(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 946058 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 946058

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 9/127
A61K 47/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.06.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.12.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **24.06.1993 PCT/DE1993/000574**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

26.06.1992 DE 4221256

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Lancaster Group AG,** Ludwig-Bertram-Strasse 8+10, 67059 Ludwigshaften, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Gross, Udo,** Berlin, SAKSA, (DE)
2 • **Röding, Joachim,** Wiesbaden, SAKSA, (DE)
3 • **Stanzl, Klaus,** White Plaines, NY 10605, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Zastrow, Leonhard,** Monaco, MONACO, (MC)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Paikalliseen käyttöön tarkoitettu galeeninen koostumus
Galenisk sammansättning för lokal användning

Paikalliseen käyttöön tarkoitettu galeeninen koostumus - Galenisk sammansättning för lokal användning

Keksintö koskee vaikuttaviin aineisiin pohjautuvia galeenisia koostumuksia, jotka lisätään ihoon uudentyyppisten mikroaggregaattien avulla väliaineina. Relevantteja vaikuttavia aineita voidaan käyttää myös silmään.

On tunnettua, kapseloida farmakologisia vaikuttavia aineita liposomaalisesti ja applikoida paikallisesti dermatologisina aineina. Julkaisussa DE-A-3542773 (J. Mueller) ehdotetaan triamsinoloniasetonidia dermatologiseksi vaikuttavaksi aineeksi. Normaalisti suljetaan hydrofiilisiä vaikuttavia aineita vesipohjaisesta liuoksesta liposomaalisesti. Veteenliukenemattomien lipofiilisten vaikuttavien aineiden sulkeminen ei sitä vastoin ole tällä tavalla mahdollista.

Tämän vuoksi ehdotettiin mm. biologisesti inerttien väliaineiden (carrier), esimerkiksi fluorihiilten käyttöä farmakologisten vaikuttavien aineiden kuljetukseen. Julkaisussa EP-A-91313 (York) ehdotetaan fluorihiiliä, joiden höyrynpaine on välillä 133 - 2 133 Pa (1 - 16 mmHg), ja jotka toimivat vedelle herkkien tai veteenliukenemattomien vaikuttavien aineiden väliaineina ja joita käytetään iholle tai silmään. Fluorihiilen haihduttamisen jälkeen iholle jää annosteltu määrä vaikuttavaa ainetta. Julkaisussa EP-A-105584 (Yuha) kuvataan menetelmä, joka herkistää fluorihiiliemulsion avulla lääkkeiden vaikutusta hypoksisten syöpäsolujen kemo- ja säteilyhoitoon. Vaikuttavat aineet voivat olla luonteeltaan sekä hydrofiilisiä että myös lipofiilisiä, ja niitä voidaan applikoida yhdessä tai fluorihiiliemulsiosta riippumatta. Emulsiota on pidettävä tavanomaisena O/W-emulsiona, jota käytetään tunnettujen emulgoimisaineiden emulgointiin.

Julkaisusta WO-A-89 00 848 tunnetaan menetelmä käsittelyyn ja lääkkeiden antoon iholle, jossa menetelmässä iholle levi-

tetään seoksena terapeuttisella happimäärällä ladattuja fluorihiiliä samoin kuin mahdollisesti antibiootteja tai muita lääkkeitä. Julkaisussa WO-A-89 08 459 kuvataan verenkorvikkeena perfluorihiiliemulsio, jossa on fosfolipidirakkuloita, ja jossa fosfolipidimonomeerit polymeroidaan. Julkaisussa WO-A-91 00110 esitetään fosfolipidejä sisältävät fluorihiiliemulsiot, joissa fosfolipidissä on tyydyttyneityä hiilisidoksia.

Keksinnön perustana on tehtävä asettaa käyttöön farmakologisia vaikuttavia aineita biologisesti ja kemiallisesti inertissä välaineessa terapeuttiseen ja diagnostiseen käyttöön iholla tai silmään tai systeemiseen käyttöön ja taata tällöin ihoon syvemmälle tunkeutumisen tai ihon läpi tapahtuvan kuljetuksen.

Keksinnön mukaisesti paikalliseen käyttöön tarkoitettu galeeninen koostumus koostuu fluorihiiliä sisältävästä lamellaarisesta fosfolipidi-aggregaatista väliaineena farmakologisia vaikuttavia aineita varten, jolloin fluorihiilen tai fluorihiiliseoksen osuus on alueella 1 - 100 % paino/tilavuus ja fosfolipidin fosfatidyylikoliinipitoisuus on 30 - 99 paino-%.

Yllättävällä tavalla fluorihiilen, vaikuttavan aineen ja fosfolipidin välillä tapahtuu vuorovaikutusta asymmetriseksi lamellaariseksi aggregaatiksi, jolla on erikoiset ominaisuudet dermaaliseen järjestelmään verrattuna. Näillä uusilla aggregaateilla on erona tunnettuihin vesipohjaisiin liposomeihin (rakkuloihin) ytimessään hydrofobisia fluorihiiliä, ja muodostavat siten 1-molekyylikerroksen (Monolayer), jolla on käänteinen järjestys, minkä jälkeen seuraa mahdollisesti kaksikerroskerrosten (Bilayer-Schichten) muodostuminen. Keksinnön mukaisesti lamelliaggregaateilla on tämän vuoksi asymmetrinen rakenne erona tunnetuille symmetrisille rakkuloille. Niiden rakenteellisen järjestyksen tämän erikoisuuden vuoksi uudentyyppisiä aggregaatteja kutsutaan

asymmetrisiksi lamellaariksiksi väliaineiksi. Niiden tavattoman kolloidikemiallisen stabiilisuuden voidaan katsoa johtuvan lamellirakenteesta ja aggregaattien pintavarauksesta. Viimeksi mainitun on katsottava johtuvan sekä luonnollista että synteettistä alkuperää olevien sopivien fosfolipidien tai niiden seosten valinnasta. Ensi sijassa ovat tässä mielessä edullisesta vaikutuksesta vastuussa sähköisesti varautuneet fosfolipidit kuten fosfatidyylietanoliamiini (PE), N-asyyli-PE, N-asetyyli-PE tai fosfatidihappo (PA) fosfatidyylikoliinin ohella konsentraatioalueella 30 - 99 %.

Fluorihiili on näiden aggregaattien ytimessä lipofiilisenä aineena. Lamellirakenne ja niiden asymmetrinen järjestys osoitettiin ^{31}P-NMR- ja erityisesti erityisillä elektronimikroskooppisilla tutkimuksilla. Hiukkasko'ot ja hiukkaskokojakaumat määritettiin QLS-tutkimuksilla. Hiukkasten läpimitat ovat välillä 50 ja 1 000 nm. Hiukkasko'ot riippuvat homogenisointimenetelmän energiaintensiteetistä.

Voidaan käyttää lukuisia fluorihiiliä, esimerkiksi alifaattisia suoraketjuisia ja haaroittuneita fluorialkaaneja, mono- tai bisyklisiä ja mahdollisesti fluorialkyylisubstituoituja fluorisykloalkaaneja, perfluorattuja alifaattisia tai bisyklisiä amiineja ja/tai bis-(perfluorialkyyli)-eteenejä. Erityisen edullisia ovat sellaiset fluorihiilet kuten perfluoridekaliini, F-butyylitetrahydrofuraani, perfluoritributyyliamiini, perfluorioktyylibromidi, bis-fluori(butyyli)eteeni tai bis-fluori(heksyyli)eteeni tai C_{6-9}-perfluorialkaanit.

Tällöin fluorihiilten osuus on alueella 1 - 100 % paino/tilavuus, erikoisesti alueella 40 - 100 %. Eräs erityisen edullinen alue on 70 - 100 % paino/tilavuus.

Fosfolipideinä käytetään keksinnön mukaisesti luonnollisia fosfolipidejä kuten soijalesitiini ja munalesitiini, syn-

teettisiä fosfolipidejä ja/tai osaksi hydrattuja fosfolipidejä, jolloin fosfatidyylikoliinipitoisuus on näissä fosfolipideissä alueella 30 - 99 paino-%, erityisesti 70 - 90 paino-%, ts. useimmissa tapauksissa fosfolipideissä tapahtuu fosfatidyylikoliinirikastusta.

Fosfatidyylikoliinin ohella voi läsnä olla myös lysolesitiinejä konsentraatioalueella 0,1 - 5 paino-%. Fosfolipidien kuvattu vaikutus varmistetaan vastaavilla negatiivisilla zetapotentiaaleilla ja mittaamalla varaustiheydet (titraamalla kationisella polyelektrolyytillä).

Tunkeutumisnopeuden ja tunkeutumissyvyyden riippuvuus aggregaattien hiukkaskoosta voitiin määrittää kokeellisesti erillisillä tutkimuksilla eläinkokeessa merkityillä kapseloiduilla fluorihiilillä. Tämän mukaan pienemmät hiukkaset vaeltavat nopeammin ja syvemmälle kudokseen kuin suuremmat hiukkaset. Fluorihiilten tai niiden seosten valinta niiden lipidiliukoisuuden mukaan (esitetään niiden kriittisellä liukoisuuslämpötilalla CST n-heksaanissa) sallii edelleen eräänä tärkeänä kriteerinä kudoksessaviipymisajan säätelyn. Kun esimerkiksi perfluoritributyyliamiinilla (F-TBA, CST 59 °C), jolla on suuri CST-arvo ja huono lipidiliukoisuus, on pitempi viipymisaika, luovutetaan tälle vastakohtana perfluoridekaliini (PFD, CST 22 °C) mutta myös F-butyylitetrahydrofuraani, F-heksaani ja muut vastaavasti nopeammin kudoksesta. Fluorihiiliseosten avulla voidaan tällä tavalla valmistaa päämäärän mukaisesti järjestelmiä, joilla on tarkoitettuun käyttöön toivotut CST-arvot, ts. lipidi- ja membraaniliukoisuudet.

