(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
210 497 B

(21) A bejelentés száma: P 92 03451
(22) A bejelentés napja: 1991. 05. 02.
(30) Elsőbbségi adatok:
518 714 1990. 05. 04. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 91/03014
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/16881

(51) Int. Cl.[6]
C 08 B 37/06
A 61 K 47/36

(40) A közzététel napja: 1993. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1995. 04. 28. SZKV 95/04

(72) Feltalálók:
Sintov, Amnon, Jeruzsálem (IL)
Rubinstein, Abraham, Jeruzsálem (IL)

(73) Szabadalmasok:
PERIO Products Ltd., Jeruzsálem (IL)
YISSUM Research Development Co. of the Hebrew University of Jerusalem, New York, New York (US)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Eljárás módosított pektin előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás módosított pektin előállítására. Az eljárás során úgy járnak el, hogy
- pektin vizes oldatát fémklorid-oldattal keverik;
- a kapott, kevert oldat pH-ját nátrium-hidroxiddal 8–8,5 értékre állítva gélt képeznek;
- a módosított pektint a pektin fémsójaként kicsapatják;
- a kapott csapadékot összegyűjtik; és
- az összegyűjtött csapadékot szitálva port kapnak.

HU 210 497 B

A találmány módosított pektin előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik. Az eljárással előállított módosított pektin vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszer mátrixaként használható.

A leírásban számos farmakológiai kifejezést széles körben használunk. A leírás világos és egyértelmű értelmezésének biztosítására a következő meghatározásokat adjuk.

A „vastagbél" kifejezésen a bélnek a vakbéltől a végbélig terjedő részét értjük. A vakbél az a zárt nyúlvány, amelyben a vastagbél kezdődik, és amelybe egyik oldalról a csípőbél betorkollik.

A „mátrix" kifejezésen szacharid-tartalmú polimert tartalmazó anyagot értünk, ahol a szacharid-tartalmú polimer elsődlegesen a vastagbélben bomlik le.

Az „elsődlegesen a vastagbélben lebomló" kifejezésen azt értjük, hogy az anyag orális bevételt követően

(1) viszonylag ellenálló az egyed gyomrában és vékonybelében lejátszódó kémiai és enzimatikus bomlással szemben, és

(2) viszonylag érzékeny a vastagbélben bekövetkező lebomlásra, hogy az egyed vastagbelében biztosítsa a kívánt hatóanyag(ok) hatásos mennyiséget.

A „szacharid-tartalmú polimer" kifejezésen olyan polimer szerkezeteket értünk, amelyek szintetikus oligoszacharid-tartalmú biopolimert vagy szacharid-tartalmú természetes polimereket tartalmaznak. A vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerek szempontjából hasznos szintetikus oligoszacharid-tartalmú polimerekre példák a kovalens kötéssel oligoszacharidokhoz, így cellobiózhoz, laktulózhoz, raffinózhoz és sztachiózhoz kötött metakrilpolimerek. A találmány szerinti eljárás termékei, a módosított pektinsav fémsói, így kalcium-pektát a fenti hatóanyag-leadó rendszerek szempontjából hasznos szacharid-tartalmú természetes polimerekre példák.

A „hatóanyag" kifejezésen bármilyen gyógyászati vagy fiziológiai szert, kompozíciót, biológiailag aktív vegyületet vagy azok kombinációját értjük, amely egy betegség diagnosztizálása, kúrálása, csillapítása, kezelése vagy megelőzése vagy bármilyen egyéb gyógyászati cél szempontjából hasznos. A hatóanyag kifejezést tág értelemben használjuk, és nem korlátozzuk a kémiai összetétel vagy a biológiai aktivitás tekintetében.

A vastagbélben történő leadás fontos a vastagbélbe irányzott hatóanyagok szempontjából, különösen gyulladásos bélbetegségek (IBD) és fekélyt okozó vastagbélgyulladás kezelése esetén. Részben az azovegyületek potenciális toxicitása miatt azonban a jelenleg hozzáférhető, enterálisan beadott, a vastagbélben történő leadásra szánt hatóanyag-készítmények az emberi szervezetben nem alkalmasak hosszabb idejű használatra. Igény mutatkozik javított, vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszer mátrixaként alkalmas módosított pektin előállítására, amely hatóanyagok és biológiailag aktív vegyületek széles választékával együtt használható.

A vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszer gyógyászati előnye az, hogy közvetlenül a vastagbélbe továbbítja a hatóanyagot. Ez lehetővé teszi a vastagbél megbetegedéseinek helyi kezelését. A hatóanyagoknak közvetlenül a vastagbélbe továbbítása növeli a vastagbélben felszívódott hatóanyag mennyiségét és azt a hatóanyag-mennyiséget, amely hatásának a vastagbélsejtek közvetlenül ki vannak téve. A hatóanyagok közvetlen továbbítása vagy irányzása a hatóanyagok szisztémás eloszlását is csökkenti, ezen keresztül a nemkívánatos és potenciálisan káros mellékhatások is csökkennek. Ezenkívül bizonyos hatóanyagokról ismert, hogy a vastagbélben hatásosabban felszívódnak, mint a gyomor-bél (GI) traktus egyéb szakaszaiban. Az ilyen hatóanyagoknak a vastagbélbe történő közvetlen továbbítása jelentősen csökkentené a kívánt hatásos dózist.

