PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 3097

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/20

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/028385**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/CA99/00169**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/43305**

(71) Přihlašovatel:
LENAERTS Vincent, Westmount, CA;
CHOUINARD Francois, Lorraine, CA;
MATTESCU Mircea A., Montreal, CA;
ISPAS-SZABO Pompilia, Montreal, CA;

(72) Původce:
Lenaerts Vincent, Westmount, CA;
Chouinard Francois, Lorraine, CA;
Mattescu Mircea A., Montreal, CA;
Ispas-Szabo Pompilia, Montreal, CA;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním účinné látky ve formě tablety, který obsahuje (a) farmaceutický produkt, (b) škrob s vysokým obsahem amylózy, tvořený 10 až 60 % hmotnostními amylopektinu a 40 až 90 % hmotnostními amylózy a (c) polysacharid nebo polyol; přičemž škrob s vysokým obsahem amylózy a polysacharid nebo polyol jsou kovalentně zesítěny kovalentním zesíťujícím činidlem a k zesítění se užije 0,1 až 30 g zesíťujícího činidla na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy.

CZ 2000 - 3097 A3

06.03.01

2000-1097

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku ve formě tablet s řízeným uvolňováním účinné látky.

Dosavadní stav techniky

Ve druhé polovině 20. století byla věnována velká pozornost výzkumu řízeného uvolnění biologicky účinných molekul, zejména ve farmaceutických prostředcích. Řízené uvolňování farmakologicky účinných látek má velký význam. V současné době jsou k dispozici prostředky, které je možno podávat pouze jednou nebo dvakrát denně, kdežto lékové formy s okamžitým uvolněním týchž látek by bylo zapotřebí podávat velmi často, někdy tak často, že podávání může být znemožněno. Lékové formy s pomalým uvolněním účinné látky poskytují nemocnému velké výhody ve srovnání se známými lékovými formami.

V matricích pro zpomalené uvolňování účinných látek se užívá několik typů polymerů. Jde o polymerní materiály jako polyvinylchlorid, polyethylenpolyamidy, ethylcelulóza, silikony, polyhydroxyethylmethakrylát a další akrylové kopolymery, kopolymery polyvinylacetátu a polyvinylchloridu a další kopolymery. Použití těchto materiálů bylo popsáno např. v US 3087860, US 2987445 a také v publikaci Pharm. Acta Helv., 1980, 55: 174-182, Salomon a další.

Polysacharidy se ke svrchu uvedenému účelu také široce používají. Tato skupina přírodních polymerů je

užívána zejména ve formě povlaků, matric, makromolekulárních nosičů a biologicky degradovatelných nosičů. Jeden z nejčastějších problémů, které jsou spojeny s použitím polysacharidů, například s použitím škrobu, je skutečnost, že tyto látky rychle podléhají degradaci působením polysacharidáz ve střevech, například působením alfa-amylázy. Možnost použití polysacharidů pro uvolnění účinných látek v tračníku bylo shrnuto v publikaci Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 13 (3 & 4): 185-223, 1996.

Škrob je však velmi žádoucím biologickým polymerem pro použití k uvedenému účelu vzhledem k tomu, že je možno jej snadno připravit velmi levně a s vysokou čistotou ve velkém množství. V poslední době byla připravena pro řízené uvolnění účinných látek chemicky modifikovaná amylóza zesítěním amylózy v želatinovém stavu, jak je popsáno v US 5456921.

Amylóza je přírodní látka, získaná ze škrobu. Jde v podstatě o lineární nerozvětvený polymer glukopyranózových jednotek s alfa-D-(1-4)-vazbami. Ve škrobu je amylóza obvykle doprovázena amylopektinem, který má rozvětvené řetězce na bazi alfa-(1-6)--glukosidových vazeb.

Zesítěná amylóza (CLAm) je vhodnou pomocnou látkou pro řízené uvolnění účinných látek v pevných lékových formách. Tento materiál je možno získat reakcí amylózy s vhodným zesiťujícím činidlem v alkalickém prostředí. Podle poměru zesiťujícího činidla, například epichlorhydrinu k amylóze, je možno dosáhnout různého

poměru zesítění (CLAx), kde x znamená množství zesíťujícího činidla v gramech, použitého k zesítění 100 g amylózy (CLAx může mít hodnoty x = 0, 6, 11, 15 nebo 30).

Tablety s obsahem CLAm se připravují přímým slisováním a jsou v suchém stavu mechanicky vysoce odolné. Při styku s vodnými kapalinami difunduje voda do matrice CLAm a vytvoří se gelová vrstva. Postupným difundováním vody matrice podstatně nabobtná. Při stupni zesítění nižším než 11 nepodléhá nabobtnaná polymerní matrice žádnému porušení v průběhu pokusů in vitro v nepřítomnosti amylázy. Amyláza, která se nachází u člověka ve dvanáctníku však katalyzuje hydrolýzu amylózy a podstatně snižuje schopnost této látky zpomalovat uvolnění účinných složek.

Je zřejmé, že by bylo žádoucí mít k dispozici systém pro zpomalené uvolnění účinných látek s větší odolností proti degradaci působením amylázy.

Další vlastností zesítěné amylózy je její schopnost uvolňovat účinné látky stálou rychlostí podle kinetiky nultého řádu tak, jak je popsánu v publikaci S.T.P. Pharma, 1986, 2: 38-46 Peppas a další. Pokusné systémy pro tyto zkoušky jsou tvořeny sklovitými polymery, jimiž proniká voda stálou rychlostí. Za úrovní vody se polymer nachází v gumovitém stavu. Vzhledem k tomu, že koeficient difuze účinné látky v polymeru v gumovitém stavu je mnohem vyšší než ve sklovitém polymeru, je možno do určité míry dosáhnout uvolňování nultého řádu. Rychlost uvolnění je však stálá pouze pro omezenou frakci uvolňovaného materiálu, obvykle přibližně pro 60 %

celkového množství obsažené účinné látky a současně má být počáteční koncentrace této látky nízká.

Při studiích pomocí rtg-záření byly popsány různé morfologické formy amylózy v korelaci s jejím původem, způsobem výroby nebo stavem hydratace podle publikace (French D., Organization of starch granules v Starch: Chemistry and Technology, Whistler R. L., BeMiller J. N. a Paschall E. F., Eds., Acad. Press, 1984. Struktura amylózy typu A a B je založena na dvojité šroubovici, přičemž jednotlivé řetězce mají pravotočivou konfiguraci podle Wu H. C. a Sarko A., Carbohydr. Res., 61: 7-25, 1978. Amylóza A obsahuje 8 molekul vody, hydratovaná amylóza B obsahuje 36 molekul vody v elementární jednotce. V-amylóza je tvořena jednoduchými šroubovicemi a existuje jako komplex s malými organickými molekulami, s vodou nebo s jodem. Přestože vnitřní prostor kanálu, tvořeného šroubovicí V-amylózy, je původně hydrofobní, byla prokázána uvnitř šroubovice voda, a to jak v bezvodé formě Va, tak v hydratované formě Vh. V důsledku přítomnosti intersticiální molekul vody se vytvoří také některé intermolekulární vodíkové vazby. Bylo předpokládáno, že přítomnost většího množství komplexotvorného činidla, například ethanolu, by mohla stabilizovat jednoduché šroubovicové řetězce amylózy, kdežto větší množství vody by mohlo vést ke tvorbě dvojité šroubovice podle publikace Buleon A, Duprat F., Booy F. P. a Chanzy H., Carbohydr. Polymer, 4: 61-173, 1984. Všechny formy amylózy se v gelové fázi mění na typ B podle Wu H. C. a Sarko A., Carbohydr. Res., 61: 27-40, 1978, morfologická struktura pak dosahuje stálejší formy s dvojitou šroubovicí v přítomnosti odpovídajícího množství molekul vody.

Je zřejmé, že by bylo žádoucí mít k dispozici systém pro pomalé uvolňování účinných látek nultého řádu, který by dovoloval řízené uvolnění účinné látky stálou rychlostí až do uvolnění celého množství účinné látky bez ohledu na její koncentraci v systému.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním účinné látky ve formě tablety, který obsahuje (a) farmaceutický produkt, (b) škrob s vysokým obsahem amylózy, tvořený 10 až 60 % hmotnostními amylopektinu a 40 až 90 % hmotnostními amylózy a (c) polysacharid nebo polyol, přičemž škrob s vysokým obsahem amylózy a polysacharid nebo polyol jsou kovalentně zesítěny kovalentním zesíťujícím činidlem a k zesítění se užije 0,1 až 30 g zesíťujícího činidla na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy.

Ve výhodném provedení vynálezu je zesítěný polymer dále modifikován funkčními skupinami.

Vynález se týká také farmaceutické lékové formy pro perorální podání, která obsahuje účinnou dávku farmaceuticky účinné látky, popřípadě polysacharid nebo polyol a zesítěný polymer se škrobem s vysokým obsahem amylózy, vytvořený reakcí škrobu s vysokým obsahem amylózy s vhodným zesíťujícím činidlem.

Podle dalšího provedení obsahuje tableta pro perorální podání 0,01 až 80 % hmotnostních farmaceuticky účinné látky.

Podle dalšího provedení popisuje vynález postup přípravy matrice, která je odolná proti všem typům amylázy, takže nedochází k předčasné degradaci tablety a k urychlenému uvolnění účinné látky.

Podle dalšího možného provedení vynálezu se vynález týká zesítěné amylózy s obsahem funkčních skupin, připravené tak, že se
(a) nechá reagovat škrob s vysokým obsahem amylózy se zesíťujícím činidlem při použití 0,1 až 40 g zesíťujícího činidla na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy za vzniku zesítěné amylózy a
(b) zesítěná amylóza se nechá reagovat s reakčním činidlem pro navázání funkčních skupin při použití 75 až 250 g tohoto činidla na 100 g zesítěné amylózy, čímž vzniká zesítěná amylóza s funkčními skupinami.

