

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/30203 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Juli 1998 (16.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/00157 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 1998 (13.01.98) (30) Prioritätsdaten: 197 01 949.8 13. Januar 1997 (13.01.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1 B, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). AHRENS, Kathrin [DE/DE]; Roßberg Ring 25, D-64354 Reinheim (DE). GERECKE, Hagen [DE/DE]; Nollendorfer Strasse 18, D-07743 Jena (DE). KÖPKE, Kai [DE/CH]; Steinackerring 473, CH-5042 Hirschthal (CH). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (57) Abstract The invention relates to a transdermal therapeutic system for skin and/or mucosa applications, comprising at least one active substance in the form of a solid dispersion in combination with at least one structuring agent and/or at least one destructuring agent in a common matrix. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transdermales therapeutisches System

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus mindestens einem Wirkstoffs in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner
10 in einer gemeinsamen Matrix.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Verbesserung der Hautpermeation von Wirkstoffen, das insbesondere zur Herstellung eines transdermalen
15 therapeutischen Systems (TTS) eingesetzt werden kann, das zur Anwendung auf der Haut oder Schleimhaut bestimmt ist.

Der Terminus "TTS" beschreibt eine Applikationsvorrichtung, die auf dem Zielorgan Haut oder Schleimhaut haftet und dabei den enthaltenen Arzneistoff durch das Zielorgan
20 hindurch im Organismus systemisch wirksam werden läßt.

Die Begriffe Strukturbrecher und Strukturbildner entstammen der „Eis“-Therorie der Hydrogele, wie beispielsweise von Hüttenrauch et al. beschrieben
25 (Pharmazie 40, S. 427, 1985).

Zusammensetzungen, die zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen dienen, sind in vielerlei Formen bekannt:
30

US-A 4,777,047 beschreibt Formulierungen zur transdermalen Applikation, welche einen Calcium-Antagonisten und oberflächenaktive Hilfsstoffe wie Isopropylmyristat oder Ethyloleat in einem Lösungsmittel
35 enthalten. Als Lösungsmittel werden allgemein

Propylenglykol, Linolensäure, Oleylalkobol, Solketal oder Dimethylsulfoxid genannt.

5 US-A 5,422,361 beschreibt eine Creme oder Lotion, die einen lipophilen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Als Grundmaterial wird dabei eine physikalisch und chemisch stabile Öl-in-Wasser-Emulsion verwendet, die einen Gehalt an N-Methyl-2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Solketal oder Oleylalkohol aufweist. Für Solketal und Dimetnylsulfoxid
10 sind Grundmaterialien beschrieben, die einen Gehalt an diesen Stoffen von höchstens 10 Gew.-% aufweisen.

DE-C 43 09 830 beschreibt ein Wirkstoffpflaster für die Abgabe von Estradiol an die Haut. Das Wirkstoffpflaster
15 weist ein Wirkstoffreservoir aus einem Haftkleber auf. In der Polymermatrix des Haftklebers ist zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Estradiols ein Penetrationsbeschleuniger, nämlich Monoisopropyliden-Glycerin (MIPG, Solketal) oder Monoisopropyliden-
20 Diglycerin (MIPD) enthalten.

Akhter, S. A. et al. (J. Pharm. Pharmacol. 36, Suppl., S. 7 (1984)) beschreiben Lösungen eines Wirkstoffs im Lösungsmittel Solketal, denen als
25 penetrationsvertärendes Agens 7 % Ölsäure zugesetzt ist.

Derartige Darreichungsformen zur transdermalen Applikation mögen für gewisse Zwecke, insbesondere für Wirkstoffe, für welche die Haut relativ gut permeabel
30 ist, ausreichend sein. In der Regel ist die Epidermis beispielsweise von Menschen jedoch für Wirkstoffe relativ wenig permeabel. Bei Verwendung der bekannten Formulierungen wird demzufolge meist zu wenig an Wirkstoff über die Haut in die Blutbahn transportiert
35 Außerdem kommt es häufig zu Hautunverträglichkeiten, wie etwa Hautreizung oder gar allergischen Effekten. Dies

gilt insbesondere dann, wenn Steroidhormone als Wirkstoffe eingesetzt werden sollen.

Das vorzugsweise Einsatzgebiet transdermaler Arzneiformen sind Beschwerden, Krankheiten, Mangelzustände und ähnliche Notwendigkeiten, wie Übelkeit, Herz-Kreislaufversagen, Hormonmangel, der Wunsch nach Empfängnisverhütung. Diese Notwendigkeiten erfordern eine länger anhaltende, gleichmäßige oder dem biologischen Rhythmus des Blutspiegels angepaßte Bereitstellung des Wirkstoffs.

Typische TTS setzen den enthaltenen Arzneistoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig frei. Darüber hinaus sind jedoch auch kompliziertere Systeme und Mischformen (mixed systems) beschrieben worden. Als Beispiele für TTS werden von D'Mello (Transdermal Patch Drug Delivery, Scrip report BS750, PJB Publications Ltd., 1995) oder in „Rote Liste“ (Hrsg.: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI), 1996) erwähnt:

- Nicotine Patches,
- Hyoscine Patch,
- Glyceryl trinitrate patches,
- NSAID patches,
- Fentanyl Patch,
- Clonidine Patch,
- Oestradiol Patch,
- Oestradiol/Norethisterone Patch,
- Estradiol Vaginal rings,
- Isosorbide dinitrate ointments,
- Isosorbide dinitrate transdermal sprays,
- Glyceryl trinitrate ointments.

TTS für Insulin sowie anderer peptidische Wirkstoffe, einschließlich bestimmter "releasing Hormones", befinden sich in Vorbereitung.

Die Herstellung der bisher bekannten TTS berücksichtigt bereits vielfach, daß nicht alle Wirkstoffe in ausreichendem Maße die Haut permeieren. Die einwandfreie Funktion der Systeme hängt jedoch entscheidend von einer gesicherten Permeation ab.

Nach einem aktuellen Überblick (Ghosh, T. K., Banga, A. K., Pharm. Technol., **17** (March) 72-96 (1993) und **17** (April) 62-87 (1993)) gibt es physikalische, chemische und biologische Möglichkeiten, die Hautpermeation zu verbessern. Als chemische Möglichkeit ist die Verwendung sogenannter Penetrationsvermittler zu verstehen. Diese Stoffe dringen in die Haut ein und interagieren mit den Bestandteilen der Hornschicht, dem Haupthindernis für den eindringenden Wirkstoff. Penetrationsvermittler vermindern den Hautwiderstand und steigern so den Hautdurchtritt (Flux) des Wirkstoffes. Zumeist beeinflussen sie zugleich das Verteilungsverhältnis des Wirkstoffs zwischen Haut und Vehikel positiv (Franz, T.J., Tojo, K., Shah, K.R., Kydonieus, A., Transdermal Delivery, in Kydonieus, A. (Ed.) Treatise on Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker, Inc., 341-422 (1992); Loth, H., Meth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol., **11** (3), 155-164, (1989); Robson, D.L., Thesis, University of Bradford, Postgraduate School of Studies in Pharmacy, 1988, p. 1-25).

Der transdermale Flux erfolgt hauptsächlich interzellulär. Dabei durchdringt der permeierende Stoff die lipophilen Zellstrukturen (lipophile Route), so daß Penetrationsvermittler, die diese Route beeinflussen sollen, je nach Region der Zellstruktur (vgl. Fartasch, M. The nature of the epidermal barrier: Structural aspects. Advan. Drug Delivery Rev. **18**(3), 273-282 (1996))

drei Angriffspunkte haben (Barry, B.W., J. Controlled Release, 15, 237-248, (1991)), nämlich

- in unmittelbarer Nähe polarer Kopfgruppen (Region A)
 - 5 • in der wäßrigen Region zwischen den Kopfgruppen (Region B) und
 - innerhalb der unpolaren Bestandteile der Lipiddoppelschichten (Region C).
- 10 Für die meisten Permeationsvermittler ist der Angriffspunkt bekannt, für einige Stoffe fehlen noch genaue Angaben (Tabelle 1).

Tabelle 1

15 Einteilung der Penetrationsvermittler nach dem Angriffspunkt

Angriffspunkt (vorwiegend)	Penetrationsvermittler
Region A	Wasser, Dioxolan-Derivate, Ethylacetat, Harnstoff*, Ethanol und kurzkettige einwertige Alkohole (C ₂ -C ₆)*, Propylenglykol*
Region B	Ethanol
Region C	DMSO*, DMF**, Laurocapram und Derivate, Fettsäuren (z.B. Ölsäure), Tenside (z.B. Decyl-methylsulfoxid), Terpene
keine klare Zuordnung	Isopropanol, Glycerin, einwertige Alkohole (C ₈ -C ₁₄), Alkane, Alkyl-halogenide, Amide, Pyrrolidon-derivate, Fettsäureester, Cyclodextrine, Polyethylenglycole

beeinflußt zusätzlich: * Keratin-Fibrillen

** Region A (Solvatation)

Die Übersicht in Tabelle 1 verdeutlicht sehr klar, daß für die bekannten Permeationspromotoren beinahe ausschließlich die Regionen A und C die Angriffspunkte bilden. Diese Promotoren zielen darauf ab, entweder die Kopfgruppen oder die lipophilen Ketten zu beeinflussen. Nur für Ethanol wird der Angriff in der wäßrigen Region in der Umgebung der Kopfgruppen gesehen. Somit kann gesagt werden, daß die bekannten Permeatoren mit Ausnahme von Ethanol insbesondere die lipophilen Regionen beeinflussen und den lipophilen Flux befördern.

Andererseits ist bekannt, daß eine Veränderung der lipophilen Regionen mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen des Hautzustandes einhergeht. Diese Beeinträchtigungen reichen von Austrocknung und Versprödung bis hin zu Rissen, deutlichen Irritationen, Rötungen, Ekzemen und ähnlichen Schädigungen der Haut. Dies trifft übrigens auch für Ethanol zu, dessen Konzentration bei dermalen Anwendung daher begrenzt ist. Außerdem hat Ethanol den Nachteil der leichten Verdunstung, so daß Übersättigungszustände auftreten, deren Nachteile später noch erläutert werden.

Es ist jedoch bekannt, daß der Flux auf zwei Wegen möglich ist, auf der schon erwähnten "nonpolar route" und außerdem auf dem Wege einer Porendiffusion ("polar route") (Yamashita, F., Bando, H., Koyama, Y., Kitagawa, S., Takakura, Y., Hashida, M., In Vivo and in Vitro Analysis of Skin Penetration Enhancement Based on a Two-Layer Diffusion Model with Polar and Nonpolar Routes in the Stratum Corneum, Pharm. Res. **11**, 185-191 (1994)).

Beide Fluxe addieren sich gemäß Gleichung 1:

$$J = J_L + J_P \quad (G1.1)$$

mit J Gesamtflux, J_L lipophiler Flux, J_P Porenflux

Im allgemeinen dominiert der lipophile Flux. Daher ist
5 die Haut insbesondere für hydrophile Arzneistoffe kaum
durchlässig, zumal der Flächenanteil der für den
Porenflux zur Verfügung stehenden Poren und auch die
Größe der Poren (0,38 - 1,58 nm) vergleichsweise gering
sind.

10 Zur Verbesserung des Porenflux wurde bereits
vorgeschlagen (Hatanaka, T., Manabe, E., Sugibayashi, K.,
Morimoto, Y., An Application of the Hydrodynamic Pore
Theory to Percutaneous Absorption of Drugs, Pharm. Res.
15 **11**, 654-658 (1994)), ein Lösungsmittel mit einer hohen
Hautpermeabilität zu verwenden. Die Autoren postulierten,
daß auf diese Weise in dem Lösungsmittel gelöste
Wirkstoffe durch die Haut geschleust werden können. Am
Beispiel ANP und Isosorbiddinitrat (ISDN) als Wirkstoff
20 stellte sich heraus, daß das Verfahren bei diesem
vorwiegend auf dem lipophilen Wege diffundierenden
Arzneistoff versagt.

Die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung einer
25 transdermalen Arzneiform weisen somit überwiegend den
erheblichen Nachteil auf, daß bestimmte, in gewissem Maße
hydrophile Wirkstoffe, beispielsweise bestimmte Hormone
nur in ungenügendem Maße durch die Haut gebracht werden
können. Ausdruck dieser Tatsache ist beispielsweise ein
30 Testosteronpflaster, das scrotal angewendet werden muß,
wenn das Hormon in ausreichender Menge transdermal
resorbiert werden soll. Das vorgeschlagene Verfahren zur
Verbesserung des Porenfluxes mit geeigneten
Lösungsmitteln in der von Hatanaka, T., Manabe, E.,
35 Sugibayashi, K., Morimoto, Y. publizierten Variante
erscheint erfolgversprechend, jedoch werden nur relativ

geringe Fluxe erreicht, und der Beweis steht noch aus, ob
tatsächlich Wirkstoffe dem Lösungsmittelflux folgen. Im
Falle ISDN hatte das Verfahren versagt, weil die Substanz
allein bereits um den Faktor 10 besser durch die Haut
5 permeiert als das zur Beschleunigung eingesetzte ANP.

US-A-4,379,454 beschreibt eine Abhängigkeit des
Wirkstofffluxes (Estradiol) vom Enhancerflux (Ethanol).
Es wurde dabei gefunden, daß eine erhöhte Permeationsrate
10 von Ethanol die Permeation von Estradiol ebenfalls
erhöht. Allerdings besteht ein Nachteil in dem Potential
von Ethanol, die Hautschichten bei längerer Anwendung zu
irritieren.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein TTS
zur Verfügung zu stellen, das die vorgenannten Nachteile
des Standes der Technik überwindet.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Zusammensetzungen
20 zur transdermalen Verabreichung bereitzustellen, die
gegenüber den bekannten Zusammensetzungen, insbesondere
in bezug auf die Penetrationsfähigkeit bestimmter
Wirkstoffe, wie etwa steroidaler Agenzien oder
Sexualhormone, verbessert sind. Desweiteren sollen
25 möglichst die bei Verwendung der bekannten Zubereitungen,
sei es in Form eines transdermalen therapeutischen
Systems (TTS), einer Creme, oder einer Lotion,
auftretenden Nachteile, insbesondere Hautreizungen,
vermieden werden.

30 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein
transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf
der Haut und/oder Schleimhaut geschaffen wird, bestehend
aus mindestens einem Wirkstoffs in Form einer festen
35 Dispersion in Kombination mit mindestens einem

Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.

5 Bevorzugterweise ist das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Dispersion eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in einer inerten Trägersubstanz ist.

10 Erfindungsgemäß ist die inerte Trägersubstanz aus an sich bekannten inerten Trägerstoffen für feste Dispersionen, wie beispielsweise Saccharose, Lactose, Bernsteinsäure Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidon, Harnstoff, Mannitol, Mannitose oder deren Mischungen ausgewählt.

15 Erfindungsgemäß ist der Strukturbrecher aus der Gruppe der Carbonsäureamide, wie beispielsweise Harnstoff, Nicotinsäureamid, Bernsteinsäureamid, Methylacetamid, Ethylacetamid oder deren Mischungen ausgewählt.

20 Bevorzugterweise beträgt bei dem erfindungsgemäßen transdermale therapeutische System die Relaxationszeit mehr als 120 ms, vorzugsweise mehr als 150 ms.

25 Erfindungsgemäß ist der Strukturbildner aus der Gruppe der Polyole, wie beispielsweise Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, aus der Gruppe der Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbitol und/oder aus der Gruppe der Zucker, wie beispielsweise Saccharose oder Glucose oder deren Mischungen ausgewählt.

30 Bevorzugterweise beträgt hierbei die Relaxationszeit weniger als 119 ms, vorzugsweise weniger als 80 ms.

35 Als besonders vorteilhaft für eine effektivere transdermale Freisetzung hat sich ein abgestimmtes

Verhältnis der Komponenten

(Strukturbrecher/Strukturbildner) erwiesen.

5 Erfindungsgemäß beträgt das Verhältnis zwischen
Strukturbrecher und Strukturbildner 10:1 bis 1:10,
bevorzugterweise beträgt das Verhältnis zwischen
Strukturbrecher und Strukturbildner 2:1 bis 1:2.

10 Als Strukturbrecher wird eine Substanz verwendet, welche
die Wasserstruktur zerstört, so daß eine Relaxationszeit
> 120 ms, vorzugsweise > 150 ms resultiert. Diese höhere
Relaxationszeit ist Ausdruck einer größeren Beweglichkeit
freien Wassers, das damit für Lösungs- und
Diffusionsprozesse zur Verfügung steht.

15 Als Strukturbildner wird eine Substanz verwendet, welche
die Wasserstruktur verfestigt, so daß eine
Relaxationszeit < 120 ms, vorzugsweise < 80 ms
resultiert. Diese geringere Relaxationszeit ist Ausdruck
20 einer verminderten Beweglichkeit freien Wassers, das
damit für Lösungs- und Diffusionsprozesse nicht mehr zur
Verfügung steht.

25 Den dargelegten Sachverhalt verdeutlicht eine
Untersuchung der T_2 Relaxationszeiten für ausgewählte
Strukturbrecher und Strukturbildner (Tabelle 2).

Tabelle 2

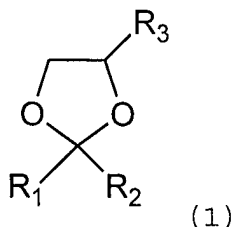
T₂ Relaxationszeiten für ausgewählte Strukturbrecher und Strukturbildner in Wasser (Konzentration: 0,5 mol/l)

Gelöstes	Art	T ₂ [ms]	± SEM [ms]
-	Wasser	129	20
Saccharose	Strukturbildner	18,7	0,1
Sorbitol	Strukturbildner	119,4	14
Harnstoff	Strukturbrecher	145	15
Nicotinamid	Strukturbrecher	276	24

- 5 Das geeignete Verhältnis der beiden Substanzen wurde in einer breit angelegten Versuchsreihe mit Testosteron und anderen Steroidhormonen ermittelt. Dabei zeigte sich überraschend, daß eine additive Steigerung des transdermalen Fluxes erreicht werden kann, wenn nicht nur
- 10 die Struktur des Wassers gebrochen wird, sondern zugleich durch Verwendung einer festen Dispersion des Wirkstoffes in der Zubereitung mehr Wirkstoff für die Lösung und Diffusion angeboten wird.
- 15 Überraschenderweise wird durch das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eine erhebliche Verbesserung des transdermalen Fluxes erreicht. Dieser Wert beträgt in den untersuchten Fällen mindestens das 1,4-fache herkömmlicher TTS.
- 20 Sollte aus therapeutischen Erfordernissen eine genaue Einstellung des Fluxes gewünscht sein, so kann dies erfindungsgemäß durch die gleichzeitige Verwendung von Strukturbrechern und Strukturbildnern in einem
- 25 abgemessenen Verhältnis erreicht werden.

Ferner wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung bereitgestellt, die in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-% und weniger als

90 Gew.-% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1

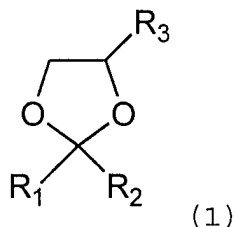


enthält, in der R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste, R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1- bis C4-)Alkylresten sowie mindestens einem Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salz und ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, enthält.

Außerdem wird erfindungsgemäß eine weitere Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung bereitgestellt. Diese umfaßt ein penetrationsverstärkendes Agens der vorstehend genannten Formel 1, wobei R1, R2 und R3 wie vorstehend definiert sind, mindestens einen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 - 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 - 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 - 1,400 Gew.-% liegt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-%

% und weniger als 90 Gew~% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1



(1)

5

wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste,

10

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1 - bis C4-)Alkylresten

15

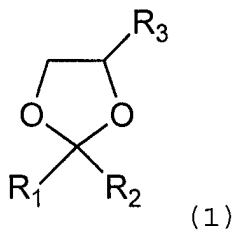
- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1

25



(1)

wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste

5

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1- bis C4-)Alkylresten

10

- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

15

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 bis 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 bis 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 bis 1,400 Gew.-% liegt.

20

Bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 in einem Anteil von mehr als 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mehr als 10 bis 25 Gew.-%, am allerbevorzugtesten 15 bis 25 Gew.-% enthalten ist.

25

Bevorzugt ist auch eine Zusammensetzung, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan) ist.

30

Weiterhin bevorzugt ist eine Zusammensetzung, desweiteren enthaltend einen Haftkleber, bevorzugt einen Haftkleber auf der Basis von Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der Basis von Bestandteilen, welche ausgewählt sind aus der Gruppe von C1- bis C6-Alkyl-(meth)acrylaten, C1- bis C5-hydroxyalkyl-(meth)acrylaten, insbesondere

35

enthaltend einen Haftkleber auf der Basis von Mischungen,

enthaltend (Co-)Polymere auf der Basis von Bestandteilen,
ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Vinylacetat, 2-
Ethylhexylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat,
Glycidylmethacrylat, Butylacrylat, Acrylsäure und
5 Methylacrylat.

Außerdem bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei das
weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens
ausgewählt ist aus der Gruppe der gesättigten
10 Kohlenwasserstoffe mit 10 bis 30 C-Atomen, der wahlweise
ungesättigten Fettalkohole mit 10 bis 30 C-Atomen, der
gesättigten oder ungesättigten, ein- oder mehrwertigen
Fettsäuren mit 8 bis 30 C-Atomen und deren Ester mit
wahlweise ungesättigten Fettalkoholen mit 10 bis 30 C-
15 Atomen sowie Triacylglyceriden mit Fettsäureresten mit 8
bis 22 C-Atomen, bevorzugt mit 5 bis 12 C-Atomen.

Insbesondere bevorzugt ist dabei eine Zusammensetzung,
wobei das weitere lipophile penetrationsverstärkende
20 Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus
Diethylcyclohexan, Dodecanol, 2-Octyldodecanol, 2-
Hexyldodecanol, Oleylalkohol, Laurinsäure, Ölsäure,
Palmitinsäure, Dioctylether, Isopropylmyristat,
Hexyllaurat, Cetearyl-isononanoat. Caprinsäure,
25 Caprinsäure-(C1 - bis C20-)alkylester, Ölsäure-(C1- bis
C20-)alkylester, insbesondere Decyloleat, Oleyloleat,
Docosensäure-(C1- bis C20-)alkylester.

Ganz besonders bevorzugt ist hierbei eine
30 Zusammensetzung, wobei das weitere lipophile
penetrationsverstärkende Agens Ethyloleat ist.

Bevorzugt ist ferner eine Zusammensetzung, wobei das
weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens in einer
35 relativen Menge von mindestens 2 Gew.-%, bevorzugt
zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten ist.

Bevorzugt ist auch eine Zusammensetzung, wobei ein weiteres hydrophiles penetrationsverstärkendes Agens enthalten ist, das bevorzugt eine Wasserlöslichkeit von
5 mindestens 5 Gew.-% aufweist.

Besonders bevorzugt ist hierbei eine Zusammensetzung, wobei das weitere hydrophile penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus
10 Säureamiden, Polyethylenglykolen, Glykolen, Pyrrolidonen, Polymeren von Pyrrolidonderivaten, insbesondere Nicotinsäureamid oder Harnstoff.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei
15 das weitere hydrophile penetrationsverstärkende Agens in einer relativen Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-% enthalten ist.

Ferner bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei es sich
20 bei dem Wirkstoff um einen lipophilen Wirkstoff1 insbesondere ein steroidales Agens handelt.

Besonders bevorzugt ist hierbei eine Zusammensetzung, wobei das steroidale Agens ein Steroidhomon, insbesondere
25 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Corticosteroiden, Sexualhormonen, bevorzugt Estrogene, Gestagene, Androgene, ist, insbesondere aus der Gruppe, bestehend aus Testosteron, Estradiol und deren Derivaten, besonders bevorzugt Testosteron, Estradiol,
30 Ethinylestradiol und Norethisteronacetat.

Außerdem bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff in zumindest gesättigter Lösung, vorzugsweise in übersättigter Lösung enthält.

Die in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System enthaltenen Wirkstoff können nahezu beliebig ausgewählt werden. Bevorzugte erfindungsgemäße Wirkstoffe sind aus Hormonen,
5 Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Cytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka oder deren Mischungen ausgewählt.

10 Besonders bevorzugt sind Hormone, insbesondere Sexualhormone, wie beispielsweise Testosteron, Estradiol, Estriol, Norethisteron, Dienogest oder deren Mischungen.

Die erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen
15 Systeme lassen sich mit einfachen Verfahren herstellen. Diese Verfahren basieren im wesentlichen auf bekannten pharmazeutischen Technologien. Das Verfahren kommt grundsätzlich ohne eine aufwendige Präzisionsfertigung oder spezielle Überzugstechniken aus. Das Verfahren
20 liefert Arzneiformen, aus denen heraus hydrophile Arzneistoffe verbessert die Haut durchdringen.

Dabei werden die Wirkstoffe erfindungsgemäß in Form fester Dispersionen verwendet. Entsprechende Dispersionen
25 sind herstellbar beispielsweise nach der DE-OS 44 02 462.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner Mittel zur transdermalen Verabreichung, umfassend die oben beschriebene erfindungsgemäße Zusammensetzung.

30 Besonders bevorzugt ist dabei ein Mittel, wobei das Mittel eine Emulsion, Salbe, Creme, Lotion oder transdermales therapeutisches System (TTS) ist.

35 Besonders bevorzugt ist hierbei ein TTS, mit einer gegebenenfalls abziehbaren Schutzschicht (1), mindestens

einer haftklebenden Matrixschicht, insbesondere einer
haftkleberhaltigen Grundierschicht (2) sowie einer
haftkleberhaltigen Hautschicht (3), einer weiteren
Zwischenschicht (4) und einer wahlweise wirkstoff-
5 und/oder wasserdampfundurchlässigen Rückschicht (5).

Insbesondere bevorzugt ist ein TTS, wobei die
Zwischenschicht (4) von der Grundierschicht (2) und der
Hautschicht (3) allseitig überragt wird.

10 Bevorzugt ist dabei auch ein TTS, wobei die
Zusammensetzung gegebenenfalls auf drei Kompartimente
aufgeteilt vorliegt, nämlich die haftkleberhaltige
Grundierschicht (2), die haftkleberhaltige Hautschicht
15 (3) und die weitere Zwischenschicht (4).

Erfindungsgemäß ist die Matrix des transdermalen
therapeutischen Systems ein flächenförmiges klebendes
Gebilde, ein Pflaster, ein Patch, ein Gel, eine Salbe,
20 eine Creme, eine Emulsion, eine Einreibung, eine
Pinzelung oder ein getränktes Gewebe.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit nicht nur
die bekannten flächenförmigen klebenden Gebilde
25 (Pflaster, "Patches") sondern auch Gele, Salben, Cremes,
Emulsionen, Einreibungen, Pinzelungen, getränkte Gewebe
und ähnliche Applikationsvorrichtungen transdermaler
therapeutischer Systeme, sofern sie auf dem Zielorgan
Haut oder Schleimhaut haften.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur
Herstellung des oben beschriebenen erfindungsgemäßen TTS,
umfassend die Schritte, daß man

35 - ein erstes Laminat herstellt, indem man eine erste
Mischung enthaltend den mindestens einen Wirkstoff und

einen wahlweise quervernetzbaaren Haftkleber herstellt und auf einer Schutzschicht (1) -Trägermaterial aufbringt,

- ein zweites Laminat herstellt, indem man die erste Mischung auf einer Rückschicht (5) -Trägermaterial aufbringt,

- aus einem weiteren Trägermaterial, bevorzugt einem Vlies, eine Formscheibe ausstanzt und auf dem ersten Laminat aufbringt,

- und eine zweite Mischung, enthaltend das penetrationsverstärkende Agens gemäß Formel 1 und das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens, auf dem weiteren Trägermaterial aufbringt,

- das zweite Laminat darüberlaminiert und Einzel-TTS daraus herstellt.

Die Herstellung des TTS beruht ansonsten auf der grundsätzlich bekannten pharmazeutischen Technologie dieser Systeme und ist somit in den dafür üblichen pharmazeutischen Produktionseinrichtungen ohne besondere Vorkehrungen durchführbar.

Gegenstand der Erfindung ist schließlich ein nach diesem Verfahren hergestelltes Erzeugnis zur Anwendung in der Substitutionstherapie, insbesondere Hormonsubstitutionstherapie.

Bevorzugt ist dabei ein Erzeugnis zur Anwendung bei Hypogonadismus, Anämie, angeborenem Angiödem, Impotenz, Unfruchtbarkeit oder Empfängnisverhütung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

5 Untersuchungsmethode 1

Die transdermale Permeation der entsprechenden Arzneistoffe durch exzidierte Rindereuterhaut (Schichtdicke 1,2 mm) wurde in einer modifizierten FRANZ-Zelle (Hansen-Research) untersucht. Zu Beginn des Versuchs wurden die verwendeten Vehikel ins Donor-Kompartiment der Zelle eingebracht und über einen Zeitraum von 56 h die permeierte Masse Wirkstoff m durch vollständige Entnahme und Austausch des Akzeptor-Kompartiments nach $t = 8, 24, 32, 48$ und 56 Stunden durch UV- bzw. fluoreszenzspektroskopische Detektion und HPLC-Trennung quantifiziert. Die m/t -Profile im Zeitabschnitt $24 \text{ h} \leq t \leq 56 \text{ h}$ wurden linearisiert, so daß aus dem Anstieg der Regressionsgeraden der in vitro Flux J berechnet wurde.

Beispiel 1

Testosteron-Hydrogel 0,5 %

Folgendes Hydrogel wurde verwendet:

Testosteron	0,500 g
Carbopol ® 934	0,500 g
Triethanolamin	0,500 g
Ethanol 96%	46,875 g
Aqua purificata	ad 100,000 g

Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Strukturbrecher/-bildner in entsprechender Konzentration

zugefügt und der Wasseranteil um die entsprechende Masse reduziert.

Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Hydrogele, die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren bei Anwesenheit eines Strukturbrechers/ -bildners sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Flux J und Enhancement-Faktor F_E der Testosteron-Hydrogele mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/ -bildnern

Struktur- brecher	Struktur- bildner	Konzentration	Flux $J \pm S$ [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$]	F_E
/	/	/	$3,1 \pm 1,1$	
Nicotinamid	/	0,5 mol/kg	$5,5 \pm 1,2$	1,75
Harnstoff	/	0,5 mol/kg	$6,9 \pm 2,3$	2,22
/	Lactose	45 g/kg	$3,7 \pm 0,7$	1,19
/	Lactose (feste Dispersion)	45 g/kg	$7,4 \pm 0,7$	2,39
Nicotinamid	Lactose (feste Disp.)	0,5 mol/kg/ 45 g/kg	$11,8 \pm 2,4$	3,8

Der gefundene Flux J beträgt zwischen $3,1 \pm 1,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ und $11,8 \pm 2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$. Die Enhancement-Faktoren bei Zugabe von Strukturbrechern/-bildnern betragen zwischen 1,75 und 3,8. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern und/oder Strukturbildnern in festen Dispersionen mit dem Wirkstoff der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann. Eine Kombination beider "Enhancer" steigert den Flux additiv.

Beispiel 2

Estriol-Creme 4 %

5 Folgende Creme wurde verwendet:

	Estriol	4,000 g
	Konservierungsmittel	0,025 g
	Propylenglycol	2,000 g
10	Silikonöl	2,000 g
	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	5,000 g
	Triglyceride, mittelkettig	5,000 g
	Fettphase	35,200 g
	Gereinigtes Wasser	46,775 g

15

Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Strukturbrecher/-bildner in entsprechender Konzentration zugefügt und der Wasseranteil um die entsprechende Masse reduziert.

20

Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Cremes, die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren F_E bei Abwesenheit eines Strukturbrechers/-bildners sind in Tabelle 4 dargestellt.

25

Tabelle 4

Flux J und Enhancement-Faktor F_E der Estriol-Cremes mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/ -bildnern

5

Struktur- brecher	Struktur- bildner	Konzen- tration	Flux J $\pm$ S [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$]	F_E
/	/	/	0,184 $\pm$ 0,023	/
Nicotinamid	/	1 mol/l	0,508 $\pm$ 0,060	2,76

10

Der gefundene Flux beträgt zwischen $0,184 \pm 0,023 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ und $0,508 \pm 0,060 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$. Der Enhancement-Faktor bei Zugabe von Nicotinamid beträgt 2,76. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann.

15

Beispiel 3

Dienogest-Hydrogel 0,5 %

Folgendes Hydrogel wurde verwendet:

20

Dienogest	0,500 g
Carbopol ® 934	0,500 g
Triethanolamin	0,500 g
Ethanol 96%	46,875 g
Aqua purificata	ad 100,000 g

25

30

Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Strukturbrecher/ -bildner in entsprechender Konzentration zugefügt und der Wasseranteil um die entsprechende Masse reduziert.

Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Hydrogele, die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren bei Anwesenheit eines Strukturbrechers/- bildners sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Flux J und Enhancement-Faktor F_E der Dienogest-Hydrogele mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/ -bildnern

Struktur- brecher	Struktur- bildner	Konzen- tration	Flux $J \pm S$ [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$]	F_E
/	/	/	$1,38 \pm 0,27$	
Nicotinamid	Lactose (feste Dispersion)	0,5 mol/kg 45 g/kg	$1,97 \pm 0,26$	1,43

Der gefundene Flux J beträgt zwischen $1,38 \pm 0,27 \text{ g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ und $1,97 \pm 0,26 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$. Die Enhancement-Faktoren bei Zugabe von Strukturbrechern/ -bildnern beträgt 1,43. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern und/oder Strukturbildnern in festen Dispersionen mit dem Wirkstoff der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann.

Untersuchungsmethode 2

Studiendesign:

Es wurde eine offene randomisierte dreiarmlige Cross-over-Studie durchgeführt, dessen einer Arm das Testosteron-TTS darstellte. Dieses TTS soll 2,5 mg Testosteron über 24 Stunden kontrolliert freisetzen. Als Testpersonen wurden

9 postmenopausale bzw. menopausale Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren ausgewählt.

Das Testosteron-TTS wurde zur Zeit t_0 auf den Unterarm aufgebracht und nach 24 Stunden entfernt. Das Serum wurde zu bestimmten Zeiten entnommen und hinsichtlich der Testosteron-Konzentration mit RIA analysiert. Die letzte Entnahme erfolgte 24 Stunden nach Entfernen des TTS.

Beispiel 4

Das untersuchte Testosteron-TTS war wie in Tabelle 6 dargestellt zusammengesetzt.

Tabelle 6

Zusammensetzung des Testosteron-TTS

Rohstoff	Gehalt/TTS	% in der Matrix
Testosteron	8,4 mg	3,00
Nicotinamid	14,0 mg	5,00
Matrix	257,6 mg	92,00
Backing Layer	35,0 cm ²	
Release Liner	46,2 cm ²	

In Tabelle 7 sind die mittleren Testosteron-Serum-Konzentrationen des Testosteron-TTS der Pilotstudie zusammengestellt.

Tabelle 7

Testosteron-Serum-Konzentrationen c des Testosteron-TTS
in Abhängigkeit von der Zeit t

5

t [h]	1	2	3	4	5	7	8	10
c [ng/ml]	0,01	0,05	0,15	0,24	0,62	0,65	0,77	0,90
t [h]	12	16	24	25	26	28	32	48
c [ng/ml]	1,05	1,25	1,15	0,82	0,58	0,33	0,14	0,10

Figur 1 zeigt die mittleren Serumkonzentrationen der
untersuchten Probandinnen (n = 8) von Testosteron über
einen Zeitraum von 48 Stunden. Die Serumkonzentrationen
liegen im Bereich von 0,01 ng/ml nach 1 Stunde und 1,25
ng/ml nach 16 Stunden.

Es ist nach einer kurzen lag-Zeit von ca. 2 Stunden ein
deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen,
der im Bereich von über 1 ng/ml über 12 Stunden konstant
bleibt. 24 Stunden nach Aufbringen des TTS fällt die
Serumspiegelkurve relativ jäh ab. Das bedeutet, daß nach
etwa 24 Stunden der überwiegende Teil des Testosterons
aus dem TTS herausdiffundiert und durch die Haut
permeiert ist.

Untersuchungsmethode 3

Studiendesign:

Es wurde eine offene randomisierte dreiarmige Cross-over-Studie mit "single dose" Applikation durchgeführt. Die drei Arme waren drei Estriol Cremes gleicher Grundlage und unterschiedlicher Dosierung des Wirkstoffs. Es sollte die Bioverfügbarkeit von Estriol nach transdermaler Applikation festgestellt werden. Als Testpersonen wurden 9 postmenopausale Frauen ausgewählt. Die entsprechenden

Estriol Cremes wurden zur Zeit t_0 auf den Unterarm aufgetragen. Das Serum wurde zu bestimmten Zeiten in einem Zeitraum bis 24 Stunden entnommen und hinsichtlich der Estriol-Konzentration mit RIA analysiert. Die letzte
5 Entnahme erfolgte 24 Stunden nach Applikation der Cremes.

Beispiel 5

10 Estriol Cremes

Die Zusammensetzung der untersuchten Cremes ist in Tabelle 8 zusammengestellt.

15 Tabelle 8

Zusammensetzung der Estriol Cremes 1, 3 und 10

Wirk- und Hilfsstoffe	Estriol 1	Estriol 3	Estriol 10
Estriol	1,000 g	3,000 g	10,000 g
Konservierungsmittel	0,025 g	0,024 g	0,022 g
Propylenglycol	1,980 g	1,940 g	1,800 g
Silikonöl	1,980 g	1,940 g	1,800 g
Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	4,950 g	4,850 g	4,500 g
Triglyceride, mittelkettig	4,950 g	4,850 g	4,500 g
Fettphase	34,848 g	34,144 g	31,680 g
Nicotinsäureamid	6,039 g	5,917 g	5,490 g
gereinigtes Wasser	44,228 g	43,335 g	40,208 g

20 Figur 2 zeigt die mittleren Estriol-Serumkonzentrationen der untersuchten Probandinnen ($n = 8$) über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Serumkonzentrationen liegen im Bereich von 1,09 pg/ml nach 0 Stunden und 222,04 pg/ml nach 24 Stunden (jeweils Estriol Creme 10).

Es ist nach einer lag-Zeit von ca. 10 - 12 Stunden ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen. Sie liegen bei der Estriol Creme 10 am höchsten und bei der Estriol Creme 1 am niedrigsten. Es ist eine Konzentrations- bzw. Dosisabhängigkeit der Serumkonzentrationen zu erkennen. Da die Serumkonzentrationen bis 24 Stunden nach Applikation noch bei allen drei Cremes ansteigen, ist ein weiterer Anstieg der Serumkonzentrationen zu erwarten.

Untersuchungsmethode 4

Zur Überprüfung des Wirkprinzips der Strukturbrecher wurden NMR-Experimente an einem Biospec 47/40 der Firma Bruker durchgeführt (Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, D-St. Ingbert). Die Feldstärke betrug 4,7 T. Zur Sicherheit wurden in jeweils einem Experiment (Repetitionszeit 1,5 s) gleichzeitig 3 koronale, aneinander angrenzende Schnitte für das vordere Glied des Mittelfingers von Probanden aufgenommen. Für den Schnitt wurden 8 Echobilder im zeitlichen Abstand von 8 ms gemessen (Hermite-Impulse, Dauer 1 ms), so daß 24 Bilder resultierten. Die Dicke der selektierten Schnitte betrug 2 mm. Für jedes Bild wurden 256*256 Pixel aufgenommen, die ein Sichtfeld von 3 cm abdeckten. Damit wurde eine Auflösung in der Bildebene von 120 µm gewährleistet. Zur Auswertung diente die Software TOMIKON.

Beispiel 6

Hydrogel mit 0,5 mol/kg Nicotinamid

- 5 Den Probanden wurde ein Gel mit dem erfinderischen Prinzip (vgl. Beispiel 1) im Vergleich zu einem Gel ohne Zusätze appliziert (aus arzneimittelrechtlichen Gründen wurde mit wirkstofffreien Gelen gearbeitet).
- 10 Die Untersuchung zeigte
1. anhand der Protonenspindichte eine Beeinflussung des Wassers (wahrscheinlich in der Region B) durch das erfindungsgemäße Prinzip,
 - 15 2. anhand der T_2 Relaxionszeiten eine deutliche Beeinflussung der äußeren Hautschichten durch das erfindungsgemäße Prinzip.
- 20 Hier wurden in einer in vitro Studie für ein ethanolisches Hydrogel ohne Nicotinamid-Zusatz ein T_2 -Wert von 46,4 ms gefunden. Der Zusatz von 1 M Nicotinamid führte zu einem T_2 -Wert von 61,2 ms, wohingegen eine Darstellung des Gels unter Nicotinamid-Zusatz mit der
- 25 "HSP"-Technik (feste Dispersion von Wirkstoff und Lactose) zu einer Verkürzung der T_2 Relaxationszeit von 34,0 ms führte.
- Zusammenfassend läßt sich das Ergebnis der Untersuchungen
- 30 wie folgt zusammenfassen:
- Durch einen Strukturbrecher wird freies Wasser für die Lösung und Diffusion zur Verfügung gestellt. Dabei läßt sich das Ausmaß dieses Prozesses durch die
 - 35 Art und/oder Konzentration des Strukturbrechers und/oder durch die Abmischung mit einem

Strukturbildner sehr genau den jeweiligen Erfordernissen anpassen.

- Der Wirkstoff kann, wenn er als feste Dispersion vorliegt, in dem freien Wasser schnell in Lösung gehen und diffundieren.

Untersuchungsmethode 5

Studiendesign:

Es wurde eine offene randomisierte vierarmige Cross-over-Studie durchgeführt, deren einer Arm ein Testosteron-TTS nach Beispiel 7 darstellte. Dieses TTS soll 3,5 mg Testosteron über 24 Stunden kontrolliert freisetzen. Als Testpersonen wurden 8 post- bzw. menopausale Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren ausgewählt.

Das Testosteron-TTS wurde zur Zeit t_0 auf den Unterarm aufgebracht und nach 24 Stunden entfernt. Den Frauen wurde Blut zu bestimmten Zeiten entnommen, und im Serum wurde die Testosteron-Konzentration mittels RIA analysiert. Die letzte Blutentnahme erfolgte 10 Stunden nach Entfernen des TTS.

Beispiel 7

Das untersuchte Testosteron-TTS war wie in Tabelle 9 dargestellt zusammengesetzt.

Tabelle 9

Zusammensetzung des Testosteron-TTS

Rohstoff	Gehalt/TTS	% in der Matrix
Testosteron	21,0 mg	3,50
Nicotinamid	21,0 mg	3,50
Matrixkomponenten	556,32 mg	93,00
Backing Layer	35,0 cm ²	
Release Liner	46,2 cm ²	

5

In Tabelle 10 sind die mittleren Testosteron-Serum-Konzentrationen des Testosteron-TTS zusammengestellt.

Tabelle 10

10

Testosteron-Serum-Konzentrationen c des Testosteron-TTS in Abhängigkeit von der Zeit t

t [h]	0	1,5	3	5	7	9	12	16
c [ng/ml]	0	0,04	0,40	0,78	1,40	1,57	1,88	2,20
t [h]	24	25	26	27	28	30	32	34
c [ng/ml]	2,00	1,29	1,21	0,98	0,86	0,76	0,43	0,24

15

Figur 3 zeigt die mittleren Serumkonzentrationen (n=8) von Testosteron über einen Zeitraum vom 34 Stunden. Die Serumkonzentrationen liegen im Bereich von 0,04 ng/ml nach 1,5 Stunden und 2,20 ng/ml nach 16 Stunden.

20

Es ist nach einer kurzen lag-Zeit von ca. 2 Stunden ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen, der im Bereich von über 1 ng/ml über 20 Stunden bleibt. 24 Stunden nach Aufbringen des TTS, zeitgleich mit dem Entfernen des TTS, fällt die Serumspiegelkurve kontinuierlich ab.

Patentansprüche

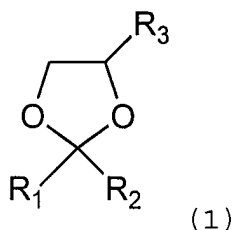
1. Transdermales therapeutisches System zur Anwendung
auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus
mindestens einem Wirkstoffs in Form einer festen
Dispersion in Kombination mit mindestens einem
Strukturbrecher und/oder mindestens einem
Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.
2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch
1, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Dispersion
eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in
einer inerten Trägersubstanz ist.
3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch
2, dadurch gekennzeichnet, daß die inerte
Trägersubstanz aus an sich bekannten inerten
Trägerstoffen für feste Dispersionen, wie Saccharose,
Lactose, Bernsteinsäure Polyethylenglycolen,
Polyvinylpyrrolidon, Harnstoff, Mannitol, Mannitose
oder deren Mischungen ausgewählt ist.
4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der
Strukturbrecher aus der Gruppe der Carbonsäureamide,
wie Harnstoff, Nicotinsäureamid, Bernsteinsäureamid,
Methylacetamid, Ethylacetamid oder deren Mischungen
ausgewählt ist.
5. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch
4, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit
mehr als 120 ms, vorzugsweise mehr als 150 ms
beträgt.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner aus der Gruppe der Polyole, wie beispielsweise Glycerin, Ethylenglycol,
5 Propylenglycol, aus der Gruppe der Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbitol und/oder aus der Gruppe der Zucker, wie beispielsweise Saccharose oder Glucose oder deren Mischungen ausgewählt ist.
- 10 7. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit weniger als 119 ms, vorzugsweise weniger als 80 ms beträgt.
- 15 8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen Strukturbrecher und Strukturbildner 10:1 bis 1:10 beträgt.
- 20 9. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen Strukturbrecher und Strukturbildner 2:1 bis 1:2 beträgt.
- 25 10. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus Hormonen, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Cytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel
30 und Neuropharmaka oder deren Mischungen ausgewählt ist.
11. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus
35 Hormonen, wie Testosteron, Estradiol, Estriol,

Norethisteron, Dienogest oder deren Mischungen ausgewählt ist.

12. Transdermales therapeutisches System einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix ein flächenförmiges klebendes Gebilde, ein Pflaster, ein Patch, ein Gel, eine Salbe, eine Creme, eine Emulsion, eine Einreibung, eine Pinselung oder ein getränktes Gewebe ist.

13. Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend, umfassend in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-% und weniger als 90 Gew.-% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1



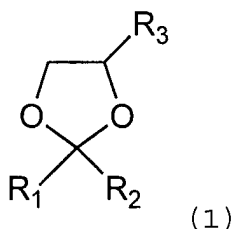
wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste,

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1 - bis C4-)Alkylresten

- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens.

14. Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1



wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste

10

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1- bis C4-)Alkylresten

15

- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

20

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 bis 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 bis 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 bis 1,400 Gew.-% liegt.

25

15. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 in einem Anteil von mehr als 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mehr als 10 bis 25 Gew.-%, am allerbevorzugtesten 15 bis 25 Gew.-% enthalten ist.
- 30

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 15,
wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1
Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan)
ist.

17. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden
Ansprüche 13 bis 16, des weiteren enthaltend einen
Haftkleber, bevorzugt einen Haftkleber auf der Basis
von Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der
Basis von Bestandteilen, welche ausgewählt sind aus
der Gruppe von C1- bis C6-Alkyl-(meth)acrylaten, C1-
bis C5-hydroxyalkyl-(meth)acrylaten, insbesondere
enthaltend einen Haftkleber auf der Basis von
Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der Basis
von Bestandteilen, ausgewählt aus der Gruppe,
bestehend aus Vinylacetat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-
Hydroxyethylacrylat, Glycidylmethacrylat,
Butylacrylat, Acrylsäure und Methylacrylat.

18. Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche
13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das weitere
lipophile penetrationsverstärkende Agens ausgewählt
ist aus der Gruppe der gesättigten Kohlenwasserstoffe
mit 10 bis 30 C-Atomen, der wahlweise ungesättigten
Fettalkohole mit 10 bis 30 C-Atomen, der gesättigten
oder ungesättigten, ein- oder mehrwertigen Fettsäuren
mit 8 bis 30 C-Atomen und deren Ester mit wahlweise
ungesättigten Fettalkoholen mit 10 bis 30 C-Atomen
sowie Triacylglyceriden mit Fettsäureresten mit 8 bis
22 C-Atomen, bevorzugt mit 5 bis 12 C-Atomen.

19.1 Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch
gekennzeichnet, daß das weitere lipophile
penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der
Gruppe, bestehend aus Dioctylcyclohexan, Dodecanol,

2-Octyldodecanol, 2-Hexyldodecanol, Oleylalkohol,
Laurinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, Dioctylether,
Isopropylmyristat, Hexyllaurat, Cetearyl-isononanoat.
Caprinsäure, Caprinsäure-(C1 - bis C20-)alkylester,
5 Ölsäure-(C1- bis C20-)alkylester, insbesondere
Decyloleat, Oleyloleat, Docosensäure-(C1- bis
C20-)alkylester.

- 10 20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch
gekennzeichnet, daß das weitere lipophile
penetrationsverstärkende Agens Ethyloleat ist.
- 15 21. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden
Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das
weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens in
einer relativen Menge von mindestens 2 Gew.-%,
bevorzugt zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten ist.
- 20 22. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden
Ansprüche 13 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein
weiteres hydrophiles penetrationsverstärkendes Agens
enthalten ist, das bevorzugt eine Wasserlöslichkeit
von mindestens 5 Gew.-% aufweist.
- 25 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch
gekennzeichnet, daß das weitere hydrophile
penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der
Gruppe, bestehend aus Säureamiden,
Polyethylenglykolen, Glykolen, Pyrrolidonen,
30 Polymeren von Pyrrolidonderivaten, insbesondere
Nicotinsäureamid oder Harnstoff.
- 35 24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 23,
dadurch gekennzeichnet, daß das weitere hydrophile
penetrationsverstärkende Agens in einer relativen

Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-%
enthalten ist.

25. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden
5 Ansprüche 13 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß es
sich bei dem Wirkstoff um einen lipophilen Wirkstoff,
insbesondere ein steroidales Agens handelt.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, dadurch
10 gekennzeichnet, daß das steroidale Agens ein
Steroidhomon, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe,
bestehend aus Corticosteroiden, Sexualhormonen,
bevorzugt Estrogene, Gestagene, Androgene, ist,
insbesondere aus der Gruppe, bestehend aus
15 Testosteron, Estradiol und deren Derivaten, besonders
bevorzugt Testosteron, Estradiol, Ethinylestradiol
und Norethisteronacetat.
27. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden
20 Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die
Zusammensetzung den Wirkstoff in zumindest
gesättigter Lösung, vorzugsweise in übersättigter
Lösung enthält.
28. Mittel zur transdermalen Verabreichung, umfassend die
25 Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche
13 bis 27.
29. Mittel nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß
30 das Mittel eine Emulsion, Salbe, Creme, Lotion oder
transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
30. TTS nach Anspruch 28, mit einer gegebenenfalls
abziehbaren Schutzschicht, mindestens einer
35 haftklebenden Matrixschicht, insbesondere einer
haftkleberhaltigen Grundierschicht sowie einer

haftkleberhaltigen Hautschicht, einer weiteren Zwischenschicht und einer wahlweise wirkstoff- und/oder wasserdampfundurchlässigen Rückschicht.

- 5 31. TTS nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Zwischenschicht von der Grundierschicht und der Hautschicht allseitig überragt wird.
- 10 32. TTS nach einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 27 auf drei Kompartimente aufgeteilt vorliegt, nämlich die haftkleberhaltige Grundierschicht, die haftkleberhaltige Hautschicht und die weitere Zwischenschicht.
- 15 33. Verfahren zur Herstellung des TTS nach einem der Ansprüche 30 bis 32 umfassend die Schritte, daß man
- 20 - ein erstes Laminat herstellt, indem man eine erste Mischung enthaltend den mindestens einen Wirkstoff und einen wahlweise quervernetzbaren Haftkleber herstellt und auf einem Schutzschicht-Trägermaterial aufbringt,
- 25 - ein zweites Laminat herstellt, indem man die erste Mischung auf einem Rückschicht-Trägermaterial aufbringt,
- 30 - aus einem weiteren Trägermaterial, bevorzugt einem Vlies, eine Formscheibe ausstanzt und auf dem ersten Laminat aufbringt,
- 35 - und eine zweite Mischung, enthaltend das penetrationsverstärkende Agens gemäß Formel 1 und das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens, auf dem weiteren Trägermaterial aufbringt,

- das zweite Laminat darüberlaminiert und Einzel-TTS daraus herstellt.

- 5 34. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 13 bis 32 zur
Anwendung in der Substitutionstherapie, insbesondere
Hormonsubstitutionstherapie.
- 10 35. Erzeugnis nach Anspruch 34 zur Anwendung bei
Hypogonadismus, Anämie, angeborenem Angiödem,
Impotenz, Unfruchtbarkeit oder Empfängnisverhütung.

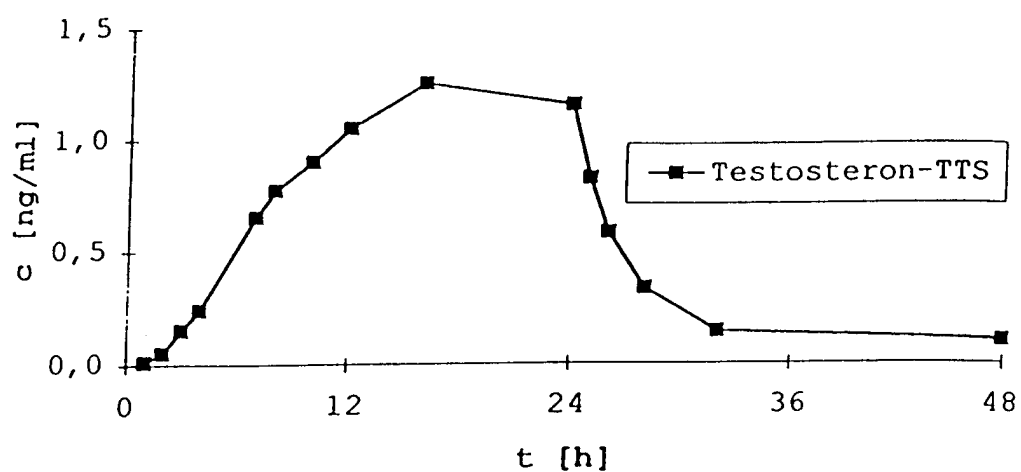
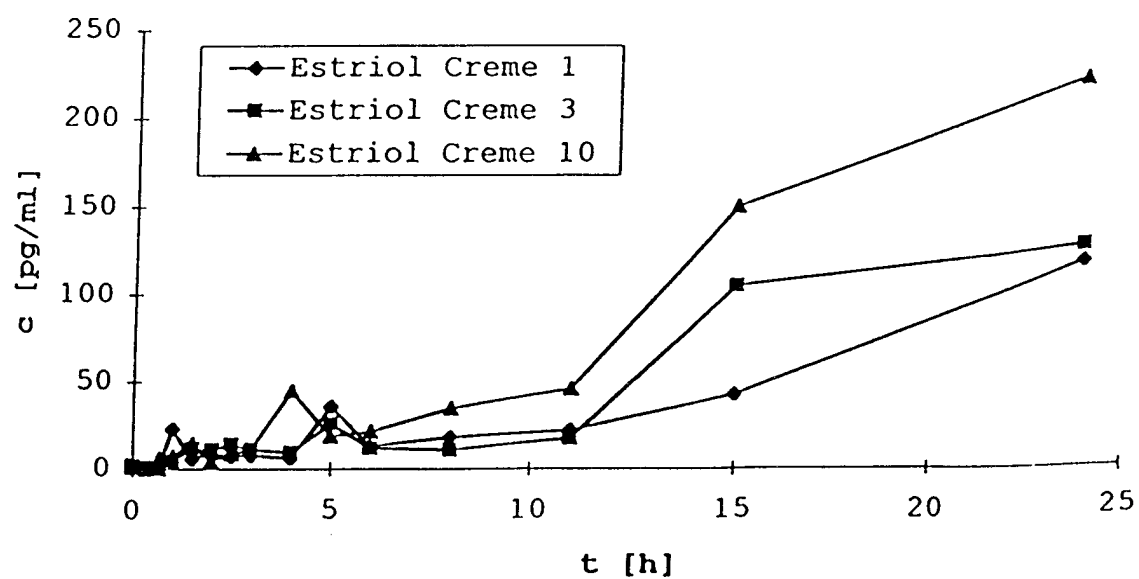
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3