Fluorihiilten pitoisuus vaikuttavan aineen väliaineena lamellaarisissa aggregaateissa voi vaihdella käyttötarkoitusta vastaavasti välillä 1 ja 100 % paino/tilavuus. Fluorihiilinä tulevat kyseeseen erityisesti:
alifaattiset suoraketjuiset ja haaroittuneet alkaanit, joissa on 6 - 12 hiiliatomia, kuten esimerkiksi perfluoriheksaa-

ni, perfluorioktaani, perfluorinonaani;
mono- tai bisykliset sykloalkaanit, jotka ovat mahdollisesti F-alkyylisubstituoituja, kuten esimerkiksi perfluorimetyylisykloheksaani, perfluoridekaliini;
alifaattiset tertiääriset amiinit, N-pitoiset polysyklit, kuten esimerkiksi perfluoritripropyyliamiini, perfluoritributyyliamiini, F-sykloheksyylimetyylimorfoliini;
perfluorieetterit, kuten alifaattiset eetterit, F-alkyylifuraanit, bisykliset ja substituoidut bisykliset eetterit, joissa on 2 tai 3 happiatomia molekyylissä, kuten esimerkiksi perfluoridiheksyylieetteri, perfluoributyylitetrahydrofuraani, perfluoripolyeetterit;
perfluorialkyylihalogenidit, kuten esimerkiksi perfluorioktyylibromidi, perfluoriheksyylibromidi, perfluorioktyylikloridi;
bis-F(alkyyli)eteenit, kuten esimerkiksi bis-F(butyyli)eteeni, bis-F(heksyyli)eteeni.

Käytetyllä käsitteellä "fluorihiilet" ymmärretään perfluoratut tai pitkälle fluoratut hiiliyhdisteet tai seokset, jotka voivat kuljettaa kaasuja kuten O_2 ja CO_2. Pitkälle fluoratut hiilivety-yhdisteet ovat tämän keksinnön mielessä sellaisia, joissa useimmat vetyatomit on korvattu fluoriatomeilla, kuten esimerkiksi bis-F(alkyyli)eteenit, jotka ovat osoitettavasti kemiallisesti ja biologisesti inerttejä ja siten eitoksisia. Tämä saavutetaan enimmäkseen silloin, kun jopa noin 90 % vetyatomeista on korvattu fluoriatomeilla. Edullisia tämän keksinnön mielessä ovat fluorihiilet, joissa on korvattu vähintään 95 % vetyatomeista, edullisemmin 98 % ja edullisimmin 100 %.

Yksittäisiä fluoriatomeja voi olla korvattu myös muilla halogeeniatomeilla kuten bromi tai kloori.

Fosfolipideinä tulevat kyseeseen luonnollisesti esiintyvät fosfolipidit kuten soija- tai munalesitiini, samoin kuin synteettisesti valmistettavat lesitiinit (fosfolipidit),

jotka tunnetaan yhteisesti ihoystävällisinä ja ihoa hoitavina. Johtuen edullisesta vaikutuksesta asymmetristen lamellaaristen aggregaattien stabiilisuuteen käytetään erikoisesti fosfolipidiseoksia, joissa on osuus 30 - 99 % fosfatidyylikoliinia muiden luonnollisesti esiintyvien oheistuotteiden ohella. Fosfolipidipitoisuus kosmeettisessa formulaattiossa on välillä 0,5 ja 20 %.

Uusilla lamellaarisilla fosfolipidiaggregaateilla on se edullinen ominaisuus, että ne pääsevät paikallisen käytön jälkeen ihon sarveiskerros läpi ja tekevät farmaseuttisen vaikuttavan aineen orvaskeden ja ihon alueella samoin kuin viereisessä kudoksessa käytettävissä olevaksi tai tekevät valmiiksi verisuonessa systeemistä ottoa varten. Näitä tunkeutumisominaisuuksia hyödynnetään keksinnön mukaisesti lääkkeiden kuljettamiseksi vuorovaikutuksessa fluorihiilen ja fosfolipidin kanssa ihokudokseen ja siellä tai muussa paikassa toivotun terapeuttisen tai diagnostisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Tämä tapahtuu vastakohtana tekniikan tasolla mainituille keksinnönkuvauksille, joissa ei luvata fluorihiilten kuljetusta ihon syvällä oleville alueille. Tunnetut menetelmät ovat kuvatun vaikutuksen suhteen tehottomia.

Keksinnön mukainen galeeninen koostumus sisältää farmakologisina vaikuttavina aineina erityisesti seuraavia:

dermatologiset vaikuttavat aineet, kuten esimerkiksi virusten kasvun pysäyttävät aineet tai virusidiset lääkket, antimykoottiset aineet, hepariinit (esimerkiksi kalsiumhepariini, natriumhepariini, pienimolekyyliset hepariinit), antibiootit, kortikoidit, tulehduksenvastaiset aineet, aknelääkkeet, paikallispuudutteet, tulehduslääkkeet, antihistamiinit tai psoriasislääkkeet;

systeemiset vaikuttavat aineet, kuten esimerkiksi ei-steroidiset analgeetit/reumalääkkeet (esimerkiksi diklofenaakki-natrium, diklofenaakki-dietyyliamiinisuola, etofenamaat-

ti, flufenamiinihappo, 2-hydroksietyyli-salisylaatti, ibuprofeeni, indometasiini, piroksikaami), opiaattireseptoriagonistit ja -antagonistit (esimerkiksi buprenorfiini, fentanyyli, pentatsosiini, petidiini, tilidiini, tramadoli, naloksoni), histamiiniantagonistit (esimerkiksi bamipiinilaktaatti, kloorifenoksamiini-HCl, klemastiinivetyfumaraatti, dimetindeenimaleaatti, feniramiinivetymaleaatti), insuliinit, säätelypeptidit ja niiden estäjät (esimerkiksi aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja niiden estäjät, aivolisäkkeen takalohkon hormonit, alanäkökukkulan hormonit), rauhoittavat aineet/unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami);

vaikuttavat aineet, joita ovat sytostaattiset aineet, syöpästaattiset aineet, immuniteettia moduloivat aineet, rokotteet.

Erästä edullista dermatologista vaikuttavaa ainetta on esimerkiksi rosmariinihappo tai muu kasveissa esiintyvä virusidinen tai virusstaattinen vaikuttava aine. Erästä edullista systeemistä vaikuttavaa ainetta on esimerkiksi pienimolekyylinen tai suurimolekyylinen hepariini, oligopeptidi tai polypeptidi. Muita edullisia vaikuttavia aineita ovat vitamiinit (E, A, B, C), muramyylipeptidit, doksorubisiini, gentamysiini, gramysidiini, deksametasoni, hydrokortisoni, progesteroni, prednisoloni tai niistä johdetut johdannaiset ja/tai happo- tai emäsadditiosuolat.

Relevanteilla vaikuttavilla aineilla ja vaikuttavien aineiden yhdistelmillä tulee vastaavilla hoidonaiheilla mahdolliseksi antineoplastinen terapia, antimikrobiaalinen ja antiviraalinen terapia samoin kuin muut terapialajit.

Tavallisesti vaikuttavan aineen määrät ovat terapeuttisessa mielessä hyvin pieniä niin, että esimerkiksi liukoisten vaikuttavien aineiden tapaukseen ovat lääketieteelliseen käyttöön riittäviä liukoisuudet 0,5 - 12 g/100 ml fluorihiiltä. Mikäli näitä liukoisuuksia ei saavutettaisi, niin on

mahdollista myös emulgointi vielä täysin selittämättömällä fluorihiilen ja fosfolipidin yhteisvaikutuksella tunnettuja menetelmiä käyttäen vastaavan galeenisen koostumuksen saamiseksi. Tämän vuoksi vaikuttavia aineita voidaan työstää uuteen väliaineeseen tähänastisen lääketieteellisen näköalan kannalta riittävä määrä.

Keksintö koskee myös menetelmää fosfolipidejä sisältävän galeenisen koostumuksen valmistamiseksi, joka perustuu siihen, että fosfolipidejä, joiden fosfatidyylikoliinipitoisuus on 30 - 99 paino-%, emulgoidaan fluorihiilen tai fluorihiiliseoksen kanssa, jolloin farmakologista vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden yhdistelmää vangitaan emulsioon, ja jolloin fluorihiiliosuus on alueella 1 - 100 % paino/tilavuus, ja tällöin saadut asymmetriset lamelliaggregaatit hiukkasko'oltaan 50 - 1 000 nm vaikuttavan aineen väliaineina työstetään paikalliseen käyttöön sopivaan täyteaineeseen.

Erityisen edullinen on tällöin vesiliukoinen lipofiilinen vaikuttava aine tai sellainen vaikuttavien aineiden yhdistelmä, joka liukenee fluorihiileen tai on siinä dispergoituneena/suspendoituna. Fluorihiilet ovat periaatteessa hyvin hydrofobisia orgaanisia nesteitä. Kemiallisten molekyylirakenteiden laaja kirjo sallii kuitenkin lipofiilisten ominaisuuksien astejaon, ts. vaikuttavien aineiden erilaiset liukoisuusominaisuudet voidaan tällöin sopeuttaa yksittäisessä tapauksessa valittuun fluorihiileen.

Tässä valmistusmenetelmässä on otettava huomioon erilaiset sitoutumisstabiilisuudet omaavien vaikuttavien aineiden usein monimutkainen ja herkkä molekyylirakenne. Tämä on otettava erikoisesti huomioon fluorihiiliä tai fluorihiiliseoksia ladattaessa, vuorovaikutuksessa fosfolipidien kanssa kuin myös homogenisointiprosessissa, koska homogenisoimalla tapahtuu ulkoista energianlisäystä, jolla lamellaariset fosfolipidiaggregaatit valmistetaan. Tämä energianlisäys on mitoitettava niin, että lääkkeiden molekyyli-

rakenne säilyy. Homogenisointi voi tapahtua mekaanisilla sekoittimilla, ultraäänisekoittimilla, painehomogenisaattoreilla ja vastaavilla, ja ammattimies voi sovittaa sen kulloisenkin lääkkeen mukaan. Koska fluorihiilet toimivat samalla hapenkantajina, voidaan auto-oksidaatioprosessien välttämiseksi neuvoa hapetuksenestoaineiden käyttöä.

Keksintöä kuvataan seuraavaksi lähemmin esimerkeillä. Näihin kuuluvissa piirroksissa

Kuvio 1 on kaavio perfluorihiiliseosten kriittisistä liukoisuuslämpötiloista (CST) n-heksaanissa perfluoridekaliinilla lähtöpisteenä

Kuvio 2 on kaavio perfluorihiiliseosten kriittisistä liukoisuuslämpötiloista n-heksaanissa F-oktyylibromidilla lähtöpisteenä.

Taulukossa 1 esitetään muutamia valittuja fluorihiiliä ja niiden O_2-liukoisuus, niiden höyrynpaine ja kriittinen liukoisuuslämpötila. Näistä arvoista lähtien voidaan fluorihiilten seoksille valita toivotut ominaispiirteet ihoon tunkeutumisessa keksinnön mukaisen koostumuksen avulla.

Taulukko 1

Fluorihiili	O_2-liukoisuus [ml O_2/-100 ml FC]	Höyrynpaine P_{37} °C [kPa] (mmHg)	CST [°C]
perfluorioktyylibromidi	50	1,87 (14)	-24,5
perfluoridekaliini	40	1,67 (12,5)	22
bis-F(butyyli)eteeni	50	1,68 (12,6)	22,5
F-sykloheksyylimetyyli-morfoliini	42	0,53 (4)	38,5
F-tripropyyliamiini	45	2,47 (18,5)	43
F-diheksyylieetteri	45	0,26 (2)	59
F-tributyyliamiini	40	0,13 (1)	59
perfluoridekaliini-F-tributyyliamiini 1/1	40	0,93 (7)	42
perfluoributyylitetra-hydrofuraani	52	6,8 (51)	29
F-metyylisykloheksaani	57	24,0 (180)	8,2
F-heksaani	58	55,2 (414)	20

Esimerkki 1

10-%:ista vesipohjaista fosfolipidiliuosta soijalesitiinistä ja jossa oli 40 % fosfatidyylikoliinia, sekoitettiin yhdessä perfluoridekaliinia (90 %) ja F-dibutyylimetyyliamiinia (10 %) sisältävän fluorihiiliseoksen ja farmakologisen vaikuttavan aineen kanssa ultraäänidesintegraattorissa jäähdyttäen. Tällöin saatujen asymmetristen lamellaaristen fosfolipidiaggregaattien keskimääräinen hiukkaskoko oli noin 240 nm, ja ne sisälsivät farmakologisen vaikuttavan aineen vuorovaikutuksessa fluorihiiliseoksen kanssa.

Esimerkki 2 Geeli

Esimerkissä 1 saatu tuote sekoitettiin yksittäisten ainesosien kanssa, jolloin käytettiin galeenisissa menetelmissä tavallisia työtapoja. Tällöin valmiille galeeniselle valmisteelle saatiin tuloksena seuraavat osuudet

asymmetriset lamellaariset fosfolipidiaggregaatit	30 %
diatsepaami	2 %
polyakryylihappo	1 %

TEA	1 %
säilöntäaine	0,8 %
tislattu vesi	100 %:iin

Esimerkki 3 Alkoholipohjainen huuhteluneste

Meneteltiin kuten esimerkissä 2, jolloin syötettiin seuraavat ainesosat

asymmetriset lamellaariset fosfolipidiaggregaatit	20 %
etanoli	16 %
hepariini-Na	150000 iE
tislattu vesi	100 %:iin

Esimerkki 4 Voide

Meneteltiin kuten esimerkissä 2, jolloin syötettiin seuraavat ainesosat

asymmetriset lamellaariset fosfolipidiaggregaatit	20 %
klotrimatsoli	1 %
valkoinen vaseliini	79 %

Esimerkki 5 Huuhteluneste

Meneteltiin kuten esimerkissä 2, jolloin syötettiin seuraavat ainesosat

asymmetriset lamellaariset fosfolipidiaggregaatit	20 %
estradioli	0,5 %
polyakryylihappo	0,2 %
TEA	0,2 %
HCOH (37-%)	0,2 %
tislattu vesi	100 %:iin

Patenttivaatimukset

1. Paikalliseen käyttöön tarkoitettu galeeninen koostumus, jossa on fosfolipidejä ja fluorihiiliä, t u n n e t t u siitä, että asymmetrisiä lamellaarisia aggregaatteja, jotka koostuvat fosfolipideistä, joiden fosfatidyylikoliinipitoisuus on 30 - 99 paino-%, farmakologisten vaikuttavien aineiden ja fluorihiilten tai fluorihiiliseosten kanssa, jolloin fluorihiiliosuus on alueella 1 - 100 % paino/tilavuus, paikalliseen käyttöön sopivassa farmaseuttisessa väliaineessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että lamelliaggregaateissa on niiden fluorihiiliytimestä lähtien asymmetrinen, erikoisesti kolmikerroksinen rakenne.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että fluorihiilet ovat alifaattisia suoraketjuisia ja/tai haaroittuneita fluorialkaaneja, mono- ja/tai bisyklisiä mahdollisesti fluorialkyylisubstituoituja fluorisykloalkaaneja, perfluorattuja alifaattisia tai bisyklisiä amiineja ja/tai bis-(perfluorialkyyli)eteenejä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että fluorihiilet ovat perfluoridekaliinia, F-butyylitetrahydrofuraania, perfluoritributyyliamiinia, perfluorioktyylibromidia, bis-fluori(butyyli)eteeniä ja/tai C_{6-9}-perfluorialkaaneja.

5. Yhden patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että fluorihiilten osuus on alueella 20 - 100 % paino/tilavuus, erikoisesti alueella 40 - 100 %, erityisesti alueella 70 - 100 %.

6. Yhden patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että fosfolipidit ovat luonnollisia fosfolipidejä kuten soijalesitiini ja munalesitiini samoin kuin synteettisiä fosfolipidejä ja/tai osaksi hydrattuja

fosfolipidejä konsentraatiossa välillä 0,5 ja 20 %.

7. Yhden patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että fosfatidyylikoliinia on osuus 70 - 90 %.

8. Yhden patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että käytetyssä lipidifraktiossa on fosfatidyylikoliinin ohella lysolesitiinejä konsentraatioalueella 1 - 5 paino-%.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaikuttavina aineina yhtä tai useaa seuraavista: dermatologiset vaikuttavat aineet, systeemiset vaikuttavat aineet, sytostaattiset aineet, syöpästaattiset aineet, immuniteettia moduloivat aineet, rokotteet.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine on lääkettä, joka on virustaattisia tai virusidisia lääkkeitä, antimykoottisia aineita, hepariineja, antibiootteja, kortikoideja, tulehduksen vastaisia aineita, aknelääkkeitä, paikallispuudutteita, tulehduslääkkeitä, antihistamiineja tai psoriasislääkkeitä.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että systeeminen vaikuttava aine on lääkettä, joka on ei-steroidisia analgeetteja/reumalääkkeitä, opiaattireseptoriagonisteja, opiaattireseptoriantagonisteja, hepariineja, histamiiniantagonisteja, insuliineja, säätelypeptidejä, rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä.

12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että dermatologinen vaikuttava aine on rosmariinihappoa tai muuta kasveissa esiintyvää virusidista tai virustaattista vaikuttavaa ainetta.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että systeeminen vaikuttava aine on pienimolekyylistä tai suurimolekyylistä hepariinia, oligopeptidiä tai polypeptidiä.

14. Menetelmä fosfolipidejä sisältävän galeenisen koostumuksen valmistukseen, t u n n e t t u siitä, että fosfolipidejä, joiden fosfatidyylikoliinipitoisuus on 30 - 99 paino-%, emulgoidaan fluorihiilen tai fluorihiiliseoksen kanssa, jolloin emulsioon lisätään farmakologista vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavien aineiden yhdistelmää, ja jolloin fluorihiiliosuus on alueella 1 - 100 % paino/tilavuus, ja tällöin saadut, hiukkaskoon 50 - 1 000 nm omaavat asymmetriset lamelliaggregaatit vaikuttavan aineen väkiaineina työstetään paikalliseen käyttöön sopivaan täyteaineeseen.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fluorihiilten osuus on alueella 20 - 100 % paino/tilavuus, erikoisesti alueella 40 - 100 %, ja fosfatidyylikoliinin osuus on alueella 70 - 90 paino-%.

16. Galeenisen koostumuksen käyttö applikoimalla paikallisesti järjestelmää, joka sisältää fosfolipidejä, joiden Fosfatidyylikoliinipitoisuus on 30 - 99 paino-%, farmakologisia vaikuttavia aineita ja fluorihiiliä asymmetristen lamellaaristen aggregaattien muodossa, jolloin fluorihiiliosuus on alueella 0,2 - 100 % paino/tilavuus ja järjestelmä on paikalliseen käyttöön tarkoitetussa tyypillisessä väliaineessa kuten salvat, voiteet, huuhtelunesteet, tahnat, geelit, puuterit, mahdollisesti siteessä tai laastarissa tai suihkeena.

Fig. 1

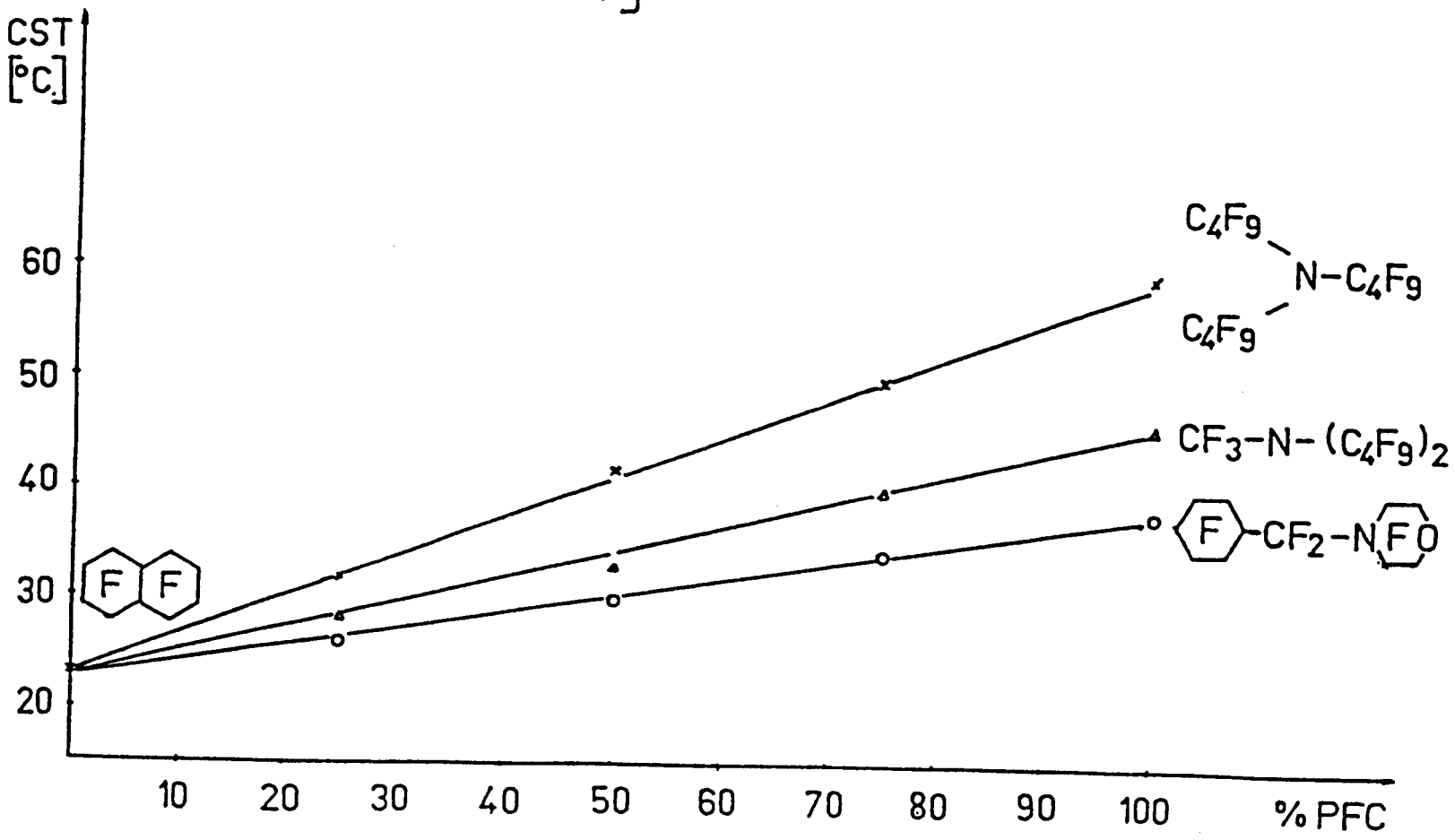
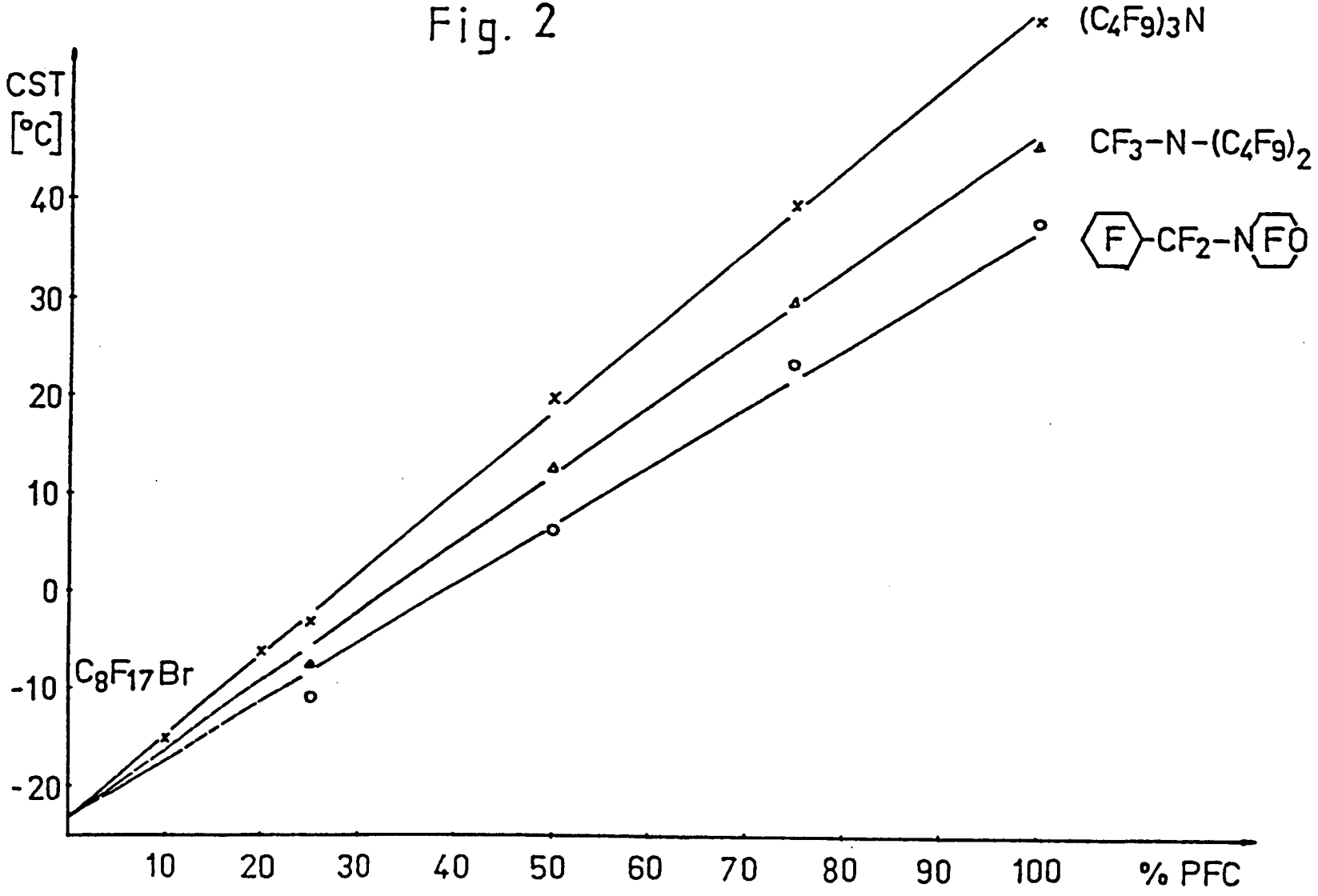

CST
[°C]
60
50
40
30
20
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% PFC
F F
C_4F_9
N-C_4F_9
C_4F_9
CF_3-N-$(C_4F_9)_2$
F-CF_2-N
F
O

Fig. 2


CST
[°C]
40
30
20
10
0
-10
-20
$C_8F_{17}Br$
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% PFC
$(C_4F_9)_3N$
$CF_3-N-(C_4F_9)_2$
F-CF_2-NFO