

(19)



(10) **LT 3705 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3705**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 47/10**

(21) Paraiškos numeris: **IP1589**

A61K 47/12

A61K 47/14

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 14**

A61K 47/32

A61L 15/64

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **SU 4742774, 1989 12 21**

(31, 32, 33) Prioritetas: **38 43 238.2, 1988 12 22, DE**

(72) Išradėjas:

**Thomas Hille, DE
H.-Rainer Hoffmann, DE
Hans-Joachim Huber, DE
Axel Knoch, DE
Gerhard Schneider, DE
Fritz Stanislaus, DE**

(73) Patent savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Transderminė terapinė sistema ir jos gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas susijęs su transdermine terapine sistema, taikoma norint fizostigminu padengti odą, ir susidedančia iš nepralaidaus aktyviai medžiagai išorinio sluoksnio, aktyvios medžiagos depo, turinčio bent vieną pagalbinę tekstilinę medžiagos komponentę, pasižyminčią kontaktine ir paskirstomąja funkcija, apimančia depą iš visų matricos pusių, ir, šiuo atveju, atskiriamo apsauginio sluoksnio, matrica turi 10-90 masės procentų polimerinės medžiagos, paimtos iš grupės, sudarytos iš polimerų akrilato ir/arba metakrilato ir hidrintos kanifolijos esterių pagrindu, 0-30 masės procentų plastifikatoriaus angliavandenilių ir/arba esterių pagrindu. Aktyvios medžiagos depas po pagaminimo turi nuo 15 iki 85 masės procentų fizostigmino tirpalo, kurio koncentracija nuo 0,1 iki 70 masės procentų.

Išradimas susijęs su transdermine terapine sistema, į kurią kaip aktyvus komponentas įeina fizostigminas, ir jos gavimo būdu.

Fizostigmino panaudojimas Alchaimerio ligos gydymui yra aprašytas literatūroje, tačiau medžiagos poveikis skirtingų autorių yra vertinamas skirtingai. Kadangi šis alkaloidas pasižymi dideliu pirmo praėjimo efektu (first pass effect) - biologinis fizostigmino praeinamumas vartojant per os sudaro 5 %, - tai rezultatų paklaidos aiškinamos vartojimo variantų įvairove.

Eksponuotoje VFR DE-OS Nr.35 28 979 paraiškoje aprašyta kompozicija, į kurią kartu su fizostigminu įeina karboninė rūgštis, suvidutinio ilgio grandinė; kompozicija gali būti uždedama ant binto, paketo arba kompreso, kurie pritvirtinami perrišant. Šis pritaikymo būdas nėra terapinė sistema, kuriai numatoma tai, kad bandžas (bindas), kompresas arba paketas turi rezervuarinį sluoksnį, nepralaidžią apsauginę plėvelę, su perforacijomis, arba nepralaidžią apsauginę foliją, o tarp rezervuaro ir odos dedama neprrašyta anksčiau difuzinė reguliuojanti sistema. Nei difuzinė reguliuojanti membrana, nei apsauginės plėvelės nebuvo aprašytos anksčiau. Karboninės rūgštys specialiai nurodomos kaip aktyvi transportinė surišanti medžiaga, padedanti vaistui praeiti per odą, nes kitaip nebūtų galima paaiškinti to praėjimo per odos barjerą. Šis tvirtinimas nėra logiškai pagrįstas.

Patente VFR DE-OS Nr.36 06 892 nurodytas prolonguotas transdermalinis (per odą) fizostigmino ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų panaudojimas. Speciali receptūra neišrasta, o priešingai, naudojamos jau aprašyta receptūra (patentas JAV US-PS Nr.921.363).

Kartu su nelabai apibrėžtais transderminės terapinės sistemos išpildymo pavyzdžiais nei vienoje iš dviejų anksčiau eksponuotų paraiškų neminimas fizostigmino nestabilumas, apie kurį jau

seniai žinoma iš

/Eber W., Phara Ztg. 37, 483 /1888/;

Herrig F., Mayer H., Mh. Chem. 18, 379 1897;

Herzig F., Lieb H., ten pat 39, 285 (1918);

Solvoy A. A., T.Chem. Soc.(London) 101, 978 (1912).

Nestabilumas dėl greito irimo apriboja fizostigmino panaudojimą farmacijoje.

Išradimo uždavinys yra paruošimas fizostigmino arba farmakologiškai tinkančios fizostigmino druskos, įeinančių į transderminę terapinę sistemą, kuri kontroliuojama per 24 valandas išskiria fizostigminą arba jo farmakologiškai tinkamą druską ir garantuoja, kad, laikant paruoštą transderminę terapinę sistemą, nevyks žymus fizostigmino irimas.

Uždavinys išsprendžiamas fizostigminą, bent jau, 25 %-tinį skiedžiant tirpikliu arba tirpiklių mišiniu, kurie turi būti fiziologiškai tinkami ir pasižymėti tokiomis savybėmis, kad ne tik fizostigminas, bet ir tirpikliai migruotų per matricą.

Šiuo tirpalu po spaudimu, kaip, pavyzdžiui, aprašyta eksponuotoje paraiškoje VFR DE-OS Nr.36 29 304, galima padengti tekstilinę paruošą, esančią ant matricos, kuri turi aktyvų, nepralaidų, esant reikalui, pašalinamą apsauginį sluoksnį.

Galiausiai tekstilinę paruošą, įsotintą tirpalu, ir matrica padengiamos paruoštu dengiamuoju sluoksniu, kuris taip pat nepralaidus aktyviai medžiagai. Su specialiu **štapavimo** instrumentu, kurio paviršius apvalus ir žymiai didesnis už paruošos, iš neaustos medžiagos, paviršių, iškerpama. Galiausiai ant kraštų be aktyvios medžiagos uždedamas tinklėlis.

Šis būdas yra žinomas ir aprašytas eksponuotoje paraiškoje VFR DE-OS 36 29 304. Tačiau anksčiau eksponuotoje paraiškoje kaip medžiaga - pavyzdys yra nikotino pagrindas. Kadangi nikotino pagrindas kambario temperatūroje yra skystas, tai šį būdą nelengva adaptuoti. O fizostigminą reikia įvesti didelės koncentracijos tirpalo pavidalu, o būtent 25 %-nio tirpalo, ir nors kietų vaistinių formų technologijoje yra paplitęs miltelinių komponentų dozavimas, tačiau pusiau kietų vaistinių formų techno-

-3-

logijoje jis absoliučiai nežinomas ir šis klausimas iki šiol nebuvo iškeltas. Tuo pačiu tirpiklis turi atitikti 3 pagrindinius reikalavimus:

- neturi ardyti labai nestabilaus fizostigmino,
- turi būti fiziologiškai tinkamas,
- turi sąlygoti, kad fizostigminas, gerai tirpstantis sistemos gaminimo metu, laikymo metu tirptų labai nežymiai.

Karboninės rūgštys, turinčios daugiau nei 10 anglies atomų, tenkina šiuos reikalavimus. Maišant fizostigminą su šiais junginiais, didėja tirpumas ir susidaro druskos.

Faktiškai, visgi, tokios paruošos kambario temperatūroje yra skystos.

Biologiškai aktyvios medžiagos tirpumas matricoje sumažėjęs (kad pasiekti pakankamą išsiskyrimą) dėl to, kad į matricą įvestas didelis kiekis bazinio polimero, pavyzdžiui, kationinio pobūdžio kopolimero, turinčio dimetilaminoetilmetakrilato ir kitų metakrilato rūgšties neutralių esterių. Po matricos uždėjimo įvyksta rūgštinė - bazinė reakcija tarp karboninės rūgšties ir bazinio polimero, dėl ko žymiai sumažėja aktyvios medžiagos tirpumas.

Remiantis pateiktais receptūriniais pavyzdžiais, galima teigti, kad išsiskyrimo greitis didėja, didėjant bazinio polimero kiekiui matricoje.

Schematiškas sistemos sudarymas detaliau gali būti paaiškinamas, remiantis pridėtomis schemomis.

Išorinis sluoksnis (4) gali būti sudarytas iš elastingos medžiagos ir turėti vieną arba kelis sluoksnius. Medžiagos, kurios naudojamos jo pagaminimui, tai polimerinės medžiagos, tokios kaip polietilenas, polipropilenas, polietileno-tereftalatas, poliamidas. Kaip medžiagos gali būti naudojamos ir metalinės plokštelės, tokios kaip aliuminio folga, paprasta folga arba folga, padengta polimeriniu substratu (paskutiniu atveju /5/). Gali būti naudojami ir paviršiaus tekstiliniai dariniai, jei rezervuaro sudėtinės dalys, dėl savo fizinių ypatumų, nepraeina pro tekstilinę medžiagą. Labiausiai tinkamas yra dengiamas sluoksnis (4) sudarytas iš kombinuotos medžiagos, kuris laminatui suteikia patvarumą ir yra

barjeras laminato sudėtinėms dalims. Kartu šiam tikslui tinka plėvelės, apipurkštos aliuminio dulkėmis, arba kombinuotos plėvelės.

Prie dengiamojo sluoksnio (4) yra matrica (1). Laikant fizostigminą keturiolika dienų, jis iš biologiškai aktyvios medžiagos saugyklos (2) pereina į matricą (1) ir įsotina ją, tokiu būdu matrica tampa rezervuariniu sluoksniu. Matrica sąlygoja sistemos rišlumą. Matrica sudaryta iš bazinio polimero ir, esant reikalui, įprastų priedų. Bazinis polimeras parenkamas atsižvelgiant į fizostigmino fizines ir chemines savybes. Pavyzdžiu gali būti šie polimerai: kaučiukas, kaučiuko dariniai, sintetiniai homo-, kopolimerai arba blok-polimerai, poliakrilo rūgšties esteris ir jo kopolimerai. Kaip taisyklė, galima kalbėti apie visus polimerus, kurie naudojami tasių klijų gamyboje. Jie turi būti fiziologiškai tinkami ir neturi ardyti fizostigmino. Labiausiai tinkami polimerai, kurie yra blok-kopolimerai stirololo ir 1,3-dieno pagrindu, o taip pat poliizobutilenai arba polimerai akrilato ir/arba metakrilato pagrindu. Iš blok-kopolimerų stirololo ir 1,3-dieno pagrindu labiausiai tinkami yra linijiniai stirol-izopren-blokkopolimerai.

Iš polimerų akrilato pagrindu labiausiai tinkami yra 2 etilheksil-akrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties, su arba be titano chelatinio esteriu, akrilat-polimerai. Kaip metakrilatai tinkamiausi yra kopolimerai dimetil-amino-etil-metakrilato ir metakrilo rūgšties neutralių esterių pagrindu. Kaip kanifolijos esteriai labiausiai naudojami metilo - ir glicerino esteriai.

Priedų pobūdis priklauso nuo naudojamo polimero ir biologiškai aktyvios medžiagos. Pagal funkcijas priedai skirstomi į: plastifikatorius, padidinto tirštumo agentus, stabilizatorius, medžiagas - nešėjus, priedus, reguliuojančius difuzinius ir penetracinius procesus, arba medžiagas - užpildytojus. Nagrinėjamos šiems tikslams, fiziologiškai tinkamos medžiagos žinomos visiems specialistams.

Rezervuarinis sluoksnis yra padidinto lipnumo, kuris sąlygoja pakankamai ilgą kontaktą su oda.

Tinkamų plastifikatorių pavyzdžiais gali būti dikarboninių rūgščių diesteriai, pavyzdžiui di-n-butil-adipatas, o taip pat trigliceridai, iš kurių pirmiausiai reiktų pažymėti trigliceridus, gautus iš kokoso aliejaus ir vidutinio ilgumo grandinės kapri-
lo/kaprino rūgšties.

Tarp matricos (1) ir dengiamo sluoksnio (4) yra biologiskai aktyvios medžiagos (2) saugykla. Ji susideda iš tekstilinio darinio ir fizostigmino tirpalo. Tekstilinis darinys gali būti nuo 20 iki 60 mm diametro apvali paruoša iš neaustos medžiagos (skaidulų mišinys, viskozinis pluoštas/medvilnė santykiu 50:50, kai paviršiaus vieneto svoris 40 g/m^2 arba 80 g/m^2). Galima panaudoti ir kitas tekstilines medžiagas ir kitu diameteru.

Junginiu, turinčiu bent vieną rūgšties grupę, tinkamiausios yra aukštesnės riebiosios rūgštys, nes odos sudirginimo, atsiradusio dėl rūgščių migracijos, dydis priklauso nuo rūgšties grandinės ilgio. Tinkamos rūgštys yra sviesto rūgštis, izostearininė rūgštis, undecilo rūgštis ir versatiko rūgštis.

Atskiriamas apsauginis sluoksnis, kuris liečiasi su rezervuariniu sluoksniu ir pašalinamas prieš naudojimą, sudarytas iš tų pačių medžiagų, kurios buvo naudojamos dengiamo sluoksnio (4) gamyboje, tačiau jis turi būti atskiriamas, pavyzdžiui, dėl silikoninio apdorojimo. Atskiriamu apsauginiu sluoksniu gali būti ir politetraftoretilenas, apdorotas popierius, celofanas, polivinilchloridas ir kiti.

Jei siūlomas šiuo išradimu laminatas, prieš uždedant dengiamą sluoksnį, bus padalintas į terapijoje naudojamus formatus (pleistro gabalėlius), tai apsauginio sluoksnio formatai, tuo atveju, turės atsikišusius galus, kurių pagalba apsauginis sluoksnis lengvai bus atskiriamas nuo pleistro.

Dabar smulkiau paaiškinamos gaminimo operacijos. Visų pirma paruošiama matrica (1), kurios sudėtis nurodoma atskiruose receptūriniuose pavyzdžiuose. Pašalinus dengiamą plėvelę, bus padaryta apvali paruoša, iš neaustos medžiagos, ir jos paviršius turi būti $13,72 \text{ cm}^2$. Kaip neausta medžiaga naudojamas mišinys iš viskozės skaidulų/medvilnės santykiu 70:30, kurio paviršiaus vieneto masė

40 g/m². Paskui iš matricos, uždėjus ant jos paruošų, iškerpamas stačiakampis, kurio plotas 56 cm². Apvali paruoša ir matrica pavaizduotos 1 ir 2 figūrose.

Dabar panaudojant atitinkamus prietaisus, pavyzdžiui, su lašine pipete, fizostigminu - 25 %-niu sviesto rūgštyje ir 35 %-niu undecilo rūgštyje - padengiama neausta medžiaga. Tikslūs kiekiai nurodomi atskirose receptūrose.

Po padengimo biologiškai aktyvios medžiagos saugykla (2) ir matrica (1) padengiamos dengiamąja plėvele (4). Dengiamas sluoksnis - tai lipnus sluoksnis iš multiakril-kopolimero, kuriuo padengta poliesterinė plokštelė 15 μm storumu. Pašalinus tirpiklį paviršiaus vieneto masė sudaro 30g/m². Uždėjus dengiamą sluoksnį išpjaunamas apvalus 21,23 cm² dydžio paviršius, taip, kad neaustos medžiagos paruoša, įsotinta biologiškai aktyvia medžiaga, bus centre (žiūrėti 3 ir 4 figūras). Galiausiai kraštai padengiami tinkleliu ir gauta transderminė terapinė sistema laikoma 14 dienų 40°C temperatūroje.

Išradimo siūlomas sistemos darinys pavaizduotas 1-4 figūrose.

1 figūroje pavaizduota paruoša iš neaustos medžiagos (2), kuri dedama ant matricos (1). Uždėjus ant matricos (1) paruošą iš neaustos medžiagos (2), bus dedama aktyvios medžiagos skysta kompozicija, dėl ko susidarys biologiškai aktyvios medžiagos saugykla (2). Galiausiai ant matricos (1) ir biologiškai aktyvios medžiagos saugyklos (2) dengiamas apsauginis sluoksnis (4). Po to šampuojama. Kraštai dengiami tinkleliu.

2 figūroje schematiškai pavaizduotas vaizdas iš viršaus, o 3 figūroje skersinis gaminio pjūvis. Iš šių figūrų aiškiai mato ma biologiškai aktyvios medžiagos saugyklos (2) padėtis matricos (1) atžvilgiu ir paskutinės perdangos (3) padėtis po

Bendras sistemos vaizdas - jos skersinis pjūvis pavaizduotas 4 figūroje. Skaitiniai žymėjimai, esantys 1-4 figūrose:

- 1 - matrica,
- 2 - biologiškai aktyvios medžiagos saugykla arba apvali paruoša iš neaustos medžiagos,
- 3 - apsauginis sluoksnis,

-7-

- 4 - dengiamas sluoksnis,
- 5 - metalinė plėvelė (folga).

Receptūrų pavyzdžiai:Pavyzdys 1

Matricos paruošimas: 2-etil-heksil-akrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties, su titano chelatiniu esteriu, savaimingai susisluvančio akrilat-kopolimero 10,91 kg 40 %-nio tirpalo, tirpiklių mišinys (etilacetatas: etanolis: heptanas: metanolis = 64:25:9:2) ir 2,4 kg 50 %-nio katijoninio kopolimero dimetaminoetilmetakrilato tirpalo ir metakrilo rūgšties neutralus esteris etilenacetate buvo sumaišyti su 360 g kaprilo/kaprino rūgšties trigliceridais kambario temperatūroje ir maišant. Su atitinkama rakele gauta kompozicija padengiama ant poliesterinės plokštelės, apipurkštos aliuminio dulkėmis ir uždengiama polimerine plėvele (iš mažo tankumo polietileno).

Paviršiaus vieneto svoris turi sudaryti nuo 260,00 iki 273 g/m².

Matricos sudėtis 1:

savaimingai susisluvantis akrilato kopolimeras ASP ₁	74 %
metakrilat - kopolimeras MSP	20 %
kaprilo/kaprino rūgščių trigliceridai TriG	6 %
	100 %

Polietileno plėvelė bus pašalinta ir uždėta paruoša iš neaustos medžiagos. Neausta medžiaga su lašine pipete įsotinama 12 mg fizostigmino ir 36 mg sviesto rūgšties mišiniu.

Visi kiti pavyzdžiai ir pavyzdys 1 pateikti lentelėse, esančiose priede. Išsiskyrimas "in vitro" nustatytas vandens vonioje kratant 37°C temperatūroje. Kaip akceptorinė terpė naudojamas 100 ml fiziologinio valgomos druskos tirpalo, kuris visiškai pakeičiamas po 2, 4 ir 8 valandų. Po 2, 4, 8 ir 24 valandų koncentracijos nustatomos UF-spektroskopijos būdu.

Lentelėse pateiktos išsiskyrimo reikšmės atitinka išmatuotų koncentracijų sumas.

1 lentelė atspindi susidarymą ir išsiskyrimą "in vitro" pavyzdžiuose 1-1U. Pavyzdžiuose naudota ta pati matrica, tačiau pa-

dengiamos medžiagos kiekis varijavo; buvo dengiama 25 % fizostigmino tirpalu sviesto rūgštyje.

Tuo pačiu buvo nustatyta, kad, didėjant fizostigmino kiekiui (daliai), didėja ne tik absoliutus, bet ir santykinis išsiskyrimas.

Lentelė 1

Pavyzdys	Fizostigminas	FG	Išsiskyrimas (mg)					%
			2val.	4val.	8val.	24 val.	24val	
1	12 mg	260	1.64	2.28	3.17	5.62	46.8	
P	12 mg	180	3.28	4.80	6.29	9.19	76.6	
S	16 mg	260	2.77	4.03	6.71	10.38	56.1	
1U	20 mg	180	6.43	9.15	12.76	17.47	87.4	

FG = matricos paviršiaus vieneto svoris - g/m².

1U-XXS pavyzdžiuose dozuojamas fizostigminas po 20mg fizostigmino, ištirpintų 80 mg sviesto rūgšties. Varijuojami matricos procentinė sudėtis ir paviršiaus vieneto svoris (FG). Matricos duomenys pateikti 2 lentelėje.

Lentelėse naudojami sutrumpinimai:

ASP₁ - 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties, su titano chelatinu esteriu, savaimingai susisijantis kopolimeras, naudojamas kaip susijavimo medžiaga;

ASP₂ - 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties savaimingai nesusisijantis akrilat-kopolimeras;

SF - kopolimerizatas dimetilaminoetilmetakrilato ir metakrilato rūgšties neutralaus esterio pagrindu;

TriG - kaprilo/kaprino rūgšties trigliceridai;

K.E. - kanifolijos dervos rūgšties esteris su glicerinu.

XX1U-XXX1 pavyzdžiuose dozuojamas fizostigminas po 20 mg, sumaišytų su 37 mg undecilo rūgšties. Varijuojami matricos procentinė sudėtis ir paviršiaus svoris; matricos duomenys pateikti 3 lentelėje.

5 ir 6 figūros parodo išsiskyrimo pobūdį "in vitro" XXX pavyzdyje. Kadangi išskirti kiekiai, išreikšti priklausomybe nuo kvadratinės šaknies iš laiko, - kaip beveik visuose pavyzdžiuose - sudaro tiesę, todėl galima tvirtinti, kad buvo sukurta sistema,

kuri reguliuojant matricą kontroliuotai "atiduoda" biologiškai aktyvią medžiagą, taip, kad išpildomi Chigučio modelio reikalavimai.

Žinoma, kad pagal išsiskyrimą buvo nustatytas karboninių rūgščių ir bazinio polimero moliarinis santykis. Galima paminėti, kad išsiskyrimas tuo didesnis, kuo mažiau buvo įvesta rūgšties ir kuo daugiau bazinio polimero. Išsiskyrimas tuo didesnis, kuo mažiau po išlaikymo sistemoje yra nedisocijuotos rūgšties; kadangi undecilo rūgšties naudojamas moliarinis kiekis mažesnis, nei sviesto rūgšties, todėl esant tai pačiai matricai pavyzdys su undecilo rūgštimi fizostigmino išskiria daugiau, nei pavyzdys su sviesto rūgštimi. Frakcionuojant plastifikatorių galima pademonstruoti "in vitro".

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Transderminė terapinė sistema, sudaryta iš nepralaidaus aktyviai medžiagai dengiamo sluoksnio, lipnaus rezervuarinio sluoksnio ir, esant reikalui, atsiskiriančio apsauginio sluoksnio, naudojama fizostigminu veikti odą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad rezervuarinio sluoksnio 10-90 masės % sudaro polimerinė medžiaga, paimta iš grupės, sudarytos iš blok-kopolimerų stirolo ir 1,3-dieno pagrindu, poliizobutilenų, akrilinių ir/arba metakrilinių polimerų pagrindu ir hidrintos kanifolijos esterių; iki 30 masės % sudaro plastifikatorius angliavandenilių ir/arba esterių pagrindu, o aktyvios medžiagos depas po paruošimo turi nuo 15 iki 85 masės % fizostigmino tirpalo, kurio koncentracija yra nuo 0,1 iki 70 masės %.

2. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad polimerinė medžiaga yra 2-etilheksilakrilato, vinilacetato, akrilo rūgšties su titano chelatininiu esteriu, savaimingai susisijantis akrilat-kopolimeras.

3. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad polimerinė medžiaga yra 2-etilheksilakrilato, vinilacetato ir akrilo rūgšties savaimingai nesusisijantis akrilat-kopolimeras.

4. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad polimerinė medžiaga kaip polimerą metakrilatų pagrindu turi dimetilaminoetilmetakrilato ir akrilo rūgšties esterių pagrindu kopolimerą.

5. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad polimerinė medžiaga kaip hidrintos kanifolijos esterį turi jos metilo esterį.

6. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad polimerinė medžiaga kaip hidrintos kanifolijos esterį turi jos glicerino esterį.

7. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad rezervuarinis sluoksnis kaip plastifikatorių turi oktilcikloheksaną.

8. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad rezervuarinis sluoksnis kaip plastifikatorių turi oktilcikloheksaną.

r i a n t i tuo, kad rezervuarinis sluoksnis kaip plastifikatorių turi di-n-butyladipatą.

9. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad rezervuarinis sluoksnis kaip plastifikatorių turi trigliceridus.

10. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad rezervuarinis sluoksnis kaip plastifikatorių turi izopropilmiristatą.

11. Transderminė terapinė sistema pagal p.1, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad aktyvios medžiagos depe fizostigmino tirpalo tirpiklis yra junginys mažiausiai su viena rūgšties grupe.

12. Transderminė terapinė sistema pagal p.11, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad junginys mažiausiai su viena rūgšties grupe yra karboninė rūgštis.

13. Transderminė terapinė sistema pagal p.12, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad karboninės rūgštys apima sviesto ir undecilo rūgštis.

14. Transderminė terapinė sistema pagal p.12, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad karboninės rūgštys apima oktodekano rūgštis.

15. Transderminė terapinė sistema pagal p.12, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad karboninės rūgštys apima versatiko rūgštis.

16. Transderminės terapinės sistemos gavimo būdas pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fizostigminų arba jo farmakologiškai tinkamos druskos tirpalu dengia tekstilinę medžiagą, kurią deda ant atitinkamai paruoštos, lipnios, esant reikalui, ir su apsauginiu sluoksniu matricos, be to matrica ir aktyvios medžiagos depas turi dengiamą sluoksnį.

Terapinė sistema, siūloma išradime:

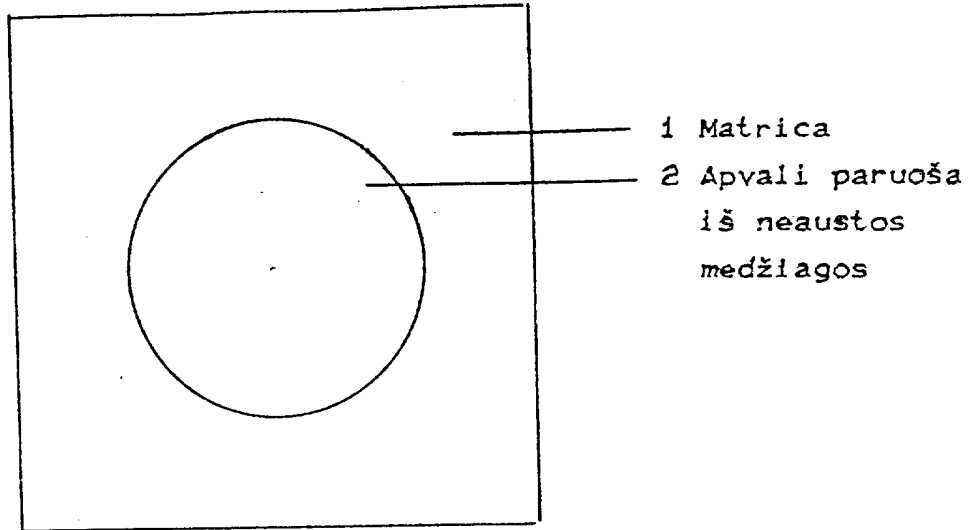


Fig. 1

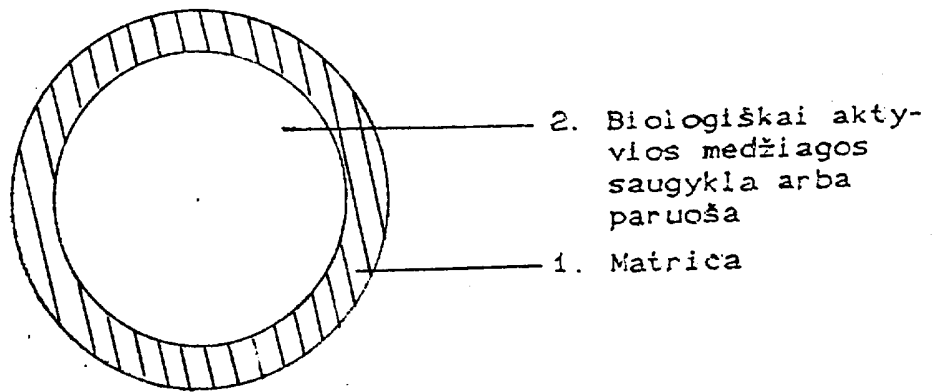


Fig. 2

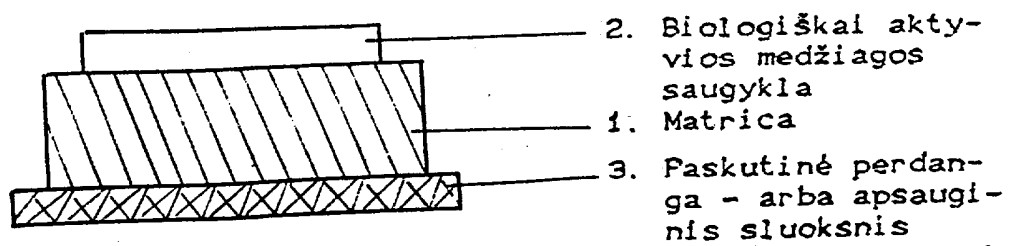
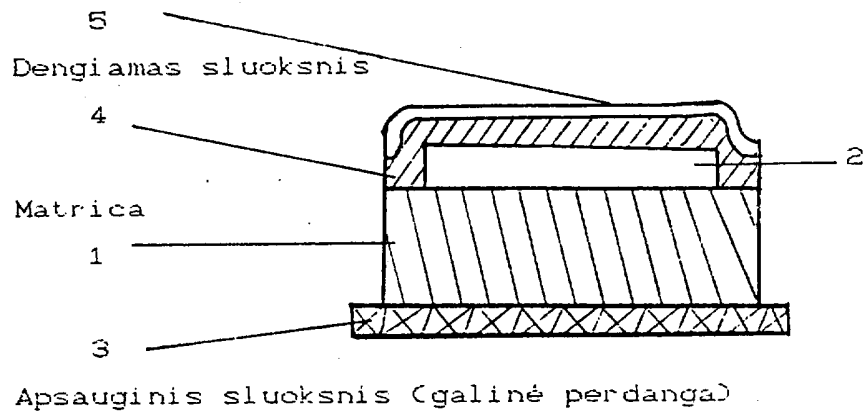


Fig. 3

Terapinė sistema, siūloma išradime:

Metalinė plėvelė (folga)



Biologiškai
aktyvios me-
džiagos sau-
gykla arba
apvali paruo-
ša iš neaus-
tos medžiagos

Fig. 4

Fig. 5 Išsiskyrimo bandymai in vitro pagal pavyzdį XXX

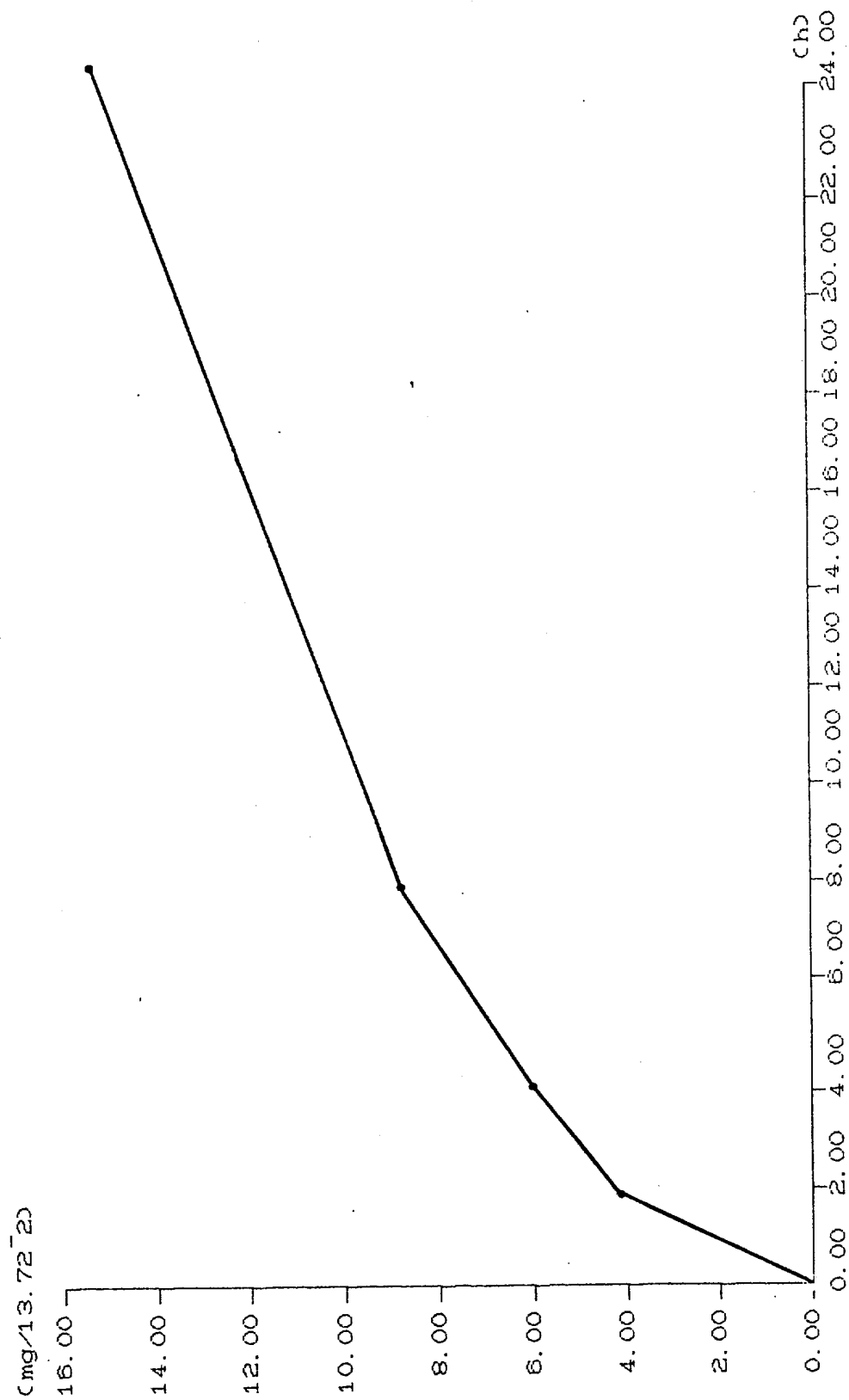
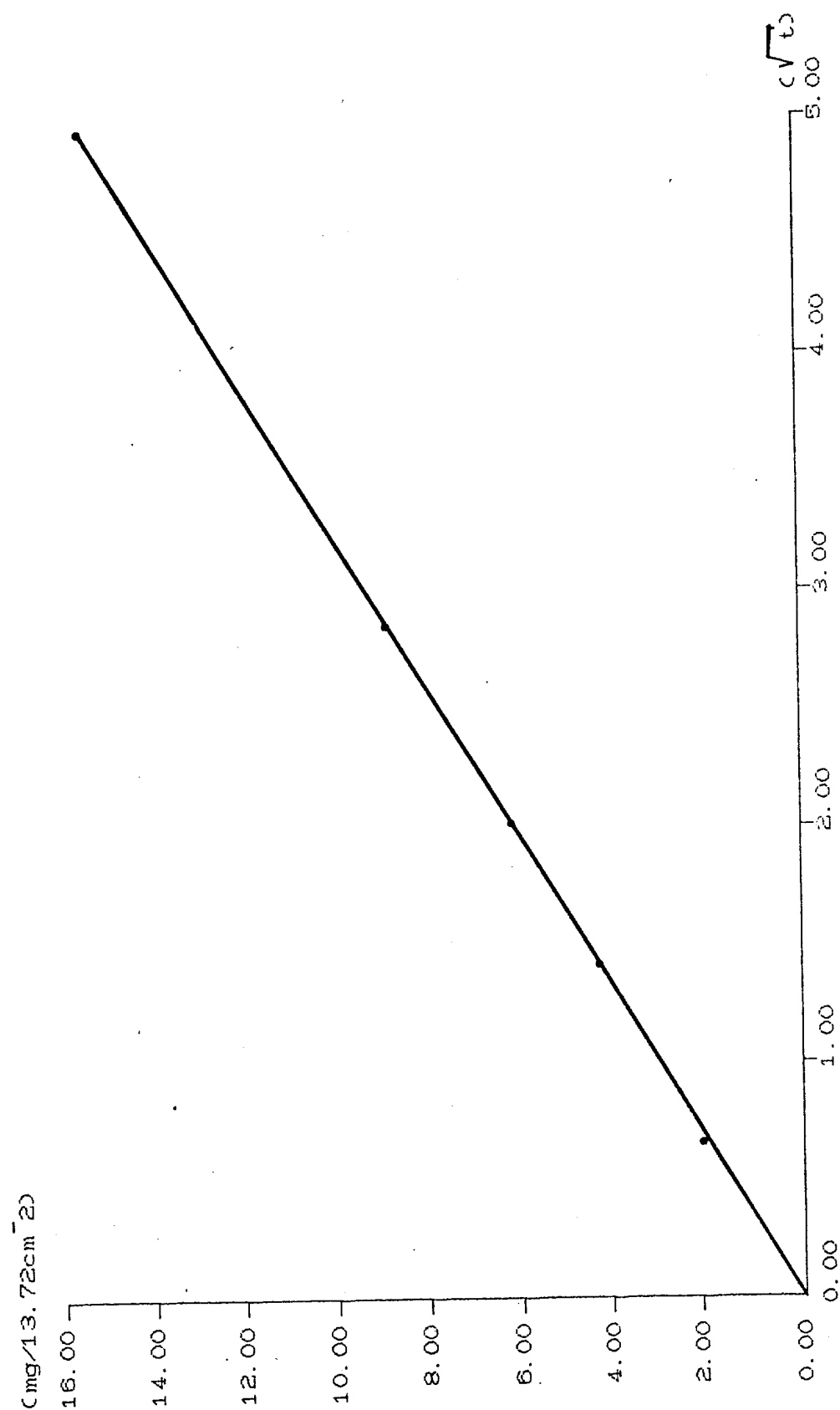


Fig. 6 Işıiskyrimo bandymai in vitro pagal pavyzdį XXX (pagal $\sqrt{t}$)



Matricos sudėties pavyzdžiai ir išsiskyrimai in vitro

Lentelė 2

Pavyzdžiai	-ASP	NSP	Trig	Priedai	-FG	Išsiskyrimai (mg)				Pastabos
						2 h	4h	8h	24h	
IV	ACP ₁ : 74 %	20 %	6 %	-	180g/m ²	6,43	9,15	12,76	17,47	
V	ACP ₁ : 76 %	20 %	4 %	-	320g/m ²	3,58	5,06	7,14	12,16	
VI	ACP ₁ : 78 %	20 %	2 %	-	210g/m ²	5,55	8,07	11,42	17,34	
VII	ACP ₁ : 78 %	20 %	2 %	-	310g/m ²	3,92	5,57	7,86	13,32	
VIII	ACP ₁ : 80 %	20 %	-	-	210g/m ²	4,76	6,93	10,02	16,54	
IX	ACP ₁ : 80 %	20 %	-	-	310g/m ²	4,15	5,89	8,31	13,81	
X	ACP ₁ : 86 %	20 %	4 %	-	295g/m ²	3,06	4,41	6,39	10,82	
XI	ACP ₁ : 68,5 %	20 %	4 %	K.E. : 7,5 %	320g/m ²	3,16	4,45	6,31	10,40	
XII	ACP ₁ : 66 %	20 %	4 %	K.E. : 10 %	320g/m ²	3,11	4,35	6,20	10,19	
XIII	ACP ₁ : 76 %	10 %	4 %	K.E. : 10 %	310g/m ²	2,58	3,67	5,32	8,92	
XIV	ACP ₂ : 56 %	30 %	4 %	Sviesto rūgštis: 10 %	240g/m ²	6,35	9,49	14,91	19,89	
XV	ACP ₂ : 56 %	30 %	4 %	Sviesto rūgštis: 10 %	340g/m ²	3,70	5,48	7,77	13,43	
XVI	ACP ₂ : 46 %	40 %	4 %	Sviesto rūgštis: 10 %	240g/m ²	5,71	8,55	12,38	17,74	

Tęsinys

Pavyzdžiai	-ASP	NSP	Trig	Priedai	-FG	Išsiskyrimai (mg)				Pastabos
						2 h	4h	8h	24h	
XVII	ACP ₂ : 46 %	40 %	4 %	Sviesto rūgštis: 10 %	340g/m ²	2,99	4,46	6,36	11,59	Žiūrėti IV
XVIII	ACP ₁ : 69 %	20 %	6 %	Sviesto rūgštis: 5 %	230g/m ²	6,95	10,22	13,88	18,22	
XIX	ACP ₁ : 69 %	20 %	6 %	Sviesto rūgštis: 5 %	345g/m ²	4,44	6,58	9,17	14,62	
XX	ACP ₂ : 74 %	20 %	6 %	-	195g/m ²	5,53	8,17	11,46	17,04	
XXI	ACP ₂ : 74 %	20 %	6 %	-	290g/m ²	3,23	4,77	6,69	11,26	Žiūrėti XVIII
XXII	ACP ₂ : 69 %	20 %	6 %	Sviesto rūgštis: 5 %	240g/m ²	5,73	8,47	11,80	17,17	
XXIII	ACP ₂ : 69 %	20 %	6 %	Sviesto rūgštis: 5 %	350g/m ²	3,55	5,22	7,32	12,31	

Matricos sudėties pavyzdžiai ir išsiskyrimai in vitro

Lentelė 3

Pavyzdžiai	-ASP	NSP	Trig	Priedai	-FG	Išsiskyrimai (mg)				Pastabos
						2 h	4h	8h	24h	
XXIV	ACP ₁ : 74 %	20 %	6 %	-	200g/m ²	7,05	10,23	14,9	19,57	Žiūrėti IV
XXV	ACP ₁ : 74 %	20 %	6 %	-	295g/m ²	4,48	6,48	9,32	15,84	
XXVI	ACP ₁ : 80 %	20 %	-	-	195g/m ²	5,97	8,89	13,16	19,13	
XXVII	ACP ₁ : 66 %	20 %	-	-	295g/m ²	4,00	5,92	8,7	15,24	Žiūrėti IX
XXVIII	ACP ₁ : 66 %	20 %	4 %	K.E. : 10 %	210g/m ²	5,88	8,84	13,33	18,94	
XXIX	ACP ₁ : 66 %	20 %	4 %	K.E. : 10 %	305g/m ²	3,80	5,60	8,31	15,06	Žiūrėti XII
XXX	ACP ₁ : 86 %	10 %	4 %	-	200g/m ²	4,65	6,72	9,61	15,90	
XXXI	ACP ₁ : 86 %	10 %	4 %	-	295g/m ²	3,20	4,64	6,69	11,73	Žiūrėti X

LT 3705 B