



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 04 477 T2 2006.12.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 524 975 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 04 477.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/08320**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 766 331.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/012730**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.07.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.04.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/38 (2006.01)**
A61K 9/70 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
02016860 30.07.2002 EP

(73) Patentinhaber:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:
**HANNAY, Mike, Woodstown, Country Waterford,
IE; SCHACHT, Wilhelm, Dietrich, 50935 Köln, DE;
WOLFF, Hans-Michael, 40789 Monheim, DE**

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES TRANSDERMALES ABGABESYSTEM FÜR DIE VERABREICHUNG VON ROTIGOTIN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes transdermales Verabreichungssystem für Rotigotin. Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf eine Behandlungsmethode unter Verwendung des transdermalen Verabreichungssystems.

Technischer Hintergrund

[0002] Bis dato wurden verschiedene transdermale Verabreichungssysteme (TDS) für Rotigotin beschrieben. WO 94/07468 offenbart ein TDS, welches Rotigotin-Hydrochlorid als aktive Substanz in einer Zweiphasenmatrix enthält, wobei die kontinuierliche Phase im wesentlichen aus einem hydrophoben Polymermaterial aufgebaut ist, die eine disperse hydrophile Phase enthält, die hauptsächlich den Wirkstoff und hydratisiertes Silika enthält. Es wird aber gesagt, dass das Silika die maximale Beladung des TDS mit dem hydrophilen Salz erhöht. Weiterhin enthält die Formulierung gemäß WO 94/07468 gewöhnlich zusätzlich hydrophobe Lösungsmittel, permeationsfördernde Substanzen, Dispersionsmittel und insbesondere einen Emulgator, welcher erforderlich ist, um die wässrige Lösung der aktiven Komponente in der lipophilen Polymerphase zu emulgieren. Ein TDS, welches unter Verwendung eines solchen Systems hergestellt wurde, wurde in gesunden Personen und Parkinson-Patienten getestet. Jedoch wurden keine zufriedenstellenden Wirkstoffplasmaspiegel erreicht.

[0003] In WO 99/49852 wurden zahlreiche weitere TDS beschrieben. Das TDS, welches in dieser Patentanmeldung verwendet wird, umfasst eine Unterschicht, welche inert gegenüber den Bestandteilen der Matrix ist, eine selbstklebende Matrixschicht mit einer wirksamen Menge an Rotigotin-Hydrochlorid oder Rotigotin, die eine bedeutende Menge an Rotigotin-Hydrochlorid (> 5% w/w) enthält, und einen Schutzfilm, welcher vor Benutzung zu entfernen ist.

[0004] Das Matrixsystem besteht aus einem nicht-wässrigen Polymer-Klebesystem, welches auf Acrylat oder Silikon mit einer Löslichkeit von Rotigotin von mindestens 5% w/w basiert. Die genannte Matrix wurde beschrieben als im Wesentlichen frei von organischen Silikatpartikeln. Jedoch lässt auch das in WO 99/49852 beschriebene TDS Wünsche in Bezug auf die erhaltene Flussrate des Wirkstoffs durch die menschliche Haut offen.

[0005] In dem TDS gemäß WO 94/07468 und vielen verwandten Anmeldungen wurden passive Diffusionsmembranen verwendet.

[0006] Da jedoch die Haut als eine sehr effiziente Barriere für die meisten Wirkstoffkandidaten betrach-

tet werden muss, sind solche Arten von membran-kontrollierten Systemen in der Praxis mehr oder weniger auf eine transdermale Verabreichung von aktiven Substanzen beschränkt, die eine sehr hohe Hautpermeabilität aufweisen. Zusätzlich müssen spezielle Erfordernisse an die Wirkstofffreisetzungskinetiken erfüllt werden, wie Kontaktabgabe über mehrere Tage.

[0007] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Kontrolle (insbesondere die Kanalisierung/Manövrierung) des Transports von Rotigotin zu und durch die Haut aus einem Wirkstoffreservoir, wodurch der Fluss an Rotigotin durch die TDS/Hautgrenzfläche verbessert wird.

[0008] Ein weiteres Ziel und ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer geeigneten Zusammensetzung und Herstellungsmethoden von Polymermatrizes in TDS, welche zu einer verbesserten Abgabe von Rotigotin an und durch die Haut führen durch

- (i) Verhinderung der Rückdiffusion des Anteils an Wirkstoff, welcher auf Grund seines pKa-Wertes in der Haut ionisiert vorliegt – vom Hautgewebe in das TDS,
- (ii) Anbieten einer kontinuierlichen Abgabe der aktiven Verbindung durch das Stratum Corneum, nicht nur mittels der gewöhnlich lipophileren Route (z.B. interzellulär), sondern auch durch hydrophile Poren (z.B. eccrine Schweißdrüsen).

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Diese Ziele werden durch Bereitstellung eines TDS erreicht, umfassend eine Unterschicht, welche inert gegenüber den Komponenten der Matrix ist, eine selbstklebende Matrix enthaltend Rotigotin und eine/ein Schutzfolie oder -blatt, welche(s) vor der Verwendung entfernt wird,

dadurch gekennzeichnet, dass die selbstklebende Matrix aus einem festen oder semi-festen semi-permeablen Polymer besteht,

- (i) worin Rotigotin in Form der freien Base inkorporiert wurde,
- (ii) welche mit Rotigotin gesättigt ist und Rotigotin als eine Vielzahl von Mikroreservoirs innerhalb der Matrix enthält,
- (iii) welche hochdurchlässig für die freie Base von Rotigotin ist,
- (iv) welche undurchlässig für die protonierte Form von Rotigotin ist,
- (v) worin der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs kleiner als die Dicke der Matrix ist.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

[0010] **Fig. 1** zeigt den Effekt der Protonierung von Rotigotin in der semi-permeablen Matrix auf die Wirkstoffabsorption.

[0011] [Fig. 2](#) zeigt die Auswirkungen der Größenverteilung der Mikroreservoirs in der semi-permeablen Matrix auf die Wirkstoffabsorption.

[0012] [Fig. 3](#) zeigt den Effekt, der durch Verringerung der Menge an protonierter Rotigotinform in der semi-permeablen Matrix und der Verringerung der Größe der Mikroreservoirs auf die Wirkstoffabsorption erzielt wird.

[0013] [Fig. 4](#) zeigt ein mikroskopisches Bild von einem herkömmlichen TDS.

[0014] [Fig. 5](#) zeigt ein mikroskopisches Bild des erfindungsgemäßen TDS.

[0015] [Fig. 6](#) zeigt den Effekt, der durch Verringerung der Menge an protonierter Rotigotinform in der semi-permeablen Matrix und Verringerung der Größe der Mikroreservoirs auf die in vitro Hautpermeation des Wirkstoffs erzielt wird.

[0016] [Fig. 7](#) zeigt einen Vergleich der in vitro Hautpermeation von Rotigotin im erfindungsgemäßen TDS und Acrylat-basiertem TDS.

Beschreibung der Erfindung

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt ein TDS zur Verfügung, welches eine hohe ständige Flussrate an Rotigotin durch die TDS/Haut-Grenzfläche ermöglicht.

[0018] Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Wirkstofffreisetzungseigenschaften eines TDS, welches eine Klebmatrix vom Silikontyp besitzt und Rotigotin enthält, deutlich verbessert werden kann durch

- (i) Minimierung der Menge an Rotigotin, die in der protonierten Form (Salzform) vorliegt;
- (ii) Inkorporierung von Rotigotin in einer Vielzahl von Mikroreservoirs in der selbstklebenden Matrix, bestehend aus einem festen oder semi-festen semi-permeablen Polymer.

[0019] Die Auswirkung der oben beschriebenen Maßnahmen auf die Wirkstofffreisetzungseigenschaften von Rotigotin in vivo ist in den [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) dargestellt. Die relative Wirkstoffabsorption in vivo war für die erfindungsgemäße Probe am höchsten. Die Zunahme der Größe der Mikroreservoirs und/oder der Menge an Wirkstoffsalzresten in dem TDS führte zu einer langsameren initialen Wirkstofffreisetzung.

[0020] Basierend auf den oben dargestellten Ergebnissen wurde die vorliegende Erfindung vervollständigt.

[0021] Wenn das erfindungsgemäße TDS verwenden

det wird, kann ein hoher Transfer an Rotigotin von der Silikonmatrix in die äußerste Hautschicht erzielt werden. Folglich sind die Plasmawerte an Rotigotin ausreichend, um eine begründete Erwartung zu haben, dass eine effiziente Behandlung mit weniger Nebenwirkungen bereitgestellt werden kann.

[0022] Der Wirkstoff, der in dem erfindungsgemäßen TDS enthalten ist, ist 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthalenol (INN: Rotigotin). Rotigotin ist ein Dopamin-D2-Rezeptorantagonist, welcher z.B. zur Behandlung der Parkinson-Krankheit nützlich ist.

[0023] Im Kontext dieser Anmeldung ist der Begriff „Behandlung“ so zu verstehen, dass damit eine Behandlung oder eine Linderung der Symptome gemeint ist. Die Behandlung kann therapeutischer oder prophylaktischer Natur sein.

[0024] Einem Fachmann ist bekannt, dass Rotigotin in verschiedenen isomeren Formen vorliegt. Es ist so zu verstehen, dass jedes einzelne Isomer oder eine Mischung aus verschiedenen Isomeren in dem erfindungsgemäßen TDS verwendet werden kann. Daher kann das S- oder R-Enantiomer oder das Racemat oder jede andere Enantiomer-Mischung von Rotigotin verwendet werden.

[0025] Wenigstens ein Teil des Rotigotins ist in einer Vielzahl von Mikroreservoirs enthalten, die in der selbstklebenden Matrix des erfindungsgemäßen TDS verteilt sind. Dies schließt nicht aus und beinhaltet normalerweise auch, dass bestimmte Fraktionen an Rotigotin im festen oder semi-festen semi-permeablen Polymer der Matrix in ihrer Sättigungskonzentration gelöst sind.

[0026] In dieser Beschreibung sollen „Mikroreservoirs“ als eigene, räumlich und funktionell getrennte Kompartimente, bestehend aus reinem Wirkstoff oder einer Mischung aus Wirkstoff und Kristallisationsinhibitor, welche in einer selbstklebenden (Polymer-)Matrix dispergiert sind, verstanden werden. Die selbstklebende Matrix enthält bevorzugt 10^3 bis 10^9 Mikroreservoir pro cm^2 ihrer Oberfläche, insbesondere bevorzugt sind 10^6 bis 10^9 Mikroreservoir pro cm^2 .

[0027] Rotigotin ist in der selbstklebenden Matrix in seiner freien Basenform inkorporiert. Das schließt die Gegenwart von etwas restlicher Salzform von Rotigotin im endgültigen TDS nicht vollständig aus. Jedoch sollte Rotigotin in der Salzform in der selbstklebenden Matrix des endgültigen TDS in einer Menge von bevorzugt weniger als 5%, stärker bevorzugt weniger als 2%, besonders bevorzugt weniger als 1% (G/G) enthalten sein.

[0028] Wenn Rotigotin in der selbstklebenden Ma-

trix in seiner protonierten (Salz-)Form zugegen ist, wird es nicht durch die selbstklebende Matrix freigegeben. Daher kann die Menge an Rotigotin in der Salzform bestimmt werden durch das Durchführen eines Wirkstoffauflösungstests gemäß der „Paddle over Disk“-Methode wie in der United States Pharmacopeia (United States Pharmacopeia/New Formulary (USP25/NF20), Kapitel 724 „Drug Release“, United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD 20852, USA (2002)) beschrieben, unter Verwendung der folgenden Bedingungen: Auflösungsmedium: 900 ml Phosphatpuffer pH 4,5; Temperatur eingestellt auf $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$; Rührschaufelrotiergeschwindigkeit: 50 U/min; Probenahmezeiten: 0,5, 1, 2 bzw. 3 Stunden. Die Zunahme an der eluierten Rotigotin-Konzentration kann verwendet werden, um die Menge an nicht protoniertem Rotigotin in der Matrix zu berechnen.

[0029] Die Menge an Rotigotin in der Salzform kann durch z.B. Verringerung des Wassergehaltes der Masse, die den Wirkstoff und das (die) organische(n) Lösungsmittel enthält, reduziert werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der Wassergehalt während der Herstellung auf vorzugsweise weniger als 0,4% (G/G), mehr bevorzugt weniger als 0,1 der Masse reduziert.

[0030] Ein weiterer Schritt, der unternommen werden kann, um die Menge an Rotigotin in der Salzform zu verringern, ist die Isolierung von Rotigotin in Form der freien Base in fester Form vor der Herstellung des TDS. Wenn die freie Base von Rotigotin während der Herstellung des TDS durch Neutralisierung eines Säureadditionssalzes *in vitro* hergestellt wird, wird ein bestimmter Rest an Wirkstoff in ionisierter Form in der Polymermatrix (gewöhnlich > 5% (G/G) und bis ca. 10%) zurückbleiben. Daher ist grundsätzlich die *in vitro* Herstellung der freien Basenform zur Durchführung der vorliegenden Erfindung nicht geeignet.

[0031] Der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs ist kleiner als die Dicke der Matrix, bevorzugt beträgt er bis zu 70% der Dicke der Matrix, insbesondere 5-60% der Dicke der Matrix. Für eine exemplarische Dicke der Matrix von 50 μm entspricht dies einem maximalen Durchmesser der Mikroreservoirs von einem Bereich von bevorzugt bis zu 35 μm . Der Begriff „maximaler Durchmesser“ ist zu verstehen als der größte Durchmesser der Mikroreservoirs in einer Dimension (x-, y- oder z-Dimension). Für den Fachmann ist es klar, dass im Falle von kugelförmigen Durchmessern der maximale Durchmesser dem Durchmesser des Mikroreservoirs entspricht. In dem Fall jedoch, in dem die Mikroreservoirs nicht in der Form von Kugeln vorliegen – d.h. bei anderen geometrischen Formen – können die x-, y- und z-Dimensionen sehr stark variieren.

[0032] Da der maximale Durchmesser der Mikro-

reservoirs in der Richtung des Querschnitts der Matrix, insbesondere zwischen der Freisetzungsoberfläche und der Unterschicht geringer ist als die Dicke der Matrix, wird ein direkter Kontakt zwischen der Haut und den basischen Mikroreservoirs, die Rotigotin enthalten, vermieden, wenn nicht sogar ganz verhindert. In Folge des leicht sauren pHs der Haut, führt direkter Kontakt zwischen der Haut und den Mikroreservoirs in der Matrix zur Protonierung von Rotigotin, wodurch sich die Semi-Permeabilität der Matrix verschlechtert.

[0033] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt der mittlere Durchmesser der Mikroreservoirs, welche Rotigotin enthalten und die in der Matrix verteilt sind, im Bereich von 1 bis 40%, noch mehr bevorzugt 1 bis 20% der Dicke der wirkstoffbeladenen selbstklebenden Matrix. Bei einer exemplarischen Dicke der Matrix von 50 μm entspricht dies einem mittleren Durchmesser der Mikroreservoirs im Bereich von bevorzugt 0,5 bis 20 μm . Der Begriff „mittlerer Durchmesser“ ist definiert als der mittlere Wert der x-, y-, z-Durchschnittsdurchmesser aller Mikroreservoirs. Die Zielpartikelgröße kann durch den Gehalt an Feststoff und die Viskosität der wirkstoffenthaltenden Beschichtungsmasse eingestellt werden.

[0034] Die maximalen und mittleren Durchmesser der Mikroreservoirs sowie die Anzahl der Mikroreservoirs pro Fläche der selbstklebenden Matrix kann wie folgt bestimmt werden: Der Abziehfilm wird vom TDS entfernt und die freie Haftoberfläche mit einem Lichtmikroskop untersucht (Leika Mikroskop Typ DM/RBE, ausgestattet mit einer Kamera vom Typ Basler A 113C). Die Messung wird mittels Analyse mit einfallendem polarisiertem Licht unter Verwendung eines Mikroskops mit einer 200-fachen Vergrößerung durchgeführt. Eine Bildanalyse wird unter Verwendung der Software Nikon Lucia_Di, Version 4.21, durchgeführt und resultiert in mittleren und maximalen Durchmessern für jede Probe.

[0035] Das TDS der vorliegenden Erfindung ist vom „Matrix-Typ“. In einem solchen TDS vom Matrix-Typ ist der Wirkstoff in einer Polymerschicht dispergiert. TDS vom Matrix-Typ umfassen in ihrer einfachsten Version eine Ein-Phasen-(Monoschicht)-Matrix. Sie bestehen aus einer Unterschicht, einer selbstklebenden Matrix mit dem Wirkstoff und eine/ein Schutzfolie oder – blatt, welche(s) vor der Verwendung entfernt wird.

[0036] Kompliziertere Versionen umfassen Multischicht-Matrizes, wobei der Wirkstoff in einer oder mehr nicht-klebenden Polymerschichten enthalten sein kann. Das TDS der vorliegenden Erfindung ist bevorzugt ein Ein-Phasen-(Monoschicht)-Matrix-System.

[0037] Das feste oder semi-feste semi-permeable Polymer der selbstklebenden Matrix muss den folgenden Anforderungen genügen:

1. Ausreichende Löslichkeit und Permeabilität der freien Basenform von Rotigotin.
2. Undurchlässigkeit der protonierten Rotigotin-Form.

[0038] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die selbstklebende Matrix frei von Partikeln, welche Salze von Rotigotin auf der TDS/Haut-Grenzfläche absorbieren können. Beispiele für Partikel, die Rotigotin an der TDS/Haut-Grenzfläche absorbieren können, beinhalten Silika. Solche Partikel, die Salze von Rotigotin absorbieren können, können Diffusionsbarrieren für die freie Basenform des Wirkstoffs darstellen und können in der Bildung von Kanälen resultieren, die eine Permeabilität der selbstklebenden Matrix für die protonierte Form von Rotigotin induzieren. Solche Ausführungen sind daher nicht vorteilhaft für die Durchführung der Erfindung.

[0039] Die selbstklebende Matrix des TDS der vorliegenden Erfindung besteht aus einem festen oder semi-festen semi-permeablen Polymer. Gewöhnlich wird dieses Polymer ein druckempfindliches Haftmittel (PSA) oder eine Mischung solcher Haftmittel sein. Das (die) druckempfindliche(n) Haftmittel bildet/bilden eine Matrix, in der der Wirkstoff und die anderen Komponenten des TDS inkorporiert sind.

[0040] Das Haftmittel, welches in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, soll bevorzugt ein pharmazeutisch akzeptables sein, in dem Sinne, dass es biokompatibel, nicht sensibilisierend und nicht irritierend gegenüber der Haut ist. Besonders vorteilhafte Haftmittel zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sollten weiterhin die folgenden Anforderungen erfüllen:

1. Gleichbleibende Haftmittel und Co-Haftmitteleigenschaften in Gegenwart von Feuchtigkeit oder Transpiration unter normalen Temperaturschwankungen,
2. Gute Kompatibilität mit Rotigotin sowie mit weiteren Hilfsstoffen, die in der Formulierung verwendet werden.

[0041] Obwohl verschiedene Typen von auf Druck empfindlich reagierenden Haftmitteln in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, ist die Verwendung von lipophilen Haftmitteln bevorzugt, welche sowohl eine niedrige Wirkstoff- als auch eine niedrige Wasserabsorptionskapazität haben. Haftmittel, die Löslichkeitsparameter besitzen, die geringer als die von Rotigotin sind, sind besonders bevorzugt. Solche bevorzugten, druckempfindlichen Kleber zur Verwendung in TDS der vorliegenden Erfindung sind druckempfindliche Silikonkleber. Besonders bevorzugte druckempfindliche Kleber zur Ver-

wendung in TDS gemäß der Erfindung sind von der Art, dass sie ein lösliches polykondensiertes Polydimethylsiloxan(PDMS)/Harznetzwerk bilden, wobei die Hydroxygruppen mit z.B. Trimethylsilyl(TMS)-Gruppen gecapped sind. Bevorzugte Haftmittel dieser Art sind BIO-PSA druckempfindliche Silikonkleber hergestellt von Dow Corning, insbesondere Q7-4201 und Q7-4301-Qualitäten. Jedoch können auch andere Silikonkleber verwendet werden.

[0042] In einem weiteren und besonders bevorzugten Aspekt werden zwei oder mehr Silikonkleber als Hauptkleberkomponenten verwendet. Es kann vorteilhaft sein, wenn eine solche Mischung aus Silikonklebern eine Mischung aus stark klebenden, druckempfindlichen Klebern umfassend Polysiloxan mit einem Harz und mittelstark klebenden, druckempfindlichen Silikonklebern umfassend Polysiloxan mit einem Harz, enthält.

[0043] Die Klebrigkeit wurde als die Eigenschaft definiert, die dem Haftmittel ermöglicht, eine Bindung zur Oberfläche von anderen Materialien durch kurzen Kontakt unter leichtem Druck auszubilden (s. z.B. „Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine“, ASTM D2979-71 (1982); H.F. Hammond in D. Satas „Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology“ (1989), zweite Ausgabe, Kapitel 4, van Nostrand Reinhold, New York, Seite 38).

[0044] Die mittlere Klebrigkeit eines druckempfindlichen Silikonhaftklebers zeigt an, dass die unmittelbare Bindung an die Oberfläche eines Materials schwächer ist, als im Vergleich zu Silikonklebern mit hoher Klebrigkeit. Das mittlere Verhältnis von Harz/Polymer für Haftmittel mit mittlerer Klebrigkeit ist ungefähr 60/40, wohingegen es für Haftmittel mit hoher Klebrigkeit 55/45 ist. Einem Fachmann ist bekannt, dass sowohl die Klebeband- als auch die rheologischen Eigenschaften signifikant durch das Verhältnis Harz/Polymer beeinflusst werden (K.L. Ulman und R.P. Sweet „The Correlation of Tape Properties and Rheology“ (1998), Informationsbroschüre, Dow Corning Corporation, USA).

[0045] Eine solche Mischung, die einen druckempfindlichen Silikonkleber mit hoher und mittlerer Klebrigkeit umfasst, der Polysiloxan mit einem Harz umfasst, ist vorteilhaft, da sie ein optimales Gleichgewicht zwischen guter Adhäsion und geringem kalten Fluss liefert. Ein übermäßiger kalter Fluss kann in einem zu weichen Pflaster resultieren, welches leicht an der Verpackung oder an den Kleidungsstücken des Patienten kleben bleibt. Darüber hinaus scheint eine solche Mischung ganz besonders nützlich zu sein, um höhere Plasmaspiegel zu erhalten. Eine Mischung aus dem zuvor genannten Q7-4201 (mittlere Klebrigkeit) und Q7-4301 (hohe Klebrigkeit) erwies sich als besonders nützlich als Matrix für die TDS ge-

mäß der vorliegenden Erfindung.

[0046] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beinhaltet das TDS weiterhin einen Kristallisationsinhibitor. Verschiedene Tenside oder amphiphile Substanzen können als Kristallisationsinhibitoren verwendet werden. Sie sollten pharmazeutisch akzeptabel und für die Verwendung in Medikamenten geprüft sein. Ein besonders bevorzugtes Beispiel für einen solchen Kristallisationsinhibitor ist lösliches Polyvinylpyrrolidon, welches kommerziell erhältlich ist z.B. unter dem Handelsname Kollidon® (Bayer AG). Andere geeignete Kristallisationsinhibitoren beinhalten Copolymere von Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glycerol und Fettsäureester von Glycerol oder Copolymere von Ethylen und Vinylacetat.

[0047] Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung umfasst weiterhin eine Unterschicht, welche inert gegenüber den Komponenten der Matrix ist. Die Unterschicht ist ein Film, welcher undurchlässig für die Wirkstoffe ist. Solch ein Film kann aus Polyester, Polyamid, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid oder einer Kombination aus den zuvor genannten Materialien bestehen. Diese Filme können gegebenenfalls mit einem Aluminiumfilm oder einem Aluminiumdampf beschichtet sein. Die Dicke der Unterschicht kann zwischen 10 und 100 µm, bevorzugt zwischen 15 und 40 µm sein.

[0048] Das TDS der vorliegenden Erfindung umfasst weiterhin eine/ein Schutzfolie oder -blatt, welche(s) unmittelbar vor der Verwendung entfernt wird, insbesondere unmittelbar bevor das TDS mit der Haut in Kontakt gebracht wird. Die/das Schutzfolie oder -blatt kann aus Polyester, Polyethylen oder Polypropylen bestehen, welche(s) gegebenenfalls mit Aluminiumfilm oder Aluminiumdampf oder Fluorpolymeren beschichtet sein kann. Typischerweise liegt die Dicke einer/eines Schutzfolie oder -blatts in den Bereichen zwischen 50 und 150 µm. Um das Entfernen der/des Schutzfolie oder -blatts zu ermöglichen, wenn das TDS verwendet werden soll, kann die/das Schutzfolie oder -blatt separate Schutzfolien oder -blätter enthalten, welche überlappende Enden haben, ähnlich wie sie bei der Mehrzahl der konventionellen Pflaster verwendet werden.

[0049] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung hat das TDS eine Grundfläche von 5 bis 50 cm², insbesondere von 10 bis 30 cm². Es versteht sich von selber, dass z.B. eine 20 cm² große Vorrichtung pharmakologisch äquivalent ist und gegen zwei 10 cm² große Vorrichtungen oder vier 5 cm² große Vorrichtungen mit dem gleichen Gehalt an Wirkstoff pro cm² ausgetauscht werden kann. Daher ist die Oberfläche wie hier angegeben so zu verstehen, dass sie sich auf die gesamte Oberfläche aller Vorrichtungen bezieht, die dem Patienten

gleichzeitig verabreicht werden.

[0050] Das Bereitstellen und Anwenden einer oder mehrerer erfindungsgemäßen TDS hat den pharmakologischen Vorteil gegenüber der oralen Therapie, dass der behandelnde Arzt die optimale Dosis für den individuellen Patienten relativ schnell und akkurat titrieren kann, z.B. einfach durch die Erhöhung der Anzahl oder der Größe der Vorrichtungen, die dem Patienten gegeben werden. Daher kann die optimale individuelle Dosis häufig schon nach einer Zeitspanne von nur ca. 3 Wochen mit geringen Nebenwirkungen bestimmt werden.

[0051] Ein bevorzugter Gehalt an Rotigotin in dem erfindungsgemäßen TDS liegt in dem Bereich von 0,1 bis 20 mg/cm². Noch stärker bevorzugt sind 0,20 bis 1,0 mg/cm². Wenn eine 7-Tage-Pflaster gewünscht wird, dann sind grundsätzlich höhere Wirkstoffgehalte erforderlich.

[0052] Die Vorrichtung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ist bevorzugt ein Pflaster, welches zumindest im zentralen Teil, in dem der Wirkstoff enthalten ist, eine kontinuierliche Klebmatrix enthält. Jedoch werden transdermale Äquivalente zu solchen Pflastern gleichermaßen von der vorliegenden Erfindung umfasst, z.B. eine Ausführungsform, in der der Wirkstoff in einer inerten, aber nicht-klebenden Matrix im zentralen Teil der Vorrichtung enthalten ist und entlang der Ränder von einem Klebeteil umgeben ist. Das TDS gemäß der vorliegenden Erfindung wird durch einen Herstellungsprozess hergestellt, welcher umfasst: Herstellen eines Rotigotin-beladenen Haftmittels, Beschichten, Trocknen oder Kühlen und Laminieren, um das Rohprodukt zu erhalten, Umwandeln des Laminats in Pflasterereinheiten durch Schneiden, und Verpacken. Die Erfindung und die beste Ausführungsform der Erfindung wird anhand der folgenden, nicht limitierenden Beispiele detaillierter beschrieben.

Erfindungsbeispiel 1 (sehr geringer Salzgehalt, kleine Mikroservoirs)

[0053] 252,6 g Rotigotin als freie Base werden in 587,8 g Ethanol, 100% w/w gelöst und mit 222,2 g einer ethanolischen Lösung enthaltend 25% w/w Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90), einer 0,11% w/w wässrigen Natriumbisulfittlösung (10% w/w), 0,25% Ascorbylpalmitat und 0,62% DL- α -Tocopherol gemischt. Zu der homogenen Mischung werden 1692,8 g BIO-PSA Q7-4301 (73% w/w), 1691,6 g BIO-PSA Q7-4201 (73% w/w) und 416,3 g Petrolether hinzugegeben und alle Komponenten mindestens eine Stunde gerührt, um eine homogene Dispersion zu erhalten.

[0054] Zur Herstellung der Pflastermatrix wird die Dispersion auf einen geeigneten Abziehfilm gebracht (z.B. Scotchpak 1022) und die Lösungsmittel

in einem Trockenofen bei Temperaturen von bis zu 80°C kontinuierlich entfernt, um eine wirkstoffenthaltende Klebstoffmatrix von 50 g/m² Beschichtungsgewicht zu erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer Polyesterunterschichtfolie laminiert, die auf der Innenseite silikonisiert und auf der gegenüberliegenden Seite mit Aluminiumdampf beschichtet ist. Die einzelnen Pflaster werden aus dem Gesamtlaminat ausgestanzt und unter einem Stickstoffstrom in Beuteln versiegelt.

[0055] Das Rotigotin, welches in der Matrix enthalten ist, wurde im Wirkstoff-Auflösungstest gemäß der „Paddle over Disk“-Methode wie in USP beschrieben unter Verwendung der Bedingungen beschrieben, nach 3 Stunden freigesetzt. Dieses Ergebnis zeigt, dass das erhaltene TDS vollständig frei von Rotigotin-Hydrochlorid war.

[0056] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs des TDS betrug ungefähr 10 µm mit typischen Größen im Bereich von 5-35 µm. Ein mikroskopisches Bild des erhaltenen TDS ist in [Fig. 5](#) gezeigt.

Vergleichsbeispiel 1 (hoher Salzgehalt, kleine Mikroreservoirs)

[0057] 2400 g Rotigotin-Hydrochlorid wurden zu einer Lösung von 272,8 g NaOH in 3488 g Ethanol (96%) gegeben. Die resultierende Mischung wurde ungefähr 10 Minuten gerührt. Dann wurden 379,2 g Natriumphosphatpufferlösung (27,6 g Na₂HPO₄ × 2H₂O) und 53,2 g Na₂HPO₄ × 2H₂O in 298,5 g Wasser) hinzugegeben. Unlösliche oder ausgefallene Feststoffe wurden von der Mischung durch Filtration abgetrennt. Der Filter wurde mit 964 g Ethanol (96%) gespült, und so eine partikelfreie ethanolische Lösung von Rotigotin, im Wesentlichen in Form der freien Base, erhalten.

[0058] Die Rotigotin-Lösung (6150 g) in Ethanol (30% w/w) wurde mit 407 g Ethanol (96%) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit 1738,8 g einer ethanolischen Lösung, enthalten 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 90 F), 0,11 Gew.-% einer wässrigen Natriumbisulphatlösung (10 Gew.-%), 0,25 Gew.-% Ascorbylpalmitat und 0,62 Gew.-% DL-α-tocopherol bis zur Homogenität gemischt. Zu dieser Mischung wurden 13240 g eines Amin-resistenten Silikonklebers mit hoher Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4301 hergestellt von Dow Corning) (73 Gew.-%ige Lösung in Heptan), 13420 g eines Amin-resistenten Silikonklebers mit mittlerer Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4201 hergestellt von Dow Corning) (72 Gew.-%ige Lösung in Heptan) und 3073 g Petrolether hinzugegeben und alle Komponenten solange gerührt, bis eine homogene Dispersion erhalten wurde.

[0059] Die Dispersion wurde auf einen geeigneten

Polyester-Abziehfilm (Scotchpak® 1022) mit einer geeigneten Rakel aufgetragen und die Lösungsmittel in einen Trockenofen bei Temperaturen von bis zu 80°C innerhalb von 30 Minuten entfernt, um eine wirkstoffenthaltende Klebstoffmatrix mit einem Beschichtungsgewicht von 50g/m² zu erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wurde mit einer Polyesterunterschichtfolie (Scotchpak® 1109) laminiert. Die einzelnen Pflaster werden aus dem Gesamtlaminat in die gewünschten Größen ausgestanzt (z.B. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) und unter einem Stickstoffstrom in Beuteln versiegelt.

[0060] Nur ca. 95% des Rotigotins, welches in der Matrix enthalten war, wurde nach dem Wirkstoff-Auflösungstest gemäß der „Paddle over Disk“-Methode wie in USP beschrieben, unter Verwendung der oben beschriebenen Bedingungen, nach 3 Stunden freigesetzt. Daher enthielt das erhaltene TDS ca. 5% (G/G) an protoniertem Rotigotin.

[0061] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs in TDS betrug ca. 15 µm mit typischen Größen im Bereich von 10 bis 20 µm.

Vergleichsbeispiel 2 (hoher Salzgehalt, große Mikroreservoirs)

[0062] 150 g Rotigotin-Hydrochlorid wurde zu einer Lösung aus 17,05 g NaOH in 218 g Ethanol (96%) gegeben. Die resultierende Mischung wurde ca. 10 Minuten gerührt. Dann wurden 23,7 g einer Natriumphosphatpufferlösung (8,35 g Na₂HPO₄ × 2H₂O und 16,07 g Na₂HPO₄ × 2H₂O in 90,3 g Wasser) hinzugegeben. Unlösliche oder ausgefallene Feststoffe wurden durch Filtration von der Mischung abgetrennt. Der Filter wurde mit 60,4 g Ethanol (96%) gespült, und so eine partikelfreie ethanolische Lösung von Rotigotin, im Wesentlichen in Form der freien Base, erhalten.

[0063] Die Rotigotin-Lösung (346,4 g) in Ethanol (35% w/w) wurde mit 36,2 g Ethanol (96%) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit 109 g einer ethanolischen Lösung mit 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 90F), 0,077 Gew.-% einer wässrigen Natriumbisulfitlösung (10 Gew.-%), 0,25 Gew.-% Ascorbylpalmitat und 0,63 Gew.-% DL-α-tocopherol bis zur Homogenität gemischt. Zu dieser Mischung wurden 817,2 g eines Amin-resistenten Silikonklebers mit hoher Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4301 hergestellt von Dow Corning) (74 Gew.-%ige Lösung in Heptan), 851,8 g eines Amin-resistenten Silikonhaftmittels mit mittlerer Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4201, hergestellt von Dow Corning) (71 Gew.-%ige Lösung in Heptan) und 205,8 g Petrolether (Heptan) hinzugegeben und alle Komponenten bis zum Erhalt einer homogenen Dispersion gerührt.

[0064] Die Dispersion wurde auf einen geeigneten

Polyester-Abziehfilm (Scotchpak® 1022) mit einer geeigneten Rakel aufgetragen und die Lösungsmittel in einem Trockenofen bei Temperaturen von bis zu 80°C innerhalb von 30 Minuten kontinuierlich entfernt, um eine wirkstoffenthaltene Klebstoffmatrix mit einem Beschichtungsgewicht von 50 g/m² zu erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wurde mit einer Polyesterunterschichtfolie (Scotchpak® 1109) laminiert. Die einzelnen Pflaster werden auf dem Gesamtlaminat in die gewünschten Größen gestanzt (z.B. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) und unter einem Stickstoffstrom in Beuteln versiegelt.

[0065] In Folge der großen Mikroreservoirs in der TDS-Matrix war es möglich, die Rotigotin-Salze durch direkten Kontakt mit dem Auflösungsmedium aufzulösen. Daher war es nicht möglich, die Menge an Rotigotin in protonierter Form zu bestimmen. Dies zeigt, dass der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs größer als die Dicke der Matrix betrug.

[0066] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs in den TDS war ca. 50 µm mit typischen Größen von 20 bis 90 µm. Ein mikroskopisches Bild des erhaltenen TDS ist in [Fig. 4](#) gezeigt. Da Rotigotin in gleicher Weise freigesetzt wurde wie Rotigotin-Hydrochlorid in Vergleichsbeispiel 1, kann man daraus schließen, dass das erhaltene TDS auch 5% (G/G) an Rotigotin in protonierter Form enthält.

Vergleichsbeispiel 3 (Formulierung vom Acrylattyp)

[0067] Eine Mischung aus 50,0 g Rotigotin-Hydrochlorid und 28,6 g Natriumtrisilikat in 95 g Methyl-ethylketon wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 17,9 g Oleinalkohol, 128,6 g einer acrylischen Haftmittellösung (51,4% w/w in Ethylacetat; Handelsname: Durotak® 387-2287 von National Starch & Chemical), 33,0 g EUDRAGIT® E100 (von Roehm Pharma) (50% w/w Lösung in Ethylacetat) und 45,0 g Ethylacetat hinzugegeben und die Masse mechanisch homogenisiert.

[0068] Die Dispersion wurde auf einen geeigneten silikonisierten Abziehfilm (Hostaphan® RN 100) aufgetragen und die Lösungsmittel bei 50°C innerhalb von 30 Minuten verdampft, wobei ein Matrixgewicht von 60 g/m² erhalten wurde. Der getrocknete Film wurde mit einer geeigneten Polyesterfolie (Hostaphan® RN 15) laminiert. Die einzelnen Pflaster, die die gewünschte Größe haben (z.B. 20 cm²), wurden aus dem resultierenden Laminat ausgestanzt und unter einem Stickstoffstrom in Beuteln versiegelt.

Beispiel 2

Wirkstoffabsorptionstest in vivo

[0069] Um die Absorption von Rotigotin durch die menschliche Haut zu beobachten, wurde das folgen-

de Experiment durchgeführt. Der Test wurde mit den TDS, die in Beispiel 1 sowie in den Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhalten wurden, durchgeführt.

[0070] Das Zeitprofil der Plasmakonzentration zu verschiedenen Testzeiten wurde in verschiedenen pharmakokinetischen Studien beinhaltend (A) 14 gesunde männliche Personen (TDS der Vergleichsbeispiele 2 und 3) bzw. (B) 30 gesunde männliche Personen (TDS des Beispiels 1 und Vergleichsbeispiel 1) bestimmt. Die Studien wurden mit einem offenen Einzeldosis randomisierten (B) zwei Wege oder (A) drei Wege cross-over design durchgeführt.

[0071] Die einzelnen Konzentrationen von Rotigotin wurden anhand von Flüssigchromatographie und Massenspektroskopie bestimmt. Die untere quantitative Nachweisgrenze (LOQ) war 10 pg/ml.

[0072] Die Wirkstoffabsorption wurde anhand der Plasmakonzentrationsdaten gemäß der „Wagner-Nelson“-Methode (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (Hrsg.) „Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data“ in Clinical Pharmacokinetics, Seiten 480-483, Williams & Wilkins, 1995) berechnet, 100% = Absorptionsrate nach 48 Stunden; Pflasteranwendungszeit war 24 Stunden.

[0073] Ein Vergleich des Flusses durch die menschliche Haut für die verschiedenen getesteten TDS sind in [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigt.

[0074] In [Fig. 1](#) wird die Rotigotinabsorption für die Probe, die aus Beispiel 1 erhalten wurde und kein Salz enthält (o) mit der Probe, die aus dem Vergleichsbeispiel 1 erhalten wurde und ca. 5% (G/G) Rotigotin-Hydrochlorid (•) enthält, verglichen. Der Vergleich in [Fig. 1](#) zeigt deutlich, dass die Wirkstoffabsorption nach der Pflasteranwendung vom restlichen Salzgehalt in der semi-permeablen Matrix abhängt und durch die Reduzierung der Menge von Rotigotin in protonierter Form in der Matrix deutlich verbessert wird.

[0075] [Fig. 2](#) zeigt die Auswirkungen der Größenverteilung der Mikroreservoirs, die in der semi-permeablen Matrix verteilt sind, durch Vergleich der Probe, die aus Vergleichsbeispiel 1 erhalten wurde und eine mittlere Größe der Mikroreservoirs von ca. 15 µm und typischen Größen zwischen 10 und 20 µm (•) mit der Probe, die aus Vergleichsbeispiel 2 erhalten wurde und eine mittlere Mikroreservoirgröße von ca. 50 µm und typischen Größen zwischen 20 und 90 µm (▲) hat. Aus diesem Vergleich kann abgeleitet werden, dass die Verringerung der Größe der Matrixreservoirs den Fluss durch die menschliche Haut deutlich erhöht.

[0076] Ein Vergleich zwischen dem TDS von Beispiel 1 (o) und Vergleichsbeispiel 2 (▲) ist in [Fig. 3](#) ge-

zeigt. Dieser Vergleich zeigt deutlich, dass der Fluss durch die menschliche Haut durch die Reduzierung des Salzgehalts und Abnahme der Größe der Mikroreservoirs deutlich verbessert wird.

Beispiel 3

In vitro Diffusionsexperiment mit transdermalen Wirkstoffabgabesystemen

[0077] Der Test wurde mit einem Sandwich aus einer übereinander liegenden unterstützenden Separator-Membran, Haut und TDS durchgeführt. Wirkstoff, der aus dem TDS durch die Haut und/oder Membran diffundiert ist, löst sich in einer Akzeptorflüssigkeit, die kontinuierlich direkt unterhalb der Membran vorbeigeht; die Akzeptorflüssigkeit wird in Röhrchen in einem Fraktionssammler aufgefangen; und die Fraktionen wurden auf ihren Gehalt an Rotigotin hin untersucht. Der Fluss der aktiven Substanz durch die Haut wurde unter Korrektur des Einflusses der Separator-membran berechnet.

[0078] Die Diffusionszelle, die in Tanojo et al. (Tanojo et al. „New design of a flow through permeation cell for in vitro permeation studies across biological membranes“ Journal of Controlled Release (1997), 45, 41-47) beschrieben ist, wurde verwendet, um das Experiment durchzuführen.

[0079] Ein Kolben, der die Akzeptorflüssigkeit enthält, und die gesammelten Diffusionszellen wurden in ein Temperatur-kontrolliertes Wasserbad ($32,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$) gestellt. Die Akzeptorflüssigkeit wurde kontinuierlich vom Kolben durch einen PTFE-Schlauch mittels einer peristaltischen Pumpe gepumpt, durch die Diffusionszellen geleitet, wo die Diffusion stattfindet und dann durch einen PTFE-Schlauch zu den Teströhrchen transportiert, die in einem Fraktionssammler angeordnet waren.

[0080] Die benötigte Anzahl an Scheiben wurde aus dem TDS unter Verwendung eines kreisförmigen Messers ausgestanzt. Menschliche Epidermis, die in einer Dicke von 200-300 μm aus einer frischen Spenderhaut mit einem Dermatome ausgeschnitten wurde (Lagerung ≤ 36 Stunden bei 4°C) (nachstehend als Haut bezeichnet) wurde als Laborfilm in Petrischalen ausgestrichen. Unter Verwendung des runden Messers wurde die Anzahl der benötigten Scheiben ausgestanzt. Eine Membranscheibe wurde auf jede Zelloberfläche zentriert. Die Hautscheiben wurden auf die Membranscheiben auf die Zelloberfläche mit der Hilfe von Zangen verteilt. Eine Scheibe des TDS wird auf jede Zelle aufgebracht und die Zellen wurden gesammelt. Das Experiment wurde dann ähnlich wie oben in Tanojo et al. beschrieben durchgeführt.

[0081] Danach wurden die Röhrchen, die die aufgesammelten Fraktionen enthalten, gewogen und der

Gehalt jedes Röhrchens mittels HPLC analysiert.

[0082] Dieses Experiment wurde sowohl für das TDS aus Beispiel 1 wie auch für die Vergleichsbeispiele 2 und 3 durchgeführt.

[0083] [Fig. 6](#) zeigt das in vitro Hautpermeationsprofil für das TDS aus Beispiel 1 (•) verglichen mit dem TDS aus Vergleichsbeispiel 2 (o).

[0084] [Fig. 7](#) zeigt das in vitro Hautpermeationsprofil für das TDS aus Beispiel 1 (•) verglichen mit dem Acrylat-TDS aus Vergleichsbeispiel 3 (o).

[0085] Aus den erhaltenen Daten wird deutlich, dass der Fluss durch die menschliche Haut signifikant durch Kontrolle der Größe der Mikroreservoirs in dem TDS verbessert werden kann, wobei gleichzeitig eine semi-permeable Matrix zur Verfügung gestellt wird, die für die freie Base von Rotigotin hoch permeabel ist, wohingegen sie für die protonierte Form undurchlässig ist.

Patentansprüche

1. Ein transdermales Verabreichungssystem (TDS) umfassend eine Unterschicht, welche inert gegenüber den Komponenten der Matrix ist, eine selbstklebende Matrix enthaltend Rotigotin und eine/eine Schutzfolie oder -blatt, welche(s) vor der Verwendung entfernt wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die selbstklebende Matrix aus einem festen oder semi-festen semi-permeablen Polymer besteht, (1) worin Rotigotin in Form der freien Base inkorporiert wurde, (2) welche mit Rotigotin gesättigt ist und Rotigotin als eine Vielzahl von Mikroreservoirs innerhalb der Matrix enthält, (3) welche hochdurchlässig für die freie Base von Rotigotin ist, (4) welche undurchlässig für die protonierte Form von Rotigotin ist, (5) worin der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs kleiner als die Dicke der Matrix ist.

2. Das TDS gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser der Mikroreservoirs im Bereich von 0,5 bis 20 μm ist.

3. Das TDS gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die selbstklebende Matrix frei von Partikeln ist, welche Salze von Rotigotin an der Grenzfläche von TDS/Haut absorbieren.

4. Das TDS gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein auf Druck reagierendes Silikonhaftmittel enthält.

5. Das TDS gemäß einem der Ansprüche 1-4,

dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix zwei oder mehr auf Druck reagierende Silikonhaftmittel als Haupthaftkomponenten enthält.

6. Das TDS gemäß Anspruch 5, worin das auf Druck reagierende Silikonhaftmittel eine Mischung aus einem auf Druck reagierenden Silikonhaftmittel mit hoher Klebrigkeit umfassend Polysiloxan mit einem Harz und einem auf Druck reagierenden Silikonhaftmittel mit mittlerer Klebrigkeit umfassend Polysiloxan mit einem Harz enthält.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

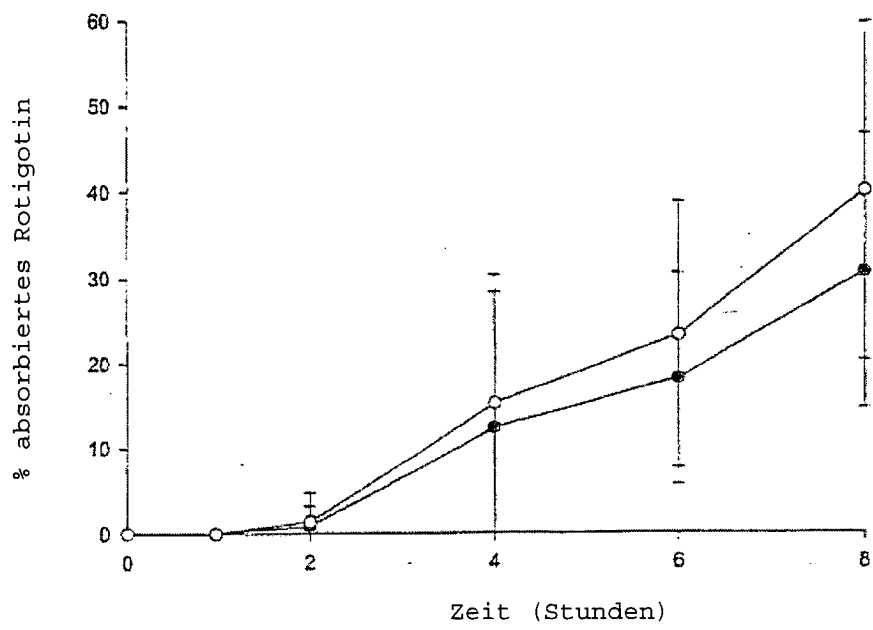


Fig. 2

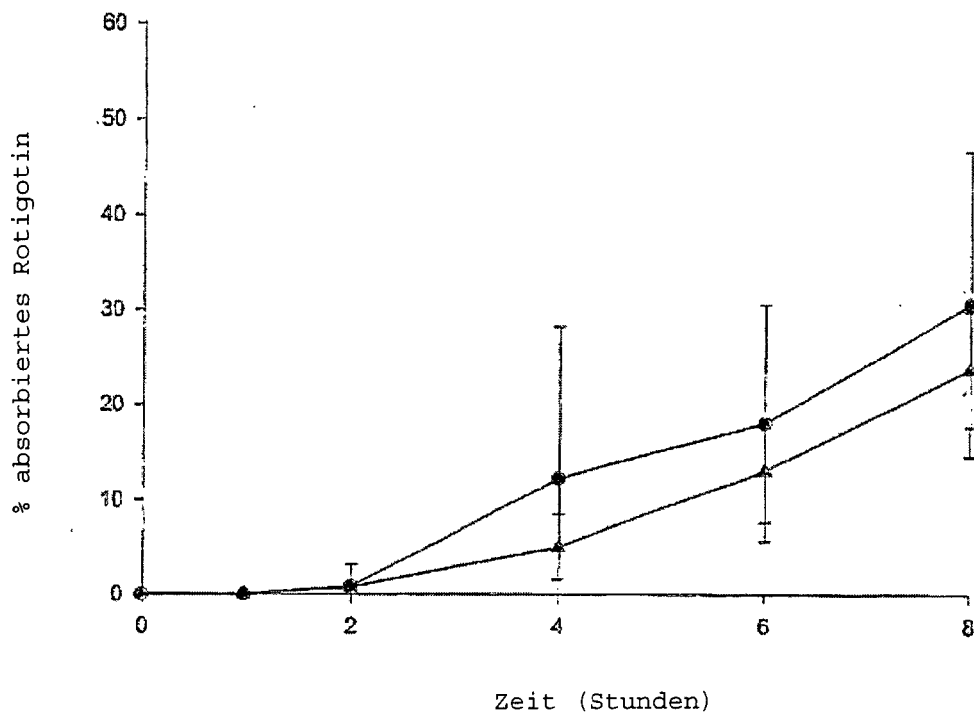


Fig. 3

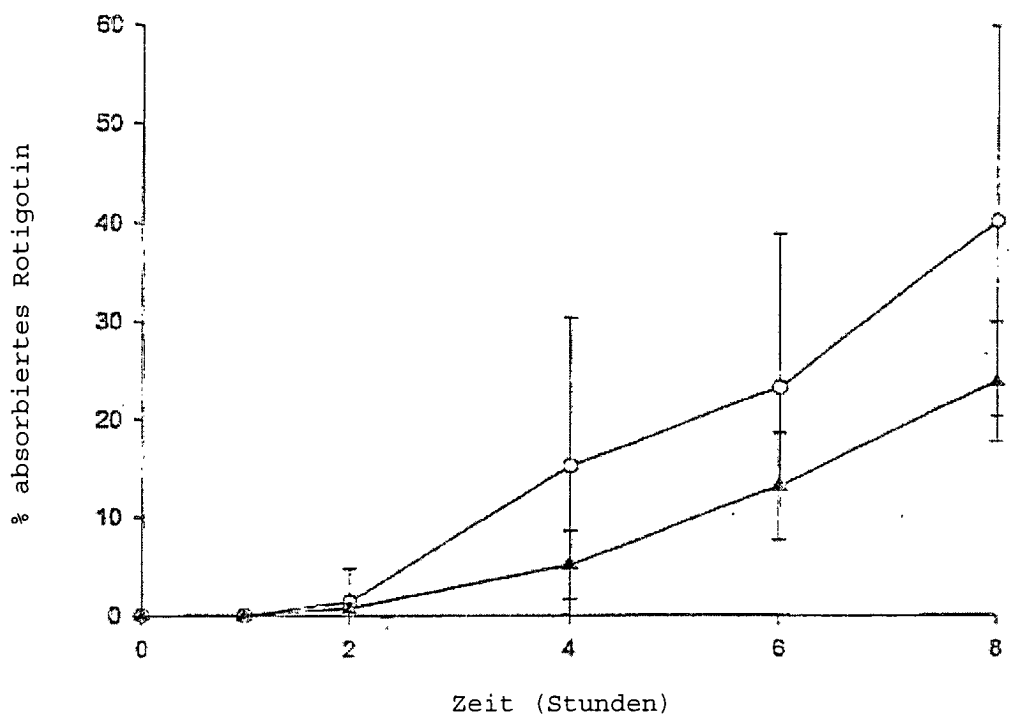


Fig. 4

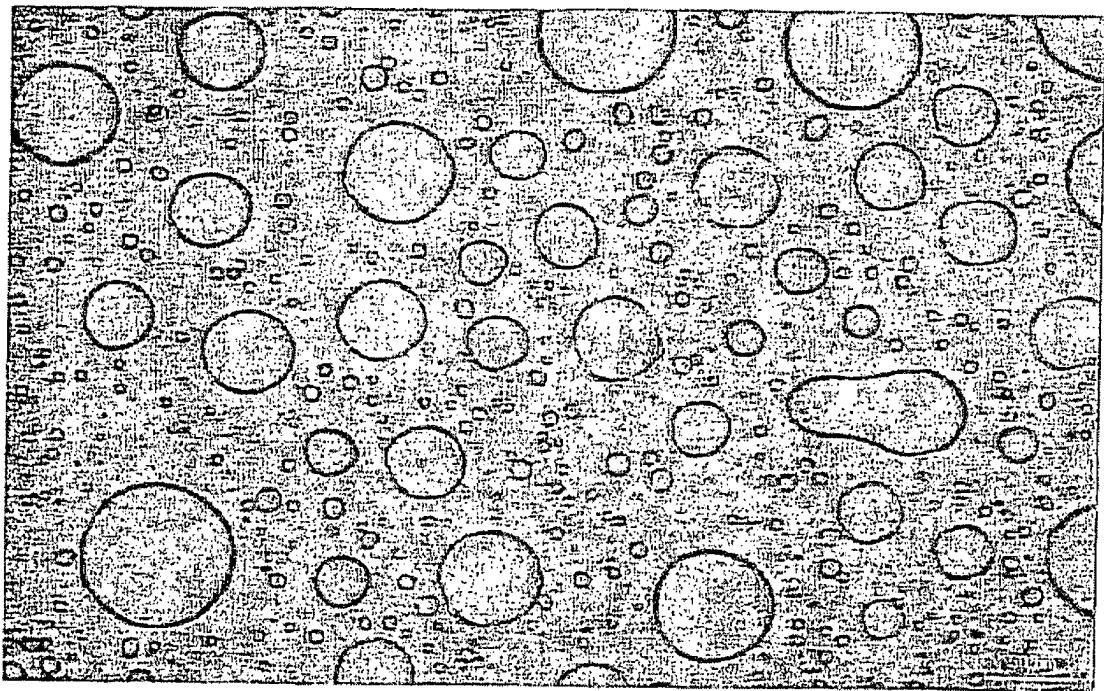


Fig. 5

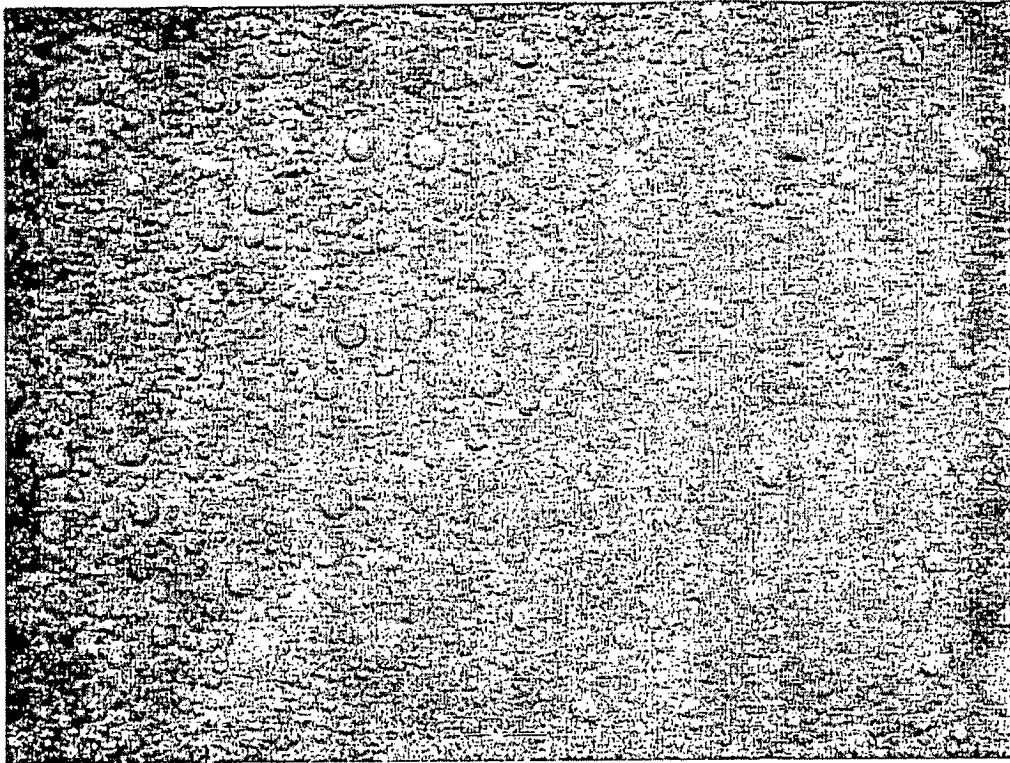


Fig. 6

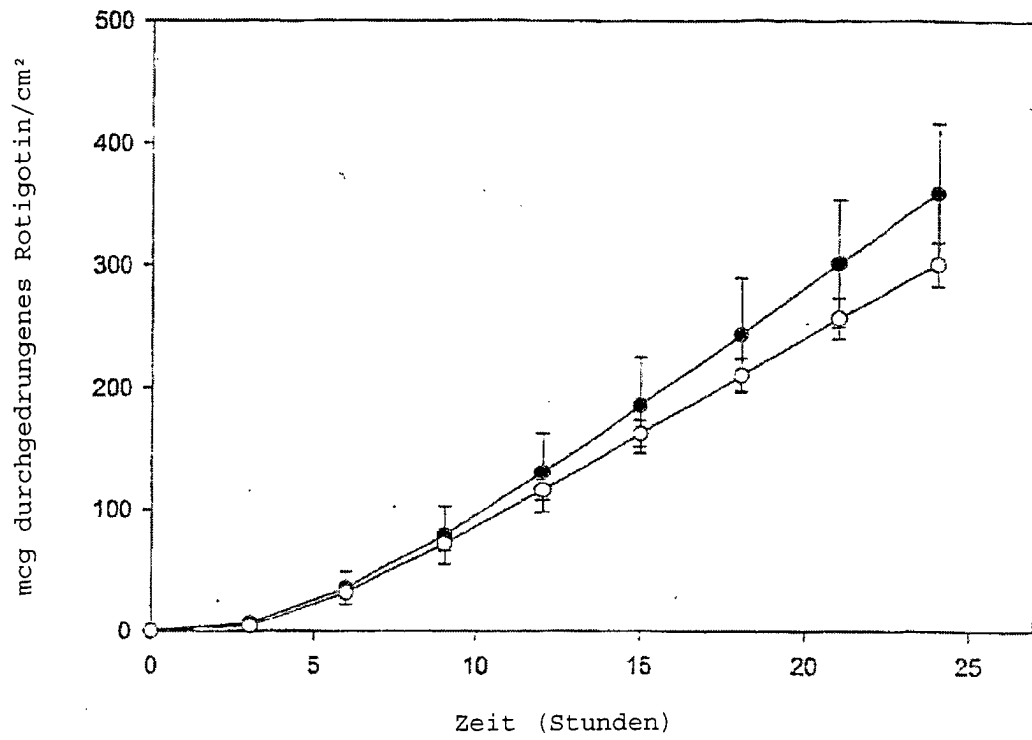


Fig. 7

