



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**221 294 B1**

(21) A bejelentés ügyszáma: 3974/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 25.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/377,023 1989. 07. 07. US

07/411,347 1989. 09. 22. US

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**A 61 K 9/26**

A 61 K 9/52

A 61 K 38/08

A 61 P 35/00

A 61 K 47/36

(40) A közzététel napja: 1991. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2002. 09. 30.

(72) Feltalálók:

dr. Bodmer, David, Klingnau (CH)

Fong, Jones Wing, Parsippany, New Jersey (US)

dr. Kissel, Thomas, Ehrenkirchen (DE)

Maulding, Hawkins Valliant, Mendham, New  
Jersey (US)

Nagele, Oskar, Sissach (CH)

Pearson, Jane Edna, Ogdensburg, New Jersey  
(US)

(73) Szabadalmas:

Novartis AG, Bazel (CH)

(74) Képviseelő:

Damján Szilveszterné, S. B. G. & K. Szabadalmi  
Ügyvivői Iroda, Budapest

(54)

### **Eljárás polimer hordozóban lévő hatóanyagot tartalmazó nyújtott hatású készítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás elnyújtott felszabadulású, előnyösen peptid hatóanyagot tartalmazó, így szomatostatin, előnyösen oktreotidot, például pamoátsó formájában lévő oktreotidot tartalmazó készítmények előállítására. A készítmények hatóanyagá polimer hordo-

zóanyagban, előnyösen polilaktid-koglikolid hordozóanyagban, még előnyösebben poli(laktid-koglikolid)-glükóz hordozóanyagban van elosztatva. A készítményt depot készítményként monolitikus mikrorészecske formájában alkalmazzák.

A találmány tárgya eljárás elnyújtott felszabaduló (depot) gyógyászati készítmények előállítására, különösen vízben oldható peptideket, így szomatostatin-t vagy szomatostatin-analógokat, például oktreotidot tartalmazó készítmények előállítására biológiailag lebontható és biokompatibilis polimer hordozóanyagban, például egy mátrixban vagy bevonatban, például implantátum vagy előnyösen mikrorészecske formájában (ez utóbbi mikrokapszula vagy mikrogömb néven is ismert).

A találmány olyan készítmények előállítására vonatkozik, amelyek egy adott időtartamon át kielégítő peptidfelszabadulási profilt mutatnak.

A peptideket tartalmazó gyógyszerek orális vagy parenterális adagolás esetén gyakran a vérben biológiailag nehezen hozzáférhetőek, például metabolikus instabilitásuk következtében fennálló rövid biológiai felezési idejük folytán. Orális vagy nazális adagolás esetén ezenkívül gyakran gyengének mutatkozik a nyálkahártyán át való felszívódásuk. Nehezen érhető el egy terápiásan hatékony vérszint hosszabb időtartamon át való biztosítása.

A peptid hatóanyagoknak biológiailag lebontható polimerben lévő depot készítmény formájában, például mikrorészecske vagy implantátum formájában való javasolt parenterális adagolása lehetővé teszi a hatóanyagok a peptid a biológiai közeg enzimatis és hidrolitikus hatásától védő polimerből való, adott tartózkodási időt követő elnyújtott felszabadulását.

Bár ismeretes néhány peptid hatóanyagot polimerben mikrorészecske vagy implantátum formájában tartalmazó parenterális depot készítmény, gyakorlatilag csak igen kevés esetben bírnak kielégítő peptidfelszabadulási profillal. Sajátos intézkedéseket kell tenni ahhoz, hogy a terápiásan aktív hatóanyag szérumszint biztosítására szükséges folyamatos peptidfelszabadulást elérjék, és kívánt esetben a hatóanyagok a szérumban való túl magas koncentrációját, amely nem kívánt farmakológiai mellékhatásokkal jár, elkerüljék.

A peptid hatóanyag felszabadulási mintája számos tényezőtől függ, köztük például a peptid típusától, például attól, hogy a peptid szabad vagy egyéb, például só formában van-e jelen, amely vízben való oldhatóságát befolyásolja. Egy másik jelentős tényező a polimernek a lehetséges polimerek széles köréből való kiválasztása, a polimerek körét a szakirodalom ismereti.

Minden polimertípus jellemző biológiai lebomlási sebességgel bír. Szabad karboxilcsoportok képződhetnek, amelyek befolyásolják a polimer pH-értékét, ezáltal a peptid vízben való oldhatóságára, és ezáltal felszabadulási mintájára további hatást gyakorolnak.

Egyéb olyan tényezők, amelyek a depot készítmények felszabadulási mintáját befolyásolhatják, a polimer hordozó hatóanyaggal való telítettsége, a hatóanyagok a polimerben való eloszlása, a részecskeméret és implantátum esetében még annak alakja is. Befolyással bír még az is, hogy a készítmény hol helyezkedik el a testben.

Napjainkig nem került a piacra parenterális adagolásra alkalmas elnyújtott hatású szomatostatin-készít-

mény, talán azért, mert nem sikerült olyan készítményt előállítani, amely kielégítő szérumszintprofillal bír.

Olyan polimertartalmú gyógyászati készítmények ismertek, amelyekből a hatóanyag tartósan vagy késleltetetten szabadul fel.

A 3 773 919 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan gyógyászati készítményt ismertetnek, amelyből a hatóanyag szabályozottan szabadul fel, például vízben oldható peptidet biológiailag lebomló vagy biokompatibilis lineáris polilaktid- vagy polilaktid-koglikolid polimerben diszpergálva alakítanak készítménnyé. Nem mutatják be azonban a hatóanyag felszabadulási mintáját, és nem történik utalás a szabadalomban szomatostatin hatóanyag alkalmazására. A 4 293 539 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban mikrorészecske formájú antibakteriális készítményt ismertetnek.

A 4 675 189 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban olyan elnyújtott felszabadulású készítményeket ismertetnek, amelyek hatóanyagként LHRH analóg nafarelin decapeptidet és más analóg LHRH rokon vegyületeket tartalmaznak polilaktid-koglikolid polimerben. Felszabadulási mintát nem ismertetnek.

T. Chang [J. Bioeng., 1, 25–32 (1976)] mikrorészecskéké formált, elnyújtott felszabadulású biológiai anyagokat, enzimeket és vakcinákat ismertet.

Tejsavpolimereket és -kopolimereket, valamint laktid/glikolid kopolimereket és rokon készítményeket ismertetnek sebészeti felhasználásra és elnyújtott felszabadulású és biológiailag lebomló készítményekként a 3 991 776, 4 076 798 és 4 118 470 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban.

A 0 203 031 számú európai szabadalmi bejelentés 15–16. oszlopában szomatostatin oktapeptid analógok sorozatát, például

a \* \*  
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub>  
képletű RC-160 vegyületet írják le.

A 18. igénypontban említik annak a lehetőségét, hogy szomatostatinok polilaktid-koglikolid polimerrel mikrokapszulává alakíthatók, de nem adnak kitanítást arra vonatkozóan, hogyan érhető el folyamatos terápiásan aktív szérumszint.

A 4 011 312 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban azt ismertetik, hogy az antimikrobiális hatóanyag, például vízdoldható polimixin B folyamatos felszabadulása érhető el implantátum formában lévő alacsony, 2000 alatti molekulatömegű polilaktid-koglikolid mátrixból, ha az implantátumot a tehéntőgy csatornájába ültetik be. A hatóanyag rövid időtartam alatt szabadul fel, mivel az alkalmazott mátrix glikolidtartalma magas, és a polimer molekulatömege alacsony, e két tényező mindegyike gyorsítja a polimer biológiai lebomlását, és így az ennek megfelelő gyors hatóanyagfelszabadulást segíti elő. Hozzájárul a hatóanyag gyors felszabadulásához a viszonylag nagy hatóanyag-tartalom is. A leírásban nem utalnak szomatostatinok alkalmazására, és nem adnak hatóanyag-felszabadulási mintát.

Az 58 481 számú európai szabadalmi leírásban azt ismertetik, hogy vízben oldható peptid hatóanyagok

polilaktidpolimer implantátumból való folyamatos felszabadulását azzal fokozzák, hogy a polimermolekulák legalább egy részének molekulatömegét csökkentik, a polimermolekulába glikolidegységeket visznek be, növelik a polimer blokkpolimer jellegét polilaktid-glikolid molekulák alkalmazása esetén, növelik a polimer mátrix hatóanyag-tartalmát és növelik az implantátum felületét.

Bár a szomatosztatinokat, mint vízben oldódó peptideket megemlítik, nem ismertetnek szomatosztatin-felszabadulási profilt, és nem jelzik, hogy kell a fenti paramétereket kombinálni, hogy például folyamatos szomatosztatin-szérumszintet lehessen elérni legalább egy hétig, például 1 hónapig.

A 92 918 számú európai szabadalmi leírásban azt írják le, hogy peptidek, előnyösen hidrophil peptidek folyamatos felszabadulása érhető el hosszabb időtartamon át, ha a peptidet olyan szokásos hidrofób polimer mátrixba, például polilaktidba viszik be, amelyet víz számára hozzáférhetőbbé tesznek a molekulába hidrophil egység, például polietilén-glikol, poli(vinil-alkohol), dextrán vagy polimetakrilamid bevitelével.

A kettős jellegű polimer hidrophil jellegét polietilén-glikol-egységek alkalmazása esetén az etilén-oxid-csoportok, poli(vinil-alkohol) vagy dextránegységek alkalmazása esetén a szabad hidroxilcsoportok, polimetakrilamid-egységek alkalmazásakor az amidcsoportok adják. A polimermolekulák a bennük lévő hidrophil egységek folytán hidrogél tulajdonságokkal bírnak víz elnyelését követően. A szomatosztatint ilyen hidrophil peptidként említik, de nem írják le felszabadulási profilját, és nem jelölik meg, hogy milyen típusú, milyen molekulatömegű és mennyi hidrophilcsoporttal bíró peptid előnyös az ilyen hatóanyag esetén.

A 2 145 422 B számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban azt ismertetik, hogy néhány típusú hatóanyag, például vitaminok, enzimek, antibiotikumok és antigének elnyújtott felszabadulása érhető el hosszabb időtartamon át, ha a hatóanyagot implantátumba, például mikrorészecske méretű polimer polioldatba, például egy vagy több, előnyösen legalább három polilaktid-észtercsoportot tartalmazó glükózba vagy mannitba építik be. A polilaktid-észter-csoportok előnyösen például glikolidcsoportokat tartalmaznak. Hatóanyagként nem említenek peptideket, így szomatosztatint sem, és nem ismertetik a szérumszintet.

Az EP 0 251 476 B1 számú európai szabadalmi leírásban ismertettek szerint a polimer molekulatömegét nem kívánják mértékben, mintegy  $M=3000-6000$ -re kell csökkenteni, ami a polimer meglágyulásához és a mikrorészecskék összetapadásához vezet, ezzel megakadályozva a készítmény injekciós tűvel való adagolását, vagy a peptid hatóanyag részecskének 10 mikrométer alatti méretűeknek kell lenniük és emellett a polimer mátrixban egyenesen és diszkréten diszpergáltaknak.

A találmány tárgya eljárás elnyújtott felszabadulású készítménnyé, például mikrorészecskévé formált hatóanyag, előnyösen hormonálisan aktív vízoldható szomatosztatin vagy szomatosztatin-analóg, például okreotid előállítására, amely készítmény kielégítő hatóanyag-

plazmaszintet biztosít, és például biológiailag lebontható vagy biokompatibilis polimert, például kapszulázó polimer mátrixot tartalmaz. A polimer mátrix lehet szintetikus vagy természetes polimer.

5 A mikrorészecskék a találmány szerint előállíthatók bármely eljárással, például szervesfázis-szeparációs eljárással, porlasztva szárítással vagy hármaseszulzió-eljárással, amelyek során – a fázisszeparációs és hármaseszulzió-eljárásoknál – a polimert a ható-  
10 anyaggal együtt csapjuk ki, majd a kapott terméket megszilárdítjuk.

Kívánt esetben az elnyújtott felszabadulású készítményt implantátum formájában állítjuk elő.

15 A fázisszeparációs eljárásnak egy olyan módosítását ismertük fel, amely különösen hasznos bármely hatóanyagot tartalmazó mikrorészecskék előállítására.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás biológiailag lebontható vagy biokompatibilis hordozóanyagban lévő hatóanyagból álló mikrorészecskék előállítására, amely eljárás lépései az alábbiak:

- 20 a) i) a polimer hordozóanyagot olyan megfelelő oldószerben oldjuk, amelyben a hatóanyag nem oldódik,  
ii) a hatóanyag megfelelő oldószerben, például alkoholban készült oldatát hozzáadjuk a fenti oldathoz és diszpergáljuk benne, a hatóanyagot olyan oldószerben oldjuk, amelyben a polimer nem oldódik,  
25 iii) az ii) lépés diszperziós szakaszába fázisindukáló szert adunk, hogy megindítsuk a mikrorészecske-képződést,  
30 iv) az iii) lépésben kapott elegyhez „olaj a vízben” típusú emulziót adunk, hogy megszilárdítsuk a mikrorészecskéket, és  
v) kinyerjük a mikrorészecskéket.

35 A hármaseszulzió-eljárás végrehajtására is egy igen hasznos módosítást ismertünk fel, az eljárás bármely hatóanyagot tartalmazó mikrorészecskék előállítására használható.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás mikrorészecskék előállítására, amelynek során

- 40 b) i) egy vizes közegből és egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerből, amelyek egyike a hatóanyagot, másika a biológiailag lebomló, biokompatibilis polimert tartalmazza, képzett „víz az olajban” típusú emulziót intenzíven keverünk egy emulgeáló anyagot vagy védőkolloidot tartalmazó vizes közeg feleslegével, így „víz az olajban a vízben” típusú emulziót állítunk elő, anélkül, hogy bármely hatóanyagot megtartó anyagot adnánk a „víz az olajban” típusú emulzióhoz, vagy bármely köztes viszkozitásnövelő lépést alkalmaznánk,  
45 ii) az emulzióból a szerves oldószer deszorbeáljuk,  
iii) a kapott mikrorészecskéket elkülönítjük és szárítjuk.

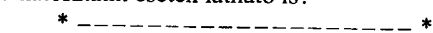
50 Ahhoz, hogy a hatóanyag találmány szerinti folytonos szabaddá válása megvalósuljon az ismert megoldások szerint

- 55 a) a polimert hidrogéllé kell alakítani, amint az EP 92 918 számú, a leírásban tárgyalt szabadalmi leírásban ismertett megoldásban szerepel, vagy  
60



- f) 3-(2-(naftil)-(D)Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH<sub>2</sub>)
- g) (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>
- h) 3-(2-naftil)-Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>
- i) (D)Phe-Cys-β-Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>

ahol az a)–i) vegyületek mindegyikében a \*-gal jelölt aminosavak között híd van, amint azt az alábbi előnyös szomatostatin esetén látható is:



H-Cys-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-OH  
[Lásd Vale és munkatársai, Metabolism, 27, Supp. 1, 139 (1978)].

Asn-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba  
(Lásd az 1295 számú közzétett európai szabadalmi bejelentésben és a 78 100 994.9 számú európai bejelentésben).

H-Cys-His-His-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH  
(Lásd EP-A-200,188).

X-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>  
és

X-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol  
ahol X jelentése kationos kapcsolódó csoport, előnyösen

Ac-hArg(Et<sub>2</sub>)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-NH<sub>2</sub>  
(Lásd a 0363589A2 számú európai szabadalmi leírásban), a fenti vegyületek mindegyikében a \*-gal jelölt aminosavakat híd köti össze.

A fent megnevezett vegyületeket ismertető, ugyancsak megnevezett szakirodalmi helyeket leírásunkba referenciaként építjük be.

A származék megjelölésén a megfelelő, cukormaradékot hordozó származékokat is értjük.

Ha a szomatostatinok cukormaradékot hordoznak, ez előnyösen az N-terminális aminosoporthoz és/vagy legalább egy, a peptid oldalláncában lévő aminosoporthoz, még előnyösebben egy N-terminális aminosoporthoz kapcsolódik. Ilyen vegyületeket és ezek előállítását például a WO 88/02756 közzétételi számú PCT bejelentésben ismertetnek.

Az oktreotidszármazékok megjelölésében magában foglalja azokat a vegyületeket, amelyek az

-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys- képletű, a Cys-egységek között hidat tartalmazó egységet magukban foglalják.

Különösen előnyösek az N<sup>α</sup>-[α-glükózil-(1-4-dezoxi-fruktozil)]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol és az N<sup>α</sup>-[β-dezoxi-fruktozil-DPhe-Cys-

MeAla-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Phe  
(Lásd Verber és munkatársai, Life Sciences, 34, 1371–1378 (1984) és a 82106205.6 számú, 70 021 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben), amely ciklo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) néven is ismert.  
NMePhe-His-(D)Trp-Lys-Val-Ala  
(lásd R. F. Nutt és munkatársai, Klin. Wochenschr. (1986) 64 Suppl. VII)

Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol, amelyek a -Cys- egységek között hidat tartalmaznak, különösen előnyösek ezek acetátsó formái, amelyeket az előzőekben hivatkozott bejelentés 1. és 2. példáiában ismertetnek.

A szomatostatin létezik például szabad formában, só formájában vagy komplexek formájában. Savaddíciós sói képezhetők például szerves savakkal, polimer savakkal vagy szerves savakkal. A savaddíciós sók közé tartoznak például a hidrogén-klorid- és acetátsók. A komplexek közé tartoznak például szomatostatinból szerves anyagok, például szerves sók vagy hidroxidok, így Ca- és Zn-sók és/vagy polimer szerves anyagok hozzáadásakor képződött komplexek.

A találmány szerint előállított készítmények szempontjából előnyösek az acetátsók, különösen olyan mikrorészecskék előállításához, amelyek kezdeti hatóanyag-kibocsátása kicsi. A további előnyös pamoótsót szokásos módon, például embonsav (pamoosav) oktreotiddal, például szabad bázis formájú oktreotiddal való reagáltatásával állítjuk elő. A reagáltatást végezhetjük egy poláris oldószerben, például szobahőmérsékleten.

A szomatostatinok olyan rendellenességek kezelésére javasoltak, amelyeknél a hatóanyag tartós alkalmazása várható, például olyan betegségek, amelyek a növekedési hormon túlzott kiválasztásával kapcsolatosak, például akromegália kezelésében, gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére, például gyomor-, nyombél- és nyelőcsőfekély, enterokután és pankreatikokután fisztula, ingerlékeny bél-szindróma, dömping-szindróma, vizes hasmenés szimptóma, akut pankreatitisz és gasztroenteropikus endokrin tumorok (például vipómák, GRF-omák, glukagonómák, inzulinómák, gasztrinómák és rákos tumorok), valamint gasztroin-

tesztinális vérzés, emlőrák és diabéteszsel kapcsolatos szövődmények kezelésére és megelőzésére.

A polimer hordozóanyag biokompatibilis vagy biológiailag lebomló polimerekből készíthető, például lineáris poliészterekből, olyan elágazó poliészterekből, amelyek poliolegységből, például glukózból kiágazó lineáris láncokkal bírnak. Egyéb megfelelő észterek a politejsav, poliglikolsav, poli(hidroxi-vajsav), polikaprolakton, polialkilén-oxalát és polialkilén-glikol Krebs-ciklus savaival, például citromsav ciklus savaival alkotott észterei és ezek kopolimerjei.

A találmány szempontjából előnyös polimerek a lineáris poliészterek és az elágazó láncú poliészterek. A lineáris poliészterek előállíthatók  $\alpha$ -hidroxi-karbonsavakból, például tejsavból és glikolsavból laktid dimerek kondenzációja révén, lásd például a 3 773 919 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A találmány szempontjából előnyös lineáris polilaktid-koglikolidok molekulatömege 25 000 és 100 000 közötti, polidiszperzitása  $M_w/M_n$  például 1,2 és 2 közötti.

A találmány szempontjából előnyösen alkalmazható elágazó láncú poliészterek előállíthatók polihidroxi-vegyületek, például polioliok, így glukóz vagy mannit iniciátorként való alkalmazásával. Ezek a polioliol-észterek ismertek, leírásuk a 2 145 422 B számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban szerepel. A polioliol legalább három hidroxilcsoportot tartalmaz, molekulatömege 20 000 daltonig terjedő, és a polioliol legalább 1, előnyösen 2, általában 3 hidroxilcsoportja észter formájában van, amely polilaktid- vagy kopolilaktidláncokat tartalmaz. A polimerizáció iniciálására jellemzően 0,2% glukózt alkalmazunk. Az elágazó láncú poliészterek szerkezete csillag formájú. A találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazott lineáris és csillagpolimer vegyületek előnyös poliészterláncú  $\alpha$ -karbonsav-egységek, tejsav és glikolsav kopolimerjei, vagy laktid dimerek kopolimerjei. A laktid:glikolid molarány 75:25 és 25:75 közötti, például 60:40 és 40:60 közötti, ezen belül előnyösen 55:45 és 45:55 közötti, például legelőnyösebben 55:45 és 50:50 közötti.

A csillagpolimerek előállíthatók egy polioliolnak egy laktiddal, előnyösen emellett egy glikollal emelt hőmérsékleten, olyan katalizátor jelenlétében való reagáltatásával, amely a gyűrűfelfnyílásos polimerizációt megkönnyíti.

A találmány szerint előállított készítményekben a csillagpolimer típusú vegyület alkalmazását előnyösnek találtuk annyiban, hogy molekulatömege viszonylag magas lehet, az implantátumnak és mikrorészecskéknél fizikai stabilitást, például bizonyos keménységet nyújt, így elkerülhető ezek összeragadása, annak ellenére, hogy viszonylag rövid polilaktidláncúak vannak, és a lánc hosszúsága révén a polimer biológiai lebomlási sebessége néhány hét és 1 vagy 2 hónap között terjedő időtartamon belül szabályozható, a megfelelő elnyújtott felszabadulású peptid depot készítmény állítható elő, például olyan, amelyből a hatóanyag 1 hónap alatt szabadul fel.

A csillagpolimerek fő molekulatömege ( $M_w$ ) előnyösen 10 000 és 200 000 közötti, még előnyösebben

25 000 és 100 000 közötti, különösen előnyösen 35 000 és 60 000 közötti, polidiszperzitásuk például 1,7 és 3,0 közötti, ezen belül 2,0 és 2,5 közötti. A 35 000 és 60 000 molekulatömegű csillagpolimerek belső viszkozitása 0,36, illetve 0,51 dl/g kloroformban. Az 52 000 molekulatömegű csillagpolimer viszkozitása 0,475 dl/g kloroformban.

A találmány szempontjából a mikrogömb, mikrokapszula és mikrorészecske jelöléseket egymással felcserélhetőnek tartjuk, ezek a jelölések a peptidnek a polimerrel való kapszulázását jelentik, előnyösen oly módon, hogy a peptid a mátrixul szolgáló polimerben el van oszlatva. Ebben az esetben előnyösen a mikrogömb vagy még általánosabban a mikrorészecske kifejezést alkalmazzuk.

A fázisszeparációs eljárás alkalmazásával a találmány szerint a készítményeket úgy állítjuk elő, hogy például a polimer hordozóanyagot olyan oldószerben oldjuk, amelyben a peptid nem oldódik, majd a peptid oldatát hozzáadjuk a polimer-oldószer elegyhez, és diszpergáljuk abban. A peptidnek a polimer által való kapszulázásának megindítására fázisindukátort, például szilikonfolyadékot adagolunk az elegybe.

A hatóanyag kezdeti gyors kiáramlása jelentősen csökkenthető azáltal, ha in situ ultrafinom hatóanyag-részecskéket csapunk ki oly módon, hogy a hatóanyag oldatát a fázisszeparációt megelőzően adjuk hozzá a polimeroldathoz. Az ismert eljárások során a száraz részecskéket közvetlenül adagolták a polimeroldatba.

A peptid felszabadulásának terápiás időtartama növelhető a mikrorészecskéknél puffer/heptán emulzióval való keményítésével/mosásával. Az ismert eljárásban olyan keményítési lépés szerepel, amelyet nem követ mosás, vagy egy külön vizes mosási lépést alkalmaznak.

A mikrogömbök mosására és keményítésére, és a nem kapszulázott peptid eltávolítására „olaj a vízben” típusú (a továbbiakban o/v) emulziót alkalmazhatunk. A mosás segíti a nem kapszulázott peptidnek a mikrogömbök felületéről való eltávolítását. A felesleges peptidnek a mikrogömbök felületéről való eltávolítása csökkenti a hatóanyag kezdeti gyors kiáramlását, ami számos kapszulázott készítményre jellemző. Így a találmány szerint előállított mikrogömbkészítmények alkalmazásával egy állandóbb hatóanyag-felszabadulás érhető el egy adott időtartamon át.

Az emulzió hozzásegít ahhoz is, hogy eltávolítsuk a maradék polimer oldószert és szilikonfolyadékot. Az emulzió hozzáadható a polimer-peptid elegyhez, vagy az elegy adható az emulzióba. Előnyös, ha a polimer-peptid elegyet adjuk az emulzióba. Az „olaj a vízben” típusú emulzió emulgeálószer, például szorbitán-monooleát (Span 80 ICI Corp.) alkalmazásával készíthető el, így stabil emulzió képződik. Az emulzió olyan pufferrel pufferolható, amely sem a peptid, sem a polimer mátrix szempontjából nem káros. A puffer pH-ja 2 és 8 közötti, előnyösen 4. A puffer savas pufferokból, például foszfátpufferből, acetátpufferből készíthető. Helyettesítheti a puffert önmagában víz is. A pufferben szerves fázisként például heptánt és hexánt alkalmazha-

tunk. Az emulzió tartalmazhat diszpergálószerket, például szilikonolajat.

Egy előnyös emulzió összetétele heptán, pH=4-es foszfátpuffer, szilikonolaj és szorbitán-monoleát. Ha kívánatos a hatóanyag kezdeti felszabadulása, egyetlen nem oldószeres keményítési lépés helyettesítheti az emulzió keményítését. Oldószerként például heptán és hexán alkalmazható.

Az „olaj a vízben” típusú emulziók mikrokapszulák keményítésére való alkalmazásának egyéb alternatívái a következők:

Oldószer és emulgeálószer alkalmazása a mikrokapszulák mosás nélküli keményítésére; és oldószer+emulgeálószer keményítésre, majd külön mosási lépés.

Az „olaj a vízben” típusú emulzió alkalmazható diszpergálószer nélkül. A diszpergálószer jelenléte azonban meggátolja a száraz mikrokapszula-részecskék statikus elektromosság folytán való aggregálódását, és hozzásegít a maradék oldószer szintjének csökkentéséhez.

A polimer mátrixanyag oldására alkalmas oldószerrek például a metilén-klorid, a kloroform, a benzol és az etil-acetát. A peptidet előnyösen olyan alkoholos oldószerben, például metanolban oldjuk, amely a polimer oldószerével elegyedik.

A fázisindukáló szerek (koacerváló szerek) olyan oldószerrek amelyek a polimer-hatóanyag eleggyel elegyednek, és a keményedést megelőzően mikrokapszula-kezdeményeket hoznak létre; előnyös fázisindukáló szerek a szilikonolajok.

Az „olaj a vízben” típusú emulziók előállíthatók szokásos módon, szerves fázisként például heptánt vagy hexánt alkalmazva.

A találmány szerint a mikrorészecskék előállíthatók porlasztva szárításos eljárással is. Ezt az eljárást alkalmazva a szomatosztatin vagy a peptidnek egy szerves oldószerben, például metanolban, vízben vagy pufferben, például 3 és 8 közötti pH-értékű pufferben készült oldatát, és a polimernek az előbbi oldószerrel nem elegyedő szerves oldószerben készült oldatát, például metilén-kloridos oldatát gondosan elegyítjük. A kapott oldatot, szuszpenziót vagy emulziót ezután légáramba, előnyösen meleg légáramba porlasztjuk. A kapott mikrorészecskéket összegyűjtjük, például ciklon alkalmazásával, kívánt esetben mossuk, például pufferrel, így pH=3,0–8,0, előnyösen pH=4,0 pufferrel vagy desztillált vízzel, és vákuumban, például 20–40 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ha a részecskék in vivo gyors hatóanyag-kiáramlással bírnának, és a hatóanyag-kiáramlás mértéke nemkívánatos, alkalmazhatjuk a mosási lépést. Pufferként acetátpuffert alkalmazhatunk.

Az ily módon nyert mikrorészecskék jobb szomatosztatin-felszabadulási profillal bírnak in vivo az ismert készítményeknél.

A találmány tárgyát képezi mikrorészecskék fenti eljárásokkal való előállítás. Továbbá, a találmány tárgyát képezi elnyújtott felszabadulású készítmény előállítását szomatosztatin vagy szomatosztatin metanolos, vizes vagy pH=3–8-as pufferben készült oldatának és polilaktid-koglikolid metilén-kloridos oldatának elegyítésével és a kapott, polimeroldatban lévő szomatosta-

tin-oldat, emulzió vagy szuszpenzió meleg légáramba való porlasztásával, a mikrogömbök összegyűjtésével és pH=3,0–8,0-as pufferoldattal vagy desztillált vízzel való mosásával, majd vákuumban, 20 és 40 °C közötti hőmérsékleten való szárításával. Az így készült mikrorészecskéket a fázisszeparációs eljárással készültekhez hasonlítva azt a különbséget észleljük, hogy a porlasztva szárításos eljárással készült készítmények nem tartalmaznak szilikonolajat még nyomokban sem, mivel az eljárás során szilikonolajat nem is alkalmazunk.

A készítmények előállíthatók hármaseszulzió-eljárással is. Ennek az eljárásnak egy jellemző példája szerint peptidet, például oktreetidot megfelelő oldószerben, például vízben oldunk, és intenzíven emulgeáljuk a polimeroldatában, például 50/50 poli(D,L-laktid – koglikolid)-glükóz oldószeres oldatában, a polimer oldására olyan oldószert alkalmazunk, amelyben a peptid nem oldódik, például metilén-kloridot. A polimer mátrix anyagának oldására alkalmas például a metilén-klorid, a kloroform, a benzol és az etil-acetát. A kapott „víz az olajban” típusú emulziót tovább emulgeáljuk emulgeálószerrel, például anionos vagy nemionos felületaktív szerrel vagy lecitint vagy védőkolloidot, például zselatint, dextringet, karboxi-metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidon)-t vagy poli(vinil-alkohol)-t tartalmazó víz feleslegében, így hármaseszulzió, „víz az olajban a vízben” (v/o/v) emulzió keletkezik. A mikrorészecskék a polimer spontán kicsapódása révén képződnek, és a szerves oldószer elpárologtatásával keményíthetők. A zselatin a mikrogömbök agglomerálódásának megakadályozására szolgál. A mikrogömbök leülepedése után a felülészót leöntjük és a mikrogömböket vízzel, majd acetátpufferrel mossuk, szűrjük és szárítjuk.

A peptidet diszpergálhatjuk közvetlenül a polimeroldatában is, majd a kapott szuszpenziót a zselatint tartalmazó vizes fázissal elegyítjük. A hármaseszulzió-eljárás a 4 652 441 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomról ismert. A hivatkozott szabadalom első lépésében egy hatóanyag oldószeres oldatát (1), például szomatosztatin vizes oldatát (2. oszlop, 31–32. sor) gondosan elegyítik polilaktid-koglikolid egy másik oldószerben készült oldatával (2), amely második oldószerben az első oldószer nem oldódik, ez a második oldószer lehet például metilén-klorid, így egy „víz az olajban” típusú emulzió (3) képződik, amely a (2) oldatban tartalmazza az (1) oldat finom hatóanyag-tartalmú cseppecskéit. Az (1) oldatban oldanak továbbá úgynevezett hatóanyagot visszatartó anyagot (1. oszlop, 31. sor), például zselatint, albumint, pektint vagy agart.

Egy második lépésben a belső fázis (1) viszkozitását megfelelő módon, például melegítéssel, hűtéssel, a pH változtatásával, fémionok hozzáadásával vagy keresztetkötések képzésével, például zselatinban aldehidet, növelik.

Egy harmadik lépésben víz feleslegét gondosan elegyítik a v/o emulzióval (3), (7. oszlop, 52–54. sor), így egy v/o/v típusú háromfázisú emulziót nyernek. A feleslegben lévő vízben kívánt esetben úgynevezett emulgeálószer lehet jelen (7. oszlop, 56. sor), amely lehet például anionos vagy nemionos felületaktív szer, vagy pél-



dául poli(vinil-pirrolidon), poli(vinil-alkohol), vagy zselatin.

Egy negyedik lépésben a v/o/v típusú emulziót „vízben szárítás”-nak teszik ki (52. sor). Ez azt jelenti, hogy az olajos fázis szerves oldószerét deszorbeálva mikrorészecskéket hoznak létre.

A deszorbeációt ismert módon hajtják végre (8. oszlop, 3–5. sor), például keverés közben végrehajtott nyomáscsökkenéssel (8. oszlop, 5–7. sor), vagy például nitrogéngáznak az olajos fázison való átfújásával (például metilén-kloridon) (19. sor).

A képződött mikrorészecskéket centrifugálással vagy szűréssel nyerik ki (26–27. sor), és a polimerbe be nem épült komponenseket vizes mosással távolítják el (29. sor). Kívánt esetben a mikrorészecskéket vákuumban melegítik, hogy a víz és az oldószer (például metilén-klorid) mikrorészecske falról való jobb eltávolítását biztosítsák (30–32. sor).

Bár a fenti eljárással a találmány szerinti eljáráshoz hasonló készítmények hozhatók létre, az előzőekben említett, úgynevezett hatóanyag-visszatartó anyag, például zselatin, albumin, pektin vagy agar, a kapott mikrorészecskében benne foglaltatik.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy ha a hatóanyag-visszatartó anyag adagolását (az (1) oldatba) és a belső fázis viszkozitásának növelését elkerüljük, és a terner v/o/v emulziófeleslegben lévő vízkomponensébe az emulgeáló anyagot vagy a védőkolloidot, például zselatint alkalmazunk, megfelelő mikrorészecskéket nyerünk, amely mikrorészecskék nem tartalmaznak semmi hatóanyag-visszatartó anyagot, és csak igen kis mennyiségben tartalmaznak metilén-kloridot.

A fentieknek megfelelően a mikrorészecskék előállítására szolgáló találmány szerinti eljárás abban áll, hogy intenzív keverés közben elegyítünk:

- a) egy hatóanyagoldatot, előnyösen szomatosztatin, különösen előnyösen oktreotid vizes közegben készült oldatát, előnyösen vízben vagy egy pufferben készült oldatát, előnyösen 0,8–4,0 g/l–120 ml, még előnyösebben 2,5 g/10 ml tömeg/térfogat arányú oldatát, amely pH 3–8-as pufferben, előnyösen acetátpufferben készült, és
- b) egy polimeroldatát, előnyösen polilaktid-koglikolid oldatát, amint az előzőekben említettük – olyan szerves oldószerben, mely az a) pont vizes közegével nem elegyedő, például metilén-kloridban készült oldatát, előnyösen 40 g/90–400 ml, különösen előnyösen 40 g/100 ml tömeg/térfogat arányú oldatát, előnyösen oly módon, hogy a hatóanyagot a polimerhez viszonyított tömegaránya 1/10 és 50 közötti, előnyösen 1/16 értékű, és a vizes közegnek a szerves oldószerhez viszonyított térfogataránya 1/1,5 és 30 közötti, előnyösen 1/10, majd az a) oldatnak a b) oldatban készült v/o típusú emulzióját intenzíven elegyítjük,
- c) vizes közeg, előnyösen víz vagy puffer feleslegével, például acetát- vagy foszfátpuffert alkalmazunk, előnyösen a puffer pH-ja 3 és 8 közötti, és egy emulgeáló anyagot vagy védőkolloidot tartalmaz, előnyösen 0,01–15,0 tömeg% koncentráció-

ban, előnyösen zselatint, különösen előnyösen 0,1–3 tömeg%, legelőnyösebben 0,5 tömeg% zselatint, előnyösen az ab)/c) keverési térfogataránya 1/10 és 100 közötti, előnyösen 1/40,

5 a „víz az olajban” típusú emulzióhoz semmiféle hatóanyag-visszatartó anyagot nem adunk, továbbá nem alkalmazunk köztes viszkozitásnövelő lépést, a mikrorészecske-kezdeményeket a képződött v/o/v emulzióban deszorpcióval, előnyösen a szerves oldószer lepárlásával keményítjük, szerves oldószerként előnyösen metilén-kloridot alkalmazunk, majd a képződött mikrorészecskéket elkülönítjük, adott esetben mossuk és szárítjuk.

A találmány tárgyát képezi egy olyan eljárásváltozat is, amely szerint a hatóanyagot közvetlenül a polimeroldatban diszpergáljuk, majd a kapott diszperziót a zselatint tartalmazó vizes fázissal elegyítjük. A porlasztva szárításos eljáráshoz hasonlóan az így előállított mikrorészecskék sem tartalmaznak szilikonolajat. Az ismert, hármaseszulzió-eljárással előállítottakhoz képest a találmány szerinti előállított mikrorészecskék abban különböznek, hogy nem tartalmaznak védőkolloidot. Az elnyújtott hatású készítmények előállíthatók más, önmagukban ismert eljárásokkal is, például

– ha a peptid elég stabil ahhoz, hogy implantátumot készítsünk belőle, a peptidet tartalmazó mikrorészecskéket, például a polilaktid-koglikolidban szomatosztatin tartalmazó mikrorészecskéket, különösen az előzőekben leírtakat vagy azok elegyeit, amelyeket a peptidnek és a polimernek az elegyítésével állítottunk elő, 70–100 °C hőmérsékletre melegítjük, extrudáljuk, és a tömör masszát lehűtjük, majd az extrudátumot aprítjuk és adott esetben mossuk és szárítjuk.

Célszerűen a találmány szerint a készítményeket aseptikus körülmények között állítjuk elő.

35 A találmány szerinti előállított készítményeket depot formában, például injektálható mikrogömböcskék vagy implantátumok formájában alkalmazhatók.

A készítmények szokásos módon adagolhatók, például szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában, a készítményben lévő hatóanyagra ismert indikáció szerint.

Az oktreotid hatóanyagot tartalmazó elnyújtott hatású készítmények minden, az oktreotidra vagy származékára ismert indikáció szerint adagolhatók, például a 2 199 829 A számú szabadalmi leírásban ismertetettek szerint, valamint akromegália és emlőrák esetén.

A találmány szerinti előállított mikrorészecskék átmérője 1 és 250  $\mu$  közötti, előnyösen 10–200  $\mu$ , különösen előnyösen 10–130  $\mu$ , például 10–90  $\mu$ . Az implantátumok lehetnek például 1–10 mm<sup>3</sup> méretűek. A hatóanyag mennyisége, azaz a készítményben jelenlévő peptid mennyisége függ a kívánt napi felszabadulási dózistól, és így a kapszulázó polimer biológiai lebomlási sebességétől. A peptid pontos mennyisége biológiai hozzáférhetőségi próbákkal határozható meg. A készítmények peptid tartalma legalább 0,2 tömeg%, előnyösen 0,5–20 tömeg%, még előnyösebben 2,0–10 tömeg%, különösen előnyösen 3,0–6 tömeg% a polimer mátrixra vonatkoztatva.

A peptid mikrorészecskéből való felszabadulásának időtartama 1–2 hét és 2 hónap közötti.



Célszerűen az elnyújtott hatású készítmény szomatostatin, például oktreotidot tartalmaz biológiailag lebontható, biokompatibilis polimer hordozóanyagban, amely patkánynak szubkután, 10 mg/testtömeg kg dózisban adagolva legalább 0,3 ng/ml, előnyösen 20 ng/ml alatti szérump plazmaszintet hoz létre, és ezt a szintet célszerűen 60 napon át tartja.

Más megoldás szerint az elnyújtott felszabadulású készítmény szomatostatin, például oktreotidot tartal-

maz biológiailag lebomló, biokompatibilis polimerhordozóban, a készítmény nyúlnak intramuszkulárisan 5 mg/testtömeg kg dózisban adagolva legalább 0,3 ng/ml szomatostatin-koncentrációt hoz létre 50 napos időtartamon át, célszerűen a koncentráció legfeljebb 20 ng/ml.

Az előállított szomatostatin-, például oktreotid tartalmú depot készítmények további előnyös tulajdonságai az előállítási eljárástól függhetnek:

#### Fázisválasztásos eljárás

Nyúl 5 mg szomatostatin/kg, intramuszkulárisan

visszatartás	(0-42 nap)	76%
átlagos plazmaszint (cp, ideális)	(0-42 nap)	4 ng/ml
AUC	(0-42 nap)	170 ng/ml × nap

#### Porlasztva szárításos eljárás

Patkány, 10 mg szomatostatin/kg, szubkután

visszatartás	(0-42 nap)	> 75%
átlagos plazmaszint (cp, ideális)	(0-42 nap)	4-6 ng/ml
AUC	(0-42 nap)	170-210 ng/ml × nap

Nyúl, 5 mg szomatostatin/kg, intramuszkulárisan

visszatartás	(0-43 nap)	> 75%
átlagos plazmaszint (cp, ideális)	(0-43 nap)	4-6 ng/ml
AUC	(0-43 nap)	200-240 ng/ml × nap

#### Hármasemulziós eljárás

Patkány, 10 mg szomatostatin/kg, szubkután

visszatartás	(0-42 nap)	> 75%
átlagos plazmaszint (cp, ideális)	(0-42 nap)	4-6,5 ng/ml
AUC	(0-42 nap)	170-230 ng/ml × nap

Nyúl, 5 mg szomatostatin/kg, intramuszkulárisan

visszatartás	(0-42/43 nap)	> 74%
átlagos plazmaszint (cp, ideális)	(0-42/43 nap)	3,5-6,5 ng/ml
AUC	(0-42/43 nap)	160-270 ng/ml × nap

A találmány szerinti eljárással előállított szomatostatin-, előnyösen oktreotid- vagy oktreotidanalóg-tartalmú készítmények tulajdonságai az alábbiak:

1. a visszatartás legalább 70%, előnyösen legalább 74%, például legalább 75%, 80%, 88% vagy legalább 89% egy 0-42 vagy 43 napos időtartamon át, és/vagy
2. az átlagos plazmaszint ( $C_{p, \text{ideális}}$ ) 2,5-6,5 ng/ml, előnyösen 4-6,5 ng/ml egy 0-42 napos időtartamon át patkányban 10 mg szomatostatin szubkután beadása esetén, és/vagy az átlagos plazmaszint 3,5-6,5, például 4-6,5 ng/ml egy 0-42 vagy 43 napos időtartamon át nyúlban, 5 mg szomatostatin intramuszkuláris beadása esetén, és/vagy
3. az AUC érték egy 0-42 napos időtartamon át legalább 160 ng/ml × nap, előnyösen 170-230 ng/ml × nap patkánynál, 10 mg szomatostatin szubkután beadása esetén, és/vagy az AUC érték 0-42 vagy 43 napos időtartam alatt legalább 160 ng/ml × nap, előnyösen 180-275 ng/ml × nap, például 200-275 ng/ml × nap nyúlnál 5 mg szomatostatin intramuszkuláris beadása esetén.

Az elnyújtott hatású készítmények előzőekben ismertetett mennyiségű jellemzésére F. Nimmerfall és J. Rosenthaler [Intern. J. Pharmaceut. 32, 1-6 (1986)] terület deviációs (AD) módszerét alkalmazzuk.

Röviden, az AD-módszer lényege, hogy a kísérleti plazmaprofilnak az ideális plazmaprofilról való területi eltérését számítják, ahol az ideális profil egy konstans átlagos plazmaszint ( $C_{p, \text{ideális}}$ ), amelyet úgy nyernek, hogy a kísérleti plazmaszint - időgörbe (AUC) alatti területet azonos területű téglalappá alakítják. A százalékos területi eltéréstől (az AUC-re vonatkoztatva) számítják a százalékos visszatartást a következő módon:

$$\% \text{ visszatartás} = 100 \times (1 - AD/AUC)$$

Ezzel az eljárással egy előre megjelölt időtartam teljes mért plazmaprofilját egyetlen numerikus indexszel jellemzik.

A Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988) 5688-5692 szakirodalmi helyen a 4. ábrán bemutatják a

\*

\*

D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub> képletű szomatostatin-analóg oktapeptid plazmaszintprofilját patkányokon.

Nem tudunk azonban egyértelmű összehasonlítást tenni a fenti profil és a találmány szerinti eljárással előállított készítmény patkányban mért profilja között, mivel a plazmaszintprofil más adagolási eljárás (intramuszkuláris injekció) alapszik, és ami még fontosabb, a mikrokapszulák hatóanyag-tartalma (2 és 6% közötti) megjelölése nem pontos (25-50 mg-os mikrokapszularészletek 30 napon át, de a meghatározást legalább

45 napon át végzik). Továbbá, nem ismertetik pontosan az alkalmazott poli(D,L-laktid-koglikolid)-ot.

Így a fenti közlemény közlési értéke túl alacsony ahhoz, hogy a találmánnyal ütköző prepublikációnak lenne tekinthető.

A következőkben a találmányt példákból mutatjuk be.

A polimerek molekulatömege ( $M_w$ ) átlagos molekulatömeget jelent, amelyet polisztirol standard alkalmazásával, GLPC-eljárással határoztunk meg.

#### 1. példa

1 g poli(D,L-laktid-koglikolid)-ot (50/50 mólarányú,  $M_w=45\,000$ , polidiszperzitása mintegy 1,7), 15 ml metilén-kloridban oldunk mágneses keverővel való keverés közben, majd 0,5 ml metanolban oldott 75 mg oktreotid-acetátot adunk hozzá. A polimer-peptid elegyhez 15 ml szilikonolajat (Dow 360 Medical Fluid 1000 cs) adunk. A kapott elegyet 400 ml n-heptánt, 100 ml pH=4-es foszfátpuffert, 40 ml Dow 360 Medical Fluid, 350 cs és 2 ml Span 80-at (emulgeálószer) tartalmazó kevert emulzióhoz adjuk. A keverést legalább 10 percen át folytatjuk. A kapott mikrorészecskéket vákuumszűrővel kinyerjük, és éjszakán át vákuum-száritószekrényben szárítjuk. A kapott mikrorészecskék mintegy 90%-a a 10–40 mikron mérettartományba esik.

A mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpendáljuk, és intramuszkulárisan adjuk be 4 mg oktreotid-dózisban fehér új-zélandi nyulaknak. A nyulakból időszakosan vérmintát veszünk, a mintákból mért plazmaszint radioimmunológiai vizsgálattal meghatározva (RIA) 30 napon át 0,5–1,0 ng/ml.

#### 2. példa

1 g poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükózt ( $M_w=45\,000$ , 55/45 mólarány, előállítás a 2 145 422 B számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással, polidiszperzitása mintegy 1,7; 0,2% glükózból előállítva) 25 ml etil-acetátban oldunk mágneses keverővel való keverés közben, majd 3 ml metanolban oldott 75 mg oktreotidot adunk hozzá. A polimer-peptid elegyhez 25 ml szilikonolajat (Dow 360 Medical Fluid, 1000 cs) adunk. A kapott elegyet az 1. példában ismertetett, n-heptánt, foszfátpuffert, szilikonolajat és emulgeálószer tartalmazó emulzióhoz adjuk. A keverést legalább 10 percig folytatjuk. A kapott mikrorészecskéket vákuumszűrővel kinyerjük, és éjszakán át vákuum-száritószekrényben szárítjuk. A kapott mikrorészecskéknek legalább 80%-a a 10–40 mikron mérettartományba esik.

A mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpendáljuk és 4 mg oktreotid-dózisban intramuszkulárisan fehér új-zélandi nyulaknak adjuk be. A nyulakból időszakonként vérmintákat veszünk, az ezekből RIA-eljárással mért plazmaszint 21 napon át 0,5–2 ng/ml értékű.

#### 3. példa

18,5 g poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükózt (50:50 mólarány,  $M_w=45\,000$ ) 500 ml metilén-klo-

ridban készült oldatához keverés közben hozzáadjuk 1,5 g oktreotid-acetát 20 ml metanolban készült oldatát. A peptid polimerszuspenzióban 500 ml Dow 360 Medical Fluid 1000 cs és 800 ml Dow 360 Medical Fluid 350 cs hozzáadásával fázisszeparációt végzünk. A kapott elegyet 1800 ml n-heptánt, 2000 ml steril vizet és 40 ml Span 80-at tartalmazó emulzióhoz adjuk keverés közben. Az elegyet 10 percig keverjük, majd a mikrogömböket vákuumszűrővel kigyűjtjük.

10 A termék felét egy éjszakán át 37 °C hőmérsékleten vákuum-száritószekrényben szárítjuk. A visszamaradó metilén-klorid-szint 1,2%.

A termék másik felét keverés mellett 1 ml Span 80-at tartalmazó 1000 ml etanollal mossuk. Az elegyet 15 1 órán át keverjük, majd az etanolt dekantáljuk róla, és a mikrorészecskéket 1 ml Span 80-at tartalmazó 1000 ml n-heptánnal keverjük. 1 óra keverést követően a mikrorészecskéket vákuumszűrővel kigyűjtjük, majd éjszakán át vákuum-száritószekrényben 37 °C hőmérsékleten szárítjuk. Az ily módon mosott mikrorészecskékben visszamaradó metilén-klorid-szint az 1,2%-os értékről 0,12%-ra csökkent.

A termék összhozama 91%, 18,2 g mikrorészecskét nyerünk, amelynek oktreotid-tartalma 5,6%, átlagos átmérője 24 mikron, maradék heptántartalma 1,5%.

25 A mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpendáljuk, és 5 mg/kg oktreotid-dózisban intramuszkulárisan fehér nyulaknak beadjuk. A nyulakból időszakonként vérmintát veszünk, a minták RIA-eljárással mért plazmaszintje 49 napon át 0,3–7,7 ng/ml értékű.

#### 4. példa

1 g poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükózt (50:50 mólarányú,  $M_w=46\,000$ , előállítás a 2 145 422 B számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon, polidiszperzitása mintegy 1,7; 0,2% glükózból előállítva) 10 ml metilén-kloridban oldunk mágneses keverővel való keverés mellett, majd az oldathoz 0,133 ml metanolban oldott 75 mg oktreotidot adunk. Az elegyet 40 intenzíven keverjük 20 000 fordulat/perc fordulatszám mellett 1 percen át Ultra-Turax készülékben, így a polimeroldatban szuszpendált igen apró oktreotidkristályokat nyerünk.

A szuszpenziót nagy sebességgel porlasztjuk (Niro atomizáló) és a kis cseppeket meleg levegő áramában szárítjuk, így mikrorészecskéket nyerünk. A mikrorészecskéket „ciklon”-ban gyűjtjük, és éjszakán át vákuum-száritószekrényben szobahőmérsékleten szárítjuk.

50 A mikrorészecskéket 1/15 mol/l-es, pH=4,0 értékű acetátpufferrel 5 percig mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuum-száritószekrényben ismét megszáritjuk. 72 óra múlva a mikrorészecskéket finom terméké szítáljuk 0,125 mm lyukbőségű szítán.

55 A mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpendáljuk és 5 mg/kg oktreotid-dózisban intramuszkulárisan, fehér nyulaknak (csincsillakorcs) és 10 mg/kg dózisban szubkután, him patkányoknak adjuk be. Időszakonként az állatoktól vérmintákat veszünk, a mintákból 60 RIA-eljárással meghatározott vérszintek nyúlánál (5 mg

dózis) 0,3–10,0 ng/ml, patkánynál 0,5–7,0 ng/ml 42 napon át.

#### 5. referenciapéllda

A 4. példában leírt módon porlasztva szárítással mikrorészecskéket készítünk, azzal az eltéréssel, hogy az oktreotidot metanol alkalmazása nélkül, közvetlenül a polimeroldatban szuszpendáljuk.

A kapott mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpendáljuk, és 10 mg oktreotid/kg dózisban szubkután, hím patkányoknak adjuk be. Időszakonként vérmin-tákat veszünk, a mintákból RIA-eljárással mért plazma-szintek 42 órán át 0,5–10,0 ng/ml értékűek.

#### 6. példa

1 g poli(D,L-laktid–koglukolid)-glükózt ( $M_w=46\ 000$ , 50:50 molarány előállítás a 2 145 422 B számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon, polidiszperzitása mintegy 1,7; 0,2% glükózból előállítva) 2,5 ml metilén-kloridban oldunk, majd 0,125 ml ionmentes vízben oldott 75 mg oktreotidot adunk hozzá. Az elegyet Ultra-Turax készülékkel 1 per-cig, 20 000 fordulat/perc mellett intenzíven keverjük (belső v/o fázis).

1 g zselatin A-t 200 ml ionmentes vízben 50 °C hő-mérsékleten oldunk, majd az oldatot 20 °C hőmérséklet-re hűtjük (külső v-fázis). A v/o- és a v-fázist intenzíven elegyítjük. Ezáltal a belső v/o fázis kis cseppecskékre különül el, amelyek a külső v-fázisban homogénen disz-pergálódnak. A kapott hármass emulziót 1 órán át lassan keverjük. Ezután a metilén-kloridot lepároljuk róla és a belső fázis kis cseppecskéiből megkeményítjük a mikrokapszulákat. A mikrorészecskék leülepedése után a felülúszót leszívátjuk, a mikrorészecskéket vákuum-szűrővel kinyerjük, majd a zselatin eltávolítására víz-zel öblítjük. Szárítás, szitálás, mosás, majd ismételt szá-rítás után – amelyeket a 4. példában leírt módon vég-zünk – nyerjük a mikrorészecskéket.

A mikrorészecskéket hordozóanyagban szuszpen-dáljuk és 5 mg/kg oktreotiddózisban intramuszkulárisan, fehér nyulaknak (csincsilakorcs), és 10 mg/kg dó-zisban szubkután, hím patkányoknak adjuk be. Az álla-toktól időszakosan vérmintát veszünk, a RIA-eljárással mért plazmaszintek nyúlnál (5 mg dózis) 0,3–15 ng/ml, patkánynál 0,5–8,0 ng/ml értékűek 42 napon át.

#### 7. példa

A 6. példában leírt módon hármass emulzió-eljárás-sal mikrorészecskéket készítünk, a leirtaktól három té-nyezőben térünk el:

1. a belső v/o fázis elkészítésére 0,125 ml víz helyett 0,25 ml pH=4,0 értékű acetátpuffert alkalmazunk,
2. az összegyűjtött mikrorészecskéket víz helyett 1/45 mol/literes, pH=4,0 értékű acetátpufferrel mos-suk;
3. a mikrorészecskék további mosását elhagyjuk.

#### 8. példa

A 7. példában leírt módon hármass emulzió-eljárás-sal mikrorészecskéket állítunk elő, azzal az eltéréssel, hogy

a belső v/o fázist acetátpuffer helyett 0,7 tömeg/térfo-gat% nátrium-kloridot tartalmazó vízzel készítjük.

#### 9. példa

A 6. példában leírt módon mikrorészecskéket készí-tünk, azzal az eltéréssel, hogy a hatóanyagot közvetle-nül a polimeroldatban diszpergáljuk, majd a kapott disz-perziót keverjük a zselatint tartalmazó vizes fázissal.

#### 10. referenciapéllda

##### Oktreotid-pamoát előállítása

10,19 g, 10 mmol oktreotid szabad bázist és 3,88 g, 10 mmol embonsavat 1 liter 1:1 arányú víz-dioxán elegy-ben oldunk. Az elegyet szűrjük, majd liofilizáljuk. Okt-reotid-pamoát-hidráatot nyerünk sárga por formájában.

$[\alpha]_D^{20} = +7,5^\circ$  ( $c=0,35$ , DMF)

Faktor=1,4, ahol a faktor jelentése liofilizátum töme-g/a benne lévő oktreotid tömege.

A pamoátsót az 1–9. példákban előállított mikroré-szecskékben lévő oktreotid-acetát helyett alkalmazva kiváló stabilitású készítményeket nyerünk.

#### 11. példa

1 g poli(D,L-laktid–koglukolid) (50:50 molarányú,  $M_w=36\ 100$ ) 20 ml metilén-kloridban készült oldatát ke-verés közben hozzáadjuk 100 mg kalcitonin 1,5 ml meta-nolban készült oldatához. 20 ml szilikonfolyadék (Dow 360 Medical Fluid, 1000 cs) hozzáadásával fázisszepa-rációt végzünk. A kapott elegyet 100 ml pH=4-es fosz-fátpuffert, 400 ml n-heptánt, 4 ml Span 80-at és 40 ml szilikonfolyadékot (Dow 360 Medical Fluid, 1000 cs) tartal-mazó emulzióhoz adjuk keverés közben. Az elegyet 10 per-cig keverjük, majd a mikrogömböket vákuumban kiszűrjük, és éjszakán át vákuum-szárítószekrényben 37 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 1,1 g mikrogömböt nyerünk, amely 5,9% kalcitonint tartalmaz.

#### 12. példa

9,9 g poli(D,L-laktid–koglukolid) (50:50 mól-arányú,  $M_w=44\ 300$ ) 140 ml metilén-kloridban készült oldatát 100 mg lipresszinhez adjuk. A diszperziót mág-neses keverővel 1 órán át keverjük, majd 140 ml szilikonfolyadékot (Dow 360 Medical Fluid, 1000 cs) és 2,5 ml Span 80-at adunk hozzá. Az elegyet 2000 ml heptánhoz adjuk és 10 per-cig keverjük. A kapott mikrokapszulákat vákuumban kiszűrjük, heptánnal há-romszor mossuk, majd 10 per-cig szivatással szárítjuk. A minta felét vízben 10 per-cig keverve mossuk, a má-sik felét nem mossuk. Mindkét mintát éjszakán át vákuum-szárítószekrényben 30 °C hőmérsékleten szá-rítjuk. Az összhozam 10,65 g mikrokapszula. A mosott minta lipresszintartalma 0,5%, a mosatlané 0,6%.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás biológiailag lebomló, biokompatibilis po-limerhordozóban lévő hatóanyagot magában foglaló mikrorészecskék előállítására egy szerves oldószerben feloldott polimert tartalmazó polimeroldatból és egy, a

polimert nem oldó oldószerben feloldott hatóanyagot tartalmazó hatóanyagoldatból álló diszperzióból, *azzal jellemezve, hogy*

- a) i) a polimer hordozóanyagot 40 g/90–400 ml koncentrációban olyan megfelelő oldószerben oldjuk, amelyben a hatóanyag nem oldódik, és  
 ii) a hatóanyag megfelelő, a polimert nem oldó oldószerben, előnyösen kis szénatomszámú alkoholban készült, 0,8–4,0 g/1–120 ml koncentrációjú oldatát keverés közben hozzáadjuk olyan arányban, amely mellett a hatóanyag/polimer tömegarány 1/10–50;  
 iii) a diszpergálás közben fázisindukáló szert adunk az elegyhez,  
 iv) a iii) lépésben kapott elegyhez vizet vagy egy 2–8 pH-jú puffert, egy alkánt és kívánt esetben diszpergáló szert tartalmazó, „olaj a vízben” típusú emulziót adunk, és  
 v) a mikrorészecskéket elválasztjuk és szárítjuk, vagy

- b) i) egy, a hatóanyagot 0,8–4,0 g/1–120 ml koncentrációban tartalmazó vizes oldatból, és egy, a biológiailag lebomló, biokompatibilis polimert 40 g/90–400 ml koncentrációban tartalmazó szerves oldószeres oldatból képzett „víz az olajban” típusú emulziót, amelyben a hatóanyag/polimer tömegarány 1/10–50, a vizes oldószer/szerves oldószer térfogatarány 1/1,5–30, intenzíven elkeverünk egy emulgeáló anyagot vagy védőkolloidot tartalmazó vizes közeg feleslegével, ahol az emulzió és a víz térfogataránya 1/10–100, így „víz az olajban a vízben” típusú emulziót állítunk elő anélkül, hogy bármely hatóanyagot visszatartó anyagot adnánk a „víz az olajban” típusú emulzióhoz, vagy bármely köztes viszkozitásnövelő lépést alkalmaznánk,  
 ii) az emulzióból a szerves oldószert deszorbeáljuk, és  
 iii) a kapott mikrorészecskéket elválasztjuk és szárítjuk.

2. Biológiailag lebomló, biokompatibilis polimerhordozóban hatóanyagot magában foglaló mikrorészecskék, amelyeket az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás szerint állítunk elő.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás mikrorészecskék előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

- i) a hatóanyag vizes közegben készült oldatát és a polimernek olyan szerves oldószerben készült oldatát, amely a vizes közeggel nem elegyedik intenzív keverés közben elegyítjük egymással, majd  
 ii) az oldatok elegyítésével kapott „víz az olajban” típusú emulziót védőkolloidot tartalmazó vizes közeg feleslegével intenzíven elegyítjük anélkül, hogy a „víz az olajban” típusú emulzióhoz bármely hatóanyagot visszatartó anyagot adnánk vagy bármely köztes viszkozitásnövelő lépést alkalmaznánk, a „víz az olajban a vízben” emulzióban képződő mikrorészecske-kezdeményeket deszorpcióval keményítjük és a képződött mikrorészecskéket elválasztjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy hatóanyagként szomatosztatint alkalmazunk.*

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy hatóanyagként oktreotidot alkalmazunk.*

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy hatóanyagként oktreotid-pamoát-sót alkalmazunk.*

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy polimerként polilaktid-koglikolidot alkalmazunk.*

8. A 3. igénypont szerinti bi) eljárás, *azzal jellemezve, hogy vizes közegként vizet vagy puffert alkalmazunk.*

9. A 3. igénypont szerinti bi) eljárás, *azzal jellemezve, hogy vizes közegként pH=3–8-as puffert alkalmazunk.*

10. A 3. igénypont szerinti bii) eljárás, *azzal jellemezve, hogy szerves közegként metilén-kloridot alkalmazunk.*

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás mikrorészecskék előállítására, amelyben oktreotidot egy biológiailag lebomló, biokompatibilis poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükóz polimer mátrixba kapszulázunk, *azzal jellemezve, hogy*

a) i) a polimer mátrixanyagot olyan oldószerben oldjuk, amelyben az oktreotid nem oldódik,

ii) az oktreotid alkoholos, előnyösen metanolos oldatát hozzáadjuk az i) lépés szerinti oldathoz és diszpergáljuk benne,

iii) az ii) lépés diszperziós szakaszába a mikrogömbképződésre fázisindukáló szerként egy folyékony szilikont adunk,

iv) az iii) lépésben kapott elegyhez a mikrogömbök keményítésére egy „olaj a vízben” típusú emulziót adunk, és

v) a mikrorészecskéket elválasztjuk vagy elválasztjuk és szárítjuk, vagy

b) i) intenzív keverés közben elegyítünk egy vizes közegből és egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerből képzett, az egyik fázisban oktreotidot, a másikban poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükózt tartalmazó „víz az olajban” emulziót egy feleslegben lévő vizes közeggel, amely vizes közeg emulgeálószer vagy védőkolloidot tartalmaz, keverünk, és „víz az olajban a vízben” emulzióvá alakítjuk anélkül, hogy oktreotidot visszatartó anyagot adagolnánk a „víz az olajban” emulzióhoz, vagy bármely köztes viszkozitásnövelő lépést alkalmaznánk,

ii) az i) lépés szerint előállított emulzióból a szerves oldószert deszorbeáljuk, majd

iii) a kapott mikrorészecskéket elválasztjuk és szárítjuk.

12. A 3. igénypont szerinti eljárás mikrorészecskék előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

i) intenzíven összekeverünk egymással egy vízben vagy pufferben készült 0,8–4,0 g/1–120 ml tömeg/térfogat arányú szomatosztatint-oldatot, és egy olyan, a polimert 40 g/90–400 ml tömeg/térfogat arányban tartalmazó szerves oldószerben készült polilaktid-koglikolid oldatot, amely a vizes közeggel nem elegyedik, olyan arányban, hogy a hatóanyag-

- nak a polimerhez viszonyított tömegaránya 1/10 és 50 közötti és a vizes közegnek a szerves oldószerhez viszonyított térfogataránya 1/1,5 és 30 közötti legyen, majd
- ii) az oldatok elegyítésével kapott „víz az olajban” típusú emulziót védőkolloidot tartalmazó víz vagy puffer feleslegével  $ab/c=1:10$  és 100 közötti elegyítési/térfogatarány mellett intenzív keverés közben elegyítjük anélkül, hogy a „víz az olajban” típusú emulzióhoz hatóanyagot visszatartó anyagot adnánk, vagy bármely viszkozitásnövelő lépést alkalmaznánk, majd
- a kapott „víz az olajban” típusú emulzióban lévő mikrorészecske-kezdeményeket a szerves oldószer lepárlásával keményítjük, és a kapott mikrorészecskéket elválasztjuk.
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy védőkolloidként zselatint alkalmazunk.
14. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy intenzíven elegyítünk egymással
- i) egy 2,5 g/10 ml tömeg/térfogat arányú, vizes közegben készült szomatosztatint-oldatot, és egy, a fenti vizes közeggel nem elegyedő szerves oldószerben készült, 40 g/100 ml tömeg/térfogat arányú polilaktid-koglikolid oldatot olyan módon, hogy a hatóanyagok a polimerhez viszonyított tömegaránya 1/16 és a vizes közegnek a szerves oldószerhez viszonyított térfogataránya 1/10 legyen, majd
- ii) az oldatok elegyítésével kapott „víz az olajban” típusú emulziót intenzív keverés közben elegyítjük 0,01–15% védőkolloidot tartalmazó vizes közeg feleslegével az  $ab/c$  komponensek 1/40 térfogatarányú alkalmazásával, és a kapott „víz az olajban a vízben” típusú emulzióban lévő mikrorészecske-kezdeményeket a szerves oldószer lepárlásával keményítjük, majd a kapott mikrorészecskéket elválasztjuk.
15. A 14. igénypont szerinti eljárás mikrorészecskék előállítására, *azzal jellemezve*, hogy intenzíven elegyítünk egymással
- i) egy  $pH=3-8$  pufferben készült 2,5 g/10 ml tömeg/térfogat arányú oktreotidoldatot, és egy metilén-kloridban készült, 40 g/100 ml-es polilaktid-koglikolid oldatot olyan módon, hogy a hatóanyagok a polimerhez viszonyított tömegaránya 1/16 és a vizes közegnek a szerves oldószerhez viszonyított térfogataránya 1/10 legyen, és
- ii) az oldatok elegyítésével kapott „víz az olajban” típusú emulziót 0,5 tömeg% zselatint tartalmazó  $pH=3-8$ -as puffer feleslegével intenzív keverés közben elegyítjük az  $ab/c$  oldatok 1/40 térfogat aránya mellett,
- és a kapott „víz az olajban” típusú emulzióban lévő mikrorészecske-kezdeményeket a metilén-klorid lepárlásával keményítjük, majd a kapott mikrorészecskéket elválasztjuk, mossuk, majd szárítjuk.
16. Eljárás mikrorészecskéket tartalmazó, nyújtott felszabadulású készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagként 2,0–35 tömeg% oktreotidot vagy sóját, vagy származékát biológiailag lebomló, biokompatibilis 40/60-60/40 arányú polilaktid-koglikolid hordozóban tartalmazó mikrorészecskéket valamilyen, a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott hordozó és/vagy segédanyagokkal készítménnyé alakítjuk.
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimerként poli(D,L-laktid-koglikolid)-glükózt alkalmazunk.
18. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy felületén hatóanyagmentes készítményt állítunk elő.
19. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagot, vagy annak metanolban, vízben vagy  $pH=3-8$  értékű pufferben készült oldatát metilén-kloridban oldott polimerhordozóval elegyítjük, és a hatóanyagok a polimeroldatban készült szuszpenzióját, oldatát vagy emulzióját meleg levegő áramába porlasztjuk, a kapott mikrogömböket összegyűjtjük, és  $pH=3,0-8,0$ -as pufferoldattal vagy desztillált vízzel mossuk, majd vákuumban 20–40 °C hőmérsékletre szárítjuk.
20. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény összes tömegére számítva 2,0–10 tömeg% oktreotidot alkalmazunk.
21. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–250 mikron átmérőjű mikrorészecskéket állítunk elő.
22. Eljárás a 2. igénypont szerinti mikrorészecskéket tartalmazó, nyújtott felszabadulású készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a peptid hatóanyagot és 40/60–60/40 arányú polilaktid-koglikolid poliolésztert – melynek poliolegysége 3–6 szénatomos láncú, 3–6 hidroxilcsoportot tartalmazó alkohol és egy mono- vagy diszacharid, és az észterezett poliolt legalább 3 polilaktid-koglikolid láncot tartalmaz – tartalmazó mikrorészecskéket valamilyen, a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy segédanyagokkal készítménnyé alakítjuk.
23. A 22. igénypont szerinti eljárás mikrorészecskéket tartalmazó, nyújtott felszabadulású készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a peptid hatóanyagként kalcitonint, lipresszint vagy szomatosztatint, és egy lineáris 40/60–60/40 arányú polilaktid-koglikolid polimert – amely polimer molekulatömege 25 000 és 100 000 közötti, polidiszperzitása ( $M_w/M_n$ ) 1,2 és 2 közötti – tartalmazó mikrorészecskéket, ahol a peptid hatóanyagot a polimer 0,2–10 tömeg% mennyiségben tartalmazza, valamilyen, a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott hordozó és/vagy segédanyagokkal készítménnyé alakítjuk.
24. A 22–23. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimerként 25 000 és 100 000 közötti, előnyösen 35 000 és 60 000 közötti molekulatömegű, és 1,7–3,0 polidiszperzitású polimert alkalmazunk.