotin ist dabei in nicht kristalliner Form in einer silikonkleberhaltigen Schicht enthalten. Vor dem Einbringen von Rotigotin in die Kleberschicht wird Rotigotin in einem Lösungsmittel gelöst, die lösungsmittelhaltige, mit Wirkstoff beladene Klebermasse wird in einem nachfolgenden kontinuierlichen Beschichtungsprozess auf eine Release-Liner-Folie, eine Polyesterfolie, die auch als „Release-Liner“ oder „Schutzfolie“ bezeichnet wird, aufgebracht und das Lösungsmittel durch Erwärmen in einem Trockenkanal entfernt. Nach dem Trocknungsprozess, wird auf die verbleibende offene Grenzfläche der Rotigotin-haltigen Kleberschicht eine für den Wirkstoff undurchlässige Trägerschicht aufkaschiert. Das so hergestellte Laminat wird anschließend durch mechanische Vereinzelung in einzelne Pflaster aufgeteilt.

Die Trennkanten zwischen den einzelnen Pflastern werden herkömmlich durch mechanische Vereinzelung, zum Beispiel durch Schneiden oder Ausstanzen erzeugt. Die Release-Liner-Folie kann darüber hinaus häufig mit einem S-förmigen Schnitt, dem so genannten „S-Cut“, versehen werden. Dieser Schnitt erleichtert ein Ablösen der Release-Liner-Folie von dem Pflaster, um das Pflaster mit seiner Rotigotin-haltigen Kleberschicht auf die Haut des Patienten aufzukleben. Der S-Cut kann dabei einerseits als entlang des gesamten Pflasters durchgehender Schnitt oder auch als „Sollbruchstelle“ in Form einer gezielten Schwächung der Release-Liner-Folie entlang einer S-Cut-Linie verwirklicht werden. Dieser „Cut“ oder „Sollbruchstelle“ kann neben der oben beschriebenen Form andere Formen aufweisen, beispielsweise in Form einer Geraden oder als Zick-Zack-Linie. Ein mögliches Herstellungsverfahren für ein transdermales Pflaster wird beispielsweise in der WO 04/012730, als Beispiel 1, beginnend auf Seite 14 detailliert beschrieben.

Bei einer Lagerung der so erzeugten Pflaster bei Raumtemperatur besteht jedoch die Gefahr, dass sich Rotigotin-Kristalle in der Wirkstoffschicht im Bereich der Trennkanten ausbilden, und ausgehend von den von den Kanten des Pflasters bzw. dem S-Cut der Release-Liner-Folie in Richtung des Inneren der Wirkstoffschicht, also von der entsprechenden Kante weg, aber auch entlang der Kante ausbreiten. Fig. 1 zeigt eine Trennkante 18 eines Rotigotin-haltigen Pflasters, von der sich Kristalle 20 in die Wirkstoffschicht 14 ausbreiten. Rotigotinkristalle können unterschiedliche Polymorphe bilden, die sowohl allein als auch im Gemisch auftreten können (z. B. Form I und Form II). Üblicherweise bilden die entstehenden Kristalle ein thermodynamisch stabiles Polymorph

- II („Form II“) von Rotigotin. Die Bildung eines solchen kristallinen Polymorphs ist in einer Pflasterformulierung unerwünscht; daher wurden bereits Anstrengungen unternommen, eine solche Kristallisation zu vermeiden. Hierzu wird bisher in einigen Fällen eine kontinuierliche Kühlung der Pflaster angewendet, um das Wachstum der Kristalle zu
- 5 hemmen. Dies erfordert jedoch hohen logistischen und finanziellen Aufwand zur Aufrechterhaltung der Kühlkette von der Herstellung der Pflaster bis zu ihrer Anwendung beim Patienten, und ist in einigen Ländern nur schwer umsetzbar. Zudem wird auch die Mitarbeit jedes Patienten benötigt und damit die Handhabung für die Patienten erschwert.
- 10 Auch bei Pflastern mit anderen Wirkstoffen stellt eine solche Kristallisation des Wirkstoffs in der Nähe der gegenüber der Umgebung offenen Matrixrändern ein Problem dar. Dies gilt insbesondere für silikonbasierte Pflaster, deren Matrix eine hohe Durchlässigkeit für Wasserdampf und Sauerstoff besitzt, und für lipophile, insbesondere schlecht wasserlösliche Wirkstoffe.
- 15
- Darstellung der Erfindung
- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt daher darin, ein transdermales Pflaster zu entwickeln, bei dem die Entstehung von Kristallen in der Wirkstoffschicht erschwert und
- 20 möglichst verhindert wird.
- Die Lösung der Aufgabe wird durch ein transdermales Pflaster gegeben, umfassend eine Release-Liner-Folie,
- 25 eine Wirkstoffschicht umfassend einen schlecht wasserlöslichen Wirkstoff enthaltende Polymerschicht und eine Trägerschicht, wobei die Wirkstoffschicht zwischen der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht eingebracht ist, und wobei die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht mindestens eine thermisch bewirkte umfangseitige Trennkante aufweisen/aufweist, die zumindest teilweise einen umfangseitigen Rand des Pflasters definiert. In einer bevorzugten Form der Erfindung werden die Release-Liner-
- 30 Folie und die Trägerschicht dabei über eine Länge von mindestens 70%, bevorzugt über die gesamte Länge der umfangseitigen Trennkanten thermisch und voneinander lösbar aneinander gebunden, insbesondere derart, dass die Wirkstoffschicht dadurch verschlossen oder versiegelt ist.
- 35 Die Release-Liner-Folie wird bei der Applikation des Pflasters vor dem Aufbringen auf die Haut des Patienten abgezogen und ist daher leicht von der üblicherweise selbst

klebenden Wirkstoffschicht ablösbar. Im auf die Wirkstoffschicht aufgebrauchten Zustand stellt die Release-Liner-Folie eine Schutzschicht für den Wirkstoff und die diesen enthaltene Wirkstoffschicht dar. Während der Herstellung des Pflasters dient die Release-Liner-Folie aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften (wie z.B. Formstabilität und

5 Reißfestigkeit unter Zugbeanspruchung) bevorzugt als Träger für die Wirkstoffschicht. Die Release-Liner-Folie stellt auch sicher, dass der Wirkstoff während der Lagerung in einer gewünschten hohen Konzentration in der Wirkstoffschicht verbleibt und sich nicht vor der Anwendung des Pflasters verflüchtigt. Die Release-Liner-Folie nimmt damit sowohl eine Schutzfunktion als auch eine Versiegelungsfunktion für die Wirkstoffschicht

10 wahr und kann vor der Anwendung des Pflasters abgezogen werden.

Die Wirkstoffschicht enthält einen Wirkstoff, der aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften zur transdermalen Verabreichung geeignet ist. Im allgemeinen sind geeignete Wirkstoffkandidaten lipophil und nur begrenzt in Wasser löslich. Nimmt die

15 Wirkstoffschicht bei Lagerung Feuchtigkeit auf, was z.B. in Gegenwart hygroskopischer Hilfsstoffe möglich ist, kann die Löslichkeitgrenze des lipophilen Wirkstoffes im Pflaster überschritten werden, mit der Folge von Kristallkeimbildung und Kristallwachstum. Dieses Risiko ist insbesondere bei lipophilen Wirkstoffen mit schlechter Wasserlöslichkeit ausgeprägt. Unter „schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen“ werden in dieser Anmeldung

20 Wirkstoffe verstanden, die bei einem pH von 7 bei 15°C eine Wasserlöslichkeit von höchstens 1 mg/mL haben. Beispiele für solche Wirkstoffe sind Estradiol, Buprenorphin, Fentanyl, Norethindroneacetate, und insbesondere Rotigotin und seine Salze. Vorteilhafter Weise liegt der Wirkstoff, z.B. Rotigotin in der Wirkstoffschicht im Wesentlichen in Form der Wirkstoffbase und in 1-20 Gew% vor.

25 Dabei ist es denkbar, dass die Wirkstoffschicht gleichsam als Klebeschicht für das Pflaster dient. Daneben ist es jedoch auch möglich, dass eine separate Wirkstoffschicht, die keine Klebefunktion wahrnimmt, und eine zusätzliche Klebeschicht vorhanden sind.

30 Die Trägerschicht kann auch als Rückschicht bezeichnet werden und ist wirkstoffundurchlässig. Die Rückschicht dient in aufgeklebtem Zustand des transdermalen Pflasters dem Schutz des Wirkstoffs vor einer Verflüchtigung und dient zugleich als Trägerschicht für den Wirkstoff, nachdem die Release-Liner-Folie von dem Pflaster abgezogen wurde. Sowohl die Release-Liner-Folie, als auch die Trägerschicht liegen

35 bevorzugt in Folienform vor.

Die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht weisen bzw. weist zumindest eine Trennkante auf, die einen umfangseitigen Rand des Pflasters definiert (nachfolgend „umfangseitige Trennkante“), und die thermisch bewirkt ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden mindestens etwa 60%, 70%, 75%, 80%,

- 5 90%, 95% oder 99% der Gesamttrennkantenlänge des umfangseitigen Rands des Pflasters thermisch bewirkt. Besonders bevorzugt werden alle umfangsseitigen Trennkanten des Pflasters vollständig thermisch bewirkt.

- 10 Üblicherweise bedeutet thermisch bewirkt in dieser Anmeldung, daß ein bestimmter in dieser Anmeldung jeweils näher beschriebener Prozess im Wesentlichen durch Einsatz von Wärme oder Hitze durchgeführt wird. Beispielsweise kann eine Trennkante im Wesentlichen durch Einwirkung von Wärme oder Hitze, beispielsweise durch einen erhitzten Draht, eine heiße Stanze etc. erzeugt werden. In einem anderen Beispiel kann das voneinander lösbare Verbinden der umfangseitigen Trennkanten im Wesentlichen
- 15 durch Einwirkung von Wärme oder Hitze erzeugt werden, beispielsweise durch Schweißen, thermisches Verstemmen und/oder thermisches (Ver)Fügen. In einer Ausführungsform erfolgt das voneinander lösbare Verbinden durch Schweißen. In einem Beispiel wird das voneinander lösbare Verbinden der umfangseitigen Trennkanten der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht im Wesentlichen durch Einwirkung von Wärme
- 20 oder Hitze erzeugt, beispielsweise durch Schweißen.

- Das thermische Bewirken und voneinanderlösbare Verbinden der umfangseitigen Trennkanten erfolgt üblicherweise ohne Einsatz von Klebern, die zwischen die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht eingebracht werden. Das thermische Bewirken und
- 25 voneinanderlösbare Verbinden der umfangseitigen Trennkanten erfolgt in einem anderen Beispiel üblicherweise ohne Einsatz von nichtmetallischen Stoffen, die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht durch Flächenhaftung (Adhäsion) und innere Festigkeit (Kohäsion) verbinden und die zwischen die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht eingebracht werden.
- 30

Das thermische Bewirken der kann beispielsweise durch Schweißen, thermisches Verstemmen und/oder thermisches (Ver)Fügen erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt das thermische Bewirken durch Schweißen.

