

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 976 B

(21) A bejelentés száma: P 93 02284
(22) A bejelentés napja: 1993. 08. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
211 462/92 1992. 08. 07. JP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 9/50
A 61 J 3/07

(40) A közzététel napja: 1994. 05. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 01. 30. SZKV 95/01

(72) Feltalálók:

Maedera, Koichi, Suita-shi, Osaka-fu (JP)
Hori, Masuhisa, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken (JP)
Futo, Tomomichi, Ikeda-shi, Osaka-fu (JP)

(73) Szabadalmas:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás vízdíszítható gyógyszer mikro kapszuláinak előállítására

(57) KIVONAT

A találmány vízdíszítható gyógyszer mikro kapszuláinak vízben szárítási eljárással való előállítására vonatkozik, amelynek jellemzője, hogy

- (a) (1) előállítanak egy V/O típusú emulziót, amelynek belső vizes fázisa egy, a vízdíszítható gyógyszert tartalmazó oldat, és az olajos fázisa egy polimert tartalmazó oldat,
(2) a V/O típusú emulziót vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítanak egy (V/O) /V típusú emulziót, és

- (3) a (V/O) /V típusú emulziót vízben szárítási eljárásnak vetik alá; vagy
(b) (1) az olajos fázist képező, vízdíszítható gyógyszert és egy polimert tartalmazó oldatot vagy szuszpenziót a vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítanak egy O/V típusú emulziót, és
(2) az O/V típusú emulziót vízben szárítási eljárásnak vetik alá.

A találmány vízdoldható gyógyszerek mikrokapszuláinak előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

A 4-46115 és 4-46116 számon publikált japán szabadalmi leírásban (461630 számon publikált európai szabadalmi leírásban) eljárást ismertetnek vízdoldható gyógyszerek mikrogömbjeinek előállítására olaj-a-vízben (O/V) típusú folyadékban való szárítási eljárással, ahol az olajos fázis oldószere legalább egy vízben oldhatatlan oldószerből és legalább egy vízzel elegyedő oldószerből áll; valamint mikrogömbök előállítását, amelynek során egy alifás sav sóját adják az olajos fázishoz. Ismertek olyan mikrogömb készítmények is, amelyeket egy vízdoldható gyógyszer O/V típusú emulziójából kaptak oly módon, hogy egy első oldószemben egy nagy móltömegű polimert oldva a gyógyszert diszpergálták, egy második oldószert hozzáadásával homogén oldatot állítottak elő, majd a kapott oldatot O/V típusú folyadékban szárításnak vetették alá. [Abstract of the 112th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (IV, 86. oldal)].

Ismert vízdoldható gyógyszerek mikrokapszulázására szolgáló eljárás olaj-az-olajban (O/O) típusú emulziókból is, amelyekben az alsó fázis egy vízzel elegyedő oldószerből áll és a felső fázis szilikonolajat, növényi olajat és hasonlókat tartalmaz [Journal Microencapsulation, 5(2), 147–157 (1988)].

Azonban a mikrogömbök O/V típusú folyadékban szárítási eljárással való előállítása során a vízdoldható gyógyszerek mikrogömbökbe való beépülése nem hatékony, és nem kielégítő. Továbbá az O/O típusú folyadékban szárítási eljárásnak is vannak hátrányai. Például nagy mennyiségű oldószert, és a szárítás során magas hőmérsékleten való melegítést igényel.

A találmány tárgya egy olyan eljárás, amely alkalmas vízdoldható gyógyszerek mikrokapszuláinak előállítására vízben szárítási eljárással. Ezzel az eljárással javul a gyógyszerfelvétel a mikrokapszulákba.

A fenti és az egyéb célok és előnyök szakemberek számára az alábbi leírásból nyilvánvalóvá válnak.

A technika állásának ismeretében intenzív kutatómunkát végeztünk annak érdekében, hogy tovább javítsuk a vízdoldható gyógyszerek mikrokapszulákba való felvételét. Ennek eredményeként azt találtuk, hogy a gyógyszer mikrokapszulába való felvétele jelentősen javítható oly módon, ha egy vízdoldható gyógyszer mikrokapszuláit vízben szárítási eljárással állítjuk elő, ozmotikus nyomást beállító anyag jelenlétében, amely a külső vizes fázisban van jelen.

A találmány értelmében vízdoldható gyógyszerek vízben szárítási eljárással történő mikrokapszulázása esetén lehetőség van arra, hogy a vízben oldódó gyógyszer vizes fázisban (felső fázis) való megoszlását elkerüljük, és a vízdoldható gyógyszer mikrokapszulákba való felvételét, és ezáltal a vízdoldható gyógyszer mikrokapszulákban jelenlévő mennyiségét növeljük.

A találmány szerinti eljárásban a mikrokapszulákat vízben szárítási eljárással, vagyis (a) (V/O) /V típusú vízben szárítási eljárással vagy (b) O/V típusú vízben szárítási eljárással állítjuk elő, oly módon, hogy (a) (1) előállítunk egy V/O típusú emulziót, amelynek

belső vizes fázisa egy, a vízdoldható gyógyszert tartalmazó oldat, és az olajos fázisa egy polimert tartalmazó oldat,

(2) a V/O típusú emulziót vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítunk egy (V/O) /V típusú emulziót, és

(3) a (V/O) /V típusú emulzióból vízben szárítási eljárással eltávolítjuk az olajos fázisban lévő oldószert; vagy

(b) (1) az olajos fázist képező, vízdoldható gyógyszert és egy polimert tartalmazó oldatot vagy szuszpenziót a vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítunk egy O/V típusú emulziót, és

(2) az O/V típusú emulziót vízben szárítási eljárással eltávolítjuk az olajos fázisban lévő oldószert.

A találmány szerinti eljárásban vízdoldható gyógyszerként erősen hidrophil és kis olaj/víz megoszlási koefficienssel rendelkező vízdoldható gyógyszerek alkalmazhatók. A kis olaj/víz megoszlási koefficiens 0,1-nél nem nagyobb oktanol/víz koefficienszt jelent.

A vízdoldható gyógyszerek köre nem specifikusan korlátozott. Példaként említhetjük a biológiai aktivitással rendelkező peptideket, egyéb antibiotikumokat, tumorelles szereket, antipiretikumokat, analgetikumokat, gyulladásgátlókat, köhögéscsillapító köptetőket, nyugtatókat, izomrelaxánsokat, epilepsziaellenes szereket, fekélyellenes szereket, antidepresszánsokat, allergiaellenes szereket, kardiotonizáló szereket, antiaritmiás szereket, értágítókat, vérnyomáscsökkentő diuretikumokat, antidiabetikus szereket, alvadésgátló szereket, vérzéscsillapító szereket, tuberkulózisellenes szereket, hormonkészítményeket, morfin-antagonistákat, csonttritkulásgátló szereket, ereződésgátló szereket stb.

A fenti gyógyszerek közül előnyösek a biológiai aktivitással rendelkező peptidek, a csonttritkulásgátló szerek és az ereződésgátló szerek.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható, biológiai aktivitással rendelkező peptidek azok, amelyek két vagy több aminosavból állnak, és molekulatömegük előnyösen 200–80 000.

A fenti peptidekre példaként említjük a luteinizáló hormont felszabadító hormont (LH-RH) és ennek hasonló aktivitással rendelkező származékait, azaz az

(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅ (I)

általános képletű peptideket – a képletben 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 (ahol R₆ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport) vagy -NH-R₆ (ahol R₆ jelentése a fent megadott) – és sóikat [3,853,837; 4,008,209 és 3,972,859 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások; 1,423,083 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; és Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78, 6509–6512 (1981)].

A fenti (I) általános képletben az R₃ jelentésére

megadott D-aminosav-maradék például legfeljebb 9 szénatomos α -D-aminosavak maradékai (például D-Leu, D-Ile, D-Nle, D-Val, D-Nva, D-Abu, D-Phe, D-Phg, DkSer, D-Thr, D-Met, D-Ala, D-Trp, D- α -Aibu stb.) és hasonlóak lehetnek. Ezek a maradékok megfelelő védőcsoportokat (például terc-butil-, terc-butoxi-, terc-butoxi-karbonil-csoportot stb.) tartalmazhatnak. Az (I) általános képletű peptidekhez hasonló módon alkalmazhatók a fenti peptidek savaddíciós sói és fémkomplexei is.

Az (I) általános képletű peptidekben az aminosavak, peptidek és védőcsoportok rövidítései a IUPAC-IUP Commission on Biochemical Nomenclature által kidolgozott, és szakemberek által általános alkalmazott rövidítéseknek felelnek meg. Ha az aminosavaknak optikai izomerjei jelen vannak, az aminosav az L-izomert jelenti, hacsak azt ettől eltérően nem definiáljuk.

Az (I) általános képletű peptid – R_1 jelentése His, R_2 jelentése Tyr, R_3 jelentése D-Leu, R_4 jelentése Leu és R_5 jelentése $-NHCH_2CH_3$ – ecetsavval alkotott sóját leuprolid-acetátnak nevezzük.

További LH-RH analóg például a nafarelin [(piro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr(3-naftil)-D-Ala-Leu-Arg-Pro-GluNH₂], a goserelin [(piro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr(O-terc-butil)-D-Ser-Leu-Arg-Pro-szemikarbazid] és ezek sói.

Az (I) általános képletű peptidek további példáiként említhetjük az LH-RH antagonistákat (4,086,219; 4,124,577; 4,254,997; 4,317,815; 329,526 és 368,702 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások).

Az (I) általános képletű peptidek további példái az oligopeptidek, mint például az inzulin, szomatosztatin, szomatosztatin-származékok (4,087,390; 4,093,574; 4,100,117 és 4,253,998 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások), a növekedési hormonok, prolaktin, adrenokortikotrop hormon (ACTH), melanocita-stimuláló hormon (MSH), tiotropin-felszabadító hormon (TRH), ezek sói és származékai (50-121273 és 52-116456 számon publikált japán szabadalmi leírások), a tiroid-stimuláló hormon (TSH), luteinizáló hormon (LH), follikulusz-stimuláló hormon (FSH), vazopresszin, vazopresszin-származékok [Folia Endocrinologica Japonica 54(5), 676–691 (1978)], oxitocin, kalcitonin, paratiroid hormon, glukagon, gasztrín, szekretin, pankreozimin, kolekisztokinin, angiotenzin, humán placentáris laktogén, humán chorionális gonadotropin (HCG), enkefalin, enkefalin-származékok (4,277,394 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és 31,567 számon publikált európai szabadalmi leírás); és a polipeptidek, mint például az endorfin, kiotorfin, interferon (α -típusú, β -típusú, τ -típusú), interleukinek (I-XI), tuftszin, timopoietin, timozin, timosülin, timusz-humorális faktor (THF), szérum tímusz-faktor (FTS) és származékai (4,229,438 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és egyéb tímusz-faktorok [Medicine in Progress, 125(10), 835–843 (1983)], tumor nekrozis faktor (TNF), kolónia stimuláló faktor (CSF), motilin, dinorfin, bombezin, neurotenszin, koerulein, bradikinin, urokináz, aszparagináz, kal-

likrein, P anyag, ideg növekedési faktor, VIII és IX véralvadási faktor, lizozim-klorid, polimixin B, kolisztin, gramicidin, bacitracin, proteinszintézist stimuláló peptid (8,232,082 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás), gasztrín inhibitor polipeptid (GIP), vazóaktív intesztinális polipeptid (VIP), vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF), növekedési hormont felszabadító faktor (GRF, szomatoklinin), csont-morfogenezis protein (BMP), epidermális növekedési hormon (EGF), eritropoietin (EPO) és hasonlóak.

Biológiai aktivitással rendelkező peptidként előnyös a tiotropin-felszabadító hormon (TRH).

A tumorellesztő szerekre példaként említhetjük a bleomicin-hidrogén-kloridot, metotrexátot, aktinomicin D-t, mitomicin C-t, vinblasztin-szulfátot, vinkrisztin-szulfátot, daunorubicin-hidrogén-kloridot, adriamicint, neokarcinosztatint, citozin-arabinozidot, fluoruracilt, tetrahidrofuril-5-fluor-uracilt, kresztint, picibanilt, lentinant, levamisolt, besztatint, azimexont, glicirrizint, poliI:C-t, poliA:U-t, poliICLC-t, ciszplatint stb.

Az antibiotikumokra példaként említhetjük a gentamicint, dibekacint, kanendomicint, lividomicint, tobramicint, amikacint, fradiomicint, sziszomicint, tetraciklin-hidrogén-kloridot, oxitetra-ciklin-hidrogén-kloridot, politetra-ciklint, doxiciklin-hidrogén-kloridot, ampicillint, piperacillint, tikorcillint, cefalotint, cefaloridint, cefotiamot, cefszulodint, cefmenoximot, cefmetazolt, cefazolit, cefotaximot, cefoperazont, ceftizoximot, moxolaktámot, tienamicint, szulfazecint, azuszeleamot stb.

