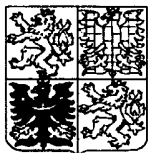


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 330

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996 - 2053**

(22) Přihlášeno: **05.01.1995**

(30) Právo přednosti:
13.01.1994 DE 1994/4400770

(40) Zveřejněno: **16.10.1996**
(Věstník č. 10/1996)

(47) Uděleno: **25.08.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00032**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/19162**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/70

(73) Majitel patentu:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME
GMBH, Neuwied, DE;**

(72) Původce vynálezu:

**Meconi Reinhold, Neuwied, DE;
Seibertz Frank, Bag Hönningen/Ariendorf, DE;**

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha
4, 14021;**

(54) Název vynálezu:

Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu

(57) Anotace:

Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů samotného nebo v kombinaci s gestageny je tvořena spodní vrstvou a s ní spojeným zásobníkem účinné látky, který je vyrobitelný za použití lepidel a nejméně jednoho činidla zesilujícího penetraci na bázi multifunkčních karboxylových kyselin, a opětovně snímatelnou ochrannou vrstvou.

CZ 287330 B6

Náplast s řízeným uvolňováním estradioluOblast techniky

5

Vynález se týká náplasti obsahující účinnou látku k řízenému podávání estradiolu nebo jeho fyziologicky vhodných derivátů popřípadě ve směsi s gestageny prostřednictvím lidské nebo zvířecí pokožky za použití lepidel a nejméně jednoho činidla podporujícího penetraci a týká se také použití náplasti a způsobu její výroby.

10

Dosavadní stav techniky

Náplasti obsahující estrogen jsou známy. Mají však ten nedostatek, že obsahují buď ethanol, nebo vykazují potenciální nebezpečí, že účinná látka během doby rekrystaluje, nebo že neuvolňují estradiol v množství postačujícím pro terapii.

Z německé zveřejněné přihlášky vynálezu číslo DE-OS 32 05 a z evropského patentového spisu EP 0 285 563 je známo podávání estradiolu a ethanolu současně z jedné náplasti. Výroba takové náplasti je však velmi nákladná a vzhledem k chybějící pružnosti je po aplikaci nošení takové náplasti nepohodlné.

V patentovém spise číslo EP 0 285 563 je popsán transdermální terapeutický systém pro kombinovanou aplikaci estrogenu a gestagenu. Zásobník obsahuje formulaci účinné látky, popřípadě membránu jakož i ethanol jako perkutánní prostředek zlepšující absorpci. Uvolňování účinné látky při tom řídí hlavně membrána. Lepidlo má u popisované náplasti pouze funkci připevnění na pokožku. Jeho hlavním úkolem není možnost přispívat k regulaci uvolňování účinné látky, nýbrž je to pouze - možná dokonce nežádoucí vedlejší efekt. Jde při tom o tak zvané "sáčkové náplasti" jelikož je prostředek s účinnou látkou v sáčku sestávajícím z nepropustné zadní vrstvy a membrány s vrstvou lepidla. Vzhledem ke složité konstrukci je výroba náplasti velmi nákladná, jelikož se musejí jednotlivé složky vyrábět odděleně a potom se musejí v další operaci sestavovat dohromady.

V patentovém spise číslo EP 0 275 716 se popisuje dvouvrstvový transdermální systém k současnému podávání jednoho nebo několika estrogenů, které jsou rozpuštěny nebo mikrodispergovány ve vrstvě polymeru. Vrstva lepidla obsahuje při tom kromě účinných látek také substance, které zlepšují transdermální absorpci. Vrstva polymeru a lepidla může sestávat z polyakrylátů, ze silikonů nebo z polyisobutylénů.

V patentovém spise číslo EP 0 072 251 je popsána ohebná léčivová bandáž absorbující kapaliny. Substrát, upevněný na ohebné zadní vrstvě, sestává z hydrofilní matrice na bázi hydrofilních vysokomolekulárních polysacharidů a/nebo polyakrylové kyseliny, polyakrylamidu, ethylen-vinylacetátových kopolymerů a jiných polymerů, jakož i z tekuté fáze na bázi roztoku nebo emulze z uhlohydrátů, z proteinů a z vícemocných alkoholů i z různých účinných látek, kromě jiného i z hormonů, podstatným význakem je lepidlo absorbující vlhkost.

Patentový spis číslo EP 0 328 806 popisuje bezmembránový, transdermální terapeutický systém, jehož matrice sestává z polyakrylátového lepidla, rozpouštědla, polyoxyethylenesteru jako činidla zlepšujícího penetraci a estrogenu, jeho derivátů a jejich kombinací.

50

V patentovém spise číslo WO 87/07 138 je popsána estradiolová náplast na bázi zadní vrstvy, matrice obsahující účinnou látku a lepidla, která je překryta opětovně oddělitelnou ochrannou vrstvou. Výroba matrice a lepidla probíhá v technologicky velmi náročných operacích homogenizace, odplynění, povrstvení, sušení a rozjednocování. U jednoho provedení musí být zadní vrstva

dokonce povlečena lepidlem, které podmiňuje další operaci. Sestavování jednotlivých dílů probíhá v oddělené operaci. Výroba náplasti je tedy celkem velmi nákladná a složitá.

5 V patentovém spise číslo WO 92/07 589 je popsána estrogenová náplast obsahující ST- 1435 a činidlo zesilující permeaci. Takovým činidlem je s výhodou glycerolmonooleát, glycerolmonolinoleát nebo glycerolmonolaurát. Kromě toho se přidávají jakožto činidla zesilující permeaci alkoholy, jako ethanol a isopropanol. Avšak nevýhody alkoholů v takových prostředcích jsou již známy.

10 Z amerického patentového spisu číslo 4 624665 jsou známy systémy, které obsahují účinnou látku v zásobníku v mikroskopicky zakapslované formě. Zásobník je včleněn mezi zadní vrstvu a membránu. Vnější okraj systému je opatřen lepidlem. Montáž a výroba tohoto systému je velmi složitá, jelikož účinná látka je obsažena v mikrokapslích a musí být homogenně rozdělena v tekuté fázi, která pak v dalších operacích je včleněna mezi zadní vrstvu a membránu. Kromě
15 toho musí být systém opatřen lepivým okrajem a překryt ochrannou vrstvou.

Dále je z patentového spisu číslo EP 0 186 019 známa náplast s účinnou látkou, u které se přidávají ke kaučukové lepivé hmotě ve vodě bobtnající polymery, z nichž se estradiol může uvolňovat. Ukázalo se však, že uvolňování estradiolu z těchto náplastí s účinnou hmotou je příliš nepatrné a neodpovídá terapeutickým požadavkům.
20

Z patentového spisu číslo EP 0 364211 je znám perkutanní farmaceutický prostředek obsahující estradiol a/nebo jeho ester popřípadě farmaceuticky vhodnou sůl s akcelerátorem perkutanní absorpce. Takovým akcelerátorem je například ester vyšší mastné kyseliny spolu s alkoholem.
25 Je však obecně známo, že přítomnost alkoholu s 1 až 20 atomy uhlíku podstatně snižuje přilnavost základního materiálu a tím je taková přítomnost v lepidlové bázi velmi nepříznivá.

Z patentového spisu číslo EP 0 483 370 je znám perkutanní farmaceutický prostředek, která má zásobník z kopolymerů s estradiolem jako účinnou látkou, s Crotamitonem jakožto činidlem zesilujícím penetraci a superabsorpční polymer. Výroba takového prostředku je však velmi komplikovaná a proto nákladná.
30

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu číslo DE-OS 20 06 696 je popsána náplast nebo přilnavý obvaz se systémovým působením, u kterého jsou do lepidlové složky nebo do lepivého filmu zapracovány látky bránící přijímání. Lepivý film může sestávat z akrylátu.
35

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu číslo DE-OS 39 33 460 se popisuje estrogen obsahující náplast na bázi komopolymerů a/nebo kopolymerů s alespoň jedním derivátem kyseliny akrylové nebo metakrylové v kombinaci s látkami bobtnajícími ve vodě.
40

V patentovém spise číslo EP 0 430 491 je popsán transdermální terapeutický systém, který obsahuje součásti zesilující penetraci estradiolu. K těm patří nenasycené mastné kyseliny, jejich alkylestery a glycerin, popřípadě alkandiol, jako například propandiol. Nedostatkem této formulace však je, že nenasycené mastné kyseliny jsou citlivé na oxidaci a podléhají tak chemickým změnám a kromě toho se propandiol v průběhu sušení nekontrolovatelně vypařuje,
45 a proto není možno náplast s účinnou látkou s požadovaným konstantním složením vyrobit.

Také transdermální systém popsáný v patentovém spise číslo EP 0 371 496 má ten nedostatek, že obsahuje jako zesilovač penetrace kyselinu olejovou, která je citlivá na oxidaci a neumožňuje tudíž vyrobit tímto způsobem stabilní systém, jehož vlastnosti se skladováním nemění.
50

Patentový spis číslo EP 0 569 338 popisuje náplast k transdermálnímu předávání estradiolu za použití zesilovačů penetrace. K těm patří nasyčené a nenasycené mastné kyseliny i propylen-glykol. Nedostatkem nenasycených mastných kyselin je, že jsou citlivé na oxidaci a propylen-

glykol se v průběhu sušení nekontrolovatelně vypařuje. Proto není možno vyrobit estradiol obsahující náplast s požadovaným konstantním složením, které se nemění ani při skladování.

- 5 Kromě toho se ukázalo, že lepidlo transdermální terapeutické matriční systémy, které obsahují účinnou látku částečně nebo plně rozpuštěnou, neuvolňují estradiol v množství, které je pro terapii potřebné. Snahou bylo odstranit tento nedostatek tím, že se zvětšovala plocha náplasti s účinnou látkou. Důsledkem toho však je, že se náplasti během doby aplikace částečně uvolňují. Tím není zaručen pro terapii nutný úplný kontakt s pokožkou a množství účinné látky pronikající do pokožky nepřipustně kolísá. Terapii s konstantním předáváním účinné látky tak není možno
10 zajistit.

Podle amerického patentu 5 518 734 jsou do obdobných náplastí přijatelné nenasycené mastné kyseliny a estery, které obsahují 12 až 18 uhlíkových atomů.

- 15 Úkolem vynálezu tedy je vyloučit shora uvedené nedostatky a poskytnout náplast obsahující estrogen, která uvolňuje účinnou látku v postačujícím množství a odstraňuje nedostatek nepřijatelné velikosti náplasti.

20 Podstata vynálezu

- Uvedené nedostatky odstraňuje náplast s obsahem účinné látky k řízenému předávání estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů popřípadě v kombinaci s gestageny, kterou tvoří
25 spodní vrstva, s ní spojený zásobník účinné látky, vyrobitelný za použití lepidel a nejméně jednoho činidla zesilujícího penetraci a opětovně snímatelná ochranná vrstva, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že činidlo zesilující penetraci je multifunkční karboxylová kyselina vybraná ze souboru zahrnujícího kyselinu glykolovou, jablečnou, mléčnou, vinnou, citronovou, mandlovou, 2-hydroxyskořicovou, 3-hydroxyskořicovou, trans-4-methoxyskořicovou, 2-hydroxyoktanovou, tropanovou, gallusovou, kyselinu šikimovou, kyselinu benzylovou, benzen-
30 1,2,4-trikarboxylovou, dimethyl-3-oxoglutarovou, 3-methyl-2-oxovalerovou, 4-methyl-2-oxovalerovou, 2-oxoglutarovou, pyrohroznovou, 4-aminomáselnou, 6-aminohexanovou, 11-aminoundekanovou, asparagovou, 2-aminobenzoovou, 3-aminobenzoovou, 4-aminobenzoovou, 4-amino-2-hydroxybenzoovou, 3-fenylpropionovou, 2-fenylomáselnou, 4-fenylomáselnou, jantarovou, glutarovou, 3,3-dimethylglutarovou, adipovou, pimelovou, azelainovou, sebakovou,
35 trans-2-dodekandikyselinu, tridekandikyselinu, tetradekandikyselinu, pentadekandikyselinu, kyselinu diglykolovou, piperidin-4-karboxylovou, pyrazin-2-karboxylovou, pyrazin-2,3-dikarboxylovou, pyridin-2-karboxylovou a nikotinovou, monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové. Činidlo zesilující penetraci je v zásobníku obsaženo v množství 0,01
40 až 20 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku.

- S překvapením se totiž zjistilo, že úlohu, kterou má vynález vyřešit řeší účinnou látku obsahující náplast k řízenému předávání estradiolu nebo jeho farmaceuticky vhodných derivátů samotného nebo ve směsi s gestageny, kterou tvoří spodní vrstva, s ní spojený zásobník, který je vyráběn za
45 použití lepidel a opětovně snímatelná ochranná vrstva, přičemž lepidlo obsahuje nejméně jedno činidlo zesilující penetraci ze skupin látek na bázi kyselin karboxylových.

- Jak shora uvedeno, jsou použitelnými karboxylovými kyselinami pro účely vynálezu kyselina glykolová, jablečná, mléčná, vinná, citronová, mandlová, 2-hydroxyskořicová, 3-hydroxyskořicová, trans-4-methoxyskořicová, 2-hydroxyoktanová, tropanová, gallusová, kyselina šikimová,
50 kyselina benzylová, benzen-1,2,4-trikarboxylová, dimethyl-3-oxoglutarová, 3-methyl-2-oxovalerová, 4-methyl-2-oxovalerová, 2-oxoglutarová, pyrohroznová, 4-aminomáselná, 6-aminohexanová, 11-aminoundekanová, asparagová, 2-aminobenzoová, 3-aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropionová, 2-fenylomáselná, 4-

fenylmáselná, jantarová, glutarová, 3,3-dimethylglutarová, adipová, pimelová, azelainová, sebaková, trans-2-dodecendikyselina, tridekandikyselina, tetradekandikyselina, pentadekandikyselina, kyselina diglykolová, piperidin-4-karboxylová, pyrazin-2-karboxylová, pyrazin-2,3-di-karboxylová, pyridin-2-karboxylová a nikotinová a dále monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové.

V náplasti provedení podle vynálezu mohou být součástmi estradiol obsahujícího lepidla polymery, volené ze souboru zahrnujícího blokové polymery styren-butadien-styren, styren-isopren-styren, styren-ethylen-butylem-styren, polyisobutylem, kopolymery ethylen-vinylacetát, polyvinylpyrrolidon, deriváty celulózy, polykaprolaktamy, polykaprolaktony, kopolymer ethylen-ethylakrylát, polyvinylether, polyvinylacetal, polyvinylacetáty, butylkaučuky, kopolymery akrylnitril-butadien, polyethylenglykoly a polymery na bázi kyseliny akrylové a deriváty kyseliny methakrylové. Tyto polymery jsou ve hmotě lepidla obsaženy v množství alespoň 6 % hmotn., vztažených na hmotnost lepidla.

Náplast s účinnou látkou může obsahovat lepidlo pryskyřice v množství 5 až 94 % hmotn., vztažených na hmotnost lepidla. Tyto pryskyřice jsou pracovníkům v oboru známé a jsou popsány v americkém patentovém spise číslo 5 126 144.

