

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Februar 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/015779 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/428**,
31/4015, 9/70

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08394

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juli 2002 (26.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 082.2 28. Juli 2001 (28.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestr. 25, 83607
Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BEIER, Cornelia**
[DE/DE]; Theodor-Schäfer-Str. 1, 89522 Heidenheim
(DE). **WILHELM, Martina** [DE/DE]; Bahnhofweg 14,
83607 Holzkirchen (DE).

(74) Anwälte: **BOETERS, Hans, D.** usw.; Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MATRIX CONTROLLED TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE USE OF PRAMIPEXOLE AND
ROPINIROLE

(54) Bezeichnung: MATRIXKONTROLLIERTES TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ANWENDUNG
VON PRAMIPEXOL UND ROPINIROL

(57) Abstract: The invention relates to a matrix-controlled transdermal therapeutic system containing active ingredients, for the use
of pramipexole, ropinirole and pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges, matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System
zur Anwendung von Pramipexol, Ropinirol, deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze oder Derivate.



WO 03/015779 A2

Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Pramipexol und Ropinirol

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Pramipexol, Ropinirol, deren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen oder Derivaten.

Pramipexol und Ropinirol werden zur Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt. Pramipexol [2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol] bindet als Dopamin-Agonist mit hoher Selektivität und Spezifität an die D₂- und D₃-Rezeptoren. Aufgrund seiner stimulierenden Wirkung auf die Dopaminrezeptoren im Corpus striatum bewirkt Pramipexol eine Verringerung des parkinsonschen Tremors. Bei oralen Applikation beträgt die Tagesdosis ca. 1,5 bis 4,5 mg mit einer Bioverfügbarkeit von 90%. Jedoch ist bereits eine Applikation geringer Mengen an Pramipexol mit erheblichen Nebenwirkungen beim Patienten verbunden. Ropinirol [4-(2-Di-n-propylaminoethyl)-2-(3H)-indolon] wirkt als Dopamin-Agonist mit

hoher Selektivität auf die D₂-Rezeptoren. Die Tagesdosis liegt zwischen 0,3 und 30 mg bei oraler Gabe. Die Bioverfügbarkeit ist 50%.

Mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems können die Nebenwirkungen, die bei oraler Gabe von Pramipexol oder Ropinirol auftreten, umgangen werden. Eine transdermale Applikation hat zudem den Vorteil, daß der Wirkstoff nach der Permeation durch die Haut direkt systemisch zur Wirkung kommt, wodurch ein konstanter Blutplasmaspiegel garantiert werden kann. Auch wird eine hepatische Metabolisierung des Wirkstoffes umgangen, d. h. die Leber wird entlastet. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden vermieden. Die im Gegensatz zur oralen Darreichung einfache und bequeme Anwendung von Pflastern, die über mehrere Tage ihre volle Wirksamkeit beibehalten, ist ein Gewinn für den Patienten. Da das System extern appliziert wird, kann es ohne Wechsel sehr lange seine ihm zugedachte Funktion erfüllen.

Aus EP-B1-0 428 038 ist bereits ein transdermales System mit einem Gehalt an Pramipexol und

- a) einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht (Backing Layer), die gleichzeitig als Deckpflaster ausgebildet ist,
 - b) einem wirkstoffhaltigem Reservoir (bevorzugtes Trägermaterial für den Wirkstoff ist ein emulsionspolymerisiertes Polyacrylat des Typs Eudragit NE 30 D^R der Firma Röhm GmbH Darmstadt) und
 - c) einer abziehbaren Schutzfolie (Release Liner)
- bekannt.

Ein gemäß EP-B1-0 428 038 hergestelltes TTS besitzt aufgrund von Tensiden bzw. Weichmachern und oberflächenaktiven

Substanzen, die bei einem emulsionsstabilisierten Polyacrylat verwendet werden, keine ausreichende Stabilität des Wirkstoffs. In dieser Matrix zersetzt sich Pramipexol sehr rasch unter Verfärbung. Zudem kristallisiert der Wirkstoff aus. Damit hat dieses Pflaster keine ausreichende Lagerstabilität.

Mit WO 99/49853 wird ein feuchtigkeitsaktivierbares transdermales therapeutisches System vorgeschlagen, bei dem Ropinirol Hydrochlorid zusammen mit einem in Wasser basisch reagierenden Aktivator, wie beispielsweise hydratisiertes Natriumsilikat, in eine Matrix eingearbeitet wird. Aus dem stabilen, schlecht permeierenden Ropinirol Hydrochlorid wird die instabile Ropinirol Base, die gute Permeationseigenschaften aufweist, erst auf der Haut durch den Zutritt von Feuchtigkeit freigesetzt. Die Wirkstofffreisetzung und somit auch die Wirkstoffpermeation ist also abhängig von der Hautfeuchtigkeit, was unter Umständen zu unregelmäßigen Permeationsraten und damit zu schwankenden Blutspiegeln führen kann.

Matrix-TTS mit einem Gehalt an Ropinirol werden in WO 96/39136 und WO 97/11696 beschrieben.

In WO 96/39136 wird ein TTS mit einem Reservoir, bestehend aus Ropinirol Base und Lactose in einem Hydrogel (Wasser, Glycerin, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon) verwendet.

WO 97/11696 beschreibt ein Pflaster mit einer Matrix, bestehend aus Ropinirol Base, Propylenglycolmonolaurat und Silikonkleber.

Da Ropinirol Base instabil ist, dürften die beiden oben erwähnten Systeme auf Dauer nicht lagerstabil sein.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Matrix-TTS mit einem Gehalt an Pramipexol, Ropinirol, deren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen oder Derivaten, dessen Stabilität bezüglich des Abbaus des Wirkstoffes den zulassungstechnischen Anforderungen entspricht. Der Wirkstoffgehalt soll über einen längeren Zeitraum stabil sein und praktisch keinen Zersetzungsvorgängen unterworfen sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß ein Matrix-TTS mit Pramipexol, Ropinirol, deren Salzen oder Derivaten als Wirkstoff weitgehend stabil gegen Zersetzung ist, falls eine selbstklebende Matrix verwendet wird, die auf Polyacrylaten, insbesondere lösungsmittelhaltigen Polyacrylaten, oder auf Polyisobutylen basiert.

Das Matrixpflaster besteht aus einer undurchlässigen Deckschicht, aus einer oder mehreren den Wirkstoff und ggf. Permeationsförderer/Lösungsvermittler enthaltenden selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind und einer abziehbaren Schutzschicht. Bei dem in der Matrix enthaltenen Wirkstoff handelt es sich um Pramipexol, Ropinirol, deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze oder Derivate.

Unter pharmazeutisch unbedenklichen Salzen von Pramipexol, Ropinirol oder deren Derivaten werden Säureadditionssalze verstanden. Diese erhält man durch die Reaktion des in der freien Basenform vorliegenden Wirkstoffes mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren. Pharmazeutisch unbedenkliche Säuren sind anorganische Säuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure) oder organische Säuren, insbesondere Carbonsäuren (z.B. Essig-, Propion-,

Hydroxyessig-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malein-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Cyclohexansulfamin-, Salicyl-, p-Aminosalicyl- und Pamoatsäure). Ebenso als Säureadditionssalze werden Solvate mit dem Wirkstoff bezeichnet. Derartige Solvate sind z.B. Hydrate und Alkoholate.

Die in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System eingesetzte Menge an Pramipexol, Ropinirol, deren Salze oder Derivate reicht von 2 bis 15 Gew.-% des Matrixgewichts.

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien in Frage, bei denen es sich um Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetat Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Copolymer, Ionomere, Nylon (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen (linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid, Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol, Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/oder Styrol- Acrylonitril handelt, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Als für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht wird Polyethylenterephthalat bevorzugt.

Für die Haftklebeschicht kann man ein druckempfindliches Klebemittel, beispielsweise auf Polyurethan-, Polyisobutylen-, Polyvinylether-, Polyacrylat- oder Silikonbasis oder ein Gemisch aus diesen, wählen.

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner eingesetzt, wie Polyacrylate, Polyisobutylen, Styrol/Isopren-Coblockpolymer oder Silikonkleber. Bevorzugt wird eine selbstklebende Matrix verwendet, die auf lösungsmittelhaltigen Polyacrylaten basiert und die ggf. Enhancer resistent ist, wobei Matrixbildner und Klebemittel eins sein können.

Bei den Matrixbildnern auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten, ggf. mit Vinylacetat, handeln.

So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Polyacrylate Copolymere von Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten und/oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Monomeren.

Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat und 2-Ethylhexylmethacrylat aufgeführt, die alleine oder in Mischungen polymerisiert sein können.

Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, copolymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Hydroxyethylacrylat, Vinylacetat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt werden.

Der Gehalt an Klebemitteln der selbstklebenden Matrix kann 50 bis 90 Gew.-%, insbesondere 70 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyethylenterephthalat, Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polysiloxan, Ethylenvinylacetat, Polyurethan oder Papier oder ein Gemisch aus diesen in Betracht, meistens mit einer Silikon-, Fluorosilikon- oder Fluorocarbonbeschichtung.

Als Permeationsförderer und/oder Lösungsvermittler lassen sich gegebenenfalls gesättigte und/oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen; Teebaumöl; gesättigte und/oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide;

gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E (Copherol[®] F1300); synthetisches Vitamin E und/oder Vitamin E-Derivate; Sorbitanfettsäureester und/oder ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); 1-Alkylpyrrolidon; Polyvinylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Polysiloxane; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propionat; N-Acetylprolinatester mit > 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether und/oder Ester von Polyoxyethylen; Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Octylsalicylat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Octylmethoxycinnamat und Laurocapram oder ein Gemisch aus Einzelkomponenten; Phospholipide; hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil[®]); Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol[®] HE); 2-Octyldodecanol (Eutanol[®] G) oder ein Gemisch aus verschiedenen Einzelkomponenten verwenden. Es wird in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System natürliches Vitamin E (Copherol[®] F1300) als Permeationsförderer und/oder Lösungsvermittler bevorzugt.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix
für ein Pramipexol-TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew.%
Pramipexol	2,5
Copherol [®] F1300	7,5
Durotak [®] 387- 2287	90,0

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Pramipexol, Isopropanol und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und homogenisiert (Wirkstofflösung). In einem anderen geeigneten Rührgefäß werden Durotak[®] und Copherol[®] eingewogen, mit der Wirkstofflösung versetzt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht, z. B. transparentes PET aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Auf diese Matrix wird dann eine PET-Folie (z. B. Hostaphan RN 19) für die wirkstoffundurchlässige Deckschicht aufgebracht. Anschließend werden die Pflaster gestanzt.

Bestimmung der Permeation von Pramipexol in vitro durch
Mäusehaut

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid,
60 ml pro Zelle
Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug
mittels HPLC bestimmt.

Zeit	Permeation
[h]	[mg/cm ²]
24	0,17

Stabilität:

Nach einer Lagerzeit von 12 Monaten zeigt das Pramipexol-TTS mit einem Matrixkleber aus Durotak[®] 387-2287 keine Verfärbung oder Bildung von Kristallen.

Beispiel 2:**Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein Pramipexol-TTS**

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew.%
Pramipexol	3
Copherol [®] F1300	7,5
Durotak [®] 87-4287	89,5

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Pramipexol, Isopropanol und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und homogenisiert (Wirkstofflösung). In einem anderen geeigneten Rührgefäß werden Durotak[®] und Copherol[®] eingewogen, mit der Wirkstofflösung

versetzt und homogenisiert. Die weitere Verarbeitung erfolgt analog Beispiel 1.

Bestimmung der Permeation von Pramipexol in vitro durch
Mäusehaut

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid,
60 ml pro Zelle
Permeationstemp.: $32\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug mittels HPLC bestimmt.

Zeit [h]	Permeation [mg/cm ²]
24	0,24

Stabilität:

Nach einer Lagerzeit von 4 Monaten zeigt das Pramipexol-TTS mit einem Matrixkleber aus Durotak[®] 87-4287 keine Verfärbung oder Bildung von Kristallen.

Beispiel 3:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix
für ein Pramipexol-TTS

Inhaltsstoffe	Gehalt in Gew. %
Pramipexol	3
Aerosil® 200	2
Copherol® F1300	7,5
Durotak® 387- 2287	87,5

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Pramipexol, Isopropanol und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und homogenisiert (Wirkstofflösung). In einem anderen geeigneten Rührgefäß werden Durotak®, Aerosil® und Copherol® eingewogen, mit der Wirkstofflösung versetzt und homogenisiert. Die weitere Verarbeitung erfolgt analog Beispiel 1.

Bestimmung der Permeation von Pramipexol in vitro durch
Mäusehaut

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: modifizierte Durchflußzelle
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumazid,
60 ml pro Zelle
Permeationstemp.: $32\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug
mittels HPLC bestimmt.

Zeit	Permeation
[h]	[mg/cm ²]
24	0,19

Stabilität:

Nach einer Lagerzeit von 5 Monaten zeigt das Pramipexol-TTS mit
einem Matrixkleber aus Durotak[®] 387-2287 mit Aerosil[®] keine
Verfärbung oder Bildung von Kristallen.

Patentansprüche:

(i) Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung eines oder mehrerer Wirkstoffe aus der folgenden Gruppe: Pramipexol, Ropinirol, pharmazeutisch unbedenkliches Pramipexol-Salz, pharmazeutisch unbedenkliches Ropinirol-Salz, pharmazeutisch unbedenkliches Pramipexol-Derivat und pharmazeutisch unbedenkliches Ropinirol-Derivat; wobei das System umfaßt:

- (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht,
- (ii) eine selbstklebende wirkstoffhaltige Matrixschicht oder mehrere wirkstoffhaltige Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, und
- (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

2. System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein oder mehrere Salze von Pramipexol und/oder Ropinirol, die durch eine Reaktion von Pramipexol, Ropinirol, einem Pramipexol-Derivat oder Ropinirol-Derivat mit einer Säure aus folgender Gruppe erhältlich sind: anorganische Säuren, insbesondere Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure; organische Carbonsäuren, vorzugsweise Carbonsäuren, insbesondere Essigsäure, Propionsäure, Hydroxyessigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure und Pamoatsäure.

3. System nach Anspruch 1 und/oder 2, gekennzeichnet durch ein oder mehrere Solvate, die durch eine Reaktion von Pramipexol, Ropinirol, einem Pramipexol-Salz, einem Ropinirol-Salz, einem Pramipexol-Derivat oder einem Ropinirol-Derivat mit einem Solvatbildner erhältlich sind, beispielsweise Wasser oder Alkohol, insbesondere Ethylalkohol.

4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Salz einer anorganischen oder organischen Säure als Wirkstoff, gegebenenfalls als Solvat, wobei das System, insbesondere die Matrixschicht(en), keine Base zur Neutralisation der Säure umfaßt.

5. System nach mindestens einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet daß die selbstklebende(n) Matrixschicht(en) auf einem Polyacrylat, Polyisobutylen, Styrol/Isopren-Coblockpolymer oder Silikonkleber basiert.

6. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine oder mehrere selbstklebende Matrixschichten als alleinige Matrixschichten.

7. System nach Anspruch 5 und/oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymermaterial der Matrixschicht(en) frei von Weichmachern und/oder oberflächenaktiven Substanzen der Emulsionspolymerisation ist.

8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das System kein Hydrogel umfaßt.

9. System nach mindestens einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht(en) einen oder mehrere Permeationsförderer und/oder Lösungsvermittler enthält.

10. System nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch natürliches Vitamin E (Copherol[®] F1300) als Permeationsförderer und/oder Lösungsvermittler.