

PCT

 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

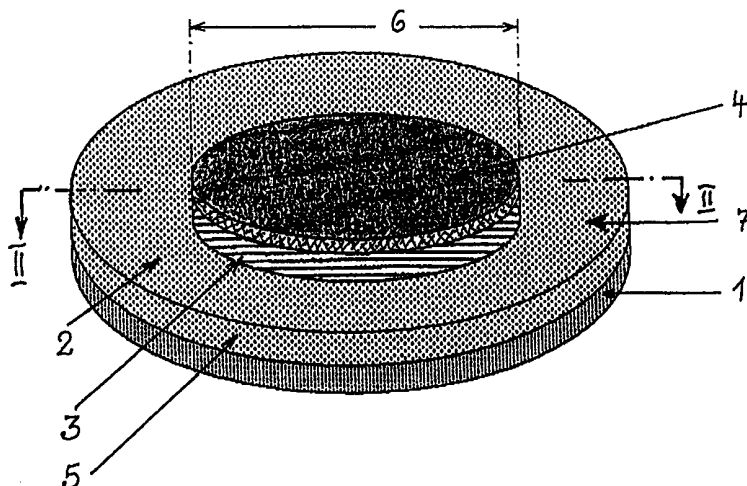
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07349 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04824 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1998 (01.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 33 981.6 6. August 1997 (06.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): von KLEINSORGEN, Reinhard [DE/DE]; Benzenhahn 14, D-56170 Bendorf (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPY SYSTEM (TTS) FOR RELEASING AN ACTIVE AGENT INTO AN ORGANISM THROUGH THE SKIN AND METHOD FOR APPLYING SAID TRANSDERMAL THERAPY SYSTEM TO THE SKIN

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) ZUR ABGABE VON WIRKSTOFF DURCH DIE HAUT AN EINEN ORGANISMUS UND VERFAHREN ZUR APPLIKATION AUF DER HAUT

(57) Abstract

The inventive transdermal therapy system (TTS) for releasing an active agent into a human or an animal organism through the skin comprises a matrix (5) containing the active agent, with an adhesive active layer (2) which faces towards the skin and which can be covered with a detachable protective layer (11) before application, and a cover layer (1). Said cover layer (1) is impenetrable to the active agent and forms a barrier between the matrix (5) and the outside. The inventive system is characterised in that at the time of application, a part-section (6) of the surface of the active layer (2) of the matrix (5) which releases the active agent and faces towards the skin is covered by a barrier layer (3), said barrier layer being impenetrable to the active agent.



(57) Zusammenfassung

Das transdermale therapeutische System (TTS) zur Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, umfassend eine den Wirkstoff enthaltende Matrix (5) mit einer der Haut zugewandten haftklebenden, vor ihrer Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht (11) abdeckbaren aktiven Schicht (2) und eine die Matrix (5) nach außen begrenzende, für Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (1) ist dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Schicht (2) der Matrix (5) zum Zeitpunkt der Applikation in einem Teilbereich (6) ihrer der Haut zugewandten Wirkstoffabgabefläche mit einer für Wirkstoff undurchlässigen Sperrschicht (3) abgedeckt ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen Organismus und Verfahren zur Applikation auf der Haut

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, umfassend eine Wirkstoff enthaltende Matrix mit einer der Haut zugewandten haftklebenden, vor ihrer Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht abdeckbaren aktiven Schicht, und eine die Matrix nach außen begrenzende Deckschicht.

Transdermale therapeutische Systeme stellen Arzneiformen dar, bei denen der Arzneistoff über die Barrierschicht der Haut im Organismus systemisch verfügbar gemacht wird.

Als sogenannte "Single-Dose"-Einheiten werden sie hinsichtlich ihrer Dosierungsstärke durch die Freisetzung ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) oder ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$), allgemein "Menge Arzneistoff (g bzw. μg)/Fläche/Zeiteinheit", charakterisiert.

Im Gegensatz zu Darreichungsformen wie Tabletten oder Folien sind diese TTS hinsichtlich einer Teilbarkeit der zuzuführenden Dosis nur mit großen Schwierigkeiten bzw. überhaupt nicht teilbar. Bei Tabletten oder Folien wird dagegen eine Teilbarkeit zwecks Anpassung der Dosierung an die Patientenerfordernisse durch Bruch-Einkerbungen oder bei Folien durch Anbringung von Schwächungslinien problemlos erreicht. Dagegen ist eine Teilung eines TTS beispielsweise durch Zerschneiden entlang einer Kennzeichnungslinie äußerst problematisch. Denn eine solche Teilung führt zu uneinheitlichen Produkten bzw. zu Teilsystemen, die besonders im Hinblick auf Ihre Haftklebefähigkeit und Kontaktfähigkeit zur Haut fragwürdig sind. Es

ist einleuchtend, daß ein beispielsweise halbkreisförmiges flächiges Gebilde an den Ecken des Halbkreises Haftprobleme aufweisen wird, die zur unerwünschten Ablösung führen können. Dies ist von größtem Nachteil, weil eine vorgesehene Abgaberate an Wirkstoff durch die Haut einen über einen vorbestimmten Zeitraum sicheren haftklebenden Kontakt zur Haut erfordert. Ein TTS in Form eines auf der Haut applizierten Laminats ist bei einem bewegten Körper infolge der Dehnung und Biegung der Haut hinsichtlich der zu vermeidenden Ablösung äußerst gefährdet. Eine solche Gefährdung kann nur durch Verzicht auf Teilung eines TTS durch Zerschneiden vermieden werden.

Ausgehend von diesen Erfahrungen liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein TTS und ein Verfahren zu seiner Applikation anzugeben, das ohne Zerschneiden eine Anpassung der Dosierung an bestimmte Patientenerfordernisse erlaubt und bei einem einheitlichen Produkt zu einem exakt vorherbestimmbaren Teilsystem führt, welches im Hinblick auf seine Kontaktfähigkeit zur Haut unproblematisch und zuverlässig ist.

Eine von Fall zu Fall auf den Therapiebedarf eines Patienten zugeschnittene exakte Dosierung bei der Applikation eines TTS und damit eine Lösung der vorgenannten Aufgabe wird auf einfache Weise und insbesondere ohne Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften eines TTS nach der Erfindung dadurch erzielt, daß die aktive Schicht der Matrix zum Zeitpunkt der Applikation in einem Teilbereich ihrer der Haut zugewandten Wirkstoffabgabefläche mit einer für Wirkstoff undurchlässigen Sperrschicht abgedeckt ist.

Dadurch wird erreicht, daß ein Wirkstoffflux in die Haut aus dem mit der Sperrschicht abgedeckten Flächenbereich unterbunden wird.

Die Sperrschicht kann aus filmbildenden Polymeren wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat 60:40, Ethylcellulose, Acryl- u. Methacrylsäureester-Copolymerisaten mit Trimethylammonium-methylacrylat, Copolymerisaten von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Schellack, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Polymerisaten von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat 70:30, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisat 50:50, Gelatine, Polyvinylacetat, Methacrylat, Acrylatdispersionen, Polyether-Polyamid-Block-Copolymer, Polyethylenmethylestermethacrylat-Block-Copolymer, Polyurethanen, Polyester-Block-Copolymer, Polyisobutylen-Styrol-Styrol-Copolymer, Styrol-Butadien-Styrol-Isopren-Copolymer, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Polyamid, Nitrocellulose, sowie dem Fachmann bekannten weiteren Lack- bzw. Filmbildnern bestehen. Der Zusatz von Weichmachern zu diesen Filmbildnern ergibt sich zwangsläufig entsprechend der geforderten notwendigen Flexibilität des Films.

Diese Sperrschicht kann in Form eines Laminats in der der Haut zugewandten Schicht haftklebend ausgeführt sein, wobei die Haftklebeschicht wahlweise Wirkstoff enthalten kann. Als Bestandteile in diesem Sinne eignen sich alle dem Fachmann bekannten handelsüblichen Kleber, die auch zur Wundversorgung in Form von Verbänden und Pflastern eingesetzt werden, wie z.B. Kleber auf der Basis von Acrylaten, Polyisobutylen, Silikonen etc.

Die Sperrschicht kann jedoch auch zur Hautseite hin nicht selbstklebend ausgerüstet sein, wobei aber die selbstklebende Ausrüstung die Tragsicherheit des TTS zusätzlich erhöht.

Weil die an die Haut abgegebene Menge Wirkstoff aus der selbstklebenden Matrix diffusionskontrolliert und der Kontaktfläche direkt proportional ist, kann eine seitliche Diffusion aus dem Matrixbereich, der gegenüber der Haut gesperrt ist, über den Applikationszeitraum vernachlässigt werden. Folgendes vereinfachtes Rechenbeispiel mag dies verdeutlichen:

Geht man von einer Beladung eines TTS von 10 mg Wirkstoff aus und nimmt man an, daß über einen Zeitraum von 24 h über eine Fläche von 30 cm² 5 mg freigesetzt werden, so ergibt dies eine Freisetzung von 0,17 mg/cm²/24 h. Bei einer angenommenen Schichtdicke der Matrix von 50 µm und einem Abdeckungsgrad von 50 % ergibt sich eine Zylindermantelfläche der Matrix (mögliche Fläche der seitlichen Diffusion) von 0,069 cm², entsprechend einer Freisetzung von 0,011 mg/24 h, entsprechend 0,23 %.

Neben diesem zu vernachlässigenden Effekt der seitlichen Diffusion ist zu berücksichtigen, daß die Abdeckung durch die Sperrschicht je nach Schichtstärke im Randbereich einen "Hohlbereich" schafft, der effektiv die Kontaktfläche zur Haut im Bereich der klebenden "Restmatrixfläche" verkleinert. Geht man hier bei einer Schichtstärke der Sperrschicht von 20 µm von einer Radiusvergrößerung von 100 µm aus, so bedeutet dies effektiv eine Flächenvergrößerung der Sperrschicht im oben genannten Beispiel (50 % Abdeckung) von 0,95 %.

Um einen Ausgleich dieser beiden Effekte zu erreichen, ist es daher vorteilhaft, die Schichtdicke der Sperrschicht möglichst gering zu halten und die Größe des nicht zu vermeidenden "kontaktfreien Hohlraums" zusätz-

lich dadurch einzuschränken, indem man die der Haut zugewandte Seite der Sperrschicht haftklebend ausstattet.

Das zwecks Einstellung einer definierten Dosis mit einer Sperrschicht vor der Applikation teilweise inaktivierte System zeichnet sich gegenüber bisherigen Systemen dadurch aus, daß bei der Herstellung nur eine Dosisstärke oder auch 2 - 3 abgestufte Dosisstärken hergestellt werden, die nachfolgend unmittelbar vor der Applikation durch genormte Sperrschichten, beispielsweise in Form von kreisförmigen Segmenten, bezüglich des Wirkstoffflux weiter abgestuft eingestellt werden können. Beispielsweise könnte ein TTS ohne Sperrschicht bei einem Erwachsenen zur Therapie eines bestimmten Krankheitszustandes verwendet werden, während das TTS zum gleichen Zweck bei einem Kind mit erheblich geringerem Körpergewicht für einen entsprechend verringerten Wirkstoffflux vor der Applikation eingerichtet wird.

Bei klinischen Versuchsreihen lassen sich mittels dieser erfinderischen Maßnahmen Dosierversuche exakt und einfach durchführen.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung eines in den Zeichnungen schematisch dargestellten Ausführungsbeispiels. Es zeigen:

Fig. 1 in perspektivischer Ansicht ein TTS mit aufgebrachtter Sperrschicht;

Fig. 2 das TTS im Schnitt entlang einer Schnittebene II-II in Schicht 1;

Fig. 3 im Schnitt der Schnittebene II-II in Schicht 1 ein TTS und eine Sperrschicht unmittelbar vor dem Zusammenfügen;

Das in Fig. 1 dargestellte transdermale therapeutische System zur Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen menschlichen oder tierischen Organismus umfaßt eine den Wirkstoff enthaltende Matrix 5 mit einer der Haut zugewandten haftklebenden, vor ihrer Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht 11 abdeckbaren aktiven Schicht 2 und eine die Matrix 5 nach außen begrenzende, für Wirkstoff undurchlässige Deckschicht 1. Diese kann aus dem gleichen Material bestehen wie die ebenfalls für Wirkstoff undurchlässige Sperrschicht 3 entsprechend der vorhergehenden Aufzählung geeigneter filmbildender Polymere, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon etc. Bei diesen unmittelbar vor der Applikation auf eine dazu auserwählte Stelle der menschlichen Haut vorgesehenen TTS ist die aktive Schicht 2 der Matrix 5 zum Zeitpunkt der Applikation in einem Teilbereich 6 ihrer der Haut zugewandten Wirkstoffabgabefläche mit einer für Wirkstoff undurchlässigen Sperrschicht 3 abgedeckt, so daß ein Wirkstoffflux in die Haut aus dem Matrixbereich 6 unterbunden wird.

Wie Fig. 1 weiter erkennen läßt, ist die Sperrschicht 3 zur Hautseite hin mit einer Klebschicht 4 ausgerüstet. Obwohl sich durch die selbstklebende Ausrüstung der Sperrschicht 3 zur Hautseite hin mit einer Klebschicht 4 ein hinsichtlich des Tragekomforts und der sicheren Haftung auf der Haut optimales Pflaster ergibt, soll eine Darreichungsform ebenfalls unter den Schutzzumfang der Erfindung fallen, bei welcher die Sperrschicht 3 zur Hautseite hin nicht selbstklebend ausgerüstet ist.

Fig. 2 zeigt das Schnittbild eines erfindungsgemäßen Pflasters bzw. TTS mit einem Aufbau entsprechend demjenigen der Fig. 1. Darin bedeuten die Ziffer 1 eine für Wirkstoff undurchlässige Deckschicht der Matrix 5, deren aktive Schicht 2 in einem mittleren Teilbereich 6 durch eine Sperrschicht 3 mit hautseitiger Klebschicht 4 vor der Applikation abgedeckt ist, so daß ein Wirkstoffflux in die Haut aus diesem Teilbereich 6 unterbunden ist. Unter Hinweis auf die vorstehenden Ausführungen bezüglich der seitlichen Diffusion 9 sowie in einem im Randbereich der Sperrschicht 3 sich ergebenden Hohlbereich 8 mit den entsprechenden Berechnungsbeispielen kann davon ausgegangen werden, daß der Einfluß dieser beiden Defekte vernachlässigbar gering ist und daher die an die Haut abgegebene Menge Wirkstoff aus der selbstklebenden Matrix dem Verhältnis der Kreisfläche der Matrix 5 zur Kreisfläche der Sperrschicht 3 entspricht. Effektiv beträgt dann der Wirkstoffflux aus der kreisringförmigen Restfläche des Randbereiches 7 multipliziert mit dem Freisetzungsgrad von $x \text{ mg/cm}^2/24 \text{ h}$.

Dabei kann die Sperrschicht 3 eine Schichtdicke zwischen $1 \text{ }\mu\text{m}$ und $40 \text{ }\mu\text{m}$ besitzen, bevorzugt zwischen $5 \text{ }\mu\text{m}$ und $30 \text{ }\mu\text{m}$ und besonders bevorzugt zwischen $10 \text{ }\mu\text{m}$ und $20 \text{ }\mu\text{m}$. Bei einer bevorzugten Ausgestaltung des TTS ist sowohl die aktive Schicht 2 der Matrix 5 als auch die Sperrschicht 3 bevorzugt mit je einer kreisförmigen Fläche ausgebildet und der Durchmesser der Sperrschicht 3 kleiner als der Durchmesser der aktiven Schicht 2.

Wie Fig. 3 weiterhin zeigt, ist das erfindungsgemäße Pflaster mit seinen Bestandteilen, nämlich einerseits der Matrix 5 mit ihrer Deckschicht 1 und einer ablösbaren Schutzschicht 11 für die aktive Schicht 2, sowie die Sperrschicht 3 in Ausrüstung durch die Klebschicht 4, die

zunächst mit einer ablösbaren Schutzschicht 10 abgedeckt ist, beispielsweise gemeinsam in einer Verpackung lose zuzuordnen. Das Pflaster kann damit in einer Verpackung von der Sperrschicht getrennt bevorratet werden.

Bei einem Verfahren zur Applikation eines TTS auf der Haut zur dosierbaren Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen Organismus, umfassend eine den Wirkstoff enthaltende Matrix 5 mit einer auf der Haut haftklebenden, vor der Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht 11 abgedeckten aktiven Schicht 2 und eine die Matrix 5 nach außen abdeckende, für Wirkstoff undurchlässige Abdeckungsschicht 1 wird so vorgegangen, daß zunächst von der Matrix 5 die Schutzschicht 11 abgelöst wird, so daß die haftklebende aktive Schicht 2 freigelegt wird, auf die dann entsprechend den strichpunktierten Pfeilen die Sperrschicht 3 aufgelegt und durch sanften Druck haftklebend befestigt wird, wonach von deren Klebschicht 4 die Schutzschicht 10 entsprechend dem Pfeil 12 abgezogen wird. Nunmehr ist das erfindungsgemäß ausgebildete TTS bereit zum Aufkleben auf eine vorgesehene Hautstelle eines Patienten. Dabei ist dann die aktive Schicht 2 der Matrix 5 nach Maßgabe einer vorher bestimmbaren Begrenzung ihrer pro Zeiteinheit und Wirkfläche sich einstellende Wirkstoffabgaberate ($\text{mg}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$) in einem Teilbereich ihrer Wirkfläche durch die für Wirkstoff undurchlässige Sperrschicht 3 inaktiviert.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, umfassend eine den Wirkstoff enthaltende Matrix (5) mit einer der Haut zugewandten haftklebenden, vor ihrer Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht (11) abdeckbaren aktiven Schicht (2) und eine die Matrix (5) nach außen begrenzende, für Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (1), dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Schicht (2) der Matrix (5) zum Zeitpunkt der Applikation in einem Teilbereich (6) ihrer der Haut zugewandten Wirkstoffabgabefläche mit einer für Wirkstoff undurchlässigen Sperrschicht (3) abgedeckt ist.

2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) zur Hautseite hin mit einer Klebschicht (4) ausgerüstet ist, die ihrerseits Wirkstoff enthalten kann.

3. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) zur Hautseite hin nicht selbstklebend ausgerüstet ist.

4. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) eine Schichtdicke zwischen 1 µm und 40 µm besitzt.

5. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) eine Schichtdicke zwischen 5 µm und 30 µm besitzt.

6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) eine Schichtdicke zwischen 10 μm und 20 μm besitzt.

7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die aktive Schicht (2) der Matrix (5) als auch die Sperrschicht (3) bevorzugt mit je einer kreisförmigen Fläche ausgebildet sind, und daß der Durchmesser der Sperrschicht (3) kleiner ist als der Durchmesser der aktiven Schicht.

8. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Sperrschicht (3) ein folienförmiges Gebilde ist, welches die aktive Schicht (2) der Matrix derart abdeckend angeordnet ist, daß von der aktiven Schicht (2) ein kreisringförmiger Randbereich (7) übrigbleibt.

9. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer Verpackung von der Sperrschicht getrennt bevorratet wird.

10. Verfahren zur Applikation eines TTS auf der Haut zur dosierbaren Abgabe von Wirkstoff durch die Haut an einen Organismus, umfassend eine den Wirkstoff enthaltende Matrix (5) mit einer auf der Haut haftklebenden, vor der Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht abgedeckten aktiven Schicht (2) und eine die Matrix (5) nach außen abdeckende, für Wirkstoff undurchlässige Abdeckungsschicht (1), dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Schicht (2) der Matrix (5) vor ihrer Applikation auf der Haut nach Maßgabe einer vorherbestimmbaren Begrenzung ihrer pro Zeiteinheit und Wirkfläche sich einstellenden

Wirkstoffabgaberate ($\text{mg}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$) in einem Teilbereich ihrer Wirkfläche durch Aufbringen einer für Wirkstoff undurchlässigen Sperrschicht (3) inaktiviert wird.