- 35 „Und/oder“ bedeutet, dass mindestens eine der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht eine thermisch bewirkte Trennkante aufweist. Eine Trennkante im Sinne der Erfindung kann dabei einerseits zur Vereinzelung des Pflasters dienen und somit den

- umfangseitigen Rand des Pflasters oder Teile davon bilden. Daneben kann als Trennkante auch ein innerhalb des Randes des Pflasters, also auf einer Schicht eines vereinzelter Pflasters vorgenommener teilweiser Schnitt oder eine gezielte Schwächung einer der Schichten verstanden werden (nachfolgend „Sollbruch-Trennkante“ oder
- 5 „Sollbruchkante“). Die Trennkante kann also einerseits eine umfangseitige Kante sein, an der ein Pflaster von einem anderen Pflaster oder einem Rohling getrennt ist, andererseits kann die Trennkante auch eine Sollbruch-Trennkante sein, die zum Auftrennen einer Schicht, z.B. der Release-Liner-Folie, zur Benutzung des Pflasters dient. „Trennen“ wird somit als quantitatives Teilen und somit Gegenstück zu „Fügen“ verstanden.
- 10 Bevorzugt werden die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht zumindest entlang einer der umfangseitigen Trennkanten des Pflasters thermisch und voneinander lösbar aneinander gebunden. Bevorzugt wird insbesondere, dass sie derart aneinander gebunden sind, dass die Wirkstoffschicht dadurch versiegelt ist. In einer bevorzugten
- 15 Ausführungsform sind die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht mindestens entlang 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% oder 99% der Gesamtlänge der umfangseitigen Trennkanten thermisch und voneinander lösbar aneinander gebunden.
- Eine durchgehende „umfangseitige Trennkante“ entlang des Umfangs des Pflasters,
- 20 beispielsweise bei einem kreis- oder ellipsenförmigen Pflaster kann dabei als mehrere Trennkanten angesehen werden, bei denen die Übergänge zwischen den einzelnen Trennkanten kontinuierlich sind.
- Besonders bevorzugt sind Release-Liner-Folie und die Trägerschicht über die gesamte
- 25 Länge der umfangseitigen Trennkanten thermisch und voneinander lösbar aneinander gebunden, so dass die thermische Verbindung der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht entlang der umfangseitigen Trennkante die Wirkstoffschicht entlang dieser Trennkante einschließt. In einem solchen Fall kann die Wirkstoffschicht im Wesentlichen gegenüber der Umwelt abgeschlossen und dadurch versiegelt sein. Der Begriff „im
- 30 Wesentlichen gegenüber der Umwelt abgeschlossen“ bedeutet, dass der Gas- und Wirkstoffaustausch zwischen der Wirkstoffschicht und der Pflasterumgebung im Gegensatz zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren auch im Kantenbereich in dem Maß unterbunden ist, wie es sich aus den Materialeigenschaften der Träger – und Release Liner Folien ergibt. Üblicherweise werden Träger – und
- 35 Release Liner Folien verwendet, die keinen Wirkstoffdurchtritt und nur einen geringen Gasaustausch erlauben.

Dass die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht voneinander lösbar aneinander gebunden sind, bedeutet, dass die Bindung zwischen den beiden Schichten so stark ist, dass die Release-Liner-Folie an der Trägerschicht haftet und an dieser nach der

5 Produktion und während Transport und Lagerung entlang der umfangseitigen Trennkante über einen Siegelrand gebunden ist, dass die beiden Schichten jedoch bei einer herkömmlichen Verwendung des Pflasters durch Abziehen der Release-Liner-Folie voneinander gelöst werden können, d.h., dass weder die Release-Liner-Folie noch die Trägerschicht beim Abziehen der Release-Liner-Folie von der Trägerschicht zerstört

10 werden. Zu diesem Zweck werden der von den zur thermischen Bewirkung verwendeten Werkzeugen ausgeübte Druck sowie die Breite des durch die thermische Bewirkung entstehenden Siegelrandes in Abhängigkeit von den jeweiligen Verhältnissen im Pflaster, wie Dicke und Material der Trägerschicht, Matrix und Release-Linerschicht eingestellt. Beispielsweise kann der die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht verbindende

15 Siegelrand eine Breite von 50-1000 μm , insbesondere von 100-300 μm haben.

Um bei der thermischen Bewirkung der umfangseitigen Schnittkante eine Verdrängung der Wirkstoffmatrix aus dem Bereich des Siegelrands zu ermöglichen, umfasst die Wirkstoffmatrix vorteilhafterweise ein Polymer, das günstige Fließeigenschaften und eine

20 niedrige Oberflächenspannung hat. Silikonbasierte Polymere, insbesondere drucksensitive Polyorganosiloxan Kleber, wie z.B. Dimethylsiloxane, erfüllen diese Bedingungen in besonderem Maße, da sie sich auf Grund ihrer vikoelastischen Eigenschaften leicht aus dem Bereich des Siegelrands verdrängen lassen. Dies ist insbesondere in einer bevorzugten Ausführungsform der Fall, wenn die Materialien der

25 Release-Liner-Folie und Trägerschicht silikonisiert sind. Die Wirkstoffschicht hat dabei bevorzugt eine Dicke von 35-120 μm , besonders bevorzugt von 40-80 μm und ganz besonders bevorzugt von 45-60 μm . In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Verdrängung der Wirkstoffmatrix aus der vorgesehenen umfangseitigen Trennkante während des thermischen Vereinzelungsschrittes. Denkbar ist allerdings

30 auch, dass in einem ersten Schritt eine Trennkantenkontur durch Druckeinwirkung vorgegeben wird, und in einem zweiten Schritt die thermisch bewirkte Vereinzelung und Versiegelung an der vorbereiteten Trennkantenkontur erfolgt. Dieses zweistufige Verfahren kann insbesondere von Vorteil sein, wenn der Wirkstoff im Pflaster thermisch labil ist und vorab aus dem thermisch zu bewirkenden Schnittkantenbereich verdrängt

35 werden soll und/oder wenn die Wirkstoffmatrix sich in einem einzigen Verarbeitungsschritt nur schwer aus dem Bereich des vorgesehenen Siegelrandes verdrängen lässt.

In den hydrophoben, vorzugsweise silikonbasierten Klebern können neben dem Wirkstoff noch andere Hilfsstoffe, wie z.B. Antioxidanzien wie Natriumbisulfit oder alpha-Tocopherol, Penetrationsbeschleuniger oder Kristallisationsinhibitoren wie

5 Polyvinylpyrrolidon (z. B. Kollidon®, BASF AG), Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glycerol und Glycerol-Fettsäureester, sowie Copolymere aus Vinylacetat mit Ethylen oder PVP enthalten sein.

Mit Vorteil weist zumindest die Release-Liner-Folie als Sollbruchkante einen

10 geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Bereich auf, der insbesondere als Öffnungshilfe für das Pflaster verwendbar ist. Eine derartige Sollbruch-Trennkante dient dem Trennen der Release-Liner-Folie in zwei Teile während der Benutzung des Pflasters entlang einer definierten Kante. Hierfür kann die Release-Liner-Folie geschwächt sein, ohne dass eine Versiegelung der Wirkstoffschicht nach außen im

15 Fall einer thermischen Bindung zwischen der Trägerschicht und der Release-Liner-Folie dadurch gestört wird. Eine teilweise Unterbrechung der Release-Liner-Folie entlang der Sollbruch-Trennkante der Release-Liner-Folie kann dabei derart bemessen sein, dass die Versiegelungswirkung der Wirkstoffschicht kontrolliert bleibt. Der geschwächte und/oder zumindest teilweise unterbrochene Bereich bildet dabei eine Sollbruch-Trennkante, die

20 bevorzugt keinen umfangseitigen Rand des Pflasters definiert, sondern die im Allgemeinen entlang eines Wegs auf dem Pflaster verläuft. Die Sollbruch-Trennkante verläuft dabei typischerweise in der Ausdehnungsebene des Pflasters entlang einer Gerade.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht aus demselben Material gefertigt. Beispiele für solche Materialien sind Polyethylen, Polypropylen sowie Polyethylenterephthalat. Ein Vorteil der Fertigung der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht aus demselben Material besteht beispielsweise darin, dass die thermischen Eigenschaften hinsichtlich ihrer Festigkeit sowie die

30 Dichtungseigenschaften der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht, abgesehen von möglicherweise unterschiedlichen Stärken der einzelnen Schichten, gleich sind. Dies führt zu einer vereinfachten Verarbeitbarkeit, insbesondere kann für beide Schichten eine thermisch bewirkte umfangseitige Trennkante erzeugt werden, die für beide Schichten gleich verläuft. Vorzugsweise werden Release-Liner-Folie und Trägerschicht aus einem

35 Material gefertigt, dessen Schmelztemperatur in einem Temperaturbereich liegt, bei dem

der im Pflaster enthaltene Wirkstoffe noch keine thermisch-chemische Zersetzung oder Umwandlung eingeht.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Release-Liner-Folie und/oder die

5 Trägerschicht eine vordefinierte Stärke oder Dicke zur Steuerung eines Gasdurchflusses durch diese Schicht auf. Je nach Material, aus dem die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht hergestellt sind, kann jede dieser Schichten einen gewissen Gasaustausch zwischen der Wirkstoffschicht und der Umgebung ermöglichen. Typische Stärken der Release-Liner-Folie liegen bei etwa 50-150 µm und der Trägerschicht zwischen etwa 15

10 µm und etwa 30 µm. Eine größere Stärke der Schichten führt dabei zu einem verringerten Gasaustausch. Bei der Wahl der Stärke der Schicht ist zur Regelung des Gasdurchflusses auch eine Porosität des Materials der jeweiligen Schicht zu beachten, die auch bevorzugt vordefiniert und besonders bevorzugt für die Release-Liner-Folie und Trägerschicht gleich ist. Daneben ist es auch denkbar, dass das Material der

15 Trägerschicht und/oder der Release-Liner-Folie auf ein gewünschtes Maß eines Gasdurchflusses angepasst wird.

Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Pflasters ist zwischen einer Release-Liner-Folie und einer Trägerschicht eine Wirkstoffschicht z.B.

20 mit Rotigotin und/oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze als Wirkstoff angeordnet, wobei die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht des Pflasters mit zumindest einer thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante versehen wird, um Kristallisation im Bereich dieser Trennkante zu verhindern. Bevorzugt wird die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht des Pflasters mit mehreren umfangseitigen und

25 über ihre gesamte Länge thermisch bewirkten Trennkanten versehen.

„Und/oder“ heißt wiederum, dass mindestens eine der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht des Pflasters mit zumindest einer thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante versehen wird. Dadurch, dass die Trennkante thermisch bewirkt wird, können

30 sowohl Kristallisationskeime als auch andersartige Keime unterbunden bzw. abgetötet werden. Somit kann insbesondere die Entstehung von Kristallen bereits bei der Herstellung des Pflasters verhindert werden.

Bei einem bevorzugten Verfahren werden die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht

35 entlang der umfangseitigen Trennkanten über eine Länge von mindestens 70% der umfangseitigen Trennkanten, bevorzugt über die gesamte Länge der umfangseitigen

- Trennkanten gleichzeitig thermisch miteinander verbunden. Dies geschieht insbesondere derart, dass die Wirkstoffschicht durch die thermisch miteinander verbundenen Schichten versiegelt ist. Bevorzugt ist es also möglich, dass die umfangseitige Trennkante gleichzeitig einen Siegelrand zwischen der Trägerschicht und der Release-Liner-Folie bildet. Das Verbinden der Release-Liner-Folie mit der Trägerschicht entlang der umfangseitigen Trennkante erfolgt dabei im Wesentlichen während desselben Vorgangs, der auch die umfangseitige Trennkante selbst realisiert. Beispielsweise ist es möglich, dass durch Verwendung eines Paares gegenläufiger, beheizbarer Walzen oder ähnlicher Werkzeuge einerseits eine umfangseitige Trennkante thermisch bewirkt und andererseits die Release-Liner-Folie mit der Trägerschicht thermisch miteinander verbunden wird. Die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht werden derart miteinander verbunden, dass sie danach voneinander lösbar sind, d.h., dass die Release-Liner-Folie von der Trägerschicht ablösbar ist, ohne dass eine der beiden Schichten dabei zerstört werden muss.
- Bevorzugt wird die Release-Liner-Folie in einem Bereich einer Sollbruchkante, die insbesondere als Öffnungshilfe für das Pflaster verwendbar ist, thermisch geschwächt und/oder zumindest teilweise unterbrochen. Die Sollbruch-Trennkante, die als Öffnungshilfe für das Pflaster verwendbar ist, liegt im Inneren des Pflasters, d.h., innerhalb des umlaufenden Randes, der durch eine thermisch bewirkte umfangseitige Trennkante gebildet werden kann. Bei der thermisch geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Sollbruch-Trennkante kann es sich beispielsweise um eine Öffnungshilfe entsprechend dem so genannten S-Cut handeln.
- Dabei wird zumindest eine der thermischen Behandlungen oberhalb einer Schmelztemperatur der jeweiligen Wirkstoffkristalle durchgeführt. Die thermischen Behandlungen bezeichnen dabei einerseits das Versehen des Pflasters mit zumindest einer thermisch bewirkten Trennkante und andererseits das Verbinden der Release-Liner-Folie mit der Trägerschicht entlang der umfangseitigen Trennkante. Im Beispiel von Rotigotin als Wirkstoff in der Wirkstoffschicht liegt der Schmelzpunkt des entsprechenden höher schmelzenden Rotigotinkristalls („Form II“) bei $97^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Um die Schneidwerkzeuge kristallkeimfrei zu halten wird daher bevorzugt, diese auf eine höhere Temperatur als den Schmelzpunkt des jeweiligen Wirkstoffkristalls, beispielsweise also auf mindestens 100°C , vorzugsweise auf über 110°C oder über 120°C im Fall von Rotigotin zu bringen.

Zudem muss die Temperatur so hoch gewählt werden, dass Sie eine thermische Bewirkung der Schnittkanten und bevorzugt ein Verschmelzen der Release-Liner-Folie mit der Trägerschicht gewährleistet. Die hierfür erforderlichen Temperaturen hängen von der Art der für die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht verwendeten Materialien ab und betragen z.B. für Polyethylenfolien ca 100-120°C und mehr, für Polypropylenfolien etwa 165°C und mehr sowie für Polyethylenterephthalat ca 260°C und mehr. Dabei werden die Materialien der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht bevorzugt so gewählt, dass die Schmelztemperaturen besagter Folien unterhalb der Zersetzungstemperatur des jeweils im Pflaster vorliegenden Wirkstoffes liegt.

10

Mit Vorteil sind die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht mit der Wirkstoffschicht versehen und die Schichten werden mit der Wirkstoffschicht durch ein Paar beheizbare gegenläufige Walzen, die als Walzenschleuse fungieren, durchgeführt. Bei diesem Verfahren könnte die Pflasteroberfläche auf der Oberfläche einer der gegenläufigen Walzen als beheizbare Struktur ausgeprägt sein. Eine der beiden Walzen kann dazu dienen, umfangseitige Trennkanten zu erzeugen, insbesondere einzelne Pflaster aus den Schichten zu vereinzeln. Dagegen kann die andere der beiden Walzen die Struktur der Sollbruch-Trennkante, z.B. in Form eines „S-Cuts“ oder einer entsprechenden, ähnlichen Öffnungshilfe tragen. Hierbei ist es nicht unbedingt notwendig, dass beide Walzen beheizbar sind. Es kann auch die Walze zur Erzeugung einer thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante beheizt sein, während die andere Walze zur Erzeugung der Struktur der Sollbruch-Trennkante (z.B. des S-Cuts) nur eine gezielte Schwächung der Release-Liner-Folie bewirken soll und nicht beheizbar sein muss, wenn sie nicht mit der Wirkstoffschicht in Kontakt kommt. Bevorzugt ist jedoch, dass sowohl eine Walze zur Erzeugung einer umfangseitigen Trennkante als Rand des Pflasters als auch eine Walze zur Erzeugung einer Sollbruch-Trennkante mit einem geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Bereich, insbesondere als Öffnungshilfe für das Pflaster, beheizbar sind. Es ist schließlich auch möglich, dass sowohl eine umfangseitige Trennkante als Rand des Pflasters als auch eine Sollbruch-Trennkante mit geschwächtem und/oder zumindest teilweise unterbrochenem Bereich durch eine einzige Walze, die beheizbar ist, bewirkt werden, während eine gegenläufige Gegenwalze unbeheizt sein kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Pflasters, wobei zwischen einer Release-Liner-Folie und einer Trägerschicht eine Wirkstoffschicht mit einem schlecht wasserlöslichen Wirkstoff,

insbesondere mit Rotigotin und/oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze als Wirkstoff, ganz besonders bevorzugt mit der freien Base von Rotigotin angeordnet ist, wobei das Verfahren dadurch charakterisiert ist, dass unmittelbar bevor die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht mit einer umfangseitigen Trennkante versehen wird, die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht elektrisch entladen wird bzw. werden. Durch das Versehen der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht mit der thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante kann dabei insbesondere eine Vereinzelung der Pflaster durchgeführt werden. Durch das elektrische Entladen der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht ist eine weitere Reduktion des Risikos der Wirkstoffkristallisation in der Wirkstoffschicht möglich. Der Ausdruck „unmittelbar bevor die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht mit einer umfangseitigen Trennkante versehen wird“ bedeutet dabei, dass auf die entsprechende Schicht zwischen dem elektrischen Entladen und dem Versehen mit einer umfangseitigen Trennkante kein weiterer Verfahrensschritt angewendet wird und dass diese Schicht zwischen dem Entladen und dem Versehen mit einer umfangseitigen Trennkante keine unnötige Wegstrecke zurücklegt. Dies hat den Vorteil, dass zwischen dem Entladen und dem Versehen der Schicht mit einer umfangseitigen Trennkante kein erneutes Aufladen einer der Schichten erfolgen kann. Für die Entladung der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht unmittelbar vor der Vereinzelung bzw. dem Versehen mit einer umfangseitigen Trennkante kann das Abführen der Spannung beispielsweise über eine großflächige elektrische Seite erfolgen. Die Spannung kann zum Beispiel über Carbonfäden oder Edelstahldrähte abgeführt werden. Die Spannungsableitung ist dabei bevorzugt mit dem thermischen Vereinzelungsverfahren kombiniert. In einer bevorzugten Ausführungsform werden daher Release-Liner-Folie und Trägerschicht beide jeweils elektrisch entladen und sodann jeweils mit einer thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante versehen und voneinander lösbar aneinander gebunden, so dass die zwischenliegende wirkstoffhaltige Schicht versiegelt ist.

Bei einem ferner bevorzugten Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Rotigotinpflasters liegt der Wirkstoff in nicht kristalliner Form vor. Bei einem anderen bevorzugten Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Rotigotinpflasters liegt der Wirkstoff in amorpher Form vor. Mit Vorteil liegt Rotigotin in der Wirkstoffschicht im Wesentlichen, d.h. zu über 90 Mol% in Form der Wirkstoffbase und in 5-20 Gew% bezogen auf das Gewicht der Wirkstoffschicht vor. In dem somit hergestellten Rotigotinplaster sind auch nach einer Lagerung von 12 Monaten bei 25°C, bevorzugt bei 24 Monaten bei 25°C keine Kristalle von Rotigotin (z.B. Form II) nachweisbar. Dass der

Wirkstoff in amorpher Form vorliegt bedeutet, dass er im Wesentlichen keine Kristallstrukturen aufweist.

Das erfindungsgemäße Verfahren dient zur Herstellung eines transdermalen Pflasters, bei dem zwischen einer Release-Liner-Folie und einer Trägerschicht eine Wirkstoffschicht angeordnet ist, die einen nicht-kristallinen, schwer wasserlöslichen Wirkstoff, insbesondere Rotigotin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze enthält und im Wesentlichen frei ist von Kristallisationskeimen des Wirkstoffs. In einer Ausführungsform enthält die Wirkstoffschicht einen amorphen, schwer wasserlöslichen Wirkstoff, insbesondere Rotigotin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze. Die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht des Pflasters werden dabei mit zumindest einer thermisch bewirkten Trennkante versehen. Der Ausdruck „im Wesentlichen“ bringt dabei zum Ausdruck, dass Kristallstrukturen bis zu einem Anteil von weniger als 1 Gew% bezogen auf den jeweils eingesetzten Wirkstoffgehalt vorhanden sein dürfen, ohne, dass der Wirkstoff als in zumindest teilweise kristalliner Form vorliegend bezeichnet wird.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines oben beschriebenen Verfahrens zur Unterdrückung des Auftretens von Rotigotinkristallen im Pflaster.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Werkzeug zum Herstellen eines transdermalen Pflasters gemäß obiger Beschreibung durch das oben beschriebene Verfahren.

Das Werkzeug umfasst zwei gegenläufige, zumindest teilweise beheizbare Walzen, durch welche die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht sowie die Wirkstoffschicht durchführbar sind. Die Wirkstoffschicht kann dabei auf der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht aufgebracht sein. Der Ausdruck „durchführbar“ bedeutet hierbei, dass die entsprechende Schicht zwischen den zwei gegenläufigen Walzen, die eine Walzenschleuse bilden, hindurchgeführt werden kann. Zumindest eine der beiden Walzen ist dabei zumindest teilweise beheizbar, um zumindest eine Trennkante des Pflasters thermisch zu bewirken. Dabei ist es denkbar, dass die Walze nur im Bereich eines Werkzeugelements beheizbar ist, welches zur Ausprägung einer umfangseitigen Trennkante geeignet ist. Die Geometrie des zur Ausprägung der umfangseitigen Trennkante geeigneten Werkzeugs, das als Siegelement zur Versiegelung der Wirkstoffschicht wirkt ist bevorzugt derart gewählt, dass die Flussrichtung der Wirkstoffhaltigen Matrix ins Pflasterinnere gerichtet ist. Diese bevorzugte Ausführung des

- Siegelements erlaubt längere Reinigungsintervalle, eine gegebenenfalls längere Wartungsfreiheit und/oder Lebensdauer des Werkzeugs. Neben der Ausführung des Werkzeugs mit nur einem beheizbaren Werkzeugelement ist es jedoch auch möglich, dass eine Walze vollständig beheizbar ist oder dass beide Walzen teilweise bzw.
- 5 vollständig beheizbar sind. Die entsprechenden Teile der Walze oder Walzen sind dabei so konstruiert, dass sie, beispielsweise durch einen elektrischen Widerstand, auf eine gewünschte Temperatur gebracht werden können, die bevorzugt oberhalb einer Schmelztemperatur eines Wirkstoffkristalls und/oder oberhalb der Sterilisationstemperatur eines bestimmten Keims liegen kann. Im Fall von Rotigotin ist es von Vorteil, wenn
- 10 wenigstens die Walze, die zur Vereinzelung des Pflasters ausgebildet ist, auf mindestens 100°C, oder auf über 110°C oder über 120°C erhitzbar ist. Wenn Polypropylen bzw. Polyethylenterephthalat-Folien in der Release-Liner- und/oder Trägerschicht zur Anwendung kommen, ist eine Erhitzung der zur Einführung der Trennkanten verwendeten Werkzeugelemente auf ca. 170°C bzw. ca. 260°C und darüber vorteilhaft.
- 15 Darüber hinaus ist es möglich, dass mehr als zwei Walzen zur Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens zur Herstellung eines oben beschriebenen Pflasters eingesetzt werden, zum Beispiel in Form einer sequentiellen Anordnung mehrerer zueinander gegenläufiger Walzenpaare.
- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform ist eine erste Walze zur Vereinzelung des Pflasters durch zumindest eine umfangseitige Trennkante eingerichtet, und eine zweite, zur ersten gegenläufige Walze zur Ausbildung eines geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Bereichs durch eine Sollbruchkante eingerichtet. Wie oben beschrieben, wird die Vereinzelung des Pflasters durch eine thermisch bewirkte umfangseitige
- 25 Trennkante vollzogen, welche die Schichten durchtrennt. Die Ausbildung des geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Bereichs als Sollbruch-Trennkante erfolgt dagegen bevorzugt derart, dass lediglich die Release-Liner-Folie geschwächt und/oder zumindest teilweise unterbrochen wird, also nicht alle Schichten durchtrennt werden. Aus diesem Grund kann die zweite, zur Herstellung der
- 30 Sollbruchkante ausgebildete Walze auch derart ausgestaltet sein, dass sie die Sollbruchkante nicht thermisch sondern rein mechanisch beispielsweise durch Schnitte bewirkt. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist allerdings auch die zweite Walze beheizbar.
- 35 Neben derartigen, bevorzugten Walzen kann das Werkzeug auch durch eine Stanzvorrichtung mit einem erhitzten Stanzwerkzeug gegeben sein.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das Werkzeug dazu geeignet, eine Vielzahl gleichartiger transdermalen Pflaster ausgehend von jeweils einer Bahn einer Release-Liner-Folie, einer Trägerschicht und einer Wirkstoffschicht zu vereinzeln. Dieses
- 5 Werkzeug dient also einer Herstellung von transdermalen Pflastern im industriellen Maßstab, bei der die Trennkanten thermisch bewirkt werden. Durch die thermische Erzeugung der Trennkanten wird die Entstehung von Keimen, insbesondere von Kristallkeimen direkt bei der Herstellung verhindert.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist zudem die Verwendung eines erfindungsgemäßen Werkzeugs bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung eines erfindungsgemäßen transdermalen Pflasters.
- Bei einem oben beschriebenen transdermalen Pflaster werden ein Kristallwachstum
- 15 begünstigende Einflüsse der Atmosphäre an den Pflasterkanten, beispielsweise durch Sauerstoffeintrag, Wasseraufnahme, Verdunstungsverluste oder Kontamination der Produktionsstätte durch einzelne „Impf“kristalle der „Form II“ von Rotigotin bzw. anderer Wirkstoffkristalle gezielt verhindert.
- 20 Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird eine Kontamination des Trennwerkzeugs mit einem Wirkstoffkristall, beispielsweise mit Rotigotin „Form II“, und folglich eine sich ansonsten anschließende Kontamination der Trennkante, die durch das Trennwerkzeug erzeugt wird, unterbunden. Auch mechanische Scherkräfte an den mechanisch bewirkten Trennkanten und/oder elektromechanische Impulse beim Vereinzeln der Pflaster, die
- 25 durch Spannungsunterschiede zwischen der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht oder andere Effekte und anschließenden Kurzschluss beim mechanischen Vereinzeln hervorgerufen werden, werden bei einem bevorzugten Verfahren zuverlässig verhindert. Schließlich wird eine Kristallkeimbildung an Oberflächendefekten mechanisch bewirkter Trennkanten vermieden.
- 30 Es wird folglich ein transdermales Pflaster zur Verfügung gestellt, das die Entstehung von Kristallen in der Wirkstoffschicht des Pflasters bereits in seiner Herstellung verhindert bzw. deutlich reduziert.
- 35 Die erfindungsgemäßen transdermalen Pflaster sind zur Behandlung von Erkrankungen geeignet. Ist Rotigotin oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze als Wirkstoff

im Pflaster enthalten, sind die transdermalen Pflaster insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen geeignet, die mit Störungen des Dopaminstoffwechsels und/oder Störungen der dopaminergen Signalkaskade einhergehen. Rotigotin ist daher insbesondere geeignet zur Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung ausgewählt

- 5 aus der Gruppe
- Parkinson Plus,
 - Depression,
 - Fibromyalgie, sowie insbesondere
 - Morbus Parkinson und
 - 10 - Restless Leg Syndrom.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines vorstehend sowie in den Ansprüchen beschriebenen Pflasters, wobei der Wirkstoff Rotigotin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze, und insbesondere die freie Base von
- 15 Rotigotin ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung einer Erkrankung ausgewählt aus Parkinson Plus, Depression, Fibromyalgie sowie bevorzugt Morbus Parkinson und Restless Leg.

- 20 Weitere Vorteile und bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich aus der Gesamtheit der Ansprüche und der nachfolgenden Beispielbeschreibung.

Kurze Figurenbeschreibung

- 25 Fig. 1 zeigt ein Foto eines transdermalen Pflasters aus dem Stand der Technik, bei dem entlang einer Trennkante Kristallwachstum in der Wirkstoffschicht zu beobachten ist;
- Fig. 2 zeigt ein Foto eines erfindungsgemäßen transdermalen Pflasters mit einer thermisch bewirkten Trennkante ohne Kristallwachstum in der
- 30 Wirkstoffschicht; und
- Fig. 3 zeigt ein Foto eines transdermalen Pflasters, das gemäß Vergleichsbeispiel 1 mit einer Trennkante versehen wurde und Kristallwachstum aufweist.

- Fig. 4 zeigt eine Versuchsskizze zur Herstellung eines erfindungsgemäßen transdermalen Pflasters, bei der die Spannungsunterschiede ausgeglichen/abgeführt werden, d.h. die Spannungsentladung der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht erfolgt.
- 5
- Fig. 5 zeigt ein Foto eines transdermalen Pflasters mit einer geschnittenen Trennkante, bei der während der Herstellung einer Trennkante/Sollbruchkante die Spannungsentladung der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht erfolgt ist, ohne Kristallwachstum in der Wirkstoffschicht.
- 10
- Fig. 6 zeigt eine Versuchsskizze gem. Vergleichsbeispiel 2 zur Herstellung eines erfindungsgemäßen transdermalen Pflasters, bei der Spannungsunterschiede angelegt worden sind und nicht ausgeglichen/abgeführt werden, d.h. die Spannungsentladung der Release-Liner-Folie und/oder der Trägerschicht nicht erfolgt. (Das Schneidewerkzeug (Skalpell) ist nicht mit den Leitern verbunden.)
- 15
- Fig. 7 zeigt ein Foto eines transdermalen Pflasters, das gemäß Vergleichsbeispiel 2 mit einer Trennkante versehen wurde und Kristallwachstum aufweist.
- 20
- Fig. 8 zeigt ein Foto eines transdermalen Pflasters, das gemäß Vergleichsbeispiel 3 mit einer Trennkante versehen wurde und Kristallwachstum aufweist.

25

Beispiele

Beispiel 1

Aus einem Rotigotin-haltigen Pflaster, bei dem an den Schnittändern bereits Kristallwachstum zu beobachten war, wurde aus einem kristallfreien Abschnitt mit einem Hitzedraht ein kleineres Pflaster ausgeschnitten. Der Hitzedraht war dabei Teil einer Styroporschneidemaschine. Dabei wurden die gegenüberliegenden Flächen des Pflasters, also die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht thermisch miteinander verklebt. Das Pflaster wurde bei unterschiedlichen Temperaturen, nämlich 1 Woche bei ca. 4°C und anschließend ca. 10 Monate bei Raumtemperatur gelagert. Diese thermisch

30

35

bewirkte Trennkante des Pflasters zeigte nach einer optischen Inspektion der Kante kein Kristallwachstum.

Beispiel 2

- 5 Aus einem Rotigotin-haltigen Pflaster, bei dem an den Schnittträgern bereits Kristallwachstum zu beobachten war, wurde aus einem kristallfreien Abschnitt mit einem handelsüblichen Folienschweißgerät ein kleineres Pflaster ausgelöst. Dabei wurden die gegenüberliegenden Flächen des Pflasters, also die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht, thermisch miteinander verklebt. Das Pflaster wurde bei unterschiedlichen
- 10 Temperaturen, nämlich eine Woche bei ca. 4°C und anschließend ca. 10 Monate bei Raumtemperatur gelagert. Fig. 2 zeigt ein Foto des so behandelten Pflasters in 10-facher Vergrößerung nach der oben beschriebenen Lagerung. Es ist deutlich zu erkennen, dass die optische Inspektion kein Kristallwachstum an der Trennkante 18 erkennen lässt.

15 Vergleichsbeispiel 1

- In einem kristallfreien Abschnitt eines Rotigotin-haltigen Pflasters wurde mit einer Haushaltsschere eine neue Trennkante erzeugt. Die Umgebung dieser Trennkante wurde mit einem Hochspannungsgenerator elektrischen Feldern, nämlich ca. 10.000 V ausgesetzt, um den Einfluss elektrischer Ladungen auf den Schichten auf das
- 20 Kristallwachstum zu erforschen. Das Pflaster wurde bei Raumtemperatur für zwei Wochen gelagert. Wie Fig. 3 zu entnehmen ist, die ein Foto dieser Trennkante zeigt, ist ein deutlich sichtbares Kristallwachstum an der Trennkante 18 sowie an der der Funkenstrecke ausgesetzten Stelle 22 zu beobachten.

