



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/70</p>	A2	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/08571</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. April 1994 (28.04.94)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02899</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Oktober 1993 (20.10.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 92118036.0 22. Oktober 1992 (22.10.92) GB</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WOLTER, Karin [DE/DE]; Altwiederstrasse 46, D-56581 Melsbach (DE). MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerserstrasse 56, D-56564 Neuwied (DE). SIMON, Günter [DE/DE]; Tulpenweg 1, D-54576 Hillesheim (DE). NALBACH, Christa [DE/DE]; Rätsgasse 22, D-56599 Leutesdorf (DE). HOFFMANN, Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 113, D-56566 Neuwied (DE).</p>		
<p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>		
<p>(54) Title: PLASTER FOR THE TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF VOLATILE, PHARMACEUTICALLY ACTIVE, CHEMICALLY ALKALINE INGREDIENTS, AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: PFLASTER ZUR TRANSDERMALEN VERABREICHUNG VON FLÜCHTIGEN, PHARMAZEUTISCH WIRKSAMEN, CHEMISCH BASISCHEN INHALTSSTOFFEN UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A plaster for the transdermal administration of volatile, pharmaceutically effective, chemically alkaline ingredient has a multiple element system comprising: (a) a matrix in which the above-mentioned volatile substance or one of its physiologically acceptable salts is distributed as active substance, the matrix containing an adhesive, (b) an element of an adhesive composition which, when (a) contains a salt, contains alkaline groups which release the free base from their salt, (c) a backing layer impervious to the diffusible ingredients mentioned under (a) and (b), and (d) a pulling-off foil impervious to the diffusible ingredients mentioned under (a) and (b). The matrix (a) or at least part of (b), depending whether the matrix or the part of (b) is in contact with the pulling-off foil (d), has a stickiness (tack) sufficient for securing the plaster on the skin. Each part of (b) arranged between matrix (a) and pulling-off foil (d) is pervious to the active substance, preferably deprenyl and/or one of its salts. A process for producing such a plaster is also disclosed.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Pflaster zur transdermalen Verabreichung flüchtiger, pharmazeutisch wirksamer, chemisch basischer Inhaltsstoffe, welches ein Mehrfachelement-System enthält, umfassend: (a) eine Matrix, in der als Wirkstoff der oben genannte flüchtige Wirkstoff oder eines seiner physiologisch akzeptablen Salze verteilt ist, wobei die Matrix einen Haftkleber enthält, (b) ein Element einer haftklebenden Zusammensetzung, das - falls (a) ein Salz enthält - basische Gruppen enthält, welche die freie Base aus ihrem Salz freisetzen, (c) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige Rückschicht und (d) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige Abziehfolie, wobei die Matrix (a) oder zumindest ein Teil von (b), je nachdem, ob die Matrix oder das Teil von (b) Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat, eine Klebrigkeit (Tack) aufweist, die für die Befestigung des Pflasters auf der Haut ausreicht, und wobei jeder zwischen Matrix (a) und Abziehfolie (d) angebrachte Teil von (b) für den Wirkstoff, vorzugsweise Deprenyl oder eines seiner Salze oder für beide durchlässig ist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Pflasters.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Pflaster zur transdermalen Verabreichung von flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen, chemisch basischen Inhaltsstoffen und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft ein neues Pflaster zur transdermalen Verabreichung von flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen, chemisch basischen Inhaltsstoffen sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Eine Reihe von sehr wertvollen pharmazeutisch wirksamen Substanzen ist chemisch basischer Natur. Von diesen Stoffen ist eine erhebliche Anzahl unter Umgebungsbedingungen flüchtig, so z.B. Deprenyl, Tolbuterol, Propanolol, Bupranolol, Arecolin, Verapamil, Methamphetamin und Amphetamin, und insbesondere Deprenyl (Selegilin), eine in der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit wohlbekannte Verbindung.

Es ist bekannt, Deprenyl oder eines seiner Salze oral zu verabreichen, es wurde aber auch vorgeschlagen, diese transdermal zu verabreichen (US-Patente 4,861,800 und 4,868,218 sowie deren europäisches Äquivalent EP 0 406 488 und die Internationale Anmeldung WO 89/09051. Darüberhinaus ist aus dem US-Patent 4,812,481 (EP 0 241 809) bekannt, Selegilin zusammen mit Amantadin zu verabreichen, eine Kombination, die eine synergistische Wirkung haben soll, und zwar in Medikamenten für die orale, parenterale, rektale oder vaginale Verabreichung oder die Verabreichung an die Haut und Schleimhäute (z.B. als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben (Unguenta), Pflaster etc.).

Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, daß die in der internationalen Anmeldung WO 89/09051 beschriebene Verfah-

- 2 -

rensweise jedoch völlig unzufriedenstellend und sogar mangelhaft ist. Entsprechend dem Beispiel dieser Veröffentlichung, werden die Bestandteile in ein Lösungsmittel, wie z.B. Aceton oder Ethanol, gegeben und zu einer viskosen Masse vermischt. Diese Masse wird dann unter Verwendung einer herkömmlichen Vorrichtung auf eine aluminisierte Polyesterfolie (Dicke 23 Mikron) gestrichen, so daß eine Folie von - im nassen Zustand - 0,2 mm Dicke entsteht. Die Folie wird dann 4-6 Stunden lang bei Raumtemperatur getrocknet.

