

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/094961 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/060484

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. März 2006 (06.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 011 517.9 10. März 2005 (10.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRUENENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUGELMANN,  
Heinrich [DE/DE]; Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE).  
BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; Burghöhen-  
weg 5, 52080 Aachen (DE).

(74) Anwälte: KUTZENBERGER, Dr. Helga usw.; Paten-  
tanwälte Kutzenberger & Wolff, Theodor-heuss-ring 23,  
50668 Koeln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF ANALGESICS

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR VERABREICHUNG VON ANALGETIKA

(57) Abstract: A transdermal therapeutic system for the administration of analgesics comprises a substrate layer (T), as well as an adhesive layer (K) that is directly adjacent to the substrate layer (T), is based on a pressure-sensitive adhesive and contains the analgesic; and optionally a peelable protective layer (S), the thickness of the adhesive layer (K) being less than 7.0 µm.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung eines Analgetikums umfassend eine Trägerschicht (T); - eine Klebeschicht (K), welche unmittelbar an die Trägerschicht (T) angrenzt, - auf einem druckempfindlichen Klebstoff basiert und das Analgetikum enthält; und ggf. eine abziehbare Schutzschicht (S); - wobei die Schichtdicke der Klebeschicht (K) weniger als 7,0 µm beträgt.

WO 2006/094961 A1

---

## Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Analgetika

---

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Analgetika, bevorzugt von Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, und ein Verfahren zu Herstellung eines solchen Systems.

Wirkstoffe können mit speziellen transdermalen therapeutischen Systemen durch die Haut systemisch verabreicht werden. Bei den transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) kann hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung zwischen membrangesteuerten Systemen (Reservoir-TTS) und matrixgesteuerten Systemen (Matrix-TTS) unterschieden werden.

Ein Reservoir-TTS ist üblicherweise ein auf der Haut selbstklebender, flacher Beutel, welcher die Wirkstoffe gelöst enthält. Der Hautseite zugewandt ist der Beutel mit einer halbdurchlässigen Membran ausgerüstet, welche die Wirkstofffreigabe steuert. Der Transport des Wirkstoffs in den Blutkreislauf beruht auf dem Gefälle des chemischen Potentials zwischen Wirkstoff-Reservoir und Blutkreislauf (Osmose). Ein Matrix-TTS umfasst üblicherweise einen wirkstoffhaltigen Klebstofffilm in einer ovalen, runden oder eckigen Form. Der Wirkstoff liegt üblicherweise gelöst oder suspendiert in der Klebeschicht vor, aus der die Wirkstofffreisetzung erfolgt. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten kann beispielsweise auf T.K. Gosh, *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems Es Into Practice*, CRC Press, 1997; R.O. Potts et al., *Mechanisms of Transdermal Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*, Marcel Dekker, 1997; und R. Gurny et al, *Dermal and Transdermal Drug Delivery. New Insights and Perspectives*, Wissenschaftliche VG., Stuttgart, 1998 verwiesen werden.

Damit ein Wirkstoff transdermal wirken kann, muss er in ausreichender Menge durch die Epidermis der Haut diffundieren und vom Blutkreislauf aufgenommen werden. Ein wichtiger begrenzender Faktor ist dabei die unterschiedliche Durchlässigkeit der

Haut für verschiedene Wirkstoffe. Die transkutane Permeation des Wirkstoffs aus dem transdermalen therapeutischen System kann mitunter je nach chemischer Struktur und Lipophile des Wirkstoffs durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe verbessert werden. Durch die Zusammensetzung und Strukturierung der Wirkstoffmatrix und/oder Diffusionsmembran kann die Freisetzung des Wirkstoffs reguliert werden.

Neben den gewünschten pharmakokinetischen Parametern muss ein transdermales therapeutisches System eine ausreichende Hautverträglichkeit aufweisen. Einerseits dürfen die Inhaltsstoffe weder Allergien noch eine Kontaktdermatitis hervorrufen, andererseits sollte insbesondere auch das Aufbringen und Entfernen des Systems schonend erfolgen und keine Hautirritationen hervorrufen. Die Haftung des Systems auf der Haut muss demnach ausreichen, um eine dauerhafte Medikation zu gewährleisten, darf andererseits aber nicht zu stark sein, damit ein Entfernen nach der Anwendung ohne Schwierigkeiten möglich ist. Ferner sollte ein transdermales therapeutisches System, welches häufig für mehrere Tage vom Patienten angewendet wird, eine ausreichende Wasserbeständigkeit und eine ausreichende mechanische Beständigkeit aufweisen, damit es infolge äußerer Einflüsse nicht beschädigt oder unbeabsichtigt entfernt wird.

Ein Nachteil herkömmlicher transdermaler therapeutischer Systeme besteht darin, dass sie häufig nicht die gesamte Menge des enthaltenen Wirkstoffs innerhalb des für die Anwendung vom Hersteller empfohlenen Zeitintervalls freisetzen. So werden zum Beispiel aus einem kommerziell erhältlichen System mit einer Fläche von 2,5 cm<sup>2</sup>, welches als Wirkstoff Scopolamin zur Prophylaxe der Reisekrankheit enthält und hinter das Ohr auf die Haut aufgebracht wird, drei Tage lang konstant etwa 2,5 µg/h Wirkstoff freigegeben. Dies sind insgesamt nur etwa 30% des im Depot insgesamt enthaltenen Scopolamins. Auf dem Markt befindliche Pflaster, welche Nitroglycerin enthalten und auf die Herzgegend der Brust appliziert werden, sind meist für eine Wirkstoff-Anwendung für 24 h konzipiert. Innerhalb dieses Zeitintervalls werden 5 bzw. 10 mg Wirkstoff konstant abgegeben. Das sind etwa 20% der im Reservoir befindlichen Menge an Nitroglycerin. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten kann beispielsweise verwiesen werden auf K.H. Bauer et al., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftliche VG, Stuttgart, 1999.

Die nach bestimmungsgemäßer Anwendung in diesen transdermalen therapeutischen Systemen verbleibende Restmenge des Wirkstoffs ist nicht unproblematisch. Einerseits verursacht sie zusätzliche Kosten, andererseits ist sie häufig auch aus ökologischer Sicht im Zusammenhang mit der sachgerechten Entsorgung derartiger Systeme von Nachteil.

Zusätzliche Probleme ergeben sich, wenn der im transdermalen therapeutischen System enthaltene Wirkstoff ein Missbrauchspotential aufweist, d.h. bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung zur Erzielung rauschartiger Zustände verwendet werden kann. Beispielsweise ist das Opioid Fentanyl in transdermalen therapeutischen Systemen in mehreren Ländern arzneimittelrechtlich zugelassen (vgl. K.A. Lehmann et al., *Transdermal Fentanyl*, Springer-Verlag, 1991). Aber auch andere Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wie z.B. Morphin und Buprenorphin, können transdermal verabreicht werden.

So offenbart beispielsweise DE-A 39 39 376 ein transdermales therapeutisches System mit Buprenorphin als aktivem Bestandteil. EP-A 413 034 offenbart ein Laminat, welches eine Schicht aus einem für Feuchtigkeit undurchlässigen oder semipermeablen Material und zwei Klebeschichten aufweist, von denen zumindest eine einen Wirkstoff enthält. Als Wirkstoff kann das Laminat Buprenorphin Hydrochlorid enthalten. EP-A 484 543 offenbart ein Pflaster aus einer Filmschicht mit einer Schichtdicke von 0,5 bis 4,9  $\mu\text{m}$  und einer Klebeschicht, die den Wirkstoff enthält. Als Wirkstoff kann das Pflaster Buprenorphin Hydrochlorid enthalten. EP-A 1 174 137 offenbart Buprenorphin enthaltende Pflaster, welche zur transkutanen Verabreichung des Wirkstoffs einen bestimmten Hilfsstoff enthalten.

Transdermale therapeutische Systeme, welche Buprenorphin oder andere starke Analgetika enthalten, werden beispielsweise zur Schmerztherapie bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt, wodurch der Patient zu Hause bleiben und die Medikation selbst vornehmen kann. Das transdermale therapeutische System gewährleistet gegenüber anderen Darreichungsformen eine konstante Plasmakonzentration und eine geringe Gefahr der Überdosierung. Nachteilig ist jedoch, dass üblicherweise nach Gebrauch erhebliche Restmengen des Wirkstoffs im System zurückbleiben, häufig weit über 50% der ursprünglich

enthaltenen Menge, teilweise 85% bis 90%, wodurch sich zusätzliche Probleme ergeben.

