HU 0002202 16 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 216 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 01346
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 21.
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK 90/00299
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/09272

(51) Int. Cl.[7]

A 61 K 9/22
A 61 K 47/44
A 61 P 1/02

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2001. 11. 28.

(72) Feltalálók:
Lading, Pia, Gentofte (DK)
Lundsholm, Yvonne, Oxie (SE)
Norling, Tomas, Koppenhága (DK)

(73) Szabadalmas:
COLGATE-PALMOLIVE Company, New York, New York (US)

(74) Képviselő:
Horváth Ágnes, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Eljárás biológiailag aktív anyag emlős szervezetébe való bejuttatására alkalmas készítmény előállítására, amely hordozóként monogliceridet és növényi olajat tartalmaz, valamint az alkalmazott hordozórendszer

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember szervezetébe szabályozottan történő beadására alkalmas készítmény előállítására, amely szobahőmérsékleten szilárd és olvadáspontja a testhőmérséklet alatti és vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázissá alakulni képes.

A találmány szerinti hordozórendszer legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet tartalmaz 10:90–25:75 arányban.

HU 220 216 B

A találmány tárgya eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős szervezetébe való bejuttatására alkalmas készítmény előállítására, valamint az alkalmazott hordozó. A találmány szerinti eljárással és eszközzel emberi vagy állati szervezetben biológiailag aktív anyag előre meghatározott ütemű kiadagolása válik lehetővé, mégpedig különösen periodontális megbetegedéseknél, az ilyen megbetegedések miatt kialakuló hámsérülések gyógyításánál.

Az emlősök szervezetét alkotó szöveteket az emlős testébe bejutó különböző mikroorganizmusok sokféle módon támadják, és ennek eredményeként patológiás feltételek alakulnak ki, amelyek lokális gyulladások és kisebb méretű sebek formájában mutatkoznak meg. A támadás helyén ezek a sebek és gyulladások a szövet állagának leromlásáról tanúskodnak. Ha a szövetek károsodása nagyobb mértékű, bennük jellegzetes formájú üregek vagy rések alakulhatnak ki, amelyek nagysága a fertőzési, illetve gyulladási folyamat előrehaladásával növekedhet.

A fentiekben vázolt folyamatok jellegzetes példáit a periodontális megbetegedések jelentik. A periodontális betegségeket okozó patológiás feltételek következtében a periodontális területet alkotó szövetek gyulladása következik be. Ezért a betegség klinikai és hisztológiai értelemben a gyulladás alapján diagnosztizálható. A periodontális szövetek a fogínyt, a foggyökért, a fogat körbevevő egyéb szöveteket és az állkapocscsontokat jelentik. A periodontális betegségek alapvető okát a fog felszínén kialakuló baktériumtenyészetekben kell látni, magát a patológiás folyamatot egyéb tényezők és folyamatok elmélyíthetik. A betegségi állapot mind emberek, mind állatok között általános. A periodontális betegségek kezelésének elmaradása számos esetben a fog kihullásához vezet, és ennek káros következménye a rágószerv egységének megbomlása, funkcionalitásának leromlása.

A periodontális betegségek kifejlődésének folyamatát részletesen vizsgálták, és azokat számos irodalmi publikáció elemzi. Megállapították, hogy a folyamat első szakaszára a baktériumok megtelepedése, számának növekedése, belőlük lerakódások kialakulása jellemző, mégpedig a lerakódások a fogíny szélei mentén a fog felületén jönnek létre. Utalunk itt például Rateitschak et al. „Color Atlas of Periodontology" című 1985-ben publikált kiadványára. A mikrobiális lerakódások következménye az, hogy a fogíny begyullad, a szövetek állaga leromlik, és így a fog felülete mentén periodontális tasaknak nevezett nyílás, adott esetben tályog jön létre. Ha a periodontális tasakban a baktériumtenyészet hosszabb ideig fennmarad, ezzel a gyulladásos folyamat egyre nagyobb területeket tud átölelni, előrehaladásának menetében végül is a periodontális szövetek állaga teljesen leromlik, a fog kilazul. A megtámasztó szövetekből kilazult fog környezete már nem tud regenerálódni, fennáll a fog kihullásának, elvesztésének veszélye. A gyulladási folyamat egyébként lokális, egy-egy fogat érint, a többi fog önmagában véve a megbetegedett terület környezetében és távolabb egyaránt teljes mértékben egészséges lehet.

A periodontális betegség megszüntetésére irányuló kezelési eljárások egyik alapvető célja a baktériumok eltávolítása a fog felületéről, a periodontális tasakok megszüntetése, például mechanikai megoldásokkal. Erre a célra számos eszközt használnak, például kaparókanalat, kotrókanalat, ráspolyt, kaparólapot stb., amelyek segítségével a fog felületéről és a tasakokból a felhalmozódott baktériumok lekaparhatók. Ha nagyobb számú periodontális tasakot kell kezelni, ez a mechanikai eljárás időigényes. Mindegyik fognál lényegében 5–15 perces kezelési időtartammal kell számolni. Maga a kezelés a páciens számára kellemetlen és fájdalommal jár. A baktériumok mechanikai eszközökkel történő eltávolítása ezenkívül olyan terápiás eljárást jelent, amelyhez nagy gyakorlattal rendelkező személyzetre (fogtechnikusra) van szükség. A kezelési eljárás munkaigényes, különösen mélyen fekvő periodontális tasakok esetében, fennáll a foggyökér törésének, átlyukasztásának veszélye. Az eltávolítást megkönnyíti az, ha a foggyökér felületéhez sebészeti úton nyitnak utat, és ezzel a foggyökér környezetének állapota megállapítható, a gyógyításhoz szükséges kezelés végrehajtható.

Mivel a periodontális betegségek létrejöttében és kifejlődésében a baktériumok alapvető szerephez jutnak, nyilvánvalóan adódik az a lehetőség, hogy a terápiás kezelést baktériumellenes szerrel végezzék el. Ezzel remény szerint a mechanikai kezelés munkaigényes folyamata elkerülhető. A baktériumellenes gyógyszereket a gyulladás helyén ismert módon hatásos koncentrációban régebben úgy alkalmazták, hogy a gyógyszert rendszeresen nagy dózisokban adagolták. Ha hosszabb időn keresztül kell a baktériumölő gyógyszer hatásos koncentrációját fenntartani, akkor több héten át naponta legalább kétszer, általában háromszor kell a szervezetbe a megfelelő gyógyszert bevinni. Itt különösen az antibiotikumokat tartalmazó gyógyszerek jelentenek problémát, hiszen azok hosszú idejű alkalmazását a modern orvostudomány nem tartja kívánatosnak, mivel az antibiotikumok bevitele miatt olyan mellékhatások jelentkezhetnek, amelyek adott esetben a kezelendő betegségen messze túlmutató veszélyekkel járnak. Ez az a tényező, ami miatt a kezdeti sikerek után a periodontális betegségeknek az antibiotikumokkal történő kezelési módjáról lényegében lemondtak.

A fejlődés következő lépcsőjében a gyógyszer hatásos koncentrációját a gyulladásos folyamat helyén úgy kívánták beállítani, hogy a gyógyszert közvetlenül a periodontális tasakba juttatták. Ez a módszer már lehetővé teszi, hogy a gyógyszerből csak annyit vigyenek be a szervezetbe, amennyire lokálisan szükség van. Ezzel sikerült a bevitt gyógyszermennyiséget komolyan lecsökkenteni. Ha azonban hosszabb időn keresztül, tehát több napon vagy több héten át kell a gyógyszer hatásos koncentrációját fenntartani, a gyógyszert befogadó rendszert a periodontális tasakba kell vinni, hogy ott az a biológiailag hatásos szert lassan, előírt ütemben felszabadíthassa.

A periodontális tasakban gyógyszert szabályozott ütemben felszabadító rendszerek lényegében két kategóriába sorolhatók, mégpedig ismertek: (1) a periodontális tasakba helyezett gyógyszertartalmú, szilárd halmazállapotú eszközök és (2) a termodinamikailag insta-

bil rendszert alkotó folyékony halmazállapotú szuszpenziós, emulziós, hordozós stb. készítmények, illetve az ezekhez hasonló kompozíciók, amelyeket a periodontális tasakba kis átmérőjű csöveken, például injekciós tű járatán át vezetnek be.

A szilárd halmazállapotú, gyógyszertartalmú eszközöket számos változatban dolgozták ki. Az ismert megoldások közé tartoznak a tetraciklinnel töltött üreges szálak, amelyeket a fog köré tekercselnek, majd a fogíny alá nyomnak be. Ilyen rendszereket mutatnak be a következő irodalmi helyek: Goodson et al.: J. Clin. Periodon. 6, 83–92 (1979); Lindhe et al.: J. Clin. Periodon. 6, 141–149 (1979); és Dunn et al: Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 14, 259–260 (1987). Egy másik lehetőség szerint a szilárd halmazállapotú gyógyszert tartalmazó eszközöket szalagszerű alakban készítik el. Maga a szalag a gyógyszert tartalmazó polimer alapanyagból áll, és az abból kivágott megfelelő alakú segédeszközt helyezik el a periodontális tasakban. Erre a célra például csipeszt használnak, mint erről Addy et al., J. Periodontol. 53, 693–699 (1982); Golomb et al., J. Dent. Res. 63, 1149–1153 (1984); illetve Minabe et al., J. Clin. Periodont. 16, 291–294 (1989) számol be. Az eljárás megvalósításához különösen jól használható az a csipesz, amely például az US–A 4,568,535 lajstromszámú US szabadalmi leírásból ismerhető meg. A szilárd halmazállapotú, gyógyszertartalmú eszközök alapvető problémáját a kezelés nehézkessége okozza, és az a tény is számos probléma forrása, hogy a bevitt szilárd szerkezet a rágószerv normál használata során esetleg helyéből kihullhat, ezzel elmozdul és elvész. A behelyezés maga időigényes folyamat, az idegen test jelenlétére az élő szervezet általában érzékeny, az a szövetek gyulladását okozhatja, illetve a már létező gyulladási folyamatot felerősítheti.

Folyékony halmazállapotú, gyógyszer szabályozott ütemű adagolására képes rendszereket mutat be az EP–A1 244,118 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés, illetve a Baker et al., Proceed. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 15, 238a–238b (1988) irodalmi hely. Az ezekből megismerhető rendszerek lényegét olyan mikroméretű szemcsék alkalmazása jelenti, amelyeket a gyógyszer felszabadítását szabályozott ütemben lehetővé tevő műanyagból készítenek, és a gyógyszer a műanyag felületén vagy szerkezetében eloszlatva van jelen. A mikroméretű szemcséket elkészülésük után pasztában vagy zselében oszlatják el, és fecskendő vagy gumicső segítségével juttatják a periodontális tasakba. Az ismert folyadékos rendszerek alapvető hiányosságát az élettartam korlátozott volta jelenti, mivel a gyógyszer a hordozó közegben eloszlatott mikroméretű szemcsékből lassan eltávozik. További hiányosságot jelent az a tény, hogy a szuszpenziót a periodontális tasak nem képes megfelelő módon visszatartani, az ott csak viszonylag rövid ideig marad meg, ez az idő kevés ahhoz, hogy a kezelést sikeresen be lehessen fejezni. A fogínyből származó váladék viszonylag nagy mennyiségben folyik be a gyulladásos tasakba, és hatásosan képes a mikroméretű szemcséket onnan kimosni.

