

P 0 2 0 2 0 3 2

2554 1

41

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Jelen találmány a bioaktív anyagok (étrend kiegészítők, gyógyszerek és gyógyhatású anyagok) összetételeit, formáját és emberi szervezetbe való bevitelük új módszerét írja le.

A találmány a nanoemulziók hatóanyagszállító rendszerként való alkalmazásának, valamint a szájüreg nyálkahártyáján keresztüli felszívódás módszerének kombinációja.

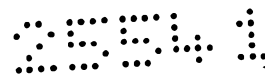
A nanoemulzió egyaránt tartalmaz vízben és zsírban oldódó bioaktív anyagokat, melyek a hagyományos emulgeálószeresek nélkül is stabil oldatot alkotnak. A heterogén oldat zsír- és vízrészecskéinek két fázisra való szétválását tisztán természetes foszfolipidek hozzáadása akadályozza meg. Az átlagban 0,00005-0,0001 mm átmérőjű részecskékből álló nanoemulzió mechanikus spray szórófejen keresztül kifújva kerül be a szájüregbe, majd a száj nyálkahártyáján felszívódva jut be a véráramba és hasznosul a szervezetben.

2001 AUG 14

311 P
Készült a...

NANOEMULZIÓS FORMÁBAN TARTALMAZÓ BIOAKTÍV ANYAGOK ENGERI
SZÉJÜREGBE VOLT BEVITELÉRE A SZÁJÜREG NYÁLKAHÁRTYÁJÁN KERESZTÜL,
MECHANIKUS SPRAY SZÓRÓFEJEN KIFÚJVA KERÜL BE A SZÁJÜREGBE, MAJD A
SZÁJ NYÁLKAHÁRTYÁJÁN FELSZÍVÓDVA JUT BE A VÉRÁRAMBA ÉS HASZNOSUL A
SZERVEZETBEN.

P 0 2 0 2 0 3 2



2002 -06- 1 9

A 1

Szabadalmi bejelentés

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

A találmány leírása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nanoemulziós formulációban található bioaktív anyagok emberi szervezetbe való bevitele a szájüreg nyálkahártyáján keresztül, mechanikus pumpájú spray által

A TALÁLMÁNY TÁRGYA ÉS ALKALMAZÁSI TERÜLETE

Jelen találmány a bioaktív anyagok (étrend kiegészítők, gyógyszerek és gyógyhatású anyagok) összetételeit, formáját és emberi szervezetbe való bevitelük új módszerét írja le.

A találmány a nanoemulziók hatóanyag-szállító rendszerként való alkalmazásának, valamint a szájüreg nyálkahártyáján keresztüli felszívódás módszerének kombinációja.

A nanoemulzió egyaránt tartalmaz vízben és zsírban oldódó bioaktív anyagokat, melyek a hagyományos emulgeálószeresek nélkül is stabil oldatot alkotnak. A heterogén oldat zsír- és vízfázisok képződésének két fázisra való szétválását tisztán természetes foszfolipidek hozzáadása akadályozza meg. Az átlagban 0,00005-0,0001 mm átmérőjű részecskékből álló nanoemulzió mechanikus spray szórófejen keresztül kifújva kerül be a szájüregbe, majd a száj nyálkahártyáján felszívódva jut be a véráramba és hasznosul a szervezetben.

A találmány által nyújtott előnyök

A száj nyálkahártyáján keresztüli felszívódás alkalmazásával az emésztőrendszer kikerülhető: a bioaktív anyagok a szájüreg nyálkahártyájáról közvetlenül a véráramba jutnak. Ezáltal

1. Rövidebb idő szükséges ahhoz, hogy a bevitt anyagok kifejtsék hatásukat ($\frac{1}{2}$ -1 perc, szemben a $\frac{1}{2}$ órától 2 óráig terjedő időig az emésztőrendszeren keresztüli bevitelnél).

2. Nagyobb arányú adagban (95-98%-ban) szívódnak fel a bioaktív anyagok, mint az egyéb formáknál (tabletta átl. kb. 10%, kapszula átl. Kb. 15-20%, nyelv alatti folyadék átl. kb. 30%, stb.)
3. A bioaktív anyagok bevitele egyszerűen és kényelmesen történhet.

A nanoemulzió által

1. Vízben és zsírban oldódó hatóanyagok együttes bevitele válik lehetővé
2. Vízben és zsírban oldódó bioaktív anyagok stabil keveréke érhető el és tartható fent, káros, szintetikus emulgeálószeres hozzáadása nélkül
3. A foszfolipid réteggel határolt részecskék nagyobb ellenállást tanúsítanak a nyál bontóenzimeinek degradáló hatásával szemben
4. A foszfolipid burok aktív transzportot tesz lehetővé: a hatóanyagok gyorsabban és nagyobb arányban jutnak be a sejtekbe.
5. Polimer rétegű bevonással szükség esetén késleltetett hatás érhető el (gyógyszerek)

A találmány részei

A találmány egy új szájon keresztüli beviteli módszer a bioaktív anyagok, különösen a vitaminok, ásványi anyagok, aminosavak, gyógynövények és növényi kivonatok, valamint gyógyhatású vegyületek, gyógyszerek és hormonok emberi szervezetbe való juttatására. A találmány vonatkozik a beviteli módszerre, a bevitt hatóanyag formájára, valamint a hatóanyag összetételre:

1. Módszer: Mechanikus pumpa által működtetett szájspray, max. 50 mikron szórólyuk átmérőjű szórófejjel. A szájüreg belsejébe fújt hatóanyagok a nyálkahártya falán szívódnak fel és diffúzió által jutnak a véráramba.
2. Forma: A bevitelre kerülő hatóanyagok szállítórendszere a nanoemulzió, mely zsírban és vízben oldódó komponenseket egyaránt tartalmazhat, stabil oldatban, hagyományos, szintetikus emulgeálószeres hozzáadása nélkül.
3. Összetétel: A bevitt oldat tartalmazhatja a következő anyagokat:
 - Vitaminok: vízben és zsírban oldódó vitaminok, különös tekintettel az A, E, D, K zsírban oldódó vitaminok,
 - Ásványi anyagok, különösen a kalcium, a magnézium és a króm

- Aminosavak
- Koenzim Q10
- Gyógynövények és növényi kivonatok, különösen a ginkgo biloba, ginszeng, szőlőmag és fenyőkéreg proanticianidin kivonat, echinacea
- gyógyhatású vegyületek, gyógyszerek, pl. glukozamin szulfát, kondroitin szulfát
- hormonok, pl. melatonin, DHEA

TUDOMÁNYOS HÁTTÉR, A TECHNIKA ÁLLÁSA

A száj nyálkahártyáján keresztüli felszívódás módszere

Az étrend-kiegészítők és a gyógyszerek, gyógyhatású termékek leginkább szilárd formában ismertek, bevitelük szájon át történik. Példa erre a bevont és a préselt tabletta, a préselt kapszula vagy a két darabból álló zselatin kapszula. Ezen termékek előnye, hogy könnyen és viszonylag olcsón legyárthatók, könnyen adagolhatók és elég stabilak. Működésük hatékonysága azonban attól függ, milyen mértékben képesek felszívódni és az emberi szervezetben hasznosulni.

A szilárd formában bevitt hatóanyagoknak hátrányuk, hogy legtöbbjüknek ártalmára van a gyomorsav. A károsodás csökkenti a szilárd formában bevitt anyagok hatékonyságát, illetve terapeutikus hatását.

A szilárd formájú termékek egy másik hátránya, hogy az emberek egy része nyelési nehézségekkel küzd. A tabletta lenyelése gondot okoz a gyermekeknél, az időseknél, valamint a felnőtt lakosság magas százalékánál. A nyelési záróreflex pedig korlátozza a tabletták, kapszulák méretét: minél nagyobb méretű a tabletta, az emberek annál magasabb százaléka nem képes lenyelni azt. Ez a probléma akkor válik súlyossá, amikor magas dózis bevitele szükséges, épp azért, hogy a gyomorsav károsító hatását ellensúlyozzuk.

A bioaktív anyagok hatékonysága nagyban függ attól, hogy milyen arányban és milyen mennyiségben érik el a véráramot. Adott esetben a gyorsaság is számít. Minél jobb a felszívódási arány, annál kisebb dózis szükséges és az adagolás annál pontosabb lehet.

A szilárd formájú termékek felszívódása két fazisú:

1. oldódás
2. felszívódás

Ez a kétfázisú működés csökkenti a felszívódási arányt és lassítja a hasznosulást. Az intravénás, az intramuszkuláris és a bőr alá történő beviteli módszerek hatékonyságban ugyan messze felülmúlják a szilárd, szájon keresztüli beviteli formát, ám orvosi, kórházi jellegük miatt (injekció) nem alkalmasak a civil mindennapi tömeghasználatra.

Az elmúlt évtizedekben a tudomány hatékonyabb és egyszerűbb beviteli módszereket keresett és talált a bioaktív anyagok emberi szervezetbe való bejuttatására.

A szilárd formánál hatékonyabbnak bizonyult a folyadék, mely az emésztőrendszerben a kétfázisú működés első fázisát, az oldódást átlépi, ám a gyomorsav degradáló szerepe itt is jelentős hatékonyságcsökkentő tényező.

A bőrtapaszt, a bőrön keresztüli közvetlen felszívódást célozta meg, ám gondot okozott a hatóanyagok bejuttatása a bőr mélyebb rétegeibe. A felhám viaszokhoz hasonló összetételű zsiradéka megakadályozza sok anyag bőrbe hatolását. A szaruréteg lipoidokból és keratinokból álló rendszere élettani védőgátat alkot, ezért a megvastagodott bőrfelületeken alig jutnak át az anyagok.

Az elmúlt évtizedben egyre több tudományos tanulmány jelent meg a nyálkahártya, elsősorban a szájüreg nyálkahártyájának felszívódási területként való hasznosításáról. A sűrűn hajszálerezett nyálkahártya szerkezete gyors és nagy arányú felszívódást tesz lehetővé.

A szájüreg nyálkahártyáján keresztüli felszívódás alkalmazásának egyik legismertebb, legrégebb példája a nyelv alá helyezendő nitroglicerinnel készített tabletta. A szívbetegek páciensek szükség esetén a tabletta segítségével gyorsan eljuttathatják a hatóanyagot a szívhez, mert az a nyelv alatt fokozatosan oldódva a nyálkahártyán keresztül közvetlenül a véráramba, majd a szívhez jut. Ellenkező esetben, ha a tabletta lenyelésre kerülne, a többszörös degradáló (gyomorsav) és késleltető hatás érné. Az emésztőrendszeren keresztüljutva, a májon keresztül érné csak el a véráramot, a hatóanyag nem jutna időben a szívhez.

Deihl 1984-ben benyújtott szabadalmában (USA 4,525,341) a nyelv alatti tablettánál hatékonyabb módszert mutat be: a szájspray-t. Az újítás lényege, hogy az oldatban található hatóanyagok spray segítségével finom permet formájában kerülnek a szájüregbe és szívódnak fel a nyálkahártyán keresztül. Deihl találmányával nem csak a nyelv alatti rész, hanem az egész szájüreg nyálkahártyája válik felszívódási területté, így a bioaktivitás megnő. Az ellenőrzött vizsgálatok szerint a befűjt anyagok mintegy 95-98%-os arányban 22-30 másodperc alatt képesek diffúzió által a véráramba bekerülni, alig elmaradva ezzel a fent említett kórházi eljárásoktól (intravénás, intramuszkuláris, stb. bevitel).

Megállapítható tehát, hogy a száj nyálkahártyáján keresztüli felszívódást alkalmazó spray beviteli módszer mind felszívódási arány, mind hasznosulási gyorsaság szempontjából hatékonyabb beviteli forma, mint a hagyományos szilárd vagy cseppfolyós formák, emellett egyszerűbben és kényelmesebben alkalmazható.

A nanoemulzió: a liposzómák és az emulziók köztes formája

Liposzóma

A liposzómák olyan mikroszkopikus (20-100 nanométer átmérőjű) részecskék, amelyet egy többrétegű lipidhártya vesz körül, a belsejében pedig vizes oldat található. A lipidrétegek képesek összeolvadni a sejthártyával, ezáltal a sejt belsejébe juttatva a bennük tárolt anyagot.

A liposzómákat elsőként A. D. Bangham és munkatársai írták le 1965-ben. Megfigyelték, hogy a liposzómák magukba zárják az őket körülvevő közeg egy részét. A kis méretű liposzomagömböket kettős membránréteg veszi körül, ugyanúgy, ahogy a szervezetben is a sejteket biológiai membrán határolja. Ez a feltűnő hasonlóság volt Bangham felismerésének alapja. Ma már tudjuk, mi a hasonlóság oka. A biológiai membránok alapszerkezetét körülbelül azonos arányban lipidek és fehérjék alkotják, mellettük 2-7 százaléknyi szénhidrát is van. A liposzómák a biológiai membránok modelljének is tekinthetők, persze, a szerkezetük jóval egyszerűbb, általában hiányoznak belőlük a fehérjék, és a lipidek vannak túlsúlyban. A lipidek közül a legfontosabbak a foszfogliceridek, amelyekben a glicerin első és második szénatomját hosszú szénláncú telített és telítetlen zsírsavak észteresítik, a harmadik szénatomhoz foszforsavon keresztül valamilyen alkohol

(etanolamin, kolin, glicerín, szerin) kapcsolódik. A foszfogliceridek közül a legfontosabb a foszfatidil-kolin (lecitin), a foszfatidil-szerin és a foszfatidil-inozitol.

A foszfolipid koncentrációját tovább növelve jönnek létre a liposzómák, e folyamat során a kettős réteg felszakadozik, a leváló kisebb részek „önmagukkal záródva” gömböket formálnak, és létrejönnek a kettős membránréteggel határolt partikulumok, azaz a liposzómák.

A liposzómák bioaktív anyagok szállítórendszerként való felhasználása az utóbbi évtizedben vált komolyabb kutatások témájává. Tulajdonságaikat és klinikai felhasználásukat több tudományos munka dokumentálja, pl. Barenholz, Amselem, Liposome Technology, 2. kiadás, G. Gregoriadis, ed., CRC press, 1992.

A liposzómákba hidrofil és hidrofób tulajdonságú anyagok egyaránt bezárhatók, csupán a hatóanyaghoz kell igazítani a bezárás technológiáját. Az egyik lehetőség, hogy a megfelelő arányban elegyített lipideket szerves oldószerrel feloldják, majd az oldószert desztillálással eltávolítják. A lombik falán vékony lipidfilm marad vissza, amelyből desztillált vízben diszpergálva – rázogatással vagy ultrahangos besugárzással – kialakulnak a liposzómák, amelyek a hidrofil hatóanyagot képesek bezárni. A hidrofób hatóanyagot a film előállításának kezdetén, a szerves oldószeres feloldás előtt adagolják a lipidkomponensekhez, s akkor az a hatóanyag beágyazódik a liposzóma membránba.

A liposzómák és a száj nyálkahártyáján keresztüli felszívódás

A liposzómák szállítórendszerként való alkalmazását, valamint a szájüreg nyálkahártyáján keresztüli felszívódás beviteli módszerét Keller 1999-ben regisztrált szabadalmában (USA 5,891,465) ötvözte. Az említett szabadalom leírása ugyan nem tér ki rá, azonban jelen találmány feltalálója szerint Keller szabadalmazott eljárásának fő előnye a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából a következő:

A hagyományos oldatok a száj nyálkahártyájára permetezve diffúzió által jutnak be a véráramba. A diffúzió passzív transport, melynek során a magasabb koncentrációjú helyről (nyálkahártyára permetezett oldat) az alacsonyabb koncentrációjú hely irányába egy lassú anyagmozgás (nyálkahártya sejtjei) indul meg. Ezzel ellentétben a liposzómákat határoló lipidek a sejtmembránok lipid molekulái közé épülve juttatják be a bennük

található anyagokat a sejtekbe: ez a mód az aktív transzport, mely a diffúziónál gyorsabb és hatékonyabb.

A liposzómák további előnye, hogy a bőrre és a szervezetre ártalmatlanok, hiszen olyan "szállítórendszerrel" van szó, amelynek komponensei a biológiai membránokat alkotják. E változatos lipidek nem mérgezők, immunreakciót nem keltenek, biológiailag lebomlanak. A liposzómák a hatóanyagadagolás szerepét is betöltik, mivel rendezett szerkezetük fokozatosan bomlik fel, és a beléjük zárt anyag lassan szabadul fel. A liposzómákba zárt hatóanyagok ráadásul állás közben is jobban védve vannak a lebomlástól.

A liposzómák hátránya

A liposzómák hátránya azonban, hogy kis méretüknél fogva csak igen korlátozott mennyiségben képesek hatóanyagot tárolni, továbbá, hogy nehéz megfelelő stabilitásban létrehozni őket, mely gyógyszerek esetében kritikus fontosságú kritérium. Az instabilitás *in vitro* és *in vivo* is jelentős: Az *in vitro* instabilitás többféle módon is megnyilvánulhat: gyakori a liposzómarészecskék méretének, struktúrájának változékonysága, és összetömrölése, a részecskék felbomlása és ezzel együtt a kapszulába zárt vízben oldódó hatóanyag kiengedése.

In vivo a liposzómák biológiai folyadékokkal való érintkezése nagyon gyakran emeli a liposzóma membrán átjárhatóságát. Különösen a liposzóma belsejébe zárt vízben oldódó hatóanyagok diffúzió általi kibomolhatnak. Általában ugyanis a liposzóma belsejében található részecskék egyensúlyra törekednek a liposzóma lipidfalát körülvevő külső környezettel. Más szóval egy termékben csak azt a mennyiségű vízben oldódó hatóanyagot tudja a liposzóma magában tartani, amely egyensúlyban van a liposzómán kívüli környezettel. Ha a külső anyag hígul – és ez bekövetkezhet biológiai folyadékok által, mint pl. a nyálban található enzimek, a gyomorsav vagy egyszerű PH ingadozás, – a liposzóma belsejében található anyag megfelelő mennyisége diffúzió által távozik. A liposzómák *in vivo* degradációja beviteli módszertől függően különböző mértékű.

Több felhasználási módnál, például a víz-alapú rendszerekben (italokban), a liposzómák nem alkalmazhatók, ugyanis koncentrációtól függően az oldat zavarossá válhat.

Emulzió, emulgeálószer

Az emulzió kölcsönösen oldhatatlan folyadékok keveréke, melyben az egyik folyadék részecskéi cseppekben diszpergálva találhatók meg a másikban, pl. víz az olajban vagy olaj a vízben.

Ha egymásban oldhatatlan anyagokat összekeverünk, azok rövid idő alatt szétválnak és külön-külön folyadékrészt alkotnak. Ahhoz, hogy a diszperziós közegben eloszlatott részecskék továbbra is emulzióban maradjanak, emulgeálószerre van szükség: olyan anyagokra, melyek a folyadék felületi feszültségét csökkentik. A hagyományos emulgeálószer szintetikus segédanyagok (habzóanyagok, mosószer), melyek igen komoly vér- és érkárosító mellékhatásokat válthatnak ki, amennyiben hosszú időn keresztül és nagy mennyiségben az emberi szervezetbe kerülnek.

A TALÁLMÁNY CÉLJA, A MEGOLDANDÓ FELADAT MEGJELÖLÉSE

A találmány célja, hogy a száj nyálkahártyáján keresztüli beviteli módszer alkalmazására olyan anyagösszetételt dolgozzon ki, mely arányaiban növeli a zsírban oldódó hatóanyagok transzportálható mennyiségét, a liposzómákhoz hasonlóan aktív transzportot tesz lehetővé, ám megoldja a liposzómák instabilitásának problémáját, úgy, hogy nem használ fel nem-természetes emulgeálószeret. A feltaláló célja, hogy mindezt úgy oldja meg, hogy az iparilag felhasználható és gazdaságosan kivitelezhető legyen.

A KITŰZÖTT FELADAT ÁLTALÁNOS MEGOLDÁSA

Nanoemulzió

Az emulziókkal ellentétben a nanoemulzió nem tartalmaz szintetikus emulgeálószer. A nanoemulzió a liposzómánál általában nagyobb, 50-1000 nm közötti átmérőjű részecskékből áll, stabilizálására pedig természetes foszfatidil-kolin-t használható. A foszfatidil-kolin a sejtmembránok alkotórésze, a nanoemulzió létrehozásához lecitinből nyerhető. Magasnyomású technológia alkalmazásával a foszfatidil-kolin membránokat képez és körbefogja a vízben nem oldódó olaj-/zsírcseppeket. A nanoemulzió részecskéi tehát a liposzómákkal ellentétben, nem vízben, hanem zsírban oldódó maggal rendelkeznek, melyeket a vizes oldattól egy- vagy többretegű foszfolipid határol el. Jelen találmány értelmezése szerint a „nanoemulzió” meghatározás vonatkozhat mind a folyékony, mind pedig a szilárd

halmazállapotú lipidmagú nanorészecskék vizes közegben található keverékére.

A következő táblázat összefoglalja a hagyományos emulziók, a liposzómák és a nanoemulziók közti fő különbségeket:

	<u>Emulzió</u>	<u>Nanoemulzió</u>	<u>Liposzóma</u>
Meghatározás	olaj és víz diszperziója	szilárd v. folyékony zsír v. lipid diszperziója vízben	foszfolipid diszperziója vízben
Belső mag	olaj	szilárd v. folyékony lipid	víz
Foszfolipid tartalom	0.5-2%	5-10%	0.1-5%
Nem-természetes emulgeálószer	jelen van	nincsen	nincsen
Zsírban oldódó anyagok szállítása	max. 10 mg/ml	max. 100 mg/ml	max. 20 mg/ ml

A nanoemulziók alkalmazásának fő előnyei összefoglalva a következők:

1. A nanoemulziók a liposzómák és az emulziók köztes formájaként szilárd vagy folyékony lipid magjukban zsírban oldódó bioaktív anyagok nagy mennyiségét, valamint a foszfolipidekkel határolt vizes részükben vízben oldódó anyagokat egyaránt képesek szállítani.
2. A liposzómákhoz hasonlóan a nanorészecskéket is foszfolipid réteg határolja, aktív diffúziót tesznek lehetővé.
3. A liposzómáknál nagyobb átlag részecskeméretük révén stabilabbak.
4. Nem-természetes, szintetikus emulgeálószerrel nem tartalmaznak.

Nanoemulzió létrehozása magasnyomású homogenizáló technológiával

A nanoemulzió magasnyomású homogenizációval hozható létre, mely történhet hideg vagy meleg eljárással:

1. Hasonlóan a liposzóma előállítás technológiájához, első lépésben a megfelelő arányban elegyített lipideket és zsírban oldódó bioaktív anyagokat szerves oldószerrel fel kell oldani, az oldószert desztillálással eltávolítani.
2. Ezután az előkészítő edény falán visszamaradó lipidfilmet vizes oldatban diszpergáljuk - rázogatóssal vagy ultrahangos besugárzással.
3. Harmadik lépésben magasnyomású homogenizálást alkalmazunk (800 bar-ig), például a Gaulin-típusú homogenizáló segítségével (AVP Gaulin International, Holland, mely eljárásnak részletes leírása megtalálható a Brandl, Liposome Technology, 2. kiadás, G. Gregoriadis, 1. kötet, 3. fejezetében, 501-525 old., CRC Press, Boca Ranton, Fl (1993).
4. Az elkészült emulzió részecskeméreteit elektromos mikroszkóppal ellenőrizzük.

Példák

A következő példák illusztrálják, de nem szűkítik jelen találmány hatókörét

1. Példa

Nanoemulziós multivitamin spray formuláció, 10 ml

Segédanyagok	%/tömeg
Tisztított lecitin	1%/ tömeg
Tisztított víz	95%/tömeg
Természetes	
ízesítő	1%/tömeg
Csipkebogyó kivonat	1% tömeg
Kálium-szorbát	1%/tömeg

Bioaktív hatóanyagok tömeg

E-vitamin	10 mg
Folsav	200 mcg
C-vitamin	60 mg
B12-vitamin	1 mcg
Tiamin	1.4 mg
Biotin	150 mcg
Niacin	18 m
Pantoténsav	6 mg
B6-vitamin	2 mg
Béta-karotin	5 mg

1. A lecitint és a zsírban oldódó bioaktív hatóanyagokat diklorometánban feloldottuk, majd a szerves oldószer desztillálással eltávolításra került.
2. Egy külön edényben a víz és a vízben oldódó bioaktív hatóanyagokat összekevertük.
3. Ezt követően a vizes oldatot hozzáadtuk a lipid keverékhez és nagy sebességű homogenizáló mixerben kb. 15.000 rpm forgássebességgel 5 percen át kevertük.
4. A keveréket ezután 10-15 cikluson keresztül 800 bar nyomás alatt kevertük a Microlab 70 Gaulin Homogenizáló berendezésben.
5. A nanoemulzió részecskénagyságát N4MD Coulter részecske-meghatározóval (Coulter Electronics, Anglia) ellenőriztük. Az átlagos részecskeméret 90 +/- 40 nanométer volt.
6. Az ízesítő, a csipkebogyó kivonat és a kálium-szorbát hozzáadásra került, majd a keveréket betöltöttük a spray flakonba.

Az eljárást levezető szakember tapasztalata és megítélése alapján a fent említett folyamatot, illetve az összetételt módosíthatja.

2. Példa

Nanoemulziós immunerősítő spray formuláció, 10 ml

Segédanyagok	%/tömeg
Tisztított lecitin	1.5%/ tömeg
Tisztított víz	75%/tömeg
Glicerín	15% tömeg
Természetes ízesítő	1%/tömeg

Kálium-szorbát 1%/tömeg

Bioaktív hatóanyagok tömeg

E-vitamin 10 mg

Echinacea Purpurea

Augustifolia 15 mg

Hydrastis canadensis 4 mg

3. Példa

Nanoemulziós melatonin spray formuláció, 10 ml

Segédanyagok %/tömeg

Tisztított lecitin 2%/ tömeg

Tisztított víz 86%/tömeg

Koleszterol 0.2% tömeg

Glicerín 7.5%/tömeg

Természetes

ízesítő 1%/tömeg

Kálium-szorbát 1%/tömeg

Bioaktív hatóanyagok %/tömeg

E-vitamin 0.4%/tömeg

Melatonin 0.22%/tömeg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A nanoemulziók hatóanyagszállító rendszerként való alkalmazásának, valamint a szájüreg nyálkahártyáján keresztüli felszívódás módszerének kombinációja a bioaktív anyagok, különösen a vitaminok, ásványi anyagok, aminosavak, gyógynövények és növényi kivonatok, valamint gyógyhatású vegyületek, gyógyszerek és hormonok emberi szervezetbe való juttatására.
2. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió részecskéinek átmérője 0,00005-0,0001 mm között lehet.
3. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió egyaránt tartalmaz vízben és zsírban oldódó bioaktív anyagokat.
4. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió részecskéinek lipidmagja szilárd halmazállapotú
5. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió részecskéinek lipidmagja folyékony halmazállapotú.
6. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió nem tartalmaz nem-természetes emulgeálószerkeket.
7. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió tisztán természetes foszfolipideket tartalmaz emulgeálószerként.
8. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a nanoemulzió mechanikus spray szórófejen keresztül kifújva kerül be a szájüregbe, majd a száj nyálkahártyáján felszívódva jut be a véráramba és hasznosul a szervezetben.
9. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több vízben oldódó vitamin tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több zsírban oldódó vitamint tartalmaz.
11. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több ásványi anyagot tartalmaz.
12. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több aminosavat tartalmaz.
13. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció koenzim Q10-et tartalmaz.
14. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több gyógynövény/növényi kivonatot tartalmaz (pl.: echinacea purpurea, ginkgo biloba, szőlőmag és fenyőkéreg proanticianidin kivonat, stb.). *ginkgo*
15. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több gyógyhatású vegyületet, gyógyszert tartalmaz (pl.: glukozamin szulfát, kondroitin szulfát, stb.)
16. Az 1. igénypont szerinti kombináció, azzal jellemezve, hogy a bevitelre kerülő formuláció egy vagy több hormont tartalmaz (pl.: melatonin, DHEA, stb.)

Dr. Nagy-Koppány Kornélia

ügyvéd

1011 Budapest, Bank Center

Grant torony, 9. em.

Tel.: 302-9050

~~2014. 04. 01.~~
~~2014. 04. 01.~~
~~2014. 04. 01.~~

04/07/21

[Signature]