

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N° 2804734

Depositato il 21/01/13

A nome: Acino AG

di nazionalità: tedesca

a: Miesbach (Germania)

dal titolo: Perdita ridotta di griglia nella produzione di cerotti

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a un metodo per la produzione di sistemi per la somministrazione transdermica o per mucosa di principi attivi e, in particolare, di sistemi terapeutici transdermici (TTS, *Transdermal Therapeutic System*), i cui depositi di principio attivo presentano una forma differente da una conformazione rettangolare.

I sistemi terapeutici transdermici comprendono, di solito, un deposito di principio attivo che, su un lato, è ricoperto da uno strato posteriore permeabile al principio attivo e, sul lato di applicazione contrapposto a questo, completamente da una pellicola protettiva. La pellicola protettiva spesso in più parti viene rimossa prima di un'applicazione del sistema per permetterne il fissaggio sulla pelle di un paziente.

Per la produzione di sistemi terapeutici transdermici, un rivestimento contenente un principio attivo viene innanzitutto applicato su un nastro di pellicola di supporto (cfr. DE 10 2008 059 054 A1). Il rivestimento, secondo il tipo di deposito di principio attivo da produrre, presenta una struttura differente. Attualmente, sono noti due tipi principali di sistemi terapeutici transdermici, i sistemi a matrice e i sistemi a riserva. Nel caso dei cosiddetti sistemi a matrice, il principio attivo è contenuto in una matrice polimerica che è formata per lo più da un polimero sensibile alla pressione autoadesivo ("pressure sensitive adhesive", PSA). Il rilascio del principio attivo, nel caso di tali sistemi, viene controllato esclusivamente mediante il gradiente di concentrazione rispetto alla pelle. Nel caso dei cosiddetti sistemi

a riserva, il principio attivo è contenuto in una riserva liquida, semifissa o fissa, per la regolazione del rilascio del principio attivo venendo solitamente usata una membrana che si trova, di norma, sul lato di applicazione del deposito di principio attivo rivolto verso la pellicola protettiva.

WO0062763 mostra dei sistemi transdermici che presentano un nastro di pellicola di supporto e un rivestimento contenente un principio attivo aderente e che dispongono di aree di deposito di principio attivo rotonde, dalla definizione del n. 155 risultando che può trattarsi persino di cavità per la ricezione di più principio attivo (si veda la figura 5f). Così come la ripartizione delle zone di deposito è stata stabilita nelle raffigurazioni 5a-5f, sembra che la percentuale della superficie del nastro di pellicola di supporto rivestito che non è utilizzata come area di deposito di principio attivo sia inferiore al 39 dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto. Dopo il taglio dei nastri parziali, una fila di depositi si sussegue a un'altra fila.

DE102008059054 rivela, nell'esempio 1, una miscela di poliolo con 25 mg/g di scopolamina e poliisocianato, tale miscela essendo stata caricata in depositi rotondi. I cerotti transdermici rotondi sono stati, successivamente, fustellati con un'area di 5 cm².

Nel prosieguo del processo di produzione, le aree usate per la conformazione dei singoli depositi di principio attivo vengono isolate nel rivestimento contenente un principio attivo a uno o più livelli, per la qual cosa venendo impiegato il più delle volte un metodo di punzonatura di profilo continuo o discontinuo. La larghezza di nastro della pellicola di supporto usata per la produzione supera le dimensioni della singola area, necessaria per ciascun deposito di principio attivo, in generale di un multiplo, cosicché, per il miglior utilizzo del rivestimento contenente un principio attivo, più aree di deposito di principio attivo vengano disposte l'una accanto all'altra nella direzione trasversale del nastro di pellicola di supporto. Nel caso di depositi di principio attivo con area di base rettangolare, a prescindere da eventuali zone marginali del livello di rivestimento, si può così ottenere un utilizzo quasi al cento per cento del rivestimento contenente un principio attivo.

Se i depositi di principio attivo da isolare o l'area necessaria per ciascun deposito di principio attivo per lo svolgimento del processo non presentano, tuttavia, una pianta rettangolare, allora le linee di contorno non possono essere disposte l'una successivamente all'altra, in tal modo non formandosi aree utilizzabili come deposito di principio attivo per il successivo prodotto. Se, ad esempio, i depositi di principio attivo con aree di base circolari vengono disposti l'uno accanto all'altro in modo tale che i loro bordi esterni si tocchino, allora la perdita, vale a dire la percentuale di rivestimento contenente un principio attivo non utilizzata come deposito di principio attivo, tralasciando le zone marginali, è appena il 22 per cento.

Una siffatta disposizione idealizzata dei depositi di principio attivo non è, tuttavia, praticamente possibile in un processo di produzione tecnico, giacché nel prosieguo del metodo le aree di deposito di principio attivo devono essere separate dalle aree non utilizzate come depositi di principio attivo. Se i bordi esterni dei depositi di principio attivo si toccano, allora tra le aree di deposito di principio attivo si formano singole aree non utilizzate, isolate le une dalle altre, che dovrebbero essere singolarmente separate dai depositi di principio attivo. Un siffatto metodo sarebbe suscettibile di errori e antieconomico, cosicché l'area non utilizzata per i depositi di principio attivo viene rimossa, solitamente in un unico pezzo, preferibilmente tirandola via (cosiddetta separazione con una griglia). A tal fine, è necessario che la struttura di griglia da tirare via non sia in alcun punto inferiore a una larghezza minima, affinché la griglia non si strappi.

La parte non utilizzata del rivestimento contenente un principio attivo forma, così, una detta area che si unisce a griglia e può, pertanto, essere facilmente tirata via dal nastro di pellicola di supporto nell'ulteriore metodo. Se, ad esempio, dei depositi tondi con diametri di 37,5 mm vengono disposti l'uno accanto all'altro a forma di matrice in modo tale che la distanza minima, altresì definita larghezza di settore di griglia, tra due rispettivi depositi di principio attivo adiacenti, sia 5 mm, allora si ottiene una perdita di griglia, vale a dire una percentuale dell'area del rivestimento contenente un principio attivo non

utilizzata dai depositi di principio attivo, già del 39%, che, nel caso di principi attivi estremamente costosi, può esprimersi in sovraccosti oltremodo gravosi.

È, pertanto, auspicabile realizzare la produzione di sistemi terapeutici transdermici in modo tale che l'utilizzo del rivestimento contenente un principio attivo venga perfezionato nel caso di geometrie di area non rettangolari per un deposito di principio attivo.

La presente invenzione si basa, ora, sul fatto che aree di deposito di principio attivo corrispondenti vengono disposte in file parallele su un nastro di pellicola di supporto rivestito con il principio attivo in modo tale che la percentuale della superficie del nastro di pellicola di supporto rivestito che non viene utilizzata come area di deposito di principio attivo, tralasciando le zone marginali del nastro di pellicola di supporto rivestito, sia inferiore al 39% dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito. Sono definite zone marginali, a tale riguardo, quelle aree del nastro di pellicola di supporto rivestito che si trovano nella direzione di nastro all'esterno, vale a dire verso i bordi, di una linea che è in appoggio come tangente sulla area di deposito di principio attivo, che forma ciascuna fila esterna delle aree di deposito di principio attivo. Entrambe tali zone marginali del nastro di pellicola di supporto rivestito vengono, dunque, tralasciate nel calcolo dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito.

In tale prima forma di realizzazione, la presente invenzione si riferisce, quindi, a un metodo per la produzione di sistemi per la somministrazione transdermica o per mucosa di principi attivi, il metodo comprendendo le seguenti fasi come rappresentate nella rivendicazione 1:

- fornire un nastro di pellicola di supporto rivestito (10) comprendente un nastro di pellicola di supporto (1) con un rivestimento (2) contenente un principio attivo aderente sullo stesso, sul nastro di pellicola di supporto rivestito (10) essendo definite delle aree di deposito di principio attivo (12) in maniera tale che le aree di deposito di principio attivo (12) siano disposte in due o più file nella direzione di nastro (1) del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) in maniera tale che le file, nella direzione di nastro (1), non possano essere separate l'una dall'altra per mezzo di una linea retta senza, a tale riguardo, dividere le aree di deposito di principio attivo (12), e che la percentuale della superficie del nastro di

pellicola di supporto rivestito (10) che non viene utilizzata come area di deposito di principio attivo (12), tralasciando le zone marginali del nastro di pellicola di supporto rivestito (10), sia minore del 39% dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito (10); e

- tagliare (S4) il nastro di pellicola di supporto rivestito (10) nella direzione di nastro (1) in due o più nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) in maniera tale che ogni nastro parziale contenga una fila di aree di deposito di principio attivo (12), durante il taglio non venendo divisa alcuna area di deposito di principio attivo (12).

In tale metodo, le due o più file di aree di deposito di principio attivo sono disposte sul nastro di pellicola di supporto rivestito preferibilmente in file parallele.

Per risolvere il problema descritto in precedenza durante la rimozione della parte del rivestimento non facente parte dei depositi di principio attivo (residuo di griglia punzonata) tramite separazione con una griglia, la presente invenzione propone, in un'altra forma di realizzazione, di definire le aree di deposito di principio attivo in maniera tale che le file, nella direzione di nastro, non possano essere separate l'una dall'altra per mezzo di una linea retta, senza che tale linea sia inferiore a una distanza $d/2$ dalle aree di deposito di principio attivo, d essendo definita come la distanza minima necessaria per la separazione con una griglia tra due aree di deposito di principio attivo.

In tale seconda forma di realizzazione, la presente invenzione si riferisce a un metodo per la produzione di sistemi per la somministrazione transdermica o per mucosa di principi attivi, il metodo comprendendo le seguenti fasi:

- fornire un nastro di pellicola di supporto rivestito (10) comprendente un nastro di pellicola di supporto (1) con un rivestimento (2) contenente un principio attivo aderente sullo stesso, sul nastro di pellicola di supporto rivestito (10) essendo definite delle aree di deposito di principio attivo (12) in maniera tale che le aree di deposito di principio attivo (12) siano disposte in due o più file (preferibilmente parallele) nella direzione di nastro (1) del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) in maniera tale che le file, nella direzione di nastro (1), non possano essere separate l'una dall'altra per

mezzo di una linea retta senza che tale linea sia inferiore a una distanza $d/2$ dalle aree di deposito di principio attivo (12), d essendo definita come la distanza minima necessaria per la separazione con una griglia tra due aree di deposito di principio attivo (12); e

- tagliare (S4) il nastro di pellicola di supporto rivestito (10) nella direzione di nastro (1) in due o più nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) in maniera tale che ogni nastro parziale contenga una fila di ree di deposito di principio attivo (12).

Il metodo descritto in precedenza secondo la seconda forma di realizzazione della presente invenzione rappresenta un'alternativa indipendente al metodo descritto prima e rivendicato nella rivendicazione 1. Preferibilmente, però, i metodi secondo la prima e la seconda forma di realizzazione vengono combinati, cosicché il metodo rivendicato nella rivendicazione 2 dipenda in tal caso dal metodo secondo la rivendicazione 1.

La distanza minima d dei depositi di principio attivo l'uno dall'altro necessaria per la separazione con una griglia dipende da diversi fattori e può essere facilmente determinata dal tecnico del ramo per ciascun singolo caso. La larghezza necessaria dipende, in particolare, dal materiale del rivestimento contenente un principio attivo. Quanto più resistente allo strappo è tale materiale, tanto più piccola può essere la larghezza dei "ponti" restanti nella griglia punzonata, senza che durante la separazione con una griglia, vale a dire quando viene tirata via la griglia punzonata, si arrivi a uno strappo della griglia. Altri fattori sono la forza dell'adesione del rivestimento contenente un principio attivo sul nastro di pellicola di supporto, nonché la velocità di lavorazione e la configurazione del dispositivo di separazione con una griglia. Inoltre, la grandezza delle aree di deposito di principio attivo ha un'influenza sulla stabilità del residuo di griglia punzonata. Infine, tutti questi fattori, nonché la larghezza minima d dei ponti di griglia risultante dagli stessi possono essere determinati dal tecnico del ramo, ad esempio, tramite un semplice esperimento pratico.

Nella prassi, hanno dato buoni risultati, ad esempio, distanze minime d tra due aree di deposito di principio attivo di 10 mm, 9 mm, 8 mm, 7 mm, 6 mm, 5 mm, 4 mm, 3 mm, 2 mm o 1 mm.

In una terza forma di realizzazione, la presente invenzione si basa sul fatto che aree di deposito di principio attivo corrispondenti vengono disposte in file parallele su un nastro di pellicola di supporto rivestito con il principio attivo in modo tale che le file adiacenti si sovrappongano in maniera tale che le aree non utilizzate di una fila vengano almeno in parte occupate dalle aree di deposito di principio attivo di una fila adiacente. Ciò comporta, però, a sua volta, il problema che corrispondenti nastri di pellicola di supporto non possano essere divisi come al solito in nastri parziali diritti, a forma di striscia, poiché in tal modo verrebbero divise le aree di deposito di principio attivo e i depositi di principio attivo così ottenuti diverrebbero inutilizzabili. Per risolvere tale problema, viene messo a disposizione il metodo secondo l'invenzione secondo la rivendicazione 1.

Il metodo secondo l'invenzione ha il vantaggio che il taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito nella direzione di nastro in due o più nastri parziali non si verifica in maniera rettilinea, bensì, ad esempio, ondulata in maniera tale che durante il taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito non venga divisa alcuna area di deposito di principio attivo. Ciò permette uno sfruttamento ottimale dell'area del nastro di pellicola di supporto rivestito senza intersecare le aree di deposito di principio attivo durante la scomposizione del nastro di pellicola di supporto in singoli nastri parziali, cosicché tutte le aree di deposito di principio attivo ottenute possano essere effettivamente utilizzate come depositi di principio attivo.

I nastri parziali così ottenuti, che contengono le aree di deposito di principio attivo disposte in una fila, possono poi o essere divisi separatamente in singole aree, ciascuna delle quali contiene solo un deposito di principio attivo, o i depositi di principio attivo possono essere singolarmente staccati dai nastri parziali e rilavorati.

È, tuttavia, vantaggioso che i nastri parziali ottenuti da un nastro di pellicola di supporto rivestito possano essere rilavorati in parallelo. A tal fine, i nastri parziali ottenuti secondo il metodo secondo l'invenzione descritto in precedenza presentano, però, innanzitutto ancora lo svantaggio che le singole aree di deposito di principio attivo di nastri parziali paralleli si presentano sfalsate nella direzione di

nastro. In altre parole, i depositi di principio attivo su nastri parziali adiacenti non si trovano esattamente nello stesso punto in direzione della direzione di nastro, cosicché viene in tal modo resa difficile una rilavorazione meccanica. Tale problema aggiuntivo viene risolto tramite le forme di realizzazione preferite del metodo secondo l'invenzione descritte nelle rivendicazioni 4 e 5.

Secondo le stesse, il metodo secondo l'invenzione può comprendere, come ulteriore fase, la variazione della posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro, cosicché nessun nastro parziale si impegni lateralmente in uno degli altri nastri parziali. I nastri parziali vengono distanziati l'uno dall'altro tramite tale fase di metodo, cosicché possano essere ulteriormente lavorati più facilmente e, in particolare, venga permesso uno spostamento dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro.

In un'ulteriore forma di realizzazione preferita, il metodo secondo l'invenzione comprende come fase aggiuntiva spostare i nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro, cosicché i nastri parziali giacenti in parallelo possano essere tagliati in linee rette in una direzione di 90° rispetto alla direzione di nastro in modo tale che si ottengano delle porzioni singole, ciascuna delle quali contiene solo un'area di deposito di principio attivo, e durante il taglio non venendo divisa alcuna area di deposito di principio attivo. Lo spostamento dei nastri parziali permette, successivamente, di rilavorare in parallelo, in una linea retta, i depositi di principio attivo situati l'uno accanto all'altro su nastri parziali paralleli. Ciò facilita la rilavorazione, ad esempio, in un dispositivo di lavorazione continuo.

Nel metodo secondo l'invenzione, nel caso della direzione di nastro, si tratta di norma della direzione del bordo laterale più lungo del nastro di pellicola di supporto rivestito. Di norma, i nastri di pellicola di supporto corrispondenti presentano una larghezza relativamente ridotta e una lunghezza che supera di un multiplo la larghezza degli stessi. La direzione di nastro si estende, poi, nella direzione della lunghezza del nastro di pellicola di supporto.

Nel metodo secondo l'invenzione è importante che le aree di deposito di principio attivo non vengano divise né nella direzione di nastro del nastro di pellicola di supporto rivestito né trasversalmente alla stessa. Ciò significa che, durante il taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito o anche solo del

rivestimento contenente un principio attivo, non viene tagliata alcuna area di deposito di principio attivo. In altre parole, le linee di separazione possono estendersi al massimo tangenzialmente a un'area di deposito di principio attivo, ma non attraverso una tale area.

In una ulteriore forma di realizzazione del metodo secondo l'invenzione, le aree di deposito di principio attivo sono disposte in modo tale che la disposizione non presenti alcun asse di rotazione quadruplice, preferibilmente cosicché la disposizione presenti gli elementi di simmetria del gruppo $p6m$.

In una ulteriore forma di realizzazione vantaggiosa, il metodo secondo l'invenzione è configurato in modo tale che la percentuale della superficie del nastro di pellicola di supporto rivestito che non viene utilizzata come area di deposito di principio attivo, tralasciando le zone marginali, sia minore del 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22% o persino del 21% dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito.

Le aree di deposito di principio attivo possono essere definite tramite foggatura a stampo della pellicola di supporto rivestita. Così, è ad esempio possibile che in un nastro di pellicola di supporto rivestito le aree di deposito di principio attivo vengano innanzitutto definite tramite foggatura a stampo e vengano poi eseguite le altre fasi di metodo, dunque il taglio del nastro di pellicola di supporto in nastri parziali, ecc. È, però, altresì possibile che le aree di deposito di principio attivo vengano innanzitutto definite solo in astratto sul nastro di pellicola di supporto rivestito e la formatura effettiva dei depositi di principio attivo, ad esempio tramite foggatura a stampo delle aree di deposito di principio attivo, si verifichi solo dopo il taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito in due o più nastri parziali o in un istante ancora successivo dopo l'esecuzione di ulteriori altre fasi di metodo.

Parimenti, in un istante qualsiasi all'interno del metodo secondo l'invenzione, ma preferibilmente dopo aver ottenuto i depositi di principio attivo, ad esempio tramite foggatura a stampo, e prima del taglio del nastro di pellicola di supporto in nastri parziali, l'area del nastro di pellicola di supporto rivestito non definita come area di deposito di principio attivo può essere rimossa, ad esempio tramite una cosiddetta separazione con una griglia.

In una quarta forma di realizzazione della presente invenzione, che può a sua volta dipendere o meno dal metodo secondo la prima forma di realizzazione descritta sopra, il metodo viene realizzato in maniera tale che in luogo della definizione delle aree di deposito di principio attivo sul nastro di pellicola di supporto rivestito venga determinata una disposizione di aree di cella che non si sovrappongono sul rivestimento contenente un principio attivo, le aree di cella definendo l'estensione massima delle aree di deposito di principio attivo, le aree di deposito di principio attivo potendo essere però anche più piccole, cosicché occupino solo una parte delle aree di cella. Nel caso di tale definizione dell'invenzione, il metodo viene caratterizzato dal fatto che la disposizione delle aree di cella che non si sovrappongono viene scelta in modo tale che la fase dello spostamento dei singoli nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro senza la fase precedente della variazione della posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro, cosicché nessun nastro parziali si impegni lateralmente in un altro nastro parziale, non sia possibile senza la sovrapposizione di nastri parziali adiacenti.

Le forme di realizzazione di una tale produzione comprendono un metodo che comprende delle fasi di fornire un nastro di pellicola di supporto con un rivestimento contenente un principio attivo aderente sullo stesso, determinare una disposizione di aree di cella che non si sovrappongono sul rivestimento contenente un principio attivo, tagliare il nastro di pellicola di supporto rivestito in due o più nastri parziali cosicché ciascuna linea di separazione separi l'una dall'altra, esclusivamente in modo immediatamente trasversale alla direzione di nastro della pellicola di supporto, le aree di cella disposte adiacenti l'una all'altra, variare (S5) la posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro, cosicché nessun nastro parziale si impegni lateralmente in uno degli altri nastri parziali, e spostare (S6) i singoli nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro della pellicola di supporto, cosicché, trasversalmente alla direzione di nastro, le aree di cella successivamente adiacenti non presentino alcuno sfasamento l'una rispetto all'altra nella direzione di nastro, la disposizione delle aree di cella che non si sovrappongono venendo scelta in modo tale che la fase (S6) senza la fase (S5) precedente non sia possibile senza sovrapposizioni di nastri parziali adiacenti.

In una forma di realizzazione preferita di tale metodo, la disposizione delle aree di cella che non si sovrappongono sul rivestimento contenente un principio attivo viene determinata in modo tale che la somma delle singole estensioni trasversali di due aree di cella disposte successivamente adiacenti nella direzione trasversale della pellicola di supporto sia maggiore dell'intera estensione trasversale delle due aree di cella.

Anche in tale forma di realizzazione del metodo secondo l'invenzione è vantaggioso che la disposizione delle aree di cella che non si sovrappongono venga scelta in modo tale che tale disposizione non presenti alcun punto di rotazione quadruplice, in particolare cosicché nelle aree di cella possano essere disposti dei depositi di principio attivo rotondi, cosicché la disposizione dei depositi di principio attivo rotondi presenti gli elementi di simmetria del gruppo $p6m$.

Inoltre, è altresì vantaggioso che la disposizione delle aree di cella che non si sovrappongono venga scelta in modo tale che nelle aree di cella possano essere disposti depositi di principio attivo rotondi in modo tale che la percentuale del rivestimento contenente un principio attivo non utilizzata come deposito di principio attivo, tralasciando le zone marginali, sia inferiore al 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22% o persino al 21% dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito, le zone marginali essendo definite come in precedenza.

Il metodo permette una disposizione impegnantesi l'una nell'altra delle aree di cella nella direzione trasversale allo spiegamento longitudinale della pellicola di supporto ancora non lavorata e, in tal modo, un utilizzo perfezionato del rivestimento per la conformazione di depositi di principio attivo per l'uso in sistemi terapeutici transdermici.

La produzione si verifica, vantaggiosamente, usando un dispositivo che comprende gli apparecchi elencati nel seguito. Un apparecchio che è conformato per fornire un nastro di pellicola di supporto sul quale è applicato in modo aderente un rivestimento contenente un principio attivo. Un apparecchio di separazione che è conformato per tagliare il nastro di pellicola di supporto rivestito in due o più nastri

parziali in modo tale che ciascuna linea di separazione introdotta dall'apparecchio di separazione nel nastro di pellicola di supporto separi l'una dall'altra, esclusivamente in modo immediatamente trasversale alla direzione di nastro della pellicola di supporto, le aree disposte adiacenti l'una dall'altra, ciascuna delle quali è prevista per la conformazione di un deposito di principio attivo per un sistema terapeutico transdermico. Un apparecchio di sfasamento che è conformato per variare la posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro in modo tale che nessuno dei nastri parziali si impegni lateralmente in uno degli altri nastri parziali. E un apparecchio di compensazione che è conformato per spostare i singoli nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro della pellicola di supporto in modo tale che, trasversalmente alla direzione di nastro, le aree successivamente adiacenti di nastri parziali differenti, previste per la conformazione dei depositi di principio attivo, non presentino alcuno sfasamento l'una rispetto all'altra nella direzione di nastro.

Per poter disporre i nastri parziali l'uno accanto all'altro in modo vantaggiosamente non incrociato, cosicché nessuno dei bordi di un nastro parziale si impegni lateralmente nel bordo di un altro nastro parziale, nel caso del metodo così come definito, la variazione delle posizioni dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro comprende, preferibilmente, un aumento della distanza tra i nastri parziali, cosicché l'estensione trasversale di due aree di cella successivamente adiacenti disposte su nastri parziali immediatamente adiacenti sia uguale o maggiore della somma delle singole estensioni trasversali di tali aree di cella. Per eseguire una tale fase di metodo, il dispositivo di produzione presenta, preferibilmente, un apparecchio di sfasamento corrispondentemente conformato. Lo sfasamento laterale dei nastri parziali viene attuato, nel caso delle forme di realizzazione preferite di tali apparecchi di sfasamento, con l'ausilio di telai orientabili noti nello stato della tecnica.

Forme di realizzazione preferite del metodo presentano, inoltre, le fasi di tagliare il rivestimento contenente un principio attivo lungo geometrie (depositi di principio attivo) lineari chiuse, disposte all'interno delle aree di cella, la distanza minima delle geometrie rispetto a una linea marginale delle aree di cella corrispondendo a un valore prestabilito di preferibilmente meno di 5 mm, e rimuovere la

percentuale delle aree di cella non racchiusa dalle geometrie lineari. Un isolamento corrispondente, effettuato ad esempio per mezzo di foggatura a stampo o punzonatura di profilo, di depositi di principio attivo nel rivestimento permette la conformazione delle percentuali del rivestimento non utilizzate come deposito di principio attivo come griglia unita e, quindi, facile da tirare via.

Corrispondentemente, delle forme di realizzazione vantaggiose del dispositivo di produzione presentano, inoltre, un apparecchio di profilatura che è conformato per tagliare il rivestimento contenente un principio attivo lungo geometrie lineari chiuse, l'apparecchio di profilatura essendo conformato, inoltre, per collocare le geometrie all'interno delle aree previste per la conformazione di depositi di principio attivo in modo tale che la distanza minima delle geometrie rispetto a una delimitazione di bordo delle aree corrisponda a un valore prestabilito che può essere, ad esempio, minore di 10 mm, minore di 9 mm, minore di 8 mm, minore di 7 mm, minore di 6 mm, minore di 5 mm, minore di 4 mm, minore di 3 mm, minore di 2 mm o minore di 1 mm. Ulteriori forme di realizzazione preferite del dispositivo presentano, corrispondentemente, un apparecchio di separazione con una griglia che è conformato per rimuovere le percentuali non racchiuse dalle geometrie lineari delle aree previste per la conformazione di depositi di principio attivo.

Ulteriori forme di realizzazione preferite del metodo prevedono un'esecuzione del taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito in nastri parziali in modo tale che, così, la posizione e l'estensione delle aree di cella sia stabilita sul rivestimento contenente un principio attivo, e la ripartizione o la suddivisione del rivestimento in aree di cella sia effettuata, quindi, implicitamente in modo vantaggioso.

Nel caso di forme di realizzazione ulteriormente vantaggiose, la variazione della posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro si verifica simultaneamente allo spostamento dei singoli nastri parziali l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro, ad esempio tramite guida obliqua dei nastri parziali su percorsi di lunghezza differente.

La rimozione delle percentuali delle aree di cella non racchiuse dalle geometrie lineari si verifica, nel caso di forme di realizzazione preferite, dopo il taglio del rivestimento contenente un principio attivo

lungo le geometrie lineari disposte all'interno delle aree di cella, e ciò dopo la variazione della posizione dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro e lo spostamento degli stessi l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro.

Nel caso di altre forme di realizzazione preferite, il taglio del nastro di pellicola di supporto rivestito in nastri parziali si verifica dopo la rimozione delle percentuali delle aree di cella non racchiuse dalle geometrie lineari, e ciò dopo il taglio del rivestimento contenente un principio attivo lungo le geometrie lineari disposte all'interno delle aree di cella.

Nel caso di forme di realizzazione parimenti preferite, la rimozione delle percentuali delle aree di cella non racchiuse dalle geometrie lineari si verifica dopo la variazione della posizione di nastri parziali l'uno rispetto all'altro e lo spostamento degli stessi l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro, e quest'ultimo dopo il taglio del rivestimento contenente un principio attivo lungo le geometrie lineari e il taglio del nastro di pellicola di supporto in nastri parziali.

Le forme di realizzazione descritte rendono possibile un utilizzo effettivo del rivestimento contenente un principio attivo soprattutto nel caso di depositi di principio attivo conformati non rettangolari, cosicché le geometrie lineari chiuse, nel caso di forme di realizzazione preferite del metodo, siano conformate circolari o ellittiche.

Ulteriori caratteristiche dell'invenzione risultano dalla seguente descrizione di esempi di realizzazione congiuntamente alle rivendicazioni, nonché alle unite figure. Occorre far notare che l'invenzione non è limitata alle forme di realizzazione degli esempi di realizzazione descritti, ma è determinata dall'ambito delle unite rivendicazioni. In particolare, nel caso di forme di realizzazione secondo l'invenzione, le caratteristiche indicate negli esempi di realizzazione illustrati nel seguito sono realizzate in numero e combinazione differenti dagli esempi. Nella seguente illustrazione di alcuni esempi di realizzazione dell'invenzione, si fa riferimento alle unite figure, di cui

la Fig. 1 mostra la struttura di un nastro di pellicola di supporto rivestito per la produzione di sistemi terapeutici transdermici in una rappresentazione schematica,

la Fig. 2 illustra un nastro di pellicola di supporto rivestito con depositi di principio attivo isolati sullo stesso in maniera tradizionale per sistemi terapeutici transdermici in una vista dall'alto schematizzata,

la Fig. 3 mostra una vista dall'alto su un nastro di pellicola di supporto rivestito con evidenziazione grafica di una disposizione di celle di elementi contigui in una rappresentazione schematizzata,

la Fig. 4 mostra una disposizione di linee di separazione per una scomposizione del nastro di pellicola di supporto rivestito della Fig. 3 in nastri parziali in una rappresentazione schematizzata,

la Fig. 5 mostra una rappresentazione schematica di un nastro di pellicola di supporto scomposto lungo le linee di separazione della Fig. 4 i cui nastri parziali così generati sono stati distanziati lateralmente,

la Fig. 6 mostra una vista dall'alto schematica su una pellicola di supporto con nastri parziali spostati l'uno rispetto all'altro di uno sfasamento longitudinale tra depositi di principio attivo o aree di cella di file adiacenti,

la Fig. 7 illustra schematicamente l'isolamento di depositi di principio attivo sui rivestimenti contenenti un principio attivo dei nastri parziali,

la Fig. 8 mostra un esempio di un isolamento che sfrutta l'area di depositi di principio attivo tondi su una pellicola di supporto rivestita in una rappresentazione schematica,

la Fig. 9 illustra schematicamente la pellicola di supporto rivestita della Fig. 8 scomposta in nastri parziali,

la Fig. 10 riproduce un'illustrazione schematica dei nastri parziali della Fig. 9 dopo il distanziamento laterale, la compensazione di sfasamento longitudinale e la separazione con una griglia,

la Fig. 11 illustra una forma di realizzazione di un metodo per un miglior utilizzo del rivestimento contenente un principio attivo in forma di un diagramma di flusso e

la Fig. 12 illustra un dispositivo per la produzione di sistemi terapeutici transdermici con un utilizzo perfezionato del principio attivo in una vista laterale funzionalmente schematizzata e in una vista dall'alto.

Nelle figure, vengono usati numeri di riferimento uguali o simili per caratteristiche funzionalmente identiche o simili indipendentemente dalle specifiche forme di realizzazione.

La figura 1 illustra la struttura di un nastro di pellicola di supporto 10 per la produzione di sistemi terapeutici transdermici. Per una migliore illustrazione di quanto esposto, la rappresentazione non è realizzata in scala. Il nastro di pellicola di supporto rivestito 10, del quale nella figura 1 è mostrato solo un pezzo, presenta una determinata larghezza b e una lunghezza l sostanzialmente maggiore rispetto alla larghezza. Il nastro di pellicola di supporto rivestito 10 è costituito almeno da due strati, il nastro di pellicola di supporto 1 e un rivestimento 2 contenente un principio attivo applicato sullo stesso. Solitamente, il lato del rivestimento 2 contenente un principio attivo rivolto in direzione opposta al nastro di pellicola di supporto 1, come mostrato nell'esempio illustrato nella figura 1, è ricoperto inoltre da una pellicola di copertura 3 applicata sullo stesso. In funzione del rispettivo caso applicativo, il rivestimento 2 contenente un principio attivo si estende sull'intera larghezza b del nastro di pellicola di supporto, come mostrato nella figura 1 solo su una parte della larghezza dello stesso, o è applicato sulla pellicola di supporto 1 in forma di più nastri singoli disposti l'uno accanto all'altro. Per i fini di un utilizzo perfezionato, come descritto in seguito, del rivestimento 2 contenente un principio attivo, questo si estende sull'intera larghezza b del nastro di pellicola di supporto 1 o almeno quasi sull'intera larghezza b del nastro di pellicola di supporto 1. Secondo il tipo di sistemi terapeutici transdermici da produrre dal nastro di pellicola di supporto rivestito 10, il rivestimento 2 contenente un principio attivo può essere strutturato a un livello o a più livelli e comprendere anche una membrana.

La larghezza del nastro di pellicola di supporto rivestito 10 dipende, inoltre, da ciascun sistema terapeutico transdermico da produrre, in primo luogo secondo le condizioni di ciascuna apparecchiatura usata per la produzione. Le larghezze di nastro usate sono per lo più un multiplo delle larghezze dei

sistemi terapeutici transdermici da produrre dallo stesso. Per sfruttare al meglio il nastro di pellicola di supporto rivestito, l'isolamento di depositi di principio attivo 12 nel rivestimento 2 contenente un principio attivo si verifica, pertanto, di norma, in una disposizione comprendente più file. Una tale disposizione a forma di matrice dei depositi di principio attivo 12 è illustrata nella figura 2. I singoli depositi di principio attivo 12, dei quali nella figura solo uno in rappresentanza di tutti è munito di un numero di riferimento, sono disposti, nella disposizione rappresentata, in tre file. Le file estendendosi nella direzione longitudinale del nastro di pellicola di supporto rivestito 10 sono disposte l'una accanto all'altra in riferimento alla larghezza del nastro di pellicola 10. I depositi di principio attivo l'uno adiacente all'altro di file differenti non presentano alcuno sfasamento l'uno rispetto all'altro nella direzione longitudinale del nastro di pellicola di supporto 10, bensì ciascuno si trova sostanzialmente nella medesima posizione longitudinale del nastro di pellicola di supporto rivestito 10. In altre parole, la disposizione dei depositi di principio attivo 12 corrisponde a una disposizione a caselle articolata in file e fenditure che è un presupposto per la trasmissione a lotti di tutti i depositi di principio attivo 12 situati su ciascuna medesima posizione longitudinale del nastro di pellicola 10 a una pellicola protettiva o per la separazione a lotti del nastro di pellicola in singole porzioni nell'ambito di una divisione dei singoli sistemi terapeutici transdermici. Per trattamento a lotti dei depositi di principio attivo si deve intendere, nella fattispecie, un trattamento simultaneo di depositi di principio attivo giacenti l'uno accanto all'altro in una fenditura della disposizione a caselle.

I depositi di principio attivo 12 sono distanziati l'uno rispetto all'altro sia nella direzione longitudinale del nastro di pellicola di supporto rivestito 10 sia trasversalmente allo stesso, cosicché si ottenga una griglia 13 unita che può essere facilmente tirata via dalla pellicola di supporto.

La disposizione a forma di matrice articolata in file e fenditura descritta in precedenza dei depositi di principio attivo 12 determina, nel caso di geometrie di deposito di principio attivo non rettangolari, un utilizzo ridotto del rivestimento 2 contenente un principio attivo. Una disposizione con un utilizzo perfezionato del rivestimento 2 contenente un principio attivo è rappresentata nella figura 8. Qui, i

depositi di principio attivo 12 tondi di file reciprocamente adiacenti sono disposti sfasati l'uno rispetto all'altro in riferimento alla direzione longitudinale 1 del nastro di pellicola di supporto rivestito 10, le file impegnandosi l'una nell'altra in modo tale che lo spazio disponibile tra due depositi di principio attivo 12 adiacenti di una fila venga contemporaneamente utilizzato da un deposito di principio attivo 12 di una fila disposta immediatamente adiacente a tale fila. In altre parole, la distanza definita nel seguito distanza di fila Δ_s di depositi di principio attivo 12 disposti adiacenti trasversalmente all'estensione longitudinale della pellicola di supporto 10, nel caso di una larghezza di settore di griglia delle stesse dimensioni, è minore di quella nel caso di una disposizione secondo la figura 2.

Lo sfasamento longitudinale Δ_l tra i depositi di principio attivo 12 di file adiacenti impedisce, tuttavia, una ulteriore lavorazione a lotti in forma di fenditure come descritta sopra. Affinché i depositi di principio attivo 12 delle singole file siano disposti allineati, vale a dire senza sfasamento longitudinale, per la rilavorazione, il nastro di pellicola di supporto rivestito 10 viene scomposto in più nastri parziali, ciascuno dei nastri parziali contenendo una fila di aree previste per i depositi di principio attivo 12. Successivamente, la posizione relativa dei nastri parziali l'uno rispetto all'altro viene variata in modo tale che le aree di nastri parziali differenti previste per i depositi di principio attivo 12 siano disposte nella direzione trasversale l'una accanto all'altra senza sfasamento longitudinale Δ_l e senza impegno Δ_u (si veda la figura 4).

Un primo metodo per un miglior utilizzo del rivestimento 2 contenente un principio attivo tramite depositi di principio attivo 12 viene illustrato nel seguito con riferimento alle figure da 3 a 7. In una prima fase del metodo, il rivestimento 2 contenente un principio attivo della larghezza b viene suddiviso in più aree di cella 11 preferibilmente congruenti. Una delle aree di cella, nella figura 3, è munita di un numero di riferimento in rappresentanza di tutte e rappresentata tratteggiata per il migliore riconoscimento della sua geometria. Le singole aree di cella 11 confinano senza aree intermedie immediatamente l'una con l'altra e non si sovrappongono.

La grandezza e la forma di un'area di cella 11 dipendono dalla grandezza e dalla forma di ciascun deposito di principio attivo 12 da produrre e da quelle per tirare via la griglia punzonata o per supportare la successiva parte dello strato protettivo staccabile che rappresenta il supporto dei singoli depositi di principio attivo. Le aree di cella 11 mostrate nella figura 3 sono progettate per depositi di principio attivo 12 circolari, la cui posizione prevista in tre delle aree di cella 11 è indicata da linee tratteggiate. La determinazione di forma e disposizione delle aree di cella si verifica, preferibilmente, in vista di una disposizione possibilmente fitta, a certe condizioni, delle aree previste per la conformazione dei depositi di principio attivo sul rivestimento 2 contenente un principio attivo. Nell'esempio mostrato nella figura 3, la forma di area di cella è stata sviluppata per un utilizzo ottimale del rivestimento 2 contenente un principio attivo mantenendo una distanza minima d (larghezza di settore di griglia) tra ciascuna area di deposito di principio attivo 12 immediatamente adiacente.

Nel caso di altre forme di depositi di principio attivo 12 da produrre, risultano naturalmente aree di cella con geometrie di bordo che differiscono da quelle mostrate nella figura 3. Inoltre, il rivestimento 2 contenente un principio attivo, nel caso in cui in un processo di produzione si debbano produrre depositi di principio attivo 12 di grandezza differente o formati in modo diverso, può essere suddiviso in una disposizione di aree di cella 11 di grandezza differente nonché formate in modo differente.

Nel caso di geometrie di deposito di principio attivo non rettangolari, un utilizzo ottimale del rivestimento 2 contenente un principio attivo si ottiene sempre se un'area di deposito di principio attivo 12 di una fila vicina allo spazio tra due aree di deposito di principio attivo 12 di una fila successivamente adiacente è disposta confinante o impegnante in tale spazio. Corrispondentemente, una forma che utilizza lo spazio e una disposizione di aree di cella 11 possono essere caratterizzate in modo tale, come illustrato nella figura 3, che la somma delle singole estensioni trasversali Q di due aree di cella 11 disposte successivamente adiacenti nella direzione trasversale della pellicola di supporto 10 sia maggiore dell'intera estensione trasversale gQ di tali due aree di cella.

La determinazione descritta di una disposizione di aree di cella 11 che non si sovrappongono sul rivestimento 2 contenente un principio attivo è di natura puramente organizzativa e non si ripercuote solitamente in una marcatura o strutturazione effettiva del rivestimento 2 contenente un principio attivo. Essa è, tuttavia, presupposto per o risulta indirettamente dalla disposizione delle linee di separazione, lungo le quali il nastro di pellicola di supporto rivestito 10 viene scomposto in più nastri parziali. La prima fase del metodo descritta è, pertanto, una fase organizzativa che si riflette, nelle fasi di produzione descritte nel seguito, varianti la configurazione fisica del nastro di pellicola di supporto rivestito 10, ma non forma da sé una tale fase di produzione.

La figura 4 mostra una forma di realizzazione di una disposizione di linee di separazione 14 per scomporre il nastro di pellicola di supporto rivestito 10 in quattro nastri parziali 15a, 15b, 15c e 15d, ciascuno dei quali contiene esattamente una fila di aree di cella 11 come rappresentate nella figura 3. Le linee di separazione sono conformate ondulate corrispondentemente alla disposizione di deposito di principio attivo o area di cella della figura 3, la distanza Δu tra due punti capovolti consecutivi delle linee ondulate indicando l'impegno di due nastri parziali 15 impegnatisi l'uno nell'altro in corrispondenza della rispettiva linea ondolata. La scomposizione, formante la seconda fase del metodo definito sopra, del nastro di pellicola di supporto 10 lungo le linee di separazione 14 si verifica con un apparecchio di taglio o punzonatura (non mostrato nelle figure). La scomposizione può, a tale riguardo, essere effettuata discontinuamente con, ad esempio, un punzone di profilo o continuamente con, ad esempio un rullo di taglio di profilo.

La figura 5 illustra il nastro di pellicola di supporto 10 scomposto nei nastri parziali 15a, 15b, 15c e 15d lungo le linee di separazione 14, i singoli nastri parziali, dopo la scomposizione, essendo stati inoltre guidati l'uno lontano dall'altro lateralmente fino a quando le file reciprocamente adiacenti non si impegnavano più l'una nell'altra, vale a dire $\Delta u = 0$, la distanza tra le file potendo essere scelta eventualmente anche più grande. Con ciò si assicura che i singoli nastri parziali, nello spostamento dei singoli nastri parziali effettuato nella fase successiva per compensare lo sfasamento longitudinale Δl , nel

migliore dei casi si tocchino per punti ma non possano, tuttavia, ricoprirsi reciprocamente in parte. In alternativa allo sfasamento laterale dei nastri parziali, nel caso di alcune forme di realizzazione, per annullare l'impegno, anche ogni due nastri parziali possono essere trasferiti in un altro piano. Per eliminare lo sfasamento longitudinale tra depositi di principio attivo 12 o aree di cella 11 di file adiacenti, ogni due nastri parziali vengono sfalsati o spostati rispetto agli altri di un tratto corrispondente allo sfasamento longitudinale Δl . Ad esempio, nel caso di una disposizione a quattro file, come illustrato nella figura 6, il nastro parziale marginale 15a e il nastro parziale 15c secondo allo stesso possono essere spostati rispetto agli altri due nastri parziali 15b e 15d di un tratto corrispondente allo sfasamento longitudinale Δl nella direzione longitudinale l del nastro di pellicola di supporto 10. Lo spostamento può essere realizzato, in un impianto di produzione, ad esempio tramite percorsi di scorrimento di lunghezza diversa dei nastri parziali.

Nella fase successiva alla compensazione di sfasamento longitudinale, i singoli nastri parziali del rivestimento 2 contenente un principio attivo possono essere accoppiati su una nuova pellicola di supporto, preferibilmente su una pellicola protettiva. Ciascuna pellicola protettiva associata a un nastro parziale può, a tale riguardo, essere realizzata in più parti, con ciò dovendo intendersi che la stessa è formata da più nastri parziali, dei quali almeno due confinano o si sovrappongono in modo tale da formare un'area chiusa. La linea di separazione tra le due parti di pellicola protettiva o l'area di sovrapposizione delle stesse è disposta, a tale riguardo, preferibilmente in modo tale da essere coperta dalle aree previste per la conformazione dei depositi di principio attivo 12.

Nella fase successiva a questa, i depositi di principio attivo 12 vengono isolati nei nastri parziali di rivestimento contenenti un principio attivo. Ciò si verifica per mezzo di un taglio del rivestimento 2 contenente un principio attivo lungo geometrie lineari chiuse, ciascuna di tali geometrie essendo disposta in un settore del rivestimento 2 associato a un area di cella 11. Giacché i depositi di principio attivo 12 presentano determinati profili o formati, tale fase viene altresì definita punzonatura di profilo o formato.

Infine, le griglie 13 vengono tirate via dai nastri parziali di rivestimento in un processo definito in genere separazione con una griglia. Nel caso in cui, nell'accoppiamento precedente dei nastri parziali di rivestimento sia stata usata una pellicola protettiva in un'unica parte, questa dopo la separazione con una griglia viene trasformata tramite divisione longitudinale in una pellicola protettiva in più parti, la pellicola protettiva potendo essere scomposta, in tal modo, da un lato, in più nastri parziali, ciascuno portante una fila di depositi di principio attivo, e, dall'altro lato, ciascuno di tali nastri parziali essere munito di una sezione di separazione che corre sotto lungo i depositi di principio attivo 12 o di una perforazione. In una successiva fase di lavorazione, i nastri di pellicola protettiva vengono tagliati nelle aree tra i depositi di principio attivo nella direzione trasversale per ottenere dei sistemi singoli. Ulteriori fasi di lavorazione facoltative possono comprendere, eventualmente, una copertura dei depositi di principio attivo 12 con una pellicola di copertura o protettiva posteriore permeabile al principio attivo e un imballaggio dei singoli sistemi.

La sequenza delle fasi di metodo descritte sopra non è vincolante e può essere cambiata per un adattamento alle particolarità di un impianto per la produzione di sistemi terapeutici transdermici o sulla base di altre considerazioni, come ad esempio risparmio di materiale, riduzione al minimo della contaminazione e simili.

Ad esempio, il metodo descritto in precedenza per il miglior utilizzo del rivestimento contenente un principio attivo può essere altresì realizzato in una sequenza delle fasi di metodo nella quale dopo la fase di suddivisione della pellicola di supporto 10 in singole aree di cella 11 effettuata (almeno in linea teorica), inizialmente viene effettuata la punzonatura di formato per isolare i depositi di principio attivo 12, come illustrato ad esempio nella figura 8. Successivamente, la griglia 13 può essere tolta dalla pellicola di supporto 1, dopo di che si verifica la scomposizione illustrata nella figura 9 della pellicola di supporto 10 lungo le linee di separazione 14 determinate dalla disposizione di area di cella. In seguito, i singoli nastri parziali vengono distanziati lateralmente (vale a dire trasversalmente alla direzione longitudinale l del nastro di pellicola di supporto 10) e viene compensato lo sfasamento longitudinale tra

nastri parziali reciprocamente immediatamente adiacenti, cosicché si ottenga, ad esempio, una disposizione dei nastri parziali 15a, 15b, 15c e 15d con profilo punzonato secondo la rappresentazione schematica della figura 10. I nastri parziali di rivestimento punzonati, dopo la compensazione di sfasamento longitudinale, vengono accoppiati su una pellicola protettiva, prima che la stessa venga scomposta tramite divisione longitudinale o punzonatura longitudinale nei nastri parziali eventualmente in più parti descritti sopra. Infine, anche in tale successione di metodo, i nastri parziali di pellicola protettiva vengono divisi trasversalmente come descritto sopra per isolare i sistemi.

In un'ulteriore successione di metodo esemplificativa, i nastri parziali, dopo la scomposizione del nastro di pellicola di supporto come nel primo esempio di realizzazione illustrato sopra, vengono innanzitutto spostati l'uno rispetto all'altro per annullare l'impegno Δu e lo sfasamento longitudinale Δl prima che ciascuno dei nastri parziali di rivestimento in tal modo creati venga trasferito su un nastro di pellicola di supporto eventualmente in più parti. Successivamente, i depositi di principio attivo vengono conformati tramite punzonatura di profilo dei nastri parziali di rivestimento accoppiati, e le parti dei nastri parziali di rivestimento non utilizzate come deposito di principio attivo vengono separate con una griglia prima che si verifichi l'isolamento dei sistemi tramite divisione trasversale dei nastri di pellicola protettiva.

Mostra una chiara rappresentazione delle singole fasi di un metodo 100 per il miglior utilizzo del rivestimento 2 contenente un principio attivo secondo la successione di metodo menzionata per seconda il diagramma di flusso della figura 11. Il metodo 100 inizia nella fase S1 con la suddivisione della pellicola di supporto 10 in singole aree di cella 11, ciascuna delle quali è associata a un singolo formato di deposito di principio attivo 12. Occorre rimandare, ancora una volta, al fatto che tale fase è di natura esclusivamente concettuale e non include o non deve includere alcuna variazione fisica della pellicola di supporto 10 rivestita. Nella fase S2 si verifica la punzonatura di formato per la conformazione dei singoli depositi di principio attivo 12 nel livello di rivestimento 2 o, eventualmente, nel livello di rivestimento 2 munito di una pellicola di copertura 3. Nella successiva fase S3, la parte 13 del livello di rivestimento 2

contenente un principio attivo, eventualmente rivestito con una pellicola protettiva 3, non utilizzata per i depositi di principio attivo 12 viene separata con una griglia. Dopo la fase S3, nella fase S4 si verifica la scomposizione della pellicola di supporto 10 portante i depositi di principio attivo 12 lungo le linee di separazione 14 in singoli nastri parziali, ad esempio nei nastri parziali 15a, 15b, 15c e 15d. Nella fase S5 successiva alla precedente, viene annullato l'impegno dei nastri parziali e, successivamente o contemporaneamente, nella fase S6 viene compensato lo sfasamento longitudinale tra i nastri parziali, per cui, trasversalmente alla direzione longitudinale dei nastri parziali le aree di cella 11 disposte l'una accanto all'altra sono disposte alla stessa altezza, vale a dire senza sfasamento longitudinale l'una rispetto all'altra. L'annullamento dell'impegno Δu o dell'impegnarsi dei nastri parziali l'uno nell'altro può verificarsi aumentando la distanza tra i nastri parziali trasversalmente all'estensione longitudinale dei nastri parziali così come trasferendo ogni due nastri parziali in un altro piano. Nell'ultimo caso, i depositi di principio attivo, nel prosieguo (fase S7), vengono accoppiati su nastri di pellicola protettiva separati. L'annullamento dello sfasamento longitudinale tra i nastri parziali portanti i depositi di principio attivo può essere realizzato guidando i nastri parziali adiacenti su tratti parziali di lunghezza differente. Nella fase S7, i depositi di principio attivo 12 dei singoli nastri parziali vengono accoppiati su uno o più nastri di pellicola protettiva o uno o più altri nastri di pellicola di supporto. In una fase S8, che si verifica dopo, le pellicole protettive eventualmente in più parti vengono divise trasversalmente per l'isolamento dei sistemi e, nella fase S9, i sistemi vengono alimentati all'ulteriore lavorazione.

Il metodo 100 può essere realizzato nella successione descritta di fasi di metodo così come in una successione di fasi di metodo ragionevole così come descritta sopra o differente dalla stessa. Così, è ad esempio possibile omettere, nella successione di metodo mostrata nella figura 11, le fasi S7 e S8. In alternativa, dai nastri parziali, dopo la fase S6, direttamente tramite divisione trasversale senza la fase intermedia S7 mostrata nella figura 11, si può ottenere il prodotto desiderato per l'ulteriore lavorazione. Di conseguenza, le fasi di metodo dopo la fase S6 possono essere liberamente scelte dal tecnico del ramo secondo i rispettivi requisiti e obiettivi.

Il metodo di produzione descritto permette un utilizzo perfezionato di un rivestimento contenente un principio attivo applicato su una pellicola di supporto per la produzione di sistemi terapeutici transdermici, i componenti di dispositivo necessari per la realizzazione del metodo potendo essere integrati in impianti esistenti per la produzione di sistemi terapeutici transdermici per una somministrazione di principio attivo transdermica o per mucosa. Il metodo di produzione descritto può essere altresì adattato in maniera semplice, ad esempio per la produzione di compresse orosolubili (ODT, *Orally disintegrating tablet*) per lo più di forma tonda.

Nelle rappresentazioni funzionalmente schematizzate della figura 12 sono rappresentati schematicamente gli apparecchi di un dispositivo 200 per la produzione di sistemi terapeutici transdermici fondamentali per l'esecuzione di un metodo come descritto sopra. La rappresentazione a) mostra gli apparecchi in una vista laterale e la rappresentazione b) in una vista dall'alto. La disposizione mostrata degli apparecchi l'uno rispetto all'altro è scelta in riferimento alla successione di metodo illustrata nella figura 11 e può corrispondentemente variare nel caso di successioni di metodo corrispondentemente scelte in modo diverso. Ciascuno degli apparecchi descritti nel seguito, per un migliore riconoscimento, è evidenziato nella figura con un riquadro tratteggiato.

Il dispositivo 200 comprende un apparecchio di profilatura 210 per isolare i depositi di principio attivo 12 nel livello di rivestimento 2 eventualmente munito di uno strato di copertura 3 per mezzo di una punzonatura di formato o profilo, un apparecchio di separazione con una griglia 220 per rimuovere la parte del livello di rivestimento 2 eventualmente munito di uno strato di copertura 3 non utilizzata come deposito di principio attivo 12, solitamente definita griglia, dal nastro di pellicola di supporto 1 e un apparecchio di separazione 230 per scomporre longitudinalmente il nastro di pellicola di supporto 1 in due o più nastri parziali 15. Per annullare un impegno Δu dei nastri parziali 15 l'uno nell'altro, l'apparecchio di sfasamento 240, come illustrato, può comprendere dei telai orientabili che guidano i singoli nastri parziali 15 lateralmente l'uno lontano dall'altro in modo corrispondentemente ampio, vale a dire trasversalmente alla loro direzione longitudinale o di trasporto. Altre forme di realizzazione di un

apparecchio di sfasamento 240 guidano i nastri parziali 15 adiacenti su rulli differenti che sono disposti in modo tale che i nastri parziali 15 reciprocamente adiacenti vengano guidati su piani diversi. Nell'apparecchio di compensazione 250, i nastri parziali 15 adiacenti vengono guidati su porzioni di tratto di lunghezza differente, le differenze nelle porzioni di tratto corrispondendo sostanzialmente allo sfasamento longitudinale Δl originario dei depositi di principio attivo 12 di nastri parziali 15 adiacenti. Nell'apparecchio di accoppiamento 260, i depositi di principio attivo 12 vengono accoppiati su una pellicola protettiva eventualmente in più parti come descritta sopra. In particolare, nell'uso di un apparecchio di sfasamento 240 che trasferisce i nastri parziali in piani diversi senza allontanarli lateralmente l'uno dall'altro, l'apparecchio di accoppiamento 260 è conformato per l'alimentazione di un numero di pellicole protettive eventualmente in più parti corrispondente ai nastri parziali 15 ai nastri parziali guidati nei piani diversi. Per isolare l'uno o più nastri di pellicola protettiva portanti i depositi di principio attivo 12 in singoli sistemi terapeutici transdermici o di altro tipo 202 per la somministrazione percutanea di principi attivi, il dispositivo 200 presenta, infine, un apparecchio di divisione trasversale 270 che è conformato per tagliare la pellicola protettiva eventualmente prima ripartita in più nastri con un apparecchio di divisione longitudinale (non rappresentato) trasversalmente alla direzione longitudinale nelle aree tra i depositi di principio attivo 12. Agli apparecchi descritti, il nastro di pellicola di supporto 10 viene alimentato preferibilmente mediante un rocchetto 201.

In una forma di realizzazione preferita, l'apparecchio di profilatura 210 è o comprende un dispositivo di punzonatura con lame di punzonatura, le quali in alcuni casi sono collegate in modo fisso (vale a dire non modificabile) al dispositivo di punzonatura. Le lame di punzonatura del dispositivo di punzonatura sono montate in modo tale che durante la punzonatura di formato nella fase S2 risulti una disposizione, come descritta in precedenza, dei depositi di principio attivo 12 con un utilizzo di area ottimizzato. Così, le lame di punzonatura possono essere montate, in particolare, in modo tale che risulti la disposizione mostrata nella figura 8. La disposizione, mostrata nella figura 8, di depositi di principio attivo 12 presenta una distanza di fila Δs prestabilita, così come uno sfasamento longitudinale Δl

prestabilito, ciascuno/a maggiore di zero. La distanza di fila Δs e lo sfasamento longitudinale Δl vengono scelti in modo tale che l'utilizzo del rivestimento contenente un principio attivo venga perfezionato rispetto alla disposizione a forma di matrice mostrata nella figura 2. Il perfezionamento si verifica, dunque, riducendo la percentuale dell'area del rivestimento contenente un principio attivo non utilizzata dai depositi di principio attivo, vale a dire riducendo la perdita di griglia.

In una forma di realizzazione preferita, l'apparecchio di profilatura 210 è o comprende un rullo di punzonatura con lame di punzonatura montate in modo fisso, le lame di punzonatura essendo disposte in modo tale che venga ridotta la perdita di griglia. Le lame di punzonatura vengono tipicamente disposte in modo tale che la disposizione di depositi di principio attivo (12) conformata tramite la punzonatura di formato nella fase (S2) presenti una distanza di fila Δs prestabilita e uno sfasamento longitudinale Δl prestabilito, che è rispettivamente maggiore di zero e che viene rispettivamente scelta/o in modo tale che venga ridotta la perdita di griglia.

Le lame di punzonatura del dispositivo di punzonatura possono essere disposte in modo tale che nell'uso del dispositivo di punzonatura, durante la punzonatura di formato nella fase (S2), vengano conformati i depositi di principio attivo (12) disposti in file, preferibilmente tondi o ovali, le file impegnandosi l'una nell'altra in modo tale che lo spazio disponibile tra due depositi di principio attivo 12 adiacenti di una fila venga contemporaneamente utilizzato da un deposito di principio attivo 12 di una fila disposta immediatamente adiacente a tale fila.

RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la produzione di sistemi per la somministrazione transdermica o per mucosa di principi attivi, il metodo comprendendo le seguenti fasi:

- fornire un nastro di pellicola di supporto rivestito (10) comprendente un nastro di pellicola di supporto (1) con un rivestimento (2) contenente un principio attivo aderente sullo stesso, sul nastro di pellicola di supporto rivestito (10) essendo definite delle aree di deposito di principio attivo (12) in maniera tale che le aree di deposito di principio attivo (12) siano disposte in due o più file nella direzione di nastro (1) del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) in maniera tale che le file, nella direzione di nastro (1), non possano essere separate l'una dall'altra per mezzo di una linea retta senza, a tale riguardo, dividere le aree di deposito di principio attivo (12), e che la percentuale della superficie del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) che non viene utilizzata come area di deposito di principio attivo (12), tralasciando le zone marginali del nastro di pellicola di supporto rivestito (10), sia minore del 39% dell'area complessiva del nastro di pellicola di supporto rivestito (10); e

- tagliare (S4) il nastro di pellicola di supporto rivestito (10) nella direzione di nastro (1) in due o più nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) in maniera tale che ogni nastro parziale contenga una fila di aree di deposito di principio attivo (12), durante il taglio non venendo divisa alcuna area di deposito di principio attivo (12).

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, il metodo comprendendo almeno una delle seguenti ulteriori fasi:

- variare (S5) la posizione dei nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) l'uno rispetto all'altro in modo tale che nessuno dei nastri parziali si impegni lateralmente in uno degli altri nastri parziali;

- spostare (S6) i nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro (1), cosicché i nastri parziali giacenti in parallelo possano essere tagliati in una direzione di 90° rispetto alla direzione di nastro (1) in linee rette, in modo tale che si ottengano delle porzioni singole, ciascuna

delle quali contiene solo un'area di deposito di principio attivo (12), e durante il taglio non venendo divisa alcuna area di deposito di principio attivo (12).

3. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 2, le aree di deposito di principio attivo (12) essendo disposte in modo tale che la disposizione non presenti alcun asse di rotazione quadruplice, preferibilmente cosicché la disposizione presenti gli elementi di simmetria del gruppo $p6m$.

4. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 3, le aree di deposito di principio attivo (12) venendo definite tramite foggatura a stampo (S2) del nastro di pellicola di supporto rivestito (10), e il metodo comprendendo facoltativamente le seguenti ulteriori fasi:

- rimuovere (S3) (separare con una griglia) le aree del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) non definite come aree di deposito di principio attivo (12).

5. Metodo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui i depositi di principio attivo o le aree di deposito di principio attivo sono conformati/e circolari o ellittici/ellittiche e/o in cui i depositi di principio attivo o le aree di deposito di principio attivo sono tutti/e della stessa grandezza.

6. Dispositivo per la produzione di sistemi per la somministrazione transdermica o per mucosa di principi attivi comprendente:

- un apparecchio di separazione (230) per tagliare un nastro di pellicola di supporto (10), sul quale è applicato in modo aderente un rivestimento (2) contenente un principio attivo, in due o più nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) che si impegnano almeno in parte lateralmente l'uno nell'altro,

- un apparecchio di sfasamento (240) che è conformato per variare la posizione dei nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) l'uno rispetto all'altro in modo tale che nessuno dei nastri parziali si impegni lateralmente in uno degli altri nastri parziali.

7. Dispositivo secondo la rivendicazione 6, comprendente inoltre:

- un apparecchio di compensazione (250) che è conformato per spostare i singoli nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d) l'uno rispetto all'altro nella direzione di nastro (1) del nastro di pellicola di supporto rivestito (10) in modo tale che, trasversalmente alla direzione di nastro, le aree (11) di nastri parziali

differenti, immediatamente adiacenti e previste per la conformazione dei depositi di principio attivo (12), non presentino alcuno sfasamento (Δ) l'una rispetto all'altra nella direzione di nastro.

8. Dispositivo secondo la rivendicazione 6 o 7, in cui l'apparecchio di sfasamento (240), per aumentare la distanza tra i nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d), è conformato in modo tale che l'estensione trasversale di due aree (11), disposte successivamente adiacenti su nastri parziali immediatamente adiacenti e previste per la conformazione di depositi di principio attivo (12), sia uguale o maggiore della somma delle singole estensioni trasversali di tali aree.

9. Dispositivo secondo la rivendicazione 8, in cui l'apparecchio di sfasamento (240), per aumentare la distanza tra i nastri parziali (15a, 15b, 15c, 15d), presenta almeno un telaio orientabile per sfalsare un nastro parziale lateralmente rispetto alla direzione di nastro (1).

10. Dispositivo secondo una delle rivendicazioni da 6 a 9, che presenta inoltre un apparecchio di profilatura (210) che è conformato per tagliare il rivestimento (2) contenente un principio attivo per la conformazione di depositi di principio attivo, l'apparecchio di profilatura (210) essendo conformato inoltre per collocare i depositi di principio attivo all'interno di aree (11) previste per la conformazione di depositi di principio attivo (12) in modo tale che la distanza minima delle geometrie rispetto a una delimitazione di bordo delle aree (11) corrisponda a un valore prestabilito.

11. Dispositivo secondo una delle rivendicazioni da 6 a 10, che presenta inoltre un apparecchio di separazione con una griglia (220) che è conformato per rimuovere le percentuali (13) delle aree (11) non formanti i depositi di principio attivo (12).

12. Dispositivo di profilatura (210) per l'uso in un dispositivo secondo una delle rivendicazioni da 6 a 11, in cui nel caso del dispositivo di profilatura (210) si tratta di un dispositivo di punzonatura le cui lame di punzonatura sono disposte in modo tale che, nell'uso del dispositivo di punzonatura, durante la punzonatura di formato nella fase (S2), vengano conformati depositi di principio attivo (12) disposti in file, le file impegnandosi l'una nell'altra in modo tale che lo spazio disponibile tra due depositi di principio attivo (12) adiacenti di una fila venga contemporaneamente utilizzato da un'area (11), prevista

per la conformazione di depositi di principio attivo (12), di una fila disposta immediatamente adiacente a tale fila.

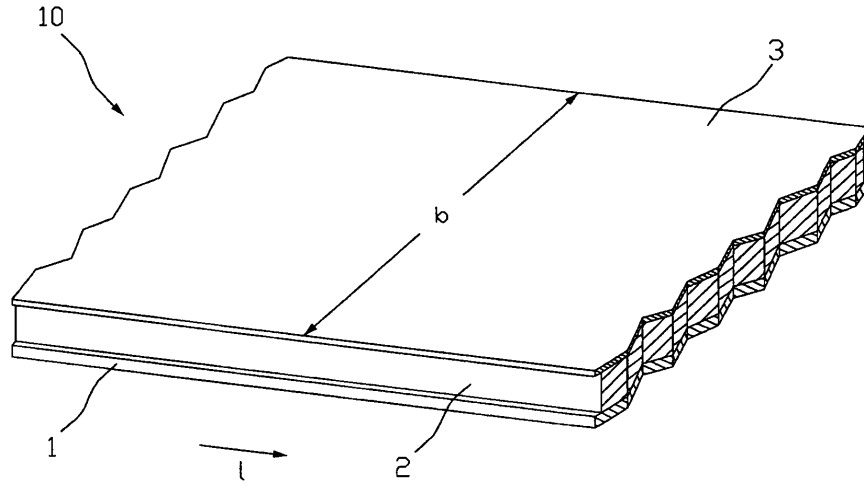
13. Dispositivo di profilatura (210) secondo la rivendicazione 12, le file impegnandosi l'una nell'altra in modo tale che lo spazio disponibile tra due depositi di principio attivo (12) adiacenti di una fila venga contemporaneamente utilizzato da un deposito di principio attivo (12) di una fila disposta immediatamente adiacente a tale fila.

14. Dispositivo di profilatura (210) secondo la rivendicazione 12 o 13, le lame di punzonatura essendo montate in modo tale che possa essere punzonata una disposizione di depositi di principio attivo (12), la quale presenti gli elementi di simmetria del gruppo p6m.

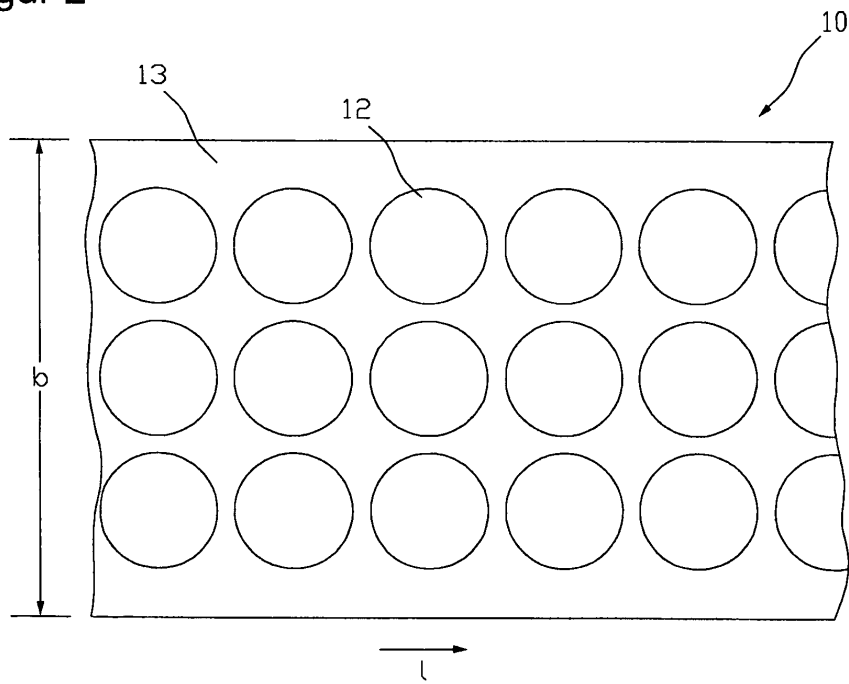
E' traduzione conforme al testo originale

Fig.11	
S1 Untergliedern in Zellbereiche	Suddivisione in aree di cella
S2 Formatstanzen	Punzonatura di formato
S3 Abgittern	Separazione con una griglia
S4 Auftrennen del Tragerfölie in Teilbahnen	Scomposizione della pellicola di supporto in nastri parziali
S5 Aufheben des Eingreifend der Teilbahnen ineinander	Annullamento dell'impegno dei nastri parziali l'uno nell'altro
S6 Ausgleich des Langenversatzes	Compensazione dello sfasamento longitudinale
S7 Umkaschieren	Accoppiamento
S8 Querschneiden	Divisione trasversale
S9 weitere Bearbeitung	Ulteriore lavorazione

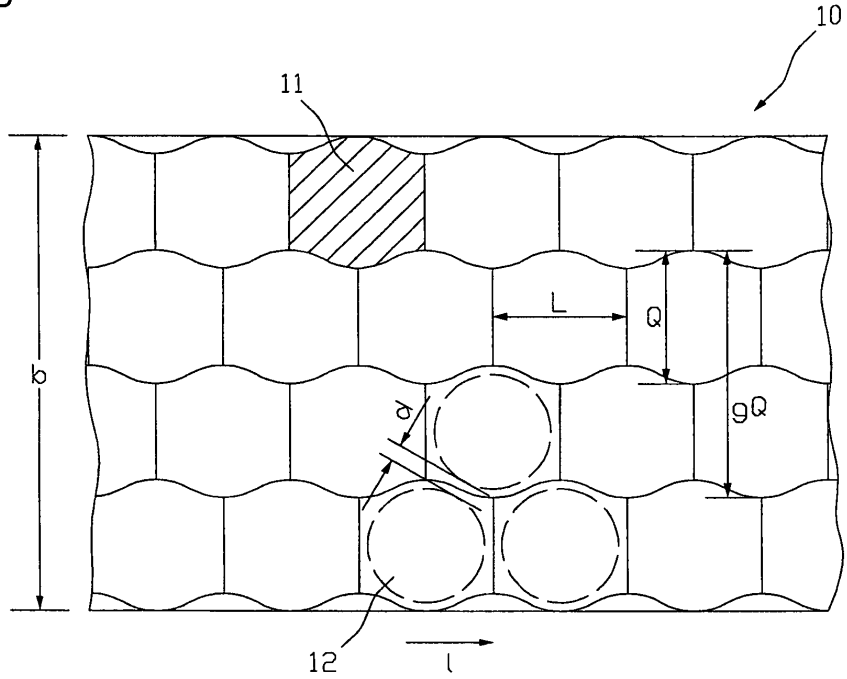
Figur 1



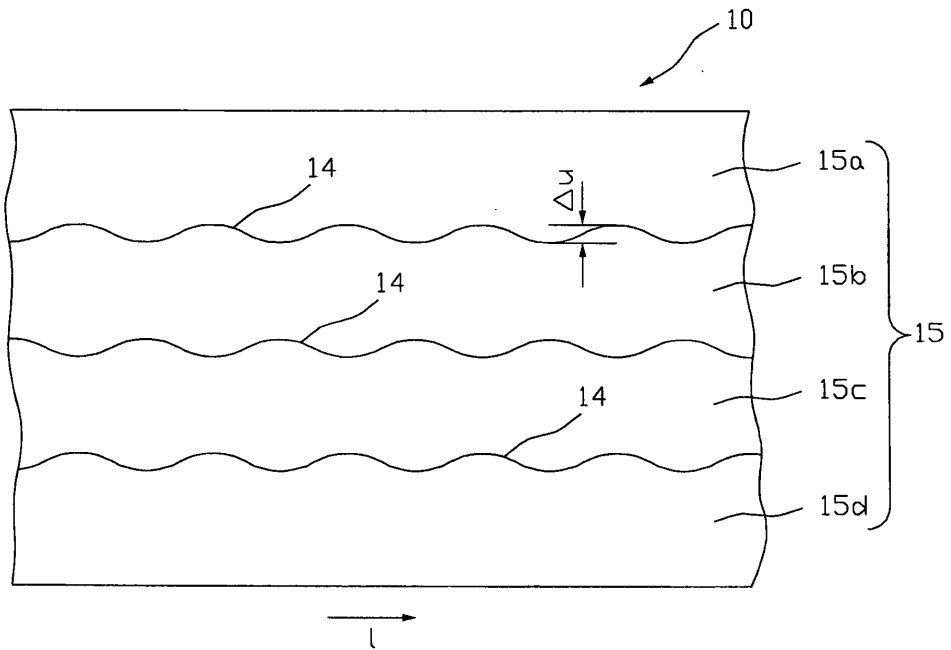
Figur 2



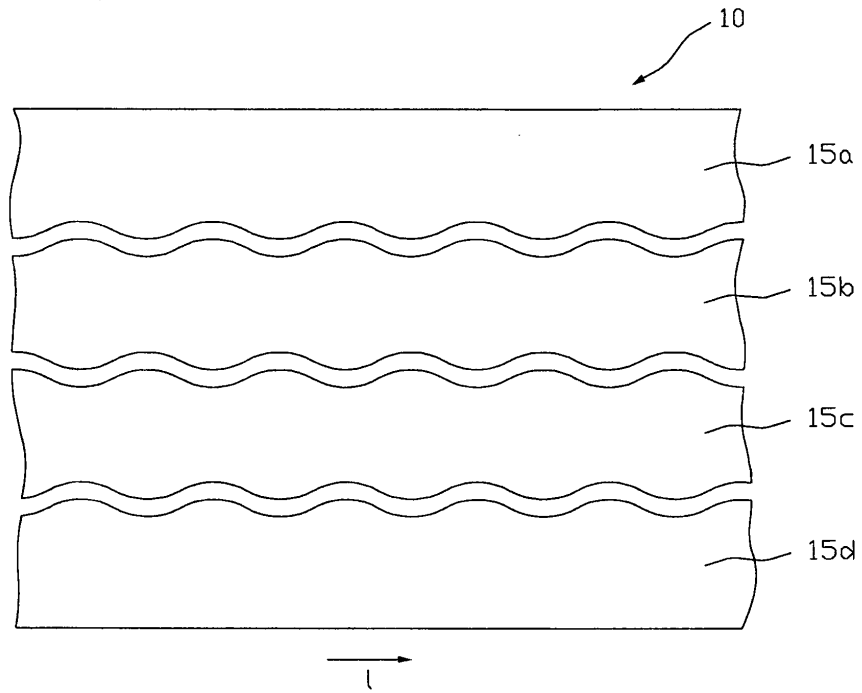
Figur 3



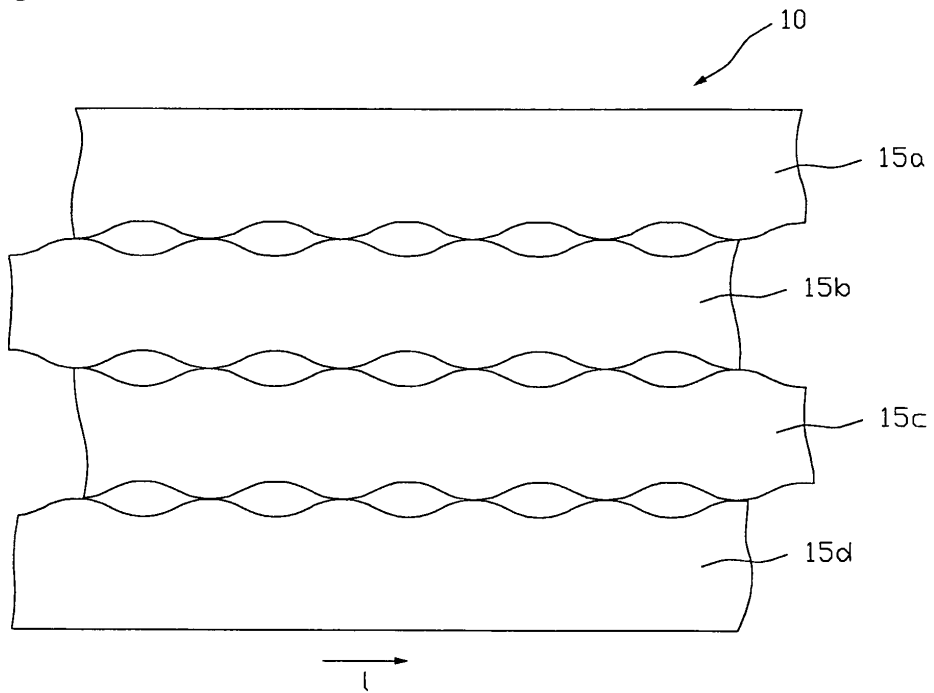
Figur 4



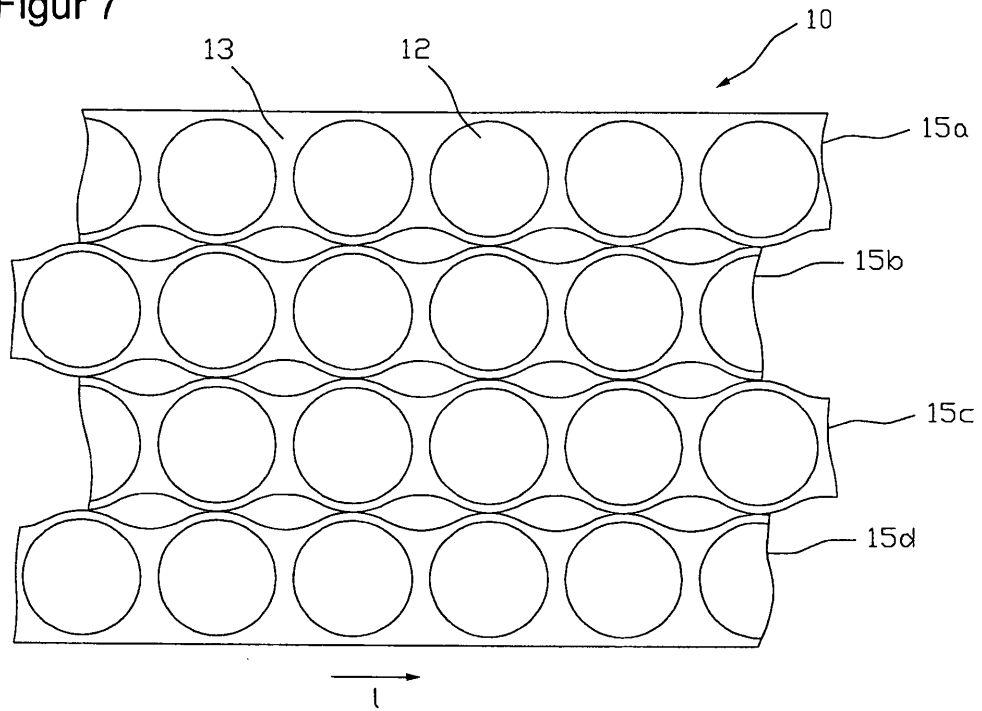
Figur 5



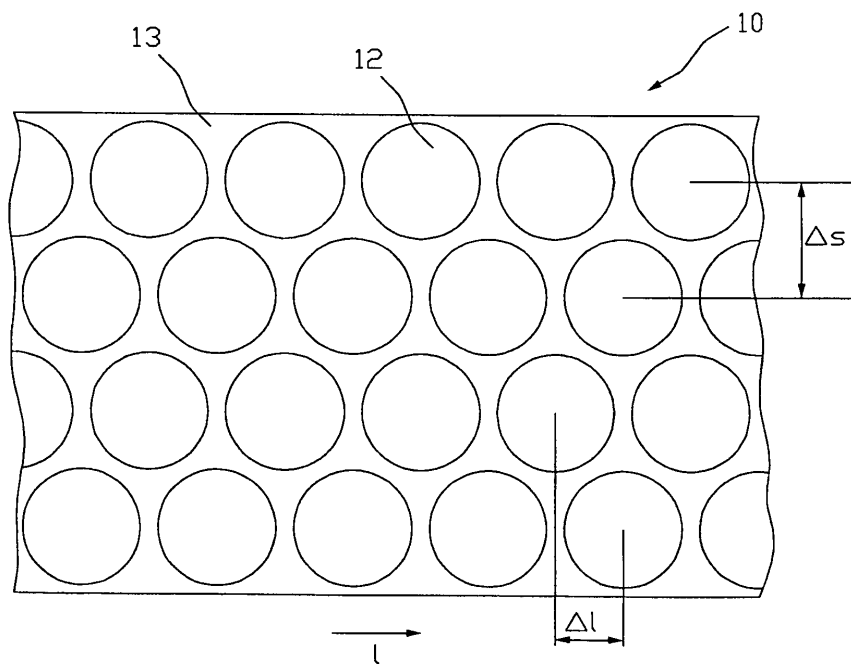
Figur 6



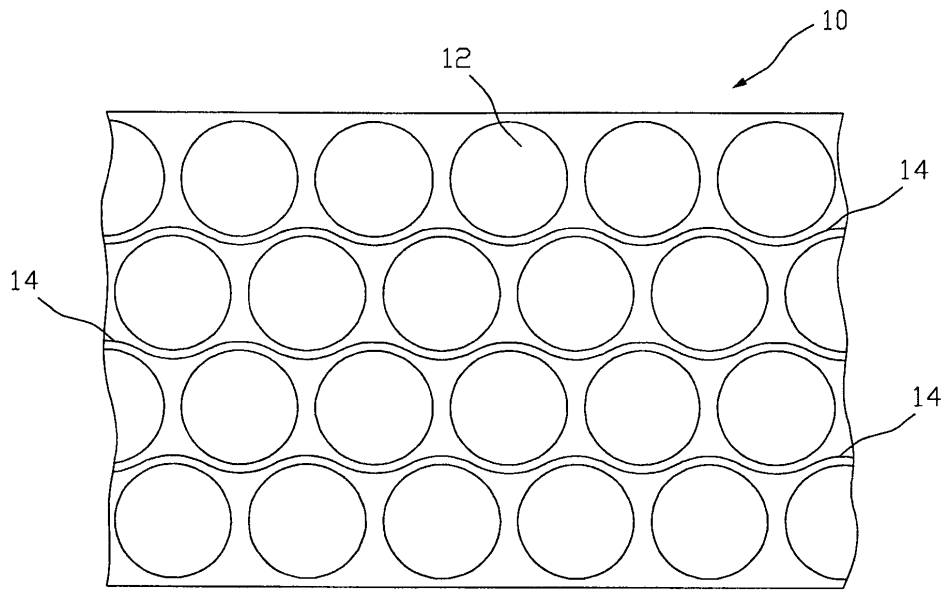
Figur 7



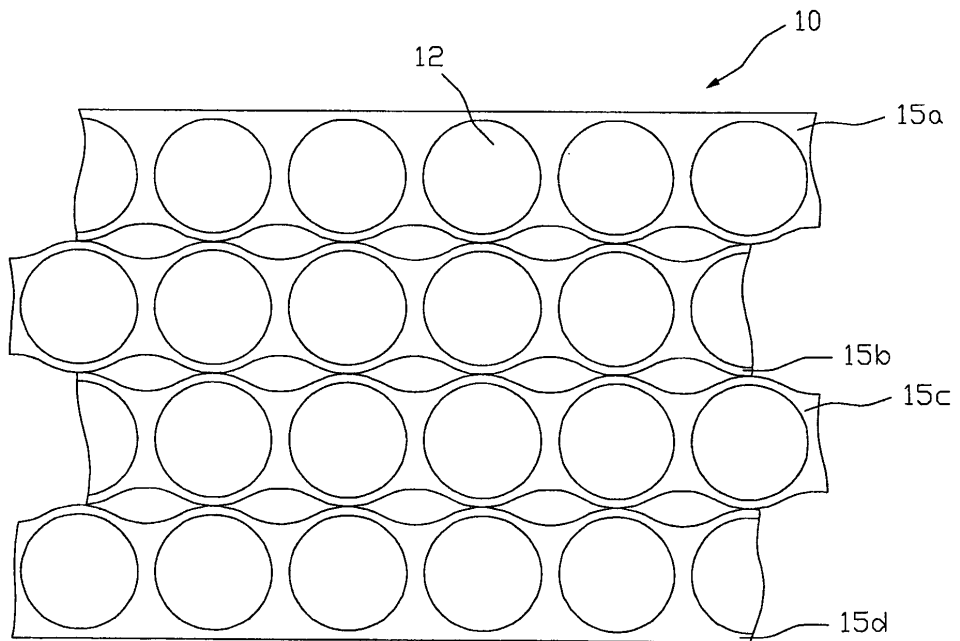
Figur 8



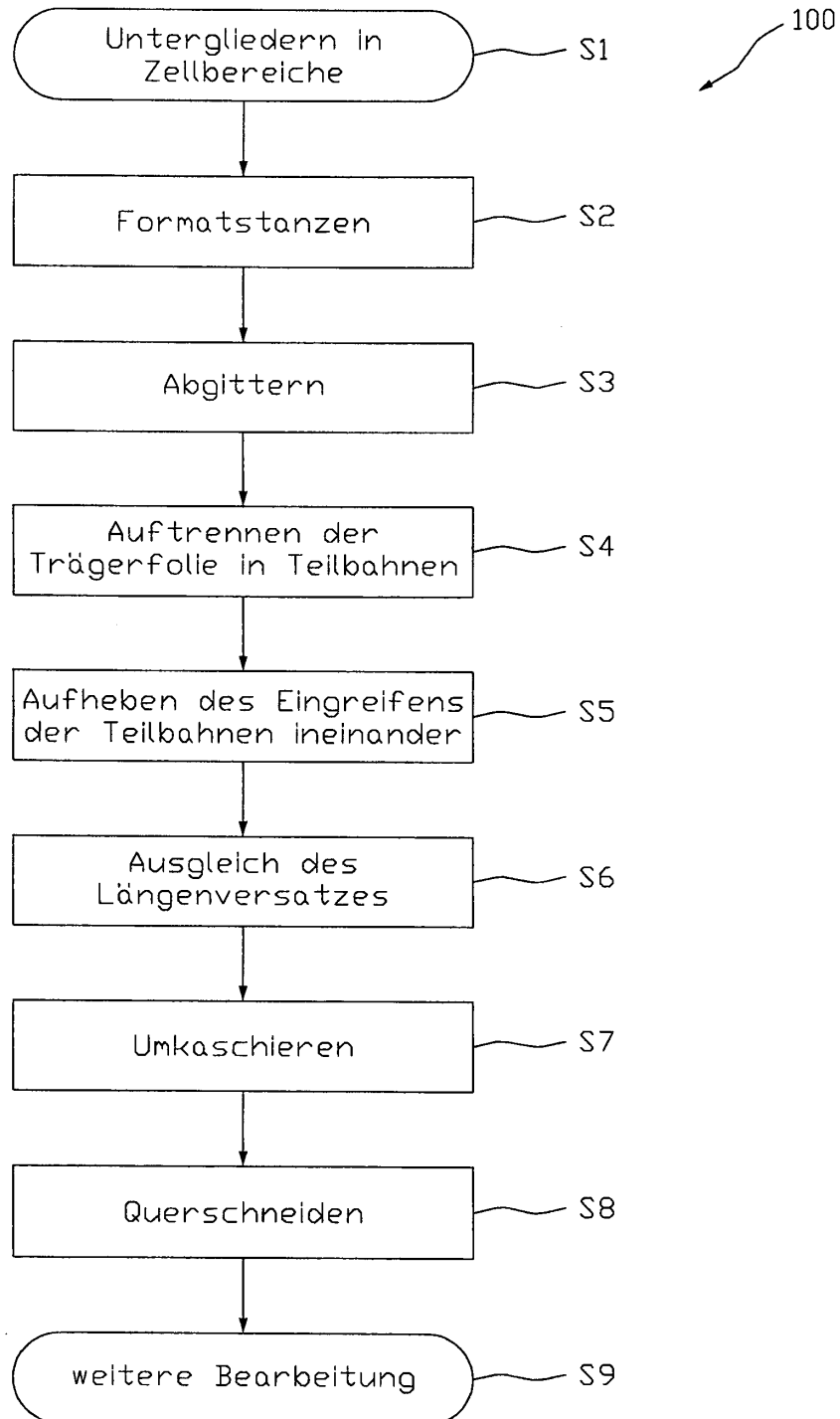
Figur 9

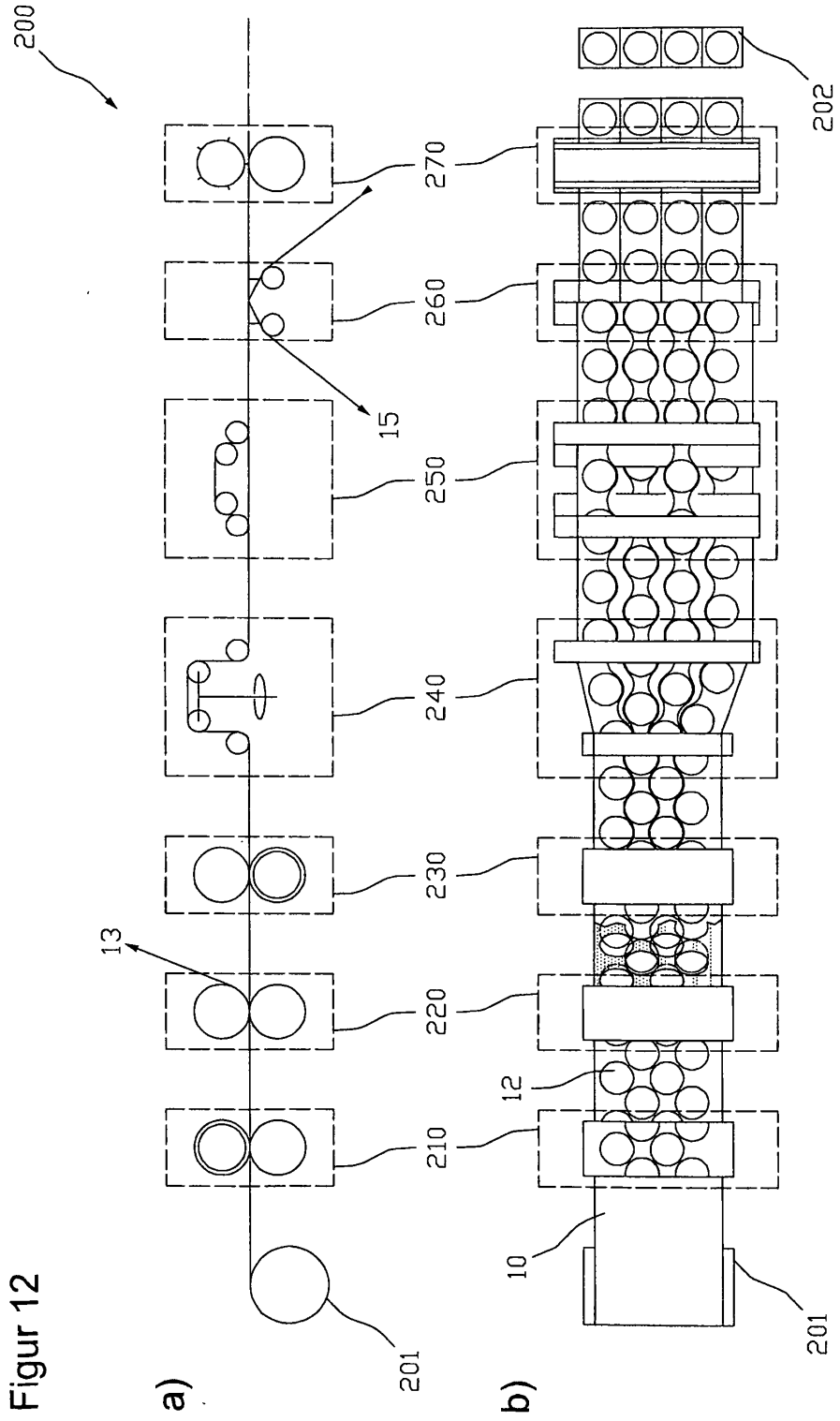


Figur 10



Figur 11





Figur 12