Starke Analgetika, wie Fentanyl, Morphin und Buprenorphin, sind nämlich neben der Schmerztherapie auch zum Missbrauch geeignet, so dass eine größere, nach Gebrauch im transdermalen therapeutischen System verbleibende Restmenge des Analgetikums eine potentielle Rauschmittelquelle für Personen darstellt, die einen Missbrauch beabsichtigen.

Infolge ihrer Abhängigkeit entwickeln diese Personen eine mitunter erstaunliche Kreativität bei der Beschaffung neuer Drogen. Um die Restmenge des Wirkstoffs aus dem transdermalen therapeutischen System zu extrahieren, benötigen sie üblicherweise nicht einmal besondere Hilfsmittel oder besonderen technischen Sachverstand. So gelingt die Isolierung des Wirkstoffs häufig bereits durch einfaches Herauslösen in reinem Ethanol, welches z.B. in Apotheken frei erhältlich ist.

Es besteht somit ein Bedarf an transdermalen therapeutischen Systemen, welche zur Verabreichung von Analgetika geeignet sind und die Nachteile der transdermalen therapeutischen Systeme des Standes der Technik überwinden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung von Analgetika bereitzustellen, welches Vorteile gegenüber den transdermalen therapeutischen Systemen des Standes der Technik bietet. Insbesondere sollte das transdermale therapeutische System die Möglichkeiten eines Missbrauchs des enthaltenen Wirkstoffs vermindern, ausgewogene Haftungseigenschaften und gute pharmakokinetische Parameter hinsichtlich der transdermalen Verabreichung des Analgetikums gewährleisten.

Es wurde überraschend gefunden, dass diese Aufgabe gelöst werden kann durch ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung eines Analgetikums umfassend

- eine Trägerschicht (T);
- eine Klebeschicht (K), welche unmittelbar an die Trägerschicht (T) angrenzt, auf einem druckempfindlichen Klebstoff basiert und das Analgetikum enthält; und
- ggf. eine abziehbare Schutzschicht (S);

wobei die Schichtdicke der Klebeschicht (K) weniger als 7,0 µm beträgt.

Überraschenderweise weist das erfindungsgemäße System ausgezeichnete Haftungseigenschaften auf, obwohl die Schichtdicke der Klebeschicht (K) weniger als 7,0 µm beträgt, vorzugsweise im Bereich von mehr als 2,0 µm und weniger als 5,0 µm liegt. Diese ausgezeichneten Haftungseigenschaften können sogar bei einer vergleichsweise hohen Konzentration des Analgetikums in der Klebeschicht (K) erreicht werden, vorzugsweise bei einer Konzentration des Analgetikums, welche nur geringfügig unterhalb seiner Sättigungskonzentration innerhalb der Klebeschicht (K) liegt.

Bei den Systemen des Standes der Technik wurde bisher davon ausgegangen, dass bei derart geringen Schichtdicken der Klebeschicht (K) keine ausreichende Haftung des Systems erreicht werden kann, insbesondere dann nicht, wenn gleichzeitig die Wirkstoffkonzentration in der Klebeschicht (K) hoch ist.

So offenbart beispielsweise EP-A 413 034, dass die Haftung eines Pflasters auf der Haut drastisch reduziert wird, wenn die Schichtdicke der Klebeschicht weniger als 15 µm beträgt. Ausweislich der Offenbarung wird es bei einer Schichtdicke von 10 µm oder darunter schwierig, überhaupt eine Haftung zu gewährleisten. Auch EP-A 484 543 offenbart, dass bei Reduzierung der Schichtdicke der Klebeschicht die Haftungseigenschaften verschlechtert werden.

Im Gegensatz dazu weist das erfindungsgemäße System, bei dem die Schichtdicke der Klebeschicht (K) unterhalb von 7,0 µm liegt, vorzugsweise oberhalb von 2,0 µm und unterhalb von 5,0 µm, ausgezeichnete Haftungseigenschaften auf, wobei gleichzeitig eine hohe Konzentration des Analgetikums in der Klebeschicht (K) ermöglicht wird.

Als Maß für die Haftungseigenschaften des erfindungsgemäßen Systems wird bevorzugt die Kraft gemessen, die erforderlich ist, um ein 4 cm breites System bei einer Geschwindigkeit von 50 mm/min orthogonal von einer ebenen Edelstahloberfläche abziehen. Üblicherweise werden dabei Werte gemessen, die innerhalb eines bestimmten Bereichs schwanken. Die mittlere Klebkraft kann als arithmetisches Mittel des gemessenen Maximalwertes und des gemessenen Minimalwertes angegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Messung wie in Beispiel 9 beschrieben. Bevorzugt beträgt die so bestimmte mittlere Klebkraft des erfindungsgemäßen Systems wenigstens 1,0 N/4cm, bevorzugter wenigstens 2,0 N/4cm, noch bevorzugter wenigstens 3,5 N/4cm, am bevorzugtesten wenigstens 5,0 N/4cm und insbesondere wenigstens 10 N/4cm.

Ferner kann mit Hilfe der erfindungsgemäßen Systeme überraschenderweise erreicht werden, dass innerhalb des bestimmungsgemäßen Zeitintervalls der Anwendung, üblicherweise innerhalb von 1 bis 5 Tagen, die weit überwiegende Menge des ursprünglich enthaltenen Analgetikums freigesetzt wird, so dass nach der Anwendung - wenn überhaupt - nur vergleichsweise geringe Rückstände im System verbleiben. Auf diese Weise wird der Missbrauch bereits verwendeter Systeme verhindert oder zumindest erheblich erschwert, da der Versuch der Extraktion des (restlichen) Wirkstoffs aus dem System praktisch erfolglos bleibt.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System zeichnet sich durch einen guten Tragekomfort aus. Hautreizungen während des Tragens werden vermieden und die mechanischen Eigenschaften gewährleisten eine ausreichende Beständigkeit gegen äußere Einflüsse. Tragekomfort und Beständigkeit gegen mechanische äußere Einflüsse sind aufeinander abgestimmt.

Die Schichtdicke der Klebeschicht (K) des erfindungsgemäßen Systems beträgt weniger als 7,0  $\mu\text{m}$ , bevorzugter weniger als 6,5  $\mu\text{m}$ , noch bevorzugter weniger als 6,0  $\mu\text{m}$ , am bevorzugtesten weniger 5,5  $\mu\text{m}$  und insbesondere weniger als 5,0  $\mu\text{m}$ . Dabei beträgt die Schichtdicke der Klebeschicht (K) bevorzugt mehr als 2,0  $\mu\text{m}$ . In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Schichtdicke der Klebeschicht (K) im Bereich von mehr als 2,0  $\mu\text{m}$  und weniger als 7,0  $\mu\text{m}$ . Bevorzugter liegt die Schichtdicke der Klebeschicht (K) im Bereich von 2,5  $\mu\text{m}$  bis 6,5  $\mu\text{m}$ , noch

bevorzugter 2,5  $\mu\text{m}$  bis 6,0  $\mu\text{m}$ , am bevorzugtesten 2,5  $\mu\text{m}$  bis 5,5  $\mu\text{m}$  und insbesondere 2,5  $\mu\text{m}$  bis weniger als 5,0  $\mu\text{m}$ . Besonders bevorzugt liegt die Schichtdicke der Klebeschicht (K) im Bereich von mehr als 2,0 und weniger als 5,0  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 2,5 und 4,5  $\mu\text{m}$ .

Die Schichtdicke der Klebeschicht (K) kann mit Hilfe üblicher Methoden bestimmt werden. Beispielsweise kann die Schichtdicke der Klebeschicht (K) aus der Gesamtschichtdicke des Systems durch Subtraktion der Schichtdicke der Trägerschicht (T), der Schutzschicht (S) und ggf. weiterer neben der Klebeschicht (K) vorhandener Schichten berechnet werden, wobei die Gesamtschichtdicke des Systems und die Schichtdicke der einzelnen Schichten beispielsweise mit einer Mikrometerschraube oder mit einem Laser gemessen werden können.

