



УКРАЇНА

(19) UA 01 2334

\_\_\_ CI

(5D5 A 61 K

9/70; A 6Щ5/03

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДМОВСТВООПИС ДО  
НА ВІНАХІД

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНА ТЕРАПЕВТИЧНА СИСТЕМА ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(20) 95320796, 20.09.93

(21) 4614955/SU

(22) 06.09.89

(24) 25.12.96

(46) 25.12.96. Бюл. №4

v ч. &lt;

(56) EP № 0159168, кл. А 61 К 47/00, 1985.

(72) Ален Гіллме<sup>А</sup>), Ерік Тейло (FR), Філіп Режіно (FR), Бруно Беван (FR)

(73) Лабораторію Іж'єн є де Д'єтетік (FR)

(57) 1. Трансдермальна терапевтична система, состоящая из матрицы, содержащей активное вещество, полимер, клейкий агент-производное целлюлозы, маслянистое вещество, спирт, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит не проникаемым носителем, толщиной 50-1000 мкм, а в качестве полимера содержит сополимер этилена с винилцетатом с числом винилацетатных звеньев 35-55% от веса полимера, в качестве маслянистого вещества - СЛОЖНЫЙ Эфир ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ, выбранной из группы пелларгоновая, стеариновая, изостеариновая, каприновая, каприловая, пальмитиновая, лауриновая, миристиновая, олеиновая и спирта, выбранного из группы: этиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, триэтиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, в качестве спирта-высший алифатический моноспирт с 12-20 атомами углерода при следующем соотношении компонентов в вес.ч.:

сополимер этилена с 30-50

винилацетатом высший алифатический спирт C12-C20	20-45
производное целлюлозы	5-20
сложный эфир жирной кислоты с многоатомным спиртом	1-20
активное вещество	0,1-20

2. Способ получения трансдермальной терапевтической системы путем смешения раствора полимера, производного целлюлозы, гомогенизации смеси, введения маслянистого вещества при нагревании отличающаяся тем, что сополимер этилен\* с винилацетатом смешивают с частью высшего алифатического спирта C12-C20, и гомогенизируют смесь 0,5 часа при 11G-14Q<sup>С</sup>, вводят при перемешивании при 110-140°C производное целлюлозы, добавляют остаток высшего алифатического спирта, гомогенизированную смесь оставляют стоять 8-10 часов, нагревают при 50-70°C в течение 0,25-0,5 часа, добавляют сложный эфир жирной кислоты с многоатомным спиртом, затем активное вещество в растворителе, при этом растворитель составляет 30-100% от веса всех компонентов, полученную смесь гомогенизируют 0,5-1 часа при 50-70°C, наносят на временную подложку из силиконизированной бумаги при 50-70°C по 100-300 г/м<sup>2</sup>, нагревают при 70-90°C до получения остатка растворителя 5% с последующим перенесением на носитель.

CA&gt;

O

Изобретение относится к области медицины и касается средств для подкожного введения действующего начала.

Было предложено много систем для введения подкожно действующего начала. В частности, известны системы, предназначенные для введения тринитроглицерина подкожно для лечения грудной жабы. Эти системы, которые образованы подложкой с размещенным на ней резервуаром или матрицей, содержащей действующее начало, обладают прилипаемостью к коже, которая с течением времени уменьшается. В самом деле, в случае резервуара, действующее начало растворяется в растворителе через микропористую мембрану к коже. В случае матрицы, действующее начало, содержащееся в полимерной сетке также растворяется в растворителе, служащем вектором транспорта. Так как резервуар или матрица удерживается на коже за счет классического клея, типа акриловой массы, то растворитель частично растворяет некоторые составляющие клея, который таким образом теряет быстро свою эффективность.

Для избежания этого недостатка было предложено такое решение, что матрица, содержащая действующее начало, обладает аутоадгезивными свойствами к коже. Эта матрица, содержащая действующее начало, образована растворимым в воде протеином, многоатомным спиртом, клейким (липким) агентом и маслянистым веществом. Более конкретно, растворимый в воде протеин может быть природным или синтетическим, животным или растительным, как, например, желатина, коллаген, казеин или клей, в соотношениях 5-50%, многоатомным спиртом может быть гликоль, как, например, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутиленгликоль или полиэтиленгликоль, триол или полиол, в соотношении 5-50%, клейким агентом может быть целлюлоза или производное, как например, метил целлюлоза, этил целлюлоза, пропил целлюлоза, метил пропил целлюлоза, 45 оксиметил целлюлоза, оксиэтил целлюлоза, оксипропил целлюлоза и карбоксиметил целлюлоза, полисахарид, поливиниловый спирт или поливинилпирролидон, в соотношениях 0,1-15%, и маслянистым веществом может быть сложный эфир жирной кислоты, парафин, ланолин, высший алифатический спирт, как, например, октилдодециловый, пальмитиновый, стеариновый и миристиновый спирты, силиконовое масло, в соотношениях 50,1-25%.

Пример матрицы, содержащей монолаурат глицерола, в качестве промотора проницаемости, дан в патенте США № 4746515. В этом патенте монолаурат глицерола состав-

ляет 25% матрицы, содержащей 36% ЭВА40 (т.е. имеющего 40% винилацетатных звеньев).

В настоящей заявке предлагается новое техническое решение, которое является легкоосуществимым в промышленности. Оно относится к аутоадгезионной матрице, которая отличается с одной стороны от прототипа, природой основного компонента, соотношением других составляющих, и, с другой стороны от уровня техники, представленного патентом США А-4746515, тем, что составляющие жидкой фазы матрицы согласно изобретению в количественном отношении такие, что они не используются в качестве промоторов проницаемости, а используются в качестве растворителей действующего начала.

Трансдермальная терапевтическая система для введения действующего начала подкожно согласно изобретению, отличается тем, что она включает:

- а) 30-50 вес. частей сополимера этилена с винилацетатом, с числом винилацетатных звеньев 35-55% от веса;
- б) 20-45 вес. частей высшего алифатического спирта с C12-C20;
- в) 5-20 вес. частей производного целлюлозы;
- г) 1-20 вес. частей сложного эфира жирной кислоты и многоатомного спирта, и
- д) 0,1-20 вес. частей вводимого подкожно действующего начала.

Предпочтительно используют сополимер этилена с винилацетатом (ЭВА), имеющий содержание винилацетатных звеньев, 45 вес. % по отношению к весу сополимера этилена с винилацетатом.

Под высшим алифатическим спиртом здесь понимают насыщенные или ненасыщенные моноспирты (одноатомные) с 12-20 атомами углерода, как, например, 2-октил-1-додеканол, пальмитиновый, стеариновый или миристиновый спирты.

Под производным целлюлозы понимают здесь алкилцеллюлозы, как например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, пропилцеллюлоза или метилпропилцеллюлоза, и оксиалкилцеллюлозы, как например, оксиметилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза или оксипропилцеллюлоза.

Под сложным эфиром жирной кислоты и многоатомного спирта здесь понимают сложные эфиры, получаемые путем взаимодействия многоатомного спирта, а именно глицерина и гликолей, в особенности алкиленгликолей, например, этиленгликоль, пропилен гликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, триэтиленгликоль и диэтиленгликоль, или полиэтиленгликоль и поли-

пропиленгликоль, с кислотой, имеющей общее содержание атомов углерода 8-18, как например, пеларгоновая кислота, стеариновая кислота, азостеариновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, 5 пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, минстиновая кислота или олеиновая кислота.

Под действующим началом здесь понимают твердый или жидкий вводимый под- 10 кожно продукт, который растворим, по крайней мере частично, в фазе образованной средствами б) и г). Предпочитают противовоспалительные действующие начала нестероидного типа, как, например, ибупро- 15 фен, кетопрофен, нифлумовая кислота или мефенамовая кислота, антагонисты кальция типа дигидропиридина, как, например, нифедипинили никардипан, /?-блокаторы, как, например, тимолол или пропранолол, и /?- 20 стимуляторы, как, например, прокатерол или сальбутамол.

■ Практически, предпочитают содержание действующего начала такое, чтобы вышеуказанное действующее начало 25 насыщало жидкую фазу, образованную средствами б) и г) и предпочитают такие формулировки, чтобы соотношение растворяющей фазы (образованной средствами б) и г) к полимерной фазе (образованной сред- 30 ствами а) и в)) было близко к единице.

Подложка, на которой размещается матрица, может быть любой гибкой подложкой проницаемой для составляющих матрицы и имеющей толщину 50-1000 мкм. Предпочи- 35 тают полимерную подложку, такую, как, например (I) полиэтилен, пропорпилен, сложные полиэфиры (II) пены, особенно микропористые, полиэтилена, особенно известные в области перевязочных материалов, и 40 (III) сополимеры по крайней мере двух мономеров, выбираемых среди этилена, пропилен алкил-экрилатов и и-метакрилатов с Si-Cз.

Практически, матрица может быть по- 45 крыта защитной пленкой, снимаемой перед использованием средства, которое само так же может быть упаковано в непроницаемую защитную оболочку, как например, комплекс 50 полиэтилена с алюминием.

Предложенная система мало клейкая \*при непосредственном контакте с кожей, обладает прогрессивной клеящей способностью, усиливающейся после нескольких минут нанесения на кожу пациента может 55 легко сниматься с кожи без ее слущивания, затем снова накладываться на нее при сохранении идентичной клеящей способности. Это преимущество особенно важно,

когда пациент должен сохранить наклейку несколько дней, но может моментально снять ее, например, во время принятия ванны.

Система, согласно изобретению, обладает еще тем преимуществом, что имеет минимальную поверхность и минимальную толщину. Исходя из собственной клеящей способности, нет необходимости ограничивать активную часть клейкой массой. Вся поверхность устройства одновременно активна и адгезивна. Толщина в несколько десятков микрометров матрицы (150-250 микрометров, соответственно в граммах 100-800 г/см<sup>2</sup>) достаточна для прохождения через кожу в течение нескольких дней необходимого количества действующего начала.

Согласно изобретению, предлагается способ получения трансдермальной терапевтической системы, который включает следующие стадии:

1) смешивают при перемешивании компонент а) с фракцией компонента, б) при температуре 110°C и смесь гомогенизируют в течение 0,5 часа,

2) вводят, при перемешивании и малыми порциями, при температуре 110°C, компонент в) в смесь, полученную на стадию 1), затем гомогенизируют.

3) вводят остаток компонента б), при перемешивании и при температуре 110°C, в смесь, полученную на стадии 2),

4) таким образом полученную смесь гомогенизируют при температуре 110°C, затем оставляют стоять в течение 8-14 часов,

5) таким образом полученную смесь нагревают при температуре 50~70°C, предпочитают при 60°C, в течение 0,25 часа, затем при этой температуре вводят компонент г) и действующее начало в растворителе вышеуказанного действующего начала, например, этаноле, причем вышеуказанный растворитель составляет 30-100 %, предпочитают около 80% об. от общего веса компонентов а), б), в), г) и д).

6) полученную смесь гомогенизируют в течение 0,5 часа при температуре 50-70°C, предпочитают при 60°C,

7) таким образом гомогенизированную полученную смесь наносят на временную подложку, в частности силиконизированной бумаги при температуре порядка 50~70°C, в количестве 100-300 г/м<sup>2</sup>,

8) всю совокупность, содержащую вышеуказанную временную подложку и матрицу, нагревают при температуре порядка 70-90°C для испарения растворителя действующего начала вплоть до получения остаточного содержания ниже 5%.

9) переносят высушенную полученную матрицу на соответствующую подложку.

Промышленное получение системы согласно изобретению облегчается тем фактом, что матрица, содержащая действующее начало, мягкая и намазывается на подложку так называемым способом "наплавления", т.е. путем плавления в отсутствии растворителя. Независимо от используемого способа намазывания (в фазе растворителя или "направлением"), таким образом можно покрывать больше поверхности, затем разрезать систему на желаемые размеры, рассчитанные в зависимости от количества действующего начала, находящегося на единице поверхности, и от количества действующего начала, необходимого для введения пациенту в течение определенного времени.

Этот простой метод изготовления путем разрезания системы на участки с различной поверхностью особенно удобен для того, чтобы продавать систему различных размеров, что следовательно позволяет вносить различные количества действующего начала. В самом деле, известно, что для некоторых действующих начал, а именно /?-блокаторов и /?-стимуляторов, ежедневная доза для больного должна рассчитываться в зависимости от получаемых результатов. Можно, например, с помощью системы согласно изобретению, увеличивать или снижать постепенно дозу, используя наклейки с увеличивающейся или уменьшающейся поверхностью, вплоть до получения терапевтически точного желаемого эффекта.

Различные системы согласно изобретению исследованы *in vivo* в отношении кинетики проницаемости на диске абдоминальной (брюшной) кожи размером 3,14 см "лысой" мыши в статической стеклянной ячейке, имеющей приемную камеру объемом 31 мл, перемешиваемой с помощью магнитной системы и погруженной в термостатируемую баню с температурой 37°C. В примерах получения, которые следуют ниже, даются средние результаты, полученные из трех идентичных образцов каждого из приготовлений.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами,

Пример 1.

В смеситель емкостью 5 л вводят 1375 г LEVAPR E EN 450R (ЭВА, содержащий 45% звеньев винилацетата, продаваемый фирмой Байер) и 840 г EUTANOL G<sup>R</sup> (2-оксил-додеканол, выпускаемый в продажу фирмой Хеннель). Нагревают при 140°C в течение 0,5 часа и добавляют к смеси, маленькими порциями, 305 г ETNOCEL20 (этилцеллюлоза с вязкостью, равной  $2 \times 10^{-2}$  Па-с, выпускаемая

о продажу фирмой DOW CHEMICAL). После гомогенизации среды добавляют 420 г EUTANOL G<sup>R</sup>. Всю совокупность гомогенизируют в течение 0,5 часа и оставляют стоять в течение 14 часов. Затем массу выдерживают при 60°C в течение 0,5 часа и добавляют, порциями, раствор 350 г LAUP OGLYGOL<sup>R</sup> (смесь сложных моно- и ди-эфиров пропил-эгликоля с ланулиновой кислотой, выпускается в продажу фирмой GATTE FOSSE) и 210 г нифлумовой кислоты в 1910 г безводного этанола. Всю смесь гомогенизируют в течение 1 часа при 60°C. Эту массу наносят на силиконизированную бумагу шириной 105 мм при температуре 60°C по  $(148 \pm 5)$  г/м<sup>2</sup>. После перенесения на силиконизированную бумагу выдерживают при 00°C для выпаривания этанола вплоть до содержания ниже 3,5%, матрицу переносят на полиэтиленовую подложку.

Характеристики матрицы: компонент а) = 39,3%, компонент б) ~ 36, компонент в) = 8,7%, компонент г) = 10%, компонент д) = 6%, доза действующего начала: 888 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *in vivo*, элюирующее средство: физиологическая сыворотка (NaCl 0,9 О-ный) ПЭГ 400/80/20, по объему), количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа, 29,2%, средний поток:  $11,6 \text{ мкг/см}^2/\text{час} \pm 12,3\%$ . Пример 2. Работают идентично примеру 1, заменяя LAUROGLYCOL таким же количеством LABRASOL<sup>R</sup> (смесь сложных эфиров каприло-вой и каприновой кислоты глицеролом и ПЭГ 400, выпускается в продажу фирмой GATTE FOSSE) и намазывая из расчета  $(138 \pm 5)$  г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы: компонент а) = 39,3%, компонент б) = 36%, компонент в) = 8,7%, компонент г) = 10%, компонент д) = 6%, доза действующего начала: 828 мкг/см.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *in vivo*, элюирующее средство: физиологическая сыворотка (0,9%-ный NaCl) ПЭГ 400/80/20 по объему) количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 32,0% средний поток:  $12,1 \text{ мкг/см}^2/\text{час} \pm 6,8\%$ . Пример 3.

Аналогично примеру 1, смешивают 1505 г LEVAPR EN 450R 925 г EUTANOL G<sup>LJ</sup> и 830 г ETNOCEL20<sup>R</sup> при 140°C, затем добавляют 460 г EUTANOL G<sup>R</sup>. После этого, при 60°C, добавляют 105 г MIGLYOL 840<sup>R</sup> (смесь сложных диэфиров пропиленгликоля с каприновой и каприловой кислотами, выпускается

фирмой ДИНАМИТНОБЕЛЬ и 175 г ибупрофена в 1910 г безводного этанола. Затем поступают идентично примеру 1, намазывая из расчета (181 ± 5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

Компонент а) 43%, компонент б) 39,5%, компонент в) 9,5 %, компонент г) 3 %, компонент д) 5% доза действующего начала: 905 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *in vivo* элюирующее средство: фосфатный буфер pH: 7,4 количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 56%, средний поток: 22,8 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 19%.

Пример 4.

Поступают идентично примеру 3, заменяя MIGLYOL 840<sup>R</sup> на такое же количество O.P.P.C.6Я{дипеларгонатпропиленгликоля, выпускается фирмой GATTEFOSSE) и намазывая из расчета (183 ± 5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристика матрицы:

компонента а): 48%, компонента б): 39,5%, компонента в) 9,5%, компонента г): 3%, компонент д); 5%, доза действующего начала: 915 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *In vivo*:

элюирующее средство: фосфатный буфер, pH 7,4

количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 62% средний поток: 25,4 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 19%.

Пример 5.

Аналогично примеру 1 смешивают 1425 г LEVAPREN 450<sup>R</sup>, 870 г EUTANOL G<sup>R</sup> и 315 г ETHOCE1 20% при 140°C, затем добавляют 485 г EUTANOL G<sup>R</sup>. После этого, при 60°C, добавляют 105 г D.P.P.C.G<sup>R</sup> и 350 г ибупрофена в 1910 г безводного этанола. Затем поступают идентично примеру 1, намазывая из расчета (164 ± 5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

Компонент а) 40,7%, компонент б) 37,3%, компонент в) 9%, компонент г) 3%, компонент д) 10%, доза действующего начала: 1640 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *In vivo* элюирующее средство: фосфатный буфер, pH 7.4.

количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 50% средней поток: 35,7 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 5%.

Пример 6.

Аналогично примеру 1, смешивают 1505 г LEVAPREN 450<sup>R</sup>, 925 г EUTANOL G<sup>R</sup> и 330 г EUTANOL 20<sup>R</sup> при 140°C, затем добавляют 460 г EUTANOL G<sup>R</sup>. После этого, при 60°C и неактивном освещении, добавляют 105 г

LAUROGLYCOL<sup>R</sup> и 175 г нифедипина в 1910 г безводного этанола. Затем поступают идентично примеру 1, намазывая из расчета (125 ± 5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

Компонент а): 43%, компонент б). 39.5%, компонент в): 9,5, компонент г) 2.9%, компонент д): доза действующего начала: 625 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *In vivo* элюирующее средство: физиологическая сыворотка кэ (0,9%-ный NaCl), ПЭГ 400 (70/30 по объему).

Количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа, 6,4% средний поток: 1,99 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 50%.

Пример 7.

Аналогично примеру 1, смешивают 1390 г LEVAPREN 450<sup>R</sup>, 850 г EUTANOL G<sup>R</sup> и 310 г ETACEL 20<sup>R</sup> при 140°C. затем добавляют 425 г EUTANOL G<sup>R</sup>. После этого, при 60°C. добавляют 350 г HYDROPHIOL ISOSTEARIQUE<sup>R</sup> (изостеарат пропиленгликоля, выпускается в продажу фирмой GATTEFOSSE) и 175 г сзльбутамола в 1910 г безводного этанола.

Затем поступают идентично примеру 1, нанося по (102 ± 5) г/л.

Характеристика матрицы:

Компонент а): 39,7%, компонент б) 36,5%, компонент в) 8,8%, компонент г) 10%, компонент д) 5%, доза действующего начала 510 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *In vivo* элюирующее средство: физиологическая сыворотка (0.9%-ный NaCl) (ПЭГ 400 /70/30 по объему).

Количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 83,5% средний поток: 18,44 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 10,6%,

Пример 8.

Поступает идентично примеру 7, заменяя HYDROPHIOL ISOSTEARIQUE<sup>R</sup> на такое же количество LAUROGLYCOL<sup>R</sup> и намазывая из расчета (106 ± 5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

компонент а): 39,7%, компонент б) 36,5%, компонент в) 8,8%, компонент г) 10%, компонент д) 5%, доза действующего начала: 500 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости *in vivo* элюирующее средство: физиологическая сыворотка (0,9% NaCl) (ПЭГ 400/70/30 по объему).

Количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 93,9% средний поток: 20,35 мкг/см<sup>2</sup>/час ± 4,9.

**Пример 9.**

Аналогично примеру 1, смешивают 1309 г LEVAPREN 450<sup>®</sup>. 800 г EUTANOL G<sup>®</sup> и 290 г ETHOCEL20<sup>®</sup> при 140°C, затем добавляют 400 г EUTANOL G<sup>®</sup>. После этого, при 60°C, добавляют 350 г MIGLYOL 840<sup>®</sup> и 350 г основного тимолола в 1910 г безводного этанола. После этого поступают идентично примеру 1, намазывают из расчета 288±5 кг/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

Компонент а) 37,4%, компонент б) 34,3%, компонент в) 8,3%, компонент г) 10%, компонент д) 10%, доза действующего начала: 1330 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости in vivo:

Элюирующее средство: фосфатный буфер, pH: 7,4

количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 73,6%

средний поток: 77,2 мкг/см<sup>2</sup> ±11%.

**Пример 10.**

Поступают идентично примеру 9, заменяя MIGLYOL 840<sup>®</sup> на такое же количество 25 HYDROPHILOL ISOSTEARIOQUE<sup>®</sup> и намазывают из расчета (273±5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристики матрицы:

Компонент а) 37,4%, компонент б) 34,3%, компонент в) 8,3%, компонент г) 10%, 30

компонент д) 10%, доза действующего начала: 2725 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости in vivo:

элюирующее средство: фосфатный буфер, pH: 7,4

количество действующего начала, абсорбирующееся за 24 часа: 74%

средний поток: 74,9 мкг/см<sup>2</sup> /час ±3,0%.

**Пример 11.**

Поступает идентично примеру 9, заменяя MIGLYOL 840 на такое же количество D.P.P.C.G<sup>®</sup> и намазывая из расчета (278 ±5) г/м<sup>2</sup>.

Характеристика матрицы:

компонент а) 37,4%, компонент б) 34,8%, компонент в) 8,3%, компонент г) 10%, компонент д) 10 %, доза действующего начала: 2780 мкг/см<sup>2</sup>.

Средние результаты, полученные по кинетике проницаемости In vivo:

элюирующее средство: фосфатный буфер, pH: 7,4

количество действующего начала, а сорбирующееся за 24 часа: 73,3%, средний поток: 73.5 мкг/см<sup>2</sup>/час ±1%.

Преимущество предложения заключается в улучшении клеящей способности трансдермальной терапевтической системы.

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор М.Куль

Замовлення 4059

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України.  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл.. 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101