

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001-93
(22) Přihlášeno: 07.07.1999
(30) Právo přednosti: 09.07.1998 DE 19981 19830732
(40) Zveřejněno: 16.05.2001
(Věstník č. 5/2001)
(47) Uděleno: 24.08.2009
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 30.09.2009
(Věstník č. 39/2009)
(86) PCT číslo: PCT/EP1999/004757
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2000/002541

(11) Číslo dokumentu:

300 976

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 5629014; EP 0782861.

(73) Majitel patentu:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE

(72) Původce:

Berthold Achim, Andernach, DE

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Transdermální náplast, obsahující alespoň
jednu účinnou složku ovlivňující hladinu lipidů
v krevním séru**

(57) Anotace:

Přípravek ve formě transdermálního terapeutického systému, obsahující alespoň jednu účinnou látku ovlivňující hladinu tuků v krvi ze skupiny účinných látek inhibujících hydroxymethylglutaryl-CoA reduktázu a alespoň jednu pomocnou látku podporující prostupování účinné látky pokožkou v samolepivé matricové vrstvě, který může být na straně odvrácené od pokožky pokryt krycí vrstvou nepropustnou pro účinnou látku, kde samolepivá matricová vrstva je hmota na bázi polyakrylátu nebo hmota na bázi silikonu, a pomocná látka je vybrána ze skupiny sestávající z derivátů pyrrolidonu, mastných kyselin, mastných alkoholů, esterů mastných kyselin, mastných etherů, derivátů parafinu, terpenů, monoalkyletherů ethylenglykolu, polyoxyethylenalkyletherů, polyoxyethylenaryletherů, polyoxyethylenalkylesterů, polyoxypropylenalkyletherů, propylenglykolových derivátů mastných kyselin, glycerolesterů mastných kyselin, polysorbátů, poloxamerů, dialkylsulfoxidů, močoviny a derivátů močoviny, glycerolu, nativních olejů, laurokapramů, fosfolipidů, amidů, aminokyselin, N,N-dimethylformamidu, N-methylformamidu, acetonidů, thioglykolátu vápenatého, propylenglykolu, polyethylenglykolu, alkylsulfátů, laurylsulfátu sodného, tetrahydrofurfurylalkoholu, makrocyclických sloučenin nebo polárních rozpouštědel jako je panthenol.

CZ 300976 B6

Transdermální náplast, obsahující alespoň jednu účinnou složku ovlivňující hladinu lipidů v krevním séru

5 Oblast techniky

Vynález se týká přípravku obsahujícího nejméně jednu účinnou látku ovlivňující hodnoty tuku v krvi organismu. U této účinné látky se jedná o člena skupiny účinných látek, které zasahují do látkové výměny lipidů v organismu a jsou nasazovány při ošetřování s tím souvisejících onemocnění. U látek se jedná především o inhibitory hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-reduktázy (HMG-CoA-reduktázy).

15 Dosavadní stav techniky

Systemické poruchy látkové výměny lipidů, zejména tak zvané hyperlipoproteinemie, mají velký význam v patogenesi arteriosklerotických cévních chorob a jejich následků jako srdečního infarktu, apoplektického poškození a arteriálních trombotických onemocnění. V USA a Evropě vykazuje circa 15 % dospělých zvýšené riziko, že utrpí kardiovaskulární příhody vzhledem ke zvýšeným hodnotám tuku v krvi. Smysluplný výchozí bod pro profylaxi, terapii a ošetřování následků, tkví tedy ve snižování hladiny lipidů v plazmě.

Základem každého ošetřování hyperlipoproteinemie je odpovídající dieta. Je nutné starat se o vhodné složení potravy, podíl tuku < 30 % celkového počtu kalorií, o dostatečný přísun balastních látek a o snížený příjem cholesterolu, obzvláště < 300 mg na den. Dále se doporučuje zvýšení příjmu nenasycených, především jednoduše nenasycených mastných kyselin, protože ty zlepšují metabolisaci lipoproteinů. Nedosáhne-li se samotnými opatřeními žádná dostačující normalizace hladiny lipidů v krvi a trvá-li takto zvýšené riziko aterosklerosy, jsou dodatečně indikovány lipidy snižující medikamenty. Ošetřováním lipidy snižujícími medikamenty může být docíleno výrazné zmenšení těchto onemocnění. V aktuálních studiích, např. LCAS-Lipoprotein and Coronary Arteriosclerosis Study; LIPID-Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; CARE-The Cholesterol and Recurrent Events Trial, mohlo být ukázáno, že medikamentózní terapie pro prevenci arteriosklerotických cévních chorob pomáhá i tehdy, když hodnoty tuku v krvi jsou před ošetřením jenom lehce zvýšeny nebo leží dokonce v rozsahu normy.

Dlouhodobý úspěch operací by-passů je často omezován aterosklerosou v by-passech. Progrese aterosklerosy se dá redukovat konsekvantním snižováním krevní hladiny LDL. Mohlo se ukázat, že dodatečné ošetření lovastatinem udržuje by-passy déle otevřené a vede takto k lepší prognóze operování by-passů.

Lipidy snižující medikamenty se dají rozdělit na látky, které snižují hladinu triglyceridů, jakož i cholesterolu v krvi a na substance, které snižují převážně hladinu cholesterolu v krvi. Do první skupiny látek náleží na příklad aryloxyalkankarboxylové kyseliny, např. clofibrat, etofibrat, etofyllinclofibrat, bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil, kyselina nikotinová, nikotinyalkohol a acipimox. Příklady pro látky, které ovlivňují převážně hladinu cholesterolu v krvi jsou: pryskyřice aniontoměníčů jako colestyramin nebo colestipol; inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-CoA-reduktázy, HMG-CoA-reduktázy, inhibitory jako lovastatin, simvastatin, mevastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin nebo atorvastatin, probucol, dextrothyroxin a sitosterol.

50 Tyto látky inhibují hydroxymethyl-glutaryl-CoA-reduktázu, rané stadium syntézy cholesterolu. Tyto inhibitory jsou nejúčinnějšími substancemi pro ošetřování hypercholesterolemie.

V současné době jsou v obchodě běžnými formami léčiv tablety a kapsle v dávkování od 5 do 40 mg. Účinné látky jsou podávány buď v jejich aktivní formě, což znamená jako sodná sůl hydroxykyseliny (např. pravastatin) nebo jako prekurzor, což znamená ve formě jejich laktonů (např.

lovastatin). Po orálním podání však je však z gastrointestinálního traktu absorbováno jen cca 30 % aplikované dávky. Absorbovaný podíl účinné látky pak podléhá vyhraněnému „first pass“ efektu. Absolutní biovyužitelnost leží v rozsahu od 10 do 30 %. Průměrná hodnota poločasu eliminace aktivní formy účinné látky leží v rozsahu 1–2 hodin; výjimkou je atorvastatin se 14 h.

5

Současným stavem techniky jsou přípravky, které obsahují inhibitory HMG–CoA–reduktázy a jsou určeny k topické aplikaci. Substance této třídy mohou být nasazovány při terapii kožních chorob. Inhibitory HMG–CoA–reduktázy slouží při tom jako antipsoriatika, na příklad jako prostředky ochrany před alterací kůže nebo pro ošetřování akné. Účinná látka je při tom zapracována do klasické lékové formy jako gelu, masti nebo krému. Neterapeutická aplikace spočívá v tom, nasazovat zde popsanou třídu sloučenin ke zvýšení rychlosti percutánní absorpce účinných látek normálním způsobem jen nedostatečně resorbovatelných.

10

Systémy, které berou v úvahu transdermální aplikaci této třídy látek jsou popsány řídceji. US 5 629 014 popisuje systém, který je mezi jiným vhodný ke kontrolovanému dávkování lovastatinu na pokožku nebo sliznici. Tento systém zahrnuje mikrocelulární polyester resp. pěnovitý polyether sloužící jako reservoár účinné látky. Protože tato pěna samotná není lepivá, je nutný další prostředek pro fixaci pěny na plochu aplikace. Tento pěnovitý systém vychází jako relativně tlustý a neflexibilní. Tím je aplikace pro pacienta nepříliš praktická, protože svojí výškou exponovaný systém je nechtěně snadno odstranitelný a nepodílí se na tělesných pohybech.

15

20

Transdermální aplikace lipidy snižujících látek, uváděných jako souhrnná skupina, je zmíněna v DE 36 34 016 C2. Tento systém se vyznačuje tím, že komponenta zodpovědná za adhezi je oddělena od nelepivého reservoáru účinné látky.

25

EP–A–0 782 861 popisuje percutánně absorbovatelné přípravky, například ve formě náplastí s rezervoárem, které obsahují léčivo a látku zprostředkující rozpouštění. V případě látky zprostředkující rozpouštění se jedná o sloučeninu z přesně vymezené skupiny N–substituovaných o–toluidinů. Tyto sloučeniny mimoto způsobují zlepšení absorpce účinné látky pokožkou. Jako účinné látky jsou uvedeny mimo jiné také látky snižující obsah lipidů jako pravastatin, lovastatin, fluvastatin a simvastatin. Jako příklady jsou popsány náplastí, které obsahují protizánětlivé látky, kardiovaskulárně účinné látky, psychofarmaka nebo steroidní hormony.

30

35 Podstata vynálezu

Vycházejí z výše uvedeného stavu techniky je úkolem vynálezu poskytnout přípravek obsahující nejméně jednu látku s účinkem ovlivňujícím hodnoty tuku v krvi organismu, se kterým lze docílovat v delších časových úsecích rovnoměrně pomalé, jakož i přesně dávkovatelné uvolňování terapeuticky účinné substance, a s níž je zaručena zejména absolutní biovyužitelnost substance při uživateli vyhovujícím způsobu aplikace, a přičemž přípravek slouží jako reservoár účinné látky.

40

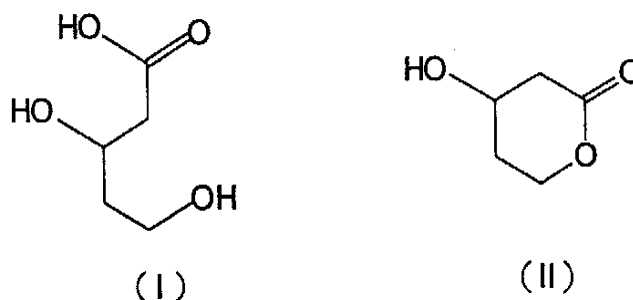
Pro řešení tohoto úkolu je předmětem vynálezu přípravek ve formě transdermálního terapeutického systému, obsahující alespoň jednu účinnou látku ovlivňující hladinu tuku v krvi a alespoň jednu pomocnou látku podporující prostupování účinné látky pokožkou v samolepivé matricové vrstvě, který může být na straně odvrácené od pokožky pokryt krycí vrstvou nepropustnou pro účinnou látku, jehož podstata spočívá v tom, že uvedená účinná látka je vybrána ze skupiny účinných látek inhibujících hydroxymethylglutaryl–CoA reduktázu, samolepivá matricová vrstva je hmota na bázi polyakrylátu nebo hmota na bázi silikonu, a že uvedená pomocná látka je vybrána ze skupiny sestávající z derivátů pyrrolidonu, mastných kyselin, mastných alkoholů, esterů mastných kyselin, mastných etherů, derivátů parafinu, terpenů, monoalkyletherů ethylenglykolu, polyoxyethylenalkyletherů, polyoxyethylenaryletherů, polyoxyethylenalkylesterů, polyoxypropylenalkyletherů, propylenglykolových derivátů mastných kyselin, glycerolesterů mastných kyselin, polysorbátů, poloxamerů, dialkylsulfoxidů, močoviny a derivátů močoviny, glycerolu, nativních

55

olejů, laurokapramů, fosfolipidů, amidů, aminokyselin, N,N-dimethylformamidu, N-methylformamidu, acetonidů, thioglykolátu vápenatého, propylenglykolu, polyethylenglykolu, alkylsulfátů, laurylsulfátu sodného, tetrahydrofurfurylalkoholu, makrocyclických sloučenin nebo polárních rozpouštědel jako je panthenol.

Transdermální terapeutický aplikační systém podle vynálezu zaručuje nejvýše efektivní terapii léčiva, při které zůstává uvolňování účinné látky v dlouhém časovém úseku přibližně konstantní a daří se přesně kontrolovatelným způsobem, přičemž se také signifikantně zvýší absolutní biovyžitelnost substance.

Další provedení odpovídají závislým patentovým nárokům. Zejména spočívá podstata samolepicí hmoty v tom, že v ní je obsažena účinná látka inhibující hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-reduktázu, a že v ní jsou obsaženy strukturní elementy β -hydroxykarboxylové kyseliny (I) nebo tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyranu (II). Účinná látka může být ve formě soli nebo esteru.



Pro náplast podle vynálezu může být použita samolepicí hmota na bázi polyakrylátu, silikonu, ethylen-vinylacetátu, kaučuku, kaučuku podobných syntetických homopolymerů, kopolymerů resp. blokových polymerů, nebo tavného lepidla anebo jim podobných.

Podstata hmot na bázi polyakrylátu spočívá v tom, že k jejich výrobě se bere kyselina akrylová a/nebo kyselina alkylakrylová, zejména kyselina methakrylová resp. její deriváty, zvláště alkylestery. Mezi alkylestery akrylové kyseliny a/nebo methakrylové kyseliny jsou preferovány ty, které mají 1 až 18 uhlíkových atomů v alkylovém zbytku, obzvláště methyl-, ethyl-, n-butyl-, isobutyl-, pentyl-, 2-ethylbutyl-, n-hexyl-, heptyl-, n-oktyl-, isooktyl-, 2-ethylhexyl-, n-decyl-, isodecyl-, n-dodecyl- a stearyl-akrylát resp. -methakrylát. Vedle toho mohou být ve struktuře polymeru/kopolymeru zúčastněny další komonomery. Příklady jsou akryl- a/nebo methakrylamid, hydroxyalkylester a polyalkylenglykolester kyseliny akrylové a/nebo methakrylové, dusík obsahující monomery kyseliny akrylové a/nebo methakrylové nebo jejich soli, ethylen, vinylacetát, vinylpropionát, vinylbutyrát, vinylpyrrolidon, vinylchlorid, vinyltoluen, akrylonitril nebo styren.

Hmoty na bázi silikonu se vyznačují tím, že vykazují velký volný objem, nízkou teplotu skelného přechodu, vysokou flexibilitu a vysokou permeabilitu pro plyny, jsou biokompatibilní, mají nízké povrchové napětí a dobrou smáčitelnost, jsou tepelně stálé, jakož i chemicky inertní a jsou nadány dobrou lepivostí, adhezí a kohezí. Hmoty na bázi silikonu typicky obsahují polykondenzát, zahrnující nízkoviskozní polydimethylsiloxan a silikátovou pryskyřici, vyznačující se trojrozměrným zesíťováním. Pro zvýšení tak zvané aminové rezistence může být koncové seskupení hydroxylů polydimethylsiloxanu skondenzováno s trimethylsiloxanem.

Příklady pro kaučuku podobné syntetické homopolymery, kopolymery resp. blokové polymery, které mohou být podle vynálezu uplatněny, jsou polyisobutylen, polyisopren, polystyren, kopolymerisáty styren-butadien-styren, kopolymerisáty styren-isopren-styren, kopolymerisáty styren-ethylen/propylen-styren, kopolymerisáty styren-ethylen/butylen-styren, polyvinylether, polyurethan, polybutadien, blokové kopolymerisáty styren-butadien, blokové kopolymerisáty styren-isopren, blokové kopolymerisáty styren-isopren-butylen.

Dále může být obsažena se samolepivou hmotou spojená, rubová vrstva. Ta může být nepropustná pro účinnou látku a může vykazovat oklusní charakter. Použity mohou být libovolné materiály, které se obvykle u preparátů používají. Příklady pro materiály tohoto druhu jsou acetát
 5 celulózy, ethylcelulóza, polyethylentereftalát, měkčené kopolymerisáty vinylacetát-vinylchlorid, nylon, kopolymerisáty ethylen-vinylacetát, měkčený polyvinylchlorid, polyurethan, polyvinylidenchlorid, polypropylen, polyethylen, polyamid nebo hliník.

Směs může dále obsahovat lepivost vytvářející prostředek, prostředek ke zlepšení penetrace, prostředek ke zmírňování kožních podráždění, kovové ionty jako hliníku nebo titanu a změkčovadla
 10 pro zvýšení koheze, parafíny, cyklické uhlovodíky nebo rostlinné oleje.

Jako prostředky, které zvyšují lepivost mohou být použity kalafunové pryskyřice, polyterpenové pryskyřice, ropné pryskyřice, pryskyřice kumaronindenové, terpenfenolové pryskyřice, uhlovodíkové pryskyřice nebo kapalné polybutenové pryskyřice.
 15

Příklady pro prostředky zlepšující penetraci účinné látky jsou: deriváty pyrrolidonu, mastné kyseliny, mastné alkoholy, estery mastných kyselin, mastné ethery, parafinové deriváty, terpeny, ethylenglykolmonoalkylethery, polyoxyethylenalkylethery, polyoxyethylenarylethery, polyoxyethylenalkylestery, polyoxypropylenalkylethery, deriváty propylenglykolu s mastnými kyselinami, estery mastných kyselin s glycerolem, polysorbáty, poloxamery, dialkylsulfoxidy, močovina a deriváty močoviny, glycerol, přírodní oleje, laurokapramy, fosfolipidy, amidy, aminokyseliny, N,N-dimethylformamid, N-methylformamid, acetonidy, thioglykolát vápenatý, propylenglykol, polyethylenglykol, alkylsulfáty, laurylsulfát sodný, tetrahydrofurfurylalkohol, N,N-diethyl-m-
 20 toluamid, anticholinergika, makrocyclické sloučeniny nebo polární rozpouštědla jako sorbitol a panthenol.
 25

Směs podle vynálezu může obsahovat i prostředky ke zmírňování kožních podráždění jako bisabolol, heřmánkový olej, allantoin, glycerol nebo dipantenol.
 30

Vynález je v dalším blíže objasňován na základě příkladů.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

626 g roztoku samolepivého polymeru na silikonové bázi (např. BIO PSA X7-4301, 70 hmotn.%
 40 v n-heptanu) a 48 g 2-pyrrolidonu (s lovastatinem) bylo smíseno a pomocí špachtle jako 600 μm tlustý film nanášeno na fluoropolymerní polyesterovou folii (např. Scotchpak[®] 1022). Vlhký film byl 30 minut sušen při 50 °C a potom nakaširován s polyesterovou folií (např. Hostaphan RN 15). Plošná hmotnost tímto způsobem zhotoveného lepivého filmu obnášela asi 300 g/m². Pomocí vhodného razidla byl vysekán TIS požadované velikosti a in vitro byla měřena permeace izolovanou kravskou hovězí kůží. V časovém údobí 72 hodin se rychlost toku pohybovala průměrně při 0,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.
 45

Příklad 2

50

459,2 g roztoku samolepivého polymeru na silikonové bázi (např. BIO PSA X7-4301, 70 % hmotn. v n-heptanu) a 6,6 g ethyloleátu (s lovastatinem) bylo smíseno a pomocí špachtle jako 600 μm tlustý film nanášeno na fluoropolymerní polyesterovou folii (např. Scotchpak[®] 1022). Vlhký film byl 30 minut sušen při 50 °C a potom nakaširován s polyesterovou folií (např.
 55 Hostaphan RN 15). Plošná hmotnost tímto způsobem zhotoveného lepivého filmu obnášela asi

300 g/m². Pomocí vhodného razidla byl vysekán TIS požadované velikosti a in vitro byla měřena permeace izolovanou kravskou kůží. V časovém údobí 72 hodin difundovala zapracovaná účinná látka kravskou hovězí kůží téměř kvantitativně.

5

Příklad 3

85,34 g samolepivého polyakrylátu, obsahujícího karboxylové skupiny (např. Durotak 387-2052, 48,1 % hmotn., ve směsi ethylacetátu, n-heptanu, 2-propanolu a ethanolu), 85,34 g hydrofilní směsi akrylátového lepidla (např. Plastoid E 35 H, 60 % hmotn. v ethylacetátu), 12,5 g ethylacetátu, jakož i 8,4 g 2-pyrrolidonu (s lovastatinem) bylo smíseno a pomocí špachtle jako 400 µm tlustý film nanášeno na silikonisovanou polyesterovou folii (např. Hostaphan® RN100). Vlhký film byl 30 minut sušen při 50 °C a potom nakaširován s polyesterovou folií (např. Hostaphan RN 15). Plošná hmotnost tímto způsobem zhotoveného lepivého filmu obnášela asi 130 g/m².

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Přípravek ve formě transdermálního terapeutického systému, obsahující alespoň jednu účinnou látku ovlivňující hladinu tuku v krvi a alespoň jednu pomocnou látku podporující prostupování účinné látky pokožkou v samolepivé matricové vrstvě, který může být na straně odvrácené od pokožky pokryt krycí vrstvou nepropustnou pro účinnou látku,

25

vyznačující se tím, že

uvedená účinná látka je vybrána ze skupiny účinných látek inhibujících hydroxymethylglutaryl-CoA reduktázu,

samolepivá matricová vrstva je hmota na bázi polyakrylátu nebo hmota na bázi silikonu, a že

30

uvedená pomocná látka je vybrána ze skupiny sestávající z derivátů pyrrolidonu, mastných kyselin, mastných alkoholů, esterů mastných kyselin, mastných etherů, derivátů parafinu, terpenů, monoalkyletherů ethylenglykolu, polyoxyethylenalkyletherů, polyoxyethylenaryletherů, polyoxyethylenalkylesterů, polyoxypropylenalkyletherů, propylenglykolových derivátů mastných kyselin, glycerolesterů mastných kyselin, polysorbátů, poloxamerů, dialkylsulfoxidů, močoviny a derivátů močoviny, glycerolu, nativních olejů, laurokapramů, fosfolipidů, amidů, aminokyselin,

35

N,N-dimethylformamidu, N-methylformamidu, acetonidů, thioglykolátu vápenatého, propylen-glykolu, polyethylenglykolu, alkylsulfátů, laurylsulfátu sodného, tetrahydrofurfurylalkoholu, makrocyclických sloučenin nebo polárních rozpouštědel jako je panthenol.

40

2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná látka inhibující hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu obsahuje v molekule strukturní znaky β-hydroxykarboxylové kyseliny nebo tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyranu.

45

3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinná látka inhibující hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu je ve formě soli nebo ve formě esteru.

4. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou inhibující hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu je lovastatin, simvastatin, mevastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, eptastatin nebo cerivastatin.

50

5. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že samolepivá vrstva matrice obsahuje alespoň jeden homopolymer, kopolymer nebo blokový polymer.

6. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepivou hmotou je tavné lepidlo.
- 5 7. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepivá hmota obsahuje pomocnou látku zvyšující lepivost.
8. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepivá hmota obsahuje alespoň jedno změkčovací.
- 10 9. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepivá hmota obsahuje alespoň jednu pomocnou látku zmírňující podráždění pokožky.
10. Přípravek podle jednoho nebo více nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepivá hmota obsahuje alespoň jednu látku ovlivňující kohezi.
- 15 11. Použití přípravku podle kteréhokoli z nároků 1 až 10 k výrobě prostředku ke snižování zvýšené hladiny lipidů v plazmě, zejména při systemických poruchách látkové výměny lipidů, tak zvaných hyperlipoproteinemiích, a při cévních chorobách jako srdečním infarktu, jakož i při okluzivním onemocnění tepen.
- 20

25

Konec dokumentu