Die erfindungsgemäßen Systeme zeichnen sich durch eine hohe Homogenität der Schichtdicke der Klebeschicht (K) aus. Da bei den erfindungsgemäßen Systemen das Analgetikum bevorzugt gleichmäßig in der Klebeschicht (K) verteilt ist, ist die Homogenität der Schichtdicke der Klebeschicht (K) üblicherweise proportional zur Homogenität der Verteilung des Analgetikums. Ist demnach an einer Stelle der Klebeschicht (K) weniger druckempfindlicher Klebstoff vorhanden, so ist an dieser Stelle auch entsprechend weniger Analgetikum vorhanden und die Homogenität der Verteilung des Analgetikums kann daher als Maß für die Homogenität der Schichtdicke der Klebeschicht (K) herangezogen werden.

Bevorzugt liegt die interindividuelle Variation der Schichtdicke der Klebeschicht (K) bei Vergleich zweier erfindungsgemäßer Systeme im Bereich von  $100 \pm 5,0 \%$ , bevorzugter  $100 \pm 4,0 \%$ , noch bevorzugter  $100 \pm 3,0 \%$ , am bevorzugtesten  $100 \pm 2,0 \%$  und insbesondere  $100 \pm 1,0 \%$ .

Zur Bestimmung dieser interindividuellen Variation der Schichtdicke der Klebeschicht (K) kann das in den beiden Vergleichssystemen jeweils in der Klebeschicht (K) enthaltene Analgetikum quantifiziert werden, beispielsweise durch Extraktion mit Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels und quantitative Analyse gemäß der in den einschlägigen Arzneibüchern für das betreffende Analgetikum angegebenen Methoden, z.B. UV-spektroskopisch. Als Bezugsfläche kann dabei die gesamte

Klebeschicht (K) des erfindungsgemäßen Systems herangezogen werden, bevorzugt wird jedoch nur ein Teil der Fläche der Klebeschicht (K) untersucht und die Variation der Schichtdicke, bzw. die Variation der Menge des Analgetikums, auf diese Teilfläche bezogen. Bevorzugt beträgt die Bezugsfläche  $10\text{ cm}^2$ , bevorzugter  $5,0\text{ cm}^2$  und noch bevorzugter  $1,0\text{ cm}^2$ . Besonders bevorzugt beträgt bei den erfindungsgemäßen Systemen die Variation der Menge des Analgetikums bezogen auf eine Fläche von  $1,0\text{ cm}^2$   $100 \pm 5,0\%$ , bevorzugter  $100 \pm 4,0\%$ , noch bevorzugter  $100 \pm 3,0\%$ , am bevorzugtesten  $100 \pm 2,0\%$  und insbesondere  $100 \pm 1,0\%$ .

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System enthält als pharmazeutischen Wirkstoff ein Analgetikum. Neben diesem Analgetikum kann das erfindungsgemäße System weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. weitere Analgetika, aber auch Wirkstoffe anderer Wirkstoffklassen. Bevorzugt enthält das erfindungsgemäße System nur ein Analgetikum als einzigen Wirkstoff.

Bevorzugt werden erfindungsgemäß als Analgetikum diejenigen pharmazeutischen Wirkstoffe verstanden, die von der WHO dem ATC-Index N02 zugeordnet werden (vorzugsweise in der amtlichen deutschen Fassung vom 1. Januar 2005).

Bevorzugte Analgetika sind "Opioide" (ATC-Code N02A), "andere Analgetika und Antipyretika" (ATC-Code N02B) und "Migränemittel" (ATC-Code N02C). Innerhalb der bevorzugteren Opioide sind besonders bevorzugt die "natürlichen Opium-Alkaloide" (ATC-Code N02AA), "Phenylpiperidin-Derivate" (ATC-Code N02AB), "Diphenylpropylamin-Derivate" (ATC-Code N02AC), "Benzomorphan-Derivate" (ATC-Code N02AD), "Oripavin-Derivate" (ATC-Code N02AE), "Morphinan-Derivate" (ATC-Code N02AF), "Opioide in Kombination mit Spasmolytika" (ATC-Code N02AG) und "andere Opioide" (ATC-Code N02AX).

Somit enthält das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System bevorzugt als Analgetikum ein Opioid, besonders bevorzugt ein Opioid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Phenoperidin, Anileridin, Remifentanil, Morphin, Diacetylmorphin, Hydromorphon, Nicomorphin, Oxycodon, Diamorphin, Ethylmorphin, Ketobemidon, Pethidin, Dextromoramid, Piritramid, Dextropropoxyphen, Bezitramid, Methadon, Pentazocin, Phenazocin, Buprenorphin, Butorphanol, Nalbupin, Tilidin, Dezocin, Meptazinol, (1R,2R,4S)-2-

[(Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanol, (1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1S,2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R,3R)-1-Dimethylamino-3(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

Insbesondere bevorzugt ist das Opioid Buprenorphin (ATC-Code N02AE01) als freie Base, in Form eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze, vorzugsweise Buprenorphin Hydrochlorid, Buprenorphin Saccharinat, Buprenorphin Formiat, Buprenorphin Mesylat, Buprenorphin Hydrogencitrat, Buprenorphin Nicotinat oder Buprenorphin Sebacinat, oder in Form eines seiner pharmazeutisch verträglichen Prodrugs. Erfindungsgemäß bevorzugte Prodrugs des Buprenorphins sind seine pharmazeutisch verträglichen Ester oder Ether.

Bevorzugt enthält das erfindungsgemäße therapeutische System das Analgetikum lediglich in der Klebeschicht (K), es ist jedoch grundsätzlich auch möglich, dass

neben der Klebeschicht (K) weitere Schichten vorhanden sind, welche das Analgetikum oder einen anderen Wirkstoff enthalten. Bevorzugt enthält die Klebeschicht (K) das Analgetikum, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, in einer Menge von 0,1 bis 25 Gew.-%, bevorzugter 1,0 bis 20 Gew.-%, noch bevorzugter 2,5 bis 17,5 Gew.-%, am bevorzugtesten 5,0 bis 15 Gew.-% und insbesondere 9,0 bis 12,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Klebeschicht (K).

Besonders bevorzugt liegt die Konzentration des Analgetikums, vorzugsweise von Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, innerhalb der getrockneten Klebeschicht (K) nur geringfügig unterhalb seiner Sättigungskonzentration. Die Sättigungskonzentration ist u.a. von der chemischen Natur des druckempfindlichen Klebstoffs abhängig und kann durch Routineversuche ermittelt werden.

Beispielsweise kann ein Kristall des Analgetikums auf die Oberfläche der zuvor hergestellten, ggf. getrockneten und bereits das Analgetikum enthaltenen Klebeschicht (K) aufgebracht werden. Nimmt die Klebeschicht (K) die als Kristall aufgebrachte Menge des Analgetikums noch auf, so liegt die Konzentration des Analgetikums in der Klebeschicht (K) noch unterhalb der Sättigungskonzentration. Führt hingegen das Aufbringen des Kristalls nicht zu dessen Aufnahme oder sogar zu einer Kristallisation des Analgetikums innerhalb der Klebeschicht (K), wirkt der Kristall gewissermaßen als Impfkristall, so liegt die Konzentration des Analgetikums bereits bei der Sättigungskonzentration. Liegt das Analgetikum in der Klebeschicht (K) teilweise kristallin vor, so ist die Sättigungskonzentration bereits überschritten.

Alternativ können in einer Versuchsreihe Klebeschichten (K) mit stetig ansteigender Konzentration des Analgetikums, beispielsweise in Schritten von 0,1 Gew.-% bezogen auf das Trockengewicht der Klebeschicht (K), hergestellt werden. Kann nach Fertigstellung der Klebeschicht (K), d.h. nach Trocknung und Lagerung über einen geeigneten Zeitraum, beispielsweise über 24 Stunden, eine Kristallisation zumindest eines Teils des darin enthaltenen Analgetikums beobachtet werden, so ist die Sättigungskonzentration bei dieser Probe bereits überschritten. Die Sättigungskonzentration ist bei derjenigen Probe in der entsprechenden

Konzentration erreicht, bei der eine Kristallisation des Analgetikums gerade noch nicht zu beobachten ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt liegt die Konzentration des Analgetikums in der getrockneten Klebeschicht (K) im Bereich von 90% bis 100% der oben genannten Sättigungskonzentration, bevorzugter 92,5% bis 100%, noch bevorzugter 95% bis 100% und insbesondere 97,5% bis 100%. Es wurde überraschend gefunden, dass eine ausgezeichnete Haftung der Klebeschicht (K) auch bei derart hoher Konzentration des Analgetikums in der Klebeschicht (K) erreicht werden kann, selbst wenn die Schichtdicke der Klebeschicht (K) unterhalb von 7  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise im Bereich von mehr als 2,0  $\mu\text{m}$  und weniger als 5,0  $\mu\text{m}$  liegt.

Bevorzugt enthält das erfindungsgemäße System den Wirkstoff in einer Menge, welche die Freisetzung von einer, zwei, drei, vier oder fünf Tagesdosen innerhalb von einem, zwei, drei, vier bzw. fünf Tagen gewährleistet. Besonders bevorzugt ist das erfindungsgemäße System für die Verwendung über 1 bis 5, bevorzugter 2 bis 4, insbesondere 3 Tage konfektioniert und enthält das Analgetikum in einer entsprechenden Menge, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs. Bei Buprenorphin beträgt die Freisetzung bevorzugt 35 bis 70  $\mu\text{g/h}$ , was u.a. durch die Kontaktfläche des transdermalen therapeutischen Systems zur Haut reguliert werden kann.

Das erfindungsgemäße System hat vorzugsweise eine Gesamtfläche (Kontaktfläche zur Haut bei bestimmungsgemäßer Anwendung) von 10 bis 200  $\text{cm}^2$ , bevorzugter 20 bis 150  $\text{cm}^2$ .

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße System in der Klebeschicht (K) das Analgetikum, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, in einer Menge von mehr als 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 1,00 oder 1,10  $\text{g/m}^2$ . In einer anderen bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße System in der Klebeschicht (K) das Analgetikum, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, in einer Menge von mehr als 1,20, 1,30, 1,40, 1,50, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5 oder 3,0  $\text{g/m}^2$ , bezogen auf die Fläche der

Klebeschicht (K). Experimentelle Untersuchungen deuten überraschenderweise darauf hin, dass bei den erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systemen der Rückstand des Analgetikums, welcher nach einer bestimmungsgemäßen Anwendung des transdermalen therapeutischen Systems darin zurückbleibt, relativ zur ursprünglich, d.h. vor der bestimmungsgemäßen Anwendung enthaltenen Menge des Analgetikums verringert werden kann, wenn die Flächenkonzentration des Analgetikums mehr als  $0,60 \text{ g/m}^2$ , vorzugsweise mehr als  $0,80 \text{ g/m}^2$  beträgt. Dieses Erkenntnis sollte jedoch nicht als Bindung an eine wissenschaftliche Theorie aufgefasst werden.

Bei den erfindungsgemäßen Systemen grenzt die Klebeschicht (K) unmittelbar an die Trägerschicht (T) an. Bevorzugt basiert die Trägerschicht (T) auf einem Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyolefinen, Olefin-Copolymerisaten, Polyestern, Co-Polyestern, Polyamiden, Co-Polyamiden, Polyurethanen, etc. Als Beispiele für geeignete Materialien können insbesondere genannt werden Polyester, bevorzugt Polyethylenterephthalate; Polyolefine, bevorzugt Polyethylene, Polypropylene oder Polybutylene; Polycarbonate; Polyethylenoxide; Polyurethane; Polystyrole; Polyamide; Polyimide; Polyvinylacetate; Polyvinylchloride; Polyvinylidenchloride; Copolymerisate, bevorzugt Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymere oder Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisate. Besonders bevorzugt basiert die Trägerschicht (T) auf einem Polyester, insbesondere auf einem Polyethylenterephthalat, beispielsweise auf Hostaphan® RN.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Trägerschicht (T) des erfindungsgemäßen Systems eine Schichtdicke im Bereich von  $5,0$  bis  $125 \text{ }\mu\text{m}$ , bevorzugter  $10$  bis  $115 \text{ }\mu\text{m}$  noch bevorzugter  $25$  bis  $100 \text{ }\mu\text{m}$ , am bevorzugtesten  $35$  bis  $95 \text{ }\mu\text{m}$  und insbesondere  $50$  bis  $85 \text{ }\mu\text{m}$  auf.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform weist die Trägerschicht (T) des erfindungsgemäßen Systems eine Schichtdicke von mehr als  $125 \text{ }\mu\text{m}$ , vorzugsweise im Bereich von  $125$  bis  $2.000 \text{ }\mu\text{m}$ , bevorzugter von  $130$  bis  $1.500 \text{ }\mu\text{m}$ , noch bevorzugter von  $140$  bis  $1.000 \text{ }\mu\text{m}$  und insbesondere von  $150$  bis  $500 \text{ }\mu\text{m}$  auf. Es wurde gefunden, dass ein transdermales therapeutisches System bei zu geringer Gesamtschichtdicke durch flüchtiges Fühlen nicht ohne weiteres ertastet werden

kann, was von einigen Patienten als unangenehm empfunden wird. Es kann daher von Vorteil sein, die Verringerung der Gesamtschichtdicke infolge der Herstellung extrem dünner Klebeschichten (K), wie es bei dem erfindungsgemäßen System der Fall ist, durch eine Erhöhung der Schichtdicke der Trägerschicht (T) zu kompensieren. Die Trägerschicht (T) kann dabei beispielsweise auch aus textilen Geweben oder geschäumten Materialien hergestellt sein, was dem Tragekomfort des erfindungsgemäßen Systems zuträglich sein kann. Ferner trägt eine vergleichsweise große Schichtdicke der Trägerschicht (T) zu einer besseren mechanischen Beständigkeit des erfindungsgemäßen Systems gegenüber äußeren Einflüssen bei.

Bevorzugt ist das Verhältnis der Schichtdicken der Trägerschicht (T) zur Klebeschicht (K) größer als 1,3:1, bevorzugter größer als 2,5:1, noch bevorzugter größer als 5,0:1, am bevorzugtesten größer als 7,5:1 und insbesondere größer als 10:1.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Verhältnis der Schichtdicken der Trägerschicht (T) zur Klebeschicht (K) größer als 15:1, bevorzugter größer als 30:1, noch bevorzugter größer als 50:1, am bevorzugtesten größer als 75:1 und insbesondere größer als 100:1.

Hinsichtlich der Schichtdicke der Trägerschicht (T) und des Verhältnisses der Schichtdicke der Trägerschicht (T) zur Schichtdicke der Klebeschicht (K) [(T):(K)] sind erfindungsgemäß ferner folgende Kombinationen bevorzugt:

|                   | Trägerschicht (T)         | (T):(K)         |
|-------------------|---------------------------|-----------------|
| bevorzugt         | 5,0 bis 125 $\mu\text{m}$ | 2,5:1 bis 40:1  |
| bevorzugter       | 10 bis 115 $\mu\text{m}$  | 5,0:1 bis 35:1  |
| noch bevorzugter  | 25 bis 100 $\mu\text{m}$  | 7,5:1 bis 30:1  |
| am bevorzugtesten | 35 bis 95 $\mu\text{m}$   | 10:1 bis 25:1   |
| insbesondere      | 50 bis 85 $\mu\text{m}$   | 12,5:1 bis 20:1 |

Bevorzugt bildet die Trägerschicht (T) eine der beiden Oberflächenschichten des erfindungsgemäßen Systems, d.h. ausgehend von der unmittelbar an die Trägerschicht (T) angrenzenden Klebeschicht (K) enthält das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System jenseits der Trägerschicht (T) bevorzugt keine weitere Schicht.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform besteht das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System aus der Trägerschicht (T), der Klebeschicht (K) und ggf. der abziehbaren Schutzschicht (S). Besonders bevorzugte Varianten dieser Ausführungsform enthalten als Analgetikum Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs und sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

|                                         | bevorzugt                           | bevorzugter                         | insbesondere      |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Schichtdicke der Trägerschicht (T)      | 5,0 - 125 µm                        | 25 - 100 µm                         | 50 - 85 µm        |
| Schichtdicke der Klebeschicht (K)       | mehr als 2,0 und weniger als 7,0 µm | mehr als 2,0 und weniger als 5,0 µm | 2,5 - 4,5 µm      |
| Wirkstoffgehalt in der Klebeschicht (K) | 0,1 - 25 Gew.-%                     | 2,5 - 17,5 Gew.-%                   | 9,0 - 12,5 Gew.-% |

Weitere bevorzugte Varianten sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

|                                         | bevorzugt                           | bevorzugter                         | insbesondere      |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Schichtdicke der Trägerschicht (T)      | 125 - 2.000 µm                      | 140 - 1.000 µm                      | 150 - 500 µm      |
| Schichtdicke der Klebeschicht (K)       | mehr als 2,0 und weniger als 7,0 µm | mehr als 2,0 und weniger als 5,0 µm | 2,5 - 4,5 µm      |
| Wirkstoffgehalt in der Klebeschicht (K) | 0,1 - 25 Gew.-%                     | 2,5 - 17,5 Gew.-%                   | 9,0 - 12,5 Gew.-% |

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße System so beschaffen, dass nach Aufbringen der Klebeschicht (K) auf einer geeigneten Stelle der Haut eines Patienten innerhalb von 72 Stunden mehr als 20, 25 oder 30 Gew.-%, bevorzugter mehr als 35, 40 oder 45 Gew.-%, noch bevorzugter mehr als 50, 55 oder 60 Gew.-%, am bevorzugtesten mehr als 65, 70 oder 75 Gew.-% und insbesondere mehr als 80, 85, 90 oder 95 Gew.-% der ursprünglich in der Klebeschicht (K) enthaltenen Menge des Analgetikums, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, freigesetzt werden.

Die Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge kann durch Routineversuche, ggf. mit Hilfe von Nacktratten, ermittelt werden. Beispielsweise kann das System nach Ablauf von 72 Stunden von der Haut entfernt werden und die im System enthaltene Restmenge extrahiert und gemäß der in den einschlägigen Arzneibüchern (z.B. US

Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia) für das jeweilige Analgetikum beschriebenen Verfahren quantifiziert werden. Handelt es sich bei dem Analgetikum um Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, so kann bezüglich weiterer Einzelheiten beispielsweise verwiesen werden auf H.C. Evans, *Drugs*. 2003, 63(19):1999-2010; J. Sorge, *Clin Ther.* 2004, 26(11):1808-20; und R. Likar et al., *Anesth Analg.* 2005, 100(3):781-5.

Die Freisetzung von Buprenorphin kann alternativ *in vitro* mit Hilfe einer Franz-Diffusions-Zelle, vorzugsweise FDC-400, mit Hilfe von haarloser Mäusehaut bestimmt werden, beispielsweise wie beschrieben in H. Imoto et al., *Biol Pharm Bull.* 1996, 19(2):263-7 und in DE-A 102 37 056, auf deren Offenbarung vollumfänglich Bezug genommen wird. Für diesen Fall gelten als bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Systems die vorstehend genannten Prozentangaben der Freisetzung nach 72 Stunden entsprechend. Einzelheiten hinsichtlich der Messung der transdermalen Permeation mit Hilfe einer Franz-Diffusions-Zelle sind u.a. beschrieben in T.J. Franz, *J. Invest. Dermatol.* 64 , 190-195 (1975).

Die Klebeschicht (K) des erfindungsgemäßen Systems basiert auf einem druckempfindlichen Klebstoff. Druckempfindliche Klebstoffe (PSA) sind dem Fachmann bekannt. In diesem Zusammenhang kann beispielsweise verwiesen werden auf I. Benedek, *Pressure-Sensitive Adhesives and Applications*, Marcel Dekker, 2nd edition, 2004. Bevorzugt enthält der druckempfindliche Klebstoff, auf welchem die Klebeschicht (K) basiert, ein Polymer oder mehrere Polymere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyacrylaten, Polyvinylethern, Polyvinylalkohol, Polyisobutylenen, Acrylat-Copolymerisaten, Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisaten, Styrol-Isopren-Copolymerisaten, Styrol-Butadien-Copolymerisaten, Silikonen und hydrierten Estern des Kolophoniums. Besonders bevorzugt sind Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisate, welche beispielsweise unter der Bezeichnung DURO-TAK<sup>®</sup> im Handel erhältlich sind. Besonders bevorzugt werden diese in Kombination mit Polyacrylaten, beispielsweise Carbopol<sup>®</sup>, insbesondere Carbopol<sup>®</sup> 980, oder mit Hydroxypropylcellulose als Viskositätsverbesserer eingesetzt.

Zur Verbesserung der Permeation des in dem erfindungsgemäßen System enthaltenen Analgetikums, vorzugsweise Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch

verträglichen Salze oder Prodrugs, enthält das erfindungsgemäße System bevorzugt einen oder mehrere Hilfsstoffe. In diesem Zusammenhang kann beispielsweise verwiesen werden auf D.S. Hsieh, *Drug Permeation Enhancement: Theory and Applications (Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs)*, Marcel Dekker, 1994 und E.W. Smith et al., *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, 1995.

Vorzugsweise enthält die Klebeschicht (K) zumindest einen Hilfsstoff zur Verbesserung der transdermalen Permeation des Analgetikums, vorzugsweise von Buprenorphin, von einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, wobei der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tensiden {z.B. nichtionischen Tensiden, amphoterischen Tensiden, anionischen Tensiden, kationischen Tensiden, etc, einschließlich Fettsäureester, Fettalkohole, Polyoxyethylen-gehärtetes Ricinusöl (HCO), wie HCO-10, HCO-40, HCO-50, HCO-60; Polysolvat (Tween<sup>®</sup>), wie z.B. Tween<sup>®</sup>-60, Tween<sup>®</sup>-65, Tween<sup>®</sup>-80; Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonolaurat, Sorbitansesquioleat, Polyoxyethylen/Polyoxypropylen-Sorbitan-mono-Fettsäureester, Sorbitan-Polyoxyethylen(160)-polyoxypropylen(30)-glykol-monostearat; Glycerinester wie Glycerinmonostearat, Triacetin; Benzalkoniumchlorid; Benzetoniumchlorid}; Aminen {z.B. Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Diisopropanolamin, Triisopropanolamin}; anorganischen Basen {z.B. NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>}; Polyvinylpyrrolidon; Propylenglykol; Benzylalkohol; Menthol; Isosorbidnitrat; Dodecylazacycloheptan-2-on; Milchsäure; und Ethanol.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße System in der Klebeschicht (K) keinen Hilfsstoff zur Verbesserung der transdermalen Permeation des Analgetikums, vorzugsweise überhaupt keinen Hilfsstoff.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eine abziehbare Schutzschicht (S). Diese ist bevorzugt auf zumindest der Oberfläche, welche der Klebeschicht (K) zugewandt ist, silanisiert und/oder fluoridiert, und wird vor der Anwendung des Systems entfernt. Dadurch wird die Oberfläche der Klebeschicht (K) freigelegt. Bevorzugt grenzt die Schutzschicht (S) unmittelbar an die Klebeschicht (K) an.

Geeignete Materialien, auf denen die Schutzschicht (S) basieren kann, sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt basiert die Schutzschicht (S) auf wenigstens einem Material ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyester, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Aluminium und Papier, wobei zumindest die an die Klebeschicht (K) angrenzende Seite bevorzugt eine Silikon- und/oder Polyethylen- und/oder Fluorsilikon- und/oder Polytetrafluorethylen-Beschichtung aufweist. Bevorzugt basiert die Schutzschicht (S) auf einem Polyester, beispielsweise auf Hostaphan® RNT. Bevorzugt weist die Schutzschicht (S) eine Dicke von 10 bis 100 µm, bevorzugter von 25 bis 50 µm auf.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System ist vorzugsweise als wirkstoffhaltiges Pflaster ausgebildet, wobei die Wirkstofffreisetzung matrixgesteuert ist.

Das erfindungsgemäße System kann weitere übliche Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, beispielsweise lipophile Zusatzstoffe wie z.B. fettlösliche Vitamine, ungesättigte Fettsäuren, Campher, Nachtkerzenöl, Borretschöl, Johannisbeerkernöl, Fischöle, Lebertran, Ceramide, aber auch Farbstoffe, Weichmacher, Lösungsmittel, hautglättende Mittel und Duftstoffe. In diesem Zusammenhang kann beispielsweise verwiesen werden auf H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 2002.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines vorstehend beschriebenen transdermalen therapeutischen Systems umfassend die Schritte

- (a) Mischen der Inhaltsstoffe der Klebeschicht (K) ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel;
- (b) Auftragen der in Schritt (a) erhaltenen Mischung auf eine der beiden Oberflächen der Trägerschicht (T);
- (c) ggf. Trocknen der in Schritt (b) aufgetragenen Mischung; und
- (d) ggf. Aufbringen der Schutzschicht (S) auf die in Schritt (b) aufgetragene und ggf. in Schritt (c) getrocknete Mischung.

Es wurde überraschend gefunden, dass sich mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens vergleichsweise dünne Klebeschichten (K) mit vergleichsweise hoher Konzentration des darin befindlichen Analgetikums herstellen lassen, wobei gute Haftungseigenschaften erzielt werden können. Ferner weist die Schichtdicke der Klebeschicht (K) der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Systeme eine ausgezeichnete Homogenität auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird in Schritt (b) die Mischung mit Hilfe eines Filmziehgeräts aufgetragen, wobei die Spaltbreite der Rakel im Bereich von 10 bis 50  $\mu\text{m}$ , bevorzugter 15 bis 45  $\mu\text{m}$ , noch bevorzugter 20 bis 40  $\mu\text{m}$ , am bevorzugtesten 25 bis 35  $\mu\text{m}$  liegt und insbesondere die Spaltbreite der Rakel 30  $\mu\text{m}$  beträgt.

Geeignete Filmziehgeräte sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise eignet sich ein Erichsen Filmziehgerät Coatmaster 509/MC-1.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren liegt in Schritt (b) die Auftragungsgeschwindigkeit der Mischung bevorzugt im Bereich von 1,0 bis 25 mm/s, bevorzugter 2,0 bis 10 mm/s, noch bevorzugter 3,0 bis 7,0 mm/s, am bevorzugtesten 4,0 bis 6,0 mm/s und insbesondere beträgt die Auftragungsgeschwindigkeit 5,0 mm/s.

Besonders bevorzugt wird die Auftragungsgeschwindigkeit so gewählt, dass das Verhältnis der Spaltbreite der Rakel zur Schichtdicke der in Schritt (b) aufgetragenen Mischung, ggf. nach Trocknen der Mischung in Schritt (c), zumindest 1:1, bevorzugter zumindest 2:1, noch bevorzugter zumindest 3:1, am bevorzugtesten zumindest 4:1 und insbesondere zumindest 5:1 beträgt. Bei einer Spaltbreite von 30  $\mu\text{m}$  kann dies beispielsweise durch eine Auftragungsgeschwindigkeit von etwa 5 mm/s erreicht werden. Eine genaue Einstellung ist durch einfache Routineversuche möglich.

Das vorstehend definierte Verhältnis aus Spaltbreite und Schichtdicke der - ggf. getrockneten - in Schritt (b) aufgetragenen Schicht (Klebeschicht (K)) wird erfindungsgemäß auch als "Kollabierfaktor" bezeichnet. Es wurde überraschend gefunden, dass besonders vorteilhafte transdermale therapeutische Systeme

erhältlich sind, wenn der Kollabierfaktor einen Wert von 2 oder darüber, bevorzugter 3 oder darüber, noch bevorzugter 4 oder darüber und insbesondere 5 oder darüber aufweist. In diesem Fall werden ausgezeichnete Haftungseigenschaften bei gleichzeitig nur sehr geringer Schichtdicke der Klebeschicht (K) erreicht, auch wenn das darin enthaltene Analgetikum in hoher Konzentration vorliegt, beispielsweise nur geringfügig unterhalb seiner Sättigungskonzentration.

Bevorzugt weist die in Schritt (a) hergestellte Mischung eine Viskosität (bestimmt mit einem Brookfield-Viskosimeter bei 25°C, #27, 20 Upm, SSA, EtOAc/Heptan 87/13) im Bereich von 1.000 bis 10.000 mPa's, bevorzugter von 2.000 bis 7.500 mPa's und noch bevorzugter von 2.500 bis 4.500 mPa's auf.

Bevorzugt enthält die in Schritt (a) hergestellte Mischung ein Lösungsmittel. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um ein organisches Lösungsmittel, welches bei Atmosphärendruck einen Siedepunkt von weniger als 100°C, bevorzugter weniger als 90°C, noch bevorzugter weniger als 80°C und am bevorzugtesten weniger als 70°C aufweist. Ethanol ist besonders bevorzugt.

Der ggf. durchgeführte Trocknungsschritt (c) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann bei erhöhter Temperatur und/oder vermindertem Druck durchgeführt werden. Bevorzugt wird er unter solchen Bedingungen und für eine Dauer durchgeführt, dass der Restanteil des verwendeten Lösungsmittels in der Klebeschicht (K) nach der Trocknung unterhalb von 1,0 Gew.-%, bevorzugter unterhalb von 0,5 Gew.-%, noch bevorzugter unterhalb von 0,1 Gew.-%, am bevorzugtesten unterhalb von 0,05 Gew.-% und insbesondere unterhalb von 0,01 Gew.-% liegt.

Der vorstehend genannte Kollabierfaktor wird insbesondere durch folgende Faktoren beeinflusst: die Art und Menge des verwendeten Lösungsmittels, die Auftragungsgeschwindigkeit, die Trocknungsbedingungen und die Viskosität der aufgetragenen Mischung. Durch einfache Routineversuche kann ermittelt werden, auf welche Werte diese Parameter einzustellen sind, um einen bestimmten Kollabierfaktor zu erzielen.

Es wurde überraschend gefunden, dass das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen Vorteile gegenüber den

herkömmlichen Verfahren des Standes der Technik hat, welche insbesondere bei der Herstellung von extrem dünnen Klebeschichten (K) zum Ausdruck kommen. So ist es bei herkömmlichen Verfahren zur Erzeugung dünner Klebeschichten (K) mitunter erforderlich, den Abstand zweier paralleler Walzen, durch welche eine bis zu mehrere Meter breite Folienbahn geführt wird, auf einen Abstand einzustellen, welcher in der Größenordnung weniger  $\mu\text{m}$  liegt. Dies stellt besonders hohe Anforderungen an die Oberflächenbeschaffenheit der beiden Walzen und die Justierung der Lager. So führen bereits kleinste Abweichungen bei Schichtdicken der Klebeschicht (K) in der Größenordnung von weniger als 7  $\mu\text{m}$  zu erheblichen relativen Schwankungen der Schichtdicke der Klebeschicht (K) über die Breite der Folienbahn quer zu ihrer Laufrichtung.

Demgegenüber hat das erfindungsgemäße Verfahren den Vorteil, dass keine derartigen Walzen erforderlich sind, sondern die Zusammensetzung, welche später die Klebeschicht (K) bildet, z.B. mit Hilfe eines Filmziehgeräts auf eine planare Oberfläche aufgetragen werden kann und sich bereits infolge der gleichmäßig wirkenden Gravitationskraft eine sehr gleichmäßige Schichtdicke einstellt. Der Trocknungsvorgang erfolgt ebenfalls über die gesamte Fläche gleichmäßig, so dass letztlich eine sehr dünne Klebeschicht (K) mit allenfalls sehr geringen Schwankungen der Schichtdicke erhalten werden kann.

Die Erfindung betrifft auch transdermale therapeutische Systeme, welche nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhältlich sind.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung eines Analgetikums, vorzugsweise von Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs, zur Herstellung eines vorstehend beschriebenen transdermalen therapeutischen Systems zur Behandlung von Schmerz. Bevorzugt ist das erfindungsgemäße System dabei zur Anwendung über 1 bis 5, bevorzugter 2 bis 4, insbesondere 3 oder 4 Tage konfektioniert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akuten Schmerzen; chronischen Schmerzen; neuropathischen Schmerzen; visceralen Schmerzen; nocizeptiven Schmerzen; postoperativen Schmerzen; Phantomschmerzen; Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-Kopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen,

Herpes-Neuralgie, Spannungskopfschmerzen, paroxysmale Hemikranie; Gesichtsschmerzen, insbesondere Trigeminusneuralgie; Zahnschmerzen; Kieferschmerzen; Wehenschmerzen; Geburtsschmerzen; Entbindungsschmerzen; Schmerzen bei Cystitis; Knochenschmerzen; Rückenschmerzen; Kreuzschmerzen; Gelenkschmerzen; Verbrennungsschmerzen; Herzschmerzen; Anginaschmerzen; muskulären Schmerzen, insbesondere Fibromyalgie; Bauchschmerzen; Magenschmerzen; und Krebschmerzen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Schmerz Krebschmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz bei Hirntumoren, Knochenkrebs, Mundkrebs, Rachenkrebs, Speiseröhrenkrebs, Magenkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Krebs der Eierstöcke, Gebärmutterhalskrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs, Hautkrebs, Prostatakrebs, Adenokarzinom, Basalzellenkarzinom, Krebs im Gastrointestinalbereich, Hautkrebs und Nierenkrebs.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, sind jedoch nicht einschränkend hinsichtlich ihres Umfangs auszulegen:

#### Beispiel 1:

Mittels eines Erichsen Filmziehgeräts "Coatmaster 509/MC-1" wurde aus 20 g DURO-TAK<sup>®</sup> 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% eine Schicht von 30 µm auf eine Hostaphanfolie RN 75 aufgezogen. Die Auftragungsgeschwindigkeit betrug 5 mm/s. Nach einer Trocknungszeit von 2 Stunden wurde die gesamte Fläche der getrockneten Klebeschicht mit einer Hostaphanfolie RNT 36 (einseitig silikonisiert) als Schutzschicht abgedeckt.

Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 wurde mit Hilfe einer Mikrometerschraube auf 79 µm bzw. 38 µm bestimmt. Die Gesamtschichtdicke des Verbundes betrug 121 µm (Bestimmung mit Hilfe einer Mikrometerschraube), die Schichtdicke der Klebeschicht 4 µm.

Beispiel 2 (Vergleich):

Wie in Beispiel 1 wurde mittels eines Erichsen Filmziehgeräts "Coatmaster 509/MC-1" aus 20 g DURO-TAK® 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% eine Schicht von 30 µm auf eine Hostaphanfolie RN 75 aufgezogen. Die Auftragungsgeschwindigkeit betrug hier jedoch 70 mm/s.

Nach einer Trocknungszeit von 2 Stunden wurde die gesamte Fläche der getrockneten Klebeschicht mit einer Hostaphanfolie RNT 36 (einseitig silikonisiert) als Schutzschicht abgedeckt.

Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 wurde mit Hilfe einer Mikrometerschraube auf insgesamt 114 µm bestimmt. Die Gesamtschichtdicke des Verbundes betrug 160 µm, die Schichtdicke der Klebeschicht 46 µm.

Beispiel 3:

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 16 g DURO-TAK® 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% und 4 g Ethanol ein Verbund hergestellt. Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 betrug insgesamt 118 µm. Nach dem Trocknen betrug die Gesamtschichtdicke des Verbunds 122 µm und die Schichtdicke der Klebeschicht 4 µm.

Beispiel 4:

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 16 g DURO-TAK® 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% und 4 g 2%iges Carbopol 980/Ethanol-Gel (enthaltend 0,08 g Carbopol 980) ein Verbund hergestellt. Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 betrug insgesamt 116 µm. Nach dem Trocknen betrug die Gesamtschichtdicke des Verbunds 121 µm und die Schichtdicke der Klebeschicht 5 µm.

Beispiel 5:

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 16 g DURO-TAK<sup>®</sup> 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% und 4 g 2%iges Hydroxypropylcellulose/Ethanol-Gel (enthaltend 0,08 g Hydroxypropylcellulose) ein Verbund hergestellt. Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 betrug insgesamt 116 µm. Nach dem Trocknen betrug die Gesamtschichtdicke des Verbunds 122 µm und die Schichtdicke der Klebeschicht 6 µm.

Beispiel 6:

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 10 g DURO-TAK<sup>®</sup> 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% und 10 g 2%iges Hydroxypropylcellulose/Ethanol-Gel (enthaltend 0,2 g Hydroxypropylcellulose) ein Verbund hergestellt. Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 betrug insgesamt 112 µm. Nach dem Trocknen betrug die Gesamtschichtdicke des Verbunds 116 µm und die Schichtdicke der Klebeschicht 4 µm.

Beispiel 7:

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 10 g DURO-TAK<sup>®</sup> 387-2510 mit einem Feststoffanteil von 41% und 10 g 2%iges Carbopol 980/Ethanol-Gel (enthaltend 0,2 g Carbopol 980) ein Verbund hergestellt. Die Schichtdicke der eingesetzten Hostaphanfolien RN 75 und RNT 36 betrug insgesamt 112 µm. Nach dem Trocknen betrug die Gesamtschichtdicke des Verbunds 116 µm und die Schichtdicke der Klebeschicht 4 µm.

Beispiel 8:

Die Klebkraft der in Beispielen 1, 3, 4, 5, 6 und 7 hergestellten Pflaster wurde mit Hilfe einer Materialprüfmaschine TestControl, Typ BTC FR2.5TH.D09 der Fa *Zwick/Roell* gemessen. Dazu wurde ein 4 cm breites Stück Pflaster längs zu 75% auf die obere Edelstahlplatte eines fahrbaren Schlittens aufgebracht. Der Schlitten wurde unterhalb des Messwertaufnehmers positioniert und befestigt. Das nicht verklebte

Reststück (25%) wurde so in die Pneumatikbacken des Messgerätes eingespannt, dass das Pflaster senkrecht nach oben zeigte. Nun wurde das Pflaster bei Raumtemperatur mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/min nach oben vom Schlitten abgezogen. Beim Abziehen wurde der Schlitten automatisch nachgeführt, so dass das Pflaster stets senkrecht abgezogen wurde. Die Kräfte wurden in Abhängigkeit vom Weg aufgezeichnet.

Die Messergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

| Bsp.: | Schichtdicke<br>Klebeschicht (K)<br>(nach Trocknen) | DURO-TAK®<br>387-2510 | weitere Bestandteile<br>der Mischung | Abzugskraft in N/4cm |            |
|-------|-----------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|
|       |                                                     |                       |                                      | gemessen             | Mittelwert |
| 1     | 6 µm                                                | 20 g                  | -                                    | 4,0 - 6,0            | 5,0        |
| 3     | 4 µm                                                | 16 g                  | 4 g EtOH                             | 1,6 - 3,0            | 2,3        |
| 4     | 5 µm                                                | 16 g                  | 4 g 2%iges Carbopol<br>980/EtOH-Gel  | 14 - 24              | 19         |
| 5     | 6 µm                                                | 16 g                  | 4 g 2%iges HPC /<br>EtOH-Gel         | 1,5 - 3,0            | 2,3        |
| 6     | 4 µm                                                | 10 g                  | 10 g 2%iges HPC /<br>EtOH-Gel        | 1,2 - 2,1            | 1,7        |
| 7     | 4 µm                                                | 10 g                  | 10 g 2%iges Carbopol<br>980/EtOH-Gel | 0,6 - 1,3            | 1,0        |

**Patentansprüche:**

1. Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung eines Analgetikums umfassend

- eine Trägerschicht (T);
- eine Klebeschicht (K), welche unmittelbar an die Trägerschicht (T) angrenzt, auf einem druckempfindlichen Klebstoff basiert und das Analgetikum enthält; und
- ggf. eine abziehbare Schutzschicht (S);

wobei die Schichtdicke der Klebeschicht (K) weniger als 7,0  $\mu\text{m}$  beträgt.

2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht (K) das Analgetikum in einer Menge von mehr als 0,60 g/m<sup>2</sup> enthält, bezogen auf die Fläche der Klebeschicht (K).

3. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass nach Aufbringen der Klebeschicht (K) auf eine geeignete Stelle der Haut eines Patienten innerhalb von 72 Stunden mindestens 20 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 50 Gew.-%, der ursprünglich in der Klebeschicht (K) enthaltenen Menge des Analgetikums freigesetzt werden.

4. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht (K) das Analgetikum in einer Menge von 0,1 bis 25 Gew.-% enthält, bezogen auf das Gesamtgewicht der Klebeschicht (K).

5. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Analgetikums innerhalb der Klebeschicht (K) im Bereich von 90% bis 100% seiner Sättigungskonzentration liegt.

6. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schichtdicke der Klebeschicht (K) größer als 2,0  $\mu\text{m}$  und kleiner als 5,0  $\mu\text{m}$  ist.

7. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Analgetikum ein Opioid ist.

8. System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Phenoperidin, Anileridin, Remifentanil, Morphin, Diacetylmorphin, Hydromorphon, Nicomorphin, Oxycodon, Diamorphin, Ethylmorphin, Ketobemidon, Pethidin, Dextromoramid, Piritramid, Dextropropoxyphen, Bezitramid, Methadon, Pentazocin, Phenazocin, Buprenorphin, Butorphanol, Nalbupin, Tilidin, Dezocin, Meptazinol, (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, 6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol und deren physiologisch verträglichen Salzen bzw. Prodrugs.

9. System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Buprenorphin, eines seiner pharmazeutisch verträglichen Salze oder Prodrugs ist.

10. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Kraft, die erforderlich ist, um ein 4 cm breites System bei einer Geschwindigkeit von 50 mm/min orthogonal von einer ebenen Edelstahloberfläche abzuziehen, wenigstens 1,0 N/4cm beträgt, vorzugsweise wenigstens 2,0 N/4cm und insbesondere wenigstens 3,5 N/4cm.

11. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht (T) eine Schichtdicke im Bereich von 5,0 bis 125  $\mu\text{m}$  oder von 125 bis 2.000  $\mu\text{m}$  aufweist.

12. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht (T) eine der beiden Oberflächenschichten des Systems bildet.

13. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der druckempfindliche Klebstoff, auf welchem die Klebeschicht (K) basiert, ein Polymer enthält ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyacrylaten, Polyisobutylene und Silikonen.

14. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht (K) zumindest einen Hilfsstoff zur Verbesserung der transdermalen Permeation des Analgetikums enthält, wobei der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tensiden, Aminen, anorganischen Basen, Polyvinylpyrrolidon, Propylenglykol, Benzylalkohol, Menthol, Isosorbidnitrat, Dodecylazacycloheptan-2-on, Milchsäure und Ethanol.
15. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem der vorstehenden Ansprüche umfassend die Schritte
- (a) Mischen der Inhaltsstoffe der Klebeschicht (K), ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel;
  - (b) Auftragen der in Schritt (a) erhaltenen Mischung auf eine der beiden Oberflächen der Trägerschicht (T);
  - (c) ggf. Trocknen der in Schritt (b) aufgetragenen Mischung; und
  - (d) ggf. Aufbringen der Schutzschicht (S) auf die in Schritt (b) aufgetragene und ggf. in Schritt (c) getrocknete Mischung.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (b) die Mischung mit Hilfe eines Filmziehgeräts aufgetragen wird, wobei die Spaltbreite der Rakel im Bereich von 10 bis 50  $\mu\text{m}$  liegt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt (b) die Auftragungsgeschwindigkeit im Bereich von 1,0 bis 25 mm/s liegt.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Auftragungsgeschwindigkeit so gewählt wird, dass das Verhältnis der Spaltbreite der Rakel zur Schichtdicke der in Schritt (b) aufgetragenen Mischung, ggf. nach Trocknen der Mischung in Schritt (c), zumindest 1:1 beträgt.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) hergestellte Mischung eine Viskosität im Bereich von 1.000 bis 10.000 mPa's aufweist.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) hergestellte Mischung ein organisches Lösungsmittel enthält, welches bei Atmosphärendruck einen Siedepunkt von weniger als 100°C aufweist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/060484

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61K31/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 1 323 421 A (GRUENENTHAL GMBH)<br>2 July 2003 (2003-07-02)<br>paragraph [0115]                                                                                                            | 1-20                  |
| X         | EP 1 174 137 A (TEIJIN LIMITED)<br>23 January 2002 (2002-01-23)<br>cited in the application<br>paragraph [0019]<br>example 1<br>claim 1                                                      | 1-20                  |
| A         | EP 0 484 543 A (TEIJIN LIMITED)<br>13 May 1992 (1992-05-13)<br>cited in the application<br>page 4, line 25 - line 26<br>page 11, line 55 - line 57<br>page 12, line 11 - line 14<br><br>-/-- | 1-20                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2006

Date of mailing of the international search report

04/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060484

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | EP 0 601 463 A (NITTO DENKO CORPORATION)<br>15 June 1994 (1994-06-15)<br>page 7, line 46 - line 47<br>page 10, line 1 - line 5<br>----- | 1-20                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/060484

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1323421                                | A | 02-07-2003          | NONE                       |                     |
| EP 1174137                                | A | 23-01-2002          | AU 782249 B2               | 14-07-2005          |
|                                           |   |                     | AU 3412201 A               | 03-09-2001          |
|                                           |   |                     | CA 2368356 A1              | 30-08-2001          |
|                                           |   |                     | CN 1362879 A               | 07-08-2002          |
|                                           |   |                     | WO 0162254 A1              | 30-08-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2001233769 A            | 28-08-2001          |
|                                           |   |                     | US 2002182247 A1           | 05-12-2002          |
| EP 0484543                                | A | 13-05-1992          | AT 131384 T                | 15-12-1995          |
|                                           |   |                     | AU 637496 B2               | 27-05-1993          |
|                                           |   |                     | AU 7658291 A               | 11-11-1991          |
|                                           |   |                     | CA 2062828 A1              | 25-10-1991          |
|                                           |   |                     | DE 69115445 D1             | 25-01-1996          |
|                                           |   |                     | DE 69115445 T2             | 20-06-1996          |
|                                           |   |                     | DK 484543 T3               | 22-01-1996          |
|                                           |   |                     | ES 2081477 T3              | 01-03-1996          |
|                                           |   |                     | WO 9116044 A1              | 31-10-1991          |
|                                           |   |                     | US 5225199 A               | 06-07-1993          |
| EP 0601463                                | A | 15-06-1994          | DE 69326418 D1             | 21-10-1999          |
|                                           |   |                     | DE 69326418 T2             | 13-01-2000          |
|                                           |   |                     | US 5429590 A               | 04-07-1995          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/060484

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. A61K9/70 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                         | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | EP 1 323 421 A (GRUENENTHAL GMBH)<br>2. Juli 2003 (2003-07-02)<br>Absatz [0115]                                                                                                            | 1-20               |
| X          | EP 1 174 137 A (TEIJIN LIMITED)<br>23. Januar 2002 (2002-01-23)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Absatz [0019]<br>Beispiel 1<br>Anspruch 1                                                   | 1-20               |
| A          | EP 0 484 543 A (TEIJIN LIMITED)<br>13. Mai 1992 (1992-05-13)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 4, Zeile 25 - Zeile 26<br>Seite 11, Zeile 55 - Zeile 57<br>Seite 12, Zeile 11 - Zeile 14 | 1-20               |
|            | -/--                                                                                                                                                                                       |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Juni 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/07/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hedegaard, A

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                             | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A          | EP 0 601 463 A (NITTO DENKO CORPORATION)<br>15. Juni 1994 (1994-06-15)<br>Seite 7, Zeile 46 – Zeile 47<br>Seite 10, Zeile 1 – Zeile 5<br>----- | 1-20               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/060484

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |               | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| EP 1323421                                         | A | 02-07-2003                    | KEINE                             |               |                               |
| EP 1174137                                         | A | 23-01-2002                    | AU                                | 782249 B2     | 14-07-2005                    |
|                                                    |   |                               | AU                                | 3412201 A     | 03-09-2001                    |
|                                                    |   |                               | CA                                | 2368356 A1    | 30-08-2001                    |
|                                                    |   |                               | CN                                | 1362879 A     | 07-08-2002                    |
|                                                    |   |                               | WO                                | 0162254 A1    | 30-08-2001                    |
|                                                    |   |                               | JP                                | 2001233769 A  | 28-08-2001                    |
|                                                    |   |                               | US                                | 2002182247 A1 | 05-12-2002                    |
| EP 0484543                                         | A | 13-05-1992                    | AT                                | 131384 T      | 15-12-1995                    |
|                                                    |   |                               | AU                                | 637496 B2     | 27-05-1993                    |
|                                                    |   |                               | AU                                | 7658291 A     | 11-11-1991                    |
|                                                    |   |                               | CA                                | 2062828 A1    | 25-10-1991                    |
|                                                    |   |                               | DE                                | 69115445 D1   | 25-01-1996                    |
|                                                    |   |                               | DE                                | 69115445 T2   | 20-06-1996                    |
|                                                    |   |                               | DK                                | 484543 T3     | 22-01-1996                    |
|                                                    |   |                               | ES                                | 2081477 T3    | 01-03-1996                    |
|                                                    |   |                               | WO                                | 9116044 A1    | 31-10-1991                    |
|                                                    |   |                               | US                                | 5225199 A     | 06-07-1993                    |
| EP 0601463                                         | A | 15-06-1994                    | DE                                | 69326418 D1   | 21-10-1999                    |
|                                                    |   |                               | DE                                | 69326418 T2   | 13-01-2000                    |
|                                                    |   |                               | US                                | 5429590 A     | 04-07-1995                    |