SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **915-96**

(22) Dátum podania: **05.01.1995**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 44 00 770.1**

(32) Dátum priority: **13.01.1994**

(33) Krajina priority: **DE**

(40) Dátum zverejnenia: **05.03.1997**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **13.03.2000**

(86) Číslo PCT: **PCT/EP95/00032, 05.01.1995**

(11) Číslo dokumentu:

280 530

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [6]:

A 61K 9/70

(73) Majiteľ patentu: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Meconi Reinhold, Neuwied, DE;
Seibertz Frank, Bad Hönningen/Ariendorf, DE;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu**

(57) Anotácia:
Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu alebo jeho farmaceuticky vyhovujúcich derivátov, samotného alebo v kombinácii s gestagénmi, je tvorená spodnou vrstvou a s ňou spojeným zásobníkom účinnej látky. Zásobník je vyrobiteľný s použitím lepidiel a najmenej jedného činidla zosilňujúceho penetráciu na báze karboxylových kyselín. Posledná vrstva je ochranná, opätovne snímateľná.

Oblasť techniky

Vynález sa týka náplasti obsahujúcej účinnú látku na riadené podávanie estradiolu alebo jeho fyziologicky vhodných derivátov, prípadne v zmesi s gestagénmi prostredníctvom ľudskej alebo zvieracej pokožky s použitím lepidiel a najmenej jedného činidla podporujúceho penetráciu a týka sa tiež použitia náplasti a spôsobu jej výroby.

Doterajší stav techniky

Náplasti obsahujúce estrogén sú známe. Majú však ten nedostatok, že obsahujú buď etanol, alebo predstavujú potenciálne nebezpečenstvo, že účinná látka po čase rekryštalizuje alebo že neuvoľní estradiol v množstve postačujúcom na terapiu.

Z nemeckej zverejnenej prihlášky vynálezu číslo DE-OS 32 05 a z európskeho patentového spisu EP O 285 563 je známe podávanie estradiolu a etanolu súčasne z jednej náplasti. Výroba takejto náplasti je však veľmi nákladná a vzhľadom na chýbajúcu pružnosť, je po aplikácii nosenie takejto náplasti nepohodlné.

V patentovom spise číslo EP O 285 563 je opísaný transdermálny terapeutický systém na kombinovanú aplikáciu estrogénu a gestagénu. Zásobník obsahuje formuláciu účinnej látky, prípadne membránu, tiež i etanol ako perkutánny prostriedok zlepšujúci absorpciu. Uvoľňovanie účinnej látky pritom riadi hlavne membrána. Lepidlo má v opisovanej náplasti len funkciu pripevňovača na pokožku. Jeho hlavnou úlohou nie je možnosť prispievať k regulácii uvoľňovania účinnej látky, ale je to len - možno dokonca nežiaduci - vedľajší efekt. Ide pritom o takzvané "vreckové náplasti", pretože prostriedok s účinnou látkou je vo vrecku pozostávajúcom z nepriepustnej zadnej vrstvy a membrány s vrstvou lepidla. Vzhľadom na zložitú konštrukciu je výroba náplasti veľmi nákladná, pretože sa jednotlivé zložky musia vyrábať oddelene a potom sa musia v ďalšej operácii zostavovať dohromady.

V patentovom spise číslo EP O 275 716 sa opisuje dvojvrstvový transdermálny systém na súčasné podávanie jedného alebo niekoľkých estrogénov, ktoré sú rozpustené alebo mikrodispergované vo vrstve polyméru. Vrstva lepidla obsahuje pritom okrem účinných látok tiež substancie, ktoré zlepšujú transdermálnu absorpciu. Vrstva polyméru a lepidla môže pozostávať z polyakrylátov, zo silikónu alebo polyizobutylénov.

V patentovom spise číslo EP O 072 251 je opísaná ohybná liečivová bandáž absorbujúca kvapaliny. Substrát pripevnený na ohybnej zadnej vrstve pozostáva z hydrofilnej matrice na báze hydrofilných vysokomolekulárnych polysacharidov a/alebo polyakrylovej kyseliny, polyakrylamidu, etylénvinylacetátových kopolymérov a iných polymérov, tiež i z tekutej fázy na báze roztokov alebo emulzie z uhľohydrátov, z proteínov a z viacmocných alkoholov i z rôznych účinných látok, okrem iného i z hormónov. Podstatným význakom je lepidlo absorbujúce vlhkosť.

Patentový spis číslo EP 328 806 opisuje bezmembránový, transdermálny teraputický systém, ktorého matrica pozostáva z polyakrylátového lepidla, rozpúšťadla, polyoxyetylénesteru ako činidla zlepšujúceho pentráciu a estrogénu, jeho derivátov a ich kombinácií.

V patentovom spise číslo WO 87/07 138 je opísaná estrodiolová náplasť na báze zadnej vrstvy, matrica obsahujúca účinnú látku a lepidlo, ktorá je prekrytá opätovne oddeliteľnou ochrannou vrstvou. Výroba matrice a lepidla prebieha v technologicky veľmi náročných operáciách homogenizácie, odplyňovania, povrstvenia, sušenia a rozjednocovania. Pri jednom vytvorení musí byť zadná vrstva dokonca pokrytá lepidlom, ktoré podmieňuje ďalšiu operáciu. Zostavovanie jednotlivých dielov prebieha v oddelenej operácii. Výroba náplasti je teda celkom veľmi nákladná a zložitá.

V patentovom spise číslo W0 92/07 589 je opísaná estrogénová náplasť obsahujúca ST-1435 a činidlo zosilňujúce permeabilitu. Takým činidlom je výhodne glycerolmonooleát, glycerolmonolinoleát alebo glycerolmonolaurát. Okrem toho sa pridávajú tiež činidlá zosilňujúce permeabilitu alkoholu, ako etanol a izopropanol.

No nevýhody alkoholov v takýchto prostriedkoch sú už známe.

Z amerického patentového spisu číslo 4 624 665 sú známe systémy, ktoré obsahujú účinnú látku v zásobníku v mikroskopicky zakapsulovanej forme. Zásobník je včlenený medzi zadnú vrstvu a membránu. Vonkajší okraj systému je vybavený lepidlom. Montáž a výroba tohto systému je veľmi zložitá, pretože účinná látka je obsiahnutá v mikrokapsulách a musí byť homogénne rozdelená v tekutej fáze, ktorá potom v ďalších operáciách je včlenená medzi zadnú vrstvu a membránu. Okrem toho musí byť systém vybavený lepivým okrajom a prekrytý ochrannou vrstvou.

Ďalej je z patentového spisu číslo EP O 186c 019 známa náplasť s účinnou látkou, pri ktorej sa pridávajú ku kaučukovej lepivej hmote vo vode napúčajúce polyméry, z ktorých sa estradiol môže uvoľňovať. Ukázalo sa však, že uvoľňovanie estradiolu z týchto náplastí s účinnou hmotou je príliš malé a nezodpovedá terapeutickým požiadavkám.

Z patentového spisu číslo EP 364 211 je známy perkutánny farmaceutický prostriedok obsahujúci estradiol a/alebo jeho ester, prípadne farmaceuticky vhodnú soľ s akcelerátorom perkutánnej absorpcie. Takým akcelerátorom je napríklad ester vyššej mastnej kyseliny spolu s alkoholom. Je však všeobecne známe, že pritomnosť alkoholu s 1 až 20 atómami uhlíka podstatne znižuje prilípavosť základného materiálu a tým je takáto prítomnosť v lepidlovej báze veľmi nepriaznivá.

Z patentového spisu číslo EP O 483 370 je známy perkutánny farmaceuutický prostriedok, ktorý má zásobník z kopolymérov s estradiolom ako účinnou látkou, s Crotamitónom ako činidlom zosilňujúcim penetráciu a superabsorbčným polymérom. Výroba takého prostriedku je však veľmi komplikovaná a preto nákladná.

V nemeckej zverejnenej prihláške vynálezu číslo DE-OS 20 06 696 je opísaná náplasť alebo prilípavý obväz so systémovým pôsobením, pri ktorom sú do lepidlovej zložky alebo lepivého filmu zapracované látky brániace prijímaniu. Lepivý film môže pozostávať z akrylátu.

V nemeckej zverejnenej prihláške vynálezu číslo DE-OS 39 33 460 sa opisuje estrogén obsahujúci náplasť na báze homopolymérov a/alebo kopolymérov s aspoň jedným derivátom kyseliny akrylovej alebo metakrylovej v kombinácii s látkami napúča vo vode.

V patentovom spise číslo EP O 430 491 je opísaný transdermálny terapeutický systém, ktorý obsahuje súčasti zosilňujúce penetráciu estradiolu. K tým patria nenasýtené mastné kyseliny, ich alkylestery a glycerín, prípadne alkándioly, ako napríklad propándiol. Nedostatkom tejto formulácie však je, že nenasýtené mastné kyseliny sú citlivé na oxidáciu a podliehajú tak chemickým zmenám, a okrem toho sa propándiol v priebehu sušenia nekontrolovane vyparuje, a preto nie je možné náplasť s účinnou látkou s požadovaným konštantným zložením vyrobiť.

Tiež transdermálny systém opísaný v patentovom spise číslo EP O 371 496 má ten nedostatok, že obsahuje ako zosilňovač penetrácie kyselinu oleovú, ktorá je citlivá na oxidáciu a neumožňuje preto vyrobiť týmto spôsobom stabilný systém, vlastnosti ktorého sa skladovaním nemenia.

Patentový spis číslo EP O 569 338 opisuje náplasť na transdenmálne odovzdávanie estradiolu s použitím zosilňovačov penetrácie. K týmto patria nasýtené a nenasýtené mastné kyseliny a propylénglykol. Nedostatkom nenasýtených mastných kyselín je, že sú citlivé na oxidáciu a propylénglykol sa v priebehu sušenia nekontrolovane vyparuje. Preto nie je možné vyrobiť náplasť obsahujúcu estradiol s požadovaným konštantným zložením, ktoré sa nemení ani pri skladovaní.

Okrem toho sa ukázalo, že lepivé transdermálne teraputické matričné systémy, ktoré obsahujú účinnú látku čiastočne alebo úplne rozpustenú, neuvoľňujúcu estradiol v množstve, ktoré je na terapiu potrebné. Snahou bolo odstrániť tento nedostatok tým, že sa zväčšovala plocha náplasti s účinnou látkou. Dôsledkom toho však je, že sa náplasti počas aplikácie čiastočne uvoľňujú. Tým nie je zaručený na terapiu potrebný úplný kontakt s pokožkou a množstvo účinnej látky prenikajúce do pokožky neprípustne kolíše. Terapiu s konštantným odovzdávaním účinnej látky tak nie je možné zaistiť.

Úlohou vynálezu teda je vylúčiť uvedené nedostatky a poskytnúť náplasť obsahujúcu estrogén, ktorá uvoľňuje účinnú látku v postačujúcom množstve a odstraňuje nedostatok neprijateľnej veľkosti náplasti.

Podstata vynálezu

Náplasť s obsahom účinnej látky s riadeným odovzdávaním estradiolu alebo jeho farmaceuticky vyhovujúcich derivátov, prípadne v kombinácii s gestagénmi, ktorú tvorí spodná vrstva, s ňou spojený zásobník účinnej látky, vyrobiteľný s použitím lepidiel a najmenej jedného činidla zosilňujúceho penetráciu. Opätovne snímateľná ochranná vrstva spočíva podľa vynálezu v tom, že činidlo zosilňujúce penetráciu je volené zo súboru zahŕňajúceho karboxylové kyseliny, ako sú kyselina glykolová, jablčná, mliečna, vínna, citrónová, mandľová, 2-hydroxyškoricová, 3-hydroxyškoricová, trans-4-metoxyškoricová, 2-hydroxyoktánová, tropanová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina benzilová, benzén-1,2,4-trikarboxylová, dimetyl-3-oxoglutarová, 3-metyl-2-oxovalerová, 4-metyl-2-oxovalerová, 2-oxoglutarová, pyrohroznová, 4-aminomaslová, 6-aminohexánová, 11-aminoundekánová, asparágová, 2-aminobenzoová, 3--aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropiónová, 2-fenylmaslová, 4-fenylmaslová, jantárová, glutarová, 3,3-dimetylglutarová, adipová, pimelová, azelaínová, sebaková, trans-2-dodecendikyselina, tridekánkyselina, tetradekándikyselina, pentadekándikyselina, kyselina diglykolová, piperidín-4-karboxylová, pyrazín-2-karboxylová, pyrazín-2,3-dikarboxylová, pyridín-2-karboxylová a nikotínová, monometylester pimelovej kyseliny, diamid malónovej kyseliny, diamid kyseliny adipovej, amid kyseliny pyrazín-2-karboxylovej a diamid kyseliny jantárovej.

S prekvapením sa totiž zistilo, že úlohu, ktorú má vynález vyriešiť, rieši náplasť obsahujúca účinnú látku s riadeným odovzdávaním estradiolu alebo farmaceuticky vhodných derivátov samotného alebo v zmesi s estrogénmi, ktorú tvorí spodná vrstva, s ňou spojený zásobník, ktorý je vyrábaný s použitím lepidiel, a opätovne snímateľná ochranná vrstva, pričom lepidlo obsahuje najmenej jedno činidlo zosilňujúce penetráciu zo skupiny látok na báze kyselín karboxylových.

Ako je uvedené, použiteľnými karboxylovými kyselinami na účely vynálezu sú kyselina glykolová, jablčná, mliečna, vínna, citrónová, mandľová, 2-hydroxyškoricová, 3-hydroxyškoricová, trans-4-metoxyškoricová, 2-hydroxyoktánová, tropánová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina bezilová, benzén-1,2,4-trikarboxylová, dimetyl-3-oxoglutárová, 3-metyl-2-oxovalérová, 4-metyl-2-oxovalérová, 2--oxoglutárová, pyrohroznová, 4-aminomaslová, 6-aminohexánová, 11-aminoundekánová, asparágová, 2-aminobenzoová, 3-aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino--2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropiónová, 2-fenylmaslová, 4-fenylmaslová, jantárová, glutárová, 3,3-dimetylglutárová, adipová, pimelová, azelaínová, sebaková, trans-2-dodecéndikyselina, tridekándikyselina, tetradekándikyselina, pentadekándikyselina, kyselina diglykolová, piperidín-4--karboxylová, pyrazín-2-karboxylová, pyrazín-2,3-dikarboxylová, pyridín-2-karboxylová a nikotínová a ďalej monometylester kyseliny pimelovej, diamid kyseliny malónovej, diamid kyseliny adipovej, amid kyseliny pyrazín-2-karboxylovej a diamid kyseliny jantárovej.

Podiel zosilňovačov penatrácie na báze karboxylových kyselín je hmotnostne 0,01 až 20 %.

V náplasti vytvorenej podľa vynálezu môžu byť súčasťami estradiol obsahujúce lepidlo, polyméry volené zo súboru zahŕňajúceho blokové polyméry styrén-butadién-styrén, styrén-izoprén-styrén, styrén-etylén-butylén-styrén, butylén, kopolyméry etyl-vinylacetát, polyvinypyrolidón, deriváty celulózy, polykaprolaktami, polykaprolaktóny, kopolymér etylén-etylakrylát, polyvinyléter, polyvinylacetáty, polyvinyacetaly, butylkaučuky, kopolyméry akrylnitril-butadién, polyetylénglykoly a polyméry na báze kyseliny akrylovej a deriváty kyseliny metaakrylovej. Tieto polyméry sú v hmote lepidla obsiahnuté v hmotnostnom množstve aspoň 6 %

Náplasť s účinnou látkou môže obsahovať lepivé živice v hmotnostnom množstve 5 až 94 %. Tieto živice sú pracovníkom v odbore známe a sú opísané v americkom patentovom spise číslo 5 126144.

V zásobníku obsahuje náplasť s účinnou látkou estradiol alebo jeho farmaceuticky vhodné deriváty, samotný alebo v kombinácii s gestagénmi v celkovom hmotnostnom množstve 2 až 15 %, a v molárnom pomere estradiolu alebo jeho farmaceuticky vhodných derivátov kugestagénom 1 : 1 až 1 : 10.

Zásobník obsahujúci estradiol môže obsahovať aspoň jednu pomocnú látku zo súboru zahŕňajúccho farbivá, plnidlá, činidlá proti starnutiu, zmäkčovadlá a antioxidanty. Tieto pomocné látky sú pracovníkom v odbore známe a sú opísané napríklad v patentovom spise číslo DE 37 43 946. Hmotnostné množstvo pomocných látok v zásobníku obsahujúcom estradiol je spravidla až 5 %.

Náplasť s účinnou látkou môže pozostávať z jednej vrstvy alebo z niekoľkých vrstiev. Hrúbka zásobníka obsahujúceho účinnú látku môže byť 0,02 až 1,0 mm.

Materiály nepriepustnej zadnej vrstvy sú tiež pracovníkom v odbore známe (napríklad z patentového spisu číslo DE 38 43 239). Zásobník obsahujúci estradiol môže byť vyrobený z roztoku, disperzie alebo z taveniny a môže pozostávať z väčšieho počtu vrstiev.

V prípade, že zásobník nemá postačujúcu vlastnú lepivosť na pokožku, môže byť vybavený lepivou vrstvou alebo lepivým okrajom. Tým je zaručené, že transdermálna náplasť prilípa k pokožke počas aplikácie.

Obzvlášť výhodnou konštrukciou transdermálnej náplasti obsahujúcej estradiol je matricový systém, pri ktorom, ako je známe, preberá matrica riadenie na uvoľňovanie účinnej látky podľa Higuchiho zákona t. To však neznamená, že vo zvláštnych prípadoch nie je použitý membránový systém. Pri ňom je medzi zásobníkom a lepivou vrstvou vložená membrána riadiaca uvoľňovanie účinnej látky.

Vynález bližšie objasňujú, nijako však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Miešaním sa homogenizuje pri teplote 165 °C počas jeden a pol hodiny
66,7 g trietylénglykolesteru hydrogenovanej kalafuny (Staybelite ester 3E/Fa, Hercules)
8,9 g glycerínesteru hydrogenovanej kalafuny (Staybelite ester 10E/Fa, Hercules)
8,9 g etylcelulózy a
1,0 g butylhydroxyanizolu.

Potom sa pridá 10,0 g kyseliny DL-jablčnej, mieša sa počas približne dvoch hodín, pridá sa 2,5 g estradiolu a znovu sa mieša počas dvoch hodín pri teplote 165 °C.

Takto získaná hmota obsahujúca účinnú látku sa nanesie na snímateľnú ochrannú vrstvu (Hostaphan RN 100 potiahnutý na jednej strane silikónom firmy Kale) v potiahacej jednotke Hotmelt (dýzový nanášací systém) tak, že výsledkom je zásobník obsahujúci účinnú látku s plošnou mernou hmotnosťou 80 g/m^2. Na tento zásobník sa položí nepriepustná zadná vrstva (polyesterová fólia s hrúbkou 15 μm). Nakoniec sa vyrazí náplasť s účinnou látkou s plochou 16 cm^2.

Analytika
- Uvoľňovanie účinnej látky z transdermálnej náplasti s veľkosťou 16 cm^2 sa stanoví metódou "Rotating bottle" opísanou USP XXII v 0,9 % roztoku kuchynskej soli pri teplote 37 °C.
- Na meranie penetrácie do myšacej pokožky sa upne koža chlpov zbavených myší do Francovho prípravku. Na kožu sa nalepí náplasť obsahujúca estradiol s plochou 2,54 cm^2 a meria sa uvoľňovanie účinnej látky pri teplote 37 ° C (akceptorové médium je 0,9 % roztok kuchynskej soli).

(Literatúra: Umesh V. Banakar Pharmaceutical disslution Testing - 1. vydanie 1991).
Výsledky sú uvedené v tabuľke I.

Tabuľka I
[Výsledky analýz]

Príklad	Obsah estradiolu μg/16 cm^2	Uvoľňovanie in vitro μg/16 cm^2, 4 hod.	Penetrácia do kože morčaťa μg/16 cm^2, 24 hod.
1	2120	367	114
podľa DE 39 33 460	3200	1080	96

48-hodinová hodnota - 24-hodinová hodnota

Ako z tabuľky vyplýva, dosiahne sa zreteľne lepšia penetrácia myšacej kože ako v porovnávacom príklade, ktorý DE 39 33 460 udáva ako dôkaz.

Priemyselná využiteľnosť

Konštrukcie náplasti obsahujúcej účinnú látku na riadené uvoľňovanie estradiolu alebo jeho vhodných derivátov, samotného alebo v zmesi s gestagénmi, ľudskej alebo zvieracej pokožky, s použitím lepidiel a najmenej jedného činidla podporujúceho penetráciu na báze karboxylových kyselín.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu alebo jeho farmaceuticky vyhovujúcich derivátov prípadne v zmesi s gestagénmi, tvorená spodnou vrstvou, s ňou spojený zásobník účinnej látky, vyrobiteľný s použitím lepidiel a aspoň jedného činidla zosilňujúceho penetráciu a opätovne snímateľnou ochrannou vrstvou, **vyznačujúca sa tým**, že činidlo zosilňujúce penetráciu v množstve 0,01 až 20 % hmotn. uložené v zásobníku je zvolené zo súboru zahŕňajúceho karboxylové kyseliny, ako sú kyselina glykolová, jablčná, mliečna, vínna, citrónová, mandľová, 2-hydroxyškoricová, 2-hydroxyoktánová, 3-hydroxyškoricová, trans-4-metoxyškoricová, tropánová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina benzilová, benzén-1,2,4-trikarboxylová, dimetyl-3-oxoglutárová, 3-metyl-2-oxovalérová, 4-metyl-2-oxovalérová, 2-oxoglutárová, pyrohroznová, 4-aminomaslová, 6-aminohexánová, 11-aminoundekánová, asparágová, 2-aminobenzoová,3-aminobenzoová,4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropiónová, 2-fenylmaslová, 4-fenylmaslová, jantárová, glutárová, 3,3-dimetylglutárová, adipová, pimelová, azelaínová, sebakoová, trans-2-dodecéndikyselina, tridekándikyselina, tetradekándikyselina, pentadekándikyselina, kyselina diglykolová, piperidín-4-karboxylová, pyrazín-2-karboxylová, pyrazín-2,3-dikarboxylová, pyridín-2-karboxylová a nikotínová, monometylester kyseliny pimelovej, diamid kyseliny malónovej, diamid kyseliny adipovej, amid kyseliny pyrazín-2-karboxylovej a diamid kyseliny jantárovej.

2. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že lepidlo obsahuje polyméry v hmotnostnom množstve aspoň 6 %.

3. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 2, **vyznačujúca sa tým**, že lepidlo obsahuje lepivé živice v hmotnostnom množstve 5 až 94 %.

4. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 3, **vyznačujúca sa tým**, že zásobník obsahuje účinnú látku v hmotnostnom množstve 2 až 15 %.

5. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že pri kombinovanom odovzdávaní je molárny pomer estradiolu alebo jeho farmaceuticky vyhovujúcich derivátov ku gestagénom 1 : 1 až 1 : 10.

6. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 5, **vyznačujúca sa tým**, že zásobník obsahuje do 5 % hmotn. pomocnej látky zo súboru zahŕňajúceho farbivá, plnivá, ochranné prostriedky proti starnutiu, zmäkčovadlá a antioxidanty.

7. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 6, **vyznačujúca sa tým**, že zásobník je vytvorený z niekoľkých vrstiev.

8. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 7, **vyznačujúca sa tým**, že hrúbka zásobníka je 0,02 až 1,0 mm.

9. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 8, **vyznačujúca sa tým**, že zásobník je v prípade nedostatočnej lepivosti k pokožke vybavený prídavnou lepivou vrstvou alebo lepivým okrajom.

10. Náplasť s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nároku 1 až 8, **vyznačujúca sa tým**, že zásobník je vytvorený z roztoku, disperzie alebo taveniny.

11. Použitie náplasti s riadeným uvoľňovaním estradiolu podľa nárokov 1 až 10 na výrobu liečivého prostriedku na terapeutické účely v humánnej a veterinárnej medicíne.

Koniec dokumentu