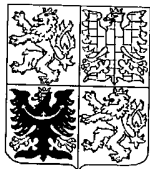


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 29.08.1997

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 30.08.1996

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1996/9610601

(33) Země priority: FR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.06.2000
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: PCT/FR97/01534

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/08897

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 606

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 08 K 5/17
C 08 B 37/08
C 08 B 37/06
C 08 B 37/10
C 08 L 5/08
C 08 L 33/06
A 61 K 9/20

//(C 08 L 5/08, C 08 L 33:06, C 08 L 33/06, C 08 L 5:08)

(71) Přihlašovatel:

SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES, Paris, FR;

(72) Původce:

El Matni Nada, Paris, FR;
Labarre Denis, Villebon sur Yvette, FR;
Fessi Hatem, Lyon, FR;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Zesítený kopolymer na bázi nezesítených
polykarboxylových polymerů**

(57) Anotace:

Zesítený kopolymer obsahuje alespoň jeden polykarboxylový polysacharid zvolený ze souboru zahmujícího glykosaminoflykany, pektinovou kyselinu, alginovou kyselinu, a alespoň jeden jiný polykarboxylový polymer zvolený ze souboru zahmujícího polykarboxylové akrylové polymery, kyselinu polyglutamovou, polyasparagovou, polymaleinovou, polyjablečnou a polyfumarovou. Při způsobu přípravy zesíteného kopolymeru reagují zesítené polykarboxylové polymery v přítomnosti aktivátoru a ve vodném prostředí se zesíťujícím činidlem obsahujícím alespoň dvě aminoskupiny, přičemž získaný produkt se oddělí např. filtrací. Takto získané zesítené kopolymery se používají jako inertní nosiče nebo excipienty pro výrobu farmaceutických prostředků.

23.02.99

Zesítený kopolymer na bázi nezesítených polykarboxylových polymerů

Oblast techniky

Vynález se týká zesítených kopolymerů na bázi nezesítených polykarboxylových polymerů, přičemž tyto kopolymery obsahují alespoň jeden polykarboxylový polysacharid. Vynález se rovněž týká způsobu přípravy těchto kopolymerů a jejich použití zvláště jako nosičů farmaceutických kopozic.

Dosavadní stav techniky

Určité sloučeniny s polymerní strukturou, obsahující polykarboxylový polysacharid, popřípadě modifikovaný, jsou v literatuře popsány. Například se ve světovém patentovém spise číslo WO 89/02445 popisuje gel na bázi hyaluronové kyseliny. Avšak ve své struktuře obsahuje tento gel jediné hyaluronovou kyselinu a neobsahuje žádný jiný polykarboxylový polymer. Kromě toho se pro přípravu tohoto gelu nepoužívá žádného zesíťujícího činidla. Tímto způsobem získaná sloučenina se používá hlavně v chirurgii. Světový patentový spis číslo WO 91/16881 popisuje kromě jiného kombinaci účinné složky s matricí sestávající z modifikovaného polymeru, na který je naroubován sacharid. Tímto modifikovaným polymerem může být přírodní polymer, jako chondroitinsulfát. Tato matrice však obsahuje pouze jeden typ polymeru.

Podstata vynálezu

Zesítený kopolymer na bázi nezesítených polykarboxylových polymerů a zesíťujícího činidla obsahujícího alespoň dvě aminoskupiny spočívá podle vynálezu v tom, že kopolymer obsahuje alespoň jeden polykarboxylový polysacharid a alespoň jeden jiný nezesítený polykarboxylový polymer, kterým není polykarbo-

23.02.99

xylový polysacharid.

Kopolymery podle vynálezu jsou tedy založeny na polykarboxylových kopolymerech obsahujících alespoň jeden polykarboxylový polysacharid a alespoň jeden jiný nezesítěný polykarboxylový polymer, kterým není polykarboxylový polysacharid. Kombinace polysacharidu s jiným typem polykarboxylového polymeru umožňuje modifikaci vlastností polysacharidů, například hydrofilicity. Mohou se tak získat kopolymery s charakteristikami odbourání přizpůsobenými účelu použití. Kromě toho kopolymery podle vynálezu se výhodně připravují ve vodném prostředí. To je skutečně předností, protože většinou je nemožné odstranit dokonale rozpouštědlo z polymerní struktury: Obsah stop zbytkového vodného rozpouštědla je obecně snadněji přijatelný a přijímán než stopy zbytkových organických rozpouštědel, jako jsou dimethylsulfoxid a dimethylformamid.

Nezesítěný polykarboxylový polysacharid se může volit například ze souboru zahrnujícího glykosaminoglykany, pektinovou kyselinu, alginovou kyselinu, karboxylové deriváty dextranu, jako jsou karboxymethyldextrany a karboxylové deriváty celulózy, jako je karboxymethylcelulóza. Z glykosaminoglykanů se uvádějí hyaluronová kyselina, chondroitinsulfát, heparin, dermatansulfát, heparansulfát, keratansulfát nebo jejich směsi. Z polykarboxylových polymerů, které nejsou polysacharidy, se uvádějí kyselina polyglutamová, polyasparagová, polymaleinová, polyjablečná, polyfumarová, polykarboxylové akrylové polymery, jako je kyselina polyakrylová a polymetakrylová nebo jejich kopolymery, jako jsou například Eudragits[®] L a S. Výraz polykarboxylové polymery zahrnuje polymery shora definované a také částečně nebo plně substituované deriváty těchto polymerů, jako jsou například jejich estery, amidy nebo jejich soli, kopolymery obsahující jednotky v těchto polykarboxylových polyme-
rech nebo jejich deriváty, jak shora uvedeno, avšak také směsi těchto polymerů a/nebo jejich derivátů a/nebo jejich kopolyme-

23.02.99

ry, jak shora uvedeno.

Především se vynález týká zesíťených kopolymerů shora definovaných, přičemž je polysacharid volen ze souboru zahrnujícího pektinovou nebo alginovou kyselinu, glykosaminoglykany a především hyaluronovou kyselinu, chondroitinsulfát, heparin, dermatansulfát, heparansulfát, keratansulfát a jejich směsi. Především se vynález také týká zesíťených kopolymerů shora definovaných, přičemž nezesíťený karboxylový polymer, kterým není polykarboxylový polysacharid, je volen ze souboru zahrnujícího polykarboxylové akrylové polymery, kyselinu polyglutamovou, polyasparagovou, polymaleinovou, polyjablčnou a polyfumarovou. Nezesíťený polykarboxylový polymer, který není polykarboxylovým polysacharidem je s výhodou polykarboxylový akrylový polymer a především polyakrylová nebo polymetakrylová kyselina.

Polykarboxylové polymery podle vynálezu jsou navzájem zesíťeny zesíťujícím činidlem. Toto zesíťující činidlo obsahuje alespoň dvě aminoskupiny, které jsou schopny reakce s volnými karboxylovými skupinami nezesíťených karboxylových polymerů. Mohou se volit ze souboru zahrnujícího například proteiny, polyaminy, triaminy, diaminy, přírodní nebo syntetické aminokyseliny nebo jejich deriváty, jako jsou například jejich estery, amidy nebo jejich soli. Z aminokyselin se příkladně uvádějí arginin, lysin, histidin a ornithin. Z diaminů se příkladně uvádějí ethylendiamin, butandiamin, hexandiamin, heptandiamin, oktandiamin nebo dodekandiamin. Z polyaminů se příkladně uvádějí chitosan, polyaminokyseliny, například poly-lysin nebo polyornithin jakož také kopolymery těchto polyaminů. Zesíťující činidla se mohou volit také ze souboru zahrnujícího například spermin, spermidin, melanin, guanidin a diethylentriamin. Výhodně používaným zesíťujícím činidlem je aminokyselina především lysin, ornitin nebo histidin.

Vynález se především také týká zesíťených kopolymerů

shora definovaných, přičemž polykarboxylovým polysacharidem je polykarboxylový polysacharid, který je odbouratelný mikrobiální florou střeva, jako je například chondroitinsulfát, kyselina hyaluronová, kyselina pektinová nebo heparin.

Především se vynález týká zesíťných kopolymerů shora definovaných, přičemž polykarboxylovým polysacharidem je chondroitinsulfát a jiný takový polykarboxylový polymer je volen ze souboru zahrnujícího polyakrylovou kyselinu a polymetakrylovou kyselinu a zesíťujícím činidlem je lysin nebo histidin.

Způsob přípravy zesíťného kopolymeru podle vynálezu spočívá v tom, že se nezesíťné polykarboxylové polymery nechávají reagovat ve vodném prostředí v přítomnosti aktivátoru se zesíťujícím činidlem obsahujícím alespoň dvě aminoskupiny. Jak uvedeno, provádí se tento způsob přípravy ve vodném prostředí. Výrazem "vodné prostředí" se míní prostředí obsahující pouze vodu nebo vodu ve směsi s jedním nebo s několika rozpouštědly, která jsou s vodou mísitelná, jako jsou například aceton nebo nižší alkoholy, například ethanol. Vodné prostředí obsahuje s výhodou pouze vodu. Příprava se může provádět různými způsoby. Ve skutečnosti může být způsob založen na pouhém míšení nezesíťných polykarboxylových polymerů a zesíťujícího činidla s následným přidáním aktivátoru. Zesíťování podle vynálezu se také může provádět vzájemným míšením nezesíťných polykarboxylových polymerů a aktivátorů s následným přidáním zesíťujícího činidla. Může se také zesíťovat jeden z nezesíťných karboxylových polymerů vytvářejících kopolymer, míšením takového polymeru se zesíťujícím činidlem a posléze s aktivátorem nebo s aktivátorem a posléze se zesíťujícím činidlem a přidáním alespoň jednoho jiného nezesíťného polykarboxylového polymeru do reakční směsi k dosažení zesíťení s polymerem, obsaženým v reakční směsi. Při provádění způsobu podle vynálezu se zaváděná reakční činidla mohou předem rozpouštět ve zvoleném reakčním prostředí. Nezesíťné polykarboxylové polymery a zesíťu-

jící činidlo se s výhodou navzájem mísí ve vodném prostředí před rozpuštěním, načež se přidá aktivátor. Způsob podle vynálezu se provádí při teplotě -30 až 100 °C, s výhodou při teplotě 0 až 40 °C a především při teplotě okolí. Teplota pro zesíťující reakci se volí vždy nižší, než je teplota odbourání nebo rozkladu zavedených reakčních složek.

Podíly reakčních složek, kterými jsou nezesíťené polykarboxylové polymery, zesíťující činidlo a aktivátor, mohou kolísat v širokých mezích v závislosti na charakteristikách připravovaného kopolymeru. Množství nezesíťeného polykarboxylového polymeru se definují se zřetelem na molární množství karboxylových skupin na zásaditou skupinu. Molární množství nezesíťeného polykarboxylového polymeru může být 0,01 až 100. Molární množství zesíťujícího činidla se zřetelem na celkový počet karboxylových skupin může být 0,01 až 100. Molární množství aktivátoru se zřetelem na celkový počet karboxylových skupin může být 0,01 až 100.

Aktivátor se může volit ze souboru zahrnujícího kopulační činidla zpravidla používaná při peptidové syntéze. Aktivátor se tak může volit ze souboru zahrnujícího například karbodiimidy, deriváty chinolinu a směsné anhydridy. Jako příklady karbodiimidů se uvádějí hydrohalogenidy, například N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidhydrochlorid (EDC), N-cyklohexyl-N'-(2-morfolinoethyl)karbodiimid (CMC). Jako příklady derivátů chinolinu se uvádějí 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydroxychinolin (EEDQ), N-isobutoxykarbonyl-2-isobutoxy-1,2-dihydrochinolin (IIDQ), N-isobutoxykarbonyl-2-methoxy-1,2-dihydrochinolin (IMDQ) a N-isobutoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (IEDQ). Jako příklad směsných anhydridů se uvádějí chlorformáty a zvláště isobutylchlorformát (IBC). Jako aktivátor se obzvláště používá N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidhydrochlorid.

23.02.99

Zesítné kopolymery podle vynálezu se mohou používat například ve farmaceutickém, kosmetickém, biomedicinském, veterinárním, chemickém, agrochemickém nebo agroalimentárním oboru.

Obzvláště se zesítných kopolymerů podle vynálezu používá ve farmaceutických prostředcích obsahujících alespoň jednu účinnou látku a jako nosič nebo excipient alespoň jeden zesítný kopolymer podle vynálezu. Výrazem "účinná látka" se zde vždy myslí jakákoliv látka nebo směs látek s terapeutickou účinností.

Takové prostředky se mohou vyrábět z různých složek o sobě známými způsoby pracovníkům v oboru. Jako prostředky se příkladně uvádějí matricové tablety, tablety povlečené kopolymery podle vynálezu, několikavrstvové tablety, matricové pelety, pelety nebo mikročástice povlečené kopolymery podle vynálezu. Mikročástice nebo pelety mohou avšak nemusí být obsaženy v kapslích. Farmaceutické prostředky mohou být také ve formě mikročástic nebo nanočástic, jejichž alespoň jednou složkou je kopolymer podle vynálezu nebo mohou být v jakékoliv jiné formě vhodné pro orální podání. Mohou být také v jakékoliv jiné formě vhodné pro podání, jako jsou čípky, prostředky pro místní nanášení nebo injekce. Množství účinné látky, umožňující účinné farmakologické působení, zvláště terapeutické působení, se mění podle typu účinné látky, podle věku a/nebo podle nemoci ošetřovaného jedince.

Vynález se také týká použití farmaceutického prostředku podle vynálezu pro pozdržené uvolňování alespoň jedné účinné látky.

Takové prostředky mohou mít také jiné charakteristiky, které popřípadě závisejí na charakteristikách výchozích polykarboxylových polymerů, jako je biointegrace. Proto se farma-

ceutický prostředek podle vynálezu může také používat jako bioadhezivní farmaceutický systém. Vynález se proto také týká farmaceutického prostředku podle vynálezu v podobě biointegračního systému.

Prostředky shora definované, přičemž se polykarboxylový polysacharid může odbourávat střevní florou se také mohou používat jako specifický uvolňovací systém ve střevech působením mikrobiální flory. Koncept specifického uvolňování ve střevech působením mikrobiální flory je založen na skutečnosti, že střeva obsahují hojnou mikrobiální floru, která je nadto schopná metabolizovat látky, které se mírně odbourávají nebo se vůbec neodbourávají v horní části zažívacího traktu. Takové prostředky jsou zvláště vhodné pro dopravu účinných látek určených k ošetřování nemocí střev, jelikož umožňují zvýšení jejich účinnosti a snižují jejich vedlejší působení. Jakožto takové účinné látky se uvádějí příkladně steroidy jako dexamethason a hydrokortison, nesteroidní protizánětlivá činidla jako 5-aminosalicylová kyselina, antineoplastická činidla jako methotrexát, tamoxifen, antispasmodika a chemoterapeutická činidla. Takové prostředky jsou zvláště vhodné pro dopravu účinných látek, které se absorbují mnohem účinněji ve střevech, jako jsou steroidy nebo xanthin. Jejich přímé podávání ve střevu umožňuje zvýšení jejich účinnosti. Takové prostředky jsou také zvláště vhodné pro dopravu účinných látek, které se odbourávají v horní části zažívacího traktu. Jako účinné látky se příkladně uvádějí peptidy a proteiny, jako jsou orální vakciny, inzulín, antikoncepční peptidy, peptidové aktivátory plasminogenu, růstové peptidy a LH/RH.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna hmotnostně, pokud není uvedeno jinak. Vynález také objasňují přiložená schémata:

Na obr. 1 je kinetika objevení disacharidů v roztoku, pocháze-

jících z odbourání nezesítněného CSA a kopolymeru podle příkladu 1 v procentech. Plná kolečka platí pro kopolymer podle příkladu 1 a čtverečky pro CS. Na ose x je doba v hodinách, na ose y jsou vysolené dichacharidy.

Na obr. 2 je semilogaritmické znázornění vývoje viskozity suspenze kopolymeru podle příkladu 1 v přítomnosti enzymů (souvislá čára) nebo v nepřítomnosti enzymů (čárkovaná čára).

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Navzájem se mísí 1,33 g sodné soli chondroitinsulfátu (A 70 %, C 30 %) (CS), 0,29 g sodné soli polymetakrylové kyseliny (PMA) a 3,35 g L-lysinmonohydrochloridu v 9 ml dvakrát destilované vody až do získání čirého roztoku, který se posléze odplyní. Přidá se 4,59 g N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidhydrochloridu (EDC). Hodnota pH se udržuje 6 až 7 postupným přidáváním 2,5 N kyseliny chlorovodíkové. Reakce se provádí při teplotě místnosti po dobu šesti hodin. Reakční prostředí se převede do dialyzační aparatury (Spectra/por, práh přerušení 12-14 KD) a dialyzuje se čtyřikrát vždy proti 4 litrům vody. Touto cestou získaná sraženina se promyje vodou a vysuší se. Získá se $1,53 \pm 0,12$ g žádaného kopolymeru chondroitinsulfátu a polymetykrylové kyseliny. Využití síry jako markeru pro chondroitinsulfát umožňuje definovat elementární analýzou procentový obsah chondroitinsulfátu (CS) v kopolymeru jako 59 ± 2 %.

Příklad 2

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 1, po-

23.02.99

užívá se však 1,77 g L-lysinmonohydrochloridu a 2,76 g EDC. Získá se $1,06 \pm 0,15$ g kopolymeru. Obsah CS ve sraženině je 55 ± 2 %.

Příklad 3

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 1, používá se však 7,06 g L-lysinmonohydrochloridu a 8,21 g EDC. Získá se $1,61 \pm 0,12$ g kopolymeru. Obsah CS ve sraženině je 61 ± 1 %.

Příklad 4

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 1, používá se však 3 g histidinu místo L-lysinu. Získá se $1,94 \pm 0,01$ g kopolymeru. Obsah CS ve sraženině je 48 ± 3 %.

Příklad 5

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 1, používá se však 0,43 g PMA, 4,5 g L-lysinmonohydrochloridu a 5,82 g EDC. Získá se $1,86 \pm 0,05$ g kopolymeru. Obsah CS ve sraženině je 58 ± 2 %.

Příklad 6

Postupuje se stejným způsobem jako podle příkladu 1, používá se však 0,58 g PMA, 5,45 g L-lysinmonohydrochloridu a 7,05 g EDC. Získá se $2,07 \pm 0,01$ g kopolymeru. Obsah CS ve sraženině je 54 ± 2 %.

Příklad 7

Provádí se test solubilizace kopolymeru podle příkladu 1 v následujících rozpouštědlech a ve směsích rozpouštědel: voda o hodnotě pH 3 a 7, acetonitril, ethanol, tetrahydrofuran, di-

23.02.99

chlormethan, dimethylsulfoxid, dimethylacetamid, aceton, dioxan, triethylamin, chloroform, petrolether, hexan, dimethylformamid, benzylalkohol, heptan, isopropylalkohol, 1,2-propan-diol, směs voda/aceton (50 %:50 %), směs voda/ethanol (50 %:50 %). Kopolymer je nerozpustný ve všech těchto rozpouštědlech, což dokládá jeho zesítnění.

Studie enzymatického odbourání kopolymerů

1. Spektroskopická studie

Zkoumá se odbourání kopolymeru podle vynálezu na bázi chondroitinsulfátu chondroitinázami, což jsou enzymy mikrobiální flory střeva.

Připraví se suspenze kopolymerů podle příkladu 1 až 6 v pufru (systém acetát/tris/albumin) o hodnotě pH 7,3 a míchá se několik hodin ke stabilizování. Suspenze obsahuje 67 mg CS/ml pufru. Přidají se chondroitinázy v množství $3,10^{-3}$ EJ (EJ = enzymatická jednotka) na každý 1 mg CS obsažený v suspenzi. Směs se inkubuje při teplotě 37 °C. Ve stanovených časech se suspenze odstředí při teplotě 4 °C a zfiltruje se. Proveďte se studie UV absorpce supernatantu. Disacharidy, pocházející z odbourání CS, mají maximální absorpci při 230 až 240 nm (Yamagata T. a kol., J. Biol. Chem. 243(7), str. 1523 až 1535, 1968); Salyers A. a kol., J. Bacteriol. 143(2), str. 772 až 780). Kontrolou je roztok nezesítněného CS, připravený za stejných podmínek, jako shora uvedeno.

Kinetika objevení disacharidů v roztoku, pocházejících z odbourání nezesítněného CSA, a kopolymeru podle příkladu 1 je na obr. 1.

Výsledky dokládají, že kopolymer podle příkladu 1 je odbourán enzymy. Porovnání odbourání kopolymeru podle příkladu

1 s kontrolním kopolymerem dokládá, že kopolymer, jakkoliv je zesíťný, je enzymy rychle odbouráván.

Stejné testy se provádějí s kopolymery podle příkladu 2 až 6. Výsledky dokládají, že tyto kopolymery, obsahující CS, jsou odbourávány chondroitinázami.

2. Rheologická studie

Enzymatické odbourání kopolymeru vede k menším molekulárním řetězcům a povede tedy ke snížení viskozity prostředí, ve kterém jsou suspendovány.

Připraví se suspenze kopolymerů podle příkladu 1 v pufru (systém acetát/tris/albumin) za stejných podmínek, jako je uvedeno pro spektroskopickou studii. Inkubují se 4 ml suspenze ve válci viskozimetru (Haake RS100) udržované na teplotě 37 °C. Změří se počáteční viskozita (η). Do suspenze se přidá 0,8 EJ chondroitináz, rozpuštěných ve 160 ml vody. Kontrolou je suspenze kopolymeru podle příkladu 1, připravená za stejných podmínek, jak shora popsáno, avšak bez přidání jakéhokoliv enzymu a zředěná na 160 ml vodou. V průběhu doby se monitoruje vývoj viskozity. Každý test se provádí dvakrát.

Na obr. 2 je semilogaritmické znázornění vývoje viskozity suspenze kopolymeru podle příkladu 1 v přítomnosti enzymů (souvislá čára) nebo v nepřítomnosti enzymů (čárkovaná čára). Viskozita kontrolního vzorku, která je řádově 17 ± 3 mPa.s, se v průběhu doby nemění. Na druhé straně v přítomnosti enzymů viskozita postupně klesá ze 17 na 3 mPa.s v průběhu 55 minut, kdy se stane kvasi stabilní. Výrazný pokles viskozity se vysvětluje odbouráváním kopolymeru enzymy.

Shora popsané spektroskopické a rheologické testy se provádějí za stejných pracovních podmínek a pozoruje se po ink-

baci v přítomnosti enzymů v průběhu 55 minut skutečný pokles viskozity, jakkoliv pouze část disacharidů, pocházejících z odbourání CS, se zjišťuje v roztoku. Odbourání na několika málo místech kopolymeru enzymy je dostatečné ke kolapsu trojrozměrné síťoviny kopolymeru.

Studie pozdrženého uvolňování tablet

Zesíťené kopolymery podle příkladu 1 až 6 se prosévají a smísí se s aminosalicylovou kyselinou (5ASA) a se stearátem hořečnatým (hmotnostní poměr 79,5/20/0,5). Přímým slisováním se vyrobí tablety o hmotnosti 250 mg a o tvrdosti větší než 100 N.

Testy rozpouštění se provádějí s tabletami, připravenými tímto způsobem, v zařízení s rotačním míchadlem (DISSOLUTEST) při teplotě 37 °C za míchání při otáčkách 50/min. Rozpouštěcím prostředím je pufrová směs o hodnotě pH 1,2 až 7,5, což odpovídá umělému žaludečnímu a střevnímu prostředí (bez enzymů). Pro každé složení a pro každé prostředí se test provádí třikrát. V určených dobách se odebírají vzorky rozpouštěcího prostředí a zfiltrují se. Stanovení 5ASA se provádí UV spektroskopii. V tabulce I jsou shrnuty doby (v hodinách) pro uvolnění 50 % počáteční dávky 5ASA (t_{50} %) získané v umělém žaludečním a střevním prostředí.

Tabulka I

Příklad	t_{50} % (žaludeční prostředí)	t_{50} % (střevní prostředí)
1	2,88	7,66
2	1,42	1,61
3	6,48	8,29
4	1,22	1,59
5	7,94	8,65
6	7,96	11,05

V žaludečním prostředí se hodnota tso % mění od 1,2 do 8 hodin uvolňování účinné látky v závislosti na typu kopolymeru. Ze zkoumaných kopolymerů kopolymery podle příkladu 3, 5 a 6 vykazují hodnoty tso % 6,5, 7,9 a 8 hodin, tedy výrazné modifikování uvolňování účinné látky.

Ve střevním prostředí se hodnota tso % mění od 1,6 do 11 hodin uvolňování účinné látky v závislosti na typu kopolymeru. Ze zkoumaných kopolymerů kopolymery podle příkladu 1, 3, 5 a 6 vykazují výrazné ovlivnění účinné látky. Získané hodnoty tso % pro tyto kopolymery jsou 7,7, 8,3, 8,7 a 11 hodin.

Syntetizované kopolymery podle vynálezu umožňují tedy vytvoření pozdrženého uvolňování farmaceutického systému podle charakteristik zesíťného kokopolymeru. Zvláště vykazují charakteristiku výrazně modifikovat uvolňování účinné látky a odbouratelnost chondroitinázami, čímž jsou vhodné pro vytváření systémů s pozdrženým uvolňováním ve střevech působením mikrobiální flory.

Průmyslová využitelnost

Zesíťný kopolymer na bázi nezesíťných polykarboxylových polymerů a zesíťujícího činidla obsahujícího alespoň dvě amino-skupiny vhodný jako nosič nebo excipient pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště s pozdržením uvolňováním účinné látky ve střevním traktu.

23.02.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zesítený kopolymer na bázi nezesítených polykarboxylových polymerů a zesítujícího činidla obsahujícího alespoň dvě aminoskupiny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kopolymer obsahuje alespoň jeden polykarboxylový polysacharid a alespoň jeden jiný nezesítený polykarboxylový polymer, kterým není polykarboxylový polysacharid.
2. Zesítený kopolymer podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polykarboxylový polysacharid je volen ze souboru zahrnujícího glykosaminoglykany, pektinovou kyselinu, alginovou kyselinu.
3. Zesítený kopolymer podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polykarboxylovým polysacharidem je glykosaminoglykan volený ze souboru zahrnujícího hyaluronovou kyselinu, chondroitinsulfát, heparin, dermatansulfát, heparansulfát a keratansulfát.
4. Zesítený kopolymer podle nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nezesítený polykarboxylový polymer, kterým není polykarboxylový polysacharid, je volen ze souboru zahrnujícího polykarboxylové akrylové polymery, kyselinu polyglutamovou, polyasparagovou, polymaleinovou, polyjablečnou a polyfumarovou.
5. Zesítený kopolymer podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nezesítený polykarboxylový polymer, kterým není polykarboxylový polysacharid, je polykarboxylový akrylový polymer.
6. Zesítený kopolymer podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polykarboxylovým akrylovým polymerem je polyakrylová nebo polymetakrylová kyselina.

7. Zesítný kopolymer podle nároku 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zesíťující činidlo je voleno ze souboru zahrnujícího diaminy, přírodní nebo syntetické aminokyseliny a polyaminy.
8. Zesítný kopolymer podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zesíťujícím činidlem je lysin, histidin nebo ornitin.
9. Zesítný kopolymer podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že diaminem je ethylendiamin, butylendiamin, hexandiamin, heptandiamin, oktandiamin a dodekandiamin.
10. Zesítný kopolymer podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyaminem je chitosan, polyornithin nebo polylysin.
11. Zesítný kopolymer podle nároku 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se polykarboxylový polysacharid odbourává střevní florou.
12. Zesítný kopolymer podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polykarboxylový polysacharid je volen ze souboru zahrnujícího chondroitinsulfát, hyaluronovou kyselinu, pektinovou kyselinu a heparin.
13. Zesítný kopolymer podle nároku 1 až 8, 11 a 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polykarboxylovým polysacharidem je chondroitinsulfát, druhým polykarboxylovým polymerem je polyakrylová nebo polymetakrylová kyselina a zesíťujícím činidlem je lysin nebo histidin.
14. Způsob přípravy zesítného kopolymeru podle nároku 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nezesítné polykarboxylové polymery nechávají reagovat ve vodném prostředí

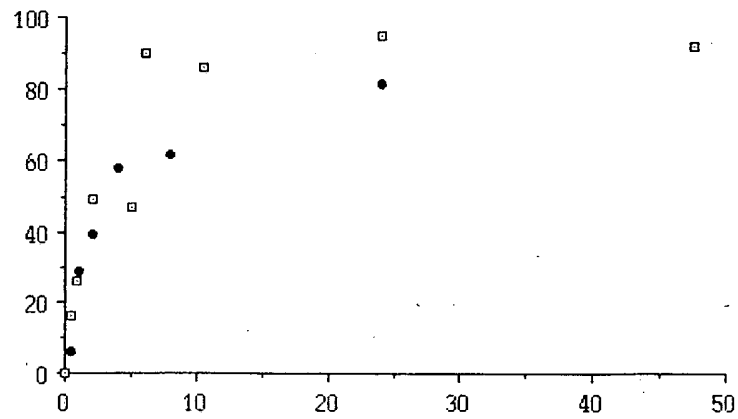
v přítomnosti aktivátoru se zesíťujícím činidlem.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivátor je volen ze souboru zahrnujícího karbodiimidy, deriváty chinolinu a směsné anhydridy.
16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu účinnou látku a jako inertní nosič nebo excipient alespoň jeden kopolymer podle nároku 1 až 10.
17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu účinnou látku a jako inertní nosič nebo excipient alespoň jeden kopolymer podle nároku 11 až 13.
18. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 16 až 17 pro pozdržené uvolňování účinné látky.
19. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 16 až 17 jako bioadhezivního farmaceutického systému.
20. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 17 pro specifické uvolňování účinné látky ve střevech.
21. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 20 pro dopravu účinné látky určené pro ošetřování onemocnění střev.
22. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 20 pro dopravu účinné látky, která se má absorbovat ve střevě.
23. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 20 pro dopravu účinné látky která se odbourávat v horní části zažívací trubice.

23.02.99

1 / 1

OBR. 1



5

OBR. 2

