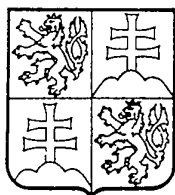


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 435

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 37/26//
A 61 K 37/28

(21) PV 6143-88.Q
(22) Přihlášeno 14 09 88
(30) Právo přednosti od 14 09 87 (4774/87)
23 12 87 DK (6825/87)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 30 10 92

(72) Autor vynálezu

SØRENSEN ANDERS ROBERT, HERLEV,
ENGESGAARD ANNE, RØDOVRE,
HANSEN PHILIP EDGAR, KØBENHAVN (DK)

(73) Majitel patentu

NOVO INDUSTRI A/S, BAGSVAERD
(DK)

(54)

Způsob výroby farmaceutického prostředku

(57) Řešení spočívá v tom, že se farmaceuticky účinný peptid disperguje v pomocné látce, zvyšující vstřebávání, a to v alespoň jednom sacharidu ze skupiny monosacharidů o 3 až 8 atomech uhlíku a oligosacharid s obsahem 6 až 16 monosacharidů, s výhodou glukosylových zbytků a popřípadě se přidávají pomocné složky jako práškovaná, voskovitá nebo kapalná ředidla, pufrů k udržení stálého pH, konzervační činidlo nebo činidlo k udržení stálého osmotického tlaku.

Vynález se týká způsobu výroby farmaceutického prostředku pro neenterální cestu podání některých látek, zejména pro podání ústní sliznicí, rektální sliznicí nebo nosní sliznicí.

Je zřejmé, že pro nemocného je nejvýhodnější způsob podání, odlišný od injekčního podání, zejména perorální nebo rektální podání, avšak neúčinnější je obvykle přesto podání parenterální. Tato skutečnost je významná především v případě léčiv, která se špatně vstřebávají v žaludku a ve střevě, v případě léčiv, která jsou v průběhu vstřebávání inaktivována nebo k jejichž metabolismu dochází při prvním průchodu játry po perorálním podání. Všechna tato léčiva jsou tedy obvykle podávána parenterálně.

Parenterální podání má však celou řadu nevýhod, například nutnost sterilních pomůcek, bolestivost, podráždění a často poškození tkáně při opakovaných injekcích a také možnost zanesení infekce. Bylo by tedy zapotřebí nalézt jiný způsob podání, který by byl rovnocenný parenterálnímu podání v tom smyslu, že by bylo možno obejít rozklad některých sloučenin při jejich prvním průchodu játry. Příkladem potenciálně slibných možností podání v tomto smyslu může být podání ústní sliznicí, rektální sliznicí nebo nosní sliznicí. Je však všeobecně známo, že při těchto způsobech podání není možno obvykle přesně předpovědět biologickou dostupnost podaného léčiva, protože závisí na chemické povaze látky, ale také na vhodných pomocných látkách, které mohou podporovat vstřebávání.

Rektální podání celé řady sloučenin například ve formě čípků je již dávno známo. Tento způsob podání umožňuje dosáhnout určité hladiny látky v krevním oběhu, aniž by tato látka nejprve procházela játry. Pro propranolol byla tato skutečnost prokázána v publikaci A.G. de Boer a další, J. Pharm. Pharmacol. 33, (1981), str. 50. Propranolol se také vstřebává z nosní dutiny. Hladina této látky v krvi je v tomto případě téměř stejně vysoká jako hladina při nitrožilním podání. Obdobného výsledku je možno tímto způsobem dosáhnout také v případě progesteronu.

Dalším příkladem pro podávání farmaceuticky účinných látek s molekulovou hmotností do 1 k jednotky mohou být například farmaceutické prostředky, které obsahují ergopeptidové alkaloidy, rozpuštěné ve směsi vody a ethanolu, podávané ve formě aerosolů a popsané ve švýcarském patentovém spisu č. 636 011, dále soli farmaceuticky účinných aminů s alifatickými kyselinami, popsané v kanadském patentovém spisu č. 988 852 a katecholaminu, uvedené do suspenze v alifatické kyselině nebo easteru a emulgované polyoxyethylenem, popsané v evropském patentovém spisu č. 160 501 A.

V průběhu posledních desetiletí byla vyvinuta celá řada léčiv polypeptidové povahy, zejména syntetických. Tyto polypeptidy jsou podávány převážně parenterálně vzhledem k jejich neúplnému vstřebávání zažívací soustavou a vzhledem k jejich nestálosti v žaludeční a střevní šťávě. Z tohoto důvodu byly zintenzivněny pokusy podávat tyto látky některými sliznicemi, zvláště nosní sliznicí. Při tom bylo zjištěno, že některé menší polypeptidy až do přibližně deseti zbytků aminokyselin se poměrně dobře vstřebávají nosní sliznicí z jednoduchých vodných roztoků, větší polypeptidy se při tomto způsobu podání vstřebávají neúplně a nereprodukovatelně, tato nestálost vstřebávání se zvyšuje se zvyšující se molekulovou hmotností, jak bylo souhrnně popsáno v publikaci L. Illum, Archiv for Pharmaci og Chemi 94, (1987), str. 127 až 135.

Aby bylo možno překonat nevýhody tohoto způsobu podání sliznicemi, zejména nosní sliznicí, byly navrženy farmaceutické prostředky, obsahující větší polypeptidy spolu s některými biologicky přijatelnými látkami, které podporují vstřebávání větších polypeptidů z kapalných i pevných, zejména práškových farmaceutických prostředků.

Například v evropském patentovém spisu č. 111 841 A se popisuje příznivý vliv žlučových kyselin na toto vstřebávání a v US patentovém spisu č. 4 476 116 se popisuje příznivý vliv některých chelatačních činidel, například EDTA.

Prostředky tohoto typu, upravené pro vstřebávání insulinu sliznicí by byly vysoce výhodné pro nemocné, závislé na podávání insulinu, ve srovnání s dosud dostupnými prostředky pro parenterální podání za předpokladu, že by se zvolenou sliznicí insulin vstřebával dostatečně účinně a trvale. Pro toto použití byla již zkoušena řada pomocných činidel, zejména šlo o smáčedla.

U psů bylo možno pozorovat malé vstřebávání sliznicí ústní pro insulin za přítomnosti glykocholátu sodného, jak bylo popsáno v publikaci M. Ishida a další, Chem. Pharm. Bullerin 29, (1981) str. 810 až 816. Obdobné výsledky byly získány při rektálním podání, a to jak za přítomnosti látek těchto smáčedel, tak za přítomnosti látek bez tohoto účinku, jak bylo popsáno v publikaci T. Nishitate a další, Journ. Pharm. Sciences 69 (1980), str. 744 - 745.

Iontová a neiontová smáčedla, například soli žlučových kyselin a ethery polyoxyethylenu s vyššími alkoholy v přípravcích pro nosní podání byly popsány v britském patentovém spisu č. 1 527 605, zatímco použití specifického etheru polyoxyethylenu s vyšším alkoholem, zejména polyoxyethylen-9-lauryletheru bylo popsáno v publikaci R. Salzman a další, New England J. of Med. 312 (1985), str. 1078 až 1084. Další pomocné látky, například soli kyseliny taurodihydrofusidové byly popsány v US patentovém spisu č. 4 548 922.

Chemická povaha těchto známých pomocných látek se podstatně liší od látek, které jsou známými složkami buněčných membrán, včetně sliznice nosní dutiny. Tato vlastnost byla patrně příčinou skutečnosti, že uvedené látky mohou způsobit zejména při dlouhodobém podání podráždění nosní sliznice nebo také její trvalé poškození. Podle dánské patentové přihlášky č. 3700/87 jsou podstatně účinnější a lépe se snášejí látky, které jsou bližší složkám buněčné membrány ve sliznicích, například fosfolipidy se střední délkou řetězce. Je také nutno volit správná nosná prostředí, zejména v případě, že prostředek má být podán ve formě prášku. V tomto případě jsou nosným prostředím s výhodou ve vodě nerozpustné baze jako celulóza, škrob a jejich chemické deriváty, některé polymery nebo jiné makromolekulární látky, které byly popsány například R. Nagaiem a spolupracovníky v US patentovém spisu č. 4 613 500.

Vynález je založen na pozorování, že některé ve vodě rozpustné sacharidy mají vysokou účinnost jako pomocné látky pro vstřebávání a mimoto jsou tyto sloučeniny velmi dobře snášeny sliznicemi i při dlouhodobém podávání.