Podle dalšího možného provedení se vynález týká farmaceutické lékové formy pro perorální podání s řízeným uvolněním účinné látky ve formě tablety, prostředek obsahuje směs 0,01 až 80 % hmotnostních účinné látky a 20 až 99,99 % hmotnostních zesítěné amylózy s funkčními skupinami.

V dalším možném provedení se vynález týká způsobu zpomaleného uvolňování účinné látky, postup spočívá v tom, že se
(a) vytvoří farmaceuticky účinná látka ve formě suchého prášku,
(b) tato farmaceuticky účinná látka se smísí se zesítěnou amylózou s funkčními skupinami a

(c) směs se lisuje na tablety.

Vynález bude dále podrobněji popsán v souvislosti s přiloženými výkresy.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 a 2 jsou znázorněny křivky pro uvolňování acetaminofenu a pseudoefedrinu z tablet s obsahem škrobu s vysokým obsahem zesítěné amylózy. Z údajů na výkresech je zřejmé, že tablety nejsou citlivé k enzymatické degradaci působením amylázy. Specifický typ amylózy, užitý v těchto případech obsahoval nejméně 20 % amylopektinu a byl zesítěn působením trimetafosfátu sodného.

Na obr. 3 je znázorněn graf pro bobtnání při použití CLA-20 (karboxylová skupina) a CM-CLA-20 (karboxylát sodný), měřeno v destilované vodě při teplotě 25 °C.

Na obr. 4 je znázorněn graf, znázorňující rozrušení amylózy v CLA-6, CLA-20 a CM-CLA-20.

Na obr. 5 je znázorněn graf pro stupeň amylolýzy v CLA-6, CLA-35, AE-CLA-6, AE-CLA-35 a CM-CLA-35, měřeno podle uvolňování maltózy.

Na obr. 6 je znázorněn graf pro kinetiku uvolňování acetaminofenu z tablet, obsahujících CLA-35, CM-CLA-35 nebo AE-CLA-35 jako matrici.

Na obr. 7 je znázorněn graf, ukazující dobu, za kterou se uvolní 90 % obsahu acetaminofenu z tablet,

které obsahují CLA-35, CM-CLA-35 nebo AE-CLA-35 jako matrici.

Na obr. 8 je uveden graf, který znázorňuje uvolňování sodné soli diclofenaku z tablet, které obsahují amylózu, zesítěnou aminoethylovými skupinami, tablety byly ponořeny ve fosfátovém pufru o pH 6,8 podle US lékopisu. Údaje, znázorněné plným kruhem jsou údaje pro fosfátový pufr bez enzymu amylázy, prázdné kruhy znázorňují údaje pro fosfátový pufr s amylázou v množství 9 000 mezinárodních jednotek/l.

Zesítění amylózy je možno uskutečnit způsobem podle publikace Biochemie 1978, 60, 535-537, Mateescu tak, že se amylóza nechá reagovat s epichlorhydrinem v alkalickém prostředí. Stejně dobře je také možno použít k zesítění amylózy jiná zesíťující činidla, jako 2,3-dibrompropanol, epichlorhydrin, trimetafosfát sodný, lineární směsné anhydridy kyseliny octové a dvojsytných nebo trojsytných karboxylových kyselin, vinylsulfon, diepoxidy, chlorid kyseliny kyanurové, hexahydro-1,3,5-trisakryloyl-s--triazin, hexamethylendiisokyanát, toluen-2,4--diisokyanát, N,N-methylenbisakrylamid, N,N'--bis(hydroxymethyl), ethylenmočovina, fosgen, tripolyfosfát, směsné anhydridy kyseliny uhličité a karboxylových kyselin, imidazolidy kyseliny uhličité a vícesytných karboxylových kyselin, imidazoliové soli vícesytných karboxylových kyselin, guanidinové deriváty polykarboxylových kyselin a estery kyseliny propanové.

Bylo prokázáno, že škrob s vysokým obsahem amylózy je možno před reakcí se zesíťujícím činidlem mísit s

různými přísadami. Výsledný produkt se pak užije jako matrice pro prodloužené uvolňování účinných látek.

Jako přísady pro tento účel je možno před zesítěním škrobu s vysokým obsahem amylózy použít například polyvinylalkohol, beta-(1-3)xylan, xanthanovou gumu, gumu ze svatojánského chleba a guarovou gumu.

Postupuje se tak, že se škrob s vysokým obsahem amylózy nechá nabobtnat vodou za vzniku gelu, například při použití zahřívání nebo alkalického prostředí a po homogenizaci se přidá příslušné množství zesíťujícího činidla. Po homogenizaci se reakční prostředí přenese do vodní lázně, kde se přibližně 1 hodinu zahřívá na teplotu 40 až 45 °C, načež se teplota zvýší ze 60 na 75 °C po další dobu 1 až 2 hodiny, po této době je reakce ukončena. Dobu zahřívání je možno měnit stejně jako množství použitého zesíťujícího činidla.

Výsledný zesítěný materiál se pak protlačí sítem a granulát s velikostí částic 25 až 700 mikrometrů se užije pro výrobu tablet podle vynálezu se zpomaleným uvolňováním účinné látky. Částice s rozměrem 25 až 300 mikrometrů tvoří nejméně 50 % granulátu a s výhodou se užijí pro výrobu lékové formy podle vynálezu.

Výhodnými zesítěnými polymery s obsahem škrobu s vysokým obsahem amylózy podle vynálezu a zesíťujícího činidla jsou takové polymery, v nichž bylo užito přibližně 0,1 až 40 g zesíťujícího činidla na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy.

Bylo neočekávaně zjištěno, že v případě, že se směs amylopektinu s obsahem 10 až 60 % hmotnostních amylopektinu zesítí působením zesiťujícího činidla s obsahem trimetafosfátu sodného, 2,3-dibrompropanolu, epichlorhydrinu a epibromhydrinu a smísí se s vhodným polysacharidem a nebo polyolem a lisuje na tablety, jsou tyto tablety odolné proti degradaci působením amylázy za předpokladu, že se při lisování tablet užije látka, odlišná od stearanu hořečnatého jako kluzná látka. Tablety tohoto typu je pak možno použít perorálně pro řízené uvolňování účinných látek. Na druhé straně v případě, že se uvedené materiály dispergují ve vodě ve formě prášku v prostředí s obsahem amylázy, dochází k jejich rychlé degradaci. Z tohoto důvodu nebylo možno očekávat, že po slisování na tablety budou lékové formy podle vynálezu stálé proti působení amylázy. Bylo rovněž neočekávaně zjištěno, že v případě, že se škrob s kovalentně zesítěným vysokým obsahem amylózy podle vynálezu vystaví působení vody, vytváří se převážně dvojitá šroubovice, podobná B-formě amylózy. V případě, že se tableta s obsahem této látky uloží do vody, vytváří se na povrchu polymeru velmi rychle vrstva gelu. Při postupu této vrstvy gelu směrem ke středu tablety se rychlost postupu zpomaluje a voda difunduje do polymeru. Při trvalém průniku vody se gradient vody v jádře postupně snižuje a dochází k nabobtnání jádra. Tento postup trvá několik hodin až do té doby, kdy se v celém jádru vytvoří gel a dosáhne se rovnovážného stavu nabobtnání. Ve stavu gelu se škrob s vysokým obsahem zesítěné amylózy, který měl původně amorfní stav a tvar jednoduchých šroubovic postupně mění na trojrozměrnou fyzikální síť. Je zřejmé, že jak amylóza, tak PVA mohou

tvořit šroubovicové útvary. PVA je zajímavý polymer, v němž se střídají hydrofilní skupiny CHOH a hydrofobní skupiny CH_2, výsledkem je menší bobtnání ve vodě než v případě amylózy. Při jednom provedení vynálezu je možno tento polymer PVA mísit se škrobem s vysokým obsahem amylózy. Směs se pak zesítí a lisuje na tablety, které jsou odolné proti působení alfa-amylázy a z nichž se účinná látka uvolňuje řízeným způsobem.

Bylo rovněž neočekávaně zjištěno, že v případě, že se škrob s vysokým obsahem zesítěné amylózy modifikuje funkčními skupinami, například karboxymethylovou skupinou $-CH_2COOH$ nebo aminoethylovou skupinou $-CH_2CH_2NH_2$, je takový typ škrobu s vysokým obsahem modifikované zesítěné amylózy po slisování na tablety výjimečně odolný proti degradaci amylázou, ke které dochází u člověka ve dvanáctníku. Tento výsledek je velmi žádoucí v tom smyslu, že čím pomalejší je rozpouštění tablety, tím déle trvá uvolnění celého množství účinné látky z tablety. Tím se získává prodloužené působení účinné látky v průběhu času, takže je možno v určitém časovém období podávat nižší dávku a/nebo menší počet dávek účinné látky. To znamená, že tablety tohoto typu, obsahující škrob s vysokým obsahem zesítěné amylózy, modifikovaný funkčními skupinami je velmi vhodný pro výrobu perorálních lékových forem, zejména tablet s prodlouženým uvolňováním účinných látek.

Bylo také prokázáno, že škrob s vysokým obsahem zesítěné amylózy může být modifikován funkčními skupinami tak, že se nechá reagovat s reakčním činidlem pro navázání těchto skupin. Aniž by bylo zapotřebí se vázat na jakékoliv teoretické vysvětlení, pravděpodobně toto

reakční činidlo reaguje s hydroxylovými skupinami molekuly škrobu za vzniku kovalentních vazeb. Obecně má reakční činidlo pro navázání funkčních skupin vzorec Y-A-COOH, Y-A-NH_2, Y-A-$NR_3^+X^-$, Y-A-SH, Y-A-SO_3H a Y-A-OH, kde A znamená skupinu, schopnou vytvořit kovalentní vazbu s hydroxylovou skupinou škrobu, Y je odštěpitelná skupina, která se odštěpí po tvorbě kovalentní vazby skupiny A s hydroxylovou skupinou škrobu a R znamená atom vodíku nebo alkyl. Vhodnými skupinami ve významu A jsou například alkyl, -C(O)alkyl, -C(O)N(H)alkyl, -C(O)O-alkyl a podobně. V případě Y-A-OH znamená A aromatickou skupinu. Reakčním činidlem pro navázání funkčních skupin je s výhodou kyselina monochloroctová nebo 2-chlorethylaminhydrochlorid.

