



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **180771**

(13) B

(51) Int Cl⁶ A 61 K 9/52, B 01 J 13/02

Patentstyret

(21) Søknadsnr	900591	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	08.06.89, PCT/US89/02454
(22) Inng. dag	07.02.90	(85) Videreføringsdag	07.02.90
(24) Løpedag	08.06.89	(30) Prioritet	08.06.88, US, 204214
(41) Alm. tilgj.	07.02.90		
(44) Utlegningsdato	10.03.97		
(71) Søker	Fountain Pharmaceuticals Inc, 7279 Bryan Dairy Road, Largo, FL 34647, US		
(72) Oppfinner	Michael W. Fountain, Knoxville, TN, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO		

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning, fremgangsmåte for fremstilling av en optisk klar oppløsning, samt sårforbinding**

(56) **Anførte publikasjoner** NO B 163168

(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for fremstilling av stoffer for innkapsling av passasjermolekyler som er blitt kalt mikrobærere for oppløsningsmiddelfortynning (SDMC-er), og produktene fra denne fremgangsmåten er beskrevet. Fremgangsmåten muliggjør øyeblikkelig eller forsinket dannelse av SDMC-ene etter dannelsen av en lagringsstabil oppløsning ved oppløsning av amfotere, dobbeltlagdannende materialer, et oppløsningsmiddel, passasjermolekylet, tilsetning av vandig oppløsning og ytterligere tilsetning av oppløsningsmiddel. SDMC-ene dannes fra den lagringsstabile oppløsning ved fortynning i et vandig system, aerosolisering eller fordamping og rehydratisering in situ. Fremgangsmåter for anvendelse av SDMC-ene ved behandling av sår er også beskrevet.

TEKNISK OMRÅDE

Oppfinnelsen vedrører teknikken med innkapsling av såkalte passasjermolekyler i en amfipatisk bærerstruktur.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Innen den tidligere kjente teknikk har det vært et stort antall forsøk på å utvikle lipidbaserte vesikler med evne til å omslutte forskjellige materialer av interesse ("passasjermolekyler"). De kjente fremgangsmåtene har vanligvis ført til generelt kuleformede vesikler kjent som liposomer som er sammensatt av et lipid-dobbeltdag med et indre rom hvor det omsluttete materiale holdes. Disse vesiklene er blitt dannet ved hjelp av fremgangsmåter hvor det anvendes mekanisk omrøring, f.eks. lydbølgebehandling eller ekstrusjon. Etter at lipider i organiske oppløsningsmidler var blandet, ble den resulterende blanding tørket, etterfulgt av mekanisk omrøring og rehydratisering med passasjermolekylet som skulle omsluttet, for å tilskynde at lipid-dobbeltdaget innkapslet passasjermolekylet.

Liposomene dannet ved hjelp av denne fremgangsmåten, var generelt heterogene i størrelse og vanskelige å sterilisere for in vivo anvendelser. Stabiliteten eller holdbarheten til disse liposomene var ofte svært begrenset. Omslutningseffektiviteten for passasjermolekyler var generelt begrenset. Fremgangsmåtene krevde generelt toksiske oppløsningsmidler som ikke er biologisk forenlige. De tidligere kjente fremgangsmåter var ikke anvendbare for aerosolisering eller dannelsen av liposomer in situ. Bærerene som ble dannet ved hjelp av denne fremgangsmåten, kunne generelt steriliseres bare ved filtrering ettersom de oppviste varmelabilitet. Tidligere kjent metodikk var dessuten ikke akseptabelt tilpasningsdyktig for omslutningen av visse passasjermolekyler.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Det er nå funnet at en amfipatisk bærer (heretter referert til som "mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning" eller "SMDC-er") kan lages ved å bruke en fremgangsmåte som fører til omslutning av passasjermolekylet i selve dobbeltlaget, eller i forbindelse med en komponent i dobbeltlaget, og ikke inne i rommet skapt ved hjelp av et kuleformet dobbeltlag. Ifølge oppfinnelsen er det således tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning, kjennetegnet ved at:

(a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjermolekyl i et passende oppløsningsmiddel,

(b) det tilsettes en vannmengde, hvorved det dannes en turbid suspensjon,

(c) det tilsettes en oppløsningsmiddelmengde, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning, og

(d) mikrobærerne organiseres i den optisk klare oppløsning.

Organiseringstrinnet utføres enten øyeblikkelig eller på et tidspunkt fjernt fra de tidligere trinn. Organiseringen kan omfatte aerosolisering, fortynning i vandige materialer eller tørking og rehydratisering. De amfipatiske bærere eller mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning (SDMC-er) dannes etter anvendelse av organiseringstrinnet. Bærerne som dannes ved hjelp av denne fremgangsmåten, oppviser vesentlig størrelsehomogenitet og lar seg sterilisere ved hjelp av sterilfiltrering, oppvarming eller u.v.-bestråling.

Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning kjennetegnet ved at:

(a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjermolekyl i et passende oppløsningsmiddel,

(b) en vannmengde tilsettes, hvorved det dannes en turbid suspensjon,

(c) en mengde ytterligere oppløsningsmiddel tilsettes, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning,

(d) den optisk klare oppløsning påføres en overflate og får tørke, og

(e) overflaten rehydratiseres, hvorved det dannes mikrobærere.

5 Fremgangsmåten kan stanses etter at den optisk klare oppløsning er laget, og denne oppløsning holdes inntil det er ønsket å utføre organiseringstrinnet. Ifølge oppfinnelsen er det således også tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en optisk klar oppløsning, kjennetegnet ved at:

10 (a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjermolekyl i et passende oppløsningsmiddel,

(b) en vannmengde tilsettes, hvorved det dannes en turbid suspensjon, og

(c) en mengde av ytterligere oppløsningsmiddel tilsettes, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning.

SDMC-ene dannet ved hjelp av denne nye fremgangsmåten, er unike ved at de omslutter et stort utvalg av passasjermolekyler. SDMC-ene har et stort anvendelsesområde. Aerosoler som inneholder SDMC-er, kan med fordel anvendes på store overflateområder, slik som når passasjermolekylet er et pesticid. På den annen side er aerosoler også anvendbare for avlevering av medikamenter og kosmetikk, slik som antibiotika eller hårspray. Metodikken ifølge denne oppfinnelsen er også anvendbar for SDMC-dannelse in situ. Den dannede oppløsning av SDMC-er kan adsorberes på en overflate, slik som bandasje-

20 materiale, og tørkes. Hydratisering gjør det mulig for SDMC å avlevere passasjermolekylet til det ønskede sted.

En sårforbinding med langvarig frigjørelse som består av et skumbandasjemateriale og SDMC-er, er også blitt frem-

30 stilt. Ifølge oppfinnelsen er det således tilveiebrakt en sårforbinding som er kjennetegnet ved at den er fremstilt ved fremgangsmåten som består av trinnene:

(a) et fosfolipidmateriale oppløst i et passende oppløsningsmiddel i et forhold på 1 g fosfolipid til mellom 5,0 og 7,5 ml oppløsningsmiddel, blandes,

(b) det tilsettes en vandig oppløsning til den første blanding, hvorved det dannes en turbid suspensjon,

(c) det tilsettes en andre mengde av et passende oppløsningsmiddel til den turbide suspensjon, hvorved det dannes en optisk klar andre blanding,

(d) den andre blanding påføres en skumbandasje, hvorved det dannes en gjennomtrengt skumbandasje, og

(e) den gjennomtrengte skumbandasje tørkes.

NÆRMERE BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

I eksemplene som følger ble mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning (SDMC-er) fremstilt ved oppløseliggjøring av minst ett amfipatisk materiale, slik som et overflateaktivt middel (f.eks. et biologisk forenlig overflateaktivt middel med god blandbarhet, slik som, men ikke begrenset til, "Tween", "Triton", natriumdodecylsulfat (SDS), natriumlaurylsulfat og natriumoctylglucosid), et fosfolipid, en blanding av fosfolipider, polare lipider, steroler, sterolestere, nøytrale lipider, fettsyrer eller andre dobbeltlagdannende materialer i et passende oppløsningsmiddel sammen med et passasjermolekyl (et materiale ment å oppløseliggjøres i SDMC-er): Forskjellige blandinger av amfipatiske materialer kan brukes. I noen tilfeller er det bekvemt å velge ut et kommersielt preparat av fosfolipider. Et preparat som omfatter ca. 75-97% blandede soyafosfatider, kan brukes. F.eks. er kommersielle preparater av 75-80% soyafosfatider hvor den gjenværende prosentandel er soyaoljer og preparater som omfatter 95-97% blandede soyafosfatider, idet den gjenværende prosentandel er soyaoljer, tilgjengelige. Kommersielle preparater med disse karakteristika selges f.eks. under varebetegnelsen "Alcolec" S, "Alcolec"X-tra A og "Alcolec"LKE. Det passende oppløsningsmiddel velges blant de som er i stand til å oppløseliggjøre både det eller de amfipatisk(e) materiale(r) og passasjermolekylene. Generelt er det mest foretrukne oppløsningsmiddel et hydrocarbon med lav molekylvekt, slik som ethanol, propanol, butanol, isopropanol, kloroform, aceton, metylenklorid eller propylenglycol, og lignende. I tillegg må oppløsningsmidlet være passende for den bestemte påtenkte

bruk av SDMC-ene. Dersom SDMC-ene skal anvendes in vivo, slik som f.eks. i en intravenøs blanding (i.v.-blanding), må oppløsningsmidlet være utnyttbart uten å forårsake toksisitet ved den anvendelsen, og må generelt være biologisk forenlig og lett blandbart. Ved andre anvendelser, slik som pesticidanvendelser, er toksisiteten av oppløsningsmidlet ikke like kritisk, men flyktighet blir av større viktighet. Det er ønskelig i et slikt tilfelle at oppløsningsmidlet fordamper øyeblikkelig etter aerosolisering. For dannelsen in situ, slik som f.eks. når bandasjemateriale impregneres for senere rehydratisering, er det viktig at oppløsningsmidlet er ikke-brennbart og at det fordamper hurtig og ikke etterlater noen rest i matriksen. Methylenklorid er et eksempel på et passende oppløsningsmiddel for en slik anvendelse. Blandinger av oppløsningsmidler kan være passende under noen omstendigheter. Passasjermolekylet kan generelt være hvilket som helst materiale med evne til å bli holdt tilbake i et dannet dobbeltlag, eller bli forbundet med dobbeltlaget. Passasjermolekyler, slik som antimikrobielle midler, anti-inflammatoriske midler, antiparasittiske midler, fargestoffer, radioaktive markører, radio-opak-forbindelser, fluorescerende forbindelser, immunomodulerende forbindelser, peptider, proteiner, glycoproteiner, lipoproteiner, hormoner, neurotransmittere, tumoricide midler, vekstfaktorer, toksiner, analgetiske midler, anestetiske midler, mono- og polysaccharider, narkotika, katalysatorer og enzymer, er eksempler på klassene av stoffer som kan benyttes. Det er mest foretrukket at passasjermolekylet er lipofilt, hydrofile materialer kan imidlertid også benyttes dersom de er i stand til å danne en forbindelse med dobbeltlaget (dvs. den polar hodegruppe til lipidene). Kosmetika eller kosmetiske bestanddeler, slik som hårspray, farger, fargestoffer og lignende, er ofte svært passende for innkapsling i en SDMC. Medikamenter brukt i munnvann, munn-spray, antiseptisk spray og lignende, kan også være kandidater for SDMC-innkapsling. Legemidler eller tumoricide

midler for i.v.-blanding eller annen innføringsmetode kan innkapsles i en SDMC ved å benytte den beskrevne fremgangsmåte. Man forestiller seg at SDMC-bærere som inneholder toksiske legemidler, kan administreres effektivt til en pasient ved kobling av SDMC-en til f.eks. sted-spesifikke monoklonale antistoffer. Ved alternativet kan innkapslingen alene muliggjøre administrering av visse legemidler som ikke kunne administreres i ikke-innkapslet form på en virkningsfull eller effektiv måte.

Etter blandingen av det dobbeltlag-dannende materiale, passasjermolekylet og oppløsningsmidlet, tilsettes vann i forholdet fra ca. 4:1 (oppløsningsmiddel til vann) til ca. 10:1 (oppløsningsmiddel til vann), hvorved det dannes en turbid oppløsning. Ytterligere oppløsningsmiddel tilsettes så i forholdet fra ca. 15:1 (oppløsningsmiddel til vann) til ca. 100:1 (oppløsningsmiddel til vann), eller inntil den dannede oppløsning er optisk klar. Tilleggsoppløsningsmidlet vil generelt være det samme som brukt i det første trinn, men det kan være en blanding av oppløsningsmidler eller et annet oppløsningsmiddel som er passende for å oppnå det ønskede resultat.

Et organiseringstrinn gjøres enten øyeblikkelig eller etter lagring av den dannede oppløsning i et ubegrenset tidsrom. Organiseringstrinnet kan være aerosolisering, fortynning til en vandig oppløsning eller tørking og rehydratisering. Aerosolisering utføres ganske enkelt ved å plassere materialet dannet som beskrevet ovenfor, i en slik spray- eller utløsningspumpe som ville bli vanlig brukt for påføring av hårspray, insekticider og lignende som ikke er satt under trykk, på andre overflater. Etter utsprøyting av den dannede oppløsning blandes den med luft, og det flyktige oppløsningsmiddel fordamper etterhvert som oppløsningen forlater dysen.

Fortynningsmetoden for organisering omfatter fortynning av en aliquot av dannet oppløsning i vann. Etter fortynning dannes SDMC-ene. Ett foretrukket passende fortynn-

ingsforhold er 1 til 10 (fra 1 del dannet oppløsning til 9 deler vann). Fortynningsforholdet kan variere fra ca. 1 til 5, til ca. 1 til 100.

5 Tørke- og rehydratiseringsformen for organisering kan gjøres ved å plassere den dannede oppløsning på en overflate, slik som en bandasjegas, tampong, skumforbinding, befruktningshindrende tampong og lignende, og la oppløsningsmidlet fordampe svært hurtig. Etter hydratisering av den impregnerte gas dannes SDMC-ene in situ og kan utføre sin funksjon med å transportere passasjermolekylet til f.eks. det
10 korrekte sted på et sår.

SDMC-bærerne dannet ved hjelp av denne fremgangsmåten, kan evalueres ved å benytte en lysspredningsteknikk for å bestemme tilstedeværelsen av vesikler. Denne teknikken
15 kan også brukes til å beregne størrelsen på SDMC-ene. Forskjellige instrumenter er kommersielt tilgjengelige for sortering og telling av celler eller andre partikler. Coulter-partikkelanalyseapparatene som er tilgjengelige fra Coulter Electronics, Hialeah, Florida, er i så henseende funnet
20 anvendbare. Særlig er Coulter NM4AM flervinkel submikron-partikkelanalyseapparatet blitt anvendt med hell. Bærer-størrelse kan også beregnes ved å bruke standard kolonnekromatografiteknikker. SDMC-ene er også blitt analysert ved å teste virkningsfullheten til SDMC-preparatet i forhold til
25 standard kommersielle preparater med passasjermolekylet. SDMC-ene er blitt funnet å ha innkapslet det aktuelle molekyl med hell ved å benytte standardtester for virkningsfullheten til passasjermolekylet. F.eks. kan pesticider testes med hensyn på virkningsfullhet når det gjelder å drepe
30 insekter, og antibiotika med hensyn på virkningsfullhet i standard mikrobiologiske analyser.

Det er funnet at SDMC-ene oppviser vesentlig størrelsehomogenitet. Størrelsen antas å være avhengig av passasjermolekylet og identiteten til de benyttede amfipatiske
35 materialer, men det er blitt vist at størrelseområdet i ett preparat av SDMC-er er svært tett. Dette kjennetegn antas å

være viktig i flere anvendelser av SDMC-er, inkludert in vivo legemiddelavlevering.

SDMC-ene er også blitt testet til å være stabile overfor varmesterilisering og sterilisering ved koboltbe-
5 stråling, noe som utvider deres anvendbarhet for bruk hvor sterilitet er påkrevet.

Den optisk klare oppløsning er holdbar i måneder, noe som gjør det mulig å utsette SDMC-dannelse inntil en senere dato. Organiseringstrinnet kan utføres av sluttbrukeren i
10 mange anvendelser, slik som bl.a. pesticidanvendelse ved aerosolisering.

Det er beskrevet en sårforbinding med langvarig frigjørelse hvor det benyttes SDMC-er i et skumbandasjemateriale. Skumbandasjematerialet som er egnet for oppfinnelsen,
15 er fortrinnsvis et kryssbundet skum bestående av en blanding av polyolefiner og andre polymerer (vanligvis aryl-holdige polymerer), hvorved det dannes et tredimensjonalt nettverk. Eksempler på kommersielt tilgjengelige former av dette materiale er "Hypol" FMP 2002, markedsført av W.R. Grace &
20 Company (Lexington, Mass. 02173), og Kontour sterilsvampen, markedsført av Winfield Laboratories, Inc. (postboks 832616, Richardson, Texas 75081). Annet skumbandasjemateriale kan anvendes såfremt det er i stand til å påføre SDMC-ene og det ikke-toksiske materiale til dyrene på sårstedet, og er for-
25 trinnvis hydrofilt, selv om de kan være hydrofobe.

En fremgangsmåte for sårbehandling som anvender sårforbindingen med langvarig frigjørelse, er egnet for behandling av sår som krever minst ca. 30 minutter med behandling og opp-
til ca. 7 dager. Medikamentet frigjøres sakte i løpet av
30 behandlingstiden. Et ikke-klebrig forbindingsmateriale kan påføres såret før skumbandasjematerialet.

Den ikke-klebrige forbinding bør være laget av biologisk forenlige, syntetiske eller naturlig forekommende fibrer ordnet i en matriks med porer med en størrelse som er
35 stor nok til å la SDMC-ene passere fra skumforbindingen til sårstedet. Slike sårforbindinger er kommersielt tilgjengelige

fra flere selskaper. Et eksempel på denne type forbindelse er "N-Terface" materiale for mellomliggende påføring.

De følgende eksempler er ment å illustrere oppfinnelsen, men det skal forstås at forskjellige modifikasjoner derav vil være åpenbare for en person med fagkunnskaper, og er ment å dekke slike modifikasjoner som faller innenfor omfanget av kravene, og at eksemplene er fremlagt for det formål å gi en bedre forståelse av foreliggende oppfinnelse og ikke skal betraktes som begrensende for omfanget.

10

Eksempel 1: SDMC-er inneholdende gentamicin

En prøve på 200 mg soyalecitin ble oppløseliggjort ved værelsetemperatur med 20 mg gentamicin-base i 5 ml absolutt ethanol. 2 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, noe som resulterte i en turbid suspensjon. 6 ml absolutt ethanol ble tilsatt til suspensjonen og ga en optisk klar oppløsning. SDMC-er ble dannet ved fortynning av 1 ml slutt-oppløsning i 10 ml vandig oppløsning. Den resulterende opalescerende suspensjon av SDMC-er ble karakterisert ved hjelp av kromatografisk separasjon gjennom en kolonne med "Sepharose" CL 4B. SDMC-ene ble funnet å omslutte praktisk talt 100% av utgangs-gentamicin-basen, bestemt ved hjelp av en generelt akseptert biologisk analyse av SDMC-er inneholdende gentamicin-base for inhibering av veksten av E. coli.

25

Eksempel 2: SDMC-er inneholdende vitamin A

En prøve av 100 mg soyalecitin ble oppløseliggjort ved værelsetemperatur med 10 mg retinol (vitamin A) i 2,5 ml absolutt ethanol. 1 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, noe som ga en turbid (uklar) suspensjon. 3 ml absolutt ethanol ble tilsatt til suspensjonen, hvilket ga en optisk klar oppløsning. SDMC-er ble dannet ved fortynning av 1 ml sluttoppløsning til 10 ml vandig oppløsning.

35

Eksempel 3: SDMC-er inneholdende vitamin E

Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt, bortsett fra at vitamin A ble erstattet med vitamin E (α -tocoferol).

Eksempel 4: SDMC-er inneholdende vitamin D2

Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt, bortsett fra at vitamin A ble erstattet med vitamin D2 (ergocalciferol).

Eksempel 5: SDMC-er inneholdende vitamin D3

Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt, bortsett fra at vitamin A ble erstattet med vitamin D3 (kolecalciferol).

Eksempel 6: SDMC-er inneholdende vitamin K

Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt, bortsett fra at vitamin A ble erstattet med vitamin K (2-methyl-3-fytyl-1,4-nafthokinon, 3-fytylmenadion).

Eksempel 7: SDMC-er inneholdende steroler

Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt, bortsett fra at vitamin A ble erstattet med sterol (kolesterol).

Eksempel 8: SDMC-er inneholdende pesticider

En prøve av 1 g soyalecitin ble oppløseliggjort i en 300 ml oppløsning (petroleumdestillat) inneholdende 0,2% (vekt/volum) blandede pyrethriner og 2,0% (vekt/volum) piperonylbutoxyd. 20 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, hvilket ga en turbid (uklar) suspensjon. Til suspensjonen ble det tilsatt 300 ml petroleumdestillater, noe som resulterte i en optisk klar oppløsning. SDMC-er ble dannet ved aerosolisering av oppløsning i luft under anvendelse av en utløserpumpe, og med fortynning av 1 ml av oppløsning i 10 ml vann. Virkningsfullheten til disse preparatene ble vist ved hjelp av deres evne til å drepe lopper, maur og papirveps når SDMC-er ble aerosolisert under anvendelse av en

utløsningsspreder, eller når oppløsningen ble påført direkte på insektene.

Eksempel 9: SDMC-er som dyredypp

5 Fremgangsmåten ifølge eksempel 8 ble fulgt, bortsett fra at piperonylbutoxyd og pyrethriner ble erstattet med malathion. Den resulterende oppløsning etter fortynning (200 ml i 70 liter vann) ga en turbid oppløsning som ble brukt som et loppedypp for hunder.

10 Eksempel 10: SDMC-er som planteinsekticidspray

Fremgangsmåten ifølge eksempel 8 ble fulgt, bortsett fra at utgangskonsentrasjonen av piperonylbutoxyd var 0,2% (vekt/volum) og blandede pyrethriner 0,02% (vekt/volum). Den 15 resulterende oppløsning ble påvist å være insekticid og skadet ikke planteblader etter aerosolisering for dannelse av SDMC-er.

Eksempel 11: SDMC-er inneholdende peppermynteolje

20 En prøve av 200 mg soyalecitin ble oppløseliggjort i 5 ml peppermynteolje (1% (vekt/volum) oppløsning) i absolutt ethanol. En halv ml vann ble tilsatt til oppløsningen som ble turbid. Den turbide suspensjon ble oppløseliggjort ved tilsetning av 5 ml absolutt ethanol. Etter fortynning 1:10 25 med vann fikk man en opalescerende suspensjon av SDMC-er. Omslutningen av peppermynteolje ble demonstrert ved hjelp av en smaktestevaluering hvor SDMC-er ble sammenlignet med peppermynteolje i oppløsningsmiddel alene. Evalueringen viste at man fikk en mer langvarig peppermyntesmak ved bruken av 30 SDMC-er sammenlignet med peppermynteolje i oppløsningsmiddel alene.

Eksempel 12: SDMC-er inneholdende vanilje

35 Fremgangsmåten ifølge eksempel 11 ble fulgt, bortsett fra at peppermynteolje ble erstattet med vanilje.

Eksempel 13: SDMC-er inneholdende ananasolje

Fremgangsmåten ifølge eksempel 11 ble fulgt, bortsett fra at peppermynteolje ble erstattet med ananasolje.

5 Eksempel 14: SDMC-er inneholdende anisolje

Fremgangsmåten ifølge eksempel 11 ble fulgt, bortsett fra at peppermynteolje ble erstattet med anisolje.

Eksempel 15: SDMC-er inneholdende appelsinekstrakt

10 Fremgangsmåten ifølge eksempel 11 ble fulgt, bortsett fra at peppermynteolje ble erstattet med appelsinekstrakt.

Eksempel 16: SDMC-er inneholdende ansiktsrensemidler

15 En prøve av 200 mg soyalecitin ble oppløseliggjort med 10% (vekt/volum) salicylsyre i 10 ml isopropylalkohol. 1 ml vann ble tilsatt, hvorved det ble dannet en uklar turbid suspensjon. 10 ml isopropylalkohol ble tilsatt til suspensjonen, noe som resulterte i en optisk klar oppløsning. Oppløsningen (1 ml) ble fortynnet i 10 ml vann, hvilket
20 ga en opalescerende suspensjon av SDMC-er. Materialet ble testet og funnet å oppvise god kontakttid på hudoverflater.

Eksempel 17: SDMC-er inneholdende luktstoffer

25 10 ml alkoholbasert parfyme ble oppløseliggjort med 200 mg soyalecitin. 1 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, hvilket ga en uklar suspensjon. Suspensjonen ble oppløseliggjort ved å tilsette 10 ml absolutt ethanol. SDMC-er ble dannet ved aerosolisering under anvendelse av en utløsningspumpe og ved fortynning 1:10 (vekt/volum) i vann. SDMC-ene
30 ble testet ved påføring på hud. Det ble funnet at luktstoffer kunne påvises ved hjelp av lukt lengre enn standardpreparater var påvisbare på denne måte.

Eksempel 18: SDMC-er i munnvann

En prøve av 300 mg soyalecitin ble oppløseliggjort i 30 ml 70% (vekt/volum) alkohol 38B inneholdende 1,0% peppermynteolje (vekt/volum). 3 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, noe som resulterte i en uklar suspensjon. 30 ml 70% (volum/volum) alkohol 38B ble tilsatt til suspensjonen for å danne en oppløsning. Munnvannet ble testet ved fortynning i spytt etter gurgling og ved forutgående fortynning 1:10 (volum/volum) av oppløsning i vann før gurgling. Resultatene viste forlenget kontakt av SDMC-er i munn ved smak av peppermynteolje-SDMC-er sammenlignet med munnvann som mangler SDMC-er.

Eksempel 19: SDMC-er som hårspray

Til en 20 ml prøve av en kommersielt tilgjengelig, flytende hårspray ble det tilsatt 200 mg soyalecitin. Til oppløsningen ble det tilsatt 2 ml vann, hvilket ga en uklar suspensjon. 20 ml kommersielt tilgjengelig, flytende hårspray ble tilsatt til suspensjonen, hvilket ga en optisk klar oppløsning. Oppløsningen ble aerosolisert under anvendelse av en fingerpumpe og funnet å være effektiv som en hårspray.

Eksempel 20: Stabilitet til SDMC-dannende oppløsning

En optisk klar oppløsning dannet som beskrevet i eksempel 8, ble lagret ved værelsetemperatur i 15 måneder og oppviste en optisk klar oppløsning som, etter aerosolisering eller fortynning i vann, ga en opalescerende SDMC-suspensjon som var aktiv som et insekticid når det gjelder å drepe maur, lopper og papirveps.

Eksempel 21: SDMC-er i en gasputeforbinding

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble fulgt, hvilket ga en klar oppløsning som, etter fortynning, dannet en opalescerende suspensjon av SDMC-er omsluttende gentamicinbase. Suspensjonen ble aerosolisert på gasputer. SDMC-er ble

dannet på overflaten og fikk tørke. Etter tørking ble bandasjematerialet testet i biologiske analyser under anvendelse av generelt aksepterte laboratoriefremgangsmåter, og det ble funnet at der var aktiv gentamicin-base. Bandasjematerialet hvorpå SDMC-er var aerosolisert, ble mettet med vann og fikk stå. Vannet ble fjernet og ga en opalescerende suspensjon av SDMC-er som inneholdt aktiv gentamicin-base ved testing ved hjelp av biologisk analyse med E. coli.

10 Eksempel 22: Antimikrobielle SDMC-er i tamponger

Fremgangsmåten ville være den samme som anvendt i eksempel 21, bortsett fra at tamponger ville bli brukt i stedet for gasputer.

15 Eksempel 23: Omslutning av PCMX (polyklor-metaxylenol)

Til 185 ml ethanol ble det tilsatt 18,5 ml vann. 295 ml "Tween" vaskemiddel ble tilsatt til ethanol/vannblandingen. 50 ml soyalecitin ble tilsatt til den ovenfor nevnte oppløsning. 165 g PCMX ble tilsatt og omrørt, hvorved det ble dannet en gul, klar oppløsning. Den klare, gule PCMX-oppløsning ble fortynnet 1:10 i vann. Denne fortynning ga en optisk turbidoppløsning av mikrobærere for oppløsningsmiddelfortynning inneholdende oppløseliggjort PCMX.

25 Eksempel 24: Antimikrobielt munnvann

Til 200 ml 70% ethanol-holdig, kommersiell munnvannbase ble det tilsatt en oppløsning inneholdende 45 ml ethanol, 20 g soyalecitin, 0,5 g PCMX og 5 ml vann. Oppløsningene ble blandet og ga en sluttoppløsning inneholdende 0,2% PCMX. Den antimikrobielle aktivitet av det resulterende munnvann ble testet og funnet å være forøkt både i forhold til kommersielt munnvann og i forhold til munnvann som mangler SDMC-er, men som inneholder PCMX.

35 Eksempel 25: Intravenøs blanding for tetraklordecaoxyd

En intravenøs oppløsning for injeksjon (i.v. bland-

ing) ble fremstilt. I 50 ml ethanol ble det oppløseliggjort $6,9 \times 10^8$ I.U. tetraklordecaoxyd (TCDO) og 5 g soyalecitin. 5 ml vann ble tilsatt til ethanoloppløsningen, hvorved det ble dannet en turbid oppløsning. 50 ml ethanol ble tilsatt for å klare den turbide oppløsning. SDMC-er ble fremstilt ved å dryppe TCDO-oppløsning i 1 liter 0,9% (vekt/volum) saltoppløsning. SDMC-ene som resulterte ved dispersjon i saltoppløsning, ble analysert ved å bruke lysspredning for å påvise tilstedeværelsen av vesiklene. Et Coulter NM4AM multivinkel submikron-partikkelanalyseapparat ble benyttet i henhold til produsentens instruksjoner for teknikken med lysspredning. Antimikrobiell aktivitet ble undersøkt og funnet å være til stede minst 4 dager etter fortynning ved å bruke generelt aksepterte laboratorieteknikker med E. coli.

15

Eksempel 26: Gentamicin i en i.v. blanding

En i.v. blanding av gentamicin ble fremstilt som beskrevet i eksempel 25, ved å bytte ut TCDO med 0,1 g gentamicin.

20

Eksempel 27: Gentamicin SDMC-er i skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 50 ml metylenklorid ble det tilsatt 10 g soyalecitin, 0,1 g gentamicin-base og 5 ml vann. 50 ml ytterligere metylenklorid ble tilsatt. På en kommersiell kirurgisk skum-sårbandasje ble den ovenfor nevnte oppløsning helt, og metylenklorid fikk fordampe. Svampmaterialet inneholdende den SDMC-dannende oppløsning, ble blandet med vann og evaluert under anvendelse av lysspredning som beskrevet i eksempel 25. Størrelsen til SDMC-er som kom ut av skummaterialet, var fra ca. 190 til 200 nm (gjennomsnittlig størrelse 180). Skummaterialet med SDMC-dannende oppløsning ble testet i biologiske analyser under anvendelse av E. coli, og det ble funnet at det var aktiv gentamicin-base, bestemt ved hjelp av standard antimikrobielle testfremgangsmåter.

Eksempel 28: Sølvulfadiazin-SDMC-er i skum-sårforbinding

Fremgangsmåten ifølge eksempel 27 ble gjentatt med unntak av at sølvulfadiazin (1% vekt/vekt) ble tilsatt i stedet for gentamicin-base. Den gjennomsnittlige partikkelstørrelse ble funnet å være ca. 210 nm.

Eksempel 29: TCDO i en skum-sårforbinding

$6,9 \times 10^7$ I.U. TCDO ble impregnert i skum-sårforbinding som beskrevet for gentamicin i eksempel 27. Den gjennomsnittlige størrelse ble funnet å være 220 nm.

Eksempel 30: SDMC inneholdende metopren i skum-sårforbinding

Fremgangsmåtene i eksempel 27 ble gjentatt med unntak av at metopren (0,2% vekt/vekt) erstattet gentamicin.

Eksempel 31: Fibronectin i skum-sårforbinding

10 g soyalecitin og 50 mg fibronectin ble impregnert i skum som i eksempel 27. SDMC-er var i overensstemmelse med størrelsestrukturen til andre SDMC-er, idet de hadde en gjennomsnittlig størrelse på 190 nm.

Eksempel 32: Stabilitet av passasjermolekylaktivitet over tid

Antibakteriell aktivitet til SDMC-ene som inneholdt 2,5% PCMX, etter 30 dagers lagring ved værelsetemperatur og 1 time ved 70°C, ble testet ved å flekke ut 20 μ l dannet oppløsning i midten av et lag med E. coli stamme Y1089. (Laget ble skapt ved å dyrke Y1089 ved 30°C i dyrkningsvæsken "Luria Broth" (LB) inntil en optisk densitet på 0,1 ved 600 nm var oppnådd). 20 μ l av suspensjonen av E. coli ble flekket ut i midten av en LB-plate og spredd med en steril inokuleringsløkke. Plater som skulle testes, ble holdt i 18 timer ved 30°C inntil de antibakterielle virkninger kunne ses, og målt i det sammenflytende lag av E. coli.

Det ble vist at den lille mengde gjenværende oppløsningsmiddel og andre bestanddeler som ble brukt til å om-
slutte (innkapsle) PCMX, ikke hadde noen inhiberende effekt
på mikrobevekst (ingen vekstzoneinhibering ble sett).

5 En 3% oppløsning av ikke-innkapslet PCMX ble flekket
ut på en lignende måte og ble funnet å danne en 8 mm sone av
vekstinhibering sammenlignet med SDMC. Innkapslet PCMX
dannet en 25 mm sone. Ingen betydelig reduksjon i innkapslet
PCMX sin evne til å inhibere bakterievekst ble lagt merke til
10 når fremgangsmåter hvor det ble anvendt 30 dager gamle eller
varmebehandlede SDMC-er (30 dager gamle SDMC-er opp-
varmet ved 70°C i 1 time) ble anvendt.

Eksempel 33: Sammenligning av PCMX-SDMC-aktivitet med et
15 kommersielt preparat av PCMX

Den antibakterielle aktivitet av SDMC-er inneholdende
PCMX (2,5%) som et passasjermolekyl, ble sammenlignet med et
kommersielt preparat av PCMX ("Ultradex" (3%)). Begge opp-
løsningene ble fortynnet 1:2 (volum/volum) i LB-nærings-
20 væske under anvendelse av standard bakteriostatiske og bak-
teriocide analyseteknikker (1 ml totalvolum). Etter fortynn-
ing av de to antimikrobielle preparatene ble 0,1 ml av en
0,1 O.D. oppløsning av E. coli Y1089 tilsatt til hvert for-
tynningsrør. Alle rørene ble inkubert ved 30°C i 18 timer.
25 Etter inkubasjonen ble hver fortynning testet med hensyn på
mikrobevekst ved å fjerne en liten mengde næringsvæske under
anvendelse av en steril inokuleringsløkke og stryke ut på en
LB-plate. Etter å ha inkubert platene i 18 timer ved 30°C,
ble vekstinhibering ved hver fortynning bestemt ved å under-
30 søke platene med hensyn på vekst av Y1089. Bakterievekst-
inhibering ved hjelp av "Ultradex" (3%) stanset en fortynn-
ing på 1:64 (volum/volum). 2,5% PCMX-SDMC-preparatet inhi-
berte vekst opp til en fortynning på 1:1024. Preparatet har
derfor 16-32 ganger bedre bakteriocid aktivitet enn 3%-opp-
35 løsningen av "Ultradex".

Eksempel 34:

Et munnvann ble formulert ved å anvende 2,5% PCMX. Antibakteriell aktivitet av munnvannet uten PCMX ble testet, og ingen inhibering av E. coli ble funnet under anvendelse av standard plateinhiberingsanalyse, selv om munnvannet inneholdt 70% ethanol. En 2,0% oppløsning av PCMX i munnvannet ble fremstilt og etter testing funnet å nå en sone på 19 mm sammenlignet med en 25 mm sone som ble dannet ved bare en 0,2% oppløsning av et SDMC-innkapslet preparat.

Eksempel 35:

En ny innkapslet 5% PCMX-suspensjon ble testet ved å bruke E. coli plateinhiberingsanalysen. Kontrollplaten viste ingen sone med bakteriell inhibering sammenlignet med den frie PCMX som hadde en sone på omtrent 20 mm. Den 5% frie suspensjon nådde ikke en fullstendig inhibering av bakterier innenfor sonen på 20 mm. SDMC-preparatet oppviste derimot fullstendig inhibering av bakterievekst, med en 35 mm sone på grunn av oppløseliggjøringen av midlet, og med jevn fordeling over overflaten.

Eksempel 36: SDMC størrelsefordeling, tid- og varme-stabilitet

Størrelsefordelingen av mikrobærere for oppløsningsmiddelfortynning inneholdende 2,5% PCMX, ble testet ved å bruke et Coulter NM4AM flervinkel submikron-partikkelanalyseapparat som tidligere beskrevet. Sats A ble fremstilt på samme dag som sats B, og som det kan ses i tabell I, er SDMC-ene ganske homogene og stabile over tid og etter oppvarming ved 70°C i 1 time.

Tabell I

		Størrelse (dag 1)	Størrelse (dag 30)	Størrelse dag 30 etter oppvarming ved 70°C i 1 time
5	SDMC			
	Sats A	130-230 nm (gjennom- snitt 180)	105-190 nm (gjennom- snitt 169)	100-140 timer (gjennomsnitt 123)
10				
	Sats B	180-300 nm (gjennom- snitt 227)	NT	NT
15				
	NT = ikke testet			

Eksempel 37: SDMC-er i en vaginaltampong med befruktnings-
hindrende middel

SDMC-er ville bli fremstilt som beskrevet i eksem-
pel 2, bortsett fra at østrogen eller østrogen-lignende for-
bindelser ville bli benyttet som passasjermolekylet. Ved
alternativet kunne et spermicidalt middel, slik som nonoxy-
nol-9, anvendes som passasjermolekylet.

Eksempel 38: Langvarig frigjørelse av tobramycin-SDMC fra
skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 75 ml diklormethan ble det til-
satt 10 g soyalecitin og 200 mg tobramycinsulfat i 5 ml
vann. Oppløsningen ble blandet ved å ryste, og 4 ml ble på-
ført på hver side av det 2,54 x 2,54 cm store skumbandasje-
materialet, og fikk lufttørke. 4 ml av en oppløsning omfatt-
ende 20 mg tobramycinsulfat i 8 ml vann, ble påført på hver
side av 10 ytterligere skumbandasjematerialestykker (2,54 x
2,54 cm) og fikk lufttørke. Skumbandasjestykkene ble plassert

- på et gitterunderlag, fuktet med 5 ml vann, og 2 ml eluent som fløt gjennom skumforbindingen og inn i det underliggende samlekar, ble samlet opp. Skumforbindingene ble fuktet etterfølgende ganger, og 2 ml eluent ble samlet opp.
- 5 Den antimikrobielle aktivitet til eluenten ble bestemt ved å bruke standard antimikrobielle inhiberingsanalyser under anvendelse av E. coli stamme Y-1089. Resultatene er vist i tabell II.

10 Tabell II

Frigjørelse av tobramycin fra skumforbinding

Oppsamlings- punkt	Vandig tobramycin	SDMC-omsluttet tobramycin
15	Konsentrasjon, mg pr. 2 ml	
1	19,0	0,50
2	0,50	0,50
3	0,10	0,50
20	4	0,55
5	mindre enn 0,10	0,45
6	N.D.*	0,45
7	N.D.	0,50
8	N.D.	0,50
25	9	0,50
10	N.D.	0,45
11	N.D.	0,50
12	N.D.	0,45
13	N.D.	0,50
30	14	0,45
15	N.D.	0,50
16	N.D.	0,50
17	N.D.	0,55
18	N.D.	0,50
35		

*N.D. = ikke påvist

Eksempel 39: Langvarig frigjørelse av SDMC-skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 75 ml diklormethan ble det til-
satt 10 g soyalecitin og spormengder av ^{14}C - dipalmitoyl-
5 fosfatidylcholin (DPPC) og 5 ml vann. Oppløsningen ble
blandet ved rysting, og 4 ml ble påført på hver side av et
2,54 x 2,54 cm skumbandasjemateriale og fikk lufttørke.
Skumbandasjene ble plassert på et gitterunderlag, fuktet med
5 ml vann, og 2 ml vann ble samlet opp. Eluentprøvene ble
10 analysert ved hjelp av væskescintillasjonstellingsteknikker.
Resultatene viste at enhetlige mengder (mellom 1 og 3%) av
SDMC-er ble samlet opp etter hver påføring av væske. Resul-
tatene indikerte at over 25 anvendelser av væske var på-
krevet for å bruke opp skumbandasjen av SDMC-er.

15

Eksempel 40: Omslutning av tobramycin i SDMC slik det elu-
erer fra skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 75 ml diklormethan ble det til-
satt 10 g soyalecitin (med spormengder av ^3H -fosfatidyl-
20 cholin) og 200 mg tobramycinsulfat i 5 ml vann. Oppløsningen
ble blandet ved rysting, og 4 ml ble påført på hver side av
2,54 x 2,54 cm stort skumbandasjemateriale og fikk luft-
tørke. Bandasjematerialene ble plassert på et gitterunderlag
som i eksempel 1 og fuktet med 5 ml vann. Eluentene fra de
25 første 9 fuktingene ble kastet. Eteter 10 gjentatte fukt-
inger ble eluenten samlet opp og sendt gjennom en kolonne
med "Sephadex" G-150. Materialet som ble utelukket ved hjelp
av kolonnen og tatt opp av kolonnelaget, ble analysert med hen-
syn på tobramycin under anvendelse av standard antimikro-
30 bielle analyser med E. coli stamme Y-1089. Materialet som
ble utelukket, ble underkastet turbiditetsmålinger og laser-
lysspredningsanalyser. Størrelsene til SDMC-ene var i over-
ensstemmelse med de som tidligere var blitt observert mellom
0,15 μm og 0,3 μm , og ved analyse med hensyn på tobramycin
35 viste det seg at antibiotikumet faktisk var omsluttet i
SDMC-ene som eluerte fra skumbandasjematerialet. Volumet

som ble tatt opp, inneholdt en liten mengde (mindre enn 10% av det totale tobramycin) som enten ikke var blitt omsluttet i SDMC-er eller hadde lekket ut av SDMC-er under overgang fra skumforbinding eller "Sephadex"-kolonnen.

5

Eksempel 41: Stabilitet av SDMC-innkapslede materialer når de forlater skumbandasjematerialet

Til en oppløsning av 50 ml diklormethan ble det tilsatt 10 g soyalecitin, $6,9 \times 10^7$ I.U. tetraklordecaoxyd ("TCDO") og 5 ml vann. 50 ml ytterligere diklormethan ble
10 tilsatt, og den resulterende oppløsning ble blandet ved rysting. 4 ml oppløsning ble påført på hver side av $2,54 \times 2,54$ cm skumbandasjemateriale og fikk lufttørke. 8 ml (4 ml på hver side) av en oppløsning inneholdende $5,0 \times 10^6$ I.U.
15 TCDO ble påført på et ytterligere $2,54 \times 2,54$ cm skumbandasjemateriale. Bandasjematerialene ble plassert på et gitterunderlag, fuktet med 5 ml vann, og 2 ml aliquoter ble samlet opp fra både de SDMC-omsluttede TCDO-svamper og
20 svampene impregnert med TCDO alene. Aliquotene ble øyeblikkelig analysert med hensyn på antimikrobiell aktivitet og lagret ved værelsetemperatur. Ved påfølgende tidspunkter (i 48 timer) ble aliquoter på nytt analysert med hensyn på TCDO-aktivitet. Resultatene av prosenten av opprinnelig aktivitet holdt tilbake i hver aliquot, er vist i tabell III.

25

30

35

Tabell III

Stabilitet av SDMC-omsluttet TCDO-eluent
fra skum-sårbandasje

5	Timer etter eluering fra bandasje	Prosent av opprinnelig antimikrobiell aktivitet	
		SDMC-om- TCDO	sluttet TCDO
10	0	100	100
	2	40	85
	4	20	65
	8	mindre enn 1	60
15	24	N.D.*	55
	36	N.D.	50
	48	N.D.	50

*N.D. = ikke påvist

20

Eksempel 42: Stabilitet av SDMC-omsluttet materiale i
fuktig bandasjemiljø

Skumbandasjematerialer ble fremstilt som i eksem-
25 pel 4 (med enten TCDO eller SDMC-omsluttet TCDO). Skum-
bandasjematerialene ble plassert på et underlagsgitter og
fuktet med 5 ml vann. 2 ml eluent ble samlet opp etter
4 timer og ved 12-timers intervaller i 4 dager. Prosenten av
opprinnelig antimikrobiell aktivitet på hvert oppsamlings-
30 tidspunkt ble bestemt ved å bruke standard antimikrobielle
analyser. Resultatene er vist i tabell IV.

35

Tabell IV

Stabilitet av SDMC-omsluttet TCDO i fuktig
skum-sårbandasje

5	Timer etter fukting av bandasje	Prosent av 4-timers antimikrobiell aktivitet	
		TCDO	SDMC-om- sluttet TCDO
10	4	100	100
	12	mindre enn 1	85
	24	N.D.*	85
	36	N.D.	85
15	48	N.D.	80
	60	N.D.	80
	72	N.D.	80
	84	N.D.	80
	96	N.D.	80
20	*N.D. = ikke påvist		

Eksempel 43: Stabilitet av SDMC-er overfor osmotisk trykk

25 Til en oppløsning av 25 ml diklormethan ble det tilsatt 5 g soyalecitin og 5 ml vann. 25 ml ytterligere diklormethan ble tilsatt, og den resulterende oppløsning ble blandet ved rysting. 4 ml oppløsning ble påført på hver side av 2,54 x 2,54 cm skumbandasjemateriale og fikk lufttørke.

30 Skumbandasjene ble plassert på et gitterunderlag, fuktet med 5 ml vann, og 2 ml aliquoter eluent ble samlet opp. Til aliquotene av eluent inneholdende tomme SDMC-er ble det tilsatt økende konsentrasjoner av sucrose eller vann, hvorved SDMC-ene ble plassert under økende osmotisk trykk. Endringer

35 i SDMC-er ble overvåket ved å bruke laserlysspredningsanalyse. Resultater er vist i tabell V.

Tabell V

Resistens av SDMC-er overfor økt osmotisk trykk

5	Mikroosmol		
	osmotisk trykk	Prosent sucrose	Størrelse av SDMC nm
	539	0	125 $\pm$ 10
10	1.100	5	125 $\pm$ 20
	2.156	10	150 $\pm$ 30
	4.312	20	150 $\pm$ 30
	6.624	30	150 $\pm$ 30
	17.248	40	150 $\pm$ 30
15			

Eksempel 44: Stabilitet av SDMC-er overfor vaskemiddel-
spenning

20 SDMC-er ble fremstilt som i eksempel 6. Eluenten
inneholdende tomme SDMC-er, ble tilsatt enten vann eller øk-
ende mengder "Tween" 20 (et kommersielt vaskemiddel).
Effektene av eller størrelsen til SDMC-er ble overvåket ved å
25 bruke laserlysspredningsanalyse. Resultater er vist i tabell
VI.

30

35

Tabell VI

Resistens av SDMC-er overfor økende
vaskemiddelkonsentrasjon

5	Prosent volum/volum "Tween" 20	Størrelse av SDMC-er (nm)
10	0	190
	0,15	190
	0,3	190
	0,75	190
	1,2	205
15		

Eksempel 45: Varmestabilitet av tørre tobramycin-SDMC-dannende skum-sårforbindinger

20 Til en oppløsning av 50 ml diklormethan ble det tilsatt 10 g soyalectitin og 200 mg tobramycinsulfat i 5 ml vann. 50 ml ytterligere diklormethan ble tilsatt, og oppløsningen ble blandet ved rysting. 8 ml oppløsning (4 ml pr. side) ble tilsatt til et 2,54 x 2,54 cm skum-sårbandasje-

25 materiale som så fikk lufttørke. Materialene ble analysert med hensyn på gjenværende diklormethan ved høytrykksvæskerkromatografi og funnet å inneholde ikke påvisbart gjenværende diklormethan. De 2,54 x 2,54 cm store skum-sårmaterialer ble innpakket hver for seg i varmekselede poser og

30 lagret ved værelsetemperatur i 2 måneder. Ved slutten av de to månedene ble pakningene åpnet, og en representativ første prøve av SDMC-dannende skum-sårbandasjer ble fjernet, plassert på gitterunderlag og fuktet med 5 ml vann. 2 ml eluent inneholdende SDMC-omsluttet tobramycin, ble samlet

35 opp fra den første prøve. En andre representativ prøve av

SDMC-dannende skum-sårbandasjer ble belastet ved oppvarming til +70°C i 3 dager. En tredje representativ prøve av SDMC-dannende skum-sårbandasjer ble belastet ved nedfrysing ved -70°C i 3 dager, og fikk så ekvilibrere til værelsetemperatur. Disse belastede skum-sårforbindingene ble så plassert på gitterunderlag fuktet med 5 ml vann, og 2 ml eluent inneholdende SDMC-omsluttet tobramycin ble samlet opp. Alle prøver ble underkastet analyse med hensyn på omsluttet tobramycin som forklart i eksempel 3. Resultatene er vist i tabell VII.

Tabell VII

Effekt av varmebelastning på tobramycin omsluttet i SDMC-dannende skum-sårforbinding

Temperatur	Konsentrasjon av tobramycin omsluttet i SDMC (mg pr. ml)
Værelsetemperatur	0,5 mg/ml
+70°C	0,5 mg/ml
-70°C	0,5 mg/ml

Eksempel 46: Varmestabilitet av tørr sølvsulfadiazin-SDMC-dannende skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 10% (vekt/volum) soyalecitin i ethanol (192 ml) ble 418 g metylparaben tilsatt og blandet ved rysting. Til den resulterende oppløsning ble det tilsatt 4,8 g sølvsulfadiazin og blandet ved rysting. 120 ml "Tween" 20 ble tilsatt til oppløsningen som så ble blandet ved rysting. 720 ml diklormethan ble så tilsatt til oppløsningen, og det ble blandet ved rysting. 16 ml av denne oppløsningen ble plassert på hver side av et 10,2 x 10,2 cm

stort skum-sårbandasjemateriale. Dette fikk lufttørke. Det
 10,2 x 10,2 cm store skum-sårmateriale ble kuttet opp i 2,54
 x 2,54 cm store kvadratiske stykker. En representativ prøve
 av stykkene som var 2,54 x 2,54 cm, ble plassert på et
 5 gitterunderlag og fuktet med 5 ml vann. 2 ml eluent inne-
 holdende SDMC-sølvulfadiazin, ble så samlet opp. En andre
 representativ prøve av de 2,54 x 2,54 cm store stykkene av
 skum-sårmateriale ble belastet ved oppvarming til +70°C i 3
 dager. En tredje representativ prøve av det 2,54 x 2,54 cm
 10 store stykke ble belastet ved nedfrysing ved -85°C i 3 dager
 og fikk så ekvilibrere til værelsetemperatur. Disse belast-
 ede skum-sårforbindingene ble så plassert på gitter og
 behandlet som ovenfor. Eluent ble samlet opp etter hver av
 de 10 påføringene av 2 ml vann til hvert 2,54 x 2,54 cm store
 15 kvadratiske teststykke. Alle prøvene ble underkastet analyse
 med hensyn på antimikrobiell sølvulfadiazinaktivitet under
 anvendelse av standard mikrobiologiske teknikker. Resul-
 tatene er vist i tabell VIII.

20

Tabell VIII

Effekt av varmebelastning på sølvulfadiazin
 omsluttet i SDMC-dannende sårforbinding

25

Temperatur	Konsentrasjon av sølvulfadiazin	
	omsluttet i SDMC	
	Oppsamlingspunkt	
	Første eluering	Tiende eluering
Værelsetemperatur	21	20
-85°C	20	21
+70°C	20	21

35

Eksempel 47: Langvarig frigjørelse av SDMC-omsluttet tobramycin fra fuktig skum-sårmaterialer over tid

Skum-sårmaterialer inneholdende tobramycinsulfat, ble fremstilt som vist i eksempel 1. Etter at materialene var plassert på gitterunderlag, ble de holdt ved værelsetemperatur og tildekket med et folieomslag. Hver 12. time i 9 dager ble 5 ml vann påført skumbandasjematerialene, og eluent ble samlet opp. Prøver av 2 ml inneholdende SDMC-omsluttet tobramycin, ble analysert med hensyn på antibiotisk aktivitet av tobramycin under anvendelse av standard antimikrobielle analyser. Resultatene er vist i tabell IX.

15

20

25

30

35

Tabell IX

Langvarig frigjørelse av tobramycin fra
SDMC-dannende sårforbinding

5	Tid (dager)	Konsentrasjon av SDMC-omsluttet tobramycin ($\mu\text{g/ml}$)
	0	400
10	0,5	410
	1,0	415
	1,5	415
	2,0	415
	2,5	405
15	3,0	405
	3,5	390
	4,0	400
	4,5	405
	5,0	405
20	5,5	410
	6,0	405
	6,5	410
	7,0	410
	7,5	410
25	8,0	415
	8,5	405
	9,0	410

30

Eksempel 48: Langvarig frigjørelse av SDMC-omsluttet gentamicin fra fuktig skum-sårmaterialer over tid

Skum-sårmaterialer inneholdende gentamicinsulfat ble fremstilt som vist i eksempel 1. Etter at materialene var fremstilt, ble de plassert på gitterunderlag og holdt ved

35

værelsetemperatur. Alle ble tildekket med et folieomslag. Hver 12. time i 9 dager ble 5 ml vann påført skumbandasjematerialene, og eluent ble samlet opp. Prøver av 2 ml inneholdende SDMC-omsluttet gentamicin, ble analysert med hensyn på antibiotisk aktivitet av gentamicin under anvendelse av standard antimikrobielle analyser. Resultatene er vist i tabell X.

10

Tabell X

Langvarig frigjørelse av gentamicin fra fuktig
SDMC-dannende sårforbinding

	Tid (dager)	Konsentrasjon av SDMC-omsluttet gentamicin ($\mu\text{g/ml}$)
	0	200
	0,5	200
	1,0	205
15	1,5	205
	2,0	205
	2,5	205
	3,0	200
	3,5	175
20	4,0	190
	4,5	200
	5,0	200
	5,5	200
	6,0	200
25	6,5	205
	7,0	195
	7,5	200
	8,0	200
	8,5	200
30	9,0	205

Eksempel 49: Fremstilling og sterilisering av polymyxin B SDMC-er i skum-sårforbinding

Til en oppløsning av 125 ml diklormethan ble det tilsatt 500.000 enheter (10 ml i vandig oppløsning) av polymyxin B.

5 Den resulterende oppløsning ble blandet ved rysting. Til oppløsningen ble det tilsatt 20 ml soyalecitin ("Alcolec" x-tra A), og den resulterende oppløsning ble blandet ved rysting. 4 ml av den ovenfor nevnte oppløsning ble tilsatt til hver side av et 2,54 x 2,54 cm stort skum-sårmateriale
10 som fikk lufttørke. Materialene ble plassert i varmekfor-seglede poser og sterilisert ved bruk av koboltbestråling (3,2 megarad). De resulterende materialer ble analysert ved å plassere dem på gitterunderlag fuktet med 5 ml vann og samle opp 2 ml eluent inneholdende SDMC-omsluttet poly-
15 myxin B. Eluenten inneholdende fullt aktivt omsluttet anti-biotikum etter bestråling, bestemmes ved bruk av standard antimikrobielle analyseteknikker.

Eksempel 50: Fremstilling og sterilisering av kanamycin-SDMC-er i skum-sårforbinding

20 Til en oppløsning av 125 ml diklormethan ble det tilsatt 1 g kanamycinsulfat i 10 ml vandig oppløsning. Til den resulterende tilsetning ble det tilsatt 20 ml soyalecitin ("Alcolec" S). Oppløsningen ble blandet ved rysting. 4 ml av
25 oppløsningen ble påført hver side av en 2,54 x 2,54 cm stor skum-sårforbinding som så fikk tørke. Disse materialene ble plassert i varmekforseglede poser av folie og underkastet sterilisering ved bruk av koboltbestråling (3,2 megarad). Materialene ble analysert med hensyn på antibiotisk aktivi-
30 tet som beskrevet i eksempel 12. Eluenten inneholdt fullstendig aktivt omsluttet antibiotikum etter bestråling, påvist ved bruk av standard antimikrobielle analyseteknikker.

Eksempel 51: Langvarig frigjørelse av SDMC-omsluttet sølv-sulfadiazin fra fuktige skum-sårmaterialer over tid

35 Skum-sårmaterialer ble fremstilt som beskrevet i eks-

empel 9. Etter at materialene var plassert på gitterunderlag, ble de holdt ved værelsetemperatur og tildekket med et folieomslag. Hver 12. time i 7 dager ble 5 ml vann påført skumbandasjematerialet, og eluent ble samlet opp. 2 ml store prøver inneholdende SDMC-omsluttet sølvsulfadiazin, ble analysert med hensyn på antimikrobiell aktivitet av sølvsulfadiazin under anvendelse av standard mikrobiologiske teknikker. Resultatene er vist i tabell XI.

Tabell XI

Langvarig frigjørelse av sølvsulfadiazin fra
fuktig SDMC-dannende skum-sårforbinding

15	Tid (dager)	Konsentrasjon av SDMC-omsluttet sølvsulfadiazin (/ug/ml)
	0	18
20	0,5	20
	1,0	20
	1,5	19
	2,0	20
	2,5	20
25	3,0	21
	3,5	20
	4,0	19
	4,5	20
	5,0	21
30	5,5	20
	6,0	21
	6,5	20
	7,0	20

- Eksempel 52: Fremstilling og sterilisering av cefoxitin omsluttet i SDMC-er

Til en oppløsning av 15 ml 10% (vekt pr. volum) NaCl i vann ble det tilsatt 4 g cefoxitin. Blandingen ble rystet, og resulterende SDMC-er som omsluttet cefoxitin, ble sterilisert ved å bruke koboltbestråling (2,5 megarad). SDMC-ene ble analysert ved hensyn på antimikrobiell aktivitet av cefoxitin under anvendelse av standard mikrobiologiske teknikker, og det ble funnet at de både omsluttet cefoxitin og bevarte dets aktivitet både under en ukes lagring ved 4°C og under bestrålingssterilisering.

- Eksempel 53: Fremstilling av sterilisering av amakacin omsluttet i SDMC-er

Til en oppløsning av 15 ml 10% (vekt pr. volum) soya-lecitin ("Alcolec" LKE-granuler) ble det tilsatt 85 ml 0,95% (vekt pr. volum) NaCl i vann inneholdende 2 g amakacin-sulfat. Blandingen ble rystet, og resulterende SDMC-er som omsluttet amakacin, ble sterilisert ved å bruke koboltbestråling (2,5 megarad). SDMC-ene ble analysert med hensyn på antimikrobiell aktivitet av amakacin under anvendelse av standard mikrobiologisk metodikk, og det ble funnet at de både omslutter amakacin og bevarer aktiviteten av antibiotikumet både under lagring ved 4°C og under bestrålingssterilisering.

- Eksempel 54: Fremstilling av kanamycin-omsluttede SDMC-er

Til en 40 ml oppløsning av 0,05 M kaliumfosfat (pH 7,0) ble det tilsatt 1 g tobramycinsulfat. 3 ml av en 10% oppløsning (vekt pr. volum) av soyalecitin i ethanol ble tilsatt til tobramycinholdig oppløsning. Den resulterende SDMC-holdige blanding ble hvirvlet for å omslutte tobramycin med SDMC-er. For å regulere volum ble 57 ml 0,05 M kaliumfosfat tilsatt, og resulterende suspensjon ble sendt gjennom et 0,45 µm filter og inn i en steril ampulle.

• Eksempel 55: Fremstilling av en stabil cyklosporinblanding

Til 2 ml av en 10% (vekt pr. volum) oppløsning av soyalecitin i ethanol ble det tilsatt 3 mg cyklosporin. Opp-
løsningsen ble blandet ved hvirvling. For å danne SDMC ble
5 50 µl aliquot av den ovenfor nevnte oppløsning blandet med
450 µl vann. De resulterende SDMC-er inneholdende cyklo-
sporin, ble analysert ved å bruke laserlysspredning og funnet
å være omtrent 200 µm i diameter. Blandingen ble lagret ved
værelsetemperatur i 1 år og underkastet testing som ovenfor.
10 Resultatene viste ingen endring i størrelse (200 µm i dia-
meter) og ingen utfelling av cyklosporin i blandingen under
lagring i 1 år.

15 Eksempel 56: Bruk av ny sårforbindingspakning inneholdende
gentamicinsulfat for behandling av bløtvevinfeksjoner hos
rotter

En modell på bløtvevinfeksjon ble etablert i Sprague
Dawley-rotter. Rottene ble bedøvet, og et 3 x 3 cm stort
kvadrat av hud ble skåret bort fra ryggen, hvorved para-
20 spinus-muskler ble blottlagt. En halv ml av en suspensjon
inneholdende 1×10^8 cfu/ml *Pseudomonas aeruginosa* ble inji-
sert i muskelhinnen på overflaten av hver paraspinus-
muskel i et samlet volum på 1 ml. Sår ble tildekket med et
ikke-klebrig forbindingsmateriale ("N-Terface", materiale
25 for mellomliggende påføring) og enten et skum-sårmateriale
eller en fortørket skum-sårforbinding fremstilt ved impreg-
nering av en SDMC-dannende oppløsning bestående av 0,5 g
soyalecitin og 2 mg gentamicinsulfat påført på 2,54 x 2,54 cm
skummateriale (fremstilt som beskrevet i eksempel 1). I
30 alle tilfeller ble bandasjematerialer fuktet med 5 ml enten
av sterilt vann for 40 rotter, 5 ml sterilt vann for rotter
som fikk SDMC-gentamicin (40 rotter) eller 5 ml sterilt
vann inneholdende 330 µg gentamicinsulfat (40 rotter). Dyr
ble fuktet på nytt hver 12. time som ovenfor, varende i
35 3 dager. Under 3-dagers-undersøkelsen ble, ved 24 timers
intervaller, grupper à 10 rotter avlivet og paraspinus-
muskelen innhøstet, hvorved man fikk mellom 1,5 og 3 g vev.

- Kolonidannende enheter (CFU) av *P. aeruginosa* pr. 1 g muskel-
 vev ble bestemt ved å bruke standard mikrobiologiske tek-
 nikker. Resultatene for hver behandlingsgruppe er vist i
 tabell XII.

5

Tabell XIIBehandling av bløtvevinfeksjoner med gentamicin

Behandlingsgrupper	Timer etter behandling (prosent av bakterier ved tidspunkt 0 pr. g vev)			
	0	24	48	72
15 Ubehandlede kontroller	100	>100	>100	>100
Vandig gentamicin	100	>100	>100	>100
SDMC-gentamicin	100	45	2	<0,01

20

Eksempel 57: Bruk av ny sårforbindingspakning inneholdende
 sølvsulfadiazin for behandling av bløtvevinfeksjon hos rotte

En modell av bløtvevinfeksjon ble etablert i

- 25 Sprague Dawley rotter som beskrevet i eksempel 17. Alle
 dyrene ble behandlet som beskrevet i eksempel 17, med de
 følgende unntak. Behandlingsgrupper besto av 1) dyr som
 fikk skum-sårforbinding (fuktet med sterilt vann), 40 dyr,
 2) dyr som fikk 3 g av 1% sølvsulfadiazin (30 mg) ("Silvadene"-
 krem) påført såret, vasket bort og på nytt påført to ganger
 30 daglig i 3 dager (40 dyr), og 3) dyr som fikk et fortørket
 skum-sårmateriale impregnert med SDMC-dannende oppløsning
 bestående av 30 mg sølvsulfadiazin og 0,5 g soyalecitin
 (fremstilt som beskrevet i eksempel 9). Resultatene for
 hver behandlingsgruppe er vist i tabell XIII.

35

Tabell XIII

Behandling av bløtvevinfeksjoner
med sølvsulfadiazin

5	Behandlingsgrupper		Timer etter behandling (prosent av bakterier ved tidspunkt 0 pr. g vev)			
10		0	24	48	72	
	Ubehandlede kontroller	100	>100	>100	>100	
	"Silvadene"-krem	100	68	40	22	
	SDMC-sølvsulfadiazin	100	40	12	<0,01	

15

Eksempel 58: Bruk av SDMC-omsluttet cefoxitin for å behandle dødbringende bakteriesårbetennelse som skriver seg fra blandet bakterieperitonitt

20

En modell for dødbringende sårbetennelse som skriver seg fra blandede bakterieinfeksjoner, ble etablert i Sprague Dawley-rotter. Rottene ble bedøvet og et midtlinjeinnsnitt gjort i buken. Peritonealhulen ble irritert med en barium-oppløsning, og 1 g avføringsmateriale fra menneske ble

25 implantert i peritonealhulen. Dyrene ble lukket kirurgisk. Blodprøver ble fjernet fra halevenen ved tidspunkt null, 4 timer og deretter ved 24-timers intervaller under varigheten av en 4-dagers undersøkelse. Infeksjoner ble etablert i en gruppe på 40 dyr. I en gruppe på 10 dyr ble det ikke

30 oppstartet noen behandling. I en gruppe på 10 dyr ble 1,5 mg/kg cefoxitin administrert i.m. på tidspunktet for kirurgisk lukning. I en gruppe på 10 dyr ble 1,5 mg/kg cefoxitin administrert i bukhulen på tidspunktet for kirurgisk lukning. I en gruppe på 10 dyr ble 1,5 mg/kg SDMC-omsluttet

35 cefoxitin administrert på tidspunktet for kirurgisk lukning. I en gruppe på 10 dyr ble tomme SDMC-er administrert i.p. på tidspunktet for kirurgisk lukning. Resultatene av denne

- undersøkelse er vist i tabell XIV.

Tabell XIV

- Behandling av dødelig sårbetennelse som skriver seg fra blandet bakterieperitonitt

Behandlingsgrupper	Bakterier (cfw/ml) i blod				
	Timer etter behandling				
	0	4	24	48	72
Kontroller	0	1×10^4	1×10^7	$> 1 \times 10^7$	$> 1 \times 10^7$
Cefoxitin (i.m.)	0	1×10^3	1×10^4	1×10^4	1×10^4
Cefoxitin (i.p.)	0	1×10^3	1×10^4	1×10^4	1×10^4
SDMC-cefoxitin (i.p.)	0	$> 1 \times 10^1$	$> 1 \times 10^1$	$> 1 \times 10^1$	$> 1 \times 10^1$
Tomme SDMC-er	0	1×10^3	1×10^6	1×10^6	1×10^6

- Eksempel 59: Forhindring av dødelig sårbetennelse som skriver seg fra blandet bakterieperitonitt ved bruk av SDMC-omsluttet cefoxitin

- En modell for dødelig sårbetennelse som skriver seg fra blandede bakterieinfeksjoner, ble etablert i Sprague Dawley-rotter som beskrevet i eksempel 58. Dødeligheten for hver av behandlingsgruppene er rapportert i tabell XV.

Tabell XV

- Dødelighet på grunn av dødelig sårbetennelse som skriver seg fra blandet bakterieperitonitt

Behandlingsgrupper	Dødelighet i dyr etter infeksjon	
	4 timer	72 timer
Kontroll	0	9/10 (90%)
Cefoxitin i.m./i.p.	0	4/10 (40%)
SDMC-cefoxitin	0	0 (0%)

Eksempel 60: Reduksjon av opprinnelige serumbloodnivåer av SDMC-omsluttet tobramycinsulfat etter intraperitoneal administrering

For å evaluere effekten av SDMC-omsluttet tobramycin på serumbloodnivåer, ble SDMC-er fremstilt på følgende måte: til en 40 ml oppløsning av 0,95% saltoppløsning inneholdende 1 g tobramycinsulfat, ble det tilsatt 3 ml av en 10% (vekt pr. volum) oppløsning av soyalecitin ("Alcolec" LKE-granuler). De SDMC-omsluttede tobramyciner ble dannet og suspensjonen blandet ved hvirvling. Ytterligere 60 ml av 0,95% saltoppløsning ble tilsatt og suspensjonen hvirvlet. Grupper på 5 dyr fikk enten 1 ml saltoppløsning i.p., 1 ml vandig tobramycinsulfat (10 mg) i.p. eller SDMC-omsluttet tobramycin (10 mg). Det ble tatt blodprøver av halevenen hos dyrene før behandling og 4 og 24 timer etter behandling. 7 tobramycinnivåer ble bestemt ved å bruke standard analyseteknikker. Resultatene av forsøkene er vist i tabell XVI.

Tabell XVI

Serumkonsentrasjoner av tobramycin
etter i.p. administrering

Forsøksgrupper	Serumkonsentrasjoner (mg/ml) av tobramycin		
	Administreringstidspunkt		
	0	4	24
Kontroll	0	0	0
Tobramycin	0	4,5 ± 0,7	1,3 ± 0,4
SDMC-tobramycin	0	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,1

Eksempel 61: Stabilisering av metopren overfor nedbrytning med ultrafiolett lys ved SDMC-innkapsling

Metopren, 90% teknisk finhetsgrad, ble innkapslet i

SDMC på følgende måte. Til 10 ml av et soyalecitin ("Alcolec" X-tra^A) ble det tilsatt 1 ml "Tween" 20 og 1 ml metopren. Til blandingen ovenfor ble det tilsatt 5 ml ethanol og hvirvlet. Til den resulterende blanding ble 85 ml tilsatt, og det ble blandet ved hvirvling. For å evaluere beskyttelse mot ultrafiolett lys ved innkapsling av metopren i SDMC-er ble det gjort standardiserte undersøkelser av utklekking av loppeegg på overflater i omgivelsene (teppe, 30,5 x 30,5 cm i kvadrat). Teppeprøver fikk enten ingen behandling, 1% metopren påført i flyktig drivmiddel eller metopren omsluttet i SDMC-er som fremstilt ovenfor. Loppeegg ble påført teppeprøvene, og prosenten av opprinnelig metoprenaktivitet ble bestemt som en funksjon av prosenten av loppeegg som ble utklekket. Alle teppeprøver ble eksponert mot ultrafiolett lys daglig under undersøkelsesperioden. Teppeprøvene ble på nytt infisert i tre på hverandre følgende måneder. Prosenten av metoprenaktiviteter for hver av forsøksgruppene er vist i tabell XVII.

Tabell XVII

Beskyttelse av metopren mot nedbrytning
ved ultrafiolett lys

Forsøksgrupper	Prosent av opprinnelig pesticid aktivitet Tid etter påføring, måneder			
	0	1	2	3
Kontroll	0	0	0	0
Metopren	100	0	0	0
SDMC-metopren	100	92	89	90

- Eksempel 62: Reduksjon av lukt ved innkapsling av propetamfos ved hjelp av SDMC-er

Propetamfos ble innkapslet i SDMC-er på følgende måte. Til 10 ml av et soyalecitin (10% vekt pr. volum i ethanol) ble det tilsatt 1 ml "Tween" 20 og 1 ml propetamfos. Til den ovenfor nevnte blanding ble det tilsatt 90 ml vann, og det ble blandet ved hvirvling. En merkbar reduksjon i frastøtende lukt ble observert når det ble sammenlignet med like mengder propetamfos i ethanol ovenfor.

Eksempel 63: SDMC inneholdende retinsyre

En prøve av 100 mg soyalecitin ble oppløseliggjort ved værelsetemperatur med 30 mg retinsyre i ethanol. 1 ml vann ble tilsatt til oppløsningen, noe som resulterte i en turbid (uklar) suspensjon. 3 ml absolutt ethanol ble tilsatt til suspensjonen, hvorved man fikk en optisk klar oppløsning. SDMC-er ble dannet ved fortynning av 1 ml slutt-oppløsning til 10 ml vandig oppløsning.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av mikrobærere dannet ved oppløsningsmiddelfortynning, karakterisert ved at:
- (a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjer-molekyl i et passende oppløsningsmiddel,
 - (b) det tilsettes en vannmengde, hvorved det dannes en turbid suspensjon,
 - (c) det tilsettes en oppløsningsmiddelmengde, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning, og
 - (d) mikrobærerne organiseres i den optisk klare oppløsning.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en vann-
mengde som er fra 4:1 (oppløsningsmiddel:vann) til 10:1 (opp-
5 løsningsmiddel:vann).

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en ytter-
ligere oppløsningsmiddelmengde som er fra 15:1 (oppløsnings-
10 middel:vann) til 100:1 (oppløsningsmiddel:vann).

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at organiseringen omfatter
aerosolisering av den optisk klare oppløsning.

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at organiseringen omfatter
fortynning av den optisk klare oppløsning i en vandig oppløs-
ning.

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at organiseringen omfatter
tørking av den optisk klare oppløsning etterfulgt av rehydrat-
isering.

25

7. Fremgangsmåte for fremstilling av mikrobærere dannet
ved oppløsningsmiddelfortynning,
k a r a k t e r i s e r t v e d at:

(a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjer-
molekyl i et passende oppløsningsmiddel,

30

(b) en vannmengde tilsettes, hvorved det dannes en
turbid suspensjon,

(c) en mengde ytterligere oppløsningsmiddel til-
settes, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning,

(d) den optisk klare oppløsning påføres en overflate
35 og får tørke, og

(e) overflaten rehydratiseres, hvorved det dannes
mikrobærere.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en optisk klar oppløsning,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

(a) et amfipatisk materiale blandes med et passasjer-molekyl i et passende oppløsningsmiddel,

(b) en vannmengde tilsettes, hvorved det dannes en turbid suspensjon, og

10 (c) en mengde av ytterligere oppløsningsmiddel tilsettes, hvorved det dannes en optisk klar oppløsning.

9. Sårforbinding,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er fremstilt ved
15 fremgangsmåten som består av trinnene:

(a) et fosfolipidmateriale oppløst i et passende oppløsningsmiddel i et forhold på 1 g fosfolipid til mellom 5,0 og 7,5 ml oppløsningsmiddel, blandes,

(b) det tilsettes en vandig oppløsning til den første
20 blanding, hvorved det dannes en turbid suspensjon,

(c) det tilsettes en andre mengde av et passende oppløsningsmiddel til den turbide suspensjon, hvorved det dannes en optisk klar andre blanding,

(d) den andre blanding påføres en skumbandasje, hvor-
25 ved det dannes en gjennomtrengt skumbandasje, og

(e) den gjennomtrengte skumbandasje tørkes.

30

35