



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 16 492 T3** 2008.08.14

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 137 406 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 16 492.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/28697**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 968 461.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/033812**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **15.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **14.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **23.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.08.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 31/131** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07C 211/27** (2006.01)

**C07C 211/36** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**111285 P      07.12.1998      US**

(73) Patentinhaber:

**J. Dev Ltd., Athlone, Roscommon, IE**

(74) Vertreter:

**LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MIRANDA, J., Miramar, US; BETLACH, C. J. II,  
Miramar, US**

(54) Bezeichnung: **PFLASTER ZUR TRANSDERMALEN APPLIKATION VON FLÜCHTIGEN, FLÜSSIGEN WIRKSTOFFEN**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Diese Erfindung liegt auf dem Gebiet von transdermalen, Arzneimittel freisetzenden Vorrichtungen. Sie bezieht sich auf transdermale Pflaster, die Mecamylamin abgeben. Außerdem bezieht sie sich auf ein Verfahren zur Herstellung von transdermalen Pflastern, die flüchtige, flüssige Arzneimittel verabreichen, wie beispielsweise Nicotin, Mecamylamin und Selegilin.

**STAND DER TECHNIK-HINTERGRUND**

**[0002]** Es gibt zwei Grundtypen von zur Freisetzung von Arzneimitteln verwendeten transdermalen Pflastern. Einer ist ein Flüssigkeitsreservoir-Pflaster, in dem das flüssige Arzneimittel entweder unverdünnt oder in einem Träger gelöst in einem Beutel oder einem Sack innerhalb der Vorrichtung gespeichert ist. Ein Beispiel einer solchen Vorrichtung zur Freisetzung von Nicotin ist in [Fig. 1](#) des U.S.-Patents Nr. 5.364.630 dargestellt. Andere Beispiele finden sich in US-A-5.176.915. Der andere ist ein Matrixpflaster, in dem das flüssige Arzneimittel in einer oder mehreren Polymerschicht(en) eines laminierten Verbundstoffes gelöst ist. Beispiele für Nicotin freisetzende Matrixpflaster sind im U.S.-Patent Nr. 5.603.947 beschrieben. Die vorliegende Erfindung betrifft ein Matrixpflaster.

**[0003]** Bei der Herstellung von Matrixpflastern zur Verabreichung von flüchtigen, flüssigen Arzneimitteln, wie beispielsweise Nicotin, ist es üblich, Schritte umfassend eine Wärmebehandlung, z. B. Trocknen, zu vermeiden, um zu große Verluste oder einen zu starken Abbau des Arzneimittels zu vermeiden. Die U.S.-Patente Nr. 4.915.950 und Nr. 5.603.947 beschreiben beispielsweise ein Druckverfahren, durch das unverdünntes Nicotin auf ein Faservlies, welches auf eine Polyisobutylenkleberschicht auflaminiert ist, aufgebracht wird. Alternativ dazu wurden bei relativ niedrigen Temperaturen schmelzende "Heiß"-Schmelzkleber als Matrixmaterial für diese Arzneimittel eingesetzt. Vergleiche U.S.-Patent Nr. 5.411.739.

**[0004]** Die PCT-Veröffentlichung Nr. WO 69/40085 beschreibt transdermale Matrixpflaster zur Verabreichung von bei normaler Raumtemperatur flüssigen Arzneimitteln, wie beispielsweise Selegilin, Nitroglycerin und Nicotin. Die Publikation legt die Herstellung einer monolithischen Matrix des Arzneimittels in einem Kleber durch Mischen eines oder mehrerer Polymerkleber, vorzugsweise Polyacrylat und Polysiloxan, und des Arzneimittels in einem flüchtigen Lösungsmittel, Formen des Gemischs und Abdampfen des Lösungsmittels nahe. Die Publikation listet Isopropanol, Ethanol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Ethylacetat und Butylacetat als Beispiele flüchtiger Lösungsmittel auf.

**[0005]** Wurden Siliconkleber als Matrixmaterial für Nicotinpflaster eingesetzt, so wurde die Matrixschicht aus einer Heptanlösung geformt. Vergleiche beispielsweise Beispiel 1 des U.S.-Patents Nr. 5.603.947. Andere Co-Lösungsmittel, einschließlich Hexan, wurden zur Verwendung mit in transdermalen Vorrichtungen verwendeten Siliconklebern vorgeschlagen. Vergleiche S. 3, Zeilen 51ff, der EP 524.776 A1.

**[0006]** Mecamylamin ist ein Nicotinantagonist. U.S.-Patente Nr. 5.316.759, Nr. 5.126.190 und Nr. 5.574.052 lehren die gleichzeitige Verabreichung von Mecamylamin und Nicotin zur Behandlung von Nicotinabhängigkeit. Diese Patentschriften lehren oder schlagen keine transdermale Verabreichung von Mecamylamin selbst zur Behandlung von Nicotinabhängigkeit vor. Weiters lehrt der Stand der Technik nicht, dass die gleichzeitige Verabreichung von Mecamylamin und Nicotin als speziell für Frauen geeignetes Hilfsmittel zum Aufgeben des Rauchens besonders wirksam ist.

**OFFENBARUNG DER ERFINDUNG**

**[0007]** Ein Aspekt der Erfindung ist ein transdermales Pflaster zur transdermalen Verabreichung des flüchtigen, flüssigen Arzneimittels Mecamylamin, wie in Anspruch 1 offenbart.

**[0008]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines transdermalen Pflasters zur Verabreichung eines flüchtigen, flüssigen Arzneimittels an einen Patienten, wie in Anspruch 6 offenbart.

**KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN**

**[0009]** [Fig. 1](#) ist eine Seiten-Querschnittsansicht eines Pflasters.

**[0010]** Die [Fig. 2–Fig. 6](#) sind Graphen der Ergebnisse der in den Beispielen beschriebenen Invitro-Hautdurchtrittstests.

[0011] Die [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) sind Graphen der Ergebnisse der in den Beispielen beschriebenen klinischen Studien.

#### DURCHFÜHRUNGSARTEN DER ERFINDUNG

[0012] Unter der Bezeichnung "flüchtiges, flüssiges Arzneimittel" ist hierin ein Arzneimittel zu verstehen, das (i) von einem Pflaster von praktischer Größe aus zur Durchdringung von unverletzter menschlicher Haut in therapeutisch wirksamen Raten fähig ist, wobei die Durchdringung entweder nicht verstärkt oder durch die gleichzeitige Verabreichung eines oder mehrerer Hautpermeationsverstärker verstärkt wird, das (ii) bei 25°C und Atmosphärendruck flüssig ist und (iii) einen Siedepunkt von unter ca. 300°C bei Atmosphärendruck aufweist. Beispiele derartiger Arzneimittel sind Nicotin, Mecamylamin, Selegilin und Nitroglycerin.

[0013] Unter der Bezeichnung "Diffusionskontakt" ist hierin eine Beziehung zwischen zwei Oberflächen oder Schichten, entweder durch direkten Kontakt oder durch indirekten Kontakt über ein dazwischenliegendes Material, zu verstehen, sodass das Arzneimittel durch Diffusion von einer Oberfläche oder Schicht zur anderen Oberfläche oder Schicht passieren kann.

[0014] Die Bezeichnung "Behandlung der Nicotinabhängigkeit einer Person" bedeutet herin, eine Person dazu zu bewegen, ihre durch Rauchen und/oder Tabakkauen bedingte Nicotinzufuhr zeitweilig oder für immer zu reduzieren oder zu stoppen.

[0015] [Fig. 1](#) zeigt ein transdermales, vierschichtiges Laminat-Verbundmatrixpflaster, im Allgemeinen mit **10** bezeichnet. Die vier Schichten sind: (1) eine obere, arzneimittelundurchlässige Trägerschicht **11**; (2) eine arzneimittelhaltige Silikonkleber-Zwischenschicht; (3) eine arzneimittelhaltige Polyacrylkleber-Basissschicht; und (4) eine abziehbare Deckschicht **14**.

[0016] Materialien zur Herstellung der Trägerschicht **11** sind auf dem Gebiet der Erfindung bekannt. Sie umfassen verschiedene Polymere, wie beispielsweise Polyethylenterephthalat, Polyethylen, Polypropylen und Polyvinylchlorid, Metallfolien, wie beispielsweise Aluminiumfolie, und Polymer-Metall-Verbundwerkstoffe.

[0017] Die Kleberschicht **12** wird aus einem druckempfindlichen Silikonkleber hergestellt. Ein aminverträglicher Silikonkleber wird zur Verwendung mit amingruppenhaltigen Arzneimitteln, wie beispielsweise Nicotin, bevorzugt. Diese Kleber sind ausführlich in Van Nostrand Reinhold, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2. Ausgabe (D. Satas, Hrsg.), S. 508–517, New York (1989), beschrieben. Vergleiche auch Pfister, W. R., et al., "Silicon Adhesives for Transdermal Drug Delivery", Chemistry in Britain, S. 43–46 (Jan. 1991), und EP-Veröffentlichung Nr. 0.524.776 A1. Geeignete handelsübliche druckempfindliche Silikonkleber sind von Dow Corning unter dem Warenzeichen BIO-PSA erhältlich. Druckempfindliche Silikonkleber sind handelsüblich in Form von Lösungen in einem Lösungsmittel erhältlich. Für die vorliegende Erfindung sollte das Lösungsmittel Hexan sein. Die Dicke der Schicht **12** liegt üblicherweise in einem Bereich von ca. 25 bis 100 µm, noch üblicher von 50 bis 75 µm. Anders ausgedrückt ist die Schicht **12** zu ca. 4 bis 18 mg/cm<sup>2</sup>, noch üblicher mit 8 bis 14 mg/cm<sup>2</sup>, vorhanden. Die Kleberschicht **12** enthält anfänglich (bevor sie auf die Kleberschicht **13** laminiert wird) die Gesamtmenge des Arzneimittels. Was dies betrifft, so wird/werden üblicherweise das/die Arzneimittel dem Silikonkleber in einem Mengenbereich von zwischen ca. 5 und 50 Gew.-%, noch üblicher 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtrockengewicht von Arzneimittel und Kleber, zugesetzt.

[0018] Die Kleberschicht **13** wird aus einer oder mehreren druckempfindlichen Acryllösungsklebern hergestellt. Diese Kleber sind ausführlich in Van Nostrand Reinhold, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2. Ausgabe (D. Satas, Hrsg.), S. 396–456, New York (1989), beschrieben. Üblicherweise handelt es sich um aus Folgendem bestehende Copolymere: 50% bis 90% eines Haupt-Acrylat- oder -Methacrylatmonomers, üblicherweise 2-Ethylhexylacrylat, Butylacrylat oder Isooctylacrylat; 10% bis 40% eines modifizierenden Monomers, wie beispielsweise Vinylacetat; und 2% bis 20% eines Monomers, das funktionelle Gruppen enthält, wie beispielsweise Acrylsäure. Beispiele für geeignete handelsüblich erhältliche druckempfindliche Acryllösungskleber sind: DuroTak®-Kleber 87-2194 und 87-2070 von National Starch. Die Dicke der Acrylkleberschicht entspricht üblicherweise in etwa der von Schicht **12**. Nach der Laminierung an die Silikonkleberschicht **12** und der Einstellung eines Gleichgewichtszustands des Arzneimittels zwischen den Schichten **12** und **13** ist das Arzneimittel auch in Schicht **13** enthalten. Was dies betrifft, so macht das Arzneimittel nach der Einstellung des Gleichgewichts üblicherweise ca. 2,5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-%, der Schicht **13** aus.

[0019] Die Trennmittelfolie **14** wird vor dem Aufbringen der Vorrichtung **10** auf die Haut abgezogen. Nachdem die Trennmittelschicht entfernt worden ist, ist die untere Oberfläche der Schicht **13** freigelegt und definiert die

Basisoberfläche der Vorrichtung, die in unmittelbarem Kontakt zur Haut angebracht werden soll. Trennmittelfolien sind auf dem Gebiet der transdermalen Pflaster-Technik wohl bekannt. Sie werden aus Materialien hergestellt, die ein einfaches Abziehen oder Ablösen der Schicht von der anliegenden druckempfindlichen Kieberschicht erlauben. Trennmittelfolien werden typischerweise aus arzneimittelundurchlässigen Polymeren, wie beispielsweise Polyester, die mit Materialien, wie beispielsweise Silicon oder fluorierten Kohlenwasserstoffen, welche das Haftvermögen zwischen dieser und der anliegenden druckempfindlichen Kieberschicht reduzieren, beschichtet sind, hergestellt. Was dies betrifft, so ist die Verwendung einer siliconisierten Trennmittelfolie möglich, da die Basisoberfläche der Vorrichtung durch die druckempfindliche Acrykleberschicht und nicht durch die druckempfindliche Siliconkleberschicht definiert ist. Üblicherweise sind derartige Schichten mit Siliconklebern inkompatibel. Siliconisierte Schichten sind preisgünstiger als fluorkohlenstoffbeschichtete Schichten. Weiters stellt die Verwendung von druckempfindlichen Acryklebern als Basisschicht eine kontrolliertere und besser vorbestimmte Abgabe des Arzneimittels bereit, als dies unter Verwendung einer Siliconkleber-Basisschicht möglich wäre. Das besondere Profil der Freisetzung des Arzneimittels vom Pflaster kann durch Ändern der Dicke und/oder Zusammensetzung der druckempfindlichen Acrykleberschicht und/oder der Arzneimittelbeladung und/oder durch Verwendung eines Permeationsverstärkers modifiziert werden.

**[0020]** Das Arzneimittel wird von der Oberfläche des druckempfindlichen Acryklebers in einer therapeutisch wirksamen Rate an die Haut abgegeben. Die Rate ist abhängig vom jeweiligen Arzneimittel. Im Falle von Nicotin liegt die Rate üblicherweise in einem Bereich von 0,2 bis 1,5 mg/h, vorzugsweise von 0,3 bis 0,9 mg/h. Im Falle einer gleichzeitigen Verabreichung von Nicotin und Mecamylamin liegt die Nicotinrate üblicherweise in einem Bereich von 0,2 bis 1,5 mg/h, vorzugsweise von 0,3 bis 0,9 mg/h, und die Mecamylaminrate liegt üblicherweise in einem Bereich von 0,02 bis 1 mg/h, vorzugsweise von 0,1 bis 0,6 mg/h. Wird Mecamylamin allein verabreicht, so liegt die Rate üblicherweise in einem Bereich von 0,02 bis 1 mg/h, vorzugsweise von 0,1 bis 0,6 mg/h. Für Selegilin liegt die Rate üblicherweise in einem Bereich von 0,2 bis 3 mg/Tag. Der Durchtritt (Rate pro Flächeneinheit) des Arzneimittels von der Basisoberfläche des druckempfindlichen Acryklebers und die Fläche dieser Oberfläche sind aufeinander abgestimmt, um für die gewünschte Rate der Arzneimittelverabreichung zu sorgen. Wie bereits angedeutet, kann der Durchtritt durch Ändern der Arzneimittelbeladung, der Zusammensetzung und/oder der Dicke der druckempfindlichen Acrykleberschicht und/oder durch Verwendung eines Permeationsverstärkers modifiziert werden. Die in Diffusionskontakt zur Haut stehende Oberfläche der Schicht liegt üblicherweise in einem Bereich von 5 bis 100 cm<sup>2</sup>, noch üblicher in einem Bereich von ca. 10 bis 50 cm<sup>2</sup>. Jedes Pflaster kann für einen Zeitraum von einigen Stunden bis hin zu etwa einer Woche, vorzugsweise für etwa 1 bis 3 Tage, auf der Haut getragen werden.

**[0021]** Die Pflaster werden auf folgende Weise hergestellt. Das/die Arzneimittel werden in dem/den gewünschten Verhältnis(sen) in einer Hexanlösung des druckempfindlichen Siliconklebers gelöst. Das/die Arzneimittel machen normalerweise 2,5 bis 25 Gew.-% der Lösung aus. Diese Lösung wird dann auf die Trägerschicht gegossen und trocknen gelassen. Aufgrund des Gießens des Arzneimittels und des Siliconklebers aus einer Hexanlösung können sehr niedrige Guss- und Trocknungstemperaturen (30°C bis 40°C) eingesetzt werden, was den Abbau oder den Verlust des/der flüssigen Arzneimittel während des Gieß- und Trocknungsvorgangs reduziert. Auch wenn niedrige Verarbeitungstemperaturen in einem Bereich von 30°C bis 40°C eingesetzt werden, sind nach ca. 1- bis 5-minütiger Trocknung geringe Restmengen an Hexan (z. B. < 0,1 Gew.-%) in der Schicht festzustellen. Andere Lösungsmittel, wie beispielsweise Heptan und Toluol, sind aufgrund der notwendigen höheren Verarbeitungstemperaturen, die zu stärkerem Arzneimittelabbau und/oder Verdampfung bei der Beschichtung und der Trocknung führen, nicht geeignet. Andere druckempfindliche Kleber, wie beispielsweise Acryle oder Polyisobutylene, sind ebensowenig zur Formulierung flüssiger Arzneimittel geeignet, da sie zur Entfernung ihrer Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, Heptan etc.) höherer Verarbeitungstemperaturen bedürfen. Der Siliconkleber weist zudem hervorragendes Haftvermögen an die Trägerschicht auf. Eine Lösung der druckempfindlichen Acrykleberschicht wird auf eine siliconisierte Trennmittelfolie gegossen und trocknen gelassen. Die druckempfindliche Acrykleberschicht/Trennmittelfolie-Untereinheit wird dann auf die arzneimittelhaltige druckempfindliche Siliconkleberschicht/Trägerschicht-Untereinheit auflaminiert, um den fertigen laminierten Verbundstoff zu bilden. Nach der Laminierung verteilt bzw. verteilen sich das/die Arzneimittel in den anliegenden Kleberschichten im Gleichgewicht. Pflaster werden aus dem Verbundstoff ausgeschnitten/ausgestanzt und geeignet verpackt.

**[0022]** Alternativ dazu kann die Arzneimittellösung und Siliconkleberlösung auf einen Wegwerfstreifen gegossen und wie oben beschrieben getrocknet werden. Die Untereinheit kann dann auf die druckempfindliche Acrykleberschicht/Trennmittelfolie-Untereinheit auflaminiert werden. Der Wegwerfstreifen wird daraufhin entfernt, um die obere Oberfläche der Siliconkleberschicht freizulegen. Eine Trägerschicht wird auf die obere Oberfläche der Siliconkleberschicht auflaminiert, um den fertigen laminierten Verbundstoff zu bilden. In einem weiteren, alternativen Fertigungsschema wird die Lösung aus Siliconkleber und Arzneimittel direkt in die druck-

empfindliche Acrykleberschicht/Trennmittelfolie-Untereinheit gegossen und getrocknet. Ein Träger wird dann zur Bildung des fertigen laminierten Verbundstoffs aufgebracht.

**[0023]** Überraschenderweise wurde festgestellt, dass bei der Behandlung von Nicotinabhängigkeit Frauen besser auf ein Pflaster, das Nicotin und Mecamylamin kombiniert, als auf ein Pflaster, das entweder nur Nicotin oder nur Mecamylamin enthält, reagieren. Das Pflaster kann angewendet werden, während die Frau weiterhin raucht und dann das Rauchen aufgibt oder wenn sie gleichzeitig mit dem Beginn der Behandlung mit dem Rauchen aufhört.

**[0024]** Zur Behandlung von Nicotinabhängigkeit werden die Pflaster typischerweise für einen Gesamtzeitraum von ca. 3 bis 16 Wochen getragen. Während der ersten 1 bis 4 Wochen, vorzugsweise 2 bis 3 Wochen, kann der Patient wie gewünscht weiter rauchen. Während der verbleibenden Behandlungsdauer, d. h. 2 bis 12 Wochen, vorzugsweise 4 bis 8 Wochen, wird dem Patienten empfohlen, nicht zu rauchen.

## BEISPIELE

**[0025]** Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Illustration des Verfahrens der Erfindung und eines Pflasters der Erfindung. Diese Beispiele sollen die Erfindung keinesfalls einschränken.

### Verfahrensbeispiel 1: Herstellung und Test eines Nicotinpflasters

**[0026]** Nicotin wurde einer Hexanlösung eines aminverträglichen druckempfindlichen Siliconklebers BIO-PSA von Dow Corning in einer Menge von ca. 12 Gew.-%, bezogen auf das gemeinsame Trockengewicht von Nicotin und Kleber, zugesetzt. Die resultierende Hexanlösung von Kleber und Nicotin wurde auf eine 3M-Scotchpak-1109-Polyester/Polyolefin-Trägerschicht in einer Menge von 13,8 mg/cm<sup>2</sup> (1,63 mg/cm<sup>2</sup> Nicotin und 12,7 mg/cm<sup>2</sup> Kleber) aufgebracht, woraufhin der beschichtete Träger etwa 3 Minuten lang bei 30°C bis 40°C getrocknet wurde.

**[0027]** Ein druckempfindlicher Acryllösungskleber DuroTak 87-2194 von National Starch wurde auf eine 125 µm dicke siliconisierte Daubert-Coater-Products-1-5-PESTR-(Matte)-1642-Polyestertrennmittelfolie in einer Menge von 13,18 mg/cm<sup>2</sup> aufgebracht, woraufhin die beschichtete Trennmittelfolie etwa 10 Minuten lang bei 100°C getrocknet wurde.

**[0028]** Die getrocknete Siliconkleber/Nicotin-beschichtete Trägerschicht-Untereinheit wurde dann auf die getrocknete acrykleberbeschichtete Trennmittelfolie-Untereinheit auflaminiert, um einen vierschichtigen laminierten Verbundstoff zu bilden. Nach der Laminierung verteilte sich das Nicotin (mittels Diffusion) gleichmäßig innerhalb der anliegenden Siliconkleber- und Acrykleberschichten des Verbundstoffs. Die Nicotinkonzentration innerhalb der Schichten betrug in etwa 6 Gew.-% nach der Erreichung des Gleichgewichts.

**[0029]** Der In-Vitro-Nicotindurchtritt vom laminierten Verbundstoff durch tote, menschliche Haut hindurch in eine unendliche Senke wurde bei 32°C unter Verwendung modifizierter Franz-Glasdiffusionszellen bestimmt. Die Nicotinuntersuchungen wurden mittels HPLC durchgeführt.

**[0030]** Zum Zwecke des Vergleichs wurde der Nicotindurchtritt von handelsüblichen Habitrol3-Pflastern (21 mg/Tag) unter Einsatz desselben Testverfahrens untersucht. [Fig. 2](#) ist ein Graph des Nicotindurchtritts des Verbundstoffs, der in diesem Beispiel hergestellt wird, und der Habitrol3-Pflaster über der Zeit.

### Verfahrensbeispiel 2: Herstellung und Test von Nicotin/Mecamylamin-Pflastern

**[0031]** Nicotin und Mecamylamin wurden einer Hexanlösung eines aminverträglichen druckempfindlichen Siliconklebers BIO-PSA von Dow Corning zugesetzt. Zwei Chargen wurden hergestellt: Die eine enthielt etwa 10% Nicotin und 6,4% Mecamylamin, bezogen auf das gesamte Trockengewicht des Klebers und der zwei Arzneimittel; die zweite enthielt etwa 10% Nicotin und 4,2% Mecamylamin, bezogen auf das gesamte Trockengewicht des Klebers und der zwei Arzneimittel. Die Chargen wurden getrennt auf eine 3M-Scotchpak-1109-Polyester/Polyolefin-Trägerschicht in einer Menge von 9,6 mg/cm<sup>2</sup> (0,96 mg/cm<sup>2</sup> Nicotin, 0,61 mg/cm<sup>2</sup> Mecamylamin und 8,03 mg/cm<sup>2</sup> Kleber für die erste Charge; 0,96 mg/cm<sup>2</sup> Nicotin, 0,40 mg/cm<sup>2</sup> Mecamylamin und 8,24 mg/cm<sup>2</sup> Kleber für die zweite Charge) beschichtet und dann etwa 2 Minuten lang bei 30°C bis 40°C getrocknet.

**[0032]** Eine Mischung aus zwei Acryllösungspolymeren DuroTak von National Starch, 87-2196 und 87-2516, 25 bzw. 75 Gew.-%, wurde hergestellt. Die Mischung wurde in einer Menge von 8,0 mg/cm<sup>2</sup> auf eine 75 µm

dicke siliconisierte Daubert-Coater-Products-Polyestertrennmittelfolie (1-3 PESTR (Matte)-164Z) aufgebracht und ca. 10 Minuten lang bei 100°C getrocknet.

**[0033]** Die arzneimittelhaltige Siliconkleber/Träger-Untereinheit wurde dann auf die Acrylkleber/Trennmittelfolie-Untereinheit auflaminiert, um einen vierschichtigen laminierten Verbundstoff zu bilden. Nach der Laminierung verteilten sich das Nicotin und das Mecamylamin gleichmäßig innerhalb der anliegenden Kleberschichten. Die Arzneimittelkonzentration in den Kleberschichten war nach der Erreichung des Gleichgewichts wie folgt: 5,45 Gew.-% Nicotin und 3,47 Gew.-% Mecamylamin für den aus der ersten Charge hergestellten Verbundstoff und 5,45 Gew.-% bzw. 2,27 Gew.-% für den aus der zweiten Charge hergestellten Verbundstoff. Diese Pflaster waren auf eine Abgabe von 21 mg Nicotin und 6 mg Mecamylamin in 24 h bzw. 21 mg Nicotin und 3 mg Mecamylamin in 24 h ausgerichtet.

**[0034]** Nicotin- und Mecamylamin-Durchtritte von den Pflastern wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens bestimmt. Mecamylaminuntersuchungen wurden mittels GC durchgeführt. [Fig. 3](#) ist ein Graph, der den Nicotindurchtritt von den Pflastern über der Zeit darstellt. Die aus dem Verbundstoff der ersten Charge hergestellten Pflaster wurden als 21/6 bezeichnet; jene aus dem Verbundstoff der zweiten Charge wurden als 21/3 bezeichnet. Ähnlich dazu ist [Fig. 4](#) ein Graph, der den Mecamylamin-Durchtritt aus den Pflastern zeigt.

### Verfahrensbeispiel 3: Herstellung und Test eines Selegilinpflasters

**[0035]** Selegilin wurde einer Hexanlösung eines aminverträglichen druckempfindlichen Siliconklebers BIO-PSA von Dow Corning in einer Konzentration von ca. 10 Gew.-%, bezogen auf das gemeinsame Trockengewicht von Selegilin und Kleber, zugesetzt. Die resultierende Hexanlösung von Kleber und Selegilin wurde auf eine 3M-Scotchpak-1109-Polyester/Polyolefin-Trägerschicht in einer Menge von 10,0 mg/cm<sup>2</sup> (1,0 mg/cm<sup>2</sup> Selegilin und 9,0 mg/cm<sup>2</sup> Kleber) aufgebracht, woraufhin der beschichtete Träger etwa 3 Minuten lang bei 30°C bis 40°C getrocknet wurde.

**[0036]** Ein druckempfindlicher Acryllösungskleber DuroTak® 87-2194 von National Starch wurde auf eine 125 µm dicke siliconisierte Daubert-Coater-Products-1-5-PESTER-(Matte)-164Z-Polyestertrennmittelfolie in einer Menge von 8,0 mg/cm<sup>2</sup> aufgebracht, woraufhin die beschichtete Trennmittelfolie etwa 10 Minuten lang bei 100°C getrocknet wurde.

**[0037]** Die getrocknete Siliconkleber/Selegilin-beschichtete Trägerschicht-Untereinheit wurde dann auf die getrocknete acrylkleberbeschichtete Trennmittelfolie-Untereinheit auflaminiert, um einen vierschichtigen laminierten Verbundstoff zu bilden. Nach der Laminierung verteilte sich das Selegilin (mittels Diffusion) gleichmäßig innerhalb der anliegenden Siliconkleber- und Acrylkleberschichten des Verbundstoffs. Die Selegilinkonzentration innerhalb der Schichten betrug etwa 5,5 Gew.-% nach der Erreichung des Gleichgewichts.

**[0038]** Der Selegilindurchtritt von den Pflastern wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens bestimmt. Die Selegilinuntersuchungen wurden mittels HPLC durchgeführt.

**[0039]** [Fig. 5](#) ist ein Graph des Selegilindurchtritts vom Verbundstoff, der in diesem Beispiel hergestellt wird, über der Zeit.

### Verfahrens- und Pflasterbeispiel – Beispiel 4: Herstellung und Test eines Mecamylaminpflasters

**[0040]** Mecamylamin wurde einer Hexanlösung eines aminverträglichen druckempfindlichen Siliconklebers BIO-PSA® von Dow Corning in einer Konzentration von ca. 6,3 Gew.-%, bezogen auf das gemeinsame Trockengewicht von Mecamylamin und Kleber, zugesetzt. Die resultierende Hexanlösung von Kleber und Mecamylamin wurde auf eine 3M-Scotchpak-1109-Polyester/Polyolefin-Trägerschicht in einer Menge von 9,6 mg/cm<sup>2</sup> (0,61 mg/cm<sup>2</sup> Mecamylamin und 8,99 mg/cm<sup>2</sup> Kleber) aufgebracht, woraufhin der beschichtete Träger etwa 3 Minuten lang bei 30°C bis 40°C getrocknet wurde.

**[0041]** Eine Mischung aus zwei DuroTak®-Acryllösungspolymeren von National Starch, 87-2196 und 87-2516, 25 bzw. 75 Gew.-%, wurde hergestellt. Die Mischung wurde in einer Menge von 8,0 mg/cm<sup>2</sup> auf eine 75 µm dicke siliconisierte Daubert-Coated-Products-1-2-PESTR-(Matte)-164Z-Polyestertrennmittelfolie aufgebracht, und die beschichtete Trennmittelfolie wurde ca. 10 Minuten lang bei 100°C getrocknet.

**[0042]** Die getrocknete Siliconkleber/Mecamylamin-beschichtete Trägerschicht-Untereinheit wurde dann auf



die getrocknete acrykleberbeschichtete Trennmittelfolie-Untereinheit auflaminiert, um einen vierschichtigen laminierten Verbundstoff zu bilden. Nach der Laminierung verteilte sich das Mecamylamin (mittels Diffusion) gleichmäßig innerhalb der anliegenden Siliconkleber- und Acrykleberschichten des Verbundstoffs. Die Mecamylaminkonzentration innerhalb der Schichten betrug etwa 3,47 Gew.-% nach der Erreichung des Gleichgewichts. Pflaster mit einer Fläche von ca. 23 cm<sup>2</sup> wurden aus den Verbundstoffen ausgeschnitten. Diese Pflaster waren auf eine Mecamylaminabgabe von 6 mg in 24 h ausgerichtet.

**[0043]** Der Mecamylamindurchtritt der Pflaster wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens bestimmt. Die Mecamylaminuntersuchung wurden mittels Gaschromatographie durchgeführt. [Fig. 6](#) ist ein Graph des Mecamylamindurchtritts vom Verbundstoff über der Zeit; der Mecamylamindurchtritt durch denselben Abschnitt eines toten Hautstücks von den 21/3- und 21/6-Zusammensetzungen aus Verfahrensbeispiel 2 ist zum Vergleich gezeigt.

#### Studie A

**[0044]** Gemäß den Verfahrensbeispielen 1, 2 und 4 hergestellte Pflaster sowie ein Placebo-Pflaster waren Gegenstand einer klinischen Studie. Die Studie war eine randomisierte Parallelgruppen-Mehrfachzentrum-Doppelblindwerts-Studie. Den Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip eine von fünf Behandlungen zugeteilt: Nicotin/Mecamylamin 21/6; Nicotin/Mecamylamin 21/3; Nicotin (21 mg/24h); Mecamylamin (6 mg/24h); und eine Placebobehandlung. Die Pflaster wurden die ersten 6 Wochen der Studie hindurch täglich getragen. Die Patienten wurden angewiesen, die ersten zwei Wochen weiterhin zu rauchen und das Rauchen danach aufzugeben.

**[0045]** Unter den im Rahmen der Studie überwachten Wirksamkeitsparametern waren die vierwöchige, durchgehende Abstinenz ab dem Zeitpunkt des Aufgebens des Rauchens, die Nicotinplasmakonzentration und das Ad-hoc-Rauchen während des Behandlungszeitraums.

**[0046]** Die nachstehende Tabelle 1 zeigt die Gesamtdaten der Studie über die Abstinenz. "N" steht in der Tabelle für die Anzahl der Patienten, "Nein" bedeutet keine Abstinenz, und "Ja" steht für Abstinenz. Wie zu erkennen ist, war die Abstinenzquote mit Nicotin/Mecamylamin 21/6 am höchsten.

Tabelle 1

	Gesamt	21/6	21/3	21/0	0/6	Pla
N	705	142	141	141	140	141
Nein	82%	74%	79%	79%	82%	92%
Ja	18%	26%	21%	21%	18%	8%

**[0047]** [Fig. 7](#) ist ein Graph, der die Nicotinplasmakonzentrationen in ng/ml der Patienten über Behandlung und Zeit angibt. Wie zu erkennen ist, führte das ausschließlich Mecamylamin enthaltende Pflaster (0/6) sogar in den ersten zwei Wochen der Studie zu einer stetigen Abnahme des Nicotinpegels. [Fig. 8](#) ist ein Graph, der die beobachtete mittlere Änderung in der Anzahl an gerauchten Zigaretten über Behandlung und Tag zeigt. Überraschenderweise stieg die Anzahl der gerauchten Zigaretten bei der ausschließlich mit Mecamylamin durchgeführten Behandlung (0/6) nicht an, obwohl in der Literatur über einen steigenden Ad-hoc-Konsum von Zigaretten bei der oralen Verabreichung von Mecamylamin berichtet wird.

#### Studie B

**[0048]** Eine zweite klinische randomisierte Parallelgruppen-Mehrfachzentrum-Doppelblindwerts-Studie wurde durchgeführt. Den Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip eine von drei Behandlungen zugeteilt: Nicotin/Mecamylamin 21/6; Nicotin/Mecamylamin 21/3; und Nicotin (21 mg/24h). Die Patienten erhielten dieselben Anweisungen wie in der ersten Studie.

**[0049]** Die Abstinenzdaten dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In dieser Studie stellte sich die Nicotin/Mecamylaminkombination als wirksamer als Nicotin allein heraus.

Tabelle 2

Behandlung	21/6	21/3	21/0
N	180	180	180
Abstinenz	29%	29%	23%

**[0050]** Eine detaillierte Auswertung der Daten der klinischen Studien ergab einen erstaunlichen Unterschied in den Abstinenzquoten bei Frauen und Männern. In beiden Studien betrug die Abstinenzquote für Frauen in der 21/6-Behandlungsgruppe 31%, verglichen mit der Quote in der 21/3-Behandlungsgruppe von 17% in der ersten Studie und 18% in der zweiten Studie. Diese geschlechtsspezifischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Studie	Ge- schlecht		21/6	21/3	21/0	0/6	Plac
Erste	Weiblich	N	70	67	63	75	74
		% Abst.	31	16	17	17	9
	Männlich	N	72	74	78	65	67
		% Abst.	21	26	24	18	6
Zweite	Weiblich	N	93	96	91		
		% Abst.	31	29	18		
	Männlich	N	87	84	89		
		% Abst.	28	29	28		
N = Anzahl der Versuchspersonen in der Studie % Abst. = Ergebnisse einer vierwöchigen, durchgehenden Abstinenz							

### Patentansprüche

1. Pflaster zur transdermalen Verabreichung eines flüchtigen, flüssigen Arzneimittels an einen Patienten, umfassend:

- a) eine obere Trägerschicht (**11**), die für das Arzneimittel undurchlässig ist;
  - b) eine unter der Trägerschicht (**11**) liegende Zwischenschicht (**12**) aus einem arzneimittelhaltigen Siliconklebermaterial als Arzneimittelquelle;
  - c) eine Acrylkleberschicht (**13**), die unter der Siliconkleber-Zwischenschicht (**12**) liegt und mit dieser in Kontakt steht, zur Diffusion des Arzneimittels aus der Siliconkleberschicht (**12**) in die Acrylkleberschicht (**13**); und
  - d) eine unter der Acrylkleberschicht (**13**) liegende Schicht einer abziehbaren Trennmittelfolie (**14**);
- worin die Arzneimittelmenge in diesen Schichten zur Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Arzneimittels an einen Patienten ausreicht und worin das Arzneimittel nur Mecamylamin ist.

2. Pflaster nach Anspruch 1, worin die Zwischenschicht (**12**) eine gegossene Schicht ist, die an der oberen Trägerschicht (**11**) anliegt.

3. Pflaster nach Anspruch 1 oder 2, worin das Pflaster zur Verabreichung von 0,02 bis 1 mg Mecamylamin pro Stunde an den Patienten fähig ist.

4. Pflaster nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die Trennmittelfolien-Schicht (**14**) eine Schicht einer siliconisierten Trennmittelfolie ist.

5. Pflaster nach einem der vorangegangenen Ansprüche, worin die Acrylkleberschicht (**13**) aus einer Mischung aus zwei Acrylklebern besteht.

6. Verfahren zur Herstellung eines Pflasters zur transdermalen Verabreichung eines flüchtigen, flüssigen Arzneimittels an einen Patienten, umfassend:

- a) die Beschichtung einer Trägerschicht mit einer Lösung des Arzneimittels und eines Siliconklebers in Hexan;



b) das Abdampfen des Hexans aus der Beschichtung, um eine Schicht aus einem arzneimittelhaltigen Siliconkleber auf der Trägerschicht zu bilden; und  
c) das Auflaminieren einer Einheit, die einen auf eine Schicht einer Trennmittelfolie aufgetragenen Acrylkleber umfasst, auf die Siliconkleberschicht auf der Trägerschicht, so dass die Siliconkleberschicht und die Acrylkleberschicht in Diffusionskontakt miteinander stehen.

7. Verfahren nach Anspruch 6, worin Schritt b) bei 30°C bis 40°C durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6, worin die Trennmittelfolien-Schicht (**14**) eine Schicht einer siliconisierten Trennmittelfolie ist.

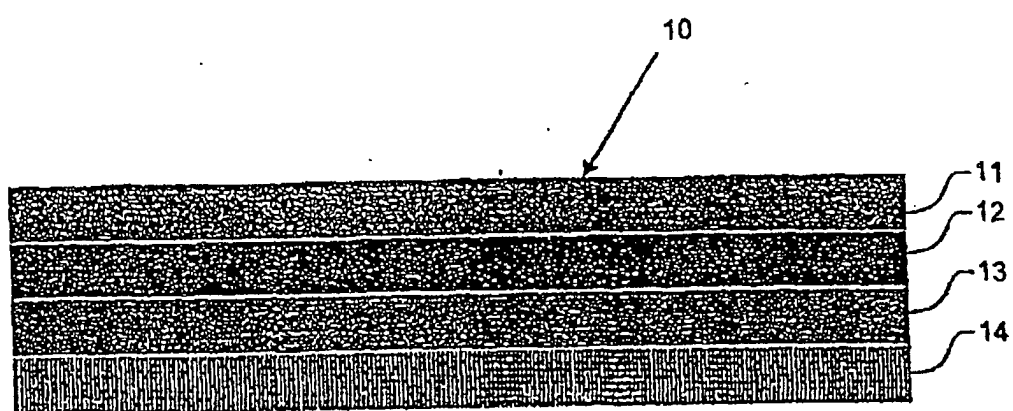
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, worin das Arzneimittel Nicotin ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, worin das Arzneimittel eine Kombination aus Nicotin und Mecamylamin ist.

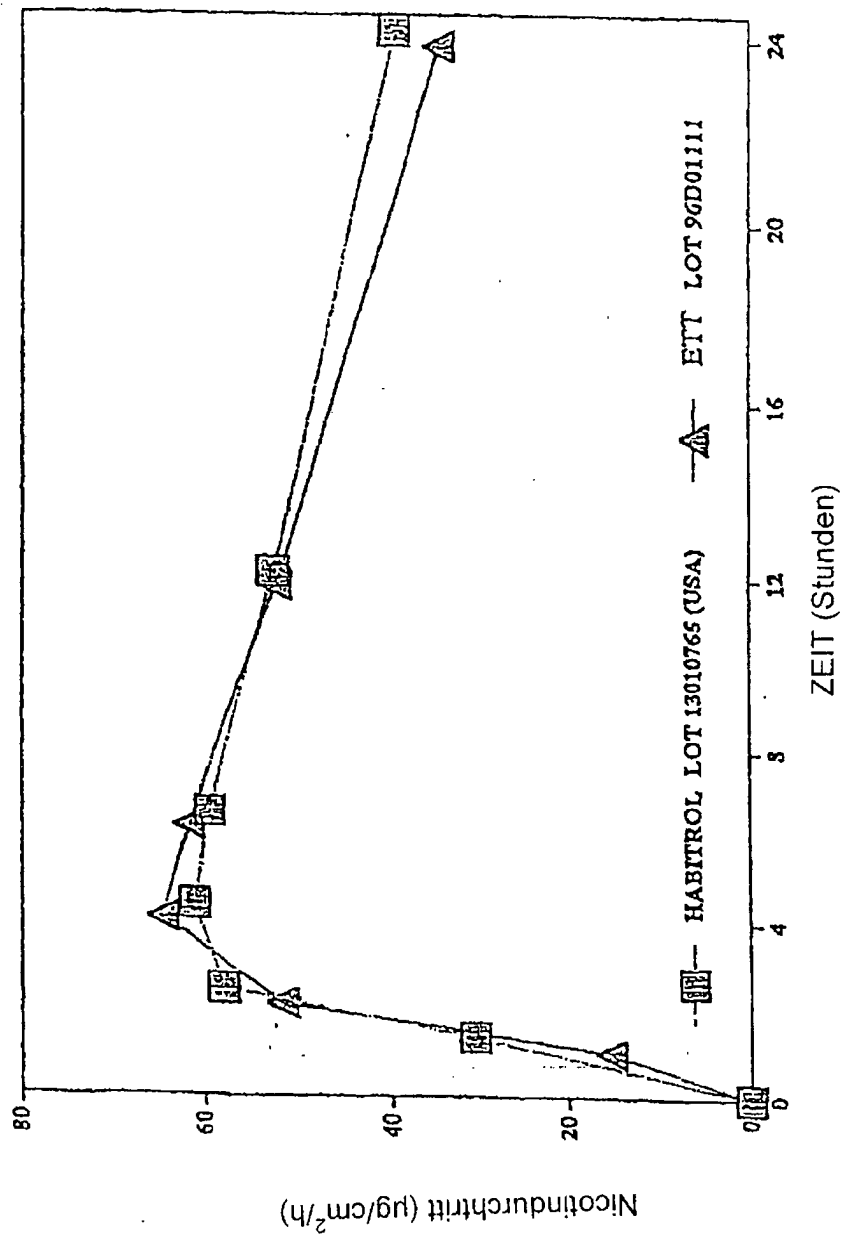
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, worin das Arzneimittel Selegilin ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, worin das Arzneimittel nur Mecamylamin ist.

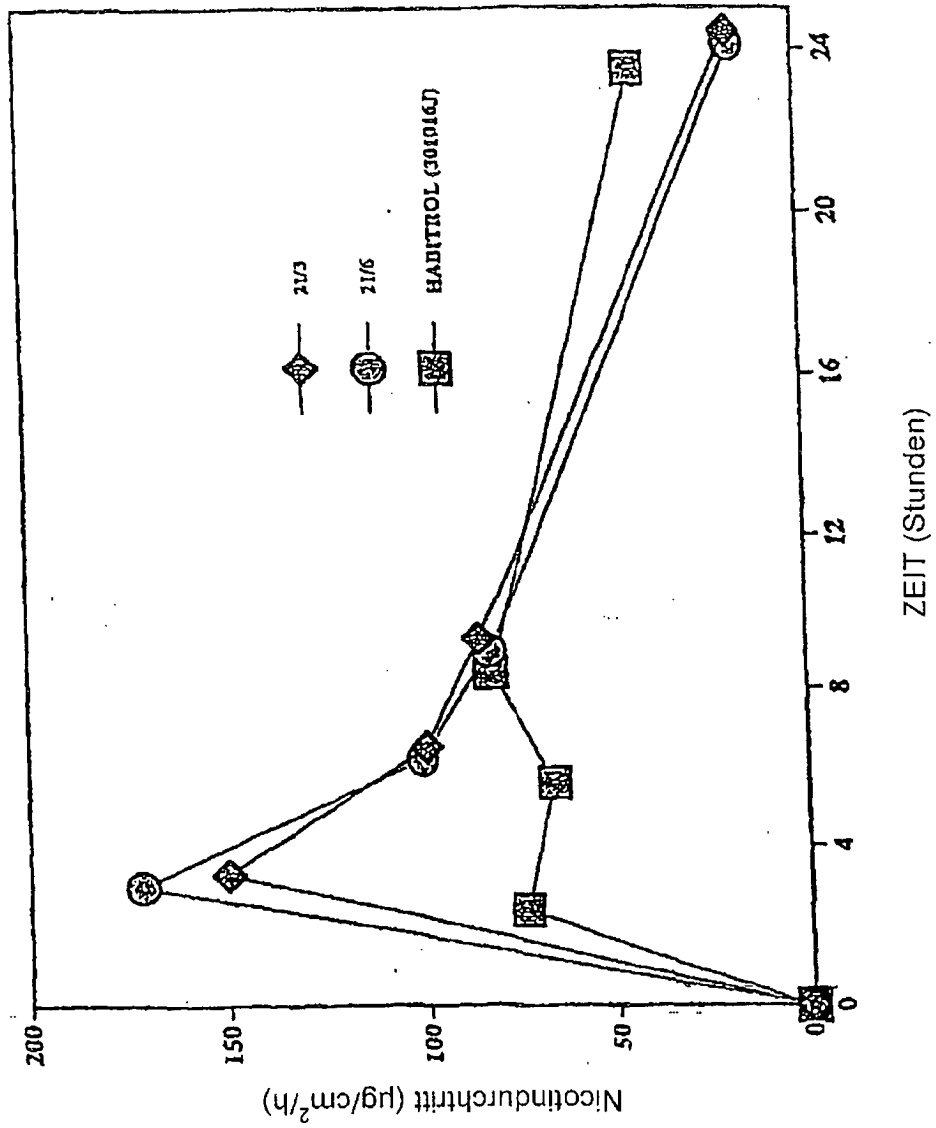
Es folgen 8 Blatt Zeichnungen



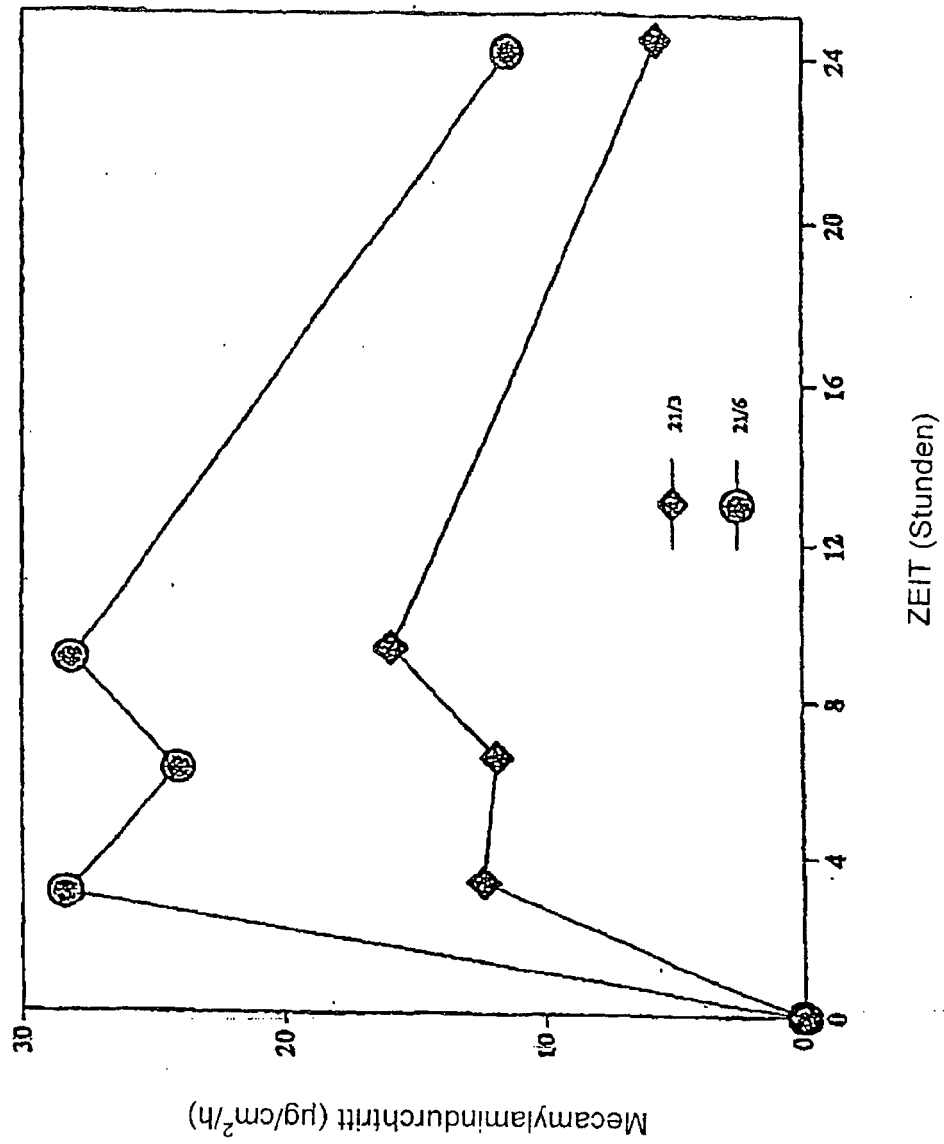
FIGUR 1



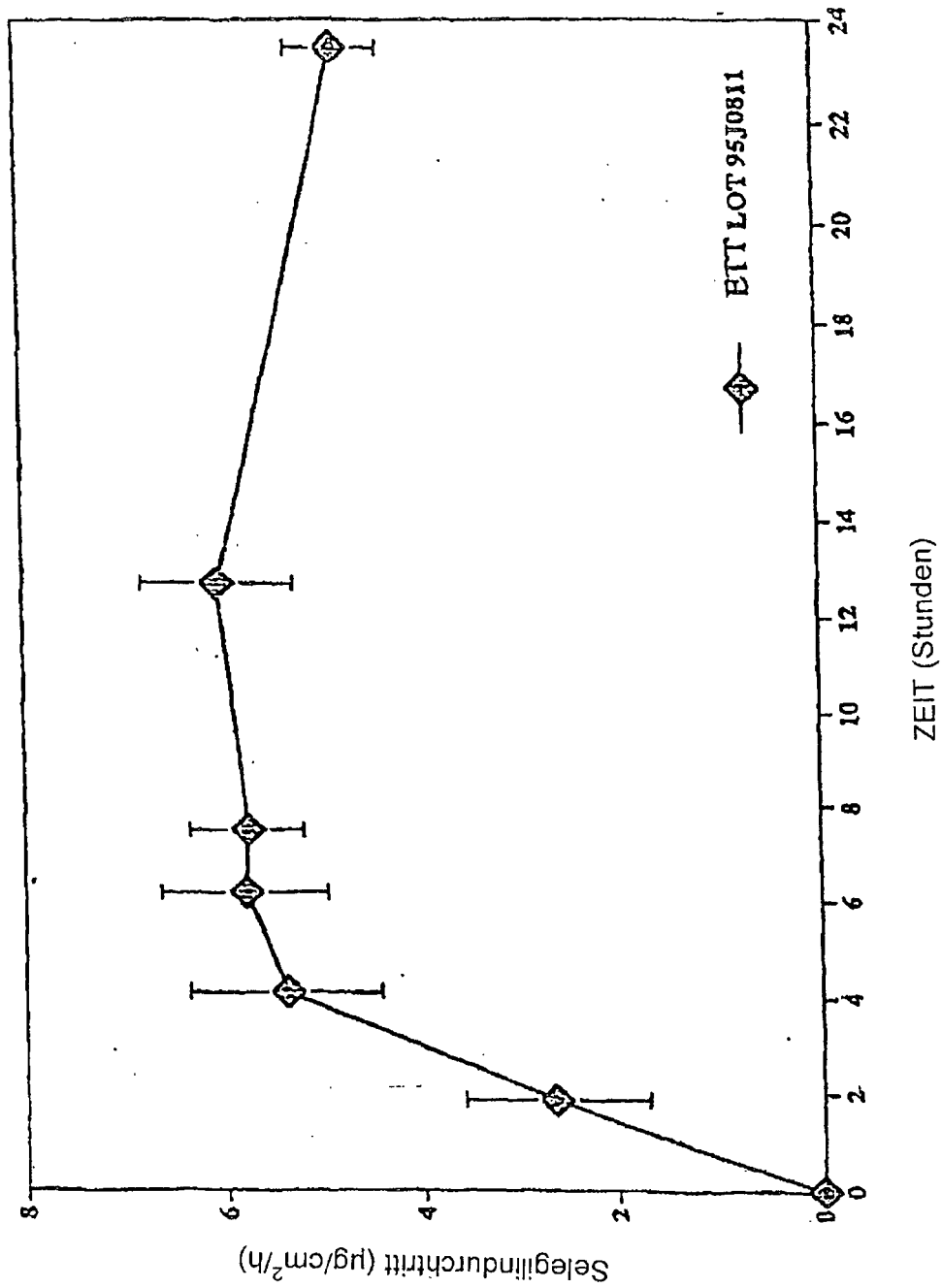
FIGUR 2



FIGUR 3

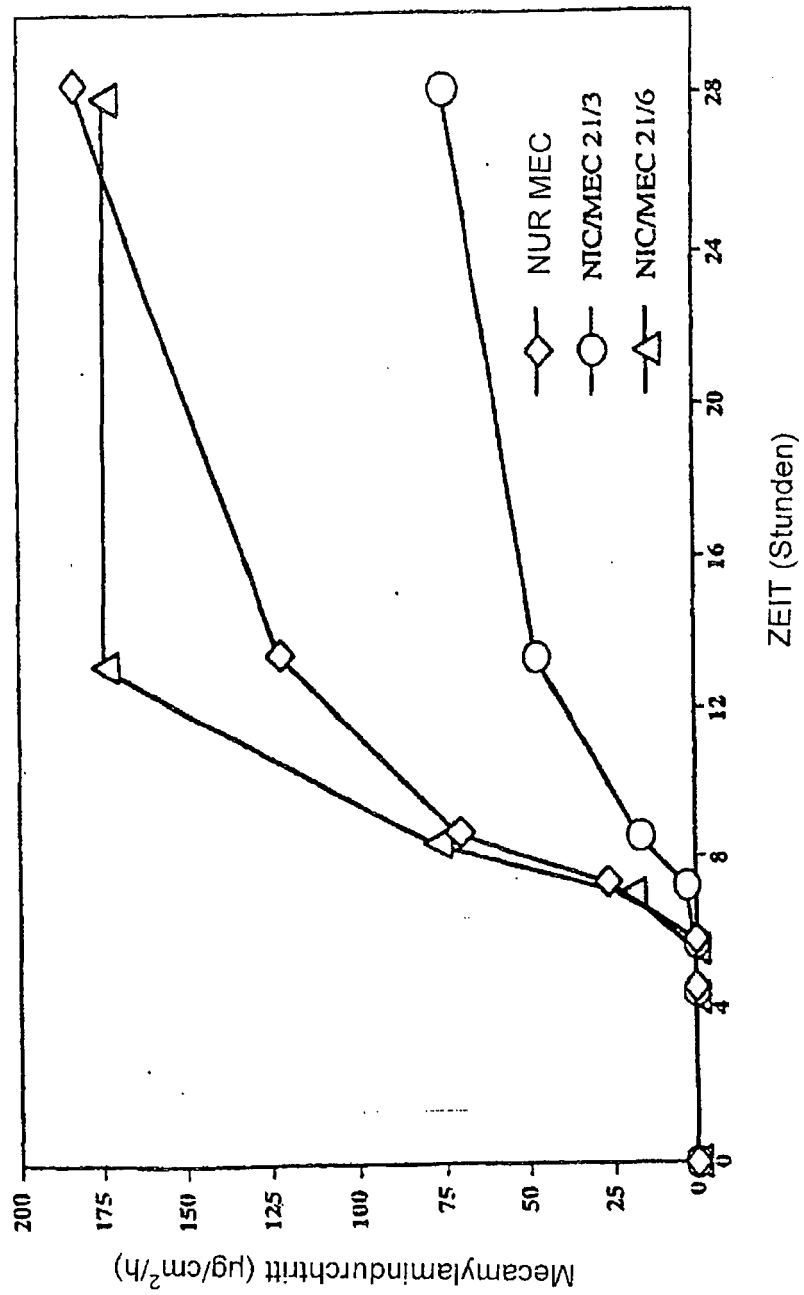


FIGUR 4

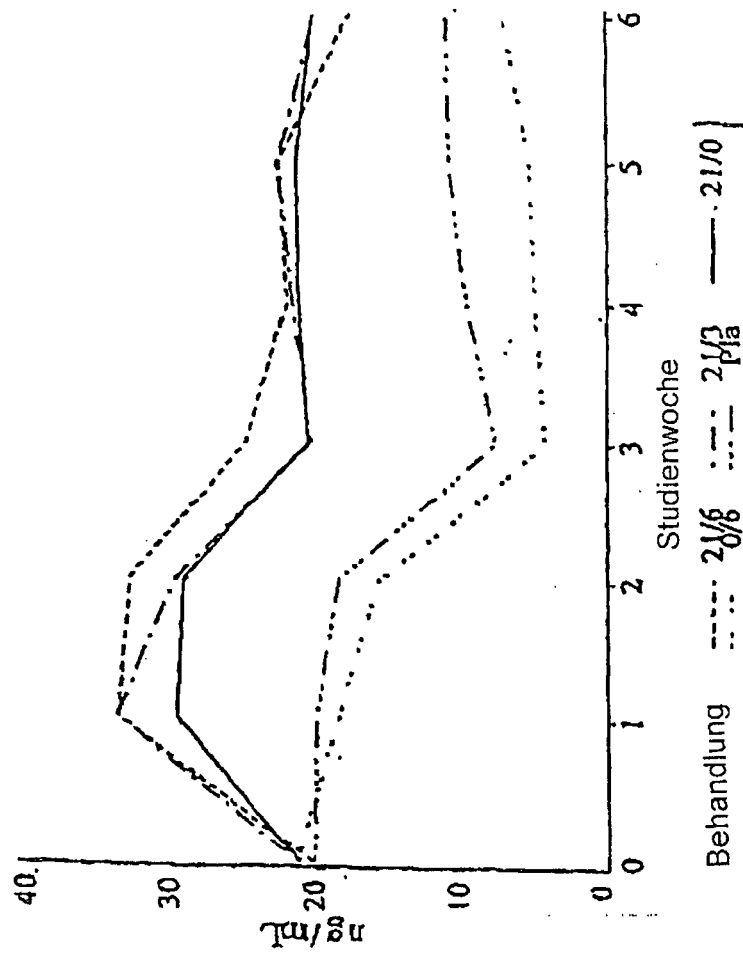


FIGUR 5



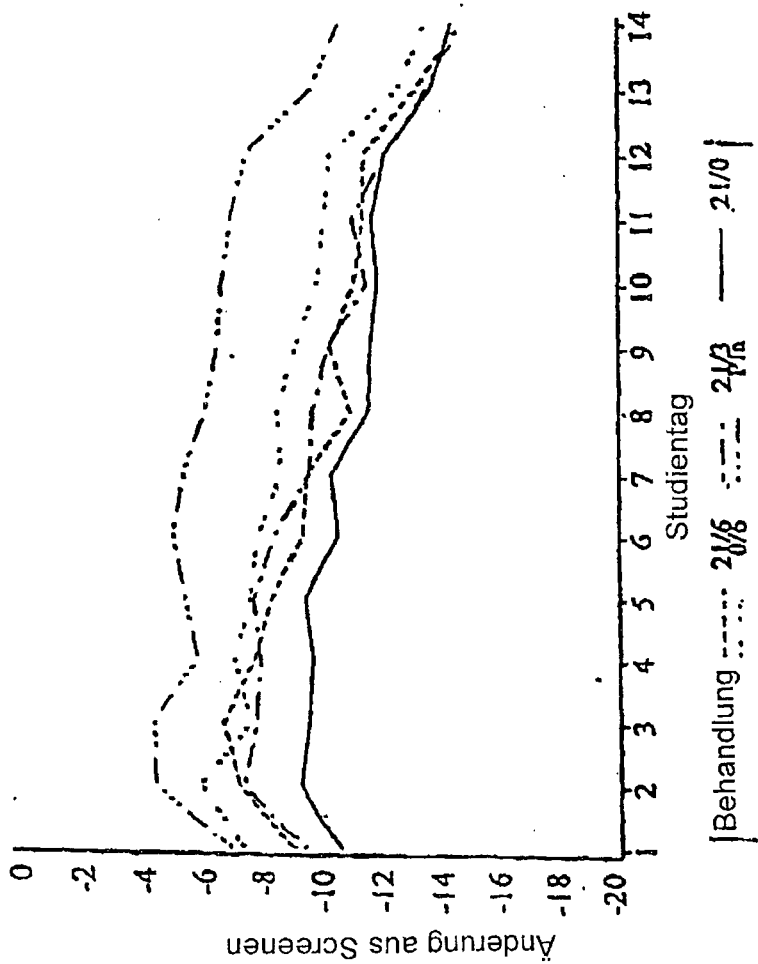


FIGUR 6



Mittlere Nicotinplasmakonzentration über Behandlung und Zeit

FIGUR 7



Mittlere beobachtete Veränderung der Anzahl an Zigaretten über Behandlung und Zeit

FIGUR 8