

(11) Patent numeris: **3044**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/135**

(21) Paraiškos numeris: **IP176**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 08 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 09 25**

(31,32,33) Prioritetas: **1229/91, 1991 04 15, HU**

(72) Išradėjas:

Anna Z. Szabo, HU
Gabrieila Szabo-nee-Ujhelyi, HU
Antal Toth, HU
Tamas Szuts, HU
Kalman Magyar, HU
Jozsef Lengyel, HU
Janos Pinter, HU
Anna Szekeley, HU
Andras Szego, HU
Katalin Marmaros-nee-Kellner, HU

(73) Patent savininkas:

CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, 1-5, To utca, Budapest IV, HU

(74) Patentinis patikėfinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Per odą patenkanti kompozicija ir jos gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas bevandenei per odą patenkančiai kompozicijai, kuri būdama nuo 20 iki 100 liotropinių skystųjų kristalų būsenoje, yra sudaryta iš šių ingredientų tokiu santykiu, svorio %:

(5-15) - optiškai aktyvus ar raceminio N-metil-N-(fenil-2-propil)-2-propilamino, arba N-metil-N-(1-(4-fluorfenil)-2-propil)-2-propilamino, arba jų druskų tinkamų terapiniam gydymui,
(40-70) - skysto polioksietileno,

LT 3044 B

(10-20) - kieto polioksietileno,
(2-30) - nejoninio paviršiaus aktyvaus reagento,
(2-20) - propileno glikolio, jeigu pageidaujama,
(0,5-2) - polimero, kurio spiralinę struktūrą (polimero pralaiduma) charakterizuojantis koeficientas α yra 0,6 ir, jei
pageidaujama, papildoma iki 100 kitais, emulsiją sudarančiais, pagalbinais reagentais.

Šis išradimas yra apie bevandenę pro odą patenkančią kompoziciją, kurią sudaro veiklioji sudėtinė dalis ir pagalbinės medžiagos, esančios 20-100% liotropinių skystųjų kristalų būsenoje.

5

Gerai žinoma, kad tam tikrų terapiškai veiklių sudėtinių dalių vartojimas, patenkant joms pro odą, turi privalumų. Priklausomai nuo pro odą patenkančios kompozicijos veikliosios sudėtinės dalies atpalaidavimo konstantos galima pasiekti, kad ligos gydymui reikalingas veikliosios sudėtinės dalies kiekis ir veikliosios sudėtinės dalies atpalaidavimas užtikrintų pastovią koncentraciją kraujyje nuo 1 dienos iki 1 savaitės..

15

Iš literatūros žinoma, kad deprenilas (deprenyl), junginys, slopinantis monoaminoksidazės B ir dopamino pakartotinį patekimą, gali būti sėkmingai skiriamas žmonėms Parkinsono ligos ankstyvos išsivystymo stadijos lėtinimui (Tetrud J.W., Langston J.V.: The effect of Deprenyl (Selegiline); The natural history of Parkinson's disease, Science 1989., 245 514-522. The Parkinson Disease Study Group: Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson disease, N. Engl. J. Med. 1989. 321 1364-71), vėlesnėje Parkinsono ligos išsivystymo stadijoje, skiriant kartu su preparatais, kuriuose yra L-dopa, t.y. L-dioksifenilalaninas, (Birkmayer: Deprenyl (Selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. Acta Neurologica Scand. 1983 Supp. 95 103-106), tam tikrais šizofrenijos atvejais (atspausdintos PCT išradime paraiškos Nr. 90/01298), ir naujausiais bandymų duomenimis - esant Alzheimer tipo demencijai (Pierre N. Tariot, MD., Robert M. Coken MD. PhD, Trey Sunderland MD.: 1-Deprenyl in Alzheimer's disease. Arch. Genl. Psychiatry Vol. 44. May 1987; P.N. Tariot, T.Sunderland: Cognitive effects of 1-Deprenyl in

- Alzheimer's disease: Psychopharmacology (1987) 91: 489-495; Gian Luigi Piccini, Giancarlo Finali, Massimo Piccirilli: Neuropsychological Effects of 1-Deprenyl in Alzheimer's type Demetia. Clinical Neuropharmacology Vol. 13, No. 2: pp. 147-163; E. Martiny, I. Pataky, K. Szilágyi, V. Venter: Brief Information on an early phase II. Study with Deprenyl in demented patients Pharmacopsychiatr. 20 (1987) 256-257.
- 10 Iš JAV patentų aprašymų Nr. Nr. 4.868.218 ir 4.861.800, taip pat PCT patento aprašymo WO Nr. 89/09051 yra žinoma, kad deprenilas vartojamas pro odą. Pagal patentų aprašymus bet kuri, patenkanti pro odą kieto ar skysto pavidalo bazinė sistema, yra tinkama ir
- 15 deprenilo patekimui pro odą.
- Panagrinęjus mišinius, aprašytus aukščiau minėtoje literatūroje, kitus įprastai naudojamus a/v emulsinių tepalų pagrindus, v/a emulsinių tepalų pagrindus ir
- 20 hidrogelius. matome, kad veiklioji sudėtinė dalis arba iš viso nesugerinama, arba pilnai sugerinama per kelias valandas.
- Mūsų išradimo tikslas buvo paruošti odos preparatą, įgalinantį ligos gydymo metu tolygiai atpalaiduoti
- 25 veikliąją sudėtinę dalį mažiausiai per 24, o geriau - per 72 val. Taip pat žinoma, kad kai kurie paviršiaus aktyvūs reagentai, naudojami pro odą patenkančiuose tepaluose, pvz., dekaetiloksioleino eteris (Brigj 96), vandenyje sudaro skystųjų kristalų sistemą. Šiuose
- 30 kremuose polietileno oksido grandinė, priklausanti paviršiaus aktyviam reagentui, kartu su vandeniu sukuria tolydinę hidrofiline sritį, kuri atlieka aiškiai apibrėžtą vaidmenį veikliosios medžiagos difuzijoje.
- 35 Keičiant vandens ir paviršiaus aktyvaus reagento santykį, galima paveikti skystųjų kristalų sistemą, o

tuo pačiu ir veikliosios sudėtinės dalies difuzija (Journal of Controlled Release, 13 (1990) 73-81).

Netikėtai aptikome, kad - parinkus atitinkamą kompoziciją, įmanoma suformuoti liotropinių skystųjų kristalų sistemą net bevandenėje terpėje. Keičiant sudėtinių dalių kiekius, gali pakisti tiek skystųjų kristalų dalelių dydis, tiek ir santykis tarp visos sistemos ir dalies, esančios skystųjų kristalų būsenoje. Panašiai galima paruošti pro odą patenkančius mišinius, kurie, priklausomai nuo gydymo poreikių, užtikrintų pastovų veikliosios sudėtinės dalies atpalaidavimą per 24, 48 arba 72 valandas.

Remiantis aukščiau minėtais duomenimis, šiame išradime yra kalbama apie bevandenę pro odą patenkančią kompoziciją, kurią sudaro 20-100% liotropinių skystųjų kristalų būsenoje esantys:

- 1-30% (svorio) optiškai aktyvus ar raceminis N-metil-N-(1-tenil)-2-propil)-2-propilamīnas (toliau deprenilas), arba N-metil-N-(4-fluorfenil)-2-propil-2-propinilaminas, arba jų druskos, tinkamos terapiniam gydymui,
- 40-70% (s.) skystas polioksietilenas,
- 10-20% (s.) kietas polioksietilenas,
- 2-30% (s.) nejoninis paviršiaus aktyvus reagentas,
- 2-20% (s.) propileno glikolis, jei pageidaujama
- 0,5-2% (s.) polimeras, kurio α vertė $>0,6$,
- ir, jei pageidaujama, papildantys iki 100% (s.) kiti, emulsiją sudarantys, pagalbiniai reagentai.

Kaip skystas polioksietilenas kompozicijoje gali būti vartojamas polioksietilenas 200-600, geriau - polioksietilenas 400, o kaip kietas polioksietilenas - polioksietilenas 1500-6000, geriau - polioksietileas 4000. Nejoninių paviršiaus aktyvių reagentų gali būti

polioksietileno-riebiųjų rūgščių eteriai,
polioksietileno-riebiųjų rūgščių alkoholiai,
polioksietileno-riebiųjų rūgščių esteriai, sorbito-
riebiųjų rūgščių esteriai, polioksietileno-ricinos
5 aliejai, o geriau - polioksietileno-riebiųjų rūgščių
eteriai.

Kaip dar vieną pagalbinių medžiagų, pvz., kaip emulsiją
sudaranti reagentą, galima panaudoti polisacharidą.
10 Tokiu reagentu gali būti polimeras, kurio spiralinę
struktūrą charakterizuojantis koeficientas $a > 0,6$,
pvz., polioksietilenas 35,000.

Polimero spirališkumą, t.y. polimero pralaidumą, galima
15 charakterizuoti Kuhn-Mark-Honwick lygties a eksponente,
kuri nustato ryšį tarp "priekinio" klampumo
(frontviscosity) ir molekulinės masės (žr. Rohrsetzer
S., Kolloidika, Tonkőnyvkiadó 1986, D.J. Shaw:
Introduction to colloid and surface chemistry, Műszaki
20 Kőnyvkiadó 1986, vengrų kalba).

Kompoziciją, apie kurią kalbama išradime, galima
paruošti šiuo būdu: užkaitinti skystą polioksietilena,
įdėti išlydytą kietą polioksietilena, tada įdėti
25 paviršiaus aktyvią medžiagą ir veikliąją sudėtinę dalį,
ištirpintą kaitinant polietileno glikolyje, atvėsinti
mišinį ir į jį įdėti polimerą ir, pagal pageidavimą,
kitas pagalbines medžiagas.

30 Kompozicijos veikliąją sudėtinę dalį galima gauti pagal
EP patentus Nr. Nr. 0186680 ir 0099302.

Gydant tam tikras minėtos pro odą patenkančios
kompozicijos kiekis yra užtepamas ant odos paviršiaus,
35 po to gydomasis paviršius uždengiamas, pvz., pleistru.

Nors dėl mažų veikliosios sudėtinės dalies dozių (5-10 mg/dieną) negalėjome tiesiogiai nustatyti atsiradusio kraujyje kiekio, mes netiesiogiai įvertinome, pirma, veikliosios sudėtinės dalies monoaminoksidazės (MAO) slopinanti poveikį smegenų ir kepenų audiniuose, panaudodami biocheminį metodą, ir, antra, aukštos skiriamosios gebos skystinės chromatografijos (ASGSC) pagalba nustatėme neabsorbuotos veikliosios sudėtinės dalies kiekį pleistre.

Šių tyrimų tikslas buvo nustatyti įvairios sudėties pro odą patenkančių preparatų absorbavimo parametrus. Kaip modeliai buvo naudojama žiurkės ir skalikai, nuo kurių reikiamose kūno vietose buvo pašalinti plaukai.

Absorbavimo kinetika (ASGSC pagalba) buvo stebima nustatant neabsorbuotos veikliosios sudėtinės dalies kiekį. Be to buvo matuojamas veikliosios sudėtinės dalies monoaminoksidazę (MAO) slopinantis poveikis žiurkių smegenų ir kepenų audiniuose.

Tyrimų metodai: MAO aktyvumas žiurkių smegenų ir kepenų audiniuose buvo nustatomas Wurtman ir Axelrod radiometrinio metodo (Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 1417). Nuėmus nuo testuojamųjų gyvūnų pleistrus, juose likęs veikliosios sudėtinės dalies kiekis buvo nustatomas ASGSC pagalba, skaitmeninės reikšmės gautos kalibravimui panaudojus įvairius tepalo kiekius.

Rezultatai ir duomenų įvertinimas: pagal fermento monoaminoksidazės-B slopinimą žiurkėse, galima spręsti, kad tas veikliosios sudėtinės dalies kiekis, kuris, remiantis ASGSC duomenimis, sumažėja pleistre, yra absorbuojamas. I lent. parodyti matavimo rezultatai.

Absorbavimo greitis, išmatuotas žiurkių odoje, rodo, kad žiurkių oda nėra tinkamas kinetinis modelis, nes dauguma preparatų pro ją absorbuojasi per 1 val.

Geresnis modelis - skalikas. Tuomet, matuojant ASGSC metodu likusios veikliosios sudėtinės dalies kiekį, buvo greitai aptinkama palyginti lėtai besiabsorbuojanti, veiklioji tepalo sudėtinė dalis.

5 Rezultatai parodyti II lent.

10 I lentelė. MAO-B aktyvumo slopinimas (% nuo kontrolės), veikiant deprenilui (1 mg/kg n.s.) ir UG85 deprenipleistrui (3 mg/kg). Matavimai atlikti žiurkių smegenų ir kepenų bebranduoliuose homogenatuose, esant ^{14}dC -PEA substratui. $\pm$ v.s.n. (n = 9*).

Lai- kas	Smegenys		Kepenys	
	n.s.	pleistras	n.s.	pleistras
0 min.	0	0	0	0
5 min.	-	9,60 $\pm$ 6,86	-	0
15 min.	-	45,07 $\pm$ 13,72	-	14,23 $\pm$ 20,80
30 min.	-	60,60 $\pm$ 3,84	-	12,80 $\pm$ 15,25
45 min.	-	66,91 $\pm$ 1,88	-	45,10 $\pm$ 10,48
1 val.	79,02 $\pm$ 1,58	73,09 $\pm$ 5,05	63,23 $\pm$ 11,98	58,93 $\pm$ 19,08
2 val.	87,09 $\pm$ 2,05	53,22 $\pm$ 3,42	74,94 $\pm$ 1,10	69,63 $\pm$ 6,94
4 val.	86,74 $\pm$ 3,00	55,30 $\pm$ 2,96	57,64 $\pm$ 5,23	52,80 $\pm$ 9,29
6 val.	83,04 $\pm$ 1,46	41,49 $\pm$ 3,50	67,86 $\pm$ 9,22	57,05 $\pm$ 4,68
24 val.	89,36 $\pm$ 2,60	80,50 $\pm$ 3,24	86,04 $\pm$ 7,81	80,19 $\pm$ 3,74
48 val.	73,59 $\pm$ 1,77	72,05 $\pm$ 2,54	64,34 $\pm$ 8,11	86,65 $\pm$ 2,26
72 val.	76,99 $\pm$ 3,38	76,56 $\pm$ 1,13	68,54 $\pm$ 5,25	79,09 $\pm$ 2,59
96 val.	69,19 $\pm$ 3,58	56,00 $\pm$ 2,37	54,75 $\pm$ 11,58	65,59 $\pm$ 7,04
7 d.	32,20 $\pm$ 5,45	32,15 $\pm$ 12,49	56,44 $\pm$ 7,59	55,33 $\pm$ 11,69
9 d.	13,56 $\pm$ 1,97	18,16 $\pm$ 5,22	44,26 $\pm$ 3,45	47,66 $\pm$ 5,43
11 d.	0,63 $\pm$ 0,95	14,88 $\pm$ 2,92	26,27 $\pm$ 15,77	39,18 $\pm$ 4,34
14 d.	0	0	24,22 $\pm$ 3,13	0

15 *: kiekvienu nurodytu laiku atlikti 3 lygiagretūs matavimai su 3 gyvūnais.

II lentelė. Deprenilo patekimas pro odą skalikams

Tepalas	Eksperimento trukmė (val.)	Deprenilo likutis (% $\pm$ v.n.s.)
Ug 85	24	9,6 $\pm$ 1,5
Ug 110	24	34,9 $\pm$ 15,3
Ug 111	24	1,7 $\pm$ 2,2
Ug 118	24	13,4 $\pm$ 6,6
Ug 167*	4	75,7 $\pm$ 6,8
Ug 167*	24	40,6 $\pm$ 4,9
Ug 325	24	58,5 $\pm$ 4,1
Ug 325	48	28,3 $\pm$ 12,1
Ug 325	72	8,4 $\pm$ 2,4

5 Tolesniuose bandymuose nustatėme MAO aktyvumą kiaulių smegenyse ir trombocitų MAO-B aktyvumą. Šie bandymai buvo atlikti su moteriškos lyties (didžiosiomis baltosiomis) kiaulėmis, sveriančiomis 25-30 kg. Bandymo laikotarpiu kiaulės buvo laikomos atskiruose narvuose ir šeriamos tuo pačiu pašaru, kaip ir anksčiau.

10

Pirmos grupės gyvuliams pro burną buvo duodama 10 mg (-)-deprenilo želatininės kapsulės pavidale. Kraujo pavyzdžiai MAO-B aktyvumui nustatyti buvo imami po 0, 3, 6, 24, 48, 72 ir 96 val. Paėmus kraujo mėginį po 96 val., kiaulės buvo paskėrstos ir preparuotose smegenyse nustatytas MAO-B ir MAO-A aktyvumas.

15

Antros grupės gyvuliai buvo paveikti UG-111 pro odą patenkančiu preparatu, turinčiu 10 mg (-)-deprenilo. Kraujo pavyzdžiai buvo imami po 0, 3, 6, 24 ir 48 val. Pro odą patenkantys preparatai buvo nuimti po 24 val. Likusiam preparatų kiekiui nustatyti buvo naudojamas pleistro gabalas ir jo nailoninė danga. Oda buvo nuplaunama etanole pamirkyta vata, kuri taip pat buvo naudojama taikant ASGSC metodą. Po 48 val. kiaulės buvo

25

paskerstos ir jų smegenyse buvo nustatomas MAO-A ir MAO-B aktyvumas.

5 Trečios grupės kiaulės buvo paveiktos UG-167 tepalu, turinčiu 20 mg (-)-deprenilo. Kraujo pavyzdžiai buvo paimti po 0, 3, 6, 24, 48 ir 72 val. Po 48 val. pleistrai buvo nuimti ir atliekama tokia pat procedūra, kaip ir antrai grupei.

10 Minėti kraujo pavyzdžiai buvo paimti iš v. cava cranialis, naudojant 20 ml plastmasinį švirkštą, kuriame buvo 1,5 ml 7,6 % natrio citrato tirpalo. Kiekvieno kraujo pavyzdžio tūris - 18,5 ml.

15 MAO aktyvumas buvo matuojamas radiometrinio būdu Wurtman ir Axelrod metodu (Biochem. Pharmacol. 12, 1414-19; 1963), šiek tiek juos pakeitus (K.Magyar in: Manoamine Oksidases and their Selective Inhibition. Ed.: K.Magyar, Pergamon Press, Akadémiai Kiadó, Budapest 11-12; 1980). Trombocitų paruošimui buvo taikomas, aprašytas Willberg ir Oreland (Med. Biol., 54: 137-44; 1976). III lent. pateikti MAO-B aktyvumo slopinimo trombocituose duomenys, kai preparatai patenka pro burną ir pro odą.

25

30

35

III lentelė (-)-Deprenilo poveikis, slopinant MAO-B aktyvumą trombocituose (%), palyginus su kontrole. Matavimai buvo atlikti su ^{14}dC -PEA substratu; $\pm$ v.n.s. (n=3).

Vartojimo būdas		Laikas, val.				
		3	6	24	48	72
pro burną (10 mg)	1	97,77	86,04	100,00	82,67	72,32
		92,52	96,51	100,00	70,48	65,63
		0,0	95,63	100,00	69,93	50,17
		95,15	92,73	100,00	74,36	52,71
			$\pm 3,35$	$\pm 0,0$	$\pm 4,16$	$\pm 6,56$
UG-111 pro odą (10 mg; 24h)	2	0,0	36,27	52,68	60,70	-
		54,80	86,47	86,02	92,03	-
		95,66	95,47	93,76	98,63	-
		75,23	72,74	77,49	83,79	
			$\pm 18,42$	$\pm 12,6$	$\pm 11,7$	
UG-167 pro odą (20 mg; 48h)	3	23,29	55,77	90,94	88,56	100,00
		72,11	95,90	98,54	91,44	89,34
		65,81	65,05	0,0	90,57	75,02
		53,74	72,24	94,74	90,19	88,12
		$\pm 15,33$	$\pm 12,13$		$\pm 0,85$	$\pm 7,24$

5

IV lent. parodyti MAO aktyvumo, nustatyto smegenyse, duomenys..

10 IV lentelė. (-)-Deprenilo poveikis slopinant MAO aktyvumą (%), palyginus su kontrole. Matavimai buvo atlikti naminių kiaulių smegenų bei bebranduoliuose homogenatuose su ^{14}dC -PEA ir ^{14}C -5-HT substratais; $\pm$ v.n.s. (n=3).

Patekimo būdas		smegenys	
		^{14}C -PEA	^{14}C -5-HT
pro burną	(96 h)	73,22 $\pm$ 8,13	20,14 $\pm$ 6,0
UG-111			
pro odą (24 h)	(48 h)	56,31 $\pm$ 10,03	16,39 $\pm$ 8,77
UG-167			
pro odą (48 h)	(72 h)	86,76 $\pm$ 6,67	18,50 $\pm$ 3,81

V lentelė parodo absorbcijos pro odą rezultatus.

5 V lentelė. Deprenilo absorbcija pro odą naminiams kiaulėms, palyginus su kontrole.

Preparatai	Eksperimento trukmė (val.)	deprenilo liekanos (% $\pm$ v.n.s.)
UG-111	24	14,2 $\pm$ 5,5
UG-167	24	36,5 $\pm$ 9,3
UG-167	48	6,1 $\pm$ 5,1

Toliau išvardyta įvairių preparatų sudėtis, dalelių dydis ir skystųjų kristalų būsenos procentas:

10

UG-85

Polioksietileno glikolis (PEG) 4000	60,0g
PEG 200	100,0g
Propileno glikolis	30,0g
Deprenilas	3,0g
PEG 400 ad	300,0g

Dalelių dydžių vidurkis: 9 mikronai; skystųjų kristalų būseną: 28%.

15

UG-III

PEG 4000	16,0g
PEG 400	60,0g
Propileno glikolis	8,0g
Cremophor EL	2,0g
Deprenilas	5,0g
PEG 400 ad	100,0g

Dalelių dydžių vidurkis: 72,7 mikronai; skystųjų kristalų būseną: 20%.

20

UG-118

PEG 4000	16,0g
PEG 400	60,0g
Propileno glikolis	8,0g
Cremophor EL	2,0g
Deprenilas	5,0g
Myritol 318	3,0g
PEG 400 ad	100,0g
Dalelių dydžių vidurkis: 36,4 mikronai; skystųjų kristalų būseną: 50%.	

5

UG-110

PEG 4000	15,0g
PEG 400	60,0g
Propileno glikolis	10,0g
Deprenilas	5,0g
Cremophor EL	5,0g
PEG 400 ad	5,0g

UG-167

10

PEG 4000	19,0g
PEG 400	55,0g
Propileno glikolis	8,0g
Ksantano guma	10,0g
Deprenilas	5,0g
PEG 400 ad	100,00g
Dalelių dydžių vidurkis: 91-109 mikronai; Skystųjų kristalų būseną: 70-80%.	

UG-325

PEG 35000	1,0g
PEG 4000	15,0g
PEG 400	53,5g
Propileno glikolis	4,5g
Ksantano guma	15,0g
Deprenilas	5,0g
Cremophor EL	6,0g

Skystųjų kristalų būseną: 100%.

5

Pagalbinių reagentų sudėtis:

Cremophor EL: glicerinas-polietileno glikolis-
ricinoleatas

10

Myritol 318: trigliceridas
Ksantano guma: polisacharidas

15

20

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Bevandė pro odą patenkanti kompozicija, besiskirianti tuo, kad būdama nuo 20 iki 100% liotropinių skystųjų kristalų būsenoje, yra sudaryta iš šių ingredientų tokiu santykiu, svorio %:

(5-15) - optiškai aktyvaus ar raceminio N-metil-N-(fenil-2-propil)-2-propilamino, arba

N-metil-N-(1-(4-fluorfenil)-2-propil)-2-propilamino, arba jų terapiškai tinkamų druskų,

(40-70) - skysto polioksietileno,

(10-20) - kieto polioksietileno,

(2-30) - nejoninio paviršiaus aktyvaus reagento,

(2-20) - propileno glikolio, jeigu pageidaujama,

(0,5-2) - polimero, kurio spiralinę striktūrą (polimero pralaidumą) charakterizuojantis koeficientas $a > 0,6$ ir, jei pageidaujama, papildoma iki 100 svorio % kitais, emulsiją sudarančiais, pagalbiniais reagentais.

2. Būdas gauti per odą patenkančią kompoziciją, besiskiriantis tuo, kad sujungia mišinį, sudarytą iš 40-70 svorio % skysto polioksietileno, 10-20 svorio % kieto polioksietileno, 2-3 svorio % nejoninio paviršiaus aktyvaus reagento ir 2-20 svorio % propileno glikolio, su 5-15 svorio % optiškai aktyviu ar raceminiu N-metil-N-(fenil-2-propil)-2-propilaminu, arba

N-metil-N-(1-(4-fluorfenil)-2-propil)-2-propilaminu arba jų terapiškai tinkamomis druskomis, gauna liotropinių skystųjų kristalų būsenos kompoziciją, į kurią, jei pageidaujama, prideda 0,5-2 svorio % polimero, kurio minėtas koeficientas $a > 0,6$ ir papildo iki 100 svorio % kitais pagalbiniais reagentais.

35

3. Bevandenės, per odą patenkančios kompozicijos pagal
1 punktą efektyvumo padidinimo būdas,
besiskiriantis tuo, kad veikliąją sudėtinę dalį
20-100 % liotropinių skystųjų kristalų būsenoje esančią
5 kompoziciją užtepa ant odos paviršiaus.