



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **300087**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 M 37/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	901128	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	09.03.90	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	09.03.90	(30) Prioritet	15.03.89, DE, 3908431
(41) Alm. tilgj.	17.09.90		
(45) Meddelt dato	07.04.97		

(73) Patenthaver LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG, Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied, DE
(72) Oppfinner Walter Müller, Neuwied, DE
(74) Fullmektig Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte ved fremstilling av et transdermalt terapeutisk system med trinnvis virkestoffavgivelse**

(56) Anførte publikasjoner EP A1 242827

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av et transdermalt system med trinnvis virkestoffavgivelse og dets anvendelse for lokal eller systemisk dermal virkestoffadministrering i human- eller dyremedisinen eller i kosmetikken.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av et transdermalt system med trinnvis virkestoffavgivelse og dets anvendelse for lokal eller systemisk dermal virkestoffadministrering i human- eller dyremedisin eller i kosmetikken.

Transdermale terapeutiske systemer har erobret sin faste plass ved behandlingen av de forskjelligste sykdommer. Deres hovedfordel ligger deri, at virkestoffet ved omgåelse av den primære leverpassasjen som nødvendigvis finner sted ved oralt administrerte virkestoffer, etter gjennomtrengning gjennom huden virker direkte systemisk, og at svært konstante plasmaspeil kan oppnås ved en egnet utforming av systemet. Dette er spesielt viktig ved virkestoffer som har kort halveringstid og derfor gjør det nødvendig med konstant ny tilførsel av virkestoff.

Da systemet anvendes eksternt, kan det på denne måten oppfylle sin tiltenkte funksjon svært lenge uten ombytting - ved enkelte systemer som kan skaffes i handelen opptil 1 uke. Dette er absolutt umulig med orale systemer, da disse på grunn av fordøyelsesvirksomheten har forlatt organismen etter høyden 1 døgn.

Slike transdermale systemer består vanligvis av et bakskikt som er ugjennomtrengelig for virkestoffet, et virkestoffreservoar, en festeinnretning til forankring av systemet til huden og en beskyttelsesfolie som kan fjernes igjen for hudsiden av systemet. En foretrukket utførelse av festeinnretningen består i at hudsiden av systemet i det minste delvis er utrustet selvklebende.

Reservoaret kan i slike systemer ha form av en pose som inneholder det flytende eller løste virkestoffet, eller det kan ha en mer folielignende form som inneholder virkestoffet i et polymerholdig preparat.

De sistnevnte systemene kalles også matrikssystemer, og alle følgende beskrivelser gjelder systemer av denne typen.

Når reservoaret består av et slikt matrikssystem av et enkelt homogent skikt, og når ingen ytterligere skikt som styrer virkestoffavgivelsen ligger mellom den siden av reservoaret som vender mot huden etter påføringen og selve huden, så styrer systemet virkestoffavgivelsen når matriksen

er overmettet på virkestoff etter ligning 1, resp. når dette ikke er tilfelle, etter ligning 2.

$$Q = (D_{DR} * [C_{DR} - C_{SDR}] * C_{SDR} * t) \quad \text{Lign. 1}$$

5

$$Q = 2 * C_{DR} * (D_{DR} * t / 3,14) \quad \text{Lign. 2}$$

Q: frigjort mengde virkestoff ved tiden t

t: tiden

10 D_{DR} : Diffusjonskoeffisient for virkestoffet i matriksen

C_{DR} : Konsentrasjonen av virkestoffet i reservoaret

C_{SDR} : Metningsløselighet for virkestoffet i reservoaret

Da Q er direkte proporsjonal med kvadratroten av tiden, kalles disse ligningene også roten av t-loven. Virkestoffavgivelsen er ved dette systemet ikke konstant og avtar raskt med tiden.

Dersom man ønsker en mere konstant virkestoffavgivelse, kan dette oppnås ved anvendelse av såkalte styremembraner.

20 Et slikt system består av et bakskikt, virkestoffreservoaret, styremembranen, et fastklebeskikt til befestigelse av systemet på huden og en beskyttelsesfolie som kan fjernes igjen.

$$25 \quad -D / l * t$$

$$Q = C_0 * e \quad \text{Lign. 3}$$

C_0 = Begynnelsekonsentrasjon for virkestoffet

D = Diffusjonskoeffisient for virkestoffet i membranen

30 l = Membrantykkelse

Med noen virkestoffgrupper kan imidlertid konstante avgivelseshastigheter og konstante plasmaspeil snarere være uønsket. Dertil hører f.eks. midler som påvirker blodtrykket og kretsløpet, beroligende og sovemidler, psykofarmaka, smertemidler, virkestoffer mot angina pectoris, antiastmatika og stoffer som letter avvenningen fra sykkelig begjær som f.eks. nikotin.

Ved disse substansene er det en fordel når det kan oppnås et plasmaspēil som er tilpasset behovet.

Noen virkestoffer administreres dessuten ikke hele tiden, men bare ved behov på tidspunkter som muligvis ligger svært langt fra hverandre. En slik substans som allerede er på markedet som transdermalt system, er f.eks. Scopolamin mot reisesyke.

Andre virkestoffer som en slik leilighetsvis anvendelse er tenkbar for, er f.eks. smertemidler, psykofarmaka, beroligelsesmidler, sovemidler eller appetitthemmere.

Ved transdermal anvendelse av slike substanser må det transdermale systemet derved forårsake en virkestoff-flux gjennom huden som er variabel over anvendelsestidsrommet, hvorved en initialdose sørger for at virkningen begynner raskt og en vedlikeholdsdose sørger for et tilstrekkelig langt konstant nivå eller en på forhånd programmert senkning av plasmaspēilet.

Et transdermalt terapeutisk system til løsning av disse problemene er allerede beskrevet i EP-A 0 227 252. Der bringes virkestoffet i et reservoar i kontakt med bare så mye penetrasjonsakselerator at den akselererte gjennomtrengningen bare opprettholdes under en definert begynnelsesfase av anvendelsen. Det er her en ulempe at det må finnes en egnet gjennomtrengningsakselerator for hvert virkestoff.

En annen problemløsning foreslås i DE-OS 36 42 931. Der har man forsynt i det minste to ved siden av hverandre liggende og fra hverandre adskilte kammere i plasteret med forskjellige virkestoffkonsentrasjoner, slik at frigivelsen av virkestoffet fra alle kamrene i den første fasen av anvendelsen gir en høy initialdose, mens etter tømningen av kamrene med lav virkestoffkonsentrasjon, bare kamrene med høyere virkestoffkonsentrasjon bidrar til frigivelsen og dermed bevirker en lavere vedlikeholdsdose. Dette systemet er anvendbart allerede ut i fra kammerkonstruksjonen og behøver med hensyn til de forskjellige konsentrasjonsinnstillingene i kamrene spesielle forholdsregler.

I EP 0 242 827 beskrives et flateformig terapeutisk system hvor de virkestoffavgivende flateavsnitt og adhesjonsflateavsnittene mot huden ligger på samme nivå. Plasteret

oppviser et dekkskikt, et klebende mellomskikt, et virkestoffholdig reservoar, et støtteskikt som oppviser perforeringer, et hud-adhesjonsskikt og i samme plan virkestoffavgivende flateavsnitt. Med denne oppbygging av plasteret kan det ikke oppnås en trinnvis virkestoffavgivelse med høy og raskt begynnende initialdosis og langsom dosering over et lengre tidsrom.

Det er derfor oppfinnelsens oppgave å tilveiebringe et plaster som terapeutisk system for avgivelse av virkestoff til huden med trinnvis virkestoffavgivelse, som unngår den tvingende tilstedeværelse av en gjennomtrengningsakselerator, og som i forhold til teknikkens stand tilbyr ytterligere muligheter for å styre virkestoffavgivelsen og som kan fremstilles på enkel måte.

Opgaven løses ifølge oppfinnelsen på overraskende måte derved at det virkestoffholdige reservoaret parallelt med frigivelsesflaten inneholder i det minste én membran som i sin flatemessige dimensjonering er mindre enn frigivelsesflaten.

Gjenstand for oppfinnelsen er derfor en fremgangsmåte ved fremstilling av et transdermalt system for regulert, trinnvis avgivelse av virkestoffer til huden, med høy initialdosis og lavere vedlikeholdsdosis, og bestående av et virkestoffgjennomtrengelig baksikt som vender bort fra huden, et virkestoffreservoar som parallelt med frigivelsesflaten inneholder minst én membran, en kontaktklebende festeinnretning for systemet på huden og eventuelt et gjenavtagbart beskyttelsesskikt som dekker systemets flater ut til huden, karakterisert ved at membranen anordnes parallelt med virkestoffreservoarets frigivelsesflate og enten integreres i virkestoffreservoaret eller slutter seg til reservoaret på hudside og at det anvendes en membran som har en flate som er mindre enn virkestoffreservoarets frigivelsesflate, idet det for membranen anvendes folielignende materialer av polyetylen, polyamid, etylen/vinylacetat-kopolymerer og polysiloksaner.

Med en membran forstås i denne sammenheng en flateformig, fleksibel dannelsel, hvis gjennomtrengelighet for virkestoffreservoarets bestanddeler også kan være null. Under

begrepet membran faller altså også f.eks. en tynn metall-
folie. Vanligvis overstiger tykkelsen av en slik membran
sjelden 50 μm , allikevel er også tykkere membraner i spesi-
elle tilfeller ikke utelukket.

5 Vanligvis er membrantykkelsene fra 20-100 μm .

Membranen kan enten være integrert eller innleiret i
reservoaret, eller slutter seg naturlig til reservoaret på
hudsiden.

10 Ifølge én utførelsesform er membranen ugjennomtrengelig
for det eller de virkestoffene som er bestemt til frigivelse.
Ifølge en ytterligere utførelsesform er membranen begrenset
gjennomtrengelig for virkestoffet eller virkestoffene. Ifølge
oppfinnelsen kan man også kombinere to membraner som har for-
skjellig permeabilitet for de stoffene som er bestemt til av-
15 givelse, hvorav i det minste ett har en mindre flate enn
systemets frigivelsesflate. I dette tilfellet er det fordel-
aktig at membranen som er flatemessig mindre enn systemets
frigivelsesflate, er ugjennomtrengelig for det eller de
stoffene som er bestemt til avgivelse, og er integrert i
20 reservoaret.

Virkestoffet eller virkestoffene kan være tilstede i
reservoaret enten i en konsentrasjon som ikke overstiger met-
ningskonsentrasjonen, eller i en konsentrasjon som overstiger
metningskonsentrasjonen.

25 Selve reservoaret kan atter bestå av forskjellige skikt
med forskjellig sammensetning.

For alle komponentene i et slikt system kan prinsip-
pielt de samme materialene finne anvendelse som er beskrevet
for lignende systemer. Disse materialene er kjent for fag-
30 mannen.

Bakskiktet kan bestå av fleksibelt eller ikke-fleksi-
belt materiale og være oppbygget av ett eller flere skikt.
Substanser som kan anvendes til dets fremstilling er polymere
substanser som f.eks. polyetylen, polypropylen, polyetylen-
35 tereftalat, polyuretan eller polyamid. Som ytterligere
materialer kan også anvendes metallfolier som f.eks.
aluminiumfolie, alene eller beskiktet med et polymert
substrat. Det kan også anvendes flateformer av tekstiler, når

reservoarets bestanddeler ikke kan forlate dette via gassfasen på grunn av deres fysikalske data.

For beskyttelsesfolien som kan fjernes igjen kan i prinsippet anvendes de samme materialene, imidlertid må den i tillegg være abhesivt utrustet. Den abhesive utrustningen kan oppnås ved en spesiell silikonbehandling.

Reservoaret respektive skiktene i reservoaret består av en polymermatriks og virkestoffet eller virkestoffene, hvorved polymermatriksen har en slik egenklebrighet at det ved flerskiktig oppbygging kan garanteres for sammenhold. Polymermaterialet i matriksen kan f.eks. være oppbygget av polymerer som kautsjuk, kautsjuklignende syntetiske homo-, ko- eller blokkpolymerer, polyakrylsyreestere og deres kopolymerisater, polyuretaner, kopolymerer av etylen og polysiloksaner. I prinsippet kommer alle polymerer på tale som anvendes ved fremstilling av klebemidler, og som er fysiologisk ufarlige. Det kan også anvendes tilsetninger hvis karakter avhenger av den anvendte polymer og virkestoffet eller virkestoffene. Etter sin funksjon lar de seg inndele i myknere, klebehjelpemidler, reserpsjonshjelpemidler, stabilisatorer eller fyllstoffer. De fysiologisk ufarlige substansene som kommer på tale i denne sammenheng er kjent for fagmannen.

Oppfinnelsen skal i det følgende forklares ved hjelp av figurene. Derved viser:

- Fig. 1 et snitt gjennom et system med en styremembran ifølge teknikkens stand,
- Fig. 2 en utførelsesform for et system fremstilt ifølge oppfinnelsen,
- Fig. 3 viser et annet utseende av matriksen i fig. 2 med membran integrert i matriksen,
- Fig. 4 forskjellige utførelsesformer av membranen,
- Fig. 5a et snitt gjennom en utførelsesform av oppfinnelsen, som har en kombinasjon av en ugjennomtrengelig membran med en membran med større permeabilitet,
- Fig. 5b et grunnriss av utførelsesformen ifølge fig. 5,
- Fig. 6 i grafisk fremstilling friggjøringsforholdet for en utførelsesform med for virkestoffet ugjennomtrengelig membran integrert i reservoaret, og i en form

som er fremstilt i fig. 4, hvorved den kumulerte frigjorte mengde virkestoff er fremstilt som funksjon av tiden,

5 Fig. 7 friggjøringsforholdet for det samme systemet som i fig. 6, dog med avgivelseshastigheten for virkestoffet pr. system og time fremstilt i grafisk fremstilling som funksjon av tiden,

10 Fig. 8 i grafisk fremstilling friggjøringsforholdet for et system fremstilt ifølge oppfinnelsen med en membran som er begrenset gjennomtrengelig for virkestoffet, hvorved den kumulative frigjøringen av virkestoffet er fremstilt over tiden,

15 Fig. 9 i grafisk fremstilling avgivelseshastigheten for det samme systemet som i fig. 8 per system og time som funksjon av tiden.

Det systemet som er beskrevet i fig. 1 består av et baksikt (11), virkestoffreservoaret (12), styremembranen (13), et klebesikt til befestigelse av systemet på huden (14) og en beskyttelsesfolie som kan fjernes igjen (15).

20 I mange tilfeller har klebesiktet (14) den samme sammensetningen som reservoaret (12), slik at membranen i prinsippet er integrert i reservoaret og man derfor kan tenke seg reservoaret oppbygget av to deler.

25 Ved hjelp av membranen oppnår man, når virkestoffet foreligger i overmettet konsentrasjon i reservoaret, en frigjøring ifølge en kinetikk av 0. orden, dvs. en konstant frigjøring over anvendelsestidsrommet, og når virkestoffet foreligger under denne konsentrasjonen en frigivelse etter en kinetikk av 1. orden ifølge ligning 3.

30 I fig. 2 er vist den prinsipielle oppbyggingen av et system fremstilt ifølge oppfinnelsen. Det består av et baksikt (21), et reservoar (22), en membran (23), en selvklebende hudstrimmel (24) og en beskyttelsesfolie (25) som kan fjernes igjen.

35 Membranen (23) er mindre enn reservoarflaten, da den i midten disponerer over en sirkelformig utsparing.

I fig. 3 er en membran (31) integrert i reservoaret (32), som derved er oppdelt i to halvdelar (33 og 34). Dersom reservoarformuleringen er selvklebende, så kan naturligvis

den selvklebende hudstrimmelen (24) i fig. 2 falle bort. Betinget av at membranflaten alltid er mindre enn reservoarets totalflate, har reservoaret og huden, respektive reservoaret og klebeskiktet, respektive begge reservoardelene, direkte kontakt med hverandre på den flaten som ikke er dekket av membranen.

Fig. 4 viser noen eksempler på den geometriske utforming av en slik membran ifølge oppfinnelsen, hvor enten de skraverte flatene eller de ikke-skraverte flatene er membraner.

Utførelsesformene ifølge oppfinnelsen etter fig. 3 og 4 er spesielt egnet for systemer med bare én membran som er ugjennomtrengelig for virkestoffet, f.eks. som den er forklart i fig. 4.1 og integrert i reservoaret tilsvarende fig. 3.

I begynnelsen forholder dette systemet seg som et vanlig matrikssystem, dvs. at virkestoffet avgis etter den såkalte roten av t-loven over den totale frigivelsesflaten. Når imidlertid den reservoardelen som ligger under membranflaten er tømt så langt at utarmingssonen har nådd membranen, vil dens forhold sammenlignet med et vanlig matrikssystem forandre seg drastisk. På den flaten som i sin størrelse tilsvarende membranen, går virkestoffavgivelsen svært raskt tilbake, mens frigjøringen på den delflaten som ikke er dekket av membranen fortsetter uforminsket ifølge roten av t-loven, inntil utarmingssonen rekker fram til bakskiktet. Den ytterligere initialdosen stammer altså fra den flaten som ligger under membranen. Ved forandring av de absolutte flatestørrelsene og forholdet mellom membranflate og totalflate i reservoaret, kan størrelsen av initial- og vedlikeholdsdosen påvirkes innenfor vide grenser.

Et slikt frigjøringsforhold kan man naturligvis også oppnå ved at man gir reservoaret en trinnvis geometri. Dette har imidlertid den ulempen at et slikt system er vanskeligere å fremstille, og at et slikt system på grunn av den plastiske deformerbarheten for den vanlige reservoarblandingene ikke beholder sin trinnvise utforming.

Spesielt fordelaktig er utførelsen 4.5, da ingen plasseringsproblemer opptrer på grunn av det store antallet hull som befinner seg i membranen.

Ved forandring av forholdet mellom membranflate og totalflate og valget av membraner med forskjellig permeabilitet for virkestoffet, kan frigjøringsforholdet for systemet som vist i det følgende påvirkes innenfor vide grenser. Spesielt er det mulig å administrere svært høye initialdoser.

Fig. 5a og 5b viser i snitt og i grunnriss en utførelsesform ifølge oppfinnelsen, som har en kombinasjon av to forskjellige membraner.

Spesielt fornuftig er f.eks. kombinasjonen av en membran med permeabilitet "0" med en membran som har større permeabilitet. Et slikt system er vist i fig. 5a. Det består av det ugjennomtrengelige baksikket (51), reservoaret (52), en membran med permeabilitet 0 for virkestoffet eller virkestoffene (53), en membran med en permeabilitet som er større enn 0 for virkestoffet eller virkestoffene (54) og et beskyttelsesskikt (55) som kan fjernes igjen.

Begge membranene er igjen vist i grunnriss i fig. 5b. Membranen med permeabilitet 0 må naturligvis flatemessig være mindre enn systemets totale avgivelsesflate, og begrenser således den maksimale virkestoffavgivelsen til den delflaten av den totale frigivelsesflaten som tilsvarer dens størrelse, da den andelen virkestoff som ligger over den, ikke kan passere den.

Membranen med permeabilitet større enn 0 fører til en virkestoffavgivelse ifølge en kinetikk av 0. eller 1. orden, på den delflaten av den samlede avgivelsesflaten som tilsvarer den.

Begge membranene må innenfor systemet ikke ligge tvangsmessig i den samme flaten. Deres nøyaktige posisjon retter seg etter de aktuelle kravene, og er et ytterligere middel til å oppnå det ønskete frigjøringsforholdet.

Når membranen med permeabilitet 0 ligger nærmere frigivelsesflaten, kan den andre membranen uten at frigjøringsforholdet forandrer seg, flatemessig være like så stor som den samlede avgivelsesflaten, da den ikke frembringer noen

som helst virkning på oversiden av den ugjennomtrengelige membranen.

I fig. 6 og 7 er frigjøringsforholdet for slike systemer med en for virkestoffet ugjennomtrengelig membran vist med eksempel i Scopolaminplaster. For alle i de følgende beskrevne prøvene gjelder at virkestoffinnholdet ligger på $450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ og at flatevekten for det selvklebende reservoaret ligger på $12,5 \text{ mg}/\text{cm}^2$.

I fig. 6 er fremstilt den kumulerte frigjorte mengden Scopolamin som funksjon av tiden.

Kurve I tilsvarer et normalt 2 cm^2 stort system uten membran og tjener til sammenligning.

Kurve II tilsvarer et tilsammen 3 cm^2 stort system, hvori en ugjennomtrengelig membran er integrert i reservoaret. Membranen har en flate på 1 cm^2 , og deler reservoaret i et skikt med en flatevekt på $10,4 \text{ mg}/\text{cm}^2$ og et med en flatevekt på $2,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$.

Kurve III tilsvarer et system med en samlet flate på 4 cm^2 og en membranflate på 2 cm^2 .

Det er tydelig å legge merke til den totalt høyere virkestoffavgivelsen for systemene med membran. At denne forhøyete virkestoffavgivelsen imidlertid bare begrenser seg til begynnelsesfasen av frigjøringen, er lettere å erkjenne i fig. 7, hvor avgivelseshastigheten pr. system og time er av- satt som funksjon av tiden, dvs. av fluksen.

Dette systemet er også spesielt godt egnet når man vil kombinere relativt høye initialdoser med en ikke ubetinget konstant vedlikeholdsdose.

Fig. 8 og 9 viser en utførelsesform ifølge oppfinnelsen med en membran som er begrenset gjennomtrengelig for virkestoffet med eksempel i Scopolaminplaster og beskrevet under de samme betingelsene som i fig. 6 og 7.

Den kumulative frigjøringen er fremstilt i fig. 8 og fluksen i fig. 9. Kurve I, henholdsvis fluks I, tilsvarer et 2 cm^2 stort system som inneholder en membran av samme størrelse (sammenligning), kurve II, respektive fluks II, tilsvarer et $2,5 \text{ cm}^2$ stort system med en 2 cm^2 stor membran, og kurve III, respektive fluks III tilsvarer et 3 cm^2 stort system med en 2 cm^2 stor membran.

Også systemet tilsvarende kurve I og fluks I kan avgi en bestemt initialdose. Denne initialdose tilsvarer en frigjøring etter roten av t-loven ifølge ligning 1 og 2, som finner sted inntil utarmingssonen for virkestoffet har nådd frem til membranen.

Begge de andre systemene med en membran som flatemessig er mindre enn systemets frigivelsesflate og som anskueliggjør oppfinnelsen, demonstrerer imidlertid hvor enkelt disse initialdosene kan forhøyas. I dette tilfellet etterfølges initialdosen av en konstant vedlikeholdsdose, hvis høyde avhenger av membranens permeabilitet og membranflaten.

Fremstilling av de i fig. 6-9 anvendte systemene ifølge oppfinnelsen (prøver)

230 g polyakrylharpiksklebemiddel (50% i eddiksyreester)

6 g Scopolamin-base

10 g Cetiol S

50 g metanol

ble sammenblandet og blandingen homogenisert. Med denne blandingen ble en 100 μm tykk silikonisert polyesterfolie beskikket 400 μm (film I) og 100 μm (film II), og filmene tørket ved 50°C i 15 minutter. Film I hadde etter tørkingen en flatevekt på 103 g/m² og film II en på 21 g/m².

På film II ble membranen påkasjert med sirkelformige utsparinger av tilsvarende størrelse, og deretter igjen film I. Den silikoniserte polyesterfolien fra film I ble trukket av og erstattet med en 15 μm tykk ikke-silikonisert folie.

Deretter ble de enkelte prøvene utstanset slik at resultatet ble den tilsvarende totalflaten, og utsparingen kom til å ligge sentralt.

Gjennomføring av in vitro frigjøringen

Frigjøringen ble gjennomført ved 32°C etter Paddle-over-disk-metoden ved hjelp av 50 ml fysiologisk koksalt-løsning. For prøvetakingen ble det samlede frigjøringsmediet fullstendig byttet ut, og innholdet ble målt med en HPLC-metode.

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av et transdermalt system for regulert, trinnvis avgivelse av virkestoffer til huden, med høy initialdose og lavere vedlikeholdsdose, og bestående av et virkestoffugjennomtrengelig bakskikt (21, 51) som vender bort fra huden, et virkestoffreservoar (22, 32-34, 52) som parallelt med frigivelsesflaten inneholder minst én membran (23, 31, 53, 54), en kontaktklebende festeinnretning (24) for systemet på huden og eventuelt et gjenavtagbart beskyttelsesskikt (25, 55) som dekker systemets flater ut til huden,
- k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen (23, 31, 53, 54) anordnes parallelt med virkestoffreservoarets (22, 32-34, 52) frigivelsesflate og enten integreres i virkestoffreservoaret (22, 32-34, 52) eller slutter seg til reservoaret på hudside og at det anvendes en membran (23, 31, 53, 54) som har en flate som er mindre enn virkestoffreservoarets (22, 32-34, 52) frigivelsesflate, idet det for membranen anvendes folielignende materialer av polyetylen, polyamid, etylen/vinylacetat-kopolymerer og polysiloksaner.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en membran som er ugjennomtrengelig for det eller de virkestoffene som er bestemt til frigivelse.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 og 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den anvendte membranen er begrenset gjennomtrengelig for virkestoffet eller stoffene.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes i det minste to membraner som har forskjellig permeabilitet for de stoffene som er bestemt til avgivelse, og at minst én av disse flatemessig er mindre enn systemets frigivelsesflate.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen som flate-
messig er mindre enn systemets frigivelsesflate, er ugjennom-
trengelig for de stoffene som er bestemt til avgivelse og er
5 integrert i reservoaret.
6. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1-4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte
reservoaret inneholder virkestoffet eller virkestoffene i en
10 konsentrasjon som ikke overstiger metningskonsentrasjonen.
7. Fremgangsmåte ifølge et av de foregående kravene,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendte
reservoaret inneholder virkestoffet eller virkestoffene i en
15 konsentrasjon som overstiger metningskonsentrasjonen.
8. Fremgangsmåten ifølge et av de foregående kravene,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de virkestoffholdige
delene av det anvendte reservoaret består av flere skikt med
20 forskjellig sammensetning.

FIG.1

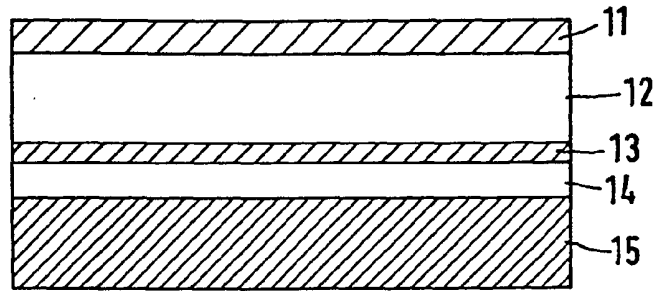


FIG.2

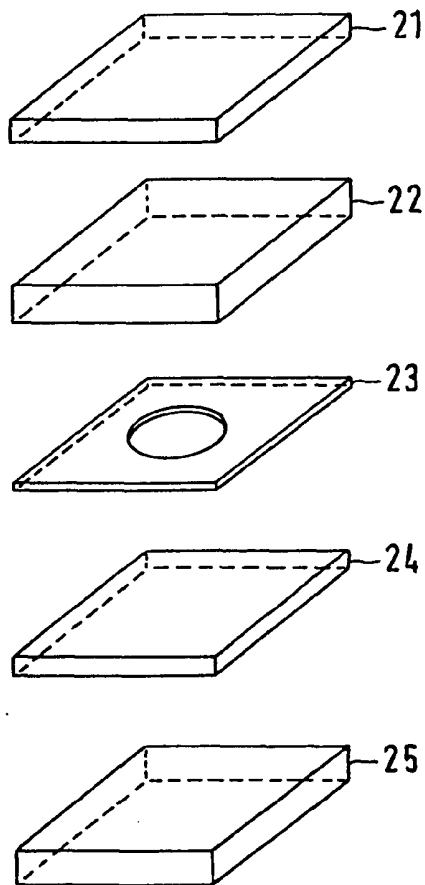


FIG.3

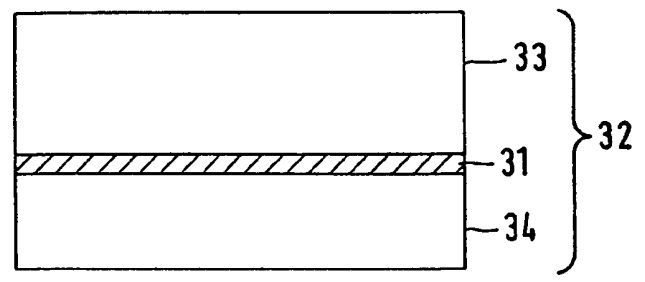


FIG.4

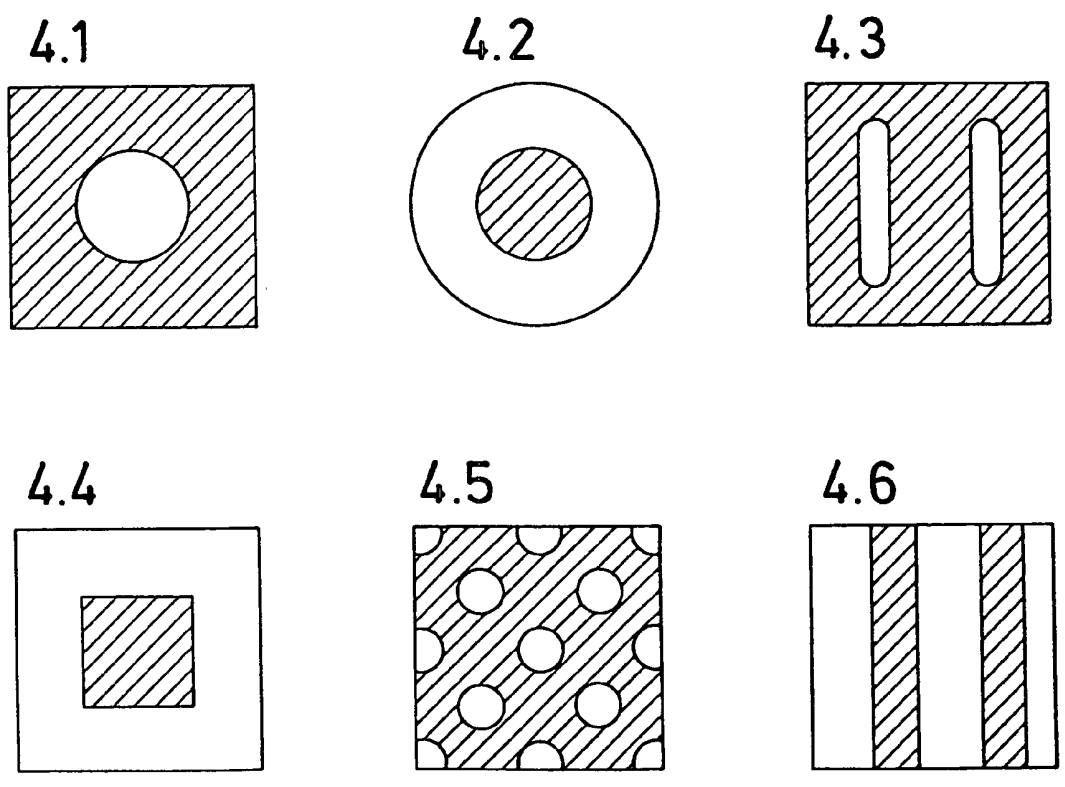


FIG. 5a

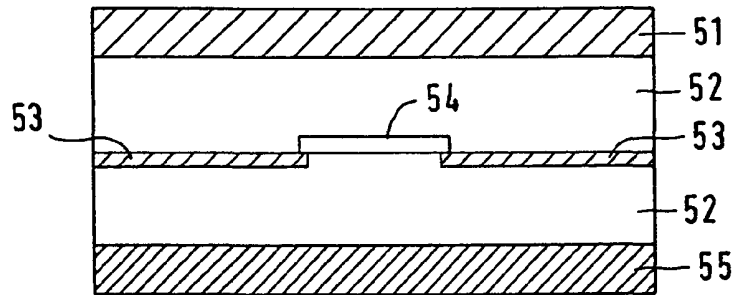


FIG. 5b

