



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336108

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

**A61K 9/70 (2006.01)**

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

## Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20054321	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.02.04 PCT/EP2004/01052
(22)	Inng.dag	2005.09.20	(85)	Videreføringsdag	2005.09.20
(24)	Løpedag	2004.02.04	(30)	Prioritet	2003.02.21, EP, 03003888 2003.02.25, EP, 03004061
(41)	Alm.tilgj	2005.09.20			
(45)	Meddelt	2015.05.18			
(73)	Innehaver	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, DE-40789 MONHEIM, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Jan-Peter Ingwersen, Im Amseltal 10, DE-13465 BERLIN, Tyskland Jochen Schumacher, Im Krautgarten 13, DE-07751 BUCHA, Tyskland Manfred Süsse, Dorfstrasse 6, DE-07381 LANGENORLA, Tyskland Michael Dittgen, Heidenberg 35, DE-99510 APOLDA, Tyskland Stephan Mletzko, Sportsforumstrasse 1, DE-14053 BERLIN, Tyskland Thomas Langguth, Am Goethepark 2B, DE-07751 JENA, Tyskland Dirk Schenk, Ostenerfeldweg 5A, DE-83623 DIETRAMSZELL, Tyskland Hubert Kaffl, Hagnberg 1, DE-83730 FISCHBACHAU, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Transdermalt terapeutisk system (TTS) bestående av et baksidelag, av minst én aktiv bestanddel-inneholdende matriks og eventuelt av et avtakbart ark, og som omfatter et UV-absorpsjonsmiddel.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	DE 10053375 C			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører et UV-stabilt, transdermalt terapeutisk system (TTS) bestående av et baksidelag, minst én matriks som inneholder et aktivt stoff, og eventuelt en fjernbar film og et UV-strålingsabsorpsjonsmiddel. Et klebelag inneholdende UV-strålingsabsorpsjonsmidlet er innordnet mellom baksidelaget og matriksen som inneholder et aktivt stoff, som er lengst mulig borte fra en overflate, et skillelag er innordnet mellom klebelaget som inneholder UV-strålingsabsorpsjonsmidlet, og matriksen som inneholder et aktivt stoff, som er så fjernt som mulig fra overflaten som er ugjennomtrengelig for det aktive stoff og UV-strålingsabsorpsjonsmidlet. Det oppfinneriske transdermale terapeutisk system oppviser en høy stabilitet og er fri for ulemper ved eksisterende TTS som inneholder et lysfølsomt stoff.

Oppfinnelsen vedrører et nytt, UV-stabilt transdermalt terapeutisk system (TTS) som består av et baksidelag, av minst én matriks som inneholder aktiv bestanddel, og eventuelt av et avtakbart lag, og som omfatter et UV-absorpsjonsmiddel, idet minst ett UV-absorpsjonsmiddelholdig klebelag er tilveiebrakt mellom baksidelaget og matriksen som inneholder aktiv bestanddel, som er lengst bort fra hudoverflaten, og minst ett skillelag som er ugjennomtrengelig for aktiv bestanddel og ugjennomtrengelig for UV-absorpsjonsmidlet som er til stede mellom klebelaget som inneholder UV-absorpsjonsmidlet, og matriksen som inneholder den aktive bestanddel, som er lengst borte fra hudoverflaten.

Det er kjent forsøk på å anvende lysfølsomme aktive bestanddeler som absorberer UV-A- og UV-B-stråler, og som normalt finnes i solkremer som beskrevet av Briscart & Plaizier-Vercammen (Proc. 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/ APV, 1998, 1231-1232). I tillegg er det kjent å beskytte transdermale terapeutiske systemer tilveiebrakt med lysfølsomme aktive bestanddeler ved hjelp av visuelt synlige, aluminiserte eller lakkbelagte dekkark som baksidelag i TTS. I DE-A1-19912623 beskrives en fremgangsmåte for beskyttelse av terapeutiske preparater, systemer eller bestanddeler derav, hvor intensjonen er å oppnå beskyttelse, spesifikk i hvert tilfelle, mot nedbrytning ved hjelp av skadelige faktorer, slik som atmosfærisk oksygen, vann og/eller lys. Lysbeskyttende stoffer som absorberer eller reflekterer elektromagnetiske bølger brukes, idet det anvendes absorberende eller reflekterende midler hvis absorpsjons- eller refleksjonsspektrum dekker bølgelengdeområdet som er ansvarlig for ustabiliteten til det lysfølsomme materialet eller dets bestanddeler. Fargede plastark brukes bl.a. som dekkark i dette tilfellet, vist ved hjelp av eksemplet 1,4-dihydropyridinderivatet lacidipin. Fargingen av svært fleksible plastark viser seg å være vanskelig og gir ikke pålitelig beskyttelse mot lys på grunn av sprekker som ofte oppstår i det fargede laget i plastarket. Videre beskrives det i DE-C1-10053375 transdermale terapeutiske systemer (TTS) som består av en polymermatriks som inneholder aktiv bestanddel, og et baksidelag, idet polymermatriksen og baksidelaget er fast forbundet og danner et laminat, og både polymermatriksen og baksidelaget inneholder et fargeløst stoff som absorberer i UV-området, og som ikke har noen intrinsisk farmakologisk effekt. Denne løsningen er ufordelaktig

- ved at interaksjonen mellom det fargeløse stoff som absorberer i UV-området, og den aktive bestanddel i polymermatriksen i noen tilfeller resulterer i en uønsket innflytelse på stabiliteten til TTS-et,
- ved at den faste forbindelse mellom polymermatriks og baksidelag som er permeabel for aktiv bestanddel, kan resultere i omfattende uakseptabel diffusjon av aktiv bestanddel fra polymermatriksen og inn i baksidelaget, hovedsakelig i tilfellet med baksidelag sammensatt av polypropylen, polyetylen eller polyuretan, og til sist kan komme ut eller krystallisere ut på oversiden av baksidelaget/dekkarket,
- ved at hudirritasjon kan forårsakes gjennom direkte kontakt mellom huden og stoffene som absorberer i UV-området, og som er til stede i baksidelaget/dekkarket.

Den japanske patentsøknaden 09-072295 publisert som JP 10-265371 omtaler transkutant absorpsjonsplaster med ultrafiolett-absorpsjonsmiddel.

Det er derfor et formål ved oppfinnelsen å tilveiebringe et farmasøytisk preparat som er forsynt med en lysfølsom aktiv bestanddel, og som skal administreres transdermalt, og som oppnår høy stabilitet uten de ovenfor nevnte ulemper.

Foreliggende oppfinnelse gjelder et transdermalt terapeutisk system (TTS) bestående av et baksidelag, av minst én matriks som inneholder aktiv bestanddel, og eventuelt av et avtakbart ark, og som omfatter et UV-absorpsjonsmiddel, kjennetegnet ved at minst ett UV-absorpsjonsmiddelholdig klebelag er tilveiebrakt mellom baksidelaget og matriksen som inneholder den aktive bestanddel, som er lengst borte fra hudoverflaten, og minst ett skillelag som er ugjennomtrengelig for aktiv bestanddel, og ugjennomtrengelig for UV-absorpsjonsmidlet som er til stede mellom klebelaget som inneholder UV-absorpsjonsmidlet, og matriksen som inneholder aktiv bestanddel, som er lengst borte fra hudoverflaten, og hvor skillelaget har en lagtykkelse fra 4 til 10  $\mu\text{m}$ ,

