(19) **RU** (11) **2 108 812** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 L 15/08, A 61 K 31/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95113504/14, 27.10.1993

(30) Приоритет: 12.11.1992 DE P 4238223.8

(46) Дата публикации: 20.04.1998

(56) Ссылки: DE, 3843239 A1 (LTS Lohmanntherapie-Systeme), 22.02.90, A 61 L 15/60. DE, 3843238 C (LTS Lohmanntherapie-Systeme), 22.02.90, A 61 L 15/60. WO, 91/15176 A (Pharmatrix), 17.10.91, A 61 L 15/00. GB, 2163347 A2 (State Of Israel Institute For Biological Research) 26.02.86, A 61 K 31/40.

(86) Заявка PCT:
EP 93/02970 (27.10.93)

(71) Заявитель:
Клинге Фарма ГмбХ (DE),
ЛТС Ломанн Терапи-Системе ГмбХ унд Ко., КГ (DE)

(72) Изобретатель: **Лотар Дойрер[DE], Томас Хилле[DE], Томас Профитлих[DE], Фритц Штанислаус[DE], Керстен Вальтер[DE]**

(73) Патентообладатель:
Клинге Фарма ГмбХ (DE),
ЛТС Ломанн Терапи-Системе ГмбХ унд Ко., КГ (DE)

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Трансдермальная терапевтическая система для введения физостигмина через кожу, состоящая из непроницаемого для биологически активного вещества обратного слоя, прилипающего при контакте промежуточного (вмещающего) слоя, который содержит 40-90 вес % полимерного материала, 0,1-20 мас. % физиостигминового основания или одной из его фармацевтически приемлемых солей, а также из покрывающего промежуточный (вмещающий) слой и основа открываемого защитного слоя, в промежуточном (вмещающем) слое содержит полимерный материал на акрилатной и/или метакрилатной основе и 0,1-40 вес % содержащего гидроксильные группы пластификатора со значением коэффициента гидрофильности, равном 1,1 - 12,0. 2 н. и 6 з.п.ф-лы, 5 табл.

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

(19) **RU** (11) **2 108 812** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 L 15/08, A 61 K 31/40**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95113504/14, 27.10.1993

(30) Priority: 12.11.1992 DE P 4238223.8

(46) Date of publication: 20.04.1998

(86) PCT application:
EP 93/02970 (27.10.93)

(71) Applicant:
Klinge Farma GmbKh (DE),
LTS Lomann Terapi-Sisteme GmbKh und Ko., KG (DE)

(72) Inventor: Lotar Dojrer[DE],
Tomas Khille[DE], Tomas Profitlikh[DE], Fritts Shtanislaus[DE], Kersten Val'ter[DE]

(73) Proprietor:
Klinge Farma GmbKh (DE),
LTS Lomann Terapi-Sisteme GmbKh und Ko., KG (DE)

(54) TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM AND METHOD FOR PRODUCING THE SYSTEM

(57) Abstract:

FIELD: medical engineering. SUBSTANCE: device has inverse layer impermeable for biologically active substance, the layer having adhesive properties when coming in engagement with intermediate (holding) layer having 40-90 % by mass of polymer material, 0.1-20 % by mass of physostigmine base or one of its pharmacologically permissible salts and also an intermediate covering (holding) layer. Base of uncoverable protection layer has polymer material on acrylate and/or metacrylate substratum and plasticizer having hydroxyl groups in the amount of 0.1-40% by mass with hydrophily coefficient being equal to 1.1-12.0 in the intermediate (holding) layer. EFFECT: enhanced effectiveness in introducing physostigmine through skin. 8 cl, 5 tbl

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

Изобретение относится к трансдермальной терапевтической системе, которая содержит физостигмин в качестве эффективной составной части, а также к способу ее получения.

Применение физостигмина, например, для лечения болезни Альцгеймера, многократно описано в литературе, причем эффективность вещества расценивается по-разному. Так как алкалоид обладает высоким "first pass"-эффектом - биодоступность физостигмина после орального введения составляет 5% - отклоняющиеся результаты объясняются вариантами введения.

В выложенном описании изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 3528979 описывается композиция, которая наряду с физостигмином содержит карбоновую кислоту со средней длиной цепи; эта композиция может наноситься на бинт, прокладку или компресс, который накладывается в виде повязки. В случае этого рода применения, который не является трансдермальной терапевтической системой (ТТС), предусматривается снабжение бинта, компресса или прокладки внутренним депо-слоем, непроницаемой защитной блокирующей фольгой или непроницаемой защитной пленкой и размещение между этим промежуточным слоем и кожей регулирующей диффузию мембраны. Ни регулирующая диффузию мембрана, ни защитные пленки подробнее не описаны. Карбоновые кислоты однозначно названы в качестве транспортной эффективной индифферентной основы лекарственного средства для введения этого лекарственного средства через кожу, причем лекарственное средство иначе не может проходить через кожный барьер. Это высказывание, однако, научно не обосновано. В патенте ФРГ 36 06 892 описывается пролонгированное введение физостигмина и других биологически активных веществ, которое можно осуществлять трансдермально. Конкретно состав не раскрывается, ссылается на уже описанный состав согласно патенту США 3 921 363.

Другим выложенным описанием изобретения к неакцептованной заявке на патент, в котором описывается трансдермальное введение физостигмина, является заявка ВОИС 91/15176. Это выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент не превосходит техническое решение патента ФРГ 3843239, которое оценивается далее. Наряду с только неопределенными высказываниями о трансдермальной терапевтической системе ни в одном из вышеупомянутых документов подробно не останавливаются на нестабильности физостигмина, о которой уже было известно раньше. На этот счет, однако, можно указать, например, на следующие литературные источники, в которых рассматривается нестабильность физостигмина: Eber W., Pharmaz, Ztg 37, 483 (1988); Herzig Z., Mayer H. , Mh. Chem 18, 379 (1987); Herzig Z., Lieb. H. там же, 39, 285 (1918); Solvay A.A. Z. Chem. Sol. (Лондон) 101, 978 (1912).

На основании быстрого разложения биологически активного вещества эта нестабильность ограничивает в узких пределах применение физостигмина в фармацевтике.

О проблеме быстрого разложения физостигмина в ТТС далее можно сделать вывод из патентов ФРГ 3843238 и 3843239. Описанная в патенте ФРГ 3843239 ТТС содержит исключительно липофильный пластификатор, в то время как описанная в патенте ФРГ 3843238 система наряду с липофильными пластификаторами содержит карбоновые кислоты с более длинной цепью, а именно олеиновую кислоту или ундекановую кислоту, в качестве растворителя для физостигмина. Эти жирные кислоты также представляют собой липофильные вещества. Поэтому обе системы имеют общее то, что физостигмин поступает в кожу из липофильной матрицы, которая обеспечивает стабильность биологически активного вещества.

Неожиданно путем дополнительных испытаний установлено, что ТТС, которые получают согласно патентам ФРГ 3843238 и 3843239, не соответствуют в должной степени предъявляемым к ТТС в отношении их клейкости строгим требованиям. Испытания по контактированию показали, что ТТС уже после восьмичасового контакта более не прилипают по всей поверхности у всех пациентов. Спустя 24 ч 10% пациентов теряют ТТС, и в случае 15% нет более полного контакта с кожей. Лишь в случае у 75% пациентов поведение в отношении прилипания ТТС удовлетворительное. ТТС, которые прилипают у 75% пациентов без заявления претензий, однако, не удовлетворяют строгим требованиям, которые должны предъявляться к терапевтическим системам. Согласно определению, трансдермальная терапевтическая система содержит одно или несколько лекарственных средств, которые с заданной скоростью непрерывно должны поступать в течение установленного промежутка времени в определенное место применения ("Heilmann Klaus; Jherapeutische Systeme-konzept und Realisation programmierter Arzheiverabreichung 4-е изд. , Ferdinand Enke Verlag Штуттгарт. 1984, с. 26). Без прочного контакта с кожей в течение установленного промежутка времени физостигмин не может контролированно выделяться, вследствие чего лечение ставится под сомнение.

Специалисту известно, что прилипание ТТС с физостигмином тем лучше, чем полярнее пластификатор, который вводится в систему.

В последующей экспериментальной части показано, что, правда, за некоторым исключением, сила прилипания приготовленных согласно изобретению ТТС тем больше, чем гидрофильнее матраца. В качестве меры гидрофильности используют гидрофильность применяемого пластификатора, а именно спиртов. Другой мерой гидрофильности пластификатора является его HLB-значение, которое можно рассчитывать по следующим формулам

HLB = 20 (1 - Mo/M),

где

Mo - молекулярная масса гидрофобной части;

M - общая молекулярная масса

соответственно для сложного эфира

HLB = 20 (1 - VZ/SZ),

где

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

VZ - число омыления сложного эфира;

SZ - кислотное число отделенной жирной кислоты;

(цитировано согласно Voigt Rudolf; Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie 3-е перераб. изд. Chemie, Weinheim, Нью-Йорк, 1979, с. 352).

HLB - значения пластификаторов представлены в табл. 5. Так как пластификаторы гидролитически расщепляют физостигмин, то необходимы такие матрицы, которые, с одной стороны, гидрофильны за счет применения специальных полярных пластификаторов, которые, однако, с другой стороны, за счет приготовления особенно пригодных полимерных составных частей предотвращают гидролиз биологически активного вещества.

Задачей изобретения поэтому является получение ТТС, которая контролированно отдает физостигмин или одну из его фармацевтически приемлемых солей в течение промежутка времени, по меньшей мере 12 ч, причем эта система гарантирует и одновременно обеспечивает длительную и по всей поверхности фиксацию пластыря на человеческом теле и причем физостигмин в системе не разлагается изменяющим терапевтическую активность образом.

Эта задача решается за счет трансдермальной терапевтической системы по п. 1 формулы изобретения. При этом непроницаемый для биологически активного вещества обратный слой может состоять из гибкого или негибкого материала. Материалами, которые могут применяться 0для его приготовления, являются полимерные пленки или металлическая фольга, например алюминиевая фольга, которая применяется индивидуально или в виде покрытия вместе с полимерным субстратом. Также можно применять текстильные изделия плоской формы, если составные части депо-слоя на основании их физического характера не могут проникать через них. В случае предпочтительной формы выполнения обратный слой представляет собой комбинированный материал из пленки с напыленным на нее алюминием.

Способ получения ТТС предусмотрен соответственно признаками пп. 7 и 8 формулы изобретения.

Депо-слой состоит из контактно приклеивающейся полимерной матрицы и содержит биологически активное вещество - физостигмин или его фармацевтически приемлемые соли, пластификатор и при необходимости требующиеся добавки.

При выборе веществ для конструирования депо-слоя должны выполняться одновременно следующие условия:

- сравнительно нестабильный физостигмин во время хранения и/или терапии не должен ни гидролитически расщепляться, ни окислительно затрагиваться;

- депо-слой должен обладать хорошей приклеивающей способностью к человеческой коже в течение всего срока, по меньшей мере, 12 ч.

Эти условия неожиданным образом выполняются за счет комбинации описанных согласно изобретению полимеров основы и пластификаторов, причем при выборе полимера основы руководствуются химическими и физическими свойствами физостигмина, а также должно удовлетворяться требование, заключающееся в том, чтобы матрица была достаточно гидрофильной, чтобы обеспечивать адгезию при нанесении на кожу.

При этом исходит из знания того, что не полимеры, а пластификаторы гидролитически расщепляют физостигмин. Поэтому пластификаторы не должны превышать известную гидрофильность.

Растворители, как, например, метанол, этанол и изопропанол, которые не являются пластификаторами в смысле изобретения, находятся, правда, по своим HLB-значениям в предлагаемых согласно изобретению пределах, однако, вызывают разложение физостигмина. Поэтому их нельзя применять в депо-слое матрицы.

Спирты с крайне низкими HLB-значениями, например гептадеканол, нонадеканол и эйкозанол, не могут расщеплять физостигмин, однако они вызывают ухудшение приклеивания системы и поэтому не представляют собой никакого прогресса по сравнению с триглицеридами жирных кислот со средней длиной цепи.

Необходимая для проникновения биологически активного вещества через кожу гидрофильность матрицы вследствие этого должна создаваться полимерами с полярными функциональными группами, такими как гидроксильные, карбонильные, карбоксильные или аминогруппы. В качестве полимеров применяют, например, полиакрилаты или полиметакрилаты с вышеуказанными полярными функциональными группами.

Не ограничивая объема охраны изобретения, в качестве полимеров на акрилатной основе предпочтительны акрилатные сополимеры из 2-этилгексилакрилата, винилацетата и акриловой кислоты со сложными эфирами хелатных соединений титана или алюминия или без них. В качестве полимеров на метакрилатной основе предпочтительны сополимеры на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты.

Примерами предлагаемых согласно изобретению пластификаторов являются высшие спирты, так как они, со своей стороны, достаточно гидрофильны, чтобы вместе с описанными полимерами образовывать требуемую "гидрофильную матрицу", однако, с другой стороны, они недостаточно полярны, чтобы расщеплять физостигмин в системе путем алкоголиза. Особенно пригодными оказались линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные спирты с 6 - 20 С-атомами.

Род возможных прочих добавок зависит от используемого полимера, пластификатора и биологически активного вещества: в зависимости от их функции их можно подразделять на агенты повышения клейкости, стабилизаторы, носители, регулирующие диффузию и пенетрацию добавки или наполнители. Не ограничивая объема охраны изобретения, в качестве наполнителей следует упомянуть полимеры, выбираемые из группы поливинилпирролидонов. Другие,

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

применяемые для этой цели, физиологически применяемые вещества известны специалисту.

Удаляемый защитный слой, который соприкасается ас депо-слоем и удаляется перед применением, состоит, например, из тех же материалов, которые используются для изготовления обратного слоя, при условии, что они становятся удаляемыми, например, за счет обработки силиконом.

Другими удаляемыми защитными слоями являются, например, политетрафторэтилен, обработанная бумага, целлофан, поливинилхлорид и т.д. Если предлагаемый согласно изобретению ламинат перед нанесением защитного слоя делят на нужные форматы (пластырь), то форматы защитного слоя имеют выступающий край, с помощью которого защитные слои легче могут отрываться от пластыря.

Доказательства условий стабильности физостигмина следующие.

В качестве пластификатора в сравнительном примере применяют триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи, DAB 9 (нейтральное масло), со значением HLB = 1, так как этот пластификатор, согласно патенту ФРГ 38 43 239, обеспечивает стабильность физостигмина. Это можно подтвердить экспериментально. В других примерах находят применение пластификаторы, выбираемые из соединений класса спиртов (разветвленные или линейные, насыщенные или ненасыщенные) с 6 - 20 С-атомами. Неожиданно также здесь удалось экспериментально доказать стабильность физостигмина в ТТС, хотя в тесте на совместимость физостигмин гидролитически расщепляется этими соединениями. При этом пробы примерно по 50 мг физостигминового основания и примерно по 100 мг спирта выдерживают в закрытом ВЭЖХ-сосуде в течение 3-х недель в отсутствие света и воздуха при 40°С. Затем каждую пробу смешивают с 1 мл хлороформа и оценивают окраску. После этого пробы исследуют с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

ТСХ - условия следующие:

Абсорбент: силикагель на стеклянной пластине для ТСХ 60 F 254;

Элюирующее средство: хлороформ : ацетон : диэтиламин = 5:4:1:

Камерное насыщение: 2 ч

Время прохождения: 35 мин;

Вносимое количество: 5 мкл;

Определение: 1. УФ-свет с длиной волны 254 нм

2. Иодная камера

Результаты представлены в табл. 1.

Оценка окрасок.

Так как продукты разложения физостигмина окрашены, то как стабильные можно рассматривать только растворы, которые остаются бесцветными (N 1 и 14 - 17). Одновременно по интенсивности окрашивания судят о степени разложения.

ТТС получают по следующей схеме:

Предлагаемую согласно изобретению трансдермальную терапевтическую систему предпочтительно готовят тем, что биологически активное вещество вместе с составными частями контактно приклеивающегося депо-слоя в случае необходимости гомогенно смешивают в виде раствора и наносят на непроницаемый для биологически активного вещества обратный слой, после чего в случае необходимости растворитель или растворители удаляют. Затем клейкий слой снабжают соответствующим защитным слоем.

Изобретение поясняется дальнейшими следующими примерами.

Пример 1 (Сравнительный пример).

238 г Смешивающегося кислого (кислотное число высушенной массы составляет примерно 40) акрилатного сополимера из 2-этилгексилакрилата, винилацетата и акриловой кислоты (47,85%-ного в смеси растворителей из изопропанола, этилацетата, гептана, толуола и ацетилацетона в соотношении 26 : 37 : 32 : 4 : 1), 50 г триглицеридов каприловой/каприновой кислоты, 16 г физостигминового основания и 20 г этилацетата смешивают при перемешивании.

Затем при перемешивании вводят 20 г катионного сополимеризата на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты. В отсутствие света перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, вплоть до полного растворения, и полученный раствор наносят с помощью 250 мкм-ракли на алюминизированную и силиконизированную полиэтиленовую пленку.

После удаления растворителя путем высушивания в течение 20 мин при 60 °С липкую пленку перекрывают полиэфирной (из сложного полиэфира) пленкой толщиной 15 мкм; вырезают площадь 10 $см^2$ и удаляют решетчатообразные края.

Стабильность биологически активного вещества в системе определяется путем определения содержания непосредственно после изготовления и соответственно после хранения в течение 3-х месяцев. При этом не смогли обнаружить ни известных из литературы продуктов разложения эзеролина и рубресерина, ни других, до сих пор не описанных продуктов разложения. Содержание физостигмина соответствует теоретическому значению. Для этого используют следующие методы.

Подготовка проб.

Первый пластырь с покрывающей пленкой (фольгой) ножницами разрезают на 4 части, удаляют покрывающую пленку и вместе с частями пластыря, по меньшей мере, в течение 2 ч встряхивают в защищенном от света, закрывающемся стеклянном сосуде, вместе с 50,0 мл тетрагидрофурана (р.а.), в течение 10 мин обрабатывают ультразвуком и затем центрифугируют. Разбавляют для ВЭЖХ метанолом и еще раз центрифугируют. После этого определяют содержание физостигмина в центрифугате с помощью ВЭЖХ.

Пример 1 осуществляют при применении триглицеридов - липофильной матрицы. Систему согласно этому примеру выбирают, чтобы получить стандарт, по стабильности которого можно измерять стабильность в случае примеров 2 - 17.

Примеры 2 - 17 осуществляют по такой же схеме, как и пример 1. Вместо нейтрального масла DAB 9 в качестве пластификатора применяют высшие спирты с 6 - 20 С-атомами. Примеры 15 и 16 не

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

представляют собой примеров согласно изобретению. При применении спиртов этих примеров приходят к разложению физостигмина.

Качественные и количественные составы матриц после удаления растворителя можно видеть из табл. 2. Образцы исследуют после приготовления и после хранения при 25 °С, соответственно 40°С, таким же способом, как в примере 1. Разложения биологически активного вещества, кроме как в примерах 15 и 16, которые не соответствуют изобретению, не смогли обнаружить.

Кислый полимер: акрилатный сополимер из 2-этилгексилакрилата, винилацетата и акриловой кислоты (кислотное число высушенного контактного клея составляет примерно 40).

Основной метакрилат: катионный сополимеризат на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты (KOH - число : примерно 180)

Силы прилипания (адгезии) определяют экспериментально, руководствуясь методикой испытания A.F.E.R.A 4001 P II. В качестве силы прилипания при этом понимают измеряемую силу, которая необходима для того, чтобы отдирать испытуемый образец с поверхностью 16 $см^2$ под углом 90° от стальной пластины. Указанные значения представляют собой средние значения для каждого из пяти испытуемых образцов. При этом специалисту известно, что в большинстве случаев высокая прилипаемость к человеческой коже наблюдается тогда, когда ТТС согласно A. F.E.R.A. имеют хорошую характеристику в отношении прилипания (табл. 3).

Из данных табл. 3 видно, что лишь системы 11 - 13 обладают меньшей силой прилипания, чем система примера 1. Далее видно, что с увеличением длин цепей используемого в качестве пластификатора спирта сила прилипания уменьшается (лишь исключение составляют системы примеров 3 и 7).

Сила прилипания в зависимости от доли кислого полиакрилата представлена в табл. 4

Известно, что сила прилипания с возрастающей долей кислого полиакрилата увеличивается (табл. 5, 6)

Формула изобретения:

1. Трансдермальная терапевтическая система для введения физостигмина в кожу, состоящая из непроницаемого для биологически активного вещества обратного слоя, контактно прилипающего депо-слоя, содержащего 40 - 90 мас.% полимерного материала и 0,1 - 20 мас.% физостигминового основания или одной из его фармацевтически приемлемых солей, а также из покрывающего его удаляемого защитного слоя, отличающаяся тем, что депо-слой содержит полимерный материал на акрилатной и/или метакрилатной основе и 0,1 - 40 мас.% пластификатора с гидроксильными группами, коэффициент гидрофильности которых равен 1,1 - 12,0.

2. Система по п.1, отличающаяся тем, что депо-слой содержит в качестве полимерного материала акрилатные сополимеры из 2-этилгексилакрилата, винилацетата и акриловой кислоты.

3. Система по п.1, отличающаяся тем, что полимерный материал на основе метакрилатов содержит сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты.

4. Система по п.1, отличающаяся тем, что пластификатором является додекан-1-ол.

5. Система по п.1, отличающаяся тем, что пластификатором является 2-октил-додеканол.

6. Система по п.1, отличающаяся тем, что пластификатором является олеиловый спирт.

7. Способ получения трансдермальной терапевтической системы, включающий гомогенное смешивание 0,1 - 20 мас.% физиостигминового основания или одной из его фармацевтически приемлемой соли и 40 - 90 мас.% компонентов контактно-прилипающего депо-слоя в растворителе, затем наносят полученную смесь на не проницаемый для физиостигмина обратный слой, после чего удаляют растворитель и поверхность смеси покрывают защитным удаляемым слоем, отличающийся тем, что контактно-прилипающий депо-слой содержит полимерный материал на акрилатной и/или метакрилатной основе и 0,1 - 40 мас.% пластификатора с гидроксильными группами, коэффициент гидрофильности которых равен 1,1 - 12,0.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что полученный трансдермальный терапевтический ламинат разрезают на отдельные части определенного размера и запечатывают их в упаковку.

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

Таблица 1

50 мг физостигмина + 100 мг "пластификатора"	Цвет	ТСХ - оценка : обнаруживаемый продукт разложения
1. Триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи	бесцветный	-
2. Метанол	темно-красный	примерно 20 %
3. Этанол	темно-красный	примерно 15 %
4. Изопропанол	темно-красный-красный	примерно 15 %
5. 1-Гексанол	темно-красный-красный	+
6. 1-Гептанол	красный	+
7. 1-Октанол	светло-красный	+
8. 1-Нонанол	светло-красный	+
9. 1-Деканол	светло-красный	+
10. 1-Ундеканол	светло-красный	-
11. 1-Додеканол	светло-красный	+
12. 1-Тетрадеканол	бесцветный-светло-красный	следы
13. 1-Пентадеканол	бесцветный-светло-красный	следы
14. 1-Гептадеканол	бесцветный	следы
15. 1-Нонадеканол	бесцветный	-
16. 1-Эйкоханол	бесцветный	-
17. 2-Октидодекан-1-ол	бесцветный	-
18. Олеиловый спирт	желтый	-

Таблица 2

Состав матриц

Пример	Кислый поли-акрилат, %	Основной метикрилат, %	Физистиг-мин, %	Пластификатор
2	67	10	8	15 % 1-гексанола
3	67	10	8	15 % 1-гептанола
4	67	10	8	15 % 1-октанола
5	67	10	8	15 % - деканола
6	67	10	8	15 % 1-нонанола
7	67	10	8	15 % 1-ундеканола
8	77	10	8	5 % 1-додеканола
9	67	10	8	15 % 1-додеканола
10	62	10	8	20 % 1-додеканола
11	67	10	8	15 % 1-тетрадеканола
12	67	10	8	15 % 1-пентадеканола
13	67	10	8	15 % 1-гептадеканола
14	72	10	8	10 % 1-додеканола
15	67	10	8	15 % пропандиола
16	67	10	8	15 % глицерин
17	57	10	8	15 % 1-октилдодекан-1-ола
18	67	10	8	15 % 1-олиелового спирта

1 - Нонадеканол и 1 - эйкозанол в этих условиях можно не включать

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

Таблица 3

Сила прилипания (адгезия) систем в зависимости от длины цепи используемых в качестве пластификатора спирта

Пример	Пластификатор	Сила приклеивания (адгезия), [Н]
1	25 % триглицеридов жирных кислот со средней длиной цепи, DAB 9	3,01
2	15 % 1-гексанола	9,89
3	15 % 1-гептанола	9,73
4	15 % 1-октанола	5,70
5	15 % 1-нонанол	9,35
6	15 % 1-деканол	6,16
7	15 % 1-ундеканол	5,13
9	15 % 1-додеканол	5,53
11	15 % 1-тетрадеканол	2,52
12	15 % 1-пентадеканол	1,03
13	15% 1-гептадеканол	0,42

Таблица 4

Сила прилипания в зависимости от доли кислого полиакрилата

Пример	1-Додеканол	Сила прилипания [Н]	Кислый полиакрилат
8	5 %	7,65	77 %
14	10 %	6,34	72 %
9	15 %	5,53	67 %
10	20 %	4,87	62 %

Таблица 5

Пример	Пластификатор	Сила приклеивания [Н]
15	15 % пропан- 1,2-диол	13,27
16	15 % глицерин	12,74

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1

Таблица 6

HLB -Значение пластификатора

Состав	M	Mo	HLB=20 (I-Mo/M)
Триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи, AB 9	Примерно 504	M-6x16=408	1,0*
Метанол	32,04	15,03	10,6
Этанол	46,07	29,06	7,4
Изопропанол	60,10	43,0	5,7
Гексанол	102,18	85,17	3,3
Гептанол	116,20	99,19	2,9
Октанол	130,22	113,21	2,6
Нонанол	144,24	127,23	2,4
Деканол	158,26	141,25	2,2
Ундеканол	172,28	155,27	2,0
Додеканол	186,3	169,29	1,8
Тетрадеканол	214,34	197,33	1,6
Пентадеканол	228,36	211,35	1,5
Гептадеканол	256,47	239,46	1,3
Нонадеканол	284,73	267,25	1,2
Эйкозанол	298,55	281,54	1,1
2-Октилдодеканол	298,55	281,54	1,1
Олеиловый спирт	268,47	251,46	1,3
Глицерин	92,10	42,08	11,1
Пропандиол	76,10	42,09	8,9

*Данные по ДАВ 9

RU 2108812 C1

RU 2108812 C1