Reakce mezi škrobem s vysokým obsahem zesítěné amylózy a reakčním činidlem pro navázání funkčních skupin se obecně provádí při použití 75 až 250 g reakčního činidla na 100 g škrobu v přítomnosti vodné baze, například 2-12 N roztoku NaOH. Reakce se s výhodou provádí při vyšší teplotě, například 50 až 100 °C.

V případě, že reakčním činidlem pro navázání funkčních skupin je kyselina monochloroctová, užije se s výhodou 75 až 250 g této kyseliny na 100 g zesítěného škrobu s vysokým obsahem amylózy. V případě, že reakčním činidlem pro navázání funkčních skupin je 2-chlorethylaminhydrochlorid, užije se s výhodou 100 až 150 g 2-chlorethylaminhydrochloridu na 100 g škrobu. Typicky se bude reakční činidlo vázat na 0,4 až 1 miliekvivalent funkčních skupin/g škrobu.

Bylo prokázáno, že škrob s vysokým obsahem zesítěné amylózy podle vynálezu je vhodný jako polymerní nosič pro farmaceuticky účinné látky, podávané perorálně vzhledem ke své vysoké odolnosti proti degradaci amylázou a pro své další vlastnosti při rozpouštění. Takto modifikovaný škrob je tedy možno použít v tabletách pro perorální podání jako složku, zaručující zpomalené uvolňování účinných látek.

Vynález se tedy týká pevných farmaceutických lékových forem pro perorální podání se zpomaleným uvolňováním účinné látky. Léková forma je s výhodou tableta, i když je možno použít také kapsle, kosočtverečné tablety, určené k rozpuštění pod jazykem a podobně. Lékové formy podle vynálezu obsahují směs 0,01 až 80 % hmotnostních účinné látky a 20 až 99,99 % hmotnostních svrchu popsaného škrobu. S výhodou obsahuje léková forma 5 až 20 % hmotnostních účinné látky. Účinná látka se s výhodou užije ve formě suchého prášku.

Jako účinná látka může být použita jakákoliv farmaceuticky účinná látka. Může jít například o pseudoefedrinhydrochlorid, acetaminofen nebo sodnou sůl diclofenaku, verapamil, glipizid, nifedipin, felodipin, batahistin, (R)-albuterol, acrivastin, omeprazol, misoprostol, tramadol, oxybutinin a soli těchto látek. Mimo to je možno použít také látku s antifungálním účinkem, jako ketoconazol nebo analgetickou látku, jako kyselinu acetylsalicylovou, acetaminofen, paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, indomethacin, diflunisol, naproxen, ketorolac, diclofenak, tolmetin, sulindac, fenacetin, piroxicam, kyselinu mefenamová, dextromethorphan, další nesteroidní protizánětlivé látky

včetně salicylátů, jejich farmaceuticky přijatelné soli a směsi těchto látek.

Po smísení účinné látky a modifikovaného škrobu, obvykle běžnými postupy, se výsledná směs lisuje na tablety. Použitý tlak při lisování má s výhodou velikost nejméně 0,16 T/cm^2.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Materiály a metody
Materiály:
- škrob s vysokým obsahem amylózy: práškový Hylon VII (National Starch, A),
- práškový PVA (Aldrich) s různou molekulovou hmotností v rozsahu 9000 až 146 000 a se stupněm hydrolýzy 80 až 89 % (stupeň hydrolýzy je počet acetátových skupin, které zbývají po hydrolýze polyvinylacetátu PVAc při vzniku PVA, vyjádřeno v procentech počátečního počtu acetátových funkčních skupin),
- epichlorhydrin, trimetafosfát sodný (Sigma Chem Co.),
- alfa-amyláza EC 3.2.1.1 z Bacillus species (Sigma Chemical Co.),
- ledová kyselina octová, dihydrogenfosfát sodný a hydrogenfosfát sodný (Anachemia),
- NaOH a aceton (kvalita ACS).

Syntéza zesítěného polymeru se zesítěným škrobem s vysokým obsahem amylózy (CLA) a zesítěné směsi škrobu a PVA s vysokým obsahem amylózy

Syntéza zesítěného škrobu s vysokým obsahem amylózy (CLA-0, CLA-3, CLA-6, CLA-8 a CLA-14)

Pro každou syntézu se smísí 300 g práškového škrobu s vysokým obsahem amylózy a 1,75 litru 0,85 N hydroxidu sodného s teplotou 55 °C v tanku s mísicím zařízením N-50 (Hobart^{R}), přičemž teplota se udržuje na hodnotě 50 °C k dosažení tvorby gelu. Po 20 minutách homogenizace se do jednotlivých vsázek přidá 0 ml, 7,60 ml, 15,24 ml, 20,30 ml nebo 38,10 ml epichlorhydrinu podle požadovaného stupně zesítění. Například v případě škrobu CLA-6 se přidává 15,24 ml epichlorihydrinu, což odpovídá 18 g (d=1,19 g/ml). Každá reakční směs se znovu homogenizuje 20 minut. Reakce pokračuje až do doby 1 hodina za mírného zahřívání na 40 až 70 °C. Pak se směs neutralizuje kyselinou octovou, důkladně se promyje v Büchnerově nálevce směsí vody a acetonu v objemovém poměru 15:85 v prvním stupni a pak se promyje směsí vody a acetonu v objemovém poměru 60:40. Nakonec se CLA suší acetonem a pak na vzduchu 24 hodin. Je možno použít i další sušicí postupy, například sušení rozprašováním nebo lyofilizací. Suchý polymer se nechá projít sítem s průměrem otvorů 75 až 300 mikrometrů a pak se uloží při teplotě místnosti.

Další polymery CLA s odlišným stupněm zesítění x je možno připravit obdobným způsobem, přičemž přidané množství je X gramů zesíťujícího činidla na 100 g amylózy.

Syntéza polymeru CL(A-PVA) a CL(A-PVA)-6 s různými poměry A/PVA, 3:1, 1:1, 1:3

Stupeň zesítění byl udržován na stálé hodnotě (clx = 6), přičemž byly použity různé počáteční poměry amylózy a PVA: A/PVA - 3:1 odpovídá 225 g A/75 g PVA, A/PVA 1:1 odpovídá 150 g A/150 PVA, A/PVA 1:3 odpovídá 75 g A/225 g PVA.

Při každé syntéze se požadované množství práškového PVA s molekulovou hmotností 9000 až 146 000 a se stupněm hydrolýzy 87 až 89 % uvede do suspenze v 1 litru 1,5 N roztoku hydroxidu sodného a směs se zahřívá za energického míchání na 95 °C. Jakmile je systém makroskopicky homogenní, sníží se teplota na 50 °C. Odděleně se pro každou syntézu uvede do suspenze odpovídající množství škrobu s vysokým obsahem amylózy, Hylon VII v 750 ml chladné destilované vody v mísícím zařízení (Hobart), načež se směs zahřeje za míchání na 50 °C. Pak se roztok PVA/NaOH pomalu přidává k suspenzi škrobu s vysokým obsahem amylózy za stálého míchání a celý systém se udržuje 20 minut na teplotě 50 až 55 °C k dosažení tvorby gelu škrobu s vysokým obsahem amylózy.

Syntéza CLA(A-PVA)-6 při použití epichlorhydrinu jako zesíťujícího činidla

Pro každou vsázku gelu o teplotě 40 až 60 °C se užije 18 g epichlorhydrinu (clx = 6) po 1 hodině při teplotě 50 °C se směs neutralizuje přidáním 0,75 M roztoku kyseliny octové, načež se promyje a vysuší acetonem. Je možno použít také jiné způsoby sušení, jako

jsou sušení rozprašováním nebo lyofilizace. Prášky je možno prosévat a uložit v tmavých lahvích při teplotě místnosti.

Syntéza CL(A-PVA)-6 při použití trimetafosfátu sodného STMP jako zesíťujícího činidla

Ke vsázce ve formě gelu se přidá 18 g STMP. Po 1 hodině při teplotě 50 °C se směs neutralizuje přidáním 0,75 M roztoku kyseliny octové, načež se promyje a suší acetonem. Je možno použít i jiné způsoby sušení, jako je sušení rozprašováním nebo lyofilizace. Práškové materiály se prosévají a uloží v tmavých lahvích při teplotě místnosti.

Syntéza CLA-20 při použití epichlorhydrinu jako zesíťujícího činidla

150 g amylózy se uvede do suspenze v 750 ml chladné destilované vody v reaktoru. Suspenze se zahřeje na 50 °C za míchání, načež se přidá 1 litr 1,5 N roztoku NaOH s obsahem 60 g/l. Hydroxid sodný se k suspenzi amylózy přidává pomalu v průběhu přibližně 8 minut. Pak se směs udržuje ještě 20 minut na teplotě 50 °C za míchání k dosažení tvorby gelu. Pak se přidá pomalu v průběhu 5 minut stálou rychlostí 25,4 ml epichlorhydrinu (d=1,19 g/ml). Pak se reakční směs udržuje ještě hodinu za míchání na teplotě 50 °C k dosažení zesítění.

Neutralizace se provádí přidáním 2,5 litru destilované vody k reakční směsi. Pak se do suspenze CLA-20 pomalu přivádí roztok kyseliny octové (88 ml ledové kyseliny octové v 600 ml destilované vody, doplní

se dalším objemem 1050 ml destilované vody, předehřáté na 50 °C) za míchání až do konečného pH 6,8 až 7,0. Pak se suspenze pomalu zchladí na 20 °C.

Připraví se roztok acetonu a vody v objemovém poměru 85:15 a 1 litr tohoto roztoku se pomalu za míchání přidá k 1 litru suspenze CLA-20. Směs se nechá stát za míchání při teplotě 4 °C celkem 20 minut a pak se zfiltruje. Gel, který zůstane na filtru, se znovu uvede do suspenze v 1 litru směsi acetonu a vody v objemovém poměru 60:40, směs se znovu míchá celkem 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Promytí směsí acetonu a vody v objemovém poměru 60:40 se ještě dvakrát opakuje.

Gel, který se získá při poslední filtraci, se znovu uvede do suspenze ve 400 ml acetonu. Prostředí se míchá 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Tento postup se ještě dvakrát opakuje bez míchání směsi 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Výsledný práškový materiál se suší odpařením acetonu a pak se nechá projít sítem, které zadrží frakci o velikosti částic 300 až 500 mikrometrů.

Syntéza karboxymethylamylózy CM-CLA-20

10 g CLA-20 se uvede do suspenze ve 400 ml destilované vody k nabobtnání. Suspenze se zfiltruje a gel se znovu uvede do suspenze ve 200 ml 10 M roztoku NaOH. Pak se k suspenzi CLA-20 přidá 20 g kyseliny monochloroctové, rozpuštěné ve 20 až 25 ml destilované vody. Reakční směs se 20 minut míchá na ledové lázni a

pak se uloží na 1 hodinu do vodní lázně s teplotou 75 °C k dosažení karboxymethylace.

Po ukončení reakce se suspenze zfiltruje, pevný materiál se znovu uvede do suspenze v destilované vodě a znovu se zfiltruje na Büchnerově nálevce, přičemž se měří pH filtráty. Gel se na filtru promyje až do dosažení pH 6,5 až 7,0. Pak se gel znovu uvede do suspenze v 1 litru destilované vody a k suspenzi CM-CLA-20 se pomalu a za míchání přidá 1 litr směsi acetonu a vody v objemovém poměru 85:15. Prostředí se udržuje za míchání 20 minut na teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Gel na filtru se znovu uvede do suspenze v 0,5 litru směsi acetonu a vody v objemovém poměru 60:40, míchá se 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Toto promytí směsí acetonu a vody v poměru 60:40 se ještě dvakrát opakuje.

Gel z poslední filtrace se uvede do suspenze ve 400 ml acetonu, míchá se 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Tento postup se ještě dvakrát opakuje, avšak bez míchání suspenze 20 minut při teplotě 4 °C, načež se směs zfiltruje. Výsledný práškový materiál CM-CLA-20 se pak suší odpařením rozpouštědla.

Stupeň substituce hydroxylových skupin se vyhodnotí potenciometrickou titrací karboxymethylových skupin na zařízení Croning-ion analyzers 250 při použití 0,1 N roztoku NaOH.

Stupeň substituce hydroxylových skupin pak byl vyhodnocen na bazi iontoměničové kapacity CM-derivátu. Získaná kapacita byla 0,4 - 1 miliekvivalent/g, což je

hodnota, srovnatelná s kapacitou jiných iontoměničů, zejména CM-celulózy.

Hydrofilní vlastnosti CLA-20 a CM-CLA-20

Jedním z konečných stupňů syntézy CM-CLA-20 je neutralizace suspenze polymeru. Tuto neutralizaci je možno uskutečnit pomocí kyseliny, například kyseliny octové nebo chlorovodíkové, čímž se získá CM-CLA s karboxylovými skupinami v protonované formě -COOH, nebo je možno suspenzi důkladně promýt vodou, čímž se získá CM-CLA-20 s karboxylovými skupinami ve formě karboxylátu sodného $-COO^-Na^+$. Karboxylátová sůl je vysoce hydrofilní a vytváří expandovanou síť. Aniž by bylo zapotřebí se vázat na teoretické vysvětlení, je pravděpodobné, že polymery, tvořící nabobtnaný gel s velkým objemem mají in vivo nižší viskozitu, což dovoluje značnou difuzi vody a na druhé straně i rozpuštěných látek z polymerní matrice do dvanáctníku. Rozdíly v hydrataci mezi solí a protonovanou formou CM-CLA-20 jsou zcela zřejmé z obr. 3.

Po filtraci vytváří protonovaná forma homogenní suspenzi s mírnou retencí vody. Po promytí 0,5 M roztokem chloridu sodného dojde k velmi malému zmenšení objemu. Po vytvoření soli se objemný gelovitý materiál zfiltruje, čímž se dosáhne přibližně trojnásobného nabobtnání, jak je zřejmé z obr. 3. Aniž by bylo zapotřebí se vázat na teoretické vysvětlení, je pravděpodobné, že bylo zadrženo větší množství solvatační vody vzhledem k hydrataci kationtů sodíku v karboxylátové formě navíc k molekulám vody, zadržovaným v síti hydratací hydroxylových skupin. V tomto případě vedlo promytí 0,5 M roztokem chloridu sodného ke snížení nabobtnání o přibližně 50 %, avšak

konečný objem karboxylátu byl stále ještě vyšší než objem protonované formy. Po promytí 0,5 M roztokem chloridu sodného se patrně část vody, zachycená v síti odstraní působením osmózy.

Amylolýza CLA-6, CLA-20 a CM-CLA-20

Rozklad působením amylázy se kvantitativně hodnotí podle množství maltózy, která se uvolní z uvedených tří substrátů způsobem podle Noeltinga a Bernfelda 1948 při použití kyseliny dinitrosalicylové DNS jako redukujícího činidla. 20 mg každého z uvedených substrátů v práškové formě se nechá nabobtnat a pak se inkubuje 3 minuty při teplotě 25 °C ve dvou mililitrech 0,02 M fosfátového pufru s obsahem 18 EU pankreatické alfa-amylázy.

CM-CLA-20 byla stálejší při amylolýze než CLA-20, jak je zřejmé z obr. 4. Substrátem, který se nejvíce štěpil působením amylázy, byl materiál CLA-6. Aniž by bylo zapotřebí se vázat na teoretické vysvětlení, je pravděpodobné, že materiály s vyšším stupněm zesítění jsou odolnější proti amylolýze. Mimo to přítomnost karboxylových skupin pravděpodobně dále omezuje amylolýzu. Skupiny CM by například mohly blokovat přístup alfa-amylázy sterickou zábranou nebo iontovou interakcí do CM-CLA na vzdory skutečnosti, že uvedený enzym je endoamyláza.

Syntéza zesítěné amylózy CLA-35

150 g amylózy se uvede do suspenze ve 375 ml chladné destilované vodě v mísícím zařízení s objemem 4 litry

(Hobart). Suspenze se zahřeje za míchání na 50 °C a pak se pomalu v průběhu 8 minut k suspenzi amylózy přidá 500 ml 1,5 N roztoku NaOH s obsahem hydroxidu 60 g/l. Prostředí se míchá dalších 20 minut při 50 °C k dosažení tvorby gelu. Pak se v průběhu 5 minut pomalu stálou rychlostí přidá 44,2 ml epichlorhidrinu (d=1,19 g/ml). Reakční směs se pak udržuje ještě 1 hodinu za míchání na teplotě 50 °C k dosažení zesítění.

Neutralizace se provádí nejprve přidáním 570 ml destilované vody. Pak se přidá roztok kyseliny octové (85 ml ledové kyseliny octové, 17,4 M) v 600 ml destilované vody, doplněný dalším objemem 1050 ml destilované vody, předehřáté na 50 °C, tento roztok se přidává k suspenzi CLA-35 za míchání do konečného pH 6,8 až 7,0. Pak se suspenze pomalu zchladí na 20 °C.

Připraví se 4 litry roztoku acetonu a vody v objemovém poměru 85:15 a 1 litr tohoto roztoku se pomalu za míchání přidá k 1 litru suspenze CLA-35. Výsledná směs se nechá stát 20 minut za míchání při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje. Gel na filtru se znovu uvede do suspenze v 1 litru směsi acetonu a vody v objemovém poměru 60:40, udržuje se 20 minut za míchání na 4 °C a pak se zfiltruje. Toto promytí směsí acetonu a vody v poměru 60:40 se ještě dvakrát opakuje.

Gel, získaný při poslední filtraci, se znovu uvede do suspenze ve 400 ml acetonu. Směs se míchá 20 minut při 4 °C a pak se zfiltruje. Postup se ještě dvakrát opakuje bez míchání 20 minut při 4 °C a pak se směs zfiltruje. Výsledný práškový materiál se suší odpařením acetonu.

Syntéza zesítěné karboxymethylamylózy CM-CLA-35

10 g CLA-35 se uvede do suspenze ve 40 ml 5 M NaOH. Pak se 10 g kyseliny monochloroctové v roztoku ve 12 ml destilované vody přidá k této alkalické suspenzi CLA-35. Reakční směs se míchá 20 minut v ledové lázni a pak se uloží na 1 hodinu do vodní lázně s teplotou 75 °C k dosažení karboxymethylace.

Po dovršení reakce suspenze zfiltruje, materiál se znovu uvede do suspenze v destilované vodě a znovu zfiltruje na Büchnerově nálevce, přičemž se měří pH filtrátu. Gel se důkladně promyje na filtru až do pH filtrátu 6,5 až 7,0. Gel se pak znovu uvede do suspenze v 1 litru destilované vody a pak se k suspenzi pomalu přidá za míchání 1 litr směsi acetonu a vody v objemovém poměru 85:15. Směs se 20 minut míchá při 4 °C a pak se zfiltruje. Gel na filtru se znovu uvede do suspenze v 0,5 litru směsi acetonu a vody v objemovém poměru 80:20, znovu se míchá 20 minut při 4 °C a pak se zfiltruje. Postup se ještě jednou opakuje při použití směsi acetonu a vody v objemovém poměru 90:10.

