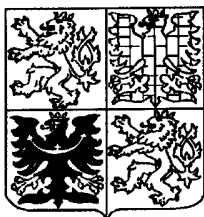


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 26.12.94
(32) 27.12.93, 27.12.93
(31) 93/333058, 93/333060
(33) JP, JP
(40) 15.01.97

(21) 1877-96

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/57

A 61 K 9/70

(71) AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Kuroda Hiroshi, Osaka, JP;
Azuma Masato, Osaka, JP;
Hashimoto Masaki, Yamaguchi, JP;
Wakiya Takeshi, Kyoto, JP;
Mano Mitsuhiro, Kyoto, JP;
Kitamura Mikiya, Osaka, JP;

(54) **Farmaceutický prostředek**

(57) Farmaceutický prostředek pro vstřebávání pokožkou obsahuje základní materiál, nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery. V jednom z možných provedení obsahuje farmaceutický prostředek krycí vrstvu a adhesivní základní vrstvu, nanesenou na jeden povrch krycí vrstvy, přičemž adhesivní základní vrstva obsahuje účinnou složku. Farmaceutický prostředek je možno použít pro antikoncepci nebo pro zmírnění příznaků poruch po menopauze, osteoporosy, emmeniopathie a podobně.

1	83397	14. XI. 96	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.
---	-------	------------	-------------------------------------	-------

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro per-
kutánní podání, který je tvořen základním materiálem a účin-
nými látkami.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery náleží
do skupiny progestogenů a jsou účinné jako kontraseptivní
látky, mimoto mohou také zmírnit příznaky v klimakteriu.
17-beta-estradiol a jeho estery tvoří skupinu estrogenů,
schopnou zmírnit příznaky po menopauze, osteoporosu, pro-
jevy emmenio-pathie a podobně. Mimoto je známo, že podávání
kombinace uvedených látek brání početí a je rovněž účinná
při zmírnění příznaků po menopauze, například podle publika-
ce Contraception, sv. 17, 19 - 25, 1978.

Progestogen však má významné vedlejší účinky, může
například způsobit trombozu mozkových cév, mozkový infarkt,
atheriosklerosu, stenokardie, infarkt myokardu, zhoubné ná-
dory dělohy a podobně při podávání větších dávek. Na druhé
straně estrogeny rovněž zvyšují riziko endometriosy, zhoub-
ných nádorů dělohy a dalších nádorů při kontinuálním podává-
ní ve velkých množstvích a mimoto mohou rovněž nepříznivě
ovlivnit metabolismus tuků, srážení krve, srdeční a cévní
systém a podobně. Zvláště mohou estrogeny způsobit záněty
žlučníku, výskyt kamenů ve žlučníku a žlučovodech a podobně
při perorálním podání. Mimoto je perorální podání daleko méně
účinné než injekční podání.

Aby bylo možno překonat tyto závažné nevýhody, byly
prováděny pokusy připravit účinné látky se zpomaleným
uvolňováním. Například ve zveřejněné japonské patentové

příhláše č. 64-70410 se navrhuje implantát pro podkožní aplikaci nebo prostředek pro místní podání, obsahující jádro z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu ve směsi s 3-ketodesogestolem a povlak filmu z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu.

Ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. 61-106508 se popisuje systém pro zpomalené uvolnění ve formě poševního prstence, který je tvořen dvoudílným trubicovitým prstencem z porézního polymerního filmu, jako je polysiloxan, polyurethan, přičemž každý díl prstence odděleně obsahuje progestogen a estrogen.

Svrchu uvedený implantát je určen k podkožní implantaci nebo je také možno jej uložit místně do dělohy nebo do oblasti kanálu v děložním krčku. Podkožní implantát není výhodný z ekonomického hlediska vzhledem k tomu, že vyžaduje lékařský zákrok k zavedení implantátu, což je nákladné finančně i časově. Také místní podání je nevýhodné, protože vyžaduje značné množství času a po zavedení implantátu způsobuje implantát nemocnému pocit nepohodlí.

Později navrhovaný prstenec pro zavedení do pochvy je rovněž nevýhodný vzhledem k tomu, že výroba takového systému je značně obtížná a zavedení prstence do pochvy je nákladné na čas, mimoto nemocný obvykle vnímá přítomnost prstence, což způsobuje opět určité nepohodlí.

Vynález si klade za úkol navrhnout prostředek, určený pro perkutánní podání, který by bylo možno snadno vyrobit a který by obsahoval 3-ketodesogestrel nebo jeho 17-ester nebo kombinaci 3-ketodesogestrelu a jeho 17-esteru a 17-beta-estradiolu a jeho esteru a který by byl určen pro dlouhodobé podávání pokožkou přes stratum corneum.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje základní materiál a nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo alespoň jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a estery této látky.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu pro perkutánní podání může být také tvořen krycí vrstvou a adhesivní základní vrstvou, uloženou na jedné straně krycí vrstvy, přičemž tato adhesivní základní vrstva je tvořena adhesivním materiálem, nejméně jednou účinnou složkou ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery popř. nejméně jednou účinnou složkou ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery.

Dále bude popsáno podrobněji první provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu.

Účinnými složkami, které se ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu užívají, jsou 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo 17-beta-estradiol a jeho estery. Z esterů 17-beta-estradiolu je možno použít monoestery nebo diestery. Estery 3-ketodesogestrolu a 17-beta-estradiolu je možno připravit esterifikací 3-ketodesogestrelu a 17-beta-estradiolu s kyselinami. Z kyselin jsou vhodné organické monokarboxylové kyseliny, například kyselina octová, valerová, benzoová, propionová, cypionová, undecylenová, enanthová a podobně.

První provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu je tvořeno základním materiálem a nejméně jednou účinnou složkou ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo nejméně jednou účinnou složkou ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery. V případě, že množství účinné

složky nebo účinných složek je příliš malé, bude prostředek neúčinný, avšak v případě, že toto množství je příliš vysoké, bude se účinná složka ze základního materiálu srážet. Z těchto důvodů je optimální množství účinné složky nebo účinných složek v prostředku 0,001 až 20, s výhodou 0,05 až 15 a zvláště 0,1 až 10 % hmotnostních, vztaženo na per-
kutánní farmaceutický prostředek tak, aby ještě nedocházelo ke srážení přebytku účinné složky.

V případě, že farmaceutický prostředek pro perkutánní podání obsahuje obě účinné složky, to znamená nejméně jednu složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery, není poměr těchto složek zvláště definován, avšak obvykle se jejich hmotnostní poměr pohybuje v rozmezí 1 : 10 až 10 : 1 a s výhodou 1 : 5 až 5 : 1.

Základní materiál, použitý v tomto prvním provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu může obsahovat jakýkoliv přijatelný základní materiál pro farmaceutické použití, v němž se mohou rozpouštět svrchu uvedené účinné složky. Vhodné pro použití jsou zejména takové základní materiály, které se běžně používají jako základní materiály pro mazání, krémy, želé, pasty, lotiony a podobně. Jako příklady těchto látek je možno uvést různé polymerní látky, například sodnou sůl alginátu, želatinu, kukuřičný škrob, tragakant, methylcelulosu, hydroxyethylcelulosu, hydroxypropylcelulosu, karboxymethylcelulosu, sodnou sůl karboxymethylcelulosy, dextrin, škrob s karboxymethylovými skupinami, polyvinylalkohol, polyakrylovou kyselinu, polyakryláty, například polyakrylát sodný, kopolymer methoxyethylenu s anhydridem kyseliny maleinové, polyvinylether, polyvinylpyrrolidon a podobně, koloidní minerální látky na bazi hydrátu křemičitanu hlinitého, jako jsou kaolin, bentonit a podobně, koloidní materiály na bazi hydrátu křemičitanu hořečnato-hlinitého, oleje a tuky, například

včelí vosk, olivový olej, kakaový olej, sezamový, sojový olej, kameliový olej, olej z arašídových semen, hovězí lůj, sádlo, lanolin, vaselina a podobně, bílá vaselina, parafiny, kapalné parafiny, polyalkoholy, například glycerol, ethylenglykol, polyethylenglykol, propylenglykol, polypropylenglykol a podobně, plastibaze, vyšší mastné kyseliny, například kyselina stearová a podobně, nižší alkoholy, jako isopropylalkohol, ethylalkohol a podobně, vyšší alkoholy, jako cetylalkohol, stearylalkohol a podobně, voda a podobně. Tyto látky je možno užít jako takové nebo v různých směsích.

V případě potřeby může základní materiál obsahovat anorganické plnivo, například oxid křemičitý, zinečnatý, titaničitý a podobně, nebo látky, zadržující vodu, například sorbitol, látky pro úpravu viskosity, antioxidační činidla nebo látky pro úpravu hodnoty pH.

Farmaceutický prostředek podle prvního provedení vynálezu může popřípadě obsahovat také látku, zvyšující vstřebávání pokožkou. Jako příklad látek, použitelných jako sloučeniny, urychlující toto vstřebávání, je možno uvést N-acylsarkosinové deriváty nebo jejich soli, monokarboxylové kyseliny, obsahující 8 až 14 atomů uhlíku nebo jejich soli, dikarboxylové kyseliny o 2 až 8 atomech uhlíku nebo jejich soli, hydroxydikarboxylové kyseliny o 3 až 8 atomech uhlíku, amidy mastných kyselin nebo reakční produkty alifatických monokarboxylových kyselin o 8 až 16 atomech uhlíku s mono- nebo diethanolaminy a také estery vyšších mastných kyselin nebo reakční produkty vyšších mastných kyselin, obsahujících 10 až 18 atomů uhlíku s alkoholy o 1 až 18 atomech uhlíku. Tyto sloučeniny je možno použít jednotlivě nebo ve formě různých směsí.

N-acylsarkosinové deriváty nebo jejich soli zahrnují například N-lauroylsarkosin, N-stearoylsarkosin, N-oleoylsarkosin, N-palmitoylsarkosin, sarkosiny, odvozené od mastných kyselin kokosového oleje a podobně a také jejich soli, zejména sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a hlinité soli těchto N-acylsarkosinových derivátů.

Monokarboxylové kyseliny nebo jejich soli pro uvedené použití mají obsahovat 8 až 14 atomů uhlíku vzhledem k tomu, že kyseliny, které obsahují 7 atomů uhlíku nebo ještě méně, mají tak kyselou povahu, že je není možno uvádět na delší dobu do styku s pokožkou nebo jinou částí lidského těla a kyseliny, které mají 15 nebo více uhlíkových atomů již mají nízký účinek na urychlení vstřebávání. Z těchto důvodů je vhodné použít kyseliny s obsahem 8 až 14 uhlíkových atomů. Z této skupiny jsou výhodnými kyselinami nasycené alifatické monokarboxylové kyseliny s přímým řetězcem, například kyselina kaprinová, nonanová, kaprylová, laurová, myristová a podobně a jejich soli, například sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a hlinité soli těchto monokarboxylových kyselin.

Dikarboxylové kyseliny, použitelné k uvedenému účelu mají obsahovat 2 až 8 atomů uhlíku. V případě, že kyseliny obsahují 9 nebo více uhlíkových atomů, je jejich účinek na urychlené vstřebávání příliš nízký. Z tohoto důvodu mají mít kyseliny 2 až 8 atomů uhlíku. Jako výhodné příklady těchto kyselin je možno uvést nasycené alifatické dikarboxylové kyseliny s přímým řetězcem, jako jsou kyselina šťavelová, malonová, jantarová, glutarová, pimelová, suberová a podobně a také nenasyčené alifatické dikarboxylové kyseliny s přímým řetězcem, jako jsou kyselina fumarová nebo maleinová a podobně a mimoto ještě aromatické dikarboxylové kyseliny, například kyselina ftalová, isoftalová, tereftalová a podobně a soli těchto kyselin, například sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a hlinité soli těchto dikarboxylových kyselin.

Hydroxydikarboxylové kyseliny pro toto použití nebo jejich soli mají obsahovat 3 až 8 atomů uhlíku. V případě, že obsahují 9 nebo více uhlíkových atomů, je jejich účinek na urychlené vstřebávání příliš nízký. Z tohoto důvodu mají uvedené kyseliny obsahovat 3 až 8 uhlíkových atomů. Výhodnými příklady těchto kyselin mohou být kyselina jablečná, kyselina vinná a jejich soli, například jejich soli sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a hlinité.

Amidy mastných kyselin jsou reakční produkty alifatických monokarboxylových kyselin o 8 až 16 atomech uhlíku s mono- nebo diethanolaminy. Alifatické monokarboxylové kyseliny, které obsahují 7 nebo méně uhlíkových atomů jsou těkavé, kdežto kyseliny, obsahující 17 nebo více uhlíkových atomů jsou nedostatečně účinné, pokud jde o urychlené vstřebávání. Proto mají mít tyto kyseliny 8 až 16 uhlíkových atomů. Může jít například o nasycené alifatické monokarboxylové kyseliny včetně kyseliny laurové, palmitové, myristové, kaprinové, kaprylové a podobně. Zvláště výhodným amidem mastné kyseliny je diethanolamid kyseliny laurové.

Vyšší alifatické kyseliny obsahují 10 až 18 uhlíkových atomů. Kyseliny, které obsahují 9 nebo méně atomů uhlíku jsou totiž těkavé a kyseliny, obsahující 19 nebo více atomů uhlíku, mají nedostatečný účinek na urychlené vstřebávání. Vhodné kyseliny zahrnují nasycené alifatické monokarboxylové kyseliny, jako jsou kyselina laurová, palmitová, myristová, kaprinová, stearová a podobně, nenasycené alifatické monokarboxylové kyseliny, jako jsou kyselina palmitoolejová, olejová, vaccenová, linolová, linolenová a podobně, a také nasycené alifatické dikarboxylové kyseliny, jako je kyselina sebaková a podobně. Tyto kyseliny je možno použít jednotlivě nebo ve formě různých směsí.

Použitelné alkoholy obsahují 1 až 18 atomů uhlíku vzhledem k tomu, že alkoholy, obsahující 19 nebo více atomů uhlíku, již mají nedostatečný účinek na urychlené vstřebávání. Výhodnými alkoholy jsou nasycené alifatické alkoholy, například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol, butylalkohol, pentylalkohol, hexylalkohol, heptylalkohol, oktylalkohol, decylalkohol, cetylalkohol a podobně. Také alkoholy je možno použít jednotlivě nebo v různých kombinacích.

Jako estery vyšších mastných kyselin se s výhodou použijí isopropylmyristát a isopropylpalmitát.

V případě, že množství látky pro urychlení vstřebávání pokožkou v prvním provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu je příliš nízké, bude účinek tohoto prostředku na vstřebávání snížen, avšak v případě, že toto množství je příliš vysoké, dojde ke snížení kompatibility látky pro urychlení vstřebávání se základním materiálem. Z uvedených důvodů je výhodné množství 0,1 až 20, s výhodou 1 až 15 a zvláště 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost farmaceutického prostředku.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu v jeho prvním, svrchu uvedeném provedení, je možno připravit tak, že se smísí účinná složka a popřípadě sloučenina pro urychlení vstřebávání se základním materiálem, v němž se tyto složky rozpustí. Jde o postup, běžně prováděný při výrobě mazání, krémů, želé, past, lotionů a podobně. V případě, že prostředek má mít formu náplasti, nanese se vrstva s obsahem základního materiálu, farmaceuticky účinné složky a popřípadě sloučeniny pro urychlení vstřebávání na jeden povrch krycí vrstvy, například z aceátu celulosy, ethylcelulosy, polyethylterefalátu, kopolymeru vinylacetátu a vinylchloridu, kopolymery

kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, polyvinylchloridu, polyvinylidenchloridu, nylonu, polyurethanu, hliníku, netkaného materiálu, tkané textilie a podobně.

Jako léková forma pro první provedení farmaceutického prostředku je nejvýhodnější mazání.

Jako základní materiál pro mazání je nejvýhodnější gel, který obsahuje polyakrylovou kyselinu nebo její sůl, polyethylenglykol nebo propylenglykol, nižší alkohol, například ethylalkohol, isopropylalkohol a podobně a vodu.

Množství polyakrylové kyseliny nebo její soli je s výhodou 0,01 až 3 a zvláště 0,5 až 2,3 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost mazání.

Množství polyethylenglykolu nebo propylenglykolu je s výhodou 5 až 45, zvláště 10 až 44 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost mazání.

Množství nižšího alkoholu je s výhodou 20 až 65, zvláště 25 až 64 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost mazání.

Množství vody je s výhodou 5 až 30 a zvláště 10 až 28 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost mazání.

Jako látka, urychlující vstřebávání účinné látky pokožkou jsou pro mazání výhodné amidy mastných kyselin, zvláště vhodný je diethanolamid kyseliny laurové. Množství této látky se s výhodou pohybuje v rozmezí 0,1 až 20, velmi výhodně 1 až 15 a zvláště 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost mazání.

Výhodné provedení tvoří farmaceutický prostředek pro perkutánní podání, který jako základní materiál obsahuje polyakrylovou kyselinu a jako látku, urychlující vstřebávání pokožkou obsahuje diethanolamid kyseliny laurové. Takový prostředek vytváří pevnější gel, který má menší sklon se roztékat po povrchu pokožky.

Svrchu uvedený prostředek obsahuje jako svou účinnou složku steroidní derivát. Tuto účinnou složku s výhodou tvoří sloučenina typu progestagonu. Výhodnou účinnou složkou je derivát 19-nor-testosteronu. Tento 19-nor-testosteronový derivát se s výhodou volí ze skupiny desegestrel, 3-ketodesogestrel, levonorgestrel, gestoden, norgestrel, norgestrienon, noretisteron, norethindron, norgestinat, a estery těchto sloučenin. Zvláště výhodnou sloučeninou je 3-ketogesogestrel nebo některý z jeho esterů. Ve výhodném provedení obsahuje účinná složka farmaceutického prostředku ještě estrogení sloučeniny. Tato estrogení sloučenina se s výhodou volí ze skupiny ethinylestradiol, beta-estradiol a estery těchto sloučenin. Farmaceutickým prostředkem podle vynálezu je tedy s výhodou prostředek pro perkutánní podání, jehož účinnou složkou je směs 3-ketodesogestrolu, beta-estradiolu nebo esterů těchto sloučenin.

Množství diethanolamidu kyseliny laurové ve svrchu uvedeném farmaceutickém prostředku je s výhodou v rozmezí 0,1 až 20, zvláště 30 až 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.

Dále bude popsáno druhé provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu pro perkutánní podání účinných látek. Tento prostředek je tvořen krycí vrstvou a adhesivní základní vrstvou, uloženou na jeden povrch této krycí vrstvy, adhesivní základní vrstva obsahuje adhesivní materiál, nejméně

jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrol a jeho 17-estery a popřípadě nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery.

Krycí vrstva, která tvoří součást druhého provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu je s výhodou měkká a nepropustná nebo nesnadno propustná pro účinnou látku. Může obsahovat polymerní materiály ve formě filmu, vyrobené například z acetátu celulosy, ethylcelulosy, polyethylenu, polypropylenu, polyvinylchloridu, kopolymeru vinylacetátu a vinylchloridu, kopolymeru ethylenu a vinylacetátu, polyvinylidenchloridu, polyurethanu, nylonu, polyethylentereftalátu, polybutylentereftalátu, kopolymeru ethylenu, vinylacetátu a oxidu uhelnatého, kopolymeru ethylenu, butylakrylátu a oxidu uhelnatého a podobně, je však možno použít také hliníkovou folii. Mimoto je také ještě možno použít lamináty polymerních filmů nebo je tyto filmy možno uložit na laminovaný tkaný nebo netkaný textilní materiál.

Farmaceuticky účinné látky, použité i ve druhém provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu jsou tytéž látky, jaké byly použity v prvním provedení.

Druhé provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu obsahuje nejméně jednu složku ze skupiny 3-ketodesogestrol a jeho 17-estery a popřípadě nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery. V případě, že množství účinné látky nebo účinných látek v prostředku bude příliš nízké, bude prostředek neúčinný. Avšak v případě, že množství účinných složek bude příliš vysoký, budou se tyto složky ze základního materiálu srážet. To znamená, že optimální množství účinné látky nebo účinných látek ve farmaceutickém prostředku podle vynálezu se pohybuje v rozmezí 0,001 až 20, výhodné množství je v rozmezí 0,1 až 15 a zvláště v rozmezí 0,5 až 12 % hmotnostních, vztaženo na

hmotnost farmaceutického prostředku. Při použití uvedeného množství ještě nedochází ke srážení přebytku použité účinné látky nebo účinných látek.

V případě, že farmaceutický prostředek podle vynálezu obsahuje oba typy účinných látek, to znamená nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery, pohybuje se poměr svrchu uvedených účinných složek v rozmezí, které není příliš kritické, obvykle se však hmotnostní poměr těchto složek pohybuje v rozmezí 1 : 10 až 10 : 1, s výhodou 1 : 5 až 5 : 1.

Jako adhesivní materiál pro druhé provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu je možno použít jakýkoliv farmaceuticky přijatelný materiál. Zejména je možno použít jakýkoliv běžně známý a užívaný adhesivní materiál, například akrylové materiály, pryžové materiály, adhesivní materiály na bazi silikonu nebo urethanu a podobně. Může jít o typ, použitý v rozpouštědle nebo v emulzi, ve formě teplé taveniny nebo o jakýkoliv jiný typ.

Akrylové adhesivní materiály jsou v podstatě tvořeny alkyl(meth)akryláty. Může jít také o kopolymery, obsahující tyto alkyl(meth)akryláty a kopolymerovatelné funkční monomery nebo polyfunkční monomery.

Z alkyl(meth)akrylátů je možno uvést methyl(meth)akrylát, ethyl(meth)akrylát, butyl(meth)akrylát, 2-ethylhexyl(meth)akrylát, n-oktyl(meth)akrylát, dodecyl(meth)akrylát a podobně. Alkylová skupina akrylátu s výhodou obsahuje 4 až 12 uhlíkových atomů. V případě nižšího počtu uhlíkových atomů je lepivá síla adhesivního materiálu snížena vzájemnou soudržností těchto krátkých řetězců. Avšak v případě, že je počet uhlíkových atomů příliš vysoký, snižují se kohesivní síly a zvyšuje se lepivost.

Pokud jde o funkční monomery, je možno uvést například kyselinu (meth)akrylovou, 2-hydroxyethyl(meth)akrylát, 2-hydroxypropyl(meth)akrylát, glycidylmethakrylát, N-methylol(meth)akrylamid, N-butoxymethylakrylamid a podobně.

Kopolymer, které je možno získat kopolymerací s uvedenými funkčními monomery, mohou být zesíťeny kovovými solemi, například hydroxidem sodným, hydroxidem vápenatým a podobně nebo s použitím isokyanátů, epoxidových pryskyřic, melaminových pryskyřic, pryskyřic na bázi močoviny, amoniaku a podobně, čímž je možno zvýšit kohesivní síly adhesivního materiálu.

Polyfunkční monomery je možno při kopolymeraci užít ke zvýšení kohesivních sil v adhesivním materiálu. Jde například o 1,6-hexanglykoldimethakrylát, tetraethylenglykoldiakrylát, trimethylolpropantriakrylát, divinylbenzen, divinyltoluen, diallylftalát, diallylmaleát, diallyladipát, diallylglykolát, triallylisokyanurát, diethylenglykolbisallylkarbonát a podobně.

Akrylový adhesivní materiál může být kopolymer, který je tvořen alkyl(meth)akrylátovým monomerem a vinylovými sloučeninami, které mohou být s tímto alkyl(meth)akrylátovým monomerem kopolymerovány. Z těchto vinylových sloučenin je možno uvést například vinylacetát, akrylonitril, styren, N-vinyl-2-pyrrolidon a podobně.

Zvláště výhodné jsou akrylové adhesivní materiály, obsahující kopolymer, které jsou tvořeny z 55 až 95 % hmotnostních 2-ethylhexylakrylátem, z 5 až 45 % hmotnostních N-vinyl-2-pyrrolidonem a 0 až 0,5 % hmotnostních polyfunkčním monomerem nebo monomery.

Akrylové adhesivní materiály mohou obsahovat i kopolymery, složené z většího počtu alkyl(meth)akrylátových monomerů.

Zvláště výhodné jsou akrylové adhesivní materiály, které jsou tvořeny kopolymery, obsahujícími 65 až 90 % hmotnostních 2-ethylhexylmethakrylátu, 5 až 30 % hmotnostních 2-ethylhexylakrylátu, 5 až 30 % hmotnostních dodecylmethakrylátu a 0 až 0,5 % hmotnostních polyfunkčního monomeru nebo monomerů.

Akrylové adhesivní materiály jsou v podstatě tvořeny alkyl(meth)akryláty, přičemž je možno použít ještě další konstitutivní složky v závislosti na požadovaných vlastnostech výsledného materiálu. Obecně je funkční monomery možno při kopolymeraci použít v množství 20 % hmotnostních nebo nižším, s výhodou v množství 1 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost adhesivního materiálu. Polyfunkční monomery se při kopolymeraci obecně užívají v množství 0 až 0,5 % hmotnostních, vztaženo na celkové množství adhesivního materiálu. Vinylové sloučeniny se při kopolymeraci obecně užijí v množství 50 % hmotnostních nebo nižším, s výhodou 40 % hmotnostních nebo nižším, vztaženo na adhesivní materiál.

Je samozřejmé, že akrylové adhesivní materiály mohou obsahovat ještě další složky, například pro zvýšení přilnavosti, plniva a další vhodné přísady v množství, přijatelném z farmaceutického hlediska.

Pryžové adhesivní materiály mohou obsahovat materiály typu pryže, například přírodní pryž, styrenbutadienovou pryž, polyisobutylem, sledový kopolymer styrenu, isoprenu a styrenu, sledový kopolymer styren-butadien-styren, sledový kopolymer styren-olefin-styren a podobně. Obecně mohou obsahovat tyto materiály ještě další přísady, například pro zvýšení přilnavosti, jako kalafunu, hydrogenovanou kalafunu nebo její

estery, terpenové pryskyřice, terpenfenolové pryskyřice, pryskyřice na bázi nafty, kumaronové pryskyřice, kumaron-indenové pryskyřice a podobně.

Dále mohou tyto materiály obsahovat také oleje, například mandlový olej, olivový olej, kameliový olej, arašídový olej, sezamový olej, sojový olej, norkový olej, olej z bavlníkových semen, kukuřičný olej, saflorový olej, kokosový olej, ricinový olej a také kyselinu olejovou, kapalný parafin a další podobné přísady.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu ve svém druhém provedení může v případě potřeby také obsahovat ve své základní adhesivní vrstvě látky, napomáhající vstřebávání účinných látek pokožkou. Tyto látky jsou v podstatě totožné s látkami, které byly uvedeny jako vhodné sloučeniny pro farmaceutický prostředek podle vynálezu v jeho prvním provedení.

Pokud jde o množství látek, podporujících vstřebávání účinných složek pokožkou v případě druhého provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu, nesmí být toto množství příliš nízké, protože pak dochází ke snížení požadovaného účinku, uvedené množství však rovněž nesmí být příliš vysoké vzhledem k tomu, že dochází k poklesu kompatibility uvedených látek se základním adhesivním materiálem. Množství sloučenin, napomáhajících vstřebávání účinných látek se proto s výhodou pohybuje v rozmezí 0,1 až 20, velmi výhodně v rozmezí 1 až 15 a zvláště v rozmezí 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost základní adhesivní vrstvy.

Tloušťka základní adhesivní vrstvy není specificky definována. V případě, že je tato vrstva příliš tenká, je zapotřebí přidat velké množství účinné složky, což má za následek snížení lepivosti této základní adhesivní vrstvy. Avšak v případě, že je tato vrstva příliš silná, nemohou být účinné složky

ve farmaceutickém prostředku účinně využity takže se zlepšením vlastností farmaceutického prostředku podstatně stoupá jeho cena. Tloušťka prostředku se tedy s výhodou pohybuje v rozmezí 20 až 200, zvláště 30 až 100 mikrometrů.

Druhé provedení farmaceutického prostředku se svrchu uvedenu strukturou může být připraveno jakýmkoliv způsobem. Je například možno postupovat tak, že se smísí adhesivní prostředek v rozpouštědle nebo v emulzi s účinnou složkou nebo účinnými složkami, popřípadě se přidá látka, urychlující vstřebávání a výsledná směs se pak nanese na krycí materiál a vysuší. Nebo je možno přenést směs na papír, usušit a pak přenést na krycí materiál. Je také možno smísit roztavený adhesivní prostředek a účinné složky a popřípadě ještě látku, urychlující vstřebávání a vzniklou směs nanést na krycí vrstvu.

3-ketodesogestrel a jeho 17-estery jsou poměrně nestálé látky. Zvláště v případě, že prostředí má kyselou povahu, dochází k rozkladu těchto látek v průběhu času. Při skladování farmaceutického prostředku podle druhého provedení je tedy výhodné chránit prostředek před kyslíkem nebo jej skladovat společně s antioxidačním činidlem. S výhodou se postupuje tak, že se prostředek podle vynálezu balí do filmu s malou propustností pro kyslík, zvláště permeabilitou $20 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ za atmosférického tlaku v průběhu 24 hodin při teplotě 25°C nebo ještě nižší permeabilitou. Jako příklady takových filmů je možno uvést hliníkovou folii, filmy z polyvinylidenchloridu, filmy z laminátů polyvinylidenchloridu a polyethylenu nebo polyvinylidenchloridu a polypropylenu nebo polyvinylidenchloridu a polyvinylchloridu, použitelné jsou také filmy z polyvinylalkoholu, nylonové filmy a podobně.

Antioxidační činidlo, absorbující nebo pohlující kyslík může být jakéhokoliv známého typu. Je například možno

použít aktivní oxid železitý, dithionit sodný, kyselinu askorbovou, butylhydroxytoluen a podobně ve formě prášku, pilulek, granulátu nebo tablet. Známé jsou různé běžně do-
dávané produkty, například Afeless Z-20 (Mitsubishi Gas
Chemical Co.) nebo Sendo-hojizai F (konzervační prostředek,
Toppan Printing Co.) a podobně.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu v prvním i
druhém provedení, tak jak byla tato provedení uvedena svr-
chu, je možno snadno vyrábět a snadno používat a dosáhnout
tak pomalého kontinuálního uvolnění 3-ketodesogestrelu nebo
jeho 17-esteru a/nebo 17-beta-estradiolu a jeho esteru po
poměrně značně dlouhé časové období a tím dosáhnout kontinuál-
ního vstřebávání těchto látek pokožkou přes stratum corneum.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu, které obsahu-
jí ve svém základním materiálu nebo ve směsi s adhesivním
prostředkem látku pro snadnější vstřebávání účinné látky,
mohou zajistit lepší vstřebávání.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu pro vstřebávání
účinné látky pokožkou je možno účinně využít k antikoncepci
a také pro zmírnění menopausálních příznaků, osteoporosy,
emmeniopathie a podobně.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 jsou graficky znázorněny výsledky testů na
průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické pro-
středky z příkladů 1 až 4.

Na obr. 2 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-keto
desogestrelu v krevním oběhu po podání prostředků z příkla-
dů 1 až 4 a prostředku podle srovnávacího příkladu 1.

Na obr. 3 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 5 až 9.

Na obr. 4 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 10 až 14.

Na obr. 5 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 15 až 19.

Na obr. 6 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 20 až 24.

Na obr. 7 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-ketodesogestrelu v krevním oběhu po podání prostředků z příkladů 10, 11, 15, 16, 20 a 21.

Na obr. 8 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 25 až 28.

Na obr. 9 jsou znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 25 až 28.

Na obr. 10 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-ketodesogestrelu v krevním oběhu po podání farmaceutických prostředků z příkladů 25 až 28 a prostředků podle srovnávacího příkladu 2.

Na obr. 11 jsou graficky znázorněny koncentrace 17-beta-estradiolu v krevním oběhu po podání farmaceutických prostředků z příkladů 25 až 28 a prostředku podle srovnávacího příkladu 2.

Na obr. 12 jsou znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 29 až 33.

Na obr. 13 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 29 až 33.

Na obr. 14 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 34 až 38.

Na obr. 15 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 34 až 38.

Na obr. 16 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 39 až 43.

Na obr. 17 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 39 až 43.

Na obr. 18 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 44 až 48.

Na obr. 19 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 44 až 48.

Na obr. 20 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-ketodesogestrelu v krevním oběhu po podání farmaceutických prostředků z příkladů 39, 34 a 44.

Na obr. 21 jsou graficky znázorněny koncentrace 17-beta-estradiolu v krevním oběhu po podání farmaceutických prostředků z příkladů 34, 39 a 44.

Na obr. 22 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 49 až 52.

Na obr. 23 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolů pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 53 až 56.

Na obr. 24 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pro farmaceutické prostředky z příkladů 57 až 61.

Na obr. 25 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pro farmaceutické prostředky z příkladů 62 až 65, 68 a 77.

Na obr. 26 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pro farmaceutické prostředky z příkladů 66, 67 a 69 až 71.

Na obr. 27 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 72 až 76.

Na obr. 28 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pro farmaceutické prostředky z příkladů 92, 93, 96 a 105.

Na obr. 29 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 94, 95, 97 a 99.

Na obr. 30 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 100 až 104.

Na obr. 31 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 98 a 106 až 108.

Na obr. 32 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pro farmaceutické prostředky z příkladů 78, 79, 82 a 91.

Na obr. 33 jsou znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 80, 81 a 83 až 85.

Na obr. 34 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pro farmaceutické prostředky z příkladů 86 až 90.

Na obr. 35 jsou znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 92, 93, 96 a 105.

Na obr. 36 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 94, 95, 97 a 99.

Na obr. 37 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 100 až 104.

Na obr. 38 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 98 a 106 až 108.

Na obr. 39 jsou graficky znázorněny koncentrace 17-beta-estradiolu v krevním oběhu pro farmaceutické prostředky z příkladů 49 až 53, 57 a 62.

Na obr. 40 jsou znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 70, 72, 74, 98, 100 a 102, je zřejmý vliv koncentrace polyakrylové kyseliny na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 41 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pro farmaceutické prostředky z příkladů 84, 86, 88, 98, 100 a 102, je zřejmý vliv koncentrace kyseliny polyakrylové na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 42 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 67, 68, 73, 95, 96 a 101, je zřejmý vliv koncentrace polyethylenglykolu 400 na průnik účinných složek prostředků pokožkou.