Předmětem vynálezu je způsob výroby farmaceutického prostředku pro neenterální podání účinných látek, zejména peptidické povahy, jako insulinu nebo glukagonu, se zvýšenou vstřebatelností sliznicemi, zejména nosní sliznicí, vyznačující se tím, že jako pomocná látka zvyšující vstřebávání se použije alespoň jeden sacharid nebo jako metabolit ze skupiny monosacharidů s 3 až 8 atomy uhlíku nebo oligosacharidy s 6 až 16 monosacharidy.

Postupuje se tak, že se farmaceuticky účinná složka disperguje v nosném prostředí, které obsahuje alespoň jeden ze svrchu uvedených sacharidů, například mechanicky nebo lyofilizací vodného roztoku nebo suspenze, přičemž dále je možno do prostředku přidat ještě další pomocné složky, například ředidlo ve formě prášku, vosku nebo kapaliny, činidlo pro úpravu pH, konzervační činidlo a činidlo pro úpravu osmotického tlaku.

Výhodné monosacharidy se volí ze skupiny tetros, pentos, hexos a heptos. Zvláště výhodnými sacharidy jsou D-erythrosa, D-ribosa, D-ribulosa, D-cylosa, D-lyxosa, L-arabiosa, D-mannosa, L-sorbosa a D-sedoheptulosa, všechny tyto cukry jsou přírodního původu. Použít je však možno také odpovídající enantiomer. Nejvýhodnějšími monosacharidy jsou D-lyxosa, D-xylosa, D-ribosa, D-mannosa a L-sorbosa. Příkladem metabolitů monosacharidů mohou být jejich fosfáty, zvláště ty, které jsou fosforylovány na terminální hydroxylové skupiny.

Výhodná skupina oligosacharidů obsahuje α -, β -, gamma-cyklodextrin, jeho O-substituované deriváty, zvláště ty, které jsou substituovány acylovým karboxyalkylovým nebo alkylovým zbytkem, a výhodou methylovým zbytkem, a odpovídající rozvětvené cyklo-dextriny, ve kterých vedlejší řetězce jsou uhlohydrátové zbytky, zejména maltosylový nebo glukosylový zbytek.

Nejvýhodnějšími oligosacharidy jsou α -, β - a gamma-cyklo-dextrin a jeho deriváty, rozvětvené jedním nebo větším počtem maltosylových zbytků. Tyto rozvětvené cyklo-dextriny jsou známy například z US patentového spisu č. 4 668 626.

Ve výhodném provedení způsobu podle vynálezu se jako farmaceuticky účinné složky užije polypeptidu. Výhodnou skupinou polypeptidů je insulin a insulinové deriváty, například insulin, modifikovaný chemickou nebo enzymatickou cestou nebo technologií s použitím rekombinantní DNA nebo směsi těchto insulinových derivátů, proinsulin a glukagon. Dalšími výhodnými polypeptidy jsou hormon příštítných tělísek, antagonisty tohoto hormonu, calcitonin, vasopresin, renin, prolaktin, růstový hormon, hormon stimulujiící štítnou žlázu, kortikotropin, faktor, uvolňující kortikotropin, solikostimulační hormon, luteinizační hormon, choriový gonadotropin, atriální peptidy, interferon, aktivátor plasminogenu z tkání, gammaglobuliny, faktor VII, faktor VIII, hormon, uvolňující růstový hormon, hormon, uvolňující luteinizační hormon, somatostatin a cholecystokininy.

Prostředek, získaný způsobem podle vynálezu může být pevný, například může jít o čípek pro rektální podání nebo o šňupací prášek, nebo může být kapalný, například může jít o roztok nebo suspenzi pro podání ve formě spreje.

Práškovité prostředky pro podání nosní sliznicí mohou obsahovat farmaceuticky účinnou složku a prostředek pro usnadnění vstřebávání ve směsi s prostředky, přijatelnými pro toto podání, které mohou být ve vodě nerozpustné, práškovité nebo může jít o směs těchto látek, například jde o celulózu a její deriváty, například ethery celulózy nebo sodnou sůl karboxymethylcelulózy, dále o škrob, alifatické kyseliny s dlouhým řetězcem nebo jejich soli, například stearan hlinitý nebo hořečnatý, dále organický polymer, například kyseliny akrylové nebo jejího derivátu nebo její soli nebo anorganické ředidlo, například mastek nebo infusoriová hlinka. Je zřejmé, například z US patentového spisu č. 4 613 500, že tyto a další podobné sloučeniny mohou také plnit funkci nosného prostředí, například při podávání nosní sliznicí. Při vysvětlování podstaty způsobu podle vynálezu, ve které se navrhuje použití podstatně účinnějších nosných prostředí, bude však pro tyto dříve známé látky užíváno pojmu ředidlo.

Ve výhodném provedení způsobu podle vynálezu se ředidlo mísí s ve vodě rozpustným nosným prostředím v množství 0 až 80 %, zvláště 0 až 50 % hmot. V nejvýhodnějším provedení způsobu podle vynálezu se ve vodě rozpustné nosné prostředí užívá v nezředěném stavu.

Práškovité prostředky je možno připravit tak, že se pevná látka, například krystalická, amorfni nebo lyofilizovaná farmaceuticky účinná složka disperguje v práškovitém nosném prostředí, které popřípadě obsahuje ještě ředidlo, obvykle

mechanicky, například mletím nebo v třecí misce. Je také možno postupovat tak, že se farmaceuticky účinné látky rozpustí nebo uvede do suspenze ve vodě společně s nosným prostředím, které popřípadě obsahuje ve vodě nerozpustné ředidlo, v případě potřeby se upraví pH na neutrální hodnotu, tj. 6,5 až 8. Potom se suspenze zbaví vody například lyofilizací.

Vzhledem k tomu, že proteázy a peptidázy jsou spojeny s nosní sliznicí, jak bylo popsáno v publikaci R. E. Stratford a V. H. L. Lee, Int. Journ. Pharmaceutics 30 (1986), str. 73 až 82, může být žádoucí včlenit do prostředků, které obsahují polypeptidy také biologicky přijatelné inhibitory proteáz a peptidáz.

Kapalné prostředky, které obsahují jako ředidlo vodu, budou obvykle obsahovat také pomocné látky, například pufrы pro udržení stálého pH, jako fosfátový, citrátový nebo acetátový pufr, konzervační prostředek a sloučeniny, zajišťující stálý osmotický tlak, například glycerol, nebo chlorid sodný.

Kapalné prostředky mohou v sobě spojívat nové řešení způsobu podle vynálezu a řešení, které bylo uvedeno v dánské patentové přihlášce č. 3700(87, zmíněné svrchu a týkající se látek pro usnadnění vstřebávání typu fosfatidylcholinů a alifatických olejů se střední délkou řetězce. Tyto kapalné prostředky by mohly obsahovat farmaceuticky účinnou složku a ve vodě rozpustný sacharid ve formě roztoku a/nebo disperze v roztoku fosfatidylcholinu v alifatickém oleji nebo v jeho emulsi ve vodné fázi.

Koncentrace farmaceuticky účinné látky v prostředcích, připravených způsobem podle vynálezu bude záviset na typu účinné látky, na její účinnosti, na poměru její biologické dostupnosti při podání sliznicí a jinými cestami podání, například při parenterálním podání a na požadované četosti podání ve srovnání s běžnou jednotlivou dávkou uvedené látky. Tyto farmakologické údaje je možno snadno běžným způsobem získat pokusem na zvířeti, například ve formě indexu tak, jak se užívají při stanovení účinnosti insulinových preparátů a jak budou dále uvedeny v příkladové části.

Pokud jde o insulin, může se pohybovat jeho koncentrace ve farmaceutickém prostředku, získaném způsobem podle vynálezu v rozmezí 5 až 10 000 mezinárodních jednotek (IU)/g, s výhodou v rozmezí 50 až 5 000 IU/g.

Pokud jde o glukagon, může se jeho koncentrace v prostředku, získaném způsobem podle vynálezu pohybovat v rozmezí 0,1 až 800 mg/g s výhodou 1 až 600 mg/g.

Insulinové prostředky s výhodou obsahují insulin lidského původu, insulin skotu nebo vepře.

Způsobem podle vynálezu je možno připravit prostředek s obsahem insulinu například tak, že se rozpustí insulin, například krystalický zinkinsulin, jako vysoce čistý insulin podle britského patentového spisu č. 1 285 023 ve vodě za přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Vodný roztok konzervačního činidla, například fenolu, alkylfenolu jako kresolu nebo methyl-p-hydroxybenzoátu se připraví odděleně, popřípadě s pomocí činidla, zajišťujícího isotonicitu jako chloridu sodného nebo glycerolu. Mimo to může tento roztok obsahovat pufr, například fosforečnan sodný, citronan sodný, octan sodný nebo tris, to jest tris(hydroxymethyl)aminomethan a inhibitor proteázy. Výsledný roztok se potom smísí s roztokem insulinu a přidá se báze, například roztok hydroxidu sodného k úpravě pH na neutrální hodnoty. Nosné prostředí s obsahem sacharidu je možno přidat k insulinovému roztoku ve formě vodného roztoku nebo suspenze. Roztok nebo suspenze sacharidu může popřípadě obsahovat pufr a konzervační činidlo. Po smísení je možno znovu upravit pH výsledného prostředku na neutrální hodnoty. Nakonec se výsledná směs zbaví vody, například lyofilizací.

Práškový prostředek je možno použít v jakémkoliv pomůcce pro nanášení obdobných pevných prostředků na sliznici. Může jít například o kapsli, která obsahuje požadovanou dávku prášku. Vsunutím běžné rozprašovací pomůcky se kapsle otevře pomocí jehly, čímž vznikne otvor na každém jejím konci. Adaptor se potom zavede do nosního otvoru a kapsle se vyprázdní proudem vzduchu z mechanické pomůcky nebo pomocí hnacího plynu.

Kapalně prostředky je možno používat pomocí jakéhokoliv rozprašovacího zařízení pro nosní podání. Toto zařízení by mělo být zkonstruováno tak, aby zajišťovalo přesnost, může například jít o nádržku, ventil a spouštěcí pomůcku, kterou může být mechanické čerpadlo nebo aerosol pod tlakem. Aerosolový systém vyžaduje inertní hnací plyn, který by nereagoval se složkami prostředku. Vhodným hnacím plynem mohou být fluorované uhlovodíky, uhlovodíky, dusík, oxid dusný a směsi těchto plynů.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Insulinový výchozí materiál, užitý v těchto příkladech obsahoval 20 až 30 μ g zinku v mg dusíku.

Monosacharidy α -, β - a gammacyklodextriny jsou běžně dodávané výrobky. Rozvětvený maltosylcyclodextrin byl připraven způsobem, popsáným v US patentovém spisu č. 4 668 626, který byl uveden svrchu.

Příklady 1 až 12

Prostředky v následujících příkladech byly připraveny smísením uvedené dávky lidského insulinu s 20 mg zvoleného sacharidu.

Prostředky byly zkoušeny na králících tak, že čtyřem až osmi králíkům byl podán prostředek s obsahem insulinu do nosu v množství 20 mg/zvíře. Po 0, 15, 30, 60 a 120 minutách potom byly odebírány vzorky krve a byla stanovena hladina glukózy v krvi. Každá z těchto koncentrací glukózy v krvi byla vyjádřena v procentech počáteční koncentrace glukózy a byla vypočítána plocha mezi křivkou pro průměrnou koncentraci glukózy v čase a základní hodnotou, která byla považována za 100 %. Potom byl vypočítán index, srovnávající hypoglykemický účinek prostředku pro podání nosní sliznicí se standardním prostředkem pro podkožní podání při použití insulinu s rychlým nástupem účinku podle následujícího vzorce

$$\text{index} = 0,053 \times A/D$$

kde A je plocha nad křivkou pro zkoumaný prostředek,

D je dávka v IU/zvíře a

faktor 0,53 je empiricky odvozený faktor z podkožního podání téhož preparátu.

Příklad

číslo	Sacharid	IU insulin	Index
1	D-mannosa	8	20
2	L-sorbosa	8	21
3	D-lyxosa	8	26
4	D-xylosa	8	26
5	D-ribosa	8	29
6	D-riboso-5-fosfát	6	30
7	α -cyklodextrin	6	42
8	β -cyklodextrin	6	44
9	gamma-cyklodextrin	6	26
10	maltosylcyclodextrin	6	20

Příklad číslo	Sacharid	IU insulin	Index
11	β -cyklodextrin (80 % + 20 % stearenu hořečnatého)	6	38
12	β -cyklodextrin (40 % + 60 % stearenu hořečnatého)	6	35

Příklad 13

4,53 mg lidského insulinu se promísí v hmoždíři s 395,47 mg α -cyklodextrinu za vzniku prostředku s obsahem insulinu 0,3 IU/mg.

Při podání králíkům způsobem, uvedeným v příkladech 1 až 12 byl index pro tento prostředek 42.

Příklad 14

2,91 mg lidského insulinu se smísí v hmoždíři s 717,09 mg α -cyklodextrinu.

Směs se potom postříká roztokem 80 mg didekanoylfosfatidylcholinu v příslušném množství ethanolu s obsahem 30 % objemových vody a potom se směs usuší.

Usušený prášek se protlačí sítí s průměrem otvorů 0,7 mm a potom ještě sítí s průměrem otvorů 0,2 mm, čímž se získá prostředek s obsahem 0,1 IU/mg insulinu.

V případě, že se tento prostředek zkouší na králících způsobem podle příkladů 1 až 12, je možno prokázat index 88.

Příklad 15

Postupuje se způsobem podle příkladu 14 při použití 9,06 mg lidského insulinu, 750,94 mg ribosy a 40 mg didekanoylfosfatidylcholinu, čímž se získá prostředek s obsahem insulinu 0,3 IU/mg.

V případě, že se tento prostředek zkouší na králících způsobem podle příkladů 1 až 12, je možno prokázat index 22.

Příklad 16

Opakuje se způsob podle příkladu 14 při použití 2,3 mg lidského insulinu, 537,7 mg α -cyklodextrinu a 60 mg didekanoylfosfatidylcholinu v roztoku v ethanolu s obsahem 4 % objemové vody za vzniku přípravku s obsahem insulinu 0,1 IU/mg.

V případě, že se tento prostředek zkouší na králících způsobem podle příkladů 1 až 12, je možno prokázat index 95.

Příklad 17

4 mg lidského glukagonu se drtí ve hmoždíři spolu se 796 mg α -cyklodextrinu za vzniku prostředku s obsahem glukagonu 5 mg/g.

Tento prostředek byl potom zkoušen na králících tak, že čtyřem až osmi králíkům byl podán do nosní sliznice uvedený prostředek v množství 20 mg/zvíře. Po 0, 15, 30, 60 a 120 minutách po podání uvedeného prostředku byly odebrány vzorky krve a byla stanovena koncentrace glukózy v krevním oběhu. Každá koncentrace glukózy byla vyjádřena v procentech počáteční koncentrace glukózy, potom byla vypočítána plocha pod křivkou, znázorňující průměrnou koncentraci glukózy v čase. Původní koncentrace glukózy

byla pokládána za 100 %. Získaná plocha byla dělena podanou dávkou a vypočítaná hodnota byla uváděna jako velikost hyperglykemického účinku podané dávky.

V tomto pokusu byla získána pro svrchu připravený prostředek plocha 74,876.

Příklad 18

Byl opakován postup podle příkladu 14 při použití 4 mg lidského insulinu, 716 mg α -cyklodextrinu a 80 mg didecanoylfosfatidylcholinu v ethanolu s obsahem 4 % objemové vody za vzniku prostředku s obsahem glukagonu 5 mg/g.

Při zkouškách podle příkladu 17 byla získána plocha 107,683.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby farmaceutického prostředku pro neenterální podání účinných látek, zejména peptidické povahy, jako insulinu nebo glukagonu, se zvýšenou vstřebatelností sliznicemi, zejména nosní sliznicí, vyznačující se tím, že jako pomocná látka zvyšující vstřebávání se použije alespoň jeden sacharid nebo jeho metabolit ze skupiny monosacharidů s 4 až 8 atomy uhlíku nebo oligosacharidy s 6 až 16 monosacharidy.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se monosacharid volí ze skupiny tetrosa, pentosa, hexosa a heptosa.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako monosacharid užije D-etythrosa, D-ribosa, D-ribulosa, D-xylosa, D-lyxosa, L-arabinosa, D-mannosa, L-sorbosa, nebo D-sedoheptulosa.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako monosacharid užije D-lyxosa, D-xylosa, D-ribosa, D-amnosa nebo L-sorbosa.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oligosacharid volí ze skupiny α -cyklodextrin, β -cyklodextrin, gamma-cyklodextrin nebo rozvětvený cyklodextrin.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako oligosacharid užije α -nebo β -cyklodextrin.