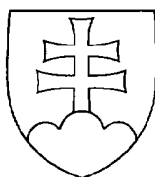


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 096

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁶:

A 61K 9/06
A 61K 47/14
A 61K 47/08

- (21) Číslo prihlášky: 1419-93
(22) Dátum podania: 14.12.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: PAT-P 92 04104
(32) Dátum priority: 23.12.92
(33) Krajina priority: HU
(40) Dátum zverejnenia: 06.07.94
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 03.06.98
(86) Číslo PCT:

(73) Majiteľ patentu: Egis Gyógyszergyár Rt., Budapest, HU;

(72) Pôvodca patentu: Nagy Margit née Kricsfalussy, Budapest, HU;
Hoór Mária, Dr., Budapest, HU;
Szeli Mária née Séger, Budapest, HU;
Egri János, Budapest, HU;
Balázs Rita, Dr., Budapest, HU;
Kovács Márta, Dr., Budapest, HU;
Sebestyén Gyula, Dr., Budapest, HU;
Mosonyi Antal, Ing., Körmend, HU;

(54) Názov vynálezu: **Liečivá masť bez dráždivého účinku na kožu**

(57) Anotácia:
Liečivá masť obsahuje 0,5 až 10 % hmotn. piroxicamu, 15 až 30 % hmotn. aspoň jedného hydrofóbného nosiča, 60 až 75 % hmotn. aspoň jedného hydrofilného nosiča, 0,1 až 10 % hmotn. aspoň jednej prísady a 2 až 5 % hmotn. emulgátorov, ktoré pozostávajú z polyetylén glykolalkyl alebo alkenyl éteru a sorbitanového esteru mastnej kyseliny alebo olejovej kyseliny v hmotnostnom pomere 3 : 1 až 1 : 3.

Oblasť techniky

Vynález opisuje liečivú masť, ktorá nemá dráždivý účinok na kožu. Masť podľa vynálezu má vynikajúcu lokálnu protizápalovú účinnosť.

Doterajší stav techniky

Piroxicam je medzinárodný skrátený názov pre N-(2-pyridyl)-2-metyl-4-hydroxy-2 H-1,2-benzotiazín-3-karboxamid,-1,1-di-oxid, ktorý má silnú protizápalovú účinnosť (pozri US patent 3 591 584). Piroxicam sa môže výhodne používať na lokálne liečenie reumatizmu vo forme liečivej masti.

Také prípravky sú známe zo zverejnenej prihlášky EP 101 178, podľa ktorej sa piroxicam rozpúšťa v zmesi vody, etanolu a polyolu(ov) a pomocou karboxyvinylového polyméru, ktorý sa používa ako prísada tvoriaca gél, sa upraví do podoby masti.

Známy prípravok má skôr charakter gélu než masti a jeho používanie má silne škodlivý vplyv na povrch pokožky. Hodnota jeho pH je 6,5 až 9,0 a tak, v konkrétnych prípadoch, pH známych prípravkov je výrazne vyššie ako prirodzená hodnota pH pokožky (t.j. 4 až 6). Ako sa uvádza v príkladoch, známe prostriedky obsahujú 25 až 40 % hmotnostných etanolu, ktorý rozpúšťa tuky v zrohovatelej časti pokožky. Preto používanie známych prípravkov spôsobuje jej skrehnutie. Všeobecne, ak je povrch kože dlhšie opakovane ošetrovaný protizápalovým preparátom na liečenie reumatických stavov, dochádza podľa skúseností často k vážnemu podráždeniu pokožky vzhľadom na vysoký obsah etanolu a škodlivé rozmedzie hodnôt pH.

Zo zverejnenej prihlášky EP 481 725 je známy krém, v ktorom je aktívna zložka prítomná v zmesi vody, polyolu a alkoholu s vyšším počtom uhlíkových atómov, pričom stabilita systému sa dosahuje prísadou 10 až 25 % hmotnostných emulgátora. Pri dlhšom liečení spôsobí vysoký obsah emulgátora na povrchu pokožky nežiaduci efekt podobný vysušaniu, ako pôsobí obsah etanolu v prípravkoch známych z EP 101 178. Ďalšou nevýhodou známeho prípravku vo forme krému je, že pôvodne biely krém pomerne rýchlo žltne, ak sa skladuje pri izbovej teplote. Tieto vlastnosti kompozície pre povrchové nanášanie s obsahom piroxicamu sa uvádzajú v zverejnenej prihláške EP 101 178. Sfarbenie je spôsobené tvorbou hydrátu piroxicamu za prítomnosti vody. Tento hydrát je žltý a znižuje prenikanie piroxicamu kožou.

Ďalej pacienti strácajú dôveru v liečivo, ktoré mení farbu v priebehu ošetrovania.

Podstata vynálezu

Vynález je zameraný na získanie liečivej masti, obsahujúcej piroxicam ako aktívnu látku, pričom uvedená masť má zlepšenú stabilitu (t.j. nežltne pri skladovaní za normálnych podmienok) a je neškodná na koži aj pri dlhšom ošetrovaní.

Zistilo sa, že uvedený zámer sa dosiahne liečivou masťou podľa vynálezu, obsahujúcou 0,5 až 10 % hmotnostných piroxicamu, 15 až 30 % hmotnostných hydrofóbného nosiča alebo niekoľkých hydrofóbných nosičov, 60 až 75 % hmotnostných hydrofilného nosiča alebo niekoľkých hydrofilných nosičov, 0,1 až 10 % hmotnostných prísady alebo prísad a 2 až 5 % hmotnostných emulgátorov pozostávajú-

cich z (i) polyetylén glykolalkyl alebo alkenyl éteru a (ii) sorbitanového esteru masťnej alebo olejovej kyseliny v hmotnostnom pomere 3 : 1 až 1 : 3.

Hydrofóbne nosiče sú bežné nosiče hydrofóbného charakteru, používané na prípravu liečivých mastí, ako napríklad kvapalný parafín alebo vazelína, silikóny, napr. kvapalný polydimetylsiloxán, nasýtené či nenasýtené alkanoly s dlhým reťazcom ako napr. cetylalkohol, laurylalkohol, myristylalkohol, stearylalkohol alebo oleylalkohol, masťné kyseliny ako napr. kyselina laurová, myristová, palmitová alebo stearová; estery ako napr. izopropylmyristát, isopropylpalmitát alebo prírodné oleje, étery ako napr. polypropylén glykol, lanolín atď. alebo zmesi uvedených látok.

Výhodnými hydrofóbnymi nosičmi sú nasledujúce látky: kvapalný parafín, vazelína, masťné kyseliny ako kyselina stearová, masťné alkoholy ako cetylstearylalkohol atď.

Hydrofilné nosiče sú obvyklé nosiče hydrofilného charakteru pre liečivé masti ako je voda alebo organické rozpúšťadlá miešateľné s vodou napr. alkoholy, výhodne polyoly ako glycerín, sorbit, propylén glykol, kvapalný polyetylén glykol atď. alebo ich zmes.

V liečivej masťi podľa vynálezu je výhodným hydrofilným nosičom voda.

Prísadami rozumieme obvyklé aditíva farmaceutických mastí, ako sú prísady na úpravu štruktúrnej matrice napr. tuhý parafín, cerezín, polyetylén, silikáty ako napríklad koloidný kremičitan hlinitý alebo koloidný kremičitan hlinitohorečnatý, cholesterol, včelí vosk alebo karnauba, prísady na zvýšenie viskozity, napríklad koloidný oxid kremičitý, agar, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza, mikrokryštalická celulóza alebo karboxyvinylové polyméry, ochranné prísady napr. alkyl-p-hydroxybenzoát, butylhydroxytoluén, butylhydroxyanizol, benzylalkohol, fenyletanol, kyselina sorbová, kyselina citrónová alebo kovová soľ uvedených kyselín, antioxidanty napr. vitamín E, pufre, parfumsy a pod.

Emulgačným systémom použitým v prostriedku podľa vynálezu je zmes dvoch zložiek v hmotnostnom pomere 1 : 3 až 3 : 1: Jednou z nich je polyetylén glykol alkyl alebo alkenyl éter, výhodne polyetylén glykol (C₁₀₋₂₀ alkyl alebo alkenyl) éter, v ktorom polyetylén glykolový zvyšok je tvorený všeobecne 2 až 23 oxyetylénovými skupinami. Emulgátory tohto typu sú známe pod obchodným názvom napr. Brij^(R). Výhodné druhy, ktoré sa hodia na použitie v liečivej masťi, sú nasledujúce:

- Brij^(R)56: polyetylén glykolcetyléter (polymerizačný stupeň: 10) a/alebo
- Brij^(R)78: polyetylén glykolstearyléter (polymerizačný stupeň: 20) a/alebo
- Brij^(R)58: polyetylén glykol cetyléter (polymerizačný stupeň: 20) a/alebo
- Brij^(R)72: polyetylén glykolstearyléter (polymerizačný stupeň: 2) a/alebo
- Brij^(R)35: polyetylén glykollauryléter (polymerizačný stupeň: 23) a/alebo
- Brij^(R)92: polyetylén glykololeyléter (polymerizačný stupeň: 2) a/alebo
- Brij^(R)96: polyetylén glykololeyléter (polymerizačný stupeň: 10) a/alebo
- Brij^(R)98: polyetylén glykololeyl éter (polymerizačný stupeň: 20).

Ďalšou zložkou zmesi emulgátorov podľa vynálezu je sorbitanový ester masťnej alebo olejovej kyseliny, výhodne sorbitan mono- alebo triester. Emulgátory tohto typu sú známe pod obchodným názvom napr. Span^(R). Výhodnými

druhmi na použitie ako vehikulum liečivých masťí sú nasledujúce:

Span^(R)20: sorbitanmonolaurát a/alebo
Span^(R)40: sorbitanmonopalmitát a/alebo
Span^(R)60: sorbitanmonostearát a/alebo
Span^(R)65: sorbitantristearát a/alebo
Span^(R)80: sorbitanmonooléat a/alebo
Span^(R)85: sorbitantrioleát.

Liečivé masťi podľa vynálezu sa pripravujú miešaním, pri ktorom sa najskôr mieša hydrofóbny nosič, hydrofilný nosič, prísady a emulgátory a potom sa primiešava do získanej zmesi piroxicamu. Je výhodné používať piroxicam v mikronizovanej forme.

Výhodne sa postupuje nasledovne:

- oddelené sa hydrofóbny nosič (alebo nosiče), sorbitan ester a prísady, rozpustené v samotnej tukovej fáze, mieša za tepla pri teplote najviac do 80 °C,
- ďalšie prísady, ak sú, a polyetylén glykoléter sa rozpúšťajú v hydrofilnom nosiči (alebo nosičoch) za tepla pri teplote najviac 90 °C, a získaný roztok sa primiešava k tukovej fáze,
- zmes sa pomaly chladí a pritom sa pridáva piroxicam, potom sa získaná masť schladí na izbovú teplotu a plní do vhodných obalov, ktorými môžu byť napríklad tuby.

Polyetylén glykoléterová zložka emulgačného systému podľa vynálezu môže sa tiež pridávať do hydrofóbného nosiča (nosičov) spoločne so sorbitanovým esterom.

Prekvapujúce je, že emulgačný systém podľa vynálezu je dostačujúci už v množstve 2 až 5 % hmotnostných a získa sa jeho pomocou stabilná masť, pretože na základe zverejnenej príhlášky EP 481 725 je nutná prítomnosť aspoň 10 % hmotnostných emulgátora, aby sa zabránilo oddeľovaniu zložiek.

Stabilita masťí podľa vynálezu pri uskutočnení zodpovedajúcim príkladom 1 až 6 sa testovala tak, že sa ponechali počas 12 týždňov pri 40 °C (tento test bol tzv. "testom zvýšenej stability", lebo v praxi by nemala byť masť skladovaná pri 40 °C). V uvedených príkladoch nebola zaznamenaná žiadna zmena farby ani štruktúry. Pri všetkých vzorkách bolo celé množstvo masťi, vytlačené po teste z tuby, biele a nezistilo sa žiadne oddeľovanie zložiek, takže pri masťi zostala zachovaná homogenita.

Liečivá masť podľa vynálezu zodpovedajúca príkladom 1 až 6 sa skladovala v čase dlhšom ako 1 rok bez zníženia stability.

Prekvapujúce je tiež, že liečivá masť podľa vynálezu nepôsobí dráždenie pokožky pri predĺženej aplikácii, lebo sa zistilo pri porovnávajúcich príkladoch v podstate so zhodným zložením, ktoré sa líšili len čiastočne v konkrétnych použitých emulgátoroch a ich množstvách, silné dráždenie pokožky pri teste dermálnej dráždivosti.

Pri tomto teste sa použili dospelí samci a samice králikov novozélandského plemena. Telesná hmotnosť zvierat bola 2500 g ± 20 percent na začiatku testu. Králiky boli držané jednotlivo v klietkach pri teplote 20 ± 3 °C a pri relatívnej vlhkosti od 50 do 70 percent. Zvieratá boli kŕmené štandardnou lisovanou stravou pre králiky a mohli piť pitnú vodu z vodovodu podľa potreby. Pred začiatkom testu sa zvieratá týždeň sledovali: zisťovala sa ich telesná hmotnosť a sledovalo sa ich chovanie. Pre test sa zvolili len zdravé zvieratá bez patologických klinických príznakov. Deň pred začiatkom testu sa zvieratám odstránili chlpy z povrchu na dorzálnych časti na troch plochách, z ktorých každá mala

rozmery 2,5 cm x 3 cm. Ďalší deň sa zvieratá ošetrili nasledujúcim spôsobom:

U každého z testovaných zvierat bola jedna z plôch s odstránenými chlpmi na dorzálnych časti kože použitá ako neošetrená kontrola. Ďalšia plocha s odstránenými chlpmi bola pokrytá 100 mg testovanej masťi. Tretia plocha s odstránenými chlpmi bola pokrytá 100 mg kontrolnej masťi bez obsahu aktívnej látky, t.j. piroxicamu. (V tejto poslednej kontrolnej masťi bola namiesto piroxicamu v rovnakom množstve primiešaná voda.) Zmes sa testovala na 6 králikoch. Ošetrované plochy kože boli pokryté vrstvami antiseptickej gázy, upevnenej pomocou vodovzdorných plastových lepiacich pásovk. Po 4 hodinách sa vrstvy gázy odstránili a všetky prípadné zvyšky testovanej masťi sa zmyli z plôch fyziologickým roztokom. Ošetrovanie sa uskutočnilo 14 krát za sebou každý deň raz denne s použitím nasledujúcich prípravkov:

- masť podľa príkladu 1,
- masť podľa príkladu 4,
- masť podľa príkladu 5,
- masť podľa príkladu 6.

Ako porovnávacie masťi sa použili:

Zmesi zodpovedajúce príkladu 1 s tým rozdielom, že namiesto zmesi polyetylén glykolcetyléru a sorbitanmonostearátu 1 : 1 sa použili nasledujúce zmesi emulgátorov:

- 2 % hmotnostné polyetylén glykolcetyléru (Myrj^(R)52) (polymerizačný stupeň: 3) a 2 % hmotnostné sorbitanmonostearátu (Span^(R)60);
- 2 % hmotnostné polyetylén glykolcetyléru (Myrj^(R)52) (polymerizačný stupeň: 3) a 2 % hmotnostné sorbitantrioleátu (Span^(R)85);
- 2 % hmotnostné polyetylén glykolcetyléru (Myrj^(R)53) (polymerizačný stupeň: 4) a 2 % hmotnostné sorbitanmonostearátu (Span^(R)60);
- 2 % hmotnostné polyetylén glykolsorbitanmonolaurátu (Tween^(R)20) a 2 % hmotnostné sorbitanmonostearátu (Span^(R)60);
- 1 % hmotnostné polyetylén glykolcetyléru (Myrj^(R)52) (polymerizačný stupeň: 3), 1,5 % hmotnostného polyetylén glykolcetyléru (Brij^(R) 58) a 1,5 % hmotnostných sorbitanmonostearátu (Span^(R)60).

Údaje o zmenách na povrchu kože zvierat, prípadne o tom, že k žiadnym zmenám nedošlo, sú súhrnne uvedené v tabuľke I.

TA B U L K A I
Dermálne dráždenie na králikoch

Testovaná masť	Porovnanie
Masť podľa vynálezu	
a)	žiadne zmeny na koži
b)	žiadne zmeny na koži
c)	žiadne zmeny na koži
d)	žiadne zmeny na koži
Masť použitá ako porovnávacia	
e)	tretí deň: ľahký erytém, piaty deň: silný zápal siedmy deň: edém
f)	tretí deň: ľahký erytém piaty deň: silný zápal siedmy deň: edém
g)	tretí deň: ľahký erytém šiesty deň: silný zápal deviaty deň: edém
h)	tretí deň: ľahký erytém štvrtý deň: ostrý zápal šiesty deň: edém
i)	štvrtý deň: ľahký erytém siedmy deň: silný zápal dvanásť deň: edém

Poznámky k tabuľke I:

Tak isto sa žiadne zmeny nezistili v kontrolných experimentoch, kde bolo zloženie testovanej zmesi zodpovedajúce mastiam a), b) a c), ale neobsahovali piroxicam.

V prípade kontrolných mastí, ktorých zloženie zodpovedalo zloženiu porovnávacích mastí d) až h), ale neobsahovali piroxicam, bolo možné zistiť príznaky zápalov 1 až 2 dni skôr než v prípade zodpovedajúcich porovnávacích kompozícií s obsahom piroxicamu.

Na plochách povrchu kože, ktoré boli vyhradené ako neošetrená kontrola, sa nezistili žiadne zmeny.

Z tabuľky I je vidieť, že ak emulgátory tých liečivých zmesí, ktoré boli testované, obsahujú systém emulgátorov podľa vynálezu, nezistilo sa v priebehu 14 dní ošetrovania žiadne podráždenie kože. Na druhej strane, ak sú emulgátory iné, než systém emulgátorov podľa vynálezu, môže sa pozorovať závažné podráždenie. Príčinou tohto podráždenia zjavne nemôže byť piroxicam, lebo v prípade porovnávacích kontrolných mastí sa vyvinuli príznaky podráždenia ešte skôr.

Liečivá zmes podľa vynálezu teda nespôsobuje žiadne podráždenie kože a zostáva dlho stabilná.

Vynález je ďalej objasnený pomocou nasledujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Pripraví sa liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxicam (mikronizovaný)	1,0 g
metyl-p-hydroxybenzoát	0,1 g
Brij ^(R) 58 /polyetylén glykolcetyléter/	2,0 g
voda destilovaná	71,9 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g
Span ^(R) 60 /sorbitanmonostearát/	2,0 g
	100,0 g

Biela vazelína, kvapalný parafín, sorbitanmonostearát a cetylstearylalkohol sa prenású do nádoby, vhodnej na tavenie a tavia sa pri 80 °C až sa získa tuková fáza. Metyl-p-hydroxybenzoát a polyetylén glykolcetyléter sa rozpustia v destilovanej vode pri 90 °C, čím sa získa vodná fáza. Vodná fáza sa pridá po častiach za stáleho miešania do tukovej fázy, potom sa zmes pomaly ochladí pri súčasnom stálom miešaní a pridáva sa po častiach mikronizovaný piroxicam. Získaná zmes sa ochladí na 25 °C a plní do túb. Hodnota pH vody, pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 4,43.

Príklad 2

Pripraví sa liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxicam (mikronizovaný)	1,0 g
metyl-p-hydroxybenzoát	0,1 g
Brij ^(R) 78 /polyetylén glykolstearyléter/	2,4 g
voda (destilovaná)	71,9 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g

Span^(R)85 (sorbitantrioleát)

1,6 g

Zložky sa miešajú ako je opísané v príklade 1 len s tým rozdielom, že metyl-p-hydroxybenzoát sa rozpúšťa v destilovanej vode a polyetylén glykolstearyléter sa pridáva priamo do zložiek tukovej fázy pred tavením. Hodnota pH vody, pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 5,36.

Príklad 3

Pripraví sa spôsobom opísaným v príklade 1 liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxicam (mikronizovaný)	1,0 g
metyl-p-hydroxybenzoát	0,1 g
Brij ^(R) 98 /polyetylén glykololeyléter/	2,1 g
voda (destilovaná)	72,9 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g
Span ^(R) 65 (sorbitantristearát)	0,9 g
	100,0 g

Hodnota pH vody pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 4,91.

Príklad 4

Pripraví sa spôsobom opísaným v príklade 1 liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxicam (mikronizovaný)	10,0 g
propyl-p-hydroxybenzoát	0,1 g
Brij ^(R) 58 /polyetylén glykolcetyléter/	1,5 g
voda (destilovaná)	62,1 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g
Span ^(R) 20 (sorbitanmonolaurát)	3,3 g
	100,0 g

Hodnota pH vody pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 5,13.

Príklad 5

Pripraví sa spôsobom opísaným v príklade 1 liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxicam (mikronizovaný)	5,0 g
metyl-p-hydroxybenzoát	0,2 g
Brij ^(R) 96 /polyetylén glykololeyléter/	1,0 g
voda (destilovaná)	69,8 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g
Span ^(R) 40 (sorbitanmonopalmitát)	3,3 g
	100,0 g

Hodnota pH vody pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 4,36.

Príklad 6

Pripraví sa spôsobom opísaným v príklade 1 liečivá masť s nasledujúcim zložením:

piroxícam (mikronizovaný)	1,0 g
metyl-p-hydroxybenzoát	0,1 g
Brij ^(R) 56 /polyetylén glykolcetyléter/	3,1 g
voda (destilovaná)	71,5 g
kyselina stearová	3,0 g
parafín (kvapalný)	12,0 g
cetylstearylalkohol	3,0 g
vazelína (biela)	5,0 g
Span ^(R) 80 (sorbitanmonooleát)	3,3 g
	100,0 g

Hodnota pH vody pretrepanej s masťou, získanou podľa tohto príkladu, sa rovná 5,12.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Liečivá masť bez dráždivých účinkov na kožu, obsahujúca 0,5 až 10 % hmotnostných piroxicamu, 15 až 30 % hmotnostných aspoň jedného hydrofóbného nosiča, 60 až 75 % hmotnostných aspoň jedného hydrofilného nosiča, 0,1 až 10 % hmotnostných aspoň jednej prísady **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 2 až 5 % hmotnostných emulgátorov, ktoré pozostávajú z polyetylén glykolalkyl alebo alkenyl éteru a sorbitanového esteru mastnej kyseliny alebo olejovej kyseliny v hmotnostnom pomere 3 : 1 až 1 : 3.

2. Liečivá masť podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že polyetylén glykolalkyl alebo alkenyl obsahuje 10 až 20 uhlíkových atómov v alkylovom alebo alkenylovom reťazci a 2 až 23 oxyetylénových skupín.

3. Liečivá masť podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkyl éter je cetyl, stearyl alebo lauryl éter.

4. Liečivá masť podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že alkenyléter je oleyléter.

5. Liečivá masť podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že mastnou kyselinou je kyselina stearová alebo palmitová.

Koniec dokumentu
