# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**286 264**

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:
**A 61 M 37/00**

(21) Číslo přihlášky: **1990 - 1137**

(22) Přihlášeno: **08.03.1990**

(30) Právo přednosti:
**15.03.1989 DE 1989/3908432**

(40) Zveřejněno: **17.11.1999**
**(Věstník č. 11/1999)**

(47) Uděleno: **06.01.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15.03.2000**
**(Věstník č. 3/2000)**

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(73) Majitel patentu:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG., Neuwied, DE;

(72) Původce vynálezu:
Hoffmann Annegrete, Neuwied, DE;

(74) Zástupce:
Čermák Karel JUDr., Národní 32, Praha 1, 110 00;

(54) Název vynálezu:

## Náplast jako transdermální terapeutický systém, způsob její výroby a její použití

(57) Anotace:

U náplasti je dimenzování a nastavení polohy zásoby /23/ účinné látky nebo účinných látek ve styku s matricí /22/ zvoleno tak, aby alespoň v jednom směru byla vzdálenost mezi zásobou /23/ a jednou obvodovou plochou matrice /22/, dotýkající se plochy pro předávání, delší po dobu trvání aplikace než cesta difuze nejméně jedné účinné látky od zásoby /23/ do matrice /22/. Množství účinné látky v matrici /22/ je v okamžiku aplikace zvoleno tak, aby doba trvání uvolňování až do úplného uvolnění účinné látky obsažené původně v matrici /22/ byla kratší než doba trvání aplikace. Zásoba účinné látky se vyrobí při výrobě náplasti in situ smíšením složek zásoby, vrstvy se spojí pomocí tlaku a/nebo tepla a zásoba účinné látky se vpraví do matrice. Náplast se hodí pro lokální nebo systemické dermální podávání účinných látek v humánní nebo veterinární medicíně nebo v kosmetice.

CZ 286264 B6

# Náplast jako transdermální terapeutický systém, způsob její výroby a její použití

## Oblast techniky

Vynález se týká náplasti jako transdermálního terapeutického systému pro řízené, odstupňované podávání účinných látek na kůži s počáteční vysokou dávkou a nižší udržovací dávkou, jakož i způsobu její výroby a použití pro lokální nebo systematické dermální uvolňování účinné látky v humánním nebo veterinárním lékařství nebo v kosmetice.

## Dosavadní stav techniky

Terapeutická zařízení pro řízené podávání účinných látek se označují jako terapeutické systémy /K. Heilmann, Therapeutische Systeme, str. 26, F. Enke Verlag Stuttgart 1984/. Takovýto systém je tedy zařízení, obsahující léčivo popřípadě forma podávání, které uvolňuje jedno nebo několik léčiv v předem stanoveném množství a to kontinuálně po pevně stanovenou dobu na přesně určené místo použití.

Při použití na kůži mohou takovéto systémy rozvíjet jak topický, tak i systemický účinek, a četnost tímto způsobem aplikovatelných látek a jejich rozdílné chemické, fyzikální a farmakologické vlastnosti kladou vždy nové požadavky při výrobě takovýchto systémů. Pro dermální aplikace byly již nalezeny četné účinné látky, u kterých se dosáhne kontinuálního a maximálně neměnného uvolňování po požadovanou dobu aplikace.

Vedle toho ale existují i terapeutické požadavky, podle nichž by měl profil uvolňování účinné látky po zvýšené počáteční dávce vykazovat nižší uvolňovanou dávku. Tak je tomu například u prostředků pro spaní, kde se požaduje zvýšený přívod účinné látky při navození spánku a nižší dávka pro zabránění probuzení během dalšího navazujícího časového období. I u lidí s nechutenstvím lze během denních hodin nastavit vyšší hladinu účinné látky v krvi než v noci. Totéž se týká i podávání nikotinu pro odnaučení se kouřit. Nakonec se lze zmínit, že při potírání ataků bolesti po zvýšené základní dávce je žádoucí snížená udržovací dávka.

Transdermální terapeutický systém pro řešení tohoto problému byl již popsán v EP-A 0 227 252. Tam se účinná látka v zásobníku přivádí do styku pouze s takovým množstvím zrychlovače penetrace, že se urychlená penetrace udržuje pouze během definované počáteční fáze aplikace. Nevýhodou přitom je, že pro každou účinnou látku se musí najít vhodný urychlovač penetrace a při volbě matrice zásobníku je nutné zohlednit vedle difuzní schopnosti účinné látky i urychlovač penetrace.

Toto konečně vede v mnoha případech k tomu, že je nezbytná nákladná přídavná membrána.

Jiné řešení uvedeného problému je navrhováno v DE-OS 36 42 931. Tam jsou uspořádány nejméně dvě navzájem oddělené komory náplasti s různými koncentracemi účinné látky, takže v první fázi aplikace představuje uvolňování účinné látky ze všech komor vysokou počáteční dávku, zatím co po vyprázdnění komor s nižší koncentrací účinné látky dochází k uvolňování účinné látky již jen z komor s vyšší koncentrací účinné látky a tedy působí pouze snížená udržovací dávka. Tento systém je již nákladný co se týká samotné konstrukce komor a vyžaduje s ohledem na různá nastavení koncentrací v komorách zvláštní opatření.

Podstata vynálezu

Proto je úlohou vynálezu vyvinout náplast, jako terapeutický systém pro podávání účinné látky na kůži s odstupňovaným uvolňováním účinné látky, který odstraní nezbytnou přítomnost urychlovače penetrace a nechá se vyrobiti jednoduchým způsobem.

Předmětem vynálezu je náplast jako terapeutický systém pro řízené, odstupňované podávání účinných látek na kůži s počáteční vysokou dávkou a nižší udržovací dávkou, která sestává ze zadní rubové vrstvy, odvrácené od kůže, minimálně jedné zásoby účinné látky, která je ve styku s matricí řídící dávkování účinné látky a samolepicího fixačního zařízení pro přilepení náplasti na kůži, přičemž celá matrice obsahuje na počátku aplikace účinnou látku, která je charakterizována tím, že dimenzování a nastavení polohy zásoby účinné látky nebo účinných látek ve styku s matricí jsou zvoleny tak, aby alespoň v jednom směru byly vzdálenost mezi matricí a jednou obvodovou plochou matrice, dotýkající se plochy pro předávání delší po dobu trvání aplikace než cesta difuze nejméně jedné účinné látky v matrici v okamžiku aplikace je zvolena tak, aby doba trvání uvolňování až do úplného uvolnění účinné látky obsažené původně v matrici byla kratší než doba trvání aplikace.

Princip konstrukce náplasti je sám o sobě znám z DE-OS 21 35 533, aniž by ale odtamtud bylo možné seznat konstrukční znaky požadované změny profilu uvolňování podle vynálezu.

Náplast obsahuje alespoň jednu zásobu účinné látky, která obsahuje výlučně účinnou látku nebo účinné látky.

Podstatným znakem náplasti podle vynálezu je obsah účinné látky v matrici dvojím způsobem. Jednak je možné již při výrobě náplasti naplnit matrici účinnou látkou nebo se naplnění účinnou látkou provádí až po výrobě náplasti difuzí účinné látky ze zásobníku účinné látky do matrice, která byla až dosud prázdná. Pochod uvedený jako poslední se dá urychlit zvýšením teploty a může trvat hodiny až dny. V důsledku toho může účinná látka během počáteční fáze aplikace vystupovat celou uvolňovací plochou matrice /což odpovídá vysoké počáteční dávce/, což vede k ochuzení účinné látky v hraničních vrstvách. Toto ochuzení se může vyrovnat pouze dodatečným přívodem účinné látky ze zásoby. Jestliže je nyní vzdálenost mezi zásobou a vyprazdňovacími zónami tak velká, že se tato nedá během trvání aplikace překonat na základě difuzní schopnosti účinné látky, tak se uvolňování účinné látky v této oblasti zastaví. Účinnou látku uvolňují jen ty části uvolňovací plochy matrice, které mohou být zásobovány dotyčnou difuzí ze zásob /což odpovídá snížené udržovací dávce/. Geometrické poměry v náplasti tedy jsou určovány v podstatě požadovaným profilem uvolňování, účinnou látkou, která se má podávat, volbou matrice a dimenzováním, stejně tak jako i určením místa uložení zásoby. To znamená, že vzdálenost rozmezí zásoby/matrice k povrchu penetrační plochy matrice je při nejmenším v jednom směru tak velká, aby difuze účinné látky ze zásoby dosáhla již jen do dílčí oblasti matrice.

Náplast může obsahovat alespoň jednu zásobu účinné látky, která obsahuje alespoň jednu inertní pomocnou látku. Náplast může obsahovat alespoň jednu zásobu účinné látky s účinnou látkou v pevné nebo kapalné formě.

Pod pojmem inertní látka se zde rozumí, že účinná látka a pomocná látka spolu navzájem nereagují. K těmto inertním látkám, které jsou odborníkovi známé, patří například rozpouštědla, plniva, stabilizátory, podpůrné materiály, nosiče a popřípadě i přísady pro regulaci difuze a penetrace.

Jako účinná látka se mohou používat všechny transdermálně použitelné látky, pro jejichž aplikaci je žádoucí vysoká počáteční dávka. K těmto patří například účinné látky ze skupiny

analgetik, antiemetik, antiadiposit, antiflogistik, antispasmolytik a antiangiálních účinných látek. K těmto látkám patří i nikotin jako účinná látka pro odvykání kouření.

Suma množství účinných látek v zásobě a v matrici se s výhodou pohybuje okolo až 20ti násobného terapeuticky potřebného množství.

Podle dalšího provedení vynálezu mohou být náplasti alespoň z části vrstvené.

Matrice sestává nejméně ze dvou vrstev, přičemž s výhodou mezi zadní rubovou vrstvou matrice a vrstvou matrice na straně kůže je uspořádána minimálně jedna zásoba účinné látky a poměr tlouštěk vrstev matrice je s výhodou v rozmezí 1:1 až 1:20, a nejvýhodněji v rozmezí 1:1 až 1:5.

Minimálně jedna zásoba účinné látky může být vytvořena ve tvaru vrstvy a/nebo laminátu.

Matrice může být vytvořena samolepicí.

Podle dalšího provedení matrice má tato nebo při nejmenším jedna z jejích vrstev nejméně na jedné straně samolepicí zařízení.

Podle dalšího vytvoření matrice jsou fixačními zařízeními samolepicí úseky uložené v matrici.

Matrice může být tedy, jak je výše uvedeno, samolepicí, což se dá dosáhnout použitím vhodných polymerních materiálů, jako například kaučuku, kaučuku podobných syntetických homopolymerů, kopolymerů nebo blokových polymerů, polymethakrylátů, a jejich kopolymerů, polyurethanu a silikonů. V zásadě přichází v úvahu všechny polymery, které se používají při výrobě lepidel citlivých na tlak a které jsou fyziologicky nezávadné. Může být výhodné, když je matrice samolepicí, neboť tím lze uspořit jinak nutné zvláštní samolepicí fixační zařízení. V případě použití matrice, která není samolepicí, se používají vhodné polymerní materiály, které se vybírají například ze skupiny polymethakrylátů, polyvinylpyrolidonů, ethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, ftalátu hydroxymethylcelulózy, polyvinylalkoholů popřípadě jejich kopolymerů s vinyllaurátem nebo kyselinou maleinovou, vinylacetátů popřípadě jejich kopolymerů s vinyllaurátem nebo kyselinou maleinovou, polyvinyletherů, butylkaučuků a polykaprolaktamů.

Zásoba účinné látky může být vytvořena jako vrstva a/nebo laminát. Tvar vrstvy zásoby účinné látky je z výrobnětechnických důvodů výhodný tehdy, když se podaří nastavit koncentraci účinné látky ve vrstvě souhlasně s požadavky a dodržet potřebnou vzdálenost od kraje matrice. Uspořádání účinné látky ve vrstvách, u které zásoba nemusí být vytvořena jako vrstva, je výhodná tehdy, když zabraňuje přímému smíchání zásobníku obsahujícího účinnou látku a nutnými nebo požadovanými pomocnými inertními látkami nebo z něho vyplývají výrobnětechnické možnosti.

Při uspořádání náplasti se může například uspořádat nejméně jedna zásoba účinné látky mezi matricí a zadní rubovou vrstvou. To se hodí zejména pro pevné zásoby účinné látky, které lze nanášet ve formě tělísek. Jestliže matrice není samolepicí, tak je možné uspořádat na straně plochy zařízení přivrácené ke kůži samolepicí vrstvu. I vnitřní soudržnost zařízení se může v tomto případě dosáhnout dodatečnými samolepicími mezivrstvami. U jedné výhodné formy provedení vynálezu může být fixační zařízení vytvořeno samolepicími úseky vsazenými do matrice nebo samolepicími okraji obklopujícími uvolňovací plochu. Samolepicí vrstvy mohou rovněž obsahovat účinnou látku a tím přispívat ke zvýšení počáteční dávky.

Zadní rubová vrstva slouží k ochraně a/nebo mechanické stabilizaci zařízení. Může být vytvořena z ohebného nebo neohebného materiálu a může být jednovrstvá nebo několikavrstvá.

Látky pro její výrobu jsou polymerní látky, jako například polyethylen, polypropylen, polyestery a polyamidy. Z dalších materiálů mohou být použity i kovové fólie, jako hliníková fólie, samotná nebo povlečená polymerním substrátem. Je možné použít i textilní plošné útvary, jestliže jsou schopné zabránit unikání složek zařízení. Zejména se osvědčily polymerní fólie s napařenou kovovou vrstvou.

Mezi matricí a zadní rubovou vrstvou může být umístěna nejméně jedna zásoba účinné látky.

Podle dalšího provedení má náplast oddělitelnou ochrannou vrstvu pro plochy přivrácené ke kůži. Tato oddělitelná ochranná vrstva zabraňuje nepříjemnému znečištění a předčasnému uniknutí součástí náplasti. Oddělí se teprve bezprostředně před aplikací. Pro její výrobu se hodí v zásadě tytéž materiály jako pro rubovou stranu, za předpokladu, že jsou oddělitelné, jako například zpracováním se silikonem. Jiné oddělitelné ochranné vrstvy jsou například polytetrafluorethylen, upravený papír, celofán a polyvinylchlorid. Přirozeně se ochranná vrstva může opatřit pomocnou uchopovací částí, aby se usnadnilo její stažení z náplasti.

Podle dalšího vytvoření vynálezu je do náplasti zapracováno až dvacetinásobné množství terapeuticky potřebného množství účinné látky.

Při způsobu výroby náplasti podle vynálezu se zásoba účinné látky vyrobí in situ spojením složek zásoby. Přitom se zásoba vytvoří přímo na místě styku s matricí. Vrstvy se spojí spolu tlakem a/nebo použitím tepla. Zásoba se může uspořádat pomocí tlaku také v matrici, například injekcí předem určeného množství nebo vtlačením zásoby do měkké matrice. U výhodného způsobu se zásoba účinné látky umístí mezi dvěma vrstvami, které mohou být stejné nebo rozdílné.

S výhodou se minimálně část náplasti vyrobí z roztoku, disperze, taveniny nebo nasypáním částic. Takto získané mezi produkty se rozdělí na menší jednotky, jejich rozměry a tvar jsou určeny terapeutickými požadavky.

Jeden z obsahů účinné látky v matrici se může nastavit po výrobě náplasti difuzí účinné látky nebo účinných látek.

Náplast podle vynálezu se hodí zejména pro lokální a systemické dermální podávání účinných látek v humánním a veterinárním lékařství nebo se dají použít i v kosmetice.

## Přehled obrázků na výkrese

Vynález je dále vysvětlen pomocí obr., na kterých je mimo jiné znázorněno schematicky ale v měřítku, které neodpovídá uspořádání náplasti podle vynálezu. Obr. přitom ukazují:

obr. 1a řez náplastí podle stavu techniky,

obr. 1b grafické znázornění profilu uvolňování in vivo, náležejícímu náplasti podle obr. 1a

obr. 2a řez formou provedení náplasti podle vynálezu,

obr. 2b grafické znázornění profilu uvolňování in vivo, náležejícímu náplasti podle obr. 2a,

obr. 3a řez další formou provedení náplasti podle vynálezu,

obr. 3b grafické znázornění profilu uvolňování in vivo, náležejícímu náplasti podle obr. 3a,

obr. 4 řez další výhodnou formou provedení náplasti podle vynálezu,

obr. 5 řez další výhodnou formou provedení náplasti podle vynálezu,

obr. 6 řez formou provedení náplasti podle vynálezu s větším počtem zásob účinné látky,

obr. 7 řez formou provedení náplasti podle vynálezu s větším počtem zásob účinné látky.

Příklady provedení vynálezu

Na obr. 1a je znázorněn schematický řez náplastí podle stavu techniky, přičemž zásoba 13 účinné látky je uložena do samolepicí matrice 12, která je zakryta rubovou vrstvou 11. Vzdálenost zásoby 13 od obvodové plochy matrice je tak malá, že účinná látka může během aplikace vyplnit difuzí vyprazdňující se oblasti matrice. Účinná látka tedy vystupuje během celé doby aplikace celou uvolňovací plochou; obr. 1b reprodukuje k tomuto patřící profil uvolňování in vivo, přičemž tok /flux/ je nanášen proti času. Přitom je možné vidět, že po dosažení maxima tok zůstává během zbývajícího času bez odstupňování na stejné úrovni. Podle uvedeného stavu techniky se proto během požadované doby udrží tok co nejkonstantnější.

Schematický řez formou provedení náplasti podle vynálezu, znázorněný na obr. 2a, se zadní rubovou vrstvou 21, samolepicí matricí 22, vsazenou zásobou 23 a obvodem 24 matrice 22 ukazuje oproti obr. 1a podstatně větší vzdálenost mezi zásobou 23 a obvodem 24 matrice 22. Při správné volbě matrice 22, odpovídající látce o kterou právě jde, není účinná látka schopna po uvolnění účinné látky, která byla původně obsažena v matrici 22, dále difundovat během další aplikace na základě geometrických poměrů do oblasti matrice 22 vzdálených od zásoby 23. Jak ukazuje k tomu patřící profil uvolňování in vivo na obr. 2b, zmenší se tok /flux/ po překročení maxima na podstatně menší konstantní hodnotu. Tím je tedy umožněno nastavit generelně po zvýšených počátečních dávkách nižší udržovací dávky.

Obr. 3a představuje schematický řez další formou provedení náplasti podle vynálezu se zadní rubovou vrstvou 21, samolepicí matricí 22, vsazenou zásobou 23 a obvodem 24 matrice 22. Zde je vzdálenost mezi zásobou 23 a obvodovou plochou matrice 22 oproti formě provedení podle obr. 2a dále zvětšena, takže ještě větší úseky matrice 22 nemohou být už během aplikace zásobovány účinnou látkou. Vzhledem k tomu, že ale celková uvolňovací plocha je zřetelně větší než na obr. 2a, nastaví se podle obr. 3b, na kterém je nanesen k tomu patřící tok in vivo, větší počáteční maximum, aby potom pokleslo během aplikace na přibližně stejnou hodnotu jako na obr. 2b.

Nastavení polohy zásoby 23 v matrici 22 může být symetrické nebo i asymetrické, přičemž vždy musí být zaručeno, že vzdálenost mezi zásobou 23 a uvolňovací plochou může být přemostěna difuzí účinné látky ve smyslu cíleného uvolňování. Přirozeně hraje přitom rozhodující roli požadovaný profil uvolňování. Nejpříznivější vzdálenost se dá v řadě případů vypočítat nebo se v mnoha případech musí zjistit pokusně.

Na obr. 4, který ukazuje schematický řez další formou provedení náplasti podle vynálezu, spočívá zvláštnost v nastavení polohy zásoby 23, která je do samolepicí matrice 22 vsazena pouze částečně a jednou stranou je ve styku se zadní rubovou vrstvou 21. Vzdálenost zásoby 23 od obvodu 24 matrice 22 odpovídá vzdálenosti znázorněné na obr. 3a, přesto ale zvětšená vzdálenost mezi zásobou 23 a uvolňovací plochou ovlivňuje volbu účinných látek vhodných pro tuto formu provedení, přičemž tato forma provedení má výrobnětechnické přednosti.

Jak lze seznat z obr. 5, na kterém je znázorněna další forma provedení náplasti podle vynálezu, a to schematicky v řezu, může být zásoba 23 uložena také na samolepicí matrici, přičemž tato je jinak obklopena zadní rubovou vrstvou 21. O vzdálenosti mezi zásobou 23 a obvodem 24 matrice

22 a uvolňovací ploše platí to co bylo uvedeno k obr. 4. I zde mohou pro volbu této formy provedení náplasti mluvit mimo jiné výrobně-technické přednosti.

Dále je na obr. 6 znázorněna schematicky v řezu forma provedení náplasti podle vynálezu, u které jsou v nelepicí matrici 22 uloženy tři navzájem odděleně umístěné zásoby 23a. Matrice 22 je spojena se zadní rubovou vrstvou 21 přes lepicí mezivrstvu 25, přičemž rubová zadní vrstva 21 zakrývá i obvod 24 matrice 22 a tvoří okraj přesahující rovnoběžně s kůží přes matrici 22. Fixace náplasti na kůži se provádí samolepicí vrstvou 26 propustnou pro účinnou látku, která se prostírá přes celou volnou plochu matrice 22 a přesahuje přes okraje rubové vrstvy 21.

Vytvoření náplasti s větším počtem zásob 23 ukazuje další možnost ovlivňování profilu uvolňování. Při stejném celkovém objemu zásob 23 umožňuje prostorové spojení částí zásob 23 ve srovnání s jednotlivou zásobou 23 stejného objemu dodatečné dodávání účinné látky difuzí na větší oblasti matrice 22. Podmínky, týkající se vzdálenosti zásoby 23 od obvodu 24 náplasti podle vynálezu se ale přitom musí zachovat.

Samozřejmě může být vzdálenost mezi nejméně dvěma částmi zásob 23 tak velká, že přesahuje během doby trvání aplikace možnou difuzní cestu nejméně jedné účinné látky části zásoby 23 do matrice 22.

S ohledem na další rozčlenění zásob 23 uvádí obr. 7 příklad, pomocí něhož je reprodukován schematický řez další formou provedení náplasti podle vynálezu. Samolepicí matrice 22 je prostoupena mnoha malými zásobami 23, přičemž tyto mohou představovat pevná nebo kapalná tělesa nebo i mikrokapsle. Matrice 22 je až na plochu přivrácenou ke kůži spojena přes samolepicí vrstvu 27 se zadní rubovou vrstvou 21, přičemž je zakryt i obvod 24 matrice 22. Samolepicí vrstva 27 se rozprostírá i přes přesahující okraje zadní rubové vrstvy 21, čímž se vytvoří fixační uspořádání ke kůži, neboť plochy matrice 22, která se přímo stýká s kůží, jsou nelepivé.

Na všech obr. se znázorněním řezů provedeními náplasti, nejsou vrstvy ploch přivrácených ke kůži pro přehlednost zakresleny. Samozřejmě jsou tyto nezbytnou součástí náplastí podle vynálezu. Rozměr náplasti s ohledem na konturu a velikost se může měnit v širokém rozmezí, přičemž je nutné přihlížet k terapeutickým požadavkům a k požadavkům místa aplikace, ale i k hlediskům manipulovatelnosti s náplastmi.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Náplast jako transdermální terapeutický systém pro řízené, odstupňované podávání účinných látek na kůži s počáteční vysokou dávkou a nižší udržovací dávkou, která sestává ze zadní rubové vrstvy, odvrácené od kůže, minimálně jedné zásoby účinné látky, která je ve styku s matricí řídící dávkování účinné látky a samolepicího fixačního zařízení pro přilepení náplasti na kůži, přičemž celá matrice obsahuje na počátku aplikace účinnou látku, **vyznačující se tím**, že dimenzování a nastavení polohy zásoby /23/ účinné látky nebo účinných látek ve styku s matricí /22/ jsou zvoleny tak, aby alespoň v jednom směru vzdálenost mezi zásobou /23/ a jednou obvodovou plochou matrice /22/ dotýkající se plochy pro předávání byla delší po dobu trvání aplikace než cesta difuze nejméně jedné účinné látky od zásoby /23/ do matrice /22/ a množství obsažené účinné látky v matrici /22/ v okamžiku aplikace je zvoleno tak, aby doba trvání uvolňování až do úplného uvolnění účinné látky obsažené původně v matrici /22/ byla kratší než doba trvání aplikace.

2. Náplast podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že alespoň jedna zásoba /23/ účinné látky obsahuje výlučně účinnou látku nebo účinné látky.

3. Náplast podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že alespoň jedna zásoba /23/ účinné látky obsahuje nejméně jednu inertní pomocnou látku.

4. Náplast podle nároku 1 až 3, **vyznačující se tím**, že alespoň jedna zásoba /23/ účinné látky je v pevné nebo kapalné formě.

5. Náplast podle jednoho z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že je alespoň zčásti vrstvená.

6. Náplast podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že matrice /22/ sestává nejméně ze dvou vrstev, přičemž s výhodou mezi zadní rubovou vrstvou /21/ matrice /22/ a vrstvou matrice /22/ na straně kůže je uspořádána minimálně jedna zásoba /23/ účinné látky a poměr tlouštěk vrstev matrice /22/ je s výhodou v rozmezí 1:1 až 1:20 a nejvýhodněji v rozmezí 1:1 až 1:5.

7. Náplast podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že minimálně jedna zásoba /23/ účinné látky je vytvořena jako vrstva a/nebo jako laminát.

8. Náplast podle jednoho z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že matrice /22/ je samolepicí.

9. Náplast podle jednoho z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že matrice /22/ nebo při nejmenším jedna z jejích vrstev má nejméně na jedné straně samolepicí zařízení.

10. Náplast podle jednoho z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že fixačním zařízením jsou samolepicí úseky uložené v matrici /22/.

11. Náplast podle jednoho z nároků 1 až 5 a 7 až 10, **vyznačující se tím**, že mezi matricí /22/ a zadní rubovou vrstvou /21/ je umístěna nejméně jedna zásoba /23/ účinné látky.

12. Náplast podle jednoho z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že má oddělitelnou ochrannou vrstvu pro plochy přivrácené ke kůži.

13. Náplast podle jednoho z předcházejících nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že obsahuje až dvacetinásobné množství terapeuticky potřebného množství účinné látky.

14. Způsob výroby náplasti podle nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že se zásoba účinné látky vyrobí in situ spojením složek zásoby /23/.

15. Způsob výroby náplasti podle nároků 5 a 6, **vyznačující se tím**, že se vrstvy spojí použitím tlaku a/nebo tepla.

16. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že se účinná látka vpraví do matrice /22/ použitím tlaku.

17. Způsob podle jednoho z předcházejících nároků 14 až 16, **vyznačující se tím**, že se účinná látka vpraví do matrice /22/ při výrobě náplasti.

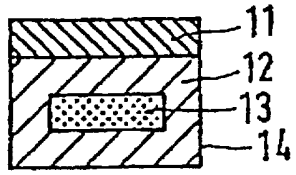
**18.** Způsob podle nároků 14 až 16, **vyznačující se tím**, že naložení materiálu matrice /22/ účinnou látkou se provádí při výrobě matrice /22/ a provádí se až do aplikace ze zásoby /23/ účinné látky nebo účinných látek.

**19.** Způsob podle nároků 14 až 18, **vyznačující se tím**, že se nejméně část zásoby /23/ účinných látek a/nebo matrice /22/ vyrobí z roztoku, disperze, taveniny nebo nasypáním částic.

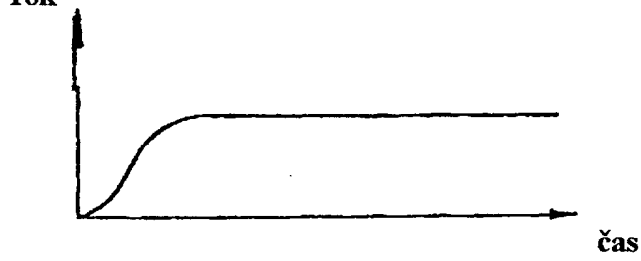
**20.** Použití náplasti podle jednoho z nároků 1 až 13 pro lokální nebo systemické dermální podávání účinné látky v kosmetice.

2 výkresy

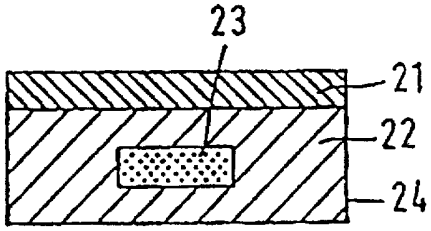
Obr. 1a



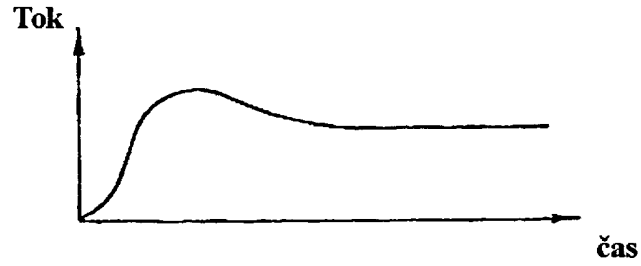

Obr. 1b



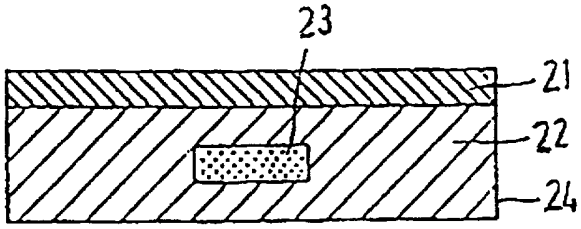

Obr. 2a



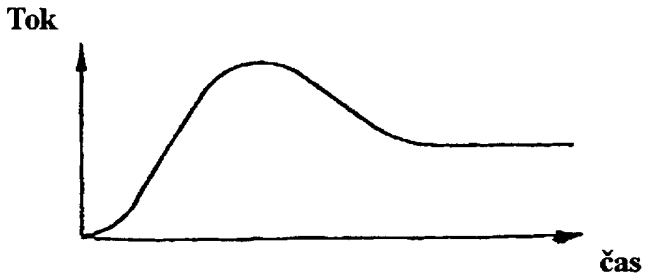

Obr. 2b



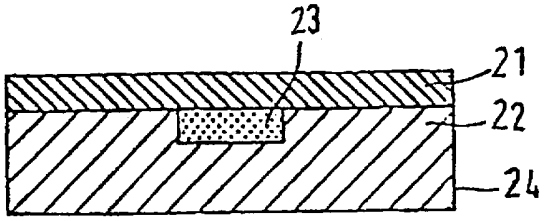

Obr. 3a



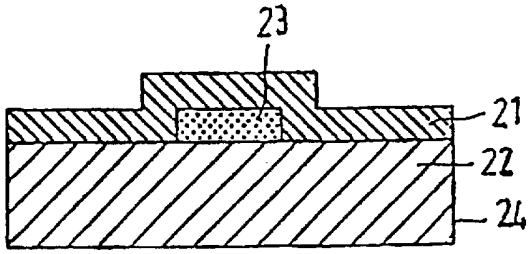

Obr. 3b



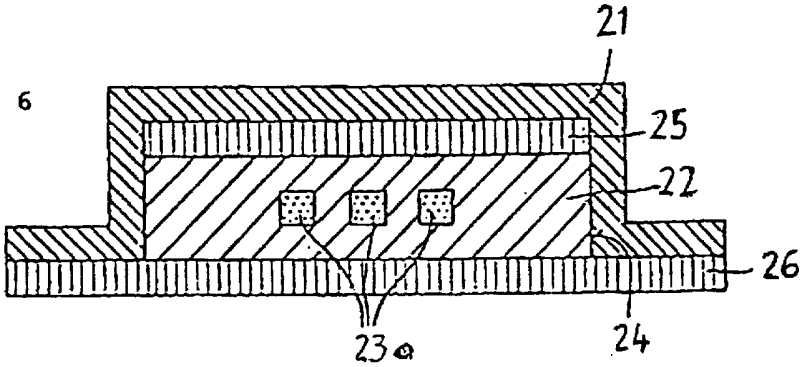
Obr. 4



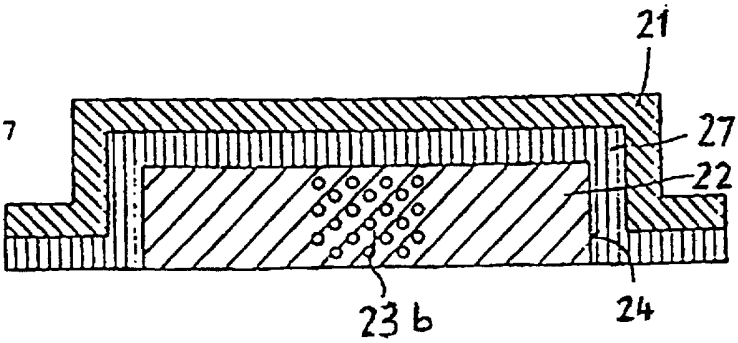

Obr. 5




Obr. 6




Obr. 7




Konec dokumentu