PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
283 657

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3266-94**

(22) Přihlášeno: **24. 06. 93**

(30) Právo přednosti:
26. 06. 92 DE 92/4221268

(40) Zveřejněno: **12. 07. 95**
(Věstník č. 7/95)

(47) Uděleno: **30. 03. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DE93/00572**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/00109**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 9/127

(73) Majitel patentu:
LANCASTER GROUP GMBH, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce vynálezu:
Gross Udo, Berlin, DE;
Zastrow Leonhard, Monaco, MC;
Röding Joachim, Wiesbaden-Rambach, DE;
Stanzl Klaus, White Plains, NY, US;

(74) Zástupce:
Chlustina Jiří ing., J. Masaryka 43-47, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:
Dermatikum pro podporování transportu kyslíku v kůži a způsob jeho výroby

(57) Anotace:
Řešení se týká dermatika pro podporování transportu kyslíku v kůži a způsobu jeho výroby. Problémem u známých dermatik je nedostatečné zásobení kůže a navazujících tkání kyslíkem. Řešení si proto klade za úkol překonat stratum corneum kůže a epidermis penetračními pochody, aby se zvýšila koncentrace kyslíku v koriální oblasti a navazujících tkáních a aktivovaly se pochody látkové výměny. Toto je dosaženo dermatikem s asymetrickými lamelárními agregáty, sestávající z fosfolipidů a kyslíkem plněného a/nebo syceného fluorovaného uhlovodíku nebo směsi fluorovaných uhlovodíků plněné a/nebo sycené kyslíkem, přičemž podíl fluorovaného uhlovodíku je v rozmezí 0,2 až 100 % hmotn./objem, v nosiči vhodném pro dermatologické použití. Výroba se provádí emulgací příslušných složek a použitím v mastech, krémech, lotion, vodách, alkoholických výtažcích, pastách, pudrech, gelech, tinkturách nebo na obvazech a náplastech či ve spreji.

CZ 283 657 B6

Dermatikum pro podporování transportu kyslíku v kůži a způsob jeho výroby

Oblast techniky

Vynález se týká dermatika pro podporování transportu kyslíku v kůži, které proniká do koriální oblasti kůže, jakož i navazující tkáně a při tom vyvolává zlepšené zásobení kyslíkem v této oblasti. Vynález se dále týká způsobu výroby tohoto dermatika.

Dosavadní stav techniky

V patentovém spisu USA č. US–A–4 366 169 je popsáno použití fluorovaných uhlovodíků pro léčbu ran a poškození kůže, zejména popálenin. Přitom se kyslík obsahující fluorovaný uhlovodík aplikuje buď přímo na kůži jako emulze, nebo se ukládá na odpovídající obvazy nebo podobně prostředky. V patentovém spisu USA č. A–4 569 784 je popisována výroba gelu s vlastnostmi podporujícími transport plynů pro použití na kůži. Náročný postup spočívá v tom, že se s vodou nemísitelná organická kapalina, například fluorovaný uhlovodík, emulguje v přítomnosti emulgátoru emulgačním postupem. Navazuje koncentrační proces, například ultraodstřeďování nebo ultrafiltrace, který vede k tvorbě gelové fáze. V poté následujícím třetím kroku je prováděno oddělování čiré kapaliny od pastovité pevné látky, to jest gelové fáze, dekantací, filtrací nebo odpařením. Tento gel se používá ve vhodných formulacích na kůži a působí tam, aniž by však pronikl přes stratum corneum.

V evropském patentovém spisu EP–A–296 661 je popsán jednofázový systém obsahující fluorovaný uhlovodík, který může působit jako izotropní nebo anizotropní formulace v kosmetické oblasti a také jako dermatikum pro transport kyslíku. Přitom jsou emulgovány fluorované uhlovodíky s maximální koncentrací 50 % hmotn. s perfluorovanými emulgátory typu amidu kyseliny alkansulfonové v přítomnosti alifatického alkoholu jako pomocného emulgátoru ve vodě.

Patentový spis WO–A–89 08 459 popisuje emulzi na bázi perfluorovaného uhlovodíku s fosfolipidovými váčky jako krevní náhradu, při které jsou fosfolipidové monomery polymerizovány. Ve spisu WO–A–91 00110 jsou popisovány emulze na bázi fluorovaných uhlovodíků s fosfolipidy, u nichž má fosfolipid nasycené uhlíkové vazby. Ze spisu WO–A–92 06676 jsou známé olejem plněné málo lamelární váčky z fosfolipidů, jejichž struktura odpovídá obvyklé váčkové struktuře.

U popsaných známých způsobů působí popsané kompozice, které obsahují fluorované uhlovodíky, systémově podmíněně na kůži v místě jejich nanesení.

Vynález si klade za úkol překonat stratum corneum kůže a epidermis penetračními pochody, aby se v koriální oblasti a v na ni navazující tkáni zvyšovala koncentrace kyslíku a aktivovaly se pochody látkové výměny.

Podstata vynálezu

Podle vynálezu sestává dermatikum pro podporování transportu kyslíku v kůži z asymetrických lamelárních agregátů, které se budují z fosfolipidů s obsahem 30 až 99 % hmotn., obsahujících v jejich jádře na rozdíl od dobře známých vodných liposomů fluorované uhlovodíky nebo jejich směsi. Dermatologická účinná látka tak sestává z asymetrických lamelárních agregátů, sestávajících z fosfolipidů s obsahem fosfatidylcholinu 30 až 99 % hmotn. a z fluorovaného uhlovodíku nebo směsi fluorovaných uhlovodíků plněných kyslíkem, přičemž podíl fluorovaného

uhlovodíku leží v rozmezí od 1 do 100 % hmotn./obj. (hmotn./obj. – hmotnost/objem), a to v nosné látce vhodné pro dermatologické použití.

Lamelární agregáty jsou vzhledem k jejich fosfolipidové struktuře, která je strukturálně a chemicky velmi podobná buněčným membránám nebo částečně shodná, a ve spojení s velikosti agregátů nastavitelnou při jejich výrobě, způsobilé pronikat do hlouběji se nacházejících kožních vrstev a zde působit. To se děje v protikladu k popisům vynálezů ve stavu techniky, které nedovolují transport fluorovaných uhlovodíků do hlouběji ležících oblastí kůže. Známé způsoby jsou pokud jde o účinek podle vynálezu neúčinné.

Může být použita řada fluorovaných uhlovodíků, například alifatické fluorované uhlovodíky s přímým řetězcem a s rozvětveným řetězcem, mono– a bicyklické a popřípadě fluoralkylsubstituované fluorcykloalkany, perfluorované alifatické nebo bicyklické aminy, bis–(perfluoralkyl)–etheny nebo jejich směsi. Obzvláště výhodné jsou takové fluorované uhlovodíky jako perfluordekalin, F–butyltetrahydrofuran, perfluortributylamin, perfluoroktylbromid, bis–fluor(butyl)-ethen nebo bis–fluor(hexyl)ethen nebo C_6–C_9 perfluoralkany.

Obsah fluorovaných uhlovodíků je přitom v rozmezí od 1 do 100 % hmotn./obj., s výhodou v rozmezí od 40 do 100 % hmotn./obj. Obzvláště výhodné rozmezí je 70 až 100 % hmotn./obj.

Jako fosfolipidy se podle vynálezu používají přírodní fosfolipidy, jako sojový lecitin a vaječný lecitin, jakož i syntetické fosfolipidy. U těchto fosfolipidů je obsah fosfatidylcholinu v rozmezí od 30 do 99 hmotn. %, zejména 70 až 99 hmotn. %, přičemž je dávána přednost fosfolipidům s vysokými fosfatidylovými obsahy.

Vedle fosfatidylcholinu mohou být přítomny také lysolecitiny v koncentraci 0,1 až 10 % hmotn. a/nebo nabité fosfolipidy jako fosfatidylethanolamin, n–acetylfosfatodylethanolamin nebo kyselina fosfatidová v koncentračním rozmezí 0,1 až 30 % hmotn.

Na rozdíl od známých vodných liposomů (váčků) nesou agregáty stabilizované fosfolipidy podle vynálezu v jejich jádře hydrofobní fluorované uhlovodíky, které jsou způsobilé pro transport kyslíku. Jejich chemická stabilizace na rozhraních vyplývá primárně z monovrstvy s inverzním uspořádáním a sekundárně z na ní se napojující struktury dvojných vrstev. Podle vynálezu mají proto asymetrické lamelární agregáty vždy nejméně třívrstvou strukturu na rozdíl od známých dvouvrstvých liposomů. Vzhledem ke zvláštnosti jejich strukturního uspořádání jsou tyto nové agregáty označovány jako asymetrické lamelární nosiče kyslíku. Jejich mimořádnou koloidně chemickou stabilitu lze pravděpodobně přičíst jejich lamelární struktuře a povrchovému náboji agregátů. Ten lze přisoudit volbě vhodných fosfolipidů nebo jejich směsí přírodního i syntetického původu. V prvé řadě vyplývá výhodný účinek v tomto smyslu z fosfolipidů, zejména fosfatidylcholinu, ve jmenovaném koncentračním rozmezí od 30 do 99 % hmotn. ve spojení eventuelně s lysolecitiny koncentrace 0,1 až 10 % hmotn. a/nebo nabitými fosfolipidy v koncentračním rozmezí 0,1 až 30 % hmotn. Uvedený účinek fosfolipidů je ověřen odpovídajícími zápornými zetapotenciály a měřením hustot náboje při titraci kationtovým polyelektrolytem.

