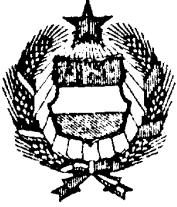


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

196 702

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

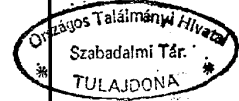
A 61 K 9/52

A bejelentés napja: (22) 1986. II. 6. (21) 508/86

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP
(32) 1985. II. 7.
(31) 22978/85

A közzététel napja: (41)(42) 1983. IX. 28.

Megjelent: (45) 1989. 07. 10.



Feltaláló(k): (72)

Yamamoto Masaki, Takada Shigeyuki, Ogawa Yasuaki,
Osaka, JP

Szabadalmas: (73)

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

(54)

Eljárás mikrokapszula előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vízoldható hatóanyagot tartalmazó, nyújtott hatású mikrokapszulák előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy vízoldható hatóanyag tartalmú belső vizes fázisból és egy polimert tartalmazó olajos fázisból víz-az-olajban típusú emulziót állítanak elő, a víz-az-olajban-a-vízben típusú emulzió előállításához használt víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitását 50–10 000 mPa.s-re állítják be, a fenti emulziót egy vizes fázisban dispergálják, és a kapott víz-az-olajban-a-vízben típusú emulzióból az oldószer kiszáritják.

A találmány tárgya eljárás egy vízoldható gyógyszer tartalmazó nyújtott hatású mikrokapszula készítmény előállítására.

Számos olyan gyógyszerkészítmény formát ismeretnek, amelyek hosszú idejű, a gyógyszer ismételt beadagolását igénylő kezelésre alkalmasak. Például ilyen dózisformát ismert az 52510. sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés, amelyet fázis szeparációs technikával állítanak elő koacerváló ágensként például ásványi olajokat és növényi olajokat alkalmazva. Azonban az ilyen és a más analóg módon előállított mikrokapszulák közös hátránya, hogy részecskéi az előállítás során hajlamosak arra, hogy összetapadjanak.

A fentiek alapján intenzív tanulmányokat végeztünk, hogy nyújtott hatású gyógyszerkészítményeket fejlesszünk ki. Ennek eredményeképpen úgy találtuk, hogy előnyös tulajdonságokkal rendelkező mikrokapszulákat hatékonyan és jó hatóanyag-beépüléssel állíthatunk elő, ha az oldószer-kiszáritásos mikrokapszulázáshoz szükséges háromfázisú emulzió előállításánál a háromfázisú v/o/v emulzió készítéséhez használt v/o emulzió viszkozitását 50 és 10 000 mPa.s közötti értékre állítjuk be. Erre a felismerésre alapul a jelen találmányunk. (Míg a 193 910. lajstromszámú 1984. XI. 02.én bejelentett találmányunkban a v/o emulzió előállításához használt vizes fázis viszkozitását növeljük legalább 5 000 mPa.s értékig.)

A találmány tárgya tehát eljárás vízoldható hatóanyagot tartalmazó, nyújtott hatású mikrokapszula előállítására, oly módon, hogy egy vízoldható hatóanyagot tartalmazó oldatból mint belső vizes fázisból és egy polimert tartalmazó oldatból, mint olajos fázisból v/o emulziót készítünk, ennek a v/o emulzióknak a viszkozitását 50–10 000 mPa.s-re állítjuk be, majd ezt a v/o emulziót egy vizes fázisban diszpergáljuk, és a kapott v/i/v emulzióból az olajos fázis oldószerét eltávolítjuk.

A fentiekben mért viszkozitási értékeket egy Ubbelohde viszkoziméterrel mértük a japán gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelően. A mért értékek dinamikus viszkozitási értékek, amelyeket mPa.s egységben adunk meg.

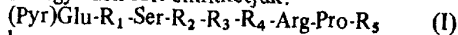
A találmány szerinti eljárásban használt vízoldható gyógyszer olyan gyógyszer, amely nagymértékben hidrophil, kevésbé oldódik olajban és jól oldódik vízben, vagyis alacsony olaj/víz megoszlási hányadossal rendelkezik. Az alacsony olaj/víz megoszlási hányados azt jelenti, hogy az oktanol/víz megoszlási hányados például nem nagyobb, mint körülbelül 0,1.

Nincs semmiféle különösebb megkötés a találmány szerinti eljárásban alkalmazható vízoldható gyógyszer fajtájára és típusára vonatkozóan. Így például biológiailag aktív polipeptidek és más antibiotikumok, tumorgátló szerek, gyulladásgátló szerek, fájdalomcsillapítók, köhögés csillapító szerek, nyugtatók, izomlazítók, epilepszia ellenes szerek, fekély-gátló szerek, antidepresszánsok, antiallergiás szerek, szívre ható szerek, antiaritmiás szerek, vazodilatátorok, magas vérnyomás elleni szerek, antidiabetikumok, antikogulánsok, hemosztatikumok, tuberkulózis ellenes szerek, hormon gyógyszerek, kábítószer-antagonisták stb. alkalmazhatók.

A találmány szerinti mikrokapszulákban alkalmazott biológiailag aktív polipeptidek előnyösen két vagy több aminosavat tartalmaznak, mólsúlyuk 200

és 80 000 közötti.

Példaként az ilyen polipeptidekre a luteinizáló hormon felszabadító hormont (LH-RH) és ennek származékait, amelyek az LH-RH-hoz hasonló hatással rendelkeznek, például az (I) általános képletű polipeptideket vagy ezek sóit említhetjük.



ahol

R₁ jelentése His, Tyr, Trp vagy p-NH₂-Phe,

R₂ jelentése Tyr vagy Phe,

R₃ jelentése Gly vagy egy D-aminosav maradék,

R₄ jelentése Leu, Ile vagy Nle,

R₅ jelentése Gly-NH-R₆ (R₆ jelentése hidrogénatom vagy egy rövidszénláncú, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport) vagy NH-R₆ (R₆ jelentése a fentiekben megadott),

(3 853 837, 4 008 209 és 3 972 859 számú amerikai egyesült államokbeli, 1 423 083 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 78, 6509-6512 (1981)).

