

P.0102362

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



RETARD TABLETTA LINEÁRIS, VÍZBEN OLDHATATLAN
POLISZACHARIDOKBÓL

A2

KIVONAT

A találmány tárgya retard tablettá, amely retard anyagként részben vagy egészben lineáris poliszacharidot tartalmaz, előnyösen poli(1,4- α -D-glukán)-t mikrorészecskék formájában, ahol a tablettá szabályozott hatóanyag kibocsátásra képes.

R. H. ϕ .

SZ-4



RETARD TABLETTA LINEÁRIS, VÍZBEN OLDHATATLAN POLISZACHARIDOKBÓL

A találmány tárgya retard (késleltető) tablettá lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharidokból, eljárás ennek előállítására, továbbá ennek alkalmazása elsősorban hatóanyagok szabályozott kibocsátásához.

A modern gyógyászati technológiában azok a hatóanyag hordozók (kötőanyagok) jelentősek, amelyek célzott alkalmazási formákban befolyást képesek gyakorolni a biológiai eloszlásra, a biológiai hozzáférhetőségre, a biológiai összeférhetőségre és a felszívódásra. Ehhez a hatóanyag hordozónak jó mechanikai tulajdonságokkal kell bírnia, ilyenek például a megfelelő keménység és az ellenállás a húzó és feszítő hatásokkal szemben. Bár néhány vegyület maga is jól préselhető tömör, stabil masszává (például a szacharóz és a laktóz), szükségesek általában tablettázást elősegítő segédanyagok is, mint kötő- és töltő-, csúsztató- és adalékanyagok. Tipikus száraz kötőanyagok, amelyek itt alkalmazást nyerhetnek a stabilitás fokozására, az alábbiak: kalcium-foszfát, mikrokristályos cellulóz (például Avicel, PH 102, speciális Celphere), polivinilpirrolidon (például Kollidon, Luviskol VA 64, Plasdone), kukorica-, búza- vagy burgonyakeményítő, származékba vitt poliszacharidok, úgynevezett gumik (például xantángumi), cellulóz származékok (például hidroxipropilmetilcellulóz, elsősorban a Klucel márkanévű termék), vagy etil-cellulóz (Aqualon).

Ehhez a testfolyadékokkal kapcsolatban levő hatóanyag hordozónak optimális és szabályozott módon kell szétesnie. A szétesés irányítására gyakran tesznek a készítményhez szétesést elősegítő szereket, úgynevezett dezintegránsokat. Erre a célra tipikus anyagok a



kukoricakeményítő, zselatinizált keményítők, és módosított keményítők. Ugyancsak alkalmazhatók olyan anyagok is, amelyek vízfelvétel és visszafordítható duzzadás révén fejlesztenek ki feszítő erőt. Ebbe a csoportba tartoznak a térhálósított polivinilpirrolidon (Kollidon CL), a karboxi-metil-cellulóz és ennek kalciumsója, vagy a galaktomannán. Némely anyaggal (például Avicel és PH 102) sikerül mind a szükséges mechanikai stabilitást elérni, mind a tabletták szétesését irányítani.

Speciális keményítőket, ide értve az amilózt is, írtak le előnyös hatóanyag hordozóként tabletták készítményekhez [Journal of Pharmaceutical Sciences 55, 340 (1966)]. Hátrányosnak bizonyult viszont az alkalmazott Nepol-amilóz (A. E. Stanley Manufacturing Co., Amerikai Egyesült Államok), mivel a hatóanyag nem elég kimerítően szabadul fel és a hatóanyag hordozó nagy víztartalommal (10-12%) bír, amiért hidrolitikusan labilis hatóanyagok ezzel nem szerelhetők ki. Elsősorban térhálósított amilózokat (térhálósítási fok 15%) írtak le alkalmazható kötőanyagként [S.T.P. Pharma Sciences 4, 329-335 (1994); Journal of Controlled Release 15, 39-46 (1996); és Journal of Controlled Release 15, 39-46 (1991)], amelyek vízfelvevő kapacitásuk alapján szétesést gyorsító szerként hatnak. A WO 94/21236 számú PCT közzétételi iratban térhálósított amilózt (térhálósítási fok 25%) alkalmaznak kötő- és dezintegráns anyagként. Egy túl nagy térhálósítási fok azonban hátrányos hatást gyakorol a biológiai összeférhetőségre. Térhálósító szerként 30 tömeg%-ig terjedően a nem összeférhető epiklórhidrint alkalmazzák. Már csekély térhálósítás is a néhány százalék tartományban gyorsan növekvő reakció tehetetlenséghez vezet úgy, hogy az el nem reagált térhálósító anyag ott maradó részét is tekintetbe kell venni.

Az eddigi összes, a piacon található keményítő- és amilóz tartalmú hatóanyag növényi forrásból származik. Itt hátrányos, hogy ezek a



biopolimerek mind természetben előforduló anyagok és így felépítésüket és szerkezetüket illetően jelentős ingadozásuk van, ezért a szükséges reprodukálhatóság és így a változatlan termékminőség nem garantálható, tekintettel egy szabályozott hatóanyag kibocsátásra is.

Natív keményítők esetében az eredet szerinti eltérés az amilóz és amilopektin tartalomban jelentős. Így például a burgonyából való keményítő mintegy 20 tömeg% amilózt és mintegy 80 tömeg% amilopektint tartalmaz, miközben a kukoricából való keményítő mintegy 50 tömeg% amilózzal és mintegy 50 tömeg% amilopektinnel bír. Egy növényi közösségen belül is különböző változatok keletkezhetnek a talajminőségtől, trágyafelvételtől, szezonális klimatikus különbségektől stb. függően. Ezen belül mind az amilóz, amely 1,4-kapcsolású poliglukán mintegy 50000 és 150000 dalton közti molekulatömeeggel, mind az amilopektin, amely nagy elágazási fokú, 1,4- és 1,6-kapcsolású poliglukán mintegy 300000 és 2000000 dalton közti molekulatömeeggel, széles molekulatömeg eloszlással bír.

Az átmenet a nagy mértékben elágazó és a lineáris között folyamatos és változik az eredetet jelentő növényi anyagok szerint úgy, hogy az éles elhatárolás csaknem lehetetlen. Különösen azok a hatóanyag hordozók, amelyek amilopektint is tartalmaznak, alakítanak ki az elágazások miatt szabálytalan duzzadást, amely miatt a hordozó stabilitása akadályozva van. Az amilopektint többnyire csak enzimes oldallánc-leválasztás [Journal of Controlled Release 45, 25-33 (1997); és EP 0499 648 B1, amely azonos az 5,468,286 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalommal] segítségével, költséges módon lehel eltávolítani.

Ezek mellett a kifejezett hátrányok mellett az alkalmazásra károsan hat a széles molekulatömeg eloszlás vagy az, hogy az eltérő térbeli elrendezésű polimerekből való keverékek olyan natív polimereket is



tartalmazzak, amelyek további alkotórészeket, például kis molekulatömegű vegyületeket, mint zsírokat és olajokat is foglalnak magukban, ezek pedig nehezen választhatók le és további feldolgozást igényelnek (lásd például a 3,490,742 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmat). Különösen kitermelés-csökkentő feldolgozási lépések ezek, amelyekben a részleges tisztátalanságokat nem is lehet teljes mértékben eltüntetni.

Ismeretesek a biopolimerek, így keményítők optimalizálására irányuló olyan kísérletek, amelyekben az eredetet képező növényeket géntechnikai úton módosítják. A WO 94/03049 számú PCT közzétételi irat leírja nagy amilóz tartalmú, géntechnikai úton megváltoztatott kukoricából való keményítők előállítását és alkalmazását. Itt is megmaradnak azonban az egységesség hiányából és a tisztátalanságokból származó hátrányok.

A reprodukálhatóság és a minőség nagy mértékben függ az egységességtől és a tisztaságtól. A jó minőségű termék biztosításához világosan meghatározható és jellemezhető kiindulási anyagok szükségesek.

A jelen találmánynak a feladata, hogy elkerülve a fenti hátrányokat retard anyagot bocsásson rendelkezésre, amely anyag retard tablettaként egy gyógyászati kompozícióban hatóanyag szabályozott kibocsátásához legyen alkalmazható elsősorban orális alkalmazásnál.

A feladatot úgy oldjuk meg, hogy retard anyagként vízben oldhatatlan lineáris poliszacharidokat alkalmazunk, amelyek biológiailag összeférhető, kémiaiilag közömbös, nyomásálló kiindulási anyagot jelentenek, és amelyek a szabályozott hatóanyag kibocsátást további adalékanyagok hozzáadása nélkül teszik lehetővé. Kiindulási anyagként előnyösek a lineáris, vízben oldhatatlan poli(1,4- α -D-glukán)-ok, amelyek



alkalmazhatók, mint olyanok, vagy alkalmazhatók gömbszerű mikrorészecskék formájában.

A „retard tableta” fogalom a találmány értelmében elsősorban tablettákat, pilulákat, szemcséket, préselt pogácsákat, lemezeket vagy diszkosz jellegű korongokat jelent, vagyis olyan készítményeket, amelyek kialakításához összenyomás szükséges. Ide tartoznak ugyanúgy a kapszulák is, amelyek retard anyaggal vannak töltve.

Retard anyagként az alábbi lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharidokat vesszük figyelembe.

A találmány értelmében a lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharidok olyan poliszacharidok, előnyösen poliglukánok, elsősorban poli(1,4- α -D-glukán)-ok, amelyek monoszacharidokból, diszacharidokból, ezek továbbá oligomerjeiből vagy származékaiból állnak.

Ezek mindig azonos módon vannak egymással összekapcsolva. Minden így meghatározott alapegységnek pontosan két kapcsolása van, mindig egy másik monomerhez. Ez alól kivételt képez az a két alapegység, amelyek a poliszacharidok elejét és végét képezik. Ezeknek az alapegységeknek csak egy kapcsolása van egy másik monomerhez. Amikor egy monomernek három vagy több kapcsolása (kovalens kötés) van egy másik csoporthoz, előnyösen egy további szacharid egységhez, elágazásról beszélünk. Minden szacharid építőkö a polimer gerincben legalább három glikozidos kötéssel bírhat.

A találmány szerinti elágazások nem vagy csak olyan csekély mértékben lépnek fel, hogy a szóban forgó elágazási részesedés az általában alkalmazott analitikai módszerekkel már nem is mutatható ki. Így például ha a jelen levő hidroxicsoporthok összességét 100 hidroxicsoporthnak vesszük, és felmérjük azokat a hidroxicsoport kötések, amelyek nem a lineáris poliszacharidok felépítéséhez



szükségesek, maximum 5 hidroxicsoport lehet olyan, amely más szacharid építőkövekhez való kötésekben szerepel.

Az elágazási fok akkor maximális (100%), amikor minden szacharid egységen a szabad hidroxicsoportok (vagy más jelen levő csoportok) további glikozidos (vagy más) kötések képeznek további szacharidokhoz. Az elágazási fok akkor minimális (0%), amikor a szacharidokon azokon a hidroxicsoportokon kívül, amelyek a szacharidok linearitását biztosítják, további hidroxicsoportok kémiai reakciók révén nincsenek megváltoztatva.

Az előnyös vízoldható, lineáris poliszacharidokra példák lehetnek a poli-D-glukánok, amelyekben az elágazások mértéke jelentéktelen, miközben a linearitás a találmány értelmében biztosított. Peldák lehetnek a poli(1,4- α -D-glukán) és a poli(1,3- β -D-glukán), ahol a poli(1,4- α -D-glukán) különösen előnyös.

Amennyiben az alapegység három vagy több kötéssel bír, elágazásról beszélünk. A 100 alapegységre eső olyan hidroxicsoportok számából, amelyek nem a lineáris polimer gerinc felépítésében vesznek részt és elágazást képeznek, adódik az úgynevezett elágazási fok.

A találmány szerinti vízben oldhatatlan poliszacharidok 8%-nál kisebb elágazási fokot képeznek, vagyis ezek 8-nál kevesebb elágazással bírnak 100 alapegységre számítva. Előnyös, ha az elágazási fok 4%-nál kisebb, és különösen előnyös, ha az elágazási fok maximum 1,5%.

A vízben oldhatatlan lineáris poliszacharidok közül egy poliglukán, például poli(1,4- α -poli-D-glukán) a 6. helyen 4%-nál kisebb, előnyösen maximum 2% és különösen előnyösen maximum 0,5% elágazást képez, és az elágazási fok a többi, a lineáris kötődésben nem szereplő helyek, például a 2. illetve 3. hely esetében az előnyös poli-(1,4- α -D-glukán)-



okban előnyösen minden esetben maximum 2%, és különösen előnyösen maximum 1%.

Különösen előnyösek azok a poliszacharidok, elsősorban poli(α -D-glukán)-ok, amelyek elágazásokat nem tartalmaznak, illetve elágazási fokuk olyan csekély, hogy ez a szokásos módszerekkel már nem mutatható ki.

A találmány szerint az α (alfa), β (béta) vagy „D” előtagok általában a kapcsolásokra vonatkoznak, amelyek a polimer gerincet képezik, és nem az elágazásokra.

A „vízben oldhatatlanság” a találmány értelmében azt jelenti, hogy normális körülmények közt a vegyületnek nincs kimutatható oldhatósága (szobahőmérséklet, vagyis 25°C és 101325 Pa légköri nyomás, amely értékektől maximum 20% az eltérés).

A találmány szerint alkalmazott poliszacharidok, elsősorban a poliglukánok, mint a poli(1,4- α -D-glukán), esetében ez azt jelenti, hogy a felhasznált mennyiség legalább 98%-a, előnyösen minimum 99,5%-a vízben oldhatatlan. Az oldhatatlanság fogalmát az alábbi megfigyelés alapján lehet megmagyarázni. Felmelegítünk 1 g-ot a vizsgálandó lineáris poliszacharidból 1 liter ionmentesített vízben 130°C hőmérsékletre 10⁵ Pa nyomáson, így a létrejövő oldat rövid ideig, néhány percig stabil marad. A normál körülmények közé lehűtésekor az anyag újból kicsapódik. További hűtéssel és centrifugával történő elválasztással a kísérleti veszteségek leszámításával ezen a módon a bevezetett mennyiség legalább 66%-át vissza tudjuk nyerni.

A találmány keretében előnyösen olyan lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharidot alkalmazunk, amelyet biotechnológiai vagy géntechnológiai eljárások segítségével nyerhetünk. Az itt leírt találmány egy különösen előnyös kiviteli formája az előállítás biotechnológiai eljárással, elsősorban biokatalitikus eljárással.



A jelen találmány keretében a biokatalízissel (avagy biológiai transzformációval) előállított lineáris poliszacharidok esetében ez azt jelenti, hogy a lineáris poliszacharidot katalitikus reakcióval állítjuk elő monomer alap építőkövekből, mint oligomer szacharidokból, például mono- és/vagy diszacharidokból, amely eljárásban egy úgynevezett biokatalizátort, szokásos módon valamely enzimet, alkalmazunk megfelelő körülmények között. A poli(1,4- α -D-glukán)-t elsősorban poliszacharid szintetáz és/vagy keményítő szintetáz és/vagy glikozil transzferáz és/vagy 1,4- α -D-glukán transzferáz és/vagy glikogén szintetáz és/vagy amiloszacharáz és/vagy foszforiláz segítségével állítjuk elő.

Ugyancsak lehetséges lineáris poliszacharidokat nyerni fermentációval is. Ez azt jelenti a jelen találmány keretében, hogy lineáris poliszacharidokat lehet nyerni fermentációs eljárással a természetben előforduló organizmusok, például gombák, algák és mikroorganizmusok alkalmazásával vagy a természetben elő nem forduló olyan mikroorganizmusok, amelyek természetes organizmusok, mint gombák, algák vagy mikroorganizmusok géntechnológiai eljárásokkal történő módosításával jöttek létre, alkalmazásával.

Ezen kívül lineáris poliszacharidok nyerhetők a találmányban leírt retard tabletta előállításához nem lineáris poliszacharidokból is, amelyek elágazásokat tartalmaznak, ahol az eljárásban valamely enzim szerepel, és hasítás (például olyan enzim, mint amiláz, izoamiláz, glukonohidroláz, pullulanáz, stb. révén), majd az elágazások leválasztása után nyerhetők így lineáris polimerek.

A találmányban alkalmazott lineáris poliszacharidok M_w molekulatömege széles tartományon belül lehet 10^3 g/mól-tól 10^7 g/mól-ig; a molekulatömeg előnyösen $2 \cdot 10^3$ g/mól és $5 \cdot 10^4$ g/mól közti, és különösen előnyösen $3 \cdot 10^3$ g/mól és $2 \cdot 10^4$ g/mól közti tartományban van.



A különösen előnyösen alkalmazott lineáris poliszacharidhoz, a poli(1,4- α -D-glukán)-hoz is az ennek megfelelő molekulatömegek alkalmazandók.

A molekulatömeg-eloszlás, illetve M_w/M_n polidiszperzitás széles tartományon belül változhat a poliszacharidok előállítási eljárása szerint. A polidiszperzitás előnyösen 1,01 és 50 között, különösen előnyösen 1,5 és 15 között található. Ez növekedhet a molekulatömeg bimodális eloszlásával, amely azonban a tablettá kiserelés tulajdonságait nem befolyásolja negatívan.

A találmány szerinti lineáris poliszacharidok keverékei, valamint mikrorészecske formájú keverékei nem lineáris poliszacharidokkal nincsenek kizárva. Egy „szabályozott hatóanyag kibocsátás” azt jelenti, hogy a hatóanyag egy, a körülményeknek megfelelő statisztikai eltérést figyelembe véve meghatározott időn belül vagy meghatározott időtartamon át egy, a biológiai szervezetben előnyös dózisban szabadul fel.

Ez a definíció szélsőségeket is tartalmaz. Az egyiknél a kiserelésben szereplő összes hatóanyag spontán felszabadulása szemmel láthatóan zéró időtartam értéken belül megy végbe. A másikonál a minimálisan szükséges mennyiség/dózis egy terápiás hatás eléréséhez hosszú, gyakorlatilag végtelen időtartamot igényel, vagy legalább egy hosszú időtartamot, amíg a kiserelésben szereplő hatóanyag felszabadul.

Az itt szereplő „retard kiserelés” kifejezés szinonimája a „depot kiserelés” kifejezésnek, vagy a „kiserelés késleltetett felszabadulással” kifejezésnek. A „hatóanyag” kifejezésen sokféle aktív anyagot vagy hatóanyag kombinációt értünk a fogalmat a legszélesebb értelemben alkalmazva (elsősorban a humán- és állatgyógyászat területén), elsősorban orvosi indikációkhoz. Különösen ide tartoznak a



fájdalomcsillapítók, szívgörcs elleni szerek, allergiaellenes szerek, antihisztamin szerek, gyulladásgátló szerek, hörgőtágítók, hörgőgörcsoldók, vizelethajtók, antikolinerg készítmények, tapadásgátló molekulák, citokin módosítók, biológiailag aktív endonukleázok, rekombináns humán DN-ázok, neurotranszmitterek, leukotrién inhibitorok, érre ható bél peptidek, endotelin antagonisták, erősítő szerek, helyi érzéstelenítők, narkózist elősegítő szerek, epilepszia elleni szerek, görcsoldók, Parkinson kór elleni szerek, hányinger elleni szerek, a hormonháztartást szabályozó vagy stimuláló anyagok, a szív- és keringési rendszert szabályozó vagy stimuláló anyagok, a légzési rendszert szabályozó vagy stimuláló anyagok, vitaminok, nyomelemek, antioxidánsok, citosztatikumok, antimetabolitok, fertőzés elleni szerek, immunmódosítók, immunszuppresszív anyagok, antibiotikumok, fehérjék, peptidek, hormonok, növekedési hormonok, növekedési faktorok, xantin, vakcinák, szteroidok és β_2 -utánzók (mimetikumok).

A „gyógyászati hatás” kifejezés a találmány értelmében azt jelenti, hogy egy hatóanyag gyógyászatilag hatásos mennyisége a meghatározott célhelyre elér, ott hatását kifejti és fiziológiai reakciót eredményez. Az enyhítő és/vagy gyógyító hatás kiszámítható.

A „biológiailag összeférhető” avagy „biokompatibilis” kifejezés azt jelenti, hogy a bevezetett poliszacharid teljes biológiai lebomláson megy keresztül és feldúsulása a szervezetben nem következik be. A biológiai lebomláson itt minden olyan végbemenő folyamatot értünk, amely a polimerek lebontásához vagy széttöredezéséhez vezet. Ebbe a tartományba esnek elsősorban a hidrolitikus vagy enzimes folyamatok. A poliszacharidok valamint bomlástermékeik (metabolitjaik) biológiai összeférhetőségénél nem utolsósorban nagy jelentőségű a bevezetett poliszacharid természetazonos jellege is. Ezért a találmány szerint alkalmazott poliszacharidok különösen alkalmasak a gyógyászati,



diagnosztikai vagy megelőző beadáshoz. A „gyógyászatiilag elfogadható” fogalom a találmány értelmében azt jelenti, hogy egy hordozót valamely hatóanyaghoz, valamely segédanyagot vagy úgynevezett kötőanyagot egy élőlény képes befogadni a nélkül, hogy a szervezetben jelentős mellékhatások lépnének fel.

A tabletták előállítására a kiindulási alkotórészek összekeverésével megy végbe, ahol a lineáris poliszacharidot a hatóanyaggal ismert eljárások szerint összekeverjük és homogenizáljuk például golyósmalom segítségével. A hatóanyagot 50% koncentrációig vihetjük be, előnyösen azonban 1 és 20% közötti koncentrációt, még előnyösebben 5 és 15% közötti koncentrációt alkalmazunk. További szokásos segéd- és kiegészítő anyagokat is bevezethetünk. A hatóanyag és a találmány szerinti poliszacharid összegének a teljes összetételben (amelybe beszámítjuk az esetleges segéd- és kiegészítő anyagot is) legalább 50%-ra kell rúgnia, előnyös azonban, ha ez a szám 70 és 100% között, különösen előnyösen 85 és 98% között van. A segédanyag mennyisége széles tartományban változhat, ahol az összetétel arányai függenek a hatóanyag és a lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharid közti kölcsönhatástól.

Segédanyagként a tabletták előállításához, valamint az ezt megelőző keverési folyamathoz valamely oldószert is be lehet vezetni, ahol az illékony oldószerek az előnyösek.

A találmány szerinti poliszacharidok alapanyagát a tabletták előállításához egy amorf vagy kristályos képződmény vagy szemcse képviseli, ahogyan ez közvetlenül a szintézisből keletkezik, vagy egy mikrorészecske képviseli, ahogyan ez le van írva a DPA, AZ:197 37 481.6 számú szabadalmi iratban. A tabletták nyers masszájának vagy nyers keverékének előállításához általában egyszerű keverést alkalmazunk. A tabletták előállítási módját befolyásolják a tabletták tulajdonságai. Lehetséges például a hatóanyagot töltést felvevő



technikákkal, például fluidizációs eljárással, vagy a találmány szerint alkalmazott poliszacharid szuszpenziójával való bevonással közvetlenül vagy közvetve a poliszacharidokkal összekapcsolni. Alkalmazhatók szívási folyamatok is, ahol a mikrorészecskék porózus alakját használjuk ki, hogy az oldatban levő hatóanyag felszívódjék (szivacs jelleg), alkalmazhatók továbbá porlasztva szárítási technikák is. Az utóbbiakban valamely lineáris poliszacharid és a hatóanyag oldatát, szuszpenzióját vagy emulzióját ismert porlasztva szárítási technikákkal szárítjuk. Az oldatoknál megfelelő szerves oldószereket alkalmazunk. Nagyobb hőmérsékletek és nyomások, valamint kritikus feletti eljárások segíthetnek abban, hogy rövid időre létrehozzuk a szükséges oldhatóságot.

A tableta előállításának folyamán alkalmazott nyomás széles tartományban változhat. A nyomási változatok beállítását a találmány szerinti poliszacharidokhoz igazítva lehet elvégezni úgy, hogy a célt jelentő retard hatást elérjük. A nyomás széles tartományon belül változhat a 10^6 Pa és 10^9 Pa közötti tartományban. Előnyös, ha a nyomás a 10^7 Pa és $3 \cdot 10^8$ Pa között van, különösen előnyös pedig, ha 10^8 Pa és $2,5 \cdot 10^8$ Pa között van.

Az ez után következő kiviteli példák és ábrák a találmány részletesebb magyarázatára szolgálnak a nélkül, hogy az oltalmi kör csak a példákban leírt termékekre és kiviteli módokra szorítkozna.

KIVITELI PÉLDÁK

Az alábbi példák elsősorban mikrorészecskék előállítására vonatkoznak, ahogyan egy német szabadalmi bejelentésben (DPA, AZ:197 37 481.6) le vannak írva, erre a szabadalmi iratra határozottan hivatkozunk. A továbbiakat illetően egy különösen előnyös eljárás van leírva poli(1,4- α -D-glukán) előállítására a WO 95/31553 számú PCT közzétételi iratban.



1. példa

Poli(1,4- α -D-glukán) in vitro termelése egy biokatalitikus folyamatban amiloszacharáz enzim segítségével

Egy sterilizett (gőz sterilizéssel) 15 l-es edénybe 10 liter 20%-os szacharóz oldatot viszünk be. Fermentációval kapott amiloszacharáz tartalmazó enzim-extraktumot adunk egy adagban a szacharóz oldathoz. Az enzimaktivitás 16 egységet tesz ki (1 egység megfelel 1 μ mól szacharóz átalakulásának percenként és mg enzimenként). A berendezés egy szintén sterilizett KPG keverővel van ellátva. Az edényt lezárjuk és 40°C hőmérsékleten tartva kevertetjük. Bizonyos idő múlva fehér csapadék keletkezik. A reakció 180 óra időtartam után fejeződik be. A csapadékot leszűrjük és a kis molekulatömegű cukrok eltávolítása érdekében többször mossuk. A szűrőn maradt csapadékot 30 és 40°C közti hőmérsékleten membránszivattyú (Vacuubrand GmbH & Co.; CVC2 típus) létesített vákuum alkalmazásával szárítószekrényben szárítjuk. A tömeg 685 g-ot tesz ki (69% kitermelés).

2. példa

Az 1. példából való, amiloszacharázzal szintetizált poli(1,4- α -D-glukán) jellemzése gélpermeációs kromatográfiával

Az 1. példából való 2 mg poli(1,4- α -D-glukán)-t szobahőmérsékleten dimetil-szulfoxidban (DMSO, analitikai minőség; a Riedel-de-Haen cég terméke) feloldunk és az oldatot leszűrjük (2 mm-es szűrő). Az oldat egy részét gélpermeációs kromatográfiás oszlopba injektáljuk. Eluáló szerként DMSO-t alkalmazunk. A jelintenzitást RI detektor segítségével mérjük és pullulán standarddal szemben (a Polymer Standard Systems cég terméke) értékeljük. Az átfolyási sebesség 1,0 ml/perc.

A mérés a molekulatömegek számtani átlagára (M_n) 2700 g/mólt, míg a molekulatömegek súlyozott átlagára (M_w) 11700 g/mólt ad ki. Ez 4,3 diszperzitás értéknek felel meg.



3. példa

Mikrorészecskék előállítása poli(1,4- α -D-glukán)-ból

400 g poli(1,4- α -D-glukán)-t 2 liter dimetil-szulfoxidban (DMSO, analitikai minőség, a Riedel-de-Haen cég terméke) feloldunk 60°C hőmérsékleten 1,5 órán belül. Ekkor 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot 20 liter kétszer desztillált vízhez hozzáadjuk kevertetés közben csepegtető tölcséren át 2 órás időtartam alatt. A maradékot 40 órán át 6°C hőmérsékleten tároljuk. Ez alatt finom szuszpenzió képződik. A részecskéket elválasztjuk azáltal, hogy először a felülúszót dekantáljuk. Az üledéket feliszapoljuk és kis adagokban centrifugáljuk (RC5C ultracentrifuga; 5000 fordulat/perc 5 percen át). A szilárd üledéket összesen háromszor iszapoljuk fel kétszer desztillált vízzel és centrifugáljuk újra. A szilárd anyagot összegyűjtjük és ennek mintegy 1000 ml-es szuszpenzióját fagyasztva szárítjuk (Christ Delta 1-24 KD). 283 g fehér, szilárd anyagot izolálunk (3a. példa: kitermelés 71%). Az összegyűjtött felülúszókat 18°C hőmérsékleten egy éjszakán át tároljuk. Ennek feldolgozása ugyanúgy történik, ahogyan az előzőekben leírtuk. További 55 g fehér szilárd anyagot izolálunk (3b. példa: kitermelés 14%). Az összkitermelés 85%-ot tesz ki.

4. példa

A 3. példából való mikrorészecske kéntelenítése

A részecskékben megmaradó dimetil-szulfoxid elválasztása a következőképpen megy végbe. 100 g, a 9. példából való amilóz részecskét 1000 ml ionmentesített vízhez adunk. A keveréket 24 órán át enyhe keverés közben önmagában állni hagyjuk. A részecskék elválasztása úgy történik, ahogyan a 9. példában leírjuk (RC5C ultracentrifuga, 15 perc, 3000 fordulat/perc). A fagyasztva szárítás után 98,3 g anyagot kapunk (98% kitermelés). A kénmeghatározás

elemanalízissel a következő értékeket adja (égetéses vizsgálati eljárás és IR-kimutatás):

Kéntartalom a 2. példából származó részecskénél 6% +/- 0,1%.

Kéntartalom a 4. példából származó részecskénél <0,01%.

5. példa

A 3. példából származó mikrorészecskék vizsgálata elektronmikroszkóp segítségével

A részecskék jellemzéséhez rászteres elektronmikroszkópos felvételeket (REM) (Camscan S-4) készítünk. Az 1. és 2. ábrák a részecskék felvételeit mutatják, amelyek rávilágítanak arra, hogy gömbalakú, nagyon egységes részecskékről van szó, ami az alakot, nagyságot és felületi érdességet illeti.

6. példa.

A 3. példából való részecskék nagyság szerinti eloszlásának vizsgálata

Az 1. és 9. példából való részecskék nagyság szerinti eloszlásának vizsgálatához egy méretosztályozó berendezést (Mastersizer, a Malvern Instruments cég terméke) alkalmazunk. A vizsgálat Fraunhofer módusban történik (kiértékelés: többmódusú; mennyiségi) 1,080 g/cm³ sűrűséggel és 0,012% és 0,014% közti tartományban levő térfogat-koncentrációval.



1. TÁBLÁZAT

A 3. példából való mikrorészecskék részecskeátmérőinek jellemzése

Példa	Átmérő			Részecske eloszlás		
	dn^{*1} (mm)	dw^{*2} (mm)	dw/dn^{*3}	$d(10\%)^{*4}$ (mm)	$d(50\%)^{*5}$ (mm)	$d(90\%)^{*6}$ (mm)
3a	1,664	4,184	2,541	0,873	1,504	2,624
3b	0,945	2,345	2,481	0,587	0,871	1,399

*1 dn : Az átmérők számtani átlaga

*2 dw : Az átmérők súlyozott átlaga

*3 dw/dn A részecske átmérők diszperzitása

*4 $d(10\%)$ Az összes részecskék 10%-ának kisebb átmérője van, mint a megadott érték

*5 $d(50\%)$ Az összes részecskék 50%-ának kisebb átmérője van, mint a megadott érték

*6 $d(90\%)$ Az összes részecskék 90%-ának kisebb átmérője van, mint a megadott érték



7. példa

Tabletták előállítási eljárása poli(1,4- α -D-glukán)-t tartalmazó mikrorészecskékből

270 mg tablettázó segédanyagot [poli(1,4- α -D-glukán)] és 30 mg hatóanyagot golyósmalomban (a Retsch MM2000 cég terméke) 10 percen át 100. csúcsértéken (a gyártó megjelölése szerint) őröljük. A homogenizált mennyiségből 250 mg-ot kivesszünk és présszerszám (Perkin Elmer; a pecsét átmérője 13 mm) alá helyezük. A présszerszámot (Perkin Elmer; hidraulikus prés) nyomás alá helyezük. Ezután a masszát 2 t nyomáson préseljük 10 percen át. A berendezés nyomás alóli kiengedése után a kész tablettákat óvatosan kiszedjük és további jellemzés, például stabilitási mérések vagy felszabadulási vizsgálatok céljára tároljuk.

A továbbiakban összehasonlítás céljából tablettákat készítünk ismert tablettáformázó anyagokból (összehasonlító példák), ezek a mikrokristályos cellulóz (Avicel), burgonyakeményítő (Toffena (Südstärke)) és poliakrilát [Eudragit (Rhöm)].

8. példa

A hatóanyag felszabadulás vizsgálata az idő függvényében

A 7. példa szerint előállított tablettákból a felszabadulást a következőképpen határozzuk meg. Egy tablettát 25 ml vízben (ionmentesített víz) 50 ml-es Erlenmeyer lombikba helyezünk. A nyílást parafilmmel fedjük be. A lombikokat rázógépre (az IKA Labortechnik cég KS 125 alapkészüléke) rögzítjük. A rázógépet 150/perc beállításával üzemeltetjük. Meghatározott időpontokban mintákat (mintegy 1,5 ml) veszünk a keletkezett oldat felülúszójából. Ebből a térfogatból megfelelő mennyiséget viszünk át egy egyutas küvettába (a Sarstedt cég 67.741 számú terméke) és spektrométeren (a Kontrom Instruments cég Uvikon



860 nevű terméke) mérjük. Ezt az egyes hatóanyagoknál vagy modellanyagoknál fellépő abszorpciós maximumokhoz igazítjuk.

9. példa

További hatóanyagok abszorpciós maximumai

További hatóanyagok abszorpciós maximumait a 10. példában leírtak szerint határozzuk meg. Minden ismert hatóanyag összehasonlítható eredményekhez vezet a retard hatás megfigyelésénél, amelynek alapján sokféle lehetséges alkalmazásra lehet következtetni.



2. TÁBLÁZAT

Különböző vizsgált hatóanyagok adszorpciós maximumai

Hatóanyag	Abszorpciós maximum
B ₁₂ vitamin	549 nm ^{*2}
Teofillin	271 nm ^{*3}
Ramorelix	276 nm ^{*3}
Koffein	272 nm ^{*3}
Iloperidon	274 nm ^{*3}
Buzerelin ^{*1}	278 nm ^{*3}
Minociklin hidroklorid	278 nm ^{*3}
Tetraciklin hidrát	269 nm ^{*3}
Fenilefrin	272 nm ^{*3}

*¹ Szerkezet: 5-Oxo-L-prolil-L-hisztidil-L-triptofil-L-szeril-L-tirozil-O-terc-butyl-D-szeril-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamid

*² Egyutas küvetta (a Sarstedt cég 67.741 számú terméke)

*³ Kvarcküvetta (a Hellma cég Suprasil nevű terméke)



10. példa

Kalibrációs görbe felvétele egy hatóanyaghoz, példaként a B₁₂ vitamin modell vegyületet alkalmazva

1%-os törzsoldatot készítünk 100 mg B₁₂ vitamint bemérve egy 10 literes mérőlombikba és feltöltve ionmentesített vízzel a kalibrációs jelig. Ebből hígítási sort készítünk 0,005%; 0,01%; és 0,02% koncentrációkkal és spektrométerben (a Kontrom Instruments cég Uvikon 860 nevű terméke) mérjük. Az extinkciókat a $\lambda=549$ nm abszorpciós maximumnál olvassuk le. További mérési pontok csak akkor szükségesek, ha eltérések ismerhetők fel az egyenestől. Ez a kalibrációs egyenes szolgál kiindulási pontként a koncentráció meghatározásához a hatóanyag felszabadulási kísérletek felülúszóiban. Más hatóanyagok és modell vegyületek kalibrációs egyeneseinek felvételénél analóg módon járunk el az adatok megfigyelésével.

A grafikus ábrázolást a B₁₂ vitaminnál (extinkció vízben a koncentráció függvényében) a 3. ábrában mutatjuk be.

11. példa

Kísérletek B₁₂ vitamin felszabadulásával kapcsolatban poli(1,4- α -D-glukán)-nal, valamint ebből származó mikrorészecskékkel előállított tablettákból

A felülúszók extinkcióit az in vitro felszabadulási kísérletekben meghatározott időpontokban mérjük, amint ezt a 10. példában leírjuk. Abból a célból, hogy a kalibrációs görbével mért extinkciók alapján a megfelelő koncentráció értékekhez jussunk el, szükséges lehet a felülúszót 1:10 arányban hígítani. Ezt a faktort ennek megfelelően figyelembe kell venni.

A 3. táblázatban az értékeket összefoglalva mutatjuk be. A megfelelő 4. ábrában az értékeket grafikusan hasonlítjuk össze. A lehetséges maximális koncentrációt – a 8. példa szerint ez 0,1% – az



áttekinthető ábrázolás kedvéért 100% értékkel tesszük egyenlővé, így lehet gyorsan értékelni, hogy a teljesség melyik fokozatát milyen időpont után érjük el.



3. TÁBLÁZAT

A vizes felülúszó koncentráció értékei az idő függvényében a találmány szerint leírt tableta anyagokhoz, vagyis a poli(1,4- α -D-glukán)-hoz és az ebből kialakított mikrorészecskékhez

A B₁₂ vitamin felszabadulását mutatjuk itt be különböző segítő anyagok tablettáiból: a) poli(1,4- α -D-glukán) és b) mikrorészecskék poli(1,4- α -D-glukán)-ból

	Felszabadulás (óra)											
Tabletta segédanyag	0	0,5	1	2	3,5	6	8	10	24	32	48	
Poli(1,4- α -D-glukán)	0	5,44	6,74	11,45	24,45	35,26	41,14	43,28	60,90	63,83	75,27	
Poli(1,4- α -D-glukán)	0	2,23	4,87	7,57	15,32	26,11	27,20	34,78	55,02	61,21	64,30	
Poli(1,4- α -D-glukán)	0	4,91	5,94	8,18	19,57	30,36	36,38	36,38	67,08	74,96	87,17	
Mikrorészecske poli(1,4- α -D-glukán)-ból	0	3,97	4,03	6,52	14,22	20,37	23,71	26,12	33,23	35,70	38,18	
Mikrorészecske poli(1,4- α -D-glukán)-ból	0	3,52	3,74	5,72	9,43	17,23	17,77	21,90	31,07	28,13	33,38	
Mikrorészecske poli(1,4- α -D-glukán)-ból	0	3,14	3,89	5,63	11,19	18,92	22,94	22,94	39,92	46,83	53,17	



12. példa

Kísérletek a B₁₂ vitamin felszabadulásáról mikrokristályos cellulózzal (Avicel) és burgonyakeményítővel (Toffena) készült tablettákból (Összehasonlító példa)

A 4. táblázatban bemutatott eredményeket a 11. példában leírtak szerint mérjük és számoljuk ki. A 8. ábra összehasonlítva ábrázolja a találmány szerint leírt poli(1,4- α -D-glukán) és a poli(1,4- α -D-glukán)-ból készült mikrorészecske tablettázást segítő anyagokat a mikrokristályos cellulóz (Avicel) és burgonya keményítő (Toffena) összehasonlító anyagokkal. A retard hatás itt világosan felismerhető.

4. TÁBLÁZAT

A vizes felülszók koncentráció értékei az idő függvényében a mikrokristályos cellulóz (Avicel) és kukoricakeményítő (Toffena) összehasonlító anyagokhoz

	Felszabadulás (óra)											
Tabletta segédanyag	0	0,5	1	2	3,5	6	8	10	24	32	48	
Mikrokristályos cellulóz (Avicel)	0	6,99	13,38	34,31	52,40	65,53	75,12	77,13	78,36	72,80	79,75	
Mikrokristályos cellulóz (Avicel)	0	6,51	14,84	22,30	31,53	43,89	52,40	67,23	84,70	81,92	84,39	
Mikrokristályos cellulóz (Avicel)	0	4,81	17,68	26,12	37,51	50,54	57,50	57,50	95,05	100	100	
Burgonyakeményítő (Toffena)	0	7,99	74,65	77,28	76,51	78,98	78,98	78,98	83,15	80,53	84,08	
Burgonyakeményítő (Toffena)	0	12,18	33,54	39,57	65,07	69,86	77,43	84,08	87,48	85,32	82,07	
Burgonyakeményítő (Toffena)	0	93,97	74,34	77,28	81,14	84,70	80,53	80,53	87,79	87,48	87,48	





Az 5. ábra B₁₂ vitamin felszabadulását mutatja be különböző tablettázást segítő anyagokkal készült tablettákból: a) poli(1,4- α -D-glukán); b) mikrorészecskék poli(1,4- α -D-glukán)-ból; c) mikrokristályos cellulóz (Avicel) összehasonlító példa; és d) burgonyakeményítő (Toffena) összehasonlító példa (az áttekinthetőbb ábrázolás kedvéért a 3. és 4. táblázatokban megadott értékek középértékeivel számolunk).

13. példa

Kísérletek teofillin felszabadulásáról poli(1,4- α -D-glukán)-ból és poli(1,4- α -D-glukán)-ból álló tablettákból

A teofillin felszabadulási kísérleteket különböző tablettázást segítő anyagokból álló tablettákból a 12. példában leírtakkal analóg módon hajtjuk végre. Tablettázást elősegítő anyagokként (más szóval tablettázó anyagokként) poli(1,4- α -D-glukán)-t alkalmazunk, amelyet közvetlenül nyerünk egy biokatalitikus folyamatból megfelelő feldolgozási folyamat után (lásd az 1. példát), vagy poli(1,4- α -D-glukán)-ból készült mikrorészecskéket alkalmazunk. Az eredményeket a 6. ábrában mutatjuk be. Minden esetben párhuzamos mérést is viszünk végbe, amely ismételten bizonyítja az eredmények nagymértékű reprodukálhatóságát.

14. példa

Teofillin felszabadulás kísérletek olyan tablettákból, amelyek c) mikrokristályos cellulózból (Avicel), d) Eudragit RS-ből és e) Eudragit RL-ből állnak (Összehasonlító példa)

Az összehasonlító anyagként szolgáló tablettázó anyagokból álló tablettákhoz a teofillin felszabadulási kísérleteket a 14. példában leírtakkal analóg módon hajtjuk végre. Tablettázást elősegítő anyagként mikrokristályos cellulózt (Avicel), Eudragit RS-t és Eudragit RL-t



alkalmazunk. Az eredményeket a 6. ábrában ábrázoljuk. Itt is végzünk párhuzamos meghatározásokat.

A 6. ábrában összehasonlítva ábrázoljuk a 13. példából való felszabadulási profilokat.

A 6. ábra bemutatja a teofillin felszabadulását különböző tablettázó anyagokból készült tablettákból: a) poli(1,4- α -D-glukán); b) mikrorészecske poli(1,4- α -D-glukán)-ból; c) mikrokristályos cellulóz (Avicel); d) Eudragit RS; és e) Eudragit RL.

15. példa

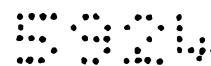
Teofillin felszabadulási kísérletek mesterséges gyomornedvben olyan tablettákból, amelyek poli(1,4- α -D-glukán)-ból, valamint poli(1,4- α -D-glukán)-ból készült mikrorészecskékből, továbbá mikrokristályos cellulózból (Avicel) állnak (Összehasonlító példa)

A teofillin felszabadulási kísérletek mesterséges gyomornedvben poli(1,4- α -D-glukán)-ból (beleértve a mikrorészecskéket is) és mikrokristályos cellulózból (Avicel) készült tablettákból a 8. példában leírtakkal analóg módon végezzük el [mesterséges gyomornedv: 2 g nátrium-klorid; 3,2 g pepszin; 7 ml koncentrált sósav (HCl) egy liter térfogatra feltöltve ionmentesített vízzel]. Ennek a közegnek, amely a természetes környezetet tükrözi vissza, az alkalmazásánál is reprodukálható módon megfigyelhető a retard hatás a felszabadulásban.

Ezzel kapcsolatban a 7. ábra mutatja be a teofillin felszabadulását különböző tablettázást elősegítő szerekből készült tablettákból: a) poli(1,4- α -D-glukán); b) mikrorészecskék poli(1,4- α -D-glukán)-ból; és c) mikrokristályos cellulóz (Avicel) (Összehasonlító példa)

16. példa

Ramorelix felszabadulási kísérletek poli(1,4- α -D-glukán)-ból, illetve poli(1,4- α -D-glukán)-ból előállított mikrorészecskékből álló tablettákból



A ramorelix felszabadulási kísérleteket az eddig ismertetett példának megfelelően hajtjuk végre. A ramorelixnél egy LHRH antagonistáról van szó a következő aminosav-szekvencia szerkezettel: 1-[N-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-p-klór-D-fenil-alanil-D-triptofil-L-szeril-L-tirozil-O-(6-dezoxi- α -L-mannopiranozil)-D-szeril-L-leucil-L-arginil-L-propil]-szemikarbazid acetát. Felszabadulási közegként azonban mesterséges gyomornedv szolgál ionmentesített víz helyett. A mesterséges gyomornedv összetétele: 2 g nátrium-klorid; 3,2 g pepszin; 7 ml koncentrált sósav (HCl) 1 liter ösztérfogatra feltöltve ionmentesített vízzel. Az oldat pH értéke 1,2.

17. példa

Ramorelix felszabadulási kísérletek mikrokristályos cellulózból (Avicel) álló tablettákból (Összehasonlító példa)

A felszabadulási kísérleteket úgy hajtjuk végre, ahogyan ezt a 8. példában megadjuk. Felszabadulási közegként mesterséges gyomornedv szolgál.

A 8. ábra mutatja be a ramorelix felszabadulását különböző segédanyagokból készült tablettákból: a) poli(1,4- α -D-glukán); b) mikrorészecskék poli(1,4- α -D-glukán)-ból; és c) mikrokristályos cellulóz (Avicel) (Összehasonlító példa).

18. példa

A poliszacharidok oldhatóságának meghatározása

100 mg poli(1,4- α -D-glukán)-t adunk 5 ml kétszer desztillált vízhez. A reakcióedényt keverés közben (mágneses keverő) lassan felmelegítjük. Lépcsőzetes program szerint 20 fokos közökkel melegítjük és szemmel figyeljük. 40°C, 60°C, 80°C és 100°C hőmérsékleten semmiféle változás nem figyelhető meg. Ezeknek a megfigyeléseknek az alapján a vegyületet a „vízben oldhatatlan” tulajdonságú anyagok közé soroljuk.



19. példa

A poliszacharidok oldhatóságának meghatározása és osztályozása a Német Gyógyszerkönyv [Deutsches Arzneimittelbuch (DAB)] szerint

564 mg poli(1,4- α -D-glukán)-t mintegy 0,5 l kétszer desztillált vízben $1,3 \cdot 10^5$ Pa nyomáson, 130°C hőmérsékleten autoklávban (Certoclav berendezés) melegítünk 1,5 órán át. A reakcióedényben a tömeget előre lemérjük. Ezután a berendezésben a nyomást megszüntetjük és a berendezést szobahőmérsékletre lehűtjük. Tartalmát lemérjük, ez 501,74 g-nak felel meg. További 24 óra múlva centrifugálunk és dekantálunk. A szilárd maradékot megszáritjuk és lemérjük, így 468 mg-ot kapunk. Ebből kiszámítható, hogy az oldott rész 96 mg-ot tesz ki. A bevezetett oldószerre vonatkoztatva ebből kiszámítható, hogy 1 mg poli(1,4- α -D-glukán) feloldásához 5226 mg víz szükséges. A Német Gyógyszerkönyv osztályozása szerint ez olyan osztályzatot kap, hogy az anyag „nagyon nehezen oldható”, mivel 1000 és 10000 rész közti oldószer szükséges ahhoz, hogy 1 rész anyagot oldatba vigyünk. Ez az osztályzat az oldhatóság 7 osztályából [a „nagyon könnyen oldható”-tól (1. osztály) a „gyakorlatilag oldhatatlan”-ig (7. osztály)] a 6. osztálynak felel meg.

20. példa

A poliszacharidok oldhatóságának meghatározása és osztályozása a Német Gyógyszerkönyv [Deutsches Arzneimittelbuch (DAB)] szerint

A vizsgálatokat csaknem úgy végezzük el, mint a 19. példában. Az egyetlen eltérést egy hűtési folyamat jelent, amelyet az autoklávos kezelés és a szobahőmérsékletre hűtés utánra iktatunk be. Az anyagkeveréket itt 3 órán át 5°C hőmérsékleten tároljuk.

526 mg poli(1,4- α -D-glukán)-t bemérünk mintegy 480 ml kétszer desztillált vízbe. A hőkezelés után a mérés 468,09 g-ot ad. A kiszáritott üledék 488 mg-ot tesz ki. Ezek alapján 38 mg poli(1,4- α -D-glukán) megy oldatba. Ez olyan aránynak felel meg, amely szerint 1 mg anyaghoz



12318 rész oldószer szükséges. Ennek alapján ez az anyag e szerint a kezelési eljárás szerint a DAB 7. osztályába sorolandó és „gyakorlatilag oldhatatlan”-nak osztályozandó, mivel több, mint 10000 rész oldószer szükséges 1 rész anyag feloldásához.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Retard tableta, amely retard anyagként részben vagy egészben legalább egy vízben oldhatatlan, lineáris poliszacharidot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti retard tableta, amely részben vagy egészben legalább egy olyan vízben oldhatatlan, lineáris poliszacharidot tartalmaz, amely valamely biotechnológiai eljárással lett előállítva.

3. Az 1. igénypont szerinti retard tableta, amely részben vagy egészben legalább egy olyan vízben oldhatatlan, lineáris poliszacharidot tartalmaz, amely valamely biokatalitikus eljárással lett előállítva.

4. Az 1. igénypont szerinti retard tableta, amely részben vagy egészben legalább egy olyan vízben oldhatatlan, lineáris poliszacharidot tartalmaz, amely valamely fermentációs eljárással lett előállítva.

5. Retard tableta, amely lineáris, vízben oldhatatlan poliszacharidokból kapható meg.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti retard tableta, amely részben vagy egészben legalább egy vízben oldhatatlan, lineáris poli(1,4- α -D-glukán)-t tartalmaz.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti retard tableta, amelyben a vízben oldhatatlan, lineáris poliszacharid részben vagy egészben mikrorészecskéként van jelen.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti retard tableta, amely biológiailag összeférhető és/vagy gyógyászatilag elfogadható.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti retard tableta alkalmazása szabályozott hatóanyag leadáshoz.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti retard tableta, amely egy vagy több hatóanyagot és adott esetben további adalék- és segédanyagokat tartalmaz.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti retard tabletta, amely mint gyógyászati kompozíció gyógyászati hatást ér el.

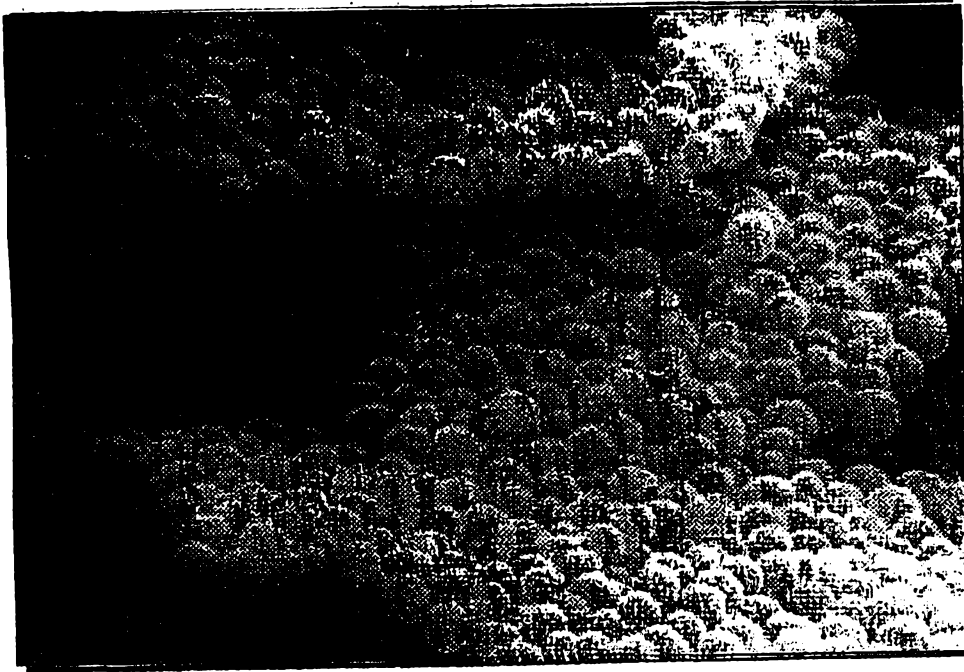
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti retard tabletta alkalmazása gyógyászati készítményekben, elsősorban orális készítményi formákban.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDELMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő

SK-1

1. ÁBRA



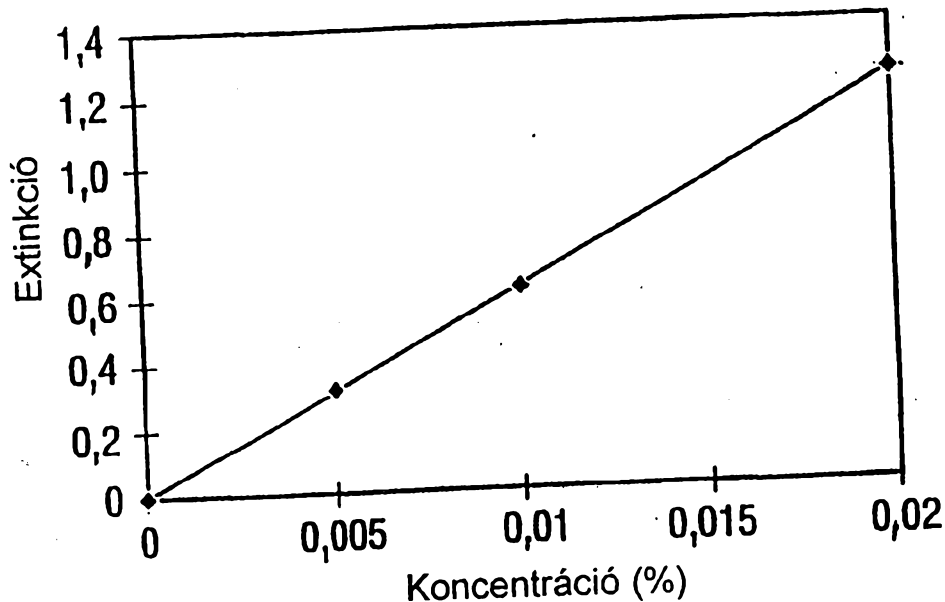
3 μm

2. ÁBRA

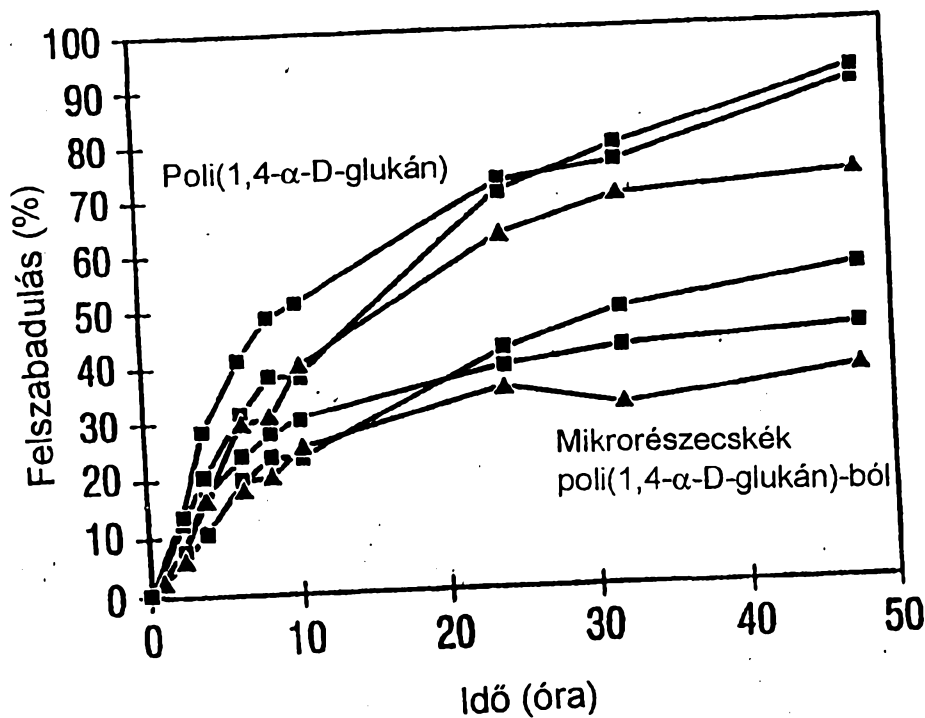


1 μm

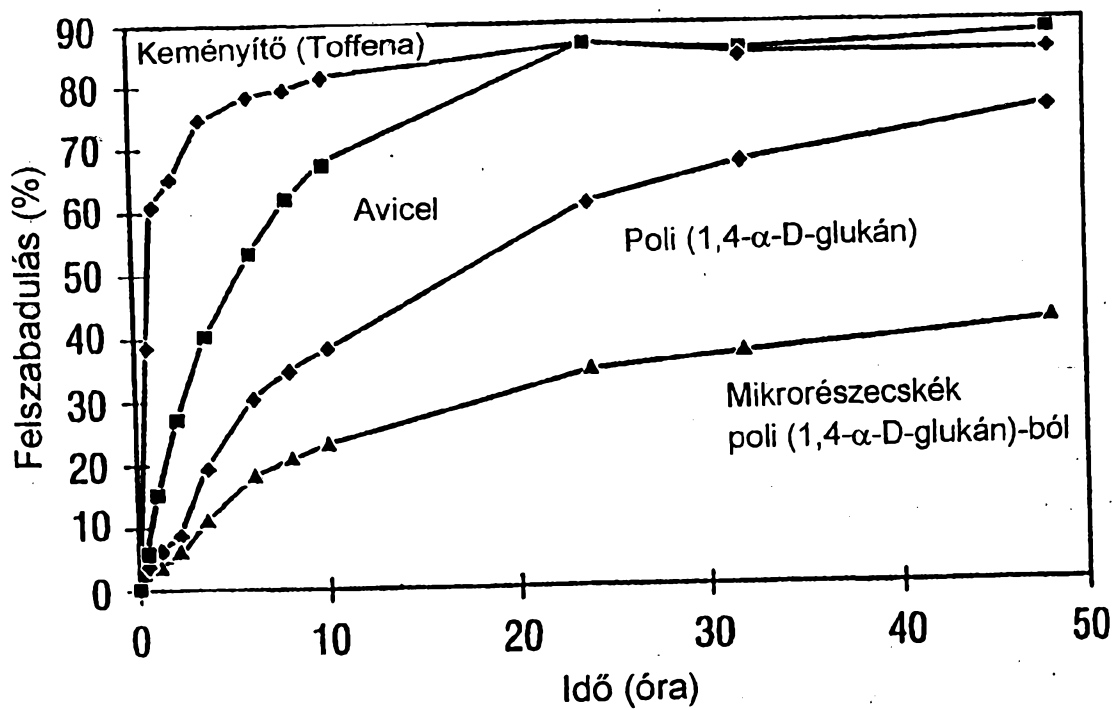
3. ÁBRA



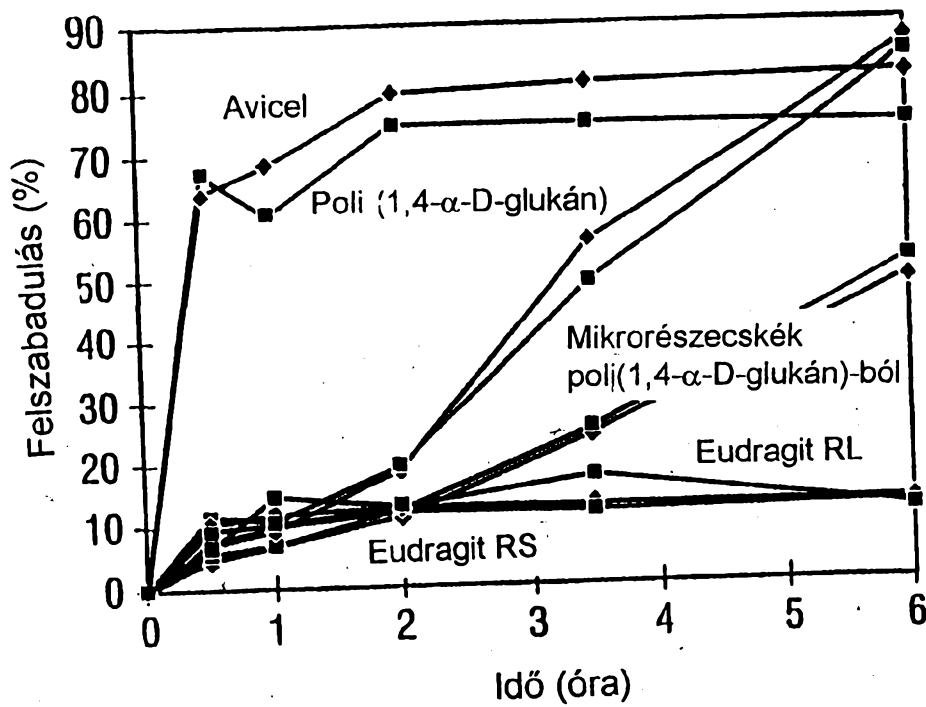
4. ÁBRA



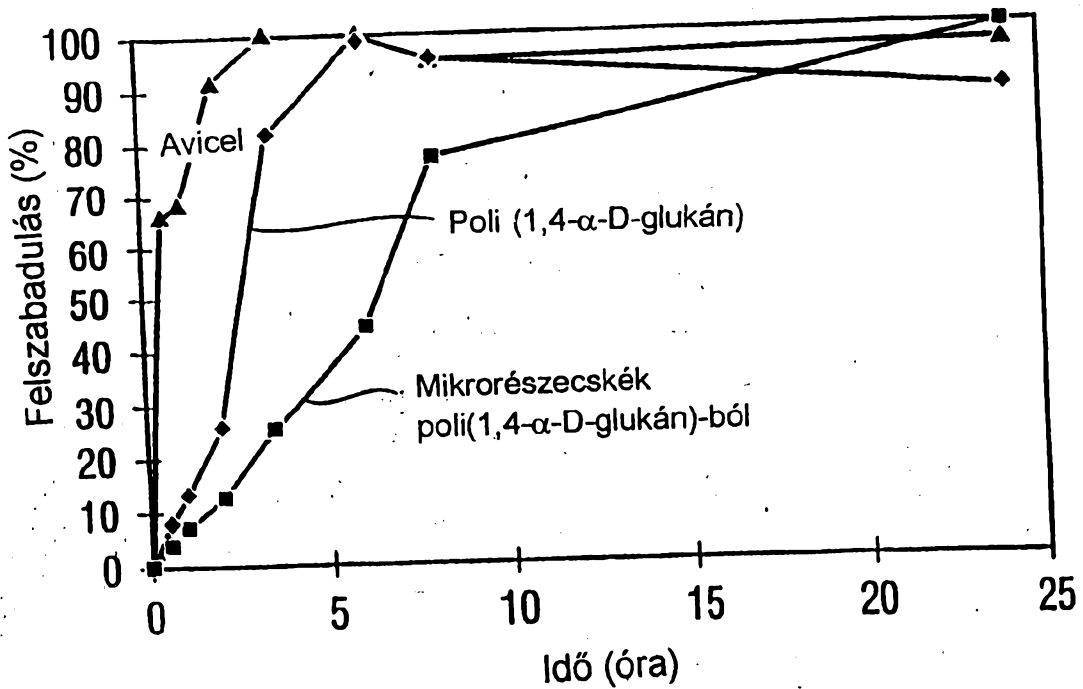
5. ÁBRA



6. ÁBRA



7. ÁBRA



8. ÁBRA

