



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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/60, 9/70</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/08330</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 1995 (30.03.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03106</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. September 1994 (16.09.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 32 093.7 22. September 1993 (22.09.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORSTMANN, Michael [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, D-56564 Neuwied (DE). HOFFMANN, Gerd [DE/DE]; Am Leymberg 36, D- 56075 Koblenz (DE). KINDEL, Heinrich [DE/DE]; Flieder- weg 5, D-56581 Ehlscheid (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH ACETYLSALICYLIC ACID AS ACTIVE SUBSTANCE</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT DEM WIRKSTOFF ACETYLSALICYLSÄURE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A transdermal therapeutic system that contains acetylsalicylic acid as active substance has a laminated structure with a substantially active substance-and humidity-tight back layer, as well as one or several active substance-containing matrix layers. The transdermal therapeutic system is characterised in that at least one of the matrix layers contains acetylsalicylic acid mainly in the crystalline form.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Transdermales therapeutisches System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten, gekennzeichnet dadurch, daß mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MD	Republik Moldau	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich			VN	Vietnam

Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Acetylsalicylsäure und gegebenenfalls weiterer Stoffe über die Haut an den menschlichen Körper. Das beschriebene System zeigt erhöhte chemische Hydrolysestabilität für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind in der ärztlichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen im Markt eingeführt.

Auch die grundsätzliche Permeationsfähigkeit des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure durch die menschliche Haut und damit die Eignung als Bestandteil von transdermalen therapeutischen Systemen ist bekannt. So beschreiben Rougier et al. (J. Pharm. Sci. 176, 451-454, 1987) bereits die (eher geringe) Abhängigkeit der Acetylsalicylsäure-Aufnahmerate in die Haut vom ausgewählten Hautareal.

Chen et al. (Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi Bd. 11, S. 245-247 (1991)) berichten über einen erfolgreichen transdermalen Einsatz von Acetylsalicylsäure-Cremes bei rheumatischen Kindern.

In JP 3 112 926 wird ein Mittel zur perkutanen Applikation, auch von Acetylsalicylsäure, beschrieben, welches durch Auflösen in Wasser und Zugabe wasserquellender Zusatzstoffe entsteht, die schließlich in einem Siliconpolymer dispergiert zum Einsatz kommen.

Hier besteht wegen des Kontaktes zu Wasser große Hydrolysegefahr.

Acetylsalicylsäure ist ein therapeutisch gut und seit langem eingeführter Arzneistoff mit einem hohen therapeutischen Index. In sehr hohen Dosen (über ein Gramm pro Tag)

ist sie als Antirheumatikum in Gebrauch, in mittleren Dosen (250 bis 500 mg) als Antipyretikum/Analgetikum und in niedriger Dosierung (30 bis 150 mg pro Tag) als Thrombozytenaggregationshemmer.

Acetylsalicylsäure schmilzt bereits bei niedriger Temperatur (ca. 139°C) und ist bei dieser Temperatur bereits merklich flüchtig.

Acetylsalicylsäure kommt in mehreren polymorphen Formen (Modifikationen) vor, die zum Teil bereits bei 100°C schmelzen und auch ein unterschiedliches Auflösungsverhalten zeigen.

Wegen der instabilen Estergruppierung ist sie anfällig für Hydrolyse und Umesterung. Auf dem Wege zu einer stabilen Arzneiform sind daher generell folgende Regeln zu beachten:

- Wasser, Alkohole und Ester sind als mögliche Reaktionspartner in der Regel ungeeignete Rezepturbestandteile.
- Aus dem gleichen Grunde ist unter Beachtung des Massenwirkungsgesetzes der Zusatz von potentiellen Reaktionsprodukten, wie Essigsäure oder wasserbindendem Acetanhydrid als stabilisierenden Komponenten sinnvoll.
- Da die Hydrolyse bei ca. pH 2 bis 3 am langsamsten läuft, ist eine Einstellung auf diesen Säuregrad stabilitätsfördernd.
- Auch der Einsatz weiterer stabilisierender Hilfsstoffe ist bekannt, zum Beispiel empfehlen Luzzi und Ma (US-PS 4,228,162) Dimethylisosorbid als stabilisierendes Lösungsmittel.

In der Literatur wurden keine Angaben gefunden, wie diese galenische Problematik auf die Technik zur Herstellung von TTS anzuwenden ist. Erste Formulierungen, bei denen die TTS-Matrix, dem Stand der Technik folgend, Acetylsalicylsäure ausschließlich in gelöster Form enthielt, erwiesen sich als zu instabil.

Nach der US-PS 4,286,592 wird ein pharmazeutischer Wirkstoff in kristalliner Form in einem TTS eingesetzt, um die Wirkstoffabgabe über eine Klebschicht zu steuern. Maßgeblich ist dabei ein spezielles Verhältnis zwischen Korngröße der Kristalle und Diffusionseigenschaften.

Diese Anwendung würde der Fachmann jedoch nur zur Limitierung eines Wirkstoffflusses einsetzen, nicht aber zur Stabilisierung bei gleichzeitigem Erhalt der maximal möglichen Freisetzungseigenschaften.

Es ist zwar gelegentlich übliche Praxis, transdermale therapeutische System mit so hohen Konzentrationen an Wirkstoff zu beladen, daß dieser nach anfänglich vollständiger Lösung während der Herstellung auskristallisiert (EP 0 156 080). Hierdurch wird eine besonders lang anhaltende Wirkung erreicht. Das Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß die Art und Weise der Kristallisation schwer zu kontrollieren ist und daß ohne Anwesenheit von Kristallisationskeimen sehr häufig nur begrenzt haltbare Modifikationen erhalten werden. Auf diese Weise ist das Produkt nicht in der erforderlichen pharmazeutischen Qualität herstellbar. Hinweise auf den Aspekt der Stabilisierung von Wirkstoffen durch Einbringung eines hohen kristallinen Anteils in transdermale therapeutische Systeme sind der Literatur nicht zu entnehmen.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines transdermalen therapeutischen Systems mit Acetylsalicylsäure, welches eine ausreichende pharmazeutische Stabilität bei unter diesen Umständen maximal erreichbarer Abgabegeschwindigkeit an die Haut aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein transdermales therapeutisches System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer Matrixschichten, wobei mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält.

Bei Wirkstoffkristallen ist gewöhnlich eine unerwünschte Limitierung der Freisetzungseigenschaften dadurch zu befürchten, daß die Auflösungsgeschwindigkeit kleiner werden könnte als die Permeation in die Haut. Dies ist jedoch überraschenderweise nicht der Fall, wenn erfindungsgemäß außer durch sorgfältige Trocknung der schichtförmigen Bestandteile des transdermalen therapeutischen Systems oder sonstige bekannte Stabilisierungsmaßnahmen bereits vor der Beschichtung und Trocknung eine stabilisierende Phase aus kristalliner Acetylsalicylsäure erzeugt wird.

Selbstverständlich sind zur Stabilisierung dieser Eigenschaften trockene Lagerbedingungen sehr hilfreich, da so die Hydrolyse zurückgedrängt wird. Solche Lagerbedingungen lassen sich durch gas- und feuchtigkeitsdichte Packmittel sowie durch Einlegen von einem oder mehreren feuchtigkeitsabsorbierenden Körpern in das Packmittel gewährleisten.

Der Erfindungsgegenstand wird im folgenden näher beschrieben:

Wesentlich für die vorliegende Erfindung ist die Anwesenheit von ungelöster Acetylsalicylsäure in einem transdermalen therapeutischen System. Im Gegensatz zum Stand der Technik wird dabei zumindest eine Teilmenge des vor dem Trocknungsprozeß eingesetzten Wirkstoffes während der gesamten Fertigung in ungelöstem Zustand gehalten, damit zumindest genügend Impfkristalle der stabilen Wirkstoffmodifikation in das Produkt gelangen. So wird ein nur vorübergehend stabiler, übersättigter Zustand der Lösung des Wirkstoffes - unter Umständen unter Fällung von metastabilen Niederschlägen - vermieden, der große Stabilitätsrisiken bergen würde. Im Laufe der Zeit führen unkontrollierte Rekristallisationen zu einem nicht mehr der Anfangsspezifikation der Freisetzungsgeschwindigkeit entsprechenden Produkt.

Die individuelle Ausgestaltung der Erfindung kann sehr unterschiedlich sein. Im einfachsten Falle entspricht das System nach Fig. 1 einer einschichtigen Matrix mit selbstklebenden Eigenschaften auf der Haut. Das System besteht aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, der Matrixschicht sowie einer vor Anwendung zu entfernenden ablösbaren Schutzfolie.

Als Rückschicht (1) eignen sich zahlreiche Einsatzstoffe, unter diesen Polyester, die durch besondere Festigkeit und Diffusionsfestigkeit ausgezeichnet sind, aber auch nahezu beliebige andere zur Verwendung auf der Haut geeignete Kunststoffe, wie Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann eine zusätzliche Auflage, z.B. durch Bedampfung von Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o.ä. vorgenommen werden. Auch wird die Rückschicht zur verbesserten Akzeptanz häufig auf der Außenseite haut-

farben lackiert, oder auf andere Weise behandelt, um ein verbessertes Erscheinungsbild zu erreichen.

Die Dicke der folienartigen Rückschicht beträgt gewöhnlich, abhängig u.a. von der Festigkeit und Durchlässigkeit des gewählten Materials, 8 bis 80 μm ; sie kann jedoch für spezielle Zwecke auch dicker oder dünner eingestellt werden.

Für die Matrixschicht (2) des erfindungsgemäßen Pflasters kommen u.a. Acrylsäureester enthaltende Copolymere, Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Polyvinylacetat, Siliconpolymere und viele andere auf der Haut unbedenkliche Grundmaterialien in Frage. Der Zusatz von bis zu 40% Füllstoffen wie Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, feinverteiltes Siliciumdioxid etc. behindert keineswegs die erfindungsgemäße Funktion und kann Vorteile hinsichtlich der Kohäsion des gefertigten Systems ergeben.

Weniger bedeutsam für die Funktion ist die wiederablösbare Schutzschicht (3), welche zum Beispiel auch aus einem Polyester material bestehen kann, aber auch aus beliebigen anderen, zur Verwendung auf der Haut geeigneten Kunststoffen, wie Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate oder vielen anderen mehr. Im Einzelfall kann Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o.ä. vorgenommen werden. In jedem Fall ist zur Seite der klebenden Matrix hin eine Oberflächenbeschichtung mit dehäsiven Materialien, zum Beispiel Siliconen oder fluorhaltigen Kunststoffen erforderlich, damit der Verbund leicht ablösbar bleibt. Die Dicke der folienartigen wiederablösbaren Schutzschicht beträgt gewöhnlich ca. 40 bis 200 μm ; sie kann für spezielle Zwecke auch dicker oder dünner eingestellt werden.

In Fig. 2 ist als weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung die gleichfalls mögliche Aufteilung in zwei Matrixschichten sichtbar, wobei vorteilhafterweise die Klebschicht (4) kleinere Wirkstoffkristalle und diese in geringer Häufigkeit enthält. So kann eine bessere Hauthaftung erreicht werden als mit einem einschichtigen System. Ein vollständiger Verzicht auf kristalline Anteile ist auch in der Klebschicht für die gestellte Aufgabe nicht zweckmäßig, da das Risiko des Entstehens einer zu breiten Diffusionsgrenzschicht besteht, welche geringeren Fluß in die Haut zur Folge hätte.

Die Größe der Acetylsalicylsäure-Kristalle ist für die Funktion des erfindungsgemäßen Prinzips und des grundsätzlichen Vorteils der Stabilisierung an sich ohne Bedeutung. Vorteilhaft sind sicher schon wegen des homogeneren optischen Eindrucks kleinere Kristalle unter ca. 50 bis 100 μm Durchmesser. Bei Verwendung extrem schlecht lösender Matrix-Grundmaterialien, wie zum Beispiel Massen auf Basis von Polyisobutylen und größeren Kristalldurchmessern (über 300 μm) kann eine Freisetzungskontrolle des Wirkstoffes durch die Haut eintreten mit dem Vorteil einer systemseitigen Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit, aber dem Nachteil, daß nur ein Teil der theoretisch erreichbaren Flußrate erzielt werden kann.

Unabhängig vom Aufbau des Systems können flüssige Zusatzstoffe zugesetzt werden wie z.B. 2-Pyrrolidon, Benzylalkohol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, Triglyceride, Cholesterol, Cineol, delta-Tocopherol, Diethylenglycol, Diethylenglycolmonoethylether, Diisopropyladipat, Dimethyldecylphosphoxid, Dimethylisosorbid, Dimethylauroylamid, Dimethylsulfoxid, Dodecylsulfoxid, Essigsäure, Ethylacetat und andere aliphatische und aromatische Ester, Ethy-

lenglycol, Ethylenglycolmonolaurat und andere Ester und Ether von Ethylenglycol oder Propylenglycol, 2-Octyldodecanol, dünnflüssiges Paraffin, Glycerin, Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat, hydriertes Rizinusöl, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Laurinsäurediethanolamid, Menthol oder andere flüchtige Terpenderivate (die Gemischbestandteile vieler natürlicher etherischer Öle sind), Methylbenzoat, Methyloctylsulfoxid, Mono- oder Diethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, N-Methylpyrrolidon, Octanol-1 und andere flüchtige mittelkettige Alkohole, Octansäure und andere mittelkettige aliphatische Carbonsäuren, Oleylalkohol, Olivenöl, Ölsäure, Ölsäureoleylester, Phenylethanol, Propylenglykol, Rizinolsäure, Triacetin, aber auch Mischungen solche Stoffe wie zum Beispiel Ölsäure/Propylenglykol.

Dabei ist jedoch im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure mit Estern und Säuren sowie Alkoholen zu berücksichtigen, die den Einsatz solcher Stoffe limitiert. Die vorliegende Erfindung grenzt jedoch die mögliche chemische Reaktion durch Kompartimentierung weitestmöglich ein und bedeutet daher auch in dieser Hinsicht einen Stabilitätsvorteil.

Hierbei ist eine Variante besonders vorteilhaft, bei welcher die Matrixschicht in zwei aufeinander zu laminierende Anteile aufgeteilt wird, die beide erfindungsgemäß Acetylsalicylsäure, überwiegend in kristalliner Form enthalten, von denen der eine Anteil einen im System verbleibenden leicht flüchtigen Inhaltsstoff (zum Beispiel einen der im vorstehenden Absatz genannten) als Lösemittel für die Restbestandteile enthält und mit dem zweiten Anteil der Matrixschicht bei der Herstellung laminiert wurde. So kann nach Wanderung der leicht flüchtigen Komponente ein ausreichend scherstabiles System enthaltend leicht flüchtige Zusatzstoffe entstehen.

Der Gehalt der gesamten Matrix des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems an Acetylsalicylsäure liegt zweckmäßig bei etwa 15 bis 60 Gew.-%, bevorzugt bei 35 bis 50 Gew.-%. Besonders bei gut lösenden Matrixgrundlagen wie Acrylsäureestercopolymeren ist eine Überschreitung der Sättigungslöslichkeit um den Faktor 2 oder sogar etwa 5 bis 10 nur mit einer solchen sehr hohen Beladung des Systems mit Wirkstoff zu erreichen.

Es ist für das System nützlich, wenn nicht nur die erfindungsgemäße Stabilisierung gegen chemischen Abbau des Wirkstoffes, sondern auch eine Stabilisierung gegen physikalische Alterungseinflüsse erfolgt.

Eine solche ist mit dem hier beschriebenen Aufbau leicht möglich, indem man zur Herstellung die thermodynamisch stabilste Form der Acetylsalicylsäure, nach heutigem Kenntnisstand diejenige, welche einen Schmelzpunkt von oberhalb 132°C (abhängig vom Reinheitsgrad ca. 139°C) aufweist, einsetzt und bei der Herstellung dafür sorgt, daß stets zumindest ein kleiner Teil des Wirkstoffes, homogen verteilt, in dieser ursprünglichen Kristallmodifikation bleibt. Im Extremfall genügt es, eine gesättigte Lösung von Acetylsalicylsäure und den pharmazeutischen Hilfsstoffen der Matrixgrundlage anzufertigen und in dieser nur etwa 1% der Acetylsalicylsäure in stabiler Modifikation kristallin zu dispergieren, diese Masse zu trocknen und mit weiteren Folien und/oder Matrixbestandteilen zu vereinigen.

Es ist dabei ebenfalls möglich, außer lösemittelbasierten Herstellungsverfahren auch Heißschmelzverfahren zur Anfertigung der Matrixschicht oder -schichten einzusetzen, jedoch ist auch hier darauf zu achten, daß im Prozeß nie vollständige Lösung der Wirkstoffteilchen einsetzt.

Zusammenfassend gibt die vorliegende Erfindung ein TTS an, bei dem Acetylsalicylsäure in ungelöster Form vorliegt. Die Erzeugung einer stabilisierenden Phase aus kristalliner Acetylsalicylsäure ermöglicht eine ausreichende Stabilität bei maximaler Abgabegeschwindigkeit an die Haut.

Beschreibung der Abbildungen:

Fig. 1: Erfindungsgemäßes System mit einschichtiger Matrix

- 1-Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2-Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3-Ablösbare Schutzschicht

Fig. 2: Erfindungsgemäßes System nach Anspruch 3

- 1-Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2-Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3-Ablösbare Schutzschicht
- 4-Matrixschicht ("Klebschicht") mit kleineren und weniger häufigen Acetylsalicylsäurekristallen

Fig. 3: Erfindungsgemäßes System nach Anspruch 4

- 1-Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2-Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3-Ablösbare Schutzschicht
- 5-Hautferne Matrixschicht mit Acetylsalicylsäure, bestehend aus einer Lösung der Matrixbestandteile in einem im TTS verbleibenden Lösemittel

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetylsalicylsäure als stabile, wasserfreie, oberhalb 132°C schmelzende Modifikation kristallin vorliegt.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, bestehend aus zwei Matrixschichten, von denen die hautseitig gelegene haftklebend ausgerüstet ist, dadurch gekennzeichnet, daß die hautferne Matrixschicht wasserfreie Acetylsalicylsäure in kristalliner Form enthält, die Klebschicht dagegen zur Erhaltung einer vollflächigen Klebkraft relativ wenige Acetylsalicylsäurekristalle enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, bestehend aus zwei Matrixschichten, von denen die hautseitig gelegene haftklebend ausgeführt ist, dadurch gekennzeichnet, daß beide Matrixschichten wasserfreie Acetylsalicylsäure in kristalliner Form enthalten und daß die hautferne Matrixschicht das Produkt einer Lösung der Matrixbestandteile in einem dauerhaft im TTS verbleibenden Lösemittel ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet

net, daß Matrixschichten und gegebenenfalls die Klebschicht als Grundmaterial ein Acrylsäureester-Copolymer enthalten.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Acetylsalicylsäure am Matrixmaterial 15 bis 60 Gew.-%, bevorzugt 35 bis 50 Gew.-% beträgt.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel Permeationsbeschleuniger enthält.

8. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Acetylsalicylsäure in einer Suspension bzw. in Lösung oder Schmelze des Matrix-Grundmaterials auf einem folienförmigen, dehäsiv ausgerüsteten Grundmaterial in einer Schicht aufgebracht und getrocknet wird, worauf die Schicht durch Auflegen einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht abgedeckt und das Substrat durch Konturstanzung bzw. Folienschnitt vereinzelt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß vereinzelt TTS in gasdicht versiegelte Packmittel verpackt werden und daß das Packmittel durch wasseraufnehmende Ausrüstung dem transdermalen therapeutischen System Feuchtigkeit entzieht.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Teilmenge des vor dem Herstellungsprozeß eingesetzten Wirkstoffes während der gesamten Fertigung in gelöstem Zustand gehalten wird, so daß eine

ausreichende Zahl von Impfkristallen der stabilen Wirkstoffmodifikation in das System gelangt.

Fig. 1

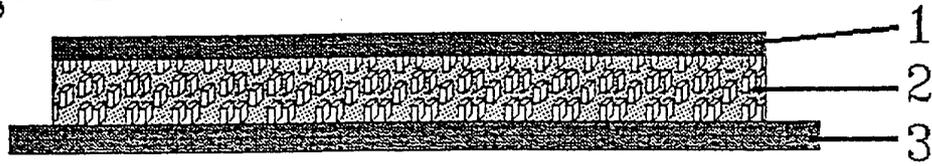


Fig. 2

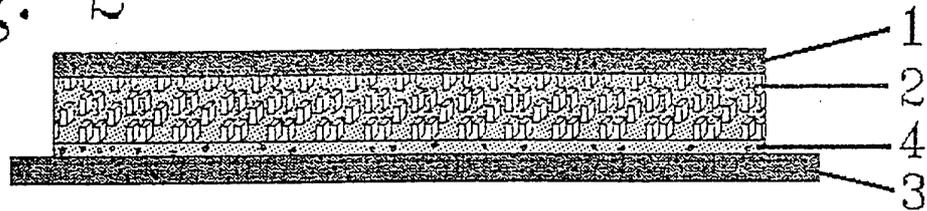
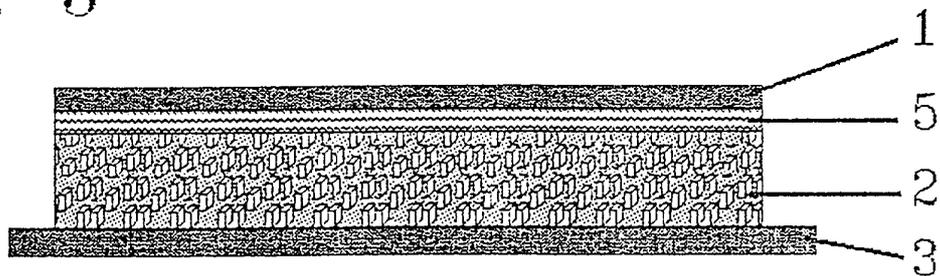


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP/94/03106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁶ A61K31/60 A61K9/70 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. ⁶ A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 14442 (COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION) 3 September 1992 see page 4, line 9 - line 23 see page 4, line 35 - page 5, line 10 see page 14; example 7 --	1,3,4,6, 7
Y	WO,A,88 10111 (BIOGAL GYOSGYSERGYAR) 29 December 1988 see page 1, line 10 - line 12 see page 3, line 17 - line 26 see page 4, line 12 - line 15 see page 7, line 10 - line 15 see page 15 - page 16; example 4 -- -/--	1,3,4,6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 1995 (25.01.95)		Date of mailing of the international search report 10 February 1995 (10.02.95)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/03106

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,42 41 128 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEM GMBH & CO KG) 24 July 1993 see page 5 - page 6; example 2	1
A	EP,A,0 156 080 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO LTD) 2 October 1985 cited in the application see page 15, line 8 - page 16, line 13 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/EP 94/03106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9214442	03-09-92	EP-A- 0572494	08-12-93
		JP-T- 6508100	14-09-94
		US-A- 5308621	03-05-94
		AU-A- 1272392	15-09-92

WO-A-8810111	29-12-88	AU-B- 615929	17-10-91
		AU-A- 1950388	19-01-89
		DE-A- 3875460	26-11-92
		EP-A, B 0321524	28-06-89
		JP-T- 2500748	15-03-90
		JP-B- 4059295	21-09-92
		SU-A- 1760968	07-09-92
		US-A- 4997655	05-03-91

DE-A-4241128	24-06-93	AU-B- 5563294	04-07-94
		WO-A- 9413302	23-06-94
		AU-B- 3158993	28-07-93
		CA-A- 2125662	08-07-93
		WO-A- 9312799	08-07-93
		EP-A- 0617623	05-10-94
		FI-A- 942922	17-06-94
		NO-A- 942325	17-06-94

EP-A-0156080	02-10-85	JP-B- 4025928	06-05-92
		JP-A- 60185713	21-09-85
		DE-A, C 3500508	12-09-85
		FR-A, B 2560522	06-09-85
		GB-A, B 2156215	09-10-85
		US-A- 4719226	12-01-88

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/60 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
8 Y	WO,A,92 14442 (COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION) 3. September 1992 siehe Seite 4, Zeile 9 - Zeile 23 siehe Seite 4, Zeile 35 - Seite 5, Zeile 10 siehe Seite 14; Beispiel 7 ---	1,3,4,6, 7
2 Y	WO,A,88 10111 (BIOGAL GYOSGYSEGYAR) 29. Dezember 1988 siehe Seite 1, Zeile 10 - Zeile 12 siehe Seite 3, Zeile 17 - Zeile 26 siehe Seite 4, Zeile 12 - Zeile 15 siehe Seite 7, Zeile 10 - Zeile 15 siehe Seite 15 - Seite 16; Beispiel 4 --- -/--	1,3,4,6, 7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

1 0.02 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
2	A DE,A,42 41 128 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEM GMBH & CO KG) 24. Juni 1993 siehe Seite 5 - Seite 6; Beispiel 2 -----	1
1	A EP,A,0 156 080 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO LTD) 2. Oktober 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 15, Zeile 8 - Seite 16, Zeile 13 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 94/03106

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO-A-9214442	03-09-92	EP-A-	0572494	08-12-93
		JP-T-	6508100	14-09-94
		US-A-	5308621	03-05-94
		AU-A-	1272392	15-09-92
WO-A-8810111	29-12-88	AU-B-	615929	17-10-91
		AU-A-	1950388	19-01-89
		DE-A-	3875460	26-11-92
		EP-A, B	0321524	28-06-89
		JP-T-	2500748	15-03-90
		JP-B-	4059295	21-09-92
		SU-A-	1760968	07-09-92
		US-A-	4997655	05-03-91
		DE-A-4241128	24-06-93	AU-B-
WO-A-	9413302			23-06-94
AU-B-	3158993			28-07-93
CA-A-	2125662			08-07-93
WO-A-	9312799			08-07-93
EP-A-	0617623			05-10-94
FI-A-	942922			17-06-94
NO-A-	942325			17-06-94
EP-A-0156080	02-10-85	JP-B-	4025928	06-05-92
		JP-A-	60185713	21-09-85
		DE-A, C	3500508	12-09-85
		FR-A, B	2560522	06-09-85
		GB-A, B	2156215	09-10-85
		US-A-	4719226	12-01-88