



(10) **DE 10 2019 117 310 A1** 2020.12.31

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2019 117 310.8**

(22) Anmeldetag: **27.06.2019**

(43) Offenlegungstag: **31.12.2020**

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

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

(71) Anmelder:
**LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE**

(74) Vertreter:
**Meissner Bolte Patentanwälte Rechtsanwälte
Partnerschaft mbB, 80538 München, DE**

(72) Erfinder:
**Hille, Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Botzem,
Petra, 56626 Andernach, DE; Wionzek, Albert,
56584 Rüscheid, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

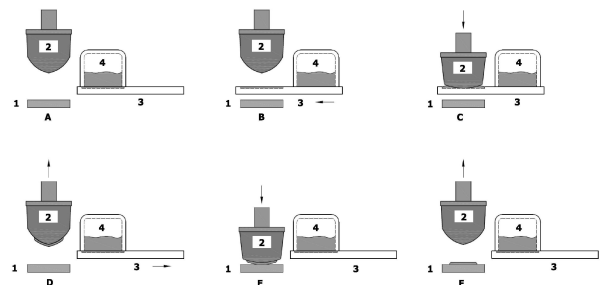
DE	37 27 232	A1
DE	10 2005 010 255	A1

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffverabreichungssystemen mittels
Tampondruckverfahren**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Tampondruckverfahren zur Herstellung einer Verabreichungsform für einen pharmazeutischen Wirkstoff, wobei das Verfahren das Bereitstellen eines Substrates der Verabreichungsform und das Übertragen des Wirkstoffs mittels eines Tampons von einem Klischee auf das Substrat umfasst, wobei die Fläche des Klischees größer ist als die Fläche des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit flüchtigen Wirkstoffen. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenso Anordnungen, mit denen ein solches Verfahren implementiert werden kann.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffverabreichungssystemen mittels Tampondruckverfahren zur Übertragung definierter Mengen Druckmedium pro Flächeneinheit sowie Vorrichtungsanordnungen zur Herstellung solcher Wirkstoffverabreichungssysteme.

[0002] Beim Tampondruck handelt es sich um ein indirektes Tiefdruckverfahren, bei dem die Druckfarbe durch einen elastischen Tampon aus Silikonkautschuk von der Druckform auf das zu bedruckende Substrat oder den Bedruckstoff übertragen wird. Tampondruckverfahren sind seit vielen Jahrzehnten bekannt und eignen sich insbesondere zum Bedrucken unebener Oberflächen, da sich der flexible Tampon, der das Druckmedium überträgt, leicht an die Substratoberfläche anpassen kann. Ein Tampondrucker ist bspw. in der DE 19 39 437 A1 beschrieben.

[0003] Für den Tampondruck kommt ein Klischee zum Einsatz wobei es sich um eine Druckform handelt, die auf einem Substrat vertieft eingätzt, und in der das Druckmedium bzw. die Druckfarbe vorgehalten wird. Zum Befüllen der Kavitäten des Klischees wird das Druckmedium zunächst auf das Klischee aufgebracht und einem Rakelvorgang unterzogen, der das im Klischee aufgenommene Druckmedium dosiert und egalisiert. Die in der Vertiefung des Klischees verbliebene Druckmediumsschicht wird durch Aufdrücken des Tampons vollständig von diesem aufgenommen und auf den zu bedruckenden Gegenstand übertragen.

[0004] Eine Übersicht über Anwendungen und Eigenschaften des Tampondruckverfahrens findet sich im Prospekt der Fa. TAMPOPRINT GmbH, Daimlerstraße 27/1 in Korntal-Münchingen und in der DE OS 1939437, auf die zur Vermeidung von Wiederholungen in vollem Umfang Bezug genommen wird.

[0005] Tampondrucker sind wegen ihres geringen Platzbedarfs sehr vorteilhaft, da sie sich problemlos im Fabrikationsstraßen integrieren und auch kapseln lassen, was bei der Verarbeitung hochwirksamer oder giftiger Druckmedien, wie Arzneistoffen, Ätztinten, Polymerisationsstartern oder dergleichen zum Schutz des Bedienungspersonals, aber auch zur Verminderung des Verdampfens von flüchtigen Substanzen von wesentlichem Vorteil ist.

[0006] Ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist ein Applikationssystem für einen pharmazeutischen Wirkstoff, bei dem der Wirkstoff transdermal an den Patienten abgegeben wird. Die häufigste Form von transdermalen therapeutischen Systemen ist ein den Wirkstoff enthaltendes Pflaster, das auf die Haut geklebt und aus dem der Wirkstoff anschließend durch Resorption durch die Haut aufgenommen wird.

[0007] Zu Beginn der TTS-Entwicklung ging man davon aus, dass eine Implementierung von Wirkstoffen in transdermale therapeutische Systeme generell unproblematisch sei, und dass diese Applikationsform für eine Vielzahl von Wirkstoffen angewendet werden kann. Diese Einschätzung hat sich jedoch zwischenzeitlich als Trugschluss herausgestellt.

[0008] Die Herstellung von TTS mit Wirkstoffen mit hohem Dampfdruck, wie insbesondere Nicotin oder ätherischen Ölen wie Linalool, ist zudem auf Grund der Flüchtigkeit der Wirkstoffe problematisch, da diese im Rahmen des Standardverfahrens zur Herstellung der TTS „Beschichten von Haftkleberlösungen auf Folien“ und „Trocknen im Kanal“ zumindest teilweise verdampfen. Aus diesem Grund stellt man heute TTS mit flüchtigen Wirkstoffen dadurch her, dass Baumwollvlies- oder Papierronden maschinell auf Lamine bestehend aus Haftklebermatrices und wieder ablösbarer Schutzfolie aufgelegt werden, auf die anschließend der Wirkstoff, ggf. als Lösung, aufgedruckt wird. Beispielhaft kann hier auf die DE 36 29 304 A1 oder die EP 3 145 501 A1 verwiesen werden, in der Nicotinlösungen bzw. Lavendelöl auf ein Papiersubstrat aufgedruckt werden. Die Haftkleberbahnen mit den bedruckten Ronden werden dann mit Laminaten aus haftklebenden Matrices auf Folien abgedeckt, um ein TTS zu erhalten, bei dem der Wirkstoff zwischen Matrices auf Schutz- und Rückschichten eingebettet ist. Anschließend werden die TTS formatgestanzt, vereinzelt und verpackt.

[0009] Das Tampon-Druckverfahren hat den zusätzlichen Vorteil, dass Produktionsverluste von wirkstoffhaltigem Laminat vermieden werden; üblicherweise werden beim Formatstanzen und Vereinzeln von TTS wirkstoffhaltige Gitter erzeugt, die verworfen werden, wenn TTS nicht durch Druckverfahren produziert werden. Dies entfällt beim Tampon-Druck auf Papierronden, da diese Ronden auf Kleberbahnen liegen und allseitig von wirkstofffreien Flächen überragt werden. Das Stanzen erfolgt dann in den wirkstofffreien Bereichen, so dass die Gitter, die beim Vereinzeln der TTS verworfen werden, wirkstofffrei sind. Dadurch können im Tampon-Druckverfahren hochtoxische Produktionsabfälle vermieden werden.

[0010] Heute werden Tampondrucker beispielsweise für die Herstellung von TTS zur Abgabe von Nicotin, wie Nicotinell®, Nicofrenon®, und Nicopatch® oder Habitroi®, eingesetzt. Diese Druckverfahren sind in den Schutzrechten DE OS 37 27 214 A1 und EP 0303025 beschrieben. In der Praxis hat sich jedoch gezeigt, dass mit dem in der DE 37 27 214 A1 vorgeschlagenen Tampondruckverfahren zwar raue Oberflächen wie Vliese oder Papier reproduzierbar bedruckt werden können, aber ein direktes Bedrucken von druckempfindlichen Haftkleber nicht möglich war. Die erwähnten Schutzrechte beschreiben zwar die Herstellung von TTS ohne Baumwollvliese oder Papier, beim Versuch der Reproduktion von TTS über die in den Druckschriften offenbarten Verfahren zeigte sich aber, dass entgegen den Angaben in z.B. der DE OS 37 27 214 Druckmedien nicht vollständig auf den zu bedruckenden Gegenstand übertragen werden. Entsprechendes gilt für die EP 1 855 660 A1. Aufgrund dieser Produktionsprobleme hat sich das Tampondruckverfahren, beispielsweise zur Herstellung von Nicotin-TTS bis heute nicht durchgesetzt.

[0011] Alle oben erwähnten kommerziellen Nicotin-TTS enthalten Papier, welches Baumvliese ersetzte, die zunächst verwendet wurden. Papier oder Vliese lassen sich zwar wegen ihrer Saugfähigkeit problemlos bedrucken, haben aber aufgrund ihrer Struktur den Nachteil von Lufteinschlüssen, die insbesondere bei hoch oxydationsempfindlichen Wirkstoffen wie Nicotin oder Linalool Stabilitätsprobleme verursachen. Bei der Zersetzung von Nicotin kann Myosin entstehen, dass als Verfärbung wahrgenommen wird. Zudem kann das Papier selbst Verfärbungen enthalten. Um eine Verunsicherung des Verbrauchers, ob das TTS noch verwendbar ist, zu vermeiden, werden daher in der Regel aluminisierte und lackierte Folien eingesetzt, die verhältnismäßig teuer sind. Die Vermeidung von Papier oder anderen saugfähigen Substraten hat daher nicht nur signifikante Vorteile für die Patientensicherheit, sondern erlaubt auch eine wesentliche Kostenreduktion des Arzneimittels.

[0012] Nach dem vorstehenden bestand daher ein Bedarf für ein Herstellungsverfahren für transdermale therapeutische Systeme, mit dem sich einerseits die Vorteile des Tampondruckverfahrens für die Herstellung von TTS mit verhältnismäßig flüchtigen Wirkstoffen realisieren lassen, ohne dass das TTS hierzu eine saugfähige Schicht aus Baumwollvlies oder Papier enthält.

[0013] Aufgabe der Erfindung war es demzufolge, die bekannten Verfahren dahingehend weiterzuentwickeln, dass auch TTS mit flüchtigen Arzneistoffen mit dem sehr robusten Tampondruckverfahren sauber und verlässlich hergestellt werden können, wenn das zu bedruckende Substrat nicht saugfähig ist, d.h. z.B. als druckempfindlicher Haftkleber vorliegt. Dabei ist sicherzustellen, dass die Dosierung den Anforderungen an Arzneimittel entspricht, und Produktionsstillstände weitestgehend vermieden werden. Bei einer Übertragung von zu wenig Wirkstofflösung wären solche Stillstände häufig, da auf dem Tampon verbleibende Wirkstofflösung bei einem erneuten Eintauchen in das Klischee zu einem Überlaufen der Vertiefung des Klischees führen würde, was die Notwendigkeit einer umfangreichen Reinigung des Klischees nach sich ziehen würde.

[0014] Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die Abstimmung der Geometrie des Druckklischees gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Fläche der Vertiefung des Klischees größer ist als die Fläche des wirkstoffhaltigen Aufdrucks. Diese Lösung ist umso erstaunlicher, weil die Problemstellung im Stand der Technik nicht beschrieben wurde, obwohl die Lehre der Erfindung einen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit darstellt, zumal die Sauerstoffempfindlichkeit der Naturstoffe Nicotin oder Linalool und die daraus folgende Notwendigkeit, Materialien mit Lufteinschlüssen zu vermeiden, seit langem bekannt ist. Es bestand aber das Vorurteil, dass nur das Bedrucken von saugfähigen Substraten zu pharmazeutisch akzeptablen Wirkstoffgehalten führt. Die Vergleichsbeispiele 1 - 8 (sh. unten) belegen diese These.

[0015] Unter „Tampondruck“ wird im Rahmen dieser Erfindung ein indirektes Tiefdruckverfahren verstanden, bei dem die „Druckfarbe“ (bei der es sich im Rahmen der Erfindung um eine arzneistoffhaltige Lösung handelt) durch einen elastischen Tampon aus Silikonkautschuk von der Druckform auf den Bedruckstoff (oder im vorliegenden Fall bevorzugt auf einen druckempfindlichen Haftkleber) übertragen wird.

[0016] Unter einem „pharmazeutischen Wirkstoff“ versteht man Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die angewandt werden, um Krankheiten zu heilen oder zu lindern oder dafür zu sorgen, dass Krankheiten oder Beschwerden gar nicht erst auftreten (Prophylaxe). Dies gilt sowohl für die Anwendung beim Menschen als auch beim Tier. Die Substanzen können dabei im Körper oder auch am Körper wirken.

[0017] Der pharmakologisch wirkende Stoff (Wirksubstanz) kann vom in der Arznei enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff verschieden sein. So kann der pharmakologisch wirkende Stoff z.B. zur Erhöhung der Löslichkeit in Form seines Salzes im TTS eingearbeitet oder eine Vorläufersubstanz („Prodrug“) verwendet werden, die erst nach Metabolisierung aktiv wird. Ein typischer Metabolisierungsmechanismus ist z.B. die Verseifung von Estern zu den dann pharmakologisch wirksamen Alkoholen oder Säuren.

[0018] Transdermale therapeutische Systeme“ (TTS) sind erfindungsgemäß pflasterähnliche Arzneimittel, die wie Pflaster äußerlich angewandt werden und die in der Regel eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine Haftklebeschicht, die den Wirkstoff enthalten kann (der alternativ aber auch in weiteren separaten Schichten vorliegen kann), und gegebenenfalls eine wiederabziehbare Schutzschicht aufweisen.

[0019] Im Gegensatz zu Heftpflastern oder Wundschnellverbänden enthalten TTS einen Arzneistoff, der während der Applikation der TTS über die Haut aufgenommen und über den Blutkreislauf im Körper verteilt wird und zentral zur Wirkung kommt. TTS haben in den letzten Jahren als Darreichungsform zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen weite Verbreitung gefunden, da sie gegenüber herkömmlichen Verabreichungsformen mit vielen Vorteilen verbunden sind. Diese bestehen unter anderem in einer präzisen und konstanten Wirkstoffabgabe, die für eine konstante Konzentration des Wirkstoffs im Blutplasma erforderlich ist. Darüber hinaus kann der First-Pass-Effekt umgangen und die Compliance erhöht werden, da der Patient nicht regelmäßig Tabletten einnehmen muss. Ein Vorteil transdermaler therapeutischer Systeme gegenüber anderen topischen Applikationssystemen wie Salben oder Cremes besteht darin, dass sie flächengenau und damit dosiergenau appliziert werden können und nicht die Gefahr eines versehentlichen Abwischens der Salbe und der Kontamination anderer Hautstellen besteht. Zudem müssen Salben oder Tabletten, regelmäßig appliziert werden, da sich eine Retardfreisetzung des Wirkstoffs in der Regel nicht realisieren lässt.

[0020] Ein erster Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Tampondruckverfahren zur Herstellung einer Verabreichungsform für einen pharmazeutischen Wirkstoff, wobei das Verfahren die Schritte des Bereitstellens eines Substrates der Verabreichungsform und des Übertragens des Wirkstoffs mittels eines Tampons von einem Klischee auf das Substrat umfasst, wobei die Fläche der Vertiefung des Klischees größer ist als die Fläche des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat.

[0021] Das Merkmal „wobei die Fläche der Vertiefung des Klischees größer ist als die Fläche des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat“ kann realisiert werden, indem z.B. die Größe des Tampons kleiner ist als die Größe der Vertiefung des Klischees, so dass bei einem vollständigen Eintauchen des Tampons in die Vertiefung des Klischees ein überstehender Rest am Rand der Vertiefung vorliegt, der nicht von dem Tampon bedeckt ist. Das Merkmal kann aber andererseits auch mit einem Tampon realisiert werden, der gleich groß oder sogar größer ist als die Vertiefung des Klischees, indem der Tampon während des Verfahrens nur soweit in das Klischee eingedrückt wird, dass in Bezug auf die Kontaktfläche Klischee/Tampon ein überstehender Rest des Klischees vorliegt.

