



(10) **DE 101 41 652 B4** 2011.04.07

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **101 41 652.0**
(22) Anmeldetag: **24.08.2001**
(43) Offenlegungstag: **13.03.2003**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **07.04.2011**

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

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE**

(72) Erfinder:
**Klein, Robert-Peter, 56567 Neuwied, DE; Hille,
Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Theobald,
Frank, Dr., 53498 Bad Breisig, DE**

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

DE	43 01 783	C1
DE	100 32 537	A1
DE	44 03 487	A1
DE	43 10 012	A1
DE	39 33 460	A1

US	59 28 666	A
US	56 14 210	A
US	55 54 381	A
EP	06 95 177	B1
EP	06 14 356	B1
EP	08 13 865	A1
EP	06 61 046	A2
EP	04 55 458	A2
WO	93/10 722	A1
WO	91/03 219	A1
WO	02/24 157	A2
JP	02-2 55 611	A

**Datenblatt National Starch & Chemical
(Transdermal Grade Pressure Sensitive
Adhesives)**

(54) Bezeichnung: **Transdermales therapeutisches System auf der Basis von Polyacrylat-Haftklebern ohne funktionelle Gruppen und seine Verwendung**

(57) Hauptanspruch: Transdermales therapeutisches System umfassend eine Rückschicht, eine Schutzschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymermatrix, wobei der Wirkstoff ein Steroid-Hormon oder eine Kombination von Steroid-Hormonen ist, und wobei die Polymermatrix ein haftklebendes Polyacrylat, das im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen ist, als Basispolymer enthält, das ein Homopolymer, Copolymer oder Block-Copolymer ist und durch Polymerisation eines Monomergemisches erhältlich ist, wobei das zur Herstellung des Polyacrylats verwendete Monomergemisch

a. ein Monomer oder eine Mischung von Monomeren aus der Gruppe der Ester der Acryl- und/oder der Methacrylsäure, die lineare, verzweigte oder cyclische aliphatische C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionellen Gruppen tragen, ist und

b. Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und/oder 3-Hydroxypropylmethacrylat in einem Gesamtanteil unterhalb von 2 Gew.-% enthält.

Beschreibung

[0001] Bei transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) handelt es sich um flächenförmige, schichtweise aufgebaute pharmazeutische Produkte, bei denen ein oder mehrere Wirkstoffe mit oder ohne Hilfsstoffe (z. B. Penetrationsbeschleuniger) in eine ggf. haftklebende Polymermatrix eingebettet sind. In der Regel wird diese Polymermatrix hergestellt, indem eine Trägerfolie mit der den Wirkstoff enthaltende Polymermasse beschichtet und anschließend mit einer Abdeckfolie versehen wird, welche auch während der Applikation des transdermalen therapeutischen Systems auf der Haut verbleibt. Die Trägerfolie dient als Schutzschicht für die Polymermatrix während der Dauer der Lagerung und gegebenenfalls als Applikationshilfe für die spätere Anwendung des transdermalen therapeutischen Systems.

[0002] Transdermale therapeutische Systeme ermöglichen eine kontinuierliche Wirkstoffzufuhr über den gesamten Applikationszeitraum. Sie sind daher bezüglich ihrer Konzentrations-Zeit-Profile vergleichbar mit Dauertropfinfusionen. Zahlreiche transdermale therapeutische Systeme mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen befinden sich heute auf dem Arzneimittelmarkt. Eines der wichtigsten Indikationsgebiete für transdermale therapeutische Systeme ist die Hormonsubstitutionstherapie, insbesondere bei Frauen in der Menopause. In den frühen Jahren der transdermalen Hormonsubstitutionstherapie wurden hierfür vor allem estrogenhaltige Monopräparate eingesetzt. Neuerdings werden jedoch transdermale therapeutische Systeme angeboten, die eine Kombination von Estrogenen (z. B. 17 β -Estradiol) und Gestagenen (z. B. Norethisteron) enthalten. Testosteron, das männliche Sexualhormon gehört ebenfalls zur Gruppe der Steroidhormone, die im Rahmen einer Hormonsubstitutionstherapie Verwendung finden, insbesondere bei der Behandlung des Hypogonadismus.

[0003] Eine Reihe von kommerziell erhältlichen transdermalen therapeutischen Systemen sind als sogenannte Matrixsysteme konstruiert. Hierbei handelt es sich um Systeme, bei denen die haftklebend oder nicht-haftklebend ausgerüstete Polymermatrix den Wirkstoff in gelöster oder suspendierter Form enthält. Die Polymermatrix besteht dabei meistens aus Haftklebern auf der Basis von Polyacrylaten.

