



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

89243

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 00 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61L 15/44, A 61K 9/70, A 61M 37/00, A 61L 15/03

(21) Patentihakemus - Patentansökning	871399
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	31.03.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	31.03.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	18.10.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

17.04.86 DE 3613002 P

06.10.86 DE 3634016 P

(71) Hakija - Sökande

1. Lohmann GmbH & Co KG, Irlicher Strasse 55, 5450 Neuwied, BRD, (DE)
2. Sandoz A.G., Lichtstrasse 35, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Wolter, Karin, Altwieder Strasse 46, 5451 Melsbach, BRD, (DE)
2. Herrmann, Fritz, Rheinheldstrasse 12c, 5450 Neuwied 12, BRD, (DE)
3. Hoffmann, Hans Rainer, Burghofstrasse 113, 5450 Neuwied 22, BRD, (DE)
4. Simon, Günther, Tulpenweg 1, 5533 Hillesheim, BRD, (DE)
5. Kissel, Thomas, Federerweg 10, 7801 Ehrenkirchen 1, BRD, (DE)
6. Reinhardt, Joerg, Schauinsland-Strasse 5, 7801 Ehrenkirchen, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: **Papula Rein Lahtela Oy**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

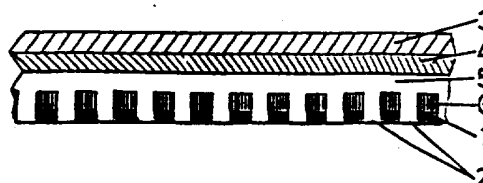
Terapeuttinen järjestelmä ja sen valmistusmenetelmä
Terapeutiskt system och förfarande för dess anställning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 3423328, EP A 147119, FR A 2562800

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on pintaa myötäilevä terapeuttinen järjestelmä, johon kuuluu joustava päällyskerrok, yksi vaihtuvan aineen säiliö tai useampia vaikuttavan aineen säiliöitä, yksi liimautuva kerros tai useampia liimautuvia kerroksia ja valinnaisesti irroitettava suojakerros järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevaa aluetta varten. Terapeuttisen järjestelmän ihon kanssa kosketuksessa oleva alue on ihokosketuskerros, jossa on yksi tai useampia ei-liimautuvia vaikuttava aineita vapauttavia osastoja ja yksi tai useampia ihoon liimautuvia osastoja, jotka valinnaisesti sisältävät myös lääkeainetta; menetelmä järjestelmän valmistamiseksi, kun myös järjestelmän käyttö ihmiselle tarkoitettujen lääkkeiden tai elämlääkkeiden tai kosmeettisten aineiden paikalliseen tai systeemiseen, transdermaaliseen antoon.



Uppfinningen galler ett ytformigt terapeutiskt system med ett flexibelt baksnitt, ett eller flera effekttamnesreservoar(er), ett eller flera kontaktklibbande skikt och eventuellt ett avlösbart skyddsskikt för det ytformiga terapeutiska systemets hudkontaktyta, varvid det ytformiga terapeutiska systemets hudkontaktyta är ett hudkontaktskikt uppvisande ett eller flera icke klibbande effekttamnesavgivningsavsnitt och ett eller flera hudadhesionsavsnitt eventuellt uppvisande ett ytterligare effekttamne, ett förfarande för framställandet av det ytformiga systemet ävensom dess användning för lokal eller systemisk transdermal effekttamnesadministrering i human eller djurmedicin eller i kosmetik.

TERAPEUTTINEN JÄRJESTELMÄ JA SEN VALMISTUSMENETELMÄ -
TERAPEUTISK SYSTEM OCH FÖRFARANDE FÖR DESS ANSTÄLLNING

Keksinnön kohteena on levymäinen terapeuttinen
5 järjestelmä vaikuttavien aineiden antamiseksi ihoon,
johon kuuluu vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varas-
tosäiliö(säiliöitä), jossa(joissa) on vaikuttavaa ai-
netta vapauttamaan tarkoitettuja alueita, ja ihoon
liimautuvia alueita järjestettynä järjestelmän ihoa
10 vasten kohdistuvalle pulelle. Edelleen keksinnön koh-
teena on menetelmä levymäisen terapeuttisen järjestel-
män valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on siten transdermaalinen
terapeuttinen järjestelmä lääkeaineiden tai myös kos-
15 meettisesti vaikuttavien aineiden antamiseksi ihmisen
tai eläimen iholle.

Terapeuttinen järjestelmä on lääkeainetta tai
muuta vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettu laite
tai antomuoto, joka vapauttaa yhtä tai useampaa vaikut-
20 tavaa ainetta ennalta määrätyllä nopeudella, jatkuvasti
tiettyinä aikana tiettyyn antoalueeseen.

Nämä järjestelmät ovat terapeuttisia tarkkuus-
instrumentteja, joiden rakenteelta vaaditaan huomatta-
via ominaisuuksia jatkuvan vaikuttavan aineen vapautu-
25 misen toteuttamiseksi.

Terapeuttisia järjestelmiä on jo kehitetty
erilaisiin käyttötarkoituksiin ja myös ihoa varten.
Niillä voidaan saavuttaa topikaalinen kuin myös systee-
minen vaikutus. Tällä tavoin annettavien vaikuttavien
30 aineiden suuren lukumäärän ja niiden poikkeavien ke-
miallisten, fysikaalisten ja farmakologisten ominai-
suuksien takia on mahdotonta ratkaista kaikkia tera-
peuttisia ongelmia vain yhdellä järjestelmällä.

Ennestään tunnetaan lukuisia pintaa myötäile-
35 viä terapeuttisia järjestelmiä lääkeaineiden saattami-
seksi iholle. Näistä on esitetty lyhennelmä esim. teok-
sessa Klaus Heilmann: Therapeutische Systeme, Ferdinand

Enke Verlag, Stuttgart, 1977. Aiemmin tunnetuista järjestelmistä ei kaikissa tapauksissa saavuteta täysin tyydyttäviä vaikutuksia.

Konventionaalisen tunnetun transdermaalisen
5 terapeuttisen järjestelmän rakenteeseen kuuluu vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varastosäiliö, jossa vaikuttava aine voi olla kiinteässä, nestemäisessä tai liuosmuodossa, ja paineherkkä liimakerros, jonka avulla järjestelmä kiinnitetään läheiseen kontaktiin ihon
10 kanssa.

Tätä periaatetta ei voida soveltaa, kun vaikuttava aine ei diffundoidu liimakerroksen läpi, vaikuttavan aineen ja liima-aineen välillä tapahtuu kemiallinen reaktio tai vaikuttava aine on liima-aineeseen liukenematon tai vain huonosti liukeneva. Näissä
15 tapauksissa ongelmaa on yritetty ratkaista saattamalla vaikuttavan aineen varastosäiliö, jossa ei ole liimaainetta, tai pelkkä vaikuttava aine suoraan ihokontaktiin, ja kiinnittämällä tämä varastosäiliö tai pelkkä
20 vaikuttava aine ihoon erillisin keinoin. Tällöin voidaan käyttää erillisiä tarttuvia kiinnittimiä, esim. teippejä, tai varastosäiliö tai vaikuttava aine voidaan yhdistää laastariin siten, että säiliö tai vaikuttava
25 aine on laastarin liima-ainereunojen ympäröimänä (katso esim. DE-OS 29 02 183). Jos kosketuspinta on tietyn kokoinen, niin vakioista ihon kosketusta, joka on välttämätön kontrolloidussa hoidossa, ei enää voida taata käyttäessä tällaista laitetta pidemmän aikaa, esim.
30 useiden päivien tai jopa viikkojen ajan, johtuen väistämättömistä kehon ja lihasten liikkeistä.

Julkaisussa DE-OS 32 02 775 on ehdotettu, että vaikuttava aine jaetaan rasterimaisesti liimapintaan. Liimapinta on periaatteessa tarpeeksi suuri vaikuttavan
35 aineen kiinnittämiseksi ihoon ja sen pitäisi teoriassa mahdollistaa vaikuttavan aineen säiliön litteän kiinnityksen. Kuitenkin, koska vaikuttava aine ei ole liimakerroksen kanssa samalla tasolla, kerrokseen kohdistuu

ihoon liimaamisen jälkeen jatkuva paine. Tästä syystä liitosalueet irtoavat jälleen helposti väistämättömien kehon ja lihasten liikkeiden johdosta, jolloin paineen muutokset vaikuttavat vaikuttavan aineen tasaiseen
5 ihokontaktiin estäen vaikuttavan aineen kontrolloidun vapautumisen.

Julkaisussa DE-OS 34 23 328 on esitetty itses-
tään kiinnittyvä laastari, jossa on erillisiä vaikutta-
van aineen lohkoja. Ko. julkaisussa kuppimaiset vaikut-
10 tavan aineen lohkot ja liima-ainelohkot on järjestetty ei-liimautuvalle pohjalle. Tämän vaikutuksesta jul-
kaisun mukaan kyetään pitämään liima-ainelohkot ja
vaikuttavan aineen lohkot samalla tasolla. Kun laastaria käytetään, ihokontaktialan koko ja siten vapautuvan
15 vaikuttavan aineen määrä riippuu laastariin kohdistu-
vasta paineesta. Tällaista laastaria ei voida käyttää
terapeuttisena järjestelmänä.

Julkaisussa DE-OS 3319 469 on ehdotettu, että
vaikuttava aine jaetaan mikrohuokoisen filmin huo-
20 kosiin, joka voidaan joko kokonaan tai osittain pääl-
lystää liima-aineella ihoon kiinnittämistä varten. Myös
tässä sovellutuksessa vaikutetaan huokosten aukosta
vapautuvan vaikuttavan aineen ja ihon väliseen kontak-
tiin, koska huokosten aukot eivät ole samalla tasolla
25 liima-ainealueiden kanssa. Tästä syystä liimakerros
estää vaikuttavan aineen ja ihon pinnan välisen kontak-
tin. Myös tällä järjestelmällä on siten vaikuttavan
aineen kontrolloitu anto mahdotonta.

Muita iholle saatettavia, tekniikan tasoa
30 kuvaavia laitteita tuo esiin julkaisu FR 2 562 800,
jossa on esitetty iontoforeettinen laite lääkeaineen
kuljettamiseksi ihon läpi, jossa lääkkeen vapautumista
kontrolloidaan sähköisesti, ja julkaisu EP 147 119,
jossa on esitetty liimautuva suojapäällyste esim. haa-
35 voja varten, joka läpäisee kosteutta.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on tuoda
esiin pintaa myötäilevä terapeuttinen järjestelmä vai-

kuttavien aineiden antamiseksi iholle, jolla järjestelmällä saavutetaan vakiokosketus vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetun alueen ja ihon välillä vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetun alueen koosta riippumatta, vaikka järjestelmää jouduttaisiinkin käyttämään pidempiä aikoja.

Edellä mainitut ongelmat on ratkaistu keksinnön mukaisella pintaa myötäilevällä terapeuttisella järjestelmällä, jossa joko ihoon liimautuva alue on jakautuneena koko ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen ja vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettut alueet on järjestetty yksittäisiksi osastoiksi tähän ihoon liimautuvaan alueeseen; tai vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettu alue on jakautuneena koko ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen ja ihoon liimautuvat alueet on järjestetty yksittäisiksi osastoiksi tähän vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen. Keksinnön mukainen järjestelmä on erityisen edullinen sellaisten vaikuttavien aineiden antoon, jotka reagoivat ei-toivotusti liima-aineen kanssa tai eivät diffundoidu liima-ainekerroksen läpi iholle.

Eräässä sovellutuksessa vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetusta alueesta koostuvat osastot on järjestetty yhdenmukaiseen tai epäyhdenmukaiseen järjestykseen ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen. On erityisen edullista, jos vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetusta alueesta koostuvat osastot ovat pyöreän tai kulmikkaan muotoisia. Ihon kanssa kosketuksiin tulevassa alueessa ihoon liimautuvasta alueesta koostuvat osastot voivat olla jakautuneena säännöllisesti tai epäsäännöllisesti. Ihoon liimautuvat osastot voivat olla pyöreän tai kulmikkaan muotoisia. Tietyissä tapauksissa, voi olla erityisen edullista järjestää ihoon liimautuvasta alueesta ja vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettua alueesta koostuvat osastot vuorotteleviksi kaitaleiksi. Eräässä sovellu-

- tuksessa ihon kanssa kosketuksiin tulevassa alueessa voi olla perifeeraalinen ihoon liimautuva reuna. Keksinnön mukaiseen järjestelmään voi kuulua myös joustava päällyskerros, joka on suuntautunut ihosta poispäin, ja, valinnaisesti, irroitettava suojakerros. Mekaanisen kestävyyyden parantamiseksi järjestelmään voi kuulua aukoilla varustettu vahvistekerros. Vahvistekerroksena voidaan käyttää paperia, tekstiiliä, metalli- tai muovifilmiä tai niiden laminaatteja. Vahvistekerroksen ja vaikuttavalle aineelle tarkoitetun varastosäiliökerroksen väli voi olla joko kokonaan tai osittain varustettu liima-ainekerroksella. Vaikuttavan aineen varastosäiliö voi sisältää yhtä tai usempaa vaikuttavaa ainetta, jolla on topikaalinen tai systeeminen vaikutus.
- 15 Vaikuttavana aineena voidaan edullisesti käyttää esim. sydänglykosidejä, esim. digitalis lanata- β -asetyyliidigoksiini; verisuonien laajentajia, esim. pentaerytrityylitetranitraatti, sinnaritsiini tai nitroglyseriini; lihasspasmolyyttejä, esim. moksaveriini
- 20 HCl; sepelvaltimolääkkeitä, esim. oksifedriini HCl; sepelvaltimon laajentajia, esim. N-(3,3-difenyylipropyyli)-alfa-metyyli-bentsyyliamiini HCl (fendiliini); antihistamiineja, esim. klemastiini tai antiemeettinen dimethydrinaatti; analeptejä, esim. kofeiini; kipulääkkeitä, esim. fenatsonikloraalihydraatti; unilääkkeitä, esim. klorobutanoli; lihasten verisuonten laajentajia, esim. nikotiinihappo; vitamiini B6, esim. pyridoksiini; keuhkoputken laajentajia; sydänlääkkeitä; nesteenpoistolääkkeitä; fosforiesteriäasin estäjiä; teofylliiniä ja
- 30 sen yhdisteitä, esim. oksitripylliini, aminofylliini, teofylliininatriumglysinaatti, teofylliininatriumsalisylaatti; kuin myös teofylliinin johdannaisia, bromoteofylliini, kloroteofylliini, etamifylliini, dipropylliini, etofylliini ja proksifylliini; kuin myös puererrusta aikaansaavia aineita, kuten nikotiinihappo- β -butoksietyyliesteri ja/tai nonyylihappovanillyyliamidi; tulehdusta vastustavia aineita, esim. ety-
- 35

leeniglykolimonosalisylaatti tai dietyyliamiinisolisyl-
 laattia. Edullisia vaikuttavia aineita ovat amfeta-
 miniili, betahistiini, beta-asetyylidigoksiini, bopin-
 dololi, buprenorfiini, klemastiini, diklofenaakki,
 5 diltiatseeni, dimenhydrinaatti, dietyyliamiinisolisyl-
 laatti, etyleeniglykolimonosalisylaatti, 5-fluoroura-
 siili, glibenklamidi, hydromorfon, ibuprofeeni, iso-
 propyyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihyd-
 ro-5-metoksikarbonyyli-2,6-dimetyyli-3-pyridiini-kar-
 10 boksylaatti, ketotifeeni, L-tyroksiini, nikotiini,
 nikotiinihappo- β -butoksietyyliesteri, nonyylihappo-
 vanillyyliamidi, pindololi, salbutamoli, tamoksifeeni,
 titsanidiini, kuin myös niiden emäkset, suolat ja joh-
 dannaiset. Vaikuttavia aineita voidaan käyttää myös
 15 yhdistelminä. Edullisia yhdistelmiä ovat:

- A. Sydänglykosidi, kuten digitalis lanata- β -ase-
 tyylidigoksiini, yhdistettynä
1. verisuonia laajentavan aineen, esim. penta-
 20 eritrityyllitetranitraatin tai nitroglyserii-
 nin, kanssa;
 2. lihasspasmolyytin, esim. moksaveriini HCl,
 kanssa;
 3. sepelvaltimolääkkeen, esim. oksifedriini
 25 HCl, kanssa; tai
 4. sepelvaltimon laajentajien, esim.
 N-(3.3-difenyylipropyyli)-alfa-metyyllibentsyy-
 liamiini HCl (fendiliini), kanssa;
- 30 B. Antihistamiini, klemastiini, yhdistettynä glu-
 kokortikoidin, esim. deksametasonin tai klo-
 kortolon-21-pivalaatin, kanssa;
- C. Antihistamiini, kuten antiemeettinen-dimenhyd-
 35 rinaatti, yhdistettynä
1. verisuonien laajentajan, antihistamiinin,
 esim. sinnaritsiinin, kanssa;

2. analeptin, esim. kofeiinin, kanssa;
3. analgeetin, antipyreetin, esim. fenatsoni-klooraalihydraatin, kanssa;
4. hypnootin, anesteetin, antiseptin, esim. klorobutanolin, kanssa;
5
5. lihasten verisuonten laajentajan, lipidipitoisuutta madaltavan aineen, esim. nikotiinihapon, kanssa; tai
6. vitamiini B₆:n, esim. pyridoksiinin kanssa;
10
D. Keuhkoputkea laajentava aine, sydänlääke, nesteenpoistolääke, fosforidiesteraasi-estäjäteofylliini, yhdistettynä muiden
1. teofylliiniyhdisteiden kanssa, kuten:
15 oksitriifylliinin
aminofylliinin
teofylliininatriumglysinaatin tai
teofylliininatriumsalisylaatin, kanssa; tai
2. teofylliini johdannaisten, kuten:
20 bromoteofylliinin,
klooriteofylliinin,
etamifylliinin,
diprofylliinin,
etofylliinin tai
25 proksifylliinin, kanssa;

E. Punerrusta aiheuttava aine, kuten nikotiinihappo- β -butoksietyyliesteri ja/tai nonyylihapovanillyyliamidi, yhdistettynä tulehdusta
30 vastustavan aineen, esim. etyleeniglykolimono-salisylaatin tai dietyyliamiinisalisylaatin, kanssa.

35 Tällaisten vaikuttavien aineiden yhdistelmien eräänä etuna on, että useita vaikuttavia aineita voidaan antaa ideaalisesti samanaikaisesti, valinnaisesti vaihtelevin vapautumisnopeuksin, joita aineita ei ta-

vallisesti voida valmistaa seokseksi tai säilyttää seoksina, koska ne tällöin reagoisivat keskenään tai koska ne omaavat toisistaan poikkeavia fysikaalisia ominaisuuksia. Myöhemmin kuvatut valmistusvaiheet mahdollistavat vaikuttavien aineosien käsittelyn erikseen ilman ongelmia.

Erityisen edullisia vaikuttavia aineita, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisessa järjestelmässä, ovat:

- 10 amfetamiini, betahistiini, β -asetyyliidigoksiini, bopindololi, buprenorfiini, klemastiini, diklofenaakki, diltiatseeni, dimenhydrinaatti, dietyyliamiinisalisylaatti, etyleeniglykolimonosalisylaatti, 5-fluoriura-
15 siili, glibenklamidi, hydromorfon, ibuprofeeni, isopropyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydro-5-metoksi-karbonyyli-2,6-dimetyyli-3-pyridiini-kar-
boksylaatti, ketotifeeni, L-tyroksiini, nikotiini, nikotiinihappo- β -butoksietyyliesteri, nonyylihappo-
vanillyyliamidi, pindololi, salbutamoli, tamoksifeeni,
20 titsanidiini, teofylliini, sekä näiden edullisten aineiden emäkset, suolat ja johdannaiset.

- Keksintö liittyy myös menetelmään terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi, johon menetelmään kuuluu seuraavat vaiheet: järjestetään väliaikainen
25 hylkivä alustamateriaali; muodostetaan ihoon liimautuva kerros alustamateriaalin päälle; tämä päällystetään vahvistamateriaalilla; perforoidaan näin muodostettu laminaatti; korvataan hylkivä alustamateriaali irroitettavalla suojakerroksella; päällystetään tuotteen sen
30 puoleinen pinta, jossa ei ole suojakerrosta, vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla; päällystetään tuote päällyskerroksella, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella, ja pakataan tuote.

- 35 Menetelmän eräessä sovellutuksessa laminaatin perforoinnin jälkeen laminaatin päällystys suoritetaan vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varas-

tosäiliömateriaalilla paineen alaisena tai paineen/lämmön alaisena, joka vaikuttavaa ainetta sisältävä varastosäiliökerros on muodostettu päällyskerroksen päälle.

Menetelmän eräässä toisessa sovellutuksessa
5 ihoon liimautuvat osastot saatetaan suojakerrosalustalle, ihoon liimautuvista osastoista muodostuva kerros ja suojakerrosalusta päällystetään vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla ja sitten päällyskerroksella, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella, ja saatu järjestelmä pakataan.
10

Keksinnön mukaista järjestelmää voidaan käyttää ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden, eläinlääkkeiden tai kosmeettisten aineiden lokaalista tai systeemistä transdermaalista antoa varten.

15 Keksinnössä esitetyn mukaisesti järjestämällä terapeuttisesti vaaditut, vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettut alueet vuorottelevasti liima-ainealueiden kanssa samalle tasolle saavutetaan tyydyttävä, pitkäaikainen läheinen kosketus vaikuttavaa ainetta
20 vapauttavan varastosäiliön ja ihon pinnan, joka absorboi vaikuttavaa ainetta, välillä siten, että voidaan mahdollistaa terapeuttisesti haluttujen aineiden jatkuva anto.

Keksintöä selostetaan seuraavassa yksityiskoh-
25 taisesti suoritusesimerkkien avulla viitaten oheisiin piirustuksiin, joissa
kuva 1 esittää kaaviomaisesti keksinnön mukaisen erään terapeuttisen järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevan alueen osaa,
30 kuva 2 esittää suurennettuna poikkileikkausta I-I kuvasta 1,
kuva 3 esittää keksinnön mukaista erästä toista ihon kanssa kosketuksiin tulevan alueen osaa,
kuva 4 esittää suurennettuna poikkileikkausta II-II
35 kuvasta 3,
kuva 5 esittää keksinnön mukaisen erään laastarimaisen sovellutuksen ihon kanssa kosketuksiin tulevaa aluetta,

kuva 6 esittää keksinnön mukaisen erään toisen laastarimaisen sovellutuksen ihon kanssa kosketuksiin tulevaa aluetta, ja

- kuva 7 esittää kaaviomaisesti ketotifeenin ja bopindololin in vitro-vapautumista keksinnön mukaisesta terapeuttisesta järjestelmästä.

Keksinnön mukaisesti ihon kanssa kosketuksiin tuleva kerros voi olla kahta päätyyppiä:

10 Päätyyppi A:

Vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetut alueet on järjestetty yksittäisiksi osastoiksi kauttalleen ihoon liimautuvaan alueeseen, joka valinnaisesti myös sisältää vaikuttavaa ainetta (/aineita).

15

Päätyyppi B:

Vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen on järjestetty erillisiksi osastoiksi ihoon liimautuvia alueita, jotka valinnaisesti myös sisältävät vaikuttavaa ainetta (/aineita).

20

Päätyyppiin A. kuuluvia keksinnön mukaisia sovellutuksia on kuvattu kuvissa 1, 2 ja 6; kun taas kuvat 3, 4 ja 5 esittävät päätyyppiin B kuuluvia sovellutuksia.

25

Kuvissa 1 ja 2 ympyränmuotoiset vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetut alueet 2 on järjestetty symmetrisesti ihoon liimautuvaan alueeseen 1. Tietenkin tämä sovellutus on vain eräs esimerkki keksinnöstä, eikä se rajoita keksintöä, sillä vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettujen alueiden sijainti, niiden koko, niiden geometrinen muoto ja etäisyys toisistaan voivat vaihdella ja riippua terapeuttisten ja fysikaalisten vaatimusten mukaan.

30

Kuva 2 esittää leikkausta I-I kuvasta 1. Liima-ainekerros 4, joka varmistaa vaikuttavalle aineelle tarkoitetun varastosäiliökerroksen 5 koheesion, on

35

järjestetty päällyskerroksen 3 alapuolelle. Varastosäiliökerrosta 5 peittää osin perforoitu vahvistekerros 6, joka on varustettu ihoon liimautuvalla kerroksella 1 ihoa vasten tulevalta puolelta. Perforaation aikaan-
5 saamat tyhjät aukot on kokonaan täytetty vaikuttavalle aineelle tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla 5, joka tässä tapauksessa myös muodostaa vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettusta alueesta koostuvat osastot 2 siten, että nämä osastot 2 ja ihoon liimautu-
10 vat alueet 1 ihon kanssa kosketuksiin tulevassa alueessa vuorottelevat samassa tasossa.

Kuvassa 6 on esitetty päätyypin A laastarimainen sovellutus, jossa yksittäiset vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettut alueet 13 on järjestetty sym-
15 metrisesti ja keksinnön mukaisesti pyöreiksi osastoiksi keskelle liimautuvaa laastarimaista aluetta. Ulkoreunat on varustettu jatkuvalla liimareunalla 12, joka laastaria käytettäessä takaa reunojen tiiviin kiinnittymisen ihoon.

20 Kuvat 3 ja 4 havainnollistavat päätyyppiin B kuuluvia sovellutuksia. Näissä kuvissa vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen 8 on järjestetty symmetrisesti kuusikulmaisia, ihoon liimautuvasta alueesta koostuvia osastoja 7. Myös tässä tapauksessa liimautuvien alueiden sijainti, niiden etäisyys toisistaan, koko ja geometrinen muoto voivat vaihdella ja niitä voidaan muuttaa valmistuksessa vaadittavalla tavalla. Kuvan 3 järjestelmän suurennettu poikkileikkaus II-II on esitetty kuvassa 4. Kuvassa päällyskerros 9 ja liimautuva välikerros 10 ovat vierekkäisesti. Välikerros 10 on puolestaan kosketuksissa varastosäiliökerroksen 11 kanssa. Varastosäiliökerrokseen 11 on järjestetty sisäänsaattuvasti ihoon liimautuvia osastoja 7, jotka ovat samalla tasolla vaikuttavalle
30 aineelle tarkoitettun varastosäiliön 8 ihon kanssa kosketuksiin tulevan pinnan kanssa ja jotka muodostavat ihokiinnityksen. Liima-alueet 7 ovat siten vaikuttavaa

ainetta vapauttamaan tarkoitetun alueen 8 ympäröimänä.

Kuvassa 5 on esitetty keksinnön mukainen lisäsovellutus päätyypistä B. Kuvassa on esitetty laastari-
5 mainen järjestelmä joka on valmis käytettäväksi. Ihoon
liimautuvat osastot on merkitty numerolla 12 ja vaikut-
tavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetut alueet on mer-
kitty numerolla 13. Tässä sovellutuksessa vaikuttavaa
ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen on sijoit-
10 tettu symmetrisesti neliömäisiä ihoon liimautuvia osas-
toja ja aluetta ympäröi ihoon liimautuva reunus. Myös
tässä tapauksessa voidaan välttää aikaisemmat reunojen
kiinnittymiseen liittyvät ongelmat.

Keksinnön mukainen uusi levymäinen terapeutti-
nen järjestelmä sopii erilaisiin käyttösovellutuksiin,
15 koska - lukuunottamatta esim. kuvissa 5 ja 6 esitettyjä
erityissovellutuksia - ne on valmistettu jatkuvaan
muotoon ja voidaan tämän vuoksi leikata melkein mihin
kokoon tahansa. Niitä voidaan käyttää esim. laastarei-
na, teippeinä tai jopa siteinä. Leikattaessa palasia
20 satunnaisesti, on mahdollista, että leikkausreunat
eivät ole täysin liima-aineen peittämiä. Tämän vuoksi
on edullista huolehtia, että leikkauslinjat kulkevat
aina tällaisten liimautuvien kaistaleiden, ympyröiden
jne. lävitse.

25 Valitsemalla järjestelmälle sopiva geometrinen
muoto, voidaan reunaosan osuus, jossa ei ole ihoon
liimautuvaa materiaalia, pitää pienenä siten, että
vaikka laastaria jouduttaisiin pitämään pitkiä aikoja,
reunat eivät irtoa. Alueiden, joissa ei ole ihoon
30 liimautuvaa materiaalia, suuruus riippuu ihoon liimau-
tuvan materiaalin valinnasta. Tässä yhteydessä erityis-
tapaus terapeuttiselle järjestelmälle on sellainen,
että vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettu alue
on jakautuneena kaistaleina ihoon liimautuvassa aluee-
35 ssa tai ihoon liimautuva alue on jakautuneena kaista-
leina vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetussa
alueessa. Tällöin voidaan leikata kaistaleen pituus-

suuntaisesti liimakaistaletta siten, että vältetään saamasta täysin ei-liimautuva reuna.

Keksinnön mukainen uusi järjestelmä on erityisen sopiva lääkeaineiden tai kosmeettisten aineiden transdermaaliseen antoon, joita aineita ei voida käyttää liima-ainetta sisältävissä järjestelmissä tai joiden käyttö on vaikeaa ko. järjestelmissä. Kuitenkin, kaikkia lääkeaineita, joita on helppo käyttää ja jotka kykenevät imeytymään ihoon yksin tai apuaineiden kanssa, voidaan käyttää.

On jo osoitettu, että järjestelmä on erityisen käyttökelpoinen lääkeaineiden antoon, esim. ketotifeenin tai bopindololin antoon.

Vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varastosäiliökerros voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. liuottamalla vaikuttava aine matriksiin, dispergoimalla vaikuttava aine matriksiin tai jakamalla vaikuttava aine matriksiin mikrokapseloidussa muodossa; tai dispergoimalla inerttiin kantajaan adsorboitu vaikuttava aine matriksiin. Vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varastosäiliö voi tietenkin myös koostua puhtaasta tai oleellisesti puhtaasta vaikuttavasta aineesta. Matriksi itsessään voi sisältää matala- tai suurimolekulaarisia, luonnon tai synteettisiä materiaaleja valinnan riippuessa annettavan vaikuttavan aineen ominaisuuksista ja terapeuttisista vaatimuksista, mikä on selvää alan ammattilaiselle. Ketotifeenin ja bopindololin tapaukseen soveltuu erityisen hyvin esim. polyakrylaatteihin pohjautuva matriksi, joka voi turvota vedessä.

Matriksin aineosien ja vaikuttavien aineiden lisäksi varastosäiliökerrokseen voi kuulua muita sopivia lisäaineita, jotka ovat tunnettuja tai vastaavasti ilmeisiä asiaa tunteville alan ammattilaisille, esim. liukoisuutta lisääviä aineita, pehmittimiä, stabilointiaineita, täyteaineita ja imeytymistä lisääviä aineita. Varastosäiliökerroksen paksuus, so. vahvistekerrok-

sen ja päällyskerroksen, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella, välisen tilan paksuus määräytyy pääasiassa järjestelmän terapeuttisten vaatimusten mukaan; järjestelmän kokonaispaksuuden ollessa edullisesti välillä 40 μm ja 5 mm, sopivasti välillä 80 μm ja 1.2 mm. Erityistapauksissa varastosäiliö koostuu vain vahviste- ja ihoon liimautuvan kerroksen muodostavan laminaatin huokosaukot kokonaan tai osittain täyttävästä täytteestä siten, että liima-aineella käsitelty päällyskerros on suorassa yhteydessä vahvistekerroksen kanssa. Myös tässä sovellutuksessa, kuten on ominaista keksinnölle, vaikuttavaa ainetta vapauttavat pinnat ovat samalla tasolla ihoon liimautuvien pintojen kanssa.

Päällyskerros, joka peittää varastosäiliön ihoa kohti tulevaa puolta vastakkaiselta puolelta, voi olla läpäisevä tai läpäisemätön. Sen täytyy olla joustava ja sitä käytetään tavallisesti lisäämään järjestelmän mekaanista stabiilisuutta. Päällyskerroksen täytyy olla läpäisemätön, mikäli osa varastosäiliöstä tai siihen yhdistetyistä vaikuttavista aineista on haihtuvia. Päällyskerros voi olla yksi- tai useampikerroksinen. Aineisiin, joita voidaan käyttää päällyskerroksen valmistukseen, kuuluu polymeerit esim. polyetyleni, polypropyleeni, polyetylenitereftalaatti ja polyamidit. Muina materiaaleina voidaan käyttää myös metallilevyjä, esim. alumiinifoliota, joka voi olla sellaisenaan tai päällystettynä polymeerillä. Läpäisevinä päällyskerroksina voidaan käyttää esim. tekstiilejä, kuten kudottuja kankaita ja villamateriaaleja tai jopa huokoista polymeerimateriaalia. Päällyskerroksen paksuus riippuu valitusta materiaalista, mutta sen pitäisi olla välillä 5 - 150 μm , edullisesti välillä 10 ja 60 μm . Jos varastosäiliökerroksen itsekiinnittyvyys ei ole riittävä pitkäaikaiseen liitokseen päällyskerroksen kanssa, parempi liitos voidaan aikaansaada käyttäen liimavälikerrosta, jolloin adheesiovoimat päällys-

ja välikerroksien välillä on oltava suuremmat kuin adheesiovoimat järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevan pinnan ja ihon välillä. Mitä tahansa fysiologisesti hyväksyttävää liima-ainetta, joka on inertti
5 vaikuttavalle aineelle ja varastosäiliön muille komponenteille, voidaan käyttää. Tällaisista mainittakoon esim. kumi-; kumin kaltaiset synteettiset homo-, kotali-
tai blokkipolymeeri-; polyakryylihapo-; ester- ja esterien kopolymerisaatti-; polyuretaani- sekä sili-
10 konipohjaiset liima-aineet. Liimavälikerroksen 10 paksuus on edullisesti välillä 10 ja 100 μm , sopivasti välillä 20 ja 40 μm .

Päätyyppiin A kuuluvassa keksinnön mukaisessa sovellutuksessa, jossa vaikuttavaa ainetta vapauttamaan
15 tarkoitettut alueet on sijoitettu ihoon liimautuvaan kerrokseen, on osoittautunut edulliseksi saattaa liimakerros vahvistekerrokseen, joka on yhteydessä vaikuttavan aineen varastosäiliöön. Järjestelyt ilman tällaista vahvistekerrosta ovat tietysti mahdollisia ja
20 voivat soveltua erityisen pysyville vaikuttaville aineille tarkoitettujen varastosäiliökerrosten tapaukseen. Vahvistekerroksessa on aukkoja, jotka ovat edullisesti ko. kerroksen lävistäviä huokosia. Aukot voidaan täyttää osittain tai kokonaan ihon kanssa kosketuksiin tulevaan pintaan asti vaikuttavaa ainetta vapauttavalla materiaalilla. Tällaisen joustavan vahvistekerroksen materiaalina voidaan käyttää esim. paperi-,
25 muovi- ja metallilevyjä tai tekstiililevyjä. Kerroksen paksuus pitäisi olla välillä 5 μm ja 2 mm, edullisesti välillä 10 μm ja 500 μm . Mikäli varastosäiliökerroksen ja vahvistekerroksen väliseen liitokseen ei riitä varastosäiliön itsekiinnittyvyys, niin liitos voidaan
30 varmistaa käyttämällä lisäliimakerrosta vahvistemateriaalin ja vaikuttavalle aineelle tarkoitettun varastosäiliön välillä, jolloin adheesiovoimat koko järjestelmän sisällä täytyy olla suuremmat kuin ihon kanssa kosketuksiin tulevan järjestelmän pinnan ja ihon välil-

lä. Liimakerros voi peittää koko varastosäiliökerroksen ja vahvistekerroksen toistensa kanssa kosketuksessa olevan alueen tai se voi myös olla rajoitettu vahvistekerroksen ihon kanssa rinnakkaisiin alueisiin. Käytetyn
5 liima-aineen, kuin myös varastosäiliön ja päällyskerroksen välikerroksen liima-aineen, adheesion järjestelmän sisällä on oltava suurempi kuin ihon ja järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevan pinnan välillä. Tämän liimakerroksen paksuus vaihtelee edullisesti
10 välillä 10 ja 100 μm , sopivasti välillä 20 ja 40 μm .

Keksinnön mukainen järjestelmä voidaan päällystää ihon kanssa kosketuksiin tulevalta puoleltaan suojakerroksella, joka on irroitettavissa ennen järjestelmän käyttöä. Suojakerros suojaa ihon kanssa kosketuksiin tulevaa pintaa ja valinnaisesti estää vaikuttavalle aineelle tarkoitetun varastosäiliön komponenttien poispääsyn vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetun pinnan avoimista alueista. Suojakerros voidaan valmistaa samoista materiaaleista kuin päällyskerros edellyttäen, että suojakerros on irroitettavissa. Esim. silikonikerrosta voidaan käyttää. Muita irroitettavia suojakerroksia, jotka ovat tavallisesti tunnettuja alan ammattilaiselle, ovat esim. polytetrafluoretyleni, käsitelty paperi, sellofaani, polyvinyylikloridi jne.
20 Irroittamisen helpottamiseksi suojakerros voidaan varustaa tunnetulla tavalla irroittamista helpottavilla elimillä. Suojakerroksen paksuus ei ole oleellista, sillä ennen käyttöä poistettavana se ei vaikuta käyttöön otetun järjestelmän ominaisuuksiin. Sopiva kerroksen paksuus on välillä 10 ja 500 μm , edullisesti välillä 20 ja 50 μm ; kuitenkin se voi olla myös erittäin jäykkä, jolloin se estää järjestelmän taittumisen ennen käyttöä.
30

Keksinnön mukainen menetelmä on yhdistelmä
35 sinänsä tunnetuista menetelmistä. Keksinnön mukaisessa menetelmässä uuden päätyypin A mukaisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi, jossa yksittäiset vaikut-

tavaa ainetta vapauttamaan tarkoitetut alueet on sijoitettu liimapintaan, hylkivä alustamateriaali päällystetään ihoon liimautuvalla materiaalilla ja seuraavassa vaiheessa tämän päälle levitetään vahvistekerros. Näin
5 saatu laminaatti sitten perforoidaan tunnettuun tapaan, esim. reijitämällä tai käyttämällä hampaistettua tai rasterimaista valssia, joissa vaadittava geometrinen apertuuri voidaan määrätä työkalun valinnalla. Tässä perforaatiomenetelmässä, joka valinnaisesti voidaan
10 suorittaa kohotetussa lämpötilassa, sekä vahvistekerros että liima-ainekerros kumpikin perforoidaan ja myös hylkivään alustaan kohdistuu painautumista tai jopa se voi myös perforoitua. Hylkivä alustamateriaali poistetaan myöhemmässä vaiheessa ja se korvataan irroitettavalla suojakerroksella. Lopuksi vaikuttavalle aineelle
15 tarkoitettu varastosäiliökerros sijoitetaan tunnetulla tavalla perforoidun laminaatin ihoon liimautuvan kerroksen päälle.

Milloin päällystykseseen on käytettävä liuosta,
20 liuotin täytyy haihduttaa pois ennen kuin menetelmän myöhempiä vaiheita jatketaan. Vaikuttavalle aineelle tarkoitettussa varastosäiliössä käytetyn materiaalin konsistenssi täytyy ensin sovittaa sellaiseksi, että se penetroituu täydellisesti laminaatin aukkojen sisään. Järjestelmän valmistuksen loppuun saattamiseksi
25 järjestelmä päällystetään päällyskerroksella, johon on valinnaisesti saatettu liima-ainekerros (vastaa liimavälikerrosta). Näin saatu jatkuva nauha voidaan tämän jälkeen viimeistellä ja pakata edellä kuvatulla tavalla
30 ottaen huomioon terapeuttiset vaatimukset.

Eräässä menetelmän lisäsovellutuksessa muodostetaan varastosäiliökerros mahdollisesti liima-aineella käsitellylle päällyskerrokselle ja tämä sijoitetaan vahvistekerroksesta ja ihoon liimautuvasta kerroksesta
35 muodostetun, aukoilla varustetun laminaatin päälle paineen tai paineen ja lämmön avulla.

Jos lisäliimakerros on tarpeellinen vaikutta-

van aineen varastosäiliön ja vahvistekerroksen yhteenliittämiseksi, niin vahvistekerros päällystetään liimakerroksella ennen laminaatin, joka sisältää vahvistekerroksen ja ihoon liimautuvan kerroksen, perforaatiota. Näin saatu laminaatti voidaan tämän jälkeen perforoida suoraan tai sen jälkeen, kun liimakerroksen päälle on asetettu irroitettava väliaikainen suojakerros (esim. silikonipaperi).

Väliaikainen suojakerros poistetaan ennen varastosäiliökerroksen asentamista.

Kun käytetään vahvistemateriaaleja, jotka itsessään jo omaavat niiden valmistuksessa muodostuneita aukkoja, kuten tekstiilikankaita (esim. kudotut tai neulotut materiaalit), niin menetelmää voidaan muuttaa siten, että vahvistemateriaali ensin päällystetään liima-aineella yhdeltä puolelta (esim. sumuttamalla) tai molemmilta puolilta (esim. upottamalla), jonka jälkeen materiaali asetetaan irroitettavan suojakerroksen päälle. Menetelmän jäljelle jäävät vaiheet toteutetaan, kuten edellä on esitetty perforaation jälkeen, jolloin hylkivän alustan käyttöä ei tarvita.

Päättyyppiin A kuuluva terapeuttiivinen järjestelmä ilman vahvikemateriaalikerrosta voidaan valmistaa sijoittamalla vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettut alueet haluttuun järjestykseen, esim. käyttäen rasteripainomenetelmää, suojakerroksen päälle, päällystämällä tämä liima-aineella ja lopuksi päällyskerroksella.

Päättyyppiin B kuuluva tasomainen järjestelmä, jossa vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen on sijoitettu ihoon liimautuvasta alueesta koostuvia osastoja, voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti yhdistämällä seuraavat vaiheet: valmistetaan ihoon liimautuvat alueet tietyllä tavalla järjestettynä edullisesti suojakerroksena toimivan hylkivän alustamateriaalin päälle käyttäen esim. rasteripainomenetelmää; päällystetään nämä vaikuttavaa ainetta sisältämään

tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla; asetetaan tämän päälle päällyskerros, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineilla, ja pakataan tuote. Myös tässä tapauksessa edellä mainittu sovellutus, joka käsittää

5 päällyskerroksella, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella, päällystetyn varastosäiliökerroksen valmistamisen, voidaan toteuttaa.

Keksinnön mukaisen järjestelmän edulliset sovellutukset, jotka on kuvattu kuvissa 5 ja 6 voidaan

10 valmistaa edellä kuvatuin menetelmin; jolloin kuvan 5 mukaisessa laastarissa vain laite, jolle ihoon liimautuva materiaali levitetään (esim. rasteripainomalline) täytyy suunnitella vastaavasti, kun taas kuvan 6 mukaiselle laastarille täytyy suunnitella perforaatiotyökalu

15 vastaavasti. Molemmissa tapauksissa edellä mainittu seikka on huomioitava viimeistelyn aikana.

Keksintöä havainnollistetaan yksityiskohtaisemmin viitaten seuraaviin esimerkkeihin:

20 Esimerkki 1:

Päättyypin A mukainen terapeuttiivinen järjestelmä:

Akrylaattikopolymeeriliuoskerros (DUROTAK 280

25 - 2415, National Starch & Chemical B.V., Hollanti) (kiintoainepitoisuus: 44 %; 93.3 osaa akrylaattikopolymeriä + 6.7 osaa kolofonimetyyliesteriä etyyliasetatissa) levitetään paperin päälle, joka on päällystetty hylkivällä silikonikerroksella (paino/yksikköala :95

30 g/m²) alssin avulla. Kerroksen paksuus on sellainen, että kuivauksen 65°C lämpötilassa jälkeen saadaan liima-ainekerros, jonka paino/yksikköala on 44 g/m². Sen jälkeen ei-kudottu kuitupolyamidi, jonka paino/yksikköala on 33 g/m², asetetaan kerrokseksi liimakerroksen

35 päälle ja saatu laminaatti johdetaan kohokuviokalenterin kuumennettuun rasterivalssiin. Rasterivalssi on suunniteltu seuraavasti: katkaistujen pyramidien rivi-

väli 2 mm; rivissä olevien katkaistujen pyramidien etäisyys: 2.5 mm; katkaistun pyramidin vinoneliömäinen pohjan ala: 2.7 mm^2 ; katkaistun pyramidin vinoneliömäinen huipun ala: 0.48 mm^2 ; katkaistun pyramidin korkeus: 0.85 mm. Perforaatio suoritetaan 280°C lämpötilassa saaden laminaattia, jossa ei-kudottu kuitu ja liima-ainekerros omaavat perforaatiot säännöllisessä järjestyksessä kokonaissuhteessa 9 % kokonaisalasta. Silikonipaperi poistetaan ja tilalle laitetaan silikonisoitu polyesterilevy (paino/yksikköala: 145 g/m^2).

Varastosäiliömateriaalin valmistamiseksi 32.5 osaa kopolymeeriä, joka on metakryyliesterikide ja dimetyyliaminometyyli-metakrylaattiin perustuvaa kopolymeeriä (EUDRAGIT E, Röhm Pharma, Saksa) liuotetaan 32.5 osaan metanolia ja joukkoon lisätään 30 osaa tolueni-2-oktyylidodekanolin (1:1) seosta. Tämän jälkeen seokseen lisätään ja liuotetaan 20 osaa vaikuttavaa ainetta, so. 4-(1-metyyli-4-piperidylideeni)-4H-bentso-4,5-syklohepta-1,2-b-tiofen-10 (9H)-oni-vetyfumaraattia (ketotifen-HFU). Saadun massan viskositeetti sovitetaan 0.55 dPa.s metyylietyyliketonin avulla. Massa levitetään valssin avulla ei-liimautuvalle puolelle edellä valmistettua perforoitua ei-kudottua laminaattia sellaiseksi kerrospaksuudeksi, että kuivauksen 65°C lämpötilassa jälkeen saadaan 44 g/m^2 säiliökerros.

Liima-ainekerroksella varustettu päällyskerros valmistetaan päällystämällä silikonoitu paperi akrylaatti-kopolymeeriliuoksella (DUROTAK 280 - 2416, National Starch & Chemical B.V., Hollanti) etyyliase-
30 taatissa (kiintoainepitoisuus: 41 %) ja sijoittamalla 65°C lämpötilassa kuivauksen jälkeen saatu liimakerros, jonka paino on 30 g/m^2 , aluminoidun polyesterifilmin päälle (paino/yksikköala: 20 g/m^2). Lopuksi saatu päällyskerros asetetaan liima-aine-, vahvike- ja säiliöker-
35 roksesta muodostetun laminaatin päälle.

Suoritetussa viimeistelymenetelmässä laastari-kappaleet on leikattu saadusta jatkuvasta nauhasta

siten, että ne vastaavat kooltaan terapeuttisia vaatimuksia. Lävistämällä suojakerros diagonaalisesti muodostetaan apukeino suojakerroksen poistamiseksi.

Tuote voidaan pakata esim. sopiviin suljettuihin pakkauksiin.

Esimerkki 2:

Bopindololi-HMO -laastarin valmistus:

10

Terapeuttisen järjestelmän valmistus on analoginen esimerkin 1 kanssa lukuunottamatta vapauttavan alueen varastosäiliömateriaalin valmistusta ja ainekokoomusta. Lääkevarastosäiliömateriaali valmistetaan tässä tapauksessa liuottamalla 30.6 paino-osaa meta-

15 kryylihapooesteri/dimetyyliaminoetyylimetakrylaattikopolymeriä (EUDRAGIT E, Röhm Pharma, Länsi-Saksa) 30.6 paino-osaan tetrahydrofuraania. Seokseen lisätään 25 paino-osaa (+)-1-(tert.-butyyliamino)-3-[(2-metyyli-1-

20 -H-indolol-4-yyli)-oksi]-2-propanoli-bentsoaatti-vety-malonaattia (bopindololi-HMO), 3.75 paino-osaa malonihappoa ja 10 paino-osaa 2-oktyylidodekanolia ja seoksen viskositeetti sovitetaan 0.55 dPa.s metyylietyliketonilla.

25

Esimerkki 3:

Vaikuttavien aineiden in vitro -vapautuminen terapeuttisesta järjestelmästä:

30

Esimerkeissä 1 ja 2 valmistettuja 16 m² lävistettyjä laminaatteja käytetään terapeuttisena järjestelmänä ja ne on vahvistettu asettamalla päällyskerroksen päälle toiselta puolelta liima-aineella varustettu

35 muovifilmi. Leikatut laminaatit asetetaan säilytysastiaan 35°C lämpötilaan ja altistetaan vastaanottajaväliaineelle (80 ml fysiologista natriumkloridiliuosta) si-

ten, että vältetään järjestelmän läheinen kontakti säilytysastian seinämiin ja että vapauttava puoli on aina upotettuna liuokseen. 2, 4, 8 ja 24 h jälkeen leikatut laminaatin asettamisesta fysiologiseen natriumkloridiliuokseen uusitaan vastaanottajaväliaine. Vapautuvien vaikuttavien aineiden määrä määritetään fotometrisesti kvantitatiivisella analyysillä. Ketotifeeni HFU-konsentraatio määritetään mittaamalla UV-absorptio aallonpituudella 265 nm ja vastaava bopindololi HMO-konsentraatio määritetään mittaamalla UV-absorptio aallonpituudella 265 nm.

Kuvassa 7 on esitetty fotometrinen mittauksien tulokset. Kaaviossa vapautuneen vaikuttavan aineen määrä on esitetty % ajan funktiona. Kaaviosta nähdään, että vapautumiskinetiikka molemmille aineille on sama, mutta ketotifeeni-HFU:n ja bopindololi-HMO:n fysikokemiallisista ominaisuuksista johtuen aineet vapautuvat kvantitatiivisesti erilaisina määrinä ajasta riippuen. Kuitenkin molemmat kuvaajat osoittavat selvästi, että tapahtuu vaikuttavan aineen kontrolloitua vapautumista 24 h ajan kuluessa.

Esimerkki 4:

25 Päätyyppiin B kuuluva keksinnön mukainen ketotifeeniä sisältävä järjestelmä:

Polyesterifilmi, jonka paino/yksikköala on 145 g/m² ja joka on silikonoitu vaihtelevin määrin kummaltakin puolelta, päällystetään rasteripainomenetelmän avulla karboksyyli-ryhmän sisältävän akrylaattikopolymerin vesipitoisella dispersiolla (ACRONAL 80D, BASF, Ludwigshafen) (kiintoainepitoisuus: 55 %), jonka viskositeetti on sovitettu diuretaanipohjaisella paksunnosaineella 8 Pa.s. Rasterirummun aukot ovat halkaisijaltaan 1.5 mm ja ne on sijoitettu keskimäärin 3.7 mm etäisyydelle toisistaan. Rasterirummun avoimeksi alaksi

- jää 16.7 %. Liimautuvat kohdat sijoitetaan polyesteri-
filmille analogisesti rasterirumpuun nähden ja kuivauk-
sen 65°C lämpötilassa jälkeen näiden paino/yksikköala on
30 g/m². Tämän päälle kerrostetaan esimerkissä 1 kuvattu
5 ketotifeeniä sisältävä varastosäiliömateriaaliker-
ros. Menetelmä jatkuu kuten on esitetty esimerkissä 1.

Esimerkki 5:

- 10 Keksinnön mukaisen, päätyyppiin B kuuluvan bopindololi-
järjestelmän valmistus:

- Keksinnön mukainen terapeuttinen järjestelmä
valmistetaan kuten on kuvattu esimerkissä 3, mutta
15 vaikuttavan aineen varastosäiliömateriaalina käytetään
esimerkin 2 materiaalia.

Esimerkki 6:

- 20 Terapeuttisen järjestelmän valmistus, joka omaa erilai-
sia vaikuttavia aineita ihoon liimautuvissa osastoissa
ja vaikuttavaa ainetta vapauttavissa osastoissa:

- Valmistetaan lääkettä sisältävä järjestelmä
25 samalla tavoin kun on kuvattu esimerkissä 4, mutta va-
rastosäiliömateriaalina käytetään lanata-β-asetyyli-
digoksiiniä akrylaattijärjestelmässä ja ihoon liimautu-
vassa osastossa käytetään nitroglyseriiniä.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Levymäinen terapeuttinen järjestelmä transdermaalista antoa varten, johon kuuluu vaikuttavalle aineelle tarkoitettu säiliö(t) (5) vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuine alueineen (2, 8, 13) ja ihoon liimautuva alue (1, 7, 12), joka on järjestetty ihoa vasten tulevalle puolelle ja samalle tasolle vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettun alueen kanssa, t u n n e t t u siitä, että joko ihoon liimautuva alue (1, 12) on jakautuneena koko ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen ja vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettut alueet (2, 13) on järjestetty yksittäisiksi osastoiksi tähän ihoon liimautuvaan alueeseen; tai vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettu alue (8, 13) on jakautuneena koko ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen ja ihoon liimautuvat alueet (7, 12) on järjestetty yksittäisiksi osastoiksi tähän vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettuun alueeseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettusta alueesta muodostuneet osastot (2, 8, 13) on järjestetty järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen yhdenmukaiseen tai epäyhdenmukaiseen järjestykseen.

3. Patenttivaatimuksien 1 tai 2 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettusta alueesta muodostuneet osastot (2, 13) ovat muodoltaan pyöreitä tai kulmikkaita.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että ihoon liimautuvasta alueesta muodostuneet osastot (7, 12) on järjestetty järjestelmän ihon kanssa kosketuksiin tulevaan alueeseen säännölliseen tai epäsäännölliseen järjestykseen.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että ihoon liimautuvasta alueesta muodostuneet osastot (7, 12) ovat muodoltaan pyöreitä tai kulmikkaita.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että ihoon liimautuvasta alueesta ja vaikuttavaa ainetta vapauttamaan tarkoitettu alueesta muodostuneet osastot on järjestetty vuorotteleviksi kaistaleiksi.

10 7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että ihon kanssa kosketuksiin tulevaa aluetta ympäröi ihoon liimautuva reunaosa.

15 8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että järjestelmään kuuluu myös joustava päällyskerros (9), joka sijaitsee ihosta pois päin olevalla puolella, ja valinnaisesti irroitettava suojakerros.

20 9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että järjestelmään kuuluu liimavälikerros (4, 10), joka sijaitsee päällyskerroksen (9) ja vaikuttavalle aineelle tarkoitetun varastosäiliön (11, 5) välissä.

25 10. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 9 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että järjestelmään kuuluu aukoilla varustettu vahvistekerros (6), joka on yhteydessä vaikuttavalle aineelle tarkoitetun varastosäiliön (5) kanssa.

30 11. Patenttivaatimuksien 10 tai 11 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vahvistekerros (6) koostuu paperista, tekstiili-levyrakenteesta, metalli- tai muovifilmistä tai näiden laminaateista.

35 12. Patenttivaatimuksien 10 tai 11 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että liimakerros sijaitsee kokonaan tai osittain peittävästi vahvistekerroksen (6) ja vaikuttavaa ainetta

vapauttamaan tarkoitetun varastosäiliön välissä.

13. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 12 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varastosäiliö
5 on tarkoitettu sisältämään yhtä tai useampaa vaikuttavaa ainetta, jolla on topikaalinen tai systeeminen vaikutus.

14. Jonkin patenttivaatimuksien 1 - 13 mukainen terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavalle aineelle tarkoitettu varastosäiliö
10 on tarkoitettu sisältämään ainakin yhtä vaikuttavaa ainetta ja ihoon liimautuva alue on tarkoitettu sisältämään yhtä tai useampaa muuta vaikuttavaa ainetta.

15. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksien 1 - 14 mukaisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä: järjestetään hylkivä alusta; muodostetaan ihoon liimautuva kerros alustan päälle; päällystetään ihoon liimautuva kerros vahvistemateriaalilla; perforoidaan näin muodostettu laminaatti; vaihdetaan hylkivä alusta irrotettavaan suojakerrokseen; päällystetään pinta, jossa ei ole suojakerrosta, vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla; suoritetaan päällystys päällyskerroksella, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella; ja pakataan tuote.
20
25

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että perforoinnin jälkeen päällystetään laminaatti paineen tai paineen/lämmön alaisena vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varastosäiliökerroksella, joka on varustettu päällyskerroksella.
30

17. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 - 13 mukaisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan ihoon liimautuvasta alueesta koostuvista osastoista muodostutuva keeros suojakerroksen päälle; päällystetään ihoon liimautuva osastokerros ja suoja-
35

kerros vaikuttavaa ainetta sisältämään tarkoitettulla varastosäiliömateriaalilla; suoritetaan päällystys päällyskerroksella, joka on valinnaisesti käsitelty liima-aineella; ja pakataan tuote.

PATENTKRAV

1. Plattformat terapeutiskt system för trans-
dermalt doseringssätt, till vilket hör för ett verksamt
5 medel avsedda reservoar(er) (5) med för frigöring av
det verksamma medlet avsedda områden (2, 8, 13) och ett
vid huden häftande område (1, 7, 12), vilket är anord-
nat på den mot huden kommande sidan och i samma plan
med området avsett att frigöra det verksamma medlet,
10 k ä n n e t e c k n a t därav, att det vid huden häf-
tande området (1, 12) antingen är uppdelat i ett med
hela huden i kontakt kommande område och de för det
verksamma medlets frigörande avsedda områdena (2, 13)
är anordnade såsom enskilda avdelningar i det vid huden
15 häftande området; eller så är det för det verksamma
medlets frigörande avsedda området (8, 13) uppdelat i
ett i kontakt med hela huden kommande område och de vid
huden fästade områdena (7, 12) är anordnade såsom
enskilda avdelningar i områdena avsedda för frigörande
20 av det verksamma medlet.

2. Terapeutiskt system enligt patentkrav 1,
k ä n n e t e c k n a t därav, att de av området av-
sett för frigörande av det verksamma medlet bildade
avdelningarna (2, 8, 13) är anordnade i systemets i
25 kontakt med huden kommande område i en enhetlig eller
oenhetlig ordning.

3. Terapeutiskt system enligt patentkrav 1
eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att de av om-
rådet avsett för frigörande av det verksamma medlet
30 bildade avdelningarna (2, 13) till sin form är runda
eller kantiga.

4. Terapeutiskt system enligt patentkrav 1,
k ä n n e t e c k n a t därav, att de av det vid huden
häftande området bildade avdelningarna (7, 12) är an-
35 ordnade i systemets i kontakt med huden kommande område
i en regelbunden eller oregelbunden ordning.

5. Terapeutiskt system enligt patentkrav 1,

k ä n n e t e c k n a t därav, att de av det vid huden häftande området bildade avdelningarna (7, 12) till sin form är runda eller kantiga.

6. Terapeutiskt system enligt patentkrav 1,
5 k ä n n e t e c k n a t därav, att de av det vid huden häftande området och området avsett för det verksamma medelelets frigörande bildade avdelningarna är anordnade såsom alternerande remsor.

7. Terapeutiskt system enligt något av patent-
10 kraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det i kontakt med huden kommande området omges av en mot huden häftande kantdel.

8. Terapeutiskt system enligt något av patent-
kraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att till
15 systemet även hör ett elastisk ytskikt (9), vilket är beläget på den från huden bortåt varande sidan, och ett alternativt lösgörbart skyddsskikt.

9. Terapeutiskt system enligt något av patent-
kraven 1 - 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att till
20 systemet hör ett limmellansskikt (4, 10), vilket är beläget mellan ytskiktet (9) och en för det verksamma medlet avsedd lagerresesvoar (11, 5).

10. Terapeutiskt system enligt något av patentkraven 1 - 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att
25 till systemet hör ett med öppningar försett förstärkningsskikt (6), vilket står i förbindelse med den för det verksamma medlet avsedda lagerreservoaren (5).

11. Terapeutiskt system enligt patentkrav 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att förstärkningsskiktet (6) består av papper, en textilplattkonstruktion, metall- eller plastfilm eller laminat av dessa.
30

12. Terapeutiskt system enligt patentkrav 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att limskiktet är beläget helt eller delvis täckt mellan förstärkningsskiktet (6) och lagerreservoaren avsedd för frigörande av det verksamma medlet.
35

13. Terapeutiskt system enligt något av patentkraven 1 - 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att den för det verksamma medlet avsedda lagerreservoaren är avsedd att innehålla ett eller flere verksamma medel, vilka har en topikal eller systemisk verkan.

14. Terapeutiskt system enligt något av patentkraven 1 - 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att lagerreservoaren avsedd för det verksamma medlet är avsedd att innehålla åtminstone ett verksamt medel och det vid huden häftande området är avsedd att innehålla ett eller flere andra verksamma medel.

15. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt system enligt något av patentkraven 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att i förfarandet: anordnas ett repellent underlag; formas ett vid huden häftande skikt ovanpå underlaget; det vid huden häftande skiktet beläggs med ett förstärkningsskikt; det på detta sätt framställda laminatet perforeras; det avvisande underlaget byts ut mot ett lösgörbart skyddsskikt; den yta, som är utan skyddsskikt, beläggs med ett lagerreservoarmaterial avsett att innehålla det verksamma medlet; görs en beläggning med ett beläggningsskikt, vilket alternativt är behandlat med ett limämne; och produkten packas.

16. Förfarande enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att laminatet efter perforeringen under tryck eller tryck/värme beläggs med ett med en beläggning försett lagerreservoarskikt avsett att innehålla det verksamma medlet.

17. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt system enligt något av patentkraven 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 - 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett skikt bestående av ett vid huden häftande av avdelningar bestående område bringas på skyddsskiktet; det vid huden häftande avdelningsskiktet och skyddsskiktet beläggs med ett lagerreservoarmaterial avsett att innehålla det verksamma medlet; utförs en

beläggning med ett beläggningsskikt, vilket alternativt är behandlat med ett limmämne; och produkten packas.

89243

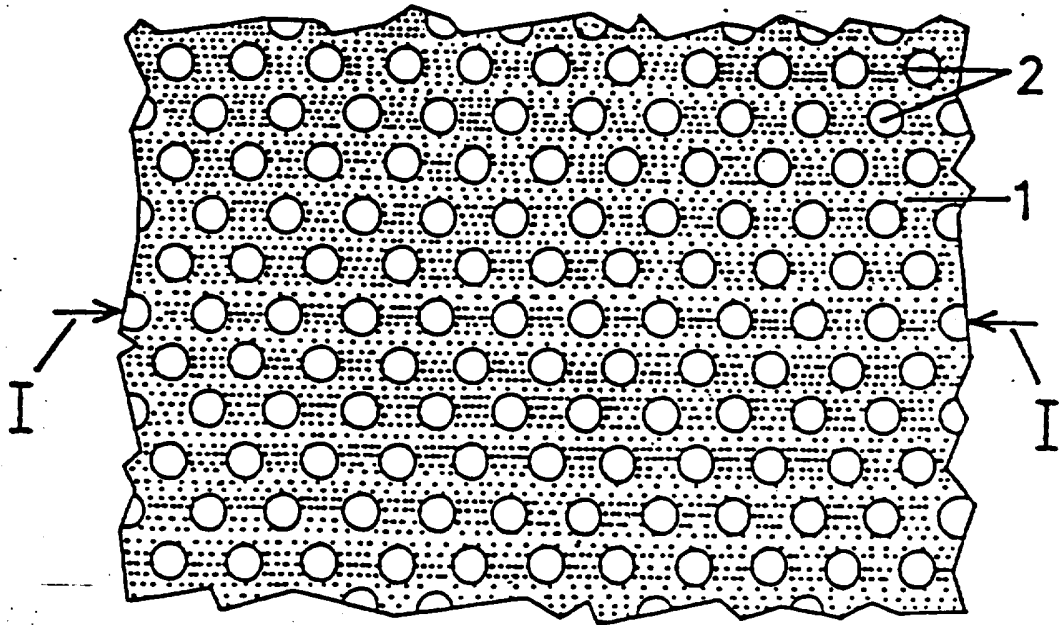


Fig.1

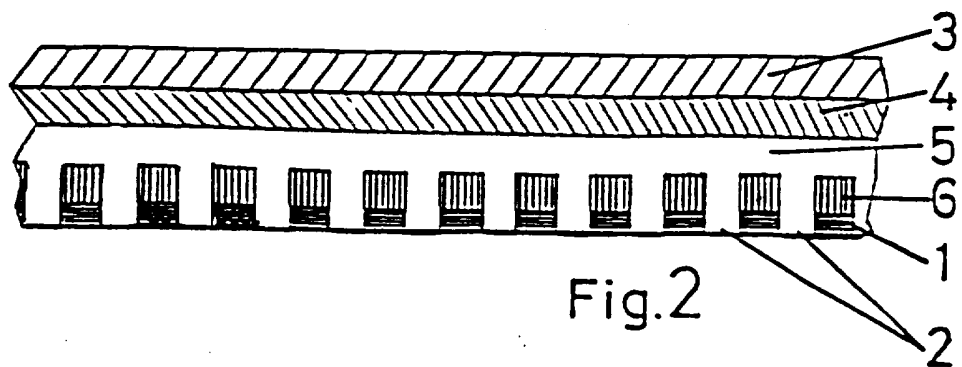


Fig.2

89243

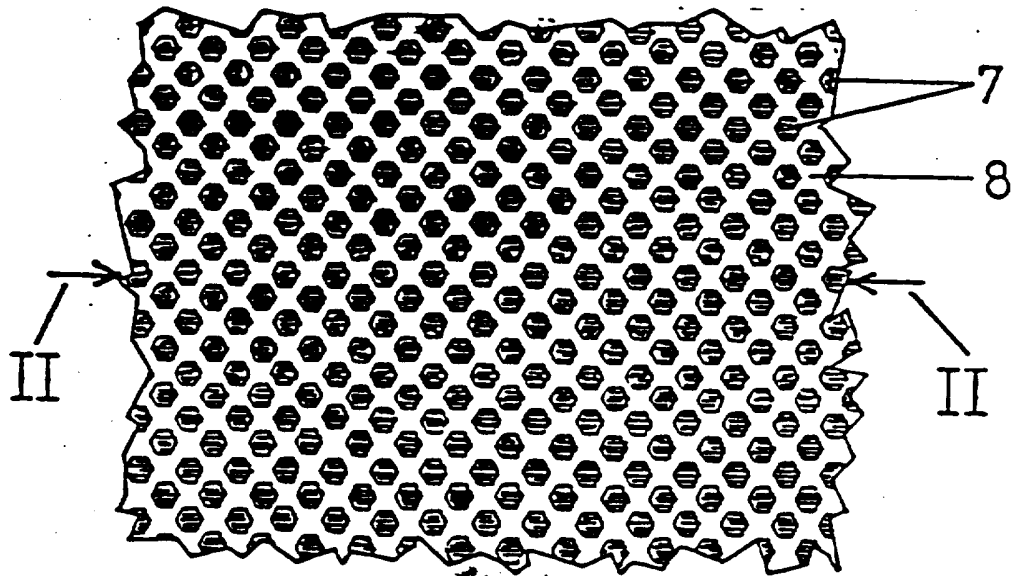


Fig. 3

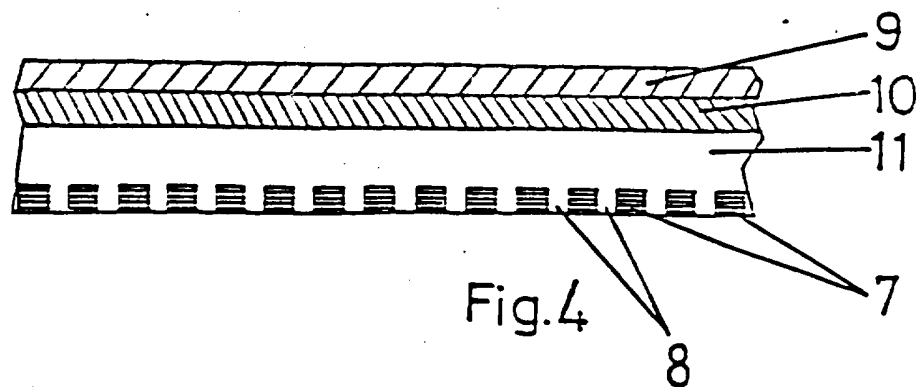


Fig. 4

89243

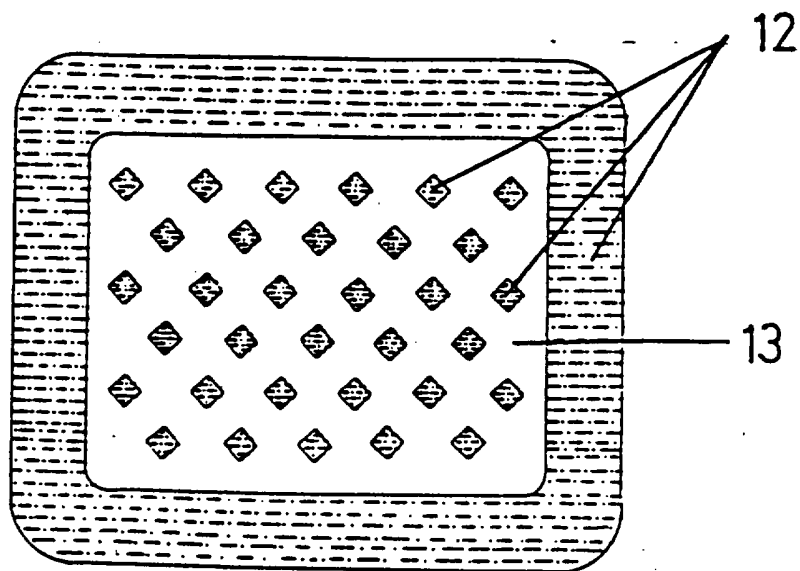


Fig. 5

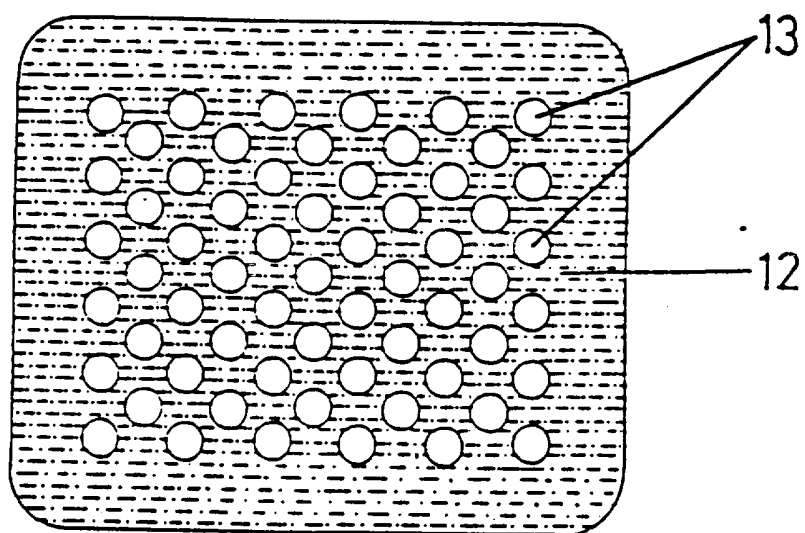


Fig. 6

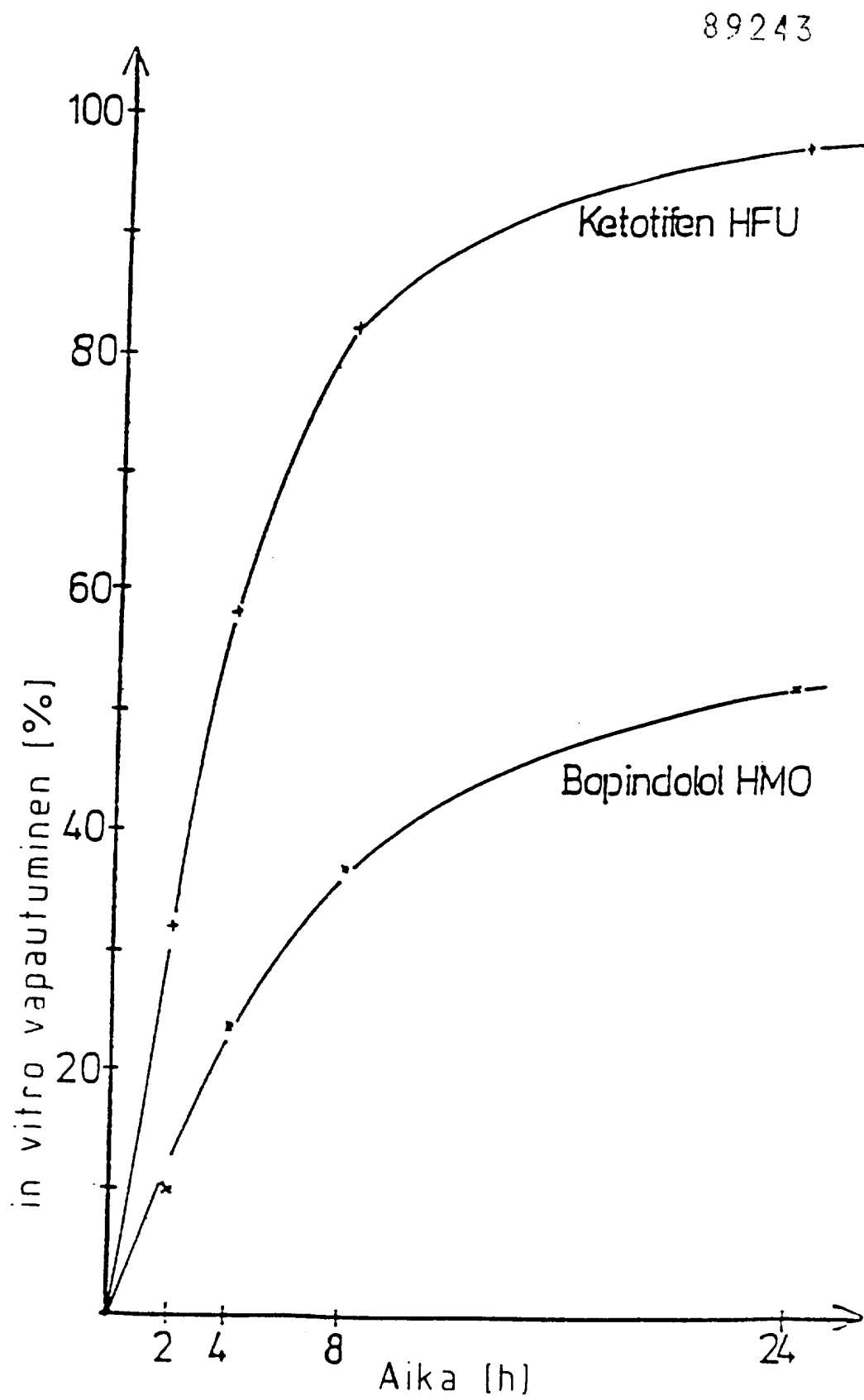


Fig. 7