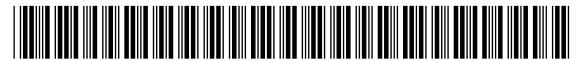




(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 202 21 841 U1 2008.06.26

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: 202 21 841.4

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61L 15/44 (2006.01)

(22) Anmeldetag: 15.03.2002

(67) aus Patentanmeldung: EP 07 01 0050.8

(47) Eintragungstag: 21.05.2008

(43) Bekanntmachung im Patentblatt: 26.06.2008

(30) Unionspriorität:

60/276,837 16.03.2001 US

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:

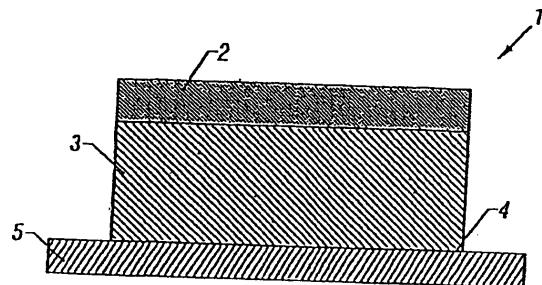
Alza Corp., Mountain View, Calif., US

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl

(57) Hauptanspruch: Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl durch die Haut, bestehend aus:

- (a) einer Trägerlage,
- (b) einem auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei der Vorrat eine einphasige Polymerzusammensetzung aus einem Polyacrylat-Klebstoff mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten und Vinylacetat-Einheiten, frei von ungelösten Bestandteilen, frei von Penetrationsbeschleunigern und frei von Vernetzern umfasst, mit einem Anteil an Fentanyl, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, und
- (c) einer abziehbaren Schutzfolie, wobei der Vorrat eine Dicke von 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) hat.



**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und ein Pflaster zum transdermalen Verabreichen von Fentanyl und Analogstoffen desselben für analgetische Zwecke. Im einzelnen betrifft die Erfindung ein untersättigtes Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl und Analogstoffen desselben an eine Person über einen ausgedehnten Zeitraum durch die Haut.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Fentanyl und dessen Analogstoffe, wie Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil, Trentanil und dergleichen sind wirksame synthetische Opiate, welche ihre Wirksamkeit sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin erwiesen haben. In der Humanmedizin haben Alfentanil, Fentanyl, Remifentanil und Sufentanil die gesetzliche Zulassung zur Anwendung als allgemeine Anästhetika erhalten. Ein Fentanyl enthaltender Lutscher für die orale transmucosale Verabreichung sowie ein Fentanyl enthaltendes Transdermal-Pflaster wurden als Schmerzmittel zur Behandlung chronischer Schmerzen zugelassen.

**[0003]** Die transdermale Verabreichung dieser Verbindungen zur Behandlung sowohl akuter als auch chronischer Schmerzen wurde bereits vorgeschlagen, und es gibt zahlreiche Patente, welche verschiedene Wege der transdermalen Verabreichung von Fentanyl und dessen Analogstoffen beschreiben. Die folgenden US-Patente mit den Nummern 4,466,953; 4,470,962; 4,588,580; 4,626,539; 5,006,342; 5,186,939; 5,310,559; 5,474,783; 5,656,286; 5,762,952; 5,948,433; 5,985,317; 5,958,446; 5,993,849; 6,024,976; 6,063,399 und 6,139,866 werden als repräsentativ angesehen und auf sie wird hierin ausdrücklich Bezug genommen. Diese Patente beschreiben, daß Fentanyl momentan aus einer Salbe, Creme oder einem Transdermal-Pflaster verabreicht werden kann.

**[0004]** Ein Transdermal-Pflaster ist typischerweise eine kleine klebende Bandage, welche den anzugebenden Wirkstoff enthält, und diese Bandagen können verschiedene Formen haben. Der einfachste Typ ist ein Klebe-Monolith, welcher einen Wirkstoffvorrat auf einem Träger umfaßt. Der Vorrat wird typischerweise von einem pharmazeutisch akzeptablen druckempfindlichen Klebstoff gebildet, aber in einigen Fällen kann er auch aus einem nicht klebenden Material geformt sein, dessen Haut-Kontaktfläche mit einer dünnen Schicht eines geeigneten Klebstoffes versehen ist. Die Geschwindigkeit, mit welcher der Wirkstoff dem Patienten von diesen Pflastern verabreicht wird, kann bezüglich der Durchlässigkeit der Haut für den Wirkstoff von Person zu Person sowie von Hautstelle zu Hautstelle variieren.

**[0005]** Komplexere Pflaster sind Mehrfachlaminate oder Pflaster mit Flüssigkeitsvorrat, in welchen zwischen dem Wirkstoffvorrat und dem die Haut kontaktierenden Klebstoff eine die Wirkstoff-Freisetzung steuernde Membran angeordnet ist. Diese Membran dient dazu, die Auswirkungen von Variationen der Hautdurchlässigkeit durch Herabsetzung der „in vitro“-Abgaberate des Wirkstoffes aus dem Pflaster zu vermindern. Dieser Pflastertyp wird allgemein bevorzugt, wenn ein hoch wirksamer Wirkstoff verabreicht wird, aber er hat den Nachteil, gewöhnlich eine größere Hautfläche abzudecken, als wenn mittels eines monolithischen Pflasters die gleiche Wirkstoff-Verabreichungsrate erreicht werden soll.

**[0006]** Der Wirkstoffvorrat der Transdermal-Pflaster kann den Wirkstoff entweder vollständig gelöst im Vorrat enthalten (untersättigte Pflaster siehe beispielsweise die US-Patente Nr. 4,704,282; 4,725,439; 4,867,982; 4,908,027; 5,004,610; 5,152,997; 5,164,190; 5,342,623; 5,344,656; 5,364,630; 5,462,745; 5,633,008 und 6,165,497) oder er kann einen Überschuß ungelösten Wirkstoffes über dessen Sättigungskonzentration hinaus enthalten (Depot-Pflaster). Da die Transdermal-Pflaster den Wirkstoff mittels Diffusion durch die Haut hindurch zuführen, wird die Abgaberate des Wirkstoffes aus dem Pflaster durch das Fick'sche Gesetz bestimmt und ist proportional zum Sättigungsniveau des Wirkstoffes im Vorrat.

**[0007]** Bei einem Depot-Pflaster ermöglicht es der Wirkstoff-Überschuß, den Vorrat nach dem Anbringen des Pflasters im gesättigten Zustand zu halten, und er kann den Wirkstoff mit der höchsten Rate abgeben, so lange der Überschuß besteht. Ein untersättigtes Pflaster wird typischerweise eine ständige Abnahme des Sättigungsgrades des Wirkstoffes im Vorrat aufweisen, und die Verabreichungsrate des Wirkstoffes neigt dazu, sich während des Gebrauches kontinuierlich zu verringern. Daher werden Depotpflaster vorzugsweise dort angewandt, wo eine relativ konstante Wirkstoff-Verabreichungsrate gewünscht wird, aber die Anwesenheit von ungelöstem Wirkstoff oder anderer Bestandteile in einem Pflaster kann bei der Lagerung sowie beim Gebrauch Stabilitäts- und andere Probleme aufwerfen.

**[0008]** Fentanyl und dessen Analogstoffe sind wirksame Opiate mit relativ schmalen therapeutischen Indizes. Sie sind wirksame Mittel, bei denen relativ geringe Konzentrationen des Wirkstoffes im Blut ausreichen, um den gewünschten Effekt hervorzurufen. Die Eigenschaft des schmalen therapeutischen Index bedeutet, daß der therapeutische Effekt nur in einem schmalen Konzentrationsbereich erzielt wird; Konzentrationen unter diesem Bereich sind unwirksam und Konzentrationen über diesem Bereich sind mit ernsthaften, im Falle von Opiaten potentiell tödlichen, Nebenwirkungen verbunden. Diese Eigenschaftskombination, verbunden mit Variationen der Reaktionen auf Opiat-Schmerzmittel von Patient zu Patient erfordern äußerste Vorsicht bei der Verabreichung von Opiat-Wirkstoffen.

**[0009]** Wegen der breiten Variation der individuellen Pharmakokinetik (beispielsweise der Wirkstoff-Auscheidungsrate) sowie der pharmakodynamischen Reaktionen auf Opiate (beispielsweise der Art der Schmerzen und der mit einer Überdosis verbundenen Gefahr) müssen die Patienten typischerweise aufwärts titriert werden, um die geeignete Dosis zu bestimmen. Dies bedeutet, daß bei einem Patienten mit einer Dosis begonnen wird, von der erwartet wird, daß sie sicher ist, und dann wird die Dosis allmählich erhöht, bis eine angemessene Schmerzfreiheit erreicht ist. Da mit der Zeit sowohl die Toleranz für Opiate als auch die Schwere der Schmerzen zunehmen können, können für das Schmerzmanagement die Dosen nachfolgend erhöht und/oder durch Dosen anderer Schmerzmittel ergänzt werden. Zusätzlich benötigen manche Patienten Notfallgaben eines anderen Opiates für anfallartige Schmerzzunahme parallel zur ihrer Basisbehandlung durch Transdermal-Opiate. US 5,588,580 beschreibt Transdermal-Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl oder seinen Derivaten, wobei eine Wirkstoffvorrat-Zusammensetzung ein wäßriges oder nicht-wäßriges gelbildendes System umfaßt, umfassend jeweils Ethanol, Wasser und einen Gelbildner oder Polyisobutylen, plastifiziert mit Mineralöl. WO 02/26217 beschreibt Transdermal-Pflaster, umfassend einen Vorrat und eine Trägerlage zur Zuführung von Fentanyl über eine Zeitdauer von 4–14 Tagen.

**[0010]** Obwohl die Transdermal-Verabreichung von Fentanyl und dessen Analogstoffen unter Anwendung der oben beschriebenen verschiedenen Typen von Transdermal-Pflastern schon in großer Zahl vorgeschlagen wurde, hat gegenwärtig nur ein solches Erzeugnis die gesetzliche Zulassung in den Vereinigten Staaten erhalten. Dieses Erzeugnis, DURAGESIC®, ist ein Pflaster, welches Fentanyl über 3 Tage verabreicht, und ist zur Behandlung chronischer Schmerzen bestimmt, im Gegensatz zu postoperativen und anderen akuten Schmerzen. Eine Kopie der Etikettierung, welche diese Pflaster und seinen Gebrauch beschreibt, wird hier durch Bezugnahme ausdrücklich aufgenommen (Physicians Desk Reference, 56th Edition, 2002, Seiten 1786 bis 1789). Das DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster ist dafür vorgesehen, am Ende der jeweiligen 3-Tages-Periode entfernt und durch ein frisches Pflaster ersetzt zu werden, um Entlastung von chronischen Schmerzen zu bewirken, und es ist beabsichtigt, daß die Dosen mit der Zeit erhöht werden und daß bei Ausbruch von Schmerzen gleichzeitig andere Schmerzmittel angewandt werden können.

**[0011]** Wegen der hohen Wirksamkeit von Fentanyl und wegen des schmalen therapeutischen Index, wurde das DURAGESIC®-Fentanyl-System als ein solches mit gesteuerter Abgaberate und zwar als Depotpflaster mit Flüssigkeitsreservoir desjenigen Typs konzipiert, wie er in den Beispielen 1 bis 4 des US-Patentes Nr. 4,588,580 beschrieben ist.

**[0012]** Wir haben nun festgestellt, daß Fentanyl und seine Analogstoffe von nicht in ihrer Abgaberate gesteuerten, monolithischen, ungesättigten Pflaster mit den nachfolgend beschriebenen Eigenschaften sicher und analytisch wirksam über Perioden von mindestens 3 Tagen abgegeben werden können. Im Ergebnis wird die Herstellung des Pflasters vereinfacht, seine Stabilität verbessert und es wird ein komfortableres, Patienten-freundliches Pflaster bereitgestellt.

**[0013]** Wir haben zugleich auch ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster geschaffen, das mit dem in seiner Abgaberate gesteuerten Flüssigkeitsvorrat-Depot-Transdermal-Fentanyl-Pflaster DURGESIC® bioäquivalent sowie pharmakologisch äquivalent ist.

#### Definitionen

**[0014]** Bei der Beschreibung der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Begriffe verwendet werden, und haben die Bedeutung, wie sie nachfolgend angegeben wird. In dieser Beschreibung sowie in den angefügten Ansprüchen umfassen die Singularformen „ein“ sowie „der“, „die“ bzw. „das“ auch den Plural, sofern der Inhalt nicht klar etwas anderes vorgibt.

**[0015]** Der Begriff „Analogstoff von Fentanyl“ (hier nachfolgend als „Analogstoff“ bezeichnet), wie er hier verwendet wird, betrifft extrem wirksame und effektive Schmerzmittel, wie Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Re-

mifentanil, Sufentanil, Trefentanil und dergleichen.

**[0016]** Der Begriff „Wirkstoff“, wie er hier verwendet wird, betrifft Fentanyl und dessen Analogstoffe.

**[0017]** Der Begriff „untersättigtes Pflaster“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet ein Pflaster, bei welchem die Konzentration des Wirkstoffes unter seiner Löslichkeitsgrenze liegt. Der Wirkstoffvorrat umfaßt eine einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen, in welcher der Wirkstoff und alle anderen Bestandteile in Konzentrationen vorliegen, welche nicht größer und vorzugsweise kleiner sind als die Sättigungskonzentrationen im Vorrat.

**[0018]** Der Begriff „einphasige Polymerzusammensetzung“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Zusammensetzung, in welcher der Wirkstoff und alle anderen Bestandteile in einem Polymer gelöst sind und in Konzentrationen im Vorrat vorhanden sind, welche nicht größer und vorzugsweise kleiner sind als ihre Sättigungskonzentrationen, so daß über einen wesentlichen Anteil der Verabreichungszeit in der Zusammensetzung keine ungelösten Bestandteile vorliegen und alle Bestandteile in Kombination mit dem Polymer eine einzige Phase bilden.

**[0019]** Der Begriff „Bestandteil“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet ein Element im Wirkstoffvorrat einschließlich des Wirkstoffes, wie er oben definiert wurde, aber nicht begrenzt auf diesen, sowie Zusätze, Durchdringungsverstärker, Stabilisatoren, Farbstoffe, Verdünnungsmittel, Plastifikatoren, Klebstoffe, Pigmente, Träger, inerte Füllstoffe, Antioxidantien, Formungsstoffe, Geliermittel, Antireizmittel, Gefäßverengungsmittel und dergleichen.

**[0020]** Der Begriff „Abgaberate-steuerende Membran“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Membran zur Steuerung der Abgaberate, wie sie oben besprochen wurde.