Rekkefølgen av lag i det transdermale terapeutiske system når man starter fra den siden som vender bort fra huden, kan ifølge oppfinnelsen være baksidelag, UV-absorpsjonsholdig klebelag, skillelag og til sist en én- eller tolags, aktiv bestanddelholdig matriks hvis trykkfølsomme klebeoverflate er tildekket ved hjelp av et avtakbart beskyttelsesark. Skillelaget i det transdermale terapeutiske system kan dessuten ifølge oppfinnelsen ha en lagtykkelse fra 4 til 23  $\mu\text{m}$ , fortrinnsvis fra 4 til 10  $\mu\text{m}$ , og bestå av en sperrepolymer. Egnede sperrepolymerer er polyetylentereftalat, polyakrylonitril, polyvinylklorid, polyvinylidenklorid eller dets kopolymerer eller kolaminater. Matriksen i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan utformes til å være selvklebende og ikke ha noen membran som kontrollerer frigivelsen av aktiv bestanddel, og består hovedsakelig av polymerer valgt fra gruppen bestående av polyisobutylene, polybuten, polyakrylat, polydimetylsiloksan, styren/isopren-blokk-kopolymer eller polyisopren. Vekten pr. matriksens arealenhet kan ifølge oppfinnelsen være fra 30 til 150  $\text{g}/\text{m}^2$ , fortrinnsvis 50 til 120  $\text{g}/\text{m}^2$ , særlig foretrukket ca. 100  $\text{g}/\text{m}^2$ .

Baksidelaget i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan være et gjennomsiktig ark fra gruppen bestående av polypropylen, polyetylen, polyuretan, polyester, etylen/vinylacetat-kopolymer eller polyetylentereftalat, eller blandinger derav og kan være permeabelt for aktiv bestanddel.

UV-absorpsjonsmidlet i klebelaget i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan dessuten være til stede i oppløst form ved en konsentrasjon på 0,5 til 10 % (M/M), fortrinnsvis 1,0 til 5,0 % (M/M), særlig foretrukket 2,0 til 4,0 % (M/M), og klebelaget kan være utformet til å være selvklebende og består hovedsakelig av polymerer valgt fra gruppen bestående av polyisobutylene, polybuten, polyakrylat, polydimetylsiloksan, styren/isopren-blokk-kopolymer eller polyisopren. Klebelaget kan dessuten ha en vekt pr. arealenhet fra 5 til 50  $\text{g}/\text{m}^2$ , fortrinnsvis 20 til 30  $\text{g}/\text{m}^2$ .

Klebelaget i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan også utelukkende ha UV-absorpsjonsmidlet eller -midlene, idet det er mulig for det sistnevnte å være fargeløst eller gulaktig.

Klebelaget i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan dessuten ha et UV-absorpsjonsmiddelinnhold sammensatt av en blanding av to eller flere stoffer som absorberer i UV-området, idet det er mulig å velge ut UV-absorpsjonsmidlet eller -midlene fra gruppen bestående av p-aminobenzosyre, aminobenzosyrederivat, fortrinnsvis 2-etylheksyl-4-dimetylaminobenzoat og/eller polyetoksyetyl-4-bis(polyetoksy)aminobenzoat, kanelsyre, kanelsyrederivater, fortrinnsvis isoamyl-4-metoksy-cinnamat og/eller 2-etylheksyl-4-metoksy-cinnamat, 3-benzylidenbornan-2-on, benzylidenbornan-2-on-derivater, fortrinnsvis 3-(4')-metylbenzylidenbornan-2-on, 3-(4-sulfon)benzylidenbornan-2-on og/eller 3-(4'-trimetylammonium)benzylidenbornan-2-on-metylsulfat, salisylsyrederivat, fortrinnsvis 4-isopropylbenzylsalisylat, 2-etylheksylsalisylat og/eller 3,3,5-trimetylsykloheksylsalisylat, benzotriazol, fortrinnsvis 2-(5-klor-2H-benzotriazol-2-yl)-6-(1,1-dimetyyletyl)-4-metylfenol, 2,4,6'-trianilin-p-(karbo-2'-etylheksyl-1'-oksy)-1,3,5-triazin, 3-imidazol-4-ylakrylsyre, 3-imidazol-4-yl-3-imidazol-4-ylakrylsyreester, 2-fenylbenzimidazol-5-sulfonsyre og/eller dens K-, Na- og trietanolamin- (=TEA-)salter, 2-cyano-3,3-difenyllakrylsyre, tereftaloilylidendikamfersulfonsyre, butylmetoksydibenzoylmetan, benzofenon og/eller benzofenonderivater, fortrinnsvis benzofenon-3 og/eller benzofenon-4. UV-absorpsjonsmidlet eller -midlene kan dessuten være fargeløse eller gulaktige. En ytterligere mulighet er det at det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen kan være gjennom-

siktig eller svakt opak.