Az (I) általános képletben az R₃-mal jelölt D-aminosav maradék egy 1–9 szénatomos α-D-aminosav maradék lehet (például D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Ala, Trp, α-Aibu) és ezek megfelelő védőcsoportokkal lehetnek blokkolva (például t-butil-, t-butoxi-, t-butoxi-karbonil-, naftil-csoport). Természetesen az (I) általános képletű peptidok savval alkotott sói és fémkomplexei szintén alkalmazhatók a találmány szerinti eljárásban.

A leírás során, amikor aminosavakat, peptidokat, védőcsoportokat stb. említünk az (I) általános képletű polipeptidekkel kapcsolatban, olyan rövidítéseket alkalmazunk, amelyek az IUPAC-nomenklatura szerint megengedettek, vagy a szakirodalomban általánosan alkalmazottak. Amennyiben az ilyen aminosavaknak több optikai izomerje létezik, az L-formát értjük alattuk, amennyiben másképpen nem jelezzük.

A leírásban azt az (I) általános képletű polipeptidet, amely képletben R₁ jelentése = His, R₂ = Tyr, R₃ = D-Leu, R₄ = Leu és R₅ = NHCH₂-CH₃, a továbbiakban TAP-144-nek nevezzük. A fenti polipeptid acetátját leuprolid-nak hívják.

Ilyen polipeptidekre példaként a LH-RH antagonistákat említhetjük (4086219, 4124577, 4253977, 4317815, 329526 és 368702 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A polipeptidekre további példaként például az inzulint, szomatostatint, szomatostatint-származékokat (4087390, 4093574, 4100117, és 4253998 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), növekedési hormonokat, prolaktint, adrenokorticotropin hormont (ACTH), melanocita stimuláló hormont (MSH), tiroid-hormon felszabadító hormont (TRH), ezek sóit és ezek származékait (3957247 és 4100152 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), tiroid stimuláló hormont (TSH), luteinizáló hormont (LH), tüsző stimuláló hormont (FSH), vazopresszint, vazopresszin-származékokat (desmopressin (Folia Endocrinologica Japonica 54, 5. szám, 676-691. oldal, /1978/), oxytocint, calcitonint, parathyroid hormont, glütagont, gastrint, szekreint, pancreozint, colecisztozinot, angiotensint, emberi placentális laktogént, humán-korio-gonadotropin (HCG), enkephalint, enkephalin származékokat (4277394 számú amerikai egyesült államokbeli szaba-

60

dalmi leírás, 31567 számú közzétett Európa szabadalmi bejelentés), endorfint, kiatorfint, interferonokat (α β γ), interleukinokat (I, II és III), taftszint, timopietint, timozint, timostimulint, timikus emberi faktort (THF), szérum timikus faktort (FTS), és ennek származékait (4229438 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és egy timikus faktorokat (Medicine in Progress 125, 10. szám, 835-843 oldal /1983/), tumor nekrozis faktort, (TNF), CSF-t, motilint, dinorfint, bombezint, neurotensint, ceruleint, bradykinint, urokinázt, aszparaginázt, kalikreint, P analóg és antagonistá anyagokat, iden növekedési faktorokat, VIII. és IX. véralvadási faktorokat, lizozin-kloridot, plimixin B-t, colisztint, grammidint, bacitracint, protein szintézist stimuláló peptidoket (8232082 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás), gasztikusan gátló polipeptideket (GIP), vazóaktív intesztinális polipeptidet (VIP), vérlemezekből származó növekedési faktort (PDGF), növekedési hormont felszabadító faktort (GRF, somatocrinin), csont morfogenetikus proteint (BMP), epidermális növekedési faktort (EGF), stb. említhetünk.

Tumorgátló szerek közül például a bleomicin-hidrokloridot, metotrexátot, aktinomycin D-t, mitomicin C-t, vinblasztin-szulfátot, vinkrisztin-szulfátot, daunorubicin-hidrokloridot, adriamicint, neocarzinostatint, citozin arabinosidot, fluor-uracilt, tetrahidrofuril-5-fluor-uracilt, krestint, picibanilt, lentinant, levamisolt, bestatint, azimexont, glicicirrhizint, poli I:C-t, poli A:U és poli ICLC-t alkalmazhatjuk.

Az antibiotikumokra példaként a gentamicint, dibekacint, kanamicint, lividomicint, tobramicint, amikacint, fradiomicint, sisomicint, tetraciklin-hidrokloridot, oxitetraciklin-hidrokloridot, rolitetraciklint, doxiciklin-hidrokloridot, ampicillint, piperacillint, ticarcillint, cefalotint, cefaloridint, cefotiamot, cefazolidint, cefmenoximot, cefmetazolt, cefazolit, cefotaximot, cefoperazont, ceftizoximot, moxolaktámot, latamoxefet, tienamicint, szulfazecint és aztreonamot említhetjük.

Példaként a fentiekben említett gyulladásgátló, fájdalomcsillapító gyógyszerekre a nátrium-szalicilátot, szulpirint, nátrium-flufenamatot, nátrium-diclofenacot, nátrium-indometacint, morfin-hidrokloridot, petidin-hidrokloridot, levorfanol-tartarátot és oximorfont említhetjük. A köhögéscsillapítókra példaként említhetjük az efedrin-hidrokloridot, metilefedrin-hidrokloridot, noscapin-hidrokloridot, kodein-foszfátot, dihidrokodein-foszfátot, alclomid-hidrokloridot, klofedianol-hidrokloridot, pikoperidamin-hidrokloridot, kloperastint, protokilol hidrokloridot, izoproterenol hidrokloridot, salbutamol szulfátot, és terbutalin szulfátot, szedatívumként például klórpromazin-hidrokloridot, proklór-perazint, trifluoperazint, atropin-szulfátot és scopolamin metil-bromidot.

Izomrelaxánsként például többek között pridinol-metánszulfonátot, tubocurarin-kloridot és pancuronium-bromidot említhetjük.

Antiepileptikus szerként például a nátrium-fenitoin, etosuximidet, nátrium-acetazolamidot, klórdiazepoxid-hidrokloridot említhetjük.

Fekélygátló szerként például a metoklopramidot és L-hisztidin-monohidrokloridot említhetjük. Anti-depresszánsként például az imipramint, klomipramint, noxiptilint és fenelzin-szulfátot említhetjük.

- 5 Antiallergiás szerként például difenhidramin-hidrokloridot, klórfeniramin-maleátot, tripelenamin-hidrokloridot, metilazolin-hidrokloridot, clemizol-hidrokloridot, difenilpiralin-hidrokloridot és metoxifenamin-hidrokloridot említhetjük.
- 10 Szív gyógyszerként például a transz- π -oxocamfort, teofilin, aminofilint és etilefrin-hidrokloridot említhetjük.
- 15 Antiaritmiás szerként például a propranolol-hidrokloridot, alprenolol-hidrokloridot, buftetolol-hidrokloridot és oxprenolol-hidrokloridot említhetjük. Vazodilatátorként példaként az oxifedrin-hidrokloridot, hexobendin és bametán-szulfátot említhetjük.
- 20 Magas vérnyomás elleni szerként a hexametonium-bromidot, pentoliniumot, mecamilamin-hidrokloridot, ecarazin-hidrokloridot és clonidin-hidrokloridot említhetjük.
- 25 Antidiabetikumként példaként a nátrium-glimidint, glipizidet, fenformin-hidrokloridot, buformin-hidrokloridot és metformint említhetjük. Antikoagulánsokként például a nátrium heparint és nátrium-citrátot említhetjük.
- 30 Hemosztatikus szerként példaként a tromboplasztint, trombont, menadion-nátrium-biszulfidot, acetomenaftont, ϵ -amino-kapronsavat, tranexaminsavat, karbazokrom-nátrium-szulfonátot és adrenokrom-monaminoguaridin-metánszulfonátot említhetjük.
- 35 Antituberkulotikumként példaként az izoniazidot, etambutolt és nátrium-p-amino-szalicilátot említhetjük.
- 40 Hormon gyógyszerekként példaként a prednizolon-szukcinátot, prednizolon-nátrium-foszfátot, dexametazon-nátrium-szulfátot, betametazon-nátrium-foszfátot, hexestrol-foszfátot, hexestrol-acetátot és metimazolt említhetjük.
- 45 Kábítószer-antagonistaként példaként a levallorfantartarátot, nalorfin-hidrokloridot és naloxon-hidrokloridot említhetjük.
- 50 A vízoldható gyógyszer alkalmazott mennyisége függ a gyógyszer minőségétől, a várható gyógyászati hatástól, ennek hosszától, de a gyógyszer koncentrációja a belső vizes fázisban általában 0,001%-tól 79% (tömeg/tömeg%), előnyösen 0,01–50 tömeg/tömeg%.
- 55 A találmány szerinti eljárásban a belső vizes fázis viszkozitását úgy növelhetjük, hogy egy gyógyszer-visszatartó anyagot adunk a vizes fázishoz.
- 60 A találmány szerinti eljárásban alkalmazott gyógyszer visszatartó anyag vagy egy olyan anyag, amely vízoldható és az olajos rétegben lévő szerves oldószerben gyengén oldódik és amikor vízben oldódik, akkor viszkózus félszilárd konzisztenciájú, vagy egy olyan anyag, amely egy külső faktor, például hőmérséklet, pH, fém ionok (például Cu^{++} , Al^{+++} , Zn^{++} , stb.) szerves savak (például borkősav, citromsav, csersav, stb.) vagy ezek sói (például kalcium-, citrát-, stb.), kémiai kondenzáló ágensek (például glutár-aldehid, aceto-aldehid), stb., hatására félszilárd vagy szilárd mátrixszá alakul jelentős viszkozitás növekedés közben.
- 65 Ilyen gyógyszer visszatartó anyagokra példaként a természetes vagy szintetikus gumikat és a nagy mőtömegű vegyületeket említhetjük.
- 60 Példaként a természetes gumikra az akáciagumit, farkaskutyatejet, karaya gumit, tragant-mézzgát, guaiac

mézgát, xanthan gumit, szentjánoskenyér gumit stb., míg a természetes nagy móltömegű anyagokra példaként a különböző proteinek, például a caseint, zselatint, kollagént, albumint (például emberi szérum albumint), globulint, fibrint stb. és különböző szénhidrátokat, például cellulóz, dextrin, pektin, keményítő, agar, mannán stb. említhetjük. Ezeket az anyagokat természetes vagy kémiaiilag módosított formájukban alkalmazhatjuk, például az észterezett vagy éterezett formákat (például metil-cellulóz, etil-cellulóz, karboximetil-cellulóz, zselatin-szukcinát, stb.), hidrolizált formákat (például nátrium-alginát, nátrium-pektinát stb.) vagy ezek sóit alkalmazhatjuk.

Példaként a szintetikus nagy móltömegű anyagokra a polivinil-vegyületeket (például polivinil-pirrolidon, polivinil-alkohol, polivinil-metil-éter, polivinil-éter, stb.), polikarbonsavakat (például poliakrilsav, polimetakrilsav, Carbopol (Goodrich et Co., USA), stb. polietilén-vegyületeket (például polietilén-glikol stb.), és poliszacharidokat (például poliszacharóz, poliglükóz, poliaktóz stb.) és ezek sóit említhetjük.

Olyan anyagokat is alkalmazhatunk, amelyek a fentiekben említett külső faktorok hatására kondenzálódnak vagy polimerizálódnak és így nagy móltömegű termékeket eredményeznek.

A fenti vegyületek közül a zselatin, albumin, pektin és agar különösen előnyösek. A gyógyszer visszatartó anyagokat önmagukhoz vagy kombináltan is alkalmazhatjuk.

Az olajos fázisban alkalmazott polimer anyag olyan polimer, amely vízben gyengén vagy egyáltalán nem oldódik, és biológiailag elfogadható. Ilyen polimerre példaként a biológiailag elbontható alifás polimereket (például politejsavat, poliglikolsavat, policitromsavat, polialmasavat stb.), poli(α -ciano-akrilsav)-észtereket, poli(β -hidroxil-vajsav)-at, poliakrilén-xalátot (például politrimetilén-oxalátot, politetrametilén-oxalátot stb.), poli(orto-észtereket), poli(orto-karbonátokat), egyéb polikarbonátokat (például polietilén-karbonátot, polietilén-propilén-karbonátot stb.), poliaminsavakat (például poli- γ -benzil-L-glutaminsavat, poli-L-alanint, poli- γ -metil-L-glutaminsavat stb.) említhetjük.

A biológiailag elfogadható polimer vegyületekre további példa a polisztirol, poliakrilsav, polimetakrilsav, akrilsav és metakrilsav kopolimerje, nylon, tetron, poliaminosav, szilikon polimer, dextrán-sztearát, etil-cellulóz, acetyl-cellulóz, nitro-cellulóz, poliuretán, maleinsavanhidrid bázisú kopolimerek, etilén-vinil-acetát kopolimer, polivinil-acetát, polivinil-alkohol, poliakrilamid stb. Ezek a polimerek két vagy több monomer homo- vagy heteropolimerjei vagy két vagy több polimer keverékei lehetnek.

Amikor injektálható készítményeket állítunk elő, a biológiailag elbontható polimerek különösen előnyösek, példaként ezekre a polimerekre a politejsavat és tejsav és glikolsav kopolimerjét, valamint ezeknek keverékeit említhetjük.

Amennyiben a tejsav, glikolsav kopolimerjeit alkalmazzuk polimerként, a ko-monomer arány előnyösen 100/0, 50/50 tömeg% közötti, előnyösen 50-95 tömeg% tejsav, és körülbelül 50-5 tömeg% glikolsav, még előnyösebben körülbelül 60-95 tömeg% tejsav és körülbelül 40-5 tömeg% glikolsav, még inkább előnyösebben körülbelül 60-85 tömeg% tejsav és körülbelül 40-15 tömeg% glikolsav. A legeslegelőnyö-

sebb az arány, amikor a polimerben 75 ± 2 mól% tejsav és körülbelül 25 ± 2 mól% glikolsav van.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott polimerek átlagos móltömege körülbelül 1000-800 000, még előnyösebben, körülbelül 2000-100 000 terjed.

A tejsav/glikolsav kopolimerek előnyös móltömege körülbelül 5000-30 000 terjed.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott polimer-vegyület mennyisége a vízoldható gyógyszer farmakológiai aktivitásától és a gyógyszer kibocsátás, felszabadulás idejétől és sebességétől függ. Például a mikrokapszulák esetén a polimer vegyületet 3-10 000-szeres mennyiségben, előnyösen 5-100-szoros mennyiségben alkalmazzuk a vízoldható gyógyszer tömegére számítva.

Az olajos fázis a polimer vegyület oldószerben oldott oldatát tartalmazza. Oldószerként ebből a célból olyan anyagot alkalmazhatunk, amely maximum 120°C hőmérsékleten forr, vízzel nem elegyedik, és képes a polimer vegyületet feloldani. Példaként az oldószerekre a halogénezett alkánokat (például diklór-metán, kloroform, klór-etán, diklór-etán, triklór-etán, széntetraklorid stb.), etil-acetátot, etil-éter, ciklohexánt, benzolt, n-hexánt és toluolt említhetjük. Ezeket az oldószereket egyedül vagy kombinációban is alkalmazhatjuk.

A mikrokapszulázási eljárás során vizet adunk a vízoldható hatóanyaghoz, így egy belső vizes fázist állítunk elő. Ebben a lépésben a hatóanyag visszatartására szolgáló anyagot is hozzáadhatjuk.

A vízoldható gyógyszer stabilitásának és oldhatóságának biztosítására szolgáló pH-beállító ágensként például szénsavat, ecetsavat, oxálsavat, citromsavat, borkósavat, borostyánkósavat, vagy foszforsavat, ezek nátrium- vagy kálium-sóit, sósavat vagy nátrium-hidroxidot adhatunk a belső vizes fázishoz segédanyagként. Ezenfelül a vízoldható hatóanyag stabilizálószerekként például albumint, zselatint, citromsavat, etilén-diamin-nátrium-tetraacetátot, dextrint, nátrium-hidroszulfidot stb. alkalmazhatunk. A belső vizes fázist egy konzerválószerrel, például p-oxi-benzoosav-észtereket (például metil-parabént, propil-parabént stb.), benzil-alkoholt, klór-butanolt, timerozalt stb. is tartalmazhat.

Az így elkészített belső vizes fázist a polimer oldatába (olajos fázis) önjük, és az elegyet emulzifikálva víz-az-olajban típusú emulziót kapunk.

Az emulzifikálást hagyományos diszperziós módszerekkel végezhetjük. Például alkalmanként rázhatjuk az elegyet, propeller keverővel, turbina keverővel vagy hasonlóval keverhetjük, kolloid malomban megőrölhetjük, mechanikusan homogenizálhatjuk, ultraszónikus keverést is alkalmazhatunk, vagy egyéb módon hajthatjuk végre az emulzifikálást.

Az így előállított víz-az-olajban típusú emulziót ezután víz-az-olajban-a-vízben típusú háromfázisú emulzióvá emulzifikáljuk, és kiszárítjuk az olajos fázisból az oldószert. Így a víz-az-olajban típusú emulziót egy harmadik vizes fázishoz adjuk, így egy víz-olaj-víz termék elegyet kapunk, és végül az olajos fázis oldószert eltávolítva mikrokapszulákat állítunk elő.

A külső vizes fázishoz egy mulzifikálószerrel is adhatunk. Ez bármely olyan emulzifikálószer lehet, amely stabil olaj-a-vízben típusú emulziót képez, példaként ezekre az anionos felületaktív anyagokat

(nátrium-oleát, nátrium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát stb.), nemionos felületaktív anyagokat (például polioxi-etilén-szorbitán-zsír-sav-észtereket (Tween 80 és Tween 60, Atlas Powder, USA), polioxi-etilén-ricinusolaj származékokat (HCO-60 és HCO-50, Nikko Chemicals, Japán) stb., polivinil-pirrolidont, polivinil-alkoholt, karboximetil-cellulózt, lecithint, zselatint stb. alkalmazhatunk. Ezeket az emulzifikálószerkeket önmagukban vagy kombinációban használhatjuk. Az emulzifikálószer koncentrációja 0,01-20%, előnyösen 0,05-10% lehet.

A víz-az-olajban-a-vízben típusú emulzió előállításához használt víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitását körülbelül 50-10 000 mPa.s előnyösen körülbelül 50-5000 mPa.s értékre állítjuk be. A viszkozitás beállításához a következő módszereket vagy ezek kombinációit alkalmazhatjuk például:

Az olajos fázisban lévő polimer koncentrációját növelhetjük,

Beállíthatjuk a vizes fázis és az olajos fázis közötti arányt,

Beállíthatjuk a víz-az-olajban típusú emulzió hőmérsékletét,

A külső vizes fázis hőmérsékletét -20 °C és az alkalmazott szervesoldószer forráspontja közötti hőmérsékletre állítjuk be, miközben a v/o emulziót külső vizes fázisba vezetjük be,

A fenti intézkedések szempontjából az a lényeges, hogy a víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitása körülbelül 50-10 000 mPa.s legyen, mikor a víz-az-olajban-a-vízben típusú emulziót készítjük belőle.

Amikor a víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitását a fenti módszerek egyikével vagy kombinálásával állítjuk be, az olajos fázisban lévő polimer koncentrációja, ha ezt állítjuk be, előnyösen 10-80 tömeg%, bár az előnyös koncentrációtartomány nem meghatározott, és általában a polimer típusától, az oldószer típusától és egyéb faktoroktól függhet.

A víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitásának beállítását a fenti módon előnyösen úgy hajthatjuk végre, hogy a víz és az olaj tömegarány 1-5 és 1-20 közé állítjuk be, bár az előnyös arány nem meghatározott és általában a vízoldható hatóanyag mennyiségétől és az olajos fázis tulajdonságaitól függhet.

Amennyiben a víz-az-olajban típusú emulzió viszkozitását a fenti módon állítjuk be, a víz-az-olajban emulzió hőmérsékletét általában -20 °C-tól az alkalmazott szerves oldószer forráshőmérséklete közötti hőmérsékletre, előnyösen 0-30 °C hőmérsékletre állítjuk be.

Abban az esetben, amikor az olajos fázisban lévő polimer koncentrációját, vagy a vizes fázis és az olajos fázis közötti arányt állítjuk be, a víz-az-olajban emulzió viszkozitása a víz-az-olajban típusú emulzió előállításánál is beállítható.

Abban az esetben, hogyha a víz-az-olajban emulzió viszkozitását a víz-az-olajban emulzió hőmérsékletének segítségével állítjuk be, a víz-az-olajban emulzió hőmérsékletét például akkor állíthatjuk be, amikor a víz-az-olajban emulziót egy külső vizes fázishoz adjuk. A viszkozitás beállítását úgy is végrehajthatjuk, hogy előre beállítjuk a külső vizes fázis hőmérsékletét, így a víz-az-olajban típusú emulzió hőmérsékletét akkor állíthatjuk be, amikor a víz-az-olajban-a-vízben típusú emulziót állítjuk elő.

A víz-az-olajban-a-vízben típusú emulzió olajos fá-

zisából az oldószert bármilyen szokványosan alkalmazott módszerrel kiszáríthatjuk. Így az oldószert például egyszerűen eltávolíthatjuk a víz-az-olajban-a-vízben típusú emulzió keverésével, lassú melegítésével úgy, hogy nitrogéngázt vagy hasonlót buborékoltatunk át az emulzióon, úgy, hogy fokozatosan csökkentjük a nyomást, miközben az emulziót egy propeller keverővel vagy egy mágneses keverővel keverjük, vagy úgy, hogy egy forgó bepárlóval a vákuum nagyságát beállítjuk.

Az oldószer eltávolításához szükséges idő csökkenthető úgy, hogy a víz-az-olajban-a-vízben emulziót melegítjük, azután, hogy a polimer bizonyos mértékig megszilárdult, és így az oldószer-eltávolítás tökéletesé válik.

A fenti módon előállított mikrokapszulákat centrifugálással vagy szűréssel különítjük el, és a felületen maradt szabad vízoldható gyógyszert, emulzifikálószer, stb. többszöri vizes mosással távolítjuk el, majd amennyiben szükséges, a mikrokapszulákat vákuumban felmelegítjük, hogy a mikrokapszula a falán lévő nedvességet és oldószert tökéletesen eltávolítsuk.

A fenti mikrokapszulákat finoman összetörjük, és megszitáljuk, ha szükséges, hogy a durva mikrokapszulákat eltávolítsuk. A mikrokapszulák részecske mérete függ attól, hogy milyen nyújtott hatást kívánunk elérni. Amikor szuszpenzió formájában használjuk őket, méretüknek olyannak kell lennie, hogy kielégítse a diszperziós és penetrációs követelményeket. Például az átlagos szemcseméret 0,5-400 µm, előnyösen 2-200 µm, még előnyösebben 2-100 µm lehet.

Ily módon, a mikrokapszulák hatóanyagát képező vízoldható gyógyszer mennyiségét a találmány szerinti eljárás révén a mikrokapszulákban megnövelhetjük. Ezenkívül az eljárásban ismert eljárásokhoz képest kisebb mennyiségű szerves oldószert használunk, és ez előnyösebb mint a korábbi eljárások során alkalmazott olajos fázisban történő szárítás. A fentiek és más szempontok alapján a találmány szerinti eljárás előnyös nagy mennyiségű mikrokapszula előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulák számos előnnyel rendelkeznek. Például ritkán aggregálódnak vagy tapadnak egymáshoz kohéziós erők révén az előállítási eljárás során. Megfelelőképpen gömb alakú mikrokapszulákat állíthatunk elő. Az olajos fázisból az oldószer eltávolítását könnyű ellenőrizni, és ezáltal a mikrokapszulák felületi szerkezete, például a finom lyukacsok száma és mérete, amelyen keresztül a gyógyszer kiáramlik, könnyen kézben tartható.

A találmány szerinti mikrokapszulákat az élő szervezetbe implantáció formájában ültethetjük be. Különböző dózis formában is alkalmazhatjuk őket, és így ezek az ilyen dózisformák kiindulási anyagaiként szolgálnak.

A fentiekben említett dózisformák közül előnyös az injekció.

Amikor a találmány szerint előállított mikrokapszulákat injektálható készítményekké szereljük ki, egy vizes hordozóban diszpergáljuk őket egy diszpergálószerrel (például Tween 80, HCO 60 /Nikko Chemicals/, karboxi-metil-cellulóz, nátrium-alginát stb.), konzerválószerrel (például metil-parabén, propil-parabén, benzil-alkohol, klór-butanol stb.), izotónizáló agenssel (például nátrium-klorid, glicerin, szorbit, glükóz, stb.) együtt. Hordozóként növényi ola-

jat (például olívaolajat, szezám olajat, szójaolajat, gyapotmag olajat, kukoricaolajat stb.), propilén-glikolt vagy hasonló anyagokat is alkalmazhatunk. Így nyújtott hatású injekciót állítunk elő.

A találmány szerinti mikrokapszulákból előállított nyújtott hatású injekciós készítménybe továbbá még beletehetünk egy segédanyagot (például mannitot, szorbitot, laktózt, glükózt stb.), újra diszpergálhatjuk, majd liofilizálással vagy porlasztva szárítással megszilárdíthatjuk. Desztillált víz vagy megfelelő diszpergálószer hozzáadásával nyújtott hatású injekciós készítményt kapunk.

A találmány szerinti nyújtott hatású készítmény dózisa a hatóanyag (vagyis a vízoldható gyógyszer) fajtájától és mennyiségétől, dózisformájától, a gyógyszerkibocsátás idejétől, a kezelt állattól (például melegvérű állatok, egér, patkány, ló, tehén, ember), és a kezelés céljától függ. Azonban a hatóanyag megfelelő nagyságú dózist kell alkalmazunk. Például a mikrokapszulák révén előállított dózisegységben egy dózis körülbelül 0,01–200 mg/testtömeg kg, előnyösen 0,2–40 mg/testtömeg kg, még előnyösebben körülbelül 0,2–20 mg/testtömeg kg, vagy 0,2–6 mg/testtömeg kg lehet. A fentiekben említett injekció térfogata 0,1–10 ml, előnyösen 0,1–5 ml, még előnyösebben 0,5–3 ml lehet.

Ily módon olyan gyógyászati készítményt állíthatunk elő mikrokapszulák formájában, amely lényegesen nagyobb mennyiségű vízoldható hatóanyagot tartalmaz, mint a szokványos egyszeres dózis, és az eljárásban alkalmazott biológiailag alkalmas nagy móltömegű polimer biztosítja a hatóanyag kibocsátását hosszú időn keresztül.

A találmány szerinti nyújtott hatású készítmény többek között a következő előnyökkel rendelkezik.

1) Vízoldható gyógyszerek különböző nyújtott hatású dózisformákká készíthetők ki. Különösen, amikor hosszú időn keresztül való injekció adagolás szükséges a kívánt hatás eléréséhez, a készítmény segítségével a kívánt farmakológiai hatást elérhetjük akkor is, hogyha hetente vagy havonta vagy akár évente egyszer adjuk a betegnek az injekciót, ahelyett, hogy mindennap injekciónak. Ezen felül a találmány szerinti gyógyszerkészítményt összehasonlítva a régebbi, nyújtott hatású gyógyszerkészítményekkel, a találmány szerinti készítmény hosszabb hatású.

2) Amikor biológiailag lebontható polimereket tartalmazó injekciókat készítünk, olyan sebészeti eljárások, mint az implantáció nem szükségesek, de a készítmények szubkután vagy intramuszkulárisan ugyanolyan könnyen beadagolhatók, mint a szokványos injektálható szuszpenziók, és nem szükséges őket a testből eltávolítani.

A találmány szerinti készítményt közvetlenül magába a tumorba adagolhatjuk a gyulladás helyére vagy a receptor területre, ezáltal a szisztemikus mellékhatások ellenőrizhetők. Így a hatóanyag a célszerűen hosszabb időn keresztül fejti ki hatását, és ezáltal nagyobb gyógyszerhatékonyság jön létre. Továbbá intra-arteriális kezelésre is alkalmas a vaszkuláris embolikus terápiaiban (Kato és társai Lancet II., 479–480, 1979) vese és tüdő tumor esetén.

3) A hatóanyag felszabadulása folyamatos, és anti-hormonok, receptor antagonisták stb. esetén nagyobb farmakológiai hatás érhető el, mint a napi vagy gyakoribb beadagolással.

4) Összehasonlítva a mikrokapszulák hagyományos előállításának eljárásával, melynek során egy víz-az-olajban-a-vízben háromfázisú emulziót állítanak elő, és az emulzió olajos fázisából az oldószert, a találmány szerinti eljárás révén a mikrokapszulák hatóanyagát képző vízoldható hatóanyag hatékonyabban épül be a mikrokapszulákba. Ezen kívül finom mikrokapszulákat állíthatunk elő, melyek kellőképpen gömb formával rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárás révén a vízoldható hatóanyag mikrokapszulákba való beépülése jelentősen növelhető úgy, hogy a víz-az-olajban emulzió viszkozitását nagyobbra növeljük, mint amelyet a hagyományos eljárásban alkalmaznak. Ennek megfelelően nyújtott hatású mikrokapszulák, melyek hatóanyagként egy vízoldható gyógyszert tartalmaznak, előnyösebben állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk. A következő példákban a tömeg az átlagos móltömeg, amelyet a sztandard polisztirolra számítunk.

1. példa

500 mg interferon α -t 300 mg vízben oldunk 50 °C hőmérsékleten. A kapott oldatot 3500 mg politejsav (tömeg-átlagos móltömeg: 21 000) és 4 ml metilén-klorid oldatához adjuk, és az elegyet egy kis méretű homogenizátorban (Polytron, Kinematica, Svájc) keverjük 20 másodpercig. Az így kapott víz-az-olajban emulziót 15 °C hőmérsékletre hűtjük egy hermetikusan lezárt edényben, és a kapott elegyet habmentesítjük, és beállítjuk a hőmérsékletét. A 15 °C hőmérsékletre lehűtött emulzió viszkozitása 4500 mPa.s egy Ubbelohde viszkoziméterrel mérve. Ezután ezt az emulziót 500 ml 5%-os vizes polivinil-alkohol (PVA) oldatban oldjuk egy homogenizátor segítségével, és így víz-az-olajban-a-vízben emulziót kapunk. Ebben az esetben a homogenizátort 4000 ford/perc sebességgel működtettük. Ezután a víz-az-olajban-a-vízben emulziót finoman keverjük egy szokványos keverővel 2 órán keresztül, és így a mikrokapszulák megszilárdulása megtörténik. A mikrokapszulákat centrifugálással gyűjtjük össze, tisztított vízzel átöblítjük. A kapott mikrokapszulákat liofilizálva port kapunk.

A mikrokapszulákban lévő interferon- α tartalom 11,5%, a százalékos felvételi arány 92,0%.

2. példa

450 mg leuprolidet és 50 mg nátrium-karboximetyl-cellulózt (Na-CMC) 500 mg vízben oldunk 60 °C-on. Az oldatot 4000 mg tejsav glikolsav kopolimer (tejsav/glikolsav arány = 75 mól%/25 mól%, tömeg-átlagos móltömeg: 12 000) és 4,5 ml metilén-klorid oldatához adjuk, majd az elegyet egy Polytron homogenizátorban 20 másodpercig keverjük. Az így kapott víz-az-olajban emulzió viszkozitása 3300 mPa.s 15 °C hőmérsékleten. A következő lépéseket az 1. példa szerinti módon hajtottuk végre.

A mikrokapszulák leuprolid tartalma 9,8%, a hatóanyag felvétel 98%-os.

3. példa

50 mg cefotiam-dihidrokloridot és 20 mg zselatint 250 mg vízben oldunk 40 °C hőmérsékleten. A

kapott oldathoz 4 g politejsav (tömeg-átlagos móltömeg: 30 000) és 6,3 ml kloroform oldatát adjuk, és az elegyet keverve víz-az-olajban emulziót állítunk elő. A víz-az-olajban emulziót egy üveghengerbe helyezük, és a hőmérsékletét 16 °C-ra állítjuk be. Ezután az emulziót 1000 ml, 0,1 tömeg% Tween 80 tartalmú, 16 °C-os vízbe injektáljuk, és 7000 fordulat/percen keverjük 1 percig. Az emulziókálás után a kloroformot úgy hajtjuk ki, hogy az emulziót 2000 fordulat/perc sebességgel keverjük 3 órán keresztül, majd a kapott oldatot leszűrve 5–80 µm méretű mikrokapszulákat kapunk. Ebben a példában a víz-az-olajban emulzió viszkozitása körülbelül 180 mPa.s. A mikrokapszulákba a cefotiam beépülés 85%-os.

4. példa

450 mg leuprolidit és 90 mg zselatint 1 ml desztillált vízben oldva vizes fázist állítunk elő. 4 g tejsav-glikolsav kopolimer (tejsav-glikolsav arány = 75 mól%/25 mól%, tömeg-átlagos móltömeg: 14 000) és 6 ml metilén-klorid és 1,5 ml n-pentán oldatát alkalmazunk olajos fázisként. A vizes fázist fokozatosan adjuk az olajos fázishoz, miközben azt szobahőmérsékleten egy turbina formájú keverővel keverjük. Az így kapott víz-az-olajban emulzió viszkozitása 70 mPa.s 24 °C hőmérsékleten.

Polivinil-alkohol (500 ml) 0,5%-os vizes oldatát 15 °C-ra hűtjük le. Ehhez az oldathoz fokozatosan adjuk a fenti víz-az-olajban emulziót, miközben az oldatot egy homogenizátorral keverjük. Az így kapott víz-az-olajban-a-vízben emulziót finoman keverjük egy propeller formájú keverővel szobahőmérsékleten körülbelül 4 órán keresztül, így elpárologtatjuk belőle a metilén-kloridot és az n-pentánt, és az olajos fázis megszilárdul. Az olajos fázist szilárd formában centrifugálással különítjük el. Az így kapott, leuprolid tartalmú mikrokapszulákat vízzel öblítjük, és porrá liofilizáljuk. A mikrokapszulákba a leuprolid 89%-os kitermeléssel épült be.

5. példa

495 mg leuprolidit és 80 mg zselatint 0,5 ml desztillált vízben oldva vizes fázist állítunk elő. 3,970 mg tejsav-glikolsav kopolimer (tejsav/glikolsav = 75 mól%) 25 mól%, tömeg-átlagos móltömeg = 14 000) és 5,5 ml metilén-klorid oldatát alkalmazunk olajos fázisként. A vizes fázist fokozatosan adjuk az olajos fázishoz, miközben azt szobahőmérsékleten keverjük egy turbina keverővel, majd az emulziót 10–18 °C-ra hűtjük. Az így kapott víz-az-olajban emulzió viszkozitása 310 mPa.s.

0,1%-os vizes polivinil-alkohol (1000 ml) oldatot 18 °C-ra hűtünk. Ehhez az oldathoz fokozatosan adjuk hozzá a fenti víz-az-olajban emulziót, miközben egy homogenizátorral keverjük. Az így kapott víz-az-olajban-a-vízben emulziót finoman keverjük egy propeller keverővel szobahőmérsékleten körülbelül 3 órán keresztül, így elpárologtatjuk belőle a metilén-kloridot és megszilárdítjuk az olajos fázist. A szilárd formájú olajos fázist centrifugálással választjuk el. Az így kapott, leuprolid tartalmú mikrokapszulákat vízzel öblítjük, és porrá liofilizáljuk. A mikrokapszulákba a leuprolid 94%-os kitermeléssel épül be.

6. példa

400 mg leuprolidit és 100 ml zselatint 0,5 ml desztillált vízben oldva vizes fázist állítunk elő. Olajos fázisként 4 g politejsav 5 ml metilén-kloriddal készített oldatát használjuk. A vizes fázist fokozatosan adjuk az olajos fázishoz, miközben azt szobahőmérsékleten, tubinakeverővel keverjük. Az így kapott v/o emulzió viszkozitása 10 °C-on 10 000 mPa.s.

400 ml 0,5%-os vizes polivinilalkohol oldatot 10 °C-ra hűtünk. Ehhez az oldathoz fokozatosan adjuk hozzá a fenti víz-az-olajban emulziót, miközben egy homogenizátorral keverjük. Az így kapott v/o/v emulziót propeller keverővel finoman keverjük szobahőmérsékleten 4 órán keresztül, így elpárologtatjuk belőle a metilén-kloridot és megszilárdul az olajos fázis. A szilárd formájú olajos fázist centrifugálással választjuk el. Az így kapott leuprolid tartalmú mikrokapszulákat vízzel öblítjük és porrá liofilizáljuk. A mikrokapszulákba a leuprolid 111%-os kitermeléssel épül be.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás vízoldható hatóanyagot tartalmazó, nyújtott hatású mikrokapszula előállítására egy vízoldható hatóanyagot tartalmazó oldatból, mint belső vizes fázisból és egy polimert tartalmazó oldatból, előnyösen tejsavat vagy tejsav és glikolsav kopolimeret tartalmazó oldatból, mint olajos fázisból v/o emulzió előállításával, a kapott v/o emulzió vizes fázisban történő diszpergálásával, az így kapott v/o/v emulzióból az olajos fázis oldószerének eltávolításával, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az említett, a v/o/v emulzió előállításához használt v/o emulzió viszkozitását az olajos fázisban lévő polimer koncentrációjának növelésével, a vizes fázis és az olajos fázis tömegarányának 1:5 és 1:20 közé történő beállításával, a v/o emulzió hőmérsékletének, a külső vizes fázis hőmérsékletének, a külső vizes fázis hőmérsékletének vagy a v/i emulzió és a külső vizes fázis hőmérsékletének -20 °C és az alkalmazott szerves oldószer forráspontja közötti hőmérsékletre történő beállításával vagy a fenti eljárások kombinálásával 50–10 000 mPa.s-ra állítjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a víz-az-olajban-a-vízben emulzió előállításához használt víz-az-olajban emulzió viszkozitását 50–5000 mPa.s-re állítjuk be.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a hőmérsékletet 0–30 °C közötti hőmérsékletre állítjuk be.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy vízoldható hatóanyagként biológiailag aktív polipeptidet alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy biológiailag aktív polipeptidként (Pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ acetátot alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy polimerként politejsavat alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy polimerként tejsav és glikolsav kopolimerjét alkalmazunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a kopolimerben a tejsav és a glikolsav molaránya 75 ± 2 : 25 ± 2.

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX