(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 30 177 T2** 2004.01.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 737 066 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 30 177.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/00022**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 906 742.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/018603**
(86) PCT-Anmeldetag: **09.01.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **13.07.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.10.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **02.04.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/70**
A61K 47/32

(30) Unionspriorität:
178558 **07.01.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Noven Pharmaceuticals, Inc., Miami, Fla., US

(72) Erfinder:
MIRANDA, Jesus, Miami, US; SABLOTSKY, Steven, Miami, US

(74) Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col., 50667 Köln

(54) Bezeichnung: **ALS LÖSLICHKEIT-STEIGERNDE GEBRAUCHTE POLYVINYLPYRROLIDON ENTHALTENDE TRANSDERMALE VORRICHTUNG**

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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich allgemein auf transdermale Wirkstoffabgabesysteme und insbesondere auf eine transdermale Wirkstoffabgabezusammensetzung, wobei ein Gemisch von Polymeren verwendet wird, um die Löslichkeit des Wirkstoffs und die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe aus der Zusammensetzung zu beeinflussen. Insbesondere werden mehrere Polymere, die vorzugsweise nicht miteinander mischbar sind, einschließlich eines löslichen Polyvinylpyrrolidons ("PVP"), verwendet, die die maximal verfügbare Konzentration des Wirkstoffs in dem Gemisch erhöhen können und dadurch eine wesentliche Reduktion der zum Erreichen therapeutischer Mengen notwendigen Größe des Systems ermöglichen, während die gewünschten Abgabe- und Klebeeigenschaften beibehalten werden.

[0002] Die Verwendung einer transdermalen Zusammensetzung, zum Beispiel eines Haftklebers, der ein Medikament, nämlich einen Wirkstoff oder ein anderes bioaktives Mittel, enthält, als Mittel zur Steuerung der Wirkstoffabgabe durch die Haut mit im Wesentlichen konstanter Geschwindigkeit ist wohlbekannt. Solche bekannten Abgabesysteme beinhalten den Einbau eines Medikaments in einen Träger, wie eine polymere Matrix und/oder eine Haftkleberzusammensetzung. Der Haftkleber muss effektiv an der Haut haften und die Migration des Medikaments aus dem Träger durch die Haut und in den Blutstrom des Patienten ermöglichen.

[0003] Die Wirkstoffkonzentration in monolithischen transdermalen Abgabesystemen kann in Abhängigkeit von dem verwendeten Wirkstoff und den verwendeten Polymeren stark variieren. Niedrige Wirkstoffkonzentrationen im Kleber können zu Schwierigkeiten führen, eine annehmbare Abgabegeschwindigkeit des Medikaments zu erreichen, vorzugsweise eine, die sich einer Kinetik nullter Ordnung annähert. Hohe Wirkstoffkonzentrationen andererseits beeinflussen häufig die Hafteigenschaften der Kleber und fördern häufig die Kristallisation. Kristallisation findet statt, weil die meisten Wirkstoffe, die durch die Haut treten, in unterschiedlichem Maße in Haftklebern nicht merklich löslich oder suspendierbar sind.

[0004] In transdermalen Wirkstoffabgabesystemen ist die Anwesenheit von Kristallen (Wirkstoffen oder anderen Additiven oder beiden) im Allgemeinen unerwünscht. Wenn der Wirkstoff in kristalliner Form vorhanden ist, steht er nicht für die Freisetzung aus dem System und daher auch nicht für die Abgabe zur Verfügung. Außerdem können sich Wirkstoffkristalle zwar zuerst auflösen und dann aus dem System freigesetzt werden, doch ist ein solcher Vorgang gewöhnlich geschwindigkeitsbestimmend und reduziert häufig die transdermalen Permeationsgeschwindigkeiten.

[0005] Einfache Diffusionsmodelle für die Permeation von Wirkstoffen durch die Haut lassen vermuten, dass diese Permeationsgeschwindigkeiten konzentrationsabhängig sind, das heißt sowohl von der Menge als auch vom Grad der Sättigung des Wirkstoffs innerhalb der Haftkleberzusammensetzung abhängen. Während Polyacrylatkleber eine hohe Affinität zu vielen Wirkstoffen haben und daher häufig höhere Wirkstoffkonzentrationen in Lösung bringen als Kautschukkleber, treten Schwierigkeiten beim Erreichen annehmbarer Permeationsgeschwindigkeiten und Klebereigenschaften auf, wenn sie als einziger Haftkleber in einem System verwendet werden. Die minimale Konzentration, bei der die Haftkleberzusammensetzung mit Wirkstoff gesättigt ist, um die Permeation zu maximieren, kann erreicht werden, indem man einen Kautschukkleber, der wenig oder kein Lösungsvermögen für Wirkstoffe aufweist, mit einem Polyacrylatkleber mischt. Die reduzierte Löslichkeit und der erhöhte Grad der Übersättigung des Wirkstoffs in einem solchen Mehrfachpolymersystem führen jedoch zu einer besseren Umgebung für eine Kristallisation des Wirkstoffs.

[0006] Hohe Konzentrationen gelöster Wirkstoffe können verwendet werden, um den Fluss des Wirkstoffs durch die haut zu erhöhen, wie in häufigen Berichten über sogenannte übersättigte Systeme gezeigt wird.

[0007] Die Kristallgröße und -verteilung werden also zu wichtigen Parametern, die gesteuert werden müssen, um eine maximale Abgabe des Wirkstoffs zu erreichen. Diese Parameter sind jedoch gewöhnlich schwierig zu steuern. Eine fehlende Steuerung der Kristallgröße und -verteilung kann zu Produkten führen, deren Aussehen vermuten lässt, dass das Herstellungsverfahren, durch das sie erzeugt werden, nicht unter Kontrolle ist. Noch wichtiger ist, dass die Anwesenheit großer Kristalle, insbesondere in übermäßigen Mengen, für transdermale Vorrichtungen des Klebertyps nachteilig sein kann. Kristalle auf der Oberfläche des Haftklebersystems können zu einem Verlust der Haftung führen. Weiterhin können Oberflächenkristalle in direkten Kontakt mit der Haut kommen und könnten eine Hautreizung verursachen.

[0008] Lösliches PVP ist als Kristallisationsinhibitor für transdermale Präparate bekannt. PVP reduziert jedoch, oder in ausreichend hoher Konzentration zerstört es sogar, annehmbare Permeationsgeschwindigkeiten für die Abgabe einer therapeutischen Wirkstoffmenge und das Haftvermögen von Haftklebern. Die EPA-Patentschrift Nr. WO 93/08793 von der Schering AG, eingereicht am 21. Oktober 1992 mit dem Titel "Transdermal Therapeutic Systems Containing Crystallization Inhibitors", beschreibt PVP als Kristallisationsinhibitor in einem Klebersystem mit einem einzigen Polymer. 5,252,334 von Cygnus, erteilt am 12. Oktober 1993, mit dem Titel "Solid Matrix System for Transdermal Delivery", zeigt die Verwendung von PVP in einem Klebersystem mit einem einzigen Polymer ohne Verstärker.

[0009] PCT/US 92/05297 der Noven Pharmaceuticals Inc., eingereicht am 22. Juni 1992 mit dem Titel "Solubility Parameter Based Drug Delivery System and Method for Altering Drug Saturation Concentration", beschreibt ein monolithisches transdermales Haftkleberabgabesystem, das zwei verschiedene Polymere umfasst. Der Kautschuk, der einen geringeren Löslichkeitsparameter hat, senkt häufig die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Haftkleberzusammensetzung und senkt damit die Konzentration des in Lösung befindlichen Wirkstoffs.

[0010] Keines der fremden Patente und Patentschriften legt nahe, dass durch Zugabe eines Kautschuks zu einem Wirkstoff in einem Polyacrylatkleber die Geschwindigkeit der transdermalen Permeation infolge der Erhöhung des Sättigungsgrades, nämlich Sättigung oder Übersättigung, des Wirkstoffs in dem System steigen kann. Diese Erhöhung des Sättigungsgrades kann jedoch zu einer Kristallisation des Wirkstoffs führen. Diese Patente und Patentschriften legen auch nicht nahe, dass die erhöhte Permeationsgeschwindigkeit nicht geopfert werden muss, um das Ausmaß der Kristallisation zu minimieren, oder dass das Kristallisationsproblem durch die Zugabe eines löslichen PVP in einer ausreichenden Menge, um den gesamten Wirkstoff in übersättigter Konzentration innerhalb des Klebergemischs aus mehreren Polymeren in Lösung zu bringen, gelöst werden kann und dennoch die Abgabe therapeutischer Mengen des Wirkstoffs aufrechterhalten und außerdem die Klebeeigenschaften der Zusammensetzung beibehalten werden können.

Kurzbeschreibung der Erfindung

[0011] Es hat sich jetzt gezeigt, dass lösliches PVP in einem Mehrfachpolymerklebersystem in einem engen Bereich verwendet werden kann, um Wirkstoffe in ähnlichen Mengen in Lösung zu bringen, wie sie durch ein Polyacrylat-Polymersystem allein in Lösung gebracht werden können, ohne die Geschwindigkeiten der transdermalen Permeation zu beeinträchtigen, und es zu ermöglichen, dass das Haftklebersystemgemisch das notwendige Haftvermögen beibehält.

[0012] Das obige und weitere Ziele werden durch diese Erfindung durch die Mitverwendung eines löslichen PVP in dem Gemisch aus wenigstens zwei Polymeren erreicht. Das lösliche PVP erlaubt eine erhöhte Beladung der Haftkleberzusammensetzung mit Wirkstoff. Die verwendete Menge des löslichen PVP muss ausreichend sein, um den Wirkstoff ohne unerwünschte Kristallisation in Lösung zu bringen und ohne die Permeationsgeschwindigkeit des Wirkstoffs oder das Haftvermögen der Zusammensetzung wesentlich zu senken. Das Gemisch aus wenigstens zwei Polymeren ist in dem oben genannten PCT/US 92/05297 der Noven Pharmaceuticals Inc. beschrieben.

[0013] Gemäß einem Aspekt der Erfindung umfasst eine verbesserte Haftkleberzusammensetzung (1) einen Kautschuk, (2) ein Polyacrylat, (3) einen Wirkstoff und (4) ein lösliches PVP, wie es in Anspruch 1 definiert ist.

[0014] Der in Bezug auf den Wirkstoff verwendete Ausdruck "übersättigt" bedeutet, dass die Menge des vorhandenen Wirkstoffs über seiner Löslichkeit oder Dispergierbarkeit in einem Mehrfachpolymerklebersystem, das das lösliche PVP nicht enthält, liegt.

[0015] Der Ausdruck "Polyvinylpyrrolidon" oder "PVP" bezieht sich auf ein Polymer, entweder ein Homopolymer oder ein Copolymer, das N-Vinylpyrrolidon als eine der monomeren Einheiten enthält. Typische PVP-Polymere sind homopolymere PVPs und Copolymere von Vinylacetat und Vinylpyrrolidon. Die homopolymeren PVPs sind der Pharmaindustrie unter einer Vielzahl von Bezeichnungen bekannt, einschließlich des generischen Namens Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) und der Warenzeichen Povidon, Polyvidon, Polyvidonum und Polyvidonum: Das Copolymer Vinylacetat/Vinylpyrrolidon ist der Pharmaindustrie als Copolyvidon, Copolyvidone und Copolyvidonum bekannt. Zu den geeigneten PVP-Polymeren gehören diejenigen, die von der BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland, unter dem Warenzeichen Kollidon vertrieben werden. Bevorzugt sind Kollidon 17PF, 25, 30, 90 und VA 64.

[0016] Wenn der Ausdruck "löslich" in Bezug auf PVP verwendet wird, bedeutet er, dass das Polymer in Wasser löslich ist und im Allgemeinen nicht wesentlich vernetzt ist und ein Molekulargewicht von weniger als etwa 2 000 000 hat. Siehe allgemein Bühler, Kollidon®: Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry, BASF AG (1992).

[0017] Obwohl PVP die Löslichkeit oder Dispergierbarkeit des Wirkstoffs innerhalb des Mehrfachpolymerklebersystem erhöhen kann, führen erhöhte Mengen an PVP zu Abnahmen im Fluss des Wirkstoffs und senken das Haftvermögen des Systems. Die gewählte Menge des löslichen PVP sollte also ausreichend sein, um den gesamten Wirkstoff in Lösung zu bringen, aber unzureichend, um den Fluss des Wirkstoffs aus dem System wesentlich zu verzögern. Diese Wirkstoffmenge kann experimentell bestimmt werden, entspricht jedoch im Allgemeinen einem Wirkstoff-zu-PVP-Gewichtsverhältnis von etwa 1 : 10 bis etwa 10 : 1, vorzugsweise etwa 1 : 5 bis etwa 5 : 1, und optimalerweise etwa 1 : 3 bis etwa 3 : 1.

[0018] Besonders bevorzugte Ausführungsformen umfassen Gemische, die einen Kautschuk und ein lösliches PVP umfassen, wobei der Kautschuk ein Polysiloxan ist.

[0019] Polysiloxan ist in der Haftkleberzusammensetzung vorzugsweise in einer Menge vorhanden, die in einem Bereich von etwa 9 Gew.-% bis etwa 94 Gew.-% der Haftkleberzusammensetzung liegt, während das Po-

lyacrylat vorzugsweise in einer Menge vorhanden ist, die im Bereich von bis zu etwa 85% liegt. Vorzugsweise beträgt das Verhältnis des Polyacrylats zu dem Kautschuk etwa 2 : 98 bis etwa 96 : 4 und besonders bevorzugt etwa 2 : 98 bis etwa 86 : 14 Gewichtsteile. Das optimale Verhältnis von Kautschuk zu Polyacrylat ist ein Verhältnis, das die höchste Konzentration an Wirkstoff ermöglicht, die man benötigt, um eine Kinetik ungefähr nullter Ordnung zu erreichen, und ausreichend lösliches PVP aufweist, um den gesamten Wirkstoff in Lösung zu bringen, ohne die Hafteigenschaften der Haftkleberzusammensetzung oder die Permeationsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der Zusammensetzung nachteilig zu beeinflussen.

[0020] Lösliches PVP ist in der Haftkleberzusammensetzung vorzugsweise in einer Menge, die im Bereich von etwa 1 bis etwa 20 Gew.-% des Gesamtzusammensetzung liegt, in dem oben erläuterten Gewichtsverhältnis zum Wirkstoff vorhanden. Die minimale zuzufügende Menge an löslichem PVP ist die Menge, die man benötigt, um die Löslichkeit des Wirkstoffs in dem ternären System auf die Löslichkeit des Wirkstoffs in einem identischen binären System, das aber keinen Kautschuk enthält, zu erhöhen. Diese Menge kann experimentell bestimmt werden, indem man die gewünschte Menge an Wirkstoff in dem Polyacrylat löst, dann die gewünschte Menge an Kautschuk hinzufügt und dann lösliches PVP hinzufügt, das ausreicht, um den Wirkstoff in Lösung zu bringen. Die tatsächliche zu verwendende Menge hängt von dem System ab und kann experimentell durch die Zugabe von ausreichend löslichem PVP zu dem Gemisch bestimmt werden, um wenigstens die Löslichkeitsreduktion des Wirkstoffs zu kompensieren, die aus der Zugabe des Kautschuks zu dem Polyacrylat resultiert.

[0021] Die maximale zuzufügende Menge an löslichem PVP ist die Menge, die die Abgabe einer therapeutischen Menge des Wirkstoffs aus dem System, vorzugsweise mit einer Kinetik ungefähr nullter Ordnung, erlaubt und das für die transdermale Applikation benötigte Haftvermögen des Systems nicht wesentlich reduziert. Diese Menge kann auch experimentell durch Messung des Flusses oder der Geschwindigkeiten der transdermalen Permeation aus dem System und Messung der Hafteigenschaften des Systems bestimmt werden.

[0022] Die Haftkleberzusammensetzung der Erfindung umfasst ein Gemisch aus vorzugsweise etwa 9 bis etwa 94 Gew.-% und optimalerweise etwa 14 bis etwa 94 Gew.-% eines Kautschuks, etwa 5 bis etwa 85 Gew.-% eines Polyacrylats und vorzugsweise etwa 1 bis etwa 20 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 3 bis etwa 15 Gew.-% und optimalerweise etwa 5 bis etwa 15 Gew.-%, eines löslichen PVP.

[0023] Das Mehrfachpolymerklebersystem umfasst etwa 50 bis etwa 99 Gew.-% der Haftkleberzusammensetzung. Das Mehrfachpolymerklebersystem wird mit einem Wirkstoff in einer Menge von etwa 0,1% bis 50%, optimalerweise etwa 0,3 bis etwa 30 Gew.-%, der Haftkleberzusammensetzung kombiniert. Wahlfreie Additive, wie Cosolventien für den Wirkstoff (bis zu 30 Gew.-%) und Verstärker (bis zu 20 Gew.-%) können in die Gesamtzusammensetzung mit aufgenommen werden.

[0024] In besonders bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff ein Steroid, wie ein Estrogen oder ein Progestogen oder eine Kombination davon. In anderen bevorzugten Ausführungsformen kann der Wirkstoff ein β_2-adrenergischer Agonist, wie Albuterol, oder ein herzaktiver Wirkstoff, wie Nitroglycerin, sein. In noch anderen Ausführungsformen ist der Wirkstoff ein cholinergischer Wirkstoff, wie Pilocarpin, ein Antipsychotikum, wie Haloperidol, ein Tranquilizer/Sedativum, wie Alprazolam, oder ein Anästhetikum oder Analgetikum. Außerdem wurde kürzlich anerkannt, dass das ZNS beeinflussende Wirkstoffe, wie Nicotin und Selegilin, im Umfang dieser Erfindung transdermal verabreicht werden können.

[0025] Die Haftkleberzusammensetzungen können weiterhin Verstärker, Füllstoffe, Cosolventien und Exzipienten enthalten, wie sie in der Technik zur Verwendung in Zusammensetzungen für die transdermale Wirkstoffabgabe bekannt sind.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0026] Das Verständnis der Erfindung wird erleichtert, indem man die folgende detaillierte Beschreibung in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen liest:

[0027] **Fig.** 1 ist eine schematische Darstellung einer monolithischen transdermalen Wirkstoffabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung;

[0028] **Fig.** 2 ist eine Auftragung des Diffusionskoeffizienten gegen den Nettolöslichkeitsparameter;

[0029] **Fig.** 3 zeigt den mittleren Estradiolfluss für zwei Zusammensetzungen dieser Erfindung, die ein lösliches PVP enthalten;

[0030] **Fig.** 4 zeigt den Estradiolfluss aus PVP-Zusammensetzungen dieser Erfindung durch die menschliche Epidermis;

[0031] **Fig.** 5 zeigt den Norethindronacetatfluss durch menschliche Epidermis in einer Zusammensetzung dieser Erfindung, die Norethindronacetat, Estradiol und lösliches PVP enthält;

[0032] **Fig.** 6 zeigt den mittleren Estradiol- und Norethindronacetatfluss aus einer Zusammensetzung dieser Erfindung, die verschiedene Konzentrationen an löslichem PVP enthalten;

[0033] **Fig.** 7 zeigt die Wirkung von löslichem PVP auf den Estradiolfluss durch menschliche Epidermis;

[0034] **Fig.** 8 zeigt die kumulative Permeation von Estradiol und Norethindronacetat aus einer Zusammenset-

zung dieser Erfindung, die verschiedene Konzentrationen an löslichem PVP enthält;
[0035] **Fig.** 9 zeigt die Wirkung der Konzentration an löslichem PVP auf den Estradiol- und Norethindronacetatfluss aus einer Zusammensetzung dieser Erfindung durch menschliche Epidermis; und
[0036] **Fig.** 10 zeigt die Wirkung von löslichem PVP auf den mittleren Estradiol- und Norethindronacetatfluss aus einer Zusammensetzung dieser Erfindung, die verschiedene Konzentrationen an löslichem PVP enthält.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0037] Die Erfindung bezieht sich auf eine Haftkleberzusammensetzung, die ein Gemisch aus wenigstens zwei Polymeren, einem löslichen PVP und einem Wirkstoff umfasst. Das Gemisch aus wenigstens zwei Polymeren wird hier als Mehrfachpolymerklebersystem bezeichnet. Der hier verwendete Ausdruck "Gemisch" soll bedeuten, dass es keine oder im Wesentlichen keine chemische Reaktion oder Vernetzung (außer einfachen Wasserstoffbrücken) zwischen den verschiedenen Polymeren in dem Mehrfachpolymerklebersystem gibt.
[0038] Der hier verwendete Ausdruck "Haftkleber" bezieht sich auf ein viskoelastisches Material, das bei Anwendung von sehr leichtem Druck instantan an den meisten Substraten haftet und permanent klebrig bleibt. Ein Polymer ist ein Haftkleber innerhalb der hier verwendeten Bedeutung des Ausdrucks, wenn es per se die Eigenschaften eines Haftklebers hat oder durch Mischen mit Klebrigmachern, Weichmachern oder anderen Additiven als Haftkleber fungiert. Der Ausdruck "Haftkleber" umfasst auch Gemische von verschiedenen Polymeren und Gemischen von Polymeren, wie Polyisobutylenen (PIB) mit verschiedenem Molekulargewicht, wobei die resultierenden Gemische einen Haftkleber darstellen. Im letzteren Fall werden die Polymere mit niederem Molekulargewicht in dem Gemisch nicht als "Klebrigmacher" angesehen, da dieser Ausdruck für Additive reserviert ist, die sich in anderer Hinsicht als im Molekulargewicht von den Polymeren, denen sie zugesetzt werden, unterscheiden.
[0039] Der hier verwendete Ausdruck "Kautschuk" bezieht sich auf ein viskoelastisches Material, das die Eigenschaften eines Haftklebers hat und das wenigstens ein natürliches oder synthetisches elastomeres Polymer enthält. Zu den geeigneten Kautschuken gehören Polysiloxan, Polyisobutylen und Naturkautschuk.
[0040] Der hier verwendete Ausdruck "Wirkstoff' und seine Äquivalente "biologischer Wirkstoff" und "Medikament" sollen in ihrer weitesten Bedeutung alle therapeutisch, prophylaktisch und/oder pharmakologisch oder physiologisch günstigen wirksamen Substanzen oder Gemische davon umfassen, die einem lebenden Organismus verabreicht werden, um eine gewünschte, gewöhnlich günstige, Wirkung zu erzielen.
[0041] Insbesondere wird in dieser Erfindung jeder Wirkstoff in Betracht gezogen, der bei Pflanzen oder Tieren eine pharmakologische Reaktion, lokalisiert oder systemisch, hervorrufen kann, unabhängig davon, ob sie therapeutischer, diagnostischer oder prophylaktischer Natur ist. Ebenfalls in den Umfang der Erfindung fallen biologische Wirkstoffe wie Pestizide, Insektenrepellentien, Sonnenschutzmittel, kosmetische Mittel usw. Es sei angemerkt, dass die Wirkstoffe und/oder biologischen Wirkstoffe einzeln oder als Gemisch von zwei oder mehr solcher Mittel und in ausreichenden Mengen, um eine Krankheit je nachdem, wie der Fall gelagert ist, zu verhindern, zu heilen, zu diagnostizieren oder zu behandeln, verwendet werden können.
[0042] Der Wirkstoff wird in einer "pharmakologisch wirksamen Menge" verwendet. Der letztere Ausdruck bedeutet, dass die Konzentration des Wirkstoffs so groß ist, dass sie in der Zusammensetzung dazu führt, dass über den Zeitraum, in dem die transdermale Darreichungsform verwendet werden soll, eine therapeutische Menge des Wirkstoffs abgegeben wird, vorzugsweise mit einer Kinetik nullter Ordnung. Eine solche Abgabe hängt von einer großen Zahl von Variablen ab, einschließlich des Wirkstoffs, der Zeitspanne, während der die einzelne Darreichungsform verwendet werden soll, der Flussgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus dem System und mehreren anderen Variablen. Die benötigte Menge des Wirkstoffs kann auf der Basis der Flussgeschwindigkeit des Wirkstoffs durch das System und durch die Haut, wenn es mit und ohne Verstärker verwendet wird, experimentell bestimmt werden. Nachdem man die benötigte Flussgeschwindigkeit bestimmt hat, wird das transdermale Abgabesystem so gestaltet, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit über den Zeitraum der therapeutischen Verwendung wenigstens gleich der Flussgeschwindigkeit ist. Selbstverständlich beeinflusst der Flächeninhalt des transdermalen Abgabesystems ebenfalls die Abgabe des Wirkstoffs aus dem System.
[0043] Der Wirkstoff ist in einer "übersättigten" Menge vorhanden, wie es hier definiert ist. Die übersättigte Menge wird benötigt, um die Konzentration des gelösten Wirkstoffs in dem System zu erhöhen. Das lösliche PVP ist also notwendig, um den Wirkstoff in dem ansonsten übersättigten System in Lösung zu bringen.
[0044] Im Allgemeinen können therapeutische Mengen des Wirkstoffs aus der Zusammensetzung abgegeben werden, die etwa 0,1 bis etwa 50 Gew.-% des Wirkstoffs enthält. Die Zusammensetzung dieser Erfindung ist besonders gut für Wirkstoffe geeignet, die in relativ geringen Konzentrationen, insbesondere 0,3 bis 30% der Gesamtzusammensetzung, verwendet werden.
[0045] Das lösliche PVP wird in einer Menge verwendet, die eine Auflösung des Wirkstoffs bewirkt, wobei diese Menge größer ist als die Menge, die man benötigt, um den Wirkstoff in einer identischen Zusammensetzung, die keinen Kautschuk enthält, in Lösung zu bringen. Die maximal verwendete Menge des löslichen PVP sollte jedoch nicht größer sein als die Menge, die die Abgabe einer therapeutischen Menge des Wirkstoffs, vor-

zugsweise eine, die eine Kinetik nullter Ordnung erreicht, aufrechterhalten kann, und die die Hafteigenschaften der Haftkleberzusammensetzung für die transdermale Verwendung erhalten kann. Als Beispiel ist ein Steroid, wie 17β-Estradiol oder Norethindronacetat, in dem typischen Polyacrylat-Haftkleber ohne die Anwesenheit von zugesetztem PVP in einer Menge von ungefähr 2 bis 4% löslich, obwohl es, wie es in der PCT-Patentschrift Nr. WO 93/08793 von der Schering AG, eingereicht am 12. Oktober 1992, angemerkt ist, in Abwesenheit von PVP leicht zur Kristallisation kommt und diese beim Stehenlassen bei Raumtemperaturen und -drücken beschleunigt wird. Die Erfinder haben festgestellt, dass die Zugabe eines Kautschuks zu dem Gemisch die Löslichkeit des Steroids in dem Polyacrylat proportional zur Menge des zugefügten Kautschuks senkt. In einem System, das ein Polyacrylat und einen Kautschuk enthält, muss also ausreichend PVP als Lösungsvermittler verwendet werden, um das Fehlen der Löslichkeit, die durch die Zugabe des Kautschuks erzeugt wird, zu kompensieren. Außerdem sollte nur die minimale Menge an löslichem PVP zu der Haftkleberzusammensetzung gegeben werden, da steigende Mengen an PVP zu einem Verlust annehmbarer Permeationsgeschwindigkeiten für die Abgabe einer therapeutischen Menge des Wirkstoffs und der gewünschten Hafteigenschaften führen.

[0046] Die Erfindung ging aus dem Ergebnis hervor, dass die Geschwindigkeit der transdermalen Permeation eines Wirkstoffs aus dem Haftklebersystem selektiv moduliert werden kann, indem man die Löslichkeit des Wirkstoffs in dem System einstellt. Der hier verwendete Ausdruck "Geschwindigkeit der transdermalen Permeation" bedeutet die Geschwindigkeit des Durchtritts des Wirkstoffs durch die Haut; wie in der Technik bekannt ist, kann diese durch die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Träger beeinflusst sein oder auch nicht.

[0047] Die Bildung eines Gemischs aus mehreren Polymeren führt zu einem Klebersystem mit einem charakteristischen "Nettolöslichkeitsparameter", dessen Auswahl vorteilhafterweise eine selektierbare Modulation der Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffs erlaubt, indem man die Löslichkeit des Wirkstoffs in dem Mehrfachpolymerklebersystem einstellt.

[0048] Der Löslichkeitsparameter, der hier auch als "SP" bezeichnet wird, wurde definiert als die Summe aller intermolekularer Anziehungskräfte, die empirisch mit dem Ausmaß der gegenseitigen Löslichkeit vieler chemischer Spezies im Zusammenhang stehen. Eine allgemeine Diskussion von Löslichkeitsparametern findet man in einem Artikel von Vaughan, "Using Solubility Parameters in Cosmetics Formulation", J. Soc. Cosmet. Chem., Vol. 36, Seite 319–333 (1985).

[0049] Das Mehrfachpolymerklebersystem wird vorzugsweise so formuliert, dass es bei Raumtemperatur ein Haftkleber ist und andere wünschenswerte Eigenschaften für Kleber hat, die auf dem Gebiet der transdermalen Wirkstoffabgabe verwendet werden. Zu diesen Eigenschaften gehören eine gute Haftung an der Haut, die Fähigkeit, sich abziehen oder auf sonstige Weise entfernen zu lassen, ohne die Haut wesentlich zu verletzen, die Retention der Klebrigkeit beim Altern usw. Im Allgemeinen sollte das Mehrfachpolymerklebersystem eine unter Verwendung eines Differentialscanningkalorimeters gemessene Glasübergangstemperatur (T_g) zwischen etwa –70°C und 0°C haben.

[0050] Der Ausdruck "Acrylpolymer" wird hier wie in der Technik in der gleichen Bedeutung wie Polyacrylat, Polyacryl- und Acrylkleber verwendet: Das Polymer auf Acrylbasis und das Polymer auf Silikonbasis liegen vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von etwa 2 : 98 bis etwa 96 : 4, besonders bevorzugt etwa 2 : 98 bis etwa 90 : 10 und ganz besonders bevorzugt etwa 2 : 98 bis etwa 86 : 14 vor. Die Menge des Polymers auf Acrylbasis (das im folgenden pauschal als Polyacrylat bezeichnet wird) und des Polymers auf Silikonbasis (das im folgenden pauschal als Polysiloxan bezeichnet wird) wird so gewählt, dass die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in dem ternären Mehrfachpolymerklebersystem modifiziert wird, um die Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffs aus dem System und durch die Haut zu beeinflussen.

[0051] In besonders verbesserten Ausführungsformen der Erfindung ist das Polyacrylat in einer Menge vorhanden, die im Bereich von etwa 5 bis 85 Gew.-% der Haftkleberzusammensetzung liegt, und das Polyisobutylen ist in einer Menge vorhanden, die im Bereich von etwa 14 bis 94 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegt. In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist ein Polyisobutylen in einer Menge vorhanden, die im Bereich von etwa 10 bis 90 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegt, und das Polyacrylat ist in einer Menge vorhanden, die im Bereich von etwa 5 bis 85 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegt.

[0052] Die Konzentration des Wirkstoffs in der Haftkleberzusammensetzung beträgt vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 50 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 0,1 bis etwa 40 Gew.-% und optimalerweise etwa 0,3 bis etwa 30 Gew.-%, wobei die Prozentwerte auf dem Gesamtgewicht der Haftkleberzusammensetzung beruhen. Die Erfindung ist besonders gut geeignet für Wirkstoffe, die in niedrigen Konzentrationen, z. B. 10%, 5% oder sogar 3% der Zusammensetzung, verwendet werden sollen. Unabhängig davon, ob eine hohe Beladung oder geringe Beladung des transdermalen Wirkstoffabgabesystems mit dem Wirkstoff vorliegt, kann die Haftkleberzusammensetzung der vorliegenden Erfindung so zubereitet werden, dass es annehmbare Scher-, Klebrigkeits- und Schälfestigkeitseigenschaften beibehält.

[0053] Bei der praktischen Durchführung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung kann das Polyacrylat ein beliebiges der Homopolymere, Copolymere, Terpolymere und dergleichen verschiedener Acrylsäuren sein.

In solchen bevorzugten Ausführungsformen bildet das Polyacrylat vorzugsweise bis zu etwa 85% des Gesamtgewichts der Haftkleberzusammensetzung, besonders bevorzugt etwa 3 bis etwa 85 Gew.-% und optimalerweise etwa 5 bis etwa 85 Gew.-%, wobei die Menge des Polyacrylats von der Menge und Art des verwendeten Wirkstoffs abhängt.

[0054] Die Polyacrylate, die zur praktischen Durchführung der Erfindung geeignet sind, sind Polymere von einem oder mehreren Monomeren von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren. Zu den Polyacrylaten gehören auch Copolymere von Alkylacrylaten und/oder -methacrylaten und/oder copolymerisierbare sekundäre Monomere oder Monomere mit funktionellen Gruppen. Durch Variation der Menge jeder Art von hinzugefügtem Monomer können die kohäsiven Eigenschaften des resultierenden Polyacrylats geändert werden, wie in der Technik bekannt ist. Im Allgemeinen besteht das Polyacrylat aus wenigstens 50 Gew.-% eines Acrylat- oder Alkylacrylatmonomers, 0 bis 20 Gew.-% eines funktionellen Monomers, das mit dem Acrylat copolymerisierbar ist, und 0 bis 40 Gew.-% anderer Monomere.

[0055] Weitere Einzelheiten und Beispiele für Acrylkleber, die für die praktische Durchführung der Erfindung geeignet sind, sind beschrieben in Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2. Aufl., S. 396–456 (D. Satas, Hrsg.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

[0056] Geeignete Acrylkleber sind kommerziell erhältlich und umfassen die Polyacrylatkleber, die von der National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey, unter den Warenzeichen Duro-Tak 80-1194, 80-1196 und 80-1197, 2287, 2516 und 2852 vertrieben werden. Andere geeignete Acrylkleber sind diejenigen, die unter den Warenzeichen Gelva-Multipolymer Solution GMS 737, 788, 1151 und 1430 (Monsanto; St. Louis, MO) vertrieben werden.

[0057] Zu den Kautschukklebern, die zur praktischen Durchführung der Erfindung geeignet sind, gehören Kohlenwasserstoffpolymere, wie natürliches und synthetisches Polyisopren, Polybutylen und Polyisobutylen, Styrol/Butadien-Polymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Kohlenwasserstoffpolymere, wie Butylkautschuk, halogenhaltige Polymere, wie Polyacrylnitril, Polytetrafluorethylen, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und Polychloropren sowie Polysiloxane und andere Copolymere davon.

[0058] Zu den geeigneten Polysiloxanen gehören Silikon-Haftkleber, die auf zwei Hauptkomponenten beruhen: einem Polymer oder Elastomer und einem klebrigmachenden Harz. Der Polysiloxankleber wird gewöhnlich hergestellt, indem man das Elastomer, typischerweise ein hochmolekulares Polydiorganosiloxan, über eine Kondensationsreaktion in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mit dem Harz vernetzt, so dass eine dreidimensionale Siloxanstruktur entsteht. Das Verhältnis von Harz zu Elastomer ist der wichtigste Faktor, der eingestellt werden kann, um die physikalischen Eigenschaften von Polysiloxanklebern zu modifizieren. Sobieski et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2. Aufl., S. 508–517 (D. Satas, Hrsg.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

[0059] Weitere Einzelheiten und Beispiele für Silikon-Haftkleber, die für die praktische Durchführung dieser Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden US-Patenten beschrieben: 4,591,622, 4,584,355, 4,585,836 und 4,655,767.

[0060] Geeignete Silikon-Haftkleber sind kommerziell erhältlich und umfassen die Silikon-Haftkleber, die von der Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan, unter den Warenzeichen BIO-PSA X7-3027, X7-4203, Q7-4503, X7-4603, X7-4301, X7-4303, X7-4919, X7-2685 und X7-3122 vertrieben werden. BIO-PSA X7-4203, X7-4301 und X7-4303 sind besonders gut für die Verwendung in Zubereitungen geeignet, die aminfunktionelle Wirkstoffe, wie Albuterol, enthalten.

[0061] Bei der praktischen Durchführung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung bildet das Polysiloxan vorzugsweise etwa 9 bis etwa 97 Gew.-% des Gesamtgewichts der Haftkleberzusammensetzung, besonders bevorzugt etwa 12 bis etwa 97 Gew.-% und optimalerweise etwa 14 bis etwa 94 Gew.-%.

[0062] Wirkstoffe im Allgemeinen können in dieser Erfindung verwendet werden. Zu diesen Wirkstoffen gehören solche Kategorien und Spezies von Wirkstoffen, die auf Seite ther-5 bis ther-29 des Merck Index, 11. Auflage, Merck & Co. Rahway, NJ (1989), dargelegt sind. Beispielhafte Wirkstoffe, die mit dem neuen transdermalen Wirkstoffabgabesystem dieser Erfindung verabreicht werden können, sind unter anderem:

1. β-adrenergische Agonisten, wie Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Clorprenalin, Denopamin, Dioxethedrin, Dopexamin, Ephedrin, Epinephrin, Etafedrin, Ethylnorepinephrin, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibopamin, Isoetharin, Isoproterenal, Mabuterol, Metaproterenol, Methoxyphenanin, Oxyfedrin, Pirbuterol, Prenalterol, Procaterol, Protokylol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Soterenol, Terbutalin, Terbuterol und Xamoterol.

2. β-adrenergische Blocker, wie Acebutolol, Alprenolol, Amosulalol, Arotinolol, Atenolol, Befunolol, Betaxolol, Bevantolol, Bisoprolol, Bopindolol, Bucumolol, Befetolol, Bufuralol, Bunitrolol, Bupranolol, Butidrin-Hydrochlorid, Butofilolol, Carazolol, Cartezolol, Carvedilol, Celiprolol, Cetamolol, Cloranolol, Dilevalol, Epanolol, Esmolol, Indenolol, Labetalol, Levobunolol, Mepindolol, Metipranalol, Metoprolol, Moprolol, Nadoxolol, Nifenalol, Nipradilol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Practolol, Pronethalol, Propranolol, Sotalol, Sulfinalol, Talinolol, Tertatolol, Timolol, Toliprolol und Xibenolol.

3. Analgetika, wie Chlorbutanol, Narkotika, wie Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin,

Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Codeinmethylbromid, Codeinphosphat, Codeinsulfat, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Dihydrocodein, Dihydrocodeinon-enolacetat, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levorphanol, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon-Hydrochlorid, Metopon, Morphin, Morphinderivate, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenazocin, Pheoperidin, Piminodin, Piritramid, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil und Tilidin sowie Nichtnarkotika, wie Acetaminophen, Acetylsalicylsalicylsäure und Alclofenac.

4. Anästhetika, wie Lidocain, Tetracain, Dyclonin, Oibucain, Procain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Prilocain und Benzocain.

5. Antianginamittel, wie Acebutolol, Alprenolol, Amiodaron, Amlodipin, Arotinolol, Atenolol, Bepridil, Bevantolol, Bucumolol, Bufetolol, Bufuralol, Bunitrolol, Bupranolol, Carozolol, Carteolol, Carvedilol, Celiprolol, Cinepazetmaleat, Diltiazem, Epanolol, Felodipin, Gallopamil, Imolamin, Indenolol, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Isradipin, Limaprost, Mepindolol, Metoprolol, Molsidomin, Nadolol, Nicardipin, Nifedipin, Nifenalol, Hilvadipin, Nipradilol, Nisoldipin, Nitroglycerin, Oxprenolol, Oxyfedrin, Ozagrel, Penbutolol, Pentaerythrittetranitrat, Pindolol, Pronethalol, Propranolol, Sotalol, Terodilin, Timolol, Toliprolol und Verapamil.

6. Antiarrhythmika, wie Acebutol, Acecain, Adenosin, Ajmalin, Alprenolol, Amiodaron, Amoproxan, Aprindin, Arotinolol, Atenolol, Bevantolol, Bretyliumtosylat, Bubumolol, Bufetolol, Bunaftin, Bunitrolol, Bupranolol, Butidrin-Hydrochlorid, Butobendin, Capobensäure, Carazolol, Carteolol, Cifenlin, Cloranolol, Disopyramid, Encainid, Esmolol, Flecainid, Gallopamil, Hydrochinidin, Indecainid, Indenolol, Ipratropiumbromid, Lorajmin, Lorcainid, Meobentin, Metipranolol, Mexiletin, Moricizin, Nadoxolol, Nifenalol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Pirmenol, Practolol, Prajmalin, Procainamid-Hydrochlorid, Pronethalol, Propafenon, Propranolol, Pyrinclin, Chinidinsulfat, Chinidin, Sotalol, Talinolol, Timolol, Tocainid, Verapamil, Viquidil und Xibenolol.

7. Antidepressiva, einschließlich:

Bicyclen, wie Binedalin, Caroxazon, Citalopram, Dimethazan, Indalpin, Fencamin, Indeloxazin-Hydrochlorid, Nefopam, Nomifensin, Oxitriptan, Oxypertin, Paroxetin, Sertralin, Thiazesim, Trazodon und Zometapin;

Hydrazide/Hydrazine, wie Benmoxin, Iproclozid, Iproniazid, Isocarboxazid, Nialamid, Octamoxin und Phenelzin;

Pyrrolidone, wie Cotinin, Rolicyprin und Rolipram;

Tetracyclen, wie Maprotilin, Metralindol, Mianserin und Oxaprotilin.

Tricyclen, wie Adinazolam, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Amoxapin, Butriptylin, Clomipramin, Demexiptilin, Desipramin, Dibenzepin, Dimetracrin, Dothiepin, Doxepin, Fluacizin, Imipramin, Imipramin-N-oxid, Iprindol, Lofepramin, Melitracen, Metapramin, Nortriptylin, Noxiptilin, Opipramol, Pizotylin, Propizepin, Protriptylin, Chinupramin, Tianeptin und Trimipramin; und

andere, wie Adrafinil, Benactyzin, Bupropion, Butacetin, Deanol, Deanol Aceglumat, Deanolacetamidobenzoat, Dioxadrol, Etoperidon, Febarbamat, Femoxetin, Fenpentadiol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Hematoporphyrin, Hypercinin, Levophacetoperan, Medifexamin, Minaprin, Moclobemid, Oxaflozan, Piberalin, Prolintan, Pyrisuccideanol, Rubidiumchlorid, Sulpirid, Sultoprid, Teniloxazin, Thozalinon, Tofenacin, Toloxaton, Tranylcypromin, L-Tryptophan, Viloxazin und Zimeldin.

8. Antiestrogene, wie Delmadinonacetat, Ethamoxytriphetol, Tamoxifen und Toremifen.

9. Antigonadotropine, wie Danazol, Gestrinon und Paroxypropion.

10. Antihypertonika, einschließlich:

Benzothiadiazin-Derivate, wie Althiazid, Bendroflumethiazid, Benzthiazid, Benzylhydrochlorthiazid, Buthiazid, Chlorthiazid, Chlorthalidon, Cyclopenthiazid, Cyclothiazid, Diazoxid, Epithiazid, Ethiazid, Fenquizon, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Meticran, Metolazon, Paraflutizid, Polythiazid, Tetrachlormethiazid und Trichlormethiazid;

N-Carboxyalkyl-(Peptide/Lactam)-Derivate, wie Alacepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Lisinopril, Moveltipril, Perindopril, Chinapril und Ramipril;

Dihydropyridin-Derivate, wie Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nisoldipin und Nitrendipin;

Guanidin-Derivate, wie Bethanidin, Debrisochin, Guanabenz, Guanaclin, Guanadrel, Guanazodin, Guanethidin, Guanfacin, Guanochlor, Guanoxabenz und Guanoxan;

Hydrazine und Phthalazine, wie Budralazin, Cadralazin, Dihydralazin, Endralazin, Hydracarbazin, Hydralazin, Pheniprazin, Pildralazin und Todralazin;

Imidazol-Derivate, wie Clonidin, Lofexidin, Phentolamin, Tianenidin und Tolonidin;

quartäre Ammoniumverbindungen, wie Azamethoniumbromid, Chlorisondaminchlorid, Hexamethonium, Pentacyniumbis(methylsulfat), Pentamethoniumbromid, Pentoliniumtartrat, Phenactopiniumchlorid und Trimethidiniummethosulfat;

Chinazolin-Derivate, wie Alfuzosin, Bunazosin, Doxazosin, Prasosin, Terazosin und Trimazosin;
Reserpin-Derivate, wie Bietaserpin, Deserpidin, Rescinnamin, Reserpin und Syrosingopin;
Sulfonamid-Derivate, wie Ambusid, Clopamid, Furosemid, Indapamid, Chinethazon, Tripamid und Xipamid; and
andere, wie Ajmalin, γ-Aminobuttersäure, Bufeniod, Chlorthalidon, Cicletain, Ciclosidomin, Cryptenaminetannate, Fenoldopam, Floseguinan, Indoramin, Ketanserin, Metbutamat, Mecamylamin, Methyldopa, Methyl-4-pyridylketonthiosemicarbazon, Metolazon, Minoxidil, Muzolimin, Pargylin, Pempidin, Pinacidil, Piperoxan, Primaperon, Protoveratrine, Raubasin, Rescimetol, Rilmeniden, Saralasin, Nitroprussidnatrium, Ticrynafen, Trimethaphancamsylat, Tyrosinase und Urapidil.
11. Entzündungshemmende (nichtsteroide) Wirkstoffe, einschließlich:
Aminoarylcarbonsäure-Derivate, wie Enfenamsäure, Etofenamat, Flufenamsäure, Isonixin, Meclofenamsäure, Mefenamsäure, Nifluminsäure, Talniflumat, Terofenamate und Tolfenamsäure;
Arylessigsäure-Derivate, wie Acemetacin, Alclofenac, Amfenac, Bufexamac, Cinmetacin, Clopirac, Diclofenac-Natrium, Etodolac, Felbinac, Fenclofenac, Fenclorac, Fenclozinsäure, Fentiazac, Glucametacin, Ibufenac, Indomethacin, Isofezolac, Isoxepac, Lonazolac, Metiazinsäure, Oxametacin, Proglumetacin, Sulindac, Tiaramid, Tolmetin und Zomepirac;
Arylbuttersäure-Derivate, wie Bumadizon, Butibufen, Fenbufen und Xenbucin;
Arylcarbonsäuren, wie Clidanac, Ketorolac und Tinoridin;
Arylpropionsäure-Derivate, wie Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenoprofen, Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ibuproxam, Indoprofen, Ketoprofen, Loxoprofen, Miroprofen, Naproxen, Oxaprozin, Piketoprofen, Pirprofen, Pranoprofen, Protizinsäure, Suprofen und Tiaprofensäure;
Pyrazole, wie Difenamizol und Epirizol;
Pyrazolone, wie Apazon, Benzpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Morazon, Oxyphenbutazon, Phenybutazon, Pipebuzon, Propyphenazon, Ramifenazon, Suxibuzon und Thiazolinobutazon;
Salicylsäure-Derivate, wie Acetaminosalol, Aspirin, Benorylat, Bromosaligenin, Calciumacetylsalicylat, Diflunisal, Etersalat, Fendosal, Gentisinsäure, Glycolsalicylat, Imidazolesalicylat, Lysinacetylsalicylat, Mesalamin, Morpholinsalicylat, 1-Naphthylsalicylat, Olsalazin, Parsalmid, Phenylacetylsalicylat, Phenylsalicylat, Salacetamid, Salicylamin-O-essigsäure, Salicylschwefelsäure, Salsalat und Sulfasalazin;
Thiazinecarboxamide, wie Droxicam, Isoxicam, Piroxicam und Tenoxicam; und
andere, wie ε-Acetamidocapronsäure, S-Adenosylmethionin, 3-Amino-4-hydroxybuttersäure, Amixetrin, Bendazac, Benzydamin, Bucolom, Difenpiramid, Oitazol, Emorfazon, Guaiazulen, Nabumeton, Ninesulid, Orgotein, Oxaceprol, Paranylin, Perisoxal, Pifoxim, Proquazon, Proxazole und Tenidap.
12. Antineoplastika, einschließlich:
Alkylierungsmittel, einschließlich:
Alkylsulfonate, wie Busulfan, Improsulfan und Piposulfan;
Aziridine, wie Benzodepa, Carboquon, Heturedepa und Uredepa;
Ethylenimine und Methylmelamine, wie Altretamin, Triethylenmelamin, Triethylenphosphoramid, Triethylenthiophosphoramid und Trimethylolmelamin;
N-Losts, wie Chlorambucil, Chlornaphazin, Cyclophosphamid, Estramustin, Ifosfamid, Mechlorethamin, Hechlorethaminoxid-Hydrochlorid, Melphalan, Novembichin, Phenesterin, Prednimustin, Trofosfamid und Uracilsenfgas;
Nitrosoharnstoffe, wie Carmustin, Chlor-zotocin, Fotemustin, Lomustin, Nimustin und Ranimustin; und
andere, wie Dacarbazin, Mannomustin, Mitobronitol, Mitolactol und Pipobroman;
Antibiotika, wie Aclacinomycine, Actinomycin F1, Anthramycin, Azaserin, Bleomycine, Cactinomycin, Carubicin, Carzinophilin, Chromomycine, Dactinomycin, Daunorubicin, 6-Diazo-5-oxo-L-norleucin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycine, Mycophenolsäure, Nogalamycin, Olivomycine, Peplomycin, Plicamycin, Porfiromycin, Puromycin, Streptonigrin, Streptozocin, Tubercidin, Ubenimex, Zinostatin und Zorubicin;
Antimetabolite, einschließlich:
Folsäureanaloga, wie Denopterin, Methotrexat, Pteropterin und Trimetrexat;
Purinanaloga, wie Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin und Thioguanain; and
Pyrimidinanaloga, wie Ancitabin, Azacitidin, 6-Azauridin, Carmofur, Cytarabin, Doxifluridin, Enocitabin, Floxuridin, Fluoruracil und Tegafur;
Enzyme, wie L-Asparaginase; und
andere, wie δ-Aminolävulinsäure, Aceglaton, Amsacrin, Bestrabucil, Bisantren, Carboplatin, Cisplatin, Defofamid, Demecolcin, Diaziquon, Elfornithin, Elliptiniumacetat, Etoglucid, Etoposid, Galliumnitrat, Hydroxyharnstoff, Interferon-α, Interferon-β, Interferon-γ, Interleukin-2, Lentinan, Lonidamin, Mitoguazon, Mitoxantron, Mopidamol, Nitracrin, Pentostatin, Phenamet, Pirarubicin, Podophyllinsäure, 2-Ethylhydrazid, Procarbazin, PSK®, Razoxan, Sizofiran, Spirogermanium, Taxol, Teniposid, Tenuazonsäure, Triaziquon, 2,2',2''-Trichlortriethylamin, Urethan, Vinblastin, Vincristin und Vindesin.
13. Antineoplastika (hormonelle Wirkstoffe), einschließlich:

Androgene, wie Calusteron, Oromostanolonpropionat, Epitiostanol, Mepitiostan und Testolacton;
Antiadrenaline, wie Aminoglutethimid, Mitotan und Trilostan;
Antiandrogene, wie Flutamid und Nilutamid; und
Antiestrogene, wie Tamoxifen und Toremifen.
14. Antiparkinson-Wirkstoffe, wie Amantadin, Benserazid, Bietanautin, Biperiden, Bromocriptin, Budipin, Carbidopa, Deprenyl, Dexetimid, Diethazin, Droxidopa, Ethopropazin, Ethylbenzhydramin, Levodopa, Naxagolid, Pergolid, Piroheptin, Pridinol, Prodipin, Selegilin, Tergurid, Tigloidine und Trihexyphenidyl-Hydrochlorid.
15. Anti-Prostata-Hypertrophie-Wirkstoffe, wie Gestonoroncaproat, Mepartricin, Oxendolon und Proscar®.
16. Antipsychotika, einschließlich:
Butyrophenone, wie Benperidol, Bromperidol, Droperidol, Fluanison, Haloperidol, Melperon, Moperon, Pipamperon, Sniperon, Timiperon und Trifluperidol;
Phenothiazine, wie Acetophenazin, Butaperazin, Carphenazin, Chlorproethazin, Chlorpromazin, Clospirazin, Cyanemazin, Dixyrazin, Fluphenazin, Imiclopazin, Mepazin, Mesoridazin, Methoxypromazin, Metofenazat, Oxaflumazin, Perazin, Pericyazin, Perimethazin, Perphenazin, Piperacetazin, Pipotiazin, Prochlorperazin, Promazin, Sulforidazin, Thiopropazat, Thioridazin, Trifluoperazine und Triflupromazin;
Thioxanthenes, wie Chlorprothixen, Clopenthixol, Flupentixol und Thiothi
xen;
Tricyclen, wie Benzchinamid, Carpipramin, Clocapramin, Clomacran, Clothiapin, Clozapin, Opipramol, Prothipendyl, Tetrabenazin und Zotepin;
und andere, wie Alizaprid, Amisulprid, Buramat, Fluspirilen, Molindon, Penfluridol, Pimozid, Spirilen und Sulpirid.
17. Antispasmodische Wirkstoffe, wie Alibendol, Ambucetamid, Aminopromazin, Apoatropin, Bevoniummethylsulfat, Bietamiverin, Butaverin, Butropiumbromid, N-Butylscopolammoniumbromid, Caroverin, Cimetropiumbromid, Cinnamedrin, Cleboprid, Coniin-Hydrobromid, Coniin-Hydrochlorid, Cycloniumiodid, Difemerin, Diisopromin, Dioxaphetylbutyrat, Diponiumbromid, Drofenin, Emeproniumbromid, Ethaverin, Feclenin, Fenalamid, Fenoverin, Fenpipran, Fenpiveriniumbro mid, Fentoniumbromid, Flavoxat, Flopropion, Gluconsäure, Guaiactamin, Hydramitrazin, Hymecromon, Leiopyrrol, Mebeverin, Moxaverin, Nafiverin, Octamylamin, Octaverin, Pentapiperid, Phenamacid-Hydrochlorid, Phloroglucin, Pinaveriumbromid, Piperilat, Pipoxolan-Hydrochlorid, Pramiverin, Prifiniumbromid, Properidin, Propivan, Propyromazin, Prozapin, Racefemin, Rociverin, Spasmolytol, Stiloniumiodid, Sultroponium, Tiemoniumiodid, Tiquiziumbromid, Tiropramid, Trepibuton, Tricromyl, Trifolium, Trimebutin, N,N-1-Trimethyl-3,3-diphenylpropylamin, Tropenzil, Trospiumchlorid und Xenytropiumbromid.
18. Angstlösende Wirkstoffe, einschließlich:
Arylpiperazine, wie Buspiron, Gepiron und Ipsapiron;
Benzodiazepin-Derivate, wie Alprazolam, Bromazepam, Camazepam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clorazepat, Clotiazepam, Cloxazolam, Diazepam, Ethylloflazepat, Etizolam, Fluidazepam, Flutazolam, Flutoprazepam, Halazepam, Ketazolam, Lorazepam, Loxapin, Medazepam, Metaclazepam, Mexazolam, Nordazepam, Oxazepam, Oxazolam, Pinazepam, Prazepam, Tofisopam und Triazolam;
Carbamate, wie Cyclarbamat, Emylcamat, Hydroxyphenamat, Meprobamat, Phenprobamat und Tybamat; und
andere, wie Alpidem, Benzoctamin, Captodiamin, Chlormezanon, Clonazepam, Etifoxin, Flurazepam, Fluoreson, Glutaminsäure, Hydroxyzin, Mecloralharnstoff, Mephenoxalon, Oxanamid, Phenaglycodol, Suriclon.
19. Benzodiazepin-Antagonisten, wie Flumazenil.
20. Bronchodilatoren, einschließlich:
Ephedrin-Derivate, wie Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Clorprenalin, Dioxethedrin, Ephedrin, Epinephrin, Eprozinol, Etafedrin, Ethylnorepinephrin, Fenoterol, Hexoprenalin, Isoetharin, Isoproterenol, Mabuterol, Metaproterenol, W-Methylephedrin, Pirbuterol, Procaterol, Protokylol, Reproterol, Rimiterol, Soterenol, Terbutalin und Tulobuterol;
quartäre Ammoniumverbindungen, wie Bevoniummethylsulfat, Clutropiumbromid, Ipratropiumbromid und Oxitropiumbromid;
Xanthin-Derivate, wie Acefyllin, Acefyllin-Piperazin, Ambuphyllin, Aminophyllin, Bamifyllin, Cholintheophyllinat, Doxofyllin, Dyphyllin, Enprofyllin, Etamiphyllin, Etofyllin, Guaithyllin, Proxyphyllin, Theobromin, 1-Theobrominessigsäure und Theophyllin; und
andere, wie Fenspirid, Medibazin, Methoxyphenanim und Tretochinol.
21. Calciumregulatoren, wie Calcifediol, Calcitonin, Calcitriol, Clodronsäure, Dihydrotachysterol, Elcatonin, Etidronsäure, Ipriflavon, Pamidronsäure, Parathormon und Teriparatidacetat.
22. Cardiotonika, wie Acefyllin, Acetyldigitoxine, 2-Amino-4-picolin, Amrinon, Benfurodil-Hemisuccinat, Buclasdesin, Cerberosid, Camphotamid, Convallatoxin, Cymarin, Denopamin, Deslanosid, Digitalin, Digitalis, Digitoxin, Digoxin, Oobutamin, Dopamin, Dopexamin, Enoximon, Erythrophlein, Fenalcomin, Gitalin, Gitoxin, Glycocyamin, Heptaminol, Hydrastinin, Ibopamin, Lanotoside, Metamivam, Milrinon, Neriifolin, Oleandrin, Ouabain, Oxyfedrin, Prazosin, Prenalterol, Proscillaridin, Resibufogenin, Scillaren, Scillarenin, Strophanthin, Sulmazol,

Theobromin und Xamoterol.
23. Chelatbildner, wie Deferozmin, Dithiocarb-Natrium, Edetat-Calcium-Dinatrium, Edetat-Dinatrium, Edetat-Natrium, Edetat-Trinatrium, Penicillamin, Pentetat-Calcium-Trinatrium, Pentectinsäure, Succimer und Trientin.
24. Cholinergische Agonisten, wie Cholin, Acetylcholin, Metacholin, Carbachol, Bethanechol, Pilocarpin, Muscarin und Arecolin.
25. Dopaminrezeptor-Agonisten, wie Bromocriptin, Dopexamin, Fenoldopam, Ibopamin, Lisurid, Naxagolid und Pergolid.
26. Enzyminduktoren (hepatische), wie Flumecinol.
27. Estrogene, einschließlich:
nichtsteroide Estrogene, wie Benzestrol, Broparoestrol, Chlortrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, Diethylstilbestroldipropionat, Dimestrol, Fosfestrol, Hexestrol, Methallenestril und Methestrol; und
steroide Estrogene, wie Colpormon, konjugierte estrogenische Hormone, Eguilenin, Equilin, veresterte Estrogene, Estradiol, Estradiolbenzoat, 17β-Estradiol, Estradiol-17β-cypionat, Estriol, Estron, Estropipat, Ethinylestradiol, Ethinylestrenol, Mestranol, Moxestrol, Mytatriendiol, Chinestradiol und Chinestrol.
28. Glucocorticoide, wie 21-Acetoxypregnenolon, Alclometason, Algeston, Amicinonid, Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Chlorprednison, Clobetasol, Clobetason, Clocortolon, Cloprednol, Corticosteron, Cortison, Cortivazol, Deflazacort, Desonid, Desoximetason, Dexamethason, Diflorason, Diflucortolon, Difluprednat, Enoxolon, Fluazacort, Flucloronid, Flumethason, Flunisolid, Fluocinolonacetonid, Fluocinonid, Fluocortinbutyl, Fluocortolon, Fluormetholon, Fluperolonacetat, Fluprednidenacetat, Fluprednisolon, Flurandrenolid, Formocortal, Halcinonid, Halonetason, Halopredonacetat, Hydrocortamat, Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonphosphat, Hydrocortison-21-Natriumsuccinat, Hydrocortisontebutat, Mazipredon, Medryson, Meprednison, Methylprednisolon, Mometasonefuroat, Paramethason, Prednicarbat, Prednisolon, Prednisolon-21-diethylaminoacetat, Prednison-Natriumphosphat, Prednisolon-Natriumsuccinat, Prednisolon-Natrium-21-m-sulfobenzoat, Prednisolon-21-stearoylglycolat, Prednisolontebutat, Prednisolon-21-trimethylacetat, Prednison, Prednival, Prednyliden, Prednyliden-21-diethylaminoacetat, Tixocortal, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid, Triamcinolonbenetonid und Triamcinolon-Hexacetonid.
29. Mineralcorticoide, wie Aldosteron, Deoxycorticosteron, Deoxycorticosteronacetat und Fludrocortison.
30. Monoamin-Oxidase-Inhibitoren, wie Deprenyl, Iproclozid, Iproniazid, Isocarboxazid, Moclobemid, Octomoxin, Pargylin, Phenelzin, Phenoxypropazin, Pivalylbenzhydrazin, Prodipin, Toloxaton und Tranylcypromin.
31. Muskelrelaxantien (Skelettmuskeln), wie Afloqualon, Alcuronium, Atracuriumbesylat, Baclofen, Benzoctamin, Benzochinoniumchlorid, C-Calebassin, Carisoprodol, Chlormezanon, Chlorphenesincarbamat, Chlorproethazin, Chlozoxazon, Curar, Cyclarbamat, Cyclobenzaprin, Dantrolen, Decamethoniumbromid, Diazepam, Eperison, Fazadiniumbromid, Flumetramid, Gallamintriethiodid, Hexacarbacholinbromid, Hexafluoreniumbromid, Idrocilamid, Laudexiummethylsulfat, Leptodactylin, Memantin, Mephenesin, Mephenoxalon, Metaxalon, Methocarbamol, Metocuriniodid, Nimetazepam, Orphenadrin, Pancuroniumbromid, Phenprobamat, Phenyramidol, Pipecuriumbromid, Promoxolan, Chininsulfat, Styramat, Succinylcholinbromid, Succinylcholinchlorid, Succinylcholiniodid, Suxethoniumbromid, Tetrazepam, Thiocolchicosid, Tizanidin, Tolperison, Tubocurarinchlorid, Vecuroniumbromid und Zoxolamin.
32. Narcotika-Antagonisten, wie Amiphenazol, Cyclazocin, Levallorphan, Nadid, Nalmefen, Nalorphin, Nalorphindinicotinat, Naloxon und Naltrexon.
33. Progestogene, wie Allylestrenol, Anageston, Chlormadinonacetat, Delmadinonacetat, Demegeston, Desogestrel, Oimethisteron, Oydrogesteron, Ethisteron, Ethynodiol, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gestoden, Gestonoroncaproat, Haloprogesteron, 17-Hydroxy-16-methylenprogesteron, 17α-Hydroxyprogesteron, 17α-Hydroxygesteroncaproat, Hydroxyprogesteroncaproat, Lynestrenol, Medrogeston, Medroxyprogesteron, Medroxygesteronacetat, Megestrolacetat, Melengestrol, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Norgesteron, Norgestimat, Norgestrel, Norgestrienon, 19-Norprogesteron, Norvinisteron, Pentagestron, Progesteron, Promegeston, Chingestron und Trengeston sowie Ester davon.
34. Vasodilatoren (koronar), wie Amotriphen, Bendazol, Benfurodil-Hemisuccinat, Benziodaron, Chloracizin, Chromonar, Clobenfurol, Clonitrat, Oilazep, Dipyridamol, Droprenilamin, Efloxat, Erythritol, Erythrityltetranitrat, Etafenon, Fendilin, Floredil, Ganglefen, Hexestrolbis(β-diethylaminoethylether), Hexobendin, Itramintosylat, Khellin, Lidoflazin, Mannithexanitrat, Medibazin, Nicorandil, Nitroglycerin, Pentaerythrittetranitrat, Pentrinitrol, Perhexilin, Pimefyllin, Prenylamin, Propatylnitrat, Pyridofyllin, Trapidil, Tricromyl, Trimetazidin, Trolnitratphosphat und Visnadin, und Vasodilatoren (peripher), wie Aluminumnicotinat, Samethan, Bencyclan, Betahistin, Bradykinin, Brovincamin, Bufeniod, Buflomedil, Butalamin, Cetiedil, Ciclonicat, Cinepazid, Cinnarizin, Cyclandelat, Diisopropylamindichloracetat, Eledoisin, Fenoxidil, Flunarisin, Heronicat, Ifenprodil, Inositolniacinat, Isoxsuprin, Kallidin, Kallikrein, Moxisylyt, Nafronyl, Nicametat, Nicergolin, Nicofuranos, Nicotin, Nicotinylalkohol, Nylidrin, Papaverin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Piribedil, Prostaglandin, Suloctidil und Xanthinalniacinat.

[0063] Die Wirkstoffe und ihre Gemische können in verschiedenen Formen in der Zusammensetzung enthal-

ten sein, je nachdem, welche Form die optimalen Abgabeeigenschaften ergibt. Im Falle von Wirkstoffen kann der Wirkstoff also in Form der freien Base oder Säure oder in Form von Salzen, Estern oder irgendwelchen anderen pharmakologisch annehmbaren Derivaten oder als Komponenten von molekularen Komplexen vorliegen.

[0064] Die Menge des Wirkstoffs, der in die Zusammensetzung eingebaut werden soll, variiert in Abhängigkeit von dem besonderen Wirkstoff, der gewünschten therapeutischen Wirkung und der Zeitspanne, während der die Vorrichtung für eine Therapie sorgen soll. Bei den meisten Wirkstoffen ist der Durchtritt der Wirkstoffe durch die Haut der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Abgabe. Die Menge des Wirkstoffs und die Freisetzungsgeschwindigkeit werden also typischerweise so gewählt, dass man eine transdermale Abgabe erhält, die während einer längeren Zeitspanne durch eine Zeitabhängigkeit nullter Ordnung gekennzeichnet ist. Die minimale Menge des Wirkstoffs in dem System wird auf der Basis der Menge an Wirkstoff gewählt, die in der Zeitspanne, während der die Vorrichtung für eine Therapie sorgen soll, durch die Haut tritt. Normalerweise kann die Menge des Wirkstoffs in dem System von etwa 0,1 bis etwa 50 Gew.-% und bei den geringeren Wirkstoffdosen, die diese Erfindung erlaubt, optimalerweise von etwa 0,3% bis etwa 30% variieren.

[0065] Selbstverständlich kann die Zusammensetzung des transdermalen Wirkstoffabgabesystems auch Mittel enthalten, die bekanntermaßen die Abgabe des Wirkstoffs durch die Haut beschleunigen. Diese Mittel werden als Hautpenetrationsverstärker, Beschleuniger, Adjuvantien und Sorptionspromoter bezeichnet; sie werden hier kollektiv als "Verstärker" bezeichnet. Zu dieser Klasse von Mitteln gehören solche mit diversen Wirkungsmechanismen einschließlich solcher, die die Funktion haben, die Löslichkeit und das Diffusionsvermögen des Wirkstoffs in dem mehrfachen Polymer zu verbessern, und solche, die die perkutane Resorption verbessern, indem sie zum Beispiel die Fähigkeit des Stratum corneum zur Feuchtigkeitsretention verändern, die Haut aufweichen, die Permeabilität der Haut verbessern, als Penetrationshilfsstoffe oder Haarfollikelöffner wirken oder den Zustand der Haut einschließlich der Grenzschicht verändern. Einige dieser Mittel haben mehr als einen Wirkungsmechanismus, aber letztlich dienen sie dazu, die Abgabe des Wirkstoffs zu verstärken. Ein Verstärker kann in einem Wirkstoffabgabesystem in einer Menge von bis zu etwa 20 Gew.-% enthalten sein. Wenn ein Verstärker mitverwendet wird, ist der Verstärker vorzugsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 10 Gew.-% vorhanden. Einige Beispiele für Verstärker sind mehrwertige Alkohole, wie Dipropylenglycol, Propylenglycol und Polyethylenglycol, die die Löslichkeit des Wirkstoffs erhöhen; Öle, wie Olivenöl, Squalen und Lanolin; Polyethylenglycolether und Fettether, wie Cetylether und Oleylether; Fettsäureester, wie Isopropylmyristat, die das Diffusionsvermögen des Wirkstoffs erhöhen; Fettsäurealkohole, wie Oleylalkohol; Harnstoff und Harnstoffderivate, wie Allantoin, die die Fähigkeit von Keratin, Feuchtigkeit zurückzuhalten, beeinflussen; polare Lösungsmittel, wie Dimethyldecylphosphoxid, Methyloctylsulfoxid, Dimethyllaurylamid, Dodecylpyrrolidon, Isosorbit, Dimethylacetonid, Dimethylsulfoxid, Decylmethylsulfoxid und Dimethylformamid, die die Permeabilität des Keratins beeinflussen; Salicylsäure, die das Keratin aufweicht; Aminosäuren, die Penetrationshilfsstoffe sind; Benzylnicotinat, das ein Haarfollikelöffner ist; und aliphatische Tenside mit höherem Molekulargewicht, wie Laurylsulfatsalze, die den Oberflächenzustand der Haut und der verabreichten Wirkstoffe ändern. Zu den weiteren Mitteln gehören Olein- und Linoleinsäure, Ascorbinsäure, Panthenol, butyliertes Hydroxytoluol, Tocopherol, Tocopherylacetat, Tocopheryllinoleat, Propyloleat, Isopropylpalmitat, Oleamid, Polyoxyethylen(4)laurylether, Polyoxyethylen(2)oleylether und Polyoxyethylen(10)oleylether, die von ICI Americas Inc. unter den Warenzeichen Brij 30, 93 und 97 vertrieben werden, und Polysorbat 20, das von ICI Americas Inc. unter dem Warenzeichen Tween 20 vertrieben wird.

[0066] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung wird ein Weichmacher oder Klebrigmacher in die Zubereitung eingebaut, um die Klebeeigenschaften der Haftkleberzusammensetzung zu verbessern. Ein Klebrigmacher ist besonders nützlich bei denjenigen Ausführungsformen, bei denen der Wirkstoff das Polymer nicht weichmacht. Geeignete Klebrigmacher sind solche, die in der Technik bekannt sind, einschließlich: (1) aliphatische Kohlenwasserstoffe; (2) gemischte aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe; (3) aromatische Kohlenwasserstoffe; (4) substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe; (5) hydrierte Ester; (6) Polyterpene; und (7) hydrierte Baumharze. Der eingesetzte Klebrigmacher ist vorzugsweise mit dem Gemisch der Polymere verträglich. In bevorzugten Ausführungsformen handelt es sich bei dem Klebrigmacher um ein flüssiges Silikon (z. B. 360 Medical Fluid, erhältlich von der Dow Corning Corporation, Midland, MI) oder Mineralöl. Ein flüssiges Silikon ist geeignet für Gemische, die Polysiloxan als Hauptkomponente umfassen. In anderen Ausführungsformen, bei denen zum Beispiel ein synthetischer Kautschuk eine Hauptkomponente ist, ist Mineralöl ein bevorzugter Klebrigmacher. Acrylharze können mit Oleaten, Oleinsäure, Oleylalkohol und anderen von Fettsäuren abgeleiteten Mitteln klebriggemacht werden.

[0067] Einige Wirkstoffe, wie der Vasodilator Nitroglycerin, fungieren in der Zusammensetzung als Weichmacher, da sie bis zu einem gewissen Grad in den Polymeren, die das System bilden, löslich sind. Für Wirkstoffmoleküle, die nicht leicht in dem Polymersystem löslich sind, kann ein Cosolvens für den Wirkstoff und das Polymer hinzugefügt werden. Cosolventien, wie Lecithin, Retinolderivate, Tocopherol, Dipropylenglycol, Triacetin, Propylenglycol, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Mineralöl, flüssiges Silikon, Alkohole, Butylbenzylphthalat und dergleichen, sind je nach der Löslichkeit des Wirkstoffs in dem Mehrfachpolymerklebersystem

für die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet.

