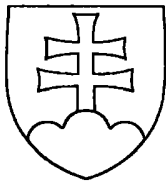


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

**1311-96**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> :

**A 61K 9/70**

(22) Dátum podania: 08.05.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 16 927.2

(32) Dátum priority: 13.05.94

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 09.04.97

(86) Číslo PCT: PCT/EP95/01724, 08.05.95

(71) Prihlasovateľ: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH and CO. KG, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hoffmann Hans-Rainer, Neuwied, DE;  
Roreger Michael, Neuwied, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Hydrofilné kontaktné tavené lepidlá**

(57) Anotácia:  
Hydrofilné kontaktné tavené lepidlá obsahujú aspoň jeden vo vode rozpustný alebo vodou napačievateľný polymér a jednu vo vode rozpustnú, tavitelnú lepiacu živicu.

## Hydrofilné kontaktné tavené lepidlá

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka prípravku na predávanie látok z kontaktných tavených lepidiel s nerovnomerným alebo rovnomerným rozdelením látok.

### Doterajší stav techniky

Typickými reprezentantmi prípravkov na predávanie látok z lepidiel sú samolepiace výrobky pre použitie na kontaktnú pleť, napríklad lekárske náplasti pre riadené dermálne alebo transdermálne predávanie látok a kozmetické náplasti pre predávanie aktívnych substancií alebo aromatických látok, samolepiace výrobky pre použitie na poškodenej pokožke, ako sú napríklad náplasti, povlaky rán alebo operačné fólie pre predávanie látok na poraneniach.

Prevažne sa vytvárajú kontaktné lepiace vrstvy, ktoré obsahujú farmaceutické účinné látky alebo iné aktívne substancie, navrstvením roztoku alebo disperzie s nasledovným odparením rozpúšťadla alebo disperzného prostriedku.

Použitie rozpúšťadiel alebo disperzných prostriedkov pri výrobe lepiacich vrstiev pre prípravky uvedeného druhu má ako z ekonomického hľadiska, podmieneného drahými sušiacimi linkami, odsávacími zariadeniami, regeneračným a upratovacím zariadením, tak z ekologického hľadiska, podmieneného zatažovaním životného prostredia rozpúšťadlami a disperznými prostriedkami a ich produkty odbúravania, celý rad nevýhod.

Vrstva lepidla vyrábaného z taveniny vytvárajúcich zložiek majú naproti tomu z ekonomického a ekologického hľadiska výhody, vyznačujú sa však nevýhodou, že pre tavenie

obvykle používaných zložiek kontaktných tavených lepidiel sú potrebné teploty tak vysoké, že sa zapracované farmaceutické účinné látky alebo iné aktívne substancie aspoň čiastočne rozkladajú, menia alebo odparujú.

Mimo toho majú obvyklé zložky kontaktných tavených lepidiel ako i zložky lepidiel viazané rozpúšťadlami a disperznými prostriedkami najmä pri použití u ľudí ďalšie nevýhody, ktoré sa behom použitia alebo po odstránení prípravku prejavujú kožnými reakciami a bolestivými očerveneniami.

Toto podráždenie kože sa môže objaviť u agresívne lepiacich prípravkov zranením pokožky pri sťahovaní lepiaceho zariadenia z kože. Najčastejšie súvisia však reakcie kože s tým, že základné zložky zloženín lepidiel sú lipofilnej povahy, čo je zvlášť u kontaktných tavených lepidiel pravidlom. Tieto lepidlá pôsobia na kožu ako okluzné filmy alebo fólie, ktoré celkom zamedzia dýchaniu kože a evaporácii vody a tým mechanizmu termoregulácie na mieste použitia. Pretože voda odovzdávaná kožou sa nemôže odpariť, vytvára sa medzi vrstvou lepidla a kožou tenký vodný film alebo ostrovčeky vody, ktoré vytvárajú optimálne prostredie pre rast a množenie zárodkov na koži. Od určitej populačnej veľkosti sa potom behom časovej jednotky rozpadá toľko zárodkov, že koncentrácia toxických produktov odbúrania a rozpadu silno narastá, čo opäť vyvoláva masívne reakcie kože.

Bola snaha čeliť týmto fenoménom napríklad u zloženia kontaktných lepidiel pre samolepiace povlaky zranenia tým, že boli do kontaktných tavených lepidiel zapracované hydrokoloidné čiastočky, t.j. hydrofilné substancie, najmä polyméry, ktoré absorbujú vodu a odvádzajú ju od povrchu kože.

Ale ani týmito zloženiami nemôže byť zažehnaný ďalší závažný nedostatok obvyklých kontaktných tavených lepidiel.

Pretože mimo uvedených skôr fyzikálnych dôvodov spôsobujúcich podráždenie kože, sú tam predovšetkým alergické reakcie kože, ktoré spôsobujú problémy a ktoré majú pôvod spravidla v chemických vlastnostiach použitých lipofilných živičných lepidiel. Pre tento problém sa doteraz nenašlo uspokojivé riešenie, pretože ak sa požaduje bezpečné prilipnutie na koži, nedá sa zriecť týchto živičných lepidiel.

Zloženie kontaktných tavených lepidiel pre predávanie látok má podľa stavu techniky na základe svojej lipofilnej povahy ďalšiu nevýhodu, pretože je , čo sa týka riadeného predávania látok, vhodné len pre lipofilné látky. Pre hydrofilné látky sa predpoklady pre riadené predávanie môžu vzhľadom k termodynamickej aktivite v kontaktnom tavenom lepidle ťažko vytvoriť. Aby látky v zložení lepidla difundovali, dostávali sa na hraničnú plochu a boli, predávané, musia byť tieto látky aspoň čiastočne rozpustené v zložení lepidla, čo sa spravidla pri kombinácii hydrofilných látok a lipofilných kontaktných tavených lepidlách nepodarí.

### Podstata vynálezu

Bolo preto úlohou predloženého vynálezu nájsť pre predávanie látok z kontaktných tavených lepidiel prípravky, ktoré obsahujú kontaktné tavené lepidlá, ktoré pri izbovej teplote lipnú po ľahkom pritlačení bezpečne na požadovanom povrchu, ktoré po odstránení nezanechávajú zvyšky na povrchu, ktoré absorbujú vlhkosť kože, ktoré obsahujú nealergické lepiace živice a ktoré umožňujú zapracovanie hydrofilných látok v rozpustenom stave.

Riešenie úlohy sa darí u prípravkov pre predávanie látok z hydrofilných kontaktných tavených lepidiel s rovnomerným alebo nerovnomerným rozdelením látok

u vynálezu tým, že kontaktné tavené lepidlo je hydrofilné a že obsahuje aspoň vodou rozpustný alebo vodou napúčajúci polymér, aspoň vodou rozpustnú, taviteľnú lepiacu živicu a látky určené pre predávanie.

Prekvapivo bolo zistené, že je možné kombináciou vodou rozpustných, taviteľných lepiacich živíc za pridania látok určených k predávaniu vyrobiť na tlak citlivé kontaktné tavené lepidlá, ktoré zodpovedajú uvedeným nárokom, pričom vodou rozpustné, taviteľné, ako také nízkoviskózne a vlákna ťahajúce leповé substancie vytvárajú v kombinácii s hydrofilnými polymérmi súvislé vrstvy s vynikajúcou kohéziou, ktoré vykazujú ešte k tomu lepivosť, ktorá je celkom zrovnateľná s tradičnými lepidlami.

Na tlak citlivé sú v zmysle tohto vynálezu kontaktné tavené lepidlá, ktorými sa pri izbovej teplote dajú pri malom tlaku bezpečne spojovať navrstvené prípravky s povrchmi, a ktoré majú kohéziu, ktorá umožňuje bezzvyškové odstránenie lepidlom navrstveného prípravku od použitého povrchu jednoduchým stiahnutím. V hlavnom nároku uvedené kontaktné tavené lepidlá tohto druhu sa spracovávajú v roztavenom stave, aby nedošlo k nežiadúcim zmenám predávaných látok alebo iných vytvárajúcich zložiek prednostne pri teplotách medzi 40° a 150°C a zvlášť uprednostnene pri teplotách medzi 80° a 120°C a tuhnú pri vytváraní adhézných a kohéznych sil.

Kontaktné tavené lepidlá v hlavnom nároku uvedeného druhu sa zreteľne odlišujú od hydrofilných vodou rozpustných lepidiel, ktoré sú známe z výroby takzvaných pogumovaných plôch napríklad dopisných obálok, alebo nálepek. Tieto lepidlá, ktoré si vytvárajú po roztavení, spracovaní a stuhnutí síce kohézne ale žiadne adhézne sily, sa najprv navlhčením vodou alebo slinou aktivujú a potom sa kontaktujú vo vlhkom stave s aplikačnou plochou. Po zaschnutí lepidla sa vytvárajú sily príľnavosti, ktoré vzájomne pevne spájajú

príslušné povrchy, napríklad papierových nálepiek so sklenenými plochami. Tieto sily priľnavosti medzi zariadením a povrchom sa nemôžu, na rozdiel povrchov spojených na tlak citlivými kontaktnými tavenými lepidlami, zrušiť jednoduchým stiahnutím lepom navrstveného prípravku s použitého povrchu. V týchto prípadoch sa môže uskutočniť zrušenie síl priľnavosti len opätovným rozpustením alebo počínajúcim rozpustením lepidla napríklad navlhčením vodou, odlúpnutím vo vodnom kúpeli alebo vodnou parou.

Hlavným problémom pri vytváraní kontaktných tavených lepidiel podľa predloženého vynálezu bolo nájsť substancie, ktoré sú vo vode rozpustné a pritom tavitelne, ktoré majú pri izbovej teplote adhézne vlastnosti a o ktorých je známe, že nespôsobujú ani pri dlhodobej aplikácii na ľudskú kožu žiadne dráždenie kože alebo alergické reakcie. Také substancie sú vzácne a dajú sa doteraz nájsť prednostne medzi prírodnými látkami. Také lepivosť vytvárajúce substancie, ktoré sa podľa platnej terminológie označujú ako lepiace živice sú prednostne pantothenyl-alkohol, med' nízkomolekulárne cukry ako napríklad sacharóza, glukóza a fruktóza alebo deriváty nízkomolekulárnych cukrov ako napríklad sacharozoacetatisobutykrát a ich kombinácie.

Ako vodou rozpustné alebo vodou napúčajúce polyméry v zmysle predloženého vynálezu prichádzajú do úvahy všetky hydrofilné prírodné, semisyntetické alebo syntetické polyméry, ktoré sa tavia pri použitých teplotách alebo sa aspoň čiastočne v suchom alebo v predpúšťacom stave rozpúšťajú v použitých taveninách lepiacich živíc. K týmto patria prednostne želatina, rastlinné polysacharidy ako sú algináty, pektíny carrageenan alebo xanthan, deriváty celulózy ako sú methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxipropylmethylcelulóza alebo natrium carboximethylcelulóza, škrob a deriváty škrobu, galaktomannan a deriváty galaktomannanu, polyvinylalkohol,

polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon-vinylacetátové zmiešané polymerizáty, polyethylenglykoly a polypropylenglykoly.

Pod označením "látky" v súvislosti s predloženým vynálezom sa rozumejú chemické prvky, organické a anorganické zlúčeniny, ktoré môžu vyvolať požadovaný efekt. Zvláštnu dôležitosť má oblasť použitia vynálezeckého prípravku v humánnej alebo veterinárnej medicíne, ako i použitie na rastlinách, pričom je tu zvlášť uprednostnené uskutočnenie vynálezu v tvare náplasti.

Vynálezecký prípravok pre predávanie látok z kontaktných tavených lepidiel sa napríklad používa na intaktnú kožu alebo na rany. Látky určené k predávaniu slúžia v týchto prípadoch dermálnemu ošetrovaniu lokálnych kožných ochorení, intra a transdermálnemu ošetrovaniu ochorení, ošetrovaniu rán alebo starostlivosti o kožu v kozmetických prípravkoch.

Pre dermálne ošetrovanie lokálnych ochorení kože sa používajú lokálne anestetiká, lokálne antibiotiká, antiseptiká, antimykotiká, antihistaminiká a liečivá tíšiacie svrbivé podráždenie, keratolytiká a leptavé liečivá, virustatiká, steroidy, ako rôzne substancie na ošetrovanie akné, psoriasis, alebo svetelné dermatózy. K účinným látkam, ktoré sa aplikujú intradermálne patria napríklad steroidálne a nesteroidálne antirhemautiká, lokálna anestetiká, substancia podporujúca prekrvenie a vasoprotektory a konstriktory pre ošetrovanie cievnych ochorení a účinné látky pre ovplyvnenie procesov v podkožnom tukovom väzivu. K transdermálne aplikovaným účinným látkam patrí napríklad neuroleptiká, antidepresíva, tranguillantý, hypnotiká, psychostimulanty, analgetiká, cytostatiká, hormóny, svalové relaxanty, sympatomiménik, alfa-sympatolytiká, beta-sympatolytiká, antisympatotoniká, antidiabetiká, koronárne terapeutiká, antihypertoniká, antiastmatiká, diuretiká alebo účinné látky pre redukciu váhy.

Pre ošetrenie rán sa používajú krvácaniu zastavujúce účinné látky, napríklad kolagén, rany čistiacie látky ako napríklad enzýmy, antiseptiká, desificientia a antibiotiká, bolesti mierniace prostriedky a anesteziujúce prostriedky a anesteziujúce účinné látky ako hojenie rán podporujúce účinné látky pre povzbudenie zrnienia, pre povzbudenie cievneho vytvárania alebo pre podporu tvorby pokožky.

V uprednostnenom uskutočnení pre transdermálne použitie obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo kyselinu acetosalicylovú, prednostne pre antitrombonickú terapiu, t.j. pre zabránenie prvého infarktu srdca, pre zabránenie opakovanému infarktu, pre ošetrenie nestabilnej angíny pectoris, pre profylaxiu trombózy po vsadení cievnych protéz, prípadne umelých srdečných chlopní, pre profylaxiu trombózy periférnych arteriálnych ciev, ako pre profylaxiu cerebrálneho nedostatočného prekrvenia.

V inom uprednostnenom uskutočnení pre transdermálne použitie obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo steroidný hormón, prednostne estradiol, ktorý sa používa pri transdermálnej aplikácii pre hormónovú substitúciu v postmenopauze alebo pre ošetrenie osteoporózy. Takisto sa môže pripravok pri predávaní estradiolu nehydrofilných tavených lepidlom používať pre ošetrenie rán tiež na chronických ranách, napríklad ulcera cruris.

V uprednostnenom uskutočnení pre intradermálnu aplikáciu účinných látok obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo eutektickú zmes lokálnych anestetík lidocain a prilocain. Prostredníctvom tejto zmesi účinných látok sa môže ako pri intradermálnej analgézií vopred napríklad žilnými punkciami, ako tiež pri ošetrení reumatoidnej artrídy docieľiť účinok, ktorý sa nedá docieľiť obvykle používanými účinnými látkami a kombináciami účinných látok zo skupiny topických anestetík.

V ďalšom uprednostnenom uskutočnení vynálezeckého

prípravku obsahuje hydrofilné tavené lepidlo rastlinné prípravky ako sú napríklad extrakty a tinktúry. Tie sa môžu napríklad používať pre ošetrovanie lokálnych ochorení kože, ako napríklad extrakt dubovej kôry, extrakt vlašských orechov, tinktúra kvetov arniky, extrakt hamamelisovej kôry, extrakt skorocelu, extrakt macešky, extrakt materinej dúšky alebo šalvie, pre poškodené alebo zranené kože napríklad extrakt ľubovníka, aechinácie, extrakt kvetu harmančeka alebo tinktúra kvetu nechtíka, ako i pre starostlivosť o namáhanú a poškodenú kožu napríklad extrakt listov brezy, extrakt pŕhľavy, extrakt podbeľu,, tinktúra kostihoja, extrakt prasličky alebo extrakt aloe very. Rastlinné prípravky však môžu byť z hydrofilných kontaktných tavených lepidiel tiež predávané pre intradermálne ošetrovanie ochorenia ako napríklad extrakt jírovca pri ochorení žíl, alebo extrakty a tinktúry arniky, nechtíkov a capsicumy pri zhmoždeninách, vykíbeniach alebo výronoch krvi. Rastlinné prípravky sa môžu v hydrofilných kontaktných lepidlách používať i pri transdermálnej terapii, napríklad žen-šenový extrakt pri ťažkostiach v starobe, badrianová tinktúra, extrakt medovky a chmeľu pre ukludnenie pri predráždení, poruchách spánku a stresu, extrakty coly a čaju pre dosiahnutie povzbudzujúceho pôsobenia alebo extrakt hlohu pre stabilizáciu krvného obehu.

Vo zvláštnych prípadoch, v ktorých vytvárajúce zložky hydrofilného kontaktného taveného lepidla sú samé schopné extrakcie obsahových látok z časti rastlín, môže hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahovať i rozkúskované čiastočky rastlín. V uprednostnenom uskutočnení obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo vynálezckého prípravku tabakový prášok. Také prípravky môžu používať fajčiari ako alternatívu k tabaku, cigaretám a podobnému fajčiarskemu zbožiu. Táto náhrada za napríklad cigarety má tú výhodu, že fajčiar nevdychuje škodlivé látky vznikajúce pri spaľovaní

tabaku, bez toho aby sa musel zrieknuť požadovaných efektov pôžitku z tabaku a takisto nevystavuje nefajčiarov nebezpečeniam pasívneho fajčenia.

Vynálezecký prípravok pre predávanie látok z hydrofilného kontaktného taveného lepidla sa však môže používať i u rastlín. Tak sa môžu napríklad ošetrovať povrchové, lokálne obmedzené choroby rastlín účinnými látkami, ktoré sa predávajú z hydrofilného kontaktného taveného lepidla na povrch rastliny. Takisto môžu účinné látky so systémovou pôsobnosťou, ktoré slúžia ochrane rastliny pred pôvodcami choroby a škodcami alebo ošetrenie rastlín po vzniknutej infekcii a už prebiehajúcim napadnutím, regulácii rastu alebo výžive rastlín, boli predávané z hydrofilného kontaktného taveného lepidla na povrch rastliny, napríklad na listy, kmeň alebo korene. Účinná látka penetruje po predaní z hydrofilného kontaktného taveného lepidla do epidermálneho a subepidermálneho väziva rastliny, prestúpi do systému transportu látok rastliny s po resorpcii sa rozdeľuje systémove do rastliny.

Systémové účinné látky môžu byť napríklad fungicidy ako biterantol, fenarimol, triforin, aluminiumfosetyl alebo tridemorph, insekticidy ako nikotín, demetón, dimethoat, fenthion alebo menazon, alebo rastlinné hormóny ako auxíny, gibberelliny, cytokininy alebo kyselina abscisínová.

Základná formulácia a výroba vynálezeckého prípravku pre predávanie látok z kontaktných tavených lepidiel s rovnomerným alebo nerovnomerným rozdelením látok, zodpovedajúca znakom hlavného nároku, budú v nasledujúcom na príkladoch vysvetlené:

Príklad 1:

100 dielov rozpustnej lepiacej živice pantotherylalkoholu sa taví pri 70°C. Do taveniny sa pomaly až do dosiahnutia čistej taveniny zamieša 30 dielov

polyethylenglykolu s molekulárnou váhou 15 000.

Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov natriumalginátu a 1,5 diel účinnej látky k predávaniu, napríklad lidocainhydrochlorid, až sa docieli rovnomerné rozloženie.

Kontaktné tavené lepidlo sa potom naniesie špachtľou na vhodný substrát, napríklad na silikonizovaný vrstvený papier.

Po vychladnutí sa nalaminuje vhodná zadná vrstva, napríklad tenká polyesterová fólia na kontaktné tavené lepidlo. Z laminátu sa vyseknú prípravky požadovanej plochy.

Na tlak citlivé hydrofilné kontaktné tavené lepidlo takto zhotoveného vynálezeckého prípravku má pri aplikácii na koži vynikajúcu počiatočnú lepiivosť, behom doby nosenia vynikajúcu adhéziu a pri sťahovaní s kože vynikajúcu kohéziu, takže sa prípravok dá odstrániť s kože bez zanechania zvyškov. Navyiac sa zariadenie vyznačuje tým, že kontaktné tavené lepidlo absorbuje vlhkosť kože, že zamedzuje vzniku vodného filmu priaznivo ovplyvňujúceho rast baktérií, že nespôsobuje žiadne podráždenie kože alebo alergické reakcie a že sa podmienené prijímaním vlhkosti kože, stáva na s kožou hraničnou plochou mäkkým a vláčnym, a preto sa dá bez poškodenia pokožky ľahko, bezbolestne a bez zanechania zvyškov odstrániť z kože.

V inom uprednostnenom spôsobe uskutočnenia vynálezeckého prípravku pre predanie látok z kontaktných tavených lepidiel obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo pre ovplyvnenie termodynamickej aktivity látky určenej k predávaniu 0,1 až 40% vody.

#### Príklad 2:

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C, do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu, dva diely

tweenu 20,2 diely ethylcelulózy a 1,5 dielu estradiolu, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

18 dielov želatíny, 10 dielov polavinylypyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylcelulózy a 11,5 dielov sacharózy sa pri izbovej teplote zamieša s 20 dielmi vody, intenzívne sa homogenizuje až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a následne sa ohreje za stáleho miešania na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom naniesie špachtľou na silikonizovaný vrstvený papier a po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky požadovanej plochy.

Na tlak citlivé hydrofilné kontaktné tavené lepidlo takto zhotoveného vynálezeckého prípravku zodpovedá pri aplikácii na koži už uvedeným požiadavkám počiatočnej lepidivosti, prilipnutia počas doby nosenia, kohézie, absorpcii kožnej vlhkosti a znášanlivosti s kožou a navyš má výhodu, že pri porovnaní so známymi lipofilnými transdermálnymi systémami signifikantne ovplyvňuje prítomnosťou vody termodynamickú aktivitu estradiolu vo vrstve lepidla. To zvyšuje možnosti ovplyvnenia a riadeného uvoľňovania estradiolu z takéhoto prípravku. Navyš má popísaná funkcia výhodu, že je, ak sa použije pre predávanie estradiolu alebo iných látok na rany, možná na základe hydrofilného charakteru za prvé interakcia s exsudátom rany a za druhé, že sa v prítomnosti vody vo formulácii pri chýbajúcej exsudácii rany vytvára hojivý proces podporujúci, vlhké mikroklíma v rane.

V ďalšom uprednostnenom uskutočnení vynálezeckého prípravku pre predávanie látok z hydrofilných kontaktných tavených lepidiel obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo lipofilnú fázu pre ovplyvnenie termodynamickej aktivity látky určenej k predaniu.

### Príklad 3

27 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri teplote 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 12,5 dielov natriumalginatu, 12,5 dielov želatiny a 1 diel chlorofylu až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene od toho sa taví 25 dielov hydroabietylalkoholu pri 125°C. Do taveniny hydroabietylalkoholu sa pomaly zamieša pri 120°C 10 dielov ethylen-vinylacetátového kopolyméru s obsahom vinylacetátu 28%, 10 dielov polyalkadia s dĺžkou reťazca monomeru C4 až C5 a 2 diely lidocainu až sa dosiahne čistá tavenina /tavenina B/.

Tavenina B sa za stáleho miešania schladí na 90°C a pri 90°C sa pomaly zamieša do taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom nanesie špachtľou na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia a z laminátu sa vysekávajú prípravky požadovanej plochy.

Na tlak citlivé hydrofilné kontaktné tavené lepidlo takto vyrobeného vynálezeckého prípravku zodpovedá pri aplikácii na intaktnú kožu alebo rany, ako vyššie popísaný prípravok, uvedeným požiadavkám na počiatočnú lepiivosť, lipnutie behom doby nosenia, kohézii, znášanlivosti s kožou a absorpciou, prípadne interakciou s exsudátom rany alebo vlhkosťou kože.

Výhodou kombinácie hydrofilných základných zložiek vynálezeckého prípravku s lipofilnými formulačnými zložkami v jednom hydrofilným kontaktným taveným lepidlom je, že tiež lipofilné látky, ktoré sa majú predávať z kontaktného taveného lepidla sú k dispozícii v čiastočne rozpustenom stave, čo je dôležitým, predpokladom pre difúziu látky v kontaktnom tavenom lepidle a tým tiež pre jej predanie z kontaktného taveného lepidla.

Lipofilná fáza vynálezeckého prípravku môže byť, tak

ako vo vyššie popísanom prípade, nerozdelená a koherentná, môže sa však vyskytovať rozdelená a inkoharentná v tvare malých čiastočiek a kvapôčok.

Ako zložky lipofilnej fázy sa môžu používať homo- ko- alebo blokové polyméry ako napríklad polyamid, polyester, polykaprolaktam, polykaprolakton, ethylen-vinylacetátové kopolyméry /EVA/, ethylen-ethylacrylátové kopolyméry /EEA/, polyvinylether, poly (meth) akryláty, polyvinylacetáty, polyvinylacetáty., styrolbutadien-blokové polyméry, isopren-blokové polyméry, polyuretany, ethylcelulózy, celulózeacetát-butyrát, syntetické kaučuky (napríklad neoprénový kaučuk), polyisobutylene, butylkaučuk a akrylnitrilbutadiénové zmesové polyméry alebo živice, napríklad epoxidové živice, melaminové živice, fenol-formaldehydové živice, a resorcin-formaldehydové živice, pričom sa medzi inými môžu používať tiež nižšie uvedené živice: hydrogénová kalafúna, dimerizované živičné kyseliny, disproporcionovaná kalafúna, methylester kalafúny, glycerinester hydrogénované kalafúny, methylester hydrogénované kalafúny, pentalester, triethylenglykolester hydrogénované kalafúny, hydroabietylalkohol a jeho deriváty, glycerinester a pentalester živičných kyselín, pentalester polymerizované kalafúny, pentalester dimerizované kalafúny, glycerinester dimerizované kalafúny, ester kyseliny maleínovej alebo fenol-modifikovaná kalafúna, aromatické a alifatické uhľovodíkové živice, hydrogénované živice, polyterpenové živice a modifikované terpenové živice.

Lipofilná fáza môže byť takisto tvorená prírodnými, polysyntetickými alebo syntetickými tukmi a olejmi, ako sú olivový olej, ricínový olej, podzemnicový olej sójový olej, ľanový olej, sezamový olej, jojobový olej, avokádový olej, hydrogenovaný podzemnicový olej, hydrogenovaný ricínový olej, zmesi triglyceridové (Niglylol, Solftisan) alebo silikónové oleje, prírodné polysyntetické alebo syntetické

vosky ako včelí vosk, vosk z ovčej vlny, zemný vosk, vorvanina, oleylester kyseliny olejovej, isopropylpalminát, isopropylmyristat, ethyloleat, ethylpalmitat alebo cetylstearat, vyššie alifatické alkoholy ako ku dodecylalkohol alebo cetylalkohol, mastné kyseliny ako kyselina myristová, kyselina olejová alebo kyselina linolová, propoxylované, ethoxylované alebo sulfátované vyššie alifatické alkoholy, alkylamidy mastné kyseliny, kondenzačné produkty mastné kyseliny a bielky, fosfolipidy, steríny alebo uhľovodíkové látky ako parafín alebo parafínové oleje. Ak existuje delená lipofilná fáza, potom sa pre stabilizáciu rozdelenej fázy vynálezeckej prípravy pridávajú pomocné látky, napríklad emulgátory a/alebo ochranné koloidy.

Prídatne k už uvedeným pomocným látkam môže pripravok na predávanie látok z hydrofilných kontaktných tavených lepidiel obsahovať tieto pomocné látky :

- prostriedky pre udržanie vlhkosti, napríklad glycerín, sorbitol, polyethylenglykol, polypropylenglykol,
- zmäkčovadlá, ako napríklad ester kyseliny citrónovej, ester kyseliny vinnej alebo ester glycerínu,
- urýchľovače penetrácie, napríklad alkysulfáty, alkysulfonáty, alkalické mydlá, mastné kyslé soli cenných kovov, betaíny, aminoxidy, ester mastných kyselín, momo- di- alebo triglyceridy, dlhoreťazové alkoholy, sulfoxidy, ester kyseliny nikotínovej, kyselinu salicylovú, N-methylpyrrolidon, 2-pyrrolidon alebo močovinu,
- konzervačné prostriedky ako napríklad p-Cl-m-kresol, fenylethylalkohol, fenoxiethylalkohol, chlorbutanol, 4 methylester kyseliny hydroxybenzoeovej, 4 propylester kyseliny hydroxybenzoeovej, benzalkoniumchlorid, cetylpridialiumchlorid, chlorhexidindiacetat alebo glukonat, ethanol alebo propylenglykol,
- dezinfekčné prostriedky, napríklad halogény ako

polyvidonjód, zlúčeniny halogénu ako chlórnan sodný, trichlorid-sodík, oxydačné prostriedky ako peroxid vodíku alebo manganistan draselný, väzby aryl-ortuťové ako boritan fenylortuťnatý alebo merbromin, väzby alkyl-ortuťové ako thiomersal, zlúčeniny orgánocínové ako tri-n-butyl-benzoal cínu, striebrište sa ligotajúce zlúčeniny ako striebrište biely acetyltanát, alkoholy ako ethanol, n-propanol alebo isopropanol, fenoly ako thymol, o-fenylfenol, 2-benzyl-4-chlórphenol, hexachlorofen alebo hexylresorcin alebo organické zlúčeniny dusíku ako 8-hydroxydinolin, chlorguinaldol, clioguinol, ethacridin, hexetidín, chlorhexidín alebo ambazon,

- regulátory pH, ako napríklad glycerínový pufr, citrátový pufr, boritanový pufr, fosfátový pufr, alebo pufr kyseliny citrónovej a fosfátu,
- antioxidanty ako napríklad kyselina absorbová, askorbylpalminát, tokoferolacetat, propylgalitan, butylhydroxyanisol alebo butylhydroxytoluol,
- stabilizátory účinných látok, ako mannitol, glukóza, laktóza, fruktóza, sacharóza,
- voňavé látky, farbivá, čistidlá, látky pre starostlivosť o telo,
- stabilizátory emulzií, ako napríklad neionogénne emulgátory, amfoterné emulgátory, kationaktívne emulgátory a anionaktívne emulgátory,
- plniace látky, ako napríklad mikrokryštalická celulóza, kysličník hlinitý, kysličník zinočnatý, kysličník titanatý, mastenec, kysličník kremičitý, kremičitan horečnatý, horčík-kremičitan hlinitý, kaolín, hydrofóbny škrob, stearat vápenatý, fosforečnan vápenatý.

Mimo spôsobov nanášania špachtľou uvedených v predchádzajúcich príkladoch, môže sa spracovanie účinnej látky odovzdávajúceho hydrofilného kontaktného taveného lepidla uskutočňovať i inými, odborníkom známymi spôsobmi,

napríklad nanášaním valcom, extrudovaním, liatím, tryskaním alebo tlačou.

Medzná hodnota spracovateľnosti hydrofilných kontaktných tavených lepidiel pri mnohých týchto spôsoboch je daná viskozitou v oblasti približne 80 000 Pa.

Pokiaľ by sa podklad -komponent prípravku- na ktorý sa má nanášať teplé lepidlo mohol teplotou poškodiť, či už rozkladom, reakciou alebo čiastočným odtavením, môže sa podklad chladiť. Chladenie sa môže uskutočňovať bežne známymi spôsobmi a to ako vháňaním studených inertných plynov, tak kontaktovaním s chladiacou plochou.

Pri použití ľahko prchavých a/alebo termicky nestabilných predávaných látok, môžu sa hodiť nižšie uvedené opatrenia:

- A: pracovať s čo najnižšími teplotami
- B: zvýšiť vonkajší tlak pre zníženie vyparovania
- C: nasýtiť parný priestor nad taveninou parou látky
- D: pracovať ako je uvedené s čo najmenšími množstvami prchavých látok v tavenine.

Samozrejme sú tieto opatrenia, ako je napríklad spracovanie v zapuzdrenom výrobnom zariadení zákonite limitovaná odborníkom známymi danosťami ako účelu použitia zhotoveného prípravku, tak použitých látok.

Vynálezecké prípravky, u ktorých časť predávajúca účinné látky obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo, môžu byť uskutočnené ako je všetkým odborníkom známe konštrukciou náplasti. Základné typy takých konštrukcií sú napríklad membránový systém a matrixový systém.

Membránový systém obsahuje minimálne 5 dielov: flexibilnú základnú vrstvu, účinnú látku obsahujúcu kontaktné tavené lepidlo, membránu pre riadené uvoľňovanie účinnej látky, na membránu laminovanú lepiacu vrstvu, ktorá kryje ku koži prevrátenú, lepiacu plochu náplasti. Matrixový systém /obrázok 1/ má u najjednoduchšieho uskutočnenia tri

diely: flexibilnú zadnú vrstvu, účinnú látku obsahujúcu hydrofilné kontaktné tavené lepidlo a oddeliteľnú ochrannú vrstvu, ktorá kryje ku koži privrátenú lepiacu plochu prípravku.

Výrobný postup vynálezeckého prípravku typu matrixový systém obsahuje kontinuálne alebo diskontinuálne nanášanie látky určenej k predávaniu roztaveného hydrofilného kontaktného taveného lepidla pri teplotách kontaktného taveného lepidla medzi 40 a 150°C, prednostne 80 až 120°C, na flexibilnú zadnú vrstvu a prípadné nanášanie materiálu ochranej vrstvy.

Ďalší výrobný postup obsahuje kontinuálne alebo diskontinuálne nanášanie látky určenej k predávaniu obsahujúceho hydrofilného kontaktného taveného lepidla medzi 40 a 150°C, prednostne 80 až 120°C na materiál ochranej vrstvy a prípadne nanášanie flexibilnej zadnej vrstvy.

Hydrofilné kontaktné tavené lepidlo sa môže nanášať buď ako vrstva alebo v jednotlivých častiach podľa vopred určeného vzoru na ochrannú vrstvu alebo zadnú vrstvu.

Vhodnými materiálmi pre zadnú vrstvu sú napríklad polyester, polyamid, polyetylen, polyuretan, polyvinylchlorid, a to použité buď ako takzvané sólofólie ako i sendvičové fólie v kombinácii fólií z rôznych týchto umelých hmôt. Tieto fólie sú buď naparené hliníkom alebo kaširované hliníkovou fóliou.

Vhodné materiály pre oddeliteľnú ochrannú vrstvu sú napríklad polyester, polyetylen, polypropylen a papiere na ktoré sa tieto materiály navrstvujú a ktoré sa prípadne naparujú hliníkom prípadne sa kaširujú hliníkovou fóliou. Mimo toho sú papiere prípadne fólie navrstvené silikónom, aby získali možnosť opätovného oddelenia.

V závislosti na účelu použitia, ak sa uvažuje s predávaním látky zadnou vrstvou, čo sa používa napríklad u etherických olejov, môže mať kontaktné tavené lepidlo pre

predávanie látky alebo látok priepustnú zadnú vrstvu zatiaľ čo sa pri uskutočnení prípravku ako transdermálny systém, u ktorého sa látka predáva len na koži, uprednostňuje pre predávanú látku nepriepustná zadná vrstva.

Počas tavenia formulačných zložiek hydrofilného kontaktného taveného lepidla sa do hmoty môže zavádzať vzduch, takže získané hydrofilné kontaktné lepidlo má po natretí alebo naliatí poréznu štruktúru. Výroba a stabilizácia poréznej štruktúry sa môže podporiť pridaním peniacich prostriedkov, ako sú napríklad saponín, estery kyseliny alginovej, aminoxidy, mastné aminoxidy.

Zloženie celkového vynálezeckého prípravku alebo tiež iba kontaktného taveného lepidla sa môže voliť tak, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo sa dá biologicky odbúrať, pričom sa pod pojmom biologické odbúranie rozumie napríklad pôsobenie UV-svetla, pôsobenie mikróbov alebo pôsobenie enzýmov.

Vynálezecký prípravok, ako i hydrofilné kontaktné tavené lepidlo môžu mať viacvrstvovú stavbu. Dve kontaktné tavené lepidlá môžu byť napríklad spojené podľa známeho spôsobu do zväzku /obrázok 2/. Takisto je možné jedno alebo viac kontaktných tavených lepidiel spojiť s jedným alebo viacerými lipofilnými prvkami do zväzku ľubovoľného usporiadania /obrázky 3 4/. Takéto prvky môžu slúžiť napríklad ako riadiace prvky, zásobníkové prvky, priepustné alebo nepriepustné oddeľovacie prvky. Jednotlivé prvky zväzku môžu byť vzájomne súvislé a koherentné, môžu ale tiež byť rozdelené na segmenty, ktoré sú obklopené nad a pod nimi ležiacimi prvkami /obrázky 5 6/. Tak môže napríklad byť lipofilná vrstva lepidla nanesená súvisle alebo bodovo prípadne kosoštvorcovo rozdelená na hydrofilné kontaktné lepidlo, pričom môže hydrofilné kontaktné lepidlo vyplňovať medzery medzi lipofilnými segmentmi /obrázok 7/. V inom spôsobe uskutočnenia sa kombinuje hydrofilné kontaktné

tavené lepidlo s textilnými tkaninami, vláknovým pletivom a/alebo prírodnými alebo syntetickými penami. V tomto viacvrstvovom zväzku môžu byť jednotlivé vrstvy vyrobené podľa známeho spôsobu oddelene a môžu sa nadväzne spojovať. Vrstvy sa však môžu i vzájomne prelínať, napríklad, keď sa roztavená hmota hydrofilného kontaktného taveného lepidla pred vytvorením filmu kladie na tkaninu, na vláknové pletivo alebo na penu a film sa vytvára až po zatečení hmoty do tkaniny alebo do peny.

Upevnenie vynálezeckého prípravku na mieste použitia sa uskutočňuje spravidla hydrofilným kontaktným taveným lepidlom prípravku. Inou možnosťou upevnenia vynálezeckého prípravku na mieste použitia je, že zadná vrstva má väčší rozmer plochy ako diel, ktorý vytvára hydrofilné kontaktné lepidlo a že aspoň prečnievajúce diely zadnej vrstvy sú opatrené prídavnou vrstvou lepidla /obrázok 8/.

Naposled menované spôsoby uskutočnenia vynálezeckého prípravku, u ktorých sa vyskytuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo viacvrstvovo, viacdielne alebo kombinácii s oddeľovacími a riadiacimi prvkami, majú tú výhodu, že sa môžu spolu kombinovať diely rôzneho zloženia. Tým sa má takisto použitím rôznych pomocných látok alebo rozdielnych koncentrácií účinných látok v jednotlivých prvkoch dosiahnuť spôsob uvoľňovania účinných látok alebo účinné látky, ktorý je nutný pre použitie a ktorý sa napríklad jednovrstvovou stavbou hydrofilného kontaktného taveného lepidla nedá dosiahnuť.

#### Prehľad obrázkov na výkrese

V nasledujúcom budú vysvetlené obrázky 1 až 8, určené k objasneniu vynálezu:

Obr. 1 znázorňuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo

/1/, opatrené na jednej strane nepriepustnou zadnou vrstvou /2/ a na protiľahlej strane oddeliteľnou nepriepustnou ochrannou vrstvou /3/,

obr. 2 popisuje viacvrstvové hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /laminát/, v ktorom je hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ rozdelené na dve vrstvy /1',1''/,

obr. 3 ukazuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/, ktoré je na strane privrátené k substrátu kombinované s lipofilným prvkom /4/ bez účinných látok, ktorý slúži ako riadiaca membrána,

obr.4 ukazuje takisto viacvrstvový zväzok, v ktorom je hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ obsahujúci účinnú látku, obklopené na spôsob sendviča dvoma lipofilnými prvkami /4', 4''/. Toto usporiadanie je opäť zakryté zadnou vrstvou /2/ a ochrannou vrstvou /3/,

obr. 5a a 5b ukazuje spôsob uskutočnenia hydrofilného kontaktného taveného lepidla /1/ na ktorom je toto aspoň čiastočne obklopené lipofilným prvkom /4/ alebo v ktorom toto samo čiastočne obklopuje lipofilný prvok. Obidva prvky môžu obsahovať účinné látky,

obr. 6a,6b, 6c 6d obrázok 6a ukazuje spôsob uskutočnenia v ktorom hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ slúžiace ako účinné látky obsahujúce riadiaci prvok, obklopuje prídavný lipofilný zásobník účinnej látky /4/; na obr. 6b je ako zásobiaci prvok pôsobiace hydrofilné kontaktné tavené

lepidlo /1/ celkom uložené v lipofilnom, ako riadiaci prvok pôsobiacom filme /4/, lipofilný zásobný prvok /4/ prípadne hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ ako zásobník môže takisto jedným povrchom hraničiť priamo so zadnou vrstvou /2/ (obrázky 6c a 6d),

obr. 7a, 7b, 7c ukazujú spôsob uskutočnenia hydrofilného kontaktného taveného lepidla /1/ s vrstvou lepiacej látky /5/, pričom táto vrstva s lepidlom zakrýva celé hydrofilné kontaktné tavené lepidlo kontinuálne /obrázok 7a/ alebo diskontinuálne, t.j. prerušovane /obrázok 7b/ alebo pokrýva časti hydrofilného taveného lepidla /obrázok 7c/,

obr. 8a, 8b ukazujú prípravok u ktorého je hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ zakryté ochrannou vrstvou /3/ a so zadnou vrstvou /2/, ktoré má väčšie plošné rozmery ako hydrofilné kontaktné tavené lepidlo /1/ a ktoré je celkom /obrázok 8a/ alebo čiastočne /obrázok 8b/ pokryté filmom lepidla /5/.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Naviac k už znázorneným príkladom 1 až 3, ktoré slúžia zásadnému vysvetleniu vynálezeckého prípravku na predávanie látok z hydrofilných kontaktných tavených lepidiel, majú nasledujúce príklady popísať príklady formulačných možností, spôsob uskutočnenia a možností použitia prípravku uvedeného v hlavnom nároku, pričom tento zoznam nemôže byť v žiadnom prípade úplný.

Príklad 4 :

25 pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov natriumalginátu a 10 dielov želatiny až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene od toho sa taví 25 dielov hydroabietylalkoholu pri 125°C. Do taveniny hydroabietylalkoholu sa pomaly zamieša 10 dielov ethylen vinylacetátového kopolyméru 28% vinylacetátu, 10 dielov polyakadie s dĺžkou monomerného reťazca C4 až C5 a 10 dielov kyseliny acetylsalicylovej až sa dosiahne čistá tavenina pri 120°C /tavenina B/.

Tavenina B sa za stáleho miešania ochladí na 90°C a pri 90°C sa pomaly zamieša do taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 300g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia a z laminátu sa vysekávajú prípravky o ploche 30cm<sup>2</sup>; prípravok obsahuje 90 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Príklad 5 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu, 4 diely ethylocelulózy, 4 diely lidocainu a 4 diely prilocainu až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Z 18 dielov želatiny, 10 dielov polypyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximetylového škrobu a 5 dielov sacharózy sa pri izbovej teplote vytvára s 20 dielmi vody cesto, intenzívne sa homogenizuje až do dosiahnutia rovnomerného rozloženia a následovne sa za miešania zohreje na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo

sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 500g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky s plochou 25 cm<sup>2</sup>: prípravok obsahuje 50 mg lidocainu a 50 mg prilocainu.

Príklad 6 :

25 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 12,5 dielu natriumalginátu a 12,5 dielu želatiny až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene sa taví 25 dielov hydroabietylalkoholu pri 125°C. Do taveniny hydroabietylalkoholu sa pomaly zamieša 10 dielov ethylen-vinylacetátového kopolyméru s obsahom vinylacetátu 28%, 10 dielov polyalkadia s dĺžkou monomerového reťazca C4 až C, 2,5 dielu lidocainu a 2,5 dielu prilocainu až sa dosiahne čistá tavenina pri 120°C /tavenina B/.

Tavenina B sa za miešania ochladí na 90°C a pomaly sa zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou nanáša na silikonizovaný vrstvený papier s plošnou hmotnosťou 500 g/m<sup>2</sup>; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia a z laminátu sa vysekajú prípravky veľké 25 cm<sup>2</sup>; prípravok obsahuje 31,25 mg lidocainu a 31,25 mg prilocainu.

Príklad 7 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu 1 diel ethylcelulózy a 5 dielov tabakového prášku až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

18 dielov želatiny, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5

dielov natriumkaboximethylového škrobu a 11 dielov sacharózy sa pri izbovej teplote zmiesi s 20 dielmi vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje až do rovnomerného rozloženia a nasledovne sa za miešania zohreje na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou nanáša s plošnou hmotnosťou 600 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky o ploche 20 cm<sup>2</sup>; prášok obsahuje 60 mg tabakového prášku.

#### Príklad 8 :

50 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 25 dielov polyethylenglykolu s molekulárnou váhou 15 000, 20 dielov natriumalginátu a 5 dielov vodnatého roztoku chlorhexidindiglukonatu až sa docieli rovnomerné rozloženie.

Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 300 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky s plochou 200 cm<sup>2</sup>, ktoré obsahujú 300 mg chlorhexidindiglukonátového roztoku. Prípravok sa používa lokálne pre dezinfekciu infikovaných rán.

#### Príklad 9 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa zamieša 16 dielov natriumalginátu, 9 dielov kyseliny salicylovej a 2 diely ethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene od toho sa roztaví pri 125°C 28 dielov hydroabietylalkoholu, 15 dielov ethylen-vinylacetátového

kopolyméru s obsahom vinylacetátu 28% a 10 dielov polyalkadia s dĺžkou monomerového reťazca C4 až C5 /tavenina B/.

Tavenina B sa za miešania schladí na 90°C a pri 90°C sa pomaly zamieša do taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom s plošnou hmotnosťou 1400 g/m<sup>2</sup> špachtľou naniesie na silikonizovaný vrstvený papier; pred vychladnutím sa na ešte mäkkú hmotu kladie pod ľahkým tlakom 2mm polyuretanová pena s otvorenými bunkami, ktorá je na zadnej strane opatrená 20µm silnou polyuretanovou fóliou.

Po vychladnutí sa zo zväzku vysekávajú oválne prípravky s plochou 15 cm<sup>2</sup>. Tieto prípravky obsahujú zväzok kontaktného taveného lepidla a penovej hmoty a používajú sa pre svoje keratolytické pôsobenie v kontaktnom tavenom lepidle obsiahnutej kyseliny salicylovej, napríklad pre lokálne ošetrovanie kurích ôk. Zväzkom s penovou hmotou sa pritom súčasne redukuje tlak na ošetrované miesto.

#### Príklad 10 :

20 dielov pantotyhenylalkoholu sa taví pri 90°C, Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu a 1 diel ethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

18 dielov želatiny, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylového škrobu, 10 dielov sacharózy, 2 diely tinktúry trezalky, 2 diely tinktúry aechinácie a 2 diely extraktu harmančeka sa pri izbovej teplote zmiesi s 20 dielami vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje až do dosiahnutia rovnomerného rozloženia a nadväzne sa zohrejú za miešania na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo

sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 600 g/m<sup>2</sup> na silikónizovanú fóliu HDPE; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Zo zväzku kontaktného taveného lepidla s polyesterom sa vysekávajú okrúhle kúsky o ploche 10 cm<sup>2</sup>. Tieto kúsky sa polyesterovou stranou nalaminujú na lepiacu vrstvu akrylátom navrstvenej polyesterovej fólie. Po stiahnutí silikónizovanej fólie HDPE sa prikašíruje silikonizovaný vrstvený papier a vysekávajú sa okrúhle prípravky s plochou 25 cm<sup>2</sup> tak, že sa hydrofilné kontaktné tavené lepidlo nachádza centrálné v strede prípravku. Prípravok sa vtedy skladá z polyesterovej zadnej vrstvy, lepiacej vrstvy pre upevnenie na kožu, polyesterovej oddeľovacej vrstvy, zabraňujúcej vnikaniu látok z hydrofilného kontaktného lepidla do lipofilnej lepiacej vrstvy, tinktúru a extrakt obsahujúceho kontaktného taveného lepidla a z ochrannej vrstvy, ktorá sa pred použitím odstraňuje.

Prípravok sa používa napríklad lokálne na ošetrovanie spálenín prvého stupňa, tupých zranení a povrchových rán, ktoré sa zle hoja.

#### Príklad 11 :

18 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 8 dielov glycerínu a 4 diely ethylenclulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

20 dielov želatíny, 10 dielov polyvinylpyrrolidónu, 5 dielov natriumkarboxymetylového škrobu, 10 dielov sacharózy a 5 dielov 4% disperzie kolagénu sa pri izbovej teplote miesi s 20 dielmi vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a nadväzne sa ohreje na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri teplote 90°C pomaly zamieša do

taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 1500 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyuretanová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky s plochou 100 cm<sup>2</sup>, ktoré obsahujú 30 mg čistého kalogénu. Prípravok sa používa pre predávanie hojenie podporujúceho kalogénu z hydrofilného kontaktného taveného lepidla na rany, ktoré sa zle hoja, napríklad na bércové vredy.

Príklad 12 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 18 dielov natriumkarboxymethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene od toho sa taví pri 125°C 32 dielov hydroabietylalkoholu. Do hydroabietylovej taveniny sa pomaly zamieša 16 dielov ethylvinylacetátového kopolyméru s obsahom vinylacetátu 28%, 10 dielov polyalkaida s dĺžkou monomerového reťazca C4 až C5, 2 diely ethylcelulózy, 1 diel harmančekového oleja a 1 diel chlorofylu až sa dosiahne čistá tavenina /tavenina B/.

Tavenina B sa za miešania schladí na 90°C a pri 90°C sa pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 1000 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyuretanová fólia a z laminátu sa vysekávajú prípravky o ploche 25 cm<sup>2</sup>; prípravky, ktoré obsahujú 25 mg harmančekového oleja a 25 mg chlorofylu sa používajú napríklad na otlačiny a odreniny.

Príklad 13 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa zamieša 21 dielov natriumkarboximethylového škrobu a 2 diely glykového extraktu z fucus vesiculosus až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

Oddelene od toho sa taví pri 125°C 30 dielov hydroabietylalkoholu, 15 dielov ethyl-vinylacetátového kopolyméru s obsahom vinylacetátu 28%, 10 dielov polyalkaida s dĺžkou monomérového reťazca C4 až C5, 1 diel ethylcelulózy a 1 diel vitamínu E /tavenina B/.

Tavenina B sa za miešania schladí na 90°C a pri 90°C sa pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou nanáša s plošnou hmotnosťou 300 g/m<sup>2</sup> na silikónizovanú polyesterovú fóliu; po vychladnutí sa nalaminuje polyuretanová fólia a z laminátu sa vysekávajú prípravky s plochou 10 cm<sup>2</sup>; prípravky obsahujú 6 mg fucusového extraktu a 3 mg vitamínu E a používajú sa napríklad lokálne pre ošetrovanie partií kože, ktoré sú poškodené pôsobením slnka alebo znečisteným životným prostredím, aby sa viazala vlhkosť kože a aby sa docielila efektívna ochrana buniek proti vonkajším vplyvom.

Príklad 14 :

20 dielov pantoethylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu a 1 diel ethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

18 dielov želatíny, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylového škrobu, 10 dielov sacharózy, 3 diely arnikovej tinktúry a 3 diely nechtíkovej tinktúry sa pri izbovej teplote miesi s 20 dielmi vody do

cesta, intenzívne sa homogenizujú až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a následne sa ohrejú na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zmiešava do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 400 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po vychladnutí sa nalaminuje polyesterová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky s plochou 50 cm<sup>2</sup>, ktoré obsahujú 60 mg tinktúry arniky a 60 mg nechtíkovej tinktúry.

Prípravky sa napríklad používajú na intermediálne ošetrenie vykĺbení, výronov a krvných výronov.

#### Príklad 15 :

19 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 8 dielov glycerínu a 4 diely ethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

20 dielov želatíny, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylového škrobu, 9 dielov sacharózy, 3 diely arnikovej tinktúry a 5 dielov vodnatého extraktu zeleného čaja sa pri izbovej teplote zmiesi s 20 dielmi vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a nadväzne sa ohreje na 90°C.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou rozotrie s plošnou hmotnosťou 400 g/m<sup>2</sup> na silikonizovanú polyesterovú fóliu, po vychladnutí sa nalaminuje polyuretanová fólia. Z laminátu sa vysekávajú prípravky o ploche 100 cm<sup>2</sup>. Prípravky obsahujú 20 mg extraktu čaja a používajú sa pri alergiách na kožu pre docielenie stimulácie krvného obehu transdermálnym predávaním kofeínu, hlavnej obsahovej zložky extraktu.

Príklad 16 :

20 dielov pantothenylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu a 1 diel ethylcelulózy a 5 dielov extraktu chmeľu až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

18 dielov želatíny, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylového škrobu a 11 dielov sacharózy sa pri izbovej teplote zmiesi s 20 dielmi vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a nadväzne sa ohreje na 90°C.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 300 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier a prechodne sa zakryje silikónizovanou fóliou HDPE.

Separátne sa podľa vyššie uvedenej formulácie vyrába druhé hydrofilné kontaktné tavené lepidlo, ktoré miesto extraktu chmeľu obsahuje 5 dielov baldriánového extraktu. Po nanesení na silikonizovaný vrstvený papier a vychladnutí sa toto hydrofilné kontaktné tavené lepidlo laminuje, keď sa predtým stiahne prechodné zakrytie HDPE, na kontaktné tavené lepidlo s obsahom chmeľu. Po stiahnutí silikónizovaného vrstveného papiera z vrstvy baldriánového extraktu sa na túto vrstvu kašíruje polyuretanová vrstva.

z viacvrstvého spojenia sa vysekávajú prípravky o ploche 30 cm<sup>2</sup>, ktoré majú v kontaktnom tavenom lepidle privrátenom k ochrannej vrstve 45 mg extraktu chmeľu a v kontaktnom tavenom lepidle privrátenom k zadnej vrstve 56 mg baldriánového extraktu.

Prípravky sa používajú pri aplikáciách na kožu, aby sa docielilo napríklad pri stresových situáciách ukludňujúce pôsobenie transdermálnym predávaním sedatívne pôsobiacich obsahových látok baldriánu a chmeľu.

Príklad 17 :

24 dielov pantothetylalkoholu sa taví pri 90°C. Do taveniny sa pomaly zamieša 10 dielov glycerínu a 2 diely ethylcelulózy až sa dosiahne rovnomerné rozloženie /tavenina A/.

10 dielov natriumalginátu, 10 dielov polyvinylpyrrolidonu, 5 dielov natriumkarboximethylového škrobu a 11 dielov sacharózy sa pri izbovej teplote zmiesi s 20 dielmi vody do cesta, intenzívne sa homogenizuje až sa dosiahne rovnomerné rozloženie a následne sa za miešania ohreje na 90°C /tavenina B/.

Tavenina B sa pri 90°C pomaly zamieša do taveniny A, až sa dosiahne rovnomerné rozloženie. Kontaktné tavené lepidlo sa potom špachtľou naniesie s plošnou hmotnosťou 200 g/m<sup>2</sup> na silikonizovaný vrstvený papier; po schladnutí sa nalaminuje silikonizované dočasné zakrytie HDPE. Spojenie sa rozstrihne tak, že sa získajú úzke zvitky široké 13 cm.

Z takého úzkeho zvitku sa stiahne dočasné zakrytie a na plochu 6 x 13 cm sa bodovo naniesie na kontaktné tavené lepidlo zmes obsahujúca 1 ml eukalyptového oleja a 1 ml oleja z borovicových ihlíc. Na túto vrstvu sa po stiahnutí dočasného zakrytia kašíruje druhé 13 cm široké kontaktné tavené lepidlo. Po stiahnutí jednej zo silikonizovaných papierových ochranných vrstiev sa prikašíruje mikroporézna polyesterová zadná vrstva.

Vyseknú sa prípravky o rozmere 6 x 13 cm a tesne sa zapečatia. Po rovnomernom rozdelení etherických olejov v kontaktnom tavenom lepidle difúziou sa môže prípravok používať pri chorobách z nachladnutia napríklad tak, že sa v hornej časti prs nalepí na kožu. Po zahriatí prípravku na telesnú teplotu môžu etherické oleje, predávané cez mikroporéznu zadnú vrstvu a potom vdychované, rozvinúť svoje ťažkosti mierniace pôsobenie.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prípravok pre predávanie látok z kontaktných tavených lepidiel s rovnomerným alebo nerovnomerným rozdelením látok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kontaktné tavené lepidlo je hydrofilné a že obsahuje aspoň jeden vodou rozpustný alebo aspoň vodou napúčateľný polymér, aspoň jednu vodou rozpustnú, taviteľnú lepiacu živicu a predávané látky.
2. Prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo má teplotu spracovania medzi 40 a 150°C, prednostne 80 a 120°C.
3. Prípravok podľa nároku 1 a 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje ako vodou rozpustnú, taviteľnú, lepiacu živicu pantotyhenylalkohol, med, nízkomolekulárne cukry, ako napríklad sacharózu, glukózu, fruktózu alebo deriváty nízkomolekulárnych cukrov ako napríklad sacharosoacetatisobutyrát, ako aj ich kombinácie.
4. Prípravok podľa nároku 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje ako vodou rozpustné alebo aspoň vodou napúčateľné polyméry prednostne želatínu, natriumalginát, pektín, carrageenan, xanthan, deriváty celulózy, škrob a deriváty škrobu, galaktomannan a deriváty galaktomannanu, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon-vinylacetátové zmesové polymerizáty, polyethylenglykoly, polypropylenglykoly, ako aj ich kombinácie.

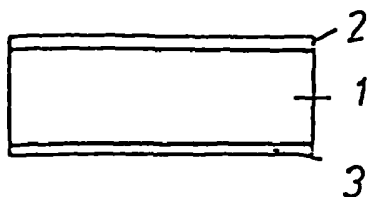
5. Prípravok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje ako predávanú látku kyselinu acetylsalicylovú.
6. Prípravok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné lepidlo obsahuje ako predávanú látku steroidný hormón, prednostne estradiol.
7. Prípravok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné tavené lepidlo obsahuje ako predávanú látku eutektickú zmes lidocainu a prilocainu.
8. Prípravok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné lepidlo obsahuje ako predávanú látku jednu alebo viac rastlinných príprav, ako napríklad extrakty alebo tinktúry.
9. Prípravok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje rozomleté časti rastlín, prednostne tabakový prášok.
10. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje 0,1 až 40% vody.
11. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné tavené lepidlo obsahuje lipofilnú fázu.
12. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrofilné kontaktné tavené lepidlo obsahuje pomocné

látky ako sú prostriedky udržujúce vlhkosť, zmäkčovadlá, urýchľovače penetrácie, konzervačné prostriedky, dezinfekčné prostriedky, regulátory pH, antioxidanty, stabilizátory účinných látok, stabilizátory emulzií, vonné látky, farbivá, inertné plniace látky, oleje, tuky a/alebo vosky.

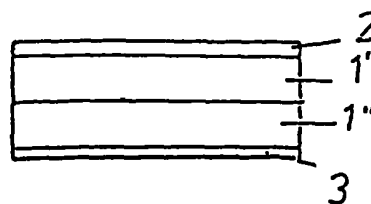
13. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok má flexibilnú zadnú vrstvu, s touto spojené hydrofilné tavené lepidlo obsahujúce látky, pri neprítomnosti iných riadiacich mechanizmov predávania látky riadiacu membránu, a prípadne s membránou spojené kontaktné lepiace zariadenie pre upevnenie prípravku na koži a ku koži privrátenú lepiacu plochu prípravku zakrývajúcu, pred aplikáciou oddeliteľnú, ochrannú vrstvu.
14. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok má zadnú vrstvu priepustnú pre ľahko prchavé látky.
15. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok má hydrofilné kontaktné tavené lepidlo s poréznu štruktúrou.
16. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že látky predávajúce diel prípravku je uskutočnený viacvrstvovo alebo viacdielne, pričom môžu mať jednotlivé vrstvy alebo diely rozdielne zloženie.

17. Prípravok podľa jedného alebo viac z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prípravok je aspoň čiastočne biologicky odbúrateľný.
18. Spôsob výroby prípravku podľa jedného alebo viac z vyššie uvedených nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že súčasti prípravku, ktorý obsahuje hydrofilné kontaktné tavené lepidlo sa nanášajú extrudovaním, liatím, valcom, tryskaním alebo tlačiarenským spôsobom.
19. Použitie prípravku podľa jedného alebo viac z nárokov 1 až 17 v humánnej, veterinárnej medicíne alebo v kozmetike.
20. Použitie prípravku podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 17 na rastlinách.

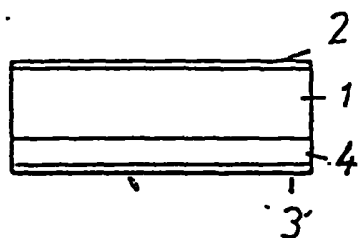
.1/2



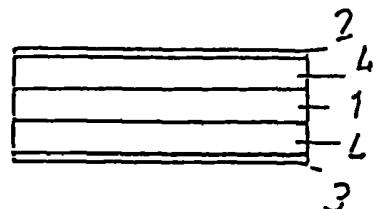
obr. 1



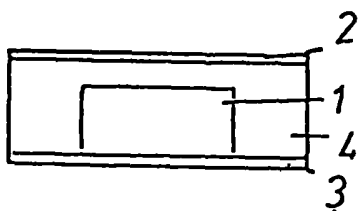
obr. 2



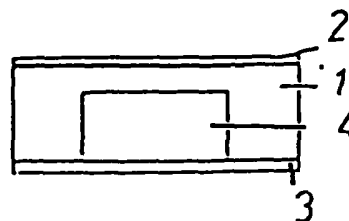
obr. 3



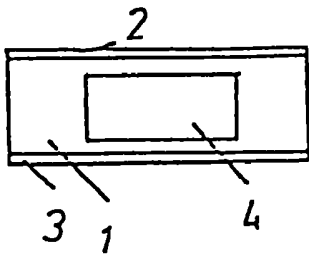
obr. 4



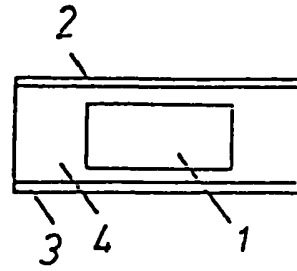
obr. 5a



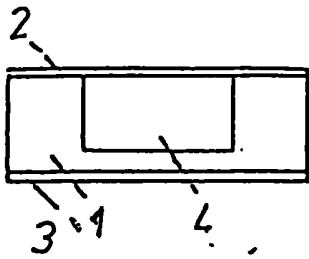
obr. 5b



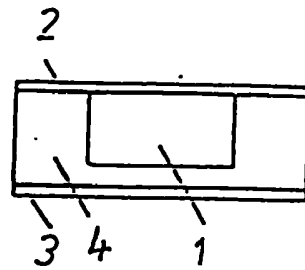
obr. 6a



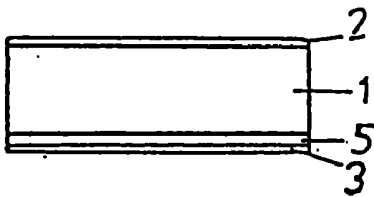
obr. 6b



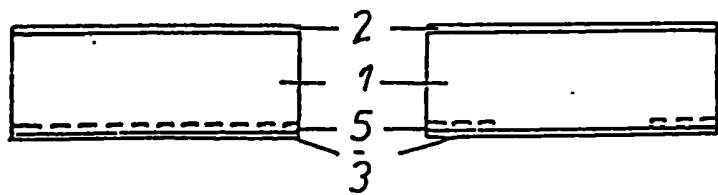
obr. 6c



obr. 6d

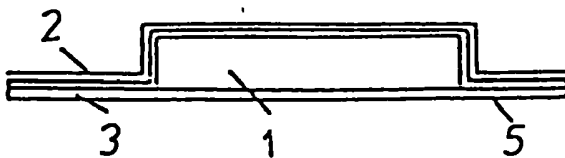


obr. 7A

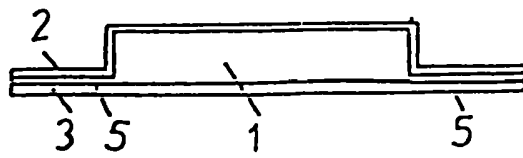


obr. 7B

obr. 7C



obr. 8A



obr. 8B