

(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
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/26637 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70, 31/60, 47/44 (DE). KINDEL, Heinrich [DE/DE]; Fliederweg 5, 56581 Ehlscheid (DE). HOFFMANN, Gerd [DE/DE]; Flurstrasse 17, 56566 Neuwied (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09617
- (22) Internationales Anmeldedatum: 30. September 2000 (30.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 49 202.6 13. Oktober 1999 (13.10.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANKE, Hanshermann [DE/DE]; Grüner Weg 5 D, 22851 Norderstedt
- (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

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: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR ADMINISTERING ACETYLSALICYLIC ACID AND/OR SALICYLIC ACID

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ABGABE VON ACETYLSALICYLSÄURE UND/ODER SALICYLSÄURE

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal, therapeutic system in the form of a plaster which contains acetylsalicylic acid and/or salicylic acid. Said system has a backing layer, an active ingredient reservoir attached thereto, a membrane which controls the administration of the active ingredient in the absence of other control mechanisms, an adhesive device for fixing the system onto the skin and a protective layer which can be detached before application. The system is characterised in that it contains at least one component from the group of pyrrol derivatives and at least one component from the group of terpenes.

(57) Zusammenfassung: Ein Acetylsalicylsäure und/oder Salicylsäure enthaltendes transdermales therapeutisches System in Pflasterform, mit einer Rückschicht, einem damit verbundenen Wirkstoffreservoir, einer bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen die Wirkstoffabgabe steuernden Membran, einer Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und einer vor der Applikation ablösbaren Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate und mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Terpene enthält.



WO 01/26637 A2

Transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Acetylsalicylsäure und/oder Salicylsäure

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, welches die Abgabe von Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure, oder beider Wirkstoffe zusammen, an die Haut ermöglicht. Sie betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Systems.

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure findet breite Anwendung als Schmerzmittel, fiebersenkendes Mittel, zur Entzündungshemmung und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Acetylsalicylsäure greift in den Prostaglandin-Stoffwechsel ein und unterdrückt dadurch die Bildung von Mediatorstoffen, welche beim Schmerz- und Entzündungsgeschehen eine zentrale Rolle spielen. Dies wird durch Hemmung einer Cyclooxygenase bewirkt, eines Enzyms des Prostaglandin-Biosyntheseweges. Deshalb wird der Wirkstoff Acetylsalicylsäure zu der Gruppe der sogenannten COX-2-Inhibitoren gerechnet.

Salicylsäure wirkt ebenfalls entzündungshemmend, daneben wird sie auch aufgrund ihrer antiseptischen und gerinnungshemmenden Eigenschaften verwendet.

Bei der oralen Verabreichung von Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure besteht, insbesondere bei längerandauernder Anwendung, das Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen, beispielsweise in Form von Mikroblutungen. Dieser Nachteil läßt sich vermeiden, indem man eine Darreichungsform wählt, mittels derer der Wirkstoff dem Organismus unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes zugeführt werden kann. Die transdermale Verabreichung erscheint hierfür besonders geeignet. Voraussetzung ist jedoch, daß ein Applikationssystem existiert, welches in der Lage ist, den Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure über einen gewissen Zeitraum mit ausreichend hohen Fluxraten aus einem Reservoir an die Haut abzugeben.

Die Permeationsfähigkeit von Acetylsalicylsäure durch die menschliche Haut, und damit ihre grundsätzliche Eignung als Bestandteil von wirkstoffhaltigen Hautpflastern ist grundsätzlich bekannt (Journal of Pharmaceutical Science 176 (1987), pp. 451-454). Der dabei erzielte Wirkstoff-Flux entspricht aber im Hinblick auf den zeitlichen Eintritt und das Ausmaß der beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen, beispielsweise hinsichtlich einer frühestmöglichen Inaktivierung der thrombozytenständigen Cyclooxygenase, nicht den gestellten Erwartungen.

Es ist im Stand der Technik zwar eine Vielzahl von Substanzen bekannt, welche die Penetration von Wirkstoffen durch die Haut unterstützen können ("Enhancer"). Die theoretischen Grundlagen für diese Enhancer-Wirkung sind größtenteils noch unbekannt; es existieren jedoch Ansätze, diese Wirkung anhand von Modellen zu erklären (Williams A. C. & Barry B. W., "Skin absorption enhancers", Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. (US) 1992, 9/3-4, 305-353)

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine transdermale Darreichungsform für die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Salicylsäure bereitzustellen, welche einen genügend hohen Wirkstoff-Flux in vivo ermöglicht, und welche mittels gängiger Herstellungsverfahren kostengünstig produziert werden kann.