Az antipiretikumok, analgetikumok és gyulladás-gátló szerek példái a nátrium-szalicilát, szulpirin, nátrium-flufenamát, diklofenac-nátrium, indometacin-nátrium, morfin-hidrogén-klorid, petidin-hidrogén-klorid, levorfanol-tartarát, oximorfon stb.

A köhögéscsillapító köptetőkre példa az efedrin-hidrogén-klorid, metilefedrin-hidrogén-klorid, noszkapin-hidrogén-klorid, kodein-foszfát, dihidrokódein-foszfát, allokamidin-hidrogén-klorid, klorfezianol-hidrogén-klorid, pikoperidamin-hidrogén-klorid, kloperasztin, protokilol-hidrogén-klorid, izoproterenol-hidrogén-klorid, szalbutamol-hidrogén-klorid, terebutalin-szulfát és hasonlóak.

A nyugtatók közé tartozik a klórpromazin-hidrogén-klorid, proklórpromazin, trifluoperazin, atropin-szulfát, metilszkopolamin-bromid stb.

Az izomrelaxánsokra példa a piridinol-metánszulfonát, tubokuranin-klorid, pankuronium-bromid stb.

Az epilepsziaellenes szerekre példa a fenitoin-nátrium, etosuximid, acetazolamid-nátrium, klórdiazepoxid-hidrogén-klorid stb.

A fekélyellenes szerekre példaként említhetjük a metoklopramidot, hisztidin-hidrogén-kloridot stb.

Az antidepresszánsokra példa az imipramin, kломipramin, noxiptilin, fenelzin-szulfát stb.

Az allergiaellenes szerekre példa a difenhidramin-hidrogén-klorid, klórfeniramin-maleát, tripelannamin-hidrogén-klorid, metdilazin-hidrogén-klorid, klemizol-hidrogén-klorid, difenilpiralin-hidrogén-klorid, metoxifenamin-hidrogén-klorid stb.

A kardiotonizáló szerekre plda a transzbioxokámfor, teofillol, aminofillin, etilefrin-hidrogén-klorid, és hasonlóak.

Az antiaritmiás szerekre példa a propranolol-hidrogén-klorid, alprenolol-hidrogén-klorid, bufetolol-hidrogén-klorid, oxiprenolol-hidrogén-klorid stb.

Az értágítókra példaként említjük az oxifedrin-hidrogén-kloridot, diltiazem-hidrogén-kloridot, tolazolin-hidrogén-kloridot, hexobendint, bametán-szulfátot és hasonlókat.

A vérnyomáscsökkentő diuretikumokra példa a hexametonium-bromid, pentolinium, mekamilamin-hidrogén-klorid, ekarazin-hidrogén-klorid, klonidin-hidrogén-klorid stb.

Az antidiabetikus szerek példái a glimidin-nátrium, glipizid, fenformin-hidrogén-klorid, buformin-hidrogén-klorid, metformin stb.

Az alvadásgátló szerekre példa a heparin-nátrium, nátrium-citrát, és hasonlóak.

Vérzéscsillapító szerekre példaként említjük a tromboplasztint, trombint, menadion-nátrium-hidrogén-szulfítot, acetomenaftont, ϵ -amino-kaprónsavat, tranexaminsavat, karbazokrom-nátrium-szulfonátot, adrenokrom-monoamino-guanidin-metánszulfonátot, és a hasonlókat.

A tuberkulózisellenes szerekre példa az izoniazid, etambutol, nátrium-p-amino-szalicilát és a hasonlóak.

A hormonkészítményekre példaként említhetjük a prednizolon-szukcinátot, prednizolon-nátrium-foszfátot, dexametazon-nátrium-szulfátot, bétametazon-nátrium-foszfátot, hexösztrol-foszfátot, hexösztrol-acetátot, metimazolt stb.

Morfin-antagonistákra példa a levallorfan-tartarát, nalorfin-hidrogén-klorid, naloxon-hidrogén-klorid, és hasonlóak.

Csontritkulás gátló szerekre példa a (kéntartalmú alkil)-amino-metilén-bisz(foszfonsav) és hasonlóak.

Az ereztő gátló szerekre példaként említjük az angiosztatikus szteroidokat [Science 221, 719 (1983)], a fumagillint (325,199 számon publikált európai szabadalmi leírás), fumagillol-származékokat (357,061; 359,036; 386,667; és 415,294 számon publikált európai szabadalmi leírások), és a hasonló szereket.

A gyógyszerek mint olyanok, vagy lehetséges gyógyászati lag elfogadható sóik, például a fentiekben közelebből említett sóik formájában lehetnek. Ha a gyógyszer egy bázikus csoportot – például aminocsoportot – tartalmaz, ez például szénsavval, hidrogén-kloriddal, kénsavval, salétromsavval, citromsavval, maleinsavval, borkősavval, borostyánkősavval, metánszulfonsavval egy egyéb hasonló savval képezhet sókat. Ha a gyógyszer savas csoportokat – például karboxil-csoportot – tartalmaz, ez például alkálifémekkel (például nátriummal, káliummal stb.), szerves aminokkal (például trietil-ammal stb.) vagy bázikus aminosavakkal (például argininnel stb.) képezhet sókat.

A fenti vízzoldható gyógyszerek mennyisége az adott gyógyszertől, a kívánt farmakológiai aktivitástól, a hatás időtartamától stb. függően változhat. A gyógyszer koncentrációja az alsó vizes fázisban 0,001–90 tö-

meg%, előnyösen 0,01–80 tömeg%, még előnyösebben 0,01–70 tömeg% lehet.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható polimer biológiailag kompatibilis, vízben kismértékben oldódó, vagy vízben oldhatatlan polimer lehet.

Vízben kismértékben oldódó polimer alatt olyan polimert értünk, amelynek vízben való oldhatósága legfeljebb 1 tömeg%.

A találmány szerinti eljárásban polimerként például biológiailag lebontható polimereket, mint például poliszírsav-észtereket (így például politejsavat, poliglikolsavat, policitromsavat, polialmasavat stb.), poli(α -ciano-akrilsav)-észtereket, poli(β -hidroxivajsav)-észtereket, polialkilén-oxalátokat (így például politrimetilén-oxalátot, politetrametilén-oxalátot stb.), poliortoésztereket, poliortokarbonátokat és egyéb polikarbonátokat (például polietilén-karbonátot, polietilén-propilén-karbonátot stb.), poliaminosavakat [például poli(τ -benzil-L-glutaminsav)-at, poli-L-alanint, poli(τ -metil-L-glutaminsav)-at stb.] és hasonlókat; biológiailag kompatibilis kopolimereket, például polisztirolt, polimetakrilsavat, akrilsav és metakrilsav kopolimerjét, poliaminosavakat, dextrán-sztearátot, etil-cellulózt, acetyl-cellulózt, nitro-cellulózt, maleinsavanhidrid kopolimereket, etilén/vinil-acetát kopolimert, poli(vinil-acetát)-ot, poliakrilamidot, stb. alkalmazhatunk. A fenti polimereket külön-külön, vagy egymással kombinálva alkalmazhatjuk. Alkalmazhatók kopolimer formájában vagy két vagy több polimer egyszerű elegyeként. Sóik formájában is alkalmazhatók.

A fenti polimerek közül injekciós készítmények előállítására különösen előnyösek a biológiailag lebontható polimerek.

A biológiailag lebontható polimerek előnyös képviselői például a hidroxikarbonsavak polimerjei és kopolimerjei, és ezek elegyei.

A hidroxikarbonsavak köre nem kritikus, előnyösen alkalmazhatók például a

HO-CH(R)-COOH (II)

általános képletű hidroxikarbonsavak, a képletben R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Az R jelentésére megadott alkilcsoport például egyenes vagy elágazó szénláncú 1–8 szénatomos alkilcsoport (mint például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktilcsoport, stb.) lehet. A fenti csoportok közül különösen előnyösek az egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–3 szénatomos alkilcsoportok.

A fenti hidroxikarbonsavak előnyös példái a glikolsav, tejsav, 2-hidroxivajsav, 2-hidroxivaleriansav, 2-hidroxizokaprónsav, 2-hidroxikaprónsav, 2-hidroxikaprilsav stb. A fentiek közül még előnyösebbek a glikolsav, tejsav, 2-hidroxivajsav, 2-hidroxizokaprónsav és a 2-hidroxikaprónsav. Különösen előnyös a glikolsav, tejsav és 2-hidroxivajsav. Ha a fenti hidroxikarbonsavak D-izomerek, L-izomerek vagy racém elegyeik formájában létezhetnek, ezek közül bármelyik alkalmazható. Előnyösen a racém elegyeket alkalmazzuk.

A kopolimer kopolimerizálásának módja vélet-

lenszerű, blokk vagy ojtásos kopolimerizáció lehet. A fenti glikolsav-kopolimerek közül előnyösek azok, amelyek biológiailag viszonylag jól lebonthatók és a szabadalmi válási periódusuk egy hónapnál nem több, ha tisztán alkalmazzuk azokat.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható polimereket szokásos szintetikus eljárásokkal állíthatjuk elő (lásd például a 61-28521 számon publikált japán szabadalmi leírást), minden nehézség nélkül.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható polimerek átlagos molekulatömege 2000 és 800 000 között változtatható, előnyösen 5000 és 200 000 között lehet.

Ha polimerként tejsav/glikolsav kopolimert alkalmazunk, a kompozíció tömegaránya előnyösen 100:0 és 50:50 között változhat. Ha vajsav/glikolsav kopolimert alkalmazunk, a kompozíció tömegaránya előnyösen 100:0 és 25:75 közötti lehet.

A tejsav/glikolsav kopolimer átlagos molekulatömege előnyösen 5000 és 30 000 közötti, előnyösen 5000 és 20 000 közötti lehet.

Ha a találmány szerinti eljárásban például politejsav (A) és glikolsav/2-hidroxi-vajsav kopolimer (B) elegyét alkalmazzuk, az (A)/(B) keverési tömegaránya 10:90 és 90:10 közötti, előnyösen 25:75 és 75:25 közötti lehet.

A politejsav átlagos molekulatömege előnyösen 5000 és 30 000 közötti, még előnyösebben 6000 és 20 000 közötti lehet.

A glikolsav/2-hidroxi-vajsav kopolimerben a komponensek molaránya előnyösen 40:60 és 70:30 közötti lehet. A glikolsav/2-hidroxi-vajsav kopolimer átlagos molekulatömege előnyösen 5000 és 25 000 közötti, még előnyösebben 5000 és 20 000 közötti lehet.

A leírásban molekulatömeg alatt a polisztirolhoz mint standard anyaghoz viszonyított molekulatömeget értjük, amelyet gél-szűrési kromatográfiás eljárással (GPC) határozzuk meg. A meghatározást TSK gél GPC oszlop (2000, 2500, 3000, gyártja: Toso, Japán) alkalmazásával végezzük, mozgó fázisként kloroformot használunk.

Az alkalmazandó polimer mennyisége a vízdoldható gyógyszer farmakológiai aktivitásától, felszabadulási sebességétől, a gyógyszer felszabadulásának időtartamától és egyéb hasonló tényezőktől függ. A polimert mikrokapszula bázisként például 0,2–10 000-szeres, előnyösen 1–1000-szeres mennyiségben alkalmazzuk a vízdoldható gyógyszer mennyiségére vonatkoztatva.

A polimer koncentrációja az olajos fázisban 0,5 és 90 tömeg%, előnyösen 2 és 60 tömeg% közötti lehet.

A találmány szerinti eljárásba ozmotikus nyomást beállító anyagként bármely olyan anyag alkalmazható, amely vizes oldatban ozmotikus nyomást fejt ki.

Ozmotikus nyomást beállító anyagként például vízdoldható többértékű alkoholokat; vízdoldható egyértékű alkoholokat; vízdoldható monoszacharidokat, diszacharidokat és oligoszacharidokat, valamint ezek származékait; vízdoldható aminosavakat; vízdoldható peptideket, proteinek és ezek származékait, valamint hasonló anyagokat alkalmazhatunk. A fentiek közül előnyösek a vízdoldható többértékű alkoholok; a vízdoldható mono-

szacharidok, diszacharidok és oligoszacharidok, valamint ezek származékai. Még előnyösebben a vízdoldható többértékű alkoholok; és a vízdoldható monoszacharidok. Legelőnyösebbek a vízdoldható többértékű alkoholok.

A fenti vízdoldható többértékű alkoholokra példaként említjük a kétértékű alkoholokat (például glicerint stb.), az ötértékű alkoholokat (például arabitot, xilitet, adonitot stb.) hatértékű alkoholokat (például mannitot, szorbitot, dulcitol stb.), és a hasonló alkoholokat. Különösen előnyös a mannit alkalmazása.

A vízdoldható egyértékű alkoholokra példa a metanol, etanol, izopropanol stb. A fentiek közül előnyös az etanol.

A vízdoldható monoszacharidokra példaként említjük a pentózokat (például arabinózt, xilózt, ribózt, 2-dezoxi-ribózt stb.), a hexózokat (például glukózt, fruktózt, galaktózt, mannózt, szorbózt, ramnózt, fukózt stb.). Ezek közül előnyösek a hexózok.

A vízdoldható diszacharidokra példa a maltóz, cellobióz, α , α -trehalóz, laktóz, szacharóz stb. amelyek közül előnyös a szacharóz.

A vízdoldható oligoszacharidok például triszacharidok (mint például maltotrióz, raffinóz stb.) és tetraszacharidok (például sztachióz stb.) lehetnek, ezek közül előnyösek a triszacharidok.

A fenti monoszacharidok, diszacharidok és oligoszacharidok származékaira példaként említjük a glukózamint, galaktózamint, glukuronsavat, galakturonsavat és a hasonlókat.

A fenti vízdoldható aminosavak például semleges aminosavak, mint például glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, fenilalanin, tirozin, triptofán, szerin, treonin, prolin, hidroxi-prolin, cisztein, metionin és hasonló; savas aminosavak, például aszparaginsav, glutaminsav és hasonló; bázikus aminosavak, például lizin, arginin, hisztidin és hasonló lehetnek. A fenti vízdoldható aminosavak savakkal (például sósavval, kénsavval, foszforsavval stb.) és bázisokkal (például alkálifémekkel, mint például nátriummal, káliummal stb.) alkotott sói is alkalmazhatók.

A vízdoldható peptidek, proteinek és származékaik például kazein, globulin, prolamin, albumin, zselatin és hasonló lehetnek.

Az ozmotikus nyomást beállító anyagokat külön-külön, vagy egymással kombinálva alkalmazhatjuk. Ha ozmotikus nyomást beállító anyagként nemionos anyagot alkalmazunk, a fenti anyag koncentrációja a felső vizes fázisban 0,001 és 60 tömeg%, előnyösen 0,01 és 40 tömeg%, még előnyösebben 0,05 és 30 tömeg% közötti, legelőnyösebben 1 tömeg% lehet. Ha ozmotikus nyomást beállító anyagként ionos anyagokat alkalmazunk, ezek koncentrációját úgy határozzuk meg, hogy a fenti koncentrációkat osztjuk az összes ionos vegyértékkel. Az ozmotikus nyomást beállító anyagokat oldhatóságuk meghaladó koncentrációban is adagolhatjuk, ekkor egy részük diszpergált állapotban lehet.

A mikrokapszulák előállítását (V/O)/V típusú vízben szárítási eljárással a találmány értelmében például az alábbiak szerint végezhetjük.

Először a vízdoldható gyógyszert a fent megadott koncentrációban oldjuk vízben. Szükség esetén gyógyszerilag elfogadható hordozóanyagokat – például zselatint, agart, alinsavat, poli(vinil-alkohol)-t vagy bázikus aminosavakat is adhatunk az oldathoz az alsó vizes fázist képező oldat vagy szuszpenzió kialakítására.

A biológiailag aktív peptidek stabilizálására és oldatban tartására pH-beállító szerként például szénsavat, ecetsavat, oxálsavat, citromsavat, foszforsavat, sósavat, nátrium-hidroxidot, arginint, lizint vagy ezek sóit is hozzáadhatjuk az alsó vizes vizes fázist képező oldathoz vagy szuszpenzióhoz. A biológiailag aktív peptidek stabilizálására például albumint, zselatint, citromsavat, nátrium-etilén-diamin-tetraacetátot, dextrint, nátrium-hidrogén-szulfítot, polioloikat (például polietilénlikolt stb.), és hasonlókat is hozzáadhatunk. A biológiailag aktív peptidek konzerválására például szokásos para-hidroxibenzoésztereket (például metilparabent, propil-parabent stb.), benzil-alkoholt, klórbutanolt, timerozalt stb. is adagolhatunk.

A belső vizes fázist képező oldatot vagy szuszpenziót ezután hozzáadjuk az olajos fázist képező, polimert tartalmazó oldathoz, majd emulgeálással kialakítjuk a V/O típusú emulziót. Az emulgeálást hagyományos diszpergálási módszerekkel, például időnkénti rázással, keverő (például propellerkeverő, turbinakeverő stb.) segítségével végzett keveréssel, kolloidmalomban végzett művelettel, mechanikus homogenizálással, ultrahangos kezeléssel stb. végezhetjük.

A polimert tartalmazó fenti oldatot (olajos fázist) úgy állítjuk elő, hogy a polimert egy szerves oldószerben diszpergáljuk. Oldószerként bármely olyan oldószer alkalmazható, amelynek forráspontja 120 °C-nál nem magasabb, és vízzel nem elegyedik, valamint benne a polimer oldódik. A fenti oldószer például halogénezett szénhidrogén (mint például diklór-metán, kloroform, klór-etán, diklór-etán, triklór-etán, szén-tetraklorid stb.), alifás karbonsavészter (például etil-acetát, butil-acetát stb.), aromás szénhidrogén (például benzol, toluol, xilol stb.), vagy egyéb hasonló lehet. A fenti oldószer külön-külön, vagy egymással kombinálva alkalmazhatók. Megfelelő keverési arányú elegyeik is alkalmazhatók.

Ezután az így előállított V/O típusú emulziót vízben szárítási eljárásnak vetjük alá, egy ozmotikus nyomást beállító anyagot a fenti koncentrációban tartalmazó vizes fázisban. Ezt úgy hajtjuk végre, hogy a V/O típusú emulziót egy harmadik fázishoz (vizes fázishoz) adjuk, amely egy ozmotikus nyomást beállító anyagot is tartalmaz, így módon egy (V/O)/V típusú három fázisú emulziót alakítunk ki, majd az olajos fázisból az oldószer eltávolításával előállítjuk a mikrokapszulákat.

A mikrokapszulák előállítását O/V típusú vízben szárítási eljárással a találmány értelmében például az alábbiak szerint végezhetjük.

Először egy polimert oldunk egy vízben oldhatatlan oldószerben. A kapott oldathoz hozzáadunk egy vízdoldható gyógyszert, és alapos keveréssel kialakítjuk az olajos fázist. Ebben az esetben előnyös, ha adott eset-

ben egy vízdoldható oldószer is alkalmazunk a vízben oldhatatlan oldószerrel együtt.

Ezután az így előállított olajos fázist vízben szárítási eljárásnak vetjük alá, egy ozmotikus nyomást beállító anyagot a fenti koncentrációban tartalmazó vizes fázisban. Ezt úgy hajtjuk végre, hogy az olajos fázist egy második fázishoz (vizes fázishoz) adjuk, amely egy ozmotikus nyomást beállító anyagot is tartalmaz, így módon egy O/V típusú emulziót alakítunk ki, majd az olajos fázisból az oldószer eltávolításával előállítjuk a mikrokapszulákat.

A fent említett vízben oldhatatlan oldószerként bármely vízben oldhatatlan oldószer alkalmazható. Vízben oldhatatlan oldószerként például halogénezett szénhidrogéneket (mint például diklór-metán, kloroformot, diklór-hexánt, klór-etánt, diklór-etánt, triklór-etánt, szén-tetrakloridot stb.), észtereket (például etil-acetátot stb.), étereket (például dietil-étert stb.), aromás szénhidrogéneket (például benzolt, toluolt stb.), szénhidrogéneket (például n-pentánt, n-hexánt stb.) vagy egyéb hasonlókat alkalmazhatunk.

A fent említett vízdoldható oldószer bármely olyan oldószer lehet, amely vízben oldódik és a fenti vízben oldhatatlan oldószerrel elegyedik. Vízdoldható oldószerként alkalmazhatunk például alkoholokat (például metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt stb.), acetont, acetonitrilt és egyéb hasonló oldószert.

A (V/O)/V típusú vízben szárítási eljárás esetén a harmadik fázishoz (vizes fázis), az O/V típusú vízben szárítási eljárás esetén a második fázishoz (vizes fázis) egy emulgeátort is adhatunk. Emulgeátorként bármely olyan emulgeátor megfelel, amely általában stabil O/V típusú emulziókat alkot. Emulgeátorként alkalmazhatunk például anionos felületaktív szereket (például nátrium-oleátot, nátrium-sztearátot, nátrium-laurátot stb.), nemionos felületaktív szereket (például polioxietilén-szorbítán-alifás sav-észtereket [például Tween 80-at, Tween 60-at (Atlas Powder Co.), stb.], polioxietilén-ricinusolaj-származékokat [például HCO-60-at, HCO-50-et (Nikko Chemicals), stb.] poli(vinil-pirrolidon)-t, poli(vinil-alkohol)-t, karboxi-metil-cellulózt, lecint, zselatint és egyéb hasonlókat. A fenti emulgeátorokat külön-külön, vagy kombinációban is alkalmazhatjuk. Alkalmazási koncentrációjuk 0,01 és 20 tömeg%, előnyösen 0,05 és 10 tömeg% közötti lehet.

Az oldószer eltávolítását az olajos fázisból bármely ismert eljárással végrehajthatjuk. Így például alkalmazhatunk keverést propeller típusú keverővel, mágneses keverővel vagy hasonlóval, atmoszferikus nyomás alatt, vagy fokozatosan csökkentett nyomáson, vagy a vákuum mértékének szabályozása mellett rotációs beépítő vagy egyéb hasonló eszköz alkalmazásával. Ebben az esetben amikor a polimer bizonyos mértékben megszilárdul, és az alsó fázisból a gyógyszer felszabadulása által okozott veszteség csökken, az oldószer még tökéletesebb eltávolítására a (V/O)/V vagy O/V típusú emulziót fokozatosan felmelegíthetjük, ezáltal a művelethez szükséges időt csökkenthetjük. Amikor a sűrítést és megszilárdítást nem a hőmérséklet emelésén alapuló módszerrel hajtjuk végre, az oldószer eltávolí-

tását úgy is elvégezhetjük, hogy a (V/O)/V vagy O/V típusú emulziót egyszerűen állni hagyjuk keverés közben, melegítés közben, vagy nitrogéngáz befúvatása közben stb. Ez az oldószer eltávolítási lépés igen fontos, és nagymértékben befolyásolja a mikrokapszulák felületi szerkezetét, amely a gyógyszer felszabadulását szabályozza. Például ha az oldószert gyorsan távolítjuk el, a felületen számos pórus képződik, vagy a pórusok mérete nagyobb lesz, amelynek eredményeként a gyógyszer felszabadulási sebessége növekszik.

A fenti módon előállított mikrokapszulákat centrifugálással vagy szűréssel gyűjtjük össze. Ezután a mikrokapszulák felületéhez tapadt szabad vízzel oldható gyógyszert, hordozóanyagokat stb. desztillált vízzel többszöri mosással eltávolítjuk. A mikrokapszulákban lévő vizet és a mikrokapszula készítményben lévő oldószert vákuumban szárítva – ha szükséges, melegítés alkalmazása közben – még tökéletesebben eltávolítjuk.

Az így kapott mikrokapszulákat szitáljuk, szükség esetén enyhe porítás után, ezzel eltávolítjuk a túl nagy méretű mikrokapszulákat. A mikrokapszulák mérete a nyújtott felszabadulás kívánt mértékétől függően változik. Ha a mikrokapszulákat szuszpenzióként alkalmazzuk, a mikrokapszulák méretének olyan tartományba kell esnie, amely megfelel diszpergálásukkal és az injekciótűn való átjutásukkal kapcsolatos követelményeknek. Átlagos átmérőjük például előnyösen 0,5 és 400 µm, még előnyösebben 2 és 200 µm közötti lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulák mint olyanok egyszerűen beadhatók injekció vagy transzplantátum formájában intramuszkulárisan, szubkután módon, vagy a véredényekbe, szervekbe, ízületi üregekbe vagy gócbokba, például tumorokba. Ezenkívül különböző készítmények formájában is adagolhatók. Alkalmazhatók továbbá nyersanyagként különféle készítmények előállítására is.

A fenti készítmények például injekciók, orális készítmények (például porok, granulák, kapszulák, tabletták stb.), nazális készítmények, kúpok (például rektális kúpok, vaginális kúpok stb.) és egyéb hasonló készítmények lehetnek.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákat injekciós készítményekké dolgozzuk fel, a mikrokapszulákat valamely diszpergálószerrel [például Tween 80-nal, HCO-60-nal (Nikko Chemicals), karboxi-metil-cellulózzal, nátrium-algináttal stb.], konzerválószerrel (például metil-parabennel, propil-parabennel, benzil-alkohollal, klór-butanollal stb.), tonizáló szerrel (például nátrium-kloriddal, glicerinnel, szorbitál, glukózzal stb.), és egyéb hasonló anyagokkal együtt vizes hordozóanyagban diszpergálva vizes szuszpenziókká alakítjuk. A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákat növényi olajban (például olívaolajban, szezámolajban, földimogyoró-olajban, gyapotmag-olajban, kukoricaolajban stb.), propilén-glikolban vagy egyéb hasonlóan diszpergálva olajos szuszpenziókká is alakíthatjuk. Ily módon nyújtott felszabadulást biztosító injekciós készítményeket kapunk.

Alternatív módon segédanyagokat (például mannit,

szorbit, laktóz, glukóz stb.) is adhatunk a fent említett komponenseken kívül a fenti szuszpenzió formájában lévő, nyújtott felszabadulást biztosító injekciós mikrokapszula készítményekhez. Az újradiszpergálás után az injekciós készítményeket fagyasztva szárítással vagy porlasztva szárítással szilárd formává alakítjuk, és közvetlenül a felhasználás előtt adunk hozzá injekciókészítésre használatos desztillált vizet vagy egyéb megfelelő diszpergálószerrel. Ily módon fokozott stabilitású, nyújtott felszabadulást biztosító készítményeket kapunk.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákat például tablettává kívánjuk feldolgozni, a tablettázást szokásos módon végezhetjük. Így például valamely segédanyagot (például laktózt, kristályos cellulózt, szacharózt, keményítőt, például kukoricakeményítőt stb.), dezintegrálószerrel (például keményítőt, mint például kukoricakeményítőt, croscarmellose-nátriumsót, karboxi-metil-cellulóz-nátriumsót, kalcium-karbonátot stb.), kötőanyagot (például kristályos cellulózt, akácmézgát, dextrint, karboxi-metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidont)-t, hidroxipropil-cellulózt stb.), vagy csúsztatóanyagot (például talkumot, magnézium-sztearátot, polietilén-glikol 6000-et stb.) adhatunk hozzá. Az elegyet ezután tablettává préseljük.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákat például nazális készítményekké kívánjuk feldolgozni, azokat szilárd, félszilárd vagy cseppfolyós formává alakítjuk. A feldolgozást minden esetben ismert módon végezzük. A szilárd nazális készítmények előállítására a mikrokapszulákat vagy mint olyanokat, vagy egy segédanyaggal (például glukózzal, mannittal, keményítővel, mikrokristályos cellulózzal stb.), sűrítőanyaggal (például természetes gumival, cellulózszármazékokkal, poliakrilátokkal stb.) együtt por formájú készítménnyé dolgozzuk fel. A cseppfolyós készítmények előállítására a mikrokapszulákat olajos vagy vizes szuszpenzióvá alakítjuk, lényegében az injekciós készítmények előállításához hasonló módon. A félszilárd készítmények vizes vagy olajos gélek vagy kenőcsök lehetnek. Minden esetben adhatunk hozzá egy pH-beállítót (például szénsavat, foszforsavat, citromsavat, sósavat, nátrium-hidroxidot stb.), konzerválószerrel (például p-hidroxibenzoésztereket, klór-butanolt, benzalkónium-kloridot stb.) és hasonló szereket.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákat kúpokká kívánjuk feldolgozni, a kúp készítményeket szokásos módon állíthatjuk elő olajos vagy vizes szilárd, félszilárd vagy cseppfolyós formában. A fenti készítményekhez való olajos alapanyagok köre nem specifikusan korlátozott, egyetlen követelmény ezekkel szemben, hogy ne oldják a mikrokapszulákat. A fenti alapanyagok lehetnek például hosszú szénláncú zsírsavak gliceridjei [például kakaóvaj, Witepsol (Dynamit-Nobel, Germany) stb.], zsírsav intermedierek [például Miglyol (Dynamit-Nobel), stb.], növényi olajok (például szezámolaj, szójabab-olaj, gyapotmag-olaj stb.), vagy hasonlóak. A vizes alapanyag például polietilén-glikol vagy propilén-glikol lehet. Vi-

zes gélekre példaként említjük a természetes gumit, cellulózszármazékokat, vinilpolimereket, poliakrilátokat, és hasonlókat.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrokapszulákból készült nyújtott felszabadulást biztosító készítmények toxicitása kicsi, és biztonságosan alkalmazhatók.

A találmány szerinti készítmények adagolása az adott vízdíszható gyógyszer mint hatóanyag típusától és mennyiségétől, dózisformájától, a gyógyszer felszabadulásának időtartamától, a kezelt állattól (például melegvérű állat, mint például egér, patkány, ló, szarvasmarha, ember, stb.), és a kezelés céljától függ. Általában elegendő azt biztosítani, hogy a hatóanyagot hatásos dózisban adagoljuk. Például felnőttek egységdózisa (testtömeg 50 kg) 1 mg és 10 g, előnyösen 10 mg és 2 g lehet a mikrokapszulák tömegére vonatkoztatva. Injekció formájában történő adagolás esetén a szuszpenziók térfogata 0,1 és 5 ml, előnyösen 0,5 és 3 ml között lehet.

A találmány szerint a vízdíszható gyógyszer mikrokapszuláinak vízben szárítási eljárással való előállítása esetén a vízdíszható gyógyszer mikrokapszulákba való felvétele és a mikrokapszulák vízdíszható gyógyszer tartalma növelhető. Így sikerült olyan mikrokapszula formájú gyógyászati készítményeket előállítanunk, amelyek egy vízdíszható gyógyszer hatásos mennyiségét a hagyományos egységdózisnál nagyobb mennyiségben tartalmazzák egy biológiai kompatibilis polimer mellett, a fenti mikrokapszulák a gyógyszer nyújtott felszabadulását biztosítják hosszú időn keresztül, és a gyógyszer kezdeti felszabadulása kicsi.

A találmányt közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni. A példákban a %-ok tömeg%-ot, és a megadott molekula-tömegek átlagos molekula-tömeget jelentenek.

A példákban bemutatott gyógyszerfelvételt (%) az alábbi képlet segítségével számítottuk ki:

Gyógyszerfelvétel (%) = $100 \times \frac{\text{Gyógyszer mennyisége a mikrokapszulában}}{\text{Eredetileg beadagolt gyógyszer mennyisége}}$

1. példa

0,5 g tirotropin-felszabadító hormont (TRH) 0,2 g vízben oldunk. Az oldathoz 4,5 g tejsav/glikolsav kopolimer (PLGA, 75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekula-tömeg 14 000) adunk, 4,9 ml diklór-metánban. A kapott V/O emulziót 19–20 °C-ra hűtjük és 1 liter 0,1%-os, 1% mannitot tartalmazó, előzetesen 19–20 °C-ra hűtött poli(vinil-alkohol) (PVA) oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és szárítjuk. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 90,3%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 8,0%, mindkét érték magasabb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

2. példa

0,5 g TRH-t 0,3 g vízben oldunk. A kapott oldathoz

hozzáadjuk 4,5 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekula-tömeg 14 000) 5,6 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 19–20 °C-ra hűtjük. A mikrokapszulákat az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, 1 liter 0,1%-os, 5% mannitot tartalmazó, előzetesen 19–20 °C-ra hűtött PVA oldatot alkalmazva. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 83,4%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 7,4%, mindkét érték magasabb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

3. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a mikrokapszulákat, 10% mannitot tartalmazó 0,1%-os PVA-oldat alkalmazásával. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 82,8%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 7,4%, mindkét érték magasabb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

4. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a mikrokapszulákat, 0,5% mannitot tartalmazó 0,1%-os PVA-oldat alkalmazásával. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 88,3%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 7,9%, mindkét érték magasabb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

5. példa

15 g TRH-t 6 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 135 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekula-tömeg 14 000) 168 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 19–20 °C-ra hűtjük, és 45 liter 0,1%-os, 1% mannitot tartalmazó, előzetesen 19–20 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és szárítjuk. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 93,9%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 8,3%, mindkét érték magasabb, mint a 2. összehasonlító példában kapott értékek.

6. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a mikrokapszulákat, 1% glukózt tartalmazó 0,1%-os PVA-oldat alkalmazásával. A TRH felvétele a mikrokapszulákba, és a mikrokapszulák TRH tartalma nagyobb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

7. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a mikrokapszulákat, 0,2% nátrium-kloridot tartalmazó 0,1%-os PVA-oldat alkalmazásával. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 95,2%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 7,9%, mindkét érték magasabb, mint az 1. összehasonlító példában kapott értékek.

8. példa

495 mg leuprolid-acetátot és 80 mg zselatint 0,5 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 3,97 g

PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 5,5 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 18,5 °C-ra hűtjük, és 1 liter 0,1%-os, 1% mannitot tartalmazó, előzetesen 18,5 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és fagyasztva szárítjuk. A leuprolid-acetát felvétele a mikrokapszulákba 89,1%, és a mikrokapszulák leuprolid-acetát tartalma 9,7%, mindkét érték magasabb, mint a 3. összehasonlító példában kapott értékek.

9. példa

22,5 g TRH-t 6,75 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 202,5 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 252 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 14–16 °C-ra hűtjük, és 45 liter 0,1%-os, 1% mannitot tartalmazó, előzetesen 14–16 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és szárítjuk. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 88%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 7,5%, mindkét érték magasabb, mint a 2. összehasonlító példában kapott értékek.

10. példa

67,5 g TRH-t 20,25 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 607,5 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 756 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 14–16 °C-ra hűtjük. A mikrokapszulákat a 9. példában leírtak szerint állítjuk elő, 135 liter 0,1%-os, 1% mannitot tartalmazó, előzetesen 14–16 °C-ra hűtött PVA-oldatot alkalmazva. A TRH felvétele a mikrokapszulákba, és a mikrokapszulák TRH tartalma nagyobb, mint a 2. összehasonlító példában kapott értékek.

1. összehasonlító példa

0,5 g TRH vizes oldatához hozzáadjuk 4,5 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 5,6 ml diklór-metánnal készült oldatát. A kapott V/O emulziót 19–20 °C-ra hűtjük és 1 liter 0,1%-os, előzetesen 19–20 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és szárítjuk. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 76,6%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 6,8%.

2. összehasonlító példa

15 g TRH-t 9 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 135 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 168 ml diklór-metánnal készült oldatát. A kapott V/O emulziót 19–20 °C-ra hűtjük és 45 liter 0,1%-os, előzetesen 19–20 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálás-

sal összegyűjtjük és szárítjuk. A TRH felvétele a mikrokapszulákba 76,0%, és a mikrokapszulák TRH tartalma 6,5%.

3. összehasonlító példa

16,5 g leuprolid-acetátot és 2,7 g zselatint 16,7 g vízben oldunk. A kapott oldathoz hozzáadjuk 132,3 g PLGA (75:25 tömegarányú tejsav/glikolsav kopolimer, molekulatömeg 14 000) 167 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az így kapott V/O emulziót 18,5 °C-ra hűtjük, és 25 liter 0,1%-os, előzetesen 18,5 °C-ra hűtött PVA-oldatban diszpergálva előállítjuk a (V/O)/V emulziót. 3 órán keresztül tartó vízben szárítás után a mikrokapszulákat centrifugálással összegyűjtjük és fagyasztva szárítjuk. A leuprolid-acetát felvétele a mikrokapszulákba 85,3%, és a mikrokapszulák leuprolid-acetát tartalma 9,3%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás vízoldható gyógyszerek mikrokapszuláinak előállítására vízben szárítási eljárással, *azzal jellemezve*, hogy

- (a) (1) előállítunk egy V/O típusú emulziót, amelynek belső vizes fázisa egy, a vízoldható gyógyszert tartalmazó oldat, és az olajos fázisa egy polimert tartalmazó oldat,
- (2) a V/O típusú emulziót vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítunk egy (V/O)/V típusú emulziót, és
- (3) a (V/O)/V típusú emulziót vízben szárítási eljárásnak vetjük alá; vagy
- (b) (1) az olajos fázist képező, vízoldható gyógyszert és egy polimert tartalmazó oldatot vagy szuszpenziót a vizes fázist képező, ozmotikus nyomást beállító anyagot tartalmazó oldatban vagy szuszpenzióban diszpergálva előállítunk egy O/V típusú emulziót, és
- (2) az O/V típusú emulziót vízben szárítási eljárásnak vetjük alá.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízoldható gyógyszerként egy biológiai aktivitással rendelkező peptidet alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 200 és 80 000 közötti molekulatömegű biológiai aktivitással rendelkező peptidet alkalmazunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy biológiai aktivitással rendelkező peptidként tiroptropin-felszabadító hormont alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ozmotikus nyomást beállító anyagként egy vízoldható többértékű alkoholt alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ozmotikus nyomást beállító anyagként egy vízoldható hatértékű alkoholt alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ozmotikus nyomást beállító anyagként mannitot alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ozmotikus nyomást beállító anyag koncentrációja a külső vizes fázisban 0,001 és 60 tömeg% közötti.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ozmotikus nyomást beállító anyag koncentrációja a külső vizes fázisban 0,05 és 30 tömeg% közötti.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ozmotikus nyomást beállító anyag koncentrációja a külső vizes fázisban 1 tömeg%.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-*

ve, hogy olyan polimert alkalmazunk, amelynek átlagos molekulatömege 2000 és 800 000 közötti.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimerként egy biológiailag lebontható polimert alkalmazunk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy biológiailag lebontható polimerként hidroxikarbonsavak polimerjeit vagy kopolimerjeit alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimerként tejsav/glikolsav kopolimert alkalmazunk.