(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 952269 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
**PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG**
**PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 952269

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/40
A61K 9/70
A61L 15/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.05.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.05.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **27.10.1993 PCT/EP1993/002970**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

12.11.1992 DE 4238223

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH,** Irlicher Strasse 55, 56567 Neuwied, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Deurer, Lothar,** Koblenz, SAKSA, (DE)
2 • **Hille, Thomas,** Neuwied, SAKSA, (DE)
3 • **Profitlich, Thomas,** Germany, SAKSA, (DE)
4 • **Stanislaus, Fritz,** Germany, SAKSA, (DE)
5 • **Walter, Kersten,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab,** Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä fysostigmiinin antamiseen ihol le ja menetelmä järjestelmän valmistamiseksi**

**Hudgenomträngande terapeutiskt system för tillförsel av fysostigmin på huden och förfarande för framställning av systemet**

# IHONLÄPÄISEVÄ TERAPEUTTINEN JÄRJESTELMÄ FYSOSTIGMIININ ANTAMISEEN IHOLLE JA MENETELMÄ JÄRJESTELMÄN VALMISTAMISEKSI

Keksintö koskee ihonläpäisevää terapeuttista järjestelmää, joka sisältää fysostigmiiniä vaikuttavana aineosana, sekä menetelmää järjestelmän valmistamiseksi.

Fysostigmiinin käyttöä, esimerkiksi Alzheimerin taudin hoitamiseen, on usein kuvattu kirjallisuudessa, jolloin aineen vaikuttavuutta arvioidaan eri tavoin. Koska alkaloidilla on korkea ensi kulun vaikutus (first pass effect) - fysostigmiinin biologinen käytettävyys oraalisesti annettuna on 5%:n luokkaa - on toisistaan poikkeavien tulosten katsottava johtuvan käyttövaihtoehdoista.

Julkaisussa DE-OS 35 28 979 kuvattiin koostumusta, joka fysostigmiinin ohella sisältää keskipitkäketjuista karboksyylihappoa; tätä koostumusta voi olla käytetty siteen, täyteosan tai kompressin pinnalla, joka pidetään paikallaan sidoksen kanssa. Tässä käyttötavassa, joka sinänsä ei esitä TTS:ää, on mukana side, kompressi tai täyteosa ja säiliösisäkerros, läpäisemätön suojasulkufolio tai läpäisemätön suojafilmi, ja säiliön ja ihon väliin asetettuna diffuusiota säätävä membraani. Diffuusiota säätävää membraania ja suojakerrosta ei ole lähemmin kuvattu. Karboksyylihapot kuvataan tahallaan vaikuttavaksi kuljetusvälineeksi lääkeaineen viemiseen ihon läpi, joka muuten ei läpäisisi ihobarriääriä. Tämä toteamus ei kuitenkaan ole tieteellisesti pitävä. Julkaisussa DE-PS 36 06 892 kuvataan fysostigmiinin ja muiden vaikuttavien aineiden viivästynyttä käyttöä, joka voi tapahtua ihon läpi. Mitään tiettyä formulaatiota ei esitetä, enemmänkin viitataan jo kuvattuun, US-PS 3,921,363:n mukaiseen formulaatioon.

Muu julkaisu, joka kuvaa fysostigmiinin ihonläpäisevää käyttöä, on WO 91/15176. Tämä julkaisu ei poikkea patentin DE 38 43 239 asiasta, josta enemmän puhutaan jäljessä. Ihonläpäisevien terapeuttisten järjestelmien vain epämääräisten toteutusmuotojen ohella ei missään aikaisemmin mainitussa dokumentissa mennä fysostigmiinin epästabiilisuuteen, joka tuli tunnetuksi

jo aikaisemmin. Tähän voidaan kuitenkin esimerkinomaisesti luetella seuraavat kirjallisuusviitteet, joissa käsitellään fytostigmiinin epästabiilisuutta:
(Eber, W., Pharmaz. Ztg. 37, 483 (1988), Herzig, J., Mayer, H., Mh. Chem. 18, 379 (1987); Herzig, J., Lieb, H., ebenda 39, 285 (1918); Solvay, A.A., J. chem. Soc. (London) 101, 978 (1912));

Tämä epästabiilisuus asettaa tiukat rajat fysostigmiinin käytölle farmasiassa vaikuttavan aineen nopean hajoamisen vuoksi. Fysostigmiinin nopean hajoamisen ongelma TTS:ssä on otettu edelleen esiin patenttijulkaisuissa DE 38 43 238 ja DE 38 43 239. Julkaisussa DE 38 43 239 kuvattu TTS sisältää yksinomaan lipofiislisiä pehmittimiä, kun taas DE 38 43 238:ssa kuvattu järjestelmä sisältää lipofiilisten pehmittimien ohella pitempiketjuisia karboksyylihappoja, nimittäin öljyhappoa tai undekeenihappoa, fysostigmiinin liuottimena. Nämä rasvahapot ovat myös lipofiilisiä aineita. Siksi molemmille järjestelmille on yhteistä se, että fysostigmiini viedään ihoon lipofiilisestä matriisista, joka takaa vaikuttavan aineen stabiilisuuden.

Yllättäen todettiin jälkeenpäin tehdyissä tutkimuksissa kuitenkin, että TTS:t, jotka valmistettiin patenttijulkaisuiden DE 38 43 238 ja DE 38 43 239 mukaan, eivät vastaa tyydyttävällä tavalla TTS:n omalle tarttuvuudelle asetettuja vahvoja vaatimuksia. Kuormituskokeissa saatiin sellainen tulos, että TTS:t eivät enää kaikissa näytteissä liimaantuneet koko pinnaltaan jo kahdeksantuntisen kuormituksen jälkeen. 24 tunnin kuluttua oli 10% näytteistä menettänyt TTS:n, ja 15%:ssa näytteistä ei enää ollut koko pinnan ihokosketusta. Ainoastaan 75%:ssa näytteistä olivat TTS:n liimautumisominaisuudet tyydyttävät. TTS:t, jotka tarttuvat vain 75%:ssa näytteitä tai potilaita ilman arvosteluja, eivät toki täytä suuria vaatimuksia, joita terapeuttisille järjestelmille täytyy asettaa. Määritelmän mukaisesti sisältää ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä yhden tai useamman lääkeaineen, jonka tulisi siirtyä ennalta määrätyllä nopeudella jatkuvasti kiinteän ajanjakson aikana kiinteään käyttöpaikkaan ("Heilmann, Klaus: Therapeuti-

sche Systeme - Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1984, s. 26). Ilman kestävää ihokosketusta kiinteän ajanjakson aikana ei fysostigmiiniä voida kontrolloidusti luovuttaa, jolloin suunniteltu hoito kyseenalaistuu tai suorastaan vaarantuu.

Alan ammattimiehelle on tuttua, että fysostigmiiniä sisältävän TTS:n liimautumispito on sitä parempi, mitä polaarisempi on pehmitin, jota järjestelmässä käytettiin.

Kokeellisessa osassa jäljessä osoitetaan, että - tosin poikkeusten kera - keksinnönmukaisesti valmistettujen TT-järjestelmien tarttumisvoima on sitä suurempi, mitä hydrofiilisempi matriisi on. Hydrofiilisyyden mitaksi otettiin käytettyjen pehmittimien, nimittäin alkoholien, hydrofiilisyys.

Toinen pehmittimien hydrofiilisyyden mitta on niiden HLB-arvo, joka voidaan laskea seuraavien kaavojen avulla:

$$HBL = 20 \left(1 - \frac{Mo}{M}\right)$$

Mo = hydrofobisen osan molekyylipaino
M = kokonaismolekyylipaino

tai estereille

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{VZ}{SZ}\right)$$

VZ = esterin saippuoitumisluku
SZ = erotetun rasvahapon happoluku

(Rudolf Voigtin mukaan: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 3. uudistettu painos, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1979, s. 352).

Pehmittimien HLB-arvot on annettu taulukossa 5.

Koska pehmittimet lohkaisevat fysostigmiinin hydrolyyttisesti, on tarpeen muodostaa sellaisia matriiseja, jotka toisaalta ovat tiettyjä polaarisia pehmittimiä käytettäessä hydrofiilisiä, mutta toisaalta estävät erityisen sopivista polymeeri-

aineosista valmistettaessa vaikuttavan aineen hydrolyysin.

Keksinnön tehtävänä on sen vuoksi TTS:n valmistus, joka luovuttaa fysostigmiiniä tai jotain sen farmaseuttisesti vaaratonta suolaa vähintään 12 tunnin aikana kontrolloidusti, ja jossa laastarin kestävä ja koko pinnalta tapahtuva kiinnitys ihmisen kehoon taataan ja samanaikaisesti varmistetaan, että järjestelmässä oleva fysostigmiini ei hajoa terapeuttisia vaikutuksia muuttavalla tavalla.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnönmukaisesti patenttivaatimuksen 1 mukaisella ihonläpäisevällä terapeuttisella järjestelmällä. Tällöin voi vaikuttavaa ainetta läpäisemätön taustakerros olla valmistettu joustavasta tai ei-joustavasta materiaalista. Materiaalit, joita sen valmistukseen voidaan käyttää, ovat polymeerifoliot tai metallifoliot, kuten alumiinifolio, jota voidaan käyttää yksinään tai kerrostettuna polymeerisen alustan kanssa. Voidaan käyttää myös kankaisia pintarakenteita, jos säiliön aineosat fysikaalisten ominaisuuksiensa vuoksi eivät voi sitä läpäistä. Edullisessa toteutusmuodossa taustakerros on alumiinipäällystetystä foliosta valmistettu yhdistelmä.

Menetelmä TTS:n valmistamiseksi vastaa patenttivaatimuksen 7 ja 8 tunnusmerkkiosaa.

Säiliökerros koostuu tarttuvasta polymeerimatriisista ja sisältää vaikuttavaa ainetta fysostigmiiniä, tai sen farmaseuttisesti vaarattomia suoloja, pehmittimen ja mahdollisesti tarvittavia lisäaineita. Säiliökerrosta varten tarkoitettujen aineiden valinnassa täytyy samanaikaisesti seuraavien ehtojen toteutua:

- Suhteellisen epästabiili fysostigmiini ei säilytyksen ja/tai terapian aikana saa hajota hydrolyyttisesti eikä hapettua.

- Säiliökerroksella pitää olla ihmisen ihoon hyvä tarttuvuus koko ajatellun kestoajan, vähintään 12 tuntia.

Nämä ehdot täytetään yllättävällä tavalla käyttämällä yhdistelmää keksinnönmukaisesti kuvatusta pohjapolymeeristä ja pehmittimistä, jolloin pohjapolymeerin valinta ohjautuu fysostigmiinin kemiallisten ja fysikaalisten ominaisuuksien mukaan, sekä täyttyy se vaatimus, että matriisi on riittävän hydrofiilinen takaamaan tarttuvuuden ihoon kiinnittämisen yhteydessä.

Tässä yhteydessä tiedetään, että fysostigmiinin hajottaa hydrolyyttisesti pehmitin eivätkä polymeerit. Sen vuoksi pehmittimet eivät saa ylittää tiettyä hydrofiilisyyttä.

Liuottimet, kuten metanoli, etanoli ja isopropanoli, jotka eivät ole keksinnön mielessä pehmittimiä, ovat HLB-arvonsa puolesta kyllä keksinnönmukaisten rajojen sisällä, mutta aiheuttavat fysostigmiinin hajoamista. Niitä ei sen vuoksi voi käyttää matriisin säiliökerroksessa.

Alkoholit, joilla on erittäin alhainen HLB-arvo, esim. heptadekanoli, nonadekanoli ja eikosanoli, eivät tosin voi hajottaa fysostigmiiniä, mutta huonontavat järjestelmän tarttuvuusominaisuuksia, eivätkä vastoin keskipitkäketjuisten rasvahappojen triglyseridejä tuo mitään edistystä.

Vaikuttavan aineen ihoon tapahtuvaa kulkeutumista varten tarvittava matriisin hydrofiilisyys täytyy sen vuoksi toteuttaa polymeereillä, joissa on polaarisia funktionaalisia ryhmiä, kuten hydroksyyli-, karbonyyli-, karboksyyli- tai aminoryhmiä. Polymeereinä tulevat kyseeseen esimerkiksi polyakrylaatit tai polymetakrylaatit, joissa on yllämainittuja polaarisia funktionaalisia ryhmiä.
Rajoittamatta keksintöä tulevat edullisiksi akrylaattipohjaisina polymeereinä akrylaattikopolymeerit 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyyliasetaatista ja akryylihaposta joko ilman titaani- tai alumiinikelaattiesteriä tai niiden kanssa. Metakrylaatteina edullisiksi tulevat kopolymeerit dimetyyliaminoetyylimetakrylaattien ja neutraaleiden metakryylihappoestereiden pohjalta.

Esimerkkejä keksinnönmukaisista pehmittimistä ovat korkeammat alkoholit, koska ne ovat toisaalta riittävän hydrofiilisiä muodostaakseen kuvattujen polymeerien kanssa vaadittavan "hydrofiilisen matriisin", mutta toisaalta eivät riittävän polaarisia hajottaakseen fysostigmiinin järjestelmässä alkoholyysin kautta. Erityisen hyviksi ovat osoittautuneet suoraketjuiset tai haarautuneet, tyydyttyneet tai tyydyttymättömät alkoholit, joissa on 6-20 hiilatomia.

Muiden mahdollisten lisäaineiden laji riippuu käytetystä polymeeristä, pehmittimestä ja vaikuttavasta aineesta: toimintansa mukaan ne voivat jakautua tarttuvaksi tekevään aineeseen, stabilisaattoriin, kantaja-aineisiin, diffuusiota ja penetraatiota säätteleviin lisäaineisiin tai täyteaineisiin. Keksintöä rajoittamatta mainittakoon täyteaineina polymeerit, valittuina polyvinyylipyrrolidonien ryhmästä. Muita tässä kyseeseen tulevia, fysiologisesti vaarattomia aineita alan ammattimiehet tuntevat.

Irrotettava suojakerros, joka on säiliökerroksen kanssa kosketuksissa ja poistetaan ennen käyttöä, koostuu esimerkiksi samoista materiaaleista, joita käytettiin taustakerroksen valmistuksessa, sillä edellytyksellä, että ne tehdään irrotettaviksi, esimerkiksi käsittelemällä silikonilla.

Muita irrotettavia suojakerroksia ovat esim. polytetrafluorietyleeni, käsitelty paperi, sellofaani, polyvinyylikloridi mm. Jos keksinnönmukainen laminaatti ennen suojakerroksen lisäämistä jaetaan hoitoon sopiviin kokoihin (laastarit), voi suojakerrosten koossa olla ylimenevä pää, jonka avulla ne helpommin voidaan irrottaa laastarista.

Fysostigmiinin stabiilisuusolosuhteiden tiedot:

Pehmittiminä käytetään vertailuesimerkissä 1 keskipitkäketjuisten rasvahappojen triglyseridejä, DAB 9 (neutraaliöljy), HLB-arvo 1, koska tämä pehmitin takaa DE 38 43 239:n mukaisesti fysostigmiinin stabiilisuuden. Tämä voidaan varmistaa ko-

keellisesti. Muissa esimerkeissä käytetään pehmittimiä, jotka on valittu alkoholien yhdisteluokasta (haarautuneet tai suoraketjuiset, tyydyttyneet tai tyydyttymättömät), joissa on 6-20 hiiliatomia. Yllättäen onnistuu tässä myös TTS:ssä olevan fysostigmiinin stabiilisuuden kokeellinen osoitus vaikka eräässä yhteensopivuuskokeessa näiden yhdisteiden fysostigmiini hajoaa hydrolyyttisesti. Tässä säilytettiin kussakin tapauksessa 50 mg:n fysostigmiiniemästä ja noin 100 mg alkoholia suljetussa HPLC-astiassa kolmen viikon ajan valolta ja ilmalta suojattuna 40°C:ssa.

Sen jälkeen näytteet sekoitettiin 1 ml:n kanssa kloroformia ja värjäytyvyys arvioitiin. Lopuksi näytteet tutkittiin ohutkerroskromatografian avulla.

Ohutkerroskromatografian olosuhteet olivat seuraavat:

Absorboiva aine: silikageeli-DC-lasilevyt 60 F 254
Kuljetusaine: kloroformi:asetoni:dietyyliamiini 5:4:1
Kammiokyllästys: 2 h
Kulkuaika: 35 min
Tutkittava määrä: 5 µl
Detektio: 1. UV-valo 254 nm
2. jodikammio

Tulokset on annettu seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1

| 50 mg fysostigmiiniä + 100 mg "pehmitintä | Värit | DC-tulkinta: hajoamis-tuotetta todettavissa |
|---|---|---|
| 1. Keskipitkäketjuisten rasvahappojen triglyse-ridit | väritön | - |
| 2. Metanoli | tummanpunainen | n. 20% |
| 3. Etanoli | tummanpunainen | n. 15% |
| 4. Isopropanoli | tummanpun.-punainen | n. 15% |
| 5. 1-Heksanoli | tummanpun.-punainen | + |
| 6. 1-Heptanoli | punainen | + |
| 7. 1-Oktanoli | vaaleanpunainen | + |
| 8. 1-Nonanoli | vaaleanpunainen | + |
| 9. 1-Dekanoli | vaaleanpunainen | + |
| 10. 1-Undekanoli | vaaleanpunainen | - |
| 11. 1-Dodekanoli | vaaleanpunainen | + |
| 12. 1-Tetradekanoli | väritön-vaaleanpun. | jälkiä |
| 13. 1-Pentadekanoli | väritön-vaaleanpun. | jälkiä |
| 14. 1-Heptadekanoli | väritön | jälkiä |
| 15. 1-Nonadekanoli | väritön | - |
| 16. 1-Eikosanoli | väritön | - |
| 17. 1-Oktyylidekanoli (1) | väritön | - |
| 18. Oleyylialkoholi | keltainen | - |

Värien arviointi:

Koska fysostigmiinin hajoamistuotteet ovat värjäytyneet, voidaan stabiileina pitää vain liuoksia, jotka jäävät värittömiksi (nro 1 ja 14-17). Samanaikaisesti antaa värjäytymisen intensiteetti tietoja hajoamisasteesta.

TTS:t valmistettiin seuraavan kaavion mukaisesti:

Keksinnönmukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä valmistetaan edullisella tavalla, jossa vaikuttava aine sekoitetaan yhteen tarttuvan säiliökerroksen aineosien kanssa mahdollisesti liuoksessa homogeenisesti ja vaikuttavaa ainetta läpäisemätön taustakerros levitetään pintaan, jolloin liuotin tai liuottimet mahdollisesti poistetaan. Lopuksi liimakerros varustetaan vastaavalla suojakerroksella.

Keksintöä kuvataan nyt seuraavien lisäesimerkkien avulla:

Esimerkki 1 (Vertailuesimerkki):

238 g itseverkkoutuvaa hapanta (kuivatun massan happoluku n. 40) akrylaattipolymeeriä 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyyliasetaatista ja akryylihaposta (47,85-prosenttisena liuotinseoksessa, joka muodostuu isopropanolista, etyyliasetaatista, heptaanista, tolueenista ja asetyyliasetonista suhteessa 26:37:32:4:1), 50 g kapryyli/kapriinihappojen triglyseridejä, 16 g fysostigmiiniemästä ja 20 g etyyliasetaattia sekoitetaan sekoittajan avulla.

Lopuksi levitetään sekoittaen 20 g kationista kopolymerisaattia, joka on muodostettu dimetyyliaminoetyylimetakrylaatin ja neutraalien metakryylihappoestereiden pohjalta. Valolta suojattuna sekoitetaan huoneenlämmössä 8 tuntia, kunnes täydellinen liukeneminen tapahtuu, ja levitetään saatu liuos 250 µm:n kaapimella aluminoidulle ja silikonisoidulle polyetyleenifoliolle.

Kun liuotin oli 20 minuutin kuivauksen jälkeen 60°C:ssa poistettu, peitetään liimafilmi 15 µm:n polyesterifoliolla. Sopivilla leikkausvälineillä meistetään 10 $cm^2$:n suuruinen palanen ja poistetaan ristikonmuotoinen reunus.

Vaikuttavan aineen stabiilisuus järjestelmässä osoitettiin pitoisuusmäärityksillä heti valmistuksen jälkeen tai kolmen kuukauden säilytyksen jälkeen. Tällöin voitiin todeta joko kirjallisuudesta tunnetut hajoamistuotteet eseroliini ja rubreseriini tai muita tähän mennessä vielä kuvaamattomia hajoamistuotteita. Fysostigmiinin pitoisuus vastasi teoreettista arvoa. Tähän käytettiin seuraavia menetelmiä.

Näytteen valmistus:

1 laastari, jossa oli suojafolio, jaettiin leikkuukoneella neljään osaan, suojafolio poistettiin, ja laastarinosien kanssa ravisteltiin suljettavassa, valolta suojatussa lasiastiassa 50,0 ml tetrahydrofuraania (p.a.-laatu) vähintään 2 tuntia, työstettiin ultraäänellä ja sentrifugoitiin. Laimennettiin metanolilla HPLC:tä varten ja sentrifugoitiin vielä kerran. Lopuksi fysostigmiinin pitoisuus määriteltiin sentrifugoidusta tuotteesta HPLC:llä.

Esimerkissä 1 on triglyseridien käytöstä johtuen lipofiilinen matriisi. Se valittiin standardin saamiseksi, jonka stabiilisuuden avulla voidaan mitata esimerkkien 2-17 stabiilisuudet. Esimerkit 2-17 valmisteltiin saman kaavan mukaan kuin esimerkki 1. Neutraaliöljyn DAB 9 sijasta käytettiin pehmittimenä korkeampia alkoholeja, joissa oli 6-20 hiiliatomia. Esimerkit 15 ja 16 eivät ole keksinnönmukaisia esimerkkejä. Käytettäessä näitä alkoholeja tapahtuu fysostigmiinin hajoaminen.

Seuraavasta taulukosta 2 saadaan matriisien kvalitatiiviset ja kvantitatiiviset koostumukset liuottimen poiston jälkeen. Malli tutkittiin valmistuksen jälkeen ja sen jälkeen, kun sitä oli säilytetty 25°C:ssa tai 40°C:ssa, samoilla menetelmillä kuin esimerkki 1. Vaikuttavan aineen hajoamista ei voitu tode-

ta - paitsi esimerkeissä 15 ja 16, jotka eivät vastanneet keksintöä.

Taulukko 2 Matriisien koostumus

| Esim. | hapan polyakrylaatti | emäks. metakrylaatti | fysostigmiini | pehmitin |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-heksanoli |
| 3 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-heptanoli |
| 4 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-oktanoli |
| 5 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-dekanoli |
| 6 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-nonanoli |
| 7 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-undekanoli |
| 8 | 77% | 10% | 8% | 5% 1-dodekanoli |
| 9 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-dodekanoli |
| 10 | 62% | 10% | 8% | 20% 1-dodekanoli |
| 11 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-tetradekanoli |
| 12 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-pentadekanoli |
| 13 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-heptadekanoli |
| 14 | 72% | 10% | 8% | 10% 1-dodekanoli |
| 15 | 67% | 10% | 8% | 15% propaanidioli |
| 16 | 67% | 10% | 8% | 15% glyseroli |
| 17 | 57% | 10% | 8% | 25% 1-oktyylidodekanoli (1) |
| 18 | 67% | 10% | 8% | 15% 1-oleyylialkoholi |

hapan polymeeri: akrylaattipolymeeri, joka on valmistettu 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyyliasetaatista ja akryylihaposta (kuivatun liima-aineen happoluku: n. 40)

emäksinen metakrylaatti: kationinen kopolymerisaatti dimetyyliaminoetyylimetakrylaatista ja neturaaleista metakryylihappoestereistä (KOH-luku: n. 180)

1-Nonadekanoli ja 1-eikosanolia ei näissä olosuhteissa voitu käyttää.

Tarttuvuus määritettiin kokeellisesti tukeutuen tutkimusohjeeseen A.F.E.R.A 4001 P 11. Tarttuvuudella ymmärretään tässä mitattua voimaa, joka tarvitaan irrottamaan 16 $cm^2$:n näyte 90°:n kulmassa teräslevystä. Annetut arvot ovat kussakin tapauksessa keskiarvoja kunkin viiden näytteen määrityksestä. Alan ammattilaiselle tässä on tunnettua se, että useimmissa tapauksissa silloin huomataan hyvä tarttumiskyky ihmisen ihoon, kun TTS:llä on A.F.E.R.A.:n mukaan hyvä tarttuvuus.

Taul. 3 Järjestelmien tarttumisvoima riippuen pehmittiminä käytettyjen alkoholien ketjunpituudesta

| Esimerkki | Pehmitin | Tarttumisvoima [N] |
|---|---|---|
| 1 | 25% keskipitkäketjuisten rasvahappojen triglyseridejä DAB 9 | 3,01 |
| 2 | 15% 1-heksanolia | 9,89 |
| 3 | 15% 1-heptanolia | 9,73 |
| 4 | 15% 1-oktanolia | 5,70 |
| 5 | 15% 1-nonanolia | 9,35 |
| 6 | 15% 1-dekanolia | 6,16 |
| 7 | 15% 1-undekanolia | 5,13 |
| 9 | 15% 1-dodekanolia | 5,53 |
| 11 | 15% 1-tetradekanolia | 2,52 |
| 12 | 15% 1-pentadekanolia | 1,03 |
| 13 | 15% 1-heptadekanolia | 0,42 |

Taulukosta 3 ilmenee, että vain järjestelmillä 11-13 on vähäisempi tarttumisvoima kuin esimerkissä 1. Lisäksi ilmenee, että ketjunpituuden lisääntyessä pehmittimenä käytetyn alkoholin tarttumisvoima alenee (poikkeuksia ovat vain esimerkit 3 ja 7).

Taul. 4 Tarttumisvoima riippuen happaman polyakrylaatin osuudesta

| Esimerkki | 1-Dodekanoli | Tarttumis-voima [N] | happamia poly-akrylaatteja |
|---|---|---|---|
| 8 | 5 % | 7,65 | 77 % |
| 14 | 10 % | 6,34 | 72 % |
| 9 | 15 % | 5,53 | 67 % |
| 10 | 20 % | 4,87 | 62 % |

Huomataan, että tarttumisvoima kasvaa happamien polyakrylaattien määrän noustessa.

Taulukko 4a

| Esimerkki | Pehmitin | Tarttumisvoima [N] |
|---|---|---|
| 15 | 15% propaanidiolia (1,2) | 13,27 |
| 16 | 15% glyserolia | 12,74 |

Taulukko 5 Pehmittimien HLB-arvot

| | M | Mo | HLB=20 $\left(1 - \frac{Mo}{M}\right)$ |
|---|---|---|---|
| Keskipitkäketjuisten rasvahappojen triglyseridit DAB 9 | n. 504 | M-6x16=408 | 1,0* |
| Metanoli | 32,04 | 15,03 | 10,6 |
| Etanoli | 46,07 | 29,06 | 7,4 |
| Isopropanoli | 60,10 | 43,0 | 5,7 |
| Heksanoli | 102,18 | 85,17 | 3,3 |
| Heptanoli | 116,20 | 99,19 | 2,9 |
| Oktanoli | 130,22 | 113,21 | 2,6 |
| Nonanoli | 144,24 | 127,23 | 2,4 |
| Dekanoli | 158,26 | 141,25 | 2,2 |
| Undekanoli | 172,28 | 155,27 | 2,0 |
| Dodekanoli | 186,3 | 169,29 | 1,8 |
| Tetradekanoli | 214,34 | 197,33 | 1,6 |
| Pentadekanoli | 228,36 | 211,35 | 1,5 |
| Heptadekanoli | 256,47 | 239,46 | 1,3 |
| Nonadekanoli | 284,73 | 267,25 | 1,2 |
| Eikosanoli | 298,55 | 281,54 | 1,1 |
| 2-oktyylidodekanoli | 298,55 | 281,54 | 1,1 |
| Oleyylialkoholi | 268,47 | 251,46 | 1,3 |
| Glyseroli | 92,10 | 41,08 | 11,1 |
| Propaanidioli | 76,10 | 42,09 | 8,9 |

*Osuus DAB:n lisäksi, Kommentar S 3399

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä fysostigmiinin viemiseksi ihoon, joka järjestelmä koostuu vaikuttavaa ainetta läpäisemättömästä taustakerroksesta, tarttuvasta säiliökerroksesta, joka sisältää 40-90 paino-% polymeerimateriaalia ja 0,1-20 paino-% fysostigmiiniemästä tai jotakin sen farmaseuttisesti vaaratonta suolaa, sekä yhdestä säiliökerroksen peittävästä toistuvasti irrotettavasta suojakerroksesta, t u n n e t t u siitä, että säiliökerros sisältää polymeerimateriaalia, joka on akrylaatti- ja/tai metakrylaattipohjainen ja 0,1-40 paino-% hydroksyyliryhmäpitoista pehmitintä, jonka HLB-arvo on välillä 1,1 ja 12,0.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että säiliökerros sisältää polymeerimateriaalina akrylaattikopolymeeriä, joka on muodostunut 2-etyyliakrylaatista, vinyyliasetaatista ja akryylihaposta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että metakrylaattipohjainen polymeerimateriaali sisältää dimetyyliaminoetyylimetakrylaatista ja neutraaleista metakryylihappoestereistä muodostunutta kopolymeeriä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että pehmitin on 1-dodekanoli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että pehmitin on 2-oktyylidodekanoli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen ihonläpäisevä terapeuttinen järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että pehmitin on oleyylialkoholi.

7. Menetelmä patenttivaatimusten 1-6 mukaisen ihonläpäisevän terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että läpäisemättömälle taustakerrokselle viedään tarttuva säiliökerros, jollon tämä sisältää 40-90 paino-% tarttuvaa polymeerimateriaalia ja 0,1-20 paino-% fysostigmiiniemästä tai jotain sen farmaseuttisesti vaaratonta suolaa, ja tämä peitetään taas toistuvasti irrotettavalla suojakerroksella, jolloin säiliökerrokseen käytetään homogeenista seosta akrylaatti- ja/tai metakrylaattipohjaisesta polymeerimateriaalista yhdessä 0,1-40 paino-%:n kanssa hydroksyyliryhmäpitoista pehmitintä, jonka HLB-arvo on välillä 1,1 ja 12,0.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine sekoitetaan yhteen tarttumiskykyisen säiliökerroksen aineosien kanssa mahdollisesti liuoksessa homogeenisesti ja levitetään vaikuttavaa ainetta läpäisemättömälle taustakerrokselle, jolloin liuotin tai liuottimet - jos on monta - poistetaan, ja lopuksi liimakerros peitetään suojakerroksella ja lopuksi laminaatti viimeistellään jakamalla yksittäisiksi TTS:iksi ja nämä suljetaan pakkaukseen.