

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490987** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.08.02

(22) Дата подачи заявки
2022.10.17

(51) Int. Cl. *A61F 13/00* (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ ПЛАСТЫРИ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА К КОЖЕ ПОСРЕДСТВОМ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

(31) **63/256,803; 21306887.7**

(32) **2021.10.18; 2021.12.21**

(33) **US; EP**

(86) **PCT/EP2022/078796**

(87) **WO 2023/066846 2023.04.27**

(71) Заявитель:
ДБВ ТЕКНОЛОЖИ (FR)

(72) Изобретатель:
Виллетт Жером, Эуарн Паскаль (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к пластырю, предназначенному для введения активного вещества в кожу субъекта. Предлагаемые пластыри позволяют упростить изготовление и улучшить воспроизводимость результатов, облегчают наложение и повышают степень постоянства/непрерывности наложения пластырей на субъекта и демонстрируют улучшенную первоначальную и длительную адгезию при сниженном риске преждевременного отделения.

202490987

A1

A1

202490987

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581183EA/019

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ ПЛАСТЫРИ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА К КОЖЕ ПОСРЕДСТВОМ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится в целом к пластырю для доставки активного вещества субъекту посредством использования кожи, части тела и к его применениям, в особенности для обеспечения иммунотерапии посредством чрескожного пути введения.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Правопреемник по настоящей заявке, а именно компания DBV Technologies, первой использовала пластыри, содержащие малое количество аллергена, такого как биопрепараты или пищевые белки, подобные молочному белку или белку из арахиса, и электростатически осажденного на поверхности подложки без вспомогательного средства, в такой форме, которая является водорастворимой. Такие пластыри могут быть использованы для определения иммунной реакции субъекта на подвергание воздействию аллергена или для проведения иммунотерапии, так что субъект посредством курса ношения пластырей, обеспечивающих подвергание воздействию аллергена, вводимого чрескожно, в течение недель или месяцев, вырабатывает иммунитет к данному аллергену.

[0003] Например, в патенте США № 7,635,488 описан пластырь, включающий в себя подложку, которая имеет центральную часть, на которую аллерген нанесен в виде покрытия из твердого и сухого осадка, и периферийную часть, которая может быть присоединена к коже посредством адгезива. Когда периферийная часть приклеена к коже субъекта, центральная часть подложки образует окклюзивную или конденсационную камеру. Пластырь носят в течение определенного периода, во время которого пот, выделяющийся из кожи субъекта, конденсируется в данной камере и обеспечивает растворение твердого осадка аллергена, нанесенного в виде покрытия на внутреннюю поверхность центральной части подложки, что позволяет аллергену контактировать с кожей и проникать в эпидермис. В патенте США № 8,968,743 описано применение таких пластырей для доставки вакцин посредством пути чрескожного введения.

[0004] Подобный пластырь может дополнительно включать в себя круглое кольцо из пеноматериала, расположенное с нелицевой стороны и служащее в качестве водонепроницаемого соединения между нелицевой стороной пластыря и кожей субъекта, посредством чего при наложении пластыря на кожу получают герметично закрытую камеру, определяемую как окклюзивная камера или конденсационная камера.

[0005] Для обеспечения желательного эффекта для субъекта важно, чтобы пластырь оставался на коже субъекта в течение заданного промежутка времени. Однако до настоящего времени адгезивные характеристики пластырей могут быть недостаточными и могут приводить к непостоянному адгезивному сцеплению пластырей с кожей субъекта и иногда к преждевременному отделению.

[0006] Следовательно, было бы желательно предложить пластыри, которые повышают степень непрерывности доставки активного ингредиента к коже и являются более удобными при наложении и использовании.

[0007] Также было бы желательно предложить пластыри, которые облегчают наложение и повышают степень постоянства наложения пластырей на субъекта.

[0008] Кроме того, было бы желательно предложить пластыри с улучшенным адгезионным сцеплением в течение времени ношения и уменьшенным риском преждевременного отделения от кожи субъекта.

[0009] Кроме того, было бы желательно предложить пластыри с повышенной стойкостью к отделению, вызываемому трением предметов одежды субъекта о пластырь, посредством чего дополнительно уменьшается риск смещения пластыря.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить пластырь для доставки биологически активного вещества к коже субъекта, при этом пластырь содержит: подложку; биологически активное вещество, размещенное на подложке; кольцо из пеноматериала, имеющее периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и первый слой адгезива, размещенный на данной первой поверхности, обращенной к коже, при этом кольцо из пеноматериала расположено под подложкой для образования окклюзивной или конденсационной камеры, в которой размещено биологически активное вещество, при наложении на кожу субъекта; дышащую пленку, расположенную над подложкой и имеющую наружную поверхность, вторую поверхность, обращенную к коже и противоположную наружной поверхности, и второй слой адгезива, размещенный на данной второй поверхности, обращенной к коже, и бумажный аппликатор, расположенный с возможностью удаления на наружной поверхности дышащей пленки, при этом бумажный аппликатор имеет отверстие с внутренним краем, при этом бумажный аппликатор выполнен с возможностью обеспечения наложения пластыря на кожу субъекта, при этом дышащая пленка закрывает подложку и кольцо из пеноматериала, отверстие бумажного аппликатора расположено вокруг кольца из пеноматериала и является концентрическим по отношению к нему, и бумажный аппликатор имеет открытая выемка, такая как V-образная выемка, для облегчения удаления с наружной поверхности дышащей пленки.

[0011] Настоящее изобретение также относится к пластырю для доставки биологически активного вещества к коже субъекта, при этом пластырь содержит: (i) биосовместимую подложку; (ii) биологически активное вещество, размещенное на подложке; (iii) кольцо из биосовместимого пеноматериала, имеющее периферию или наружный край, поверхность, обращенную к коже, и слой биосовместимого адгезива, размещенный на первой поверхности, обращенной к коже, при этом кольцо из пеноматериала расположено под подложкой для образования камеры, в которой размещено биологически активное вещество, при наложении на кожу субъекта; (iv) биосовместимую дышащую пленку, имеющую наружную поверхность, вторую

поверхность, обращенную к коже, и слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной второй поверхности, обращенной к коже, и (v) бумажный аппликатор, расположенный с возможностью удаления на наружной поверхности дышащей пленки, при этом бумажный аппликатор имеет отверстие с внутренним краем, при этом бумажный аппликатор выполнен с возможностью обеспечения наложения пластыря на кожу субъекта, при этом дышащая пленка закрывает подложку и кольцо из пеноматериала, отверстие бумажного аппликатора расположено вокруг кольца из пеноматериала, является концентрическим по отношению к кольцу из пеноматериала и обеспечивает зазор между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала. Бумажный аппликатор предпочтительно имеет открытая выемка, такая как V-образная выемка, на внутреннем крае для облегчения его удаления с наружной поверхности дышащей пленки.

[0012] Настоящее изобретение также относится к пластырю для доставки биологически активного вещества к коже субъекта, при этом пластырь содержит: подложку; биологически активное вещество, размещенное на подложке; кольцо из пеноматериала, имеющее периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и первый слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной первой поверхности, обращенной к коже, при этом кольцо из пеноматериала расположено под подложкой для образования окклюзивной камеры при наложении на кожу субъекта; дышащую пленку, имеющую наружную поверхность, поверхность, обращенную к коже пациента, и второй слой биосовместимого адгезива, размещенный на второй поверхности, обращенной к коже, и бумажный аппликатор, расположенный с возможностью удаления на наружной поверхности дышащей пленки и выполненный с возможностью обеспечения наложения пластыря на кожу субъекта, при этом бумажный аппликатор имеет открытый край, такой как V-образная выемка, для облегчения удаления с наружной поверхности дышащей пленки.

[0013] В соответствии с настоящим изобретением открытая выемка проходит на части бумажного аппликатора от края (внутреннего края или наружного края) бумажного аппликатора. Открытая выемка открыт на крае бумажного аппликатора и проходит по направлению к противоположному краю указанного бумажного аппликатора на части расстояния до данного противоположного края. Например, открытая выемка может представлять собой U-образную выемку, V-образную выемку и т.д.

[0014] В соответствии с настоящим изобретением пластырь содержит следующие друг за другом слои, которые взаимодействуют друг с другом для повышения способности пластыря прилипать к коже субъекта.

[0015] С учетом недостатков, наблюдаемых в случае ранее известных пластырей, пластыри, созданные в соответствии с настоящим изобретением, позволяют упростить изготовление и повысить воспроизводимость пластыря для аллергических проб или для обеспечения доставки активного вещества к коже, такой как эпидермис, как в случае эпикутанной иммунотерапии. В частности, пластыри по изобретению облегчают

наложение и повышают степень постоянства наложения пластырей на субъекта и при этом также демонстрируют улучшенную длительную адгезию в течение времени ношения и уменьшенный риск преждевременного отделения. Под «длительной» (“long-term”) подразумевается адгезия в течение курса лечения, например, в течение периода, равного часам, дню или даже превышающего день. Кроме того, пластыри по изобретению демонстрируют повышенную стойкость к отделению, вызываемому трением предметов одежды субъекта о пластырь

[0016] В соответствии с принципами изобретения пластыри включают в себя множество слоев, созданных с предпочтительно круглой формой или формой прямоугольника с закругленными углами, уменьшающими наличие прямых углов, которые в противном случае могут привести к преждевременной потере адгезии или образованию «фокусных» мест, которые поднимаются или закручиваются вверх из-за трения, вызываемого трущимися предметами одежды. Пластырь по изобретению, как правило, включает в себя подложку, на которой заданное количество активного вещества, представляющего интерес, осаждено в твердом виде. Кольцо из пеноматериала присоединено к подложке вокруг активного вещества так, чтобы обеспечить предварительно образованную окклюзивную или конденсационную камеру, которая может быть приклеена к коже с обеспечением водонепроницаемости. Кольцо из пеноматериала и подложка могут иметь по существу одинаковый наружный диаметр.

[0017] Подложка может включать в себя любой пригодный материал или комбинацию материалов, которые предназначены для обеспечения опоры для активного вещества и которые могут быть соответствующим образом присоединены к кольцу из пеноматериала, например, посредством адгезива на контактной поверхности кольца из пеноматериала. Например, подложка может включать в себя полимер, выбранный из пластиков на подложке целлюлозы (таких как ацетат целлюлозы (CA) или пропионат целлюлозы (CP)), поливинилхлорида (PVC), полипропилена, полистирола, полиуретана, поликарбоната, полиакрилового пластика (такого как поли(метиметалкрилат) (PMMA)), сложного полиэфира, полиэтилена (PE), полиэтилентерефталата (PET) или фторполимера (такого как политетрафторэтилен (PTFE)). Подложка может дополнительно включать в себя проводящий слой, например, покрытие, которое включает в себя слой металла или частицы металла, или частицы оксида металла, таких как оксид титана, алюминий или золото, для содействия осаждению активного вещества посредством электрораспыления. В конкретном варианте осуществления подложка включает в себя полиэтилентерефталат и покрытие в виде слоя титана на ее поверхности, обращенной к коже.

[0018] Кольцо из пеноматериала может включать в себя любую подходящую комбинацию из вспененных или полимерных биосовместимых материалов. В частности, вспененный или полимерный материал может представлять собой или включать в себя полиэтиленвинилацетат (PEVA), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полипропилен (PP), полиэтилен (PE), силикон или их смесь.

[0019] Соотношение между наружным диаметром и внутренним диаметром кольца

из пеноматериала может предпочтительно составлять от приблизительно 1,20 до приблизительно 1,75, например, приблизительно 1,25, 1,30, 1,35, 1,40, 1,45, 1,50, 1,55, 1,60, 1,65, 1,70 или 1,75. Толщина кольца из пеноматериала достаточна для создания конденсационной или окклюзивной камеры между кожей субъекта и внутренней периферией кольца из пеноматериала, когда пластырь наложен на кожу субъекта.

[0020] Комплект удерживается на коже посредством дышащей пленки, которая закрывает подложку. Более конкретно, дышащая пленка выступает за наружный край кольца из пеноматериала для обеспечения прилипания пластыря к коже субъекта за периферией кольца из пеноматериала. Размеры дышащей пленки адаптированы к размеру кольца из пеноматериала, так что дышащая пленка полностью покрывает кольцо из пеноматериала и выступает за кольцо из пеноматериала. Например, диаметр или больший размер дышащей пленки по меньшей мере на 10% больше, например, на 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% больше диаметра кольца из пеноматериала. В частности, диаметр или больший размер дышащей пленки может быть приблизительно на $65\% \pm 5\%$ больше диаметра кольца из пеноматериала.

[0021] Дышащая пленка предпочтительно имеет круглую форму или угловые зоны с закругленными углами.

[0022] Адгезивный (-е) слой (слои) на кольце из пеноматериала может (могут) включать в себя акрилатный адгезив, гидроколлоидный адгезив, полиуретановый адгезив или силиконовый адгезив.

[0023] Пластырь может поставляться готовым к использованию, с покрывающим элементом, выполняющим защитную функцию, который удаляют, чтобы открыть поверхность с адгезивом кольца из пеноматериала и адгезивный слой дышащей пленки. Пластырь дополнительно предусмотрен с бумажным аппликатором, взаимодействующим с не имеющей адгезива поверхностью дышащей пленки. Бумажный аппликатор повышает жесткость пластыря и облегчает манипулирование, и после этого может быть удален лицом, осуществляющим уход, при приклеивании пластыря к коже субъекта. Под выражением «выполнен с возможностью обеспечения наложения пластыря на кожу субъекта» подразумевается то, что бумажный аппликатор пластыря покрывает по меньшей мере частично дышащую пленку для временного придания незначительной жесткости пластырю для облегчения манипулирования им и содержит средства для обеспечения возможности отделения бумажного аппликатора от дышащей пленки.

[0024] Бумажный аппликатор имеет по существу форму кольца (например, круглую или продолговатую) для обеспечения соответствия форме дышащей пленки. Бумажный аппликатор имеет центральное отверстие с круглой или продолговатой формой. Бумажный аппликатор выполнен с такой конфигурацией, что отверстие бумажного аппликатора соответствует кольцу из пеноматериала.

[0025] Ширина бумажного аппликатора, соответствующая размеру, определяемому в радиальном направлении от наружного края до внутреннего края бумажного аппликатора (то есть края, который образует границу отверстия), может составлять от

приблизительно 5% до приблизительно 20%, например, приблизительно 8%, 9%, 9,5%, 10%, 12%, 15%, 15,5%, 16%, 17%, 18%, 19% от большего размера указанного бумажного аппликатора. То есть больший размер или диаметр отверстия бумажного аппликатора может составлять от приблизительно 80% до 95% от большего размера указанного бумажного аппликатора, например, приблизительно 81%, 82%, 83%, 84%, 84,5%, 85%, 88%, 90%, 90,5%, 91%, 92% от большего размера бумажного аппликатора. Например, ширина бумажного аппликатора составляет от приблизительно 8% до приблизительно 16%, например, от приблизительно 9% до приблизительно 9,5% или от приблизительно 15% до приблизительно 15,5% от большего размера бумажного аппликатора.

[0026] Большой размер указанного отверстия строго больше диаметра кольца из пеноматериала (например, составляет по меньшей мере 105%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 125% или по меньшей мере 150% от наружного диаметра кольца из пеноматериала), так что часть дышащей пленки, образующая венец вокруг кольца из пеноматериала (в данном документе за «зазором»), проходит вокруг внутреннего края бумажного аппликатора и между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала. В частности, ширина зазора (то есть расстояние между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала) может быть равна (-о) приблизительно $1/4$ - $2/3$ расстояния между наружным краем дышащей пленки и периферией кольца из пеноматериала, например, от $1/3$ до $1/2$ или от $1/2$ до $2/3$ расстояния между наружным краем дышащей пленки и периферией кольца из пеноматериала. Ширина зазора может быть постоянной везде вокруг кольца из пеноматериала, или ширина зазора может изменяться вокруг кольца из пеноматериала и быть большей в некоторых частях и меньшей в других. В конкретном варианте осуществления зазор имеет круглую форму. В другом варианте осуществления зазор имеет продолговатую форму.

[0027] Ширина бумажного аппликатора может составлять от приблизительно 10% до приблизительно 200% от ширины зазора между кольцом из пеноматериала и бумажным аппликатором, например, от приблизительно 20% до приблизительно 180% от ширины данного зазора или от приблизительно 50% до приблизительно 150% от ширины данного зазора, или от приблизительно 80% до приблизительно 120% от ширины данного зазора, или от приблизительно 90% до приблизительно 110% от ширины данного зазора, или приблизительно 100% от ширины данного зазора. Например, ширина бумажного аппликатора составляет от приблизительно 10% до приблизительно 95%, например, от приблизительно 20% до приблизительно 95% или от приблизительно 50% до приблизительно 95% от ширины данного зазора.

[0028] В конкретном варианте осуществления ширина бумажного аппликатора охватывает приблизительно половину расстояния, на которое дышащая пленка выступает за наружный край кольца из пеноматериала.

[0029] Бумажный аппликатор может включать в себя любой пригодный материал из комбинации материалов, например, бумагу с проклейкой кремнийорганическими

соединениями (например, бумагу, покрытую силиконом с одной или обеих сторон и при необходимости имеющую гидрофобное покрытие, например, из политетрафторэтилена (PTFE)).

[0030] В соответствии с настоящим изобретением бумажный аппликатор может иметь открытую выемку, такую как V-образная выемка, для облегчения его удаления с наружной поверхности дышащей пленки. Выемка может быть предусмотрена на внутреннем крае или на наружном крае бумажного аппликатора. В частности, открытая выемка может проходить до внутреннего края бумажного аппликатора и может быть направлен радиально так, что он будет проходить от внутренней периферии бумажного аппликатора на части расстояния до наружной периферии бумажного аппликатора. В альтернативном варианте открытая выемка может проходить до наружного края бумажного аппликатора и может быть направлен радиально так, он будет проходить от наружной периферии бумажного аппликатора на части расстояния до внутренней периферии бумажного аппликатора.

[0031] В частности, открытая выемка представляет собой V-образная выемка, который может проходить или до внутреннего края, или до наружного края бумажного аппликатора, и направлен радиально так, что он проходит от внутренней периферии бумажного аппликатора на части расстояния до наружной периферии бумажного аппликатора или от наружной периферии бумажного аппликатора на части расстояния до внутренней периферии бумажного аппликатора. V-образная выемка может быть образован с углом α , составляющим приблизительно $45^{\circ} \pm 10^{\circ}$, для легкого захвата края выемки. Кроме того, вершина V-образной выемки может быть криволинейной (например, может представлять собой закругленную вершину), чтобы избежать наличия острых краев, которые могли бы помешать при изготовлении.

[0032] Вершина выемки может быть выровнена относительно одной или нескольких следующих друг за другом прорезей, которые проходят радиально от вершины выемки к наружному краю (или внутреннему краю) бумажного аппликатора. Прорези предпочтительно не проходят на всей ширине бумажного аппликатора, в результате чего обеспечивается невозможность полного отделения бумажного аппликатора во время изготовления. Данные прорези могут облегчить последующий отрыв бумажного аппликатора после приклеивания пластыря к коже субъекта. Выемка и возможные, но необязательные прорези обеспечивают возможность удаления бумажного аппликатора при уменьшенных усилиях сдвига, приложенных к дышащей пленке и/или кольцу из пеноматериала.

[0033] В частности, бумажный аппликатор имеет множество выровненных и прерывистых прорезей, которые проходят радиально и друг за другом от края бумажного аппликатора по направлению к открытой выемке. Одна из указанного множества прорезей предпочтительно открывается на конце или в зоне вершины выемки.

[0034] Например, бумажный аппликатор имеет V-образная выемка и множество выровненных прорезей, при этом одна прорезь из указанного множества открывается в

зоне вершины V-образной выемки.

[0035] В частности, бумажный аппликатор имеет открытая выемка, такая как V-образная выемка, и две следующие друг за другом прорези. Открытая выемка направлен радиально на бумажном аппликаторе, и открытый конец выемки расположен на первом крае бумажного аппликатора. Первая прорезь проходит радиально от закрытого конца или вершины выемки по направлению к противоположному краю (то есть второму краю) бумажного аппликатора на части расстояния до данного края. Вторая прорезь проходит радиально между первой прорезью и данным вторым краем. Первая прорезь может открываться в зоне вершины выемки. В качестве альтернативы или дополнения вторая прорезь может открываться на втором крае.

[0036] Расстояние между двумя следующими друг за другом прорезями зависит от числа прорезей, размеров каждой прорези и/или от расстояния между вершиной выемки и противоположным краем бумажного аппликатора. Например, открытая выемка проходит радиально от края бумажного аппликатора на расстоянии, равном 40% - 60% от ширины бумажного аппликатора. Бумажный аппликатор дополнительно имеет две следующие друг за другом прорези. Первая прорезь проходит от вершины выемки и имеет длину, составляющую от приблизительно 10% до приблизительно 15% от ширины бумажного аппликатора, и вторая прорезь имеет длину, составляющую от приблизительно 10% до приблизительно 15% от ширины бумажного аппликатора. Неразрезанная часть бумажного аппликатора, проходящая между данными двумя следующими друг за другом прорезями, имеет длину, составляющую от приблизительно 10% до приблизительно 25% от ширины бумажного аппликатора.

[0037] Наружный край бумажного аппликатора предпочтительно перекрывает наружный край дышащей пленки.

[0038] Кроме того, в соответствии с принципами изобретения покрывающий элемент имеет прорезь, которая облегчает удаление покрывающего элемента с пластыря, чтобы открыть поверхности с адгезивом кольца из пеноматериала и дышащей пленки по существу без деформирования пленки. В частности, прорезь может быть расположена асимметрично так, чтобы она была смещена от той части подложки, которая образует границу конденсационной камеры. Это может воспрепятствовать проникновению влаги в конденсационную камеру через прорезь. Прорезь может перекрывать кольцо из пеноматериала для облегчения отделения покрывающего элемента от остальной части комплекта.

[0039] Кроме того, в неограничивающих примерах бумажный аппликатор выполнен с формой кольца, имеющего ширину, составляющую приблизительно половину ширины пленки, на которой пленка выступает за наружный край кольца из пеноматериала. Бумажный аппликатор также может иметь выемку, направленную радиально и имеющий, например, V-образную форму, при этом бумага разрезана не полностью, только надрезана с обеих сторон и готова к разрыванию вручную для облегчения отделения бумажного аппликатора от наружной поверхности дышащей

пленки после наложения пластыря на кожу субъекта. Бумажный аппликатор предпочтительно выполнен с такой конфигурацией, чтобы он не вызывал подъема пластыря от кожи субъекта при удалении аппликатора.

[0040] Прорезь в покрывающем элементе предпочтительно расположена в первой половине пластыря, в то время как открытая выемка и возможная (-ые), но необязательная (необязательные) прорезь (-и) в бумажном аппликаторе предпочтительно расположены во второй, противоположной половине пластыря. В качестве альтернативы или дополнения продольная ось прорези в покрывающем элементе проходит перпендикулярно к продольной оси открытой выемки в бумажном аппликаторе. Посредством этого удаление покрывающего элемента не вызывает деформирования части бумажного аппликатора с открытой выемкой. Это ограничивает риски неконтролируемого и/или нежелательного отделения бумажного аппликатора.

[0041] В конкретном варианте осуществления пластырь имеет круглую или прямоугольную форму, и

- диаметр или размер большей стороны дышащей пленки составляет от 40 мм±5 мм до 55 мм±5 мм, предпочтительно от 45 мм±1 мм до 50 мм±1 мм,

- наружный диаметр кольца из пеноматериала составляет от 20 мм±5 мм до 35 мм±5 мм, предпочтительно от 25 мм±1 мм до 30 мм±1 мм,

- внутренний диаметр кольца из пеноматериала (соответствующий диаметру окклюзивной камеры) составляет от 15 мм±5 мм до 25 мм±5 мм, предпочтительно от 18 мм±1 мм до 20 мм±1 мм,

- диаметр подложки по существу равен наружному диаметру кольца из пеноматериала,

- наружный край бумажного аппликатора перекрывает наружный край дышащей пленки, и

- диаметр или больший размер отверстия бумажного аппликатора составляет от 30 мм±5 мм до 52 мм±5 мм, например, от 32 мм±1 мм до 44 мм±1 мм или от 38 мм±1 мм до 52 мм±1 мм.

Бумажный аппликатор может иметь открытая выемка, такая как V-образная выемка, направленный радиально от внутреннего края бумажного аппликатора и проходящий по направлению к внутренней периферии бумажного аппликатора на части расстояния до нее, с одной или двумя прорезями, проходящими радиально от вершины V-образной выемки по направлению к наружному краю бумажного аппликатора.

[0042] Активное вещество может быть размещено на подложке любым подходящим способом. В одном неограничивающем примере биологически активное вещество может удерживаться на подложке посредством электростатических сил. Тем не менее следует понимать, что биологически активное вещество может быть нанесено любым подходящим способом, например, посредством распыления и сушки или использования адгезива. В некоторых примерах биологически активное вещество выбрано из аллергена, антигена или биологически активного полипептида (или пептида). Вещество

может включать в себя частицы.

[0043] Пластырь предпочтительно, как правило, получают и/или хранят под действием вакуума или в инертной среде, например, в среде осушенного азота, в одноразовом разрываемом пакете.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0044] Вышеуказанные и другие преимущества настоящего изобретения будут очевидны при рассмотрении нижеприведенного подробного описания, рассматриваемого совместно с сопровождающими чертежами, на которых аналогичные ссылочные позиции везде обозначают аналогичные компоненты и в которых:

[0045] фиг.1А и 1В представляют собой соответственно вид в плане и вид в разрезе варианта осуществления референтного пластыря, используемого в клинических исследованиях эпикутанной иммунотерапии.

[0046] Фиг.2А и 2В представляют собой соответственно вид в перспективе и выполненный с пространственным разделением элементов вид в перспективе пластыря по фиг.1А и 1В.

[0047] Фиг.3А и 3В представляют собой соответственно вид в плане пластыря согласно варианту осуществления настоящего изобретения и вид в плане фрагмента А с вырезом, показанного на фиг.3А;

[0048] фиг.4 представляет собой выполненный с пространственным разделением элементов вид в перспективе пластыря по фиг.3А и 3В;

[0049] фиг.5А и 5В представляют собой соответственно вид в плане пластыря согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения и вид в плане фрагмента В с вырезом, показанного на фиг.5А; и

[0050] фиг.6 представляет собой выполненный с пространственным разделением элементов вид в перспективе пластыря по фиг.5А и 5В.

[0051] Фиг.7 представляет собой вид в перспективе пластыря по фиг.3А-3В и 4.

[0052] Фиг.8, 9, 10 и 11 представляют собой виды сбоку пластыря по фиг.7.

[0053] Фиг.12 представляет собой вид сверху пластыря по фиг.7.

[0054] Фиг.13 представляет собой вид сзади пластыря по фиг.7.

[0055] Фиг.14 представляет собой выполненный с пространственным разделением элементов вид в перспективе пластыря по фиг.7.

[0056] Фиг.15 представляет собой вид в перспективе пластыря по фиг.5А-5В и 6.

[0057] Фиг.16, 17, 18 и 19 представляют собой виды сбоку пластыря по фиг.15.

[0058] Фиг.20 представляет собой вид сверху пластыря по фиг.15.

[0059] Фиг.21 представляет собой вид сзади пластыря по фиг.15.

[0060] Фиг.22 представляет собой выполненный с пространственным разделением элементов вид в перспективе пластыря по фиг.15.

[0061] Фиг.23-25 схематически иллюстрируют промежуточные операции во время наложения референтного пластыря (ранее предложенного Заявителем). Фиг.23 и 24 показывают отделение покрывающего элемента от края дышащей пленки, и фиг.25

иллюстрирует линии «фронта» отделения и их концентрацию рядом с конденсационной камерой.

[0062] Фиг.26-28 схематически иллюстрируют промежуточные операции во время наложения пластыря по настоящему изобретению. Фиг.26 иллюстрирует вариант осуществления пластыря по настоящему изобретению, и фиг.27-28 показывают удаление покрывающего элемента.

[0063] Фиг.29 иллюстрирует приведенные в качестве примера конструкции пластырей согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0064] Пластыри, созданные в соответствии с принципами настоящего изобретения, обеспечивают усовершенствования по отношению к пластырям, описанным в принадлежащих одному и тому же правообладателю патентах США №№ 7,635,488 и 8,968,743. Как рассмотрено в данном описании, данные усовершенствования обеспечивают упрощение изготовления, повышение воспроизводимости результатов для аллергических проб или обеспечения эпикутанной иммунотерапии (“ЕРИТ”), облегчение наложения и повышение степени постоянства наложения пластырей на субъекта и/или наличие улучшенной длительной адгезии во время лечения и/или уменьшение риска преждевременного отделения, включая уменьшение данного риска за счет обеспечения повышенной стойкости к отделению, вызываемому трением предметов одежды субъекта о пластырь, при одновременном предотвращении неприятного уровня боли при удалении.

[0065] В контексте данного документа термин «эпикутанная» предназначен для обозначения терапии при нанесении на кожу. Эпикутанное/чрескожное введение, как правило, включает нанесение на кожу в условиях, достаточных для обеспечения возможности проникновения или диффузии вещества по меньшей мере в поверхностный (-е) слой (слои) кожи, такие как роговой слой, и при необходимости в один или более других слоев эпидермиса.

[0066] В контексте данного документа предусмотрено, что термин «биосовместимый» означает безвредный для живой ткани.

[0067] В контексте данного документа предусмотрено, что термин «дышащий» означает проницаемый для водяного пара, например, имеющий ненулевую скорость пропускания водяного пара.

[0068] В контексте данного документа предусмотрено, что термин «кольцо» означает конструктивный элемент, который окружает некоторую зону. Кольцо может иметь любую подходящую форму, например, может быть по существу круглым, по существу продолговатым, по существу квадратным с закругленными углами, по существу прямоугольным с закругленными углами или тому подобным. Кольцо может иметь наружный, или внешний, край и внутренний (*inner*), или внутренний (*interior*), край. Формы наружного края и внутреннего края могут быть аналогичными друг другу или могут отличаться друг от друга. Под «скругленным/закругленным» подразумевается наличие радиуса кривизны, адаптированного к круглой и прямоугольной формам

пластырей, в отличие от заостренных угловых зон при перпендикулярности сторон. Например, скругленная форма может иметь радиус кривизны, составляющий по меньшей мере приблизительно 10% от размера пластыря или по меньшей мере приблизительно 20% от размера пластыря, или по меньшей мере приблизительно 50% от размера пластыря, в иллюстративном варианте радиус кривизны, составляющий по меньшей мере приблизительно 5 мм, по меньшей мере приблизительно 9 мм (например, для прямоугольного пластыря с закругленными углами, имеющего размер, составляющий приблизительно 36 мм на приблизительно 44 мм) или по меньшей мере приблизительно 22 мм (для круглого пластыря с диаметром, составляющим приблизительно 44 мм).

[0069] В контексте данного документа термины «по существу/в основном», «приблизительно» (“*approximately*”), «около/приближенно» (“*around*”) and «приблизительно» (“*about*”), используемые во всем данном описании, используются для описания и учета небольших изменений или отклонений, обусловленных, например, колебаниями размера. Например, они могут означать меньше или равно $\pm 10\%$, например, меньше или равно $\pm 5\%$, например, меньше или равно $\pm 2\%$, например, меньше или равно $\pm 1\%$, например, меньше или равно $\pm 0,5\%$, например, меньше или равно $\pm 0,2\%$, например, меньше или равно $\pm 0,1\%$, например, меньше или равно $\pm 0,05\%$.

[0070] В контексте данного документа предусмотрено, что термины «биологически активное вещество», «активное вещество», «активный ингредиент» и тому подобные означают вещество для целей диагностики, терапии или профилактики. Биологически активное вещество или биологически активный ингредиент может представлять собой аллерген, антиген, лекарственный препарат, имеющий малую молекулу, или любое терапевтическое средство, представляющее интерес, такое как гормон, аптамер, антитело или тому подобное. Биологически активное вещество может представлять собой пептид, полипептид, включая рекомбинантный белок, олиго- или полисахарид, нуклеиновую кислоту или тому подобное. Биологически активное вещество или биологически активный ингредиент может представлять собой изолированную молекулу, а также экстракт, такой как белковый экстракт. Биологически активное вещество или биологически активный ингредиент может быть соединен с любым соответствующим вспомогательным веществом. В предпочтительном варианте осуществления биологически активное вещество выбрано из аллергена, антигена или биологически активного полипептида (пептида). Например, биологически активное вещество может представлять собой пищевой аллерген, такой как аллерген из яйца, молока или арахиса, например, белковый экстракт, полученный из такого пищевого продукта, или аэроаллерген, такой как аллерген из клещей домашней пыли или пыльцы. Пластырь по изобретению может быть использован для обеспечения снижения чувствительности, а именно повышения толерантности к отдельно взятому аллергену, у субъекта, имеющего аллергию на указанный аллерген. В других вариантах осуществления биологически активное вещество может быть получено из патогена, такого как патогенная бактерия или патогенный вирус, и пластырь используется в методе обеспечения вакцинации против такого патогена.

[0071] В контексте данного документа термин «открытая выемка» означает выемку без полного разреза, имеющую конец, открывающийся на крае (внутреннем или наружном) бумажного аппликатора. Открытая выемка проходит от конца бумажного аппликатора по направлению к противоположному краю указанного бумажного аппликатора на части расстояния до данного противоположного края. Другими словами, открытая выемка не проходит на всей ширине бумажного аппликатора. Открытая выемка может иметь любую форму с открытым концом, такую как U-образная форма, V-образная форма и т.д.

[0072] Как будет рассмотрено ниже, в некоторых примерах биологически активное вещество «нанесено в виде покрытия, образующего сухой слой». Например, вещество или может быть доступно в виде сухого слоя, или может быть преобразовано или подвергнуто обработке, чтобы оно стало сухим слоем (например, посредством лиофилизации, нагрева и распыления, микронизации и т.д.). Например, вещество может находиться в твердом состоянии, как правило, в виде скоплений или агломерированных частиц. В других примерах активное вещество может находиться в жидком или полутвердом виде (например, в виде геля, желеобразной массы, пены или пасты). Активное вещество может быть нанесено на соответствующую часть подложки, не имеющую адгезива, любым подходящим способом и может быть подвергнуто сушке на данной части для образования твердого вещества или может сохраняться в жидком или полутвердом виде. В некоторых примерах активное вещество не смешано ни с каким адгезивом, вспомогательным веществом или другим ингредиентом. В некоторых других вариантах осуществления активное вещество имеется в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

[0073] Вещество может быть доступным в природной среде или промышленно производимым в виде сухого слоя, то есть в виде отдельных частиц, так, что оно не требует какой-либо особой обработки или трансформации, отличной от возможного уменьшения размера его частиц в случае необходимости.

[0074] В альтернативном варианте вещество может быть доступным в виде твердого тела большого размера. В этом случае может быть предпочтительным сначала измельчить вещество до отдельных частиц, при необходимости после преобразования, направленного на обеспечение его сохранности без денатурации.

[0075] В дополнительном альтернативном варианте природное вещество может находиться в жидком виде. В такой ситуации вещество может быть подвергнуто лиофилизации для получения формы, образующей покрытие в виде сухого слоя. Форма, образующая покрытие в виде сухого слоя, может быть получена известными способами, например, такими как лиофилизация (замораживание и сублимационная сушка в вакууме) или нагрев и распыление, при этом выбор данных способов, в частности, выбор степени микронизации, остается за специалистами в данной области техники, проводящими оценку в зависимости от физико-химических характеристик рассматриваемого вещества.

[0076] Для обеспечения сохранности пластыря в его упаковке и, в частности, для

избежания изменения вещества под действием окружающего воздуха частицы, как правило, подвергаются особой обработке, такой как лиофилизация, и, более конкретно, любой обработке, известной специалистам в данной области техники.

[0077] В контексте настоящего изобретения термин «электростатическая сила», как правило, означает любую силу нековалентного взаимодействия с участием электрических зарядов. Более конкретно, данный термин относится к силам двух видов, которые могут действовать по отдельности или совместно: силам кулоновского взаимодействия между пространственными зарядами поверхности и заряженными частицами и/или силам Ван-дер-Ваальса между пространственными зарядами поверхности и частицами. Величина силы, действующей между поверхностью и частицей, может быть увеличена или уменьшена за счет наличия тонкой водяной пленки, обусловленной наличием влаги. Как правило, пластырь изготавливают и хранят в сухом месте. Содержание влаги предпочтительно является достаточно низким для обеспечения возможности сохранения активного ингредиента до момента наложения пластыря на кожу. Влажность можно регулировать для обеспечения соответствующих сил адгезионного сцепления до момента наложения пластыря на кожу.

[0078] В контексте данного документа термин «подложка» обозначает любую опорную подложку, изготовленную из биосовместимого материала, пригодного для обеспечения опоры для активного вещества. В неограничивающих примерах подложка является электропроводящей для содействия осаждению активного вещества посредством использования процесса электрораспыления, в котором электрическое напряжение прикладывают между подложкой и электрораспылительным соплом, из которого жидкость, включающая в себя активное вещество, выдается и направляется к подложке посредством электрического поля. После процесса осаждения электростатические силы, действующие между подложкой и активным веществом, могут удерживать активное вещество на подложке до момента наложения пластыря на кожу для образования окклюзивной или конденсационной камеры таким способом, как описанный в другом месте в данном документе. В иллюстративном варианте подложка может включать в себя металлические частицы.

[0079] Пластырь по настоящему изобретению может быть использован для доставки или выхода вещества через кожу или к коже субъекта-млекопитающего. Как рассмотрено выше, вещество удерживается непосредственно или непрямым образом на поверхности пластыря посредством электростатических сил. В частности, пластырь по изобретению включает в себя опору или подложку, на которой биологически активное вещество (образующее покрытие в виде сухого слоя) удерживается непосредственно или непрямым образом посредством электростатических сил. Подложка соединена с проставкой в виде кольца из пеноматериала, которая вместе с подложкой образует камеру, когда пластырь наложен на кожу субъекта, в результате чего обеспечивается возможность выделения биологически активного вещества посредством увлажнения.

[0080] На фиг. 1А, 1В, 2А и 2В детали конструкции референтных пластырей, ранее

предложенных Заявителем, приведены в качестве примера для освещения усовершенствований, описанных и заявленных в данном описании.

[0081] На фиг.1А представлен вид в плане референтного пластыря 10, если смотреть на поверхность, которая обращена от кожи субъекта, при этом пластырь 10 показан в таком виде, какой он имеет при извлечении из пакета, предназначенного для его хранения. Фиг.1В показывает вид в разрезе пластыря 10 со слоями, отделенными друг от друга для ясности. Пластырь 10 включает в себя дышащую пленку 11, имеющую слой 12 биосовместимого адгезива, размещенный на ее поверхности, обращенной к коже, надпись 13, подложку 14, кольцо 15 из пеноматериала, имеющего нижнюю поверхность с адгезивом, и покрывающий элемент 17. Покрывающий элемент 17 контактирует со слоем 12 адгезива дышащей пленки 11 и предусмотренной с адгезивом, нижней поверхностью 16 кольца 15 из пеноматериала, и покрывающий элемент 17 удаляют перед наложением пластыря 10 на кожу субъекта. Биологически активное вещество удерживается посредством электростатических сил на той поверхности подложки 14, которая обращена к коже. Кольцо 15 из пеноматериала обеспечивает удерживание биологически активного вещества на подложке 14 без контакта с кожей субъекта, так что при наложении на кожу субъекта кольцо 15 из пеноматериала и подложка 14 образуют камеру С, в которой скапливается влага, выделяющаяся из кожи. Накопленная влага увлажняет кожу при одновременном обеспечении возможности растворения твердых частиц активного вещества и их проникновения в поверхностный слой кожи пациента (роговой слой).

[0082] Как показано также на фиг.2А-2В, пластырь 10 включает в себя бумажный аппликатор 18, который слегка приклеен к обращенной наружу поверхности дышащей пленки 11. Бумажный аппликатор 18 служит в качестве защитного слоя для дышащей пленки 11 и облегчает для лица, осуществляющего уход, прочное приклеивание пластыря 10 к коже субъекта. Бумажный аппликатор 18 имеет отверстие 19, которое окружает периферию подложки 14 и кольца 15 из пеноматериала. Таким образом, предусмотрено, что лицо, осуществляющее уход, будет прижимать кольцо 15 из пеноматериала для приклеивания данного кольца к коже, но не будет по неосторожности нажимать на центр подложки 14 и сдавливать биологически активное вещество, вызывая его ввод в непосредственный контакт с кожей субъекта. Край отверстия 19 близко примыкает к периферии подложки 14 и кольца 15 из пеноматериала. Как описано ниже, во время испытаний было обнаружено, что в случае, когда бумажный аппликатор 18 покрывает в значительной степени наружную поверхность дышащей пленки 11, это непреднамеренно вызывает большее напряжение в дышащей пленке 11 при последующем удалении бумажного аппликатора 18. Кроме того, авторы изобретения установили, что при обеспечении - вместо этого - того, чтобы поверхность бумаги покрывала дышащую пленку (отношение площади поверхности бумаги к площади поверхности дышащей пленки) приблизительно на 50% - 90%, и при наличии V-образной выемки, адаптированного по форме, вместо прорези с конструкцией по фиг.2А-2В повышается способность дышащей пленки принимать нужную форму во время наложения пластыря на

кожу по сравнению с конструкцией по фиг.1А-1В и 2А-2В.

[0083] Кроме того, в конструкции по фиг.1А-1В и 2А-2В пластырь 10 имеет отделяемые язычки 20а и 20b для захвата пластыря 10 при удалении покрывающего элемента 17. Как было дополнительно определено во время последующих испытаний, выполненных по указанию авторов изобретения, язычки 20а и 20b приводят к увеличению усилия для манипулирования пластырем 10 во время подготовки к размещению на коже субъекта, а также увеличивают сложность устройства и снижают технологичность. Кроме того, было показано, что сдвигающие силы, приложенные при отрывании язычков, способствовали отделению края и угловой зоны пластыря. Как описано ниже, в усовершенствованных пластырях по настоящему изобретению устранены отделяемые язычки 20а и 20b, посредством чего уменьшается объем работ при изготовлении и улучшаются манипулирование и воспроизводимость при наложении пластыря.

[0084] Кинетика разрушения при отделении адгезива от поверхности представляет собой хорошо известный механизм. По существу в однородной среде «фронт» отделения/нарушения адгезии ортогонален к направлению оттягивания, и отслаивающее усилие пропорционально длине «фронта» отделения. В пластырях, таких как описанные в данном документе, отделение может происходить в случае непрочно прилипающего слоя, такого как покрывающий элемент (отделяемый слой), защищающий, например, повязку на рану. Например, фиг.23-25 схематически иллюстрируют промежуточные операции во время наложения рассматриваемых пластырей (то есть референтных пластырей). Одна проблема, связанная с отделением рассматриваемого пластыря, заключается в том, что он имеет две зоны с разной адгезионной способностью и жесткостью (см. фиг.23). Кольцо из пеноматериала, образующее камеру в пластыре, в большей степени нагружено массой адгезива и является более жестким, в то время как полиуретановый адгезив (PU) (часть повязки) является мягким и в меньшей степени нагружен массой адгезива. Следовательно, в начале отделения пластыря от его покрывающего элемента на одном из его граничных краев (фиг.24) «фронт» отделения распространяется прямолинейно до тех пор, пока он не дойдет до края кольца (фиг.25). Следовательно, отслаивающее усилие может резко вызвать большое и концентрированное напряжение, что приводит к сильному деформированию (морщинам/складкам) и механическому повреждению в адгезивном слое мягкого полиуретана (PU). Недостаток референтного пластыря обусловлен этой проблемой при отделении пластыря от покрывающего элемента посредством использования язычка для отделения.

[0085] Язычки для отделения широко используются в раневых повязках и могут быть изготовлены из отделяемого листа бумаги, закрывающего липкий адгезив повязки (см., например, EP0051935A2). Язычок для отделения может включать в себя элемент для манипулирования (*handle*), предназначенный для обеспечения наложения повязки на кожу. В такой конструкции покрывающий элемент образован из одной отделяемой части, закрывающей весь адгезив повязки, включая или не включая зону с язычком для отделения.

[0086] В других конструкциях покрывающий элемент может быть образован из двух частей, а именно первой части, расположенной поверх одной стороны повязки, и второй части, расположенной поверх остальной части повязки. Первая часть может быть выполнена с возможностью образования элементов для манипулирования, в то время как вторая часть может быть захвачена и отделена от адгезива (см., например, GB2128479A).

[0087] В пластыре по изобретению линия разделения в покрывающем элементе может не проходить через камеру или от края до края камеры, так что камера может сохранять свою целостность и воздухопроницаемость. Например, в пластыре по настоящему изобретению (фиг.26-28) линия разделения, разделяющая покрывающий элемент, может быть расположена поверх кольца из пеноматериала, образующего камеру пластыря (фиг.26). По существу при сгибании пластыря большая часть может быть захвачена и легко отделена (фиг.27 и 28). Следовательно, отслаивающее усилие действует непосредственно на адгезив кольца, не приводя к напряжению в слое полиуретанового адгезива.

[0088] Оставшаяся часть покрывающего элемента, по-прежнему прикрепленная к кольцу из пеноматериала, образует жесткий элемент для манипулирования, обеспечивающий возможность размещения на коже без образования существенных морщин в повязке. После размещения на коже, когда адгезив на большой площади контактирует с кожей, оставшаяся часть покрывающего элемента может быть отделена.

[0089] При рассмотрении фиг.2А и 2В следует указать, что бумажный аппликатор 18 имеет прорезь 21, предназначенную для содействия удалению бумажного аппликатора 18, когда пластырь 10 будет прочно приклеен к коже субъекта. В частности, прорезь 21 была предназначена для облегчения отделения бумажного аппликатора 18 от дышащей пленки 11. Однако, как было установлено в результате наблюдений во время первоначальных клинических испытаний, оказалось, что использование прорези 21 затруднено, и в результате этого она способствовала приложению чрезмерного растягивающего усилия к дышащей пленке 11 во время удаления бумажного аппликатора 18. Как можно дополнительно увидеть на фиг.1А, 2А и 2В, пластырь 10 имеет угловые зоны 22, которые, будучи скругленными, по существу образуют прямые углы. Как определено во время первоначальных клинических испытаний и последующих лабораторных испытаний, таких как описанные ниже в Рабочих примерах, данные по существу прямоугольные угловые зоны способствуют преждевременной потере адгезионного сцепления между дышащей пленкой 11 и кожей субъекта, а также образованию «фокусных» точек для трения между пластырем и расположенными над ним предметами одежды субъекта. Кроме того, V-образная выемка в предлагаемых пластырях может быть направлен радиально; по существу силы, приложенные для удаления предлагаемого бумажного аппликатора, действуют в направлении, противоположном по отношению к силам адгезионного сцепления, имеют меньшую величину, по существу не вызывают деформирования предлагаемой дышащей пленки и ограничивают отслаивающие силы, приложенные к предлагаемой дышащей пленке.

[0090] Вариант осуществления пластыря, созданного в соответствии с принципами настоящего изобретения, описан со ссылкой на фиг.3А, 3В и 4. Несмотря на то, что конструкция пластыря 30 имеет компоненты, аналогичные пластырю 10 по фиг.1А-1В и 2А-2В, данная конструкция создана на подложке большого объема лабораторных испытаний для улучшения прилипания к коже субъекта, улучшения манипулирования, технологичности и воспроизводимости результатов и снижения риска преждевременного отделения.

[0091] В примере, проиллюстрированном на фиг.3А, 3В и 4, пластырь 30 включает в себя покрывающий элемент 31 с прорезью 32, кольцо 33 из пеноматериала, имеющее слой биосовместимого адгезива на первой поверхности, обращенной к коже и расположенной в контакте с покрывающим элементом 31, подложку 34, которая обеспечивает удерживание биологически активного вещества на ее нижней поверхности 35, обращенной к коже, дышащую пленку 36, имеющую наружную поверхность 37 и слой 38 биосовместимого адгезива, размещенный на ее поверхности, обращенной к коже, и бумажный аппликатор 39, расположенный на наружной поверхности 37 дышащей пленки 36. Следует понимать, что все компоненты предлагаемых пластырей являются биосовместимыми, даже если это не описано конкретно само по себе.

[0092] Кольцо 33 из пеноматериала может включать в себя любую подходящую комбинацию вспененных или полимерных биосовместимых материалов, пригодных для размещения подложки на расстоянии от кожи для образования камеры, и любой (-ые) подходящий (-е) адгезив (-ы), пригодный (-е) для использования в клинических условиях и склеивающий (-е) при надавливании, на его верхней и нижней поверхностях. Кольцо 33 из пеноматериала и адгезив (-ы) на нем предпочтительно имеют достаточные прочность и гибкость для поддержания герметичности окклюзивной или конденсационной камеры при наложении на кожу, даже если кожа сгибается или растягивается. В неограничивающих примерах вспененный или полимерный материал может представлять собой или включать в себя полиэтиленвинилацетат (PEVA), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полипропилен (PP), полиэтилен (PE) или силикон. В неограничивающих примерах адгезив на верхней и/или нижней поверхностях кольца 33 из пеноматериала (и в других компонентах пластыря 30) может включать акрилатный адгезив, гидроколлоидный адгезив, полиуретановый адгезив или мягкий силиконовый адгезив. Кольцо 33 из пеноматериала может иметь любые подходящие форму и размеры для обеспечения опоры для подложки 34 над кожей субъекта и для создания камеры при наложении на субъекта. Например, кольцо 33 из пеноматериала может иметь наружный диаметр, составляющий от приблизительно 10 мм до приблизительно 100 мм, например, от приблизительно 20 мм до приблизительно 50 мм или от приблизительно 20 мм до приблизительно 30 мм. В качестве альтернативы или дополнения кольцо 33 из пеноматериала может иметь внутренний диаметр, который по меньшей мере приблизительно на 1 мм меньше, чем любой из вышеуказанных наружных диаметров (то есть ширина кольца 33 из пеноматериала может составлять по меньшей мере приблизительно 1 мм). В частности, внутренний диаметр

кольца 33 из пеноматериала может быть приблизительно на 2 мм - 50 мм меньше, чем наружный диаметр, или может быть приблизительно на 2 мм - 20 мм меньше, чем наружный диаметр, или может быть приблизительно на 5 мм - 15 мм меньше, чем наружный диаметр. В некоторых примерах отношение наружного диаметра к внутреннему диаметру кольца из пеноматериала может составлять от приблизительно 1,25 до приблизительно 1,5 (например, при наружном диаметре, составляющем приблизительно 26 мм, и внутреннем диаметре, составляющем приблизительно 18 мм, обеспечивается ширина кольца из пеноматериала, составляющая от приблизительно 3 мм до приблизительно 4 мм). Кольцо 33 из пеноматериала может иметь любую соответствующую толщину, например, составляющую от приблизительно 0,1 мм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 0,9 мм. В одном неограничивающем примере кольцо 33 из пеноматериала предпочтительно имеет наружный диаметр, составляющий $26 \text{ мм} \pm 5 \text{ мм}$, внутренний диаметр, составляющий приблизительно $18 \text{ мм} \pm 5 \text{ мм}$, и толщину, составляющую приблизительно $0,5 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$. Кольцо 33 из пеноматериала и подложка 34 могут иметь по существу одинаковый наружный диаметр. Например, данные компоненты могут быть соединены друг с другом и после этого вместе подвергнуты высечке.

[0093] Бумажный аппликатор 39 может включать в себя любой пригодный материал из комбинации материалов, такой как бумага с проклейкой кремнийорганическими соединениями (например, бумага, покрытая силиконом с одной или обеих сторон и при необходимости имеющая гидрофобное покрытие, например, из политетрафторэтилена (PTFE)). В соответствии с одним аспектом изобретения бумажный аппликатор 39 имеет форму кольца с V-образной выемкой 40, которая может быть направлена радиально так, что будет проходить от внутренней периферии 41 по направлению к наружной периферии 42 на части расстояния до наружной периферии 42. Как показано на фиг.3В, которая соответствует фрагменту А на фиг.3А, V-образная выемка 40 предпочтительно имеет закругленную вершину 43, которая выровнена относительно по меньшей мере одной прорези, например, прорезей 44а и 44b, для облегчения отрыва бумажного аппликатора 39 после прочного прижатия пластыря 30 к коже субъекта. Кроме того, бумажный аппликатор 39 предпочтительно имеет центральное отверстие 45 с внутренним диаметром, который по меньшей мере приблизительно на 1 мм больше наружного диаметра кольца 33 из пеноматериала для образования зазора с размером, составляющим по меньшей мере приблизительно 1 мм, между кольцом из пеноматериала и бумажным аппликатором. Внутренний диаметр бумажного аппликатора 39 может быть, например, на приблизительно 1 мм - приблизительно 20 мм больше, чем наружный диаметр кольца 33 из пеноматериала, или на приблизительно 2 мм - приблизительно 10 мм больше, чем наружный диаметр кольца 33 из пеноматериала, или на приблизительно 3 мм - приблизительно 5 мм больше, чем наружный диаметр кольца 33 из пеноматериала. Бумажный аппликатор 39 может иметь любой соответствующий наружный диаметр, который по меньшей мере на 1 мм больше внутреннего диаметра

бумажного аппликатора 39 (то есть бумажный аппликатор 39 может иметь ширину, составляющую по меньшей мере 1 мм). Например, бумажный аппликатор 39 может иметь ширину, составляющую от приблизительно 1 мм до приблизительно 20 мм или от приблизительно 2 мм до приблизительно 10 мм, или от приблизительно 3 мм до приблизительно 5 мм. В некотором примере ширина бумажного аппликатора 39 составляет от приблизительно 10% до приблизительно 95% от ширины зазора 46, например, от приблизительно 20% до приблизительно 95% от ширины зазора 46 или от приблизительно 50% до приблизительно 95% от ширины зазора 46. В одном неограничивающем примере ширина бумажного аппликатора 39 выбрана такой, чтобы он охватывал приблизительно половину расстояния, на которое дышащая пленка 36 выступает за наружный край кольца 33 из пеноматериала (то есть, чтобы он имел приблизительно такую же ширину, как зазор 46), и чтобы он имел минимальную ширину, составляющую 3 мм, для обеспечения достаточной жесткости для облегчения манипулирования. В одном неограничивающем примере бумажный аппликатор 39 может иметь внутренний диаметр, соответствующий диаметру отверстия и составляющий приблизительно 30-40 мм (например, приблизительно 35 мм), и ширину, составляющую приблизительно 2-4 мм (например, приблизительно 3 мм), в результате чего создается зазор 46 (см. фиг.3А) с шириной, составляющей приблизительно 4-5 мм (например, приблизительно 4,5 мм), до периферии кольца 33 из пеноматериала. Как разъяснено ниже, ширина бумажного аппликатора 39 и/или размер зазора 46 могут способствовать лучшему контролю размещения пластыря 30 во время первоначального размещения и лучшей длительной адгезии при улучшенной технологичности и однородности результатов по сравнению с пластырем 10 так, как описано ниже в Рабочих примерах.

[0094] В частности, во время первоначальных клинических испытаний пластыря 10 по фиг.1А-1В и 2А-2В было установлено в результате наблюдений, что после относительно короткого периода, например, существенно меньшего, чем период лечения, составляющий 24 часа, пластырь начинал утрачивать способность к адгезионному сцеплению с кожей субъекта так, как описано ниже в Рабочих примерах. Полагают, что данная потеря адгезии была обусловлена в значительной степени удалением бумажного аппликатора 18, который отделяли от наружной поверхности пленки 11 сразу после наложения пластыря 10. Кроме того, полагают, что удаление язычка для отделения вызывало воздействие сдвигающих сил на край и угловую зону пластыря. Полагали, что потеря адгезии возникала из-за разных причин, на устранение которых направлен пластырь 30 по настоящему изобретению. Во-первых, в пластыре 10 внутренний периферийный край отверстия 19 бумажного аппликатора 18 близко примыкает к периферии кольца 15 из пеноматериала. Во-вторых, наблюдались затруднения при манипулировании посредством использования прорези 21 в бумажном аппликаторе 18. В результате наблюдений во время испытаний было установлено, что данные два элемента пластыря 10 требуют приложения большей силы для снятия бумажного аппликатора 18 с наружной поверхности пленки 11 и требуют большего объема манипулирования для

захвата и раскрытия прорези 21. Данные элементы пластыря 10 совместно способствовали приложению большей растягивающей силы к пленке 11 после первоначального размещения пластыря 10 и приводили к ухудшению как первоначальной, так и длительной адгезии.

[0095] Как определено посредством лабораторных испытаний, таких как описанные ниже в Рабочих примерах, заявитель установил, что в соответствии с принципами настоящего изобретения было предпочтительно уменьшить ширину бумажного аппликатора 39 в пластыре 30, чтобы тем самым уменьшить зону, закрываемую бумажным аппликатором, и создать зазор 46 (зону видимости дышащей пленки), что обеспечивает уменьшение растягивающей силы, приложенной к слою 38 адгезива на дышащей пленке 36 и кольцу 33 из пеноматериала во время удаления бумажного аппликатора 39, и при этом по-прежнему обеспечиваются достаточные поверхность и жесткость бумажного аппликатора для облегчения манипулирования комплектом во время наложения. Соответственно, в некоторых примерах кожный пластырь 30 предпочтительно имеет зазор 46 с шириной, составляющей по меньшей мере приблизительно 3,0 мм и более предпочтительно приблизительно 3,0-5,5 мм, например, приблизительно 4,5 мм, который проходит от периферии кольца 33 из пеноматериала, и бумажный аппликатор 39 имеет ширину, составляющую по меньшей мере 3,0 мм и более предпочтительно приблизительно 3,0-5,5 мм, например, приблизительно 4,5 мм. V-образная выемка может проходить на расстоянии, составляющем по меньшей мере 50%, предпочтительно от 40% до 60% от ширины бумажного аппликатора. Расстояние между двумя следующими друг за другом прорезями может составлять по меньшей мере 0,1 мм, например, 0,25 мм или более, предпочтительно от приблизительно 0,20 мм до приблизительно 1,0 мм, более предпочтительно от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 1,00 мм. Как можно ожидать, зазор 46 уменьшает зону, покрываемую бумажным аппликатором 39 в пластыре 30. Меньшая зона, покрываемая бумажным аппликатором 39, приводит к большему первоначальному и длительному адгезионному сцеплению пластыря 30 с кожей субъекта, поскольку усилие, необходимое для удаления бумажного аппликатора 39, значительно меньше по сравнению с усилием, необходимым для удаления бумажного аппликатора 18 пластыря 10. Например, жесткость бумаги оказывает негативное влияние на способность дышащей пленки 36 принимать нужную форму на коже, и поэтому чем больше зазор 46 над дышащей пленкой, тем легче удерживать адгезив на коже во время удаления бумажного аппликатора.

[0096] V-образная выемка 40 и прорези 44а и 44b, проиллюстрированные на фиг.3В, также способствуют длительной адгезии, технологичности и воспроизводимости первоначальной и длительно действующей силы адгезионного сцепления за счет уменьшения объема манипуляций лица, осуществляющего уход, которые необходимы для отделения бумажного аппликатора 39 от наружной поверхности 37 дышащей пленки 36. V-образная выемка 40 предпочтительно образован с углом α , составляющим приблизительно 45°, так что лицо, осуществляющее уход, может легко захватить край

выемки. Кроме того, V-образная выемка 40 предпочтительно имеет закругленную вершину 43 для избежания острых краев, которые могли бы помешать упаковыванию. Выемка 40 также предпочтительно примыкает к прорези 44а. Прорези 44а и 44б не проходят на всей ширине бумажного аппликатора, посредством чего обеспечивается невозможность полного отделения бумажного аппликатора 39 во время изготовления. Усилие для разрыва прорезей 44а и 44б прикладывают от центра в направлении периферии пластыря, следовательно, по существу никакие силы не действуют на края или угловую зону, что имело место в случае конструкции с язычком для отделения. Ориентация сил, которые действуют со стороны бумажного аппликатора на предлагаемую дышащую пленку, точно задана такой, чтобы по существу никакие сдвигающие силы не действовали на края слоя адгезива. В отличие от этого язычок для отделения представлял собой продолжение дышащей пленки 11, и при удалении язычка для отделения приложенная сила вызывала напряжение сдвига и деформирование дышащей пленки. Бумажный аппликатор имел больший размер и закрывал почти всю поверхность дышащей пленки 11. Предлагаемые пластыри не включают в себя язычок для отделения и обеспечивают существенно меньший риск деформирования дышащей пленки 36 во время наложения. Например, авторы изобретения установили в результате наблюдений во время лабораторных испытаний, что конфигурация выемки 40 и прорезей 44а и 44б обеспечила значительное повышение степени легкости, с которой бумажный аппликатор 39 может быть разорван лицом, осуществляющим уход, после приклеивания пластыря 30 к субъекту. Таким образом, уменьшается объем манипуляций с пластырем после его наложения на субъекта, и величина растягивающей силы, приложенной к пластырю во время удаления бумажного аппликатора 39, дополнительно уменьшается по сравнению с пластырем 10.

[0097] Подложка 34 может включать в себя любой пригодный материал или комбинацию материалов, которые предназначены для обеспечения опоры для активного вещества и которые могут быть соответствующим образом присоединены к кольцу 33 из пеноматериала, например, посредством адгезива на контактной поверхности кольца из пеноматериала. В некоторых примерах подложка 34 может включать в себя полимер. Неограничивающие примеры пригодных полимеров включают пластики на подложке целлюлозы (такие как ацетат целлюлозы (СА) или пропионат целлюлозы (СР)), поливинилхлорид (PVC), полипропилен, полистирол, полиуретан, поликарбонат, полиакриловый пластик (такой как поли(метиметалкрилат) (PMMA)), сложный полиэфир, полиэтилен (PE), полиэтилентерефталат (PET) или фторполимер (такой как политетрафторэтилен (PTFE)). В неограничивающих примерах, в которых электрораспыление используется для осаждения активного вещества, подложка 34 может включать в себя проводящий слой, например, покрытие, которое включает в себя частицы металла, или частицы оксида металла, таких как оксид титана, алюминий или золото, для обеспечения возможности распределения положительных или отрицательных зарядов по задней стороне во время процесса электрораспыления и осаждения веществ,

представляющих интерес. В одном неограничивающем примере подложка 34 пластыря 30 включает в себя полиэтилентерефталат и покрытие в виде слоя титана на ее поверхности, обращенной к коже, для использования при диссипации электрического тока во время процесса электрораспыления. Биологически активное вещество может удерживаться на подложке без использования вспомогательного вещества, и поэтому вещество сохраняет свою реактогенность. В некоторых примерах подложка 34 является по меньшей мере частично прозрачной, так что поверхность кожи в пределах камеры может быть визуальна осмотрена для мониторинга потенциальных отрицательных воздействий без удаления пластыря 30. В других примерах подложка 34 является непрозрачной. Дышащая пленка 36 пластыря 30 предпочтительно содержит просвечивающий полиуретановый (или силиконовый) материал, который частично покрыт биосовместимым адгезивом, пригодным для использования в клинических условиях и склеивающим при надавливании, и обладает водопроницаемостью (имеет некоторую скорость пропускания влажного пара). Неограничивающие примеры пригодных адгезивов приведены в другом месте в данном документе.

[0098] Круглая форма дышащей пленки 36 позволяет предпочтительно избежать прямоугольных угловых зон, таких как угловые зоны 22 пластыря 10, которые, как было установлено в результате наблюдений во время лабораторных испытаний на трение, представляли собой места, в которых начиналось отделение пленки. В частности, были разработаны некоторые установки для проведения испытаний, предназначенные для создания механических и физических ограничений для моделирования трения предмета одежды пациента о пластырь, когда пластырь наложен на смоделированную кожу субъекта. Первая установка для проведения испытаний включала в себя кусок ткани, который подвергали трению о пластырь и смоделированную кожу при возвратно-поступательном движении с воспроизводимой силой в течение определенного числа циклов, посредством чего обеспечивалась возможность тестирования множества конфигураций пластырей. Вторая установка для проведения испытаний была разработана для имитации ограничений при циклическом удлинении кожи для пластырей, наложенных на смоделированную кожу, при разной степени удлинения, выраженной в %. Отделение пластыря оценивали в соответствии с числом циклов, необходимым для получения балльной оценки адгезии, посредством визуального осмотра. Третья испытательная установка с роботизированной рукой и царапающим пальцем была разработана для имитации царапающего пальца человека, воздействующего на пластырь, наложенный на смоделированную кожу. На подложке таких операций моделирования, из которых некоторые дополнительно описаны ниже в Рабочих примерах, авторы настоящего изобретения установили, что по существу устранение прямоугольных угловых зон обеспечило значительное улучшение адгезии пластырей по изобретению и что увеличение поверхности пластыря с дышащим адгезивом обеспечило значительное увеличение адгезии как при круглых формах, так при прямоугольных формах с закругленными углами. Этот вывод был подтвержден посредством результатов испытаний на живых

организмах, проводимых на коже человека с участием здоровых взрослых людей, как описано в Рабочих примерах.

[0099] В то время как пластырь 10 по фиг.1А-1В и 2А-2В представлял собой квадрат с длиной стороны, приблизительно составляющей от 30 до 45 мм, и общей площадью пластыря, составляющей приблизительно 1100 мм², в неограничивающих примерах пластырь 30 по фиг.3 и 4 имеет диаметр, составляющий приблизительно 45 мм, при общей площади пластыря, составляющей приблизительно 1500-1520 мм², при этом увеличение площади составляет приблизительно 30% и увеличение площади дышащей пленки составляет приблизительно 60%. Следует понимать, что данные значения являются только одним примером и что другие абсолютные и относительные размеры дышащей пленки 36 могут использоваться соответствующим образом.

[0100] Пластырь 30 дополнительно отличается от пластыря 10 тем, что в пластыре 30 полностью устранены язычки 20а и 20b для отделения, удаление которых, как также было установлено в результате наблюдений, вызывало уменьшение первоначальной адгезии во время размещения пластыря 10. В пластыре 30 дышащая пленка 36 не имеет никакого язычка любого вида. Вместо этого покрывающий элемент 31 имеет прорезь 32, проходящую вдоль хорды пластыря. Данная прорезь может быть расположена асимметрично так, чтобы она была смещена от той части подложки, которая определяет границу конденсационной камеры, для воспрепятствования проникновению влаги в конденсационную камеру через прорезь. Прорезь может перекрывать кольцо из пеноматериала для облегчения отделения покрывающего элемента от остальной части комплекта. Например, большую часть покрывающего элемента можно удалить, оставив меньшую часть покрывающего элемента присоединенной к кольцу из пеноматериала для использования в качестве элемента для манипулирования при надлежащем размещении комплекта в заданном положении и приклеивании комплекта к коже так, как описано со ссылкой на фиг.26-28. В одном неограничивающем примере прорезь 32 ограничивает зону с шириной 47, проходит по диагонали и расположена с одной стороны и **в месте, соответствующем** середине ширины кольца из пеноматериала (приблизительно 11 мм), как показано на фиг.3А. Таким образом, покрывающий элемент 31 может быть без труда удален с обращенных к коже поверхностей дышащей пленки 36 и кольца 33 из пеноматериала посредством того, что лицо, осуществляющее уход, будет слегка сгибать пластырь для захвата краев покрывающего элемента, открытых для воздействия с помощью прорези 32. После этого пластырь без большей части покрывающего элемента может быть наложен на кожу субъекта, малая часть покрывающего элемента может быть легко удалена, и после этого пластырь может быть полностью приклеен к коже посредством надавливания на бумажный аппликатор 39 помимо других поверхностей с адгезивом в пластыре 30, после чего бумажный аппликатор 39 может быть разорван в зоне V-образной выемки 40 и удален с наружной стороны 37 дышащей пленки 36.

[0101] В некоторых примерах пластырь 30 при необходимости дополнительно имеет надпись 48, в иллюстративном варианте в виде букв "DBV" или любой другой

соответствующей комбинации букв и чисел, такой как показанная на фиг.3А, которая может быть напечатана на наружной поверхности 37 дышащей пленки 36 или на внутренней поверхности дышащей пленки и/или адгезиве на обращенной к коже стороне дышащей пленки посредством использования краскоструйной печатной машины, в которой предпочтительно используется краска, пригодная для применения в пищевой промышленности. В одном варианте осуществления надпись с информацией может быть нанесена на пленку 37 с адгезивом, когда пленка находится еще в виде рулона, посредством пропускания пленки через краскоструйную печатную машину до того, как дышащая пленка будет разрезана с заданной формой.

[0102] Вышеприведенные признаки - по отдельности и в комбинации - были определены при использовании лабораторных испытаний и испытаний на живых организмах, проведенных по указанию правообладателя по настоящей заявке, в значительной степени для улучшения технологичности, повышения степени легкости манипулирования и наложения, улучшения первоначальной и длительной адгезии пластыря 30 по сравнению с пластырем 10, например, как дополнительно описано ниже в Рабочих примерах.

[0103] Второй вариант осуществления пластыря, созданного в соответствии с принципами настоящего изобретения, описан со ссылкой на фиг.5А, 5В и 6. Пластырь 50 аналогичен по конструкции пластырю 30 по фиг.3А-3В и 4 и имеет все из различных элементов/признаков изобретения, рассмотренных выше в связи с пластырем 30. Более конкретно, пластырь 50 включает в себя покрывающий элемент 51, имеющий прорезь 52, кольцо 53 из пеноматериала, имеющее слой биосовместимого адгезива, размещенный в контакте с покрывающим элементом 51, подложку 54, которая обеспечивает удерживание биологически активного вещества, удерживаемого на ее нижней поверхности 55, обращенной к коже, дышащую пленку 56, имеющую наружную поверхность 57 и слой 58 биосовместимого адгезива, пригодного для использования в клинических условиях и склеивающего при надавливании, который размещен на ее поверхности, обращенной к коже, и бумажный аппликатор 65, расположенный на наружной поверхности 57 пленки 56.

[0104] Кольцо 53 из пеноматериала может быть изготовлено из материалов, аналогичных описанным для кольца 33 из пеноматериала, и может иметь размеры, аналогичные описанным для кольца 33 из пеноматериала. Например, кольцо 53 из пеноматериала может иметь любые подходящие форму и размеры для обеспечения опоры для подложки 54 над кожей субъекта и для создания камеры при наложении на субъекта. Например, кольцо 53 из пеноматериала может иметь наружный диаметр, составляющий от приблизительно 10 мм до приблизительно 100 мм, например, от приблизительно 20 мм до приблизительно 50 мм или от приблизительно 20 мм до приблизительно 40 мм. В качестве альтернативы или дополнения кольцо 53 из пеноматериала может иметь внутренний диаметр, который по меньшей мере приблизительно на 4 мм меньше, чем любой из вышеуказанных наружных диаметров (то есть ширина кольца 33 из пеноматериала может

составлять по меньшей мере приблизительно 2 мм). Кроме того, внутренний диаметр кольца 53 из пеноматериала может быть приблизительно на 2 мм - 50 мм меньше, чем наружный диаметр, или может быть приблизительно на 2 мм - 20 мм меньше, чем наружный диаметр, или может быть приблизительно на 5 мм - 15 мм меньше, чем наружный диаметр. Кольцо 53 из пеноматериала может иметь любую соответствующую толщину, например, составляющую от приблизительно 0,1 мм до приблизительно 1 мм, например, от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 0,9 мм. В одном неограничивающем примере кольцо 53 из пеноматериала может иметь наружный диаметр, составляющий приблизительно 20-30 мм (например, приблизительно 26 мм), внутренний диаметр, составляющий приблизительно 10-20 мм (например, приблизительно 18 мм), и толщину, составляющую приблизительно 0,7-0,9 мм (например, приблизительно 0,8 мм). Кольцо 53 из пеноматериала и подложка 54 могут иметь по существу одинаковый наружный диаметр. Например, данные компоненты могут быть соединены друг с другом и после этого вместе подвергнуты высечке.

[0105] В данном примере бумажный аппликатор 65 имеет по существу кольцевую форму с продолговатым отверстием 60, проходящим вдоль его внутренней части, и периферию 61, имеющую форму прямоугольника с закругленными углами и имеющую протяженность, равную протяженности дышащей пленки 56. Бумажный аппликатор 65 может иметь V-образная выемка 62, который проходит от овального отверстия 60 по направлению к периферии 61 на части расстояния до периферии 61. Как показано во фрагменте В на фиг.5В, V-образная выемка 62 предпочтительно направлен радиально и может иметь закругленную вершину 63, которая выровнена относительно прорезей 64а и 64b, для облегчения отрыва бумажного аппликатора 65 после прочного прижатия пластыря 50 к коже субъекта. Длина короткой оси отверстия 60 может быть по меньшей мере приблизительно на 1 мм больше наружного диаметра кольца 53 из пеноматериала для образования зазора с шириной, составляющей по меньшей мере приблизительно 1 мм, между кольцом из пеноматериала и бумажным аппликатором. Длина короткой оси отверстия 60 может быть, например, на приблизительно 1 мм - приблизительно 20 мм больше, чем наружный диаметр кольца 53 из пеноматериала, или на приблизительно 2 мм - приблизительно 10 мм больше, чем наружный диаметр кольца 53 из пеноматериала, или на приблизительно 3 мм - приблизительно 5 мм больше, чем наружный диаметр кольца 53 из пеноматериала. Периферия 61 бумажного аппликатора, имеющего форму прямоугольника с закругленными углами, может иметь любой подходящий размер, который по меньшей мере на 1 мм больше длины короткой оси отверстия 60 (то есть бумажный аппликатор 65 может иметь ширину, составляющую по меньшей мере 1 мм). Например, бумажный аппликатор 61 может иметь ширину, составляющую от приблизительно 1 мм до приблизительно 20 мм или от приблизительно 2 мм до приблизительно 10 мм, или от приблизительно 3 мм до приблизительно 5 мм. В некотором примере ширина бумажного аппликатора 59 составляет от приблизительно 10% до приблизительно 200% от ширины зазора между кольцом 53 из пеноматериала и

бумажным аппликатором 61, например, от приблизительно 20% до приблизительно 180% от ширины данного зазора или от приблизительно 50% до приблизительно 150% от ширины данного зазора, или от приблизительно 80% до приблизительно 120% от ширины данного зазора, или от приблизительно 90% до приблизительно 110% от ширины данного зазора, или приблизительно 100% от ширины данного зазора. В одном неограничивающем примере ширина бумажного аппликатора 65 выбрана такой, чтобы он охватывал приблизительно половину расстояния, на которое дышащая пленка 56 выступает за наружный край кольца 53 из пеноматериала (то есть, чтобы он имел приблизительно такую же ширину, как зазор), и чтобы он имел минимальную ширину, составляющую 3 мм, для обеспечения достаточной жесткости для облегчения манипулирования. В одном неограничивающем примере короткая ось продолговатого отверстия 60 имеет длину, составляющую приблизительно 30 мм, и длинная ось имеет длину, составляющую приблизительно 38 мм, посредством чего обеспечивается наименьший зазор 66 (см. фиг.5А), составляющий приблизительно 3,0 мм и определяемый до периферии кольца 53 из пеноматериала. В случае пластыря 30, описанного выше, ширина бумажного аппликатора 39 и размер зазора 46 способствуют лучшему контролю размещения пластыря 30 во время первоначального размещения и лучшей длительной адгезии, улучшенной технологичности и однородности результатов по сравнению с пластырем 10.

[0106] Как рассмотрено выше, во время первоначальных клинических испытаний пластыря 10 было установлено в результате наблюдений, что вскоре после первоначального наложения пластырь начинал утрачивать способность к адгезионному сцеплению с кожей субъекта. Полагают, что данная потеря адгезии была обусловлена в значительной степени удалением бумажного аппликатора 18 после наложения пластыря 10 и удалением язычка для отделения. Аналогично варианту осуществления по фиг.3А-3В и 4, данная проблема потери адгезии решается в случае пластыря 50 посредством уменьшения ширины бумажного аппликатора 65, что приводит к уменьшению растягивающей силы, действующей на слой 58 адгезива на дышащей пленке 56 и кольцо 53 из пеноматериала во время удаления бумажного аппликатора 65. Например, D может обозначать размер пластыря, определяемый между наружной периферией кольца 53 из пеноматериала и наружной периферией пластыря 50, и ширина бумажного аппликатора 65 может составлять приблизительно 40-60% от D. В некоторых примерах зазор 66 имеет наименьшую ширину, составляющую по меньшей мере приблизительно 3,0 мм, между внутренним краем овального отверстия 60 и периферией кольца 53 из пеноматериала. Несмотря на то, что зазор 66 уменьшает зону, охватываемую бумажным аппликатором 65 в пластыре 50, меньшая зона охвата также приводит к уменьшению усилия, необходимого для удаления бумажного аппликатора 65. Таким образом, бумажный аппликатор 65 пластыря 50 обеспечивает большее первоначальное и длительное адгезионное сцепление пластыря 50 с кожей субъекта по сравнению с пластырем 10.

[0107] V-образная выемка 62 и прорези 63а и 63б также способствуют длительной адгезии, технологичности и воспроизводимости первоначальной и длительно

действующей силы адгезионного сцепления за счет уменьшения объема манипуляций лица, осуществляющего уход, которые необходимы для отделения бумажного аппликатора 65 от наружной поверхности 57 дышащей пленки 56. В частности, V-образная выемка 62 предпочтительно образован с углом α , составляющим приблизительно 45° , так что лицо, осуществляющее уход, может легко захватить край выемки. Кроме того, V-образная выемка 62 предпочтительно имеет закругленную вершину 63 для избежания острых краев, которые могли бы помешать упаковыванию или изготовлению; например, заостренная угловая зона может приводить к проблемам с вращающимся инструментом для высечки. Выемка 62 также предпочтительно примыкает к прорези 64а. Прорези 64а и 64b не проходят на всей ширине бумажного аппликатора 65, посредством чего обеспечивается невозможность полного отделения бумажного аппликатора во время изготовления. Как было установлено в результате наблюдений при испытаниях на живых организмах, конфигурация выемки 62 и прорезей 64а и 64b обеспечивает значительное повышение степени легкости, с которой бумажный аппликатор 65 может быть удален после наложения пластыря 50 на субъекта. Как и в случае предыдущего варианта осуществления, уменьшается объем манипуляций с пластырем 50 после его наложения на субъекта, и величина растягивающей силы, приложенной к пластырю во время удаления бумажного аппликатора 65, уменьшается по сравнению с пластырем 10.

[0108] Подложка 54 может включать в себя любой пригодный материал или комбинацию материалов, которые предназначены для обеспечения опоры для активного вещества и которые могут быть соответствующим образом присоединены к кольцу 53 из пеноматериала, например, посредством адгезива на контактной поверхности кольца из пеноматериала. Неограничивающие примеры материалов, предназначенных для использования в подложке 54, и примеры нанесения активного вещества на нее приведены в другом месте в данном документе.

[0109] Дышащая пленка 56 пластыря 50 предпочтительно содержит просвечивающий биосовместимый полиуретановый материал, покрытый биосовместимым адгезивом, пригодным для использования в клинических условиях и склеивающим при надавливании. Неограничивающие примеры пригодных адгезивов приведены в другом месте в данном документе. Прямоугольная форма дышащей пленки 56 с закругленными углами предпочтительно позволяет избежать прямоугольных угловых зон, таких как угловые зоны 22 пластыря 10. Аналогично тому, что наблюдали с помощью испытательной установки, рассмотренной выше в связи с пластырем 30 и в Рабочих примерах, скругленные угловые зоны 68 не станут «фокусными» точками преждевременного отделения пленки. Кроме того, пластырь 50 имеет увеличенную общую площадь адгезива по сравнению с пластырем 10 по фиг.1А-1В и 2А-2В. Например, в то время как пластырь 10 имеет общую площадь пластыря, составляющую приблизительно 1156 мм^2 , пластырь 50 имеет общую площадь пластыря, составляющую приблизительно 1550 мм^2 , и увеличение площади составляет приблизительно 34%. Следует понимать, что данные значения являются только одним примером и что другие

размеры дышащей пленки 56 могут использоваться соответствующим образом.

[0110] Пластырь 50 также отличается от пластыря 10 тем, что в пластыре 50 полностью устранены язычки 20a и 20b для отделения, удаление которых, как было установлено в результате наблюдений, вызывало уменьшение первоначальной адгезии во время размещения пластыря 10. Например, в пластыре 50 отсутствует удаляемый язычок на дышащей пленке 56, но вместо этого имеется прорезь 52 в покрывающем элементе 51, как показано на фиг.5А, которая проходит по диагонали и расположена с одной стороны и в зоне, которая соответствует середине ширины 66 кольца из пеноматериала, на расстоянии (66) между прорезью и центром подложки 54. Данная конфигурация облегчает отделение покрывающего элемента 51 от обращенных к коже поверхностей пленки 56 с адгезивом и кольца 53 из пеноматериала посредством того, что лицо, осуществляющее уход, слегка сгибает пластырь для захвата краев покрывающего элемента, открытых для воздействия с помощью прорези 52, так, как описано со ссылкой на фиг.26-28. После этого пластырь 50 может быть размещен в заданном положении на коже субъекта и приклеен к коже посредством сильного надавливания на всю поверхность пластыря, включая бумажный аппликатор 65. Бумажный аппликатор 65 может быть разорван в зоне V-образной выемки 62 и удален с наружной стороны 57 дышащей пленки 56.

[0111] В некоторых примерах пластырь 50 дополнительно имеет надпись 67, в иллюстративном варианте в виде букв “VIASKIN DBV 712” или любой другой соответствующей комбинации букв и чисел, такой как показанная на фиг.5А, которая может быть напечатана на внутренней или наружной поверхности дышащей пленки 56 посредством использования краскоструйной печатной машины и краски, пригодной для применения в пищевой промышленности. Надпись с информацией может быть предпочтительно нанесена на дышащую пленку 57, когда пленка находится еще в виде рулона, посредством пропускания пленки через краскоструйную печатную машину до того, как дышащая пленка будет разрезана с заданной формой.

[0112] Аналогично пластырю 30, вышеописанные признаки пластыря 50 - по отдельности и в комбинации - были определены в лабораторных испытаниях и испытаниях на живых организмах, проведенных по указанию правообладателя по настоящей заявке, в значительной степени для улучшения технологичности, повышения степени легкости манипулирования и наложения, улучшения первоначальной и длительной адгезии пластыря 50. Как будет описано ниже в Рабочих примерах, ряд исследований на живых организмах был выполнен на коже человека с участием здоровых взрослых людей, и данные испытания привели к такому же заключению, какое было получено посредством лабораторных испытаний, то есть к выводу о лучшей адгезии заявленных пластырей по сравнению с референтным пластырем, описанным со ссылкой на фиг.1А-1В и 2А-2В.

[0113] Следует понимать, что предлагаемые пластыри можно изготавливать, используя любую соответствующую комбинацию операций. В одном неограничивающем примере изготовление пластыря 30 или пластыря 50 может включать обеспечение наличия

(i) подложки, (ii) биологически активного вещества, (iii) кольца из пеноматериала, имеющего периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной первой поверхности, обращенной к коже, (iv) биосовместимой дышащей пленки, имеющей наружную поверхность, вторую поверхность, обращенную к коже, и второй слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной второй поверхности, обращенной к коже, и (v) бумажного аппликатора, имеющего отверстие с внутренним краем. Изготовление пластыря может включать прикрепление кольца из биосовместимого пеноматериала под подложкой для образования окклюзивной камеры при наложении на кожу субъекта. Изготовление пластыря может также включать размещение биологически активного вещества на подложке для доставки биологически активного вещества к коже субъекта через камеру. Изготовление пластыря может также включать наложение биосовместимой дышащей пленки концентрично поверх подложки и кольца из пеноматериала. Изготовление пластыря может также включать наложение биосовместимого бумажного аппликатора на наружную поверхность дышащей пленки так, чтобы данное отверстие было концентрическим по отношению к кольцу из пеноматериала и обеспечивало зазор между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала. Бумажный аппликатор может быть выполнен с возможностью его удаления с данной наружной поверхности после прижатия пластыря к коже субъекта.

В конкретном варианте осуществления способ изготовления пластыря может включать этапы:

- обеспечения наличия (i) подложки, (ii) биологически активного вещества, (iii) кольца из пеноматериала, имеющего периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной первой поверхности, обращенной к коже, (iv) биосовместимой дышащей пленки, имеющей наружную поверхность, вторую поверхность, обращенную к коже, и второй слой биосовместимого адгезива, размещенный на данной второй поверхности, обращенной к коже, и (v) бумажного аппликатора, имеющего отверстие с внутренним краем;

- прикрепления кольца из биосовместимого пеноматериала под подложкой для образования окклюзивной камеры при наложении на кожу субъекта;

- размещения биологически активного вещества на подложке для его доставки к коже субъекта через камеру;

- наложения биосовместимой дышащей пленки концентрично поверх подложки и кольца из пеноматериала; и

- наложения биосовместимого бумажного аппликатора на наружную поверхность дышащей пленки так, чтобы данное отверстие было концентрическим по отношению к кольцу из пеноматериала и обеспечивало зазор между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала, при этом бумажный аппликатор выполнен с возможностью его удаления с данной наружной поверхности после прижатия пластыря к коже субъекта.

Открытая выемка предпочтительно уже имеется в бумажном аппликаторе перед его наложением на дышащую пленку.

[0114] В некоторых примерах биологически активное вещество удерживается на подложке посредством электростатических сил. В некоторых примерах биологически активное вещество содержит частицы.

[0115] В некоторых примерах изготовление пластыря может дополнительно включать образование открытой выемки, такого как V-образная выемка, в бумажном аппликаторе для облегчения удаления бумажного аппликатора с наружной поверхности дышащей пленки. В некоторых примерах V-образная выемка направлена радиально. В некоторых примерах V-образная выемка имеет закругленную вершину. В некоторых примерах изготовление пластыря дополнительно включает образование по меньшей мере одной прорези в бумажном аппликаторе, которая выровнена относительно открытой выемки, для дополнительного облегчения удаления с наружной поверхности пленки.

[0116] В некоторых примерах изготовление пластыря включает наложение биосовместимого покрывающего элемента на первый и второй слои адгезива. В некоторых примерах изготовление пластыря включает образование прорези в покрывающем элементе для облегчения его отделения от первого и второго слоев адгезива. В некоторых примерах прорезь расположена асимметрично в покрывающем элементе и смещена от камеры.

[0117] В некоторых примерах обеспечение наличия дышащей пленки включает обеспечение наличия дышащей пленки, имеющей круглую форму. В некоторых примерах обеспечение наличия дышащей пленки включает обеспечение наличия дышащей пленки, имеющей форму прямоугольника со скругленными угловыми зонами. В некоторых примерах обеспечение наличия дышащей пленки включает обеспечение наличия просвечивающей дышащей пленки. В некоторых примерах обеспечение наличия дышащей пленки включает обеспечение наличия дышащей пленки, имеющей предварительно напечатанную надпись на второй поверхности, обращенной к коже.

[0118] В некоторых примерах биологически активное вещество выбрано из аллергена, антигена и биологически активного полипептида.

РАБОЧИЕ ПРИМЕРЫ

[0119] Предусмотрено, что нижеприведенные примеры являются только иллюстративными и не ограничивают настоящее изобретение.

Исследования в лабораторных условиях: испытания на удлинение, царапание, трение

[0120] Лабораторные испытания были проведены для имитации и исследования различных ограничений и стрессогенных факторов, действующих на систему, для прогнозирования характеристик адгезии на живом организме при экстремальных условиях, которые могут имитировать использование на пациенте, и для идентификации направлений улучшения. Лабораторные испытания были использованы для исследования факторов, способствующих адгезии в предлагаемых пластырях (которые могут

упоминаться как mVP-система или mVP-пластырь), в отличие от пластырей, описанных со ссылкой на фиг.1А-1В и 2А-2В (которые могут упоминаться в данном документе как сVP-система или сVP-пластырь).

[0121] Стенд для испытаний на удлинение использовали для оценки стойкости к отделению посредством имитации реальных условий растяжения кожи. Это предусматривало наложение пластырей на подложку с характеристиками (например, растяжением поверхности), аналогичными коже человека, и механическое удлинение пластырей с разными степенями удлинения, соответствующими нормальной активности человека. Это также обеспечило возможность оценки влияния положения спины при наложении (например, изогнутого или прямого положения) на характеристики адгезии. Лабораторное испытание использовали для оценки влияния царапания посредством использования роботизированной руки с резиновым «пальцем». Роботизированную руку программировали разными способами для имитации царапания, связанного с локальным раздражением/зудом в системе, при этом пластырь был приклеен к резиновому материалу с растяжением поверхности, аналогичным коже человека, подверженной атопии.

[0122] Кроме того, различные конструкции mVP-пластырей сравнивали с конструкцией сVP-пластыря по их способности обеспечивать стойкость к трению. Стенд для испытаний был спроектирован и использован для выполнения движений взад и вперед при различных приложенных силах, направлениях и частотах для моделирования поведения пластыря под действием давления и трения. Данные оценки и совместные эксперименты в лабораторных условиях позволили оценить влияние механических сил и идентифицировать формы и конкретные прототипы для перехода к анализу на живых организмах.

Исследование на живых организмах

[0123] Характеристики адгезии множества конструкций mVP-пластырей и сVP-пластыря при использовании на живых организмах оценивали в исследовании, которое предусматривало время наложения в расчете на систему, составляющее 24 часа, у 48 здоровых взрослых добровольцев. В данном исследовании лица, проводившие испытания, накладывали 4 системы в день в расчете на одного участника в течение двух дней (разделенных интервалом между Днем 1 и Днем 2, составляющим по меньшей мере 48 часов). Каждый участник носил 2 из одинаковых 4 систем каждый день (в общей сложности 8 систем), при этом одна группа систем была наложена, когда участник находился в положении с изогнутой спиной, и другая группа систем была наложена в положении с прямой спиной для оценки характеристик адгезии mVP-пластырей, включая влияние положения тела во время наложения системы. Участников побуждали принимать участие в любой желательной физической деятельности/активности, хотя просили о том, чтобы данные активности были аналогичными в течение данных двух дней; факторы, такие как тип активности/деятельности и подвергание воздействию воды, документировались участниками. Оценивали адгезию, легкость удаления и боль при удалении.

[0124] Лица, участвовавшие в данном исследовании, были в основном активны в течение их дней с наложенными пластырями, при этом 96% сообщили о физической активности какого-либо вида и 92% сообщили о подвергании воздействию воды. Результаты оценки адгезии как при наложении, так и через 24 часа, как правило, были очень хорошими при очень малом числе случаев отделения или нарушения целостности окклюзивной камеры. А именно, все конструкции mVP-пластырей продемонстрировали лучшую адгезию, чем cVP-пластырь, без различия, связанного с двумя положениями во время наложения системы. Конструкции mVP-пластырей вызывали меньшую боль при удалении, хотя оценки боли в баллах, как правило, были низкими, и пластыри были сочтены не вызывающими боли при удалении.

Конструкции пластырей

[0125] 5 mVP-систем (круглых и прямоугольных с закругленными углами) исследовали на живых организмах с конечной целью перехода к одной, предназначенной для использования в будущих клинических исследованиях. Фиг.29 иллюстрирует приведенные в качестве примера конструкции пластырей для исследования. Данные оценки при испытаниях на живых организмах до настоящего времени выполнялись на участниках, которые не имеют аллергии к арахису и возраст которых составлял по меньшей мере 18 лет, с прототипами, которые не содержали белка арахиса.

SHAMP: Исследование для сравнения адгезии cVP-пластыря с конструкциями mVP-пластырей у здоровых субъектов-добровольцев

[0126] Задача данного исследования состояла в сравнении характеристик адгезии конструкций 5 mVP-пластырей с cVP-пластырем. Данное исследование адгезии выполняли на здоровых взрослых участниках (60 рандомизированных), 23% из которых сообщили об истории болезни, представляющей собой атопический дерматит/экзему, при запланированной продолжительности применения, составляющей 24 часа. Каждый участник носил все 6 систем, при этом место было выбрано участником случайным образом. Фиг.29 показывает изображения 5 исследуемых mVP-пластырей: 3 пластырей В, С, D с круглой формой и 2 пластырей F и H с формой прямоугольника с закругленными углами (также упоминаемых в данном документе соответственно как mVP-B, mVP-C, mVP-D, mVP-F и mVP-H), а также размеры полиуретановой повязки (дышащей пленки 36 или 56), находящейся в контакте с кожей.

От участников требовали принять душ и участвовать в 3 отдельных 10-минутных сеансах с выполнением упражнений во время исследования.

[0127] Результаты данного исследования подтверждают то, что cVP-пластырь не функционировал так же хорошо, как mVP-пластыри. В частности, некоторые cVP-пластыри поднимались или отделялись от краев повязки во время наложения (при использовании предшествующей инструкции по применению (IFU)) в отличие от mVP-пластырей. Кроме того, несколько cVP-систем имели частичное отделение кольца из пеноматериала за 20 часов, при этом почти ни одна из mVP-систем не имела этого. В целом 15,0% (9/60) участников испытывали потерю адгезии в случае cVP-пластыря в

течение срока до 20 часов, в то время почти ни один из участников не испытывал потерю адгезии в случае mVP-пластырей в течение срока до 20 часов. Аналогичные результаты были получены в момент времени, соответствующий 24 часам. Все системы были хорошо переносимыми и оценивались как легко удаляемые через 24 часа.

[0128] Хотя предпочтительные иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения описаны выше, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что различные изменения и модификации могут быть выполнены без отхода от изобретения.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Пластырь для доставки биологически активного вещества к коже субъекта, при этом пластырь содержит:

подложку;

биологически активное вещество, размещенное на подложке;

кольцо из пеноматериала, имеющее периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и первый слой адгезива, размещенный на первой поверхности, обращенной к коже, при этом кольцо из пеноматериала расположено под подложкой с образованием, при наложении на кожу субъекта, окклюзивной или конденсационной камеры, в которой размещено биологически активное вещество;

дышащую пленку, расположенную над подложкой и имеющую наружную поверхность, вторую поверхность, обращенную к коже и противоположную наружной поверхности, и второй слой адгезива, размещенный на второй поверхности, обращенной к коже; и

бумажный аппликатор, размещенный с возможностью удаления на наружной поверхности дышащей пленки, при этом бумажный аппликатор имеет отверстие с внутренним краем, при этом бумажный аппликатор выполнен с возможностью наложения пластыря на кожу субъекта,

при этом дышащая пленка покрывает подложку и кольцо из пеноматериала, отверстие бумажного аппликатора является непрерывным, расположено вокруг кольца из пеноматериала и концентрично с ним, и бумажный аппликатор имеет открытую выемку для облегчения удаления с наружной поверхности дышащей пленки.

2. Пластырь по п.1, в котором открытая выемка открыта на внутреннем крае бумажного аппликатора.

3. Пластырь по п.1 или 2, в котором открытая выемка направлена радиально.

4. Пластырь по любому из п.п.1-3, в котором открытая выемка представляет собой V-образную выемку.

5. Пластырь по п.4, в котором V-образная выемка имеет закругленную вершину.

6. Пластырь по п.4 или 5, в котором V-образная выемка образована с углом α , составляющим приблизительно $45^\circ \pm 10^\circ$.

7. Пластырь по любому из п.п.1-6, в котором бумажный аппликатор имеет по меньшей мере одну прорезь, выровненную с открытой выемкой, при этом указанная по меньшей мере одна прорезь проходит от края бумажного аппликатора по направлению к открытой выемке для дополнительного облегчения удаления с наружной поверхности пленки.

8. Пластырь по п.7, в котором бумажный аппликатор имеет множество выровненных прорезей, при этом одна прорезь проходит от вершины открытой выемки.

9. Пластырь по п.8, в котором одна прорезь открывается в зоне вершины открытой выемки.

10. Пластырь по любому из п.п.1-9, в котором открытая выемка представляет собой V-образную выемку, и при этом бумажный аппликатор имеет по меньшей мере одну прорезь, выровненную относительно V-образной выемки, при этом указанная по меньшей мере одна прорезь проходит от наружного края бумажного аппликатора по направлению к V-образной выемке для дополнительного облегчения удаления с наружной поверхности пленки.

11. Пластырь по п.10, в котором бумажный аппликатор имеет множество прорезей, при этом одна прорезь проходит от закругленной вершины V-образной выемки.

12. Пластырь по п.11, в котором одна прорезь открывается в зоне закругленной вершины V-образной выемки.

13. Пластырь по любому из п.п.1-12, в котором внутренний диаметр отверстия бумажного аппликатора составляет приблизительно 80% - 95% от большего размера указанного бумажного аппликатора.

14. Пластырь по любому из п.п.1-13, дополнительно содержащий покрывающий элемент, расположенный с возможностью удаления на первом и втором слоях адгезива.

15. Пластырь по п.14, в котором покрывающий элемент имеет прорезь для облегчения его удаления с первого и второго адгезивных слоев.

16. Пластырь по п.15, в котором прорезь покрывающего элемента, из двух частей, расположена асимметрично, расположена в середине ширины кольца из пеноматериала, и смещена от камеры.

17. Пластырь по любому из п.п.1-16, в котором кольцо из пеноматериала является круглым, и дышащая пленка имеет круглую форму или форму прямоугольника с закругленными углами.

18. Пластырь по любому из п.п.1-17, в котором подложка является влагонепроницаемой.

19. Пластырь по любому из п.п.1-18, в котором биологически активное вещество выбрано из аллергена, антигена и биологически активного полипептида.

20. Способ изготовления пластыря по любому из п.п.1-19, предусматривающий:
обеспечение (i) подложки, (ii) биологически активного вещества, (iii) кольца из пеноматериала, имеющего периферию, первую поверхность, обращенную к коже, и слой биосовместимого адгезива, размещенный на первой поверхности, обращенной к коже, (iv) биосовместимой дышащей пленки, имеющей наружную поверхность, вторую поверхность, обращенную к коже, и второй слой биосовместимого адгезива, размещенный на второй поверхности, обращенной к коже, и (v) бумажного аппликатора, имеющего отверстие с внутренним краем и открытую выемку;

прикрепление кольца из биосовместимого пеноматериала под подложкой с образованием окклюзивной камеры при наложении на кожу субъекта;

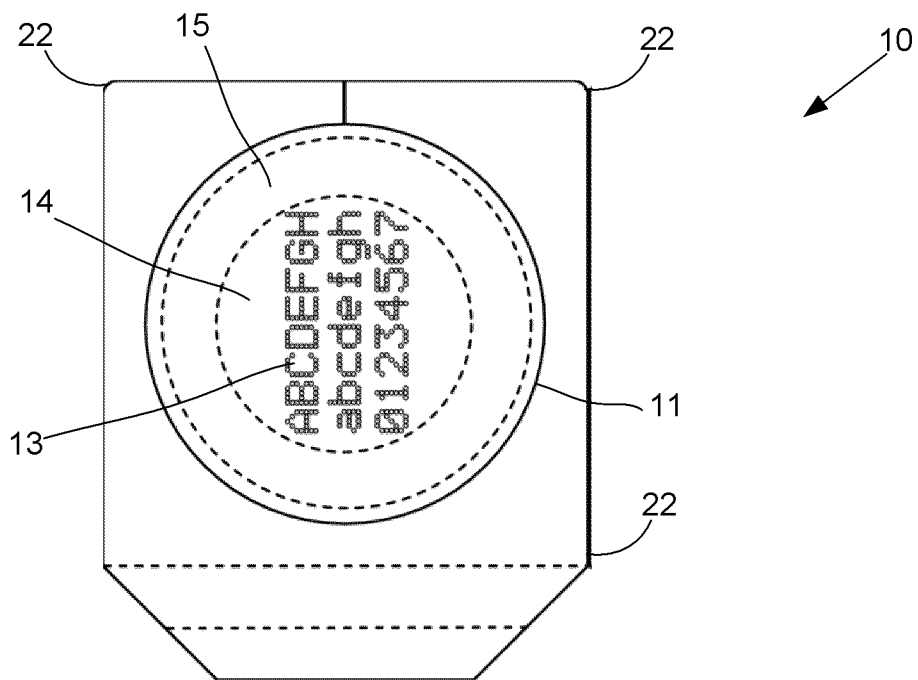
размещение биологически активного вещества на подложке для его доставки к коже субъекта через камеру;

наложение биосовместимой дышащей пленки концентрично поверх подложки и

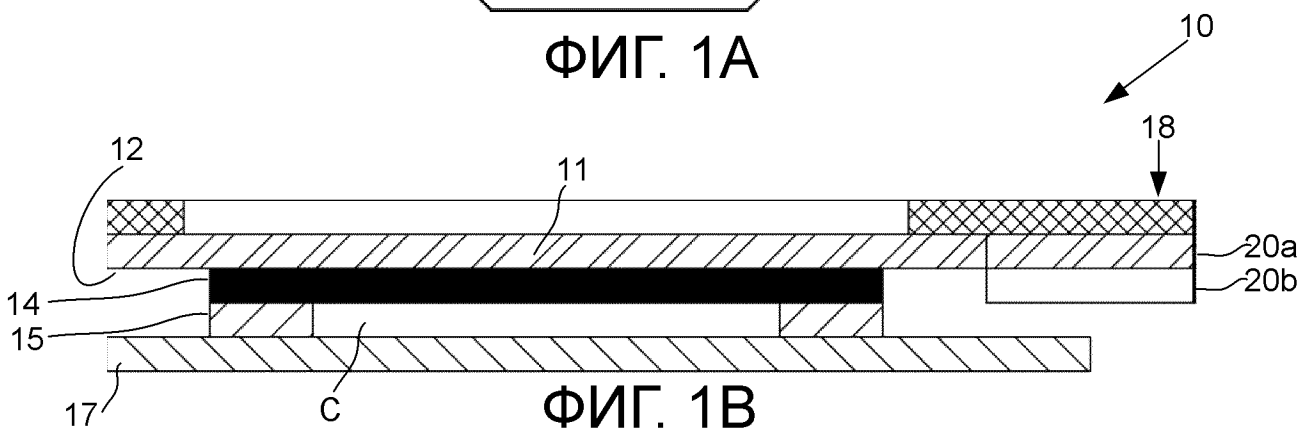
кольца из пеноматериала; и

наложение биосовместимого бумажного аппликатора на наружную поверхность дышащей пленки так, что отверстие является с кольцом из пеноматериала и обеспечивает зазор между внутренним краем бумажного аппликатора и периферией кольца из пеноматериала, при этом бумажный аппликатор выполнен с возможностью его удаления с наружной поверхности после прижатия пластыря к коже субъекта.

По доверенности

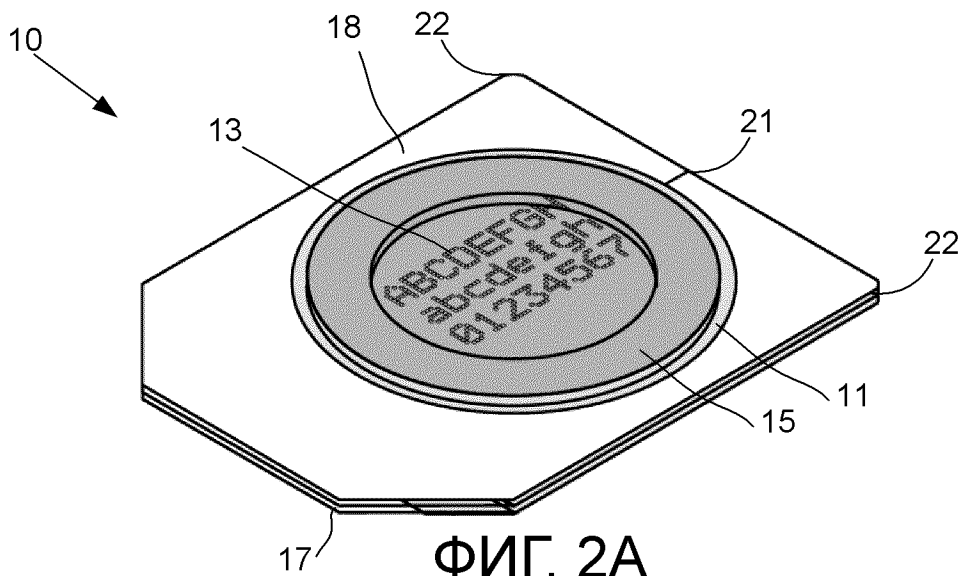


ФИГ. 1А

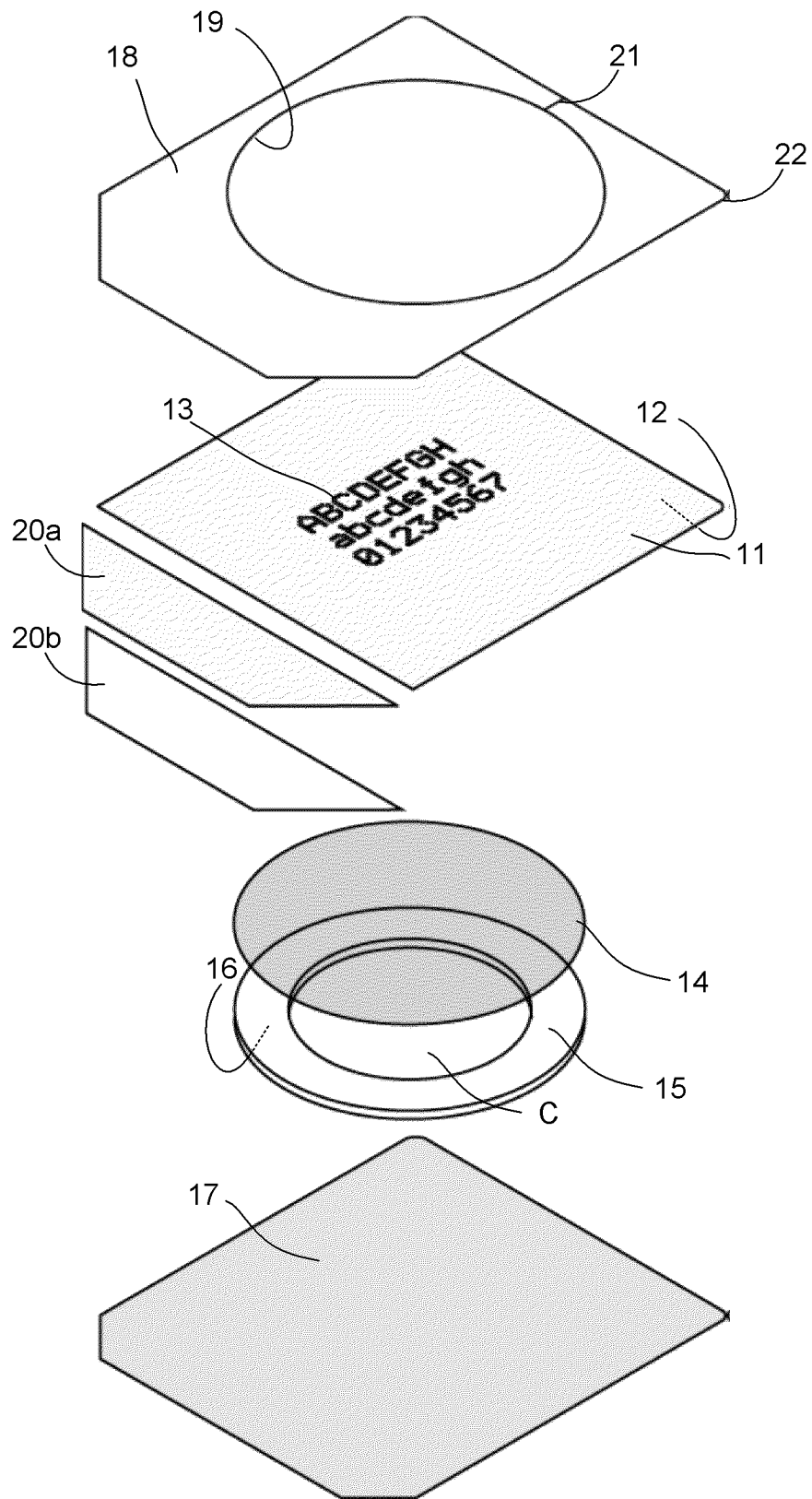


ФИГ. 1В

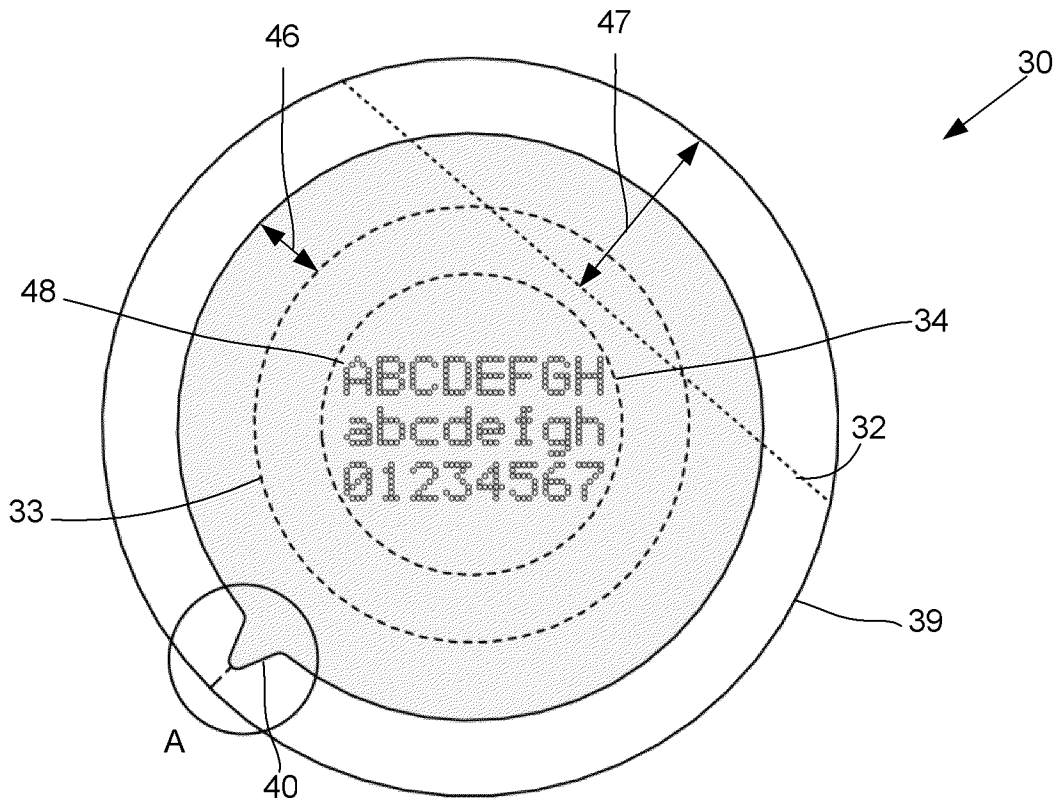
Предшествующий уровень техники



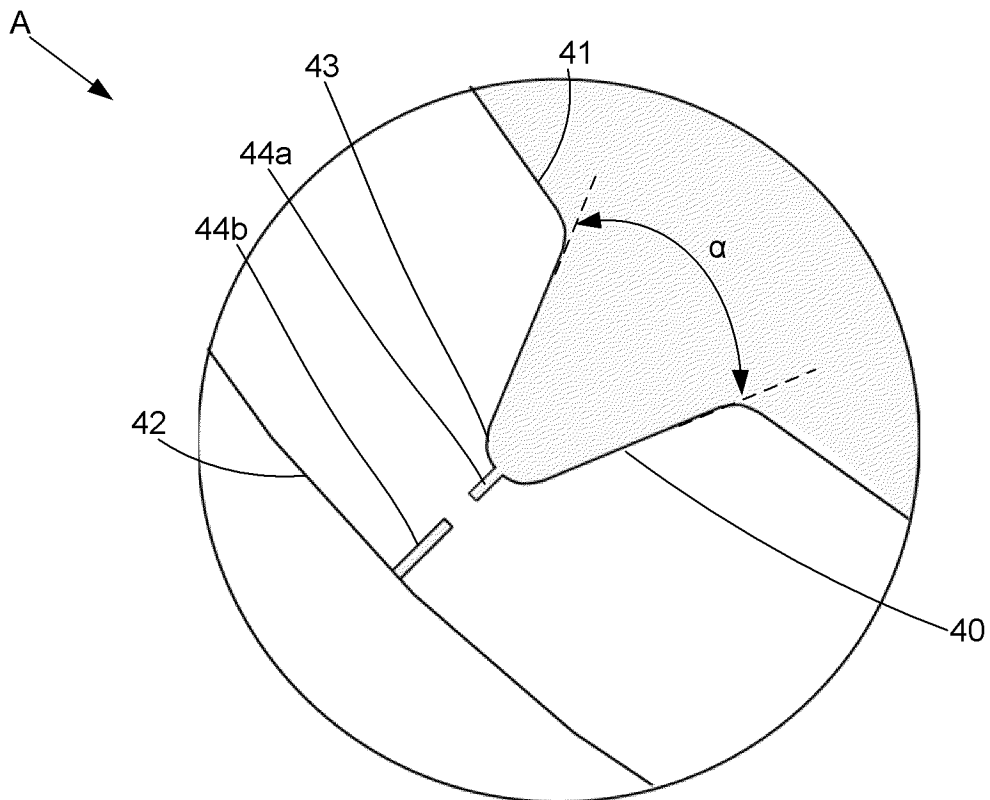
ФИГ. 2А



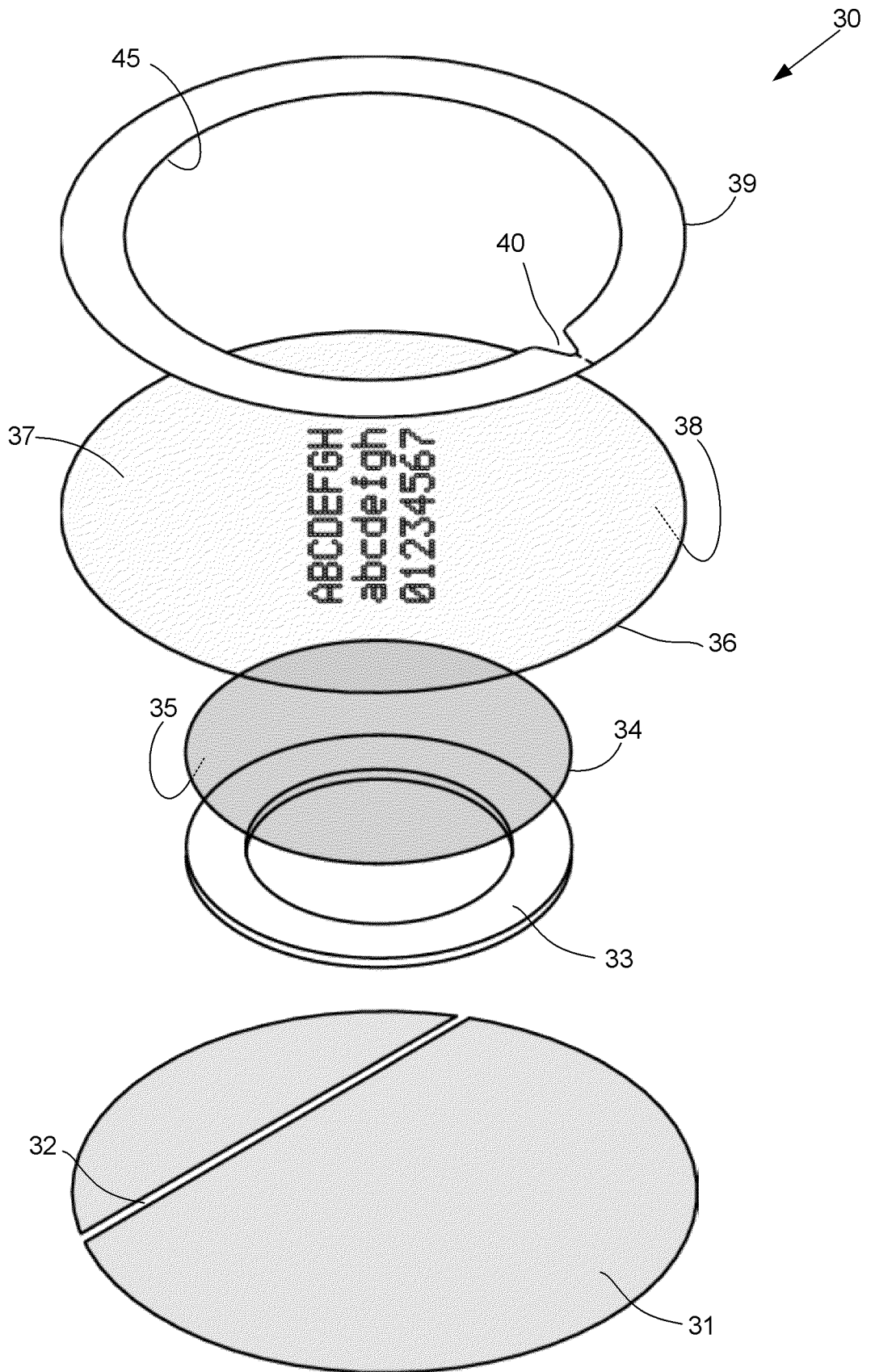
ФИГ. 2В



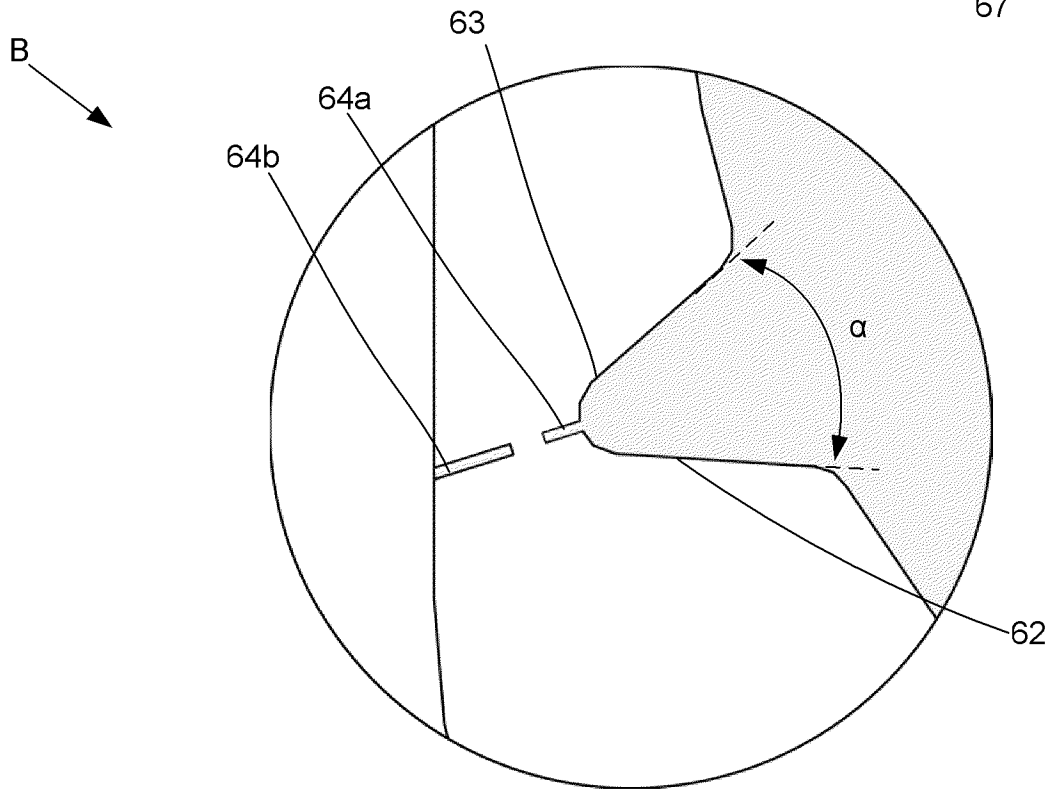
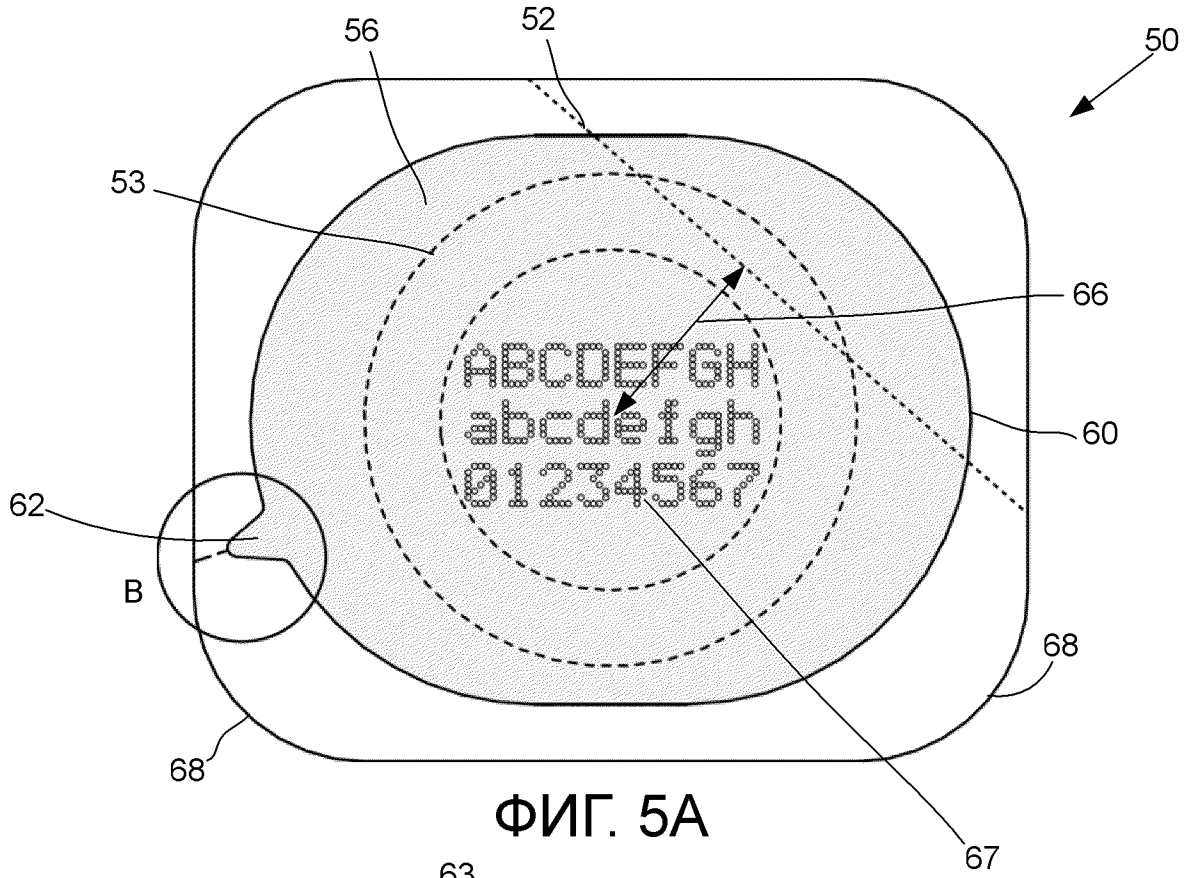
ФИГ. 3А

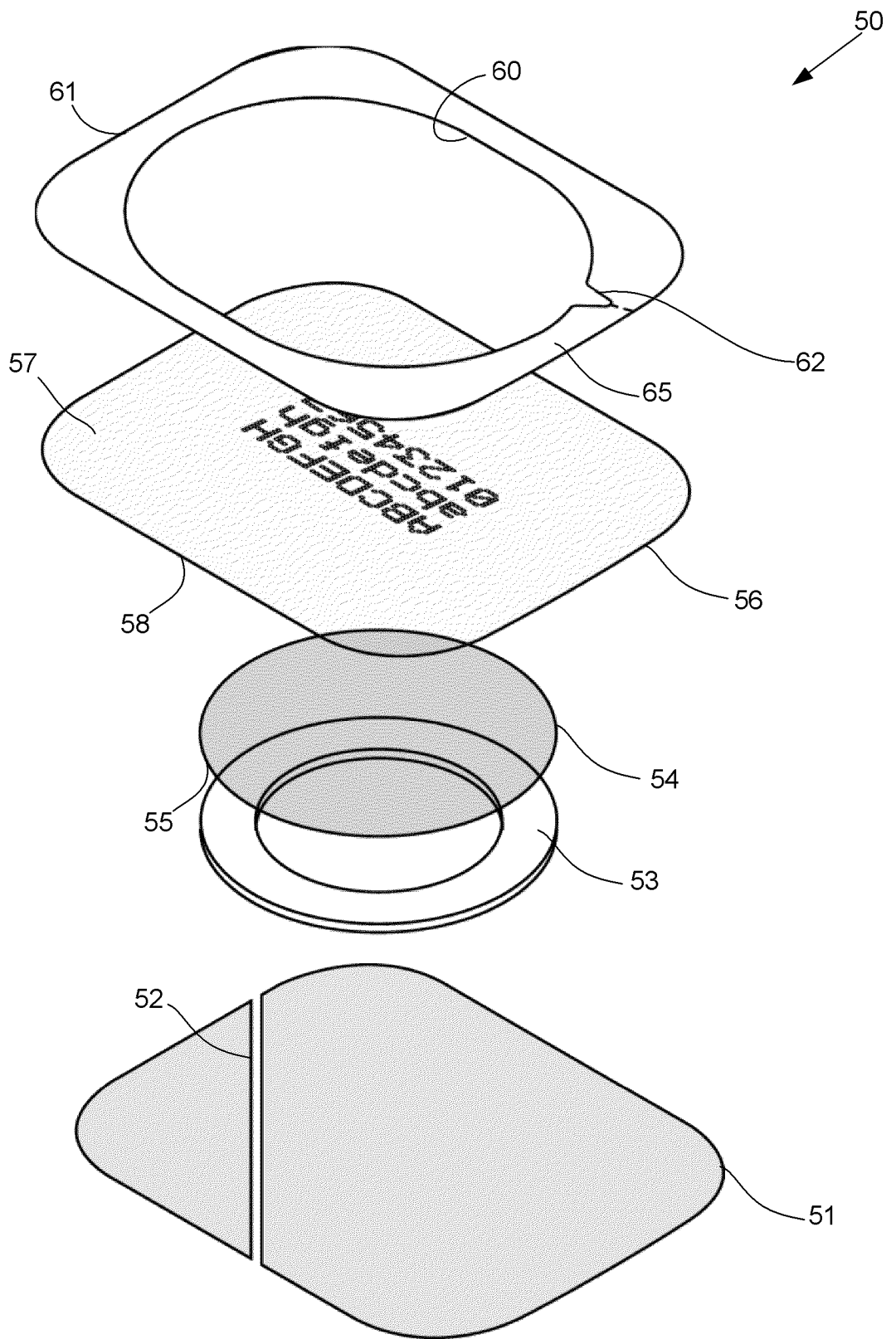


ФИГ. 3В

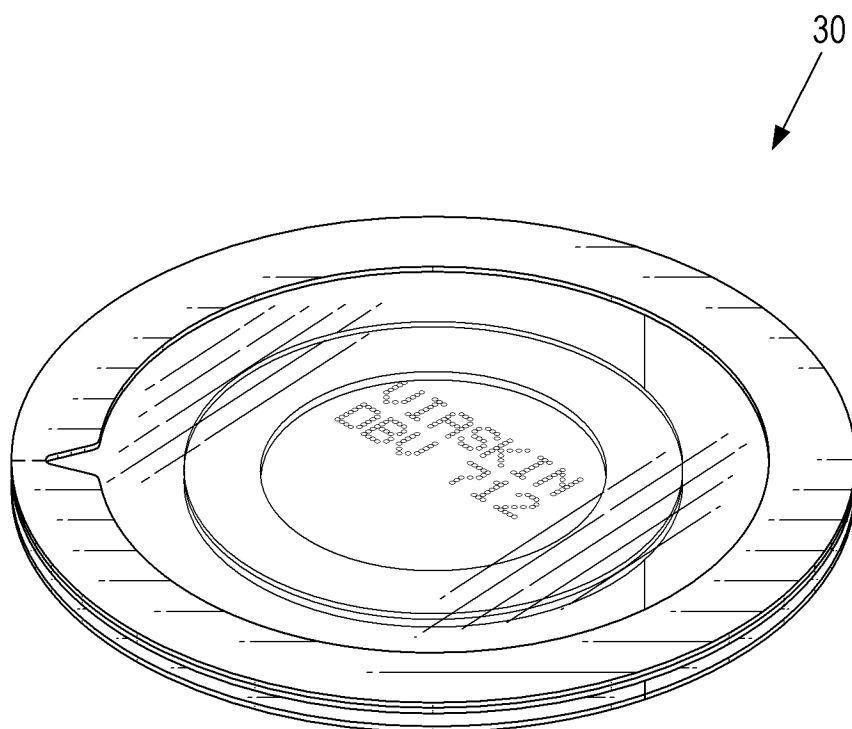


ФИГ. 4





ФИГ. 6



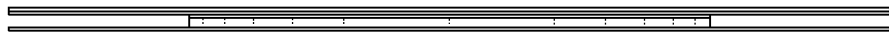
ФИГ. 7



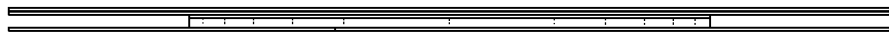
ФИГ. 8



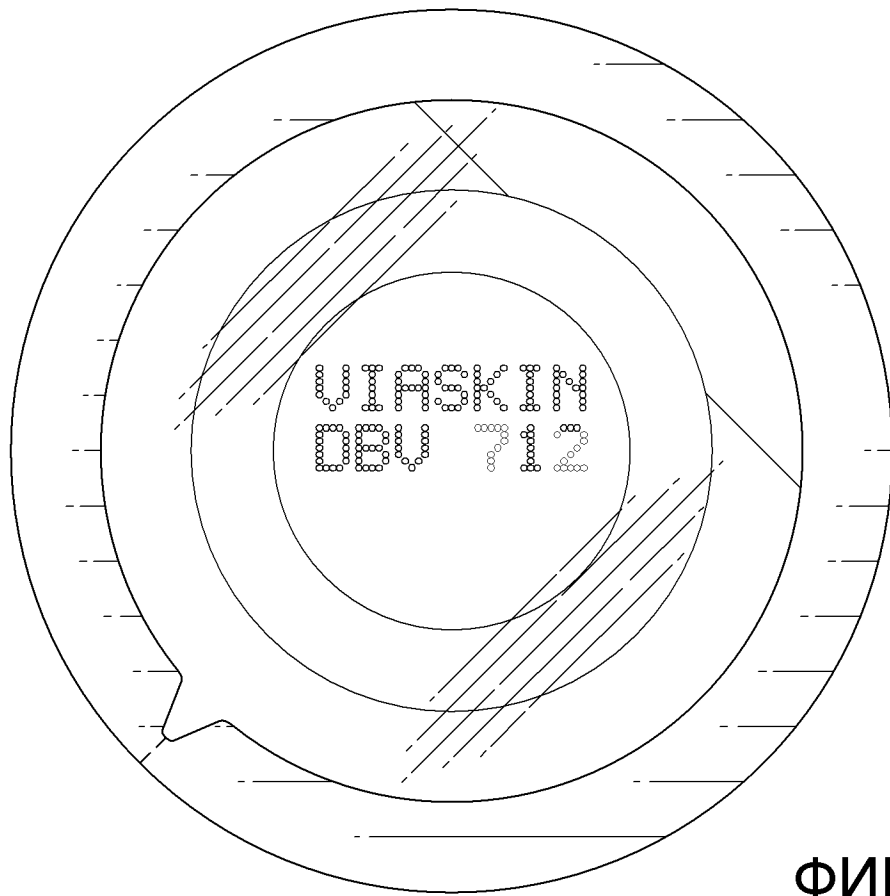
ФИГ. 9



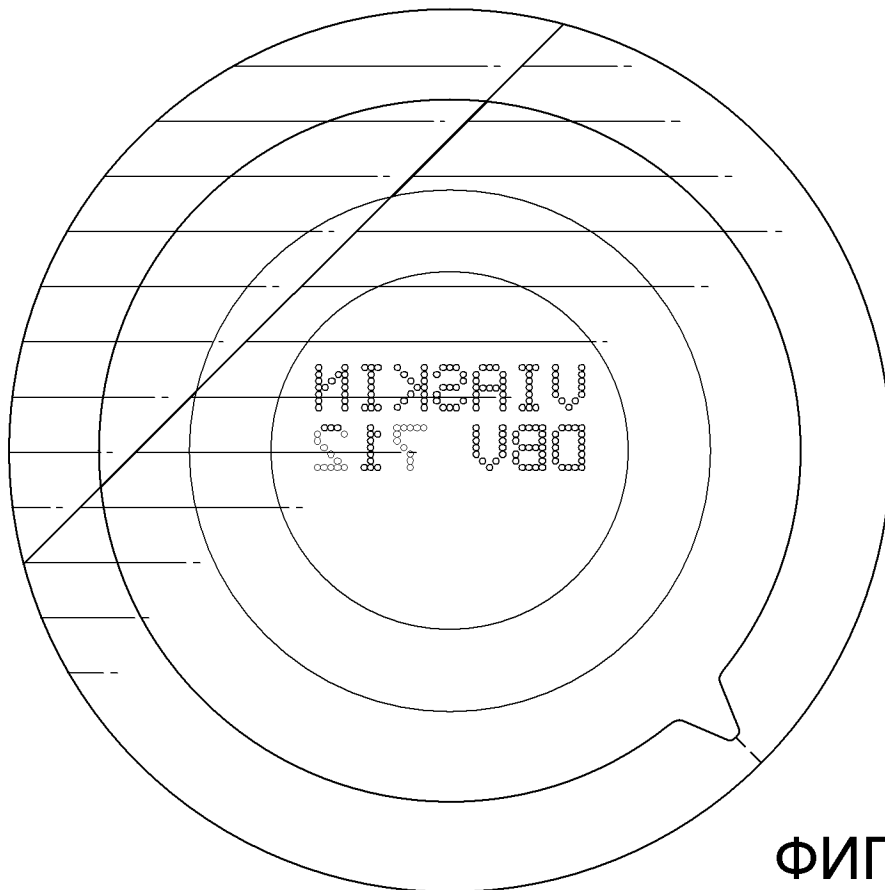
ФИГ. 10



ФИГ. 11

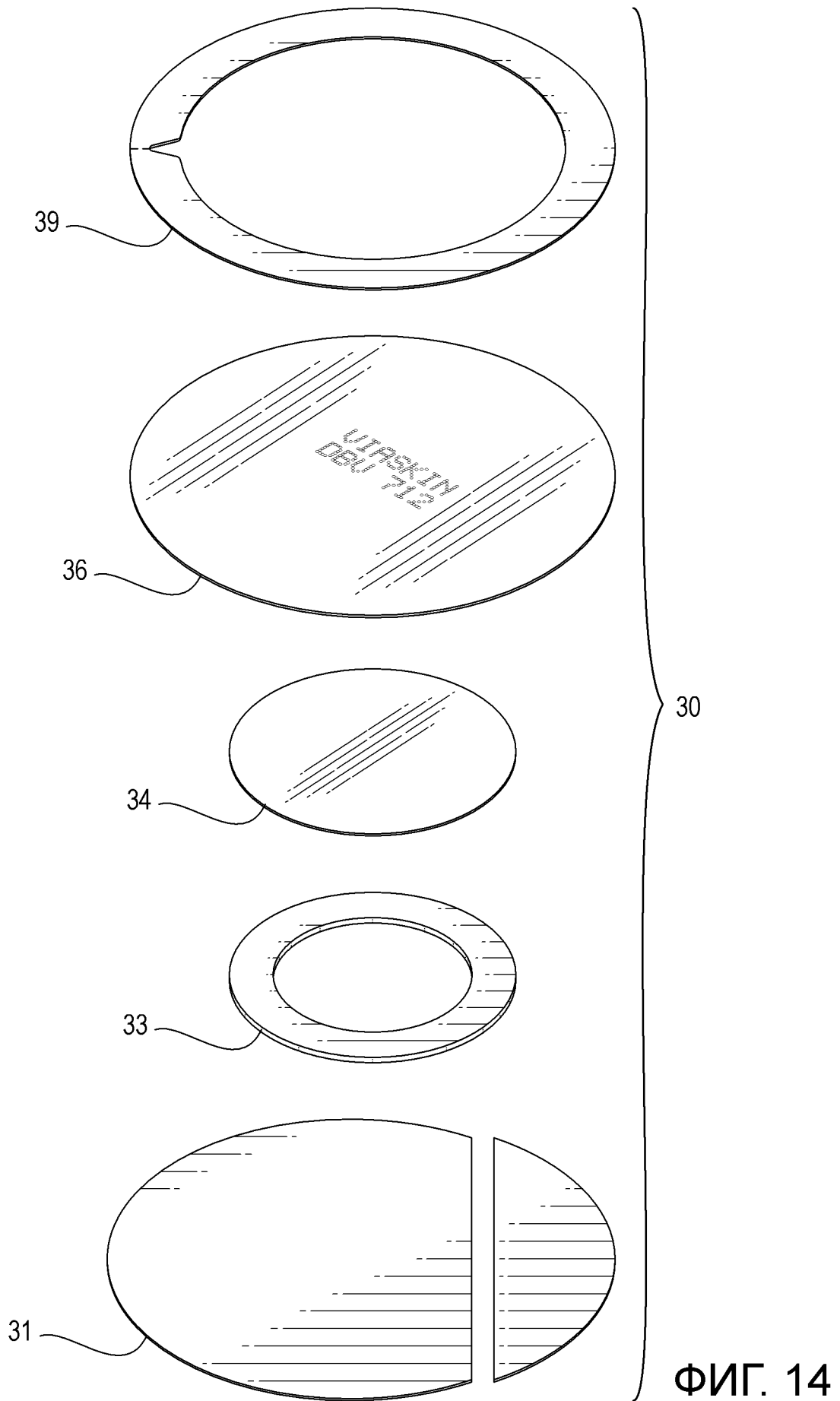


ФИГ. 12



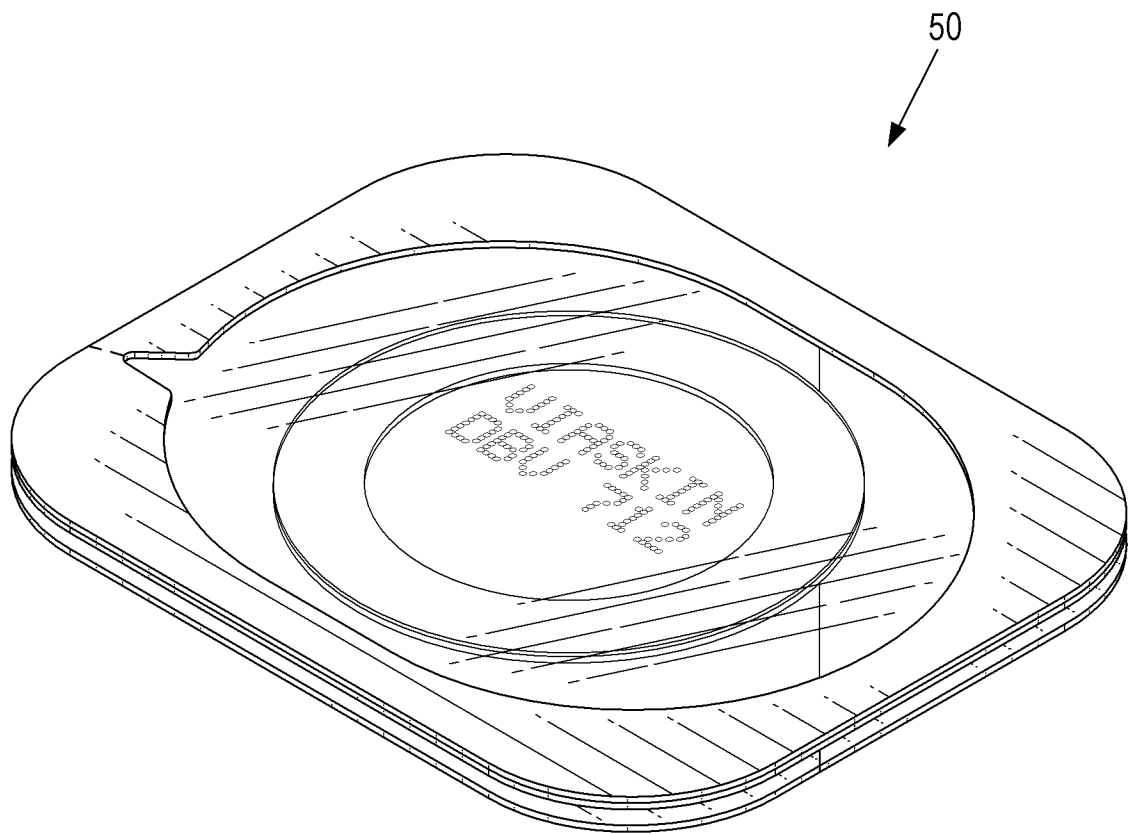
ФИГ. 13

10/18

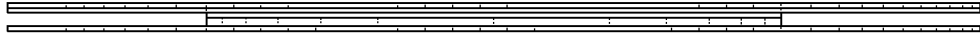


ФИГ. 14

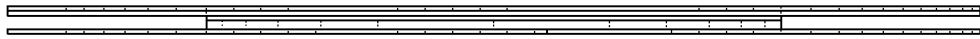
11/18



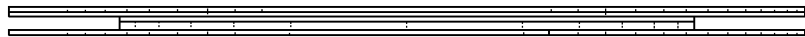
ФИГ. 15



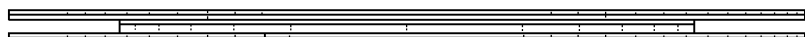
ФИГ. 16



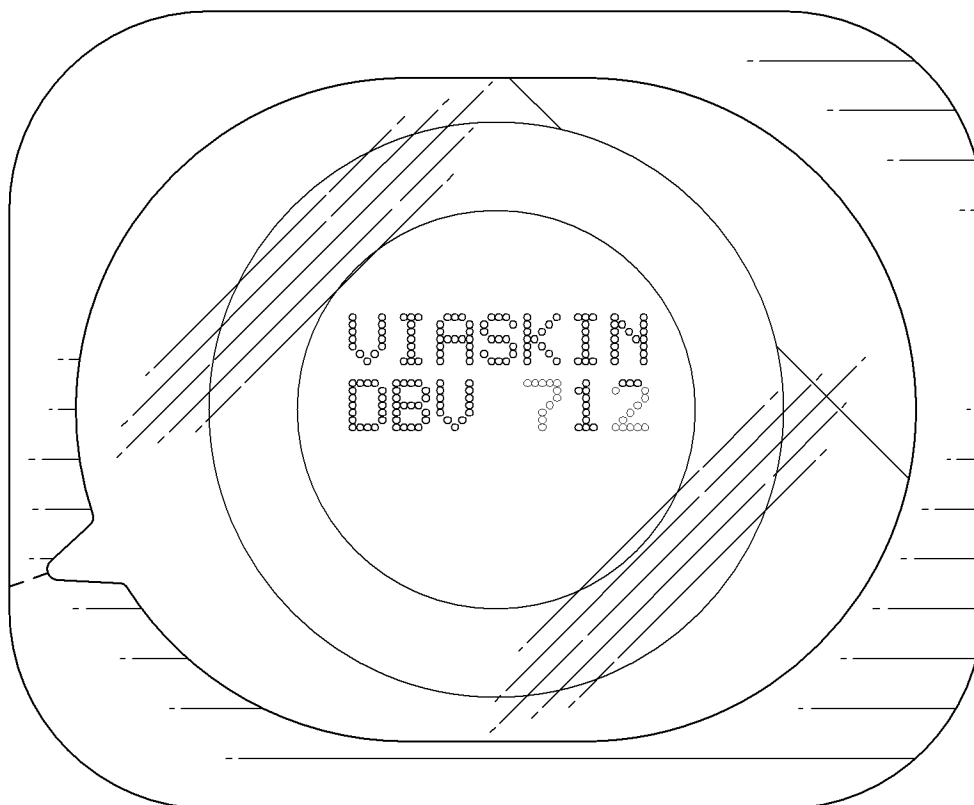
ФИГ. 17



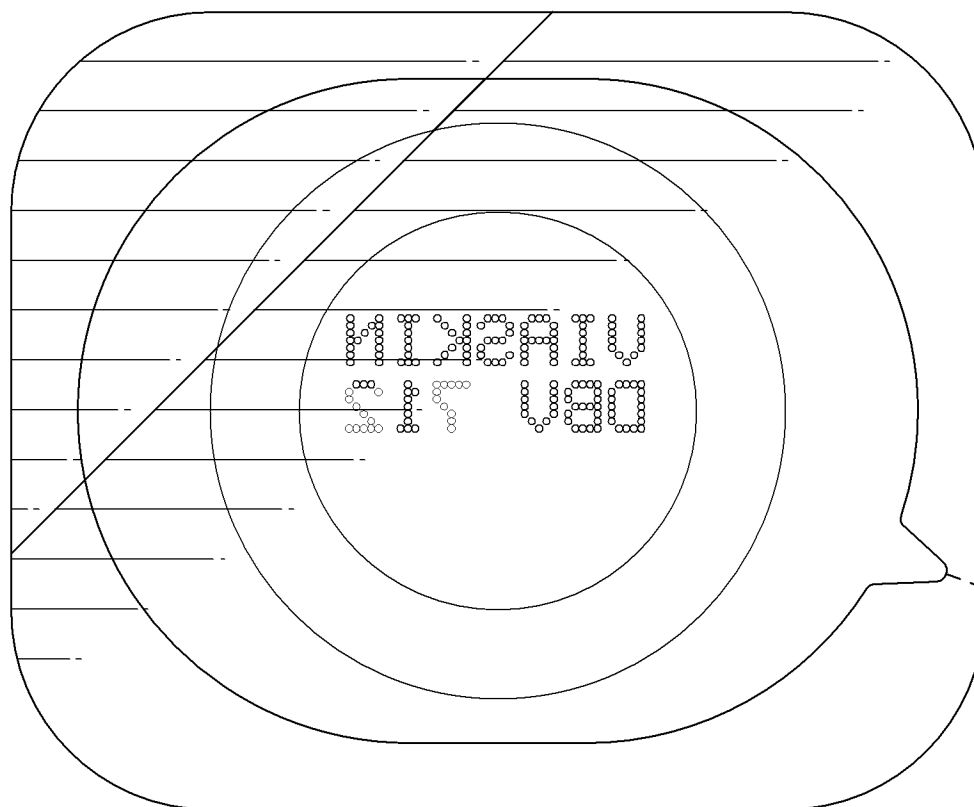
ФИГ. 18



ФИГ. 19

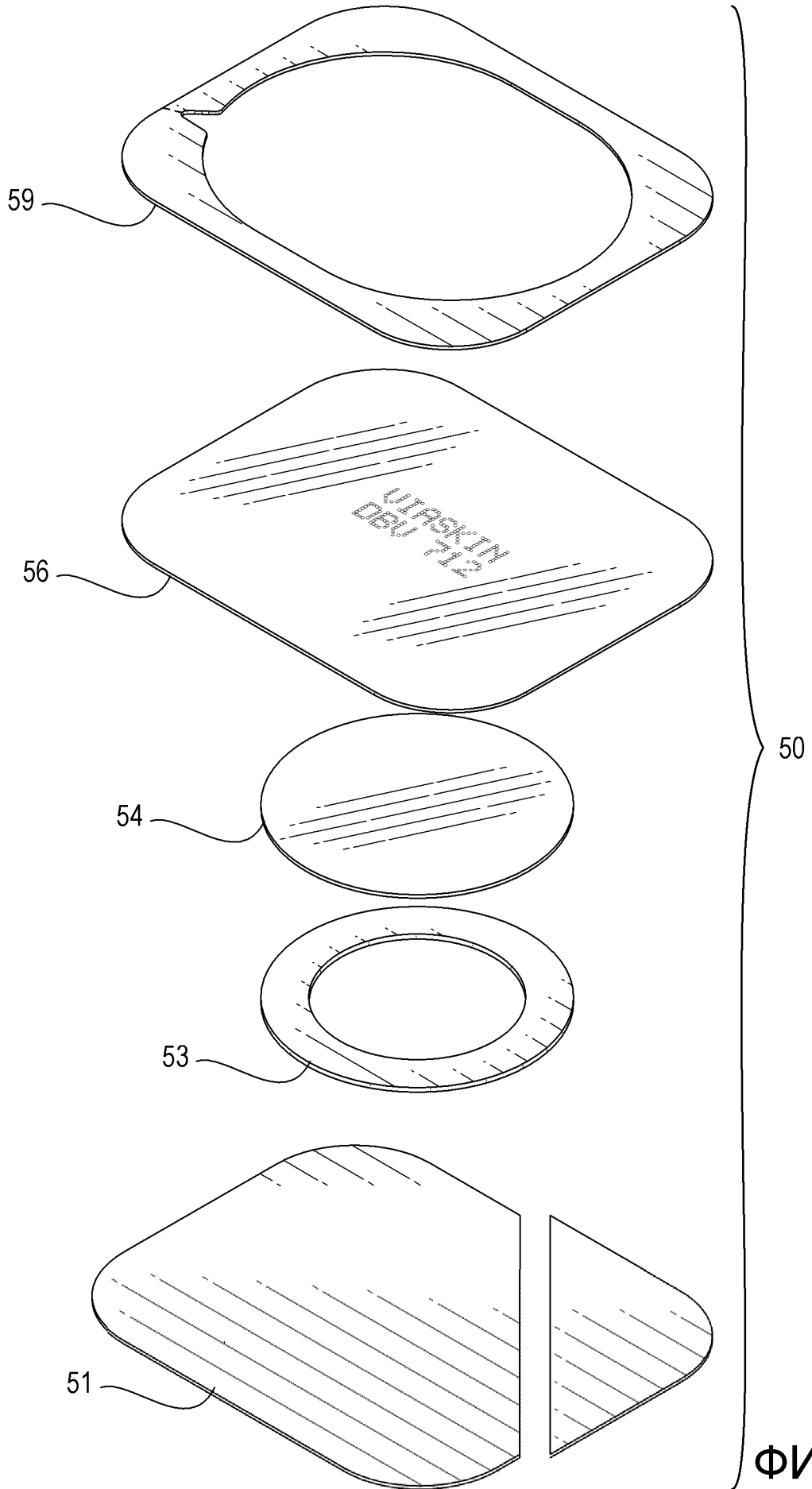


ФИГ. 20

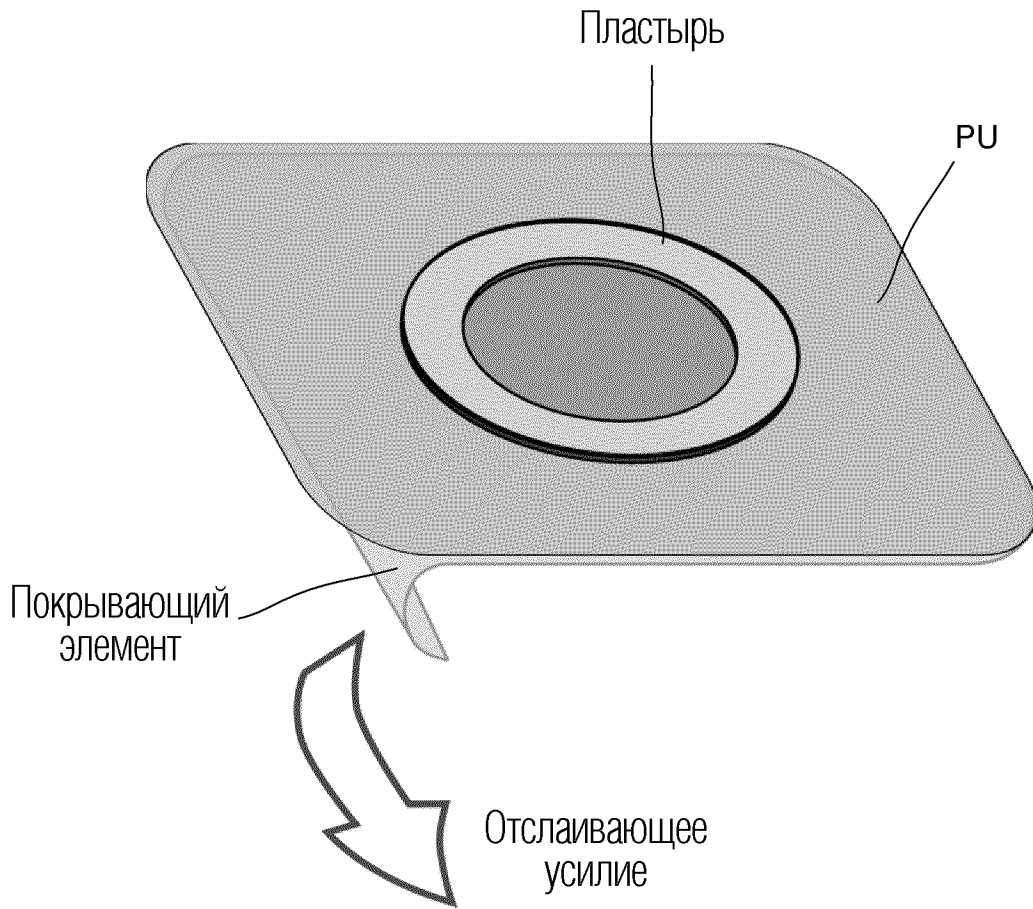


ФИГ. 21

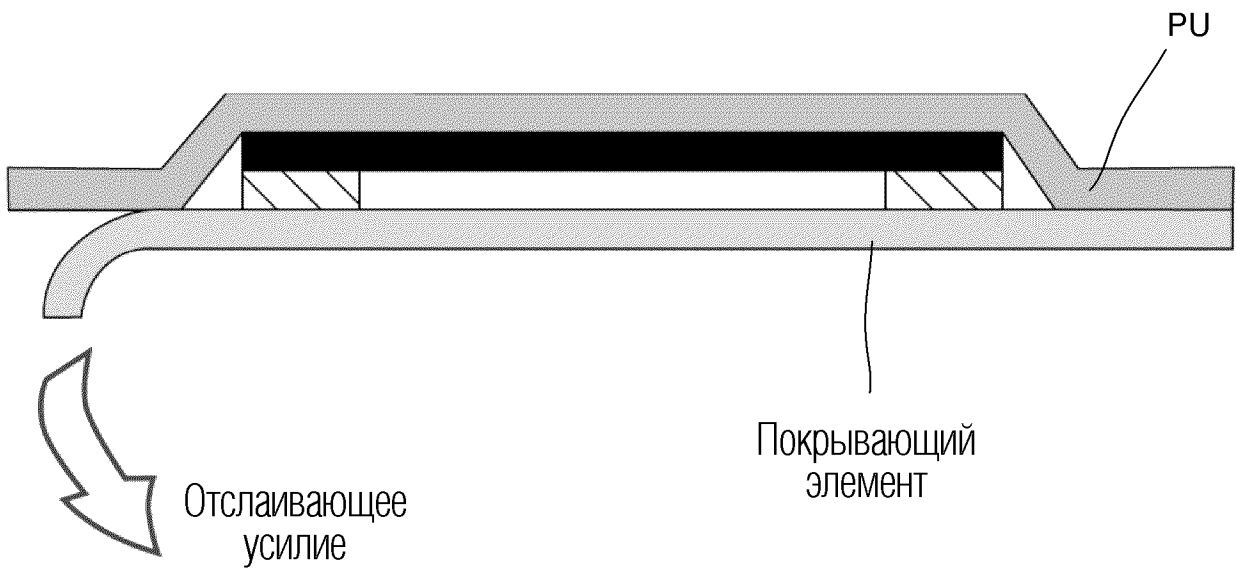
14/18



15/18

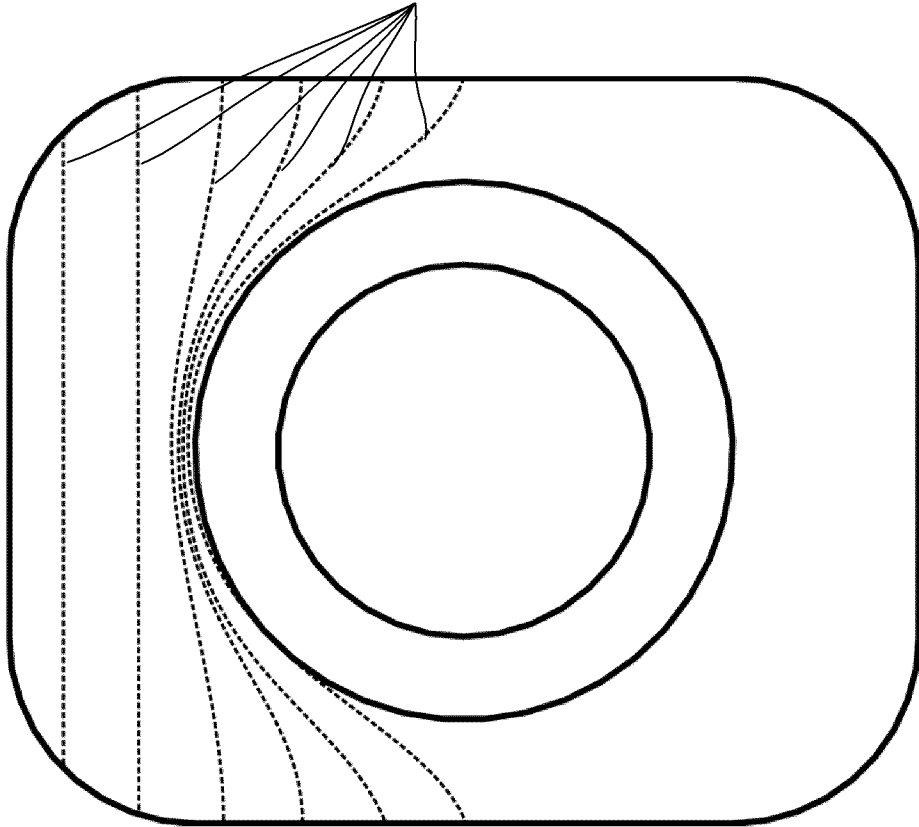


ФИГ. 23



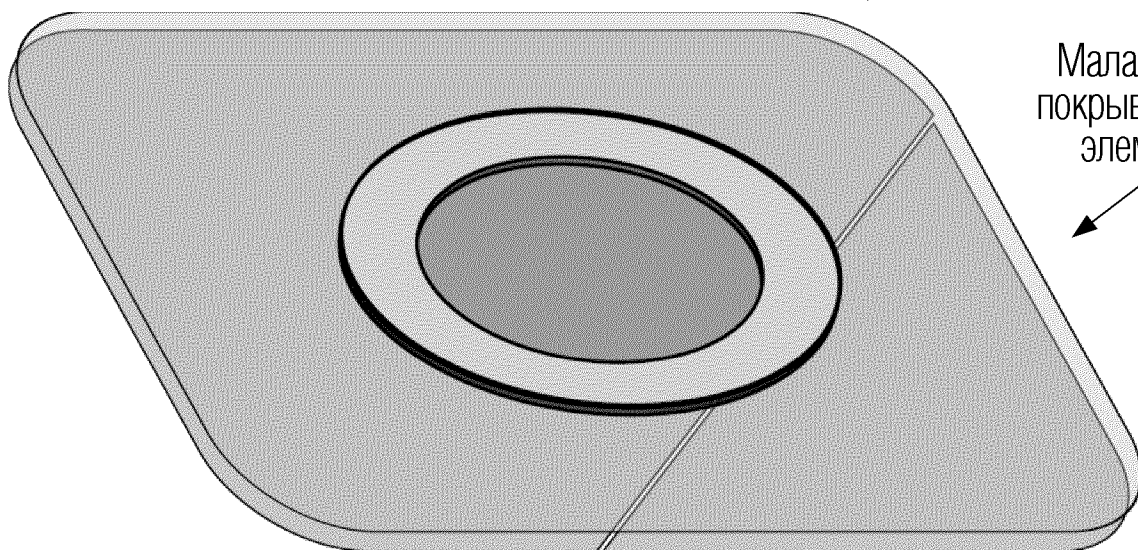
ФИГ. 24

Линии «фронта» отделения



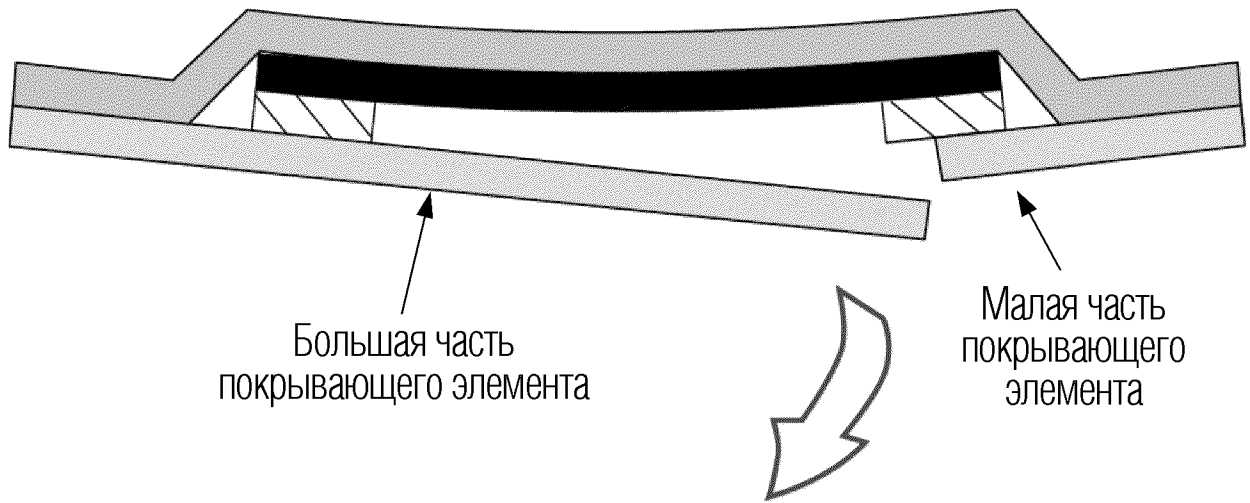
ФИГ. 25

Большая часть покрывающего элемента

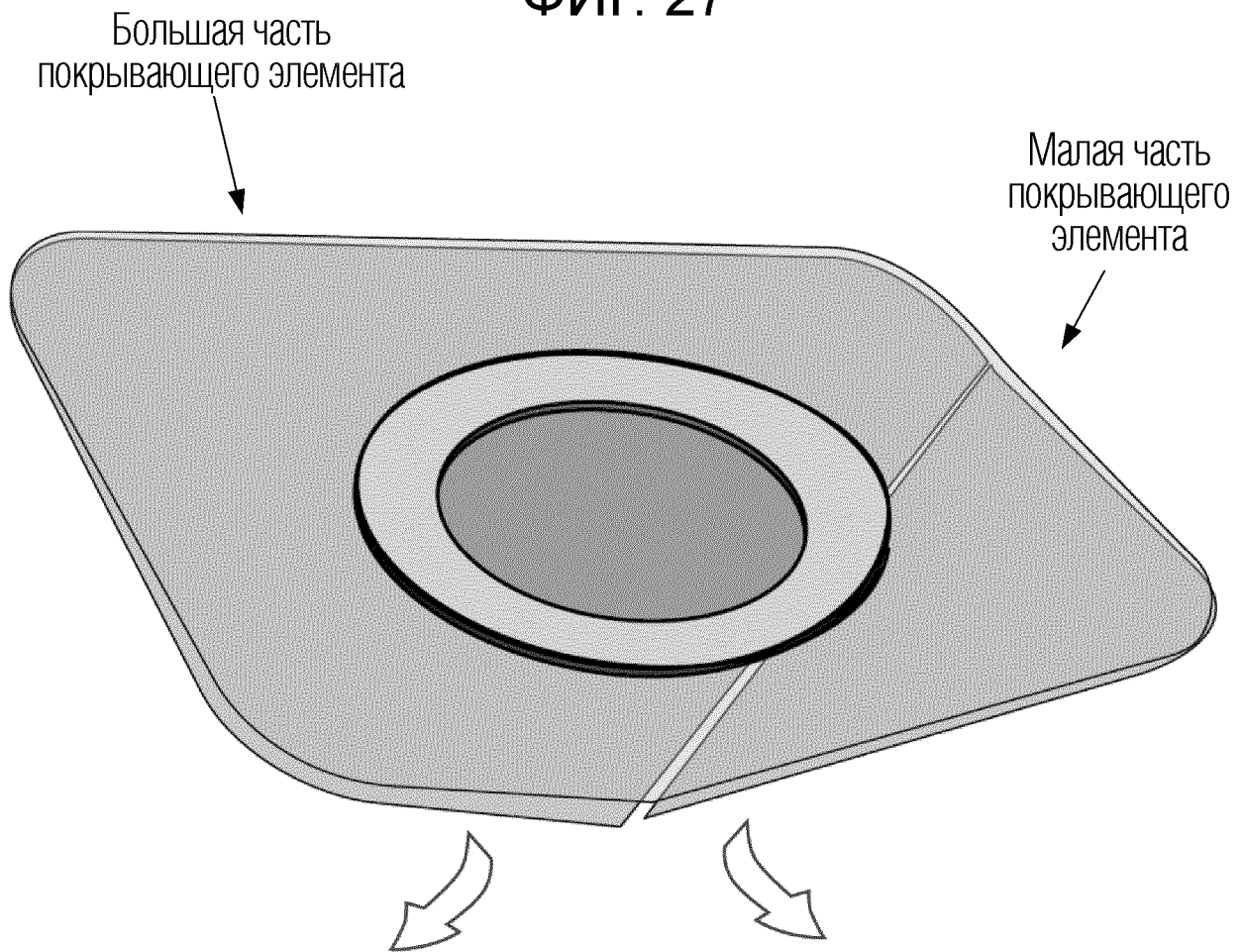


Малая часть покрывающего элемента

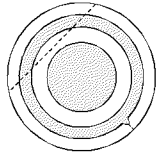
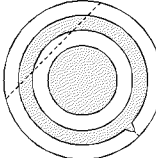
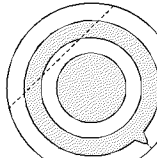
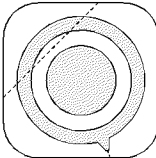
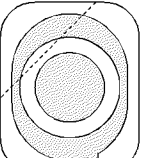
ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28

	B	C	D	F	H
Пластырь					
Размеры (мм)	Ø 38.4	Ø 41	Ø 44	40 x 40	36 x 44

ФИГ. 29