(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 31 488 T2** 2004.06.17

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 743 842 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 31 488.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/00609**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 910 095.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/024172**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.01.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **14.09.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.11.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.06.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61F 13/02**
A61L 15/16, A61K 9/70, A61M 35/00

(30) Unionspriorität:
207786 **07.03.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
TheraTech Inc., Salt Lake City, Utah, US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Effert, Bressel und Kollegen, 12489 Berlin

(72) Erfinder:
EBERT, D., Charles, Salt Lake City, US; VENKATESHWARAN, Srinivasan, Salt Lake City, US; HEIBER, Werner, Salt Lake City, US; BORSADIA, Suresh, Salt Lake City, US

(54) Bezeichnung: **MEDIKAMENT ENTHALTENDE, ADHESIVE, ZUSAMMENBAUBARE, TRANSDERMALE ABGABE-VORRICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung:

[0001] Diese Erfindung betrifft allgemein Einheiten zur transdermalen und transmukosalen Arzneistoffabgabe (TDD). Insbesondere betrifft die Erfindung TDD-Einheiten zur Abgabe wärmeempfindlicher oder flüchtiger Arzneistoffe, in welchen der Arzneistoff als Gel auf eine adhäsive Schicht extrudiert wird, wobei die Oberfläche der adhäsiven Schicht, auf welche das Gel extrudiert worden ist, im Anschluss daran auf eine zweite adhäsive Schicht laminiert wird, um eine Arzneistoff enthaltende, adhäsive, zusammengesetzte Einheit zu erzeugen. Chemische Verstärker zur Erleichterung des Transportes des Arzneistoffs durch die Haut oder Schleimhaut und andere Zusatzstoffe können auch mit dem Arzneistoff oder in den Verbundstoff gemischt werden. Folglich umfasst die Erfindung ein Verfahren zum Herstellen von TDD-Einheiten unter Verwendung eines Extrusionsschritts, um einen gelierten Arzneistoff in eine getrocknete, adhäsive Schicht einzubringen, und Einheiten zur Arzneistoffabgabe, die unter Verwendung des Verfahrens hergestellt wurden. Diese Verfahren und Einheiten sind insbesondere zur Abgabe von Nikotin in den Körper nützlich.

[0002] Das Zigarettenrauchen ist ein Hauptrisikofaktor bei koronarer Herzerkrankung und die Ursache von ungefähr 30% aller Krebstodesfälle. Jedoch ist es schwierig, das Rauchen aufzugeben, und jede Therapie zum Aufhören des Rauchens muss sich mit der pharmakologischen und psychologischen Abhängigkeit von Zigaretten beschäftigen. Bescheidener Erfolg ist durch Trennen der Behandlung dieser beiden Faktoren erzielt worden, wie durch Zufriedenstellen der pharmakologischen Sucht mit Nikotinpillen oder -kaugummi, während die psychologische Abhängigkeit unabhängig behandelt wurde.

[0003] Eine der erfolgreichsten Vorgehensweisen beruht auf Nikotinkaugummi, durch welches durch Absorption über die Wange direkte Abgabe von Nikotin an den systemischen Kreislauf erzielt wird. Jedoch schmeckt Nikotinkaugummi schlecht, kann zu Geschwüren im Mund und Sodbrennen führen und zerstört Zahnhilfsmittel. Ferner ist geduldige Befolgung für die Wirksamkeit entscheidend. Andere Probleme mit oral verabreichtem Nikotin schließen Magenverstimmungen, Übelkeit, schnellen Nikotinabbau und unregelmäßige und unvorhersehbare Blutspiegel ein.

[0004] Eine andere Herangehensweise, an der zunehmend Gefallen zum Behandeln der pharmakologischen Abhängigkeit vom Zigarettenrauchen gefunden wird, ist die transdermale Abgabe von Nikotin. Die Haut ist gewöhnlich eine sehr wirksame Sperre für den Durchgang von Materialien aus der Umwelt in den Körper. Nikotin ist jedoch sehr flüchtig, sehr lipidlöslich, und durchdringt die Haut leicht. Zum Beispiel zeigt ein Vergleich der mittleren Durchdringungsgeschwindigkeiten anderer transdermal verabreichter Mittel durch die Haut, dass Nitroglyzerin einen Hautdurchflusswert von 10–25 $\mu g/cm^2 \cdot h$, Scopolamin von 2–8 $\mu g/cm^2 \cdot h$, Östradiol von 0,01–0,03 $\mu g/cm^2 \cdot h$, Clonidin von 0,5 $\mu g/cm^2 \cdot h$ und Nikotin von 100–300 $\mu g/cm^2 \cdot h$ hat. Jedoch reizt Nikotin die Haut auch sehr und ist sehr giftig. Deshalb erfordert die Entwicklung von verträglichen TDD-Einheiten zur Abgabe von Nikotin, dass Art und Weisen gefunden werden, um die Hautreizungs- und Sicherheitsprobleme während der Abgabe wirksamer Dosen des Stoffs zu minimieren.

[0005] Mehrere TDD-Einheiten zur Abgabe von Nikotin sind beschrieben worden. In der japanische Offenlegungsschrift Nr. 61-251619 wird von einer nichtregulierten Freisetzungseinheit berichtet, die geringe Mengen des Stoffes enthält und einen verhältnismäßig großen Bereich (70 cm^2) der Haut bedeckt. In US-Patent Nr. 4,597,961 von Etscorn ist eine Einheit offenbart, in welcher eine mikroporöse Membran die Freisetzung von Nikotin an die Haut minimal reguliert, so dass es nur etwa 45 Minuten lang wirksam ist. In den US-Patenten Nr. 4,920,989 und 5,016,652 von Rose et al. ist ein Nikotinpflaster beschrieben, das vorzugsweise mit einem Nikotinaerosolspray verwendet wird, das in den Mund eines Patienten abgegeben wird. In US-Patent Nr. 4,943,435 von Baker et al. wird von einem transdermalen Pflaster zur Abgabe von Nikotin über Zeiträume von 12–24 Stunden berichtet, das ein Nikotinreservoir und eine geschwindigkeitsregulierende Polymermatrix einschließt, um die Nikotindiffusion durch die Haut zu regulieren. In US-Patent Nr. 4,908,213 von Govil et al. ist ein transdermales Nikotinpflaster offenbart, das ein Antipruritusmittel enthält, um schwerem Jucken entgegenzuwirken, das mit der transdermalen Verabreichung von Nikotin auftreten kann. US-Patent Nr. 4,877,618 von Reed lehrt ein transdermales Nikotinpflaster, das einen Stapel alternierender Klebstoff- und Interlaminarschichten zum Bereitstellen einer verhältnismäßig konstanten Diffusionsgeschwindigkeit durch die Haut über einen ausgedehnten Zeitraum enthält.

[0006] Verfahren zum Herstellen von TDD-Einheiten haben in der Patentliteratur nicht viel Aufmerksamkeit erhalten. In US-Patent Nr. 4,943,435 von Baker et al. ist ein Verfahren zum Herstellen eines Nikotinpflasters offenbart, wobei das Nikotin vorzugsweise in einer inerten Polymermatrix gelöst ist, die die Geschwindigkeit der Nikotinfreisetzung reguliert. Der Gewichtsprozentsatz Nikotin kann entsprechend der gewünschten Beladung in der monolithischen Matrixschicht variiert werden, jedoch wird das Polymer bei über etwa 50 Gewichtsprozent (Gew.-%) Nikotin nach dem Gießen nicht richtig fest, wobei es in Gel- oder flüssiger Form bleibt. Folglich ist dieses Verfahren zum Herstellen von Nikotinpflastern auf Polymere und Nikotinbeladungen beschränkt, die beim Mischen richtig polymerisieren.

[0007] Ein anderes Problem von Polymere und flüchtige Arzneistoffe enthaltenden Einheiten zur Arzneistoffabgabe besteht darin, dass die Polymer-Arzneistoff-Kombination trocknen gelassen werden muss, selbst wenn die Polymerisation in Gegenwart des Arzneistoffs erreicht wird. Dieses ist ein Problem für flüchtige Arzneistoffe, wie Nikotin, weil die Konzentration des flüchtigen Arzneistoffs während des Trocknens abnimmt, besonders wenn das Polymer in einem Ofen erwärmt wird, um das Trocknen zu beschleunigen. Folglich wäre es vorteilhaft, Herstellungsverfahren zu vermeiden, die ein Erwärmen oder Trocknen nach Zugabe eines flüchtigen Arzneistoffs zum Polymer erfordern.

[0008] Baker lehrt auch, dass viele der gewöhnlichen Materialien, aus welchen Komponenten der TDD-Einheiten bestehen, wie Träger, Klebstoffe, Membranen, Matrizen und Trennlagen, durch Nikotin gelöst oder abgebaut werden. Zum Beispiel lehrt Baker, dass Klebstoffe zäh werden, ihre Klebrigkeit verlieren oder so schwer mit Nikotin beladen werden, dass sie einen sehr großen Stoß Nikotin abgeben, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden. Gemäß Baker verhalten sich typische Qualitäten von Polyisobutylen, Acrylat oder von Klebstoffen auf Silikon-Basis auf diese Art und Weise, wenn sie Nikotin über Zeiträume von bis zu einer Woche ausgesetzt waren. Baker lehrt ferner, dass in Gegenwart von Nikotin erheblich quellende, sich zersetzende oder vollständig auflösende Polymere viele Qualitäten von Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyethylenterephthalat, Polybutyrat, Polyurethan, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren (ausgenommen solche mit geringen Prozentsätzen von Vinylacetat) und Polyvinylidenchlorid einschließen.

[0009] In US-Patent Nr. 4,915,950 von Miranda et al. ist ein Verfahren zum Herstellen von TDD-Einheiten beschrieben, das das Laminieren einer Befestigungsklebstoffschicht auf einen Arzneistoff-undurchlässigen Träger einschließt. In ähnlicher Weise wird ein Haftkontaktklebstoff auf eine Trennlage laminiert. Dann wird eine Adsorptionsmittelquellschicht vorzugsweise auf den Kontaktklebstoff oder den Befestigungsklebstoff aufgetragen. Ein Arzneistoff in flüssiger Form wird dann auf die frei liegende Fläche der Adsorptionsmittelquellschicht gedruckt. Schließlich wird das Befestigungsklebstoff/Träger-Lamininat auf das Quell/Kontaktklebstoff/Trennlage-Laminat laminiert, um die fertige Einheit zu erzeugen. Der Druckschritt schließt das Auftragen des flüssigen Arzneistoffs auf die Adsorptionsmittel-Quellschicht auf eine im Wesentlichen konstante Art und Weise durch eine von mehreren Verfahren ein. Die Verwendung eines Arzneistoffs in flüssiger Form stellt ein erhebliches Problem dar, weil der Arzneistoff die Oberfläche der Quellschicht benetzen muss, so dass das Drücken der Flüssigkeit während der Laminierung zur Peripherie der Einheit hin im Wesentlichen verhindert wird. Nach dem Auftragen diffundiert der Arzneistoff in eine oder beide der angrenzenden adhäsiven Schichten. Folglich müssen das die Quellschicht bildende Gewebematerial und seine Oberflächeneigenschaften so sorgfältig ausgewählt sein, dass das Saugen in das Gewebe sorgfältig reguliert wird. Die Geschwindigkeit, mit welcher der flüssige Arzneistoff auf die Quellschicht gedruckt wird, und die nachfolgende Laminierung auf das Klebstofflaminat müssen deshalb ebenso sorgfältig reguliert werden. Dies ist schwierig.

[0010] In US-Patent Nr. 5,110,599 von Anhäuser ist auch ein Verfahren zur Herstellung transdermaler Pflaster durch ein Druckverfahren offenbart.

Aufgaben und Zusammenfassung der Erfindung:

[0011] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zum Herstellen von laminierten TDD-Einheiten bereitzustellen, das mit flüchtigen oder wärmeempfindlichen Arzneistoffen, Verstärkern oder anderen Komponenten verträglich ist, die nicht getrocknet oder erwärmt werden können, beispielsweise in einem Ofen.

[0012] Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zum Herstellen von laminierten TDD-Einheiten bereitzustellen, wobei Sorption oder Saugen einer flüssigen Arzneistofftormulierung in eine Sorptionsmittelschicht nicht erforderlich ist.

[0013] Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zum Herstellen von laminierten TDD-Einheiten bereitzustellen, das die Auswahl und Optimierung der Arzneistoff-Abgabeprofile ermöglicht.

[0014] Diese und andere Aufgaben können durch ein Verfahren zum Herstellen einer TDD-Einheit gelöst werden, welches die folgenden Schritte umfasst:

(a) Bereitstellen eines ersten adhäsiven Laminats, umfassend eine erste Arzneistoff-durchlässige adhäsive Schicht, auf deren eine Oberfläche ein distales Trägermaterial laminiert ist und deren gegenüber liegende Oberfläche exponiert ist,

(b) Bereitstellen eines zweiten adhäsiven Laminats, umfassend eine zweite adhäsive Schicht, auf deren eine Oberfläche eine proximale abziehbare Folie laminiert ist und deren gegenüber liegende Oberfläche exponiert ist,

(c) Extrudieren des Arzneistoffs in Gelform auf mindestens eine exponierte Oberfläche des ersten oder zweiten adhäsiven Laminats und

(d) Zusammenlaminieren der exponierten Oberflächen des ersten adhäsiven Laminats und des zweiten adhäsiven Laminats, so dass die adhäsiven Schichten und der gelierte Arzneistoff so kombiniert sind, dass sie die Arzneistoff-enthaltende, adhäsive, zusammengesetzte Schicht erzeugen, wobei das distale Träger-

material deren eine Oberfläche bedeckt und wobei die proximale abziehbare Trennlage deren gegenüber liegende Oberfläche bedeckt.

[0015] Mit anderen Worten, der Arzneistoff in Gelform, der gegebenenfalls Verstärker, Konservierungsmittel, Antioxidationsmittel, Anti-Reizmittel, Solubilisierungsmittel und dergleichen enthält, kann auf eine oder beide der exponierten Oberflächen der ersten oder zweiten adhäsiven Schicht extrudiert werden, welche dann zusammenlaminiert werden, um eine Arzneistoff-enthaltende adhäsive, zusammengesetzte Schicht zu erzeugen.
[0016] Ein weiterer Gesichtspunkt des Verfahrens ist der Schutz der exponierten Oberflächen sowohl der ersten als auch der zweiten adhäsiven Schicht während der Herstellung der Einheit mit Prozesstrennlagen, die vor der Extrusion des gelierten Arzneistoffs auf eine adhäsive Oberfläche und vor dem Laminieren der exponierten Oberflächen der beiden adhäsiven Schichten entfernt werden, um den Arzneistoff/Klebstoff-Verbundstoff zu erzeugen. In dieser Ausführungsform kann die Extrusion des gelierten Arzneistoffs, gefolgt von der Laminierung, auf jeder adhäsiven Schicht durchgeführt werden. Außerdem könnte die Extrusion des gelierten Arzneistoffs, wenn gewünscht, auch auf beiden adhäsiven Schichten durchgeführt werden.
[0017] Noch ein anderer Gesichtspunkt und eine noch speziellere Ausführungsform des Verfahrens bestehen darin, TDD-Einheiten zur Verabreichung von Nikotin für eine Therapie zum Aufhören des Rauchens herzustellen. Geliertes Nikotin wird durch Mischung mit einem Geliermittel, wie Hydroxypropylcellulose, formuliert. Ein Konservierungsmittel oder ein Antioxidationsmittel, wie butyliertes Hydroxytoluol, kann auch zur Formulierung zugefügt werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen:

[0018] **Fig.** 1 zeigt eine teilweise schematische Schnittansicht einer TDD-Einheit gemäß der vorliegenden Erfindung.
[0019] **Fig.** 2 zeigt eine teilweise schematische Schnittansicht eines laminierten ersten adhäsiven Zwischenprodukts, das beim Herstellen der TDD-Einheit von **Fig.** 1 verwendet wird.
[0020] **Fig.** 3 zeigt eine teilweise schematische Schnittansicht eines laminierten zweiten adhäsiven Zwischenprodukts, das beim Herstellen der TDD-Einheit von **Fig.** 1 verwendet wird.
[0021] **Fig.** 4 zeigt eine teilweise schematische Schnittansicht einer vollständigen TDD-Einheit gemäß **Fig.** 1 mit einer zusätzlichen überlappenden proximalen Trennlagenlasche.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung:

[0022] Bevor das vorliegende Verfahren zum Herstellen der Einheiten zur transdermalen und transmukosalen Arzneistoffabgabe offenbart und beschrieben wird, soll als selbstverständlich angegeben werden, dass diese Erfindung nicht auf die hier offenbarten speziellen Verfahrenschritte und Materialien beschränkt ist, weil derartige Verfahrenschritte und Materialien sich etwas verändern können. Es versteht sich auch als selbstverständlich, dass die hier verwendete Terminologie nur zum Zwecke des Beschreibens bestimmter Ausführungsformen verwendet wird und nicht beschränkend sein soll, weil der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung nur durch die angehängten Patentansprüche beschränkt ist.
[0023] Es muss festgestellt werden, dass die Singularformen "ein, eine, eines" und "der, die, das", wie in dieser Beschreibung und den angehängten Patentansprüchen verwendet, Pluralentsprechungen einschließen, soweit der Inhalt nicht zweifellos etwas anderes vorgibt. Folglich schließt zum Beispiel der Bezug auf eine laminierte Struktur, die "einen Arzneistoff" enthält, ein Gemisch von zwei oder mehr Arzneistoffen ein, schließt der Bezug auf "einen Klebstoff" den Bezug auf zwei oder mehr derartiger Klebstoffe ein und schließt der Bezug auf "einen Verstärker" den Bezug auf ein Gemisch von zwei oder mehr Verstärkern ein.
[0024] Beim Beschreiben und Beanspruchen der vorliegenden Erfindung wird die folgende Terminologie gemäß den Definitionen verwendet, die nachstehend dargelegt werden.
[0025] Hier bedeuten die Begriffe "aktives Gel", "gelierter Arzneistoff", "Arzneistoff in Gelform" und dergleichen einen Arzneistoff, in welchem ein Geliermittel dispergiert ist, um ausgewählte Fließ- und Oberflächenspannungseigenschaften zur Anwendung auf laminierte Pflaster zu erhalten. Folglich ist ein aktives Gel ein flüssiger Arzneistoff in einem zähflüssigen, aber fließfähigen Zustand und kann ein kolloidales/zweiphasiges oder gelöstes Gemisch des flüssigen Arzneistoffs und eines Gelienmittels sein. Ein flüssiger Arzneistoff bedeutet entweder einen Arzneistoff, welcher selbst eine Flüssigkeit ist oder in einem ausgewählten Lösungsmittel oder Träger gelöst, suspendiert oder dispergiert ist. Ein derartiges Lösungsmittel könnte eine Flüssigkeit, wie Ethanol, Wasser und dergleichen oder ein niedrigviskoser Halbfeststoff sein, der extrudiert werden kann, wie Polymere mit einem niederen Molekulargewicht, Wachse, Rohvaseline und dergleichen. Ein aktives Gel kann auch Verstärker einschließen, die zur Formulierung zugefügt werden können, um den Transport des Arzneistoffs durch die Haut oder Schleimhaut in den Körper zu erleichtern. Ein aktives Gel kann auch eine Kombina-

tion von Arzneistoffen, Geliermitteln, Verstärkern, Konservierungsmitteln, Antioxidationsmitteln, Anti-Reizmitteln, Solubilisierungsmitteln und dergleichen einschließen. Der Begriff "Gel" ist zum Anwenden auf die funktionelle Natur der verdickten Arzneistoffkomponente bestimmt, unabhängig davon ob die technische Definition eines Gels erfüllt ist oder nicht.

[0026] Hier bedeuten die Begriffe "Arzneistoff" oder "pharmakologischer Wirkstoff" oder ein anderer ähnlicher Begriff irgend ein chemisches oder biologisches Material oder eine Verbindung, die zur transdermalen oder transmukosalen Verabreichung durch die vorher auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren und/oder durch die mit der vorliegenden Erfindung gelehrten Verfahren geeignet sind, die eine gewünschte biologische oder pharmakologische Wirkung induzieren, welche einschließen kann, aber nicht beschränkt ist auf (1) das Beeinflussen von Lebensprozessen, (2) eine prophylaktische Wirkung auf den Organismus und das Verhindern einer unerwünschten biologischen Wirkung, wie das Verhindern einer Infektion, (3) Lindern eines Zustands, der durch eine Krankheit verursacht wird, zum Beispiel das Lindern von Schmerz oder Entzündung, der/die als Ergebnis einer Krankheit verursacht wird, und/oder (4) entweder Lindern, Verringern oder vollständige Beseitigung der Krankheit aus dem Organismus. Die Wirkung kann lokal sein, wie das Bereitstellen für eine lokale betäubende Wirkung, oder sie kann systemisch sein. Diese Erfindung betrifft keine neuen Arzneistoffe oder neue Klassen von Wirkstoffen. Sie ist eher auf Einheiten und Verfahren zum Herstellen der Einheiten zur Abgabe von Arzneistoffen oder Mitteln beschränkt, die auf dem Fachgebiet bestehen, oder die später als aktive Arzneistoffe oder Wirkstoffe hergestellt werden können und die zur Abgabe gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind. Derartige Stoffe schließen breite Klassen von Verbindungen ein, die normalerweise in den Körper abgegeben werden, einschließlich durch Körperoberflächen und -membranen, einschließlich Haut- und Schleimhautmembranen. Allgemein schließt dieses ein, ist aber nicht beschränkt auf:

Antiinfektionsmittel, wie Antibiotika und Antivirenmittel; Analgetika und Analgetikum-Kombinationen; Anorektika; Anthelminthika; Antiarthritika; Antiasthma-Mittel; Antikonvulsiva; Antidepressiva; Antidiabetika; Antidiarrhoika; Antihistamine; Antiphlogistika; Antimigräne-Präparate; Antibrechmittel; Antineoplasie-Mittel; Anti-Parkinson-Arzneistoffe; Antijuckmittel; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; Anticholinergika; Sympathomimetikum; Xanthinderivate; Kreislauf-Präparate, einschließlich Kalium- und Calciumkanalblocker, Betablocker, Alphablocker und Antiarrhythmika; Antihypertensiva; Diuretika und Antidiuretika; Vasodilatanzien, einschließlich allgemein koronar, peripher und zerebral; Stimulanzien des Zentralnervensystems; Vasokonstringenzien; Husten- und Erkältungspräparate, einschließlich Verstopfungslöser; Hormone, wie Östradiol und andere Steroide, einschließlich Kortikosteroide; Schlafmittel; Immunsuppressiva; Muskelrelaxanzien; Parasympatholytika; Psychostimulanzien; Sedativa; Tranquillanzien und Nikotin und deren Säureadditionssalze.

[0027] Der Fluss eines Arzneistoffs durch die Haut oder Schleimhaut kann durch Ändern entweder des Widerstands (des Diffusionskoeffizienten) oder der treibenden Kraft (des Diffusionsgradienten) erhöht werden. In ähnlicher Weise kann der Fluss eines Analyts (eines chemischen oder biologischen Materials, das zum Durchgang durch eine biologische Membran geeignet ist, von welchem eine Einzelperson die Konzentration oder Aktivität innerhalb des Körpers wissen möchte), durch die Haut oder Schleimhaut zum Ansammeln oder Analysieren auf der Außenseite des Körpers auch erhöht werden. Der Fluss kann durch die Verwendung von so genannten Eindring- oder chemischen Verstärkern erhöht werden. Chemische Verstärker umfassen zwei Hauptklassen von Komponenten, d. h. Zellhüll-störende Verbindungen und Lösungsmittel oder binäre Systeme, die sowohl Zellhüll-störende Verbindungen als auch Lösungsmittel enthalten.

[0028] Zellhüll-störende Verbindungen sind auf dem Fachgebiet als nützliche topische pharmazeutische Präparate bekannt und wirken auch bei der Analytentwöhnung durch die Haut. Es wird angenommen, dass diese Verbindungen durch Stören der Lipidstruktur der Stratum corneum-Zellhüllen bei der Hautdurchdringung mithelfen. Eine umfangreiche Liste dieser Verbindungen ist in der europäischen Patentanmeldung 0 043 738, veröffentlicht am 13. Juni 1982, beschrieben. Es wird angenommen, dass jede Zellhüll-störende Verbindung zum Zwecke dieser Erfindung nützlich ist. Von den Zellhüll-störenden Verbindungen sind solche beispielhaft, die durch die folgende Formel dargestellt sind:

R-X

wobei R ein gradkettiger Alkylrest mit etwa 7 bis 16 Kohlenstoffatomen, ein nicht-terminaler Alkenylrest mit etwa 7 bis 22 Kohlenstoftatomen oder ein verzweigtkettiger Alkylrest mit etwa 13 bis 22 Kohlenstoftatomen ist, und X Sorbitan, Glyzerin, -ON, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-OCOCH_3$, $-SOCH_3$, $-P(CH_3)_2O$, $-COOC_2H_4OC_2H_4OH$, $-COOCH(CHOH)_4CH_2OH$, $-COOCN_2CHOHCH_3$, $-COOCH_2CH(OR'')CH_2OR''$, $-(OCH_2CH_2)_mOH$-, -COOR' oder $-CONR'_2$ ist, wobei R' für -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ oder C_2H_4OH steht; R'' für -H oder für einen nicht-terminalen Alkenylrest mit etwa 7 bis 22 Kohlenstoffatomen steht; und m 2–6 ist; mit der Maßgabe dass, wenn R'' ein Alkenylrest ist und X für -OH oder -COOH steht, mindestens eine Doppelbindung in der cis-Konfiguration vorliegt. Bevorzugte Zellhüll-störende Verbindungen schließen Isopropylmyristat, Methyllaurat, Oleinsäure, Oleylalkohol, Glyzerinmonooleat, Glyzerindioleat, Glyzerintrioleat, Glyzerinmonostearat, Glyzerinmonolaurat, Propylenglykolmonolaurat und Sorbitanester und deren Gemische ein.

[0029] Geeignete Lösungsmittel schließen Wasser; Diole, wie Propylenglykol und Glyzerin; Monoalkohole, wie Ethanol, Propanol und höhere Alkohole; DMSO; Dimethylformamid; N,N-Dimethylacetamid; 2-Pyrrolidon; N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und andere N-substituierte Alkylazacycloalkyl-2-one (Azone) und dergleichen ein.

[0030] US-Patent Nr. 4,537,776, Cooper, erteilt am 27. August 1985, enthält eine hervorragende Zusammenfassung des Standes der Technik und Hintergrundinformationen, die die Verwendung bestimmter binärer Systeme zur Eindringverstärkung ausführlich beschreibt.

[0031] In ähnlicher Weise lehrt die europäische Patentanmeldung 0 043 738, die sich auf das Vorstehende bezieht, die Verwendung ausgewählter Diole als Lösungsmittel zusammen mit einer breiten Klasse von Zellhüll-störenden Verbindungen zur Abgabe von lipophilen pharmakologisch-aktiven Verbindungen.

[0032] Ein binäres System zum Verstärken der Metoclopramid-Eindringung wird in der UK-Patentanmeldung GB 2,153,223 A, veröffentlicht am 21. August 1985, offenbart und besteht aus einem einwertigen Alkoholester einer aliphatischen C_{8-32}-Monocarbonsäure (ungesättigt und/oder verzweigt, wenn C_{18-32}) oder eines aliphatischen C_{6-24}-Monoalkohols (ungesättigt und/oder verzweigt, wenn C_{14-24}) und einer N-zyklischen Verbindung, wie 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon und dergleichen.

[0033] Kombinationen von aus Diethylenglykolmonoethyl- oder -monomethylether mit Propylenglykolmonolaurat und Methyllaurat bestehenden Verstärkern werden in US-Patent Nr. 4,973,468 offenbart, weil sie die transdermale Abgabe von Steroiden, wie Progesteronen und Östrogenen, erhöhen. Ein Doppelverstärker, der aus Glyzerinmonolaurat und Ethanol besteht, zur transdermalen Abgabe von Arzneistoffen wird in US-Patent Nr. 4,820,720 gezeigt. In US-Patent Nr. 5,006,342 sind zahlreiche Verstärker zur transdermalen Arzneistoff-Verabreichung aufgeführt, die aus Fettsäureestern oder Fettalkoholethern von C_2- bis C_4-Alkandiolen bestehen, wobei jeder Fettsäure/-alkoholteil des Esters/Ethers bei etwa 8 bis 22 Kohlenstoffatomen liegt. In US-Patent Nr. 4,863,970 sind Eindring-verstärkende Zusammensetzungen zur topischen Anwendung gezeigt, die ein aktives Eindringmittel, das in einem Eindring-verstärkenden Träger enthalten ist, der bestimmte Mengen von einer oder mehreren Zellhüll-störenden Verbindungen, wie Oleinsäure, Oleylalkohol und Glyzerinestern der Oleinsäure, enthält; ein C_2- oder C_4-Alkanol und ein inertes Verdünnungsmittel, wie Wasserumfasst.

[0034] Andere chemische Verstärker, die nicht notwendigerweise mit den binären Systemen verbunden sind, enthalten DMSO oder wässrige Lösungen von DMSO, wie in Herschler, US-Patent Nr. 3,551,554; Herschler, US-Patent Nr. 3,711,602; und Herschler, US-Patent Nr. 3,711,606 gelehrt, und die Azone (N-substituierte Alkylazacycloalkyl-2-one), wie von Cooper festgestellt, US-Patent Nr. 4,557,943.

[0035] Einige chemische Verstärkersysteme können negative Nebenwirkungen, wie Giftigkeit und Hautirritation, besitzen. In US-Patent Nr. 4,855,298 sind Zusammensetzungen zum Verringern der Hautirritation offenbart, die durch chemische Verstärker-enthaltende Zusammensetzungen mit Hautirritationseigenschaften mit einer Menge an Glyzerin verursacht wird, die ausreichend ist, um eine anti-irritierende Wirkung zu ermöglichen. Folglich können Anti-Reizmittel vorteilhafterweise zu den Arzneistoff-/Verstärkerzusammensetzungen innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung zugefügt werden.

[0036] Die Löslichkeit bestimmter Arzneistoffe in einigen Klebstoffen, die in den hier beschriebenen adhäsiven Laminaten verwendet werden, kann nachteilig niedrig sein. Löslichkeit verstärkende Mittel, Lösungshilfsmittel oder die Löslichkeit verändernde Mittel können zur Arzneistoffformulierung zugefügt werden, um die Arzneistofflöslichkeit und folglich die Arzneistoffkonzentration in den adhäsiven Laminaten zu verbessern. Die Erhöhung der Arzneistoffkonzentration in den adhäsiven Laminaten erhöht auch den transdermalen oder transmukosalen Fluss. Beispiele derartiger Lösungshilfsmittel schließen Lösungsmittel, wie kurzkettige Alkohole, Diole und Triole, Polymere mit einem niederen Molekulargewicht, wie Polyethylenglykol und Polypropylenglykol, und andere Stoffe, die zum Erhöhen der Löslichkeit des Arzneistoffs in den adhäsiven Schichten geeignet sind, ein.

[0037] Die in den **Fig.** 1–4 beschriebenen Ausführungsformen werden in Bezug auf Nikotin als aktiven Arzneistoff dargestellt. Für den Fachmann ist jedoch erkennbar, dass jeder andere flüssige Arzneistoff, der in einem aktiven Gel enthalten ist, welches transdermal oder transmukosal abgegeben werden kann, an Stelle von Nikotin eingesetzt werden kann. Es soll hervorgehoben werden, dass die vorliegende Erfindung zur Formulierung von Arzneistoffen, Verstärkern oder anderen Bestandteilen der Formulierung besonders ausgebildet ist, die flüchtig oder wärmeempfindlich sind und die nicht leicht unter Bedingungen formuliert werden können, unter denen erhöhte Temperaturen erforderlich sind. Weil die Begriffe "flüchtig" oder "wärmeempfindlich" als relativ betrachtet werden können, werden Arzneistoffe, Verstärker oder andere Bestandteile der Formulierung hier zum Zwecke der Definition als "flüchtig" oder "wärmeempfindlich" betrachtet, wenn sie einen Schmelzpunkt haben, sich zersetzen oder unter etwa 100°C, besonders unter etwa 75°C und ganz besonders unter etwa 50°C deaktiviert werden.

[0038] In **Fig.** 1 wird die TDD-Einheit, die durch das vorliegende Verfahren bereitgestellt wird, allgemein mit **10** gezeigt. Die Einheit **10** liegt in Form einer laminierten Arzneistoff-enhaltenden adhäsiven, zusammengesetzten Schicht vor, die derart ausgebildet ist, dass sie an einem vorbestimmten Bereich des unversehrten Haut- oder Schleimhautgewebes klebt. Die einzelnen Schichten der Einheit **10** weisen einen im Wesentlichen

Arzneistoff-undurchlässigen distalen Träger **14**, eine Arzneistoff-beladene adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18**, welche derart ausgebildet ist, dass sie an der Haut oder Schleimhaut klebt, und eine im Wesentlichen Arzneistoff-undurchlässige proximate Trennlage **22** auf. Die adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** weist eine distale adhäsive Schicht **19**, eine proximate adhäsive Schicht **20** und eine dazwischen angeordnete gelierte Arzneistoftschicht **21** auf. Diese Schichten werden nachfolgend ausführlicher beschrieben.

[0039] Die distale Trägerschicht **14** definiert beim Gebrauch die Seite des Pflasters, die der Umgebung zugewandt ist, d. h. distal zur Haut oder Schleimhaut. Die Funktionen der Trägerschicht **14** bestehen darin, das Pflaster zu schützen und eine undurchdringliche Schicht bereitzustellen, die Verlust von Nikotin (oder anderen flüssigen oder flüchtigen Arzneistoffen) an die Umgebung verhindert. Folglich sollte das ausgewählte Material Nikotin-beständig und für Nikotin minimal durchlässig sein. Vorteilhafterweise kann das Trägermaterial undurchsichtig sein, um das Nikotin vor dem Abbau bei Belichtung durch UV-Licht zu schützen. Ferner sollte die Trägerschicht **14** in der Lage sein, an die anderen Schichten der Einheit zu binden und diese zu tragen, sollte aber biegsam sein, um sich an die Bewegungen einer Person anzupassen, die die Einheit **10** verwendet. Ein bevorzugtes Material ist Polyester oder aluminisiertes Polyester, zum Beispiel medizinische Polyesterfolie wie die, die unter den Handelsbezeichnungen Scotchpak® 1009 oder 1109 von 3M Corporation vermarktet wird. Aluminisiertes Polyester hat eine Nikotindurchlässigkeit von kleiner als etwa 0,2 μg·100 μm/cm^2·h. Es gibt eine beschränkte Anzahl von Materialien, die für Nikotin ausreichend undurchlässig sind, die Nikotinbeladung während der Lagerung oder Verwendung ausreichend zurückzuhalten. Jedoch sind andere verwendbare Materialien mit geringer Durchlässigkeit mit oder ohne Modifikationen diejenigen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Metallfolien, metallisierten Polyfolien, zusammengesetzten Folien oder Folien, die Polyester enthalten, wie Polyester-Terephthalat, Polytetrafluorethylen ("TEFLON®")-Materialien oder Äquivalenten dazu, Polyetherblockamidcopolymeren (z. B. "PEBAX"-Copolymeren), Polyethylen-Methylmethacrylat-Blockcopolymeren, wie "NUKRELL™"-Polymeren, Polyurethanen, wie "PELLATHANE™"- oder "ESTANE™"-Polymeren, Polyvinylidenchlorid (Saran®), Nylon, Silikonelastomeren, kautschuk-basiertem Polyisobutylen, Styrol, Styrol-Butadien- und Styrol-Isopren-Copolymeren, Polyethylen und Polypropylen.

[0040] Obwohl viele dieser Materialien in US-Patent Nr. 4,943,435 von Baker als ungeeignet zur Verwendung mit Nikotin zitiert wurden, wird angenommen, dass die aufgeführten Materialien ausreichend beständig gegen Abbau durch Nikotin sind, um in der vorliegend beschriebenen Erfindung nützlich zu sein, wenn sie auf die hier beschriebene Art und Weise formuliert werden. Eine Dicke von etwa 25 μm bis 100 μm ist bevorzugt, wobei 50 μm bis 75 μm stärker bevorzugt sind.

[0041] Der/die Klebstoff(e), der/die beim Bilden des Klebstoff/Arzneistoff-Verbundstoffs **18** verwendet wird/werden, sollte/n Nikotin-verträglich sein und einen nützlichen Nikotinfluss ermöglichen. Die proximalen **20** und distalen **19** adhäsiven Schichten spielen beim Bestimmen der Geschwindigkeit, mit welcher das Nikotin aus der Einheit **10** frei gegeben wird, Hauptrollen. Das Material, welches die proximale adhäsive Schicht **20** umfasst, ist ein Hafthautkontaktklebstoff, der ein pharmazeutisch verträgliches Material enthält. Er sollte auch die allgemeinen Kriterien für Klebstoffe erfüllen, die für transdermale Pflaster verwendet werden, einschließlich Bioverträglichkeit, Leichtigkeit der Anwendung und Leichtigkeit des Entfernens. Die Klebstoffe sowohl in der proximalen **20** als auch der distalen **19** adhäsiven Schicht sind vorzugsweise aus Materialien, in denen Nikotin ein gemäßigtes Diffusionsvermögen hat. Nach Gleichgewichtsherstellung hat sich der Stoff überall in der adhäsiven, zusammengesetzten Schicht **18** ausgebreitet, was zur Regelung der Freisetzungskinetik nützlich ist. Folglich kann die Verteilung von Nikotin durch vorsichtige Auswahl der Materialien, die für die adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** verwendet werden, überall im gesamten System reguliert werden. Andere nützliche Kriterien schließen ausreichende Arzneistofflöslichkeit in den adhäsiven Schichten ein, um ein Speichervermögen herzustellen. Die adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** hat vorzugsweise eine Dicke im Bereich von etwa 25 μm bis 50 μm, stärker bevorzugt von 50 μm bis 250 μm und am meisten bevorzugt von 50 μm bis 125 μm. Geeignete Klebstoffe zur Verwendung bei der Ausübung der Erfindung schließen Acrylklebstoff, wie die unter den Handelsbezeichnungen RA2484, RA2333, RA2397, R363 und R362 von Monsanto Co. vermarkteten; andere Acrylklebstoffe, wie DUROTAK® 80-1196 (National Starch, vernetztes oder unvernetztes Acrylcopolymer), SP18305™ (Avery International), MSX435™ (3M) und "NEOCRYL™", (Polyvinyl Chemicals, Ltd..); Vinylacetatklebstofte, wie Flexcryl™-1614, -1617, -1618 und -1625 von Air Products; und natürliche und synthetische Kautschuke, die Polyisobutylene, Neoprene, Polybutadiene und Polyisoprene einschließen, ein. Andere geeignete Materialien schließen Ethylenvinylacetat-Copolymere, Polysiloxane, Polyacrylate, Polyurethane und plastifizierte Masse von Polyetherblockamidcopolymeren ein ("PEBAX"-Copolymere). Wie im Fall der Trägermaterialien wird über einige dieser Materialien in US-Patent-Nr. 4,943,435 von Baker berichtet, dass sie durch Nikotin gelöst, angegriffen oder abgebaut werden, jedoch zeigten die Ergebnisse, dass sie geeignete Materialien zum Herstellen von Nikotin-enthaltenden Abgabe-Einheiten sind, wenn sie gemäß der vorliegenden Erfindung richtig formuliert werden.

[0042] Die Klebstoffe, die die distale adhäsive Schicht **19** und die proximale adhäsive Schicht **20** umfassen, können dieselben oder verschieden sein. Wenn sie verschieden sind, kann die Auswahl der Klebstoffe zum Kontrollieren oder Regulieren der Arzneistoffverteilung innerhalb der adhäsiven, zusammengesetzten Schicht

18 verwendet werden. Wenn der Arzneistoff zum Beispiel im Klebstoff, der die distale Schicht **19** umfasst, löslicher ist und dieses leicht durchdringt als im Klebstoff, der die proximale Schicht **20** aufweist, dann könnte der Klebstoff, der die proximale Schicht **20** aufweist, hinsichtlich der Diffusion des Arzneistoffs aus der Einheit **10** heraus zur Oberfläche der Haut oder Schleimhaut geschwindigkeitsbestimmend sein. Die Dicken der distalen Schicht **19** und der proximalen Schicht **20** können auch ausgewählt werden, um die gewünschten Werte des Speichervermögens und der Regelung der Diffusion einzustellen. Wenn der Arzneistoff in der proximalen Schicht **20** löslicher ist und dieses leichter durchdringt, dann ist es möglich, schnelle Freisetzung einer ausgewählten Menge an Arzneistoff aus der proximalen Schicht **20** und verlängerte Freisetzung einer ausgewählten Menge an Arzneistoff aus der distalen Schicht **19** über einen ausgewählten Zeitraum einzustellen. Eine andere mögliche Anordnung ist, dass entweder die distale Schicht **19** oder die proximale Schicht **20** oder beide ein Verbundstoff sind. Wenn zum Beispiel die proximale Schicht **20** ein Verbundstoff einer proximalen Zwischenschicht, worin der Arzneistoff sehr löslich ist und dieses leichter durchdringt, und einer distalen Zwischenschicht ist, worin der Arzneistoff weniger löslich ist und dieses weniger leicht durchdringt, und die distale Schicht **19** aus einem Polymer besteht, in welchem der Arzneistoff sehr löslich ist und dieses leicht durchdringt, wird der Arzneistoff schnell aus der proximalen Zwischenschicht der proximalen Schicht **20** freigesetzt, wobei die Freisetzung aus der distalen Schicht **19** durch die geschwindigkeitsbestimmenden Eigenschaften der distalen Zwischenschicht der proximalen Schicht **20** reguliert wird. Der Fachmann ist in der Lage, andere nützliche Anordnungen, die auf diesen Grundregeln beruhen, zu ersinnen.

[0043] Die proximale Trennlage **22** bedeckt die der Haut zugewandte oder proximale Seite der TDD-Einheit **10**, bis die Einheit **10** verwendet wird. Deshalb sollte die proximale Trennlage **22** dieselben oder ähnliche Eigenschaften besitzen wie der Träger **14**, und dieselben Materialien sind bevorzugt. Unmittelbar vor der Verwendung der Einheit wird die proximale Trennlage **22** entfernt, um die Nikotin-enthaltende adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** für den Kontakt und die Adhäsion an die Haut- oder Schleimhautoberfläche frei zu legen.

[0044] Wie in der folgenden Beschreibung festgestellt wird, ist der Arzneistoff-enthaltende Klebstoff **18** tatsächlich ein Verbundstoff, der durch Zusammenbringen von zwei adhäsiven Schichten im Anschluss an das Auftragen des Nikotins in Gelform auf die Oberfläche von mindestens einer von ihnen erzeugt wird. Die Klebstoffe, die jede Schicht erzeugen, können dieselben oder verschieden sein, müssen aber miteinander verträglich sein und müssen in der Lage sein, das Nikotin zu absorbieren, sie müssen es aber mit einer annehmbaren Fliessgeschwindigkeit aus dem Klebstoff zur Haut oder Schleimhaut diffundieren lassen.

Aktives Gel:

[0045] Nikotin ist eine klare Flüssigkeit mit etwa derselben Viskosität wie Wasser. Jedoch erfordert das Extrusionsbeschichten eine viskose Flüssigkeit, wobei die Viskosität die Beschichtungsgeschwindigkeit und Genauigkeit der Auftragung beeinflusst. Die Viskosität liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 1 bis 20 kg/m·s (1.000 bis 200.000 Centipoise), stärker bevorzugt im Bereich von etwa 1 bis 50 kg/m·s (1.000 bis 50.000 Centipoise) und am meisten bevorzugt im Bereich von etwa 2 bis 20 kg/m·s (2.000 bis 20.000 Centipoise). Um das Nikotin auf eine kontrollierbare Art und Weise auf eine adhäsive Schicht wirksam zu extrudieren, wie durch eine Extrusionsschlitzform, muss der Arzneistoff zu einer annehmbaren Viskosität verdickt werden. Hydroxypropylcellulose ("HPC"), ein wasserlösliches Polymer, das in Arzneibuchqualität erhältlich ist, ist ein bevorzugtes Geliermittel, das zum Nikotin zugefügt werden kann, um dessen Viskosität zu erhöhen. HPC entspricht den Anforderungen des Nationalen Formelbuchs für Schwermetallmengen (National Formulary for heavy metal levels). HPC wird zum Nikotin vorzugsweise im Bereich von etwa 1–5% (w/w), stärker bevorzugt im Bereich von etwa 2–4% (w/w) und am meisten bevorzugt im Bereich von etwa 2,5–3,5% (w/w) zugefügt. Eine besonders bevorzugte Quelle von HPC ist Aqualon (Wilmington, Delaware), welche HPC unter der Handelsbezeichnung KLUCEL® vermarktet. Andere Geliermittel können auch vorteilhaft verwendet werden, wie Acrylpolymerverdickungsmittel [AMSCO 6038A™ (Unocal)], Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere mit einem niederen Molekulargewicht, Rohvaseline und dergleichen.

[0046] Ein anderes Merkmal von Nikotin, das problematisch sein kann, ist seine Tendenz, in Gegenwart von Licht und Luft leicht zu oxidieren. Um Oxidation während des Lagerns zu vermeiden, sollte das Nikotin in einem dunklen Behälter und vorzugsweise in einem dunklen Schrank aufbewahrt werden. Fluten der Vorratsbehälter mit einem inerten Gas, wie Stickstoff, verringert auch die Oxidation. Während der Herstellung der Nikotinpflaster wird die Oxidation durch Zugabe eines Antioxidationsmittels zum aktiven Gel reguliert. Ein bevorzugtes Antioxidationsmittel ist butyliertes Hydroxytoluol (BHT). BHT wird mit Nikotin vorzugsweise im Bereich von etwa 0,01–1,0% (w/w), stärker bevorzugt im Bereich von etwa 0,03–0,3% (w/w) und am meisten bevorzugt im Bereich von etwa 0,05–0,2% (w/w) gemischt. Andere geeignete Antioxidationsmittel schließen butyliertes Hydroxyanisol (BHA), Natriummetabisulfat, Maleinsäure, EDTA, Cysteinhydrochlorid und α-Tocopherol ein.

[0047] Das aktive Gel wird durch Zugabe von HPC zu Nikotin unter Rühren hergestellt, wobei darauf geachtet wird, das Verklumpen des Gels zu vermeiden. BHT wird auch unter Rühren zugefügt und gemischt. Dann wird

das Gemisch aus Nikotin, HPC und BHT fest in einem Behälter verschlossen und während eines ausgedehnten Zeitraums gemischt, um sicherzustellen, dass das Geliermittel vollständig gelöst wird und dass das Gemisch homogen ist.

Beispiel 1:

[0048] Das aktive Gel wurde durch Vereinigen von 96,9% (w/w) Nikotin in freier Basenform, 3,0% (w/w) HPC (KLUCEL GF™, eine HPC-Form mit einem niederen Molekulargewicht von etwa 370.000) und 0,1% (w/w) BHT bei Raumtemperatur hergestellt. Diese Komponenten wurden 26,5 Stunden lang auf einer Walzenmühle gemischt, und dann wurde das aktive Gel unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Adhäsives Primär-Zwischenprodukt-Laminat:

[0049] **Fig.** 2 zeigt ein adhäsives Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26**, das beim Herstellungsverfahren der in **Fig.** 1 gezeigten TDD-Einheit **10** verwendet wird. Dieses Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26** besteht aus einem undurchlässigen Träger **14**, einer adhäsiven Schicht **19** und einer Prozesstrennlage **30**. Der Träger **14** ist derselbe Träger **14**, der die äußere oder distale Bedeckung der TDD-Einheit erzeugt, wie in **Fig.** 1 gezeigt und bereits beschrieben worden ist. Der Klebstoff **19** ist in Bezug auf die Arzneistoff-beladene adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** der fertigen Einheit **10** von **Fig.** 1 auch beschrieben worden und umfasst die distale adhäsive Schicht **19** in der fertigen Einheit **10**. Die Dicke der adhäsiven Schicht **19** im adhäsiven Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26** ist nur ein Teil oder Anteil der Dicke der beladenen adhäsiven, zusammengesetzten Schicht **18** (**Fig.** 1) der Einheit **10**, sobald sie als TDD hergestellt wird, weil die adhäsive Schicht **19** des adhäsiven Primär-Zwischenprodukt-Laminats **26** und die adhäsive Schicht **20** eines adhäsiven Sekundär-Zwischenprodukt-Laminats **34** (beschrieben in Bezug auf **Fig.** 3) zusammen mit dem gelierten Arzneistoff zusammenlaminiert werden, um die Arzneistoff-enthaltende adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** der Einheit **10** (**Fig.** 1) zu erzeugen. Beim bevorzugten Herstellungsverfahren wird die Prozesstrennlage **30** während der Herstellung des Primär-Zwischenprodukts **26** auf die adhäsive Schicht **19** laminiert, wird aber als Teil des Verfahrens zur Herstellung der Einheit **10** wieder entfernt. Unter bestimmten Umständen jedoch, z. B. wenn die adhäsive Schicht **19** ausreichend geschützt werden kann, kann die Prozesstrennlage **30** beim Verfahren der TDD-Herstellung weggelassen werden. Die Prozesstrennlage **30** kann aus irgend einem der für die proximale Trennlage **22** von **Fig.** 1 beschriebenen Materialien bestehen. Wie momentan beschrieben wird kommt die Prozesstrennlage **30** jedoch nie mit Nikotin in Berührung, folglich braucht sie nicht aus einem Material hergestellt zu werden, das gegen Abbau oder Eindringung durch Nikotin beständig ist.

[0050] Das adhäsive Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26** kann unter Verwendung jeder Anzahl von bestehenden Verfahren auf einer Auftragsmaschine hergestellt werden. Ein derartiges Verfahren ist die Schlitzformextrusion, bei der eine dünne einheitliche Schicht einer Gießlösung auf ein Trägermaterial extrudiert wird. In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens wird die Gießlösung, eine flüssige Formulierung eines Klebstoffmaterials in einem geeigneten Lösungsmittel, mit einer kontrollierten Geschwindigkeit zu einer Extrusionsschlitzform auf eine Trennlage **30** gepumpt, wobei eine "überzogene Bahn" mit einer exponierten adhäsiven Oberfläche erzeugt wird. Dann wird die überzogene Bahn oder die Endlosrolle einer adhäsiv-beschichteten Trennlage durch einen Trockenofen geführt, wobei überschüssige Lösungsmittel aus der adhäsiven Beschichtung oder Schicht **19** entfernt werden. Die Trägerfolie **14** wird dann auf die exponierte Oberfläche des getrockneten adhäsiven Gusses **19** auf der Trennlage **30** laminiert, wodurch die Erzeugung des Primärlaminats **26** beendet wird, welches dann zu einer Rollenform aufgewickelt wird. Optimale Beschichtungsparameter können bestimmt werden, ungeachtet des gewählten Klebstoffs. Volle Einstellbarkeit des Bereichs, des Gießlösungsflusses und der Trocknungsparameter erlaubt, dass dieses Verfahren in einer Vielzahl von verschiedenen Klebstoffarten verwendet wird. Der Klebstoff enthält an diesem Punkt des Verfahrens kein Arzneistoff. Eine Alternative zum Extrudieren der Gießlösung auf die Trennlage **30** ist das Extrudieren der Gießlösung auf die Trägerfolie **14**.

Beispiel 2:

[0051] Ein adhäsives Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26** wurde mit einer Acrylklebstoffbeschichtung **19** hergestellt. Der Acrylklebstoff (National Starch 80-1196) wurde in einem Lösungsmittel gelöst, um eine Gießlösung zu erzeugen, die aus 45% Klebstoff, 8,25% Ethylacetat, 25,30% Isopropylalkohol, 2,75% Toluol und 18,70% Heptan bestand. Die Gießlösung wurde durch Schlitzformextrusion auf eine leichte Silikonpolyester-Trennlage **30** (Freisetzungtechnologien 3EST-A-S242M) auf einer Zweizonen-Beschichtungs-/Trocknungs-/Laminier-Maschine extrudiert. Die Heizzonen innerhalb des Trockenofens der Maschine betrugen 80°C und 100°C, und die Geschwindigkeit der Straße wurde auf 6 Fuß pro Minute eingestellt. Das getrocknete Laminat, d. h. der Klebstoff **19** und die Trennlage **30**, wurden dann mit einer aluminisierten, Fleisch-farbigen

Scotchpak® 1109- (3M) Trägerfolie **14** bedeckt und zur späteren Verwendung erneut aufgewickelt.

Adhäsives Sekundär-Zwischenprodukt-Laminat:

[0052] In **Fig.** 3 wird gezeigt, dass das adhäsive Sekundär-Zwischenprodukt-Laminat **34** aus einer adhäsiven Schicht **20** aufgebaut ist, die zwischen einer Prozesstrennlage **30** und einer proximalen Trennlage **22** laminiert ist. Alle diese Komponenten sind vorstehend beschrieben worden. Das adhäsive Sekundär-Zwischenprodukt-Laminat **34** wird auf eine Art und Weise hergestellt, die der des adhäsiven Primär-Zwischenprodukt-Laminats **26** ähnlich ist. Eine Gießlösung von Klebstoff **20** wird durch Schlitzformextrusion auf eine Trennlage **22** aufgetragen und dann getrocknet. Anstatt wie beim Primär-Zwischenprodukt eine Trägerfolie aufzulaminieren, wird dann eine Prozesstrennlage **30** auf die Klebstoff-Trennlagestruktur laminiert.

Herstellung des aktiven Laminats:

[0053] Die Aktivlaminat-TDD **10** wird aus dem aktiven Gel und den beiden Zwischenprodukt-Laminaten **26** und **34**, wie vorstehend beschrieben, hergestellt. Wenn vorhanden werden die Prozesstrennlagen **30** von jedem der Primär- **26** und Sekundär-Zwischenprodukt-Laminate **34** abgezogen. Der gelierte Arzneistoff wird dann auf die adhäsive Schicht entweder des Primär- **26** oder Sekundär-Zwischenprodukt-Laminats **34** extrudiert, und die Laminate werden zusammengepresst, um die adhäsiven Schichten **19** und **20** und die gelierte Arzneistoffschicht **21** zur adhäsiven, zusammengesetzten Schicht **18** zu verbinden. In einer anderen Ausführungsform kann der gelierte Arzneistoff in die Laminierungsberührungsstelle zwischen den adhäsiven Schichten **19** und **20** extrudiert werden, wenn sie zusammenlaminiert werden, um die adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** zu erzeugen. Bei jedem Verfahren ist das Ergebnis ein aktives Laminat **10**.

[0054] Nachdem das aktive Laminat **10** hergestellt worden ist, werden Pflaster auf die gewünschte Größe und Form zugeschnitten. Beispielhaft für eine geeignete Vorrichtung für diesen Zweck ist ein Rotationsabstanzer, wie eine Standard-Webtron 650-Abstanzmaschine. Das aktive Laminat **10** kann in Abhängigkeit von den Dosierungsbedingungen in Pflaster praktisch jeder Größe geschnitten werden. Das Laminat **10** wird auf die Abstanzmaschine gefädelt, wobei die Trennlage **22**, die die adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** bedeckt, abgezogen wird. An Stelle der Trennlage **22** werden Deckstreifen von Trennlagenmaterial auf die Klebstoffoberfläche relaminiert. Wie in **Fig.** 4 gezeigt, überlappen die Deckstreifen etwas, um eine kleine Lasche **36** zum einfachen Abziehen der Trennlage bei Verwendung zu erzeugen. Das Ausschnittmuster wird allgemein über der Überlappung der Decktrennlagestreifen zentriert, damit die Lasche **36** im Pflaster zentriert wird. Diese Art von Trennlage gilt als gleichwertig mit der Trennlage, die bei der anfänglichen Herstellung verwendet wird, weil sie beide dieselben Funktionen des Schützens der adhäsiven Schichten der TDD-Einheit und des Zurückhaltens des Arzneistoffs innerhalb der Einheit erfüllen. Folglich liegen das Entfernen einer Trennlage und das Wiederersetzen durch eine andere innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung. Deshalb sollen der Begriff "Trennlage" und/oder "abziehbare Folie" jede und alle Ausführungsformen von Schutzlagen und/oder Folien umfassen. Die sich ergebenden Pflaster werden dann in Beuteln heißversiegelt.

Beispiel 3:

[0055] Das aktive Laminat **10** wurde aus den beiden vorher beschriebenen Zwischenprodukten **26** und **34** unter Verwendung einer Beschichtungs-/Laminier-Maschine hergestellt. Das adhäsive Sekundär-Zwischenprodukt-Laminat **34** wurde so durch die Maschine geführt, dass die Prozesstrennlage **30** abgezogen wurde, wobei die distale Oberfläche der adhäsiven Schicht **20** und die Trennlagenbahn **22** frei gelegt wurden. Aktives Nikotingel wurde durch Extrusion durch eine Schlitzform auf die adhäsive Schicht **20** aufgebracht. Gelierter Arzneistoff wurde mit einer Zenith-Zahnradpumpe (Kapazität von 0,066 ml/Umdrehung) zur Schlitzform gepumpt und auf die adhäsive Oberfläche extrudiert. Die Trennlage **30** vom adhäsiven Primär-Zwischenprodukt-Laminat **26** wurde von der adhäsiven Schicht **19** abgezogen, und die verbleibende Klebstoff/Trägerfolie (**19** und **14**) des adhäsiven Primär-Zwischenprodukt-Laminats **26** wurde auf die aktive Gel-überzogene adhäsive Schicht **20** des adhäsiven Sekundär-Zwischenprodukt-Laminats **34** laminiert, um eine adhäsive, zusammengesetzte Schicht **18** zu erzeugen. Das so erhaltene adhäsive Gewicht des Verbundlaminats betrug 16,2 mg/cm^2. Der Arzneistoftgehalt des aktiven Laminats wurde zu 1,98 mg Nikotin pro cm^2 bestimmt. Dieses aktive Laminat **10** wurde in einem Folienbeutel gelagert und vor Licht geschützt, um den Arzneistoffverlust zu minimieren.

[0056] Das aktive Laminat **10** wurde zu Pflastern umgewandelt und im Anschluss an die Herstellung des aktiven Laminats so schnell wie möglich in Beuteln versiegelt. Die Trennlage **22** wurde vom aktiven Laminat **10** entfernt und wurde durch überlappende Deckstreifen von Trennlagenmaterial ersetzt, so dass Laschen **36** zum einfachen Entfernen der Trennlage **22** erzeugt wurden. Aktive 10 cm^2-Pflaster wurden unter Verwendung einer Rotationsabstanzmaschine mit Standardformwerkzeug-Ausstattung aus dem aktiven Laminat ausgeschnitten. Die Pflaster wurden nach dem Schneiden kontrolliert und in Polyethylen-ausgekleideten Aluminium-Folienbeu-

teln heißversiegelt. Vollständige Pflaster wurden geprüft, und es wurde festgestellt, dass sie 1,96 mg Nikotin/cm^2 enthalten.

Beispiel 4:

[0057] Nikotinpflaster wurden durch Extrudieren von Nikotingel direkt in die Laminier-Berührungsstelle während des gleichzeitigen Zusammenlaminierens der adhäsiven Oberflächen **19** und **20** hergestellt. Das Nikotingel wurde, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt und unter Verwendung einer Spritzenpumpe mit 180 mg/min in die Laminier-Berührungsstelle extrudiert. Die Arzneistoffbeladung wurde durch Ändern der Geschwindigkeit der Laminierungsstraße von 1,6 auf 4,0 Fuß/min variiert. Die mit Nikotin beladenen adhäsiven Laminate wurden dann in mit Folie ausgekleideten Beuteln gelagert. Pflaster (10 cm^2) wurden unter Verwendung eines Rotationsabstanzers abgestanzt und, wie vorstehend beschrieben, in schützenden mit Polyethylen ausgekleideten Folienbeuteln versiegelt. Die Nikotinpflaster wurden auf den Nikotingehalt geprüft, und die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Laminat-Nr.	Nikotinkonzentration* (mg/g)
101	63,64
102	73,77
103	94,15
104	109,06
105	130,90

* Die Konzentation ist ausgedrückt als mg Nikotin pro g adhäsives Laminat

Beispiel 5:

[0058] In vitro-Haut-Flussuntersuchungen wurden unter Verwendung modifizierter Franz-Diffusionszellen durchgeführt. Wärme-getrennte menschliche epidermale Membran wurde aus vollständiger Haut einer menschlichen Leiche mit dem Verfahren von Klingman und Christopher, 88, Arch. Dermatol., 702 (1963) präpariert. Die volle Dicke der Haut wurde 60 Sekunden lang Wärme von 60°C ausgesetzt, wonach das Stratum corneum (Hornschicht) und ein Teil der Epidermis (epidermale Membran) vorsichtig von der Dermis (Lederhaut) abgezogen wurden. Die epidermale Membran und die Nikotinpflaster wurden in 1 cm^2 große Stücke geschnitten. Nach dem Entfernen der proximalen Trennlage wurde die exponierte Nikotin-enthaltende adhäsive Matrix auf die Stratum corneum-Oberfläche der epidermalen Membran laminiert. Der Haut-/adhäsive Matrix-Verbund wurde dann auf die Diffusionszelle gesetzt, wobei die epidermale Seite der Aufnahmekammer zugewandt und in der richtigen Lage befestigt war. Die Aufnahmekammer wurde dann mit einem Zitrat/Phosphat-Puffer, pH 4,0 gefüllt. Die Zelle wurde dann in ein zirkulierendes Wasserbad gestellt, das kalibriert wurde, um die Hautoberflächentemperatur auf 32°C ± 1°C zu halten.

[0059] Nach vorbestimmten Zeitintervallen wurde der gesamte Inhalt der Aufnahmekammer zur quantitativen Bestimmung des Nikotins gesammelt, und die Aufnahmekammer wurde mit frischem Zitrat/Phosphat-Puffer wiederbefüllt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Luftblasen an der Haut/Pufter-Grenzfläche entfernt werden. Die kumulative Menge des Arzneistoffs, der pro Flächeneinheit zu einem beliebigen Zeitpunkt t (Q_t, µg/cm^2) durchdrungen wurde, wurde nach der folgenden Gleichung bestimmt:

$$Q_t = \sum_{n=0}^{t} \frac{(C_n \times V)}{A}$$

wobei C_n die Konzentration (µg/ml) des Arzneistoffs in der Aufnahmeprobe zum entsprechenden Zeitpunkt, V das Volumen der Flüssigkeit in der Aufnahmekammer (≈ 6,3 cm^3) und A die Diffusionsfläche der Zelle (0,64 cm^2) sind. Die Steigung der am besten passenden Gerade zur Q_t über t-Auftragung ergibt den Fluss im Fließgleichgewicht (J_{ss}, µg/cm^2/h).

[0060] In-vitro-Hautfluss-Ergebnisse von aktiven Laminaten, die gemäß Beispiel 4 hergestellt wurden, sind in

Tabelle 2 dargestellt. Der Nikotinhautfluss erhöhte sich linear mit der Arzneistoffbeladung, wie in **Fig.** 5 gezeigt. Die Gleichung der Geraden ist y = –31,505 + 0,71447x, und der Korrelationskoeffizient ist R^2 = 0,987.

Tabelle 2			
Laminat-Nr.	Nikotin-Konzentration* (mg/g)	In vitro-Fluss (µg/cm²/h)	Nr. der Haut
101	63,64	16,45 ± 3,99	2
102	73,77	20,20 ± 3,57	2
103	94,15	33,84 ± 5,25	2
104	109,06	44,61 ± 8,05	5
105	130,90	64,26 ± 12,74	5

* Die Konzentation ist ausgedrückt als mg Nikotin pro g adhäsives Laminat

Beispiel 6:

[0061] Ein aktives Albuterol-Laminat, das eine flüchtige Verstärkerformulierung enthält, wurde unter Verwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren und unter Verwendung einer transparenten Trägerfolie (Scotchpak 1012, 3M) hergestellt. Der Verstärker bestand aus einem Gemisch aus Ethanol/Wasser/Glyzerinmonooleat/Methyllaurat/Launlalkohol in Volumenverhältnissen von 70/1515/5/5. Die freie Base von Albuterol wurde bei einer Endkonzentration von 100 mg/ml im Verstärker gelöst. Der pH-Wert wurde mit Essigsäure auf pH 5,5 eingestellt, und das Gemisch wurde mit 2% HPC (Klucel GF) geliert. Das aktive Gel wurde zwischen adhäsive Schichten extrudiert, um ein aktives Laminat zu erzeugen. Das aktive Laminat wurde sofort zu 5 cm^2 großen Pflastern abgestanzt und in mit Polyethylen ausgekleidete Folienbeutel versiegelt. Der Albuterolgehalt wurde auf 4,14 ± 0,29 mg/Pflaster bestimmt. Der in-vitro-Hautfluss, der wie in Beispiel 5 beschrieben ermittelt wurde, wurde zu 0,2 µg/cm^2/h bestimmt.

[0062] Obwohl die vorstehenden Beispiele und die vorstehende Beschreibung die Erzeugung eines aktiven Nikotin-Laminats darlegen, das zur transdermalen Abgabe geeignet ist, können dieselben Verfahren verwendet werden, um andere aktive Eindringmittel oder Arzneistoffe durch die Haut oder Schleimhaut zu verabreichen. Deshalb sind die vorstehenden Beispiele nur veranschaulichend für eine vollständige und bevorzugte Ausführungsform, welche bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Die Erfindung ist auf die Entdeckung gerichtet, dass die richtige Formulierung verschiedener flüchtiger und/oder wärmeempfindlicher Arzneistoffe in die Einheiten zur transdermalen und transmukosalen Abgabe zur Verabreichung an das Stratum corneum oder die Schleimhaut eines Menschen oder anderen Tieres formuliert werden kann. Deshalb kann eine bestimmte Anzahl an Versuchen durch den Fachmann innerhalb der hier dargestellten Richtlinien leicht durchgeführt werden, um optimale Formulierungen zu erhalten. Deshalb ist die Erfindung hinsichtlich des Umfanges nur durch die folgenden Patentansprüche und deren Funktionsäquivalente beschränkt.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen einer Einheit zur transdermalen oder transmukosalen Arzneistoftabgabe, die eine Arzneistoff enthaltende, adhäsive, zusammengesetzte Schicht mit einem distalen Trägermaterial einschließt, das für den Arzneistoff undurchlässig ist und das auf die distale Oberfläche der zusammengesetzten Schicht laminiert ist, und mit einer proximalen abziehbaren Folie, welche für den Arzneistoff im Wesentlichen undurchlässig ist und so ausgebildet ist, dass sie entfernt werden kann, um den Arzneistoff an die Haut oder Schleimhaut zu verabreichen, und die auf die proximale Oberfläche der zusammengesetzten Schicht laminiert ist, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

a) Bereitstellen eines ersten adhäsiven Laminats, umfassend eine erste Arzneistoff-durchlässige adhäsive Schicht, auf deren eine Oberfläche das distale Trägermaterial laminiert ist, wobei die zur ersten adhäsiven Schicht gegenüber liegende Oberfläche exponiert ist,

b) Bereitstellen eines zweiten adhäsiven Laminats, umfassend eine zweite adhäsive Schicht, auf deren eine

Oberfläche die proximale abziehbare Folie laminiert ist, wobei die zur zweiten adhäsiven Schicht gegenüber liegende Oberfläche exponiert ist,
c) Extrudieren des Arzneistoffes in Gelform auf mindestens eine exponierte Oberfläche des ersten oder zweiten adhäsiven Laminats und
d) Zusammenlaminieren der exponierten Oberflächen des ersten adhäsiven Laminats und des zweiten adhäsiven Laminats, von welchen mindestens eine den extrudierten, gelierten Arzneistoff enthält, so dass die erste und die zweite adhäsive Schicht und der gelierte Arzneistoff so kombiniert sind, dass sie die Arzneistoff-enthaltende, adhäsive, zusammengesetzte Schicht erzeugen, wobei das distale Trägermaterial deren eine Oberfläche bedeckt und wobei die proximale abziehbare Folie deren gegenüber liegende Oberfläche bedeckt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Extrudieren des gelierten Arzneistoffes und das Zusammenlaminieren der exponierten Oberflächen der Laminate ein kontinuierliches Verfahren ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Extrusions- und Laminierungschritte im Wesentlichen gleichzeitig stattfinden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Arzneistoff einen Schmelzpunkt von unter etwa 100°C aufweist oder sich bei dieser Temperatur zersetzt oder deaktiviert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Temperatur unter etwa 75°C liegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Arzneistoff Nikotin oder eines dessen saurer Additionssalze ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Arzneistoff Nikotinbase ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Arzneistoff durch die Zugabe einer kleineren Menge eines Stoffs geliert wird, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und einem Acrylverdickungsmittel.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der die erste und die zweite adhäsive Schicht umfassende Klebstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Acrylharzderivaten, Vinylacetaten, natürlichem und synthetischem Kautschuk, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Polysiloxanen, Polyacrylaten, Polyurethanen, plastifiziertem Gewicht von Polyetherblockamidcopolymeren und deren Gemischen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die die erste und die zweite adhäsive Schicht umfassenden Klebstoffe verschieden sind.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Arzneistoff eine größere Durchlässigkeit in den die erste adhäsive Schicht umfassenden Klebstoff aufweist als in den die zweite adhäsive Schicht umfassenden Klebstoff, wodurch die Diffusion des Arzneistoffes in der zweiten adhäsiven Schicht aus der Einheit in die Haut oder Schleimhaut geschwindigkeitsbestimmend wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Arzneistoff eine größere Durchlässigkeit in den die zweite adhäsive Schicht umfassenden Klebstoff aufweist als in den die erste adhäsive Schicht umfassenden Klebstoff, wodurch eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffes aus der zweiten adhäsiven Schicht und eine verlängerte Freisetzung aus der ersten adhäsiven Schicht erreicht wird.

13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei mindestens eine der Schichten, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus der ersten adhäsiven Schicht und der zweiten adhäsiven Schicht, eine zusammengesetzte, adhäsive Schicht mit einer proximalen adhäsiven Schicht und einer distalen adhäsiven Schicht umfasst, in welcher die die proximale Schicht und die distale Schicht umfassenden Klebstoffe verschiedene Durchlässigkeiten für den Arzneistoff aufweisen, wodurch die Abgabe des Arzneistoffs durch die Einheit beeinflusst wird.

14. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die die erste und die zweite adhäsive Schicht umfassenden Klebstoffe dieselben sind.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei der Klebstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus vernetzten und unvernetzten Acrylcopolymeren.

16. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der gelierte Arzneistoff auch ein Antioxidationsmittel enthält.

17. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der gelierte Arzneistoff ein Mittel enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Eindringverstärkern, Anti-Reizmitteln und Lösungsmitteln.

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei der gelierte Arzneistoff einen Eindringverstärker enthält, der den Transport des Arzneistoffes durch die Haut oder die Schleimhaut erleichtert.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei der Eindringverstärker ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem organischen Lösungsmittel und einer Zellhüll-störenden Verbindung und deren Gemischen.

20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Diolen, C_1-C_3-Alkanolen, DMSO, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 1-Alkylazacycloheptan-2-onen und 1-Anlazacycloalkyl-2-onen, und die Zellhüll-störende Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Isopropylmyristat, Methyllaurat, Oleinsäure, Oleylalkohol, Glyzerinmonooleat, Glyzerindioleat, Glyzerintrioleat, Glyzerinmonostearat, Glyzerinmonolaurat, Propylenglykolmonolaurat und Sorbitanestern.

21. Einheit zur transdermalen oder transmukosalen Arzneistoffabgabe (**10**), umfassend:
a) eine Arzneistoff enthaltende, adhäsive, zusammengesetzte Schicht (**18**), die so ausgebildet ist, dass sie an der Haut oder Schleimhaut haftet, die eine erste distale adhäsive Schicht (**19**), eine zweite proximale adhäsive Schicht (**20**) und eine dazwischen angeordnete gelierte Arzneistoftschicht (**21**) aufweist,
b) ein für den Arzneistoff undurchlässiges distales, auf die distale Oberfläche der adhäsiven, zusammengesetzten Schicht (**18**) laminiertes Trägermaterial (**14**) und
c) eine im Wesentlichen für den Arzneistoff undurchlässige, proximale, abziehbare Folie (**22**), die auf eine proximale Oberfläche der zusammengesetzten Schicht (**18**) laminiert ist, welche so ausgebildet ist, dass sie entfernt werden kann, um den Arzneistoff an die Haut oder Schleimhaut zu verabreichen.

22. Einheit nach Anspruch 21, wobei der Arzneistoff einen Schmelzpunkt von unter etwa 100°C aufweist oder sich bei dieser Temperatur zersetzt oder deaktiviert wird.

23. Einheit nach Anspruch 22, wobei die Temperatur unter etwa 75°C liegt.

24. Einheit nach Anspruch 21, wobei der Arzneistoff Nikotin oder eines dessen saurer Additionssalze ist.

25. Einheit nach Anspruch 24, wobei der Arzneistoff Nikotinbase ist.

26. Einheit nach Anspruch 21, wobei der Arzneistoff durch die Zugabe einer kleineren Menge eines Stoffs geliert wird, der ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und einem Acrylverdickungsmittel.

27. Einheit nach Anspruch 26, wobei der die erste und die zweite adhäsive Schicht (**19**, **20**) umfassende Klebstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Acrylharzderivaten, Vinylacetaten, natürlichem und synthetischem Kautschuk, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Polysiloxanen, Polyacrylaten, Polyurethanen, plastifiziertem Gewicht von Polyetherblockamidcopolymeren und deren Gemischen.

28. Einheit nach Anspruch 27, wobei die die erste und die zweite adhäsive Schicht (**19**, **20**) umfassenden Klebstoffe verschieden sind.

29. Einheit nach Anspruch 28, wobei der Arzneistoff eine größere Durchlässigkeit in den die erste adhäsive Schicht (**19**) umfassenden Klebstoff aufweist als in den die zweite adhäsive Schicht (**20**) umfassenden Klebstoff, wodurch die Diffusion des Arzneistoffes in der zweiten adhäsiven Schicht aus der Einheit in die Haut oder Schleimhaut geschwindigkeitsbestimmend wird.

30. Einheit nach Anspruch 28, wobei der Arzneistoff eine größere Durchlässigkeit in den die zweite adhäsive Schicht (**20**) umfassenden Klebstoff aufweist als in den die erste adhäsive Schicht (**19**) umfassenden Klebstoff, wodurch eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffes aus der zweiten adhäsiven Schicht (**20**) und eine verlängerte Freisetzung aus der ersten adhäsiven Schicht (**19**) erreicht wird.

31. Einheit nach Anspruch 28, wobei mindestens eine der Schichten, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus der ersten adhäsiven Schicht (**19**) und der zweiten adhäsiven Schicht (**20**), eine zusammengesetzte adhäsive Schicht mit einer proximalen adhäsiven Schicht und einer distalen adhäsiven Schicht umfasst,

in welcher die die proximale Schicht und die distale Schicht umfassenden Klebstoffe verschiedene Durchlässigkeiten für den Arzneistoff aufweisen, wodurch die Abgabe des Arzneistoffs durch die Einheit beeinflusst wird.

32. Einheit nach Anspruch 27, wobei die die erste und die zweite adhäsive Schicht (**19**, **20**) umfassenden Klebstoffe dieselben sind.

33. Einheit nach Anspruch 32, wobei der Klebstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus vernetzten und unvernetzten Acrylcopolymeren.

34. Einheit nach Anspruch 27, wobei der gelierte Arzneistoff auch ein Antioxidationsmittel enthält.

35. Einheit nach Anspruch 21, wobei der gelierte Arzneistoff ein Mittel einschließt, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Eindringverstärkern, Anti-Reizmitteln und Lösungsmitteln.

36. Einheit nach Anspruch 35, wobei der gelierte Arzneistoff einen Eindringverstärker einschließt, der den Transport des Arzneistoffes durch die Haut oder die Schleimhaut erleichtert.

37. Einheit nach Anspruch 36, wobei der Eindringverstärker ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem organischen Lösungsmittel und einer Zellhüll-störenden Verbindung und deren Gemischen.

38. Einheit nach Anspruch 37, wobei das organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Diolen, C_1-C_3-Alkanolen, DMSO, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 1-Alkylazacycloheptan-2-onen und 1-Arylazacycloalkyl-2-onen, und die Zellhüll-störende Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Isopropylmyristat, Methyllaurat, Oleinsäure, Oleylalkohol, Glyzerinmonooleat, Glyzerindioleat, Glyzerintrioleat, Glyzerinmonostearat, Glyzerinmonolaurat, Propylenglykolmonolaurat und Sorbitanestern.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

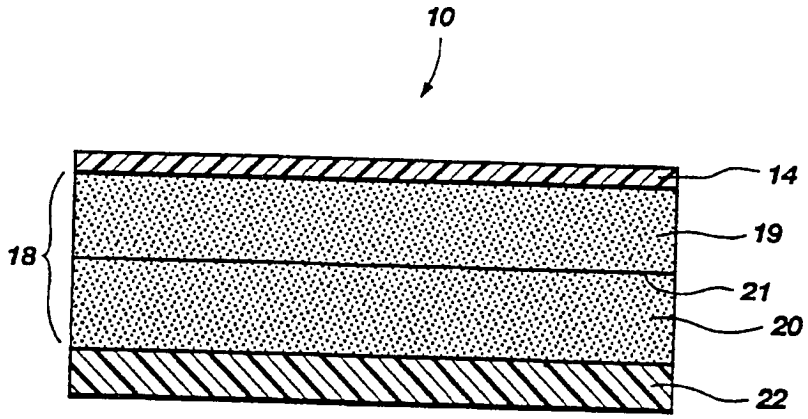


Fig. 1

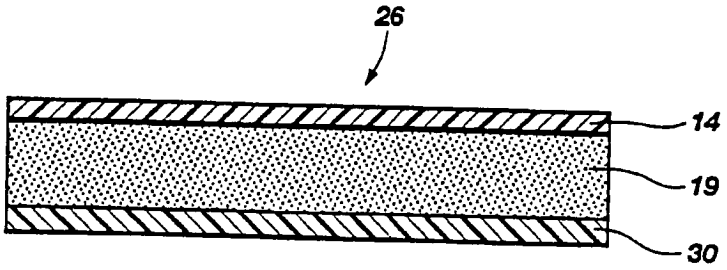


Fig. 2

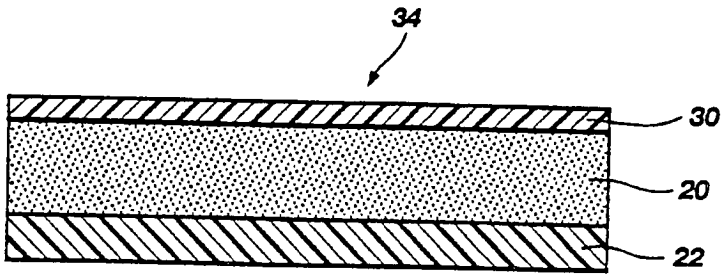


Fig. 3

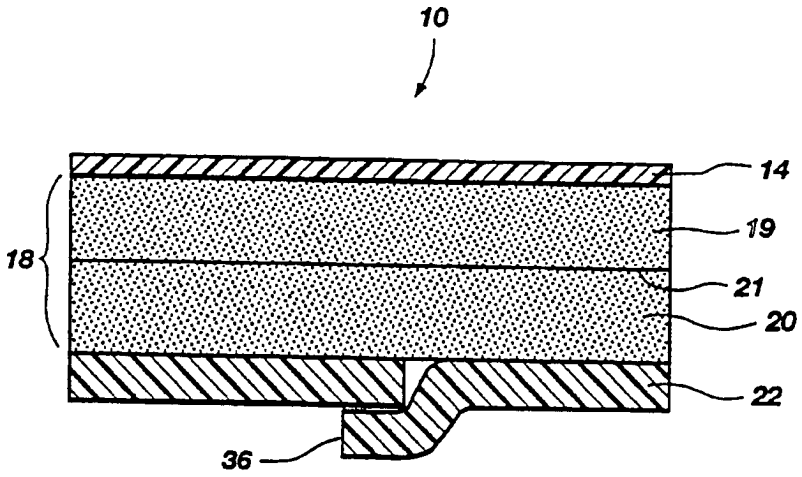


Fig. 4