A technika állása szerint jelenleg ismert szabályozott hatóanyag-leadású rendszerekben a hatóanyagokat diffúziós mechanizmus teszi szabaddá, mialatt a hatóanyag-kompozíció áthalad a GI traktuson. Amint a hatóanyag eléri a bél alsó szakaszát, a hatóanyag leadásának folyamatát korlátozza a GI traktus ezen szakaszában jellemző csekély folyadéktartalom és nagy viszkozitás.

Megnövekedett igény mutatkozik a vastagbélben abszorbeálódó hatóanyagok leadására a vastagbélben. Ez lehetővé tenné a hatásos dózis csökkentését [Godbillon, J. és munkatársai: Br. J. Clin. Pharmacol, *19,* 1135 (1985); Antonin, K. H. és munkatársai: Br. J. Clin. Pharmacol, *19,* 1375 (1985); Fara, J. W.: 3rd International Conference on Drug Absorption, Edinburgh (1988); összefoglalását ld.: Rubinstein, A.: Biopharm. Drug Dispos. *11,* 465–475 (1990)].

A hatóanyagoknak a táplálékcsatorna kívánt helyeire irányzása azonban bonyolult lehet. A vastagbél elérése különösen nehéz, minthogy a táplálékcsatorna utolsó szakaszában helyezkedik el.

Hatóanyagok vastagbélbe irányzásának ismert eljárásaiban a hatóanyag-molekula szilárd formálását hasonlóan a csípőbél végső szakaszába szánt bevont enterális formálásokhoz pH-ellenálló polimer bevonattal látják el, amelyek biológiai eróziót szenvedő polimereket tartalmaznak [Levine és munkatársai: Gastroenterology, *92,* 1037–1044 (1987)].

Az enterális bevonattal ellátott formálásokkal szemben a vastagbélnek szánt formálások úgy vannak tervezve, hogy több órán keresztül elviseljenek mind alacsony, mind enyhén lúgos pH-értékeket. Feltételezik, hogy ezen idő alatt elérik a vastagbelet, ahol a bevonat szétesik. Ilyen módon eljuttattak már a vastagbélbe hatóanyagokat, így 5-amino-szalicilsavat (5-ASA) és bizonyos szteroidokat.

Az e célra használt polimerek főként akrilsavszármazékok vagy cellulózszármazékok [Rasmussen, S. N. és munkatársai: Gastroenterology, *83,* 1062 (1982); Levine, D. S. és munkatársai: Gastroenterology, 92, 1037 (1987); Mardini, H. és munkatársai: Gut *28,* 1084–1089 (1987)]. Korlátozza ezt az eljárást a bevonat bomlása kezdetének bizonytalansága.

Rövid szénláncú zsírsavak, szén-dioxid és egyéb fermentációs termékek jelenléte, valamint a visszamaradó epesav gyakran 6 körüli értékre csökkentik a vastagbélben lévő p H értékét [Stevens, C. E: Amer. J. Clin. Nutr., *31,* S161 (1978); McNeil, N. I. és munka-

társai: Gut, *28,* 707 (1987)]. Ez kérdésessé teszi a vastagbélben lévő magasabb pH megbízhatóságát a folyamat elindítása tekintetében. A 4 627 850 számú USA-beli szabadalmi leírás hatóanyag szabályzott leadására ozmotikus kapszulát ismertet, amely polimer anyagból álló falakat tartalmaz, ahol a falakon keresztül járat van. A 4 904 474 számú USA-beli szabadalmi leírásból vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszer ismerhető meg, amely a gyógyászati hatóanyagot magában foglaló tartályból annak nyílásán keresztül ozmotikus úton juttatja ki a hatóanyagot a vastagbélbe. A gyomorban és a vékonybélben a leadás késleltetését gyakorlatilag pH-ellenálló bevonatokkal érik el. A hatóanyag leadásának késleltetése időfüggő, a szerkezetet úgy méretezik, hogy a hatóanyaggal töltött tér tartalma ne ürüljön ki, mielőtt elérte a GI traktust. Ennek a megoldásnak az az egyik hiányossága, hogy az előre meghatározott idő eltelte után a hatóanyag kiürül függetlenül attól, hogy az előirányzott régiót elérte-e.

Hatóanyagok vastagbélben történő leadásának további megoldásaként tanulmányozták a vastagbél flórájának azon képességét, hogy a vékonybélben végbemenő emésztésnek ellenálló anyagokat lebont. Ezt az elvet használták hashajtószerek, főleg szennozid leadására. A tömény szennakivonat antracénszármazékokat tartalmaz, amelyek glikozidok alakjában vannak jelen, és antrakinonokká hidrolizálhatók. A cukormentes aglikonokhoz hasonlítva a teljes alakban beadott szennozidok hashajtószerként sokkal hatásosabbak, valószínűleg azért, mert a cukor oldalláncok védelmet nyújtanak a vékonybélben a kémiai lebomlással szemben [Fairbairn, J. W.: J. Pharm. Pharmacol., *1,* 683 (1949)]. Az is ismert, hogy közvetlenül a vastagbélbe beadott szennozidok esetén nem figyelhető meg hashajtó aktivitás, csupán előzőleg ürülékkel vagy E. coli baktériumokkal inkubált vegyületek leadásakor [Hardcastle, J. D. és munkatársai: Gut, *11,* 1038 (1970); Cummings, J. H.: Gut, 15, 758 (1974)].

Baktériumok hatást gyakorolhatnak a fenoltartalmú szuliszatin hashajtószerre is, amelyben némely fenol szulfáttal észterezett. A vékonybélben az arilszulfatáz aktivitás hiánya miatt a hatóanyag teljes alakban jut el a vastagbélbe, ahol a baktériumok aktív hidroxi- és dihidroxiszármazékokká alakítják. Ezzel ellentétben a biszakodil márkanevű difenil-metán-származék acetátésztere a vékonybélben aktív anyagcseretermékekké hasad, amelyek viszont hashajtó hatást váltanak ki [Cummings, J. H., Gut, *15,* 758 (1974); Moreto, M. és munkatársai: Arzneim. Forsch./Drug Res. *29,* 1561 (1979); Gullikson, G. W. és munkatársai: Pharmacology of Intestinal Permeation II, Csaky, T. Z. (szerk.) Springer–Verlag, Heidelberg, 419. old. (1984)].

Az utóbbi években a Naloxone és Nalmefene narkotikus antagonistákat összehasonlították glükoronid-származékaikkal morfinfüggőségben lévő patkányokban hasmenés kiváltása tekintetében. A két hatóanyag orális beadása hasmenést, elvonási tüneteket és a faroknál 15 percen belül mérhető bőrhőmérsékletváltozást okozott, míg bármelyik narkotikus antagonista glükoronid-származékával a hasmenés 1–3 óra késleltetéssel lépett fel. A Naloxone- és Nalmefene-glükoronidok beadása közvetlenül a vastagbélbe 5–8 perc múlva hasmenést okozott, ezt a farmakológiai választ a patkányok vastagbelében lévő bakteriális eredetű β-glükoronidázok váltották ki, a szubkután beadott glükoronidok ugyanis inaktívak voltak [Simpkins, J. W. és munkatársai: J. Pharmacol. Exp. Ther., *244,* 195 (1988)].

A gyulladásos bélbetegségek kezelése során hagyományosan alkalmazott egyik hatóanyag, a szulfaszalazin a gyulladásgátló 5-ASA vegyülethez azokötéssel kapcsolt baktériumellenes szulfapiridinből áll. Felismerték, hogy a klinikai hatást az 5-ASA váltja ki, míg a hatóanyag legtöbb mellékhatását a szulfapiridin okozza [Khan, A. K. és munkatársai: Lancet, 2, 892 (1977)]. A szulfaszalazin ténylegesen hatóanyag-hordozó, amely az aktív 5-ASA-at a vastagbélbe juttatja, ahol bakteriális azoredukció teszi szabaddá a kívánt terápiás tulajdonságú molekulát [Klotz, U.: Clin. Pharmacokin, *10,* 285 (1985)].

A szulfaszalazin hatásmódját felismerve kifejlesztették annak második generációját, az azo-diszalicilátot és a szalicil-azo-benzoesavat. Az azo-diszalicilát két 5-ASA molekulából áll, amelyben a két molekula aminocsoportjait azocsoport köti össze. Amikor a vastagbélben lévő baktériumok redukálják, az azo-diszalicilát kétszeres mennyiségű 5-ASA-t ad le, és kiküszöböli a szulfapiridin nemkívánatos hatását [Willoughby, C. P. és munkatársai: Gut, *23,* 1081 (1982); Bartalsky, A.: Lancet, *1,* 960 (1982)].

Brown és munkatársai módosított eljárást ismertettek 5-ASA vastagbélbe juttatására; a szulfaszalazint azokötéssel nagy molekulatömegű polimer vázhoz kapcsolták. A kapott vízoldható polimerből a patkányok vakbelében lévő anaerob baktériumok jelenlétében 5-ASA szabadult fel.

A polimer hatóanyag-hordozó beadását követő farmakokinetikai elemzés szerint az 5-ASA és bomlástermékeinek leadása hasonló, mint az orálisan kezelt patkányok esetében. Kvantitatív szövettani eredmények szerint a polimer a tengerimalacokban a tengeri moszat által kiváltott gyulladásos hajlamot is csökkentette. Ez a farmakodinamikai hatás azonos volt az 5-ASA közvetlen beadását követően megfigyelttel, és meghaladta a szulfaszalazin hatását [Brown, J. P. és munkatársai: J. Med. Chem., *26,* 1300 (1983)].

Friend és Chang gyulladásos bélbetegségek kezelésére általánosan használt szteroid hatóanyagokat glikozileztek (Hidrocortisone, Prednisolone, Dexamethasone és Fluorocortisone). A glikozilezést galaktózzal, glükózzal és cellobiózzal végezték, amelyekről ismert, hogy a vastagbél baktériumainak szubsztrátjaként szolgálnak [Cummings, J. H. és munkatársai: Amer. J. Clin. Nutr., *45,* 1243 (1987)]. A glikozid hatóanyag-hordozót a patkány táplálékcsatornája különböző tartományainak tartalmából kapott homogenizátummal inkubálták. A felső GI traktusban bekövetkező gyorsabb szállítás az abban megfigyelt csekély bomlási aktivitással egyetemben, valamint a vakbélben bekövetkező lassú szállítás az ott lejátszódó viszonylag gyorsabb bomlással

felvetik a glikozid hatóanyag-hordozók potenciális használatának lehetőségét a vastagbél betegségeinek kezelésében [Friend, D. R. és munkatársai: J. Med. Chem., *28,* 51 (1985)].

A vastagbélben lévő baktériumok által kiváltott hasításra érzékeny azoaromás vegyületek kovalens kötés útján megvalósítható kapcsolását újabban Saffran és munkatársai hasznosították [Saffran, M. és munkatársa, Science, *233,* 1081 (1986), Saffran, M. és munkatársai: J. Pharm., Sci., 77, 33 (1988)]. Szilárd adagolási formákat sztirol és divinil-azo-benzollal keresztkötések útján összekapcsolt hidroxi-etil-metakrilát kopolimerjeivel vontak be.

Feltételezték, hogy a polimer a vastagbélbe jutva bomlik le. Nyolc napon keresztül patkány vagy ember béltartalmával inkubálva mikroszkóposan valóban megfigyelhető volt a polimer bevonat átlyukadása [Saffran, M. és munkatársai: Diabetes, *38S,* 81 A (1989)].

Amőbaellenes hatóanyagot leadó rendszert is ismertettek, ahol a hordozóra a vastagbél üregében lévő Entamoeba histolytica falósejtként hat [Mirelman, D. és munkatársai: J. Infect. Dis., *159* (2), 303 (1989)]. Nitroimidazol-alapú hatóanyaghoz kapcsolt szilíciumdioxid részecskékről megállapították, hogy beteg emberek testüregéből eltávolítják a parazitákat. Az E. histolytica trofozoiták mohón felfalták az apró részecskéket szabaddá téve a kötött hatóanyagot, ami a trofozoiták gyors sejtpusztulását okozta mind in vitro, mind pedig in vivo (hörcsögökben).

Bizonyos proteinek és peptidek, így interleukin-II, interferon, kolónia stimuláló faktor, tumor/szövetelhalás faktor és pigmentsejt stimuláló hormon új és hatékony terápiákat biztosíthatnak eddig kevéssé gyógyítható betegségek esetén. Jelenleg a leadás módja korlátozza ezen proteinek hatóanyagként való elfogadását. Ezen és további, új protein és peptid hatóanyagok beadásának előnyös útja lehet azok leadása a vastagbélben.

A fentiek alapján a találmány feladata eljárás biztosítása vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerek számára alkalmas mátrixként szolgáló módosított pektin előállítására.

A leírás szemléltetésére szánt ábrák közül az 1. ábra pektinsav sójának mátrixából kibocsátott indometacin kumulatív mennyiségét tünteti fel pektinolitikus enzimmel és anélkül.

A 2. ábrán pektinsav sójának mátrixából kibocsátott indometacin kumulatív mennyisége látható patkány vakbelének tartalma jelenlétében PBS (ellenőrző) oldási közegben mutatott kibocsátáshoz viszonyítva.

A jelenlegi hatóanyag-leadási módszerek ezen, illetve egyéb nehézségei leküzdhetők azáltal, hogy a hatóanyag egy részét olyan alkalmas mátrixba (azaz tabletta magrészébe) visszük be, amely a vastagbélben lévő környezetben bakteriális lebomlásnak van kitéve, és leadja hatóanyag-tartamát legalább hatásos koncentrációban, javítva ezáltal a hatóanyag biológiai hozzáférhetőségét.

Az emberi GI traktusban jellegzetes flórát az 1. táblázat foglalja össze. A kezelt személy vagy állat fiziológiai állapotától függően a flóra változhat. A hatóanyag leadását sajátosnak tekinthetjük, ha a betegben bőségesen előfordulónak ismert típusú flórára irányul.

1. táblázat
Az emberi gyomor-bél-traktus flórája

	Gyomor	Éhbél	Csípőbél	Ürülék
Összes baktérium	$0–10^3$	$0–10^5$	$10^3–10^7$	$10^2–10^{12}$
Aerob vagy fakultatív anaerob baktériumok				
Enterobacteriaceae	$0–10^2$	$0–10^3$	$10^2–10^6$	$10^4–10^{10}$
Streptococcus	$0–10^3$	$0–10^4$	$10^2–10^6$	$10^5–10^{10}$
Staphylococcus	$0–10^2$	$0–10^3$	$10^2–10^5$	$10^4–10^7$
Lactobacillus	$0–10^3$	$0–10^4$	$10^2–10^5$	$10^6–10^{10}$
gombák	$0–10^2$	$0–10^2$	$10^2–10^3$	$10^2–10^6$
Anaerob baktériumok				
Bakteroidok	ritka	$0–10^2$	$10^3–10^7$	$10^{10}–10^{12}$
Bifidobaktériumok	ritka	$0–10^3$	$10^3–10^5$	$10^8–10^{12}$
Gram–pozitív coccus*	ritka	$0–10^3$	$10^2–10^5$	$10^8–10^{11}$
Clostridium	ritka	ritka	$10^2–10^4$	$10^6–10^{11}$
Eubacteriales	ritka	ritka	ritka	$10^9–10^{12}$

* Peptostreptococcus és Peptococcus típusokkal együtt [Simon, G. L. és munkatársai: Gastroenterology, *86,* 174 (1984)]

Vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerek hordozójaként metakrilpolimerek használhatók a biológiai környezetben vett kémiai stabilitásuk miatt. A GI traktusban a polimerek nem bomlanak le és nem szívódnak. fel. Ezek a polimerek nem tartalmaznak extrahálható irritáló vegyületeket, és hasznosnak bizonyultak sebészeti, szemészeti és bőrgyógyászati alkalmazások terén.

A vastagbélben lévő baktériumok természetes polimerek lebontására is képesek. Az ezen polimerek baktériumok által előidézett lebontásáért felelős enzimek a polimertől függően változnak, lehetnek sejthez kapcsolódó vagy sejten kívüli enzimek.

Ezen természetes polimerek legtöbbje azonban módosítatlan állapotban vízben és gyomornedvben oldódik, ezért módosítás nélkül alkalmatlan vastagbélbe szánt hatóanyagok hordozójaként.

A találmány tárgya tehát eljárás módosított pektin előállítására. Ennek során a pektin vizes oldatát fémklorid oldatával keverjük össze úgy, hogy ismert módon a végtermék kívánt oldhatósági fokának megfelelően állítjuk be a só koncentrációját; az elegy pH-ját nátrium-hidroxiddal 8–8,5 értékre állítva gélt képezünk, ezt követően csapadék válik ki, amelyet vízzel öblítünk. Pektin szilárd fémsóját kapjuk szitálást követően por alakjában. A pektin alkalmas fémsói többek között a kalcium-, stroncium- és magnéziumsó, közülük előnyösen a kalciumsót használjuk.

Az oligoszacharid mátrix előállítását követően a mátrix kombinálható a hatóanyaggal. Bizonyos gyógyászati hatóanyagok esetén ismertek formálási eljárások szabályozott hatóanyag-leadású készítmények előállítására. Ezen vagy egyéb ismert eljárások [Saffran és munkatársai: Science, *233,* 1081–1084 (1986), Levine és munkatársai: Gastroenterology, *92,* 1037–1044 (1987)] alkalmazásával a találmány szerinti eljárással előállított polimerekkel a kívánt gyógyászati vegyületek formálhatók.

A készítmények sajátos formálásai egyebek mellett lehetnek mátrix/hatóanyag tabletták, különösen sajtolás útján előállított tabletták; szabad állapotú vagy zselatinkapszulába vagy orális beadást megengedő bármilyen egyéb kiszerelésbe burkolt mátrix/hatóanyag pelletek; szabad állapotú vagy zselatinkapszulába vagy orális beadást megengedő bármilyen egyéb kiszerelésbe burkolt mátrix/hatóanyag nanorészecskék; magként biológiailag lebontható polimerekkel bevont hatóanyagot tartalmazó többrétegű tabletták, ahol a polimer réteget többek között készíthetjük porlasztásos bevonás, formába öntés vagy kétszeri sajtolás útján. Az ilyen formálások előállítására szolgáló eljárások mindegyike ismert a technika állásából.

A hatóanyag mennyisége a hatásos leadáshoz szükséges mértéktől, valamint a beteg korának, nemének, fizikai állapotának, betegségének és egyéb orvosi szempontoknak figyelembevételétől függően változhat. A rendszer által leadott hatóanyag mennyisége ezenkívül függ a hatóanyag viszonylagos hatásosságától. A hatásos eredményekhez szükséges fajlagos hatóanyag-mennyiséget a technika állásából ismert eljárásokkal határozhatjuk meg. A szokásosan ajánlott dózisok [Physicians' Desk Reference, 1991 (kiadó: E. R. Barnhart); The Merck Index, 10. kiadás, Merck & Co., New Jersey; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8. kiadás, A. G. Goodman és munkatársai (szerkesztők), Pergamon Press, New York] alapot nyújtanak az aktivitás hatásos szintjének biztosításához korábban igényelt hatóanyag-mennyiség meghatározásához. Különösen hasznosak e tekintetben a korábban kúpok alakjában beadott szükséges hatóanyag-mennyiségek, valamint az ilyen hatóanyagok ismert jelleggörbéi. Minthogy a leadó rendszer független a hatóanyagnak szisztémásan (a véráram útján) történő vastagbélbe szállításától, feltételezhető, hogy a páciensnek szisztémásan beadandó, vastagbélnek szánt hatóanyagok hatásos koncentrációi meghaladják a közvetlenül a vastagbélbe leadott ilyen hatóanyagok hatásos koncentrációit.

Azok a hatóanyagok, amelyeknek a leadó rendszerben érvényesülő hatásos mennyisége meghatározható, egyebek mellett a következőket foglalják magukban: gyulladásgátló szerek, közöttük nem-szteroid és szteroid gyulladásgátló szerek, így Dexamethasone, Budesonide, Beclomethasone, Flucticasone, Tioxocortal és Hydrocortison, Cyclosporin, Theophylline, Nifedipine, izoszorbid-dinitrát, Oxyprenolol, cimetropiumbromid; rákellenes szerek, közöttük Methotrexát, Tamoxifen, Cyclophosphamidle, merkapto-purin-etoposzid és Indomethacin.

Tablettákat és kapszulákat előállíthatunk és bevizsgálhatunk a technika állásából ismert eljárásokkal [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 16. kiadás, 1980, különösen a „Tabletták, kapszulák, pirulák" című fejezetben]. Kívánt esetben valamennyi készítményben egynél több hatóanyagot is beadhatunk a betegnek ugyanazon mátrixban.

A tabletta alakú készítményekben a hatóanyagot széles tartományban, így 5–30 tömeg% mennyiségben biztosíthatjuk.

Eljárhatunk úgy is, hogy olyan sajtolt tablettát formálunk, amely tartalmazza a tabletta alakú készítményekhez hasonló, a kívánt hatóanyag(ok) vagy gyógyászati készítmény(ek) hatásos koncentrációját és a találmány szerinti polimer olyan mennyiségét, amely a vastagbélben lévő egy vagy több mikroorganizmus tablettára gyakorolt hatása következtében lehetővé teszi a tabletta szétesését és a hatóanyag felszabadítását.

A szakember számára egyéb alkalmas megoldások is ismertek. Enterális beadásra alkalmas készítmény a vastagbélben való leadásra szánt hatóanyagot, valamint a találmány szerinti eljárással előállított oligoszacharid-polimer mátrixot tartalmaz. A készítményt úgy formáljuk, hogy a hatóanyagnak védelmet nyújtson a gyomor és bél enzimjeivel szemben, ugyanakkor a vastagbélben lévő baktériumok által a formált készítményre gyakorolt hatás révén tegye lehetővé az oligoszacharidot tartalmazó mátrix lebomlását és a hatóanyag leadását.

A leadó rendszer nem korlátozódik embereken való alkalmazásra, különösen hasznosak hatóanyagok állatgyógyászati beadására bármely állat, közöttük kedvenc állatok, így kutyák, macskák, lovak, halak és madarak,

az élelmiszer- és tejipar fontos állatai, így szarvasmarhák, fejőstehenek, sertések és szárnyasok, továbbá állatkerti és vadon élő állatok kezelésére, valamint az állatállomány szaporodásának szabályozására.

A következőkben a találmányt nem korlátozó értelmű példákkal szemléltetjük.

1. példa

Pektin módosítása

Pektin 5 vegyes%-os vizes oldatát 1 : 1 arányban keverjük kalcium-klorid 70 vegyes%-os oldatával. A kapott opálos oldat pH-ja 2–2,5 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal a pH értékét fokozatosan 8–8,5-re állítjuk be. Gél, majd csapadék képződik, amelyet 5000 fordulat/perc mellett centrifugálunk és tisztított vízzel öblítünk. Ezt az eljárást háromszor megismételjük, a kapott zagyot 48 óra időtartamon keresztül tálcás kemencében 5%-os végső víztartalomig szárítjuk. A szilárd kalcium-pektátot aprítjuk, és 0,42 mm szitanyílású szitán átbocsátva port kapunk.

50, 60, 80 és 90 vegyes% koncentrációjú kalcium-klorid-oldatokat is használhatunk nagyobb (50, 60%) vagy kisebb mértékben (80 és 90%) oldható termékek előállítására.

Egyéb kétértékű kationokat, így magnéziumionokat (Mg^{++}) vagy stronciumionokat (Sr^{++}) használhatunk ugyanezen célból, vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerek mátrixaként alkalmas pektinsav-sók előállítására.

2. példa

Módosított pektinnel végzett in vitro vizsgálatok

Az 1. példában ismertetett módon előállított pektinsav-sót 9 : 1 tömegarányban Indomethacinnal kevertük, és száraz atmoszféra alatt 24,5 kN nyomóerővel 200 mg tömegű tablettákká sajtoltuk. A hatóanyag modellezésére – a 6–7 pH-tartományban mutatott viszonylag csekély oldhatósága révén – az Indomethacint használtuk.

Az Indomethacin-hordozó fajlagos lebomlását oldási vizsgálatok útján tanulmányoztuk, ehhez a következő közegeket használtuk: (a) sajátos pektinolitikus enzim (Pectinex 3X, gyártó cég: Novo Ferment, Svájc) és (b) patkány vakbéltartalmával adalékolt, foszfáttal pufferolt sóoldat (PBS, pH 7,0). Az első vizsgálatsorozatban a mátrixokat 72 óra időtartamig 25 ml térfogatban pufferolt 30 000 egység enzimbe merítettük. Előre meghatározott időintervallumokban 2 párhuzamos (egyenként 1 ml térfogatú) mintát vettünk, és az Indomethacin meghatározáshoz 10 ml térfogatra hígítottuk (pH 8-as) foszfátpufferrel. A második vizsgálatsorozatban az oldódást PBS közegben végeztük 37 °C hőmérsékleten, CO_2-atmoszféra alatt, patkány összegyűjtött vakbéltartalmát adalékolva. Előre meghatározott időintervallumokban két párhuzamos, 1 ml térfogatú mintát vettünk az Indomethacin meghatározásához. A vizsgálatokat legalább háromszor megismételtük. Minden kísérlettel párhuzamosan ellenőrző kísérletet végeztünk enzimtől vagy vakbéltartalomtól mentes közegben.

(1 ml térfogatú) mintákat (300 ml 0,4 n HCl-dal) megsavanyítottunk, és belső standardként 0,2 mg flufenaminsavat tartalmazó 1 ml etil-acetáttal extraháltunk. Az elegyet örvénykeverővel kevertük, majd centrifugáltuk. A szerves fázis 500 ml térfogatú részét bepároltuk, majd a maradékot mobil fázisban újra feloldottuk. Az oldat 20 µl-ét befecskendeztük a HPLC rendszerbe, a detektálás 280 nm hullámhosszánál történt. A HPLC vizsgálati körülményei: RP–18 típusú oszlop (5 m, 250×4,6 mm); mobil fázis: (50 : 50 térfogatarányú) acetonitril/foszfátpuffer, pH 7,5.

Az eredményeket az 1. és 2. ábra foglalja össze. Mind a pektinolitikus enzimet tartalmazó, mind patkány vakbéltartalmával adalékolt közeggel végzett kísérletek esetén egyértelmű, hogy az ellenőrző vizsgálatokhoz viszonyítva az Indomethacin fajlagos leadási sebessége szignifikánsan nagyobb. Az egyes kísérletek végén a mátrix száraz maradéka tömegének meghatározása igazolta ezeket a megfigyeléseket. Patkányok vakbéltartalmával adalékolt közeggel végzett ellenőrző oldódási vizsgálatok végén a kezdeti tömegnek csupán 16,88+0,3%-a maradt meg. Ez a megfigyelés azt sugallhatja, hogy az Indomethacin a felaprózódott mátrixhoz kötődik jóval a hatóanyagot leadó rendszer szétesése után is. Másként kifejezve a részecskék felületének a tabletta szétesése által okozott növekedése ellenére a várakozással ellentétben az Indomethacin leadása nem következett be, minthogy azt a pektinsav sójának apró részecskéi nem teszik szabaddá. Feltételezzük, hogy a teljes hordozó lebomlását a patkányok vakbelében lévő baktériumoktól származó enzimek okozzák, és arra a következtetésre jutunk, hogy a pektinsav sója alkalmas lehet sajátosan a vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerként.

Figyelemre méltó, hogy mátrixként a pektinsav különböző oldhatóságú kalcium- (vagy egyéb fém-) sóit használva a hatóanyag leadási sebességét szabályozhatjuk és beállíthatjuk (ezzel kapcsolatban hivatkozunk az 1. példára).

Az előzőekben tárgyalt vizsgálati eredmények igazolják, hogy a találmány szerinti eljárással előállított módosított pektin kiküszöböli a vastagbélben működő hatóanyag-leadó rendszerek ismert mátrixai esetén fellépő hátrányokat. Nevezetesen:

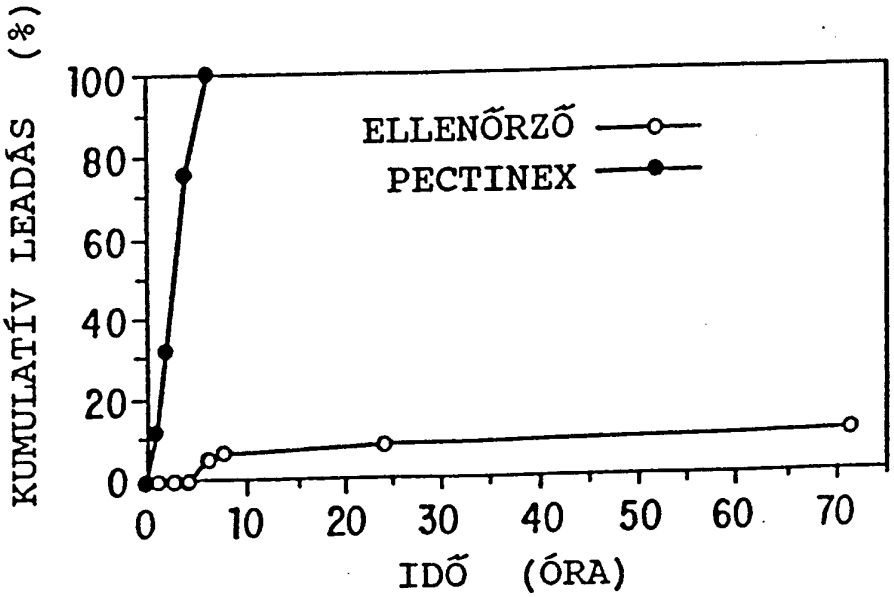
- a hatóanyag leadási helyét nem időfüggő bomlási folyamat határozza meg, ezért biztonságosan szabályozható,
- a hatóanyag leadása független a GI traktus pH-változásaitól,
- nem igényli bonyolult felépítésű kapszulák előállítását, bármely ismert, egyszerű formálási eljáráshoz alkalmazhatjuk,
- az alkalmazható hatóanyagokat nem korlátozzák enzimes vagy bakteriális közegben lejátszódó reakciókban felhasadó jellegzetes kötések, és
- a pektinsavhoz kapcsolt fém anyagi minőségétől és koncentrációjától függően a hatóanyag leadási sebessége szabályozható.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

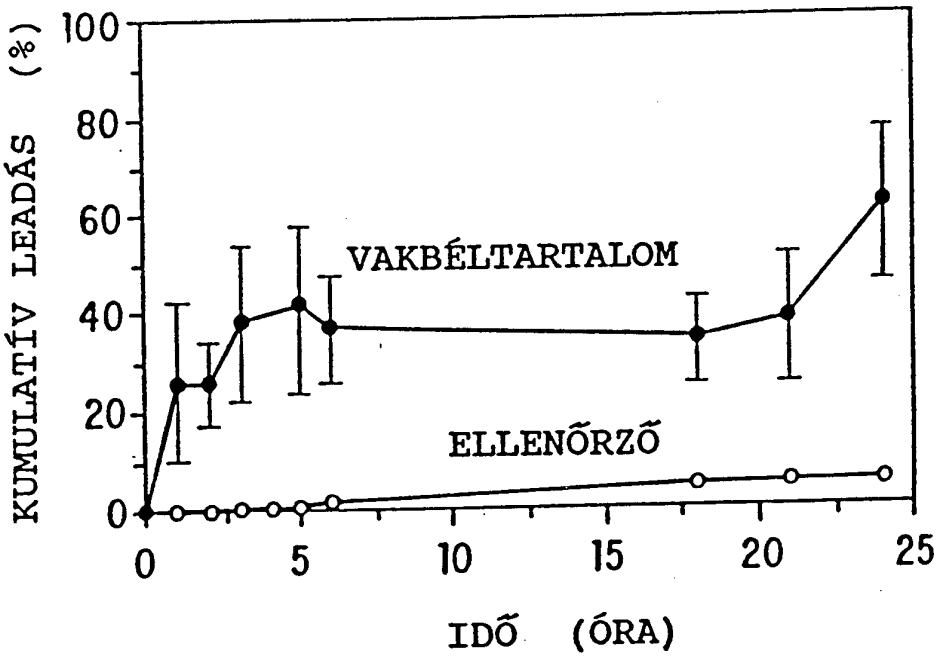
1. Eljárás módosított pektin előállítására, *azzal jellemezve,* hogy
- pektin vizes oldatát fémklorid-oldattal keverjük;
- a kapott, kevert oldat pH-ját nátrium-hidroxiddal 8–8,5 értékre állítva gélt képezünk;
- a módosított pektint a pektin fémsójaként kicsapatjuk;
- a kapott csapadékot összegyűjtjük; és
- az összegyűjtött csapadékot szitálva port kapunk.

2. Az igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy fémként kalciumot, stronciumot és/vagy magnéziumot használunk.

Int. Cl.[6]: C 08 B 37/06



1. ÁBRA



2. ÁBRA

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsekné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST