

KIVONAT

Nanodiszperziók alkalmazása gyógyszerkészítményekben

A találmány tárgya nanodiszperziók alkalmazása gyógyszerkészítményekben, az ilyen nanodiszperziókat tartalmazó gyógyszerkészítmények, és ezek különböző gyógyászati alkalmazásai.

A nanodiszperzió egy membránképző vegyületet, egy koemulgeátort és egy lipofil komponenst tartalmaz, előállítására

(α) a fenti komponenseket homogén, tiszta folyadékká (úgynevezett nanodiszperziós előfázis) keverik össze, majd

(β) az (α) lépésben kapott folyadékot hozzáadják a gyógyszerkészítmény vizes fázisához; és

mindkét lépést kiegészítő energiaforrások alkalmazása nélkül hajtják végre.

Handwritten signature

2001 03 23

P99 1570

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

67.917/ZE



Nanodiszperziók alkalmazása gyógyszerkészítményekben

A találmány tárgya nanodiszperziók alkalmazása gyógyszerkészítményekben, az ilyen nanodiszperziókat tartalmazó gyógyszerkészítmények, és ezek különböző gyógyászati alkalmazásai.

Gyógyszerkészítményeken a leírásban olyan készítményeket értünk, amelyek a készítmény alapját képező anyagokon kívül funkcionális hatóanyagokat is tartalmaznak. Ezeket a készítmény-alaphoz adják hozzá, és például az idegrendszer, a belső elválasztású mirigyrendszer, a szív-ér rendszer, a légutak, a gyomor-bél traktus, a vesék és a vizeletkiválasztó rendszer kimenő vezetékai, a mozgásszervek, az immunrendszer, a bőr és nyálkahártyák gyógykezelésére valamint fertőző betegségek kezelésére használhatók.

Ezeket az anyagokat el kell eljuttatni a megfelelő helyre, hogy ott kifejthessék hatásukat. Hogy a hatás helyén a hatóanyag értékesülése optimális legyen, sok hatóanyagot úgynevezett hordozó- és szállítóanyagok (hordozórendszerek) - például vegyes micellák, liposzómák vagy nanoemulziók (nanorészecskék) - felhasználásával alkalmaznak. Ilyen hatóanyagok például az amfotericin (NeXstar, Sequus, TLC), daunorubicin (NeXstar), doxorubicin (Sequus), az inaktivált hepatitis A vírusok (Berna) vagy az econazol (Cilag). Ezek a hatóanyagok terápiás szempontból előnyösen alkalmazhatók a fenti hordozó-



rendszerekkel, mert például kevesebb mellékhatást okoznak, vagy jobb lesz a vakcináló hatásuk.

Most meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy alkalmas összetételű nanodiszperziók megnövelhetik a hatóanyagok hatásosságát a gyógyszerkészítményekben.

Tehát a találmány tárgya

- (a) egy membránképző vegyületet,
- (b) egy koemulgeátort és
- (c) egy lipofil komponenst

tartalmazó nanodiszperzió alkalmazása gyógyszerkészítményekben, amely nanodiszperzió előállítására

(α) az (a), (b) és (c) komponenst addig keverjük, míg homogén, tiszta folyadékot nem kapunk (úgynevezett nanodiszperziós előfázis), majd

(β) az (α) lépésben kapott folyadékot hozzáadjuk a gyógyszerkészítmény vizes fázisához,

és az (α) és (β) lépés végrehajtása során semmiféle kiegészítő energiaforrást nem alkalmazunk.

Az (α) lépést általában szobahőmérsékleten, kívánt esetben melegítést alkalmazva, normális nyomáson hajtjuk végre. A keverést a szokásos eszközökkel, például propeller-, szögletes lapát- vagy mágneses keverővel végezzük, anélkül, hogy bármiféle speciális mechanikai keverőberendezést használnánk.

Az (a), (b) és (c) komponenst az (α) lépésben vízmentes közegben keverjük össze, vagyis vizet nem szükséges hozzáadni.

A (β) lépést úgy hajtjuk végre, hogy az (α) lépésben kapott folyadékot, vagyis a nanodiszperziós előfázist hozzáadjuk



a gyógyszerkészítmény vizes fázisához. Az (a), (b) és (c) komponens alkalmas megválasztásával közvetlenül ultrafinom, monodiszperz nanodiszperziót kapunk. Így módon elkerülhető a fúvókás, rotor-sztátoros vagy ultrahangos homogenizátorral végzett homogenizálás, amit arra szoktak alkalmazni, hogy a durva diszperz vagy legalábbis heterodiszperz rendszert finom monodiszperz rendszerré alakítsák át. Tehát a (β) lépést az jellemzi, hogy végrehajtásához nem kell nagy nyíró- vagy kavitációs erőket alkalmazni.

A (β) lépést általában szobahőmérsékleten hajtjuk végre, ebbe a tartományba esik a megfelelő olaj/víz fázisinverziós hőmérséklet (PIT).

Az (α) és (β) lépéssel előállított nanodiszperziók 50 nm-nél kisebb, tipikusan 30 nm-nél is kisebb átlagos átmérőjű részecskéket tartalmaznak. A méreteloszlás monodiszperz, és megfelel a Gauss-féle eloszlásnak.

Előnyösen alkalmazható az olyan nanodiszperzió, amely

- (a) membránképző vegyületként úgynevezett kettősréteg kialakítására alkalmas anyagokat,
- (b) koemulgeátorként előnyösen o/v szerkezetet kialakító anyagokat,
- (c) lipofil komponensként pedig valamilyen, a gyógyszerkészítményekben szokásosan használt lipofil ágenszt tartalmaz.

A nanodiszperzió (a) komponensként előnyösen egy foszfolipidet, hidratált vagy részlegesen hidratált foszfolipidet, egy lizofoszfolipidet, ceramidot vagy ilyen anyagok keverékét, egy (1) általános képletű vegyületet - a képletben



- R₁ jelentése 10-20 szénatomos acilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy 10-20 szénatomos acilcsoport; és
- R₃ jelentése hidrogénatom, 2-(trimetil-amino)-1-etil-, 2-amino-1-etil-csoport, szubsztituálatlan vagy egy vagy több karboxil-, hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, inozitol- vagy glicerilcsoport -

vagy ilyen vegyületek sóit tartalmazza.

A 10-20 szénatomos acilcsoport előnyösen egyenes láncú, páros számú szénatomot tartalmazó 10-20 szénatomos alkanoilcsoport vagy olyan egyenes láncú 10-20 szénatomos alkenoilcsoport, amely egy kettős kötést és páros számú szénatomot tartalmaz.

Az egyenes láncú, páros számú szénatomot tartalmazó 10-20 szénatomos alkanoilcsoport lehet például dodekanoil-, tetradekanoil-, hexadekanoil- vagy oktadekanoilcsoport.

Az egyenes láncú 10-20 szénatomos alkenoilcsoport, amely egy kettős kötést és páros számú szénatomot tartalmaz, lehet például cisz-6- vagy transz-6-, cisz-9- vagy transz-9-dodecenoil-, -tetradecenoil-, -hexadecenoil-, -oktadecenoil- vagy -eikozenoil-, előnyösen 9-cisz-oktadecenoil- (oleoil-) -csoport, továbbá cisz-9,12-oktadekadienoil- vagy cisz-9,12,15-oktadekatrienoil-csoport.

Az egyik olyan (1) általános képletű foszfolipid, amelyben R₃ jelentése 2-(trimetil-amino)-1-etil-csoport, „lecitin” triviális néven, egy másik pedig, amelyben R₃ jelentése 2-amino-1-etil-csoport, „cefalin” néven ismert. Használható



például a természetben előforduló cefalin vagy lecitin, így a szójababból vagy tyúktojásból származó, azonos vagy különböző acilcsoportokat tartalmazó cefalin vagy lecitin vagy ezek keverékei.

Az (1) általános képletű foszfolipid lehet szintetikus eredetű is. "Szintetikus foszfolipidek"-en olyan foszfolipideket értünk, amelyek R_1 és R_2 szempontjából egységes összetételűek. Előnyös szintetikus foszfolipidek a fenti lecitinek és cefalinok közül azok, amelyekben az R_1 és R_2 acilcsoport meghatározott szerkezetű, és egy meghatározott, körülbelül 95 %-nál nagyobb tisztaságú zsírsavból származik. R_1 és R_2 lehet azonos vagy különböző, telítetlen vagy telített csoport. Előnyösen R_1 jelentése telített, például hexadekanoil-, R_2 jelentése pedig telítetlen, például cisz-9-oktadecenoil- (oleoil-) -csoport.

A "természetben előforduló" foszfolipid olyan foszfolipidet jelent, amely R_1 és R_2 szempontjából nem egységes összetételű. Az ilyen természetes foszfolipidek ugyancsak lecitinek és cefalinok, amelyekben az R_1 és R_2 acilcsoport a természetben előforduló zsírsavkeverékekből származik.

A "gyakorlatilag tiszta" (1) általános képletű foszfolipiden azt értjük, hogy az anyag több mint 90 tömeg%, előnyösen több mint 95 tömeg% (1) általános képletű foszfolipidet tartalmaz, ami alkalmas meghatározási módszerekkel, például papírkromatográfiával, vékonyréteg-kromatográfiával, nagynyomású folyadékkromatográfiával vagy ezimes festési vizsgálattal mérhető.



Ha az (1) általános képletű foszfolipidben R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, az lehet például metil- vagy etil-, előnyösen metilcsoport.

Ha R_3 jelentése egy vagy több karboxil-, hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, az lehet például 2-hidroxil-etil-, 2,3-dihidroxil-propil-, karboxil-metil-, 1- vagy 2-karboxil-etil-, dikarboxil-metil-, 2-karboxil-2-hidroxil-etil-, 3-karboxil-2,3-dihidroxil-propil-, 3-amino-3-karboxil-propil- vagy 2-amino-2-karboxil-propil-, előnyösen 2-amino-2-karboxil-etil-csoport.

A fenti csoportokat tartalmazó (1) általános képletű foszfolipidek jelen lehetnek sóik, például nátrium- vagy káliumsóik alakjában.

Az olyan (1) általános képletű foszfolipideket, amelyekben R_3 jelentése inozitol- vagy glicerilcsoport, foszfatidilinozidoknak illetve foszfatidilglicerideknek nevezzük.

Az (1) általános képletű foszfolipidek acilcsoportjai a zárójelben megadott hagyományos neveken is ismertek:

cisz-9-dodecenoil- (lauroleoil), cisz-9-tetradecenoil- (mirisztoleoil), cisz-9-hexadecenoil- (palmitoleoil), cisz-6-oktadecenoil- (petrozeloil), transz-6-oktadecenoil- (petrozelaidoil), cisz-9-oktadecenoil- (oleoil-), transz-9-oktadecenoil- (elaidoil), cisz-9,12-oktadekadienoil- (linoleoil-), cisz-9,12,15-oktadekatrienoil- (linolenoil-), cisz-11-oktadecenoil- (vakcenoil), cisz-9-eikozenoil-, (gadoleoil), cisz-5,8,11,14-eikozatetraenoil- (arachidonoil), dodekanoil- (lauroil), tetradekanoil- (mirisztoil), hexadekanoil- (palmitoil), oktadeka-



noil- (sztearoil), eikozanoil- (arachidoil), dokozanoil- (behenoil), tetrakozanoil- (lignoceroil)-csoport.

Az (1) általános képletű foszfolipidek sói előnyösen gyógyászatilag elfogadhatók. A sókat az jellemezi, hogy az R_3 szubsztituensben sóképző csoportok, a foszforatomon pedig szabad hidroxilcsoport van jelen. Belső sók is képződhetnek. Előnyösek az alkálifém-, különösen a nátriumsók.

A találmány egy különösen előnyös megvalósításában szójából származó tisztított, LIPOID S 100 vagy S 75 minőségű, vagy a USP23/NF 18 monográfiában megadott minőségű lecitint használunk.

Az (a) komponenst az (a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére vonatkoztatva körülbelül 0,1 és 30 tömeg% közötti koncentrációban alkalmazzuk.

A (b) komponens előnyösen valamilyen kedvező o/v szerkezetet kialakító emulgeátor vagy emulgeátorkeverék.

Különösen előnyösek a következő emulgeátorok:

- zsírsavak alkálifém-, ammónium- és aminsói. Ilyenek például a lítium-, nátrium-, kálium-, ammónium-, trietil-amin-, etanol-amin-, dietanol-amin- és trietanol-amin-sók. Előnyösen használhatók a nátrium-, kálium- és az $NR_1R_2R_3$ általános képletű ammóniumsók, amelyekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport;
- telített vagy telítetlen alkil-szulfátok - például nátrium-dodecil-szulfát - és alkánszulfonátok, például nátrium-dodekánszulfonát;



- a kólsav sói, például nátrium-kolát, nátrium-glikokolát és nátrium-taurokolát;
- (kvaterner) invertszappanok, például cetil-piridinium-klorid;
- zsírsavakkal képzett parciális szorbitán-észterek, például szorbitán-monolaurát;
- zsírsavak cukor-észterei, például szacharóz-monolaurát;
- alkil-glükozidok, például oktil- vagy dodecil-glükozid;
- alkil-maltozidok, például dodecil-maltozid;
- zsírsavak parciális gliceridjei, például laurilsav-monoglicerid;
- 8-18 szénatomos betainok, (8-24 szénatomos alkil-amido)-(1-4 szénatomos alkilén)-betainok és 8-18 szénatomos szulfobetainok;
- fehérjék, például kazein;
- zsírsavak poliglicerin-észterei;
- zsírsavak propilén-glikol-észterei;
- zsírsavak laktátjai, például nátrium-sztearoil-laktil-2-laktát;
- zsíralkohol-foszforátok.

Még előnyösebbek a poli(oxi-etilén) típusú emulgeátorok. Ilyenek például a következők:

- polietoxilezett szorbitán-észterek, például poliszorbát 80;
- polietoxilezett zsíralkoholok, például oleth-20;
- polietoxilezett zsírsavak, például polioxil-20-sztearát;
- polietoxilezett E-vitamin-származékok, például E-vitamin-polietilén-glikol-1000-szukcinát;



- polietoxilezett lanolin és lanolinszármazékok, például laneth-20;
- polietoxilezett parciális zsírsav-gliceridek, például di-etilénglikol-monoszearát;
- polietoxilezett alkil-fenolok, például etil-fenol-poli(etil-énglikol-éter)11;
- polietoxilezett zsíralkoholok és sóik kénsavas félészterei, például 12-14 szénatomos zsíralkohol-észterszulfát-2EO-nátriumsó;
- polietoxilezett zsíraminok és zsírsavamidok;
- polietoxilezett szénhidrátok;
- etilén-oxid és propilén-oxid blokkpolimerjei, például poloxamer 188.

A találmány szerint alkalmazott nanodiszperzióban a (b) komponens az (a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére számítva körülbelül 1 és körülbelül 50 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

A (c) komponens előnyösen egy természetes, szintetikus vagy félszintetikus di- vagy triglicerid, ásványolaj, szilikonolaj, viasz, zsíralkohol, guerbetalkohol vagy egy észetere, valamilyen terápiás hatású olaj, egy lipofil gyógyszer-hatóanyag, vagy ilyen anyagok keveréke.

Gyógyszerekben alkalmazható hatóanyagok felsorolása megtalálható például az alábbi szakirodalmi helyen: Arzeneimittelkompendium 1997. Ilyen hatóanyagok például a fájdalomcsillapítók, savközömbösítő/fekélyellenes szerek, antiallergikumok, antianémiás szerek, antidepresszánsok, antidiabetikumok, has-

menéscsökkentő szerek, ellenmérgek / elvonási tünetek kezelésére szolgáló szerek / hánytatószer, hányinger/szédülés elleni szerek, epilepsziaellenes szerek, antihaemorrhagiás szerek, magas vérnyomás és alacsony vérnyomás elleni szerek, fertőzésgátló szerek, antikoagulánsok, reuma/gyulladás elleni szerek, étvágycsökkentők, béta-blokkolók, hörgőtágítók, kolinerg ágensek, fertőzésgátló szerek, diagnosztikai ágensek, diétikus anyagok, vizelethajtó szerek, vérellátás-stimulátorok, gasztroenterológiai szerek, köszvény elleni szerek, influenza elleni szerek, nőgyógyászati szerek, aranyér elleni szerek, hormonok, köhögéscsillapítók, altatók, immunológiai hatóanyagok, intravénás infúziók, szívgyógyszerek, fogamzásgátló szerek, kontrasztanyagok, adrenokortikoszteroidok, hashajtók, máj- és epegyógyszerek, lipid-anyagcsere készítmények, helyi érzéstelenítők, fájdalomcsillapítók migrén ellen, izomrelaxáló szerek, narkotikumok, neuroleptikus ágensek, fogászati, szemészeti, fül-orr-gégegyógyászati (ORL) szerek, Parkinson-kór elleni szerek, pszichostimulánsok, nyugtatók, görcsoldók, tonizáló/roboráló szerek, trankvillánsok, turbekulózis elleni szerek, urológiai szerek, visszértágulat kezelésére szolgáló készítmények, sebgyógyító szerek és citosztatikus anyagok.

A találmány szerint alkalmazott nanodiszperziókban a (c) komponens az (a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére számítva előnyösen 0,1 és 80 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

A találmány szerint alkalmazott nanodiszperzió adott esetben fakultatív (d) komponensként valamilyen szolubilizálószer,



előnyösen egy 2-8 szénatomos alkoholt, például etanolt vagy propilénlikolt tartalmaz.

Az (a), (b), (c) és adott esetben (d) komponenst tartalmazó nanodiszperzió jellemzője, hogy a szolubilizált funkcionális gyógyszer-hatóanyag kedvező fázistulajdonságokat mutat. Tehát ha beeső fényben opálos és áttetsző is a készítmény, csak egy igen enyhe zavarosság jelzi, hogy a diszperzió nincs egészen abban az ideális fizikai állapotban, amely a valódi molekuláris oldatokat jellemzi. Az elektronmikroszkópos felvételek azt mutatják, hogy a diszperzió több mint 98 %-a olyan részecskék szuszpenziója alakjában van jelen, amelyeknek mérete Gauss-féle eloszlásban körülbelül 50 nm-nél kisebb, tipikusan körülbelül 30 nm-nél kisebb (nanorészecskék). A valódi molekuláris oldattól való eltérés azonban megengedhetővé válik azáltal, hogy a diszperzió különlegesen jó homogenitási tulajdonságokat mutat, amit bizonyít például a meglepően nagy tárolási stabilitás: több hónapon át szobahőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten tárolva a szeparálódásnak semmiféle jele nem mutatkozik (az extrapolálás alapján várható eltarthatóság több mint két év).

A lézerefényszórási mérések és elektronmikroszkópos elemzések (Cryo-TEM) megerősítik, hogy a nanodiszperzióban igen kis méretű és kitűnő homogenitású nanorészecskék vannak jelen.

A találmány szerint alkalmazott nanodiszperziók egy másik előnye, hogy könnyen előállíthatók.

Az 1. igénypontban leírt nanodiszperziók a találmány szerint gyógyszerkészítményekben alkalmazhatók.



A találmány további tárgya az (α) lépésben kapott, úgynevezett nanodiszperziós előfázis, amelyet úgy állíthatunk elő, hogy az alábbi komponenseket:

- (a) membránképző vegyület,
- (b) koemulgeátor,
- (c) egy lipofil komponens és adott esetben

(d) egy 2-8 szénatomos alkohol, előnyösen propilén-glikol, még előnyösebben etanol, vízmentes közegben addig keverjük, míg homogén, tiszta folyadékot nem kapunk.

A találmány szerint a nanodiszperziós előfázist vagy a nanodiszperziót közvetlenül használjuk fel a gyógyszerkészítményekhez.

A gyógyszerek előnyösen folyékony, félig folyékony vagy szilárd készítmények.

Folyékony gyógyszerkészítmények például az injektálható oldatok, infúziós oldatok, cseppek, sprayk, aeroszolok, emulziók, lemosószeresek, szuszpenziók, iható oldatok, gargalizáló folyadékok és inhalálószeresek.

Félszilárd gyógyszerkészítmények például a kenőcsök, krémek (o/v emulziók), zsíros krémek (v/o emulziók), gélek, balzsamok, habok, paszták, szuszpenziók, lágy kapszulák, tapaszok, beleértve transzdermális rendszereket.

Szilárd gyógyszerkészítmények például a tabletták, bevont tabletták, kapszulák, granulátumok, pezsgő granulátumok, pezsgőtabletták, pasztillák, szopogató- és rágótabletták,



kúpok, implantátumok, liofilizátumok, adszorbeált anyagok és porok.

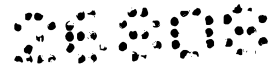
A találmány oltalmi köre ezekre a készítményekre is kiterjed.

A készítmények a nanodiszperziót 0,01 és 100 tömeg% közötti, előnyösen 0,05 és 20, még előnyösebben 0,1 és 10 tömeg% közötti koncentrációban tartalmazzák.

Folyékony és félszilárd gyógyszerkészítmények előállítására (20. és 29. példa) a nanodiszperziót a készítmény vizes komponensébe visszük be. A nanodiszperzió helyett a megfelelő nanodiszperziós előfázist is hozzáadhatjuk a gyógyszerkészítmény vizes fázisához. A nanodiszperziós előfázist keverés közben, előnyösen a megfelelő olaj/víz fázisinverziós (PIT) tartományba eső hőmérsékleten adjuk hozzá a vizes fázishoz.

A szilárd gyógyszerkészítményeket - mint például tabletták (30. példa), pezsgőtabletták, bevonatos tabletták, granulátumok, pezsgő granulátumok és tapaszok - permetezéssel vagy áztatással vonjuk be vagy töltjük meg a nanodiszperziókkal. Egyes esetekben előnyös, ha a nanodiszperzió dehidratált formáját bekeverjük a szilárd keverékbe. A nanodiszperzió dehidratálását általában fagyasztásos vagy permetezéses szárítással végezzük a szokásos segédanyagok jelenlétében. A nanodiszperziós előfázist kapszulákba, előnyösen rugalmas zselatinkapszulákba is tölthetjük (31. példa).

A matrix- vagy membrán-szabályozású gyógyszeradagoló rendszerekbe - mint például orális (oros) kapszulák, transzdermális rendszerek, injektálható mikrokapszulák vagy implantátu-



mok - hagyományos módszerekkel töltjük be a nanodiszperziókat. Az orális kapszulákba a nanodiszperziós előfázis is betölthető.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen az idegrendszer, a belső elválasztású mirigyrendszer, a szív-érrendszer, a légutak, a gyomor-bél traktus, a vesék és a vizeletkiválasztó rendszer kimenő vezetékai, a mozgásszervek, az immunrendszer, a bőr és nyálkahártyák gyógykezelésére valamint fertőző betegségek, tumorok, vitaminhiány és ásványi anyagokkal kapcsolatos hiánybetegségek kezelésére használjuk.

Az új gyógyszerkészítményeket előnyösen epikután, bukkális, lingvális, szublingvális, enterális (=orális), rektális, nazális, pulmonális, inhalációs, conjunctivalis, intravaginális, intrurétrális, intrakardiális, intraarteriális, intravénás, intralumbalis, intrathecalis, intraartikuláris, intra-kután, szubkután, intramuszkuláris vagy intraperitoneális módon alkalmazzuk.

Az alábbi példákban a %-ok tömeg%-ot jelentenek, és a vegyületek mennyisége - hacsak másképp nem jelezzük - a tiszta anyagra vonatkozik.

Példák a nanodiszperziós előfázisra

1. Példa: Miglyol 812 nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	17,30 %
Poliszorbát 80	34,00 %
Miglyol 812	34,50 %
Etanol	14,20 %



Előállítás: A Miglyol 812-t összekeverjük a Poliszorbát 80-nal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

2. Példa: Miglyol 812 nanodiszperziós előfázis

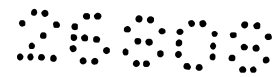
Szójalecitin	17,30 %
Oleth-20	34,00 %
Miglyol 812	34,50 %
Etanol	14,20 %

Előállítás: A Miglyol 812-t melegítés közben összekeverjük az Oleth-20-szal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

3. Példa: Miglyol 812 nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	17,30 %
Laneth-20	34,00 %
Miglyol 812	34,50 %
Etanol	14,20 %

Előállítás: A Miglyol 812-t melegítés közben összekeverjük a Laneth-20-szal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.



4. Példa: Miglyol 812 nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	17,30 %
E-vitamin-polietilénglikol-szukcinát (vitamin E TPGS Eastman)	34,00 %
Miglyol 812	34,50 %
Etanol	14,20 %

Előállítás: A Miglyol 812-t melegítés közben összekeverjük az E-vitamin-polietilénglikol-szukcináttal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

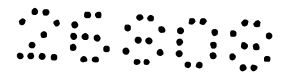
5. Példa: E-vitamin-acetát nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	9,00 %
Poliszorbát 80	34,00 %
E-vitamin-acetát	36,60 %
Miglyol 812	13,00 %
Etanol	7,40 %

Előállítás: A Miglyol 812-t összekeverjük az E-vitamin-acetáttal és a Poliszorbát 80-nal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

6. Példa: A-vitamin-palmitát nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	17,30 %
Poliszorbát 80	34,00 %
A-vitamin-palmitát ($1,7 \times 10^6$ NE/g)	4,50 %
Miglyol 812	30,00 %
Etanol	14,20 %



Előállítás: A Miglyol 812-t összekeverjük az A-vitamin-palmitáttal és a Poliszorbát 80-nal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

7. Példa: Tridecil-szalicilát nanodiszperziós előfázis

Szójalecitin	11,00 %
Poliszorbát 80	26,00 %
Tridecil-szalicilát	40,50 %
Miglyol 812	13,50 %
Etanol	9,00 %

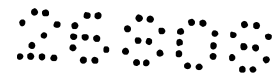
Előállítás: A Miglyol 812-t összekeverjük a tridecil-szaliciláttal és a Poliszorbát 80-nal. Az így kapott keverékhez hozzáadjuk az etanolban oldott szójalecitint, így homogén, tiszta folyadékot kapunk.

Példák a nanodiszperziókra

8. Példa: Miglyol 812 nanodiszperzió

Szójalecitin	1,73 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás: A vízfázist (például 90 kg) egy edényben 50°C-on keverjük (például mágneses keverővel), és keverés közben hozzáadjuk az 1. példában kapott folyékony nanodiszperziós előfázist (például 10 kg).



9. Példa: Miglyol 812 nanodiszperzió

Szójalecitin	1,73 %
Oleth-20	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 8. példa szerinti módon állítjuk elő.

10. Példa: Miglyol 812 nanodiszperzió

Szójalecitin	1,73 %
Laneth-20	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 8. példa szerinti módon állítjuk elő.

11. Példa: Miglyol 812 nanodiszperzió

Szójalecitin	1,73 %
E-vitamin-polietilén-glikol-szukcinát (vitamin E TPGS Eastman)	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kieg.menny.

A nanodiszperziót a 8. példa szerinti módon állítjuk elő.

12. Példa: Dexpanthenol nanodiszperzió

Dexpanthenol	5,00 %
Szójalecitin	1,73 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás: A dexpanthenolt tartalmazó vizes fázist (például 90 kg) egy edényben 50°C-on keverjük (például mágneses keverővel), és keverés közben hozzáadjuk az 1. példában kapott folyékony nanodiszperziós előfázist (például 10 kg).

13. Példa: Dexpanthenol nanodiszperzió

Dexpanthenol	5,00 %
Szójalecitin	1,73 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 12. példa szerinti módon állítjuk elő.

14. Példa: E-vitamin-acetát nanodiszperzió

E-vitamin-acetát	2,00 %
Szójalecitin	0,49 %
Poliszorbát 80	1,86 %
Miglyol 812	0,71 %
Etanol	0,63 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás: A vízfázist (például 94,54 kg) egy edényben 50°C-on keverjük (például mágneses keverővel), és keverés közben hoz-

záadjuk az 5. példában kapott folyékony nanodiszperziós előfázist (például 5,46 kg).

15. Példa: E-vitamin-acetát nanodiszperzió

E-vitamin-acetát	2,00 %
Szójalecitin	0,49 %
Poliszorbát 80	1,86 %
Miglyol 812	0,71 %
Etanol	0,63 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 14. példa szerinti módon állítjuk elő.

16. Példa: A-vitamin-palmitát nanodiszperzió

A-vitamin-palmitát ($1,7 \times 10^6$ NE/g)	0,45 %
Szójalecitin	1,73 %
Miglyol 812	3,00 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 8. példa szerinti módon állítjuk elő.

17. Példa: A-vitamin-palmitát nanodiszperzió

A-vitamin-palmitát ($1,7 \times 10^6$ NE/g)	0,45 %
Szójalecitin	1,73 %
Miglyol 812	3,00 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

A nanodiszperziót a 8. példa szerinti módon állítjuk elő.



18. Példa: Solcoseryl nanodiszperzió

Solcoseryl	1,00 %
Szójalecitin	1,73 %
Poliszorbát 80	3,40 %
Miglyol 812	3,45 %
Etanol	1,42 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás: A Solcoserylt tartalmazó vizes fázist (például 90 kg) egy edényben 50°C-on keverjük (például mágneses keverővel), és keverés közben hozzáadjuk az 1. példában kapott folyékony nanodiszperziós előfázist (például 10 kg).

19. Példa: Tridecil-szalicilát nanodiszperzió

Tridecil-szalicilát	4,05 %
Szójalecitin	1,10 %
Poliszorbát 80	2,60 %
Miglyol 812	1,35 %
Etanol	0,90 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 6	100,00 %-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás: A vízfázist (például 90 kg) egy edényben 50°C-on keverjük (például mágneses keverővel), és keverés közben hozzáadjuk a 7. példában kapott folyékony nanodiszperziós előfázist (például 10 kg).

A részecskeméreteket és méreteloszlásokat az alábbi táblázaton gyűjtöttük össze:

1. Táblázat			
Nanodiszperzió	részecske- átmérő ¹ (nm)	szórás (nm)	részecske- méret- eloszlás
miglyol 812 nanodiszperzió, 8. Példa	13,8	4,1	Gauss
dexpanthenol nanodiszperzió, 12. Példa	19,7	5,4	Gauss
E-vitamin-acetát nanodiszperzió, 14. Példa	12,2	5,5	Gauss
A-vitamin-palmitát nanodiszperzió, 16. Példa	10,1	3,9	Gauss
Solcoseryl nanodiszperzió, 18. Példa	7,3	3,4	Gauss
Tridecil-szalicilát nanodiszperzió, 19. Példa	16,3	6,6	Gauss

A nanodiszperzióknak a tárolási stabilitása is kiváló, amint azt az alábbi táblázatok mutatják:

¹ A részecskeátmérőket és részecskeméret-eloszlást lézerfényszórással határoztuk meg (Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, szám szerinti átlag)



Dexpanthenol nanodiszperzió (12. Példa)

2. Táblázat					
Tárolási körülmények		pH	részecske- átmérő ² (nm)	szórás (nm)	Dexpanthe- nol-tarta- lom (%) ³
idő (hónap)	hőmérs. (°C)				
0		6,1	19,7	5,4	5,37
3	7	6,1	19,0	6,7	5,36
	25	6,1	22,2	7,7	5,32
	40	6,3	36,6	14,2	5,23
6	7	6,1	20,8	7,3	5,30
	25	6,2	24,1	9,2	5,26
	40	6,4	35,4	17,7	5,20

² A részecskeátmérőket és részecskeméret-eloszlást lézerefényszórás-
sal határoztuk meg (Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, szám-
szerinti átlag)

³ A Dexpanthenol-tartalmat HPLC-vel mértük

E-vitamin-acetát nanodiszperzió (14. Példa)

3. Táblázat					
Tárolási körülmények		pH	részecske- átmérő ⁴ (nm)	szórás (nm)	Dexpanthe- nol-tarta- lom (%) ⁵
idő (hónap)	hőmérs. (°C)				
0		6,1	12,2	5,5	2,04
3	7	6,1	16,1	6,6	2,02
	25	6,1	17,5	7,0	2,04
	40	6,0	15,4	6,8	2,01
6	7	6,1	17,0	6,9	2,04
	25	6,0	17,6	7,2	2,03
	40	6,0	20,8	7,9	2,02

Példák a nanodiszperziót vagy nanodiszperziós előfázist tartal-
mazó gyógyszerkészítményekre

20. Példa: Szabályozott adagolású 5 %-os nem-aeroszol Dexpan-
thenol spray

a 12. Példa szerinti nanodiszperzió 100,00 %

A készítmény gyulladáscsökkentő hatású.

⁴ A részecskeátmérőket és részecskeméret-eloszlást lézerfényszórás-
sal határoztuk meg (Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, szám
szerinti átlag)

⁵ A Dexpanthenol-tartalmat HPLC-vel mértük



21. Példa: Dexpanthenolt és E-vitamin-acetátot tartalmazó balzsam

cera emulsificans cetomacrogolis	3,0 %
oleylium oleinicum (olajsav-oleil-észter)	6,0 %
propilén-glikol	3,0 %
a 12. példa szerinti nanodiszperzió	10,0 %
a 14. példa szerinti nanodiszperzió	10,0 %
aqua purificata	100,0 %-ra kieg.menny.

A készítmény gyulladáscsökkentő hatású.

22. Példa: 2,5 %-os Dexpanthenol szemcsepp

mannit	4,70 %
a 13. példa szerinti nanodiszperzió	50,00 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kieg. menny.

A készítmény gyulladáscsökkentő hatású.

23. Példa: 0,1 % A-vitamin-palmitátot tartalmazó krém

cetil-alkohol	10,00 %
hidrogénezett földimogyoróolaj	20,00 %
Poliszorbát 60	5,00 %
propilén-glikol	20,00 %
fenoxi-etanol	0,50 %
a 16. példa szerinti nanodiszperzió	23,00 %
aqua purificata	100,00 %-ra kieg.m.

A készítmény jó A-vitamin hatást mutat.

24. Példa: 0,1 % A-vitamin-palmitátot tartalmazó aeroszol



EDTA nátriumsója	0,05 %
mannit	4,70 %
a 17. példa szerinti nanodiszperzió	23,00 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kieg. menny.

A készítmény jó A-vitamin hatást mutat.

25. Példa: 1 % Tridecil-szalicilátot tartalmazó kenőcs

citromsav	0,75 %
ammónium-hidroxid-oldat	0,09 %
közepes lánchosszú triglicerid	5,00 %
unguetum alcoholum lanae aquosum DAB 9 (gyapjúviasz-alkoholos kenőcs)	40,00 %
a 19. példa szerinti nanodiszperzió	25,00 %
aqua purificata	100,00 %-ra kieg.m.

A készítmény keratolitikus (szaruoldó) hatású.

26. Példa: 0,5 %-os Solcoseryl hidrogél

nátrium-karboxi-metil-cellulóz	3,50 %
a 18. példa szerinti nanodiszperzió	50,00 %
aqua purificata	100,00 %-ra kieg. menny.

A készítmény kellemesen hűsít, és gyulladáscsökkentő hatású.

27. Példa: Szabályozott adagolású 1,0 %-os nem-aeroszol Solco-
seryl spray

a 18. Példa szerinti nanodiszperzió	100,00 %
-------------------------------------	----------

A készítmény gyulladáscsökkentő hatású.

28. Példa: E-vitamin-acetát ivó-ampulla



citromsav	0,40 %
glükóz	7,50 %
aroma	0,50 %
a 14. példa szerinti nanodiszperzió	50,00 %
aqua purificata	100,00 %-ra kieg. menny.

A készítmény jó antioxidáns hatást mutat.

29. Példa: E-vitamin-acetát injektálható oldat

mannit	4,70 %
a 15. Példa szerinti nanodiszperzió	23,00 %
10 mM foszfát-puffer, pH = 7,4	100,00 %-ra kieg. menny.

A készítmény jó antioxidáns hatást mutat.

30. Példa: E-vitamin-acetát tabletta

hidroxi-propil-metil-cellulóz (methocel E4M CR)	15,00 %
magnézium-sztearát	0,70 %
E-vitamin-acetát ⁶	5,00 %
laktóz	100,00 %-ra kieg.m.

A készítmény jó antioxidáns hatást mutat.

30. Példa: E-vitamin-acetát rugalmas zselatinkapszula

⁶ Az E-vitamin-acetátot a granulálás során visszük be nanodiszperzió alakjában, vagyis granuláló folyadékként a 14. példa szerinti nanodiszperziót alkalmazzuk.



Az 5. példa szerinti nanodiszperziós előfázist rugalmas zselatinkapszulákba töltjük. A készítmény jó antioxidáns hatást mutat.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy nanodiszperzió alkalmazása gyógyszerkészítmények előállításában, amely nanodiszperzió

(a) egy membránképző vegyületet,

(b) egy koemlugeátort és

(c) egy lipofil komponenst

tartalmaz, és az alábbi – kiegészítő energiaforrások nélkül végrehajtott – lépésekkel állítható elő:

(α) az (a), (b) és (c) komponenst homogén, tiszta folyadékká (úgynevezett nanodiszperziós előfázis) keverjük össze, majd

(β) az (α) lépésben kapott folyadékot hozzáadjuk a gyógyszerkészítmény vizes fázisához.

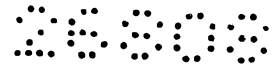
2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az (α) lépést vízmentes közegben hajtjuk végre.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a (β) lépést homogenizálás nélkül hajtjuk végre.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzióban a részecskék átlagos átmérője 50 nm-nél kisebb.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió

(a) membránképző vegyületként úgynevezett kettősréteg kialakítására alkalmas vegyületeket,



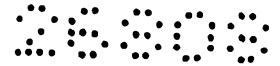
(b) koemulgeátorként előnyösen o/v szerkezetet kialakító anyagokat, és

(c) lipofil komponensként egy lipofil hatóanyagot tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzióban az (a) komponens egy foszfolipid, hidratált vagy részlegesen hidratált foszfolipid, valamilyen lizofoszfolipid, ceramid vagy ilyen anyagok keveréke.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzióban az (a) komponens az (a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére vonatkoztatva 0,1 és 30 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió (b) komponensként egy poli(oxi-etilén) típusú emulgeátort, telített vagy telítetlen 8-18 szénatomos alkil-szulfátokat, 8-20 szénatomos zsírsavak alkálifém-, ammónium- vagy aminsóit, 8-20 szénatomos alkánszulfonátokat, zsíralkohol-foszforátokat, a kólsav sóit, invert-szappanokat (quats), zsírsavakkal képzett parciális szorbitán-észtereket, zsírsavak cukor-észtereit, zsírsavak parciális gliceridjeit, alkil-maltozidokat, alkil-glükozidokat, 8-18 szénatomos betainokat, 8-18 szénatomos szulfobetainokat, (8-24 szénatomos alkil-amido)-(1-4 szénatomos alkilén)-betainokat, fehérjéket, zsírsavak poliglicerin-észtereit, zsírsavak propilén-glikol-észtereit, zsírsavak laktátjait vagy ilyen anyagok keverékét tartalmazza.



9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió (b) komponensként legalább egy poli(oxi-etilén) típusú emulgeátort tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió (b) komponensként polietoxilezett szorbitán-észtereket, polietoxilezett zsíralkoholokat, polietoxilezett zsírsavakat, polietoxilezett E-vitamin-származékokat, polietoxilezett lanolint vagy lanolinszármazékokat, polietoxilezett parciális zsírsav-glicerideket, polietoxilezett alkil-fenolokat, polietoxilezett zsíralkoholok kénsavas félésztereit vagy ezek sóit, polietoxilezett zsíraminokat vagy zsírsavamidokat, polietoxilezett szénhidrátokat vagy etilén-oxid és propilén-oxid blokkpolimerjeit tartalmazza.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzióban a (b) komponens az (a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére vonatkoztatva 1 és 50 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió (c) komponensként egy természetes, szintetikus vagy félszintetikus di- vagy trigliceridet, ásványolajat, szilikonolajat, viaszt, zsíralkoholt, guerbetalkoholt vagy egy észterét, valamilyen lipofil funkcionális gyógyászati hatóanyagot vagy ezek keverékét tartalmazza.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a (c) komponens a nanodiszperzióban az



(a), (b) és (c) komponens összes mennyiségére vonatkoztatva 0,1 és 80 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a nanodiszperzió (d) komponensként egy 2-8 szénatomos alkoholt tartalmaz.

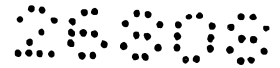
15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítmény egy folyékony, félszilárd vagy szilárd készítmény.

16. Injektálható oldat, infúziós oldat, cseppek, spray, aeroszol, emulzió, lemosószer, szuszpenzió, iható oldat, gargalizáló- vagy inhalálószer formájú folyékony gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti nanodiszperziót tartalmaz.

17. Kenőcs, krém (o/v emulzió), zsíros krém (v/o emulzió), gél, balzsam, hab, paszta, szuszpenzió, lágy kapszula vagy tapasz formájú félszilárd gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti nanodiszperziót tartalmaz.

18. Tabletta, bevonatos tablettá, kapszula, granulátum, pezsgő granulátum, pezsgőtablettá, pasztilla, szopogató- vagy rágótablettá, kúp, implantátum, liofilizátum, adszorbátum vagy por formájú szilárd gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti nanodiszperziót tartalmaz.

19. Orális (oros) kapszula, transzdermális rendszer vagy injektálható mikrokapszulák formájában jelenlévő matrix- vagy membrán-szabályozású gyógyászati alkalmazási rendszer, amely egy 1. igénypont szerinti nanodiszperziót tartalmaz.



20. A 16., 17. vagy 19. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nanodiszperzió a vizes fázisban van jelen.

21. A 16., 17., 19. vagy 20. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a vizes fázis a nanodiszperziót 0,01 és 100 tömeg% közötti koncentrációban tartalmazza.

22. A 16. vagy 19. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nanodiszperzió eredeti alakjában van jelen.

23. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nanodiszperzió eredeti alakjában van jelen.

24. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nanodiszperzió dehidratált alakban van jelen.

25. A 16-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása az idegrendszer, a belső elválasztású mirigyrendszer, a szív-ér rendszer, a légutak, a gyomor-bél traktus, a vesék és a vizeletkiválasztó rendszer kimenő vezetékai, a locomotor apparátus, az immunrendszer, a bőr és nyálkahártyák gyógykezelésére valamint fertőző betegségek, tumorok, vitaminhiány és ásványi anyagok hiánya által okozott betegségek kezelésére.

26. Nanodiszperziós előfázis, amely úgy állítható elő, hogy

(a) egy membránképző vegyületet,

(b) egy koemulgeátort és

(c) egy lipofil komponenst

vízmentes közegben homogén, tiszta folyadékká keverünk össze.



27. Egy 26. igénypont szerinti nanodiszperziós előfázis, azzal jellemezve, hogy a komponensek összekeverését kiegészítő energiaforrás alkalmazása nélkül hajtjuk végre.

28. Nanodiszperzió, amely

(a) egy membránképző vegyületet,

(b) egy koemulgeátort és


(c) egy lipofil komponenst

tartalmaz, és az alábbi – kiegészítő energiaforrások alkalmazása nélkül végrehajtott – lépésekkel állítható elő:

(α) az (a), (b) és (c) komponenst homogén, tiszta folyadékká keverjük össze, majd

(β) az (α) lépésben kapott folyadékot hozzáadjuk a vizes fázishoz.

A meghatalmazott:


Károly Zsuzsanna
Széchenyi Egyetem
Közvetítő és Szakértői
Szolgálatok Igazgatósága
H-1062 Budapest, Andrássy út 143.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323