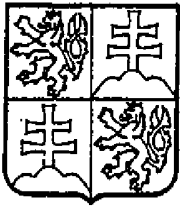


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03150-91.J

(13) A3

(22) 17.10.91

(32) 18.10.90

(31) 90/4033041

(33) DE

(40) 13.05.92

5(51)

C 08 B 37/00,  
C 08 J 5/18,  
A 61 K 9/36

(71) ASTA Pharma Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE

(72) Bauer Kurt Heinz prof. dr., Freiburg, DE  
Wohlschlegel Christian, Overath, DE  
Sarlikiotis Antonis, Freiburg, DE

(54) Deriváty galaktomananu pro obalování nebo ukládání léčiv

(57) Galaktomanany, jejichž hydroxylové skupiny jsou přítomny zcela nebo zčásti ve formě nízkomolekulárních, alifatických, aralifatických a/nebo aromatických etherových nebo esterových skupin a 20 až 80 % přítomných stavebních jednotek manózy galaktomananového řetězce tvoří souvislé bloky manózy se 2 až 20 jednotkami manózy, které nejsou substituovány skupinami galaktózy, jsou použitelné k obalování nebo ukládání léčiv a k výrobě fólií. Je popsán způsob přípravy těchto galaktomananu.

Deriváty galaktomananu pro obalování nebo ukládání léčiv

### Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou deriváty galaktomananu pro obalování nebo ukládání léčiv.

### Dosavadní stav techniky

Je známé, že se vyrábí hydrofilní polymery, například hydroxypropylmethylcelulóza nebo i karboxymethylgalaktomanany pro výrobu nelékařských přípravků, které obsahují antimikrobiální účinné látky / evropská přihláška č. 285 209 /.

Hydroxyalkylethery polygalaktomananů jsou dále známy jako stabilizátory směsí uhlí s vodou / evropská přihláška č. 209 122 /, jakož i pro čištění vody / US patent č. 3 830 736/. US patentní spis č. 3 740 388 se týká způsobu výroby karboxyalkyletherů polygalaktomananů, přičemž se takovéto rekační produkty mohou používat ve formě komplexních sloučenin s vápníkem jakožto zahušťovadla.

Dále jsou v literatuře popsány různé estery galaktomananů, jakož i ethery galaktomananů. Tyto ethery galaktomananů se ale získávají velmi nákladným způsobem. Kromě toho se průměrný stupeň substituce pohybuje mezi 0,1 až 1,6, což znamená, že je podstatně nižší než stupeň substituce sloučeniny podle vynálezu / viz Bartl, H. Falbe, J., Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, svazek E 20/3, Thieme, Stuttgart, 1987; Carson, J.F. Maclay, W.D., J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 293; Heyne, E. Whistler, R.L., J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 2249/.

V J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 2249, jakož i Swanson J.W., J. Am. Chem. Soc., 71, 1949, 1511, jsou sice zmíněny methylgalaktomanany s vyšším stupněm substituce, avšak

takto vyrobené manany mají nižší molekulovou hmotnost než manany podle vynálezu, to znamená, že se při tom sice jedná o methylgalaktomanany, avšak tyto mají podstatně nižší molekulovou hmotnost než deriváty galaktomananu podle vynálezu.

### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká proto nových galaktomananů, jejichž hydroxylové skupiny existují úplně nebo částečně ve formě nízkomolekulárních, alifatických, aralifatických a/nebo aromatických etherových nebo esterových skupin a 20 až 80 %, s výhodou 30 až 80 % popřípadě 30 až 70 %, zejména pak 40 až 60 % nebo i 45 až 55 % přítomných stavebních kamenů manózy  $\alpha$ -D-1,2-řetězce galaktomananu tvoří souvislé bloky manózy se 2 až 20, s výhodou 5 až 20 jednotkami manózy, které nejsou substituovány skupinami galakózy, pro obalování a/nebo ukládání pevných a/nebo kapalných účinných látek, které uvolňují tyto účinné látky teprve v tlustém střevu nebo v přítomnosti glykolytických enzymů.

S výhodou se jedná o galaktomanany, jejichž etherové skupiny sestávají z  $C_1$ - $C_6$ -alkoxyskupin / zejména  $C_2$ - $C_4$ -alkoxyskupin/, fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoxyskupin nebo fenoxyskupin a ve kterých esterové skupiny sestávají z  $C_3$ - $C_{22}$ -alkanoyloxyskupin, s výhodou  $C_3$ - $C_{16}$ -alkanoyloxyskupin. Molekulová hmotnost galaktomananů podle vynálezu se pohybuje mezi  $10^4$  až  $10^8$ , zejména pak  $10^5$  až  $10^6$  g.

Poměr manózy ke galaktóze základního galaktomananového řetězce se pohybuje staticky například mezi 2 : 1 až 20 : 1, s výhodou mezi 4:1 až 10:1. V průměru jsou volné hydroxylové skupiny základního galaktomananu z 80 až 100 % zetherifikovány a/nebo zesterifikovány.

Lineární základní řetězec galaktomananů podle vynálezu sestává z jednotek manopyranózy ve spojení 1,4. Moleku-

ly galaktózy jsou spojeny s tímto řetězcem glykosidicky přes  $\text{CH}_2\text{-OH}$ -skupiny členů nanózy.

Nové deriváty galaktomananu podle vynálezu se mohou používat například pro obalování nebo ukládání účinných látek léčiv nebo i pro výrobu fólií.

Deriváty galaktomananu podle vynálezu jsou nové. Bylo překvapující, že tyto deriváty galaktomananu podle vynálezu uvolňují účinné látky, které jsou v nich uloženy, nebo které jsou takovými deriváty galaktomananu obaleny, teprve v tlustém střevu, popřípadě až v přítomnosti glykolytických enzymů, a ne například v prostředí žaludečních šťáv nebo v prostředí tenkého střeva.

Deriváty galaktomananu podle vynálezu se tedy hodí především pro výrobu léčivých přípravků, kde účinné látky musí být chráněny před vlivy žaludeční šťavy a šťavy tenkého střeva nebo mají být chráněny a tyto účinné látky se mají uvolnit teprve v tlustém střevu. Až dosud musely být v takovýchto případech odpovídající účinné látky aplikovány zpravidla parenterálně.

Až dosud známé formy léčiv pro uvolňování účinných látek v tlustém střevu, při nichž jsou léčiva nebo jádra léčiv obaleny polymery nebo, které byly v polymerech uloženy, nesplňují tento cíl nebo ho splňují nej nedostatečně. Filmové povlaky používané pro tento účel nebo ukládací materiály sestávají z obvyklých filmotvorných látek, které jsou modifikovány zesítním s azoskupinami. /Saffran et al., U.S. pat. 4 663 308/ nebo z jejich směsí /Rubistein et al., J. Pharm. 30, 95 až 99 /1986//.

Pracovní skupina okolo Saffrana polymerovala methakryláty s různými monomery jako například styrenem a polymerace schopnou azokomponentou například divinylbenzenem. Tímto způsobem měly vzniknout příčně síťované polymery.

Odbourání těchto polymerů v tlustém střevu nemohlo být také během 3 dnů prokázáno. Pro zamýšlený účel použití se ale požaduje odbourání během několika minut nebo několika málo hodin. Kromě toho lze na primární aromatické aminy, které jsou eventuelními produkty odbourání, pohlížet jako na toxické.

