

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3785**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/74**

(21) Paraiškos numeris: **IP1842**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4742793, 1989 12 21**

(31,32,33) Prioritetas: **38 43 239.0, 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 liečia transderminę terapinę sistemą, leidžiančią uždėti fizostigminą ant odos, susidedančią iš aktyviai medžiagai nelaidaus dengiamojo sluoksnio, lipnaus rezervuaro sluoksnio ir, atskirais atvejais, atskiriama apsauginio sluoksnio; rezervuaro sluoksnį sudaro 10-90 svorio % polimerinės medžiagos, parinktos iš grupės, susidedančios iš blok-kopolimerų stireno ir 1,3-dienų pagrindu, polizobutilenų, polimerų akrilat- ir/arba metakrilat-

LT 3785 B

pagrindu ir hidrintos kanifolijos esterų, o taip pat turi 0-30 svorio % plastifikatoriaus angliavandenilių ir/arba esterų pagrindu ir 0,1-20 svorio % fizostigmino.

Išradimas liečia transderminę terapinę sistemą, kurios aktyviaja dalimi yra fizostigminas, o taip pat jos pagaminimo būdą.

5 Fizostigmino panaudojimas Alchaimerio ligos gydymui yra aprašytas literatūroje, o medžiagos poveikis įvairių autorių yra vertinamas skirtingai. Kadangi šis alkaloidas pasižymi aukštu pirmojo praėjimo efektu - fizostigmino biorezorbicija priėmus peroraliai sudaro
10 5%-ta rezultatų įvairovė aiškinama nuo priėmimo būdo.

Vokietijos akceptuotoje paraiškoje -DE-OS Nr. 3528979 aprašyta sudėtis, kurioje šalia fizostigmino yra vidutinio ilgio grandinės karboninė rūgštis; ši sudėtis gali būti užtepta ant binto, tarpinės arba kompreso, kurie pritvirtinami raiščiu. Toks naudojimo būdas nesudaro terapinės sistemos, kuriai numatoma, kad bintas, tarpinė arba kompresas aprūpinti rezervuaro vidiniu
15 sluoksniu, nelaidžia perforuota apsaugine plėvele arba nelaidžia apsaugine folija, o tarp rezervuaro ir odos patalpinama anksčiau neaprašyta reguliuojama difuzinė membrana. Nei reguliuojama difuzinė membrana, nei apsauginės plėvelės anksčiau nebuvo aprašytos. Karboninės rūgštys nurodomos specialiai kaip aktyvi transporto
20 priemonė vaisto perėjimui per odą, nes negalima kitaip nurodyti vaisto praėjimą per odos barjerą. Tačiau ši nuomonė nėra moksliškai pagrįsta.

Vokietijos patente DE-PS Nr. 3606892 aprašytas prolanguotas fizostigmino ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų panaudojimas transdermaliai. Tiksliai receptūra neat-
30 skleista, o priešingai, nurodoma į jau aprašytą receptūrą (JAV patentas -PS Nr. 3921363).

35 Šalia neapibrėžtų panaudojimo transderminės terapinės sistemos pavyzdžių, nei vienoje iš šių akceptuotų paraiškų nenurodoma jau apie žinomą fizostigmino nest-

bilumą (Eber W., Pharmaz. Ztg., 37, 483(1988); Herzig J., Mayer H., Mh. Chem., 18, 379(1897); Herzig J., Liet. H., ten pat, 39, 285(1918); Solvay A.A., J. Chem. Soc. (London), 101, 978(1912).

5

Fizostigmino nestabilumas dėl jo greito skilimo, labai susiaurina jo panaudojimo galimybes farmacijoje.

10

Todėl išradimo tikslu yra pagaminti fizostigmino arba jo farmaciškai tinkamų druskų transderminės terapinės sistemos vaistinę formą, kuri per 24 valandas kontroliuojamai atiduotų fizostigminą arba jo farmaciškai tinkamą druską ir garantuotų, kad fizostigminas pagamintoje transderminėje sistemoje laikant žymiai neskiltų.

15

20

Tikslas pasiekiamas, kai iš specialios medžiagos pagamintame rezervuaro sluoksnyje laikomas fizostigminas arba jo farmaciškai tinkama druska, be to, šios transderminės sistemos rezervuaro sluoksnio komponentai, būtent polimerai, dervos arba plastifikatoriai neturi nei laisvų hidroksilinių grupių, nei polietoksigrupių. Dervoms ir plastifikatoriams polimeriniam sluoksniui pagaminti parenkami junginiai iš esterių arba angliavandenilių klasės.

25

Aktyvios medžiagos stabilumas, gaminant transderminę sistemą, gali būti pagerintas parenkant tinkamą tirpiklį arba jų mišinį.

30

Duotu atveju pirmenybė teikiama tokiems tirpikliams arba jų mišiniams, kurie virdami žemoje temperatūroje, o, be to, atsargiai džiovinami, užtikrina labai nežymų kiekį liekamosios drėgmės, mažiau negu 0,5%, dar geriau, kai mažiau negu 0,4%.

35

Todėl išradimo objektu yra transderminė terapinė sistema, leidžianti uždėti fizostigminą ant odos, susidedanti iš nelaidaus aktyviai medžiagai dengiamojo sluoksnio, lipnaus rezervuarinio sluoksnio, ir, jeigu reikia, atskiriamo apsauginio sluoksnio; rezervuaro sluoksnis susideda iš 10-90 svorio % polimerinės medžiagos, parinktos iš blok-kopolimerų stireno ir 1,3-dieno pagrindu, poliizobutilenų, akrilat- ir/arba metakrilat- polimerų ir hidrintos kanifolijos esterių pagrindu:, iš 0-30 svorio % plastifikatoriaus angliavandenilių ir/arba esterių pagrindu ir 0,1-20 svorio % fizostigmino.

Be to, nelaidus aktyviai medžiagai dengiamasis sluoksnis gali būti iš elastingos arba neelastingos medžiagos. Medžiagos, naudojamos jo gamybai - tai polimerinės plėvelės arba metalinė folija, tokia, kaip aliuminio folija - gali būti panaudotos kaip tokios, arba padengtos polimeriniu substratu. Be to, gali būti panaudotos tekstilės skiautės, jeigu rezervuaro komponentai dėl jų fizikinių savybių, neprasiskverbia pro jas. Pirmenybė teikiama tokiai formai, kurioje dengiamasis sluoksnis sudarytas iš kompozicinės medžiagos - plėvelė, gaunama užpurškiant aliuminio. Rezervuaro sluoksnis susideda iš polimerinės matricos ir aktyviosios medžiagos, be to, polimerinė matrica pasižymi tokiomis savybėmis, kurios užtikrina sistemos patvarumą. Matrica susideda iš pagrindinio polimero ir, atskirais atvejais, iš įprastų priedų. Pagrindinis polimeras parenkamas atsižvelgiant į fizostigmino chemines ir fizikines savybes. Polimerų pavyzdžiais yra kaučiukas, į jį panašūs polimerai, sintetiniai homo- ir ko- arba blok-polimerai, poliakrilo rūgšties esteris arba jo kopolimerai. Iš principo kalbama apie visus polimerus, naudojamus kontaktinių klijų gamybai, fiziologiškai nekenksmingi ir neardo fizostigmino. Ypač tinkamais yra tokie polimerai, kurie susideda iš blok-

polimerų stireno ir 1,3-dienų pagrindu, poliizobutilenu arba iš polimerų akrilatų ir/arba metakrilatų pagrindu. Iš blok-kopolimerų stireno ir 1,3-dienų pagrindu, tinkamiausiu yra linijinis stireno-izopreno-blok-kopolimeras.

Tinkamiausiu polimerų akrilatų pagrindu yra 2-etilheksilakrilato ir akrilato kopolimeras, vinilacetato ir akrilo rūgšties su arba be titano chelatinio esterio. Kaip metakrilatai, tinkami yra kopolimerai dimetilaminoetilmetakrilato ir neutralaus metakrilo rūgšties esterio pagrindu.

Hidrintos kanifolijos esterių pavyzdžiu gali būti iš dalies jos metilo arba glicerino esteriai.

Galimų priedų pobūdis priklauso nuo naudojamo polimero ir aktyviosios medžiagos: pagal jų veikimą jie skirstomi į plastifikatorius, lipnumo modifikatorius, stabilizatorius, nešiklius, priedus, reguliuojančius difuziją ir prasiskverbimą, ir užpildus. Medžiagos, kurios yra fiziologiškai nekenksmingos, apie kurias čia kalbama, specialistams yra žinomos.

Rezervuaro sluoksnis pasižymi tokiomis lipnumo savybėmis, kurios užtikrina ilgalaikį kontaktą su oda. Tinkamų plastifikatorių pavyzdžiais galima nurodyti dikarboninių rūgščių diesterius, pvz., di-n-butyladipatą, o taip pat trigliceridus, iš dalies, kokoso aliejaus kaprilo/kaprino rūgščių su vidutinio ilgio grandine trigliceridus. Kitu tinkamo plastifikatoriaus pavyzdžiu yra izopropilmiristatas, dioksilcikloheksanas ir kt.

Galimas atskirti apsauginis sluoksnis, kuris liečiasi su rezervuaro sluoksniu ir kuris prieš naudojimą nuimamas, susideda, pavyzdžiui, iš tokių pat medžiagų, kurios buvo naudojamos dengiamojo sluoksnio gamybai ir

numatoma, kad jis bus gaminamas nuimamu, pvz., apdorojant silikonu. Kiti atskiriami apsauginiai sluoksniai - tai, pvz., politetrafluoretilenas, apdorotas popierius, celofanas, polivinilchloridas ir kt.

5

Jeigu siūlomas išradime liminentas prieš užnešant apsauginį sluoksnį bus padalintas pagal terapinio poveikio formatą (pleistrą), tai apsauginio sluoksnio formatas gali turėti atsikišusius kraštus, kurių dėka šis sluoksnis gali būti lengvai pašalintas nuo pleistro.

Gaunama siūloma išradime transderminė terapinė sistema taip, kad aktyvią medžiagą sumaišo su lipnaus rezervuaro sluoksnio komponentais homogeniškai, po to užtepa ant nelaidaus aktyviai medžiagai dengiamojo sluoksnio, o po to tirpiklis/tirpikliai pašalinami.

Pabaigoje lipnus sluoksnis aprūpinamas apsauginiu sluoksniu.

Išradimas detaliau gali būti paaiškintas šiais pavyzdžiais

25 **1 Pavyzdys.**

20 g n-heptano ir 80g metiletilketono gerai sumaišoma. Šio tirpalo 90-yje gramų ištirpinama 7,2 g fizostigmino laisvos bazės pavidalu. Aktyviai medžiagai visiškai ištirpus, prideda 40 g porciją pilnai hidrintos kanifolijos glicerino esterio ir 40 g porciją linijinio stireno-izopropeno-stireno-blok-kopolimero, o taip pat 5,6 g kokoso aliejaus karpilo/kaprino rūgšties triglicerido ("trigliceridai su vidutinio ilgio grandine", DAV 8). Šį mišinį maišo tamsoje 8 val. kambario temperatūroje, o gautą mišinį 250 mkm pločio rakele užtepa ant padengtos aliuminiu ir silikonu polietileninės plėvelės.

Po 25 minučių džiovinimo 50°C temperatūroje pašalina tirpiklį ir klijingą sluoksnį uždengia 15 mk storio poliesterine plėvele. Su atitinkamu pjaunančiu instrumentu išpjauna 16 cm² plokštelę ir atskiria kraštus išpjauta gardele. Fig. 1 ir 2 vaizduoja 1 receptūros pavyzdžio grafikus. Grafikai parodo kontroliuojamą aktyvios medžiagos išsiskyrimą tiek natrio chlorido fiziologiniame tirpale, tiek ir per graužiko odos pavyzdį.

10

Fig.1 pavaizduota kreivė vientisa linija in vitro mėginams, kurie buvo ištirti iš karto po pagaminimo. Štrichuota linija atitinka pavyzdžius, kurie buvo 3 mėnesius laikyti kambario temperatūroje. Kadangi abi kreivės beveik vienodos, tai jos akivaizdžiai demonstruoja aukščiau minėtą stabilumą. Fig. 2 taip pat parodo, kad pavyzdžių išsiskyrimo norma, kurie buvo tirti iškart po pagaminimo arba po 3 mėnesių laikymo, irgi apytikriai vienodos.

20

Aktyvios medžiagos stabilumas sistemoje nustatytas taip pat nustatant kiekį iš karto pagamintoje sistemoje ir po 3 mėnesių laikymo. Be to, pateikti tiek žinomi iš literatūros skilimo produktai - ezerolinas ir rubrezelinas, tiek ir kiti, iki šiol literatūroje neaprašyti produktai.

25

Mėginio paruošimas.

1 pleistrą su apsaugine plėvele sukarpo žirkklėmis į 4 dalis, apsauginę plėvelę atskiria, ir kartu su pleistro gabaliukais patalpina į sandarą, šviesai nelaidų stiklinį indą, kuriame įpilta 50 ml tetrahidrofurano ir purto bent 2 val., po to 10 min. veikia ultragarsu ir galiausiai centrifuguoja.

35

Mėginį aukšto slėgio dujų chromatografijai skiedžia metanolio ir dar kartą centrifūguoja. Pabaigai fizostigmino kiekis centrifūgate nustatomas aukšto slėgio dujų chromatografijos metodu.

5

2 Pavyzdys.

Vykdo 1 pavyzdžio metodiką, tik su tuo skirtumu, kad vietoje 5,6 g kaprilo/kaprino rūgščių trigliceridų naudoja 3,2 g di-n-butyladipato. Receptūros 2 išsiskyrimo grafikai pateikti fig. 3-4. Grafikai parodo kontroliuojamą aktyvios medžiagos išsiskyrimą tiek fiziologiniame natrio chlorido tirpale, tiek ir per graužiko odą.

15

Kaip ir 1 pavyzdyje, vientisa linija parodo mėginio išsiskyrimą tuoj po jo pagaminimo. Štrichuota kreivė parodo mėginių išsiskyrimą, kurie buvo saugomi 3 mėn. kambario temperatūroje. Šių mėginių kreivės praeina taip pat beveik sutapdamos, taigi ir šiame pavyzdyje gautas stabilus plėistras.

20

Kaip ir pirmame pavyzdyje, buvo nustatytas fizostigmino kiekis po 3 mėnesių laikymo, nenustatant skilimo produktų.

25

3 Pavyzdys.

Į kolbą patalpino 2,0 g fizostigmino laisvos bazės pavidalu. Maišant pridėjo 25 g glicerino-kanifolijos 60%-nio esterio butanolyje ir 25 g 40%-nio stiren-butadien-blok-kopolimero tirpalo n-heptano ir butanono mišinyje santykiu 1:2. Gerai išmaišius, dar maišant pridėda 2,5 g hidrintos kanifolijos metilo esterio ir 1,95 g kaprilo/kaprino rūgščių triglicerido.

35

Kitas operacijas atlieka taip, kaip tai aprašyta 1 pavyzdyje, o išsiskyrimo grafikai pavaizduoti fig. 5-6.

5 Grafikai parodo kontroliuojamą aktyvios medžiagos išsiskyrimą tiek fiziologiniame natrio chlorido tirpale, tiek ir per graužiko odą.

10 Kaip ir 1 bei 2 pavyzdžiuose, vientisa linija parodo mėginio išsiskyrimą tuoj po pagaminimo. Kitaip, negu ankstesniuose pavyzdžiuose, buvo nustatytas išsiskyrimas ne tik po 3 mėn., bet ir po 6 mėnesių. Visos trys kreivės irgi beveik sutampa, todėl net ir po 6 mėnesių laikymo, išsiskyrimas bus toks pat, kaip ir ką tik pagamintame mėginyje.

15 Kaip ir 1 bei 2 pavyzdžiuose, aukšto slėgio dujų skysčio chromatografijos metodas neparodo skilimo produkto po 6 mėnesių laikymo.

20 **4 Pavyzdys.**

8,5 g fizostigmino laisvos bazės pavidale kartu su 21,3 g katijoninio kopolimerizato dimetilaminoetilmerkaptilato pagrindu ir metakrilo rūgšties neutralių esterių iš-
25 tirpina 21,4 gramuose etilacetato. Maišant prideda 8,5 g kaprilo/kaprino rūgščių trigliceridų ir 68,3 g nesotaus 2-etilheksilakrilat-akrilatkopolimero, vinilacetato ir akrilo rūgšties (50%-nio etilacetate). Ilgiausiai, po pusės valandos maišymo kambario temperatūroje, klijinga masė tampa homogeniška. Tolesnį ap-
30 dirbimą atlieka taip, kaip tai aprašyta 1 pavyzdyje.

Išsiskyrimo duomenys pateikti fig. 7-8. Grafikai vaizduoja kontroliuojamą aktyvios medžiagos išsiskyrimą
35 tiek fiziologiniame natrio chlorido tirpale, tiek ir per graužiko odą.

Taip pat, kaip ir ankstesniuose pavyzdžiuose, vientisa linija vaizduoja išsiskyrimą tuoj po jo pagaminimo. Tačiau kitaip, negu ankstesniuose pavyzdžiuose, buvo nustatytas išsiskyrimas ne tik po 3 mėnesių, bet ir po
5 6 laikymo. Visos 3 kreivės irgi beveik sutampa, tai parodo, kad ir po 6 mėnesių laikymo, išsiskyrimas yra toks pat, kaip ir tuoj pagaminus.

Taip pat, kaip ir ankstesniuose pavyzdžiuose, aukšto
10 slėgio dujų-skysčio chromatografijos metodu, aprašytu 1 pavyzdyje, nėra skilimo produktų.

5 Pavyzdys.

15 Operacijas atlieka kaip ir 4 pavyzdyje, tik su tokio skirtumu, kad akrilato kopolimeras tirpinamas ne iki 50% etilacetate, o tirpiklių mišinyje (etilacetatas:etanolis:heptanas:metanolis = 64:25:9:2) iki 40%, ir turi susiuvimo agentą. Išsiskyrimo grafikai pateikti
20 fig. 9-10.

Kaip ir aukščiau aprašytuose pavyzdžiuose, vientisa linija parodo mėginio išsiskyrimą tuoj po jo pagaminimo. Tačiau išsiskyrimas nustatytas ne tik po 3 mėnesių, bet
25 ir po 6 mėnesių laikymo. Visos 3 kreivės irgi beveik sutampa, taigi ir po 6 mėnesių laikymo bus toks pat išsiskyrimas, kaip ir tuoj pagaminus.

5 pavyzdžio atveju reikia paminėti, kad fizostigminas nusodinamas tirpikliu, t.y. etanoliu, kuris gali hidrolitiškai skaldyti šią biologiškai aktyvią medžiagą
30 (S. Phaipher, G. Bensen, L. Kiun, Pharmazic, 27, 639 (1972), tačiau be abejonių tai vyksta labai trumpai, ir be šviesos, o tirpiklis po užtepimo, bus visiškai išgarintas atsargiai džiovinant. Remiantis šiuo aiškinimu
35 nei pagrindinis polimeras, nei kieta derva, nei plastifikatorius neveiks į biologiškai aktyvią medžiagą.

Lemiamu veiksniumi biologiškai aktyvios medžiagos stabilumui yra tai, kad naudojami polimerai, dervos ir plastifikatoriai neturėtų laisvų hidroksilo ir polietoksigrupių, nes ta biologiškai aktyvios medžiagos dalis, kuri turi ištirpti, gali būti paveikta hidrolizės. Todėl dervos ir plastifikatoriai parinkti iš esterų klasės.

Biologiškai aktyvios medžiagos stabilumui įtakos turi tirpiklio, arba, atitinkamai, tirpiklių mišinio parinkimas. Tuo atveju, jeigu tirpiklis prieš džiovinimą kelias valandas veiks į fizostigminą, tai, būtinas kiekis aukštoje temperatūroje verdančio tirpiklio tam, kad nesusidarytų burbuliukų, būtų kuo mažesnis. Šiame išradime tai pasiekama pavyzdžiuose 1-3 dėka to, kad parinktas mišinys iš butanono ir n-heptano, kuris sudaro azeotropinį mišinį - santykis butanono su n-heptanu sudaro 70:30, virimo temperatūra - 77°C; butanono virimo temperatūra - 79,6°C, o n-heptano - 98,5°C. Dėka to, atsargiai džiovinant, galima pasiekti liekamąją drėgmę mažesnę už 0,4%.

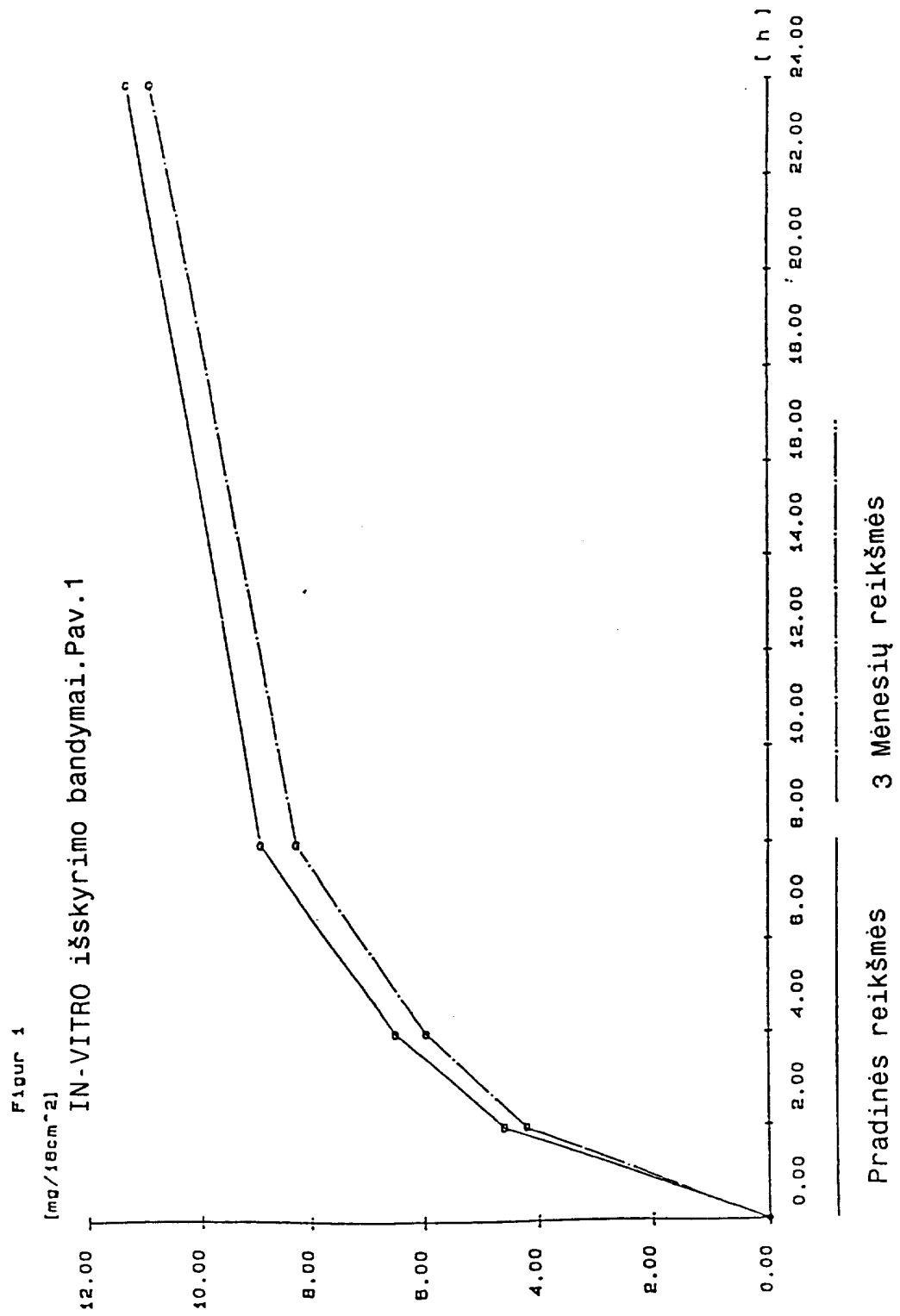
Kadangi poliakrilatai nelinkę sudaryti burbuliukų, tai pavyzdžiuose 4 ir 5 tokių priemonių nesiimta.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Transderminė terapinė sistema, susidedanti iš aktyviai medžiagai nepralaidaus dengiamojo sluoksnio, lipnaus rezervuaro sluoksnio ir, jeigu reikia, atskiriama apsauginio sluoksnio, leidžianti uždėti fizostigminą ant odos, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rezervuaro sluoksnį sudaro 10 - 90 svorio % polimerinės medžiagos, parinktos iš blok-kopolimerų stireno ir 1,3-dieno pagrindu, poliizobutilenų, polimerų akrilatų ir/arba metakrilatų pagrindu ir hidrintos kanifolijos esterių; iki 30 svorio % plastifikatoriaus angliavandenilių ir/arba esterių pagrindu; 0,1 - 20 svorio % fizostigmino.
2. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga sudaryta iš linijinio stiren-izopren-stiren-blok-kopolimero.
3. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga sudaryta iš linijinio stiren-butadien-stiren-blok-kopolimero.
4. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga sudaryta iš savaime susisluvančio 2-etilheksilakrilato, vinilacetato, akrilo rūgšties ir chelatinio titano esterio akrilat-kopolimero.
5. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga turi nesavaime susisluvančio 2-etilheksilakrilato, vinilacetato akrilo rūgšties akrilat-kopolimero.

6. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinės medžiagos
polimeras metakrilato pagrindu sudarytos iš kopolimero
dimetilaminoetilmetakrilato ir metakrilo rūgšties ne-
5 utralaus esterio pagrindu.
7. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinės medžiagos
hidrintos kanifolijos esteriu yra jos metilo esteris.
10
8. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinės medžiagos
hidrintos kanifolijos esteriu yra jos glicerino este-
ris.
15
9. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad rezervuaro sluoksnio
plastifikatorius turi dioktilcikloheksano.
- 20 10. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad rezervuaro sluoksnio
plastifikatorius turi di-n-butyladipato.
- 25 11. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad rezervuaro sluoksnio
plastifikatorius turi triglicerido.
- 30 12. Transderminė terapinė sistema pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad rezervuaro sluoksnio
plastifikatorius turi izopropilmiristato.
- 35 13. Transderminės terapinės sistemos, nurodytos bet ku-
riame iš 1 - 12 punktų, gavimo būdas, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad rezervuaro sluoksnio kompo-
nentus ištirpina žemai verdančiame tirpiklyje ir iš-
džiovinama iki maksimalios liekamosios drėgmės mažesnės
negu 0,4 svorio %.

14. Transderminės terapinės sistemos gavimo būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudoja tirpiklių mišinį, susidedantį iš butanono ir n-heptano.



Figur 2