Den aktive farmasøytiske bestanddel som virker i det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen, kan være minst ett hormon og være progestogen(er), fortrinnsvis gestoden eller levonorgestrel.

Det transdermale terapeutiske system ifølge oppfinnelsen har de følgende fordeler frem for konvensjonelle systemer med innhold av lysfølsom aktiv bestanddel:

- Det er mulig ved å variere tykkelsen til laget som inneholder UV-absorpsjonsmidlet eller konsentrasjonen av UV-absorpsjonsmidlet deri å regulere nøyaktig den ønskede UV-beskyttelse. Dette er en betydelig fordel i forhold til bruken av konvensjonelt TTS med inkorporert UV-beskyttelse.
- Kontakt mellom UV-absorpsjonsmiddel og den aktive bestanddel eller de aktive bestanddeler i den aktiv bestanddelholdige matriks er utelukket, slik at verken UV-absorpsjonsmidlet eller dets nedbrytningsprodukter som kan oppstå under påvirkning av lys, kan reagere med den aktive bestanddel eller de aktive bestanddeler.
- Dersom et dekkark som er gjennomtrengelig for aktiv bestanddel brukes, kan diffusjon av aktiv bestanddel etter lagring av systemet nå uakseptabelt høye nivåer, slik at aktiv bestanddel kan komme frem eller krystallisere ut på overflaten av dekkarket. Denne effekten kan observeres for eksempel med dekkark sammensatt av polypropylen, polyetylen eller polyuretan. Skillelaget tilveiebrakt ifølge oppfinnelsen mellom laget

med UV-absorpsjonsmiddel og laget som inneholder aktiv bestanddel, utgjør nå en sperre mot tap av aktiv bestanddel ved diffusjon gjennom dekkarket.

I tillegg kan kontakt mellom huden og UV-absorpsjonsmidler, og således mulig hudirritasjon, unngås.

5 Oppfinnelsen og dens fordelaktige egenskaper er forklart nærmere ved hjelp av de følgende eksempler.

### Eksempel 1

10 To formuleringer av en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener ble fremstilt. Formulering I inneholder et klebelag og et skillelag, idet klebelaget inneholder 3 vekt % av et UV-absorberende stoff. Formulering II inneholder ikke noe klebelag og skillelag, og tjener som sammenligningsformulering. Begge formuleringene inneholder en aktiv bestanddel-inneholdende matriks med et lysfølsomt progestogen, og ble tilveiebrakt med et baksidelag av  
15 polyetylen, noe som i begge tilfeller resulterer i et TTS.

Formulering I har den følgende sammensetning:

