



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 4457/86</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 07.11.1986</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.01.1990</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1990</p>	<p>㉓ Inhaber: Mepha AG, Aesch BL</p> <p>㉗ Erfinder: Seth, Pawan, Oberwil BL</p> <p>㉘ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤④ **Verfahren zur Herstellung eines Heftpflasters.**

⑤⑦ Das Verfahren ergibt ein Heftpflaster zur transdermalen Verabreichung von pharmazeutischen, insbesondere hitzeempfindlichen Wirkstoffen, bestehend aus Klebemittelschicht, Trägerschicht, den Wirkstoff enthaltender Matrixschicht und Schutzschicht. Der Abgabefluss des Wirkstoffes wird durch dessen Diffusion aus der Matrixschicht gesteuert. Letztere wird nach der "hot melt"-Methode, durch Vermischen von Ethylen-vinylacetat und einer mit diesem mischbaren, nicht flüchtigen, hydrophoben, für den Wirkstoff und die Haut verträglichen Substanz, z.B. Isopropylmyristat oder ein Triglycerid, bei der Schmelztemperatur der Mischung und Einarbeiten darin einer Lösung oder Dispersion des Wirkstoffes in einer geringen Menge derselben Substanz hergestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Heftpflasters zur transdermalen Verabreichung eines systemisch wirkenden, durch die Haut resorbierbaren, pharmazeutischen Wirkstoffes, welches Pflaster — von der bei der Anwendung auf der Haut aussen liegenden Fläche her gesehen — eine druckempfindliche Klebemittelschicht (a), eine undurchlässige Trägerschicht (b), eine den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht (c) und eine inerte Schutzschicht (d) umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass man die Matrixschicht durch Vermischen eines Ethylen-vinylacetatcopolymeren und einer mit besagtem Copolymeren mischbaren, nicht flüchtigen, hydrophoben Charakter aufweisenden, gegenüber dem Wirkstoff inerten und für die Haut verträglichen Substanz in einem Verhältnis von 1 Gewichtsteil Copolymeren zu 0,3 bis 15 Gewichtsteilen Substanz bei der Schmelztemperatur der Mischung bis zur Bildung einer homogenen, einzigen Phase (A) und Vermischen der berechneten Menge Wirkstoff, entweder als solcher oder in Form einer Lösung oder einer homogenen Dispersion (B) in einer gegenüber der in (A) eingesetzten Menge besagter Substanz untergeordneten Menge derselben, mit der Phase (A) bei deren Schmelztemperatur bis zur Bildung einer homogenen Masse (C) herstellt und die geschmolzene Masse (C) in der gewünschten Schichtdicke auf eine undurchlässige Trägerschicht aufbringt und darauf abkühlen und erstarren lässt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein hitzeempfindlicher Wirkstoff ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein organisches Nitrat, Buprenorphin oder seine Salze, Clonidin, Nifedipin, Nicardipin oder Scopolamin ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Nitrat Nitroglycerin, Erythritol-tetrinitrat, Pentaerythritol-trinitrat, Mannitol-hexanitrat, Isosorbid-mononitrat, Isosorbid-dinitrat oder Trolnitrat ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die mit dem Copolymeren mischbare Substanz Isopropylmyristat, ein Glycerid, ein natürlich vorkommendes Öl oder Fett, ein hydriertes Öl oder Fett, eine Fettsäure von mittlerer oder höherer Kettenlänge, ein Mineralöl oder ein Wachs ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass von der mit dem Copolymeren mischbaren Substanz in der ersten Verfahrensstufe, zur Bildung der Phase (A) 10 bis 100 Gew.-%, in der zweiten Verfahrensstufe, zur Bildung der Lösung oder Dispersion (B) bzw. der Masse (C) 0 bis 90 Gew.-% eingesetzt werden.

7. Nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 hergestelltes Heftpflaster.

BESCHREIBUNG

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Heftpflasters zur transdermalen Verabreichung eines systemisch wirkenden, durch die Haut resorbierbaren, pharmazeutischen Wirkstoffes und das verfahrensgemäss hergestellte Heftpflaster.

Heftpflaster, welche zur transdermalen Verabreichung eines systemisch wirkenden Wirkstoffes bestimmt sind, werden auch Okklusionsverbände genannt. Ganz allgemein unterscheidet man dabei drei verschiedene Typen nach dem zur Abgabesteuerung des Wirkstoffes angewendeten Prinzip, nämlich: (1) Steuerung mittels einer semipermeablen Membran, oder (2) Steuerung durch Diffusion aus einer den

Wirkstoff enthaltenden Matrix, oder (3) Steuerung durch Auflösung von den Wirkstoff enthaltenden Mikrokapseln.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren kommt die zweite Art der Abgabesteuerung zur Anwendung: der Wirkstoff liegt in einer Matrixschicht eingebettet und wird daraus bei der Applikation langsam und regelmässig, durch einen Diffusionsvorgang, der Haut abgegeben.

Heftpflaster der oben geschilderten Art — d. h. solche nach dem Prinzip der Diffusion aus einer Matrixschicht — sind in der Regel bisher durch die Methode des Überziehens (coating method) hergestellt worden. Übrigens stellte diese Methode ohnehin die einzige Möglichkeit dar im Falle von hitzeempfindlichen Wirkstoffen (Patentanmeldung GB 2 073 588 A, Seite 3).

Nach dieser Methode wird der Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol oder ein halogener Kohlenwasserstoff wie Chloroform, aufgelöst, die Lösung auf eine Trägerschicht aufgebracht und das Lösungsmittel eingedampft. Das Aufbringen der Lösung und das Eindampfen des Lösungsmittels werden wiederholt, bis die Matrixschicht die gewünschte Dicke aufweist.

Zwar werden dabei zum Eindampfen des Lösungsmittels relativ teure Vakuumanlagen benötigt. Zudem sind die verwendeten organischen Lösungsmittel (Benzol, halogenierte Kohlenwasserstoffe) nicht unbedenklich; deshalb müssen sie bis zu den letzten Spuren entfernt und die Matrixschicht oder das Heftpflaster einer strengen Prüfung auf allfällige Lösungsmittelreste unterworfen werden. Diese Nachteile und der beträchtliche Arbeitsaufwand mussten jedoch in Kauf genommen werden, da bisher, mindestens für hitzeempfindliche Wirkstoffe, keine andere Methode zur Verfügung stand (loc. cit., siehe oben).

Überraschenderweise wurde nun ein Verfahren gefunden, gemäss welchem Heftpflaster für Wirkstoffe der eingangs erwähnten Art, insbesondere für hitzeempfindliche Wirkstoffe, ebenfalls mit Abgabesteuerung durch Diffusion aus einer Matrixschicht, hergestellt werden können, jedoch ohne Anwendung der oben erwähnten Methode durch Überziehen (coating method). Erfindungsgemäss wird die Matrixschicht nach der sogenannten «hot melt»-Methode hergestellt.

Bei letzterer Methode wird die den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht durch Zusammenschmelzen des Wirkstoffes und eines organischen Polymeren hergestellt, was in der Regel Temperaturen von 120 bis 190 °C erfordert. Daher galt eine Anwendung dieser Methode auf hitzeempfindliche Wirkstoffe bisher durchwegs als ausgeschlossen: man müsste dabei mit der Zersetzung des Wirkstoffes rechnen. Überhaupt werden derart hohe Temperaturen bei der Bearbeitung pharmazeutischer Wirkstoffe aus einem allgemeinen Gebot der Vorsicht nach Möglichkeit vermieden. Wohl deshalb hat die erwähnte Methode in der pharmazeutischen Technik bisher keinen Eingang gefunden.

Das gegen eine Anwendung der «hot melt»-Methode vor allem bei hitzeempfindlichen Wirkstoffen vorliegende Vorurteil konnte nun durch das erfindungsgemässe Verfahren überwunden werden. Es ist im Anspruch 1 definiert.

Das neue Verfahren weist gegenüber der Methode durch Überziehen beträchtliche Vorteile auf. Durch das Auslassen jeglichen organischen Lösungsmittels und die Beschränkung auf unbedenkliche Hilfsstoffe entfallen zuerst die Bedenken, welche allfällige Lösungsmittelreste in medizinischer Hinsicht hervorrufen müssten; damit entfällt auch die Notwendigkeit einer nachträglichen Prüfung des Produktes auf Lösungsmittelreste. Es entfallen zudem die bisher verwendeten, teuren Vakuumanlagen zugunsten einer sehr billigen Verfahrenstechnik. Letztere wird noch insofern vereinfacht, als das

Auftragen der Matrixschicht (samt Wirkstoff) auf die Trägerschicht in einem einzigen Arbeitsgang bewerkstelligt werden kann.

Im folgenden wird die Erfindung ausführlicher beschrieben.

Das Verfahren eignet sich für pharmazeutische Wirkstoffe, welche eine systemische Wirkung entfalten und durch die Haut resorbiert werden. Darunter trifft man Wirkstoffe der verschiedensten Strukturen und Wirkungsrichtungen an, wie beispielsweise das Analgeticum Buprenorphin und seine Salze, z. B. Buprenorphin-hydrochlorid, das Antihypertensivum Clonidin, die Coronardilatoren und Calciumantagonisten Nifedipin und Nicardipin, das Mydriaticum und Spasmolyticum Scopolamin und die besonders hitzeempfindlichen organischen Nitrate wie Nitroglycerin, Erythritoltrinitrat, Pentaerythritoltrinitrat, Mannitolhexanitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbid-dinitrat oder Trolnitrat.

Das Nitroglycerin wird allerdings wegen seiner Empfindlichkeit für Schlag oder Hitze meistens nicht als solches, sondern in Form einer homogenen Mischung mit Lactose verwendet; mit Vorteil enthält die Mischung beispielsweise 10% Nitroglycerin.

Betrachtet man das verfahrensgemässe Heftpflaster von der bei der Anwendung auf der Haut aussen liegenden Fläche her, umfasst es (a) eine auf der Innenseite druckempfindliche Klebemittelschicht, (b) eine undurchlässige Trägerschicht, (c) eine den Wirkstoff enthaltende Matrixschicht und (d) eine inerte Schutzschicht. Im folgenden soll durch den Ausdruck Matrixschicht die den Wirkstoff enthaltende und durch dessen langsame Diffusion freigebende Schicht verstanden werden.

In der Regel weisen die Trägerschicht (b) und die Matrixschicht (c) dasselbe Ausmass auf; die Klebemittelschicht (a) hingegen überragt die Ränder der Trägerschicht (und hiermit auch jene der Matrixschicht), so dass der überragende Teil ihrer druckempfindlichen Innenseite bei der Anwendung des Pflasters auf die Haut zu liegen kommt. Die Schutzschicht (d) dient dazu, das Heftpflaster bis zu seiner Anwendung vor jeglichem unerwünschten Kontakt, insbesondere vor dem Aneinanderkleben der einzelnen Pflaster in der Verpackung, zu schützen; sie wird unmittelbar vor der Anwendung entfernt. Im allgemeinen haben die Klebemittelschicht (a) und die Schutzschicht (d) dasselbe Ausmass.

Die Natur der Klebemittelschicht, der Trägerschicht und der Schutzschicht, ihre Anordnung und die fabrikatorischen Einzelheiten bedürfen keiner besonderen Erläuterungen, da sie von der Methode durch Überziehen (coating method) her bereits bekannt sind.

Wesentliche Komponenten der Matrixschicht sind, nebst dem pharmazeutischen Wirkstoff selbst, einerseits ein Ethylen-vinylacetatcopolymer, andererseits die bereits erwähnte, mit letzterem mischbare Substanz.

Das Ethylen-vinylacetatcopolymer kann einen unterschiedlichen Gehalt an Vinylacetat, von etas 18 bis etas 40%, beinhalten; die jeweilige Zusammensetzung wird in den Beispielen durch die auf den Namen des Copolymeren folgende Zahl (in Klammern) angegeben. Copolymere mit einem niedrigen Vinylacetatgehalt erweisen sich in der Zusammensetzung der Matrixschicht brüchiger als jene mit einem höheren Vinylacetatgehalt. Andererseits ergeben die Copolymere mit höherem Vinylacetatgehalt eine recht zähe Masse, wenn mehr als 35 Gew.-% Isopropylmyristat in die Zusammensetzung eingebracht werden. Es hat sich experimentell gezeigt, dass sich die physikalischen Eigenschaften des Copolymeren Ethylen-vinylacetat (28) für die Herstellung der Matrixschicht bestens eignen und dass die transdermale Resorption aus einer entsprechenden Matrixschicht vorzüglich ist.

Das Gewichtsverhältnis des Ethylen-vinylacetatcopolymeren zu der Substanz, z. B. Isopropylmyristat oder ein Glycerid, in der fertigen Matrixschicht kann beispielsweise von 1 : 0,7 bis 1 : 1,5 betragen. Wird als Wirkstoff beispielsweise Nitroglycerin in Form des 10-%igen Adsorptionsproduktes auf Lactose verwendet, kann die Matrixschicht folgende Gewichtszusammensetzung aufweisen:

Ethylen-vinylacetat	20 bis 45%
Isopropylmyristat	20 bis 45%
Nitroglycerin/Lactose	20 bis 40%

Zur Herstellung der Matrixschicht ist es zweckmässig, den Wirkstoff in einem Bruchteil der mit dem Copolymeren mischbaren Substanz aufzulösen und erst in dieser Form dem auf etwa 60 °C erwärmten und erweichten Ethylen-vinylacetat zuzugeben. Man arbeitet mit Vorteil so, dass in der ersten Verfahrensstufe, zur Bildung der Phase (A) ab etwa 10% der Substanz und in der zweiten Verfahrensstufe, zur Bildung der Lösung oder Dispersion (B) bzw. der Masse (C) bis etwa 90% der Substanz eingesetzt werden.

Bei Verwendung einer Substanz, deren Schmelzpunkt über 37 °C liegt, z. B. ein Glycerid, soll sie vorerst auf deren Schmelztemperatur oder leicht darüber gebracht und bei dieser Temperatur bis zum Vermischen mit dem Ethylen-vinylacetat gehalten werden. Man kann aber auch den Wirkstoff in etwa Paraffinöl suspendieren und diese Suspension der auf etwa 45–50 °C erwärmten Mischung des Ethylen-vinylacetats und der Substanz zugeben.

Die entstandene Masse wird bei einer Temperatur von etwa 45–50 °C auf die Trägerschicht in einer Dicke aufgebracht, welche nach der Menge Wirkstoff, welche per Flächen- und Zeiteinheit (z. B. cm² und Stunde) abgegeben werden soll, berechnet ist. Danach wird die Masse abkühlen und erstarren gelassen und dadurch ein fester Schichtkörper erhalten. Der Schichtkörper wird dann auf das gewünschte Ausmass geschnitten und die Schnittstücke auf der Seite der Trägerschicht mit der druckempfindlichen Klebemittelschicht, auf der Seite der Matrixschicht mit der inerten Schutzschicht versehen.

Bei sachgerechter Berechnung und Einhaltung der Mengengerhältnisse gewährleistet das verfahrensgemäss hergestellte Heftpflaster eine langsam und regelmässig fortschreitende Abgabe des Wirkstoffes aus der Matrixschicht an die Haut. Vorzugsweise werden die Verhältnisse so gewählt, dass sich die Abgabe über etwa 24 Stunden erstreckt. In manchen Fällen liegt der Wirkstoff in der Matrixschicht in einer Menge vor, welche ein Vielfaches der in 24 Stunden zu verabreichenden Gesamtdosis darstellt.

Die transdermale Resorption des Wirkstoffes kann mittels einer eigens dazu entwickelten Vorrichtung verfolgt und quantitativ erfasst werden. Vom Bauch einer Maus wird die Haut enthaart und ausgeschnitten und der Hautabschnitt wird auf einem Glaszylinder so befestigt, dass er die Schnittfläche des Zylinders abdeckt und die Epidermis sich auf der Innenseite befindet. Bevor der Hautabschnitt auf den Zylinder aufgebracht wird, wird er auf der Epidermisseite mit dem Heftpflaster versehen. Der Glaszylinder wird dann vertikal in ein Gefäss eingetaucht, das eine physiologische Kochsalzlösung enthält und durch ein Wasserbad auf einer Temperatur von 37 °C gehalten wird. Die subcutane Seite des Hautabschnitts (vom Zylinder her betrachtet: die Aussenseite) liegt auf der Oberfläche der Kochsalzlösung und in dichtem Kontakt mit ihr. Die Kochsalzlösung wird mittels einer Umwälzpumpe ständig in Bewegung gehalten. In regelmässigen Zeitabständen werden der Kochsalzlösung Proben automatisch entnommen und auf ihren Gehalt an Wirkstoff analysiert. Im Falle des Nitroglycerins zum Beispiel wird die Bestimmung mit Vorteil durch Hochdruck-Flüssigchromatographie durchgeführt.

Mit Hilfe dieser Vorrichtung konnten Gesetzmässigkeiten gezeigt werden, welche für die Berechnung der Wirkstoffkonzentration in der Matrixschicht und der Dicke der Matrixschicht von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Es wurden Heftpflaster verwendet, welche denselben Gehalt an Nitroglycerin/Lactose, jedoch ein unterschiedliches Gewichtsverhältnis von Ethylen-vinylacetat und Isopropylmyristat haben. Aus der Tabelle 1 geht deutlich hervor, dass die transdermale Resorption des Nitroglycerins parallel zur Erhöhung des Anteils an Isopropylmyristat zunimmt.

Tabelle 1

Zusammensetzung der Matrixschicht	in Gew.-%	Während 24 Stunden resorbiertes Nitroglycerin, in mg
Ethylen-vinylacetat	42	2,8
Isopropylmyristat	28	
Nitroglycerin/Lactose	30	
Ethylen-vinylacetat	35	4,41
Isopropylmyristat	35	
Nitroglycerin/Lactose	30	
Ethylen-vinylacetat	28	6,24
Isopropylmyristat	42	
Nitroglycerin/Lactose	30	

Die transdermale Resorption kann auch durch die Konzentration an Wirkstoff in der Matrixschicht im gewünschten Sinn beeinflusst werden. Am Beispiel von Nitroglycerin wiederum lässt sich zeigen, dass die Resorption in dem Masse zunimmt, wie die Konzentration an Nitroglycerin in der Matrixschicht erhöht wird; siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Zusammensetzung der Matrixschicht	in Gew.-%	Während 24 Stunden resorbiertes Nitroglycerin, in mg
Ethylen-vinylacetat	42,5	2,16
Isopropylmyristat	42,5	
Nitroglycerin/Lactose	15,0	
Ethylen-vinylacetat	35,0	4,41
Isopropylmyristat	35,0	
Nitroglycerin/Lactose	30,0	
Ethylen-vinylacetat	30,0	5,71
Isopropylmyristat	30,0	
Nitroglycerin/Lactose	40,0	

Beispiele

Beispiel	1	2	3	4
Ethylen-vinylacetat (28)	35%	40%	42%	28%
Isopropylmyristat	35%	40%	28%	42%
Nitroglycerin/Lactose	30%	20%	30%	30%

Beispiel 5

Ethylen-vinylacetat (20)	35%
Isopropylmyristat	35%
Nitroglycerin/Lactose	30%

Beispiel 6

Ethylen-vinylacetat (18)	35%
Isopropylmyristat	35%
Nitroglycerin/Lactose	30%

Die Gesamtmenge Ethylen-vinylacetat wird in ein durch Heisswasser heizbares Gefäss vorgelegt und mit etwas weniger als Dreiviertel der Isopropylmyristatmenge versetzt. Das Gefäss wird unter langsamem Rühren (5 bis 10 Umdrehungen/pro Minute) auf etwa 60 °C erwärmt und das Rühren wird bei dieser Temperatur bis zur Bildung einer einheitlichen Masse fortgesetzt. Der Restmenge Isopropylmyristat wird die berechnete Menge Adsorptionsprodukt von Nitroglycerin auf Lactose (10 : 90) zugegeben und vermischt. Vom entstandenen Gemisch wird die berechnete Menge der geschmolzenen Masse von Ethylen-vinylacetat und Isopropylmyristat unter langsamem Rühren (5 bis 10 U/Min.) zugegeben und das Rühren bei einer Temperatur von 45 bis 50 °C bis zur Bildung einer einheitlichen Masse fortgesetzt.

Die gebildete Masse wird bei einer Temperatur von etwa 45 °C in der gewünschten Dicke per Flächeneinheit auf die Trägerschicht aufgebracht und darauf abkühlen und erstarren gelassen. Der feste Schichtkörper wird in Stücke vom gewünschten Ausmass geschnitten und die Schnittstücke werden mit ihrer Trägerschichtseite auf die Klebemittelschicht Durapore® Nr. 15 381 (Hersteller: 3M Deutschland GmbH, Neuss/Bundesrepublik Deutschland) gebracht. Dabei wird die Fläche der Klebemittelschicht so bemessen, dass ihre Ränder die Fläche des Schnittstückes überragen und um dieses herum eine ringförmige Klebeschicht bilden. Die Fläche der Matrixschicht und der umliegenden ringförmigen Klebeschicht werden mit einer inerten Schutzschicht abgedeckt.

Beispiel 7

Ethylen-vinylacetat (28)	20%
Triglycerid, z. B. Witepsol® E 76	50%
Nitroglycerin/Lactose	30%

Witepsol ist eine Suppositorienmasse auf der Basis von modifizierten Triglyceriden gesättigter Pflanzenfettsäuren; Hersteller: Dynamit Nobel AG, Troisdorf (Bundesrepublik Deutschland).

Die Gesamtmenge Ethylen-vinylacetat wird in ein durch Heisswasser heizbares Gefäss vorgelegt und auf etwa 60 °C erwärmt, wobei das Copolymere zu einer zähflüssigen Masse erweicht. Sodann werden von der Triglyceridmenge etwa weniger als Dreiviertel geschmolzen und in diesem Zustand dem erweichten Copolymeren bei einer Temperatur von 50 °C und unter langsamen Rühren (5 bis 10 U/Min.) zugegeben. Das Rühren wird bei derselben Temperatur bis zur Bildung einer einheitlichen Masse und einer einzigen Phase fortgesetzt. Die Restmenge Triglycerid wird geschmolzen und bei der Schmelztemperatur mit der berechneten Menge Adsorptionsprodukt des Nitroglycerins auf Lactose (10:90) versetzt; das Gemisch wird bis zur Bildung einer einheitlichen Masse gerührt. Davon wird dann die berechnete Menge der geschmolzenen Masse von Ethylen-vinylacetat und Triglycerid unter langsamem Rühren (5 bis 10 U/Min.) zugegeben und das Rühren bei einer Temperatur von 45 bis 50 °C bis zur Bildung einer einheitlichen Masse fortgesetzt.

Die gebildete Masse wird bei einer Temperatur von etwa 45 °C auf die Trägerschicht aufgebracht und das Verfahren wie in den Beispielen 1 bis 6 fortgesetzt.

Beispiel 8

Ethylen-vinylacetat (28)	20%
Paraffinöl	10%
Triglycerid, z. B. Witepsol® E 76	40%
Nitroglycerin/Lactose	30%

Die Gesamtmenge Ethylen-vinylacetat wird in ein durch Heisswasser heizbares Gefäss vorgelegt und auf etwa 60 °C erwärmt, wobei das Copolymere zu einer zähflüssigen Masse erweicht. Dem erweichten Copolymeren wird die Gesamtmenge geschmolzenes Triglycerid bei einer Temperatur von 50 °C und unter langsamem Rühren (5 bis 10 U/Min.) zugegeben und das Rühren wird bei dieser Temperatur bis zur Bildung einer einheitlichen Masse und einer einzigen Phase fortgesetzt. Vom Adsorptionsprodukt des Nitroglycerins auf Lactose (10:90) wird die berechnete Menge dem Paraffinöl

zugegeben und das Gemisch wird bis zur Bildung einer einheitlichen Masse gerührt und darauf der geschmolzenen Masse von Ethylen-vinylacetat und Triglycerid bei einer Temperatur von 45 bis 50 °C unter langsamem Rühren (5 bis 10 U/Min.) zugegeben und das Rühren bei dieser Temperatur bis zur Bildung einer einheitlichen Masse fortgesetzt.

Die entstandene Masse wird auf die Trägerschicht aufgebracht und das Verfahren wie in den Beispielen 1 bis 6 zum Abschluss gebracht.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65