[0004] Die dabei verwendeten Polyacrylate werden aus Monomeren (Acrylsäure und Methacrylsäure sowie jeweils deren Ester, ggf. mit Vinylacetat) hergestellt, welche funktionelle Gruppen enthalten. Diese funktionellen Gruppen können die Polymerisation der eingesetzten Monomere unverändert überstehen und beeinflussen die Eigenschaften des entstehenden Polyacrylats – insbesondere die Klebrigkeit („tackiness“) und das Haftvermögen – entscheidend.

[0005] So sind aus EP 0 614 356 B1 Kleberformulierungen auf Polyacrylatbasis bekannt, bei denen der Anteil der Summe von Acrylsäure, Glycidylmethacrylat und Hydroxyethylacrylat zwischen 4,8 und 5,5 Gew.-% beträgt (vergl. Tab. 3 dieses Dokuments). Dieses Dokument offenbart weiterhin Kleber aus Monomerezusammensetzungen, die 2–8% Acrylsäure und 0,5–3% Hydroxyethylacrylat enthalten. Der Anteil der Monomere, die im Merkmal b) aufgeführt sind, beträgt in der Summe somit mindestens 2,5%.

[0006] DE 100 32 537 A1 offenbart Haftkleber aus Monomerengemischen, die Acrylsäure in bestimmten Verhältnissen zu anderen Monomeren (Methylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat) vorhanden ist. Man kann daraus Anteile zwischen 10 und 20% Acrylsäure ableiten.

[0007] WO 91/03219 A1 offenbart einen Haftkleber mit 3% Acrylsäure (Morstik 607) bzw. Kleber vom Typ Gelva, die mindestens 28% Vinylacetat enthalten.

[0008] EP 0 455 458 A2 offenbart einen Haftkleber aus einer Mischung von Isooctylacrylat und Acrylsäure in einem Gewichtsverhältnis von 92:8 bis 97:3.

[0009] US 5,614,201 A offenbart ein Copolymer aus „A-Monomeren“ (= Acrylate ohne funktionelle Gruppen) und „ethylenisch ungesättigten B-Monomeren“. Letztere umfassen Carbonsäuren und Acrylate mit Hydroxylgruppen, die einen Anteil von 5–55% ausmachen.

[0010] US 5,554,381 A offenbart mehrere kommerziell erhältliche Haftkleber aus Copolymeren von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure, Methacrylat und/oder hydroxylgruppenhaltigen Monomeren, bei denen die Summe von Acrylsäure und/oder hydroxylgruppenhaltigen Monomeren mindestens 3% beträgt.

[0011] JP 02-255611 AA offenbart ein haftklebendes Pflaster mit einer basischen Substanz als Wirkstoff in einem Alkyl(meth)acrylat ohne funktionelle Gruppen. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Verwendung eines

Copolymeren auf Acrylatbasis mit Hydroxyl- und Carboxylgruppen eine verzögerte Freisetzung des basischen Wirkstoffs für einen verlängerten Zeitraum erzielt werden kann.

[0012] WO 02/24157 A2 offenbart Haftkleber, die 2–50% eines nicht-zyklischen, stickstoffhaltigen Monomers im Monomerengemisch enthalten.

[0013] Der Fachmann unterscheidet Polyacrylate mit -OH-Gruppen (Hydroxylgruppen) und solche mit -COOH-Gruppen (Carboxylgruppen) als funktionellen Gruppen. Zur den hydroxylgruppenhaltigen Polyacrylaten zählt beispielsweise Durotak 2287, zu den carboxylgruppenhaltigen Polyacrylaten beispielsweise Durotak 2051, die beide von der Fa. National Starch hergestellt werden. Diese Polyacrylate haben sich als stabile und gut verträgliche haftklebende Polymere für die Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen, die Steroidhormone als Wirkstoffe enthalten, erwiesen.

[0014] Nachteilig bei den transdermalen therapeutischen Systemen, deren Polymermatrices Polyacrylate enthalten, welche die genannten funktionellen Gruppen (Hydroxylgruppe, Carboxylgruppe) enthalten, ist die geringe Wirkstoffausnutzung. Dies ist insbesondere bei hormonhaltigen transdermalen therapeutischen Systemen zu beobachten. Dabei ist unter einer geringen Wirkstoffausnutzung zu verstehen, dass nach Ablauf der vorgesehenen Applikationsdauer des transdermalen therapeutischen Systems eine im Vergleich zur der vor Beginn der Verabreichung dieses transdermalen therapeutischen Systems darin enthaltenen Gesamtmenge des Wirkstoffs eine relativ große Menge des Wirkstoffs ungenutzt im „verbrauchten“ transdermalen therapeutischen System zurückbleibt.

[0015] Da zum Teil sehr teure Wirkstoffe in transdermalen therapeutischen Systemen eingesetzt werden, ist die geringe Wirkstoffausnutzung aus ökonomischen und aus ökologischen Gesichtspunkten unerwünscht. Schließlich kann bei in höherer Konzentration toxisch wirkenden pharmazeutischen Wirkstoffen ein hoher Restgehalt auch ein gewisses Gefährdungspotential für eine missbräuchliche Einnahme einer höheren Dosis darstellen.

[0016] Erfindungsgemäß wird dieser Nachteil durch ein transdermales therapeutisches System gelöst, das als Basispolymer für die Polymermatrix ein haftklebendes Polyacrylat enthält, welches einen extrem reduzierten Anteil von Hydroxylgruppen und/oder Carboxylgruppen enthält, so dass dieses als „im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen“ bezeichnet werden kann. Dies ist umso überraschender, da in den Fachkreisen das Vorhandensein von funktionellen Gruppen, insbesondere Hydroxylgruppen und/oder Carboxylgruppen in den Polyacrylaten als Voraussetzung für eine gute Kohäsion und/oder Adhäsion der Polymermatrix betrachtet wird.

[0017] Als Polyacrylate, welche erfindungsgemäß „im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen“ sind, kommen Polymere (Copolymere und Block-Copolymere) auf Basis von Acrylsäureestern und/oder Methacrylsäureestern in Frage.

[0018] Als Monomere zur Herstellung des erfindungsgemäßen Polyacrylats kommen dabei insbesondere n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Ethylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Ethylmethacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, tert.-Butylacrylat, sec.-Butylacrylat, tert.-Butylmethacrylat, Cyclohexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Isobornylmethacrylat, Isobutylmethacrylat, Isopropylacrylat, Isopropylmethacrylat und Mischungen dieser Monomere in Frage. Es handelt sich bei diesen Monomeren um Ester der Acryl- bzw. Methacrylsäure, die lineare, verzweigte oder cyclische aliphatische C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen tragen.

[0019] Auch kann Vinylacetat als Co-Monomer zusammen mit mindestens einem dieser Monomere zur Herstellung des Polyacrylats verwendet werden. Der Anteil des Vinylacetats in dem zur Herstellung des Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch sollte unterhalb von 20 Gew.-%, vorzugsweise unterhalb von 5 Gew.-% liegen. Besonders bevorzugt ist ein Vinylacetatgehalt unterhalb von 1,5 Gew.-%.

[0020] Unter den Estern der Acrylsäure bzw. Methacrylsäure, welche funktionelle Gruppen tragen und in dem zur Herstellung des Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch enthalten sein können, sind in erster Linie hydroxylgruppenhaltige Ester zu verstehen, also 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und 3-Hydroxypropylmethacrylat. Aber auch Stoffe wie Acrylnitril, Methacrylnitril, Acrylamid, Dimethylaminoethylacrylat etc. können im Sinne dieser Beschreibung als „Ester der Acrylsäure bzw. Methacrylsäure mit funktionellen Gruppen“ betrachtet werden.

[0021] Allerdings ist der Anteil der Summe von Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und/oder 3-Hydroxypropylmethacrylat im dem zur Herstellung des Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch unterhalb von 2 Gew.-%, vorzugsweise unterhalb von 1,5 Gew.-% und besonders bevorzugt unterhalb von 0,2 Gew.-%.

[0022] Unter „im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen“ ist im Sinne der vorliegenden Beschreibung also zu verstehen, dass der Gesamtanteil von Acrylsäure, Methacrylsäure und Estern der Acrylsäure bzw. Methacrylsäure, welche funktionelle Gruppen tragen (insbesondere die hydroxylgruppenhaltigen Ester), im Polyacrylat unterhalb von 2 Gew.-%, vorzugsweise unterhalb von 1,5 Gew.-% liegt. In einer besonderen Ausführungsform liegt der Gesamtanteil dieser Monomere unterhalb von 0,2 Gew.-%.

[0023] Die Monomerengemische können auf verschiedene Art polymerisiert werden, z. B. ionisch, radikalisch, lichtinduziert etc., gegebenenfalls unter Verwendung von Vernetzern wie z. B. Aluminiumacetylacetonat, Allylglycidylether und/oder Glycidylmethacrylat (die – sofern vorhanden – in einem Anteil unterhalb von 0,5 Gew.-% im Monomerengemisch enthalten sind) und gegebenenfalls auch unter Verwendung von Hilfsstoffen wie Antioxidantien, Stabilisatoren und/oder Alkylmercaptanen (die – sofern vorhanden – in einem Anteil unterhalb von 0,1 Gew.-% im Monomerengemisch enthalten sind). Es können Wasser, ggf. zusammen mit Emulgatoren oder organische Lösungsmittel als Reaktionsmedium verwendet werden.

[0024] Haftkleber auf Basis von Polyacrylaten, die nach unserer Ansicht unter diese Definition von „im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen“ fallen, sind der Elite-Kleber der Fa. National Starch sowie GMS 3083 der Fa. Solutia.

[0025] In einer besonders einfachen Ausführungsform besteht die Polymermatrix ausschließlich aus dem Wirkstoff und dem erfindungsgemäßen Polyacrylat. Es sind aber auch Ausführungsformen möglich, bei denen eine Mischung eines Polyacrylats ohne funktionelle Gruppe mit einem Polyacrylat mit funktionellen Gruppen verwendet wird.

[0026] Als Wirkstoffe kommen insbesondere Steroidhormone und deren Kombinationen in Frage. Hierzu zählen:

Androgene wie z. B. Boldenon, Fluoxymesteron, Mestanolon, Mesterolone, Methandrostenolon, 17-Methyltestosteron, 17 α -Methyltestosteron-3-cyclopentyläther, Norethandrolon, Normethandron, Oxandrolon, Oxymetholon, Prasteron, Stanolon, Stanozolol, Testosteron, Testosteron-17-chloral Halbacetat, Testosteron 17 β -cypionat, Testosteronenanthat, Testosteronnicotinat, Testosteronphenylacetat, Testosteronpropionat, Tiomesterone,

Estrogene wie z. B. Benzestrol, Boparöestrol, Chlorotrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, Diethylstilbestrol-dipropionat, Dimestrol, Fosfestrol, Hexestrol, Methallenestrol, Methestrol, Colpormon, Equilenin, Equilin, konjugierte estrogene Hormone, Estrogenester, Estropipat, 17 β -Estradiol, Estradiol, Estradiolbenzoat, Estradiol-17 β -cypionat, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Mestranol, Moxestrol, Mytatrienediol, Polyestradiolphosphat, Quinestradol, Quinestrol,

Gestagene wie z. B. Allylestrenol, Anageston, Chlormadinonacetat, Delmadinonacetat, Demegeston, Desogestrel, Dimethisteron, Dydrogesteron, Ethinylestrenol, Ethisteron, Ethynodiol, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gestoden, Gestonoroncaproat, Haloprogesterone, 17-Hydroxy-16-methylenprogesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron, 17 α -Hydroxygesteroncaproat, Levonorgestrel, Lynestrenol, Medrogeston, Medroxyprogesteron, Megestrolacetat, Melengestrol, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Norgesteron, Norgestimate, Norgestrel, Norgestrienon, 19-Norprogesteron, Norvinisteron, Pentageston, Progesteron, Promegeston, Quingestron, Trengeston,

Beispiel

[0027] Es wurden vier transdermale therapeutische Systeme (Formulierungen Nr. 1 bis 4) hergestellt, die als Wirkstoffe 17 β -Estradiol bzw. Testosteron in der Polymermatrix enthielten. Als Rückschicht wurde eine Polyethylenterephthalat-Folie verwendet, das Flächengewicht der Polymermatrix betrug 100 g/m². (Die Dicke der Polymermatrix kann vorzugsweise zwischen 15 bis 30 μ m betragen.)

[0028] Zum Vergleich des Verhaltens hinsichtlich der Wirkstoffausnutzung wurde einerseits für die Polymermatrix Durotak 2287 als haftklebendes Polyacrylat mit funktioneller Gruppe eingesetzt, während in den erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systemen der Kleber GMS 3083 der Fa. Solutia als ein im Sinne dieser Beschreibung haftklebendes Polyacrylat ohne funktionelle Gruppe Verwendung fand.

[0029] In den Tabellen 1 und 2 sind die kumulierten Wirkstoffmengen für die jeweiligen Polymermatrices dargestellt, welche in einer Franz'schen Zelle, die mit einer EVA-Membran ausgerüstet war, gemessen wurden.

Tabelle 1: Freisetungsverhalten aus estradiolhaltigen Polymermatrices

Nr.	Inhaltsstoffe	%-Gehalt	Kumulierte Wirkstoffmenge in $[\mu\text{g}/\text{cm}^2]$ (nach 3 Tagen)
1	17 β -Estradiol Durotak 2287	1,00 99,00	170,3
2	17 β -Estradiol GMS 3083	1,00 99,00	240,6

Tabelle 2: Freisetzung aus testosteronhaltigen Polymermatrices

Nr.	Inhaltsstoffe	%-Gehalt	Kumulierte Wirkstoffmenge in $[\mu\text{g}/\text{cm}^2]$ (nach 3 Tagen)
3	Testosteron Durotak 2287	2,00 98,00	575,3
4	Testosteron GMS 3083	2,00 98,00	675,5

[0030] Die Wirkstoffausnutzung ergibt sich aus der Kumulierten Wirkstoffmenge dividiert durch die im TTS enthaltene Wirkstoffmenge.

[0031] Wie man sieht, konnte im Falle des Estradiols durch Verwendung des Polyacrylatklebers ohne funktionelle Gruppen eine 40%-ig bessere Wirkstoffausnutzung, im Falle des Testosterons eine 17%-ig bessere Wirkstoffausnutzung erzielt werden. Mit anderen Worten: Der kumulative Flux liegt um den Faktor 40% bzw. 17% höher. So kann bei gleicher Wirkstoffbeladung eine bessere Wirkstoffausnutzung erzielt werden.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System umfassend eine Rückschicht, eine Schutzschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymermatrix, wobei der Wirkstoff ein Steroid-Hormon oder eine Kombination von Steroid-Hormonen ist, und wobei die Polymermatrix ein haftklebendes Polyacrylat, das im wesentlichen frei von funktionellen Gruppen ist, als Basispolymer enthält, das ein Homopolymer, Copolymer oder Block-Copolymer ist und durch Polymerisation eines Monomerengemisches erhältlich ist, wobei das zur Herstellung des Polyacrylats verwendete Monomerengemisch

a. ein Monomer oder eine Mischung von Monomeren aus der Gruppe der Ester der Acryl- und/oder der Methacrylsäure, die lineare, verzweigte oder cyclische aliphatische C_1 - C_{12} -Substituenten ohne sonstige funktionellen Gruppen tragen, ist und

b. Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und/oder 3-Hydroxypropylmethacrylat in einem Gesamtanteil unterhalb von 2 Gew.-% enthält.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Monomerengemisch Vinylacetat in einem Anteil unterhalb von 20 Gew.-% enthält.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Monomerengemisch Vernetzer in einem Anteil unterhalb von 0,5 Gew.-% enthält.

4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Monomerengemisch Hilfsstoffe aus der Gruppe der Antioxidantien, Stabilisatoren und/oder Alkylmercaptanen in einem Anteil unterhalb von 0,1 Gew.-% enthält.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerisation des Monomerengemisches ionisch, radikalisch oder lichtinduziert, in Wasser, welches Emulgatoren enthalten kann oder in organischen Lösungsmitteln als Reaktionsmedium erfolgt.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Monomergemisch Vinylacetat in einem Anteil unterhalb von 5 Gew.-% enthält.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass im Monomergemisch als Vernetzer Aluminiumacetylacetonat, Allylglycidylether und/oder Glycidylmethacrylat verwendet wird.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe der Ester der Acryl- und/oder der Methacrylsäure, die lineare, verzweigte und/oder cyclische aliphatische C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen tragen, aus n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Ethylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Ethylmethacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, tert.-Butylacrylat, sec.-Butylacrylat, tert.-Butylmethacrylat, Cyclohexylmethacrylat, 2-Ethyl hexylmethacrylat, Isobornylmethacrylat, Isobutylmethacrylat, Isopropylacrylat und Isopropylmethacrylat besteht.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Steroid-Hormon aus der Gruppe der Estrogene, der Gestagene und der Androgene, vorzugsweise 17 β -Estradiol, Ethinylestradiol, Estradiolacetat, Levonorgestrel, Norethindron, Norethindronacetat oder Testosteron ist.

10. Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems nach Anspruch 9 zur Behandlung des Hypogonadismus, zur Hormonsubstitutionstherapie oder zur Kontrazeption.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen