



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4334/84

(51) Int.Cl.5

A 61 K 9/127

(22) Indleveringsdag: 11 sep 1984

(41) Alm. tilgængelig: 13 mar 1985

(44) Fremlagt: 26 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 sep 1983 JP 168824/83

(71) Ansøger: *FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; No. 3, Doshomachi 4-chome; Higashi-ku; Osaka 541, JP

(72) Opfinder: Hiromitsu *Yoshida; JP, Jiro *Fujisaki; JP, Seiji *Sawai; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) **Medikamentholdigt lipidvesikelpræparat og fremgangsmåde til fremstilling deraf**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4334-84

Et medikamentholdigt lipidvesikelpræparat fremstilles ved at omrøre og blande en vandig opløsning eller en vandig suspension sammen med et phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel, hvoraf mindst det ene indeholder et lægemiddel, og de resulterende lipidvesikler dispergeres i dispersionsmedium, og dispersionen eventuelt frysetørres eller spraytørres, når dispersionen er flydende.

Den foreliggende opfindelse angår et medikamentholdigt lipidvesikelpræparat, som er en hidtil ukendt form for farmaceutisk præparat, samt en fremgangsmåde til fremstilling heraf.

Liposomer, sammensatte emulsioner af W/O/W-typen, etc. er kendt som præparater, der er udviklet for at forbedre farmaceutiske midlers biologiske eller fysiske egenskaber.

Selv om liposomer er effektive til forlænget afgivelse og vævslokalisering af lægemidler, har de den ulempe, at den mængde lægemiddel, der kan indeholdes deri, er begrænset.

På den anden side er sammensatte emulsioner karakteristiske ved, at de indeholder en forøget mængde lægemiddel og kan vandre til lymfesystemet, hvorimod de har den ulempe, at de har lav stabilitet.

EP-A 0 102 324 beskriver en metode til fremstilling af enkeltlagede liposomer i vandig fase ved at dispergere et ionisk tensid og et lipid i vandig fase til opnåelse af en homogen blanding i en koncentration, der er lavere end den CMC-kritiske micellekoncentration af den overfladeaktive forbindelse i den relevante fase og om nødvendigt neutralisere den resulterende vandige fase og om ønsket opkoncentrere og/eller separere de resulterende enkeltlagede liposomer.

EP-B 0 0130 577 beskriver en metode til fremstilling af liposomer, ved hvilken liposommembranekomponenter blandes med en vandopløselig, ikke-flygtig solvent, og blandingen derefter dispergeres i et vandigt medium. Det farmaceutisk acceptable liposompræparat som et lægemiddelaflgivelssystem kan således fremstilles effektivt i industriel målestok.

Disse liposompræparater har den ulempe, at de kun er i stand til at opfange nogle få vægtprocent lægemiddel i sig, idet kun det lægemiddel, der befinder sig tæt ved phospholipidfilmen, kan opfanges, idet lægemidlet er omsluttet af phospholipidfilmen. Ydermere kan liposomsuspensionen ikke omdannes til et fast produkt ved frysetørring eller spraytørring, idet liposommembranen bliver ødelagt.

- EP-A 0 129 435 beskriver en farmaceutisk emulsion, der omfatter en fysiologisk acceptabel emulgator og partikler af en vegetabilsk olie indeholdende en flurbiprofenester som lægemiddel. Phospholipid anvendes som emulgator, og fedtsyre indeholdende 6-22 kulstofatomer eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf anvendes som emulgeringsadjuvens. Denne farmaceutiske emulsion er en normal fedtemulsion, der ikke har struktur som et lipidvesikelpræparat med en indre flydende fase. Derfor kan fedtemulsionen kun anvendes til lipofile lægemidler og kan ikke anvendes til vandopløselige lægemidler.
- 5
- 10 Dette problem er løst i den foreliggende opfindelse ved hjælp af et medikamentholdigt lipidvesikelemulsionspræparat omfattende aggregater af lipidvesikler kendetegnet ved, at det omfatter
- a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel, og
- 15 b) en phospholipidmembran, som indeholder et lipofilt overfladeaktivt middel, og som omslutter den vandige fase,
- hvilke vesikler er dispergeret i en vandig opløsning af mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel eller i en olieagtig salvebase og danner en emulsion.
- 20 Yderligere omfatter den foreliggende opfindelse et fast medikament holdigt lipidvesikelpræparat opnået ved frysetørring eller spraytørring af emulsionen omfattende aggregater af lipidvesikler kendetegnet ved, at det omfatter
- a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel, og
- 25 b) en phospholipidmembran indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel omsluttende ovennævnte vandige fase,
- hvilke vesikler dispergeres i en vandig opløsning omfattende mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel samt

medikamentholdigt lipidvesikelpræparat omfattende aggregater af lipidvesikler, kendetegnet ved, at det omfatter

a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension og

5 b) en phospholipidmembran, som indeholder et medikament og et lipofilt overfladeaktivt middel, og som omslutter den vandige fase,

hvilke vesikler er dispergeret i en vandig opløsning af mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel eller i en olieagtig salvebase og danner en emulsion.

10 Et yderligere aspekt ved den foreliggende opfindelse omfatter en fremgangsmåde til fremstilling af et medikamentholdigt lipidvesikelpræparat, kendetegnet ved, at en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel sættes til et phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel til dannelse af en blanding, at blandingen omrøres, hvorved der dannes lipidvesikler, og
15 vesiklerne derefter dispergeres i et disperisonsmedium til dannelse af en emulsion.

Hvis ovennævnte medium er en vandig opløsning indeholdende mindst et hydrofilt overfladeaktivt middel, og emulsionen er en væske, omfatter
20 metoden yderligere frysetørring og spraytørring af emulsionen til dannelse af et fast præparat.

Nærværende opfindere har udført omfattende forskning for at udvikle et præparat med både liposomets og den sammensatte emulsions egenskaber, hvilket har ført til den foreliggende opfindelse.

25 Det medikamentholdige lipidvesikelpræparat ifølge den foreliggende opfindelse er en slags hidtil ukendt medikamentbærer og fås ved at omrøre og blande en vandig opløsning eller en vandig suspension sammen med et phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel, hvoraf mindst ét indeholder et lægemiddel, og de resulterende
30 lipidvesikler dispergeres i et dispersionsmedium. Når dispersionsme-

diet er flydende, kan den ovenfor vundne dispersion endvidere fryse-tørres eller spraytørres.

Til fremstillingen af præparatet ifølge opfindelsen blandes en vandig opløsning eller en vandig suspension og et phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel først sammen ved omrøring. I dette tilfælde er et lægemiddel indeholdt i den vandige opløsning eller den vandige suspension og/eller phospholipidet indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel. Lægemidlet er fortrinsvis vandopløseligt, når det skal inkorporeres i den vandige opløsning eller vandige suspension. Hvis lægemidlet har lav opløselighed i vand, kan der anvendes et hensigtsmæssigt solubiliseringsmiddel for at fremstille en vandig opløsning, eller der kan anvendes et hensigtsmæssigt suspensionsmiddel for at fremstille en vandig suspension. Lægemiddelkoncentrationen i den vandige opløsning eller suspension, dvs. af den indre flydende fase, er ikke begrænset på særlig måde, men kan fastlægges på hensigtsmæssig måde under hensyntagen til variationen i opløsningstiden, der skyldes den osmotiske trykforskel i forhold til dispergeringsmediet, som anføres nedenfor. Et middel til at justere det osmotiske tryk såsom natriumchlorid eller glucose kan hensigtsmæssigt sættes til den indre flydende fase for at justere den flydende fases osmotiske tryk.

Eksempler på de lipofile overfladeaktive midler er sorbitan-fedtsyreestere såsom sorbitanssesquiøleat og sorbitantristearat, polyoxyethylensorbitol-fedtsyreestere såsom polyoxyethylen-(6)-sorbitolhexastearat, glycerin-fedtsyreestere såsom glyceryl-monostearat, propylenglycol-fedtsyreestere såsom propylenglycol-monostearat, polyethylenglycol-fedtsyreestere såsom polyoxyethylen-(2)-monostearat, etc.

Eksempler på nyttige phospholipider er naturlige phospholipider såsom sojabønne-lecithin, æggeblomme-lecithin, sphingomyelin, phosphatidylserin, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, diphosphatidylglycerol, phosphatidylethanolamin, etc., og syntetiske phospholipider såsom phosphatidylcholin, distearoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylcholin, dipalmitoylphosphatidylethanolamin, etc. Især foretrækkes en blanding af phosphatidylcholiner, phosphatidylethano-

lamin og phosphatidylinositol i omtrent lige store mængder såsom sojabønne-lecithin.

Selv om indholdet af det lipofile overfladeaktive middel i phospholipidet ikke er begrænset på særlig måde, fås foretrukne resultater
5 sædvanligvis, når mængden af det lipofile overfladeaktive middel er 0,1-1 vægtdele pr. 1 vægtdel phospholipid.

Et sådant phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel danner den såkaldte membrandel af lipidvesiklerne. For at justere fluiditeten og stabiliteten af det membrandannende materiale
10 eller lægemidlets permeabilitet i den indre flydende fase gennem membranen, kan der sættes cholesteroler, dicetylphosphat, phosphatidinsyre, stearylamin eller α -tocopherol til det membrandannende materiale. I det membrandannende materiale kan der endvidere være
15 inkorporeret en vegetabilsk olie såsom sesamolie, jordnøddeolie eller lignende, en animalsk olie såsom oksetalg, leverolie eller lignende, en syntetisk olie såsom et monoglycerid, et triglycerid eller lignende eller et olieagtigt vitamin såsom vitamin A, vitamin D, vitamin E eller lignende i en mængde på ca. 0,05-0,5 vægtdele pr. 1 vægtdel phospholipid.

20 Når et lægemiddel skal indeholdes i det membrandannende materiale, dvs. phospholipidet indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel, er lægemidlet fortrinsvis lipofilt. Hvis der i det membrandannende materiale er inkorporeret det ovenfor nævnte olieagtige stof, kan der
25 indeholdes en forøget mængde lægemiddel i det membrandannende materiale.

Selv om blandingsforholdet mellem phospholipidet indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel til dannelse af membrandelen og den ovenfor nævnte vandige opløsning eller suspension til dannelse af den indre flydende fase ikke er begrænset på særlig måde, er det sædvanligvis
30 ønskeligt, at forholdet mellem de to bestanddele er ca. 1:5-9 efter vægt. De to bestanddele sammenblandes under betingelser, der er tilstrækkelige til dannelse af en emulsion.

De således fremstillede lipidvesikler dispergeres derefter i et dispersionsmedium.

Eksempler på dispersionsmedier er en vandig opløsning af hydrofile overfladeaktive midler, vandige salvebaser såsom polyethylenglycol, propylenglycol og carboxymethylcellulose, olieagtige salvebaser såsom vaseline, flydende paraffin og hvid japanvoks, organiske opløsningsmidler såsom xylen, ethylacetat og cyclohexan, etc.

Eksempler på hydrofile overfladeaktive midler til fremstilling af vandige opløsninger af sådanne overfladeaktive midler til anvendelse som dispersionsmedier er ikke-ioniske overfladeaktive midler, herunder polyoxyethylen-sorbitan-fedtsyreestere såsom polyoxyethylen-sorbitanmonooleat og polyoxyethylen-monolaurat, polyoxyethylen-fedtsyreestere såsom polyoxyethylenstearat, polyoxyethylen-alkylethere såsom polyoxyethylen-cetyletter, polyoxyethylen-hærdet ricinusolie-derivater såsom polyoxyethylen-(60)-hærdet ricinusolie, etc., anioniske overfladeaktive midler, herunder alkylsvovlsyreestersalte såsom natriumlaurylsulfat, kationiske overfladeaktive midler, herunder benzalkoniumchlorid, amfotere overfladeaktive midler og overfladeaktive midler med høj molekylvægt. Nyttige er også proteiner, der opfører sig som hydrofile overfladeaktive midler. Koncentrationen af et sådant hydrofilt overfladeaktivt middel i vandig opløsning er, selv om den ikke er begrænset på særlig måde, fortrinsvis ca. 0,05-1% w/v. Der kan hensigtsmæssigt sættes sukkerarter såsom mannose, sukkeralkoholer såsom mannitol, polysaccharider, etc. til den vandige opløsning. Sådanne additiver fungerer som midler til justering af det osmotiske tryk og dispersionsmidler og også til at bære lipidvesiklerne, når den resulterende dispersion underkastes frysetørring eller spraytørring, hvilket beskrives nedenfor.

Blandingsforholdet mellem lipidvesikler og dispersionsmediet, som afhænger af arten af dispersionsmediet, er fortrinsvis 5-100 vægtdele af sidstnævnte pr. 1 vægtedel af førstnævnte. De to bestanddele sammenblandes ved en sædvanlig fremgangsmåde, som er egnet til arten af dispersionsmedium.

Det således vundne medikamentholdige lipidvesikelpræparat administreres sædvanligvis til mennesker eller dyr fx oralt, parenteralt eller eksternt.

Når det ovenfor vundne præparat er flydende, kan præparatet eventuelt
5 frysetørres eller spraytørres på sædvanlig måde til et nyt fast præparat.

Et hensigtsmæssigt frysetørrings- eller spraytørringshjælpemiddel kan sættes til det flydende præparat før frysetørring eller spraytørring. Dette gør præparatet let at tørre, bibringer det resulterende faste
10 præparat forbedret stabilitet og gør præparatet let at dispergere igen til anvendelse.

Det på denne måde vundne faste præparat gendispergeres i destilleret vand eller lignende før anvendelse og administreres til mennesker eller dyr fx oralt eller parenteralt.

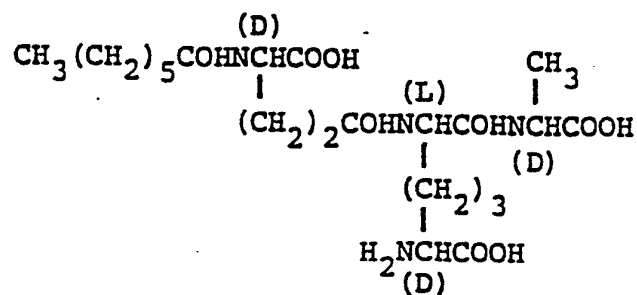
15 Det medikamentholdige lipidvesikelpræparat ifølge den foreliggende opfindelse omfatter lipidvesikler, som består af en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension og en membran af phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel, som inde-
20 slutter den vandige fase deri, præparatet indeholder et lægemiddel i den indre vandige fase og/eller membranen, og det foreligger i form af en dispersion af vesiklerne i et dispersionsmedium. Når lægemidlet er indeholdt i den indre flydende fase, og dispersionsmediet er flydende, kan hastigheden af lægemidlets opløsning således reguleres ved at justere forskellen i osmotisk tryk mellem den indre flydende
25 fase og den ydre flydende fase. Størrelsen af vesiklerne eller aggregaterne deraf kan endvidere justeres i overensstemmelse med arten af dispersionsmedium, omrøringsbetingelser til dannelse eller dispergering af vesiklerne, dispersionskoncentrationen og andre betingelser, hvorved lægemidlets evne til at blive overført til væv eller
30 lægemidlets opløsningshastighed kan bestemmes efter ønske. Det foreliggende præparat har således store fordele. Endvidere kan præparatet have et højere lægemiddelindhold end sædvanlige liposompræparater og har en højere stabilitet end sædvanlige sammensatte emulsioner af W/O/W-typen, og det er således meget nyttigt.

Medikamentholdige lipidvesikelpræparater ifølge opfindelsen og fremgangsmåden til fremstilling af sådanne præparater beskrives nærmere i nedenstående eksempler.

EKSEMPEL 1

- 5 En mængde på 350 mg FK-565 stof¹⁾ blev opløst i 50 g af en vandig opløsning indeholdende 0,45% natriumchlorid og 5% glucose. Under omrøring sattes den resulterende opløsning (W_1) dråbevis til en blanding (L), der bestod af 18 g sojabønne-lecithin, 9 g sorbitan-
- 10 sesquioleat (SO-15) og 3 g Panecete® 810 (fra Nippon Oils & Fats Co., Ltd.), hvorved der vandtes W_1/L , hvori W_1 var omsluttet af en membran af L. Der blev udvejet en 2,85 g stor portion af W_1/L , hvortil der blev sat en vandig opløsning (W_2) indeholdende 0,1% Polysorbat® 80 (fra Nikko Chemicals Co., Ltd.) og 5% mannitol, hvilket gav 100 g af
- 15 en blanding. Denne blanding blev omrørt under anvendelse af en homomikser for at fremkalde dispersion, hvilket gav et præparat af lipidvesikler indeholdende FK-565 stof ($W_1/L/W_2$). Indholdet af FK-565 stof i det samlede system var 0,1 mg/ml, og vesikelaggregaterne var ca. 100 μm i gennemsnitlig partikelstørrelse. Der blev udført et afgivelsesforsøg under anvendelse af en diffusionscelle for at bestemme
- 20 afgivelsen af FK-565 stoffet fra W_1 til W_2 som funktion af tiden. Der blev observeret forlænget afgivelse i 100 timer.

1) FK-565 stof:



EKSEMPEL 2

- En mængde på 13,8 g natriumsalt af ceftizoxim blev opløst i 46,2 g destilleret vand til injektionsbrug. Under omrøring sattes opløsningen (W_1) dråbevis til en blanding (L) af 18 g sojabønnelecithin, 18 g sorbitansesquioleat (SO-15) og 4 g Panacete® 810, hvilket gav en emulsion (W_1/L). Til en udvejet portion på 3,3 g af emulsionen sattes dråbevis den samme mængde xylen, og blandingen blev omrørt til dannelse af en suspension. Til suspensionen sattes 196,7 g af en vandig opløsning (W_2) indeholdende 0,1% Polysorbat® 80 og 5% mannitol.
- 10 Blandingen blev omrørt (5000 rpm, 5 minutter) under anvendelse af en homomikser for at fremkalde dispersion, hvilket gav et præparat af lipidvesikler indeholdende natriumsaltet af ceftizoxim ($W_1/L/W_2$). Vesikelaggregaterne var 1-10 μm i gennemsnitlig partikelstørrelse.

- Portioner på 1 g af dispersionen blev enkeltvis anbragt i hætteglas afkølet med flydende nitrogen, hvorefter dispersionen øjeblikkeligt frøs til et fast stof med lipidvesiklerne indesluttet i en mannitol-kage. Hvert hætteglas blev tørret i vakuum ved en temperatur på op til 25°C i 12 timer og derefter tørret ved 20°C i 2 timer, hvilket gav et frysetørret præparat af lipidvesikler indeholdende 2 mg (styrke) af ceftizoxim-natriumsalt. Da produktet var gendispergeret i vand, havde vesikelaggregaterne en gennemsnitlig partikelstørrelse på 2,1-5,6 μm .

- Det ovenfor vundne frysetørrede præparat blev gendispergeret i 941 mg destilleret vand til injektion. Dispersionen blev administreret i halevenen på hanmus (7 uger gamle, vægt 25-30 g) med en dosis på 400 μg , beregnet som ceftizoxim-natrium, og koncentrationen af lægemidlet i blodet blev målt efter et tidsrum. Der blev således observeret en vedvarende koncentration på 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ selv 24 timer efter administrationen.

- 30 Af det gendispergerede præparat, der var vundet på samme måde som beskrevet ovenfor, blev en fraktion på 5,6 μm i gennemsnitlig partikelstørrelse indgivet i halevenen på en hanmus (7 uger gammel, vægt 25-30 g), som derefter blev undersøgt for fordelingen af lægemidlet gennem organerne. I løbet af 30 minutter til 2 timer viste lægemidlet

sig at være blevet distribueret hovedsagelig i lungen, idet der også blev observeret distribution i leveren og milten.

Da en anden fraktion med en gennemsnitlig partikelstørrelse på 2,1 μm blev indgivet på lignende måde, viste lægemidlet sig at være blevet 5 distribueret hovedsagelig i leveren og milten med en formindsket distribuering i lungen.

EKSEMPEL 3

Insulin (8000 enheder) fra bovin pancreas blev opløst i 2087,5 mg 0,1N saltsyre. Under omrøring sattes opløsningen (W_1) dråbevis til en 10 blanding (L) af 720 mg sojabønne-lecithin, 720 mg sorbitansesquioleat og 160 mg Panacete® 810, hvilket gav en ensartet emulsion (W_1/L). Emulsionen blev sat til 36 g af en vandig opløsning indeholdende 0,3% Tween® 80 og 8% sorbitol, og blandingen blev omrørt (10.000 rpm, 2 minutter), hvilket gav et insulinholdigt lipidvesikelpræparat med en 15 gennemsnitlig partikelstørrelse på 70 μm .

Præparatet blev indgivet oralt (med en dosis svarende til 100 enheder insulin) til hanrotter (6 uger gamle, vægt 180-200 g), og blodet blev indsamlet fra nøglebensvenen og undersøgt for blodsukkerniveauet efter et tidsrum. Præparatet havde således en vedvarende virkning med 20 ca. 40%'s reduktion i blodsukker i løbet af et tidsrum på 4 timer efter administrationen.

EKSEMPEL 4

En mængde på 10 mg Ubiquinon® 10 blev opløst i en blanding (L) af 720 mg sojabønne-lecithin, 180 mg sorbitansesquioleat og 100 mg Panacete® 25 810. 9 g fysiologisk saltopløsning (W_1) blev dråbevis sat til opløsningen under omrøring, hvilket gav en ensartet emulsion (W_1/L). Til W_1/L blev der sat xylen i en mængde på to gange mængden af emul- sionen, hvorved aggregater af W_1/L blev frigivet, og disse havde en gennemsnitlig partikelstørrelse på 0,45 μm . Dispersionen blev sat til 30 500 ml af en vandig opløsning (W_2) indeholdende 0,2% polyoxyethylen-

(60)-hærdet ricinusolie og 5% mannitol. Blandingen blev omrørt til dispergering, hvilket gav et lipidvesikelpræparat.

EKSEMPEL 5

2 ml af en vandig opløsning (W_1) indeholdende 10.000 enheder bovin
5 pancreasinsulin sættes dråbevis til en blanding (L) af 720 mg soja-
bønne-lecithin, 180 mg sorbitansesquioleat og 100 mg Panacete® 810
under omrøring, hvilket gav en ensartet emulsion (W_1/L). W_1/L blev
derefter sat til en olieagtig base omfattende 180 mg flydende paraf-
fin, 220 mg sorbitansesquioleat, 2400 mg hvidt vaseline og 200 mg
10 hvidt japanvoks og blandet sammen ved omrøring, hvilket gav en salve
af lipidvesikler indeholdende insulin.

PATENTKRAV

1. Medikamentholdigt lipidvesikelemulsionspræparat omfattende aggregater af lipidvesikler,
15 k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter
 - a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel, og
 - b) en phospholipidmembran, som indeholder et lipofilt overfladeaktivt middel, og som omslutter den vandige fase,
- 20 hvilke vesikler er dispergeret i en vandig opløsning af mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel eller i en olieagtig salvebase og danner en emulsion.
2. Et fast medikamentholdigt lipidvesikelpræparat opnået ved frysetørring eller spraytørring af emulsionen omfattende aggregater af
25 lipidvesikler,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter
 - a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel, og

b) en phospholipidmembran indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel omsluttende ovennævnte vandige fase,

hvilke vesikler dispergeres i en vandig opløsning omfattende mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel.

5 3. Medikamentholdigt lipidvesikelpræparat omfattende aggregater af lipidvesikler,

k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter

a) en indre vandig fase i form af en vandig opløsning eller suspension og

10 b) en phospholipidmembran, som indeholder et medikament og et lipofilt overfladeaktivt middel, og som omslutter den vandige fase,

hvilke vesikler er dispergeret i en vandig opløsning af mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel eller i en olieagtig salvebase og danner en emulsion.

15 4. Fremgangsmåde til fremstilling af et medikamentholdigt lipidvesikelpræparat,

k e n d e t e g n e t ved, at en vandig opløsning eller suspension indeholdende et lægemiddel sættes til et phospholipid indeholdende et lipofilt overfladeaktivt middel til dannelselse af en blanding, at

20 blandingen omrøres hvorved der dannes lipidvesikler, og vesiklerne derefter dispergeres i et disperisonsmedium til dannelselse af en emulsion.

5. Fremgangsmåden ifølge krav 4,

k e n d e t e g n e t ved, at dispergeringsmediet er en vandig opløsning af mindst ét hydrofilt overfladeaktivt middel, samt at emulsionen frysetørres eller spraytørres til dannelselse af et fast præparat.