Gel z poslední filtrace se uvede do suspenze ve 400 ml acetonu, míchá se 20 minut při 4 °C a pak se zfiltruje. Tento postup je ještě dvakrát opakuje bez míchání suspenze 20 minut při 4 °C, pak se směs zfiltruje. Výsledný práškový materiál CM-CLA-35 se suší odpaření rozpouštědla.

Stupeň substituce hydroxylových skupin se vyhodnotí potenciometrickou titrací karboxymethylových skupin při

použití zařízení Croning-ion analyser 250 a při kalibraci 0,1 N roztokem NaOH. Výsledná hodnota byla 3,8 mekv/g.

Syntéza amylózy AE-CLA-35 při použití zesítění aminoethylovými skupinami

Aminoethylace CLA-35 byla provedena při použití 2-chlorethylaminhydrochloridu.

10 g CLA-35 se uvede do suspenze ve 40 ml 5 M roztoku NaOH s teplotou 0 až 4 °C a směs se míchá na ledové lázni 1 hodinu. Pak se k alkalické suspenzi CLA-35 přidá 12,25 g chlorethylaminhydrochloridu v roztoku v co nejmenším množství destilované vody a směs se míchá dalších 20 minut na ledové lázni. Pak se reakční směs uloží na 1 hodinu do vodní lázně s teplotou 75 °C k uskutečnění aminoethylace. V průběhu reakce se sleduje pH a ke gelu se přidá po malých podílech několik mililitrů 10 N roztoku NaOH k neutralizaci kyseliny chlorovodíkové, vznikající v průběhu reakce a k udržení hodnoty pH gelu v rozmezí 9 až 10.

Po ukončení reakce se suspenze zfiltruje, materiál se znovu uvede do suspenze v destilované vodě a znovu zfiltruje na Büchnerově nálevce, přičemž se měří pH filtrátu stejně jako při syntéze CM-CLA-35. Gel se promývá na filtru do pH filtrátu 6,5 až 7,0 a pak se znovu uvede do suspenze v 1 litru destilované vody. Pak se k suspenzi pomalu přidá 1 litr směsi acetonu a vody v objemovém poměru 85:15 za stálého míchání. Výsledný gel AE-CLA-35 se suší stejným způsobem jako v případě CM-CLA-35. Výsledný práškový materiál se suší odpařováním na hliníkových foliích.

Amylolýza CLA-6, CLA-35, AE-CLA-6, AE-CLA-35 a CM-CLA 35

Byla srovnávána amylolýza svrchu uvedených materiálů. AE-CLA-6 se připraví stejným způsobem jako AE-CLA-35 s tím rozdílem, že se užije CLA-6 místo CLA-35. Degradace se sleduje kvantitativně na základě množství maltózy, které se uvolní v průběhu působení alfa-amylázy na svrchu zmíněné substráty, užije se způsob podle publikace Noelting G a Bernfed P., Helv. Chim. Acta, 31, 286-293, 1948 s použitím kyseliny dinitrosalicylové DNS jako reduktimetrického činidla. Pro každý derivát bylo nabobtnáno 20 mg práškového materiálu, který byl inkubován 3 minuty při teplotě 25 °C ve 2 ml 0,02 M fosfátového pufru s obsahem 18 EU alfa-amylázy. Pak byl přidán 1 ml 1% DNS k zastavení enzymatické reakce a směs byla inkubována 5 minut na vroucí vodní lázni k uvolnění redukujících cukrů, reagujících s DNS. Pak byly vzorky uloženy do vodní lázně při teplotě 0 °C, zředěny 15 ml destilované vody, načež byla odečtena absorbance při 535 nm. Jak je zřejmé z obr. 5, snižovala aminoethylace nebo karboxymethylace substrátu stupeň degradace amylolýzou, měřeno množstvím uvolněné maltózy. Degradovatelnost AE-CLA-6 byla snížena na 50 % ve srovnání s CLA-6. Mimo to CM-CLA-35 byl materiál, v podstatě nedegradovatelný působením alfa-amylázy.

Uvolňování účinných látek in vitro

Příklad 1
10 % acetaminofenu
90 % CLA (x = 3,25) v jedné tabletě

06.03.01

Metoda:
V tomto příkladu byl použit materiál CLA, připravený s použitím trimetafosfátu sodného. Účinná látka byla smísena s CLA v průběhu 2 až 3 minut a směs byla slisována na tabletovacím lisu s raznicemi kruhového tvaru s průměrem 0,8 cm. Hmotnost tablety byla 200 mg.

Příklad 2
90 % CLA (x = 3,25)
10 % pseudoefedrin HCl v jedné tabletě

Metoda:
CLA v tomto příkladu byla připravena s použitím trimetafosfátu sodného. Účinná látka a CLA byly míseny 2 až 3 minuty a směs byla slisována v tabletovacím lisu s kruhovou raznicí s průměrem 1,2 cm. Hmotnost tablet byla 500 mg.

Zkouška:
Uvolnění účinné látky z tablety při jejím rozpouštění bylo stanoveno příslušným zařízením typu III podle US lékopisu. Bylo užito různých tekutin, které napodobují prostředí v zažívací soustavě, bez amylázy nebo v přítomnosti 4500 mj./l alfa-amylázy. 1 mj. je množství amylázy, které uvolní ze škrobu v průběhu 3 minut 1 mg maltózy při pH 6,9 a teplotě 20 °C. Uvolnění účinné látky bylo sledováno spektrofotometricky v zařízení pro automatické odečítání vzorků.

Příklad 3
80 % CLA (nebo derivátu)

06.03.01

20 % acetaminofenu v jedné tabletě

Metoda:

Tablety s hmotností 500 mg a průměrem 13 mm při tloušťce 2,4 až 2,7 mm byly připraveny přímým lisováním v hydraulickém lisu (Carver) při 3 T/cm^2 a obsahovaly 100 mg acetaminofenu. Obě složky byly míseny 3 minuty před lisováním.

Zkouška:

Tablety byly uloženy jednotlivě do jednoho litru roztoku s obsahem pufru. Byl použit 0,05 M fosfátový pufr o pH 7 při teplotě 37 °C v rozpouštěcím zařízení podle US lékopisu s lopatkovým míchadlem při počtu otáček 50/min a bylo sledováno uvolnění acetaminofenu pomocí HP spektrofotometru a s použitím počítače. Uvolnění acetaminofenu bylo měřeno spektrofotometricky při vlnové délce 280 nm a s použitím uzavřeného oběhového systému.

Výsledky:

Kinetické profily uvolnění acetaminofenu z tablet s obsahem CLA-35, CM-CLA-35 nebo AE-CLA-35 jako matrice jsou znázorněny na obr. 6. Oba materiály CM-CLA-35 a AE--CLA-35 zajistí pomalejší uvolňování než CLA-35.

Karboxymethylace amylózy prodlouží dobu rozpouštění o 2 až 3 hodiny, to znamená z doby 2 až 3 hodiny pro CLA-35 (90 % uvolnění) až na 4 až 6 hodin v případě CM-CLA-35 (90 % uvolnění). Podstatný vzestup doby rozpouštění až do 16 až 17 hodin při 90% uvolnění je možno zajistit při použití AE-CLA-35 (22 až 24 hodin do uvolnění celého množství účinné látky).

06.03.01

In vitro rozpouštění tablet, obsahujících aminoethylamylózu a sodnou sůl diclofenaku

Okrouhlé ploché tablety s hmotností 200 mg, průměrem 8,73 mm a tloušťkou 2,51 až 2,74 mm při obsahu 10 mg sodné soli diclofenaku a 190 mg AE-CLA-35 byly lisovány při použití tabletovacího lisu Stokes F4 s jedinou raznicí s průměrem 8,73 mm při 4 až 50 kN. Tablety byly rozpouštěny in vitro při použití zařízení typu III podle US lékopisu, tableta byla ponořena 10krát za minutu do fosfátového pufru o pH 6,8 podle US lékopisu v nepřítomnosti nebo v přítomnosti amylázy v množství 9000 mj./l (n=3). Pokusy, prováděné v přítomnosti enzymu napodobovaly fyziologické podmínky. Uvolnění diclofenaku bylo stanoveno kvantitativně v ultrafialovém světle při vlnové délce 276 nm.

Jak je zřejmé z obr. 8, 100 % diclofenaku ve formě sodné soli bylo uvolněno za 8 minut po ponoření do fosfátového pufru s obsahem enzymu. Avšak 100 % sodné soli diclofenaku se uvolní za obdobných podmínek za daleko kratší dobu v případě, že amylóza není modifikována funkčními skupinami v nosném polymeru.

Vynález byl popsán na základě svých některých provedení, která splňují požadavky vynálezu, je však zřejmé, že by bylo možno uskutečnit ještě řadu změn a modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu. Vynález proto nemůže být omezen na provedení, která byla popsána v příkladové části přihlášky.

Zastupuje:

06.03.01
PV 2000-3097

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním účinné látky ve formě tablety, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje (a) farmaceutický produkt, (b) škrob s vysokým obsahem amylózy, tvořený 10 až 60 % hmotnostními amylopektinu a 40 až 90 % hmotnostními amylózy a (c) polysacharid nebo polyol, přičemž škrob s vysokým obsahem amylózy a polysacharid nebo polyol jsou kovalentně zesítěny kovalentním zesíťujícím činidlem a k zesítění se užije 0,1 až 30 g zesíťujícího činidla na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako kovalentní zesíťující činidlo obsahuje 2,3-dibrompropanol, epichlorhydrin, trimetafosfát sodný, lineární směsné anhydridy kyseliny octové a dvojsytných nebo trojsytných karboxylových kyselin, vinylsulfon, diepoxidy, chlorid kyseliny kyanurové, hexahydro-1,3,5-trisakryloyl-s--triazin, hexamethylendiisokyanát, toluen-2,4-diisokyanát, N,N-methylenbisakrylamid, N,N'--bis(hydroxymethyl)ethylenmočovinu, fosgen, tripolyfosfát, směsné anhydridy kyseliny uhličité a karboxylových kyselin, imidazolidy kyseliny uhličité a vícesytných karboxylových kyselin, imidazoliové soli vícesytných karboxylových kyselin, guanidinové deriváty polykarboxylových kyselin nebo estery kyseliny propinové.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako polysacharid obsahuje beta-(1-3)glykan, xanthanovou gumu, gumu ze svatojánského chleba nebo guarovou gumu.

06.03.01

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako polyol obsahuje polyvinylalkohol.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje pseudoefedrinhydrochlorid.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje acetaminofen.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovalentním zesíťujícím činidlem je epichlorhydrin.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovalentním zesíťujícím činidlem je trimetafosfát sodný.

9. Způsob zpomalení uvolňování účinné látky z farmaceutického prostředku, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
(a) připraví farmaceutická účinná látka ve formě suchého prášku,
(b) účinná látka se smísí s práškovým materiálem, tvořeným škrobem s vysokým obsahem amylózy a obsahujícím 10 až 60 % hmotnostních amylopektinu a 40 až 90 % hmotnostních amylózy, přičemž škrob s vysokým obsahem amylózy je kovalentně zesítěn s polysacharidem nebo polyolem zesíťujícím činidlem, které se užije v množství 0,1 až 30 g na 100 g škrobu s vysokým obsahem amylózy,

(c) vzniklá směs se lisuje na tablety.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ve stupni (b) smísí účinná látka, tvořící 0,01 až 80 % hmotnostních tablety s práškovým materiálem s obsahem zesítěného škrobu s vysokým obsahem amylózy v množství 20 až 99,99 % hmotnostních tablety.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako kovalentní zesíťující činidlo užije 2,3-dibrompropanol, epichlorhydrin, trimetafosfát sodný, lineární směsné anhydridy kyseliny octové a dvojsytných nebo trojsytných karboxylových kyselin, vinylsulfon, diepoxidy, chlorid kyseliny kyanurové, hexahydro-1,3,5--trisakryloyl-s-triazin, hexamethylendiisokyanát, toluen--2,4-diisokyanát, N,N-methylenbisakrylamid, N,N'--bis(hydroxymethyl)ethylenmočovinu, fosgen, tripolyfosfát, směsné anhydridy kyseliny uhličité a karboxylových kyselin, imidazolidy kyseliny uhličité a vícesytných karboxylových kyselin, imidazoliové soli vícesytných karboxylových kyselin, guanidinové deriváty polykarboxylových kyselin nebo estery kyseliny propinové.

12. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako polysacharid užije beta-(1-3)glykan, xanthanová guma, guma ze svatojánského chleba nebo guarová guma.

13. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako polyol užije polyvinylalkohol.

06.03.01

14. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako účinná látka užije pseudoefedrinhydrochlorid.

15. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako účinná látka užije acetaminofen.

16. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako kovalentní zesíťující činidlo užije epichlorhydrin.

17. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako kovalentní zesíťující činidlo užije trimethafosfát sodný.

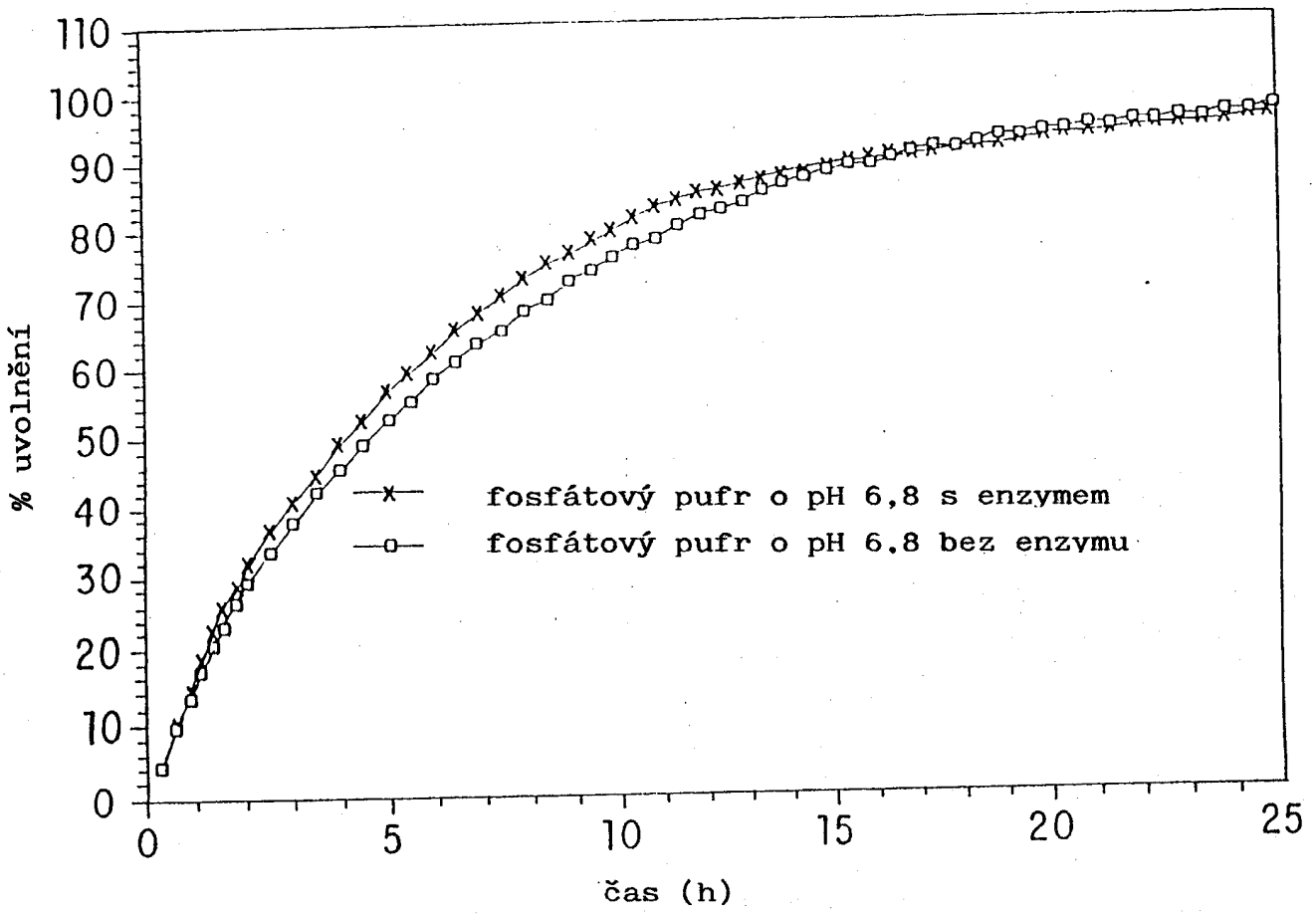

% uvolnění
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
čas (h)
fosfátový pufr o pH 6,8 s enzymem
fosfátový pufr o pH 6,8 bez enzymu

FIG.1

06.03.01
2000-1097

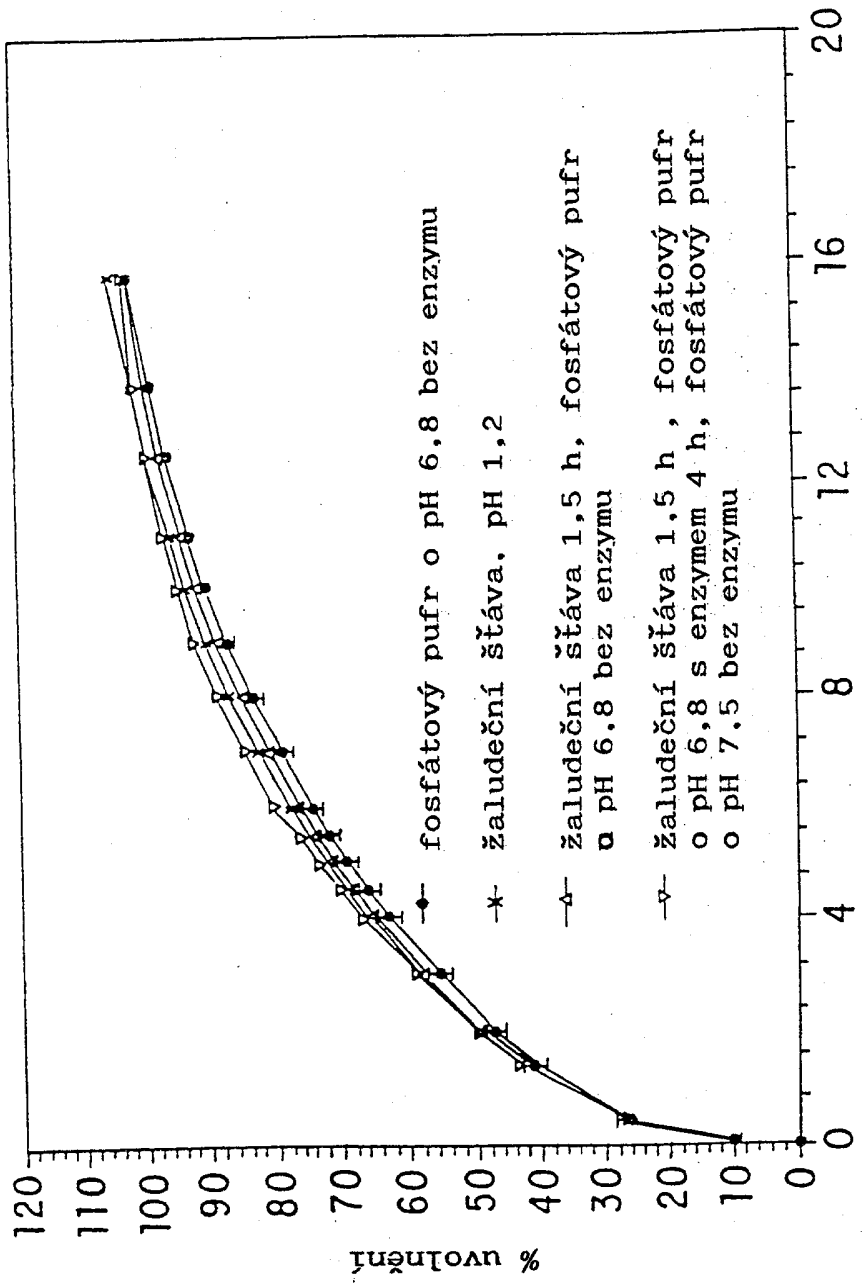


FIG. 2

06.03.01
2000-3097

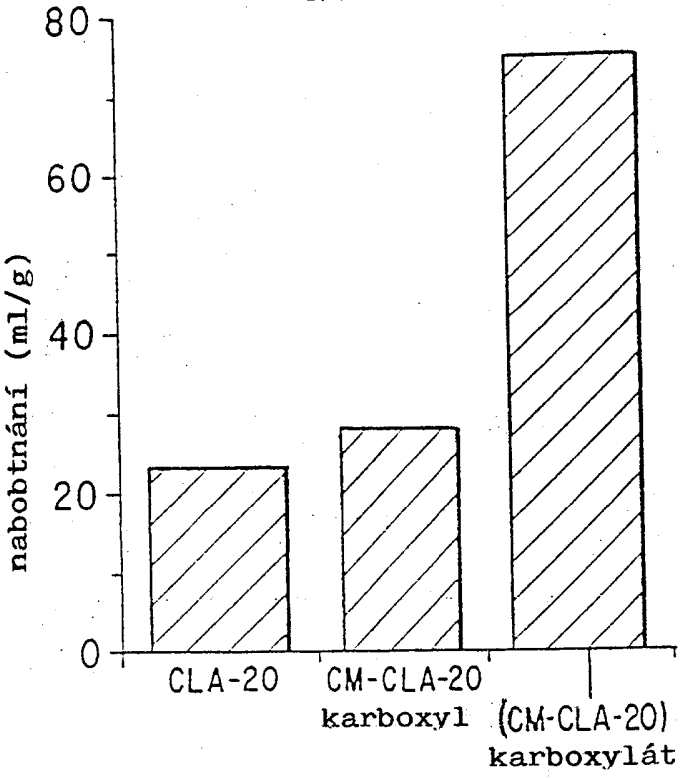


FIG. 3

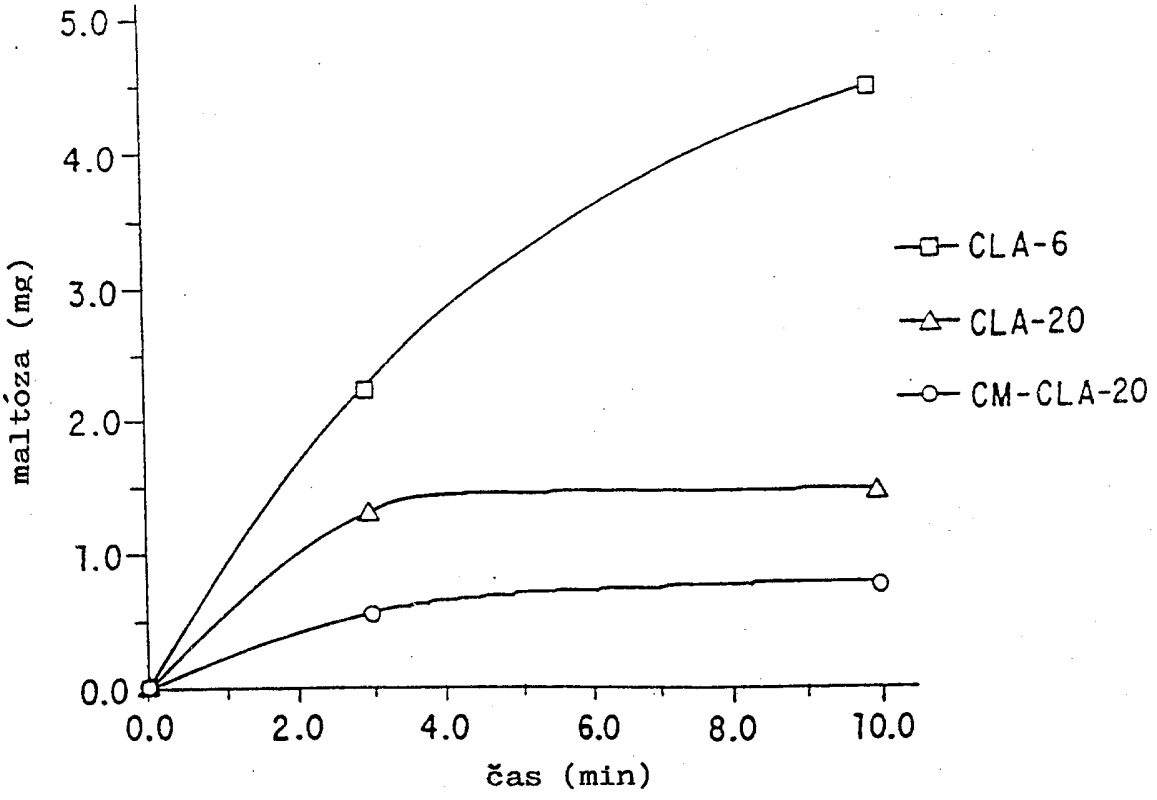


FIG. 4

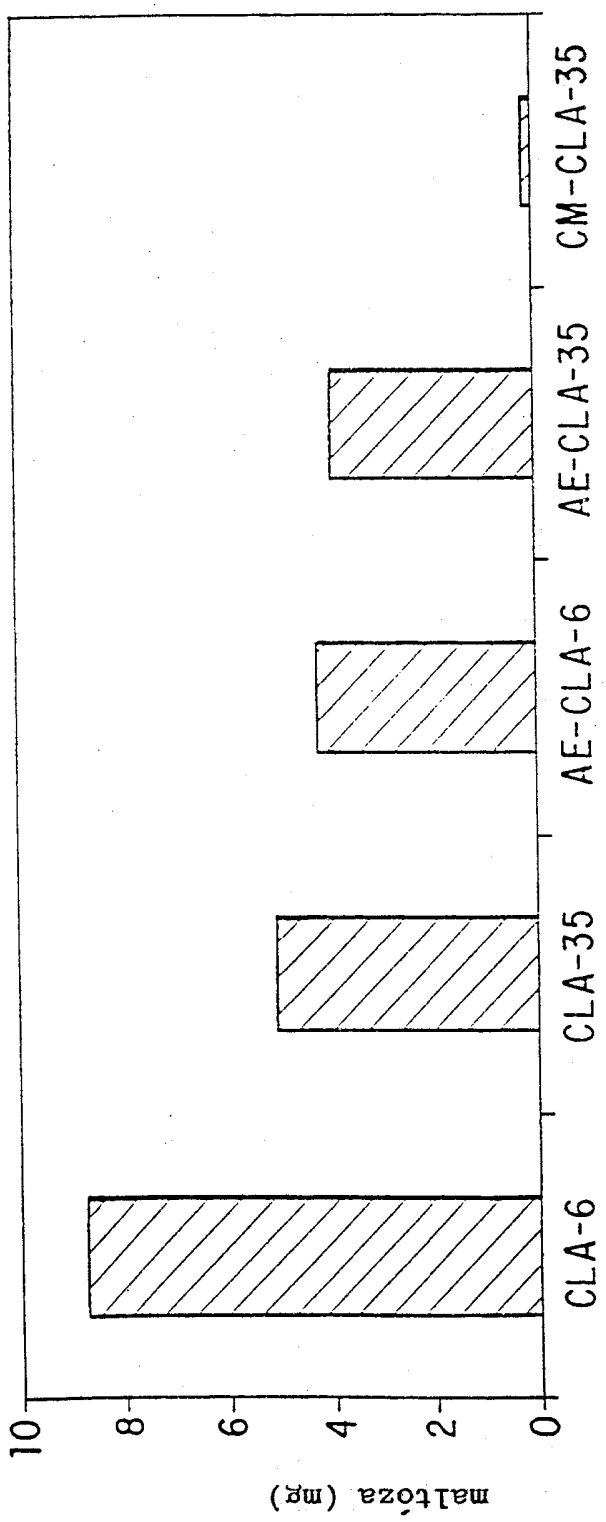


