

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

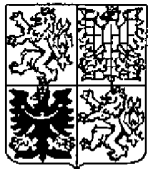
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1710-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19547691**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05410**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/22315**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 F 13/02

(71) Přihlášovatel:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME
GMBH, Neuwied, DE;

(72) Původce:

Asmussen Bodo, Bendorf, DE;
Hille Thomas, Neuwied, DE;
Schumann Klaus, Neuwied, DE;
Steinborn Peter, Neuwied, DE;

(74) Zástupce:

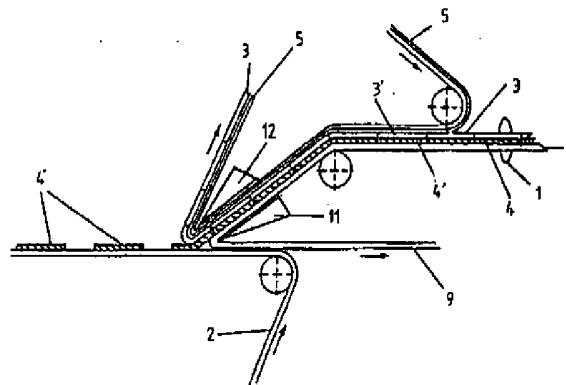
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby transdermálních terapeu-
tických náplastí (TTS)**

(57) Anotace:

Způsob kontinuální výroby transdermálních terapeutických náplastí, při němž se na pásu /1/ vytváří ve formě pruhu laminát z pomocné vrstvy /3/, alespoň po jedné straně silikonisované, ze samolepicí vrstvy /4/ obsahující účinnou látku a transportní vrstvy /9/. Účinnou látku obsahující dílce /4/, získané vysekáváním z vrstev /3, 4/ napříč směru pohybu pásu, jsou v taktech přesouvány na druhý pás /2/, přičemž k vysekávání dochází v pauzách mezi takty a přesouvání na druhý pás /2/ se děje ve výhodně stejných vzdálenostech prostřednictvím podávacího zařízení /11, 12/. Přitom se při transferu nejprve z dílců obsahujících účinnou látku /4/ pomocí samolepivě upravené procesní vrstvy /5/ stahuje transportní vrstva /9/ a potom dílce /3/ pomocné vrstvy.



CZ 1710-98 A3



Způsob výroby transdermálních terapeutických náplastí (TTS)

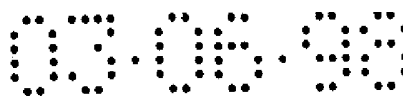
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby transdermálních terapeutických náplastí (TTS).

Dosavadní stav techniky

Podle DE-PS 32 04 582 je znám způsob kontinuální výroby a plnění balíčků náplastí s transdermálním podáváním účinné látky. Při tom se účinná látka po dávkách nanáší v určitých vzdálenostech na nosnou folii, stahuje pomocí dílců kovové krycí folie a potom se za použití folie jako mezivrstvy překrývá elastickou, jednostranně lepidivou přílnavou folií s lepidivou stranou k ní směřující. Na to jsou v žádané velikosti vysekávány dávky účinné látky spolu s vrstvami folií, které je obklopují. Tento způsob podmiňuje poměrně vysoké technické náklady a je postižen poměrně velkým množstvím přebytečného materiálu.

Pro kontinuální výrobu transdermálních terapeutických náplastí je také znám způsob, při němž se nejprve vytvoří navrstvením tekutého, účinnou látku obsahujícího přípravku na mezinosnou folii laminát, a ten se pak přiřezává na pruhy předem dané šířky a v dalších krocích procesu pak na dílce určité délky obsahující účinnou látku. Tyto se pak v předem určených vzdálenostech nanosou na ochrannou folii, která je ze všech stran pokrývá, a nakonec se ochranná folie rozdělením napříč posunu pásu mezi úseky obsahujícími účinnou látku rozdělí na jednotlivé náplasti. Tento způsob sice velice výhodně řeší stanovený úkol dalekosáhle potlačit respektive minimalisovat ztráty účinné látky, avšak vzhledem ke mnoha stupňům procesu je poměrně složitý.



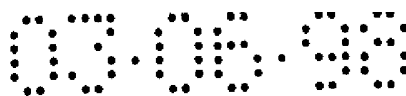
Další způsob je popsán v DE-OS 41 10 027. Zde se popisuje způsob kontinuální výroby transdermálních terapeutických náplastí, které mají rubovou vrstvu, samolepicí vrstvu jako zásobník účinné látky a odnímatelnou ochrannou vrstvu, při čemž je ztráta účinné látky během zhotovování minimalisována. Při tomto způsobu je prostřednictvím dávkovací obruby přenášena na pozdější ochrannou vrstvu samolepicí zásobník účinné látky ve formě laminátu, sestávajícího ze samolepicí vrstvy obsahující účinnou látku a polymerní folie. Nevýhodné na tomto postupu ale je, že konečný produkt v každém případě obsahuje po odstranění ochranné vrstvy dvě polymerní folie, což celému TTS propůjčuje tak velkou tuhost, že to v každém případě neposkytuje uspokojivé pohodlí při nošení.

Cílem předkládaného vynálezu je proto jednotlivé dílce obsahující účinnou látku s velkou rychlostí a beze ztráty účinné látky v předem určených vzdálenostech za sebou přenést technicky jednoduchým a spolehlivým způsobem z prvního pásu na druhý pás, který nejlépe dílce ze všech stran přesahuje, při čemž se musí zabránit, aby pohodlí při nošení konečného produktu nebylo ovlivňováno uvnitř TTS ležící polymerní folií.

V DE-OS 41 10 027, v DE-OS 15 11 873, v DE-PS 25 55 910, v DE-OS 32 33 546, v DE-PS 36 18 542 a v DE 42 32 279 jsou sice popsány způsoby přenosu, ale není v nich nikde ukázána možnost odstranění procesní folie při přenesení samolepicího laminátu.

Podstata vynálezu

Podle předkládaného vynálezu se tento úkol řeší způsobem, při němž se na prvním pásu vytváří ve formě pruhu



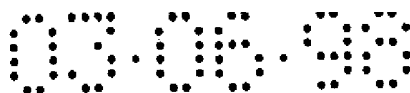
laminát z pomocné vrstvy, alespoň po jedné straně silikonisované, ze samolepicí vrstvy obsahující účinnou látku a transportní vrstvy. Účinnou látku obsahující dílce, získané vysekáváním z vrstev a napříč směru pohybu pásu, jsou v taktech přesouvány na druhý pás, přičemž k vysekávání dochází v pauzách mezi takty a přesouvání na druhý pás se děje ve výhodně stejných vzdálenostech prostřednictvím podávacího zařízení. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se při transferu nejprve z dílců obsahujících účinnou látku pomocí samolepivě upravené procesní vrstvy stahuje transportní vrstva a potom dílce pomocné vrstvy. Toto řešení je o to překvapivější, že mezi odborníky dosud platilo jako pevné pravidlo technického postupu, že samolepicí filmy mohou být přenášeny pouze ve formě laminátů s tuhými plošnými útvary.

Při zhotovení náplasti podle předkládaného vynálezu může být podle potřeby, tj. podle toho, k čemu má náplast sloužit, použit větší nebo menší počet vrstev, při čemž pro jednotlivé vrstvy mohou přicházet v úvahu pro daný účel vhodné materiály jako kovy, zejména hliník, polymery, nebo také textilní plošné útvary.

V závislosti na příslušném účelu mohou jednotlivé vrstvy být při tom vytvořeny jako samolepivé, nebo také jako vůči lepidlu odpudivé, pro účinnou látku propustné nebo také nepropustné, flexibilní anebo neohebné.

Účinnou látku obsahující díly mohou mít rozdílné tvary, mohou být pravoúhlé, čtvercovité, oválné nebo s kruhovým tvarem. S ohledem na zabránění ztrát účinné látky se však dává přednost pravoúhlému nebo čtvercovitému tvaru.

Z přísad závisajících na polymerech používaných pro zhotovování účinnou látku obsahujících vrstev a na účinné látce jsou to na příklad změkčovadla, lepivé látky, stabilizátory, nosiče, přísady regulující difuzi a penetraci



a plniva. Fysiologicky nesporné substance, které přicházejí v úvahu jsou odborníkům známé. Vlastní lepivost vrstvy obsahující účinnou látku má zajišťovat trvalý kontakt s pokožkou.

Ochranná folie vrstvy obsahující účinnou látku, která se před použitím odstraňuje, může být na příklad vytvořena ze stejných materiálů jaké se používají pro vytvoření rubové vrstvy. Avšak tato musí být, na příklad silikonem, upravena tak, aby ji bylo možné oddělit. Jiné oddělitelné ochranné vrstvy jsou na příklad tetrafluorethylen, upravený papír, celofán, polyvinylchlorid a jiné podobné.

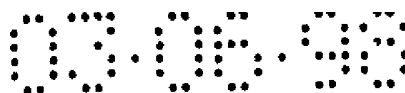
Procesní a pomocné vrstvy mohou být zhotoveny ze stejných materiálů.

Samolepivé vrstvy mohou být zhotoveny na příklad z polymerní matrice ze základního polymeru a případně obvyklých přísad. Vhodné materiály jsou např. silikony, kaučuk, kaučukovité syntetické homopolymery, kopolymery nebo blokové polymery, polyakryláty a jejich kopolymery a mimo to estery hydrogenované kalafuny. V zásadě přicházejí v úvahu všechny polymery, které se uplatňují při výrobě samolepivých přípravků a jsou fysiologicky nesporné. Přednost se dává zvláště takovým, které se skládají z blokových kopolymerů styrenu a 1,3-dienu, polyisobutylenu nebo polymerů a kopolymerů akrylátu a/nebo methakrylátu. Z blokových kopolymerů na basi styrenu a 1,3-dienu jsou přednostně používány blokové kopolymery styren-isopren-styren.

Jako účinné látky se používají substance, které se aplikují na kůži buď bez anebo s přípravky zprostředkujícími resorpci a vyvolávají lokální nebo systemický účinek.

Látky s lokálním působením jsou např. antitranspiranty, fungicidy, baktericidy a bakteriostatika.

Látky se systemickým účinkem jsou na příklad antibiotika, hormony, antipyretika, antidiabetika, koronární



dilatátory, srdeční glykosidy, spasmolytika, antihypertonika, psychofarmaka, prostředky proti migréně, kortikoidy, analgetika, kontraceptiva, antirheumatika, cholinergika nebo anticholinergika, sympatikomimetika nebo sympatikolytika, vasodilatátory, antikoagulanty nebo antiarytmika. V úvahu přicházejí samozřejmě i jiné účinné látky.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je v příkladech provedení znázorněn na výkresech a v souvislosti s tím je příkladně objasněn jak následuje.

Na obrázku 1 je znázorněna první dráha vytvářející pruh laminátu respektive první pás 1, který se ze shora dolů skládá nejméně po jedné straně silikonisované pomocné vrstvy folie 3, samolepící vrstvy 4, obsahující účinnou látku, a transportní vrstvy 2, silikonisované alespoň po jedné straně.

Folie 3 a účinnou látku obsahující vrstva 4 se krájecím zařízením rozdělují přímým řezem vedeným kolmo na směr posunu pásu tak, že vznikají na příklad čtvercové dílce 3' a 4'. Silikonisovaná transportní vrstva 2 se při tom nerozřezává. Pomocí kleštinového posunu, místo něhož může být i válcový nebo podobný posun, se pás 1 pohybuje, transportuje zprava do leva a je upevňován držadlem. Bezprostředně po proříznutí vrstev 3 a 4 se laminát 5, sestávající ze samolepivě upravené procesní folie laminátu tvořícího pás 1, přikaširuje na stranu vrstvy 3. Na první podávací hraně 11 transportního zařízení se z transportní folie 2 uvolňují samolepící dílce 4', vytvořené z vrstvy 4 a obsahující účinnou látku.

Přes druhou podávací hranu 12 se nyní od samolepivých dílců 4', obsahujících účinnou látku, oddělí dílce 3' vytvořené z vrstvy 3. Dílce 4' pak drží na druhém pásu 2.

Směry pohybu všech pásů jsou vyznačeny šipkami.

Po celé ploše druhého pásu 2 se kaširuje (obr. 2) laminát tvořený samolepicí vrstvou 13 bez účinné látky a pro účinnou látku nepropustnou folií 14 (rubová vrstva). Vyrazí se jednotlivé náplasti, při čemž se proříznou vrstvy 13 a 14, avšak vrstva 2 nikoliv.

Přitom se oddělí mezi dílci 4' odpadající mřížovitý výřez vrstev 13 a 14. Příčným prořezáním 2 se získají jednotlivé náplasti (obr. 2).

~~Samolepicí vrstvu 4 obsahující účinnou látku lze získat~~ na příklad v síle 100 g/m^2 z 57 % roztoku polyakrylátu, 25 % změkčovadla, 10 % polymethakrylátu a 8 % fysostigminu. Při 35 mm šířce pásu je možné získat čtvercové formáty náplasti 35x35 mm. Druhý pás 2 je při tom cca 55 mm široký a může být tvořen z oboustranně silikonisované polyesterové folie (PET).

Prostler
ROTT, RŮŽIČKA & GÜTTMANN

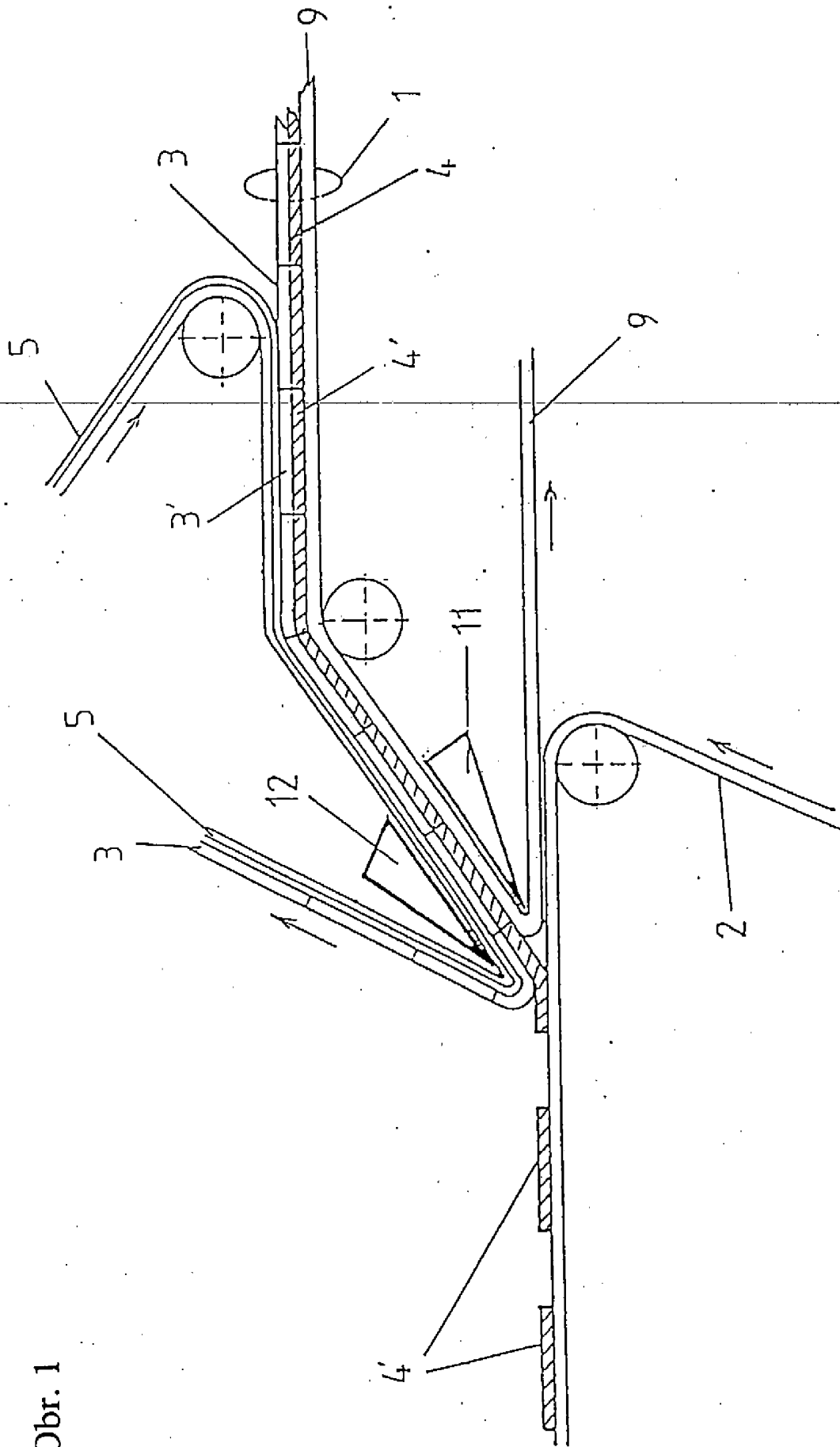
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob kontinuální výroby transdermálních terapeutických náplastí, při němž se na pásu (1) vytváří ve formě pruhu laminát z pomocné vrstvy (3), alespoň po jedné straně silikonisované, ze samolepící vrstvy (4) obsahující účinnou látku a transportní vrstvy (9), účinnou látku obsahující dílce (4'), získané vysekáváním z vrstev (3) a (4) napříč směru pohybu pásu, jsou v taktech přesouvány na druhý pás (2), přičemž k vysekávání dochází v pauzách mezi takty a přesouvání na druhý pás (2) se děje ve výhodně stejných vzdálenostech prostřednictvím podávacího zařízení (11, 12), v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při transferu nejprve z dílců (4') obsahujících účinnou látku pomocí samolepivě upravené procesní vrstvy (5) stahuje transportní vrstva (9) a potom dílce (3') pomocné vrstvy.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pruh vytvářející pás (1) a druhý pás (2) se dopředu pohybují v taktech s rozdílnou pohybovou a klidovou fází a/nebo rozdílnou délkou kroku a/nebo rozdílnou rychlostí.

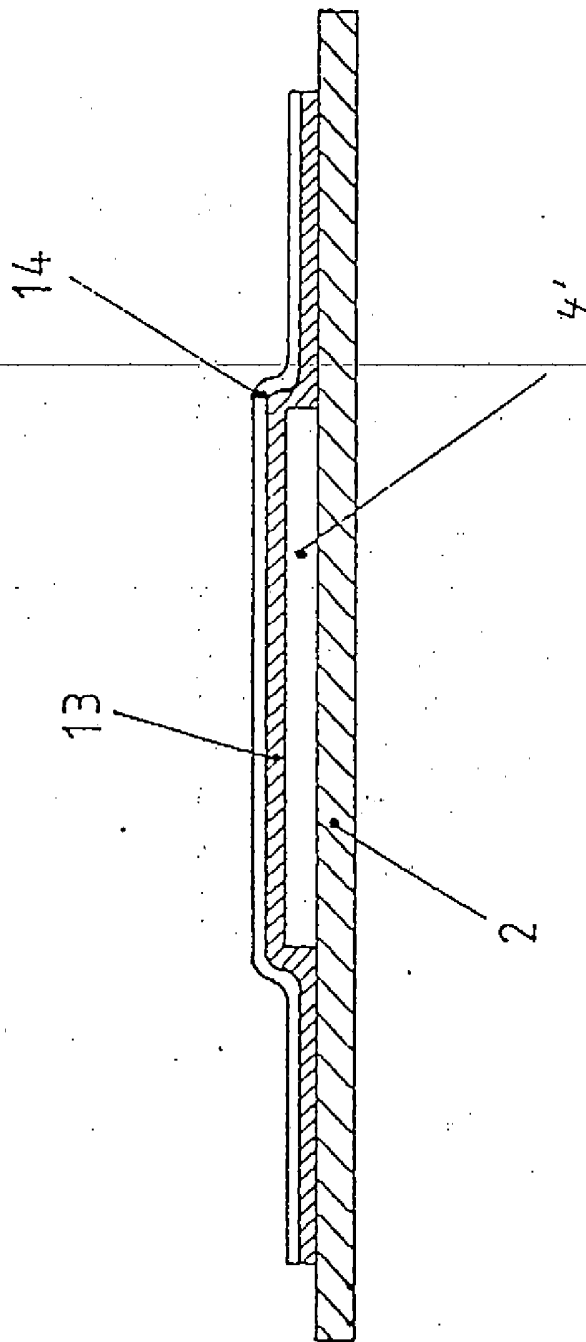
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podávací zařízení při transferu dílců (4') obsahujících účinnou látku pohybuje ve směru pásu sem a tam.

J. Rott
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN



Obr. 1

03.08.98



Obr. 2

J. Rott
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN