

3119/96

3431

Közzététel
példány

75288

K I V O N A T

~~A találmány szerinti termék~~ Öntapadó olvadékos tapasz,
amely hatóanyagok felszabadítására egyenletes vagy nem egyen-
letes eloszlásban tartalmazza a leadandó anyagot, a tapasz
hidrofil jellegű és legalább egy vízzoldható vagy legalábbis
vízben duzzadó polimerből, legalább egy vízzoldható, felolvaszt-
ható tapadógyantából, továbbá a leadandó hatóanyagból áll.

Lehel E

jellemező alra 0

2119/96

0401

Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

Közzététel
pelday

A

Olvadékos hidrofil öntapadó készítmény

LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH, Neuwied, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

HOFFMANN Hans-Rainer, Neuwied,

ROREGER Michael, Neuwied,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1995. 05. 08..

Elsőbbsége: 1994. 05. 13. P 44 16 927.2

Német Szövetségi Köztársaság

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/01724

11875

A találmány olyan olvadékos öntapadó készítményekre vonatkozik, amelyek bizonyos anyagoknak egyenletes vagy egyenetlen eloszlásban történő leadására képesek.

A bizonyos anyagoknak a tapadórétegből való leadására alkalmas tapadó készítmények jellegzetes képviselői az ép bőrre tapasztható öntapadó készítmények, például az olyan gyógyászati tapasztok, amelyek bizonyos anyagoknak a bőrre vagy a bőrön át szabályozottan történő leadására képesek, továbbá az aktív szereknek vagy illatanyagoknak a leadására képes kozmetikai tapasztok, valamint a megsérült bőrre alkalmazható és a sebekre valamilyen hatóanyagot leadó öntapadó készítmények, mint tapasztok, sebborítók vagy műtéti fóliák.

A gyógyászati hatóanyagot vagy más aktív anyagot tartalmazó, öntapadó réteget legtöbbször úgy készítik el, hogy a vivőalapot ennek az anyagnak az oldatával vagy diszperziójával vonják be, majd az oldó- vagy diszpergálószerrel elpárologtatják.

Az oldószereknek vagy diszpergálószereknek az ilyenfajta készítmények tapadórétegeinek az előállításakor történő alkalmazása azonban mind gazdaságossági szempontból hátrányos a költséges szárítószakasz kialakítása, elszűrőberendezések, visszanyerő és hulladékeltávolító berendezések szükségessége

miatt, mind pedig ökológiai szempontból is számos hátránnyal jár az oldó- és diszpergálószeres és bomlástermékei által okozott környezeti ártalmak következtében.

Az alkotó anyagok olvadékából előállított tapadó-rétegek ezzel szemben mind gazdasági, mind ökológiai szempontból előnyösebbek, viszont az a hátrányuk, hogy az általában alkalmazott olvadékos tapadórétegek felolvasztásához olyan magas hőmérsékletek szükségesek, amelyek az ilyen rétegekben alkalmazott gyógyszerészeti hatóanyagokat és egyéb aktív anyagokat legalább részben elbontják, megváltoztatják vagy elpárologtatják.

Ezen túlmenően a szokásos olvadék tapadóréteg-összetételek, valamint az oldó- vagy diszpergálószeres tapadóréteg-összetételek, különösen emberen történő alkalmazás során további hátrányokat is mutatnak, amelyek rendszerint az alkalmazás során vagy a készítmény eltávolítása után bőr-reakciókban és a bőr fájdalmas megpirosodásában nyilvánulnak meg.

Ezek a bőr-reakciók az agresszíven tapadó készítményeknél a bőr szarurétegének a tapadó készítménynek a bőrrel való eltávolítása során bekövetkező sérülésére vezethetők vissza. A bőr ilyen reakciói legtöbbször azzal függnek össze, hogy a tapadóréteg alapvető alkotórészei - főként az olvadékos tapadórétegek esetében - lipofil természetűek. Az ilyen tapadó készítmények okkluzív film vagy fólia módjára hatnak a bőrre, és ezáltal gátolják a bőr lélegzését és a víz elpárolgását, amivel teljesen elzárják alkalmazásuk helyén a bőr hőszabályozási mechanizmusát. Minthogy így a bőr által

leadott víz nem tud elpárologni, a tapadóréteg és a bőr között vékony vízfilmek és vízszigetek alakulnak ki, amelyek optimális közeget képeznek a bőrbaktériumok fejlődés és szaporodása számára. Egy meghatározott populáció kialakulása után egy időegységben annyi bőrbaktérium bomlik el, hogy a toxikus lebomlási és szétesési termékek koncentrációja erősen emelkedik, ami azután újabb erős bőr-reakciók kialakulására vezet.

Ezt a jelenséget például az öntapadó sebfedőlapok tapadórétegének anyag-összeállítása esetében azáltal igyekeztek megelőzni, hogy az olvadékos tapadóréteg anyagába hidrokolloid részecskéket, vagyis hidrofil anyagokat, különösen polimereket vittek be, amelyek a vizet magukba szívják és ezzel a bőrfelületről eltávolítják.

Az ilyenfajta anyagösszetételekkel azonban a szokásos olvadékos öntapadó rétegek egy másik súlyos hátránya nem volt kiküszöbölhető. Ugyanis az említett bőr-reakciókhoz vezető, inkább fizikai okok mellett elsősorban az allergiás bőr-reakciók okoznak problémákat, és ezek rendszerint a tapadórétegekben alkalmazott lipofil tapadógyanták kémiai tulajdonságaira vezethetők vissza. Ennek a problémának a megoldására eddig nem sikerült kielégítő megoldást találni, minthogy a bőrön való biztos tapadás elérése érdekében eddig az ilyen tapadógyanták alkalmazása nem volt elkerülhető.

Az anyagok leadására alkalmas olvadékos öntapadó réteg-összetételek az eddig alkalmazott készítményekben lipofil természetük folytán egy további hátrányt is mutatnak, mint-hogy ezekben - legalábbis a szabályozott anyagleadású ké-

szítmények esetében - csak lipofil anyagok alkalmazhatók. Hidrofil leadandó anyagok számára ugyanis a leadás szabályozásához szükséges termodinamikai aktivitás előfeltételei az olvadékos öntapadó rétegben alig biztosíthatók. Ahhoz, hogy az anyagok a ragasztóréteg belsejében diffundálni, a határfelülethez jutni tudjanak és a bőrfelületen át leadhatók legyenek, ezeknek a leadandó anyagoknak a tapadórétegben legalább részben oldódniuk kell, amit hidrofil anyagok és lipofil olvadékos tapadóréteg kombinációjában általában nem lehet elérni.

A jelen találmány célkitűzése ezért az volt, hogy olyan készítményt állítsunk elő anyagoknak olvadékos öntapadó rétegekből történő leadására, amelyben az olvadékos öntapadó réteg szobahőmérsékleten gyenge rányomás hatására biztonságosan tapad a kívánt felületre, majd eltávolításakor nem hagy semmilyen maradékot a felületen, a bőrnedvességet abszorbeálja, nem-allergén tapadógyantákat tartalmaz és amely lehetővé teszi hidrofil anyagoknak oldott állapotban a tapadórétegbe való bedolgozását.

Ez a feladat a találmány értelmében valamilyen anyagnak hidrofil olvadékos öntapadó, az anyag egyenletes vagy egyenetlen eloszlásával történő leadására alkalmas készítmények esetében azáltal oldható meg, hogy hidrofil olvadékos öntapadó réteget alkalmazunk, amely legalább egyféle vízben oldható vagy legalább is vízben duzzadó polimert, legalább egyféle vízben oldódó, megolvasztható tapadó gyantát és amellet valamely leadandó anyagot tartalmaz.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy vízoldékony vagy legalább is vízben duzzadó polimerek vízben oldható, megolvasztható ragasztógyantákkal való kombinálása és a leadandó anyag hozzákeverése útján olyan nyomásra érzékeny, olvadékos öntapadó készítmény állítható elő, amely a fentebb említett követelményeket kielégíti, mimellett a vízben oldható, megolvasztható, önmagában kis viszkozitású és szálhúzó ragadós anyagok hidrofil polimerekkel kombinálva kiváló kohéziójú összefüggő réteget képeznek, amely amellet az eddig használt ragasztóanyagokkal minden tekintetben összehasonlítható tapadóerőt mutat.

A jelen találmány szerinti összetételű nyomásérzékeny olvadékos ragasztószerek olyan tulajdonságúak, hogy a velük bevont öntapadó készítmények szobahőmérsékleten, csekély nyomás hatására megbízhatóan kötődnek az alkalmazási felülethez és olyan a kohéziójuk, hogy megengedi a ragasztóréteggel ellátott öntapadó készítménynek egyszerű lehúzással történő maradéktalan eltávolítását az alkalmazási felületről. Annak érdekében, hogy a találmány szerinti készítménybe bedolgozott leadandó anyag vagy a ragasztóréteg valamely más alkotórésze ne szenvedjen nem kívánatos elváltozásokat, az olvadékos tapadóréteget előnyösen 40 és 150°C közötti, még előnyösebben 80 és 120°C közötti hőmérsékleten megolvadt keverékből alakítjuk ki; a megszilárdulás folyamán a tapadórétegben adheziós és kohéziós erők alakulnak ki.

A találmány szerinti - főigénypontunkban meghatározott típusú - olvadékos öntapadó készítmények lényegesen különböz-

nek a hidrofil, vízben oldható ragasztórétegektől, amilyenek az úgynevezett gumizott felületek, például a levélborítékok vagy címkék előállítására ismeretesek. Ezek az ismert ragasztóanyagok, amelyek a felolvasztás, feldolgozás és megszilárdulás után mutatnak ugyan kohéziós tulajdonságokat, de nem alakítanak ki adhéziós erőket, csupán vízzel vagy nyállal történő megnedvesítés után aktiválódnak és azután nedves állapotban hozzák őket érintkezésbe az alkalmazási felülettel. A ragasztóréteg megszáradása után alakulnak ki a tapadóerők, amelyek a ragasztóanyaggal ellátott rétegű tárgy a kívánt felülethez, például a papircímkét az üvegfelülethez szilárdan kötik. Ezek a készítmény és a tárgy felülete közötti tapadóerők - a nyomásra érzékeny, olvadékos öntapadó készítmények alkalmazásával összekötött felületekkel ellentétben - nem szüntethetők meg a ragasztóanyagréteggel ellátott felületű készítménynek a tárgy felületéről történő egyszerű lehúzásával, hanem ilyen esetekben a tapadóerők megszüntetése csak a ragasztóanyag újból feloldásával, például vízzel való megnedvesítés, vízben történő leáztatás vagy vízgőzzel való kezelés útján lehetséges.

A találmány szerinti olvadékos öntapadó készítmények anyagösszeállítása során a fő problémát olyan anyagok talárlása képezi, amelyek vízben oldhatók és emellett megolvaszthatók is, szobahőmérsékleten adhézióra képesek és amelyekről ismeretes, hogy huzamos idejű alkalmazás során sem izgató hatásúak az emberi bőrre és nem okoznak allergiás reakciókat.

Ilyen anyagok ritkán fordulnak elő és leginkább a természetes anyagok között találhatók. Az ilyenfajta, tapadást előidéző anyagok sorába - amelyeket a szokásos terminológia alapján ragasztógyantáknak nevezünk - különösen a pantotenil-alkohol, méz, kismolekulájú cukrok, például a szacharóz, glükóz, fruktóz és ezek származékai, mint a szacharóz-acetát-izobutirát, valamint ezek kombinációi tartoznak.

Vízoldékony vagy vízben duzzadó polimerekként a jelen találmány értelmében az összes hidrofil természetes, fél-szintetikus vagy szintetikus polimerek tekintetbe jöhetnek, amelyek az alkalmazott hőmérsékleteken megolvadnak vagy a készítmények előállításához alkalmazott ragasztógyanta-olvadékban száraz vagy duzzasztott állapotban legalább részben oldódnak. Ezek sorába főként zselatinok, növényi polyszacharidok, mint alginátok, pektinek, karragénán vagy xantán cellulózszármazékok, mint metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz vagy nátrium-karboximetil-cellulóz, keményítő és keményítő-származékok, galakto-mannán és galakto-mannán-származékok, poli(vinil-alkohol), poli(vinil-pirrolidon), (vinil-pirrolidon)-(vinil-acetát)-elegypolimerizátumok, poli(etilén-glikol)-ok és poli(propilén-glikol)-ok tartoznak.

Ebben a leírásban a jelen találmánnyal kapcsolatban az "anyagok" kifejezésen olyan kémiai elemek, szerves vagy szervetlen vegyületek értendők, amelyek a szóbanforgó készítmények őket tartalmazó alkotórészeiből kivándorolni és ezáltal valamely kívánt hatást előidézni képesek. A találmány szerinti

készítmények alkalmazási területei sorában különösen a humán- és állatgyógyászat, valamint a növényeken történő alkalmazás bír különös jelentőséggel, mimellett ezeknek a készítményeknek a tapaszok alakjában történő elkészítése képezi a legelőnyösebb alkalmazási területet.

A találmány szerinti, anyagoknak az olvadákos öntapadó tapaszokból történő leadására alkalmas készítmények, például sérülés nélküli bőrre vagy sebekre alkalmazhatók. Ilyen esetekben a leadandó anyag különösen a helyi bőrmegbetegedések dermális kezelésére, megbetegedések intra- és transzdermális kezelésére, sebkezelésre vagy a bőr kozmetikai ápolására alkalmas szer lehet.

A helyi bőrmegbetegedések dermális kezelésére helyi érzéstelenítőszeres, helyi alkalmazású antibiotikumok, fertőtlenítő szerek, gombaellenes hatóanyagok, antihisztamin-szerek és a viszketési ingert csökkentő gyógyszerek, keratolitikus és maró hatású gyógyszerek, virusellenes vagy rühességellenes szerek, szteroidok, akne, pszoriázis vagy fény-dermatózisok kezelésére szolgáló szerek jönnek tekintetbe. Az intradermális alkalmazásra szolgáló hatóanyagok sorába például szteroid- vagy nem-szteroid-jellegű reumaellenes szerek, helyi érzéstelenítők, a vérátáramlást elősegítő anyagok, az véredény-megbetegedések gyógykezelésére szolgáló érszűkítő vagy vazoprotektor hatóanyagok, valamint a bőr alatti zsír-szövetbeli folyamatok befolyására alkalmas hatóanyagok tartoznak. A transzdermális alkalmazásra szolgáló hatóanyagok sorába

például neuroleptikus, antidepresszáns és trankvilláns szerek, altatók, pszichostimuláns szerek, fájdalomcsillapítók, citosztatikus hatóanyagok, hormonok, izomrelaxánsok, parkinsonizmus, ganglionblokkoló, szimpatomimetikus anyagok, alfa-szimpatolitikus és béta-szimpatolitikus szerek, anti-szimpatotonikumok, cukorbeteg elleni anyagok, koszorúér-terápiás szerek, vérnyomáscsökkentők, asztmaellenes szerek, vízelethajtók és testtömeg-csökkentő hatóanyagok tartoznak.

Sebkezelés céljaira vérzéscsillapítók, mint kollagén sebtisztító anyagok, például enzimek, fertőtlenítők, fertőzést gátló szerek és antibiotikumok, fájdalomcsillapítók, érzéstelenítő hatóanyagok, valamint a sebgyógyulást elősegítő, a granulációt serkentő, a véredényképzést megindító vagy az epitheliumképzést elősegítő szerek alkalmazhatók.

A transzdermális alkalmazás egyik előnyös kiviteli módjának céljaira a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény acetil-szalicilsavat tartalmazhat, különösen az antitrombotikus terápiához, vagyis egy első szívinfarktus megelőzésére és újbóli infarktus gátlására, instabil angina pectoris kezelésére, trombózis megelőzésére, véredény protézisek illetőleg mesterséges szívbíllentyűk behelyezése után a perifériás artériák trombozisének megelőzésére, valamint az agyi vérátáramlás hiányosságával járó trombózisok megelőzésére.

A transzdermális alkalmazás egy másik előnyös kiviteli módjának esetében a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény egy szteroidhormont, előnyösen ösztradiolt tartalmaz; ezt a menopauza utáni hormonpótlásra vagy a csontritkulás transzdermális kezelésére alkalmazzák. Másrészt az ösztradiolt le-

adó hidrofil olvadékos öntapadó készítmények krónikus sebek, például ulcus cruris esetében sebkezelésre is alkalmazhatók.

Az intradermális hatóanyag-bevitelre szolgáló készítmények egy további kiviteli alakja esetében a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény a lidokain és prilokain helyi érzéstelenítőszeres eutektikus elegyét tartalmazza. Ilyen hatóanyag-eleggyel mind az intradermális fájdalomcsillapításnál, például véna-punkciók esetén, mindpedig a reumatoid artritisz kezelése során olyan jó hatás érhető el, amilyen helyileg alkalmazható érzéstelenítőszerrel vagy ezek szokásos kombinációival nem érhető el.

A találmány szerinti készítmények egy további előnyös kiviteli alakja esetében a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény növényi származékokat, például kivonatokat vagy tinkturákat tartalmaz. Az ilyen készítmények helyi bőrmegbetegedések kezelésére alkalmasak, és hatóanyagként tölgyfakéreg-kivonatot, dió kivonatot, árnika virág-tinkturát, hamamelisz kéreg-kivonatot, lándzsás utifű-kivonatot, árvácska-kivonatot, kakukkfű- vagy zsálya-kivonatot tartalmazhatnak; sérült vagy sebzett bőr gyógykezelésére például orbáncfű-tinktúra, kamillavirág-kivonat, kúpvirág- (Rudbeckia-) kivonat, körömvirág-tinktúra, a lestrapált vagy sérült bőr kezelésére pedig nyírfalevél-kivonat, csalán-kivonat, mártilapu-kivonat, feketegyökér-tinktúra, zsurló-kivonat vagy aloe-kivonat alkalmazhatók. Növényi kivonatok azonban a hidrofil olvadékos öntapadó készítményekből másfajta megbetegedések intradermális kezelésére is leadhatók, így például vadgesztenye- és egértövis-kivonatok vénabántalmak kezelésére, árnika-, körömvirág- és kapszikum-

kivonatok és -tinktúrák a zúzódások, ficamok és vérömlenyek kezelésére alkalmasak. Növényi kivonatok és tinktúrák alkalmazhatók a találmány szerinti hidrofil olvadékos öntapadó készítményekben transzdermális gyógykezelésre is; például ginseng-kivonatok öregkori panaszoknál, baldrián-tinktúra, citromfű- és komló-kivonat izgalmi állapotok nyugtatására, alvászavarok és stressz esetén, cola- és tea-kivonatok serkentő hatás elérésére, galagonya-kivonat pedig a vérkeringés stabilizálására alkalmazhatók.

Különleges esetekben, amikor a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény alkotórészei maguk is képesek hatóanyaguknak a növényi részekből történő kivonására, a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény felaprított növényi részeket is tartalmazhat. Egy előnyös kiviteli alak esetében a találmány szerinti hidrofil olvadékos öntapadó készítmény dohányport tartalmazhat. Egy ilyenfajta készítmény dohányzó személyeknél a dohány, cigaretta és hasonló dohányzószerrek alternatívájaként alkalmazható. Például a cigaretta ily módon történő pótlása azzal az előnnyel jár, hogy egyrészt a dohányzó személy nem lélegzi be a dohány elégetése során keletkező ártalmas anyagokat és mégsem kell a dohány élvezetével járó kívánt hatásokról lemondania, másrészt pedig más, nemdohányzó személyek nincsenek kitéve a passzív dohányzás ártalmainak.

Az anyagok leadására alkalmas, találmány szerinti hidrofil olvadékos öntapadó készítmények alkalmazhatók azonban növényeken is. Így például a helyileg korlátozott felületi növénybetegségek kezelhetők a hidrofil olvadékos öntapadó készítményből a növényfelületre leadásra kerülő hatóanyagokkal. Ugyanígy

alkalmazhatók szisztémás hatású hatóanyagok is, amelyek a növényeket kórokozó vagy károsító szervezetek ellen védik vagy a megtörtént fertőzés vagy károkozás utáni gyógykezelésére szolgálnak, vagy pedig a növények növekedését szabályozzák vagy a növényeket táplálják; az ilyen anyagok a hidrofil olvadékos öntapadó készítményekből a növények felületére, például a levelekre, a szárra vagy a gyökerekre adhatók le. A hidrofil olvadékos öntapadó készítményből történő leadás után a hatóanyag a növény epidermális és szubepidermális szöveteibe hatol, a növény anyagszállító rendszerébe jut és a felszívódás után szisztémásan eloszlik a növényben.

Az ilyen célra alkalmazott szisztémás hatóanyagok például fungicidek, mint bitertanol, fenarimol, triforin, aluminium-foszetil vagy tridemorf, inszekticidek, mint nikotin, demeton, dimetoát, fention vagy menazon, vagy növényhormonok, mint abszcizinsav, auxinok, gibberellinek vagy citokininek lehetnek.

Az anyagoknak az olvadékos öntapadó készítményekből egyenes vagy egyenetlen leadására szolgáló készítményeknek az összetételét és előállítási módját a főigénypontunkban megadott jellemzőkkel összhangban az alábbi példákban világítjuk meg:

1. példa

100 tömegrész pantotenil-alkohol vízben oldható ragasztógyantát 70°C hőmérsékleten megolvasztunk. Az olvadékhoz 30

tömegrész 15 000 átlagos molekulatömegű poli(etilén-glikol)-t adunk és ezt lassan elkeverjük, míg tiszta olvadékot nem kapunk.

Ezután 10 tömegrész nátrium-alginátot és 1,5 tömegrész leadandó anyagot, például lidokain-hidrokloridot keverünk be lassan az olvadékba a hozzáadott anyag egyenletes eloszlásáig.

Az így összeállított öntapadó elegyet simítókéssel egy alkalmas alapra, például szilikonozott papírrétegre kenjük fel.

Lehülés után a fenti módon előállított öntapadó készítményre egy megfelelő hordozó hátlapot, például vékony poliészter-fóliát laminálunk. A laminátumból erre alkalmas berendezéssel a kívánt alakú és méretű darabokat vágunk ki.

A fenti módon előállított nyomásérzékeny, hidrofil olvadékos öntapadó készítmény a bőrön történő alkalmazás esetén kiváló kezdeti tapadást és a viselés során kitűnő adhéziót, a bőrfelületről való lehúzás során pedig kiváló kohéziót mutat, úgy, hogy maradéktalanul eltávolítható a bőrről. További előnye, hogy a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény abszorbeálja a bőrnedvességet, gátolja a baktériumfejlődést előmozdító vízfilmek képződését, nincs bőrizgató hatása és nem vált ki allergiás reakciókat, emellett a bőrnedvesség felvétele révén a bőrrel érintkező határfelületen puha és simulékony, és így fájdalommentesen és maradékok nélkül eltávolítható a bőrről.

A találmány szerinti anyagoknak az olvadékos öntapadó készítményből történő leadására alkalmas tapasztok egy további előnyös kiviteli alakja esetében a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény a leadandó anyag termodinamikai aktivi-

tásának befolyásolására 0,1 t%-tól 40 t%-ig terjedő mennyiségben vizet is tartalmazhat.

2. példa

20 tömegrész pantoternil-alkoholt 90°C hőmérsékleten megolvasztunk, majd az olvadékhoz lassan bekeverünk 10 tömegrész glicerint, 2 tömegrész Tween 20-at, 2 tömegrész etil-cellulózt és 1,5 tömegrész ösztradiot és az elegyet egyenletes anyageloszlás eléréséig keverjük (A olvadék).

18 tömegrész zselatin, 10 tömegrész poli(vinil-pirrolidon), 5 tömegrész nátrium-karboxi-metil-cellulóz és 11,5 tömegrész szacharóz keverékét szobahőmérsékleten 20 tömegrész vízzel téstává gyúrjuk, egyenletes eloszlás eléréséig intenzíven homogenizáljuk, majd keverés közben 90°C hőmérsékletre melegítjük (B olvadék).

A fenti B olvadékot 90°C hőmérsékleten lassan bekeverjük az A olvadékba és egyenletes eloszlás eléréséig keverjük. Az így kapott olvadékos tapadó anyagot simítókéssel felkenjük egy szilikonozott papírrétegre, majd lehülés után ezt a terméket egy poliészter-fóliára lamináljuk. A laminátumból a kívánt méretű és alakú felületeket vágjuk ki erre alkalmas berendezés segítségével.

A fenti módon, a találmány szerint előállított hidrofil, olvadékos öntapadó készítmény kielégíti a bőrre történő alkalmazás fentebb említett követelményeit a kezdeti tapadó-képesség, a viselés közbeni tapadás, a kohézió és a bőrnedvesség abszorpciója, valamint a bőr általi jó elviselhetőség szempontjából, és további előnye, hogy az ismert lipofil transzdermális rendszerekkel összehasonlítva a tapadó rétegbe

bevitt ösztradiol termodinamikai aktivitását a víz jelenléte jelentősen befolyásolja. Ezáltal az ösztradiolnak az ilyen készítményekből történő felszabadításának befolyásolására és szabályozására irányuló lehetőségek lényegesen megnövekszenek. A fenti példában leírt anyag-összetétel további előnye, hogy - ha az ösztradiolt vagy más leadandó anyagot sebkezelésre alkalmazzuk - a készítmény hidrofil jellege folytán egyrészt lehetséges a seb-izzadmány befolyásolása, másrészt pedig seb-izzadmány hiányában a víz jelenléte folytán a készítmény a seb gyógyulását elősegítő nedves mikroklímát létesít a seb környezetében.

Az anyagoknak az olvadékos öntapadó készítményekből történő leadására alkalmas találmány szerinti készítményeknek egy további előnyös kiviteli alakja esetében a hidrofil, olvadékos öntapadó készítmény a leadandó hatóanyag termodinamikai aktivitásának befolyásolására egy lipofil fázist is tartalmazhat.

3. példa

27 tömegrész pantotenil-alkoholt 90°C hőmérsékleten megolvasztunk. Az olvadékbba lassan, egyenletes anyag-eloszlás eléréséig bekeverünk 12,5 tömegrész nátrium-alginátot, 12,5 tömegrész zselatint és 1 tömegrész klorofillt (A olvadék).

A fentitől elkülönítve 25 tömegrész hidroabietil-alkoholt 125°C hőmérsékleten megolvasztunk. Ebbe az olvadékbba 120°C hőmérsékleten lassan, tiszta olvadék eléréséig bekeverünk 10 tömegrész 28 t% vinil-acetát-tartalmú etilén-vinil-acetát-kopolimert, 10 tömegrész polialkadiént C4 - C53 monomer-

lánc-hosszusággal és 2 tömegrész lidokaint vagyis kémiai néven 2-(dietyl-amino)-N-(2,6-dimetyl-fenil)-acetamidot (B olvadék).

Ezt a B olvadékot keverés közben 90 °C hőmérsékletre hűtjük és lassan bekeverjük az ugyancsak 90 °C hőmérsékleten tartott A olvadékba, és a keverést egyenletes eloszlás eléréséig folytatjuk. Az így elkészített olvadékos öntapadó elegyet simítókéssel alkalmazásával egy szilikonozott papíralapra kenjük; lehűlés után ezt a készítményt egy poliészter-fóliára rétegezzük, majd ebből a kívánt felületnagyságu és alakú darabokat vágunk ki.

A fenti módon előállított találmányszerinti, nyomásra érzékeny, hidrofil, olvadékos öntapadó készítmény sértetlen bőrre, vagy sebekre történő alkalmazás során mindenben megfelel a találmány szerinti készítmények fenti leírása során felsorolt követelményeknek a kezdeti tapadékonyság, a hordás időtartama alatti tapadás, kohézió, a bőrrel szembeni ártalmatlanság a sebizzadmányok vagy a bőrnedvesség abszorpciója illetőleg az ezekkel való reagálás szempontjából.

A találmány szerinti készítmények hidrofil alapanyagainak a lipofil alkotóanyagokkal egy hidrofil olvadékos öntapadó készítményben való kombinációja azzal az előnnyel jár, hogy az öntapadó készítményből leadandó lipofil anyagok is legalább részben oldott állapotban vannak, ami fontos előfeltétele annak, hogy a leadandó anyag diffundálhasson az olvadékos öntapadó készítményben és ezáltal lehetővé váljék az anyagnak a bőrre történő leadása.

A találmány szerinti készítmények lipofil fázisa a fenti példában leirthez hasonlóan osztatlan és koherens állapotban lehet, de lehet kis részecskék vagy cseppecskék alakjában eloszolva, inkohereus alakban is.

A találmány szerinti készítmények lipofil fázisának alkotórészei különféle anyagok, mint homo- vagy kopolimerek vagy tömbpolimerek, például poliamidok, poliészterek, polikaprolaktánok, polikaprolakton, etilén-vinilacetát-kopolimerek (EVA), etilén-etilakrilát-kopolimerek (EEA), poliviniléterek, poli(met)akrilátok, poli(vinil-acetát), poli(vinil-acetál), sztírol-butadién-tömbpolimerek, izoprén-tömbpolimerek, poliuretánok, etil-cellulóz, cellulóz-acetát-butirát, szintetikus kaucsukok (mint neoprén-kaucsuk), poliizobutilén, butilgumi, akrilnitril-butadién-elegypolimerizátumok, továbbá gyanták, mint epoxigyanták, melamingyanták, fenol-formaldehid-gyanták és rezorcin-formaldehid-gyanták lehetnek, mimellett egyebek között az alábbi módosított gyanták is alkalmazhatók: hidrált kolofónium, polimerizált kolofónium, dimerizált gyantasavak, diszproporcionált kolofónium, kolofónium-metilészter, hidrált kolofónium glicerín-metil-pentál- vagy trietilén-glikol-észtere, hidroabietil-alkohol és ennek származékai, gyantasavak glicerín-, di-triol- és pentál-észterei, polimerizált kolofónium pentál-észtere, dimerizált kolofónium pentál- vagy glicerín-észtere, maleinsavval vagy fenollal módosított kolofónium-észterek, aromás vagy alifás szénhidrogén-gyanták, hidrált gyanták, politerpén-gyanták és módosított terpén-gyanták.

Állhat azonban a lipofil fázis természetes, fél-szintetikus vagy szintetikus zsírokból és olajokból is; ilyenek

például az olivaolaj, ricinusolaj, földimogyoróolaj, szójaolaj, lenolaj, szezámolaj, jojobaolaj, avokadóolaj, hidrogénezett földimogyoróolaj, hidrogénezett ricinusolaj, trigliceridelegyek (Miglylol^R, Softisan^R) vagy szilikonolajok, természetes, félszintetikus vagy szintetikus viaszok, mint méhviasz, gyapjuviasz, földiviasz, bálnazzsír, olajsav-oleil-észter, izopropil-palmitát, izopropil-miristat, etil-oleát, cetil-palmitát vagy cetil-sztearát, zsiralkoholok, mint dodecil-alkohol vagy cetil-alkohol, zsirsavak, mint mirisztinsav, olajsav vagy linolsav, propoxilezett, etoxilezett vagy szulfatált zsiralkoholok, zsirsav-alkil-amidok, zsirsav-fehérje-kondenzációs termékek, foszfolipidek, szterinek, vagy szénhidrogének, mint paraffinok vagy paraffinolajok lehetnek. Ha a lipofil fázis elosztatott alakban van jelen, akkor a találmány szerinti készítmények elosztatott fázisának stabilizálására segédanyagokat, például emulgeátorokat és/vagy védőkolloidokat is adunk a készítményhez.

A már említett segédanyagokon kívül a hidrofil olvadákos öntapadó készítményekből történő anyagleadásra alkalmas készítmények még az alábbi anyagokat is tartalmazhatják segédanyagként:

- nedvesentartó adalékok, például glicerín, szorbit, poli(etilén-glikol), poli(propilén-glikol);
- lágyítószeresek, például citromsav-észterek, bőrkősav-észterek vagy glicerín-észterek;
- a behatolást gyorsító szeresek, például alkil-szulfátok, alkil-szulfonátok, alkáli-szappanok, többértékű fémek

- zsírsav-sóí, betainok, amin-oxidok, zsírsav-észterek, mono-, di- vagy trigliceridek, hosszúláncú alkoholok, szulfoxidok, nikotinsav-észterek, szalicilsav, N-metil-pirrolidon, 2-pirrolidon vagy karbamid;
- tartosítószer, például p-klór-m-krezol, fenil-etil-alkohol, fenoxi-etil-alkohol, klór-butanol, 4-hidroxi-benzoésav-metil-észter, 4-hidroxi-benzoésav-propil-észter, benzalkonium-klorid, cetil-piridinium-klorid, klór-hexidin-diacetát vagy -glukonát, etanol vagy propilén-glikol;
 - fertőtlenítőszer, például halogén-származékok, mint polividon-jód, nátrium-hipoklorid vagy tozil-klorid-nátrium, oxidálószer, mint hidrogén-peroxid vagy kálium-permanganát, aril-higanyvegyületek, mint fentil-merkuri-borát vagy merbromin, alkil-higany-vegyületek, mint tiomerzál, szerves ónvegyületek, mint tri-n-butyl-ón-benzoát, ezüstfehérvegyületek, mint ezüstfehér-acetil-tannát, alkoholok, mint etanol, n-propanol, vagy izopropanol, fenolok, mint timol, o-fenil-fenol, 2-benzil-4-klór-fenol, hexaklorofén vagy hexil-rezorcin, vagy pedig szerves nitrogénvegyületek, mint 8-hidroxi-kinolin, klór-kinaldol, klio-kinol, etakridin, hexetidin, klór-hexetidin vagy ambazon;
 - pH-szabályozók, mint glicerín-, citrát-, borát- vagy foszfát-pufferek, vagy citromsav-foszfát-pufferek;
 - antioxidánsok, például aszkorbinsav, aszkorbil-palmitát, tokoferol-acetát, propil-gallát, butil-hidroxi-anizol vagy butil-hidroxi-toluol;
 - hatóanyag-stabilizátorok, mint mannit, glükóz, laktóz, fruktóz vagy szacharóz;

- illatanyagok, színezékek, tisztítóanyagok, testápolószerek;
- emulzió-stabilizátorok, mint nemionos emulgeátorok, amfoter emulgeátorok, kationaktív emulgeátorok vagy anionaktív emulgeátorok;
- töltőanyagok, mint mikrokristályos cellulóz, alumínium-oxid, cink-oxid, titán-oxid, talkum, szilícium-dioxid, magnézium-szilikát, magnézium-alumínium-szilikát, kaolin, hidrofob keményítő, kalcium-sztearát vagy kalcium-foszfát.

A találmány szerinti anyagleadó hidrofíli, olvadákos öntapadó rétegek előállításakor a fenti példaszerű felsorolásban említett anyagok és eljárások mellett egyéb, a szakember számára ismert eljárások, mint hengerre való felvitel, extrudálás, öntés, felpermetezés vagy nyomdai eljárások is alkalmazhatók.

A találmány szerinti hidrofíli, olvadákos öntapadó készítmények előállításakor alkalmazott eljárásokban a feldolgozhatóság határértékeként a kb. 80 000 Pa tartományba eső viszkozitás adható meg.

Olyan esetekben, amikor a találmány szerinti készítmények előállításakor a ragasztóréteggel kezelendő alapréteg a felviendő ragasztóanyag magas hőmérséklete miatt - akár bomlás, akár részleges megolvadás, vagy kémiai reakció következtében - károsodást szenvedhet, célszerű az alapréteget hűteni. A hűtés bármilyen, önmagában ismert eljárással, például hideg inert gázok befúvatása vagy egy hűtőfelülettel való érintkeztetés útján történhet.

Könnyen illó és/vagy hőhatásra instabil leadandó anyagok esetében a találmány szerinti készítmények előállítása során az alábbi intézkedések lehetnek előnyösek a feldolgozás folyamán:

- A: a feldolgozást lehetőleg alacsony hőmérsékleten végezzük;
- B: a külső nyomást emeljük az elpárolgás csökkentése érdekében;
- C: a leadandó anyagot tartalmazó olvadék feletti gőzteret telítjük;
- D: az olvadékban jelenlévő illékony anyagoknak a lehetőséghez legkisebb koncentrációjával dolgozunk.

Magától értetődik, hogy a fentemlitett intézkedések, például a zárt készülékben való dolgozás esetén az alkalmazandó körülményeket a feldolgozandó anyagok ismert tulajdonságai határozzák meg.

A találmány szerinti olyan készítmények esetében, amikor a készítménynek a hatóanyagot leadandó része hidrofíli öntapadó olvadékos anyagokat tartalmaz, a készítményt a szakember számára ismert tapasz-készítményeknek megfelelően építhetjük fel. Az ilyenfajta konstrukciók alaptípusainak példájaként a membránrendszer és a matrixrendszer említhetők.

A membránrendszerek legalább öt részt tartalmaznak: egy hajlékony hátsó réteget, egy a hatóanyagot tartalmazó olvadékos tapadóréteget, egy membránt a hatóanyag-felszabadítás szabályozására, egy a membránra laminált ragasztóréteget, az egész rendszernek a bőrön való rögzítésére, valamint egy lefejtethető védőréteget, amely a tapasznak a bőr felé fordított, tapadó felületét lefedi. Egy, a legegyszerűbb kivitelű matrix-

rendszer (1. ábra) három részt tartalmaz: egy hajlitható hátsó réteget, egy a hatóanyagot tartalmazó, hidrofil, olvadékos tapadóanyag-réteget és egy lefejthető védőréteget, amely a tapasznak a bőr felé fordított tapadó felülét lefedi.

A találmány szerinti, matrixrendszer-típusu készítmény előállítására alkalmas eljárás a következő műveleteket tartalmazza: a leadandó anyagot tartalmazó, megolvasztott, hidrofil, olvadékos tapadóanyag folyamatos vagy szakaszos felvitele $40-150^{\circ}\text{C}$, előnyösen $80-120^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten egy hajlékony hátsó rétegre és adott esetben a védőréteg anyagának felvitele a tapadóanyag-rétegre.

Egy további alkalmas eljárás során a leadandó anyagot is tartalmazó, megolvasztott, hidrofil, olvadékos tapadóanyagot folyamatos vagy szakaszos módon, $40-150^{\circ}\text{C}$, előnyösen $80-120^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten egy védőréteg anyagára visszük fel, és adott esetben erre visszük rá a hajlékony hátsó réteget.

A hidrofil, olvadékos tapadóanyagot például réteg alakjában vagy egy előre meghatározott minta szerinti egyes felületrészeken vihetjük fel a készítmény hátsó rétegére, illetőleg a védőrétegre.

Hajlékony hátsó réteg anyagként például poliészterek, poliamidok, polietilén, polipropilén, poliuretán vagy poli(vinil-klorid) alkalmazhatók, mégpedig akár ugynevezett szőlő-fóliák, vagy akár az említett különböző műanyag fóliák kombinációjából álló ugynevezett szendvics-fóliák alakjában. Az ilyen fóliák emellett felgőzölt alumíniumréteggel is elláthatók, vagy alumínium-fóliával is lefedhetők.

A leválasztható védőréteg anyagául például poliészterek, polietilén, polipropilén, polipropilén, valamint papírfélék alkalmazhatók, amelyek hasonló anyagrétegekkel kombinálhatók és adott esetben rágőzölt alumíniumréteggel vagy alumíniumfóliával is lefedhetők.

Ezenkívül a fóliák ill. papírok szilikonnal lehetnek rétegelve, hogy azoknak újraleoldható tulajdonságot kölcsönözzenek.

A felhasználandó céltól függően például ha a leadandó anyagot a hátsó rétegnek kell szolgáltatni, így például éterikus olajok esetén, akkor az olvadásos öntapadó készítményeket a leadandó anyag vagy anyagok szempontjából átlátszó hátsó réteggel lehet ellátva. Ha transzdemális készítményről van szó, ahol a hatóanyagot csak a bőrnek kell leadni, ott előnyösebb a leadandó anyag szempontjából átlátszatlan hátsó réteg kialakítása.

A hidrofil olvadékos öntapadó készítménykomponensek olvasztása közben a masszába levegőt lehet bekeverni, úgy hogy a kikenés vagy kiöntés után kapott hidrofil készítménynek porózus szerkezete lehet. A porózus szerkezet előállítása és stabilizálása pl. módosítóanyagok, így szaponinok, algin-savészterek, amin-oxidok vagy zsírsavamin-oxidok hozzáadásával elősegíthető.

A találmány szerinti készítmény összetétele összességében vagy csak a hidrofil olvadékos öntapadó készítménye úgy választható meg, hogy a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény biológiailag lebontható legyen. Biológiai lebontáson például ibolyántúli fény besugárzást, mikrobák behatását vagy enzim-behatást értünk.

A találmány szerinti készítmény ugyanúgy mint a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény többretegűen lehet felépítve. Így például ismert módon két hidrofil olvadékos öntapadó készítményt egy társított készítménnyé egyesíthetünk (2. ábra). Ugyanúgy lehetséges egy vagy több hidrofil olvadékos ön-

tapadó készítményt egy vagy több lipofil komponenssel társítani tetszés szerinti szerkezeti felépítésben. (4/4. ábra). Ilyen elemek szolgálhatnak irányítóelemként, tárolóelemként, átlátó vagy átlátszatlan választóelemként. A társított készítmény egyes elemei lehetnek összefüggőek és koherensek, de szegmensekre is szétválaszthatók, amelyek a felső vagy alsó elem által lehetnek körülvéve vagy körülzárva (5/6. ábra). Így például egy lipofil öntapadó réteget összefüggően vagy pont, ill. rombusz-szerűen oszthatjuk szét a hidrofil olvadékos öntapadó réteg felületén, amikor is a hidrofil öntapadóréteg a lipofil szegmensek közötti üregeket képes kitölteni (7. ábra). Egy másik kiviteli változatban a hidrofil öntapadó ragasztóréteg textil-szövettel, rostszövedékkel és/vagy természetes vagy szintetikus habanyaggal lehet kombinálva. A többréteges társított készítmény esetében az egyes rétegek ismert módon külön-külön is elválaszthatók, végül pedig egyesíthetőek. A rétegek azonban kölcsönösen egymásba is behatolhatnak, így például ha a hidrofil olvadékos öntapadó réteg megolvasztott masszáját a filmképzés előtt egy szövetre, rostszövedékre vagy habanyagra szétterítik úgy, hogy a filmképzés csak a masszának a szövetbe vagy habba való behatolása után történik.

A találmány szerinti készítmény rögzítése az alkalmazási helyen rendszerint a hidrofil olvadékos öntapadó rétegen keresztül megy végbe. Egy másik lehetőség a találmány szerinti készítmény rögzítésére az alkalmazási helyen úgy is történhet, hogy a hátsó réteg nagyobb felületű mint a hidrofil olvadékos öntapadó réteg és így legalább a hátsó réteg takaró része egy pótlólagos ragasztóréteggel lehet ellátva (8. ábra).

A találmány szerinti készítmény utóbbi kiviteli változatainak - ahol a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény többrétegű, többrészes vagy választó- és szabályzóelemekkel van kombinálva - azt az előnyt biztosítják, hogy különböző összetételű rétegek egymással kombinálhatók. Ezáltal az egyes komponensekben alkalmazott különböző segédanyagok vagy különböző kötőanyagkoncentrációk segítségével az egyes hatóanyag vagy hatóanyagok felszabadítása befolyásolható és módosítható, ez pedig az alkalmazás szempontjából szükséges és pl. a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény egyréteges felépítésével nem érhető el.

A továbbiakban a találmány közelebbi megértésére szolgáló ábrákat ismertetjük:

- Az 1. ábra az (1) hidrofil olvadékos ragasztó készítményt ábrázolja, amely az egyik oldalán a (2) átlátszatlan hátsóréteggel és a szembenfekvő oldalon egy leoldható, átlátszatlan (3) védőréteggel van ellátva.
- A 2. ábra egy többéteges hidrofil olvadékos öntapadó készítményt mutat be (laminát) amelyben az (1) hidrofil olvadékos öntapadó készítmény két rétegre (1', 1'') van elosztva.
- A 3. ábra az (1) hatóanyagtartalmú hidrofil olvadékos öntapadó készítményt ábrázolja, amely a szubsztrátum felé eső oldalon hatóanyagmentes, lipofil (4) komponensből álló (4) szabályzómembránnal van kombinálva.
- A 4. ábra szintén egy többréteges társított készítményt mutat be, amelyben a hatóanyagtartalmú, hidrofil olvadékos öntapadó készítmény (1) szendvicsszerűen 2 li-

pofil elem e (4', 4'') van körülvéve. Ezt az elrendezést a (2) hátsó réteg és a (3) védőréteg takarja be.

Az 5a és 5b ábra a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény egyik kiviteli változatát szemlélteti, amelynél a készítmény legalább részben lipofil (4) komponenssel van körülvéve vagy ez legalább részben egy lipofil komponenst vesz körül. Mindkét komponens tartalmazhat hatóanyagot.

A 6a ábrán ismertetett kiviteli változatban a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény (1), amely hatóanyagtartalmú szabályzókomponensként fejti ki hatását, még egy járulékos lipofil hatóanyagtartályt (4) vesz körül:

a 6b ábrán a hatóanyagtartályként működő hidrofil olvadékos öntapadó készítmény (1) egy lipofil, szabályzókomponensként ható filmbe (4) van teljesen beágyazva, emellett egy lipofil gyűjtőkomponens (4) ill. hidrofil olvadékos öntapadó készítmény (1) tároló komponensként egyik felületével, közvetlenül is határos lehet a készítmény hátsó rétegével (2)

(6c és 6d ábra)

A 7a, 7b és 7c hidrofil olvadékos öntapadó készítmények (1) olyan kiviteli változatai, amelyek ragasztóréteggel (5) vannak ellátva, mimellett ez a ragasztóréteg folyamatosan (7a ábra) vagy csak részlegesen, vagyis megszakítva fedí be a teljes hidrofil olvadékos öntapadó készítményt (7b ábra) vagy annak egyes részeit (7c ábra).

A 8a és 8b ábra olyan készítményeket mutat be, amelyeknél a hidrofil olvadékos öntapadó készítmény (1) egy védőréteggel (3) és egy hátsó réteggel (2) van ellátva, ezek a rétegek nagyobb felülettel rendelkeznek mint a hidrofil olvadékos

öntapadó készítmény (1) és amelyek teljesen (8a ábra) vagy részben (8b ábra) egy ragasztófilmmel (5) vannak bevonva.

A már ismertetett 1-3. példát kiegészítve, amelyek a találmány szerinti készítmény működését alapvetően mutatják be hatóanyagok leadása szempontjából a hidrofíli olvadékos öntapadó készítményekből, a következő példák kiegészítési lehetőségeket, kiviteli változatokat és alkalmazási lehetőségeket szemléltetnek az igényelt készítményeket illetően. A példa szerinti felsorolás semmiképpen sem tekinthető teljeskörűnek.

4. példa

25 rész pantotenil-alkoholt 90°C hőmérsékleten megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész nátriumalginátot és 10 rész zselatint lassan bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el (A olvadék).

Az előbbi olvadéktól elkülönítve 25 rész hidro-abietilalkoholt 125°C -on megolvasztunk. A hidro-abietilalkoholos olvadékba 10 rész 28% vinil-acetát tartalmú etil-vinil-acetát kopolimert, 10 rész $\text{C}_4\text{-C}_5$ monomérlánc hosszúságú polialkadiént és 10 rész acetil-szalicilsavat 120°C -on lassan bekeverünk, amíg átlátszó olvadék képződik (B olvadék).

A B olvadékot keverés közben 90°C -ra lehűtjük és 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlás jön létre. Az olvadékos öntapadó készítményt sűrítőkéssel 300 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felhordunk, lehűlés után egy poliészterfóliára lamináljuk. A laminátnál 30 cm^2 felületű készítményeket kivágunk, az egyes

készítmények 90 mg acetil-szalicilsavat tartalmaznak.

5. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékhoz 10 rész glicerint, 4 rész etil-cellulózt, 4 rész lidokaint és 4 rész prilokaint lassan hozzákeverünk, amíg teljesen egyenletes eloszlást érünk el. (A olvadék)

18 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt és 5 rész szacharózt szobahőmérsékleten 20 rész vízzel feliszapolunk intenzíven homogenizáljuk amíg teljesen egyenletes eloszlást érünk el, majd ezt követően keverés közben 90°C -ra melegítjük. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on lassan az A olvadékba bekeverjük, amíg homogén eloszlást érünk el.

Az öntapadó olvadékos készítményt simítókéssel 500 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre hordjuk fel, lehűlés után pedig poliészter fóliát rétegeltünk rá. A laminátból 25 cm^2 felületű darabokat stancolunk (vágunk ki). Az egyes készítmény 50 mg lidokaint és 50 mg prilokaint tartalmaz.

6. példa

25 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 12,5 rész nátrium-alginátot és 12,5 rész zselatint lassan bekeverünk, amíg egyenletes eloszlás alakul ki. (A olvadék)

Ettől az olvadéktól elkülönítve 25 rész hidro-abietilalkoholt 125°C -on megolvasztunk. A hidro-abietil-alkoholos olvadékba 10 rész etilén-vinilacetát-kopolimert (vinilacetát-tartalma 28%), 10 rész $\text{C}_4\text{-C}_5$ monomér lánchosszúságú polialkadiént, 2,5 rész lidokaint és 2,5 rész prilokaint lassan bekeverünk, amíg átlátszó olvadék képződik 120°C -on. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on keverés közben lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlás alakul ki. Az olvadék öntapadós masszát simítókéssel 500 mg/m^2 felületi tömegű szilikonizált papírkötegre felhordjuk, lehűlés után pedig poliészter fóliát rétegelünk rá, a rétegelte termékből (laminát) 25 cm^2 -es darabokat vágunk ki (stancolunk). Az egyes darabok $31,25 \text{ mg}$ lidokaint és $31,25 \text{ mg}$ prilokaint tartalmaznak.

7. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész glicerint, 1 rész etil-cellulózt és 5 rész dohányport lassan bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el.
(A olvadék)

18 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt és 11 rész szacharózt szobahőmérsékleten 20 rész vízzel feliszapolunk, intenzíven homogenizáljuk egyenletes eloszlásig, végül pedig keverés közben 90°C -ra felmelegítjük. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlás alakul ki. Az öntapadós olvadékmasszát simítókéssel 600 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felhordjuk, lehűlés után egy poliészter fóliát rétegelünk rá. A laminált rétegből 20 cm^2 felületű darabokat vágunk ki (stancolunk), az egyes darabok 60 mg dohányport tartalmaznak.

8. példa

50 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 25 rész 15.000 molekulatömegű polietilén-glikolt, 20 rész

nátrium-alginátot és 5 rész vizes klór-hexidin-glukonát-oldatot lassan bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el."

Az olvadékos öntapadó masszát simítókéssel 300 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felkenünk, kihűlés után poliészterfóliát rétegelünk rá. A réteges készítményből 200 cm^2 felületű részeket kiszabunk, ezek 300 mg klór-hexicidin-glukonát oldatot tartalmaznak. A készítményt lokális kezelésre alkalmazzuk bakteriális eredetű bőrmegbetegedéshez a bőr fertőtlenítésére vagy fertőzött sebek fertőtlenítésére.

9. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 16 rész nátrium-alginátot, 9 rész szalicilsavat és 2 rész etilcellulózt keverünk be, amíg egyenletes eloszlást érünk el.
(A olvadék)

Az előbbi olvadéktól elkülönítve 28 rész hidro-abietil-alkoholt, 15 rész 28% vinilacetátot tartalmazó etilén-vinilacetát kopolimert és 10 rész $\text{C}_4\text{-C}_5$ monomér lánchosszúságú polialkadiént megolvasztunk. (B olvadék)

A B olvadékot keverés közben 90°C -ra lehűtjük és 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlást érünk el. Az olvadékos öntapadó masszát ezután simítókéssel 1400 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírtömegre felhordjuk, lehűlés előtt a még lágy masszára 2 mm-es nyitott porusú poliuretánhabot, hátsó oldalára 20 μm vastagságú poliuretánfóliát helyezünk és enyhe nyomással rögzítjük.

Lehűlés után a társított termékből oválisalakú 15 cm^2 felületű terméket vágunk ki. Ezek a készítmények, amelyek olvadékos öntapadó készítmény-habanyag társított termékből állnak, keratoli-

tikus hatásuk folytán a készítményben levő szalicilsav tartalom miatt például tyúkszemek kezelésére alkalmazzuk. A habanyaggal való társítás miatt egyidejűleg a kezelendő helyre gyakorolt nyomást csökkentjük.

10. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész glicerint és 1 rész etilcellulózt lassan bekeverünk, amíg egyenletes eloszlás alakul ki. (A olvadék)

18 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt, 10 rész szacharózt, 2 rész orbáncfűgyógynövény tinktúrát, 2 rész kupvirágtinktúrát és 2 rész kamilla-kivonatot szobahőmérsékleten 20 rész vízzel felveszünk, intenzíven homogenizáljuk, amíg egyenletes eloszlást érünk el, majd a keveréket keverés közben 90°C -ra felmelegítjük. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on lassan az A olvadékba bekeverjük, míg a két elegy egyenletesen homogén lesz. Az öntapadó olvadék-masszát 600 g/m^2 felületi tömegű szilikonos HDPE-fóliára felkenjük, kihűlés után poliészterfóliával rétegeltjük. Az öntapadó olvadék készítmény-poliészter társított termékéből körkörös 10 cm^2 felületű darabokat vágunk ki. A kivágott darabokat a poliészter oldalon egy ragasztós akrilát réteges poliészterfóliára rétegeltjük.

A szilikonozott HDPE-fólia lehúzása után egy szilikonozott papírkötegre felkasírozzuk és ebből 25 cm^2 körkörös darabokat vágunk ki úgy, hogy a hidrofil öntapadós olvadék készítmény a kivágott darabok közepén helyezkedjen el. A készítmény így egy poliészter hátoldalból, a bőrön való rögzítésre alkal-

mas ragasztórétegből, egy poliészter választórétegből a hidrofíll öntapadó olvadékos készítményből a lipofíll ragasztórétegbe való anyagbevándorlás megakadályozására, a tinktura - ill. extrakt-tartalmú hidrofíll öntapadó olvadékos készítményből és egy a felhasználás előtt eltávolítandó védőrétegből áll.

A készítményt például elsőfokú égési sebek lokális kezelésére, tompa sérülések és nehezen gyógyuló, felületi sebek kezelésére alkalmazzuk.

11. példa

18 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 8 rész glicerint és 4 rész etil-cellulózt lassú tempóban bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el. (A olvadék)

20 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt 10 rész szacharózt és 5 rész 4%-os kollagéndiszpenziót szobahőmérsékleten 20 rész vízzel feliszapolunk, intenzíven homogenizálunk amíg egyenletes eloszlást érünk el, majd keverés közben 90°C -ra melegítjük fel. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg a két olvadék egyenletesen elkeveredik. Ezután az öntapadó olvadékmasszát simítókéssel egy $1500\text{ m}^2/\text{g}$ felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felhordjuk; lehűlés után poliuretán fóliát rétegezzük rá. A réteges termékből 100 cm^2 -es darabokat kivágunk, ezek egyenként 30 mg kollagént tartalmaznak. A tapaszt úgy használják, hogy a sebgyógyulást elősegítő kollagén leadását a hidrofíll készítményből a nehezen gyógyuló sebekre, így pl. alszár fekélyre alkalmazzuk.

12. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 18 rész nátrium-karboximetil-cellulózt lassú tempóban bekeverünk amíg a komponensek egyenletes elkeveredését érzük el. (A olvadék)

Az előbbi olvadékot elkülönítve 32 rész hidroabietil-alkoholt 125°C -ra megolvasztunk. A hidroabietil-alkohol olvadékába 16 rész 28% vinilacetát-tartalmú etilén-vinilacetát kopolimert, 10 rész $\text{C}_4\text{-C}_5$ monomér lánchosszúságú polialkadiént, 2 rész etil-cellulózt, 1 rész kamillaolajat és 1 rész klorofilt lassú tempóban bekeverünk 120°C -on míg átlátszó olvadék képződik.

A B olvadékot keverés közben 90°C -ra lehűtjük és 90°C -on az A olvadékba bekeverünk, amíg egyenletesen homogén elegy képződik. Az öntapadó olvadékmasszát ezután simítókéssel 1000 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felkenünk. Lehűtés után erre egy poliuretán-fóliát rétegezzük. A réteges termékből 25 cm^2 felületű darabokat szabunk ki. A tapaszok 25 mg kamillaolajat és 25 mg klorofilt tartalmaznak, és például nyomásnak kitett testfelületen és dörzsöléstől kisebesedett testhelyeken alkalmazzuk.

13. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 21 rész nátrium-karboximetilkeményítőt és 2 rész Fucus vaesiculosus glikolos kivonatát bekeverjük és egyenletes eloszlásig keverjük. (A olvadék)

Az előbbi olvadéktól elkülönítve 30 rész hidroabietil-alkoholt, 15 rész 28 % vinilacetát-tartalmú etil-vinilacetát-

kopolimért, 10 rész C_4-C_5 monomér lánc hosszúságú polialkadiént, 1 rész etil-cellulózt és 1 rész E vitamint megolvasztunk. (B olvadék)

A B olvadékot keverés közben $90^\circ C$ -ra lehűtjük és $90^\circ C$ -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlást érünk el. Az öntapadó olvadékos tapaszmasszát simítókéssel 300 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott poliészterfóliára kenjük, lehűtés után polimuránfóliát rétegezzük rá és a laminátumból 10 cm^2 felületű darabokat vágunk ki. Az egyes tapaszok 6 mg Fucus kivonatot és 3 mg E-vitamint tartalmaznak. A tapasz olyan bőrrészek kezelésére alkalmas, amelyek nap behatására vagy környezeti mérgek hatására károsodtak, hogy a nedvességet a bőrön megkösűk és hatásos sejtvédelmet érjünk el külső behatások ellen.

14. példa

20 rész pantotenil-alkoholt $90^\circ C$ -on megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész glicerint és 1 rész etilcellulózt lassú tempóban bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el. (A olvadék)

18 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátriumkarboximetil-keményítőt, 10 rész szacharozt, 3 rész arnikatinkturát és 3 rész körömvirágtinkturát szobahőmérsékleten 20 rész vízzel feliszapolunk, intenzív homogenizálásnak vetjük alá, amíg egyenletes eloszlást érünk el, majd a keveréket végül $90^\circ C$ -ra felmelegítjük. (B olvadék)

A B olvadékot $90^\circ C$ -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlást érünk el. Az öntapadós olvadékos masszát ezután simítókéssel 400 g/m^2 felületi tö-

megű papírtömbre felkenjük; lehűlés után pedig poliészterfóliára rétegezzük.

A réteges termékből 50 cm^2 felületű tapaszokat vágunk ki, ezek 60 mg árnikatinkturát és 60 mg körömvirágtinkturát tartalmaznak.

A tapaszokat például intradermális kezelésre alkalmazzuk ficamok, duzzاناتok és vérömlenyek esetén.

15. példa

19 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 8 rész glicerint és 4 rész etilcellulózt lassú tempóban bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el.

(A olvadék)

20 rész zselatint, 10 rész polivinil-pimolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt, 9 rész szacharózt és 5 rész zöldtea vizes kivonatát szobahőmérsékleten 20 rész vízzel feliszapolunk, intenzíven homogenizáljuk amíg egyenletes eloszlást érünk el, majd keverés közben 90°C -ra felmelegítjük.

(B olvadék)

A B olvadékot lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg egyenletes eloszlást érünk el. Az öntapadós olvadékos masszát simítókéssel 400 g/m^2 felületi tömegű szilikonozott poliészterfóliára felkenjük, lehűtés után pedig poliuretán fóliára rétegezzük. A réteges termékből 100 cm^2 felületi tapaszokat vágunk ki. Az egyenként 20 mg teakivonatot tartalmazó tapaszokat a bőrön alkalmazva vérkeringésjavító hatást érünk el, a kivonat fő alkotórésze a koffein transzdermális leadása következtében.

16. példa

20 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész glicerint, 1 rész etil-cellulózt és 5 rész komlókivonatot lassú tempóban bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el. (A olvadék)

18 rész zselatint, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátrium-karboximetil-keményítőt és 11 rész szacharózt szobahőmérsékleten 20 rész vízzel felveszünk, majd intenzíven homogenizáljuk amíg egyenletes eloszlást érünk el, végül a keveréket keverés közben 90°C -ra felmelegítjük. (B olvadék)

A B olvadékot 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg az olvadékok egyenletesen elkeverednek. Az öntapadó olvadékos masszát ezután simítókéssel 300 g/c^2 felületi tömegű szilikonozott papírra felkenjük és átmenetileg egy szilikonozott HDPE-fóliával befedjük.

Az előbbi összetételnek megfelelően egy második hidrofíln öntapadós olvadékos masszát állítunk elő, amely komlókivonat helyett 5 rész baldriánkivonatot tartalmaz. A masszát szilikonozott papírkötegre felkenjük és lehűlés után ezt a hidrofíln olvadékos masszát a komlókivonatos tapaszra rétegezzük, de erről előtte a HDPE-ideiglenes réteget eltávolítjuk. A szilikonozott papírköteget lehúzzuk a baldrián-extraktos rétegről és erre egy poliuretán réteget felkasírozunk.

A többréteges tapaszból 30 cm^2 -es darabokat kivágunk, így a védőréteg felé eső oldalon 45 mg komlókivonatot és a

hátsó réteg felé eső oldalon 45 mg boldrián kivonatot tartalmaz.

A tapaszt a bőrre alkalmazva stresszhelyzetekben nyugtatóhatást érünk el a nyugtató hatású baldrián és komló kivonatok transzdermális leadása folytán.

17. példa

24 rész pantotenil-alkoholt 90°C -on megolvasztunk. Az olvadékba 10 rész glicerint és 2 rész etilcellulózt lassú tempóban bekeverünk, amíg egyenletes eloszlást érünk el. (A olvadék)

18 rész nátriumalginátot, 10 rész polivinil-pirrolidont, 5 rész nátriumkarboximetil-keményítőt és 11 rész szacharózt szobahőmérsékleten 20 rész vízzel felvesszünk, intenzív homogenizálás után egyenletes elkeveredés után 90°C -ra felmelegítjük keverés közben. (B olvadék)

A B olvadékból 90°C -on lassú tempóban az A olvadékba bekeverjük, amíg az olvadékok egyenletesen elkeverednek. Az öntapadós masszát ezután simítókéssel 200 g/cm^2 felületi tömegű szilikonozott papírkötegre felkeverjük. Lehűtés után szilikonozott HPDE-közbenső bevonatra rétegeltjük. A társított terméket úgy vágjuk fel, hogy 13 cm széles vékonyhengert kapjunk.

A vékonyhengerről a közbenső réteget lehúzzuk és egy mindenkor $6 \times 13\text{ cm}$ felületre pontszerűen felhordunk egy keveréket, amely 1 ml eukaliptuszolajat és 1 ml fenyőtűolajat az öntapadó tapaszra felvisszük. Erre a rétegre, a közbenső fedőréteg eltávolítása után, egy második 13 cm széles hidro-

fil öntapadó olvadék tapaszt felkasírozunk. A szilikonozott papírvédőrétegek egyikének lehúzása után egy mikroporosos poliészter hátsóréteget hozzákasírozunk.

A termékből 6x13 cm-es méretű darabokat kivágunk és szorosan lezárjuk. Az öntapadó olvadék tapaszon belül az éteres olajokat diffúzióval egyenletesen eloszlatjuk és a tapaszt meghűléses betegségeknél például úgy alkalmazzuk, hogy a felső mellrészen a bőrre tapasztjuk. A tapaszban testhőmérsékleten a mikropórusos hátsórétegen leadott éterikus olajok felszabadulnak és belélegezhetők, így fejtik ki tünetenyhítő hatásukat.

Szabadalmi igénypontok

1. Készítmény anyagoknak egyenletes vagy egyenetlen elosztásban történő leadására olvadékos öntapadó rétegből, azzal jellemezve, hogy az olvadékos tapadóréteg hidrofil és legalább egyfajta, vízoldékony vagy legalább vízben duzzadó polimert, legalább egyfajta vízoldékony megolvasztható ragasztógyanát, valamint leadandó anyagot tartalmaz.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag feldolgozási hőmérséklete 40 és 150°C , előnyösen 80 és 120°C között van.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag vízoldékony, megolvasztható ragasztógyantaként pantotenil-alkoholt, mézet, kismolekulájú cukrot, mint szacharózt, glükózt és/vagy fruktózt vagy kismolekulájú cukrok származékát, mint szacharózet, acetát-izobutirátot vagy ezek kombinációját tartalmazza.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag vízoldékony vagy legalább vízben duzzadó polimerként előnyösen zselatint, nátrium-alginátot, pectint, karragénánt, xantánt, cellulózszármazékot, keményítőt, keményítő-származékot, galakto-mannánt vagy származékát, poli(vinil-alkohol)-t, poli(vinil-pirrolidon)-t, (vinil-pirrolidon)-vinil-acetát)-elegypolimerizátumot, poli(etilén-glikol)-t, poli(propilén-glikol)-t vagy ezek kombinációját tartalmazza.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag leadandó anyagként acetyl-szalicilsavat tartalmaz.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag le-adandó anyagként szteroidhormont, előnyösen ösztirdiol-t tartalmaz.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag le-adandó anyagként lidokain és prilokain eutektikus elegyét tartalmazza.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag le-adandó anyagként egy- vagy többféle növényi készítményt, előnyösen extraktumot vagy tinkturát tartalmaz.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag aprított növényi részeket, előnyösen dohányport tartalmaz.

10. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag 0,1 - 40 t% vizet tartalmaz.

11. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag egy lipofil fázist tartalmaz.

12. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a hidrofil olvadékos tapadóanyag segédanyagokat, mint nedvességtartó szert, lá-gyító szert, penetráció-gyorsítót, tartósítószer-t, fertőt-le-nítő szert pH-szabályozót, oxidációgátlót, hatóanyag-stabi-lizáló szert, emulzió-stabilizálószer-t, illatosítót, szinező-

anyagot, inert töltőanyagot, olajat, zsirt és/vagy viaszt tartalmaz.

13. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény hajlékony hátsó réteget, ezzel összekötött anyagtartalmú hidrofil olvadákos tapadóanyag-réteget, egyéb szabályozó mechanizmus távollétében egy az anyag leadását szabályozó membránt és adott esetben a membránnal összekötött és a készítménynek a bőrön történő rögzítésére szolgáló tapadóanyag-réteget, valamint a készítménynek a bőrrel érintkezésbe jutó tapadó felületét letakaró és a készítmény alkalmazása előtt eltávolítható védőréteget tartalmaz.

14. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény a könnyen illó anyagokat áteresztő hátsó réteget tartalmaz.

15. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény pórusos szerkezetű hidrofil olvadákony tapadóanyag réteget tartalmaz.

16. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény anyagleadó része többrétegűen vagy többrészesen van kiképezve, mimellett az egyes rétegek vagy részek különböző összetételűek lehetnek.

17. Az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény biológiailag legalább részben lebontható.

18. Eljárás az előző igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a készítmény hidrofil olvadékos tapadóanyagot tartalmazó alkotó részeit extrudálás, öntés, hengerlés, simítókéses anyagfelvitel, rápermetezés vagy nyomdai eljárás útján képez-
zük ki.

19. Az 1-17. igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény alkalmazása a humán- és állatgyógyászatban vagy a kozmetikában.

20. Az 1-17. igénypontok bármelyike vagy többje szerinti készítmény alkalmazása növényeken.

42 oldal részlete
Kulcsy E. r

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő