

(19)



österreichisches  
patentamt

(10)

AT 500 095 A1 2005-10-15

(12)

# Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer:

A 84/2004

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A61M 35/00

(22) Anmeldetag:

23.01.2004

A61L 15/44, A61F 13/02

(43) Veröffentlicht am:

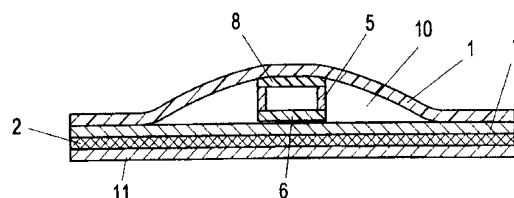
15.10.2005

(73) Patentanmelder:

BRAUN WERNER MAG.  
A-6900 BREGENZ (AT)  
ZECH HERBERT DR.  
A-6900 BREGENZ (OV)

## (54) TRANSDERMALES ABGABESYSTEM

(57) Abgabesystem zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen im Veterinär- und humanmedizinischen Bereich, das eine Deckschicht (1) aufweist und mit einem Klebemittel (2) für die Hauthaftung versehen ist, wobei die Deckschicht (1) mit einer wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) zum Einbringen des Wirkstoffes durch die Deckschicht (1) versehen ist. Die wiederverschließbare Befüllungsstelle (4, 8) wird dabei durch ein in die Deckschicht (1) integriertes Ventil (4), vorzugsweise ein Luer-Anschluss (4), gebildet, oder durch einen in die Deckschicht (1) integrierten oder an der Deckschicht (1) befestigten, selbstabdichtenden Streifen (8) aus Kautschuk bzw. Mischungen aus Kautschuken.



AT 500 095 A1 2005-10-15

Zusammenfassung:

Abgabesystem zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen im Veterinär- und humanmedizinischen Bereich, das eine Deckschicht (1) aufweist und mit einem Klebemittel (2) für die Hauthaftung versehen ist, wobei die Deckschicht (1) mit einer wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) zum Einbringen des Wirkstoffes durch die Deckschicht (1) versehen ist. Die wiederverschließbare Befüllungsstelle (4, 8) wird dabei durch ein in die Deckschicht (1) integriertes Ventil (4), vorzugsweise ein Luer-Anschluss (4), gebildet, oder durch einen in die Deckschicht (1) integrierten oder an der Deckschicht (1) befestigten, selbstabdichtenden Streifen (8) aus Kautschuk bzw. Mischungen aus Kautschuken.

Fig. 4a

Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches Abgabesystem gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1.

Transdermale therapeutische Abgabesysteme dieser Art, im folgenden auch als TTS für "Transdermales therapeutisches System" bezeichnet, sind seit längerem bekannt und haben zum Ziel, therapeutisch wirksame Substanzen über die Haut zu verabreichen. Form und Aufbau dieser TTS variieren, sie bestehen aber im allgemeinen aus einer Deckschicht sowie eventuell weiteren Schichten, die entweder einen Hohlraum als Reservoir für den Wirkstoff definieren, oder eine Matrix beinhalten, in der der Wirkstoff eingebettet ist. Ein Klebefilm stellt die Haftung an der Haut des Patienten sicher. Der Wirkstoff diffundiert dabei zunächst durch die oberste Hautschicht (Stratum corneum) und erreicht schließlich tiefergelegene Schichten der Haut, wo der Wirkstoff von Blutkapillaren aufgenommen wird und so über den Blutkreislauf im Körper des Patienten verteilt wird. Ein bekanntes Beispiel eines solchen TTS ist das Nikotinpflaster zur Raucherentwöhnung, es können aber mittlerweile eine Vielzahl anderer Wirkstoffe mithilfe von TTS verabreicht werden, etwa Fentanyl, Nitroglyzerin, Estradiol, Ethinyl-Estradiol, Norethindronazetat, Testosteron, Klonidin, Lidocain, Prilocain oder Scopolamin.

Hinsichtlich der TTS unterscheidet man prinzipiell zwischen aktiven und passiven Verabreichungsarten. Die passive Verabreichungsart beruht im wesentlichen auf einer Diffusion des Wirkstoffes in die Haut, die von einem Konzentrationsgradienten, also dem Unterschied zwischen der im TTS vorliegenden, hohen Wirkstoffkonzentration und der in der Haut vorliegenden, niedrigen Konzentration, hervorgerufen

wird. Die Anwendbarkeit dieser Methode setzt passende physikalisch-chemische Eigenschaften des Wirkstoffes voraus, insbesondere hinsichtlich der Molekülgröße des Wirkstoffes. Gemeinhin gilt die Ansicht, dass sich lediglich Wirkstoffe bis zu einer Molekülgröße von etwa 1000 Dalton für eine solche passive Verabreichungsart eignen, was die Anzahl der für TTS verwendbaren Wirkstoffe deutlich limitiert.

Die Einsetzbarkeit von TTS wurde durch die Entwicklung aktiver Verabreichungsarten entscheidend erweitert. Hierbei wird der diffusionskontrollierte Transport des Wirkstoffes in die tieferen Hautschichten durch unterschiedliche Maßnahmen verbessert, so werden etwa zusätzliche Kraftgradienten geschaffen, die dessen Transport unterstützen. Ein Beispiel einer aktiven Verabreichungsart ist z.B. die Phonophorese (oder auch Sonophorese), bei der Ultraschallwellen verwendet werden, um den interzellulären Raum zu erweitern und das Eindringen größerer Moleküle zu ermöglichen, die Iontophorese, bei der elektrische Ströme geringer Intensität appliziert werden, um durch elektrische Abstoßung polare oder ionische Moleküle in die tieferen Hautschichten zu befördern, oder die Elektroporation, bei der gepulste elektrische Felder appliziert werden, die eine vorübergehende Erhöhung der Permeabilität von Zellmembranen bewirken, indem sogenannte "Microchannels" gebildet werden. Des weiteren sind auch Verabreichungsarten unter Verwendung von Wärmeenergie bekannt, die ebenfalls die Permeabilität der Haut verbessert, oder unter Verwendung von sogenannten Mikronadeln, die auf mechanische Weise die obersten Hautschichten ohne Reizung von darunter liegenden Nervenenden durchdringen und entweder mit der zu verabreichenden Wirksubstanz beschichtet sind oder mit Kanülen zum Transport des Wirkstoffes versehen sind. Mithilfe von aktiven Systemen dieser Art kann die Methode der transdermalen Verabreichung auf Moleküle mit Größen bis zu

000475<sup>3</sup>

20000 Dalton erweitert werden, sodass ein therapeutisch höchst interessanter Bereich von Peptiden, Proteinen und Kohlenwasserstoffen zugänglich wird.

Aktive und passive Verabreichungsarten können auch kombiniert werden. So ist etwa bekannt, vor dem Aufkleben eines passiven TTS die Permeabilität der Haut etwa mithilfe von Elektroporation zu erhöhen, und erst danach ein TTS aufzukleben. Dabei wird nicht nur die Möglichkeit geschaffen, größere Moleküle in tiefere Hautschichten zu transportieren, sondern auch die Diffusionsraten und somit die Dosisleistung der Verabreichung zu erhöhen, was für manche Applikationen entscheidend ist. Mithilfe von Methoden dieser Art wurde es möglich, Wirkstoffe unterschiedlicher Gebiete wie etwa der Schmerztherapie, der Behandlung neurologischer Störungen, der Herz-Kreislaufkrankungen, der Atemwegserkrankungen oder Erkrankungen des Bewegungsapparates wie etwa Osteoporose mithilfe von TTS zu applizieren. Als prominente Beispiele für Wirkstoffe, die mittlerweile mittels TTS verabreicht werden können, sind insbesondere Insulin und Calcitonin.

Die Anwendbarkeit der TTS ist aber insofern einer starken Einschränkung unterworfen, als der Wirkstoff in flüssiger Lösung oder als Suspension im Reservoir oder der Matrix des TTS zu speichern ist. Viele Wirkstoffe sind aber in Lösung oder in Suspension instabil, sodass TTS für diese Wirkstoffe nur eine geringe Haltbarkeit hätten, was deren Verwendbarkeit unpraktikabel gestaltet. Wirkstoffe dieser Art werden nach wie vor mittels Injektionsnadeln subkutan oder intramuskulär verabreicht.

Manche dieser Wirkstoffe müssen allerdings regelmäßig, unter Umständen sogar täglich, verabreicht werden. Damit entsteht für den Patienten die Anforderung eines täglichen

004754

Arztbesuches, oder er verabreicht sich die Injektionen selber. Als Beispiele können hierfür etwa humane Gonadotropine (FSH/LH, hMG, hCG) oder rekombinante humane Gonadotropine, das rekombinante humane Follikel-stimulierende Hormon (rFSH), das rekombinante humane luteinisierende Hormon (rLH) oder GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten genannt werden, die etwa im Zuge von *in vitro*-Fertilisationsbehandlungen zur Eisprungförderung bzw. Eizellreifung zu verabreichen sind. Wirkstoffe dieser Art werden im pharmazeutischen Handel etwa als Pulver vertrieben, das unmittelbar vor der Injektion in Wasser gelöst wird, oder als flüssige Lösungen, die ständig zu kühlen sind.

Das eigenständige Setzen von Injektionen ist aber nicht nur unangenehm, sondern kann auch nicht jedem zugemutet werden, insbesondere ist es in manchen Staaten, etwa Japan, den Frauen verboten, sich selbst Injektionen zu verabreichen.

Es ist daher Ziel der Erfindung, mithilfe eines entsprechend konstruierten, transdermalen Abgabesystems eine Möglichkeit zu schaffen, Wirkstoffe, die derzeit für herkömmliche transdermale Abgabesysteme nicht geeignet sind, ohne Zuhilfenahme von Injektionsspritzen zu verabreichen. Das Abgabesystem sollte dabei für eine Vielzahl an Wirkstoffen geeignet sein, ohne das Abgabesystem entscheidend verändern zu müssen.

Dieses Ziel wird durch die kennzeichnenden Merkmale von Anspruch 1 erreicht.

Anspruch 1 sieht hierbei vor, dass die Deckschicht des Abgabesystems mit einer wiederverschließbaren Befüllungsstelle zum Einbringen des Wirkstoffes durch die Deckschicht versehen ist. Dadurch entfällt die Notwendigkeit, das Abgabesystem

00475

bereits vom Hersteller mit dem Wirkstoff auszustatten. Es kann vielmehr im Handel als Abgabesystem ohne Wirkstoff erworben werden, das erst vom Patienten unmittelbar vor der Anwendung mit dem Wirkstoff "befüllt" wird. Der Wirkstoff wird dabei in herkömmlicher Weise in gekühlter, flüssiger Form oder in pulveriger Form vertrieben, wobei das Pulver, wie auch bis jetzt im Rahmen der Selbstinjektion üblich, vom Patienten in passender Konzentration und Menge aufgelöst wird.

Die wiederverschließbare Befüllungsstelle kann auf unterschiedliche Art verwirklicht werden. So sieht etwa Anspruch 2 vor, dass die wiederverschließbare Befüllungsstelle durch einen in die Deckschicht integrierten oder an der Deckschicht befestigten, selbstabdichtenden Streifen aus Kautschuk oder Mischungen aus Kautschuken gebildet wird. Wird dieser Streifen etwa mithilfe einer Injektionsnadel durchstoßen, um einen Wirkstoff unter die Deckschicht einzubringen, so wird die entstandene, feine Öffnung nach Herausziehen der Nadel aufgrund der selbstabdichtenden Eigenschaften des Kautschukmaterials wieder verschlossen. Dieser Effekt wird gegenwärtig im medizinischen Bereich etwa bei Injektions- und Infusionsflaschen ausgenutzt.

Eine andere Möglichkeit wird in Anspruch 3 vorgeschlagen, dem zu Folge die wiederverschließbare Befüllungsstelle durch ein in die Deckschicht integriertes Ventil, vorzugsweise ein Luer-Anschluss, gebildet wird. Im Rahmen dieser Ausführungsform kann vollends auf die Verwendung von Injektionsnadeln verzichtet werden, da lediglich das entsprechende Gegenstück zur Herstellung eines Luer-Lock-Verschlusses zu befestigen ist.

Insbesondere bei der Verwendung von Kautschuk-Streifen als Befüllungsstelle ist es vorteilhaft, für eine bessere

Befüllbarkeit des Abgabesystems gemäß Anspruch 4 vorzusehen, dass sich an der wiederverschließbaren Befüllungsstelle an der der Hautoberfläche zugewandten Seite der Deckschicht Abstandsstege zur Sicherstellung einer definierten Abstandslage der Deckschicht zur Hautoberfläche nach Aufkleben des Abgabesystems befinden. In weiterer Folge kann gemäß Anspruch 5 vorgesehen sein, dass die Abstandsstege an ihrer der Hautoberfläche zugewandten Seite mit einem zur Deckschicht im wesentlichen parallelen Schutzplättchen abgedeckt sind. Dadurch kann es etwa beim Einführen einer Injektionsnadel in das Abgabesystem vermieden werden, dass die Hautoberfläche angestochen wird.

Wenngleich zur Verwirklichung des erfindungsgemäßen Abgabesystems es zunächst lediglich notwendig ist, eine Deckschicht und Klebemittel zur Hauthaftung vorzusehen, kann gemäß Anspruch 6 auch eine zusätzliche, semipermeable Membran Verwendung finden, die an der der Hautoberfläche zugewandten Seite der Deckschicht befestigt ist, wobei zwischen der Deckschicht und der Membran zumindest ein Hohlraum definiert wird. Membranen dieser Art werden auch in bekannten transdermalen Abgabesystemen angewendet und dienen insbesondere dazu, die Abgaberate des Wirkstoffes an die tieferen Hautschichten zu steuern. Gemäß Anspruch 7 weist der Hohlraum im Vergleich zur umgebenden Atmosphäre einen Unterdruck auf. Dadurch wird erreicht, dass bei Ansetzen einer Injektionsnadel bzw. bei Herstellen eines Luer-Lock-Verschlusses der Wirkstoff vom externen Depot in den Hohlraum angesaugt wird.

Die Ansprüche 8 und 9 sehen bevorzugte Materialien für die Deckschicht bzw. für die Membran vor. Die Ansprüche 10 bis 15 schlagen schließlich konkrete Verwendungsmöglichkeiten des erfindungsgemäßen Abgabesystems für bestimmte Wirkstoffe vor.



0034757

Die Erfindung wird nun im folgenden anhand der beiliegenden Figuren näher erläutert. Es zeigen dabei

Fig. 1a eine schematische Darstellung einer Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Abgabesystems unter Verwendung eines Ventils,

Fig. 1b die Ausführungsform gemäß Fig. 1a nach dem Aufkleben auf die Hautoberfläche,

Fig. 2a eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Abgabesystems unter Verwendung eines Kautschukstreifens,

Fig. 2b die Ausführungsform gemäß Fig. 2a nach dem Aufkleben auf die Hautoberfläche,

Fig. 3a eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Abgabesystems unter Verwendung eines Ventils sowie einer zusätzlichen Membran,

Fig. 3b die Ausführungsform gemäß Fig. 3a nach dem Aufkleben auf die Hautoberfläche,

Fig. 4a eine schematische Darstellung einer weiteren Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Abgabesystems unter Verwendung eines Kautschukstreifens sowie einer zusätzlichen Membran, und

Fig. 4b die Ausführungsform gemäß Fig. 4a nach dem Aufkleben auf die Hautoberfläche.

Fig. 1a zeigt eine schematische Darstellung einer Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Abgabesystems mit einer Deckschicht 1, in das ein Ventil 4, vorzugsweise ein Luer-Anschluss 4, integriert ist. Die Deckschicht 1 hat die Aufgabe, den eingebrachten Wirkstoff zu schützen und im Applikationsbereich zu halten. Sie soll dabei eine möglichst geringe Durchlässigkeit für Feuchtigkeit aufweisen. Das verhindert einerseits, dass der meist in flüssiger Lösung bzw. Suspension vorliegende Wirkstoff nicht entweicht und beugt andererseits einer Austrocknung der Hautoberfläche 3 an den Kontaktstellen mit der Deckschicht 1 vor. Des weiteren sollte sie über eine gute Durchlässigkeit für Sauerstoff verfügen, damit an diesen Kontaktstellen die Hautatmung nicht unterbunden wird. Die Deckschicht 1 sollte außerdem elastisch genug sein, um sich in seiner Form dem Applikationsbereich anzupassen. Als geeignetes Material für diese Deckschicht 1 eignet sich somit etwa Polyethylen. Des weiteren sind auch Lamine auf Polyester-Basis denkbar, bei denen etwa eine Polyethylen-Schicht mit einer Polyester-Schicht kombiniert wird. Auch solche Strukturen mit mehrschichtigem Aufbau sind im folgenden von der Bezeichnung "Deckschicht 1" umfasst. Für manche Anwendungen kann sich auch die Beifügung von Vinylacetat erweisen, um die chemische Kompatibilität mit manchen Wirkstoffen oder auch die Verbindbarkeit mit der Membran 7 zu verbessern. Des weiteren können auch Metallfolien, etwa eine Aluminiumfolie, mit der polymeren Deckschicht 1 laminiert werden, um dem Abgabesystem zusätzliche Festigkeit zu verleihen. Je nach Anwendungsfall können somit mehrschichtige Deckschichten 1 konstruiert werden, die etwa ein Laminat aus Polyethylen mittlerer Dichte und einem Polyester-polyethylen-terephthalat aufweist, auf das eine dünne Schicht Aluminium aufgedampft wurde. Des weiteren können auch mit Silicon behandelte Polymere, wie etwa mit Silicon behandeltes Polyalkylen-terephthalat allein oder in

00475

einem Laminat verwendet werden. Die Verbindbarkeit der unterschiedlichen Schichten kann dabei mithilfe von Bindemitteln wie etwa Polyurethanen oder Ionomeren verbessert werden. Techniken dieser Art zur Herstellung mehrschichtiger Strukturen aus polymeren Werkstoffen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

Wie aus der Fig. 1a des weiteren ersichtlich ist, ist gemäß einer Ausführungsform in die Deckschicht 1 ein Ventil 4, vorzugsweise ein Luer-Anschluss 4, integriert. Es kann sich dabei um den männlichen oder den weiblichen Teil eines Luer-Verschlusses handeln. Des weiteren kann der Luer-Verschluss verriegelbar oder auch lediglich aufsteckbar sein. Auch unterschiedliche Formen von Luer-Verschlüssen sind wohlbekannt, und deren Integration in Folien aus polymeren Werkstoffen stellt für den Fachmann kunststofftechnisch kein Problem dar.

Wie auch aus Fig. 1a ersichtlich ist, ist die Deckschicht 1 mit einer Schicht aus einem Klebemittel 2 versehen, das für die Haftung des TTS an der Hautoberfläche sorgt. Als Klebemittel 2 erweisen sich Silikon-, Acrylat-, oder Polyisobutylen (PIB)-Klebstoffe als geeignet, des weiteren können auch vernetzte Copolymere von Dimethylaminoethylmethacrylat und einem Alkyl-acrylat oder Gemische aus 2-Cyanoacrylat und Dimethylmethylenmalonat verwendet werden. Als weitere Beispiele können auch Ester von  $\alpha$ -Cyanoacrylsäure, Klebstoffe auf Basis eines hydrokolloidalen Gummis, Silikonklebstoffe für den medizinischen Bereich oder vernetztes Dextran genannt werden. Der Klebstoff 2 wird sich bei TTS, die lediglich aus der Deckschicht 1 bestehen, nur über die Randbereiche der Deckschicht 1 erstrecken, um die Ausbildung eines Hohlraumes 10 nach Aufbringen des TTS auf die Hautoberfläche 3 zu

gewährleisten. Gegebenenfalls kann das Klebemittel 2 auch Fließmittel enthalten, um ihm thixotrope Eigenschaften zu verleihen, dessen Kohäsivität zu erhöhen und es leicht von der Hautoberfläche 3 entfernenbar zu gestalten. Bei TTS, die zusätzliche zur Deckschicht 1 eine Membran 7 vorsehen, kann sich der Klebefilm 2 auch über die gesamte Fläche der Membran 7 erstrecken, wie noch näher ausgeführt werden wird.

Die Fig. 1a zeigt das erfindungsgemäße Abgabesystem in einer Form, wie es vor dem Aufkleben auf die Hautoberfläche 3 vorliegt und sich dadurch auszeichnet, dass die Deckschicht 1 auf ihrer der Hautoberfläche 3 zugedachten Seite eine Schutzschicht 11 aufweist. Diese Schutzschicht 11 soll die Sterilität des Hohlraumes 10 sicherstellen. Sie muss dabei von der mit dem Klebefilm 2 versehenen Deckschicht 1 bzw. Membran 7 leicht ablösbar sein und darf beim Ablösen den Klebefilm 2 nicht entfernen. Schutzschichten 11 auf Fluorpolymer-Basis bzw. Fluorpolymer-beschichtete Polyesterschichten erweisen sich hierfür als geeignet, sie kann aber auch aus einem jener Materialien gefertigt sein, wie sie auch für die Deckschicht 1 genannt wurden, sofern sie abziehbar sind. Weitere Beispiele für bekannte Materialien, die für die Herstellung der Schutzschicht 11 verwendet werden können, umfassen Polytetrafluorethylen, Cellophan, mit Silicon behandeltes Papier, Folien aus Polyvinylchlorid oder auch mit Silicon behandelte Polyester.

Wie aus der Fig. 2a ersichtlich ist, kann die Befüllungsstelle auch mithilfe eines Streifens 8 aus Kautschuk oder einer Mischung aus Kautschuken verwirklicht werden. Darunter werden hier Naturkautschuk, Balata, Guttapercha, Guayule, Chicle und ähnliche natürliche Kautschukarten, sowie synthetischer Kautschuk, Faktis und deren Regenerate verstanden. Konkret können auch Butyl-, Chlorbutyl-, Natur-, EPDM- oder

0004791

Silikongummi genannt werden. Im Bereich pharmazeutischer Gummiverschlüsse sind insbesondere Kautschuktypen wie Isopren, Ethylen-Propylen, Butadien oder auch Flüssig- oder Festsilikon bekannt. Entscheidend für das erfindungsgemäße Abgabesystem ist lediglich, dass er selbstabdichtende Eigenschaften aufweisen soll, sich also nach Durchstechen mit einer dünnen Kanüle wieder selbst verschließen soll. Die Herstellung von Kautschukstreifen mit diesen Eigenschaften ist dabei wohlbekannt. Die Befestigung an der Deckschicht 1 kann etwa mittels Verkleben erfolgen, wobei er an der Außenseite der Deckschicht 1 oder an der Innenseite 1 befestigt werden könnte. Aus Gründen der Sterilität ist es aber bevorzugt, ihn an der Innenseite der Deckschicht 1, also innerhalb des Hohlraum 10, zu befestigen. Die Formgebung des Kautschukstreifens 8 kann variieren, so kann er etwa kreis- oder rechtecksförmig ausgeführt sein. Die Größe des Kautschukstreifens kann ebenfalls frei gewählt werden, sie sollte jedenfalls groß genug sein, um vom Patienten leicht gefunden und durchstoßen zu werden. Hierzu ist es etwa vorteilhaft, jenen Bereich der Deckschicht 1, an dem der Kautschukstreifen 8 befestigt ist, farblich anders als die übrigen Bereiche der Deckschicht 1 zu gestalten, um die Auffindbarkeit der Befüllungsstelle zu erleichtern. Es wäre aber auch denkbar, den selbstabdichtenden Kautschukstreifen 8 über die gesamte Deckschicht 1 erstrecken zu lassen, sodass er eine zusätzliche Schicht des TTS darstellt, sofern die Anforderungen an das TTS insbesondere hinsichtlich Elastizität und Flexibilität erfüllt bleiben.

Aus der Fig. 2a ist des weiteren ersichtlich, dass sich gemäß einer bevorzugten Ausführungsform an der wiederverschließbaren Befüllungsstelle 8 an der der Hautoberfläche 3 zugedachten Seite der Deckschicht 1 Abstandsstege 5 zur Sicherstellung einer definierten Abstandslage der Deckschicht 1 zur

Hautoberfläche 3 nach Aufkleben des Abgabesystems befinden. Diese Abstandsstege 5 stellen eine bessere Befüllbarkeit des Abgabesystems sicher, indem sie etwa den Kautschukstreifen 8 beim Anstechen durch die Kanüle 9 von der Hautoberfläche 3 abstützen. Sie können etwa aus Hart-PVC gefertigt sein und mit dem Kautschukstreifen 8 entweder verpresst oder an ihm angeklebt sein. Die Abstandsstege 5 können auch integral mit der Deckschicht 1 gefertigt sein, wobei der Kautschukstreifen 8 zwischen den Abstandsstegen 5 eingepresst oder eingeklebt wird. Die Formgebung dieser Abstandsstege 5 kann variieren, sie können etwa kreis- oder rechtecksförmig um den Kautschukstreifen 8 angeordnet sein. Wesentlich ist, dass sie Zwischenräume definieren, durch die der Wirkstoff beim Einspritzen in den Hohlraum 10 gelangen kann, wie dies in Fig. 2b durch die Pfeile angedeutet ist. Des weiteren kann vorgesehen sein, dass die Abstandsstege 5 an ihrer der Hautoberfläche 3 zugedachten Seite mit einem zur Deckschicht 1 im wesentlichen parallelen Schutzplättchen 6 abgedeckt sind. Dadurch kann es etwa beim Einführen einer Injektionsnadel 9 (Fig. 2b) in das Abgabesystem vermieden werden, dass die Hautoberfläche 3 angestochen wird. Auch das Schutzplättchen 6 kann etwa aus Hart-PVC gefertigt sein und an die Abstandsstege 5 geklebt oder an ihnen angeformt sein. Auch die Formgebung des Schutzplättchens 6 kann variieren, so kann es etwa kreis- oder rechtecksförmig ausgeführt sein. Wiederum ist dabei wesentlich, dass die Abstandsstege 5 und das Schutzplättchen 6 Zwischenräume definieren, die es dem eingebrachten Wirkstoff erlauben, in den Hohlraum 10 einzutreten.

Es soll bemerkt werden, dass die einzelnen Bestandteile des erfindungsgemäßen Abgabesystems in den Fig. 1 bis 4 aus Gründen der leichteren Darstellbarkeit nicht maßstabsgetreu zueinander abgebildet sind. So werden etwa die Deckschicht 1 oder die Klebeschicht 2 in Relation zum Kautschukstreifen 8

oder den Abstandsstegen 5 in der Praxis dünner sein als in den Fig. 1 bis 4 dargestellt.

Für die Ausführungsformen gemäß der Fig. 1a und 2a kann zusätzlich eine Membran 7 vorgesehen sein, wie dies in den Fig. 3a und 4a dargestellt ist. Die Membran 7 stellt einerseits eine strukturelle Verstärkung dar und stellt andererseits eine kontrollierte Diffusion des Wirkstoffes zur Hautoberfläche 3 sicher. Da eine Diffusion in Richtung des Wirkstoffreservoirs unterbunden werden soll, werden semipermeable Membranen 7 verwendet. Hierzu erweisen sich etwa Ethylen-vinylacetat-Membranen oder andere Copolymere aus Ethylen-Vinyl-methylacetat, Ethylen-Vinyl-ethylacetat, oder Ethylen-Vinyl-propylacetat als geeignet. Durch Erhöhung des Vinylacetat-Anteiles kann dabei die Permeabilität sowie die Feuchtigkeits-Durchlässigkeit gesteigert werden. Weitere Beispiele für geeignete Materialien umfassen etwa Polyolefine wie Polyethylen und Polypropylen, Polytetramethylen-ether-terephthalat, Polyisopren, Polyacrylnitril oder Ethylen-Propylen-Copolymere. Bei Verwendung einer Membran 7 wird sich das Klebemittel 2 selbstverständlich an der der Hautoberfläche 3 zugedachten Seite der Membran 7 befinden, wobei die Membran 7 an jener Seite, die in Kontakt mit der Hautoberfläche 3 gebracht wird, wiederum mit einer Schutzschicht 11 versehen sein wird, um Sterilität zu gewährleisten.

Die Fig. 1a, 2a, 3a und 4a zeigen unterschiedliche Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Abgabesystems in einer Form, wie es vor dem Aufkleben auf die Hautoberfläche 3 vorliegt und sich dadurch auszeichnet, dass die Deckschicht 1 auf ihrer der Hautoberfläche 3 zugedachten Seite eine Schutzschicht 11 aufweist. Die Fig. 1b, 2b, 3b und 4b zeigen hingegen die jeweilige Ausführungsform nach Aufkleben des Abgabesystems auf die Hautoberfläche 3, wobei die

Schutzschicht 11 zunächst vom Abgabesystem entfernt wird. Das Abgabesystem kann daraufhin an einen gewünschten Applikationsbereich aufgedrückt werden, wobei das Klebemittel 2 für eine Haftung an der Hautoberfläche 3 sorgt. Wie in den Fig. 2b und 4b angedeutet ist, kann nun die Befüllungsstelle 8 mit der Kanüle 9 einer Injektionsnadel durchstoßen werden, wobei das Schutzplättchen 6 ein weiteres Vordringen der Nadel 9 verhindert. Bei der Ausführungsform gemäß Fig. 1b und 3b hingegen kann nach Aufkleben des Abgabesystems das Gegenstück 12 des Luer-Verschlusses am Luer-Ansatz 4 befestigt werden. Bei den Ausführungsformen gemäß der Fig. 3a und 4a, bei denen eine zusätzliche Membran 7 vorgesehen ist, kann sich der zwischen der Deckschicht 1 und der Membran 7 befindliche Hohlraum 10 im Vergleich zu der umgebenden Atmosphäre unter Unterdruck befinden, sodass nach Durchstoßen der Befüllungsstelle 8 bzw. dem Herstellen des Luer-Verschlusses mithilfe des Ventils 4 der Wirkstoff aus der Injektionsnadel 9 bzw. einem externen Depot (in den Fig. 1 bis 4 nicht dargestellt) entlang der in den Fig. 1b bis 4b durch die Pfeile angedeuteten Richtungen in den Hohlraum 10 angesaugt wird. Bei den Ausführungsformen gemäß der Fig. 1a und 2a, bei denen keine zusätzliche Membran 7 vorgesehen ist, kann durch Glattstreifen des Abgabesystems die nach dem Aufsetzen auf die Hautoberfläche 3 unter der Deckschicht 1 befindliche Luft ausgepresst werden, um so das Einbringen des Wirkstoffes zu erleichtern.

In den Fig. 1b und 3b ist mithilfe eines Schläuchens 13 angedeutet, wie der Wirkstoff aus dem externen Depot dem Gegenstück 12 des Luer-Verschlusses und schließlich dem Luer-Ansatz 4 zugeführt werden kann. Selbstverständlich könnte das externe Wirkstoff-Depot auch direkt an das Gegenstück 12 angesetzt werden. Die Dosierung des Wirkstoffes wird dabei nicht durch das Volumen des Hohlraumes 10 festgelegt, sondern



wird bereits vor dem Einbringen des Wirkstoffes durch den Patienten mithilfe einer Präparation einer geeigneten Menge vorgenommen, so wie das in herkömmlicher Weise bei Selbstinjektion bereits üblich ist.

Bei der Ausführungsform gemäß der Fig. 2a bzw. 4a wird sich nach dem Herausziehen der Kanüle 9 aufgrund der selbstabdichtenden Eigenschaften des Kautschukstreifens 8 die Durchstoßöffnung wieder verschließen, sodass der Wirkstoff sicher im Hohlraum 10 eingebracht wurde. Bei der Ausführungsform gemäß der Fig. 1a bzw. 3a wird die sichere Speicherung des Wirkstoffes im Hohlraum 10 aufgrund der dichtenden Wirkung des Ventils 4 nach dem Entfernen des Gegenstücks 12 bewirkt.

Die Form und Größe des erfindungsgemäßen Abgabesystems kann variieren und wird sich an den therapeutischen Anforderungen orientieren, also etwa an der Menge des zu verabreichenden Wirkstoffes oder am Applikationsbereich. Des weiteren kann es kreis- oder rechtecksförmig ausgeführt sein und zusätzlich zu eventuellen, speziellen Kennzeichnungen der Befüllungsstelle auch weitere Aufdrucke oder farbliche Gestaltungen, etwa zur Kennzeichnung der Ober- und Unterseite des TTS, aufweisen.

Bei der Verabreichung von Wirkstoffen mit größerer Molekülgröße kann es sich als vorteilhaft oder sogar als notwendig erweisen, vor dem Aufbringen des erfindungsgemäßen Abgabesystems die Permeabilität der betreffenden Hautoberfläche 3 mithilfe von Methoden, wie sich oben unter dem Begriff "aktive Verabreichungsarten" beschrieben wurden, entsprechend zu erhöhen. So kann etwa vor dem Aufkleben des Abgabesystems Phonophorese, Iontophorese, oder Elektroporation zur Bildung von Microchannels durchgeführt werden. Des weiteren kann auch eine vorherige Applizierung von

Wärmeenergie vorgenommen werden, die ebenfalls die Permeabilität der Haut verbessert. Durch vorangegangene Maßnahmen dieser Art können auch Wirkstoffe mit vergleichsweise großer Molekülgröße, wie etwa humane Gonadotropine (FSH/LH, hMG, hCG) oder rekombinante humane Gonadotropine, das rekombinante humane Follikel-stimulierende Hormon (rFSH), das rekombinante humane luteinisierende Hormon (rLH), das rekombinate humane Choriogonadotropin (rhCG) oder GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten, mithilfe des erfindungsgemäßen Abgabesystems verabreicht werden. Diese Wirkstoffe sind insbesondere auch deshalb im Rahmen dieser Erfindung interessant, als sie im Zuge von *in vitro*-Fertilisationsbehandlungen zur Eisprungförderung bzw. Eizellreifung mitunter täglich zu verabreichen sind. Wirkstoffe dieser Art werden bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Abgabesystems im pharmazeutischen Handel in herkömmlicher Weise als Pulver gekauft, das unmittelbar vor der Befüllung des Abgabesystems durch den Patienten in geeigneter Menge aufgelöst wird oder diese sind bereits in flüssiger Form im Handel. Die flüssige Lösung kann in weiterer Folge wie beschrieben in den Hohlraum 10 eingebracht werden, von wo es allmählich durch die Hautoberfläche 3 diffundiert. Andere Wirkstoffe werden zwar in flüssiger Form angeboten, bedürfen aber ständiger Kühlung. Auch hier erweist sich das erfindungsgemäße Abgabesystem als vorteilhaft, da lediglich der Wirkstoff, aber nicht das TTS selbst, gekühlt werden muss. Das erfindungsgemäße TTS kann ohne die Notwendigkeit einer Kühlung produziert und vertrieben werden, wobei erst der Patient unmittelbar vor der Anwendung die gekühlte Wirkstofflösung in das TTS einbringt.

Mithilfe des erfindungsgemäßen Abgabesystems stehen somit auch Wirkstoffe, die derzeit für herkömmliche transdermale Abgabesysteme nicht geeignet sind, einer Verabreichung

00047517

- mithilfe transdermaler Abgabesysteme zur Verfügung. Dabei kann auf die Zuhilfenahme von Injektionsspritzen verzichtet werden. Das Abgabesystem ist dabei für eine Vielzahl an Wirkstoffen geeignet, ohne das Abgabesystem entscheidend verändern zu müssen.

00475<sup>8</sup>

Patentansprüche:

1. Abgabesystem zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen im Veterinär- und humanmedizinischen Bereich, das eine Deckschicht (1) aufweist und mit einem Klebemittel (2) für die Hauthaftung versehen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) mit einer wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) zum Einbringen des Wirkstoffes durch die Deckschicht (1) versehen ist.
2. Abgabesystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wiederverschließbare Befüllungsstelle (4, 8) durch einen in die Deckschicht (1) integrierten oder an der Deckschicht (1) befestigten, selbstabdichtenden Streifen (8) aus Kautschuk oder Mischungen aus Kautschuken gebildet wird.
3. Abgabesystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wiederverschließbare Befüllungsstelle (4, 8) durch ein in die Deckschicht (1) integriertes Ventil (4), vorzugsweise ein Luer-Anschluss (4), gebildet wird.
4. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sich an der wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) an der der Hautoberfläche (3) zugewandten Seite der Deckschicht (1) Abstandsstege (5) zur Sicherstellung einer definierten Abstandslage der Deckschicht (1) zur Hautoberfläche (3) nach Aufkleben des Abgabesystems befinden.
5. Abgabesystem nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Abstandsstege (5) an ihrer der Hautoberfläche

(3) zugewandten Seite mit einem zur Deckschicht (1) im wesentlichen parallelen Schutzplättchen (6) abgedeckt sind.

6. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) an ihrer der Hautoberfläche (3) zugewandten Seite zusätzlich an einer semipermeablen Membran (7) befestigt ist, wobei zwischen der Deckschicht (1) und der Membran (7) zumindest ein Hohlraum (10) definiert wird.
7. Abgabesystem nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Hohlraum (10) im Vergleich zur umgebenden Atmosphäre einen Unterdruck aufweist.
8. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) eine Folie bestehend aus einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylen, Lamine aus Polyethylen und Polyester, Lamine aus Polyethylen und einem Polyester-polyethylen-terephthalat, mit Silicon behandelte Polymere, wie etwa mit Silicon behandeltes Polyalkylen-terephthalat, oder Kombinationen davon ist.
9. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Membran (7) eine Folie bestehend aus einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyolefine, Polytetramethylen-ether-terephthalat, Polyisopren, Polyacrylnitril, Ethylen-Propylen-Copolymere, Ethylen-vinylacetat-Copolymere oder andere Copolymere aus Ethylen-Vinyl-methylacetat, Ethylen-Vinyl-ethylacetat, Ethylen-Vinyl-propylacetat oder Kombinationen davon ist.

10. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit humanen Gonadotropinen (FSH/LH, hMG, hCG) als Wirkstoff.
11. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit dem rekombinanten humanen Follikel-stimulierenden Hormon (rFSH) als Wirkstoff.
12. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit dem rekombinanten humanen luteinisierenden Hormon (rLH) als Wirkstoff.
13. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit dem rekombinanten humanen Choriogonadotropin (rhCG) als Wirkstoff.
14. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten als Wirkstoff.
15. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit rekombinanten humanen Gonadotropinen als Wirkstoff.

23. Jan. 2004

Die Patentanwälte

  
P. Kliment, B. Henhapel

FIG. 1a

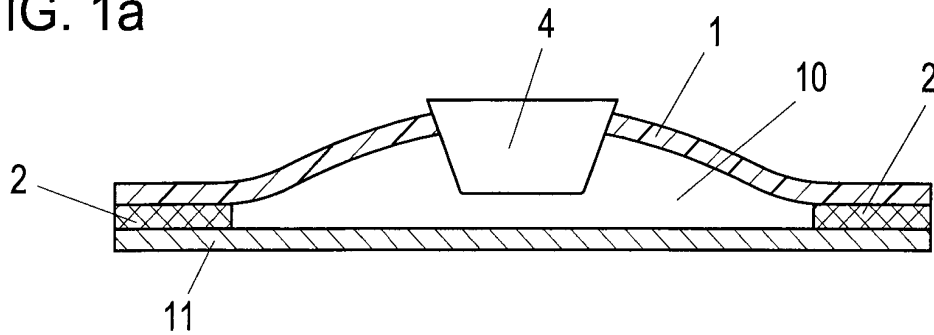


FIG. 1b

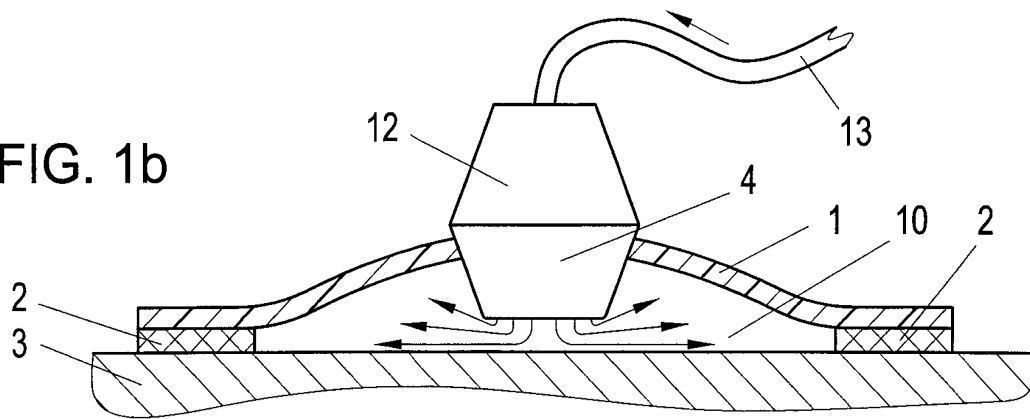


FIG. 2a

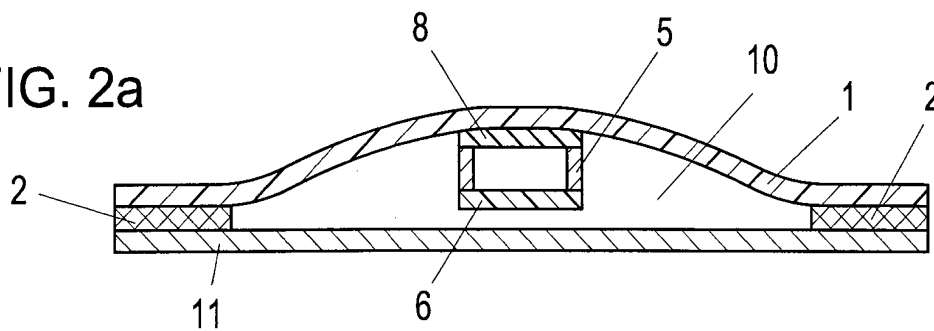


FIG. 2b

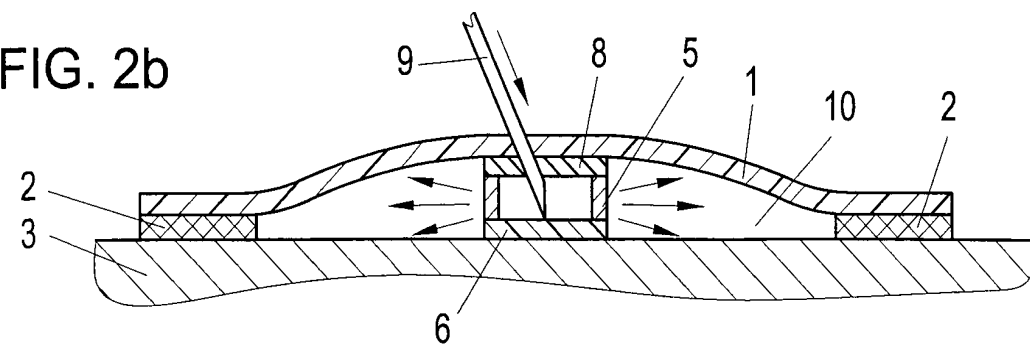


FIG. 3a

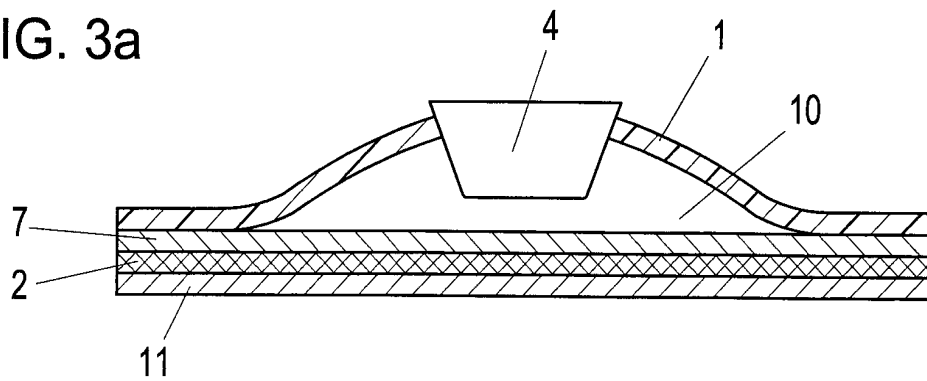


FIG. 3b

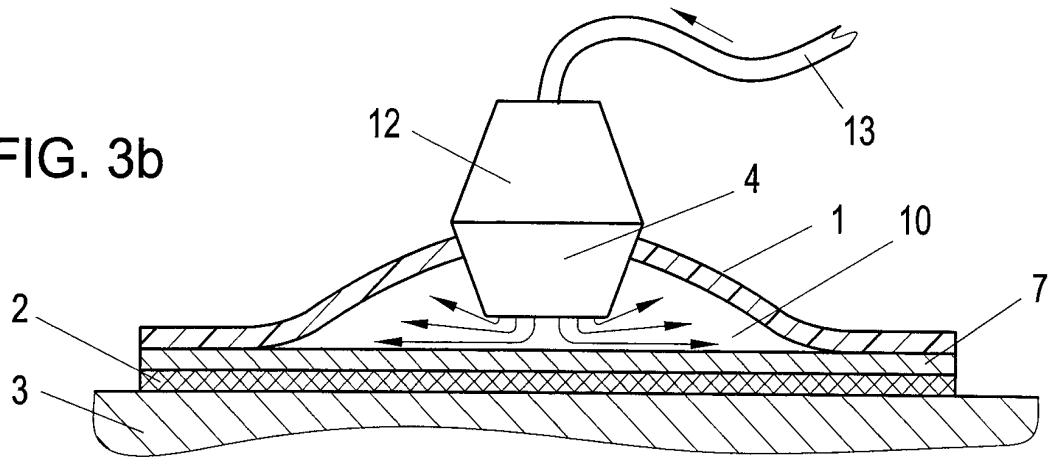


FIG. 4a

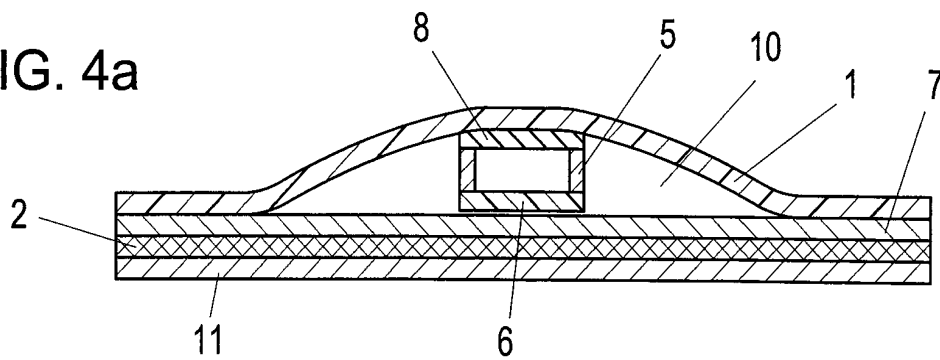
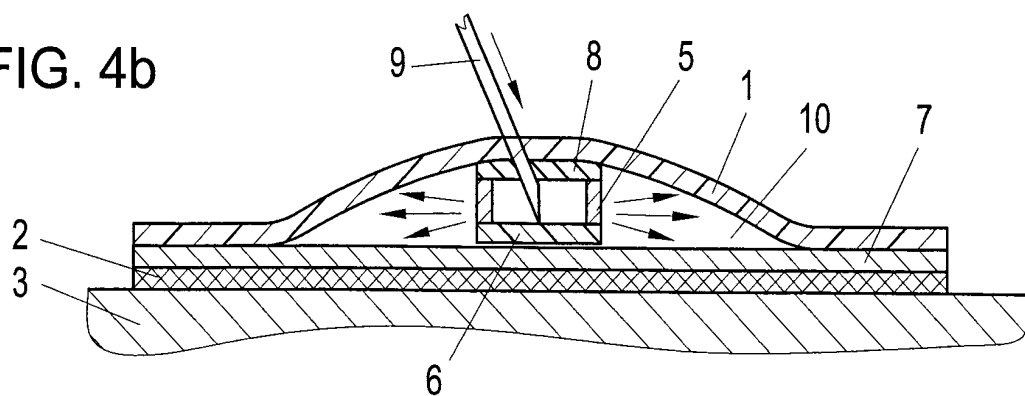
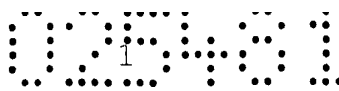


FIG. 4b



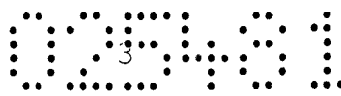




Patentansprüche:

1. Abgabesystem zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen im Veterinär- und humanmedizinischen Bereich, das eine Deckschicht (1) aufweist und mit einem Klebemittel (2) für die Hauthaftung versehen ist, wobei die Deckschicht (1) mit einer wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) zum Einbringen des Wirkstoffes durch die Deckschicht (1) versehen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) elastisch ausgeführt ist, und die wiederverschließbare Befüllungsstelle (4, 8) durch einen an der Deckschicht (1) befestigten, selbstabdichtenden Streifen (8) aus Kautschuk oder Mischungen aus Kautschuken gebildet wird.
2. Abgabesystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sich an der wiederverschließbaren Befüllungsstelle (4, 8) an der der Hautoberfläche (3) zugewandten Seite der Deckschicht (1) Abstandsstege (5) zur Sicherstellung einer definierten Abstandslage der Deckschicht (1) zur Hautoberfläche (3) nach Aufkleben des Abgabesystems befinden.
3. Abgabesystem nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Abstandsstege (5) an ihrer der Hautoberfläche (3) zugewandten Seite mit einem zur Deckschicht (1) im wesentlichen parallelen Schutzplättchen (6) abgedeckt sind.

4. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) an ihrer der Hautoberfläche (3) zugewandten Seite zusätzlich an einer semipermeablen Membran (7) befestigt ist, wobei zwischen der Deckschicht (1) und der Membran (7) zumindest ein Hohlraum (10) definiert wird.
5. Abgabesystem nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Hohlraum (10) im Vergleich zur umgebenden Atmosphäre einen Unterdruck aufweist.
6. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Deckschicht (1) eine Folie bestehend aus einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylen, Lamine aus Polyethylen und Polyester, Lamine aus Polyethylen und einem Polyester-polyethylen-terephthalat, mit Silicon behandelte Polymere, wie etwa mit Silicon behandeltes Polyalkylen-terephthalat, oder Kombinationen davon ist.
7. Abgabesystem nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Membran (7) eine Folie bestehend aus einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyolefine, Polytetramethylen-ether-terephthalat, Polyisopren, Polyacrylnitril, Ethylen-Propylen-Copolymere, Ethylen-vinylacetat-Copolymere oder andere Copolymere aus Ethylen-Vinyl-methylacetat, Ethylen-Vinyl-ethylacetat, Ethylen-Vinyl-propylacetat oder Kombinationen davon ist.
8. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit humanen Gonadotropinen (FSH/LH, hMG, hCG) als Wirkstoff.



9. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit dem rekombinanten humanen Follikel-stimulierenden Hormon (rFSH) als Wirkstoff.
10. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit dem rekombinanten humanen luteininsierenden Hormon (rLH) als Wirkstoff.
11. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit dem rekombinanten humanen Choriogonadotropin (rhCG) als Wirkstoff.
12. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten als Wirkstoff.
13. Kombination eines Abgabesystems nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit rekombinanten humanen Gonadotropinen als Wirkstoff.

11. Nov. 2004

NACHGEREICHT

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC <sup>7</sup> : <b>A61M35/00, A61L15/44, A61F13/02</b>		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): <b>A61M, A61L, A61F</b>		
Konsultierte Online-Datenbank: <b>WPI, EPODOC</b>		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am <b>23. Jänner 2004</b> eingereichten Ansprüchen <b>1-15</b> erstellt.		
Kategorie <sup>*)</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 5244677 A (KRECKEL et al.) 14. September 1993 (14.09.1993) <i>Spalte 6, Zeilen 5-25; Ansprüche</i>	1
	--	
X	US 5122127 A (STANLEY) 16. Juni 1992 (16.06.1992) <i>Spalte 10, Zeilen 20-23; Spalte 15, Zeilen 32-39; Figuren 8-12; Ansprüche 1-8</i>	1-3,8,10-15
	--	
X	US 6000403 A (CANTWELL) 14. Dezember 1999 (14.12.1999) <i>Ansprüche</i>	1,8
	--	
X	US 4821745 A (ROSEN et al.) 18. April 1989 (18.04.1989) <i>gesamtes Dokument</i>	1
	--	
X	WO 1998/016208 A1 (ANALYST RESEARCH LABORATORIES) 23. April 1998 (23.04.1998) <i>Seite 8, Zeilen 16-24, Figur 2, Ansprüche</i>	1,3
	--	
X	WO 2001/021250 A1 (UNGER H.D.) 29. März 2001 (29.03.2001) <i>gesamtes Dokument</i>	1,3
	----	
Datum der Beendigung der Recherche: <b>5. August 2005</b>		<input type="checkbox"/> Fortsetzung siehe Folgeblatt
		Prüfer(in): <b>Dr. KRENN</b>
<sup>*)</sup> <b>Kategorien der angeführten Dokumente:</b> <b>X</b> Veröffentlichung <b>von besonderer Bedeutung</b> : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. <b>Y</b> Veröffentlichung <b>von Bedeutung</b> : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese <b>Verbindung für einen Fachmann naheliegend</b> ist. <b>A</b> Veröffentlichung, die den <b>allgemeinen Stand der Technik</b> definiert. <b>P</b> Dokument, das <b>von besonderer Bedeutung</b> ist (Kategorie X), jedoch <b>nach dem Prioritätstag</b> der Anmeldung <b>veröffentlicht</b> wurde. <b>E</b> Dokument, aus dem ein <b>älteres Recht</b> hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). <b>&amp;</b> Veröffentlichung, die Mitglied derselben <b>Patentfamilie</b> ist.		