



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: A 61 L 15/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

624 848

<p>21 Gesuchsnummer: 1423/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 05.02.1976</p> <p>30 Priorität(en): 06.02.1975 US 547504</p> <p>24 Patent erteilt: 31.08.1981</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1981</p>	<p>73 Inhaber: Alza Corporation, Palo Alto/CA (US)</p> <p>72 Erfinder: John Urquhart, Palo Alto/CA (US) Santosh Kumar Chandrasekaran, Palo Alto/CA (US) Jane Elizabeth Shaw, Atherton/CA (US)</p> <p>74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	---

54 Therapeutisches System zur Verabreichung von transdermal resorbierbaren Arzneimitteln.

57 Das System soll auf die Haut als Pflaster aufgebracht werden. Es besteht aus einer für das Arzneimittel undurchlässigen Deckschicht, einer Arzneimittel-Reservoirschicht, einer mikroporösen Membran und einer Kontakthaftmittelschicht. Die Reservoirschicht enthält 0,2 bis 3 mg Arzneimittel, insbesondere Scopolamin, als Dispersion in einem Gel aus Mineralöl und Polyisobuten; die Kontakthaftschicht enthält ein entsprechendes Gel, welches die Abgabe einer Stossdosis gewährleistet. Die Parameter, wie Konzentration im Gel und Beschaffenheit der Membran, sind so gewählt, dass das Arzneimittel, nach Abgabe der anfänglichen Stossdosis, mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt wird. Die Herstellung erfolgt durch Aufeinanderbringen der verschiedenen Schichten und Laminieren des vierschichtigen Produktes.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pflasterartige Auflage in Form eines Laminates zur transdermalen Verabreichung eines transdermal resorbierbaren Arzneimittels, bestehend aus einer Deckschicht (11), die für das Arzneimittel praktisch undurchlässig ist und deren eine Seite die Oberseite (12) der Auflage bildet, einer an der anderen Seite der Deckschicht angrenzenden Arzneimittel-Reservoir-Schicht (13), einer an der Arzneimittel-Reservoir-Schicht angrenzenden mikroporösen Membran (15), durch welche das Arzneimittel aus der Reservoir-Schicht freigesetzt wird, und einer an der mikroporösen Membran angrenzenden Kontakthaftmittelschicht (16), mit der die Auflage auf die Haut befestigt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Reservoirschicht (13) 0,2 bis 3 mg Arzneimittel in einem gelförmigen Gemisch, bestehend aus Mineralöl mit einer Viskosität von 10 bis 100 cP bei 25 °C und aus Polyisobuten, dispergiert enthält, die Biegung, Porosität und Dicke der Membran (15), der Konzentrationsgradient des Arzneimittels über die Membran (15) und der Diffusionskoeffizient des Arzneimittels in dem Mineralöl derart sind, dass das Arzneimittel durch die Membran (15) mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit von 0,3 bis 10 µg/h freigesetzt wird, und die Kontakthaftmittelschicht (16) 10 bis 200 µg Arzneimittel pro cm² wirksamer Oberfläche in dem gleichen gelförmigen Gemisch dispergiert enthält.

2. Auflage nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zudem eine abziehbare Schutzschicht umfasst, welche für die Bestandteile der Kontakthaftmittelschicht praktisch undurchlässig ist und abgezogen werden kann, bevor die Auflage auf der Haut befestigt ist.

3. Auflage nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Mineralöl 35 bis 65 Gew.-% und das Polyisobuten 35 bis 65 Gew.-% des gelförmigen Gemisches ausmachen.

4. Auflage nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyisobuten ein Gemisch aus einem Polyisobuten mit einem durch Viskositätsmessung bestimmten mittleren Molekulargewicht von 35 000 bis 50 000 und einem zweiten Polyisobuten mit einem durch Viskositätsmessung bestimmten mittleren Molekulargewicht von 1 000 000 bis 1 500 000 ist.

5. Auflage nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Mineralöl 35 bis 65 Gew.-%, das niedermolekulare Polyisobuten 10 bis 40 Gew.-% und das hochmolekulare Polyisobuten 20 bis 40 Gew.-% des gelförmigen Gemisches ausmachen.

6. Auflage nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die mikroporöse Membran eine Porosität von 0,1 bis 0,85, eine Biegung von 1 bis 10 und eine Dicke von 10⁻³ bis 10⁻² cm besitzt.

7. Auflage nach Anspruch 3 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die mikroporöse Membran aus Polypropylen besteht.

8. Auflage nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckschicht aus mit Aluminium behandeltem Polyäthylenterephthalat besteht.

9. Verfahren zur Herstellung der Auflage nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Arzneimittel-Reservoir bildende Gemisch auf die Deckschicht aufgiesst, das die Haftschrift bildende Gemisch auf die abziehbare Schutzschicht aufgiesst, die mikroporöse Membran zwischen die beiden aufgegossenen Schichten bringt und mit diesem laminiert.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das Arzneimittel-Reservoir bildende Gemisch oder/und das die Haftschrift bildende Gemisch zusammen mit einem flüchtigen Lösungsmittel auf die Deckschicht bzw. auf die abziehbare Schutzschicht aufgiesst.

Die Erfindung betrifft ein therapeutisches System in Form einer pflasterartigen Auflage, die Arzneimittel, besonders Skopolaminbase, transdermal zunächst in einer Anfangsstossmenge von 10 bis 200 µg/cm² Haut abgibt und dadurch die Konzentration an Arzneimittel im Plasma schnell auf einen Wert bringt, bei dem es ohne unangenehme Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen verhindert und anschließend in einer Menge von 0,3 bis 10 µg/h abgibt, so dass der Wirkstoffgehalt im Plasma aufrechterhalten bleibt. Die Auflage ist ein vier-schichtiges Laminat, das von oben gesehen aus den folgenden Schichten besteht: eine schützende Rückseite; ein gelartiges Mineralöl-Polyisobuten-Arzneimittel-Reservoir, das die Quelle für die konstante Dosierung darstellt; eine mikroporöse Membran, die die konstante Abgabegeschwindigkeit steuert, und eine gelartige Mineralöl-Polyisobuten-Arzneimittel-Klebeschicht, die als Quelle für die anfängliche Stossdosis dient und durch die die Auflage auf der Haut befestigt wird.

Es gibt einige Patente auf Bandagen oder Auflagen zur Verabreichung systemischer Arzneimittel durch die Haut. Die Fig. 2 der US-PS 3 797 494 zeigt eine Auflage in Form eines Laminats.

Es ist bekannt, dass Skopolamin und verwandte Verbindungen gegen Übelkeit und Erbrechen wirken. Diese Eigenschaften wurden untersucht durch intramuskuläre und orale Verabreichung von Skopolamin und verwandten Verbindungen.¹

Skopolaminsäuresalze und die C₄-C₁₂-Ester von Skopolamin wurden topisch als Antitranspirantien angewandt.²

Es wird berichtet, dass die C₄-C₁₂ Skopolaminester wirksamere Antitranspirantien sind als Skopolamin selbst, da sie eine höhere Durchdringungsfähigkeit besitzen. Diese Ester sind in der US-PS 3 767 786 beschrieben. Sie wurden als Antitranspirantien untersucht, indem sie in Form von Lösungen oder Cremes in einer Dosis von 2 mg auf den Unterarm und die Achsel aufgetragen wurden. Es wurde eine geringe systemische Reaktion beobachtet. Derartige Reaktionen hingen zusammen mit systemischen Reaktionen, die erzielt wurden, wenn die Ester subkutan verabreicht wurden und es wurde daraus abgeschätzt, dass nur 5-10% der auf die Haut aufgetragenen Ester absorbiert wurden.

Nach der oben angegebenen Patentschrift wird Mineralöl als Träger für die Antitranspirantien verwendet, die die Ester enthalten, unter der Voraussetzung, dass auch ausreichend mit Wasser mischbarer Träger vorliegt, um ein Medium zu ergeben, das von der Haut absorbiert wird.

Verschiedene oberflächenaktive Mittel sind angegeben, um die Absorption der Skopolaminester zu verbessern.

Die Erfindung betrifft ein therapeutisches System in Form einer pflasterartigen Auflage zur Verabreichung eines Arzneimittels durch die unverletzte Haut, um Erbrechen und Übelkeit zu verhindern, bestehend aus einem Laminat aus einer Stützschrift, die im wesentlichen für das Arzneimittel undurchlässig ist und deren eine Seite die Oberseite der Auflage bildet; einer Arzneimittel-Reservoir-Schicht, die an die andere Seite der Unterlage angrenzt; einer mikroporösen Membran, die an die Unterseite der Arzneimittel-Reservoir-Schicht angrenzt und durch die das Arzneimittel aus der Reservoir-Schicht freigesetzt wird, nachdem die Auflage auf die Haut aufgebracht worden ist; und einer Kontaktklebeschicht, die an

¹ C. D. Wood und A. Graybiel, «Theory of Antimotion Sickness Drug Mechanisms», *Aerosp. Med.* 43: 249-52, 1972; und C. D. Wood und A. Graybiel, «A Theory of Motion Sickness Based on Pharmacological Reactions», *Clin. Pharm.* 11: 621-9, 1970; J. J. Brand und P. Whittingham, «Intramuscular Hyoscine in Control of Motion Sickness», *Lancet* 2: 232-4, 1970.

² F. S. K. MacMillan, H. H. Reller und F. H. Snyder, «The Antiperspirant Action of Topically Applied Anticholinergics», *J. Invest. Derm.* 43: 363-7, 1974.

die mikroporöse Membranschicht angrenzt und durch die die Auflage an der Haut befestigt wird, und gegebenenfalls einer abziehbaren Überzugsschicht, die im wesentlichen für die Bestandteile der Klebemittelschicht undurchlässig ist und die abgezogen werden kann, bevor die Auflage auf die Haut gebracht wird, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Reservoir-Schicht aus 0,2 bis 3 mg Arzneimittel, dispergiert in einem gelförmigen Gemisch aus Mineralöl mit einer Viskosität von 10 bis 100 cP bei 25 °C und Polyisobuten besteht, wobei die Krümmung, Porosität und Dicke der Membran, der Konzentrationsgradient des Arzneimittels über die Membran und der Diffusionskoeffizient des Arzneimittels in dem Mineralöl so gewählt werden, dass das Arzneimittel durch die Membran mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit in einer Menge von 0,3 bis 10 µg/h freigesetzt wird und die Kontaktschicht 10–200 µg Arzneimittel pro cm² wirksame Oberfläche in dem gleichen gelförmigen Gemisch enthält.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des oben beschriebenen therapeutischen Systems, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Arzneimittel-Reservoir-Schicht auf die Stützschiicht aufgiesst, die Kontaktklebstoffschicht auf die abziehbare Schutzschicht aufgiesst, die mikroporöse Membran zwischen die beiden aufgegossenen Schichten bringt und die beiden Schichten mit der dazwischenliegenden mikroporösen Membran laminiert.

Der Ausdruck «wirksamer Oberflächenbereich», wie er hier verwendet wird, bedeutet den Oberflächenbereich der Auflage, der mit der Haut in Berührung steht und durch den das Arzneimittel an die Haut verabreicht wird. Im Zusammenhang mit der konstanten Verabreichungsgeschwindigkeit und der Geschwindigkeit, mit der das Arzneimittel von der Reservoir-Schicht freigesetzt wird, bedeutet der Ausdruck «im wesentlichen», dass die Geschwindigkeit um ± 20% variieren kann. Eine solche Variation kann mit dem Herstellungsverfahren zusammenhängen oder sie kann durch eine Temperaturänderung, eine unzureichende Befestigung der Auflage auf der Haut und ähnliches verursacht werden.

Die Erfindung wird anhand von Skopolamin als Beispiel eines Arzneimittels beschrieben.

Das therapeutische System gibt das Skopolamin durch die Haut an den Körper ab und verhindert wirksam Erbrechen und Übelkeit, ohne dass es zu unannehmbaren parasymphathologischen Nebenwirkungen kommt. Das geschieht, indem die Skopolaminbase in gesteuerter Weise an das Plasma abgegeben wird entsprechend einem genauen Dosierungsprogramm, das in einer anfänglichen Stossverabreichung besteht und anschliessend einer Verabreichung mit im wesentlichen gleicher konstanter Geschwindigkeit, bis die gewünschte Gesamtmenge Skopolamin verabreicht ist.

Erbrechen und Übelkeit können verursacht sein durch Schwangerschaft, Vestibularstörungen (z. B. solche, die durch Bewegung verursacht worden sind, Seekrankheit), Strahlenbehandlung, Arzneimittelbehandlung oder Behandlung mit Anästhetika. Solche Krankheitserscheinungen können durch Anwendung der erfindungsgemässen Auflage verhindert werden.

Der Grund für die anfängliche stossartige Verabreichung besteht darin, die Zeit zu verkürzen, die erforderlich ist, um die Skopolaminkonzentration in dem Blut auf den für die vorbeugende Behandlung erforderlichen Wert zu bringen. Dadurch wird die Haut teilweise mit Skopolamin «gesättigt». In diesem Falle wirkt die Haut zunächst eher als «Schwamm» als als «Leitung», wobei der grösste Teil des Skopolamins in der Haut gebunden wird und nicht durch sie hindurchdringt und dem Kreislauf zugeführt wird. Wenn die Haut jedoch «gesättigt» ist, d. h. dass die bindenden Stellen besetzt sind, wird es möglich, dass weiteres Skopolamin in das Kreislaufsystem übertritt. So ist die in dem ersten Stoss verabreichte Skopolaminmenge eine Funktion des behandelten Hautbereichs. Ein

Stoss von 10–200 µg Skopolamin pro cm² behandelte Haut führt im allgemeinen dazu, dass die therapeutische Menge in dem Plasma innerhalb von ungefähr 3 Stunden erreicht wird. Folglich wird ein entsprechender zeitlicher Sicherheitsbereich erreicht, wenn die Verabreichung mindestens drei Stunden, bevor die Krankheitserscheinungen erwartet werden, begonnen wird. In den meisten Fällen liegt der Stoss im Bereich von 100–175 µg Skopolamin pro cm² behandelte Haut. Die Konzentration von Skopolamin in dem Plasma kann mit der Konzentration des freien Skopolamins im Urin in Zusammenhang gebracht werden, wenn die Glomerulumfiltrationsgeschwindigkeit der betreffenden Personen bekannt ist, und es ist zweckmässig, dann die Skopolaminmenge in dem Plasma in Werten für die Ausscheidungsgeschwindigkeit im Urin anzugeben. Es zeigt sich, dass eine mittlere Ausscheidungsgeschwindigkeit im Urin von ungefähr 0,3 µg freies Skopolamin pro Stunde im allgemeinen einem therapeutischen Gehalt im Plasma entspricht. Es hat sich jedoch auch gezeigt, dass diese Geschwindigkeit einer ungefähr ± 5-fachen biologischen Variation unterliegt. Daher liegt die Geschwindigkeit im Bereich von ungefähr 0,05 bis ungefähr 1,5 µg/h je nach dem einzelnen Individuum.

Der Grund für die anschliessende, im wesentlichen konstante Abgabegeschwindigkeit in dem Dosierungsprogramm liegt darin, soweit nötig, den Wirkstoffstoss zu unterstützen, indem ausreichend Skopolamin verabreicht wird, um die oben angegebene therapeutische Menge im Plasma zu erzielen und diesen Gehalt solange wie möglich aufrechtzuerhalten. Daraus folgt, dass die Verabreichung mit konstanter Geschwindigkeit solange anhalten soll, wie die Therapie es erfordert. In diesem Zusammenhang ergibt eine Gesamtmenge (einschliesslich dem Stoss) von 0,1–2,5 mg Skopolamin, das entsprechend dem oben angegebenen Dosisprogramm verabreicht wird, eine therapeutische Wirkung über ungefähr 3 Stunden bis zu 7 Tagen. Daraus folgt auch, dass die konstante Verabreichungsgeschwindigkeit variieren kann, abhängig von dem Körpergewicht (Plasmavolumen) des Patienten. In dieser Beziehung liegt die Geschwindigkeit in den meisten Fällen im Bereich von 3–4 µg/h für Erwachsene und 1–2 µg/h für Kinder.

Die Stelle der Haut, auf die das therapeutische System aufgebracht wird, ist wichtig, da die Histologie, Dicke und Gefässversorgung der Haut von Individuum zu Individuum sowie von Körperstelle zu Körperstelle bei einem bestimmten Individuum variieren und eine solche Variation die Wirksamkeit, mit der das Skopolamin an das Plasma abgegeben wird, beeinflusst. Es hat sich gezeigt, dass der Einfluss dieser Variation im wesentlichen auf zwei Arten eliminiert werden kann. Die eine Möglichkeit besteht darin, das System an einer Stelle, nämlich dem Mastoidalbereich, aufzubringen, wo das Eindringen des Skopolamins nicht stark von einem Individuum zu einem anderen variiert und so die an das Plasma abgegebene Skopolaminmenge oder die Geschwindigkeit, mit der es abgegeben wird, bei einzelnen Individuen nicht stark differiert. Die zweite Möglichkeit besteht darin, die Hornhautschicht als mengenbestimmende oder geschwindigkeitsbestimmende Schicht auszuschalten durch Behandlung der Haut an der Stelle der Verabreichung mit einem die Durchdringung der Haut erleichternden Mittel. Eine solche Behandlung erlaubt es, das System auf andere Körperstellen als den Mastoidalbereich aufzubringen, wie die Arme, Beine oder den Rumpf. Je nach der Art des angewandten Mittels kann die Behandlung vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung von Skopolaminbase aus dem System durchgeführt werden. Ähnlich hängt die benötigte Menge des Mittels von dem speziellen angewandten Mittel ab. In jedem Falle spielt das Mittel die doppelte Rolle, die Durchlässigkeit der Hornhautschicht, Skopolamin zu binden, herabzusetzen. Beispiele für bekannte Mittel, die für diesen Zweck angewandt werden können, sind Dodecylpyrrolidon, Dimethylaurylamid

und Dimethylsulfoxid. Diese drei Mittel können zur Vorbehandlung angewandt werden. Das Pyrrolidon und Laurylamid können auf die Verabreichungsstelle in Mengen von 4–8 mg/cm² ungefähr eine Stunde lang aufgebracht und dann abgewaschen werden. Sie können auch dem System zugesetzt und gleichzeitig mit dem Skopolamin in ungefähr der gleichen Dosis wie Skopolamin verabreicht werden. Das Sulfoxid wird vorzugsweise nur zur Vorbehandlung angewandt, in Dosen im Bereich von 5–100 mg/cm² ungefähr eine Stunde lang, und dann abgewaschen.

Die Zeichnung stellt einen vergrößerten schematischen Querschnitt einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemässen Auflage dar. Die Zeichnung zeigt eine Auflage (allgemein als 10 bezeichnet), die, wenn sie auf die Haut aufgebracht wird, Skopolaminbase entsprechend dem angegebenen Dosierungsprogramm abgibt. Die Auflage 10 ist ein fünfschichtiges Laminat. Die obere Schicht 11 ist die Stütz- oder Deckschicht, die für die Skopolaminbase im wesentlichen undurchlässig ist. Die Seite 12 dieser Schicht 11 bildet die Oberfläche der Auflage. Die Deckschicht 11 dient als Schutzschicht und verhindert, dass flüchtige Verbindungen aus der Auflage entweichen, und erfüllt eine Stützfunktion. Vorzugsweise ist die Deckschicht 11 selbst ein Laminat aus Polymerfolien und einer Metallfolie wie einer Aluminiumfolie. Polymere, die für diese Schicht angewandt werden können, sind Polyäthylen hoher und geringer Dichte, Polypropylen, Polyvinylchlorid und Polyäthylenterephthalat.

Unterhalb an diese Schicht 11 angrenzend, ist eine Skopolamin-Reservoir-Schicht 13. Die Schicht 13 enthält 0,2 bis 3 mg Skopolaminbase, deren ungelöster Teil als Tröpfchen 14 dargestellt ist. Die in der Schicht 13 enthaltene Skopolaminbase wird während der konstanten Verabreichung des Dosierungsprogramms an das Plasma abgegeben. Die Tröpfchen 14 sind homogen in dem gelförmigen Gemisch von Mineralöl mit einer Viskosität von 10 bis 100 cP bei 25 °C und einem Polyisobuten dispergiert. Das Öl macht üblicherweise 35 bis 65 Gew.-% des Gemisches aus und das Polyisobuten entsprechend 35 bis 65 Gew.-%. Das Polyisobutengemisch umfasst in der Regel ein niedermolekulares Polyisobuten (mittleres durch Viskositätsmessung bestimmtes Molekulargewicht 35 000 bis 50 000) und ein Hochmolekular-Polyisobuten (mittleres Molekulargewicht durch Viskositätsmessung 1 000 000 bis 1 500 000). Bevorzugte Gemische enthalten 35 bis 65 Gew.-% Mineralöl, 10 bis 40 Gew.-% niedermolekulares Polyisobuten und 20 bis 40% hochmolekulares Polyisobuten. Diese Öl-Polyisobuten-Gemische sind ausgezeichnete Haftmittel und dienen dazu, die Auflage zusammenzuhalten. Wenn sie keine guten Haftmittel wären, müssten andere Hilfsmittel, wie Heissversiegeln, angewandt werden, um die Auflage zusammenzuhalten.

Die Mineralöl in der Schicht 13 dient als Träger für die Skopolaminbase. Skopolaminbase besitzt eine begrenzte Löslichkeit in dem Mineralöl (ungefähr 2 mg/ml) und die relativen Mengen in der Schicht 13 sind so gewählt, dass das Mineralöl im wesentlichen während der ganzen Lebensdauer und Abgabezeit der Auflage mit der Base gesättigt ist.

Die nächste Schicht in der Auflage ist eine mikroporöse Membran 15, deren Poren normalerweise mit dem oben beschriebenen Mineralöl gefüllt sind. Die Membran 15 ist der Teil der Auflage, der die Geschwindigkeit, mit der die Base aus der Schicht 13 abgegeben wird, steuert. Der Durchfluss von Skopolamin durch die Membran 15 und der Bereich der Membran 15 müssen so gewählt werden, dass das Skopolamin aus der Reservoir-Schicht 14 mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit im Bereich von 0,3 bis 10 µg/h an die Haut abgegeben wird, nachdem die Auflage auf den Anwendungsbereich aufgebracht worden ist. Der Durchfluss folgt dem Ficks'schen Gesetz. Er ist eine Funktion der Biegung, Porosi-

tät und Dicke der Membran, des Konzentrationsgradienten der Skopolaminbase über die Membran und des Diffusionskoeffizienten von Skopolaminbase in dem Mineralöl. Der Konzentrationsgradient hängt ab von den Skopolaminkonzentrationen in dem Mineralöl an den gegenüberliegenden Seiten der Membran. Der Diffusionskoeffizient hängt ab von der Viskosität des Mineralöls und nimmt mit zunehmender Viskosität ab. Die drei Eigenschaften der Membran sind natürlich für jede gegebene Membran konstant. Membranen mit Porositäten von 0,1 bis 0,85, Biegungen von 1 bis 10 und Dicken von 10⁻³ bis 10⁻² cm können angewandt werden. Die Membran kann aus Polymeren hergestellt sein wie Polypropylen, Polycarbonaten, Polyvinylchlorid, Celluloseacetat, Cellulosenitrat und Polyacrylnitril.

Unterhalb der Membran 15 befindet sich an diese angrenzend eine Haftmittelschicht 16. Die Schicht 16 enthält 10 bis 200 µg Skopolaminbase pro cm² wirksame Oberfläche. Der nicht gelöste Teil des Skopolamins ist als Tröpfchen 17 angegeben. Die Skopolaminbase der Schicht 16 stellt die Stosdosierung bei der Anwendung der erfindungsgemässen Auflage dar. Das Skopolamin ist in dem gleichen Mineralöl-Polyisobuten-Gemisch dispergiert, wie es in der Schicht 13 angewandt wird. Mit Hilfe der Schicht 16 wird die Auflage auf der Haut befestigt. Dabei haftet das Mineralöl-Polyisobuten-Gemisch weniger fest an der Haut als an den anderen Schichten der Auflage und daher bleibt die Auflage intakt, wenn sie von der Haut abgezogen wird.

Vor der Anwendung umfasst die Auflage im allgemeinen auch eine abziehbare Schutzschicht 18, die die Schicht 16 bedeckt. Unmittelbar vor der Anwendung wird die Schicht 18 von der Schicht 16 abgezogen und weggeworfen. Sie kann aus Materialien bestehen, die für Skopolamin-Mineralöl undurchlässig sind, wie denjenigen Polymeren, aus denen die Deckschicht 11 hergestellt worden ist unter der Voraussetzung, dass diese Substanzen z. B. durch Siliconbehandlung abziehbar gemacht worden sind.

Die Auflage 10 kann entweder auf den Mastoidalbereich aufgebracht werden und gibt Skopolamin nach dem oben beschriebenen Dosisprogramm ab, ohne dass vorher oder gleichzeitig eine Behandlung des Bereichs mit einem die Durchdringbarkeit der Haut verbessernden Mittel erforderlich ist. Wie oben gesagt, sollte die Stelle der Haut, auf die die Auflage aufgebracht wird, wenn es sich um eine andere Stelle als den Mastoidalbereich handelt, vorher mit einem oder mehreren der oben beschriebenen, die Durchdringbarkeit der Haut verbessernden Mitteln behandelt werden. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erfolgen soll, kann das Mittel in die Auflage 10 eingebaut werden. In diesem Falle enthalten die Schichten 13 und 16 wirksame Mengen derartiger Mittel.

Die Grösse der Auflage ist nicht kritisch. Sie besitzt im allgemeinen eine solche Grösse, dass das Skopolamin auf einen Hautbereich in der Größenordnung von 0,5 bis 4 cm² aufgebracht wird. Entsprechend liegt die wirksame Oberfläche der Auflage im allgemeinen ebenfalls im Bereich von 0,5 bis 4 cm².

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Dabei sind unter Teilen, wenn nicht anders angegeben, immer Gewichtsteile zu verstehen.

Beispiel 1

Eine Lösung von 29,2 Teilen hochmolekularem Polyisobuten (Vistanex MML-100, mittleres durch Viskositätsmessung bestimmtes Molekulargewicht 1 200 000), 36,5 Teilen niedermolekularem Polyisobuten (Vistanex LM-MS, durch Viskositätsmessung bestimmtes mittleres Molekulargewicht 35 000), 58,4 Teilen Mineralöl (10 cP bei 25 °C), 15,7 Teilen Skopolaminbase und 860,2 Teilen Chloroform wird auf eine ungefähr 65 µm dicke Deckschicht aus einem Aluminiumpolyäthylente-

rephthalat-Laminat (MEDPAR) aufgegossen, wobei eine Skopolaminbasen-Reservoir-Schicht von ungefähr $50 \mu\text{m}$ Dicke entsteht. Eine Kombination von Haftmittelschicht und abziehbarer Schicht wird auf ähnliche Weise hergestellt, indem auf eine $200 \mu\text{m}$ Dicke mit Silicon behandelte Aluminium-Polyäthylen-Polyäthylenterephthalat-Folie eine Lösung von 31,8 Teilen des hochmolekularen Polyisobutens, 39,8 Teilen des niedermolekularen Polyisobutens, 63,6 Teilen des Mineralöls, 4,6 Teilen der Skopolaminbase und 860,2 Teilen Chloroform aufgegossen wird. Die entstehende Kontakt-Haftmittel-Schicht ist ungefähr $50 \mu\text{m}$ dick.

Die wie oben beschrieben hergestellte Kombination von Deckschicht und Reservoirschicht wird dann auf eine Seite einer $25 \mu\text{m}$ dicken mikroporösen Polypropylenmembran (Celgard 2400), gesättigt mit Mineralöl, und die oben beschriebene Schicht aus Haftmittel und abziehbarer Schutzschicht auf die andere Seite auf der Membran aufgebracht. Einen cm^2 grosse, runde, scheibenförmige Stücke werden aus dem entstandenen 5-schichtigen Laminat ausgestanzt. Jede dieser Auflagen setzt anfänglich 130 bis $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Skopolamin frei und anschliessend mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit 3 bis $3,5 \mu\text{g}$ pro $\text{cm} \cdot \text{Stunde}$.

Beispiel 2

Eine Lösung von 22,3 Teilen hochmolekularem Polyisobuten, wie in Beispiel 1, 28 Teilen niedermolekularem Polyisobuten, wie in Beispiel 1, 44,9 Teilen Mineralöl (66 cP bei 25°C), 12,8 Teilen Skopolaminbase, 8,8 Teilen Dimethyl-laurylamid und 883,2 Teilen Chloroform wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Deckschicht gegossen, wobei eine Skopolaminbase-Reservoir-Schicht von ungefähr $50 \mu\text{m}$ Dicke ent-

stand. Eine Kombination aus Haftmittelschicht und abziehbarer Schutzschicht wurde ähnlich hergestellt durch Aufgiessen einer Lösung von 23,5 Teilen des hochmolekularen Isobutens, 29,5 Teilen des niedermolekularen Isobutens, 47,6 Teilen des Mineralöls, 7,8 Teilen Skopolaminbase, 9,0 Teilen Dimethyl-laurylamid und 882,6 Teilen Chloroform auf die in Beispiel 1 beschriebene, mit Silicon behandelte Polyäthylenterephthalat-folie. Die entstehende Kontaktschicht war ungefähr $50 \mu\text{m}$ dick.

Die oben beschriebene Deckschicht-Reservoir-Kombination wurde dann auf eine Seite einer $25 \mu\text{m}$ dicken mikroporösen Polypropylenmembran (Celgard 2400), die mit dem Mineralöl gestättigt war, aufgebracht und die oben beschriebene Haftmittel-Schutzschicht-Kombination auf die andere Seite der Membran. Es wurden 4 cm^2 grosse, runde, scheibenförmige Stücke aus dem entstandenen 5-schichtigen Laminat ausgestanzt. Jede Auflage ist so ausgebildet, dass sie zu Anfang $125 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Skopolamin abgibt und anschliessend mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{Stunde}$.

Die Auflagen des Beispiels 2 wurden folgendermassen in Doppel-Blindversuchen untersucht. Siebzehn Personen wurden bevor sie der Bewegung auf See ausgesetzt wurden, eine Auflage hinter dem Ohr befestigt. Placebo-Auflagen (kein Skopolamin) wurden ebenfalls bei 18 Personen aufgebracht. Von allen Personen war bekannt, dass bei ihnen durch Bewegung verursachte Übelkeit (Seekrankheit) auftritt. Nur bei einer der 17 Personen, die die Auflage nach Beispiel 2 erhalten hatten, trat Übelkeit auf, die eine zusätzliche Medikation während des Aufenthalts auf See erforderlich machte. Im Gegensatz dazu erhielten neun derjenigen Personen, die Placebos erhalten hatten, während der Zeit auf See eine zusätzliche Medikation.

