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

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/22322
A61K 9/70, 47/26, 31/565, 31/57	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 1995 (24.08.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00483

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1995 (09.02.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 05 898.5 18. Februar 1994 (18.02.94) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Strasse 8, D-10717 Berlin (DE). GÜNTHER, Clemens [DE/DE]; Gotschedstrasse 26, D-13357 Berlin (DE). RIEDL, Jutta [DE/DE]; Flensburger Strasse 14, D-10557 Berlin (DE). TÄUBER, Ulrich [DE/DE]; Soldiner Strasse 13, D-13359 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SEXUAL STEROID-CONTAINING TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME ENTHALTEND SEXUALSTEROIDE

(57) Abstract

Transdermal therapeutic systems are disclosed that contain sexual steroids and, if required, penetration reinforcing agents and crystallisation inhibitors, with the exception of systems that contain non-fluid, active substance-containing gel phases or 3-keto-desorgestrel. These transdermal therapeutic systems are characterised in that they contain dimethylisosorbide.

(57) Zusammenfassung

Transdermale therapeutische Systeme enthaltend Sexualsteroide und gegebenenfalls Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren werden beschrieben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Dimethylisosorbid enthalten, mit Ausnahme von Systemen, die wirkstoffhaltige nicht fließfähige Gelphasen oder 3-Keto-desorgestrel enthalten.

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	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
ES	Spanien	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

Transdermale therapeutische Systeme enthaltend Sexualsteroide

Die Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme enthaltend Sexualsteroide und gegebenenfalls Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Dimethylisosorbid enthalten mit Ausnahme von Systemen, die wirkstoffhaltige nicht fließfähige Gelphasen oder 3-Ketodesogestrel enthalten.

Erfindungsgemäß sollen unter Sexualsteroiden vorzugsweise Gestagene und/oder Östrogene verstanden werden, obgleich grundsätzlich auch andere Sexualsteroide, wie Androgene, Antiöstrogene oder Antigestagene zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel geeignet sind.

Geeignete Gestagene für das erfindungsgmäße Mittel sind beispielsweise das Gestoden, das Levonorgestrel, das Desogestrel, das Norethisteron und das Norethisteronacetat. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel eignet sich auch das 3-Keto-desogestrel, wie man aus der zum Prioritätszeitpunkt der vorliegenden Anmeldung noch nicht vorpublizierten PCT/EP93/02224 entnehmen kann.

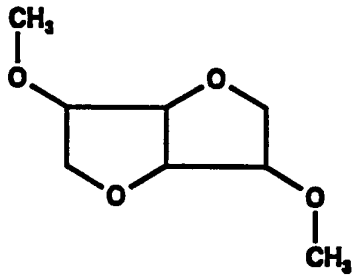
Geeignete Östrogene für das erfindungsgemäße Mittel sind beispielsweise das Estradiol, das Estriol, das Ethinylestradiol, das Mestranol, das 14α,17α-Ethanoestra-1,3.5(10)-trien 3,17β-diol (WO 88/01275), das 14α,17α-Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3β,16α,17α-ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3β,16α,17α-triol (WO91/08219) und deren Ester (EP-A 163596), wie das Estradiol-dipropionat, das Estradiol-dihexanoat und das Estradiol-didecanoat. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben mindestens einem Gestagen vorzugsweise 1 bis 3 - insbesondere 1 bis 2 Östrogen(e).

Die EP-B 0 137 278, die transdermale therapeutische Systeme betrifft, bei denen der Wirkstoff in einer nicht fließfähigen Gelphase eingebettet ist, enthält einen allgemein gehaltenen Hinweis, daß man in ihren als Lösungsmittel auch Dimethylisosorbid verwenden könne, ohne daß aus der Schrift entnommen werden könnte, daß die Vewendung dieses Mittels bei transdermalen therapeutischen Systemen von besonderem Nutzen sein könnte.

Transdermal zu applizierende therapeutische Systeme haben bekanntlich den Vorzug, daß sie über einen längeren Zeitraum hin eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen, als dies in der Regel bei anders - wie zum Beispiel peroral - zu applizierenden Mitteln möglich ist. Diese Eigenschaften lassen sich in einer Reihe von endokrinen Erkrankungen vorteilhaft ausnutzen. Für in Wasser schwer lösliche Steroidhormone, wie zum Beispiel die Gestagene, ist es aber in der Regel recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffs durch die Haut gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels, welches neben dem/n Sexualsteroid(en) zusätzlich Dimethylisosorbid enthält, überraschenderweise möglich ist, eine therapeutisch ausreichende sehr gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, während dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln nur bedingt möglich ist. (EP-A 137278 und EP-A 275716), was den Einsatz von vergleichsweise großen Systemen notwendig macht.

Dimethylisosorbid ist eine Substanz der Formel



Es ist bekanntlich eine Substanz mit gutem Lösungsvermögen für organische Verbindungen (H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 1989). Dieses wird beispielsweise in USP 4082881 ausgenutzt, um in verschiedenen topischen Zubereitungen, nicht jedoch in Transdermalsystemen, hohe Konzentrationen organischer Arzneistoffe gelöst zu halten. In USP 4814173 wird Dimethylisosorbid als Solvens für verschiedene Arzneistoffe, nicht jedoch für Sexualsteroide, in Lösungen, Emulsionen sowie in kompliziert aufgebauten Transdermalen Therapeutischen Systemen auf der Basis von Silikonhauthaftklebstoffen eingesetzt.

Es wurde nun festgestellt, daß Dimethylisosorbid eine Reihe von Sexualsteroiden in beachtlichem Umfang zu lösen vermag. Eine Auswahl dieser Steroide ist in Tab. 1 wiedergegeben. Insbesondere das Levonorgestrel, welches in den meisten Standardvehikeln zur transdermalen Anwendung nur gering löslich ist, kann in Dimethylisosorbid in deutlich höheren Konzentrationen gelöst werden.

Tab. 1 Löslichkeit von Sexualsteroiden in Vehikeln zur transdermalen Anwendung

Sexual-steroid	Vehikel				
	Dimethyl-isosorbid	Paraffin	Isopropyl-myristat	Tween 80	1,2-Propan-diol
Levo-norgestrel	9,0	0,006	0,42	3,2	1,0
Gestoden	74	0,022	2,2	18,7	13,4
Estradiol	55	0,008	1,5	34	84,4

Angaben in mg pro ml

Darüber hinaus nivelliert Dimethylisosorbid die Löslichkeiten der Gestagene und Östrogene. Dies ist besonders für die Entwicklung von Kombinationstransdermalsystemen ein großer zusätzlicher Vorteil, da hierdurch erstmals hochkonzentrierte binäre Gemische von Gestagenen und Östrogenen in vorteilhaften Beladungsverhältnissen von ca. 5:1 bis 1:5 gemeinsam in einer Matrix molekulardispers verteilt werden können. Hierdurch wird sichergestellt, daß beide Wirkstoffe gleichzeitig in hoher thermodynamischer Aktivität im System vorliegen.

Dimethylisosorbid ist, wie in DD-A- 217989 beschrieben, in geeignetem Umfang mit zur Herstellung von Transdermalsystemen üblichen Hauthaftklebern mischbar.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Mischsysteme aus Hauthaftkleber und Dimethylisosorbid im Vergleich zu Systemen ohne Dimethylisosorbid ein deutlich gesteigertes Lösungsvermögen für Sexualsteroide aufweisen. Diese neuen Systeme, deren Aufbau in Fig. 1 dargestellt ist, sind im Gegensatz zu den in der EP-A 0 137 278 genannten Sexualsteroid-haltigen Silopren-Systemen einphasig und zeichnen sich dadurch aus, daß sie selbständig auf der Haut kleben. Auch von

den in WO 89/04179 genannten topischen Zubereitungen, insbesondere den dort genannten wirkstoffhaltigen Pflastern, heben sie sich aufgrund ihres einfachen Aufbaus ab. Sie sind einfacher herzustellen als die vorgenannten Transdermalsysteme und zeichnen sich durch günstigere Trageeigenschaften bedingt durch ihre dünne, flexible Konstruktion aus.

Neben seinen guten Lösungseigenschaften für organische Moleküle, besitzt Dimethylisosorbid auch penetrationsverstärkende Eigenschaften. So haben in vitro-Penetrationsuntersuchungen überraschenderweise ergeben, daß das Vehikel Dimethylisosorbid starke penetrationsfördernde Eigenschaften für Sexualsteroide besitzt (s. Tab. 2).

In den erfindungsgemäßen Mitteln werden normalerweise 1 bis 40 Gewichtsprozent und vorzugsweise 5 bis 25 Gewichtsprozent Dimethylisosorbid, bezogen auf die gesamte Wirkstoffphase, verwendet.

Tab. 2: Perkutane Resorption (in $\mu g/cm^2/h$) von Sexualsteroiden in Formulierungen ohne Penetrationsverstärker durch Haut der haarlosen Maus

Steroid	Formulierung	Mittlerer Fluß Tag 1	Mittlerer Fluß Tag 2	Maximaler Fluß
0.2 mg LN	PG	0.18 ± 0.06	0.53 ± 0.07	0.74 ± 0.14
0.2 mg LN	PGML	0.25 ± 0.06	0.42 ± 0.03	0.64 ± 0.06
0.2 mg LN	DMI	0.31 ± 0.14	0.66 ± 0.10	1.23 ± 0.32
1 mg LN	DMI	0.62 ± 0.20	1.02 ± 0.40	1.62 ± 0.61
0.2 mg LN	IPM	0.13	0.11	0.16
0.2 mg E_2	DMI	0.51 ± 0.17	0.79 ± 0.48	0.97 ± 0.57
1 mg E_2	DMI	2.63 ± 1.21	3.10 ± 1.99	4.17 ± 1.57
0.2 mg E_2	PG	0.92 ± 0.26	0.25 ± 0.01	1.34 ± 0.24
0.2 mg E_2	IPM	0.47	0.29	0.69

DMI: Dimethylisosorbid
IPM: Isopropylmyristat
PG: Propylenglykol
PGML: Propylenglykolmonolaurat
LN: Levonorgestrel
E2: Estradiol

Durch geeignete Kombination von Dimethylisosorbid mit anderen, bekannten Penetrationsverstärkern lassen sich die in vitro erzielten transdermalen Flüsse der Sexualsteroide sogar noch weiter steigern (s. Tab. 3).

Tab. 3: Perkutane Resorption (in $\mu g/cm^2/h$) von Sexualsteroiden in Formulierungen mit Penetrationsverstärkern durch Haut der haarlosen Maus

Steroid	Formulierung	Mittlerer Fluß Tag 1	Mittlerer Fluß Tag 2	Maximaler Fluß
0.2 mg LN	DMI+10%LA	1.70 ± 0.18	0.91 ± 0.16	3.62 ± 0.76
0.2 mg LN	DMI+10%LS	1.95 ± 0.81	1.27 ± 0.62	3.28 ± 1.40
0.2 mg LN	PG+10%LA	0.67 ± 0.04	0.64 ± 0.11	1.32 ± 0.05
0.2 mg LN	PG+5%Azone	0.71 ± 0.22	0.75 ± 0.16	1.13 ± 0.43
0.2 mg E2	DMI+10%LA	7.35 ± 1.15	4.86 ± 1.97	11.57 ± 1.72
0.2 mg E2	DMI+10%LS	9.06 ± 0.50	7.55 ± 0.33	15.29 ± 0.61
0.2 mg E2	PG+5%Azone	1.92 ± 0.18	0.90 ± 0.10	5.15 ± 0.84

LA: Laurylalkohol
LS: Laurinsäure

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels können Transdermale Therapeutische Systeme mit hohen Konzentrationen an molekulardispers gelösten Sexualsteroiden hergestellt werden. Bei der Anwendung dieser neuen Systeme wird ein besonders hoher wirksamer Konzentrationsgradient zwischen Arzneimittel und Haut erreicht. Der hohe Konzentrationsgradient und die starke penetrationsfördernde Wirkung des Dimethylisosorbids respektive der Dimethylisosorbid-Enhancer-Kombinationen bewirken gemeinsam die hohen transdermalen Flüsse der verarbeiteten Steroidhormone.

