



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 28 776 T2 2004.08.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 732 100 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 28 776.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 301 769.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.03.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.09.1996**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.06.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.08.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/70**

**A61K 47/30**

(30) Unionspriorität:

**405872            17.03.1995        US**

(73) Patentinhaber:

**Adhesives Research, Inc., Glen Rock, Pa., US**

(74) Vertreter:

**Kohler Schmid Möbus Patentanwälte, 70565  
Stuttgart**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Therriault, Donald J., York, Pennsylvania 17402,  
US; Rodgers, Kenneth W., Davie, Florida 33325,  
US**

(54) Bezeichnung: **Mit Arzneistoffpenetrationsbeschleuniger verträglicher druckempfindlicher Haftkleber**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

### Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine transdermale Applikation von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen unter Verwendung einer druckempfindlichen Haftkleberzusammensetzung.

[0002] Die transdermale Freigabe von therapeutischen Wirkstoffen ist schon seit über 20 Jahren der Gegenstand intensiver Forschung und Entwicklung. Diese Anstrengungen führten im Endergebnis zur Schaffung verschiedener industriell erfolgreicher Produkte, deren Vorteile gegenüber anderen Dosierungsformen gut dokumentiert sind.

[0003] Die Haut stellt jedoch eine ausnehmend gut konstruierte Barriere dar. Als Folge dessen ist nur eine relativ kleine Anzahl von Molekülen für die transdermale Freigabe geeignet.

[0004] Es wurden bislang verschiedene Techniken erforscht, um zu versuchen, die Permeation von solchen Stoffen zu erhöhen, die ansonsten für die transdermale Freigabe ungeeignet sind. Es hat sich dabei herausgestellt, dass die meist versprechenden Lösungsansätze in der Iontophorese, Elektroporation, Sonophorese und in der chemischen Verstärkung dieser Methoden zu sehen sind, wobei die chemische Verstärkung das etabliertere Verfahren darstellt; letzteres ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt in gewerblichem Einsatz.

[0005] Chemische Verstärkungsmittel, oder besser gesagt, perkutane Penetrationsbeschleuniger weisen ein breites Spektrum hinsichtlich der chemischen Struktur auf, und zwar in Abhängigkeit von der Applikation, die zum Einsatz kommen soll. Die geläufigsten Verstärkungsmittel (Beschleuniger) gehören zu den folgenden Gruppen: den nichtionischen Tensiden, Alkoholen, Fettsäure-Estern und Aminen.

[0006] Zum Zwecke einer ordnungsgemäßen Funktion müssen diese Stoffe an der Grenzfläche Haut/ Vorrichtung in ausreichend hoher Menge (im allgemeinen 5–40 Gew.-% auf Basis des Haftklebers) vorhanden sein. Angesichts der Tatsache, dass in den Vorrichtungen zur Freigabe von transdermalen Arzneistoffen druckempfindliche Haftkleber verwendet werden, und zwar als Hilfsmittel, um einen äußerst engen Kontakt zwischen der Vorrichtung zur Freigabe von Arzneistoffen und der Haut zu gewährleisten, ist es von wesentlicher Bedeutung, dass das haftfähige Polymer mit dem spezifischen, eingesetzten Beschleuniger verträglich (kompatibel) ist. Auf diese Weise lassen sich adäquate Konzentrationen an dem verstärkenden (penetrationsbeschleunigenden) Mittel durch eine ordnungsgemäße Formulierung mit dem Haftkleber erzielen, ohne dass die physikalische Integrität des Haftklebers aufgehoben wird.

[0007] Die Polyacrylate sind gut dafür geeignet, die gewünschte Kompatibilität in der Weise zu erzielen, dass die Polarität der angehängten Molekülreste (Ketten) so verändert werden, dass die Struktur des Verstärkungsmittels (entsprechend) angepasst wird. Bedauerlicherweise existiert ganz allgemein gesprochen die Beobachtung, dass dann, wenn die Verstärkungsmittel mit diesen Haftklebern innig vermischt (verbunden) werden, die Kompatibilität allzu groß sein kann; dies führt zu einer drastischen Verminderung der Haftfähigkeit des Haftklebersystems.

[0008] Um den Verlust an Integrität des Haftklebers zu vermindern, wurden Versuche unternommen, die haftfähigen Polymere miteinander zu vernetzen. Obschon dieses Vorgehen die Klebekraft erhöht, weist der Haftkleber häufig genug kein ausreichendes Fließvermögen auf, um die Haftung an der Haut über längere Zeiträume zu ermöglichen.

[0009] Es besteht deshalb Klarheit darüber, dass eine wohl ausgewogene Balance der Kompatibilität der Verstärkungsmittel, Haftkraft und des Fließverhaltens der Polymere für ordnungsgemäß entworfene Systeme der Haftkleber mit den Verstärkungsmitteln erforderlich ist.

[0010] Es sind polymere Zusammensetzungen bekannt, die sich aus Gerüstpolymeren zusammensetzen, welche darauf aufgepfropfte, angehängte polymere Reste aufweisen. Der jeweils eingesetzte Typ Gerüstpolymer und Propfpolymer-Rest (-kette) variiert je nach den gewünschten Charakteristika des Endprodukts, siehe beispielsweise die US-A-3 786 116, US-A-3 832 423, US-A-3 842 146, US-A-3 862 077, US-A-3 879 494, US-A-3 928 255, US-A-3 989 768, US-A-4 085 168, US-A-4 551 388, US-A-4 554 324, US-A-4 656 213, US-A-4 693 776, US-A-4 732 808, US-A-4 871 812 und die US-A-5 352 516. In diesen Patenten sind verschiedene Typen derartiger Polymere offenbart, die entweder druckempfindliche Haftigenschaften oder keine derartigen Eigenschaften zeigen.

[0011] Typisch für einen derartigen Polymertyp in solchen Zusammensetzungen, die in den oben stehenden Patenten offenbart sind, sind solche Zubereitungen, welche sich aus einem Gerüstpolymer zusammensetzen, wie zum Beispiel einem Acryl- oder Methacryl-Gerüstpolymer, an das ein Propfpolymer geknüpft ist, das seinerseits aus einem polymerisierbaren makromolekularen Monomer, wie zum Beispiel einem Styrol oder  $\alpha$ -Methylstyrol zusammengesetzt ist, siehe im Hinblick darauf zum Beispiel u. a. die US-A-4 554 324 und die US-A-5 352 516.

[0012] Die druckempfindlichen Acrylhaftkleber, wie sie beispielsweise in der US-A-4 554 324 und der US-A-5 352 516 beschrieben sind, lassen sich aus einem Acrylester und einem polaren Acrylmonomer synthetisieren. Das polare Acrylmonomer kann in Form eines einzigen (Monomers) oder als Gemisch aus beispielsweise Acrylsäure, Acrylamid, Acrylnitril und Itaconsäure vorliegen. Der Acrylester kann in Form eines beliebigen aliphatischen Esters der Acrylsäure vorliegen. Derartige Monomere werden in typischer Weise über freie Radi-

kale polymerisiert, und zwar durch die Polymerisation in Lösung, Suspension oder Emulsion. Der Acrylatanteil des Copolymers ist im allgemeinen in einer für gewöhnlich hohen Konzentration anwesend, was zu einer Klebrigkeit des Polymers führt. Das polare Monomer erhöht die Befähigung des Haftklebers, auf einer Oberfläche abzubinden.

[0013] In der US-A-4 551 388 sind druckempfindliche Haftkleberzusammensetzungen mit einem Gehalt an einem Propfcopolymer offenbart, welche durch die Copolymerisierung der (Meth)acrylsäure oder einem Alkylester mit einem (Meth)acrylat gewonnen wird, das mit einem, auf einem aromatischen Vinylmonomer basierenden, makromolekularen Monomer terminiert wurde.

[0014] Die US-A-4 693 776 und die US-A-4 732 808 offenbaren ebenfalls eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung für die Haut, die sich aus einem Acrylatcopolymer zusammensetzt, das mit einem Makromer verstärkt ist. In der US-A-4 871 812 ist ein verformbarer, medizinischer Haftkleber offenbart, der ein Gemisch aus einem Acrylat-Terpolymer mit einem Gehalt an einem hydrophilen Makromeremolekülteil sowie ein verstärkendes Material aufweist, welches ein Polymer mit einem Gehalt an einer Carbonylamidogruppe darstellt. Die US-A-4 656 213 ist auf einen druckempfindlichen Acrylhaftkleber gestützt, der in der Wärme schmelzbar ist und ein Polyacrylatpropfcopolymer umfasst, das sich zur Erhöhung von dessen Hafteigenschaften plastifizieren lässt.

[0015] Es hat sich herausgestellt, dass derartige Haftkleber an dem Nachteil krankten, dass sich deren Hafteigenschaften nur unzureichend mit der Haut vertragen (auf Grund des inadäquaten langfristigen Verklebens); dies hat zur Folge, dass das Versagen der Haftung schon nach kurzer Zeit auf Grund der Hautbewegungen eintreten kann.

[0016] Dementsprechend ist bislang klar, dass die Verstärkung des Haftklebers vermittels des Einsatzes von propfpolymeren Molekülresten oder Makromeren und anschließender Plastifizierung mit herkömmlichen, perkutanen Penetrationsverstärkern das erwünschte Ausmaß der Haftfähigkeit ermöglicht, wobei auch ein (gewisses) Ausmaß an Fließvermögen beim Haftkleber ermöglicht wird; dies ist für die Haftung auf der Haut im Hinblick auf einen langen Zeitraum von wesentlicher Bedeutung.

[0017] In der US-A-5 352 516 sind druckempfindliche Haftkleberzusammensetzungen, die durch Wasser inaktivierbar sind, offenbart; diese umfassen einen wasserlöslichen Klebstoff in Mischung zusammen mit einem phasenseparierten Propfcopolymer, das sich aus den copolymerisierten Monomeren A und B zusammensetzt, welche ein Gerüstpolymer mit darauf aufgepropften polymeren Molekülresten bilden; darin stellt das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäure-Ester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen dar, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt; das Monomer B stellt ein polares Monomer dar, welches mit dem Monomer A copolymerisierbar ist. Die als Beispiele gegebenen Klebemittel schließen eine gewisse Anzahl mit ein, wie zum Beispiel ethoxylierte Alkylphenole, Polysorbitol, Glycerin und Polyethylenglykol, welche als perkutane Penetrationsbeschleuniger fungieren können, jedoch bezüglich dieser Funktion weder anerkannt noch im Einsatz sind.

[0018] Die US-A-5 618 899 (welche der EP-A-0 455 458 entspricht) offenbart eine Zubereitung zur transdermalen Freigabe, die einen druckempfindlichen Haftkleber auf Basis eines durch einen Elektronenstrahl vernetzten Acrylats und eines Penetrationsbeschleunigers auf Basis von Alkohol enthält. Der bevorzugte Penetrationsbeschleuniger scheint Ethanol zu sein, wobei jedoch auch andere Penetrationsbeschleuniger auf Alkoholbasis spezifiziert sind.

[0019] In der US-A-5 362 497 (welche der EP-A-0 399 432 entspricht) sind therapeutische transdermale Zubereitungen mit einem Gehalt an einem wasserlöslichen Absorptionsbeschleuniger, einem fettlöslichen Absorptionsbeschleuniger und einem "super"-wasserabsorbierenden Harz (zum Unterdrücken der Separierung der beiden Adsorptionsbeschleuniger) offenbart.

[0020] In der EP-A-0 781 122 (welche der WO-A-9 608 229 entspricht; publiziert am 21. März 1996; eingereicht am 12. September 1995; Inanspruchnahme der Priorität aus der US-Patentanmeldung Nr. 08/305 833 ("USSN 08/305 833"), eingereicht am 14. September 1994; wobei als Vertragsstaaten AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, NL, PT & SE benannt sind) wurden Vorrichtungen zur transdermalen Arzneistoff-Freigabe unter Einbeziehen folgender Merkmale offenbart:

(1) eine Rückseite (Trägerseite)

(2) eine Matrix mit einer Verbindung zu einer Fläche der Rückseite, sowie umfassend

(a) ein Copolymer mit einem Gehalt an

(i) 1 oder mehreren Monomeren A, ausgewählt aus (C<sub>4-10</sub>-Alkyl)-Acrylaten und (C<sub>4-10</sub>-Alkyl)-Methacrylaten,

(ii) wahlweise 1 oder mehr ethylenisch ungesättigten Monomeren B, welche mit dem Monomer A copolymerisierbar sind, sowie

(iii) einem Makromonomer, das mit den genannten Monomeren A und B copolymerisierbar ist und ein Molekulargewicht im Bereich von 500 bis 500000 aufweist;

(b) einen Weichmacher, der in dem Copolymer aufgelöst ist, sowie

(c) in dem Falle, dass der Weichmacher (selbst) keine therapeutische Wirkung hat, eine therapeutisch wirksame Menge eines Arzneistoffs,

wobei die Struktur und die Menge an den Comonomeren in dem Copolymer, die inhärente Viskosität des Copolymers, sowie die Menge und Struktur des Arzneistoffs und der Weichmacher dergestalt sind, dass die Matrix mit einem Compliance – Wert (Reziprokwert der Steifheit, gemessen nach dem Testverfahren, wie es in der EP-A-0 781 122 dargelegt ist) im Bereich von  $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$  ( $2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dyn}$ ) bis zu  $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$  ( $4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dyn}$ ) geschaffen wird.

[0021] Die in der EP-A-0 781 122 spezifizierten Monomere A schließen (Meth)acrylsäure-Ester mit 1-Butanol (das heißt den n-Butylester), 1-Pentanol (das heißt den n-Pentylester) und 1-Decanol (das heißt den n-Decylester) mit ein, wobei die bevorzugten Monomere A das Iso-octylacrylat einschließen.

[0022] Die in der EP-A-0 781 122 spezifizierten Monomere B schließen Carbonsäuren, Carbonsäure-Ester und -amide mit ein, wobei die exemplifizierten Monomere B die (Meth)acrylsäure, das ( $\text{C}_{2-4}$ -Hydroxyalkyl)-ethacrylat; (Meth)acrylamid, (Meth)acrylonitril, Diacetonacrylamid sowie Vinylacetat mit einschließen. Das Vinylacetat wird jedoch in der USSN 08/305 833 nicht erwähnt.

[0023] Die in der EP-A-0 781 122 spezifizierten Makromere schließen polymerisierte, mit einem Monoalkenyl substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe mit ein, wobei die bevorzugten Makromere ein Copolymer aus Styrol und Acrylnitril sowie ein Polystyrol einschließen. Es wird dabei in der EP-A-0 781 122 auf die US-A-3 786 116 zur Erläuterung geeigneter Makromere Bezug genommen. Obwohl in der EP -A-0 781 122 festgestellt wird, dass die Poly(methacrylat) – Makromere bevorzugt werden, umfasst eine signifikante Anzahl der Beispiele ein Polystyrolmakromer, das als das gemäß dem Beispiel M-1 der US A-4 732 808 identifiziert ist.

[0024] Der Ausdruck "Weichmacher", wie er in der EP-A-0 781 122 verwendet wird, bezieht sich auf ein im allgemeinen öliges Material, das den Compliancewert steigert oder die Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) der Matrix im Vergleich zum Copolymer erniedrigt. Es wird dabei die Feststellung getroffen, dass geeignete Weichmacher gewisse Materialien mit einschließen, die bislang als Penetrationsbeschleuniger für die Haut oder als Solubilisierungsmittel in Arzneistoffsystemen zur transdermalen Freigabe benutzt wurden. Die darin gegebenen Beispiele für solche Weichmacher schließen das Glycerin, Propylenglykol und Fettsäure-Ester mit ein, wobei die bevorzugten Weichmacher das Isopropylmyristat und den Laurylalkohol einschließen.

[0025] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Schaffung einer Vorrichtung zur transdermalen Freigabe von Arzneistoffen mit einer druckempfindlichen Haftkleberzusammensetzung, welche eine gute Kompatibilität mit typischen perkutanen Penetrationsbeschleunigern besitzt, während die passenden viskoelastischen Charakteristika für eine adäquate Haftung auf der Haut beibehalten werden.

[0026] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Schaffung einer Vorrichtung zur transdermalen Freigabe von Arzneistoffen mit einer druckempfindlichen Haftkleberzusammensetzung, in welche große Mengen an einem perkutanen Penetrationsbeschleuniger ohne Nachteil eingearbeitet werden können.

[0027] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine gegenüber einem Verstärker des Arzneimitteldurchtritts tolerante Zusammensetzung mit einem druckempfindlichen Haftkleber geschaffen, die einen transdermal verabreichbaren, pharmakologisch aktiven Wirkstoff und einen perkutanen Penetrationsbeschleuniger umfasst, um die Permeabilität der Haut gegenüber dem Wirkstoff in Zumischung mit einem Makromer zu erhöhen, das mit einem Basispolymer verstärkt ist; die genannte Basispolymerkomponente umfasst eine Zusammensetzung aus einem phasenseparierte Propfcopolymer, das sich aus copolymerisierten Monomeren A und B zur Bildung eines Gerüstpolymers mit darauf aufgepropften polymeren Molekülresten zusammensetzt; darin ist das Monomer A ein monomeres Acryl- oder Methacrylsäure-Ester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, dass mit dem Monomer A copolymerisierbar ist.

[0028] In Einklang mit der vorliegenden Erfindung wird auch ein transdermales Arzneistoff-Freigabesystem zur Verabreichung von mindestens 1 pharmakologisch aktiven Wirkstoff geschaffen, das ein elastisches Rückseitenmaterial, das gegenüber dem genannten Wirkstoff undurchlässig ist, sowie eine Haftkleberschicht auf mindestens einem Teil des genannten Rückseitenmaterials aufweist; worin die genannte Haftkleberschicht eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung umfasst, die einen transdermal verabreichbaren Wirkstoff und einen perkutanen Penetrationsbeschleuniger zur Erhöhung der Permeabilität der Haut gegenüber dem genannten Wirkstoff im Gemisch mit einem Makromer umfasst, das mit einem Basispolymer verstärkt ist; dabei umfasst die genannte Basispolymerkomponente eine Zusammensetzung aus einem phasenseparierten Propfcopolymer, das sich aus den copolymerisierten Monomeren A und B zusammensetzt, die ein Gerüstpolymer mit darauf aufgepropften polymeren Molekülresten aufweisen, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäure-Ester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, dass mit dem Monomer A copolymerisierbar ist.

[0029] In spezieller Weise setzt sich das phasenseparierte Propfcopolymer aus copolymerisierten Monomeren A und B zur Bildung eines Gerüstpolymers mit darauf aufgepropften polymeren Molekülresten zusammen, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäure-Ester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4

bis 12 liegt und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem Monomer A copolymerisierbar ist.

[0030] Die beispielhaften Monomere A schließen, allerdings ohne eine Beschränkung darauf, Ester der Acrylsäure oder Methacrylsäure mit nicht-tertiären Alkoholen, wie zum Beispiel 1-Butanol, 1-Pentanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol, 2-Methyl-1-butanol, 1-Methyl-1-pentanol, 2-Methyl-1-pentanol, 3-Methyl-1-pentanol, 2-Ethyl-1-butanol, 3,5,5-Trimethyl-1-hexanol, 3-Heptanol, 2-Octanol, 1-Decanol und 1-Dodecanol mit ein. Derartige Monomere sind den einschlägigen Fachleuten bekannt.

[0031] Die beispielhaften Monomere B schließen, allerdings ohne eine Beschränkung darauf, 1 oder mehr Ester der Acrylsäure, Methacrylsäure, Itaconsäure, Acrylamid, Methacrylamid, Acrylnitril, Methacrylnitril, Diacetoneacrylamid und 2-Carboxylethylester der Acrylsäure mit ein.

[0032] Das Monomer A dürfte in dem Copolymer im allgemeinen in einer Menge im Bereich von 50 bis 80 Gew.-% auf Basis des Gesamtgewichts des Copolymers vorliegen, wobei noch zusätzliche beliebige Monomere eingesetzt werden (wie zum Beispiel das Monomer B) und der polymere Propfmolekülrest den verbleibenden Anteil des Copolymers umfasst. Der polymere Propfmolekülrest dürfte im allgemeinen 2 bis 30 Gew.-% der kombinierten Mengen an dem Monomer B und dem polymeren Propfmolekülrest umfassen.

[0033] Vorzugsweise stellt das Propfpolymer einen polymeren Molekülrest mit einer Tg von höher als 20°C dar. In geeigneter Weise ist der polymere Propfmolekülrest ein polymerisierter, mit einem Monoalkenyl substituierter aromatischer Kohlenwasserstoff, der vorzugsweise Polystyrol umfasst.

[0034] Durch die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung werden die Schwächen der Haftkleberzusammensetzungen nach dem Stand der Technik in erfolgreicher Weise überwunden; dies geschieht durch das Bereitstellen von vorhandenen Propfpolymermolekülresten, während (gleichzeitig) auch noch für die Anwesenheit von Propfpolymerketten in einer Menge gesorgt wird, die ausreicht, um eine verstärkende Funktion zu ermöglichen; diese hemmt oder begrenzt das Fließvermögen des Polymergerüsts in Anwesenheit des Beschleunigers und/oder in Anwesenheit von Wasser (wie zum Beispiel Feuchtigkeit auf der Haut).

[0035] Das Copolymer gemäß der vorliegenden Erfindung ist durch die "Phasenseparierung" charakterisiert. Das heißt, das Gerüst des Copolymers und die damit verknüpfte Propfkette sind inkompatibel, so dass keine Vermischung zur Bildung einer homogenen Phase stattfindet. An Stelle dessen bildet das Copolymergerüst eine kontinuierliche Phase, in welcher die verknüpfte Propfphase dispergiert ist. Die dispergierte diskontinuierliche Phase fungiert somit als mechanische Verstärkung der kontinuierlichen Phase.

[0036] Die Polymerpropfkette kann mit dem Polymergerüst mittels herkömmlicher Techniken verknüpft werden, wie zum Beispiel mittels (1) Copolymerisierung mit den jeweiligen Monomeren des Gerüstpolymers (das heißt, mit den Monomeren A und B zusammen mit dem polymeren Propfmonomermolekülrest C) oder (2) mittels Anknüpfen des polymeren Propfmolekülrests an ein vorgebildetes Gerüstpolymer über eine geeignete funktionelle Gruppe im Anschluss an die Bildung desselben durch das Copolymerisieren der Monomeren A und B.

[0037] Im Hinblick auf die Technik (1), welche die bevorzugte Methodik umfasst, lässt sich das Copolymer gemäß der vorliegenden Erfindung aus den copolymerisierten Monomeren A, B und C bilden, worin

(1) das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäure-Ester eines nicht-tertiären Alkohols darstellt, wobei der genannte Alkohol (eine Anzahl) von 1 bis 14 Kohlenstoffatomen aufweist, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt,

(2) das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem genannten Monomer A copolymerisierbar ist, wobei das Monomer B in einer Menge von bis zu 12% Gew.-% in Bezug auf das Gesamtgewicht sämtlicher Monomere vorhanden ist, und

(3) das Monomer C die allgemeine Formel X-Z aufweist, worin X eine copolymerisierbare Gruppe mit den genannten Monomeren A und B (vorzugsweise eine Vinylgruppe) bedeutet, und

Z einen polymeren Propfmolekülrest mit einer Tg von höher als 20°C bedeutet, wobei der genannte Rest Z im Wesentlichen unter Copolymerisationsbedingungen nicht reaktiv ist, und

worin der genannte Rest X des genannten Monomers C und der genannten Monomere A und B zur Bildung einer polymeren Gerüstkette copolymerisiert werden, wobei dort der polymere Propfmolekülrest Z angehängt ist.

[0038] Ein polymerer Propfmolekülrest lässt sich als ein Makromer synthetisieren und mit 1 oder mehreren Monomeren A und B copolymerisieren, die das Gerüstpolymer bilden, wie zum Beispiel Acrylsäure, Acrylamid, Methacrylsäure, Methacrylamid und Alkylacrylate, worin die Alkylgruppen von 1 bis 14 Kohlenstoffatomen (zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Amyl, Hexyl, 2-Ethylhexyl und andere Octyl-, Nonyl- und Decylacrylate) enthalten, siehe im Hinblick darauf beispielsweise die Offenbarung der US-A-3 786 116.

[0039] Typische Techniken der Copolymerisierung schließen, allerdings ohne Beschränkung darauf, herkömmliche, durch freie Radikale gestartete Copolymerisationstechniken in Anwesenheit eines Lösungsmittels mit ein.

[0040] Geeignete Temperaturen für die Copolymerisation liegen im Bereich von 20°C bis zu 150°C für eine jeweilige Zeitdauer von 2 bis 24 Stunden, bis das gewünschte Ausmaß an Umsetzung erreicht ist.

[0041] Nach der Vervollständigung des Polymerisationsprozesses wird das Lösungsmittel entfernt, wonach als Ergebnis ein klebriges Acrylatcopolymer erhalten wird, das eine annehmbare Balance zwischen Klebevermögen und Hafteigenschaften bezüglich der Scherkraft bei hoher Temperatur aufweist.

[0042] In Abhängigkeit von den Eigenschaften, die auf das Gerüstpolymer als ein Ergebnis aus dem Molekulargewicht des besonderen, eingesetzten Propfrests übertragen werden, kann für den im Ergebnis erhaltenen Haftkleber aus dem Copolymer eine Notwendigkeit bestehen, in Form einer Lösung oder Emulsion an Stelle eines Schmelzhaftklebers eingesetzt zu werden. Das heißt, der resultierende Haftkleber kann dann, wenn das Molekulargewicht der Propfkette ausreichend hoch ist, auf ein Rückseitenmaterial oder Substrat in Form einer Emulsion oder Lösung appliziert werden, wonach das Wasser oder Lösungsmittel nach der Applikation auf das Substrat entfernt wird.

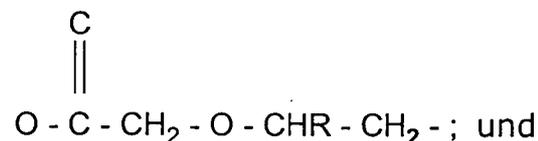
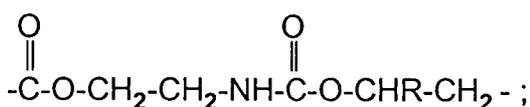
[0043] Bezüglich des Anteils an Propfpolymermolekülrest der Haftkleberzusammensetzung sind in der US-A-3 786 116, US-A-3 842 057, US-A-3 842 058, US-A-3 842 059, US-A-3 862 098, US-A-3 862 101, US-A-3 862 102 und der US-A-4 554 324 polymerisierbare Makromere offenbart, die sich für den Einsatz als Propfmolekülradikale an einem Gerüstpolymer, wie definiert, eignen.

[0044] Vorzugsweise wird das polymere Molekülradikal Z aus einem aromatischen Vinylmonomer gebildet, wie zum Beispiel aus Styrol,  $\alpha$ -Methylstyrol, Indol und p-tert.-Butylstyrol. Das polymere Molekülradikal Z kann jedoch auch aus den folgenden Verbindungen gebildet werden: aus dem Vinyltoluol, Acenaphthalin, Acrylnitril und Methacrylnitril; organischen Isocyanaten einschließlich Nieder- (das heißt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkyl, Phenyl, Niederalkylphenyl und Halogenphenylisocyanaten; organischen Diisocyanaten einschließlich von Niederalkylen, Phenylen, sowie Tolylendiisocyanaten; Niederalkyl und Allylacrylaten und Methacrylaten, eingeschlossen Methyl, tert. Butylacrylate und Methacrylate; Niederolefine, wie zum Beispiel Ethylen, Propylen, Butylen, Isobutylen, Penten sowie Hexen; Vinylester von aliphatischen Carbonsäuren, wie zum Beispiel Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinyloctat, Vinyloleat, Vinylstearat, Vinylbenzoat, Vinylniederalkylether; konjugierte Diene, wie zum Beispiel Isopren und Butadien; 2-Oxazoline, wie zum Beispiel 2-Ethyl-2-oxazolin sowie vinyllungesättigte Amide, wie zum Beispiel Acrylamid, Methacrylamid sowie N,N-Di- (niederalkyl)- acrylamide, wie zum Beispiel N,N-Dimethylacrylamid.

[0045] Die Auswahl an den spezifischen, polymerisierbaren Monomeren für das Propfpolymer ist nicht kritisch, da sich nach dem Vorschlag der oben stehenden Liste eine breite Vielfalt von Monomeren (und den daraus resultierenden polymeren Molekülradikalen) mit Erfolg in der beanspruchten Zusammensetzung einsetzen lassen.

[0046] Es lässt sich eine Vielfalt von funktionellen Gruppen für die Verknüpfung des Propfrests Z mit dem Polymergerüst anwenden.

[0047] Beispielhafte funktionelle Gruppen schließen, ohne Beschränkung darauf, folgende Reste mit ein:



worin R ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkylrest bedeutet.

[0048] Das Molekulargewicht des Molekülradikals des Propfpolymeren muss dazu ausreichen, im Ergebnis die Bildung einer "phasenseparierten" Propfcopolymerzusammensetzung zu erzielen. Im allgemeinen dürfte das Molekulargewicht innerhalb des Bereiches von 2000 bis 60000 liegen, vorzugsweise zwischen 30000 bis zu 60000.

[0049] Vorzugsweise ist das Propfpolymer in dem Copolymer in einer Menge zwischen 1,5 bis 2,5 und speziell 2 polymeren Molekülresten pro Gerüstpolymer im Durchschnitt zur Verstärkung der Höchstleistungseigenschaften des Haftklebers vorhanden, siehe im Hinblick darauf die US-A-5352516.

[0050] Es hat sich herausgestellt, dass die Anwesenheit des Propfpolymeres an dem (Grund)Gerüstpolymer in der dargestellten Art und Weise zu einer Zusammensetzung führt, in welcher die jeweiligen Gerüstpolymerketten bei einer Temperatur aneinander gebunden bleiben, die oberhalb der Tg des Gerüstpolymers liegt. Das heißt, dass die jeweiligen separaten Phasen der Gerüstpolymere und der Molekülreste der Propfpolymeren dazu veranlasst werden, zusammen so miteinander verbunden zu werden, dass die Haftcharakteristika der Zusammensetzung nicht in nachteiliger Weise beeinträchtigt werden.

[0051] Der verwendete perkutane Penetrationsbeschleuniger weist die Befähigung zum Erhöhen der Permeabilität von transdermal applizierten, pharmakologisch aktiven Wirkstoffen auf. Derartige Beschleuniger sind aus dem Stand der Technik wohlbekannt und in der US-A-5 059 426 sowie der US-A-5 175 052 in aller Breite diskutiert. An Hand einer kurzen Zusammenfassung sei erwähnt, dass derartige Beschleuniger, allerdings ohne Beschränkung darauf, Tenside (anionische, nichtionische, kationische, zwitterionische), lipophile Lösungsmittel (zum Beispiel Terpene und Laktame), hydrophile Lösungsmittel (zum Beispiel Polyole, Fettsäure-Ester, Alkohole und Sulfoxide) mit einschließen. Vorzugsweise werden derartige Beschleuniger aus Sorbitolen, ethoxylierten Alkylphenolen, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykolen, Fettsäure-Estern, Alkoholen und Aminen ausgewählt, wobei diese entweder wasserlöslich oder nicht wasserlöslich sein können.

[0052] Es hat sich herausgestellt, dass die wünschenswerten Eigenschaften der durch Propfen verstärkten Basispolymere, die gemäß der Erfindung eingesetzt werden, mit Vorteil beim Zumischen von perkutanen Penetrationsbeschleunigern in Bezug auf das Basispolymer eingebracht werden können, um eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung, die gegenüber dem Arzneistoffdurchtrittsbeschleuniger tolerant ist, zu bilden. Das heißt, der Beschleuniger kann mit dem Basispolymer vermischt werden zum Maximieren der Fähigkeit eines eingearbeiteten pharmakologisch aktiven Wirkstoffs, in der Haut absorbiert zu werden, ohne dass in nachteiliger Weise die Hafteigenschaften des Haftklebers beeinträchtigt werden. Vorteilhafterweise hat es sich herausgestellt, dass sich der perkutane Penetrationsbeschleuniger in einer jeweiligen Menge von bis herauf zu 40 Gew.-% auf Basis des Gewichts der Zusammensetzung einsetzen lässt; es werden dabei die physikalische Integrität des Haftklebers oder dessen Hafteigenschaften nicht in nachteiliger Weise beeinträchtigt. Vorzugsweise dürfte der Beschleuniger in einer Menge im Bereich zwischen 5 bis 30 Gew.-% auf Basis des Gewichts der Zusammensetzung angewendet werden.

[0053] Die Haftkleberzusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung kann in vorteilhafter Weise bei einer Vielzahl herkömmlicher Vorrichtungen zur transdermalen Arzneistoff-Freigabe verwendet werden. Derartige Vorrichtungen können in zahlreichen Ausführungsformen vorliegen. Im allgemeinen umfassen derartige Vorrichtungen ein Rückseitenmaterial und eine Haftkleberschicht auf mindestens einem Teil dieses Rückseitenmaterials. Eine ablösbare Abdeckbahn bedeckt die Haftkleberschicht bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Abdeckbahn entfernt und die Haftkleberschicht auf die Haut platziert wird. Das Rückseitenmaterial ist für den pharmakologisch aktiven Wirkstoff undurchlässig. Der pharmakologisch aktive Wirkstoff kann entweder in einem flüssigen Reservoir in der Schicht der Rückseite, in einer Matrixschicht auf der genannten Rückseiten-schicht, die zwischen der Haftkleberschicht und der Rückseitenschicht angeordnet ist, oder in einer Schicht der Haftmittelzusammensetzung mit dem Beschleuniger für den Arzneistoff-durchtritt gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten sein. Die Art und Weise der Formulierung derartiger verschiedener Systeme für die transdermale Freisetzung von Arzneistoffen liegt in der Befähigung der Fachleute auf diesem Gebiet.

[0054] Zur Demonstration der vorteilhaften Eigenschaften der Haftkleberzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung wurden verschiedene polymere Haftkleberzubereitungen hergestellt, welche die Zusammensetzung aufweisen, wie sie jeweils in den folgenden Beispielen beschrieben sind.

[0055] Die Beispiele 1–8 erläutern verschiedene phasenseparierte Propfcopolymere, welche in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können.

#### BEISPIEL 1

[0056] Es wird ein Polyacrylatpolymer mit einem gepfropften Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 13000 aufweist, mittels des folgenden Verfahrens hergestellt:

[0057] In einem Reaktionsgefäß aus Glas mit einem Fassungsvermögen von 1 Liter wird die folgende vorgelegte Chargenmenge in kleinen Schritten unter einer Stickstoffatmosphäre bei 73°C über einen Zeitraum von 5½ Stunden unter Rühren bis zu einer Viskosität von 4300 Centipoise (mPa·s) zunehmend polymerisiert:

Iso-octylacrylat (Monomer A)	134 g
Acrylsäure (Monomer B)	3 g
Qm-824 (Monomer B)*	25 g
Vinylacetat (Monomer B)	20 g
Acrylamid (Monomer B)	3,15 g
Diacetonacrylamid (Monomer B)	3,15 g
Polystyrol-Methacrylat-Makromer (Pffropfrest)	8,58 g
Benzoylperoxid (Starter)	0,62 g
Ethylacetat (Lösungsmittel)	367 g

(Anmerkung: Qm-824 ist ein Produkt von Röhm & Haas, als  $\beta$ -Carboxyethylacrylat identifiziert.)

## BEISPIEL 2

[0058] Es wird ein Polyacrylatpolymer mit einem gepfropften Polystyrol mit einem Molekulargewicht von 20000 nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	134 g
Acrylsäure	3 g
Qm-824	25 g
Vinylacetat	20 g
Acrylamid	3,15 g
Diacetonacrylamid	3,15 g
Polystyrol-Methacrylat-Makromer	14,39 g
Benzoylperoxid	0,64 g
Ethylacetat	378 g

## BEISPIEL 3

[0059] Es wird eine Lösung aus einem Polyacrylatpolymer mit einer Viskosität von 2200 cP (mPa·s) und mit einem gepfropften Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 30000 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	134 g
Acrylsäure	3 g
Qm-824	25 g
Vinylacetat	20 g
Acrylamid	3,15 g
Diacetonacrylamid	3,15 g
Polystyrol-Methacrylat-Makromer	19,80 g
Benzoylperoxid	0,65 g
Ethylacetat	388 g

## BEISPIEL 4

[0060] Es wird eine Lösung aus einem Polyacrylatpolymer mit einer Viskosität von 200000 cP (mPa·s) und mit einem gepfropften Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 47000 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Isooctylacrylat	134 g
Acrylsäure	3 g
Qm-824	25 g
Vinylacetat	20 g
Acrylamid	3,15 g
Diacetonacrylamid	3,15 g
Polystyrol-Methacrylat-Makromer	30 g
Benzoylperoxid	0,64 g
Ethylacetat	372 g

## BEISPIEL 5

[0061] Es wird eine Lösung aus einem Polyacrylatpolymer, die eine Viskosität von 4700 cP (mPa·s) nach dem Verdünnen mit 150 g Ethylacetat hat sowie ein gefropftetes Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 47000 aufweist, hat, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	134 g
Acrylsäure	3 g
Qm-824	25 g
Vinylacetat	20 g
Acrylamid	3,15 g
Diacetonacrylamid	3,15 g
Polystyrol-Methacrylat-Makromer	35,64 g
Benzoylperoxid	0,62 g
Ethylacetat	368 g

## BEISPIEL 6

[0062] Es wird eine Lösung aus einem Polyacrylatpolymer mit einer Viskosität von 11600 cP (mPa·s) und mit einem gefropften Poly- $\alpha$ -methylstyrol, das ein Molekulargewicht von 6600 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	66,4 g
Acrylsäure	1,48 g
Qm-824	12,34 g
Vinylacetat	9,87 g
Acrylamid	1,55 g
Diacetonacrylamid	1,55 g
Poly- $\alpha$ -methylstyrol-Makromer	2,62 g
Benzoylperoxid	0,31 g
Ethylacetat	181,4 g

## BEISPIEL 7

[0063] Es wird eine Lösung aus einem Polyacrylatpolymer mit einer Viskosität von 18000 cP (mPa·s) und mit einem gefropften Poly- $\alpha$ -methylstyrol, das ein Molekulargewicht von 12100 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	51,1 g
Acrylsäure	1,14 g
Qm-824	9,5 g
Vinylacetat	7,6 g
Acrylamid	1,2 g
Diacetonacrylamid	1,2 g
Poly- $\alpha$ -methylstyrol-Makromer	3,26 g
Benzoylperoxid	0,24 g
Ethylacetat	139,7 g

## BEISPIEL 8

[0064] Es wird ein Polyacrylatpolymer mit einer Viskosität von 1750 cP (mPa·s) und mit einem gefropften Poly- $\alpha$ -methylstyrol, das ein Molekulargewicht von 30000 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	53,8 g
Acrylsäure	1,2 g
Qm-824	10 g
Vinylacetat	8 g
Acrylamid	1,26 g
Diacetonacrylamid	1,26 g
Poly- $\alpha$ -methylstyrol-Makromer	7,92 g
Benzoylperoxid	0,26 g
Ethylacetat	88,6 g
Toluol	59 g

[0065] Nach dem Vermischen der oben stehenden Polymere mit den perkutanen Penetrationsbeschleunigern lassen sich viskoelastische Eigenschaften in Einklang mit den erwünschten Limits erzielen. Sobald die Formulierung abgeschlossen ist, können die Haftkleber auf jegliche Anzahl von Substratmaterialien (wie zum Beispiel der Haut) mittels herkömmlicher Vorrichtungen angebracht werden.

[0066] Bei Vermischen mit dem gewünschten Beschleuniger in der passenden Menge sind die viskoelastischen Eigenschaften derart, dass das Material gegenüber Druck empfindlich ist und auf der Haut über einen langen Zeitraum eine gute Haftung bietet. Die Basis für die Bewertung der viskoelastischen Charakteristika der so erhaltenen Zusammensetzung aus dem Beschleuniger und dem Polymer bildet die Bestimmung des Lagermoduls ( $G'$ ), des Verlustmoduls ( $G''$ ), und der Tangens  $\delta$  ( $\tan \delta$ ) – Werte über die dynamisch – mechanische Analyse in einem Frequenzbereich von 0,01 bis 100 rad/sec. Wünschenswerte Parameter für die Definition der Haftung auf der Haut über lange Zeiträume sind die folgenden:  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $5 \times 10^3$  dyn/cm<sup>2</sup> bis  $1 \times 10^6$  dyn/cm<sup>2</sup>, sowie ein Tangens  $\delta$  bei 0,01 rad/sec von 0,3 bis 0,8.

[0067] Die folgenden Beispiele sollen der Erläuterung der Vielseitigkeit dieser Haftklebersysteme dienen.

#### BEISPIEL 9

[0068] Es wird ein Polyacrylatbasispolymer mit einem gepropften Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 20000 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	275,3 g
CD 504*	57,4 g
Polystyrol – Makromer	16,4 g
Hydroxypropylmethacrylat	32,5 g
Benzoylperoxid	0,94 g
Ethylacetat	439 g

\*Anmerkung: CD 504 stellt ein ethoxyliertes Nonylphenolacrylat dar, das bei Sartomer erhältlich ist.

[0069] Das auf diese Weise gebildete Polyacrylat wird anschließend mit 20,1 g Isopropylmyristat als dem perkutanen Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0070] Sodann wird eine Probe in der Weise hergestellt, dass die Lösung auf eine silikonisierte PET-Folie zum Ablösen gegossen wird, um einen nassen Film mit einer Dicke von 24 "mils" (0.6 mm) zu erhalten; danach wird er in einem Ofen mit 150°F (65°C) so lange getrocknet, bis kein Lösungsmittel mehr verblieben ist. Der getrocknete Haftkleber wird anschließend übereinander gefaltet, bis ein flaches Stück mit einer Dicke von 1,0 bis 1,5 mm ohne offenkundige Störstellen erhalten wird.

[0071] Anschließend wird das flache Stück über die dynamisch – mechanischen Analyse auf einem Rheometrics RAA DMA unter Verwendung einer 12,5 mm Scheibe, die in einer Parallelplattenkonfiguration angeordnet ist, ausgetestet. Die Probe wird unter Einsatz einer Frequenz im Bereich von 0,01 to 100 rad/sec und 1% Spannung getestet.

[0072] Die Probe wird gemessen, wobei sich die Werte  $G'$  bei 0,01 rad/sec und  $1,2 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> und ein Tangens  $\delta$  bei 0,01 rad/sec von 0,4 ergeben.

#### BEISPIEL 10

[0073] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 9 wird mit 20,1 g N,N-Diethyl-m-Toluamid (DEET) als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0074] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $4,5 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,3.

## BEISPIEL 11

[0075] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 9 wird mit 20,1 g Laurylalkohol als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0076] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $3,6 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,30.

## BEISPIEL 12

[0077] Es wird ein polymeres Basispolymer mit einem gepfropften Polystyrol, das ein Molekulargewicht von 20000 aufweist, nach dem Verfahren gemäß dem Beispiel 1 aus der folgenden vorgelegten Chargenmenge hergestellt:

Iso-octylacrylat	77,8 g
Acrylsäure	1,8 g
Acrylamid	1,9 g
Diacetonacrylamid	1,9 g
Polystyrol-Makromer	5,5 g
Vinylacetat	12,1 g
Ethylacetat	154,0 g
Benzoylperoxid	0,4 g

[0078] Das Basispolymer wird anschließend mit 25,3 g DEET als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0079] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $1,0 \times 10^5$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,32.

## BEISPIEL 13

[0080] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 12 wird hergestellt und mit 43,0 g DEET als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0081] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $4,6 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,3.

## BEISPIEL 14

[0082] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 12 wird hergestellt und mit 25,3 grains Laurylalkohol als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0083] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $5,9 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,39.

## BEISPIEL 15

[0084] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 12 wird hergestellt und mit 25,3 g Polysorbat 80 als Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0085] Eine Probe wird hergestellt und wie im Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $7,6 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> bei einem Tangens  $\delta$  von 0,31.

## BEISPIEL 16

[0086] Das Basispolymer gemäß dem Beispiel 12 wird hergestellt und mit 43,0 g Isopropylmyristat als dem Penetrationsbeschleuniger vermischt.

[0087] Es wird eine Probe hergestellt und gemäß dem Beispiel 9 getestet, mit dem gemessenen  $G'$  bei 0,01 rad/sec von  $3,1 \times 10^4$  dyn/cm<sup>2</sup> und einem Tangens  $\delta$  von 0,41.

[0088] Der pharmakologisch aktive Wirkstoff, der durch den Einsatz der Vorrichtung zur transdermalen Arzneistoff – Freigabe verabreicht werden soll, wird in herkömmlicher Weise eingesetzt. Geeignete Wirkstoffe schließen solche mit ein, die mit dem Applikationssystem gemäß der vorliegenden Erfindung kompatibel sind und nach einer perkutanen Verabreichung den erwarteten Vorteil bieten. Derartige Wirkstoffe schließen, ohne eine Beschränkung, Antiinflammatoria, bakteriostatische Mittel, gegen Pilze gerichtete Mittel sowie koronare Vasodilatoren mit ein. Beispielhaft für die geläufigsten transdermal applizierten Wirkstoffen sind das Clonidin, Estradiol, Nikotin, Nitroglycerin und Scopolazin (Scopolamin), wobei diese Stoffe in transdermalen Vorrichtun-

gen im Handel erhältlich sind. Siehe die US-A-5 372 819 bezüglich einer detaillierten Diskussion geeigneter, perkutan applizierter Wirkstoffe.

### Patentansprüche

1. Druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung mit einer Verträglichkeit gegenüber Arzneistoffpenetrationsbeschleunigern mit einem Gehalt an einem transdermal applizierbaren Wirkstoff und einem perkutanen Penetrationsbeschleuniger zur Erhöhung der Permeabilität der Haut gegenüber diesem Wirkstoff im Gemisch mit einem Basispolymer, das mit einem Makromer (Makromonomer) verstärkt ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die genannte Basispolymerkomponente ein phasensepariertes Propfcopolymer unter Einschluss von copolymerisierten Monomeren A und B enthält, welche ein Grundgerüstpolymer mit aufgepropften Polymerresten bilden, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäureester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt, und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem Monomer A copolymerisierbar ist,

wobei solche Zusammensetzungen ausgenommen sind, bei denen

das Monomer A ein (C<sub>4-10</sub>-Alkyl)-acrylat oder (C<sub>4-10</sub>-Alkyl)-methacrylat ist,

das Monomer B ein ethylenisch ungesättigtes Monomer ist,

der Anteil an Propfpolymer ein Makromonomer mit einem Molekulargewicht im Bereich von 500–500000 darstellt,

der perkutane Penetrationsbeschleuniger in Form eines im allgemeinen öligen Materials vorliegt, welches den Compliance-Wert (den Reziprokwert der Steifheit) erhöht oder die Glasübergangstemperatur (T<sub>g</sub>) der Zusammensetzung im Vergleich zum Basispolymer erniedrigt, und

die Struktur und Menge der Comonomere in dem Basispolymer, die inhärente Viskosität des Basispolymers, sowie die Menge und Struktur des Wirkstoffs und öligen Materials so beschaffen sind, dass die Zusammensetzung mit einem Compliance – Wert im Bereich  $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{N}$  ( $2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dyn}$ ) bis  $4 \times 10^2 \text{ cm}^2/\text{N}$  ( $4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dyn}$ ) erhalten wird.

2. Druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung mit einer Verträglichkeit gegenüber Arzneistoffpenetrationsbeschleunigern mit einem Gehalt an einem transdermal applizierbaren Wirkstoff und einem perkutanen Penetrationsbeschleuniger zur Erhöhung der Permeabilität der Haut gegenüber diesem Wirkstoff im Gemisch mit einem Basispolymer, das mit einem Makromer verstärkt ist, worin die genannte Basispolymerkomponente ein phasensepariertes Propfcopolymer unter Einschluss von copolymerisierten Monomeren A und B enthält, welche ein Grundgerüstpolymer mit aufgepropften Polymeranteilen bilden, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäureester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt, und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem Monomer A copolymerisierbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Monomer B aus Vinylacetat,  $\beta$ -Carboxyethylacrylat oder ethoxyliertem Nonylphenolacrylat ausgewählt ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das genannte eine Monomer B als Vinylacetat vorliegt.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das genannte eine Monomer B als  $\beta$ -Carboxyethyl-acrylat vorliegt.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin sowohl das Vinylacetat als auch das  $\beta$ -Carboxyethylacrylat Monomere B darstellen.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin der Anteil an Propfpolymer ein Polystyrol-methacrylat – Makromer oder ein Poly- $\alpha$ -methylstyrol-Makromer darstellt.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das genannte eine Monomer B als ethoxyliertes Nonylphenolacrylat vorliegt.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin der Anteil an Propfpolymer ein Polystyrol-Makromer darstellt.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin das Monomer A als Iso-octylacrylat vorliegt.

10. Druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung mit einer Verträglichkeit gegenüber Arzneistoffpenetrationsbeschleunigern mit einem Gehalt an einem transdermal applizierbaren Wirkstoff und einem perkutanen Penetrationsbeschleuniger zur Erhöhung der Permeabilität der Haut gegenüber diesem Wirkstoff im Gemisch mit einem Basispolymer, das mit einem Makromer verstärkt ist, worin die genannte Basispolymerkomponente ein phasensepariertes Propfcopolymer unter Einschluss von copolymerisierten Monomeren A und B enthält, welche ein Grundgerüstpolymer mit aufgepropten Polymeranteilen bilden, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäureester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem Monomer A copolymerisierbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Anteil an Propfpolymer in einer durchschnittlichen Menge von 1,5 bis 2,5 Propfanteilen pro Polymergrundgerüstkette vorhanden ist.

11. Druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung mit einer Verträglichkeit gegenüber Arzneistoffpenetrationsbeschleunigern mit einem Gehalt an einem transdermal applizierbaren Wirkstoff und einem perkutanen Penetrationsbeschleuniger zur Erhöhung der Permeabilität der Haut gegenüber diesem Wirkstoff im Gemisch mit einem Basispolymer, das mit einem Makromer verstärkt ist, worin die genannte Basispolymerkomponente ein phasensepariertes Propfcopolymer unter Einschluss der copolymerisierten Monomere A und B enthält, welche ein Grundgerüstpolymer mit aufgepropten Polymeranteilen bilden, worin das Monomer A einen monomeren Acryl- oder Methacrylsäureester eines nicht-tertiären Alkohols mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei die durchschnittliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Bereich von 4 bis 12 liegt und das Monomer B ein polares Monomer darstellt, das mit dem Monomer A copolymerisierbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte Copolymer erhältlich ist durch die Copolymerisierung von Monomer A,

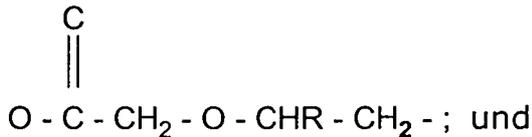
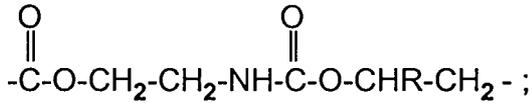
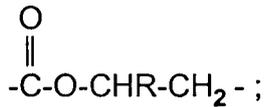
Monomer B in einer Menge von bis zu 12 Gew.-% in Bezug auf das Gesamtgewicht sämtlicher Monomere, sowie

Monomer C der allgemeinen Formel X-Z, worin X eine mit den genannten Monomeren A und B copolymerisierbare Gruppe darstellt und Z einen polymeren Propfanteil bedeutet, bei dem die Tg höher als 20°C ist und dieser Propfanteil aus einem Monomer gebildet ist, das ausgewählt ist aus Acrylnitril und Methacrylnitril; organischen Isocyanaten; organischen Di-Iso-cyanaten; C<sub>2</sub>C<sub>6</sub>-Alkyl- und -Allylacrylaten und entsprechenden -Methacrylaten; Vinylestern von aliphatischen Carbonsäuren; niederen Vinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Ethern; konjugierten Dienen; 2-Oxazolinen; ungesättigten Vinylamiden und N,N-Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-acrylamiden.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin Z aus einem Monomer gebildet ist, das ausgewählt wurde aus Acrylnitril und Methacrylnitril; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, Phenyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-phenyl- und Halogen-phenyl-Isocyanaten; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-, Phenylen- sowie Tolylen-Di-isocyanaten; Methyl-, t-Butyl-acrylaten und -methacrylaten, Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinyloctat, Vinyloleat, Vinylstearat, Vinylbenzoat; Isopren und Butadien; 2-Ethyl-2-oxazolin; Acrylamid, Methacrylamid und N,N-Dimethylacrylamid.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, worin X eine Vinylgruppe bedeutet.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder 12, worin Z mit dem Polymergrundgerüst durch eine funktionelle Gruppe verknüpft ist, die ausgewählt ist aus:



worin R ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 10, worin der genannte Anteil an Propfpolymer als ein polymerisierter, mit Monoalkenyl substituierter, aromatischer Kohlenwasserstoff vorliegt.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, worin der polymerisierte, durch Monoalkenyl substituierte aromatische Kohlenwasserstoff Polystyrol umfasst.

17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 15, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger als N,N-Diethyl-m-toluamid vorliegt.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 15, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger als Polysorbat 80 vorliegt.

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 15, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger aus Sorbitolen, ethoxylierten Alkylphenolen, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykolen, Fettsäure-Estern, Alkoholen und Aminen ausgewählt ist.

20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 19, worin das Molekulargewicht des genannten Anteils an Propfpolymer im Bereich von 30000 bis 60000 liegt.

21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 11 bis 20, worin der Anteil an Propfpolymer in einer durchschnittlichen Menge von 1,5 bis 2,5 Propfteilen pro Polymergrundgerüstkette vorliegt.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 21, worin der Anteil an Propfpolymer in einer durchschnittlichen Menge von 2 Polymerteilen pro Polymergrundgerüstkette vorliegt.

23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 22, worin der genannte Propfpolymeranteil eine Menge von 2 bis 30 Gew.-% an kombiniertem Gewicht an dem Monomer B und dem Anteil an Propfpolymer umfasst.

24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 23, worin das Monomer B aus Acrylsäure, Methacrylsäure, Itaconsäure, Acrylamid, Methylacrylamid, Acrylnitril, Methacrylnitril, Diacetonacrylamid und 2-Carboxylethylestern der Acrylsäure ausgewählt ist.

25. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 24, worin das genannte Basispolymer eine Menge von 50 bis 80 Gew.-% an dem genannten Monomer A (auf Basis des Gesamtgewichts an dem Copo-

lymer) umfasst.

26. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 25, worin das genannte Monomer A einen Ester der Acryl- oder Methacrylsäure mit einem nicht-tertiären Alkohol umfasst, wobei der Alkohol ausgewählt ist aus 1-Butanol, 1-Pentanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol, 2-Methyl-1-butanol, 1-Methyl-1-pentanol, 2-Methyl-1-pentanol, 3-Methyl-1-pentanol, 2-Ethyl-1-butanol, 3,5,5-Trimethyl-1-hexanol, 3-Heptanol, 2-Octanol, 1-Decanol und 1-Dodecanol.

27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 10 bis 26, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger in der genannten Zusammensetzung in einer Menge von bis zu 40 Gew.-% vorhanden ist.

28. Zusammensetzung nach Anspruch 27, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger in der genannten Zusammensetzung in einer Menge im Bereich von 5 bis 30 Gew.-% vorhanden ist.

29. Transdermales Freigabesystem zur Verabreichung mindestens eines pharmakologischen Wirkstoffes, das ein elastisches Rückseitenmaterial, welches gegenüber dem genannten Wirkstoff undurchlässig ist, und eine Klebeschicht auf mindestens einem Abschnitt des genannten Rückseitenmaterials mit einschließt, worin die genannte Klebeschicht eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung gemäß der in Anspruch 1 gegebenen Definition umfasst.

30. Freigabesystem nach Anspruch 29, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger und/oder das genannte Propfcopolymer gemäß der in einem der Ansprüche 17 bis 28 gegebenen Definition vorliegt.

31. Transdermales Freigabesystem zur Verabreichung mindestens eines pharmakologischen Wirkstoffes, das ein elastisches Rückseitenmaterial, welches gegenüber dem genannten Wirkstoff undurchlässig ist, und eine Klebeschicht auf mindestens einem Abschnitt des genannten Rückseitenmaterials mit einschließt, worin die genannte Klebeschicht eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung gemäß der in Anspruch 2 gegebenen Definition umfasst.

32. Freigabesystem nach Anspruch 31, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger und/oder das genannte Propfcopolymer gemäß der in einem der Ansprüche 3 bis 9 gegebenen Definition vorliegt.

33. Transdermales Freigabesystem zur Verabreichung mindestens eines pharmakologischen Wirkstoffes, das ein elastisches Rückseitenmaterial, welches gegenüber dem genannten Wirkstoff undurchlässig ist, und eine Klebeschicht auf mindestens einem Abschnitt des genannten Rückseitenmaterials mit einschließt, worin die genannte Klebeschicht eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung gemäß der in Anspruch 10 gegebenen Definition umfasst.

34. Freigabesystem nach Anspruch 33, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger und/oder das genannte Propfcopolymer gemäß der in einem der Ansprüche 17 bis 28 gegebenen Definition vorliegt.

35. Transdermales Freigabesystem zur Verabreichung mindestens eines pharmakologischen Wirkstoffes, das ein elastisches Rückseitenmaterial, welches gegenüber dem genannten Wirkstoff undurchlässig ist, und eine Klebeschicht auf mindestens einem Abschnitt des genannten Rückseitenmaterials mit einschließt, worin die genannte Klebeschicht eine druckempfindliche Haftkleberzusammensetzung gemäß der in Anspruch 11 gegebenen Definition umfasst.

36. Freigabesystem nach Anspruch 35, worin der genannte perkutane Penetrationsbeschleuniger und/oder das genannte Propfcopolymer gemäß der in einem der Ansprüche 12, 13, 14 und 17 bis 28 gegebenen Definition vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen