



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 09 329 T2 2008.04.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 524 971 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 09 329.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/08319**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 766 330.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/012719**

(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: **25.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.04.2008**

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

(30) Unionspriorität:
02016864 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**

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 betrifft ein verbessertes transdermales Abgabesystem für aminfunktionelle Arzneistoffe. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung unter Verwendung des transdermalen Abgabesystems.

Technischer Hintergrund

[0002] Bis heute wurden verschiedene transdermale Abgabesysteme (transdermal delivery systems, TDS) zur Verabreichung von aminfunktionellen Arzneistoffen, wie Rotigotin und vielen anderen, beschrieben. WO 94/07468 offenbart ein TDS, enthaltend Rotigotin-Hydrochlorid als Wirkstoff in einer Zweiphasenmatrix, die im Wesentlichen durch ein hydrophobes Polymermaterial als kontinuierlicher Phase und eine disperse hydrophile Phase, die darin enthalten ist, und hauptsächlich das Arzneimittel und hydratisiertes Silica enthält, gebildet wird. Von dem Silica wird gesagt, dass es die maximal mögliche Beladung des TDS mit dem hydrophilen Salz steigert. Außerdem enthält die Formulierung von WO 94/07468 gewöhnlich zusätzliche hydrophobe Lösungsmittel, die Permeation-fördernde Substanzen, Dispergiermittel und insbesondere einen Emulgator, der benötigt wird, um die wässrige Lösung des Wirkstoffs in der lipophilen Polymerphase zu emulgieren. Ein unter Verwendung solch eines Systems hergestelltes TDS wurde an gesunden Personen und Parkinson-Patienten getestet. Es wurden jedoch keine zufriedenstellenden Arzneistoff-Plasmaspiegel erreicht.

[0003] Verschiedene weitere TDS wurden in WO 99/49852 beschrieben. Das in dieser Patentanmeldung verwendete TDS umfasst eine in Bezug auf die Bestandteile der Matrix inerte Rückschicht, eine selbstklebende Matrixschicht, enthaltend eine wirksame Menge von Rotigotin-Hydrochlorid oder Rotigotin, das eine wesentliche Menge an Rotigotin-Hydrochlorid (> 5 Gew.-%) enthält, und eine Schutzfolie, die vor dem Gebrauch entfernt werden muss. Das Matrixsystem besteht aus einem nicht-wässrigen Polymerklebstoffsystem, basierend auf Acrylat oder Silicon, mit einer Löslichkeit für Rotigotin von zumindest 5 % (G/G). Die Matrix wurde als im Wesentlichen frei von anorganischen Silikateilchen beschrieben. Sogar das in WO 99/49852 beschriebene TDS lässt jedoch Wünsche in Bezug auf die erhältlichen Flussraten des Arzneistoffs durch die menschliche Haut offen.

[0004] In dem TDS gemäß WO 94/07468 und vielen verwandten Anmeldungen wurden passive Diffusionsmembranen verwendet.

[0005] Da die Haut jedoch als sehr effiziente Barriere

für die meisten Arzneistoffkandidaten angesehen werden muss, sind solche Typen von Membrankontrollierten Systemen in der Praxis mehr oder weniger auf die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen, die eine sehr hohe Hautpermeabilität zeigen, beschränkt. Zusätzlich müssen spezifische Anforderungen an die Arzneistofffreisetzungskinetik erfüllt werden, wie die Kontaktgabe über mehrere Tage.

[0006] Ein erfindungsgemäßes Ziel ist es, den Transport der Arzneistoffsubstanz in Richtung und durch die Haut aus einem Arzneistoffreservoir zu kontrollieren (d.h. zu kanalisieren/manövrieren), wodurch der Fluss der Arzneimittelsubstanz über die TDS/Hautgrenzfläche gesteigert wird.

[0007] Ein weiteres erfindungsgemäßes Ziel und Aspekt ist es, eine geeignete Zusammensetzung und Herstellungsverfahren von Polymatrizes in TDS bereitzustellen, die zu einer gesteigerten Abgabe von schwach basischen Aminen zu und über die Haut führen, indem

- (i) die Rückdiffusion des Arzneistoffanteils, der in der Haut aufgrund seines pKa-Werts ionisiert ist – von dem Hautgewebe in das TDS verhindert wird,
- (ii) eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffs über das Stratum corneum, nicht nur über die gewöhnliche mehr lipophile Route (z.B. intrazellulär), sondern auch durch hydrophile Poren (z.B. ekkrine Schweißdrüsen) ermöglicht wird.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Diese Ziele werden durch Bereitstellung eines TDS gelöst, umfassend eine gegenüber den Bestandteilen der Matrix inerte Rückschicht, eine selbstklebende Matrix, enthaltend einen aminfunktionellen Arzneistoff und eine/ein Schutzfolie oder Blatt, die/das vor dem Gebrauch entfernt wird, dadurch gekennzeichnet, dass

die selbstklebende Matrix aus einem festen oder halbfesten semipermeablen Polymer besteht,

- (1) in das ein aminfunktioneller Arzneistoff in seiner freien Basenform eingeschlossen wurde,
- (2) das mit dem aminfunktionellen Arzneistoff gesättigt ist und besagten Arzneistoff als Vielzahl an Mikroreservoirs innerhalb der Matrix enthält,
- (3) das für die freie Base des aminfunktionellen Arzneistoff sehr durchlässig ist,
- (4) das für die protonierte Form des aminfunktionellen Arzneistoffs undurchlässig ist,
- (5) wobei der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs kleiner als die Dicke der Matrix ist.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0009] **Fig. 1** zeigt den Effekt der Protonierung des Arzneistoffs in der semipermeablen Matrix auf die Arzneistoffabsorption.

[0010] [Fig. 2](#) zeigt den Einfluss der Größenverteilung der Mikroreservoirs in der semipermeablen Matrix auf die Arzneistoffabsorption.

[0011] [Fig. 3](#) zeigt den Effekt der Reduzierung der Menge der protonierten Form des Arzneistoffs in der semipermeablen Matrix und der Reduktion der Größe der Mikroreservoirs auf die Arzneistoffabsorption.

[0012] [Fig. 4](#) zeigt ein Mikroskopbild eines herkömmlichen TDS.

[0013] [Fig. 5](#) zeigt ein Mikroskopbild des erfindungsgemäßen TDS.

[0014] [Fig. 6](#) zeigt den Effekt der Reduktion der Menge der protonierten Form des Arzneistoffs in der semipermeablen Matrix und der Reduktion der Größe der Mikroreservoirs auf die in vitro-Hautpermeation des Arzneistoffs.

[0015] [Fig. 7](#) zeigt einen Vergleich der in vitro-Hautpermeation des Arzneistoffs für das erfindungsgemäße TDS und ein Acrylat-basiertes TDS.

Beschreibung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt ein TDS für aminfunktionelle Arzneistoffe bereit, das im stationären Zustand eine hohe Flussrate des aminfunktionellen Arzneistoffs über die TDS/Hautgrenzfläche liefert.

[0017] Überraschend wurde gefunden, dass die Arzneistofffreisetzungseigenschaften eines TDS mit einer Klebstoffmatrix vom Silicontyp, enthaltend einen aminfunktionellen Arzneistoff, signifikant erhöht werden können durch:

- (1) Minimieren der Menge des aminfunktionellen Arzneistoffs, die in der protonierten Form (Salzform) vorliegt;
- (2) Einschluss des aminfunktionellen Arzneistoffs in eine Vielzahl von Mikroreservoirs innerhalb der selbstklebenden Matrix, bestehend aus einem festen oder halbfesten semipermeablen Polymer.

[0018] Der Einfluss der oben beschriebenen Maßnahmen auf die Arzneistofffreisetzungseigenschaften von Rotigotin in vivo wird in [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) veranschaulicht. Die relative Arzneistoffabsorption in vivo war für die erfindungsgemäße Probe am höchsten; ein Anstieg der Größe der Mikroreservoirs und/oder der Menge an Rückständen des Arzneistoffsalzes in dem TDS führte zu einer langsameren anfänglichen Arzneistofffreisetzung.

[0019] Basierend auf den obigen Befunden wurde die vorliegende Erfindung bewerkstelligt.

[0020] Wenn das TDS verwendet wird, kann erfindungsgemäß ein hoher Transfer des aminfunktionel-

len Arzneistoffs aus der Siliconmatrix in die äußerste Hautschicht erreicht werden. Folglich sind die Plasmawerte des aminfunktionellen Arzneistoffs ausreichend, um die begründete Erwartung zu erlauben, dass eine effiziente Behandlung mit diesen Arzneistoffen mit weniger Nebenwirkungen bereitgestellt werden kann.

[0021] Es sollte verstanden werden, dass der Begriff "Behandlung" im Kontext dieser Anmeldung so gemeint ist, dass er eine Behandlung oder eine Linderung der Symptome der Krankheiten, die mit dem erfindungsgemäß nützlichen aminfunktionellen Arzneistoff behandelt werden können, bezeichnet. Diese Behandlung kann von therapeutischer oder prophylaktischer Natur sein.

[0022] In einer bevorzugten Ausführungsform hat der in das erfindungsgemäße TDS eingeschlossene aminfunktionelle Arzneistoff einen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten $\log P \geq 2,8$ bei pH 7,4. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat der aminfunktionelle Arzneistoff einen pKa von 7,4 bis 8,4. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform hat der aminfunktionelle Arzneistoff einen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten $\log P \geq 2,8$ bei pH 7,4 und einen pKa von 7,4 bis 8,4. Der pKa-Wert kann durch Standardverfahren gemessen werden. Ein besonders bevorzugtes Verfahren ist die potentiometrische Titration von wässrigen Arzneistofflösungen (ohne Zugabe von organischen Co-Lösungsmitteln) bei Raumtemperatur.

[0023] Die Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (Octan-1-ol/Wasser-Verteilungskoeffizienten) werden bei pH 7,4, 37°C und einer Ionenstärke von 0,15 in einer geeigneten Pufferlösung gemäß dem durch E. Miyamoto et al. (E. Miyamoto et al. "Physico-chemical Properties of Oxybutynin" Analyst (1994), 119, 1489–1492) beschriebenen Verfahren bestimmt.

[0024] Besonders bevorzugte aminfunktionelle Arzneistoffe sind Dopamin D2-Agonisten, die z.B. bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit nützlich sind. Besonders bevorzugte Dopamin D2-Rezeptor-Agonisten sind Aminotetralinverbindungen, wie 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl-[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthalenol (INN Rotigotin).

[0025] Andere Beispiele für besonders bevorzugte aminfunktionelle Arzneistoffe sind N-Phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamid (INN: Fentanyl), das bei der Behandlung von Schmerzen nützlich ist, und anticholinerge Arzneistoffe, die eine krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur zeigen und die muskarine Wirkung von Acetylcholin auf die glatte Muskulatur hemmen. Beispiele solcher anticholinergere Arzneistoffe, die erfindungsgemäß nützlich sind, sind 4-Diethylami-

no-2-butinylphenylcyclohexylglykolat (INN: Oxybutynin) und 2-[3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenylisobutyrat (INN: Fesoterodin). Oxybutynin und Fesoterodin sind bei der Behandlung von Harninkontinenz nützlich.

[0026] Es wird vom Fachmann verstanden werden, dass die aminfunktionellen Arzneistoffe, wie Rotigotin, Fentanyl, Oxybutynin und Fesoterodin, alle in verschiedenen isomeren Formen vorliegen können. Es sollte verstanden werden, dass der aminfunktionelle Arzneistoff in diesem Fall jedes Einzelisomer oder eine Mischung von verschiedenen Isomeren sein kann. Wenn die aminfunktionelle Gruppe asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, kann jedes Einzelantimer oder eine Mischung von Enantiomeren verwendet werden. Rotigotin, Fentanyl, Oxybutynin und Fesoterodin enthalten alle ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Daher können das S- oder R-Enantiomer oder das Racemat oder jede andere Enantiomerenmischung dieser Verbindungen als der aminfunktionelle Arzneistoff verwendet werden.

[0027] Zumindest ein Teil des aminfunktionellen Arzneistoffs ist in einer Vielzahl von Mikroreservoirien, die innerhalb der selbstklebenden Matrix des erfindungsgemäßen TDS verteilt sind, enthalten. Dies schließt nicht aus und wird normalerweise sogar bedeuten, dass ein bestimmter Anteil des aminfunktionellen Arzneistoffs in dem festen oder halbfesten semipermeablen Polymer der Matrix mit seiner Sättigungskonzentration gelöst ist.

[0028] Innerhalb dieser Beschreibung sollen "Mikroreservoirie" als partikuläre, räumlich und funktionell getrennte Kompartimente verstanden werden, bestehend aus reinem Arzneistoff oder einer Mischung von Arzneistoff und Kristallisationsinhibitor, die innerhalb der selbstklebenden (Polymer-)Matrix dispergiert sind. Bevorzugt enthält die selbstklebende Matrix 10^3 bis 10^9 Mikroreservoirie pro cm^2 ihrer Oberfläche, besonders bevorzugt sind 10^6 bis 10^9 Mikroreservoirie pro cm^2 .

[0029] Der aminfunktionelle Arzneistoff wird in die selbstklebende Matrix in seiner freien Basenform eingeschlossen. Dies schließt das Vorhandensein von etwas restlicher Salzform des aminfunktionellen Arzneistoffs in dem endgültigen TDS nicht vollständig aus. Die Salzform des aminfunktionellen Arzneistoffs sollte jedoch in der selbstklebenden Matrix des endgültigen TDS in einer Menge von bevorzugt weniger als 5 %, bevorzugter weniger als 2 %, insbesondere weniger als 1 % (G/G) enthalten sein.

[0030] Wenn der aminfunktionelle Arzneistoff in der selbstklebenden Matrix in seiner protonierten (Salz-)Form vorhanden ist, wird er von der selbstklebenden Matrix nicht freigesetzt werden. Daher kann die Menge der Salzform des aminfunktionellen Arz-

neistoffs durch Durchführen eines Arzneistofflösungstests gemäß der in der United States Pharmacopoeia (United States Pharmacopoeia/New Formulary (USP25/NF20), Kapitel 724 "Drug Release", United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD 20852, USA (2002)) beschriebenen "Paddle over Disk"-Methode unter Verwendung der folgenden Bedingungen: Lösungsmedium: 900 ml Phosphatpuffer, pH 4,5; Temperatur eingestellt auf $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$; Rührschaufelrotationsgeschwindigkeit: 50 U/min; Probennahmezeit: 0,5, 1, 2 bzw. 3 Stunden, bestimmt werden. Der Anstieg der eluierten Arzneistoffkonzentration kann verwendet werden, um die Menge des unprotonierten Arzneistoffs in der Matrix zu berechnen.

[0031] Die Menge der Salzform des aminfunktionellen Arzneistoffs kann z.B. durch Reduzieren des Wassergehalts der Masse, enthaltend den Arzneistoff und organische(s) Lösungsmittel reduziert werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der Wassergehalt während der Herstellung auf bevorzugt weniger als 0,4 % (G/G), bevorzugt weniger als 0,1 %, der Masse reduziert.

[0032] Ein weiterer Schritt, der eingeschlagen werden kann, um die Menge der Salzform des aminfunktionellen Arzneistoffs zu reduzieren, ist die Isolation der freien Basenform des aminfunktionellen Arzneistoffs in fester Form vor der Herstellung des TDS. Wenn die freie Basenform des aminfunktionellen Arzneistoffs in situ während der Herstellung des TDS gebildet wird, indem ein Säureadditionssalz neutralisiert wird, bleibt ein bestimmter Rest der ionisierten Arzneistoffform in der Polymermatrix zurück (gewöhnlich > 5 % (G/G) und bis zu ungefähr 10 %). Daher wird eine solche in situ-Herstellung der freien Basenform im Allgemeinen zur Ausführung der vorliegenden Erfindung nicht geeignet sein.

[0033] Der maximale Durchmesser der Mikroreservoirie ist kleiner als die Dicke der Matrix, bevorzugt bis zu 70 % der Dicke der Matrix, besonders bevorzugt 5 bis 60 % der Dicke der Matrix. Für eine beispielhafte Dicke der Matrix von 50 μm entspricht dies einem maximalen Durchmesser der Mikroreservoirie im Bereich von bevorzugt bis zu 35 μm . Der Begriff "maximaler Durchmesser" ist so gemeint, dass er als der Durchmesser der Mikroreservoirie in einer Dimension (x-, y- oder z-Dimension) verstanden wird, der der größte ist. Es ist für den Fachmann klar, dass im Fall von sphärischen Durchmessern der maximale Durchmesser dem Durchmesser der Mikroreservoirie entspricht. Im Fall von Mikroreservoirien, die nicht in Form von Kugeln geformt sind – d.h. von unterschiedlichen geometrischen Formen, können sich die x-, y- und z-Dimensionen stark unterscheiden.

[0034] Da der maximale Durchmesser der Mikrore-

servoires in der Richtung des Querschnitts der Matrix, d.h. zwischen der Freisetzungsoberfläche und der Rückschicht, kleiner als die Dicke der Matrix ist, wird ein direkter Kontakt zwischen der Haut und den basischen Mikroreservoirs, die den aminfunktionellen Arzneistoff enthalten, vermieden, wenn nicht ganz verhindert. Aufgrund des leicht sauren pHs der Haut, führt ein direkter Kontakt zwischen der Haut und den Mikroreservoirs in der Matrix zur Protonierung des aminfunktionellen Arzneistoffs, wodurch die Semipermeabilität der Matrix verschlechtert wird.

[0035] In einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform liegt der mittlere Durchmesser der den aminfunktionellen Arzneistoff enthaltenden Mikroreservoirs, die in der Matrix verteilt sind, im Bereich von 1 bis 40 %, noch bevorzugter 1 bis 20 %, der Dicke der Arzneistoff-beladenen selbstklebenden Matrix. Für eine beispielhafte 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" wird als der Mittelwert der x-, y-, z-durchschnittlichen Durchmesser aller Mikroreservoirs definiert. Die Zielteilchengröße kann durch den Feststoffgehalt und die Viskosität der Arzneistoff-enthaltenden Beschichtungsmasse eingestellt werden.

[0036] Die maximalen und mittleren Durchmesser der Mikroreservoirs sowie die Anzahl der Mikroreservoirs pro Oberfläche der selbstklebenden Matrix können wie folgt bestimmt werden. Die Abgabeschicht wird von dem TDS entfernt, und die freie Klebstoffoberfläche wird mit einem Lichtmikroskop untersucht (Leica Mikroskop Typ DM/RBE, ausgestattet mit einer Kamera Typ Basler A 113C). Die Messung wird durch zufällige Analyse mit polarisiertem Licht unter Verwendung eines Mikroskops bei 200-facher Vergrößerung durchgeführt. Eine Bildanalyse wird unter Verwendung der Software Nikon Lucia_Di, Version 4.21 durchgeführt, was zu mittleren und maximalen Durchmessern für jede Probe führt.

[0037] Das erfindungsgemäße TDS ist vom "Matrix"-Typ. In solch einem TDS vom Matrixtyp ist der Arzneistoff in einer Polymerschicht dispergiert. In ihrer einfachsten Version umfassen die TDS vom Matrixtyp eine einphasige (Monoschicht-)Matrix. Sie bestehen aus einer Rückschicht, einer selbstklebenden Matrix, enthaltend den Wirkstoff und einer/einem Schutzfolie oder Blatt, die/das vor Gebrauch entfernt wird.

[0038] Versionen, die komplizierter sind, umfassen Mehrschichtmatrizes, wobei der Arzneistoff in einer oder mehreren nicht-klebenden Polymerschichten enthalten sein kann. Das erfindungsgemäße TDS ist bevorzugt ein einphasiges (Monoschicht-)Matrixsystem.

[0039] Das feste oder halb feste semipermeable Polymer der selbstklebenden Matrix muss die folgenden Bedingungen erfüllen:

1. ausreichende Löslichkeit und Permeabilität für die freie Basenform des aminfunktionellen Arzneistoffs.
2. Impermeabilität für die protonierte Form des aminfunktionellen Arzneistoffs.

[0040] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die selbstklebende Matrix frei von Teilchen, die Salze des aminfunktionellen Arzneistoffs an der TDS/Hautgrenzfläche absorbieren können. Beispiele von Teilchen, die Salze des aminfunktionellen Arzneistoffs an der TDS/Hautgrenzfläche absorbieren können, schließen Silica ein. Solche Teilchen, die Salze des aminfunktionellen Arzneistoffs absorbieren können, können Diffusionsbarrieren für die freie Basenform des Arzneistoffs darstellen und können zur Bildung von Kanälen führen, die etwas Permeabilität der selbstklebenden Matrix für die protonierte Form des Arzneistoffs hervorrufen. Solche Ausführungsformen sind daher für die Ausführung der Erfindung nachteilig.

[0041] Die selbstklebende Matrix des erfindungsgemäßen TDS besteht aus einem festen oder halb festen semipermeablen Polymer. Gewöhnlich wird dieses Polymer ein druckempfindlicher Klebstoff (pressure sensitive adhesive; PSA) oder eine Mischung solcher Klebstoffe sein. Der/die druckempfindliche(n) Klebstoff(e) bilden eine Matrix, in der der Wirkstoff und die anderen Komponenten des TDS eingeschlossen sind.

[0042] Der erfindungsgemäß verwendete Klebstoff sollte bevorzugt in dem Sinn pharmazeutisch annehmbar sein, dass er biokompatibel, nicht-sensibilisierend und nicht-irritierend für die Haut ist. Besonders vorteilhafte Klebstoffe zur erfindungsgemäßen Verwendung sollten ferner die folgenden Anforderungen erfüllen:

1. beibehaltene adhäsive und co-adhäsive Eigenschaften in Gegenwart von Feuchtigkeit oder Schweiß bei normalen Temperaturveränderungen,
2. gute Kompatibilität mit dem aminfunktionellen Arzneistoff sowie mit den weiteren in der Formulierung verwendeten Exzipienten.

[0043] Obwohl unterschiedliche Arten von druckempfindlichen Klebstoffen in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, ist es bevorzugt, lipophile Klebstoffe mit sowohl einer niedrigen Arzneialsauch einer niedrigen Wasserabsorptionskapazität zu verwenden. Besonders bevorzugt haben die Klebstoffe Löslichkeitsparameter, die niedriger sind als diejenigen der aminfunktionellen Arzneistoffe. Solche bevorzugten druckempfindlichen Klebstoffe zur Verwendung im erfindungsgemäßen TDS sind druck-

empfindliche Klebstoffe vom Silicontyp. Besonders bevorzugte druckempfindliche Klebstoffe zur Verwendung im erfindungsgemäßen TDS sind die von dem Typ, der ein Netzwerk aus löslichem polykondensiertem Polydimethylsiloxan (PDMS)/Harz bildet, worin die Hydroxygruppen z.B. mit Trimethylsilyl(TMS)-Gruppen geschützt sind. Bevorzugte Klebstoffe dieser Art sind die BIO-PSA-Silicon-druckempfindlichen Klebstoffe, hergestellt von Dow Corning, insbesondere die Q7-4201- und Q7-4301-Qualitäten. Andere Siliconklebstoffe können jedoch auch verwendet werden.

[0044] In einem weiteren und besonders bevorzugten Aspekt werden zwei oder mehr Siliconklebstoffe als die Hauptklebstoffkomponenten verwendet. Es kann vorteilhaft sein, wenn so eine Mischung von Siliconklebstoffen eine Mischung aus einem druckempfindlichen Siliconklebstoff mit hoher Klebrigkeit, umfassend Polysiloxan mit einem Harz, und einem druckempfindlichen Siliconklebstoff mit mittlerer Klebrigkeit, umfassend Polysiloxan mit einem Harz, umfasst.

[0045] Klebrigkeit wurde als die Eigenschaften definiert, die es einem Klebstoff ermöglicht, nach kurzem Kontakt unter leichtem Druck eine Verbindung mit der Oberfläche eines anderen Materials zu bilden (siehe 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), 2. Ausgabe, Kapitel 4, Van Nostrand Reinhold, New York, Seite 38).

[0046] Eine mittlere Klebrigkeit eines druckempfindlichen Siliconklebstoffs zeigt an, dass die anfängliche Bindung zur Oberfläche aus einem anderen Material im Vergleich zu einem Siliconklebstoff mit hoher Klebrigkeit schwächer ist. Das mittlere Harz/Polymerverhältnis ist ungefähr 60/40 für Klebstoffe mit mittlerer Klebrigkeit, wogegen es für Klebstoffe mit hoher Klebrigkeit ungefähr 55/45 ist. Es ist dem Fachmann bekannt, dass sowohl die Klebe- als auch die rheologischen Eigenschaften durch das Harz/Polymerverhältnis signifikant beeinflusst werden (K.L. Ulman und R.P. Sweet "The Correlation of Tape Properties and Rheology" (1998), Information Brochure, Dow Corning Corp., USA).

[0047] So eine Mischung, umfassend einen druckempfindlichen Klebstoff vom Silicontyp mit hoher und einen mit niedriger Klebrigkeit, umfassend Polysiloxan mit einem Harz, ist vorteilhaft, da sie zu der optimalen Balance zwischen guter Adhäsion und wenig kaltem Fluss führt. Übermäßiger kalter Fluss kann zu einem zu weichen Pflaster führen, das einfach an der Verpackung oder der Kleidung des Patienten anhaftet. Außerdem scheint so eine Mischung zum Erreichen höherer Plasmaspiegel besonders nützlich zu

sein. Eine Mischung der zuvor erwähnten Q7-4201 (mittlere Klebrigkeit) und Q7-4301 (hohe Klebrigkeit) stellte sich als eine besonders nützliche Matrix für das erfindungsgemäße TDS heraus.

[0048] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform schließt das TDS weiter einen Kristallisationsinhibitor ein. Verschiedene Tenside oder amphiphile Substanzen können als Kristallisationsinhibitoren verwendet werden. Sie sollten pharmazeutisch annehmbar und für die Verwendung in Medikamenten zugelassen sein. Ein besonders bevorzugtes Beispiel solch eines Kristallisationsinhibitors ist lösliches Polyvinylpyrrolidon, das kommerziell z.B. unter der Marke Kollidon® (Bayer AG) erhältlich ist. Andere geeignete Kristallisationsinhibitoren schließen Copolymere von Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin und Fettsäureester von Glycerin oder Copolymere von Ethylen und Vinylacetat ein.

[0049] Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst ferner eine Rückschicht, die gegenüber den Komponenten der Matrix inert ist. Diese Rückschicht ist eine Folie, die für die Wirkstoffe impermeabel ist. Solch eine Folie kann aus Polyester, Polyamid, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid oder einer Kombination der zuvor erwähnten Materialien bestehen. Diese Folien können mit einem Aluminiumfilm oder mit Aluminiumdampf beschichtet sein oder nicht. Die Dicke der Rückschicht kann zwischen 10 und 100 µm, bevorzugt zwischen 15 und 40 µm, liegen.

[0050] Das erfindungsgemäße TDS umfasst ferner eine Schutzfolie oder ein Blatt, die/das unmittelbar vor dem Gebrauch, d.h. unmittelbar bevor das TDS in Kontakt mit der Haut gebracht wird, entfernt wird. Die Schutzfolie oder das Blatt kann aus Polyester, Polyethylen oder Polypropylen bestehen, die mit einem Aluminiumfilm oder Aluminiumdampf oder Fluorpolymeren beschichtet sein können oder nicht. Typischerweise liegt die Dicke solch einer/eines Schutzfolie oder Blatts zwischen 50 bis 150 µm. Um die Entfernung der Schutzfolie oder des Blatts zu vereinfachen, wenn es erwünscht ist, das TDS aufzubringen, kann die Schutzfolie oder das Blatt getrennte Schutzfolien oder Blätter mit überlappenden Rändern umfassen, ähnlich der Art, die bei der Mehrzahl an herkömmlichen Pflastern verwendet wird.

[0051] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform hat das TDS eine Basaloberfläche von 5 bis 50 cm², insbesondere von 10 bis 30 cm². Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass eine Vorrichtung mit einer Oberfläche von sagen wir 20 cm² pharmakologisch äquivalent ist zu zwei 10 cm²-Vorrichtungen oder vier 5 cm²-Vorrichtungen, die denselben Arzneistoffgehalt pro cm² haben, und mit diesen ausgetauscht werden kann. Daher sollte die hier angege-

bene Oberfläche so verstanden werden, dass sie sich auf die Gesamtoberfläche aller simultan einem Patienten verabreichten Vorrichtungen bezieht.

[0052] Die Bereitstellung und das Aufbringen von einem oder mehreren erfindungsgemäßen TDS hat den pharmakologischen Vorteil gegenüber oraler Therapie, dass der behandelnde Arzt die optimale Dosis für den einzelnen Patienten relativ schnell und akkurat titrieren kann, z.B. durch einfaches Erhöhen der Anzahl oder Größe der Vorrichtungen, die dem Patienten gegeben werden. Daher kann die optimale individuelle Dosis oft nach einer Zeitspanne von nur etwa 3 Wochen mit niedrigen Nebenwirkungen bestimmt werden.

[0053] Ein bevorzugter Gehalt des aminfunktionellen Arzneistoffs in dem erfindungsgemäßen TDS liegt im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg/cm². Noch bevorzugter sind 0,20 bis 1,0 mg/cm². Wenn ein 7 Tage-Pflaster gewünscht wird, wird im Allgemeinen ein höherer Arzneimittelgehalt notwendig sein.

[0054] Die erfindungsgemäß verwendete Vorrichtung ist bevorzugt ein Pflaster mit einer kontinuierlichen Klebstoffmatrix, die zumindest in ihrem Zentralteil den Arzneistoff enthält. Transdermale Äquivalente zu solchen Pflastern sind jedoch durch die vorliegende Erfindung ebenfalls umfasst, z.B. eine Ausführungsform, wo der Arzneistoff in einer inerten, aber nicht-adhäsiven Matrix im Zentralteil der Vorrichtung vorliegt und entlang der Ränder von einem adhäsiven Teil umgeben ist.

[0055] Das erfindungsgemäße TDS wird durch ein Herstellungsverfahren hergestellt, das das Herstellen eines Arzneistoff-beladenen Klebstoffs, Beschichten, Trocknen oder Kühlen und Laminieren, um das Bulkprodukt zu bekommen, Umwandeln des Laminats zu Pflastersteinheiten durch Schneiden und Verpacken, umfasst.

[0056] Die Erfindung und die beste Form zur Ausführung werden detaillierter in den folgenden nicht-beschränkenden Beispielen erläutert.

Erfindungsbeispiel 1 (sehr niedriger Salzgehalt, kleine Mikroreservoirs)

[0057] 252,6 g freie Base Rotigotin werden in 587,8 g Ethanol 100 % G/G gelöst und mit 222,2 g einer ethanolischen Lösung, enthaltend 25 % G/G Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F 90), 0,11 G/G einer wässrigen Natriumbisulfatlösung (10 % G/G), 0,25 Ascorbylpalmitat und 0,62 % DL- α -Tocopherol gemischt. Zu der homogenen Mischung werden 1692,8 g BIO-PSA Q7 4301 (73 % G/G), 1691,6 g BIO-PSA Q7 4201 (73 % G/G) und 416,3 g Petrolether zugegeben, und alle Komponenten werden zumindest 1 Stunde gerührt, um eine homogene Dispersion zu bekommen.

[0058] Zur Herstellung der Pflastermatrix wird die Dispersion auf eine geeignete Abgabeschicht (z.B. Scotchpak 1022) beschichtet, und die Lösungsmittel werden kontinuierlich in einem Trockenofen bei Temperaturen bis zu 80°C entfernt, um eine arzneistoffhaltige Klebstoffmatrix mit 50 g/m² Beschichtungsgehalt zu bekommen. Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer Rückseitenfolie vom Polyestertyp laminiert, die auf der Innenseite silikonisiert und auf der gegenüberliegenden Seite mit Aluminiumdampf beschichtet ist.

[0059] Die einzelnen Pflaster werden aus dem vollständigen Laminat ausgestanzt und unter Stickstofffluss in Beutel eingeschlossen.

[0060] Das in der Matrix enthaltene Rotigotin wurde nach 3 Stunden in dem Arzneistofflösungstest gemäß dem in der USP beschriebenen "Paddle over Disk"-Verfahren unter den oben beschriebenen Bedingungen quantitativ freigesetzt. Dieses Ergebnis zeigt an, dass das erhaltene TDS vollständig frei von Rotigotin-Hydrochlorid war.

[0061] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs in dem TDS war etwa 10 μ m mit typischen Größen im Bereich von 5 bis 35 μ m. Ein Mikroskopbild des erhaltenen TDS ist in [Fig. 5](#) gezeigt.

Vergleichsbeispiel 1 (hoher Salzgehalt, kleine Mikroreservoirs)

[0062] 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 NaH₂PO₄ × 2H₂O in 298,5 g Wasser) zugegeben. Unlösliche oder ausgefällte Feststoffe wurden von der Mischung durch Filtration abgetrennt. Der Filter wurde mit 964 g Ethanol (96 %) gespült, um eine teilchenfreie ethanolische Lösung von Rotigotin im Wesentlichen in Form der freien Base zu erhalten.

[0063] Die Rotigotinlösung (6150 g) in Ethanol (30 % G/G) wurde mit 407 g Ethanol (96 %) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit 1738,8 g einer ethanolischen Lösung, enthaltend 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 90F), 0,11 Gew.-% wässriger Natriumbisulfatlösung (10 Gew.-%), 0,25 Gew.-% Ascorbylpalmitat und 0,62 Gew.-% DL- α -Tocopherol bis zur Homogenität gemischt. Zu der Mischung wurden 13240 g eines aminbeständigen Siliconklebstoffs mit hoher Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4301, hergestellt durch Dow Corning) (73 Gew.-%ige Lösung in Heptan), 13420 g eines aminbeständigen Siliconklebstoffs mit mittlerer Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4201, hergestellt durch Dow Corning) (72 Gew.-%ige Lösung in Heptan), und 3073 g Petrolether zugegeben, und alle Komponenten wurden gerührt, bis eine ho-

mogene Dispersion erhalten wurde.

[0064] Die Dispersion wurde auf eine geeignete Abgabeschicht (SCOTHPAK® 1022) mit einer geeigneten Rakel beschichtet, und die Lösungsmittel wurden kontinuierlich in einem Trockenofen bei Temperaturen bis zu 80°C über etwa 30 Minuten entfernt, um eine wirkstoffhaltige Klebstoffmatrix von 50 g/m² Beschichtungsgewicht zu erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wurde mit einer Rückseitenfolie vom Polyester (SCOTHPAK® 1109) laminiert. Die einzelnen Pflaster wurden aus dem vollständigen Laminat in den gewünschten Größen (z.B. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) ausgestanzt und unter einem Stickstoffstrom in Beutel eingeschlossen.

[0065] Nur ungefähr 95 % des in der Matrix enthaltenen Rotigotins wurden nach 3 Stunden in dem Arzneistofflösungstest gemäß dem in der USP beschriebenen "Paddle over Disk"-Verfahren, unter Verwendung der oben beschriebenen Bedingungen freigesetzt. Daher enthielt das erhaltene TDS ungefähr 5 % (G/G) protoniertes Rotigotin.

[0066] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs in dem TDS war ungefähr 15 µm mit typischen Größen im Bereich von 10 bis 20 µm.

Vergleichsbeispiel 2 (hoher Salzgehalt, große Mikroreservoirs)

[0067] 150 g Rotigotin-Hydrochlorid wurden zu einer Lösung von 17,05 g NaOH in 218 g Ethanol (96 %) gegeben. Die resultierende Mischung wurde ungefähr 10 Minuten gerührt. Dann wurden 23,7 g Natriumphosphatpufferlösung (8,35 g Na₂HPO₄ × 2H₂O und 16,07 g NaH₂PO₄ × 2H₂O in 90,3 g Wasser) zugegeben. Unlösliche oder ausgefällte Feststoffe wurden von der Mischung durch Filtration abgetrennt. Der Filter wurde mit 60,4 g Ethanol (96 %) gespült, um eine teilchenfreie ethanolische Lösung von Rotigotin im Wesentlichen in Form der freien Base zu erhalten.

[0068] Die Rotigotinlösung (346,4 g) in Ethanol (35 % G/G) wurde mit 36,2 g Ethanol (96 %) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit 109 g einer ethanolischen Lösung, enthaltend 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 90F), 0,077 Gew.-% wässriger Natriumbisulfidlösung (10 Gew.-%), 0,25 Gew.-% Ascorbylpalmitat und 0,63 Gew.-% DL-α-Tocopherol bis zur Homogenität gemischt. Zu der Mischung wurden 817,2 g eines aminbeständigen Siliconklebstoffs mit hoher Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4301, hergestellt durch Dow Corning) (74 Gew.-%ige Lösung in Heptan), 851,8 g eines aminbeständigen Siliconklebstoffs mit mittlerer Klebrigkeit (BIO-PSA® Q7-4201, hergestellt durch Dow Corning) (71 Gew.-%ige Lösung in Heptan), und 205,8 g Petrolether (Heptan) zugegeben, und alle Komponenten wurden gerührt,

bis eine homogene Dispersion erhalten wurde.

[0069] Die Dispersion wurde auf eine geeignete Abgabeschicht (SCOTHPAK® 1022) mit einer geeigneten Rakel beschichtet, und die Lösungsmittel wurden kontinuierlich in einem Trockenofen bei Temperaturen bis zu 80°C über etwa 30 Minuten entfernt, um eine wirkstoffhaltige Klebstoffmatrix von 50 g/m² Beschichtungsgewicht zu erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wurde mit einer Rückseitenfolie vom Polyester (SCOTHPAK® 1109) laminiert. Die einzelnen Pflaster wurden aus dem vollständigen Laminat in den gewünschten Größen (z.B. 10 cm², 20 cm², 30 cm²) ausgestanzt und unter einem Stickstoffstrom in Beutel eingeschlossen.

[0070] Aufgrund der großen Mikroreservoirs in der Matrix des TDS war es möglich, die Rotigotinsalze durch direkten Kontakt mit dem Lösungsmedium zu lösen. Daher war es nicht möglich, die Menge der protonierten Form von Rotigotin zu bestimmen. Dies weist darauf hin, dass der maximale Durchmesser der Mikroreservoirs größer war als die Dicke der Matrix.

[0071] Die mittlere Größe der Mikroreservoirs im TDS war ungefähr 50 µm mit typischen Größen im Bereich von 20 bis 90 µm. Ein Mikroskopbild des erhaltenen TDS ist in [Fig. 4](#) gezeigt.

[0072] Da Rotigotin aus Rotigotin-Hydrochlorid in einer der von Vergleichsbeispiel 1 ähnlichen Weise freigesetzt wurde, kann man folgern, dass das erhaltene TDS auch 5 % (G/G) Rotigotin in seiner protonierten Form enthielt.

Vergleichsbeispiel 3 (Formulierung vom Acrylattyp)

[0073] Eine Mischung von 50,0 g Rotigotin-Hydrochlorid und 28,6 g Natriumtrisilicat in 95 g Methylketon wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 17,9 g Oleinalkohol, 128,6 g einer Klebstofflösung vom Acrylsäuretyp (51,4 % G/G in Ethylacetat; Handelsname: Durotak® 387-2287 von National Starch & Chemical), 33,0 g EUDRAGIT® E100 (von Roehm Pharma) (50 % G/G-Lösung in Ethylacetat) und 45,0 g Ethylacetat zugegeben, und die Masse wurde mechanisch homogenisiert.

[0074] Die Dispersion wurde auf eine geeignete silicisierte Prozessfolie (Hostaphan® RN 100) beschichtet, und die Lösungsmittel wurden bei 50°C über 30 Minuten verdampft, wodurch ein Matrixgewicht von 60 g/m² erhalten wurde. Der trockene Film wurde mit einer geeigneten Polyesterfolie (Hostaphan® RN 15) laminiert. Einzelne Pflaster mit einer gewünschten Größe (von z.B. 20 cm²) wurden aus dem resultierenden Laminat ausgestanzt und unter Stickstofffluss in Beutel eingeschlossen.

Beispiel 2

In vivo-Arzneistoffabsorptionstest

[0075] Um die Absorption des aminfunktionellen Arzneistoffs durch die menschliche Haut zu beobachten, wurde das folgende Experiment durchgeführt. Der Test wurde mit dem in Beispiel 1 sowie in Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhaltenen TDS durchgeführt.

[0076] Das Plasmakonzentrationszeitprofil zu unterschiedlichen Testzeiten wurde in einer pharmakokinetischen Studie bestimmt, die (A) 14 gesunde männliche Personen (TDS von Vergleichsbeispielen 2 und 3) bzw. (B) 30 gesunde männliche Personen (TDS von Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1) einbezog. Die Studien wurden durchgeführt, indem ein offenes Einzeldosisrandomisiertes (B) Zweiwege- oder (A) Dreiwege-cross-over-Design befolgt wurde.

[0077] Einzelne Konzentrationen von Rotigotin wurden mittels Flüssigkeitschromatographie und Massenspektroskopie bestimmt. Der untere Grenzwert der Quantifizierung (lower limit of quantification; LOQ) betrug 10 pg/ml.

[0078] Die Arzneistoffabsorption wurde aus den Plasmakonzentrationsdaten gemäß dem Wagner-Nelson-Verfahren (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (Hrsg.) "Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data" in Clinical Pharmacokinetics, S. 480–483, Williams & Wilkins, 1995) berechnet, 100 % = Asorptionsrate nach 48 Stunden; die Pflasterapplikationszeit betrug 24 Stunden.

[0079] Ein Vergleich des Flusses über die menschliche Haut für die unterschiedlichen untersuchten TDS ist in [Fig. 1](#), [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigt.

[0080] In [Fig. 1](#) wird die Rotigotinabsorption aus der in Beispiel 1 erhaltenen Probe, enthaltend kein Salz (O), mit der in Vergleichsbeispiel erhaltenen Probe, enthaltend ungefähr 5 % (G/G) Rotigotin-Hydrochlorid (•), verglichen. Der Vergleich in [Fig. 1](#) zeigt eindeutig, dass die Arzneistoffabsorption nach der Pflasterapplikation von dem restlichen Salzgehalt in der semipermeablen Matrix abhängt und durch Reduktion der in der Matrix vorhandenen Menge der protonierten Form des aminfunktionellen Arzneistoffs signifikant verbessert wird.

[0081] [Fig. 2](#) zeigt den Einfluss der Größenverteilung der Mikroreservoirs, die in der semipermeablen Matrix verteilt sind, durch Vergleich der in Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen Probe mit einer mittleren Mikroreservoirgröße von ungefähr 15 µm und typischen Größen zwischen 10 und 20 µm (•) mit der in Vergleichsbeispiel 2 erhaltenen Probe mit einer mittleren Mikroreservoirgröße von ungefähr 50 µm und typi-

schen Größen zwischen 20 und 90 µm (▲). Aus diesem Vergleich kann abgeleitet werden, dass die Reduktion der Größe der Matrixreservoirs den Fluss über die menschliche Haut signifikant erhöht.

[0082] Ein Vergleich zwischen dem TDS von Beispiel 1 (O) und Vergleichsbeispiel 2 (▲) ist in [Fig. 3](#) gezeigt. Dieser Vergleich weist eindeutig darauf hin, dass der Fluss über die menschliche Haut durch Reduktion des Salzgehalts und Verringerung der Größe der Mikroreservoirs signifikant gesteigert wird.

Beispiel 3

In vitro-Diffusionsexperiment mit transdermalen Arzneimittellabgabesystemen

[0083] Der Test wurde mit einem Sandwich aus aufeinanderfolgend einer tragenden Trennmembran, Haut und dem 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 durchgeführt wird; die Akzeptorflüssigkeit wurde in Röhrchen in einem Fraktionssammler gesammelt; und die Fraktionen wurden auf ihren Gehalt an Rotigotin analysiert. Der Fluss an Wirkstoff durch die Haut wurde durch Korrektur des Einflusses der Trennmembran berechnet.

[0084] Die in Tanojo et al. beschriebene Diffusionszelle (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) wurde verwendet, um das Experiment durchzuführen.

[0085] Ein Kolben, enthaltend die Akzeptorflüssigkeit, und die zusammengebauten Diffusionszellen wurden in ein temperaturkontrolliertes Wasserbad (32,0 ± 0,5°C) gestellt. Die Akzeptorflüssigkeit wurde kontinuierlich aus dem Kolben durch PTFE-Schläuche mittels einer peristaltischen Pumpe gepumpt, durch die Diffusionszellen geführt, wo die Diffusion stattfindet, und dann über PTFE-Schläuche zu den Teströhrchen, die in einem Fraktionssammler gestellt waren, transportiert.

[0086] Die benötigte Anzahl an Scheiben wurde unter Verwendung eines Kreismessers aus dem TDS ausgestanzt. Menschliche Epidermis, herausgeschnitten auf eine Dicke von 200 bis 300 µm aus frischer Donorhaut (Lagerung ≤ 36 Stunden bei 4°C) mit einem Dermatome (als Haut bezeichnet) wurde auf Laborfilm in Petrischalen ausgebreitet. Unter Verwendung des Kreismessers wurde die benötigte Anzahl an Scheiben ausgestanzt. Eine Scheibe Membran wurde auf jeder Zelloberfläche zentriert. Die Hautscheiben wurden auf die Membranscheiben auf den Zelloberflächen mit der Hilfe von Zangen ausge-

breitet. Eine Scheibe des TDS wird auf jede Zelle aufgebracht, und die Zellen wurden zusammengebaut. Das Experiment wurde dann auf eine Weise durchgeführt, die der in Tanojo et al. oben beschriebenen ähnelt.

[0087] Anschließend wurden die die gesammelte Fraktion enthaltenden Röhrchen gewogen, und der Gehalt jedes Röhrchen wurde unter Verwendung von HPLC analysiert.

[0088] Dieses Experiment wurde für das TDS von Beispiel 1 sowie Vergleichsbeispielen 2 und 3 durchgeführt.

[0089] [Fig. 6](#) zeigt das in vitro-Hautpermeationsprofil für das TDS von Beispiel 1 (•), verglichen mit dem TDS von Vergleichsbeispiel 2 (O).

[0090] [Fig. 7](#) zeigt das in vitro-Hautpermeationsprofil für das TDS von Beispiel 1 (•), verglichen mit dem Acrylat-TDS von Vergleichsbeispiel 3 (O).

[0091] Es wird aus den erhaltenen Daten klar, dass der Fluss über die menschliche Haut durch Kontrolle der Größe der Mikroreservoir in dem TDS signifikant gesteigert werden kann, während gleichzeitig eine semipermeable Matrix bereitgestellt wird, die für die freie Base des aminfunktionellen Arzneistoffe hoch permeabel ist, während sie für seine protonierte Form impermeabel ist.

Patentansprüche

1. Transdermales Abgabesystem (transdermal delivery system; TDS), umfassend eine gegenüber den Bestandteilen der Matrix inerte Rückschicht, eine selbstklebende Matrix, enthaltend einen aminfunktionellen Arzneistoff und eine/ein Schutzfolie oder Blatt, die/das vor dem Gebrauch entfernt wird,

dadurch gekennzeichnet, dass

die selbstklebende Matrix aus einem festen oder halbfesten semipermeablen Polymer besteht,

(1) in das ein aminfunktioneller Arzneistoff in seiner freien Basenform eingeschlossen wurde,

(2) das mit dem aminfunktionellen Arzneistoff gesättigt ist und besagten Arzneistoff als Vielzahl an Mikroreservoirien innerhalb der Matrix enthält,

(3) das für die freie Base des aminfunktionellen Arzneistoff sehr durchlässig ist,

(4) das für die protonierte Form des aminfunktionellen Arzneistoffs undurchlässig ist,

(5) wobei der maximale Durchmesser der Mikroreservoir kleiner als die Dicke der Matrix ist.

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

3. TDS gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch ge-

kennzeichnet, dass der aminfunktionelle Arzneistoff einen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten $\log P \geq 2,8$ bei pH 7,4 hat.

4. TDS gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der aminfunktionelle Arzneistoff einen pKa von 7,4 bis 8,4 hat.

5. TDS gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der aminfunktionelle Arzneistoff ein Dopamin D2-Rezeptor-Agonist ist.

6. TDS gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Dopamin D2-Rezeptor-Agonist eine Aminotetralinverbindung ist.

7. TDS gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminotetralinverbindung Rotigotin ist.

8. TDS gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der aminfunktionelle Arzneistoff ein anticholinerges Arzneistoff ist.

9. TDS gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der anticholinerge Arzneistoff Oxybutynin ist.

10. TDS gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die selbstklebende Matrix frei von Teilchen ist, die Salze des aminfunktionellen Arzneistoffs an der TDS/Hautgrenzfläche absorbieren können.

11. TDS gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix einen auf Druck reagierenden Klebstoff vom Silicontyp umfasst.

12. TDS gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix zwei oder mehr auf Druck reagierende Klebstoffe vom Silicontyp als Hauptklebstoffbestandteile umfasst.

13. TDS gemäß Anspruch 12, worin der auf Druck reagierende Klebstoff vom Silicontyp eine Mischung aus einem auf Druck reagierenden vom Silicontyp mit hoher Klebkraft, umfassend Polysiloxan mit einem Harz, und einem auf Druck reagierenden Klebstoff vom Silicontyp mit mittlerer Klebkraft, umfassend Polysiloxan mit einem Harz, ist.

14. TDS gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung in der Therapie.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

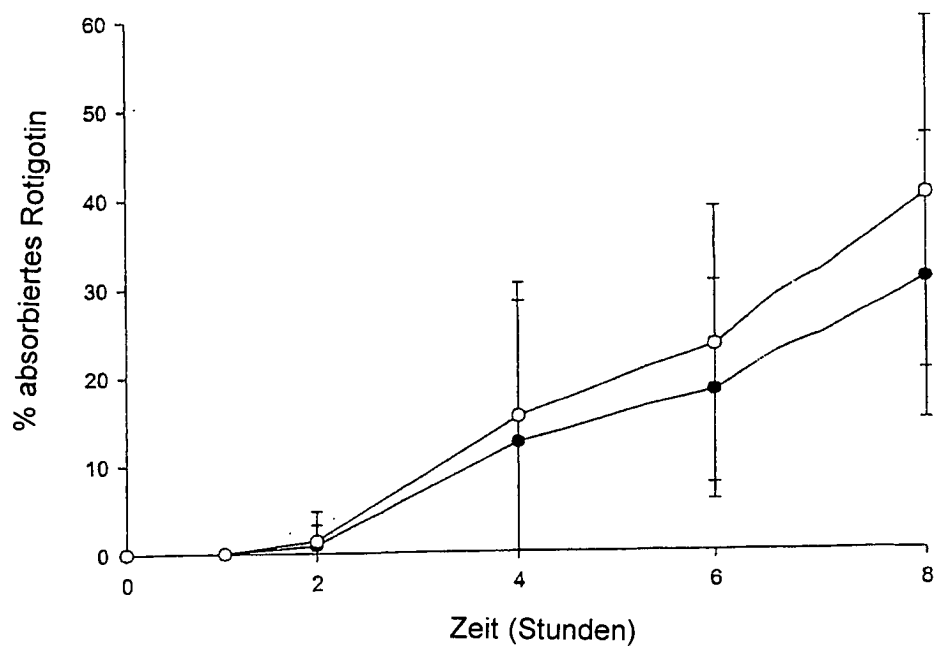


Fig. 2

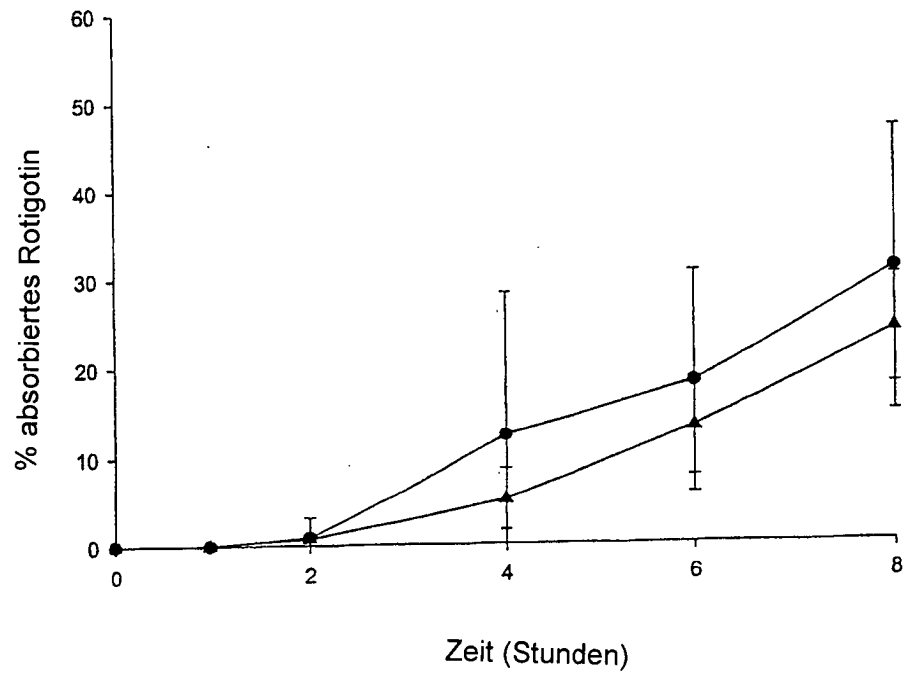


Fig. 3

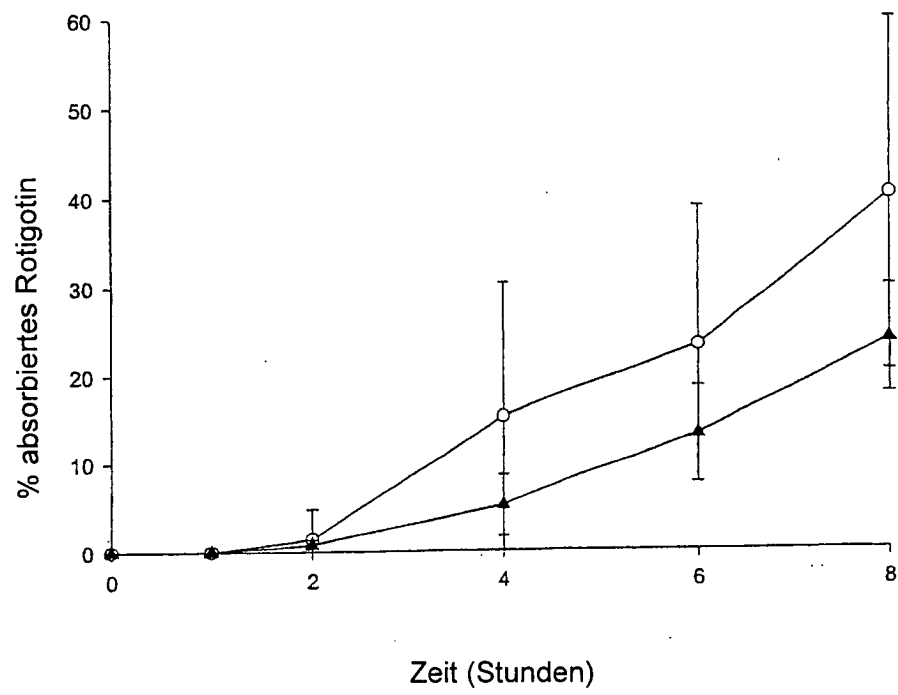


Fig. 4

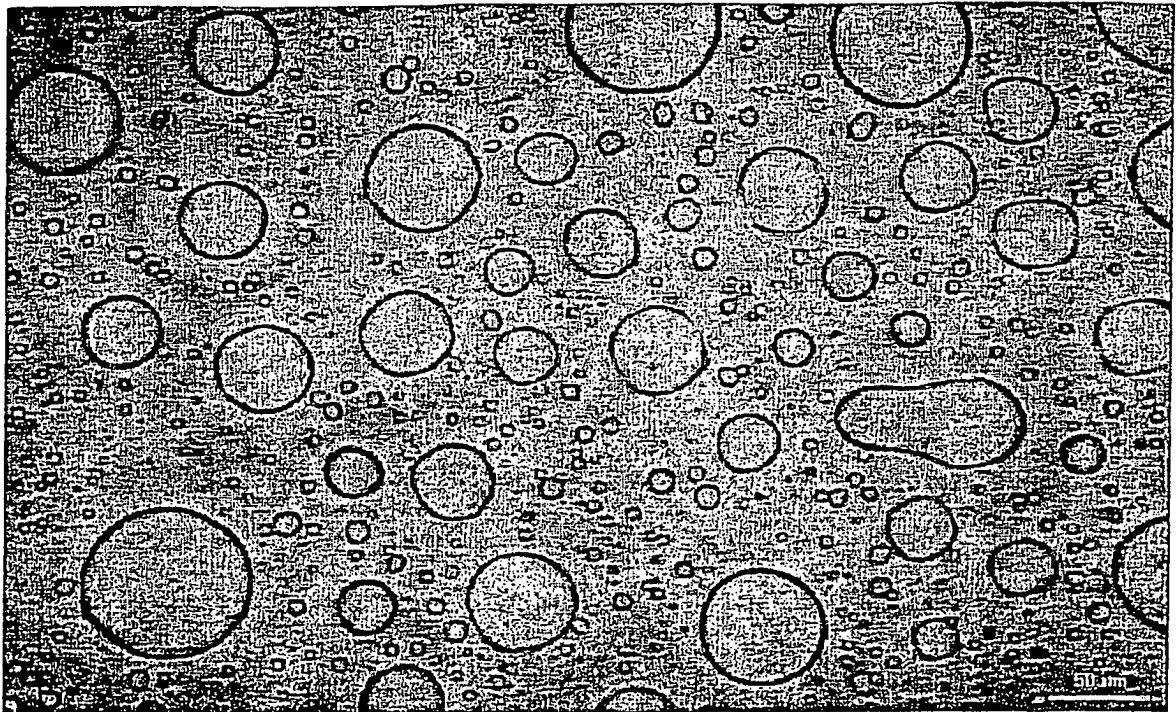


Fig. 5

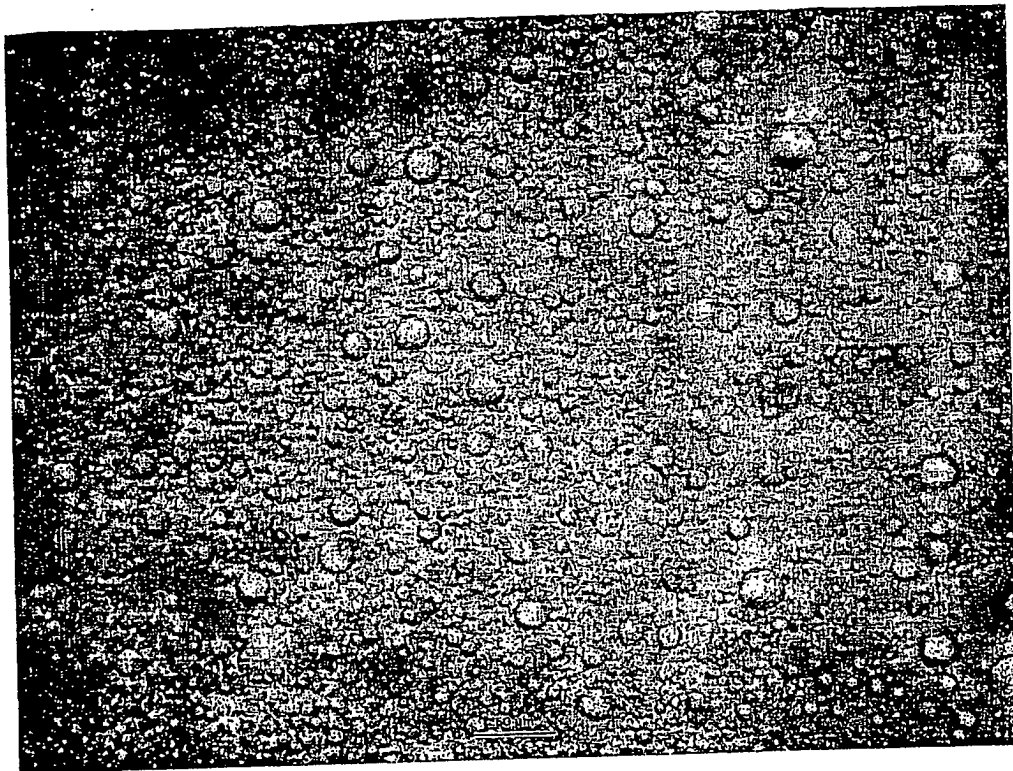


Fig. 6

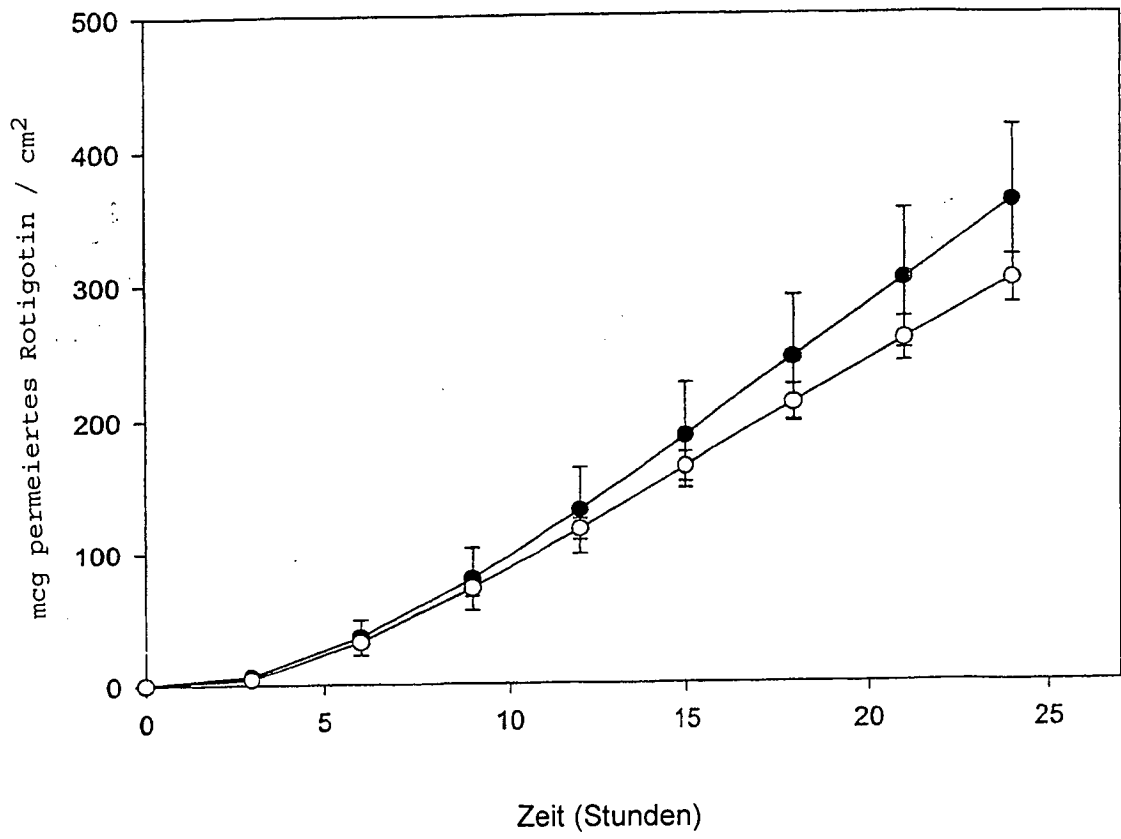


Fig. 7

