

3351/96

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



75773^A

Módosítható tulajdonságokkal rendelkező keményítőacetát összetétel,
felhasználása és eljárás az előállítására

ALKO GROUP LTD., Helsinki, Finnország

~~A bejelentés napja: 1996. 12. 05,~~

~~A nemzetközi bejelentés napja: 1995. 06. 07.~~

~~száma: PCT/FI95/00331~~

~~A finnországi bejelentés elsőbbsége: 1994. 06. 07~~

~~száma: 942686~~

KIVONAT

A találmány tárgya módosítható tulajdonságokkal rendelkező új típusú összetétel, amely ipari felhasználás mellett alkalmas hatóanyagok ellenőrzött felszabadulásának biztosítására. Az összetétel valamilyen hatóanyagot s emellett kompakt formában keményítő-acetátot tartalmaz.

A keményítő-acetát alkalmazása az eljárást ipari szinten megvalósíthatóvá teszi s jó gördülékenységi tulajdonságokkal rendelkező pormasszát biztosít, illetve megkönnyíti a kellő szilárdságú tabletták előállítását. A keményítő-acetát lehetővé teszi a hatóanyag ellenőrzött körülmények között történő felszabadulását.

A találmány oltalmi köre kiterjed a találmány szerinti összetétel előállítására valamint a felhasználására is.

Handwritten notes:
feli...
...
...

Handwritten signature or initials.

335/96

335/96

A

1996.XII.

Képviselő: ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

Módosítható tulajdonságokkal rendelkező keményítőacetát összetétel, felhasználása és eljárás
az előállítására

ALKO GROUP LTD, Helsinki, Finnország

Feltalálók:

PARONEN, Timo, Petteri, Kuopio, Finnország

PELTONEN, Soili, Hellevi, Rajamäki, Finnország

URTTI, Arto, Olavi, Kuopio, Finnország

NAKARI, Leena, Johanna, Kuopio, Finnország

A bejelentés napja: 1996. 12. 05.

A nemzetközi bejelentés napja: 1995. 06. 07.

száma: PCT/FI95/00331

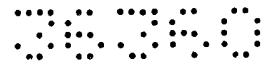
A finnországi bejelentés elsőbbsége: 1994.06.07.

száma: 942686



A találmány tárgya egy keményítő-acetátot tartalmazó összetétel, amely módosítható tulajdonságokkal rendelkezik. Ez az összetétel különösen alkalmas gyógyszerkészítményekben, valamint természetes (bio)élelmiszerekben történő felhasználásra, de használható műtrágyákban, herbicid készítményekben és diagnosztikai készítményekben is. A jelen találmány ismerteti ennek az összetételnek az előállítási eljárását valamint a felhasználását is.

A gyógyszerkészítmények, a műtrágyák, a herbicid készítmények s úgyszintén a diagnosztikai készítmények is a hatóanyagaikon - gyógyhatású anyagok vagy gyógyszerek, műtrágyák, herbicidek illetve reagensek - kívül tipikusan egy vagy több kötő-, töltő-, segédanyagot is tartalmaznak. Ezen anyagok a fentemlített termékek gyártását keresztülvihetővé teszik és biztosítják a termékeknek a megfelelő fiziko-kémiai, biológiai és biofarmakológiai tulajdonságait. Töltőanyagokat alkalmaznak például a porok gördülékenységének, folyékonyságának elősegítésére. Felhasználásuk másik célja lehet a dózissúly egyöntetűségére, a dózisok szórásának minimalizálására való törekvés az egyszeri dózisú készítmények esetében. Ugyancsak effajta anyagokat használnak arra is, hogy a gyártás során fellépő energiafogyasztást optimalizálják, vagy hogy az előállítási sebességet megnöveljék.



A szilárd halmazállapotú készítmények, például a szilárd gyógyszerformák, különösen a tabletták gyártási eljárásának egy tipikus fázisa a préselési technikák alkalmazása, amikor is a hatóanyag(ka)t és a töltőanyag(ka)t nagy nyomás alkalmazásával összesűrítik abból a célból, hogy egy csekély porozitással rendelkező kompakt szilárd testet, például egy tablettát nyerjenek. Mivel a legtöbb hatóanyag, különösképpen a gyógyszerek tipikusan rossz préselhetőségű anyagok, önmagukban nem alkalmasak szilárd tabletták képzésére. Ennélfogva kedvezőbb kompresszibilitással rendelkező segéd-, töltő-, kötőanyagokat adnak hozzá annak érdekében, hogy kellő mechanikai szilárdságú tabletták képződését segítsék elő. Erre a célra a kereskedelmi úton beszerezhető számtalan töltő-, kötő-, segédanyag, például a különféle típusú cellulózok, laktózok és dikalcium-foszfátok a tablettakészítésnél felhasználhatók.

A hatóanyag(ok)on túlmenően számos, kémiai és fizikailag különböző segédanyag használatára van szükség a hagyományos készítményekben. Sajnálatos módon azonban, ezek az anyagok miközben a gyártás kivitelezését lehetővé teszik, ugyanakkor meg is sokszorozzák a hatóanyag(ok) és a segédanyag(ok) között felléphető, összeférhetetlenségből eredő problémák kockázatát.

Az összeférhetlenségek kémiai és fizikai instabilitást válthatnak ki, s ezáltal a termék eltarthatóságát csökkentik. Ez az oka annak a manapság megfigyelhető



tendenciának, hogy olyan kevés segédanyagot használjanak fel a formulációkban, amilyen keveset csak lehetséges.

A pormasszák granulálása egy úgynevezett előeljárás, amely szokás szerint megelőzi a kompressziót a tablettakészítés folyamán. Ez az előeljárás magában foglal egy első granulálási lépést, amelynek során a pormasszát vízzel vagy kötőanyagot tartalmazó folyékony oldatokkal megnedvesítik, s a rákövetkező második lépésben a nedves és ragadós pormasszát aggregáció révén összetapasztják, összegyúrják. Ezáltal a porkeverék eredeti szemcsemérete megnő. Az előeljárás tipikusan harmadik, különálló lépése egy szárítási művelet. Egy másik lehetséges granulálási módszer a forgóhengeres avagy tömörítő granulálás. Ebben az eljárásban a pormasszát először összetömörítik hogy tömböket, nagy tablettákat vagy préselt, lemezszerű képződményeket kapjanak, amelyeket azután összeaprítanak, hogy a tablettázáshoz megfelelő méretű részecskéket nyerjenek belőlük. Másrészt, a pormassza granulálás nélküli, direkt tömörítése útján elérhető, hogy a tablettázás

művelete felgyorsuljon és leegyszerűsödjék, továbbá az is, hogy a tablettagyártás során az energiafogyasztás csökkenjen. A direkt kompressziós eljárást azonban csak jó gördülékenységgű, könnyen tömöríthető és jól komprimálható pormasszák esetében lehet alkalmazni.

A pormassza kompresszióját tablettapréselő gépben végzik, konkrétan egy acélprésszerszámban két mozgó présrofa között. Az összepréselést megelőzően



a pormasszának bele kell folynia a prészerszámba. Ennek a folyásnak a könnyű és egyenletes volta, s ezáltal a prészerszám homogén feltöltődése határozza meg a préssel előállított tabletták súly- és tartalombeli szórását, valamint az alkalmazott dózisok ismételhetségét a gyógyszeres terápia folyamán. A tablettázási művelet során a legfontosabb változó az a kompressziós nyomás, amely a pormasszát összesűríti a prészerszámban egy nagysűrűségű, kompakt alakzattá, amelyen belül ezáltal kötések jönnek létre s ez a folyamat kellő mechanikai szilárdságú tabletták képződéséhez vezet. Ez a kellő mechanikai szilárdság lényeges tulajdonság, amely alapvetően befolyásolja a tabletták csomagolásának, szállításának, tárolásának és beadásának, gyógyászati felhasználásának könnyűségét. Továbbmenőleg a mechanikai szilárdság /törőerő/ korrelál a tablettáknak a gyomor-bél rendszerben, in vivo történő szétesésével és a hatóanyagának a kisserelt gyógyszerből történő felszabadulása ütemével is.

Mindössze néhány a kereskedelemben kapható olyan töltő-, kötő-, segédanyag létezik, amelyek a forgóhengeres illetve a direkt kompressziós technikához jól alkalmazhatók lennének. A hatóanyag felszabadulása a tablettából a legkritikusabb fázis, amelyre a töltő-, kötő-, segédanyagok jelentékeny módosító hatással bírhatnak. Arra alkalmas töltő-, kötő-, segédanyagokkal elérhetjük, hogy a tablettából a hatóanyag ellenőrzött módon, többnyire késleltetetten szabaduljon fel. Ennélfogva lehetőség van arra, hogy a felszívódási tulajdonságokat, annak



sebességét és helyét, valamint a gyógyszer koncentrációjának szintjét a vérben befolyásoljuk. Ez mind a megelőzés, mind a tüneti kezelés szempontjából rendkívül fontos.

A szilárd gyógyszerformáknál az ellenőrzött hatóanyagfelszabadulás különféle mechanizmusok révén érhető el. Legtöbbször azt a módszert alkalmazzák, hogy az összepréselt tablettát egy külön eljárási lépésben polimer filmképző anyaggal bevonják. Annak ellenére, hogy ez a módszer alkalmas a megfelelő gyógyszer-hatóanyag felszabadulást biztosító tulajdonságok elérésére, mégis számos hátrány jelentkezik a bevonatképzés során. A többlépcsős művelet, amely számos bonyolult eljárásparaméterrel rendelkező külön tablettázási és külön bevonási lépést foglal magában, nagyon energiaigényes. Jóllehet a víz az elsőnek választandó oldószer, még ma is gyakran használnak szerves oldószereket a bevonatképzés során. Az oldószerek elpárologtatása s azoknak a tablettá struktúrájára gyakorolt káros hatásai miatt is behatárolták a technika alkalmazásának lehetőségei. Az egész gyártási láncolat ellenőrzése és az ismételhetség biztosítása különösen komplikált. Gyakran lépnek fel nehézségek abból kifolyólag is, hogy a tablettá vékony filmbevonata inhomogén vagy megreped. Így a hatóanyagtartalom a tablettából a kívánatosnál sokkal gyorsabban szabadulhat fel.



Ismeretes az is, hogy miként lehet mátrixképző segédanyagokat tartalmazó tablettapréselési formulációk segítségével ellenőrzött hatóanyagfelszabadulású készítményeket előállítani. Ilyen kereskedelemben beszerezhető mátrixképző segédanyagok például a metakrilát gyanták, a polivinilalkohol, a polietilén-glikolok. Kompresszió közben ezek az anyagok lágyuláson, plasztikus deformáción mennek keresztül vagy éppen megolvadnak. A mátrixképzők tipikusan rossz folyási tulajdonságokkal rendelkező, ragadós, kenődős anyagok. A granulálás gyakorta elengedhetetlen előzetes művelet, mielőtt az ilyen anyagokat tartalmazó gyógyszerformulációkat kompresszió alá vetnék. A direkt kompressziós eljárás ezeknek az anyagoknak az esetében ipari méretekben nehezen vihető keresztül. Közvetlenül feldolgozható mátrixképzők ennél fogva fontosak lennének az idő- és energiamegtakarítás és az egész gyártási lánc jobb ellenőrizhetősége, kézben tarthatósága végett. Ellenőrzött hatóanyagfelszabadulású gyógyszerformulációk gyártása direkt kompressziós eljárás alkalmazásával elvben egyszerű és könnyen ellenőrizhető folyamat. Számos hátrányt jelentő műveleti tényező, például a granulálás, a granulák szárítása, a szerves oldószerek használata, azok elpárologtatása, elkerülhetővé válik.

A tablettázási eljárás során egy intakt mátrixtablettát készítenek, amelyben a hatóanyag(ok) szét van(nak) oszlatva. A mátrixképző anyagnak meg kell olvad-



nia, azaz lágyuláson vagy plasztikus deformáción kell keresztülmennie. A mátrix szerkezete befolyással van a hatóanyag felszabadulására a mátrixtablettából. A tablettafelszínének a megnedvesíthetősége, a gyomorfoladék behatolása a tablettamátrixba, a hatóanyag kioldódása a mátrixon belül, valamint a kioldódott anyag diffúzió révén történő kijutása a mátrixból mind-mind függvénye a mátrixtablettakémiai, fiziko-kémiai és mechanikai struktúrájának. Nemcsak a mátrixképző anyag(ok) tulajdonságai, hanem a gyártási folyamat eljárásparaméterei is kihatással vannak a mátrixtablettastruktúrájára valamint a készítmény biofarmakológiai tulajdonságaira is.

A hatóanyagok ellenőrzött felszabadulása a készítményből különösképpen fontos a gyógyhatású készítmények, gyógyszerek alkalmazásakor. Ha a szóbanforgó gyógyszer biológiai féléletideje rövid, az ellenőrzött hatóanyagfelszabadulási formuláció alkalmazása meghosszabbíthatja az egyes gyógyszerbevételek közötti időközöt, s ezáltal megnövekedhet a páciens hajlandósága arra, hogy gyógyszeres kezelése pontosan az orvos előírásának megfelelően menjen végbe. Továbbmenőleg a gyógyszer késleltetett felszívódása az ellenőrzött hatóanyagkibocsátású gyógyszerformából, a gyógyszerhatóanyag koncentrációját a vérben egy sokkal állandóbb szinten tartja fenn, és ezáltal a koncentráció kártékony ingadozásait valamint a gyógyszerre a szervezet által adott élettani válasz ingadozásait ki lehet küszöbölni. Az ellenőrzött



hatóanyagkibocsátású gyógyszerformák ezen felül csökkentik az egy adott időpillanatban a biológiai membránokkal érintkezésben lévő gyógyszer mennyiségét is. Ez fontos például az irritáló hatású gyógyszerek alkalmazása esetén.

Általában kívánatos, hogy az ellenőrzött hatóanyagkibocsátású gyógyszerformából a gyógyszer felszabadulása egyenletesen, állandó ütemben történjék. Másfelől, bizonyos esetekben az a kívánatos, hogy közvetlenül a gyógyszer beadása után egy viszonylag nagy indító dózist követően egy lassabb, rendszerint állandó ütemű gyógyszerkibocsátás következzen egy fenntartó dózis formájában. Bizonyos különös esetekben, egy kezdeti lassú kibocsátási ütem azt követően egy felgyorsult hatóanyag felszabadulás a kedvező. Ez akkor előnyös, ha a gyógyszerhatóanyag a gyomorban instabilis, bomlékony, de a bélben már ellenállóbb az emésztő enzimekkel szemben. Bizonyos gyógyszerek ugyanakkor sokkal hatékonyabban szívódnak fel a vastagbélben. A módosított hatóanyagkibocsátási profilok előnyösek lehetnek még az olyan betegségknél is, amelyeknek tünetei vagy csak nappal vagy csak éjjel jelentkeznek.

Következésképpen a hatóanyagkibocsátási profil célszerű alakját egyrészt a gyógyszer hatóanyaga, másrészt a betegség természete határozza meg. Az előnyös eset, ha a széles sávban módosítható hatóanyagkibocsátási jellemzőket egy egyszerű gyártási eljárás alkalmazásával és egy egyszerű felépítésű, néhány

kötő-, töltő-, segédanyagot tartalmazó készítménnyel érhetjük el. Jóllehet a találmány eddigi leírásában főként gyógyszerkészítményekkel, különösképpen tablettákkal foglalkoztunk, ugyanezek a tulajdonságok lényegesek a növényvédőszer-, műtrágya-, és diagnosztikai készítmények esetében is.

A jelen találmány tárgya egy kötő-, töltő-, segédanyag, amely ellenőrzött hatóanyagkibocsátású készítmények, különösen gyógyszerkészítmények előállításában használható fel. Ez az anyag egy meghatározott helyettesítettségi fokú keményítő-acetát. Az említett keményítő-acetát használatára alapozva különböző tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerkészítmények, gyógyászati készítmények, beleértve a természetes (bio)élelmiszereket, állíthatók elő. Jellemzője a találmányunknak, hogy ezen készítmények gyártását egy lépésben vagy kevésszámú eljárási fázis vagy műveleti lépés végrehajtásával meg lehet valósítani. A találmány szerinti előnyös kötő-, töltő-, segédanyagok rendkívül előnyös gördülékenységi és kötésképző tulajdonságai vannak. Ez az anyag egyszerre hat mint kötőanyag és mint töltőanyag, miáltal a tablettapréselési műveletet jobban kivitelezhetővé teszi. Jól felhasználható a direkt kompressziós eljárásban, de alkalmazható mint kötő-, töltő-, segédanyag a granulálás, a száraz granulálás és a forgóhengeres vagy tömörítő granulálás során is. A gyártás folyamán a kompressziós erő megfelelő ellenőrzése mellett lehetőség van a hatóanyag felszabadulási ütemének a befolyásolására a készítményből. Így

elérhetjük a hatóanyagkibocsajtás ütemének sokoldalúan módosítható, kívánatos mértékét a testfolyadékokban, és a véráramba történő felszívódásának az ütemét ugyanilyen tág határok között a kívánatos irányba befolyásolni tudjuk. Ezáltal egyetlen kötő- töltő-, segédanyag alkalmazásával vagy minimális számú különböző egyéb kötő-, töltő-, segédanyagok felhasználásával optimális gyártási eljáráshoz jutunk és széleskörűen módosítható tulajdonságokkal rendelkező készítményt nyerünk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fent leírt elvek, amelyek gyógyszerkészítményeknél érvényesek, más területeken is alkalmazhatók, ahol a hatóanyag ellenőrzött módon történő kibocsajtásának jelentősége van, vagy annak, hogy az adott hatóanyagot tartalmazó, ellenőrzött hatóanyagleadású készítménynek szűkebben meghatározott, konkrét tulajdonságai legyenek.

A találmány szerinti kötő-, töltő-, segédanyag kedvező részecsketulajdonságokkal rendelkezik, ideértve a szemcseméretet, a szemcseméret-tartományt,

a szemcsealakot stb. Mindez a készítménynek egyedülálló tulajdonságokat kölcsönöz a kompatibilitás, a gördülékenység, a préselhetőség, a mátrixstruktúra homogenitása, stb. tekintetében.

Amikor a találmány szerinti eljárást alkalmazzuk, fizikailag megfelelő keményítő-acetát port nyerünk, amelynek a tulajdonságai közelebbről az igénypontokban vannak meghatározva. A keményítő-acetát helyettesítettségi fokának optimalizálásával vagy a különböző mértékben helyettesített keményítőacetát-fajták mennyiségi arányának variálásával a porkeverékben vagy a gyógyszer ill. a hatóanyag mennyiségének a beállításával a formulációban, a tablettá dimenzióinak változtatása révén, vagy a kompressziós erő nagyságának változtatásával elérhetjük, hogy a jelen találmánynak megfelelő, tipikus hatóanyagkibocsájtási profillal rendelkező készítményeket állíthassunk elő. Ily módon egyaránt nyerhetünk késleltetett hatóanyagkibocsájtási profillal, konstans ütemű, egyenletes hatóanyagkibocsájtás-profillal vagy fokozatosan késleltetett és egy bizonyos fázisban felgyorsuló hatóanyagfelszabadulást biztosító készítményeket.

Kötő-, töltő-, segédanyagként keményítő-acetátot használva késleltetett vagy nyújtott hatóanyagkibocsájtási tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerkészítmények vagy tabletták könnyűszerrel gyárthatók direkt kompressziós technikák segítségével. A készítmények technikai jellemzői kedvezőek és a keményítő-acetát a készítményen belül különböző módokon fejt ki hatását, például jó gördülékenységi tulajdonságokkal rendelkező segédanyagként, de



ugyanakkor töltőanyagként, kötőanyagként, mátrixképző ágensként és/vagy az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtási tulajdonságokat módosító anyagként.

A jelen találmány egy másik célkitűzése azáltal valósul meg, hogy az egész gyártási folyamat - elvben - korlátozott számú lépésben végrehajtható. Lehetséges az eljárás kivitelezése egyetlenegy lépésben is. A direkt kompressziós eljárás lehetővé teszi, hogy nedves vagy száraz granulálás alkalmazása nélkül célt érjünk. A találmány szerinti összetétel és módszer felhasználásával a kötő-, töltő-, segédanyagok egy kis csoportjára lehet csak szükség, ezek alkalmazása elegendő, és ezáltal az inkompatibilitási problémák csökkennek. Ennek ellenére a találmány szerinti összetétel nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a hagyományos granulálási és tablettázási eljárások során is felhasználásra kerüljön.

A találmány szerinti összetétel alkalmas száraz granulálásra is és direkt préseléssel eljárásra is, s alkalmazásával a kívánt mátrixstruktúra kialakulása biztosítható.

A találmányunk szerinti eljárás optimális fizikai tulajdonságokkal rendelkező keményítőacetát-porokat eredményez; például előnyös gördülékenységi

tulajdonságokkal, összeférhetőségi tulajdonságokkal, préselhetőséggel és más fontos jellemzőkkel rendelkező anyagok ezek.

Ennélfogva a jelen találmány egy új típusú, módosítható tulajdonságokkal rendelkező összetételre vonatkozik, amely hatóanyagot és keményítő-acetátot tartalmaz ipari felhasználás céljára szolgáló tablettá préskeverék formájában, különösen ellenőrzött hatóanyagleadású készítmény előállítására céljából. Közelebbről a találmányunk szilárd gyógyszerformákra vonatkozik, különösképpen az említett, gyógyhatású anyagokat tartalmazó tablettákra vagy préskeverékekre, amelyekben az ipari gyárthatóságot a benne levő, meghatározott helyettesítettségi fokú keményítő-acetát teszi lehetővé, a tablettázás során mutatott jó gördülékenységi és kötőképző tulajdonságai révén. Ennek az anyagnak vannak olyan tulajdonságai is, amelyek a hatóanyag ellenőrzött felszabadulását szabályozzák. A találmány vonatkozik a fenti összetétel felhasználására és a felhasználásával előállított készítményekre, egyaránt.

A találmány rövid ismertetése az ábrák segítségével

Az 1. ábra a különböző mértékben helyettesített keményítő-acetáttal és savasan hidrolizált árpakeményítővel (HHOHRA) készült tabletták mechanikai

szilárdságát mutatja be, a tabletták törőerejeként megadva, öt különböző kompressziós erő alkalmazása mellett.

A 2. ábra a friabilitási tesztben súlyveszteségként mért dörzsölési, kopási ellenállást mutatja be a különböző mértékben helyettesített keményítő-acetáttal és savasan hidrolizált árpakeményítővel (HHOHRA) készült tabletták esetében.

A 3. ábraszorozaton pásztázó elektronmikroszkóppal készült felvételek láthatók különböző mértékben helyettesített keményítő-acetáttal készített tabletták felszínéről.

A 3.A ábrán 0,26 szubsztitúciós fokú keményítő-acetátból készült tabletta felszíne látható. A méretarányt jelző vonal hossza 100 μm .

A 3. B ábrán 0,7 szubsztitúciós fokú keményítő-acetátból készült tabletta felszíne látható. A méretarányt jelző vonal hossza 100 μm .

A 3.C ábrán 2,76 szubsztitúciós fokú keményítő-acetátból készült tabletta felszíne látható. A méretarányt jelző vonal hossza 100 μm .

A 4. ábrán különböző mértékben helyettesített keményítő-acetáttal s kontrollként savasan hidrolizált árpakeményítővel (HHOHRA) készült tabletták pH = 1,2-nél

mért szétesési idői láthatók. A tabletták préselésénél öt különböző nagyságú kompressziós erőt alkalmaztunk.

A 5. ábrán különböző mértékben helyettesített keményítő-acetáttal s kontrollként savasan hidrolizált árpakeményítővel (HHOHRA) készült tabletták pH = 7,5-nél

mért szétesési idői láthatók. A tabletták préselésénél öt különböző nagyságú kompressziós erőt alkalmaztunk.

A 6. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében különböző mértékben helyettesített keményítő-acetátból és savasan hidrolizált árpakeményítóből (HHOHRA) készült tabletták esetében.

A 7. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében 1,81 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból, különböző préserők alkalmazásával nyert tabletták esetében.

A 8. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében keményítő-acetát (3,0) -hexanoát (3,0), és -propionát (3,0) tabletták esetében. A zárójelben szereplő számértékek itt a helyettesítettségi fokot mutatják.

A 9. ábra a gyógyszerhatóanyag %-os felszabadulását mutatja az idő függvényében 5 (tömeg)% illetve 25 (tömeg)% propranolol-hidroklorid hatóanyagot tartalmazó keményítő-acetát tabletták esetében.

A 10. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében keményítő-acetát tabletták esetében. A tablettákat egy bizonyos helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból illetve két különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetát 1 : 1 arányú keverékének a felhasználásával készítettük.

A 11. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében keményítő-acetát tabletták esetében. A keményítő-acetáthoz kiindulási anyagként vagy natív keményítőt (natív, DS. 1,76) vagy savasan hidrolizált árpakeményítőt (savasan hidrolizált, DS. 1,81) használtunk fel.

A 12. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében keményítő-acetát tabletták esetében. A közeg pH-ja, amelyben a tabletták szétesését megfigyeltük, 2,7 vagy 8 volt.

A 13. ábra a %-os gyógyszerfelszabadulást mutatja az idő függvényében keményítő-acetát tabletták esetében (a helyettesítettségi fok 2,76 volt). A tabletták préselesénél alkalmazott kompressziós erő 5 vagy 15 kN volt.

A 14. ábra egy műtrágyahatóanyag, például karbamid felszabadulását mutatja be az idő függvényében pH = 5 és pH = 7 esetén.

A találmány részletes leírása

Az alábbiakban néhány fogalommeghatározást adunk és a találmány szerinti összetételt részletesebben ismertetjük.

Kompakt: a találmány értelmében egy összepréselt vagy összesűrített tablettaszerű összetétel vagy formuláció, amelyet porokból, granulákból, pilulákból (labdacsokból), mikroszemcsékből vagy mikrokapszulákból állítanak elő.

Hatóanyag : olyan anyagot vagy anyagkeveréket jelent, amely a kívánt hatással rendelkezik.

Az árpakeményítő vagy a savasan hidrolizált árpakeményítő ecetsavanhidriddel való kezelését katalizátorok jelenlétében végezzük, s így különböző helyettesítési fokú keményítő-acetátokat kapunk.

Az összepréselt tabletták mechanikai szilárdságát a törőerő formájában mérjük és a friabilitás alapján véve fokozódik a helyettesítettségi fok növekedésével.

A helyettesítettségi fok növekedésével a tablettá struktúrája fokozatosan változik az elkülönült, deformált részecskék kompaktjától a homogén polimer mátrixforma irányába. Az alacsony helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból készült tabletták szétesése rendkívül gyors, a magas helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból préselt tablettáké azonban nagyon lassú az emésztő folyadékokban vagy vízben egyaránt.

A hatóanyagkibocsájtás üteme fokozatosan változik az alacsony helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból préselt tabletták gyors kioldódásától a magas helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból préselt tabletták esetében tapasztalható lassú hatóanyagfelszabadulásig.

A fent említett tulajdonságok megkönnyítik a keményítő-acetát alkalmazását a helyettesítettségi fokának megfelelően úgy, hogy a 0,2 alatti, előnyösen mintegy 0,7 alatti helyettesítettségi fokú keményítőacetát-fajták főleg dezintegráló adalékként és töltőanyagként használhatók fel a tablettákban, míg a 0,2 - 3,0 , célszerűen mintegy 0,7 - 3,0 közötti helyettesítettségi fokú keményítőacetát-féle-

ségek főleg kötőanyagként használatosak a tablettakészítésnél, míg ugyanakkor a 0,7 - 3,0 helyettesítettségi fokú, előnyösen mintegy 1,5 - 3,0 közötti, legcélszerűbben mintegy 1,8 - 3,0 közötti helyettesítettségi fokú keményítő-acetátok a legalkalmasabbak az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtású gyógyszerek, műtrágyák, herbicidek és/vagy diagnosztikai anyagok előállítására. A találmányunkra jellemző az a körülmény, hogy mindezek a segédanyag-funkciók egymással átlapolódva ill. folyamatos átmenetet képezve megvalósulnak és tetszés szerint modifikálhatók az igénypontokban megadott paraméterek változtatásával. Például amikor a helyettesítettségi fok növekszik, nemcsak a kötőfunkció, hanem az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtást biztosító tulajdonságok is kifejezettebbekké válnak.

A találmány szerinti készítmény definíció szerint egy módosítható összetétel, módosítható tulajdonságokkal. A találmány fő jellemzője az, hogy általában csupán két komponensre van szükség az összetétel variálható tulajdonságainak biztosításához. Ez azt jelenti, hogy az összetétel fő komponense, a keményítő-acetát egy sokfunkciós komponens, amely szétesést elősegítő (dezintegráló) szerként, töltőanyagként, kötőanyagként és az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtás szabályozójaként hat. Amikor a helyettesítettségi fok alacsony mintegy 0,2, kedvező esetben mintegy 0,7 alatti, akkor a keményítő-acetát funkciói közül a dezintegráló vagy a töltőanyag-funkció jelentkezik. Amikor a helyettesítettségi

fok mintegy 0,2 - 3,0, előnyösen mintegy 0,7 - 3,0 közötti, akkor keményítő-acetát többnyire kötőanyagként funkcionál. Amennyiben a helyettesítettségi fok 0,7 - 3,0, legcélszerűbben 1,8 - 2,8 közötti, akkor a keményítő-acetát elsősorban a hatóanyag ellenőrzött kibocsájtásának szabályozójaként működik. A találmány egyik fő jellemzője éppen az, hogy ez a töltő-, kötő-, segédanyag-funkció ilyen diffúz.

A találmány szerinti összetétel tipikusan egy kompakt vagy egy tableta, amely az egy vagy több hatóanyagon kívül keményítő-acetátot tartalmaz, s az összetétel úgy módosítható, hogy különböző felhasználási célokra alkalmas legyen a helyettesítettségi fok, a móltömeg vagy a gyártás során alkalmazott kompressziós erő változtatása révén.

A keményítő-acetát helyettesítettségi foka mintegy 0,2 - 3,0 között változik. A móltömeg számátlaga (M_n) 10.000 - 250.000 között, előnyösen 50.000 - 220.000 g/mól között változik, és a móltömeg súlyátlaga (M_w) 500.000 - 40.000.000 között változik.

A jelen találmány szerinti összetétel változtatható a hatóanyag mennyiségének változtatása útján is. A hatóanyag mennyisége felmehet megközelítőleg 50 tömeg%-ig, célszerűen 25 tömeg%-ig, s legcélszerűbben 10 - 1 tömeg% között



van, de természetesen ennél kisebb mennyiségek, például 0,1 - 0,001 tömeg% is előfordulhatnak egy hatékony, nagyhatású anyag esetében. A keményítő-acetát segédanyag mennyisége számára a megfelelő variációs tartomány a mintegy 10 tömeg% - 99 tömeg%; és ennek megfelelően a hatóanyag mennyisége 1 - 10 tömeg%. Ezek a tartományok közelítő értékek és természetesen változnak a különböző hatóanyagoknak megfelelően. Amennyiben a gyógyszer igen nagyhatású, mintegy 0,001 tömeg%-nyi, célszerűen 0,01 tömeg%-nyi mennyiség elegendő a hatóanyagból. Az ilyen esetekben a hatóanyag okozta módosulás csekély jelentőségű.

A jelen találmány szerinti összetétel egy különösen a hatóanyag ellenőrzött kibocsátását lehetővé tevő kompakt, amelyben a keményítő-acetát helyettesítettségi foka mintegy 0,2 - 3,0 , előnyösen mintegy 0,7 - 3,0 között van.

A hatóanyag ellenőrzött felszabadulása még jobban kézben tartható legalább két különböző típusú, különböző helyettesítettségi fokkal rendelkező keményítő-acetát használatával.

Találmányunk célkitűzése elérhető olyan összetételek felhasználása révén, amelyeknél a törőerő gyakorlati szempontból elegendő.

A hatóanyag ellenőrzött felszabadulását a hatóanyag mennyiségének változtatásával lehet befolyásolni. Minél nagyobb a hatóanyag mennyisége, annál gyorsabb a felszabadulása. Egy bizonyos minimális mennyiségű keményítő-acetát minden esetben szükséges, például 50 tömeg% vagy megközelítőleg 50 tömeg%. A keményítő-acetát mennyisége célszerűen mintegy 70 - 99 tömeg% között változik.

Jellemző a találmány szerinti összetételre, hogy tulajdonságai a kívánt és ellenőrizhető módon változtathatók néhány paraméter módosítása segítségével. Például, a keményítő-acetát helyettesítettségi fokának változtatásával és a kompressziós erő nagyságának módosításával olyan kompaktok nyerhetők, amelyekből az adott hatóanyag kibocsátásának módja megfelel ezen hatóanyag terápiás alkalmazása követelményeinek.

Elvben mindenféle keményítő, beleértve a natív árpa-, zab-, búza-, burgonya- és kukoricakeményítőt, megfelelőképpen használható a találmány szerinti összetétel előállítására, de a savasan hidrolizált keményítők is alkalmasak e célra. Ugyanakkor különösen célszerű a találmány szerinti keményítő-acetát terméket savasan hidrolizált keményítőből, kiváltképpen árpa- vagy zabkeményítőből előállítani. Az árpa- és zabkeményítők viszonylag alacsony amilóztartalommal rendelkeznek, amely megközelítőleg 20 - 30 tömeg%, pontosabban 22 - 28 tömeg% közötti, még közelebből mintegy 25 - 27 tömeg%.

A találmány szerinti módszerre az a jellemző, hogy elvben egy egy lépéses, direkt kompressziós módszer, amelynek során legalább egyfajta hatóanyagot és 0,2 - 3,0 helyettesítettségi fokú, kedvező esetben 0,7 - 2,6 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot használunk.

Annak ellenére, hogy az alapvetően egy lépéses direkt kompressziós vagy tablettázási technika előfeltétele és jellemzője a találmánynak, nem jelent problémát, hogy találmányunkat a hagyományos préselési és granulálási technikákkal kombinálva valósítsák meg.

Ha a helyettesítettségi fok mintegy 0,7 - 3,0, és a kompressziót megfelelő erővel, például 5 - 30 kN, előnyösen 10 - 25 kN erővel hajtjuk végre, akkor a hatóanyag ellenőrzött kibocsájtására alkalmas kompaktot nyerünk.

A különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetátok keverhetők is egymással, mely esetben az ellenőrzött hatóanyagfelszabadulás még pontosabban kontrollálható. A hatóanyagkibocsájtást még tovább szabályozhatjuk a hatóanyag mennyiségének a változtatásával.

A jelen találmány szerinti összetételek különösen alkalmasak gyógyszerkészítmények előállítására, így gyógyszerhatóanyagokat tartalmazó tabletták és természetes (bio)élelmiszerek előállítására. Mindazonáltal ezek az összetételek felhasználhatók olyan granulátumok, labdacskok vagy tabletták készítésére is, amelyek műtrágya-hatóanyagokat, herbicideket, diagnosztikai anyagokat, például radioaktív anyagokat tartalmaznak.

A találmány szerinti összetételben különféle hatóanyagok felhasználására van lehetőség. Terápiásan aktív összetevők, amelyek a jelen találmány értelmében hatóanyagként felhasználhatók, például a β -adrenoceptor-blokkolók, az analgetikumok, antiaritmiás szerek, antibakteriális szerek, görcsoldók, antidepresszánsok, antihisztaminok, vérnyomáscsökkentők, antipszichotikumok, a fekélyellenes gyógyszerek, hörgőtágító szerek, vízajtók, vércukorszint-csökkentő szerek, paraszimpatomimetikumok, értágítók, stb.

A természetes (bio)élelmiszerek közül példaként említhetők a vitaminok, ásványi anyagok, a nyomelemek, az antioxidánsok és az ezeket tartalmazó készítmények.

A jelen találmány szerinti összetételekben, amelyek műtrágyázási célokat szolgálnak, főkomponensként nitrogén-, foszfor- és káliműtrágyák, stb.;



másodlagos műtrágyaként kalcium, magnézium és kén vagy mikrotápelemekként vas, mangán, réz, stb. használhatók fel.

Az összetétel herbicidek, fungicidek és más mérgező anyagok ellenőrzött kibocsájtású készítményeinek előállítására is felhasználható. Alkalmazható diagnosztikai berendezésekben a reagensek hordozóanyagaként is.

Az alábbiakban találmányunkat példák segítségével részletesebben ismertetjük, anélkül azonban, hogy oltalmi körét e példákra korlátoznánk.

1. példa

Keményítő-acetát előállítása

A példákban árpakeményítőt használunk modellkeményítőként. A keményítő móltömegének a hatását a reakcióban savasan hidrolizált árpakeményítő segítségével vizsgáltuk.

Szakember számára magától értetődő, hogy különböző ismert és újabb hidrolitikus eljárások és acetilezési módszerek használhatók ugyanannak az eredménynek az elérésére. A példáinkban ugyanazt a reakciómodellt adaptáltuk a különféle keményítőfajtákra.



Keményítőhidrolízis

1000 g natív keményítőt 1200 ml 1,4 M sósavban felfuszpendáltunk és a szuszpenziót 3 órán keresztül 45°C-ra felmelegítve, keverés mellett hidrolizáltuk.

A hidrolízis befejeztével a terméket hígított nátriumhidroxid-oldattal semlegesítettük, leszűrtük és vízzel alaposan átmosva megszáritottuk.

Az észterezési reakcióban felhasznált reagensmennyiségeket az 1. táblázat mutatja.

A keményítőt és az ecetsavanhidridet egy olyan lombikba adagoltuk, amely mechanikus keverővel, reflux feltétellel, csepegtető tölcserrel és hőmérővel volt ellátva. Bekapcsoltuk a keverőt és az elegy hőmérsékletét 60°C-ra emeltük. Az elegyhez 50 tömeg% vizes nátriumhidroxid-oldatot cseppenként hozzáadagoltunk. A reakcióelegy hőmérséklete mintegy 40 - 60 °C-ot emelkedett a beadagolás során. Amikor már az összes NaOH-t hozzáadtuk, a reakcióelegy hőmérsékletét 125° C-ra növeltük és ezen a hőmérsékleten tartottuk az 1. táblázatban jelzett időtartamon keresztül.

Miután a reakció lezajlott, a reakciókeveréket lehűtöttük és a keményítő-acetátot kicsaptuk a vízből erőteljes keverés segítségével. A csapadékot leszűrtük és vízzel alaposan kimostuk mindaddig, amíg a pH-ja >5 volt.

A helyettesítettségi fok meghatározását a Würzburg, O. B. "Acetylation", in: "Methods in Carbohydrate Chemistry" Vol. IV, Ed. R. L. Whistler, Academic Press, New York & London, 1964, p. 288 irodalmi helyen található leírás szerint végeztük.

1. táblázat

Keményítő-acetát sorszám	Keményítő (g)	Ecetsavanhidrid (g)	NaOH (50%)	Reakcióidő (h)
1	Hidrolizált árpakeményítő 500	2000	110,0 g	5
2	Hidrolizált árpakeményítő 500	2000	90,0 g	5
3	Hidrolizált árpakeményítő 500	2000	35 ml	5
4	Hidrolizált árpakeményítő 500	2000	35 ml	1
5	Natív árpa- keményítő 500	2000	99,0 g	5
6	Natív árpa- keményítő 500	2000	84,1 ml	5
7	Natív árpa- keményítő 500	2000	35 ml	1
8	Natív árpa- keményítő 500	200	5,2 g	5

A termékek tulajdonságait a 2. táblázatban mutatjuk be.

Keményítő-acetát sorszám	Helyettesített- ségi fok (DS)	Szárazanyag- tartalom (%)	Hamu- tartalom (%)	Móltömeg (g/mól)
1	2,76	98,5	0,10	Mn 53 000 Mw 1 100 000
2	1,81	98,2	0,14	Mn 53 000 Mw 1 100 000
3	1,71	91,8	0,13	Mn 53 000 Mw 1 100 000
4	0,26	90,4	0,14	Mn 53 000 Mw 1 100 000
5	2,68	97,8	0,10	Mn 220 700 Mw 36 060 000
6	0,97	94,4	0,15	Mn 220 700 Mw 36 060 000
7	0,32	91,4	0,20	Mn 220 700 Mw 36 060 000
8	1,76	98,1	0,17	Mn 220 700 Mw 36 060 000

A móltömeg meghatározását az Oy Alko Ab kutatólaboratóriumában GPC--
analízis segítségével, HP-1090 készüléken, két (Waters, Ultra Hydrogel 2000)



szériaoszlop alkalmazásával, oldószerként 50 mM NaOH-oldatot használva, 40°C hőmérsékleten, dextrans standardokkal, törésmutató- és viszkozitás-detektorokat alkalmazva végeztük el. A móltömeg-értékeket a kiindulási anyagként felhasznált keményítőkből határoztuk meg.

2. példa

Tablettapréselés

Egy széria különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból tablettákat préseltünk egy felműszerezett, excentrikus, német gyártmányú (Korsch, EK-O, Berlin) tablettaprésgéppel, amely 1 cm átmérőjű lapos présfákkal volt ellátva. A tablettaprés 30 fordulat/perc fordulatszámmal működött. Az ebben a kísérletben alkalmazott kompressziós erők rendre 5, 10, 15, 20 és 25 kN voltak. A préseles előtt valamennyi pormintát nem kevesebb mint 3 napig tároltuk 33% relatív légnedvességű térben, szobahőmérsékleten. Az előzetesen lemért súlyú pormintákat kézzel töltöttük be a szerszám üregébe. Minden egyes anyag esetében beállítottuk a tablettasúlyt úgy, hogy minden egyes anyagféleség individuálisan különböző sűrűségét figyelembevéve egyformán 0,125 cm vastagságú kompaktokat nyertünk. Csúszáselősegítő anyagot a tablettapréselesnél nem alkalmaztunk.

3. példa

A tabletták mechanikai tulajdonságai

Préselés után a tablettákat 33%-os relatív légnedvességű térben nem kevesebb mint 24 órán keresztül tároltuk mielőtt a súlyukat, a dimenzióikat és a radiális törőszilárdságukat megmértük volna. Mindenegyedű anyagféleséggel készült sarzsából 10 - 10 tablettának lemértük a súlyát analitikai mérlegen, az átmérőjüket és a vastagságukat pedig mikrométer segítségével. 6 - 6 tablettára radiális törőszilárdságát CT-5-tester vizsgáló berendezésben (Engineering Systems, Nottingham, England) határoztuk meg. A különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetát tabletták törőerejét a 3. táblázatban tüntettük fel.

A tabletták friabilitását Roche-friabilátorban vizsgáltuk. Minden egyes keményítőacetát-féleségből hat előzetesen lemért súlyú tablettát elhelyeztünk a friabilátorban, amelyet azután 4 percre bekapcsoltunk (100 fordulat). Ezután a tabletták felszínéről a törmelékot, port eltávolítva, azok súlyát analitikai mérlegen visszamértük. A súlyvesztésüket minden egyes sarzs esetében kiszámítottuk, s az eredményeket - %-os súlyvesztés formájában kifejezve - a 3. táblázatban tüntettük fel.



4. példa

A tabletták mikrostruktúrája

A különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetát tabletták felszínére aranyat porlasztottunk rá, s a tabletták felső felszínét pásztázó elektronmikroszkóp (Jeol JSM 35, Tokió, Japán) segítségével lefotografáltuk. A keményítő-acetát tabletták felső felszíne fokozatos változáson megy keresztül a helyettesítettségi fok növekedésével (3. ábra). Úgy látszik, hogy a 2,76 helyettesítettségi fokú keményítő-acetát homogén polimer mátrix típusú struktúrát képez (3. C ábra). Amint a keményítő-acetát észterezettségi foka csökken, különálló, deformált részecskék jelennek meg és láthatók a tabletták felszínén (3. A és 3. B ábrák).

5. példa

A tabletták szétesése

A tabletták szétesési idejét az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur., V. 5. 1. 1.) leírt módszer segítségével határoztuk meg. Vízzel helyett 1,2 pH-jú gyomorfoládék-utánzatot (pepszin nélkül), illetve 7,5 pH-jú bélfoládék-utánzatot (pankreatin nélkül) alkalmaztunk közegként a szétesési vizsgálatban. A



szétesési időt minden egyes keményítő-acetát tabletta sarzs esetében három párhuzamos mérés átlagaként számoltuk ki.

A kompressziós erő emelésével a szétesési idő növekedik, tekintet nélkül a kemé-

nyítőacetát-molekula helyettesítettségi (észterezettségi) fokának értékére. Ha a szubsztitúciós fok 1 feletti, a szétesési idő megnyúlása már észrevehető mértékű.

A 3. táblázatban a különböző helyettesítettségi fokú keményítőacetát-féleségek szétesési időit mutatjuk be.

3. táblázat

Savas hidrolízisnek alávetett árpakeményítővel (HHOHRA) és különböző helyettesítettségi fokú keményítőacetát-fajtákkal készült tablettáknál a törőerő, a tabletta friabilitása és szétesési ideje a gyomor- és bélfolyadékban. A tabletták préselesénél öt különböző nagyságú kompressziós erőt alkalmaztunk.

Az s jelentése: standard deviáció.



Keményítő-acetát	Törőerő (N)	Friabilitás (%)	Szétesési idő (min,sec,s)					
			Gyomorfolyadék pH 1,2			Bélfolyadék pH 7,5		
			min	sec	s	min	sec	s
HHOHRA								
5 kN	4,0	27,8	-	-	-	-	-	-
10 kN	15,2	7,8		4	0,6	-	-	-
15 kN	14,4	6,3		15	3		15	6,7
20 kN	18,4	4,7		52	8,3		47	1,2
25 kN	22,0	3,1		58	6,4	1	12	8,2
4. sarzs								
DS 0,26								
			min	sec	s	min	sec	s
5 kN	12,1	3,4		5	2,3		4	1,3
10 kN	32,5	1,4		10			13	4,3
15 kN	49,1	1,2		47	3,1	1	3	12,1
20 kN	51,1	1,8	1	8	4,6	1	22	2,1
25 kN	54,8	1,3	1	23	11,5	1	37	3,2
3. sarzs								
DS 0,7								
			min	sec	s	min	sec	s
5 kN	36,8	0,71		15	2,1		17	3,2
10 kN	63,7	0,47	1	6	15,0		26	52,4
15 kN	80,3	0,43	5	37	34,5	6	32	202,7
20 kN	79,6	0,32	11	58	119,5	13	54	155,9
25 kN	87,9	0,33	13	6	56,8	14	46	44,2
2. sarzs								
DS 0,7								
			min	sec	s	min	sec	s
5 kN	50,1	0,65	2	25	18,1	4	25	1,1
10 kN	82,3	0,33	>30			>30		
15 kN	97,2	0,27	>30			>30		
20 kN	104	0,22	>30			>30		
25 kN	105,4	0,19	>30			>30		



Keményítő-acetát	Törőerő (N)	Friabilitás (%)	Szétesési idő (min,sec,s)					
			Gyomorfoládék			Bélfolyadék		
			pH 1,2			pH 7,5		
1. sarzs DS 0,7			min	sec	s	min	sec	s
5 kN	109,6	0,40	>30			>30		
10 kN	178,3	0,22	>30			>30		
15 kN	195,9	0,25	>30			>30		
20 kN	207,5	0,20	>30			>30		
25 kN	229,8	0,17	>30			>30		

Függetlenül a tablettapréselésnél alkalmazott kompressziós erő nagyságától, a legmagasabb helyettesítettségi fokú (azaz ebben a kísérletsorozatban **2,76**) keményítő-acetátból készült tabletták nem esnek szét 30 percen belül. Kivéve az 5 kN erővel préseltek, az 1,81 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból készült tabletták sem esnek szét 30 perc leforgása alatt. A szétesési vizsgálatban használt közeg pH-ja szerint nem voltak észlelhető különbségek a szétesési időtartamok tekintetében (4. és 5. ábra, 3. táblázat).

6. példa

Kioldódási vizsgálat

Propranolol-hidrokloridot (Batch L0102, AMSA, Milánó, Olaszország) és különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetátokat egy felműszerezett

excentrikus tablettázógépben összepréseltünk. A gyógyszerhatóanyag és a csúszáselősegítő anyag (magnézium-sztearát) mennyiségi aránya minden egyes tablettánál ugyanaz volt, nevezetesen az előbbi 25 tömeg%, az utóbbi 0,5 tömeg%. A tablettapréslésnél alkalmazott kompressziós erő értéke mintegy 15 kN volt. A prészerszám és a nyomótüske elrendezése valamint a tablettaprésgép működési sebessége a korábban leírtaknak (2. példa) megfelelő volt.

A kioldódási vizsgálatot az USP forgókosaras módszert (USP XXII) alkalmazva végeztük, 100 fordulat/perc rotációs sebesség mellett. 300 ml pH=7 foszfát-puffert használtunk közegként a szétválasztási vizsgálat során. A közeg ionerőssége 40 mM volt. Meghatározott időközönként 3 ml-es mintákat vettünk ki, ezeket 0,2 µm-es membránszűrőn leszűrtük, s foszfát-puffer-oldattal megfelelőképpen hígítottuk. A propranolol-hidroklorid koncentrációját japán gyártmányú spektrofotométerrel (Hitachi-220, Tokió) 289 nm hullámhosszon mértük.

A gyógyszerhatóanyag felszabadulása az alacsony, vagyis 0,26 és 0,7 helyettesítettségi fokú keményítő-acetáttal készült tablettákból viszonylag gyors volt. 30 perccel a kísérlet elkezdése után a gyógyszerhatóanyag mintegy 90%-a már kioldódott (6. ábra). A helyettesítettségi fok 1,81-re való növekedése közben a hatóanyag kioldódásának üteme jelentős mértékben csökkent. A tablettákban levő propranololhidroklorid-tartalomnak csak mintegy 45%-a szabadult fel 30 perc alatt. Hozzávetőlegesen 80 percre volt szükség ahhoz, hogy a hatóanyag



mintegy 90 %-a szabaddá válják az ilyen típusú keményítő-acetát mátrix-tablettákból. Amint a keményítőmolekula helyettesítettségi foka megközelíti a maximális értékét, azaz a 2,76-ot, a gyógyszerhatóanyag kibocsájtási üteme drámai mértékben csökken, végig az egész kísérlet folyamán. A kísérlet első harminc percében a propranolol-hidrokloridnak csupán a 21%-a oldódott ki a mátrixból. A kioldódási vizsgálatot nyolc óra elteltével leállítottuk; ekkor a kioldódott hatóanyag mennyisége hozzávetőlegesen 65% volt.

7. példa

A kompressziós erő nagyságának hatása a gyógyszerhatóanyag kioldódási sebességére keményítő-acetát tablettákból

Egy felműszerezett, excentrikus tablettaprés segítségével öt különböző nagyságú kompressziós erő alkalmazásával keményítő-acetát polimer tablettákat préseltünk, amelyek hatóanyagként 25 tömeg% propranolol-hidrokloridot tartalmazott. A polimer helyettesítettségi foka 1,81 volt. 0,5 tömeg% magnézium-sztearátot alkalmaztunk csúszáselősegítő adalékként. A tablettázás és a kioldódási teszt körülményei a korábbi kísérletekéihez (2. és 6. példa) hasonlóak voltak.

A legkisebb erővel, azaz 5 kN-nal préselt tablettákból a hatóanyag felszabadulása viszonylag gyors volt (7.ábra). 10 percen belül a



gyógyszerhatóanyagoknak mintegy 80 %-a felszabadult a kompaktból. A 10 kN erővel préselt tabletták esetében a propranolol-hidroklorid felszabadulása valamivel lassabb volt. A gyógyszerhatóanyagok megközelítőleg 67 %-a, illetve 80 %-a vált szabaddá 30 ill 60 percen belül. Amint a kompressziós erőt 15 kN-ra és afőlé, azaz 20 és 25 kN-ra emeltük, a hatóanyagkibocsájtási ütem egyre csökkent. Függetlenül a kompressziós erő nagyságától, amit a tablettapréselésnél alkalmaztunk, az első 30 perc alatt a modellanyagoknak mintegy 30 %-a oldódott ki. Folytatva a kísérletet, a kioldódási ütem a kompressziós erő növelésével egyre csökkent.

8.példa

Gyógyszerhatóanyag-kibocsájtás keményítő-propionát és -hexanoát mátrixokból

15 kN kompressziós erő alkalmazásával az 1.példában leírtakhoz hasonló módszert használva keményítő-propionát és -hexanoát tablettákat préseltünk. A tabletták 25 % propranolol-hidrokloridot, 74,5 % polimert és 0,5 % magnézium-sztearátot tartalmaztak. A polimerek helyettesítettségi foka három volt. Meghatároztuk a tabletták törőerejét és szétesési idejét.

A gyógyszerhatóanyag-kibocsájtás tanulmányozására a fenti kioldódási tesztben alkalmazottal azonos eljárást használtunk. A keményítő-propionát és -hexanoát tablettákból a hatóanyag felszabadulási ütemét összevetettük a 2,76



helyettesítettségi fokú keményítő-acetát tabletták gyógyszerkibocsájtási tulajdonságaival (8.ábra). A hatóanyag szabaddá válásának üteme gyorsabb volt a keményítő-propionát és -hexanoát alkotta polimer mátrixokból mint azokból a keményítő-acetát tablettákból, amelyeknek a helyettesítettségi foka ugyanaz volt. 30 perc elteltével a propranolol-hidroklorid közel 90 %-a szabaddá vált a keményítő-propionát tablettákból, illetve közel 70 %-a a keményítő-hexanoát tablettákból. A keményítő-hexanoát tabletták esetében hozzávetőlegesen 90 percre volt szükség ahhoz, hogy a gyógyszerhatóanyag-tartalom 90 %-a felszabaduljon.

A kompressziós eljárás során a keményítő-hexanoát különösképpen problematikus anyagnak bizonyult. A polimer hajlamos volt a présszerszám és a nyomótüske fémfelületeihez történő hozzáragadásra. A keményítő-propionátnak is megvolt ez a rossz tulajdonsága, de valamivel könnyebben kezelhető volt. Mindkét anyagból csak viszonylag gyenge tablettákat lehetett készíteni (4.táblázat).

A szétesési időt az Európai Gyógyszerkönyvben (V. 5. 1. 1.) leírt módszerrel határoztuk meg. A keményítő-hexanoát tabletták két órán belül nem esnek szét, s így a kísérletet abbahagytuk. A keményítő-propionát polimerrel készült tabletták 8 perc múlva néhány kisebb darabra estek szét. Két óra múlva amikor a



vizsgálatot befejeztük a készülék üveghengereiben még mindig kis tablettadarabkák voltak láthatók (4.táblázat).

4.táblázat

Propranolol-hidrokloridot és különböző keményítőésztereket tartalmazó tabletták súlya, törőereje, szétesési ideje és a tablettapréselésnél alkalmazott kompressziós erő.

Keményítő észter	Kompressziós erő (kN)	Súly (mg)	Törőerő (kN)	Szétesési idő (perc)
Acetát No. 8 *	15,0 n=7	141 n=7	151 n=4	>120 n=3
Hexanoát *	15,7 n=6	110 n=6	26 n=3	>120 n=3
Propionát *	14,9 n=7	121 n=7	8 n=4	>120 n=3
Acetát No. 2 **	15,1 n=7	136 n=7	129 n=4	>120 n=3
Acetát No. 1 ***	4,9 n=7	133 n=7	81 n=3	>120 n=3
Acetát No. 4+1 *	15,1 n=7	138 n=7	97 n=4	>120 n=3
Acetát No. 3+1 *	14,8 n=7	138 n=7	97 n=4	>120 n=3
Acetát No. 2+1 *	15,8 n=7	134 n=7	110 n=4	>120 n=3
Acetát No. 2 *	15,3 n=6	136 n=6	85 n=3	53 n=3

* 25 tömeg % propranolol -hidroklorid
Kompressziós erő:15 kN

** 5 tömeg % propranolol -hidroklorid
Kompressziós erő:15 kN

*** 25 tömeg % propranolol -hidroklorid
Kompressziós erő:5 kN

A polimerek helyettesítettségi foka megegyezik a 2. táblázatban feltüntetett értékekkel.

A propionát és hexanoát észterek helyettesítettségi foka 3,0 volt.

Ennélfogva kitűnik, hogy csak a keményítő-acetát funkcionál - amint azt reméltük - a késleltetett hatóanyagfelszabadulás előidézése vonatkozásában. A hatóanyag mennyiségét és a tablettapréselésnél alkalmazott kompressziós erő nagyságát a 4. táblázat mutatja.

9.példa

A hatóanyag koncentrációjának hatása a hatóanyagfelszabadulás ütemére

1,81 helyettesítettségi fokú keményítő-acetát felhasználásával, hatóanyagként 5 tömeg% propranolol-hidrokloridot tartalmazó tablettákat préseltünk egy felműszerezett, excentrikus tablettaprésgépben, 15 kN erő alkalmazásával. A kioldódási tesztet az előbbieken ismertetett módszerrel végeztük el. Mértük a tabletták törőerejét és vizsgáltuk a tabletták szétesését is.

A 9. ábrán látható a gyógyszerhatóanyag felszabadulása az 5 tömeg% vagy a 25 tömeg% propranolol-hidrokloridot tartalmazó keményítő-acetát tablettákból. Az első harminc percben a hatóanyagtartalom mintegy 20 %-a szabadul fel. Az



utolsó mintát 8 óra elteltével vettük ki és addig az időpontig a propranolol-hidrokloridnak megközelítőleg 80 %-a vált szabaddá. ugyanilyen %-os mértékű volt a gyógyszerhatóanyag-kibocsájtás 60 perc alatt a 25 tömeg% hatóanyagtartalommal készült tabletták polimer mátrixából.

A gyógyszerhatóanyag-tartalom emelkedésével a törőerő csökken. Az 5 tömeg% propranolol-hidrokloridot tartalmazó négy darab tablettá átlagos törőereje 129 N volt. A 25 tömeg% hatóanyagtartalommal rendelkező tablettákra nézve a megfelelő törőerő-érték 76 N volt (5 mérés átlaga). Vizsgáltuk a hatóanyagkoncentráció befolyását a szétesési időre. A szétesési idő megrövidült a hatóanyag koncentrációjának növekedésével (4. és 5. táblázat).

5. táblázat

Öt különböző kompressziós erővel préselt keményítő-acetát tabletták súlya, törőereje és szétesési ideje. A polimer helyettesítettségi foka 1,81. A tabletták hatóanyagtartalma 25 tömeg% propranolol-hidroklorid.

Kompressziós erő (kN)	Súly (mg) n=5	Törőerő (N) n=5	Szétesési idő (perc) n=3
5	138	25	1
10	137	64	25
15	137	76	38
20	137	85	43
25	137	83	46



Így tehát lehetőség van arra, hogy a gyógyszerhatóanyag-felszabadulás ütemét befolyásoljuk a relatív hatóanyagmennyiség változtatásával, keményítő-acetát tabletták esetében.

10. példa

Gyógyszerfelszabadulás különböző helyettesítettségű keményítőacetát-fajták azonos mennyiségeit tartalmazó mátrixból

Különböző mértékben helyettesített keményítő acetátokból az alábbi a) b) c) összetételeknek megfelelő porkeverékeket készítettük el:

a) 50 % DS. 0,26 + 50 % DS. 2,76

b) 50 % DS. 0,70 + 50 % DS. 2,76

c) 50 % DS. 1,81 + 50 % DS. 2,76

*DS. = helyettesítettségi fok (degree of substitution)

A tabletták amelyeket 15 kN erővel egy felműszerezett, excentrikus tablettaprésgép segítségével préseltünk, 74,5 % polimerkeveréket, 25 % propranolol-hidrokloridot és 0,5 % magnézium-sztearátot tartalmaztak. A kioldódási tesztet az USP szerinti forgókosaras módszerrel hajtottuk végre, amint

azt az előzőekben ismertettük. A törőerő mérésére valamint a szétesési vizsgálatra is sor került.

A hatóanyag felszabadulása a keményítőacetát-mátrixból késleltetett volt, amikor magas, azaz 2,76 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot adtunk hozzá (10. ábra). A késleltetés különösen jelentékeny volt abban az esetben, amikor a polimer keverék másik komponensének a szubsztitúciós foka nem kisebb mint 0,7. A magas helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot tartalmazó tablettamátrix mechanikailag erős, s ez a gyógyszerhatóanyag-kibocsájtást időben elnyújtja. A leglassúbb ütemű hatóanyagfelszabadulást azoknál a tablettamátrixoknál észleltük, amelyek kizárólag magas (2,76) helyettesítettségi fokú keményítő-acetát felhasználásával készültek (10. ábra).

A törőerő és a tablettaszétesésének ideje nőtt a polimer keverék másik komponensének a helyettesítettségi foka növekedésével (4. táblázat). Akár az a), akár a b) keverékeket nézzük, a belőlük készült tabletták törőerő-értékei lényegében azonosak, azaz 97 N értékűek. A kompressziós erő valamivel alacsonyabb volt, amikor a b) keverékből állítottuk elő a tablettákat. Ezeknek a tablettáknak a törőerő-értékei nagyobbak lettek volna, amennyiben a kompressziós erő nagysága megegyezett volna az a) keverékből készült tabletták esetében alkalmazottal. A szétesési idő két óránál hosszabb volt valamennyi

formuláció esetében. A mátrixok makroszerkezete két óra elteltével sértetlen volt, amikor az eljárás befejeződött, akár a b), akár a c) keveréknél. Az a) keverékből készített tabletták két órán belül darabokra estek szét, és néhány ilyen darabka visszamaradt a vizsgáló készülék üveghengereiben, amikor a kísérlet végetért.

Következésképpen megvan a lehetőség a megfelelő hatóanyagkibocsájtási profil elérésére azáltal, hogy különböző helyettesítettségi fokú keményítő-acetát porokat keverünk össze.

11. példa

A keményítő származásának hatása a keményítő-acetát polimer kioldódási tulajdonságaira

Az előző kísérletek során használt keményítő-acetátot savasan hidrolizált árpakeményítőből (HHOHRA) állítottuk elő. Az ebben a példában szereplő keményítő-acetátot natív árpakeményítőből nyertük és a polimer helyettesítettségi foka 1,76 volt. A hatóanyag, azaz a propranolol-hidroklorid, koncentrációja 25 tömeg% volt. A tabletták készítésének és vizsgálatának módszere a korábbiakhoz hasonló volt.

A natív keményítőszármazékot tartalmazó mátrixokból a gyógyszerhatóanyag-kibocsájtás üteme lassúbb mint a savval kezelt keményítőszármazékból felépített mátrix esetében (11. ábra). A két eltérő fajta mátrix esetében a hatóanyagkibocsájtási tulajdonságok különbsége jelentős volt, különösképpen a kísérlet első óráját követően. A savasan hidrolizált keményítőből előállított keményítő-acetátot (DS= 1,81) tartalmazó tabletták a vizsgálat folyamán az első órában szétestek, és a gyógyszerhatóanyag-tartalom teljes egészében szabaddá vált. A natív keményítőszármazék részecskemérete úgy tűnik, lényegesen kisebb mint a másik származék részecskemérete. A natív keményítőszármazék mechanikailag ellenálló, szívós tablettákat képezett, amely a kis részecskeméret következménye lehetett. Az ilyen típusú tabletták szételési ideje hosszú volt. A hatóanyag felszabadulása lassú, mivel a mátrix szerkezete viszonylag szilárd. A kioldódást biztosító közeg behatolása, amely a diszpergált hatóanyagot tulajdonképpen kioldja, egy ilyen szilárd struktúrába lassúbb ütemű, s így a hatóanyagfelszabadulás késleltetett.

Ennélfogva a keményítő-acetát előállításához használt keményítő minősége befolyással van a keményítő-acetát kompressziójára és az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtási tulajdonságok alakulására is.

12. példa

A kioldási közeg pH -jának hatása a hatóanyag felszabadulásra a keményítő-acetát mátrixból

1,81 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból tablettákat préseltünk és a korábban leírtakkal azonos eljárások alkalmazásával vizsgálatnak vetettük alá.

A hatóanyag illetve a töltő-, kötő-, segédanyagok mennyiségi aránya úgyszintén azonos volt az előző kísérletekben szereplő értékekkel. A kioldódási tesztek olyan közegekben hajtottuk végre, amelyek pH-értéke rendre 2, 7 illetve 8 volt.

Látható, hogy a hatóanyag felszabadulásának üteme a keményítő-acetát tablettákból független a kioldó közeg pH-értékétől (12.ábra).

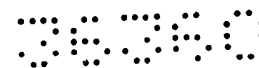
13. példa

A kompressziós erő hatása a keményítő-acetát gyógyszerhatóanyag-kibocsájtási tulajdonságaira

A 7. példában két különböző nagyságú erőt alkalmaztunk tabletták préselésére az 1,81 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból. Tanulmányoztuk a

kompressziós erő hatását a gyógyszerhatóanyag-kibocsájtási tulajdonságokra a magas helyettesítettségi fokú ($DS = 2,76$) származék esetén is. A kompressziós erő nagyságát 5 kN-ra állítottuk be és a kioldódási teszt eredményét összehasonlítottuk annak a kísérletnek az eredményével, amelyben a tablettákat 15 kN erővel préseltük össze. A propranolol-hidroklorid felszabadulásának görbéje a 13. ábrán látható. A hatóanyagkibocsájtást késleltette a növekvő kompressziós erő. A kísérlet kezdetén a szabaddá vált gyógyszerhatóanyag mennyisége közel egyforma, tekintet nélkül a kompressziós erő nagyságára, mivel ekkor a tablettá felületén lévő gyógyszerhatóanyag-részecskék kezdenek feloldódni. Amint a kompressziós erő megnövekszik, a polimer mátrix szerkezete tömörebbé válik és a kioldódási tesztben alkalmazott közeg behatolása a tablettá belső részeibe lelassul, a gyógyszerfelszabadulás üteme lecsökken.

Ezáltal megállapítható, hogy lehetőség van az ellenőrzött gyógyszerfelszabadulás biztosítására keményítő-acetát polimer mátrixokból, amennyiben meghatározott helyettesítettségi fokú polimert használunk és tablettázás során meghatározott nagyságú kompressziós erőt alkalmazunk.



14. példa

74,5 tömeg%, 3,0 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátból, 25 tömeg% karbamidból (Reag. Ph. Eur., Lot 11840, Riedel-de-Haën, Seelze, Németország) és 0,5 tömeg% magnéziumsztearátból tablettákat préseltünk egy műszerekkel ellátott excentrikus tablettaprégép (Korsch, Ek-0, Berlin, Németország) segítségével. A kompressziós erőt megközelítőleg 15 kN-ra állítottuk be. A tablettázógép sebessége 30 fordulat/perc volt.

A hatóanyag, azaz a karbamid, felszabadulását a keményítő-acetát tablettákból a forgókosaras módszer (USP XXXI-II) alkalmazásával vizsgáltuk, 100 fordulat/perc rotációs sebesség mellett. Két különböző pH értékű, 40 mM koncentrációjú foszfátpuffert használtunk közegként a kioldódási tesztben. A foszfátpufferek pH értékei 5 illetve 7 voltak. Meghatározott időközönként az edényekből 3 ml-es mintákat vettünk, s ez utóbbiakat a pufferoldatokkal megfelelőképpen felhígítottuk. Ezután egy színeképző reagensoldatot (dimetil-glioxim, tiacetazon, vas(III)-klorid, foszforsav és kénsav) öntöttünk hozzá. A minták karbamidkoncentrációját spektrofotometriásan, 525 nm hullámhosszon, japán gyártmányú (Hitachi, U-1100, Tokió) készülékkel határoztuk meg.

A 14. ábrán láthatók a karbamid kioldódási görbéi pH = 5 és pH = 7 foszfát-puffer-oldatokban. Mindkét kísérlet elején gyorsabb ütemű kioldódás volt tapasztalható, mivel ilyenkor a tabletták felületi részein található karbamid megy oldatba. Ezt követően a kioldódási sebesség határozott csökkenést mutat. A ható-

anyag, azaz a karbamid kioldódása a keményítő-acetát tablettákból hat órán belül mindkét pufferoldatban komplett volt.

A műtrágyaként széleskörűen alkalmazott karbamid kioldódási görbéi (14. ábra) hasonlóak a gyógyszerhatóanyag (propranolol-hidroklorid) kioldódási görbéihez, a keményítő-acetát mátrixtablettákból. Ezek a kísérletek azt mutatják, hogy hogyan megy végbe a hatóanyag felszabadulása laboratóriumi körülmények között, folyamatos forgatás mellett, és amikor a tablettákat vízben áztatjuk. A talajban uralkodó aktuális körülményeket ez nem kellőképpen szimulálja.

A műtrágyák használatára a talajban kerül sor, amely egy egészen másfajta környezet, mint egy pufferoldat. A hatóanyag felszabadulásának üteme itt lényegesen lassúbb a 14. ábrán bemutatottnál, mivel a műtrágyának sem a folyamatos nedvesítése, beáztatása, sem a keverése nincs biztosítva. Ennélfogva nyilvánvaló, hogy a talajban létrehozott megfelelő kísérlet körülmények között a

kabamid felszabadulásának üteme egy keményítő-acetát mátrixból jelentékeny mértékben lassabb a 14. példában bemutatott hatóanyagfelszabadulási ütemnél.

Mindazonáltal a 14. példa azt is demonstrálja, hogy lehetséges direkt kompressziós eljárás segítségével műtrágyahatóanyagot tartalmazó keményítő-acetát tablettát előállítani. Így a keményítő-acetát kompaktok alkalmas megoldásnak tűnnek a késleltetett hatóanyagkibocsájtású műtrágyakészítmények előállítására.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Módosítható tulajdonságokkal rendelkező összetétel, amely a legalább egy hatóanyagon túlmenően keményítő-acetátot tartalmaz, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy azáltal, hogy a keményítő-acetát helyettesítettségi fokát 0,2 - 3,0 között, célszerűen 0,7 - 3,0 között variáljuk és/vagy a gyártási eljárás során alkalmazott kompressziós erőt változtatjuk, az így nyert kompakt tulajdonságai a felhasználási célnak megfelelően alakulnak.

2. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát előállításánál felhasznált keményítő móltömegének számátlaga (M_n) mintegy 10 000 - 250 000 g/mól között, előnyösen 50 000 - 220 000 g/mól között van.

3. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát mennyisége mintegy 10 - 99 tömeg%, előnyösen 15 - 90 tömeg% között van.

4. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan a hatóanyag ellenőrzött felszabadulását biztosító kompaktot készítünk ezen

összetétellel, amelyben a keményítő-acetát helyettesítettségi foka mintegy 0,7 - 3,0 között van.

5. A 4. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a keményítő-acetát mennyisége 50 tömeg% felett van.

6. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy legalább egy hatóanyag ellenőrzött leadását biztosító kompaktból és annak alkotórészeként

legalább két, különböző helyettesítettségi fokú keményítőacetát-féleségből áll.

7. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy az egy hatóanyag ellenőrzött leadását biztosító kompaktnak a hatóanyag mennyisége mintegy 0,001 - 50 tömeg%, előnyösen 0,01 - 25 tömeg%.

8. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a kompaktnak a keményítő-acetát az egyetlen segédanyag, amely szétesést elősegítő anyagként, töltőanyagként, kötőanyagként és az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtást módosító anyagként funkcionál.

9. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy segítségével olyan kompaktokat állítunk elő, amelyben a keményítő-acetát helyettesítettségi fokának beállításával illetve a kompressziós erő változtatásával a 6. - 13. ábráknak megfelelő kioldódási profilokat érjük el.

10. Az 1. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a keményítő-acetátot natív vagy hidrolizált keményítóből állítjuk elő.

11. A 10. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a keményítő-acetát árpakeményítő- vagy zabkeményítő-acetát.

12. A 8. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a bennelevő keményítő-acetát szétesést elősegítő anyagként vagy töltőanyagként funkcionál, amikor a helyettesítettségi foka 0,2-nél kisebb, előnyösen 0,7 alatt van.

13. A 8. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a bennelevő keményítő-acetát kötőanyagként funkcionál, amikor a helyettesítettségi foka mintegy 0,2 - 3, előnyösen mintegy 0,7 - 3,0 között van.

14. A 8. igénypont szerinti összetétel, a m e l y r e j e l l e m z ő, hogy a bennelevő keményítő-acetát az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtást módosító anyagként

funkcionál, amikor a helyettesítettségi foka mintegy 0,7 felett, célszerűen mintegy 1,5 felett van.

15. Eljárás változtatható tulajdonságokkal rendelkező összetétel előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy mintegy 0,2 - 3,0 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot és legalább egy hatóanyagot összekeverünk, majd a kapott keveréket olyan erővel préseljük össze, hogy az így nyert kompakt tulajdonságai a kívánt felhasználásnak megfelelőek legyenek.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát elkészítéséhez felhasznált keményítő móltömegének számátlaga (M_n) mintegy 10 000 - 250 000 g/mól közötti, célszerűen 50 000 - 220 000 g/mól között van.

17. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát mennyisége mintegy 10 - 99 tömeg%, előnyösen 15 - 90 tömeg% között van.

18. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a mintegy 0,2 - 3,0, célszerűen mintegy 0,7 - 3,0 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot és a hatóanyagot összekeverjük s a keveréket olyan erővel préseljük össze,

amely az így nyert kompakt ellenőrzött hatóanyagkibocsájtású jellegét biztosítja.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát mennyisége 50 tömeg%-nál magasabb.

20. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy legalább egy hatóanyagot és legalább két, különböző helyettesítettségi fokú keményítőacetát-fajtát összekeverünk s a keveréket összepréselve olyan kompaktot nyerünk, amelyből a hatóanyag felszabadulása még pontosabban ellenőrzött.

21. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kompaktban a hatóanyag mennyiségének mintegy 0,5 - 50 tömeg%, előnyösen mintegy 1,0 - 25 tömeg% közötti változtatásával a hatóanyag ellenőrzött felszabadulását még pontosabban szabályozhatjuk.

22. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetát az egyetlen segédanyag, amely szétesést elősegítő anyagként, töltőanyagként, kötőanyagként és az ellenőrzött hatóanyagkibocsájtást módosító anyagként funkcionál, s amelynek segítségével a konvencionális szétesést elő-

segítő, töltő-, kötő- és más segédanyagok használatát lényegében a minimumra szoríthatjuk.

23. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyag és keményítő-acetát összekeverésével és összepréselésével olyan kompaktot állítunk elő, amelyből a hatóanyag felszabadulása a 6. és 13. ábrák görbéinek megfelelően megy végbe.

24. A 15. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetátot natív vagy savasan hidrolizált keményítőből állítjuk elő.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a keményítő-acetátot árpakeményítőből vagy zabkeményítőből állítjuk elő.

26. A 22. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamilyen hatóanyagot és mintegy 0,2 helyettesítettségi fok alatti, célszerűen mintegy 0,7-nél alacsonyabb helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot összekeverünk s ezt megfelelő kompressziós erő alkalmazásával olyan kompakttá préseljük össze, amely szétesést elősegítő vagy töltőanyagként funkcionál.

27. A 22. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamilyen hatóanyagot és mintegy 0,2 - 3 helyettesítettségi fokú, célszerűen mintegy 0,7 - 3,0 helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot összekeverünk s ezt megfelelő kompressziós erő alkalmazásával olyan kompakttá préseljük össze, amely kötőanyagként funkcionál.

28. A 22. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamilyen hatóanyagot és mintegy 0,7 helyettesítettségi fok feletti, célszerűen mintegy 1,5-nél magasabb helyettesítettségi fokú keményítő-acetátot összekeverünk s ezt megfelelő kompressziós erő alkalmazásával olyan kompakttá préseljük össze, amely a hatóanyag ellenőrzött leadását biztosító anyagként funkcionál.

29. A 16. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyagot különböző helyettesítettségi fokú keményítőacetát-fajtákkal keverjük össze, miáltal a hatóanyag ellenőrzött felszabadulását szabályozzuk.

30. A 22. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a hatóanyag ellenőrzött felszabadulását a hatóanyag viszonylagos mennyiségi arányának variálásával szabályozzuk.

31. A 22. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kompaktot granulált vagy granulátlan porokból állítjuk elő, granulálás nélküli direkt kompresszióval vagy nedves vagy száraz granulálás utáni kompresszióval.

32. Az 1. igénypont szerinti összetétel alkalmazása, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy gyógyszerként megfelelő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer-tabletták előállítására használjuk fel

33. Az 1. igénypont szerinti összetétel alkalmazása, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy granulált műtrágyakészítmények előállításához használjuk fel.

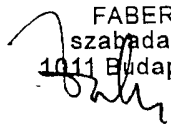
34. Az 1. igénypont szerinti összetétel alkalmazása, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy herbicid készítmények előállításához használjuk fel.

35. Az 1. igénypont szerinti összetétel alkalmazása, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy diagnosztikai reagens készítmények előállításához használjuk fel.

36. Az 1. igénypont szerinti összetétel alkalmazása, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy természetes (bio)élelmiszertermékek előállításához használjuk fel.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT SZABADALMI IROD:
 FABER MIKLÓS
 szabadalmi ügyvivő
 1011 Budapest, Fő u. 19.



10.11.2011
10.11.2011