

(19)



(10) **LT 3107 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3107**

(21) Paraiškos numeris: **IP1469**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 06 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 12 25**

(31,32,33) Prioritetas: **P 4238223.8, 1992 11 12, DE**

(72) Išradėjas:

**Lothar Deurer, DE
Thomas Hille, DE
Thomas Profflich, DE
Fritz Stanislaus, DE
Kersten Walter, DE**

(73) Patent savininkas:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicher Str. 55, D-56567 Neuwied, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J.Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Transderminė terapinė sistema, skirta fizostigmino įvedimui per odą, ir šios sistemos gaminto būdas

(57) Referatas:

Transderminė terapinė sistema, skirta įvesti fizostigminą per odą, sudaryta iš veikliosios medžiagos nepralaidžiančio užpakalinio sluoksnio, prilimpančio rezervuarinio sluoksnio, turinčio nuo 40 iki 90 svorio procentų polimerinės medžiagos ir nuo 0,1 iki 20 svorio procentų fizostigmino bazės arba farmaciniu požiūriu tinkamų jo druskų, taip pat ir iš rezervuarinį sluoksnį dengiančio bei nuimamo apsauginio sluoksnio; rezervuariniame sluoksnyje yra polimerinės medžiagos akrilato ir/arba metilakrilato pagrindu ir nuo 0,1 iki 40 svorio procentų hidroksilines grupes turinčio minkštintojo, kurio HLB yra nuo 1,1 iki 12,0.

Išradime aprašoma transderminė terapinė sistema (TTS), kurios veiklioji sudėtinė dalis yra fizostigminas, taip pat ir jos gamybos metodas.

- 5 Fizostigmino taikymas, pvz., gydant Alzheimerio ligą, literatūroje buvo ne kartą aprašytas ir šios medžiagos veiklumas vertinamas skirtingai. Kadangi alkaloidas pasižymi aukštu pradinio veikimo efektu - fizostigmino biologinis išsivavinimas naudojant oraliniu būdu sudaro
- 10 5%, skirtingus rezultatus galima paaikškinti taikymo variantais.

- DE-OS 35 28 979 aprašoma kompozicija, kuri šalia fizostigmino turi dar ir vidutinio ilgio grandinės
- 15 karboninę rūgštį; ši kompozicija gali būti nešiojama ant tvarsčio, idėklo ar kompreso, kuris pritvirtinamas tvarsčiu. Taikant šį būdą, kuris nėra TTS, numatyta į bandažą, kompresą ar idėklą įdėti rezervuarinį vidinį sluoksnį, nepralaidžią apsauginę plėvelę arba
- 20 nepralaidžią apsauginę juostelę ir tarp rezervuaro ir odos įdėti difuzinę reguliuojančią membraną. Nei difuzinė reguliuojanti membrana nei apsauginės plėvelės išsamiau neaprašytos. Karboninės rūgštys apibūdinamos kaip veiksminga transportavimo priemonė įvedant
- 25 preparatą per odą, kuris kitais atvejais negalėtų prasiskverbti pro odos barjerą. Tačiau toks pasakymas nėra moksliškai pagrįstas. DE PS 36 06 892 aprašoma fizostigmino ir kitų veikliųjų medžiagų kontroliuojamo atpalaidavimo taikymas, įvedant preparatą per odą.
- 30 Nepateikiama atskira formuluotė, priešingai, pateikiama nuoroda į jau aprašytą formuluotę pagal US-PS 3 921 363.

- Kitas patentas, kuriame aprašyta transderminė
- 35 fizostigmino sistema, yra WO 91/15176. Šis patentas neišeina už patento DE 38 43 239 teorijos ribų, kuris bus toliau įvertintas. Išskyrus miglotus samprotavimus

apie transderminę terapinę sistemą, nė viename iš minėtų dokumentų • nenagrinėjamas fizostigmino nestabilumas, kuris buvo pastebėtas anksčiau. Čia galima, pavyzdžiui, nurodyti i literatūros šaltinius, kur nagrinėjamas fizostigmino nestabilumas:

(Eber, W., Pharmaz. Ztg. 37, 483 (1988), Herzig, J., Mayer, H., Mh. Chem. 18, 379 (1987); Herzig, J., Lieb, H., ten pat 39, 285 (1918); Solvay, A.A., J. Chem. Soc. (London) 101, 978 (1912).

Šis nestabilumas dėl spartaus veikliosios medžiagos irimo susiaurina fizostigmino panaudojimą farmacijoje.

Fizostigmino spartaus irimo problema TTS nagrinėjama patentuose DE 38 43 238 ir DE 38 43 239. DE 38 43 239 aprašytoji TTS turi tik lipofilinių minkštintojų, o DE 38 43 238 aprašytoji sistema turi šalia lipofilinių minkštintojų aukštesnių grandžių karboninių rūgščių, būtent oleino rūgšties, arba undeceno rūgšties, t.y. fizostigmino tirpiklių. Šios riebalinės rūgštys taip pat yra lipofilinės medžiagos. Todėl abiem sistemoms bendra tai, kad fizostigminas yra perduodamas odai iš lipofilinės matricos, kuri garantuoja veikliosios medžiagos stabilumą.

Visai netikėtai pakartotinių tyrimų metu nustatyta, kad TTS, kurios gaminamos pagal patentus DE 38 43 238 ir DE 38 43 239 neatitinka TTS lipnumui keliamų griežtų reikalavimų. Bandymų metu gauti rezultatai parodė, kad TTS po aštuonias valandas trukusių nešiojimo bandymų nebuvo prilipę visu plotu visiems bandomiesiems. Po 24 valandų 10% visų bandomųjų pametė TTS, 15% bandomųjų neturėjo kontakto su oda visame plote. Tik 75% bandomųjų TTS prilipimas buvo patenkinamas. TTS, kuri tik 75% bandomųjų arba pacientų prilipo nepriekaištingai, vis dėlto neatitinka griežtų reikalavimų, kurie

keliami terapinėms sistemoms. Pagal apibrėžimą transderminė terapinė sistema turi vieną arba keletą vaistinių medžiagų, kurios iš anksto nustatytomis dalimis turi būti nuolat per tam tikrą laiką perduodamos nustatytai naudojimo sričiai ("Heilmann, Klaus: Terapinės sistemos - programuoto vaistų įvedimo koncepcija ir realizacija", 4 leidimas, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1984, p. 26). Nesant nuolatinio kontakto su oda per nustatytą laiką fizostigminas gali būti nekontroliuojamai įvedamas, dėl to numatyta terapija kelia abejonių arba jai gali būti rimtai pakenkta.

Specialistai žino, jog TTS lipnumas su fizostigminu yra tuo geresnis, kuo poliariškesnis yra minkštintojas, kuris įvedamas į sistemą.

Eksperimentinėje dalyje toliau bus parodyta, kad - su tam tikromis išimtimis - pagal išradimą pagamintų TT sistemų lipnumas yra tuo didesnis, kuo hidrofiliškesnė yra matrica. Hidrofiliškumo matu pasirinkta panaudotų minkštintojų, t.y. alkoholių, hidrofiliškumas.

Kitas minkštintojų hidrofiliškumo matas yra HLB dydis, kuris apskaičiuojamas pagal šias formules:

$$HLB=20(1-(Mo)M), \quad Mo = \text{hidrofobinės dalies molekulių masė}$$

$$M = \text{bendroji molekulinė masė}$$

arba esteriams

$$HLB=20(1-VZ/SZ), \quad VZ = \text{esterio apmuilinimo skaičius}$$

$$SZ = \text{atsiskyrusių riebalinių rūgščių skaičius}$$

(cit. pagal Voigt, Rudolf: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 3. ueberarbeitete Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1979, 352)

- 5 Minkštintojų HLB dydžiai pateikti 5 lentelėje.

Kadangi minkštintojai hidrolizės būdu skaldo fizostigminą, būtina suformuoti tokias matricas, kurios, iš vienos pusės, yra hidrofiliškos naudojant specialius poliarinius minkštintojus, o iš kitos - panaudojus ypač tinkamas polimerines sudėtines dalis - stabdo veikliosios medžiagos hidrolizę.

15 Todėl išradimo uždavinys paruošti tokia TTS, kuri mažiausiai 12 valandų išskirtų fizostigminą arba vieną iš jos farmaciniu požiūriu tinkamų druskų ir kuri užtikrintų nuolatinį ir pilną pleistro prilipimą ant žmogaus kūno, siekiant užtikrinti, kad fizostigminas sistemoje neskiltų tokiu būdu, kuris pakeistų terapinį poveikį.

20 Ši užduotis išradime sprendžiama transderminės terapinės sistemos dėka, sutinkamai su išradimo apibrėžties 1 punktu.

25 Užpakalinis, veikliosios medžiagos nepraleidžiantis sluoksnis gali būti sudarytas iš lanksčios arba nelanksčios medžiagos. Jų gamybai gali būti panaudojamos tokios medžiagos kaip polimerų plėvelė arba metalo folijos kaip aliuminio folija, kuri gali būti naudojama viena arba sluoksniuojant su polimeriniu substratu. Gali būti naudojamos tekstilinės struktūros, jei rezervuaro sudėtinės dalys dėl savo fizikinių savybių negali pro jas prasiskverbti. Ypač tinkama

30 konstrukcinė forma yra tokia, kurios užpakalinis sluoksnis sudarytas iš aliuminio išgarintos folijos.

35

TTS gamybos būdas atitinka 7 ir 8 patentinės apibrėžties reikalavimus.

5 Rezervuarinis sluoksnis sudarytas iš lipnios polimerinės matricos, jo sudėtyje yra veiklioji medžiaga fizostigminas arba jo farmaciniu požiūriu nepavojingos druskos, minkštintojas ir reikiamos papildomos medžiagos. Pasirenkant medžiagas rezervuaro struktūrai, būtina vienu metu įvykdyti šias sąlygas:

10

- Palyginti nestabilus fizostigminas sandėliavimo ir/arba laikymo metu negali būti skaldomas nei hidrolizės būdu, nei oksiduojamas.

15

- Rezervuarinis sluoksnis privalo pasižymėti geru lipnumu žmogaus odos atžvilgiu visam numatytam naudojimo laikotarpiui, ne mažiau kaip 12 valandų.

20

Šias sąlygas stebėtinai gerai atitinka išradime aprašytų pagrindinių polimerų ir minkštintojų derinys, pagrindinio polimero pasirinkimas priklauso nuo cheminių ir fizikinių fizostigmino savybių, be to, matrica turi būti pakankamai hidrofiliška, kad būtų užtikrintas prilipimas prie odos nešiojimo metu.

25

Čia remiamasi požiūriu, kad ne polimerai, bet minkštintojai hidrolitiškai skaldo fizostigminą. Todėl minkštintojai neturi viršyti tam tikros hidrofiliškumo ribos.

30

Tirpikliai, kaip metanolis, etanolis ir izopropanolis, kurie nėra minkštintojai išradimo prasme, pagal savo HLB dydžius telpa išradimo pateikiamose ribose, tačiau skaldo fizostigminą. Todėl jų negalima naudoti matricos

35

rezervuariniame sluoksnyje.

Nors alkoholiai su ypač žemais HLB dydžiais, pvz., heptadekanolis, nonadekanolis ir eikozanolis, negali suskaldyti fizostigmino, jie blogina sistemos lipnumą ir dėl to, palyginti su vidutinių grandinių riebalinių rūgščių trigliceridais, nėra geriau tinkami.

Veikliosios medžiagos prasiskverbimui per odą reikiamas matricos hidrofiliškumas turi būti realizuojamas per polimerus su poliarinėmis funkcinėmis grupėmis kaip hidroksilo, karbonilo, karboksilo arba amino grupėmis. Polimerais gali būti, pavyzdžiui, poliakrilatai arba polimetakrilatai, kartu su minėtomis poliarinėmis funkcinėmis grupėmis.

Neribojant išradimo apimtį, pirmenybė atiduodama polimerams akrilato pagrindu - akrilatkopolimerams, susidedantiems iš 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties su arba be titano arba aliuminio chelatiniu esteriu. Kaip metakrilatai ypač naudotini kopolimerai dimetilaminoetilmetakrilatų ir neutralių metakrilo rūgščiųjų esterijų pagrindu.

Išradime aprašytų minkštintojų pavyzdžiai yra aukštesnieji alkoholiai, kurie, iš vienos pusės, yra pakankamai hidrofiliški, kad su aprašytaisiais polimerais sudarytų reikiamą "hidrofilinę matricą", iš kitos pusės, nepakankamai poliški, kad galėtų suskaldyti fizostigminą sistemoje alkoholizacijos būdu. Ypač pasiteisino tiesių arba šakotų grandinių, prisotinti arba neprisotinti alkoholiai, turintys nuo 6 iki 20 anglies atomų.

Likusių galimų priedų pobūdis priklauso nuo panaudoto polimero, minkštintojo ir veikliosios medžiagos: pagal jų funkcijas juos galima suskirstyti į klijus, stabilizatorius, nešėjus, difuziją ar skvarbumą reguliuojančius priedus arba užpildus. Neapribojant

išradimo, kaip užpildus galima paminėti polimerus, atrinktus iš polivinilpirolidonų grupės. Kitos fiziologiškai nekenksmingos medžiagos specialistams yra žinomos.

5

Nuimamas apsauginis sluoksnis, kuris susiliečia su rezervuariniu sluoksniu ir prieš naudojimą pašalinamas, yra sudarytas iš tų pačių medžiagų, kurios naudojamos užpakalinio sluoksnio gamyboje, su sąlyga, kad jį galima būtų nuimti, pavyzdžiui, apdorojus silikonu.

10

Kiti atskiriami apsauginiai sluoksniai yra pvz., politetrafluoretilenas, apdorotas popierius, celofanas, polivinilchloridas ir kt. Jei išradime aprašytas laminatas prieš padengiant apsauginiu sluoksniu yra padalijamas į gydymui tinkamą formatą (pleistrą), tai apsauginio sluoksnio formatas gali turėti išsikišusį galą, kurio pagalba tas sluoksnis lengviau nutraukiamas nuo pleistro.

20

Fizostigmino stabilumo sąlygas rodo šie veiksniai:

Kaip minkštintojai 1 palyginamajame pavyzdyje naudojami vidutinių grandinių riebiųjų rūgščių trigliceridai, DAB 9 (neutrali alyva), HLB dydis atitinka 1, nes šis minkštintojas pagal DE 38 43 239 teoriją laiduoja fizostigmino stabilumą. Tą gali patvirtinti eksperimentai. Kituose pavyzdžiuose naudojami minkštintojai, parinkti iš alkoholių jungiančiosios klasės (šakotų arba tiesių grandinių, sotūs arba nesotūs), turintys nuo 6 iki 20 anglies atomų. Kad ir kaip atrodytų neįtikėtina, ir šiuo atveju pavyksta eksperimentiškai įrodyti fizostigmino stabilumą TTS, nors suderinamumo teste šie junginiai fizostigminą hidrolitiškai skaldo. Šiuo atveju apytikriai 50 mg fizostigmino ir apie 100 mg alkoholio buvo laikoma tris savaites uždarame aukšto

35

slėgio skysčio chromatografijos (ASSC) inde be oro ir be šviesos esant 40°C temperatūrai.

Po to mėginiai buvo praskiesti 1 ml chloroformo ir ivertintas spalvos pakitimas. Po to mėginiai buvo tiriami plonásluoksnės chromatografijos (PCH) būdu.

Plonasluoksnės chromatografijos sąlygos yra šios:

- 10 Absorbentas: Silikagelis ant stiklo plokštelės 60 F 254,
Eliuentas: chloroformas: acetonas: dietilaminas: 5:4:1,
Kameros prisotinimas: 2 val.
- 15 Laikas: 35 min.
Pavyzdžio tūris: 5 mikrolitrai.
Detekcija: 1. UV 254 nm.
2. Jodo kamera.
Rezultatai pateikti 1 lentelėje.

20

1 lentelė

50 mg fizostigmino + 100 mg minkštintojo	Spalva	Skilimo produk- tai pagal PCH
1. Trigliceridai vidutinių grandinių riebiosios rūgštys	bespalvis	-
2. Metanolis	tamsiai raudonas	iki 20%
3. Etanolis	tamsiai raudonas	iki 15%
4. Izopropanolis	tamsiai raudonas, raudonas	iki 15%
5. 1-Heksanolis	tamsiai raudonas, raudonas	+
6. 1-Heptanolis	raudonas	+
7. 1-Oktanolis	šviesiai raudonas	+
8. 1-Nonanolis	šviesiai raudonas	+
9. 1-Dekanolis	šviesiai raudonas	+

10. 1-Undekanolis	šviesiai raudonas	-
11. 1-Dodekanolis	šviesiai raudonas	+
12. 1-Tetradekanolis	bespalvis, šviesiai raudonas	pėdsakai
13. 1-Pentadekanolis	bespalvis, šviesiai raudonas	pėdsakai
14. 1-Heptadekanolis	bespalvis	pėdsakai
15. 1-Nonadekanolis	bespalvis	-
16. 1-Eikozanolis	bespalvis	-
17. 2-Oktildodekanolis (1)	bespalvis	-
18. Oleilalkoholis	geltonas	-

Spalvų įvertinimas:

- 5 Kadangi fizostigmino produktai būna spalvoti, tad stabiliais laikytini tik tie tirpalai, kurie išlieka bespalviai (Nr. 1 ir 14-17). Be to, spalvos pasikeitimas parodo skilimo laipsnį.

TTS gamina pagal šią schemą:

10. Išradime aprašyta transderminė terapinė sistema yra ypač tinkama gaminti, kai veiklioji medžiaga kartu su lipnaus rezervuarinio sluoksnio sudėtinėmis dalimis tam tikromis aplinkybėmis sumaišoma homogeniškai tirpale ir
- 15 užtepama ant veikliųjų medžiagų nepraleidžiančio apatinio sluoksnio, o tirpiklis arba tirpikliai pašalinami. Po to lipnus sluoksnis padengiamas atitinkamu apsauginiu sluoksniu.

- 20 Išradimą galima paaiškinti tokiais pavyzdžiais:

I pavyzdys (palyginamasis pavyzdys):

- 25 238 g rišlaus rūgštaus akrilatkopolimero (išdžiovintos masės rūgštingumo skaičius apytikriai 40) iš 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilinės rūgšties

(47, 85% kartu su tirpalų mišiniu, į kuri įeina izopropanolis, etilacetatas, heptanas, toluolas ir acetilacetonas 26 : 37 : 32 : 4 : 1), 50 g kaprilo ar kaprino rūgščių trigliceridų, 16 g fizostigmino bazės ir 20 g etilacetato sumaišoma nuolat maišant.

Po to, nuolat maišant, įberiama 20 g katijoninio kopolimero dimetilaminoetilmetakrilato ir neutralių metakrilinės rūgšties esterių pagrindu. Tamsioje aplinkoje kambario temperatūroje maišoma 8 valandas iki visiškai ištirpimo, ir gautas tirpalas užtepamas 250 mikronų sluoksniu ant aliuminizuotos ir silikonizuotos polietileno plėvelės.

Pašalinus tirpią medžiagą 20 minučių džiovinant, esant 60°C temperatūrai, lipnioji juostelė nuimama su 15 milimikronų poliesterio folija. Tinkamais pjovimo mechanizmais išpjauinama 10cm² plotas ir nuimami tinklėlio formos kraštai.

Veikliosios medžiagos stabilumas buvo nustatytas analizuojant kompoziciją iškart po pagaminimo arba po trijų mėnesių sandėliavimo. Nebuvo nustatyta nei literatūroje žinomų skilimo produktų ezerolino ir rubrezerino, nei kitų ligšiol aprašytų skilimo produktų. Fizostigmino kiekis atitiko teorinį. Tam buvo naudojamas šis metodas:

Mėginių paruošimas:

1 pleistras su nuimama plėvele žirkklėmis padalijamas į keturias dalis, plėvelė nuimama, ir kartu su pleistro dalimis gerai uždarytame, nuo šviesos apsaugotame inde teliuskuojama su 50,0 ml tetrahidrofurano (p.a.) ne mažiau kaip dvi valandas, 10 min. veikiama ultragarsu ir po to centrifuguojama. Praskiedžiama ASSC metanolu

ir dar kartą centrifuguojama. Po to fizostigmino kiekis centrifuguotame skystyje nustatomas ASSC būdu.

- 1 pavyzdys turi lipofilinę matricą, nes čia naudojamas trigliceridenas. Jis pasirinktas, norint išlaikyti standartą, pagal kurį būtų galima matuoti 2-17 pavyzdžių stabilumą. 2-17 pavyzdžiai paruošti pagal tą pačią schemą kaip ir 1 pavyzdyje. Vietoj neutralios alyvos DAB 9 kaip minkštintojai buvo naudojami aukštesnieji alkoholiai, turintys nuo šešių iki dvidešimt anglies atomų. 15 ir 16 pavyzdžiai pagal šį išradimą netinkami. Naudojant šiuos alkoholius, fizostigminas skyla.
- 15 Kokybinė ir kiekybinė matricų sudėtis, pašalinus tirpiklius, matyti iš žemiau pateikiamos 2 lentelės duomenų. Pagaminti pavyzdžiai, išlaikyti 25°C arba 40°C temperatūroje buvo tiriami kaip ir 1 pavyzdys. Veikliosios medžiagos skilimas, išskyrus 15 ir 16 pavyzdžius, neatitinkančius aprašytojo išradimo, nebuvo nustatytas.

2 lentelė. Matricų sudėtis

Pvz. Rūgštus Šarminis Fizostig- Minkštintojas				
Nr.	poliak-	metakri-	minas	
	rilatas	latas		
2	67%	10%	8%	15% 1-heksanolis
3	67%	10%	8%	15% 1-heptanolis
4	67%	10%	8%	15% 1-oktanolis
5	67%	10%	8%	15% 1-dekanolis
6	67%	10%	8%	15% 1-nonanolis
7	67%	10%	8%	15% 1-undekanolis
8	77%	10%	8%	5% 1-dodekanolis
9	67%	10%	8%	15% 1-dodekanolis
10	62%	10%	8%	20% 1-dodekanolis
11	67%	10%	8%	15% 1-tetradekanolis

12	67%	10%	8%	15% 1-pentadekanolis
13	67%	10%	8%	15% 1-heptadekanolis
14	72%	10%	8%	10% 1-dodekanolis
15	67%	10%	8%	15% propandiolis
16	67%	10%	8%	15% glicerinas
17	57%	10%	8%	25% 1-oktildodekanolis (1)
18	67%	10%	8%	15% 1-oleilalkoholis

Rūgštus polimeras: akrilatkopolimeras, sudarytas iš 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilinės rūgšties (džiovinotos lipnios medžiagos S.Z. apytikriai 40).

5

Šarminis metakrilatas: katijoninis kopolimerizatas: katijoninis kopolimerizatas dimetilaminoetilmetakrilato ir neutralių metakrilo rūgščių esterių pagrindu (anglies skaičius: apie 180). 1-nonadekanolis ir 1-eikozanolis šiomis sąlygomis negalėjo būti įvesti.

10

Prilipimo tvirtumas buvo eksperimentiškai nustatytas pagal kontrolinius nuostatus A.F.E.R.A. 4001 P. 11. Prilipimo tvirtumas - tai toks išmatuojamas tvirtumas, kuris būtinas, kad būtų galima 90° kampu nuskusti nuo plieninės 16cm² plokštelės mėginį. Pateikiami dydžiai yra pasirinktų mėginių vidutiniai dydžiai. Specialistui yra žinoma, kad daugeliu atvejų yra stebimas geras lipnumas prie žmogaus odos, jei TTS pagal A.F.E.R.A. pasižymi geru lipnumu.

15

20

3 lentelė. Sistemų lipnumas priklausomai nuo alkoholių, naudojamų kaip minkštintojai, grandinių ilgio

Pavyzdys	Minkštintojas	Lipnumas (N)
1	Vidutinio dydžio grandinių riebiųjų rūgščių DAB 9 25% trigliceridai	3,01
2	15% 1-heksanolis	9,89
3	15% 1-heptanolis	9,73
4	15% 1-oktanolis	5,70

5	15% 1-nonanolis	9,35
6	15% 1-dekanolis	6,16
7	15% 1-undekanolis	5,13
9	15% 1-dodekanolis	5,53
11	15% 1-tetradekanolis	2,52
12	15% 1-pentadekanolis	1,03
13	15% 1-heptadekanolis	0,42

5 Iš 3 lentelės matyti, kad tik 11-13 sistemos pasižymi mažesniu lipnumu nei 1 pvz. Toliau matyti, kad didėjant alkoholio, naudojamo minkštintojo pavidalu, grandinės ilgiui, lipnumas mažėja (išimti sudaro tik 3 ir 7 pvz.).

4 lentelė. Lipnumas, priklausomai nuo rūgštaus poliakrilato kiekio

10

Pavyzdys	1-dodekanolis	Lipnumas (N)	Rūgštus poliakrilatas
8	5%	7,65	77%
14	10%	6,34	72%
9	15%	5,53	67%
10	20%	4,87	62%

Lipnumas didėja, didėjant rūgštaus poliakrilato kiekiui.

15

4a lentelė

Pavyzdys	Minkštintojas	Lipnumas (N)
15	15% Propandiolis	13,27
16	15% Glicerinas	12,74

5 lentelė. Minkštintojų HLB dydžiai

	M	Mo	HLB=20 $(1-\frac{Mo}{M})$
Vidurinių grandinių riebių rūgščių trigliceridai DAB 9	apie 500	M-6x16=408	1,0*
Metanolis	32,04	15,03	10,6
Etanolis	46,07	29,06	7,4
Izopropanolis	60,10	43,0	5,7
Heksanolis	102,18	85,17	3,3
Heptanolis	116,20	99,19	2,9
Oktanolis	130,22	113,21	2,6
Nonanolis	144,24	127,23	2,4
Dekanolis	158,26	141,25	2,2
Undekanolis	172,28	155,27	2,0
Dodekanolis	186,3	169,29	1,8
Tetradekanolis	214,34	197,33	1,6
Pentadekanolis	228,36	211,35	1,5
Heptadekanolis	256,47	239,46	1,3
Nonadekanolis	284,73	267,25	1,2
Eikosanolis	298,55	281,54	1,1
2-oktildodekanolis	298,55	281,54	1,1
Oleilalkoholis	268,47	251,46	1,3
Glicerinas	92,10	41,08	11,1
Propandiolis	76,10	42,09	8,9

* Duomenys pagal DAB 9, komentaras S 3399.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Transderminė terapinė sistema, skirta fizostigmino įvedimui per odą, sudaryta iš veikliosios medžiagos nepraleidžiančio užpakalinio sluoksnio, lipnaus rezervuarinio sluoksnio, turinčio nuo 40 iki 90 svorio procentų polimerinės medžiagos ir nuo 0,1 iki 20 svorio procentų fizostigmino bazės, arba vienos iš farmaciškai tinkamų druskų, taip pat iš rezervuarinį sluoksnį dengiančio nuimamo apsauginio sluoksnio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad lipnus rezervuarinis polimerinės medžiagos sluoksnis yra akrilato ir/arba metakrilato pagrindu ir nuo 0,1 iki 40 svorio procentų hidroksilinių grupių turinčio minkštintojo, kurio HLB yra nuo 1,1 iki 12,0.

2. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a t i tuo, kad rezervuarinis sluoksnis kaip polimerinę medžiagą turi akrilatkopolimerus iš 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties.

3. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga metakrilatų pagrindu turi kopolimerą, sudarytą iš dimetilaminoetilmetakrilato ir neutralių metakrilo rūgšties esterių.

4. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minkštintoju yra 1-dodekanolis.

5. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minkštintoju yra 2-oktildodekanolis.

6. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minkštintoju yra oleilo alkoholis.

5 7. Transderminės terapinės sistemos, nurodytos 1-6 punktuose, gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ant nepralaidaus užpakalinio sluoksnio užtepa limpanti rezervuarinį sluoksnį, turintį nuo 40 iki 90 svorio procentų lipnios polimerinės medžiagos ir nuo
10 0,1 iki 20 svorio procentų fizostigmino bazės arba farmaciškai tinkamų druskų kaip veikliosios medžiagos, o šį sluoksnį vėl padengia nuimamu apsauginiu sluoksniu, rezervuariniam sluoksniui naudoja homogenišką polimerinės medžiagos mišinį akrilato
15 ir/arba metakrilato pagrindu su 0,1 iki 40 svorio procentų hidroksilinių grupių turinčio minkštintojo, kurio HLB yra nuo 1,1 iki 12,0:

20 8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad veikliąją medžiagą kartu su limpančio rezervuarinio sluoksnio sudėtinėmis dalimis tirpale homogeniškai sumaišo ir užtepa ant veikliosios medžiagos nepraleidžiančio užpakalinio sluoksnio, po to tirpiklį arba tirpiklius, jei jie yra, pašalina, o
25 lipnų sluoksnį padengia apsauginiu sluoksniu, po to susmulkintą laminatą dalija į pavienes transdermines terapines sistemas, jas ipakuoja ir užantspauduoja.