



21 Aktenzeichen: 100 12 908.0  
22 Anmeldetag: 16. 3. 2000  
43 Offenlegungstag: 4. 10. 2001

71 Anmelder:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626  
Andernach, DE

74 Vertreter:  
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
50389 Wesseling

72 Erfinder:  
Müller, Walter, Dr., 56564 Neuwied, DE

56 Entgegenhaltungen:

DE	198 34 505 A1
DE	198 14 084 A1
DE	197 28 517 A1
DE	43 39 400 A1
US	59 28 666 A
WO	95 18 603 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Stabilisierte übersättigte transdermale therapeutische Matrixsysteme

57 Ein transdermales therapeutisches System vom Matrix-Typ, mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer ablösbaren Schutzschicht und einer wirkstoffhaltigen Matrix auf der Basis von hydrophoben Polymeren, wobei der Wirkstoff einen Schmelzpunkt oberhalb der Raumtemperatur hat und zumindest während eines Teils der Anwendungsdauer des TTs in einer die Sättigungslöslichkeit überschreitenden Konzentration vorliegt, ist dadurch gekennzeichnet, daß den hydrophoben Basispolymeren der Wirkstoffmatrix ein Polyacrylatpolymer beige-mischt ist, oder/und daß die die hydrophoben Polymere enthaltene Matrixschicht mit einer selbstklebenden Hautkontaktschicht auf der Basis von Polyacrylaten versehen ist.

**[0001]** Die Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS) vom Matrix-Typ mit einer wirkstoffhaltigen Matrix auf der Basis von hydrophoben Polymeren. Insbesondere betrifft die Erfindung TTS der genannten Art, die zumindest vorübergehend mit Wirkstoff übersättigt sind, und bei denen Maßnahmen zur Verhinderung der Rekristallisation eines bei Raumtemperatur festen Wirkstoffes getroffen sind. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen der genannten Art.

**[0002]** Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind relativ neue Arzneiformen, die sich aber mittlerweile in verschiedenen Einsatzgebieten durchaus etabliert haben. Ihre allgemeinen Vorteile liegen in der Vermeidung des sogenannten "First-Pass"-Effektes und in der Aufrechterhaltung von therapeutisch sinnvollen Plasmaspiegeln über eine Zeitspanne von bis zu 7 Tagen. Jedoch sind die Einsatzmöglichkeiten von transdermalen Systemen oft dadurch eingeschränkt, daß sie sich vorwiegend für die Verabreichung sehr potenter und bereits in geringer Dosis wirksamer Arzneistoffe eignen. Dies ist durch die Barriereigenschaften des Stratum Corneum der Haut bedingt, wodurch die Aufnahme von Arzneistoffen über die Haut eingeschränkt oder verhindert wird.

**[0003]** Es wurden deshalb erhebliche Anstrengungen unternommen, um dieses Hindernis zumindest teilweise zu umgehen. Dies kann beispielsweise durch den Einsatz von Permeations-Enhancern (auch Penetrations-Enhancer genannt) erreicht werden, welche die Barriere Wirkung der Haut abschwächen. Ferner kann ein ausreichender Wirkstofffluß durch die Haut auch durch einen aktiven Transport des Wirkstoffes mittels elektrischem Strom erzielt werden. Eine weitere Maßnahme, durch welche die Aufnahme von Wirkstoffen über die Haut gefördert werden kann, besteht darin, daß eine möglichst hohe thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes in dem transdermalen therapeutischen System angestrebt wird.

**[0004]** Permeationsenhancer sind Substanzen, die das Stratum Corneum in der Weise beeinflussen, daß der Diffusionswiderstand reduziert und so die transdermal verabreichbare Wirkstoffmenge erhöht wird. Als Permeationsenhancer eignet sich eine Vielzahl von Substanzen, beispielsweise Fettsäuren, Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Partialglyceride und Propylenglykol.

**[0005]** Transdermale Systeme, welche einen aktiven Wirkstofftransport ermöglichen, sind als sogenannte Elektrophorese- oder Iontophorese-Systeme bekannt. Derartige Systeme wurden bislang vor allem zur transdermalen Applikation von überwiegend topisch wirksamen Arzneistoffen eingesetzt. Allerdings gibt es neuere Anstrengungen, welche sich darauf konzentrieren, derartige Systeme für den praktischen Gebrauch in ihrer Größe zu minimieren, so daß sie auch für die Applikation systemisch wirksamer Arzneistoffe verwendbar sind.

**[0006]** Mit Ausnahme der geschilderten Elektrophorese- oder Iontophorese-Systeme beruht die Wirkstoffabgabe aus transdermalen therapeutischen Systemen grundsätzlich auf dem Prinzip der passiven Diffusion des Wirkstoffes aus dem Pflaster in und durch das Stratum Corneum der Haut, mit nachfolgender systemischer Resorption des Wirkstoffes.

**[0007]** Die dritte eingangs erwähnte Möglichkeit zur Verbesserung der Wirkstoffaufnahme über die Haut besteht darin, die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes in dem transdermalen therapeutischen System möglichst hoch zu gestalten. Auf diese Weise kann der Wirkstoffflux erhöht werden. Eine sehr hohe thermodynamische Aktivität wird

erzielt, wenn die Wirkstoffkonzentration des gelösten Wirkstoffes in den wirkstoffhaltigen Komponenten des TTS der Sättigungskonzentration des jeweiligen Wirkstoffes entspricht. Derartige TTS weisen zudem eine gute Lagerstabilität auf.

**[0008]** Eine weitere Steigerung der thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffes läßt sich dadurch bewirken, daß die Konzentration des Wirkstoffes über seine Sättigungskonzentration hinaus erhöht wird. Allerdings ist der Vorteil der höheren thermodynamischen Aktivität verbunden mit dem Nachteil einer physikalischen Instabilität solcher TTS, d. h. die Lagerstabilität solcher übersättigter Systeme ist vermindert.

**[0009]** Der nachteilige Einfluß auf die Lagerstabilität ist darauf zurückzuführen, daß Wirkstoffe, die bei Raumtemperatur in festem Zustand vorliegen, in solchen übersättigten TTS die Tendenz haben, zu rekristallisieren. Auf Grund des Kristallwachstums bzw. der Bildung von Kristallen sinkt die Konzentration an gelöstem Wirkstoff, was zur Folge hat, daß die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes reduziert wird und die Abgaberate des Wirkstoffes sinkt. Aus diesem Grund ist es auch nicht möglich, übersättigte TTS mit teilweise ungelöstem Wirkstoff herzustellen, da in solchen Fällen infolge von Kristallwachstum die Konzentration des gelösten Wirkstoffes schon nach kurzer Zeit der Sättigungskonzentration entspricht.

**[0010]** Jedoch gibt es spezielle TTS-Formulierungen, bei denen der Zustand der Übersättigung erst nach Applikation des TTS auf die Haut eintritt, so daß die Lagerstabilität vor der Applikation nicht beeinträchtigt wird. Solche Systeme erreichen den Zustand der Übersättigung dadurch, daß ein in dem Pflaster enthaltener Lösungsvermittler ebenfalls aus dem System an die Haut abgegeben wird, bzw. dadurch, daß die Aufnahme von Feuchtigkeit aus der Haut die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffes im TTS vermindert. Der Vorteil solcher Systeme ist ihre Lagerstabilität bezüglich Rekristallisation. Allerdings muß auch in diesen Fällen verhindert werden, daß der Wirkstoff während der Anwendungsdauer des TTS schnell in größerem Ausmaß rekristallisiert. Dies würde dazu führen, daß während der beabsichtigten Anwendungsdauer keine ausreichende Wirkstoffabgabe erreicht werden kann.

**[0011]** Am einfachsten können solche während der Applikationszeit in einen übersättigten Zustand gelangenden TTS auf der Basis von Polysiloxanen hergestellt werden. Polysiloxane haben für die meisten Wirkstoffe eine nur geringe Löslichkeit. Um die Polysiloxan-Matrices derartiger TTS mit ausreichenden Mengen an gelöstem Wirkstoff beladen zu können, müssen den Polysiloxanen Lösemittel zugefügt werden. Dabei werden bevorzugt Lösemittel verwendet, die mit den Polysiloxanen nur begrenzt mischbar sind und in der Matrix in dispergierter Form als Tröpfchen vorliegen. Auf diese Weise kann eine Beeinträchtigung der physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffmatrix weitgehend vermieden werden. Die erwähnten dispergierten Lösemittel-Tröpfchen enthalten zugleich den überwiegenden Anteil des pharmazeutischen Wirkstoffes, weshalb sie als Mikroservoir für Wirkstoff aufgefaßt werden können.

**[0012]** Geeignete und physiologisch unbedenkliche Lösemittel sind z. B. Propylenglykol, 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol und Diethylenglykolmonoethylether. Diese Lösemittel werden ebenfalls durch die Haut resorbiert, wodurch sich der Lösemittelgehalt in der wirkstoffhaltigen TTS-Matrix verringert. Gleichzeitig konzentriert sich das von der Haut abgegebene Wasser in den Lösemitteltröpfchen, da die Polysiloxane aufgrund ihrer extrem hydrophoben Eigenschaften nur sehr begrenzt Wasser aufnehmen können. Beide Mechanismen führen zu einer

Übersättigung des Systems (TTS) mit Wirkstoff, verbunden mit einem erhöhten Wirkstoffflux durch die Haut. Zu beachten ist allerdings, daß dieser übersättigte Zustand über einen längeren Abschnitt der Applikationsdauer stabilisiert werden muß.

[0013] Die Stabilisierung des übersättigten Zustandes während des Applikationszeitraumas ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da überraschenderweise gefunden wurde, daß bei wirkstoffübersättigten TTS mit hydrophoben Matrixformulierungen eine Rekristallisation des Wirkstoffs nicht nur in der Matrix selbst auftreten kann, sondern auch in einem dünnen Feuchtigkeitsfilm, der sich während der Applikationsdauer zwischen der wirkstoffabgebenden Seite des TTS und der darunterliegenden Hautfläche ausbilden kann.

[0014] Da der Wirkstoff nicht so schnell von der Haut aufgenommen wird, wie er aus dem TTS freigesetzt wird, ist auch dieser Feuchtigkeitsfilm mit Wirkstoff übersättigt. Folglich kann der Wirkstoff im Bereich dieses Feuchtigkeitsfilmes während des Applikationszeitraums zumindest teilweise rekristallisieren, wodurch der übersättigte Zustand aufgehoben und die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs herabgesetzt wird. Dies bedeutet, daß die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs in dem direkt über der Haut befindlichen Feuchtigkeitsfilm gegenüber den in der Matrix herrschenden Verhältnissen erniedrigt ist.

[0015] Dadurch wird die Wirkstoffaufnahme aus dem TTS durch die Haut reduziert, und die theoretischen Vorteile einer wirkstoffübersättigten Matrix gehen dabei verloren. In den polymeren Matrixschichten selbst ist die Rekristallisationstendenz, bedingt durch den verringerten Diffusionskoeffizienten und die generelle hemmende Wirkung von Polymeren auf die Bildung von Kristallkeimen, vergleichsweise schwach ausgeprägt.

[0016] Der vorliegenden Erfindung lag deshalb das Problem zugrunde, TTS vom Matrix-Typ, welche auf hydrophoben Polymeren als Matrixformulierungen basieren und zumindest während eines Teil des Anwendungszeitraums im übersättigten Zustand vorliegen, den übersättigten Zustand in der Weise zu stabilisieren, daß dieser auch während eines längeren Abschnitts der Applikationsdauer aufrechterhalten wird. Insbesondere bestand das Problem darin, zu verhindern, daß der Wirkstoff nach der Freisetzung aus dem TTS und vor seiner Aufnahme durch die Haut einer Rekristallisation unterliegt.

[0017] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei wirkstoffübersättigten, auf hydrophoben Polymeren basierenden Matrix-TTS mit den im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Merkmalen eine Stabilisierung des übersättigten Zustandes während der Anwendungsdauer dadurch erreicht wird, daß dem/den hydrophoben Basispolymer(en) der Wirkstoffmatrix ein Polyacrylatpolymer beigemischt ist, oder/und dadurch, daß die die hydrophoben Polymere enthaltende Matrixschicht mit einer selbstklebenden Hautkontaktschicht auf der Basis von Polyacrylaten versehen wird.

[0018] Durch die in Anspruch 1 vorgeschlagenen Maßnahmen wird die Bildung des erwähnten Feuchtigkeitsfilms verhindert oder unterdrückt und die Gefahr einer im Bereich zwischen der wirkstoffabgebenden Seite des TTS und der Haut auftretenden Wirkstoffrekristallisation reduziert oder beseitigt. Auf diese Weise bleibt die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs in einem solchen TTS über längere Zeit auf einem hohen Niveau (weshalb diese TTS als "stabilisiert" bezeichnet werden).

[0019] Dies hat wiederum zur Folge, daß das TTS den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum hinweg in therapeutischen Dosen abgeben kann, und daß auf diese Weise die Applikationszeit des TTS während der aus-

reichende Abgaberaten erzielt werden müssen, verlängert wird. Insbesondere läßt sich durch die mit der Erfindung vorgeschlagenen stabilisierten TTS erreichen, daß die Wirkstoffabgabe während der Applikationszeit weitgehend konstant gehalten wird. Dies wurde durch Permeationsstudien mit den Beispielen 1 bis 3 nachgewiesen; die Ergebnisse sind in den Fig. 1 bis 3 dargestellt.

[0020] Hieraus resultieren weitere Vorteile, wie z. B. verbesserte bzw. vereinfachte Anwendung infolge der verlängerten Applikationsdauer, höhere Therapiesicherheit durch Stabilisierung des Abgabeverhaltens, sowie effizientere Wirkstoffausnutzung. Durch die Verbesserung der Wirkstoffabgabe wird durch die Erfindung ferner die Möglichkeit geschaffen, das Anwendungsspektrum von transdermalen Systemen, welche auf passiver Diffusion beruhen, zu erweitern. Des weiteren ermöglicht die Erfindung die Herstellung von transdermalen Systemen, die aufgrund der damit erzielbaren hohen Wirkstoff-Abgaberaten eine geringere Fläche aufweisen können, welches wiederum vorteilhaft bei der Herstellung und Anwendung ist.

[0021] Die vorliegende Erfindung ist anwendbar auf TTS vom Matrix-Typ (Matrix-TTS), deren wirkstoffhaltige Matrix auf der Basis von hydrophoben Polymeren hergestellt ist. Die durch zusätzliche Verwendung von Polyacrylaten erzielte stabilisierende Wirkung kommt grundsätzlich bei allen wirkstoffübersättigten hydrophoben Matrices zum Tragen.

[0022] Insbesondere ist die Erfindung bei solchen TTS von Vorteil, welche erst nach der Applikation auf die Haut durch Aufnahme von Feuchtigkeit oder durch Abgabe von Lösemitteln in einen in Bezug auf den Wirkstoff übersättigten Zustand gelangen.

[0023] Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS weist neben der genannten wirkstoffhaltigen Matrix eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht und eine ablösbare, vor der Applikation zu entfernende Schutzschicht auf.

[0024] Im einfachsten Fall ist die Wirkstoffmatrix der erfindungsgemäßen Systeme einschichtig aufgebaut und selbstklebend. Die Erfindung betrifft aber auch komplizierter aufgebaute TTS, welche über mehrschichtige Wirkstoffmatrices verfügen, wobei in diesem Fall nicht alle Schichten dieser Matrix klebend sein müssen. Ferner können die erfindungsgemäßen Systeme in besonderen Fällen auch eine spezielle Steuermembran enthalten, die aufgrund ihrer Dicke und/oder Zusammensetzung die Wirkstoffabgabe nach oben begrenzt.

