(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 199 49 252 B4** 2004.02.12

(12) # Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **199 49 252.2**
(22) Anmeldetag: **13.10.1999**
(43) Offenlegungstag: **26.04.2001**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **12.02.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61L 15/44**
A61L 15/58, A61K 31/616

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626 Andernach, DE

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

(72) Erfinder:
Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE; Selzer, Torsten, Dr., 56564 Neuwied, DE; Hoffmann, Hans-Rainer, Dr., 56566 Neuwied, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 197 01 059 A1
DE 43 32 093 A1
DE 42 41 128 A1
DE 34 13 052 A1
DE-OS 21 35 533
US 57 16 636 A
WO 97 48 387 A1

(54) Bezeichnung: **Verwendung eines superfiziellen therapeutischen Systems zur topischen Applikation von Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Akne-Erkrankungen und Verfahren zu seiner Herstellung**

(57) Hauptanspruch: Verwendung eines Acetylsalicylsäure enthaltenden superfiziellen therapeutischen Systems mit einer im wesentlichen Wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Wirkstoff Acetylsalicylsäure mindestens in einer der Matrixschichten zum Teil in amorpher Form vorliegt, zur topischen Behandlung der Akne.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines superfiziellen therapeutischen Systems zur topischen Verabreichung von Acetylsalicylsäure zur Behandlung der Akne. Die Erfindung umfaßt ferner ein Verfahren zur Herstellung solcher Systeme.

[0002] Unter der Bezeichnung "Akne" werden verschiedene Talgdrüsenerkrankungen der Haut zusammengefaßt. Die mikroskopisch kleinen Talgdrüsen sind besonders in der Gesichtshaut, der Haut des Schultergürtels, des Rückens, und der Brust besonders zahlreich vertreten. Als charakteristische Krankheitssymptome treten die sogenannten Komedonen (Mitesser) auf. Dabei handelt es sich Talgdrüsen, in denen sich vermehrt Talg angesammelt hat. Die Ursache hierfür ist zum einen eine überhöhte Talgabsonderung, beispielsweise aufgrund hormoneller Einflüsse, und zum anderen eine verstärkte Verhornung, durch welche der Talgabfluß aus den Drüsen behindert wird. In der Folge können sich die Komedonen entzünden, und es kommt zur Bildung von Papeln und Pusteln, welche vielfach als "Pickel" bezeichnet werden. Für die Entzündungsreaktionen werden vor allem die auf der Hautoberfläche befindlichen Bakterien verantwortlich gemacht.

[0003] Für die therapeutische Behandlung der Akne stehen derzeit verschiedene medikamentöse Methoden zur Verfügung, die jedoch allesamt mit gewissen Nachteilen behaftet sind. In den meisten Fällen wird Akne mittels Salben, Gelen, Emulsionen, Lotionen oder Lösungen, also topisch behandelt. Als Wirkstoffe werden vor allem Antibiotika (insbesondere Erythromycine, Tetracycline), Keratolytica, ätzende Pharmaka, Anti-Androgene, Retinoide und Benzoylperoxid eingesetzt.

[0004] Bei der Anwendung der genannten Arzneiformen kann sich allerdings die unkontrollierte Abgabe des Wirkstoffes vom Träger in die Haut als nachteilig erweisen. Zudem werden diese Arzneiformen aus praktischen Gründen meist großflächig appliziert, so daß neben den von Akne betroffenen Hautbereichen auch gesunde Hautareale mit der wirkstoffhaltigen Arzneizubereitung in Berührung kommen. Dies kann sich als nachteilig erweisen, nämlich wenn die Wirkstoffe die Eigenschaft haben, gesunde Haut zu reizen. Dies ist z. B. bei Salicylsäure, Benzoylperoxid und Schwefel der Fall.

Stand der Technik

[0005] Die beschriebenen Nachteile können vermieden werden, wenn als Darreichungsform ein superfizielles therapeutisches System (STS) in Form eines wirkstoffhaltigen Pflasters verwendet wird. Dieses bietet den Vorteil, daß es gezielt auf den zu behandelnden Hautbereich appliziert werden kann. Darüber hinaus können bei der Verabreichung mittels pflasterförmiger STS konstante und kontrollierte Abgaberaten erzielt werden. Der Einsatz von wirkstoffhaltigen Pflastern zur Behandlung der Akne ist in der US-PS 5 409 917A und in der WO 97/48 387A1 beschrieben.

[0006] Die Eignung der Acetylsalicylsäure zur Akne-Therapie beruht vor allem auf ihrer entzündungshemmenden und schmerzstillenden Wirkung, welche auf eine Hemmung des Prostaglandin-Synthesewegs zurückzuführen ist. Die therapeutische Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure bei der Behandlung von Akne ist beispielsweise aus der US-PS 4 665063A bekannt. In der DE 34 13052A1 werden Salben, Lotions und dergleichen zur Behandlung von Hauterkrankungen angegeben, die als aktiven Bestandteil mindestens 7 % Acetylsalicylsäure zusammen mit einer geeigneten Grundlage enthalten, offenbart. Die Permeationsfähigkeit von Acetylsalicylsäure durch die menschliche Haut, und damit ihre grundsätzliche Eignung als Bestandteil von wirkstoffhaltigen Hautpflastern ist bekannt (Journal of Pharmaceutical Science 176 (1987), pp. 451–454).

[0007] Eine Hauptschwierigkeit bei der Herstellung von acetylsalicylsäurehaltigen Hautpflastern, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind, besteht darin, daß einerseits eine hohe Abgabegeschwindigkeit erzielt werden muß und gleichzeitig eine ausreichende pharmakologische Stabilität gewährleistet werden muß.

[0008] Die DE-OS 2 135 533 gibt einen medizinischen Verband für die Verabreichung systemisch wirksamer Arzneimittel an, bei dem als alternative zu transdermalen Matrixsystemen das Arzneimittel in einem als Reservoir bezeichneten Bereich separat verpackt vorliegt.

[0009] In der DE 43 32 093A1 und der US-PS 5 716 636A ein transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure beschrieben, beidem mindestens in einer der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthalten ist, ohne jedoch therapeutische Einsatzbereiche für diese Darreichungsform für Acetylsalicylsäure anzusprechen.

[0010] In der DE 197 01 059A1 wid ein Acetylsalicylsäure enthaltendes transdermales therapeutisches System mit Resorptionsverstärkung offenbart, dass durch einen Gehalt an Limonen und Dimethylisosorbid gekennzeichnet ist, wodurch die Permeation von Acetylsalicylsäure durch die Haut erheblich verbessert wird.

[0011] DE 42 41 128A1 offenbart ein Acetylsalicysäure enthaltendes transdermales Verabreichungssystem für die antithrombotische Therapie und die Krebsprophylaxe.

Aufgabenstellung

[0012] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine topische Darreichungsform für Acetylsalicylsäure zu schaffen, welche für die therapeutische Behandlung von Akne verwendet werden kann, und welche sowohl eine ausreichende pharma-

zeutische Stabilität wie auch eine – unter den gegebenen Umständen – maximale Abgabegeschwindigkeit an die Haut aufweist. Weiter bestand die Aufgabe darin, ein Verfahren aufzuzeigen, welches die Herstellung derartiger Applikationssyteme ermöglicht.

[0013] Das für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehene supertizielle therapeutische System zur topischen Behandlung der Akne weist einen mehrschichtigen Aufbau auf, der eine Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht und eine ablösbare Schutzfolie umfaßt. Die Rückschicht ist im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässig. Das System ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Acetylsalicylsäure mindestens in einer der Matrixschichten zum Teil in amorpher Form vorliegt. Vorzugsweise beträgt dieser Anteil mindestens 30 Gew.-%, noch besser mindestens 50 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Masse der enthaltenen Acetylsalicylsäure.

[0014] Durch die Anwesenheit einer amorphen Wirkstoffphase, zusammen mit gelöstem Wirkstoff, wird eine Stabilisierung des Wirkstoffs bewirkt und es werden unkontrollierte Rekristallisationen verhindert. Gleichzeitig führt der suspendierte Wirkstoffanteil zu einer – unter den gegebenen Umständen – maximalen Abgabegeschwindigkeit von Wirkstoff an die Haut.

[0015] Besonders gute Erfolge werden verzeichnet, wenn der Wirkstoff Acetylsalicylsäure mindestens in einer der Matrixschichten zum überwiegenden Teil in suspendierter Form vorliegt, bevorzugt in einem Anteil von mindestens 50 % Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Acetylsalicylsäure.

[0016] Jedoch kann es schon ausreichend sein, nur etwa 10 Gew.-% oder sogar nur 1 Gew.-% (bezogen auf die Masse) amorphe Acetylsalicylsäure in stabiler Modifikation in einer gesättigten Lösung von Acetylsalicylsäure = und pharmazeutischen Hilfsstoffen der Matrix – zu dispergieren, und anschließend auf einer Rückschicht oder anderen Trägerfolie zu trocknen.

[0017] Um die erfindungsgemäßen Wirkungen zu erzielen, muß während der Herstellung darauf geachtet werden, daß die Wirkstoffpartikel niemals völlig gelöst werden, so daß immer zumindest ein Teil des Wirkstoffs in fester Form verbleibt. Ferner ist auf eine möglichst homogene Verteilung der Wirkstoffpartikel in der Wirkstoffmatrix zu achten.

[0018] Die Größe der Acetylsalicylsäurepartikel ist für die erfindungsgemäße Funktion von geringerer Bedeutung, allerdings werden zur Erzielung eines homogeneren optischen Eindrucks kleinere Wirkstoffpartikel mit Durchmessern unterhalb von 50 bis 100 µm bevorzugt. Werden größere Wirkstoffpartikel (über 300 µm Durchmesser) in Polymermatrices mit sehr schlechten Lösungseigenschaften, z. B. basierend auf Polyisobutylen, verwendet, so kann dies dazu führen, daß die Freisetzungskontrolle des Wirkstoffs durch die Haut erfolgt. Dies hat den Nachteil, daß die dabei erzielten Flußraten unterhalb des theoretisch erreichbaren Maximalwerts bleiben.

[0019] Vorzugsweise verwendet man zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Schichten wasserfreie kristalline Acetylsalicylsäure, wobei man von derjenigen Modifikation der Acetylsalicylsäure ausgeht, welche oberhalb von 132°C schmilzt und als die thermodynamisch stabilste Form gilt.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform (siehe **Fig.** 1) besteht das für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehene superfizielle therapeutische System aus einer Rückschicht (**1**), einer einschichtigen Matrix (**2**) sowie einer vor der Anwendung zu entfernenden ablösbaren Schutzfolie (**3**). Die wirkstoffhaltige Matrix weist dabei haftklebende Eigenschaften auf.

[0021] Darüber hinaus kann der Schichtaufbau, insbesondere die Art und Anzahl der Matrixschichten, abhängig von den jeweiligen Erfordernissen unterschiedlich ausgestaltet werden.

[0022] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform (siehe **Fig.** 2) besteht die Matrixschicht des für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehenen superfiziellen therapeutischen Systems aus zwei wirkstoffhaltigen Schichten (**2**) und (**4**), welche beide Acetylsalicylsäure zum Teil in suspendierter Form enthalten. Dabei ist lediglich die hautseitig gelegene Matrixschicht (**4**) haftklebend ausgerüstet. Diese enthält in diesem Fall nur einen geringen Anteil von suspendierter Acetylsalicylsäure, d. h. kleinere Wirkstoffpartikel und in geringerer Häufigkeit, um eine bessere Haftung dieser Matrixschicht (**4**) auf der Haut zu erreichen. Ein vollständiger Verzicht auf Wirkstoffpartikel in der hautnahen Matrixschicht (**4**) ist allerdings nicht ratsam, da sonst eine zu breite Diffusionsgrenzschicht entstehen könnte, welche den Wirkstoffffluß in die Haut beeinträchtigen würde.

[0023] Der Anteil von Acetylsalicylsäure am Matrixmaterial beträgt vorzugsweise 15 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix, wobei insbesondere Werte zwischen 35 bis 50 Gew.-% bevorzugt werden. Besonders bei gut lösenden Matrixpolymeren, wie z. B. Acrylsäureestercopolymeren, ist eine Überschreitung der Sättigungslöslichkeit um den Faktor 2 oder sogar etwa 5 bis 10 nur mit einer solchen sehr hohen Beladung des Systems mit Wirkstoff zu erreichen.

[0024] Als Grundmaterial für die Matrixschicht (**2**) und die ebenfalls wirkstoffhaltige Klebschicht (**4**) werden vorzugsweise Acrylsäureester-Copolymere eingesetzt. Daneben können beispielsweise auch Mischungen aus Kautschuken und Harzen, ferner Polyvinylacetat, Silikonpolymere, Styrol-Dien-Copolymere, Mischungen von Polyisobutylen mit thermoplastischen Harzen, und andere für die Haut unbedenkliche Materialien eingesetzt werden. Um die kohäsiven Eigenschaften zu verbessern, können bis zu 40 % (bezogen auf die Matrixmasse) Füllstoffe zugesetzt werden, wie z. B. Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle oder feinverteiltes Siliciumdioxid. Die erfindungsgemäße Wirkung wird durch derartige Zusätze nicht beeinträchtigt.

[0025] Als Rückschicht (**1**) der superfiziellen therapeutischen Systeme 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, Ethylenvinylacetat, 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 ähnlicher, dem Fachmann bekannter Stoffe. Zur Verbesserung des äußeren Erscheinungsbilds kann die Rückschicht auch auf der Außenseite hautfarben lackiert werden oder auf andere Weise behandelt werden.

[0026] Abhängig von der Festigkeit und Durchlässigkeit des gewählten Materials beträgt die Dicke der folienartigen Rückschicht gewöhnlich 8 bis 80 µm. Sie kann für spezielle Zwecke jedoch auch dicker oder dünner als diese Werte eingestellt werden.

[0027] Die wiederablösbare, vor Anwendung des Pflasters zu entfernende Schutzschicht (**3**) besteht vorzugsweise aus Polyestermaterial, aber auch beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe können verwendet werden, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen oder Cellulosederivate. Im Einzelfall kann eine Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o. ä vorgenommen werden. In jedem Fall ist zur Seite der klebenden Matrix hin eine Oberflächenbeschichtung mit dehäsiven Materialien erforderlich, beispielsweise mit Silikonen oder fluorhaltigen Kunststoffen, damit der Verbund leicht ablösbar bleibt.

[0028] Die Dicke der folienartigen wiederablösbaren Schutzschicht beträgt gewöhnlich 40 bis 200 µm; sie kann für spezielle Zwecke auch dicker oder dünner eingestellt werden.

[0029] Es kommen ferner Ausführungsformen der für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehenen superfiziellen therapeutischen Systeme in Betracht, bei welchen die Matrixschichten) (**2**, **5**) oder die Klebschicht (**4**) Zusatzstoffe enthält. Dazu zählen insbesondere Stoffe aus der Gruppe der Absorptions- oder Permeationsbeschleuniger, der Weichmacher und Klebrigmacher.

[0030] Vorzugsweise werden flüssige Zusatzstoffe zugesetzt, wie z. B. 2-Pyrrolidon, Benzylalkohol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, Triglyceride, Cholesterol, Cineol, Δ-Tocopherol, Diethylenglykol, Diethylenglykolmonoethylether, Diisopropyladipat, Dimethyldecylphosphoxid, Dimethylisosorbid, Dimethyllauroylamid, Dimethylsulfoxid, Dodecylsulfoxid, Essigsäure, Ethylacetat, und andere aliphatische und aromatische Ester, Ethylenglycol, Ethylenglycolmonolaurat und andere Ester und Ether von Ethylenglycol oder Propylenglycol, 2-Octyldodecanol, dünnflüssiges Paraffin, Glycerin, Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat, hydriertes Rizinusöl, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Laurinsäurediethanolamid, Menthol oder andere flüchtige Terpenderivate, Terpenderivate oder Terpenderivate enthaltende Gemische aus natürlichen etherischen Ölen, Methylbenzoat, Methyloctylsulfoxid, Mono- oder Diethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, N-Methylpyrrolidon, Octanol-1 und andere flüchtige mittelkettige Alkohole, Octansäure und andere mittelkettige aliphatische Carbonsäuren, Oleylalkohol, Olivenöl, Ölsäure, Ölsäureoleylester, Phenylethanol, Propylenglykol, Rizinolsäure, Triacetin, aber auch Mischungen solcher Stoffe, wie z. B. Ölsäure/Propylenglykol.

[0031] Bei der Verwendung von Zusatzstoffen in der wirkstoffhaltigen Matrix ist jedoch im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit der Acetylsalicylsäure mit Estern und Säuren sowie Alkoholen zu berücksichtigen, wodurch der Einsatz dieser Zusatzstoffe limitiert wird. Die vorliegende Erfindung grenzt jedoch mögliche chemische Reaktionen durch Kompartimentierung weitestmöglich ein, so daß auch in dieser Hinsicht ein Stabilitätsvorteil erreicht wird.

[0032] Diese Kompartimentierung kann mit einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung (**Fig.** 3) bewirkt werden, bei welcher ebenfalls zwei wirkstoffhaltige Matrixschichten vorliegen, die Acetylsalicylsäure in suspendierter Form enthalten und bei der Herstellung aufeinander laminiert werden. Dabei enthält eine der beiden Matrixschichten (**5**) einen leicht flüchtigen Inhaltsstoff, beispielsweise ein Lösemittel, welches auch Hilfsstoffe wie z. B. Absorptionsbeschleuniger oder Weichmacher aufweisen kann. Auf diese Weise kann nach erfolgter Wanderung der flüchtigen Komponente in die andere Matrixschicht (**2** ein ausreichend scherstabiles System erhalten werden, welches flüchtige Zusatzstoffe enthält.

[0033] Es kann vorteilhaft sein, daß die für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehenen acetylsalicylsäurehaltigen superfiziellen therapeutischen Systeme zusätzlich mindestens einen weiteren Wirkstoff enthalten. Diese Wirkstoffe können vorzugsweise ausgewählt werden aus der Gruppe, welche Antibiotika, Keratolytika, ätzende Verbindungen, Anti-Androgene, Retinoide, Benzoylperoxid und Schwefel umfaßt.

[0034] Die Herstellung der superfiziellen therapeutischen Systeme erfolgt gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren auf die Weise, daß suspendiert vorliegende Acetylsalicylsäure-Partikel in einer Suspension bzw. Lösung oder in einer Schmelze des Matrix-Grundmaterials auf einem folienförmigen, dehäsiv ausgerüsteten Trägermaterial – z. B. einer wiederablösbaren Schutzschicht (**3**) – in einer Schicht aufgebracht und getrocknet werden. Danach wird die getrocknete Schicht mit einer im wesentlichen Wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht (**1**) bedeckt und das Substrat durch Konturstanzung bzw. Folienschnitt vereinzelt.

[0035] Um die wirkstoffhaltigen superfiziellen therapeutischen Systeme gegen physikalische Alterungs-

einflüsse zu stabilisieren werden diese nach erfolgter Vereinzelung in gas- und feuchtigkeitsdicht versiegelte Packmittel verpackt, wobei das Packmittel wasseraufnehmend ausgerüstet ist, so daß es dem System Feuchtigkeit zu entziehen vermag. Ferner können auch feuchtigkeitsabsorbierende Körper in das Packmittel eingelegt werden.

Ausführungsbeispiel

[0036] Der Aufbau der für die erfindungsgemäße Verwendung vorgesehenen acetylsalicylsäurehaltigen superfiziellen therapeutischen Systeme (STS) ist in den **Fig.** 1-3 schematisch dargestellt.
[0037] **Fig.** 1 zeigt ein STS mit einem dreischichtigen Aufbau, bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht (**1**), einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht (**2**) und einer ablösbaren Schutzfolie (**3**).
[0038] **Fig.** 2 zeigt eine Ausführungsform eines STS mit zwei wirkstoffhaltigen Matrixschichten (**2**) und (**4**), wobei (**4**) die hautnahe Matrixschicht darstellt. (**1**) und (**3**) bezeichnen die Rückschicht bzw. die ablösbare Schutzfolie. Flur die hautnahe Matrixschicht (**4**) ist haftklebend ausgebildet. Sie enthält kleinere und weniger Acetylsalicylsäure-Partikel als die Matrixschicht (**2**).
[0039] **Fig.** 3 zeigt eine weitere Ausführungsform eines STS. Die hautferne Matrixschicht (**5**) enthält ebenfalls wie die Matrixschicht (**2**) Acetylsalicylsäure. Die hautferne Matrixschicht (**5**) besteht aus einer Lösung der Matrixbestandteile in einem im STS verbleibenden Lösungsmittel.
[0040] (**1**) und (**3**) bezeichnen die Rückschicht bzw. die ablösbare Schutzfolie.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Acetylsalicylsäure enthaltenden superfiziellen therapeutischen Systems mit einer im wesentlichen Wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht, einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Wirkstoff Acetylsalicylsäure mindestens in einer der Matrixschichten zum Teil in amorpher Form vorliegt, zur topischen Behandlung der Akne.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das System eine einschichtige wirkstoffhaltige Matrix mit haftklebenden Eigenschaften aufweist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das System zwei Matrixschichten aufweist, welche beide Acetylsalicylsäure zum Teil in suspendierter Form enthalten, wobei die hautseitig gelegene Matrixschicht haftklebend ausgerüstet ist und nur einen geringen Anteil amorpher Acetylsalicylsäure enthält.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das System zwei Matrixschichten aufweist, welche beide Acetylsalicylsäure zum Teil in suspendierter Form enthalten, wobei die Matrixbestandteile, einschließlich Zusatzstoffe, der hautfernen Matrix in einem Lösemittel gelöst vorliegen, welches vorzugsweise leicht flüchtig ist.

5. Verwendung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Acetylsalicylsäure am Matrixmaterial 15 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 35 bis 50 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrix.

6. Verwendung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschichten und die Klebschicht als Grundmaterial ein Acrylsäureester-Copolymer enthalten.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschichten) oder die Klebschicht Zusatzstoffe enthält, ausgewählt aus der Absorptions- oder Permeationsbeschleuniger, Weichmacher und Klebrigmacher enthaltenden Gruppe.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das System zusätzlich weitere Wirkstoffe enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, welche Antibiotika, Keratolytika, ätzende Verbindungen, Anti-Androgene, Retinoide, Benzoylperoxid und Schwefel umfaßt.

9. Verfahren zur Herstellung eines superfiziellen therapeutischen Systems nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß suspendiert vorliegende Acetylsalicylsäure-Partikel auf einem folienförmigen, dehäsiv ausgerüsteten Trägermaterial in einer Schicht aufgebracht und getrocknet werden, wobei die Wirkstoffpartikel niemals völlig gelöst werden, so daß immer zumindest ein Teil des Wirkstoffs in fester Form verbleibt, danach die getrocknete Schicht mit einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht bedeckt und das Substrat durch Konturstanzung oder Folienschnitt vereinzelt, nach Vereinzelung in gas- und feuchtigkeitsdicht versiegelte Packmittel verpackt wird, und daß das Packmittel durch wasseraufnehmende Ausrüstung dem System Feuchtigkeit entzieht.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG.1

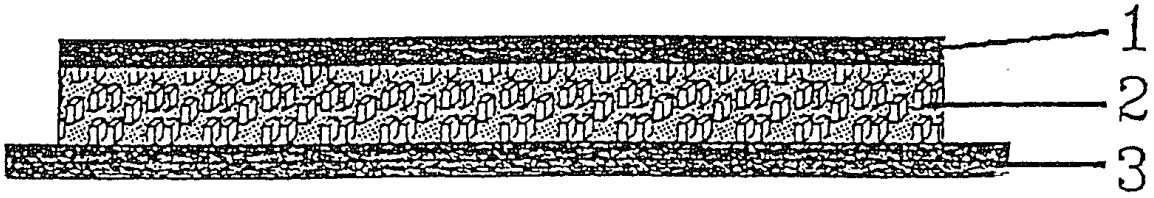

FIG.2



FIG.3

