

(12) **Gebrauchsmusterschrift**

(21) Anmeldenummer: GM 132/07 (51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61M 37/00**  
(22) Anmeldetag: 2002-03-15 **A61K 9/70**  
(42) Beginn der Schutzdauer: 2007-05-15  
Längste mögliche Dauer: 2012-03-31  
(45) Ausgabetag: 2007-07-15 (60) Abzweigung aus EP 02715112

(30) Priorität:  
16.03.2001 US 276837 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:  
ALZA CORPORATION  
94039 MOUNTAIN VIEW (US).

(54) **TRANSDERMAL-PFLASTER ZUM VERABREICHEN VON FENTANYL**

(57) Ein Verfahren und ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes monolithisches, untersättigtes Pflaster zur transdermalen Verabreichung von Fentanyl und Analogstoffen desselben zu analgetischen Zwecken an eine Person durch die Haut über einen ausgedehnten Zeitraum.

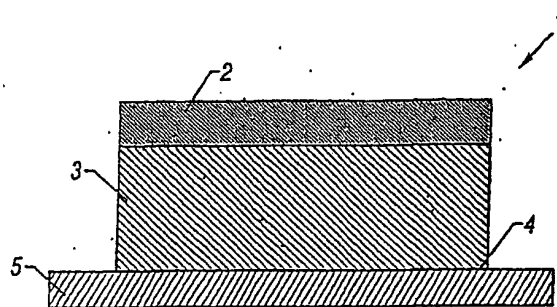


FIG. 1

### *Fachgebiet der Erfindung*

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

### *Hintergrund der Erfindung*

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

Die Transdermal-Verabreichung dieser Verbindungen zur Behandlung sowohl akuter als auch  
20 chronischer Schmerzen wurde bereits vorgeschlagen, und es gibt zahlreiche Patente, welche  
verschiedene Wege der transdermalen Verabreichung von Fentanyl und dessen Analogstoffen  
beschreiben. Die folgenden US-Patente mit den Nummern 4.466.953; 4.470.962; 4.588.580;  
4.626.539; 5.006.342; 5.186.939; 5.310.559; 5.474.783; 5.656.286; 5.762.952; 5.948.433;  
5.985.317; 5.958.446; 5.993.849; 6.024.976; 6.063.399 und 6.139.866 werden als repräsentativ  
25 angesehen und auf sie wird hierin ausdrücklich Bezug genommen. Diese Patente beschreiben,  
daß Fentanyl momentan als Salbe, Creme oder als ein Transdermal-Pflaster verabreicht wer-  
den kann.

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

Kompliziertere Pflaster sind Mehrfachlaminate oder Pflaster mit Flüssigkeitsvorrat, in welchen  
zwischen dem Wirkstoffvorrat und dem die Haut kontaktierenden Klebstoff eine die Wirkstoff-  
40 Freisetzung steuernde Membran angeordnet ist. Diese Membran dient dazu, die Auswirkungen  
von Streuungen der Hautdurchlässigkeit durch Herabsetzung der „in vitro“-Abgaberrate des  
Wirkstoffes aus dem Pflaster zu vermindern. Dieser Pflastertyp wird allgemein bevorzugt, wenn  
ein hochwirksamer Wirkstoff verabreicht wird, aber er hat den Nachteil, gewöhnlich eine größe-  
re Hautfläche abzudecken, als wenn mittels eines monolithischen Pflasters die gleiche Wirk-  
45 stoff-Verabreichungsrate erreicht werden soll.

Der Wirkstoffvorrat der Transdermal-Pflaster kann den Wirkstoff entweder vollständig gelöst im  
Vorrat enthalten (untersättigte Pflaster siehe beispielsweise die US-Patente Nr. 4.704.282;  
4.725.439; 4.867.982; 4.908.027; 5.004.610; 5.152.997; 5.164.190; 5.342.623; 5.344.656;  
50 5.364.630; 5.462.745; 5.633.008 und 6.165.497) oder er kann einen Überschuß ungelösten  
Wirkstoffes über dessen Sättigungskonzentration hinaus enthalten (Depot-Pflaster). Da die  
Transdermal-Pflaster den Wirkstoff mittels Diffusion durch die Haut hindurch zuführen, wird die  
Abgaberrate des Wirkstoffes aus dem Pflaster durch das Fick'sche Gesetz bestimmt und ist  
55 proportional dem Sättigungsniveau des Wirkstoffes im Vorrat.

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

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

Wegen der breiten Streuung der individuellen pharmakokinetischen (beispielsweise der Wirkstoff-Ausscheidungsrate) sowie der pharmakodynamischen Reaktionen auf Opiate (beispielsweise der Art der Schmerzen und der mit einer Überdosis verbundenen Gefahr) müssen die Patienten typischerweise aufwärts titriert werden, um die geeignete Dosis zu bestimmen. Dies bedeutet, daß bei einem Patienten mit einer Dosis begonnen wird, von der erwartet wird, daß sie sicher ist, und dann wird die Dosis allmählich erhöht, bis eine angemessene Schmerzfreiheit erreicht ist. Da mit der Zeit sowohl die Toleranz für Opiate als auch die Schwere der Schmerzen zunehmen können, können für das Schmerzmanagement die Dosen nachfolgend erhöht und/oder durch Dosen anderer Schmerzmittel ergänzt werden. Zusätzlich benötigen manche Patienten Notfallgaben eines anderen Opiates für anfallartige Schmerzzunahme parallel zur ihrer Basisbehandlung durch Transdermal-Opiate.

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

Wegen der hohen Wirksamkeit von Fentanyl und wegen des schmalen therapeutischen Index, wurde das DURAGESIC®-Fentanyl-System als ein solches mit gesteuerter Abgaberate und zwar als Depotpflaster mit Flüssigkeitsreservoir desjenigen Typs konzipiert, wie er in den Beispielen 1 bis 4 des US-Patentes Nr. 4.588.580 beschrieben ist.

Wir haben nun festgestellt, daß Fentanyl und seine Analogstoffe von nicht in ihrer Abgaberate gesteuerten, monolithischen, ungesättigten Pflastern mit den nachfolgend beschriebenen Eigenschaften sicher und analytisch wirksam über Perioden von mindestens 3 Tagen abgegeben werden können. Im Ergebnis wird die Herstellung des Pflasters vereinfacht, seine Stabilität

verbessert und es wird ein komfortableres, patientienfreundliches Pflaster bereitgestellt.