[0025] Als hydrophobe Polymere, welche die Basispolymere für die Wirkstoffmatrix darstellen, werden bei den erfindungsgemäßen TTS vorzugsweise Polysiloxane, bevorzugt selbstklebende Polysiloxane, oder Polyisobutylen, Polyisopren oder ein Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer, oder Mischungen solcher hydrophober Polymere verwendet. Unter den Polysiloxanen sind aminresistente Polysiloxane besonders bevorzugt.

[0026] Erfindungsgemäß enthalten die stabilisierten TTS ein Polyacrylat, welches der hydrophoben Matrixschicht beigemischt ist, und/oder eine zusätzliche Hautkontaktschicht, welche auf die hydrophobe Matrixschicht aufgelagert ist und auf der Basis von Polyacrylatklebern hergestellt ist.

[0027] Bei den verwendeten Polyacrylaten handelt es sich Polymere, die – in Abhängigkeit von den eingesetzten Monomeren – mehr oder weniger hydrophile Eigenschaften aufweisen. Der Anteil des der hydrophoben Matrix beigemischten Polyacrylatpolymers beträgt liegt vorzugsweise bei höchstens 40 Gew.-%, bezogen die gesamte Matrix. Ein noch höherer Polyacrylat-Anteil hätte zur Folge, daß die Eigenschaften der Wirkstoffmatrix zu stark vom Polyacrylat

bestimmt werden. Damit die erfindungsgemäße Wirkung, nämlich die Verringerung der Tendenz zur Ausbildung eines Feuchtigkeitsfilms und damit auch der Neigung zur Rekristallisation, in mindestens ausreichender Weise erzielt wird, sollte der Anteil des Polyacrylates mindestens ca. 10 Gew.-% betragen, besser noch mindestens ca. 15 Gew.-%, bezogen auf die Matrixschicht. Das beigemischte Polyacrylat kann auch ein selbstklebendes Polyacrylat sein; wenn das Polyacrylat einer selbstklebenden Matrixschicht beigemischt wird, braucht es selbst nicht selbstklebend zu sein.

**[0028]** Grundsätzlich ist es ausreichend, wenn zumindest der hautnahen Matrixschicht, d. h. der mit der Haut in Kontakt stehenden Matrixschicht (Hautkontaktschicht), ein hydrophiles Polyacrylatpolymer beigemischt ist. Dies trifft insbesondere auf TTS mit mehrschichtigen Wirkstoffmatrixen zu. Der Anteil des Polyacrylates sollte mindestens ca. 10 Gew.-% betragen, besser noch mindestens ca. 15 Gew.-%, bezogen auf die Hautkontaktschicht, jedoch höchstens 40 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Matrix.

**[0029]** Neben Polyacrylaten können auch Mischungen von Polyacrylaten mit anderen hydrophilen Polymeren verwendet werden, welche erfindungsgemäß dem/den hydrophoben Basispolymeren der Matrix beigemischt werden, oder zur Herstellung einer zusätzlichen Hautkontaktschicht verwendet werden. Als weitere hydrophile Polymere können z. B. Polyvinylpyrrolidon und Copolymere des Vinylpyrrolidons mit Vinylacetat eingesetzt werden.

**[0030]** Auch wenn, wie vorstehend beschrieben, Mischungen von Polyacrylat(en) mit anderen hydrophilen Polymeren zum Einsatz kommen, sollte der Gesamtanteil der der hydrophoben Matrix beigemischten hydrophilen Polymere einen Wert von 40 Gew.-% nicht überschreiten, bezogen auf die gesamte Matrix.

**[0031]** Das erfindungsgemäß verwendete Polyacrylat selbst kann ein Copolymeres aus allen dafür geeigneten Acryl- und Methacrylderivaten und Vinylverbindungen sein. Beispielfhaft werden folgende Monomere genannt: Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylsäureethylester, Acrylsäurebutylester, Acrylsäureoctylester, 2-Ethyl-hexylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat und Vinylacetat.

**[0032]** Falls die die hydrophoben Polymere enthaltende Matrixschicht mit einer selbstklebenden Hautkontaktschicht auf der Basis von Polyacrylaten versehen wird, sollte die Dicke dieser Schicht oder dieses Films deutlich geringer sein als die Dicke der hydrophoben Matrixschicht(en). Insbesondere sollte die Dicke der genannten Schicht einen Wert nicht überschreiten, der 50% der Dicke der hydrophoben Matrixschicht(en) entspricht, da sonst die Eigenschaften der zusätzlichen hydrophilen Hautkontaktschicht – die auch wirkstoffhaltig ist – die Eigenschaften des Systems dominieren würde.

**[0033]** Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die selbstklebende, hydrophile Hautkontaktschicht eine Mischung aus einem selbstklebenden Polyacrylat und einem hydrophilen Polymer, vorzugsweise einem filmbildenden Polymer, darstellt. Als filmbildendes hydrophiles Polymer kann beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder ein Copolymeres von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat verwendet werden.

**[0034]** Die Herstellung von erfindungsgemäßen stabilisierten TTS kann in der Weise erfolgen, daß zunächst eine Lösung hergestellt wird, welche die hydrophoben Basispolymere und die beigemischten Acrylatpolymere, sowie ggf. Hilfsstoffe, in einem geeigneten Lösemittel enthält. Zu dieser Matrixpolymerlösung wird der Wirkstoff hinzugegeben und gelöst. Falls erforderlich, kann der Wirkstoff auch in gelöster Form zugesetzt werden, eventuell unter Verwendung speziell für diesen Wirkstoff geeigneter Lösemittel. Die er-

haltene wirkstoffhaltige Matrixpolymermasse wird sodann auf eine geeignete Folie beschichtet und einer Trocknung oder Wärmebehandlung unterzogen, um die Lösemittel der Polymere zu entfernen. Die getrocknete Matrixschicht wird durch eine geeignete weitere Folie abgedeckt, und anschließend werden aus diesem Laminat die einzelnen TTS ausgestanzt.

**[0035]** Der Vorteil des beschriebenen Verfahrens besteht darin, daß kein zusätzlicher Beschichtungsvorgang benötigt wird, um das TTS mit stabilisierenden Eigenschaften auszustatten.

**[0036]** Bei der Herstellung von erfindungsgemäßen stabilisierten TTS, welche durch eine selbstklebende hydrophile Hautkontaktschicht auf der Basis von Polyacrylaten gekennzeichnet sind, werden die hydrophobe, wirkstoffhaltige Matrixschicht und die hydrophile Hautkontaktschicht in getrennten Beschichtungsvorgängen hergestellt. Anschließend werden die einzelnen Schichten aufeinanderlaminiert, wodurch das vollständige System erhalten wird.

**[0037]** Die Hautkontaktschicht kann dabei schon während der Herstellung mit Wirkstoff beladen werden, oder sie kann wirkstofffrei hergestellt werden. Im letztgenannten Fall gelangt der Wirkstoff nach Herstellung des Laminats durch Diffusion aus der hydrophoben Matrixschicht in die Hautkontaktschicht.

**[0038]** Die Erfindung wird nachfolgend an Hand von Beispielen erläutert.

#### Beispiel 1

##### TTS mit Estradiol

##### Beispiel 1a

TTS ohne hydrophile Hautkontaktschicht (Vergleichsbeispiel 1)

**[0039]** 1,0 g Estradiol-hemihydrat wurden in 22,75 g 1,3-Butandiol gelöst und die Lösung durch Zugabe von 0,7 g Hydrozrypropylcellulose verdickt. Zu der Lösung werden nun 60 g einer Lösung eines aminresistenten Polysiloxanklebers (BIO-PSA 4301; Dow-Corning; Feststoffgehalt: 70 Gew.-%) gegeben und die Wirkstofflösung in der Lösung des Klebers durch Rühren dispergiert.

**[0040]** Anschließend wird die Masse mit einem Erichson-Rakel auf eine abhäsv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022; 3M) in einer Dicke von 200 µm beschichtet und bei 40°C 20 min getrocknet. Es resultiert ein Matrixfilm mit einem Beschichtungsgewicht von 120 g/m<sup>2</sup>. Der getrocknete Matrixfilm wird mit der Rückschicht des TTS (Scotchpak 1220; 3M) abgedeckt.

##### Beispiel 1b

TTS mit hydrophiler Hautkontaktschicht

**[0041]** 1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 20,0 g 1,3-Butandiol gelöst und anschließend 20,0 g einer Kollidon 90F-Lösung (Kollidon 90F ist ein Polyvinylpyrrolidon; BASF) mit einem Feststoffgehalt von 25 Gew.-% unter Rühren zugegeben. Danach werden 145 g einer Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287; National Starch & Chemical; Feststoffgehalt: 51 Gew.-%) zugegeben und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Die Masse wird mit einem Erichson-Rakel in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022; 3M) beschichtet und bei 40°C 15 min getrocknet.

**[0042]** Der getrocknete Film hat ein Beschichtungsge-

wicht von 16 g/m<sup>2</sup>.

[0043] Von der unter 1a hergestellten hydrophoben Matrixschicht wird nun die abhäsiv ausgerüstete Folie entfernt und die Matrixschicht auf die Hautkontaktschicht auflaminiert. Aus diesem Gesamtlaminat werden nun die fertigen TTS ausgestanzt.

[0044] Die Ergebnisse einer vergleichenden Permeationsstudie zwischen Muster ohne Hautkontaktschicht (1a) und Muster mit hydrophiler Hautkontaktschicht (1b) sind in Fig. 1 dargestellt.

#### Beispiel 2

#### Transdermales System (TTS) mit Estradiol

#### Beispiel 2a

#### TTS ohne hydrophile Hautkontaktschicht (Vergleichsbeispiel 2)

[0045] 5,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 38,5 g Dipropylenglykol gelöst. Zu dieser Lösung werden 124 g einer Lösung eines Polysiloxanklebers (BIO-PSA 4301; Dow-Corning; Feststoffgehalt: 70 Gew.-%) gegeben und die Wirkstofflösung in der Kleberlösung unter Rühren dispergiert.

[0046] Danach wird die Masse mittels eines Erichson-Rakels auf eine geeignete abhäsive Folie (Scotchpak 1022; 3M) beschichtet und das Lösemittel des Klebers durch 20minütiges Trocknen bei 45°C entfernt. Der getrocknete Film mit einem Beschichtungsgewicht von 80 g/m<sup>2</sup> wird dann mit einer geeigneten Folie (z. B. Scotchpak 1220; 3M) abgedeckt.

#### Beispiel 2b

#### TTS mit hydrophiler Hautkontaktschicht

[0047] 1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Dipropylenglykol gelöst und anschließend 20,0 g einer Kollidon 90F-Lösung (Kollidon 90F ist ein Polyvinylpyrrolidon) mit einem Feststoffgehalt von 25 Gew.-% unter Rühren zugegeben. Danach werden 164 g einer Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287; National Starch & Chemical; Feststoffgehalt: 51 Gew.-%) zugegeben und die Mischung durch Rühren homogenisiert. Die Masse wird mit einem Erichson-Rakel in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022; 3M) beschichtet und bei 40°C 15 min getrocknet. Der getrocknete Film hat ein Beschichtungsgewicht von 15 g/m<sup>2</sup>.

[0048] Von der unter 2a hergestellten hydrophoben Matrixschicht wird die abhäsiv ausgerüstete Schutzfolie entfernt und die Matrixschicht auf die Hautkontaktschicht auflaminiert. Aus diesem Gesamtlaminat werden nun die fertigen TTS ausgestanzt.

[0049] Die Ergebnisse einer vergleichenden Permeationsstudie zwischen Mustern ohne Hautkontaktschicht (2a) und Muster mit hydrophiler Hautkontaktschicht (2b) sind in Fig. 2 dargestellt.

#### Beispiel 3

#### Monolithisches transdermales System (TTS) auf Basis von Silikonklebern mit hydrophilen Zusätzen

[0050] 1,2 g Estradiol-hemihydrat werden in 9 g Dipropylenglykol gelöst und die Lösung durch Zugabe von 0,26 g Hydroxypropylcellulose (Klucel NF) angedickt. Zu dieser

Lösung werden 88,0 g Silikonkleber (BIO-PSA 4301; Dow-Corning; Feststoffgehalt: 70 Gew.-%), 10,0 g eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287; Feststoffgehalt 51 Gew.-%; National Starch) und 1,2 g einer Lösung von Kollidon 90F in Ethanol (Feststoffgehalt 25 Gew.-%) gegeben und die Masse unter Rühren gemischt.

[0051] Die Masse wird mit einem Erichson-Rakel in einer Dicke von 250 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022; 3M) beschichtet und bei 40°C 15 min getrocknet. Der getrocknete Film mit einem Beschichtungsgewicht von 115 g/m<sup>2</sup> wird dann mit einer geeigneten Folie (z. B. Scotchpak 1220; 3M) abgedeckt und aus dem Gesamtlaminat die fertigen Pflaster gestanzt.

[0052] Als Vergleichsbeispiel dient Beispiel 2a. Die Ergebnisse einer vergleichenden Permeationsstudie zwischen Mustern ohne hydrophile Zusätze (2a) und Muster mit hydrophilen Zusätzen (3) sind in Fig. 3 dargestellt.

#### Permeationsstudien mit den gemäß Beispiel 1 bis 3 gefertigten Systemen

[0053] Die Ergebnisse der Vergleichsmessungen sind in Fig. 1 bis 3 dargestellt. Sie wurden durchgeführt unter Verwendung von Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis. Jeder Punkt ist das Mittel aus 3 unabhängigen Messungen.

[0054] Der zeitliche Verlauf der Hautpermeation in den Fig. 1 bis 3 läßt deutlich erkennen, daß bei den erfindungsgemäßen TTS über einen Zeitraum von mindestens 72 h eine gleichbleibende Abgaberate und somit eine Stabilisierung erzielt wird, während bei den Vergleichsbeispielen bereits nach 32 h eine deutliche Abflachung des Permeationsprofils zu erkennen ist.

#### Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System vom Matrix-Typ, mit einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einer ablösbaren Schutzschicht und einer wirkstoffhaltigen Matrix auf der Basis von hydrophoben Polymeren, wobei der Wirkstoff einen Schmelzpunkt oberhalb der Raumtemperatur hat und zumindest während eines Teils der Anwendungsdauer des TTS in einer die Sättigungslöslichkeit überschreitenden Konzentration vorliegt, **dadurch gekennzeichnet**, daß den hydrophoben Basispolymeren der Wirkstoffmatrix ein Polyacrylatpolymer beigemischt ist, oder/und daß die die hydrophoben Polymere enthaltende Matrixschicht mit einer selbstklebenden Hautkontaktschicht auf der Basis von Polyacrylaten versehen ist.
2. Transdermales therapeutisches System vom Matrix-Typ nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffmatrix als hydrophobe Basispolymere Polysiloxane, bevorzugt selbstklebende Polysiloxane, oder Polyisobutylen, Polyisopren oder ein Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer, oder Mischungen solcher hydrophober Polymere aufweist, wobei aminresistente Polysiloxane besonders bevorzugt sind.
3. Transdermales therapeutisches System vom Matrix-Typ nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest die mit der Haut in Kontakt kommende Matrixschicht einen Anteil eines Polyacrylatpolymers aufweist, wobei dieser Anteil vorzugsweise mindestens 10 Gew.-%, stärker bevorzugt 15 Gew.-%, bezogen auf die Hautkontaktschicht, jedoch höchstens 40 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Matrix, beträgt.
4. Transdermales therapeutisches System vom Matrix-Typ nach einem der vorangehenden Ansprüche, da-

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.