25 Beispiel 3

- Ein Rotigotin-haltiges Pflaster wurde vollständig in eine Aluminiumfolie eingewickelt und diese anschließend über ein Potentialausgleichskabel mit einem Skalpell aus Metall elektrisch leitend verbunden (Fig. 4). Mit dem so elektrisch neutralisierten Skalpell wurde das in Aluminium eingeschlagene Pflaster an mehreren Stellen durchgeschnitten. Das
- 30 Pflaster wurde bei Raumtemperatur 2 Monate gelagert. Fig. 5 zeigt ein Foto des so behandelten Pflasters nach 2 Monaten. Es ist deutlich zu erkennen, dass die optische Inspektion kein Kristallwachstum an der Trennkante 18 erkennen lässt.

Vergleichsbeispiel 2

- 35 Die Folien eines kristallfreien Rotigotin-haltigen Pflasters wurden durch Anlegen einer Spannung von ca. 3 kV elektrisch aufgeladen (Fig. 6). Anschließend wurde das Pflaster

an mehreren Stellen mittels eines elektrisch geerdeten Skalpells durchschnitten und dann bei Raumtemperatur für 1 Monat gelagert. Wie Fig. 7 zu entnehmen ist, die ein Foto dieser Trennkante (Schnittlinie) nach 1 Monat Lagerung bei Raumtemperatur zeigt, ist ein deutlich sichtbares Kristallwachstum 20 an der Trennkante 18 zu beobachten.

5

Vergleichsbeispiel 3

Ein Rotigotin-haltiges, kristallfreies, transdermales Pflaster, das bereits vor der
behandlung mit einer Stanzlinie (z.B. S-Cut) 24 versehen war, wurde mit der Release-
Liner-Seite nach unten auf einer Styroporplatte mittels Tesafilm befestigt. Die freie nicht
10 auf der Styroporplatte aufliegende Trägerfolienseite des Pflasters wurde mit einem
Naturhaarpinsel (Flachpinsel, ca. 2 cm breit) durch eindimensionale Reibung (über 10
sec) elektrostatisch bei normaler Luftfeuchte und Raumtemperatur aufgeladen.
Anschließend wurde das Pflaster an mehreren Stellen wie in Beispiel 3 mittels eines
elektrisch geerdeten Skalpells durchschnitten. Anschließend wurde das so behandelte
15 Pflaster 1 Monat bei Raumtemperatur gelagert. Fig. 8 zeigt ein Foto, dass eine deutliche
Kristallbildung 20 entlang der Schnittkanten 18 zu beobachten ist. Zusätzlich wurde eine
Kristallisation 20 an der im Pflaster bereits vor der Behandlung vorhandenen Stanzlinie
(S-Cut) 24 beobachtet.

Patentansprüche

1. Transdermales Pflaster, umfassend
eine Release-Liner-Folie,
5 eine wirkstoffhaltige Polymerschicht mit einem nicht-kristallinen Wirkstoff, und
eine Trägerschicht,
wobei die Wirkstoffschicht zwischen der Release-Liner-Folie und der Trägerschicht
eingebracht ist, wobei
die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht über eine Länge von mindestens
10 70%, bevorzugt über die gesamte Länge der umfangseitigen Trennkanten, thermisch
und voneinander lösbar derart aneinander gebunden sind, dass die Wirkstoffschicht
dadurch versiegelt ist.
2. Transdermales Pflaster nach Anspruch 1, wobei das voneinander lösbare aneinander
15 Binden durch Einwirkung von Wärme oder Hitze erzeugt werden, insbesondere durch
Schweißen, thermisches Verstemmen und/oder thermisches (Ver)Fügen.
3. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff
Rotigotin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze, und insbesondere die
20 freie Base von Rotigotin ist.
4. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die
wirkstoffhaltige Polymerschicht im Wesentlichen aus einem silikonbasierten Kleber
besteht, in dem der Wirkstoff in nicht-kristalliner Form, insbesondere in amorpher
25 Form vorliegt.
5. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem zumindest
die Release-Liner-Folie als Sollbruchkante einen geschwächten und/oder zumindest
teilweise unterbrochenen Bereich aufweist, der insbesondere als Öffnungshilfe für das
30 Pflaster verwendbar ist.
6. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die
Release-Liner-Folie und die Trägerschicht aus demselben Material gefertigt sind.
- 35 7. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem die
Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht eine vordefinierte Stärke zur

Steuerung eines Gasdurchflusses durch diese Schicht aufweist/aufweisen.

8. Transdermales Pflaster nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei Rotigotin in der Wirkstoffschicht im Wesentlichen in Form der Wirkstoffbase und in 5-20 Gew% bezogen auf das Gewicht der Wirkstoffschicht vorliegt.
5
9. Transdermales Pflaster nach einem der Ansprüche der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung ausgewählt aus Morbus Parkinson, Restless Leg Syndrom, Parkinson Plus, Depression, und Fibromyalgie.
10
10. Verwendung eines Pflasters nach einem der der vorstehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff Rotigotin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze, und insbesondere die freie Base von Rotigotin ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention einer Erkrankung ausgewählt aus Parkinson Plus, Depression, Fibromyalgie sowie insbesondere Morbus Parkinson und Restless Leg Syndrom.
15
11. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Pflasters, wobei zwischen einer Release-Liner-Folie und einer Trägerschicht eine Wirkstoffschicht mit Rotigotin und/oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze als Wirkstoff angeordnet ist, wobei die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht des Pflasters mit zumindest einer thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkante, bevorzugt mit über ihre gesamte Länge thermisch bewirkten umfangseitigen Trennkanten versehen wird, und wobei die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht entlang der umfangseitigen Trennkanten über eine Länge von mindestens 70% der umfangseitigen Trennkanten, bevorzugt über die gesamte Länge der umfangseitigen Trennkanten gleichzeitig thermisch miteinander verbunden werden, insbesondere derart, dass die Wirkstoffschicht durch die thermisch miteinander verbundenen Schichten versiegelt ist.
20
25
30
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Release-Liner-Folie in einem Bereich einer Sollbruchkante, die insbesondere als Öffnungshilfe für das Pflaster verwendbar ist, thermisch geschwächt und/oder zumindest teilweise unterbrochen wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 12, wobei zumindest eine der thermischen Behandlungen oberhalb einer Schmelztemperatur eines Wirkstoffkristalls
35

bevorzugt oberhalb einer Temperatur von 100°C, besonders bevorzugt oberhalb von 120°C durchgeführt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die Release-Liner-Folie
5 und/oder die Trägerschicht mit der Wirkstoffschicht versehen sind und wobei die Schichten mit der Wirkstoffschicht durch ein Paar beheizbare gegenläufige Walzen durchgeführt werden.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, wobei unmittelbar bevor die Release-
10 Liner-Folie und/oder die Trägerschicht mit einer thermisch bewirkten Trennkante versehen wird, die Release-Liner-Folie und/oder die Trägerschicht elektrisch entladen wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15 zur Herstellung eines transdermalen
15 Rotigotinpflasters, wobei der Wirkstoff in amorpher Form vorliegt und in dem auch nach einer Lagerung von 12 Monaten bei 25°C, bevorzugt von 24 Monaten bei 25°C keine Kristalle von Rotigotin nachweisbar sind.
17. Verfahren nach Anspruch 16 zur Herstellung eines transdermalen Rotigotinpflasters,
20 in dem keine Kristalle von Rotigotin Form II nachweisbar sind.
18. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 11 bis 17 zur
Unterdrückung des Auftretens von Rotigotinkristallen im Pflaster.
- 25 19. Werkzeug zum Herstellen eines transdermalen Pflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 9 durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, umfassend zwei gegenläufige, zumindest teilweise beheizbare Walzen, durch welche die Release-Liner-Folie und die Trägerschicht sowie die Wirkstoffschicht durchführbar sind.
- 30 20. Werkzeug nach Anspruch 19, insbesondere in Verbindung mit Anspruch 5 und 12, wobei eine erste Walze zur Vereinzelung des Pflasters eingerichtet ist und wobei eine zweite, zur ersten gegenläufige Walze zur Ausbildung eines geschwächten und/oder zumindest teilweise unterbrochenen Bereichs eingerichtet ist.

Fig. 1

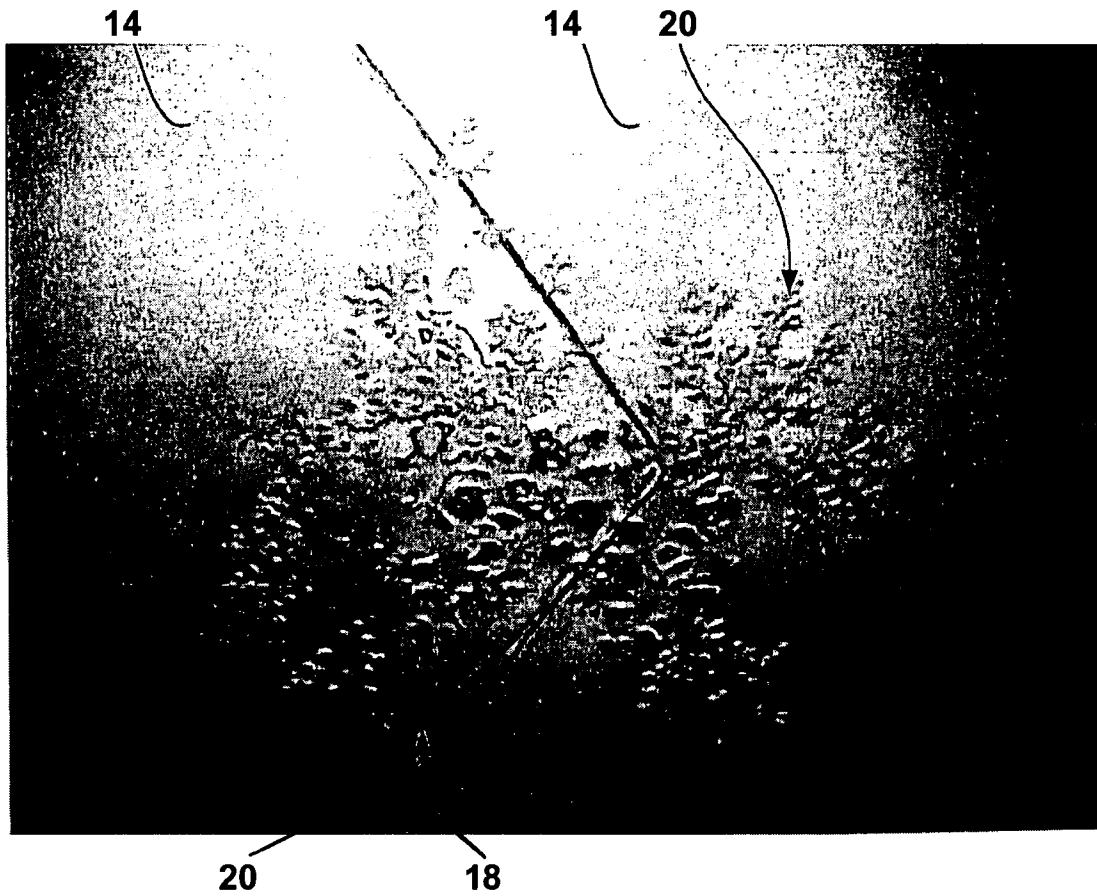
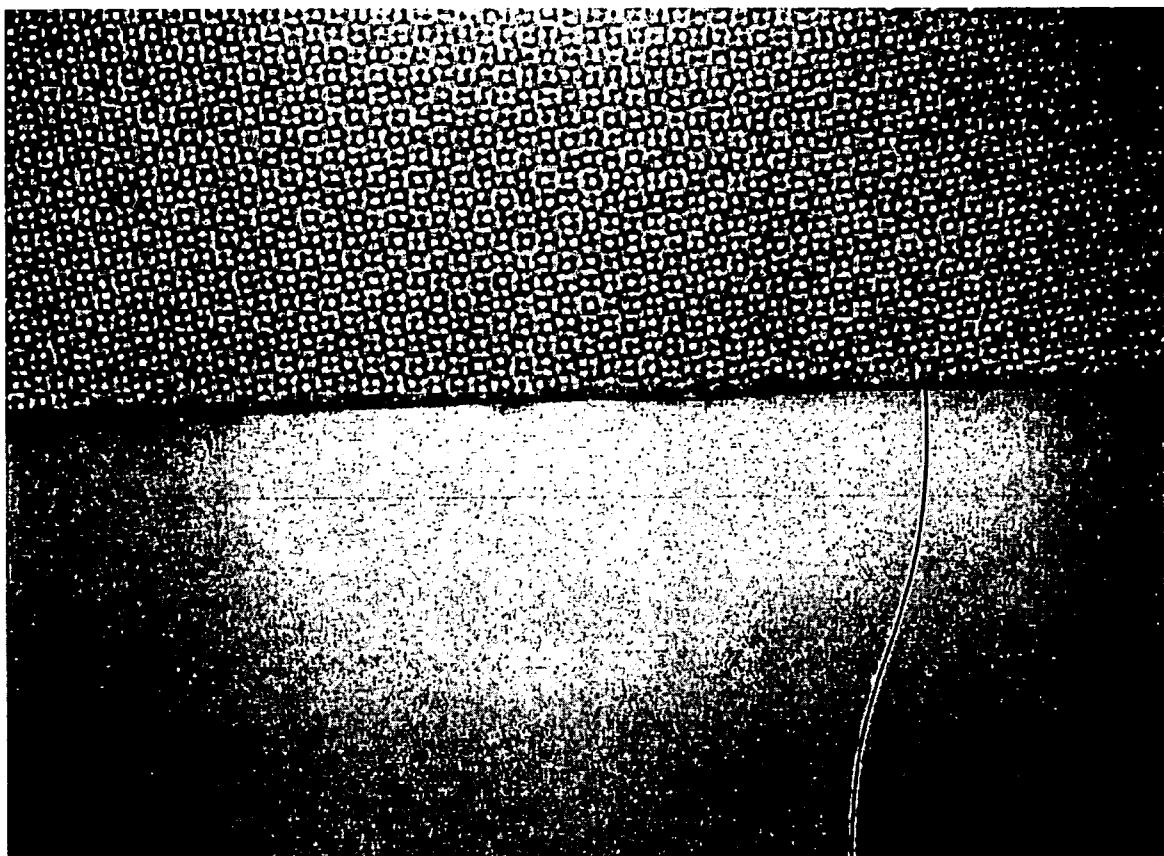


Fig. 2



18

Fig. 3

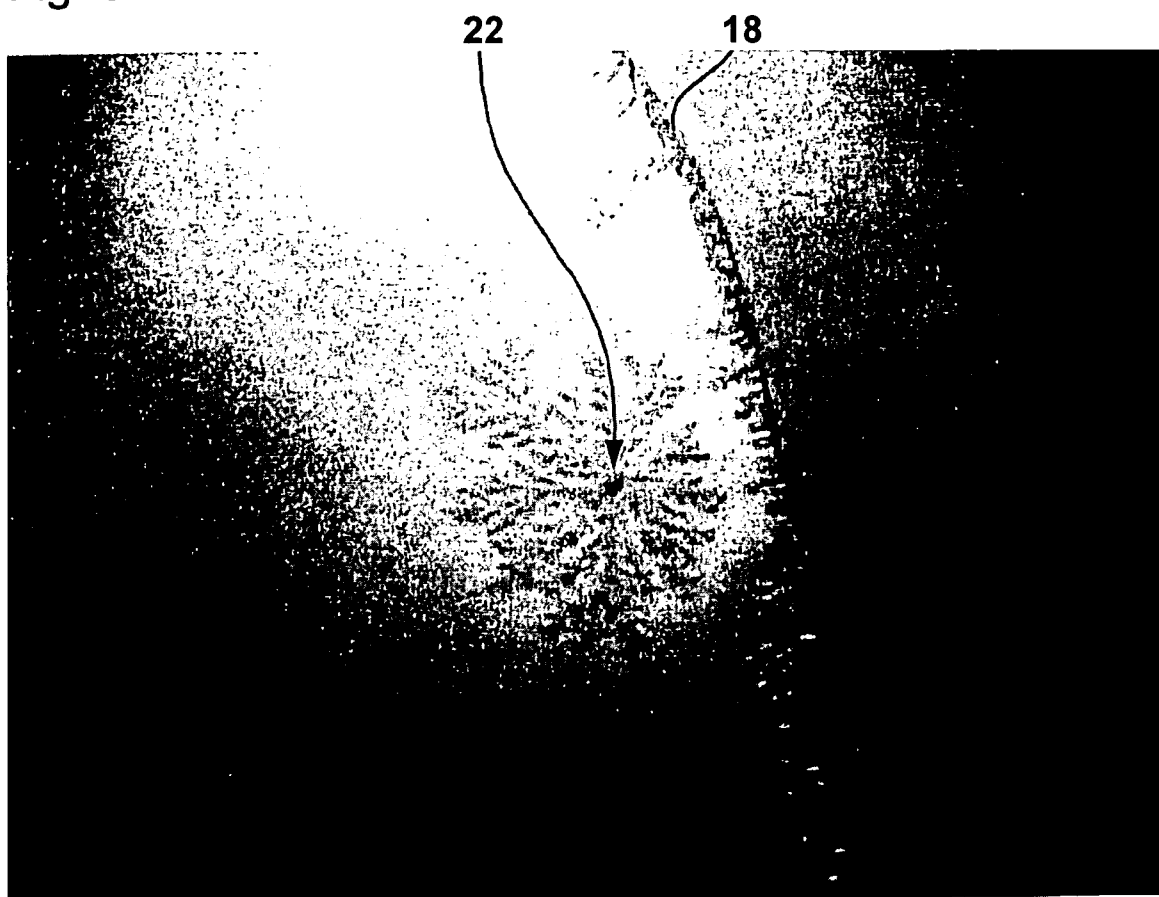


Fig. 4

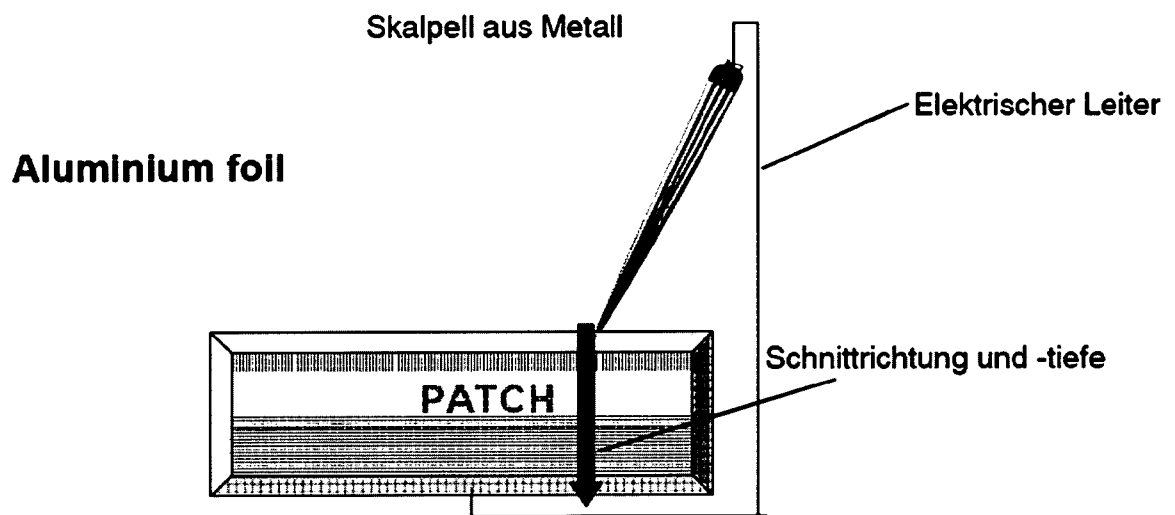


Fig. 5

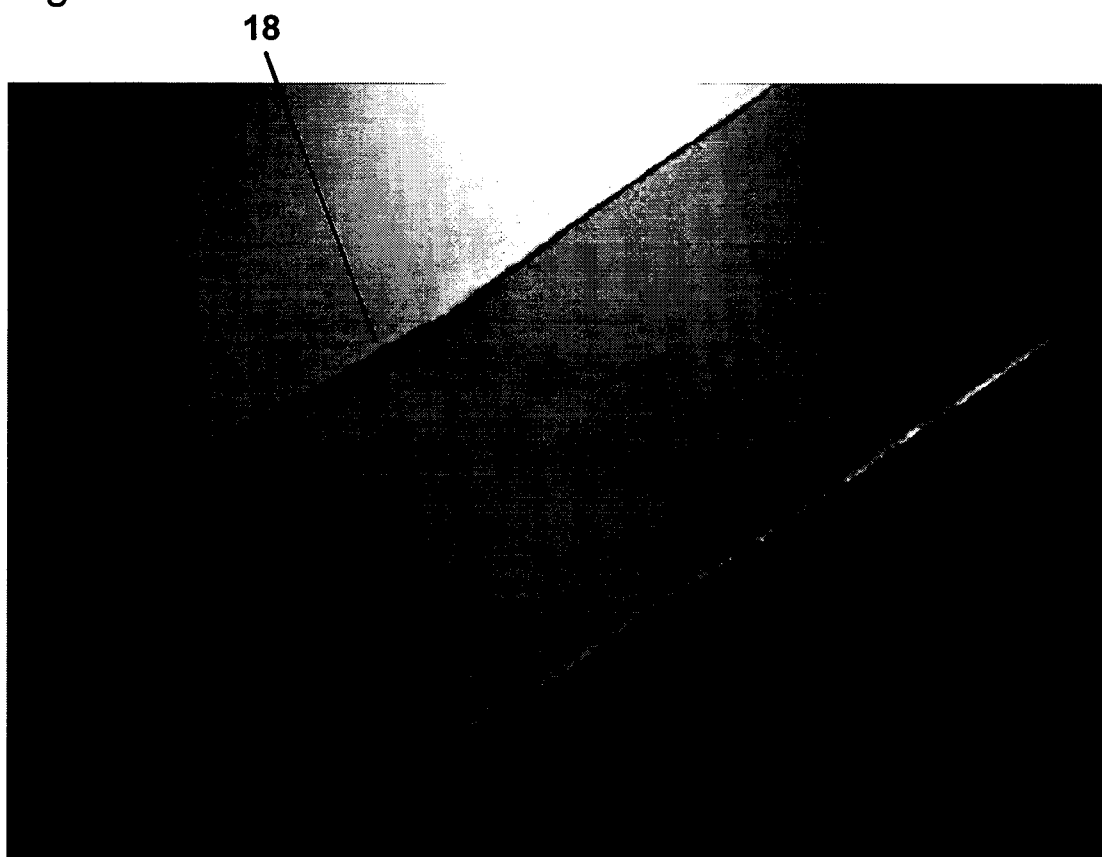


Fig. 6

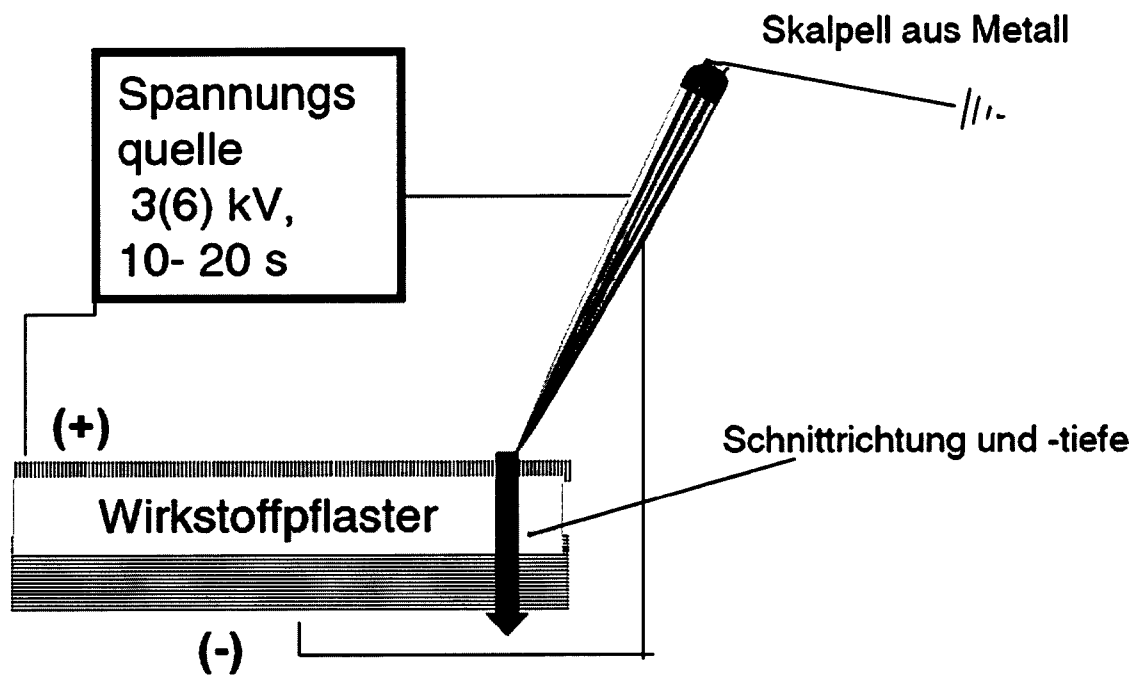


Fig. 7

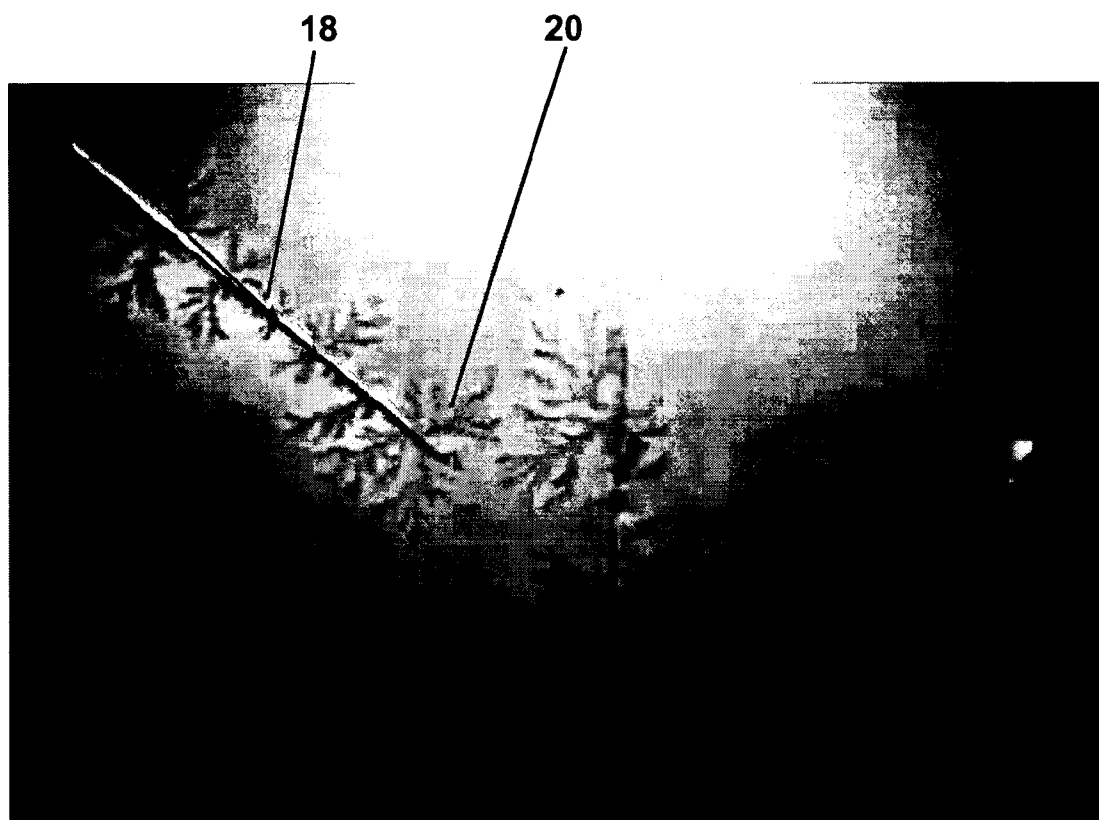
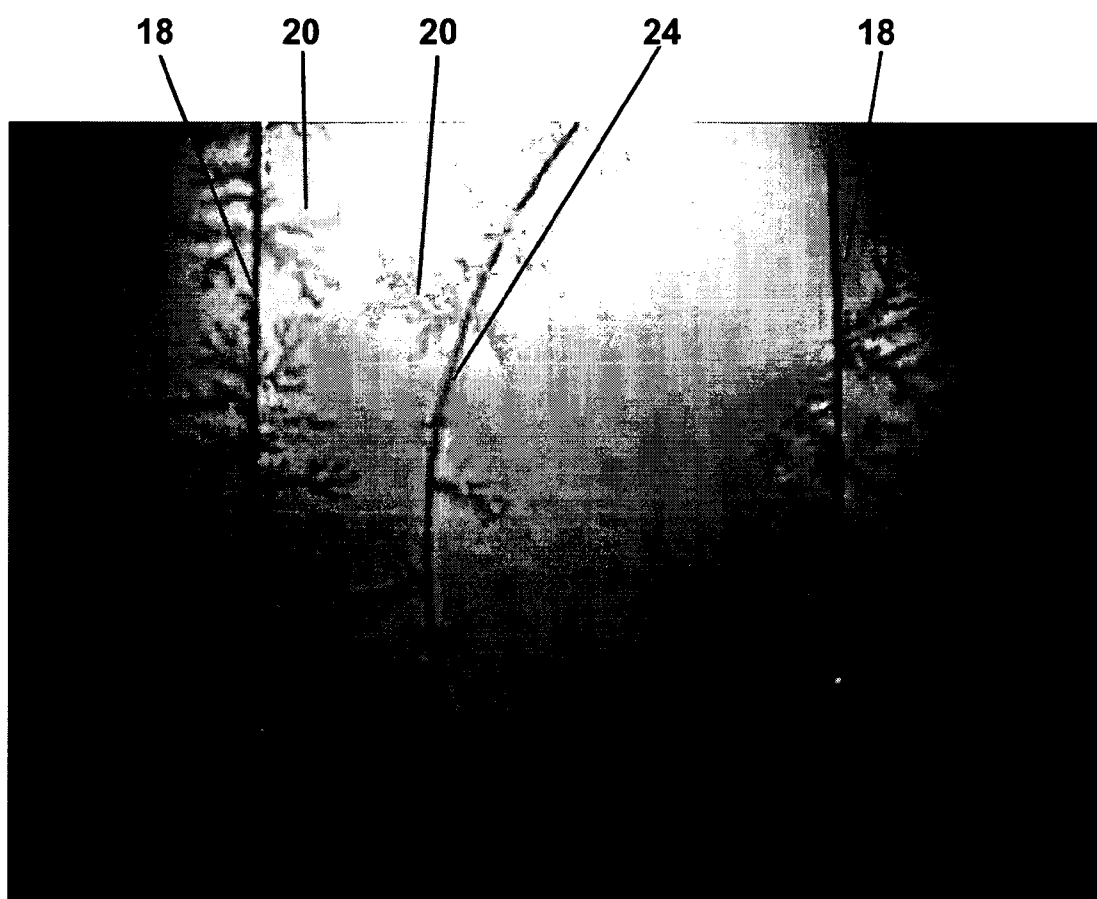


Fig. 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/009207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61F13/02 B26F1/20 B26F1/38 B26F3/10
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)

A61F A61K B26F

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 practical, 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 4 573 996 A (KWIASTEK ALFRED [US] ET AL) 4 March 1986 (1986-03-04)	1,6
Y	column 5, line 59 - column 6, line 6; claim 1; figure 7 column 1, line 5 - line 11; claim 1 column 7, line 46 - column 8, line 13 column 11, line 9	2-5,7-9
X	EP 0 013 606 A (KEY PHARMA [US]) 23 July 1980 (1980-07-23)	1
Y	page 3, line 3; claim 8 page 13, line 30 - line 35; figure 2 claim 1 page 6, line 12 page 13, line 19 - line 25	2-9
	----- -/--	

☒ 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 document 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

6 May 2010

Date of mailing of the international search report

12/05/2010

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

Elsässer, Ralf

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/009207

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/048829 A (FIBERWEB SIMPSONVILLE INC [US]; BAER SAMUEL CHARLES [US]; GILLESPIE JA) 24 April 2008 (2008-04-24) page 3, line 5 - line 14; figures 1,3a -----	19,20
X	FR 929 456 A (PIERRE RIOU; BAPTISTE PEINETTI) 29 December 1947 (1947-12-29) page 2, line 74 - line 97; claims 1,2 -----	19,20
Y	WO 2007/147556 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BEYREUTHER BETTINA [DE]; SCHELLER DIET) 27 December 2007 (2007-12-27) page 21 page 23, line 3 -----	2-9
A	WO 03/092677 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 13 November 2003 (2003-11-13) examples 1-4 -----	1-20
A	EP 1 325 742 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]) 9 July 2003 (2003-07-09) example 1 -----	1-20
A	US 5 405 486 A (SABLOTSKY STEVEN [US] ET AL) 11 April 1995 (1995-04-11) Abbildungen;; column 2, line 50 - line 56; claim 1 -----	19,20
A	DE 34 30 250 C1 (ALLPACK IND LOHNVERPACKUNG) 24 April 1986 (1986-04-24) column 4, line 3 - line 61; claim 1; figure 3 -----	1-20
X,P	WO 2009/009651 A (AGILE THERAPEUTICS INC [US]; KYDONIEUS AGIS [US]; CONWAY ROBERT G [US]) 15 January 2009 (2009-01-15) page 2, lines 2-4,15-24 page 3, lines 6-9,27,28 page 4, lines 2,3,16-18 page 5, lines 1,15 page 7, lines 10,11 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4573996	A	04-03-1986	NONE
EP 0013606	A	23-07-1980	AU 532530 B2 06-10-1983
		AU 5445280 A 17-07-1980	
		CA 1135625 A1 16-11-1982	
		DE 3067659 D1 07-06-1984	
		DK 6380 A 12-07-1980	
		DK 190087 A 13-04-1987	
		DK 155776 B 16-05-1989	
		ES 8101894 A1 01-04-1981	
		FI 800064 A 12-07-1980	
		GR 74069 A1 06-06-1984	
		IE 50567 B1 14-05-1986	
		IL 59063 A 30-12-1983	
		NO 800054 A 14-07-1980	
		NZ 192532 A 19-10-1984	
		PT 70679 A 01-02-1980	
		ZA 8000073 A 29-07-1981	
WO 2008048829	A	24-04-2008	CN 101535015 A 16-09-2009
			EP 2083973 A2 05-08-2009
			JP 2010507028 T 04-03-2010
FR 929456	A	29-12-1947	NONE
WO 2007147556	A	27-12-2007	AR 061584 A1 03-09-2008
		AU 2007263308 A1 27-12-2007	
		CA 2656361 A1 27-12-2007	
		CN 101534809 A 16-09-2009	
		EA 200900023 A1 30-06-2009	
		EP 2032128 A1 11-03-2009	
		JP 2009541237 T 26-11-2009	
		KR 20090024277 A 06-03-2009	
		US 2008008748 A1 10-01-2008	
WO 03092677	A	13-11-2003	AT 387912 T 15-03-2008
		AU 2003233233 A1 17-11-2003	
		BR 0309837 A 01-03-2005	
		CA 2483120 A1 13-11-2003	
		CN 1665497 A 07-09-2005	
		DE 10220230 A1 27-11-2003	
		DK 1501499 T3 23-06-2008	
		EP 1501499 A1 02-02-2005	
		ES 2301795 T3 01-07-2008	
		HK 1072541 A1 27-06-2008	
		JP 2005528413 T 22-09-2005	
WO 03092677	A		MX PA04010687 A 08-06-2005
			NZ 536533 A 26-02-2010
			PT 1501499 E 20-05-2008
			RU 2301063 C2 20-06-2007
			SI 1501499 T1 30-06-2008
			UA 81625 C2 25-01-2008
			ZA 200408862 A 07-07-2005
EP 1325742	A	09-07-2003	AT 246919 T 15-08-2003
			AU 2002310805 B2 08-09-2005
			CN 1462185 A 17-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 60100595 D1	18-09-2003
		DE 60100595 T2	24-06-2004
		DK 1256340 T3	01-12-2003
		WO 02089777 A1	14-11-2002
		EP 1256340 A1	13-11-2002
		ES 2203563 T3	16-04-2004
		HK 1049448 A1	12-12-2003
		HU 0302897 A2	29-12-2003
		JP 2004528359 T	16-09-2004
		PT 1256340 E	31-12-2003
		SI 1256340 T1	31-12-2003
		ZA 200209980 A	24-02-2003
US 5405486	A	11-04-1995	NONE
DE 3430250	C1	24-04-1986	NONE
WO 2009009651	A	15-01-2009	EP 2167001 A1 31-03-2010

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/70 A61F13/02 B26F1/20 B26F1/38 B26F3/10 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61F A61K B26F 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 4 573 996 A (KWIAK ALFRED [US] ET AL) 4. März 1986 (1986-03-04)	1,6
Y	Spalte 5, Zeile 59 - Spalte 6, Zeile 6; Anspruch 1; Abbildung 7 Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 11; Anspruch 1 Spalte 7, Zeile 46 - Spalte 8, Zeile 13 Spalte 11, Zeile 9	2-5,7-9
X	EP 0 013 606 A (KEY PHARMA [US]) 23. Juli 1980 (1980-07-23)	1
Y	Seite 3, Zeile 3; Anspruch 8 Seite 13, Zeile 30 - Zeile 35; Abbildung 2 Anspruch 1 Seite 6, Zeile 12 Seite 13, Zeile 19 - Zeile 25	2-9
	-/--	
☒ 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" älteres Dokument, 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 anderen 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		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. Mai 2010		12/05/2010
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 Elsässer, Ralf

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/048829 A (FIBERWEB SIMPSONVILLE INC [US]; BAER SAMUEL CHARLES [US]; GILLESPIE JA) 24. April 2008 (2008-04-24) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 14; Abbildungen 1,3a -----	19,20
X	FR 929 456 A (PIERRE RIOU; BAPTISTE PEINETTI) 29. Dezember 1947 (1947-12-29) Seite 2, Zeile 74 - Zeile 97; Ansprüche 1,2 -----	19,20
Y	WO 2007/147556 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; BEYREUTHER BETTINA [DE]; SCHELLER DIET) 27. Dezember 2007 (2007-12-27) Seite 21 Seite 23, Zeile 3 -----	2-9
A	WO 03/092677 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 13. November 2003 (2003-11-13) Beispiele 1-4 -----	1-20
A	EP 1 325 742 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]; LOHMANN THERAPIE SYSTEMS [DE]) 9. Juli 2003 (2003-07-09) Beispiel 1 -----	1-20
A	US 5 405 486 A (SABLOTSKY STEVEN [US] ET AL) 11. April 1995 (1995-04-11) Abbildungen;; Spalte 2, Zeile 50 - Zeile 56; Anspruch 1 -----	19,20
A	DE 34 30 250 C1 (ALLPACK IND LOHNVERPACKUNG) 24. April 1986 (1986-04-24) Spalte 4, Zeile 3 - Zeile 61; Anspruch 1; Abbildung 3 -----	1-20
X,P	WO 2009/009651 A (AGILE THERAPEUTICS INC [US]; KYDONIEUS AGIS [US]; CONWAY ROBERT G [US]) 15. Januar 2009 (2009-01-15) Seite 2, Zeilen 2-4,15-24 Seite 3, Zeilen 6-9,27,28 Seite 4, Zeilen 2,3,16-18 Seite 5, Zeilen 1,15 Seite 7, Zeilen 10,11 -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009207

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4573996	A	04-03-1986	KEINE		
EP 0013606	A	23-07-1980	AU	532530 B2	06-10-1983
			AU	5445280 A	17-07-1980
			CA	1135625 A1	16-11-1982
			DE	3067659 D1	07-06-1984
			DK	6380 A	12-07-1980
			DK	190087 A	13-04-1987
			DK	155776 B	16-05-1989
			ES	8101894 A1	01-04-1981
			FI	800064 A	12-07-1980
			GR	74069 A1	06-06-1984
			IE	50567 B1	14-05-1986
			IL	59063 A	30-12-1983
			NO	800054 A	14-07-1980
			NZ	192532 A	19-10-1984
			PT	70679 A	01-02-1980
			ZA	8000073 A	29-07-1981
WO 2008048829	A	24-04-2008	CN	101535015 A	16-09-2009
			EP	2083973 A2	05-08-2009
			JP	2010507028 T	04-03-2010
FR 929456	A	29-12-1947	KEINE		
WO 2007147556	A	27-12-2007	AR	061584 A1	03-09-2008
			AU	2007263308 A1	27-12-2007
			CA	2656361 A1	27-12-2007
			CN	101534809 A	16-09-2009
			EA	200900023 A1	30-06-2009
			EP	2032128 A1	11-03-2009
			JP	2009541237 T	26-11-2009
			KR	20090024277 A	06-03-2009
			US	2008008748 A1	10-01-2008
WO 03092677	A	13-11-2003	AT	387912 T	15-03-2008
			AU	2003233233 A1	17-11-2003
			BR	0309837 A	01-03-2005
			CA	2483120 A1	13-11-2003
			CN	1665497 A	07-09-2005
			DE	10220230 A1	27-11-2003
			DK	1501499 T3	23-06-2008
			EP	1501499 A1	02-02-2005
			ES	2301795 T3	01-07-2008
			HK	1072541 A1	27-06-2008
			JP	2005528413 T	22-09-2005
WO 03092677	A		MX	PA04010687 A	08-06-2005
			NZ	536533 A	26-02-2010
			PT	1501499 E	20-05-2008
			RU	2301063 C2	20-06-2007
			SI	1501499 T1	30-06-2008
			UA	81625 C2	25-01-2008
			ZA	200408862 A	07-07-2005
EP 1325742	A	09-07-2003	AT	246919 T	15-08-2003
			AU	2002310805 B2	08-09-2005
			CN	1462185 A	17-12-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009207

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		DE 60100595 D1	18-09-2003
		DE 60100595 T2	24-06-2004
		DK 1256340 T3	01-12-2003
		WO 02089777 A1	14-11-2002
		EP 1256340 A1	13-11-2002
		ES 2203563 T3	16-04-2004
		HK 1049448 A1	12-12-2003
		HU 0302897 A2	29-12-2003
		JP 2004528359 T	16-09-2004
		PT 1256340 E	31-12-2003
		SI 1256340 T1	31-12-2003
		ZA 200209980 A	24-02-2003
US 5405486	A	11-04-1995	KEINE
DE 3430250	C1	24-04-1986	KEINE
WO 2009009651	A	15-01-2009	EP 2167001 A1 31-03-2010