



F1000096578B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT
C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 07 1996

96578

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61L 15/44, A 61M 37/00, A 61K 9/70, 31/21

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	892054
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.04.89
(24) Alkupäivä - Löpdag	03.08.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.04.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.96
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/DE88/00478
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
01.09.87 DE 3729165 P	23.12.87 DE 3743946 P

(71) Hakija - Sökande

1. LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicher Strasse 55, 5450 Neuwied 12,
Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Jaeger, Halvor, Brühlweg 9-11, 7910 Neu-Ulm, Germany, (DE)
2. Hoffmann, Hans-Rainer, Burghofstrasse 123, 5450 Neuwied 22, Germany, (DE)
3. Meconi, Reinhold, Alemannenstrasse 42, 5450 Neuwied 11, Germany, (DE)
4. Klein, Robert-Peter, Wikergerstrasse 3, 5450 Neuwied 11, Germany, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Rein Lahtela Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä nitroglyseriiniä luovuttavan laastarin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett plåster för avgivning av nitroglycerin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 186019 (A 61L 15/06), EP A 204968 (A 61L 15/06)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee laitetta nitroglyseriinin luovuttamiseksi ohjatusti ihmis- tai eläimen iholle, edullisesti laastarin muodossa, jossa on nitroglyseriiniä läpäisemätön takakerros, kontaktiiliimautuvaa nitroglyseriiniä tasaisesti tai epätasaisesti jakaantuneena sisältävä yksi- tai moniosainen säiliö ja mahdollisesti nitroglyseriiniä läpäisemätön, irrotettava suojakerros, jolloin säiliö on valmistettu käyttäen kontaktisulatiiliimaa käsittelylämpötilassa välillä 40 - 80 °C, edullisesti välillä 40 - 60 °C ja erikoisen edullisesti välillä 40 - 55 °C, sekä menetelmää sen valmistamiseksi levittämällä kannattimen päälle jatkuvasti tai epäjatkuvasti nitroglyseriiniä sisältävää sulaa kontaktisulatiiliimaa kontaktisulatiiliiman lämpötilassa välillä 40-80 °C, edullisesti 40 - 60 °C ja erikoisen edullisesti välillä 45 - 55 °C ja mahdollisesti levittämällä suojakerrosmateriaali.

Uppfinningen avser en anordning för styrd avgivning av nitroglycerin på människo- eller djurhud, fördelaktigt i form av ett plåster, vilken uppvisar ett bakre skikt som icke släpper igenom nitroglycerin, en en- eller flerdelad behållare som innehåller kontakthäftande nitroglycerin jämnt eller ojämnt fördelat, och eventuellt ett lösgörbart skyddsskikt som icke släpper igenom nitroglycerin, varvid behållaren är framställd med användning av kontaktsmältlim vid en bearbetnings-temperatur mellan 40 och 80 °C, fördelaktigt mellan 40 och 60 °C och särskilt fördelaktigt mellan 40 och 55 °C, och ett förfarande för framställning av denna genom att på en bärare kontinuerligt eller diskontinuerligt anbringa smält kontaktsmältlim som innehåller nitroglycerin vid en temperatur på kontaktsmältlimmet mellan 40 och 80 °C, fördelaktigt 40 och 60 °C och särskilt fördelaktigt mellan 45 och 55 °C och eventuellt anbringa ett skyddsskiktmaterial.

MENETELMÄ NITROGLYSERIINIÄ LUOVUTTAVAN LAASTARIN VALMISTAMISEKSI

Keksintö koskee menetelmää laastarin valmistamiseksi, joka laastari on tarkoitettu nitroglyseriinin kontrolloidusti luovuttamiseksi ihmisen tai eläimen iholle ja johon laastariin kuuluu nitroglyseriiniä läpäisemätön takakerros sekä kontaktiliimautuva varastosäiliö, joka sisältää nitroglyseriiniä.

Nitroglyseriinilaastarit ovat entuudestaan tunnettuja. Nitroglyseriinilaastarin valmistus on ongelmallista, koska nitroglyseriini on räjähtävää, ja tämän vuoksi sen höyrystymistä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää.

On edullista työskennellä mahdollisimman alhaisissa lämpötiloissa, erityisesti huoneen lämpötilassa, jolloin nitroglyseriinipitoinen kontaktiliimakerros valmistetaan tavallisesti liuoksesta. Näin valmistetut tunnetut laastarinkaltaiset transdermaaliset terapeuttiset järjestelmät nitroglyseriinin luovuttamiseksi täyttävät täydellisesti terapeuttiset tehtävänsä, mutta ovat kalliita valmistaa.

Hakemusjulkaisuissa DE-32 22800 (ALZA) on kuvattu nitroglyseriinilaastaria, jossa nitroglyseriini-
nipitoisena matriisina on huoneen lämpötilassa reologisella aineella nitroglyseriiniliuoksesta sakeuttamalla saatava ei-liimaava viskoosi massa. Myös julkaisuissa US-3,742,951 (CIBA-GEIGY), DE-33 15 272 ja DE-33 15 245 (LOHMANN/SCHWARZ) on kuvattu yksinkertaisesti valmistettuja nitroglyseriinilaastareita, joissa on huoneen lämpötilassa liuoksesta valmistettuja kontaktiliimautuvia matriisimateriaaleja. Julkaisusta DE-36 42 931 (CIBA/GEIGY) on myös tunnettua käyttää useampiosaisia nitroglyseriinisäiliöitä.

Kontaktiliimakerrosten valmistuksessa on liuottimien käyttö useista syistä haitallista. Liuosten valmistaminen vaatii ainakin yhden laajan lisävalmis-

tusvaiheen. Se aiheuttaa korkeita teknillisiä kustannuksia ja lisäkustannuksia aiheutuu liuottimen käsittelystä - lääketieteellisiä tarkoituksia varten tulee käyttää erittäin puhtaita ja siten kalliita liuottimia, liimojen tai niiden lähtöaineiden liuottamista varten jne., jotta varmistetaan alhaiset jäämät transdermaalisessa järjestelmässä. Eräs toinen ongelma on saavuttaa hyvin alhainen liuottimen jäännöspitoisuus laastarissa, jota varten vaaditaan kalliit kuivausvaiheet ja imulaitteet. Lisäksi syntyy kustannuksia liuottimen talteenotosta tai erottamisesta, ympäristön kuormituksen välttämiseksi. Sen ohella muodostavat liuottimien palominaisuudet lisävaaran, tässä erityisesti vaikuttavan aineen ollessa räjähtävä. Sitäpaitsi useimmat orgaaniset liuottimet ovat vahingollisia ihmiselle, jolloin täytyy ryhtyä kalliisiin suojatoimenpiteisiin laitoksessa toimivia henkilöitä varten.

Siten keksinnön tehtävänä on välttää tekniikan tasoon kuuluvien ja määritelmän mukaisten laitteiden ja menetelmien edellä luetellut haitat.

Tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisella menetelmällä laastarin valmistamiseksi, joka laastari on tarkoitettu nitroglyseriinin kontrolloidusti luovuttamiseksi ihmisen tai eläimen iholle ja johon laastariin kuuluu nitroglyseriiniä läpäisemätön takakerros sekä kontaktiliimautuva varastosäiliö, joka sisältää nitroglyseriiniä, ja jolloin valmistetaan seos, joka muodostuu sulasta paineherkästä sulatekontaktiliimasta, jonka käsittelylämpö on 40 - 80 °C, ja nitroglyseriinistä ja saatetaan seos alustalle.

Tällöin nitroglyseriini kontaktisulateliimassa voidaan adsorboida kantajaan, kuten laktoosiin, tai myös käyttää liuotettuna kontaktisulateliiman ainesosaan.

Keksinnön eräässä sovellutuksessa paineherkän kontaktiliiman käsittelylämpö on välillä n. 40 - 60 °C, edullisesti välillä n. 40 - 55 °C.

Keksinnön eräässä sovellutuksessa laastarin valmistamiseksi, saatetaan nitroglyseriiniä sisältävä sula paineherkkä sulatekontaktiliima jatkuvasti tai epäjatkuvasti paineherkän kontaktiliiman lämpötilassa n. 40 - 80 °C, edullisesti n. 40 - 60 °C ja erityisen edullisesti 45 - 55 °C alustalle, joka on kantajamateriaalia.

Keksinnön eräässä sovellutuksessa laastarin valmistamiseksi, nitroglyseriiniä sisältävä sula, paineherkkä sulatekontaktiliima saatetaan jatkuvasti tai epäjatkuvasti paineherkän kontaktiliiman lämpötilassa n. 40 - 80 °C, edullisesti välillä 40 - 60 °C ja erityisen edullisesti 40 - 55 °C alustalle, joka on suojakerrosmateriaalia.

Se, että nitroglyseriinivarasto voidaan valmistaa työskentelemällä alhaisissa lämpötiloissa ilman liuotinta, mahdollistaa huomattavan materiaalin säästön, laitteen nopeamman tuotannon ilman aikaa vieviä kuivausvaiheita sekä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavien laitteiden ympäristöä vähemmän kuormittavan tuotannon, mikä johtaa mm. huomattavasti halvempaan tuotteeseen vaaratonta valmistusmenetelmää käyttäen.

Kontaktisulateliimalla tarkoitetaan tässä sellaista kontaktiliima-ainetta, joka kuumana on riittävän juoksevaa, jotta sitä voidaan ongelmitta levittää noin yli 40 °C lämpötilassa.

Keksinnön mukaisesti käytettävinä kontaktisulateliimoina voidaan käyttää mm. sellaisia, jotka ovat ammattimiehelle tuttuja ja joita on esitetty mm. patenttijulkaisuissa DE-OS 15 94 268 (SUN OIL CO.), DE-OS 24 13 979 (E.I.DU PONT DE NEMOURS), DE-OS 24 35 863 (DYNAMIT NOBEL AG); DE-OS 28 00 302 (CIBA GEIGY); EP-A-104 005 (PERSONAL PRODUCTS CO), JP 6104 2583 ja JP 61 281 810, EP 131 460 (EXXON) ja EP 234 856 (EXXON), EP 185 992 (EASTMAN KODAK) sekä US 3 699 963 ja US 4 358 557 (EASTMAN KODAK), jolloin toistamisen välttämiseksi

tähän tekniikan tasoon viitataan nimenomaan tässä.

Peruspolymeereinä voidaan käyttää esim. seuraavia: polyamidit, polyesterit, polykaprolaktaamit, polykaprolaktonit, etyleenivinyyliasetaattikopolymeerit (EVA), etyleenietyyliakrylaattikopolymeerit (EEA), polyvinyylieetterit, polyakrylaattiesterit, polyvinyliasetaalit, polyvinyliasetaatit, styreenibutadieniblokkipolymeerit, isopreeniblokkipolymeerit, polyuretaanit, etyyliiselluloosa, selluloosa-asetattibutyraatti, synteesikautsut (esim. neopreenikautsu), polyisobutyleeni, butyylikumi, akryylnitriilibutadienisekapolymeraatit, epoksidihartsit, melamiinihartsit, fenoliformaldehydihartsit ja resorsinoliformaldehydihartsit, jolloin myös voidaan käyttää mm. seuraavassa mainittuja muunnettuja hartseja: hydrattu kolofoni, polymeroitu kolofoni, dimeroidut hartsihapot, disproportionoitu kolofoni, kolofonin metyyliesteri, hydrattun kolofonin glyseriiniesteri, hydrattun kolofonin metyyliesteri, pentaaliesteri, hydrattun kolofonin trietyleeniglykoliesteri, hydroabietyylialkoholi ja sen johdannaiset, glyseriiniesteri, hartsihappojen ditrioliesteri ja pentaesteri, polymeroidun kolofonin pentaaliesteri, dimeroidun kolofonin glyseriiniesteri, maleiinihappo- tai fenolimodifioidun kolofonin esteri, aromaattiset ja alifaattiset hiilivetyhartsit, hydrattut hartsit, polyterpeenihartsi-modifioidut terpeenihartsit, vahat, pienimolekyylinen polyetyyleeni ja polypropyleeni, alkyylistyreenikopolymeerit. Näihin hartseihin voidaan mahdollisesti lisätä pehmentimiä, kuten esim. adipiinihappoesteri, fosforihappoesteri, ftaalihappoesteri, polyesteri, rasvahappoesteri, sitruunahappoesteri tai epoksidipehmenintä. Lisäksi voidaan myös sekoittaa stabilaattoreita, kuten tokoferoli, substituoituja fenoleita, hydrokinoneja, pyrokatekiinejä, aromaattisia amiineja ja mahdollisesti myös täyteaineita kuten esim. titaanidioksidi, magnesiumoksidi, sinkkioksidi ja piidioksidi.

Laitteen osien muodostaminen, kuten kontaktisulateliiman, jonka käsittelylämpötila on välillä 40 - 80 °C, voi tapahtua suulakepuristamalla, valamalla, telapäällystämällä, raakelipäällystämällä, suihkuttamalla tai painomenetelmällä.

Raja-arvo kontaktisulateliiman käsiteltävyydelle on useissa näissä menetelmissä viskositeettialueella noin 80 000 Pa.

Jos liimalla käsiteltävä alusta - eräs laitteen komponentti - voi vahingoittua kuuman päällystävän liiman lämpötilan johdosta - olkoon kyseessä hajoaminen, reaktio tai osittainen sulaminen, voidaan käyttää jäähdytettyä alustaa. Jäähdyttäminen voi tapahtua siinänsä tunnetulla menetelmällä, kuten johtamalla kylmää inerttiä kaasua tai koskettamalla jäähdyttävällä pinnalla.

Kontaktisulateliima voidaan levittää suoja-kerrokselle tai peitemateriaalille esim. kerrosmuodossa tai yksittäisinä alueina vastaten edeltä määrättyä mallia.

Tyypillisiä koostumuksia käytetyille kontaktisulateliima-aineille ovat sellaiset, jotka on valmistettu käyttäen 10 - 80 p-%, edullisesti 20 - 80 p-%, erityisen edullisesti 20 - 50 p-% polymeeriä, 1 - 80 p-%, edullisesti 15 - 60 p-% pehmitintä; 10 - 80 p-%, edullisesti 15 - 60 p-% tahmeutusainetta, esim. 0,1 - 5 p-% vanhenemisenestoainetta ja mahdollisesti 0 - 70 p-% täyteainetta, jolloin osasten prosenttiosuuksien summa on aina 100.

On edullista, että kontaktisulateliima-aineessa on 10 - 50 p-% styreeni-isopreenistyyreeni-synteesikautsua, jota kaupassa on saatavissa nimellä CARIFLEX TR 1107, SHELL; 10 - 80 p-% hydrattua alkoholia, kuten esim. on saatavissa nimellä ABITOL, HERCULES: 10 - 80 p-% hiilivetyhartsia, esim. hartsia HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperäisten rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL ja mahdollisesti 5 p-%

asti vanhenemisenestoainetta, kuten hydrokinonia jne. sekä aina 70 p-% asti täyteaineita.

Keksinnön erään toisen edullisen suoritusmuodon mukaan kontaktisulateliima-aineessa on 10 - 50 p-%
5 erästä polykaprolaktonia, esim. CAPA 650, INTEROX; 10 - 80 p-% hydrattua alkoholia esim. ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartsia, esim. HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperaisten rasvahappojen estereitä, kuten MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL ja mahd. aina 5 p-% saakka
10 vanhenemisenestoainetta sekä aina 70 p-% saakka täyteaineita.

Voi olla edullista, että kontaktisulateliima-aine sisältää 10 - 50 p-% polyetyleenivinyyliasetaatia, kuten EVATANE 28-25, ATOCHEM, 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja, esim. ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-%
15 hiilivetyhartsia, esim. hartsia HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperaisten rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL, ja mahd. aina 5 p-% saakka vanhenemisenestoainetta, kuten hydrokinonia jne. sekä
20 aina 70 p-% asti täyteaineita.

Sopiva kontaktisulateliima-aine voi sisältää 10 - 50 p-% polyuretaania; kuten esim. LUPHEN P 1110, BASF, 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja, esim. ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartseja, esim. hartsia
25 HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperaisten rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL, ja mahd. 5 p-% saakka vanhenemisenestoainetta, sekä 70 p-% saakka täyteaineita.

On myös mahdollista, että kontaktisulateliima-aine sisältää 10 - 50 p-% polyamidia, kuten esim. EURELON 930, SCHERING, 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja, esim. ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartseja, esim. hartsia HERCURES C, HERCULES 1 - 40 p-% kasviperaisten rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL 812,
35 DYNAMIT NOBEL ja mahd. 5 p-% saakka vanhenemisenestoaineita ja 70 p-% saakka täyteaineita.

Voidaan myös käyttää kontaktisulateliima-ai-

netta, joka sisältää 10 - 50 p-% epoksidia, esim. EURE-
POX 7001, SCHERING, 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja,
esim. ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartseja
esim. HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperäisten
5 rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL 812, DYNAMIT
NOBEL ja mahd. 5 p-% saakka vanhenemisenestoainetta,
kuten hydrokinonia jne. sekä 70 p-% saakka täyteainei-
ta.

Eräs toinen keksinnön mukaisessa menetelmässä
10 käytettävä kontaktisulateliima-aine sisältää 10 - 50 p-
% polyisobuteenia, jolla on sitkeäliimaisen kautsun
tapainen konsistenssi, kuten esim. tuotteessa OPPANOL B
50, BASF, 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja, esim.
ABITOL, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartseja, esim.
15 hartsia HERCURES C, HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivety-
hartseja, esim. hartsia HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-
% kasviperäisten rasvahappojen estereitä, esim. MIGLYOL
812, DYNAMIT NOBEL, ja mahd. 5 p-% saakka vanhenemi-
senestoainetta sekä 70 p-% saakka täyteaineita.

20 Lopuksi, on edullista käyttää polyesteripoh-
jaisia kontaktisulateliima-aineita, jotka sisältävät
esim. 10 - 80 p-% hydrattuja alkoholeja, kuten ABITOL,
HERCULES, 10 - 80 p-% hiilivetyhartseja, kuten hartsi
HERCURES C, HERCULES, 1 - 40 p-% kasviperäisten rasva-
25 happojen estereitä, esim. MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL ja
mahdollisesti 5 p-% saakka vanhenemisenestoainetta,
sekä 70 p-% saakka täyteaineita.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetus-
sa laitteessa voi lisäksi olla myös yksi tai useampia
30 nitroglyseriinivarastoja, jossa tai joissa nitro-
glyseriini on vastapäättä vaikuttavaa ainetta sisältävää
kontaktisulateliima-ainekerrosta, jossa on kohotettu
väkevyys, jolloin voidaan levittää nitroglyseriinin
suurempia annoksia ja siten laite voi olla pitempään
35 käytössä, ennen kuin se täytyy vaihtaa. Tyypillisiä
esimerkkejä on esitetty esim. julkaisussa DE 36 29 304
(Lohmann). Keksinnön edullisia suoritusmuotoja on esi-

tetty epäitsenäisissä patenttivaatimuksissa, joihin tässä nimenomaan viitataan.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun laitteen valmistuksessa välttämättömien sulatteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetuilla menetelmillä. 5 Käsiteltäessä nitroglyseriiniä, joka on räjähtävä ja haihtuva aine, seuraavassa mainittuja erityisiä toimenpiteitä voidaan soveltaa käsittelyssä:

- A. Työskentely mahdollisimman alhaisissa lämpötiloissa
- 10 B. Ulkoisen paineen kohottaminen tunnetuilla menetelmillä,
- C. Höyrytilan kyllästäminen sulatteen päälle höyryn muodossa olevalla nitroglyseriinillä, kuten työskentely kapseloidussa järjestelmässä ja
- 15 D. Työskentely käyttäen nitroglyseriinin pienintä mahdollista määrää sulatteessa.

On järkevää tässä tapauksessa työskennellä suljetussa järjestelmässä, jotta vältettäisiin nitroglyseriinin hallitsematon höyrystyminen ja mahd. räjähtävien määrien kerääntyminen laitteiston viileälle alueelle, esim. imulaitteistoon. 20

Muut keksinnön tunnusmerkit ja edut selostetaan seuraavassa viitaten oheisiin piirustuksiin, joissa

25 kuva 1 esittää keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun, nitroglyseriinivaraston sisältävän laitteen kaavamaista läpileikkausta,

kuva 2 esittää keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun, nitroglyseriinivaraston sisältävän 30 erään toisen sovellutuksen läpileikkausta, ja

kuva 3 esittää keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun, erään sovellutuksen, jossa ei ole vaikuttavan aineen varastoa, läpileikkausta.

Kuvassa 1 on esitetty keksinnön mukaisella 35 menetelmällä valmistetun laitteen edullinen suoritusmuoto, transdermaalinen järjestelmä nitroglyseriinin luovuttamiseksi iholle. Siinä on nitroglyseriiniä lä-

päisevä kontaktisulateliimakerros 12, nitroglyseriinin varasto 14, jossa nitroglyseriinin konsentraatio on ainakin korkeampi kuin kontaktisulateliimakerroksessa 12, sekä nitroglyseriiniä läpäisemätön takakerros 10, jonka päällä nitroglyseriinin varasto 14 on. Laite on liimattu ihon 18 päälle.

Nitroglyseriiniä kulkeutuu nyt jatkuvasti edeltä määrättyllä nopeudella kontaktisulateliiman läpi iholle 18, jolloin nitroglyseriinin sisältö kontaktisulateliimassa 12 vähenee. Nitroglyseriinin väheneminen kompensoidaan nitroglyseriinin jälkivirtauksella nitroglyseriinin varastosta 14 siten, että edeltä määrätävän ajan vallitsee nitroglyseriinin tasapainoväkevyys kontaktisulateliimassa 12, joka vastaa nitroglyseriinin vakiomäärän luovutuksesta iholle 18.

Kuvassa 2 on esitetty keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetun laitteen toinen suoritusmuoto, jossa nitroglyseriinin varasto 14 on joka puolelta ympäröity kontaktisulateliimalla 12. Tämä suoritusmuoto on sopiva erityisesti silloin, kun toivotaan suurta kosketuspintaa nitroglyseriinin ja kontaktisulateliiman välillä, nitroglyseriinin luovuttamiseksi nopeasti kontaktisulateliimaan.

Kuvassa 3 on esitetty eräs yksinkertainen keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavan laitteen suoritusmuoto, jossa nitroglyseriiniä läpäisemättömän takakerrosmateriaalin 10 päälle on järjestetty nitroglyseriiniä sisältävä kontaktisulateliima 12 siten, että takakerrosmateriaali 10 peittää kontaktisulateliimapinnan 12 kolmelta puolelta. Vapaalta kontaktisulateliimapinnaltaan se on liimattu ihon 18 päälle niin, että varmistetaan kokopintainen kosketus aplikaatiopinnalle ja nitroglyseriinin siirtyminen kontaktisulateliimasta iholle tapahtuu aina samana pysyvän pinnan kautta samana pysyvänä nopeudella.

Seuraavassa kuvataan nitroglyseriiniä sisältävän transdermaalisen järjestelmän keksinnön mukaisesti

parannettua valmistamista.

Ensin valmistetaan kontaktisulateliiman komponenttien seos nitroglyseriinin kanssa. Tämä seos saatetaan käsittelylämpötilaan ja sitten levitetään sulatteesta takakerrosmateriaalille. Muu käsittely, kuten tarttuvaksi järjestetyllä suojakerrosmateriaalilla päällystäminen tapahtuu tavalliseen tapaan. Tällöin nitroglyseriini voidaan saattaa kontaktisulateliimamassaan joko liuoksessa, edullisesti liuotettuna kontaktisulateliiman yhteen ainesosaan tai myös absorboituna kantajamateriaaliin, kuten laktoosiin.

Keksinnön mukaisen menetelmän eräs erityinen etu on se, että niin pian kuin kontaktisulateliima on levitetty, esim. rakosuuttimen kautta, voidaan kantaja- tai suojakerrosmateriaali liimata päälle siten, että kontaktisulateliimakerros peittämällä estetään nitroglyseriinin höyrystyminen juuri valmistetussa järjestelmässä.

Seuraavassa kuvataan nitroglyseriinilaastarin valmistusta:

Esimerkki

15,5 g etyleenivinyyliasetatikopolymeeriä, jota on kaupallisesti saatavissa nimellä Evatane 28-25, Atochem, sekoitetaan 20,4 g hydroabietyylialkoholin, jota on kaupallisesti saatavissa nimellä ABITOL, HERCULES, 30,4 g alifaattista hiilivetyhartsipohjaista tahmeutusainetta, jota on kaupallisesti saatavissa nimellä HERCURES, HERCULES kanssa sekä 3,4 g keskipitkäketjuisten kasvisperäisten rasvahappoesteripohjaisen pehmittimen kanssa (kaupallisesti saatavissa nimellä MIGLYOL 812, DYNAMIT NOBEL), ja kuumennetaan 110 °C:ssa, kunnes se sulaa. Jäähdyttämisen 50 - 60 °C:een jälkeen, tähän seokseen lisätään hämmentäen 26,6 g nitroglyseriini-laktoosihierrettä (vastaten 2,7 g puhdasta nitroglyseriiniä). Tätä seosta laitetaan kerroksittain yhdeltä puolen alumiinilla höyrystetyille ja silikonoidulle polyesterikalvolle (liimakalvon pintapaino: 402

g/m²), ja päälle liimataan aluminisoitu polyesterikalvo. Näin saatu kerrosmateriaali leikataan 16 cm² suuruisiksi nelikulmaisiksi laastareiksi ja pakataan sinänsä tunnetulla tavalla yksittäin tiiviisiin pusseihin.

- 5 On itsestään selvää, että voidaan valmistaa mitä tahansa muita nitroglyseriiniä sisältäviä, transdermaalaisia terapeuttisia järjestelmiä keksinnön mukaisesti, käyttämällä kontaktisulateliiimoja siten, etteivät edellä esitetyt esimerkit mitenkään rajoita suo-
- 10 japiiriä, vaan yksinomaan selventävät kontaktisulateliiimojen edullista käyttöä tällä alueella.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä laastarin valmistamiseksi, joka laastari on tarkoitettu nitroglyseriinin kontrolloidusti luovuttamiseksi ihmisen tai eläimen iholle ja johon laastariin kuuluu nitroglyseriiniä läpäisemätön takakerros sekä kontaktiliimautuva varastosäiliö, joka sisältää nitroglyseriiniä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan seos, joka muodostuu sulasta paineherkästä sulatekontaktiliimasta, jonka käsittelylämpötila on välillä n. 40 - 80 °C, ja nitroglyseriinistä, ja saate-
taan seos alustalle.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että paineherkän kontaktiliiman käsittelylämpötila on välillä n. 40 - 60 °C, edullisesti välillä n. 40 - 55 °C.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että paineherkkä kontaktiliima valmistetaan käyttäen pohjana styreeni-isopreeni-styreeniblokki-polymeerejä, polykaprolaktoneita, etyleeni-vinyylisasetaattikopolymeerejä, polyuretaania, polyepoksidgeja, polyisobuteenia ja/tai polyvinyylieettereitä, ja lisäksi mahdollisesti pehmittimiä, tahmeutusaineita, täyteaineita, vanhenemisenestoaineita ja/tai tiksotrooppisia aineita.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että paineherkkä kontaktiliima valmistetaan käyttäen n. 10 - 80 p-%, edullisesti 20 - 80 p-%, ja erityisen edullisesti n. 20 - 50 p% polymeeriä, n. 1 - 80 p-% pehmittintä, n. 10 - 80 p-%, edullisesti n. 15 - 60 p-% tahmeutusainetta, mahdollisesti n. 0.1 - 5 p-% vanhenemisenestoainetta ja mahdollisesti n. 0 - 70 p-% täyteaineita, aineosien prosentuaalisen summan ollessa aina 100.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nitroglyseriiniä sisältävä sula, paineherkkä sulatekontaktiliima saate-

taan jatkuvasti tai epäjatkuvasti paineherkän kontakti-
tiliiman lämpötilassa n. 40 - 80 °C, edullisesti n. 40
- 60 °C, ja erityisen edullisesti n. 45 - 55 °C, alus-
talle, joka on kantajamateriaalia.

5 6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nitroglyseriiniä
sisältävä sula, paineherkkä sulatekontaktiliima saate-
taan jatkuvasti tai epäjatkuvasti paineherkän kontakti-
10 tiliiman lämpötilassa n. 40 - 80 °C, edullisesti n. 40 -
60 °C, ja erityisen edullisesti n. 40 - 55 °C, alustal-
le, joka on suojakerrosmateriaalia.

 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että paineherkkä
sulatekontaktiliima, jonka käsittelylämpötila on n. 40
15 - 80 °C, levitetään suulakepuristamalla, valamalla,
telapäällä, raakelipäällä, suihkutta-
malla tai painamalla.

 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t
u n n e t t u siitä, että nitroglyseriiniä sisältävä
20 paineherkkä sulatekontaktiliima levitetään yhtenä tai
useampana kerroksena.

 9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5, 7 ja 8
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käyte-
tään irrotettavaa suojakerrosta.

25

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av ett plåster, vilket plåster är avsett för kontrollerad avgivning av nitroglycerin till en människas eller ett djurs hud och till vilket plåster hör ett nitroglycerinogenomsläppligt baskikt samt en med kontaktlim fästbar lagerbehållare, vilken innehåller nitroglycerin, k ä n n e t e c k n a t därav, att en blandning, vilken
5 utgörs av smält tryckkänsligt smältkontaktlim, vars behandlingstemperatur ligger mellan ca. 40 - 80 °C, och nitroglycerin, framställs och blandningen bringas på ett underlag.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tryckkänsliga kontaktlimets behandlingstemperatur ligger mellan ca. 40 - 60 °C, fördelaktigt mellan ca. 40 - 55 °C.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tryckkänsliga kontaktlimmet framställs genom att som bas använda styren-isopren-styrenblockpolymerer, polykaprolaktoner, etylen-vinylacetatkopolymerer, polyuretan, polyepoxider, polyisobuten och/eller polyvinyletrar, och genom att möjligen tillföra mjukgörare, klibbighetsgörare,
20 fyllnadsämnen, åldrande förhindrande medel och/eller tixotropa ämnen.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tryckkänsliga kontaktlimmet framställs genom användning av ca.
30 10 - 80 vikt-%, fördelaktigt ca. 20 - 80 vikt-%, speciellt fördelaktigt ca. 20 - 50 vikt-% polymer, ca. 1 - 80 vikt-% mjukgörare, ca. 10 - 80 vikt-%, fördelaktigt ca. 15 - 60 vikt-% klibbighetsgörare, möjligen ca. 0.1 - 5 vikt-% åldrande förhindrande medel, och möjligen
35 ca. 0 - 70 vikt-% fyllnadsämnen, så att ämnesdelarnas procentuella summa alltid är 100.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 -

4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det nitroglycerin innehållande smälta, tryckkänsliga smältkontaktlimmet bringas kontinuerligt eller diskontinuerligt vid det tryckkänsliga kontaktlimmets temperatur ca. 40 - 80
5 °C, fördelaktigt ca. 40 - 60 °C, och speciellt fördelaktigt ca. 45 - 55 °C, på underlaget, vilket utgörs av ett bärarmaterial.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 -
5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det nitroglycerin innehållande smälta, tryckkänsliga smältkontaktlimmet bringas kontinuerligt eller diskontinuerligt vid
10 det tryckkänsliga kontaktlimmets temperatur ca. 40 - 80 °C, fördelaktigt ca. 40 - 60 °C, och speciellt fördelaktigt ca. 45 - 55 °C, på underlaget, vilket utgörs av
15 ett skyddsskiktmaterial.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 -
6, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tryckkänsliga smältkontaktlimmet vars behandlingstemperatur är ca. 40 - 80 °C, utbredds genom strängpressning, gjutning,
20 valsbestrykning, rakelbestrykning, besprutning eller tryckning.

8. Förfarande enligt patentkrav 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att det nitroglycerin innehållande tryckkänsliga smältkontaktlimmet utbredds som ett
25 eller flera skikt.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, 7 och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett lösgörbart skyddsskikt används.

Fig. 1

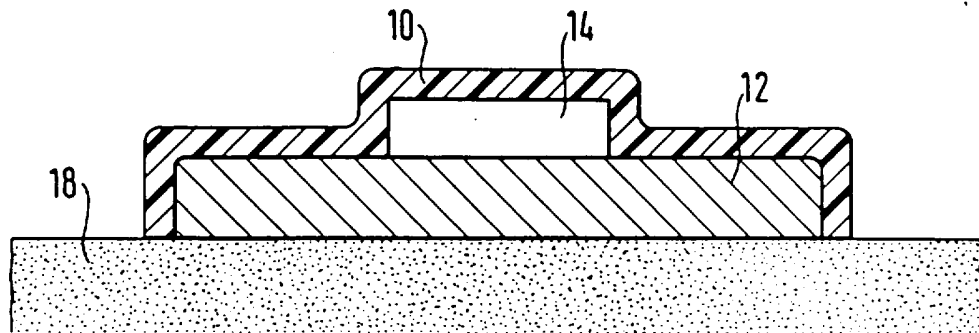


Fig. 2

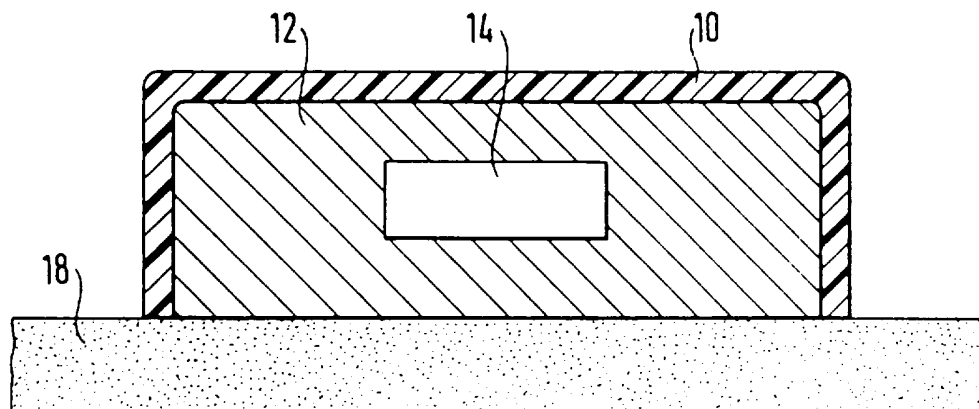


Fig. 3

