



(51) МПК  
*A61L 15/44* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61F 13/02* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010123973/15, 11.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 11.06.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.06.2010

(45) Опубликовано: 20.03.2012 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: RU 2379029 C1, 20.01.2010. US 6500799 B2,  
 31.12.2002. RU 2149648 C1, 27.05.2000.

Адрес для переписки:

214019, г.Смоленск, ул. Крупской, 28, ГОУ  
 ВПО СГМА Минздравсоцразвития России

(72) Автор(ы):

Лосенкова Светлана Олеговна (RU),  
 Степанова Элеонора Фёдоровна (RU),  
 Новиков Василий Егорович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное  
 учреждение высшего профессионального  
 образования Смоленская государственная  
 медицинская академия федерального  
 агентства по здравоохранению и  
 социальному развитию (RU)

**(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПЛАСТЫРЬ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области  
 медицины, в частности к фармакологическим  
 средствам, а именно к пластырям для  
 трансдермального введения. Описан  
 трансдермальный пластырь, представляющий  
 собой матриксную систему и включающий  
 подкладочный слой, матриксный слой и  
 светонепроницаемое защитное покрытие при  
 следующем соотношении компонентов:  
 субстанции мексидола (4,59 масс.%), 10,32  
 масс.% пропиленгликоля, 10,09 масс.%

ПВП К90 (пласдон К90), 75,0 масс.% спирта  
 этилового 95%. Пластырь предназначен для  
 чрескожного введения мексидола. Площадь  
 пластыря 25 см<sup>2</sup>. Пластырь, используемый для  
 лечения и профилактики хронических  
 заболеваний, позволяет избежать проблем,  
 связанных с пероральным приемом, улучшает  
 комплаентность пациентов, дает возможность  
 применения у пациентов детского и пожилого  
 возраста, удобен с целью применения в  
 комбинированной терапии. 5 ил., 1 табл.

RU 2 445 123 C2

RU 2 445 123 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61L 15/44** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61F 13/02** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010123973/15, 11.06.2010**(24) Effective date for property rights:  
**11.06.2010**

Priority:

(22) Date of filing: **11.06.2010**(45) Date of publication: **20.03.2012 Bull. 8**

Mail address:

**214019, g.Smolensk, ul. Krupskoj, 28, GOU VPO  
SGMA Minzdravsotsrazvitija Rossii**

(72) Inventor(s):

**Losenkova Svetlana Olegovna (RU),  
Stepanova Ehleonora Fedorovna (RU),  
Novikov Vasilij Egorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
Smolenskaja gosudarstvennaja meditsinskaja  
akademija federal'nogo agentstva po  
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju (RU)****(54) TRANSDERMAL PLASTER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly pharmaceutical preparations, namely: plasters for transdermal application. What is described is a transdermal plaster representing a matrix system and comprising a lining layer, a matrix layer and a lightproof protective coating in the following proportions: mexidol substance (4.59 wt %), propylene glycol 10.32 wt %, PVP K90

(Plasdone K90) 10.09 wt %, 95% ethanol 75.0 wt %. The plaster aims at the transdermal introduction of mexidol. A plaster area is 25 cm<sup>2</sup>.

EFFECT: plaster is used for treating and preventing chronic diseases, allows avoiding the problems related to oral administration, improves patient compliance; it is applicable in children and elderly persons, suitable for purposes of combination therapy.

5 dwg, 1 tbl

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологическим средствам, а именно к пластырям для трансдермального введения.

Известны аппликационные лекарственные препараты, представляющие собой трансдермальные (накожные) терапевтические системы (ТТС), позволяющие регулировать скорость и количество вводимых через кожу в общий кровоток лекарственных веществ. Трансдермальный путь введения лекарственных веществ (ЛВ) позволяет свести к минимуму варибельность терапевтического эффекта, стабильно поддерживать постоянную концентрацию действующего вещества в плазме крови, близкую к минимальной терапевтической концентрации. Позволяет уменьшить эффект пресистемного метаболизма в печени, применять ЛВ с узким терапевтическим индексом и коротким периодом полувыведения, а также исключить возможность передозировки в начальном периоде. Существует возможность немедленного прекращения лечения ТТС в случае проявления побочного действия препарата [Андреева И.Н., Сысуев Б.Б., Глазкова Т.Ю. Чрескожные системы доставки лекарственных веществ в организм: создание препаратов, разработка технологии, перспективы развития, 2003]. ТТС применяют для длительного лечения хронических заболеваний, когда инъекционный способ введения является недостаточно щадящим.

Обычно трансдермальный пластырь включает защитный слой, матриксный слой и подстилающий подкладочный слой, причем матриксный слой содержит смесь действующего лекарственного вещества и адгезива, склеивающегося при надавливании и подобранного для вхождения в диффузионную связь с кожей [патент РФ №2177311, 2379029].

Подкладочный слой может представлять собой воздухопроницаемый или герметичный материал, содержащий ткань, поливинилацетат, поливинилиденхлорид, полиэтилен, полиуретан, сополимер этилена и винилацетата, полиэтилентерефталат, полибутилентерефталат, алюминиевую фольгу и их сочетания. Подкладочный слой может быть монолитным или многослойным толщиной от 0,012 мм до примерно 0,125 мм.

Матриксный слой получают из адгезивов, эффективных при надавливании. Это может быть поливинилпирролидон (ПВП) среднемолекулярный К30, а также ПВП высокомолекулярный (пласдон К90, колидон К90) [Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Максименко О.О. Трансдермальные терапевтические системы с индометацином // Хим.-фарм. ж. - 2001. - Т.35, №10. - С.51-52]. ПВП представляет собой полимер N-винилпирролидона. Его получают при полимеризации мономера - винилпирролидона.

Пластырь также содержит легко удаляемый защитный слой, который получают из полимерных материалов, которые можно металлизировать, но не обязательно. Примерами полимерных материалов являются полиуретан, поливинилацетат, поливинилиденхлорид, полипропилен, поликарбонат, полистирол, полиэтилен, полиэтилентерефталат [патент РФ №2379029, Кривошеев С.А., Девяткина И.А., Демина Н.Б. Аппликационные лекарственные формы: Пластыри / Под общ. ред. В.А.Быкова. - М.: МАКС Пресс, 2005].

В настоящее время номенклатура ЛС в виде ТТС представлена препаратами разных фармакологических групп: ангиопротекторами, антикоагулянтами, корректорами микроциркуляции, наркотическими анальгетиками, НПВС, гормональными препаратами.

ТТС с антигипоксантами и антиоксидантами не зарегистрированы.

Поиск лекарственных веществ, защищающих биомакромолекулы от

повреждающего действия свободных радикалов и недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), является одной из актуальных проблем современной фармакологии. Одной из перспективных групп синтетических антиоксидантов/антигипоксантов продолжают оставаться гетероциклические азотсодержащие соединения, среди которых производные 3-оксипиридина (3-ОП) занимают лидирующее место. Производные 3-ОП обладают широким спектром биологического действия. На основе 3-ОП разработан и внедрен в клиническую практику лекарственный препарат мексидол. Препарат нашел широкое применение в различных областях клинической медицины: неврологии, психиатрии, кардиологии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии и др.

Мексидол относится к группе антиоксидантов и антигипоксантов. Применение его в неврологии и психиатрии обусловлено оригинальным спектром нейротропного действия препаратов на нейрональном уровне (анксиолитические, противосудорожные, антистрессорные, церебропротекторные, противопаркинсонические, антиамнестические и противоалкогольные свойства). На сосудистом уровне мексидол улучшает мозговое кровообращение, ингибирует агрегацию тромбоцитов, повышает антитромбогенный потенциал крови. Мексидол эффективен при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [Оковитый С.В., Смирнов А.В., 2001; Медведева Л.А., 2003]. Показано как профилактическое, так и лечебное действие мексидола при данных заболеваниях [Кошелев В.В., 1999; Воронина Т.А. и соавт., 2000; Воронина Т.А., 2001; Смирнов Л.Д., 2003]. Применяется в форме таблеток и 5% раствора в ампулах.

При длительном комплексном лечении хронических заболеваний рациональным является трансдермальное введение, так как инъекционный способ является травматичным по отношению к кожным покровам, а при пероральном длительном введении таблеток возможно проявление осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, несмотря на то, что субстанция мексидола обладает низкой токсичностью [РЛС «Энциклопедия лекарств» №15, 2007 г., С.538].

Трансдермальное введение мексидола ранее не зарегистрировано.

Задачей изобретения является расширение ассортимента ТТС за счет создания трансдермального пластыря с антигипоксантными и антиоксидантными веществами для комплексного лечения хронических заболеваний.

Сущность изобретения состоит в том, что предложен трансдермальный пластырь общей площадью  $25 \text{ см}^2$ , представляющий собой матриксную систему и включающий подкладочный слой, матриксный слой и светонепроницаемое защитное покрытие, причем матриксный слой содержит смесь мексидола от  $2 \text{ мг/см}^2$  до  $6 \text{ мг/см}^2$  и вспомогательных веществ, придающих пластырю адгезивные свойства при следующем соотношении компонентов при изготовлении: лекарственного вещества (4,59 масс.%), 10,32 масс.% пропиленгликоля, 10,09 масс.% ПВП высокомолекулярного К90, 75,0 масс.% спирта этилового 95%.

Предложенная площадь пластыря обусловлена необходимостью обеспечения не только оптимальной толщины матрицы, которая, согласно литературным данным, должна составлять  $210 \pm 20 \text{ мкм}$ , но и оптимальной силы отрыва, которая, согласно экспериментальным данным, составляет  $1,74 \text{ Н/см}$  [Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Максименко О.О. Трансдермальные терапевтические системы с индометацином // Хим.-фарм. ж. - 2001. - Т.35, №10. - С.51-52].

Содержание мексидола в матричном слое от 2 мг/см<sup>2</sup> до 6 мг/см<sup>2</sup> обусловлено тем, что прямая пропорциональная зависимость скорости трансдермальной подачи от содержания мексидола в матричном слое сохраняется до достижения его содержания в матрице 200 мг или 8 мг/см<sup>2</sup>, а затем перестает зависеть от него. Но при содержании мексидола 8 мг/см<sup>2</sup> при хранении в течение 3 дней наблюдается выкристаллизация мексидола на поверхности матричного слоя. При содержании 150 мг мексидола или 6 мг/см<sup>2</sup> данного процесса не наблюдается [Кривошеев С.А., Девяткина И.А., Демина Н.Б. *Аппликационные лекарственные формы: Пластыри / Под общ. ред. В.А.Быкова. - М.: МАКС Пресс, 2005*]. Предложенный качественный и количественный состав матрицы является оптимальным и обеспечивает высокую степень и постоянство скорости высвобождения лекарственного вещества из пластыря. Защитное покрытие должно защищать лекарственное вещество от света, так как мексидол, быстро разлагаясь под воздействием прямых солнечных лучей, желтеет.

Сущность изобретения поясняется фигурами. На фигуре 1 представлено схематическое изображение трансдермального пластыря на разрезе, где 1 - подкладочный слой, 2 - матричный слой, 3 - защитный слой.

Фигура 2 - схематическое изображение трансдермального пластыря по изобретению (вид сверху и снизу).

Фигура 3 - кинетические кривые трансдермальной подачи мексидола из двух разных матриц: по оси абсцисс - период наблюдения (ч), по оси ординат - количество высвобождающегося из матрицы мексидола (мкг/см.кв.)

Фигура 4 - УФ-спектры разведений диализата из контрольного (4) и опытного (5) резервуаров через 6 часов наблюдения при изучении проницаемости кожи.

Фигура 5 - УФ-спектры разведений диализата из контрольного (6) и опытного (7) резервуаров через 7 часов наблюдения.

Состав адгезивной матрицы включает субстанцию мексидола, пропиленгликоль 1,2, поливинилпирролидон высокомолекулярный К 90 (пласдон К90 или колидон К90), спирт этиловый 95%. Матричный слой включает адгезивы, эффективные при надавливании. Это может быть поливинилпирролидон (ПВП) среднемолекулярный К30, ПВП высокомолекулярный К90 (пласдон К90, колидон К90). ПВП представляет собой полимер N-винилпирролидона. Его получают при полимеризации мономера - винилпирролидона. Пласдоны® содержат низкий процент альдегидов (0,05 макс), что очень важно для создания стабильной при хранении ЛФ. Значение средней молекулярной массы (Mw) пласдонов составляет 1300000. Полимеры совместимы с широким спектром веществ, о чем свидетельствует их толерантность к изменению уровня pH и добавлению солей. Это означает, что полимеры пласдон® не взаимодействуют с ионными активными ЛВ и их солями.

Непроницаемая для БАВ пленка-подложка полиэтилентерефталатная металлизированная толщиной 20 мкм. Защитное покрытие в виде силиконизированной бумаги толщиной 180-200 мкм. Площадь пластыря 25 см<sup>2</sup>.

В состав трансдермального пластыря введены вспомогательные вещества, выполняющие функции пленкообразователя, пролонгатора и адгезива (пласдон К90 или колидон К90), усилителя проницаемости кожных покровов, пластификатора и растворителя (пропиленгликоль 1,2), консерванта и растворителя (спирт этиловый 95%).

Подкладочный слой может представлять собой воздухопроницаемый или герметичный материал, содержащий ткань, поливинилацетат, поливинилиденхлорид,

полиэтилен, полиуретан, сополимер этилена и винилацетата, полиэтилентерефталат, полибутилентерефталат, алюминиевую фольгу и их сочетания. Подложка может быть монолитной или многослойной толщиной от 0,012 мм до примерно 0,125 мм.

5 В предпочтительных вариантах воплощения матриксный адгезив с лекарственным средством может содержать от 2 мг/см<sup>2</sup> до 6 мг/см<sup>2</sup> мексидола. Лекарственное  
10 вещество растворимо в гидрофильной матрице.

Адгезивную матрицу получают путем смешивания субстанции мексидола (4,59 масс.%) с 10,32 масс.% пропиленгликоля, 10,09 масс.% ПВП высокомолекулярного  
15 К90, 75,0 масс.% спирта этилового 95%.

Пластырь также содержит легко удаляемый защитный слой, который получают из полимерных материалов, которые можно металлизировать, но не обязательно.

Примерами полимерных материалов являются поливинилацетат, поливинилиденхлорид, полипропилен, поликарбонат, полистирол, полиэтилен,  
15 полиэтилентерефталат [Кривошеев С.А., Девяткина И.А, Демина Н.Б.

Аппликационные лекарственные формы: Пластыри / Под общ. ред. В.А.Быкова. - М.: МАКС Пресс, 2005].

Предложенный трансдермальный пластырь изготавливают следующим образом. В  
20 смеситель, представляющий собой емкость с двумя горизонтальными сигмаобразными лопастями, вращающимися навстречу друг другу с разной скоростью, загружают мексидол, пропиленгликоль 1,2 и растворяют в 95% спирте этиловом. Частота вращения лопастей 36,5:24,3 об/мин. В последнюю очередь, в смеситель при  
25 выключенной мешалке загружают небольшими порциями ПВП высокомолекулярный (пласдон К90) и перемешивают до полного растворения полимера. Гомогенизацию проводят в течение 6-8 часов, при необходимости добавляют спирт этиловый 95%, регулируя структурно-механические (реологические) свойства [Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С., Максименко О.О. Трансдермальные терапевтические  
30 системы с индометацином // Хим.-фарм. ж. - 2001. - Т.35, №10. - С.51-52]. Полученную вязкую пластырную массу с помощью насоса перекачивают в бункер машины клеепромазочной ИВО 3220 Э-01 (шпреди́нг-машины). Настраивают ракель на требуемую толщину. Машина наносит ровным слоем на металлизированную  
35 сторону полиэтилентерефталатной металлизированной пленки-подложки (толщина подкладочного слоя - 20 мкм). Пленку-подложку (подкладочный слой) пропускают через ракель 2-3 раза для более точного и равномерного нанесения пластырной массы. Пленку-подложку с нанесенной на нее пластырной массой передают в сушильные шкафы, где проводят сушку пластыря при 20°C в течение 24 часов. Высушенный  
40 липкий трансдермальный пластырь ламинируют на машинке для ламинирования. Ламинат передается на автоматический нож, разрезающий лист на куски размером 5×5 см. После высушивания изменяется соотношение компонентов матрицы, так как спирт этиловый улетучивается. При стандартизации лекарственной формы количественно  
45 определяют только содержание мексидола, которого должно быть от 2 до 6 мг/см<sup>2</sup>. Готовые трансдермальные пластыри фасуют в контурную безъячейковую упаковку по ОСТ 64-071-89 из бумаги с поливинилхлоридным покрытием или из бумаги холодносвариваемой по ТУ 9453-037-21032843-96 или в пакеты с клапаном, вкладывают инструкцию по применению. На каждую коробку наклеивают этикетку с  
50 указанием предприятия-изготовителя, его товарный знак, название ЛП на латинском и русском языках, состав ЛП, количество, способ применения, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности. Пачки упаковывают термоусадочной пленкой. Биофармацевтические исследования проводили методом

диализа. На адгезионный слой пластыря (площадь  $25 \text{ см}^2$ ), наклеивали образец модели биологической мембраны, заменяющей «переживающую» кожу животных. Ламинат пластыря, содержащий мексидол, с мембраной закрепляли в держателе и погружали в химический стакан с 50 мл воды бидистиллированной. Полученную систему термостатировали при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Отбор проб диализата (3,0 мл) осуществляли через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 часа с немедленным возвращением в диализат взятого объема растворителя. Далее 3,0 мл диализата помещали в мерную колбу на 50 мл и доводят до метки 0,01М раствором кислоты хлористо-водородной. Полученное разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240-340 нм. Толщина слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность контрольных образцов. Содержание мексидола в диализате рассчитывали с учетом разведения РСО. Результаты биофармацевтических исследований представлены в таблице.

Для вычисления скорости трансдермальной подачи мексидола из матрицы через модельную мембрану построены кривые зависимости количества высвободившегося лекарственного вещества ( $\text{мкг}/\text{см}^2$ ) от времени (ч) (фигура 3).

Стационарное высвобождение мексидола из матрицы в период с 6 по 24 час составило  $1,105 \text{ мкг}/\text{ч}\cdot\text{см}^2$ . На протяжении первых 24 часов из пластыря высвобождалось 56,81%. Степень высвобождения мексидола к 48 часу максимальна и составила 56,88%. На третьи сутки высвобождения из пластыря не наблюдали, содержание мексидола в диализате составило 40,18%. Данные результаты биофармацевтических исследований иллюстрируются таблицей и фигурой 3.

В качестве экспериментальной модели для изучения проницаемости кожи *in vitro* использовали переживающую кожу крыс. Для проведения биофармацевтических исследований с поверхности спины крыс ( $n=6$ ) тщательно удаляли шерсть. Лоскуты кожи освобождали не только от подкожной жировой клетчатки, но и слоя гиподермы, обильно пронизанного сетью капилляров. Проверяли лоскут под лупой на целостность поверхностной части эпидермиса, укладывали между двумя салфетками, хорошо смоченными физиологическим раствором, и переносили в чашку Петри. Опыты ставили сразу же после взятия материала. Испытуемый пластырь площадью  $2 \text{ см}^2$  аналогичным образом наносили на кожу животного, предварительно смоченную водой. Проницаемость изолированной кожи определяли с использованием диализатора. Параллельно проводили контрольный опыт. Кожа служит мембраной, разделяющей пластырь с мексидолом и среду для диализа. В качестве диализной среды использовали воду очищенную объемом 50 мл. Диализ проводили в термостате при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Отбор проб диализата производили через 1 час наблюдения. При этом объем жидкости, отобранный для пробы (3 мл), возвращали тем же объемом воды очищенной. Жидкость для этой цели находилась в термостате вместе с диализатором для поддержания температуры эксперимента. К отобраным пробам (3,0 мл) прибавляли 6,0 мл 0,01М раствора кислоты хлористо-водородной (рН 3-4). Аналогично регистрировали УФ-спектры в диапазоне волн 240-340 нм.

Отличительные особенности между УФ-спектрами разведений опытного и контрольного резервуаров фиксировали через 6 часов от начала эксперимента (фигура 4). В контрольном образце максимум поглощения 276 нм, а в опытном 291,5 нм.

Через 7 часов наблюдения максимум поглощения спектра контрольного образца составил 276 нм, а опытного 293,5 нм (фигура 5).

В течение суток максимум поглощения спектра опытного образца достигал

значений 295 нм.

При последующем добавлении к 3,0 мл диализата из опытного резервуара 6,0 мл фосфатного буфера (рН 7,4) спектр поглощения смещался и имел максимум поглощения  $325 \pm 3$  нм, что характерно для продуктов гидролиза мексидола. В контрольном образце значимых изменений при этом не наблюдалось. Мексидол имеет стабильные спектры в 0,01М растворе кислоты хлористо-водородной (максимум  $297 \pm 3$  нм).

Для количественной оценки степени высвобождения и проникновения мексидола накладывали пластырь с мексидолом на предварительно очищенную от шерсти и гидратированную кожу крыс-самцов (n=6) площадью  $5 \text{ см}^2$  (содержание мексидола 10 мг) на 3-е суток эксперимента. По истечении времени наблюдения осуществляли смыв с поверхности кожи 0,01М раствором кислоты хлористо-водородной. Помещали раствор в колбу на 50,0 мл, доводили до метки данным растворителем, 2 мл разведения помещали в колбу на 25,0 мл и доводили до метки. Разведение анализировали спектрофотометрически в диапазоне волн 240-340 нм, в качестве раствора сравнения использовали 0,01М раствор кислоты хлористо-водородной. С учетом технологических потерь (3,6%) при конструировании пластыря на поверхности кожи обнаружено  $25 \pm 2\%$  мексидола.

Таким образом, настоящее изобретение можно осуществить во многих вариациях, которые специалист в данной области техники может вывести из приведенного описания. Все такие вариации и модификации охватываются объемом и сущностью настоящего изобретения.

Трансдермальный пластырь для введения мексидола обладает следующими преимуществами:

- В сравнении с пероральным назначением позволяет обеспечить более быстрое действие лекарств.

- Дает возможность избежать проблем, связанных с пероральным приемом: инактивация или снижение активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма.

- Улучшает комплаентность пациентов (легкий и атравматичный способ применения препарата).

- Дает возможность применения у пациентов детского и пожилого возраста.

Трансдермальный пластырь			Таблица
Период наблюдения		Значение показателей через интервалы времени	
0,5 часа	A (мкг/см <sup>2</sup> )	142,36	
	X, %	7,12	
	V (мкг/ч·см <sup>2</sup> )	284,72	
1 час	A	382,48	
	X, %	19,12	
	V (0,5-1 час)	382,48	
2 часа	A	741,72	
	X, %	37,09	
	V (1-2 часа)	359,24	
4 часа	A	1009,76	
	X, %	50,49	
	V (2-4 часа)	134,02	
6 часов	A	1116,76	
	X, %	55,84	
	V (4-6 часов)	53,50	

5	8 часов	A	1119,00
		X, %	55,92
		V (6-8 часов)	1,12
5	12 часов	A	1124,20
		X, %	56,21
		V (8-12 часов)	1,30
	18 часов	A	1131,00

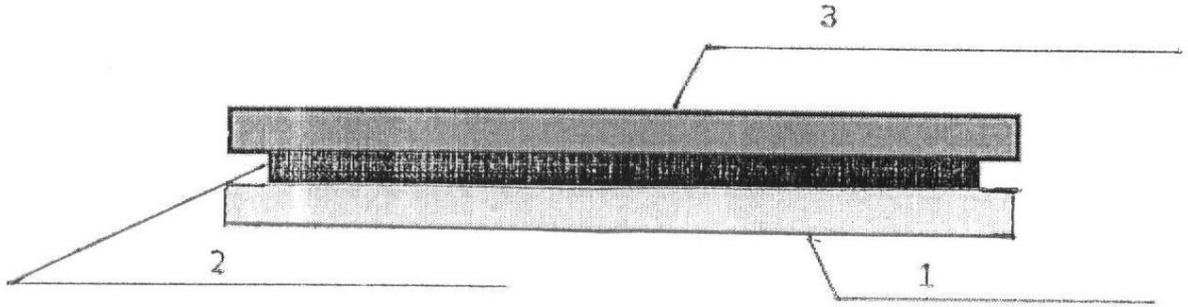
			Продолжение табл.
10		X, %	56,55
		V (12-18 часов)	1,13
15	24 часа	A	1136,20
		X, %	56,81
		V (18-24 часа)	0,87
15	48 часов	A	1137,64
		X, %	56,88
		V (24-48 часов)	0,06
20	72 часа	A	803,60
		X, %	40,18
		V (48-72 часа)	0
Примечание - $\Delta X = \pm 0,4$			

Количество ( $\text{мкг}/\text{см}^2$ ), степень высвобождения (%) и скорость трансдермальной подачи мексидола ( $\text{мкг}/\text{ч}\cdot\text{см}^2$ ) из пластыря с мексидолом в течение 72 часов при проведении биофармацевтических исследований *in vitro*.

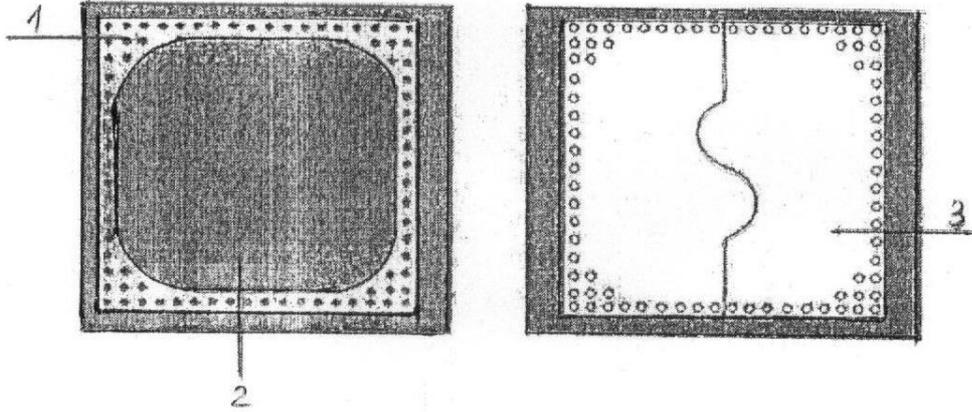
#### Формула изобретения

Трансдермальный пластырь, представляющий собой матриксную систему, включающую подкладочный слой, матриксный слой, содержащий смесь действующего лекарственного вещества и вспомогательных веществ, придающих пластырю адгезивные свойства, и светонепроницаемое защитное покрытие, отличающийся тем, что содержание мексидола в матриксном слое составляет от 2  $\text{мг}/\text{см}^2$  до 6  $\text{мг}/\text{см}^2$  при следующем соотношении компонентов при изготовлении, мас. %:

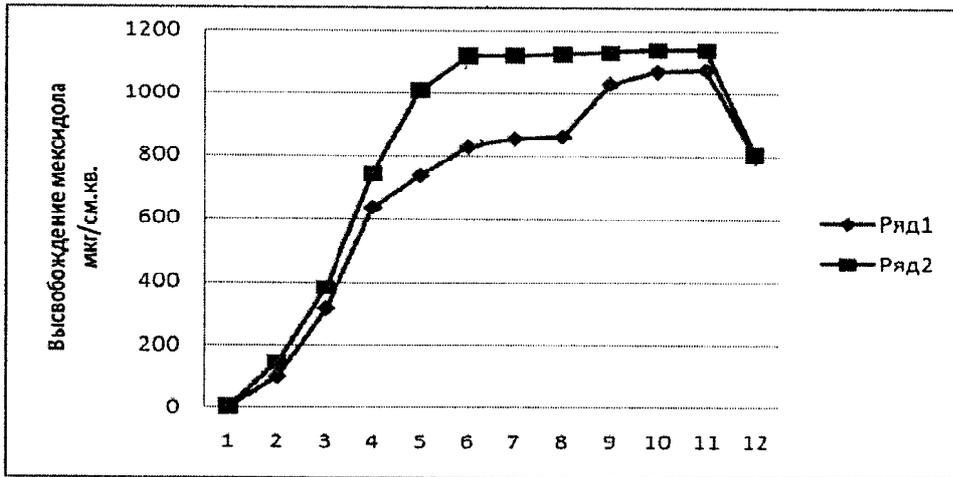
субстанция мексидола	4,59
пропиленгликоль	10,32
ПВП высокомолекулярного К90	10,09
спирт этиловый 95%, при общей площади, равной 25 $\text{см}^2$	75,0



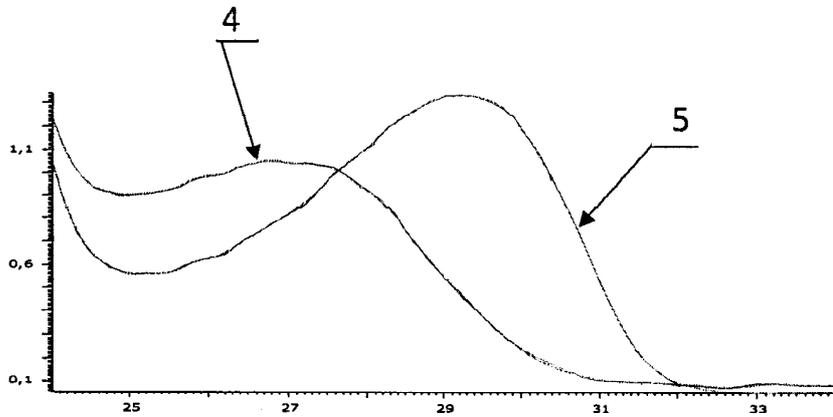
Фиг. 1



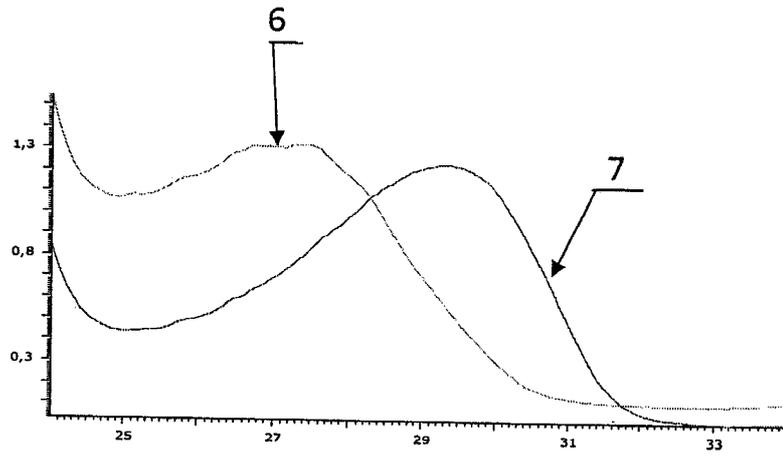
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5