(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 914909 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 914909

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C08B 37/00
C08J 5/18
A61K 9/36
A61K 47/26

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.10.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.10.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.04.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.10.1990 DE 4033041

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **ASTA Medica Aktiengesellschaft,** Weismüllerstrasse 45, 6000 Frankfurt/Main 1, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bauer, Kurt Heinz,** BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Wohlschlegel, Christian,** BRD, SAKSA, (DE)
3 • **Sarlikiotis, Antonis,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Galaktomannanderivat för beklädning och inkapsling av verkande ämnen i läkemedel

Galaktomannanderivat för beklädning och inkapsling av verkande ämnen iläkemedel

Galaktomannaanijohdannaisia lääkkeiden vaikuttavien aineiden päällystämiseen tai upottamiseen

On tunnettua valmistaa hydrofiilisiä polymeerejä, esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosaa tai myös karboksimetyyligalaktomannaaneja sellaisten ei-lääkkeellisten valmisteiden valmistukseen, joissa on mikrobien vastaisia vaikuttavia aineita (EP-hakemusjulkaisu 285 209). Polygalaktomannaanien hydroksialkyylieetterit ovat tunnettuja lisäksi hiili-, vesiseosten stabilisaattoreina (EP-hakemusjulkaisu 209 122) sekä veden selkeyttämiseen (US-patenttijulkaisu 3 830 736). US-patenttijulkaisu 3 740 388 koskee polygalaktomannaanien karboksialkyylieetterien valmistusmenetelmää, jolloin sellaisia reaktiotuotteita voidaan käyttää kalsiumin kanssa muodostuneen kompleksiyhdisteen muodossa paksunnosaineina.

Lisäksi kirjallisuudessa on kuvattu erilaisia galaktomannaaniestereitä sekä galaktomannaanieettereitä. Näitä galaktomannaanieettereitä valmistetaan kuitenkin hyvin kalliiden menetelmien avulla. Sitä paitsi näiden tunnettujen tuotteiden keskimääräinen substituutioaste on välillä 0,1 - 1,6, eli se on selvästi alempi kuin keksinnön mukaisen yhdisteen substituutioaste [ks. Bartl, H., Falbe, J., Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, osa E 20/3, Thieme, Stuttgart, 1987; Carson, J.F., Maclay. W.D., J. Am. Chem. Soc., 70 (1948) 2249]. Viitteessä J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 2249 sekä viitteessä J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 1511 mainitaan tosin metyyligalaktomannaaneja, joilla on korkeampi substituutioaste, mutta niin valmistetuilla mannaaneilla on pienempi moolimassa kuin keksinnön mukaisilla, eli tällöin käsitellään tosin metyyligalaktomannaaneja, mutta näillä on oleellisesti pienempi moolimassa kuin keksinnön mukaisilla galaktomannaanijohdoksilla.

Tämä keksintö koskee sen vuoksi uusia galaktomannaaneja, joiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 %, edullisesti 30 - 80 % tai 30 - 70 %, erityisesti 40 - 60 % tai myös 45 - 55 % mukana olevista galaktomannaaniketjun mannoosiryhmistä muodostaa jatkuvia mannoosilohkoja, joissa on 2 - 20, edullisesti 5 - 20 mannoosiyksikköä, joita ei ole substituoitu galaktoosiryhmillä, kiinteiden ja/tai nestemäisten vaikuttavien aineiden päällysteisiin ja/tai upotuspäällysteisiin, jotka vapauttavat vaikuttavat aineet vasta paksusuolessa tai glykolyyttisten entsyymien läsnä ollessa. Edullisesti kyseessä ovat galaktomannaanit, joiden eetteriryhmät koostuvat C_1-C_6-alkoksiryhmistä (erityisesti C_2-C_4-alkoksiryhmistä), fenyyli-C_1-C_4-alkoksiryhmistä tai fenoksiryhmistä ja joissa esteriryhmät koostuvat C_3-C_{22}-alkanoyylioksiryhmistä, edullisesti C_3-C_{16}-alkanoyylioksiryhmistä. Keksinnön mukaisten galaktomannaanien moolimassa on välillä 10^4 - 10^8, erityisesti 10^5 - 10^6 g. Perustana olevan galaktomannaaniketjun mannoosi/galaktoosi-suhde on tilastollisesti esimerkiksi välillä 2:1 - 20:1, edullisesti välillä 4:1 - 10:1. Tässä perustana olevan galaktomannaanin vapaat hydroksyyliryhmät ovat keskimäärin 80 - 100-prosenttisesti eetteröityneet ja/tai esteröityneet. Keksinnön mukaisten galaktomannaanien suora perusketju koostuu 1.4-liittyneistä mannopyranoosiyksiköistä. Galaktoosimolekyylit ovat liittyneet glykosidisesti tämän ketjun kanssa mannoosijäsenten CH_2-OH-ryhmien välityksellä.

Keksinnön mukaisia uusia galaktomannaanijohdoksia voidaan käyttää esimerkiksi lääkkeiden vaikuttavien aineiden päällystämiseen tai upottamiseen tai myös kalvojen valmistukseen.

Keksinnön mukaiset galaktomannaanijohdokset ovat uusia. Oli yllättävää, että nämä keksinnön mukaiset galak-

tomannaanijohdokset vapauttavat vaikuttavia aineita, jotka ovat tähän upotettuja tai sellaisilla galaktomannaanijohdoksilla päällystettyjä, vasta paksusuolessa, eli vasta glykolyyttisten entsyymien läsnä ollessa, ei kuitenkaan esimerkiksi mahanesteen tai ohutsuolen ympäristössä.

Keksinnön mukaiset galaktomannaanijohdokset sopivat siis erityisesti lääkevalmisteiden valmistukseen, jolloin vaikuttavat aineet täytyy tai pitää suojata maha- ja ohutsuolinesteiden vaikutuksilta ja näiden vaikuttavien aineiden tulee vapautua vasta paksusuolessa. Tähän asti sellaisissa tapauksissa vastaavat vaikuttavat aineet on täytynyt antaa tavallisesti parenteraalisesti.

Tähän asti tunnetut vaikuttavia aineita paksusuolessa vapauttavat lääkemuodot, joissa lääkeaineet tai lääkeaineytimet on päällystetty polymeereillä tai upotettu polymeereihin, eivät saavuta tätä päämäärää tai saavuttavat vain puutteellisesti. Tähän tarkoitukseen käytetyt kalvopäällysteet tai upotusmateriaalit koostuvat totunnaisista kalvonmuodostajista, joita on modifioitu verkkouttamalla atsoryhmillä (Saffran et al., US-patenttijulkaisu 4 663 308), tai niiden seoksista [Rubinstein et al., J. Pharm. 30 (1986) 95-99].

Saffranin työryhmä polymeroi metakrylaatteja erilaisilla monomeereillä kuten esimerkiksi styreenillä ja polymeroitumiskykyisillä atsokomponenteilla, esimerkiksi divinyylibentseenillä. Tällä tavalla piti syntyä ristiverkkoutuneita polymeerejä. Näiden polymeerien hajoamista paksusuolessa ei myöskään voitu osoittaa 8 päivän aikana. Ehdotettuun käyttötarkoitukseen vaaditaan kuitenkin hajoamista minuuttien tai muutamien tuntien aikana. Sitä paitsi primaariset amiinit ovat mahdollisina hajoamistuotteina toksikologisesti arveluttavia.

Rubinsteinin työryhmä käytti erilaisten polymetakrylaattien seoksia, jolloin saadut kalvopäällysteet muuttivat läpäisevyyttään tai liukoisuuttaan pH-arvosta riip-

puen. Näillä päällysteillä päällystetyt tai näihin polymeereihin upotetut vaikuttavat aineet voivat vapautua vain diffuusiokontrolloidusti. Diffuusiokontrolloitu vapautuminen on kuitenkin liian hidasta, koska käytettävissä oleva vapautumis- ja imeytymisaika paksusuolessa on rajoitettu. Sitä paitsi vapautumisen alku riippuu epäedullisesti vielä suolen sisällön pH-arvon noususta. Kyseeseen tulevassa suolen osassa pH-arvo on jo kuitenkin suurin piirtein vakio. Siten vapautumisen alkamisen ajankohta määräytyy suolen sisällön kuljetusnopeudesta. Sellaiset kalvopäällysteet alkavat siis turvota jo proksimaalisessa tai distaalisessa sykkyräsuolessa, jotta vaikuttava aine vapautuu sitten nousevassa paksusuolessa maksimaalisesti turvonneen kalvopäällysteen läpi. Sellainen lääkemuoto johtaa parhaimmassa tapauksessa vähäiseen tai ei toistettavissa olevaan biologiseen hyväksikäyttöön.

Sitä paitsi on hyvin yllättävää, että keksinnön mukaisesti erittäin substituoituja, kalvoa muodostavia galaktomannaaneja voidaan syntetisoida yhdessä synteesivaiheessa ja että ne toisaalta kestävät vahingoittumattomina maha-suolialueella ja toisaalta voivat hajota nopeasti paksusuolessa. Tämä ei ollut odotettavissa myöskään sen vuoksi, koska Isogain työryhmä oli osoittanut, että alifaattisia substituentteja omaavat eetteröidyt polysakkaridit voivat saavuttaa vain korkeintaan keskimääräisen substituutioasteen 2,5 [Isogai, A., J. Appl. Polym. Sci. 29 (1984) 3873 - 3882]. Kalvopäällysteet keksinnön mukaisista erittäin substituoiduista etyyligalaktomannaaneista voivat toisaalta kestää vahingoittumattomina maha-suolialueella. Toisaalta ne hajoavat nopeasti paksusuolessa. Tämä oli yllättävää suuri sen vuoksi, koska muut työryhmät, esimerkiksi Wrick, M.G., J. Polym. Sci. A-1, 6 (1968) 1965, kumosivat polysakkaridijohdosten entsymaattisen hajoavuuden.

Tähän asti tunnetuilla matalan substituutioasteen omaavilla galaktomannaaneilla ei ole niitä ominaisuuksia,

joita keksinnön mukaisilla galaktomannaaneilla on liukoisuuden, turpoamisen ja hajoavuuden suhteen erityisesti paksusuolessa.

Jos keksinnön mukaisia galaktomannaaneja käytetään sitä vastoin lääkkeiden vaikuttavien aineiden päällystykseen tai upotukseen, lääkkeiden vaikuttavat aineet saavuttavat vaikutustaan menettämättä paksusuolen ja vapautuvat vasta siellä.

Keksintö koskee myös patenttivaatimuksia vastaavaa valmistusmenetelmää uusien galaktomannaanijohdosten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisten galaktomannaanieettereiden valmistus suoritetaan siten, että tunnetut luonnossa esiintyvät galaktomannaanit tai synteettisesti valmistetut galaktomannaanit, joiden moolimassat ovat välillä 10^4 - 10^8 g, saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa (esimerkiksi dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi) C_1-C_6-alkyylihalogenidien (esimerkiksi C_2-C_4-alkyylihalogenidit), fenyyli-C_1-C_4-alkyylihalogenidien tai fenyylihalogenidien kanssa lämpötiloissa 20 - 35 °C, mahdollisesti emäksen läsnä ollessa. Halogenideina kyseeseen tulevat edullisesti bromidit. Kuitenkin myös kloridit ja jodidit ovat käyttökelpoisia. Emäs lisätään edullisesti alkalihydroksideina, erityisesti NaOH:na.

Emäksen lisäys riippuu erän suuruudesta. Esimerkiksi 2,8 - 3,2 g:n erässä galaktomannaania käytetään 110 - 130 g emästä (esimerkiksi NaOH:na).

Suuremmissa erissä tarvitaan vähemmän emästä (esimerkiksi 15 % vähemmän), pienemmissä erissä tarvitaan enemmän emästä (esimerkiksi 5 % - 10 % enemmän).

Aiemmin esitetyllä menetelmällä on myös mahdollista saada sekaeettereitä, eli eettereitä, jotka sisältävät samassa molekyylissä sekä alkyyliryhmiä että fenyylialkyyliryhmiä tai fenyyliryhmiä, niin että reaktiokomponentteina käytetään vastaavien halogenidilähtöaineiden seoksia.

Keksinnön mukaisten estereiden valmistamiseksi työskentelyn täytyy tapahtua vedettömästi. Liuottimina tulevat tällöin kysymykseen: dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi. Esteröinti voidaan suorittaa myös ilman liuotinta. Tässä tapauksessa polymeerin liuottimena toimii asylointireagenssi tai toinen reaktioon osallistuva aine, esimerkiksi alkaloyylihalogenidi tai alkaloyylianhydridi.

Esteröintireaktio suoritetaan esimerkiksi lämpötiloissa välillä 70 - 160 °C tai liuottimen kiehumispisteessä saattamalla vastaavat moolimassan 10^4 - 10^8 g omaavat galaktomannaanit reagoimaan C_3-C_{22}-alkanoyylihalogenidien, edullisesti C_3-C_{16}-alkanoyylihalogenidien, tai C_3-C_{22}-alkanoyylianhydridien, edullisesti C_3-C_{16}-alkanoyylianhydridien kanssa.

Tarkoituksenmukaisesti tämä asylointi suoritetaan emäksisten yhdisteiden, kuten esimerkiksi pyridiinin läsnä ollessa.

Emäksisiä yhdisteitä tulee olla lähtöainealkanoyyliyhdisteen suhteen ylimäärin, esimerkiksi ylimääränä 0,1 - 0,2 moolia kohti alkanoyylilähtöainetta.

Lähtöainegalaktomannaaneina käytetään esimerkiksi luonnossa esiintyviä galaktomannaaneja, esimerkiksi galaktomannaaneja guarydinjauhosta, taraydinjauhosta, johannesleipäpuu-ydinjauhosta).

Mannoosi:galaktoosisuhde vaihtelee aina alkuperäkasvien mukaan välillä 1:1 - noin 7:1. Tavallisesti se on esimerkiksi välillä 2:1 - 4:1 tai myös 2:1 - 3:1. On kuitenkin myös mahdollista säätää näiden lähtöainegalaktomannaanien mannoosi-galaktoosisuhde suuremmaksi, niin että polysakkaridia käsitellään tähän tarkoitukseen tunnetulla tavalla α-galaktosidaasilla [ks. esimerkiksi Mc Cleary, B.V., Carbohyd. Res. 92 (1981) 269].

Lähtöainegalaktomannaanien karakterisoinnissa käytetään mannoosi-galaktoosisuhteen lisäksi myös polysakka-

ridin vesiliuoksen viskositeettia. Viskositeetti riippuu galaktomannaanipitoisten ytimien moolimassasta ja sen seurauksena myös jauhatusasteesta. Galaktomannaanien moolimassa voi olla alkuperästä ja mittausmenetelmästä riippuen välillä 10^4 - 10^8 g. Polysakkaridien moolimassaa voidaan pienentää ja säätää halutulle alueelle jauhamalla.

Haluttu moolimassa-alue on edullisesti 10^5 - 10^6.

Kaupallisesti saatavat galaktomannaanipitoiset jauhot sisältävät polysakkaridin lisäksi myös noin 5 % pienimolekyylisiä sokereja, 1 % öljymäisiä komponentteja, 3 % selluloosaa ja 5 % proteiineja. Sen vuoksi galaktomannaani täytyy erottaa näistä muista aineista. Ohjeiden mukaista puhdistusta muista aineista kuten proteiineista ja lipideistä sekä seuraavaa galaktomannaanien saostusta ja sen jälkeistä polymeerin turpoamista kuvataan siis esimerkissä 1. Esimerkissä 1 kuvattu puhdistus on tavallisesti käyttökelpoinen, jolloin täytyy sovittaa vain keskipakovoima sentrifugoitaessa. Jos mukana on esimerkiksi suurimolekyylisiä tai runsaasti mannoosia sisältäviä galaktomannaaneja, sentrifugoitaessa tulisi käyttää vastaavasti matalampia nopeuksia, jotta myös runsaasti mannoosia sisältävät molekyylit pysyisivät liuoksessa. Puhdistettujen galaktomannaanien typpipitoisuus tutkitaan. Proteiinittomassa polysakkaridissa ei saa olla enää puhdistuksen jälkeen osoitettavissa typpeä.

Edullisesti keksinnön mukaisissa galaktomannaaneissa ei ole enää vapaita hydroksyyliryhmiä tai niissä on vain hyvin vähän vapaita hydroksyyliryhmiä, eli niiden tilastollinen substituutioaste on 3. Keskimäärin 80 - 100 % mukana olevista vapaista hydroksyyliryhmistä on eetteröity ja/tai esteröity, edullisesti 90 - 100 %.

Erityisesti keksintö koskee keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten käyttöä sellaisten farmaseuttisten vaikuttavien aineiden, erityisesti oraalisesti annettavien vaikuttavien aineiden tai oraalisesti annettavien

lääkevalmisteiden kalvopäällysteiden ja upotteiden valmistamiseksi, joista vaikuttava aine vapautuu paksusuolessa. Tähän päästään niin, että vaikuttavat aineet tai vaikuttavia aineita sisältävät valmisteet, esimerkiksi rakeet, pelletit tai tabletit, päällystetään keksinnön mukaisilla galaktomannaanijohdoksilla ja/tai upotetaan niihin.

Vaikuttavien aineiden tai farmaseuttisten valmisteiden eli valmisteiden, joissa vaikuttavat aineet on työstetty yhdessä tavallisten ja vaadittavien farmaseuttisten apuaineiden kanssa, päällystys suoritetaan farmaseuttisessa teknologiassa tunnetuilla menetelmillä tai tavallisilla lääkemuotojen päällystämiseen käytetyillä menetelmillä. Terapeuttisten vaikuttavien aineiden upottaminen suoritetaan myös farmaseuttisessa teknologiassa tunnetuin menetelmin. Tällöin käytetään tähän asti tavallisten plastisten tai sulavien upotusmateriaalien, esimerkiksi vahojen, hydratun risiiniöljyn, muovien kuten selluloosaeetterien tai -esterien, poly(met)akryylihappoesterien sijasta keksinnön mukaisia galaktomannaanijohdoksia. Tällöin voidaan mukana käyttää lisäksi muita tavallisia farmaseuttisia apu- ja lisäaineita, esimerkiksi pehmittimiä (erityisesti päällysteissä), aromiaineita, makeutusaineita, apuaineita kuten esimerkiksi talkkia, kalsiumkarbonaattia, mannitolia, selluloosajauhetta, liukoisia väriaineita ja pigmenttejä.

Jos apuaineita ylipäänsä käytetään, niitä lisätään päällystysseokseen esimerkiksi määrinä 10 - 100 paino-%, edullisesti 20 - 40 paino-% käytetyn galaktomannaanin massasta.

Aromiaineita, makeutusaineita ja väriaineita lisätään seoksiin vähäisempinä määrinä, esimerkiksi 0,001 - 2 %.

Tarkempia tietoja tavallisista apu- ja lisäaineista on esitetty ammattikirjallisuudessa, esimerkiksi monogra-

fiassa J.H. Saunders ja K.C. Frisch, High Polymers, kustantaja Interscience Publishers 1962 ja 1964.

Lääkkeiden vaikuttavien aineiden tai lääkevalmisteiden päällystäminen keksinnön mukaisilla galaktomannaanijohdoksilla.

Tässä voidaan käyttää lisäksi myös esimerkiksi tavallisia pehmittimiä (esimerkiksi dibutyylisebasaatti, sitruuna- ja viinihappoesterit, glyseriini ja glyseriiniesterit, ftaalihappoesterit yms. aineet), ja mahdollista on myös lisätä vesiliukoisia aineita kuten polyetyleeniglykoleja, polyvinyylipyrrolidonia, polyvinyylipyrrolidonin ja polyvinyyliasetaatin kopolymeraatteja, hydroksipropyyliselluloosaa ja hydroksipropyylimetyyliselluloosaa. On mahdollista lisätä myös kiintoaineita kuten talkkia ja/tai magnesiumstearaattia päällysteeseen tai tablettiseokseen.

Päällystys suoritetaan sumuttamalla orgaanisiin liuottimiin tehtyjä liuoksia tai mainittujen aineiden orgaanisiin liuottimiin tai veteen tehtyjä suspensioita tai dispersioita, jolloin niiden jatkokäsittelyn optimoimiseksi voidaan lisätä vielä muita apuaineita, kuten esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, pigmenttejä. Sumutus suoritetaan esimerkiksi rakeistuskattilassa tai rei'itetyssä kattilassa tai käyttäen ilmasuspensio- tai leijukerrossuspensiomenetelmää (esimerkiksi Glatti-leijukerroslaitteisto WLS5D). Päällystys voidaan suorittaa myös koatservaatiomenetelmällä, jolloin muodostetaan niin sanottuja mikrokapseleita tai mikrohiukkasia.

Päällystys voidaan suorittaa myös koaguloimalla edellä mainittujen aineiden vesipitoisia dispersioita tai suspensioita, niin että vaikuttava aine sekoitetaan dispersion kanssa ja vesi poistetaan kuivaamalla.

Päällystetyt vaikuttavan aineen hiukkaset ja päällystetyt rakeet voidaan puristaa tableteiksi, päällystetyt pelletit täytetään kovagelatiinikapseleihin.

Päällystettäessä vaikuttavan aineen hiukkasia tai rakeita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen hiukkasia, käytetään tavallisesti enemmän päällystysmateriaalia kuin pellettien tai tablettien tapauksessa, koska pinta, joka täytyy peittää, on oleellisesti suurempi kuin pelleteillä tai tableteilla.

Koska tabletit ovat tavallisesti suurempia kuin pelletit, tablettien peitettävä pinta on vastaavasti pienempi.

Yhtä paino-osaa kohti vaikuttavaa ainetta tai lääkevalmistetta voidaan päällystysmateriaalina käyttää 0,02 - 0,5 paino-osaa galaktomannaanijohdosta. Edullinen on painosuhde 1 osa vaikuttavaa ainetta ja 0,04 - 0,3 paino-osaa päällystysmateriaalia, aivan erityisen edullinen on 0,05 - 0,2 paino-osaa päällystysmateriaalia 1 paino-osaa kohti vaikuttavaa ainetta. Päällystysmateriaalin levittäminen liuoksena, suspensiona ja dispersiona suoritetaan kohotetussa lämpötilassa, edullisesti ilmavirrassa. Sisään tulevan ilman lämpötila esimerkiksi 70 - 90 °C; poistuvan ilman lämpötila esimerkiksi korkeintaan 40 °C.

Vaikuttavien aineiden upottamiseksi tai sitomiseksi keksinnön mukaisiin galaktomannaanijohdoksiin.

Yhtä paino-osaa kohti vaikuttavaa ainetta käytetään tässä esimerkiksi 0,05 - 5,0 paino-osaa galaktomannaanijohdosta, edullisesti 0,08 - 3,0 paino-osaa, aivan erityisen edullisesti 0,1 - 2,0 paino-osaa. Näiden valmisteiden valmistus suoritetaan lämpötiloissa välillä 10 - 100 °C.

Näiden antomuotojen valmistus voidaan suorittaa esimerkiksi:

a) liuottamalla tai dispergoimalla vaikuttavat aineet tai niiden suolat keksinnön mukaisiin galaktomannaanijohdoksiin tai niiden seoksiin, myös sulattamalla mainitut aineet ja sen jälkeen jäähdyttämällä uudelleen, hienontamalla, mahdollisesti lisäämällä muut aineet kuten esimerkiksi vesiliukoiset tai vedessä turpoavat aineet ja

puristamalla tableteiksi. Sulatteen jäähdytys ja hienontaminen voidaan myös yhdistää yhdeksi vaiheeksi, niin että sulate dispergoidaan kylmään veteen tai suoritetaan sumutusjähmetys.

Turpoavana aineena kyseeseen tulevat esimerkiksi: metyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa (Pharmacoat, Methocel E (selluloosaeetteri, jossa propoksi- ja metoksisubstituentteja), algiinihappo ja sen suolat (Na-, Ca-suola, myös natriumalginaatin ja kalsiumsuolojen, esimerkiksi $CaHPO_4$:n, seokset), tärkkelys, karboksimetyylitärkkelys, karboksimetyyliselluloosa ja sen suolat (esimerkiksi Na-suola), arabikumi, karayakumi, ghattikumi, agar-agar, karrageeni, ksantaanikumi, propyleeniglykolialginaatti, pektiini, tragantti.

b) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten ja mahdollisesti turpoavien aineiden tai näiden aineiden seosten kanssa käyttämällä myös lämpöä ja esimerkiksi puristamalla seokset mahdollisesti muiden apuaineiden lisäämisen jälkeen tableteiksi tai muotoilemalla pelleteiksi sekä rakeiksi.

c) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten orgaanisten liuottimien kuten esimerkiksi etanolin, etyyliasetaatin, asetonin tai isopropanolin kanssa muodostamien liuosten kanssa, mahdollisesti sekoittamalla kantaja-aineet kuten selluloosat sekä sen jälkeen höyrystämällä liuottimet ja sekoittamalla saadut vaikuttavan aineen sisältävät upotteet muiden apuaineiden kanssa ja jatkokäsittelemällä muotokappaleiksi kuten esimerkiksi tableteiksi, rakeiksi tai pelleteiksi.

d) kostuttamalla vaikuttavien aineiden ja keksinnön mukaisten galaktomannaanien seos mahdollisesti mainittuihin turpoaviin aineisiin orgaanisten liuottimien kuten etanolin, etyyliasetaatin, asetonin tai isopropanolin kanssa mahdollisesti lisäämällä sideaineita kuten polyvi-

nyylipyrrolidonia tai polyvinyylipyrrolidonin ja polyvinyyliasetaatin kopolymeerejä, rakeistamalla saatu seos, sen jälkeen kuivaamalla, lisäämällä mahdollisia muita lisäaineita ja esimerkiksi puristamalla seos tableteiksi,

e) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten polyetyleeniglykoliin, jonka moolimassa on 200 - 1 500, muodostaman liuoksen kanssa, mahdollisesti lisäämällä muita apuaineita kuten esimerkiksi stearaatteja tai turpoavia aineita ja esimerkiksi kapseloimalla saatu massa pehmyt- tai kovagelatiinikapseleihin.

Aivan yleisesti näiden lääkevalmisteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, jolloin keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten lisäksi voidaan käyttää tunnettuja ja tavallisia farmaseuttisia apuaineita sekä muita tavallisia kantaja- ja laimennusaineita. Sellaisina kantaja- ja laimennusaineina kyseeseen tulevat myös sellaiset aineet, joita on suositeltu tai annettu seuraavissa kirjallisuusviitteissä apuaineiksi farmasiaan, kosmetiikkaan ja niihin rajoittuville alueille: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, osa 4 (1953), s. 1 - 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, osa 52 (1963, alkaen s. 918, H.V. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., vihko 2, 1961, alkaen s. 72; Dr. H.P. Fiedeler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. painos, Editio Cantor, Aulendorf in Württemberg 1981.

Esimerkkejä tavallisista apuaineista, kantaja-aineista ja laimentimista ovat gelatiinit, luontaiset sokerit kuten ruokosokeri tai maitosokeri, lesitiini, pektiini, tärkkelys (esimerkiksi maissitärkkelys) sekä tärkkelysjohdokset, syklodekstriinit ja syklodekstriinijohdokset, polyvinyylipyrrolidoni, gelatiinit, arabikumi, algiinihappo, tyloosi, talkki, piihappo (esimerkiksi kolloidinen) ja erittäin hienojakoinen SiO_2, levuloosi, tragantti,

natriumkloridi, stearaatti, 12 - 22 C-atomia sisältävien rasvahappojen magnesium- ja kalsiumsuolat, erityisesti tyydyttyneet (esimerkiksi stearaatit), polyetyleeniglykoli, jonka keskimääräinen moolimassa on 200 - 20 000, edullisesti 200 - 5 000, erityisesti 200 - 1 000, tai niiden seokset ja/tai vinyylipyrrolidonin polymeraatit ja/tai vinyylipyrrolidonin ja vinyyliasetaatin sekapolymeraatit, alifaattisten tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien rasvahappojen (2 - 22 C-atomia, erityisesti 10 - 18 C-atomia) esterit yksiarvoisten alifaattisten alkoholien (1 - 20 C-atomia) tai moniarvoisten alkoholien kuten glykolien, glyseriinin, dietyleeniglykolin, pentaerytriitin, sorbiitin, manniitin jne. kanssa, jotka voivat olla myös eetteröityjä, bentsyylibentsoaatti, dioksolaanit, glyseriiniformaalit, tetrahydrofurfuryylialkoholi, polyglykolieetterit C_1-C_{12}-alkoholien kanssa, dimetyyliasetamidi, laktamidit, laktaatit, etyylikarbonaatit, silikonit (erityisesti keskiviskoosit polydimetyylisiloksaanit), kalsiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, kalsiumfosfaatti, natriumfosfaatti, magnesiumkarbonaatti, arabikumi, algiinihappo, stearaatit, rasvat ja samoin vaikuttavat aineet.

Lisäksi antomuodot voivat sisältää pinta-aktiivisia aineita. Esimerkkeinä mainittakoon: alkalisaippuat kuten korkeampien rasvahappojen alkalisuolat (esimerkiksi Na-palmitaatti, Na-stearaatti) tai niiden johdokset (esimerkiksi Na-risinolaattirikkihappoesteri); sulfuroidut yhdisteet tai sulfonoidut yhdisteet, joita syntyy korkeampien rasva-alkoholien reagoidessa rikkihapon tai kloorisulfonihapon kanssa ja joita käytetään esimerkiksi natriumsuoloina (esimerkiksi natriumlauryylisulfaatti, natriumsetyylisulfaatti, natriumstearyylisulfaatti, natriumsetyylisulfonaatti); sappihappojen suolat; saponiinit; kvartaariset ammoniumyhdisteet; sorbitaanin osittaisrasvahappoesterit; polyoksietyleenisorbitaanin osittaisrasvahappoesterit ja rasvahappoesterit; polyoksietyleenin sorbitolieetterit;

polyoksietyleenin rasvahappoesterit; polyoksietyleenin rasva-alkoholieetterit; sakkaroosin rasvahappoesterit; polyglyserolin rasvahappoesterit; proteiinit; lesitiinit.

Antomuodot voivat sisältää myös selluloosia, erityisesti jos tulee valmistaa puristeita. Sellaisina kyseeseen tulevat: puhdistettu selluloosa (esimerkiksi kauppanimellä Elcema^R) tai mikrokiteinen selluloosa, jollaista on kaupan esimerkiksi nimellä Avicel^R. Mutta myös muut täyteaineet kuten kalsiumvetyfosfaatti, maitosokeri, tärkkelykset (esimerkiksi perunatärkkelys, maissitärkkelys), glukoosi, manniitti ja sakkaroosi, sekä täyteaineet, joilla on sideainetoiminto, kuten mikrokiteinen selluloosa, hydrolysoidut tai osittain hajoitetut tärkkelykset ja selluloosajauheen ja laktoosin sekakidetuotteet.

Antomuodot voivat sisältää lisäksi kerrostumista hidastavia aineita, kuten esimerkiksi erittäin hienojakoisia piihappoja, joiden pinta on 50 - 500 m^2/g, erityisesti 100 - 400 m^2/g (määritetty BET-menetelmällä). Näitä on kaupan esimerkiksi nimellä Aerosil^R.

Lisäksi voi olla mielekästä käyttää antomuodossa muotista irrottamista helpottavia aineita. Sellaisina voitaisiin mainita: talkki tai silikonoitu talkki, kalsium- ja magnesiumstearaatti, steariinihappo, parafiini, hydratut rasvat ja öljyt, silikoniöljyemulsio.

Muina apuaineina kyseeseen tulevat myös aineet, jotka vaikuttavat hajoamiseen (niin kutsutut hajottavat aineet) kuten: ristiverkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni, natriumkarboksimetyylitärkkelys, natriumkarboksimetyyliselluloosa, formaldehydigelatiini, formaldehydikaseiini, polyakryylihappo, ultramyelopektiini.

Sitä paitsi on mahdollista lisätä stabilisaattoreita, väriaineita, antioksidantteja ja kompleksinmuodostajia (esimerkiksi etyleenidiaminotetraetikkahappoa) yms. sekä happoja kuten sitruunahappoa, viinihappoa, maleiinihappoa, fumaarihappoa.

Antioksidantteina käytetään esimerkiksi natriumvetysulfiittia, kysteiiniä, askorbiinihappoa ja sen estereitä (esimerkiksi -palmitaattia), flavonoideja, sappihapon alkyyliestereitä, butyylihydroksianisolia, nordihydroguajarethappoa(4,4'-(2,3-dimetyylibutaanidiyyli)bis(bentseeni-1,2-dioli), tokoferolit + synergistit (aineet, jotka sitovat raskasmetalleja muodostaen komplekseja, esimerkiksi lesitiini, askorbiinihappo, sitruunahappo, fosforihappo).

Säilöntäaineina kyseeseen tulevat esimerkiksi sorbiinihappo, p-hydroksibentsoehapon esterit (esimerkiksi alemmat alkyyliesterit), bentsoehappo, natriumbentsoaatti, trikloori-isobutyylialkoholi, fenoli, kresoli, bentsetoniumkloridi ja formaliinijohdokset.

Keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten plastisoimisaineina kyseeseen voivat tulla: sitruuna- ja viinihappoesterit (asetyylitrietyyli-, asetyylitributyyli-, tributyyli-, trietyylisitraatti); glyseriini ja glyseriiniesterit (glyseriinidiasetaatti, -triasetaatti, asetyloidut monoglyseridit, risiiniöljy); ftaalihappoesterit (dibutyyli-, diamyyli-, dietyyli-, dimetyyli-, dipropyyli-, D-(2-metoksi- tai etoksietyyli)ftalaatti, etyyliftalyyli- ja butyyliftalyylietyyli- ja butyyliglykolaatti); alkoholit (propyleeniglykoli, eripituisia ketjuja omaavat polyetyleeniglykolit), adipaatit (dietyyli-, di-(2-metoksi- tai etoksietyyliadipaatti); bentsofenoni; dietyyli- ja dibutyylisebasaatti, -sukkinaatti, -tartraatti; dietyleeniglykolidipropionaatti; etyleeniglykolidiasetaatti, -dibutyraatti, -dipropionaatti; tributyylifosfaatti, tributyriini; polyetyleeniglykolisorbitaanimono-oleaatti; sorbitaanimono-oleaatti.

Keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten levittämiseksi voidaan käyttää liuottimia, jotka ovat ryhmästä, johon kuuluvat vesipitoiset liuottimet, alkoholit, ketonit, esterit, eetterit, alifaattiset hiilivedyt, haloge-

noidut liuottimet, sykloalifaattiset, heterosykliset liuottimet ja niiden seokset. Tyypillisiä liuottimia ovat muiden muassa asetoni, diasetonialkoholi, metanoli, etanoli, isopropyylialkoholi, butyylialkoholi, metyyliasetaatti, etyyliasetaatti, isopropyyliasetaatti, n-butyyliasetaatti, metyyli-isobutyyliketoni, metyylipropyyliketoni, n-heksaani, n-heptaani, etyyliglykolin monoetyyliesteri, etyleeniglykolimonoetyyliasetaatti, metyleenidikloridi, etyleenidikloridi, propyleenidikloridi, hiilitetrakloridi, nitroetaani, nitropropaani, tetrakloorietaani, etyylieetteri, isopropyylieetteri, sykloheksaani, syklo-oktaani, bentseeni, tolueeni, nafta, 1,4-dioksaani, tetrahydrofuraani, dietyleeniglykolidimetyylieetteri, vesi ja sen seokset kuten asetoni ja vesi, asetoni ja metanoli, asetoni ja etyylialkoholi, dikloorimetaani ja metanoli ja etyleenidikloridi ja metanoli sekä niiden seokset. Päällystysprosessin kuluessa nämä liuottimet taas poistetaan.

Vaikuttavina aineina, joita voidaan muotoilla keksinnön mukaisten galaktomannaanijohdosten kanssa, kyseeseen tulevat erityisesti sellaiset lääkkeiden vaikuttavat aineet, jotka sulavat paksusuolessa ja joita ei sen vuoksi voida antaa suun kautta, esimerkiksi peptidilääkkeet. Esimerkkejä ovat: peptidit, sydän-verenkierto-lääkkeet, reumalääkkeet/kivunpoistolääkkeet, paksusuolen sairauksien hoitoon tarkoitetut aineet (morbus Crohnin, colitis ulcerosa), astman vastaiset aineet, fibriinin hajoamista estävät aineet, verenvuotoa estävät aineet, tuumorinvastaiset aineet, entsyymivalmisteet, antibiootit, antimyootit, aineet, joilla on ZNS-vaikutus (keskushermosto).

Esimerkkejä vaikuttavista peptidiaineista ovat erityisesti: ACTH (adrenokortikotrooppinen hormoni), kortikostatiini, kalsitoniini, insuliini, oksitosiini, somatostatiini ja sen analogit, LHRH-analogit, bombesiinianalogit, endoteliini ja sen analogit, trombiiniestäjät, peptidi-kasvutekijät (esimerkiksi IGF, EGF, NGF) magainiini

(PGS-peptidit), gastriinianalogit, bradykiniinianalogit, parathormonianalogit, neurokiniini ja analogit, VIP ja analogit, ANP (atriaalinen natriureettinen peptidi) ja analogit, neokyotropiini ja analogit, angiotensiinianalogit, enkefaliinit, dynofiinit, dermofiinit, deltorfiinit, reniiniä estävät peptidit, tuumori-kasvutekijä-peptidit, MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) -analogit, mitotoksiinit, tyrfostiinit, kromograniini A, tymopentiini, TRH ja analogit, substanssi-P, tuftsiini, fibronektiini ja peptidiset immunomodulaattorit kuten syklosporiini A, FK 506, neuropeptidi Y ja NPK.

Niillä lääkemuodoilla, jotka vapauttavat vaikuttavan aineen glykolyyttisten entsyymien läsnä ollessa, tarkoitetaan edullisesti päällystettyjä kiinteitä lääkevalmisteita, jotka on päällystetty keksinnön mukaisilla galaktomannaanijohdoksilla, kuten esimerkiksi rakeet, kapselit, kalvotabletit, pelletit tai mikropartikkelit. Tällöin lääkkeiden vaikuttavat aineet vapautuvat oraalisen annon jälkeen paksusuolessa polymeerin hajotessa glykolyyttisesti.

Glykolyyttisinä entsyymeinä tulevat tällöin kyseeseen seuraavat: mannaasit, mannodiaasit, galaktosidaasit kuten esimerkiksi β-D-mannaasi, β-D-mannosidaasi, α-D-mannosidaasi, β-D-galaktanaasi, β-D-mannosidaasi, α-D-galaktosidaasi, β-D-glukosidaasi ja α-D-glukosidaasi, β-D-glukuronidaasi, α-L-arabinosidaasi, β-D-fukosidaasi, β-D-ksylanaasi, β-D-ksylosidaasi, pektinaasi.

Mahdollisesti on myös mahdollista lisätä keksinnön mukaisiin lääkevalmisteisiin erikseen sellaisia glykolyyttisiä entsyymejä, jolloin formulointi on sitten valittavissa niin, että nämä glykolyyttiset entsyymit vapautuvat vaikutuspaikalla. Tämä voi tapahtua esimerkiksi seuraavien esitysten mukaisesti:

2-osaiset valmistemuodot lääkkeen saamiseksi rakkoon tai muihin kehon onteloihin sisältävät vaikuttavan

aineen, esimerkiksi antibiootin, yhdessä keksinnönmukaisilla galaktomannaaneilla päällystetyssä osassa, kun taas toiseen osaan laitetaan glykolyyttisiä entsyymejä. Päällystämällä toinen osa happoihin tai emäksiin liukoisilla, esimerkiksi polyakrylaattityyppiä (esimerkiksi eudragiitti), olevilla kalvoilla, entsyymien aktivoitumista ja sen jälkeen tapahtuvaa vaikuttavan aineen vapautumista voidaan säädellä ympäristön pH-arvosta riippuen siten, että polyakrylaattikalvo tulee vain tietyllä pH-arvolla entsyymin aktivoitumiselle välttämätöntä vettä läpäiseväksi.

Esimerkki 1

Galaktomannaanimetyylieetteri (substituutioaste 3,0)

Käytetään puhdistettua, proteiinitonta galaktomannaania, jota on saatu johanneksenleipäpuun ydinjauhosta (locust bean gum) ja jonka jauhatusaste on 175.

50 g johanneksenleipäpuun ydinjauhoa (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Sveitsi) kostutetaan 5 litran erlenmeyerpullossa 70 g:lla metanolia paakuttoman liuoksen valmistamiseksi veteen. Täytetään 5 litraan keitetyllä tislatulla vedellä ja sekoitetaan yli yön.

Sen jälkeen suspensiota sentrifugoidaan n. 20 min käyttäen arvoa 6 500 g. Päälle jäävä liuos dekantoidaan erilleen proteiineista. Kulloinkin 2,5 l tätä liuosta sekoitetaan samaan tilavuuteen metanolia ja ravistellaan. Puhtaan valkoisena saostuva galaktomannaani erotetaan suodattamalla ja pestään useita kertoja metanolilla. Puhdistettua polymeeriä säilytetään suljettuna jääkaapissa metanoliin suspendoituna. Polymeeri erotetaan metanolista suodattamalla ja punnitaan 100 g 1 litran pyörökolviin.

Toinen näyte, 5 g, kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C ja punnitaan synteesissä käytetyn galaktomannaanin kuivamassan laskemiseksi. Tämän tulee olla välillä 2,8 g - 3,2 g.

Kun on lisätty 215 ml dimetyylisulfoksidia, suspensiota kaasutetaan typellä kiertohaihduttimessa ja metanoli poistetaan vesisuihkupumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 45 °C. Niin saatu polymeeripuuro siirretään samalla typellä kaasuttaen ruskeasta lasista olevaan 2 litran kolmikaulakolviin, jossa on KPG-sekoitin* ja tehojäähdytin (lämpötila 5 °C).

15 min:n kuluttua lisätään 120 g natriumhydroksidia samalla sekoittaen. Välittömästi sen jälkeen lisätään jäljellä olevat 200 ml dimetyylisulfoksidia. Tätä erää sekoitetaan yksi tunti. Sen jälkeen polymeeripuuroa sekoitetaan 626 ml:n kanssa jodimetaania. Väliaikaisesti syntyvää vähäistä lämpöä (30 °C) ei johdeta pois. Jäljellä olevana reaktioaikana lämpötila pidetään arvossa 20 - 25 °C.

48 tunnin kuluttua reaktioseoksen annetaan laskeutua ja dekantoidaan päällä oleva neste ruskeasta lasista olevaan 1 litran pyörökolviin.

Tämän kolvin sisältöä ilmastetaan typellä kiertohaihduttimessa ja pidetään vesisuihkupumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C, kunnes liuotinta ei enää eroa. Sitten jäljellä oleva dimetyylisulfoksidi poistetaan öljypumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C kylmäloukun (nestemäinen typpi) kautta.

Pyöritetty jäännös kootaan ja sekoitetaan 1 - 2 litran kanssa peroksiditonta dietyylieetteriä. Suspensio laitetaan 2 litran kolmikaulakolviin ja sitä sekoitetaan yli yön refluksoiden huoneenlämpötilassa.

Sen jälkeen eetteriuute tyhjösuodatetaan ja suodatusjäännös pestään useita kertoja dietyylieetterillä. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan kiertohaihduttimessa lämpötilassa 40 °C käyttäen vesisuihkupumpulla aikaan saatua alipainetta, kunnes tapahtuu faasien erottuminen ja poly-

---

* Sekoitin, jota pyörittää sähkömoottori ja joka on liitetty hioskorkin välityksellä sekoitusastiaan.

meeri eroaa lähes puhtaana. Jäljelle jäävä keltainen dimetyylisulfoksidifaasi dekantoidaan polymeeristä erilleen.

Polymeeri painellaan suodatinpaperille ja liuotetaan metanoliin. Väkevä, erittäin viskoosi metanoliliuos (n. 100 ml) lisätään 5 litraan kuumaa vettä (60 °C) samalla sekoittaen. Saostunutta polymeeriä kuumennetaan kuivauskaapissa lämpötilassa 60 °C petrimaljassa, kunnes polymeeri on eronnut vedestä.

Sen jälkeen polymeeri painellaan suodatinpaperille ja kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C. Punnitsemisen jälkeen polymeeri liuotetaan trikloorimetaaniin (kloroformi) ja kaadetaan petrimaljoihin. Näiden annetaan kuivua huoneenlämpötilassa pölyltä suojattuina, kunnes kalvo muodostuu. Saadaan hyvin vetolujia, elastisia kalvoja, jotka ovat kirkkaita ja värittömiä.

Jos synteesi toteutetaan suuremmassa mittakaavassa (esimerkiksi käyttämällä yli 12 g galaktomannaania), reaktiolämmön johtaminen pois reaktion alussa tulee tärkeämmäksi. Reaktioseoksen lämmitys yli lämpötilan 35 °C ei ole toivottua, koska muuten syntyy keltaisia sivutuotteita. Nämä sivutuotteet värjäävät etyyligalaktomannaania voimakkaasti ja ne on hyvin vaikea poistaa. Sen takia suurehkojen erien yhteydessä reaktioseos tulee jäähdyttää vesihauteen avulla lämpötilaan 20 °C ja sekoittaa voimakkaasti.

Jotta päästäisiin saantoihin yli 80 %, koko reaktioseosta täytyy sekoittaa koko ajan. Pienemmän mittakaavan synteeseissä riittää KPG-sekoitin, jota käytetään keskimääräisillä kierrosluvuilla. Suurempien erien yhteydessä syntyy kuitenkin vaara siitä, että joko edukteja sekoitetaan liian vähän tai että suspendoidut galaktomannaanirihmat kiertyvät sekoitussauvan ympärille eivätkä reagoi. Sen vuoksi on tarpeen käyttää kalliimpia sekoituslaitteistoja. Jos käytetään vain suurisiipistä sekoitinta, ulkona sekoitussiivessä on suuri kehänopeus ja liian suuri leikkausvoima.

Esimerkki 2

Galaktomannaanietyylieetteri (substituutioaste 3,0)

Käytetään puhdistettua, proteiinitonta galaktomannaania, jota on saatu johanneksenleipäpuun ydinjauhosta (locust bean gum) ja jonka jauhatusaste on 175.

50 g johanneksenleipäpuun ydinjauhoa (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Sveitsi) kostutetaan 5 litran erlenmeyerpullossa 70 g:lla metanolia paakuttoman liuoksen valmistamiseksi veteen. Täytetään 5 litraan keitetyllä tislatulla vedellä ja sekoitetaan yli yön.

Sen jälkeen suspensiota sentrifugoidaan n. 20 min käyttäen arvoa 6 500 g. Päälle jäävä liuos dekantoidaan erilleen proteiineista. Kulloinkin 2,5 l tätä liuosta sekoitetaan samaan tilavuuteen metanolia ja ravistellaan. Puhtaan valkoisena saostuva galaktomannaani erotetaan suodattamalla ja pestään useita kertoja metanolilla. Puhdistettua polymeeriä säilytetään suljettuna jääkaapissa metanoliin suspendoituna. Polymeeri erotetaan metanolista suodattamalla ja punnitaan 100 g 1 litran pyörökolviin.

Toinen näyte, 5 g, kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C ja punnitaan synteesissä käytetyn galaktomannaanin kuivamassan laskemiseksi. Tämän tulee olla välillä 2,8 g - 3,2 g.

Kun on lisätty 215 ml dimetyylisulfoksidia, suspensiota kaasutetaan typellä kiertohaihduttimessa ja metanoli poistetaan vesisuihkupumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 45 °C. Niin saatu polymeeripuuro siirretään samalla typellä kaasuttaen astiaan, jossa on KPG-sekoitin* ja tehojäähdytin (lämpötila 5 °C).

15 min:n kuluttua lisätään 120 g natriumhydroksidia samalla sekoittaen. Välittömästi sen jälkeen lisätään jäl-

---

*Sekoitin, jota pyörittää sähkömoottori ja joka on liitetty hioskorkin välityksellä sekoitusastiaan.

jellä olevat 200 ml dimetyylisulfoksidia. Tätä erää sekoitetaan yksi tunti. Sen jälkeen polymeeripuuroa sekoitetaan 745 ml:n kanssa bromimetaania. Väliaikaisesti syntyvää vähäistä lämpöä (30 °C) ei johdeta pois. Jäljellä olevana reaktioaikana lämpötila pidetään arvossa 20 - 25 °C.

48 tunnin kuluttua reaktioseoksen annetaan laskeutua ja dekantoidaan päällä oleva neste ruskeasta lasista olevaan 1 litran pyörökolviin.

Tämän kolvin sisältöä ilmastetaan typellä kiertohaihduttimessa ja pidetään vesisuihkupumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C, kunnes liuotinta ei enää eroa. Sitten jäljellä oleva dimetyylisulfoksidi poistetaan öljypumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C kylmäloukun (nestemäinen typpi) kautta.

Pyöritetty jäännös kootaan ja sekoitetaan 1 - 2 litran kanssa peroksiditonta dietyylieetteriä. Suspensio laitetaan 2 litran kolmikaulakolviin ja sitä sekoitetaan yli yön refluksoiden huoneenlämpötilassa.

Sen jälkeen eetteriuute tyhjösuodatetaan ja suodatusjäännös pestään useita kertoja dietyylieetterillä. Yhdistetyt suodokset poistetaan kiertohaihduttimessa lämpötilassa 40 °C käyttäen vesisuihkupumpulla aikaan saatua alipainetta, kunnes tapahtuu faasien erottuminen ja polymeeri eroaa lähes puhtaana. Jäljelle jäävä keltainen dimetyylisulfoksidifaasi dekantoidaan polymeeristä erilleen.

Polymeeri painellaan suodatinpaperille ja liuotetaan metanoliin. Väkevä, erittäin viskoosi metanoliliuos (n. 100 ml) lisätään 5 litraan kuumaa vettä (60 °C) samalla sekoittaen. Saostunutta polymeeriä kuumennetaan kuivauskaapissa lämpötilassa 60 °C petrimaljassa, kunnes polymeeri on eronnut vedestä.

Sen jälkeen polymeeri painellaan suodatinpaperille ja kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C. Punnitsemisen jälkeen polymeeri liuotetaan trikloorimetaaniin (kloroformi) ja kaadetaan petrimaljoihin. Näiden annetaan

kuivua huoneenlämpötilassa pölyltä suojattuina, kunnes kalvo muodostuu. Saadaan hyvin vetolujia, elastisia kalvoja, jotka ovat kirkkaita ja värittömiä.

Jos synteesi toteutetaan suuremmassa mittakaavassa (esimerkiksi käyttämällä yli 12 g galaktomannaania), reaktiolämmön johtaminen pois reaktion alussa tulee tärkeämmäksi. Reaktioseoksen lämmitys yli lämpötilan 35 °C ei ole toivottua, koska muuten syntyy keltaisia sivutuotteita. Nämä sivutuotteet värjäävät etyyligalaktomannaania voimakkaasti ja ne on hyvin vaikea poistaa. Sen takia suurehkojen erien yhteydessä reaktioseos tulee jäähdyttää vesihauteen avulla lämpötilaan 20 °C ja sekoittaa voimakkaasti.

Jotta päästäisiin saantoihin yli 80 %, koko reaktioseosta täytyy sekoittaa koko ajan. Pienemmän mittakaavan synteeseissä riittää KPG-sekoitin, jota käytetään keskimääräisillä kierrosluvuilla. Suurempien erien yhteydessä syntyy kuitenkin vaara siitä, että joko edukteja sekoitetaan liian vähän tai että suspendoidut galaktomannaanirihmat kiertyvät sekoitussauvan ympärille eivätkä reagoi. Sen vuoksi on tarpeen käyttää kalliimpia sekoituslaitteistoja. Jos käytetään vain suurisiipistä sekoitinta, ulkona sekoitussiivessä on suuri kehänopeus ja liian suuri leikkausvoima.

Esimerkki 3

Asetyyligalaktomannaanietyylieetteri (sekasubstituutio)

Käytetään puhdistettua, proteiinitonta galaktomannaania, jota on saatu johanneksenleipäpuun ydinjauhosta (locust bean gum) ja jonka jauhatusaste on 175.

50 g johanneksenleipäpuun ydinjauhoa (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Sveitsi) kostutetaan 5 litran erlenmeyerpullossa 70 g:lla metanolia paakuttoman liuoksen valmistamiseksi veteen. Täytetään 5 litraan keitetyllä tislatulla vedellä ja sekoitetaan yli yön.

Sen jälkeen suspensiota sentrifugoidaan n. 20 min käyttäen arvoa 6 500 g. Päälle jäävä liuos dekantoidaan erilleen proteiineista. Kulloinkin 2,5 l tätä liuosta sekoitetaan samaan tilavuuteen metanolia ja ravistellaan. Puhtaan valkoisena saostuva galaktomannaani erotetaan suodattamalla ja pestään useita kertoja metanolilla. Puhdistettua polymeeriä säilytetään suljettuna jääkaapissa metanoliin suspendoituna. Polymeeri erotetaan metanolista suodattamalla ja punnitaan 100 g 1 litran pyörökolviin.

Toinen näyte, 5 g, kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C ja punnitaan synteesissä käytetyn galaktomannaanin kuivamassan laskemiseksi. Tämän tulee olla välillä 2,8 g - 3,2 g.

Kun on lisätty 215 ml dimetyylisulfoksidia, suspensiota kaasutetaan typellä kiertohaihduttimessa ja metanoli poistetaan vesisuihkupumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 45 °C. Niin saatu polymeeripuuro siirretään samalla typellä kaasuttaen astiaan, jossa on KPG-sekoitin* ja tehojäähdytin (lämpötila 5 °C).

15 min:n kuluttua lisätään 120 g natriumhydroksidia samalla sekoittaen. Välittömästi sen jälkeen lisätään jäljellä olevat 200 ml dimetyylisulfoksidia. Tätä erää sekoitetaan yksi tunti. Sen jälkeen polymeeripuuroa sekoitetaan 745 ml:n kanssa bromimetaania. Väliaikaisesti syntyvää vähäistä lämpöä (30 °C) ei johdeta pois. Jäljellä olevana reaktioaikana lämpötila pidetään arvossa 20 - 25 °C.

48 tunnin kuluttua reaktioseoksen annetaan laskeutua ja dekantoidaan päällä oleva neste ruskeasta lasista olevaan 1 litran pyörökolviin.

Tämän kolvin sisältöä ilmastetaan typellä kiertohaihduttimessa ja pidetään vesisuihkupumpulla aikaan saa-

---

*Sekoitin, jota pyörittää sähkömoottori ja joka on liitetty hioskorkin välityksellä sekoitusastiaan.

dussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C, kunnes liuotinta ei enää eroa. Sitten jäljellä oleva dimetyylisulfoksidi poistetaan öljypumpulla aikaan saadussa alipaineessa lämpötilassa 65 °C kylmäloukun (nestemäinen typpi) kautta.

Pyöritetty jäännös kootaan ja sekoitetaan 1 - 2 litran kanssa peroksiditonta dietyylieetteriä. Suspensio laitetaan 2 litran kolmikaulakolviin ja sitä sekoitetaan yli yön refluksoiden huoneenlämpötilassa.

Sen jälkeen eetteriuute tyhjösuodatetaan ja suodatusjäännös pestään useita kertoja dietyylieetterillä. Yhdistetyt suodokset poistetaan kiertohaihduttimessa lämpötilassa 40 °C käyttäen vesisuihkupumpulla aikaan saatua alipainetta, kunnes tapahtuu faasien erottuminen ja polymeeri eroaa lähes puhtaana. Jäljelle jäävä keltainen dimetyylisulfoksidifaasi dekantoidaan polymeeristä erilleen.

Polymeeri painellaan suodatinpaperille ja liuotetaan metanoliin. Väkevä, erittäin viskoosi metanoliliuos (n. 100 ml) lisätään 5 litraan kuumaa vettä (60 °C) samalla sekoittaen. Saostunutta polymeeriä kuumennetaan kuivauskaapissa lämpötilassa 60 °C petrimaljassa, kunnes polymeeri on eronnut vedestä.

Sitten polymeeri painellaan suodatinpaperille ja kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 120 °C.

Polymeeri liuotetaan 250 ml:an asetanhydridiä ja siirretään 1 litran pyörökolviin, jossa on palautusjäähdytin ja magneettisekoitin. Kun on lisätty 300 - 350 ml pyridiiniä, kuumennetaan 5 tuntia kiehumispisteeseen samalla sekoittaen.

Sen jälkeen kuuma reaktioliuos laitetaan 8 - 10 litraan vettä ja saostunut polymeeri pestään vedellä. Paineltu polymeeri liuotetaan sen jälkeen trikloorimetaaniin (kloroformi) ja saostetaan uudelleen 5 l:ssa metanolia.

Sitten polymeeri kuivataan kuivauskaapissa lämpötilassa 80 °C. Punnitsemisen jälkeen polymeeri liuotetaan trikloorimetaaniin ja kaadetaan petrimaljoihin. Näiden

annetaan kuivua kalvonmuodostukseen asti huoneenlämpötilassa pölyltä suojattuina. Saadaan erittäin vetolujia, elastisia kalvoja, jotka ovat kirkkaita ja värittömiä.

Patenttivaatimukset:

1. Galaktomannaaneja, t u n n e t t u j a siitä, että niiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 % mukana olevista galaktomannaaniketjun mannoosiyksiköistä muodostaa jatkuvia 2 - 20 mannoosiyksikön mannoosilohkoja, joita ei ole substituoitu galaktoosiryhmillä.

2. Galaktomannaaneja, t u n n e t t u j a siitä, että niiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 % mukana olevista galaktomannaaniketjun mannoosiyksiköistä muodostaa jatkuvia 2 - 20 mannoosiyksikön mannoosilohkoja, joita ei ole substituoitu galaktoosiryhmillä, kiinteiden ja/tai nestemäisten vaikuttavien aineiden päällysteisiin ja/tai upotteisiin, jotka vapauttavat nämä vaikuttavat aineet vasta paksusuolessa tai glykolyyttisten entsyymien läsnä ollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia galaktomannaaneja, t u n n e t t u j a siitä, että eetteriryhmät koostuvat C_1-C_6-alkoksiryhmistä, fenyyli-C_1-C_4-alkoksiryhmistä tai fenoksiryhmistä ja esteriryhmät koostuvat C_3-C_{22}-alkanoyylioksiryhmistä.

4. Yhden tai useamman edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukaisia galaktomannaanijohdoksia, t u n n e t t u j a siitä, että keksinnön mukaisten galaktomannaanien moolimassa on välillä 10^4 - 10^8, erityisesti 10^5 - 10^6.

5. Yhden tai useamman edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukaisia galaktomannaanijohdoksia, t u n n e t t u j a siitä, että perustana olevan galaktomannaaniketjun mannoosi/galaktoosi-suhde on välillä 2:1 - 20:1, edullisesti 4:1.

6. Yhden tai useamman edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukaisia galaktomannaanijohdoksia, t u n n e t t u j a siitä, että keskimäärin 80 - 100 % perustana olevan galaktomannaanin vapaista hydroksyyliryhmistä on eetteröity ja/tai esteröity.

7. Menetelmä sellaisten galaktomannaanien valmistamiseksi, joiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 % galaktomannaaniketjussa mukana olevista mannoosiryhmistä muodostaa 2 - 20 mannoosiyksikön jatkuvia mannoosilohkoja, jotka eivät ole galaktoosiryhmillä substituoituja, t u n n e t t u siitä, että tunnetut luonnossa esiintyvät galaktomannaanit tai synteettisesti valmistetut galaktomannaanit, joiden moolimassat ovat välillä 10^4 - 10^8 g, saatetaan reagoimaan C_1-C_6-alkyylihalogenidien, fenyyli-C_1-C_4-alkyylihalogenidien tai fenyylihalogenidien kanssa inertissä liuottimessa lämpötiloissa 20 - 35 °C mahdollisesti emäksen läsnä ollessa tai C_3-C_{22}-alkanoyylihalogenidien kanssa ilman liuotinta tai vedettömässä inertissä liuottimessa lämpötiloissa, jotka ovat lämpötilan 70 °C ja liuottimen kiehumispisteen välillä, mahdollisesti emäksisten yhdisteiden läsnä ollessa.

8. Lääkevalmiste, t u n n e t t u siitä, että lääkkeen vaikuttavat aineet tai niiden fysiologisesti siedettävät suolat mahdollisesti lisäämällä muita tavallisia apu- ja lisäaineita

a) on päällystetty yhdellä tai useammalla keksinnön mukaisella galaktomannaanijohdoksella tai

b) on kastettu tai liitetty yhteen tai useampaan patenttivaatimuksen 1 mukaiseen keksinnön mukaiseen galaktomannaanijohdokseen.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen lääkevalmiste, t u n n e t t u siitä, että antomuodot oraalista käyttöä varten sisältävät 0,001 - 500 mg vaikuttavaa ainetta.

10. Menetelmä lääkevalmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yksi paino-osa lääkkeen vaikuttavaa ainetta, jolloin tämä voi olla myös fysiologisesti siedettävänä suolana, käsitellään 10^5 - 10^{-2} paino-osalla galaktomannaaneja, joiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 % mukana olevista galaktomannaaniketjun mannoosiryhmistä muodostaa 2 - 20 mannoosiyksikön jatkuvia mannoosilohkoja, jotka eivät ole galaktoosiryhmillä substituoituja, sekä käsitellään mahdollisesti muilla tavallisilla farmaseuttisilla apu- ja lisäaineilla.

11. Menetelmä lääkevalmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yksi paino-osa lääkkeen vaikuttavaa ainetta, jolloin tämä voi olla myös fysiologisesti siedettävänä suolana, käsitellään 10^5 - 10^{-2} paino-osan kanssa galaktomannaaneja, joiden hydroksyyliryhmät ovat kokonaan tai osittain pienimolekyylisinä alifaattisina, aralifaattisina ja/tai aromaattisina eetteri- tai esteriryhminä ja 20 - 80 % mukana olevista galaktomannaaniketjun mannoosiryhmistä muodostaa 2 - 20 mannoosiyksikön jatkuvia mannoosilohkoja, jotka eivät ole galaktoosiryhmillä substituoituja,

a) sinänsä tunnetulla tavalla päällystäen tai

b) sinänsä tunnetulla tavalla upotetaan sellaisiin galaktomannaaneihin tai liitetään näihin,

jolloin mahdollisesti mukana voidaan käyttää myös muita tavallisia farmaseuttisia apu- ja lisäaineita ja mahdollisesti niin saadut tuotteet puristetaan tableteiksi tai täytetään kapseleihin.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavien aineiden päällystys suoritetaan sumuttamalla tai koaguloimalla käyttäen keksinnön mukaisten galaktomannaanien liuoksia, suspensioita tai dispersioita orgaanisissa aineissa tai vedessä.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavien aineiden upotus suoritetaan

a) liuottamalla tai dispergoimalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisiin galaktomannaaneihin

b) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanien kanssa

c) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanien liuoksiin orgaanisissa aineissa.

d) kostuttamalla vaikuttavien aineiden seos ja keksinnönmukaiset galaktomannaanit mahdollisesti turpoavien aineiden läsnä ollessa orgaanisiin liuottimiin ja sen jälkeen granuloimalla.

e) sekoittamalla vaikuttavat aineet keksinnön mukaisten galaktomannaanien polyetyleeniglykoleihin tehdyn liuoksen kanssa ja mahdollisesti sen jälkeen täyttämällä saatu tuote kapseleihin.

14. Keksinnön mukaisten galaktomannaanien käyttö kalvojen valmistukseen.