SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **1567-94**

(22) Dátum podania: **24.06.93**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 42 21 268.5**

(32) Dátum priority: **26.06.92**

(33) Krajina priority: **DE**

(40) Dátum zverejnenia: **11.07.95**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **13.04.99**

(86) Číslo PCT: **PCT/DE93/00572, 24.06.93**

(11) Číslo dokumentu:

**279 824**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl [6]:

**A 61K 9/127**
A 61K 31/02
A 61K 31/025
A 61K 31/34

(73) Majiteľ patentu: Lancaster Group GmbH, Ludwigshafen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Gross Udo, Berlin, DE;
Zastrow Leonhard, Monaco, MC;
Röding Joachim, Wiesbaden-Rambach, DE;
Stanzl Klaus, White Plains, NY, US;

(54) Názov vynálezu: **Dermatologický prostriedok na podporenie prenosu kyslíka v koži, spôsob jeho výroby a použitie**

(57) Anotácia:
Dermatologický prostriedok na podporenie prenosu kyslíka v koži tvoria asymetrické lamelárne agregáty pozostávajúce z fosfolipidov s obsahom 30 až 99 % hmotn. fosfatidylcholínu a z fluorovaných uhľovodíkov alebo zmesi fluorovaných uhľovodíkov obohatených kyslíkom s obsahom 0,2 až 100 % hmotn. v nosiči, ktorý je vhodný na dermatologické použitie. Spôsob výroby dermatologického prostriedku spočíva v tom, že fosfolipidy sa emulgujú s fluorovaným uhľovodíkom obsahujúcim kyslík alebo zmesou fluorovaných uhľovodíkov a takto získané asymetrické lamelárne agregáty sa včlenia do nosiča vhodného na dermatologické použitie. Dermatologický prostriedok sa používa na výrobu liečiva vo forme masti, krému, kozmetickej kvapaliny, vody, alkoholického extraktu, pasty, púdru, gélu a tinktúry, obväzu, náplasti alebo spreja na reguláciu zásobovania kyslíkom.

## Oblasť techniky

Vynález sa týka dermatologického prostriedku, ktorý preniká do koriálnej oblasti kože, ako i susedných tkanív a pritom prináša do tejto oblasti dostatočnú zásobu kyslíka.

## Doterajší stav techniky

V US-A-4366169 (White) sa nárokuje použitie fluorovaných uhľovodíkov na liečenie poškodenej kože a na rany, najmä popáleniny. Fluorovaný uhľovodík, ktorý obsahuje kyslík, sa používa buď priamo alebo sa nanáša na kožu ako emulzia na zodpovedajúcich obväzoch a podobných materiáloch. Vynález US-A-4569784 (Moore) opisuje výrobu gélu s plynotransportnými vlastnosťami pri použití na kožu. Zložitý spôsob spočíva v emulgácii organickej, s vodou nemiešateľnej kvapaliny, napríklad fluorovaného uhľovodíka, v prítomnosti emulgátora pri emulgačnom spôsobe. Nasleduje spôsob koncentrácie (napríklad ultracentrifugácia a ultrafiltrácia), ktoré vedú k vytvoreniu gélovej fázy. Potom nasleduje tretí krok, v ktorom sa oddelí čira kvapalina od pastovitej látky (gélová fáza) a kvapalina sa dekantuje alebo filtruje alebo odparuje. Tento gél sa vo vhodných formách používa na kožu, kde aj pôsobí bez toho, aby prenikol cez stratum corneum.

V EP-A-296661 (Borgarello) je opísaný jednofázový systém s fluorovaným uhľovodíkom, ktorý môže pôsobiť izotropne alebo neizotropne v kozmetickej oblasti, tiež ako dermatikum a ako transportér kyslíka. V tomto prípade fluorované uhľovodíky s maximálnou koncentráciou 50 % sú emulgované vo vode s perfluorovanými emulgátormi alkánsulfónamidového typu za prítomnosti alifatického alkoholu ako prídavného emulgátora.

WO-A-89 08 459 opisuje perfluorovanú uhľovodíkovú emulziu s fosfolipidovými reťazcami ako náhradnú látku za krv, pri ktorej sa polymerizujú monomérne fosfodolipidy. Vo WO-A-91 00110 bola emulzia fluorovaných uhľovodíkov s fosfolipidmi zrejmá, pri ktorej mal fosfolipid nasýtené uhlíkové väzby. Z WO-A-9206676 sú známe olejom naplnené málo lamelárne vezikule fosfolipidov, ktorých štruktúra zodpovedá bežným vezikulovým štruktúram.

Pri uvedených známych spôsoboch pôsobí spomenutá zlúčenina, ktorá obsahuje fluorované uhľovodíky, na kožu na mieste ich aplikácie.

Predložený vynález má úlohu penetračnými postupmi prekonať stratum corneum kože a epidermu, aby vzrástla koncentrácia kyslíka v dermálnej oblasti a priľahlom tkanive, a aktivovať pochody látkovej premeny.

## Podstata vynálezu

Podľa vynálezu, dermatologický prostriedok na podporu prenosu kyslíka do kože pozostáva z asymetrických lamelárnych agregátov, ktoré sú vytvorené z fosfolipidov s obsahom 30 až 99 % hmotn. fosfatidylcholínu obsiahnutom v jadre, na rozdiel od dobre známych vodných lipozómov, obsahujúcich fluorované uhľovodíky alebo ich zmesi. Dermatologický prostriedok podľa vynálezu pozostáva z asymetrických lamelárnych agregátov, ktoré sa skladajú z fosfolipidov s obsahom fosfatidylcholínu v rozsahu 30 až 99 % hmotn. a fluorovaného uhľovodíka obohateného kyslíkom alebo zmesí fluorovaných uhľovodíkov, pričom množstvo fluorovaného uhľovodíka je 1 až 100 % hmotn. (hmotnosť/objem) v nosiči, ktorý je vhodný na dermatologické použitie.

Lamelárne agregáty sú vhodné, pretože ich fosfolipidná štruktúra, ktorá je štrukturálne a chemicky veľmi podobná, resp. čiastočne identická s bunkovou membránou, a v spojení s ich veľkosťou agregátov, ktorá môže byť regulovaná počas ich prípravy, aby vnikli do hlbšie ležiacich vrstiev kože a tam sa stali účinné. Toto je v protiklade so stavom techniky v spomínaných vynálezoch, ktoré neumožňujú prenos fluorovaných zlúčenín do hlbších vrstiev kože. Známe spôsoby sú neúčinné vzhľadom na požadovaný účinok.

Môže sa uplatniť veľké množstvo fluorovaných uhľovodíkov, napr. alifatické nerozvetvené a rozvetvené fluorované uhľovodíky, mono- alebo bicyklické, príp. fluóralkyl-substituované fluórcykloalkány, perfluorované alifatické alebo bicyklické amíny, bis(perfluóralkyl)etény alebo ich zmesi. Obzvlášť sú výhodné také fluorované uhľovodíky ako je perfluórdekalín, F-butyltetrahydrofurán, perfluórtributylamín, perfluoroktylbromid, bis-fluór(butyl)etén alebo bis-fluór(hexyl)etén alebo $C_6$-$C_9$-perfluóralkán.

Množstvo fluorovaných uhľovodíkov je pritom 1 až 100 % hmotn., výhodne v rozsahu 40 až 100 % hmotn. Najvýhodnejší je rozsah 70 až 100 % hmotn.

Ako fosfolipidy sa používajú prírodné fosfolipidy, napr. sójový lecitín a vaječný lecitín, tak ako syntetické fosfolipidy. Pre tieto fosfolipidy je obsah fosfatidylcholínu 30 až 99 % hmotn., výhodne 70 až 99 % hmotn., t. j. výhodné sú fosfolipidy s vysokým obsahom fosfatidylu.

Popri fosfolidylcholíne môže byť prítomný aj lyzolecitín v koncentrácii 0,1 až 10 % hmotn. a/alebo nabitý fosfolipid ako je napr. fosfatidyletanolamín, n-acetylfosfatidyletanolamín alebo kyselina fosfatidová v koncentrácii 0,1 až 30 % hmotn.

Na rozdiel od známych vodných lipozómov (vezikúl), fosfolipidmi stabilizované agregáty podľa vynálezu nesú hydrofóbne fluorované uhľovodíky v jadre, ktoré sú schopné prenosu kyslíka. Ich povrchovo chemická stabilizácia sa deje primárne cez monovrstvu inverzným usporiadaním a sekundárne cez štruktúru dvojvrstvových filmov na ňu nadväzujúcu. Podľa vynálezu majú asymetrické lamelové agregáty najmenej vždy trojvrstvovú štruktúru na rozdiel od známych dvojvrstvových vezikúl. Pre zvláštnosť ich štrukturálneho usporiadania sa tieto agregáty nového typu označujú ako asymetrické lamelárne kyslíkové nosiče. Ich mimoriadna koloidálna chemická stabilita sa môže vzťahovať na ich lamelárnu štruktúru a povrchové napätie agregátov. Posledná sa vzťahuje na výber vhodných fosfolipidov, resp. ich zmesí prírodného ako aj syntetického pôvodu. V prvom rade sú pre účinok pôsobenia v tomto smere najvýhodnejšie fosfolipidy, obzvlášť fosfatidylcholín v už uvedenej koncentrácii 30 až 99 % v kombinácii s lyzolecitínmi s koncentráciou 0,1 až 10 % a/alebo nabité fosfolipidy s koncentráciou 0,1 až 30 % hmotn. Požadovaný účinok fosfolipidov sa verifikuje zodpovedajúcimi záporných Zeta-potenciálmi a meraním hustoty náboja (pri titrácii katiónovým elektrolytom).

Závislosť penetračnej rýchlosti a hĺbky vniknutia od veľkosti častíc agregátov sa stanovuje experimentálne zvláštnym výskumom na zvieratách s použitím označených zapuzdrených fluorovaných uhľovodíkov. Z tohto experimentu vyplýva, že menšie častice migrujú rýchlejšie a hlbšie do kožného tkaniva ako väčšie. Výber fluorovaných uhľovodíkov, resp. ich zmesí podľa ich lipidnej rozpustnosti (zobrazenou ich kritickou rozpúšťacou teplotou CST v n-hexáne), umožňuje ako ďalšie dôležité kritérium, určenie času zotrvania v tkanive. Zatiaľ čo napr. perfluórtributylamíny (F-TBA, CST 59 °C) s vysokou CST hodnotou a zlou rozpustnosťou lipidov majú vyšší čas zotrvania na rozdiel

od perfluórdekalínu (PFD, CST 22 °C), ale i F-butyltetrahydrofuránu, F-hexánu a iných, sú uvoľňované zodpovedajúco rýchlejšie z tkaniva. Pomocou zmesí fluorovaných uhľovodíkov sa môžu pripraviť na tento spôsob cielené systémy s požadovanými CST hodnotami, t. j. rozpustnosť lipidov a membrán, vzhľadom na zamýšľané použitie.

Obsah fluorovaných uhľovodíkov ako nosičov kyslíka v lamelárnych agregátoch môže podľa účelu použitia variovať medzi 1 až 100 % hmotn. Ako fluorované uhľovodíky prichádzajú do úvahy najmä:

alifatické nerozvetvené a rozvetvené alkány so 6 až 12 atómami uhlíka, ako napr. perfluórhexán, perfluórnonán;

mono- alebo bicyklické cykloalkány, ktoré sú v danom prípade F-alkylsubstituované, ako napr. perfluórmetylcyklohexán, perfluórdekalín;

alifatické terciárne amíny, dusík obsahujúce polycyklické zlúčeniny, ako napr. perfluórtripropylamín, perfluórtributylamín;

perfluórétery, ako napr. alifatický éter a polyéter, F-alkylfurán, bicyklické a substituované bicyklické étery s 2 alebo 3 atómami kyslíka v molekule, ako napr. perfluórdihexyléter, perfluórbutyltetrahydrofurán;

perfluóralkylhalogenidy, ako napr. perfluoroktylbromid, perfluórhexylbromid, perfluoroktylchlorid;

bis-F(alkyl)etény, ako napr. bis-F(butyl)etén, bis-F(hexyl)etén.

Pod uvedeným pojmom "fluorovaný uhľovodík" sa rozumejú perfluorované alebo vysoko fluorované uhlíkaté zlúčeniny alebo zmesi, ktoré sú schopné prenosu plynu, ako je $O_2$ a $CO_2$. Vysokofluorované uhľovodíkové zlúčeniny sú v zmysle tohto vynálezu také, ktoré majú väčšinu vodíkových atómov nahradených atómami fluóru, ako napr., bis-F-alkyletény, ktoré sa dajú chemicky a biologicky označiť ako inertné a tým sú netoxické. Toto sa najčastejšie dosiahne po tom, keď asi 90 % vodíkových atómov je nahradených atómami fluóru. Výhodné v zmysle tohto vynálezu sú fluorované uhľovodíky, v ktorých je nahradených najmenej 95 % vodíkových atómov, výhodne je to 98 % a najvýhodnejšie 100 %.

Je možnosť náhrady i jednotlivých atómov fluóru atómami iných halogénových prvkov, ako sú bróm alebo chlór.

Vhodné fosfolipidy sú v prírode sa vyskytujúce fosfolipidy ako je sójový alebo vaječný lecitín, ako i synteticky pripravené lecitíny (fosfolipidy), ktoré sú prijateľné pre pokožku, známe kvôli priaznivému účinku na stabilitu. V dôsledku priaznivého účinku na stabilitu asymetrických lamelárnych agregátov, sa popri ďalších prirodzených prírodných produktov používajú zmesi fosfolipidov obsahujúce 30 až 99 % fosfatidylcholínu. Obsah fosfolipidov v dermatologickej formulácii kolíše medzi 0,5 až 20, výhodne 10 až 20 %.

Vynález sa vzťahuje aj na spôsob prípravy dermatologického prostriedku obsahujúceho fosfolipidy, ktorý spočíva v. tom, že fosfolipidy s obsahom fosfatidylcholínom v rozsahu 30 až 99 % hmotn. sú emulgované s fluorovanými uhľovodíkmi alebo so zmesou fluorovaných uhľovodíkov, ktoré obsahujú kyslík, pričom množstvo fluorovaného uhľovodíka je v rozsahu 0,2 až 100 % hmotn. a pritom získané asymetrické lamelárne agregáty majú veľkosť častíc od 50 do 1000 nm, ktoré sú zapracované na dermatologické použitie do vhodného nosiča. Emulgácia sa robí v prítomnosti vody a prípadne s prísadou jednomocného alebo viacmocného alifatického alkoholu. Pridanie fluorovaného uhľovodíka sa môže tiež diať predbežnou emulgáciou surovej disperzie za pridania fluorovaného uhľovodíka k vodnému roztoku fosfolipidu pri teplote zodpovedajúcej použitej východiskovej látke. Predbežná emulgácia sa robí pri vyšších otáčkach, napr. 12 000 až 15 000 ot/min. Vlastná homogenizácia sa robí potom vo vysokotlakovom homogenizátore. Homogenizácia sa môže tiež robiť inými známymi spôsobmi ako napr. ultrazvukom. Stupeň vynaloženej energie sa prejaví nepriamo úmerne na veľkosti častíc.

Tepelnú sterilizáciu možno uskutočniť v autokláve bez ovplyvnenia veľkostí častíc. K zamedzeniu autoxidačných procesov v nenasýtenom radikáli mastnej kyseliny natívnych lipidov, môže sa pridať antioxidant, napr. alfatokoferol.

Obzvlášť výhodné je použitie fosfolipidov s vysokým obsahom fosfatidylcholínov. Vo všeobecnosti je to 10 až 99 % hmotn., výhodne 30 až 99 % hmotn., najvýhodnejšie 70 až 99 % hmotn.

Ako fluorované uhľovodíky sú myslené uvedené fluorované uhľovodíky, resp. zmesi fluorovaných uhľovodíkov v uvedených hodnotách. Pomocou známych hodnôt rozpustnosti $O_2$, tlaku pary a kritickej teploty rozpúšťania môže odborník regulovať množstvo kyslíka a hĺbku vniknutia.

Funkcia asymetrických lamelárnych agregátov obsahujúcich fluorované uhľovodíky spočíva v odovzdaní kyslíka na dobré zásobovanie tkaniva. Uvažuje sa tiež s využitím na zásobovanie tukového tkaniva kyslíkom, ako aj na zásobovanie kyslíkom počas jeho nedostatku v priebehu artériosklerózy.

Zapracovanie asymetrických lamelárnych agregátov ako účinnej látky do mastí, krémov, kozmetických kvapalín a iných vodných alebo alkoholických dermatologických formulácií sa robí v závislosti od účelov použitia, pričom obsah flourovaných uhľovodíkov a tým i $O_2$ kolíše v širokých rozmedziach. Agregáty môžu byť pred zapracovaním do všetkých dermatologických systémov, ako sú napr. gély, pasty, púdre, masti, krémy, kozmetické kvapaliny, čiastočne nasýtené plynným kyslíkom. Obzvlášť nasýtenie kyslíkom z atmosférického ovzdušia podľa Henryho zákona poskytuje vyššiu kyslíkovú kapacitu ako všetky porovnateľné známe systémy.

Dermatologický prostriedok podľa vynálezu sa môže aplikovať na obväzy, náplasti na krytie rán a na rôzne ďalšie prostriedky, ktoré prichádzajú s pokožkou do styku. Napríklad sa môže aplikovať ako sprej.

Vynález sa môže bližšie vysvetliť na príkladoch.

## Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 je diagram kritickej teploty rozpúšťania (CST) perfluorovaných uhľovodíkových zmesí v n-hexáne, pričom ako začiatočný bod slúži perfluórdekalín,

obr. 2 je diagram kritickej teploty rozpúšťania zmesi perfluorovaného uhľovodíka v n-hexáne, pričom ako začiatočný bod slúži F-oktylbromid.

V tabuľke 1 sú uvedené niektoré vybrané fluorované uhľovodíky a rozpustnosť $O_2$ v nich, tlak ich pár a kritická teplota rozpustnosti. Vychádzajúc z týchto hodnôt možno zvoliť požadované vlastnosti zmesi fluorovaných uhľovodíkov, vhodnej na prenikanie do kože, pomocou prípravku podľa tohto vynálezu.

Tabuľka 1

| Fluorovaný uhľovodík (Fc) | $O_2$ - rozpustnosť [ml $O_2$/100 ml Fc] | Tlak pár $P_{37}{}^{\circ}C$ [mm Hg] | CST [°C] |
|---|---|---|---|
| Perfluóroktylbromid | 50 | 14 | -24,5 |
| Perfluórdekalín | 40 | 12,5 | 22 |
| Bis-F(butyl)etén | 50 | 12,6 | 22,5 |
| F-cyklohexylmetylmorfolín | 42 | 4 | 38,5 |
| F-tripropylamín | 45 | 18,5 | 43 |
| F-dihexyléter | 45 | 2 | 59 |
| F-tributylamín | 40 | 1 | 59 |
| Perfluórdekalín-F-tributylamín 1:1 | 40 | 7 | 42 |
| Perfluórbutyl-tetrahydrofurán | 52 | 51 | 29 |
| F-metylcyklohexán | 57 | 180 | 8,2 |
| F-hexán | 58 | 414 | 20 |

**Príklady uskutočnenia vynálezu**

Príklad 1

50 ml 10 %-ného vodného roztoku fosfolipidu (sójový lecitín, 40 % fosfatidylcholín (PC)) sa spoločne s 80 g vysoko čistej zmesi fluorovaných uhľovodíkov neobsahujúcej atómy H (90 % perfluórdekalín, 10 % F-dibutylmetylamín s kritickou teplotou rozpúšťania 26 °C) s ultrazvukovým dezintegrátorom s chladením homogenizuje, až kým častice nemajú stredný priemer 244 mm. Lamelárna štruktúra agregátov fluorovaných uhľovodíkov a fosfolipidu je zrejmá z $^{31}$P-NMR-merania podľa typickej šírky signálu, ako aj z elektrónovej mikroskopie.

S cieľom sterilizácie sa môže agregátová disperzia bez problémov a bez ovplyvnenia jej stability zmiešať s vhodným alkoholom (etanol, propylénglykol, glycerol). Prísada 30 ml etanolu vyvolá sterilitu, pričom výsledná disperzia má nasledujúce zloženie:

62 % hmotn. fluorované uhľovodíky
9,7 % fosfolipidy
19 % etanol

Zeta-potenciál mínus 61 mV je dôkazom, že fosfolipidy produkujú negatívny povrchový náboj s elektrostatickou stabilizáciou disperzie. Po nasýtení plynným kyslíkom sa disperzia s asymetrickými lamelárnymi agregátmi zapracuje do neinteraktívneho masťového základu, ktorý je znášanlivý s asymetrickými lamelárnymi agregátmi.

Príklad 2

18 g lyofilizovaného fosfolipidu v zložení [30 % PC, 30 % PE (fosfatidyletanolamín), 31 % PI (fosfatidylinozitol)] sa v 90 ml sterilizovanej vody rozpustí a zmieša so 16 ml nedenaturovaného etanolu. Mechanickým vysokootáčkovým miešadlom (Ultra-Turrax, 15000 ot/min.) sa disperzia mieša a do miešacej nádoby ohriatej na 20 °C sa pridá perfluórdekalín (CST 22 °C).

Surová disperzia sa homogenizuje vo vysokotlakovom homogenizátore typu Manton Gaulin pri 500 atm v prúde inertného plynu. Na začiatku predposledného prietoku sa pridá k disperzii do 0,1 % alfa-tokoferolacetátu na zníženie autooxidačného procesu a ako lapač voľných radikálov v kožnom tkanive.

Meraním na fotónovo korelačnom spektrometri N-4 MD (Coultronic) sa určila prítomnosť unimodálneho rozdelenia veľkosti častíc a určenie stredného priemeru veľkosti častíc 128 nm. Je v zhode s elektromikroskopickým stanovením pri použití metódy "negative staining". Podľa $^{31}$P-NMR-meraní majú asymetrické lamelárne agregáty v unilamelárnom stave Zeta-potenciál mínus 76 mV.

Zloženie disperzie:

48 % hmotn. perfluórdekalín
13 % fosfolipidy
9 % etanol.

Príklad 3

80 g n-F-hexánu, ktorý je v zmesi so svojimi perfluorovanými izomérmi (CST 20 °C) s 9,5 g vaječného žĺtka 3-sn-fosfátidylcholínu v 47 ml deionizovanej a sterilizovanej vody pod inertným plynom za pridania 0,2 % dl-alfa-tokoferolu do surovej disperzie sa mechanicky predemulguje. Surová emulzia bola homogenizovaná v tlakovom homogenizátore pri tlaku 500 atm pri vhodnom tepelnom režime a za kontroly veľkosti častíc. Získaná disperzia má strednú viskozitu a priemer častíc 294 nm. Po pridaní 8 ml propylénglykolu bola v dlhodobom pokuse pozorovaná stabilita a sterilita (počet mikroorganizmov menej než 100 mikroorganizmov/g) pri izbovej teplote. Zriedenie, napríklad pri výrobe kozmetických kvapalín, je možné bez problémov a to bez zmeny dôležitých koloidno-chemických parametrov.

Disperzie pod svetelným mikroskopom v polarizovanom svetle ukazujú prítomnosť izotropného jednofázového systému, v ktorom nejestvujú kvapalné kryštalické štruktúry.

Príklad 4

In vivo detekcia lipozómovej penetrácie

Čerstvo izolovaná fyziologicky intaktná koža sa svojou vnútornou stranou zafixovala na $O_2$-senzor (Clark-elektróda) a epidermis a tieto sa zmáčali $O_2$-transportujúcou disperziou s asymetrickými lamelárnymi agregátmi. Za týchto podmienok nemá elektróda žiaden parciálny tlak kyslíka. Po 57 minútach penetrácie sa dostali agregáty dermálnej časti kože do oblasti merania elektródy. Parciálny tlak $O_2$ stúpol na hodnotu 159 mm Hg. Penetračná rýchlosť do kože je závislá od druhu a veľkosti agregátov.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dermatologický prostriedok na podporenie prenosu kyslíka v koži, **vyznačujúci sa tým**, že ho tvoria asymetrické lamelárne agregáty, pozostávajúce z:

a) fosfolipidov s obsahom 30 až 99 % hmotn. fosfatidylcholínu.

b) fluorovaných uhľovodíkov alebo zmesí fluorovaných uhľovodíkov obohatených kyslíkom, s obsahom 0,2 až 100 % hmotn., pričom kožou penetrujúce agregáty obsahujú fluorovaný uhľovodík alebo zmes fluorovaných uhľovodíkov vybrané v závislosti od kritickej teploty rozpúšťania v n-hexáne a sú prítomné v nosiči vhodnom na dermatologické použitie.

2. Dermatologický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že lamelárne agregáty majú asymetrickú, výhodne trojvrstvovú štruktúru, ktorá pochádza z jadra fluorovaného uhľovodíka.

3. Dermatologický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že fluorované uhľovodíky sú vybrané zo skupiny zlúčenín, ktorú tvoria alifatické lineárne a rozvetvené fluoralkány, mono- alebo bicyklické, prípadne fluóralkyl-substituované, fluórcykloalkány, perfluorované alifatické alebo bicyklické amíny, bis-(perfluóralkyl)etény alebo ich zmesi.

4. Dermatologický prostriedok podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fluorované uhľovodíky sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z perfluórdekalínu, F-butyltetrahydrofuránu, perfluórtributylamínu, perfluoroktylbromidu, bis-fluór(butyl)eténu alebo $C_6$-$C_9$-perfluóralkánov.

5. Dermatologický prostriedok podľa jedného z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že množstvo fluorovaných uhľovodíkov je v rozsahu 20 až 100 % hmotn./objem, výhodne 40 až 100 %, najvýhodnejšie 70 až 100 % hmotn./objem.

6. Dermatologický prostriedok podľa nároku 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fosfolipidy sú zo skupiny pozostávajúcej z prírodných fosfolipidov, ako sú sójový lecitín a vaječný lecitín, syntetických fosfolipidov, hydrogenovaných lecitínov a/alebo čiastočne hydrogenovaných fosfolipidov, pričom koncentrácia fosfolipidov je v rozsahu 0,5 až 20 %.

7. Dermatologický prostriedok podľa jedného z nárokov 1 až 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fosfatidylcholín je prítomný v množstve 60 až 90 % hmotn.

8. Dermatologický prostriedok podľa jedného z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v lipidovej frakcii okrem fosfatidylcholínu sú lyzolecitíny prítomné v koncentrácii 0,1 až 10 % hmotn.

9. Spôsob výroby dermatologického prostriedku na podporenie prenosu kyslíka v koži podľa nárokov 1 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že fosfolipidy sa emulgujú s fluorovaným uhľovodíkom obsahujúcim kyslík alebo so zmesou fluorovaných uhľovodíkov, pričom množstvo fluorovaných uhľovodíkov je 0,2 až 100 % hmotn./objem, a pritom takto získané asymetrické lamelárne agregáty majúce veľkosť častíc od 50 do 1000 nm sú včlenené do nosiča, ktorý je vhodný na dermatologické použitie.

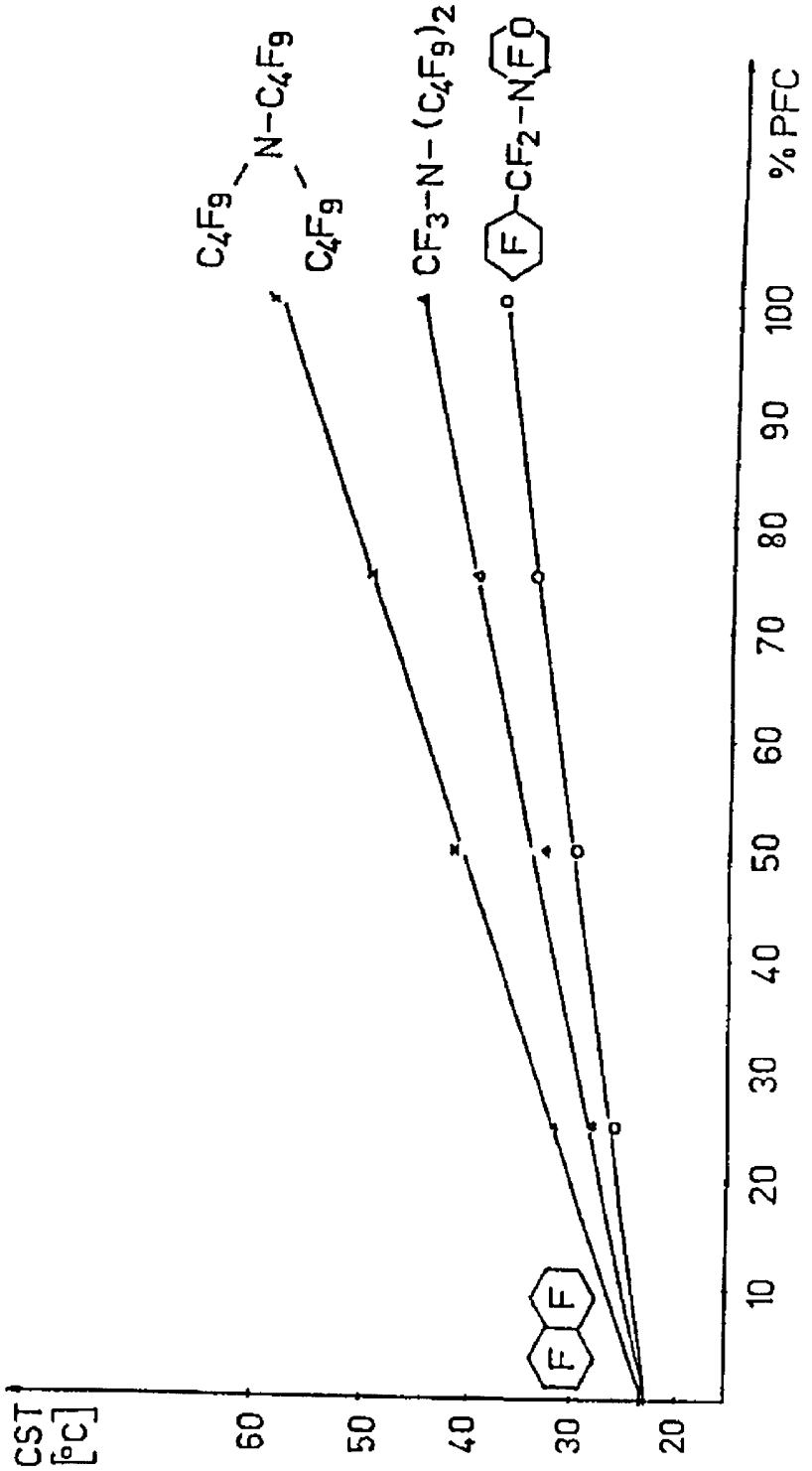
10. Spôsob výroby dermatologického prostriedku podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že množstvo fluorovaných uhľovodíkov je 20 až 100 % hmotn./objem, výhodne 40 až 100 % a množstvo fosfatidylcholínu v použitej lipidovej frakcii je 60 až 90 % hmotn.

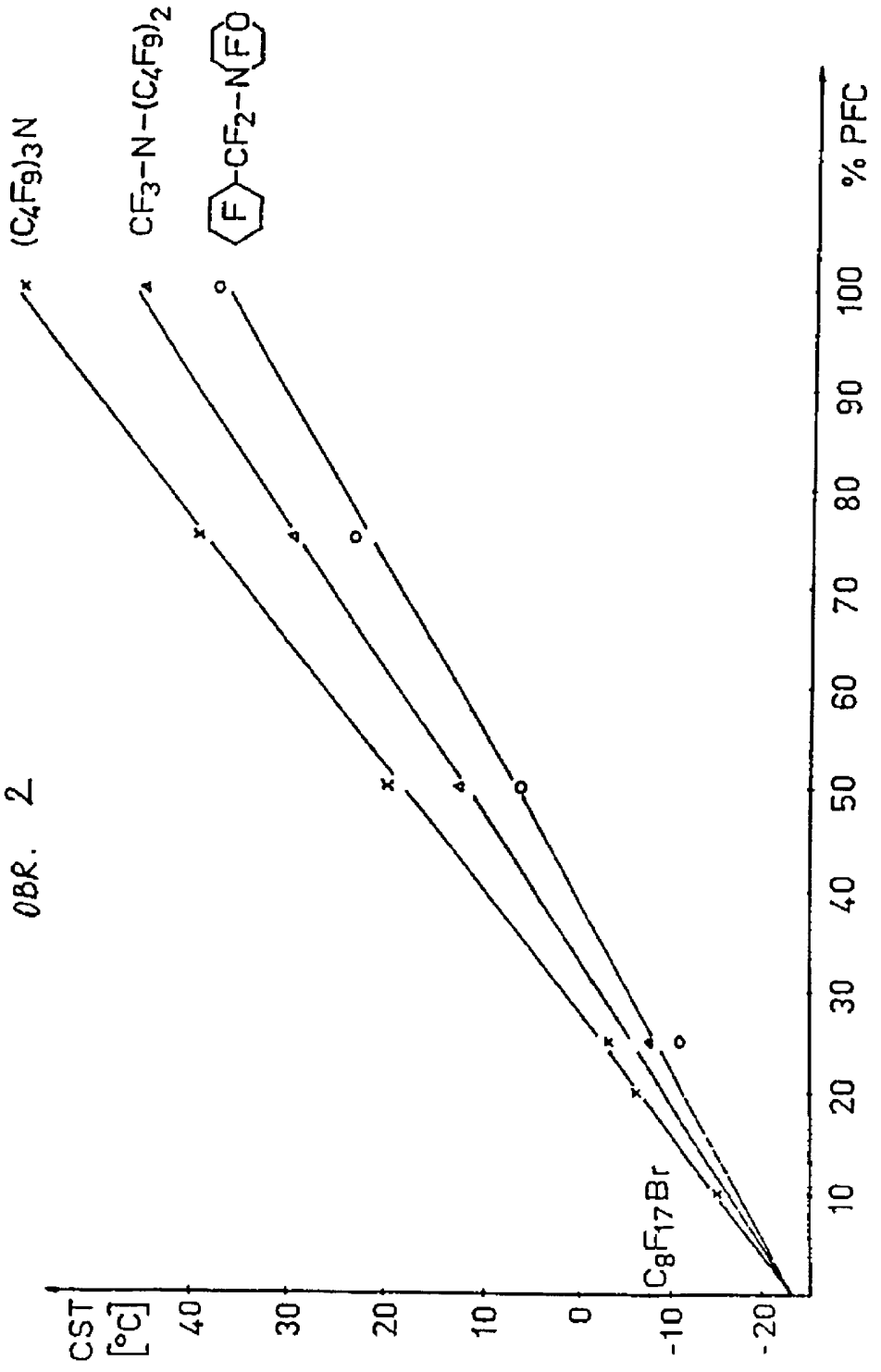
11. Spôsob výroby dermatologického prostriedku podľa jedného z nárokov 9 a 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že veľkosť častíc je v rozsahu 120 až 820 nm, výhodne 140 až 400 nm.

12. Použitie dermatologického prostriedku podľa nároku 1 na výrobu liečiva vo forme masti, krému, kozmetickej kvapaliny, vody, alkoholického extraktu, pasty, púdru, gélu a tinktúry, obväzu, náplasti alebo spreja na reguláciu zásobovania kyslíkom.

**2 výkresy**

OBR. 1


CST [°C]
60
50
40
30
20
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
% PFC
C4F9
N-C4F9
C4F9
CF3-N-(C4F9)2
F
CF2-NFO
F
F




OBR. 2

Koniec dokumentu