Überraschenderweise wird die Aufgabe gelöst durch ein transdermales therapeutisches System (TTS) in Pflasterform gemäß Anspruch 1. Das erfindungsgemäße TTS ist dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate und mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Terpene enthält. Die gemeinsame Anwesenheit von Bestandteilen aus den beiden Gruppen führt zu einer unerwarteten Steigerung des in vivo-Wirkstofftransports durch die Haut (vgl. Tab. 1 und Fig. 1).

Als Vertreter aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate hat sich 2-Pyrrolidon als besonders wirksam erwiesen. Aber auch andere Pyrrol-Derivate können erfolg-

reich eingesetzt werden, wobei auch zwei oder mehrere Verbindungen aus dieser Gruppe gemeinsam eingesetzt werden können.

Als Vertreter aus der Gruppe der Terpene eignet sich insbesondere Limonen, jedoch können mit Vorteil auch natürliche Terpengemische eingesetzt werden, deren Hauptbestandteil Limonen ist, z. B. Zitronenöl (Oleum citri). Aber auch andere Terpene, einzeln oder in Kombination, können als Bestandteil der erfindungsgemäßen TTS verwendet werden.

Um einen optimalen Wirkstoff-Flux zu erzielen, hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn die Bestandteile aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate in einem Konzentrationsbereich von 0,1-15 %, vorzugsweise von 2 bis 10 %, und die Bestandteile aus der Gruppe der Terpene in einem Konzentrationsbereich von 1-30 %, vorzugsweise von 10-20 % eingesetzt werden, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

Die erfindungsgemäßen TTS weisen vorzugsweise einen schichtartigen Aufbau mit mindestens einer Polymer-Matrixschicht auf. Diese kann zugleich die Funktion des Wirkstoffreservoirs ausüben. Im Einzelfall kann es auch von Vorteil sein, wenn die erfindungsgemäßen TTS zwei oder mehrere Matrixschichten aufweisen. Diese können unterschiedliche Wirkstoffe oder unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen aufweisen. Ferner können sich die einzelnen Matrixschichten auch bezüglich ihres Gehalts an Enhancern oder anderen Zusatzstoffen unterscheiden.

Die Matrixschicht kann zudem auch haftklebend ausgebildet sein, um die Befestigung des Pflasters auf der Haut zu ermöglichen. Falls das wirkstoffhaltige Reservoir selbst nicht oder nicht ausreichend haftklebend ist, kann es mit einer speziellen Haftklebeeinrichtung verbunden werden, die einen dauernden Kontakt des Systems zur Haut sicherstellt. Hierfür kommen grundsätzlich die gleichen Materialien in Frage wie für die Polymermatrix des Wirkstoffreservoirs.

Um eine Steuerung der Freisetzung zu ermöglichen, wenn dies nicht durch andere Mechanismen bewirkt wird, kann das Reservoir mit einer Steuermembran versehen werden, welche die Abgabe des Wirkstoffs an die Haut steuert.

Vorzugsweise sind die Polymer-Matrixschichten der erfindungsgemäßen TTS aus Polymeren aufgebaut, welche aus der Gruppe ausgewählt sind, die Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polymere auf (Meth)Acrylatbasis, Ethylvinylacetat-Copolymere, Polyisobutylene, Polyterpene, Cellulosederivate, Kautschuke, Synthesekautschuke und Heißschmelzkleber umfaßt. Als Polymere auf Acrylatbasis werden Copolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit oder ohne Vernetzer bevorzugt. Als Poly-Methacrylate werden vorrangig Copolymere auf der Basis von Dimethylaminomethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern verwendet. Als Synthesekautschuke werden bevorzugt Blockcopolymere auf der Basis von Styrol und 1,3-Dienen, z. B. lineare Styrol-Isopren-Blockpolymere eingesetzt. Auch Polymergemische können zum Einsatz kommen.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält mindestens eine Matrixschicht Polymerbestandteile, welche aus der Gruppe der substituierten Cellulosen, vorzugsweise der Methyl- oder Ethylcellulosen ausgewählt sind. Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß mindestens eine Matrixschicht Ester des hydrierten Kolophoniums enthält, vorzugsweise dessen Methyl- oder Glycerinester. Durch die Auswahl der Matrix-Polymere und der sonstigen Matrixbestandteile können die mechanischen Eigenschaften der TTS, wie Kohäsion und Klebrigkeit / Tack beeinflusst werden.

Der schichtartige Aufbau der erfindungsgemäßen TTS umfaßt gemäß dem Oberbegriff des Hauptanspruchs außerdem eine undurchlässige Rückschicht sowie eine ablösbare Schutzschicht. Als Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, die sich durch besondere Festigkeit und Diffusionsfestigkeit auszeichnen, darüber hinaus aber nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall

kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher, dem Fachmann bekannter Stoffe. Für die ablösbare Schutzschicht können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch eine geeignete Oberflächenbehandlung wie z. B. Silikonisierung ablösbar gemacht wurden. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten wie Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid oder ähnliche verwendet werden.

Um die Wirkung der erfindungsgemäßen TTS zu verbessern oder um diese an unterschiedliche Anforderungen anzupassen, können noch weitere Hilfs- oder Zusatzstoffe hinzugefügt werden. Dabei kommen vor allem Weichmacher und Permeationsbeschleuniger in Frage. Daneben können auch Klebrigmacher, Stabilisatoren, Füllstoffe und Trägerstoffe zugesetzt werden. Die hierfür in Frage kommenden pharmazeutisch unbedenklichen Zusätze sind dem Fachmann bekannt.

Als Weichmacher werden bevorzugt Verbindungen aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Carbonsäuren und ihren Derivaten, Ether, Ester oder Amine eingesetzt, wobei auch einzelne Weichmacherverbindungen miteinander kombiniert eingesetzt werden können. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht einen Weichmacher-Gehalt 0-30 %, vorzugsweise von 5-20 % vor, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die TTS ein natürliches oder partialsynthetisches Triglycerid oder eine Mischung dieser Triglyceride in einem Konzentrationsbereich von 0-30 %, vorzugsweise im Bereich von 5-20 % enthalten, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

Eine weitere Steigerung der Wirkstoffabgabe wird durch die im Unteranspruch 13 beschriebene Ausführungsvariante ermöglicht, welche vorsieht, daß die TTS Permeationsbeschleuniger aus der Gruppe der Polyoxyethylen-Derivate und nicht-ionogenen Tenside, vorzugsweise der Sorbitanfettsäureester, enthal-

ten. Die Konzentration des oder der Permeationsbeschleuniger liegt in einem Bereich von 0-5 %, vorzugsweise von 1-3 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

Für gewöhnlich liegt der Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure dispergiert oder gelöst in einer oder mehreren Polymermatrixschichten der erfindungsgemäßen TTS in möglichst homogener Verteilung vor. Gemäß einer besonderen Ausführungsform kann der Wirkstoff aber auch in einem beutelförmigen Reservoir vorliegen, welches mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen Matrix gefüllt ist, die den Wirkstoff enthält. Besonders vorteilhaft ist es, wenn das halbfeste oder thixotrope Wirkstoffreservoir einen Gelbildner enthält. Die der Haut abgewandte Beutelnrückseite muß dabei wirkstoffundurchlässig, die der Haut zugewandte Seite wirkstoffdurchlässig sein. Optional kann eine wirkstoffdurchlässige Membran die Steuerung der Wirkstofffreisetzung übernehmen.

Um eine möglichst gute Freisetzungsrates zu ermöglichen, wird vorzugsweise eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration in den wirkstoffhaltigen Schichten angestrebt, wobei allerdings zu beachten ist, daß bei zu hohen Konzentrationen die Stabilität des Systems beeinträchtigt werden kann. Bei den erfindungsgemäßen TTS werden deshalb Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 5-75 %, insbesondere von 15-45 % bevorzugt, bezogen auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Schichten.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Die Steigerung der Freisetzung von Acetylsalicylsäure und/oder Salicylsäure bei den erfindungsgemäßen TTS wird durch die Meßwerte in Tabelle 1 und deren graphische Darstellung in Fig. 1 veranschaulicht. Daraus ist ersichtlich, daß bei TTS, welche erfindungsgemäß eine Kombination aus 2-Pyrrolidon und einem Terpengemisch enthalten, stets eine deutliche Steigerung bei der Humanhautpenetration zu verzeichnen war, und zwar sowohl bei Verwendung nur jeweils eines Wirkstoffs (ASS oder SS), oder beider Wirkstoffe in Kombination.

Die bei der Bestimmung der Humanhautpenetration eingesetzten TTS wurden wie folgt hergestellt:

1) Zunächst wurden 2-Pyrrolidon und ASS in einem Polyacrylatkleber dispergiert. Es entstand eine Suspension, die auf eine 100 µm-PET-Folie (release liner/ Schutzschicht) beschichtet wurde. Nach Trocknung wurde dieses Laminat mit einer HDPE-Folie (intermediate liner) abgedeckt, aufgerollt und vor Feuchtigkeit geschützt gelagert. Dieses getrocknete Laminat wird als Laminatstrich 1 bezeichnet.

2) Oleum citri wurde mit einem Polymethacrylat (Plastoid® B) zu einer homogenen viskosen Lösung verarbeitet und auf eine 19 µm-PET-Folie (backing layer / Rückschicht) beschichtet, woraus Laminatstrich 2 resultiert (feucht).

3) Der Laminatstrich 1 wurde auf den noch feuchten Laminatstrich 2 kaschiert. Das resultierende 2-Schichtlaminat wurde zu einer Breitrolle aufgewickelt. Dieses wurde dann zu Schmalrollen aufgeschnitten, aus welchen wiederum ASS-TTS vereinzelt wurden.

Als Vergleichsbeispiel (Nr. 8271508) diente eine entsprechende Formulierung ohne 2-Pyrrolidon.

Die Bestimmung der Permeationsraten durch Humanhaut erfolgte mit Hilfe von Franz-Diffusionszellen.

Die Ergebnisse der Permeationsversuche sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Dabei beziehen sich die mit "SS", "ASS" bzw. "ASS Sum" bezeichneten Zeilen auf Freisetzungswerte, die mit TTS erhalten wurden, welche entweder Salicylsäure oder Acetylsalicylsäure, oder Acetylsalicylsäure in Kombination mit Salicylsäure enthielten.

Die in den Tabellenspalten enthaltenen Werte geben die pro Flächeneinheit (cm²) freigesetzte Wirkstoffmenge (in µg) wieder.

Figur 1 zeigt eine graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 1.

Probe	Freisetzung von ASS, SS und Summe (ASS + SS)							Zusammensetzung	
	[µg/cm ²]							Bestandteil	%
	0	4h	8h	24h	48h				
5189/1	ASS Sum	0	22	97	405	686	ASS 63/µm	19,05	
	ASS	0	13	50	156	233	Durotak 381-2052 Plastoid B	56,35 8,25	
	SS	0	7	36	190	347	Oleum Citri 2-Pyrrolidon	12,38 3,97	
8271508	ASS Sum	0	2	21	194	430	ASS 63/µm	19,05	
	ASS	0	1	7	52,2	102	Durotak 381-2052 Oleum Citri	60,32 12,38	
	SS	0	1	10	109	252	Plastoid B	8,25	

Tabelle 1

Ansprüche

1. Acetylsalicylsäure und/oder Salicylsäure enthaltendes transdermales therapeutisches System in Pflasterform, mit einer Rückschicht, einem damit verbundenen Wirkstoffreservoir, einer bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen die Wirkstoffabgabe steuernden Membran, einer Haftklebeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und einer vor der Applikation ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate und mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe der Terpene enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Bestandteil aus der Gruppe der Pyrrol-Derivate mindestens 2-Pyrrolidon ausgewählt wird.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Bestandteil aus der Gruppe der Terpene mindestens Limonen ausgewählt wird.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein natürliches Terpengemisch enthält, dessen Hauptbestandteil Limonen ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile aus der Gruppe der Pyrrolderivate in einem Konzentrationsbereich von 0,1-15 %, vorzugsweise von 2 bis 10 %, und die Bestandteile aus der Gruppe der Terpene in einem Konzentrationsbereich von 1-30 %, vorzugsweise von 10-20 %, eingesetzt werden, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.
6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es einen schichtförmigen Aufbau mit mindestens einer Polymer-Matrixschicht besitzt.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Matrixschicht Polymerbestandteile enthält, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polymere auf (Meth)Acrylatbasis, Polyacrylate, Polyisobutylene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-Copolymere, Kautschuke, Synthesekautschuke und Heißschmelzkleber umfaßt.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Matrixschicht Polymerbestandteile enthält, welche ausgewählt sind aus der Gruppe der substituierten Cellulosen, vorzugsweise der Methyl- oder Ethylcellulosen.
9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Matrixschicht Ester des hydrierten Kolophoniums enthält, vorzugsweise dessen Methyl- oder Glycerinester.
10. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es einen oder mehrere Weichmacher enthält, ausgewählt aus der Gruppe, welche Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Carbonsäuren und ihre Derivate, Ether, Ester oder Amine enthält.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es Weichmacher in einer Konzentration von 0-30 %, vorzugsweise von 5-20 % enthält, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein natürliches oder partialsynthetisches Triglycerid oder eine Mischung dieser Triglyceride in einem Konzentrationsbereich von 0-30 %, vorzugsweise im Bereich von 5-20 % enthält, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

13. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen Permeationsbeschleuniger enthält, ausgewählt aus der Gruppe, welche Polyoxyethylen-Derivate und nicht-ionogene Tenside, vorzugsweise Sorbitanfettsäureester, umfaßt, wobei die Konzentration des oder der Permeationsbeschleuniger in einem Bereich von 0-5 %, vorzugsweise von 1-3 % liegt, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.
14. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein beutelförmiges, mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen Matrix gefülltes Wirkstoffreservoir besitzt.
15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das beutelförmige Wirkstoffreservoir einen Gelbildner enthält.
16. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Acetylsalicylsäure und/oder Salicylsäure insgesamt 5-75 %, vorzugsweise 15-45 % beträgt, bezogen auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Schichten.
17. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Pyrrolderivate und Terpen-Bestandteile als Gemisch oder Lösung auf eine wirkstoffhaltige Matrixschicht einzeln oder nacheinander aufgebracht werden.

Humanhautpermeation ASS 5189/1 vs 8271508 (Klinik)