[0022] Es ist zweckmäßig, wenn der wirkstoffhaltige Aufdruck erzeugt wird, indem der Tampon soweit auf das Substrat aufgedrückt wird, dass die zuvor von dem pharmazeutischen Wirkstoff bedeckte Fläche des Tampons vollständig auf dem Substrat aufliegt.

[0023] Bevorzugt ist es weiterhin, wenn die Vertiefung des Klischees kreisförmig ausgebildet ist und einen Durchmesser aufweist, der mindestens 1,5 mm, bevorzugt mindestens 2,0 mm und besonders bevorzugt mindestens 3 mm größer ist als der Durchmesser des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat. Insgesamt weist die Vertiefung des Klischees bevorzugt einen Durchmesser von mindestens 31 mm, weiter bevorzugt im Bereich von 31,5 mm und 35 mm und weiter bevorzugt im Bereich von 32 mm und 33 mm auf. Für die Fläche der Vertiefung des Klischees kann eine Fläche im Bereich von 7 cm² bis 10 cm² als geeignet und eine Fläche im Bereich von 8 cm² bis 9 cm² als bevorzugt angegeben werden. Die Fläche des über das Verfahren generierten Aufdrucks beträgt bevorzugt 6 cm² bis 8 cm² und besonders bevorzugt 6,5 cm² bis 7,5 cm². Alternativ weist die Vertiefung des Klischees bevorzugt einen Durchmesser von mindestens 42 mm bis 55 mm und bevorzugt 45 mm bis 49 mm auf; in diesem Fall würde zweckmäßig ein Druckbild mit einem Durchmesser von etwa 40 mm erzeugt. Weiterhin alternativ weist die Vertiefung des Klischees bevorzugt einen Durchmesser von mindestens 51 mm bis 60 mm und bevorzugt 53 mm bis 56 mm auf; in diesem Fall würde zweckmäßig ein Druckbild mit einem Durchmesser von etwa 49 mm erzeugt. Generell sollte die Vertiefung des Klischees einen Durchmesser aufweisen, der um mindestens 8 %, und bevorzugt mindestens 10 % größer ist als der Durchmesser des Druckbildes, wobei als sinnvolle Obergrenze ein Wert von 20% und bevorzugt 18% angegeben werden kann.

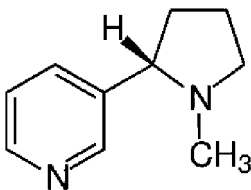
[0024] Das Verfahren ist schließlich zweckmäßig dadurch weiter ausgestaltet, dass es mehrere Schritte des Übertragens des Wirkstoffs mittels eines Tampons von einem Klischee auf das Substrat aufweist, wobei der Wirkstoff jeweils auf ein frisches Substrat übertragen wird.

[0025] Eine bevorzugte Verabreichungsform zur Herstellung durch das angegebene Verfahren ist ein transdermales therapeutisches System (TTS).

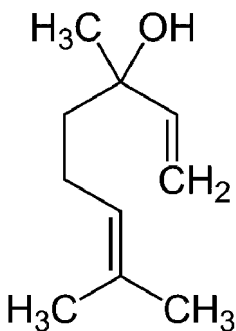
[0026] Bei dem pharmazeutischen Wirkstoff handelt es sich vorzugsweise um einen oder mehrere natürlich vorkommende Arzneistoffen (Naturstoffe) sowie deren partialsynthetischen Derivate und totalsynthetisch hergestellte chemische Arzneistoffe. Alternativ kann auch ein biotechnologisch hergestellter Arzneistoff verwendet werden, die zunehmend an Bedeutung gewinnen.

[0027] Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Wirkstoffe, die einen Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa aufweisen, da bei diesen eine Herstellung über das Standardverfahren zur Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen wegen der Verdampfungsproblematik nicht möglich ist. Gemäß Richtlinie 2004/42/EG vom 21. April 2004 gelten organische Verbindungen mit einem Anfangssiedepunkt von höchstens 250 °C bei einem Standarddruck von 101,3 kPa als flüchtig.

[0028] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst der pharmazeutische Wirkstoff Nicotin, ganz besonders bevorzugt ist der pharmazeutische Wirkstoff Nicotin. Nicotin hat einen Siedepunkt von 247°C und einen Dampfdruck bei 20°C von 5,6 Pa.



[0029] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem pharmazeutischen Wirkstoff um ein ätherisches Öl oder einen Ester davon, oder Mischungen solcher ätherischen Öle oder Estern davon. Besonders bevorzugt enthält das ätherische Öl Linalool. Alternativ kann der pharmazeutische Wirkstoff auch Linalool umfassen oder es kann sich bei dem pharmazeutischen Wirkstoff um Linalool handeln. Linalool hat einen Siedepunkt von 198°C und einen Dampfdruck bei 20°C von 10 Pa.



[0030] Aufgrund der Doppelbindungen ist Linalool besonders oxidationsempfindlich.

[0031] Aufgrund ihrer Einstufung gemäß Richtlinie 2004/42/EG als flüchtig und wegen ihrer Oxydationsempfindlichkeit sind Nicotin und Linalool für das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren für TTS besonders geeignet.

[0032] Bezüglich des strukturellen Aufbaus der über das Verfahren herzustellenden transdermalen therapeutischen Systeme unterliegt die vorliegende Erfindung keinen relevanten Beschränkungen so dass es sich bei diesen um relativ einfache Systeme, die nur aus wirkstoffundurchlässiger Rückschicht und Haftklebeschicht (in der der Wirkstoff vorliegt oder mit der er in Kontakt steht), sowie ggf. einer abziehbaren Schutzschicht bestehen, handeln kann, oder um komplexere Systeme mit mehreren Haft- bzw. Klebeschichten und wirkstoffhaltigen Schichten.

[0033] Bevorzugt liegt der Wirkstoff im Rahmen der Erfindung nicht in einer Schicht vor, die durch ein saugfähiges Substrat, wie ein Bauwollvlies oder ein Papier, gebildet wird oder ein solches umfasst. Im erfindungsgemäßen Verfahren ist es demzufolge bevorzugt, dass der pharmazeutische Wirkstoff nicht auf ein solches Substrat aufgebracht wird. Unter einem „saugfähigen Substrat“ wird hier ein auf seiner Oberfläche poröses Substrat verstanden, in dessen Poren der aufgetragene Wirkstoff aufgenommen wird.

[0034] Als bevorzugt gilt es erfindungsgemäß, wenn das Substrat, auf das der pharmazeutische Wirkstoff mittels eines Tampons aufgebracht wird, eine obere Schicht aus Haftklebstoff aufweist. Dieser Haftklebstoff ist besonders bevorzugt ein druckempfindlicher Haftklebstoff, und insbesondere ein druckempfindlicher Polyacrylatklebstoff.

[0035] Weiterhin oder alternativ ist es bevorzugt, wenn der pharmazeutische Wirkstoff für die Übertragung auf das Substrat mit einem Haftklebstoff, vorzugsweise einem druckempfindlichen Haftklebstoff, und besonders bevorzugt mit einem Polyacrylatklebstoff, formuliert ist. Der Anteil des Haftklebstoffs sollte in diesem Fall möglichst nicht größer sein als 80 Gew.-%, bevorzugt nicht mehr als 60 Gew.-%. Als besonders bevorzugt kann ein Haftklebstoffanteil von 20 bis 50 Gew.-% angegeben werden.

[0036] Der Haftklebstoff des Substrats oder in der Formulierung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff kann zu Verbesserung der Standfestigkeit ein Vernetzungsmittel, wie eine Lewissäure, insbesondere auf Basis von Aluminium oder Titan, enthalten, die dem Fachmann auf dem Gebiet der Haftklebstoffe bekannt sind.

[0037] Weiterhin kann der Haftklebstoff des Substrats oder in der Formulierung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff übliche Modifizierungsmittel, z.B. in Form von mittelkettigen Triglyceriden, enthalten.

[0038] Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es im Anschluss an das Aufbringen des Wirkstoffs oder der wirkstoffhaltigen Formulierung möglich, den Wirkstoff mit einer geeigneten Schicht, wie z.B. einer weiteren Haftklebeschicht oder einem mehrschichtigen Substrat abzudecken.

[0039] Bei der wirkstoffundurchlässigen Rückschicht kann es sich um ein für diese Zwecke übliches Material, wie z.B. Polyethylenterephthalat handeln, zweckmäßig mit einer für diesen Zweck ausreichenden Schichtdicke, z.B. im Bereich von 5 bis 70 µm oder 20 bis 50 µm, dass auch transparent sein kann.

[0040] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verabreichungsform für einen pharmazeutischen Wirkstoff, die nach einem wie im vorstehenden geschilderten Verfahren herstellbar ist und die einen pharmazeutischen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa enthält. Bevorzugt ist diese Verabreichungsform ein transdermales therapeutisches System. Bevorzugt ist es dabei, wenn die eine Verabreichungsform in Form von mehreren individuellen Verabreichungsformen (d.h. als Charge) vorliegt, die aus einem Produktionsprozess erhältlich ist, der nach dem vorstehend geschilderten Verfahren abläuft, und in der die individuellen Verabreichungsformen einen im wesentlichen einheitlichen Wirkstoffgehalt aufweisen. „Im Wesentlichen“ bezeichnet dabei eine mögliche Abweichung des Wirkstoffgehalts von weniger als 5 Gew.-%, bevorzugt weniger als 2 Gew.-% und besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-%. „Mehrere“ individuelle Verabreichungsformen sind bevorzugt mehr als 10 und besonders bevorzugt mehr als 100.

[0041] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System umfassend eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine Substratschicht, eine wirkstoffhaltige Schicht und gegebenenfalls eine wiederabziehbare Schutzschicht, wobei die wirkstoffhaltige Schicht einen pharmazeutischen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa enthält und kein poröses Substrat umfasst.

[0042] Als poröses Substrat gelten dabei Substrate, wie Papier oder Faservliese, die per se porös sind, aber nicht Materialien, die theoretisch porös sind, weil sie einen partikulären Bestandteil enthalten, bei dessen Entfernung ein poröses Material entstehen würde. Ein poröses Material ist damit in der Lage, ein anderes Material in seine Poren aufzunehmen.

[0043] Für das beschriebene transdermale therapeutische System ist es bevorzugt, wenn der pharmazeutische Wirkstoff in Form von Nicotin oder Linalool vorliegt, oder diese zumindest Bestandteil des pharmazeutischen Wirkstoffs sind.

[0044] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Anordnung zum Auftrag eines Wirkstoffs auf ein Substrat mit Hilfe eines Tampondrucks, die eine Vorrichtung zum Tampondruck mit einem Tampon und einem Klischee umfasst, wobei die Vertiefung des Klischees zumindest anteilmäßig mit einer wirkstoffhaltigen Formulierung gefüllt ist, und wobei die Anordnung ein Substrat zur Aufnahme der wirkstoffhaltigen Formulierung vom Tampon aus der Vorrichtung aufweist. Dabei ist die Vorrichtung so angepasst, dass die Kontaktfläche des Tampons im Klischee kleiner ist als die Fläche der Vertiefung des Klischees.

[0045] Wie vorstehend bereits für das erfindungsgemäße Verfahren erläutert, kann die in Bezug auf die Kontaktfläche des Tampons im Klischee angepasste Vorrichtung so angepasst sein, dass der Tampon kleiner ist als die Fläche der Vertiefung des Klischees, es ist aber auch möglich, dass die Anpassung so erfolgt, dass die Steuerungseinrichtung des Tampons so eingestellt ist, dass der Tampon während des Verfahrens nur soweit in das Klischee eingedrückt wird, dass in Bezug auf die Kontaktfläche Klischee/Tampon ein überstehender Rest des Klischees vorliegt. In diesem Fall ist es möglich, dass der Tampon gleich groß oder sogar größer ist als das Klischee.

[0046] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Anordnung weiterhin einen Vorratsbehälter zum Vorhalten der wirkstoffhaltigen Formulierung und Mittel zum Einbringen der Formulierung in das Klischee. Zweckmäßig beinhalten diese Mittel auch Mittel zum Abstreifen von überstehenden Resten von wirkstoffhaltiger Formulierung vom Klischee, wie z.B. einen Rakel.

[0047] In Bezug auf bevorzugt in die wirkstoffhaltige Formulierung einzubeziehende pharmazeutische Wirkstoffe gelten die im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren als bevorzugt angegebenen pharmazeutische Wirkstoffe auch in der Anordnung als bevorzugt. Entsprechendes gilt für das Substrat zur Aufnahme der wirkstoffhaltigen Formulierung vom Tampon.

[0048] Demzufolge ist es für die Anordnung bevorzugt, wenn sie in der wirkstoffhaltigen Formulierung einen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa, bevorzugt in Form von Nicotin oder Linalool, enthält. Ebenso ist es bevorzugt, wenn das Substrat in der Anordnung auf seiner Oberseite kein saugfähiges Substrat aufweist.

[0049] In den **Fig. 1** und **Fig. 2** ist zur weiteren Illustration des erfindungsgemäßen Verfahrens ein Verfahren gemäß dem Stand der Technik (**Fig. 2**) und ein Verfahren gemäß der Lehre der Erfindung (**Fig. 1**) dargestellt. In beiden Verfahren wird von einem Substrat **1** und einer Vorrichtung mit einem Tampon **2** und einem Klischee **3**, das eine wirkstoffhaltige Lösung **4** in der Vertiefung des Klischees enthält, ausgegangen (**A**). Das Klischee mit der wirkstoffhaltigen Lösung wird dann unter dem Tampon in Position gebracht (**B**) und der Tampon in die Vertiefung des Klischees eingetaucht (**C**). Anschließend wird der Tampon wieder vom Klischee abgehoben und wird in seine ursprüngliche Position zurückgefahren (**D**). Der Tampon mit dem Wirkstoff wird dann auf dem Substrat zum Aufliegen gebracht (**E**) und wieder abgehoben (**F**), wobei der Wirkstoff auf das Substrat übertragen wird.

[0050] Im Folgenden soll die Erfindung anhand der folgenden Beispiele näher illustriert werden, die nicht als in irgendeiner Weise beschränkend für den Schutzzumfang aufgefasst werden sollen.

Beispiele:

[0051] Alle Beispiele werden nach der folgenden Vorschrift hergestellt:

Auf ein Laminat, bestehend aus einer zuunterst liegenden wiederablösbaren Polyethylterephthalat (PET)-Folie in 100µm Dicke, einer Hautkontaktschicht aus 98 % Polyacrylat und 2% mittelkettigen Triglyceriden (40 g/m² Flächengewicht) und einer Haftkleberschicht aus 78 % Polyacrylat, 20% basischem Polymethacrylat und 2% mittelkettigen Triglyceriden (220g/m² Flächengewicht) werden die in Tabelle 1 angegebenen Mengen nicotinischer basischer Polymethacrylatlösung (41,7% basisches Polymethacrylat, 58,3% Nicotin) mit Hilfe eines Tampondruckers aufgedruckt. Dabei wird die haftklebende Oberfläche direkt bedruckt. Anschließend wird die bedruckte haftklebende Oberfläche mit der haftklebenden Oberfläche eines Laminats aus einer Haftkleberschicht aus 78 % Polyacrylat, 20% basischem Polymethacrylat und 2% mittelkettigen Triglyceriden (110 g/m² Flächengewicht) auf einer Polyethylterephthalat(PET)-Folie in 15µm Dicke abgedeckt. Anschließend werden TTS Formate gestanzt und die TTS vereinzelt.

Tabelle 1: Vergleichsbeispiele gemäß Stand der Technik gegen Resultate gemäß der Lehre der Erfindung

Beispiel Nr.	TTS Fläche	Tampon-härte	Klischee Tiefe [µm] /Durchmesser [mm]	Durchmesser Druckbild [mm]	Masseauftrag [mg] gemäß gravimetrischer IPK
1*	10 cm ² TTS/30 mg	3 shore (spitz)	162,5/27	Nicht bestimmt, da Gewicht nicht erreicht	21,8-22,0 Gewicht nicht erreicht
2*	10 cm ² TTS / 30 mg	3 shore (spitz)	180/27	Nicht bestimmt, da Gewicht nicht erreicht	25,9 Gewicht nicht erreicht
3 ¹	10 cm ² TTS/30 mg	3 shore (spitz)	190/27	27	27,9-28,6 „trockener Gummiabdruck“ auf der Bahn sichtbar
4*	10 cm ² / 30 mg	3 shore (spitz)	190/27	Nicht bestimmt, da Gewicht nicht erreicht	27,5-27,7 „trockener Gummiabdruck“ auf der Bahn sichtbar
5*	10 cm ² /30 mg	3 shore (abgerundet)	190/27	Nicht bestimmt, da Gewicht nicht erreicht	26,8-27,0 „trockener Gummiabdruck“ auf der Bahn sichtbar viele Spritzer
6*	10 cm ² /30 mg	3 shore (spitz)	210 / 27	27	28,1-28,6 „trockener Gummiabdruck“ auf der Bahn sichtbar
7*	10 cm ² TTS/ 30 mg	9 shore (spitz)	200 / 27	27	29,0-31,1 Sehr viel überschüssige Masse auf Klischee und Schlitten
8*	10 cm ² / 30 mg	3 shore (spitz)	180 / 27	Nicht bestimmt, da Gewicht nicht erreicht	25,9 Gewicht nicht erreicht
9 ¹	10 cm ² TTS/ 30 mg	6 shore	162,5 / 32	29 - 30,0	29,3 - 30,9
10 ¹	10 cm ² TTS / 30 mg	3 shore	162,5 / 32	29 - 31,0	29,7 - 30,9
11 ¹	20 cm ² TTS / 60 mg	6 shore	175 / 49	40 - 41,5	58,0 - 61,1
12 ^{1, 2}	20 cm ² TTS / 60 mg	6 shore	175 / 49	40 - 41,5	59,0 - 60,6
13 ¹	30 cm ² TTS / 90 mg	6 shore	180 / 56	47 - 49	86,6 - 90,4
14 ^{1, 3}	30 cm ² TTS / 90 mg	6 shore	180 / 56	47 - 49	88,2 - 92,0
* = Stand der Technik; ¹ = erfindungsgemäß; ² = Wiederholung von 11; ³ = Wiederholung von 13					

[0052] Die Stand der Technik Produkte wurden gemäß den generellen Vorgaben aus der OS DE 37 27 214 und EP 0 303 025 hergestellt.

[0053] Bei den Vergleichsbeispielen 1, 2, 4, 5 und 8 wird nur ein ungenügender Masseauftrag erreicht. In den Vergleichsbeispielen 3, 6 und 7 wird ein Masseauftrag erreicht, der pharmazeutischen Ansprüchen genügt. In diesen Beispielen traten aber erhebliche Produktionsprobleme auf, weil die haftklebende Oberfläche nicht die gesamte Nicotinlösung übernimmt, die auf den Tampon übertragen wurde. Dies führt dazu, dass die Reste,

die nach dem Druckvorgang noch auf dem Tampon verbleiben, einen Überstand bilden und über die Fläche der Klischeevertiefung hinaustreten.

[0054] Dies wird durch die Geometrie, d.h. durch den im Vergleich zum Druckbild größeren Klischeedurchmesser vermieden, wie in den Beispielen 9 -14 gezeigt; in diesen wurden keine Produktionsprobleme beobachtet.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 1939437 A1 [0002]
- DE 1939437 [0004]
- DE 3629304 A1 [0008]
- EP 3145501 A1 [0008]
- DE 3727214 A1 [0010]
- EP 0303025 [0010, 0052]
- DE 3727214 [0010, 0052]
- EP 1855660 A1 [0010]

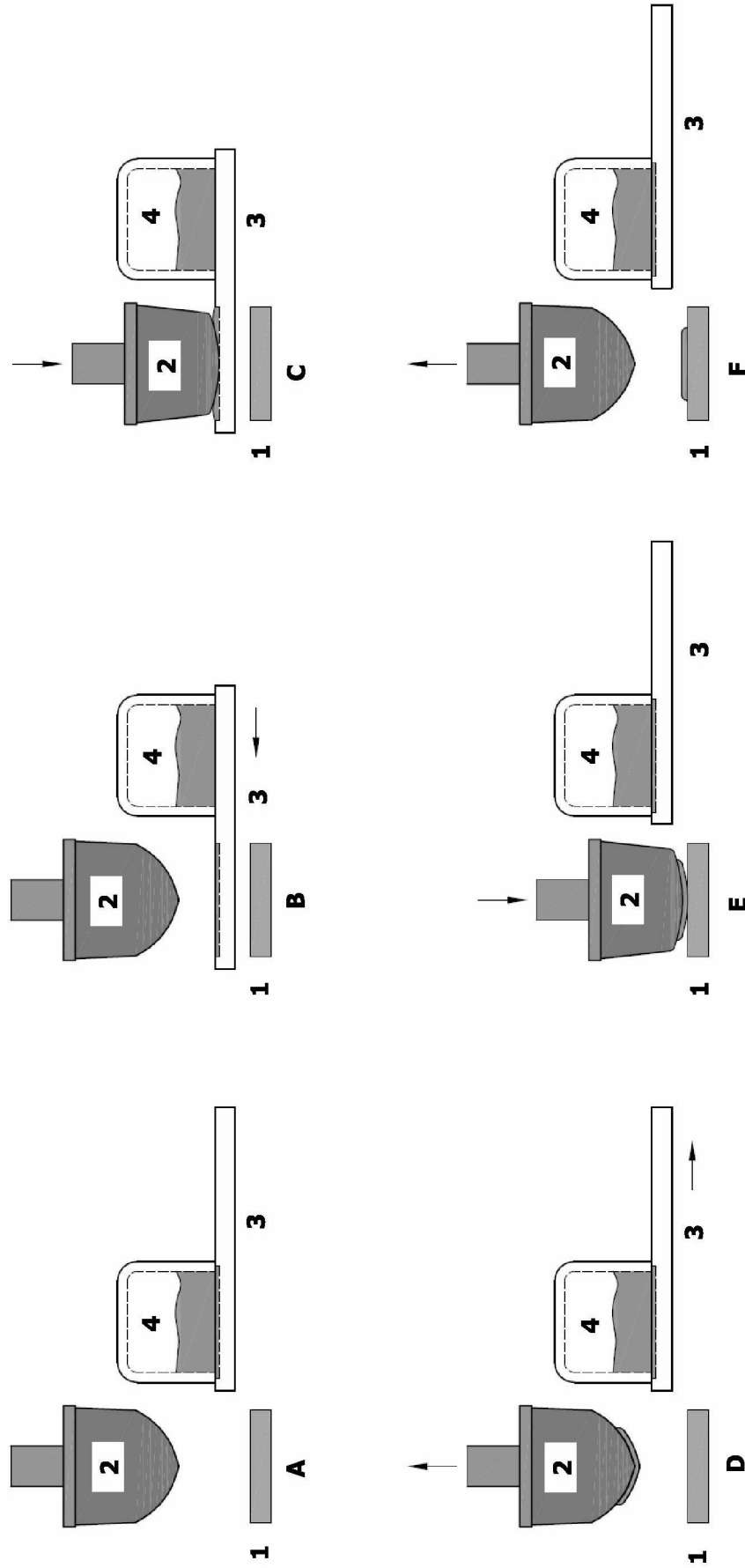
Patentansprüche

1. Tampondruckverfahren zur Herstellung einer Verabreichungsform für einen pharmazeutischen Wirkstoff, umfassend das Bereitstellen eines Substrates der Verabreichungsform und das Übertragen des Wirkstoffs mittels eines Tampons von einem Klischee auf das Substrat, wobei die Fläche der Vertiefung des Klischees größer ist als die Fläche des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat.
2. Tampondruckverfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Klischee kreisförmig ausgebildet ist und einen Durchmesser aufweist, der mindestens 5 mm, bevorzugt mindestens 10 mm und besonders bevorzugt mindestens 25 mm größer ist als der Durchmesser des wirkstoffhaltigen Aufdrucks auf das Substrat.
3. Tampondruckverfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei der Verabreichungsform um ein transdermales therapeutisches System (TTS) handelt.
4. Tampondruckverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Substrat, auf das der pharmazeutische Wirkstoff mittels eines Tampons aufgebracht wird eine obere Schicht aus Haftklebstoff, vorzugsweise aus druckempfindlichem Haftklebstoff, aufweist, auf die der Wirkstoff aufgebracht wird.
5. Tampondruckverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pharmazeutische Wirkstoff für die Übertragung auf das Substrat mit einem Haftklebstoff, vorzugsweise einem druckempfindlichen Haftklebstoff, insbesondere in Form eines Polyacrylatklebstoffs, formuliert ist.
6. Tampondruckverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pharmazeutische Wirkstoff einen Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa aufweist.
7. Tampondruckverfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pharmazeutische Wirkstoff in Form von Nicotin vorliegt.
8. Tampondruckverfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pharmazeutische Wirkstoff in Form einer Mischung von ätherischen Ölen vorliegt oder ein ätherisches Öl oder einen Ester davon beinhaltet.
9. Tampondruckverfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der aufgedruckte Wirkstoff anschließend mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abgedeckt wird.
10. Verabreichungsform für einen pharmazeutischen Wirkstoff, bevorzugt in Form eines transdermalen therapeutischen Systems, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 herstellbar ist und dass sie einen pharmazeutischen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa enthält.
11. Transdermales therapeutisches System umfassend eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine Substratschicht, eine wirkstoffhaltige Schicht und gegebenenfalls eine wiederabziehbare Schutzschicht, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wirkstoffhaltige Schicht einen pharmazeutischen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa enthält und kein poröses Substrat umfasst.
12. Anordnung zum Auftrag eines Wirkstoffs auf ein Substrat mit Hilfe eines Tampondrucks, umfassend eine Vorrichtung mit einem Tampon und einem Klischee, wobei das Klischee zumindest anteilmäßig mit einer wirkstoffhaltigen Formulierung gefüllt ist, und ein Substrat zur Aufnahme der wirkstoffhaltigen Formulierung vom Tampon aus der Vorrichtung, wobei die Vorrichtung so angepasst ist, dass die Kontaktfläche des Tampons im Klischee kleiner ist als die Fläche des Klischees.
13. Anordnung nach Anspruch 12, umfassend einen Vorratsbehälter zum Vorhalten der wirkstoffhaltigen Formulierung und Mittel zum Einbringen der Formulierung in das Klischee.
14. Anordnung nach Anspruch 12 oder 13, wobei die wirkstoffhaltige Formulierung einen Wirkstoff mit einem Siedepunkt von maximal 250°C bei einem Druck von 101,3 kPa, bevorzugt in Form von Nicotin, enthält.

Es folgen 2 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1



20

Figur 2