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

#### *Definitionen*

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

Der Begriff „Analogstoff von Fentanyl“ (hier nachfolgend als „Analogstoff“ bezeichnet), wie er hier verwendet wird, betrifft extrem wirksame und effektive Schmerzmittel, wie Alfentanil, Carfentanil, Lofentanil, Remifentanil, Sufentanil, Trefentanil und dergleichen.

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

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

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

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

Der Begriff „abgaberatesteuernde Membran“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet eine Membran zur Steuerung der Abgaberate, wie sie oben besprochen wurde.

Ein DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster bezeichnet ein Fentanyl-Pflaster, wie es oben besprochen wurde (siehe auch Physicians Desk Reference, 56<sup>th</sup> Edition, 2002, Seiten 1786 bis 1789).

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

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

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

Der Begriff „stationärer Wirkstofffluß“, wie er hier verwendet wird, bezeichnet den Wirkstofffluß („in vitro“ und „in vivo“) im Bereich von  $1 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$  bis  $20 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$  über einen wesentlichen Teil der Verabreichungszeit.

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

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

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

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

#### *Zusammenfassung der Erfindung*

50 Durch die vorliegende Erfindung werden ein Verfahren und ein Pflaster zur transdermalen Abgabe von Fentanyl oder dessen Analogstoffen zur Schmerzbekämpfung an eine Person durch deren Haut über einen längeren Zeitraum geschaffen. Im einzelnen wird durch die vorliegende Erfindung ein nicht in seiner Abgaberate gesteuertes, monolithisches, untersättigtes Pflaster zur transdermalen Abgabe von Fentanyl und Analogstoffen desselben geschaffen mit  
55 einer Verabreichungsrate, welche ausreicht, Schmerzfreiheit herbeizuführen und für mindestens

drei Tage aufrechtzuerhalten. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Fentanyl, vorzugsweise die basische Form von Fentanyl. Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Sufentanil, vorzugsweise in der basischen Form von Sufentanil.

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

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

- 20 Diese und andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden dem Fachmann beim Studium der nachfolgenden Beschreibung leicht verständlich werden.

#### *Kurze Beschreibung der Zeichnungen*

25 Figur 1 zeigt einen Schnitt durch eine schematische Ansicht einer Ausführungsform eines transdermalen therapeutischen Systems nach der vorliegenden Erfindung.

Figur 2 zeigt einen Schnitt durch eine andere Ausführungsform dieser Erfindung.

30 Figur 3 zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl-Pflaster.

Figur 4 zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster.

Figur 5 zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster.

35 Figur 6 zeigt den „in vitro“-Transdermal-Fluß verschiedener Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster als Funktion des Wirkstoff-Füllungsanteiles.

40 Figur 7 zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen nach der transdermalen Anwendung verschiedener Fentanyl-Pflaster für 72 Stunden über eine Zeit von insgesamt 96 Stunden ab der Anbringung.

45 Figur 8 zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen nach der transdermalen Anwendung verschiedener Fentanyl-Pflaster für 72 Stunden über eine Zeit von insgesamt 120 Stunden ab der Anbringung.

#### *Detaillierte Beschreibung der Erfindung*

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

Alle hier zuvor oder nachfolgend genannten Patente, Patentanmeldungen und Veröffentlichungen werden hiermit in ihrer Gesamtheit durch ausdrückliche Bezugnahme einbezogen.

#### *Ausführungsarten der Erfindung*

5

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

10

Nunmehr Bezug nehmend auf die Figuren 1 und 2 besteht eine bevorzugte Ausführungsform des transdermalen monolithischen Pflasters 1 entsprechend dieser Erfindung aus einer Trägerlage 2, einem auf der Trägerlage 2 angeordneten Wirkstoff-Vorrat 3, wobei zumindest eine die Haut kontaktierende Oberfläche 4 des Vorrates 3 klebrig ist, sowie einer abziehbaren Schutzfolie 5. Der Vorrat 3 besteht aus einer einphasigen Polymerzusammensetzung, in welcher der Wirkstoff und alle anderen Bestandteile in Konzentrationen nicht größer und vorzugsweise kleiner als ihre Sättigungskonzentration im Vorrat 3 vorliegen. Dies ergibt eine Zusammensetzung, in welcher keine ungelösten Bestandteile vorkommen. Bei den bevorzugten Ausführungsformen ist der Vorrat 3 aus einem pharmazeutisch akzeptablen Klebstoff geformt.

15

20

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

25

Die Trägerlage 2 kann ein atmendes oder dicht schließendes Material sein, wie Gewebe, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyurethan, Polyester, Ethylen-vinylacetat (EVA), Polyethylen-terephthalat, Polybutylen-terephthalat, beschichtete Papiererzeugnisse, Aluminiumfolie und dergleichen sowie Kombinationen davon. Bei bevorzugten Ausführungsformen besteht die Trägerlage aus Materialien wie Polyethylen geringer Dichte (LDPE), Polyethylen mittlerer Dichte (MDPE) oder Polyethylen hoher Dichte (HDPE), wie beispielsweise SARANEX (Dow Chemical, Midland, MI). Die Trägerlage kann eine monolithische oder eine Multilaminat-Lage sein. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist die Trägerlage eine Multilaminat-Lage mit einer Anordnung nichtlineare LDPE-Schicht/lineare LDPE-Schicht/nichtlineare LDPE-Schicht. Die Trägerlage hat eine Dicke von etwa 0,012 mm (0,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,125 mm (5 Tausendstel Zoll), vorzugsweise von 0,025 mm (1 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,1 mm (4 Tausendstel Zoll) und besonders bevorzugt von 0,0625 mm (1,5 Tausendstel Zoll) bis etwa 0,0875 mm (3,5 Tausendstel Zoll).

30

35

40

Der Wirkstoffvorrat 3 ist auf der Trägerlage angeordnet, wobei zumindest die die Haut kontaktierende Oberfläche der Vorrates klebrig ist. Der Vorrat 3 kann aus der Fachwelt bekannten Standardmaterialien geformt sein. Beispielsweise ist der Wirkstoffvorrat aus einem Polymermaterial geformt, in welchem der Wirkstoff in einem vernünftigen Maße löslich ist, um die Abgabe in dem gewünschten Bereich zu ermöglichen, wie beispielsweise Polyurethan, Ethylen/Vinylacetat-Kopolymer (EVA), Polyacrylat, Styrol-Block-Kopolymer und dergleichen. Bei bevorzugten Ausführungsformen wird der Vorrat 3 aus einem pharmazeutisch akzeptablen, druckempfindlichen Klebstoff geformt, vorzugsweise aus einem Polyacrylat-Klebstoff oder einem Klebstoff auf Styrol-Block-Kopolymer-Basis, wie er später mit weiteren Details beschrieben werden wird.

45

50

Der klebrige Vorrat 3 bzw. die Klebschicht 6 werden aus druckempfindlichen Standard-Klebstoffen hergestellt, wie sie der Fachwelt bekannt sind. Beispiele solcher druckempfindlicher

55

Klebstoffe umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein: Polyacrylate, Polysiloxane, Polyisobutylen (PIB), Polyisopren, Polybutadien, Styrol-Block-Polymere und dergleichen. Beispiele für Klebstoffe auf der Basis von Styrol-Block-Polymeren umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein: Styrol-Isopren-Styrol-Block-Kopolymer (SIS), Styrol-Butadien-Styrol-Kopolymer (SBS), Styrol-Ethylenbuten-Styrol-Kopolymere (SEBS) sowie deren Di-Block-Analogue.

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

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

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

Form vorliegt und vollständig gelöst ist. Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen umfaßt der Wirkstoffvorrat etwa 0,05 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, vorzugsweise etwa 0,07 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,50 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, vorzugsweise etwa 0,08 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,25 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, besonders bevorzugt etwa 0,09 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 1,0 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, besonders bevorzugt etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,75 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, noch weiter bevorzugt etwa 0,12 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,5 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil und sogar noch weiter bevorzugt etwa 0,25 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Sufentanil, wobei das Sufentanil in einer basischen Form vorliegt und vollständig gelöst ist.

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

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

Beispiele für Durchlässigkeitsverstärker umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Fettsäureester des Glycerins, wie diejenigen der Caprinsäure, der Caprylsäure, der Dodecylsäure und der Ölsäure; Fettsäureester von Isosorbid, Sucrose, Polyethylenglycol; Caproyl-Milchsäure, Laureth-2; Laureth-2-acetat; Laureth-2-benzoat; Laureth-3-carboxylsäure; Laureth-4; Laureth-5-carboxylsäure; Oleth-2; Glycerol-pyroglycolat-oleat; Glycerol-oleat; N-Lauroyl-sarcosin; N-Myristoyl-sarcosin; N-Octyl-2-pyrrolidon; Lauramino-propionsäure; Polypropylen-glycol-4-laureth-2; Polypropylen-glycol-4-laureth-5-dimethyl-lauramid; Lauramid-Diethanolamin (DEA). Bevor-

zugte Verstärkungsmittel umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Lauryl-pyroglymat (LP), Glyceryl-monolaureat, Glyceryl-monocaprat, Glyceryl-monooleat (GMO) sowie Sorbitan-monolaurat. Weitere Beispiele geeigneter Durchlässigkeitsverstärker sind beispielsweise in den US-Patenten Nr. 5.785.991; 5.843.468; 5.882.676 und 6.004.578 beschrieben.

5

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

10

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

15

20

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

25

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

30

35

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

40

#### *Die Verabreichung des Wirkstoffes*

Nach der Anbringung auf der Haut diffundiert der Wirkstoff im Wirkstoffvorrat 3 des Transdermal-Pflasters 1 in die Haut, wo er vom Blutstrom absorbiert wird, um einen systematischen schmerzstillenden Effekt zu erzeugen. Das Einsetzen der Schmerzbefreiung hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie Wirksamkeit des Wirkstoffes, Löslichkeit und Diffusionsvermögen des Wirkstoffes in der Haut, Dicke der Haut, Konzentration des Wirkstoffes an der Anwendungsstelle in der Haut, Konzentration des Wirkstoffes im Wirkstoffvorrat und dergleichen (siehe beispielsweise US-Patent Nr. 4.588.580 zur Diskussion der relativen Durchlässigkeiten sowie der Wirksamkeit von Fentanyl und dessen Analogstoffen). Vorzugsweise soll der Patient innerhalb von sechs Stunden nach der ersten Anwendung einen angemessenen Effekt verspüren. Dies ist jedoch nur bei der ersten Anwendung von Bedeutung. Bei wiederholter aufeinanderfolgender Anwendung wird der restliche Wirkstoff an der Anwendungsstelle des Pflasters vom Körper

45

50

55

etwa mit der gleichen Rate absorbiert, wie der Wirkstoff aus dem neuen Pflaster an der neuen Anwendungsstelle absorbiert wird. Somit dürfte der Patient keine Unterbrechung der Schmerzlinderung bemerken.

5 Die Konzentration des Wirkstoffes an den Anwendungsstellen in der Haut ist auch von Bedeutung, um eine obere Grenze für die Größe des therapeutischen Transdermal-Pflasters und umgekehrt für die untere Grenze der nutzbaren Verabreichungsrate festzulegen. Wenn ein Pflaster entsprechend dieser Erfindung verwendet wird, reicht der Gesamtumfang des Wirkstoffes in der Haut an der Anwendungsstelle des Pflasters von etwa  $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  bis etwa  
10  $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Wenn ein solches Pflaster entfernt wird, setzt sich die schmerzstillende Wirkung fort, bis sich der Anteil des restlichen Wirkstoffes in der Haut ausreichend unter die minimale wirksame Konzentration des Wirkstoffes im Plasma vermindert hat. Beispielsweise fällt die Serumkonzentration von Fentanyl nach der Entfernung eines Fentanyl-Pflasters allmählich ab und erreicht in etwa 17 Stunden eine 50 %ige Verminderung des Niveaus im Serum (siehe  
15 beispielsweise den Beipackzettel für das DURAGESIC®-Pflaster). Diese Anteile werden sich bei anderen Wirkstoffen in Abhängigkeit von der Löslichkeit des Wirkstoffes und der Größe des Pflasters ändern. Beispielsweise beträgt die Löslichkeit von Sufentanil in der Epidermis etwa 25 % bis etwa 50 % derjenigen von Fentanyl. Im Hinblick auf die hohe Wirksamkeit von Fentanyl und dessen Analogstoffen wird der Anteil des in der Haut gelösten Wirkstoffes vorzugsweise  
20 auf einem solchen Niveau gehalten, daß ein rechtzeitiger Abschluß der Therapie möglich ist.

Wenn eine ständige Schmerzbefreiung gewünscht wird, wird das verbrauchte Pflaster entfernt und ein frisches Pflaster an einer neuen Stelle angebracht. Beispielsweise würde das Pflaster kontinuierlich entfernt und am Ende der Verabreichungszeit durch ein frisches Pflaster ersetzt,  
25 um chronische Schmerzen abzubauen. Da die Absorption des Wirkstoffes aus dem frischen Pflaster an der neuen Anwendungsstelle gewöhnlich mit der gleichen Rate erfolgt, wie die Absorption des restlichen Wirkstoffes an der vorherigen Anwendungsstelle des Pflasters, wird das Niveau im Blut im wesentlichen konstant bleiben. Zusätzlich ist es vorgesehen, daß die Dosen mit der Zeit erhöht werden oder zusätzlich andere Schmerzmittel angewandt werden, um zur Schmerzstillung beizutragen.  
30

Bei bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte  $C_{\text{max}}$  von etwa  $3,3 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $82,5 \text{ ng/ml-(mg/h)}$ , vorzugsweise von etwa  $6,6 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $50 \text{ ng/ml-(mg/h)}$ , besonders bevorzugt von etwa  $13 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $40 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  und sogar noch weiter bevorzugt von etwa  $20 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $35 \text{ ng/ml-(mg/h)}$ ; eine standardisierte  $C_{\text{max}}$  von etwa  $0,001 \text{ ng/ml-cm}^2$  bis etwa  $0,2 \text{ ng/ml-cm}^2$ , vorzugsweise von etwa  $0,005 \text{ ng/ml-cm}^2$  bis etwa  $0,15 \text{ ng/ml-cm}^2$ , besonders bevorzugt von etwa  $0,008 \text{ ng/ml-cm}^2$  bis etwa  $0,1 \text{ ng/ml-cm}^2$  und sogar noch weiter bevorzugt von etwa  $0,01 \text{ ng/ml-cm}^2$  bis etwa  $0,08 \text{ ng/ml-cm}^2$ . Das Transdermal-Pflaster hat eine Fläche von etwa  $0,5 \text{ cm}^2$  bis etwa  $150 \text{ cm}^2$ , vorzugsweise von etwa  $2 \text{ cm}^2$  bis etwa  $100 \text{ cm}^2$ , besonders bevorzugt von etwa  $4 \text{ cm}^2$  bis etwa  $50 \text{ cm}^2$  und sogar noch weiter bevorzugt von etwa  $10 \text{ cm}^2$  bis etwa  $20 \text{ cm}^2$ . Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , vorzugsweise von etwa  $0,75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , vorzugsweise von etwa  $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , besonders bevorzugt von etwa  $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , besonders bevorzugt von etwa  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  und sogar noch weiter bevorzugt von etwa  $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  bis etwa  $2,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Die entsprechend dieser Erfindung erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa  $0,1 \mu\text{g}/\text{h}$  bis etwa  $500 \mu\text{g}/\text{h}$ , vorzugsweise von etwa  $1 \mu\text{g}/\text{h}$  bis etwa  $300 \mu\text{g}/\text{h}$ , besonders bevorzugt von etwa  $2 \mu\text{g}/\text{h}$  bis  
50 etwa  $250 \mu\text{g}/\text{h}$  und sogar noch weiter bevorzugt von etwa  $5 \mu\text{g}/\text{h}$  bis etwa  $200 \mu\text{g}/\text{h}$ .

Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Fentanyl-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte  $C_{\text{max}}$  von etwa  $3,3 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $82,5 \text{ ng/ml-(mg/h)}$ , vorzugsweise von etwa  $10 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $62 \text{ ng/ml-(mg/h)}$ , besonders bevorzugt von etwa  $16 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  bis etwa  $41 \text{ ng/ml-(mg/h)}$  und  
55

sogar noch weiter bevorzugt von etwa 20 ng/ml-(mg/h) bis etwa 35 ng/ml-(mg/h); eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,2 ng/ml-cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 0,02 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,15 ng/ml-cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 0,03 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,1 ng/ml-cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 0,04 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,08 ng/ml-cm<sup>2</sup>. Das Transdermal-Fentanyl-Pflaster hat eine Fläche von etwa 1 cm<sup>2</sup> bis etwa 150 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 2 cm<sup>2</sup> bis etwa 125 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 4 cm<sup>2</sup> bis etwa 100 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 5 cm<sup>2</sup> bis etwa 75 cm<sup>2</sup> und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 5 cm<sup>2</sup> bis etwa 50 cm<sup>2</sup>. Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 1,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 2 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 5 µg/cm<sup>2</sup>/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 2 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 3 µg/cm<sup>2</sup>/h. Die mit dem Fentanyl-Pflaster erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa 1 µg/h bis etwa 300 µg/h, vorzugsweise von etwa 2 µg/h bis etwa 250 µg/h und besonders bevorzugt von etwa 5 µg/h bis etwa 200 µg/h.

Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist ein Transdermal-Sufentanil-Pflaster vorgesehen, welches folgende Kennwerte aufweist: Eine normierte  $C_{max}$  von etwa 0,04 ng/ml-(mg/h) bis etwa 10 ng/ml-(mg/h), vorzugsweise von etwa 1 ng/ml-(mg/h) bis etwa 8 ng/ml-(mg/h), besonders bevorzugt von etwa 2 ng/ml-(mg/h) bis etwa 5,5 ng/ml-(mg/h) und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 2,5 ng/ml-(mg/h) bis etwa 5 ng/ml-(mg/h); eine standardisierte  $C_{max}$  von etwa 0,001 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,05 ng/ml-cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 0,005 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,04 ng/ml-cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 0,0075 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,025 ng/ml-cm<sup>2</sup> und besonders bevorzugt von etwa 0,01 ng/ml-cm<sup>2</sup> bis etwa 0,02 ng/ml-cm<sup>2</sup>. Das Transdermal-Sufentanil-Pflaster hat eine Fläche von etwa 0,5 cm<sup>2</sup> bis etwa 40 cm<sup>2</sup>, vorzugsweise von etwa 1 cm<sup>2</sup> bis etwa 35 cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt von etwa 2 cm<sup>2</sup> bis etwa 30 cm<sup>2</sup>. Bei der Verabreichung durch die Haut zeigt das Transdermal-Pflaster einen stationären Wirkstofffluß von etwa 0,1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 10 µg/cm<sup>2</sup>/h, vorzugsweise von etwa 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 0,75 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 6 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 5 µg/cm<sup>2</sup>/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 1 µg/cm<sup>2</sup>/h bis etwa 2,5 µg/cm<sup>2</sup>/h. Die mit dem Sufentanil-Pflaster erreichbaren stationären Verabreichungsraten reichen von etwa 0,1 µg/h bis etwa 200 µg/h, vorzugsweise von etwa 0,25 µg/h bis etwa 150 µg/h, besonders bevorzugt von etwa 0,5 µg/h bis etwa 100 µg/h, besonders bevorzugt von etwa 0,75 µg/h bis etwa 50 µg/h und sogar noch weiter bevorzugt von etwa 1 µg/h bis etwa 40 µg/h.

Die Verabreichung wird über mindestens drei Tage und bis zu 7 Tage aufrechterhalten, wobei das Regime vorzugsweise 3 bis 4 Tage betrachtet wird. Bei bevorzugten Ausführungsformen werden mindestens 3 %, aber nicht mehr als 40 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung verabreicht, und mindestens 6 %, aber nicht mehr als 50 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes werden annähernd während der ersten 48 Stunden verabreicht, und mindestens 10 %, aber nicht mehr als 75 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes werden während der Verabreichungsperiode verabreicht. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist das Pflaster ein Fentanyl-Pflaster, bei welchem mindestens 5 %, aber nicht mehr als 40 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung verabreicht, mindestens 15 %, aber nicht mehr als 50 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes annähernd während der ersten 48 Stunden verabreicht, und mindestens 25 %, aber nicht mehr als 75 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes während der Verabreichungsperiode verabreicht werden. Bei alternativen Ausführungsformen ist das Pflaster ein Sufentanil-Pflaster, bei welchem mindestens 3 %, aber nicht mehr als 40 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes im Pflaster annähernd während der ersten 24 Stunden der Anwendung, mindestens 6 %, aber nicht mehr als 50 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes annähernd während der ersten 48 Stunden, und mindestens 10 %, aber nicht mehr als 75 % des gesamten Anteiles des Wirkstoffes während der Verabreichungsperiode verabreicht werden.

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

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

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

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

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

festzustellen.

### *Herstellungsverfahren*

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

### *Versuchsdurchführung*

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

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

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

### *Beispiel 1*

50 Es wurden monolithische Transdermal-Pflaster entsprechend Figur 1 in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanylbase hergestellt.

Ein Polyacrylat-Klebstoff (National Starch 87-2287, 100 g) wurde in einem Lösungsmittel (Ethylacetat, 128 ml) aufgelöst. Der Polyacrylat-Klebstofflösung wurde Fentanylbase in einem Anteil  
55 zugefügt, daß sich ein Gehalt von 3,4 Masse-% Fentanyl in der Klebstofflösung ergab, und

diese wurde gerührt, um den Wirkstoff aufzulösen. Die Lösung wurde zu einer Vorratsschicht von 2 Tausendstel Zoll Dicke gegossen und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde eine Trägerlage von 3 Tausendstel Zoll Dicke in Form eines Mehrfachlaminates aus Schichten von nichtlinearem LDPE, linearem LDPE und nichtlinearem LDPE unter Anwendung von Standardverfahren auf die Klebstoff-Wirkstoffvorrats-Schicht laminiert. Aus diesem Laminat wurden mittels eines Werkzeuges einzelne Pflaster in den Größen von 5,5 cm<sup>2</sup>, 11 cm<sup>2</sup>, 22 cm<sup>2</sup>, 33 cm<sup>2</sup> und 44 cm<sup>2</sup> mit 2,2 mg, 4,4 mg, 8,8 mg, 13,2 mg bzw. 17,6 mg Fentanyl ausgeschnitten, um monolithische Transdermal-Pflaster herzustellen, welche 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase enthalten.

#### Beispiel 2

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

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

#### Beispiel 3

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

#### Beispiel 4

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

*Beispiel 5*

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

*Beispiel 6*

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

*Beispiel 7*

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

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

*Beispiel 8*

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

Wie in Figur 3 dargestellt, ist der Wirkstofffluß vom nicht abgabegesteuerten, monolithischen, untersättigten Pflaster nach der Erfindung bis zu 24 Stunden größer als der Wirkstofffluß vom abgaberegesteuerten Flüssigkeitsvorrat-DURAGESIC®-Fentanyl-Depot-Pflaster. Von 24 Stunden bis 72 Stunden nimmt der Wirkstofffluß vom nicht abgabegesteuerten, monolithischen, untersättigten Pflaster nach der Erfindung gegenüber dem Wirkstofffluß vom abgaberegesteuerten Flüssigkeitsvorrat-DURAGESIC®-Fentanyl-Depot-Pflaster ab.

*Beispiel 9*

Unter Verwendung verschiedener monolithischer Fentanyl- und Sufentanil-Pflaster wurden „in

vitro“-Wirkstofffluß-Untersuchungen, wie in Beispiel 8 beschrieben, durchgeführt. Die monolithischen Fentanyl-Pflaster enthielten 0,4 mg/cm<sup>2</sup> Fentanylbase sowie 0,25 mg/cm<sup>2</sup>, 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, 0,75 mg/cm<sup>2</sup>, 1,0 mg/cm<sup>2</sup> und 1,1 mg/cm<sup>2</sup> (entspricht 2, 4, 6, 8 bzw. 9 Masse-%) Sufentanil für jedes Pflaster von 2,54 cm<sup>2</sup>, die, wie in den Beispielen 1 bis 7 beschrieben, hergestellt wurden.

5

#### Beispiel 10

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

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

25

Die Ergebnisse der „in vivo“-Untersuchungen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die Figur 7 zeigt die Serum-Fentanyl-Konzentrationen im Anschluß an die Anbringung eines Fentanyl-Pflasters (20 cm<sup>2</sup>), zweier Fentanyl-Pflaster (40 cm<sup>2</sup>) und des DURAGESIC®-Fentanyl-Systems (100 µg/h, 40 cm<sup>2</sup>) bis zu 96 Stunden nach der ersten Anwendung.

30

Tabelle 1

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter (PK) für Fentanyl-Pflaster und das DURAGESIC®-Fentanyl-System

35

Dosis (µg/h)	Größe (cm <sup>2</sup> )	Fentanylgehalt (mg)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	standardisierte C <sub>max</sub> (ng/ml-cm <sup>2</sup> )	normierte C <sub>max</sub> (ng/ml-(mg/h))
DURAGESIC®					
25	10	2,5	0,6	0,06	24
50	20	5,0	1,4	0,07	28
75	30	7,5	1,7	0,05	22,7
100	40	10,0	2,5	0,06	25
Transdermal-Fentanyl-Pflaster					
12,5	5,5	2,2	0,33	0,06	26,4
25	11	4,4	0,66	0,06	26,4
50	22	8,8	1,32	0,06	26,4
75	33	13,2	1,98	0,06	26,4
100	44	17,6	2,64	0,06	26,4

55

Tabelle 2

Mittlere (CV %<sup>a</sup>) pharmakokinetische Parameter (PK) für Transdermal-Fentanyl-Pflaster

PK-Parameter	DURAGESIC®- Fentanyl-Pflaster (100 µg/h, 40 cm <sup>2</sup> (n = 36)	Fentanyl-Pflaster <sup>b</sup> 20 cm <sup>2</sup> (n = 20)	Fentanyl-Pflaster <sup>c</sup> 40 cm <sup>2</sup> (n = 19)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2,76 (36,0)	1,32 (44,5)	2,92 (61,0)
T <sub>max</sub> (h)	41,89 (44,93)	30,10 (61,60)	31,37 (54,93)
AUC <sub>0-96</sub> (ng.h/ml)	148,5 (36,3)	73,1 (40,6)	154,6 (42,9)
AUC <sub>unt</sub>	172,7 (38,6)	85,1 (42,8)	166,9 (41,2)
Halbzeit (h)	20,3 (39,8)	21,1 (29,6)	20,1 (42,6)
Wirkstoffflußrate (µg/cm <sup>2</sup> /h)	2,56 (12,9)	2,99 (17,8)	2,94 (19,1)

a = Prozent Streuungskoeffizient

b = Anbringung eines 20 cm<sup>2</sup>-Pflasters

c = Anbringung zweier 20 cm<sup>2</sup>-Pflaster

#### Beispiel 11

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

Die Untersuchung war eine zufällige Einzelmittelpunkt-Einzeldosis-Offenetikett-Kreuzuntersuchung mit Zweier-Folge und zwei Behandlungen über zwei Perioden. Gesunde erwachsene Personen wurden einer von zwei Behandlungsfolgen zufällig zugeordnet. Zwischen den Behandlungsabschnitten lag eine Minimal-Auswaschzeit von mindestens 72 Stunden und höchstens 14 Tagen. Die Auswaschzeit begann nach der Entfernung der Untersuchungssysteme. Jede Person erhielt 14 Tage vor der Anwendung des Systems und zweimal während dessen Anwendung Naltrexon. Das System wurde 72 Stunden nach der Anbringung entfernt. Eine Serie von Blutproben wurden jeder Person vor der Anwendung sowie 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 12; 18; 24; 30; 36; 42; 48; 54; 60; 66; 72; 73; 74; 78; 84; 96; 108 und 120 Stunden danach entnommen. Die Blutproben wurden unter Anwendung der Strahlungsimmoassay-Methode auf das Niveau der Fentanyl-Konzentration untersucht.

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

mierten pharmakokinetischen (PK)-Parameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 3

5 *Mittlere (CV %<sup>a</sup>) pharmakokinetische (PK) Parameter für Transdermal-Fentanyl-Pflaster*

PK-Parameter	DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster (100 µg/h) 40 cm <sup>2</sup> (n = 33)	Fentanyl-Pflaster (100 µg/h) 40 cm <sup>2</sup> (n = 31)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2,86 (39,6)	2,93 (40,7)
T <sub>max</sub> (h)	32,2 (49,7)	29,4 (67,4)
AUC <sub>0-120</sub> (ng.h/ml)	145,9 (38,1)	154,6 (40,3)
AUC <sub>unt</sub> (ng.h/ml)	159,7 (35,0)	166,8 (37,2)
Halbwertszeit (h)	21,2 (28,6)	21,3 (35,3)

a = Streuungskoeffizient in Prozent

20 Tabelle 4

*Statistische Analyse der logarithm. transformierten pharmakokinetischen (PK) Parameter*

Parameter	ln AUC <sub>unt</sub>	ln C <sub>max</sub>
Kontrast <sup>a</sup>	Behandlung B/Behandlung A	Behandlung B/Behandlung A
N	30	30
Verhältnis (%)	106,58	98,46
P-Wert	0,068	0,808
Leistung <sup>b</sup>	> 99	92,4
90%-Konfidenzbereich		
untere Grenze	100,67	88,39
obere Grenze	112,84	109,67

<sup>a</sup> Behandlung A = DURAGESIC®-Fentanyl-Pflaster (100 µg/h)  
Behandlung B = Fentanyl-Pflaster (100 µg/h)

<sup>b</sup> Die Leistung zur Feststellung einer Differenz gleich 20 % des Referenzmittels auf einem Signifikanz-Niveau von 0,05, ausgedrückt als Prozentsatz des Referenzmittels. Das Referenzmittel ist die jeweils zweite Behandlung bei jeder Gegenüberstellung.

Wie aus den Ergebnissen der obigen Tabellen deutlich geworden sowie in den Figuren 3 bis 8 dargestellt ist, ist das monolithische, untersättigte Transdermal-Pflaster nach der vorliegenden Erfindung mit einem Wirkstoff-Vorrat, welcher eine einphasige Polymerzusammensetzung mit untersättigter Konzentration des Wirkstoffes umfaßt, bioäquivalent zu Erzeugnisse mit dem abgaberegulierten, gesättigten DURAGESIC®-Fentanyl-System sind. Speziell zeigen die monolithischen untersättigten Pflaster entsprechend der Erfindung pharmakokinetische Parameter, welche mit dem Transdermal-DURAGESIC®-Fentanyl-System vergleichbar sind.

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

55 Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl oder einem Analogstoff desselben durch

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

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

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

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

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

Die oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind unter allen Aspekten illustrativ und keineswegs einschränkend gedacht. Daher kann die vorliegende Erfindung in ihrer speziellen Realisierung durch einen Fachmann aus dieser Beschreibung abgeleitet werden. Alle solche Varianten und Abwandlungen werden als innerhalb des Schutzzumfanges und des Erfindungsgedankens der vorliegenden Erfindung liegend angesehen.

## Ansprüche:

1. Transdermal-Pflaster zum Verabreichen von Fentanyl durch die Haut, umfassend:
  - (a) eine Trägerlage

- (b) einen auf der Trägerlage angeordneten Vorrat, wobei zumindest die die Haut berührende Fläche des Vorrats klebrig ist und der Wirkstoff im Vorrat untersättigt vorliegt mit einem Anteil an Fentanyl, welcher ausreicht, um beim Menschen Schmerzfremheit herbeizuführen und für mindestens drei Tage aufrechtzuerhalten, wobei der Vorrat aus einem Klebstoff-Polymer geformt ist und der Vorrat etwa  $0,05 \text{ mg/cm}^2$  bis etwa  $1,75 \text{ mg/cm}^2$  Fentanyl enthält und das Klebstoff-Polymer ein Polyacrylat-Klebstoff ist, der ein Kopolymer oder Terpolymer aus den Komponenten Alkylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat und Hydroxyethylacrylat ist.
- 5
- 10 2. Transdermal-Pflaster nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass der Vorrat eine einphasige Polymerzusammensetzung frei von ungelösten Bestandteilen umfasst.
3. Transdermal-Pflaster nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass der Polyacrylat-Klebstoff ein vernetztes Polymer umfasst.
- 15 4. Transdermal-Pflaster nach Anspruch 1, 2 oder 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Trägerlage aus einem Polymer besteht, das aus der Gruppe ausgewählt ist, welche Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylidenchlorid, Polyethylen, Polyethylenterephthalat (PET), PET-Polyolefin-Laminate oder Polybutylenterephthalat umfasst.
- 20 5. Transdermal-Pflaster nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Trägerlage eine Dicke von etwa  $0,012 \text{ mm}$  ( $0,5$  Tausendstel Zoll) bis etwa  $0,125 \text{ mm}$  ( $5$  Tausendstel Zoll) hat.
- 25 6. Transdermal-Pflaster nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Pflaster eine Fläche von  $4$  bis  $50 \text{ cm}^2$  aufweist.

### Hiezu 5 Blatt Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

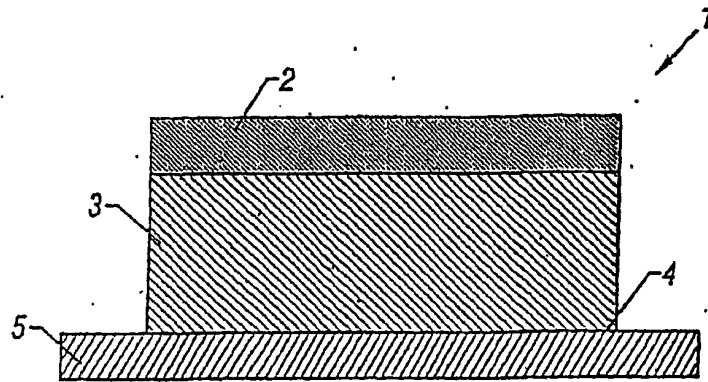


FIG. 1

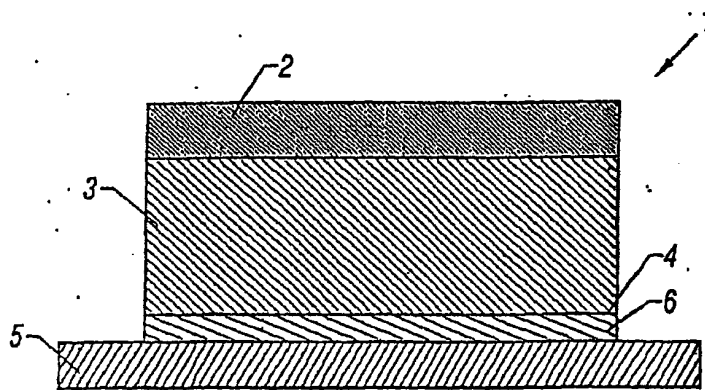
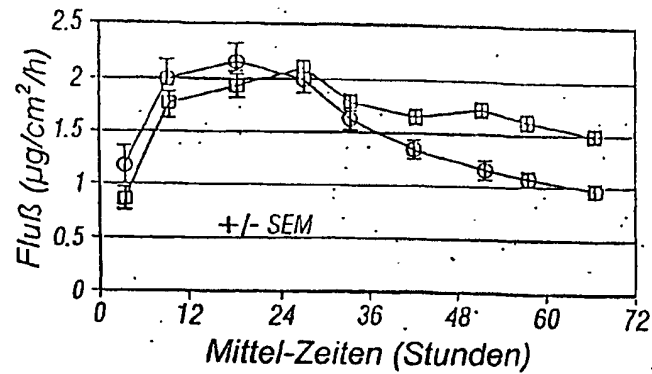
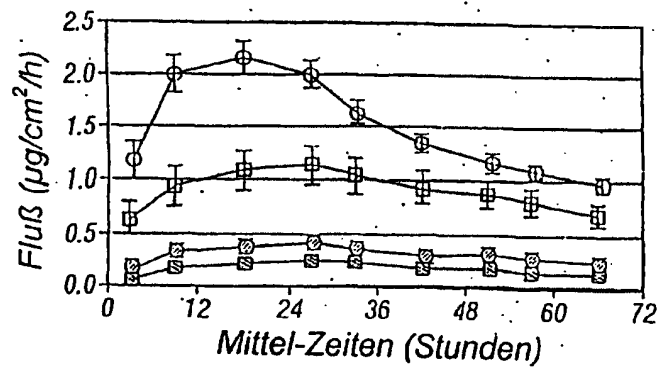


FIG. 2



□ Fentanyl-Pflaster (N = 26)  
○ DURAGESIC®-Pfl. (N = 70)

FIG. 3



○ 8% Fentanyl  
□ 9% Sufentanil  
△ 8% Sufentanil  
◇ 6% Sufentanil  
◇ 4% Sufentanil  
◇ 9% Sufentanil

FIG. 4

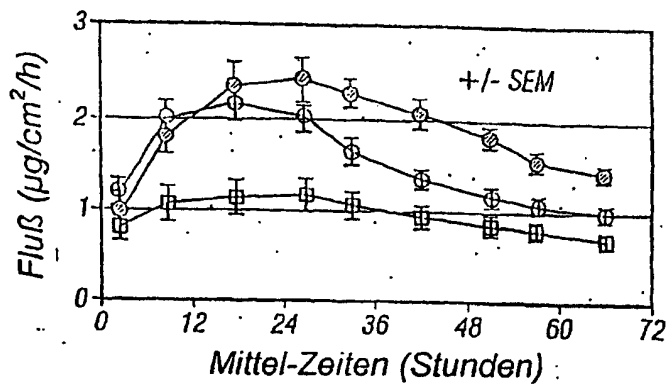


FIG. 5

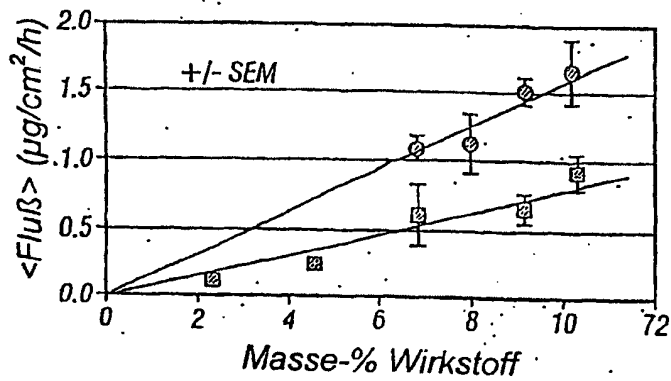
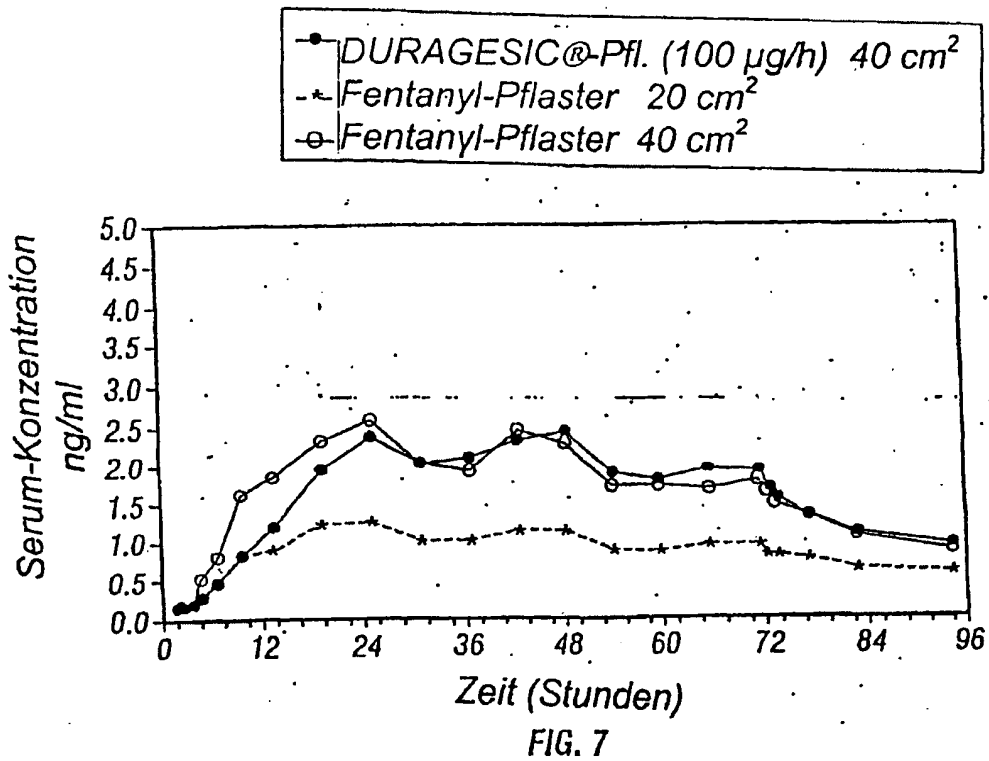


FIG. 6



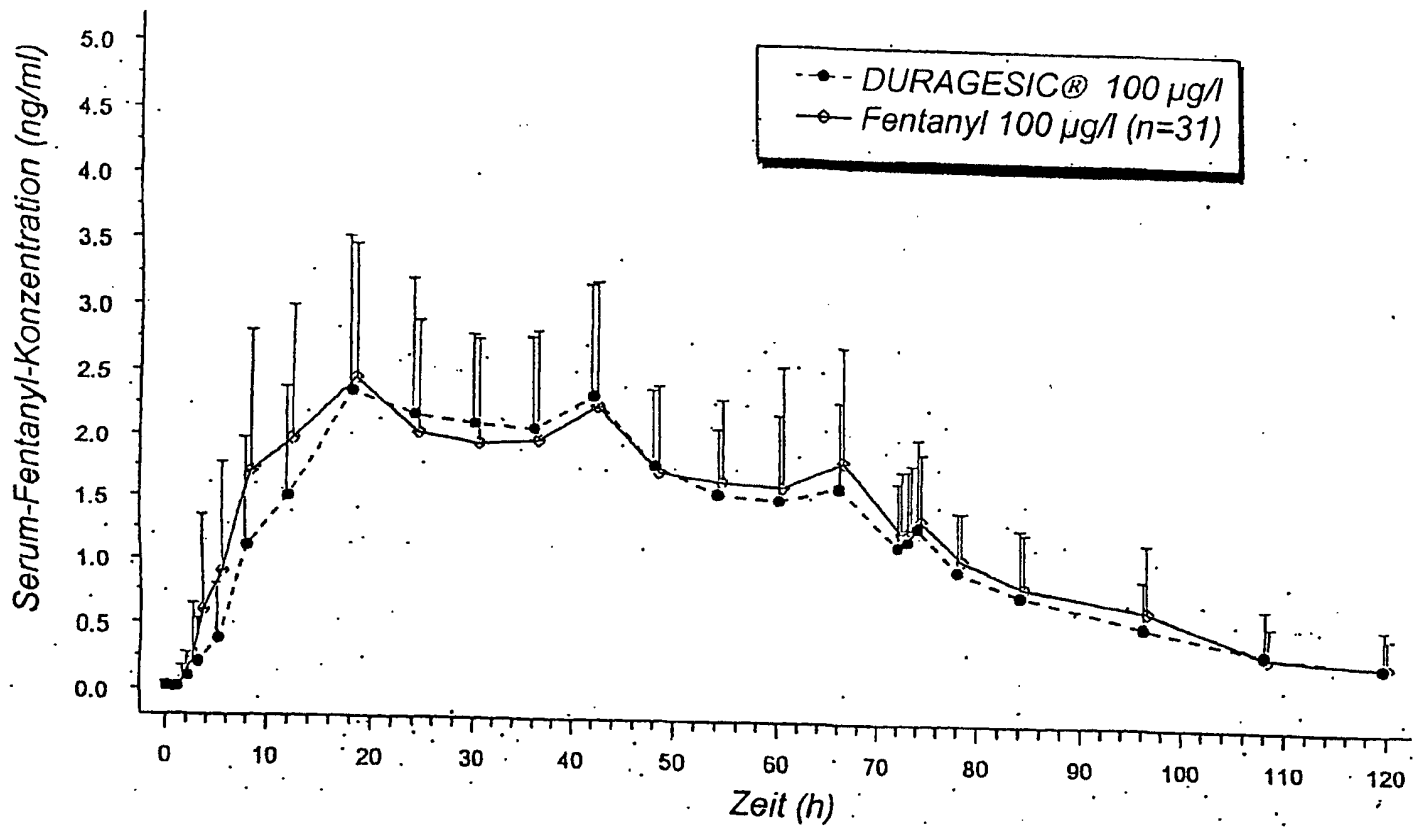


FIG. 8