Na obr. 43 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 81, 82, 87, 95, 96 a 101, je zřejmý vliv koncentrace polyethylenglykolu 400 na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 44 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 70, 75, 76, 98, 103 a 104, je zřejmý vliv koncentrace propylenglykolu na průnik účinných složek farmaceutického prostředku pokožkou.

Na obr. 45 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 84, 89, 90, 98, 103 a 104, je zřejmý vliv koncentrace propylenglykolu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 46 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 66, 68, 69, 94, 96 a 97, je zřejmý vliv koncentrace vody nebo ethylalkoholu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 47 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 80, 82, 83, 94, 96 a 97, je zřejmý vliv koncentrace vody nebo ethylalkoholu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 48 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 68, 71, 96 a 99, je zřejmý vliv koncentrace ethylalkoholu a isopropylalkoholu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 49 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrolu pro farmaceutické prostředky z příkladů 82, 85, 96 a 99, je zřejmý vliv koncentrace ethylalkoholu a isopropylalkoholu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 50 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 68, 70, 96 a 98, je zřejmý vliv polyethylenglykolu 400 a propylenglykolu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 51 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 82, 84, 96 a 98, je zřejmý vliv polyethylenglykolu 400 a propylenglykolu na průnik účinných složek prostředku pokožkou.

Na obr. 52 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 109 až 116.

Na obr. 53 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 117 až 122.

Na obr. 54 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 123 až 130.

Na obr. 55 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 131 až 138.

Na obr. 56 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 139 až 144.

Na obr. 57 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 3-ketodesogestrelu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 145 až 152.

Na obr. 58 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 131 až 138.

Na obr. 59 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolu pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 139 až 144.

Na obr. 60 jsou graficky znázorněny výsledky testů na průnik 17-beta-estradiolů pokožkou pro farmaceutické prostředky z příkladů 145 až 152.

Na obr. 61 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-ketodesogestrelu v krevním oběhu pro farmaceutické prostředky z příkladů 109, 117, 118, 120, 122 až 124, 128 a 129.

Na obr. 62 jsou graficky znázorněny koncentrace 3-ketodesogestrelu v krevním oběhu pro farmaceutické prostředky z příkladů 131, 139, 140, 142, 144 až 146, 150 a 151.

Na obr. 63 jsou graficky znázorněny koncentrace 17-beta-estradiolu v krevním oběhu pro farmaceutické prostředky z příkladů 131, 139, 140, 142, 145 a 146.

Na obr. 64 jsou graficky znázorněny koncentrace 17-beta-estradiolu v krevním oběhu pro farmaceutické prostředky z příkladů 144, 150 a 151.

Na obr. 65 je znázorněn perspektivní pohled na difusní komůrku.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 48

Předem stanovené hmotnostní množství základního materiálu, jako Plastibase (Taisho Pharmaceutical Co.), bentonitové disperze, obsahující 10 hmotnostních dílů bentonitu, 10 hmotnostních dílů glycerolu a 80 hmotnostních dílů vody, prostředku Macrogol (směs 50 hmotnostních dílů polyethylenglykolu se střední molekulovou hmotností 400 a 50 hmotnostních dílů polyethylenglykolu se střední molekulovou hmotností 4000) nebo gelu polyakrylové kyseliny, obvykle jde o gel D polyakrylové kyseliny, obsahující předem stanovené hmotnostní množství polyakrylové kyseliny, vody, polyethylenglykolu se střední molekulovou hmotností 400, propylenglykolu, ethylalkoholu a isopropylalkoholu, jak je uvedeno v tabulce 5, se uloží do míchací nádoby, například moždíře spolu s účinnou složkou, to znamená 3-ketodesogestrem a/nebo 17-beta-estradiolem a se sloučeninou pro usnadnění vstřebávání účinných složek pokožkou, jako N-lauroylsarkosinem, kyselinou maleinovou, jablečnou, kaprinovou, diethanolamidem kyseliny laurové a/nebo isopropylmyristátem, jak je dále uvedeno v tabulkách 1 až 4 a vzniklá směs se míchá tak dlouho, až se všechny složky rozpustí v základním materiálu, čímž se získá farmaceutický prostředek pro vstřebávání pokožkou.

T a b u l k a I

příkl č.	základní materiál			účinná složka	čínidlo pro urychlení vstřebání pokožkou							
	Plasti- base	Bento- niová Magma	Macro- gol		poly- akrylový gel D	3-Ketodeso- gestrel	N-lauroyl- sarcosin	malein. kyselina	kyseli- na jableč.	kapri- nová kyselina	laurová ky- selina Diethanol- amid	Isopropyl Myristat
1	90	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
2	87	-	-	-	10	3	-	-	-	-	-	-
3	85	-	-	-	10	-	5	-	-	-	-	-
4	85	-	-	-	10	-	-	5	-	-	-	-
5	85	-	-	-	10	-	-	-	5	-	-	-
6	87	-	-	-	10	-	-	-	-	3	-	-
7	80	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	10
8	82	-	-	-	10	3	-	-	-	-	-	5
9	77	-	-	-	10	-	-	-	-	-	3	10
10	-	90	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
11	-	85	-	-	10	-	-	-	-	5	-	-
12	-	80	-	-	10	-	-	-	-	-	-	10

T a b u l k a 2

příkl. č.	základní materiál				účinná složka	čínidlo pro urychlení vstřebání pokožkou					
	Plasti- base	Bento- nitová Magma	Macro- gol	poly- akrylo- vý gel D		N- lauroyl- sarcosin	malei- nová kys.	kyse- lina jab- lečná	kapri- nová kys.	laurová kys. Di- ethanol- amid	Isopropyl Myristat
13	-	82	-	-	10	3	-	-	-	-	5
14	-	77	-	-	10	-	-	-	3	-	10
15	-	-	90	-	10	-	-	-	-	-	-
16	-	-	85	-	10	-	5	-	-	-	-
17	-	-	80	-	10	-	-	-	-	-	10
18	-	-	82	-	10	3	-	-	-	-	5
19	-	-	77	-	10	-	-	-	3	-	10
20	-	-	-	90	10	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	85	10	-	5	-	-	-	-
22	-	-	-	80	10	-	-	-	-	-	10
23	-	-	-	82	10	3	-	-	-	-	5
24	-	-	-	77	10	-	-	-	3	-	10

T a b u l k a 3

příkl. č.	základní materiál				účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebání pokožkou						
	Plasti- base	bento- nitové Magma	Macro- gol	poly- akrylovy GelDy	3-Ketodeso- gestrel	17-β- estradiol	N-lauroyl- sarcosin	Malei- nová kys. - lečnákys.	kys. jab- lečnákys.	kapri- nová kys.	laurová - kyselina Diethanol-amide	Isopropyl Myristat	
													8
25	84	-	-	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-
26	81	-	-	-	8	8	3	-	-	-	-	-	-
27	79	-	-	-	8	8	-	5	-	-	-	-	-
28	79	-	-	-	8	8	-	-	5	-	-	-	-
29	79	-	-	-	8	8	-	-	-	5	-	-	-
30	81	-	-	-	8	8	-	-	-	-	3	-	-
31	74	-	-	-	8	8	-	-	-	-	-	-	10
32	76	-	-	-	8	8	3	-	-	-	-	-	5
33	71	-	-	-	8	8	-	-	-	-	3	-	10
34	-	84	-	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-
35	-	79	-	-	8	8	-	-	-	-	-	5	-
36	-	74	-	-	8	8	-	-	-	-	-	-	10

T a b u l k a 4

příkl. č.	základní materiál				účinná látka		čínidlo pro urychlení vstřebání pokožkou					
	Plasti- base	bento- nito- Magma	Macro- gol	polyak- rylový Gel D	3- Ketodeso- gestrel	17-β- estradiol	N-lauroyl- sarcosin	malei- nová kys.	kys. jableč- ná	kapri- -nová kys.	laurová kysel. Diethanol- amid	Isopropyl Myristat
37	-	76	-	-	8	8	3	-	-	-	-	5
38	-	71	-	-	8	8	-	-	-	-	3	10
39	-	-	84	-	8	8	-	-	-	-	-	-
40	-	-	79	-	8	8	-	5	-	-	-	-
41	-	-	74	-	8	8	-	-	-	-	-	10
42	-	-	76	-	8	8	3	-	-	-	-	5
43	-	-	71	-	8	8	-	-	-	-	3	10
44	-	-	-	84	8	8	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	79	8	8	-	5	-	-	-	-
46	-	-	-	74	8	8	-	-	-	-	-	10
47	-	-	-	76	8	8	3	-	-	-	-	5
48	-	-	-	71	8	8	-	-	-	-	3	10

T a b u l k a 5

gel polyak- rylové kys.	polyakry- lová kys.	voda	Polyethylen Glykol #400	Propylenglykol	ethylalko- hol	Isopropyl alkohol
A	1	10	30	-	55	-
B	1	25	10	-	60	-
C	1	25	30	-	40	-
D	1	40	30	-	25	-
E	1	25	-	30	40	-
F	1	25	30	-	-	40
G	0.5	25	-	30	40	-
H	1	25	40	-	30	-
I	2	25	-	30	40	-
J	1	25	-	10	60	-
K	1	25	-	40	30	-

Takto získané vzorky farmaceutického prostředku se podrobí testům na průnik účinné látky pokožkou při použití difuzní komůrky 1, znázorněné na obr. 65. Difuzní komůrka 1 je tvořena nádobkou 2 pro uložení prostředku, opatřenou dnem a druhou nádobkou 3, uloženou nad nádobkou 2. Ve středu dna druhé nádoby 3 je vytvořen otvor 4 a spodní část druhé nádoby 3 je opatřena přírubou 5, vyčnívající kolmo k ose druhé nádoby 3 a obklopující celou druhou nádobku 3. Horní část nádoby 2 je opatřena druhou přírubou 6 a stěna nádoby 2 je opatřena výstupní trubičkou 7. Druhá nádoba 3 a nádoba 2 jsou pomocí příruby 5 a druhé příruby 6 pevně osově spojitelné. Do nádoby 2 je možno uložit magnetické míchadlo 9.

Bezsrstí myši samci ve stáří 6 týdnů byli usmrceni zlomením vazů, pak byla odebrána kůže na zádech, podkožní tuk a svaloviny byly odstraněny, čímž byly získány vzorky pokožky s rozměrem přibližně 5 x 5 cm. Takto získané vzorky 8 byly uloženy do difuzní komůrky 1 mezi přírubu 5 a druhou přírubu 6 tak, že otvor 4 druhé nádoby 3 byl vzorkem 8 zcela uzavřen.

Pak bylo 200 mg farmaceutického prostředku se svrchu uvedeným složením rovnoměrně nanášeno na kruhový úsek polyethylentereftalátového filmu 10 s plochou 10 cm² a film 10 byl pak uložen na středovou část vzorku 8 tak, že vrstva nanášeného prostředku byla trvale ve styku se vzorkem 8.

Nádoba 2 byla naplněna roztokem a uložena do termostatu při teplotě 37 °C a magnetické míchadlo bylo uvedeno do chodu tak, aby roztok byl trvale promícháván. 5, 8 a 24 hodin po začátku testu byl odebrán 1 ml roztoku z výstupní trubičky 7 a bylo měřeno množství účinné složky v tomto vzorku roztoku při použití vysokotlaké kapalinové chromatografie. Vždy po odebrání vzorku roztoku byl roztok opět doplněn 1 ml čerstvého roztoku. Tento test byl proveden vždy pro tři vzorky

každého typu farmaceutického prostředku a pak byl vypočítán průměr z těchto získaných hodnot. Výsledky těchto testů jsou uvedeny na obr. 1, 3 až 6, 8, 9 a 12 až 19.

Roztok, použitý v průběhu tohoto testu byl připraven následujícím způsobem:

Roztok pufru, obsahujícího 5×10^{-4} M dihydrogenfosforečnanu sodného, 2×10^{-4} M hydrogenfosforečnanu sodného, $1,5 \times 10^{-1}$ M chloridu sodného a 10 ppm gentamycinu v destilované vodě byl upraven na pH 7,2 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného a pak bylo přidáno ještě takové množství polyethylenglykolu 400, aby jeho výsledná koncentrace byla 20 % hmotnostních.

Koncentrace účinných složek v krevním oběhu byly měřeny při použití vzorků farmaceutických prostředků z příkladů 1 až 4, 10, 11, 15, 16, 20, 21, 25 až 28, 34, 39 a 44, tyto vzorky byly sledovány na živých kryších. Celá záda kryších samců kmene Wistar ve stáří 7 týdnů byla úplně oholena a prohlédnuta, zda na pokožce není možno pozorovat zánětlivé změny. 24 hodin po oholení byl na pokožku zad nanesen film z polyethylentereftalátu s rozměrem 2,5 x 2,5 cm, jeden povrch tohoto filmu byl opatřen povlakem 200 mg farmaceutického prostředku. Pak byla odebírána krev 5, 18 a 24 hodin po nanesení filmu na pokožku zad. Koncentrace účinné složky v takto odebrané krvi byly měřeny radioimunologicky. Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 2, 7, 10, 11, 20 a 21.

Srovnávací příklad 1

100 mg 3-ketodesogestrelu se rozpustí ve 100 ml vodného roztoku, připraveného rozpuštěním 0,01 hmotnostního dílu

karboxymethylcelulose ve 100 hmotnostních dílech vody. 1 ml takto připraveného roztoku byl zaveden do žaludku krysího samce kmene Wistar ve stáří 7 týdnů při použití skleněné injekční stříkačky a sondy a pak byla stejným způsobem jako v příkladu 1 měřena koncentrace 3-ketodesogestrelu v krvi krysy. Výsledky jsou znázorněny na obr. 2.

Srovnávací příklad 2

80 mg 3-ketodesogestrelu a 80 mg 17-beta-estradiolu se rozpustí ve 100 ml vodného roztoku, připraveného rozpouštěním 0,01 hmotnostního dílu karboxymethylcelulose ve 100 hmotnostních dílech vody. 1 ml takto získaného roztoku byl zaveden do žaludku krysího samce kmene Wistar ve stáří 7 týdnů pomocí skleněné injekční stříkačky a sondy a pak byla měřena koncentrace účinné látky v krvi stejným způsobem jako v příkladu 1. Výsledky tohoto pokusu jsou znázorněny na obr. 10 a 11.

Příklady 49 až 108

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla připravena řada vzorků farmaceutického prostředku s obsahem předem stanoveného hmotnostního množství základního materiálu, účinné složky nebo složek a látky pro usnadnění vstřebávání pokožkou, složení těchto prostředků je uvedeno v následujících tabulkách 6 až 11.

T a b u l k a 6

příklad	základní materiál				účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bentonitové Magma	Macrogol	gel polyakrylové kyseliny	17- β - estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyselina laurová Diethanol amid	Isopropyl Myristat	kyselina malei- nová
49	90	-	-	-	10	-	-	-	-
50	87	-	-	-	10	-	3	-	-
51	77	-	-	-	10	-	3	10	-
52	85	-	-	-	10	-	-	-	5
53	-	90	-	-	10	-	-	-	-
54	-	87	-	-	10	-	3	-	-
55	-	77	-	-	10	-	3	10	-
56	-	85	-	-	10	-	-	-	5
57	-	-	90	-	10	-	-	-	-
58	-	-	87	-	10	-	3	-	-
59	-	-	77	-	10	-	3	10	-

T a b u l k a 7

příklad	základní materiál				účinná složka		činidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bento- nitové Magma	Macrogol	gel polyak- rylové kyseliny	17-β- estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyselina laurová Diethanol amid	Isopropyl Myristát	malei- nová kyselina
60	-	-	85		10	-	-	-	5
61	-	-	96		1	-	3	-	-
62	-	-	-	C: 90	10	-	-	-	-
63	-	-	-	C: 87	10	-	3	-	-
64	-	-	-	C: 77	10	-	3	10	-
65	-	-	-	C: 85	10	-	-	-	5
66	-	-	-	A: 96	1	-	3	-	-
67	-	-	-	B: 96	1	-	3	-	-
68	-	-	-	C: 96	1	-	3	-	-
69	-	-	-	D: 96	1	-	3	-	-
70	-	-	-	E: 96	1	-	3	-	-

Tabulka 8

příklad	základní materiál				účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bento- nitové Magma	Macrogol	gel polyak- rylové kyseliny	17-β- estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyseli- na laurová Diethanol amid	Isopropyl Myristat	malei- nová kyselina
71	-	-	-	F: 96	1	-	3	-	-
72	-	-	-	G: 96	1	-	3	-	-
73	-	-	-	H: 96	1	-	3	-	-
74	-	-	-	I: 96	1	-	3	-	-
75	-	-	-	J: 96	1	-	3	-	-
76	-	-	-	K: 96	1	-	3	-	-
77	-	-	-	C: 96.9	0.1	-	3	-	-
78	-	-	-	C: 87	-	10	3	-	-
79	-	-	-	C: 85	-	10	-	-	5
80	-	-	-	A: 96	-	1	3	-	-

T a b u l k a 9

příklad	základní materiál				účinná složka		činitel pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bento- nitové Magma	Macrogol	gel poly- akrylové kyseliny	17-β- estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyselina laurická diethanol amid	Isopropyl Myristat	kyse- lina malei- nová
81	-	-	-	B: 96	-	1	3	-	-
82	-	-	-	C: 96	-	1	3	-	-
83	-	-	-	D: 96	-	1	3	-	-
84	-	-	-	E: 96	-	1	3	-	-
85	-	-	-	F: 96	-	1	3	-	-
86	-	-	-	G: 96	-	1	3	-	-
87	-	-	-	H: 96	-	1	3	-	-
88	-	-	-	I: 96	-	1	3	-	-
89	-	-	-	J: 96	-	1	3	-	-
90	-	-	-	K: 96	-	1	3	-	-

T a b u l k a 10

příklad	základní materiál				účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bento- nitové Magma	Macrogol	gel poly- akrylové kyseliny	17- β - estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyselina laurová Diethanol amid	Isopropyl Myristat	kyse- lina malei- nová
91	-	-	-	C: 96.9	-	0.1	3	-	-
92	-	-	-	C: 81	8	8	3	-	-
93	-	-	-	C: 80	8	8	-	-	5
94	-	-	-	A: 95	1	1	3	-	-
95	-	-	-	B: 95	1	1	3	-	-
96	-	-	-	C: 95	1	1	3	-	-
97	-	-	-	D: 95	1	1	3	-	-
98	-	-	-	E: 95	1	1	3	-	-
99	-	-	-	F: 95	1	1	3	-	-
100	-	-	-	G: 95	1	1	3	-	-

T a b u l k a 11

příklad	základní materiál				účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou		
	Plastibase	bento- nitová Magma	Macrogol	gel poly- akrylové estradiol kyseliny	17-β- estradiol	3- Ketodeso gestrel	kyse- lina laurová Diethanol amid	Isopropyl Myristat	kyselina maleino- vá
101	-	-	-	H: 95	1	1	3	-	-
102	-	-	-	I: 95	1	1	3	-	-
103	-	-	-	J: 95	1	1	3	-	-
104	-	-	-	K: 95	1	1	3	-	-
105	-	-	-	C: 96.8	0.1	0.1	3	-	-
106	-	-	-	E: 95.5	1	0.5	3	-	-
107	-	-	-	E: 88.5	1	0.5	10	-	-
108	-	-	-	E: 97.5	1	0.5	1	-	-

Takto získané vzorky byly podrobeny stejným zkouškám na průnik jako v příkladu 1 při použití difuzní komůrky 1, znázorněné na obr. 65. Výsledky, získané při těchto testech jsou graficky znázorněny na obr. 22 až 38.

Vzorky, získané v příkladech 49 až 53, 57 a 62 byly rovněž podrobeny týmž testům jako v příkladu 1, aby bylo možno měřit koncentraci účinné složky v krevním oběhu. Výsledky těchto zkoušek jsou graficky znázorněny na obr. 39.

Vliv jednotlivých složek, kyseliny polyakrylové, polyethylenglykolu 400, propylenglykolu, ethylalkoholu a isopropylalkoholu a koncentrací těchto složek v základním materiálu na průnik pokožkou je znázorněn na obr. 40 až 51.

Příklady 10 až 152

Příprava adhesivních prostředků A až E

Stanovené hmotnostní množství monomerů, tak jak je uvedeno v tabulce 12 a 400 hmotnostních dílů ethylacetátu se uloží do nádoby, opatřené míchadlem a chladičem a zahřívá na 60 °C za stálého míchání pod dusíkem. Roztok, připravený rozpuštěním 2 hmotnostních dílů lauroylperoxidu ve 100 hmotnostních dílech cyklohexanu se rozdělí na 10 částí. Jedna z těchto deseti částí se přidá do dělicí nádoby a zahájí se polymerace. 5 hodin po zahájení reakce se v intervalech 1 hodina do nádoby přidá devět zbývajících částí roztoku. Po skončeném přidávání se reakce nechá probíhat ještě 19 hodin. K úpravě viskozity směsi se přidá celkem pětkrát v intervalech 5 hodin od začátku reakce 50 hmotnostních dílů ethylacetátu. Po ukončení reakce se obsah nádoby zchladí a přidá se ethylacetát k úpravě koncentrace pevných látek na hodnotu 35 % hmotnostních.

Příprava adhesivního materiálu F

Předem stanovené hmotnostní množství monomerů z tabulky 12 a 256 hmotnostních dílů ethylacetátu se vloží do nádoby, opatřené míchadlem a chladičem a směs se zahřívá za míchání pod dusíkem na teplotu 70 °C. Roztok, připravený rozpuštěním 2 hmotnostních dílů lauroylperoxidu ve 100 hmotnostních dílech cyklohexanu se rozdělí na deset částí. Jedna část roztoku se přidá do nádoby a zahájí se polymerace. 5 hodin po zahájení reakce se v intervalu 1 hodina přidá zbývajících devět částí. Po skončeném přidávání se reakce nechá probíhat ještě 19 hodin. K úpravě viskosity reakční směsi se pětkrát v intervalech 5 hodin od zahájení reakce k reakční směsi přidá 27 hmotnostních dílů ethylacetátu. Po ukončení reakce se obsah nádoby zchladí a přidá se ethylacetát v takovém množství, aby výsledná koncentrace pevných látek ve směsi byla 50 % hmotnostních.

Příprava adhesivního materiálu G

100 hmotnostních dílů přírodní pryže, 20 hmotnostních dílů polybutenu, 80 hmotnostních dílů polyterpenové pryskyřice (pryskyřice YS PXL50, Yasuhara Resin Co.) a 1000 hmotnostních dílů cyklohexanu se uloží do nádoby, opatřené míchadlem a chladičem a složky se rozpustí tak, že se směs míchá 96 hodin při teplotě 25 °C, čímž se získá adhesivní materiál s obsahem pevných látek 16,7 % hmotnostních.

Příprava lepidla náplastí

Předem stanovené hmotnostní množství adhesivního materiálu, 3-ketodesogestrelu, 17-beta-estradiolu, N-lauroylsarkosinu, kyseliny maleinové, kyseliny jablečné, kyseliny

kaprinové, diethanolamidu kyseliny laurové a/nebo isopropylmyristátu, tak jak je uvedeno v následujících tabulkách 13 až 16 se přivádí do rozpouštěcího zařízení, v němž se homogenně promísí. Takto získaná kapalná směs se nanese na polyethylentereftalátový film s tloušťkou 40 mikrometrů, předem zpracovaný silikonem a usuší, čímž se na filmu vytvoří lepivá vrstva s tloušťkou 60 mikrometrů. Tato vrstva se přenese na laminátový film z kopolymeru ethylenu a vinylacetátu a polyethylentereftalátu s tloušťkou 50 mikrometrů na vrstvě vinylacetátového kopolymeru, čímž se získá farmaceutický prostředek podle vynálezu.

T a b u l k a 13

		příklad							
		109	110	111	112	113	114	115	116
adhesivní prostře- dek (obsah pevné látky)	A 92	B 92	C 94	D 97	E 88	F 97	G 99	H 99	
účinná složka 3-ketodesogestrel	8	8	6	3	12	3	1	1	1

H: Silikonový prostředek (Silascon 355, Dow Corning, Co.)

T a b u l k a 14

příklad	adhesivní prostředek (obsah pevné látky)	účinná složka 3-Ketodesogestrel	čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou						
			N-lauroylsarcosin	maleinová kyselina	jablečná kys.	kapri- nová kys.	laurová kys. Diethanolamine	Isopropyl Myristat	
117	A87	8	5	-	-	-	-	-	-
118	A87	8	-	5	-	-	-	-	-
119	A87	8	-	-	5	-	-	-	-
120	A87	8	-	-	-	5	-	-	-
121	A89	8	-	-	-	-	-	3	-
122	F94	3	-	-	-	-	-	3	-
123	A84	8	3	-	-	-	-	-	5
124	A82	8	-	5	-	-	-	-	5
125	A82	8	-	-	5	-	-	-	5
126	A82	8	-	-	-	-	5	-	5
127	A84	8	-	-	-	-	-	3	5
128	F84	3	3	-	-	-	-	-	10
129	F84	3	-	-	-	-	-	3	10
130	F87	3	-	-	-	-	-	-	10

T a b u l k a 15

	příklad							
	131	132	133	134	135	136	137	138
adhesivní prosě- dek (obsah pevné látky)	A 88	B 88	C 92.8	D 96.4	E 85.6	F 96.4	G 98.8	H 98.8
účinná složka								
3-Ketodesogestrel	6	6	3.6	1.8	7.2	1.8	0.6	0.6
17-β-estradiol	6	6	3.6	1.8	7.2	1.8	0.6	0.6

H: Silikonový prostředek (Silascon 355, Dowb Corning Co.)

T a b u l k a 16

příkl.	adhesivní prostředek (obsah pevné látky)	účinná složka		čínidlo pro urychlení vstřebávání pokožkou					
		3-Ketodesogestrel	17- β -estradiol	N-lauroylsarcosin	maleinová kys.	jablečná kys.	kapri- nová kys.	laurová kys. Diethanolamin	isopropyl Myristat
139	A 83	6	6	5	-	-	-	-	-
140	A 83	6	6	-	5	-	-	-	-
141	A 83	6	6	-	-	5	-	-	-
142	A 83	6	6	-	-	-	5	-	-
143	A 85	6	6	-	-	-	-	3	-
144	F 93.4	1.8	1.8	-	-	-	-	3	-
145	A 80	6	6	3	-	-	-	-	5
146	A 78	6	6	-	5	-	-	-	5
147	A 78	6	6	-	-	-	5	-	5
148	A 78	6	6	-	-	-	-	5	5
149	A 80	6	6	-	-	-	-	3	5
150	F 83.4	1.8	1.8	3	-	-	-	-	10
151	F 83.4	1.8	1.8	-	-	-	-	3	10
152	F 86.4	1.8	1.8	-	-	-	-	-	10

Takto získané farmaceutické prostředky byly podrobeny týmž testům na průnik jako v příkladu 1 při použití difuzní komůrky 1 z obr. 65. Struktura difuzní komůrky 1 byla stejná jako v příkladu 1. V těchto příkladech měl vzorek farmaceutického prostředku tvar kruhu s plochou 10 cm^2 , uloženého na střed vzorku 8 tak, že adhesivní vrstva byla udržována v trvalém styku se vzorkem 8. Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 52 až 60.

Farmaceutické prostředky, získané v příkladech 109, 117, 118, 120, 122 až 124, 128, 129, 131, 139, 140, 142, 144 až 146, 150 a 151 byly nanесeny na pokožku živých krysk k měření koncentrací účinných složek v krevním oběhu. Kůže zad krysíh samců kmene Wistar ve stáří 7 týdnů byla úplně oholena a bylo ověřeno, že nedošlo k poranění ani k zánětlivým změnám. 24 hodin po oholení byl na oholenou pokožku nanesen vzorek farmaceutického prostředku s velikostí $2,5 \times 2,5 \text{ cm}$. 5, 18 a 24 hodin po nanесení vzorku byla odebrána krev. Koncentrace účinné látky v krevním oběhu byla měřena radioimunologicky. Získané výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 61 až 64.

Vzorky farmaceutického prostředku s rozměrem $9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$, získané podle příkladů 109, 123, 124, 125, 126, 131, 145, 146, 147 a 148 byly zabaleny podle některých dále uvedených podmínek a pak skladovány 30 dnů při teplotě 25, 40 a 60°C . Po této době skladování byl stanoven poměr zbývajícího množství 3-ketodesogestrelu k počátečnímu množství účinné látky v procentech.

Podmínky 1

Polyethylentereftalátový film s tloušťkou 12 mikrometrů a polyethylenový film s tloušťkou 13 mikrometrů byly na sebe uloženy na jednu stranu hliníkové folie s tloušťkou 9 mikrometrů a na druhou stranu byl uložen polyethylenový film s tloušťkou 40 mikrometrů, čímž vznikl laminát. Dva vzorky tohoto laminátu s rozměrem 10 cm x 10 cm byly staveny teplem, přičemž mezi ně byl uložen vzorek farmaceutického prostředku tak, že polyethylenové filmy byly přivráceny k sobě navzájem.

Podmínky 2

Podmínky 2 byly obdobné podmínkám 1, uvedeným svrchu s tím rozdílem, že vzorek byl zabalen spolu s antioxidantním činidlem (Ageless Z-20, Mitsubishi Gas Chemical Co., se svhpností absorbovat 20 cm³ kyslíku).

Podmínky 3

Podmínky 3 jsou obdobné jako podmínky 1 svrchu s tím rozdílem, že vzorek se balí spolu s 2,5 g silikagelu.

Množství zbývajícího 3-ketodesogestrelu v procentech se měří tak, že se vzorek po skladování 24 hodin extrahuje 50 ml methanolu při teplotě 25 °C a extrakt se analyzuje vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Každý test se provádí třikrát (n = 3) pro každý typ podmínek a vypočítá se průměr z těchto tří vzorků. Výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách 17 a 18.

P ř í k l a d 17

příklad č.	způsob balení	čerstvý vzorek	po skladování při 25°C	po skladování při 40°C	po skladování při 60°C
109	1	100	99	98	97.4
	2	100	100	100	100
	3	100	100	100	99
123	1	100	97	94.5	91
	2	100	100	100	100
	3	100	98	96	93
124	1	100	81	67.7	38.2
	2	100	98	94	91
	3	100	85	68	40
125	1	100	94	88.7	78
	2	100	99	98	96
	3	100	96	88.9	79
126	1	100	98	96.5	94
	2	100	100	100	100
	3	100	98	97	94

Tabulka 18

příkl. č.	způsob balení	čerstvý vzorek	po skladování při 25°C	po skladování při 40°C	po skladování při 60°C
131	1	100	99	98	97.4
	2	100	100	100	100
	3	100	100	100	99
145	1	100	97	94.5	91
	2	100	100	100	100
	3	100	98	96	93
146	1	100	81	67.7	38.2
	2	100	98	94	91
	3	100	85	68	40
147	1	100	94	88.7	78
	2	100	99	98	96
	3	100	96	88.9	79
148	1	100	98	96.5	94
	2	100	100	100	100
	3	100	98	97	94

Průmyslová využitelnost

Farmaceutické prostředky podle vynálezu pro vstřebávání pokožkou je možno snadno vyrobit a snadno používat.. Tyto prostředky uvolňují 3-ketodesogestrel nebo jeho 17-estery a/nebo 17-beta-estradiol nebo jeho estery pro vstřebávání pokožkou rovnoměrně v průběhu delšího časového období a účinná látka se pak vstřebává přes stratum corneum.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu, určené pro vstřebávání pokožkou je možno využít jako účinné prostředky pro antikoncepci a také pro zmírnění příznaků poruch, k nimž dochází po menopauze, osteoporosy, ammeniopathie a podobně.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro vstřebávání pokožkou, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje základní materiál, nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 3-ketodesogestrel a jeho 17-estery a/nebo nejméně jednu účinnou složku ze skupiny 17-beta-estradiol a jeho estery v množství 0,001 až 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se množství účinné složky nebo účinných složek pohybuje v rozmezí 0,1 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že základní materiál je tvořen nejméně jednou látkou ze skupiny alginát sodný, želatina, kukuřičný škrob, methylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, karboxymethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosity, dextrin, škrob s karboxymethylovými skupinami, polyvinylalkohol, polyakrylová kyselina, polyakryláty, kopolymer methoxyethylenu a anhydridu kyseliny maleinové, polyvinylether, polyvinylpyrrolidon, koloidní materiály na bazi hydrátu křemičitanu hlinitého nebo na bazi křemičitanu hořečnatohlinitého, včelí vosk, olivový olej, kakaový olej, sezamový olej, sojový olej, kameliový olej, arašídový olej, hovězí lůj, sádlo, lanolin, vazelina, bílá vazelina, parafiny,

kapalný parafin, plastibase, glycerol, ethylenglykol, polyethylenglykol, propylenglykol, polypropylenglykol, vyšší mastné kyseliny, nižší alkoholy, vyšší alkoholy a voda nebo směsi těchto látek.

5. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje látku, podporující vstřebávání pokožkou ze skupiny N-acyl-sarkosiny nebo jejich soli, monokarboxylové kyseliny o 8 až 14 atomech uhlíku nebo jejich soli, dikarboxylové kyseliny o 2 až 8 atomech uhlíku nebo jejich soli, hydroxydikarboxylové kyseliny o 3 až 8 atomech uhlíku, amidy mastných kyselin nebo reakční produkty alifatických monokarboxylových kyselin o 8 až 16 atomech uhlíku s mono- nebo diethanolaminy, dále estery vyšších mastných kyselin nebo reakční produkty vyšších mastných kyselin o 10 až 18 atomech uhlíku s alkoholy o 1 až 18 atomech uhlíku.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje látku, podporující vstřebávání pokožkou v množství 0,1 až 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje látku, podporující vstřebávání pokožkou v množství 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

8. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že běží o mazání.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že základní materiál

obsahuje polyakrylovou kyselinu nebo její sůl, polyethylenglykol nebo propylenglykol, nižší alkohol a vodu.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje polyakrylovou kyselinu nebo její sůl v množství 0,01 až 3 % hmotnostní, polyethylenglykol nebo propylenglykol v množství 5 až 45 % hmotnostních, nižší alkohol v množství 20 až 65 % hmotnostních a vodu v množství 5 až 30 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje polyakrylovou kyselinu nebo její sůl v množství 0,5 až 2,3 % hmotnostních, polyethylenglykol nebo propylenglykol v množství 10 až 44 % hmotnostních, nižší alkohol v množství 25 až 64 % hmotnostních a vodu v množství 10 až 28 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředí.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že jako látku, podporující vstřebávání obsahuje diethanolamid kyseliny laurové.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje diethanolamid kyseliny laurové v množství 0,1 až 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje diethanolamid kyseliny laurové v množství 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

15. Farmaceutický prostředek pro vstřebávání pokožkou, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje základní materiál, diethanolamid kyseliny laurové jako látku, podporující vstřebávání pokožkou a účinnou složku.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje steroidní derivát.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje progestagenní derivát.

18. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 15 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje derivát 19-nor-testosteronu.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako derivát 19-nor-testosteronu obsahuje desogestrel, 3-ketodesogestrel, levonorgestrel, gestoden, norgestrel, norgestrienon, norethisteron, norethindron, norgestimát nebo estery těchto sloučenin.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako derivát 19-nor-testosteronu obsahuje 3-ketodesogestrel nebo jeho ester.

21. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 17 až 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku dále obsahuje estrogenní derivát.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako estrogenní derivát

obsahuje sloučeninu ze skupiny ethinylestradiol, beta-estradiol nebo estery těchto látek.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinné složky obsahuje 3-ketodesogestrel a beta-estradiol nebo estery těchto sloučenin.

24. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 15 až 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje diethanolamid kyseliny laurové v množství 0,1 až 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

25. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 15 až 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje diethanolamid kyseliny laurové v množství 3 až 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku.

26. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 15 až 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krycí vrstvu a adhesivní základní vrstvu, nanesenou na jeden povrch krycí vrstvy, přičemž adhesivní základní vrstva obsahuje adhesivní materiál.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná složka je obsažena v množství 0,001 až 20 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost adhesivní základní vrstvy.

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná složka je obsažena v množství 0,5 až 12 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost adhesivní základní vrstvy.

29. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 26 až 28, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se adhesivní materiál volí ze skupiny akrylových, pryžových, silikonových a uretanových adhesivních materiálů.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako adhesivní materiál obsahuje akrylový adhesivní materiál, a to kopolymer, tvořený monomery alkyl(meth)akrylátu nebo -akrylátů a kopolymerovatelné vinylové sloučeniny nebo sloučenin.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako adhesivní akrylový materiál obsahuje kopolymer, tvořený monomery alkyl(meth)-akrylátu nebo -akrylátů a N-vinyl-2-pyrrolidonu.

32. Farmaceutický prostředek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako akrylový adhesivní materiál obsahuje kopolymer s obsahem 55 až 95 % hmotnostních 2-ethylhexylakrylátu, 5 až 45 % hmotnostních N-vinyl-2-pyrrolidonu a 0 až 0,5 % hmotnostních polyfunkčního monomeru nebo monomerů.

33. Farmaceutický prostředek podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako akrylový adhesivní materiál obsahuje kopolymer, tvořený větším počtem alkyl(meth)akrylátových monomerů.

34. Farmaceutický prostředek podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako akrylový adhesivní materiál obsahuje kopolymer, který je tvořen 65 až 90 % hmotnostními 2-ethylhexylmethakrylátu, 5 až 30 % hmotnostními 2-ethylhexylakrylátu, 5 až 30 % hmotnostními dodecylmethakrylátu a 0 až 0,5 % hmotnostními polyfunkčního monomeru nebo monomerů.

35. Farmaceutický prostředk^e podle některého z nároků 15 až 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je uložen do obalu s propustností pro kyslík $20 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ za atmosférického tlaku v průběhu 24 hodin při teplotě 20°C nebo s nižší propustností, obal je tvořen hliníkovou folií, filmem z polyvinylidenchloridu, z laminátu polyvinylidenchloridu a polyethylenu, laminátem z polyvinylidenchloridu a polypropylenu, laminátem z polyvinylidenchloridu a polyvinylchloridu, filmem z polyvinylalkoholu nebo nylonovým filmem.

Zastupuje:

Údaje pro grafy

Obr.1.3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 1—○	0	20	75	100
2...●	0	90	300	400
3—△	0	60	200	300
4...▲	0	50	170	230

Obr.2 3-keto. (koncentrace v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 1—○	0	15	20	25
2...●	0	60	40	30
3—△	0	50	30	20
4...▲	0	28	20	17
Com. 1—×	0	58	8	2

Obr. 3 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 5—○	0	45	150	210
6...●	0	110	450	580
7—△	0	80	220	290
8...▲	0	85	280	360
9—□	0	120	470	600

Obr.4 3-keto. (koncentrace v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 10—○	0	30	80	100
11...●	0	55	150	190
12—△	0	60	170	230
13...▲	0	120	510	650
14—□	0	100	480	590

Obr.5 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 15—○	0	20	60	85
16...●	0	45	130	170
17—△	0	55	160	210
18...▲	0	120	520	680
19—□	0	90	450	520

Obr.6 3-keto. (koncentrace v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 20—○	0	35	90	110
21...●	0	70	180	220
22—△	0	75	200	265
23...▲	0	150	550	700
24—□	0	120	520	680

Obr. 7 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 10—○	0	15	20	25
11...●	0	50	35	25
15...△	0	18	20	23
16—▲	0	55	40	35
20—□	0	20	22	25
21...■	0	60	50	40

Obr.8 3-keto.(koncentrace v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 25—○	0	20	75	100
26...●	0	90	300	400
27—△	0	40	140	180
28...▲	0	50	170	230

Obr.9 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 25—○	0	20	48	60
26...●	0	70	230	320
27—△	0	35	80	100
28...▲	0	40	120	160

Obr.10 3-Keto. (koncentrace v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 25—○	0	15	15	10
26...●	0	55	35	30
27—△	0	45	28	20
28...▲	0	25	18	16
Com. 2—□	0	58	8	2

Obr.11 17- β -est. (koncentr. v krvi) Obr.12 3-keto (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 25—○	0	50	12	8
26...●	0	150	40	25
27—△	0	90	26	18
28...▲	0	80	25	17
Com. 2—□	0	60	7	1

čas (h)	0	5	18	24
př. 29—○	0	45	150	210
30...●	0	90	340	460
31—△	0	85	230	300
32...▲	0	85	280	360
33—□	0	120	470	600

Obr.13 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 29—○	0	30	110	140
30...●	0	70	310	400
31—△	0	105	320	400
32...▲	0	55	200	280
33—□	0	80	330	430

Obr. 14 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 34—○	0	40	100	120
35...●	0	60	160	200
36—△	0	65	185	250
37...▲	0	120	500	650
38—□	0	100	500	600

Obr.15 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 34—○	0	28	70	85
35...●	0	40	110	140
36—△	0	80	230	300
37...▲	0	85	350	455
38—□	0	70	350	420

Obr.16 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 39—○	0	30	70	90
40...●	0	50	120	160
41—△	0	65	180	240
42...▲	0	110	500	650
43—□	0	90	450	520

Obr.17 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 39—○	0	20	50	65
40...●	0	35	85	110
41—△	0	80	230	300
42...▲	0	80	350	455
43—□	0	65	315	365

Obr.18 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 44—○	0	45	110	130
45...●	0	80	200	250
46—△	0	80	210	270
47...▲	0	150	550	700
48—□	0	130	550	700

Obr.19 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 44—○	0	30	75	90
45...●	0	55	140	175
46—△	0	100	300	380
47...▲	0	105	385	490
48—□	0	90	370	490

Obr.20 3-keto. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 34—○	0	20	22	28
39...●	0	20	22	25
44—△	0	24	25	28

Obr.21 17- β -est. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př. 34—○	0	60	20	15
39...●	0	70	25	20
44—△	0	60	30	20

Obr.22 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 49—○	0	14	50	60
50...●	0	70	250	320
51—△	0	90	350	430
52...▲	0	35	130	160

Obr.23 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 53—○	0	20	70	90
54...●	0	85	300	400
55—△	0	90	330	420
56...▲	0	40	150	200

Obr.24 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 57—○	0	15	45	60
58...●	0	60	230	300
59—△	0	75	280	360
60...▲	0	35	120	160
61—□	0	10	30	40

Obr.25 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 62—○	0	20	70	90
63...●	0	90	340	450
64—△	0	100	370	490
65...▲	0	50	190	240
68—□	0	8	30	40
77...■	0	1	4	5

Obr.26 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 66—○	0	10	40	50
67...●	0	10	40	50
69—△	0	10	35	45
70...▲	0	12	45	60
71—□	0	8	30	40

Obr.27 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 72—○	0	12	45	58
73...●	0	7	25	40
74—△	0	12	45	60
75...▲	0	10	40	50
76—□	0	12	45	60

Obr.28 17- β -est. (průnik)

čas(h)	0	5	18	24
př. 92—○	0	95	340	450
93...●	0	60	230	300
96—△	0	10	30	40
105...▲	0	1	4	5

Obr.29 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 94—○	0	10	45	55
95...●	0	15	45	60
97—△	0	8	30	40
99...▲	0	10	30	40

Obr.30 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 100—○	0	12	45	60
101...●	0	8	30	40
102—△	0	12	45	60
103...▲	0	10	40	50
104—□	0	12	45	60

Obr.31 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 98—○	0	12	45	60
106...●	0	12	45	60
107—△	0	25	90	120
108...▲	0	8	30	40

Obr.32 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.78—○	0	130	480	600
79...●	0	120	430	550
82—△	0	10	40	50
91...▲	0	2	6	8

Obr.33 3-keto.(průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př..80—○	0	15	45	60
81...●	0	15	45	60
83—△	0	12	42	55
84...▲	0	15	60	75
85—□	0	9	35	45

Obr.34 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.86—○	0	15	58	72
87...●	0	8	38	45
88—△	0	15	60	75
89...▲	0	12	55	70
90—□	0	15	60	75

Obr.35 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př..92—○	0	120	420	550
93...●	0	85	300	400
96—△	0	12	42	55
105...▲	0	2	6	8

Obr.36 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.94—○	0	15	50	65
95...●	0	15	55	70
97—△	0	13	48	60
99...▲	0	12	42	55

Obr.37 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.100—○	0	19	72	90
101...●	0	10	40	50
102—△	0	19	72	90
103...▲	0	18	70	85
104—□	0	18	70	85

Obr.38 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.98—○	0	19	72	90
106...●	0	10	36	45
107—△	0	20	75	175
108...▲	0	5	20	25

Obr.39 17-β-est. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	24
př.49—○	0	40	10	8
50...●	0	140	35	20
51—△	0	160	45	30
52...▲	0	70	20	15
53—□	0	55	15	10
57...■	0	60	20	10
62—◇	0	50	18	8

Obr.40 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.70—○	0	12	45	60
72...●	0	12	45	58
74—△	0	12	45	60
98...▲	0	12	45	60
100—□	0	12	45	60
102...■	0	12	45	60

Obr.42 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.67—○	0	10	40	50
68...●	0	8	30	40
73—△	0	7	25	40
95...▲	0	15	45	60
96—□	0	10	30	40
101...■	0	8	30	40

Obr.44 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.70—○	0	12	45	60
75...●	0	10	40	50
76—△	0	12	45	60
98...▲	0	12	45	60
103—□	0	10	40	50
104—■	0	12	45	60

Obr.41 3-keto.(průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 84—○	0	15	60	75
86...●	0	15	58	72
88—△	0	15	60	75
98...▲	0	19	72	90
100—□	0	19	72	90
102...■	0	19	72	90

Obr.43 3-keto.(průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 81—○	0	15	45	60
82...●	0	10	40	50
87—△	0	8	38	45
95...▲	0	15	55	70
96—□	0	12	42	55
101...■	0	10	40	50

Obr.45 3-keto.(průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 84—○	0	15	60	75
89...●	0	12	55	70
90—△	0	15	60	75
98...▲	0	19	72	90
103—□	0	18	70	85
104—□	0	18	70	85

Obr.46 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.66—○	0	10	40	50
68...●	0	8	30	40
69—△	0	10	35	45
94...▲	0	10	45	55
96—□	0	10	30	40
97...■	0	8	30	40

Obr.47 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př..80—○	0	15	45	60
82...●	0	10	40	50
83—△	0	12	42	55
94...▲	0	15	50	65
96—□	0	12	42	55
97...■	0	13	48	60

Obr.48 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př.68—○	0	8	30	40
71...●	0	8	30	40
96—△	0	10	30	40
99...▲	0	10	30	40

Obr.49 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př..82—○	0	10	40	50
85...●	0	9	35	45
96—△	0	12	42	55
99...▲	0	12	42	55

Obr.50 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 68—○	0	8	30	40
70...●	0	12	45	60
96—△	0	10	30	40
98...▲	0	12	45	60

Obr.51 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	24
př. 82—○	0	10	40	50
84...●	0	15	60	75
96—△	0	12	42	55
98...▲	0	19	72	90

Obr.52 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.109—○	0	35	115	150
110...●	0	25	90	120
111—△	0	20	80	110
112...▲	0	18	70	90
113—◇	0	20	75	100
114...◆	0	22	75	110
115—×	0	16	50	75
116...×	0	15	50	70

Obr.53 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.117—○	0	50	180	220
118...●	0	80	290	380
119—△	0	45	150	200
120...▲	0	50	160	210
121—□	0	40	140	200
122...■	0	120	410	540

Obr.54 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.123—○	0	50	180	250
124...●	0	90	300	400
125—△	0	42	145	190
126...▲	0	48	150	200
127—□	0	55	190	240
128...■	0	175	540	720
129...◇	0	200	680	900
130—◆	0	50	150	200

Obr.55 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.131—○	0	28	92	130
132...●	0	20	72	96
133—△	0	16	64	88
134...▲	0	14	56	72
135—□	0	16	60	80
136...■	0	18	60	88
137—◇	0	13	40	60
138...◆	0	12	40	56

Obr.56 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.139—○	0	40	144	176
140...●	0	64	232	304
141—△	0	36	120	160
142...▲	0	40	128	168
143—◇	0	40	130	190
144...◆	0	120	370	490

Obr.57 3-keto. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př.145—○	0	40	144	200
146...●	0	72	240	320
147—△	0	34	116	152
148...▲	0	38	120	160
149—□	0	45	150	190
150...■	0	140	430	570
151—×	0	160	540	720
152...×	0	60	165	220

Obr.58 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př. 131—○	0	25	70	90
132...●	0	20	60	75
133—△	0	15	40	55
134...▲	0	13	35	45
135—□	0	15	38	50
136...■	0	16	55	80
137...◇	0	10	35	55
138—◆	0	10	35	48

Obr.60 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př. 145—○	0	45	160	220
146...●	0	30	120	150
147—△	0	30	90	130
148...▲	0	35	110	140
149—□	0	40	130	170
150...■	0	120	380	500
151—◇	0	140	480	640
152...◆	0	70	200	270

Obr.62 3-keto. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	25
př. 131—○	0	10	18	23
139...●	0	16	27	35
140—△	0	22	36	40
142...▲	0	13	22	25
144—□	0	50	80	85
145...■	0	18	25	30
146—◇	0	55	30	25
150...◆	0	40	70	75
151—×	0	60	90	95

Obr.59 17- β -est. (průnik)

čas (h)	0	5	18	25
př. 139—○	0	20	80	120
140...●	0	30	110	140
141—△	0	28	80	120
142...▲	0	30	100	130
143—□	0	40	110	150
144...■	0	110	360	450

Obr.61 3-keto. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	25
př. 109—○	0	10	20	25
117...●	0	18	30	40
118—△	0	25	40	45
120...▲	0	15	25	28
122—□	0	50	70	75
123...■	0	20	28	32
124—◇	0	60	35	25
128...◆	0	50	80	90
129—×	0	70	100	110

Obr.63 17- β -est. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	25
př. 131—○	0	40	15	10
139...●	0	75	25	18
140—△	0	70	22	16
142...▲	0	72	23	15
145—□	0	78	27	16
146...■	0	80	20	17

Obr. 64 17- β -est. (konc. v krvi)

čas (h)	0	5	18	25
př. 144—○	0	150	40	38
150...●	0	200	50	40
151—△	0	280	60	55

Fig. 1 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

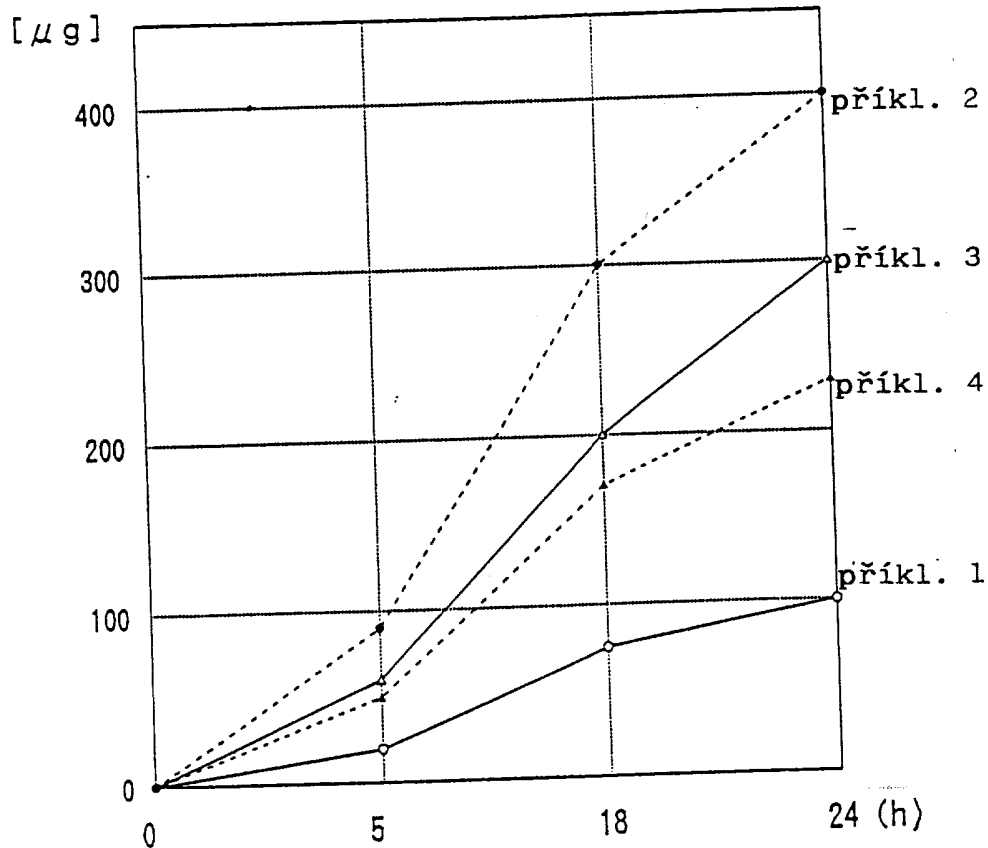


Fig. 2 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

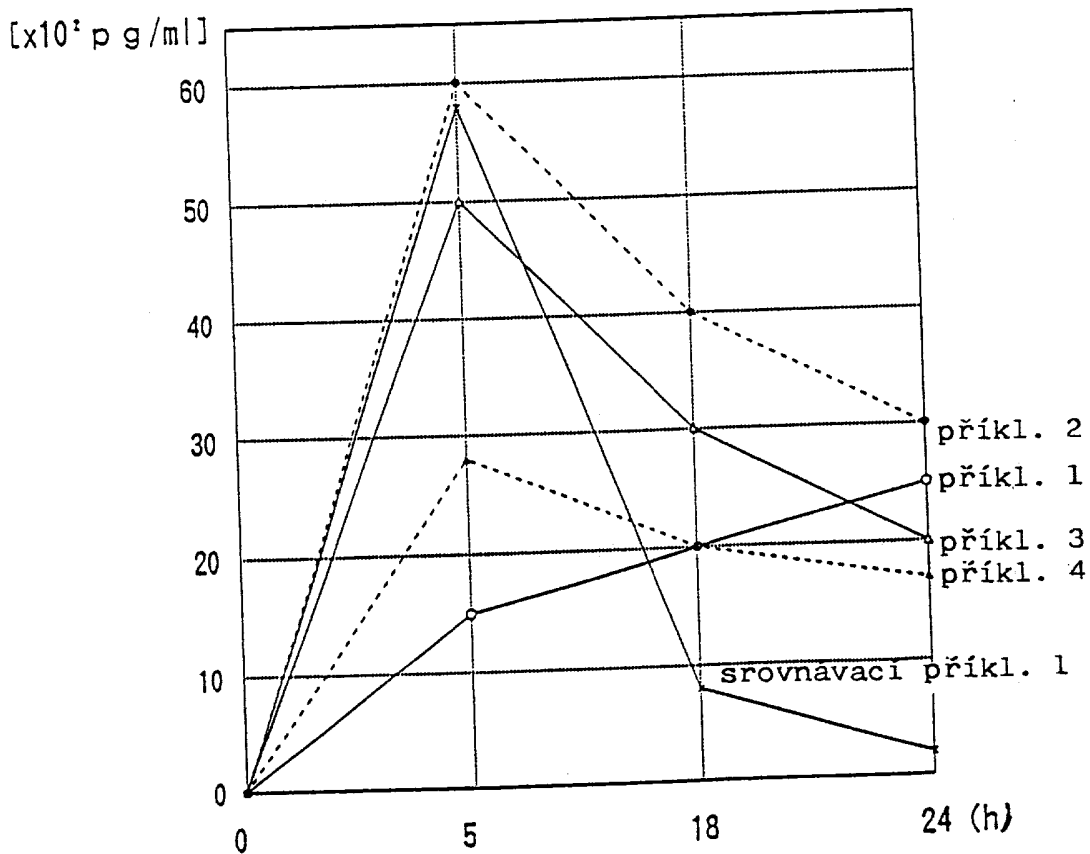


Fig. 3 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

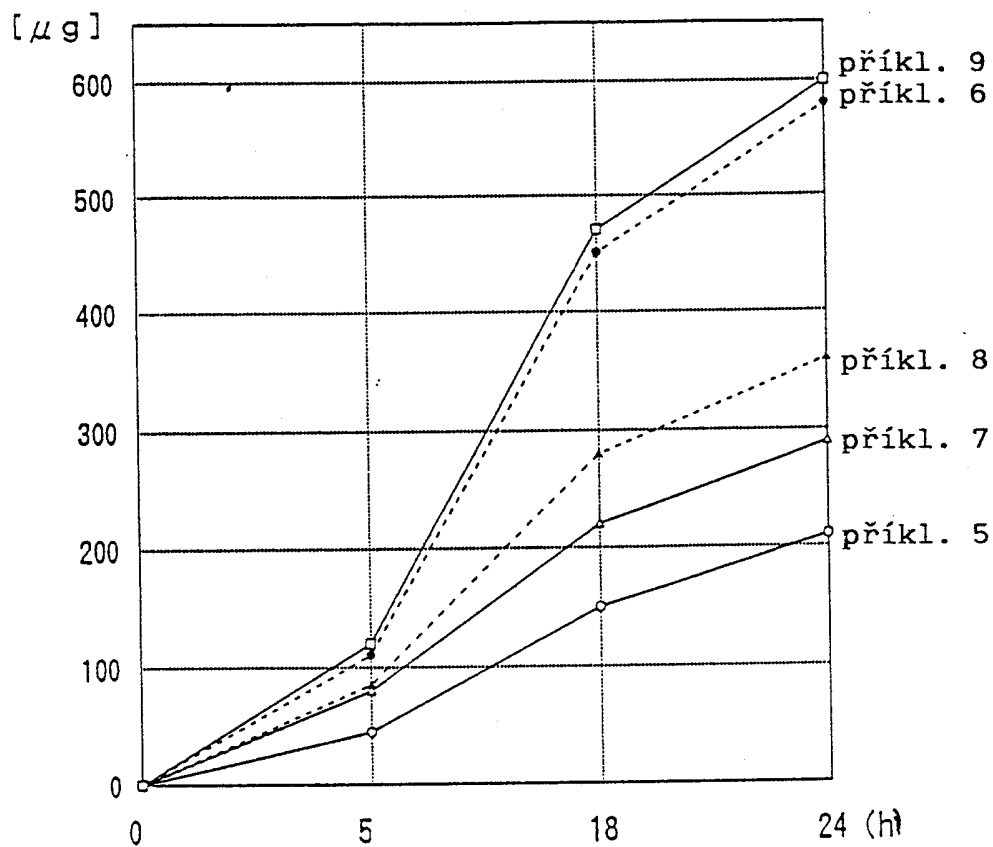


Fig. 4 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

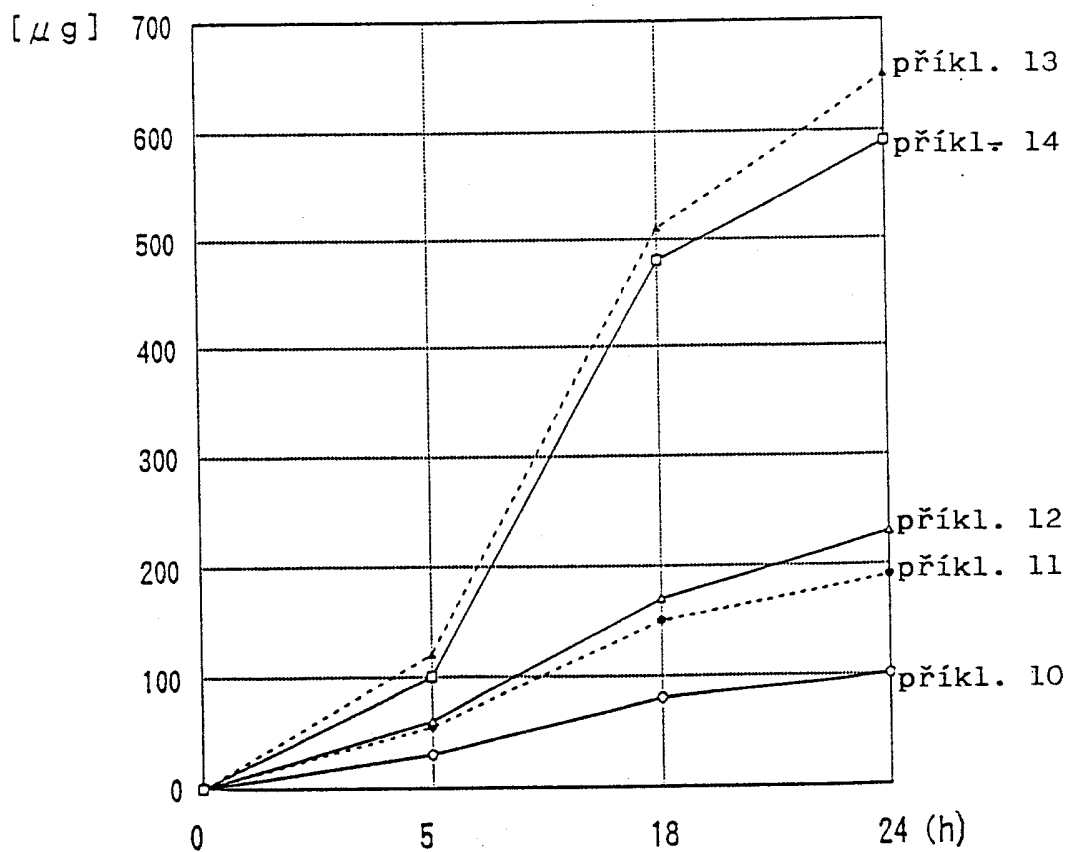


Fig. 5 Test na průnik: (3-ketodesogestrel)

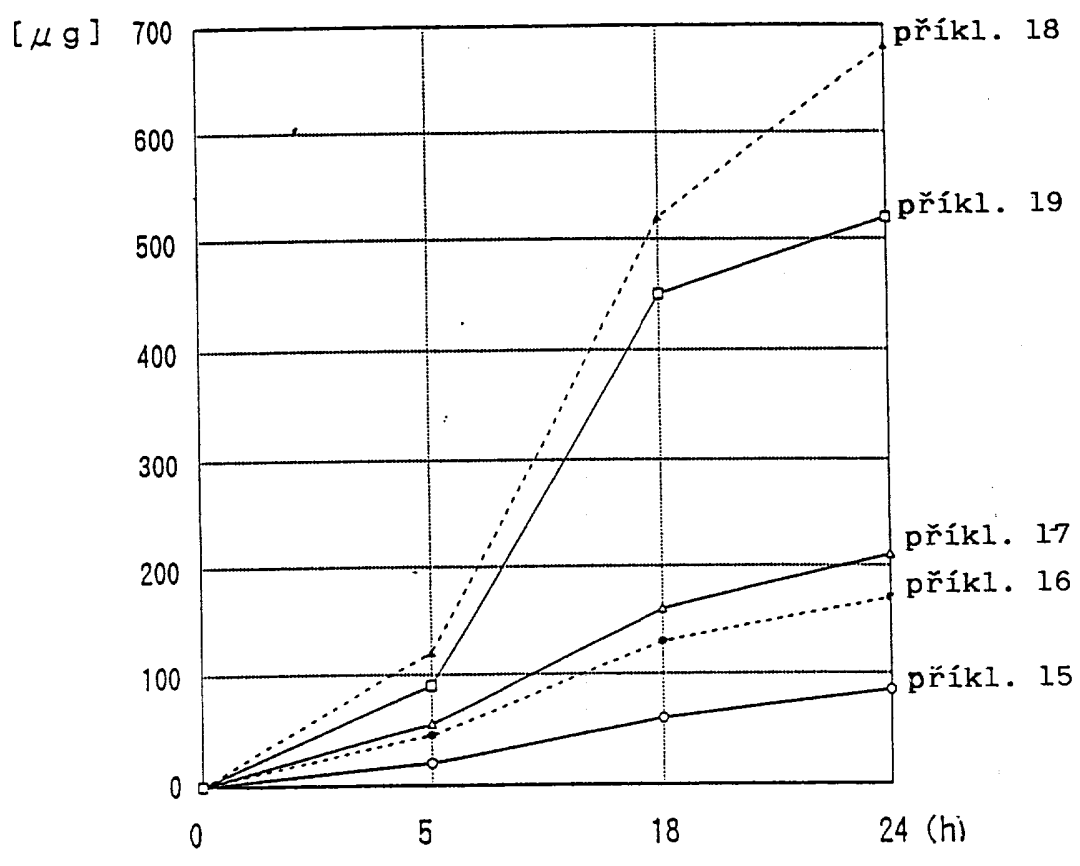


Fig. 6 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

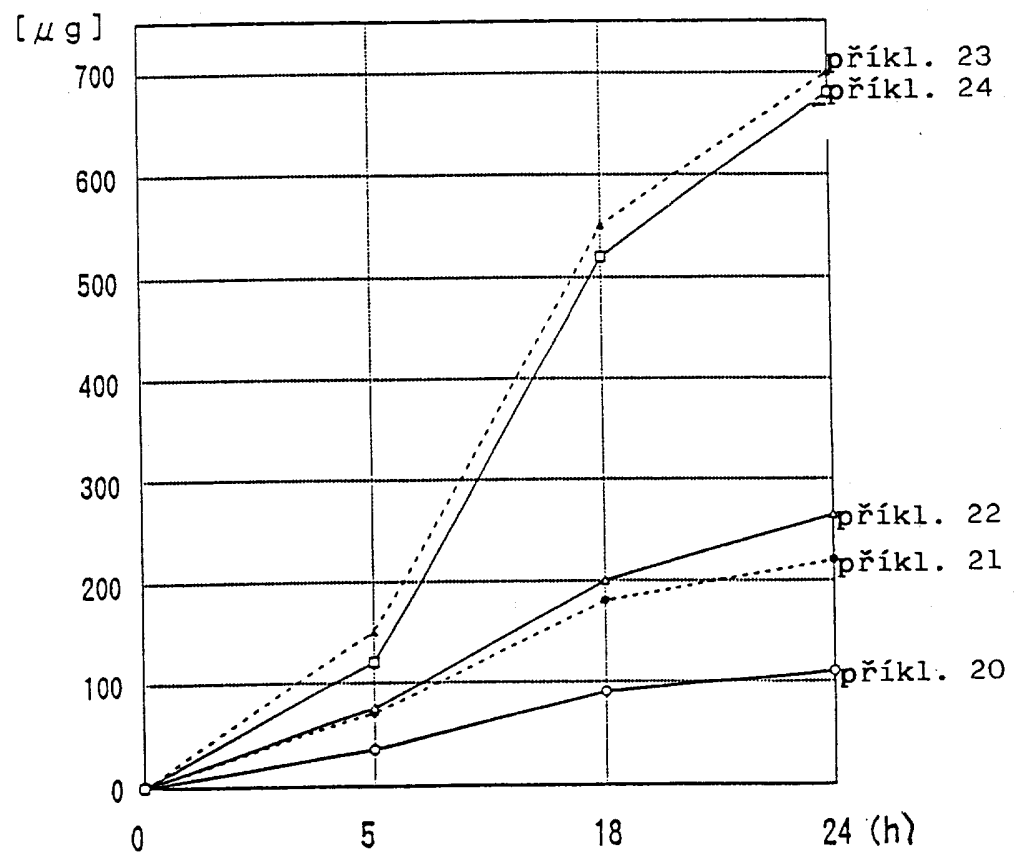


Fig. 7 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

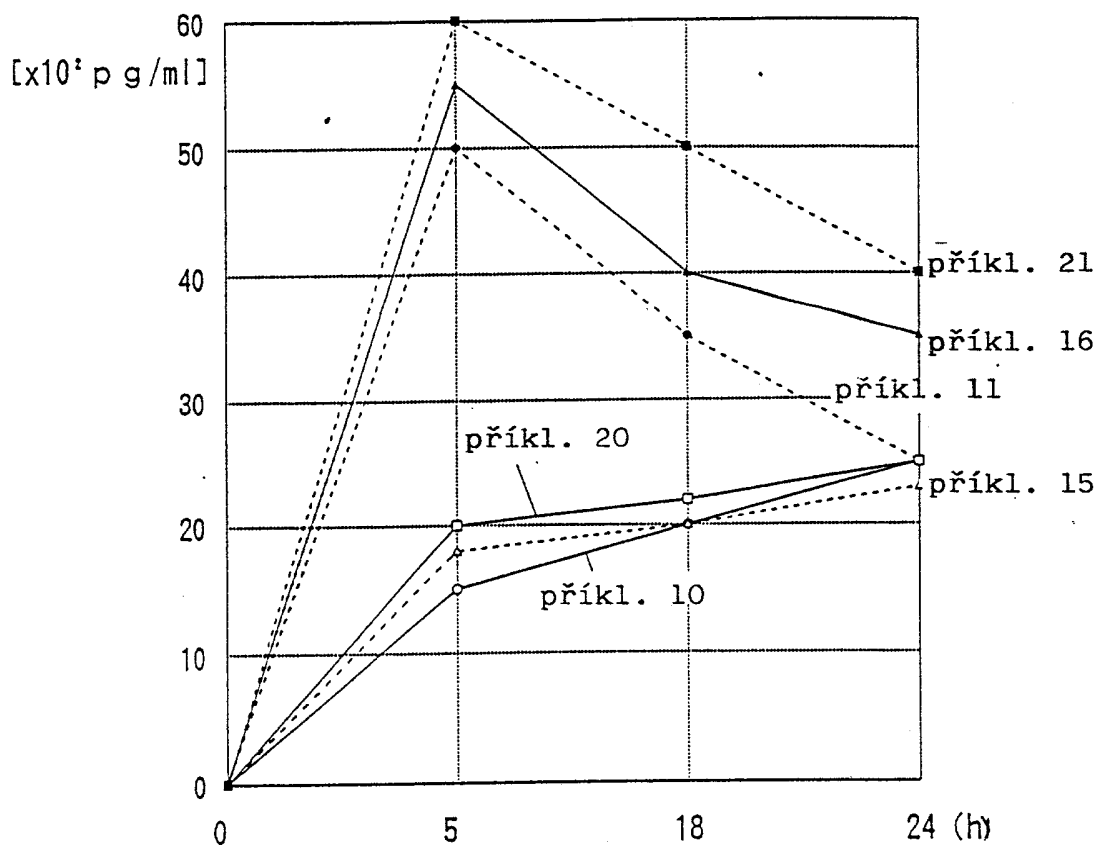


Fig. 8 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

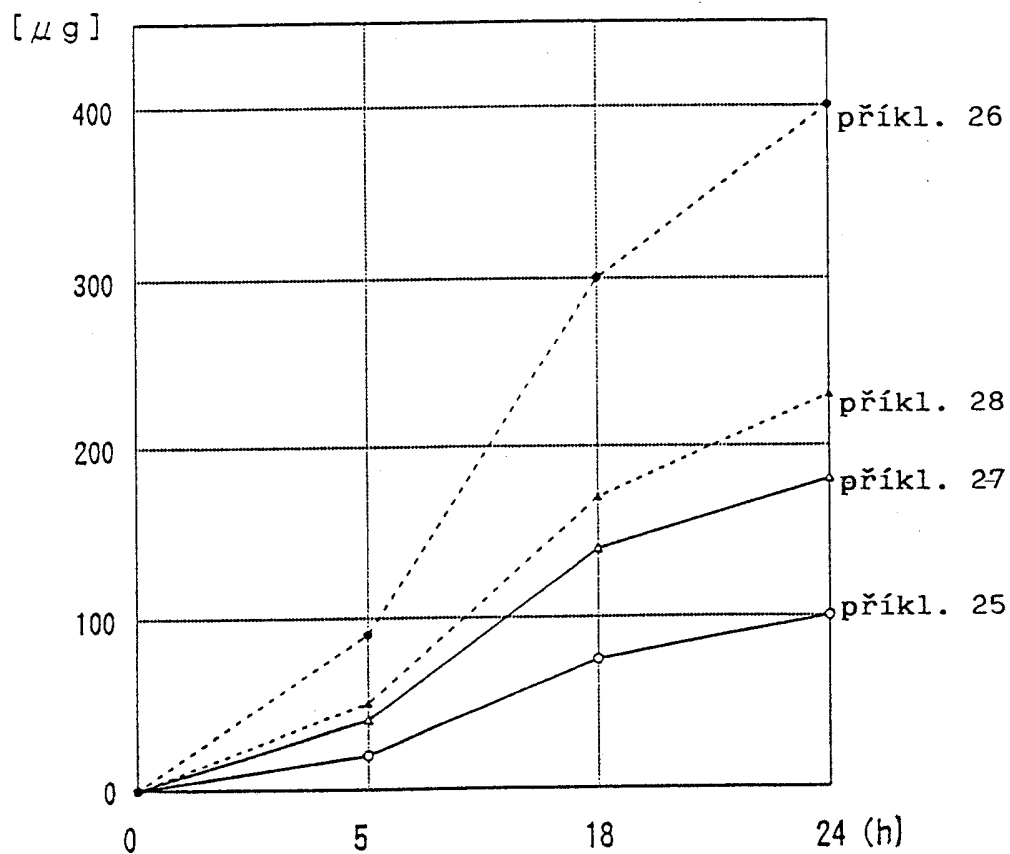


Fig. 9 Test na průnik (17-beta-estradiol)

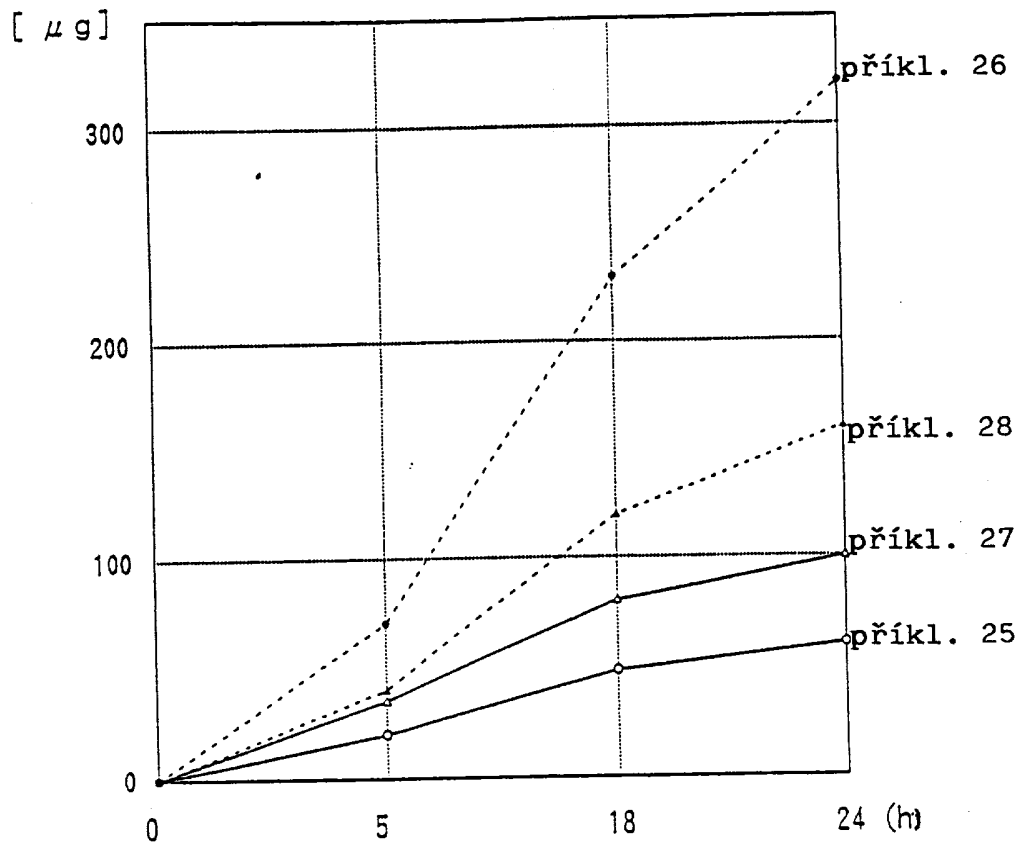


Fig. 10 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

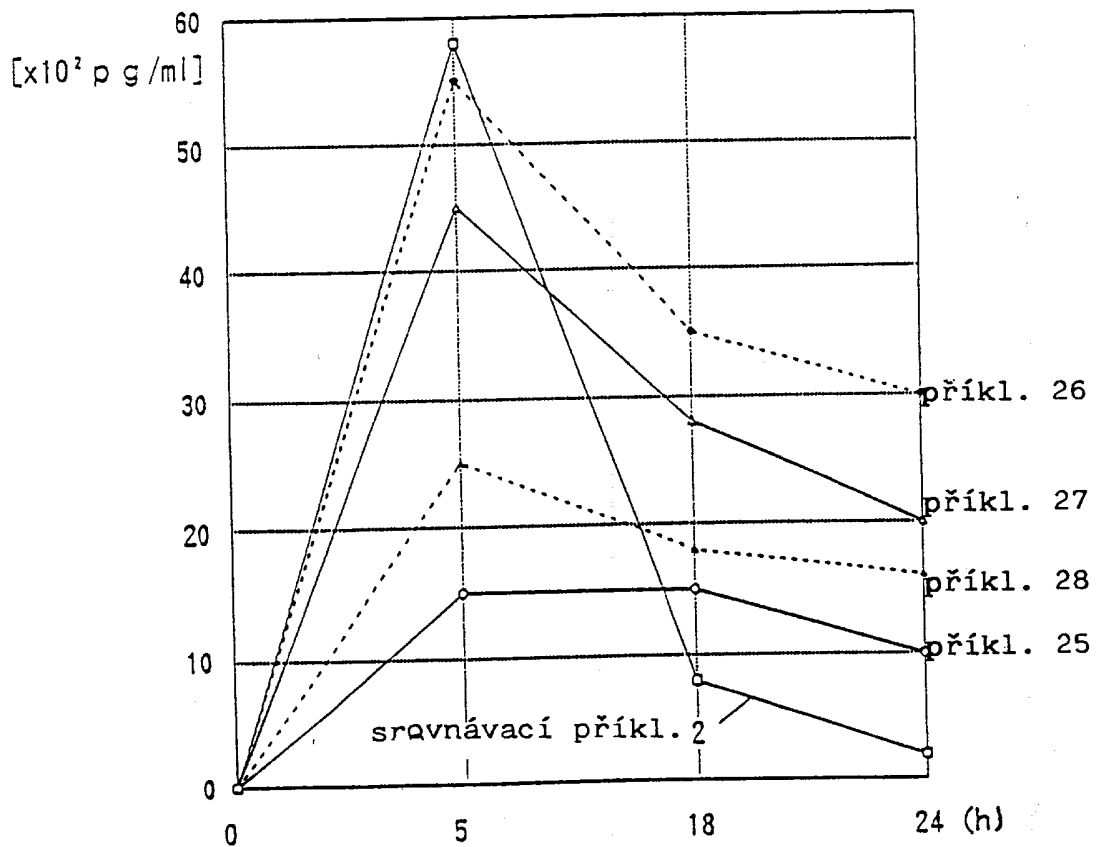


Fig. 1 1 Koncentrace v krvi (17-beta-estradiol)

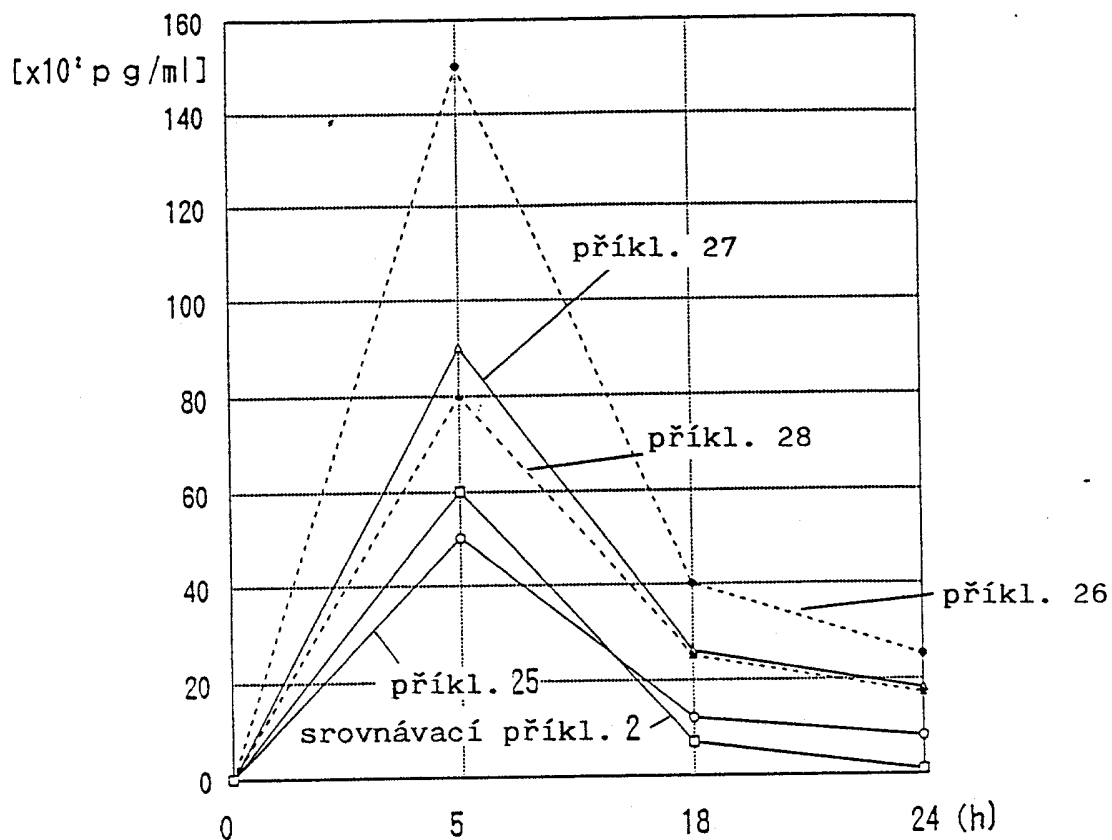


Fig. 1 2 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

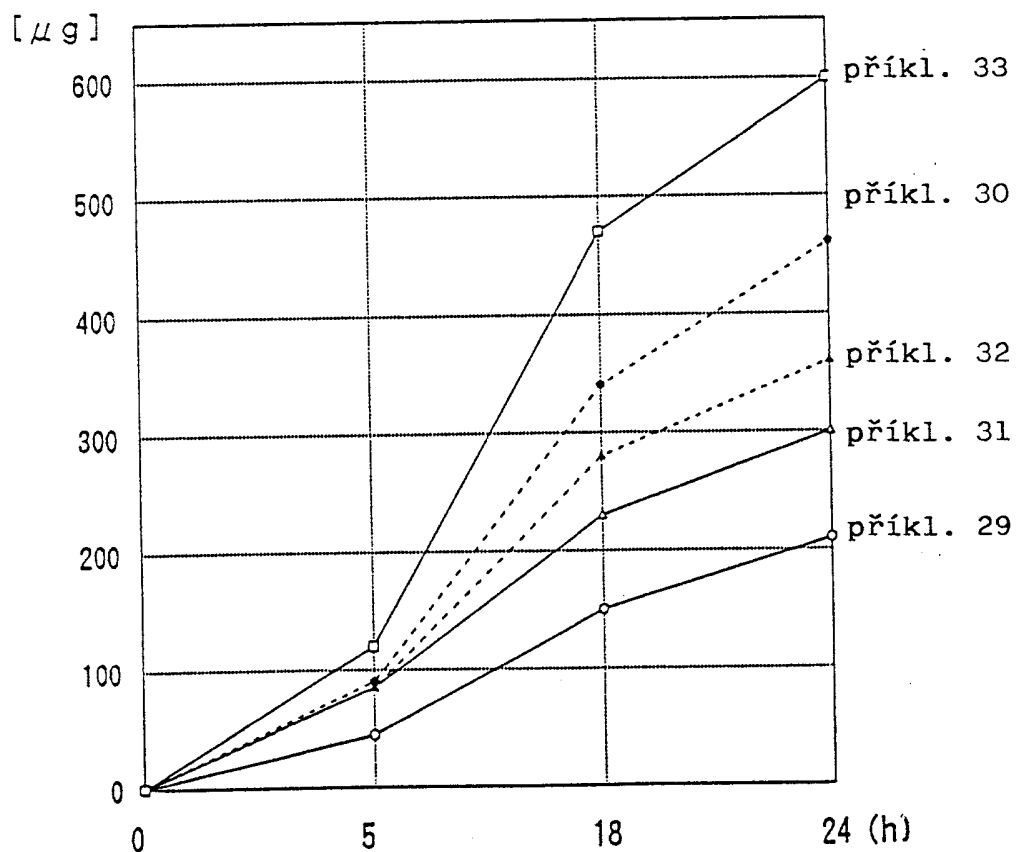


Fig. 1 3 Test na průnik (17-beta-estradiol)

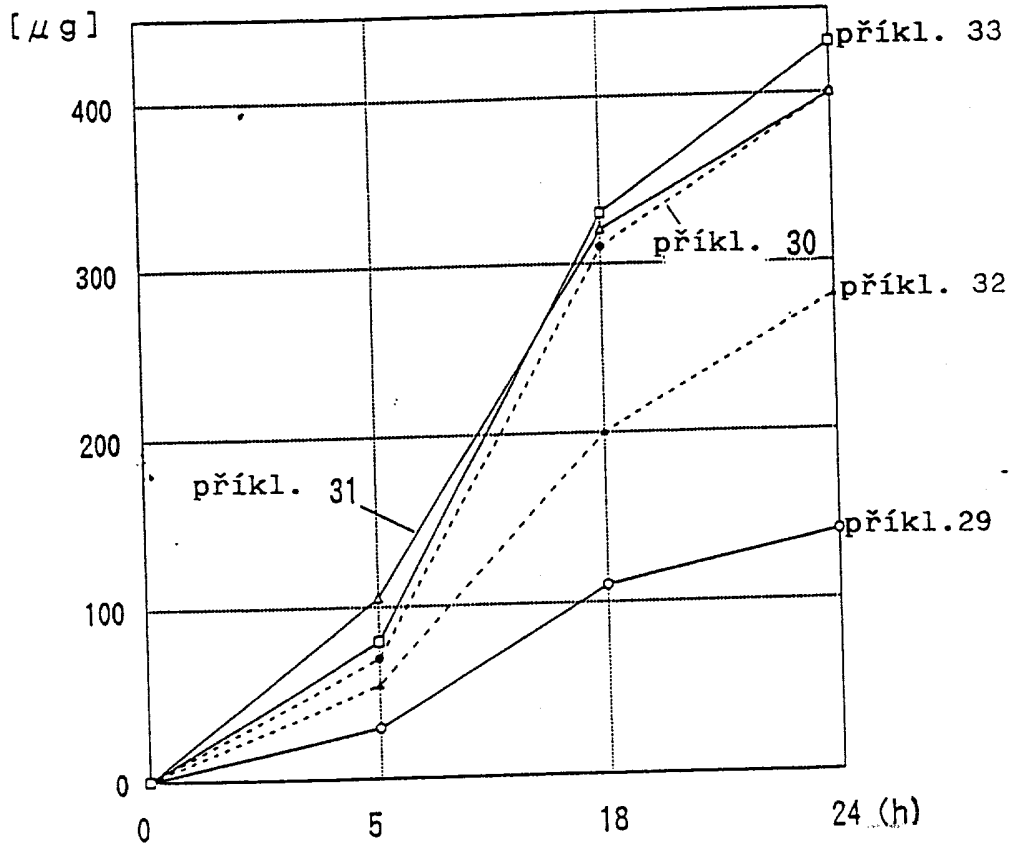


Fig. 1 4 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

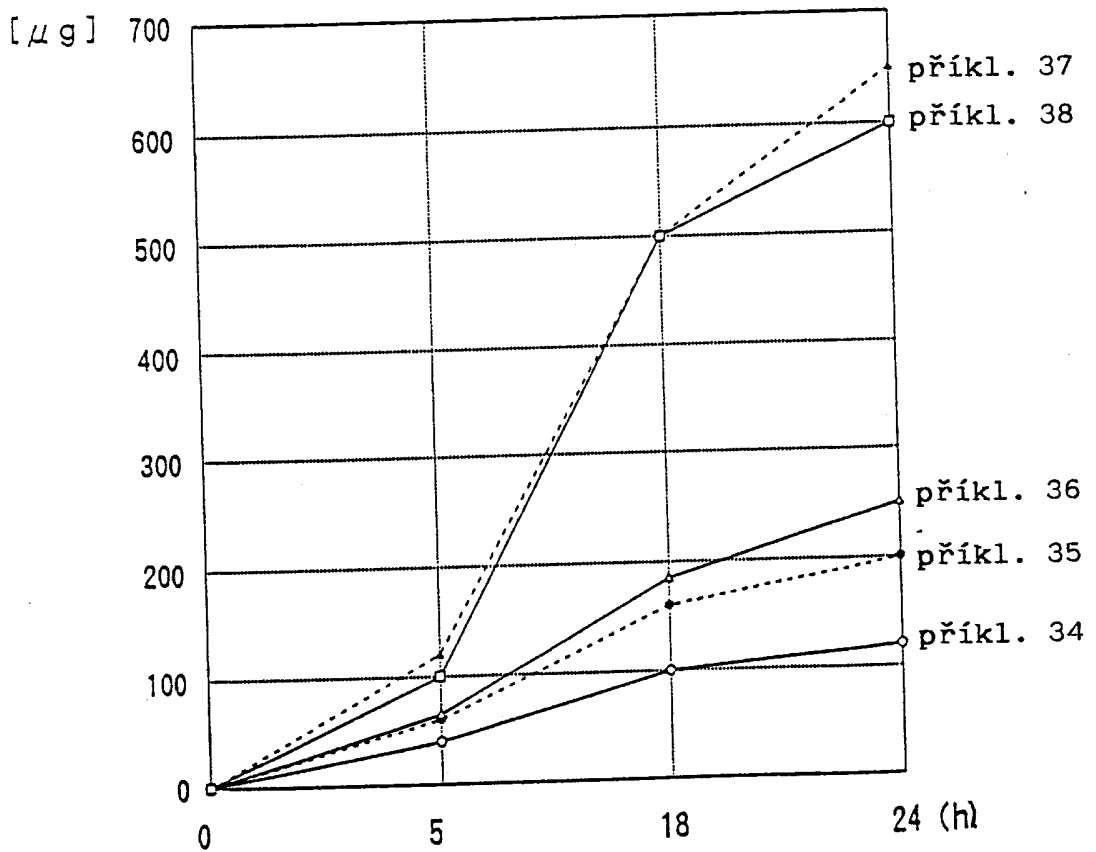


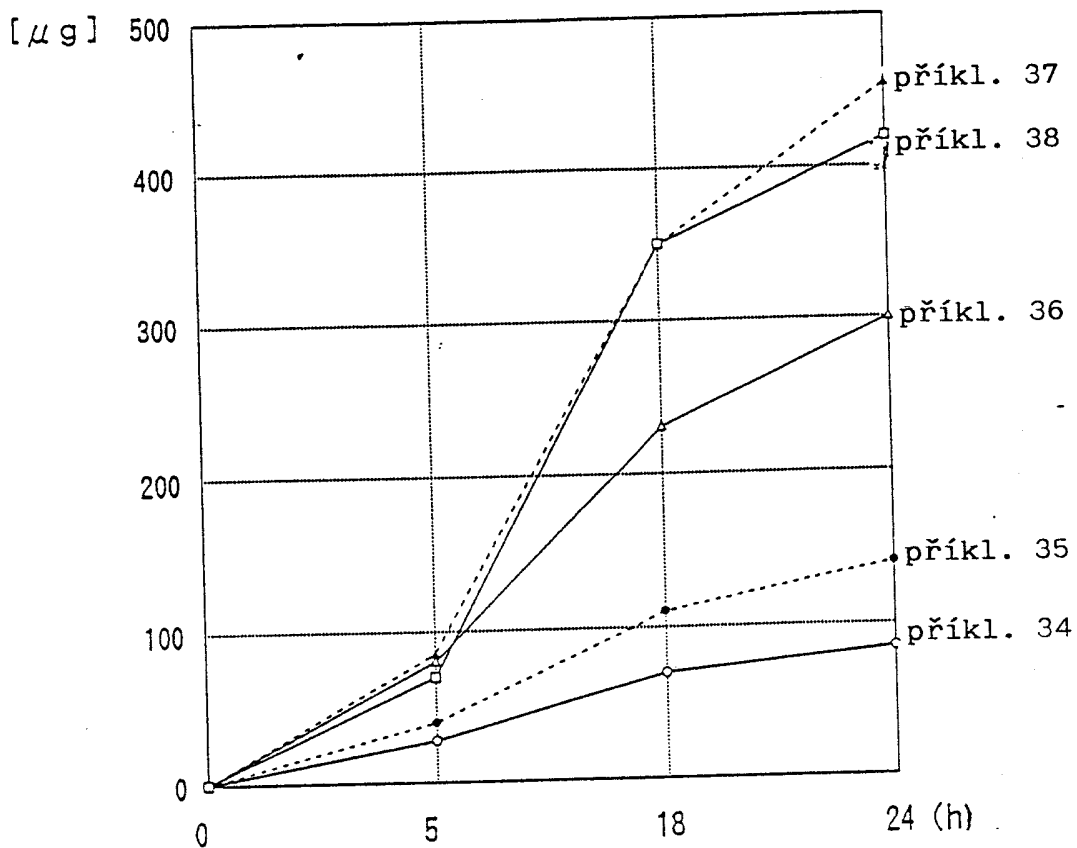
Fig. 1 5 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 1 6 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

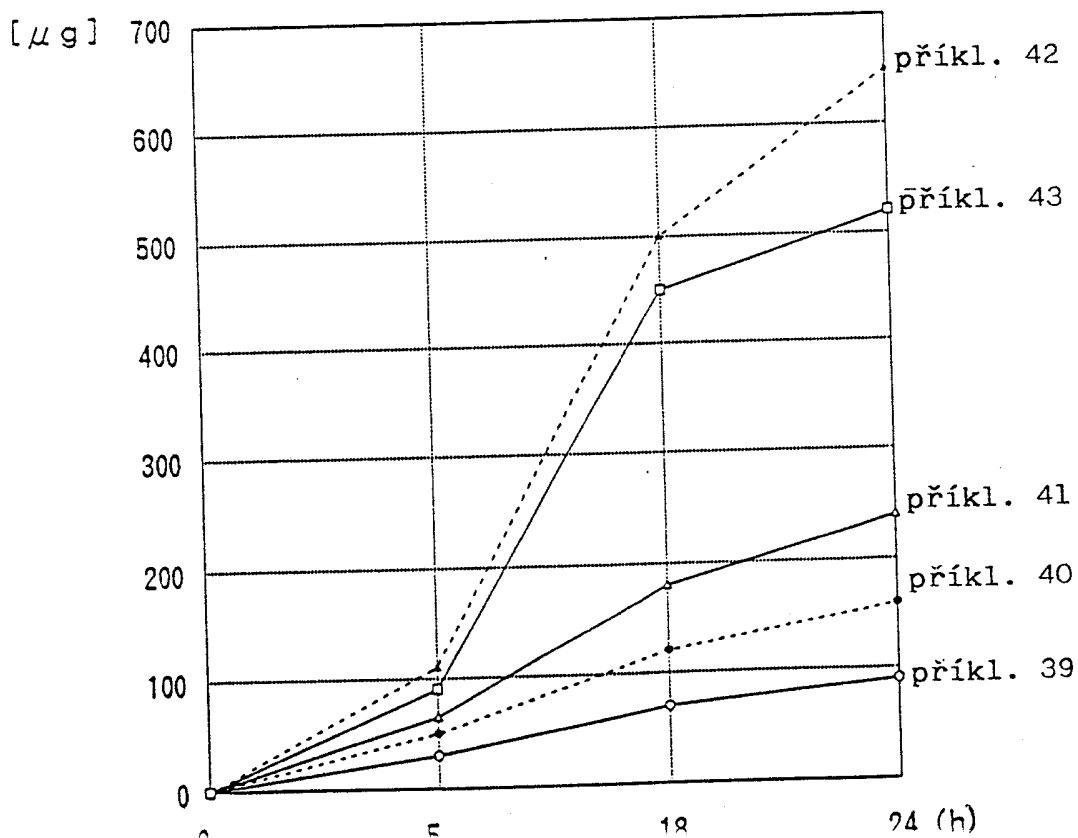


Fig. 17 Test na průnik (17-β-estradiol)

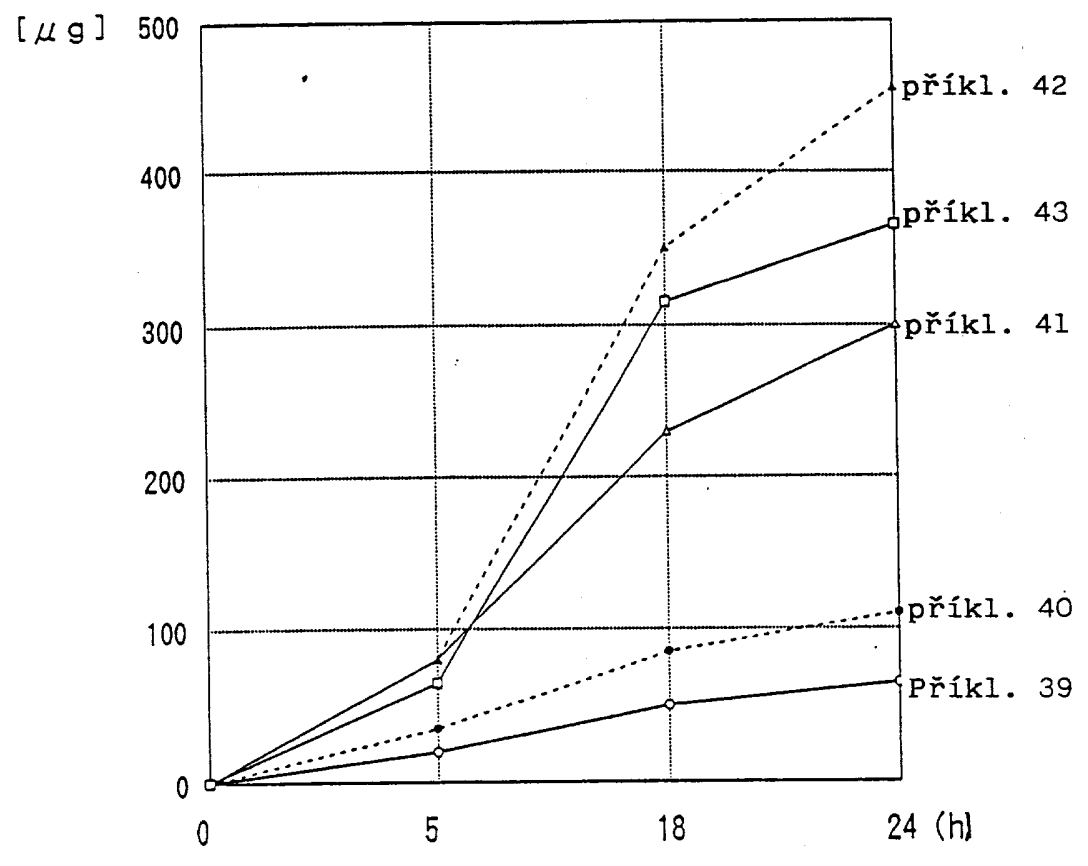


Fig. 18 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

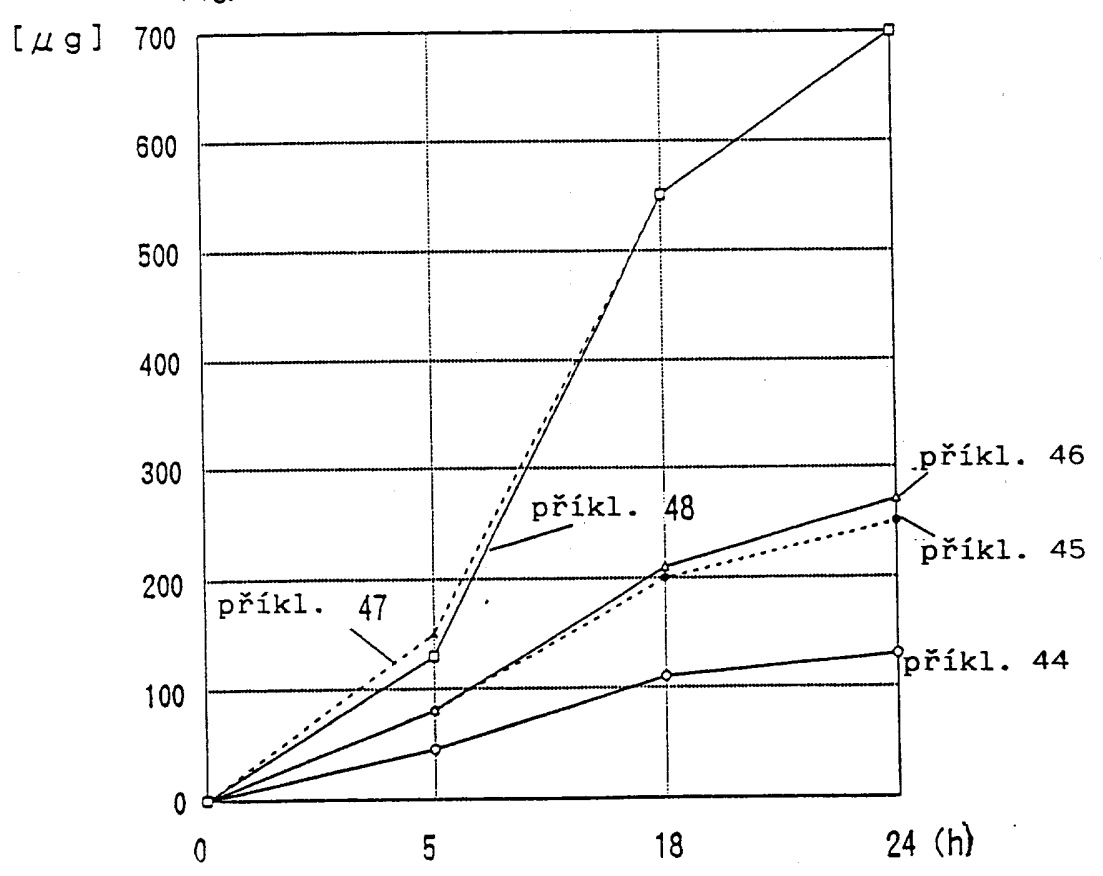


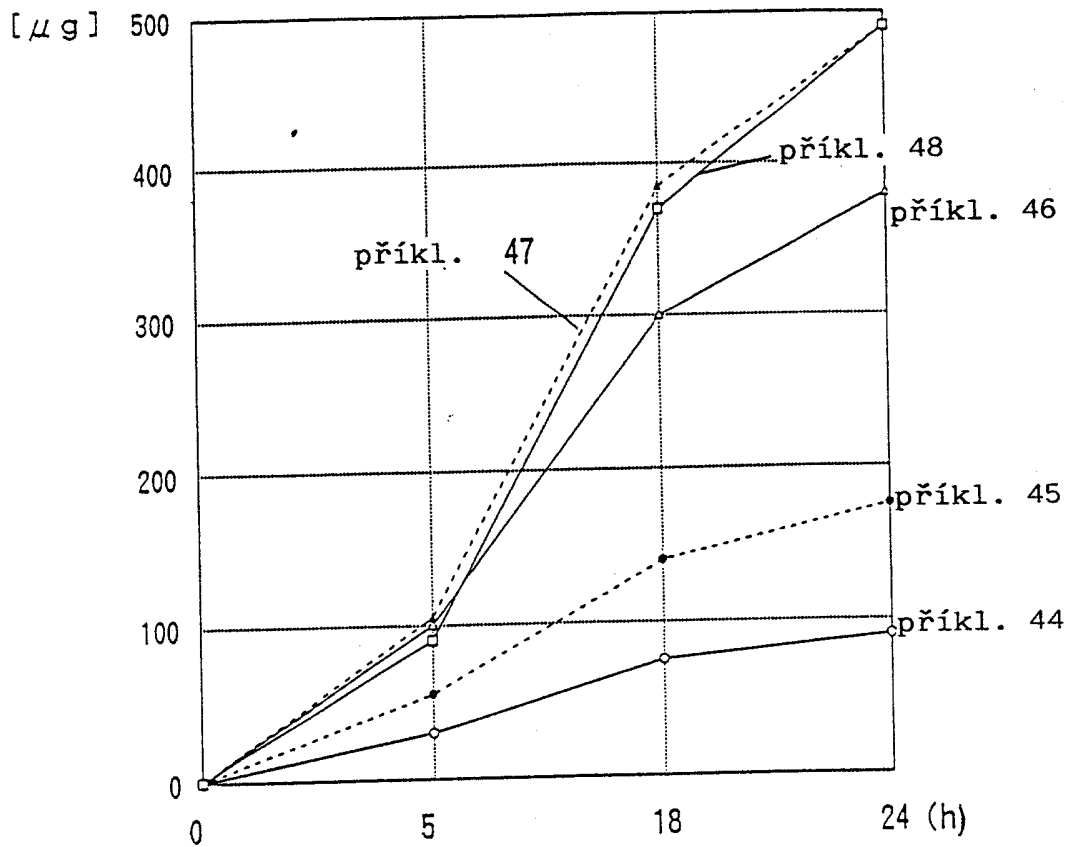
Fig. 19 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 20 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

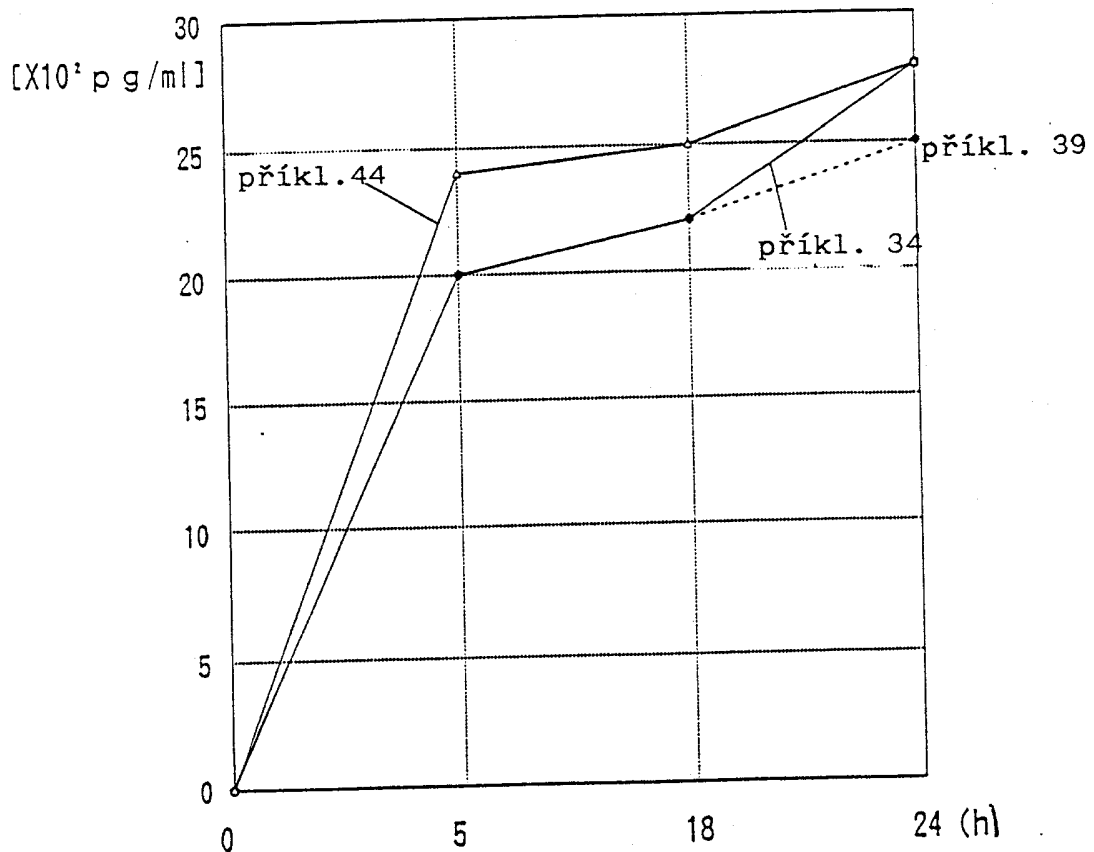


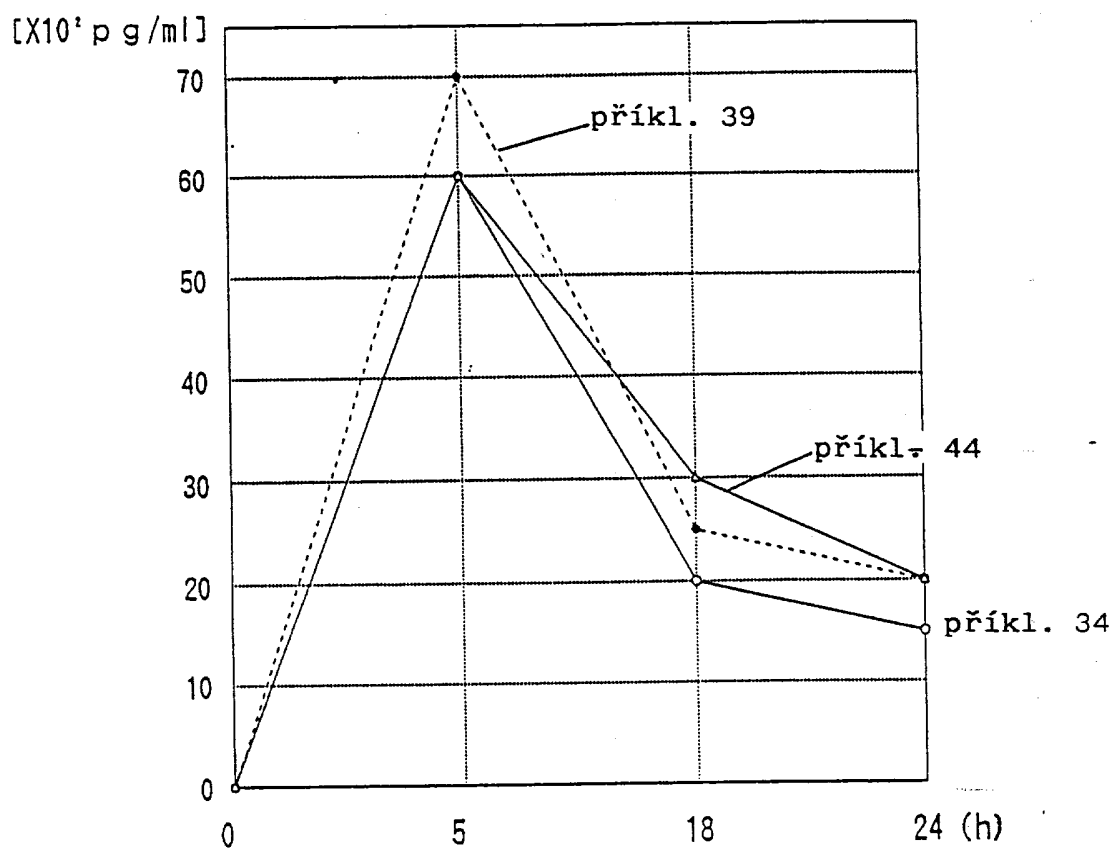
Fig. 2 1 Koncentrace v krvi (17- β -estradiol)

Fig. 2 2 Test na průnik (17-β-estradiol)

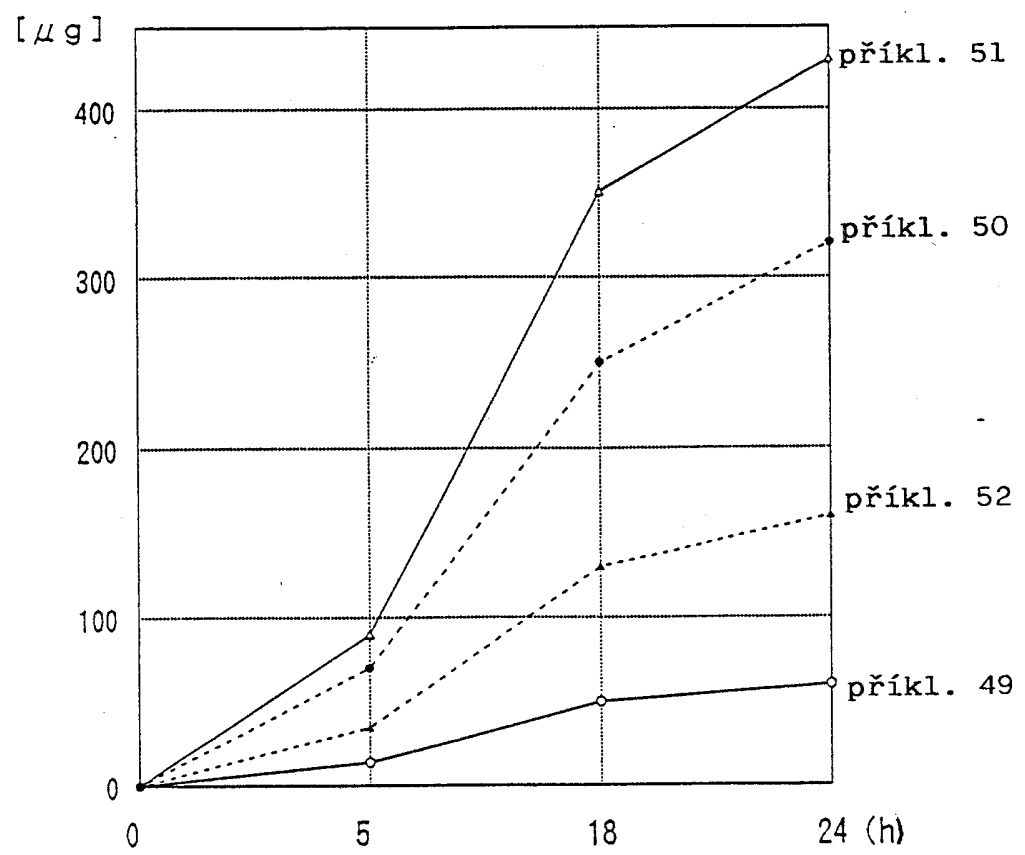


Fig. 2 3 Test na průnik (17-β-estradiol)

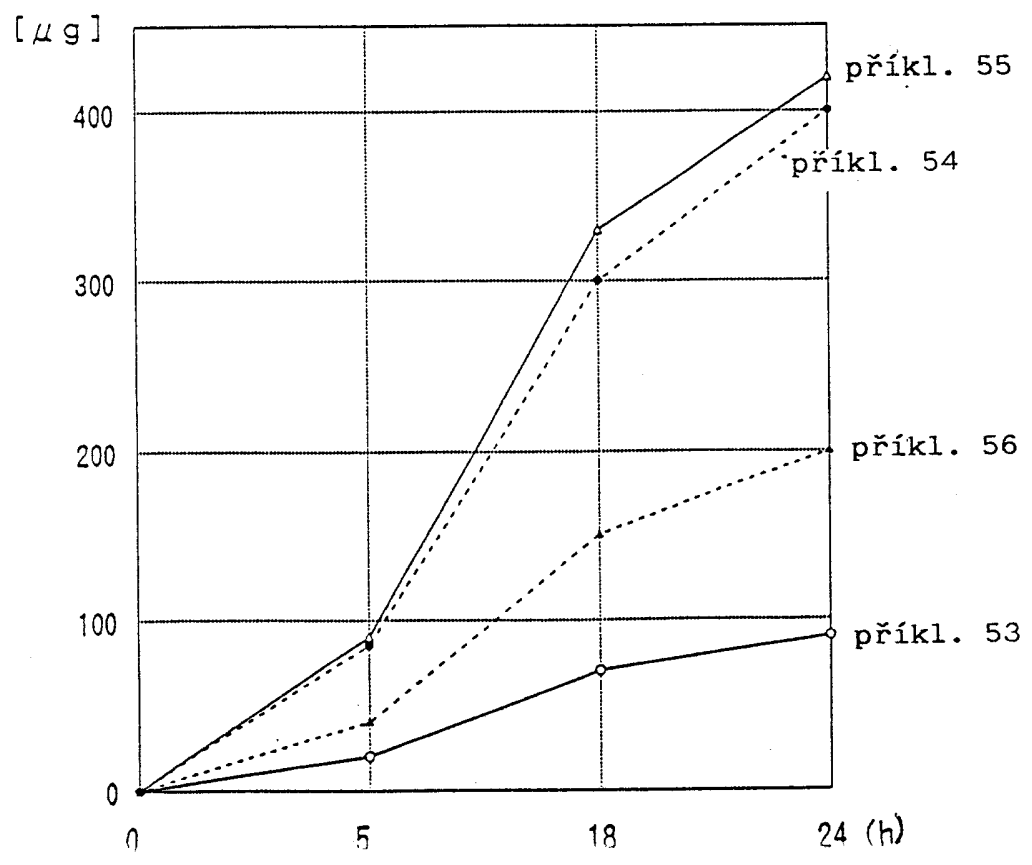


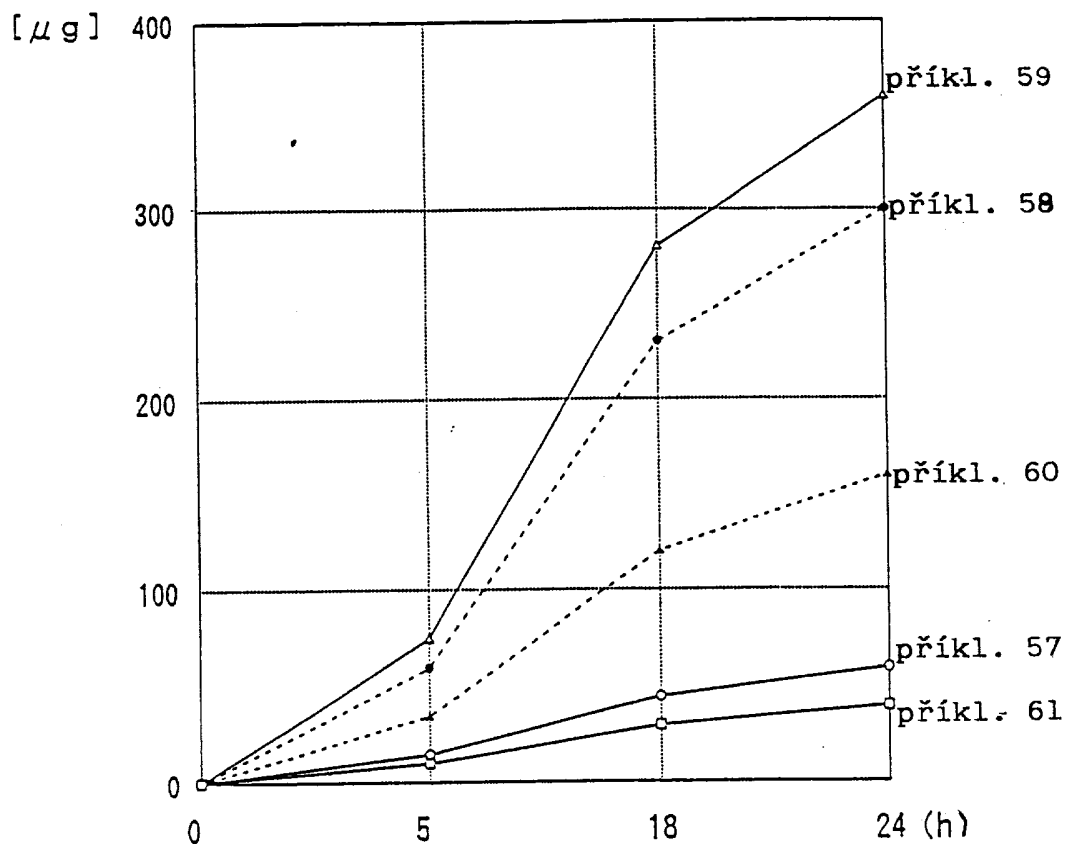
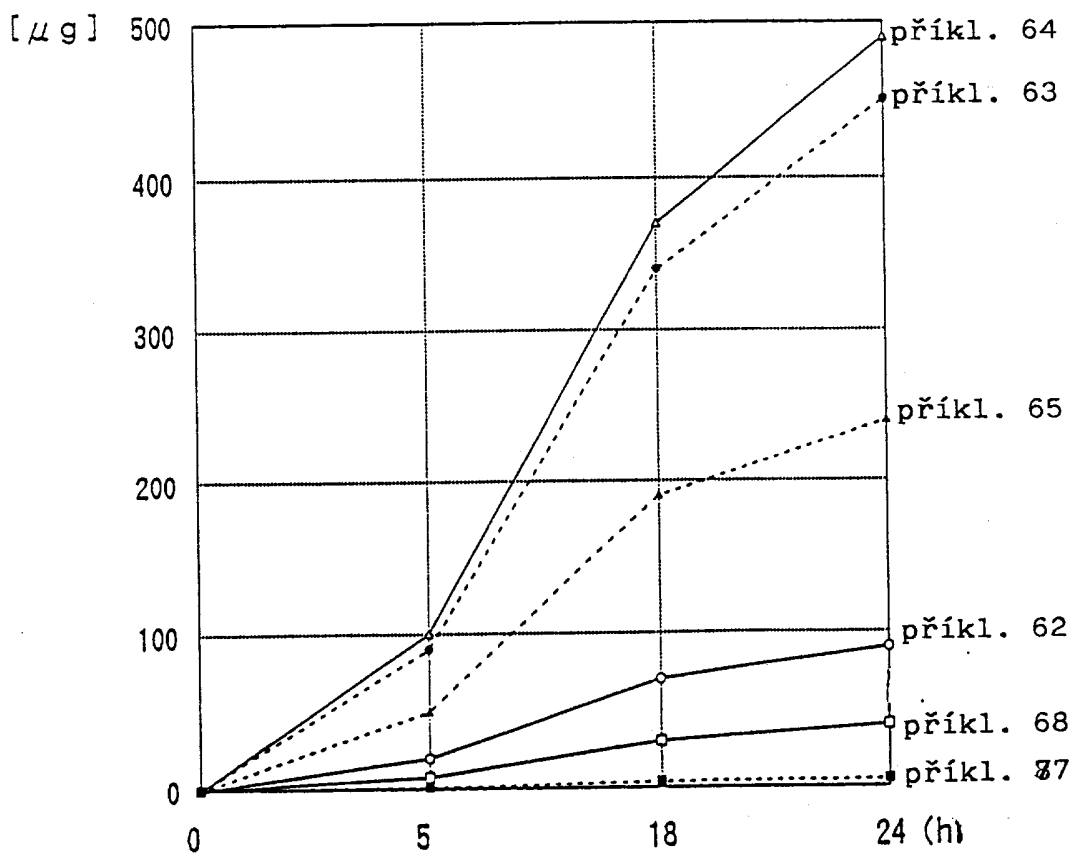
Fig. 2 4 Test na průnik (17- β -estradiol)Fig. 2 5 Test na průnik (17- β -estradiol)

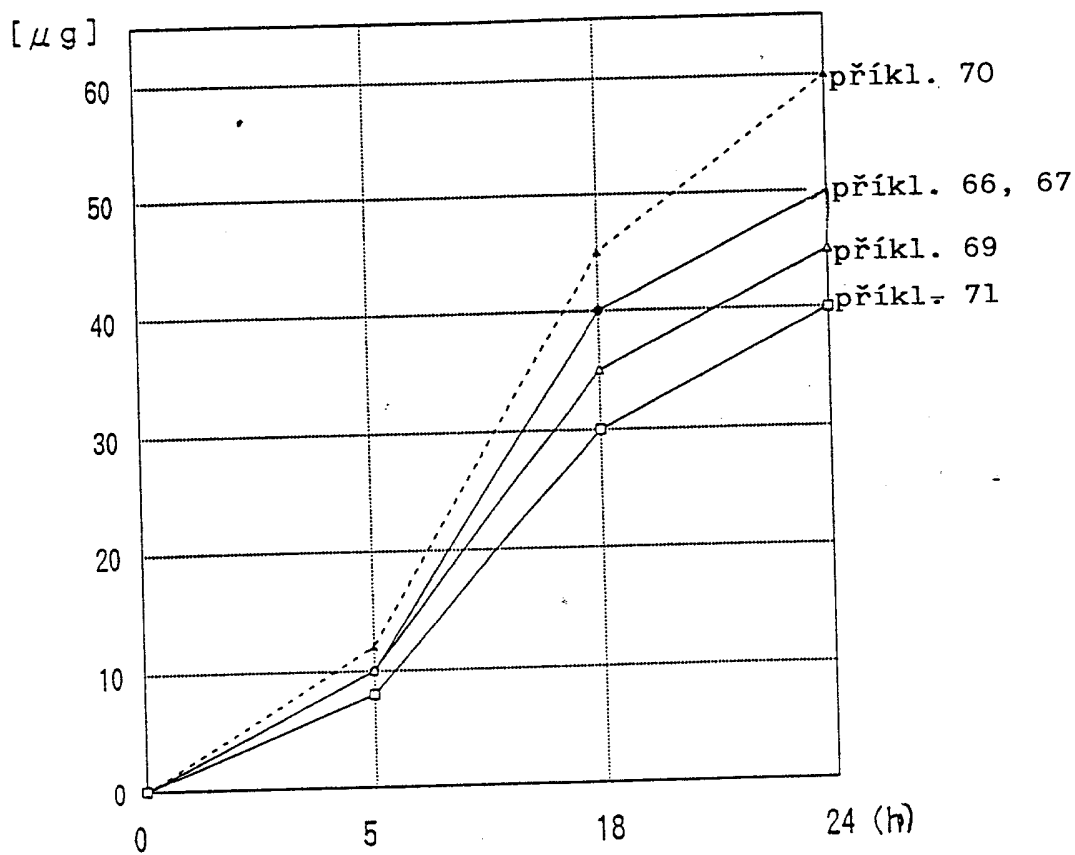
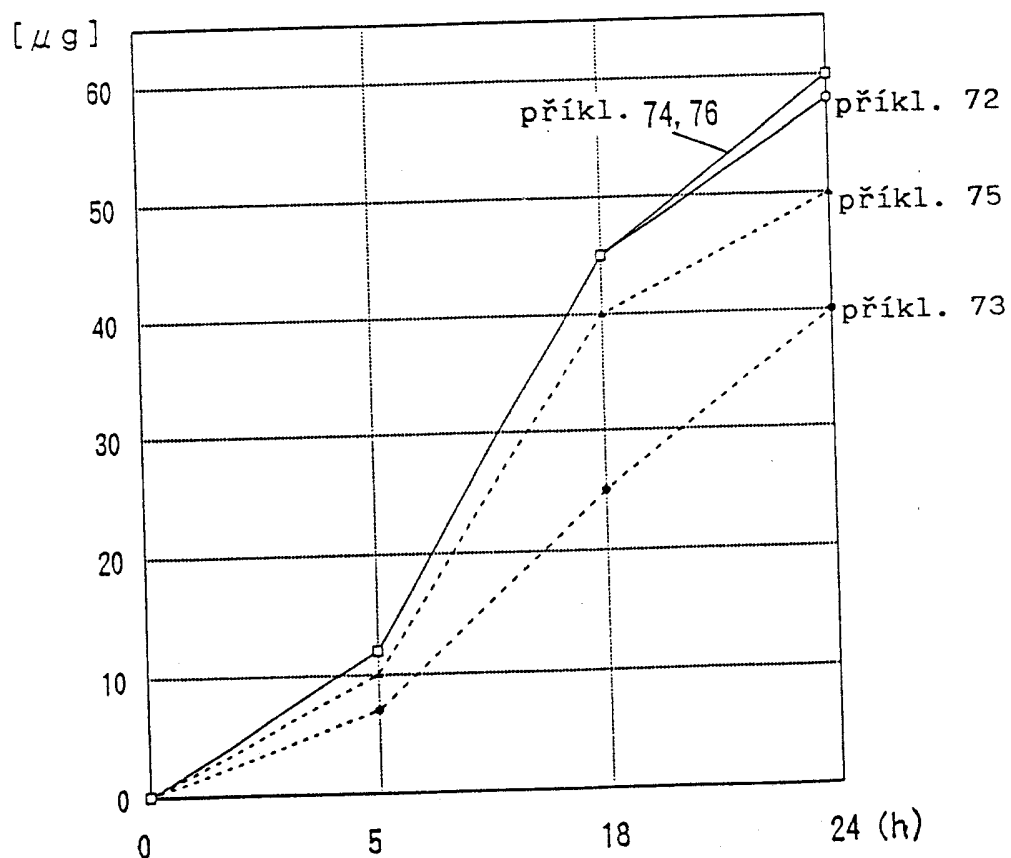
Fig. 2 6 Test na průnik (17- β -estradiol)Fig. 2 7 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 2 8 Test na průnik (17-β-estradiol)

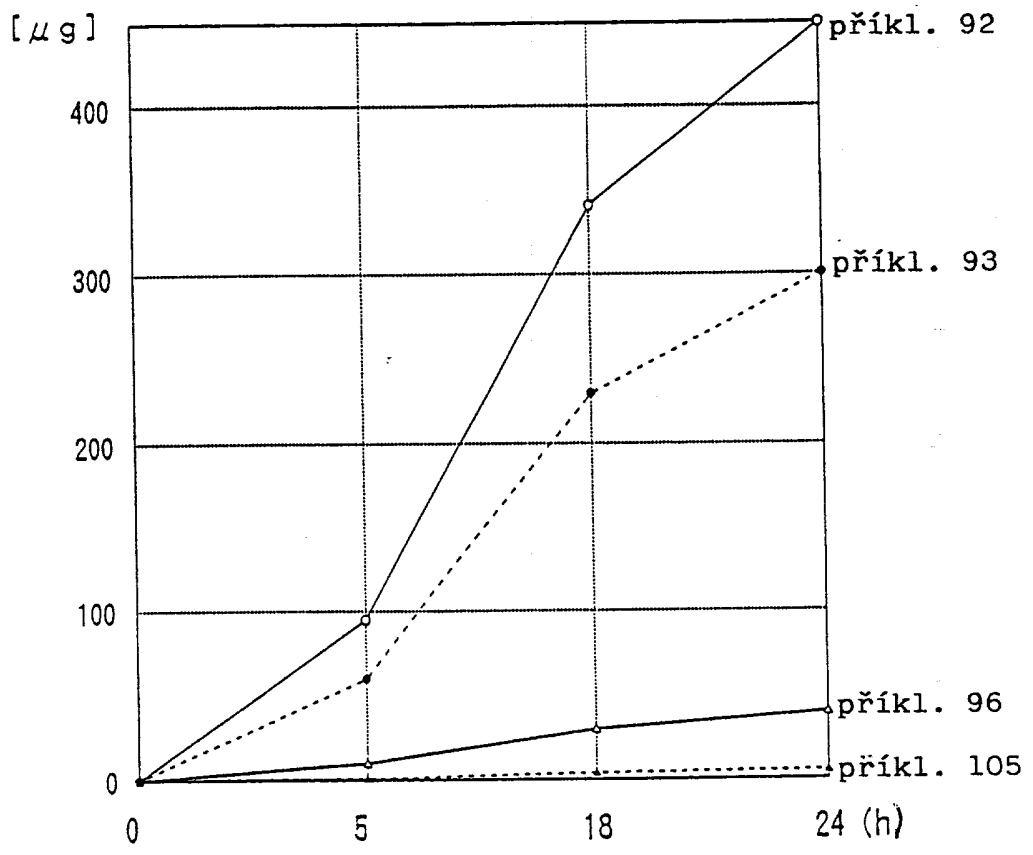


Fig. 2 9 Test na průnik (17-β-estradiol)

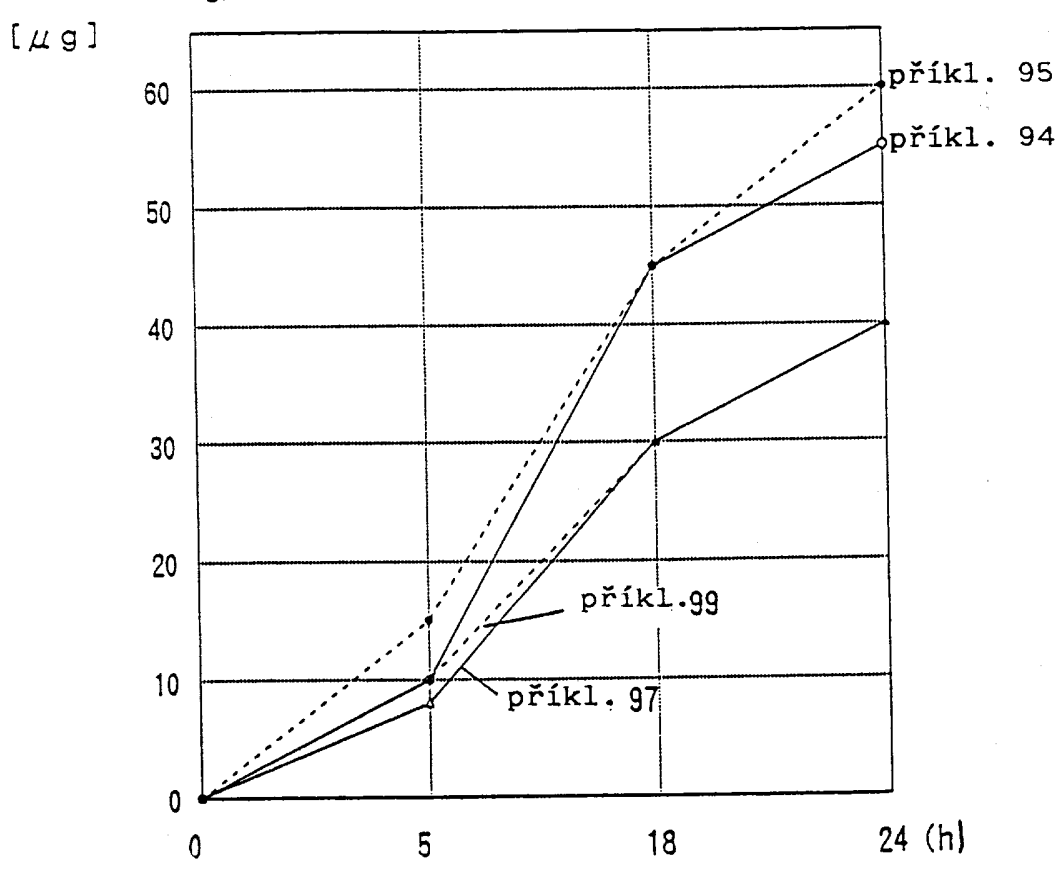


Fig. 3 0 Test na průnik (17-β-estradiol)

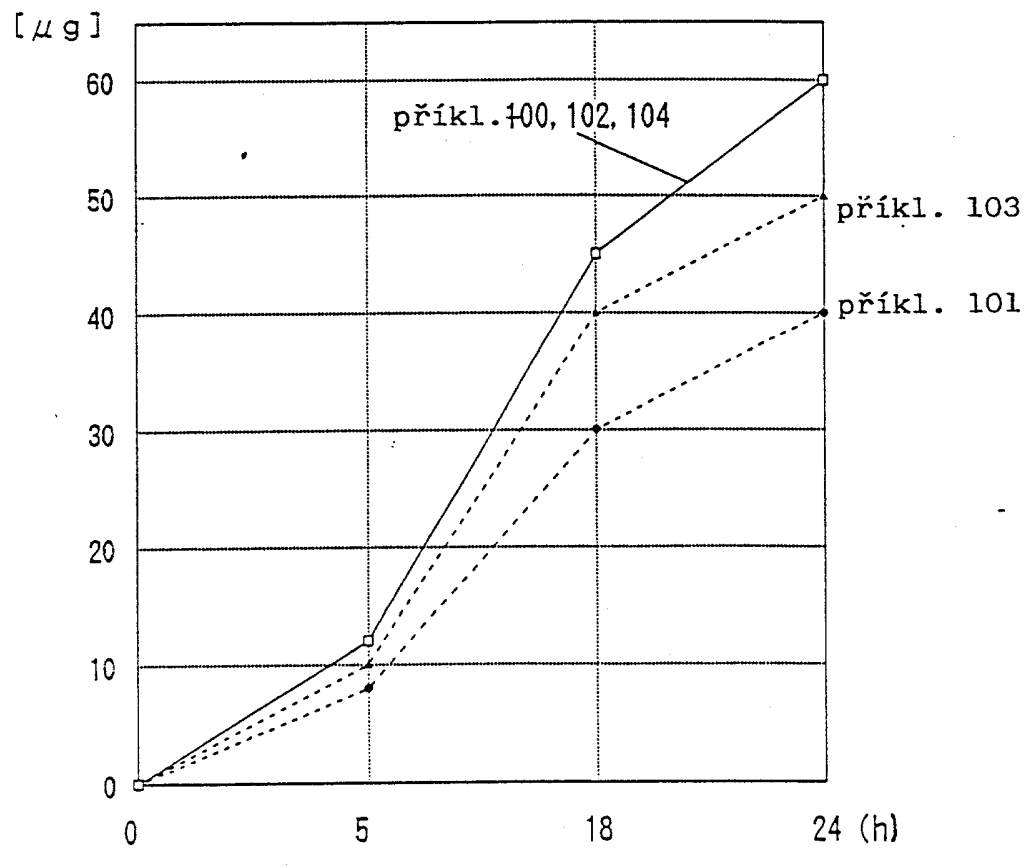


Fig. 3 1 Test na průnik (17-β-estradiol)

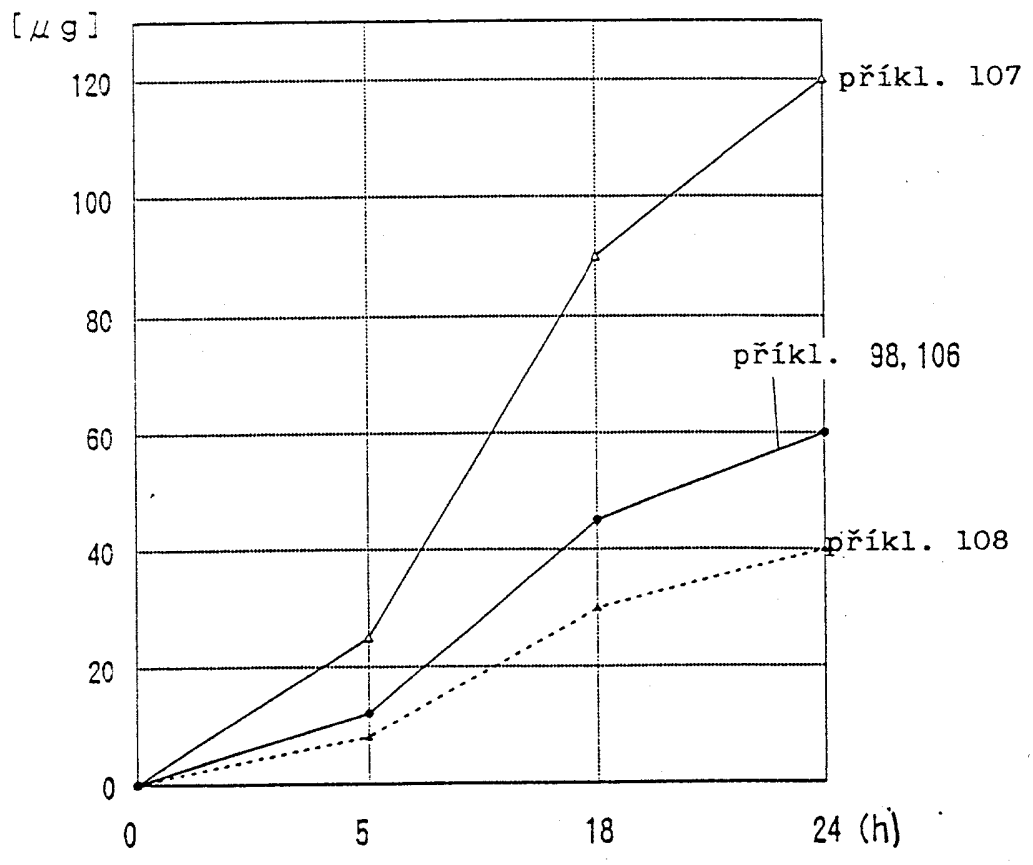


Fig. 3 2 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

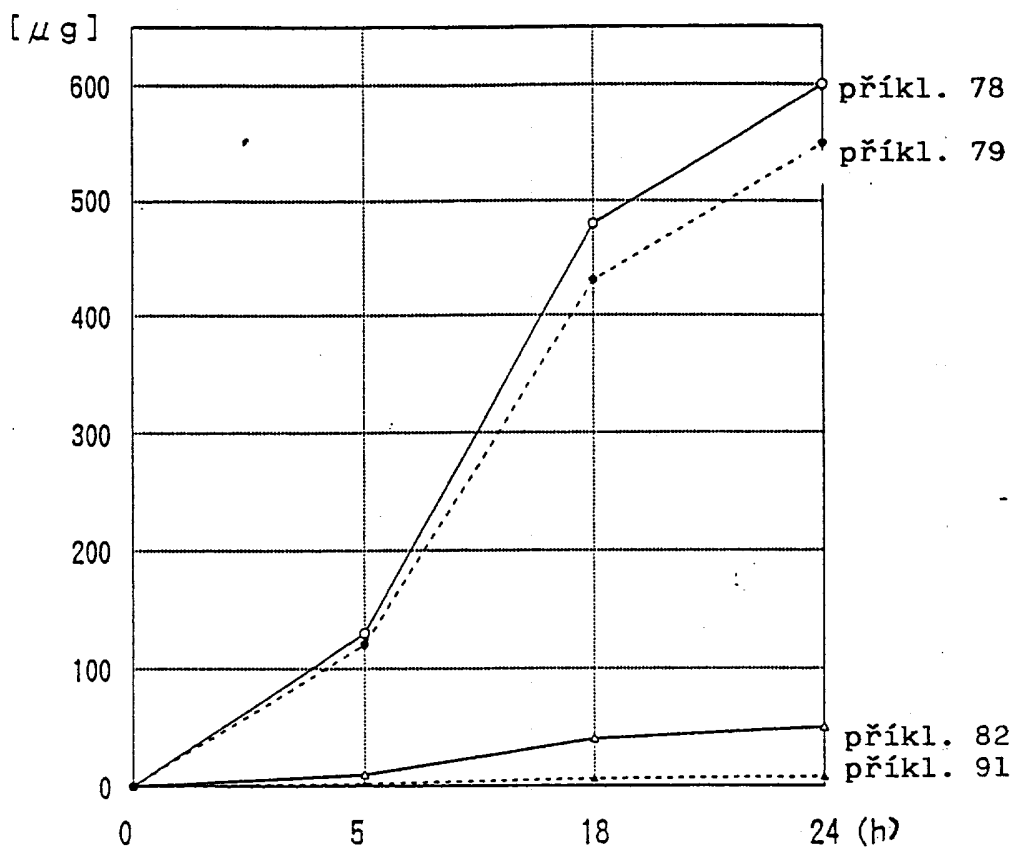


Fig. 3 3 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

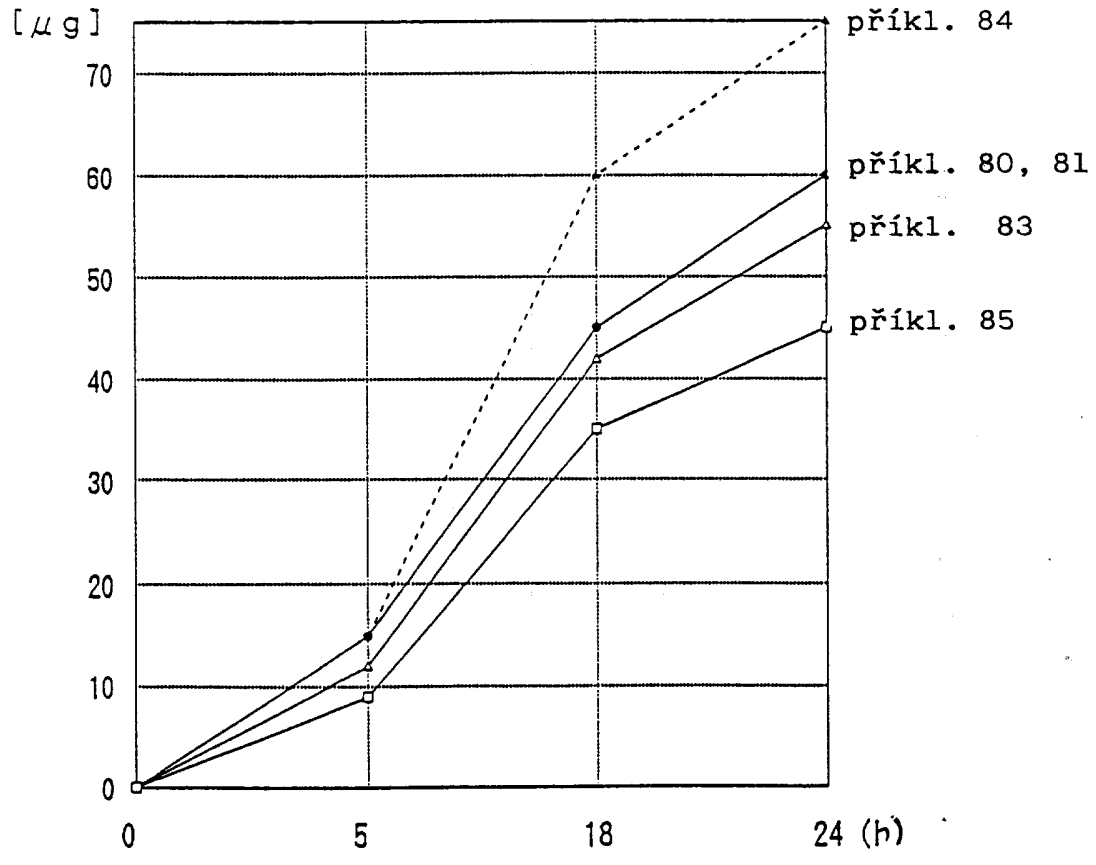


Fig. 3 4 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

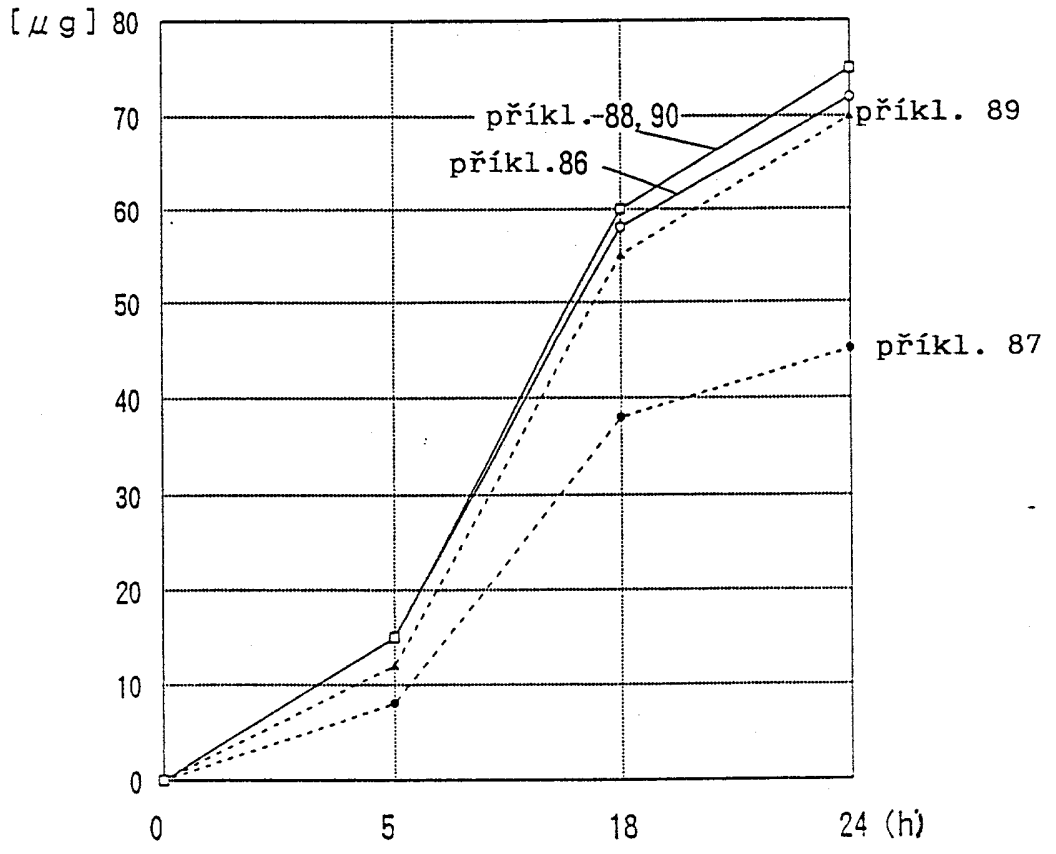


Fig. 3 5 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

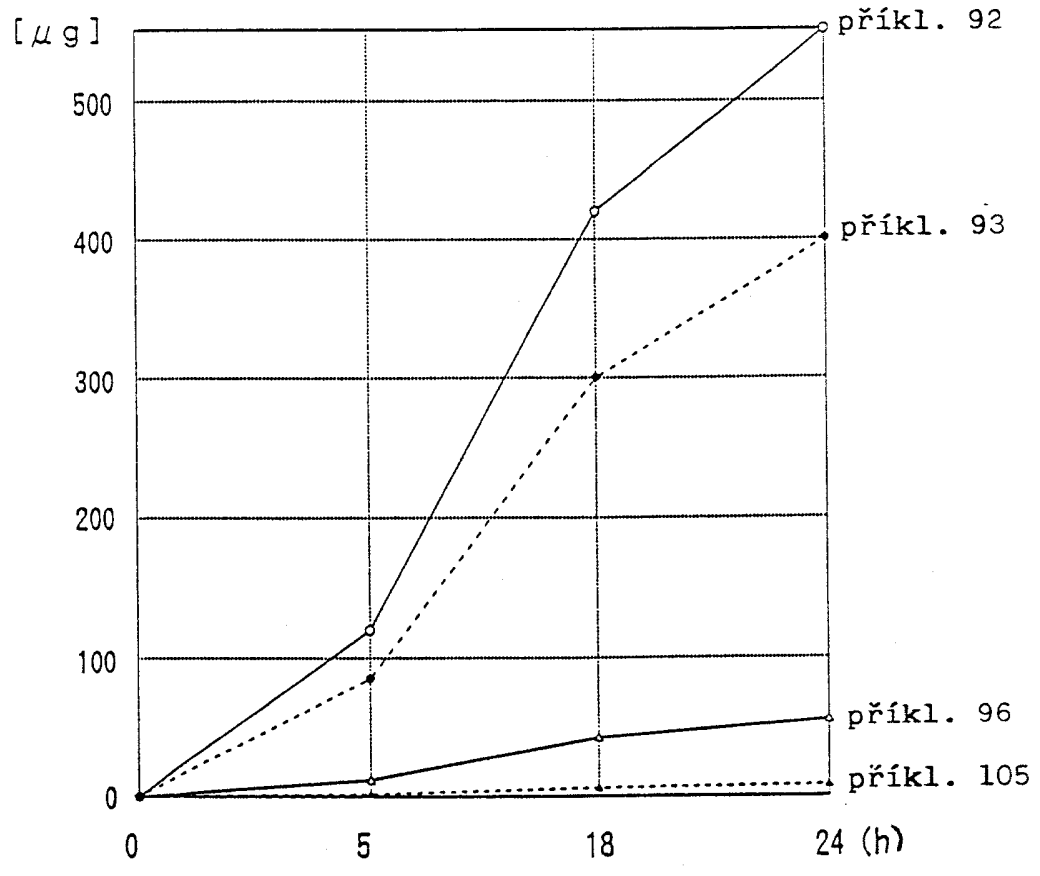


Fig. 3 6 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

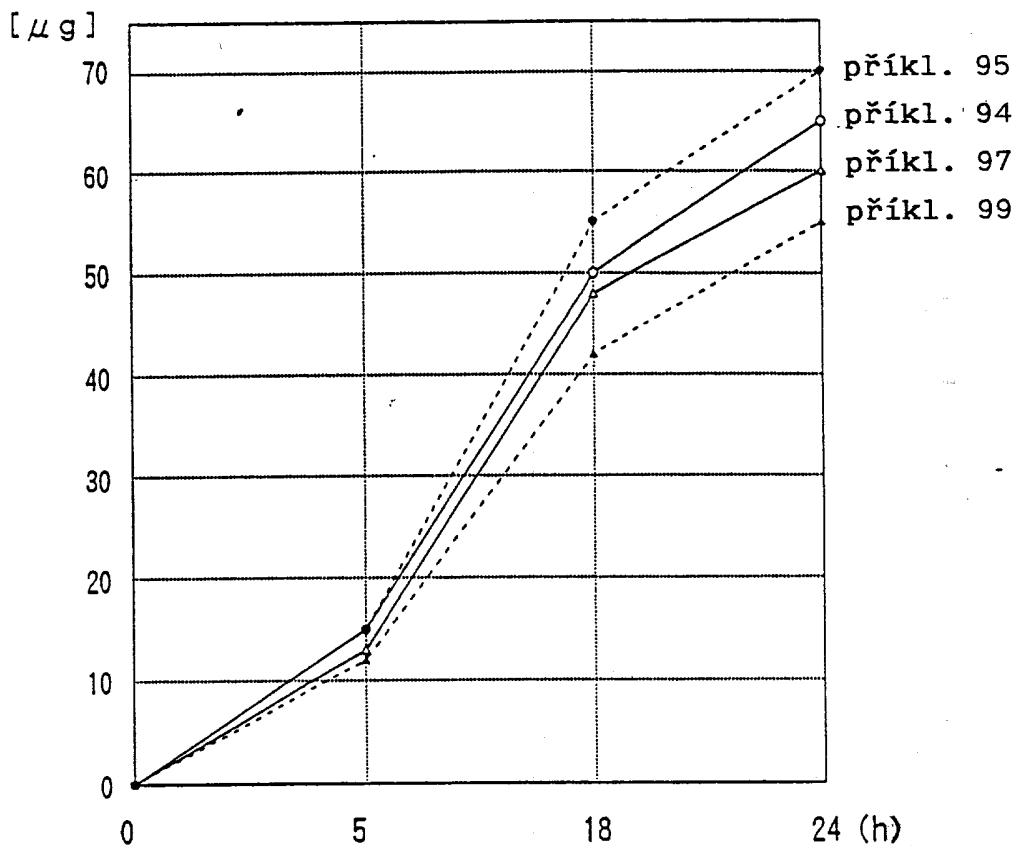


Fig. 3 7 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

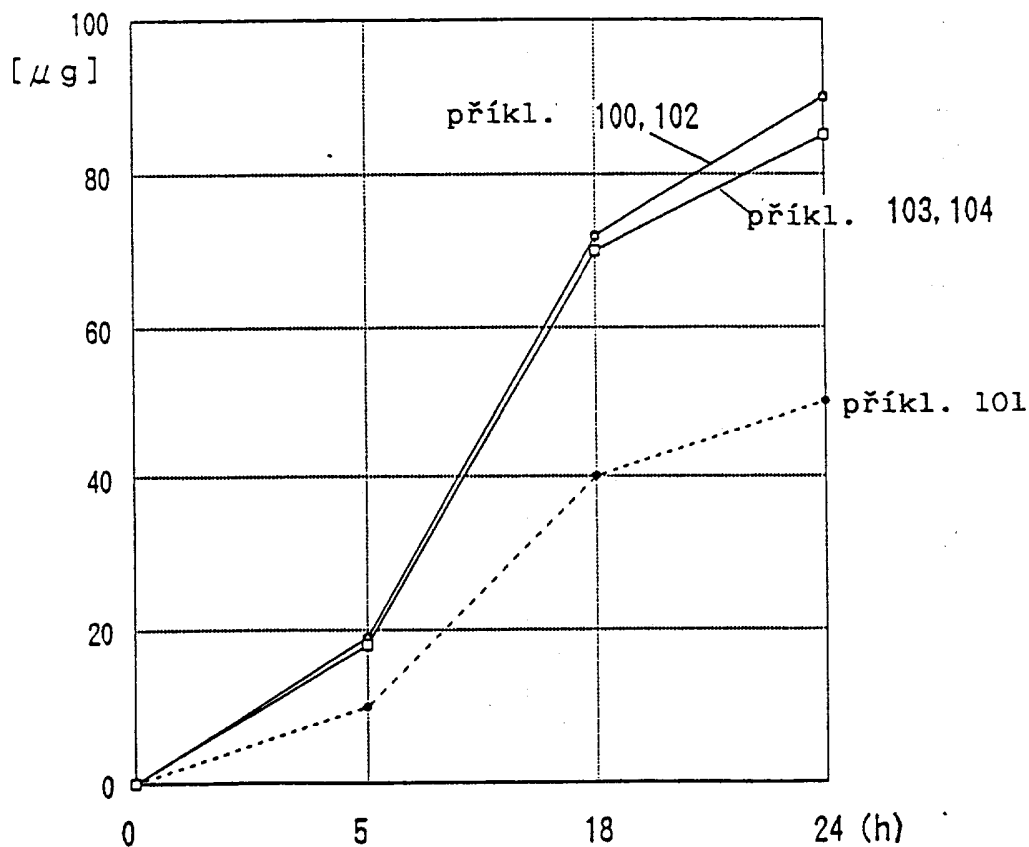


Fig. 3 8 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

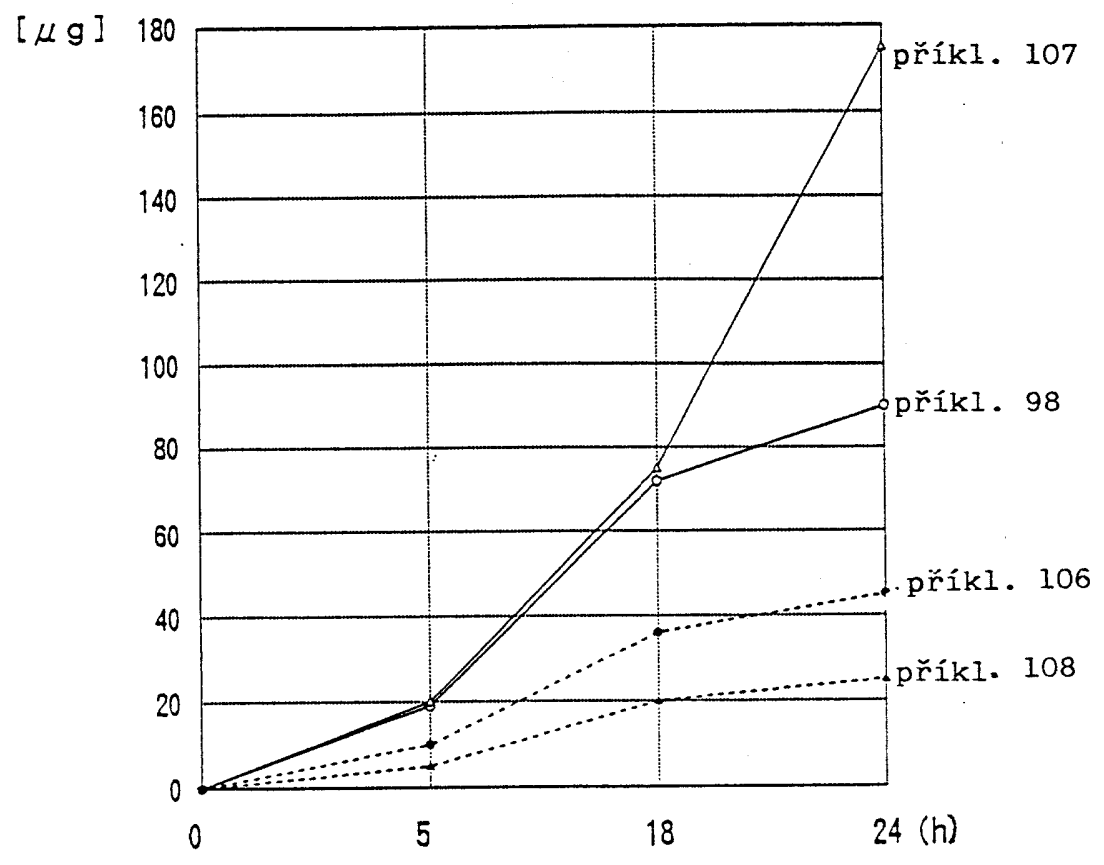


Fig. 3 9 Koncentrace v krvi (17- β -estradiol)

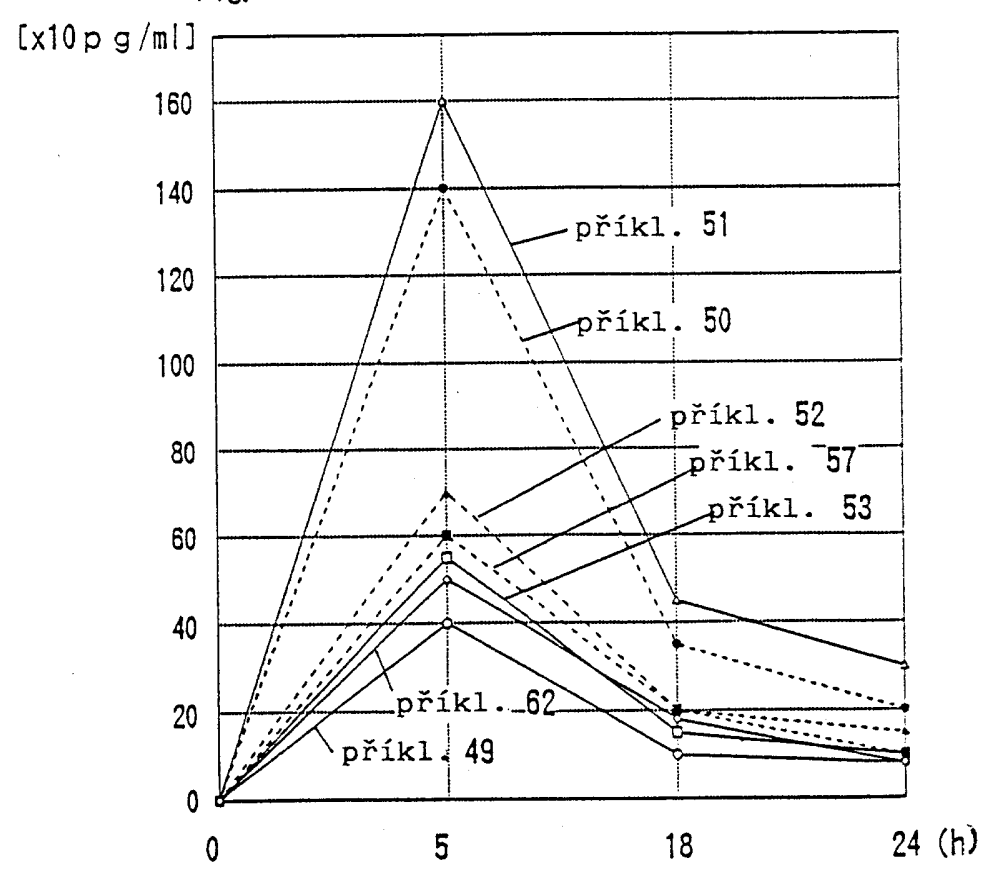


Fig. 4 0 Test na průnik (17-β-estradiol)

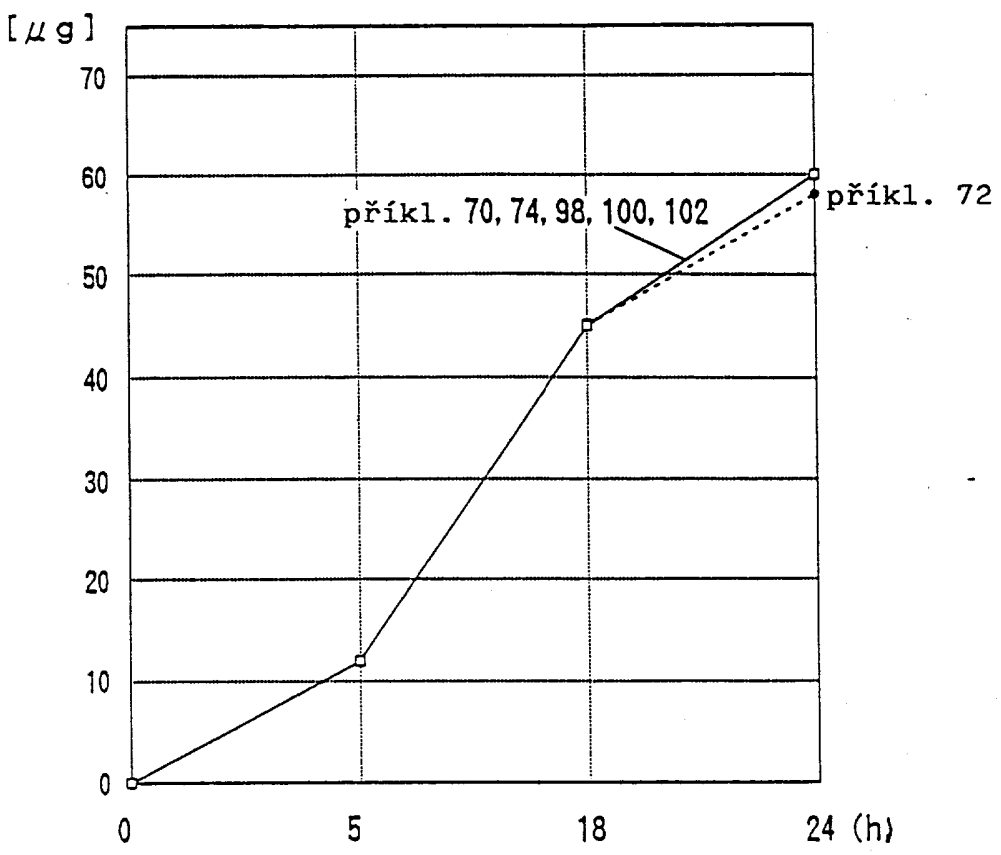


Fig. 4 1 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

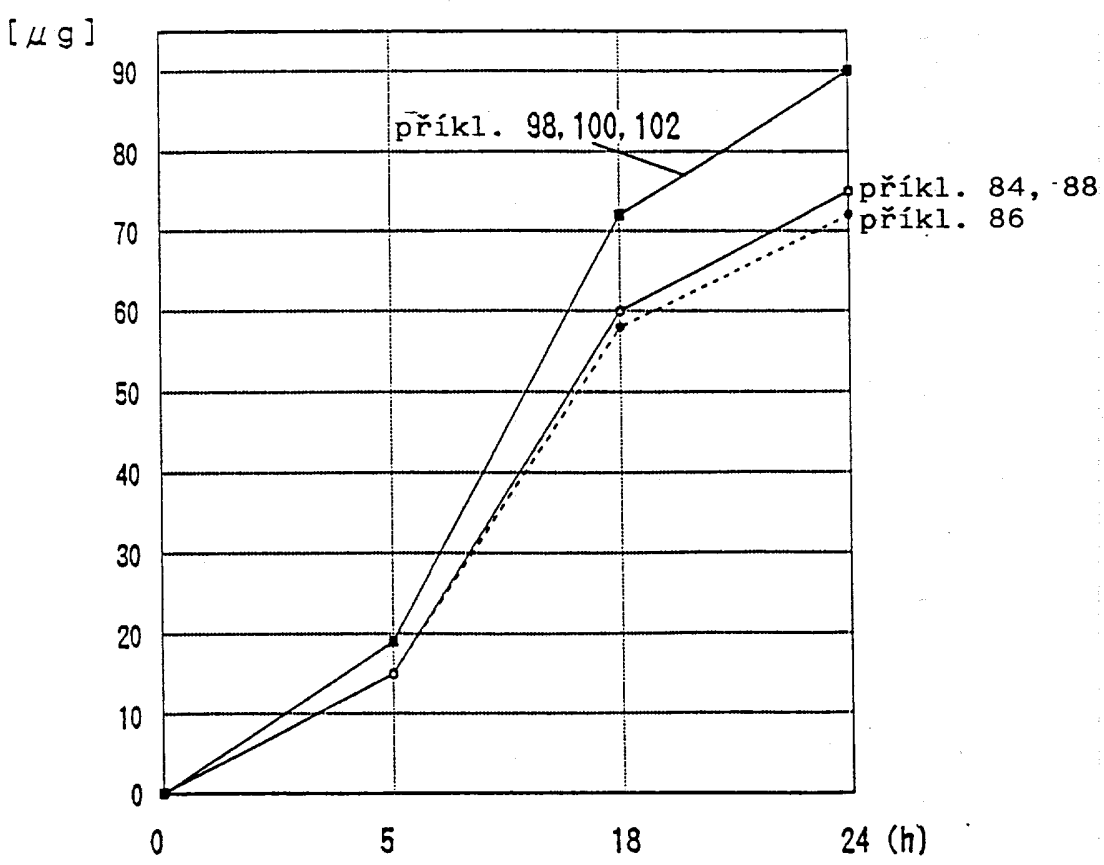


Fig. 4 2 Test na průnik (17-β-estradiol)

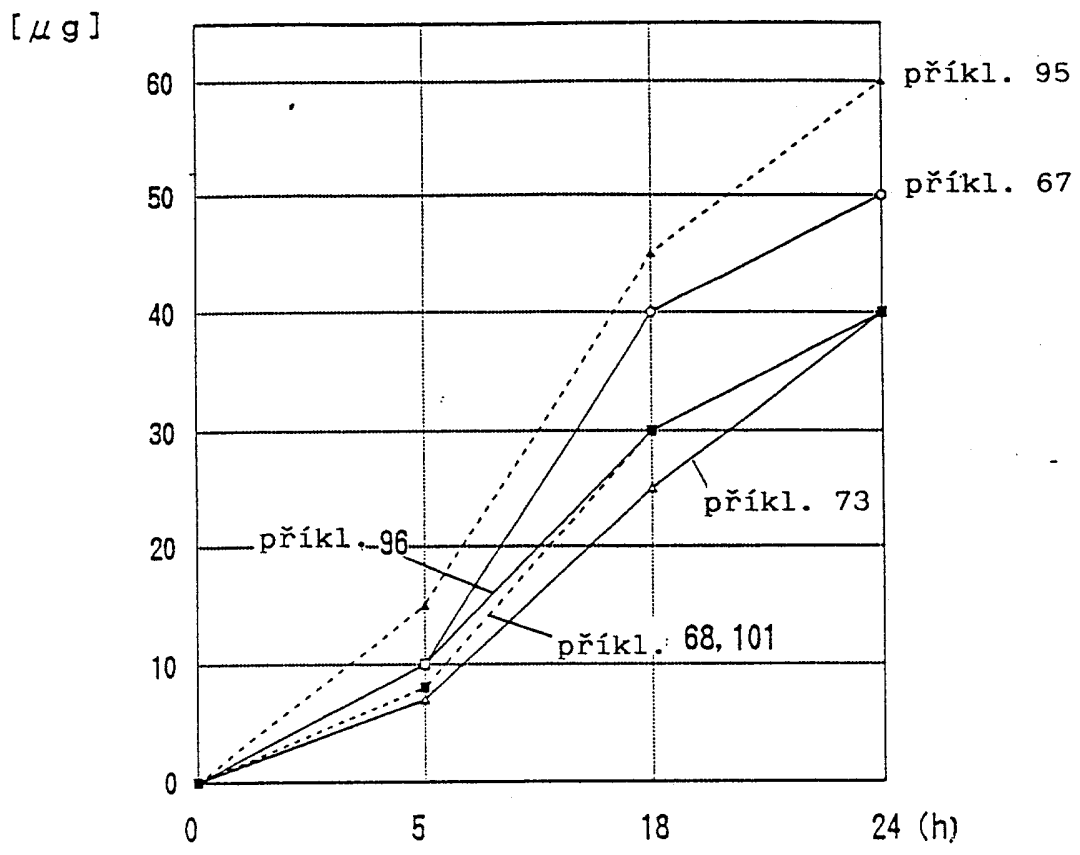


Fig. 4 3 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

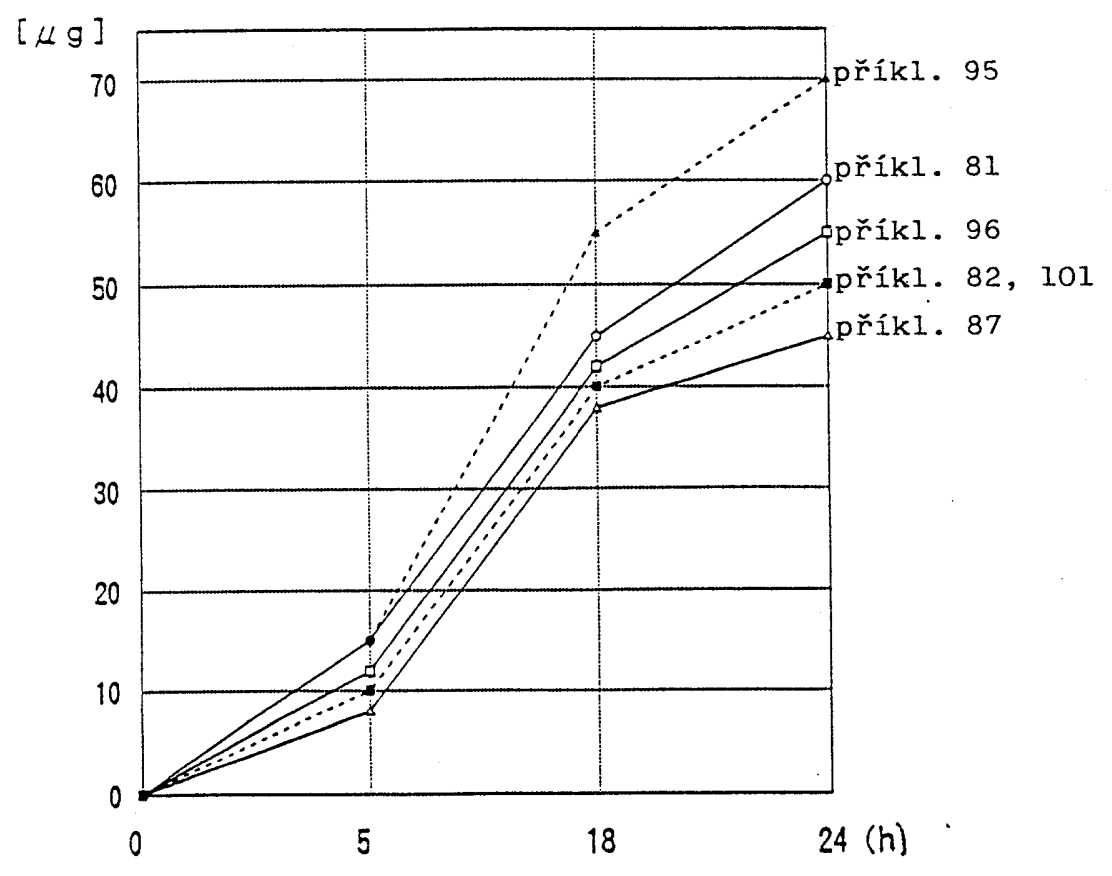


Fig. 4 4 Test na průnik (17-β-estradiol)

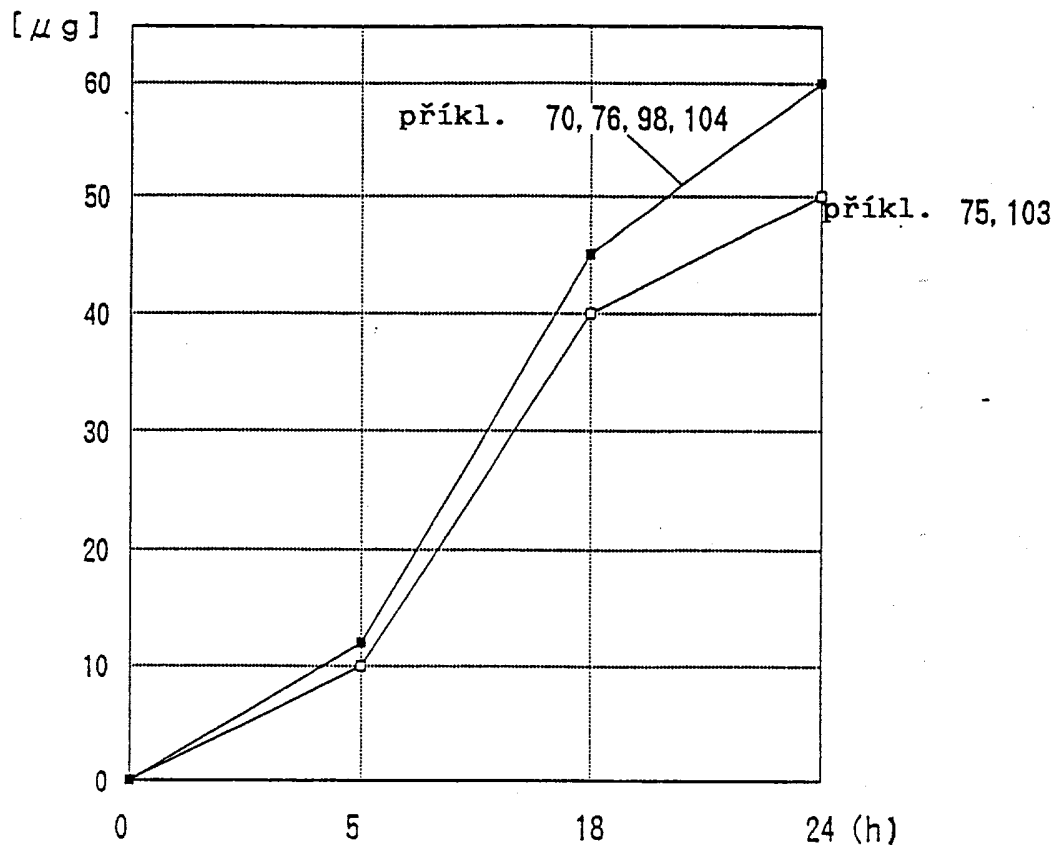


Fig. 4 5 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

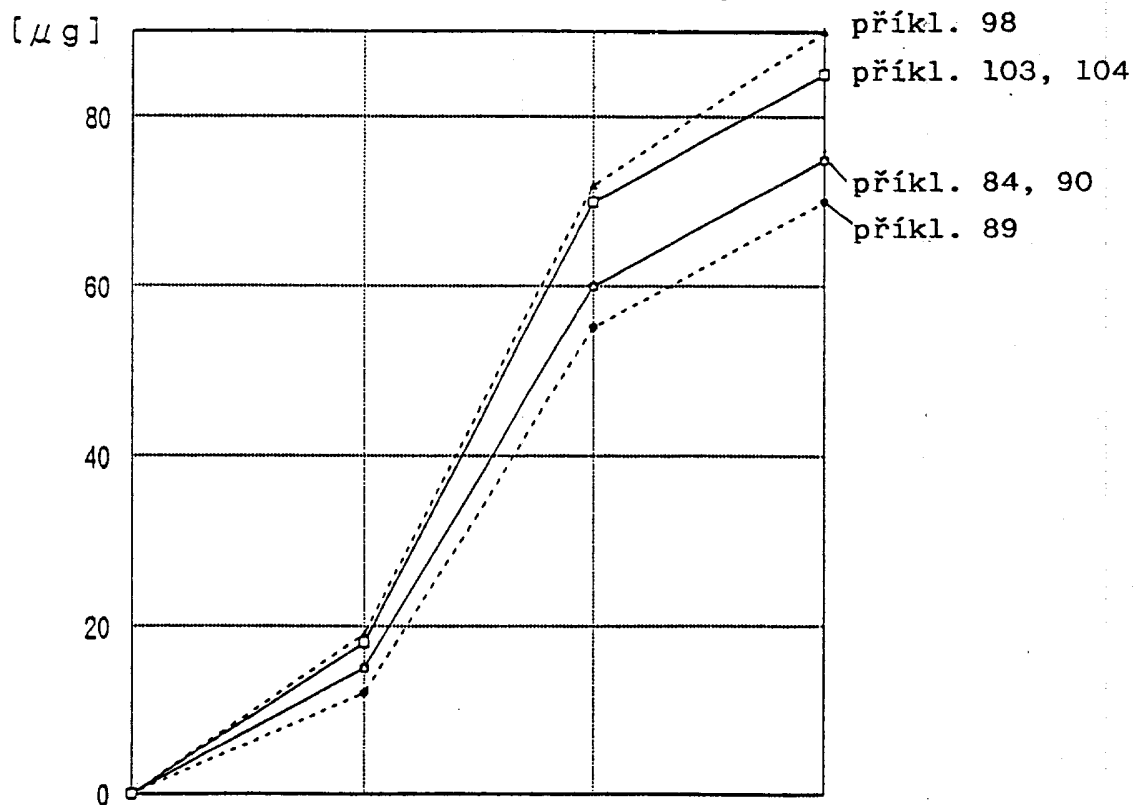


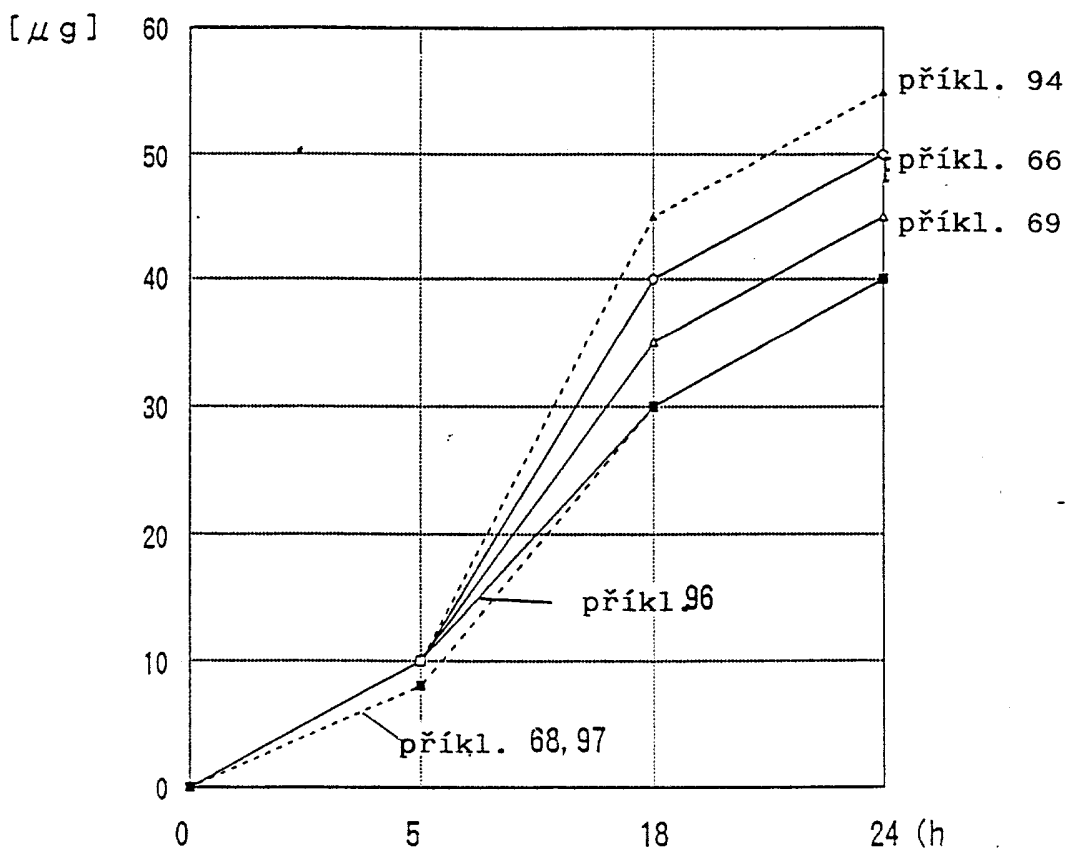
Fig. 4 6 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 4 7 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

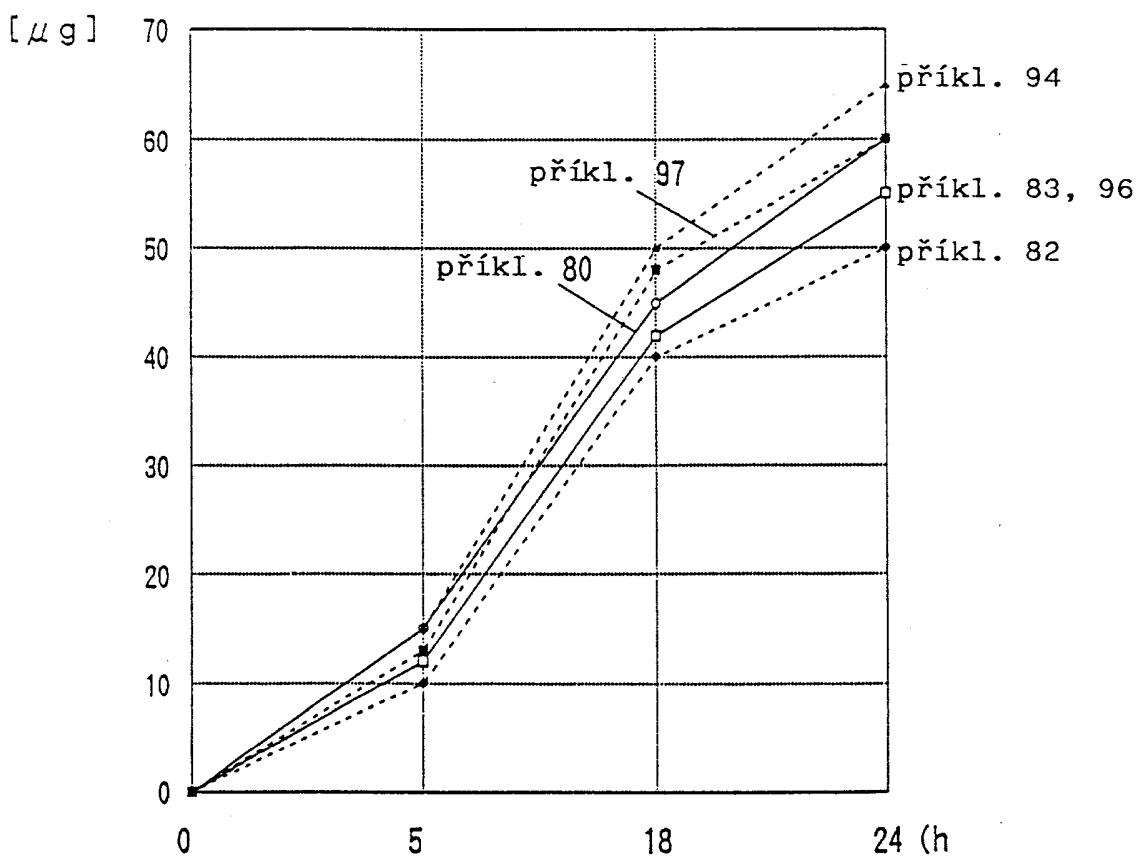


Fig. 4 8 Test na průnik (17- β -estradiol)

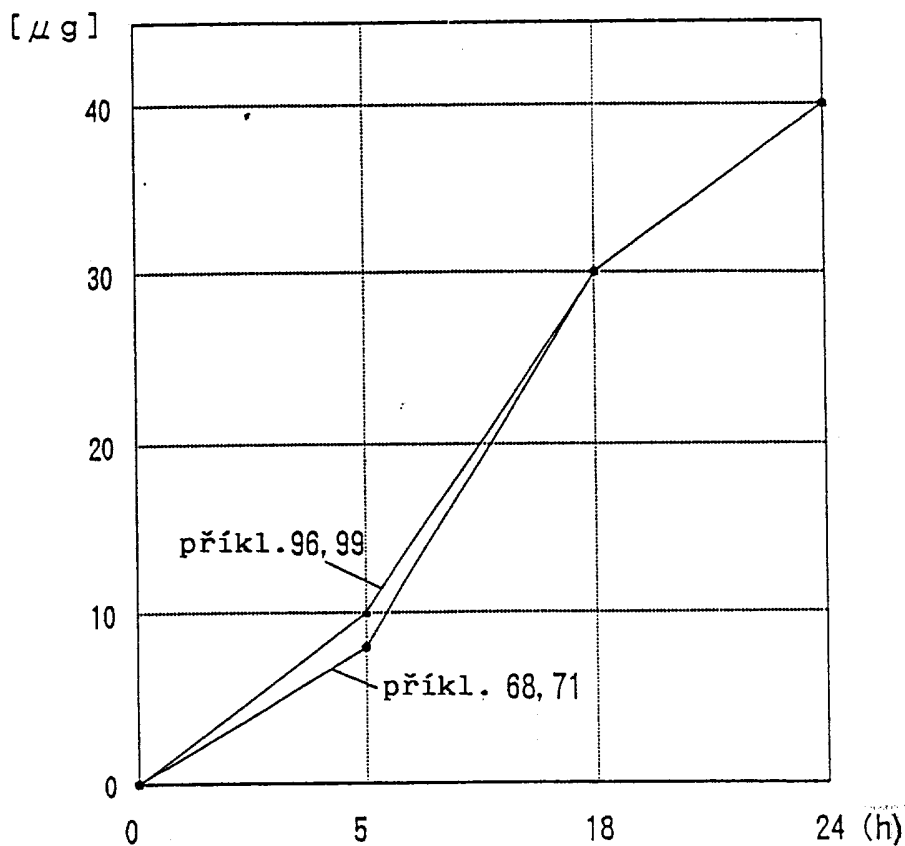


Fig. 4 9 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

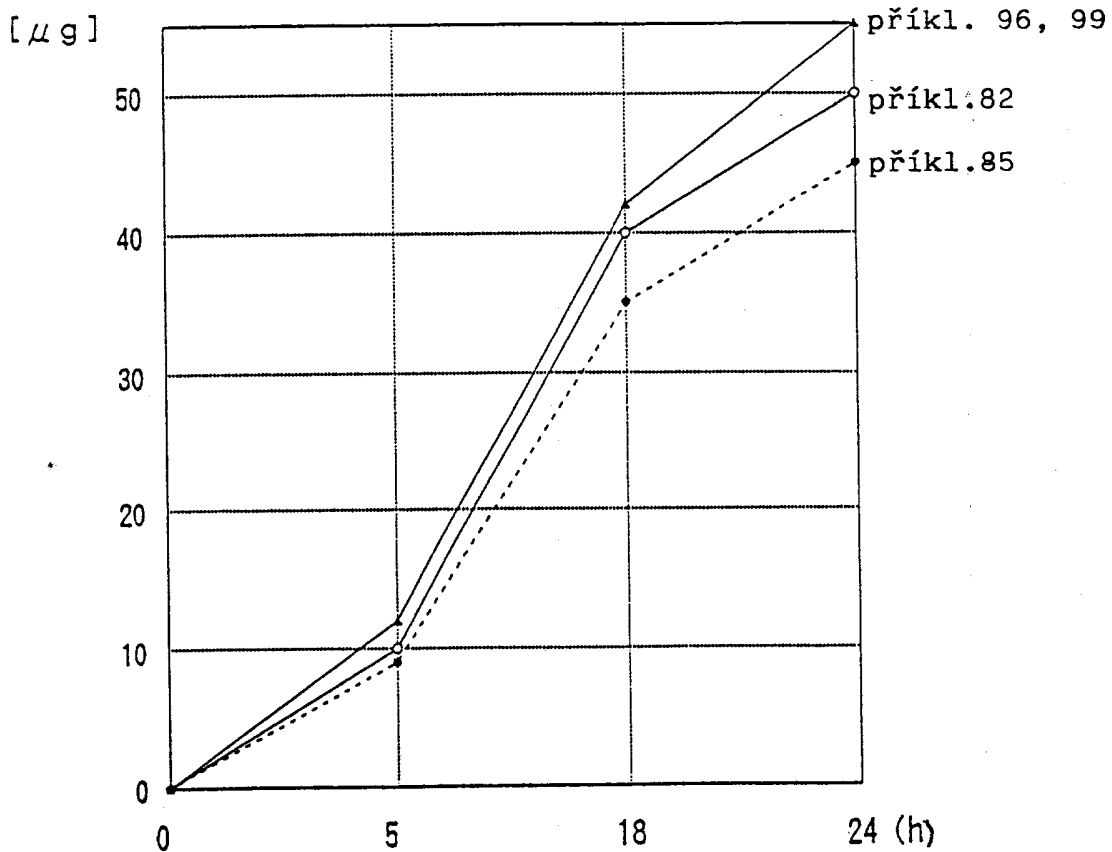


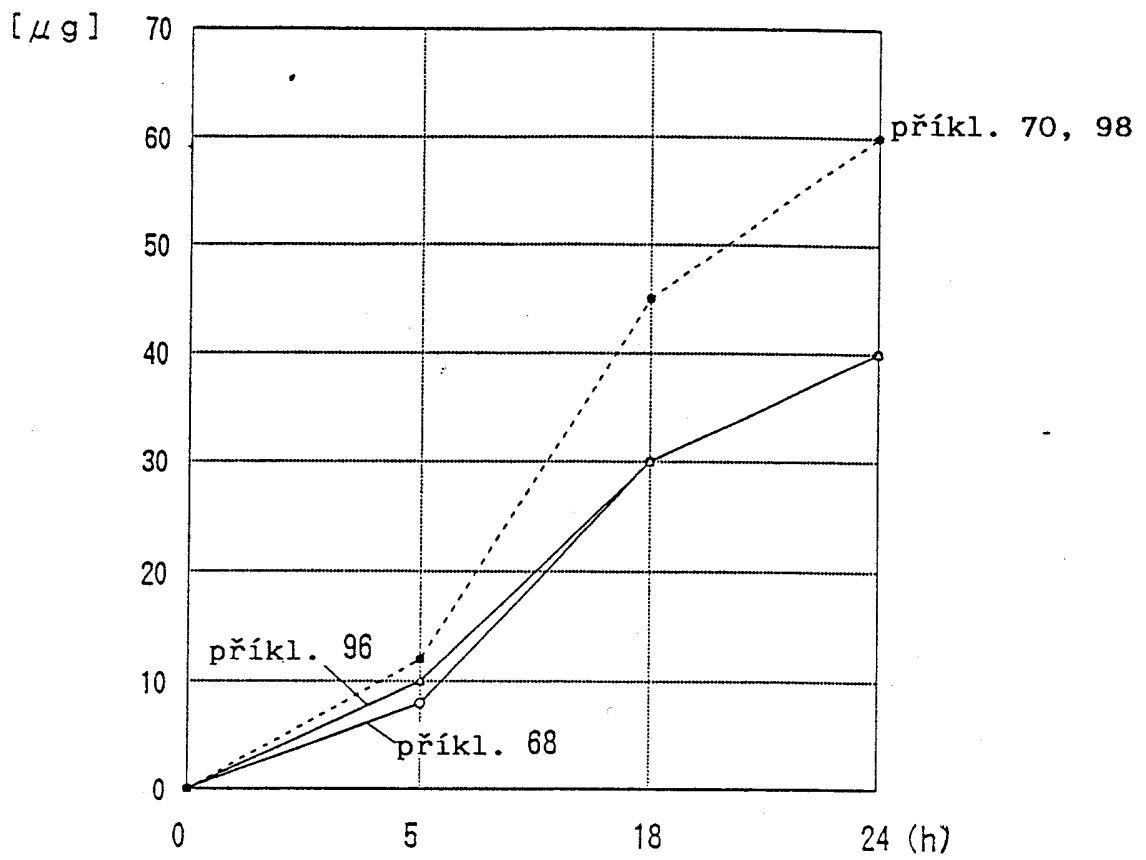
Fig. 5 0 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 5 1 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

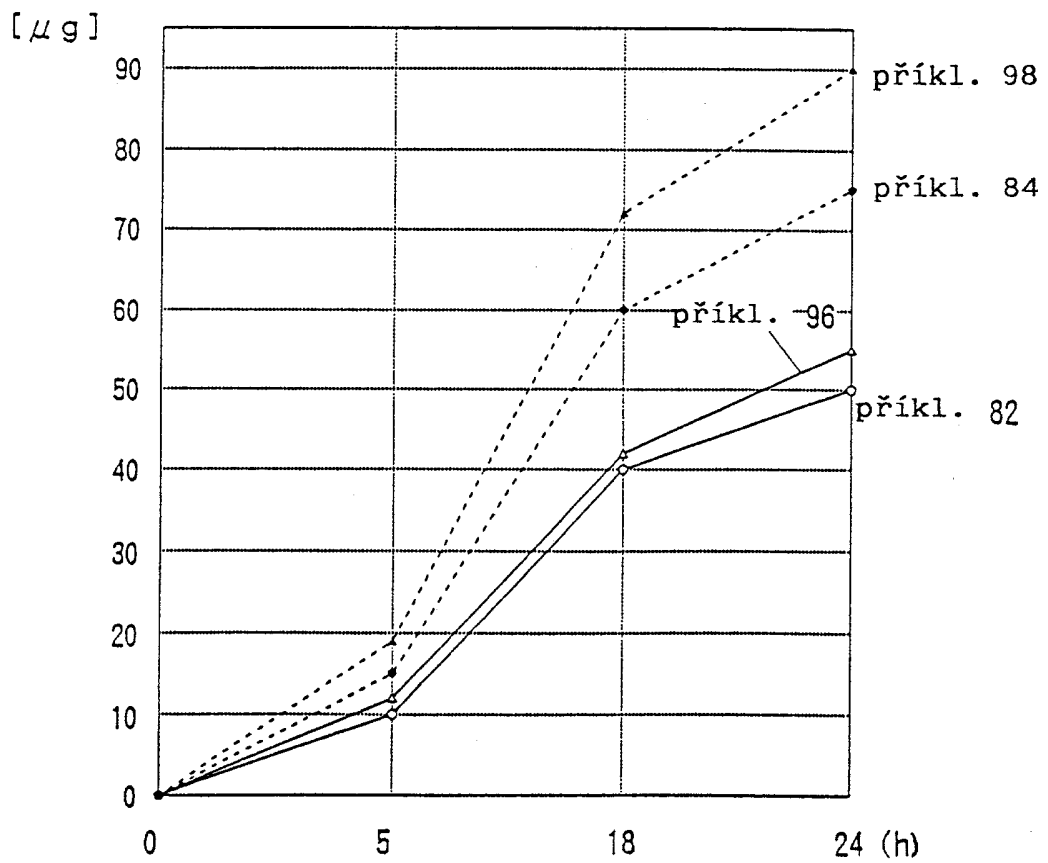


Fig. 5 2 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

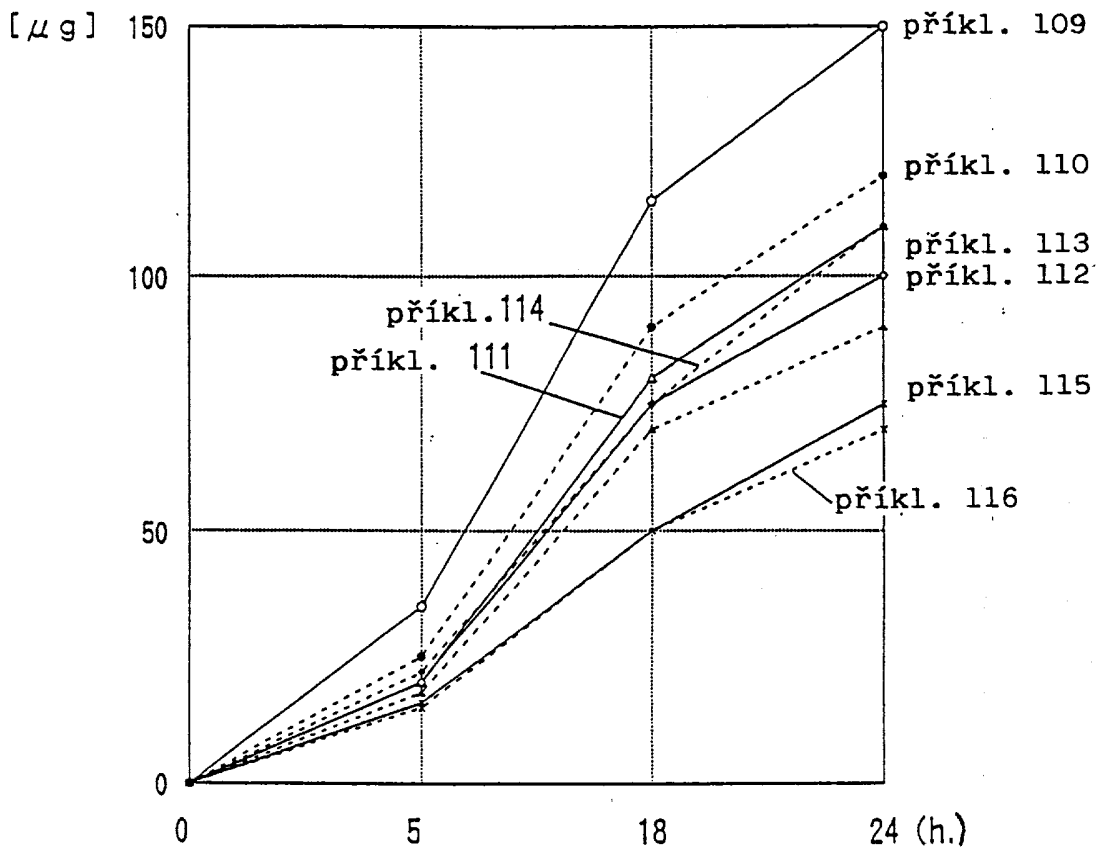


Fig. 5 3 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

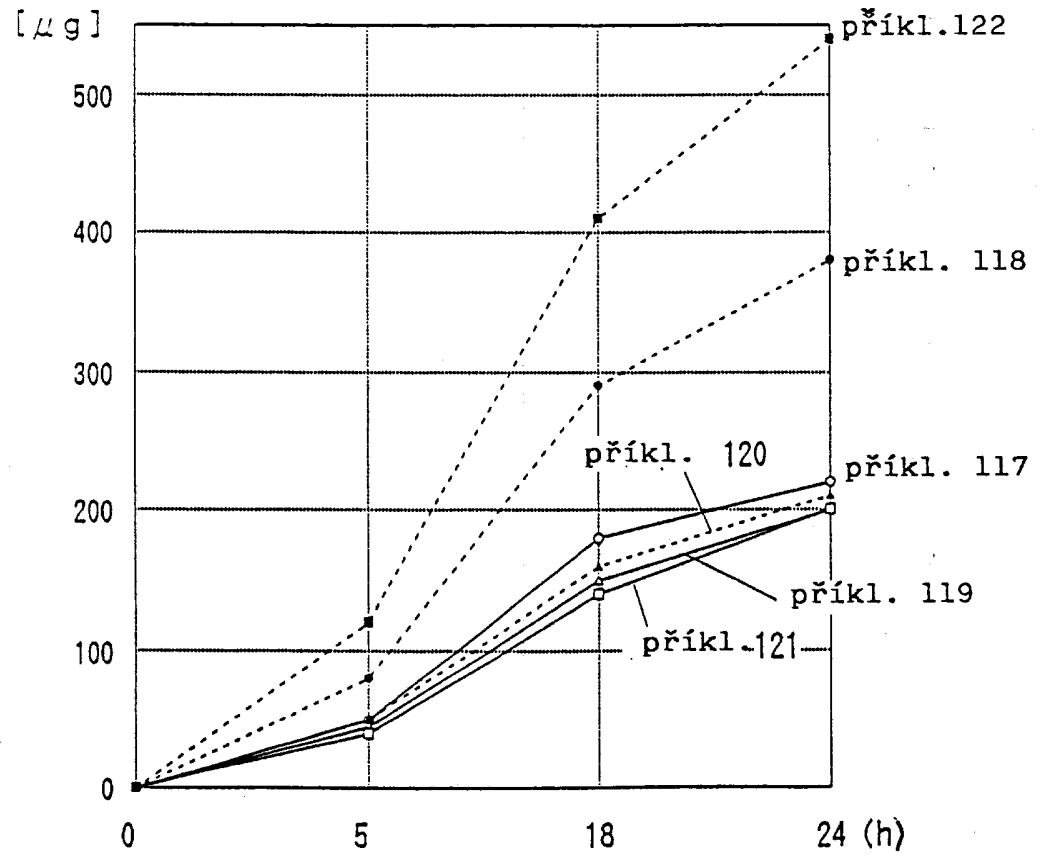


Fig. 5 4 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

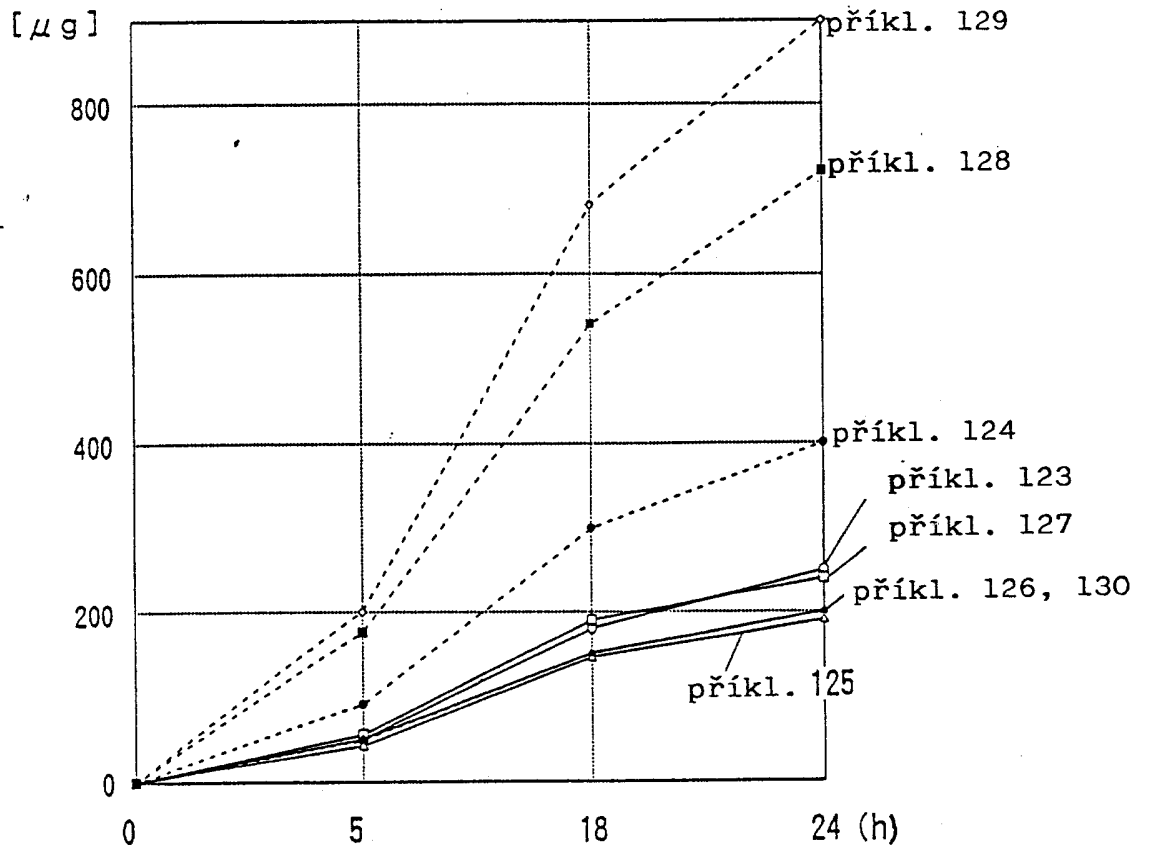


Fig. 5 5 Test na průnik(3-ketodesogestrel)

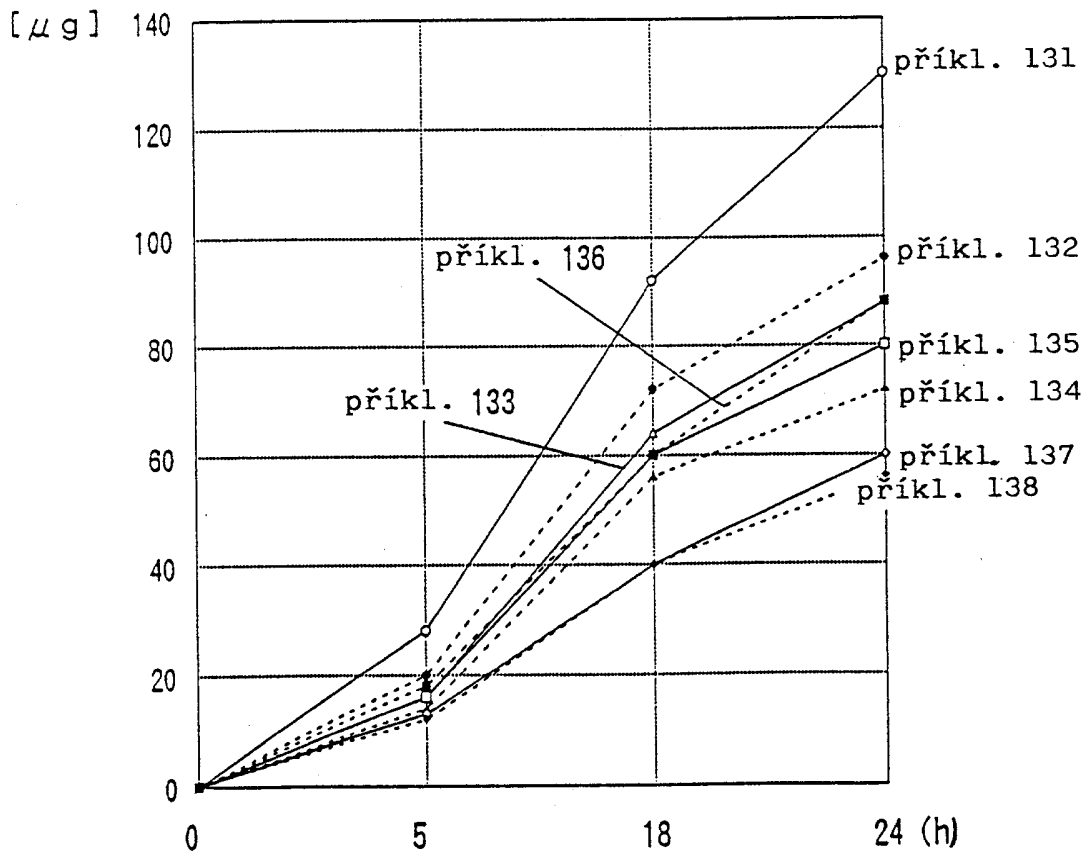


Fig. 5 6 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

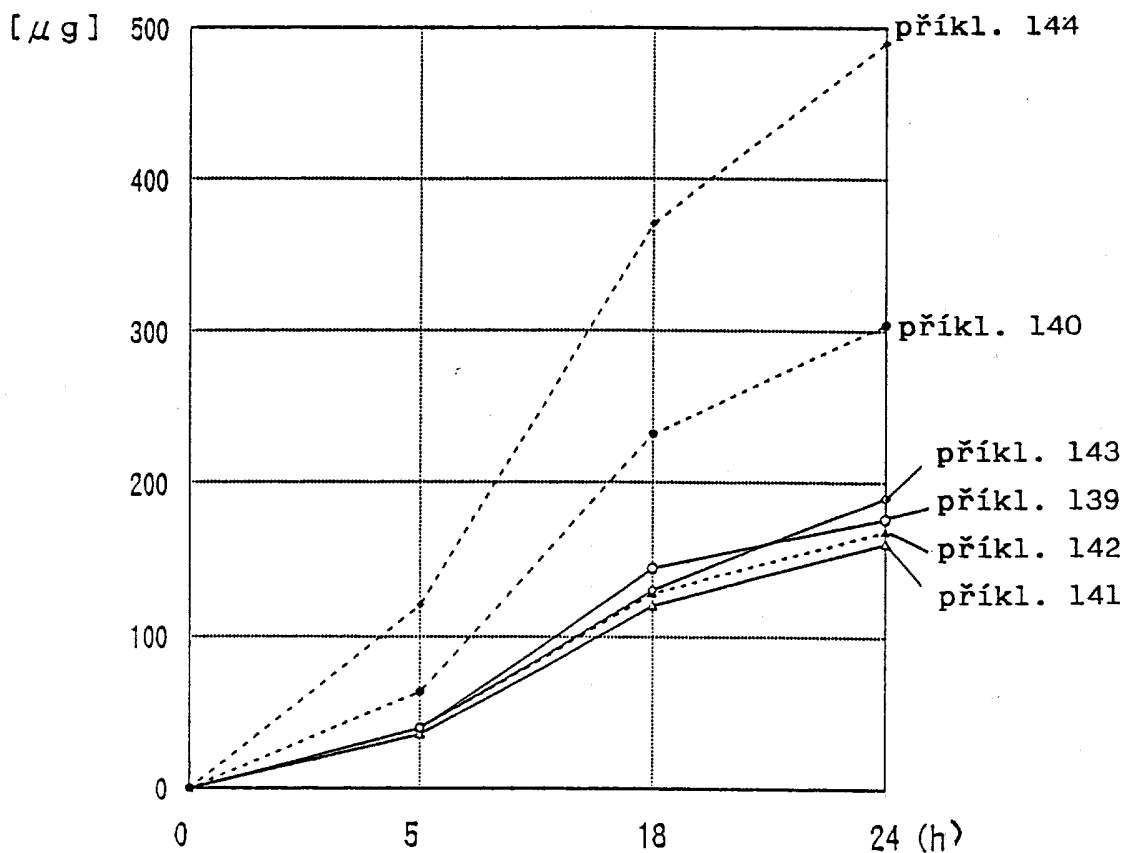


Fig. 5 7 Test na průnik (3-ketodesogestrel)

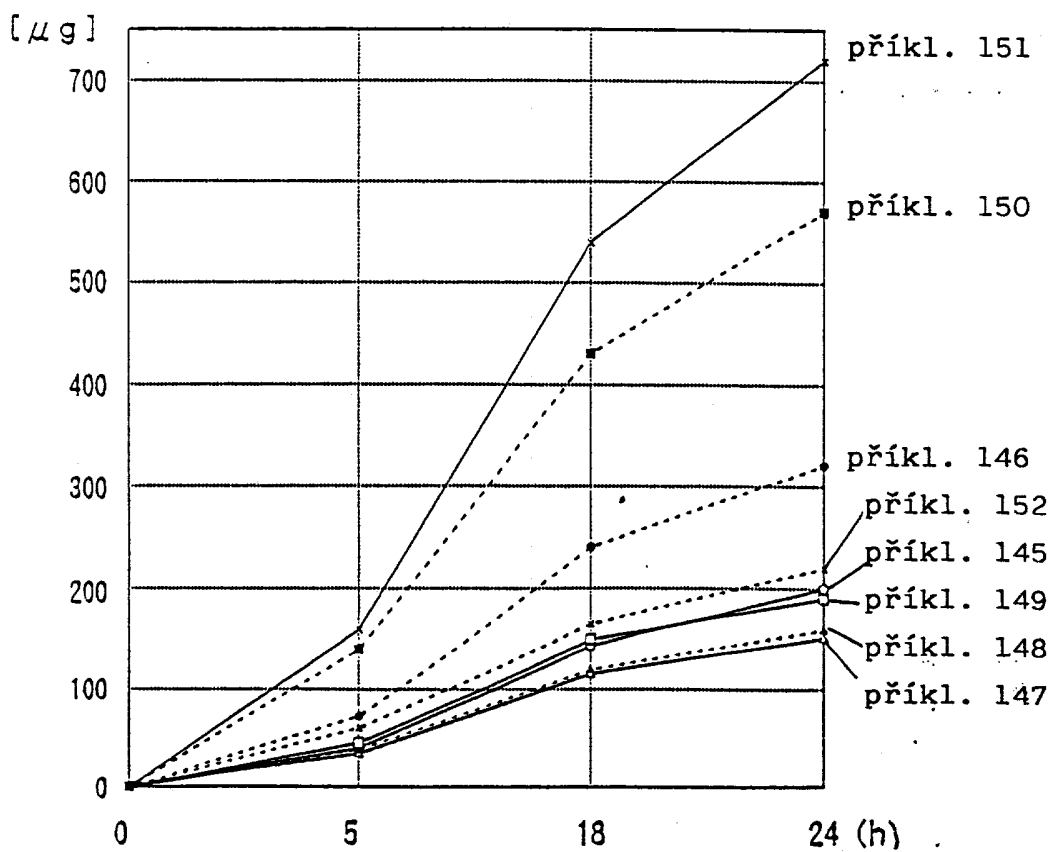


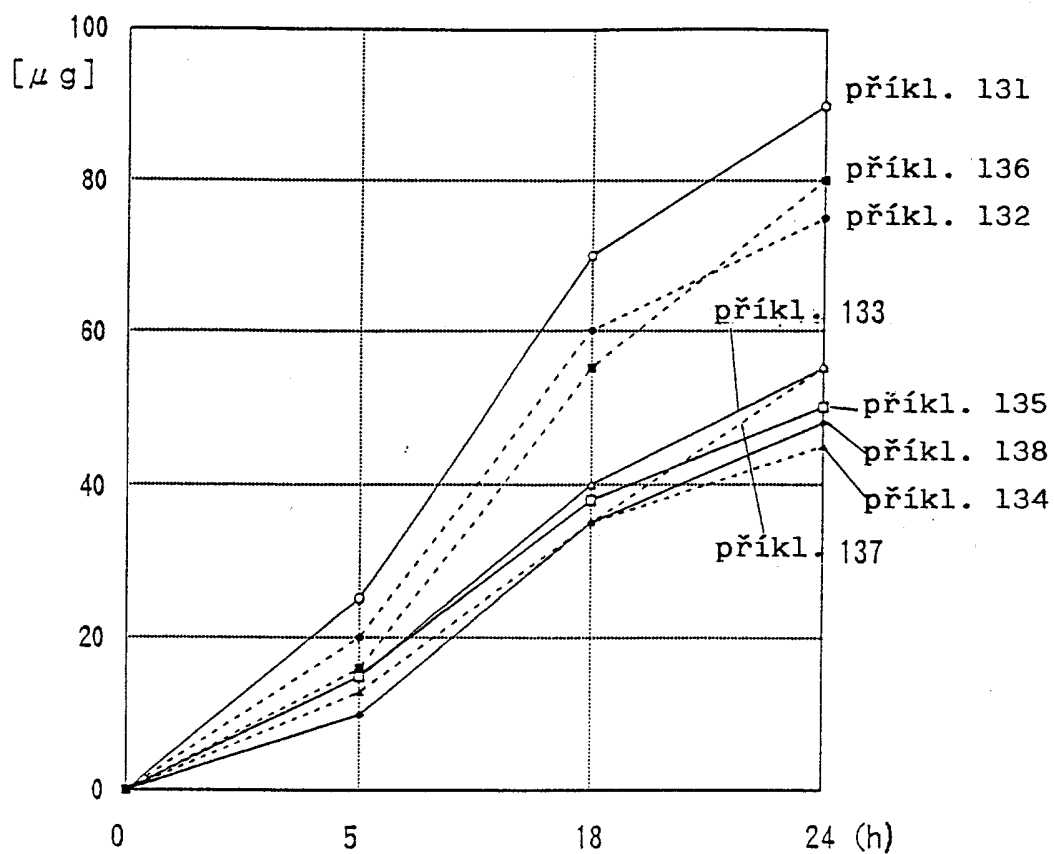
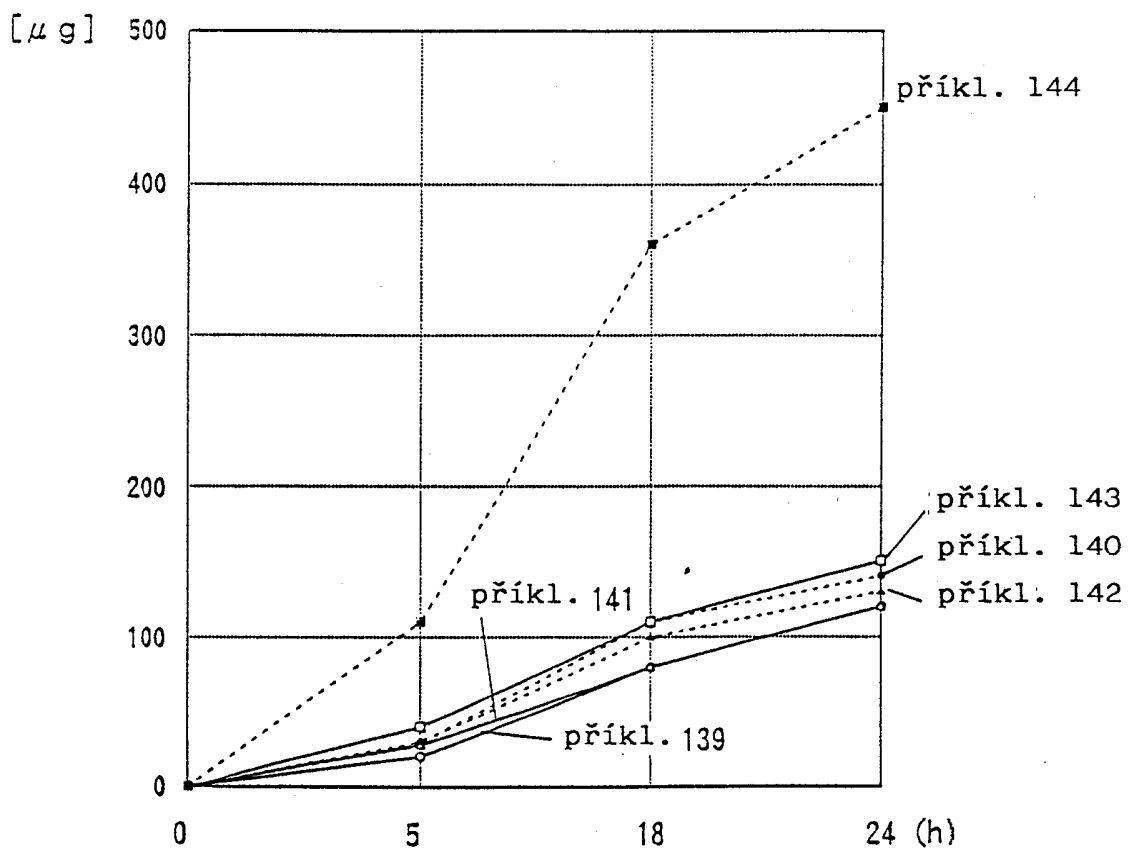
Fig. 5 8 Test na průnik (17- β -estradiol)Fig. 5 9 Test na průnik (17- β -estradiol)

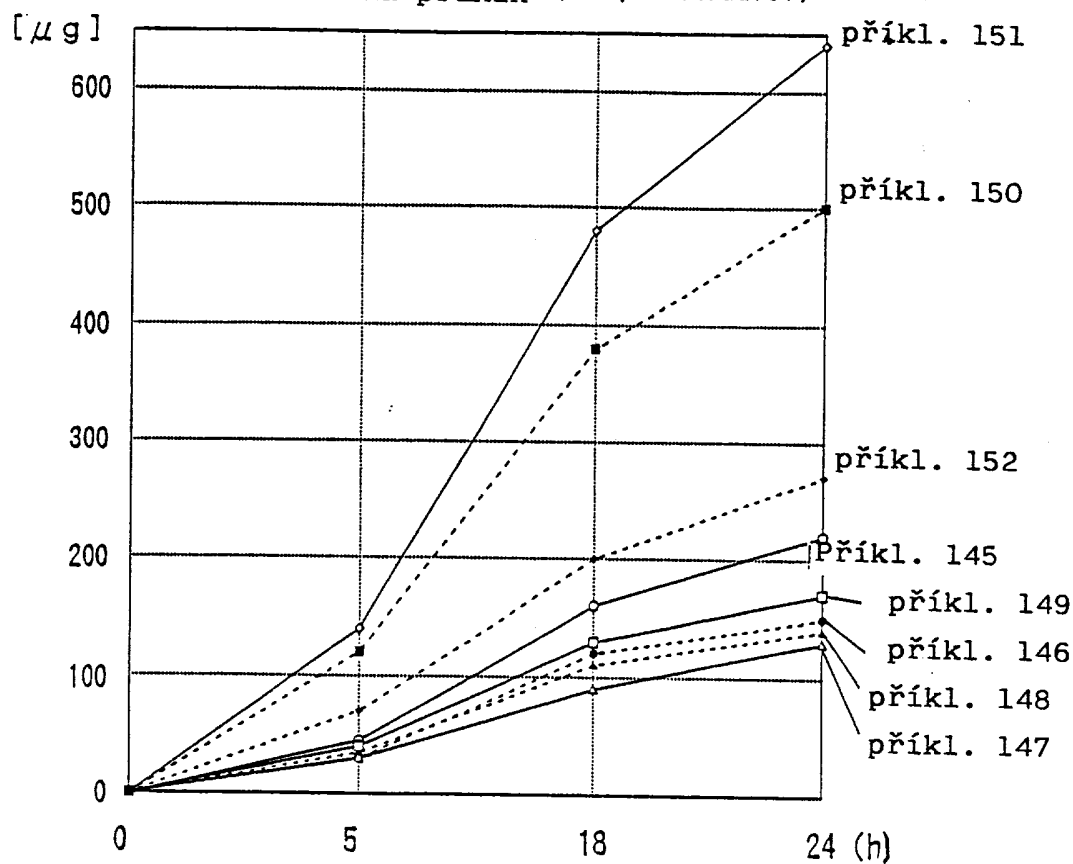
Fig. 6 0 Test na průnik (17- β -estradiol)

Fig. 6 1 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

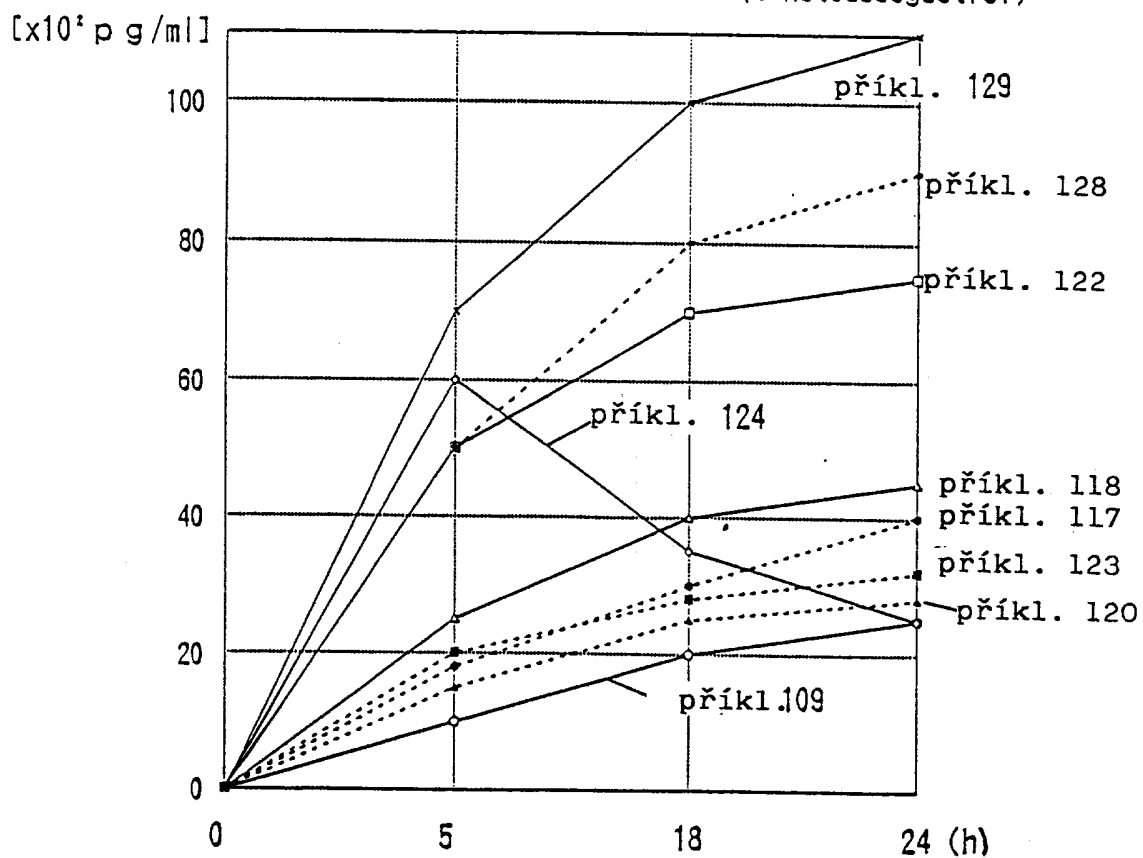


Fig. 6 2 Koncentrace v krvi (3-ketodesogestrel)

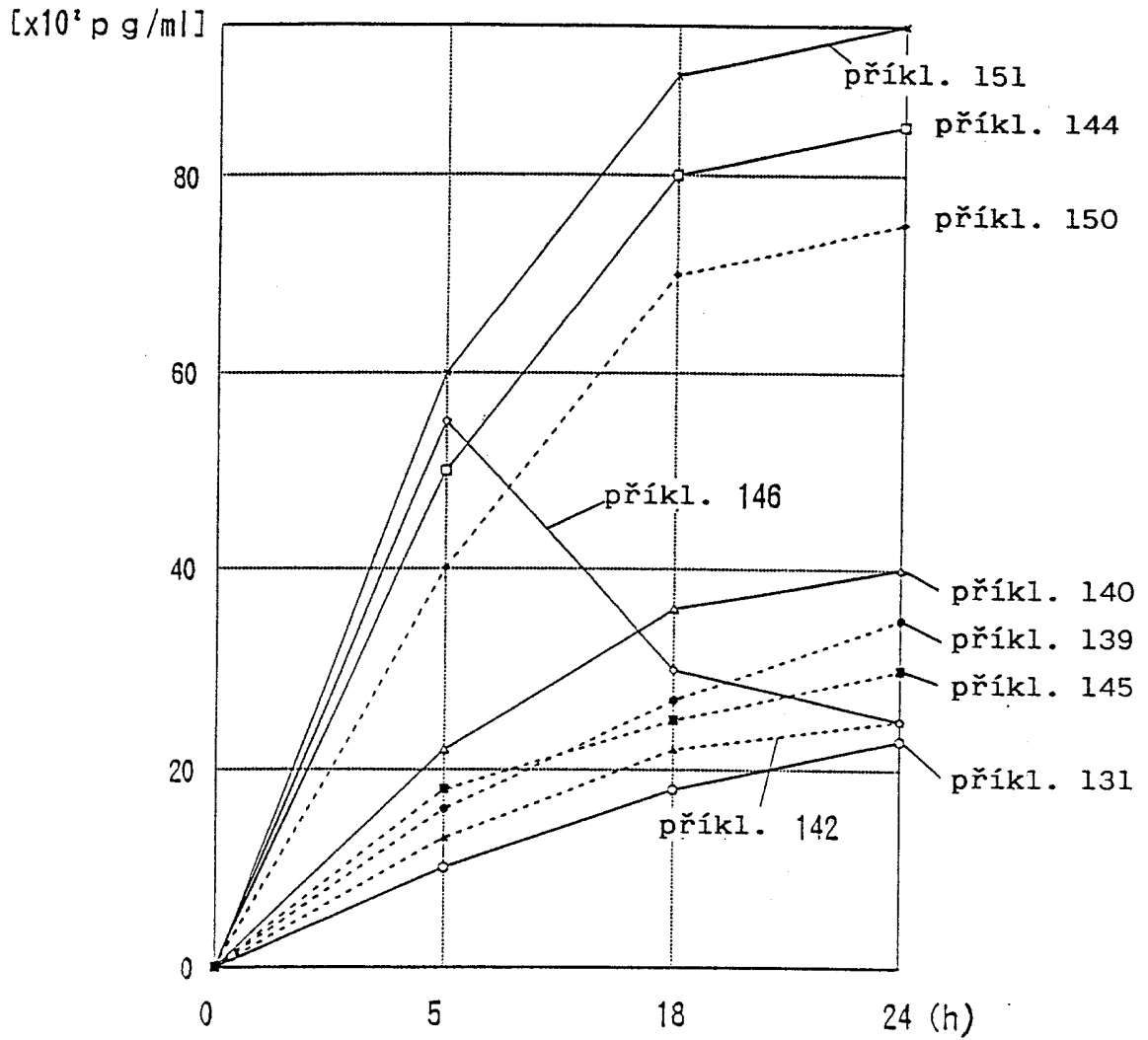


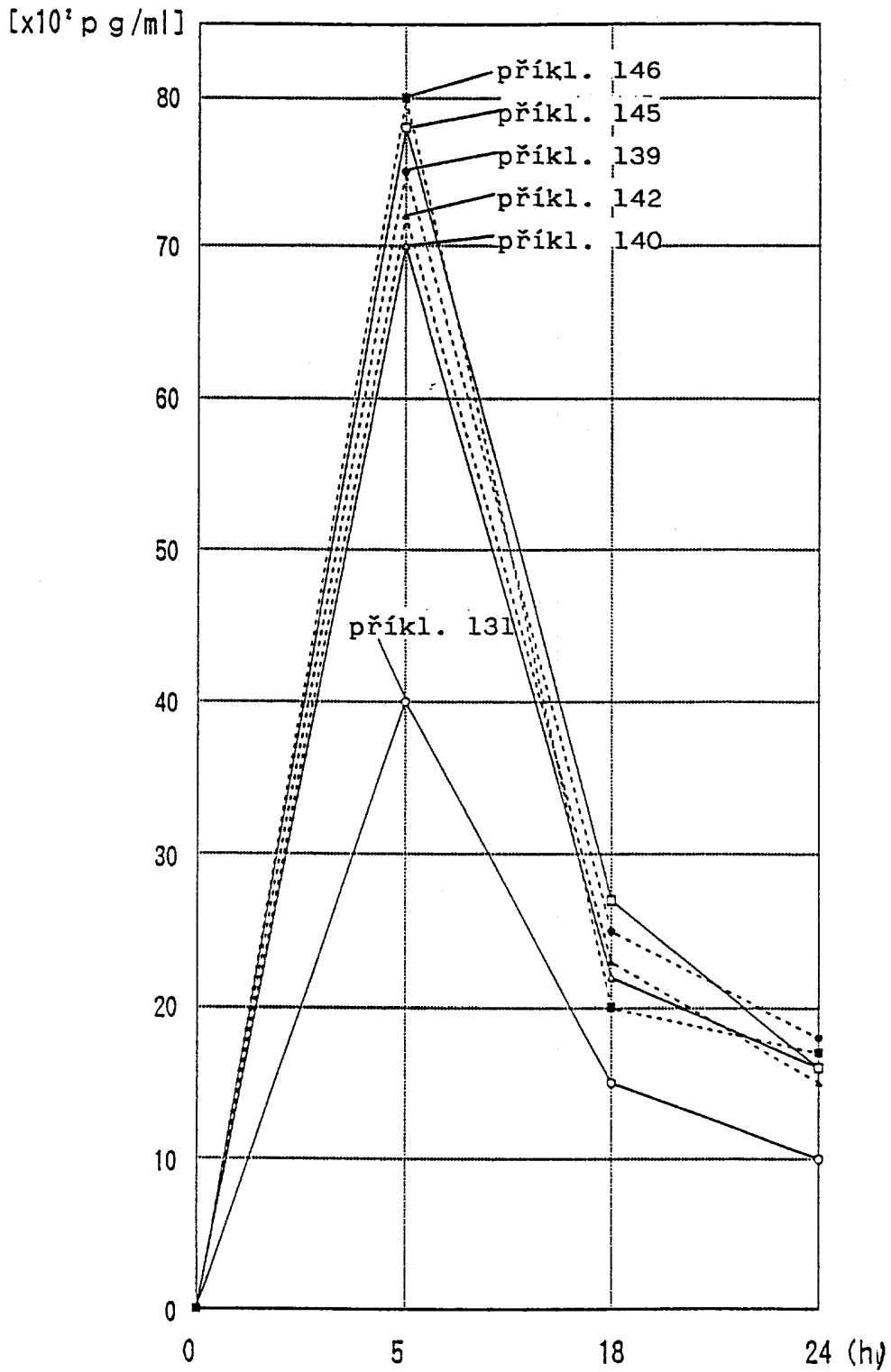
Fig. 6 3 Koncentrace v krvi (17- β -estradiol)

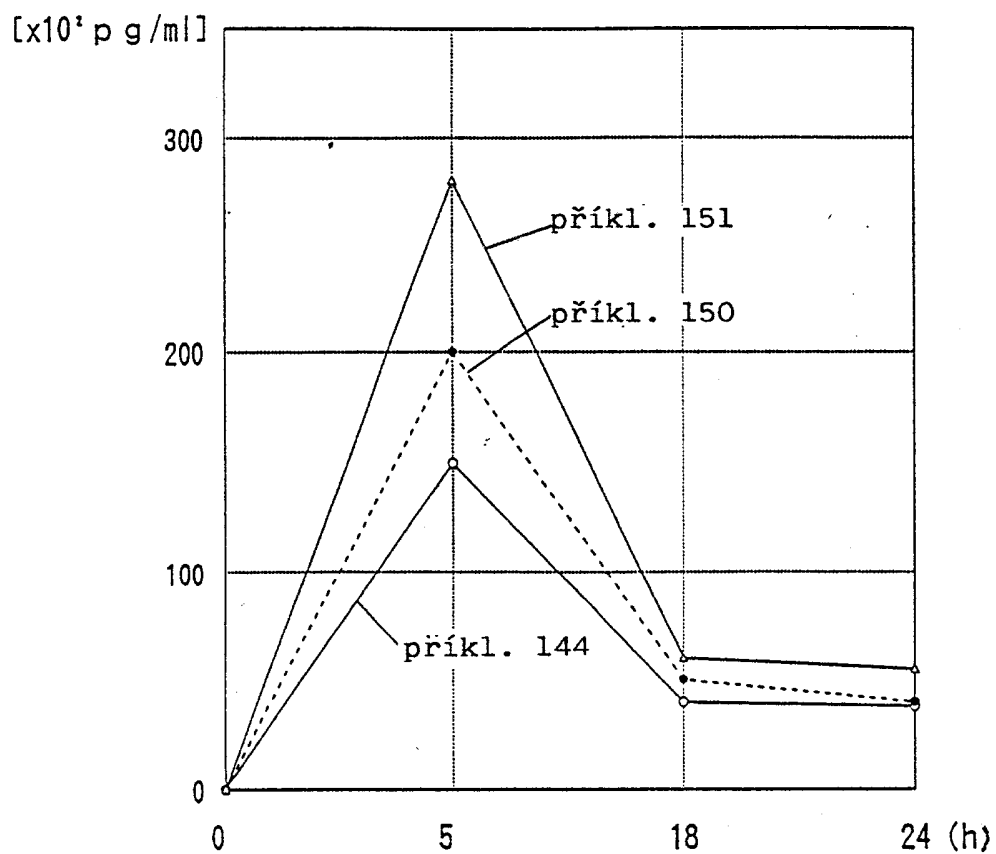
Fig. 6 4 Koncentrace v krvi (17- β -estradiol)

Fig. 65