[0068] Zusammenfassend sind die bevorzugten und optimalen Zusammensetzungen für die Kautschuk- und Polyacrylat-Ausführungsform wie folgt:

Tabelle I
Gewichtsprozent

Komponente	Bevorzugter Bereich	Optimaler Bereich
Kautschuk	94-9	94-14
Polyacrylat	2-85	5-85
PVP	1-20	5-15
Cosolventien	0-30	0-20
Verstärker	0-20	0-15
Wirkstoffe	0,1-50	0,3-30

[0069] Die Zusammensetzungen dieser Erfindung können weiterhin mit verschiedenen Verdickungsmitteln, Füllstoffen und anderen Additiven, die zur Verwendung mit transdermalen Wirkstoffabgabesystemen bekannt sind, versehen werden. Wenn die Zusammensetzung leicht Wasser absorbiert, zum Beispiel wenn Lecithin als Cosolvens verwendet wird, sind hydrophile Füllstoffe besonders gut geeignet. Ein Typ von hydrophiler Substanz, der erfolgreich eingesetzt wurde, ist Ton. Es hat sich gezeigt, dass die Zugabe von Ton das Haftvermögen bei transdermalen Zubereitungen verbessert, ohne die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe zu reduzieren. Zu den geeigneten Tonen gehören Kaolinite, wie Kaolinit, Anauxit, Dickit und Nacrit, Montmorillonite, wie Montmorillonit, Bentonit, Beidellit und Montronit, Illite/Muscovite, wie Illit und Glauconit, Chlorite, Paligorskite, wie Attapulgit, Halloysit, Metabolloysit, Allophan und Aluminiumsilicat-Tone.

[0070] In einem Vorrichtungsaspekt der Erfindung kann die Haftkleberzusammensetzung als adhäsiver Teil irgendeines transdermalen Wirkstoffabgabesystems (z. B. einer Reservoirvorrichtung) verwendet werden, oder sie kann eine adhäsive monolithische Vorrichtung umfassen. Selbstverständlich würden die Prinzipien der Erfindung auch für Ausführungsformen gelten, bei denen die transdermale Wirkstoffabgabezusammensetzung kein Haftkleber ist und ein Wirkstoffreservoir umfasst.

[0071] **Fig.** 1 ist eine schematische Darstellung einer adhäsiven monolithischen Vorrichtungsausführungsform der Erfindung **10**. Das transdermale Wirkstoffabgabesystem umfasst einen monolithischen Körper **11** mit einer definierten geometrischen Form mit einer schützenden Trennfolie **12** auf einer Seite des monolithischen Körpers **11** und einer Trägerschicht **13** auf der anderen Seite. Durch Entfernen der Trennfolie **12** wird die Mehrfachpolymer-Haftkleberzusammensetzung freigelegt, die als Wirkstoffträgermatrix sowie auch als Mittel zum Auftragen des Systems auf den Patienten fungiert.

[0072] Eine Vorrichtung oder einzelne Dosierungseinheit der vorliegenden Erfindung kann in jeder beliebigen, dem Fachmann bekannten Weise hergestellt werden. Nachdem die dermale Zusammensetzung gebildet wurde, kann sie in jeder beliebigen, dem Fachmann bekannten Weise mit der Trägerschicht in Kontakt gebracht werden. Zu diesen Techniken gehören die Kalanderbeschichtung, Heißschmelzbeschichtung, Lösungsbeschichtung usw. Selbstverständlich sind Trägermaterialien in der Technik wohlbekannt und können Kunststofffolien aus Polyethylen, Vinylacetatharzen, Polyester, Polypropylen, Barex®, Ethylen/Vinylacetat-Copolymeren, Polyvinylchlorid, Polyurethan und dergleichen, Metallfolien, Vliesstoffe, Gewebe, Coextrusionen oder Laminierungen der obigen und kommerziell erhältliche Laminate umfassen. Das Trägermaterial hat im Allgemeinen eine Dicke im Bereich von 2 bis 1000 μm, und die dermale Zusammensetzung wird im Allgemeinen in einer Dicke im Bereich von etwa 12 bis 250 μm auf dem Trägermaterial angeordnet.

[0073] Geeignete Trennfolien sind ebenfalls in der Technik wohlbekannt und umfassen die kommerziell erhältlichen Produkte von Release International, die als Bio-Release® Liner und Syl-off® 7610 Liner bezeichnet werden. Für bevorzugte Ausführungsformen, bei denen ein Polysiloxan Teil des Mehrfachpolymerklebersystems ist, muss die Trennfolie mit dem Silikonkleber verträglich sein. Ein Beispiel für eine geeignete kommerziell erhältliche Trennfolie ist 1022 Scotch Pak von 3M.

[0074] Die Konfiguration des transdermalen Abgabesystems der vorliegenden Erfindung kann jeder Form oder Größe entsprechen, die notwendig oder wünschenswert ist. Zum Beispiel kann eine einzelne Dosierungseinheit eine Oberfläche im Bereich von 1 bis 200 cm^2 haben. Bevorzugte Größen sind 5 bis 60 cm^2.

[0075] In einem Verfahrensaspekt der Erfindung werden mehrere Polymere mit unterschiedlichen Löslichkeitsparametern mit löslichem PVP, gemischt (aber nicht chemisch umgesetzt oder vernetzt), so dass man eine

Haftkleberzusammensetzung erhält, die die Abgabe eines eingebauten Wirkstoffs in und durch die Epidermis steuert. Das Mischen von Polymeren führt zu einer Einstellung der Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in dem polymeren System und erlaubt daher die selektive Modulation der Geschwindigkeit der transdermalen Wirkstoffabgabe. Der Ausdruck "Mischen" beinhaltet selbstverständlich die Wahl der geeigneten polymeren Komponenten und von deren Anteilen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

[0076] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein transdermales Wirkstoffabgabesystem hergestellt, indem man ein lösliches PVP, Polyacrylat, Polysiloxan, Wirkstoff, das bzw. die Cosolventien und den Klebrigmacher, falls notwendig, in einem oder mehreren geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln miteinander mischt, dann das Gemisch ausgießt und das oder die Lösungsmittel durch Verdampfung unter Bildung eines Films entfernt.

[0077] Zu den geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln gehören unter anderem Alkohole, wie Isopropanol und Ethanol, Aromaten, wie Xylole und Toluol, Aliphaten, wie Hexan, Cyclohexan und Heptan, sowie Alkansäureester, wie Ethylacetat und Butylacetat.

[0078] Ein beispielhaftes allgemeines Herstellungsverfahren ist wie folgt:

1. Geeignete Mengen von löslichem PVP, Lösungsmittel(n), Verstärker(n) und organischen Lösungsmittel(n) (zum Beispiel Toluol) werden kombiniert und in einem Gefäß gründlich miteinander gemischt.
2. Dann wird der Wirkstoff zu dem Gemisch gegeben, und es wird gerührt, bis der Wirkstoff gleichmäßig eingemischt ist.
3. Dann werden geeignete Mengen an Polysiloxan und Polyacrylat zu dem Wirkstoffgemisch gegeben, und es wird gründlich gemischt.
4. Dann wird die Zubereitung einem Beschichtungsvorgang zugeführt, wo sie in einer gesteuerten angegebenen Dicke auf eine schützende Trennfolie aufgetragen wird. Dann wird das beschichtete Produkt durch einen Ofen geführt, um alle flüchtigen Verarbeitungslösungsmittel auszutreiben.
5. Das getrocknete Produkt auf der Trennfolie wird dann mit dem Trägermaterial verbunden und für die Lagerung zu Rollen gewickelt.
6. "Systeme" geeigneter Größe und Form werden aus dem Rollenmaterial ausgestanzt und dann in Beutel verpackt.

[0079] Die Reihenfolge der Schritte, die Mengen der Bestandteile und das Ausmaß und die Zeit des Rührens oder Mischens können wichtige Prozessvariablen sein, die von den speziellen Polymeren, dem Wirkstoff, den Cosolventien und Verstärkern abhängen, die in der Zubereitung verwendet werden. Diese Faktoren können vom Fachmann angepasst werden, wobei er das Ziel, ein gleichmäßiges Produkt zu erhalten, im Auge behält. Vermutlich können auch mehrere andere Verfahren, die die teilweise Änderung der Reihenfolge der Schritte beinhalten, durchgeführt werden und ergeben wünschenswerte Ergebnisse. Die hergestellten Dosierungseinheiten haben nicht nur verschiedene Formen, sondern können auch verschiedene Größen haben. Eine Oberfläche im Bereich von 1 bis 200 Quadratzentimetern wird in Betracht gezogen, und die zur Zeit bevorzugten Größen sind: 5, 10, 15, 20, 30, 30 und 60 Quadratzentimeter.

[0080] Das PVP hat vorzugsweise ein Molekulargewicht von etwa 2000 bis 1 100 000, besonders bevorzugt 2000 bis 1 000 000, ganz besonders bevorzugt 5000 bis 100 000 und am meisten bevorzugt 7000 bis 54 000.

[0081] Bevorzugte Ausführungsformen umfassen ein lösliches PVP mit einem Haftkleberkautschuk und einem Polyacrylat. Zu den besonders bevorzugten Gemischen gehören Gemische aus einem Polyacrylat, einem Polysiloxan und einem löslichen PVP.

[0082] Es hat sich gezeigt, dass Lösliches PVP in transdermalen Wirkstoffabgabesystemen gemäß der Erfindung hocheffektiv bei der Solubilisierung von Wirkstoffen ist. Insbesondere hat sich lösliches PVP als geeignet erwiesen, um ein Norethindronacetat-(NETA)-System und ein NETA/Estradiol-System im Wesentlichen kristallfrei zu halten. Weitere spezielle Wirkstoffe, für die lösliches PVP in besonders gut geeigneter Weise gemäß der Erfindung eingesetzt werden kann, sind Albuterol, Estradiol, Haloperidol und Alprazolam.

[0083] Die Menge und Art des löslichen PVP, die für die obige bevorzugte Ausführungsform erforderlich sind, hängen von der Menge und Art des in dem Kleber vorhandenen Wirkstoffs sowie von der Art des Klebers ab. Zum Beispiel bewirkt die Zugabe eines Kautschukklebers zu einem Gemisch aus einem Wirkstoff und einem Polyacrylatkleber eine Abnahme der Wirkstofflöslichkeit und eine anschließende Kristallisation des Wirkstoffs als Folge der übermäßigen Sättigung. Die Zugabe von löslichem PVP zu dem Gemisch kann jedoch die scheinbare Löslichkeit des Wirkstoffs erhöhen. Mit anderen Worten, die Anwesenheit des Kautschukklebers senkt die Beladung des Gemischs mit Wirkstoff, der in Lösung gebracht werden kann, während die Anwesenheit von löslichem PVP diese negative Wirkung wieder kompensiert.

[0084] Dementsprechend ist die optimale Konzentration von löslichem PVP in einem transdermalen Wirkstoffabgabesystem die Menge an löslichem PVP, die ausreicht, um die durch den Kautschukkleber verursachte reduzierte Löslichkeit eines Wirkstoffs zu kompensieren. Optimale Konzentrationen von löslichem PVP können leicht durch Routineexperimente bestimmt werden. Typischerweise ist das PVP in einer Menge von etwa 1 bis etwa 20 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 3 bis etwa 15 Gew.-% und optimalerweise etwa 5 bis etwa 15

Gew.-% vorhanden.

[0085] Wenn es sich bei dem Wirkstoff zum Beispiel um Norethindronacetat (NETA) handelt, hat sich gezeigt, dass eine optimale Konzentration von etwa 10 Gew.-% löslichem PVP die Bildung von NETA-Kristallen hemmt, ohne den NETA-Fluss aus einem Mehrfachpolymerklebersystem (Polyacrylat/Polysiloxan) zu beeinträchtigen. Wenn es sich bei dem Wirkstoff um Estradiol handelt, erhöht die Mitverwendung von 5 bis 10% löslichem PVP in der Zubereitung nicht nur den Estradiolfluss, sondern erhöht auch die Gesamtmenge an Estradiol, die durch die Haut gelangt. Wenn es sich bei dem Wirkstoff um Albuterol handelt, hat sich gezeigt, dass die optimale Konzentration etwa 5 Gew.-% beträgt.

[0086] Große Mengen an löslichem PVP können eine Abnahme des Wirkstoffflusses verursachen. Wenn das PVP zum Beispiel in Mengen vorhanden ist, die etwa 20 Gew.-% überschreiten, beginnt der NETA-Fluss abzunehmen.

[0087] Das gemäß der Erfindung eingesetzte lösliche PVP wird zusammen mit einem oder mehreren der zusätzlichen polymeren Materialien des erfindungsgemäßen Gemischs aufgelöst.

[0088] Die Art und Menge des löslichen PVP kann auch erhebliche Auswirkungen auf die Hafteigenschaften des fertigen Produkts haben. In Klebern mit höheren Schereigenschaften ist es vorteilhaft, ein lösliches PVP mit niedrigerem Molekulargewicht einzubauen, während in Klebern mit niedriger Scherung die löslichen PVPs mit höherem Molekulargewicht bevorzugt sind.

[0089] Die folgenden speziellen Beispiele werden angeführt, um die Haftkleberzusammensetzungen und transdermalen Wirkstoffabgabesysteme sowie Verfahren zu ihrer Herstellung innerhalb des Umfangs der Erfindung zu veranschaulichen. Diese Beispiele sollen keineswegs den Umfang der Erfindung einschränken.

[0090] Die folgenden kommerziell erhältlichen Kleber wurden in den Gemischen verwendet, die das Mehrfachpolymerklebersystem der Beispiele bilden:

"Duro-Tak 80-1194, 80-1196, 80-1054, 80-1074, 80-1058, 80-2434, 80-1070, 80-6172, 80-1197, 87-2287, 87-2516 und 87-2852" sind Warenzeichen der National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey, für Acrylkleber (Polyacrylate) in organischen Lösungen.

[0091] "BIO-PSA X7-3027, X7-4919, X7-2685, X7-3122, X7-4603, X7-4301, X7-4303, Q7-4503, Q7-4501 und Q7-4502" sind Warenzeichen der Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan, für Silikonkleber (Polysiloxane) in organischen Lösungen. BIO-PSA X7-4303 ist in den folgenden Beispielen besonders gut zur Verwendung in Zubereitungen geeignet, die aminfunktionelle Wirkstoffe, wie Albuterol und Pilocarpin, enthalten.

[0092] "Gelva-Multipolymer Solution (GMS) 737, 788, 1151, 1753, 1430 und 2480" sind Warenzeichen der Monsanto Company, St. Louis, Missouri, für einen Acrylkleber in organischer Lösung.

[0093] "Vistanex LM-LS-LC" ist ein Warenzeichen der Exxon Chemical Company, Houston, Texas, für ein Polyisobutylenpolymer mit einem Flory-Molekulargewicht von 42 600 bis 46 100.

[0094] Die oben genannten polymeren Kleber werden als Lösungen zugeführt oder hergestellt, wobei die gewichtsprozentualen Feststoffgehalte wie folgt sind:

Bestandteil	Prozent Feststoffe
Bio-PSA X7-2685	50
Bio-PSA X7-3027	50
Bio-PSA X7-3122	65
Bio-PSA X7-4301	60
Bio-PSA X7-4303	60
Bio-PSA X7-4501	60
Bio-PSA X7-4502	60
Bio-PSA X7-4503	60
Bio-PSA X7-4603	60
Bio-PSA X7-4919	50
Duro-Tak 80-1194	45
Duro-Tak 80-1196	45
Duro-Tak 80-1197	45
Duro-Tak 87-2852	34
Elvax 40-W	100
GMS 737	32
GMS 788	41
GMS 1151	40
GMS 1430	41
GMS 1753	40
Kraton D 1101	100
Kraton D 1107	100
Kraton G 1657	100
Vistanex LM-LS-LC	100

[0095] "360 Medical Fluid" ist ein Warenzeichen der Dow Corning Corporation für ein flüssiges Polydimethylsiloxan. In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung wird 360 Medical Fluid als Klebrigmacher zugesetzt, um die Klebeeigenschaften des Endprodukts zu verbessern.

Beispiel 1

[0096] Ein Estradiol-Polymer-Gemisch wurde hergestellt, indem man 1,0 Teile Estradiol, 6,0 Teile Dipropylenglycol, 8,0 Teile Oleinsäure, 35,0 Teile Toluol, 5,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30) und 129,03 Teile Polyacrylatkleber (GMS 737) in einem geeigneten Behälter miteinander kombinierte und gut durchmischte, bis das Gemisch vollkommen homogen war. Dann wurden 66,67 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503) hinzugefügt, und das Gemisch wurde gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hatte die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	40,0
Polyacrylatkleber (GMS 737)	40,0
Oleinsäure	8,0
Dipropylenglycol	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Estradiol	1,0
	100,0

[0097] In den folgenden Beispielen wurde das Verfahren von Beispiel 1 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsstoffen verwendet, so dass man Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen an Bestandteilen erhält.

	Beispiel 2	Beispiel 3
Komponente	Gewichtsprozent	
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	39,0	48,0
Polyacrylatkleber (GMS 737)	40,0	30,0
Oleinsäure	8,0	6,0
Dipropylenglycol	6,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0	10,0
Estradiol	2,0	2,0
	100,0	100,0

[0098] Die Estradiolpermeation durch menschliche Epidermis in vitro aus Systemen der Beispiele 2 und 3 ist in **Fig.** 3 gezeigt. Diese Graphik zeigt, dass die Formeln dieser Erfindung erheblich mehr Estradiol abgaben als Estraderm®, das kommerziell erhältliche Estradiolprodukt.

Beispiel 4

[0099] Ein Estradiol/Norethindronacetat-Polymer-Gemisch wurde hergestellt, indem man 0,05 Teile Estradiol, 3,0 Teile Norethindronacetat, 4,0 Teile Dipropylenglycol, 6,0 Teile Oleinsäure, 10,0 Teile Toluol, 10,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 1,0 Teile butyliertes Hydroxyanisol und 62,0 Teile Polyacrylatkleber (GMS 737) in einem geeigneten Behälter miteinander kombinierte und gut durchmischte, bis das Gemisch vollkommen homogen war. Dann wurden 93,0 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503) hinzugefügt, und das Gemisch wurde gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hatte die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	55,95
Polyacrylatkleber (GMS 737)	20,00
Oleinsäure	6,00
Dipropylenglycol	4,00
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,00
butyliertes Hydroxyanisol	1,00
Norethindronacetat	3,00
Estradiol	0,05
	100,00

[0100] In den folgenden Beispielen wurde das Verfahren von Beispiel 4 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsmaterialien verwendet, was Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen der Bestandteile ergab.

Beispiele:	5	6	7	8	9	10	11
Komponente	Gewichtsprozent						
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	55,9	55,8	55,6	55,5	55,4	55,2	55,0
Polyacrylatkleber (GMS 737)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Oleinsäure	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Dipropylenglycol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
butyliertes Hydroxy-anisol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Norethindronacetat	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Estradiol	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	1,0
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[0101] Der Estradiolfluss durch menschliche Epidermis in vitro aus Systemen der Beispiele 4 bis 11 (mit 0,05% bis 1,0% Estradiol) ist in **Fig.** 4 gezeigt. Diese Graphik zeigt, dass durch die Formeln dieser Erfindung ein weiter Bereich des Estradiolflusses erreicht wurde, indem man die Estradiolkonzentration variierte. Der Norethindronacetatfluss wurde durch die Estradiolkonzentration nicht beeinflusst und blieb konstant bei etwa 0,8 µg/h; siehe **Fig.** 5.

Vergleichsbeispiel 12

[0102] Ein Estradiol/Norethindronacetat-Polymer-Gemisch wurde hergestellt, indem man 0,2 Teile Estradiol, 3,0 Teile Norethindronacetat, 4,0 Teile Dipropylenglycol, 6,0 Teile Oleinsäure, 60,0 Teile Toluol, 0,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 1,0 Teile butyliertes Hydroxyanisol und 64,52 Teile Polyacrylatkleber (GMS 737) in einem geeigneten Behälter miteinander kombinierte und gut durchmischte, bis das Gemisch vollkommen homogen war. Dann wurden 93,0 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503) hinzugefügt, und das Gemisch wurde gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hatte die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel in Öfen.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	65,8
Polyacrylatkleber (GMS 737)	20,0
Oleinsäure	6,0
Dipropylenglycol	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	0,0
butyliertes Hydroxyanisol	1,0
Norethindronacetat	3,0
Estradiol	0,2
	100,00

[0103] In den folgenden Beispielen wurde das Verfahren von Beispiel 12 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsmaterialien verwendet, was Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen der Bestandteile ergab.

	Beispiel 13	Beispiel 14
Komponente	Gewichtsprozent	
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	63,3	60,8
Polyacrylatkleber (GMS 737)	20,0	20,0
Oleinsäure	6,0	6,0
Dipropylenglycol	4,0	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	2,5	5,0
butyliertes Hydroxyanisol	1,0	1,0
Norethindronacetat	3,0	3,0
Estradiol	0,2	0,2
	100,0	100,0

[0104]

Beispiel 15

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4603)	71,3
Polyacrylatkleber (GMS 737)	5,0
Dipropylenglycol	4,0
Oleinsäure	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Norethindronacetat	3,0
Estradiol	0,7
	100,00

[0105] **Fig.** 6 zeigt, dass Systeme mit variierenden Mengen von Polyvinylpyrrolidon (0 bis 10%) im Wesentlichen denselben Wirkstoffffluss (Estradiol und Norethindronacetat) hatten; Beispiele 6, 12–14. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Polyvinylpyrrolidon bei diesen Systemen eine Wirkung auf die Rekristallisation des Wirkstoffs hat. Das heißt, die Häufigkeit der Kristallbildung wurde reduziert, wenn die Konzentration des Polyvinylpyrrolidons erhöht wurde; siehe Tabelle III.

Tabelle III. Wirkungen von Polyvinylpyrrolidon auf die Kristallbildung

Formel	% Polyvinylpyrrolidon	% Kristalle in Feld*
Beispiel 12	0,0	60 ± 4
Beispiel 13	2,5	56 ± 8
Beispiel 14	5,0	20 ± 4
Beispiel 6	10,0	0

[1]* Zahl der sichtbaren Kristalle in einem Feld von 14,4 cm2; Mittelwert und Standardabweichung von jeweils fünf Feldern.

Beispiel 16

[0106] Ein Isosorbiddinitrat-Polymer-Gemisch wird hergestellt, indem man 20,0 Teile Isosorbiddinitrat, 4,0 Teile Dipropylenglycol, 4,0 Teile Oleinsäure, 10,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30) und 67,0 Teile Polyacrylatkleber (Duro-Tak 80-1196) in einem geeigneten Behälter miteinander kombiniert und gut durchmischt, bis das Gemisch vollkommen homogen ist. In diesem Beispiel wird das Isosorbiddinitrat als Lösung in Toluol, ge-

mischt mit dem Polyacrylatkleber, hinzugefügt. Dann werden 53,0 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503) hinzugefügt, und das Gemisch wird gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hat die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel in Öfen.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	32,0
Polyacrylatkleber (Duro-Tak 80-1196)	30,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Dipropylenglycol	4,0
Oleinsäure	4,0
Isosorbiddinitrat	20,0
	100,00

Beispiel 17

[0107] Ein Norethindronacetat-Polymer-Gemisch wird hergestellt, indem man 3,0 Teile Norethindronacetat, 4,0 Teile Dipropylenglycol, 6,0 Teile Oleinsäure, 60,0 Teile Toluol, 10,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon VA 64), 1,0 Teile butyliertes Hydroxyanisol und 64,52 Teile Polyacrylatkleber (GMS 737) in einem geeigneten Behälter miteinander kombiniert und gut durchmischt, bis das Gemisch vollkommen homogen ist. Dann werden 95,00 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4603) hinzugefügt, und das Gemisch wird gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hat die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel. Obwohl die folgenden Ausführungsformen 2,0 bis 3,0% Norethindronacetat enthalten, ist ein bevorzugter Bereich von etwa 1 bis etwa 12 Gew.-%.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4603)	57,0
Polyacrylatkleber (GMS 737)	20,0
Dipropylenglycol	4,0
Oleinsäure	6,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon VA 64)	10,0
Norethindronacetat	3,0
	100,0

[0108] In den folgenden Beispielen wird das Verfahren von Beispiel 17 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsmaterialien verwendet, was Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen der Bestandteile ergibt.

Beispiele	18	20	21	C 22	23	24	25
Komponente							
Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4603)	54,7	26,2	12,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4502)	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4301)	0,0	0,0	0,0	0,0	52,0	0,0	0,0
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4501)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	65,0	65,0
Polyacrylatkleber (GMS 737)	23,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polyacrylatkleber (Duro-Tak 80-1196)	0,0	45,3	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0
Polyacrylatkleber (Duro-Tak 87-2852)	0,0	0,0	0,0	70,0	0,0	15,0	15,0
Polyacrylatkleber (Gelva 788)	0,00	0,00	60,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Oleinsäure	5,8	2,0	2,0	5,0	8,0	0,0	0,0
Zitronensäure	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Dipropylenglycol	3,9	4,0	6,0	0,0	5,0	0,0	0,0
Polyoxyethylen(4)laurylether (Brij 30)	0,0	6,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	9,6	9,5	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF)	0,0	0,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0
Wirkstoff (Norethindronacetat)	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Alprasolam	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Albuterol	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0
δ-Aminolävulinsäure	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0
Fentanyl	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0
Nicotin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0	0,0
Selegilin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,0
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[0109]

Vergleichsbeispiel 26

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polyacrylatkleber (Gelva 737)	60,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90)	5,0
Ketoprofen	30,0
	100,00

Vergleichsbeispiel 27

[0110] Ein Estradiol-Polymer-Gemisch wurde hergestellt, indem man 2,0 Teile Estradiol, 4,0 Teile Dipropylenglycol, 4,0 Teile Oleinsäure, 3,0 Teile Lecithin und 5,0 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF) in einem geeig-

neten Behälter miteinander kombinierte und gut durchmischte, bis das Gemisch vollkommen homogen war.

[0111] In diesem Beispiel wird das Estradiol (als Lösung in Toluol) gemischt mit 67,0 Teilen Polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC) hinzugefügt. Dann wurden 124,0 Teile Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4301) hinzugefügt, und das Gemisch wurde gründlich gemischt. Die resultierende Zusammensetzung hatte die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxankleber (BIO-PSA X7-4301)	62,0
Polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC)	20,0
Dipropylenglycol	4,0
Oleinsäure	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17PF)	5,0
Lecithin	3,0
Estradiol	2,0
	100,0

[0112] In den folgenden Beispielen wird das Verfahren von Beispiel 27 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsmaterialien verwendet, was Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen der Bestandteile ergibt:

Beispiel 28

Komponente	Gewichtsprozent
Polyacrylatkleber (GMS 737)	55,0
Polyisobutylen (Vistanex LM-LS-LC)	20,0
Dipropylenglycol	5,0
Oleinsäure	8,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Haloperidol	2,0
	100,0

[0113]

Vergleichsbeispiel 29

Komponente	Gewichtsprozent
Polyacrylatkleber (Duro-Tak 80-1196)	69,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	10,0
Butylenglycol	5,0
Oleinsäure	8,0
Tocopherolacetat (Vitamin-E-acetat)	3,0
Fentanyl	5,0
	100,0

Beispiel 30

[0114] Ein Estradiol-Polymer-Gemisch wird hergestellt, indem man 1,6 Teile Estradiol, 6,0 Teile Dipropylenglycol, 8,0 Teile Oleinsäure, 4,8 Teile Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30), 50,0 Teile Polyacrylatkleber (GMS 1430), 17,0 Teile Polysiloxan-A-Kleber (BIO-PSA X7-4603) und 82,0 Teile Polysiloxan-B-Kleber (BIO-PSA Q7-4503) in einem geeigneten Behälter miteinander kombiniert und gut durchmischt, bis das Gemisch vollkommen homogen ist. Die resultierende Zusammensetzung hat die unten angegebenen Konzentrationen der Bestandteile auf einer "trockenen" Basis, d. h. nach der Entfernung der flüchtigen Prozesslösungsmittel.

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxan-A-Kleber (BIO-PSA X7-4603)	10,0
Polysiloxan-B-Kleber (BIO-PSA Q7-4503)	49,5
Polyacrylatkleber (GMS 1430)	20,1
Dipropylenglycol	6,0
Oleinsäure	8,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	4,8
Estradiol	1,6
	100,0

[0115] In dem folgenden Beispiel wird das Verfahren von Beispiel 30 mit den geeigneten Mengen an Ausgangsmaterialien verwendet, was Zusammensetzungen mit den folgenden Konzentrationen der Bestandteile ergibt.

[0116]

Beispiel 31

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxan-A-Kleber (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polysiloxan-B-Kleber (BIO-PSA X7-4603)	71,6
Polyacrylatkleber (GMS 737)	5,0
Oleamid	6,0
Dipropylenglycol	2,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Polyoxyethylen(2)oleylether (Brij 93)	2,0
Norethindronacetat	3,0
Estradiol	0,4
	100,0

[0117]

Beispiel 32

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxan-A-Kleber (BIO-PSA Q7-4503)	5,0
Polysiloxan-B-Kleber (BIO-PSA X7-4603)	71,6
Polyacrylatkleber (GMS 737)	5,0
Oleamid	6,0
Dipropylenglycol	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	5,0
Norethindronacetat	3,0
Estradiol	0,4
	100,0

[0118]

Beispiel 33

Komponente	Gewichtsprozent
Polysiloxan-A-Kleber (BIO-PSA X7-4603)	71,2
Polyacrylatkleber (GMS 737)	5,0
Oleylalkohol	6,0
Polyoxyethylen(2)oleylether (Brij 93)	4,0
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon VA 64)	10,0
Norethindronacetat	3,0
Estradiol	0,8
	100,0

Patentansprüche

1. Haftkleberzusammensetzung, die zur Verwendung in einem transdermalen Wirkstoffabgabesystem ge-

eignet ist, wobei die Zusammensetzung ein Gemisch umfasst aus:
(a) einem Kautschukkleber, wobei der Kautschukkleber in einer Menge von 9 bis 94 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden ist;
(b) einem Polyacrylat in einer Menge von 2 bis 85 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung, wobei das Verhältnis des Polyacrylats zu dem Kautschukkleber 2 : 98 bis 96 : 4 beträgt;
(c) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffs oder eines Gemischs von zwei oder mehr Wirkstoffen für die transdermale Wirkstoffabgabe, wobei der Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden ist; und
(d) eines löslichen Polyvinylpyrrolidons, wobei das lösliche Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden ist;
wobei das Verhältnis des Wirkstoffs zu dem löslichen Polyvinylpyrrolidon 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt; und
wobei die Menge des löslichen Polyvinylpyrrolidons ausreichend ist, um den gesamten Wirkstoff in Lösung zu bringen, welcher in einer Menge vorhanden ist, die seine Löslichkeit in einer Zusammensetzung, die einen Kautschukkleber und ein Polyacrylat, aber kein lösliches Polyvinylpyrrolidon enthält, überschreiten würde.

2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 mit 9 bis 94 Gew.-% Polysiloxan als Kautschukkleberkomponente, 2 bis 85 Gew.-% Polyacrylat, 1 bis 15 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon, 0 bis 20 Gew.-% Cosolvens, 0 bis 15 Gew.-% Verstärker und 0,3 bis 30 Gew.-% Wirkstoff, bezogen auf das Gewicht der Gesamtzusammensetzung.

3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Polyvinylpyrrolidon ein Molekulargewicht von 7000 bis 54 000 hat.

4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Steroiden, β_2-adrenergischen Agonisten und Blockern, herzaktiven Wirkstoffen, cholinergischen Agonisten, Tranquilizern, Anästhetika, Analgetika, Antineoplastika, auf das Zentralnervensystem wirkenden Medikamenten, Vasodilatoren, Parkinson-Medikamenten, Antipsychotika sowie nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten besteht.

5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, die wenigstens zwei Wirkstoffe umfasst.

6. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus konjugierten estrogenischen Hormonen, veresterten Estrogenen, Estropipat, 17ß-Estradiol, Equilin, Mestranol, Estron, Estriol, Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Progesteron, 19-Norprogesteron, Norethindron, Norethindronacetat, Melengestrol, Chlormadinon, Ethisteron, Medroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Ethinodioldiacetat, Norethinodrel, 17?-Hydroxyprogesteron, Dydrogesteron, Dimethisteron, Ethinylestrenol, Norgestrel, Demegeston, Promegeston, Megestrolacetat, Metaproterenol, Terbutalin, Albuterol, Carbuterol, Rimiterol, Fenoterol, Soterenol, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Chinidinsulfat, Procainamid, Bendroflumethiazid, Benzthiazid, Chlorothiazid, Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Timolol, Propanolol, Captopril, Clonidin, Prazosin, Cholin, Acetylcholin, Methacholin, Carbachol, Bethanechol, Pilocarpin, Muscarin, Arecolin, Alprazolam, Chlordiazepoxid, Chlorazeptat, Halazepam, Oxazepam, Prazepam, Clonazepam, Flurazepam, Triazolam, Lorazepam, Diazepam, Thiopropazat, Chlorpromazin, Triflupromazin, Mesoridazin, Piperacetazin, Thioridazin, Acetophenazin, Fluphenazin, Perphenazin, Trifluoperazin, Chlorprothixen, Thiothixen, Haloperidol, Bromperidol, Loxapin, Molidon, Lidocain, Tetracain, Dyclonin, Dibucain, Cocain, Procain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Prilocain, Benzocain, Fentanyl, Buprenorphin, Codein, Nicotin, Papaverin, Butorphanol, Hydromorphon, Oxymorphon, Mecamylamin, Diclofenac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam, δ-Aminolävulinsäure, Deprenyl, Selegilin, Buspiron und Lisurid besteht.

7. Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, die 5 bis 10% Polyvinylpyrrolidon umfasst.

8. Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, die ein Gemisch aus einem Progestogen und einem Estrogen umfasst.

9. Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, die 71,3% Polysiloxan, 5% Polyacrylat, 10% Polyvinylpyrrolidon, 3% Norethindronacetat und 0,7% Estradiol umfasst.

10. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 71,2% Polysiloxan, 5% Polyacrylat, 10% Polyvinylpyrrolidon und 3% Norethindronacetat umfasst.

11. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 26,2% Polysiloxan, 45,3% Polyacrylat, 9,5% Polyvinylpyrrolidon, 7% Alprazolam und 10% Verstärker umfasst.

12. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 12% Polysiloxan, 60% Polyacrylat, 5% Polyvinylpyrrolidon und 10% Albuterol umfasst.

13. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 5% Polysiloxan, 70% Polyacrylat, etwa 5% Polyvinylpyrrolidon und 10% 6-Aminolävulinsäure umfasst.

14. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 52% Polysiloxan, 20% Polyacrylat, 10% Polyvinylpyrrolidon und 5% Fentanyl umfasst.

15. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 65% Polysiloxan, 15% Polyacrylat, 5% Polyvinylpyrrolidon und 15% Nicotin umfasst.

16. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 65% Polysiloxan, 15% Polyacrylat, 5% Polyvinylpyrrolidon und 15% Selegilin umfasst.

17. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, die 5% Polysiloxan, 60% Polyacrylat, 5% Polyvinylpyrrolidon und 30% Ketoprofen umfasst.

18. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, wobei es sich bei dem Wirkstoff um 17β-Estradiol handelt.

19. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Glasübergangstemperatur von etwa –70°C bis 0°C hat.

20. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, die weiterhin einen Verstärker umfasst.

21. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, die weiterhin einen Ton umfasst.

22. Zusammensetzung gemäß Anspruch 21, wobei es sich bei dem Ton um Bentonit handelt.

23. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Fluoxetin, Sertalin und Paroxetin besteht.

24. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Clonidin umfasst.

25. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Bromocriptin, Lisurid und Pergolid besteht.

26. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Norgestimat, Norgestrel, Ethinodioldiacetat und Desogestrel besteht.

27. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ipsapiron und Buspiron besteht.

28. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Alprazolam umfasst.

29. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Clonazepam umfasst.

30. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Clonidin umfasst.

31. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Fluodrocortisonacetat umfasst.

32. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Ketoprofen umfasst.

33. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Estradiol umfasst.

34. Transdermales Wirkstoffabgabesystem, das ein Flächengebilde mit definierter geometrischer Form umfasst, welches eine Zusammensetzung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche umfasst.

35. System gemäß Anspruch 34, das in Form einer einzelnen Dosierungseinheit vorliegt.

36. System gemäß Anspruch 34, das weiterhin ein Trägermaterial umfasst, das über eine Oberfläche der Zusammensetzung gelegt ist, wobei das Trägermaterial für den Wirkstoff im Wesentlichen undurchlässig ist, und eine Trennfolie über die Oberfläche gegenüber dem Träger gelegt ist.

37. Verfahren zur Herstellung einer Haftkleberzusammensetzung für die transdermale Wirkstoffabgabe, umfassend das Mischen von:
(a) einem Kautschukkleber in einer Menge von 9 bis 94 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung;
(b) einem Polyacrylat in einer Menge von 2 bis 85 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung, wobei das Verhältnis des Polyacrylats zu dem Kautschukkleber 2 : 98 bis 96 : 4 beträgt;
(c) einer therapeutisch wirksamen Menge eines Wirkstoffs oder eines Gemischs von zwei oder mehr Wirkstoffen für die transdermale Wirkstoffabgabe, wobei der Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden ist; und
(d) eines löslichen Polyvinylpyrrolidons, wobei das lösliche Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von 1 bis 20 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung vorhanden ist;
wobei das Verhältnis des Wirkstoffs zu dem löslichen Polyvinylpyrrolidon 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt; und
wobei die Menge des löslichen Polyvinylpyrrolidons ausreichend ist, um den gesamten Wirkstoff in Lösung zu bringen, welcher in einer Menge vorhanden ist, die seine Löslichkeit in einer Zusammensetzung, die einen Kautschukkleber und ein Polyacrylat, aber kein lösliches Polyvinylpyrrolidon enthält, überschreiten würde.

38. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Enalapril, Enalaprilat, Fluoxetin, Nifluminsäure, Piroxicam und Sertralin besteht.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

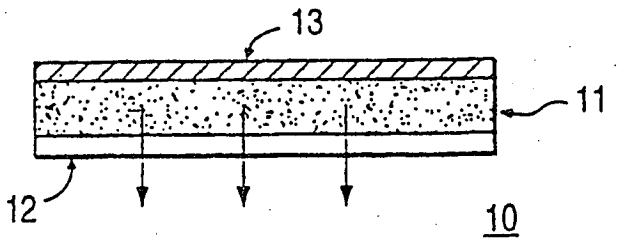


FIG. 2

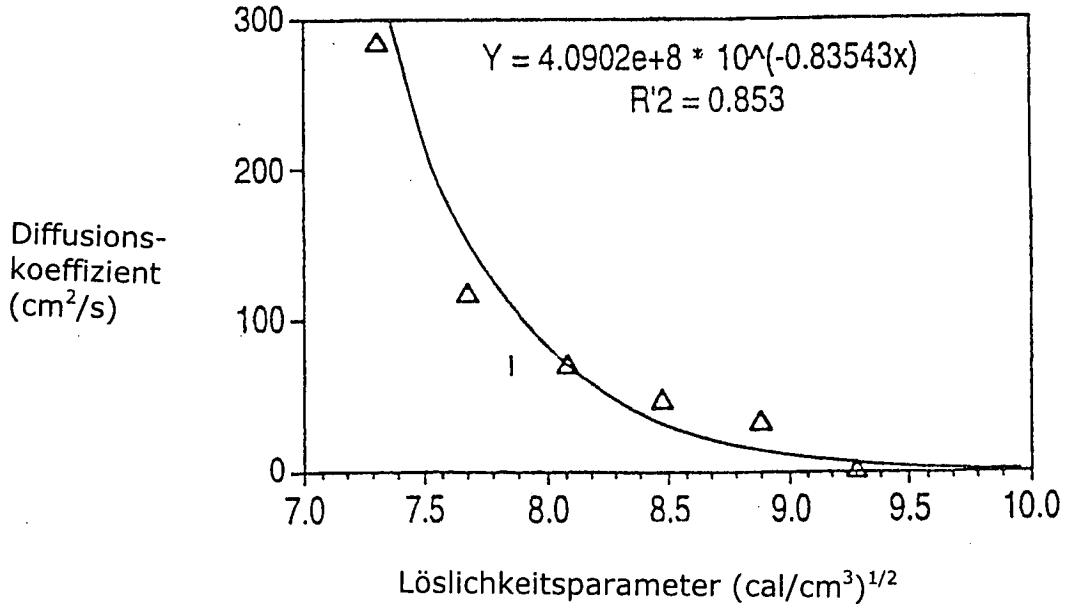


FIG. 3

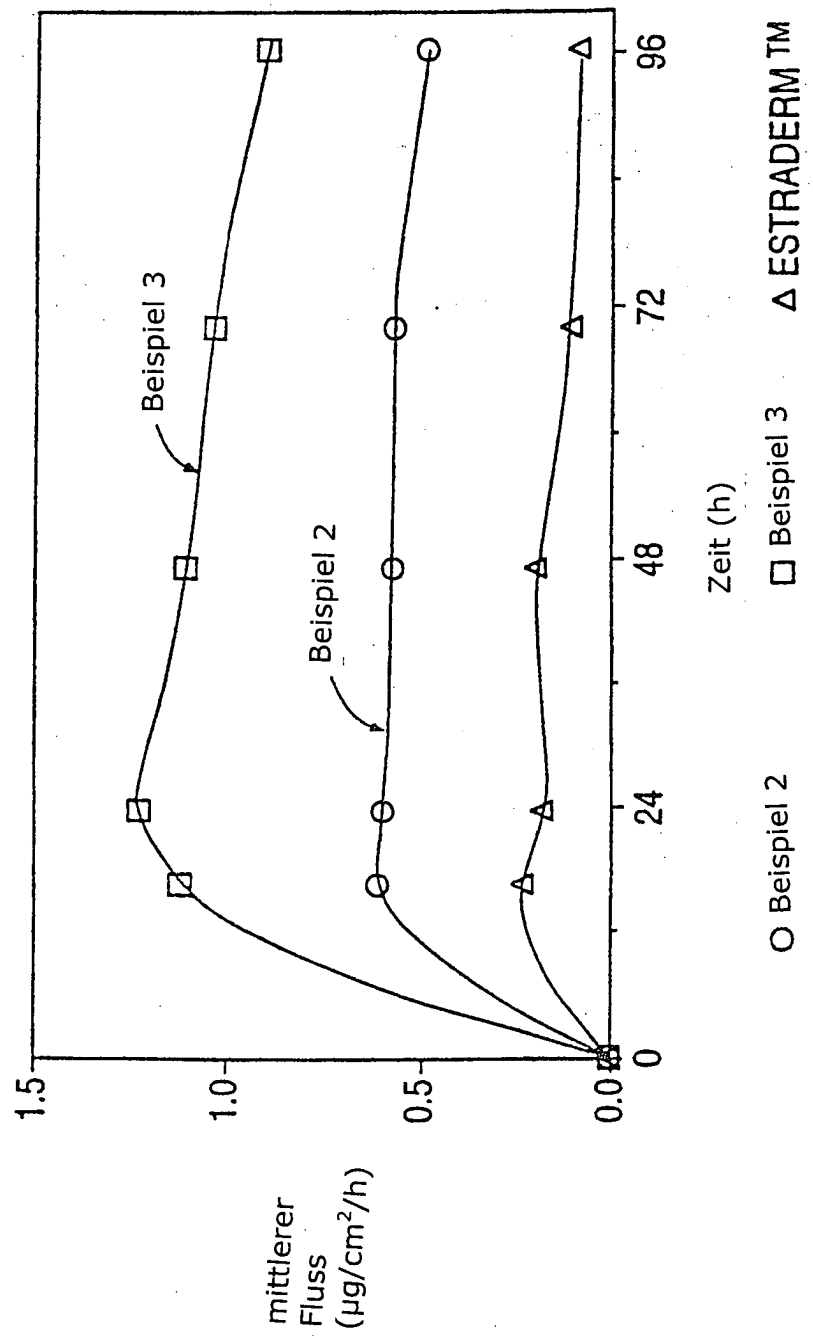

1.5
1.0
0.5
0.0
0
24
48
72
96
Zeit (h)
mittlerer Fluss (µg/cm²/h)
Beispiel 3
Beispiel 2
O Beispiel 2
□ Beispiel 3
Δ ESTRADERM TM

FIG. 4

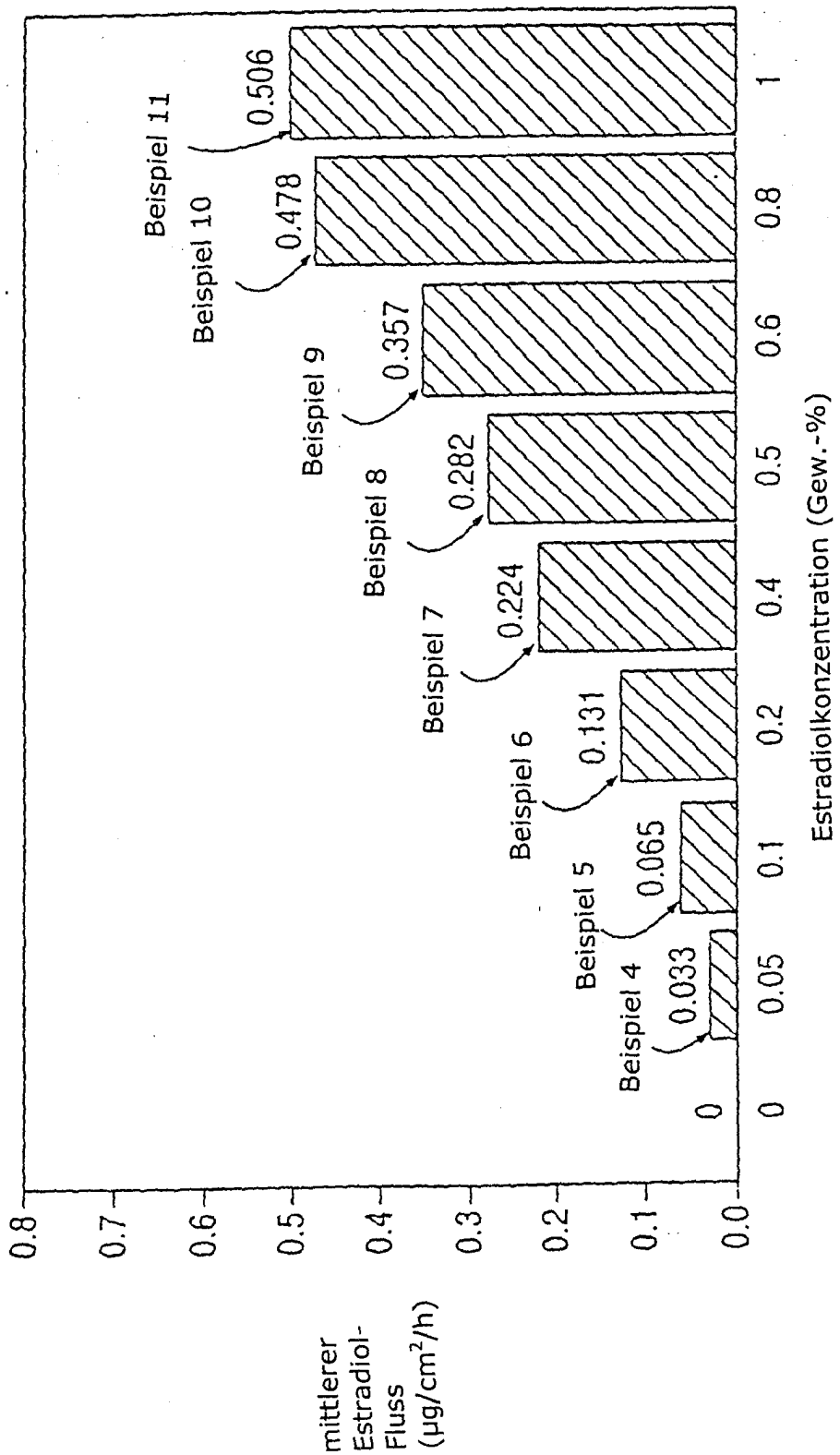

mittlerer Estradiol-Fluss (µg/cm²/h)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0
0.05
0.1
0.2
0.4
0.5
0.6
0.8
1
Estradiolkonzentration (Gew.-%)
Beispiel 4
0.033
Beispiel 5
0.065
Beispiel 6
0.131
Beispiel 7
0.224
Beispiel 8
0.282
Beispiel 9
0.357
Beispiel 10
0.478
Beispiel 11
0.506

FIG. 5

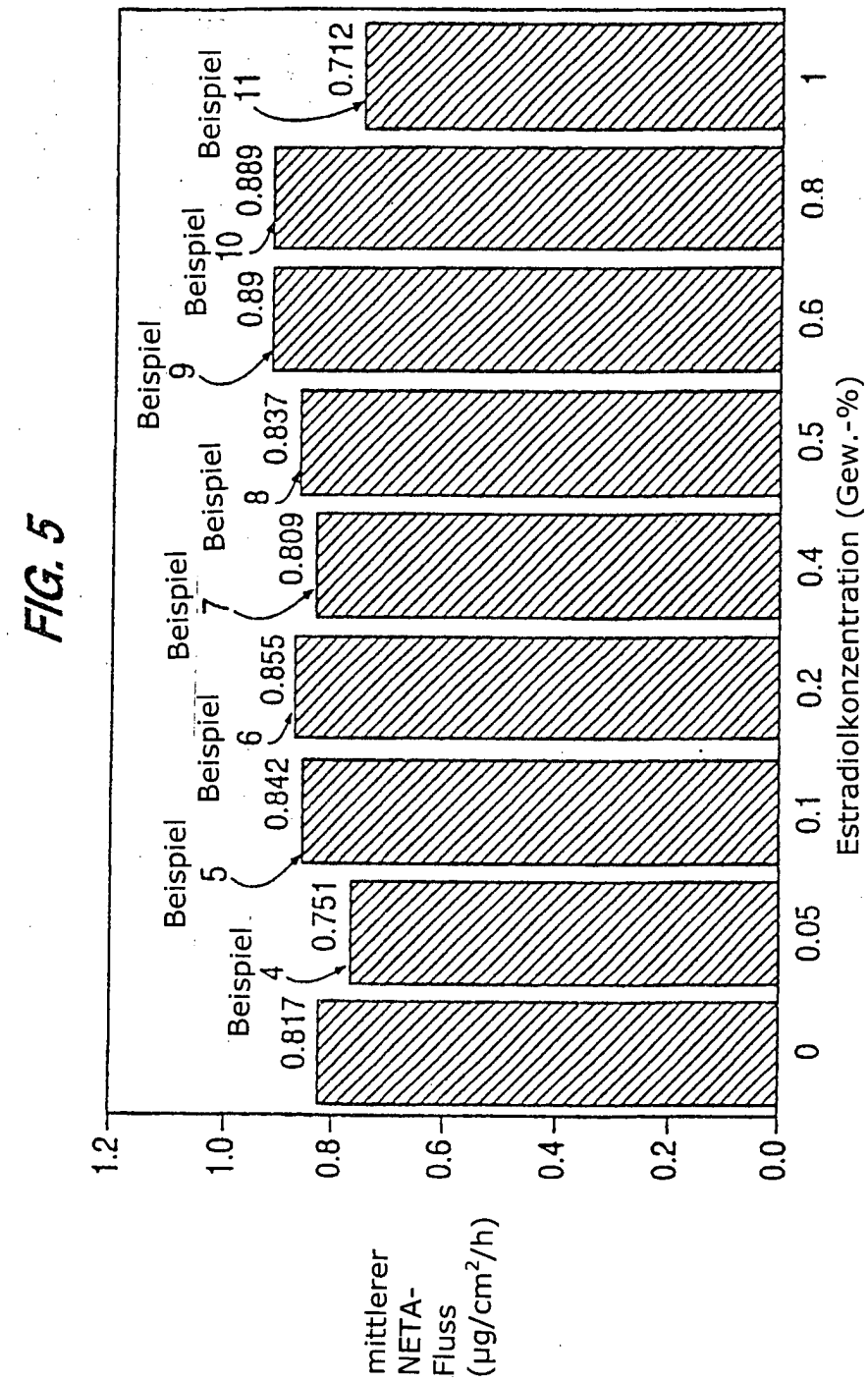

mittlerer NETA-Fluss (µg/cm²/h)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.817
Beispiel 4
0.751
Beispiel 5
0.842
Beispiel 6
0.855
Beispiel 7
0.809
Beispiel 8
0.837
Beispiel 9
0.89
Beispiel 10
0.889
Beispiel 11
0.712
0
0.05
0.1
0.2
0.4
0.5
0.6
0.8
1
Estradiolkonzentration (Gew.-%)

FIG. 6

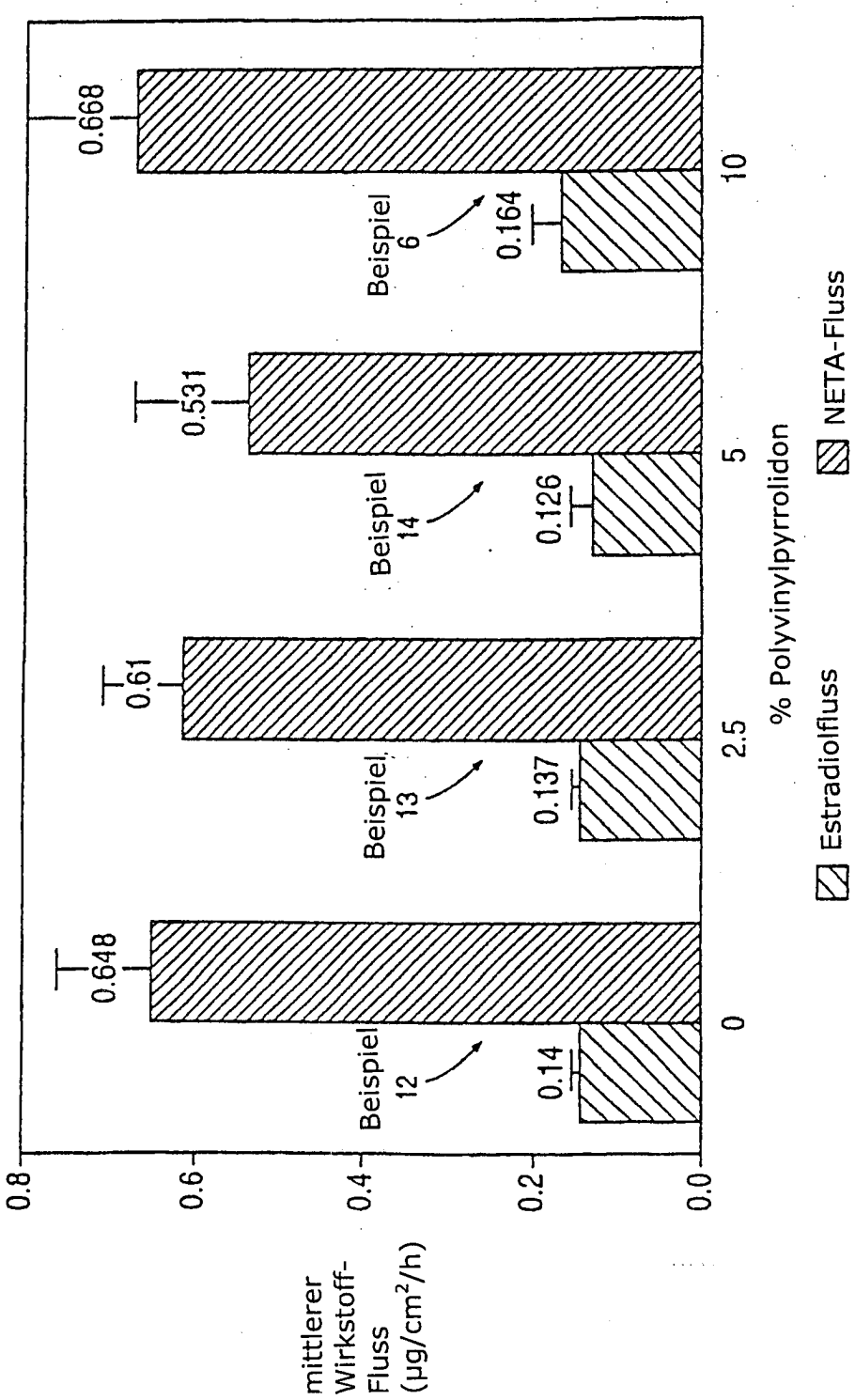

mittlerer Wirkstoff-Fluss (µg/cm²/h)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.648
0.14
Beispiel 12
0.61
0.137
Beispiel 13
0.531
0.126
Beispiel 14
0.668
0.164
Beispiel 6
0
2.5
5
10
% Polyvinylpyrrolidon
Estradiolfluss
NETA-Fluss

FIG. 7

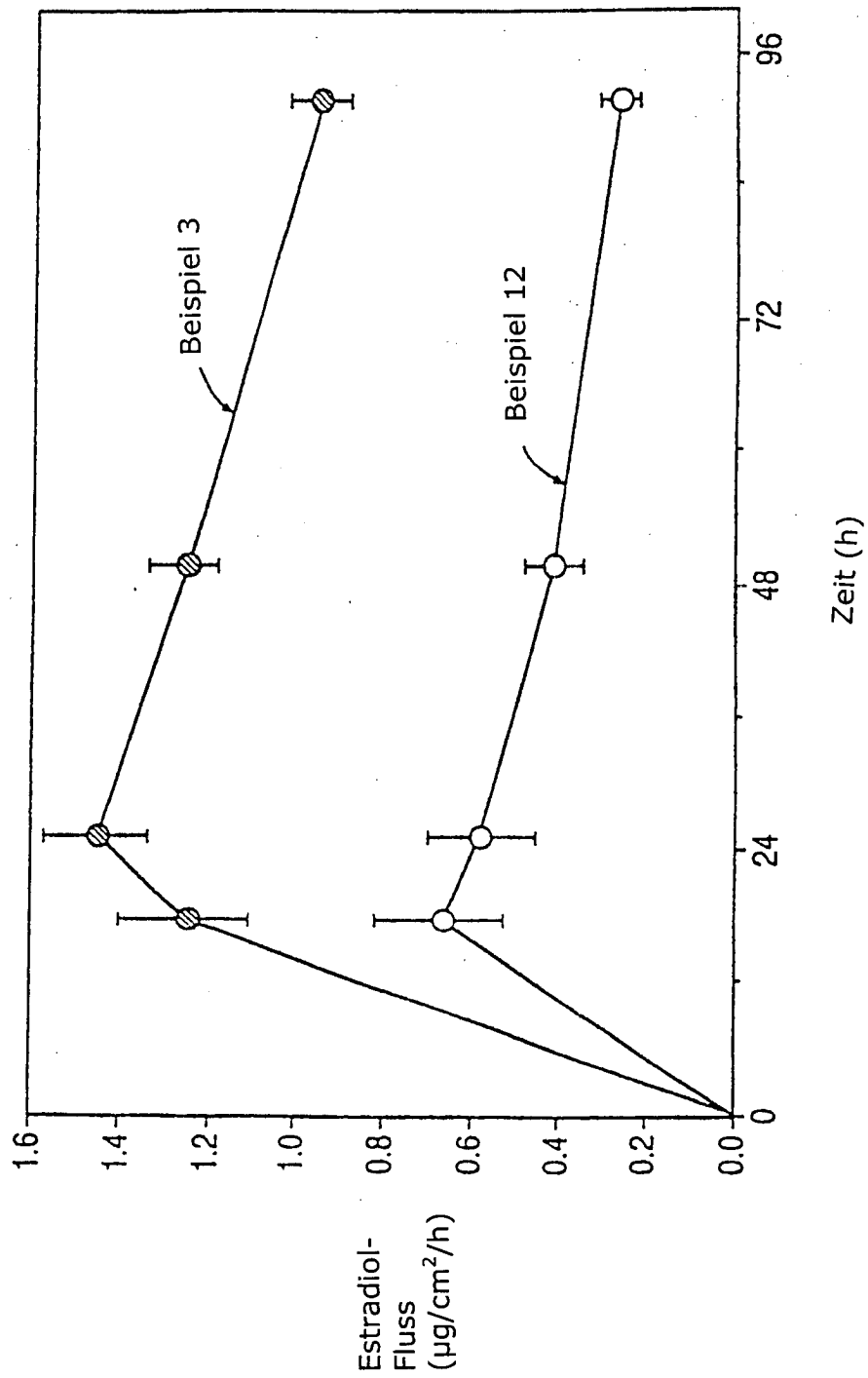

Beispiel 3
Beispiel 12
Estradiol-Fluss (µg/cm²/h)
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
24
48
72
96
Zeit (h)

FIG. 8

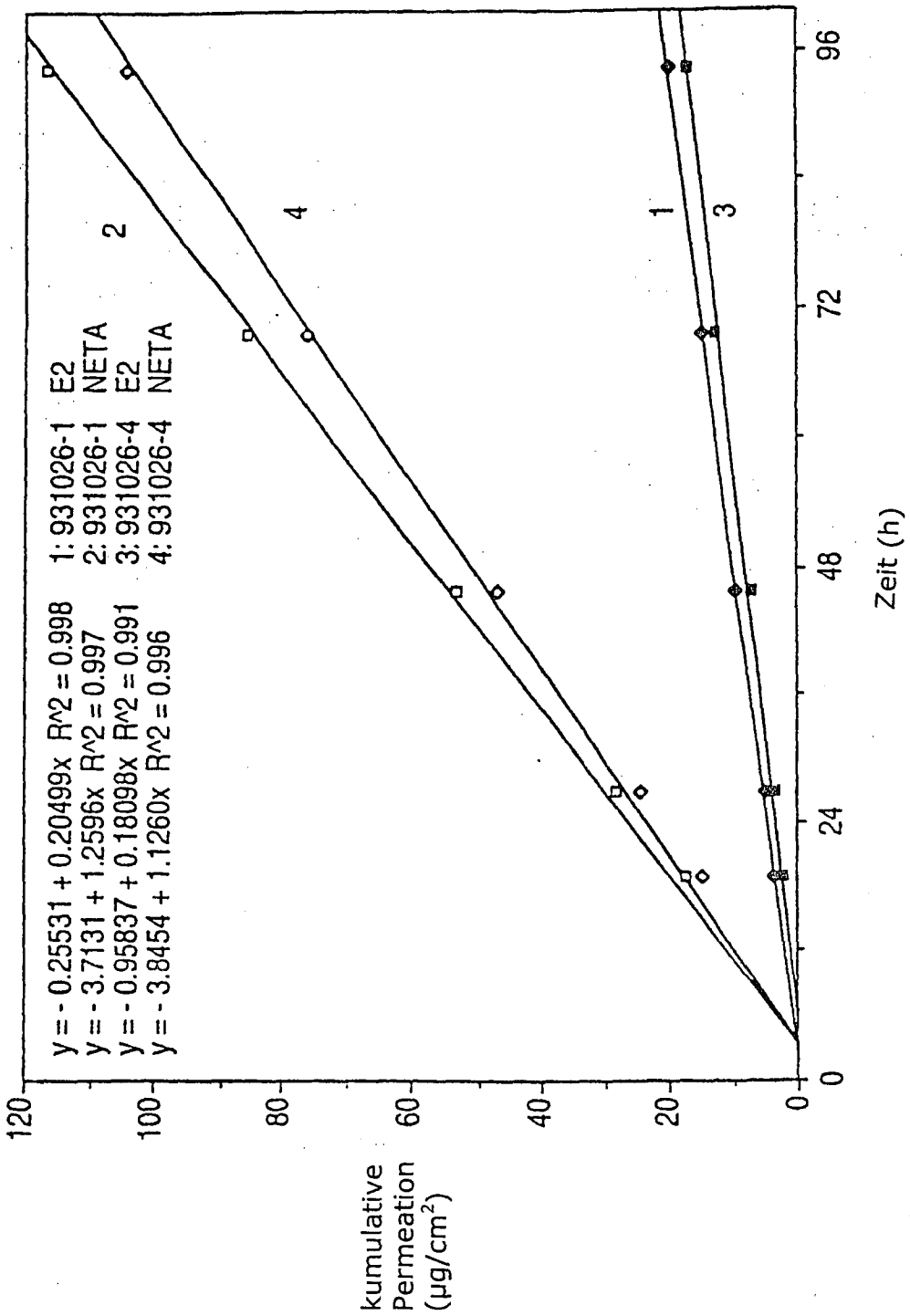

y = - 0.25531 + 0.20499x R^2 = 0.998
y = - 3.7131 + 1.2596x R^2 = 0.997
y = - 0.95837 + 0.18098x R^2 = 0.991
y = - 3.8454 + 1.1260x R^2 = 0.996
1: 931026-1 E2
2: 931026-1 NETA
3: 931026-4 E2
4: 931026-4 NETA
kumulative Permeation (µg/cm²)
Zeit (h)
0
20
40
60
80
100
120
0
24
48
72
96
1
2
3
4

FIG. 9

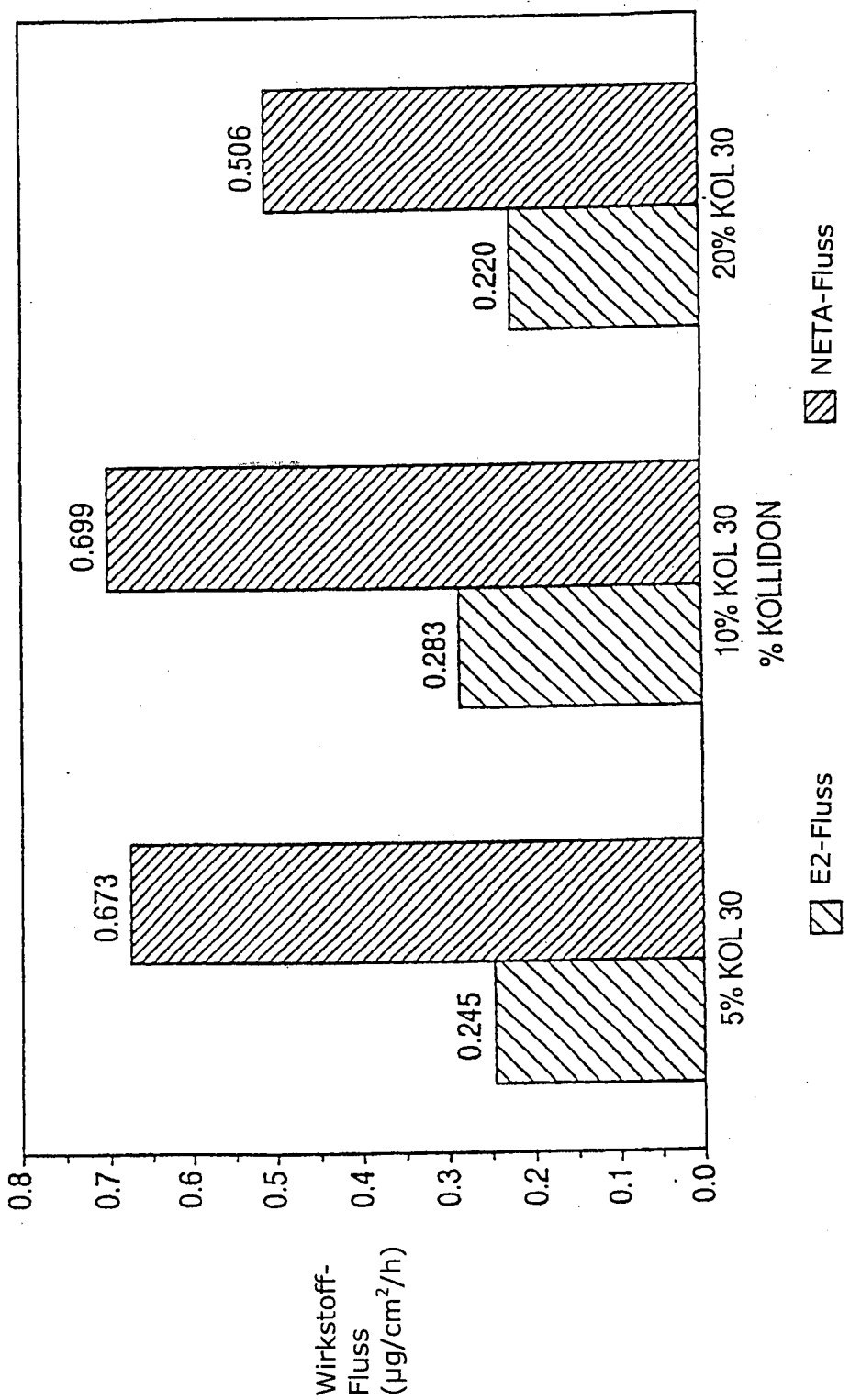
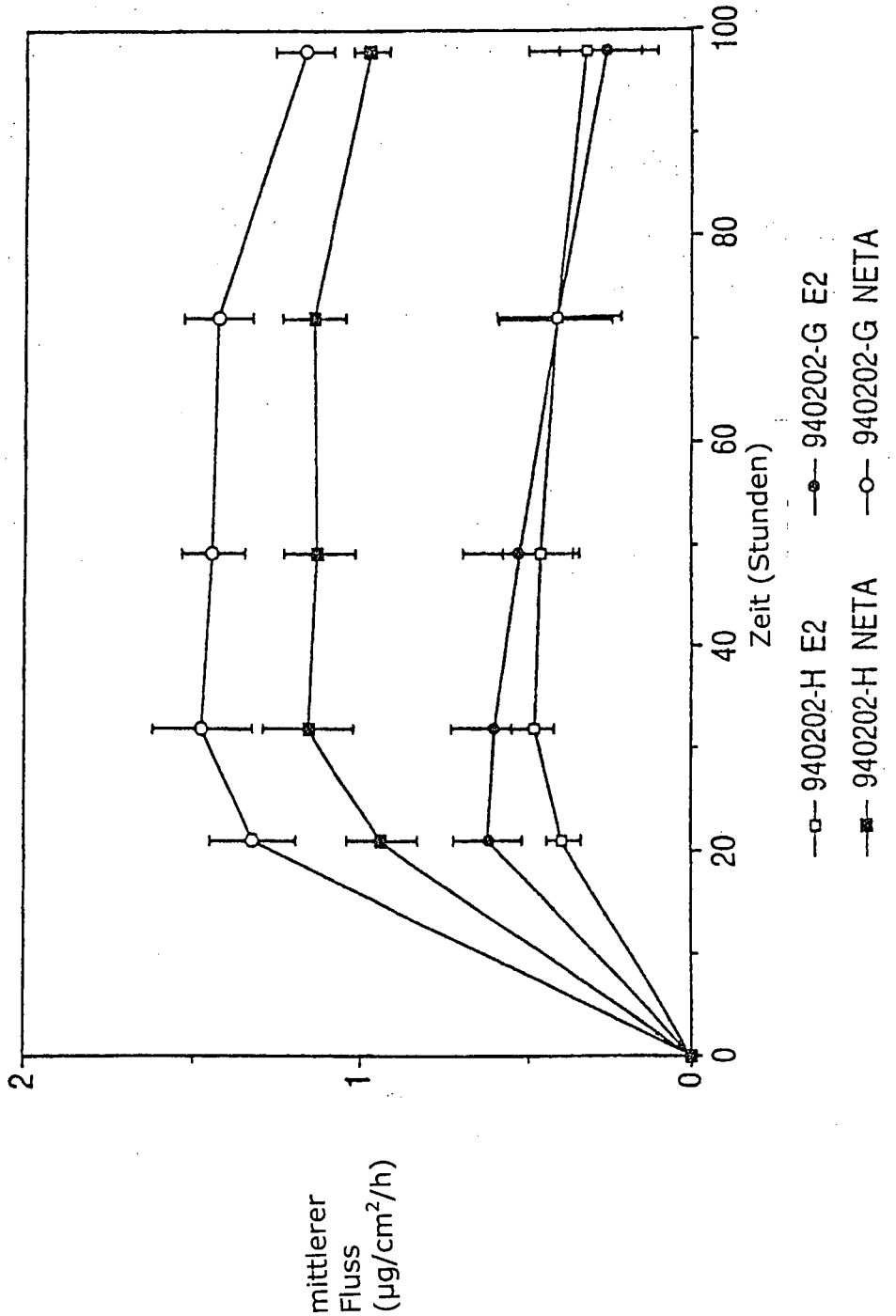

0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Wirkstoff-Fluss (µg/cm²/h)
0.673
0.245
0.699
0.283
0.506
0.220
5% KOL 30
10% KOL 30
20% KOL 30
% KOLLIDON
E2-Fluss
NETA-Fluss

FIG. 10


mittlerer Fluss (µg/cm²/h)
0
1
2
0
20
40
60
80
100
Zeit (Stunden)
940202-H E2
940202-G E2
940202-H NETA
940202-G NETA