Závislost rychlosti penetrace a hloubky vniknutí na velikosti částic agregátů mohla být určena samostatnými šetřeními v experimentu na zvířatech se značkovanými zapouzdřenými fluorovanými uhlovodíky. Podle nich se pohybují menší částice rychleji a hlouběji do kožní tkáně než větší částice. Volba fluorovaných uhlovodíků nebo jejich směsí podle jejich lipidové rozpustnosti, představované jejich kritickou teplotou rozpustnosti CST v n–hexanu, umožňuje jako další důležité kritérium regulace doby setrvání ve tkáni. Zatímco perfluortributylamin (F–TBA, CST 59 °C) s velmi vysokou hodnotou CST a špatnou lipidovou rozpustností se vyznačuje delší dobou setrvání, jsou v protikladu s tím perfluordekalin (PFD, CST 22 °C), ale také fluor–butyl–tetrahydrofuran, fluorhexan a jiné, vydávány odpovídajícím způsobem z tkáně rychleji.

Pomocí směsí fluorovaných uhlovodíků se dají tímto způsobem řízeně vyrobit systémy s požadovanými hodnotami CST, to jest rozpustností v lipidech a membránách za účelem příslušného použití.

Obsah fluorovaných uhlovodíků jako nosičů kyslíku v lamelárních agregátech se může podle účelu použití měnit od 1 do 100 % hmotn./obj. Jako fluorované uhlovodíky přicházejí zejména v úvahu:

– alifatické alkany s přímým řetězcem a rozvětvené alkany s 6 až 12 atomy uhlíku, jako například perfluorhexan, perfluornonan;

– mono a bicyklické cykloalkany, které jsou například fluoralkylsubstituované, jako například perfluormethylcyklohexan, perfluordekalin;

– alifatické terciální aminy, dusík obsahující polycykly, jako perfluortripropylamin, perfluortributylamin;

– perfluorethery, jako alifatické ethery a polyethery, fluoralkylfurany, bicyklické a substituované bicyklické ethery se dvěma nebo třemi atomy kyslíku v molekule, jako perfluordihexylether, perfluorbutyltetrahydrofuran;

– perfluoralkylhalogenidy, jako například perfluoroktylbromid, perfluorhexylbromid, perfluoroktylbromid, perfluoroktylbromid, perfluorhexylbromid, perfluoroktylchlorid;

– bis–fluor(alkyl)etheny, jako například bis–fluor(butyl)ethen, bis–fluor(hexyl)–ethen.

Pod zde užívaným pojmem „fluorované uhlovodíky“ se zde rozumí perfluorované nebo vysoce fluorované uhlíkaté sloučeniny nebo směsi, které jsou způsobilé transportovat plyny jako kyslík nebo oxid uhličitý. Vysoce fluorované uhlovodíkové sloučeniny se ve smyslu vynálezu rozumí takové, u nichž je většina atomů vodíku nahrazena atomy fluoru, jako například bis–fluor(alkyl)ethen, které jsou průkazně chemicky a biologicky inertní a tím netoxické. Toho je většinou dosaženo tím, že až 90 % atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru. Výhodné jsou ve smyslu vynálezu fluorované uhlovodíky, u nichž je nahrazeno nejméně 95 % atomů vodíku a výhodněji 98 % a nejvýhodněji 100 %.

Mohou být nahrazeny také jednotlivé atomy fluoru jinými atomy halogenů, jako brom nebo chlor.