Die Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, daß in dem so hergestellten Produkt ein wesentlicher Teil des Wirkstoffes durch Verdunstung verlorengelht, so daß es schließlich wesentlich weniger Wirkstoff enthält als zu Beginn eingesetzt wurde, außerdem unterschieden sich die Produkte von Wiederholversuchen wesentlich voneinander. Darüberhinaus ist es für den Fachmann offensichtlich, daß aus technischer und kommerzieller Sicht eine Trocknung von 4 bis 6 Stunden entsprechend WO 89/09051 völlig nachteilig ist.

Es ist Ziel der Erfindung, die Nachteile des Standes der Technik zu überwinden und ein Pflaster von standardisierter Qualität für die transdermale Verabreichung von Deprenyl zur Verfügung zu stellen.

Allgemein ausgedrückt betrifft die Erfindung ein Pflaster zur transdermalen Verabreichung eines flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen, chemisch basischen Inhaltsstoffes, vorzugsweise Deprenyl, welches ein Mehrfachelement-System enthält, umfassend

- (a) eine Matrix, in der als Wirkstoff der oben genannte flüchtige Wirkstoff oder eines seiner physiologisch

- 3 -

akzeptablen Salze verteilt ist, wobei die Matrix einen Haftkleber enthält,

- (b) ein Element mit einer haftklebenden Zusammensetzung, die - falls (a) ein Salz enthält - basische Gruppen zur Freisetzung der freien Base aus ihrem Salz enthält,
- (c) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige Rückschicht und
- (d) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige abziehbare Schutzfolie,

wobei die Matrix (a) oder zumindest ein Teil von (b), je nachdem, ob die Matrix (a) oder der Teil von (b) Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat, eine Klebrigkeit (Tack) aufweist, die für die Befestigung des Pflasters auf der Haut ausreicht, und wobei jeder Teil von (b) zwischen Matrix (a) und Abziehfolie (d) für den Wirkstoff, vorzugsweise Deprenyl oder eines seiner Salze oder für beide durchlässig ist.

Im Herstellungsprozeß des Pflaster nach der Erfindung wird Element (a) bis zur Verarbeitung mit Element (b) unter solchen Bedingungen gehalten, daß sich das Salz nicht zersetzt, wobei jede Schicht von (b) zwischen Element (a) und Abziehfolie (d) für den Wirkstoff durchlässig ist.

In einer bestimmten Ausführungsform betrifft die Erfindung außerdem ein Verfahren zur Herstellung eines Pflasters entsprechend Anspruch 1, umfassend

- (i) das Herstellen einer Mischung aus einem physiologisch unbedenklichen Salz eines flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen Inhaltsstoffes und einer flüssigen Zusammensetzung aus einem Haftklebermaterial mit einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel, und Verdampfen des Lösungs- oder Verdünnungsmittels aus dieser Mischung, so daß eine Matrix (a) aus einem homogenen Substrat in Schicht- oder partikulärer Form entsteht,

- 4 -

- (ii) Herstellen einer flüssigen Zusammensetzung, enthaltend ein Lösungs- oder Verdünnungsmittel und die genannte haftklebende Zusammensetzung, die basische Gruppen enthalten kann, welche geeignet sind, die freie Base aus ihrem Salz zu bilden, Aufschichten der Kleberzusammensetzung zu wenigstens einer Schicht, die einen Lochbereich von definierter geometrischer Form aufweisen kann, und Verdampfen des Lösemittels oder Verdünnungsmittels aus dieser Schicht, so daß eine Schicht (b) entsteht,
- (iii) Laminieren der Matrix (a) mit Schicht (b),
- (iv) Auftragen der oben genannten Rückschicht (c) und der oben genannten Abziehfolie (d) auf die Matrix (a) und Schicht (b), so, daß entweder die Matrix (a) oder eine für die freie Base durchlässige Schicht von (b) direkten Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat,

wobei die mit dem Wirkstoff beladene Matrix (a) und wenigstens eine Schicht (b) eine Klebrigkeit aufweisen, die zur Befestigung des Pflasters auf der Haut ausreicht, wobei die Matrix (a) bis zur Verarbeitung mit der Zusammensetzung (b) unter solchen Bedingungen gehalten wird, daß das oben genannte Salz nicht zersetzt wird, und wobei die Verfahrensschritte (i) und (ii) in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht in einem Verfahren zur Behandlung eines an der Parkinsonschen oder Alzheimerschen Krankheit leidenden Patienten, welches die Behandlung des Patienten mit einem Pflaster wie oben definiert umfaßt.

Geeignete Wirkstoffe zur Verarbeitung in den erfindungsgemäßen Pflastern sind z.B. Tolbuterol, Propanolol, Arecolin, Verapamil, Methamphetamin, Amphetaminil, Clenbuterol, Gallopamil und vorzugsweise Deprenyl sowie andere, dem Fachmann bekannte Substanzen.

- 5 -

Die Matrix (a) kann anfangs oder nach der Lagerung auch die freie Base anstelle des oder zusätzlich zu dem Salz enthalten, jedoch ist es bevorzugt, daß anfangs wenigstens ein Teil des Wirkstoffes, vorzugsweise die ganze Menge des Wirkstoffes, in Form eines physiologisch akzeptablen Salzes vorliegt, z.B. Hydrogenfumarat, Hydrogenmalonat oder Hydrogensuccinat, oder als ein Salz einer Mineralsäure wie Sulfat, Phosphat, jedoch insbesondere ein Halogenwasserstoffsalz und vor allem insbesondere das Hydrochlorid oder Hydrobromid. Wird ein Salz verwendet, so kann seine Diffusionsfähigkeit durch die begleitende Verwendung eines herkömmlichen Lösungsvermittlers, wie z.B. Glycerol, 1,2-Propandiol, Monomethyl- oder Monoethylether von Diethylenglykol, 2-Octyldodecanol, Sorbitol-Laurat, -Palmitat, -Stearat oder -Oleat, C₈/C₁₀-ethoxilierte Glyceride und ethoxylierte Oleinglyceride.

Der Wirkstoff kann in seiner freien (Basen-)Form in Element (b) alleine oder zusätzlich zur Matrix (a) enthalten sein. Element (b) kann aus einem Amino-haltigen polymerisierbaren Monomer oder einer Mischung aus einem adhäsiven Polymer und einer Base oder einer Kombination daraus gebildet werden. Eine geeignete Base ist ein nichtflüchtiges Amin, wie z.B. Aminoalkohole, z.B. Mono- und Diethylamin, insbesondere jedoch ein Amino-enthaltendes Polymer. Die basischen Gruppen von (b) dienen schließlich zur Freisetzung der freien Base aus der Schicht (a).

Element (b) kann eine einzige Schicht oder mehrere, insbesondere 2 bis 3, Schichten umfassen, von denen eine oder mehrere basisch sind. Element (b) kann ebenfalls kreisrund geformt sein und die Matrix (a) umgeben und diese möglicherweise auch zur Seite der Rückschicht hin abdecken. Anders ausgedrückt kann die Matrix (a) nach allen außer einer Seite hin von Element (b) umgeben sein, wobei die

- 6 -

verbleibende Seite für das Anbringen auf der Haut mit Hilfe der Klebaktivität von Element (a) vorgesehen ist. Mit Vorteil ist die Matrix (a) jedoch zwischen die beiden Schichten von (b) laminiert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist jedoch eine Schicht (b) auf einer Seite der Matrix (a), und eine andere Schicht (b) ist auf der anderen Seite der Matrix (a). In diesem Fall weist die Schicht (b), die sich näher an der Abziehfolie (d) befindet, häufig eine größere Klebrigkeit und einen geringeren Amingehalt auf als die Schicht (b), die von der Abziehfolie (d) weiter entfernt ist. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Element (b) in direktem Kontakt mit der Abziehfolie (d).

Ist der Wirkstoff Deprenyl, so hat dieser mit Vorteil L-Form. Er liegt in der Regel in einer Menge von etwa 5 bis 75, vorzugsweise etwa 10 bis 50 mg pro Pflaster vor, berechnet als freie Base, wobei die Größe des Pflasters in einem Bereich von etwa 10 bis 25, vorzugsweise etwa 12 bis 20 cm² liegt. Die Mengen der übrigen Wirkstoffe sind abhängig von ihrer wirksamen Dosis, sie können jedoch auch innerhalb weiter Grenzen variieren, z.B. in den oben angegebenen Grenzen.

Das Element (b) kann zusätzlich Inhaltsstoffe zur Verbesserung der Permeation, Verteilung und/oder Penetration der Wirkstoffe enthalten. Geeignete Permeationsverbesserer sind die oben als Lösungsmittel genannten Stoffe, darüberhinaus können aber auch andere herkömmliche Enhancer verwendet werden, wie Ester der Formel $[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$, in der m eine ganze Zahl von 8 bis 16, vorzugsweise von 8 bis 12; n 1 oder 2, vorzugsweise 1; und R ein niedriger Alkyl(C₁-C₃)-rest ist, der durch bis zu 2 Hydroxylgruppen substituiert sein kann, oder ein Gemisch aus einem solchen Ester oder Methyllaurat und Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether. Bevorzugte Ester sind niedrige Alkyl(C₁-C₃)-

- 7 -

ester der Laurinsäure, wie Propylenglykolmonolaurat (PGML). Andere geeignete Enhancer sind Laurinsäure, Caprinsäure, Ölsäure, Glycerinoleat, höhere Alkohole, wie Dodecanol, Undecanol, Octanol, Ester von Carbonsäuren, in denen der alkoholische Bestandteil ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von Dicarbonsäuren, wie Di-n-butyladipat und Triglyceride, insbesondere Triglyceride der Capryl/Caprinsäure mit mittlerer Kettenlänge, oder Kokosöl, mehrwertige Alkohole, z.B. Glycerol und 1,2-Propandiol, die mit Polyethylenglykolen verethert sind.

Elemente (a) und/oder (b) können des weiteren zusätzliche Wirkstoffe enthalten, z.B. Amantadin zusammen mit Deprenyl, und/oder andere Substanzen wie z.B. Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Konservierungsmittel, Füllstoffe etc. enthalten.

Die Anordnung der Elemente (a) und (b) kann in großem Maße variieren. In einer bevorzugten Ausführungsform hat Element (b) direkten Kontakt mit der Rückschicht (c). Die Schicht (c) und/oder die Abziehfolie (d) können eine Polyesterfolie enthalten, die aluminisiert sein kann, oder eine aluminisierte Folie eines synthetischen Harzes, wie Polypropylen, Nylon, Polycaprolactam oder Silikonfolie.

Das Gewicht des gesamten Pflasters kann zwischen ca. 0,05 und 10, vorzugsweise ca. 0,1 und 5 g variieren, und die Dicke zwischen ca. 0,1 und 10, vorzugsweise ca. 0,5 bis 5 mm.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der begleitenden Zeichnungen beschrieben, in denen

- Fig. 1 einen Querschnitt durch eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Pflasters darstellt,
Fig. 2 einen Querschnitt durch eine andere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Pflasters darstellt;

- Fig. 3 einen Querschnitt durch eine weitere Ausführung des erfindungsgemäßen Pflasters darstellt, in der Element (b) an die Rückschicht angrenzend angeordnet ist und die Matrix (a) zwischen Element (b) und der Abziehfolie angeordnet ist;
- Fig. 4 einen Querschnitt durch eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Pflasters darstellt, in der die Positionen des Elementes (b) und der Matrix (a) im Vergleich zu Fig. 3 miteinander vertauscht sind;
- Fig. 5 einen Querschnitt durch eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Pflasters darstellt, in der Element (b) die Matrix (a) umgibt und diese zur Seite der Rückschicht hin abdeckt;
- Fig. 6 eine Draufsicht des Pflasters entlang der Linie zwischen X und Y in Fig. 5 zeigt;
- Fig. 7 und
- Fig. 8 Ausführungsformen wie diejenigen in Fig. 5 und 6 zeigen, jedoch mit vertauschten Positionen der Matrix (a) und des Elementes (b);
- Fig. 9 verschiedene Draufsichten des Matrixteils von Fig. 5 entlang der Linie zwischen X und Y bzw. dem Element(b)teil der Fig. 5 zeigt;
- Fig. 10 eine Kurve der In-vitro-Abgabe entsprechend dem bekannten Rotationszylinder-Verfahren der "getemperten" Pflaster gemäß Fig. 1 darstellt;
- Fig. 11 eine Kurve der In-vitro-Mäusehautpenetration der getemperten Pflaster gemäß Fig. 1 zeigen. Die Kurven der Fig. 10 und 11 geben beide die Durchschnittsergebnisse von drei Versuchen wieder.

Im folgenden werden die Zeichnungen eingehender erläutert:
In Fig. 1 ist ein erfindungsgemäßes Pflaster dargestellt, umfassend eine wiederablösbare Abziehfolie 40, an welcher die Schicht 41 des Elementes (b) haftet, die anfänglich

- 9 -

frei von Wirkstoff ist. An Schicht 41 haftet eine Schicht 42 der Matrix (a), die den Wirkstoff in Salzform enthält. Diese wiederum trägt eine adhäsive Schicht 43 des Elementes (b), die an einer undurchlässigen Rückschicht (c) 44 anhaftet.

In der Variante gemäß Fig. 2, sind die Schichten 42 der Matrix (a) und 43 des Elements (b) miteinander vertauscht, jedoch ist es notwendig, daß 42 an der Rückschicht 44 haftet, entweder durch das ihr inhärente Klebvermögen oder einen hinzugefügten Kleber (nicht dargestellt).

In der Variante gemäß Fig. 5 bis 9, deckt Element (b) die Matrix (a) zu der Seite der Rückschicht hin ab, jedoch könnte die Matrix (a) auch direkten Kontakt mit der Rückschicht haben. Es ist ein inhärentes Merkmal dieser Ausführung, daß ein Teil von Element (b), der für eine zufriedenstellende Adhäsion zur Haut ausreichend ist, die Matrix (a) umgibt. Matrix (a) kann wie in Fig. 6 dargestellt geformt sein oder entsprechend einer der Figuren 9B-J (die Form gemäß Fig. 9A ist identisch mit der in Fig. 6).

Die Erfindung wird anhand der folgenden, erläuternden Beispiele näher beschrieben.

BEISPIEL 1

1.1 Ein auf Lösungsmittel basierender, nichtvernetzender Haftkleber auf Acrylatbasis, löslich in Ethylacetat (Handelsname DURO-TAK 280-2287) und mit einem Feststoffgehalt von 50-52 % und einer Viskosität von 10.000-24.000 mPa·s bei 25 °C wird in einer Konzentration von 50 Gew.-% in Ethylacetat gelöst. 800 g dieser Lösung werden mit 2000 g Deprenylhydrochlorid und 3700 g Ethylacetat vereinigt und eine Dispersion hergestellt. Zusätzliche ca. 7200 g der Acrylatpolymerlösung werden der Dispersion unter Rühren und

- 10 -

Erhitzen hinzugefügt, und dann 1400 g Ethylacetat verdampft.

1.2 Getrennt davon werden 3200 g eines Copolymers aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern (Handelsname Eudragit E), z.B. Ester der Alkylalkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl-, Ethyl- und Isopropyl-, die verschiedenen Butyl- (n-, sek-, iso-, tert-) und Hexyl-, in 3200 g Methylethylketon gelöst. Danach werden 22.800 g eines selbstvernetzenden Haftklebers auf Acrylatbasis (Handelsname DURO-TAK 280-2516), mit einem Feststoffgehalt von 41-43 % in einem Lösungsmittelgemisch aus 64 % Ethylacetat, 25 % Ethanol, 9 % Heptan und 2 % Methanol, und mit einer Viskosität von 3.000 bis 7.000 Mpa·s bei 25 °C, hinzugefügt.

1.3 Mit der Lösung aus (1.2) wird eine erste wiederabziehbare Folie beschichtet und das Lösungsmittel verdampft bis 64 g/m² Feststoffe zurückbleiben. Die beschichtete Seite der ersten Folie wird auf einer 15 µ dicken Polyester-Rückschicht (c) aufgebracht.

1.4 Getrennt davon wird die Dispersion aus 1.1 auf eine zweite wiederabziehbare Folie in einer Menge, die 62 g/m² nicht-flüchtiges Material enthält, schichtförmig aufgetragen. Das Lösungsmittel wird verdampft. Die Beschichtung der zweiten Folie wird nach dem Entfernen der ersten Folie von dem Produkt aus 1.3 auf die beschichtete Seite der Polyester-Rückschicht (c) auflaminiert. Das Zwischenprodukt umfaßt in dieser Phase eine Polyester-Rückschicht, eine Deprenyl-freie basische Polymerschicht, eine Deprenyl-enthaltende Polymerschicht und die zeitweilige zweite Folie.

1.5 Die Lösung aus (1.2) wird schichtförmig auf eine

- 11 -

Abziehfolie (200 Mikron dicke Polyesterschicht) aufgetragen und ergibt 64 g/m² nichtflüchtiges Material. Nach dem Verdampfen der flüchtigen Stoffe wird auf das verbleibende Material eine dritte wiederabziehbare Folie plaziert.

1.6 Die temporäre zweite Folie aus (1.4) und eine dritte Folie aus (1.5) werden entfernt und das verbleibende Material laminiert. Das erhaltene Produkt ist in Fig. 1 dargestellt.

Das Produkt wird in einzelne Pflaster von 41 x 41 mm geschnitten und verpackt. Die Pflaster sind nach einer Lagerung von einigen Wochen zur Verabreichung geeignet; die Dauer der Lagerung ist von der angewendeten Lagerungstemperatur abhängig. Derartige Produkte sind in hohem Maße uniform und enthalten im wesentlichen die gesamte, anfänglich eingesetzte Wirkstoffmenge.

In im allgemeinen ähnlicher Weise können die Produkte der Fig. 2, 3 und 4 hergestellt werden.

Die in Fig. 3 und 4 gezeigten Produkte können wie folgt hergestellt werden: Die beiden Schichten 42 und 43 werden in ähnlicher Weise hergestellt wie die in Fig. 1 und 2, und das System wird dann wie mit Bezug auf Fig. 1 beschrieben weiterbehandelt.

Die in Fig. 5 und 7 dargestellten Produkte können ähnlich wie mit Bezug auf Fig. 3 und 4 beschrieben hergestellt werden. Jedoch werden die beiden Schichten so kombiniert, daß in der Ausführungsform von Fig. 5 die Wirkstoff-beladene Matrix und in der Ausführungsform gemäß Fig. 7 das haftklebende Element (b) in einer der geometrischen Formen von Fig. 9A-J ausgestanzt werden, das resultierende Produkt wird dann im Falle von Fig. 5 mit einem haftklebenden Ele-

- 12 -

ment (b) und im Falle von Fig. 7 mit einer Matrix (a) laminiert.

A N S P R Ü C H E

1. Pflaster für die transdermale Verabreichung von flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen, chemisch basischen Inhaltsstoffen, das ein Mehrfachelement-System umfaßt, umfassend

- (a) eine Matrix, in der als Wirkstoff der oben genannte flüchtige Wirkstoff oder eines seiner physiologisch akzeptablen Salze verteilt ist, wobei die Matrix einen Haftkleber enthält,
- (b) ein Element einer haftklebenden Zusammensetzung, das - falls (a) ein Salz enthält - Aminogruppen enthält, zur Freisetzung der freien Base aus ihrem Salz,
- (c) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige Rückschicht und
- (d) eine für die diffundierbaren Inhaltsstoffe von (a) und (b) undurchlässige Abziehfolie,

wobei die Matrix (a) oder zumindest ein Teil von (b), je nachdem, ob die Matrix (a) oder der Teil von (b) Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat, eine Klebrigkeit (Tack) aufweist, die für die Befestigung des Pflasters auf der Haut ausreicht, und wobei jeder zwischen Matrix (a) und Abziehfolie (d) angebrachte Teil von (b) für den flüchtigen Wirkstoff oder eines seiner Salze oder für beide durchlässig ist.

2. Pflaster entsprechend Anspruch 1, worin (a) oder (b) oder beide den Wirkstoff zusätzlich in Form der freien Base enthalten.

3. Pflaster entsprechend Anspruch 1 oder 2, in dem das Salz das Hydrochlorid oder das Hydrobromid oder beide umfaßt.

4. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, in dem die Matrix (a) einen Lösungsvermittler für das physiologisch akzeptable Salz oder einen Permeationsverbesserer oder beides enthält.

5. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, in dem der Wirkstoff Deprenyl, vorzugsweise in L-Form, ist, wobei der Deprenyl-Bestandteil zweckmäßig in einer Menge von ca. 5 bis ca. 75 mg, berechnet als Deprenylbase, vorliegt.

6. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, in dem das Element (b) eine Vielzahl von Schichten umfaßt und vorzugsweise aus 2 bis 3 Schichten besteht, von denen wenigstens eine basische Gruppen enthält, wobei die Matrix (a) zweckmäßig zwischen 2 Schichten des Elementes (b) laminiert ist, von denen mit Vorteil eine Schicht B_1 auf der Abziehfolie (d) und eine Schicht B_2 auf der Rückschicht (c) angeordnet ist, wobei Schicht B_1 eine größere Klebaktivität aufweist als Schicht B_2 , und wobei diejenige Schicht (b), die sich in größerer Nähe zur Abziehfolie (d) befindet, vorzugsweise einen geringeren Gehalt an basischen Gruppen aufweist als diejenige Schicht (b), die von der Abziehfolie (d) weiter entfernt ist.

7. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, in dem die Matrix (a) einen Haftkleber enthält und in dem vorzugsweise Element (a) entweder an allen außer an einer Seite von Element (b) umgeben ist, wobei die verbleibende Seite für die Befestigung auf der Haut mit Hilfe der Klebaktivität des Elementes (a) vorgesehen ist, oder so von Element (b) umgeben ist, daß die Matrix (a) direkten Kontakt mit der Rückschicht (c) hat.

8. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, in dem das Element (b) ein adhäsives Polymer enthält, das Aminogruppen enthält, welche die basischen Gruppen für die Freisetzung der freien Base aus dem Salz darstellen, und in dem das Element (b) zweckmäßig direkten Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat, wobei von der Rückschicht (c) und Abziehfolie (d) wenigstens eine vorteilhaft eine Folie aus einem Kunstharz umfaßt, insbesondere eine aluminisierte Folie, und die Kunstharzfolie vorzugsweise aus Polyester besteht.

9. Pflaster entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, in dem die Größe des Pflasters, falls es zum Kontakt mit der Haut vorgesehen ist, zwischen ca. 10 und ca. 25 cm² liegt.

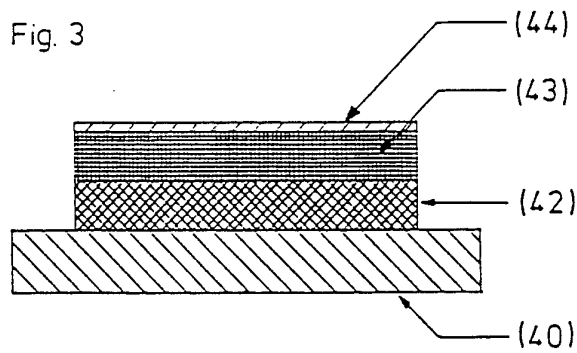
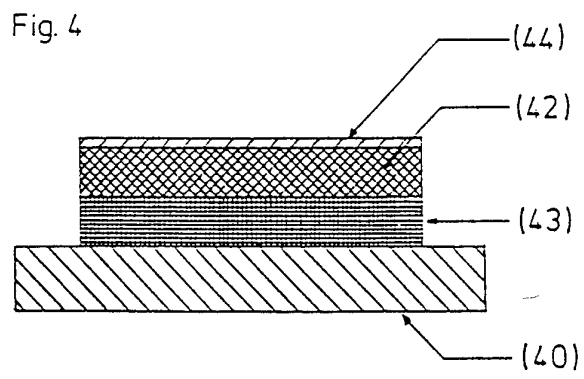
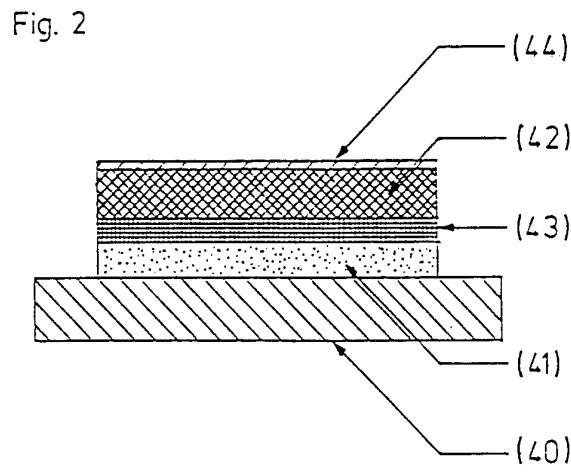
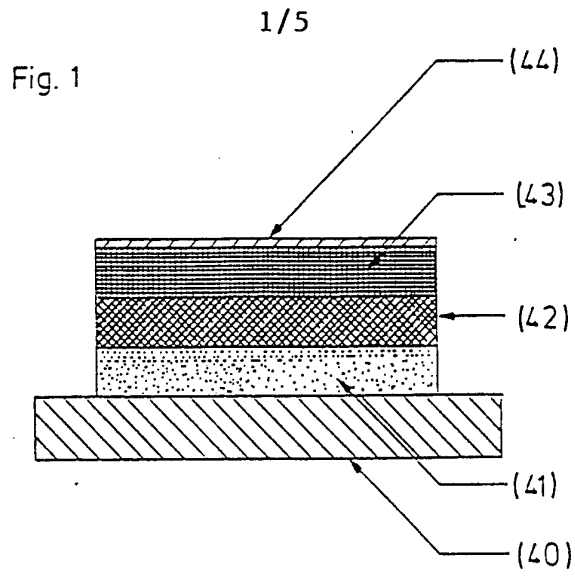
10. Verfahren zur Herstellung eines Pflasters entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, umfassend

- (i) das Herstellen einer Mischung aus einem physiologisch unbedenklichen Salz eines flüchtigen, pharmazeutisch wirksamen Inhaltsstoffes und einer flüssigen Zusammensetzung aus einem Haftklebermaterial mit einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel und Verdampfen des Lösungs- oder Verdünnungsmittels aus dieser Mischung, so daß eine Matrix (a) aus einem homogenen Substrat in Schicht- oder partikulärer Form entsteht,
- (ii) Herstellen einer flüssigen Zusammensetzung, enthaltend ein Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel und die oben genannte haftklebende Zusammensetzung, die basische Gruppen enthalten kann, welche geeignet sind, die freie Base aus ihrem Salz zu bilden, Aufschichten der Kleberzusammensetzung zu wenigstens einer Schicht, die einen Lochbereich von definierter geometrischer Form aufweisen kann, und Verdampfen

- 16 -

- fen des Löse- oder Verdünnungsmittels aus dieser Schicht, so daß eine Schicht (b) entsteht,
- (iii) Laminieren der Matrix (a) mit Schicht (b),
 - (iv) Auftragen der oben genannten Rückschicht (c) und der oben genannten Abziehfolie (d) auf Matrix (a) und Schicht (b), so, daß entweder die Matrix (a) oder eine für die freie Base durchlässige Schicht von (b) direkten Kontakt mit der Abziehfolie (d) hat,

wobei die mit dem Wirkstoff beladene Matrix (a) und wenigstens eine Schicht (b) eine Klebrigkeit aufweisen, die zur Befestigung des Pflasters auf der Haut ausreicht, und wobei die Matrix (a), bis zur Verarbeitung mit der Zusammensetzung (b), unter solchen Bedingungen gehalten wird, daß das oben genannte Salz nicht zersetzt wird, und wobei die Verfahrensschritte (i) und (ii) in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden.



2/5

Fig. 5

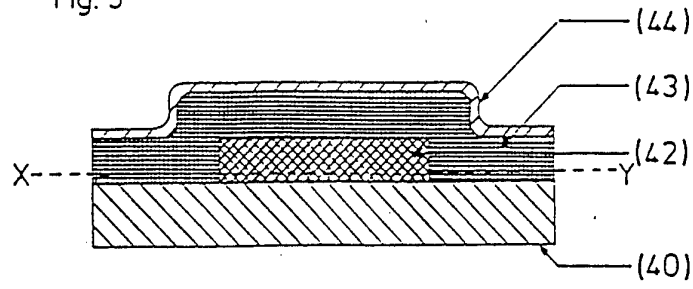


Fig. 6

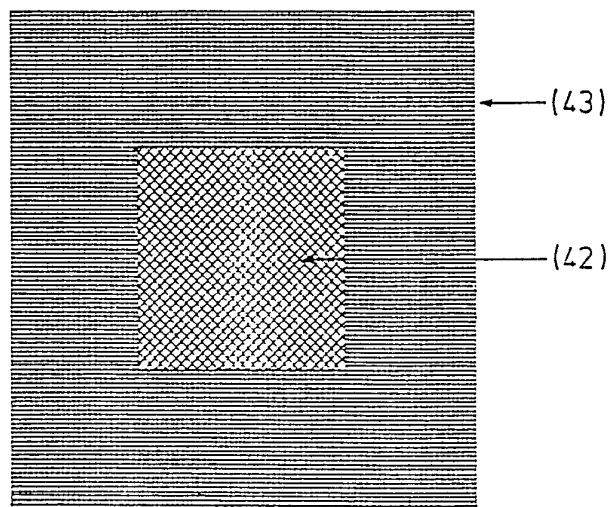


Fig. 7

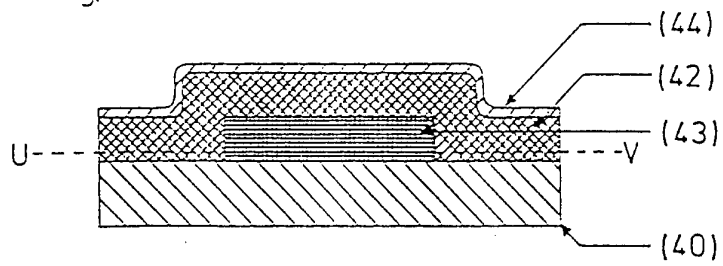


Fig. 8

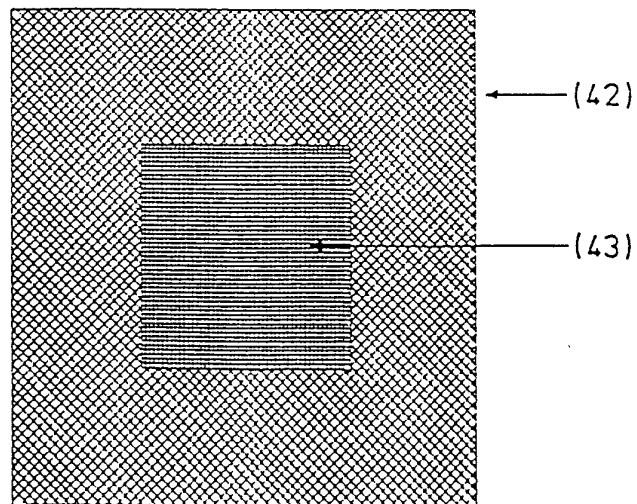


Fig. 9

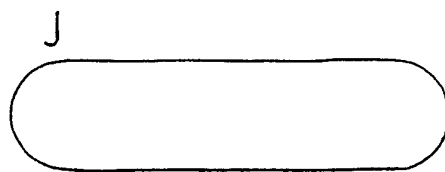
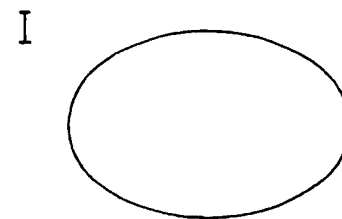
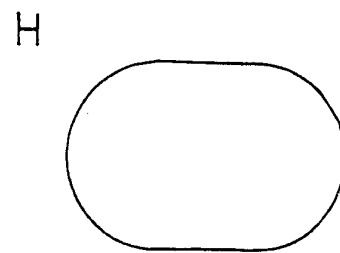
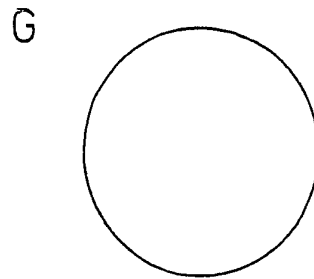
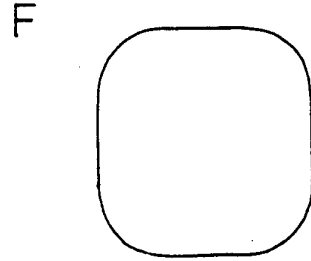
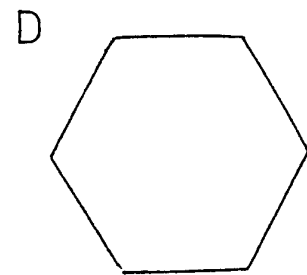
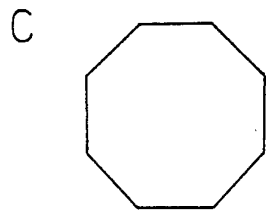
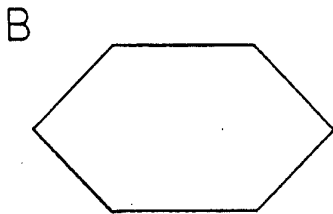
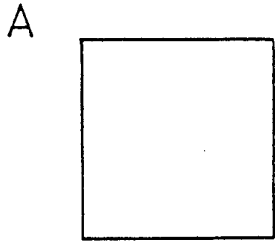


Fig. 10
In-vitro-Abgabe (Rotationszylinder) der getemperten Pflaster gem. Fig. 1

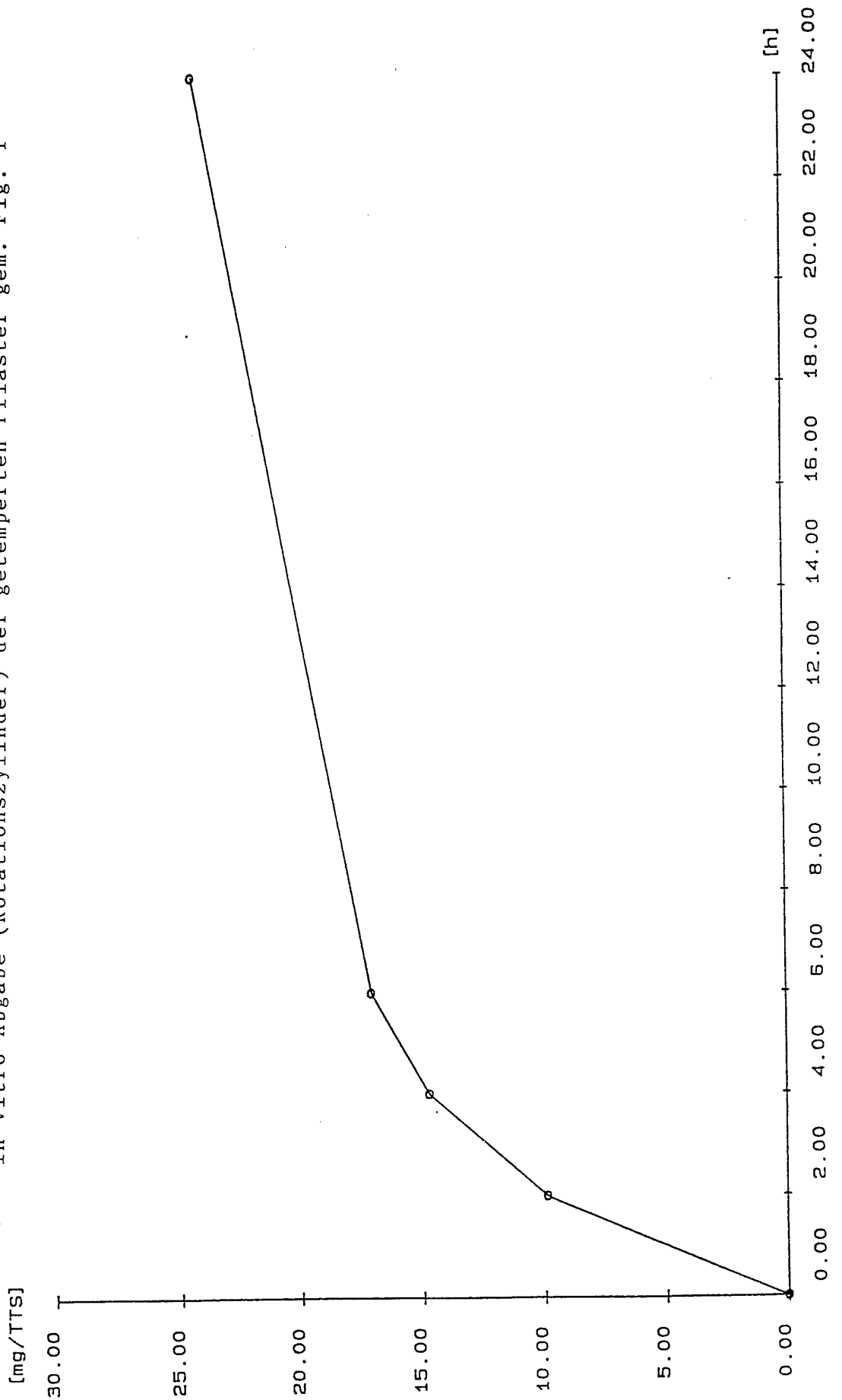


Fig. 11 In-vitro-Mäusehautpenetration der getemperten Pflaster gem. Fig. 1