Im Einzelfall kann ein Zusatz von Kristallisationsinhibitoren zur Matrix der vorgenannten Systeme, wie in der WO 93/08795 beschrieben, die Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Transdermalsysteme verbessern.

Eine sehr gleichmäßige Applikation mit eingestellter Dosierung des Wirkstoffes oder der Wirkstoffgemische kann man erzielen, wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) und hier speziell in ein Matrixsystem einbettet. Geeignete Matrixsysteme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

a) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das Gestagen und/oder das Östrogen, und das Dimethylisosorbid und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel und einen oder mehrere Kristallisationsinhibitoren enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehen Abdeckung,
ein oder zwei eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das Gestagen und/oder das Östrogen, und das Dimethylisosorbid und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel und Kristallisationsinhibitoren enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung von bis zu 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1-40 Gewichtsprozent Dimethylisosorbid oder eines Gemisches aus Dimethylisosorbid und anderen penetrationsverstärkenden Mitteln, 30-70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht eine zweite und gewünschtenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff, penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das

System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Als medizinisch übliche Kleber eigenen sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke, wie z.B. Polyisobutylene und insbesondere Polyacrylate. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkeit können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig machende Harze und Öle zugesetzt werden.

Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester oder Monoglycerinsäureester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, oder Ölsäure wie deren Methylester und insbesondere deren Isopropylester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidderivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Dimethylisosorbid und Diethylenglycolmonoethylether. Es bedarf keiner näheren

Erläuterung, das auch Gemische dieser penetrationsverstär-kenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Als Kristallisationsinhibitoren, die die Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Systeme im Einzelfall verbessern können, eignen sich beispielsweise Zusätze von hochdispersem Siliciumdioxid oder makromolekularen Stoffen wie Polyvinylpyrrolidon (beispielsweise Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25 und Kollidon 30 der BASF), Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (beispielsweise Kollidon VA 64 der BASF), quervernetztes Poylvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Gelatine, Stärke(derivate) und Dextran.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielswiese 10 bis 100 µm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 µm. Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt üblicherweise über eine Fläche von 1-100 cm^2 und vorzugsweise von unter 5 bis 100 cm^2.

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das Gestagen, das Dimethylisosorbid und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten das Östrogen nebst Dimethylisosorbid und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich, in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrixsysteme nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden:

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthaftkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein oder zwei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, das Gestagen, das Dimethylisosorbid, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und ggf. penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischen-

räume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesen Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a.

Es können bei diesem System neben Dimethylisosorbid die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200µm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelreservoiren ist es oft zweimäßig, in dem einen das Gestagen und in dem anderen das Östrogen einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelreservoire nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe, sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Bei den Marixsystemen gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigefügten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht.

Fig. 3 zeigt einen Längsschnitt durch dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser

Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Die erfindungsgemäßen Gestagen-Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls östrogenhaltigen Präparate auch zur Kontrazeption und zur Substitutionstherapie in der Postmenopause Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspielgel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Östrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die gestagenhaltigen Monotherapeutika der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brusterkrankungen oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Östrogenen gegebenenfalls in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit Gestagen bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Präventation der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchpak ® 1009 des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard ® 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchpak ® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichello ® J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Silikonklebstoff vom Typ X-7-2960 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel ® HXF des Herstellers Hercules, Polyisobutylen vom Typ Oppanol ® B 15 SF der Firma BASF AG, Dimethylisosorbid vom Typ Arlasolve ® DMI der Firma ICI Surfactionts, Polyinylpyrrolidon vom Typ

Kollidon 12 PF sowie das Vinylacetat-vinylpyrrolidon-Copolymere vom Typ Kollidon VA 64 der Firma BASF AG.

5

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50 %igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Rühren nacheinander

0,8 g Desogestrel
8,0 g Dimethylisosorbid

eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 170 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

5,0 g Gestoden
10,0 g Dimethylisosorbid

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Gestoden beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 3

In 112 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

3,5 g Estradiol
3,5 g Levonorgestrel und
7,0 g Dimethylisosorbid mit 10 % Laurinsäure

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und Levonorgestrel liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung

1,0 mg Norethisteronacetat
5,0 mg Dimethylisosorbid und
44 mg Acrylatkleberfeststoff

und hat eine Fläche von 5 cm².

Das Matrixsystem II besteht aus der mit einer Polyesterfolie 5 versehenen Matrixschicht 6 folgender Zusammensetzung

2,0 mg Ethinylestrasdiol
10,0 mg Dimethylisosorbid und
88 mg Acrylatkleberfeststoffe

und hat eine Fläche von 10 cm².

Beide Matrixsysteme werden auf eine mit Hauthaftkleber beschichtete Leinwand aufgeklebt, wie Fig. 3 zeigt. Nach Kaschieren und Ausstanzen entstehen so Pflaster der in Fig. 2 und 3 gezeigten Art.

Beispiel 5

In 112 mg einer 50%igen Lösung von Polyisobutylen-Kunststoff (Oppanol ® B 15 SF der Firma BASF AG) in Aceton-Benzin werden nacheinander

3,5 g Ethinylestradiol
3,5 g Desogestrel und
7,0 g Isopropylmyristat

unter Rühren eingearbeitet und aufbereitet wie in Beispiel 3 beschrieben.

Beispiel 6

In 100 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

1,0 g Gestoden
8,0 g Dimethylisosorbid und
9,0 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 80 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 15 cm^2 geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 7

In 100 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

1,0 g Gestoden
2,0 g Estradiol
8,0 g Dimethylisosorbid und
9,0 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 80 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 15 cm^2 geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 8

In 100 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

1,0 g Levonorgestrel
8,0 g Dimethylisosorbid und
9,0 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 80 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 9

In 100 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

1,0 g Levonorgestrel
1,0 g Estradiol
8,0 g Dimethylisosorbid und
9,0 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 80 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 10

In 100 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

2,0 g Estradiol
8,0 g Dimethylisosorbid und
9,0 g Kollidon VA 64

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 80 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 15 cm^2 geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 11

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Levonorgestrel
1,8 g Estradiol
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon VA 64

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 12

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Levonorgestrel
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon VA 64

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 13

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Gestoden
1,8 g Estradiol
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon VA 64

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 14

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Gestoden
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon VA 64

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 15

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Levonorgestrel
1,8 g Estradiol
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 16

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Levonorgestrel
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 17

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Gestoden
1,8 g Estradiol
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Beispiel 18

In 170 g einer 38%igen Lösung von Polyacrylester Klebstoff in Ethylacetat/Isopropanol werden nacheinander

0,9 g Gestoden
19,0 g Dimethylisosorbid
4,5 g Laurinsäure und
13,5 g Kollidon 12 PF

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungseinrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels ein gleichmäßiger Film von 100 g / m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten, wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 20 cm^2 geteilt und in Aluminiumfoie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Linerfolie auf der Haut.

Patentansprüche

1. Transdermale therapeutische Syteme enthaltend Sexualsteroide und gegebenenfalls Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie Dimethylisosorbid enthalten, mit Ausnahme von Systemen, die wirkstoffhaltige nicht fließfähige Gelphasen oder 3-Keto-desorgestrel enthalten.

2. Transdermale therapeutische Systeme gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Sexualsteroid ein Gestagen und/oder ein Östrogen enthalten.

3. Transdermale therapeutische Systeme gemäß Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet ,daß sie als Gestagen Gestoden, Levonorgestrel, Desogestrel, Norethisteron oder Norethisteronacetat enthalten.

4. Transdermale therapeutische Systeme gemäß Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Östrogen(e) Estradiol, Estriol, 17α-Ethinylestradiol, Mestranol, 14α, 17α-Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol, 14α,17α-Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α,17β-triol oder Ester dieser Verbindungen enthalten.

5. Transdermale therapeutische Systeme gemäß Patentanspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1 bis 40 Gewichtsprozent Dimethylisosorbid bezogen auf die gesamte Wirkstoffphase enthalten.

6. Transdermale therapeutische Systeme gemäß Patentanspruch 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß es aus

a) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das Gestagen und/oder Östrogen und das Dimethylisosorbid und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel und Kristallisationsinhibitoren einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehenen Abdeckung, ein oder zwei eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer undurchlässigen Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das Gestagen und/oder Östrogen und das Dimethylisosorbid und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel und Kristallisationsinhibitoren penetrationsverstärkende enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, besteht.

7. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wirkstoffhaltige Matrixschicht enthält.

8. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zwei oder drei wirkstoffhaltige Matrixschichten enthält.

9. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es die wirkstoffhaltigen Matrixschichten unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.

10. Verwendung von östrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 zur transdermalen Kontrazeption, zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.

11. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 gegebenenfalls in Kombination mit östrogenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation und zur transdermalen Kontrazeption.

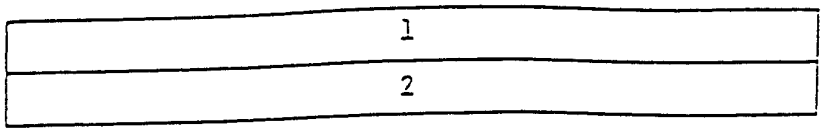


Fig. 1

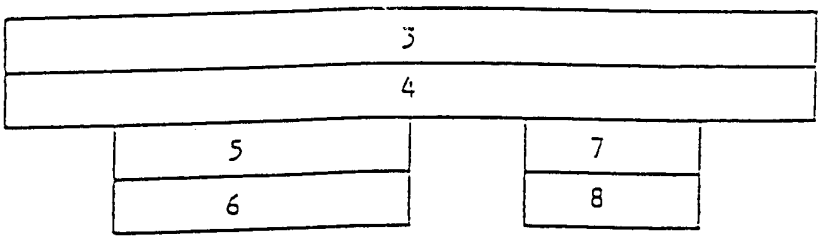


Fig. 2

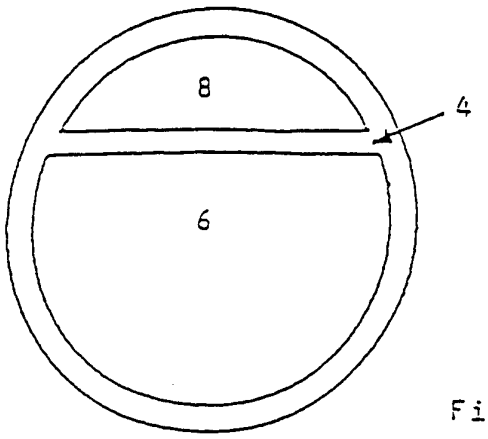


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ıal Application No
PCT/EP 95/00483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70 A61K47/26 A61K31/565 A61K31/57

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)
IPC 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 practical, 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.
X	WO,A,89 04179 (ALSO LABORATORIES SAS) 18 May 1989 cited in the application see page 7; example 14 see claim 1	1,2,4
A	EP,A,0 137 278 (SCHERING A.G.) 17 April 1985 cited in the application see page 3, paragraph 2 - paragraph 3 see page 13; example 5	1
A	EP,A,0 421 454 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH) 10 April 1991 see page 5; example 1	1,6

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 1995	30/06/95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Boulois, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ıal Application No
PCT/EP 95/00483

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 288 734 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH) 2 November 1988 see claim 1	6-10
A	EP,A,0 461 290 (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE UND PHARMAWERK) 18 December 1991 see page 2, line 12 - line 17 see page 3; example 2	1
A	US,A,4 082 881 (LING CHEN J. ET AL) 4 April 1978 cited in the application see column 12; example 15	1

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ıal Application No
PCT/EP 95/00483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8904179	18-05-89	AU-A-	2617288	01-06-89
EP-A-137278	17-04-85	DE-A-	3333240	28-03-85
		AU-A-	3284984	21-03-85
		CA-A-	1242143	20-09-88
		GB-A,B	2146526	24-04-85
		US-A-	5071657	10-12-91
EP-A-421454	10-04-91	DE-A-	3933460	18-04-91
		AU-B-	637637	03-06-93
		AU-A-	6312890	11-04-91
		CA-A-	2027053	07-04-91
		IL-A-	95776	07-10-94
		JP-A-	3204811	06-09-91
		PL-B-	165270	30-12-94
		US-A-	5393529	28-02-95
EP-A-288734	02-11-88	DE-A-	3714140	10-11-88
		AU-B-	627422	27-08-92
		AU-A-	1489488	02-12-88
		CA-A-	1316062	13-04-93
		CZ-A-	8802883	13-04-94
		DE-A-	3866582	16-01-92
		WO-A-	8808318	03-11-88
		FI-B-	91599	15-04-94
		JP-T-	1503383	16-11-89
		PT-B-	87345	01-03-95
		ZA-A-	8801739	31-08-88
EP-A-461290	18-12-91	DE-D-	59004243	24-02-94
US-A-4082881	04-04-78	DE-A-	2757827	06-07-78
		FR-A,B	2374916	21-07-78
		GB-A-	1593786	22-07-81
		JP-A-	53079020	13-07-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00483

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70 A61K47/26 A61K31/565 A61K31/57

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.
X	WO,A,89 04179 (ALSO LABORATORIES SAS) 18.Mai 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7; Beispiel 14 siehe Anspruch 1 ---	1,2,4
A	EP,A,0 137 278 (SCHERING A.G.) 17.April 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Absatz 2 - Absatz 3 siehe Seite 13; Beispiel 5 ---	1
A	EP,A,0 421 454 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH) 10.April 1991 siehe Seite 5; Beispiel 1 --- -/--	1,6

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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 zumVerständnis 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15.Juni 1995	30/06/95
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

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00483

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 288 734 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH) 2.November 1988 siehe Anspruch 1 ---	6-10
A	EP,A,0 461 290 (HENNING BERLIN GMBH CHEMIE UND PHARMAWERK) 18.Dezember 1991 siehe Seite 2, Zeile 12 - Zeile 17 siehe Seite 3; Beispiel 2 ---	1
A	US,A,4 082 881 (LING CHEN J. ET AL) 4.April 1978 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 12; Beispiel 15 -----	1

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00483

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-8904179	18-05-89	AU-A-	2617288	01-06-89
EP-A-137278	17-04-85	DE-A-	3333240	28-03-85
		AU-A-	3284984	21-03-85
		CA-A-	1242143	20-09-88
		GB-A,B	2146526	24-04-85
		US-A-	5071657	10-12-91
EP-A-421454	10-04-91	DE-A-	3933460	18-04-91
		AU-B-	637637	03-06-93
		AU-A-	6312890	11-04-91
		CA-A-	2027053	07-04-91
		IL-A-	95776	07-10-94
		JP-A-	3204811	06-09-91
		PL-B-	165270	30-12-94
		US-A-	5393529	28-02-95
EP-A-288734	02-11-88	DE-A-	3714140	10-11-88
		AU-B-	627422	27-08-92
		AU-A-	1489488	02-12-88
		CA-A-	1316062	13-04-93
		CZ-A-	8802883	13-04-94
		DE-A-	3866582	16-01-92
		WO-A-	8808318	03-11-88
		FI-B-	91599	15-04-94
		JP-T-	1503383	16-11-89
		PT-B-	87345	01-03-95
		ZA-A-	8801739	31-08-88
EP-A-461290	18-12-91	DE-D-	59004243	24-02-94
US-A-4082881	04-04-78	DE-A-	2757827	06-07-78
		FR-A,B	2374916	21-07-78
		GB-A-	1593786	22-07-81
		JP-A-	53079020	13-07-78