**[0021]** Ein „DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster“ betrifft ein Fentanyl-Pflaster, wie es oben besprochen wurde (siehe auch Physicians Desk Reference, 56th Edition, 2002, Seiten 1786 bis 1789).

**[0022]** Der Begriff „ $C_{max}$ “, wie er hier verwendet wird, bezeichnet den Spitzenwert der Konzentration des Wirkstoffes, d. h. Fentanyl oder dessen Analogstoffe, im Blutplasma.

**[0023]** Der Begriff „standardisierte  $C_{max}$  (ng/ml-cm<sup>2</sup>)“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet die Konzentration  $C_{max}$  (ng/ml) pro Flächeneinheit (cm<sup>2</sup>) des aktiven Wirkstoff-Abgabefläche des Systems, beispielsweise der Fläche des Wirkstoffvorrates.

**[0024]** Der Begriff „normierte  $C_{max}$  (ng/ml-(mg/h))“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet den Wert  $C_{max}$  (ng/ml), dividiert durch die Rate des verabreichten Wirkstoffes (mg/h).

**[0025]** Der Begriff „stationärer Wirkstofffluß“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet den Wirkstofffluß („in vitro“ und „in vivo“) im Bereich von 1 µg/h-cm<sup>2</sup> bis 20 µg/h-cm<sup>2</sup> über einen wesentlichen Teil der Verabreichungszeit.

**[0026]** Der Begriff „Bioverfügbarkeit“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet die Rate und das Ausmaß, in welchem der aktive Inhaltsstoff bzw. die aktive Gruppe aus einem Wirkstoff-Produkt absorbiert und an der Wirkungsstelle verfügbar wird. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß werden durch pharmakokinetische Parameter, wie die Fläche unter der Blut- oder Plasma-Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die Spitzen-Blut- bzw. -Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) des Wirkstoffes ausgedrückt.

**[0027]** Zwei unterschiedliche Erzeugnisse werden als „bioäquivalent“ angesehen, wenn sie, untersucht unter vergleichbaren Versuchsbedingungen, im wesentlichen die gleichen pharmakokinetischen Effekte hervorrufen. Die Bioäquivalenz kann durch verschiedene „in vivo“- und „in vitro“-Verfahren gezeigt werden. Diese Verfahren, geordnet in abnehmender Ordnung der Bevorzugung, umfassen pharmakokinetische, klinische und „in vitro“-Verfahren. Im einzelnen wird die „Bioäquivalenz“ unter Verwendung pharmakokinetischer Meßwerte, wie der Fläche unter der Blut- oder Plasma-Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der Spitzen-Blut- bzw. -Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) des Wirkstoffes unter Anwendung statistischer Kriterien, wie sie später mit weiteren Einzelheiten beschrieben werden, ausgedrückt.

**[0028]** Zwei unterschiedliche Erzeugnisse werden als „pharmakologisch äquivalent“ angesehen, wenn sie, untersucht unter vergleichbaren Versuchsbedingungen, im wesentlichen die gleichen therapeutischen Effekte

hervorrufen, wobei dies an verschiedenen „in vivo“- und „in vitro“-Verfahren dargestellt werden wird, die nachfolgend mit weiteren Einzelheiten beschrieben werden sollen. Die therapeutischen Effekte hängen von verschiedenen Faktoren ab, wie von der Wirksamkeit des Wirkstoffes, der Löslichkeit und dem Diffusionsvermögen des Wirkstoffes in der Haut, der Dicke der Haut, der Konzentration des Wirkstoffes an der Applikationsstelle auf der Haut, der Konzentration des Wirkstoffes im Wirkstoffvorrat und dergleichen, wie es später hierin mit weiteren Details beschrieben werden wird. Im allgemeinen wird die pharmakologische Äquivalenz unter Anwendung solcher Meßwerte, wie die normierte Spitzenkonzentration des Wirkstoffes im Blut oder Plasma, für die Rate des verabreichten Wirkstoffes (d. h. die normierte  $C_{max}$  wie oben definiert) sowie die standardisierte Spitzenkonzentration im Blut oder Plasma pro Flächeneinheit der aktiven Wirkstoff-Abgabe des Systems (d. h. die standardisierte  $C_{max}$  wie oben definiert) demonstriert.

**[0029]** Wenn zwei verschiedenen Erzeugnisse verglichen werden, deren Wirkstoff-Verabreichungsrate proportional zur Größe des Pflasters ist, können die Bioäquivalenz oder die pharmakologische Äquivalenz entweder durch Normierung der Spitzenkonzentration des Wirkstoffes im Blut oder Plasma ( $C_{max}$ ) für die Rate des verabreichten Wirkstoffes (d. h. die normierte  $C_{max}$ ) oder durch Standardisierung der Spitzenkonzentration im Blut oder Plasma pro Flächeneinheit der aktiven Wirkstoff-Abgabe des Systems (d. h. die standardisierte  $C_{max}$ ) festgestellt werden. Wenn jedoch zwei verschiedene Erzeugnisse mit unterschiedlicher Wirkstoff-Verabreichungsrate pro Flächeneinheit verglichen werden, ist es erforderlich, die Spitzenkonzentration des Wirkstoffes im Blut oder Plasma ( $C_{max}$ ) auf der Basis der Rate des verabreichten Wirkstoffes zu normieren, um die Bioäquivalenz bzw. die pharmakologische Äquivalenz festzustellen.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0030]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl, Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil oder Trefentanil durch die Haut zur Verfügung, umfassend:

- (a) eine Trägerlage;
- (b) einen auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei zumindest die die Haut berührende Fläche des Vorrates klebrig ist und der Vorrat einen einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen mit einem Anteil eines Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fentanyl, Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil und Trefentanil umfaßt, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorrat aus einem Polyacrylat-Klebstoff gebildet ist und eine Dicke von 0,0125 mm (0,5 mil) bis 0,1 mm (4 mil) aufweist.

**[0031]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Pflaster zur transdermalen Abgabe von Fentanyl oder dessen Analogstoffen zur Schmerzbekämpfung an eine Person durch deren Haut über einen längeren Zeitraum zur Verfügung. Insbesondere wird durch die vorliegende Erfindung ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster zur transdermalen Abgabe von Fentanyl und Analogstoffen desselben geschaffen mit einer Verabreichungsrate, welche ausreicht, Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Fentanyl, vorzugsweise die basische Form von Fentanyl. Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Sufentanil, vorzugsweise in der basischen Form von Sufentanil.

**[0032]** Nach einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster geschaffen, das mit dem in seiner Abgaberate gesteuerten Flüssigkeitsvorrat-Fentanyl-Depot-Pflaster DURAGESIC® bioäquivalent ist. Nach einem alternativen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster geschaffen, das mit dem in seiner Abgaberate gesteuerten Flüssigkeitsvorrat-Fentanyl-Depot-Pflaster DURAGESIC® pharmakologisch äquivalent ist.

**[0033]** Ein zusätzlicher Aspekt der Erfindung betrifft ein Transdermal-Pflaster zum Verabreichen eines Wirkstoffes durch die Haut, umfassend: (a) eine Trägerlage und (b) einen auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei zumindest die die Haut berührende Fläche des Vorrates klebrig ist und der Vorrat einen einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen mit einem Anteil eines Wirkstoffes umfaßt, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten.

**[0034]** Diese und andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden dem Fachmann beim Studium der nachfolgenden Beschreibung leicht verständlich werden.

## Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0035] [Fig. 1](#) zeigt einen Schnitt durch eine schematische Ansicht einer Ausführungsform eines transdermalen therapeutischen Systems nach der vorliegenden Erfindung.

[0036] [Fig. 2](#) zeigt einen Schnitt durch eine andere Ausführungsform dieser Erfindung.

[0037] [Fig. 3](#) zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl-Pflaster.

[0038] [Fig. 4](#) zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster.

[0039] [Fig. 5](#) zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster.

[0040] [Fig. 6](#) zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster als Funktion der Wirkstoff-Beladung.

[0041] [Fig. 7](#) zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen nach der transdermalen Anwendung verschiedener Fentanyl-Pflaster für 72 Stunden über eine Zeit von insgesamt 96 Stunden nach der Anbringung.

[0042] [Fig. 8](#) zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen nach der transdermalen Anwendung verschiedener Fentanyl-Pflaster für 72 Stunden über eine Zeit von insgesamt 120 Stunden nach der Anbringung.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0043] Bei der Realisierung der vorliegenden Erfindung werden, sofern nicht anders angegeben, herkömmliche Verfahren angewandt, wie sie dem Fachmann bei der pharmazeutischen Erzeugnisentwicklung bekannt sind. Solche Verfahren sind ausführlich in der Literatur erklärt. Siehe beispielsweise Patini, G. A. und Chein, Y. W. sowie Swarbrick, J. und Boylan, J. C., Herausgeber, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Marcel Dekker, Inc. 1999 sowie Gale, R., Hunt, J. sowie Prevo, M., Mathiowitz, E., Herausgeber, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Patches, Passive, New York, J. Wiley & Sons, Inc., 1999.

## Ausführungsarten der Erfindung

[0044] Die vorliegende Erfindung stellt ein Pflaster bereit zur transdermalen Abgabe von Fentanyl sowie Analogstoffen desselben zum Zwecke der Schmerzbekämpfung an einer Person über einen längeren Zeitraum. Insbesondere wird durch die vorliegende Erfindung ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster zur transdermalen Abgabe von Fentanyl und Analogstoffen desselben geschaffen mit einer Verabreichungsrate, welche ausreicht, bei einem Patienten, der dies braucht, Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage und bis zu 7 Tagen aufrechtzuerhalten.

[0045] Nunmehr Bezug nehmend auf die [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) umfaßt eine bevorzugte Ausführungsform des transdermalen monolithischen Pflasters **1** entsprechend dieser Erfindung eine Trägerlage **2**, einem auf der Trägerlage **2** angeordneten Wirkstoff-Vorrat **3**, wobei zumindest eine die Haut kontaktierende Oberfläche **4** des Vorrates **3** klebrig ist, sowie einer abziehbaren Schutzfolie **5**. Der Vorrat **3** umfaßt eine einphasige Polymerzusammensetzung, in welcher der Wirkstoff und alle anderen Bestandteile in Konzentration nicht größer und vorzugsweise kleiner als ihre Sättigungskonzentration im Vorrat **3** vorliegen. Dies ergibt eine Zusammensetzung, in welcher keine ungelösten Bestandteile vorhanden sind. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Vorrat **3** aus einem pharmazeutisch akzeptablen Klebstoff geformt.

[0046] Nunmehr auf [Fig. 2](#) Bezug nehmend ist der Vorrat **3** aus einem Material geformt, das keine genügenden Klebeeigenschaften hat. Bei dieser Ausführungsform eines monolithischen Pflasters **1** kann die Haut-Kontaktfläche **4** des Vorrates **3** mit einer dünnen Klebschicht **6** versehen werden. Der Vorrat **3** ist eine einphasige Polymerzusammensetzung, wie sie zuvor beschrieben wurde.

[0047] Die Trägerlage **2** kann ein atmendes oder dicht schließendes Material sein, umfassend Gewebe, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyurethan, Polyester, Ethylenvinylacetat (EVA), Polyethylen-terephthalat, Polybutylen-terephthalat, beschichtete Papiererzeugnisse, Aluminiumfolie und dergleichen sowie Kombinationen davon. Bei bevorzugten Ausführungsformen besteht die Trägerlage aus Materialien wie Polyethylen geringer Dichte (LDPE), Polyethylen mittlerer Dichte (MDPE) oder Polyethylen hoher Dichte (HDPE), wie beispielsweise SARANEX (Dow Chemical, Midland, MI). Die Trägerlage kann eine monolithische oder

eine Multilaminat-Lage sein. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist die Trägerlage eine Multilaminat-Lage mit einer Anordnung nichtlineare LDPE-/lineare LDPE-Schicht/nichtlineare LDPE-Schicht. Die Trägerlage hat eine Dicke von etwa 0,012 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,125 mm (5 Tausendstel Zoll), vorzugsweise von 0,025 mm (1 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) und besonders bevorzugt von 0,0625 mm (1,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,0875 mm (3,5 Tausendstel Zoll).

**[0048]** Der Wirkstoffvorrat 3 ist auf der Trägerlage angeordnet, wobei zumindest die die Haut kontaktierende Oberfläche der Vorrates klebrig ist.

**[0049]** Der Vorrat ist aus einem pharmazeutisch akzeptablen Polyacrylat-Klebstoff geformt, wie er später mit weiteren Details beschrieben werden wird.

**[0050]** Die Acrylpolymeren umfassen ein Kopolymer oder ein Terpolymer umfassend mindestens zwei oder mehr beispielhaften Komponenten ausgewählt aus der Gruppe welche umfaßt: Acrylsäuren, Alkylacrylate, Methacrylate, kopolymerisierbare Sekundär-Monomere oder Monomere mit funktionellen Gruppen. Beispiele für Monomere umfassen, jedoch ohne Beschränkung auf diese: Acrylsäure, Methacrylsäure, Methoxyethylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, 2-Ethylbutylacrylat, 2-Ethylbutylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat, Tridecylmethacrylat, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylonitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert-Butylaminoethyl-methacrylat, Methoxyethylacrylat, Methoxyethylmethacrylat und dergleichen. Weitere Beispiele geeigneter Acryl-Klebstoffe zur Realisierung der Erfindung sind beschrieben in Satas, „Acrylic Adhesives“, Handbook of Pressure sensitive Adhesive Technology, 2. Aufl., S. 396 bis 456 (D. Satas, Hrsg.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Die Acryl-Klebstoffe sind handelsüblich (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ; Solutia, MA). Weitere Beispiele von Klebstoffen auf Polyacrylat-Basis sind nachfolgend durch Erzeugnisnummern identifiziert, hergestellt von der Firma National Starch (Erzeugnis-Liste 2000): 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-5216, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87-9301 und 87-5298.

**[0051]** Die Acryl-Polymeren umfassen vernetzte und nicht vernetzte Polymere. Die Polymere werden nach bekannten Verfahren vernetzt, um die gewünschten Polymere herzustellen. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Klebstoff ein Polyacrylat-Klebstoff mit einer Glasübergangs-Temperatur ( $T_g$ ) von weniger als –10°C, vorzugsweise mit einer Glasübergangs-Temperatur  $T_g$  von etwa –20°C bis etwa –30°C. Das Molekulargewicht des Polyacrylat-Klebstoffes, ausgedrückt als Gewichtsdurchschnitt (MW), liegt vor der Durchführung jeglicher Vernetzungsreaktionen allgemein im Bereich von 25.000 bis 10.000.000, vorzugsweise von 50.000 bis etwa 3.000.000 und insbesondere von 100.000 bis 1.000.000. Nach der Vernetzung geht der MW gegen unendlich, wie es denjenigen bekannt ist, die sich mit der Polymerchemie befassen.

**[0052]** Wie oben diskutiert, enthält der Vorrat 3 eine einphasige Polymerzusammensetzung, frei von ungelösten Bestandteilen und mit einem Anteil an Wirkstoff, welcher ausreicht, bei einem Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten. Der Wirkstoff wird aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Fentanyl und dessen Analogstoffe, wie Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil, Trefentanil und dergleichen. Bei bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Wirkstoffvorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes, besonders bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes und noch weiter bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> des Wirkstoffes. Der Wirkstoff sollte in dem Polymer löslich sein, das den Vorrat 3 in einer Weise bildet, die weiter unten besprochen werden wird. Bei bevorzugten Ausführungsformen liegt der Wirkstoff in der basischen Form vor, wobei die bevorzugten Wirkstoffe Fentanyl oder Sufentanil sind. Bei besonders bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Wirkstoffvorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl, besonders bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl und noch weiter bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl, wobei das Fentanyl in einer basischen Form vorliegt und vollständig gelöst ist. Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Wirkstoffvorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, besonders bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, noch weiter bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil und sogar noch

weiter bevorzugt etwa 0,25 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, wobei das Sufentanil in einer basischen Form vorliegt und vollständig gelöst ist.

**[0053]** Das Material, welches den Vorrat 3 bildet, hat eine Löslichkeit für den Wirkstoff von etwa 1 Masse-% bis etwa 25 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung, vorzugsweise von etwa 2 Masse-% bis etwa 15 Masse-%, weiter bevorzugt von etwa 4 Masse-% bis etwa 12 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 6 Masse-% bis etwa 10 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung. Der Vorrat 3, mit oder ohne Klebschicht 6, hat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll), vorzugsweise von etwa 0,025 mm (1 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,0875 mm (3,5 Tausendstel Zoll), weiter bevorzugt von etwa 0,0375 mm (1,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,075 mm (3 Tausendstel Zoll) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,04 mm (1,6 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,05 mm (2 Tausendstel Zoll). Bei den bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Fentanyl, vorzugsweise in der basischen Form, wobei das den Vorrat 3 bildende Material ein Löslichkeit für Fentanyl hat von etwa 1 Masse-% bis etwa 25 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung, vorzugsweise von etwa 3 Masse-% bis etwa 15 Masse-%, weiter bevorzugt von etwa 5 Masse-% bis etwa 12 Masse-% und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 7 Masse-% bis etwa 10 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung. Der Vorrat 3, mit oder ohne Klebschicht 6, hat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll), vorzugsweise von etwa 0,025 mm (1 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,075 mm (3 Tausendstel Zoll), weiter bevorzugt von etwa 0,0375 mm (1,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,0625 mm (2,5 Tausendstel Zoll) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,04 mm (1,6 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,05 mm (2 Tausendstel Zoll). Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Sufentanil, vorzugsweise in der basischen Form, wobei das den Vorrat 3 bildende Material ein Löslichkeit für Sufentanil hat von etwa 1 Masse-% bis etwa 25 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung, vorzugsweise von etwa 3 Masse-% bis etwa 15 Masse-%, weiter bevorzugt von etwa 5 Masse-% bis etwa 12 Masse-% und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 7 Masse-% bis etwa 10 Masse-% der gesamten Polymerzusammensetzung. Der Vorrat 3, mit oder ohne Klebschicht 6, hat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll), vorzugsweise von etwa 0,025 mm (1 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,075 mm (3 Tausendstel Zoll), weiter bevorzugt von etwa 0,0375 mm (1,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,0625 mm (2,5 Tausendstel Zoll) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,04 mm (1,6 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,05 mm (2 Tausendstel Zoll).

**[0054]** Bei weiteren zusätzlichen Ausführungsformen kann der Vorrat 3 wahlweise zusätzliche Bestandteile enthalten, wie Additive, Durchlässigkeitsverstärker, Stabilisatoren, Farbstoffe, Verdünner, Plastifizierer, Klebstoffe, Pigmente, Träger, inerte Füllstoffe, Antioxidantien, Formungsstoffe, Gelierungsmittel, Anti-Reizmittel, Gefäßverengungsmittel und andere Materialien, welche für Transdermal-Anwendungen allgemein bekannt sind, vorausgesetzt, diese Materialien sind in dem Vorrat unterhalb der Sättigungskonzentration vorhanden.

**[0055]** Beispiele für Durchlässigkeitsverstärker umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Fettsäureester des Glycerins, wie diejenigen der Caprinsäure, der Caprylsäure, der Dodecylsäure und der Ölsäure; Fettsäureester von Isosorbid, Sucrose, Polyethylenglycol; Caproyl-Milchsäure, Laureth-2; Laureth-2-acetat; Laureth-2-benzoat; Laureth-3-carboxylsäure; Laureth-4; Laureth-5-carboxylsäure; Oleth-2; Glyceryl-pyroglutamat-oleat; Glyceryloleat; N-Lauroylsarcosin; N-Myristol-sarcosin; N-Octyl-2-pyrrolidon; Lauramino-propionsäure; Polypropylen-glycol-4-laureth-2; Polypropylen-glycol-4-laureth-5-dimethyl-auramid; Lauramid-Dietanolamin (DEA). Bevorzugte Verstärkungsmittel umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Lauryl-pyroglutamat (LP), Glyceryl-monolaureat (GML), Glyceryl-monocaprat, Glycerylmonooleat (GMO) sowie Sorbitan-monolaurat. Weitere Beispiele geeigneter Durchlässigkeitsverstärker sind beispielsweise in den US-Patenten Nr. 5,785,991; 5,843,468; 5,882,676 und 6,004,578 beschrieben.

**[0056]** Bei bestimmten Ausführungsformen enthält der Vorrat Verdünnungsmaterialien zum Verhindern des schnellen Anklebens, zur Erhöhung der Viskosität und/oder um die Matrixstruktur zäher zu machen, wie beispielsweise Polybutylmethacrylat (ELVACITE hergestellt von ICI Acrylics, beispielsweise ELVACITE 1010, ELVACITE 1020, ELVACITE 20) sowie Acrylate mit hohem Molekulargewicht, d. h. Acrylate mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von mindestens 500.000 und dergleichen.

**[0057]** Bei bestimmten Ausführungsformen wird ein Plastifizierer oder ein Klebstoff eingearbeitet, um die Klebe-Eigenschaften zu verbessern. Beispiele für geeignete Klebstoffe umfassen, ohne Begrenzung darauf: aliphatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Kohlenwasserstoffe, hydrogenierte Ester, Polyterpene, hydrogenierte Holzharze, Klebeharze, wie beispielsweise ESCOREZ, aliphatische Kohlenwasserstoffharze hergestellt durch kationische Polymerisation petrochemischer Rohstoffe oder durch thermische Polymerisation und anschließende Hydrogenierung petrochemischer Rohstoffe, Harz-Ester-Klebstoffe und dergleichen, Mineralöl und Kombinationen derselben.

**[0058]** Das verwendete Klebmittel sollte mit dem Polymer-Füllstoff kompatibel sein. Beispielsweise können Styrol-Block-Kopolymere mit Klebeharzen, die mit Gummi kompatibel sind, mit endblockkompatiblen Harzen, wie Polymethylstyrol oder Plastifikatoren, wie Mineralöl, versetzt werden. Allgemein hat das Polymer einen Anteil von etwa 5% bis 50% der gesamten Klebstoff-Zusammensetzung, das Klebemittel hat einen Anteil von 30% bis 85% der gesamten Klebstoff-Zusammensetzung und das Mineralöl hat einen Anteil von etwa 2% bis 40% der gesamten Klebstoff-Zusammensetzung.

**[0059]** Das Pflaster **1** umfaßt ferner eine abziehbare Schutzfolie **5**. Die Schutzfolie **5** wird aus einem Polymermaterial hergestellt, das wahlweise metallisiert sein kann. Beispiele für Polymermaterialien sind Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polypropylen, Polycarbonat, Polystyrol, Polyethylen, Polyethylen-terephthalat, Polybutylen-terephthalat, Papier und dergleichen, auch als Kombination dieser Materialien. Bei einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Schutzfolie aus einer silikonisierter Polyesterfolie.

**[0060]** Oben wurde eine große Vielfalt von Materialien beschrieben, welche zur Herstellung der verschiedenen Lagen des Transdermal-Pflasters entsprechend dieser Erfindung verwendet werden können. Diese Erfindung sieht auch die Verwendung anderer als der oben beschriebenen speziellen Materialien vor, einschließlich solcher, welche der Fachwelt später als geeignet zur Erfüllung der notwendigen Funktionen bekannt geworden sind.

#### Die Verabreichung des Wirkstoffs

**[0061]** Nach der Anbringung auf der Haut diffundiert der Wirkstoff im Wirkstoffvorrat **3** des Transdermal-Pflasters **1** in die Haut, wo er vom Blutstrom absorbiert wird, um einen systematischen schmerzstillenden Effekt zu erzeugen. Das Einsetzen der Schmerzbefreiung hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Wirksamkeit des Wirkstoffs, Löslichkeit und Diffusionsvermögen des Wirkstoffs in der Haut, Dicke der Haut, Konzentration des Wirkstoffs an der Anwendungsstelle in der Haut, Konzentration des Wirkstoffs im Wirkstoffvorrat und dergleichen (siehe beispielsweise US-Patent Nr. 4,588,580 zur Diskussion der relativen Durchlässigkeiten sowie der Wirksamkeit von Fentanyl und dessen Analogstoffen). Vorzugsweise soll der Patient innerhalb von sechs Stunden nach der ersten Anwendung einen angemessen Effekt verspüren. Dies ist jedoch nur bei der ersten Anwendung von Bedeutung. Bei wiederholter aufeinanderfolgender Anwendung wird der restliche Wirkstoff an der Anwendungsstelle des Pflasters vom Körper etwa mit der gleichen Rate absorbiert, wie der Wirkstoff aus dem neuen Pflaster an der neuen Anwendungsstelle absorbiert wird. Somit dürfte der Patient keine Unterbrechung der Schmerzlinderung erfahren.

**[0062]** Die Konzentration des Wirkstoffs an den Anwendungsstellen in der Haut ist auch von Bedeutung, um eine obere Grenze für die Größe des therapeutischen Transdermal-Pflasters und umgekehrt für die untere Grenze der nutzbaren Verabreichungsrate festzulegen. Wenn ein Pflaster entsprechend dieser Erfindung verwendet wird, reicht der Gesamtumfang des Wirkstoffs in der Haut an der Anwendungsstelle des Pflasters von etwa 0,05 bis etwa 200 µg/cm<sup>2</sup>. Wenn ein solches Pflaster entfernt wird, setzt sich die schmerzstillende Wirkung fort, bis sich der Anteil des restlichen Wirkstoffs in der Haut ausreichend unter die minimale wirksame Konzentration des Wirkstoffs im Plasma vermindert hat. Beispielsweise fällt die Serumkonzentration von Fentanyl nach der Entfernung eines Fentanyl Pflasters allmählich ab und erreicht in etwa 17 Stunden eine 50%ige Verminderung des Niveaus im Serum (siehe beispielsweise den Beipackzettel für das DURAGESIC®-Pflaster). Diese Anteile werden sich bei anderen Wirkstoffen in Abhängigkeit von der Löslichkeit des Wirkstoffs und der Größe des Pflasters ändern. Beispielsweise beträgt die Löslichkeit von Sufentanil in der Epidermis etwa 25% bis etwa 50% derjenigen von Fentanyl. Im Hinblick auf die hohe Wirksamkeit von Fentanyl und dessen Analogstoffen wird der Anteil des in der Haut gelösten Wirkstoffs vorzugsweise auf einem solchen Niveau gehalten, daß ein rechtzeitiger Abschluß der Therapie möglich ist.

**[0063]** Wenn eine ständige Schmerzbefreiung gewünscht wird, wird das verbrauchte Pflaster entfernt und ein frisches Pflaster an einer neuen Stelle angebracht. Beispielsweise würde das Pflaster kontinuierlich entfernt und am Ende der Verabreichungszeit durch ein frisches Pflaster ersetzt, um chronische Schmerzen zu bekämpfen. Da die Absorption des Wirkstoffs aus dem frischen Pflaster an der neuen Anwendungsstelle gewöhnlich mit der gleichen Rate erfolgt, wie die Absorption des restlichen Wirkstoffs an der vorherigen Anwendungsstelle des Pflasters, wird das Niveau im Blut im wesentlichen konstant bleiben. Zusätzlich ist es vorgesehen, daß die Dosen mit der Zeit erhöht werden oder zusätzlich andere Schmerzmittel angewandt werden, um zur Schmerzstillung beizutragen.

**[0064]** Bei bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte C<sub>max</sub> von etwa 3,3 ng/ml-(mg/h) bis etwa 82,5 ng/ml-(mg/h), vor-

zugsweise von etwa 6,6 ng/ml-(mg/l) bis etwa 50 ng/ml-(mg/h), besonders bevorzugt von etwa 13 ng/ml-(mg/h) bis etwa 40 ng/ml-(mg/h) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 20 ng/ml-(mg/h) bis etwa 35 ng/ml-(mg/l); eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 0,005 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,15 ng/ml-cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 0,008 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,1 ng/ml-cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,08 ng/ml-cm<sup>2</sup>. Das Transdermal-Pflaster hat eine Fläche von etwa 0,5 cm<sup>2</sup> bis etwa 150 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 2 cm<sup>2</sup> bis etwa 100 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 4 cm<sup>2</sup> bis etwa 50 cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 10 cm<sup>2</sup> bis etwa 20 cm<sup>2</sup>. Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 20 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 0,75 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 5 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 2 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 3 µg/cm<sup>2</sup>/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 2,5 µg/cm<sup>2</sup>/h. Die entsprechend dieser Erfindung erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa 0,1 µg/h bis etwa 500 µg/h, vorzugsweise von etwa 1 µg/h bis etwa 300 µg/h, besonders bevorzugt von etwa 2 µg/h bis etwa 250 µg/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 5 µg/h bis etwa 200 µg/h.

**[0065]** Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Fentanyl-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte  $C_{max}$  von etwa 3,3 ng/ml-(mg/h) bis etwa 82,5 ng/ml-(mg/h), vorzugsweise von etwa 10 ng/ml-(mg/h) bis etwa 62 ng/ml-(mg/h), besonders bevorzugt von etwa 16 ng/ml-(mg/h) bis etwa 41 ng/ml-(mg/h) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 20 ng/ml-(mg/h) bis etwa 35 ng/ml-(mg/h); eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 0,02 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,15 ng/ml-cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 0,03 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,1 ng/ml-cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,04 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,08 ng/ml-cm<sup>2</sup>. Das Transdermal-Fentanyl-Pflaster hat eine Fläche von etwa 1 cm<sup>2</sup> bis etwa 150 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 2 cm<sup>2</sup> bis etwa 125 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 4 cm<sup>2</sup> bis etwa 100 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 5 cm<sup>2</sup> bis etwa 75 cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 5 cm<sup>2</sup> bis etwa 50 cm<sup>2</sup>. Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 2 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 5 µg/cm<sup>2</sup>/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 2 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 3 µg/cm<sup>2</sup>/h. Die mit dem Fentanyl-Pflaster erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa 1 µg/h bis etwa 300 µg/h, vorzugsweise von etwa 2 µg/h bis etwa 250 µg/h und besonders bevorzugt von etwa 5 µg/h bis etwa 200 µg/h.

**[0066]** Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Sufentanil-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte  $C_{max}$  von etwa 0,04 ng/ml-(mg/h) bis etwa 10 ng/ml-(mg/h), vorzugsweise von etwa 1 ng/ml-(mg/h) bis etwa 8 ng/ml-(mg/h), besonders bevorzugt von etwa 2 ng/ml-(mg/h) bis etwa 5,5 ng/ml-(mg/h) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 2,5 ng/ml-(mg/h) bis etwa 5 ng/ml-(mg/h); eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,057 ng/ml-cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 0,005 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,04 ng/ml-cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 0,0075 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,025 ng/ml-cm<sup>2</sup> und besonders bevorzugt von etwa 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,02 ng/ml-cm<sup>2</sup>. Das Transdermal-Sufentanil-Pflaster hat eine Fläche von etwa 0,5 cm<sup>2</sup> bis etwa 40 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 1 cm<sup>2</sup> bis etwa 35 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 2 cm<sup>2</sup> bis etwa 30 cm<sup>2</sup>. Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 0,75 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 6 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 5 µg/cm<sup>2</sup>/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 2,5 µg/cm<sup>2</sup>/h. Die mit dem Sufentanil-Pflaster erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa 0,1 µg/h bis etwa 200 µg/h, vorzugsweise von etwa 0,25 µg/h bis etwa 150 µg/h, besonders bevorzugt von etwa 0,5 µg/h bis etwa 100 µg/h, besonders bevorzugt von etwa 0,75 µg/h bis etwa 50 µg/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 1 µg/h bis etwa 40 µg/h.

**[0067]** Die Verabreichung wird über mindestens drei Tage und bis zu 7 Tage aufrechterhalten, wobei ein 3 bis 4 Tage Regime als bevorzugt angesehen wird. Bei bevorzugten Ausführungsformen werden mindestens 3%, aber nicht mehr als 40% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung verabreicht, und mindestens 6%, aber nicht mehr als 50% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes werden annähernd während der ersten 48 Stunden verabreicht, und mindestens 10%, aber nicht mehr als 75% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes werden während der Verabreichungsperiode verabreicht. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist das Pflaster ein Fentanyl-Pflaster, bei welchem mindestens 5%, aber nicht mehr als 40% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung verabreicht, mindestens 15%, aber nicht mehr als 50% des gesamten Anteiles

des Wirkstoffes annähernd während der ersten 48 Stunden verabreicht, und mindestens 25%, aber nicht mehr als 75% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes während der Verabreichungsperiode verabreicht werden. Bei alternativen Ausführungsformen ist das Pflaster ein Sufentanil-Pflaster, bei welchem mindestens 3%, aber nicht mehr als 40% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung, mindestens 6%, aber nicht mehr als 50% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes annähernd während der ersten 48 Stunden, und mindestens 10%, aber nicht mehr als 75% des gesamten Anteiles des Wirkstoffes während der Verabreichungsperiode verabreicht werden.

**[0068]** Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist ein Pflaster, das mit dem DURAGESIC®-Fentanyl-System bioäquivalent ist. Im einzelnen bewirkt ein monolithisches Fentanyl-Pflaster nach dieser Erfindung im wesentlichen die gleichen pharmakokinetischen Effekte (gemessen anhand der Fläche unter der Blut- oder Plasma-Wirkstoff-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) sowie der Spitzenkonzentration des Wirkstoffes im Plasma ( $C_{max}$ )) im Vergleich mit dem DURAGESIC®-Transdermal-Fentanyl-System, wenn diese Werte unter vergleichbaren Versuchsbedingungen untersucht werden, was später mit weiteren Details dargestellt werden wird.

**[0069]** Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist das Pflaster nach dieser Erfindung mit dem DURAGESIC®-Fentanyl-System pharmakologisch äquivalent. Im einzelnen erzeugt ein monolithisches Sufentanil-Pflaster nach dieser Erfindung im wesentlichen den gleichen therapeutischen Effekt im Vergleich zum DURAGESIC®-Transdermal-Fentanyl-System, wenn diese Werte unter vergleichbaren Versuchsbedingungen untersucht werden, was später mit weiteren Details dargestellt werden wird.

**[0070]** Im allgemeinen wurde die Standard-Bioäquivalenz-Untersuchung über Kreuz mit einer kleinen Anzahl Freiwilliger, gewöhnlich mit 24 bis 36 gesunden normalen Erwachsenen durchgeführt. Einzelne Wirkstoffdosen mit dem Testergebnis, beispielsweise mit dem erfundungsgemäßen Transdermal-Fentanyl-Pflaster und einem Vergleichsergebnis, beispielsweise dem DURAGESIC®-Fentanyl-System, wurden verabreicht und das Blut- bzw. Plasma-Niveau des Wirkstoffes wurde über der Zeit gemessen. Die Kennwerte dieser Konzentrations-Zeit-Kurven, wie die Fläche unter der Blut- bzw. Plasma-Wirkstoff-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) sowie der Spitzenwert der Blut- bzw. Plasma-Konzentration des Wirkstoffes ( $C_{max}$ ) wurden nach statistischen Verfahren untersucht, was später mit weiteren Details erläutert werden wird. Im allgemeinen wurden zwei einseitige statistische Tests unter Verwendung der logarithmisch transformierten Parameter aus der Bioäquivalenz-Studie durchgeführt. Die beiden einseitigen Tests wurden auf dem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt und der 90%-Konfidenzbereich berechnet. Die Test- und die Vergleichsrezeptur bzw. -zusammensetzung wurden als bioäquivalent betrachtet, wenn der Konfidenzbereich rund um das Verhältnis der Mittelwerte (Test/Vergleichsergebnis) für einen pharmakokinetischen Parameter am unteren Ende nicht kleiner als 80% und am oberen Ende nicht größer als 125% war.

**[0071]** Zwei unterschiedliche Erzeugnisse werden allgemein als "pharmakologisch äquivalent" angesehen, wenn sie unter vergleichbaren Versuchsbedingungen im wesentlichen die gleichen therapeutischen Effekte hervorrufen, was, wie oben beschrieben, durch verschiedene „*in vivo*“- und „*in vitro*“-Verfahren gezeigt wurde. Die therapeutischen Effekte hängen von vielfältigen Faktoren ab, wie Wirksamkeit des Wirkstoffes, Löslichkeit und Diffusionsvermögen des Wirkstoffes in der Haut, Dicke der Haut, Konzentration des Wirkstoffes an der Anwendungsstelle auf der Haut, Konzentration des Wirkstoffes im Wirkstoffvorrat und dergleichen, was nachfolgend mit weiteren Details beschrieben werden wird. Im allgemeinen wird die pharmakologische Äquivalenz unter Verwendung solcher Meßwerte, wie dem Spitzenwert der Konzentration des Wirkstoffes im Blut bzw. Plasma, normiert auf die Rate des verabreichten Wirkstoffes (d. h. normierte  $C_{max}$  wie oben definiert) und dem Spitzenwert der Konzentration des Wirkstoffes im Blut oder Plasma standardisiert pro Flächeneinheit der aktiven Wirkstoffabgabefläche des Systems (d. h. standardisierte  $C_{max}$  wie oben definiert) gezeigt.

**[0072]** Beim Vergleich zweier unterschiedlicher Erzeugnisse, deren Wirkstoff-Verabreichungsrate proportional zur Größe des Pflasters ist, gibt es keinen Unterschied, wenn der Spitzenwert der Konzentration des Wirkstoffes in Blut oder Plasma ( $C_{max}$ ) für die Rate des verabreichten Wirkstoffes normiert bzw. pro Flächeneinheit der aktiven Wirkstoff-Abgabefläche des Systems standardisiert wird, um die Bioäquivalenz oder die pharmakologische Äquivalenz festzustellen. Wenn jedoch zwei unterschiedliche Erzeugnisse mit unterschiedlicher Wirkstoff-Verabreichungsrate pro Flächeneinheit verglichen werden, ist es unerlässlich, den Spitzenwert der Wirkstoffkonzentration im Blut bzw. Plasma ( $C_{max}$ ) auf der Grundlage der Verabreichungsrate des Wirkstoffes zu normieren, um die Bioäquivalenz oder die pharmakologische Äquivalenz festzustellen.

## Herstellungsverfahren

**[0073]** Die Transdermal-Vorrichtungen werden entsprechend bekannter Verfahrensweise hergestellt. Eine Lösung des polymeren Vorratsmaterials, wie es oben beschrieben ist, wird in einen Doppel-Planetenmischer gegeben, gefolgt von der Zugabe des gewünschten Wirkstoffanteiles, vorzugsweise Fentanyl oder Sufentanil, weiter bevorzugt Fentanylbase bzw. Sufentanilbase sowie wahlweise eines Durchlässigkeitsverstärkers. Vorzugsweise ist das polymere Vorratsmaterial ein Klebstoff-Polymer, welches in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Ethylacetat, Hexan und dergleichen, gelöst ist. Der Mischer wird dann geschlossen und für einen Zeitraum eingeschaltet, welcher ausreicht, um eine akzeptable Gleichförmigkeit der Bestandteile zu erreichen. Der Mischer wird über ein Verbindungsstück an ein geeignetes Gießwerkzeug angeschlossen, das sich an einem Ende einer Folien-Gieß- und -Trocknungsline befindet. Der Mischer wird mit Stickstoff unter Druck gesetzt, um die Lösung in das Gießwerkzeug einzuspeisen. Die Lösung wird als feuchter Film auf ein bewegtes, silikonisiertes Polyesterband gegossen. Das Band wird durch die Linie sowie eine Reihe von Öfen gezogen, welche dazu dienen, das Gieß-Lösungsmittel bis auf akzeptable Reste zu verdampfen. Die getrocknete Vorratsfolie wird dann auf eine ausgewählte Trägerlage laminiert und das Laminat aufgerollt. In nachfolgenden Arbeitsgängen werden einzelne Transdermal-Pflaster mittels eines Schnittwerk-Zeuges abgeschnitten, getrennt und unter Verwendung geeigneter Beutel in Einheiten verpackt. Dann werden die Pflaster unter Anwendung herkömmlicher Ausrüstung in Kartons verpackt. Bei einem anderen Verfahren kann der Wirkstoffvorrat unter Anwendung des Trockenmischens und einer thermischen Folienformung, wie der Fachwelt bekannt, hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Materialien trocken gemischt und durch einen Schlitz extrudiert, gefolgt vom Walzen auf eine geeignete Dicke.

## Versuchsdurchführung

**[0074]** Nachfolgend sind Beispiele für spezielle Ausführungsformen zur Realisierung der vorliegenden Erfindung angegeben. Die Beispiele werden nur zu Zwecken der Verdeutlichung angegeben und sind nicht dazu gedacht, den Schutzmfang der vorliegenden Erfindung in irgendeiner Weise einzuschränken.

**[0075]** Es wurden Anstrengungen unternommen, um die Genauigkeit bezüglich der angegebenen Zahlen (beispielsweise Anteile, Temperaturen usw.) sicherzustellen, aber einige Experimentalfehler oder Abweichungen sollten selbstverständlich zulässig sein.

**[0076]** Spezielle Beispiele verschiedener Transdermal-Pflaster entsprechend der Erfindung, welche zur Verabreichung von Fentanyl und dessen Analogstoffen über einen längeren Zeitraum geeignet sind, sollen nachfolgend beschrieben werden. Die klebenden Vorratspflaster, bei welchen der Vorrat eine einphasige polymere Zusammensetzung, frei von ungelösten Bestandteilen umfaßt und einen Anteil an Fentanyl oder Sufentanil in untersättigter Konzentration enthält, werden gegenwärtig als unserer Erfindung entsprechend angesehen. In den nachfolgenden Beispielen sind alle Prozentangaben, sofern nicht anders angegeben, Masse-Prozente.

## Beispiel 1

**[0077]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster entsprechend [Fig. 1](#) in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanylbase hergestellt.

**[0078]** Ein Polyacrylat-Klebstoff (National Starch 87-2287, 100 g) wurde in einem Lösungsmittel (Ethylacetat, 128 ml) aufgelöst. Der Polyacrylat-Klebstofflösung wurde Fentanylbase in einem Anteil zugefügt, daß sich ein Gehalt von 3,4 Masse-% Fentanyl in der Klebstofflösung ergab, und diese wurde gerührt, um den Wirkstoff aufzulösen. Die Lösung wurde zu einer Vorratsschicht von 2 Tausendstel Zoll Dicke gegossen und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde eine Trägerlage von 3 Tausendstel Zoll Dicke in Form eines Mehrfachlaminates aus Schichten von nichtlinearem LDPE, linearem LDPE und nichtlinearem LDPE unter Anwendung von Standardverfahren auf die Klebstoff-Wirkstoffvorrats-Schicht laminiert. Aus diesem Laminat wurden mittels eines Werkzeuges einzelne Pflaster in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg und 17,6 mg Fentanyl ausgeschnitten, um monolithische Transdermal-Pflaster herzustellen, welche 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase enthalten.

## Beispiel 2

**[0079]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster entsprechend [Fig. 1](#) in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanylbase hergestellt.

**[0080]** Ein Polyacrylat-Klebstoff (National Starch 87-4287, 100 g) wurde in einem Lösungsmittel (Ethylacetat, 160 ml) aufgelöst. Der Polyacrylat-Klebstofflösung wurde Fentanylbase in einem Anteil zugefügt, daß sich ein Gehalt von 2,8 Masse-% Fentanyl in der Klebstofflösung ergab, und diese wurde gerührt, um den Wirkstoff aufzulösen. Die Lösung wurde zu einer Vorratsschicht von 2 Tausendstel Zoll Dicke gegossen und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde eine Trägerlage von 1,7 Tausendstel Zoll Dicke in Form eines Mehrfachlaminats aus Schichten von Polyethylen, Polyurethan und Polyester unter Anwendung von Standardverfahren auf die Klebstoff-Wirkstoffvorrats-Schicht laminiert. Aus diesem Laminat wurden mittels eines Werkzeuges einzelne Pflaster in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanyl ausgeschnitten, um monolithische Transdermal-Pflaster herzustellen, welche 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase enthalten.

#### Beispiel 3

**[0081]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanyl, wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben, hergestellt mit den folgenden Ausnahmen: Die Materialien wurden unter Abwesenheit von Ethylacetat trocken gemischt und durch einen Schlitz extrudiert, gefolgt vom Walzen auf eine geeignete Dicke.

#### Beispiel 4

**[0082]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster entsprechend [Fig. 1](#) in den Größen von 5,2 cm<sup>2</sup>, 10,5 cm<sup>2</sup>, 21 cm<sup>2</sup>, 31,5 cm<sup>2</sup> und 42 cm<sup>2</sup> mit 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg bzw. 16 mg Fentanylbase hergestellt. Ein Polyacrylat-Klebstoff (National Starch 87-2287, 500 g) und Glycerylmonolaurat (GML, 10 g) wurden in einem Lösungsmittel (Ethylacetat, 640 ml) aufgelöst. Der Polyacrylat-Klebstofflösung wurde Fentanylbase in einem Anteil zugefügt, daß sich ein Gehalt von 4 Masse-% Fentanyl in der Klebstofflösung ergab, und diese wurde gerührt, um den Wirkstoff aufzulösen. Die Lösung wurde zu einer Vorratsschicht von 1,8 Tausendstel Zoll Dicke gegossen und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde eine Trägerlage von 3 Tausendstel Zoll Dicke in Form eines Mehrfachlaminates aus Schichten von nichtlinearem LDPE, linearem LDPE und nichtlinearem LDPE unter Anwendung von Standardverfahren auf die Klebstoff-Wirkstoffvorrats-Schicht laminiert. Aus diesem Laminat wurden mittels eines Werkzeuges einzelne Pflaster in den Größen von 5,2 cm<sup>2</sup>, 10,5 cm<sup>2</sup>, 21 cm<sup>2</sup>, 31,5 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg bzw. 16 mg Fentanyl ausgeschnitten, um monolithische Transdermal-Pflaster herzustellen, welche 0,35 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase enthalten.

#### Beispiel 5

**[0083]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster in den Größen von 5,2 cm<sup>2</sup>, 10,5 cm<sup>2</sup>, 21 cm<sup>2</sup>, 31,5 cm<sup>2</sup> und 42 cm<sup>2</sup> mit 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg bzw. 16 mg Fentanyl, wie im Beispiel 4 beschrieben, hergestellt mit den folgenden Ausnahmen: Die Materialien wurden unter Abwesenheit von Ethylacetat trocken gemischt und durch einen Schlitz extrudiert, gefolgt vom Walzen auf eine geeignete Dicke.

#### Beispiel 6

**[0084]** Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster in der Größe von 2,54 cm<sup>2</sup> mit 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1,0 mg bzw. 1,1 mg Sufentanil und einem Polyacrylat-Klebstoff (National Starch Nr. 87-4287), wie oben in den Beispielen 1 und 2 beschrieben, hergestellt.

#### Beispiel 7

**[0085]** Es wurden monolithische Transdermal-Systeme in der Größe von 2,54 cm<sup>2</sup> mit 1,1 mg Sufentanil und einem Durchlässigkeitsteigerer wie in Beispiel 6 hergestellt, von denen jedes System einen der nachfolgend genannten Durchlässigkeitsteigerer enthielt: Laurylpyroglutamat (1,1 mg, 9 Masse-%), Glyzerinmonocaprylat (1,2 mg, 10 Masse-%) und Glycerinmonocaprat (0,625 mg, 5 Masse-%).

**[0086]** In entsprechender Weise wurden monolithische Transdermal-Systeme mit je 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg und 1,0 mg Sufentanil (das entspricht 2; 4; 6 bzw. 8 Masse-%) mit einem Durchlässigkeitsteigerer, wie oben beschrieben, hergestellt.

## Beispiel 8

**[0087]** Die „in vitro“-Fentanyl-Wirkstofffluß-Untersuchungen wurden unter Verwendung verschiedener Transdermal-Fentanyl-Pflaster, nämlich monolithische Fentanyl-Pflaster und DURAGESIC®-Fentanyl-Systeme, durchgeführt. Die monolithischen Fentanyl-Pflaster enthielten  $0,4 \text{ mg/cm}^2$  Fentanylbase für ein Pflaster mit  $2,54 \text{ cm}^2$  und wurden, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt. Der Vergleich des Transdermal-Wirkstoffflusses ist in [Fig. 3](#) dargestellt. Die „in vitro“-Fentanyl-Wirkstofffluß-Untersuchungen wurden in einer Zwei-Behälter-Diffusionszelle mit einem Stück menschlicher Leichen-Epidermis zwischen den beiden Zellen durchgeführt. Auf die eine Seite der Haut wurde ein Transdermal-Pflaster aufgeklebt, und ein Wirkstoff-Aufnahmemedium wurde auf der Rezeptorseite der Zelle platziert. Die Vorrichtung wurde in einem Wasserbad platziert, das auf  $32^\circ\text{C} +/ - 0,3^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Aus dem Rezeptormedium wurden über einen Zeitraum von 72 Stunden Proben für die HPLC-Analyse der Wirkstoffkonzentration entnommen. Aus der Kenntnis des Rezeptorvolumens, der Fläche der behandelten Haut, dem Zeitraum zwischen den Proben und der Wirkstoffkonzentration wurde die Fentanyl-Transportrate berechnet. Die über die Zeit gemittelte Rate des Wirkstoffdurchlasses war etwa  $1,5 (+/- 20\% \text{ RSD}) \mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$ , was der Mittelwert von mindestens vier Experimenten entspricht, bei denen Haut von drei verschiedenen Spender dreifach (d. h.  $n = 12$ ) eingesetzt wurde.

**[0088]** Wie in [Fig. 3](#) dargestellt, ist der Wirkstofffluß vom nicht abgabegesteuerten, monolithischen, untersättigten Pflaster nach der Erfindung bis zu 24 Stunden größer als der Wirkstofffluß vom abgaberategesteuerten Flüssigkeitsvorrat-DURAGESIC®-Fentanyl-Depot-Pflaster. Von 24 Stunden bis 72 Stunden nimmt der Wirkstofffluß vom nicht abgabegesteuerten, monolithischen, untersättigten Pflaster nach der Erfindung gegenüber dem Wirkstofffluß vom abgaberategesteuerten Flüssigkeitsvorrat-DURAGESIC®-Fentanyl-Depot-Pflaster ab.

## Beispiel 9

**[0089]** Unter Verwendung verschiedener monolithischer Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster wurden „in vitro“-Wirkstofffluß-Untersuchungen, wie in Beispiel 8 beschrieben, durchgeführt. Die monolithischen Fentanyl-Pflaster enthielten  $0,4 \text{ mg/cm}^2$  Fentanylbase sowie  $0,25 \text{ mg/cm}^2$ ,  $0,5 \text{ mg/cm}^2$ ,  $0,75 \text{ mg/cm}^2$ ,  $1,0 \text{ mg/cm}^2$  und  $1,1 \text{ mg/cm}^2$  (entspricht 2, 4, 6, 8 bzw. 9 Masse-%) Sufentanil für jedes Pflaster von  $2,54 \text{ cm}^2$ , die, wie in den Beispielen 1 bis 7 beschrieben, hergestellt wurden.

## Beispiel 10

**[0090]** Die „in vivo“-Fentanyl-Wirkstofffluß-Untersuchungen wurden unter Verwendung verschiedener Transdermal-Fentanyl-Pflaster, nämlich monolithischer Fentanyl-Pflaster, wie in Beispiel 1 beschrieben, und des DURAGESIC®-Fentanyl-Systems, durchgeführt und die zu vergleichenden pharmakokinetischen Parameter in den Tabellen 1 und 2 nachfolgend aufgeführt. Die pharmakokinetischen Parameter der Pflaster wurden wie folgt bewertet.

**[0091]** Die Untersuchung war eine zufällige Einzelmittelpunkt-Einzeldosis-Offenetikettuntersuchung mit Achter-Folge und acht Behandlungen über drei Perioden. Gesunde erwachsene Personen wurden einer von 8 Behandlungsfolgen zufällig zugeordnet. Zwischen den Behandlungsabschnitten lag eine Minimal-Auswaschzeit von mindestens 72 Stunden und höchsten 14 Tagen. Die Auswaschzeit begann nach der Entfernung der Untersuchungssysteme. Jede Person erhielt 14 Tage vor der Anwendung des Systems und zweimal während dessen Anwendung Naltrexon. Das System wurde 72 Stunden nach der Anbringung entfernt. Eine Serie von Blutproben wurden jeder Person vor der Anwendung sowie 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 12; 18; 24; 30; 36; 42; 48; 54; 60; 66; 72; 73; 74; 78; 84 und 96 Stunden danach entnommen. Die Blutproben wurden unter Anwendung der Strahlungsmunoassay-Methode auf das Niveau der Fentanyl-Konzentration hin untersucht.

**[0092]** Die Ergebnisse der „in vivo“-Untersuchungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die [Fig. 7](#) zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen im Anschluß an die Anbringung eines Fentanyl-Pflasters ( $20 \text{ cm}^2$ ), zweier Fentanyl-Pflaster ( $40 \text{ cm}^2$ ) und des DURAGESIC®-Fentanyl-Systems ( $100 \mu\text{g/h}$ ,  $40 \text{ cm}^2$ ) bis zu 96 Stunden nach der ersten Anwendung.

Tabelle 1

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter (PK) für Fentanyl-Pflaster und das DURAGESIC®-Fentanyl-System					
Dosis ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	Größe ( $\text{cm}^2$ )	Fentanylgehalt (mg)	$C_{\max}$ (ng/ml)	Standardisierte $C_{\max}$ (ng/ml- $\text{cm}^2$ )	normierte $C_{\max}$ (ng/ml-(mg/h))
<b>DURAGESIC®</b>					
25	10	2,5	0,6	0,06	24
50	20	5,0	1,4	0,07	28
75	30	7,5	1,7	0,05	22,7
100	40	10,0	2,5	0,06	25
Transdermal-Fentanylpflaster					
12,5	5,5	2,2	0,33	0,06	26,4
25	11	4,4	0,66	0,06	26,4
50	22	8,8	1,32	0,06	26,4
75	33	13,2	1,98	0,06	26,4
100	44	17,6	2,64	0,06	26,4

Tabelle 2

Mittlere (CV% <sup>a</sup> ) pharmakokinetische Parameter (PK) für Transdermal-Fentanyl-Pflaster			
PK Parameter	DURAGESIC® Fentanyl-Pflaster (100 $\mu\text{g}/\text{h}$ , 40 $\text{cm}^2$ (n = 36)	Fentanyl-Pflaster <sup>b</sup> 20 $\text{cm}^2$ (n = 20)	Fentanyl-Pflaster <sup>c</sup> 40 $\text{cm}^2$ (n = 19)
Cmax (ng/ml)	2,76 (36,0)	1,32 (44,5)	2,91 (61,0)
Tmax(h)	41,89 (44,93)	30,10 (61,60)	31,37 (54,3)
AUC <sub>0-96</sub> (ng·h/ml)	148,5 (36,3)	73,1 (40,6)	154,6 (42,9)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	172,7 (38,6)	85,1 (42,8)	166,9 (41,2)
Halbwertszeit (h)	20,3 (39,8)	21,1 (29,6)	20,1 (42,6)
Flussrate ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	2,56 (12,9)	2,99 (17,8)	2,94 (19,1)

a = Prozent Variationskoeffizient  
b = Anbringung eines 20  $\text{cm}^2$ -Pflasters  
c = Anbringung zweier 20  $\text{cm}^2$ -Pflaster

## Beispiel 11

**[0093]** Die „in vivo“-Fentanyl-Wirkstofffluß-Untersuchungen wurden unter Verwendung verschiedener Transdermal-Fentanyl-Pflaster, nämlich monolithischer Fentanyl-Pflaster, wie in Beispiel 1 beschrieben, und des DURAGESIC®-Fentanyl-Systems, wie in Beispiel 9 beschrieben, durchgeführt mit den folgenden Ausnahmen.

**[0094]** Die Untersuchung war eine zufällige Einzelmittelpunkt-Einzeldosis-Offenonetikett-Kreuzuntersuchung mit Zweier-Folge und zwei Behandlungen über zwei Perioden. Gesunde erwachsene Personen wurden einer von zwei Behandlungsfolgen zufällig zugeordnet. Zwischen den Behandlungsabschnitten lag einen Minimal-Auswaschzeit von mindestens 72 Stunden und höchsten 14 Tagen. Die Auswaschzeit begann nach der Entfernung der Untersuchungssysteme. Jede Person erhielt 14 Tage vor der Anwendung des Systems und zweimal während dessen Anwendung Naltrexon. Das System wurde 72 Stunden nach der Anbringung entfernt. Eine Serie von Blutproben wurden jeder Person vor der Anwendung sowie 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 12; 18; 24;

30; 36; 42; 48; 54; 60; 66; 72; 73; 74; 78; 84; 96; 108 und 120 Stunden danach entnommen. Die Blutproben wurden unter Anwendung der Strahlungsmunoassay-Methode auf das Niveau der Fentanyl-Konzentration untersucht.

**[0095]** Die Ergebnisse der „in vivo“-Untersuchungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die [Fig. 8](#) zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen im Anschluß an die Transdermal-Anbringung verschiedener Fentanyl-Pflaster, nämlich eines erfindungsgemäßen Fentanyl-Pflasters (100 µg/h, 40 cm<sup>2</sup>) und eines DURAGESIC®-Fentanyl-Systems (100 µg/h, 40 cm<sup>2</sup>) bis zu 120 Stunden nach der ersten Anwendung. Die Charakteristiken dieser Konzentrations-Zeit-Kurven, wie die Fläche unter der Serum-Wirkstoff-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der Spitzenwert der Konzentration des Wirkstoffs im Blut bzw. Plasma (C<sub>max</sub>) wurden, wie bereits früher beschrieben, mittels statistischer Verfahren untersucht. Es wurden zwei einseitige Tests auf dem 0,05-Signifikanz-Niveau in einem Konfidenzbereich von 90% berechnet. Die Test- und die Referenz-Rezeptur bzw. -Zusammensetzung wurden als bioäquivalent angesehen, wenn der Konfidenzbereich rund um das Verhältnis (Test-/Referenz-Ergebnis, d. h. Behandlung B/Behandlung A) für einen pharmakokinetischen Parameter am unteren Ende nicht kleiner als 80% und am oberen Ende nicht mehr als 125% beträgt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse der logarithmisch transformierten pharmakokinetischen (PK)-Parameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 3

Mittlere (CV% <sup>a</sup> ) pharmakokinetische (PK) Parameter für Transdermal-Fentanyl-Pflaster		
PK Parameter	DURAGESIC® Fentanyl-Pflaster (100 µg/h), 40 cm <sup>2</sup> (n = 33)	Fentanyl-Pflaster (100 µg/h), 40 cm <sup>2</sup> (n = 31)
Cmax (ng/ml)	2,86 (39,6)	2,93 (40,7)
Tmax(h)	32,2 (49,7)	29,4 (67,4)
AUC <sub>0-120</sub> (ng·h/ml)	145,9 (38,1)	154,6 (40,3)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	159,7 (35,0)	166,8 (37,2)
Halbwertszeit (h)	21,2 (28,6)	21,3 (35,3)

<sup>a</sup> = Prozent Variations-Koeffizient

Tabelle 4

Statistische Analyse der log. transformierten pharmakokinetischen (PK) Parameter		
Parameter	LnAUC <sub>inf</sub>	LnC <sub>max</sub>
Kontrast <sup>a</sup>	Behandlung B/Behandlung A	Behandlung B/Behandlung A
N	30	30
Verhältnis (%)	106,58	98,46
P-Wert	0,068	0,808
Leistung <sup>b</sup>	> 99	92,4
90% Konfidenzbereich		
Untere Grenze	100,67	88,39
Obere Grenze	112,84	109,67

<sup>a</sup>Behandlung A = DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster (100 µg/h) Behandlung B = Fentanyl-Pflaster (100 µg/h)  
<sup>b</sup>Die Leistung zur Feststellung einer Differenz gleich 20% des Referenzmittels auf einem Signifikanz-Niveau von 0,05, ausgedrückt als Prozentsatz des Referenzmittels. Das Referenzmittel ist die jeweils zweite Behandlung bei jeder Gegenüberstellung.

**[0096]** Wie aus den Ergebnissen der obigen Tabellen ersichtlich, sowie in den [Fig. 3](#) bis [Fig. 8](#) dargestellt ist, ist das monolithische, untersättigte Transdermal-Pflaster nach der vorliegenden Erfindung mit einem Wirk-

stoff-Vorrat, welcher eine einphasige Polymerzusammensetzung mit untersättigter Konzentration des Wirkstoffes umfaßt, bioäquivalent zu Erzeugnisse mit dem abgaberategesteuerten, gesättigten DURAGESIC®-Fentanyl-System. Speziell zeigen die monolithischen untersättigten Pflaster entsprechend der Erfindung pharmakokinetische Parameter, welche mit dem Transdermal-DURAGESIC®-Fentanyl-System vergleichbar sind.

**[0097]** Die vorliegende Erfindung wird beschrieben und gekennzeichnet durch eines oder mehrere der folgenden Merkmale und/oder Eigenschaften entweder allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Merkmal(en) bzw. Eigenschaft(en):

Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl oder einem Analogstoff desselben durch die Haut umfassend: (a) eine Trägerlage; (b) einen auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei zumindest die die Haut berührende Fläche des Vorrates klebrig ist und der Vorrat einen einphasige Polymerzusammensetzung, frei von ungelösten Bestandteilen, mit einem Anteil an Fentanyl oder an einem Analogstoff desselben umfaßt, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage und bis zu sieben Tagen aufrechtzuerhalten. Das Pflaster weist eine normierte  $C_{max}$  von etwa 3,3 ng/ml-(mg/h) bis etwa 82,5 ng/ml-(mg/h), eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> sowie einen stationären Wirkstofffluß von etwa 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 20 µg/cm<sup>2</sup>/h auf. Vorzugsweise ist der Vorrat aus einem Klebstoff-Polymer und besonders bevorzugt aus einem Polyacrylat-Klebstoff geformt. Der Vorrat umfaßt einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe, welche Fentanyl, Alfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil und Trefantanil enthält. Vorzugsweise liegt der Wirkstoff in basischer Form vor, und die bevorzugten Wirkstoffe sind Fentanyl und Sufentanil. Der Wirkstoff-Vorrat besteht aus einem Polymer mit einer Löslichkeit für Fentanyl oder dessen Analogstoffe von etwa 1 Masse-% bis etwa 25 Masse-%. Er enthält etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl oder Analogstoffe desselben und hat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll). Der Vorrat enthält wahlweise ein Verstärkungsmittel. Das Pflaster hat eine Trägerlage, die aus einem Polymer besteht, das aus der Gruppe ausgewählt ist, welche Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylen-terephthalat (PET), PET-Polyolefin-Laminate oder Polybutylenterephthalat umfaßt, vorzugsweise aus Polyethylen geringer Dichte (LDPE), wobei die Trägerlage eine Dicke von etwa 2 Tausendstel Zoll bis etwa 5 Tausendstel Zoll hat. Vorzugsweise liegt der Wirkstoff in basischer Form vor und besteht aus Fentanyl, wobei das Fentanyl im Vorrat eine Löslichkeit von 7 Masse-% bis 12 Masse-% hat. Der Vorrat besteht aus einem Klebstoff, vorzugsweise aus einem Polyacrylat-Klebstoff und besonders bevorzugt aus einem Polyacrylat-Klebstoff, der eine  $T_g$  von weniger als -10°C hat. In bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Vorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, besonders bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase und sogar noch weiter bevorzugt 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase. Bei alternativen bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff in der basischen Form Sufentanil, wobei Sufentanil eine Löslichkeit von 1 Masse-% bis 25 Masse-% in dem Vorrat hat, der Vorrat aus einem Klebstoff, vorzugsweise einem Polyacrylat-Klebstoff, geformt ist und besonders bevorzugt der Polyacrylat-Klebstoff eine  $T_g$  von weniger als -10°C hat. Bei bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Vorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,09 g/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, besonders bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase und sogar noch weiter bevorzugt etwa 0,25 g/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,4 g/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase.

**[0098]** Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl oder einem Analogstoff desselben durch die Haut umfassend: (a) eine Trägerlage; (b) einen auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei zumindest die die Haut berührende Fläche des Vorrates klebrig ist und der Vorrat einen einphasige Polymerzusammensetzung, frei von ungelösten Bestandteilen, mit einem Anteil an Fentanyl, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster zum Transdermal-Fentanyl-System DURAGESIC® biologisch oder pharmakologisch äquivalent ist. Das Pflaster weist eine normierte  $C_{max}$  von etwa 3,3 ng/ml-(mg/h) bis etwa 82,5 ng/ml-(mg/h), eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> sowie einen stationären Wirkstofffluß von etwa 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 20 µg/cm<sup>2</sup>/h auf. Vorzugsweise ist der bevorzugte Wirkstoff Fentanyl, wobei Fentanyl eine Löslichkeit von 7 Masse-% bis 12 Masse-% in dem Vorrat hat, der Vorrat aus einem Klebstoff, vorzugsweise aus einem Polyacrylat-Klebstoff geformt ist, und weiter bevorzugt der Polyacrylat-Klebstoff eine  $T_g$  von weniger als -10°C hat. Bei bevorzugten Ausführungsformen umfaßt etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, weiter bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase, weiter bevorzugt 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase und sogar noch weiter bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase. Bei alternativen bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff in der

basischen Form Sufentanil, wobei Sufentanil eine Löslichkeit von 1 Masse-% bis 25 Masse-% in dem Vorrat hat, der Vorrat aus einem Klebstoff, vorzugsweise einem Polyacrylat-Klebstoff geformt ist und besonders bevorzugt der Polyacrylat-Klebstoff eine  $T_g$  von weniger als  $-10^{\circ}\text{C}$  hat. Bei bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Vorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, vorzugsweise etwa 0,09 g/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase, besonders bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase und sogar noch weiter bevorzugt etwa 0,25g/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,4 g/cm<sup>2</sup> Sufentanilbase.

**[0099]** Ein monolithisches Transdermal-Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl mit einem Klebstoff-Fentanyl-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen umfaßt, welche einen Polyacrylat-Kleber mit einer ausreichenden Löslichkeit für Fentanyl enthält, um gelöstes Fentanyl in einem Anteil zu enthalten, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage und bis zu sieben Tagen aufrechtzuerhalten, wobei das Fentanyl eine Löslichkeit von mindestens 4 Masse-% in dem Vorrat hat, der Vorrat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) hat, das Pflaster vollkommen frei von einer die Abgaberate steuernden Membran ist, eine normierte  $C_{\max}$  von etwa 3,3 ng/ml-(mg/h) bis etwa 82,5 ng/ml-(mg/h), eine standardisierte  $C_{\max}$  von 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> sowie einen stationären Wirkstofffluß von etwa 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  aufweist und das Pflaster mit dem DURAGESIC®-Transdermal-Fentanyl-System bioäquivalent ist.

**[0100]** Ein monolithisches Transdermal-Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil mit einem Klebstoff-Sufentanil-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen umfaßt, welche einen Polyacrylat-Kleber mit einer ausreichenden Löslichkeit für Sufentanil enthält, um gelöstes Sufentanil in einem Anteil zu enthalten, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage und bis zu sieben Tagen aufrechtzuerhalten, wobei das Sufentanil eine Löslichkeit von mindestens 5 Masse-% in dem Vorrat hat, der Vorrat eine Dicke von etwa 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) hat, das Pflaster vollkommen frei von einer die Abgaberate steuernden Membran ist, eine normierte  $C_{\max}$  von etwa 0,04 ng/ml-(mg/h) bis etwa 10 ng/ml-(mg/h), eine standardisierte  $C_{\max}$  von 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis 0,05 ng/ml-cm<sup>2</sup> sowie einen stationären Wirkstofffluß von etwa 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  aufweist und das Pflaster mit dem DURAGESIC®-Transdermal-Sufentanil-System pharmakologisch äquivalent ist.

**[0101]** Die oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsformen sind in jeder Hinsicht als verdeutlichend anders als begrenzend für die vorliegende Erfindung gedacht. Daher kann die vorliegende Erfindung vielen Änderungen in ihrer genauen Implementierung unterzogen werden, die aus der hier enthaltenen Beschreibung durch einen Fachmann im Stand der Technik abgeleitet werden können. Alle diese Variationen und Modifikationen werden als innerhalb des Bereichs und Geists der vorliegende Erfindung liegend angesehen.

**[0102]** Die folgenden numerierten Aussagen beschreiben die Erfindung weiter:

1. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl oder eines Analogstoffes davon durch die Haut, umfassend:
  - (a) eine Trägerlage;
  - (b) einen Vorrat, der auf der Trägerlage angeordnet ist, wobei mindestens die mit der Haut in Kontakt kommende Oberfläche des Vorrats klebrig ist; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend eine Menge an Fentanyl oder einem Analogstoff davon, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten.
2. Das Pflaster nach Aussage 1, das bioäquivalent zu dem DURAGESIC transdermalen Fentanylsystem ist.
3. Das Pflaster nach Aussage 1, wobei der Vorrat aus einem klebrigen Polymer gebildet ist.
4. Das Pflaster nach Aussage 1 oder Aussage 3, wobei das Pflaster eine normalisierte  $C_{\max}$  von ungefähr 3,3 bis ungefähr 82,5 ng/ml-(mg/h) aufweist.
5. Das Pflaster nach Aussage 4, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 0,1 bis ungefähr 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  aufweist.
6. Das Pflaster nach Aussage 1 oder Aussage 3, wobei das Pflaster eine standardisierte  $C_{\max}$  von ungefähr 0,001 bis ungefähr 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.
7. Das Pflaster nach Aussage 6, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 0,1 bis ungefähr 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  aufweist.
8. Das Pflaster nach Aussage 1, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Fentanyl oder einem Analogstoff davon umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für 3–7 Tage aufrechtzuer-

halten.

9. Das Pflaster nach Aussage 8, wobei der Fentanyl Analogstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Lofentanil, Remifentanil und Sufentanil.
10. Das Pflaster nach Aussage 8, wobei der Vorrat ein Polymer mit einer Löslichkeit für Fentanyl und Analogstoffen davon von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 25 Gew.-% umfaßt.
11. Das Pflaster nach Aussage 8, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> von Fentanyl oder Analogstoffe davon umfaßt.
12. Das Pflaster nach Aussage 8, wobei der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
13. Das Pflaster nach Aussage 3, wobei der Kleber ein Polyacrylat-Kleber ist.
14. Das Pflaster nach Aussage 8 oder Aussage 13, wobei der Vorrat weiterhin einen Verstärker umfaßt.
15. Das Pflaster nach Aussage 1, wobei die Trägerlage ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylenterephthalat (PET), PET-polyolefin Laminaten und Polybutylenterephthalat umfaßt.
16. Das Pflaster nach Aussage 15, wobei die Trägerlage eine Dicke von ungefähr 0,012 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,125 mm (5 mil) aufweist.
17. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl durch die Haut, umfassend:
  - (a) eine Trägerlage;
  - (b) einen Vorrat, der auf der Trägerlage angeordnet ist, wobei mindestens die mit der Haut in Kontakt kommende Oberfläche des Vorrats klebrig ist; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend eine Menge an Fentanyl, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten.
18. Das Pflaster nach Aussage 17, das bioäquivalent zu dem DURAGESIC transdermalen Fentanyl system ist.
19. Das Pflaster nach Aussage 17, wobei der Vorrat aus einem Kleber gebildet ist.
20. Das Pflaster nach Aussage 17 oder 19, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 3,3 bis ungefähr 82,5 ng/ml-(mg/h) aufweist.
21. Das Pflaster nach Aussage 17 oder 19, wobei das Pflaster eine standardisierte Cmax von ungefähr 0,001 bis ungefähr 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.
22. Das Pflaster nach Aussage 19, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 1 bis ungefähr 10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.
23. Das Pflaster nach Aussage 17, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Fentanyl oder einem Analogstoff davon umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzuerhalten.
24. Das Pflaster nach Aussage 17, wobei das Fentanyl eine Löslichkeit von 7 Gew.-% bis 12 Gew.-% in dem Vorrat aufweist.
25. Das Pflaster nach Aussage 23 wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
26. Das Pflaster nach Aussage 25, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
27. Das Pflaster nach Aussage 26, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
28. Das Pflaster nach Aussage 27, wobei der Vorrat ungefähr 0,12 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
29. Das Pflaster nach Aussage 23, wobei der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
30. Das Pflaster nach Aussage 19, wobei der Kleber ein Polyacrylat-Kleber ist.
31. Das Pflaster nach Aussage 30, wobei der Polyacrylat-Kleber eine Tg von weniger als -10°C aufweist.
32. Das Pflaster nach Aussage 30, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
33. Das Pflaster nach Aussage 32, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
34. Das Pflaster nach Aussage 33, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
35. Das Pflaster nach Aussage 34, wobei der Vorrat ungefähr 0,12 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanyl-base umfaßt.
36. Das Pflaster nach Aussage 30, wobei der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
37. Das Pflaster nach Aussage 23 oder Aussage 30, wobei der Vorrat weiterhin einen Verstärker umfaßt.
38. Das Pflaster nach einer der Aussagen 17, 23 oder 30, wobei die Trägerlage ein Polymer ausgewählt

aus der Gruppe bestehend aus Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylenterephthalat (PET), PET-Polyolefin-Laminaten und Polybutylenterephthalat umfaßt.

39. Das Pflaster nach Aussage 38, wobei die Trägerlage Polyethylenmaterialien geringer Dichte (LDPE), Polyethylenmaterialien mittlerer Dichte (MDPE) oder Polyethylenmaterialien hoher Dichte (HDPE) umfaßt.

40. Das Pflaster nach Aussage 39, wobei die Trägerlage Polyethylenmaterialien geringer Dichte (LDPE) umfaßt.

41. Das Pflaster nach Aussage 38, wobei die Trägerlage eine Dicke von ungefähr 0,012 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,125 mm (5 mil) aufweist.

42. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl, umfassend einen klebrigen Fentanyl-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Fentanyl aufweist, um gelöstes Fentanyl in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 3,3 bis ungefähr 82,5 ng/ml-(mg/h) aufweist.

43. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl, umfassend einen klebrigen Fentanylvorrat auf einer Trägerlage; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber der eine ausreichende Löslichkeit für Fentanyl aufweist, um gelöstes Fentanyl in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 0,01 bis ungefähr 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.

44. Das Pflaster nach Aussage 42 oder 43, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 1 bis ungefähr 10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.

45. Das Pflaster nach Aussage 42 oder 43, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Fentanyl umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzu erhalten.

46. Das Pflaster nach Aussage 45, wobei der Kleber ein Polyacrylat-Kleber ist, der eine Tg von weniger als -10°C aufweist; und das Fentanyl eine Löslichkeit von mindestens 4 Gew.-% in dem Vorrat aufweist.

47. Das Pflaster nach Aussage 46, wobei der Kleber-Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.

48. Das Pflaster nach Aussage 47, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanylbase umfaßt.

49. Das Pflaster nach Aussage 48, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanylbase umfaßt.

50. Das Pflaster nach Aussage 49, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanylbase umfaßt.

51. Monolithisches transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl, umfassend einen klebrigen Fentanyl-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Fentanyl aufweist, um gelöstes Fentanyl in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster vollständig frei von einer die Rate steuernden Membran ist, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 3,3 bis ungefähr 82,5 ng/ml-(mg/h) aufweist.

52. Monolithisches transdermales Pflaster zur Verabreichung von Fentanyl, umfassend einen klebrigen Fentanyl-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Fentanyl aufweist, um gelöstes Fentanyl in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster vollständig frei von einer die Rate steuernden Membran ist, wobei das Pflaster eine standardisierte Cmax von ungefähr 0,01 bis ungefähr 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.

53. Das Pflaster nach Aussage 51 oder 52, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Fentanyl umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzu erhalten, wobei das Fentanyl eine Löslichkeit von mindestens 4 Gew.-% in dem Vorrat aufweist, der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist, und das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 1–10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.

54. Das Pflaster nach Aussage 51 oder 52, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Fentanylbase umfaßt.

55. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil durch die Haut, umfassend:

(a) eine Trägerlage;

(b) einen Vorrat, der auf der Trägerlage angeordnet ist, wobei mindestens die mit der Haut in Kontakt kommende Oberfläche des Vorrats klebrig ist; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei

- von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend eine Menge an Sufentanil, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten.
56. Das Pflaster nach Aussage 55, wobei der Vorrat aus einem Kleber gebildet ist.
57. Das Pflaster nach Aussage 56, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 0,04 bis ungefähr 10 ng/ml-(mg/h) aufweist.
58. Das Pflaster nach Aussage 56, wobei das Pflaster eine standardisierte Cmax von ungefähr 0,001 bis ungefähr 0,05 ng/ml·cm<sup>2</sup> aufweist.
59. Das Pflaster nach Aussage 57 oder 58, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.
60. Das Pflaster nach Aussage 55, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Sufentanil umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzuerhalten.
61. Das Pflaster nach Aussage 55, wobei das Sufentanil eine Löslichkeit von 1 Gew.-% bis 25 Gew.-% in dem Vorrat aufweist.
62. Das Pflaster nach Aussage 61, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
63. Das Pflaster nach Aussage 62, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
64. Das Pflaster nach Aussage 63, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
65. Das Pflaster nach Aussage 64, wobei der Vorrat ungefähr 0,12 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
66. Das Pflaster nach Aussage 60, wobei der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
67. Das Pflaster nach Aussage 56, wobei der Kleber ein Polyacrylat-Kleber ist.
68. Das Pflaster nach Aussage 67, wobei der Polyacrylat Kleber eine Tg von weniger als –10°C aufweist.
69. Das Pflaster nach Aussage 66, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
70. Das Pflaster nach Aussage 69, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
71. Das Pflaster nach Aussage 70, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
72. Das Pflaster nach Aussage 70, wobei der Vorrat ungefähr 0,12 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
73. Das Pflaster nach Aussage 67, wobei der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
74. Das Pflaster nach Aussage 60 oder 66, wobei der Vorrat weiterhin einen Verstärker umfaßt.
75. Das Pflaster nach einer der Aussagen 55, 60 oder 64, wobei die Trägerlage ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylenterephthalat (PET), PET-Polyolefin-Laminaten und Polybutylenterephthalat umfaßt.
76. Das Pflaster nach Aussage 75, wobei die Trägerlage Polyethylenmaterialien geringer Dichte (LDPE), Polyethylenmaterialien mittlerer Dichte (MDPE) oder Polyethylenmaterialien hoher Dichte (HDPE) umfaßt.
77. Das Pflaster nach Aussage 76, wobei die Trägerlage Polyethylenmaterialien geringer Dichte (LDPE) umfaßt.
78. Das Pflaster nach Aussage 75, wobei die Trägerlage eine Dicke von ungefähr 0,012 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,125 mm (5 mil) aufweist.
79. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil, umfassend einen klebrigen Sufentanil-Vorrat auf einer Trägerlage; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber der eine ausreichende Löslichkeit für Sufentanil aufweist, um gelöstes Sufentanil in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 0,04 bis ungefähr 10 ng/ml-(mg/h) aufweist.
80. Transdermales Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil, umfassend einen klebrigen Sufentanil-Vorrat auf einer Trägerlage; wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Sufentanil aufweist, um gelöstes Sufentanil in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster eine standardisierte Cmax von ungefähr 0,001 bis ungefähr 0,05 ng/ml·cm<sup>2</sup> aufweist.
81. Das Pflaster nach Aussage 79 oder 80, wobei das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.

82. Das Pflaster nach Aussage 79 oder 80, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Sufentanil umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und fair ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzuerhalten.
83. Das Pflaster nach Aussage 82, wobei der Kleber ein Polyacrylat-Kleber ist, der eine Tg von weniger als –10°C aufweist; und das Sufentanil eine Löslichkeit von mindestens 1 Gew.-% in dem Vorrat aufweist.
84. Das Pflaster nach Aussage 83, wobei der Kleber-Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist.
85. Das Pflaster nach Aussage 84, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
86. Das Pflaster nach Aussage 85, wobei der Vorrat ungefähr 0,08 bis ungefähr 1,25 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
87. Das Pflaster nach Aussage 86, wobei der Vorrat ungefähr 0,1 bis ungefähr 0,5 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
88. Monolithisches transdermales Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil, umfassend einen klebrigen Sufentanil-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Sufentanil aufweist, um gelöstes Sufentanil in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster vollständig frei von einer die Rate steuernden Membran ist, wobei das Pflaster eine normalisierte Cmax von ungefähr 0,04 bis ungefähr 10 ng/ml-(mg/h) aufweist.
89. Monolithisches transdermales Pflaster zur Verabreichung von Sufentanil, umfassend einen klebrigen Sufentanil-Vorrat auf einer Trägerlage, wobei der Vorrat eine einphasige Polymer-Zusammensetzung frei von ungelösten Komponenten umfaßt, enthaltend einen Polyacrylat-Kleber, der eine ausreichende Löslichkeit für Sufentanil aufweist, um gelöstes Sufentanil in einer Menge zu enthalten, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit in einem Menschen zu induzieren und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Pflaster vollständig frei von einer die Rate steuernden Membran ist, wobei das Pflaster eine standardisierte Cmax von ungefähr 0,001 bis ungefähr 0,05 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.
90. Das Pflaster nach Aussage 88 oder 89, wobei der Vorrat eine Menge an gelöstem Sufentanil umfaßt, die ausreichend ist, um eine Schmerzfreiheit zu induzieren und für ungefähr 3 bis ungefähr 7 Tage aufrechtzuerhalten, wobei das Sufentanil eine Löslichkeit von mindestens 1 Gew.-% in dem Vorrat aufweist, der Vorrat eine Dicke von ungefähr 0,0125 mm (0,5 mil) bis ungefähr 0,1 mm (4 mil) aufweist, und das Pflaster einen Steady State Wirkstofffluß von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 g/cm<sup>2</sup>/h aufweist.
91. Das Pflaster nach Aussage 90, wobei der Vorrat ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,75 mg/cm<sup>2</sup> an Sufentanilbase umfaßt.
92. Das Pflaster nach Aussage 1, das pharmakologisch mit dem DURAGESIC transdermalen Fentanyl-System äquivalent ist.
93. Das Pflaster nach Aussage 55, das pharmakologisch mit dem DURAGESIC transdermalen Fentanyl-System äquivalent ist.

### Schutzansprüche

1. Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl durch die Haut, bestehend aus:

- (a) einer Trägerlage,
- (b) einem auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei der Vorrat eine einphasige Polymerzusammensetzung aus einem Polyacrylat-Klebstoff mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten und Vinylacetat-Einheiten, frei von ungelösten Bestandteilen, frei von Penetrationsbeschleunigern und frei von Vernetzern umfasst, mit einem Anteil an Fentanyl, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, und
- (c) einer abziehbaren Schutzfolie, wobei der Vorrat eine Dicke von 0,0125 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) hat.

2. Pflaster nach Anspruch 1, bei welchem der Vorrat einen Anteil von Fentanyl enthält, der ausreicht, um Schmerzfreiheit herbeizuführen und für 3 bis 7 Tage aufrechtzuerhalten.

3. Pflaster nach Anspruch 1 oder 2, bei welchem der Vorrat aus einem Polymer mit einer Löslichkeit für Fentanyl von 5 Masse-% bis 18 Masse-%, bevorzugt 6 Masse-% bis 10 Masse-% oder alternativ noch weiter bevorzugt 7 Masse-% bis 12 Masse-% besteht.

4. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei welchem der Vorrat 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis 1,75 mg/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis 1,25 mg/cm<sup>2</sup>, insbesondere 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis 0,75 mg/cm<sup>2</sup> weiter insbesondere 0,12

mg/cm<sup>2</sup> bis 0,5 mg/cm<sup>2</sup> und ganz speziell 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Fentanyl umfasst.

5. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei welchem der Polyacrylat-Klebstoff eine T<sub>g</sub> von weniger als -10°C hat.

6. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 5, welches eine normierte C<sub>max</sub> von 3,3 ng/ml(mg/h) bis 82,5 ng/ml(mg/h) aufweist.

7. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 6, welches einen stationären Wirkstofffluss von 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis 20 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis 10 µg/cm<sup>2</sup>/h aufweist.

8. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welches eine standardisierte C<sub>max</sub> von 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup> aufweist.

9. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei welchem der Polyacrylat-Klebstoff Hydroxyethyl-acrylat-Einheiten und Vinylacetat-Einheiten in einem Verhältnis im Bereich von 1:5,05 bis 1:6,25, bevorzugt im Bereich von 1:5,1 bis 1:5,3, weiter bevorzugt in einem Verhältnis von 1:5,2 aufweist.

10. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei welchem der Polyacrylat-Klebstoff ausgewählt ist aus den Polyacrylaten der Firma National Starch mit der Erzeugnisnummer 87-2287 oder 87-4287.

11. Pflaster nach Anspruch 10, bei welchem der Polyacrylat-Klebstoff eine in vitro Klebkraft im Bereich von 10 bis 17 [N/25 mm] aufweist.

12. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bei welchem die Trägerlage aus einem Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylen-terephthalat (PET), PET-Polyolefin-Laminat oder einem Polybutylen-terephthalat-Polymer besteht.

13. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 12, bei welchem die Trägerlage aus einem Mehrfachlaminat aus nichtlinearem Polyethylen geringer Dichte (LDPE), linearem LDPE und nichtlinearem LDPE besteht.

14. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 13, bei welchem die Trägerlage eine Dicke von 0,012 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis 0,125 mm (5 Tausendstel Zoll) hat.

15. Pflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 14, bei dem mindestens 5%, aber nicht mehr als 40% des gesamten Wirkstoffs annährend während der ersten 24 h verabreicht werden.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

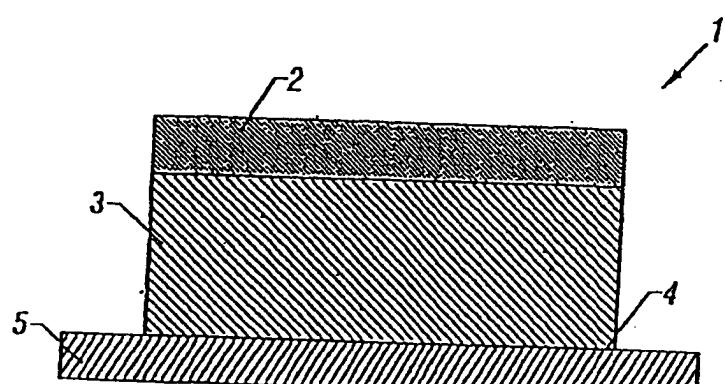


FIG. 1

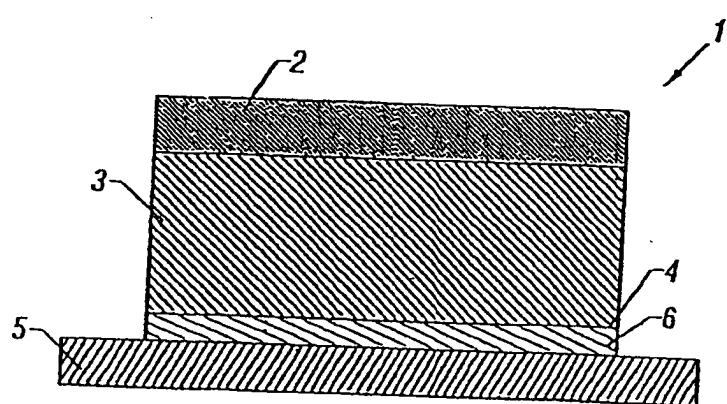
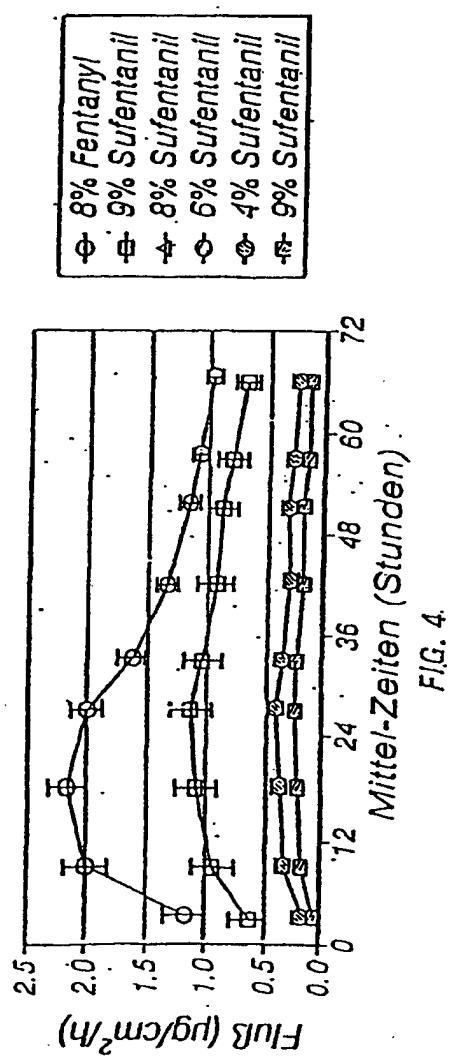
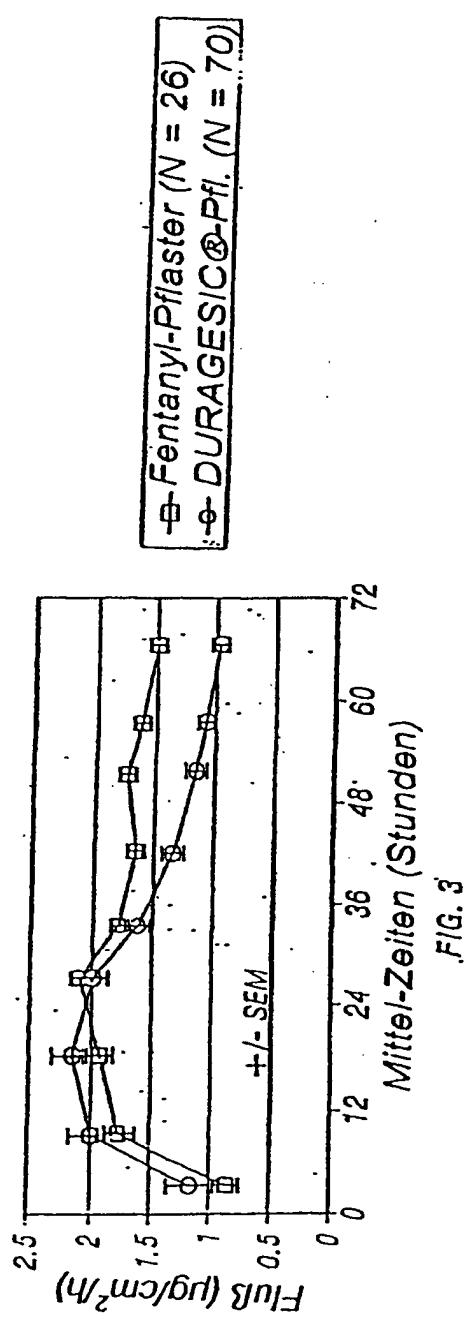
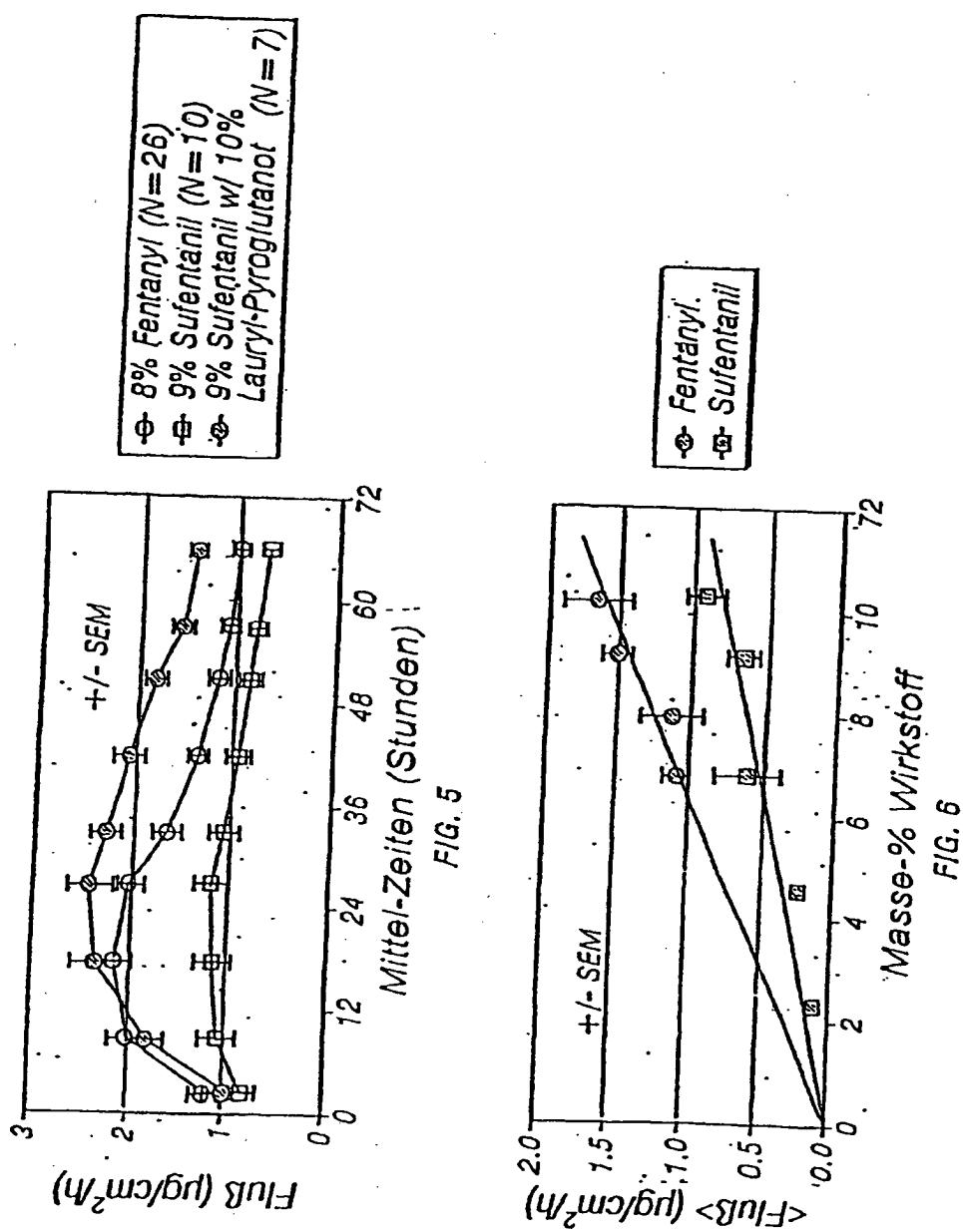


FIG. 2





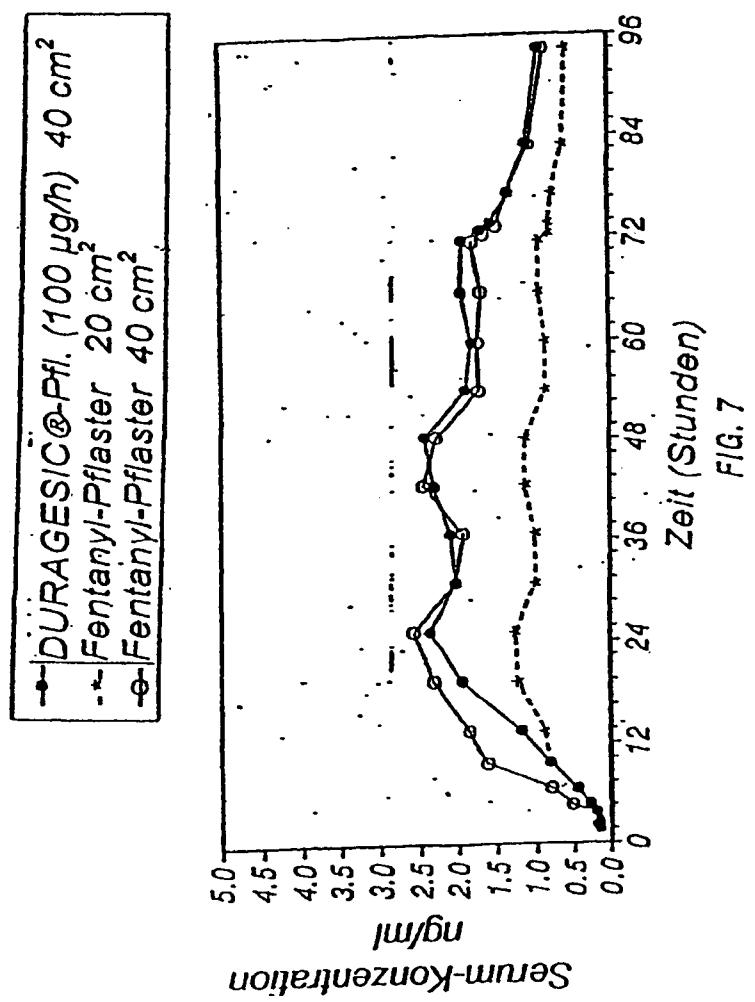


FIG. 7

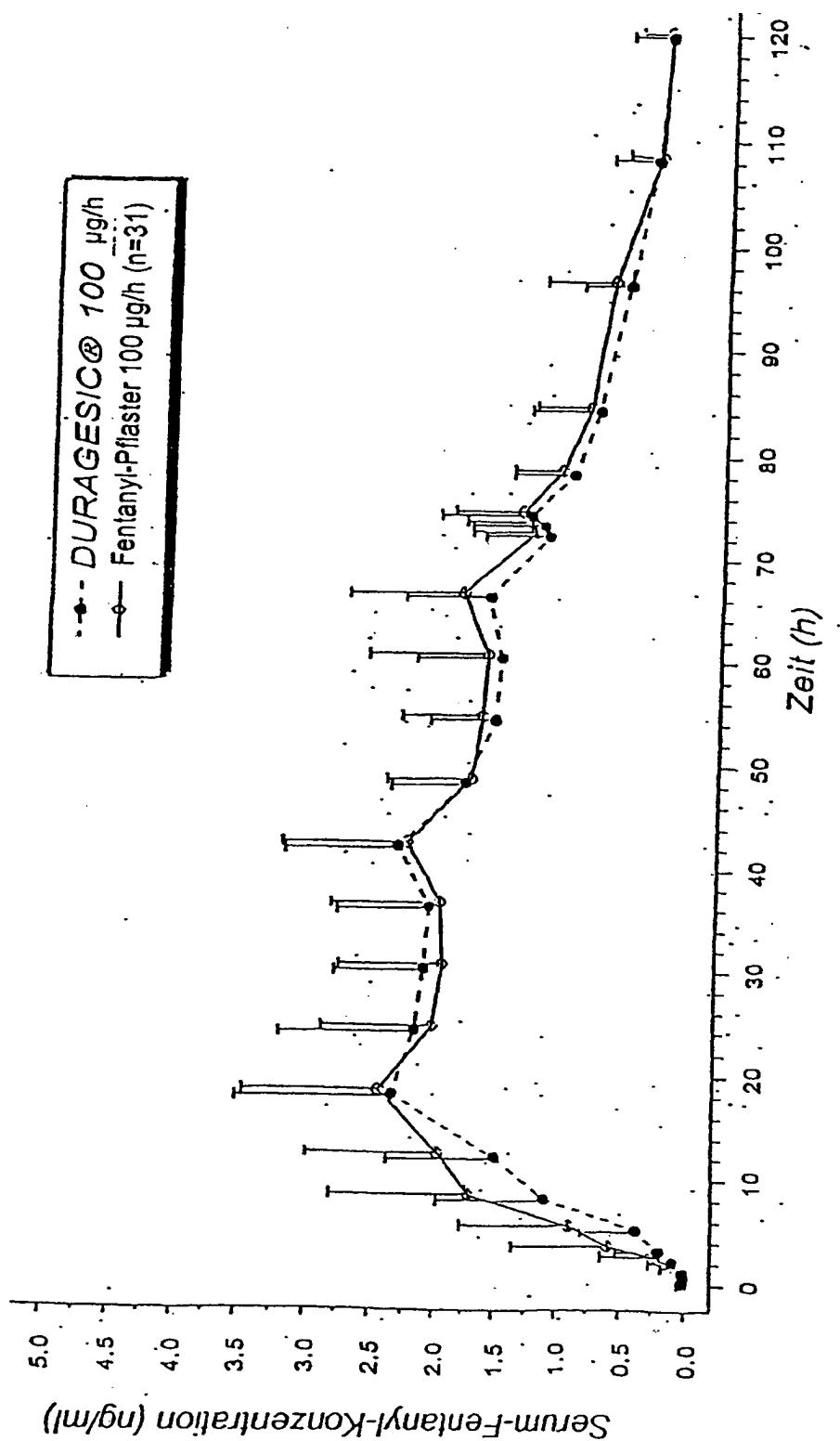


FIG. 8