FIG. 5

06.03.01
2000-3097

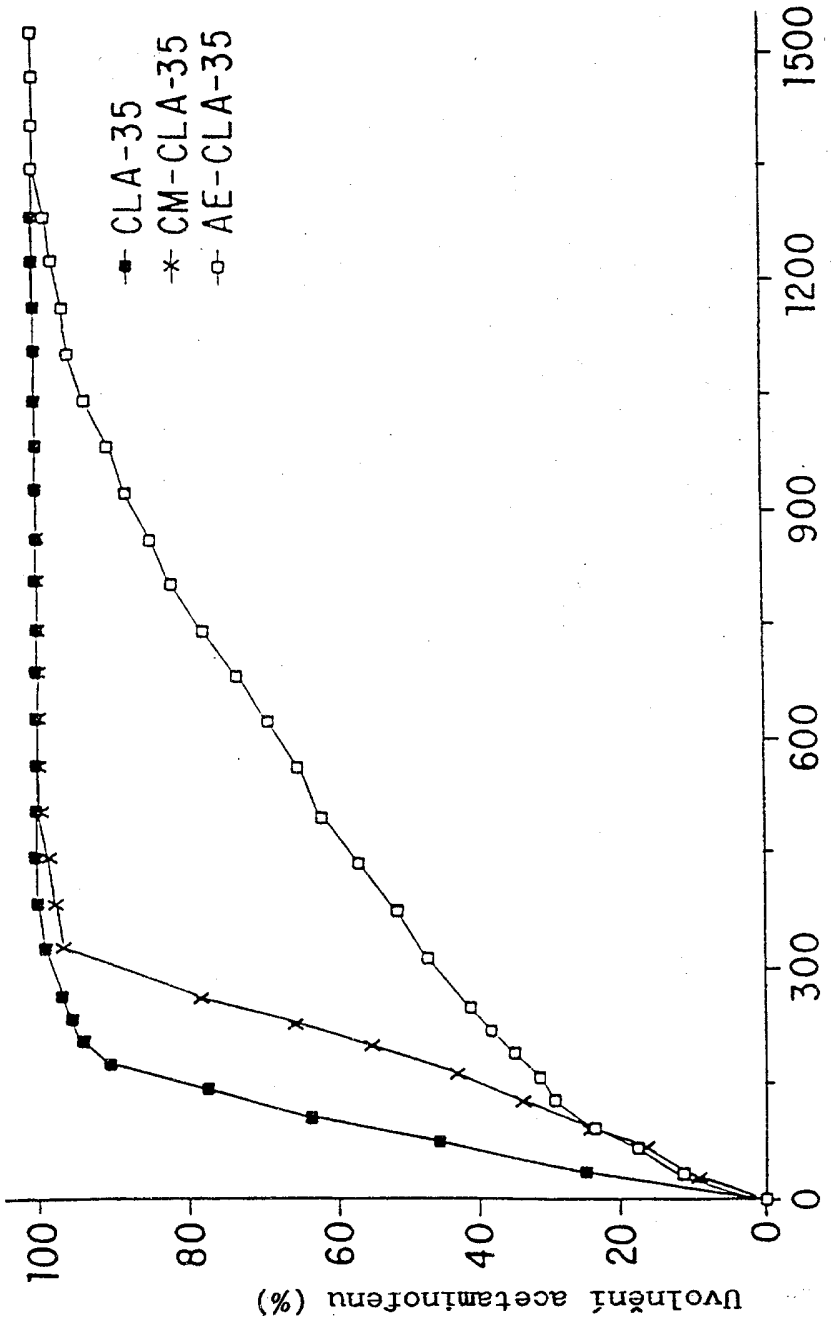


FIG. 6

06.03.01
2000-1097

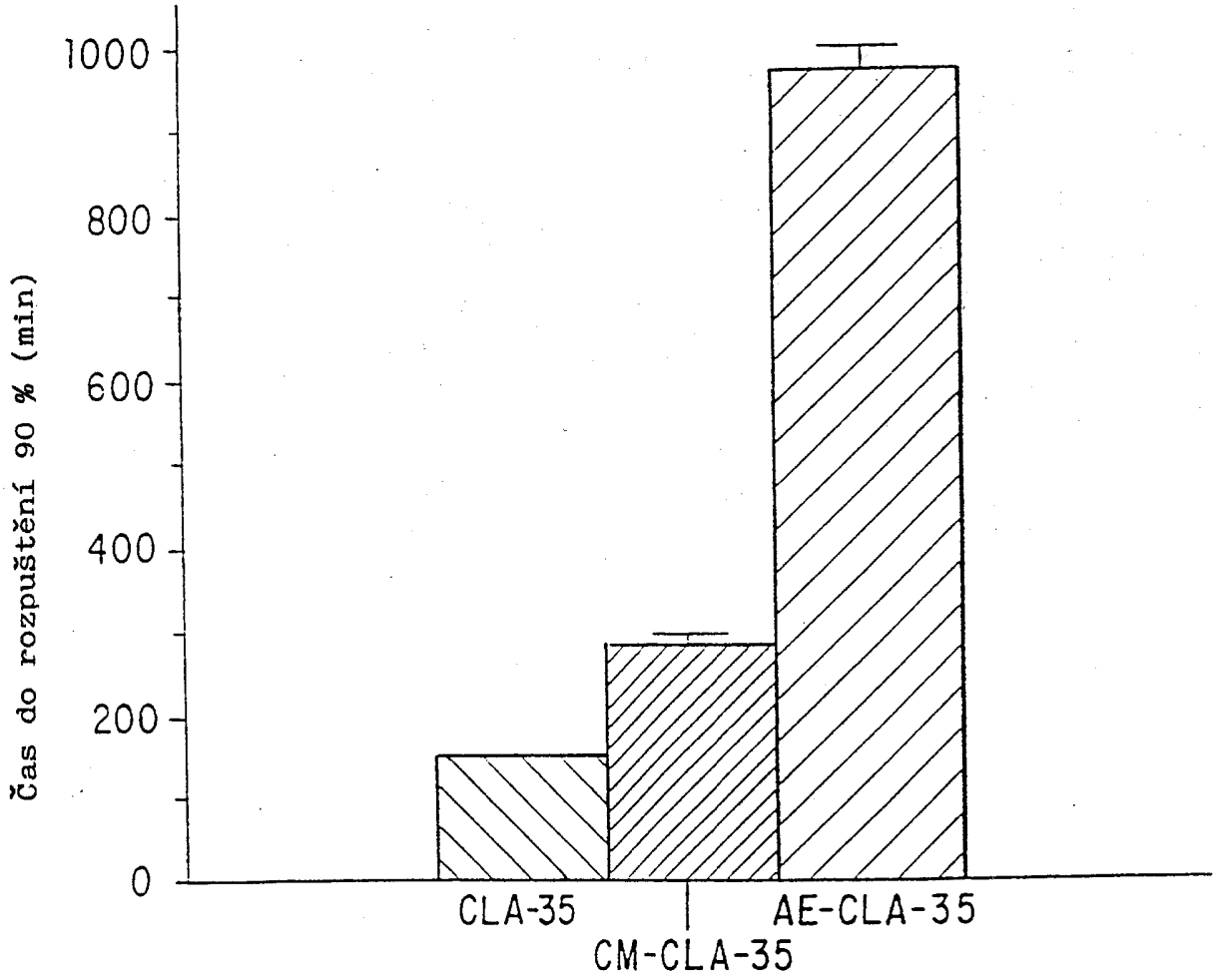


FIG. 7

06.03.01
2000-1097

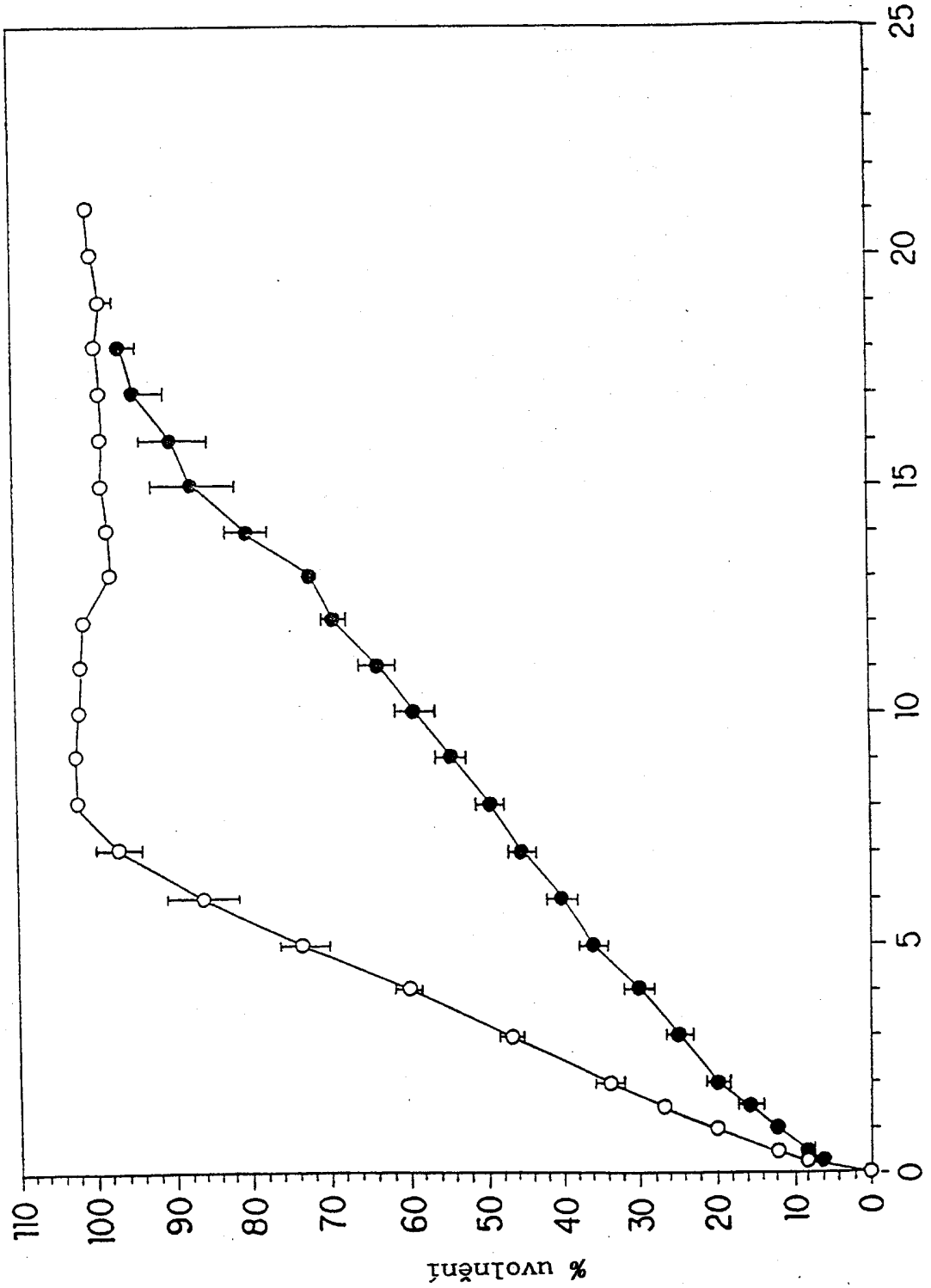


FIG. 8