V zásobníku obsahuje náplast s účinnou látkou estradiol nebo jeho farmaceuticky vhodné deriváty samotný nebo v kombinaci s gestageny v celkovém množství 2 až 15 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku, a v molárním poměru estradiolu nebo jeho farmaceuticky vhodných derivátů k gestagenům 1:1 až 1:10.

Zásobník obsahující estradiol může obsahovat alespoň jednu pomocnou látku ze souboru zahrnujícího barviva, plnidla, činidla proti stárnutí, změkčovadla a antioxidanty. Tyto pomocné látky jsou pracovníkům v oboru známé a jsou popsány například v patentovém spise číslo DE 37 43 946. Množství pomocných látek v zásobníku obsahujícím estradiol je zpravidla až 5 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku.

Náplast s účinnou látkou může sestávat z jediné vrstvy nebo z několika vrstev. Tloušťka zásobníku, obsahujícího účinnou látku, může být 0,02 až 1,0 mm.

Materiály nepropustné zadní vrstvy jsou rovněž pracovníkům v oboru známé (například z patentového spisu číslo DE 3 8 43 239).

Zásobník, obsahující estradiol, může být vyroben z roztoku, disperze nebo z taveniny a může sestávat z většího počtu vrstev.

V případě, že nemá zásobník postačující vlastní lepivost na pokožku, může být opatřen lepivou vrstvou nebo lepivým okrajem. Tím je zaručeno, že transdermální náplast ulpívá na pokožce po celou dobu aplikace.

Obzvláště výhodnou konstrukcí transdermální náplasti obsahující estradiol je matricový systém, při němž jak známo přebírá matrice řízení pro uvolňování účinné látky podle Higuchiho zákona Vt. To však neznamená, že ve zvláštních případech není použito membránového systému. U něj je mezi zásobník a lepivou vrstvou vložena membrána řídící uvolňování účinné látky.

Náplast podle vynálezu je použitelná v humánní a veterinární medicíně.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu5 **Příklad 1**

Mícháním se homogenizuje při teplotě 165 °C po dobu jeden a půl hodiny 66,7 g triethylenglykol-
 esteru hydrogenované kalafuny, 8,9 g glycerinesteru hydrogenované kalafuny, 8,9 g ethyl-
 10 celulózy a 1,0 g butylhydroxyanisolu. Pak se přidá 10,0 g kyseliny DL-jablečné a míchá se po
 dobu přibližně dvou hodin a přidá se 2,5 g estradiolu a znovu se míchá po dobu dvou hodin při
 teplotě 165 °C.

Takto získaná lepivá hmota obsahující účinnou látku se nanese na snímatelnou ochrannou vrstvu
 (např. Hostaphan RN 100 povlečený na jedné straně silikonem) v povlékací jednotce Hotmelt
 15 (tryskový nanášecí systém) tak, že výsledkem je zásobník obsahující účinnou látku za plošné
 měrné hmotností 80 g/m². Na tento zásobník se položí nepropustná zadní vrstva (polyesterová
 fólie o tloušťce 15 μm). Nakonec se vyrazí náplasti s účinnou látkou o ploše 16 cm².

Analytika:

20

- Uvolňování účinné látky z transdermální náplasti o velikosti 16 cm se stanoví metodou
 "Rotating bottle" popsanou USP XXII v 0,9 % roztoku kuchyňské soli při teplotě 37 °C.

- K měření penetrace do myší pokožky se upne kůže myši zbavených chlupů do Franzova
 25 přípravku. Na kůži se nalepí náplast obsahující estradiol o ploše 2,54 cm a měří se uvolňování
 účinné látky při teplotě 37 °C (akceptorové medium je 0,9 % roztok kuchyňské soli). (Literatura:
 Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution Testing - 1. vydání 1991).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

30

Tabulka 1: Výsledky analýz

Příklad	Obsah estradiolu μg/16 cm ²	Uvolnění in vitro μg/16 cm ² .4 hod	Penetrace do kůže morčete μg/16 cm.24 hod
1	2120	367	114
podle DE 39 33 460	3200	1080	96

35 * 48-hodinová hodnota - 24-hodinová hodnota

Jak z Tabulky 1 vyplývá, dosáhne se zřetelně lepší penetrace myší kůže jako v porovnávacím
 příkladě, který je uváděn v DE 39 33 460 jako důkaz.

40

Průmyslová využitelnost

Konstrukce náplasti obsahující účinnou látku k řízenému uvolňování estradiolu nebo jeho
 vhodných derivátů samotného nebo ve směsi s gestageny lidské nebo zvířecí pokožce za použití
 45 lepidel a nejméně jednoho činidla podporujícího penetraci na bázi multifunkčních karboxylo-
 vých kyselin.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů popřípadě ve směsi s gestageny, tvořená spodní vrstvou, s ní spojeným zásobníkem účinné látky, vyrobitelným za použití lepidel a alespoň jednoho činidla zesilujícího penetraci a opětovně snímatelnou ochrannou vrstvou, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že činidlo zesilující penetraci je multifunkční karboxylová kyselina vybraná ze souboru, který zahrnuje kyselinu glykolovou, jablečnou, mléčnou, vinnou, citronovou, mandlovou, 2-hydroxyskořicovou, 3-hydroxyskořicovou, trans-4-methoxyskořicovou, 2-hydroxyoktanovou, tropanovou, gallusovou, kyselinu šikimovou, kyselinu benzylovou, benzen-1,2,4-trikarboxylovou, dimethyl-3-oxoglutarovou, 3-methyl-2-oxovalerovou, 4-methyl-2-oxovalerovou, 2-oxoglutarovou, pyrohroznovou, 4-aminomáselnou, 6-aminohexanovou, 11-aminoundekanovou, asparagovou, 2-aminobenzoovou, 3-aminobenzoovou, 4-aminobenzoovou, 4-amino-2-hydroxybenzoovou, 3-fenylpropionovou, 2-fenylomáselnou, 4-fenylomáselnou, jantarovou, glutarovou, 3,3-dimethylglutarovou, adipovou, pimelovou, azelainovou, sebakovou, trans-2-dodecendikyselinu, tridekandikyselinu, tetradekandikyselinu, pentadekandikyselinu, kyselinu diglykolovou, piperidin-4-karboxylovou, pyrazin-2-karboxylovou, pyrazin-2,3-dikarboxylovou, pyridin-2-karboxylovou a nikotinovou, monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové, které dodatečně vykazují ke karboxylové skupině alespoň jednu další karboxy-, hydroxy- a/nebo amino- funkční skupinu, přičemž činidlo zesilující penetraci je přítomno v množství 0,01 až 20 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku.

2. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že lepidlo obsahuje polymery v množství alespoň 6 % hmotn., vztažených na hmotnost lepidla.

3. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že lepidlo obsahuje lepidlo pryskyřice v množství 5 až 94 % hmotn., vztažených na hmotnost lepidla.

4. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zásobník obsahuje účinnou látku v množství 2 až 15 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku.

5. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že při kombinovaném předávání je molární poměr estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů ke gestagenům 1:1 až 1:10.

6. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zásobník obsahuje až do množství 5 % hmotn., vztažených na hmotnost zásobníku, pomocné látky ze souboru zahrnujícího barviva, plnidla, ochranné prostředky proti stárnutí, změkčovadla a antioxidanty

7. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zásobník je vytvořen z několika vrstev

8. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že tloušťka zásobníku je 0,02 až 1,0 mm.

9. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároků 1 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zásobník je v případě nedostatečné lepivosti k pokožce opatřen přídatnou lepidlovou vrstvou nebo lepidlovým okrajem.

5

Konec dokumentu

10