1. Aktiv bestanddel-inneholdende matriks:

- 1,9 % progestogen
- 98,1 % polyisobutylene-basert klebemiddel

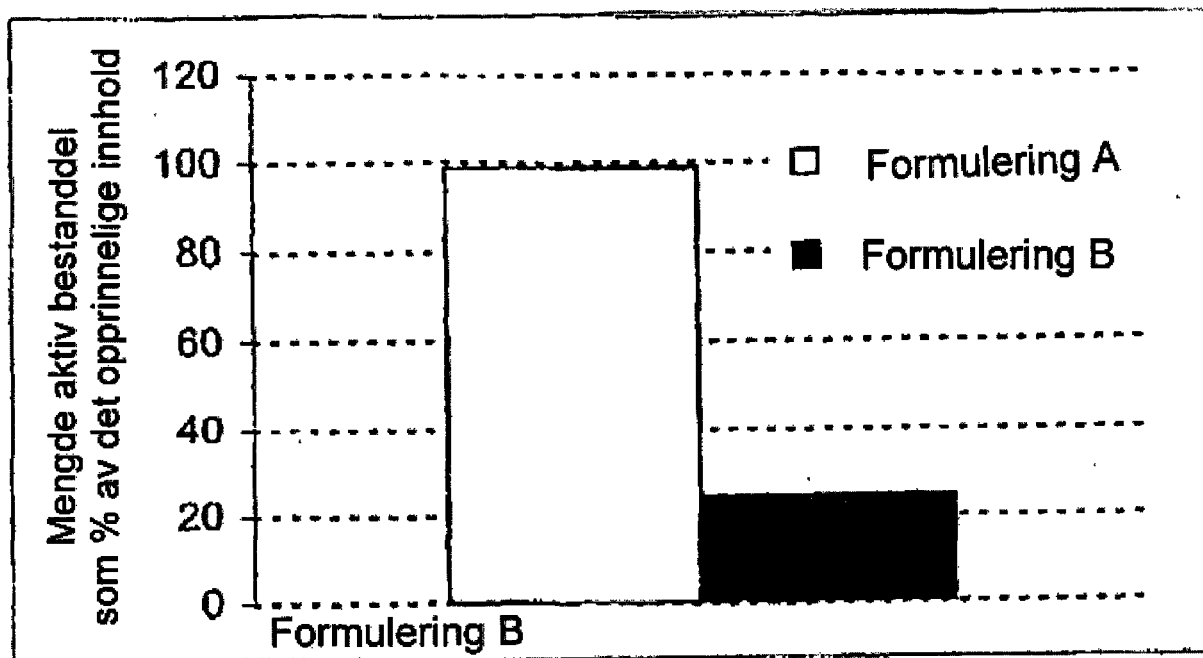
20 2. Klebelag:

- 3 % Tinuvin 326
- 97 % polyisobutylene-basert klebemiddel

Tinuvin 326 (fra CIBA, Lampertheim) er et UV-absorpsjonsmiddel av hydroksyfenyl-benzotriazol-klassen.

25 For å undersøke lysbeskyttelseeffekten ble begge formuleringene bestrålt med lys som har et UV-spektrum på 300-800 nm over et tidsrom på opp til 14 timer. Strålingskilden som ble brukt, var en xenon-lampe. Et filtersystem (type: Suprax-filter) ble plassert mellom strålingskilden og prøvene som skulle bestråles, for å simulere bestrålingene under realistiske betingelser for TTS-bruk. Innholdet av aktiv bestanddel i TTS-et ble så bestemt. Det fremkom at TTS-et  
30 ifølge formulering A som inneholder et klebelag med UV-absorberende stoff og et skillelag, fortsatt inneholdt ca. 99 % av den opprinnelig anvendte mengde av den lysfølsomme aktive bestanddel etter bestråling i 14 timer, mens TTS-et ifølge formulering B inneholdt bare ca. 24 % av den opprinnelig anvendte mengde av den lysfølsomme aktive bestanddel etter bestråling i bare  
35 solen under realistiske betingelser for bruk, ettersom den UV-beskyttende effekt av systemet ifølge oppfinnelsen (formulering A) var betydelig større enn den til sammenligningssystemet (formulering B).

Figur 1



5

**Eksempel 2**

Formulering med en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener, i hvert tilfelle med et klebelag og skillelag, hvor skillelagene består av polyetylentereftalat (Hostaphan fra Mitsubishi Polyester, Wiesbaden).

10

Formuleringen har den følgende sammensetning:

## 1. Aktiv bestanddel-inneholdende matriks:

- 1,9 % progestogen
- 98,1 % polyisobutylene-basert klebemiddel

## 2. Klebelag 1 og 2:

15

- 3 % Uvinul MC80
- 97 % polyakrylat-basert klebemiddel

Uvinul MC 80 (fra BASF, Ludwigshafen) er et metoksykanelsyrederivat.

**Eksempel 3**

20

Formulering med en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener, i hvert tilfelle med to klebelag og skillelag, hvor skillelagene består av polyetylentereftalat (Hostaphan fra Mitsubishi Polyester, Wiesbaden).

Formulering I har den følgende sammensetning:

25

## 3. Aktiv bestanddel-inneholdende matriks:

- 1,9 % progestogen
  - 98,1 % isobutylene-basert klebemiddel
4. Klebelag 1 og 2:
- 3 % Uvinul M40
- 5 - 97 % polyakrylat-basert klebemiddel
- Uvinul M40 (fra BASF, Ludwigshafen) er et benzofenonderivat.

#### Eksempel 4 til 12

- 10 Formulering med en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener, i hvert tilfelle med minst ett klebelag og skillelag, hvor den aktive bestanddel-inneholdende matriks er konfigurert analogt med eksemplene 1-3, og klebelaget omfatter et polyisobutylene-basert klebemiddel og har de følgende sammensetninger.

Sammensetning av klebelaget	Eks-empel 4	Eks-empel 5	Eks-empel 6	Eks-empel 7	Eks-empel 8	Eks-empel 9	Eks-empel 10	Eks-empel 11	Eks-empel 12
Tinuvin 326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Polyisobutylene basert klebemiddel [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Vekt pr. arealenheter [g/m <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

15

#### Eksempel 13 til 21

- 20 Formulering med en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener, i hvert tilfelle med minst ett klebelag og skillelag, hvor den aktive bestanddel-inneholdende matriks er konfigurert analogt med eksemplene 1-3, og klebelaget omfatter et polyakrylat-basert klebemiddel, og har de følgende sammensetninger.

Sammensetning av klebelaget	Eks-empel 13	Eks-empel 14	Eks-empel 15	Eks-empel 16	Eks-empel 17	Eks-empel 18	Eks-empel 19	Eks-empel 20	Eks-empel 21
Tinuvin 326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Polyakrylat-basert klebemiddel [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Vekt pr. arealenheter [g/m <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

**Eksempel 22 til 30**

- 5 Formulering med en lysfølsom aktiv bestanddel fra gruppen av progestogener, i hvert tilfelle med minst ett klebelag og skillelag, hvor den aktive bestanddel-inneholdende matriks er konfigurert analogt med eksemplene 1-3, og klebelaget har de følgende sammensetninger.

Sammensetning av klebelaget	Eks-empel 22	Eks-empel 23	Eks-empel 24	Eks-empel 25	Eks-empel 26	Eks-empel 27	Eks-empel 28	Eks-empel 29	Eks-empel 30
Uvinul MC80	2	5	8	-	-	-	-	-	-
Uvinul M40	-	-	-	2	5	8	2	5	8
Polyisobutylen basert klebemiddel [%]	98	95	92	98	95	92	-	-	-
Polyakrylat basert klebemiddel [%]	-	-	-	-	-	-	98	95	92
Vekt pr. arealenhet [g/m <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

## P a t e n t k r a v

1. Transdermalt terapeutisk system (TTS) bestående av et baksidelag, av minst én aktiv bestanddel-inneholdende matriks og eventuelt av et avtakbart ark, og som omfatter et UV-  
5 absorpsjonsmiddel,  
karakterisert ved at
  - minst ett UV-absorpsjonsmiddel-inneholdende klebelag er tilveiebrakt mellom baksidelaget og den aktive bestanddel-inneholdende matriks som er lengst borte fra hudoverflaten,
  - 10 - minst ett skillelag som er ugjennomtrengelig for aktiv bestanddel og ugjennomtrengelig for UV-absorpsjonsmidlet er til stede mellom klebelaget som inneholder UV-absorpsjonsmidlet og den aktive bestanddel-inneholdende matriks som er lengst borte fra hudoverflaten, og hvor skillelaget har en lagtykkelse fra 4 til 10  $\mu\text{m}$ ,
- 15 2. Transdermalt terapeutisk system ifølge krav 1, hvor rekkefølgen av lag i systemet når det startes fra siden som vender bort fra huden, er baksidelag, UV-absorpsjonsmiddel-inneholdende klebelag, skillelag og til sist en én- eller tolags, aktiv bestanddel-inneholdende matriks hvis trykkfølsomme klebende overflate er belagt med et avtakbart beskyttelsesark.
- 20 3. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor vekten pr. arealenhet av klebelaget er fra 5 til 50  $\text{g/m}^2$ , fortrinnsvis 20 til 30  $\text{g/m}^2$ .
4. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor skillelaget består av en sperrepolymer, fortrinnsvis polyetylentereftalat, polyakrylonitril, polyvinylklorid,  
25 polyvinylidenklorid eller dens kopolymerer eller kolaminater.
5. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor matriksen og/eller klebelaget er utformet til å være selvklebende og består hovedsakelig av polymerer valgt fra gruppen polyisobutylene, polybuten, polyakrylat, polydimetylsiloksan, styren/isopren-blokk-  
30 kopolymer og polyisopren.
6. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor vekten pr. arealenhet av matriksen er fra 30 til 150  $\text{g/m}^2$ , fortrinnsvis 50 til 120  $\text{g/m}^2$ .
- 35 7. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor baksidelaget er permeabelt for aktiv bestanddel og består fortrinnsvis av polypropylen, polyetylen, polyuretan, etylen/vinylacetatkopolymer eller en flerlagssammensetning av disse materialene med hverandre eller med andre materialer.

8. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor UV-absorpsjonsmidlene er til stede i oppløst form i klebelaget i en konsentrasjon fra 0,5 til 10 % (M/M), fortrinnsvis 1,0 til 5,0 % (M/M).
- 5 9. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor bare klebelaget har UV-absorpsjonsmidlet eller -midlene.
10. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor UV-absorpsjonsmidlet er valgt fra et stoff eller en blanding av stoffer fra gruppen bestående av p-aminobenzosyre, aminobenzosyrederivat, fortrinnsvis 2-etylheksyl-4-dimetylaminobenzoat og/eller polyetoksyetyl-4-bis(polyetoksy)aminobenzoat, kanelsyre, kanelsyrederivater, fortrinnsvis isoamyl-4-metoksy-cinnamat og/eller 2-etylheksyl-4-metoksy-cinnamat, 3-benzylidenbornan-2-on, benzylidenbornan-2-on-derivater, fortrinnsvis 3-(4'-metylbenzylidenbornan-2-on, 3-(4-sulfon)benzylidenbornan-2-on og/eller 3-(4'-trimetylammonium)benzylidenbornan-2-on-15 metylsulfat, salisylsyrederivat, fortrinnsvis 4-isopropylbenzylsalisylat, 2-etylheksylsalisylat og/eller 3,3,5-trimetyl-sykloheksylsalisylat, benzotriazol, fortrinnsvis 2-(5-klor-2H-benzotriazol-2-yl)-6-(1,1-dimetyletyl)-4-metylfenol, 2,4,6'-trianilin-p-(karbo-2'-etylheksyl-1'-oksy)-1,3,5-triazin, 3-imidazol-4-ylakrylsyre, 3-imidazol-4-yl-3-imidazol-4-ylakrylsyreester, 2-fenylbenzimidazol-5-sulfonsyre og/eller dens K-, Na- og trietanolamin- (=TEA-)salter, 2-cyano-3,3-20 difenylakrylsyre, tereftaloylidendikamfersulfonsyre, butylmetoksydibenzoylmetan, benzofenon og/eller benzofenonderivater, fortrinnsvis benzofenon-3 og/eller benzofenon-4.
11. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor UV-absorpsjonsmidlet eller -midlene er fargeløse eller gulaktige.
- 25 12. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor systemet er gjennomsiktig eller svakt opak.
13. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor minst ett 30 hormon virker som aktiv bestanddel.
14. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor den eller de aktive farmasøytiske bestanddelene er progestogen(er), fortrinnsvis gestoden eller levonorgestrel.
- 35 15. Transdermalt terapeutisk system ifølge minst ett av de forutgående krav, hvor det transdermale terapeutiske system ikke har noen membran som kontrollerer frigivelsen av aktiv bestanddel.