Pracovní skupina okolo Rubinsteina používala směsi různých polymethakrylátů, přičemž rezultující filmové povlaky mění svou permeabilitu nebo rozpustnost v závislosti na hodnotě pH. Účinné látky obalené těmito povlaky nebo uložené do těchto polymerů se mohou uvolňovat pouze kontrolovanou difúzí. Uvolňování kontrolovanou difúzí je ale příliš pomalé, neboť časy uvolňování a resorpce v tlustém střevu, které jsou k dispozici, jsou omezené. Kromě toho je počátek uvolňování ještě nepříznivě závislý na zvyšování hodnoty pH obsahu střeva. V úseku střeva, který přichází v úvahu je hodnota pH již co nejkonstantnější. Časový okamžik počátku uvolňování je tedy dán transportní rychlostí obsahu střeva. Takovéto filmové povlaky začínají tedy již v proximální nebo v distální části střeva / ileu/ botnat, aby se potom v ~~střev~~ ascendentní části střeva účinná látka co nejvíce nabotnalým filmovým povlakem uvolnila. Takováto forma léčiva vede v nejlepším případě k malé a nereprodukovatelné biopoužitelnosti.

Kromě toho je mimořádně překvapující, že vysoce substituované, filmotvorné galaktomanany podle vynálezu se dají syntetizovat v jednom syntézním kroku, a že tyto projdou jednak nepoškozené gastrointestinálním traktem a jednak se mohou rychle odbourávat v tlustém střevu. Totose také nedalo proto očekávat, protože pracovní skupina okolo Isogala ukázala, že etherifikované polysacharidy s nasycenými alifatickými substituenty se mohou získat pouze do průměrného stupně substituce 2,5 /Isogal, A., J. Appl. Polym. Sci. 29, 3873-3882 /1984//, Filmové povlaky z vy-

soce substituovaných ethylgalaktomananů podle vynálezu mohou jednak projít gastrointestinálním traktem nepoškozené a jednak se mohou v tlustém střevu rychle odbourat.

To bylo přesto překvapující, protože jiné pracovní skupiny, například Brick M.G., J. Polym. SCI. A-1, 6, 1965 /1968/ vyvracely enzymatickou odbouratelnost derivatizovaných polysacharidů.

Až dosud známé nízké substituované galaktomanany mají vlastnosti, které galaktomanany podle vynálezu, co se týká rozpustnosti, botnění a odbouratelnosti, zejména v tlustém střevu, nevykazují.

Jestliže se naproti tomu použijí pro obalování nebo ukládání účinných látek léčiv galaktomanany podle vynálezu, tak se tyto účinné látky léčiv dostanou bez ztráty účinnosti do tlustého střeva a teprve tam se uvolní.

Vynález se týká rovněž způsobu výroby nových derivátů galaktomananů, odpovídajících patentovým nárokům.

Ethery galaktomananů podle vynálezu se vyrábí tak, že se známé, v přírodě se nacházející galaktomanany nebo synteticky vyrobené galaktomanany s molekulovými hmotnostmi mezi  $10^4$  až  $10^8$  g nechají zreagovat v inertním rozpouštědle / například dimethylacetamidu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu / s  $C_1$ - $C_6$ -alkylhalogenidy / například  $C_2$ - $C_4$ -alkylhalogenidy/, fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylhalogenidy nebo fenylhalogenidy při teplotách mezi 20 až 35 °C, popřípadě v přítomnosti alkálie. Jako halogenidy přichází v úvahu s výhodou bromidy. Jsou ale použitelné i chloridy a jodidy. Alkálie se s výhodou přidávají ve formě hydroxidů alkalických kovů, zejména NaOH.

Přísada alkálií závisí na velikosti várky. Například se při várce 2,8 g až 3,2 g galaktomananu používá 110 g až 130 g alkálií / například ve formě NaOH/.

Při větších vávkách se potřebuje méně alkálií / například o 15 % méně, u menších vávek se potřebuje více alkálií / například o 5 % až 10 % více /.

Je také možné získat pomocí výše uvedeného způsobu směsné ethery, to znamená ethery, které v téže molekule obsahují jak alkylové zbytky tak i fenylalkylové zbytky nebo fenylové zbytky, když se jako reakční složky použijí směsi odpovídajících výchozích substancí halogenidů.

Pro výrobu esterů podle vynálezu se musí pracovat v bezvodém prostředí. Jako rozpouštědla přichází v úvahu :

dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid. Esterifikace se může provádět i bez rozpouštědla v tavenině. V tomto případě slouží jako rozpouštědlo pro polymer acylační činidlo, popřípadě reakční partner, například alkaloylhalogenid nebo alkaloylanhydrid.

Reakce esterifikace se provádí například při teplotách mezi 70 až 160 °C, popřípadě při teplotě varu rozpouštědla, reakcí odpovídajících galaktomananů s molekulovými hmotnostmi mezi 10<sup>4</sup> až 10<sup>8</sup> g, s C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>-alkanoylhalogenidy, s výhodou C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>-alkanoylhalogenidy nebo C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>-alkanoylanhydridy, s výhodou C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>-alkanoylanhydridy.

S výhodou se tato acylace provádí v přítomnosti bázičkých sloučenin, jako například pyridinu.

Bázičké látky se mají používat v přebytku vztaženo na výchozí alkanoylovou sloučeninu, například v přebytku 0,1 až 0,2 pro mol alkanoylové výchozí sloučeniny.

Jako výchozí galaktomanany se používají například v přírodě se vyskatující galaktomanany, například galaktomanany z tvarohové mouky, <sup>mouka z rostliny taro</sup> mouky ze svatojánského chleba/.

Poměr manózy a galaktózy se mění podle původu rostliny od 1 : 1 až asi do 7 : 1. Obecně se pohybuje například mezi 2 : 1 až 4 : 1 nebo i 2 : 1 až 3 : 1. Je ale také možné na-

stavit poměr manózy a galaktózy těchto výchozích galaktomananů vyšší když se polysacharid zpracovává známým způsobem s  $\alpha$ -galaktosidázou. / viz například Mc Cleary, B.V. Carbohydr. Res. 92, 269, /1981//.

Pro charakterizaci výchozích galaktomananů slouží vedle poměru manózy a galaktózy i viskozita vodného roztoku polysacharidu. Viskozita je závislá na molekulové hmotnosti a v důsledku toho i na stupni rozemletí jader obsahujících galaktomanany. Molekulová hmotnost galaktomananů se může podle původu a měřicí metody pohybovat mezi  $10^4$  až  $10^8$  g. Rozemletím se může molekulová hmotnost polysacharidů redukovat a nastavit na požadovanou oblast.

Požadovaná oblast molekulové hmotnosti je s výhodou  $10^5$  až  $10^6$ .

Mouky, obsahující galaktomanan, prodávané v obchodě, obsahují vedle polysacharidu asi i 5 % nízkomolekulárních cukrů, 1 % olejových složek, 3 % celulózy a 5 % proteinů. Proto se musí galaktomanan od těchto doprovodných látek oddělit. Z tohoto důvodu je v příkladu 1 popsáno předepsané čištění od doprovodných látek, jako proteinů a lipidů, jakož i následující srážení galaktomananů s následným botněním polymerů. V příkladu 1 popsané čištění se dá použít obecně, přičemž se musí pouze přizpůsobit odstředivá síla při odstředování. Jestliže jsou například k dispozici vysokomolekulární nebo na manózu bohatší galaktomanany, mělo by se odstředovat při odpovídající nižší rychlosti, aby se v roztoku udržely i molekuly bohatší na manózu. Vyčištěné galaktomanany se zkouší na obsah dusíku. V polysacharidu prostém proteinu nesmí být po čištění již žádný dokazatelný dusík.

Deriváty galaktomananů podobě vynálezu nemají již žádné volné hydroxylové skupiny, popřípadě mají jen již málo vol-

ých hydroxylových skupin, to znamená, že mají s výhodou statický stupeň substituce 3. V průměru je 80 až 100 % přítomných volných hydroxylových skupin zetherifikováno a/ nebo zesterifikováno, s výhodou je to 90 až 100 %.

Vynález se především týká použití derivátů galaktomananu podle vynálezu pro výrobu filmových povlaků a uložení farmaceutických účinných látek, zejména orálně aplikovatelných účinných látek s uvolňováním účinné látky v tlustém střevu. To se dosáhne tím, že účinné látky nebo přípravky s účinnými látkami, například granuláty, pelety nebo tablety jsou obaleny deriváty galaktomananu a/nebo jsou do těchto uloženy.

Obalování účinných látek nebo farmaceutických přípravků, to znamená přípravků, ve kterých jsou vpracovány účinné látky spolu s obvyklými nebo nezbytnými farmaceutickými pomocnými látkami, se provádí metodami, známými ve farmaceutické technologii, popřípadě způsoby obvyklými pro povlékání forem léčiv. Ukládání terapeutických účinných látek se provádí rovněž metodami známými ve farmaceutické technologii. Při tom se místo až dosud obvyklých plastických nebo tavitelných ukládacích materiálů, například vosků, hydrogenovaného ricinového oleje, syntetických látek, jako etherů celulózy nebo esterů celulózy, esterů poly/methá/akrylové kyseliny, používají deriváty galaktomananu podle vynálezu. Při tom se mohou zároveň dále používat obvyklé farmaceutické pomocné látky popřípadě přídavné látky, například změkčovadla / zejména při obalování /, aromatické látky, sladidla, pomocné látky jako například talek, kalciumkarbonát, manitol, prášková celulóza, rozpustná barviva a pigmenty.

Pomocné látky, pokud se vůbec přidávají, přidávají se k obalovací směsi například v množstvích 10 až 100 % hmot., s výhodou 20 až 40 % hmot., vztaženo na hmotnost

použitého galaktomananu.

Aromatické látky, sladidla a barviva se ke směsím přidávají v malých množstvích, například 0,001 % až 2 %. Bližší údaje o obvyklých pomocných látkách a přísadách lze odvodit z odborné literatury, například monografie J.H. Saunders a K.C. Frisch " High Polymers ", nakladatelství Interscience Publishers 1962, popřípadě 1964.

Pro obalování účinných látek léčiv nebo léčivých přípravků deriváty galaktomananu podle vynálezu.

Zde se může používat rovněž přídavek obvyklých změkčovadel / například dibutylsebakátu, estery kyseliny citronové a kyseliny vinné, glycerin a estery glycerinu, estery kyseliny ftálové a podobné látky /, kromě toho je možný i přídavek ve vodě rozpustných látek jako polyethylenglykolů, polyvinylpyrrolidonu, kopolymeru polyvinylpyrrolidonu a polyvinylacetátu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu. Rovněž přísada pevných látek jako talku a/nebo magneziumstearátu do obalu nebo dotabletovacích směsí je možná.

Obalování se provádí nastříkáním roztoků do organických rozpouštědel nebo suspenzí popřípadě disperzí uvedených látek v organických rozpouštědlech nebo vodě, přičemž se mohou přidávat pro optimalizaci ještě další pomocné látky, jako například povrchově aktivní látky, pigmenty.

Nastříkání se provádí například v dražovací kotli nebo perforovaných kotlích, nebo způsobem vzdušné suspenze popřípadě ve fluidní vrstvě / například Glattovo zařízení s fluidní vrstvou MSBS/.

Obalování se může rovněž provádět koacervací, přičemž se vytvoří tak zvané mikrokapsle nebo mikročástice.

Obalování se může provádět i koagulací vodných disper-

ní nebo suspenzí výše jmenovaných látek, tím že se účinná látka smíchá s disperzí a voda se odstraní sušením.

Povlečené částice účinné látky a povlečené granuláty se mohou slisovat na tablety, povlečené pelety se naplní do tvrdých želatinových kapslí.

Při povlečení částic účinné látky nebo granulátů, které obsahují částice účinné látky, se obvykle použije větší množství obalovacího materiálu než u pelet nebo tablet, neboť povrch, který musí být pokryt, je podstatně větší než u pelet nebo tablet.

Vzhledem k tomu, že tablety jsou zpravidla větší než pelety, je povrch tablet, který se má pokrýt, přiměřeně menší.

Na 1 díl účinné látky nebo přípravku léčiva se může používat jako obalovací materiál 0,02 až 0,5 dílů hmot. derivátu galaktomananu. S výhodou je hmotnostní poměr 1 díl účinné látky a 0,04 až 0,3 dílů hmot. obalovacího materiálu, nejvýhodnější je použití 0,05 až 0,2 dílů hmot. obalovacího materiálu pro 1 díl hmot. účinné látky. Vnášení obalovacího materiálu do roztoku, suspenze, popřípadě disperze se provádí při zvýšené teplotě, s výhodou v proudu vzduchu. Teplota přiváděného vzduchu je například 70 až 90 °C; teplota odpadního vzduchu je například až 40 °C.

K ukládání účinných látek nebo vazbě na deriváty galaktomananu podle vynálezu.

Na 1 díl hmot. účinné látky se zde použije 0,05 až 5,0 dílů hmot. derivátu galaktomananu, s výhodou 0,08 až 3,0 dílů hmot., nejvýhodněji pak 0,1 až 0,2 dílů hmot. Výroba těchto přípravků se děje při teplotách mezi 10 °C až 100 °C.

Výroba těchto počívacích forem se může například provádět :

a/ Rozpouštěním nebo dispergováním účinných látek nebo jejich solí v derivátech galaktomananů nebo jejich směsích podle vynálezu, i za tavení uvedených látek a následujícím opětným ochlazením, rozmělnění eventuelně za přidavku dalších látek jako například ve vodě rozpustných nebo ve vodě botnatelných látek a slisování na tablety. Ochlazení taveniny a rozmělnění se může spojit i do jediného kroku, jestliže se tavenina disperguje ve studené vodě nebo se podrobí stuhnutí rozprašováním.

Jako botnadia přichází v úvahu například : methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza /Pharmacoat, Methocel E / směsný ether celulózy s propoxy-substituenty a methoxysubstituenty/, kyselina alginová a její sole / Na-sůl, Ca-sůl, a rovněž i směsi natriumalginátu a vápenatých solí například  $\text{CaHPO}_4$  //, škroby, karboxymethylové škroby, karboxymethylcelulóza a její sole / například Na-sůl/, arabská guma, karayáská guma, ghutti guma, agar-agar, karrageen, xathenová guma/, propylenglykolalginát, pektin, tragant.

b/ směšováním účinných látek s deriváty galaktomananu podle vynálezu a popřípadě botnady nebo směsmi těchto látek, rovněž za použití tepla, a například slisováním směsí, popřípadě po přidavku dalších pomocných látek, na tablety nebo tvarováním na pelety jakož i granuláty.

c/ směšováním účinných látek s roztoky derivátů galaktomananů podle vynálezu v organických rozpouštědlech, jako například ethanolu, ethylacetátu, acetonu nebo isopropanolu, eventuelně směšováním s materiály nosičů jako celulózami, jakož i následujícím odpařením rozpouštědla a smísením získaného uložení účinné látky s dalšími pomocnými látkami a zpracováním na tvarová tělíska, jako například tablety, granuláty nebo pelety.

d/ Zvlhčením směsi účinných látek a galaktomananů podle vynálezu popřípadě uvedených botnadel organickými roz-

pouštědly jako ethanolem, ethylacetátem, acetonem nebo isopropanolem, eventuálně za přídavku pojiv jako polyvinylpyrrolidonu nebo kopolymerů z polyvinylpyrrolidonu a polyvinylacetátu, granulací získané směsi, následujícím sušením, přidávkem eventuálních dalších pomocných látek a například slisováním směsi na tablety.

e/ směšováním účinných látek s roztokem derivátů galaktomananů v polyethylenglykolu molekulové hmotnosti 200 až 1500, eventuálně za přísady dalších pomocných látek, jako například stearátů nebo botnadel a například zapouzdřením získané hmoty do měkkých nebo tvrdých želatinových kapslí.

Zcela obecně vyrábí se tyto přípravky léčiv o sobě známým způsobem, přičemž se vedle derivátů galaktomananů podle vynálezu mohou používat známé a obvyklé nosiče a zředovadla.

Jako takovéto nosiče a zředovadla přichází v úvahu například i ty látky, které jsou v následujících místech literatury doloženy popřípadě uvedeny ~~pru~~ jako pomocné látky pro farmacii, kosmetiku a příbuzné oblasti: Ullmannova Encyklopädie der technischen Chemie, svazek 4 /1953/, strana 1 až 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, svazek 52 /1963/, strana 918 a ff., H.V. Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., sešit 2, 1961, strana 72 a ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. vydání, Editio Cantor, Aulendorf in Württemberg 1981.

Příklady obvyklých pomocných látek, nosičů a zředovadel jsou želatina, přirozené cukry, jako třtinový cukr nebo mléčný cukr, lecithin, pektin, škroby/ například kukuřičný škrob/ jakož i deriváty škrobů, cyklodextriny a deriváty cyklodextrinů, polyvinylpyrrolidon, želatina arabská guma, kyselina alginová, tylóza, telek, kyselina křemičitá / například koládní/ popřípadě vysoce disperzní  $\text{SiO}_2$ , levulóza, tragant, chlorid sodný, stearáty, hořečnaté a vápenaté

sole karboxylových kyselin se 12 až 22 atomy C, zejména nasycené / například stearáty /, polyethylenglykol se střední molekulovou hmotností mezi 200 až 20 000, s výhodou mezi 200 až 5 000, zejména mezi 200 až 1 000, nebo jejich směsi a/nebo polymery vinylpyrrolidonu a/nebo směsných polymerů z vinylpyrrolidonu a vinylacetátu, estery alifatických nasycených nebo nenasycených karboxylových kyselin /2 až 22 atomů C, zejména 10 až 18 atomů C /, s jednomocnými alifatickými alkoholy / 1 až 20 atomy C / nebo více-mocnými alkoholy jako glykoly, glycerinem, diethylenglykolem, pentaerythritem, sorbitem, manitem atd., které mohou být popřípadě i zetherifikovány, benzylbenzoát, dioxolany, glycerinformaly, tetrahydrofurfurylalkohol, polyglykol-ethery s C<sub>1</sub> až C<sub>12</sub>-alkoholy, dimethylacetamid, laktamidy, laktáty, ethylkarbonáty, silikony / zejména středně viskózní polydimethylsiloxany/, kalciumkarbonát, natriumkarbonát, kalciumfosfát, natriumfosfát, magneziumkarbonát, žvýská guma, kyselina alginová, stearáty, tuky a podobně působící látky.

Vedle toho mohou podávací formy obsahovat mezipovrchově aktivní látky. Jako příklady se mají uvést: alkalická mýdla, jako alkalické sole vyšších karboxylových kyselin / například Na - palmitát, Na - stearát / nebo jejich deriváty / například estery Na- ricinolátsírové kyseliny /; sulfurované sloučeniny nebo sulfunované sloučeniny, které vznikají reakcí vyšších mastných alkoholů s kyselinou sírovou nebo kyselinou chlorsulfonovou a například jako sodné sole se použijí / například natriumlaurylsulfát, natriumcetylsulfát, natriumstearylsulfát, natriumcetylsulfonát /; sole kyseliny galové, saponiny; kvarterní amoniové sole; estery parciálních mastných kyselin sorbitanu; estery parciálních mastných kyselin a estery mastných kyselin polyoxyethylensorbitanu; ether sorbitolu polyoxyethylenu; estery mastných kyselin polyoxyethylenu; ethery mastných alkoholů polyoxyethylenu; estery mastných kyselin sachar-

rózy; estery mastných kyselin polyglycerolu ; proteiny ;  
lecithiny.

Podávací formy mohou obsahovat i celulózy, zejména  
když se mají vyrobit komprimáty. Jako takové přichází v  
úvahu :

čištěná celulóza /například v obchodě známá jako El-  
cema<sup>R</sup> / nebo mikrokrytalická celulóza , jak je například  
známá v obchodě pod názvem Avicel<sup>R</sup>. Ale i jiná plniva ja-  
ko například kalciumhydrogenfosfát, mléčný cukr, škroby  
/ například bramborový škrob, kukuřičný škrob /, glukóza,  
manit a sacharóza, jakož i plniva s funkcí pojiv , jako  
například mikrokrytalická celulóza, hydrolyzované nebo  
částečně odbourané škroby a směsné krystalizáty z práškové  
celulózy a laktózy.

Podávací formy mohou kromě toho obsahovat zpoždova-  
če sedimentace, jako například vysoce disperzní křemiči-  
té kyseliny, které vykažují povrch  $50$  až  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  , ze-  
jména  $100$  až  $400 \text{ m}^2/\text{g}$  / stanoveno metodou BET/. Tyto se  
dají v obchodě získat například pod názvem Aerosil<sup>R</sup>.

Kromě toho může mít smysl i použití prostředků pro  
dělení tvaru v podávací formě. Jako takové lze uvést :

talek nebo silikonizovaný talek, kalciumstearát a  
magneziumstearát, kyselina stearová, parafin, hydrogeno-  
vané tuky a oleje, emulze silikonového oleje.

Jako další pomocné látky přichází v úvahu i látky,  
které vyvolávají rozpad / tak zvané bubřidla/, jako :

příčně zesílený polyvinylpyrrolidon, natriumkarbo-  
xymethylový škrob, natriumkarboxymethylcelulóza, formal-  
dehydová želatina, formaldehydkasein, polyakrylová kyse-  
lina, ultraamylopektin.

Kromě toho je možná přísada stabilizátorů, barviv ,  
antioxidantů a komplexotvorných látek /například etky-

lendiaminotetraoctové kyselina/ a podobné, jakož i přísada kyselin jako kyseliny citronové, kyseliny vinné, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové.

Jako antioxidanty se používají například natriummetabisulfit, cystein, kyselina askorbová a její estery /například palmitát kyseliny askorbové /, flavonoidy, alkylestery kyseliny galusové, butylhydroxyanisol, nordihydroguaretová kyselina, tokoferoly jakož i tokoferoly + synergisty / látky, které vážou těžké kovy vytvořením komplexu, například lecithin, kyselina askorbová, kyselina citronová, kyselina fosforečná /.

Jako konzervační prostředky přichází v úvahu například kyselina sorbová, ester p-hydroxybenzoové kyseliny / například nízkoalkylový ester/, kyselina benzová, natriumbenzoát, trichlorisobutylalkohol, fenol, kresol, benzethoniumchlorid a deriváty formalinu.

Jako plastifikační prostředky pro deriváty galaktomananu podle vynálezu přichází v úvahu :

estery kyseliny citronové a kyseliny vinné /acetyltriethylcitrát, acetyltributylcitrát, tributylcitrát, triethylcitrát /; glycerin a estery glycerinu / glycerin diacetát, glycerin triacetát, acetylované monoglyceridy, ricinový olej /; estery kyseliny ftálové / dibutylftalát, diamylftalát, diethylftalát, dimethylftalát, dipropylftalát, D-/2-methoxy- nebo ethoxyethyl-/ftalát, ethylftalylglykolát, butylftalalylethylglykolát a butylglykolát/; alkoholy / prppylenglykol, polyethylenglykol různých délek řetězce /, adipáty / diethyladipát, di/2-methoxy- nebo ethoxyethyl-/adipát/; benzofenon ; diethylsebakát, dibutylsebakát, diethylsukcinát, dibutylsukcinát, diethyltartrat a dibutyltartrat ; diethylenglykoldipropionát; ethylenglykoldiacetát, ethylenglykoldibutyrát, ethylenglykoldipropionát; tributylfosfát, tributyrin ; polyethylenglykolsorbitanmonooleát; sorbitanmonooleát.

Pro nasášení derivátů galaktomananu podle vynálezu se mohou používat rozpouštědla ze skupiny vodných rozpouštědel, alkoholy, ketony, estery, ethery, alifatické uhlovodíky, halogenovaná rozpouštědla, cykloalifatická, heterocyklická rozpouštědla a jejich směsi. Typická rozpouštědla jsou mimo jiné aceton, diacetonalkohol, methanol, ethanol, isopropylalkohol, butylalkohol, methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, n-butylacetát, methylisobutylketon, methylpropylketon, n-hexan, n-heptan, ethylglykolmonoethyl ether, ethylenglykolmonoethylacetát, methylen-dichlorid, ethylendichlorid, propylendichlorid, tetrachloruhlík, nitrethan, nitropropan, tetrachlorethan, ethylether, isopropylether, cyklohexan, cyklooktan, benzen, toluen, nafta, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diethylenglykoldimethyl ether, voda a jejich směsi jako aceton a voda, aceton a methanol, aceton a ethylalkohol, methylen-dichlorid a methanol a ethylendichlorid a methanol jakož i jejich směsi. Během obalovacího procesu se tato rozpouštědla opět odstraní.

Jako účinné látky, které mohou být s výhodou formulovány s deriváty galaktomananu podle vynálezu, přichází v úvahu například zejména takové účinné látky léčiv, které se v tenkém střevě stráví a proto nemohou být aplikovány perorálně, s výhodou peptidová léčiva. Příklady jsou: peptidy, terapeutika srdečního cyklu, antireumatika/analgetika, prostředky pro léčení onemocnění tenkého střeva / morbus crohn, colitis ulcerosa/, antiastmatika, antifibrinolytika, antihemorragika, protinádorové prostředky, enzymové preparáty, antibiotika, antimykotika, látky s účinkem na CNS / centrální nervový systém /.

Příklady peptidových účinných látek jsou zejména :

ACTH / adrenokortikotropní hormon/, kortikostatin, kalcitonin, insulin, oxytocin, somatostatin a analoga,

IHRH-analoga, bombesinové analoga, cholecystokinin a deriváty, endothelin a analoga, inhibitory thrombinu, peptidy Growth Factors / například IGF, EGF, NGF/, magaininy /PGS peptidy/, gastrinová analoga, bradykininová analoga, parathormon analoga, neurokininové analoga, VIP a analoga, ANP atriální natriuretický peptid / a analoga, neokytotrophin a analoga, angiotensinová analoga, enkefaliny, dynorphiny, dermorfiny, deltorphiny, peptidy inhibující renin, tumor - Growth-factor-peptidy, MSH / melanocyte Stimulating Hormone/-analoga, mitotoxiny, tyrphostiny, chromogranin A, thyropentin, TRH a analoga, substance P, tuftsin, fibronectin, a peptidové imunomodulátory jako cyklosporin A, FK 506, neuropeptid Y a NEK.

U forem léků, které uvolňují účinnou látku v přítomnosti glykolytických enzymů, se jedná s výhodou o obalené, pevné přípravky léčiv, které jsou obaleny deriváty galaktomananu podle vynálezu, jako například dražé, kapsle, tablety potažené filmem, pelety nebo mikročástice. Při tom se účinné látky léčiv uvolňují v tlustém střevě po perorální dávce v důsledku glykolytického odbourání polymeru.

Jako glykolytické enzymy přichází při tom v úvahu následující: manázy, manosidázy, galaktosidázy, jako například  $\beta$ -D-mananáza,  $\beta$ -D-manosidáza,  $\beta$ -D-galaktosidáza,  $\beta$ -D-galaktenáza,  $\beta$ -D-galaktosidáza,  $\alpha$ -D-galaktosidáza,  $\beta$ -D-glukosidáza a  $\alpha$ -D-glukosidáza,  $\beta$ -D-glukoronidáza,  $\alpha$ -L-arabinosidáza,  $\beta$ -D-fukosidáza,  $\beta$ -D-xylanáza,  $\beta$ -D-xylosidáza, pektináza.

Popřípadě je také možné přidávat takovéto glykolytické enzymy k přípravkům léčiv podle vynálezu odděleně, přičemž formulace se má potom volit tak, aby se tyto glykolytické enzymy uvolnily na místě účinku. To se může stát například následujícími opatřeními:

2-kompartimentní formulace pro zavádění doměchýře nebo

jiných tělesných dutin obsahují účinnou látku , napří -  
klad antibiotikum , v úseku povlečeném galaktomanany po -  
dle vynálezu, zatím co do druhého úseku se vnesou glyko -  
lytické enzymy. Povlakem druhého úseku s filmy rozpustný -  
mi v kyselinách nebo alkáliích , přibližně typu polyakry -  
látů / například eudragitu / se dě aktivace enzymů a ná -  
sledné uvolnění účinné látky v závislosti na hodnotě pH  
okolí řídit tak , že polyakrylový film je permeabilní pro  
vodu nezbytnou pro aktivaci enzymu jen v určitém rozmezí  
pH.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

Galaktomananmethylether / stupeň substituce 3,0 /

Použije se vyčištěný galaktomanan prostý proteinu ,  
získaný z mouky jader svatojánského chleba / locust bean  
gum / se stupněm rozemletí 175.

50 g mouky z jader svatojánského chleba / vigodum  
L 175 , Unipectin AG, Eschenz/Schweiz / se ovlhčí v 5ti  
litrové Erlennayerově baňce 70 g methanolu, aby se vyro -  
bil roztok s vodou bez hrudek . Doplní se na 5 litrů pře -  
vařenou destilovanou vodou a míchá se přes noc.

Potom se suspence odstřeďuje asi 20 minut při 6500 g.  
Horní část roztoku se od proteinů zdekantuje . Nyní se  
2,5 litrů tohoto roztoku doplní stejným objemem metha -  
nolu a roztok se vytřepe. Čistý bílý vysrážený galakto -  
manan se odfiltruje a několikrát se promyje methanolem.

Vyčištěný polymer, suspendovaný v methanolu , se  
uschová uzavřený v ledničce . Polymer se odfiltruje od  
methanolu a do 1 litrové hruškovité baňky se odváží  
100 g polymeru.

Další vzorek 5 g se usuší v sušičce při 120 °C a

svěří, aby se při syntéze použité suché hmoty galaktomananu mohla vypočítat. Tato má činit 2,8 g až 3,2 g.

Po přidavku 215 ml dimethylsulfoxidu se suspenze zaplyňuje na rotační odparce dusíkem, a pod vakuem vodní vývěvy se při 45 °C odstřeší methanol. Takto získaná kaše polymeru se převede za zaplynování dusíkem do 2 litrové trojhrdlé baňky z hnědého skla s HPG míchadlem / míchadlo, které je poháněno elektromotorem a je pomocí zabroušeného uzávěru zavedeno do nádrže<sup>170</sup> míchadlem / a intenzivním chladičem.

Po 15 minutách se za míchání přidá 120 g natriumhydroxidu. Bezprostředně potom se přidá 200 ml zbývajícího dimethylsulfoxidu. Tato várka se míchá jednu hodinu. Potom se kaše polymeru doplní 626 ml jedmethanu. Přečasně vznikající teplo /30 °C/ se neodvádí. Po zbývající reakční dobu zůstává zajištěna teplota 20 °C až 25 °C.

Po 48 hodinách se reakční směs nechá usadit a přesah se zdekantuje do 1 litrové hruškovité baňky z hnědého skla.

Obsah této baňky se na rotační odparce provětrává dusíkem a oddestiluje se při vakuu vodní vývěvy při 65 °C až již neodchází žádné rozpouštědlo. Potom se při vakuu olejové rotační soupravy<sup>ve vývěvy</sup> při 65 °C oddestiluje přes vymrazovací jímku / kapalný dusík / zbývající dimethylsulfoxid.

Odstředěný zbytek se shromáždí a doplní 1 až 2 litry diethyletheru prostého peroxidu. Suspenze se vnese do 2 litrové trojhrdlé baňky a míchá přes noc při zpětném toku při teplotě místnosti.

Etherový extrakt se potom zfiltruje přes nuč a filtrační zbytek se promyje vícekrát diethyletherem. Spojené filtráty se oddestilují na rotační odparce při vakuu vodní vývěvy při 40 °C, až dojde k dělení fází a vyloučí se téměř čistý polymer. Zbývající žlutá fáze dimethylsul-

foxidu se oděkantuje od polymeru.

Polymer se vylisuje na filtračním papíru a rozpustí v metanolu. Koncentrovaný, vysoce viskózní roztok methanolu / asi 100 ml / se vnese do 5 litrů horké vody / 60 °C / za míchání. Vysrážený polymer se zahřívá při 60 °C na Petriho misce, až se polymer oddělí od vody.

Potom se polymer vylisuje na filtračním papíru a usuší v sušičce při 120 °C. Po avážení se polymer rozpustí v chloroformu a vylije do Petriho misek. Tyto se nechají sušit až do vytvoření filmů při teplotě místnosti, chráněny před prachem. Získají se pružné filmy, velice odolné vůči tahu, které jsou čisté a bezbarvé.

Jestliže se syntéza provádí ve větším měřítku / například ze použití více než 12 g galaktomananu / pak je odvod reakčního tepla při startu reakce značně důležitější. Zahřátí reakční směs nad 35 °C je nežádoucí, protože mimo to vznikají žluté vedlejší produkty. Tyto vedlejší produkty zbarvují ethylgalaktomanan značně a dají se jen těžko odstranit. Proto se má u velkých šarží reakční směs chladit pomocí vodní lázně na 20 °C a mohutně míchat.

Aby se dosáhl výtěžek větší než 80 % musí se veškerá reakční směs stále promíchávat. Při syntézách v menším měřítku postčí HIG míchaadlo se středním počtem otáček. Při větších šaržích vzniká ale nebezpečí, že se edukty buď málo promíchají, nebo, že se suspendovaná vlákna galaktomananu omotají okolo míchací tyčinky a nebudou reagovat. Proto je nutné používat nákladnější míchaadla. Jestliže se použije pouze jedno velk lopatkové míchaadlo, tak vzniká na míchací lopatce velká obvodová rychlost a příliš vysoká střižná síla.

#### Příklad 2

Galaktomananetyl ether / stupeň substituce 3,0/

Využívá se vyčištěný galaktomanan, prostý proteinu, získaný z mouky z jader svatojánského chleba/ locust bean gum/ se stupněm rozemletí 175.

50 g mouky z jader svatojánského chleba / vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Schweiz / se navlhčí v 5ti litrové Erlenmayerově baňce 70 g methanolu, aby se vytvořil roztok s vodou bez hrudek. Převařenou destilovanou vodou se doplní na 5 litrů a míchá přes noc.

Potom se suspence odstřeďuje asi 20 minut při 6000 g. Roztok nacházející se nad proteiny se od těchto zdekantuje. Nyní se 2,5 litru tohoto roztoku doplní stejným objemem methanolu a vytřepe. Čistý bílý vysrážený galaktomanan se odfiltruje a vícekrát promyje methanolem.

Vyčištěný polymer se suspendovaný methanól uchovává uzavřený v lednici. Polymer se odfiltruje od methanolu a odváží se z něj 100 g do 1 litrové hruškovité baňky.

Další vzorek 5 g se usuší v sušárně při 120 °C a zváží, aby se vypočítala pro syntézu použitá suchá hmota galaktomananu. Tato se má pohybovat mezi 2,8 g až 3,2 g.

Po přísadě 215 ml dimethylsulfoxidu se suspence zaplynuje na rotační odparce dusíkem, a pod vakuem vodní vývěvy se při 45 °C odstřeďí methanol. Takto získaná kaše polymeru se za zaplynování dusíkem převede do 2 litrové trojhrdlé baňky z hnědého skla s KFG míchadlem / míchadlo které je poháněno elektromotorem a je zavedeno do nádrže míchačla zabroušeným uzávěrem/ a intenzivním chladičem / teplota 5 °C/.

Po 15 minutách se za míchání přidá 120 g natriumhydroxiidu. Bezprostředně potom se přidá zbylých 200 ml dimethylsulfoxidu. Tato várka se míchá jednu hodinu. Potom se kaše polymeru doplní 745 ml brommethanu. Přechodně vznikající malé teplo /30 °C/ se neodvádí. Po ztvývajícím reakční dobu růstává zaručena reakční teplota 20 °C až 25 °C.

Do 48 hodinách se nechá reakční směs usadit a přesah se zdekantuje do 1 litru kruškovité baňky z hnědého skla.

Obsah této baňky se provětrává na rotační odparce dusíkema destiluje se při vakuu vodní vývěvy při 65 °C až již nedestiluje žádně rozpouštědlo. Potom se při vakuu olejově na rotační šoupatk<sup>je vyvětrána</sup> odšťavnjuje při 65 °C zbývající dimethylsulfoxid přes vypuzovací jíšku / kapalný dusík/.

Odšťavněný zbytek se shromáždí a doplní se 1 až 2 litry diethyletheru prostého peroxidu. Suspenze se vnese do 2 litrové trojhrdlé baňky a přes noc se míchá pod zpětným tokem při teplotě místnosti.

Etherový extrakt se potom zfiltruje na nuči a filtrační zbytek se vícekrát promyje diethyletherem. Spojené filtry se destilují na rotační odparce při vakuu vodní pumpy při 40 °C až dojde k dělení fází a vyloučí se téměř čistý polymer. Zbývající žlutá fáze dimethylsulfoxidu se zdekantuje od polymeru.

Polymer se vylisuje na filtračním papíru a rozpustí v methanolu. Koncentrovaný, vysoce viskózní roztok methanolu / asi 100 ml / se vnese do 5 litrů horké vody / 60 °C/ za míchání. Vyloučený polymer se zahřívá v sušárně při 60 °C na Petriko misce až se polymer oddělí od vody.

Potom se polymer vylisuje na filtračním papíru a v sušárně se usuší při 120 °C. Po zvážení se polymer rozpustí v chloroformu a nalije se do Petriko misek. Tyto se nechají sušit až k vytvoření filmu při teplotě místnosti chráněné před prachem. Získá se pružné filmy, velmi odolné vůči tahu, které jsou čiré a bezbarvé.

Jestliže se syntéza provádí ve větším měřítku /například za použití více než 12 g galaktomananu/, je odvod reakčního tepla při startu reakce daleko důležitější. Zahřátí reakční směsi na více než 35 °C je nežádoucí, protože jinak vznikají žluté vedlejší produkty. Tyto vedlejší pro-

dukty stěrvují značně ethylgalaktomanan a dají se jen velmi těžko odstranit. Proto se má reakční směs u větších válek ochladit pomocí vodní lázně na 20 °C a mohutně míchat.

Aby se dosáhl výtěžek vyšší než 30 % musí se veškerá reakční směs neustále promíchávat. Při syntézách v menším měřítku postačí KPG míchadlo se středním počtem otáček. U větších válek ale vyvstává nebezpečí, že se edukty buď málo promíchají nebo, že se suspendovaná vlákna galaktomananů omotají okolo míchací tyčinky a nebudou reagovat. Proto je nutné používat nákladnější míchadla. Jestliže se použije pouze velkolopátkové míchadlo, pak vzniká na míchacích lopátkách zvenčí velká obvodová rychlost a velká střižná síla.

### Příklad 3

#### Acetylgalaktomananether / směsná substituce /

Použije se vyčištěný galaktomanan, prostý proteinu, získaný z jader svatojénského chleba / locust bean gum / se stupněm rozemletí 175

50 g mouky z jader svatojénského chleba / Viçogum E 175, Unipectin AG, Eschenz/Schweiz / se navlhčí v 5ti litrové Erlemayerově baňce 70 g methanolu, aby se vyrobil rotok ve vodě bez hrudek. Převařenou, destilovanou vodou se doplní na 5 litrů a míchá přes noc.

Rotok se suspenze odstřeďuje 20 minut při 6500 g. Horní část roztoku se zdekantuje od proteinů. Kyní se 2,5 litrů tohoto roztoku doplní stejným objemem methanolu a vytřepe. Čistý bílý vysrážený galaktomanan se odfiltruje a vícekrát promyje methanolem.

Vyčištěný polymer se uchovává uzavřený, suspendovaný v methanolu, v ledničce. Polymer se odfiltruje od methanolu a jeho 100 g se odváží do 1 litrové hruškovité

banky.

Další vzorek 5 g se suší v sušárně při 120 °C a zvaží, aby se vypočítala při syntéze použitá suchá hmota galaktomananu. Tato má činit 2,3 g až 3,2 g.

Po přidavku 215 ml dimethylsulfoxidu se suspenze zaplynuje na rotační odparce dusíkem, a odstředí se methanol při vakuu vodní vývěvy při 45 °C. Takto získaná kaše polymeru se převede za zaplynování dusíkem pomocí KFG - míchačla / míchačla, které je poháněno elektromotorem a do míchací nádoby je zavedeno přes zabroušený uzávěr / a intenzivního chladiče / teplota 5 °C/.

Po 15 minutách se za míchání přidá 120 g natriumhydroxidu. Bezprostředně potom se přidá zbývajících 200 ml dimethylsulfoxidu. Tato várka se míchá jednu hodinu. Potom se kaše polymeru doplní 745 ml brommethanu. Pře - chočně vznikající malé teplo / 30 °C / se neodvádí. Po zbývajících reakční dobu zůstává zaručena reakční teplota 20 °C až 25 °C.

Po 2 hodinách se reakční směs nechá usadit a přesah se zdekantuje do 1 litrové kruškovité banky z hnědého skla.

Obsah této banky se provetrává dusíkem na rotační odparce a destiluje se při vakuu vodní vývěvy při 65 °C až již neodchází žádné rozpouštědlo. Potom se oddestiluje při vakuu olejové rotační šoupátkové vývěvy při 65 °C zbývajícím dimethylsulfoxid přes vymrazovací jímku / kapalný dusík /.

Odstředěný zbytek se shromáždí a doplní se 1 až 2 litry diethyletheru prostého peroxidu. Suspense se vnese do 2 litrové trojhrdlé banky a míchá se přes noc pod zpětným tokem při teplotě místnosti.

Etherový extrakt se potom odfiltruje přes nuč a fil-

trační zbytek se vícekrát promyje diethyltherem. Spojené filtráty se ~~od~~destilují na rotační odparce pod vakuem vodní vývěvy při 40 °C až dojde k dělení fází a vyloučí se téměř čistý polymer. Zbývající žlutá fáze dimethylsulfoxidu se zdekantuje polymer.

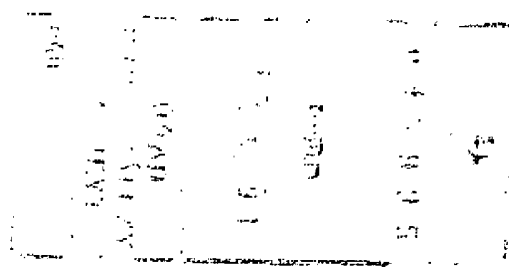
Polymer se vylisuje na filtračním papíru a rozpustí v methanolu. Koncentrvaný, vysoce viskózní roztok methanolu / asi 100 ml / se vnese do 5 litrů horké vody / 60 °C / za míchání. Vyloučený polymer se zahřívá v sušárně při 60 °C na Petriho misce až se polymer oddělí od vody.

Potom se polymer vylisuje na filtračním papíru a usuší v sušárně při 120 °C.

Polymer se rozpustí ve 250 ml acetanhydridu a převede se do 1 litrové kulaté baňky se zpětným chladičem a magnetickým míchadlem. Po přidavku 300 až 350 ml pyridinu se zahřívá 5 hodin za míchání až k varu.

Potom se horký reakční roztok vnese do 3 až 10 l vody a vyloučený polymer se promyje methanolem. Vylisovaný polymer se potom rozpustí v troše chloroformu a opět se vysráží v 5 l methanolu.

Potom se polymer usuší v sušárně při 80 °C . Po zvážení se polymer rozpustí v chloroformu a nalije se do Petriho misek. Tyto se nechají sušit až do vytvoření filmu při teplotě místnosti, chráněny před prachem. Získá se pružný film, velice odolný vůči tahu, který je čistý a bezbarvý.



## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Galaktomanany , jejichž hydroxylové skupiny jsou přítomny zcela nebo zčásti ve formě nízkomolekulárních , alifatických , aralifatických a/nebo aromatických etherových skupin nebo esterových skupin a 20 až 30 % přítomných stavebních kamenů manózy galaktomananového řetězce tvoří souvislé bloky manózy se 2 až 20 jednotkami manózy , které nejsou substituovány skupinami galaktózy ,

2. Galaktomanany , jejichž hydroxylové skupiny jsou přítomny zcela nebo zčásti ve formě nízkomolekulárních , alifatických , aralifatických a/nebo aromatických etherových skupin nebo esterových skupin a 20 až 80 % přítomných stavebních kamenů manózy galaktomananového řetězce tvoří souvislé bloky manózy se 2 až 20 jednotkami manózy, které nejsou substituovány skupinami galaktózy , pro obalování a/nebo ukládání pevných a/nebo kapalných účinných látek, které uvolňují tyto účinné látky teprve v tlustém střevu nebo v přítomnosti glykolytických enzymů.

3. Galaktomanany podle nároku 1 , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že etherové skupiny sestávají z  $C_1-C_6$ -alkoxyskupin, fenylnyl- $C_1-C_4$ -alkoxyskupin nebo fenoxyskupin a esterové skupiny sestávají z  $C_3-C_{22}$ -alkanoyloxyskupin.

4. Deriváty galaktomananu podle jednoho nebo více předcházejících nároků , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že molekulová hmotnost galaktomananů podle vynálezu se pohybuje mezi  $10^4$  až  $10^8$  , zejména pak  $10^5$

až  $10^6$ .

5. Deriváty galaktomananů podle jednoho nebo více předcházejících nároků , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že poměr manózy/galaktózy základního řetězce galaktomananu se pohybuje mezi 2:1 až 20:1 , s výhodou pak mezi 4:1.

6. Deriváty galaktomananu podle jednoho nebo více předcházejících nároků , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že v průměru 80 až 100 % přítomných volných hydroxylových skupin základního galaktomananu je zetherifikováno a/nebo zesterifikováno .

7. Způsob výroby galaktomananů , jejichž hydroxylové skupiny jsou zcela nebo zčásti přítomny ve formě nízkomolekulárních, alifatických, aralifatických a/nebo aromatických etherových skupin nebo esterových skupin a 20 až 80 % přítomných stavebních kamenů manózy galaktomananového řetězce tvoří souvislé bloky manózy se 2 až 20 jednotkami manózy , které nejsou substituovány skupinami galaktózy , pro obalování a/nebo ukládání pevných a/nebo kapalných účinných látek , které uvolňují tyto účinné látky teprve v tlustém střevu nebo v přítomnosti glykolytických enzymů , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se známé v přírodě se vyskytující galaktomanany nebo synteticky vyrobené galaktomanany s molekulovými hmotnostmi mezi  $10^4$  až  $10^8$  g nechaří zreagovat s  $C_1$ - $C_6$ -alkylhalogenidy , fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylhalogenidy nebo fenylhalogenidy v inertním rozpouštědle při teplotách mezi 20 až 35 °C , popřípadě v přítomnosti alkálií nebo s  $C_3$ - $C_{22}$ -alkylhalogenidy bez rozpouštědla při teplotách 70 °C až teplotou varu rozpouštědla, popřípadě v přítomnosti báziických sloučenin.

8. Přípravek léčiva , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že účinné látky léčiva nebo jejich fyziologicky snesitelné sole jsou popřípadě za přísady ji -

ných obvyklých pomocných látek a přísad

a/ obaleny jedním nebo více deriváty galaktomananu podle vynálezu nebo

b/ jsou uloženy do jednoho nebo více derivátů galaktomananu podle nároku 1, nebo jsou na něj vázány.

9. Přípravek léčiva podle nároku 8, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že podávací formy pro per-  
orální použití obsahují 0,001 až 500 mg účinné látky.

10. Způsob výroby léčivého přípravku, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že se jeden díl hmotnost-  
ní účinné látky léčiva, přičemž tato může být přítomna  
ve formě fyziologicky snesitelné sole, zpracuje s  $10^5$   
až  $10^{-2}$  dílů hmotnostních galaktomananů, jejichž hy-  
droxylové skupiny jsou zcela nebo zčásti přítomny ve  
formě nízkomolekulárních, alifatických, aralifatic-  
kých a/nebo aromatických etherových skupin nebo este-  
rových skupin s 20 až 80 % přítomných stavebních kame-  
nů manózy řetězce galaktomananu tvoří souvislé bloky  
manózy se 2 až 20 jednotkami manózy, které nejsou sub-  
stituovány skupinami galaktózy, jakož i popřípadě  
další obvyklé farmaceutické pomocné látky a přísady.

11. Způsob výroby léčivých přípravků, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že se jeden díl hmotnost-  
ní účinné látky léčiva, která může být přítomna i ve  
formě fyziologicky snesitelné sole, s  $10^5$  až  $10^{-2}$  dí-  
lů hmotnostních galaktomananů, jejichž hydroxylové  
skupiny jsou přítomny zcela nebo zčásti ve formě nízk-  
komolekulárních alifatických, aralifatických a/nebo  
aromatických etherových skupin nebo esterových sku-  
pin a 20 až 80 % přítomných stavebních kamenů manózy  
řetězce galaktomananu tvoří souvislé bloky se 2 až  
20 jednotkami manózy, které nejsou substituovány

skupinami galaktózy

a/ obalí o sobě známým způsobem nebo

b/ se uloží o sobě známým způsobem do galaktomananů nebo se na ně vážou,

Příčemž se mohou spolu vpracovat další obvyklé farmaceutické pomocné látky a přísady a popřípadě se takto získané produkty slisují na tablety nebo se naplní do kapslí .

12. Způsob podle nároku 12 , v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se obalování účinných látek provádí nastříkáním nebo koagulací za použití roztoků , suspenzí nebo disperzí galaktomananů podle vynálezu v organických prostředcích nebo ve vodě .

13. Způsob podle nároku 11 , v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se uložení účinných látek provádí

a/ rozpuštěním nebo dispergováním účinných látek v galaktomananech podle vynálezu

b/ směřováním účinných látek s galaktomanany podle vynálezu

c/ směšováním účinných látek s roztoky galaktomananů podle vynálezu v organických prostředcích ,

d/ navlhčením směsi účinných látek a galaktomananů podle vynálezu, popřípadě v přítomnosti potna - del v organických rozpouštědlech a následující granulací,

e/ směšováním účinných látek s roztokem galaktomananů podle vynálezu v polyethylenglykolech a popřípadě následujícím naplněním získaného produktu do kapslí.

14. Použití galaktomananů podle vynálezu pro výrobu fólií.