Jako fosfolipidy přicházejí v úvahu v přírodě se vyskytující fosfolipidy jako sojový nebo vaječný lecitin, jakož i synteticky vyrobitelné lecitiny (fosfolipidy), které jsou vcelku známé jako kožně snášenlivé. Vzhledem k výhodnému účinku na stabilitu asymetrických lamelárních agregátů nacházejí uplatnění kromě dalších v přírodě se vyskytujících průvodních produktů s výhodou fosfolipidové směsi s podílem 10 až 99 % hmotn. fosfatidylcholinu. Fosfolipidový obsah v dermatologické formulaci se pohybuje mezi 0,5 a 20 % hmotn., s výhodou 10 až 20 % hmotn.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby dermatika obsahujícího fosfolipidy, který spočívá v tom, že fosfolipidy s obsahem fosfatidylcholinu 30 až 99 % hmotn. se za teploty v rozmezí 5 až 60 °C po dobu 5 až 120 minut emulgují s kyslíkem plněným a/nebo nasyceným fluorovaným uhlovodíkem nebo směsí fluorovaných uhlovodíků plněnou a/nebo nasycenou kyslíkem, přičemž podíl fluorovaného uhlovodíku je v rozmezí od 0,2 do 100 % hmotn./obj., a přitom získané asymetrické lamelární agregáty s velikostí částic 50 až 1000 nm se za teploty v rozmezí 5 až 60 °C po dobu v rozmezí 5 až 60 minut zapracovávají do nosiče vhodného pro dermatologické použití. Emulgace se děje v přítomnosti vody a popřípadě při přidání jednomocných nebo vícemocných alifatických alkoholů. Emulgování se může provádět také předběžným

emulgováním surové disperze přidáním fluorovaného uhlovodíku k vodnému fosfolipidovému roztoku při teplotě odpovídající použitým výchozím látkám. Předběžná emulgace se děje účelně při vyšších počtech otáček, například 12000 až 15000 otáček za minutu. Vlastní homogenizace probíhá potom ve vysokotlakém homogenizátoru. Homogenizace může probíhat také jiným známým způsobem, jako například pomocí ultrazvuku. Míra vnášení energie do disperzního systému působí nepřímo úměrně na velikost částic.

Tepelná sterilizace v autoklávu je možná bez vlivu na velikost částic. Pro odstranění autooxidačních procesů v nenasyceném zbytku mastné kyseliny přírodních lipidů mohou být přidávány antioxidanty, například alfa–tokoferol.

Obzvláště výhodné je použití fosfolipidů s vysokými fosfatidylcholinovými obsahy. Ty leží všeobecně mezi 10 a 99 % hmotn., s výhodou 30 až 99 % hmotn., zejména 70 až 99 % hmotn.

Jako fluorované uhlovodíky jsou používány výše uvedené fluorované uhlovodíky nebo směsi fluorovaných uhlovodíků v mezích pro ně udávaných. Pomocí jejich známých rozpustností kyslíku, tlaku páry a kritické teploty rozpustnosti může být odborníkem cíleně nastaveno plnění a/nebo sycení kyslíkem a hloubka vnikání do kůže.

Působení asymetrických lamelárních agregátů s obsahem fluorovaného uhlovodíku spočívá na odevzdávání kyslíku nedostatečně zásobené tkáni prostřednictvím místní (topické) aplikace. Smysluplné použití je také myslitelné pro tukovou tkáň nedostatečně zásobenou kyslíkem, jakož i arteriosklerotický podmíněná nedostatečná zásobení krví.

Zapracování lamelárních agregátů jako účinné látky do mastí, krémů, lotion a jiných vodných a alkohol obsahujících dermatologických formulací se provádí v závislosti na účelu použití, přičemž obsah fluorovaného uhlovodíku a tím i množství kyslíku, které je k dispozici, může být měněno v širokých mezích. Agregáty mohou být před zapracováním do všech dermatologických systémů jako například gelů, past, pudrů, mastí, krémů, lotion, částečně plněny, popřípadě nasyceny plynným kyslíkem. Již nasycení kyslíkem z atmosférického vzduchu, obvykle probíhajícím nastavením rovnováhy podle Henryova zákona, poskytuje vyšší kapacitu kyslíku, než všechny srovnatelné známé systémy.

Dermatikum podle vynálezu může být také aplikováno na obvazy, náplasti, krytí ran a jiné prostředky přicházející do styku s kůží. Může být také aplikováno například jako sprej.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je blíže vysvětlen v následujícím popisu na příkladech provedení s odvoláním na připojené výkresy, kde znázorňuje obr. 1 diagram kritických teplot rozpustnosti (CST) směsí perfluorovaných uhlovodíků v n–hexanu s perfluordekalinem jako výchozím bodem a obr. 2 diagram kritických teplot rozpustnosti směsi perfluorovaných uhlovodíků v n–hexanu s fluoroktylbromidem jako výchozím bodem.

V tabulce 1 jsou znázorněny vybrané fluorované uhlovodíky a jejich schopnost sytit se kyslíkem, tlak jejich páry a jejich kritická teplota rozpustnosti. Při vycházení z těchto hodnot mohou být pro směsi fluorovaných uhlovodíků zvoleny požadované charakteristické vlastnosti při pronikání do kůže pomocí složení dermatologického přípravku.

Tabulka 1

Fluorovaný uhlovodík	rozpustnost 0_2 [ml 0_2/100 mlFC]	Tlak páry $P_{37\,°c}$ [mm Hg]	CST [°C]
perfluoroktylbromid	50	14	–24,5
perfluordekalin	40	12,5	22
bis–F(butyl)ethen	50	12,6	22,5
F–cyklohexylmethylmorfolin	42	4	38,5
F–tripropylamin	45	18,5	43
F–dihexylether	45	2	59
F–tributylamin	40	1	59
perfluordekalin–F–tributyl–amin /1/	40	7	42
perfluorbutyltetrahydrofuran	52	51	29
F–methylcyklohexan	57	180	8,2
F–hexan	58	414	20

Příklad 1

50 ml 10%, rozumí se % hmotn., vodného fosfolipidového roztoku (sojový lecitin, 40 % hmotn. fosfatidyldylcholinu (PC)) se homogenizuje společně s 80 g vysoce čisté směsi fluorovaných uhlovodíků, neobsahujících žádné atomy vodíku (90 % hmotn. perfluordekalinu, 10 % hmotn. fluor–dibutylmethylaminu, kritická teplota rozpustnosti 26 °C) ultrazvukovým dezintegrátorem při chlazení ledem, až částice mají střední průměr 244 nm. Z ^{31}p–NMR–měření se na typické signálové šířce jako ze snímků z elektronového mikroskopu rozezná lamelární struktura agregátů z fluorovaného uhlovodíku a fosfolipidu.

Disperze agregátů se dá bezproblémově a bez ovlivňování jejich stability za účelem jejich sterilizace míchat s vhodnými alkoholy, například ethanolem, propylenglykolem nebo glycerolem. Přísada 30 ml ethanolu vede k tomu, že látka je prostá krystalizačních jader, přičemž výsledná disperze má následující složení:

62 % hmotn./obj. fluorovaných uhlovodíků
9,7 % hmotn. fosfolipidů
19 % hmotn. ethanolu.

Zeta–potenciál minus 61 mV dokládá záporný povrchový náboj vytvořený fosfolipidy, s elektrostatickou stabilizací disperze. Po nasycení plynným kyslíkem se disperze zapracovává do základu masti, snášenlivé s asymetrickými lamelárními agregáty a nevyvolávající vzájemné působení.

Příklad 2

18 g lyofilizovaného fosfolipidu složení (30 % hmotn. PC, 30 % hmotn. PE (fosfatidylethanolaminu), 31 % hmotn. PI (fosfatidylinositolu)) se rozpustí v 90 sterilizované vody a smíchá s 16 ml nedenaturovaného ethanolu. Mechanickým vysokootáčkovým míchadlem (Ultra–Turrax, 15 000 U/min) se disperze míchá a přitom se po sobě přidává perfluordekalin (CST 22 °C) do míchací nádoby temperované na 20 °C. Surová disperze se homogenizuje ve vysokotlakém homogenizátoru typu Manton Gaulin při 50 MPa v proudu inertního plynu. Se začátkem posledního průchodu se přidává disperze alfa–tokoferolacetátu pro vyloučení autooxidačních procesů a jako zachycovač volných radikálů v kožní tkáni v množství 0,1 % hmotn.

Měření prováděná ve fotonovém korelačním spektrometru N–4 MD (coultronics) potvrzují přítomnost jednomodulového rozdělení částic a střední průměr částic 128 nm. Vyšetření elektronovým mikroskopem při použití metody „negative staining" jsou s tím v souladu. Po prohlídkách ^{31}p–NMR jsou přítomny asymetrické lamelární agregáty v unilamelárním stavu se zeta–potenciálem minus 76 mV.

Složení disperze je

48 % hmotn./obj. perfluordekalinu
13 % hmotn. fosfolipidů
9 % hmotn. ethanolu

Příklad 3

80 g n–fluorhexanu, který je ve směsi s jeho perfluorovanými izomery (CST 20 °C) se mechanicky předemulgují s 9,5 g 3–sn fosfatidylcholinu vaječného žloutku v 47 ml deionizované a sterilizované vody v podmínkách inertního plynu s přidáním 0,2 % hmotn. dl–alfa–tokoferolu na surovou disperzi. Surová emulze se homogenizuje v tlakovém homogenizátoru při tlacích 50 MPa za vhodných teplotních režimů. Získaná disperze má střední viskozitu a průměr částic 294 nm. Po přidání 8 ml propylenglykolu byla při dlouhodobém pokusu zjištěna stabilita a nepřítomnost zárodků krystalizace (počet zárodků menší než 100 na gram) při teplotě místnosti. Zředění, například při výrobě lotion, je bezproblémově možné bez měnění koloidně chemických parametrů.

Vyšetřování disperze optickým mikroskopem v polarizovaném světle ukazují přítomnost izotropního jednofázového systému, v němž nejsou kapalné krystalové struktury.

Příklad 4
(průkaz penetrace isomerů in vivo)

Čerstvě izolovaná fyziologicky intaktní kůže byla na její vnitřní straně fixována na čidlo O_2 (Clarkovu elektrodu) a na epidermis byla nanesena disperze s asymetrickými lamelárními agregáty transportujícími kyslík. V těchto podmínkách neukazuje elektroda žádný O_2–parciální tlak. Po 57 minutách doby penetrace dosáhly agregáty oblast kůže v oblasti měření elektrody. O_2–parciální tlak stoupnul na hodnotu 159 mm Hg. Rychlost penetrace v kůži je závislá na druhu a velikosti agregátů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dermatikum pro podporování transportu kyslíku v kůži, **vyznačující se tím**, že obsahuje asymetrické lamelární agregáty, které sestávají z fosfolipidů s obsahem fosfatidylcholinu 30 až 99 % hmotn. a fluorovaného uhlovodíku nebo směsi fluorovaných uhlovodíků, přičemž podíl fluorovaného uhlovodíku je v rozmezí 0,2 až 100 % hmotn./objem, agregáty mají pronikání do kůže závislé na kritické teplotě rozpustnosti v n–hexanu zvolených fluorovaných uhlovodíků nebo směsí fluorovaných uhlovodíků a jsou přítomny v nosiči vhodném pro dermatologické použití.

2. Dermatikum podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že fluorovaný uhlovodík a/nebo směs fluorovaných uhlovodíků jsou nasyceny a/nebo plněny kyslíkem.

3. Dermatikum podle některého z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že lamelární agregáty mají při vycházení z jejich jádra z fluorovaného uhlovodíku nebo uhlovodíků asymetrickou strukturu.

4. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že lamelární agregáty mají při vycházení z jejich jádra z fluorovaného uhlovodíku nebo uhlovodíků asymetrickou třívrstvou strukturu.

5. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že fluorované uhlovodíky jsou zvoleny ze skupiny sestávající z alifatických fluoralkanů s přímým nebo rozvětveným řetězcem, mono– nebo bicyklických, popřípadě fluoralkylsubstituovaných fluorcykloalkanů, perfluorovaných alifatických nebo bicyklických aminů, bis–(perfluoralkyl)–ethenů nebo jejich směsí.

6. Dermatikum podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že fluorované uhlovodíky jsou zvoleny ze skupiny sestávající z perfluordekalinu, fluor–butyltetrahydrofuranu, perfluortributylaminu, perfluoroktylbromidu, bis–fluor(butyl)ethenu nebo C_6–C_9 perfluoralkanů.

7. Dermatikum podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že podíl fluorovaných uhlovodíků je v rozmezí 20 až 100 % hmotn./objem.

8. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že podíl fluorovaných uhlovodíků je v rozmezí 40 až 100 % hmotn./objem.

9. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že podíl fluorovaných uhlovodíků je v rozmezí 70 až 100 % hmotn./objem.

10. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že fosfolipidy jsou zvoleny ze skupiny sestávající z přírodních fosfolipidů, jako je sojový lecitin a vaječný lecitin, a částečně hydrogenovaných fosfolipidů v rozmezí koncentrací od 0,5 do 20 % hmotn.

11. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že fosfatidylcholin je přítomen v podílu 60 až 90 % hmotn.

12. Dermatikum podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že použitá lipidová frakce obsahuje vedle fosfatidylcholinu lysolecitiny v koncentračním rozmezí od 0,1 do 5 % hmotn.

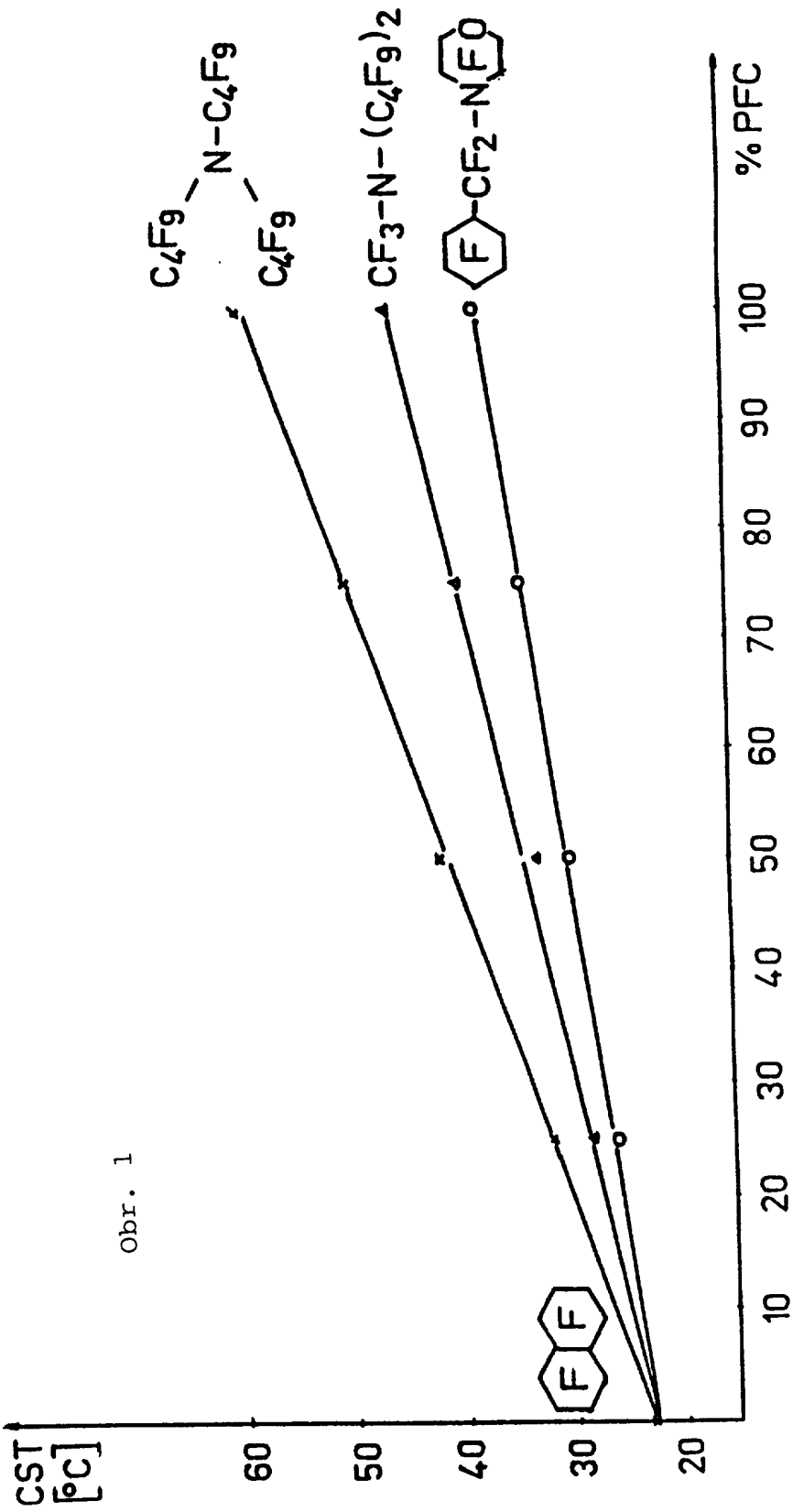
13. Způsob výroby dermatika pro podporování transportu kyslíku v kůži, **vyznačující se tím**, že fosfolipidy s obsahem fosfatidylcholinu 30 až 99 % hmotn. se za teploty v rozsahu 5 až 60 °C po dobu 5 až 120 minut emulgují s fluorovaným uhlovodíkem nebo směsí fluorovaných uhlovodíků, přičemž podíl fluorovaného uhlovodíku je v rozmezí od 0,2 do 100 % hmotn./objem, a přitom získané asymetrické lamelární agregáty se s velikostí částic 50 až 1000 nm za teploty 5 až 60 °C po dobu v rozmezí 5 až 60 minut zapracovávají do nosiče vhodného pro dermatologické použití.

14. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že fluorovaný uhlovodík a/nebo směs fluorovaných uhlovodíků jsou nasyceny a/nebo plněny kyslíkem.

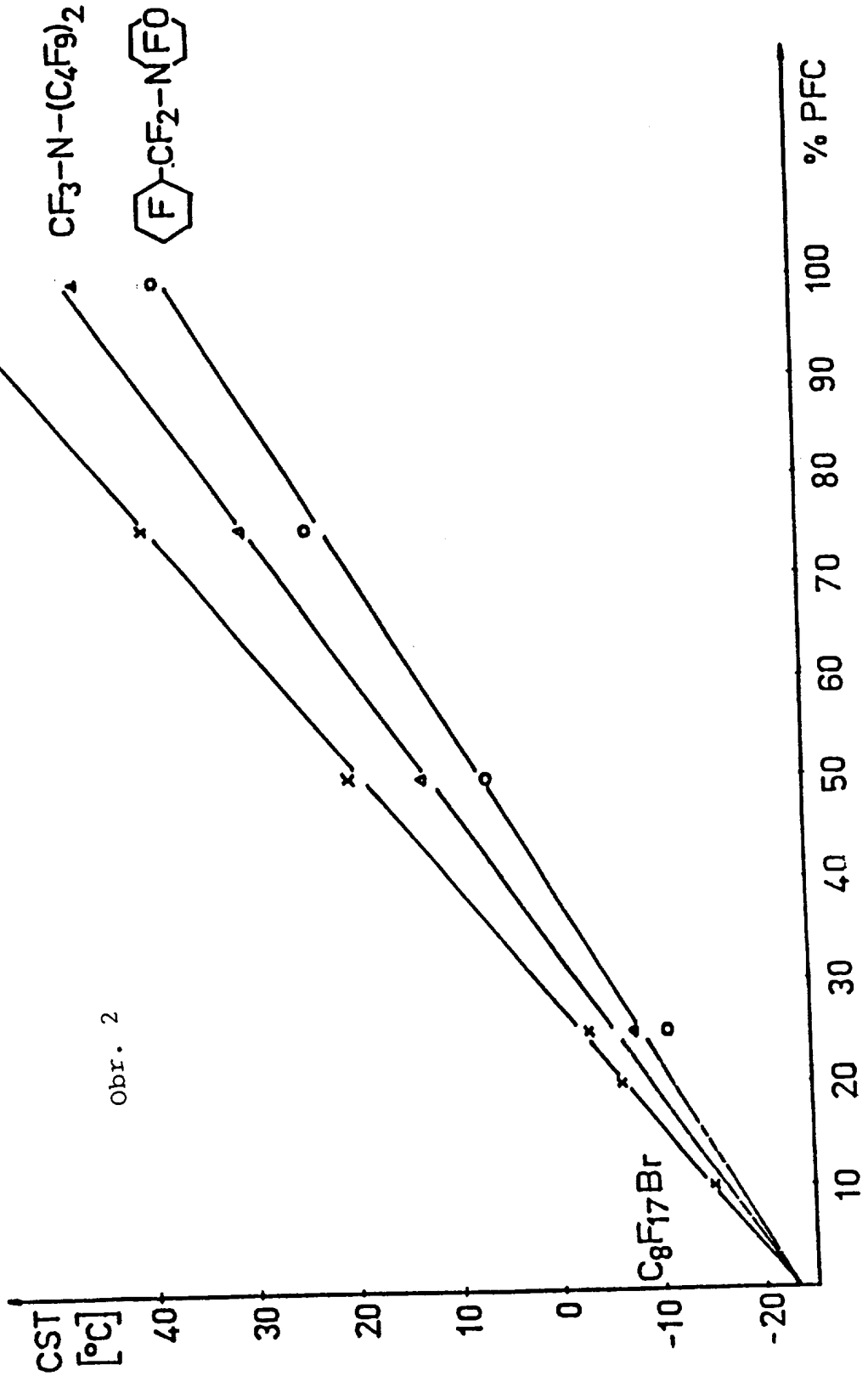
15. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že velikost částic je v rozmezí od 120 do 820 nm.

16. Způsob podle nároků 13 a 15, **vyznačující se tím**, že velikost částic je v rozmezí od 140 do 400 nm.

2 výkresy


CST [°C]
60
50
40
30
20
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% PFC
C4F9
N-C4F9
C4F9
CF3-N-(C4F9)2
F
CF2-NF0
F
F

Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu