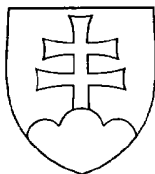


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 081

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61M 35/00

A 61M 37/00

(21) Číslo prihlášky: 1812-89

(22) Dátum podania: 23.03.89

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 38 09 978.0

(32) Dátum priority: 24.03.88

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 12.11.91

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 03.06.98

(86) Číslo PCT:

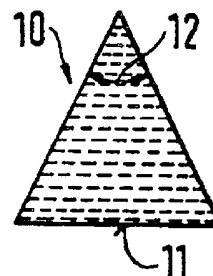
(73) Majiteľ patentu: LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Herrmann Fritz, Dr., Neuwied, DE;

(54) Názov vynálezu: **Zariadenie s odovzdávacou plochou a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:

Zariadenie s odovzdávacou plochou, zaisťujúce riadenú, v priebehu času použitia klesajúcu rýchlosť odovzdávania účinných látok zo zásobníka obsahujúceho účinnú látku pevným, kvapalným alebo plynným akceptorom, pozostáva z prierezovej plochy zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80), ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) a je v aspoň jednom mieste zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) menšia ako táto odovzdávacia plocha (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121). Zásobník sa vytvorí tvarovaním vo forme s následným ochladením taveniny zásobníkovej hmoty alebo odparením rozpúšťadla alebo dispergačného média, lisovaním zásobníkovej hmoty za chladu alebo za horúca, alebo vytláčaním profilov spojeným so zosieťovaním zložiek polyméru žiarením alebo teplom, a potom sa všetky jeho plochy, s výnimkou odovzdávacej plochy, vybaví nepriepustným plášťom lamináciou, postrekovaním alebo máčaním; alebo sa zásobník vytvorí tvarovaním v priehlbni nosičového materiálu zodpovedajúceho požadovanému tvaru zásobníka.



Oblasť techniky

Vynález sa týka zariadenia s odovzdávacou plochou na riadené, počas použitia klesajúce odovzdávanie účinných látok pevným, kvapalným alebo plyným akceptorom a spôsobu jeho výroby. Pod pojmom „účinné látky“, sa v tejto súvislosti rozumejú látky, ktoré vykazujú požadovaný účinok, či už ide o účinok optický, fyzikálny alebo chemicko-biologický, v oblasti techniky, medicíny alebo biológie, do toho rátajúc aj potláčanie škodcov.

Doterajší stav techniky

Odovzdávanie účinných látok zo zariadenia určitým akceptorom médiu sa môže, pokiaľ ide o časový priebeh, uskutočňovať v zásade dvoma spôsobmi.

Jeden spôsob spočíva v tom, že sa celé požadované množstvo účinnej látky privedie v jednej jedinej dávke. Pri druhom spôsobe sa požadované celkové množstvo rozdeľuje na väčšie alebo menšie čiastkové množstvá, ktoré sa rozdeľujú v určenom čase a odovzdávajú akceptorom médiu. Tento vynález sa týka druhého uvedeného spôsobu.

Ide teda o odovzdávanie účinnej látky zo zásobníka do určeného akceptorom média.

Okrem regulovateľnosti množstva účinnej látky odovzdávaného zo zásobníka určitý čas a za časovú jednotku sa tu požaduje tiež možnosť riadiť charakteristiku odovzdávania účinnej látky. Od tejto požiadavky nie je možné v mnohých prípadoch upustiť a hrá napríklad dôležitú úlohu v tzv. transdermálnych terapeutických systémoch. Tieto systémy predstavujú zariadenie obsahujúce účinné látky či dávkovacie zariadenia, ktoré odovzdávajú jednu alebo viac účinných látok dopredu určenou rýchlosťou, kontinuálne a počas dopredu určeného obdobia na pokožku. Realizácii týchto systémov bolo venované veľké úsilie.

Bol už dosiahnutý cieľ, ktorý spočíval v požiadavke na približne rovnomerné odovzdávanie účinnej látky. Pre iné charakteristiky odovzdávania účinnej látky sú k dispozícii návrhy riešení, ktoré však doteraz nie sú úplne uspokojivé. Pri riadenom poklese odovzdávania účinnej látky v priebehu aplikácie bolo až doteraz nutné sa spoliehať na látkové zloženie matrice zásobníka. Uvedený spôsob aplikácie prichádza do úvahy napríklad pri liečivách a o jeho dosiahnutí sa usiluje v prípade prípravkov obsahujúcich kortizon alebo tiež pri dávkovaní nitroglycerínu. Okrem toho môže byť dôležitý v prípade, kedy je potrebné dávkovanie prispôbiť biorytmu ošetrovaného organizmu. Riadenie prostredníctvom variácií zloženia matrice zásobníka poskytuje však len obmedzený manipulačný priestor, keďže je nutné splniť tiež základný predpoklad spočívajúci v schopnosti účinnej látky difundovať cez matricu. Na riadenie v požadovanom zmysle je možné použiť tiež variácie koncentrácie a/alebo distribúcie koncentrácií účinnej látky v matrici, ale táto možnosť je však tiež obmedzená len na zvláštne prípady.

V US patente č. 4 564 364 je uvedený návrh spočívajúci v rozdelení zásobníka na niekoľko objemových dielov, v ktorých je koncentrácia účinnej látky nastavená čiastočne na hodnotu vyššiu a čiastočne na hodnotu nižšiu ako je koncentrácia zodpovedajúca nasýtenému stavu. Zámerným geometrickým usporiadaním týchto objemových dielov je možné dosiahnuť vplyvu na charakteristiku odovzdávania účinnej látky. Bez ohľadu na to, že výroba takýchto systémov je komplikovaná a nákladná, návrh uvedený v tomto patente nie je možné využiť v technickom rozsahu na vy-

riešenie problému zámerne riadeného poklesu odovzdávania účinnej látky v priebehu času aplikácie systému.

Iný spôsob riadenia odovzdávania účinnej látky zo zásobníkov s matricou je opísaný v patentovom spise DE 33 15 272. V tomto prípade je zásobník vybudovaný z najmenej dvoch vrstiev, ktoré sú rovnobežné s odovzdávacou plochou. Koncentrácia účinnej látky v týchto vrstvách je vyššia ako zodpovedá stavu nasýtenosti a rastie so vzdialenosťou vrstvy od odovzdávacej plochy. Pomocou tohto riešenia sa síce podarilo udržať rýchlosť odovzdávania určitý čas na určitej hodnote, ale ani v tomto prípade sa nedosiahlo požadované riadenie poklesu rýchlosti odovzdávania účinnej látky. V prihláške európskeho patentu EP-A 0 227 252 je opísaná charakteristika odovzdávania účinnej látky, predovšetkým pokiaľ ide o transdermálne terapeutické systémy, pri ktorých je pomocou látky označovanej ako „enhancer“, možné v prvej časti času aplikácie nastaviť vysokú rýchlosť odovzdávania účinnej látky, po ktorej nasleduje druhý úsek času aplikácie, v ktorého priebehu je rýchlosť odovzdávania účinnej látky podstatne nižšia. Zostáva a zloženie zásobníka je v tomto prípade značne zložitá a je nutné ho z prípadu na prípad vyšetrovať zdĺhavými predbežnými pokusmi. Okrem toho je tento systém obmedzený na dvojstupňovú charakteristiku odovzdávania účinnej látky.

Úlohou tohto vynálezu je vyvinutie riešenia, ktoré by umožnilo dosiahnuť široko aplikovateľný definovaný riadený pokles odovzdávania účinnej látky v priebehu požadovaného alebo potrebného času.

Tento problém bol vyriešený jednoducho tým, že priezová plocha zásobníka, ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou, je aspoň v jednom mieste zásobníka menšia ako odovzdávacia plocha.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je zariadenie s odovzdávacou plochou zaisťujúcou riadenú, v priebehu času použitia klesajúcu rýchlosť odovzdávania účinných látok zo zásobníka obsahujúceho účinnú látku pevným, kvapalným alebo plyným akceptorom, ktorého podstata spočíva v tom, že priezová plocha zásobníka, ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou, je aspoň v jednom mieste zásobníka menšia ako táto odovzdávacia plocha.

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob výroby opísaného zariadenia, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zásobník vytvorí tvarovaním vo forme s následným ochladením taveniny zásobníkovej hmoty alebo odparením rozpúšťadla alebo dispergačného média, lisovaním zásobníkovej hmoty za chladu alebo za horúca alebo vytlačením profilov spojeným zo zosieťovaním zložiek polyméru žiarením alebo teplom, pričom potom sa všetky jeho plochy, s výnimkou odovzdávacej plochy, vybaví nepriepustným plášťom lamináciou, postrekovaním alebo máčaním; alebo sa zásobník vytvorí tvarovaním v priehlbni nosičového materiálu zodpovedajúcej požadovanému tvaru zásobníka.

Výhodné realizácie tohto vynálezu sú opísané podrobnejšie v ďalšom opise.

Množstvo látky odovzdané v priebehu času zo zásobníka s odovzdávacou plochou je priamo úmerné veľkosti tejto odovzdávacej plochy. Samotný zásobník môže byť pritom tvorený čistou účinnou látkou alebo zásobníkovou hmotou, ktorá zostáva v priebehu času použitia nezmenená, v ktorej je účinná látka rozptýlená. V prvom prípade vedie odovzdávanie účinnej látky k prenosu hmoty samotného zá-

sobníka, pričom odovzdávacia plocha sa stále obnovuje. Ak je v tomto prípade prierezová plocha zásobníka, ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou, aspoň na jednom mieste zmenšená, vzniká potom v tomto mieste odovzdávacia plocha s menšou veľkosťou a tým sa nastaví pokles odovzdávania účinnej látky.

V druhom prípade, t. j. ak je účinná látka rozptýlená v hmote zásobníka, vyzerajú pomery inak. Odovzdávacia plocha vytvorená pri výrobe zásobníka zostáva zachovaná v celej svojej veľkosti počas celej aplikácie. Účinná látka vystupujúca cez túto plochu zanecháva za sebou v zásobníku zónu rovnobežnú s odovzdávacou plochou, kde v tejto zóne je nižšia koncentrácia účinnej látky ako v zvyšku zásobníka. Ďalšiemu zníženiu koncentrácie v tejto zóne bráni prísun účinnej látky z tých častí zásobníka, kde je jej koncentrácia vyššia. Množstvo účinnej látky odovzdané odovzdávacou plochou je teda určené intenzitou prísunu účinnej látky. Týmto pochodom sa hrúbka zóny so zníženou koncentráciou postupne zväčšuje. V dôsledku toho vzniká medzi časťami zásobníka so zníženou koncentráciou a časťami s pôvodnou vyššou koncentráciou akási deliaca plocha, ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou. Vzdialenosť tejto deliacej plochy od odovzdávacej plochy sa v priebehu aplikácie postupne zvyšuje a jej veľkosť zodpovedá príslušnej prierezovej ploche zásobníka, ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou. Veľkosť tejto deliacej plochy, a teda prierezová plocha zásobníka, ale určujú rýchlosť odovzdávania účinnej látky odovzdávacou plochou. Podľa vynálezu sa v tomto prípade definovane a ciele zmenší veľkosť plochy prostredníctvom zodpovedajúceho geometrického stvárnenia zásobníka tak, aby bolo možné množstvo účinnej látky odovzdávané zo zásobníka definovaným riadeným spôsobom znižovať proti začiatočnému množstvu.

Zmenšovanie prierezu je možné uskutočniť spojitou v celom zásobníku, pričom je možné od seba odlišiť lineárny a nelineárny priebeh zmenšovania. Podľa potreby je možné tiež zmenšovanie prierezu uskutočniť nespojitou, napríklad stupňovito. Aj v tomto prípade môže byť priebeh tohto zmenšovania lineárny alebo nelineárny.

Ako veľmi výhodné geometrické formy zásobníkov je možné uviesť napríklad kužele a zrezané kužele, ihlany a zrezané ihlany, štvorsteny a zrezané štvorsteny, ako aj pologule, guľové odseky a guľové vrstvy. Prirodzene je možné zásobník vytvoriť tiež tak, že zmenšenie prierezu je uskutočnené len v časti zásobníka. Pre riešenie problém spôsobom podľa vynálezu nie je nevyhnutným predpokladom, aby elementy zásobníka boli symetrické. Pri dimenzovaní zásobníka je možné odovzdávaciu plochu dimenzovať tak, že má jeden rozmer zväčšený čo najviac, takže je až stonásobne dlhší ako rozmer, ktorý je na tento pretiahnutý rozmer kolmý. V špeciálnom prípade pravouhle odovzdávacej plochy to zodpovedá tomu, že dĺžka je stonásobkom šírky.

Aby funkciu odovzdávacej plochy zásobníka prevzala len určitá časť vonkajšej plochy zásobníka, upevňuje sa na všetky ostatné plochy aspoň jedna vrstva, ktorá je pre zložky zásobníka nepriepustná. Zásobník sa tiež môže aspoň čiastočne zapustiť do príslušnej priehlbiny v nosičovom materiáli, pričom sa môže v tejto priehlbine upevniť prostredníctvom aspoň jednej plochy, okrem odovzdávacej plochy. Aby bolo možné presne terminovať začiatok odovzdávania účinnej látky a aby bolo možné odovzdávaciu plochu chrániť pred poškodením, chráni sa odovzdávacia plocha prednostne aspoň jednovrstvovým, oddeliteľným a pre zložky zásobníka nepriepustným plošným útvarom.

Zariadenie na riadené, v priebehu času použitia klesajúce odovzdávanie účinných látok podľa vynálezu obsahuje ako súčasť aspoň jeden zásobník podľa vynálezu. V určitých prípadoch sa môže dávať prednosť kombinácii viacerých zásobníkov, ktoré sa môžu prípadne od seba odlišovať svojím geometrickým stvárnením. Tieto zariadenia výhodne obsahujú prvky umožňujúce upevnenie zariadenia na miesto aplikácie. Na tieto ciele sa veľmi osvedčili samolepiace zariadenia. Zásobník zahŕňa aspoň jednu účinnú látku, ktorá môže byť odovzdávaná pevnému, kvapalnému alebo plynnému akceptornému médiu. Účinná látka alebo účinné látky môžu vykazovať svoj účinok prednostne v oblasti techniky, v humánom a veterinárnom lekárstve, kozmetike a potláčaní škodcov. Zariadenia podľa vynálezu výhodne obsahujú látky účinné v humánom lekárstve a potom sa označujú termínom transdermálne terapeutické systémy.

Pri výrobe zariadenia podľa vynálezu sa zásobník prednostne vytvára v príslušnej forme. Postupy zaužívané na tieto ciele prednostne zahŕňujú ochladzovacie taveniny zásobníkovej hmoty, odparovanie rozpúšťadiel alebo dispergačných médií, lisovanie zásobníkovej hmoty za chladu alebo za horúca a vytlačovanie profilov alebo sieťovanie polymérov pôsobením žiarenia alebo tepla. Obal zásobníka obklopujúci zásobník, okrem odovzdávacej plochy, sa potom prednostne vytvorí lamináciou, postrekovaním alebo máčaním.

Ďalšie prednostné spôsoby výroby zariadenia podľa vynálezu, pri ktorých je aspoň časť zásobníka zapustená do vhodnej priehlbiny v nosičovom materiáli, spočívajú v tom, že sa priehľbeň vyrobí hlbokým tiahnutím alebo razením alebo už pri tvarovaní nosičového materiálu.

Zariadenie podľa vynálezu sa prednostne používa v technike, humánom a veterinárnom lekárstve, kozmetike a pri potláčaní škodcov.

Jednu z veľmi výhodných aplikácií zariadenia podľa vynálezu predstavujú transdermálne terapeutické systémy.

Predložený vynález predstavuje ďalekosiahle možnosti vo všetkých prípadoch, pri ktorých sa má účinná látka odovzdávať zo zásobníka dajakému akceptornému médiu tak, aby sa v priebehu času aplikácie dosiahol riadený a plánovaný pokles rýchlosti odovzdávania. Kontakt medzi zásobníkom a akceptorným médiom sa dosahuje prostredníctvom odovzdávacej plochy. Odovzdávacia plocha je časťou povrchu trojrozmerného zásobníka. Keď je akceptorným médiom pevná látka, musí sa odovzdávacia plocha prispôbiť obrysom kontaktnej plochy pevnej látky, aby dochádzalo ku kontrolovateľnému prechodu účinnej látky. Z hľadiska výroby sa dáva prednosť rovinným plochám. V prípade kvapalných a plyných akceptorných médií závisí tvar odovzdávacej plochy predovšetkým od výrobných možností, keďže tieto akceptorné médiá sa prispôbujú akémukoľvek tvaru odovzdávacej plochy.

Zariadenie podľa vynálezu obsahuje aspoň jeden z opísaných zásobníkov. V určitých prípadoch majú však zmysel aj zariadenia s viacerými zásobníkmi. Môže sa stať, že pri určitej požadovanej charakteristike odovzdávania a pri určitom odovzdávanom množstve, je zásobník na to potrebný nepohodlný, pokiaľ ide o rozmery. V tomto prípade sa preto odovzdávacia plocha rozloží na čiastkové plochy, ktoré potom tvoria odovzdávacie plochy väčšieho počtu menších zásobníkov. Tieto zásobníky môžu pritom byť súčasťou jedného zariadenia. Možnosti vzájomného geometrického usporiadania týchto menších zásobníkov nie sú obmedzené požadovanou charakteristikou odovzdávania účinnej látky.

Iným prípadom, kedy je žiaduce, aby zariadenie obsahovalo viac zásobníkov, je prípad, kedy sa majú aplikovať

jedným zariadením dve vzájomne neznášateľné účinné látky súčasne alebo keď má každá z nich vykazovať inú charakteristiku. Z toho je zrejmé, že je možné spolu kombinovať aj zásobníky s rôznym geometrickým tvarom.

V DE – GM 8709810.5 je opísaná liečebná náplast, ktorá obsahuje v nosičovom materiáli geometricky definované priehlbne, ktoré sa pred aplikáciou naplnia zásobníkovou hmotou, ako napríklad masťou. Geometricky definované vytvorenie priehlbni má presnejšie definovať objem zásobníkov hmoty použitej na aplikáciu, než to bolo možné pri použití až doteraz obvyklých zariadení. Z tohto spisu však nie je možné sa dozvedieť to, že by bolo možné pri použití tejto náplasti dosiahnuť riadenú, definovanú charakteristiku odovzdávania, pokiaľ ide o pokles rýchlosti odovzdávania účinnej látky v priebehu času aplikácie.

Charakteristiku odovzdávania je možné podľa vynálezu ovplyvňovať nielen voľbou základného geometrického tvaru zásobníka, ale aj stanovením slobodne voliteľných štruktúrnych prvkov základnej formy. Tak napríklad charakteristika odovzdávania kužeľovitého zásobníka závisí od slobodne voliteľného vrcholového uhla kužeľa. Ak je tento uhol malý, vzniká pomerne vysoký kužeľ, ktorý vykazuje veľmi mierny pokles rýchlosti odovzdávania účinnej látky. Pri veľkých vrcholových uhloch vznikajú nižšie kužeľe so strmým poklesom rýchlosti odovzdávania účinnej látky. Tým je možné dokumentovať mnohostrannosť variačných možností pri telesnom vytvorení zásobníkov podľa vynálezu.

Rýchlosť odovzdávania, t. j. množstvo odovzdanej účinnej látky za časovú jednotku, je závislá ešte od iných faktorov. Pokiaľ ide o zásobníky, ktoré sú tvorené čistou účinnou látkou alebo prípravkom, ktorý túto látku obsahuje a ktoré sa pri styku s akceptorným médiom spotrebúvajú a sú odnášané, je rýchlosť odovzdávania ovplyvňovaná predovšetkým rozpustnosťou účinnej látky, alebo prípravku na jej báze, v akceptornom médiu. Ako druhý faktor je prirodzene nutné uviesť veľkosť odovzdávacej plochy, ktorá hrá dôležitú úlohu aj pre zásobníky, ktoré majú v priebehu času aplikácie konštantný objem. V prípade zásobníkov posledného uvedeného typu je možné ako ešte ďalšie parametre uviesť rozpustnosť účinnej látky v matici zásobníka, koncentráciu účinnej látky v matici, distribúciu koncentrácie v matici a schopnosť difúzie účinnej látky v matici. Ako nie menej dôležitý faktor je potrebné uviesť teplotu v priebehu odovzdávania účinnej látky. V niektorých prípadoch môže byť vhodné zásobník chlaďť alebo tiež zahrievať.

Voľba vhodného telesného vytvorenia zásobníka závisí od konkrétnych jednotlivých prípadov a nedá sa globálne definovať. Okrem požadovanej charakteristiky odovzdávania majú svoju úlohu aj všetky uvedené parametre.

Zo zásobníka sa stáva odovzdávacie zariadenie, keď všetky plochy, ktoré nie sú určené na odovzdávanie, nemajú žiadny priamy styk s akceptorným médiom. Tieto plochy sa môžu zakryť plošnými útvarmi, ktoré sú nepriepustné tak pre zložky zásobníka, ako aj pre akceptorné médium. Iná výhodná možnosť spočíva v tom, že sa zásobník zapustí do priehlbni v nosičovom materiáli, ktorý vykonáva rovnakú funkciu ako uvedené plošné útvary. Zariadenie sa prípadne môže na mieste aplikácie fixovať. Na tento cieľ sa môžu použiť vonkajšie pomocné prostriedky alebo môže samotné zariadenie obsahovať upevňovacie prvky. Upevňovacie prvky vlastného zariadenia môžu výhodne byť samolepiace oblasti. V prípade pevných akceptorných médií môže byť zásobník samolepiaci. Túto vlastnosť mu môže dodávať samolepiaca odovzdávacia plocha alebo samolepiace oblasti vnútri odovzdávacej plochy, ktoré nekladú prekážky prechodu účinnej látky. Samolepiace oblasti mô-

žu byť umiestnené aj na iných plochách zariadenia, keď sú akceptorné média kvapalné alebo plyné.

Pred aplikáciou je nutné odovzdávaciu plochu zariadenia prirodzene chrániť, čo sa prednostne uskutočňuje použitím plošného útvaru, ktorý je nepriepustný pre zložky zásobníka a ktorý je možné pred aplikáciou oddeliť.

Látky použiteľné na výrobu zariadenia sú závislé od požiadaviek v príslušnom prípade a sú odborníkom známe. Aj účinné látky, ktoré je možné pomocou zariadenia podľa vynálezu aplikovať, sú mnohotvarné a odborníkom známe, takže ich vyčerpávajúci zoznam je neuskutočniteľný.

Vynález je ďalej objasnený na priložených výkresoch. Výkresy majú len ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom smere neobmedzujú.

Na obr. 1 až 3 sú znázornené pozdĺžne rezy zásobníkmi podľa vynálezu.

Na obr. 4 je uvedený perspektívny pohľad na jedno telesné vytvorenie zásobníka podľa vynálezu.

Na obr. 4a je znázornený perspektívny pohľad na zásobník podobného typu, aký je na obr. 4.

Na obr. 5 je uvedený perspektívny pohľad na ďalší variant zásobníka podľa vynálezu.

Na obr. 5a je znázornený perspektívny pohľad na zásobník podobného typu, aký je na obr. 5.

Na obr. 6 je uvedený pozdĺžny rez zásobníkom s nespojitým zmenšením prierezu.

Na obr. 7 je uvedený perspektívny pohľad na zásobník s nespojitým zmenšením prierezu.

Na obr. 8 je uvedený pozdĺžny rez ďalším zásobníkom s nespojitým zmenšením prierezu.

Na obr. 9 je schematicky uvedený pozdĺžny rez zariadením podľa vynálezu.

Na obr. 10 je schematicky znázornený pozdĺžny rez ďalším prednostným zariadením podľa vynálezu.

Na obr. 11 je schematicky znázornený pozdĺžny rez ďalším prednostným zariadením s niekoľkými zásobníkmi.

Na obr. 12 je schematicky znázornený pozdĺžny rez zariadením na dve rôzne účinné látky.

Na obr. 13 je znázornený rez zariadením uvedeným na obr. 12 vedený podľa roviny I-I.

Na obr. 14 je graficky znázornený pokles prierezu kužeľa a polgule.

Na obr. 15 je graficky znázornený pokles prierezu kužeľa v závislosti od vrcholového uhla kužeľa.

Na obr. 16 je znázornená závislosť rýchlosti uvoľňovania účinnej látky od času v prípade príkladu realizácie uvedenej ďalej.

Trojuholníkový pozdĺžny rez na obr. 1 zásobníka 10 predstavuje rez odovzdávacou plochou 11. Zásobník 10, ktorému zodpovedá tento rez, môže mať napríklad tvar kužeľa alebo ihlanu. Tu dochádza k spojitému nelineárnemu zmenšovaniu prierezu. Obr. 1 môže ďalej okrem iného predstavovať rez zásobníkom 40 z obr. 4 alebo zásobníkom s tvarom znázorneným na obr. 4a. Zmenšovanie prierezu je v tomto prípade spojitý a lineárny. Voľbou uhla 12 sa môže nastaviť požadovaná charakteristika odovzdávania. Na obr. 2 je znázornený pozdĺžny rez zásobníkom 20 s tvarom polgule s odovzdávacou plochou 21. Jediným premenným geometrickým parametrom je v tomto prípade priemer gule.

Na obr. 5 je znázornený zásobník 50 s polkruhovitou prierezovou plochou. Podobný zásobník je znázornený na obr. 5a. V týchto prípadoch je priebeh zmenšovania prierezu spojitý a nelineárny. Tieto tvary zásobníka sú vhodné vždy vtedy, keď sa má odovzdávané množstvo ku koncu času aplikácie strmo znižovať. Pozdĺžny rez na obr. 3 zodpovedá zásobníkom 30 vo forme zrezaného ihlanu s odo-

vzdávacou plochou 31. Pri zásobníkoch s týmto tvarom je možné meniť výšku zrezanej časti a veľkosť vrcholového uhla príslušného nezrezaného ihlanu. Aj v tomto prípade je zmenšenie prierezu spojité a nelineárne.

Na obr. 4 je znázornený perspektívny pohľad na zásobník 40 v tvare stanu „áčko“, s odovzdávacou plochou 41. Pri zásobníku s týmto tvarom je možné meniť dĺžku hornej hrany 42, ktorá je napríklad znázornená na obr. 4a, a uhla 43. Zmenou týchto parametrov je možné dosiahnuť rôzne obmeny tvaru týchto zásobníkov. Zmenšovanie prierezu je v tomto prípade spojitاً lineárne. Obmeny zásobníka 50, perspektívne znázorneného na obr. 5, je možné dosiahnuť len variáciami odovzdávacej plochy 51 a dĺžky vrcholovej priamky 52. Príklad posledného prípadu je uvedený na obr. 5a. Charakteristika zmenšovania prierezu je v tomto prípade spojitاً nelineárna. Vytvorenie zásobníka 60 s nespojitاً zmenšovaním prierezu je znázornené na pozdĺžnom reze na obr. 6. Zmenšovanie je lineárne v tom prípade, keď zásobník 60 vykazuje zo všetkých strán ten istý pozdĺžny rez. Tento zásobník 60 má odovzdávaciu plochu 61. Prvá časť zásobníka 60, ležiaca nad odovzdávacou plochou 61, umožňuje na základe svojej geometrie v podstate konštantné odovzdávanie účinnej látky. Po skokovitom zmenšení prierezu dochádza v druhej časti zásobníka 60 k spojitاً zmenšovaniu prierezu.

Na obr. 7 je znázornený perspektívny pohľad na zásobník 70 s nespojitاً zmenšovaním prierezu, pričom prierez v jednotlivých segmentoch zostáva konštantný. Tým je daná možnosť stupňovitého riadenia poklesu rýchlosti odovzdávania účinnej látky. Analogické štruktúry zásobníkov môžu byť napríklad založené aj na mnohých ďalších geometrických tvaroch.

Pozdĺžny rez zásobníkom 80 na obr. 8 znázorňuje kombináciu zrezaného kužeľa s odovzdávacou plochou 81 a polgule. Zmenšovanie prierezu je nespojitاً a v jednotlivých častiach nelineárne.

Na obr. 9 je znázornený pozdĺžny rez zariadením 90 podľa vynálezu na riadené odovzdávanie účinnej látky. Zásobník 92 pritom zodpovedá zásobníku znázornenému na obr. 1, ktorý je na plochách, ktoré nie sú určené na odovzdávanie účinnej látky, vybavený nepriepustnou vrstvou 93. Odovzdávacia plocha 91 je zakrytá oddeliteľnou ochrannou vrstvou 94. Medzi obidvoma týmito vrstvami môže byť prípadne usporiadaná ešte samolepiaca vrstva.

Na obr. 10 je v pozdĺžnom reze znázornené zariadenie 100 obsahujúce zásobník 102 podľa obr. 2. Zásobník 102 je v tomto prípade zapustený do priehlbne v nosičovom materiáli 103. Ak je to potrebné, môže byť pritom zásobník v priehlbni upravený pomocou lepiacej vrstvy. Pred použitím je odovzdávacia plocha 101 chránená oddeliteľným nepriepustným plošným útvarom 104.

Ak je z dajakého dôvodu potrebné kombinovať v jednom zariadení viac zásobníkov, je možné ako príklad takéhoto usporiadania uviesť zariadenie na obr. 11. Na obr. 11 je znázornený pozdĺžny rez zariadením 110, v ktorom je v priehlbniach nosičového materiálu 113 uložených viac kužeľovitých zásobníkov 112. Odovzdávacie plochy 111 hraničia s oddeliteľnou ochrannou vrstvou tvorenou nepriepustným plošným útvarom 114. Vzájomné geometrické usporiadanie zásobníkov 112 môže byť značne rôznorodé a riadi sa požiadavkami praxe.

Príklad kombinácie dvoch zásobníkov v jednom zariadení je uvedený na obr. 12, kde je znázornený pozdĺžny rez zariadením 120. Zásobníky 122 sú tu opäť uložené v nosičovom materiáli 123. Centrálny zásobník 122 nevykazuje žiad-

ne zmenšovanie prierezu a obsahuje účinnú látku, ktorej charakteristika uvoľňovania je známa z doterajšieho stavu techniky. V druhom zásobníku 122, ktorý prstencovito obopína prvý zásobník a má trojuholníkový pozdĺžny prierez, je umiestnená druhá účinná látka, ktorá sa uvoľňuje riadene klesajúcou rýchlosťou. Odovzdávacie plochy 121 sú v kontakte so samolepiacou vrstvou 125, ktorá je sama zakrytá ochrannou vrstvou tvorenou nepriepustným plošným útvarom 124. Rez pozdĺž roviny I-I zariadenia znázorneného na obr. 12 je znázornený na obr. 13 (zariadenie 130). Na tomto obrázku je možné dobre rozpoznať usporiadanie zásobníkov 122 v nosičovom materiáli 123, v ktorom je centrálny valcovitý zásobník 122 prvej účinnej látky prstencovito obopnutý zásobníkom 122 druhej účinnej látky.

Na obr. 14 je graficky znázornené zmenšovanie prierezu zásobníkov s tvarom kužeľa a polgule. Je zrejme, že obidva tieto geometrické tvary majú úplne rozdielne charakteristiky znižovania odovzdávania účinnej látky. V prípade kužeľa je možné zaznamenať pomalé odznievanie. V prípade polgule dochádza k podstatne vyššej rýchlosti odovzdávania na začiatku, neskôr však táto rýchlosť príkro klesá. V obidvoch prípadoch má odovzdávacia plocha rovnakú veľkosť, vrcholový uhol kužeľa je 53 °C.

Zmena charakteristiky znižovania prierezu kužeľov s rovnakou odovzdávacou plochou v závislosti od vrcholového uhla kužeľa je zrejma z obr. 15. Je zrejme, že voľbou tohto uhla je možné nastaviť takmer akúkoľvek požadovanú charakteristiku postupného „plazivého“, poklesu účinnej látky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad

V troch kvádroch z PVC s podstavou 40 x 40 cm a výškou 25 mm sa vyvŕta

- valec,
- stupňovitý valec (v ktorom spodná polovica valca má len polovičný priemer v porovnaní s hornou polovicou valca) a
- zrezaný kužeľ,

príčom všetky vyvŕtané štruktúry obsahujú v hĺbke 20 mm otvor k povrchu kvádra s plochou 314 mm² a menšia plocha zrezaného kužeľa meria 14,1 mm.

Takto získané štruktúry sa naplnia roztaveným polyetylénoglykolom-6000 (PEG-6000) až do vzdialenosti asi 3 mm pod okrajom. Po stuhnutí PEG-6000, až dokiaľ sa na skúšobnom telese nevytvorí asi 2 mm vysoká vyvýšenina. Skúšobná látka, ktorá po ochladení presahuje, sa nožom oreže na hornú hranu skúšobného telesa.

Uvoľňovanie PEG- 6000 do vody sa meria spôsobom opísaným v liekopise USA „Pharmacopeia XX...“. Skúšobné teleso sa nechá celých 30 minút vybrané z kúpeľa a po opatrnom usušení sa zváži.

Skúšobné podmienky:

prístroj „Paddle-over-disc...“ Sotax AT6 (Sotax AG, Basi-lej, Švajčiarsko),

akceptorné médium: 1000 ml demineralizovanej vody,

teplota: 35 °C,

frekvencia otáčania: 50 min.⁻¹,

výška miešanej kvapaliny nad skúšobným telesom: 5 mm

Výsledky:

Boli namerané nasledujúce rýchlosti (uvoľňovania g.h⁻¹):

Valcovité skúšobné teleso (porovnávaci príklad):

Rýchlosť uvoľňovania z valcovitého skúšobného telesa zostáva konštantná počas asi 4 hodín asi $1,8 \text{ g.h}^{-1}$ a potom rýchlo klesá na nulu.

Stupňovito valcovité skúšobné teleso:

Pri stupňovito valcovitom skúšobnom telese s dvoma stupňami je najprv pozorovaná rovnomerná rýchlosť zvoľňovania asi $1,8 \text{ g.h}^{-1}$ až do asi 2 hodín po začiatku pokusu, potom sa dosiahne stupeň zodpovedajúci prudkému poklesu rýchlosti uvoľňovania až na hodnotu $0,3 \text{ g.h}^{-1}$, ktorá zostáva konštantná počas asi 1 hodiny a potom po spotrebovaní druhého stupňa klesá na nulu.

Zrezaný kužeľ:

Pri zásobníku s tvarom zrezaného kužeľa klesá rýchlosť uvoľňovania, meraná ako tok v g.h^{-1} rovnomerne z hodnoty $1,8 \text{ g.h}^{-1}$ na začiatku pokusu počas štyroch hodín až na nulu, pričom k poklesu dochádza v tomto prípade spojit, t. j. krivka závislosti poklesu toku od času pokusu má v podstate charakter priamky.

Výsledky pokusu sú schematicky uvedené na obr. 16.

Na výkresoch sú znázornené len na príklade realizácie vynálezu, ktorými rozsah vynálezu nie je nijako obmedzený.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zariadenie s odovzdávacou plochou zaistujúcou riadenú, v priebehu času použitia klesajúcu rýchlosť odovzdávania účinných látok zo zásobníka obsahujúceho účinnú látku pevným, kvapalným alebo plyným akceptorom, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prierezová plocha zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80), ktorá je rovnobežná s odovzdávacou plochou (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121), je v aspoň jednom mieste zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) menšia ako táto odovzdávacia plocha (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121).

2. Zariadenie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zmenšovanie prierezovej plochy zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) je spojitá alebo nespojitá a lineárne alebo nelineárne.

3. Zariadenie podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zásobník (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) má tvar kužeľa alebo zrezaného kužeľa.

4. Zariadenie podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zásobník (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) má tvar ihlana alebo zrezaného ihlana.

5. Zariadenie podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zásobník (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) má tvar štvorcovej alebo zrezaného štvorcovej.

6. Zariadenie podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zásobník (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) má tvar polgule, guľového odseku alebo guľovej vrstvy.

7. Zariadenie podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zmenšenie prierezovej plochy zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) je uskutočnené len v jeho časti.

8. Zariadenie podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že odovzdávacia plocha (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) vykazuje pomer pretiahnutia strán na seba kolmých až 100 : 1.

9. Zariadenie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že všetky plochy zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80), okrem odovzdávacej plochy (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121), sú vybavené aspoň jednou vrstvou, ktorá je nepriepustná pre zložky zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80).

10. Zariadenie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že je aspoň jednou plochou, okrem odovzdávacej plochy (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121), upevnené na aspoň jednej vnútornej strane priehlbne v nosičovom materiáli (103, 113, 123), aby bolo dosiahnuté aspoň čiastočné usadenie zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80).

11. Zariadenie podľa nároku 1 až 10, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že odovzdávacia plocha (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) je vybavená aspoň jednovrstvovým oddeliteľným a pre zložky zásobníka (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) nepriepustným plošným útvarom (104, 114, 124), aby bola dosiahnutá dočasná ochrana odovzdávacej plochy (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121) pred použitím zariadenia.

12. Zariadenie podľa nároku 1 až 11, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že jeho súčasťou sú oblasti so samolepiacou vrstvou (125) na fixáciu na mieste použitia.

13. Zariadenie podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že oblasti so samolepiacou vrstvou (125) sú usporiadané na odovzdávacej ploche (11, 21, 31, 41, 51, 61, 81, 91, 101, 111, 121).

14. Zariadenie podľa nároku 1 až 13, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zásobník (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80) obsahuje aspoň jednu účinnú látku, ktorá je účinná v technike, humánom a veterinárnom lekárstve, kozmetike alebo v boji so škodcami.

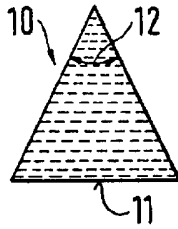
15. Zariadenie podľa nároku 14, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje transdermálne transportovateľnú terapeuticky účinnú látku.

16. Spôsob výroby zariadenia podľa nároku 1 až 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zásobník vytvorí vo forme s následným ochladením taveniny zásobníkovej hmoty alebo odparením rozpúšťadla alebo dispergačného média, lisovaním zásobníkovej hmoty za chladu alebo za horúca alebo vytláčaním profilov spojených so zosieťovaním zložiek polyméru žiarením alebo teplom, a potom sa všetky jeho plochy, s výnimkou odovzdávacej plochy, vybavujú nepriepustným pláštom lamináciou, postrekovaním alebo máčaním; alebo sa zásobník vytvorí tvarovaním v priehlbni nosičového materiálu zodpovedajúceho požadovanému tvaru zásobníka.

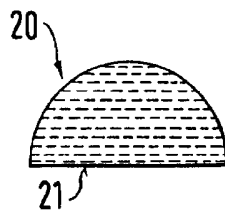
17. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa priehlbňa v nosičovom materiáli na aspoň čiastočné chytanie zásobníka vytvorí hlbokým ťahnutím alebo razením, alebo už pri tvarovaní samotného nosičového materiálu.

5 výkresov

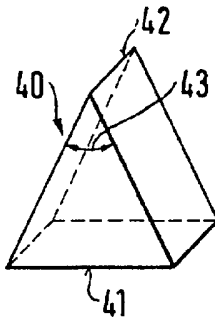
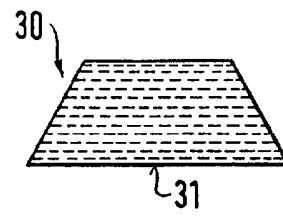
Obr. 1



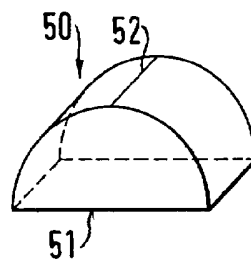
Obr. 2



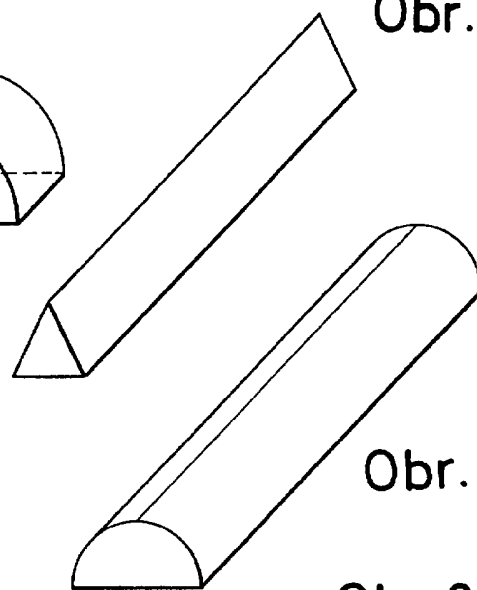
Obr. 3



Obr. 4



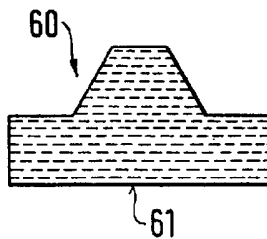
Obr. 5



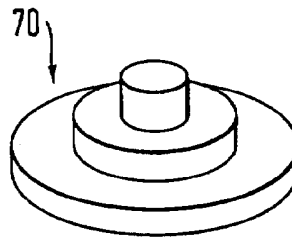
Obr. 4 a

Obr. 5 a

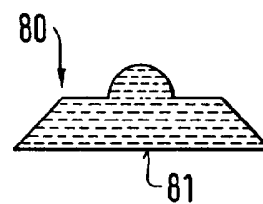
Obr. 6



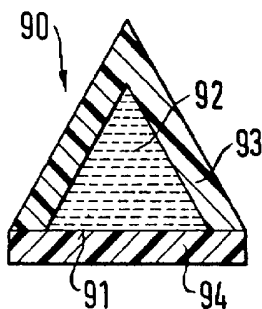
Obr. 7



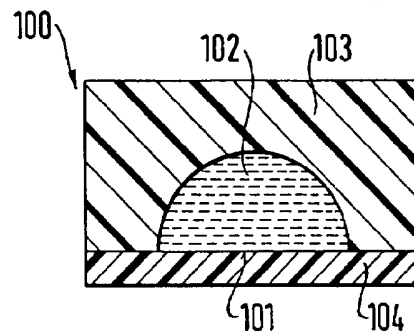
Obr. 8



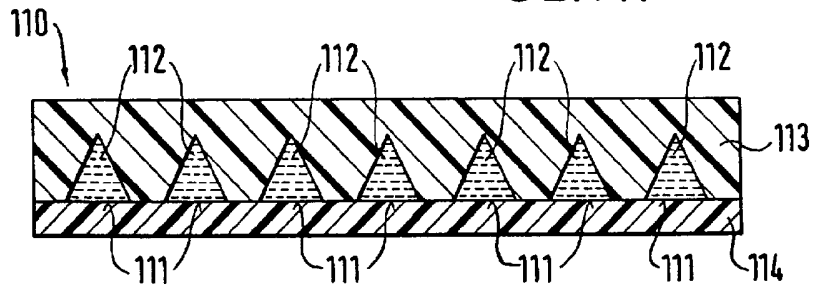
Obr. 9



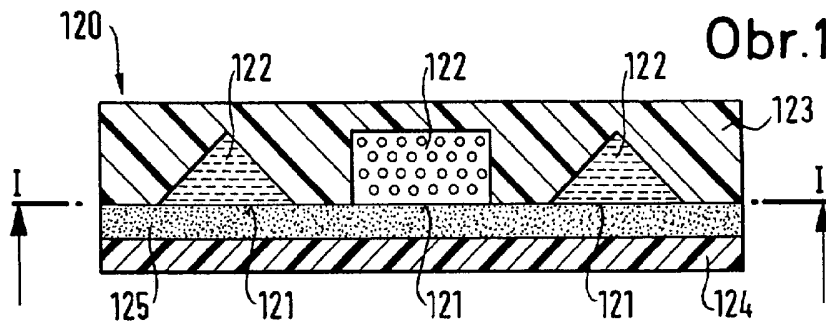
Obr. 10



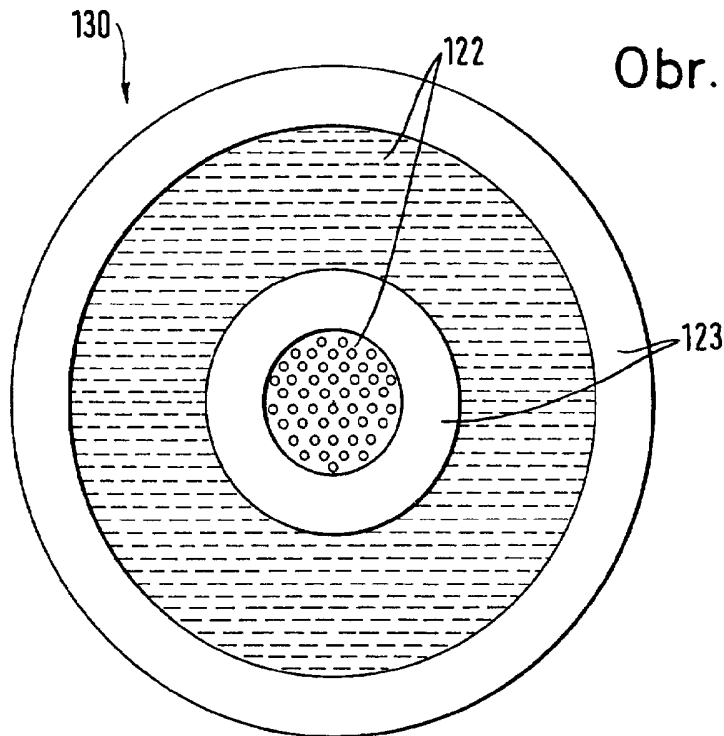
Obr. 11



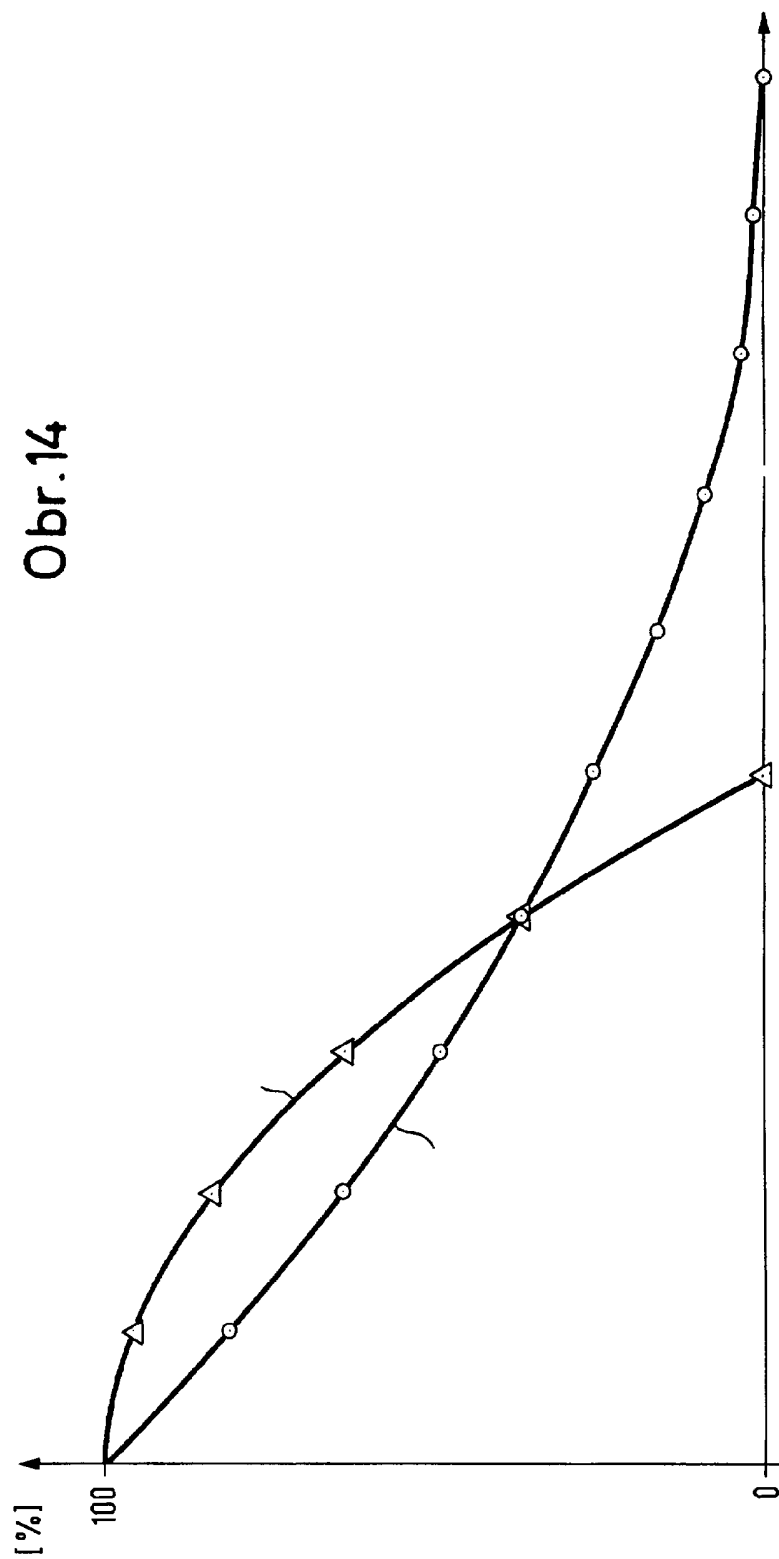
Obr. 12



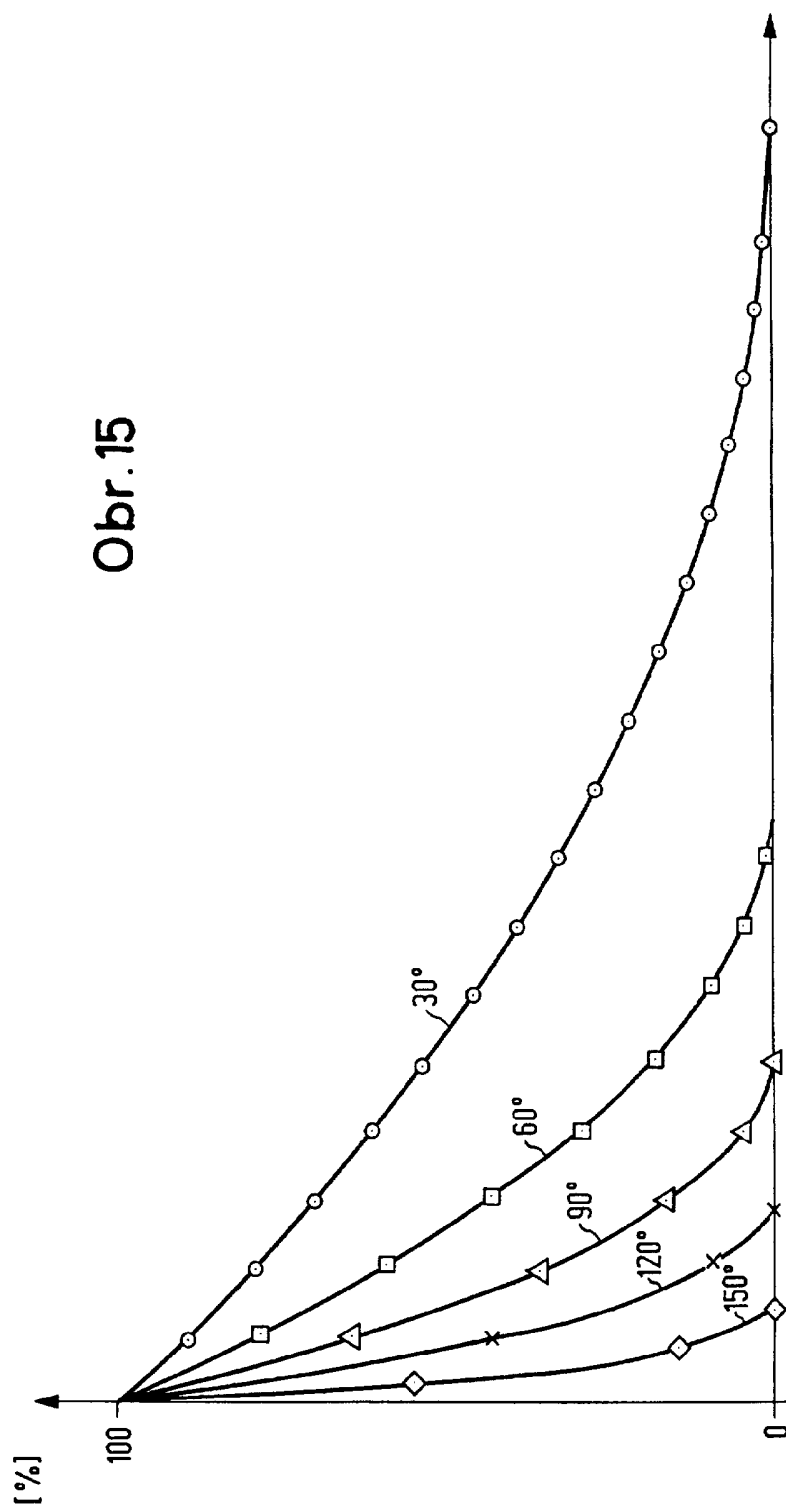
Obr. 13



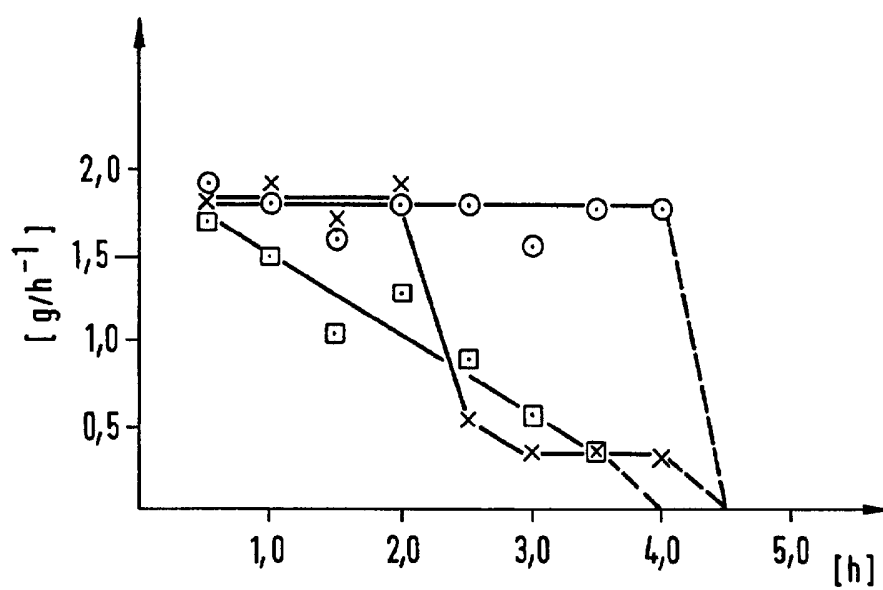
Obr.14



Obr. 15



Obr.16



 Koniec dokumentu