Biológiailag aktív anyag adagolása előtt végrehajtandó előre meghatározott ütemű előkészítés céljára sajátságos elrendezést javasol az EP–B1 126,751 lajstromszámú európai szabadalmi leírás. Az abban ismertetett találmány értelmében a biológiailag aktív anyagot olyan amfifil vegyülettel keverik össze, amely vízzel, glicerinnel, etilénglikollal vagy propilénglikollal köbös vagy más típusú kristályszerkezettel jellemzett folyadékkristályos fázist képes alkotni. A köbös folyadékkristályos fázis termodinamikailag stabil, viszonylag nagy viszkozitású és optikailag izotróp szerkezetet jelent, amely az amfifil vegyület és a víz kölcsönhatásának következményeként jön létre. A köbös fázis jelenlétét az anyagban röntgendiffrakciós vizsgálattal egyértelműen bizonyítani lehet. A köbös fázis mellett bizonyítottan hexagonális és reverz hexagonális fázisok ugyancsak létrejöhetnek, ezeket a szabadalmi leírás szerint szintén fel lehet használni a gyógyszer szabályozott ütemű adagolására. A biológiailag aktív anyagot a vízből és az amfifil vegyületből képződött folyadékkristályos fázisban oldják föl vagy diszpergálják.

Az EP–B1 126,751 lajstromszámú európai szabadalmi leírás az előzőekben ismertté vált megoldásokhoz képest jelentős előrehaladást eredményező elrendezést mutat be. Lényege azonban az, hogy a kiadagolásra szánt gyógyászati készítményt a szervezetbe való bevitel előtt keverik ki a kiadagoló közeggel, ezért a keverék periodontális betegségek kezelésére csak nehézkesen alkalmazható, rövid élettartamú gyógyászati készítmények esetén az előkészítés művelete alatt már a készítmény minőségének leromlása következhet be.

Megállapíthatóan igény van arra, hogy a biológiailag aktív anyag szabályozott adagolására képes eszközök eddig ismert változatait olyannal egészítsük ki, amely különösen a periodontális megbetegedések kezelésénél használható jól, de emberi és állati szervezet más helyein is alkalmas a biológiailag aktív anyag előre meghatározott ütemű adagolásának biztosítására.

A találmány célja ennek az igénynek a kielégítése.

Felismerésünk szerint a készítményt legalább egyegy monogliceridet és növényi olajat tartalmazó, alapvetően reverz hexagonális szerkezetű folyadékkristályos fázis képzésére alkalmas hordozóval kell elkészíteni, amely szerkezetileg képes a biológiailag aktív anyag befogadására, abban ez az anyag egyenletesen eloszlatható.

Találmányunk feladata a fentieknek megfelelően olyan készítmény előállítása, amely a biológiailag aktív anyag felszabadítását, környezetbe való juttatását az emlős ember vagy állat szervezetébe való bevitel után, a testnedvekkel, illetve a test adott helyén levő folyadékkal való érintkezés hatására kezdi meg.

A kitűzött feladat megoldására olyan, biológiailag aktív anyagnak emlős ember vagy állat szervezetébe való bejuttatására szolgáló készítményt dolgoztunk ki, amely biológiailag aktív anyaggal kikeverve, vizes folyadékkal érintkezve folyadékkristályos fázist alkotó hordozót tartalmaz, és a találmány értelmében szobahőmérsékleten szilárd, az élőlény testhőmérsékletén folyékony halmazállapotú keverékként van kiképezve, ahol a hordozó a vizes folyadékkal érintkezésben reverz he-

xagonális folyadékkristályos fázis alkotásához elegendő mennyiségben jelen levő, legalább egy monogliceridet és legalább egy növényi olajat tartalmaz.

A találmány tárgya tehát eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember szervezetébe szabályozottan történő beadására alkalmas olyan készítmény előállítására, amely szobahőmérsékleten szilárd és olvadáspontja a testhőmérséklet alatti és vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázissá alakulni képes, oly módon, hogy legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet 10:90–25:75 tömegarányban összekeverünk, és ebben a biológiailag aktív anyagnak hatásos mennyiségét diszpergáljuk.

A periodontális betegségek kezelésére különösen alkalmas a találmány szerinti készítménynek az a kiviteli alakja, amelynél a keverékben a biológiailag aktív anyag metronidazolt vagy metronidazol-észtert tartalmaz. A készítményben a biológiailag aktív anyag részaránya előnyösen mintegy 10 tömeg% és mintegy 50 tömeg% között van.

A felhasználás szempontjából igen előnyös a találmány szerinti készítménynek az a kiviteli alakja, amelynél a monoglicerid glicerinmonooleát vagy glicerinmonolinoleát, továbbá célszerűen a növényi olaj szezámolajat tartalmaz. Különösen javasolható az az összetétel, amikor a hordozót a növényi olaj és a monoglicerid össztömegükre vonatkoztatva mintegy 10:90 és mintegy 25:75 közötti tömegarányban alkotja. Még célszerűbb, ha a növényi olaj és a monoglicerid egymáshoz viszonyított tömegaránya mintegy 10:99 és mintegy 25:75 között, vagy még inkább mintegy 10:90 és mintegy 15:85 között van.

Ugyancsak a fogászati felhasználás szempontjából előnyös, ha a találmány szerinti készítményben a hordozó a növényi olajat és a monogliceridet össztömegükhöz viszonyítva mintegy 12:88 tömegarányban tartalmazó, monogliceridként glicerin-monooleáttal, növényi olajként szezámolajjal kialakított keverékként van kiképezve, míg a készítmény célszerűen mintegy 40 tömeg% metronidazol-benzoátot, vagy mintegy 15 tömeg% metronidazolt tartalmaz.

A találmány szerinti eljárásban a biológiailag aktív anyaggal és vizes folyadékkal érintkezve folyadékkristályos fázist alkotó hordozóval készítményt állítunk elő, és a találmány értelmében a hordozót szobahőmérsékleten szilárd, az emlős testhőmérsékletén folyékony halmazállapotú, a szervezet meghatározott helyén levő vizes folyadékkal érintkezésben a biológiailag aktív anyagot szabályozott módon felszabadító reverz hexagonális folyadékkristályos fázis alkotásához elegendő mennyiségben jelen levő legalább egy monogliceriddel, előnyösen glicerin-monooleáttal vagy glicerin-monolinoleáttal és legalább egy növényi olajjal, előnyösen szezámolajjal, ahol a növényi olaj és a monoglicerid tömegaránya célszerűen mintegy 10:90 és mintegy 25:75 közötti, valamint a célszerűen mintegy 1 tömeg% és mintegy 50 tömeg% közötti részarányt képviselő biológiailag aktív anyaggal, különösen metronidazollal vagy metronidazol-észterrel, adott esetben a növényi olajat és a monogliceridet össztömegükhöz viszonyítva mintegy 12:88 tömegarányban, monogliceridként glicerin-monooleátot, növényi olajként szezámolajat, és biológiailag aktív anyagként mintegy 40 tömeg% metronidazol-benzoátot vagy mintegy 15 tömeg% metronidazolt tartalmazó keverékkel hozzuk létre, és a keveréket tartalmazó készítményt az emlős szervezetének meghatározott tartományába, például emberi vagy állati fog betegséggel megtámadott helyére, általában a periodontális tasakba juttatott adagoló egységbe visszük.

A találmány szerinti készítményt olyan adagoló eszközzel juttathatjuk az emlős ember vagy állat szervezetébe, amely a gyógyhatású készítményt az emlős szervezetének meghatározott helyére juttató adagolóegységgel van ellátva, és a találmány értelmében az adagolóegység szobahőmérsékleten szilárd, az emlős testhőmérsékletén folyékony halmazállapotú, a szervezet meghatározott helyén levő vizes folyadékkal érintkezésben a biológiailag aktív anyagot szabályozott módon felszabadító reverz hexagonális folyadékkristályos fázis alkotásához elegendő mennyiségben jelen levő legalább egy monogliceriddel, előnyösen glicerin-monooleáttal vagy glicerin-monolinoleáttal és legalább egy növényi olajjal, előnyösen szezámolajjal, ahol a növényi olajnak a monogliceridhez viszonyított tömegaránya célszerűen mintegy 10:90 és mintegy 25:75 közötti, valamint célszerűen mintegy 1 tömeg% és mintegy 50 tömeg% közötti részarányt képviselő biológiailag aktív anyaggal, különösen metronidazollal vagy metronidazol-észterrel létrehozott, adott esetben a növényi olajat és a monogliceridet össztömegükhöz viszonyítva mintegy 12:88 tömegarányban, monogliceridként glicerin-monooleátot, növényi olajként szezámolajat és biológiailag aktív anyagként mintegy 40 tömeg% metronidazol-benzoátot vagy mintegy 15 tömeg% metronidazolt tartalmazó keverékből kialakított készítménnyel van feltöltve.

Lényege, hogy a biológiailag aktív anyagot vizes folyadékkal érintkezésben reverz hexagonális folyadékkristályos fázis alkotására alkalmas mennyiségű legalább egy-egy monogliceridet, például glicerin-monooleátot és/vagy glicerin-monolinoleátot, továbbá növényi olajat, előnyösen szezámolajat tartalmazó keverékként kialakított, szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú készítményben juttatjuk a periodontális tasakhoz, ott belőle in situ az ott jelen levő vizes folyadékkal, például fiziológiai folyadék víztartalmával reverz hexagonális folyadékkristályos fázist képezünk, és a biológiailag aktív anyagot szabályozott mennyiségben a reverz hexagonális folyadékkristályos fázisból szabadítjuk fel. Fogászati szempontból célszerű az a kiviteli alakja a javasolt eljárásnak, amelynél a készítményt biológiailag aktív anyagként baktériumellenes szerrel, előnyösen metronidazollal vagy metronidazol-észterrel alakítjuk ki.

A biológiailag aktív anyagot diszpergált állapotban is juttathatjuk szabályozott ütemben emberi vagy állati szervezet meghatározott helyére, és a vizes oldattal érintkezésben reverz hexagonális folyadékkristályos fázist alkotó, és ebben a fázisban az aktív szert szabályozott ütemben az emberi vagy állati szervezetbe felszaba-

dító, legalább egy monogliceridet és adott esetben legalább egy növényi olajat tartalmazó készítményt készítünk, és azt az emberi vagy állati szervezettel érintkezésbe hozzuk.

A találmány értelmében tehát periodontális betegség kezelésénél hasznosítható olyan eljárást javasolunk, amikor is emberi vagy állati szervezetben periodontális betegség következtében kialakuló periodontális tasakhoz a periodontális betegség kezelésére alkalmas biológiailag aktív anyag terápiásan hatásos mennyiségét juttatjuk, és a találmány szerint a biológiailag aktív anyagot legalább egy-egy monogliceridből és növényi olajból vizes oldattal érintkezésbe hozva reverz hexagonális folyadékkristályos fázis képzésére alkalmas mennyiséggel keveréket készítünk, és az így kapott készítményt in situ a periodontális tasaknál vizes folyadékkal érintkezésbe hozzuk, amivel a biológiailag aktív anyagot tartalmazó reverz hexagonális folyadékkristályos fázist létrehozzuk, és azt a periodontális tasaknál fenntartva az aktív szert előre meghatározott ütemben felszabadítjuk.

A találmány tárgyát képezi hordozórendszer is a biológiailag aktív anyagnak állati vagy emberi testrészre történő juttatására, ahol a hordozórendszer legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet tartalmaz 10:90–25:75 tömegarányban, és alkalmas vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázis képzésére.

Az előzőekben és a továbbiakban biológiailag aktív anyag fogalma minden olyan vegyületet és készítményt felölel, amely emlős ember vagy állat szervezetében kialakult betegségi vagy más kóros állapotok kezelésére, illetve ezek megelőzésére alkalmas. Ugyanígy biológiailag aktív anyagnak tekintjük azokat a vegyületeket és kompozíciókat, amelyek az emlős ember vagy állat szervezetének fiziológiai állapotát képesek előre meghatározott módon szabályozni. A legszélesebb értelemben véve a biológiailag aktív anyag minden olyan vegyületet vagy készítményt jelenthet, amely megfelelő mennyiségben alkalmazva képes emlős élő sejtjeire, illetve szervezetére hatást gyakorolni.

Az előzőekben és a továbbiakban a vizes folyadék fogalma minden olyan folyadékot felölel, amely legalább részben vízből áll. Ide tartozik tehát a tiszta víz, de emellett vizes folyadéknak tekintjük az emberi vagy állati szervezetben kialakuló folyékony halmazállapotú fluidumokat vagy kiválasztási termékeket, amelyek vizet tartalmaznak és a találmány szerinti készítménnyel érintkezésben képesek a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis in situ képzésére.

A folyadékkristályos fázis jelentése szabadalmi leírásunkban azonos a már említett EP–B1 126,751 lajstromszámú európai szabadalmi leírásban bemutatott értelmezéssel. Ezt részletesebben kifejtve azt mondhatjuk, hogy a folyadéknak a folyadékkristályos fázist jelentő állapota a szilárd kristályok és az izotróp folyadékok között átmenetet képez, amelynél az anyagban hosszú távú rendezettség alakul ki, míg a rövid távú tulajdonságok a folyadékok, közöttük oldatok hasonló tulajdonságaival egyeznek meg. A folyadékkristályos anyagok legfontosabb tulajdonságait, jellemzőit, illetve szerkezetét részletesen például a Keller és társai által írt Handbook of Liquid Crystals című könyv (Verlag Chemie, Weinheim, Németország, 1980) ismerteti. A köbös folyadékkristályos fázis, illetve a köbös fázis itt és a továbbiakban ugyanolyan értelmezést kap, mint az előbb megadott EP–B1 126,751 lajstromszámú európai szabadalmi leírásban, vagyis ezen olyan termodinamikailag stabil, viszkózus és optikailag izotróp fázist értünk, amely legalább egy amfifil vegyület és víz egymásra hatásával alakul ki. A köbös fázist röntgendiffrakciós anyagvizsgálattal teljes egyértelműséggel, minden kétséget kizáró módon azonosítani lehet.

A hexagonális folyadékkristályos fázis, illetve a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis a köbös fázishoz hasonlóan szintén termodinamikailag stabil, viszkózus, de attól eltérően optikailag anizotróp fázisokat jelent, amelyekben hosszú távú rendezettség áll fenn, mégpedig két dimenzióban és ezt legalább egy amfifil vegyület vízzel való kölcsönhatásával hozzuk létre. A hexagonális fázis röntgendiffrakciós anyagvizsgálattal egyértelműen azonosítható. A reverz hexagonális folyadékkristályos fázis a hexagonálissal azonos röntgendiffrakciós képet ad, de a két fázis vízzel szembeni viselkedése alapján jól megkülönböztethető, mégpedig a víz mennyiségének növekedésével változó tulajdonságok révén. A hexagonális fázisra az jellemző, hogy vízzel fokozatosan hígítható, míg a reverz hexagonális fázis esetében a víz abszorpciója figyelhető meg, legalábbis egy adott koncentrációig. Ha ezt a koncentrációt elérve az anyaghoz vizet adunk, benne a kristályos fázis mellett vizes fázis alakul ki. Ez annak tudható be, hogy a reverz hexagonális folyadékkristályos fázisban az amfifil vegyület molekulái vizet befogadó hengereket képeznek, ami a normál hexagonális folyadékkristályos fázist alkotó anyagoknál nem figyelhető meg.

A találmány tárgyát a továbbiakban példakénti kiviteli alakok és megvalósítási módok kapcsán, a csatolt rajzra hivatkozással ismertetjük részletesen. A rajzon az

1. ábra: a találmány értelmében periodontális betegség kezelésére szolgáló eljárás első lépése a kezelt fog és környezetének keresztmetszeti képével, az
1a. ábra: az 1.ábra szerinti kezelési lépésben alkalmazott, a periodontális tasakba bevitt készítmény vázlatos szerkezete, a
2. ábra: a periodontális betegség kezelésére szolgáló javasolt eljárás második lépése a kezelt fog feltüntetésével, a
2a. ábra: a 2. ábra szerinti kezelési lépés során a találmány szerinti készítményben kialakuló szerkezet, a
3. ábra: a periodontális betegség kezelésére szolgáló javasolt eljárás harmadik lépése a kezelt fog feltüntetésével, a
3a. ábra: a 3. ábra szerinti kezelési lépés során a találmány szerinti készítményben kialakuló szerkezet, a
4. ábra: a periodontális betegség kezelésére szolgáló javasolt eljárás negyedik lépése a kezelt fog feltüntetésével, a

4a. ábra: a 4. ábra szerinti kezelési lépés során a találmány szerinti készítményben kialakuló szerkezet, az

5. ábra: a periodontális betegség kezelésére szolgáló javasolt eljárás ötödik, befejező lépése a kezelt fog feltüntetésével, az

5a. ábra: az 5. ábra szerinti kezelési lépés során a találmány szerinti készítményben kialakuló szerkezet, a

6. ábra: az 1–5. ábra szerinti lépésekkel kezelt fog keresztmetszete gyógyult állapotban, míg a

6a. ábra: a rendezett fázist nélkülöző készítmény szerkezete, a

7. ábra: reverz hexagonális folyadékkristályos fázissal jellemzett két javasolt metronidazol tartalmú készítmény in vitro kiadagolási profilját ábrázoló két diagram, a

8. ábra: a találmány szerinti készítmény kiadagolására, a javasolt eljárás megvalósítására szolgáló tipikus adagolóegység perspektivikus nézete, a

9. ábra: a találmány szerinti, állandó 40 tömeg% metronidazol-benzoátot tartalmazó készítmény fázisdiagramja, ahol a készítmény három komponenst a találmány által javasolt értéktartományban változó mennyiségben tartalmazó hordozóval van kialakítva, míg a

10. ábra: a találmány szerinti, állandó 1 tömeg% metronidazolt tartalmazó készítmény fázisdiagramja, ahol a készítmény három komponenst a találmány által javasolt értéktartományban változó mennyiségben tartalmazó hordozóval van kialakítva.

A találmány szerinti készítmény legalább egy biológiailag aktív anyagból és ennek emlős szervezetének kijelölt helyén szabályozott (előre meghatározott) ütemű kiadagolására képes hordozóból van kialakítva, ahol a hordozó a találmány értelmében egy vagy több monogliceridet és egy vagy több növényi olajat tartalmaz. A legalább egy-egy monoglicerid és növényi olaj mennyiségét úgy választjuk meg, hogy ezzel vizes folyadékkal érintkezésben reverz hexagonális folyadékkristályos fázis kialakulása lehetővé váljon. A reverz hexagonális folyadékkristályos fázis az eddig a periodontális tasakba történő gyógyszeradagolás céljaira kidolgozott fluidiumos rendszerekhez képest jelentősen eltérő jellemzőket mutat, mivel azoktól eltérően termodinamikailag stabil képződmény. A termodinamikai stabilitás különösen fontos jellemző, hiszen ez teszi lehetővé, hogy a reverz hexagonális folyadékkristályos fázisú anyagból a benne eloszlatott biológiailag aktív anyag szabályozott, előre meghatározott ütemben szabaduljon fel.

A találmány szerinti készítmény önmagában véve szobahőmérsékleten, tehát az általában 22 °C–25 °C közötti hőmérsékletek tartományában szilárd, adott esetben pasztaszerű halmazállapotú anyag, amely nyilvánvalóan ennél alacsonyabb hőmérsékleteken is szilárd marad. Fontos azonban, hogy a kezelendő emlős ember vagy állat normál vagy várható testhőmérséklete alatt maradó, de ahhoz viszonylag közeli hőmérsékleti feltételek mellett megolvad, vagyis olvadáspontja alacsonyabb, mint az a hőmérséklet, amely a kezelendő emlős testfelületén az alkalmazás helyén uralkodik. A találmány szerinti készítmény prekurzor jellegű, vagyis a reverz hexagonális kristályszerkezettel jellemzett folyadékkristályos fázis kialakulásának elvi lehetőségét hordozza. Ebben a prekurzor állapotban a találmány szerinti készítmény alapját nagy stabilitású, szilárd halmazállapotú mátrix jelenti, amelyben a készítmény a biológiailag aktív anyagot (szereket) egyenletesen diszpergált állapotban tartalmazza. A szer eloszlásának egyenletessége a szilárd mátrix miatt hosszú raktározási időn keresztül fennmarad, újabb homogenizálásra felhasználás előtt nincs szükség. A készítmény szilárdsága azonban célszerűen olyan, hogy az anyag jól extrudálható legyen, erre alkalmas adagolóegységgel azt a kezelendő emlős testének (szervezetének) kijelölt helyére könnyen eljuttathassuk.

A találmány szerinti készítményt az emberi vagy állati szervezet kijelölt helyére, például a periodontális tasakba adagolva az ott jelen levő vizes folyadék és a készítmény közötti kölcsönhatás révén in situ spontán módon reverz hexagonális folyadékkristályos fázist tartalmazó kompozíció keletkezik. A folyadékkristályos szerkezet miatt a találmány szerinti készítmény az élő szervezetben nagy viszkozitású folyadékká alakul át, és ez a periodontális tasakban vagy a kezelendő szervezet más helyén megmarad, onnan nem tud eltávozni. A folyadékkristályos fázisban létrejövő mátrixszerű felépítés olyan gátló szerkezetet jelent, amelyen a biológiailag aktív anyag diffúzió útján képes áthatolni, és ez a kijelölt helyen a szervezeten belül a biológiailag aktív anyag kiadagolásának ütemét hatásosan tudja befolyásolni.

A reverz hexagonális folyadékkristályos fázis kialakulásának lehetősége a találmány szerinti készítmény fontos ismérve, erre a találmány értelmében a monogliceridek felhasználását javasoljuk. A monogliceridek közül különösen kedvező eredményeket lehetett elérni a glicerin-monooleáttal és a glicerin-monolinoleáttal.

A szilárd halmazállapotú glicerin-monooleát több kristályos változatban ismeretes, amelyekre az eltérő olvadáspont jellemző. A legmagasabb olvadáspontot a glicerin-monooleát β-módosulata mutatja, és ez termodinamikailag stabil változat. Éppen ezért a glicerin-monooleátot alapvetően a β-módosulatban javasoljuk felhasználni, mivel ennek összetétele és szerkezete hosszú idejű tárolás esetén sem változik. A glicerin-monooleát β-módosulatával a találmány szerinti készítményt úgy hozhatjuk létre, hogy a kijelölt összetevőket, tehát a legalább egy biológiailag aktív anyagot és a monogliceridet, valamint adott esetben a növényi olajat összekeverjük, majd a keveréket 20–22 °C hőmérsékletre hűtjük le, ami már a β-módosulat olvadáspontja alatt van. A megszilárduló anyagban ez a módosulat képződik.

Az amfifil vegyületek és közöttük a monogliceridek ismeretes módon vízzel spontán módon termodinamikailag stabil egycellás, köbös, hexagonális és lamelláris fázisokat képeznek, ahol az egyes fázisok a felsorolás sorrendjében az amfifil vegyület növekvő mennyiségé-

vel jönnek létre. Minden fázisra a hidrofil és hidrofób tartományok eltérő jellege és nagysága jellemző. Mivel a vízből és a csak a monogliceridek egyes fajtáiból álló rendszereknél előfordulhat, hogy a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis viszonylag nagy, általában 40 °C-t meghaladó hőmérsékleteken jön létre, ezért a hőmérséklet csökkentésére adalékanyagot, például foszfolipidet juttatnak a rendszerbe. Adalékanyag nélkül a reverz hexagonális fázist mindeddig csak egyes monogliceridéknél, azoknál is a koncentráció szűk értéktartományában figyelték meg. A viszonylag szűk koncentrációtartomány nem akadály olyan monogliceridet tartalmazó rendszerek létrehozásában, amelyek folyadékkristályos fázist tartalmaznak, de az ilyen rendszerek reprodukálhatósága rossz. Ez azért kedvezőtlen, mivel az amfifil vegyületből és vízből álló rendszerek fizikai megjelenését meghatározó különböző fázisok, tehát a cellás, köbös, hexagonális, reverz hexagonális és lamelláris fázisok közül a nehezebben létrejövő reverz hexagonális fázis a leginkább alkalmas arra, hogy biológiailag aktív anyag szabályozott ütemű kiadagolását biztosító mátrixot képezzen. A reverz hexagonális folyadékkristályos fázisokban a kristályos hidrofil tartomány a szerkezeten belül jön létre, míg a hidrofób tartományok azon kívül figyelhetők meg. A reverz hexagonális folyadékkristályos fázisban mint mátrixban eloszlatott biológiailag aktív anyag kiadagolása lassú folyamat, azt mindenekelőtt a víz átdiffundálásának üteme határozza meg. Ez a folyadékkristályos fázis a köböshöz viszonyítva jóval előnyösebb, mert bár viszkozitása nagy, mégis a köbös fázisra jellemző alatt marad, és további előnye, hogy lehetőséget nyújt a biológiailag aktív anyag kiadagolási ütemének a kitűzött terápiás cél szerinti kedvező megválasztására.

A találmány szerinti készítmény kidolgozása során végzett kísérletek bebizonyították, hogy a biológiailag aktív anyagot monogliceridet tartalmazó hordozóban eloszlatva vízzel érintkezve a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis a monoglicerid koncentrációjától függően jóval könnyebben alakul ki, ha a hordozót a monoglicerid mellett növényi olajjal készítjük el, mégpedig célszerűen azelőtt, hogy a rendszerbe a biológiailag aktív anyagot bekevernénk. A koncentrációk megválasztásával elérhető, hogy a kívánt reverz hexagonális folyadékkristályos fázis a kezelendő emlős ember vagy állat 37 °C körüli testhőmérsékletén keletkezzen, de olyan feltételek is beállíthatók, hogy ez a fázis mintegy 20 °C körüli hőmérsékleten alakuljon ki. Éppen ezért a találmány lehetőséget nyújt arra, hogy a biológiailag aktív anyag szabályozott ütemű kiadagolását biztosító rendszereket monogliceriddel és vízzel úgy alakítsuk ki, hogy azok éppen a fiziológiai folyamatok jellemző hőmérsékletén tegyék lehetővé a biológiailag aktív anyag szabályozott ütemű kiadagolását.

A találmány szerinti készítmény megvalósításában, illetve a javasolt eljárás végrehajtása során használható növényi olajok csoportja a növényi eredetű nem illékony olajokat öleli fel. Az, hogy az olaj nem illékony, annyit jelent, hogy szokásos feltételek között nem párolgó olajokról van szó. Tehát az eljárás végrehajtása során a növényi eredetű jellegzetesen zsíros olajokat használjuk, amelyek a virágokból kivont esszenciális olajokkal ellentétben nem illékonyak.

A növényi eredetű olajok közül a találmány szerinti készítményben mindenekelőtt a trigliceridet, többek között a glicerin zsírésztereit használjuk, amelyek, mint köztudott, egyszerű trigliceridek, és ezekben a szabad hidroxilcsoportokat ugyanolyan savval észterezzük, de lehetnek kevert trigliceridek is, amelyek létrehozásához két vagy több különböző észterező savat használunk. A nem illékony növényi olajokat ismert módon magokból, gyümölcsökből vagy más növényi részekből vonják ki. A különösen előnyös olajok között van a gyapotmagolaj, a pórsáfrányolaj, a kukoricaolaj, a szezámolaj, a mandulaolaj, a mákolaj, az olívaolaj, a mogyoróolaj, repcemagolaj, a szójaolaj és több hasonló olaj, de ugyanúgy használhatók a tisztított vagy finomított növényi olajok, például a Dynamit Nobel Wien GmbH által Miglyol név alatt forgalmazott trigliceridek. A szakember az előzőeken kívül is számos egyéb olaj kipróbálásra gondolhat és azok hasznosak lehetnek. A találmány szerinti készítményben különösen előnyösnek bizonyult a szezámmagból sajtolt olaj felhasználása.

A gyógyszerszerű készítmények szabályozott ütemű adagolására szolgáló rendszerek számos változatával szemben a találmány szerinti készítmény igen lényeges jellemző tulajdonsága az, hogy a vízzel, monogliceriddel és növényi olajjal kialakított reverz hexagonális folyadékkristályos fázisból a biológiailag aktív anyag szabaddá válása a környezet pH-jától lényegében független módon zajlik. Ez azért fontos, mert az élő szervezet különböző helyein a pH-értéke változó lehet, és ez nemcsak a helytől függ, hanem sok esetben ugyanazon a helyen az idő függvényében ugyancsak változások észlelhetők. A szabaddá válás ütemének a pH értékétől való gyakorlati függetlensége és ezzel biztosított stabilitása különösen előnyös a fogászati és periodontális alkalmazásokban, hiszen a szájüregben levő folyadékok pH-értéke rendkívül széles értéktartományban változhat attól függően, hogy a kezelés időtartama alatt a páciens milyen összetételű folyadékot és szilárd táplálékot vesz magához.

A biológiailag aktív anyagok között vannak mindazok a vegyületek és kompozíciók, amelyeket belső használatra szokásosan alkalmaznak betegségek megelőzése, illetve betegségi állapotok gyógyítása céljából. Ezek közé kell sorolni a periodontális tasakba adagolt anyagokat is, amelyek között példaként az alábbiakat említjük meg. Megjegyezzük, hogy ez a lista inkább példa, mint kimerítő jellegű:

Az antiszeptikus szerek között klór-hexidin, tiomerzal, fenolok, klór-amin, jodoform, hidrogén-peroxid; a baktériumellenes szerek, mint a β-laktám típusú antibiotikumok, közöttük penicillinek, ampicillin, amoxycillin, cefalosporinok, cefotaxim, floxomef, cefalotin, monobaktámok, aztreonam, tienamicin és ezek származékai, az amino-glikozidok, mint a gentamicin, tobramicin, sziszomicin, netilmicin, kanamicin stb; a tetraciklinek; az eritromicin, a linkomicin, a roxitromicin, a

klindamicin, a klór-amfenikolok, a bacitracinok, a polimixinek, a szulfonamidok, a metronidazol, tinidazol, a nimorazol, az ornidazol, a fusidin, a foszfomicin; gombaölő szerek, mint amfotericin, nisztatin, mikonazol, ketokonazol, difonazol, tiokonazol, flukonazol, natamicin stb., a citotoxikus vegyületek, közöttük az 5-fluoruracil, hidroxi-urea, citarabin, tiotepa, ciklosporin stb., a gyulladáscsökkentő szerek, mint a hidrokortizon, prednizolon, betametazon, dexametazon, fluokortolon és egyéb szteroidok, a nemszteroid jellegű gyulladáscsökkentő szerek, mint például az indometacin, ibuprofen, ketoprofen, piroxikam, flurbiprofen, naproxen, acetilezett szalicilsav és fenil-butazon, a foltosodást gátló szerek, mint a muramidázok, az amilázok, a dextranázok, az oktapinol és a dekapinol, a növekedést elősegítő szerek, mint a vérlemezkékből extrahált növekedési faktorok és inzulinalapú hasonló termékek, a kollagenáz inhibitorok, a csontlerakódást késleltető vagy oszteoklaszt aktivitást csökkentő anyagok, mint az etiodronát, klodronát, kalcitonin stb., valamint a lokális fájdalomcsillapító szerek, mint a lidokain, prokain, xilokain stb., stb.

A biológiailag aktív anyagot célszerűen a baktériumellenes szerek közül választjuk, pontosabban a fogzománcon történő lerakódást korlátozó és a periodontális betegségek kezelésére alkalmas szerek közül. Ezek a szerek felölelik egyebek között a tetraciklint, a klórhexidint, a metronidazolt és a metronidazol észtereit, ez utóbbiak között pedig a metronidazol-benzoátot.

A periodontális tasakba juttatandó baktériumellenes és mikroorganizmusok elleni szerek közül a legfontosabbak a metronidazol és észterei. Jól ismert tény, hogy a gingivitis, vagyis a fogíny gyulladása a szájüreg higiéniájának nem kielégítő szintje miatt jön létre, a periodontitis (vagyis a periodontális megbetegedések egyik alaptípusa, amely a gingivitis egy változata) jelenlétének következménye pedig a szájüreg szöveteinek helyi destrukciója. Mindezeket a baktériumok megtelepedése okozza, és a baktériumok között a legfontosabb betegségokozó szerep az anaerob baktériumoknak jut. A periodontális betegségek kezelésében ezért igen célszerű azoknak a baktériumellenes szereknek, különösen a metronidazolnak az alkalmazása, amelyek az anaerób baktériumok elpusztítására alkalmasak. Ilyen baktériumölő szerek felhasználására például az US–A 4,568,535 lajstromszámú US szabadalmi leírás nyújt kitanítást, amely azt mutatja be, hogy metronidazolt terápiás célból polimer jellegű anyagban, például etilcellulózban kell eloszlatni, és ezt a polimert célszerűen a betegséggel megtámadott periodontális tasakba kell helyezni.

A szervezetbe való bevitel előtt a biológiailag aktív anyagot tartalmazó készítményt, amelyben ezt a szert monogliceriddel és növényi olajjal kialakított hordozóban oszlatjuk el, célszerűen megfelelő adagolóegységben helyezzük el. Mint említettük, az adagolóegységben levő anyag szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotú, mégpedig általában kis mechanikai szilárdságú, pasztaszerű zselé konzisztenciáját veszi fel, és ez a paszta szobahőmérsékleten hosszú időn keresztül nagy termodinamikai stabilitást mutat, halmazállapotát és összetételét megőrzi. A zselészerű készítményben a biológiailag aktív anyag egyenletes eloszlású diszperzióként van jelen. A növényi olaj ebben a rendszerben a képlékenységet javító szer szerepét is ellátja, a készítmény ezért jól kenhető, kis nyírási ellenállást mutat, adott esetben megfelelő adagolóegységből könnyen a kívánt helyre juttatható. A zselét az adagolóegységből erre alkalmas segédeszköz segítségével lehet az emlős ember vagy állat szervezetének terápiás kezeléshez kijelölt helyére eljuttatni, az erre használatos segédeszközök felsorolása felesleges, azokat a szakemberek jól ismerik.

A találmány szerinti kompozíciónak emlős ember vagy állat szervezetének kijelölt helyére való bejuttatására szolgáló adagolóegységek felépítésével szemben a találmány értelmében különösebb követelményt nem kell megállapítani, a lényeges az, hogy legyenek képesek az általában zselészerű konzisztenciájú kompozícióban levő gyógyhatású anyagot befogadni és mechanikai úton a kompozíciót kiadagolni. Az adagolóegység célszerűen ampulla vagy doboz, amelyet a gyógyászatban, ide értve a fogászatot, szokásosan alkalmazott fecskendővel együtt használunk. Az adagolóegység különösen célszerűen olyan ampulla, amely felépítésében azonos azzal, amit a helyi fájdalomcsillapítás céljaira általában használt készítmények kiszerelésére alkalmaznak. A helyi fájdalomcsillapítás a gyógyászat és benne a fogászat különböző szakágaiban jól ismert terápiás lépés, a hozzá szükséges eszközöket a szakemberek jól ismerik. A 8. ábrán helyi érzéstelenítéshez használatos 30 ampullát mutatunk be, amely üvegből készült. Az ampulla belső terét 20 pasztaszerű szilárd készítmény tölti ki, amelynek mátrixos szerkezete van és ez utóbbiban 22 biológiailag aktív anyag diszperziót alkot. A 30 ampullának 31 hengeres törzse van, ennek egyik zárósíkját 32 kiömlővég alkotja, és ez utóbbinak a rajzon nem bemutatott zárónyílását 34 diafragma borítja. A 34 diafragma tehát a 31 hengeres törzs egyik végének nyílását zárja le, ezt a rajzon nem mutatjuk be, maga a 34 diafragma vékony fémfóliából, gumiból vagy más olyan rugalmas anyagból áll, amelyet hajlékony injekciós tűvel könnyen át lehet szúrni. A 34 diafragma helyzetét és egységét a 30 ampulla 32 kiömlővégénél 40 záróelem biztosítja. A 31 hengeres törzs másik vége nyitott, az alkalmas az injekciós tűt befogó gallér megtámasztására. A 31 hengeres törzsön belül 38 ütköző van elrendezve, ez gumiból vagy hasonló anyagból készül, a belső térben elmozdítható, és feladata a 20 pasztaszerű szilárd készítménynek a 30 ampullában való visszatartása. A 38 ütközőt a 30 ampulla felhasználásakor a behatoló fecskendőnek a tűt befogó gallérja a 32 kiömlővég felé tolja el, és így a 30 ampulla tartalma a kezelendő élőlény szervezetének kívánt helyére juttatható.

A találmány szerinti készítmény hagyományos felhasználásoknak megfelelően az adagolóegységből a kezelendő emlős testének bármely olyan helyére kiadagolható, ahol az előzőekben meghatározott ismérveknek eleget tevő vizes folyadék elegendő mennyiségben van jelen, és így a vizes folyadék jelenlétében a készítményből a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis létre

tud jönni. A folyadékkristályos fázisból az egy vagy több biológiailag aktív anyagot folyamatosan, a kívánt ütemben a készítmény képes lokálisan a kívánt helyre adagolni. Egy másik lehetőség szerint, ha a kezelendő emlős testének adott helyén a testnedvek mennyisége nem elegendő ahhoz, hogy a készítmény a szükséges kiadagoláshoz alkalmas zselészerű állapotba menjen át, a reverz hexagonális folyadékkristályos fázis kialakulását meg lehet gyorsítani, ha a készítményt az emlős ember vagy állat szervezetébe való bevitel előtt vagy után kívülről bevitt vízzel vagy más vizes folyadékkal hozzuk érintkezésbe.

A kezelendő emlős állatnak vagy embernek a szervezetében a találmány szerinti készítményt befogadó helyet célszerűen úgy választjuk meg, hogy az üreget, tasakot vagy hasonló, szövetben kialakult bemélyedést alkosson, amelyben a folyadékkristályos állapotú készítmény elhelyezhető, és ahol az megmarad, hatását kifejtheti. Ilyen helyek például a szúrt sebek, a bevágások, a bőr hajlatai, a külső füljáratok, egyéb szövetekkel határolt terek és üregek. A találmány szerinti készítmény különösen a fogászati alkalmazások szempontjából lényeges, mivel a periodontális tasakba, az állkapocscsontban fogeltávolítást követően kialakult üregekbe, a foggyökér csatornájába és hasonló helyekre könnyen bevihető. Ha antibiotikum alkalmazására a fog eltávolítását követően az eddig szokásos módon, nem lokálisan kerül sor, előfordulhat, hogy a szervezetbe bevitt antibiotikum nem éri el a foghúzás helyét, mivel az eltávolított fog helyén a beavatkozást követően a vérellátás szintje leromlik. Ilyenkor tehát az antibiotikumnak a fogeltávolítást követő lokális alkalmazása sokkal inkább kívánatos, mint annak a véráramba juttatása.

Az emberi vagy állati szervezet kezelésre alkalmas helyeit az előbbiekben csak általánosan soroltuk fel. Ezeken a példakénti lehetőségeken kívül a külső testfelület lényegében mindenütt lehetőséget nyújt a készítmény felhasználására. Célszerű lehet például a találmány szerinti készítményt a bőrfelületen ragasztással rögzített tapasz formájában a szervezetbe vinni, maga a tapasz ismert módon készülhet ragasztóval, vagy pedig anélkül. A tapasznak a bőrfelületen való elrendezése és rögzítése szakember számára nyilvánvaló intézkedéseket jelent.

Az emberi vagy állati szervezetben a találmány szerinti készítményből in situ kialakított mátrix biológiai folyamatok révén teljes mértékben lebontható, hiszen primer összetevője lipid. A mátrixot egy adott idő elteltével a kezelendő emlős testében lezajló fiziológiai folyamatok a saját lipázok működése miatt teljes mértékben elemésztik. Ennek megfelelően a találmány szerinti készítmény egyrészt alkalmas arra, hogy a biológiailag aktív anyagot előre meghatározott ütemben lehessen a szervezet adott helyére juttatni, másrészt pedig eközben a biológiailag aktív anyagot befogadó mátrixot a szervezet lebontja, az tehát idővel az emlős szervezetének adott helyéről eltűnik. Az eltűnés üteme nyilvánvaló módon következik abból, hogy a mátrix milyen méretű és vastagságú réteget alkot.

A találmány szerinti készítményben a reverz hexagonális folyadékkristályos fázist létrehozó monoglicerid és növényi olaj egymáshoz viszonyított mennyisége igen széles határok között változhat. A növényi olajat, ha annak használatára szükség van, általában olyan mennyiségben keverjük be a készítménybe, hogy ezzel a hordozó vagy a biológiailag aktív anyagot is tartalmazó készítmény képlékenységi jellemzőit a kívánt mértékben befolyásoljuk, megkönnyítsük az adagolóegységből való kiadagolást, és elősegítsük a termodinamikailag stabil reverz hexagonális folyadékkristályos fázisnak vizes folyadékkal való érintkezés során történő kialakulását. A növényi olaj és a monoglicerid egymáshoz viszonyított tömegaránya általában a mintegy 10:90 és a mintegy 25:75 határok között változhat, vagyis a hordozóban a növényi olaj általában 10–25 tömegrészt, a monoglicerid 90–75 tömegrészt képvisel. Ez a tömegarány célszerűen mintegy 10:90 és mintegy 15:85 között változik. A készítményben a biológiailag aktív anyag, a továbbiakban gyógyszertöltetnek is nevezett anyag részaránya a gyógyszer anyagi minőségétől, a kívánt adagolási ütemtől és a terápiás mennyiségtől függően, a kiadagolás várható ütemét figyelembe véve választható meg. Célszerűen a gyógyszertöltet részaránya a készítmény teljes tömegének mintegy 1 tömeg%-ától mintegy 50 tömeg%-áig terjed.

A készítménybe, mint említettük, a biológiailag aktív anyagból számos tényezőt figyelembe vevő mennyiséget viszünk be. Ilyen tényező például a biológiailag aktív anyag anyagi minősége, hatóereje, a megkívánt terápiás vagy más hatáshoz szükséges mennyiség stb. A biológiailag aktív anyag „hatásos mennyisége" tehát olyan mennyiséget jelent, amely biztosítja, hogy a biológiailag aktív anyag az emlős szervezetében egy megadott időn keresztül a kívánt helyen egy előre meghatározott terápiás hatást állandó jelleggel kifejtsen.

A találmány szerinti készítmény előállítása során például úgy járunk el, hogy a monogliceridet és a növényi olajat felmelegítjük és megemelt hőmérsékleten összekeverjük, majd a keveréket lehűtjük. Ehhez a keverékhez mint hordozóhoz a biológiailag aktív anyag előre meghatározott mennyiségét adagoljuk, és az így kapott készítményt megfelelő adagolóegységbe juttatjuk. Az adagolóegységből az emlős ember vagy állat szervezetébe bevitt készítmény vízzel vagy más vizes folyadékkal érintkezve hozza létre a szükséges reverz hexagonális folyadékkristályos fázist. Ennek eredményeként lényegében zselészerű anyagot kapunk, amelynek viszkozitása Haake RV100 típusú viszkoziméterben 0,3 s^{-1} nyírási sebesség mellett mérve igen nagy, általában 350 Pa·s (350.000 cP) körüli értéket vesz fel.

A találmány szerinti eljárás megvalósítását példaként az 1–6. ábrákra hivatkozással ismertetjük részletesen, ahol azt mutatjuk be, hogy a találmány szerinti készítmény felhasználásával a javasolt eljárás miként alkalmas a periodontális tasak kezelésére.

Az 1. ábra periodontális betegséggel megtámadott 10 fog és környezetének keresztmetszetét mutatja be. A 10 fog 13 állkapocscsontban rögzül, a betegségi állapotban 12 fogíny és foggyökér 15 felülete között 11 periodontális tasak jön létre. A 11 periodontális tasak mélységét 14 ínyszél és 16 tasakalap távolsága határoz-

za meg. A 10 fog 17 fogzománccal van borítva, és ez biztosít számára rögzítő kapcsolatot. Az 1a. ábrán a rajzon nem bemutatott adagolóegységben levő anyag szerkezetét mutatjuk be. Az adagolóegység lehet például a 8. ábrán bemutatott 30 ampulla, amely 18 fecskendőben helyezkedik el. A 18 fecskendő 19 hajlékony injekciós tűvel van ellátva. A találmány szerinti kompozíció az eljárásnak ennél a lépésénél 20 pasztaszerű szilárd készítményként van jelen, amelyben 22 biológiailag aktív anyag van egyenletesen eloszlatva (1a. ábra).

A 2. ábra a találmány szerinti eljárás második, de a terápiás kezelés lényegében első lépését mutatja, amikor a 8. ábra szerinti 30 ampullát tartalmazó 18 fecskendőt működtetve a 19 hajlékony injekciós tűn keresztül a készítményt a 11 periodontális tasakba juttatjuk. A 18 fecskendő kiürítése után a készítmény a 11 periodontális tasakban a test hőmérsékletének hatására (tehát a mintegy 37 °C hőmérsékletű környezetben) megolvad, és így a készítményből a 11 periodontális tasakot kitöltő folyékony anyag keletkezik. A 18 fecskendővel kijuttatott készítmény ekkor tehát 24 híg folyadékot képez, amelynek szerkezetét a 2a. ábra mutatja be. A 24 híg folyadék általában a 11 periodontális tasak teljes térfogatában egyenletesen oszlik el, benne a 22 biológiailag aktív anyag diszperziót alkot.

A 11 periodontális tasak kitöltését a 3. ábra szerinti további lépésben folytatjuk. A kitöltést követően a folyékony anyag a fogínynél jelen levő fluidum víztartalmával kerül érintkezésbe, a hordozó a víz hatására szerkezetileg átalakul, és ennek eredményeként a 24 híg folyadékból viszonylag nagy viszkozitású és jó mechanikai stabilitású 26 mátrix képződik, amelyre alapvetően a termodinamikailag stabil reverz hexagonális folyadékkristályos fázis jelenléte jellemző (erre utal a 3a. ábrán látható szerkezeti vázlat).

Miután a kívánt szerkezetű folyadékkristályos fázis a 11 periodontális tasakban kialakult, az utóbbit kitöltő anyag folyadékkristályos mátrixszerkezetéből a 22 biológiailag aktív anyag diffúziós folyamat révén fokozatosan, előre jól beállítható módon szétterjed és a környező szövetekbe hatol. Ezt a 4a. ábra mutatja. A 26 mátrix a testnedvek hatására fokozatosan, lassú ütemben felbomlik, ezt a jelen levő lipázok biztosítják. Ezt vázlatosan az 5a. ábra mutatja be. Mindezek következtében a 26 mátrix fokozatosan felbomlik, eltűnik, a 12 fogíny normál növekedési folyamatban regenerálódik, ennek során az előzőleg a 11 periodontális tasak által elfoglalt helyet kitölti, amit a 6. és 6a. ábrán mutatunk be.

A találmány tárgyát a továbbiakban még részletesebben néhány, a lényeg korlátozását nem jelentő példával illusztráljuk.

1. példa

50 °C hőmérsékleten 52,8 g glicerin-monooleátot és 7,2 g szezámolajat összekevertünk. A keveréket 40 °C hőmérsékletre lehűtöttük és ahhoz mint hordozóhoz 40,2 g metronidazol-benzoátot adagoltunk, mégpedig olyan aprítással készített frakcióban, amelynek 90 tömeg%-nyi részét 5–50 μm átmérőjű szemcsék alkották. A biológiailag aktív anyagnak ez a mennyisége 25 g metronidazolnak felelt meg. A biológiailag aktív anyagot egyszerűen, keverő alkalmazásával adagoltuk a hordozóhoz. A kapott keveréket perisztaltikus szivattyú segítségével üvegpatronba helyeztük, és hőmérsékletének 20–22 °C-ra történő csökkentésével kristályosítottuk. A kristályos termék lényegében olyan biológiailag aktív anyaggal kiegészített prekurzort alkotott, amelyet vízzel érintkezve reverz hexagonális folyadékkristályos fázist tartalmazó anyaggá alakult át és víz hatására megduzzadva belőle nagy viszkozitású, ragacsos, anizotróp szilárd zselé keletkezett. A zseléből a vizsgálatok tanúsága szerint a metronidazol-benzoát egyenletes ütemben folyamatosan szabadult fel. A vizsgálatok céljára a kapott zselét 8,0 pH értékű foszfátalapú pufferbe helyeztük, és a biológiailag aktív anyag in vitro felszabadulását Disho-féle ellenőrző készülékkel határoztuk meg. Ez a készülék a gyógyászati készítményekben levő hatóanyag oldásának ellenőrzésére szolgáló, kereskedelemben általánosan beszerezhető műszer. A foszfátalapú pufferből cellánként 1500 ml-t használtunk fel és az átfolyás ütemét 20 ml/perc értékre választottuk. Minden cellába egy-egy zselatinkapszulát helyeztünk, amelyek 100–200 mg zselét tartalmaztak, és ez 40–80 mg metronidazol-benzoát jelenlétével egyenértékű volt. A cellákból rendszeresen 3-3 ml térfogatú mintákat vettünk, amelyeket 320 nm hullámhosszon Beckman-féle spektrofotométerrel ellenőriztünk, továbbá ellenőrző méréseket végeztünk 314 nm hullámhosszon is Philips-féle spektrofotométer felhasználásával. Ezzel a 7. ábra A diagramja által képviselt mérési eredményeket nyertük.

2. példa

Az 1. példában leírt módon a készítményt elkészítettük, de ehhez 74,8 g glicerin-monooleátot, 10,2 g szezámolajat és 15 g metronidazolt használtunk fel. Ez a készítmény is reverz hexagonális folyadékkristályos fázist tartalmazó zselészerű anyag kialakításához prekurzorként szolgált. Az 1. példa szerint valósítottuk meg a biológiailag aktív anyag kiadagolását, amivel in vitro feltételek között a 7. ábra B diagramja által képviselt vizsgálati eredményeket nyertük. Az A és a B diagramot összehasonlítva könnyen levonható az a következtetés, hogy ha biológiailag aktív anyagként kevésbé jól oldható anyagot, adott esetben észtert, tehát metronidazol-benzoátot használunk (A diagram), akkor a biológiailag aktív anyag szabaddá válásának üteme lassúbb, mintha a biológiailag aktív anyagot nem észterezett, vízben jobban oldható formában alkalmazzuk (B diagram).

Az 1. és a 2. példa szerint elkészített készítmények klinikai eredményességét a következőkben leírt módon, a hagyományos mechanikai kezelési eljárásokkal összehasonlítva bizonyítottuk.

Kiválasztottunk 61 olyan személyt, akik közepes fokútól súlyosig terjedő periodontitisben szenvedtek, és akiket a vizsgálat kezdete előtti 3 hónapos időtartamon belül semmiféle antibiotikummal nem kezeltek, illetve hagyományos kezelésben sem részesítettek. Minden személynek szájüregének mindegyik negyedében legalább egy beteg foga volt, a periodontális tasak mélysége legalább 5 mm volt. A periodontális tasak mélységét és szé-

lességét a kezelés előtt, majd a kezelés megindítása után kéthetenként, a második, a negyedik, a hatodik és a tizenkettedik hét elteltével ellenőriztük. A periodontális tasak mélységének és szélességének csökkenése arra utalt, hogy a kezelés sikeres volt. A szájüreg képzeletbeli felosztásával, vagyis azt a szokás szerint jobb felső, bal felső, jobb alsó és bal alsó részre osztva négy különböző kezelési eljárást hasonlítottunk össze. Ez annyit jelent, hogy minden személyt legalább egy-egy fogával négyféle módon kezeltünk, vagyis a szájüreg egy-egy negyedénél egy-egy eltérő kezelési módot követtünk. Azt, hogy az adott személynél melyik negyedet milyen módon kezeltük, véletlenszerűen választottuk ki.

A négy kezelési mód a következő volt:

A. Az 1. példa szerinti készítményt (metronidazol és 25 tömeg% fogászati zselé) kéthetente egyszer egy héten vittük be.

B. A 2. példa szerinti készítményt (metronidazol és 15 tömeg% fogászati zselé) kéthetente egyszer egy héten vittük be.

C. A 2. példa szerinti készítményt (metronidazol és 15 tömeg% fogászati zselé) kéthetente kétszer egy héten vittük be.

D. Hagyományos módon mechanikus eszközökkel kezelést végeztünk.

A kapott eredményeket az 1. és 2. táblázat foglalja össze. Ezek az adatok jól bizonyítják, hogy az A. és a C. módszer szerinti kezelés ugyanolyan eredményt hozott, mint a hagyományos módon végzett kezelés, mégpedig 3 hónapos kezelési időtartamot tekintve. Ez a következtetés a periodontális tasak mélységének és szélességének mérése alapján kapott eredmények összehasonlításából adódik.

1. táblázat

PERIODONTÁLIS TASAK MÉLYSÉGÉNEK CSÖKKENÉSE A KEZELÉST KÖVETŐEN

Kezelési eljárás	Méretcsökkenés, mm, ha a kezelési idő (hónap)			
	1	1,5	2	3
A. 25% zselé, 1 kezelés/hét	0,95	1,08	1,28	1,25
B. 15% zselé, 1 kezelés/hét	0,66	0,99	1,17	0,99
C. 15% zselé, 2 kezelés/hét	0,86	0,94	1,27	1,18
D. Hagyományos	1,01	1,14	1,34	1,31

2. táblázat

PERIODONTÁLIS TASAK SZÉLESSÉGÉNEK CSÖKKENÉSE A KEZELÉST KÖVETŐEN

Kezelési eljárás	Méretcsökkenés, %, ha a kezelési idő (hónap)			
	1	1,5	2	3
A. 25% zselé, 1 kezelés/hét	16	15	22	23
B. 15% zselé, 1 kezelés/hét	10	11	17	10
C. 15% zselé, 2 kezelés/hét	20	20	21	20
D. Hagyományos	12	17	17	20

3. példa

Olyan kísérleteket folytattunk le, amelyek célja annak megállapítása volt, hogy az 1. példa szerinti eljárást követve előállított készítményben a glicerin-monooleát és a szezámolaj viszonylagos mennyiségének változtatásával, víz növekvő mennyiségének jelenlétében milyen hatású készítmények nyerhetők, ha a biológiailag aktív anyag mennyisége (a gyógyszertöltet) állandó szinten marad, mégpedig ha a készítmények 40 tömeg% metronidazol-benzoátot tartalmaznak. Több mint 100 mintát készítettünk, és mindegyiknél 35 °C körüli hőmérsékleten a reverz hexagonális és adott esetben egyéb folyadékkristályos fázis jelenlétét észleltük. Egy ilyen háromkomponensű rendszerre vonatkozó fázisdiagramot mutat a 9. ábra. A vizsgálatok szerint a reverz hexagonális folyadékkristályos fázishoz, amelyet H_{11} jelöl, a fázisdiagram nagy területei tartoztak. Ezenkívül alapvetően La lamelláris, C köbös és L2 reverz micelláris fázis jelenléte volt észlelhető. Ugyanígy C/W tartományt is észleltünk, amely kétfázisú, köbös kristályszerkezetű anyagból és vízből álló rendszer, továbbá $H_{11}/L_2/W$ jelű háromfázisú tartomány ugyancsak kialakult, amely a reverz hexagonális, a reverz micelláris fázisok mellett vizet tartalmazott. Mindegyik fázisban kiegészítő fázisként megjelent az oldatlan metronidazol-benzoát. Az 1. példa szerinti készítmény vízzel való érintkeztetés előtti összetételét Q pont jelöli ki. A Q pontot és R pontot szaggatott vonal köti össze, amely az elméleti vízfelvevő képességet jelenti, és a vonal elhelyezkedéséből következtetés vonható le arra vonatkozóan, hogy az 1. példa szerinti készítmény fázisainak viselkedése változó mennyiségű víz felvétele mellett milyen módon változik.

A 9. ábra elemzése alapján adódik az a következtetés, hogy a találmány szerinti készítmény a biológiailag aktív anyag előre meghatározott ütemű biztos kiadagolását teszi lehetővé, benne vízzel érintkezésben nagy stabi-

litású reverz hexagonális folyadékkristályos fázis alakul ki. A reverz hexagonális kristályszerkezettel jellemzett folyadékterületek viszonylag nagy méretei a hármas fázisdiagramon jól követhetők, a fázisdiagram is bizonyítja, hogy a fázisok nagy stabilitást mutatnak, az összetevők koncentrációja és a víz jelen levő mennyisége széles tartományban változhat, miközben a terápiás cél szempontjából lényeges fázisok stabilan fennmaradnak.

4. példa

A 3. példa szerinti eljárást követve számos olyan mintát készítettünk, amelyek víz, glicerin-monooleát és szezámolaj változó mennyiségei mellett 1 tömeg%-os gyógyszertöltettel voltak kiképezve, ahol a gyógyszertöltetet metronidazol alkotta. A minták elemzése alapján kapott adatokat a 10. ábrán háromkomponensű rendszerre vonatkozó fázisdiagramban foglaltuk össze. Itt is látható, hogy a köbös, lamelláris és reverz micelláris fázisok mellett megjelent a reverz hexagonális fázis. Az itt bemutatott fázisdiagram jellemzője, hogy több kétfázisú tartománya van, amelyeket a köbös szerkezetű folyadék és víz (C/W), a reverz hexagonális szerkezetű folyadék és víz (H_{II}/W), valamint a reverz hexagonális és reverz micelláris folyadék (H_{II}/L_2) alkotott. Ugyanúgy háromfázisú tartomány is meg volt figyelhető, amely a reverz hexagonális, a reverz micelláris szerkezetű folyadékból és vízből jött létre (H_{II}/L_2/W). A rendszerben a metronidazol teljes mértékben feloldódott. A 9. ábrához hasonlóan, amelyet 40 tömeg%-os metronidazol-benzoát töltet mellett nyertünk, itt is a reverz hexagonális fázis viszonylag nagy tartományt foglalt el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember szervezetébe szabályozottan történő beadására alkalmas olyan készítmény előállítására, amely szobahőmérsékleten szilárd és olvadáspontja a testhőmérséklet alatti és vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázissá alakulni képes, *azzal jellemezve,* hogy legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet 10:90–25:75 tömegarányban összekeverünk, és ebben a biológiailag aktív anyagnak hatásos mennyiségét diszpergáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy biológiailag aktív anyagként metronidazolt vagy észterét alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy monogliceridként glicerin-monooleátot vagy glicerin-monolinoleátot alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy növényi olajként szezámolajat alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy 1–50 tömeg% biológiailag aktív anyagot alkalmazunk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a növényi olajat és a monogliceridet 10:90–15:85 tömegarányban alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a növényi olajat és a monogliceridet 12:88 tömegarányban alkalmazzuk, és monogliceridként glicerin-monooleátot és növényi olajként szezámolajat használunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a metronidazol-benzoátot 40 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a metronidazolt 15 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

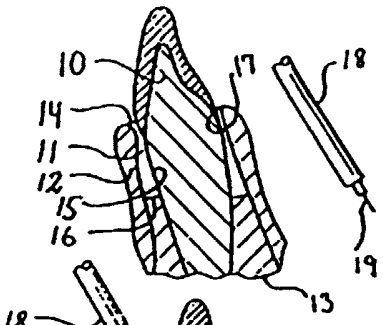
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember fogászati testrészébe szabályozottan történő beadására alkalmas olyan készítmény előállítására, amely szobahőmérsékleten szilárd és olvadáspontja a testhőmérséklet alatti és vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázissá alakulni képes, *azzal jellemezve,* hogy legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet 10:90–25:75 tömegarányban összekeverünk, és ebben a biológiailag aktív anyagnak hatásos mennyiségét diszpergáljuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember periodontális tasakjába szabályozottan történő beadására alkalmas olyan készítmény előállítására, amely szobahőmérsékleten szilárd és olvadáspontja a testhőmérséklet alatti és vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázissá alakulni képes, *azzal jellemezve,* hogy legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet 10:90–25:75 tömegarányban összekeverünk, és ebben a biológiailag aktív anyagnak hatásos mennyiségét diszpergáljuk.

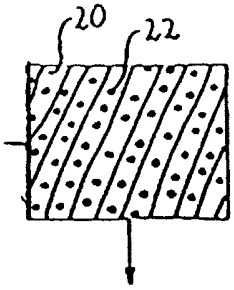
12. Hordozórendszer biológiailag aktív anyagnak emlős állat vagy ember testrészére történő juttatására, ahol a hordozórendszer legalább egy növényi olajat és legalább egy monogliceridet tartalmaz 10:90–25:75 tömegarányban, és alkalmas vizes folyadékkal történő érintkezés során reverz hexagonális folyadékkristályos fázis képzésére.

13. A 12. igénypont szerinti hordozórendszer, ahol a növényi olaj és a monoglicerid tömegaránya 10:90–15:85.

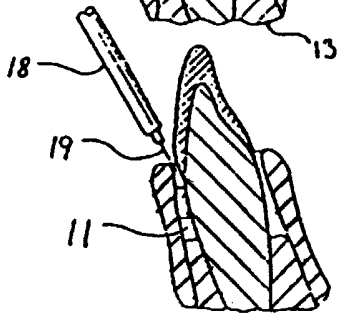
1. ÁBRA



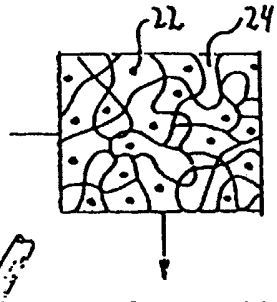
1a. ÁBRA



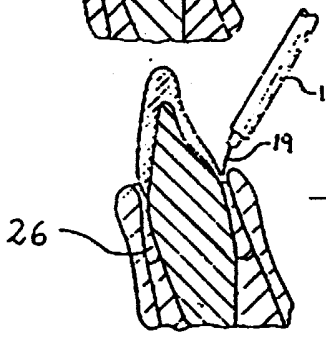
2. ÁBRA



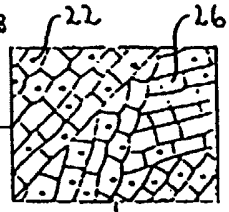
2a. ÁBRA



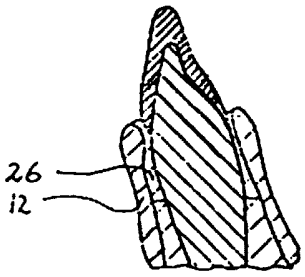
3. ÁBRA



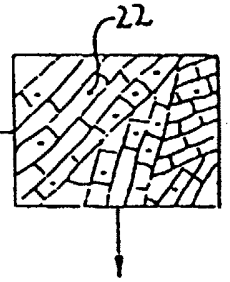
3a. ÁBRA



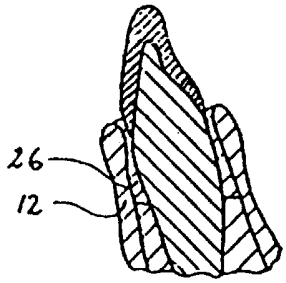
4. ÁBRA



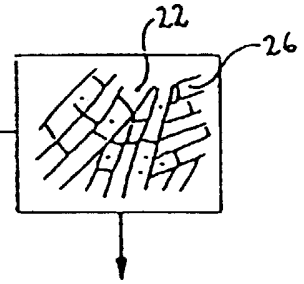
4a. ÁBRA



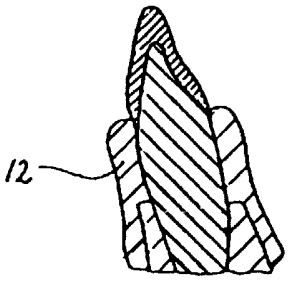
5. ÁBRA



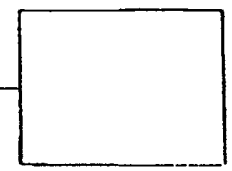
5a. ÁBRA

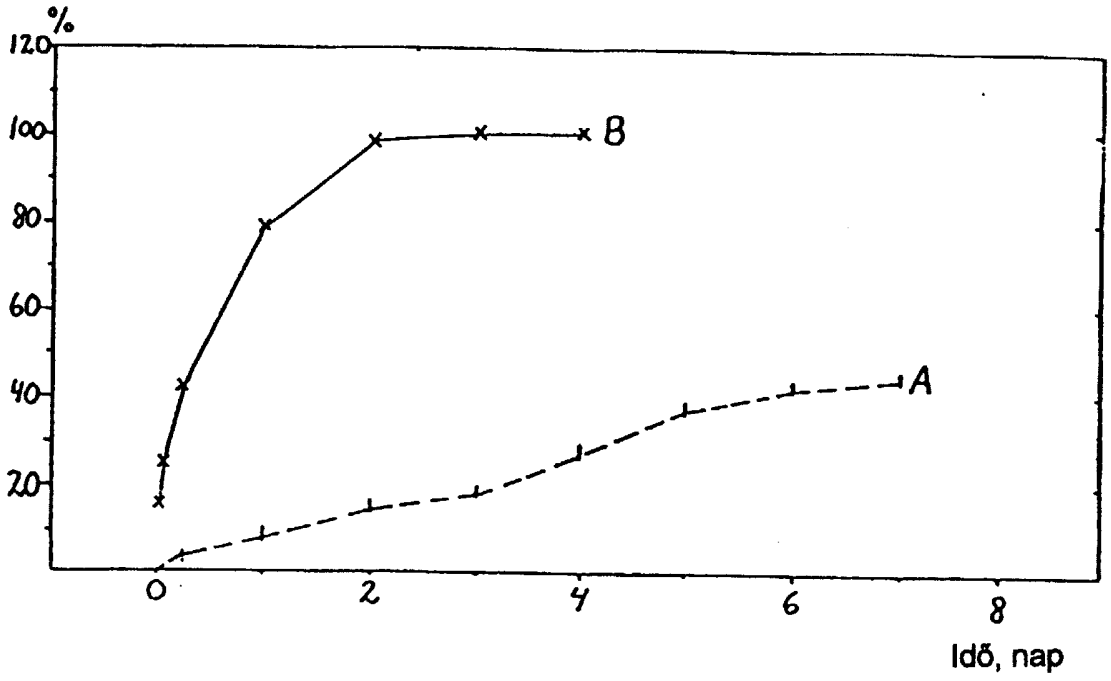


6. ÁBRA

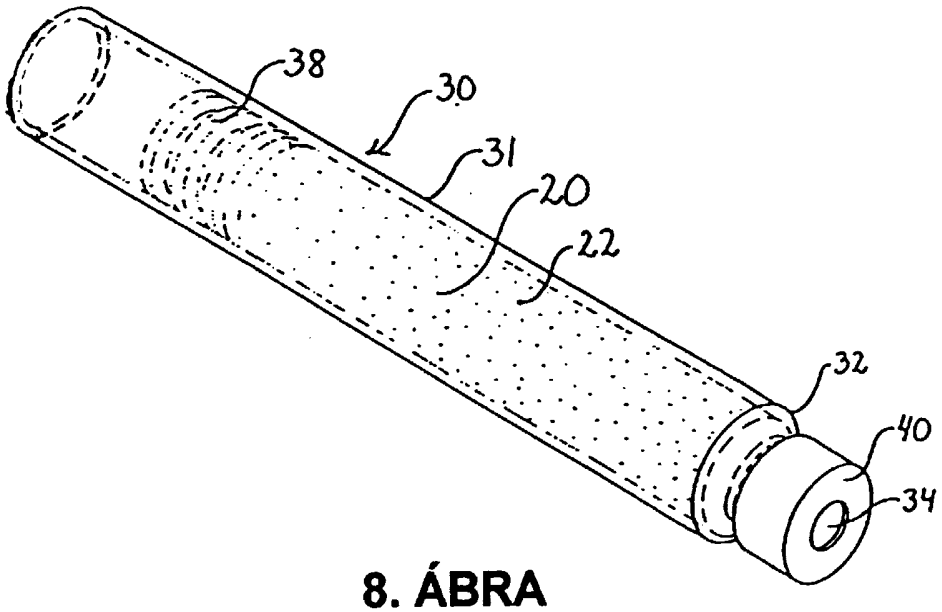


6a. ÁBRA

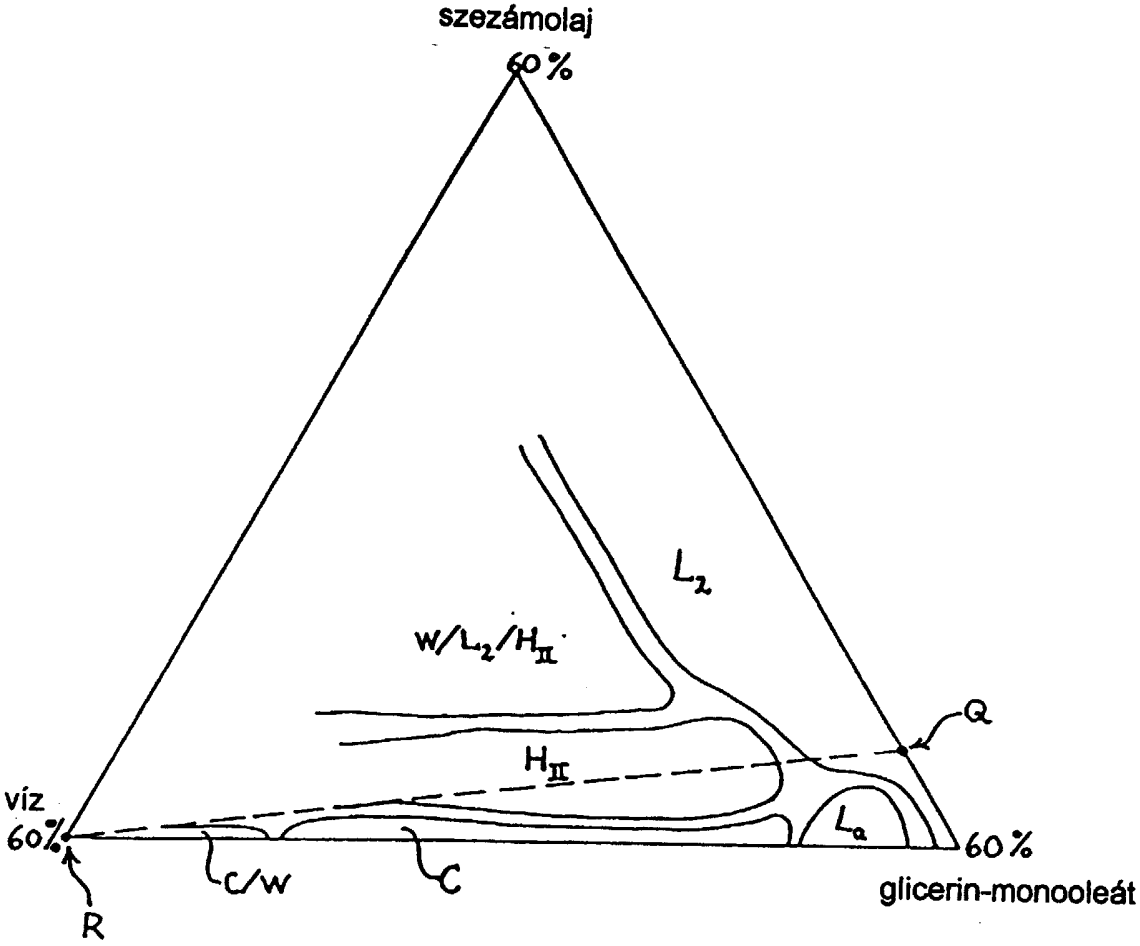




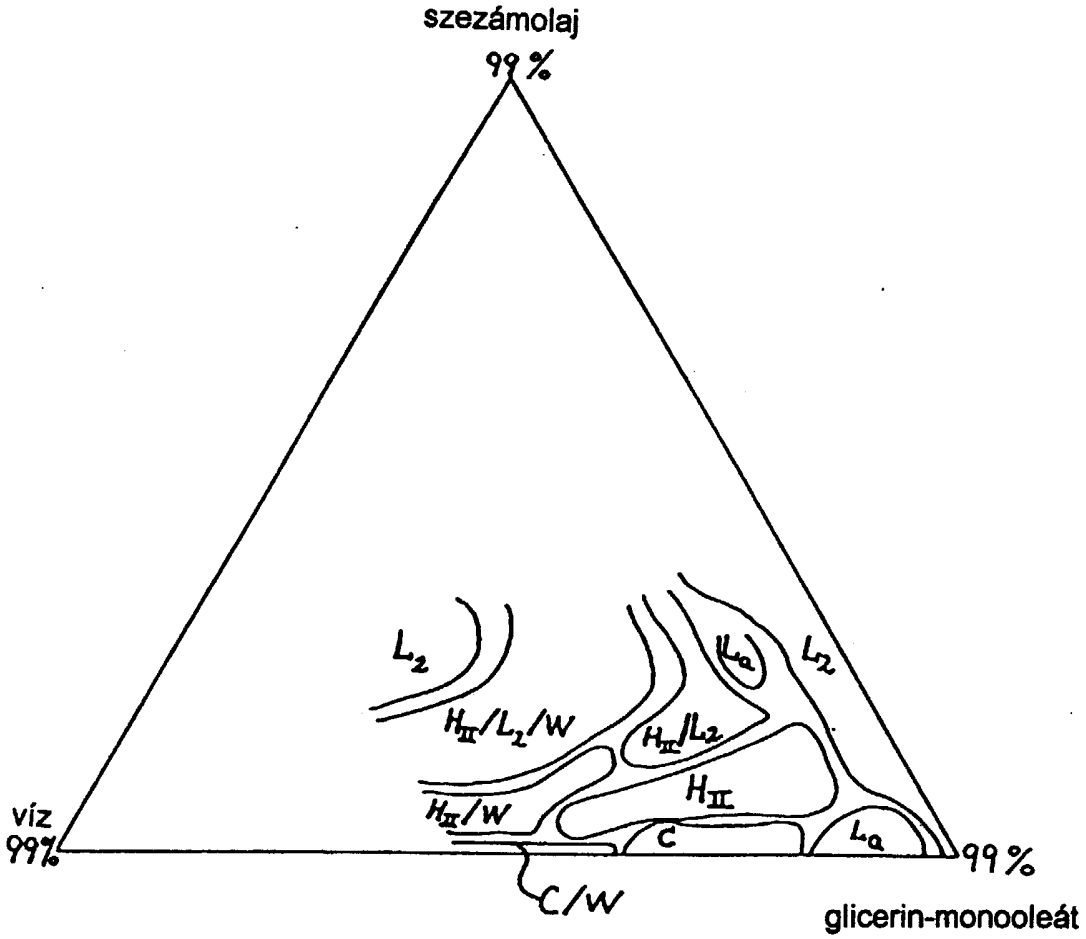
7. ÁBRA



8. ÁBRA


szezámolaj
60 %
L_2
$W/L_2/H_{II}$
Q
H_{II}
víz
60 %
L_α
60 %
C/W
C
R
glicerin-monooleát

9. ÁBRA



10. ÁBRA

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna főosztályvezető-helyettes
Windor Bt., Budapest