

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

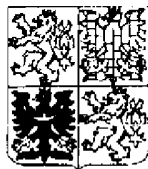
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 3624-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96201290**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**  
**(Věstník č. 2/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/02598**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/42937**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 9/127**

(71) Přihlašovatel:

YAMANOUCHI EUROPE B. V., Leiderdorp,  
NL;

(72) Původce:

Mollee Hinderikus Marius, Voorschoten, NL;  
De Vringer Tom, Zoetermeer, NL;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,  
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Instantní vezikulární výrobek**

(57) Anotace:

Řešení se týká instantního vezikulárního produktu. Je popsán prášek reverzních vezikul, zahrnující jedno nebo více neionických povrchově aktivních činidel a popřípadě lipofilní stabilizující složku a biologicky aktivní činidlo. Produkt je připraven vytvořením disperze reverzních vezikul ve vhodném apolárním vehikulu a uvedené vehikulum je následně odstraněno. Ve směsi s jedním nebo více excipienty může být produkt zahrnut do kompozic.

CZ 3624-98 A3

## **Instantní vezikulární produkt**

### **Oblast techniky**

Vynález se týká instantních vezikulárních produktů, způsobu jejich přípravy a kompozic, které je obsahují.

### **Dosavadní stav techniky**

Vezikuly v apolárních vehikulech popsali v roce 1991 H. Kunieda a kol. (J. Am. Chem. Soc. 113 (3) 1051-1052). Bylo zjištěno, že reverzní vezikuly, sestávající v zásadě z hydrofilního povrchově aktivního činidla tetra-ethylenglykol dodecyletheru v dodekanu, splývají a přeměňují se zpět na lamelární (destičkovou) tekutou krystalickou fázi v průběhu časového intervalu hodin nebo dní a to přesto, že bylo přidáno zhruba 2,5 molekul vody na jednotku ethylenoxidu. Další publikace, týkající se téhož tématu a pocházející od týchž autorů, popisují výhodnost použití uhlovodíkových sloučenin s přímým řetězcem jako apolárního média (H. Kunieda a kol., Langmuir 1001 (7) 1915-1919, J. Coll. Interf. Sci. 1991 (147) 286-288, J. Coll. Interf. Sci 1993 (156) 446-453). Takové disperze však mají velmi omezený praktický význam pro vývoj produktů vzhledem k velice špatným kosmetickým a chuťovým vlastnostem takových sloučenin, jejich toxických vlastností a také proto, že tyto sloučeniny nejsou biologicky degradovatelné. Mezinárodní patentová přihláška WO 93/00069 popisuje disperze reverzních vezikul v apolárních vehikulech, ve kterých jsou

vezikuly stabilní po značnou dobu. Disperze vezikul popsaných v uvedené patentové přihlášce byly připraveny sonikováním směsi, obsahující jedno nebo více povrchově aktivních činidel, lipofilní stabilizující složku a popřípadě hydrofilní stabilizující složku a apolární vehikulum. Komponenty pro přípravu reverzních vezikul mohou být v zásadě zvoleny z řady materiálů. Nicméně pokud se uhlovodíkové sloučeniny nahradí biologicky degradovatelnými apolárními sloučeninami, jako jsou triestery glycerolu a vyšších nasycených a nenasycených mastných kyselin, které obsahují 10 až 30 atomů uhlíku a rostlinné oleje, je na základě zkušenosti přihlašovatelů výtěžek reverzních vezikul, jak ukazuje mikroskopické pozorování v polarizovaném světle, nepříliš dobrý ve srovnání s výtěžkem, kterého je dosaženo, pokud jsou takové vezikuly připraveny v uhlovodíkovém vehikulu.

Jelikož se ukázalo, že reverzní vezikuly mají zřetelné výhody ve srovnání s vezikulami ve vodných vehikulech, mezi jiným vysokou obalovací schopnost jak pro lipofilní, tak i pro hydrofilní léčiva a vysokou obalovací účinnost pro hydrofilní léčiva, existoval požadavek nalézt způsob zvýšení výtěžku reverzních vezikul v apolárních farmaceuticky a kosmeticky přijatelných vehikulech, jako jsou výše uvedené triestery glycerolu a rostlinné oleje, aniž by tím došlo k nepříznivému ovlivnění jejich obalovací schopnosti a účinnosti. Mezinárodní patentová přihláška WO 95/20945 popisuje disperzi reverzních vezikul, která byla připravena ze speciálním způsobem upravených galaktolipidů, získaných z ovesných zrn, v MCT oleji sonikací po dobu 1 hodiny při teplotě 30-40°C. Pomocí diferenciálního interferenčního fázově kontrastního mikroskopu byla prokázána přítomnost velkých reverzních vezikul, ale nebylo provedeno stanovení množství vytvořených vezikul ani nebyly podány údaje o rozdělení částic. Bylo uvedeno, že

disperze byly stabilní po dobu jednoho týdne.

### **Podstata vynálezu**

Nyní bylo zjištěno, že vytvořením primární disperze reverzních vezikul ve vhodném apolárním rozpouštědle a následným odstraněním uvedeného apolárního rozpouštědla se získá prášek reverzních vezikul, který při vytvoření disperze ve stejném apolárním rozpouštědle udržuje svoji vezikulární strukturu a tedy je disperze reverzních vezikul získána instantním způsobem znovu. Překvapivě dochází k tomu, že tentýž prášek v disperzi v jiném apolárním rozpouštědle, jako je biologicky degradovatelný olej, také zachovává svoji vezikulární strukturu a tím je instantním způsobem získána sekundární disperze reverzních vezikul. Množství reverzních vezikul v biologicky degradovatelných olejích se zdá být velmi vysoké ve srovnání s výtěžkem reverzních vezikul, pokud jsou připraveny přímo v biologicky degradovatelném oleji.

Prášek reverzních vezikul zahrnuje jedno nebo více neionických povrchově aktivních činidel a popřípadě lipofilní stabilizační složku, jako je cholesterol. Jiné příklady sloučenin, které mohou být použity jako lipofilní stabilizační faktor, mohou být nalezeny v přihlášce WO 93/00069. Produkt může dále zahrnovat biologicky aktivní činidlo. Neionické povrchově aktivní činidlo je výhodně derivát pentózy, hexózy nebo jejich oligomer, jako jsou estery mastných kyselin nebo ethery mastných alkoholů. Výhodně je neionické povrchově aktivní činidlo derivát pentózy, jako je xylóza, hexózy, jako je glukóza, fruktóza, galaktóza, manóza nebo maltitol nebo jejich oligomer, jako je sacharóza, laktóza nebo laktulóza. Jelikož pentózy a hexózy mají více než

jednu esterifikovatelnou hydroxy skupinu, estery mastných kyselin těchto sloučenin sestávají ze směsi mono- di-, tri- a polyesterů. Nejvýhodněji jsou používány produkty, které obsahují alespoň 50 % hmotnostních monoesterů a ještě výhodnější jsou ty sloučeniny, které obsahují alespoň 70 % hmotnostních monoesterů, přičemž procenta jsou vztažena k hmotnosti povrchově aktivního činidla. Totéž se týká také odpovídajících etherových sloučenin. Vhodné mastné kyseliny pro esterifikaci jsou mastné nasycené a nenasycené kyseliny s přímým řetězcem, obsahujícím 8 až 30 atomů uhlíku, jako je kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina behenová a kyselina olejová. Konkrétně a také v důsledku komerční dostupnosti jsou pro přípravu instantního produktu používány estery mastných kyselin a sacharózy. Vhodné příklady takových esterů jsou S-970 (stearan sacharózy, 50 % monoesteru, 50 % di-, tri- a polyesteru); P-1570 (palmitan sacharózy, 70 % monoesteru); S-1670 (stearan sacharózy, 75 % monoesteru); M-1695 (myristan sacharózy, 80 % monoesteru) a L-1695 (lauran sacharózy, 80 % monoesteru).

Prášek reverzních vezikul je připraven způsobem, zahrnujícím následující kroky:

- vytvoření primární disperze reverzních vezikul sonikací nebo mikrofluidizací směsi, sestávající z jednoho nebo více neionických povrchově aktivních činidel a popřípadě lipofilní stabilizační složky a biologicky aktivního činidla ve vhodném apolárním vehikulu a
- následné odstranění uvedeného apolárního vehikula.

Reverzní vezikuly a/nebo složky, které je vytvářejí, v to počítaje biologicky aktivní činidla, jsou nerozpustná nebo prakticky

nerozpustná v apolárním vehikulu, které je použito pro vytvoření primární disperze reverzních vezikul. Apolární vehikulum je zvoleno ze souboru sloučenin nebo jejich směsí, které, pokud jsou použity odpařovací techniky, mají vysoký tlak par, obzvláště při teplotě nižší než je teplota tání vezikul. Příklady takových polárních rozpouštědel jsou těkavé silikonové oleje, jako je Abil<sup>®</sup> K4, isoalkany, jako jsou isoparafiny a alkylalkanoáty s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, jako je ethylacetát.

Primární disperze reverzních vezikul může být připravena způsoby, známými ze stavu techniky, například způsobem popsaným v mezinárodní patentové přihlášce WO 93/00069. Výhodně je při přípravě primárních disperzí reverzních vezikul přidán hydrofilní stabilizující faktor jako je voda. Ukazuje se, že postačí jeho malé množství pro redukci velikosti částic vezikul a v důsledku toho pro zvýšení počtu reverzních vezikul a rychlosti, kterou jsou reverzní vezikuly vytvářeny. Například v případě esteru sacharózy použité jako neionického povrchově aktivního činidla je výhodně použito množství vody do 15 % hmotnostních, vztaženo k hmotnosti povrchově aktivního činidla. Výhodněji je v průběhu přípravy primární disperze reverzních vezikul přidáno 5-10 % hmotnostních vody. Jak se ukazuje, voda může být přidána v různých etapách v průběhu přípravy, ale výhodně je přítomna při zahájení způsobu přípravy.

Odstranění apolárního vehikula z primární disperze reverzních vezikul může být prováděno několika způsoby, jako je například odpařování, centrifugace, filtrace, lyofilizace a podobně. Je však důležité, aby dvouvrstvá struktura vezikul nebyla v průběhu odstraňování vehikula narušena. Přednost je dávana odpařovacím technikám, obzvláště rotačnímu odpařování a sprejovému sušení.

Při používání těchto technik se ukázalo, že není nutné přidávání excipientů jako jsou tak zvané kryoprotektanty používané v průběhu způsobu lyofilizace.

Produkt, získaný výše popsaným způsobem, který bude detailně popsán v připojených příkladech, sestává z vezikulární struktury, což vede k tomu, že biologicky aktivní činidlo, pokud je přidáno do primární disperze reverzních vezikul, zůstává obaleno. Může být spolu s jedním nebo více excipienty zahrnuto do kompozice, která představuje další předmět předloženého vynálezu. Excipientem může být pevná látka ve formě prášku nebo granulátu, určená pro výrobu tablet, kapslí a podobně. Excipient může být také kapalný nebo polotuhý a určený pro přípravu disperzí. Kapalina může být polární sloučenina jako je voda nebo propylenglykol a nebo může být představována biologicky degradovatelnou sloučeninou. Bylo dokázáno, že tímto způsobem je možno vytvořit disperze reverzních vezikul v biologicky degradovatelných apolárních sloučeninách ve velkém množství ve srovnání s vezikulami, vytvářenými přímo v biologicky degradovatelné sloučenině způsoby podle stavu techniky. Příklady takových biologicky degradovatelných přírodních nebo syntetických sloučenin jsou mastné kyseliny, jako je kyselina olejová, rostlinné oleje, jako je podzemnicový olej nebo sezamový olej a mono- di- a triglyceridy nasycených a nenasyčených mastných kyselin s přímým řetězcem, obsahujícím 12 až 30 uhlíkových atomů, jako jsou kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová, kyselina stearová a kyselina arachidonová.

Bez ohledu na to, jakým způsobem je produkt podle předloženého vynálezu zahrnut do kompozice, je zřejmé, že jsou tímto způsobem odstraněny špatné kosmetické a chuťové vlastnosti

netěkavých uhlovodíkových apolárních disperzních vehikul. Jelikož obalovací účinnost reverzních vezikul pro biologicky aktivní činidla je ve vysoké míře ovlivněna volbou apolárního vehikula, je další výhodou, že produkt podle předloženého vynálezu je získán použitím apolárního vehikula, které není rozpouštědlem, výhodně také pro biologicky aktivní činidlo. Bylo zjištěno, že disperze produktu v jiném apolárním rozpouštědle, vytvořená s cílem získat instantním způsobem sekundární disperzi reverzních vezikul, má vysokou obalovací účinnost biologicky aktivního činidla. Další výhodou prášku obsahujícího reverzní vezikuly je zvýšení stability různých složek a obzvláště díky strukturální celistvosti dochází k prevenci úniku biologicky aktivního činidla z vezikul.

I když vynález bude popsán detailním způsobem pomocí ilustrací a příkladů, podaných za účelem jasnosti výkladu a usnadnění jeho pochopení, je odborníkovi zřejmé, že na základě předloženého vynálezu je možné provést různé změny a modifikace způsobů, které budou popsány v příkladech, aniž by tím došlo k odchýlení se od ducha nebo rozsahu vynálezu, tak jak je popsán v předložených patentových nárocích.

### **Příklady provedení vynálezu**

Následující příklady ilustrují předložený vynález.

#### **PŘÍKLAD 1**

44,375 g silikonového oleje (Abil® K4), 5 g palmitanu sacharózy P1570 (směs 70 % monoesterifikované a 30 % di- a polyesterifikované sacharózy, získané od C.N.Schmidt B.V.,

Amsterdam, Holandsko), 0,5 g cholesterolu a 0,125 g kyseliny p-aminobenzoové (PABA) bylo vloženo do nádoby, udržované termostatem na teplotě 90 °C. Směs byla sonikována při výstupním výkonu 97 W po dobu 30 minut použitím sonikátoru Branson 250 (Branson Ultrasonics Corp., Danbury, U.S.A.) a potom byla nádoba ochlazena chladicí vodou o teplotě 7,5°C po dobu 15 minut na pokojovou teplotu. V průběhu chlazení byla směs sonikována při výstupním výkonu 97 W s 50% pracovním cyklem. Krystalizaci silikonového oleje na stěnách nádoby bylo zabráněno také mícháním směsi pomocí magnetického míchadla v průběhu ochlazování.

#### 1.1. Odstranění apolárního vehikula rotačním odpařováním

50 ml disperze vezikul, získané výše popsaným způsobem, bylo přeneseno do 250 ml baňky s kulatým dnem. Silikonový olej byl ponechán odpařit se použitím přístroje Büchi Rotavap (Büchi Laboratorium AG, Flawil, Švýcarsko), vodní lázeň byla při tom udržována na teplotě 30 °C. Rotační rychlost baňky s kulatým dnem byla nastavena na pět a tlak byl snížen na 0,1 baru. Po dokončení odpařování byl vzniklý film odebrán a rozemlet v třecí misce.

#### 1.2. Odstranění apolárního vehikula sprejovým sušením.

50 ml disperze vezikul bylo přeneseno do minisprejové sušičky (Büchi 190, Büchi Laboratorium AG, Flawil, Švýcarsko), pracovní podmínky byly: proud vzduchu 500 NL/h, vstupní teplota 67°C, výstupní teplota 56°C.

890 g silikonového oleje (Abil® K4), 100 g palmitanu sacharózy P1570 a 10 g cholesterolu bylo vloženo do nádoby, udržované termostatem na teplotě 70 °C. Komponenty byly míchány po deset minut použitím vysokoobrátkového mixéru Ultra Turrax. Po této předběžné homogenizaci byla směs přenesena do přístroje M110 T Microfluidiser, který pracoval při tlaku 9000 psi (Microfluidics Corp., Newton, U.S.A.) a proběhlo několik cyklů. Mikrofluidizér byl termostatován na teplotu 30°C použitím přístroje Neslab Exacal Ex-410 (Neslab, Newington, U.S.A.). Po provedení posledního cyklu byla disperze ochlazena použitím průtokového chladicího zařízení Neslab Endocal RTE 220 (Neslab, Newington, U.S.A.), teplota vodní lázně při tom byla nastavena na 25°C.

#### 1.1. Odstranění apolárního vehikula rotačním odpařováním

50 ml disperze vezikul, získané výše popsaným způsobem, bylo přeneseno do 250 ml baňky s kulatým dnem. Silikonový olej byl ponechán odpařit se použitím přístroje Büchi Rotavap (Büchi Laboratorium AG, Flawil, Švýcarsko), vodní lázeň byla při tom udržována na teplotě 30 °C. Rotační rychlost baňky s kulatým dnem byla nastavena na pět a tlak byl snížen na 0,1 baru. Po dokončení odpařování byl vzniklý film odebrán a rozemlet v třecí misce.

#### 1.2. Odstranění apolárního vehikula sprejovým sušením.

50 ml disperze vezikul bylo přeneseno do minisprejové sušičky (Büchi 190, Büchi Laboratorium AG, Flawil, Švýcarsko), pracovní podmínky byly: proud vzduchu 500 NL/h, vstupní teplota 67°C, výstupní teplota 56°C.

## PŘÍKLAD 3

1,125 g práškového produktu, získaného způsobem, popsáním v příkladu 1.1 a 8,875 g oleje, zvoleného ze souboru, zahrnujícího triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové (Miglyol® 812N), podzemnicový olej, ricinový olej, kyselinu olejovou a těkavý silikonový olej Abil® K4 bylo vloženo do zkumavky o objemu 20 ml. Směs byla míchána po dobu 10 minut při 150 otáčkách za minutu použitím magnetického míchadla. Přítomnost reverzních vezikul v disperzi ve formě tak zvaných maltézských křížů byla určena mikroskopií v polarizovaném světle (Olympus® BH2, Tokyo, Japonsko) okamžitě po přípravě a po uchovávání po dobu dvou týdnů při teplotě okolí. Výsledky jsou podány v tabulce 1.

Tabulka 1

| prášek dispergován v | vzhled                                                     |
|----------------------|------------------------------------------------------------|
| Miglyol® 812N        | reverzní vezikuly a mnoho aglomerátů<br>reverzních vezikul |
| podzemnicový olej    | reverzní vezikuly a mnoho aglomerátů<br>reverzních vezikul |
| ricinový olej        | reverzní vezikuly a mnoho aglomerátů<br>reverzních vezikul |
| kyselina olejová     | reverzní vezikuly a mnoho aglomerátů<br>reverzních vezikul |
| Abil® K4             | reverzní vezikuly a mnoho aglomerátů<br>reverzních vezikul |

Nebyla pozorována žádná změna po uchovávání po dobu dvou týdnů při teplotě okolí.

## PŘÍKLAD 4

1,125 g práškového produktu, získaného podle příkladu 1.1 a 8,875 g oleje, zvoleného ze souboru, zahrnujícího triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové (Miglyol<sup>®</sup> 812N), podzemnicový olej, ricinový olej, kyselinu olejovou a těkavý silikonový olej Abil<sup>®</sup> K4 bylo vloženo do zkumavky o objemu 20 ml. Směs byla míchána po dobu 10 minut při 150 otáčkách za minutu použitím magnetického míchadla.

Okamžitě po přípravě byla obalovací účinnost pro PABA, definovaná jako procento PABA obalené gramem disperze reverzních vezikul, vypočtena podle následujícího vzorce:

$$EF = [1 - (f \cdot FP / TP)] \cdot 100\%$$

ve kterém

f = hmotnostní frakce neobaleného apolárního vehikula,

FP = koncentrace (mg/kg) PABA, rozpuštěné v neobaleném apolárním vehikulu,

TP = koncentrace (mg/kg) PABA, rozpuštěné v disperzi reverzních vezikul v apolárním vehikulu

Výsledky jsou podány v tabulce 2.

Tabulka 2

| prášek<br>dispergován v | Obalovací účinnost (%)                         |
|-------------------------|------------------------------------------------|
|                         | střední hodnota $\pm$ směrodat. odchylka (n=3) |
| Miglyol® 812N           | 71,8 $\pm$ 14,2                                |
| podzemnicový olej       | 71,2 $\pm$ 0,9                                 |
| ricinový olej           | 57,9 $\pm$ 0,8                                 |
| Abil® K4                | 98,5 $\pm$ 0,1                                 |

## PŘÍKLAD 5

Disperze reverzních vezikul v apolárním médiu, kterým byl triglycerid kyseliny kaprylové/kaprinové (Miglyol® 812N), podzemnicový olej, ricinový olej, kyselinu olejovou a těkavý silikonový olej Abil® K4, byla připravena způsobem podle příkladu 1.

Vzhled disperze byl určován pomocí mikroskopu se světelnou polarizací způsobem, popsaným v příkladu 3 a to ihned po přípravě a po uchovávání disperze po dobu dvou týdnů při teplotě okolí. Výsledky jsou shromážděny v tabulce 3.

Tabulka 3

| disperze reverzních<br>vezikul připravena<br>přímo v | vzhled                                                                            |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Miglyol® 812N                                        | přítomny obří reverzní vezikuly a mnoho<br>nevezikulárního materiálu              |
| podzemnicový olej                                    | přítomny reverzní vezikuly, krystaly<br>PABA a mnoho nevezikulárního<br>materiálu |
| ricinový olej                                        | pouze nevezikulární materiál                                                      |
| kyselina olejová                                     | pouze nevezikulární materiál                                                      |
| Abil® K4                                             | pouze reverzní vezikuly                                                           |

Při pozorování po uchovávání po dobu dvou týdnů při teplotě okolí nebyla pozorována změna vzhledu.

Obalovací účinnost PABA nebyla určena v důsledku nedostatku (vhodného) vezikulárního materiálu.

#### PŘÍKLAD 6

Silikonový olej Abil® K4, palmitan sacharózy P1570, cholesterol a voda v množství, uvedeném v tabulce 4, byly vloženy do nádoby o objemu 100 ml, udržované termostatem na teplotě 88 °C. Směs byla sonikována při výstupním výkonu 97 W po dobu 30 minut použitím sonikátoru Branson 250 vybaveného mikrohrotem o průměru 4,8 mm při výstupním výkonu 88 W po

dobu 30 minut. Poté byl vzorek ochlazen na teplotu okolí chladicí lázni o teplotě 15°C. Chlazení probíhalo 20 minut za míchání, které zabraňovalo aglomeraci.

Byly připraveny dvě dávky, do kterých byla voda přidána 15 respektive 30 minut po začátku sonikace.

Všechny dávky byly míchány v uzavřené nádobce při teplotě okolí.

Při dispergování prášku reverzních vezikul v oleji Abil® K4 bylo pozorováno, že vezikulární struktura se nezměnila v průběhu odstraňování apolárního vehikula.

Tabulka 4

|                                         |      |      |     |     |                 |                 |     |
|-----------------------------------------|------|------|-----|-----|-----------------|-----------------|-----|
| palmitan sacharózy                      | 10   | 10   | 10  | 10  | 10              | 10              | 10  |
| cholesterol                             | 1    | 1    | 1   | 1   | 1               | 1               | 1   |
| silikonový olej                         | 89   | 86,5 | 84  | 79  | 79              | 79              | 74  |
| obsah vody (%)                          | 0    | 2,5  | 5   | 10  | 10 po<br>15 min | 10 po<br>30 min | 15  |
| velikost částic [μm]<br>(mikroskopická) | 6-12 | 2-6  | 1-4 | 1-4 | 1-4             | 8-16            | 1-4 |
| množství částic                         | -    | +/-  | ++  | ++  | ++              | -               | ++  |
| distribuce velikosti<br>částic          | -    | -    | +/- | +   | +/-             | +               | +   |
| vodní kapky                             | -    | -    | -   | -   | -               | +               | +   |
| viditelné krystaly                      | -    | -    | -   | -   | -               | -               | -   |
| rychlost sedimentace                    | +    | -    | -   | --  | -               | ++              | --  |

\* Rychlost sedimentace: ++ velmi rychlá, --pomalá

## PŘÍKLAD 7

Disperze reverzních vezikul, mající složení ukázané v tabulce 5, bylo připraveno způsobem podle příkladu 6. Namísto reakční nádoby byla použita uzavřená nádoba s dvojitými stěnami. Vzorky byly ochlazeny použitím chladicí lázně o teplotě 7,5 °C. V případě použití ethylacetátu jako apolárního vehikula byla teplota, při které byla směs sonikována, snížena na 60°C. Při dispergování prášku reverzních vezikul v oleji Abil® K4 bylo pozorováno, že vezikulární struktura se nezměnila odstraněním apolárního vehikula.

Tabulka 5

| Disperze reverzních vezikul                                    |     |     |     |     |     |     |      |      |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-----|
| Složky                                                         |     |     |     |     |     |     |      |      |     |
| Palmitan sacharózy<br>P-1570                                   | 10  | 10  | 10  | 10  | 10  | 10  | 10   | 10   | 10  |
| Cholesterol                                                    | -   | 1   | 2   | -   | 1   | 2   | -    | 1    | 2   |
| Voda                                                           | -   | -   | -   | 1   | 1   | 1   | -    | -    | -   |
| Isoparafin (Isopar®E<br>získaný od Exxon<br>Chemical Internl.) | 90  | 89  | 88  | 89  | 88  | 87  | -    | -    | -   |
| Ethylacetát                                                    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 90   | 89   | 88  |
| Střední velikost<br>částic (nm)                                | 324 | 471 | 432 | 142 | 120 | 169 | 5138 | 1097 | 426 |
| Standardní odchylka                                            | 10  | 15  | 58  | 12  | 8   | 3   | 6396 | 163  | 104 |

## PŘÍKLAD 8

Disperze reverzních vezikul, které měly složení uvedené v tabulce 6, byly připraveny způsobem popsaným v příkladě 7.

Po odstranění apolárního vehikula bylo 0,5 g prášku reverzních vezikul dispergováno v 15 g propylenglykolu za míchání při 150 otáčkách za minutu. Po 6 hodinách byly ve všech dávkách pozorovány maltézské kříže, což je srovnatelné s výsledky, získanými po disperzi téhož produktu v silikonovém oleji Abil® K4.

Tabulka 6

| Složky             | %  | %  | %    | %  |
|--------------------|----|----|------|----|
| Palmitan sacharózy | 10 | 10 | 10   | 10 |
| Cholesterol        | 1  | 2  | 1    | 1  |
| Voda               | -  | -  | 0,5  | 1  |
| Abil® K4           | 89 | 88 | 88,5 | 88 |

Zastupuje:

Dr. Milan Hořejš v.r.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Prášek reverzních vezikul zahrnující jedno nebo více neionických povrchově aktivních činidel.

2. Prášek podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že neionické povrchově aktivní činidlo je derivát pentózy, hexózy nebo jejich oligomeru.

3. Prášek podle nároku 1 nebo 2, *vyznačující se tím*, že derivát pentózy, hexózy nebo jejich oligomeru je ester mastné kyseliny.

4. Prášek podle kteréhokoli z nároků 1 - 3, *vyznačující se tím*, že ester mastné kyseliny a pentózy, hexózy nebo jejich oligomeru sestává z monoesteru v množství alespoň 50 % hmotnostních, vztaženo k hmotnosti povrchově aktivního činidla.

5. Prášek podle nároku 4, *vyznačující se tím*, že monoester je přítomen v množství alespoň 70 % hmotnostních, vztaženo k hmotnosti povrchově aktivního činidla.

6. Prášek podle kteréhokoli z nároků 1 - 5, *vyznačující se tím*, že neionické povrchově aktivní činidlo je ester mastné kyseliny a sacharózy.

7. Prášek podle kteréhokoli z nároků 1 - 6, *vyznačující se tím*, že dále obsahuje lipofilní stabilizující složku.

8. Prášek podle kteréhokoli z nároků 1 - 7, *vyznačující se tím*, že obaluje biologicky aktivní sloučeninu.

9. Způsob přípravy prášku podle kteréhokoli z nároků 1 - 8, zahrnující vytvoření disperze reverzních vezikul z neionického povrchově aktivního činidla nebo činidel a popřípadě lipofilní stabilizující složky a biologicky aktivního činidla v apolárním vehikulu, *vyznačující se tím*, že apolární vehikulum je následně odstraněno.

10. Způsob podle nároku 9, *vyznačující se tím*, že apolární vehikulum je odstraněno odpařovacími technikami.

11. Způsob podle nároku 9 nebo 10, *vyznačující se tím*, že apolární vehikulum je těkává sloučenina.

12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 9 - 11, *vyznačující se tím*, že těkává sloučenina je zvolena ze souboru, zahrnujícího silikonové oleje, isoparafiny a alkylalkanoáty s 1 až 4 atomy

uhlíku.

13. Způsob podle kteréhokoli z nároků 9 - 12, *vyznačující se tím*, že hydrofilní stabilizující složka v množství do 15 % hmotnostních, vztaženo k hmotnosti povrchově aktivního činidla, je přidána v průběhu přípravy disperze reverzních vezikul.

14. Způsob podle nároku 13, *vyznačující se tím*, že hydrofilní stabilizující složka je přidána v množství mezi 5 a 10 % hmotnostních, vztaženo k hmotnosti povrchově aktivního činidla.

15. Způsob podle nároků 13 nebo 14, *vyznačující se tím*, že jako hydrofilní stabilizující složka je použita voda.

16. Kompozice, získaná s použitím prášku podle kteréhokoli z nároků 1 - 8 nebo produktu, získaného způsobem podle kteréhokoli z nároků 9 - 15.

17. Způsob přípravy disperze reverzních vezikul v biologicky degradovatelném oleji, *vyznačující se tím*, že prášek podle kteréhokoli z nároků 1 - 8 nebo produkt, získaný způsobem podle kteréhokoli z nároků 9 - 15, je dispergován v biologicky degradovatelném oleji.

Zastupuje:

Dr. Milan Hořejš