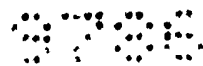


8439/93



STERLING WINTHROP INC., New York, Amerikai Egyesült Államok

NanoSystems L.L.C., Collegeville, Pennsylvania (US)

75668

**MÓDOSÍTOTT ZAVAROSODÁSI PONTU GYÓGYÁSZATI ÉS DIAGNOSZTIKAI KÉSZIT-
MÉNYEK ÉS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ALKALMAS ELJÁRÁS**

A bejelentés napja: 1993. 12. 03.

Elsőbbség: 1992. 12. 04. (985,424) Amerikai Egyesült
Államok

K i v o n a KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány módosított zavarosodási pontu gyógyászati és diagnosztikai készítményekre, valamint az előállításukra alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti készítmények és eljárás alkalmazása esetén el lehet kerülni a rendkívül kisméretű részecskék aggregálódását a sterilizálás folyamán.

A találmány szerinti, néhány száz nanométeres részecskéket - úgynevezett nanorészecskéket - tartalmazó készítményeket az jellemzi, hogy a felületükön adszorbeált állapotban felületmódosító adalékanyagokat tartalmaznak annyi nemionos zavarosodásipont-módosító adalékanyaggal együtt, amennyi elegendő a felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontjának megnöveléséhez. Nemionos felületmódosító anyagként például poloxaminokat, zavarosodásipont-módosító adalékanyagként pedig például polietilén-glikolt, propilén-glikolt, etanolt, hidroxil-propil-ciklodextrint vagy glicerint alkalmaznak.

A találmány tárgyát képező eljárás szerint a nanorészecskéket megfelelő körülmények között annyi ideig érintkeztetik zavarosodásipont-módosító adalékanyagokkal, amennyi elegendő a felü-

letmódosító adalékanyagok zavarosodási pontjának megnöveléséhez. A zavarosodási pontot adott esetben a sterilizálási hőmérséklet fölé növelik, és a találmány szerinti eljárást kiegészítik a sterilizálási művelettel.

Handwritten signature

Handwritten date: 1957. 11. 20.

3439/92

9788

Képviselő:

A

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

MÓDOSÍTOTT ZAVAROSODÁSI PONTÚ GYÓGYÁSZATI ÉS DIAGNOSZTIKAI
KÉSZÍTMÉNYEK ÉS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ALKALMAS ELJÁRÁS

~~STERLING WINTHROP INC., New York, USA~~
Nano Systems L.L.C., Collegeville, Pennsylvania (119)

Feltalálók:

Font PA;
NA George C., Washington, USA

PA;
RAJAGOPALAN Natarajan, Phoenixville, USA

A bejelentés napja: 1993. 12. 03.

Elsőbbsége: 1992. 12. 04. (985,424)

Amerikai Egyesült Államok

Aktaszámunk: 78543-6458-fa

Ügyintézőnk: Dr. Palágyi Tivadar



A találmány módosított zavarosodási pontu gyógyászati és diagnosztikai készítményekre, valamint az előállításukra alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az 5 145 684. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan, mintegy 400 nm-nél kisebb átlagos méretű részecskéket - ugynevezett "nanorészecskék"-et - ismertetnek, amelyek rosszul oldódó gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagokból, valamint a felületükön adszorbeált állapotban jelenlevő, nem térhálósodott, felületmódosító adalékanyagokból állnak.

A gyógyászati és diagnosztikai hatóanyagokat felületmódosító adalékanyagokkal (felületaktív anyagokkal) stabilizált nanorészecskék formájában - a részecskék kis mérete miatt - nehéz stabilizálni. A 0,22 μ m lyukbőségű szűrőn való átbocsátással a legtöbb baktériumot és virust el lehet távolítani, de a nanorészecskéket - méreteik miatt - nem lehet sterilen szűrni. A hagyományosan alkalmazott gőzfűtésű autoklávokban 121 °C-on végrehajtott kezelés során aggregálódás és/vagy jelentős részecskeméret-növekedés következik be, és emiatt a részecskék használhatatlanná válnak.

A nanorészecskék melegítés hatására bekövetkező aggregálódása közvetlen összefüggésben van azzal, hogy a felületaktív anyag zavarosodási pontja feletti hőmérsékleteken a felületmódosító adalékanyag (vagyis a felületaktív anyag) kicsapódik és/vagy szétválk fázisokra. Ezeken a hőmérsékleteken ugyanis a nanorészecskékhez kötődő felületaktív molekulák valószínűleg disszociálnak, majd kicsapódás és/vagy fáziselkülönülés miatt leválnak a nanorészecskékről, és védtelenül hagyják azokat. Ezt követően a védtelenül maradt nanorészecskék össze tudnak állni részecsek-halmazokká, majd a lehülés során a felületaktív anyag ismét feloldódik, és a keletkező oldat bevonja az aggregálódott részecskéket.



az oldatbevonat - amint az 1. ábrán látható - megakadályozza a részecskeaggregátumokat abban, hogy kisebb egységekre essenek szét.

A találmány szerinti új készítmények alkalmazása esetén lehetővé válik az autoklávus kezelés anélkül, hogy a nanorészecskék mérete egyáltalán vagy jelentősebb mértékben növekedne. A találmány szerinti készítmények alkalmazása esetén a nanorészecskékre adszorbeálódott felületaktív anyag módosulása következtében a nanorészecskék nem állnak össze az autoklávban végrehajtott kezelés folyamán. A találmány tárgyát képezi az ezeknek a készítményeknek az előállítására alkalmas eljárás is.

A találmány szerint tehát előállíthatóvá válnak olyan készítmények, amelyek olyan nanorészecskékből állnak, amelyeknek a felületén adszorbeált állapotban valamilyen felületmódosító adalékanyag van annyi nemionos, a zavarosodási pont módosítására alkalmas adalékanyaggal együtt, amennyi elegendő a felületmódosító adalékanyag zavarosodási pontjának megnövelésére. A találmány szerinti eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint a felületmódosító adalékanyag zavarosodási pontját a - például autoklávban megvalósításra kerülő - sterilizálásnál alkalmazott hőmérséklet fölé növeljük, hogy megakadályozzuk a nanorészecskék agglomerálódását.

Mint már említettük, a találmány tárgyát képezi az az eljárás is, amellyel elő lehet állítani a felületükön adszorbeált állapotú felületmódosító, valamint nemionos zavarosodási pont módosító adalékanyagokat tartalmazó nanorészecskéket, mégpedig olyan módon, hogy a nanorészecskéket a felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontjának megnöveléséhez elegendő ideig érintkeztetjük megfelelő körülmények között olyan adalékanyagokkal, amelyek módosítják a zavarosodási pontot.



Az 1. ábrán olyan nanorészecskék aggregálódását szemléltetjük, amelyek Tetronic 908 (T908) felületmódosító adalékanyag mellett 20 m% diatrázoinsav-etil-észtert tartalmaznak, és autoklávban kezeltük őket 120 °C-on. Az autoklávból különböző kezelési idők elteltével vettünk nanorészecske-mintákat, és minden egyes időpontban meghatároztuk az átlagos részecskeméretet ($Z_{\text{átlagos}}$).

A találmány szerint alkalmazható nanorészecskék felületmódosító adalékanyagot is magukban foglalnak, amely fizikailag kötődik meg a röntgenkontrasztos anyag felületén, vagyis nem lép azzal kémiai reakcióba. A felületmódosító adalékanyag egyedileg adszorbeálódott molekulái lényegében mentesek az intermolekuláris kereszt kötésektől. Megfelelő felületmódosító adalékanyagokat lehet kiválasztani az általánosan alkalmazott szerves és szervetlen gyógyszeripari segédanyagok közül: így például különböző polimereket, alacsony molekulatömegű oligomereket, természetes eredetű segédanyagokat és felületaktív anyagokat. Jó eredménnyel lehet alkalmazni felületmódosító adalékanyagként például a nemionos és az anionos felületaktív anyagokat.

A felületmódosító adalékanyagokra példaként a következőket soroljuk fel: zselatin, kazein, lecitin (foszfatidok), akácmézga, koleszterin, tragakant, sztearinsav, benzalkónium-klorid, kalcium-sztearát, glicerin-monosztearát, cetosztearil-alkohol, cetomacrogol emulgeáló viasz, szorbitán-észterek, poli(oxi-etilén)-alkil-éterek - például macrogol-éterek, mint amilyen a cetomacrogol 1000 -, polietoxilezett ricinusolajok, poli(oxi-etilén)-szorbitán zsírsavakkal képzett észterei - például a kereskedelmi forgalomban levő Tween^R-ek -, polietilénglikolok, poli(oxi-etilén)-sztearátok, kolloid szilícium-dioxid, foszfátok, nátrium-dodecilszulfát, karboxi-metil-cellulóz-kalcium-só, karboxi-metil-cellu-

lóz-nátrium-só, metil-cellulóz, hidroxil-etil-cellulóz, hidroxil-propil-cellulóz, hidroxil-propil-metil-cellulóz-ftalát, nemkristályos cellulóz, magnézium-alumínium-szilikát, trietanolamin, poli(vinil-alkohol) és poli(vinil-pirrolidon) (PVP). Ezeknek a felületmódosító adalékanyagoknak a legtöbbje ismert gyógyszeripari segédanyag, amelyet részletesen ismertet az American Pharmaceutical Association és a Pharmaceutical Society of Great Britain által közösen^{kiadott} szakirányú kézikönyv [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 1986].

Különösen jó eredménnyel lehet felületmódosító adalékanyagként felhasználni a következőket: PVP, tiloxapol, poloxamerek - például a Pluronic^R F68 és F108, amelyek az etilén-oxid és a propilén-oxid blokk-kopolimerei -, poloxaminok - például a Tetronic^R 908, amely Poloxamine 908 néven is ismeretes tetrafunkciós blokk-kopolimer, amelyet a BASF -től lehet beszerezni mint etilén-diaminból propilén-oxid és etilén-oxid egymást követő addicionálással előállított terméket -, dextrán, lecitin, nátrium-szulfoszukcinsav-dialkil-észterek - például az Aerosol OT^R, amely a nátrium-szulfoszukcinsav dioktil-észtere (az American Cyanamidtól szerezhető be); a Duponol^R P, amely a lauril-szulfát nátriumsója (a DuPont-tól szerezhető be); valamint a Triton^R X-200, amely alkil-aril-poliéter-szulfonát (a Rohm and Haas-tól szerezhető be) -, az ICI Speciality Chemicals-tól szerezhető Tween 80, amely poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-sav-észter és a Union Carbide-től szerezhető polietilén-glikolok (Carbowax^R 3350 és 934).

Tapasztalataink szerint a következő felületmódosító adalékanyagokkal rendkívül jó eredményeket lehet elérni Tetronic: 908, Tween^R-készítmények, Pluronic F-68 és PVP. További alkalmazható felületmódosító adalékanyagok például a következők:

- dekanoil-N-metil-glukamid;
- n-decil-béta-D-glükopiranozid;
- n-decil-béta-D-maltopiranozid;
- n-dodecil-béta-D-glükopiranozid;
- n-dodecil-béta-D-maltozid;
- heptanoil-N-metil-glukamid;
- n-heptil-béta-D-glükopiranozid;
- n-heptil-béta-D-tioglükozid;
- n-hexil-béta-D-glükopiranozid;
- nonanoil-N-metil-glukamid;
- n-nonil-béta-D-glükopiranozid;
- oktanoil-N-metil-glukamid;
- n-oktil-béta-D-glükopiranozid;
- oktil-béta-D-tioglükopiranozid.

A felületmódosító adalékanyagok kereskedelmi forgalomban vannak és/vagy a szakterületen jól ismert eljárásokkal előállíthatók. Két vagy több felületmódosító adalékanyagot is lehet alkalmazni együttesen.

A találmány megvalósításához felhasználható nanorészecskéket az 5 145 684. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokkal elő lehet állítani. Ugy járunk el, hogy a rosszul oldódó gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagokat cseppfolyós közegben diszpergáljuk, majd nedvesen őröljük őket valamilyen őrlőanyag jelenlétében, hogy a kontrasztanyag részecskeméretét olyan mértékben csökkentjük, hogy az effektív átlagos részecskeméret mintegy 400 nm-nél kisebb legyen. A részecskék méretének csökkentését végre lehet hajtani felületmódosító adalékanyagok jelenlétében.

A következőkben részletesebben ismertetjük a találmány meg-

valósításához szükséges részecskék általános előállítási módját. A kiválasztott gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagot a szokásos durvaszemcsés formában meg lehet vásárolni és/vagy a már ismertetett, a szakterületen szokásosan alkalmazott eljárásokkal elő lehet állítani. Előnyös, de nem alapvetően fontos a felhasználásra kerülő durva gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyaggal kapcsolatban, hogy a kiválasztott anyag szitaelemzéssel meghatározott részecskemérete mintegy 100 μm -nél kisebb legyen. Abban az esetben, ha a durvaszemcsés hatóanyag részecskemérete meghaladja a mintegy 100 μm -t, célszerű valamilyen hagyományosan használt őrlési módszerrel - például légsugaras vagy fragmentációs őrléssel - mintegy 100 μm alá csökkenteni a gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyag durva szemcséinek méretét.

A kiválasztott durvaszemcsés gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagot ezután hozzáadhatjuk egy cseppfolyós közeghez, amelyben a hatóanyag gyakorlatilag oldhatatlan, hogy előkeveréket (premixet) készítsünk. A gyógyászati vagy a diagnosztikai hatóanyag koncentrációja a cseppfolyós közegben 0,1 m% és 60 m% között lehet, célszerűen 5-30 m%. Nem alapvetően fontos, de előnyös, ha a felületmódosító adalékanyag jelen van az előkeverékben. A hatóanyag és a felületmódosító adalékanyag együttes tömegére vonatkoztatva a felületmódosító adalékanyag koncentrációja 0,1-90 %, célszerűen 1-75 m%, előnyösen 10-60 m%, még előnyösebben 10-30 m% lehet. A premixszuszpenzió látszólagos viszkozitása előnyös esetben körülbelül 1 Pa.s alatti érték.

Az előkeveréket közvetlenül alá lehet vetni nedves őrlésnek az átlagos részecskeméret csökkentése céljából, és ilyen módon elő lehet állítani olyan diszperziót, amelyben az átlagos részecskeméret nem éri el a 400 nm-t. Abban az esetben célszerű

magát az előkeveréket megőrölni, ha golyós malom áll rendelkezésre. Ugy is eljárhatunk, hogy a gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagot és - adott esetben - a felületmódosító adalékanyagot megfelelő keverés mellett például hengersizéken vagy Cowles-típusú keverőberendezésben addig diszpergáljuk, amíg olyan homogén diszperziót nem kapunk, amelyben szemmel már nem lehet felfedezni nagy agglomerátumokat. Célszerűen úgy járunk el, hogy az előkeveréket abban az esetben diszpergáljuk előőrléssel, ha olyan malom áll rendelkezésünkre, amelybe vissza lehet vezetni az anyagot. A nedves őrlést bármilyen megfelelő diszperziós malomban - például golyós malomban, köves malomban, vibrációs malomban és őrlőközeges malmokban, így homokmalomban és gyöngymalomban - elvégezhetjük. Az őrlőközeges malmok alkalmazása azért előnyös, mert a többi malommal összehasonlítva rövidebb idő alatt teszik lehetővé a kívánt cél elérését, vagyis a részecskeméret kívánt mértékű csökkentését. Ha az őrlést őrlőközeg alkalmazásával hajtjuk végre, az előkeverék^{látsszólagos} viszkozitása előnyösen mintegy 0,1-1 Pa.s. Golyós malom alkalmazása esetén az előkeverék látsszólagos viszkozitása célszerűen körülbelül 0,001-0,1 Pa.s. A megadott viszkozitásintervallumokban optimális kapcsolat áll fenn a hatásos részecskedarabolás és az őrlőközeg erodálódása között.

A részecskeméret csökkentéséhez olyan merev közegeket célszerű kiválasztani, amelyek gömbalakuak és olyan részecskékből állnak, amelyeknek átlagos mérete nem éri el a mintegy 3 mm-t, előnyösen a mintegy 1 mm-t. Ilyen őrlőközegekkel rövidebb kezelési idő alatt el lehet érni a találmány megvalósításához szükséges részecskeméretet, ugyanakkor az őrlőberendezés is kisebb mértékben kopik. Ugy gondoljuk, hogy az őrlőközeg anyagának kiválasztása nem döntő kérdés, de ezzel kapcsolatban megjegyezzük, hogy cél-

szerű mintegy 3 g/cm^3 -nél nagyobb sűrűségű őrlőközegeket alkalmazni. Az a véleményünk, hogy a cirkónium-oxid - magnézium-oxiddal stabilizált 95 m%-os ZrO formájában -, a cirkónium-szilikát és az üveg megfelelő őrlőközeg ahhoz, hogy olyan gyógyászati vagy diagnosztikai készítményeket tudjunk előállítani, amelyekben a szennyezések mennyisége az elfogadható határértékeken belül van. A felfolítottakon kívül felhasználhatónak ítéljük még erre a célra például a rozsdamentes acélt, a titán-dioxidot, az alumínium-oxidot, valamint az ittriummal stabilizált 95 m%-os cirkónium-oxidot.

Az őrlési idő - amely tág határok között változhat - elsősorban attól függ, hogy milyen malmot választunk ki a nedves őrléshez. Ha golyós malmot alkalmazunk, az őrlési idő akár öt nap, sőt még hosszabb is lehet. Abban az esetben viszont, ha olyan malmot alkalmazunk, amely a benne levő közegben nagy nyírófeszültséget ébreszt, a kívánt eredményt 1 napnál rövidebb őrlési idő alatt is el lehet érni: a tartózkodási idő körülbelül 1 perc és néhány óra között van.

A részecskék méretét olyan hőmérsékleten kell csökkenteni, amelyen még nem degradálódik jelentős mértékben a gyógyászati vagy a diagnosztikai hatóanyag. Az őrlési hőmérsékletet rendszerint előnyös mintegy $30-40^\circ\text{C}$ -on tartani. Abban az esetben, ha szükséges, az őrlőberendezést hűteni lehet valamilyen, hűtésre szokásosan alkalmazott készülék felhasználásával. Az őrlést célszerű a környezet hőmérsékletén olyan nyomáson végrehajtani, amely mellett a művelet hatásos, de ugyanakkor biztonságos is. Így például abban az esetben, ha golyós malmokat, köves malmokat vagy vibrációs malmokat alkalmazunk, általában a környezet nyomásán hajtjuk végre az őrlést. Őrlőközeg alkalmazása esetén viszont tipikus az akár mintegy 140 kPa-t is elérő nyomásértékek tartása az őrlési művelet so-

rán.

Ha az előkeverék nem tartalmaz felületmódosító adalékanyagot, azt az őrlés után ^(kell) beadagolni, mégpedig az előkeverékre már megadott mennyiségben. Ezt követően a diszperziót össze lehet keverni, például erőteljes rázással. Adott esetben a diszperziót hanghullámokkal is lehet kezelni, például ultrahangkeltő generátor igénybevételével. A diszperzióval például 1-120 másodpercen át közlünk 20-80 kHz-es ultrahangenergiát.

A gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyag, valamint a felületmódosító adalékanyag mennyiségi aránya széles intervallumban változhat. A felületmódosító adalékanyag optimális mennyisége függhet például a kiválasztott gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyag, valamint felületmódosító adalékanyag tulajdonságaitól, a felületmódosító adalékanyag kritikus micellakonzentrációjától (amennyiben ez az adalékanyag micellákat képez), a stabilizálószer hidrofíli-lipofíli egyensúlyától (HLB-értékétől), a stabilizálószer olvadáspontjától és vízzoldhatóságától, a stabilizálószer vizes oldatainak felületi feszültségétől stb. A felületmódosító adalékanyag előnyös esetben mintegy $0,1-10 \text{ mg/m}^2$ mennyiségben van jelen a gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyag felszíni felületére vonatkoztatva. A száraz részecskék teljes tömegére vonatkoztatva a felületmódosító adalékanyag 0,1-90 m%-ban, előnyösen 1-75 m%-ban, még előnyösebben 10-60 m%-ban és legelőnyösebben 10-30 m%-ban lehet jelen.

A találmány szerinti készítményekben felhasználható gyógyászati és diagnosztikai hatóanyagok közé tartoznak az 5 145 684. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, valamint a 498 482A. sz. európai szabadalmi bejelentésben ismertetettek. Az egyik ilyen, jó eredménnyel felhasználható diagnosztikai ható-

anyag a röntgenkontrasztanyagként alkalmazható 3,5-diacetamido-
-2,4,6-trijód-benzoát.

Amikor a leírásban a "részecskeméret" kifejezést használjuk, a szakterületen jártas emberek számára jól ismert, hagyományosan alkalmazott mérési technikákkal - például ülepitéses frakcionálással, fotonkorrelációs spektroszkópiai módszerrel vagy tárcsán való centrifugálással - mérhető átlagos részecskeméretre gondolunk. Amikor azt írjuk, hogy "mintegy 400 nm-nél kisebb effektív átlagos részecskeméret", akkor a részecskék legalább 90 %-ának mintegy 400 nm-nél kisebb az említett mérési technikákkal megállapítható mérete. A találmány előnyös megvalósítási változatainál az effektív átlagos részecskeméret/kisebb, mint körülbelül 300 nm, a még előnyösebb megvalósítási változatok esetében pedig kisebb, mint körülbelül 250 nm. A találmány egyes megvalósítási változatainál elértünk mintegy 200 nm-nél kisebb effektív átlagos részecskeméretet is. Az effektív átlagos részecskeméretre vonatkozóan megjegyezzük, hogy célszerű, ha a részecskék legalább 95%-ának, még célszerűbb, ha legalább 99 %-ának kisebb a mérete, mint az effektív átlagos részecskeméret, például 400 nm. Különösen jó eredménnyel lehet megvalósítani a találmányt, ha gyakorlatilag az összes részecskének kisebb a mérete 400 nm-nél. A találmánynak vannak olyan megvalósítási változatai, amelyeknél gyakorlatilag az összes részecske mérete 250 nm alatt van.

A találmány szerinti, nanorészecskékből álló készítmény egyik előállítási módja szerint a következő műveleteket alkalmazzuk:

- a gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyagot, a cseppfolyós közeget, az őrlőközeget és - adott esetben - a felületmódosító adalékanyagot bemérjük egy őrlőedénybe;
- nedves őrléssel mintegy 400 nm-nél kisebbre csökkentjük a

gyógyászati vagy diagnosztikai hatóanyag részecskéinek a méretét; és

- a részecskéket és - adott esetben - a cseppfolyós közeget elválasztjuk az őrlőedénytől és az őrlőközegetől (például leszívással, szüréssel vagy elpárologtatással).

Abban az esetben, ha a nedves őrlés folyamán nincs jelen felületmódosító adalékanyag, az a nedves őrlés után is hozzáadható a részecskékhez. A cseppfolyós közeg - amely leggyakrabban víz - gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagként is szolgálhat. A műveleteket célszerű aszeptikus körülmények között elvégezni. A műveleteket követően a nanorészecskékből álló készítményt célszerű sterilizálni.

Amint azt korábban már említettük, steril szüréssel nem lehet megfelelően sterilizálni a nanorészecskéket, tehát más sterilizálási módszerekre van szükség. Így például alkalmazni lehet mintegy 15 percen keresztül mintegy 121 °C-on a gőzsterilizálást vagy a nedves sterilizálást. A tengerszinthez közeli magasságokban ilyen körülményeket az atmoszferikus nyomásnál mintegy 100 kPa-lal nagyobb nyomású gőzzel lehet biztosítani.

Száraz meleggel ugyancsak lehet sterilizálni, de ebben az esetben a sterilizálási hőmérséklet általában 160 °C, a sterilizálási idő pedig 1-2 óra.

A sterilizálás nemionos zavarosodásipont-módosító adalékanyagok jelenlétében megy végbe. A megfelelő zavarosodásipont-módosító adalékanyagokra példaként megnevezzük a polietilénglikolokat - például a PEG 300, a PEG 400, a PEG 1000 és a PEG 2000 elnevezésű készítményeket, amelyeket a J.T. Baker Chemical Co.-tól lehet beszerezni -, a propilénglikolt, az etanolt, a hidroxipropilciklodextrint (HPCD) és a glicerint, amelyek a sterilizálás alatt

minimális szinten tartják a részecskenövekedést. A PEG 400 például olyan zavarosodásipont-módosító adalékanyag, amelyet célszerű alkalmazni.

A zavarosodási pont az a hőmérséklet, amelyen a felületmódosító adalékanyag (a felületaktív anyag) kicsapódik a korábban már ismertetett összetételű oldatból. A "zavarosodásipont-módosító adalékanyag" kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, amely befolyásolja a felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontját. Részletesebben kifejtve: a találmány megvalósításához olyan zavarosodásipont-módosító adalékanyagok használhatók fel, amelyek növelik a nanorészecskék felületén adszorbeálódott felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontját, így a felületmódosító adalékanyagok nem válnak le a nanorészecskék felületéről az autoklávus kezelésnél alkalmazott hőmérsékleteken. Az ilyen módon módosított nanorészecskék ezért nem agglomerálódnak a sterilizálási művelet során, vagyis a sterilizálás után is mintegy 400 nm alatt marad az effektív átlagos részecskeméretük.

A nemionos zavarosodásipont-módosító adalék a nanorészecské-szuszpenzió teljes tömegére vonatkoztatva 0,01-50 %, előnyösen 0,05-30 %, még előnyösebben 0,1-20 % mennyiségben lehet jelen.

A találmány vonatkozik továbbá egy olyan eljárásra is, amely alkalmas olyan nanorészecskék előállítására, amelyek valamilyen nemionos zavarosodásipont-módosító adalékanyaggal együtt tartalmaznak a felületükön adszorbeált állapotban egy felületmódosító adalékanyagot.

Az előző bekezdésben említett eljárás szerint a korábban már ismertetett módon előállítjuk a gyógyászati vagy diagnosztikai célra alkalmazható nanorészecskéket, majd érintkeztetjük

őket valamilyen zavarosodásipont-módosító adalékanyaggal. Az érintkeztetést megvalósíthatjuk olyan módon, hogy a nanorészecske-szuszpenziót összekeverjük a zavarosodásipont-módosító adalékanyag oldatával, majd sterilizálást hajtunk végre olyan hőmérsékleten és olyan időtartammal, amely elegendő a nanorészecske-szuszpenzió sterilizálásához.

A találmányt a következő példákkal részletesebben ismertetjük. Hangsúlyozzuk, hogy a példák célja a szemléltetés, tehát azok semmilyen vonatkozásban nem szolgálhatnak alapul a találmány korlátozásához.

1. példa

20 m% diatrizoinsav-etilésztert és Tetronic 908 (T 908) felületmódosító adalékanyagot tartalmazó nanorészecskéket autoklávban kezeltünk 120 °C-on. Az autoklávban kezelt nanorészecskékből a kezelés befejezése után különböző időpontokban mintát vettünk, és meghatároztuk minden egyes időpontban az átlagos részecskeméretet ($Z_{\text{átlagos}}$).

Az adatokat az 1. ábrán mutatjuk be. Az 1. ábrából kitűnik, hogy az autoklávban 5 percig 120 °C-on tartott részecskék átlagos mérete 500 nm körül van, de 20 perc kezelés után az átlagos részecskeméret meghaladja a 700 nm-t.

2. példa

Néhány adalékanyag hatása a T 908 zavarosodási pontjára

A kísérlet során azt mértük, hogy különböző molkoncentrációkban alkalmazott PEG 400, glicerín, etanol, HFCD, propilén-glikol és nátrium-klorid jelenlétében hogyan változik a T 908 felületmódosító adalékanyag 1 m%-os oldatának zavarosodási pontja. A mérési eredményeket az 1. táblázatban közöljük.

1. táblázat: Néhány adalékanyag hatása a T 908 zavarosodási pontjára

[PEG 400] m/v%	Zavarosodási pont, °C	[NaCl] m/v%	Zavarosodási pont, °C	[Glicerín] m/v%	Zavarosodási pont, °C
0	106	0	106	0	106
0,1	107	0,1	103	0,1	106
1	110	0,3	96	0,3	106
2	113	0,5	92	0,4	105
4	116	0,8	87	0,6	105
6	118	1	83	0,8	105
8	122			1	107
10	125			1,5	107
				2	107
				2,5	107
				3	108

[Etanol] m/v%	Zavarosodási pont, °C	[HPCD] m/v%	Zavarosodási pont, °C	[Propilénгли- kol], m/v%	Zavarosodási pont, °C
5	118	0,1	107	0,3	107
10	126	1	109	5	116

Az 1. táblázat adataiból kitűnik, hogy a T 908 zavarosodási pontját a PEG 400, az etanol és a propilén-glikol növeli, a glicerin és a HPCD csak kismértékben befolyásolja, a nátrium-klorid pedig csökkenti.

3. példa

A PEG 400 hatása a 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoesav-
-etil-észter nanorészecskéinek méretnövekedésére melegítés
közben

A kísérlethez két 2 m% T 908-at ^{(tartalmazó} mintát készítettünk 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoesav-etil-észter-nanorészecskék felhasználásával. Az egyik minta 10 m/v% 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoesav-etil-észter-nanorészecskét tartalmazott vízben, a másik minta ugyanilyen koncentrációban tartalmazta a 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoesav-etil-észter-nanorészecskéket 5 m%-os PEG 400-ban. A két minta hőmérsékletét 2 °C-onként 104 °C-ról 126 °C-ra emeltük olyan módon, hogy minden hőmérsékletemelés után 5 percen át tartottuk az adott hőmérsékletet. A mintákból is mintákat vettünk fecskendő és tű segítségével, és elvégeztük minden esetben a részecskeméret-elemzést. A mérések eredményét a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat: Részecskeméret-elemzés

Hőmérsék- let, °C	Átlagos részecskeméret, nm		Polidiszperzitás	
	Kontroll	5 m% PEG 400	Kontroll	5 m% PEG 400
104	189	184	0,13	0,112
106	192	195	0,175	0,151
108	205	192	0,083	0,176
110		194		0,159
112	220	206	0,168	0,111

2. táblázat: Részecskeméret-elemzés (folytatás)

Hőmérséklet °C	Átlagos részecskeméret, nm		Polidiszperzitás	
	Kontroll	5 m% PEG 400	Kontroll	5 m% PEG 400
114	259	218	0,059	0,131
116	285	227	0,155	0,089
118	320	235	0,213	0,067
120	443	257	0,267	0,15
122	400	288	0,263	0,1
124	427	308	0,242	0,183
126	504	342	0,307	0,198

A 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy 5 m% PEG 400 jelenlétében az átlagos részecskeméret nem növekedett közel sem olyan mértékben, mint a vízzel készült kontrollminta esetén.

4. példa

A PEG 400 hatása a 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoészter-részecskék méretére 121 °C-os autoklávban végzett 20 perces kezelés alatt

20 m%-os törzsszuspenzióból 10 m/v% 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoészter-nanorészecskét tartalmazó mintákat készítettünk, amelyek 0-10 m/v% PEG 400-at tartalmaztak. Az elkészített mintákat 20 percre 121 °C-os autoklávba helyeztük. Az autoklávban végzett kezelés előtt és után megmértük az egyes mintákban levő részecskék átlagos méretét. A kapott mérési eredményeket a 3. táblázatban közöljük.

A 3. táblázat adataiból kitűnik, hogy a PEG 400 koncentrációjának növelésével csökkenteni lehet a részecskék méretnövekedését, amelyet a 20 perces, 121 °C-os autoklávban végzett kezelés

idéz elő.

3. táblázat: A részecskeméret-növekedés ellensúlyozása
PEG 400 adalékanyaggal

A PEG 400 koncent- rációja, m/v%	Átlagos részecskeméret, nm	
	az autoklávós kezelés után	az autoklávós kezelés előtt
0	1284	178
2,5	1053	182
5	541	182
7,5	412	184
10	325	183

5. példa

A PEG molekulatömegének hatása a T 908 zavarosodási pontjára

Ennek a kísérletnek a során azt mértük, hogy különböző ti-
pusu és koncentrációju PEG adalékanyagok jelenlétében hogyan vál-
tozik az 1 m%-os T 908-oldat zavarosodási pontja.

A zavarosodási pontra vonatkozó mérési eredményeket a 4. táb-
lázat tartalmazza.

4. táblázat: A PEG molekulatömegének hatása a T 908 zavaro-
sodási pontjára

[PEG 1000] m/v%	Zavaroso- dási pont °C	[PEG 8000] m/v%	Zavaroso- dási pont °C	[PEG 3350] m/v%	Zavaroso- dási pont °C
2	123	2	116	7,5	124
5	124	5	119		

A 4. táblázat adatai szerint a PEG 1000 hatásosabban növeli a T 908 zavarosodási pontját, mint a PEG 8000 és a PEG 3350.

A következőkben azt vizsgáltuk, hogy a PEG 1000 koncentrációjának változása hogyan befolyásolja 1 m% T 908 adalékanyag jelenlétében a 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoészter-nanorészecskék méretének növekedését a 121 °C-os autoklávban végzett 20 perces kezelés alatt. Az átlagos részecskeméretre vonatkozóan mért adatokat az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A PEG 1000 adalékanyag koncentrációjának hatása a nanorészecskék átlagos méretének növekedésére

[PEG 1000]	Átlagos részecskeméret
m/v%	nm
2	428
5	274
7	235
10	233

Az 5. táblázat adataiból kitűnik, hogy a PEG 1000 koncentrációjának növelésével csökkenteni lehet a nanorészecskék méretnövekedését a 121 °C-os autoklávban végzett 20 perces kezelés alatt.

Szabadalmi igénypontok

1. Nanorészecskéket tartalmazó készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy a felületükön adszorbeált állapotban felületmódosító adalékanyagokat tartalmaznak annyi nemionos zavarosodásipont-módosító adalékanyaggal együtt, amely elegendő ahhoz, hogy megnövelje a felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontját.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy a nanorészecskék diagnosztikai vagy gyógyászati hatóanyagokat foglalnak magukban.

3. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy a nanorészecskék diagnosztikai hatóanyagként 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoészav-etil-észtert foglalnak magukban.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy felületmódosító adalékanyagként nemionos felületaktiv anyagokat tartalmaznak.

5. A 4. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy nemionos felületaktiv anyagként poloxaminokat tartalmaznak.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy zavarosodásipont-módosító adalékanyagként poli-etilénglikolt, propilénglikolt, etanolt, hidroxipropil-ciklodextrint vagy glicerint tartalmaznak.



7. A 2.-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy felületmódosító adalékanyagként poloxaminokat, zavarosodásipont-módosító adalékanyagként polietilénlikolt és diagnosztikai hatóanyagként 3,5-diacetamido-2,4,6-trijód-benzoesav-etil-észtert tartalmaznak.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy olyan és/vagy annyi zavarosodásipont-módosító adalékanyagot tartalmaznak, amely a készítményekben levő felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontját a nanorészecskék sterilizálási hőmérséklete fölé emeli.

9. Eljárás olyan, nanorészecskéket tartalmazó készítmények előállítására, amely készítmények nemionos zavarosodásipont-módosító adalékanyagokkal együtt adszorbeált állapotban felületmódosító adalékanyagokat tartalmaznak a nanorészecskék felületén, azzal j e l l e m e z v e , hogy a nanorészecskéket megfelelő körülmények között annyi ideig érintkeztetjük a zavarosodásipont-módosító adalékanyagokkal, amennyi elégséges a felületmódosító adalékanyagok zavarosodási pontjának megnöveléséhez.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a zavarosodásipont-módosító adalékanyagokkal való érintkeztetés után kiegészítő műveletként sterilizáljuk a nanorészecskéket.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a sterilizálást gőzzel fűtött autoklávban hajtjuk végre.

12. A 9.-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal

j e l l e m e z v e , hogy olyan anyagok felhasználásával való-
sitjuk meg, amelyek lehetővé teszik a 2.-8. igénypontok bármelyi-
ke szerinti készítmények előállítását.

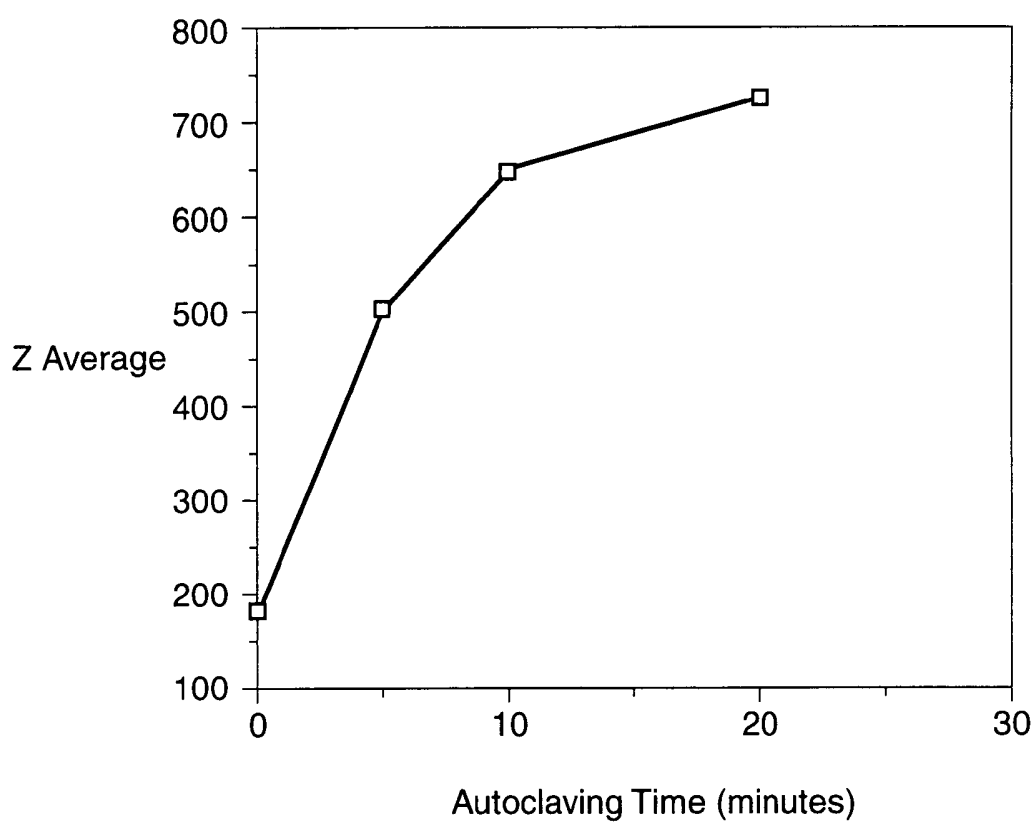
STERLING WINTHROP INC.

helyett a meghatalmazott:

10.10.20
10.10.20
Szabados Almi és Társaság Kft.
DANUBIA
45 10.10.20

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

FIG. 1



DANUBIA
Szabadalmi és Vagyfegyveripari Kft.
Dr. Cs. Cs. Cs.