



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 013 726 A1** 2006.09.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 013 726.1**

(22) Anmeldetag: **22.03.2005**

(43) Offenlegungstag: **28.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 15/44** (2006.01)

(71) Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(74) Vertreter:

Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

(72) Erfinder:

**Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE;
Kugelmann, Heinrich, 52068 Aachen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 101 63 421 A1

DE 100 01 785 A1

DE 698 17 379 T2

EP 06 64 119 A2

WO 03/0 53 427 A1

WO 02/0 85 268 A1

WO 00/41 681 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Transdermale therapeutische Systeme mit verbesserter Verträglichkeit**

(57) Zusammenfassung: Vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, umfassend wenigstens ein Opioid und wenigstens ein Antiemetikum, vorzugsweise in Form eines Pflasters.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein transdermales therapeutisches System umfassend wenigstens ein Opioid und wenigstens ein Antiemetikum, vorzugsweise in Form eines Pflasters.

[0002] Zur transdermalen Verabreichung von pharmakologischen Wirkstoffen werden sogenannte transdermale therapeutische Systeme, vorzugsweise in Form eines Pflasters, verwendet. Diese sind in der Lage, einen Wirkstoff über die Haut mit einer bestimmten Geschwindigkeit für einen festgelegten Zeitraum kontinuierlich an einen menschlichen oder tierischen Organismus abzugeben. In der Therapie haben sich transdermale, therapeutische Systeme besonders für die Verabreichung von systemisch wirksamen pharmakologischen Wirkstoffen, darunter auch Analgetika, bewährt, da sie eine schmerzlose, bequeme und einfache Verabreichung eines Wirkstoffs an einen Patienten über einen längeren Zeitraum ermöglichen, so dass dessen Bereitschaft bei der Einhaltung der Therapie im Vergleich zu anderen Darreichungsformen größer ist.

[0003] Allerdings ist die Anwendung von transdermalen, therapeutischen Systemen zur Verabreichung von Analgetika, insbesondere die Anwendung von opioidhaltigen transdermalen, therapeutischen Systemen, für den Patienten mit einer Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen verbunden. Die Patienten klagen vielfach über Übelkeit, Schwitzen, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sedierung und/oder Verstopfung. Die Übelkeit kann dabei als Symptom auftreten oder einem Erbrechen vorausgehen. Durch diese Nebenwirkungen sinkt die Akzeptanz der Therapie beim Patienten dramatisch, was dazu führen kann, dass der Patient die Therapie nur unter erheblichen Belastungen fortsetzen kann oder diese sogar unterbricht.

[0004] Das Problem mit den Nebenwirkungen verschärft sich vor allem dann, wenn die Schmerzen schnell gemildert werden sollen, da in einem solchen Fall bevorzugt eine größere Menge eines Opioids verabreicht wird, was wiederum in erhöhtem Ausmaß zu den vorstehend erwähnten, unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

Stand der Technik

[0005] Aus dem Stand der Technik (US 2004/0126416) ist bekannt, dass Nebenwirkungen, die bei der Behandlung von chronischen Schmerzen mit Opioiden, insbesondere mit Buprenorphin, auftreten durch eine therapiegemäße Erhöhung der Opioiddosis erheblich verringert werden können und dabei der chronische Schmerz schnell gelindert wird. Zur Erhöhung der Dosis müssen von dem Patienten in einem bestimmten zeitlichen Abstand unterschied-

liche transdermale, therapeutische Systeme verwendet werden. Nachteilig ist dabei, dass durch die notwendige Einhaltung eines solchen Therapieschemas eine einfache Verabreichung an den Patienten nicht mehr gegeben ist. Unter Umständen kann es bei älteren oder verwirrten Patienten zu Unsicherheiten über die nach dem Therapieschema benötigte Dosis oder den Zeitpunkt der jeweiligen Anwendung kommen, so dass wegen einer nicht ordnungsgemäßen Einhaltung des Therapieschemas Schmerzen wieder auftreten können.

Aufgabenstellung

[0006] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein System zur transdermalen Verabreichung von opioidhaltigen Analgetika zur Verfügung zu stellen, bei dem die Häufigkeit und/oder die Schwere unerwünschter Nebenwirkungen bei der Schmerzbekämpfung, insbesondere bei einer schnellen Schmerzbekämpfung, durch wiederholte Anwendung dieses Systems verringert wird.

[0007] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäße Aufgabe durch das zur Verfügung stellen eines transdermalen, therapeutischen Systems umfassend wenigstens ein Opioid und wenigstens ein Antiemetikum gelöst wird.

[0008] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Opioid ein μ -, κ - oder δ -Opioidrezeptor-Agonist, besonders bevorzugt ein μ -Opioidrezeptor-Agonist.

[0009] Vorzugsweise ist das Opioid ein transdermal verabreichungsbare Opioid ausgewählt aus der Gruppe umfassend Buprenorphin, Sulfentanil, Hydromorphon, Morphin, Fentanyl, Dextropropoxyphen, Ethylmorphin, Meptazinol, Nalbuphin, Pethidin, Tilidin, Butorphanol, Dextromoramid, Dezocin, Ketobemidon, Oxymorphon, Pentazocin, Diacetylmorphin, Oxycodon, Alfentanil, Remifentanyl, Phenoperidin, Anileridin, Diamorphin, Piritramid, Benzitramid, Methadon, Phenazocin, (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol und deren physiologisch verträglichen Salze.

[0010] Gans besonders bevorzugt ist wenigstens ein transdermal zu verabreichendes Opioid ausgewählt aus der Gruppe umfassend Buprenorphin, Sulfentanil, Alfentanil, Hydromorphon, Morphin und Fentanyl.

[0011] Die Opiode, ggf. in Form ihrer Ether-, Ester- oder Amide, können jeweils als reines Stereoisomer, insbesondere Enantiomer oder Diastereomer, Racemate oder in Form einer Mischung von Stereoisome-

ren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate vorliegen.

[0012] Als geeignete physiologisch verträgliche Salze seien beispielhaft genannt die durch Umsetzung der freien Basen des jeweiligen Opioids mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, oder durch Umsetzung der freien Base des jeweiligen Opioids mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam erhaltenen Salze. Als weitere physiologisch verträgliche Salze seien beispielhaft die durch Umsetzung der freien Säuren des jeweiligen Opioids mit einer geeigneten Base erhaltenen Salze genannt. Beispielhaft seien die Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder Ammoniumsalze $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, worin $x = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen linearen oder verzweigten C_{1-4} -Alkyl-Rest steht, genannt. Besonders bevorzugt sind die entsprechenden Chloride der Opioiden.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform wird als transdermal verabreichbares Antiemetikum wenigstens ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist (NK_1 -Antagonist), wenigstens ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist (D_2 -Antagonist), wenigstens ein 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Antagonist (5-HT_3 -Antagonist), wenigstens ein Muscarin-Rezeptor-Antagonist (M-Antagonist), wenigstens ein Histamin-Rezeptor-Antagonist (H_1 -, H_2 -Antagonist), wenigstens ein Alpha-Rezeptor-Antagonist (Alpha_1 -, Alpha_2 -Antagonist), wenigstens ein Nikotin-Rezeptor-Antagonist oder eine Mischung wenigstens zwei der genannten Antagonisten eingesetzt.

[0014] Besonders bevorzugt wird als Antiemetikum wenigstens eine transdermal verabreichbare Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Ketamine, NK_1 -Antagonisten, Butyrophenone, 5-HT_3 -Antagonisten, Setrone, Phenothiazine, Antihistaminika, H_2 -Antagonisten, Anticholinergika, Benzamide, Adrenolytika, Yohmbine, Phenoxybenzamine, Alpha_2 -Antagonisten und Ganglien-Antagonisten und Mischungen von wenigstens zwei der genannten Verbindungen eingesetzt.

[0015] Insbesondere wird als Antiemetikum wenigstens eine transdermal verabreichbare bzw. entsprechend formulierte Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aprepitant, ein Benzamid, ein Phenothiazin, Butyrophenon, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Panolisetron, Azaset-

ron, Ramosetron, Metoclopramid, Dimenhydrinat, Clonidin, Xylozin, Meclozin, Diphenhydramin, Trifluromazin, Haloperidol, Perphenazin, Domperidon, Scopolamin und Hyoscyamin sowie Mischungen von wenigstens zwei der genannten Verbindungen eingesetzt.

[0016] Das Antiemetikum kann, wenn strukturell möglich, jeweils als reines Stereoisomer, insbesondere Enantiomer oder Diastereomer, Racemat oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Salze, oder jeweils in Form entsprechender Solvate vorliegen.

[0017] Als geeignete physiologisch verträgliche Salze werden vorzugsweise die durch Umsetzung der freien Basen des jeweiligen Antiemetikums mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, oder durch Umsetzung der freien Base des jeweiligen Antiemetikums mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam erhaltenen Salze genannt. Als weitere physiologisch verträgliche Salze kommen vorzugsweise die durch Umsetzung der freien Säuren des jeweiligen Antiemetikums mit einer geeigneten Base erhaltenen Salze in Frage, wie z. B. Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder Ammoniumsalze $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, worin $x = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen linearen oder verzweigten C_{1-4} -Alkyl-Rest steht.

[0018] Die zur Schmerzbekämpfung benötigten Mengen eines Opioids und eine entsprechende Menge eines Antiemetikums sind von einem Fachmann aufgrund der bekannten Faktoren wie Geschlecht, Alter oder Gewicht, aufgrund der Art und Schwere der Schmerzen und der Anwendungsdauer des transdermalen therapeutischen Systems bestimmbar, wobei er sich üblicherweise an den für das entsprechende Opioid verfügbaren Fachinformationen („Summary of product characteristics“, SmPC) orientiert.

[0019] Vorzugsweise enthält das System 5 bis 15 Gew.%, bevorzugt 8 bis 12 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des transdermalen therapeutischen Systems, wenigstens eines Opioids. Besonders bevorzugt wird die Menge des Opioids bzw. des Antiemetikums so eingestellt, dass jeder Wirkstoff bis zu seiner Sättigungskonzentration oder nur geringfügig darunter vorliegt, da bei dieser Konzentration die transdermale Abgabe begünstigt wird.

[0020] Es ist dem Fachmann geläufig, dass diese Konzentration von den weiteren Komponenten abhängt, wie z. B. von der Art des druckempfindlichen Klebstoffs, und durch einfache Routineversuche ermittelt werden kann.

[0021] Transdermale therapeutische Systeme zur Applikation von Wirkstoffen sind dem Fachmann bekannt und eignen sich auch für die erfindungsgemäßen transdermalen, therapeutischen Systeme. Bei transdermalen, therapeutischen Systemen handelt es sich vorzugsweise um spezifische Pflastersysteme, die über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich und kontrolliert einen Wirkstoff über die Haut an einen menschlichen oder tierischen Organismus abgeben.

[0022] In einem transdermalen therapeutischen System können die Wirkstoffe in einer Matrix verteilt oder in einem Reservoir vorliegen. Dabei ist es sowohl in der Matrix- als auch in der Reservoir-Ausführung möglich, die Wirkstoffe flüssig, halbfest oder fest oder als entsprechende Wirkstoffformulierungen zu verwenden.

[0023] Bevorzugt liegt das erfindungsgemäße transdermale, therapeutische System in Form eines Pflasters vor, das vorzugsweise eine Deckschicht a), eine wirkstoffhaltige Schicht b) und eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) aufweist.

[0024] In einer bevorzugten Ausführung bilden die wirkstoffhaltige Schicht b) und die Klebstoffschicht c) eine Schicht. Vorzugsweise liegt das Opioid und das Antiemetikum in derselben Schicht vor, besonders bevorzugt in unterschiedlichen Bereichen. Es ist auch möglich, dass das Opioid und das Antiemetikum in unterschiedlichen Schichten vorliegen. Dazu kann das Opioid in der wirkstoffhaltigen Schicht b) und das Antiemetikum in der Klebstoffschicht c) vorliegen oder umgekehrt, wobei es auch möglich ist, dass das Opioid und das Antiemetikum in unterschiedlichen Bereichen angeordnet sind.

[0025] In einer weiteren bevorzugten Ausführung weist das Pflaster wenigstens eine Deckschicht a), wenigstens ein wirkstoffhaltiges Reservoir e), das vorzugsweise das Opioid und das Antiemetikum aufweist, eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) auf.

[0026] In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform weist das Reservoir e) die Opioid-Komponente und die Klebstoffschicht c) die Antiemetikum-Komponente auf oder umgekehrt, wobei die wirkstoffhaltigen Bereiche nicht flächendeckend angeordnet sind. Zusätzlich kann das Reservoir und/oder die Klebstoff-

schicht c) noch jeweils einen Anteil der anderen Wirkstoffkomponente enthalten.

[0027] Darüber hinaus kann das Pflaster eine Deckschicht a), eine wirkstoffhaltige Schicht b), in der das Reservoir e) angeordnet ist, eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) aufweisen, wobei das Reservoir das Opioid und die wirkstoffhaltige Schicht des Antiemetikums oder das Reservoir das Antiemetikum und die wirkstoffhaltige Schicht das Opioid enthalten kann.

[0028] Vorzugsweise ist die Deckschicht a) für das Opioid und das Antiemetikum undurchlässig. Undurchlässig bedeutet, dass die Deckschicht a) zumindest in dem Bereich, in dem die wirkstoffhaltige Schicht b) vorliegt, für das Opioid und das Antiemetikum undurchlässig ist. Ist die Deckschicht a) selbst nicht wirkstoffundurchlässig, so kann vorzugsweise zwischen der wirkstoffhaltigen Schicht b) und/oder dem Reservoir e) und der Deckschicht a) eine Sperrschicht angeordnet sein.

[0029] Die Deckschicht a) besteht vorzugsweise aus einem flexiblen, dehnbaren, atmungsaktiven, strapazierfähigen Material und kann gefärbt, beispielsweise hauffarben, sein. Die Deckschicht a) weist vorzugsweise eine solche Dicke auf, dass das transdermale, therapeutische System eine ausreichende Stabilität aufweist. Vorzugsweise basiert die Deckschicht a) auf wenigstens einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyester, besonders bevorzugt Polyethylterephthalate; Polyolefine, besonders bevorzugt Polyethylene, Polypropylene oder Polybutylene; Polycarbonate; Polyethylenoxide; Polyurethane; Polystyrole; Polyamide; Polyimide; Polyvinylacetate; Polyvinylchloride; Polyvinylidenchloride; Copolymere aus Acrylnitril und/oder Butadien und/oder Styrol, besonders bevorzugt Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer, deren Mischungen, Papier und Textilien. Bei Bedarf kann die Deckschicht a) ebenfalls metallisiert sein oder aus einer Schichtfolge umfassend eine Schicht basierend auf den vorstehend, genannten Materialien und eine Metallfolie, bevorzugt eine Metallfolie aus Aluminium, bestehen.

[0030] Die wirkstoffhaltige Schicht b) kann auf lipophilen oder hydrophilen Polymeren basieren. Hydrophile matrixbildende Schichten können wasserhaltig sein, wobei es sich in einem solchen Fall vorzugsweise um Gele handelt. Vorzugsweise basiert die matrixbildende Schicht b) auf wenigstens einem Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Cellulose-Derivate, besonders bevorzugt Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Celluloseether; Polyethylene; Polyvinylchloride; Polyvinylidenchloride; Polypropylene; Polyurethane; Polycarbonate; Polyacrylsäureester; Polyacrylate; Polymethacrylate; Polyvinylalkohole; Polyvinylpyrro-

lidone; Polyethylenterephthalate; Polytetrafluorethylene; Ethylen-Propylen-Copolymere; Ethylen-Ethylacrylat-Copolymere; Ethylen-Vinylacetat-Copolymere; Ethylen-Vinylalkohol-Copolymere; Ethylen-Vinylxyethanol-Copolymere; Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere; Vinylpyrrolidon-Ethylen-Vinylacetat-Copolymere; Kautschuk; synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere aus Styrol und/oder Butadien; Silikone; Silikon-Derivate, besonders bevorzugt Siloxan-Methacrylat-Copolymere, und deren Mischungen. Besonders bevorzugt sind Polyacrylate.

[0031] In einer bevorzugten Ausführung weisen die Schicht b) und/oder die Klebstoffschicht c) wenigstens einen druckempfindlichen Klebstoff auf. Dieser Klebstoff ist vorzugsweise hautverträglich und hypoallergen. Vorzugsweise bewirkt er eine ausreichende Haftung des transdermalen therapeutischen Systems auf der Haut des Patienten für einen Zeitraum bis zu 8 Tagen, besonders bevorzugt bis zu 5 Tagen. Vorzugsweise ist der druckempfindliche Klebstoff ein Klebstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyacrylate, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyurethane, Styrol-Isopren-Copolymere, Butadien-Styrol-Copolymere, Silikone, Kautschuke und Harze. Als geeignete Polyacrylate seien beispielhaft Polymerisate von Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten ggf. mit weiteren ungesättigten Monomeren wie Acrylamid, Dimethylacrylamid, Diethylaminoethylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Methoxyethylacrylat, Methoxyethylmethacrylat, Acrylnitril und/oder Vinylacetat genannt.

[0032] Vorzugsweise liegt der druckempfindliche Klebstoff in der wirkstoffhaltigen Schicht b) vor. Zur Herstellung der Schicht b) wird der druckempfindliche Klebstoff vorzugsweise mit den vorstehend aufgeführten Materialien in bekannten Mengen gemischt und zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Schichtbereichs wenigstens ein Opioid und/oder eine wenigstens ein Antiemetikum gegebenenfalls in einem Reservoir hinzugefügt. Nach dem Auftrag auf die Schutzschicht d) kann die Schicht b), wenn nötig, auch noch vernetzt werden. Das in der Schicht b) vorliegende Opioid und/oder das Antiemetikum kann im flüssigen, halbfesten oder festen, dispergierten Zustand vorliegen oder als entsprechende Formulierung unter Hinzufügung der üblichen Hilfsstoffe als Wirkstoffformulierung eingearbeitet sein.

[0033] Die Schicht b) kann vorzugsweise wenigstens ein Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Wasser, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylacetat, Acetylacetonat, Heptan und Hexan, vorzugsweise im Reservoir, aufweisen.

[0034] Sofern das transdermale, therapeutische System keine durchgehende Klebstoffschicht c) auf-

weist, kann es auch so gestaltet sein, daß es nur in den Randzonen der Schicht b), die vorzugsweise kein Opioid und/oder Antiemetikum enthalten, einen druckempfindlichen Klebstoff aufweist.

[0035] Als übliche Hilfsstoffe kann das transdermale, therapeutische System in der Schicht b) und/oder der Klebstoffschicht c) und/oder im Reservoir wenigstens eine hautpermeationsfördernde Substanz aufweisen. Diese Substanzen verstärken bzw. erleichtern den Transport der eingesetzten Opioide und Antiemetika und können mit diesen gemischt oder davon separiert vorliegen. Als hautpermeationsfördernde Substanzen können vorzugsweise Polyethylenglykole und Tenside verwendet werden.

[0036] Ebenfalls bevorzugt kann das transdermale, therapeutische System wenigstens einen Weichmacher aufweisen. Als Weichmacher eignen sich vorzugsweise höhere aliphatische Alkohole, wie Decanol, Undecanol und Octanol, Ester von aliphatischen Carbonsäuren mit polyethoxilierten Alkoholen, Diester von aliphatischen Dicarbonsäuren wie Adipinsäure, mittelkettige Triglyceride von Caprylsäure und/oder Caprisäure, Kokosfett, mehrwertige Alkohole wie 1,2-Propandiol, Ester von mehrwertigen Alkoholen wie Glycerin mit Lävulinsäure oder Caprylsäure, aliphatische Carbonsäuren, beispielsweise Lävulinsäure, und veretherte mehrwertige Alkohole.

[0037] In einer weiteren bevorzugten Ausführung kann das transdermale, therapeutische System Konservierungsmittel und/oder Antioxidantien enthalten. Als Antioxidantien eignen sich vorzugsweise Vitamin E, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Kalium- und Natriumcitrat, und als Chelatbildner Dinatriumethylendiamintetraessigsäure.

[0038] Ebenfalls bevorzugt kann das transdermale, therapeutische System Lösungsvermittler enthalten. Als Lösungsvermittler eignen sich vorzugsweise Tenside, Detergentien, N-Methyl-2-pyrrolidon, Laurylpyrrolidon, Triethanolamin, Triacetin, Diethylenglykollmonomethylether, Derivate von Fettsäuren oder Fettalkoholen, beispielsweise Oleylacetat, und niedermolekulare, mehrwertige Alkohole, beispielsweise Propylenglykol und Glycerin.

[0039] In einer bevorzugten Ausführung ist die Schicht b) oder die Klebstoffschicht c) vorzugsweise über den gesamten klebefähigen Bereich mit einer abziehbaren Schutzschicht d) bedeckt. Die abziehbare Schutzschicht d) basiert vorzugsweise auf wenigstens einem Material ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyester, Polypropylene, Polyvinylchloride, Aluminium und Papier und weist auf der zur Matrixbildenden Schicht b) bzw. Klebstoffschicht c) liegenden Seite eine Beschichtung basierend auf Silikonen und/oder Polyethylen und/oder Fluorsilikonen

und/oder Polytetrafluorethylen auf.

[0040] Ebenfalls bevorzugt kann das Opioid und/oder das Antiemetikum in der Schicht b) in einem Reservoir e) vorliegen. Die darin enthaltene Formulierung kann vorzugsweise zusätzlich Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/oder übliche Membransystem- bzw. Reservoirpflaster-Hilfsmittel enthalten. Als Stabilisatoren, Emulgatoren und Verdickungsmittel werden die dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe verwendet. Die bevorzugt verwendeten Verdickungsmittel sind Vaseline, Ölsäureoleylester (Cetiol®), Komplexemulgatorgele (Lanettewachs ASS, Lanette® N), halbsynthetische Fette (Softisan), hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) und/oder Bentonit (Veegum®, Volclay®, Ben-A-Gel). Als Gelbildner und damit ebenfalls Verdickungsmittel können bevorzugt Methylcellulose (Methocel®, Tylose® MW, Tylose® MB), Hydroxypropylcellulose (Klucel), Hydroxyethylcellulose (Ethoxose), Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® E, Methocel® K), Polyacrylsäure (Carbopol®), Carboxyvinylpolymer, Carbomer-Copolymer, Natrium-Plyoxilat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der genannten Verbindungen. Als Hilfsmittel enthält das Reservoir e) vorzugsweise hautpermeationsfördernde Substanzen. Das Reservoir e) kann vorzugsweise ebenfalls auch ein Vlies, Gewebe, Papier oder Watte als Träger der aktiven Bestandteile enthalten.

[0041] Das Reservoir wird zur Hautapplikation gerichtet von einer Membran umschlossen, die vorzugsweise auf wenigstens einem Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylacetate, Polyamide, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyethylenterephthalate und Silikone basiert. Das Reservoir e) kann vorzugsweise zwischen der Deckschicht a) und der Klebstoffschicht c) angeordnet oder in der Schicht b), die mit der Klebstoffschicht c) vereinigt ist, eingebettet sein. Als Klebstoffe eignen sich die vorstehend aufgeführten druckempfindlichen Klebstoffe. Das Reservoir e) enthält wenigstens ein Opioid und/oder wenigstens ein Antiemetikum vorzugsweise als Lösung, die durch die das Reservoir umschließende Membran ungehindert diffundieren können. Als Lösungsmittel sind solche Lösungsmittel geeignet, in denen sich ein Opioid und/oder ein Antiemetikum ausreichend löst, so dass dadurch eine Ausfällung der Wirkstoffe vermieden wird.

[0042] Bevorzugt ist eine Ausführungsform, in der das transdermale, therapeutische System 5 bis 15 Gew.-%, bevorzugt 8 bis 12 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Systems, wenigstens eines Opioids enthält.

[0043] Für alle Materialien, die zum Aufbau der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme verwendet werden, insbesondere die Materialien, die mit der

Haut in Berührung kommen, ist es wichtig, dass sie weitgehend hautverträglich und physiologisch unbedenklich sind.

[0044] Das erfindungsgemäße transdermale, therapeutische System liegt als Produkt vorzugsweise verpackt vor. Besonders bevorzugt liegt das erfindungsgemäße System in einer sterilen Verpackung vor.

[0045] Mit Hilfe des erfindungsgemäßen transdermalen, therapeutischen Systems wird sichergestellt, dass die Häufigkeit und/oder Schwere von Nebenwirkungen, insbesondere von Übelkeit und/oder Erbrechen, bei der transdermalen Verabreichung von Opioiden reduziert oder sogar vollständig vermieden wird.

[0046] Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eignet sich vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzen, besonders bevorzugt von Schmerzen ausgewählt aus der Gruppe umfassend chronische Schmerzen, akute Schmerzen und neuropathische Schmerzen, ganz besonders bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße System zur raschen Bekämpfung von Schmerzen durch das zur Verfügung stellen hoher Opioiddosen, wobei die damit verbundenen Nebenwirkungen, wie Erbrechen, vermieden werden.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Herstellung des Pflasterstücks

[0047] Es wurden 1125 g einer 48 %-igen (Gew.-%) Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatpolymers bestehend aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat, Heptan, Isopropanol, Toluol und Acetylacetonat im Verhältnis 37:26:26:4:1 mit 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat, 100 g Buprenorphin und 15 g Triflupromazin versetzt und unter Rühren gelöst und homogenisiert. Die Suspension wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis alle Feststoffe gelöst waren. Der Lösungsmittelverlust durch Verdunsten wurde durch Wiegen bestimmt und die Differenz zum Ausgangsgewicht durch die Zugabe von Ethylacetat ausgeglichen.

[0048] Anschließend wurde die resultierende Mischung gleichmäßig auf eine Polyesterfolie mit einer Dicke von 15 mm in einer Breite von 100 mm so aufgetragen, dass das Flächengewicht der getrockneten, matrixbildenden Schicht 80 g/m² betrug und die Lösungsmittel durch Erwärmen bis zu 60°C entfernt. Auf die getrocknete Schicht wurde eine Polyesterfolie mit einer Silikon-Beschichtung mit der Dicke 75 µm gelegt. Pflasterstücke mit einer Größe von 25 cm²

wurden ausgeschnitten.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System umfassend wenigstens ein Opioid und wenigstens ein Antiemetikum.

2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid ein μ -, χ - und/oder δ -Opioidrezeptor-Agonist, bevorzugt ein μ -Opioidrezeptor-Agonist, ist.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid wenigstens ein transdermal verabreichbares Opioid ist.

4. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fentanyl, Hydromorphon, Sulfentanil, Morphin und Buprenorphin, bevorzugt Buprenorphin, ist.

5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiemetikum wenigstens ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist (NK_1 -Antagonist), wenigstens ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist (D_2 -Antagonist), wenigstens ein 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Antagonist ($5-HT_3$ -Antagonist), wenigstens ein Muscarin-Rezeptor-Antagonist (M-Antagonist), wenigstens ein Histamin-Rezeptor-Antagonist (H_1 -, H_2 -Antagonist), wenigstens ein Alpha-Rezeptor-Antagonist (α_1 -, α_2 -Antagonist), wenigstens ein Nikotin-Rezeptor-Antagonist oder eine Mischung wenigstens zwei der genannten Antagonisten ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiemetikum wenigstens eine transdermal verabreichbare Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Ketamine, NK_1 -Antagonisten, Butyrophe none, $5-HT_3$ -Antagonisten, Setrone, Phenothiazine, Antihistamenika, H_2 -Antagonisten, Anticholinergika, Benzamide, Adrenolytika, Yohimbine, Phenoxybenzamine, α_2 -Antagonisten und Ganglien-Antagonisten und Mischungen von wenigstens zwei der genannten Verbindungen.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiemetikum wenigstens eine transdermal verabreichbare bzw. entsprechend formulierte Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aprepitant, ein Benzamid, ein Phenothiazin, Butyrophenon, Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Panolasetron, Azasetron, Ramosetron, Me-

toclopramid, Dimenhydrinat, Clonidin, Xylozin, Meclozin, Diphenhydramin, Triflupromazin, Haloperidol, Perphenazin, Domperidon, Scopolamin und Hyoscyamin sowie Mischungen von wenigstens zwei der genannten Verbindungen.

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es 5 bis 15 Gew.%, bevorzugt 8 bis 12 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des transdermalen therapeutischen Systems, wenigstens eines Opioids enthält.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das transdermale therapeutische System in Form eines Pflasters vorliegt.

10. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster eine Deckschicht a), eine wirkstoffhaltige Schicht b), eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) aufweist.

11. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die wirkstoffhaltige Schicht b) und die Klebstoffschicht c) als eine Schicht vorliegen.

12. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid und das Antiemetikum in derselben Schicht vorliegen.

13. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid und das Emetikum in unterschiedlichen Bereichen der Schicht vorliegen.

14. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiemetikum und das Opioid in unterschiedlichen Schichten vorliegen.

15. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid in der wirkstoffhaltigen Schicht b) und das Antiemetikum in der Klebstoffschicht c) vorliegt.

16. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Antiemetikum und das Opioid in der jeweiligen Schicht in unterschiedlichen Bereichen zueinander angeordnet sind.

17. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster eine Deckschicht a), wenigstens ein wirkstoffhaltiges Reservoir e), eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) aufweist.

18. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das wirkstoffhaltige Reservoir e) das Opioid und das Antiemetikum enthält.

19. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das wirkstoffhaltige Reservoir das Opioid und die Klebstoffschicht des Antiemetikums umfasst.

20. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das opioidhaltige Reservoir und die antiemetikumhaltige Klebstoffschicht nicht flächendeckend angeordnet sind.

21. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Pflaster eine Deckschicht a), eine wirkstoffhaltige Schicht b), in der das Reservoir e) angeordnet ist, eine Klebstoffschicht c) und eine abziehbare Schutzschicht d) aufweist.

22. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir das Opioid und die wirkstoffhaltige Schicht des Antiemetikums enthält.

23. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir das Antiemetikum und die wirkstoffhaltige Schicht das Opioid enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen